



Title	第9族遷移金属と有機触媒の協働による触媒的不斉C-H官能基化法の開発
Author(s)	栗原, 拓丸
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第14837号
Issue Date	2022-03-24
DOI	10.14943/doctoral.k14837
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/88770
Type	theses (doctoral)
File Information	Takumaru_Kurihara.pdf



[Instructions for use](#)

博士学位論文

第9族遷移金属と有機触媒の協働による
触媒的不斉 C-H 官能基化法の開発

北海道大学大学院生命科学院
生命科学専攻 生命医薬科学コース
薬品製造化学研究室

栗原 拓丸

2022年3月

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました、北海道大学大学院薬学研究院 松永茂樹教授に心から感謝いたします。

筆者の研究を直接御指導くださいました、北海道大学大学院薬学研究院 吉野達彦准教授に深く感謝いたします。

本研究を遂行するのにあたり、有益な御助言、御討論を賜りました、北海道大学大学院薬学研究院 小島正寛助教、穴田仁洋准教授（現武蔵野大学薬学部教授）に厚く感謝いたします。

本研究を遂行するのにあたり、有益な御助言、御協力を頂きました、名古屋大学大学院工学研究科 石原一彰教授、波多野学准教授（現神戸薬科大学薬学部教授）に厚く感謝いたします。

本論文の審査をして頂き、有益なる御教示、御助言を頂きました、北海道大学触媒科学研究所 浦口大輔教授、北海道大学大学院薬学研究院 佐藤美洋教授に厚く感謝いたします

実験に際し、日々御協力、活発な御討論を頂きました、柿田浩輔博士、佐竹瞬博士、田中亮博士、深川聖弥博士、富田永希氏、神山颯詩氏、山田航大氏、平田裕己氏、細井聡子氏に厚く感謝いたします。

日々活発な御討論、御助言を頂きました、薬品製造化学研究室の皆様に厚く感謝いたします。

同期として日々切磋琢磨し、研究への活力を頂きました、中島孝平氏（現北海道大学大学院薬学研究院助教）に厚く感謝いたします。

各種スペクトルデータを測定して頂きました、北海道大学創成研究機構グローバルファシリティーセンター機器分析受託部門のオペレーターの皆様に厚く感謝いたします。

最後にあらゆる面で私を支えてくれた家族、友人に心から感謝いたします。

2022年 春

略語表

本論文において下記の略語を使用した。

Ac	acetyl
Ad	1-adamantyl
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	aqueous
Ar	aryl
BINOL	1,1'-bi-2,2'-naphthol
BINSA	1,1'-binaphthyl-2,2'-disulfonic acid
BINSate	1,1'-binaphthyl-2,2'-disulfonate
Bn	benzyl
Boc	<i>tertiary</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst
Cbz	benzyloxycarbonyl
CMD	concerted metallation-deprotonation
cod	1,5-cyclooctadiene
conv.	conversion
Cp	cyclopentadienyl
Cp*	pentamethylcyclopentadienyl
Cy	cyclohexyl
d	day
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DAST	diethylaminosulfur trifluoride
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCB	dichlorobenzene
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
decomp.	decomposition
DFT	density functional theory
DG	directing group
diff.	difference
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppm	1,1-bis(diphenylphosphino)methane
dr	diastereomeric ratio

ee	enantiomeric excess
EI	electron ionization
eq.	equation
equiv.	equivalent
er	enantiomeric ratio
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FG	functional group
h	hour
Hex	hexyl
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HMPA	hexamethylphosphoramide
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
<i>i</i> Bu	isobutyl
ICU	isochalcogenurea
<i>i</i> Pr	isopropyl
IR	infrared ray
KIE	kinetic isotope effect
LB	Lewis base
LED	light emitting diode
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
<i>m</i>	<i>meta</i>
max.	maximum
Me	methyl
min	minute
min.	minimum
m.p.	melting point
MS	molecular sieves or mass spectrometry
<i>n</i>	<i>normal</i>
Naph	naphthyl
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMR	nuclear magnetic resonance
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PG	protecting group
Ph	phenyl

Phth	phthaloyl
Piv	pivaloyl
PMP	<i>para</i> -methoxyphenyl
PNP	<i>para</i> -nitrophenyl
ppm	parts per million
PS-BEMP	2- <i>tertiary</i> -butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine supported on polystyrene
R _f	retention factor
r.t.	room temperature
<i>s</i>	<i>secondary</i>
SPIDSI	1,1'-spirobiindane-7,7'-disulfonimide
SPINOL	1,1'-spirobiindane-7,7'-diol
SPISA	1,1'-spirobiindane-7,7'-disulfonic acid
<i>t</i>	<i>tertiary</i>
TBDPS	<i>tertiary</i> -butyldiphenylsilyl
TDG	transient directing group
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TM	transition metal
TMS	trimethylsilyl or tetramethylsilane
tol	methylphenyl
t _R	retention time
Trt	trityl
Ts	tosyl
TS	transition state
UV	ultraviolet

目次

第1章	緒言	1
第1節	はじめに	1
第2節	高原子価第9族遷移金属 (Cp*M(III)) による不斉 C-H 官能基化	3
2-1.	Cp*M(III)による C-H 官能基化の不斉化戦略	3
2-2.	キラル Cp ^x 金属錯体の応用	5
2-3.	有機触媒との協働系 : C-H 結合切断段階での立体制御	9
2-4.	有機触媒との協働系 : C-H 結合切断後の立体制御	11
第3節	本研究	15
第4節	参考文献	16
第2章	新規キラルスルホン酸の合成と不斉反応への応用	19
第1節	研究背景	19
第2節	キラルスピロジスルホン酸 (SPISA) の合成	23
第3節	SPISA の不斉アミナル合成反応への応用	26
3-1.	反応条件の検討	26
3-2.	基質の適用範囲	28
第4節	SPISA を導入した Cp*Rh(III)触媒による不斉 C-H 官能基化反応の開発	29
4-1.	Cp*RhL _n (BINSAte)による不斉 1,4-付加反応	29
4-2.	錯体調製と反応条件の検討	30
4-3.	基質の適用範囲	31
4-4.	エナンチオ決定段階に関する考察	32
第5節	まとめ	33
第6節	実験項	34
第7節	参考文献	44
第3章	Cp*Co(III)触媒とキラルカルボン酸の協働による不斉 C-H 官能基化反応の開発	47
第1節	研究背景	47
第2節	インドール2位の C-H 結合活性化を経る不斉 1,4-付加反応	52
2-1.	反応条件の検討	52
2-2.	基質の適用範囲	58
第3節	まとめ	59
第4節	実験項	60
第5節	参考文献	69

第4章	Cp*Rh(III)触媒とキラル Lewis 塩基触媒の協働による不斉 C-H 官能基化反応の開発	71
第1節	研究背景	71
1-1.	はじめに	71
1-2.	含窒素 Lewis 塩基触媒	72
1-3.	α,β -不飽和アシルアンモニウムを利用した不斉有機触媒反応	74
1-4.	本研究	78
第2節	Cp*Rh(III)とICU触媒によるC-H結合活性化を経る不斉7員環合成反応	79
2-1.	初期検討	79
2-2.	反応条件の検討	81
2-3.	基質の適用範囲	87
第3節	反応機構解析に関する実験及び考察	89
3-1.	対照実験および比較実験	89
3-2.	α,β -不飽和アシルアンモニウムの生成機構	91
3-3.	エナンチオ決定段階に関する実験および考察	93
3-4.	想定触媒サイクル	96
3-5.	DFT計算によるエナンチオ決定段階の配座解析	97
第4節	まとめ	101
第5節	実験項	102
第6節	参考文献	124
第5章	結言	127

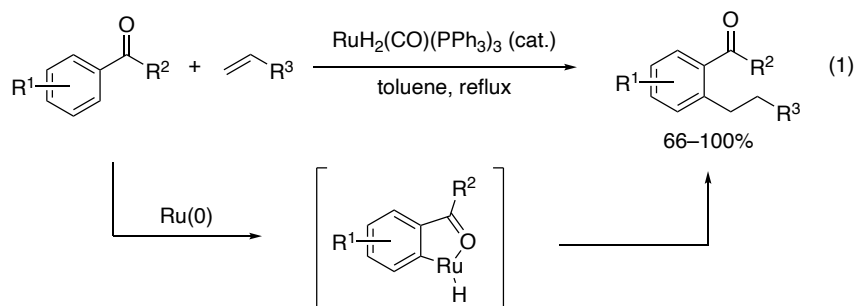
第1章

第1章 緒言

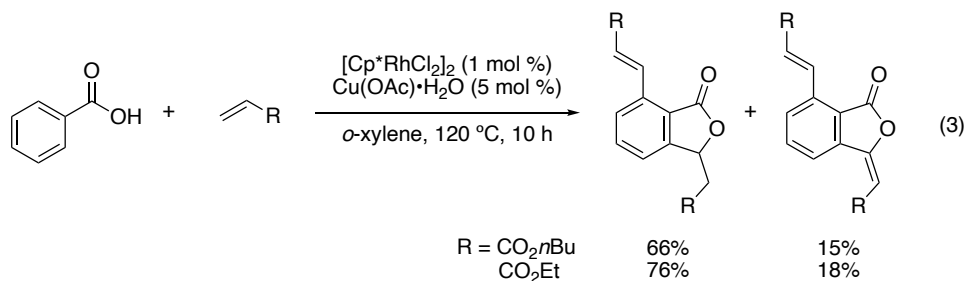
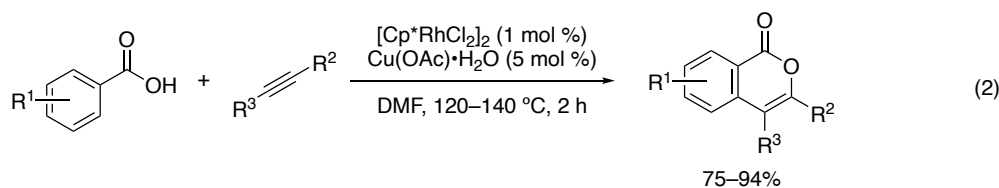
第1節 はじめに

有機化合物は炭素-炭素、炭素-水素、炭素-ヘテロ原子結合などを組み合わせた集合体である。それらの結合を選択的に切断し、新たな結合を形成することで、より複雑で有用な有機化合物を合成している。20世紀後半の有機合成化学のめざましい発展により、遷移金属触媒を用いた合成手法が数多く見出され、様々な結合を活性化し変換することが可能となった。近年においては活性化可能な結合の範囲がさらに拡張し、反応性に乏しく不活性とされていたものでさえも切断することができるようになりつつある。炭素-水素結合はほとんどの有機化合物に遍在する共有結合であり、高い結合乖離エネルギーを示すため一般的に不活性である。このような不活性炭素-水素結合変換反応はC-H官能基化反応と呼ばれ、有機合成化学における最先端研究の一つとなっている¹⁾。事前に反応性の高い官能基に置き換えることなく、反応性の低い炭素-水素結合を炭素-炭素、炭素-ヘテロ結合へと変換することが可能であることから、工程数の短縮、原子効率の点において優れた反応であると言える。現代においては次の段階としてさらに精密な反応制御が求められている。その一つとして反応によって生じる生成物の立体選択性の制御が挙げられる。

1993年に村井らは、Ru錯体を用いたC-Hアルキル化反応を報告した (eq. 1)²⁾。Ru錯体の酸化的付加によりC-H結合が切断され官能基化が進行する。また、Directing Group (DG) と呼ばれる配位性官能基の*o*位C-H結合を選択的に切断するため位置選択性も高い。



村井らの先駆的な報告例の後、Pd³⁾、Ru⁴⁾、Rh⁵⁾、Ir⁶⁾などの遷移金属を用いたC-H官能基化反応が見出されている。特に近年、Rh(III)、Ir(III)、Co(III)などの高原子価第9族遷移金属によるC-H官能基化反応が数多く開発されている⁷⁾。中でもペンタメチルシクロペンタジエニル (Cp*) 配位子を有するCp*M(III)錯体を用いた反応は、2007年の佐藤・三浦らの報告⁸⁾を皮切りにその報告数を今もなお伸ばし続けている (eq. 2, 3)。これらの反応は基質一般性、官能基許容性に優れ、触媒回転数も高い傾向にある。しかしながら、不斉反応へと展開した例は限られている。



ところで、右手と左手のように鏡写しの関係にあって、互いに重ね合わせることでできない性質をキラリティーと呼ぶ。キラリティーを有する分子（キラル分子）とその鏡像体はエナンチオマーと呼ばれ、両者の旋光度を除く物理的、化学的性質は同じである。しかし、キラル分子を医薬品として利用する場合、両エナンチオマーの効き目が異なる場合がある。これは大部分がキラル分子から構成される生体分子に対して、エナンチオマーは違うものとして認識されるためである。そのため、一方のエナンチオマーを選択的に合成する技術は医薬品開発において必須である。なかでも触媒量の不斉源を用いて、一方のエナンチオマーを選択的に合成することが可能な触媒的不斉合成は低コスト、省エネルギー、環境調和の観点で優れた方法である。この分野の先駆者である野依、Knowles、Sharpless らには 2001 年にノーベル賞が授与されていることからその重要性が伺える。また 2021 年にも不斉有機触媒の分野で List、MacMillan らがノーベル賞を受賞しており、現代化学においても化合物の触媒的な立体制御は重要研究課題の一つである。

このような背景から筆者は、C-H 官能基化反応のさらなる発展を目指し、立体制御を伴う不活性 C-H 結合の官能基化反応の開発を目指した⁹⁾。中でも近年成長著しい第 9 族遷移金属に着目し、新規不斉 C-H 官能基化反応の開発研究に取り組んだ。

第 1 章

第 2 節 高原子価第 9 族遷移金属 (Cp*M(III)) による不斉 C-H 官能基化

2-1. Cp*M(III)による C-H 官能基化の不斉化戦略

シクロペンタジエニル (Cp) 配位子は、第 9 族遷移金属と主に η^5 の配位様式で結合するアニオン性配位子であり、共有結合に加えカチオン性金属との部分的な静電的引力のため比較的安定な錯体を形成する。置換型 Cp 配位子 (Cp^x) の中でもメチル基を 5 つ有する Cp*配位子は嵩高く、強い電子供与性のため、その錯体は空気中で取り扱えるほど安定なものが多い。このような錯体の堅牢性および取り扱いの容易さから、Cp*を支持配位子とする第 9 族遷移金属錯体は C-H 官能基化反応において汎用されている (Figure 1)。Cp*M(III)錯体 (M = Co, Rh, Ir) はハーフサンドイッチ化合物であり、Cp*配位子以外に 3 つの配位場が存在する。この錯体構造が Cp*M(III)特有の反応性を生み出しているが、Cp*の配位により反応に利用可能な配位場の数は限られている。Scheme 1 に Cp*配位子を有する高原子価第 9 族遷移金属触媒による C-H 官能基化反応の形式的な反応機構を示す。DG により引き寄せられた金属錯体が *o* 位の C-H 結合を切断することで、メタラサイクルと呼ばれる金属を含む環状の中間体を形成する。そこに反応剤が配位し、反応が進行することで官能基化された生成物が得られる。反応剤が配位した後の中間体は配位飽和な 18 電子錯体であり、他の配位子が関与する余地がない。そのため C-H 結合切断後にエナンチオ決定段階が存在する場合、不斉配位子が関与することができず、キラルホスフィンやキラル NHC などの外部配位子を用いた不斉制御は困難とされてきた。

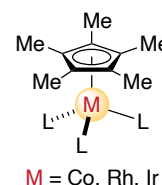
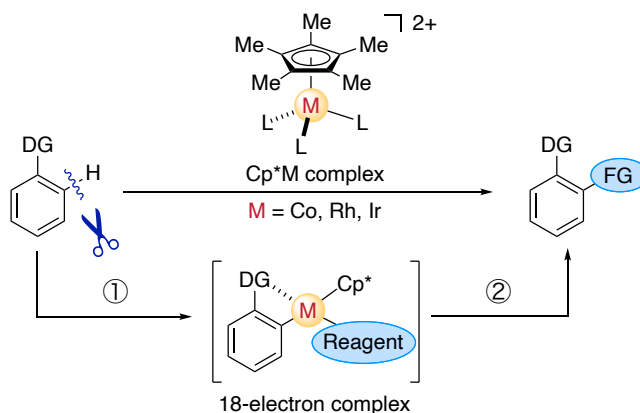


Figure 1. Cp*M complex



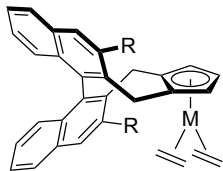
Scheme 1. Cp*M(III)-catalyzed C-H functionalization

このような障壁に対して、2012 年に Ward、Rovis らはビオチンを導入した Cp 配位子と改変したストレプトアビジンを用いることで、Rh(III)による C-H 官能基化反応の不斉化に成功した¹⁰⁾。同時期に Cramer らは六単糖であるマンニトールや BINOL 由来のキラル Cp^x配位子を組み込んだ Rh 錯体を開発しており、類似の反応において高い選択性を示すことを見出している^{11,12)}。これらの例に代表される Cp 配位子にキラルな修飾を加える方法が、高原子価第 9 族遷移金属触媒による不斉 C-H 官能基化反応において主流となっている (Figure 2, strategy 1)¹³⁾。

一方で近年、Cp*を含むアキラル Cp^x配位子とキラルな有機触媒を組み合わせることで不斉 C-H 官能基化が達成されている (Figure 2, strategy 2)¹⁴⁾。有機触媒はこれまで数多くの触媒構造が報告され、金属錯体に比べ合成が容易なものが多い。そのため、触媒ライブラリーの構築およびチューニングによる触媒構造の最適化が金属錯体に比べ容易であることが利点として挙げられる。

有機触媒を組み合わせた手法はエナンチオ決定段階がどこにあるかによって大きく二つに分類することができる。1 つは C-H 結合切断段階 (Scheme 1, ①) がエナンチオ決定段階である場合であり、もう一つは C-H 結合切断後 (Scheme 1, ②) にエナンチオ決定段階が存在する場合である。

strategy 1 : chiral Cp^X complex



strategy 2 : cooperation of achiral Cp^XM(III) and chiral organocatalyst

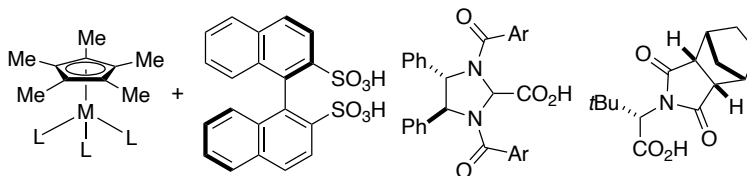


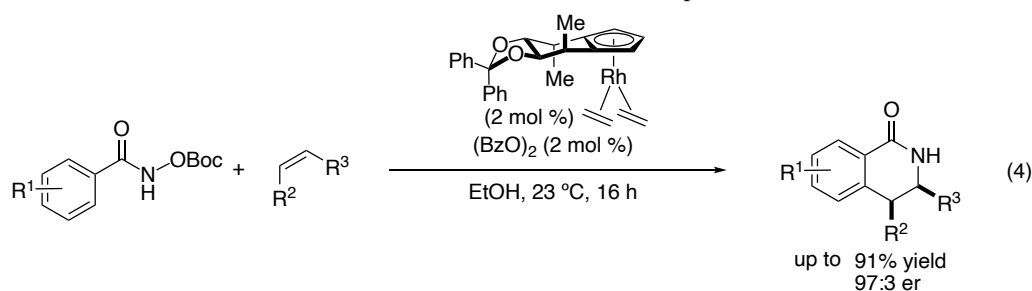
Figure 2. Strategy for asymmetric C-H functionalization catalyzed by Cp^XM

本章では次節から過去の Cp^XM(III)による不斉 C-H 官能基化の報告例を「キラル Cp^X金属錯体の応用」、「有機触媒との協働系：C-H 結合切断段階での立体制御」、「有機触媒との協働系：C-H 結合切断後の立体制御」に分類し、それぞれの戦略について簡潔にまとめる。

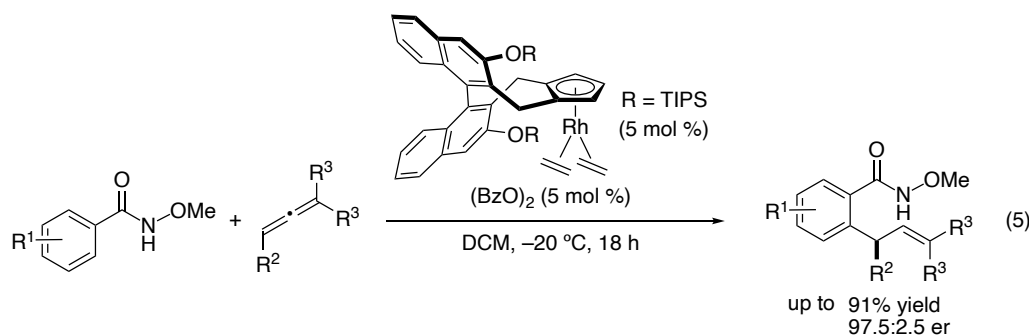
第1章

2-2. キラル Cp^X 金属錯体の応用

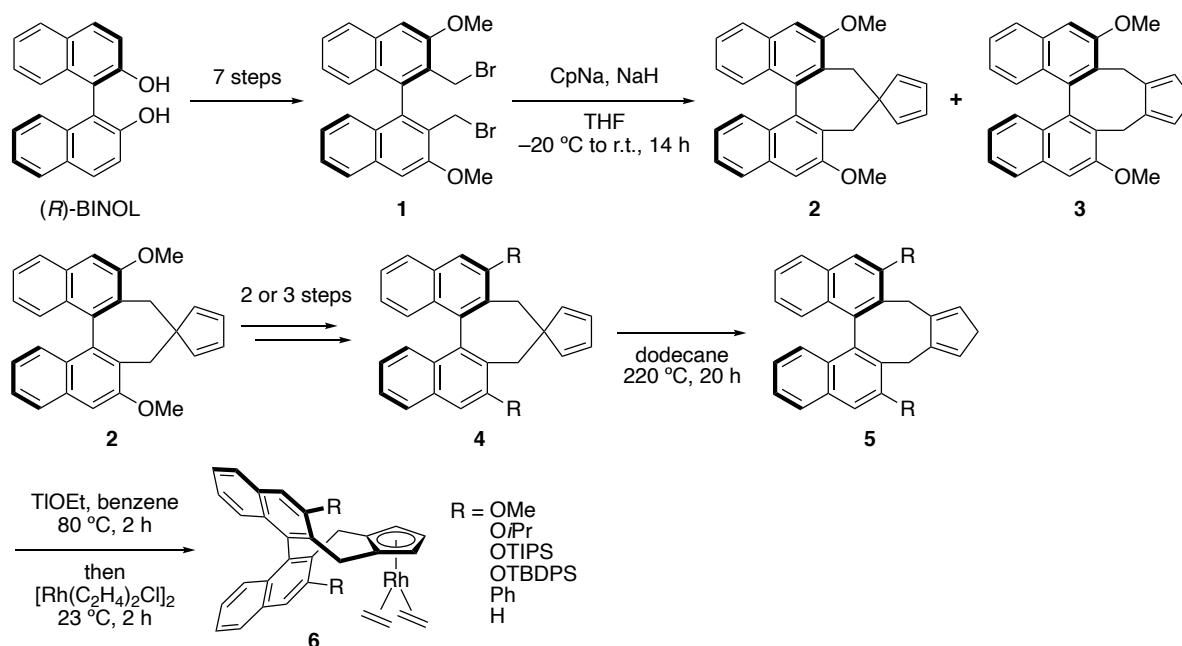
2012年にCramerらは、マンニトール由来のC₂対称なキラル配位子を組み込んだキラルCp^XRh錯体を開発し、C-H官能基化反応の不斉化に成功している (eq. 4)¹¹⁾。



その後、同グループはビナフチル骨格を組み込んだC₂対称キラルCp^XRh錯体を開発し、不斉C-H官能基化に利用している (eq. 5)¹²⁾。このビナフチル骨格を含む錯体は本反応のみならず、さまざまな不斉C-H官能基化反応において、高いエナンチオ選択性を示すことが見出されており、現在までに最も多用されているキラルCp^XRh錯体である。



キラルCp^XRh錯体6の合成ルートをScheme 2に示す。BINOLから8工程で調製した2を共通中間体とし、ビナフチル骨格の3,3'位に様々な置換基を導入したキラルCp^X配位子5を合成している。配位子5はタリウムを用いた配位子交換によりRh錯体6に変換している。



Scheme 2. Synthetic route of BINOL-derived chiral Cp^X complexes

C_2 対称型配位子を含む Rh 錯体による不斉 C-H 官能基化の立体制御機構は、次のように説明されている (Figure 3)。6 のような錯体は中心金属を覆うような2つの壁を有し、それらにより基質の配座や接近する方向を制御している。C-H 結合切断後のメタラサイクル中間体 (I, II) に対して反応剤が接近する場合を考える。基質 (S_L, S_S) は side wall と呼ばれる小さい壁との立体障害を避けるような配向をとる (II)。back wall により反応剤 (R_C) の接近方向が限定されるため、一方のジアステレオマー (III) の生成が優先する。中間体 III の立体が生成物に転写されることでエナンチオ選択的に反応が進行する。

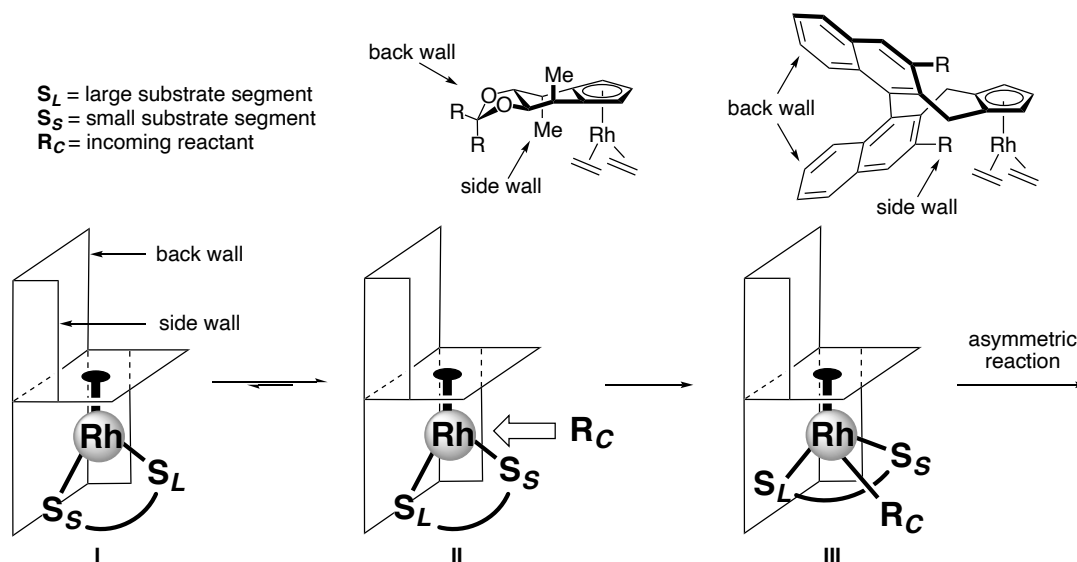
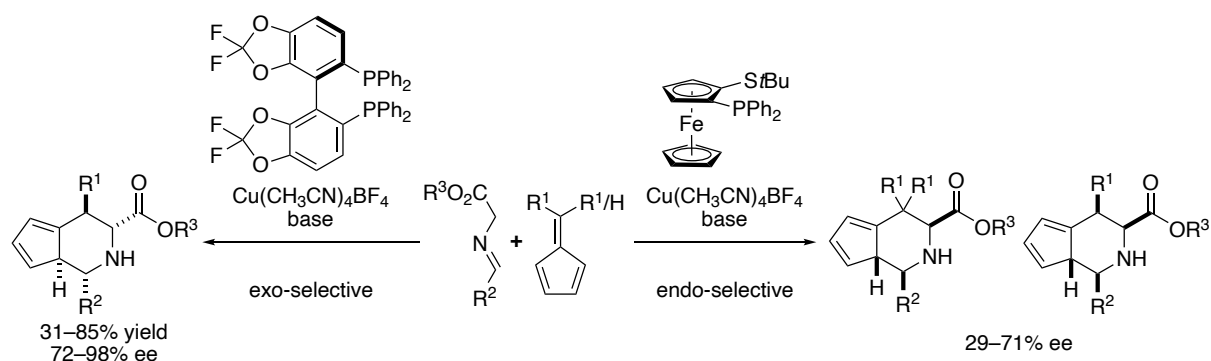
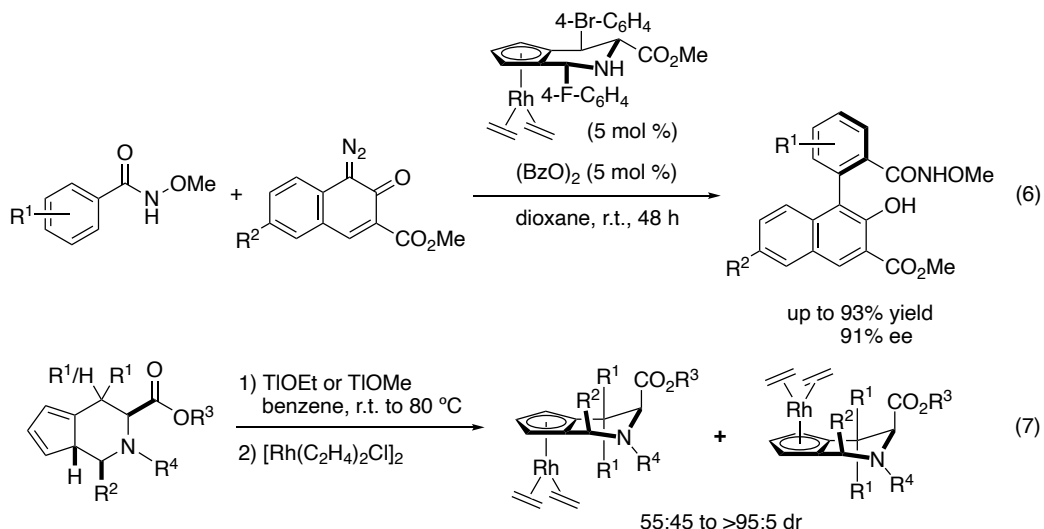


Figure 3. Conceptual design of chiral Cp^X complexes

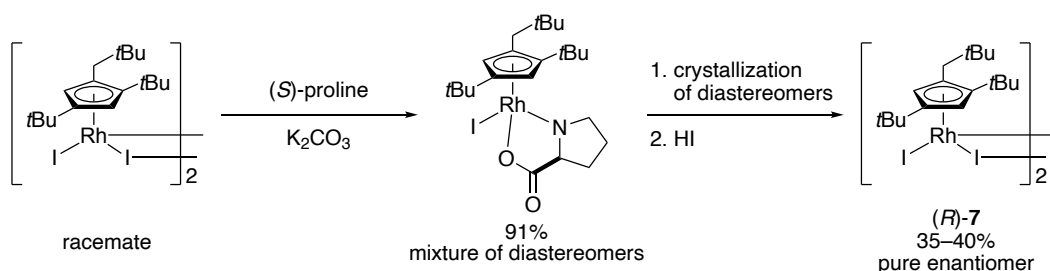
C_2 対称型配位子に対して、 C_1 対称型の配位子を組み込んだキラル Cp^X 金属錯体も報告されている。例えば Antonchick、Waldmann らは Cu 触媒を用いた不斉[3+2]環化により、 C_1 対称なキラル Cp^X 配位子を合成している (Scheme 3)¹⁵⁾。またそれら配位子から調製した Rh 錯体を用いることで C-H 結合の切断を経る軸不斉化合物の合成に成功している (eq. 6)。本手法は短工程で多様な Rh 錯体を合成することが可能であるが、錯体形成時に面不斉に由来したジアステレオマーを生じるため、それらの分離が必要となる (eq. 7)。



Scheme 3. Synthesis of Antonchick and Waldmann's chiral Cp^X ligands



上記のように、Cp 金属錯体は Cp 配位子上に 2 つ以上の異なる置換基を有すると面不斉を生じる。そのためアキラルな Cp^x 配位子を用いてもキラルな錯体を合成することが可能である。例えば Perekalin らは[2+2+1]環化により調製したラセミ体の Cp^xRh 錯体を、光学分割することでキラル Cp^xRh 錯体を合成している (Scheme 4)¹⁶。また錯体(R)-7 は不斉 C-H 官能基化へと応用されている (eq. 8)。本反応の立体選択性は、C-H 結合切断後のメタラサイクル中間体 **I** に対して、アルケンが Cp^x 配位子との立体障害が小さい方から接近することで発現すると想定されている (Figure 4)。



Scheme 4. Synthesis of Perekalin's planar chiral Cp^xRh complex

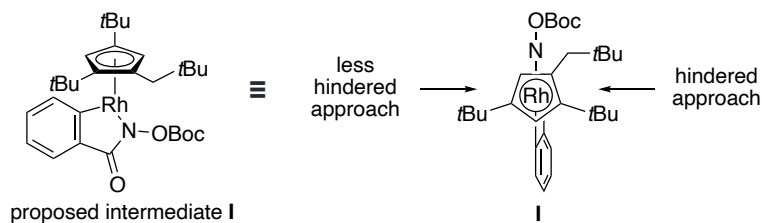
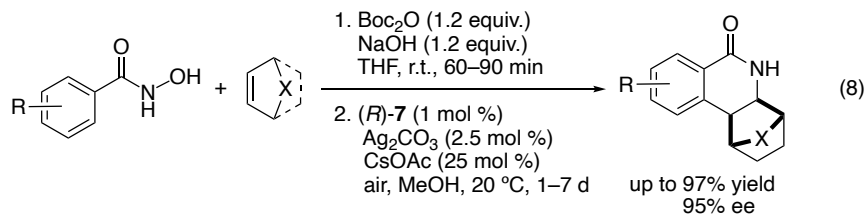


Figure 4. Conceptual design of planar chiral Cp^xRh complex

これらの先駆的な報告以降、同様の戦略に基づき多様なキラル Cp^X 金属錯体が開発され、第9族遷移金属による不斉 C-H 官能基化に利用されている (Figure 5)^{17, 18}。

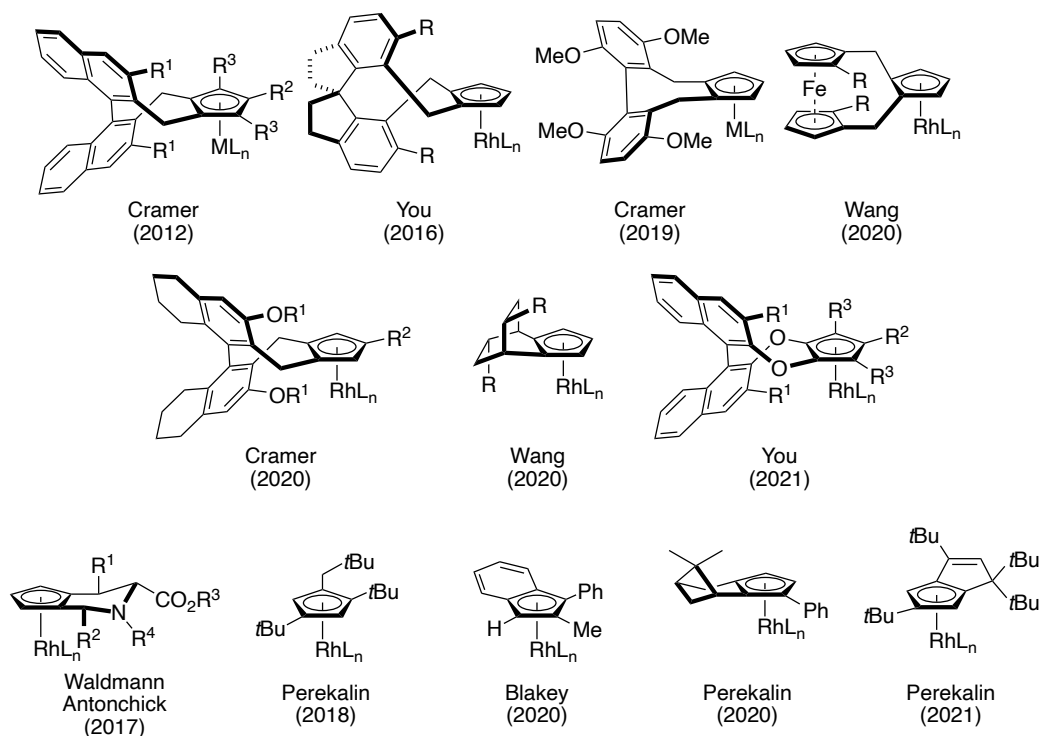
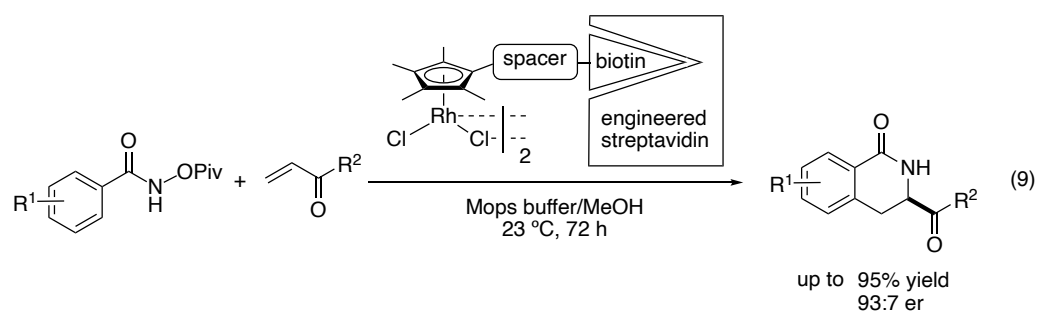


Figure 5. Chiral $Cp^X M(III)$ complexes

一方で 2012 年に Ward、Rovis らは金属酵素を利用することで C-H 官能基化反応の不斉化に成功している (eq. 9)¹⁰。特定のタンパク質と強く結合する小分子であるビオチンに着目し、ビオチンを導入した $Cp^X Rh$ 錯体とタンパク質であるストレプトアビジンを用いることで不斉反応場を構築している。本反応は金属酵素を利用した独創的な手法であるものの、金属酵素の調製が容易ではなく後続の報告例は少ない¹⁹。

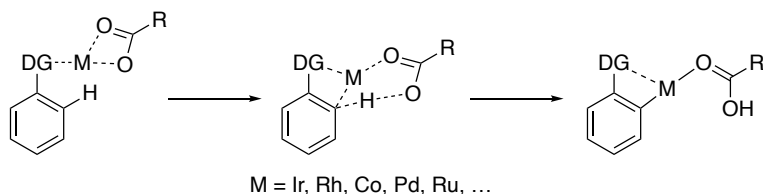


このようにキラル $Cp^X Rh$ 錯体を用いた反応が数多く報告されており、第9族遷移金属による不斉 C-H 官能基化において最も汎用的な手法として利用されている。しかし、これらの錯体は配位子の合成が容易ではない、錯体のジアステレオマーを分離する必要がある、光学分割が必須であり収率が低いなどの問題点がある。最近では短工程で合成可能なキラル Cp^X 配位子²⁰や、より簡便な $Cp^X M$ 錯体の調製方法²¹が報告されているが、高い立体選択性と調製の容易さを両立するのは多くない。

第 1 章

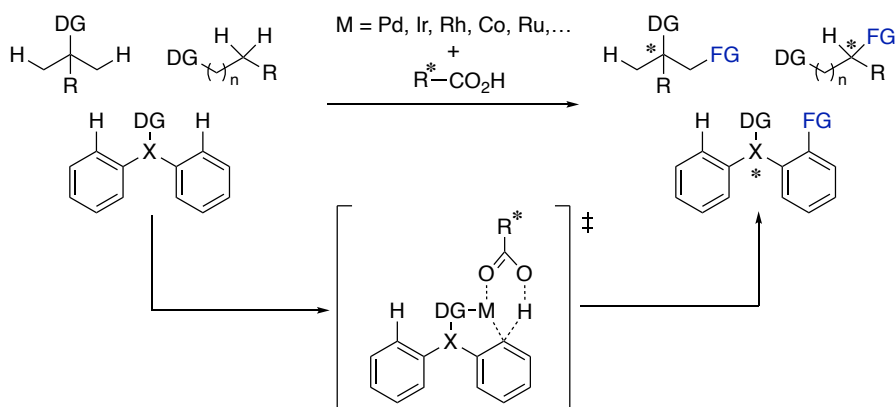
2-3. 有機触媒との協働系：C-H 結合切断段階での立体制御

高原子価後周期遷移金属による C-H 活性化において、カルボン酸やカルボキシラートを添加することで反応速度が向上することがある。このような加速効果は、C-H 結合の切断にカルボキシラートが関与する、協奏的メタル化脱プロトン化 (Concerted Metallation-Deprotonation: CMD 機構) により説明されている (Scheme 5)²²⁾。CMD 機構ではカルボキシラートが塩基として働き、C-H 結合の切断とメタル化が同時に進行する。



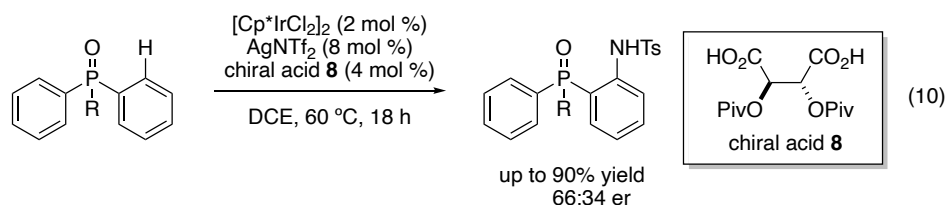
Scheme 5. Concerted metallation-deprotonation mechanism

このような機構で C-H 結合が切断される場合、エナンチオトピックな C-H 結合を有する基質に対して、キラルなカルボン酸を用いることでそれら識別し、一方の C-H 結合を選択的に切断することが可能である。すなわち、キラルカルボン酸を用いたエナンチオ選択的な C-H 結合切断により、非対称化された光学活性化合物を得ることができる。

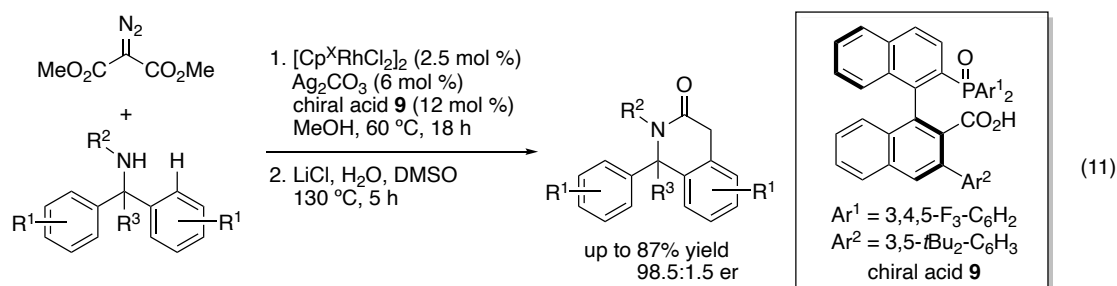


Scheme 6. Enantioselective C-H bond cleavage by chiral carboxylic acid

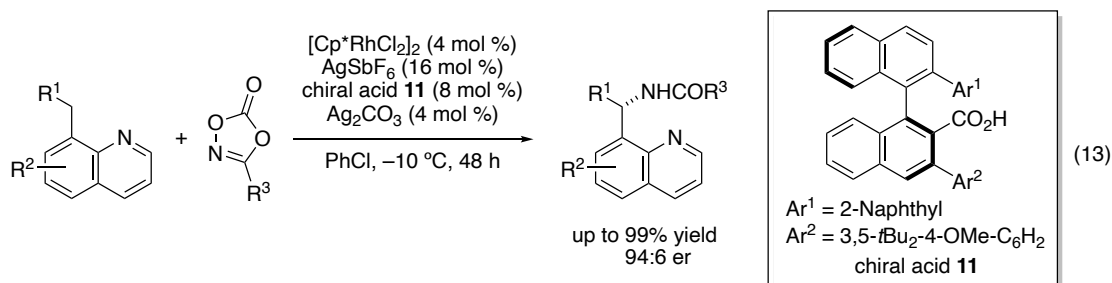
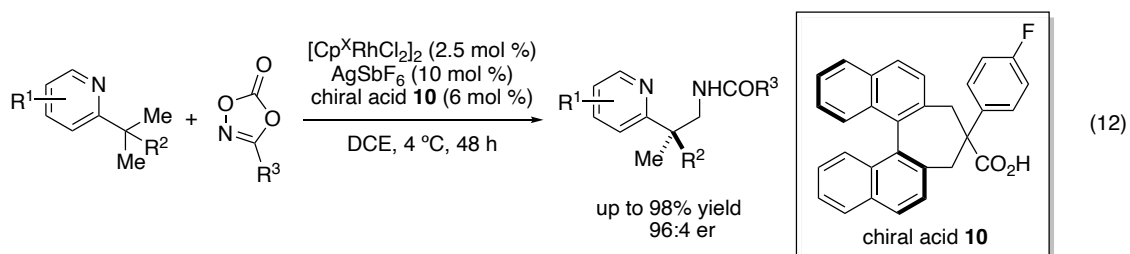
このようなコンセプトに基づいた不斉 C-H 官能基化は、主に Pd 触媒を用いた反応系で開発されてきた^{9b,c)}。一方で近年は Cp*M(III)触媒を用いた C-H 官能基化にも適用されている。初期の報告例として Chang らは Cp*Ir 触媒を用いた C-H アミド化反応において、酒石酸由来のキラルカルボン酸 **8** を用いることで中程度ながらエナンチオ選択性が発現することを報告している (eq. 10)²³⁾。



その後、当研究室ではビナフチル骨格を有する嵩高いキラルカルボン酸 **9** を開発し、 Cp^*Rh 触媒による芳香族 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ のアルキル化反応において、優れた収率とエナンチオ選択的を示すことを見出している (eq. 11) ²⁴。



キラルカルボン酸をデザインすることで、 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合の立体選択的官能基化が達成されている。例えば、第4級炭素を有するカルボン酸 **10** を用いることで、メチル基 C-H 結合のアミド化による非対称化を達成している (eq. 12) ²⁵。またカルボン酸 **11** を用いることで、8-アルキルキノリンのメチレン位の不斉 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 官能基化にも成功している (eq. 13) ²⁶。



上記の例を始め、多様なキラルカルボン酸が開発されており、立体選択的な C-H 結合活性化を利用した $\text{Cp}^*\text{M}(\text{III})$ による不斉 C-H 官能基化は、近年その報告例を増やしている (Figure 6) ²⁷。

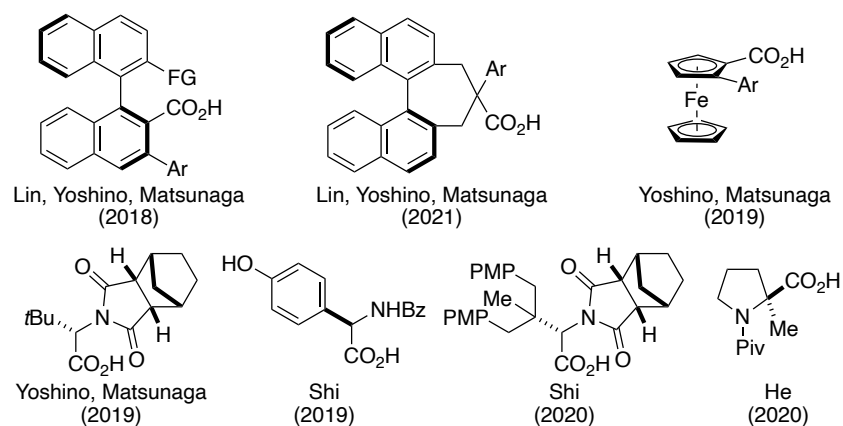
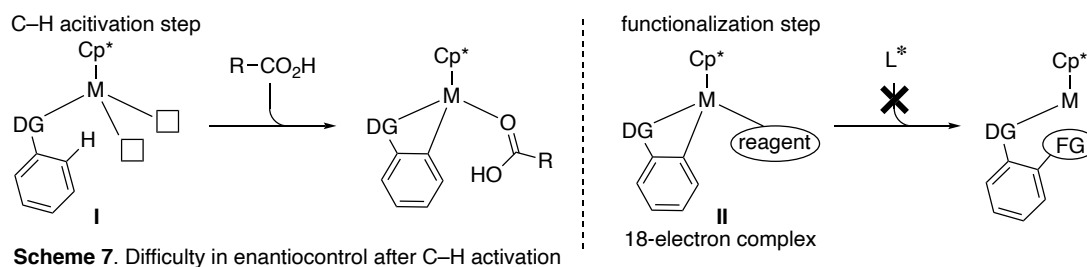


Figure 6. Chiral carboxylic acids for asymmetric C-H activation

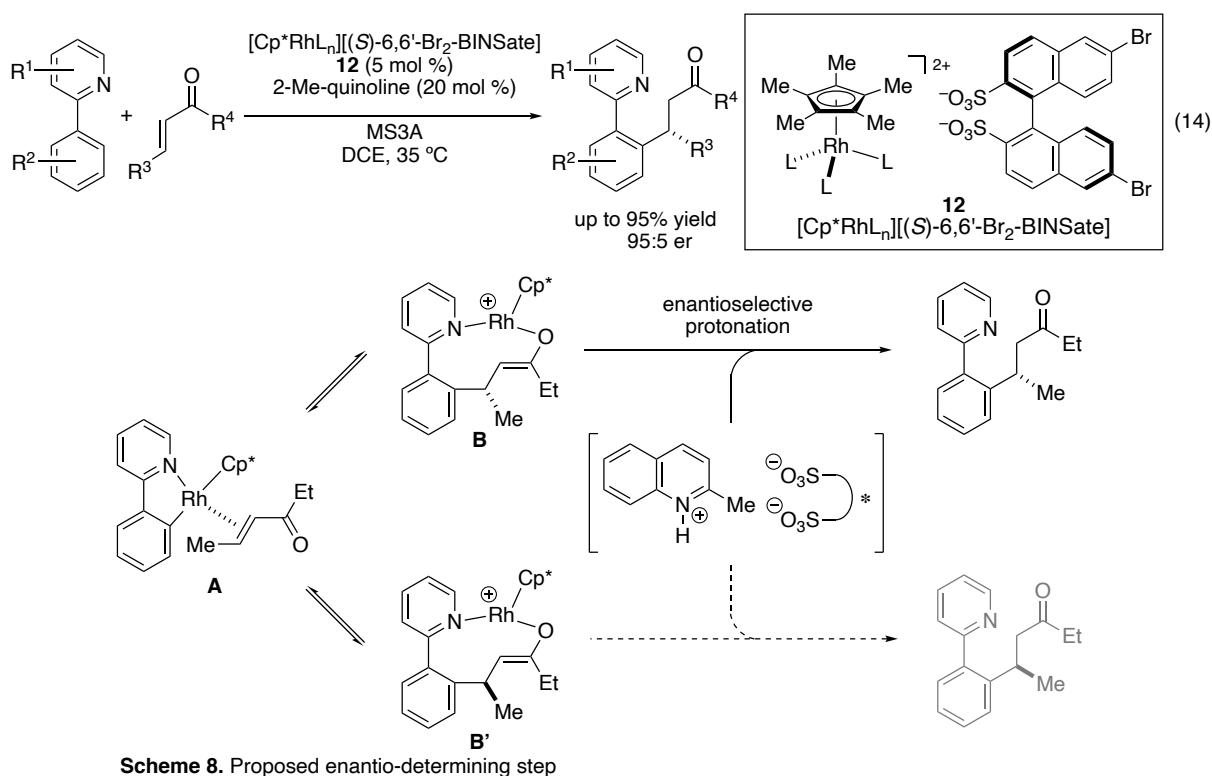
第1章

2-4. 有機触媒との協働系：C-H結合切断後の立体制御

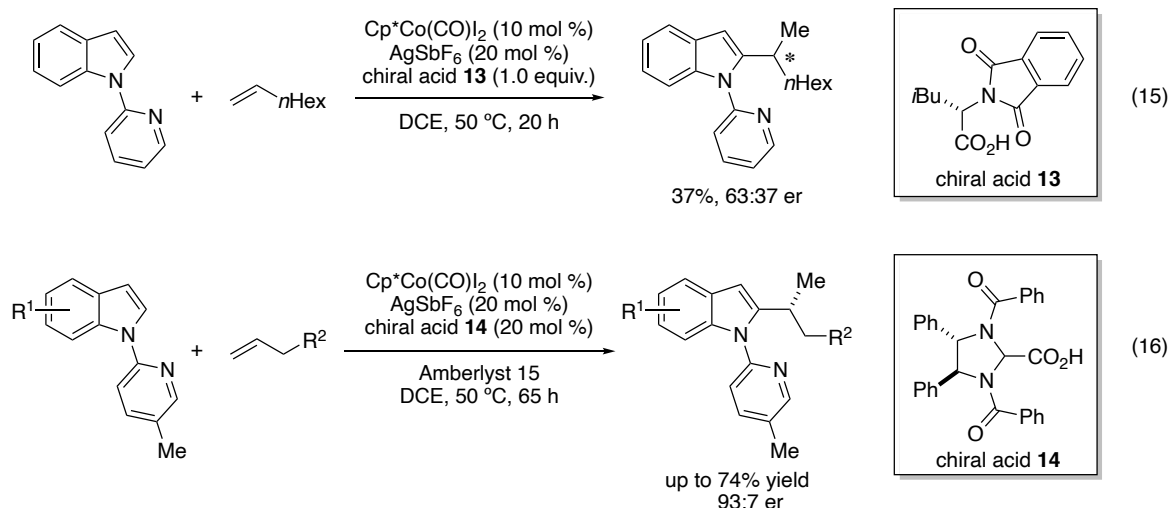
C-H結合切断段階とC-H結合切断後では反応に利用可能な中心金属の空き配位場の数が異なる (Scheme 7)。C-H結合の切断段階では、 $\text{Cp}^*\text{M(III)}$ に基質の配向基のみが配位した中間体 **I** は空き配位場を有するため、カルボキシラートは金属中心に配位することができる。カルボキシラートの配位により金属中心周辺は混み合い、C-H活性化の遷移状態における基質や触媒の配座自由度が低くなる。そのため、キラルなカルボン酸を用いることで立体制御を行うことが可能である。一方でC-H結合切断後のメタラサイクルに反応剤が配位した中間体 **II** は、配位飽和な18電子錯体であり、キラルリガンドを加えても反応に関与することができない。そのためC-H結合切断後の立体制御は挑戦的な課題と言える。



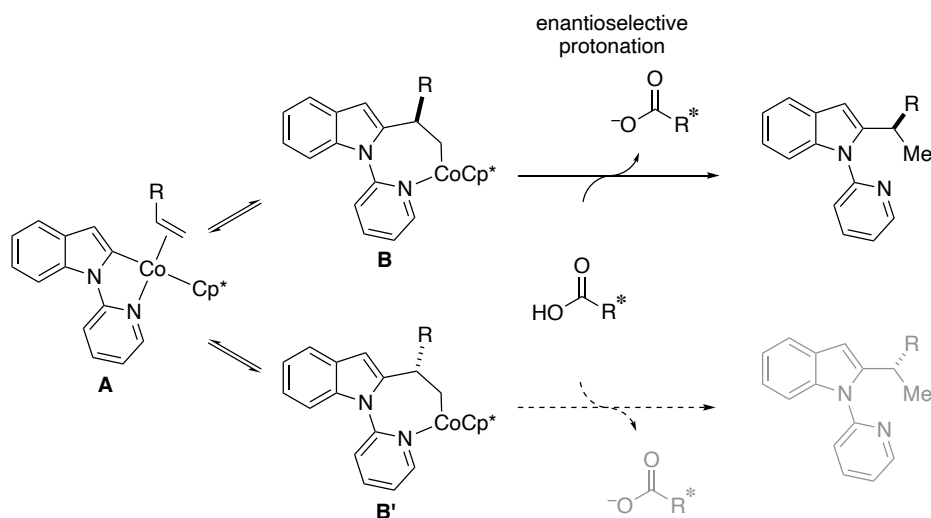
当研究室の佐竹博士はキラルピナフチルジスルホネート (BINSate) を組み込んだ Cp^*Rh 触媒 **12** を開発し、C-H結合の切断を経る不斉1,4-付加反応において優れた収率と選択性を示すことを見出している (eq. 14)²⁸。反応速度論解析や重水素化実験より本反応におけるエナンチオ決定段階が最後のプロトン化の段階であることが示唆されている。可逆的な挿入反応により生じるエナンチオマーの関係にある2つのローダサイクル中間体 **B**、**B'**の一方が、キラルスルホン酸とキノリン添加剤の塩により選択的にプロトン化されることでエナンチオ選択性が発現すると想定されている (Scheme 8)²⁹。



2017年に Ackermann らは Cp*Co 触媒と嵩高いカルボン酸による、末端アルケンを用いた C-H アルキル化反応を開発した (eq. 15)³⁰⁾。この反応において、キラルカルボン酸 **13** を化学量論量用いることで低いながらもエナンチオ選択性が発現することを報告している。同グループはイミダゾリジン骨格を有するキラルカルボン酸 **14** を用いることで、キラルカルボン酸の触媒量の低減に成功し、高エナンチオ選択的な触媒の不斉反応へと発展させることに成功している (eq. 16)³¹⁾。



DFT 計算より C-H 結合切断後に生じる五員環コバルタサイクル中間体 **A** へのアルケンの挿入段階は可逆的であり、続くプロトン化が律速段階であることが示唆されている。このことから Scheme 8 と同様に、可逆的な挿入反応により生じるエナンチオマーの関係にある 2 つのコバルタサイクル中間体 **B**、**B'** の一方が、キラルカルボン酸により選択的にプロトン化されることでエナンチオ選択性が発現していると考えられる (Scheme 9)。



Scheme 9. Proposed enantio-determining step

Scheme 8、9 のような反応形式は動的速度論的不斉変換 (dynamic kinetic asymmetric transformation) と呼ばれている。アルケンの挿入により生じる中間体 **B**、**B'** は空き配位場を一つ有するため、キラルなプロトン源は中心金属に配位しながらプロトン化に関与することができる。このような要因が高度な立体制御につながったと考えている。

第1章

一方、2021年に Hong、Shi らは類似の反応において、電子求引基を導入した配向基とアミノ酸由来の嵩高いキラルカルボン酸 **15** を用いることで、より高い立体選択性で目的物が得られることを見出している (eq. 17) ³²。 ¹³C KIE 実験より Ackermann らの報告 (eq. 15, 16) とは異なりアルケンの挿入段階が不可逆であることが示されている。また DFT 計算からも実験結果を支持する結果が得られており、挿入段階が一番高いエネルギー障壁を示している。挿入段階の遷移状態において、Co 中心には Cp* 配位子と両基質が配位しているためキラルカルボン酸が配位する余地がない。キラルカルボン酸のメトキシ基を有する電子豊富なアリール基が電子不足な配向基と π - π 相互作用、アルケンと C-H... π 相互作用を形成することで立体選択性が発現していることが計算結果より提唱されている (Figure 7)。

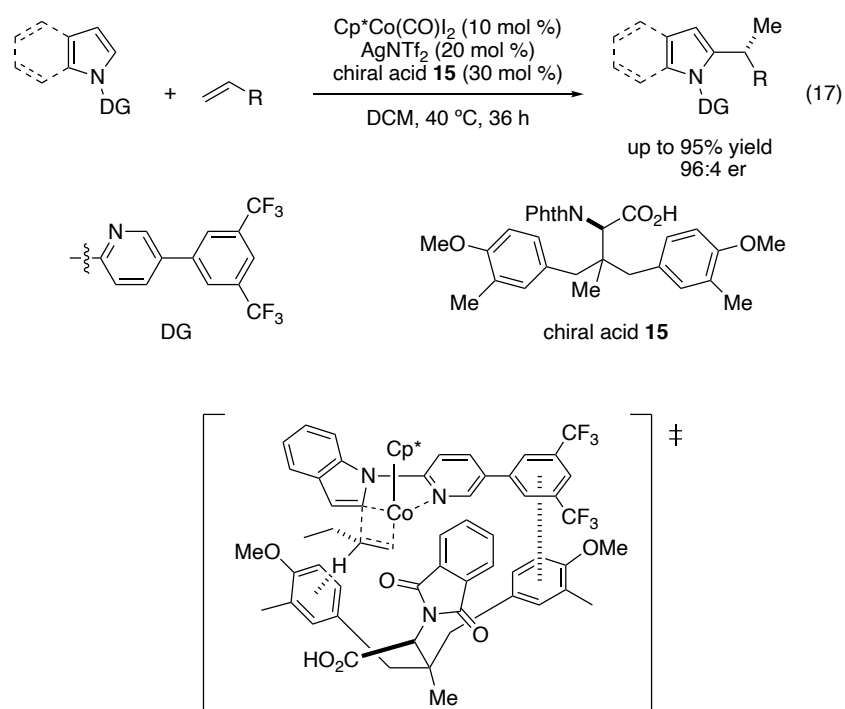


Figure 7. DFT-Computed transition state at insertion step

このようにキラルスルホン酸やカルボン酸を用いることで C-H 結合切断後の立体制御が行われてきた。一方で Brønsted 酸触媒との協働系以外の手法も報告されている。

反応系中で触媒的に生成した配向基を用いて C-H 官能基化を行う手法は Transient Directing Group (TDG) と呼ばれている³³⁾。TDG による C-H 官能基化の一般化した触媒サイクルを Figure 8 に示す。触媒が基質と結合することで配向基が導入される。この配向基を利用して C-H 結合の切断と官能基化が進行し、最後に触媒が乖離することで生成物が得られる。TDG は主に Pd 触媒による反応に用いられてきたが、近年では Cp^{*}Rh(III)を用いた反応にも応用されている。

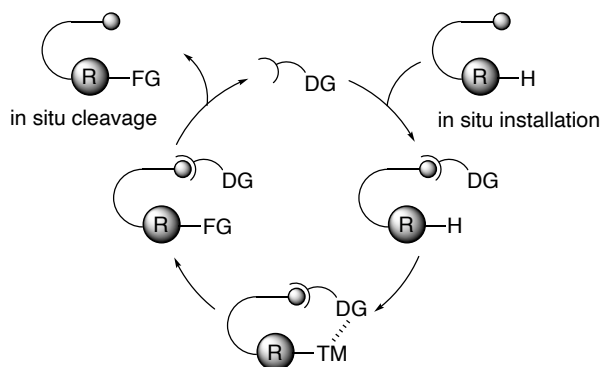
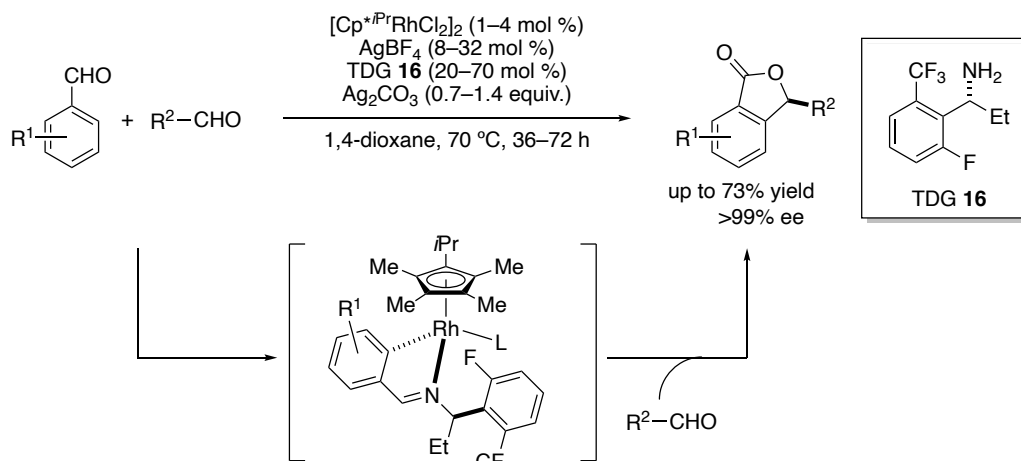


Figure 8. Transient directing group strategy

Wang らはキラルアミン **16** を用いることで、アルデヒドを原料とした不斉フタリド合成を報告している (Scheme 10)³⁴⁾。本反応ではキラルアミンと原料のアルデヒドから生じるキラルイミンが配向基として働くことで、C-H 結合切断後にキラルなメタラサイクル中間体を形成する。このメタラサイクルがもう一方のアルデヒドに立体選択的に付加することで C-H 結合切断後の立体制御を実現している。同様の戦略を用いることで Ru(II)触媒による不斉 C-H 官能基化も達成されている³⁵⁾。



Scheme 10. Achiral Cp^{*}Rh(III) and chiral TDG-catalyzed C-H functionalization

Cp^{*}M(III)と有機触媒の協働による C-H 結合切断後の触媒的立体制御は 2018 年以降に報告された上記の例のみであり未だ発展途上と言える。

第1章

第3節 本研究

第2節で紹介したように $\text{Cp}^*\text{M(III)}$ による不斉 C-H 官能基化反応は、キラル Cp^*M 錯体やキラル Brønsted 酸、キラルアミンを用いることで達成されてきた。中でもキラル Cp^*M 錯体を用いた報告例が最も多く、不斉 C-H 官能基化における汎用的手法として研究されている。しかし、これらの錯体は合成が容易ではないものが多く、高い立体選択性と調製の容易さを兼ね備えた触媒は多くない。一方で近年、アキラル Cp^* 配位子とキラルな有機触媒を組み合わせることで不斉 C-H 官能基化が達成されている。有機触媒はこれまで数多くの触媒構造が報告され、金属錯体に比べ合成が容易なものが多い。しかし、 $\text{Cp}^*\text{M(III)}$ による不斉 C-H 官能基化に応用されている有機触媒の数は少なく、開発の余地を残している。特に C-H 結合切断後の立体制御は、筆者の研究開始当初は報告例がなかった。

今回筆者は Cp^* 配位子を有する第9族遷移金属による不斉 C-H 官能基化反応のさらなる発展を目指し、有機触媒を組み合わせた手法、特に C-H 結合切断後の立体制御法の開発に取り組んだ。本論文では次章からその経緯について以下の順で述べる。

第2章では、新規キラルスルホン酸の合成と不斉反応への応用について述べる。

第1節では、研究背景について述べる。

第2節では、キラルスピロジスルホン酸 (SPISA) の合成について述べる。

第3節では、SPISA の不斉アミナル合成反応への応用について述べる。

第4節では、SPISA を導入した $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 触媒による不斉 C-H 官能基化反応について述べる。

第5節では、本章のまとめについて述べる。

第3章では、 $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 触媒とキラルカルボン酸の協働による不斉 C-H 官能基化反応の開発について述べる。

第1節では、研究背景について述べる。

第2節では、インドール2位の C-H 結合活性化を経る不斉 1,4-付加反応について述べる。

第3節では、本章のまとめについて述べる。

第4章では、 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 触媒とキラル Lewis 塩基触媒の協働による不斉 C-H 官能基化反応の開発について述べる。

第1節では、研究背景について述べる。

第2節では、 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ と ICU 触媒による不斉7員環合成反応について述べる。

第3節では、反応機構解析に関する実験及び考察について述べる。

第4節では、本章のまとめについて述べる。

第5章では、本論文の総括を述べる。

第 4 節 参考文献

- 1) Reviews on C–H functionalization: (a) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976–1991. (b) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009. (c) Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2–24. (d) Davies, H. M. L.; Morton, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343–350. (e) Ping, L.; Chung, D. S.; Bouffard, J.; Lee, S. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4299–4328. (f) Wan, J.-P.; Gan, L.; Liu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9031–9043. (g) Karimov, R. R.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4234–4241. (h) Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925–8967. (i) Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452. (j) Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245–261. (k) Rej, S.; Das, A.; Chatani, N. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *431*, 213683. (l) Rogge, T.; Kaplaneris, N.; Chatani, N.; Kim, J.; Chang, S.; Punji, B.; Schafer, L. L.; Musaeov, D. G.; Wencel-Delord, J.; Roberts, C. A.; Sarpong, R.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A.; Johansson, M. J.; Ackermann, L. *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 43.
- 2) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529–531.
- 3) Recent reviews on Palladium catalyzed C–H functionalization: (a) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115. (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169. (c) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802. (d) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946. (e) He, G.; Wang, B.; Nack, W. A.; Chen, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635–645. (f) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754–8786.
- 4) Recent reviews on Ruthenium catalyzed C–H functionalization: (a) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918. (b) Thirunavukkarasu, V. S.; Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 29–39. (c) Nareddy, P.; Jordan, F.; Szostak, M. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5721–5745. (d) Leitch, J. A.; Frost, C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7145–7153. (e) Shan, C.; Zhu, L.; Qu, L.-B.; Bai, R.; Lan, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7552–7576. (f) Duarah, G.; Kaishap, P. P.; Begum, T.; Gogoi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 654–672.
- 5) Recent reviews on Rhodium catalyzed C–H functionalization: (a) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222. (b) Davies, H. M. L.; Morton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1857–1869. (c) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814–825. (d) Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678.
- 6) Recent reviews on Iridium catalyzed C–H functionalization: (a) Pan, S.; Shibata, T. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 704–712. (b) Ketcham, J. M.; Shin, I.; Montgomery, T. P.; Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9142–9150. (c) Kuroda, Y.; Nakao, Y. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1092–1100.
- 7) Recent reviews on group 9 [Cp*M(III)] catalyzed C–H functionalization: (a) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007–1020. (b) Shin, K.; Kim, H.; Chang, S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1040–1052. (c) Han, Y.-F.; Jin, G.-X. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2799–2823. (d) Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1245–1262. (e) Wang, S.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3165–

3180. (f) Chirila, P. G.; Whiteoak, C. J. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 9721–9739. (g) Qi, X.; Li, Y.; Bai, R.; Lan, Y. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 2799–2808. (h) Park, J.; Chang, S. *Chem. Asian J.* **2018**, 13, 1089–1102. (i) Peneau, A.; Guillou, C.; Chabaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5777–5794. (j) Li, X.; Ouyang, W.; Nie, J.; Ji, S.; Chen, Q.; Hou, Y. *ChemCatChem* **2020**, 12, 2358–2384.
- 8) (a) Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1407–1409. (b) Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5362–5367.
- 9) Recent reviews on asymmetric C–H functionalization: (a) Newton, C. G.; Wang, S.-G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8908–8976. (b) Saint-Denis, T. G.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Wu, Q.-F.; Yu, J.-Q. *Science*, **2018**, 359, 759. (c) Shao, Q.; Wu, K.; Zhuang, Z.; Qian, S.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 833–851.
- 10) Hyster, T. K.; Knörr, L.; Ward, T. R.; Rovis, T. *Science*, **2012**, 338, 500–503.
- 11) Ye, B.; Cramer, N. *Science*, **2012**, 338, 504–506.
- 12) Ye, B.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 636–639.
- 13) Reviews on chiral Cp^XM(III)-catalyzed asymmetric C–H functionalization: (a) Newton, C. G.; Kossler, D.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 3935–3941. (b) Mas-Roselló, J.; Herraiz, A. G.; Audic, B.; Laverny, A.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 13198–13224.
- 14) Reviews on achiral Cp^XM(III) and external chiral source-catalyzed asymmetric C–H functionalization: (a) Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Synlett* **2019**, 30, 1384–1400. (b) Yoshino, T.; Matsunaga, S. *ACS Catal.* **2021**, 11, 6455–6466.
- 15) Jia, Z.-J.; Merten, C.; Gontla, R.; Daniliuc, C. G.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2429–2434.
- 16) Trifonova, E. A.; Ankudinov, N. M.; Mikhaylov, A. A.; Chusov, D. A.; Nelyubina, Y. V.; Perekalin, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 7714–7718.
- 17) Asymmetric C–H functionalization reactions catalyzed by chiral Cp^XM complexes containing C₂-symmetric Cp^X ligand: (a) Zheng, J.; Cui, W.-J.; Zheng, C.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5242–5245. (b) Duchemin, C.; Smits, G.; Cramer, N. *Organometallics* **2019**, 38, 3939–3947. (c) Liang, H.; Vasamsetty, L.; Li, T.; Jiang, J.; Pang, X.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 14546–14550. (d) Wang, S.-G.; Cramer, N. *ACS Catal.* **2020**, 10, 8231–8236. (e) Li, G.; Yan, X.; Jiang, J.; Liang, H.; Zhou, C.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 22436–22440. (f) Pan, C.; Yin, S.-Y.; Wang, S.-B.; Gu, Q.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 15510–15516.
- 18) Asymmetric C–H functionalization reactions catalyzed by chiral Cp^XM complexes containing C₁-symmetric Cp^X ligand: (a) Farr, C. M. B.; Kazerouni, A. M.; Park, B.; Poff, C. D.; Won, J.; Sharp, K. R.; Baik, M.-H.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 13996–14004. (b) Pototskiy, R.; Kolos, A. V.; Nelyubina, Y. V.; Perekalin, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6019–6025. (c) Kolos, A. V.; Nelyubina, Y. V.; Sundararaju, B.; Perekalin, D. S. *Organometallics* **2021**, 40, 3712–3719.
- 19) Hassan, I. S.; Ta, A. N.; Danneman, M. W.; Semakul, N.; Burns, M.; Basch, C. H.; Dippon, V. N.; McNaughton, B. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 4815–4819.
- 20) Wang, S.-G.; Park, S. H.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 5459–5462.
- 21) (a) Smits, G.; Audic, B.; Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 7174–7179.

- (b) Audic, B.; Wodrich, M. D.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 781–787.
- 22) Reviews on CMD mechanism: (a) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126. (b) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345. (c) Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; McMullin, C. L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8649–8709. (d) Alharis, R. A.; McMullin, C. L.; Davies, D. L.; Singh, K.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8896–8906.
- 23) Gwon, D.; Park, S.; Chang, S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4504–4511.
- 24) Lin, L.; Fukagawa, S.; Sekine, D.; Tomita, E.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12048–12052.
- 25) Kato, Y.; Lin, L.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 4271–4277.
- 26) Fukagawa, S.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18154–18158.
- 27) Asymmetric C–H activation reactions facilitated by chiral carboxylic acids: (a) Fukagawa, S.; Kato, Y.; Tanaka, R.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1153–1157. (b) Sekine, D.; Ikeda, K.; Fukagawa, S.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Organometallics* **2019**, *38*, 3921–3926. (c) Liu, Y.-H.; Li, P.-X.; Yao, Q.-J.; Zhang, Z.-Z.; Huang, D.-Y.; Le, M. D.; Song, H.; Liu, L.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1895–1899. (d) Liu, L.; Song, H.; Liu, Y.-H.; Wu, L.-S.; Shi, B.-F. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 7117–7122. (e) Liu, W.; Yang, W.; Zhu, J.; Guo, Y.; Wang, N.; Ke, J.; Yu, P.; He, C. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 7207–7215.
- 28) Satake, S.; Kurihara, T.; Nishikawa, K.; Mochizuki, T.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 585–591.
- 29) 佐竹瞬, 博士論文, 北海道大学, **2020**.
- 30) Zell, D.; Bursch, M.; Müller, V.; Grimme, S.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10378–10382.
- 31) Pesciaioli, F.; Dhawa, U.; Oliveira, J. C. A.; Yin, R.; John, M.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15425–15429.
- 32) Liu, Y.-H.; Xie, P.-P.; Liu, L.; Fan, J.; Zhang, Z.-Z.; Hong, X.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19112–19120.
- 33) Recent reviews on transient directing group strategy: (a) Zhao, Q.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Synthesis* **2017**, *49*, 4808–4826. (b) Gandeepan, P.; Ackermann, L. *Chem* **2018**, *4*, 199–222. (c) Yang, K.; Song, M. S.; Liu, H.; Ge, H. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12616–12632. (d) Liao, G.; Zhang, T.; Lin, Z.-K.; Shi, B.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 19773–19786. (e) Jacob, C.; Maes, B. U. W.; Evano, G. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 13899–13952.
- 34) Li, G.; Jiang, J.; Xie, H.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4688–4694.
- 35) (a) Li, Z.-Y.; Lakmal, H. H. C.; Qian, X.; Zhu, Z.; Donnadieu, B.; McClain, S. J.; Xu, X.; Cui, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15730–15736. (b) Li, G.; Liu, Q.; Vasamsetty, L.; Guo, W.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3475–3479.

第2章

第2章 新規キラルスルホン酸の合成と不斉反応への応用

第1節 研究背景

Bronsted 酸触媒は様々な有機合成反応に用いられてきた、最も古典的かつ汎用性の高い触媒である。2004年の秋山・寺田触媒の開発を先駆けにキラル Bronsted 酸触媒による不斉制御に注目が集まり、今日までに数多くのキラル Bronsted 酸およびそれらを駆使した触媒的不斉合成法が開発されてきた¹⁾。特に酸性プロトンを持つ C_2 対称なビナフチル化合物は、有機触媒や不斉配位子として優れた機能を発揮することから、多くの不斉触媒反応に利用されている。2,2'位の酸性置換基の Bronsted 酸性の強さは触媒活性に大きな影響を及ぼすことから、反応系に合わせた適切な酸性度を有する触媒を選択することが重要となる (Figure 1)。なかでも 1,1'-binaphthyl-2,2'-disulfonic acid (BINSAs) **3** は2つのスルホ基に由来する高い酸性度が特徴である²⁾。

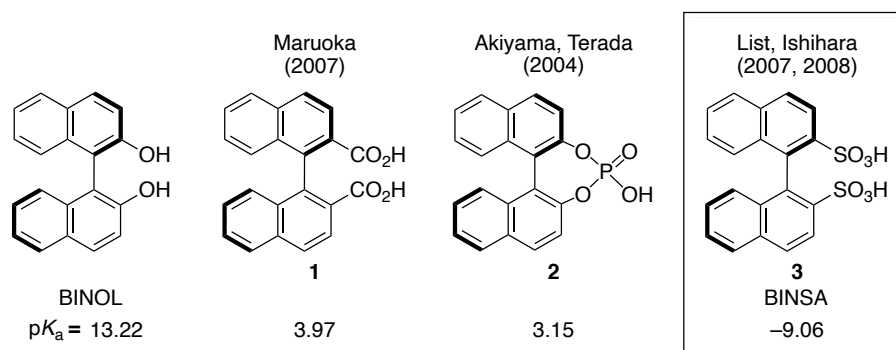
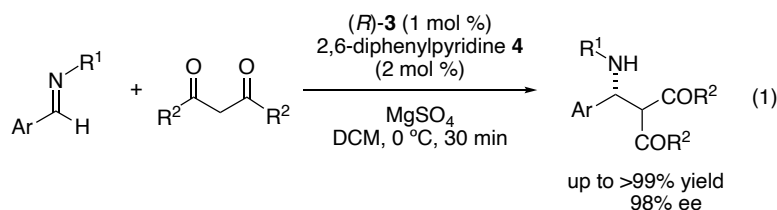
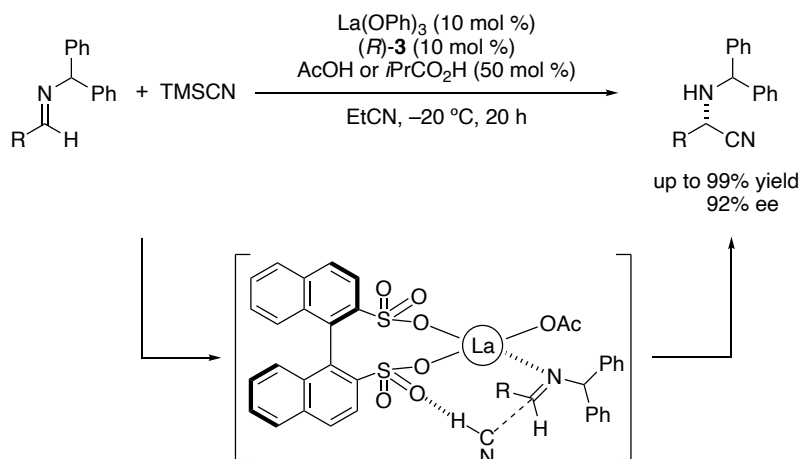


Figure 1. C_2 -Symmetric chiral Bronsted acid catalysts

2005年の住友化学の合成特許において、光学活性な BINSAs は不斉補助基導入剤の誘導体として初めて報告されている³⁾。その後、List らは BINSAs がイミンのシアノアシル化反応⁴⁾や櫻井-細見反応⁵⁾において有機触媒として働くことを見出しているが、有意なエナンチオ選択性は発現していない (<5% ee)。そうした中、2008年に石原らは BINSAs とピリジン系のアミンから系中で発生させたキラル酸・塩基複合体が、Mannich 型反応において優れた不斉触媒として機能することを報告した (eq. 1)⁶⁾。本反応は BINSAs が不斉触媒として機能することを示した初の例である。触媒活性種としてスルホン酸を一つ残した (*R*)-**3**:**4** = 1:1 錯体が推定されており、スルホン酸の高い酸性度で求電子剤であるイミンを活性化することで、触媒が関与せずに進行するラセミ体を与える反応 (以下、ラセミ反応と呼称する。) を抑制し、高いエナンチオ選択性を実現していると考えられる。その他、不斉 aza-Friedel-Crafts 反応⁷⁾、不斉アミナル合成反応⁸⁾など BINSAs とアミンを組み合わせたキラル酸・塩基複合触媒を利用する反応が報告されている。

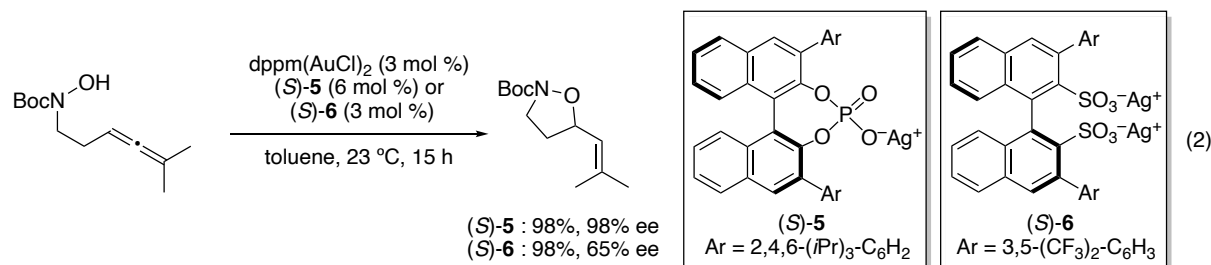


BINSA を金属イオンと組み合わせた例も報告されている。2009年に石原らはランタンをルイス酸触媒として用いた、イミンと TMSCN の不斉ストレッカー型反応を開発している (Scheme 1)⁹⁾。BINSA は酸素親和性の高いランタンに対する配位子として働き、ルイス酸性の向上、エナンチオ選択性の制御に寄与していると考えられている。



Scheme 1. Catalytic enantioselective Strecker reaction

2010年に Toste らは、1 価の金錯体とキラルリン酸の銀塩を用いたアレンの分子内不斉ヒドロアルコキシ化反応を報告している (eq. 2)¹⁰⁾。キラルリン酸アニオンはエナンチオ決定段階において金カチオンの対アニオンとして存在し、不斉誘起に関与していると考えられている。反応条件の最適化において、キラルリン酸の銀塩 **5** の代わりに BINSA 誘導体の銀塩 **6** を用いても中程度ながらエナンチオ選択性が発現している。このことから BINSA 誘導体はキラル対アニオンとしても機能することが見出されている。



このように BINSA はキラル酸・塩基複合触媒への利用のみでなく、不斉配位子やキラル対アニオンとしても優れた機能を有することが明らかとされている。

第2章

一方で、ビナフチル骨格と同様にスピロ骨格も優れたキラルバックボーンの一つとして挙げられる¹¹⁾。なかでも、 C_2 対称構造を有する 1,1'-Spirobiindane-7,7'-diol (SPINOL)、およびその誘導体 (Figure 2) は様々な不斉反応において有機触媒や不斉配位子として利用されており、時にビナフチル骨格を有する触媒を上回るエナンチオ選択性を示す。

1999年に Birman らは *m*-アニスアルデヒドから6工程で SPINOL のラセミ体を合成し、それを光学分割することで初めて光学活性な SPINOL の合成を達成した¹²⁾。その後、Zhou らはこの骨格に着目し、SPINOL からホスホロアミダイト¹³⁾、ホスフィン¹⁴⁾、オキサゾリン¹⁵⁾、イミン¹⁶⁾などの多様な金属配位子を開発している。You らはスピロ骨格を有するキラル Cp^X ¹⁷⁾を開発し、不斉 C-H 官能基化反応へと利用している。2010年のほぼ同時期に Lin、List らのグループは SPINOL からキラルリン酸触媒を合成し、有機触媒として優れた選択性をもたらすことを報告している¹⁸⁾。

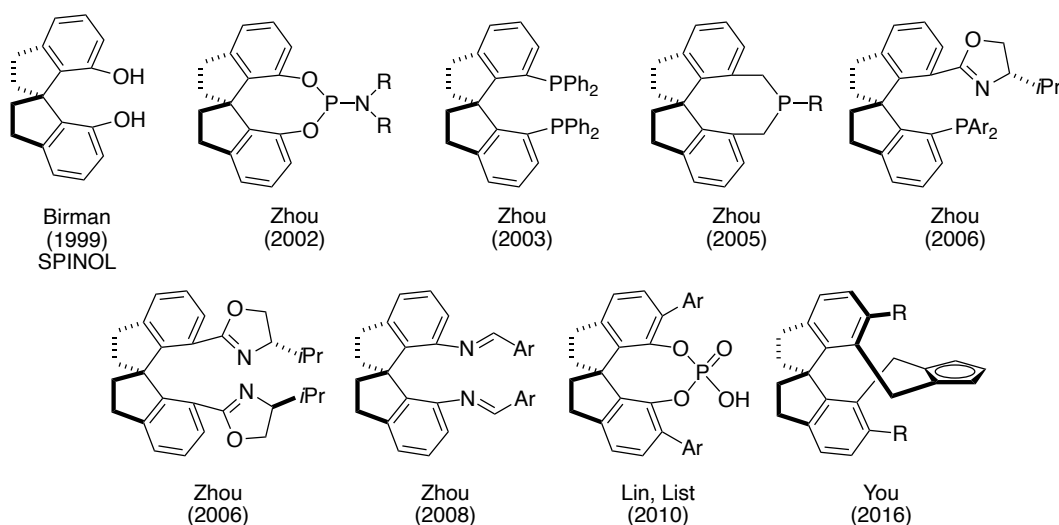


Figure 2. Spirobiindane-fused catalysts

近年ではスピロ骨格上の第二級 sp^3 炭素をヘテロ原子に置き換えた類縁体^{19, 20)}やシクロヘキシル骨格やアリール置換基を導入した骨格^{21, 22)}、第四級 sp^3 炭素をケイ素原子に置き換えた骨格²³⁾、ナフトール骨格を有するもの²⁴⁾などの類縁体が報告されており、スピロ骨格を有する不斉触媒はいまなおその数を増やしている。

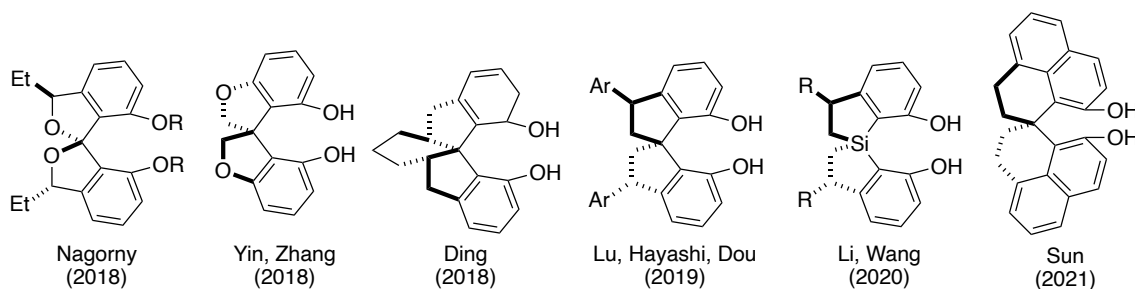
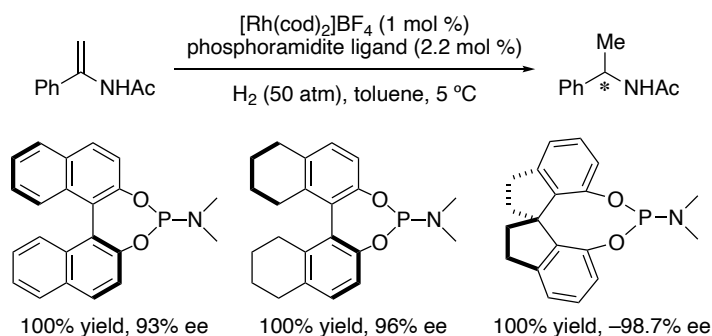


Figure 3. SPINOL derivatives

スピロ骨格は第四級炭素に由来する剛直な構造を有することから、ビナフチル骨格とは異なる特性を示すことがある。2002年に Zhou らは、BINOL、 H_8 -BINOL、SPINOL から調製されるキラルホスホロアミダイトを用いた、Rh 触媒によるエナミンの不斉水素化反応を報告している (Scheme 2)²⁵⁾。配位子の二面角が増大するにつれエナンチオ選択性は増大し、スピロ骨格を有する触媒で最も良い結果を示している。



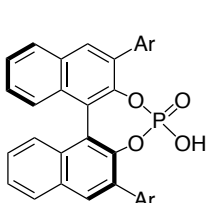
Scheme 2. Comparison of phosphoramidite ligands in Rh(I)-catalyzed hydrogenation

2010年にListらはトランスアセタール化によるホモアルドールの光学分割を報告している^{18b)}。SPINOLから調製される6,6'位に嵩高い置換基を導入したキラルリン酸**10**を用いた際にエナンチオ選択性は大幅に向上している (Table 1)。

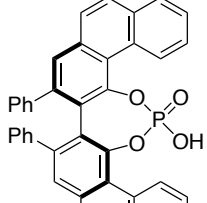
Table 1. Catalyst screening in kinetic resolution of homoaldols

$$\text{EtO}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph} \xrightarrow[\text{MS4A, benzene, } 20 \text{ }^\circ\text{C}]{\text{cat. (1 mol } \%)}$$

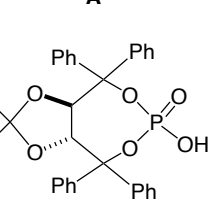
$$\text{EtO}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph} + \text{EtO}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$$



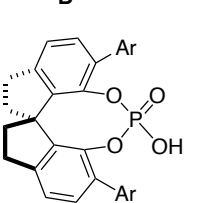
Ar = 2,4,6-(*i*Pr)₃-C₆H₂
(S)-7



(S)-8



9



Ar = 2,4,6-(*i*Pr)₃-C₆H₂
(S)-10

cat.	conv.	er of A	dr	er of B
(S)-7	41%	25:75	14:1	36:64
(S)-8	41%	62.5:37.5	7:1	57:43
9	26%	45:55	7:1	49:51
(S)-10	51%	95:5	21:1	92:8

このようにスピロ骨格を有する配位子、有機触媒は多様な不斉反応に用いられており、その有用性が示されている。しかし、スピロ骨格を有するキラルスルホン酸はこれまで報告例はなく、開発の余地を残している。そこで筆者は新たなキラルスルホン酸としてスピロ骨格を導入したキラルスピロジスルホン酸 (SPISA) **11** を設計し、合成法の確立と不斉反応への応用について検討することとした (Figure 4)。

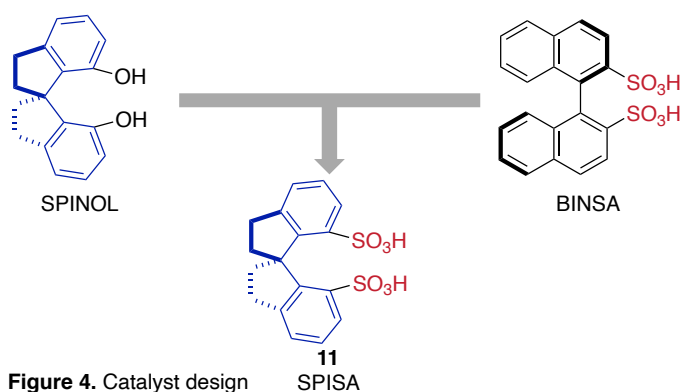
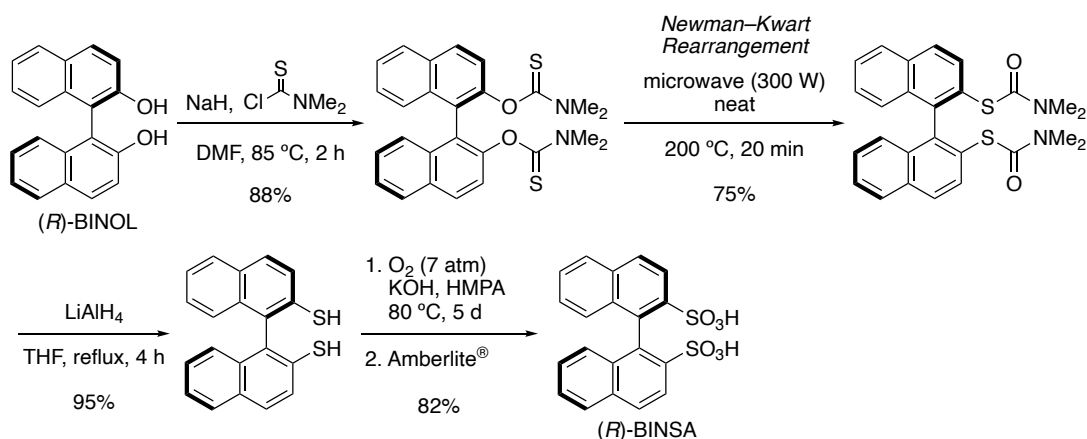


Figure 4. Catalyst design

第2章

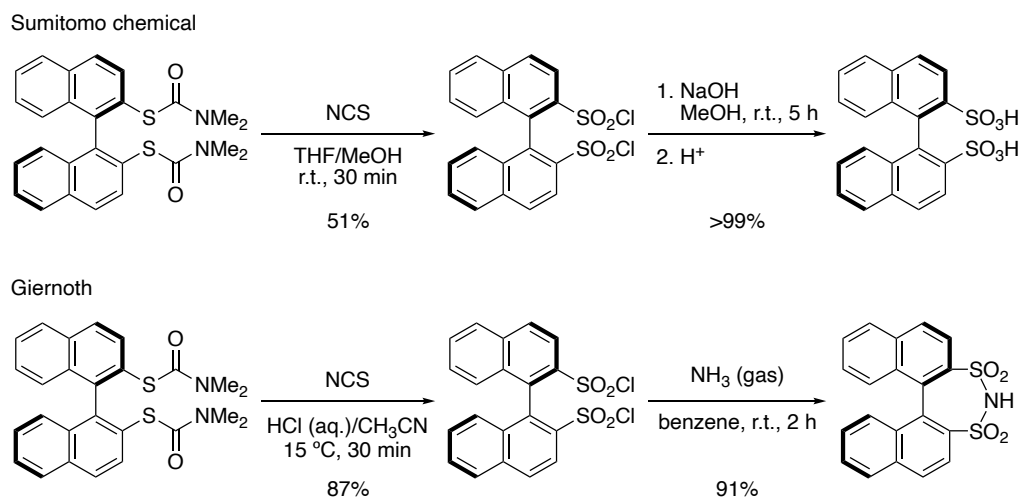
第2節 キラルスピロジスルホン酸 (SPISA) の合成

石原らが報告した光学活性 BINSА の合成スキームを以下に示す (Scheme 3)⁶⁾。(R)-BINOL の *O*-チオカルバモイル化、マイクロ波照射下での Newman-Kwart 転位による *S*-チオカルバモイルへの変換、チオールへの還元、酸素 (7 気圧) /KOH 条件でのスルホン酸塩への酸化、イオン交換樹脂を用いたプロトン化を経て (R)-BINSА を合成している。



Scheme 3. Synthetic route of BINSА

この報告の後、住友化学の合成特許²⁶⁾や Giernoth²⁷⁾らによって、酸素加圧を必要としない NCS を用いたチオカルバモイル基の酸化方法が報告されている (Scheme 4)。これらの報告を参考に、SPISA も (R)-SPINOL から合成することとした。



Scheme 4. Oxidation of *S*-thiocarbamate

(R)-SPINOL のチオカルバモイル化の条件検討を行った (Table 2)。BINSА 合成と同様の水素化ナトリウムを用いる条件に付したところ、目的物 **12** と分離困難な一置換体 **13** が多く生成し、また低収率となった (entry 1)。SPINOL の水酸基はインダン骨格 2 位の水素原子と近接しているため立体障害により反応性が低下したことが原因の一つとして考えられた。そこで求電子剤の活性化を狙いピリジンを用いる条件²⁸⁾を試みたが反応はほとんど進行しなかった (entry 2)。一方で平野らの条件²⁹⁾を参考に、塩基として DABCO を加えたところ反応は室温で進行し、目的とする二置換体のみを良好な収率で得た (entry 3)。

Table 2. Optimization of thiocarbamoylation of SPINOL

entry	conditions	% yield	12:13
1	A	35	3:5
2	B	trace	-
3	C	81	>20:1

condition A	condition B	condition C
NaH Cl(C=S)NMe ₂ DMF 85 °C, 10 h	NEt ₃ pyridine Cl(C=S)NMe ₂ THF 65 °C, 36 h	DABCO Cl(C=S)NMe ₂ DMF r.t., 24 h

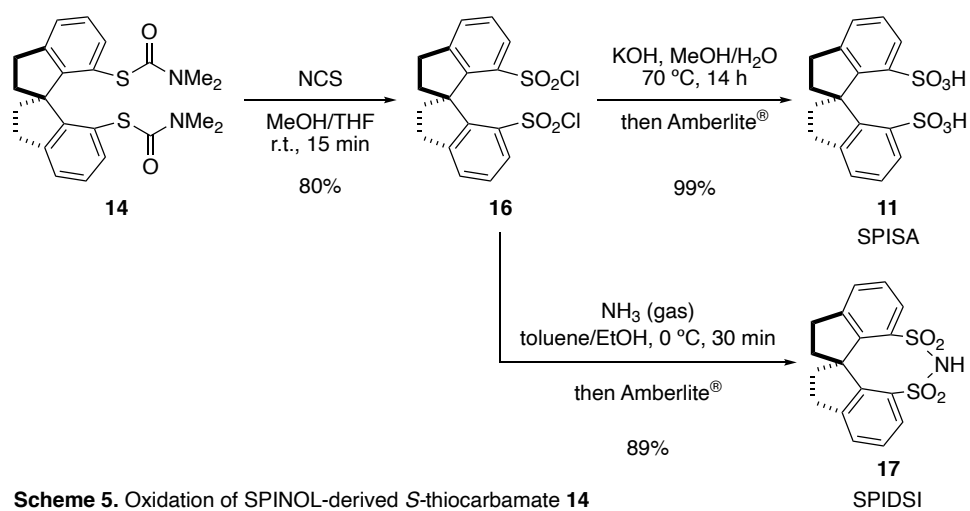
Newman-Kwart 転位は *O*-チオカルバモイルを *S*-チオカルバモイルへと変換する反応であり、芳香族チオール誘導体の合成に有用である³⁰⁾。この反応は炭素-硫黄二重結合が熱力学的により安定な炭素-酸素二重結合に変わることを駆動力とし、一般に 200 °C 以上の高温条件を必要とする。石原らが報告した無溶媒下、マイクロ波照射を行う条件は、再現性が低いことが報告されているため²⁷⁾、マイクロ波照射を行わない高沸点溶媒を用いた単純加熱の条件³¹⁾を適用した。**12** を 1,2,4-trichlorobenzene 中、230 °C で加熱したところ複雑な混合物を与えた (Table 3, entry 1)。詳細な解析には至っていないものの、結合角ひずみの大きい第四級炭素周りの炭素-炭素結合が切断されたものであると予想している。Lloyd-Jones らは嵩高い配位子を有する Pd 触媒により比較的穏和な条件で転位反応が進行することを報告している³²⁾。この条件を参考に Pd(*t*Bu₃P)₂ 存在下、105 °C で反応を行ったところ、副反応が進行することなく、目的する二転位体 **14** が高収率で得られた (entry 2)。Photoredox 触媒を用いた条件³³⁾も試みたが反応はほとんど進行しなかった (entry 3)。

Table 3. Optimization of Newman-Kwart rearrangement of **12**

entry	conditions	% yield	14:15
1	A	messy	-
2	B	86	>20:1
3	C	<5	-

condition A	condition B	condition C
 230 °C, 24 h	Pd(<i>t</i> Bu ₃ P) ₂ (8 mol %) toluene 105 °C, 3 h	 ptol BF ₄ [−] ptol ptol (4 mol %) Blue LED, CH ₃ CN r.t., 24 h

14 の酸化は NCS を用いる Giernoth らの条件 (Scheme 4) を参考に行った。得られたスルホニルクロライド **16** の加水分解、イオン交換樹脂を用いたプロトン化により SPISA の合成を完了した (Scheme 5)。また **16** をアンモニアガスで処理した後、同様の方法でプロトン化することでジスルホイミド³⁴⁾(*R*)-**17** (SPIDSI) を得た。



以上、反応条件を精査することで新規キラルスピロジスルホン酸 **11** およびキラルスピロジスルホイミド **17** の合成を達成した³⁵⁾。

第3節 SPISA の不斉アミナル合成反応への応用

3-1. 反応条件の検討

SPISA、SPIDSI の触媒としての不斉誘導能を、イミンとアミドを用いた不斉アミナル合成反応によって評価した (eq. 3)。本反応は BINSAs を用いることで高いエナンチオ選択性でアミナル体が得られることが報告されている⁸⁾。添加剤であるアミン **18** は系中でスルホン酸と塩を形成し、もう一方のスルホン酸の Brønsted 酸性の制御や立体的な嵩高さを生み出していると考えられている (Figure 5)。BINSAs の場合、ピナフチル骨格を有する触媒において一般的な 3,3'位への置換基導入が容易ではなく、置換基の導入による触媒の立体的・電子的効果の調整には労力を必要とする^{36,37)}。アミンの添加は簡便に 3,3'位に相当する効果が得られる BINSAs 特有の触媒チューニングの手法と言える。

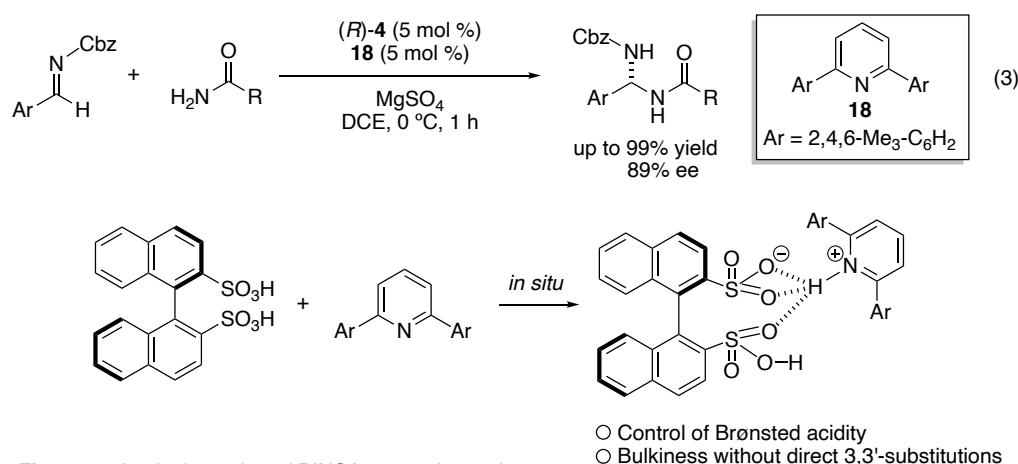


Figure 5. *In situ* formation of BINSAs ammonium salts

Cbz イミン **19a** と 4-メトキシベンズアミド **20a** をモデル基質とし、触媒として (*R*)-SPISA **11**、(*R*)-SPIDSI **17** を用いて反応条件の最適化を行った (Table 4)。SPISA、SPIDSI のみでは低いエナンチオ選択性にとどまった (entries 1, 2)。次に組み合わせるアミンの検討を行った。BINSAs を用いた際に効果的であったピリジン系のアミンでは低い選択性を示したが (entry 3)、第三級脂肪族アミンである *N*-ブチルジメチルアミンを用いると 83:17 er と選択性は大幅に向上した (entry 4)。アミンのアルキル鎖を嵩高くすると選択性はさらに向上し (entries 5-8)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを用いると 75%収率、92:8 er で生成物が得られた (entry 8)。反応温度を下げ、反応時間を延長することで選択性はさらに向上し 75%収率、96:4 er で生成物を得た (entry 9)。

Table 4. Optimization of Brønsted acids and amines

entry	Brønsted acid	amine	% yield ^a	er ^b
1	(<i>R</i>)-11	none	82	46:54
2	(<i>R</i>)-17	none	88	65:35
3	(<i>R</i>)-11	2,6-Ph ₂ -pyridine	84	57:43
4	(<i>R</i>)-11	Me ₂ N <i>n</i> Bu	>95	83:17
5	(<i>R</i>)-11	Me ₂ NCy	49	86:14
6	(<i>R</i>)-11	<i>n</i> Bu ₃ N	42	87:13
7	(<i>R</i>)-11	Cy ₂ NMe	64	91:9
8	(<i>R</i>)-11	<i>i</i> Pr ₂ NEt	75	92:8
9 ^c	(<i>R</i>)-11	<i>i</i> Pr ₂ NEt	75	96:4

^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.
^b) Determined by HPLC analysis.
^c) at -40 °C, for 12 h.

次に溶媒の検討を行った (Table 5)。非プロトン性溶媒を用いて反応を行ったが DCM を上回るエナンチオ選択性は得られなかった (entries 2-4)。

Table 5. Solvent screening

entry	solvent	% yield ^a	er ^b
1	DCM	75	92:8
2	toluene	54	83:17
3	THF	58	71:29
4	DCE	68	87:13

^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.
^b) Determined by HPLC analysis.

乾燥剤として MS4A や Drierite[®]を検討したがエナンチオ選択性にほとんど影響はなかった (Table 6, entries 2, 3)。この結果より、本反応において硫酸マグネシウムはルイス酸ではなく乾燥剤として働いていることが示唆された。

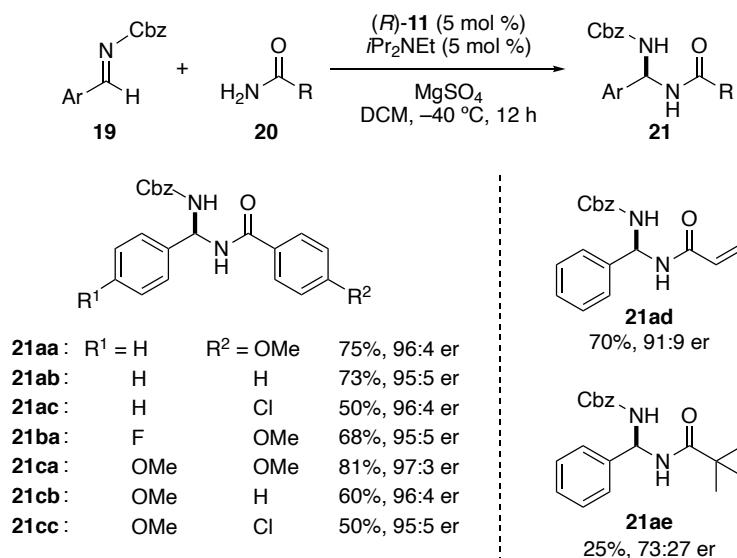
Table 6. Effect of drying reagent

entry	desiccant	% yield ^a	er ^b
1	MgSO ₄	75	92:8
2	MS4A	70	89:11
3	Drierite [®]	81	91:9

^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.
^b) Determined by HPLC analysis.

3-2. 基質の適用範囲

ここまでの検討で得られた最適条件下 (Table 4, entry 9)、基質適用範囲を調査した (Scheme 6)。無置換のベンズアミド (20b) や、芳香環上にクロロ基が置換した基質 (20c) においてもエナンチオ選択性を損なうことなく反応は進行した。イミンの芳香環上にフルオロ基やメトキシ基を有する基質 (19b, 19c) も良好な結果を与え、ベンズアミドとイミンの両方にメトキシ基を有する基質を用いた際に、97:3 er と最も高いエナンチオ選択性で生成物 (21ca) を得た。求核剤として脂肪族アミドであるピバルアミド (20e) を用いると収率、選択性ともに低下したが、アクリルアミド (20d) では芳香族アミドと同等の結果を示した。



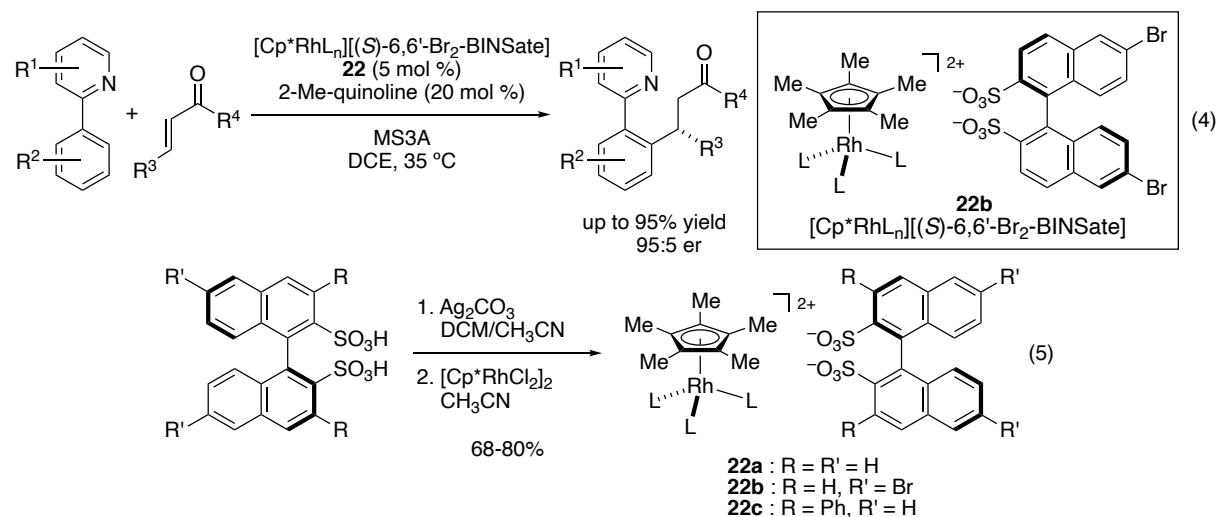
Scheme 6. Substrate scope

以上、不斉アミナル合成反応において SPISA を嵩高い塩基と組み合わせることで、高いエナンチオ選択性で生成物が得られることを見出した。これにより SPISA とアミンを組み合わせさせたキラル酸・塩基複合体が不斉触媒として有用であることを示した。

第4節 SPISA を導入した Cp*Rh(III)触媒による不斉 C-H 官能基化反応の開発

4-1. Cp*RhL_n(BINSate)による不斉 1,4-付加反応

当研究室では BINSa およびその誘導体を対アニオンとして導入した Cp*Rh(III)錯体 **22** を開発し、C-H 結合の切断を経る α,β -不飽和ケトンへの 1,4-付加反応の不斉化に成功している (eq. 4)³⁸。本錯体は BINSa 誘導体と市販の Cp*Rh 錯体から簡便に調製することが可能である (eq. 5)。



本反応の想定される触媒サイクルを示す (Figure 6)。錯体 **22** から生じた Cp*Rh(III)に対して基質が配位することで中間体 **I** を形成する。そこから C-H 結合が切断され、五員環ローダサイクル中間体 **II** が得られる。この時、切断された水素はプロトンとしてスルホナート、または添加剤として加えた塩基によって捕捉されると考えられる。中間体 **II** に対してエノンの配位、挿入反応が起こることでローダサイクル中間体 **III** を形成する。最後にこの中間体がプロトン化されることで生成物が得られ、同時に触媒が再生する。

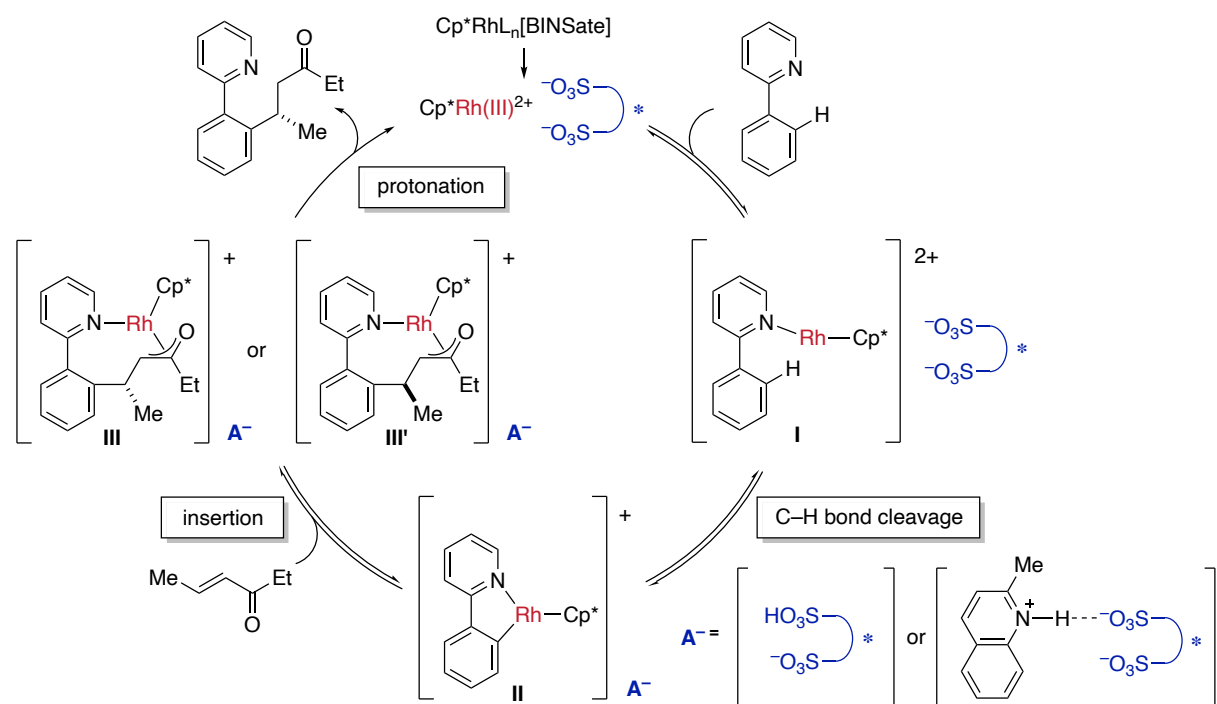
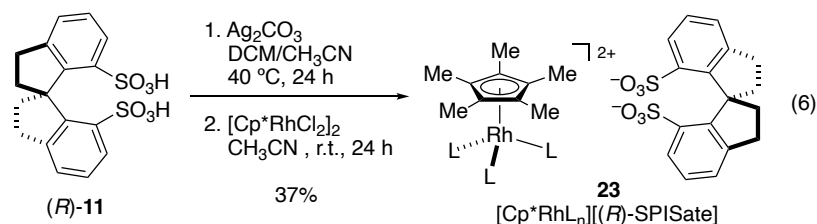


Figure 6. Proposed catalytic cycle of eq. 4

4-2. 錯体調製と反応条件の検討

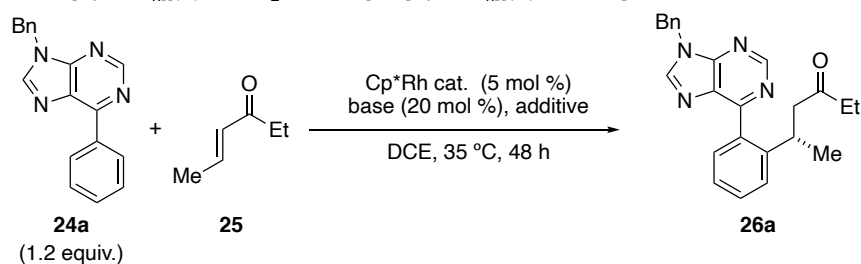
本反応はピリジル基以外の DG ではエナンチオ選択性が低下することから基質適用範囲に制限があった。そこで筆者はキラル対アニオンによる不斉C-H官能基化反応のさらなる進展を目指し、SPISAを組み込んだ Cp^{*}Rh(III)錯体の合成と不斉反応への応用について検討を行った。

[Cp^{*}RhL_n][(R)-SPISate]錯体は **22** と同様の方法で調製した (eq. 6)。(R)-SPISA を DCM/アセトニトリル中、炭酸銀で処理し銀スルホナートとした後、[Cp^{*}RhCl₂]₂を加えることで目的の錯体 **23** を37%の収率で得た。¹H NMR 解析と元素分析の結果から錯体 **23** には水とアセトニトリルが配位していると考えている。



基質として生物活性の期待されるプリン誘導体を用いて、Michael 受容体への 1,4-付加反応を行った (Table 7)。BINSa 誘導体に対アニオンとして持つ錯体を用いると中程度の収率、エナンチオ選択性で生成物が得られた (entries 1, 2)。2-フェニルピリジンを基質とした場合 (eq. 4) の最適条件で反応を行うとエナンチオ選択性は低下した (entry 3)。新たに合成した **23** を用いると **22** を上回るエナンチオ選択性で生成物が得られた (entry 4)。**23** を用いた場合でも塩基、乾燥剤によるエナンチオ選択性の向上は見られなかった (entry 5)。

Table 7. [Cp^{*}RhL_n][(S)-6,6'-Br₂-BINSate] vs [Cp^{*}RhL_n][(R)-SPISate]



entry	Cp [*] Rh cat.	base	additive	% yield ^a	er ^b
1	[Cp [*] RhL _n][(S)-BINSate] 22a	-	-	40	84:16
2	[Cp [*] RhL _n][(S)-6,6'-Br ₂ -BINSate] 22b	-	-	66	84:16
3	[Cp [*] RhL _n][(S)-6,6'-Br ₂ -BINSate] 22b	2-methylquinoline	MS3A	42	79:21
4	[Cp [*] RhL _n][(R)-SPISate] 23	-	-	62	87:13
5	[Cp [*] RhL _n][(R)-SPISate] 23	2-methylquinoline	MS3A	21	86:14

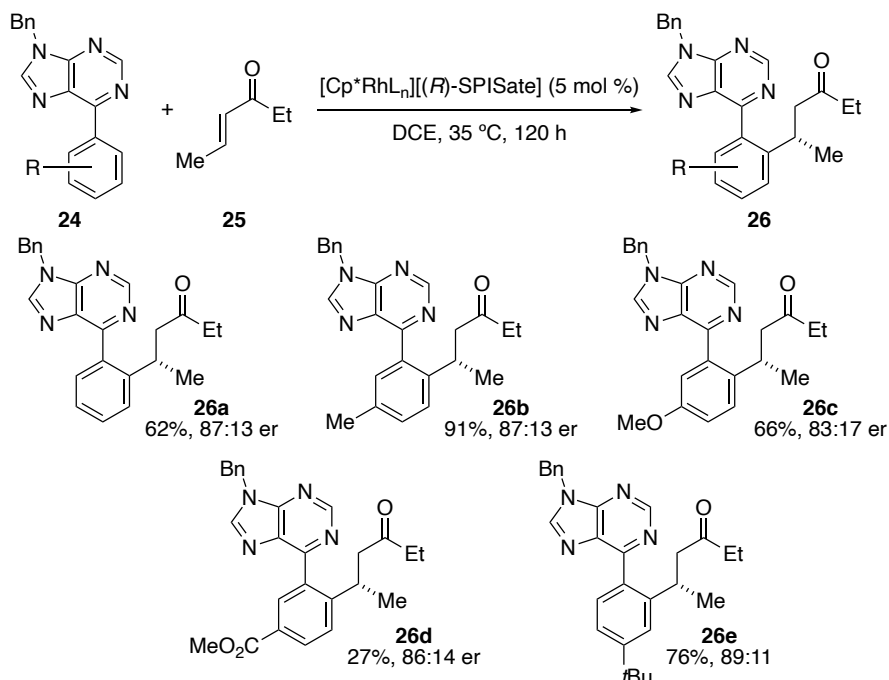
^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b) Determined by HPLC analysis.

第2章

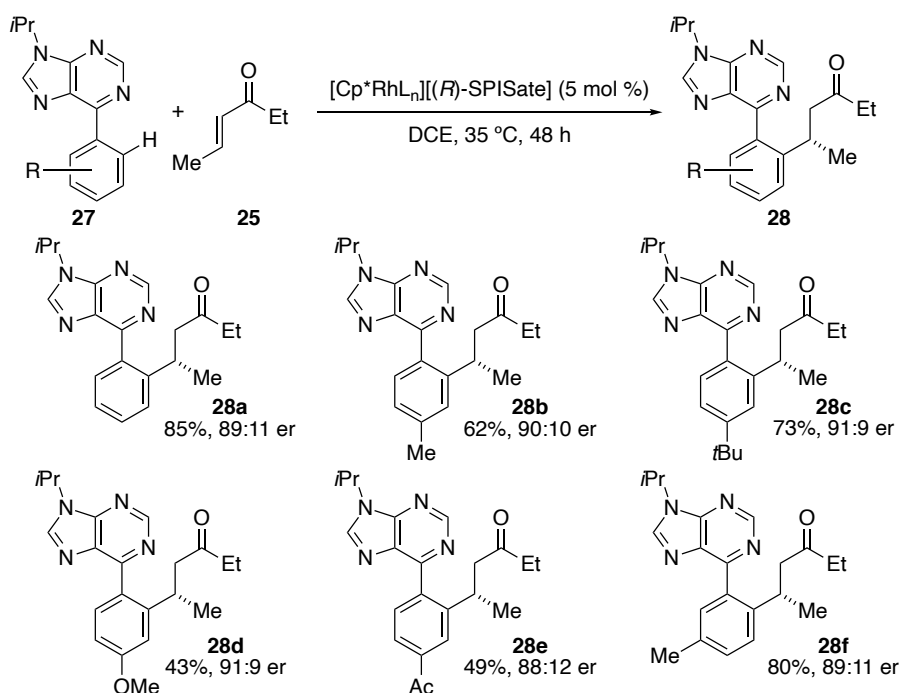
4-3. 基質の適用範囲

Table 7, entry 4 の条件下、基質適用範囲の検討を行った (Scheme 7)。*m* 位にメチル基を有する **26b** では良好な収率と選択性を示し、メトキシ基のような強い電子供与基を導入した **26c** では選択性がわずかに低下した。一方、エステル基を導入した **26d** では選択性は変わらないものの収率は低下した。*p* 位に *t*Bu 基を有する **26e** において最も良い選択性を示した。



Scheme 7. Substrate scope of *N*-Bn purine derivatives

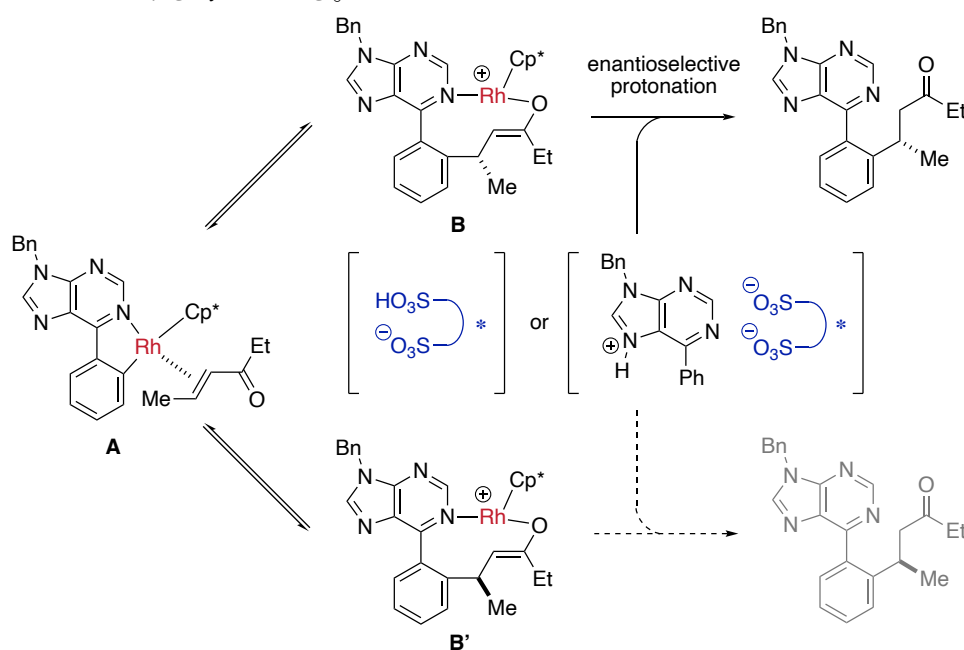
プリン誘導体の 6 位窒素上の保護基を Bn 基から *i*Pr 基に変更するとエナンチオ選択性は更に向上した (Scheme 8)。特に *p* 位に *t*Bu 基、メトキシ基を有する **28c**、**28d** は 91:9 er と最も高い選択性を示した。



Scheme 8. Substrate scope of *N*-*i*Pr purine derivatives

4.4. エナンチオ決定段階に関する考察

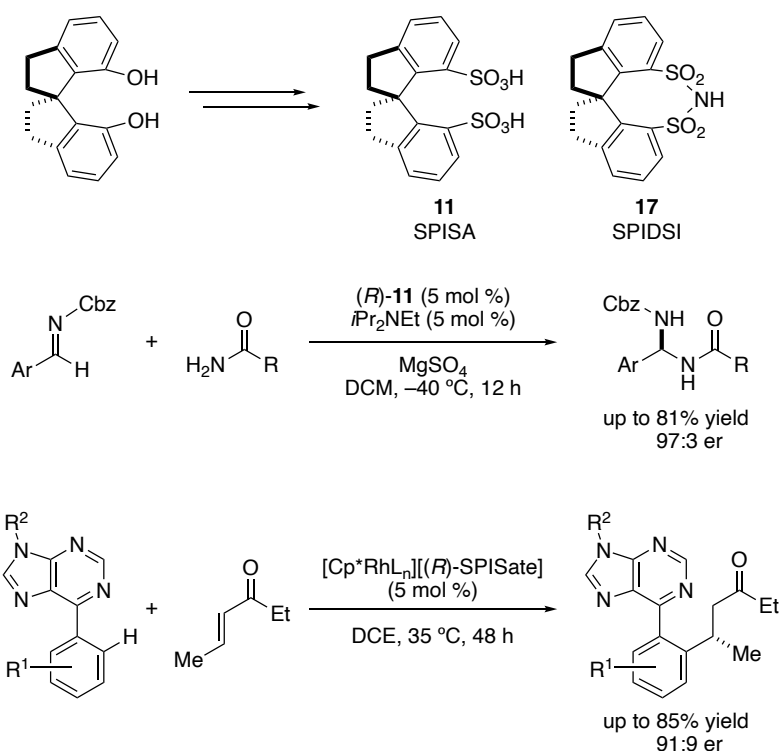
最後にエナンチオ選択性決定段階に関する考察を行う。本反応におけるエナンチオ選択性決定段階は最後のプロトン化であると想定している (Scheme 9)。C-H 結合切断後の五員環ローダサイクル中間体 **A** に対してエノンが可逆的に挿入することでエナンチオマーの関係にある2つのローダサイクル **B**、**B'**が生じる。平衡関係にある2つのエナンチオマーの内、一方をキラルスルホン酸、またはキラルスルホナートと塩を形成するプロトン化された基質が、選択的にプロトン化することでエナンチオ選択性が発現していると考えている。2-フェニルピリジンの場合 (eq. 4)、キノリン添加剤がプロトンを捕捉し、スルホナートとイオン対を形成することでエナンチオ選択性の向上が見られたと考えられている。しかし、本反応では塩基の添加効果は得られなかった。塩基性の強いイミダゾール構造を有する基質がプロトンを保持し、添加剤とのプロトン交換が起こらなかったためであると考えている。



第2章

第5節 まとめ

市販の(*R*)-SPINOL から4工程で新規キラルスルホン酸 **11**、スルホンイミド **17** の合成を達成した。合成した SPISA は不斉アミナル合成反応において嵩高い塩基と組み合わせることで、高いエナンチオ選択性で生成物を与えることを見出した。これにより SPISA はアミンと組み合わせることでキラル酸・塩基複合触媒として機能することを示した。また SPISA から新たに調製した Cp*Rh(III)錯体が、生物活性の期待されるプリン誘導体の C-H 結合活性化を経る 1,4-付加反応において、高いエナンチオ選択性を示すことを見出した。この結果より SPISA がキラル対アニオンとしても有用であることを示した。



発表論文：

1. “Synthesis of 1,1'-Spirobiindane-7,7'-Disulfonic Acid and Disulfonimide: Application for Catalytic Asymmetric Amination”
Kurihara, T.; Satake, S.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2378–2381.
2. “Pentamethylcyclopentadienyl rhodium(III)-chiral disulfonate hybrid catalysis for enantioselective C-H bond functionalization”
Satake, S.; Kurihara, T.; Nishikawa, K.; Mochizuki, T.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 585–591.

第 6 節 実験項

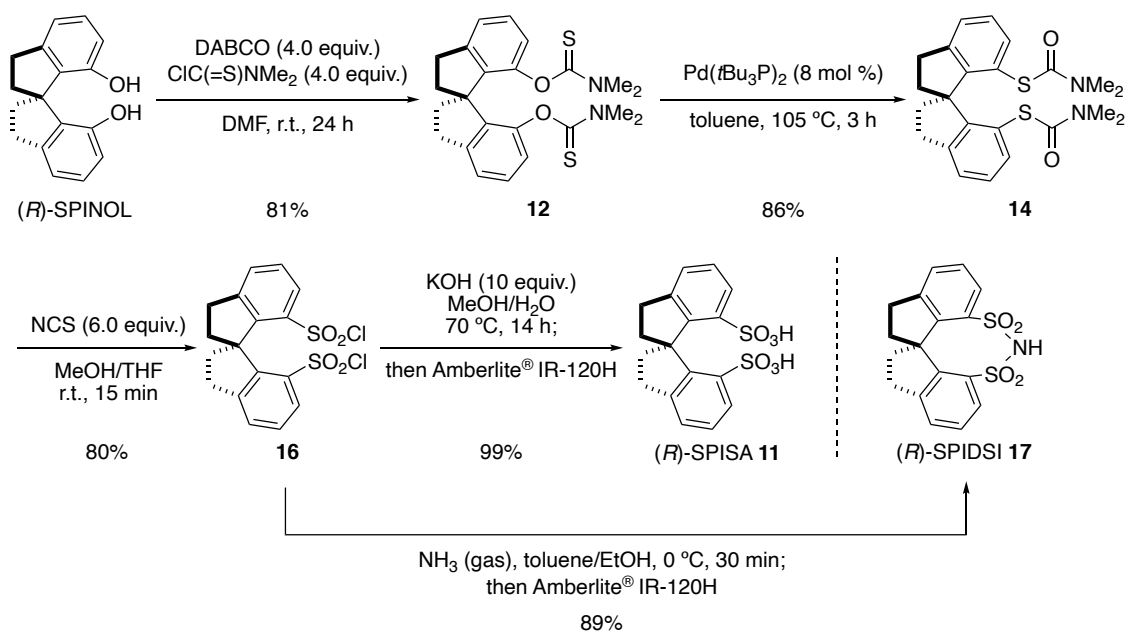
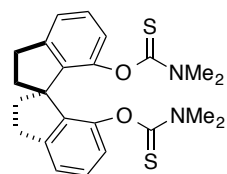
Contents:

1. **General information**
2. **Synthetic procedure of (*R*)-SPISA and (*R*)-SPIDSI**
3. **General procedure of catalytic enantioselective amination synthesis**
4. **Synthetic procedure of [Cp**Rh*L_n][(*R*)-SPISate]**
5. **General procedure of asymmetric conjugate addition of 6-arylpurines to α,β -unsaturated enone**

1. General information

General: Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-5300 spectrophotometer and absorbance bands are reported in wave numbers (cm^{-1}). NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 spectrometers operating at 391.78 MHz for ^1H NMR and 98.52 MHz for ^{13}C NMR, JEOL JNM-ECX400 spectrometers, operating at 395.88 MHz for ^1H NMR and 99.55 MHz for ^{13}C NMR, and JEOL JNM-ECA500 spectrometers operating at 500.16 MHz for ^1H NMR and 125.77 MHz for ^{13}C NMR. Chemical shifts were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for ^1H NMR), CHCl_3 (7.26 ppm for ^1H NMR), CD_3OD (3.31 ppm for ^1H NMR), CDCl_3 (77.16 ppm for ^{13}C NMR), CD_3OD (49.00 ppm for ^{13}C NMR), and DMSO-d_6 (39.52 ppm for ^{13}C NMR) as an internal reference, respectively. ESI mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LCP spectrometer. Silica gel column chromatography was performed with Kanto Silica gel 60 N (40-50 mesh). TLC analysis was carried out on Merck Kieselgel 60 F254 plates with visualization by UV light, anisaldehyde stain solution or phosphomolybdic acid stain solution. Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO PU-2080 intelligent HPLC pump with JASCO MD-4017 intelligent UV/Vis detector using DAICEL Chiralpak IA, IB, IC, ID, IF, and AD-H columns (0.46 cm x 25 cm).

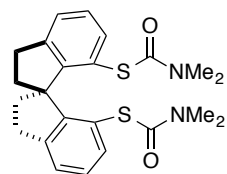
Materials: DCM and THF were purified by Glass Contour solvent purification system. DCE was distilled from CaH_2 in prior to use. Commercially available MeOH, toluene, DMF, and CH_3CN (dehydrated grade) were used without further manipulation. All other reagents were commercially available and used as received. Aldimine **19** was synthesized according to the literature.^{S1)}

2. Synthetic procedure of (*R*)-SPISA and (*R*)-SPIDSIScheme S1. Synthetic route of (*R*)-SPISA and (*R*)-SPIDSI**(*R*)-1,1'-Spirobiindane-7,7'-diyl-*O,O'*-bis(*N,N*-dimethylthiocarbamate) (12):**

To a solution of (*R*)-SPINOL (1.01 g, 4.00 mmol) in DMF (13 mL) were added *N,N*-dimethylthiocarbamoyl chloride (1.98 g, 16.0 mmol) and DABCO (1.79 g, 16.0 mmol). After the solution was stirred for 24 h at room temperature, the reaction mixture was

diluted with water and extracted with $\text{CHCl}_3 \times 2$. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (toluene/EtOAc = 40:1) and recrystallization (hexane/DCM = 1:1) to give **12** as a colorless solid (1.55 g, 81%). The purification by recrystallization was essential to obtain the reproducible result in the next Newman–Kwart rearrangement reaction.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.18–2.28 (m, 2H), 2.38–2.49 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.00–3.12 (m, 2H), 3.22 (s, 6H), 6.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 30.9, 37.2, 37.9, 42.8, 58.6, 121.7, 122.4, 126.9, 139.9, 145.5, 149.8, 186.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{16.7} = 164$ ($c = 0.98$, CDCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 449.1331, found: 449.1328.

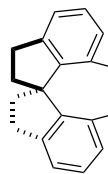
(*R*)-1,1'-Spirobiindane-7,7'-diyl-*S,S'*-bis(*N,N*-dimethylthiocarbamate) (14):

To a solution of **12** (533 mg, 1.25 mmol) in toluene (6.3 mL) was added $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ (51 mg, 0.10 mmol) in a glovebox. After the solution was stirred for 3 h at 105 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 3:1 to 1:1) and recrystallization (hexane/EtOAc = 5:1) to give **14** as a yellow solid (457 mg, 86%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.20–2.37 (m, 4H), 2.67 (bs, 6H), 2.85 (bs, 6H), 2.96–3.12 (m, 4H), 7.20–7.30 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 30.9, 36.6, 38.3, 63.0, 124.8, 125.2, 127.1, 136.4, 144.5, 152.7,

166.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{17.6} = 262$ ($c = 0.98$, CDCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 449.1328, found: 449.1332.

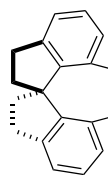
(R)-1,1'-Spirobiindane-7,7'-disulfonyl chloride (16):



To a solution of **14** (383 mg, 0.90 mmol) in MeOH/THF (1:1, 4.4 mL) was added *N*-chlorosuccinimide (719 mg, 5.39 mmol). After the solution was stirred for 15 min at room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with EtOAc $\times 2$. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/DCM = 2:1 to 3:2) to give **16** as a colorless solid (302 mg, 80 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.38-2.47 (m, 2H), 2.63-2.74 (m, 2H), 3.10-3.31 (m, 4H), 7.48 (dd, $J = 8.0$, 7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 30.7, 38.8, 64.1, 128.1, 128.5, 131.7, 140.3, 146.5, 147.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{15.3} = 168$ ($c = 1.04$, CDCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 438.9603, found: 438.9608.

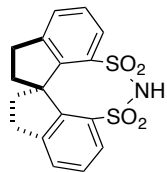
(R)-1,1'-Spirobiindane-7,7'-disulfonic acid (11):



To a suspension of **16** (302 mg, 0.67 mmol) in MeOH (3.0 mL) was added 20% aqueous KOH (1.5 mL). The suspension was stirred for 14 h at 70 °C. After the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, the residue was dissolved in water and passed through a cation exchange column (300 cm^3 , Amberlite IR120H ion-exchange resin from Aldrich). The eluent was concentrated *in vacuo*, and passed again through a cation exchange column. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give **11** as a pale brown solid (271 mg, 99%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.13-2.24 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.94-3.10 (m, 4H), 7.25 (dd, $J = 7.8$, 7.3 Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 31.2, 39.7, 65.4, 127.5, 128.2, 128.8, 138.5, 147.4, 148.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{16.1} = 75$ ($c = 1.02$, MeOH); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{S}_2^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 379.0312, found: 379.0322.

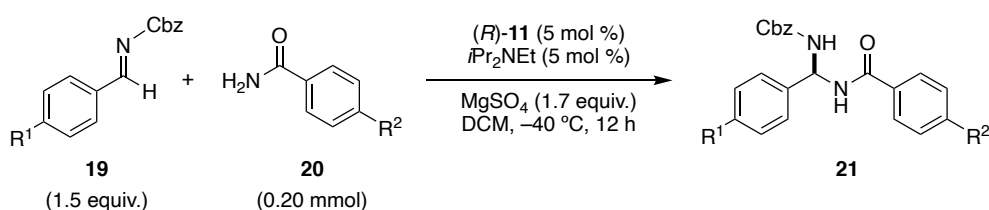
(R)-1,1'-Spirobiindane-7,7'-disulfonimide (17):



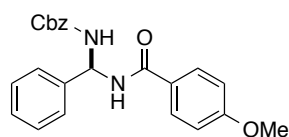
In a 30 mL round bottom flask was placed **16** (139 mg, 0.33 mmol), and dissolved in toluene/EtOH (2:3, 8.3 mL). The solution was cooled to 0 °C, and NH_3 gas was bubbled into the mixture with stirring for 30 min. After the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, the residue was dissolved in water and passed through a cation exchange column (150 cm^3 , Amberlite IR120H ion-exchange resin from Aldrich). The eluent was concentrated *in vacuo* to give **17** as a colorless solid (106 mg, 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.23-2.43 (m, 4H), 2.94-3.23 (m, 4H), 7.44 (dd, $J = 7.9$ Hz, 7.7 Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 30.0, 37.3, 64.6, 126.8, 128.1, 130.2, 131.8, 145.9, 148.0; $[\alpha]_{\text{D}}^{16.0} = 105$ ($c = 0.52$, MeOH); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 360.0370, found: 360.0375.

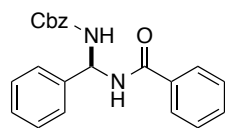
3. General procedure of catalytic enantioselective amination synthesis



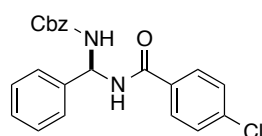
To a flame-dried test tube were added (*R*)-SPISA **11** (3.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) and a solution of *N,N*-diisopropylethylamine (1.7 μL , 0.01 mmol, 5 mol %) in CH_3CN (1.0 mL) under an argon atmosphere. After stirring for 30 min at room temperature, the volatiles were removed *in vacuo* at room temperature for 1 h. To the resulting residue were added MgSO_4 (40.9 mg, 0.34 mmol), amide **20** (0.20 mmol) and DCM (0.75 mL). The reaction mixture was cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 30 min. Aldimine **19** (0.30 mmol, 1.5 equiv.) in DCM (0.25 mL) was added to the mixture dropwise over 10 min. The resultant mixture was stirred for 12 h at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Then, the reaction mixture was quenched with half-saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) and extracted with EtOAc (15 mL \times 2). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc} = 100:1$ to 4:1) to give **21**. All products were known compounds and the ^1H NMR spectrums were in good agreement with those reported in the literature.⁸⁾

(*R*)-Benzyl ((4-methoxybenzamido)(phenyl)methyl)carbamate (21aa):

Colorless solid (58.3 mg, 75% yield); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.86 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.14 (brs, 1H), 6.48-6.67 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.25-7.56 (m, 11H), 7.78 (brd, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 55.4, 60.2, 65.6, 113.5, 126.1, 126.5, 127.7, 127.9, 128.3, 128.4, 129.5, 136.9, 140.3, 155.3, 161.8, 165.0, One of the aromatic peaks was overlapped; HPLC analysis: 96:4 er, Chiralpack IB, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_R = 20.0$ min (minor), 24.0 min (major).

(*R*)-Benzyl (benzamido(phenyl)methyl)carbamate (21ab):

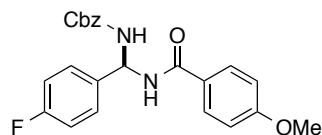
Colorless solid (52.4 mg, 73% yield); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.09 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 6.22 (brs, 1H), 6.59 (brs, 1H), 7.20-7.57 (m, 14H), 7.80 (brd, $J = 5.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 60.2, 65.7, 126.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.3, 128.3, 128.4, 131.5, 133.9, 136.9, 140.1, 155.3, 165.6, One of the aromatic peaks was overlapped; $[\alpha]_D^{17.7} = -5.3$ ($c = 0.99$, CHCl_3). HPLC analysis: 95:5 er, Chiralpack IC, hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_R = 12.6$ min (minor), 16.2 min (major).

(*R*)-Benzyl ((4-chlorobenzamido)(phenyl)methyl)carbamate (21ac):

Colorless solid (39.5 mg, 50% yield); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.11 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.07 (brs, 1H), 6.49-6.65 (m, 1H), 7.23-7.53 (m, 13H), 7.74 (brd, $J = 6.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 60.4, 65.6, 126.6, 127.8, 127.9, 128.3, 128.4, 128.4, 129.6, 132.7, 136.3, 136.9, 139.9,

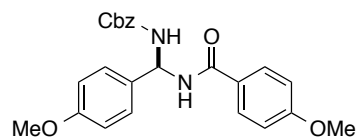
155.2, 164.6, One of the aromatic peaks was overlapped; HPLC analysis: 96:4 er, Chiralpack ID, hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 26.6 min (major), 35.1 min (minor).

(*R*)-Benzyl ((4-fluorophenyl)(4-methoxybenzamido)methyl)carbamate (21ba):



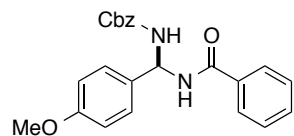
Colorless solid (55.9 mg, 68% yield); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.86 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.24 (brs, 1H), 6.42-6.61 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.25-7.59 (m, 8H), 7.77 (brd, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 55.4, 59.7, 65.7, 113.5, 115.0 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.9 Hz), 126.0, 127.9, 128.4, 128.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.6 Hz), 129.5, 136.6 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.9 Hz), 136.9, 155.2, 161.7 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 245 Hz), 161.8, 162.9, 165.1, One of the aromatic peaks was overlapped; HPLC analysis: 95:5 er, Chiralpack IA, hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 12.9 min (minor), 14.8 min (major).

(*R*)-Benzyl ((4-methoxybenzamido)(4-methoxyphenyl)methyl)carbamate (21ca):



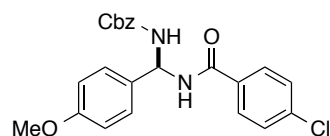
Colorless solid (68.3 mg, 81% yield); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.09 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.16 (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 6.85-6.95 (m, 4H), 7.25-7.41 (m, 8H), 7.77 (brd, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 55.2, 55.4, 59.8, 65.7, 113.5, 113.6, 126.2, 127.7, 127.9, 128.4, 129.5, 132.4, 137.0, 155.2, 158.8, 161.8, 164.9, One of the aromatic peaks was overlapped; HPLC analysis: 97:3 er, Chiralpack IA, hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 19.3 min (minor), 23.8 min (major).

(*R*)-Benzyl (benzamido(4-methoxyphenyl)methyl)carbamate (21cb):

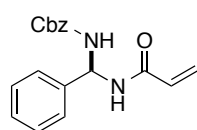


Colorless solid (49.7 mg, 60% yield); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.80 (s, 3H), 5.10 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.10 (brs, 1H), 6.45-6.67 (m, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.25-7.56 (m, 11H), 7.80 (brd, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 55.2, 59.9, 65.6, 113.6, 127.6, 127.8, 127.9, 128.3, 128.4, 131.5, 132.2, 134.0, 137.0, 155.2, 158.9, 165.5, One of the aromatic peaks was overlapped; HPLC analysis: 96:4 er, Chiralpack IA, hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 14.0 min (minor), 18.1 min (major).

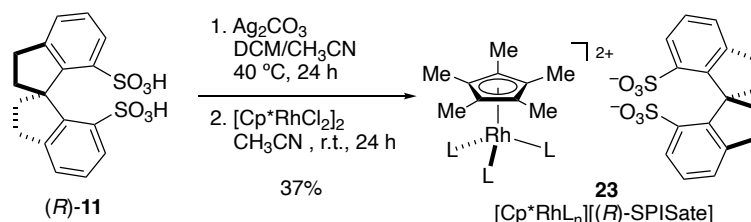
(*R*)-Benzyl ((4-chlorobenzamido)(4-methoxyphenyl)methyl)carbamate (21cc):



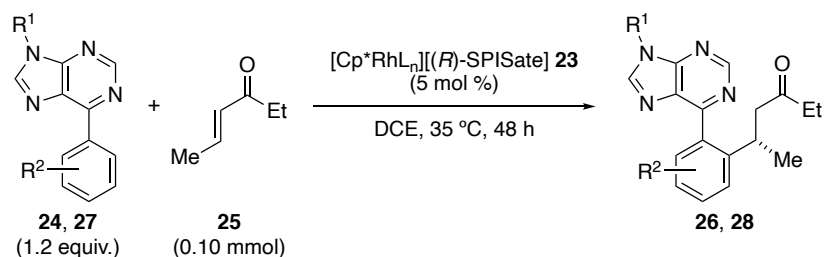
Colorless solid (39.5 mg, 50% yield); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.80 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.98 (brs, 1H), 6.42-6.61 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19-7.49 (m, 10H), 7.73 (brd, J = 5.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 55.2, 60.0, 65.6, 113.6, 127.8, 128.3, 128.4, 129.6, 132.0, 132.7, 136.3, 136.9, 155.2, 158.9, 164.4, Two of the aromatic peaks were overlapped; HPLC analysis: 95:5 er, Chiralpack IA, hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 15.9 min (minor), 19.5 min (major).

(R)-Benzyl (acrylamido(phenyl)methyl)carbamate (21ad):

Colorless solid (43.7 mg, 70% yield); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.09 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.07 (brs, 1H), 6.13 (dd, $J = 17.4, 10.9$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 6.39-6.56 (m, 1H), 6.84 (brs, 1H), 7.25–7.41 (m, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 59.5, 65.6, 126.2, 126.4, 127.8, 127.9, 128.3, 128.4, 131.4, 136.9, 140.0, 155.2, 163.8, One of the aromatic peaks was overlapped; HPLC analysis: 91.5:8.5 er, Chiralpack IC, hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 13.1$ min (major), 17.2 min (minor).

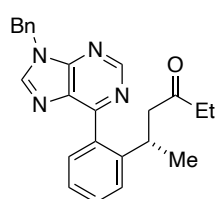
4. Synthetic procedure of $[\text{Cp}^*\text{RhL}_n][(\text{R})\text{-SPISate}]$ 

To a stirred solution of (*R*)-SPISA **11** (152 mg, 0.40 mmol) in DCM/ CH_3CN (1:1, 8 mL) was added Ag_2CO_3 (221 mg, 0.80 mmol) at 40 °C. After stirring for 24 h in dark, the reaction mixture was filtered through a Celite pad, and washed with DCM/ CH_3CN (1:1). The filtrate was evaporated in *vacuo* to furnish Ag_2 -(*R*)-SPISate (105 mg, 44%) as an orange solid, which was directly used for the next step without purification. To a flame-dried Schlenk flask were added $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (49 mg, 0.080 mmol), Ag_2 -(*R*)-SPISate (105 mg, 0.17 mmol), CH_3CN (0.8 mL) in a glovebox. The flask was taken out of the glovebox, and the mixture was stirred at room temperature and under argon atmosphere. After 24 h, the resulting precipitates were removed by filtration through a Celite pad and washed with CH_3CN . The filtrate was concentrated in *vacuo* to afford $[\text{Cp}^*\text{RhL}_n][(\text{R})\text{-SPISate}]$ **23** as an orange solid (97 mg, 37% as $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_{0.2}(\text{H}_2\text{O})_{1.8}$). IR (KBr): ν 3273, 3060, 2934, 2843, 2361, 2332, 2241, 1633, 1455, 1254, 1200, 1152, 1124, 1018, 744, 734, 626, 600, 577 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.60 (s, 15H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.44-2.55 (m, 2H), 2.84-2.95 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 9.0, 30.3, 38.3, 63.9, 93.1 (d, $^1J_{\text{CRh}} = 10.5$ Hz), 126.0, 126.2, 127.2, 140.2, 145.4, 146.4; Anal. Calcd for $\text{C}_{24.7}\text{H}_{33.2}\text{N}_{0.2}\text{O}_{7.8}\text{RhS}_2$ ($\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_{0.2}(\text{H}_2\text{O})_{1.8}$): C, 50.08; H, 5.09; N, 0.43. Found: C, 50.02; H, 4.68; N, 0.79.

5. General procedure of asymmetric 1,4-addition of 6-arylpurines to α,β -unsaturated enone

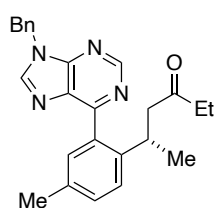
To a dried screw-capped vial were added purine derivative **24** or **27** (0.12 mmol), **23** (3.3 mg, 0.005 mmol, 5 mol %) and DCE (0.5 mL) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture was added enone **25** (11.5 μ L, 0.10 mmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 35 $^{\circ}$ C with stirring under argon atmosphere. After 48 h, the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 4:1 to 3:8) to afford the desired product **26** or **28**.

(S)-5-(2-(9-Benzyl-9H-purin-6-yl)phenyl)hexan-3-one (26a):



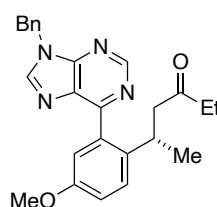
Yellow oil (25.2 mg, 94% w/w purity, 62% yield, 87:13 er) with a small amount of byproduct resulted from the second C–H bond addition, which was further purified by GPC to give a pure analytical sample. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.26 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 16.0, 9.2$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 16.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.58–3.67 (m, 1H), 5.48 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.32–7.42 (m, 6H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.7, 21.4, 31.0, 36.0, 47.4, 51.1, 126.0, 126.6, 127.9, 128.6, 129.2, 129.9, 130.8, 132.4, 134.0, 135.0, 144.4, 145.4, 151.9, 152.3, 158.8, 210.4; $[\alpha]_D^{22} = 13.6$ ($c = 0.90$, CHCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ON}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 385.2023, found: 385.2027; HPLC analysis: 87:13 er, Chiralpak AD-H, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_R = 12.2$ min (major), $t_R = 13.8$ min (minor).

(S)-5-(2-(9-Benzyl-9H-purin-6-yl)-4-methylphenyl)hexan-3-one (26b):

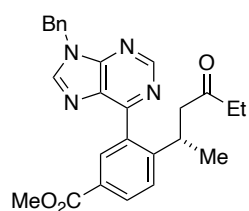


After 48 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel, and then diluted to measure the crude yield using ^1H NMR. Obtained crude mixture was purified by preparative TLC to give a corresponding product **26b** (91% yield, 87:13 er). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.25 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.55 (dd, $J = 16.0$ Hz, 9.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 16.0$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.44–3.58 (m, 1H), 5.42–5.55 (m, 2H), 7.20–7.50 (m, 8H), 8.01 (s, 1H), 9.05 (s, 1H); HPLC analysis: 87:13 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_R = 27.4$ min (major), $t_R = 30.6$ min (minor).

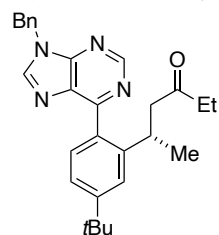
(S)-5-(2-(9-Benzyl-9H-purin-6-yl)-4-methoxyphenyl)hexan-3-one (26c):



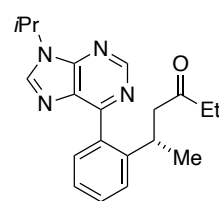
After 48 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel, and then diluted to measure the crude yield using ^1H NMR. Obtained crude mixture was purified by preparative TLC to give a corresponding product **26c** (66% yield, 83:17 er). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.25 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.54 (dd, $J = 15.8$ Hz, 9.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 15.8$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.41–3.55 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.44–5.55 (m, 2H), 6.99–7.12 (m, 2H), 7.25–7.54 (m, 6H), 8.02 (s, 1H), 9.06 (s, 1H); HPLC analysis: 83:17 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_R = 13.7$ min (major), $t_R = 16.7$ min (minor).

(S)-Ethyl 3-(9-benzyl-9H-purin-6-yl)-4-(4-oxohexan-2-yl)benzoate (26d):

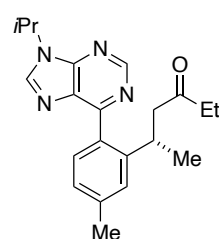
After 48 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel, and then diluted to measure the crude yield using ^1H NMR. Obtained crude mixture was purified by preparative TLC to give a corresponding product **26d** (27% yield, 86:14 er). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.28 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.61 (dd, $J = 16.3$ Hz, 9.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 16.3$ Hz, 4.3 Hz, 1H), 3.64-3.80 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.45-5.55 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 5H), 8.04 (s, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 9.08 (s, 1H); HPLC analysis: 86:14 er, Chiralpak IB, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 25.3$ min (major), $t_{\text{R}} = 30.0$ min (minor).

(S)-5-(2-(9-Benzyl-9H-purin-6-yl)-5-(tert-butyl)phenyl)hexan-3-one (26e):

After 48 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel, and then diluted to measure the crude yield using ^1H NMR. Obtained crude mixture was purified by preparative TLC to give a corresponding product **26e** (76% yield, 89:11 er). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 2.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 15.7$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 15.7$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.64-3.77 (m, 1H), 5.44-5.55 (m, 2H), 7.29-7.62 (m, 8H), 8.02 (s, 1H), 9.05 (s, 1H); HPLC analysis: 89:11 er, Chiralpak IF, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 11.2$ min (major), $t_{\text{R}} = 15.7$ min (minor).

(S)-5-(2-(9-Isopropyl-9H-purin-6-yl)phenyl)hexan-3-one (28a):

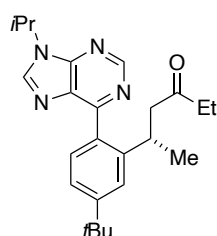
Colorless oil (28.4 mg, 85% yield, 89:11 er). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.28 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.59 (dd, $J = 16.0$, 9.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 16.0$, 4.0 Hz, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 4.99 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 7.4$, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.7, 21.4, 22.5, 22.5, 31.0, 36.0, 47.4, 51.1, 126.0, 126.5, 129.9, 130.7, 132.9, 134.1, 142.4, 145.4, 151.5, 151.6, 158.6, 210.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 21.3$ ($c = 0.85$, CHCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_4^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 337.2023, found: 337.2025; HPLC analysis: 89:11 er, Chiralpak AD-H, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 11.8$ min (major), $t_{\text{R}} = 16.0$ min (minor).

(S)-5-(2-(9-Isopropyl-9H-purin-6-yl)-5-methylphenyl)hexan-3-one (28b):

Colorless oil (21.6 mg, 62% yield, 90:10 er). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (dd, $J = 15.9$, 9.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 15.9$, 4.3 Hz, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 4.99 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.9, 21.6, 21.7, 22.7, 22.7, 31.0, 36.2, 47.6, 51.3, 127.0, 127.4, 131.0, 133.0, 140.0, 142.4, 145.5, 151.6, 151.6, 158.7, 210.8. One of the aromatic peaks was overlapped; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = 24.8$ ($c = 1.08$, CHCl_3); HRMS

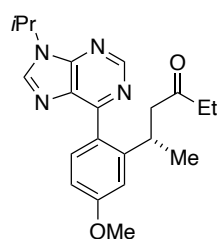
(ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{27}ON_4^+$ $[M+H]^+$: 351.2179, found: 351.2181; HPLC analysis: 90:10 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 10.8 min (major), t_R = 15.1 min (minor).

(S)-5-(5-(*tert*-Butyl)-2-(9-isopropyl-9*H*-purin-6-yl)phenyl)hexan-3-one (28c):



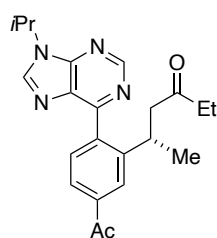
Colorless oil. (28.7 mg, 73% yield, 91:9 er). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.70 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.29 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 15.7, 9.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 15.7, 4.5 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 5.00 (sept, J = 6.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 7.7, 21.4, 22.5, 22.5, 31.2 (4C), 34.9, 35.9, 47.4, 51.3, 123.2, 123.4, 130.6, 131.0, 132.8, 142.2, 144.9, 151.4, 151.5, 152.8, 158.7, 210.7; HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{24}H_{33}ON_4^+$ $[M+H]^+$: 393.2649, found: 393.2649; $[\alpha]_D^{22}$ = 22.0 (c = 1.27, $CHCl_3$); HPLC analysis: 91:9 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 5.1 min (major), t_R = 5.8 min (minor).

(S)-5-(2-(9-Isopropyl-9*H*-purin-6-yl)-5-methoxyphenyl)hexan-3-one (28d):

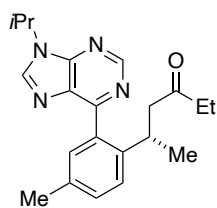


Colorless oil (16.0 mg, 43% yield, 91:9 er). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.30 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 16.0, 9.4 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 16.0, 4.5 Hz, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 4.99 (sept, J = 6.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 7.8, 21.4, 22.5, 22.6, 31.0, 36.0, 47.4, 51.2, 55.3, 110.8, 113.1, 132.8, 142.1, 147.7, 151.4, 151.6, 158.3, 160.9, 210.5. Two aromatic peaks were overlapped; $[\alpha]_D^{22}$ = 23.4 (c = 0.49, $CHCl_3$); HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{27}O_2N_4^+$ $[M+H]^+$: 367.2129, found: 367.2128; HPLC analysis: 91:9 er, Chiralpak ID, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 23.4 min (major), t_R = 29.3 min (minor).

(S)-5-(5-Acetyl-2-(9-isopropyl-9*H*-purin-6-yl)phenyl)hexan-3-one (28e):



After 48 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel, and then diluted to measure the crude yield using 1H NMR. Obtained crude mixture was purified by preparative TLC to give a corresponding product **28e** (49% yield, 88:12 er). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63-2.72 (m, 4H), 2.93 (dd, J = 16.4 Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.48-3.71 (m, 1H), 4.94-5.10 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.05 (s, 1H); HPLC analysis: 88:12 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 14.2 min (major), t_R = 23.2 min (minor).

(S)-5-(2-(9-Isopropyl-9H-purin-6-yl)-4-methylphenyl)hexan-3-one (28f):

After 48 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel, and then diluted to measure the crude yield using ^1H NMR. Obtained crude mixture was purified by preparative TLC to give a corresponding product **28f** (80% yield, 89:11 er). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 2.26 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.56 (dd, $J = 15.9$ Hz, 9.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 15.9$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 1H), 4.92-5.07 (m, 1H), 7.21-7.50 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); HPLC analysis: 89:11 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 16.9$ min (major), $t_{\text{R}} = 19.4$ min (minor).

第 7 節 参考文献

- 1) Reviews on Brønsted acid catalysts: (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758. (b) Terada, M. *Synthesis*, **2010**, *12*, 1929–1982. (c) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153. (d) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277–9306. (e) Min, C.; Seidel, D. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5889–5902.
- 2) Review on BINSAs: Hatano, M.; Ishihara, K. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 352–365.
- 3) Takahashi, K.; Fukushi, Y. (Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2005132815 20050525, 2005.
- 4) Pan, S. C.; List, B. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 430–437.
- 5) Kampen, D.; Ladépêche, A.; Claßen, G.; List, B. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 962–966.
- 6) Hatano, M.; Maki, T.; Moriyama, K.; Arinobe, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858–16860.
- 7) (a) Hatano, M.; Sugiura, Y.; Akakura, M.; Ishihara, K. *Synlett*, **2011**, *9*, 1247–1250. (b) Hatano, M.; Zhao, X.; Mochizuki, T.; Maeda, K.; Motokura, K.; Ishihara, K. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 360–365.
- 8) Hatano, M.; Ozaki, T.; Sugiura, Y.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4986–4988.
- 9) (a) Hatano, M.; Hattori, Y.; Furuya, Y.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2321–2324. (b) Hatano, M.; Nishio, K.; Mochizuki, T.; Nishikawa, K.; Ishihara, K. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8178–8186.
- 10) LaLonde, R. L.; Wang, Z. J.; Mba, M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598–601.
- 11) Reviews on SPINOL-derived catalysts: (a) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581–593. (b) Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1365–1377. (c) Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 988–1001.
- 12) Birman, V. B.; Rheingold, A. L.; Lam, K.-C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 125–131.
- 13) Fu, Y.; Xie, J.-H.; Hu, A.-G.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Commun.* **2002**, 480–481.
- 14) (a) Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Fu, Y.; Zhu, S.-F.; Fan, B.-M.; Duan, H.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4404–4405. (b) Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Wang, L.-X.; Liu, B.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2333–2335.
- 15) Liu, B.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 634–641.
- 16) Zhang, Y.-Z.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8496–8498.
- 17) Zheng, J.; Cui, W.-J.; Zheng, C.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5242–5245.
- 18) (a) Xu, F.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677–8680. (b) Čorić, I.; Müller, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370–17373.
- 19) Argüelles, A. J.; Sun, S.; Budaitis, B. G.; Nagorny, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 5423–5427.
- 20) Chen, G.-Q.; Lin, B.-J.; Huang, J.-M.; Zhao, L.-Y.; Chen, Q.-S.; Jia, S.-P.; Yin, Q.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8064–8068.
- 21) Zheng, Z.; Cao, Y.; Chong, Q.; Han, Z.; Ding, J.; Luo, C.; Wang, Z.; Zhu, D.; Zhou, Q.-L.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10374–10381.
- 22) Yin, L.; Xing, J.; Wang, Y.; Shen, Y.; Lu, T.; Hayashi, T.; Dou, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2474–

2478.

- 23) Chang, X.; Ma, P.-L.; Chen, H.-C.; Li, C.-Y.; Wang, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 8937–8940.
- 24) Zhang, R.; Ge, S.; Sun, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12445–12449.
- 25) Hu, A.-G.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2348–2350.
- 26) Takahashi, K. (Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2008262585 20100520, 2010.
- 27) Treskow, M.; Neudörfl, J.; Giernoth, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693–3697.
- 28) Cho, Y.-H.; Kina, A.; Shimada, T.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3811–3823.
- 29) Hirano, M.; Osakada, K.; Nohira, H.; Miyashita, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 533–540.
- 30) Review on Newman–Kwart rearrangement: Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Renny, J. S. *Synthesis*, **2008**, 661–689.
- 31) 佐竹瞬, 修士論文, 北海道大学, **2017**.
- 32) Harvey, J. N.; Jover, J.; Lloyd-Jones, G. C.; Moseley, J. D.; Murray, P.; Renny, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7612–7615.
- 33) Perkowski, A. J.; Cruz, C. L.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15684–15687.
- 34) Review on disulfonimide catalyzed enantioselective organocatalysis: James, T.; Gemmeren, M.; List, B. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9388–9409.
- 35) Kurihara, T.; Satake, S.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2378–2381.
- 36) Hatano, M.; Sugiura, Y.; Ishihara, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 1311–1314.
- 37) Hatano, M.; Ozaki, T.; Nishikawa, K.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10405–10413.
- 38) Satake, S.; Kurihara, T.; Nishikawa, K.; Mochizuki, T.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 585–591.

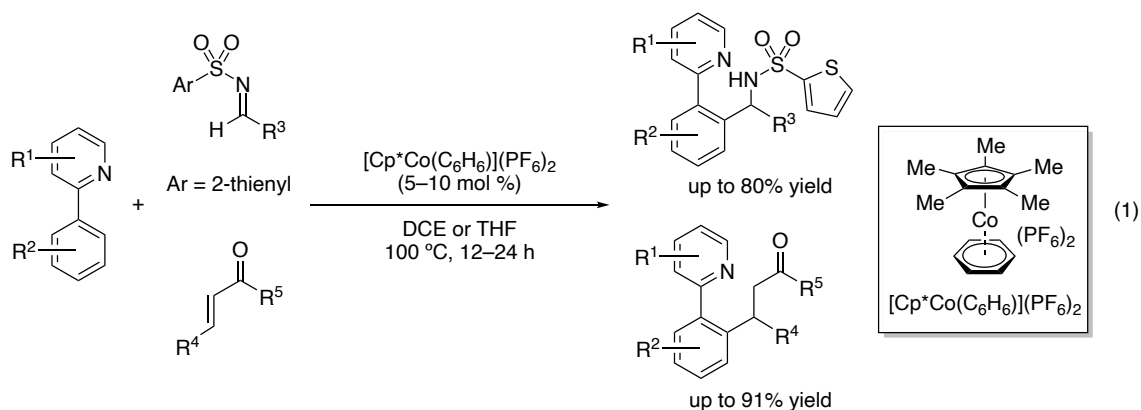
- S1) Mbofana, C. T.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3285–3292.

第3章

第3章 Cp*Co(III)触媒とキラルカルボン酸の協働による不斉 C-H 官能基化反応の開発

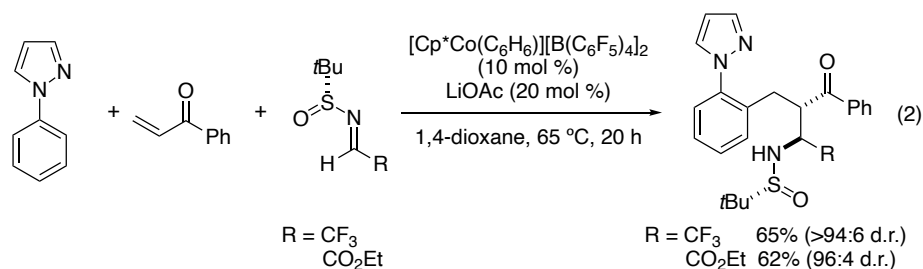
第1節 研究背景

C-H 官能基化反応において、広く使われてきた Rh の代替として、Rh と同族であり、より安価で地球上に豊富に存在する Co が近年注目を集めている。当研究室では Cp*Co(III)錯体を開発し、対応する Cp*Rh(III)錯体と類似の反応性を示すことを明らかとした (eq. 1)¹⁾。最近では Rh と Co のハード・ソフト、電気陰性度、原子半径の違いなどに由来した Cp*Co 触媒特有の反応性を見出している²⁾。

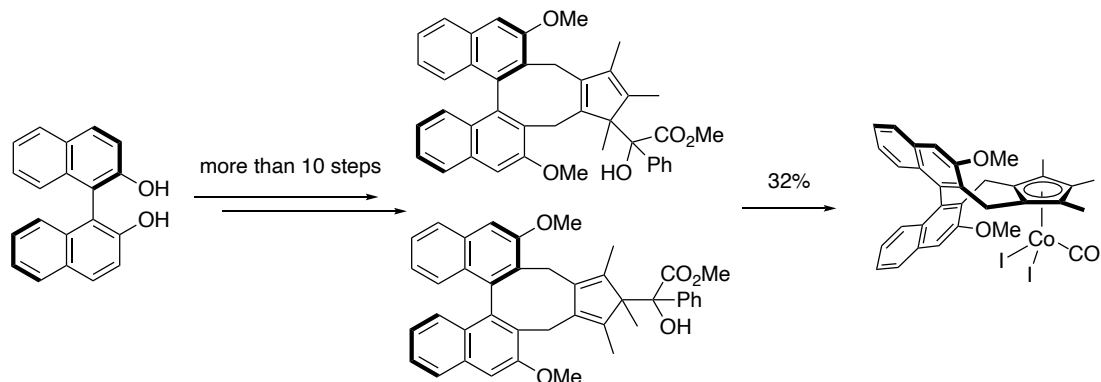
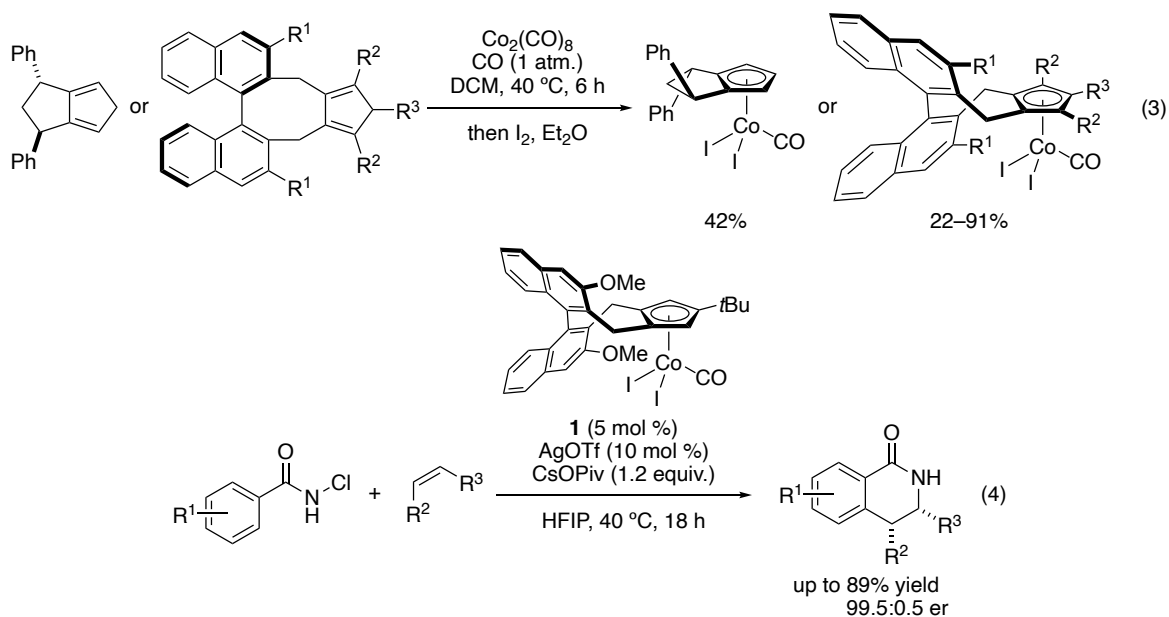


Cp*Co 錯体を用いた、ラセミ反応は数多くの報告がなされているが、不斉反応の報告例は Cp*Rh や Cp*Ir に比べ少ない。

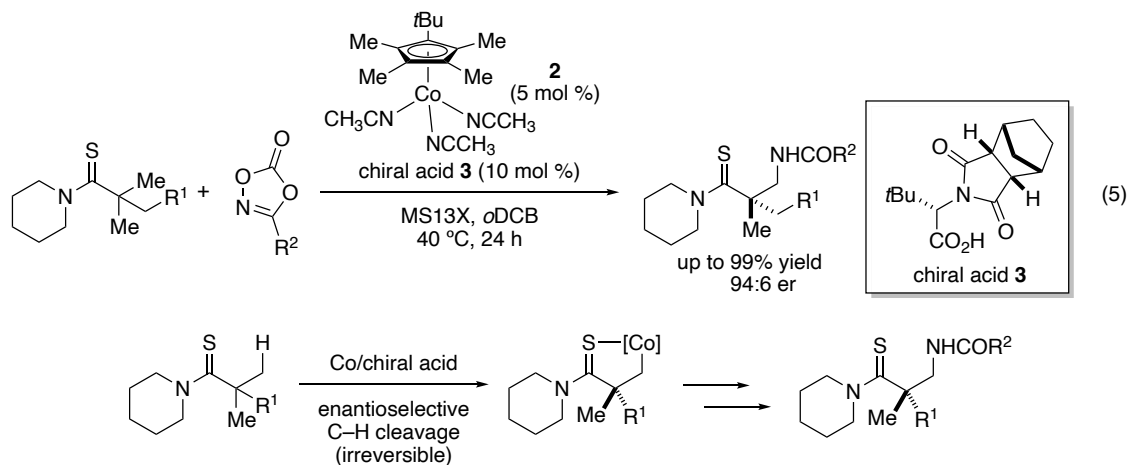
2016 年に Ellman らは Cp*Co 触媒存在下、ピラゾールとエノン、アルデヒドまたはイミンなどの求電子剤を反応させることで C-H 結合の切断を伴うカスケード反応が進行し、3 成分付加体が得られることを見出した³⁾。求電子剤としてキラルスルホニルイミンを用いることでジアステレオ選択的に反応が進行し、Cp*Co による初の不斉反応の開発に成功している (eq. 2)。しかし、不斉補助基を利用しているため化学量論量のキラル源を必要としている。



不斉化の方法としてキラル Cp 配位子の利用が挙げられるが、一般に Cp 配位子と Co の結合は Rh と比較して弱いため分解が問題となりやすく、キラル Cp^xCo 錯体の合成は容易ではない。Cramer らはキラル Cp^xCo 錯体を合成したが、10 工程以上の多段階合成を要し、収率も低かった (Scheme 1)⁴⁾。その後、同グループは CO 雰囲気下、錯体合成を行うことで収率の向上に成功し、合成した錯体を不斉 C-H 官能基化へと応用している (eq. 3)⁵⁾。特に錯体 **1** を用いたジヒドロイソキノロン合成反応では最高 99.5:0.5 er と非常に高い選択性を示している (eq. 4)。

Scheme 1. Synthetic route of chiral Cp^xCo complex

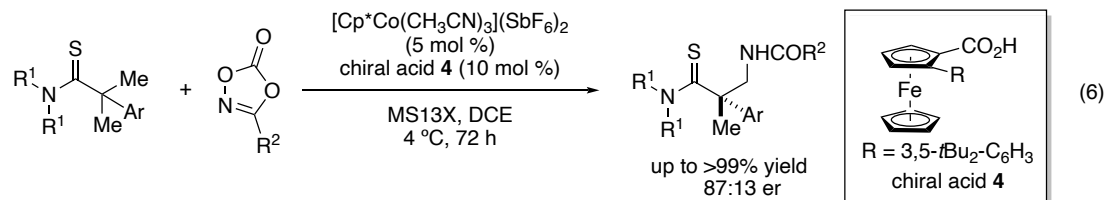
2017年に当研究室はキラルカルボン酸を用いた、C–H結合切断段階での立体制御を伴う触媒的不斉C(sp³)–H官能基化反応を報告した (eq. 5)⁶。Co(III)触媒 **2** とアミノ酸由来のキラルカルボン酸 **3** 存在下、チオアミドとジオキサゾロンを反応させることで高いエナンチオ選択性でアミド化体を得ている。H/D交換実験よりC–H結合の切断は不可逆的であり、この段階がエナンチオ決定段階であることが示されている (Scheme 2)。



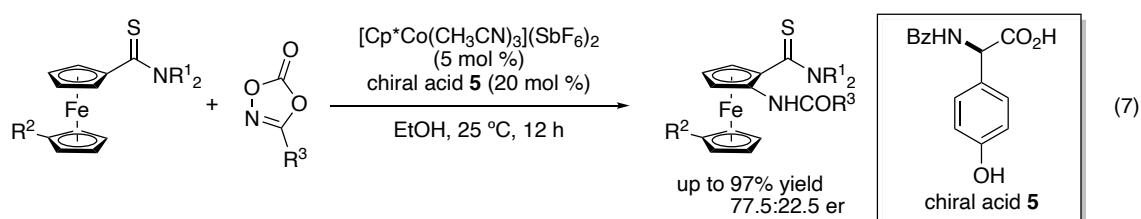
Scheme 2. Proposed enantio-determining step

第3章

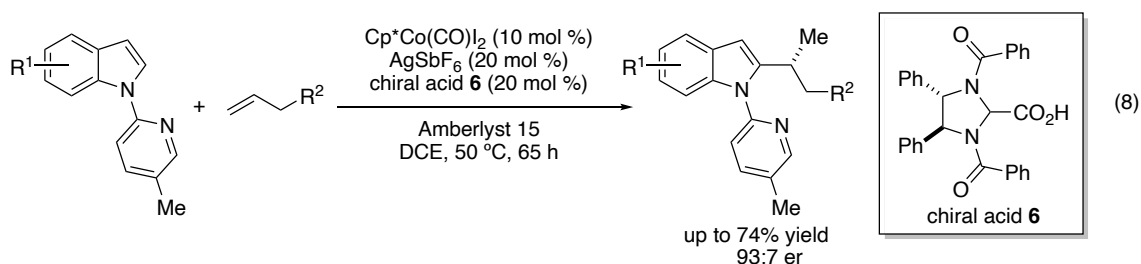
また本反応に対して新たに開発したキラルフェロセンカルボン酸 **4** を用いることで、eq. 5 では達成されていない α 位にアリール基を有するチオアミドが適用可能であることを報告しており、キラルカルボン酸のチューニングにより反応性や立体選択性の調節が可能であることを示している (eq. 6) ⁷⁾。



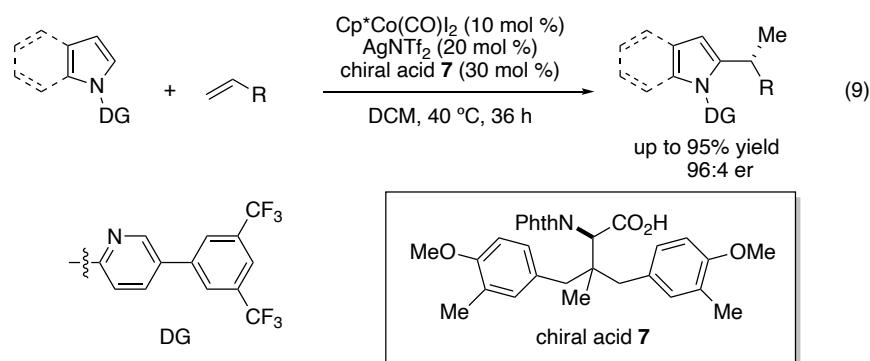
その他、Co(III)とキラルカルボン酸による C-H 結合切断段階での立体制御の例として、Shi らはキラルカルボン酸 **5** を用いた面不斉フェロセンの合成を報告している (eq. 7) ⁸⁾。



C-H 結合切断後の立体制御もキラルカルボン酸を用いることで達成されている。2018 年に Ackermann らは、Cp*Co 触媒とイミダゾリジン骨格を有するキラルカルボン酸 **6** を用いることで、Cp*Co 触媒と触媒量のキラル源による初の高エナンチオ選択的な反応を報告している (eq. 8) ⁹⁾。



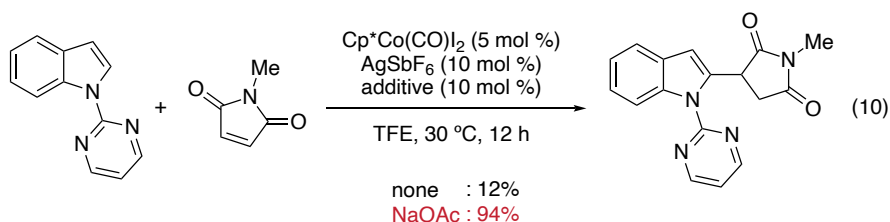
2021 年に Hong、Shi らは類似の反応において電子求引基を導入した配向基とアミノ酸由来のキラルカルボン酸 **7** を用いることでより高い選択性で目的物が得られることを見出した (eq. 9) ¹⁰⁾。



eq. 3 以降の反応例は 2018 年以降に報告されたものであり、筆者が研究を開始した 2017 年当初は Cp*Co(III) による触媒的不斉 C-H 官能基化反応の報告例はなかった。他の同族元素と比較して、安価で毒性が低く、地球上に豊富に存在する Co を用いた反応を開発することができれば、既存の高価な Rh、Ir に対する元素戦略的な優位性を示すことができる。このような背景から筆者は Cp*Co 触媒を用いた、触媒的不斉 C-H 官能基化反応の開発を目指し研究に着手した。

標的反応

2017 年に Li、Ackermann らは Cp*Co 触媒によるインドール 2 位の C-H 活性化を経るマレイミドへの 1,4-付加反応を報告している (eq. 10)¹¹⁾。本反応は触媒量の酢酸ナトリウムの添加により収率が大幅に向上することからアセテートが触媒サイクルに関与していると考えられる。キラルカルボン酸を用いることで本反応を不斉反応へと展開できると考え、筆者はキラルカルボン酸と Cp*Co による不斉 C-H 官能基化反応について検討を行うこととした。



作業仮説

想定される触媒サイクルを以下に示す (Figure 1)。Cp*Co(CO)I₂ と銀塩、キラルカルボン酸、塩基から活性種であるカチオン性コバルト種 (I) が生じる。Co(III)とカルボキシラートの協働により C-H 結合が切断され、五員環コバルタサイクル中間体 (II) が生成する。そこにマレイミドが配位することで中間体 (III) を形成し、続く挿入反応により七員環コバルタサイクル中間体 (IV) が得られる。最後に中間体 (IV) がプロトン化されることで、生成物が得られると同時に触媒が再生する。Ackermann らの C-H アルキル化 (eq. 8) や Whiteoak らの Cp*Co 触媒による C-H 結合活性化を経る 1,4-付加反応¹²⁾では、DFT 計算により最後のプロトン化の段階が律速であることが示唆されている。これらの知見から、今回の反応においてもマレイミドの挿入段階は可逆的であると予想した。可逆的なマレイミドの挿入よりエナンチオマーの関係にある 2 つのコバルタサイクル (IV) が生じる。キラルカルボン酸を用いて平衡関係にある 2 つのエナンチオマーのうち、一方を選択的にプロトン化することでエナンチオ選択性が発現すると考えた。

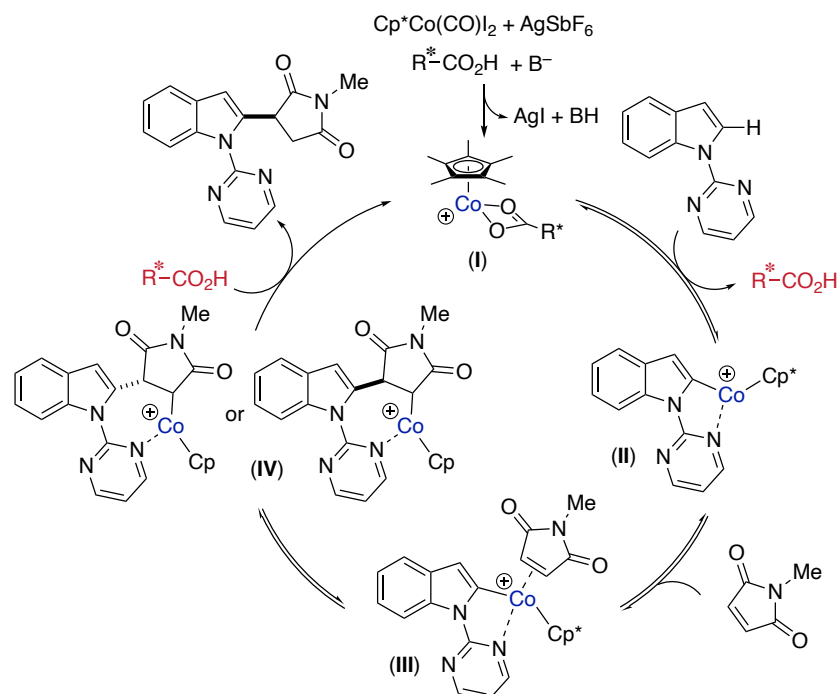
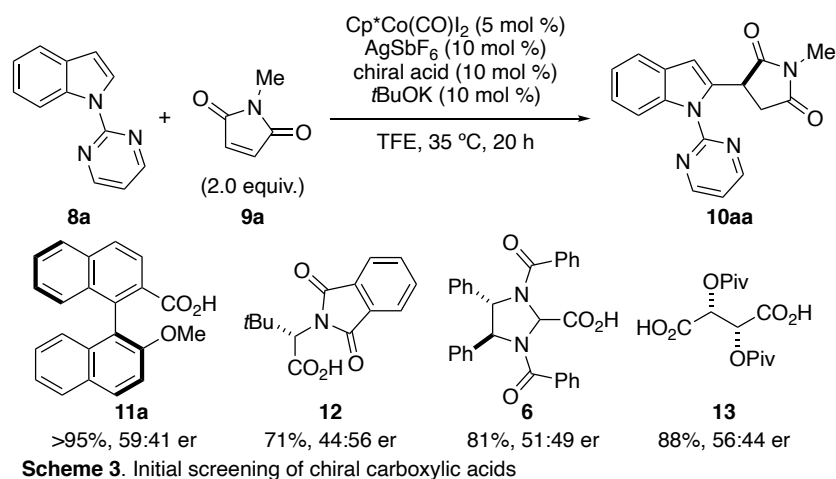


Figure 1. Proposed catalytic cycle of Cp*Co(III) and chiral carboxylic acid catalyzed asymmetric 1,4-addition

第2節 インドール2位のC-H結合活性化を経る不斉1,4-付加反応

2-1. 反応条件の検討

Li, Ackermann らの報告を参考に、酢酸ナトリウムの代わりに種々のキラルカルボン酸と *t*BuOK を用いて反応を行った (Scheme 3)。キラルカルボン酸を用いると不斉が誘起され、低いエナンチオ選択性ながらも 1,4-付加体 **10aa** が得られた。



比較的良好な選択性を示したビナフチル骨格を有するモノキラルカルボン酸¹³⁾に関して詳細な検討を行った。まず始めにビナフチル骨格の2'位の置換基効果を調査した (Table 1)。メチルエーテルからフェニルエーテルに代えると選択性は向上したが、ベンジルエーテルでは低下した (entries 2, 3)。2'位にフェニル基を導入すると選択性はさらに向上した (entry 4)。フェニル基上に電子求引基や供与基を導入すると選択性はわずかに低下した (entries 5, 6)。立体的に嵩高い *t*Bu 基を 3, 5 位に導入したが低い選択性にとどまった (entry 7)。その他、ナフチル基やチエニル基、ホスフィンオキシド基を有するキラルカルボン酸を用いたが選択性は向上しなかった (entries 8–10)。

Table 1. Screening of 2'-substituted binaphthyl carboxylic acids

entry	chiral acid	% yield ^a	er ^b
1	(<i>S</i>)- 11a	>95	59:41
2	(<i>S</i>)- 11b	91	65:35
3	(<i>S</i>)- 11c	86	53:47
4	(<i>S</i>)- 11d	>95	73:27
5	(<i>S</i>)- 11e	91	71:29
6	(<i>S</i>)- 11f	>95	66:34
7	(<i>S</i>)- 11g	89	59:41
8	(<i>S</i>)- 11h	>95	67:33
9	(<i>S</i>)- 11i	70	65:35
10	(<i>S</i>)- 11j	73	51:49

(*S*)-**11a** : OMe
 (*S*)-**11b** : OPh
 (*S*)-**11c** : OBn
 (*S*)-**11d** : Ph
 (*S*)-**11e** : 4-CF₃-C₆H₄
 (*S*)-**11f** : 4-OMe-C₆H₄
 (*S*)-**11g** : 3,5-*t*Bu₂-C₆H₃
 (*S*)-**11h** : 2-naphthyl
 (*S*)-**11i** : 2-thienyl
 (*S*)-**11j** : P(O)Ph₂

^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.
^b) Determined by HPLC analysis.

第3章

その他のキラルカルボン酸の検討を行なった (Figure 2)。カルボキシ基の α 位に置換基を有するキラルカルボン酸 **14**、**15** を用いると収率、選択性ともに低下した。このことから3位への置換基の導入は効果的ではないことが示唆された。BINOL 誘導体である H₈-/6,6'-Ph₂-BINOL 由来のキラルカルボン酸 **16**、**17** を用いても選択性の向上は見られなかった。次にジカルボン酸の検討を行った。ピナフチル骨格を有するジカルボン酸 **18**、**19**^{14,15)}、天然物由来のジカルボン酸 **20** を用いて反応を行ったが低いエナンチオ選択性にとどまった。次にアミノ酸由来のキラルカルボン酸の検討を行った。不斉 C-H アミノ化反応 (eq. 5) において良い選択性を示した **3** の類縁体を中心に検討したところ、ロイシン、フェニルアラニン由来の **22**、**23** を用いた際に比較的良い選択性で生成物が得られた。二重結合を還元した **27**、**28** が低い選択性であることから、アルケン部位が基質、触媒と相互作用している、または立体的に大きすぎると選択性の低下を招くと考えている。フタロイル基で保護した **29** やプロリン由来のアミノ酸 **30** では低い選択性を示した。いずれの保護基においても、*t*Bu-ロイシン由来のカルボン酸 **3**、**12**、**21** では良い結果が得られていないことから、 α 位の置換基は適度な嵩高さが必要だと考えられる。

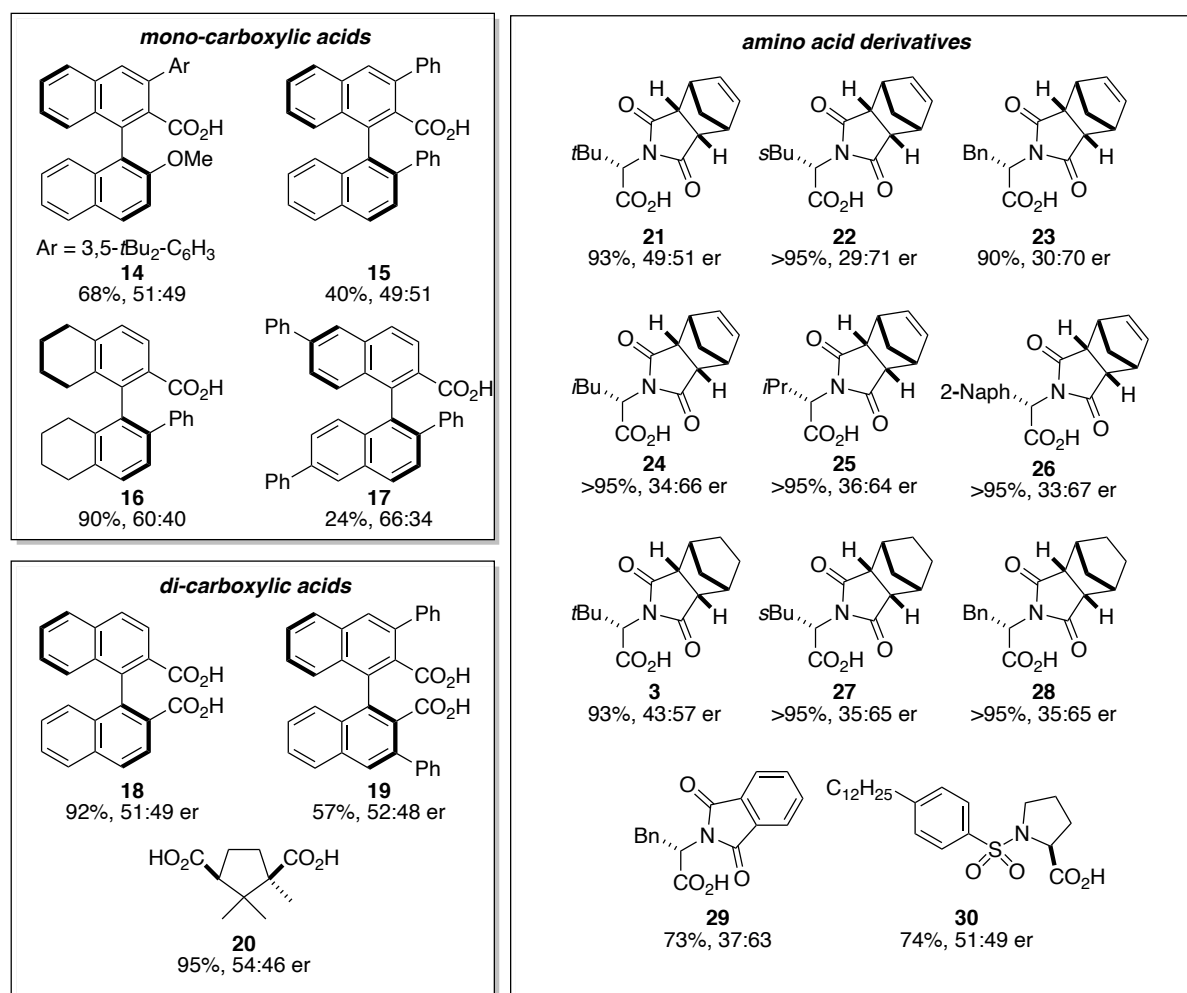
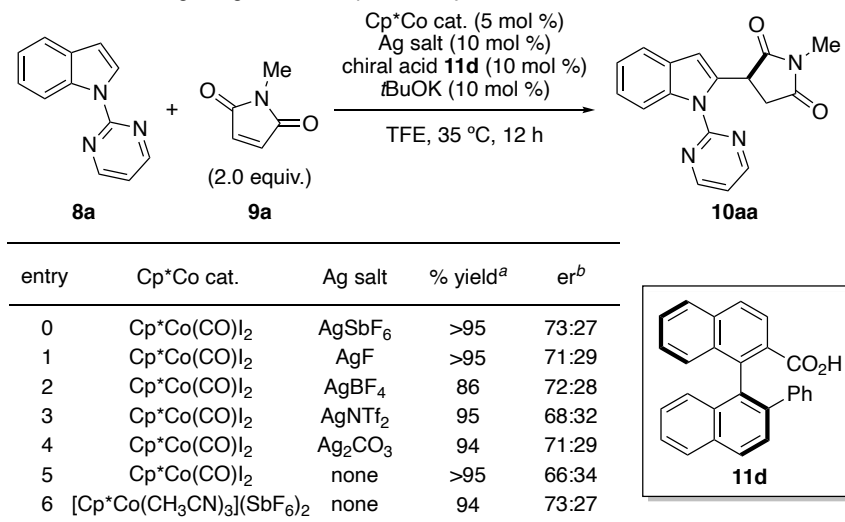


Figure 2. Screening of chiral carboxylic acids

ここまでで最も良い結果を示した **11d** を用いて銀塩の検討を行った (Table 2)。対アニオンの異なる銀塩を用いたが選択性への影響はほとんどなかった (entries 1–4)。また、銀塩を加えない条件では、選択性はわずかに低下したものの反応は良好な収率で進行した (entry 5)。アルコール溶媒がヨウ素アニオンを溶媒和するため、銀塩なしでも活性種であるカチオン性コバルト種が生成し、反応が進行したと考えられる。Co(III)触媒として $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$ を用いても収率、選択性に影響はなかった (entry 6)。

Table 2. Screening of Ag salts and Cp*Co catalysts

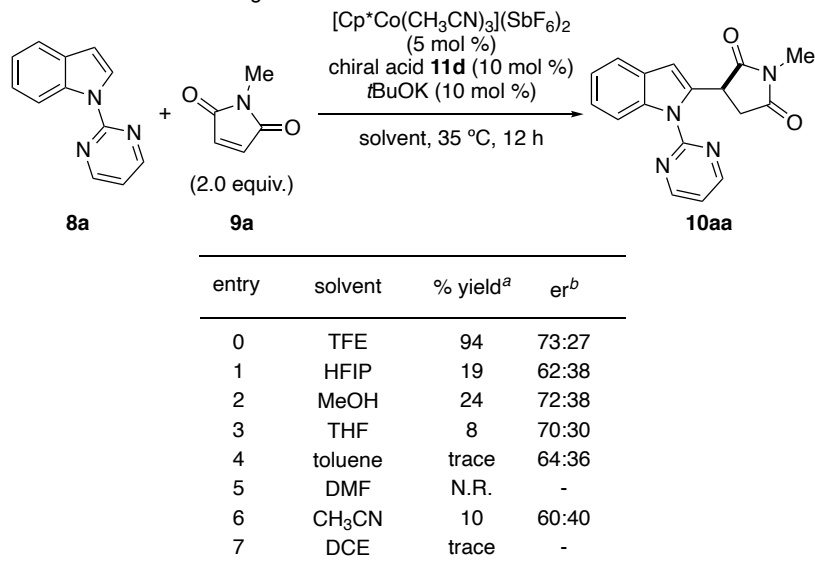


^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b) Determined by HPLC analysis.

$[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$ を用いて溶媒の検討を行った (Table 3)。メタノール、THF 中で反応を行うと TFE と同程度の選択性で生成物が得られた (entries 2, 3)。しかし、いずれの溶媒でも収率は低下したため、これ以降の検討は TFE を使用している。

Table 3. Solvent screening



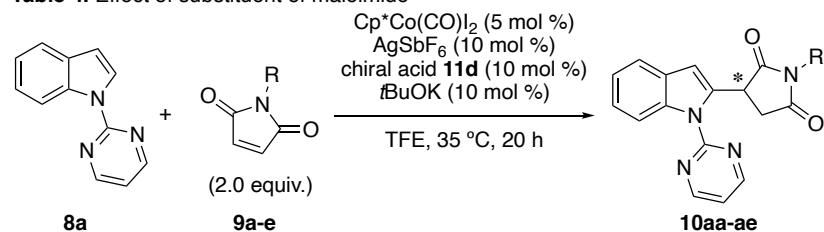
^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b) Determined by HPLC analysis.

第3章

マレイミドの窒素上の置換基を検討した (Table 4)。カルボン酸と塩基を添加しない条件でも反応を行い、カルボキシラート非関与で反応が進行するかについても調査している。窒素上の置換基が Me 基や Bn 基のマレイミド (**9a**, **9b**) では、わずかにバックグラウンドでのラセミ反応が進行するものの (entries 2, 4)、良好な収率、中程度の選択性を示した (entries 1, 3)。Ph 基や無置換のもの (**9c**, **9d**) を用いると選択性は低下した (entries 5, 7)。カルボン酸と塩基を添加しない条件で反応が中程度で進行することから (entries 6, 8)、**9a** や **9b** に比べ、ラセミ反応の進行が速いことが要因だと考えている。*t*Bu 基を有する **9e** では収率、選択性ともに低下した (entry 9)。

Table 4. Effect of substituent of maleimide



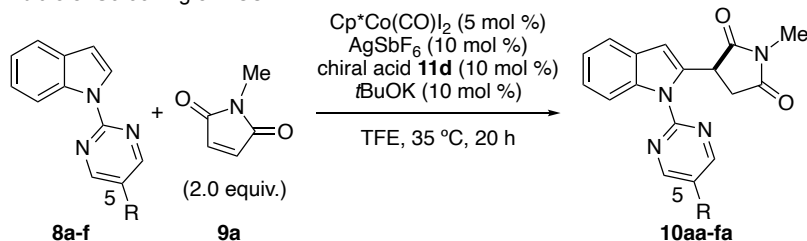
entry	R	11d , <i>t</i> BuOK	% yield ^a	er ^b
1	Me (9a)	+	>95	73:27
2	Me (9a)	-	12	-
3	Bn (9b)	+	95	72:28
4	Bn (9b)	-	11	-
5	Ph (9c)	+	87	54:46
6	Ph (9c)	-	42	-
7 ^c	H (9d)	+	77	54:46
8 ^c	H (9d)	-	29	-
9 ^c	<i>t</i> Bu (9e)	+	22	51:49
10 ^c	<i>t</i> Bu (9e)	-	trace	-

^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b) Determined by HPLC analysis. ^c) at 60 °C

次に DG の検討を行った (Table 5)。ピリミジル基の 5 位にメチル基、エチル基を導入すると選択性はわずかに向上した (entries 2, 3)。電子求引基を導入すると選択性は低下したが (entries 4, 5)、電子供与基では影響は見られなかった (entry 6)。

Table 5. Screening of DGs



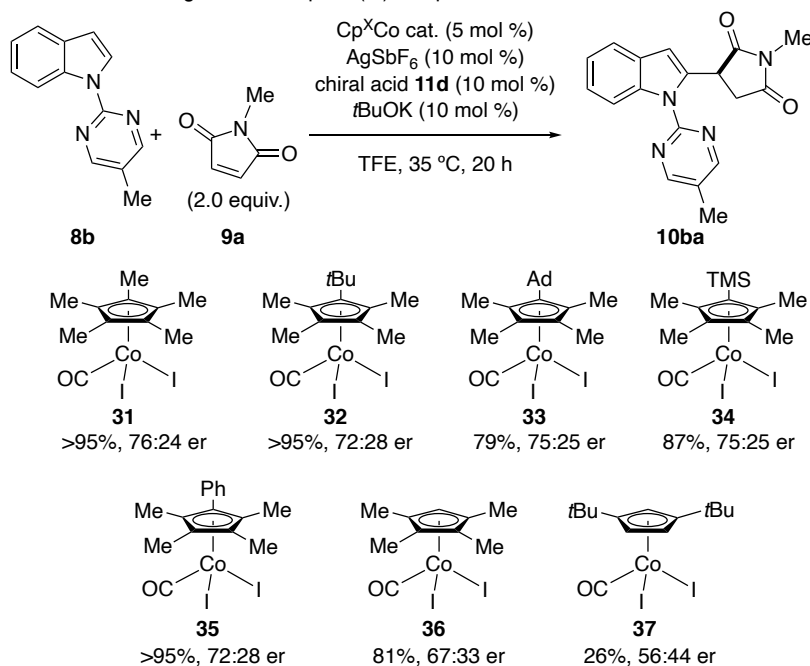
entry	R	% yield ^a	er ^b
1	H (8a)	>95	73:27
2	5-Me (8b)	>95	76:24
3	5-Et (8c)	>95	74:26
4	5-F (8d)	>95	66:34
5	5-Br (8e)	92	71:29
6	5-OMe (8f)	>95	74:26

^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

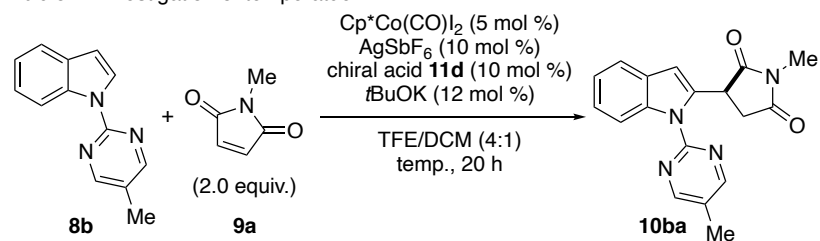
^b) Determined by HPLC analysis.

Table 5 において良い選択性を示した 5 位に Me 基を有する基質 **8b** を用いて、Cp 配位子の検討を行った (Table 6)。Cp* のメチル基の 1 つを嵩高い置換基である *t*Bu 基、Ad 基、TMS 基に代えた触媒 (**32**, **33**, **34**) を用いても選択性の向上は見られなかった。Ph 基とした **35** や Me 基を一つ除いた **36** ではわずかに低下した。二置換の配位子を有する **37** では収率、選択性ともに低下したことから、電子供与性の低い二置換の配位子では系中で Co 触媒が分解したと考えている。

Table 6. Screening of achiral Cp^xCo(III) complexes



次に温度の検討を行なったところ、再現性に問題が生じた。温度の低下によりカルボン酸の溶解性が悪くなったことが原因であると考え、溶媒として TFE と DCM の混合溶媒を用いたところ安定した収率、選択性で目的物が得られた。変更した条件で温度の検討を行なった (Table 7)。混合溶媒を用いても収率、選択性に影響がないことを確認している (entry 1)。反応温度を 20 °C まで下げると収率を損なうことなく選択性が向上した (entry 2)。一方で 10 °C で反応を行うと選択性はわずかに向上したが収率は低下した (entry 3)。活性種であるカチオン性 Co(III) の前駆体として [Cp*Co(CH₃CN)₃](SbF₆)₂ と MS13X を用いることで Cp*Co(CO)I₂ と銀塩を用いる場合よりも収率が向上することが報告されている⁷⁾。この報告を参考にアセトニトリル錯体と MS13X を用いたところ選択性を損なうことなく収率が向上した (entry 4)。MS13X が錯体のアセトニトリルを吸着し、カチオン性の Co(III) 種が生じやすくなったためであると考えている。

Table 7. Investigation of temperature

entry	temp.	% yield ^a	er ^b
1	35	>95	75:25
2	20	94	79:21
3	10	39	80:20
4 ^c	10	94	81:19

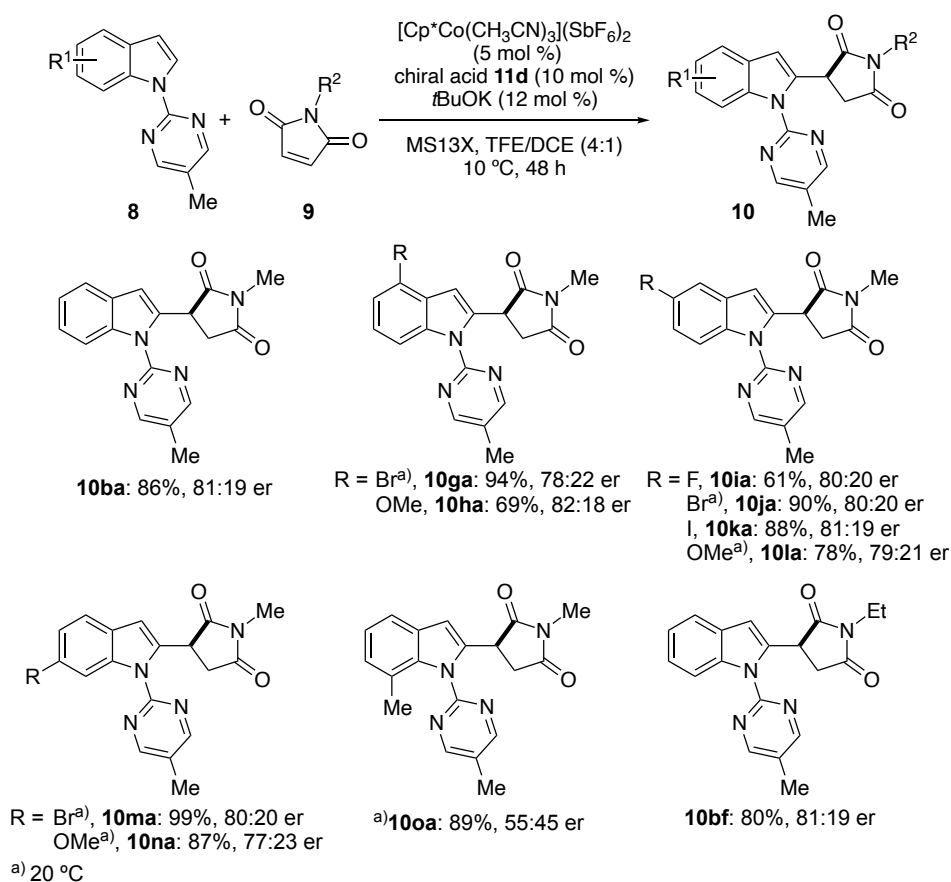
^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b) Determined by HPLC analysis.

^c) $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$ and MS13X (200 mg/mmol) were used instead of $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ and AgSbF_6

2-2. 基質の適用範囲

Table 7, entry 4 の条件を用いて基質適用範囲の検討を行った (Scheme 4)。いくつかの基質は 20 °C まで昇温する必要があったがいずれの基質においても中程度から高い収率で目的物が得られた。特にインドール 4 位に電子供与基を有する基質を用いた際に最も良い選択性を示し、82:18 er の選択性で 1,4-付加体を得た (10ha)。4、5、6 位への電子求引基、電子供与基の導入による選択性への影響は小さく良好な官能基許容性を示した (10ga–10na) が、7 位に置換基を有する基質では選択性が大幅に低下した (10oa)。7 位置換基と DG の間の立体反発によりメタラサイクルの構造が変化したことが原因であると考えている。またマレイミドの窒素上の置換基を Et 基としても良好な収率で目的物が得られた (10bf)。生成物の絶対立体配置は 10la を用いた X 線結晶構造解析により *S* 体と決定している (Figure 3)。



Scheme 4. Substrate scope of substituted indoles and maleimides

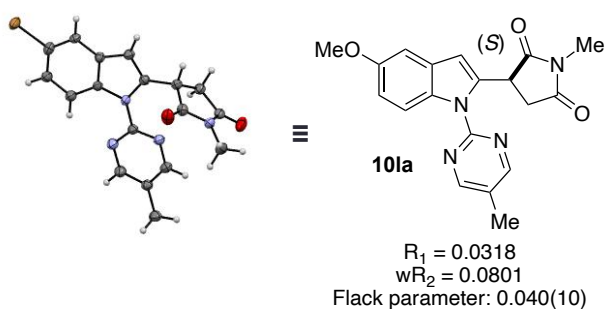
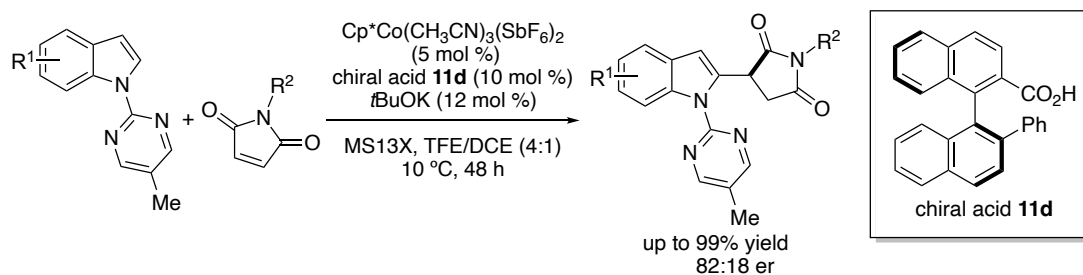


Figure 3. Absolute configuration determined by X-ray crystallography

第3章

第3節 まとめ

Cp*Co 触媒とキラルカルボン酸を組み合わせることでインドール2位の C-H 結合の選択的な活性化を経るマレイミドへの不斉 1,4-付加反応を開発した。他の第9族遷移金属に比べ地球上に豊富に存在し、より安価な Co に焦点をあて、これまで報告例の少ない Cp*Co による不斉 C-H 官能基化反応に取り組んだ。選択性には課題を残すものの Cp*Co 触媒による C-H 結合切断後の立体制御をキラルカルボン酸で行う先駆的な反応を見出した。



発表論文：

“Cp*Co^{III}/Chiral Carboxylic Acid-Catalyzed Enantioselective 1,4-Addition Reactions of Indoles to Maleimides”

Kurihara, T.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 368–371.

第 4 節 実験項

Contents:

- 1. General information**
- 2. Synthetic procedure of *N*-5-methyl-pyrimidyl indole derivatives**
- 3. General procedure of asymmetric 1,4-addition of pyrimidyl indoles to maleimide derivatives**
- 4. Determination of the absolute configuration**

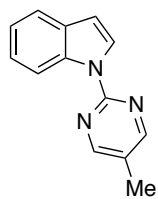
1. General information

General: Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-5300 spectrophotometer and absorbance bands are reported in wave numbers (cm^{-1}). NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 spectrometers operating at 391.78 MHz for ^1H NMR and 98.52 MHz for ^{13}C NMR, JOEL JNM-ECX400 spectrometers, operating at 395.88 MHz for ^1H NMR and 99.55 MHz for ^{13}C NMR and 372.48 MHz for ^{19}F NMR. Chemical shifts were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for ^1H NMR), CHCl_3 (7.26 ppm for ^1H NMR), CDCl_3 (77.16 ppm for ^{13}C NMR), and PhCF_3 (-63.72 ppm for ^{19}F NMR) as an internal reference, respectively. ESI mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LCP spectrometer. Silica gel column chromatography was performed with Kanto Silica gel 60 N (40-50 mesh). TLC analysis was carried out on Merck Kieselgel 60 F254 plates with visualization by UV light, anisaldehyde stain solution or phosphomolybdic acid stain solution. Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO PU-2080 intelligent HPLC pump with JASCO MD-4017 intelligent UV/Vis detector using DAICEL Chiralpak IA, IB, ID columns (0.46 cm x 25 cm).

Materials: DCM and THF were purified by Glass Contour solvent purification system. DCE, TFE, and HFIP were distilled from CaH_2 in prior to use. Commercially available MeOH, toluene, DMF, and CH_3CN (dehydrated grade) were used without further manipulation. All other reagents were commercially available and used as received.

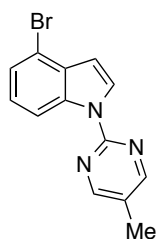
2. Synthetic procedure of *N*-5-methyl-pyrimidyl indole derivatives

N-5-Methyl-pyrimidyl indole derivatives were synthesized via nucleophilic aromatic substitution using the reported procedures.^{S1, S2} To a solution of the indole derivatives (1.0 equiv.) in DMF (0.25 M) was added NaH in 60% oil (2.0 equiv.) at 0 °C. After 1 h stirring at 0 °C, 2-chloro-5-methylpyrimidine (1.5 equiv.) was added and the mixture was heated at 140 °C for 24 h. After quenching with water, DMF and water were removed under reduced pressure and the residue was passed through a pad of silica with DCM as an eluent and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel column chromatography (hexane/DCM) to afford the corresponding **8**.

1-(5-Methylpyrimidin-2-yl)-1H-indole (8b)

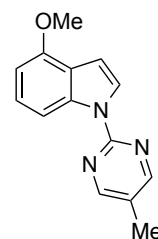
The title compound was prepared from indole (2.93 g, 25.00 mmol) and obtained as a colorless solid (4.74 g, 97%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.33 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.74-8.82 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.9, 106.3, 116.0, 120.7, 121.8, 123.4, 125.1, 125.8, 131.1, 135.2, 156.1, 158.0; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 210.1026, found: 210.1027.

4-Bromo-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indole (8g)

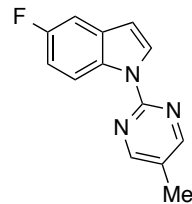
The title compound was prepared from 4-bromoindole (0.19 mL, 1.50 mmol) and obtained as a colorless solid (386 mg, 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.33 (s, 3H), 6.76 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.2$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.0, 106.1, 114.4, 115.1, 124.3, 124.6, 125.7, 126.4, 131.5, 135.5, 155.8, 158.0; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Br}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288.0131, found: 288.0134.

4-Methoxy-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indole (8h)

The title compound was prepared from 4-methoxyindole (221 mg, 1.50 mmol) and obtained as a colorless solid (331 mg, 92%).

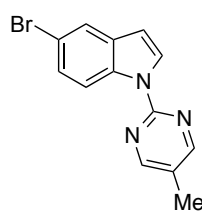
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.31 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.02-7.29 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.51 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 55.3, 102.0, 103.1, 109.2, 121.3, 124.1, 124.3, 125.1, 136.4, 152.7, 156.0, 157.8; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 240.1131, found: 240.1133.

5-Fluoro-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indole (8i)

The title compound was prepared from 5-fluoroindole (203 mg, 1.50 mmol) and obtained as a colorless solid (319 mg, 93%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.31 (s, 3H), 6.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J = 9.0$, 9.0 2.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.0$, 2.7 Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.72 (dd, $J = 9.0$, 4.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.8, 105.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.5$ Hz),

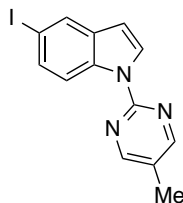
105.8, 111.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.4$ Hz), 116.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 125.3, 127.2, 131.6, 131.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10.3$ Hz), 155.6, 157.8, 158.7 (d, $^1J_{\text{CF}} = 236.8$ Hz); ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ -123.4; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{F}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 228.0933, found: 228.0915.

5-Bromo-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indole (8j)

The title compound was prepared from 5-bromoindole (294 mg, 1.50 mmol) and obtained as a colorless solid (404 mg, 93%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (s, 3H), 6.61 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.0$, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.0, 105.4, 115.0, 117.5, 123.1, 125.5,

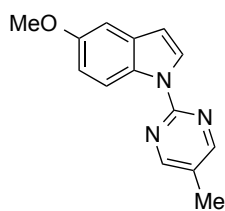
126.1, 126.9, 132.7, 133.8, 155.7, 157.9; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Br}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 288.0131, found: 288.0135.

5-Iodo-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indole (8k)

The title compound was prepared from 5-iodoindole (365 mg, 1.50 mmol) and obtained as a colorless solid (449 mg, 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (s, 3H), 6.60 (dd, $J = 3.6$, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.5$, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.55 (d, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.0, 85.7, 105.1, 118.0, 125.4, 126.5, 129.3,

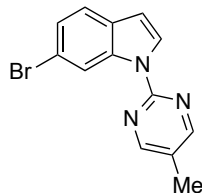
131.6, 133.4, 134.3, 155.6, 157.8; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{I}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 335.9995, found: 335.9994.

5-Methoxy-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indole (8l)

The title compound was prepared from 5-methoxyindole (221 mg, 1.50 mmol) and obtained as a colorless solid (339 mg, 94%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.31 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.61 (dd, $J = 3.6$, 0.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.2$, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.9, 55.6,

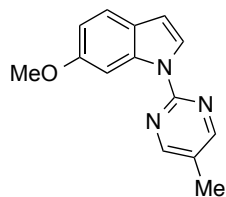
102.9, 106.1, 112.4, 116.8, 124.9, 126.3, 130.2, 131.8, 155.2, 155.9, 157.9; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 240.1131, found: 240.1132.

6-Bromo-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indole (8m)

The title compound was prepared from 6-bromoindole (294 mg, 1.50 mmol) and obtained as a colorless solid (407 mg, 94%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (s, 3H), 6.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.1$, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.98-9.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.9, 105.9, 117.0, 119.0, 121.6, 124.8, 125.5,

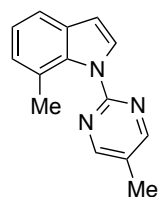
126.3, 129.8, 135.7, 155.6, 157.9; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Br}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 288.0131, found: 288.0132.

6-Methoxy-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indole (8n)

The title compound was prepared from 6-methoxyindole (118 mg, 0.80 mmol) and obtained as a colorless solid (146 mg, 76%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.31 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.8, 55.6, 100.5, 105.9, 110.7,

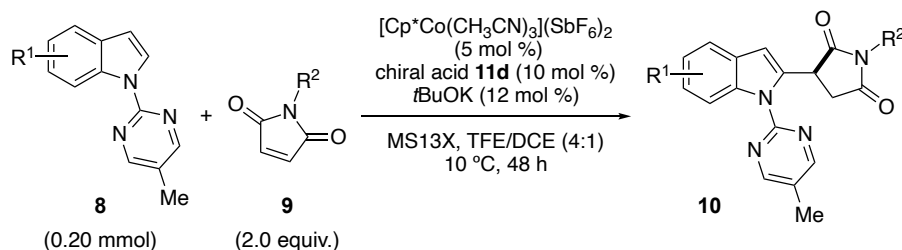
120.8, 124.6, 124.8, 125.0, 135.9, 155.9, 157.0, 157.7; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 240.1131, found: 240.1132.

7-Methyl-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indole (8o)

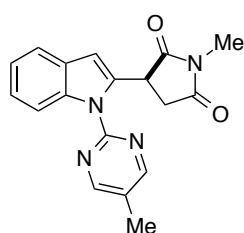
The title compound was prepared from 7-methylindole (197 mg, 1.50 mmol) and obtained as a yellow solid (84 mg, 25%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.36 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 6.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.03-7.18 (m, 2H), 7.41-7.74 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.8, 21.9, 106.2, 118.6, 121.8, 123.8, 126.2, 126.7, 129.6, 131.4, 134.6, 156.3,

158.1; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224.1182, found: 224.1183.

3. General procedure of asymmetric 1,4-addition of pyrimidyl indoles to maleimide derivatives

In a glovebox, a 4 mL screw-capped vial was charged with *N*-5-methyl-pyrimidyl indole derivative **8** (0.20 mmol), maleimide derivative **9** (0.40 mmol, 2.0 equiv.), $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$ (0.01 mmol, 5 mol %), chiral carboxylic acid **11d** (0.02 mmol, 10 mol %), and MS13X (40 mg, 200 mg/mmol). The vial was sealed and transferred out of glove box. 0.1 M *t*BuOK in TFE (240 μL , 12 mol %), TFE (560 μL), DCM (200 μL) were added at 4 $^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred at 10 or 20 $^\circ\text{C}$. After 72 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and purified by silica gel column chromatography (DCM/EtOAc = 40/1 to 20/1 and then hexane/EtOAc = 3/2 to 2/3) to afford **10**.

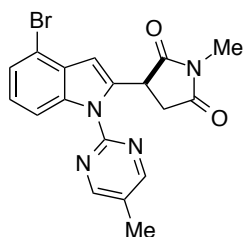
(S)-1-Methyl-3-(1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl)pyrrolidine-2,5-dione (10ba)

The title compound was obtained as a colorless solid (55 mg, 86%) from **8b** and *N*-methylmaleimide **9a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 18.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.08-3.18 (m, 4H), 4.77 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.54-8.59 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.0, 25.0, 36.5, 42.2, 110.6, 115.5, 120.3, 122.3, 124.0, 126.2,

128.5, 133.5, 137.2, 155.8, 157.7, 176.4, 177.0; $[\alpha]_{\text{D}}^{20.6} = 41$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 343.1166, found: 343.1168.; HPLC analysis: 81:19 er, Chiralpak IB, hexane/*i*PrOH = 1:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 9.5$ min (minor), 20.3 min (major).

(S)-3-[4-Bromo-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-1-methylpyrrolidine-2,5-dione (10ga)

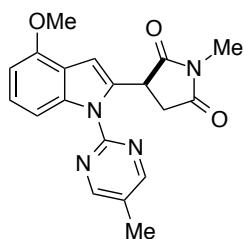


The title compound was obtained as a colorless solid (75 mg, 94%) from **8g** and *N*-methylmaleimide **9a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 2.93 (dd, $J = 18.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 18.0, 9.4$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.5, 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.1, 25.1, 36.3, 42.0, 110.0, 114.1, 114.5,

124.8, 125.1, 126.9, 129.0, 134.4, 137.5, 155.6, 157.8, 176.2, 176.6; $[\alpha]_{\text{D}}^{21.1} = 38$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{BrNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 421.0271, found: 421.0275.; HPLC analysis: 78:22 er, Chiralpak ID, hexane/*i*PrOH = 1:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 9.9$ min (minor), 12.5 min (major).

(S)-3-[4-Methoxy-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-1-methylpyrrolidine-2,5-dione (10ha)

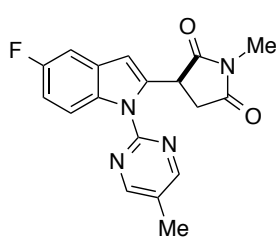


The title compound was obtained as a colorless solid (49 mg, 69%) from **8h** and *N*-methylmaleimide **9a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 18.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.04-3.19 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 4.79 (dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.45 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.0, 25.0, 36.5, 42.0, 55.4, 102.4, 107.3, 108.5,

119.0, 124.7, 126.3, 132.1, 138.5, 152.6, 155.9, 157.7, 176.5, 177.0; $[\alpha]_{\text{D}}^{21.4} = 44$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 373.1271, found: 373.1275.; HPLC analysis: 82:18 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 1:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 9.8$ min (major), 13.3 min (minor).

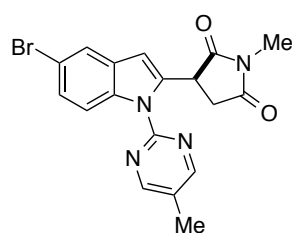
(S)-3-[5-Fluoro-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-1-methylpyrrolidine-2,5-dione (10ia)



The title compound was obtained as a colorless solid (42 mg, 61%) from **8i** and *N*-methylmaleimide **9a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (s, 3H), 2.90 (dd, $J = 18.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.06-3.29 (m, 4H), 4.76 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.03 (ddd, $J = 9.2, 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.55 (dd, $J = 9.2, 4.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.0, 25.0, 36.4, 42.2, 105.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.5$

Hz), 110.4, 111.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.4$ Hz), 116.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.4$ Hz), 126.4, 129.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10.3$ Hz), 133.6, 135.1, 155.6, 157.7, 160.1, 176.3, 176.8; $[\alpha]_{\text{D}}^{21.6} = 33$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{FNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 361.1071, found: 361.1072.; HPLC analysis: 80:20 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 1:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 8.5$ min (major), 10.5 min (minor).

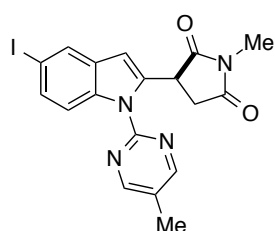
(S)-3-[5-Bromo-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-1-methylpyrrolidine-2,5-dione (10ja)

The title compound was obtained as a colorless solid (72 mg, 90%) from **8j** and *N*-methylmaleimide **9a**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.32 (s, 3H), 2.90 (dd, *J* = 18.0, 5.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 18.0, 9.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.42-8.48 (m, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.0, 25.1, 36.3, 42.1, 109.7, 115.5, 117.1, 122.7,

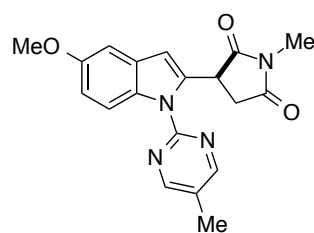
126.6, 126.7, 130.2, 134.8, 135.9, 155.5, 157.8, 176.2, 176.7; [α]_D^{21.6} = 34 (*c* = 1.00, CHCl₃); HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₁₅N₄O₂BrNa⁺ [M+Na]⁺: 421.0271, found: 421.0277.; HPLC analysis: 80:20 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 1:1, 1.0 mL/min, 254 nm, *t*_R = 11.3 min (major), 14.2 min (minor).

(S)-3-[5-Iodo-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-1-methylpyrrolidine-2,5-dione (10ka)

The title compound was obtained as a colorless solid (79 mg, 88%) from **8k** and *N*-methylmaleimide **9a**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.32 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.04-3.20 (m, 4H), 4.77 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.0, 25.1, 36.4, 42.0, 86.1, 109.4, 117.6, 126.6, 129.0, 130.8,

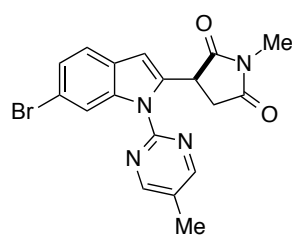
132.3, 134.4, 136.5, 155.5, 157.8, 176.2, 176.7; [α]_D^{21.7} = 39 (*c* = 1.00, CHCl₃); HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₁₅N₄O₂INa⁺ [M+Na]⁺: 469.0132, found: 469.0135.; HPLC analysis: 81:19 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 1:1, 1.0 mL/min, 254 nm, *t*_R = 12.5 min (major), 16.6 min (minor).

(S)-3-[5-Methoxy-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-1-methylpyrrolidine-2,5-dione (10la)

The title compound was obtained as a colorless solid (54 mg, 78%) from **8l** and *N*-methylmaleimide **9a**.

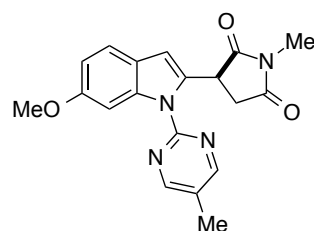
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.30 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* = 18.2, 6.1 Hz, 1H), 3.06-3.18 (m, 4H), 4.72 (dd, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.94 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.51 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.9, 25.0, 36.4, 42.4, 55.6, 102.3, 110.8,

113.0, 116.7, 125.8, 129.2, 132.7, 133.9, 155.5, 155.7, 157.6, 176.5, 177.0; [α]_D^{21.8} = 36 (*c* = 1.00, CHCl₃); HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₁₈N₄O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 373.1271, found: 373.1274.; HPLC analysis: 79:21 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 1:1, 1.0 mL/min, 254 nm, *t*_R = 11.0 min (major), 36.5 min (minor).

(S)-3-[6-Bromo-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-1-methylpyrrolidine-2,5-dione (10ma)

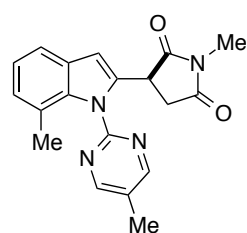
The title compound was obtained as a colorless solid (83 mg, 99%) from **8m** and *N*-methylmaleimide **9a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.33 (s, 3H), 2.89 (dd, $J = 18.1, 5.9$ Hz, 1H), 3.07-3.20 (m, 4H), 4.77 (dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.79 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.1, 25.1, 36.4, 42.1, 110.3, 117.7, 118.6, 121.3, 125.5, 126.7, 127.3, 134.2, 137.8, 155.5, 157.8, 176.3, 176.8; $[\alpha]_{\text{D}}^{21.8} = 29$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{BrNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 421.0271, found: 421.0271.; HPLC analysis: 80:20 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 1:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 8.0$ min (major), 11.6 min (minor).

(S)-3-[6-Methoxy-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl]-1-methylpyrrolidine-2,5-dione (10na)

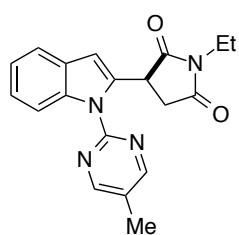
The title compound was obtained as a colorless solid (61 mg, 87%) from **8n** and *N*-methylmaleimide **9a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.31 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 18.2, 6.1$ Hz, 1H), 3.04-3.15 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.71 (dd, $J = 9.2, 6.1$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.9, 24.9, 36.4, 42.2, 55.6, 100.2, 110.6, 111.1, 120.6, 122.5, 125.9, 132.2, 138.0, 155.8, 157.4, 157.6, 176.5, 177.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{21.9} = 40$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 373.1271, found: 373.1271.; HPLC analysis: 77:23 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 1:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 8.4$ min (major), 18.4 min (minor).

(S)-1-Methyl-3-[7-methyl-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl]pyrrolidine-2,5-dione (10oa)

The title compound was obtained as a colorless solid (60 mg, 89%) from **8o** and *N*-methylmaleimide **9a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.00 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 18.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.94-3.05 (m, 4H), 4.60 (dd, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.63 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 15.2, 20.3, 25.0, 36.3, 39.6, 105.6, 118.5, 121.8, 122.4, 126.2, 128.8, 135.4, 137.0, 156.1, 158.3, 175.8, 176.0, One of the aromatic peaks was overlapped; $[\alpha]_{\text{D}}^{21.9} = 2$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 357.1322, found: 357.1321.; HPLC analysis: 55:45 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 1:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 6.7$ min (major), 12.8 min (minor).

(S)-1-Ethyl-3-[1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-2-yl]pyrrolidine-2,5-dione (10bf)

The title compound was obtained as a colorless solid (54 mg, 80%) from **8b** and *N*-ethylmaleimide **9f**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) 1.25 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.90 (dd, $J=18.2, 6.1$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=18.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.56-3.74 (m, 2H), 4.81 (dd, $J=9.2, 6.1$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.49-8.56 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13.2, 14.9, 33.8, 26.4, 42.0, 110.0, 115.3, 120.2, 122.2, 123.8, 126.2, 128.4, 133.7, 137.2, 155.8, 157.7, 176.1, 176.6; $[\alpha]_{\text{D}}^{21.9} = 31$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 357.1322, found: 357.1322.; HPLC analysis: 81:19 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 15.4$ min (major), 23.9 min (minor).

4. Determination of the absolute configuration

After the enantiopure **10la** was obtained by chiral HPLC separation (DAICEL Chiralpak IA column (2.0 cm x 25 cm), hexane/DCM = 1:1, 9.4 mL/min), a single crystal of **10la** suitable for X-ray crystallography was grown by slow vapor diffusion of toluene to a solution of **10la** in DCM. The crystallographic information file (CIF) is available from CCDC (deposit number: 1954083).

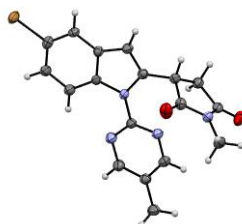


Figure S1. X-ray structure of **10la**

Table S1. Crystal data and structure refinement for shelx_trans_modified.

Identification code	shelx_trans
Empirical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Br}\text{N}_4\text{O}_2$
Formula weight	399.25
Temperature	133(2) K
Wavelength	1.5418 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 1 21 1
Unit cell dimensions	$a = 12.5632(2)$ Å $a = 90^\circ$. $b = 6.76450(10)$ Å $b = 95.202(7)^\circ$. $c = 19.5070(4)$ Å $g = 90^\circ$.
Volume	$1650.95(5)$ Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.606 Mg/m ³

Absorption coefficient	3.568 mm ⁻¹
F(000)	808
Crystal size	0.402 x 0.103 x 0.057 mm ³
Theta range for data collection	3.533 to 68.226°.
Index ranges	-15<=h<=15, -7<=k<=7, -23<=l<=23
Reflections collected	19009
Independent reflections	5317 [R(int) = 0.0326]
Completeness to theta = 67.680°	99.2 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.5886
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2
Data / restraints / parameters	5317 / 1 / 455
Goodness-of-fit on F2	1.076
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0318, wR2 = 0.0801
R indices (all data)	R1 = 0.0337, wR2 = 0.0811
Absolute structure parameter	0.040(10)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.393 and -0.306 e.Å ⁻³

第 3 章

第 5 節 参考文献

- 1) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207–2211.
 - 2) Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1245–1262.
 - 3) Boerth, J. A.; Hummel, J. R.; Ellman, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, 12840–12844.
 - 4) Smits, G.; Audic, B.; Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7174–7179.
 - 5) Ozols, K.; Jang, Y.-S.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5675–5680.
 - 6) Fukagawa, S.; Kato, Y.; Tanaka, R.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1153–1157.
 - 7) Sekine, D.; Ikeda, K.; Fukagawa, S.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Organometallics* **2019**, *38*, 3921–3926.
 - 8) Liu, Y.-H.; Li, P.-X.; Yao, Q.-J.; Zhang, Z.-Z.; Huang, D.-Y.; Le, M. D.; Song, H.; Liu, L.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1895–1899.
 - 9) Pesciaoli, F.; Dhawa, U.; Oliveira, J. C. A.; Yin, R.; John, M.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15425–15429.
 - 10) Liu, Y.-H.; Xie, P.-P.; Liu, L.; Fan, J.; Zhang, Z.-Z.; Hong, X.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19112–19120.
 - 11) Zhang, Z.; Han, S.; Tang, M.; Ackermann, L.; Li, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3315–3318.
 - 12) Chirila, P. G.; Adams, J.; Dirjal, A.; Hamilton, A.; Whiteoak, C. J. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3584–3589.
 - 13) 深川聖弥, 修士論文, 北海道大学, **2018**.
 - 14) Hashimoto, T.; Kimura, H.; Nakatsu, H.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6030–6037.
 - 15) 滋野大喜, 修士論文, 北海道大学, **2017**.
-
- S1) Ackermann, L.; Lygin, A. V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3332–3335.
 - S2) Leitch, J. A.; McMullin, C. L.; Mahon, M. F.; Bhonoah, Y.; Frost, C. G. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2616–2623.

第4章

第4章 Cp^{*}Rh(III)触媒とキラル Lewis 塩基触媒の協働による不斉 C-H 官能基化反応の開発

第1節 研究背景

1-1. はじめに

第9族遷移金属による不斉 C-H 官能基化は第1章で紹介したように、キラル Cp^x やキラル Bronsted 酸、キラル TDG により達成されてきた (Figure 1)。特に近年は有機触媒と組み合わせることで新たな不斉化手法が見出されている。しかし、これまで長年研究されてきた有機触媒の多様性を考慮すると、第9族遷移金属を用いた C-H 官能基化に応用されている有機触媒の数は少なく、新規反応開発の可能性を秘めている。またこれまでの不斉 C-H 官能基化は金属触媒や配向基、Bronsted 酸添加剤を不斉化への足掛かりとしてきたが、一方で求電子剤の活性化を標的とした反応は未だ見出されていない。このような背景から筆者はキラルな有機触媒による求電子剤の活性化と認識を利用することで、新たな形式の不斉 C-H 官能基化法を開拓できると期待し研究に着手した。

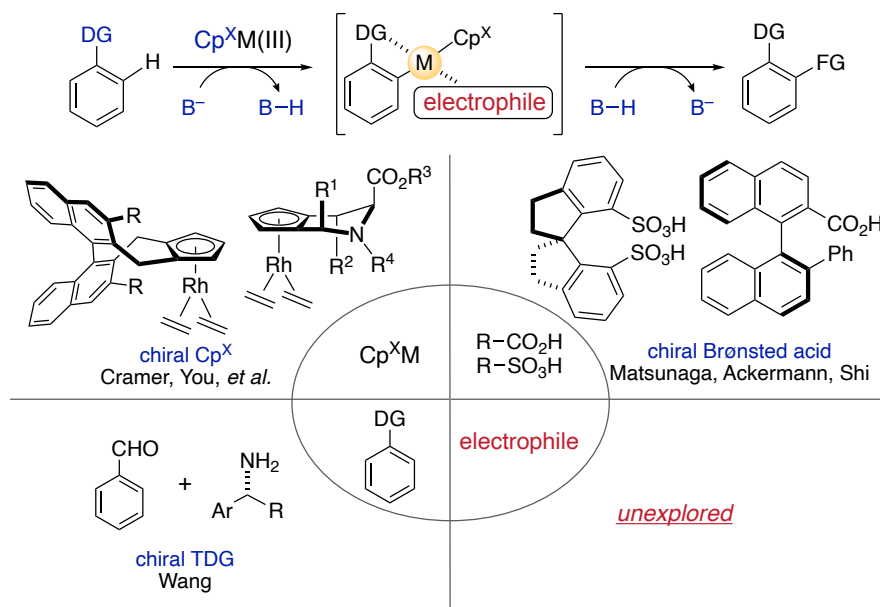
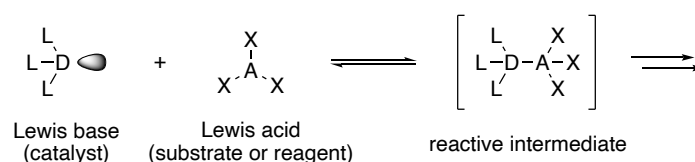


Figure 1. Development of asymmetric C-H functionalization using Cp^xM catalyst

1-2. 含窒素 Lewis 塩基触媒

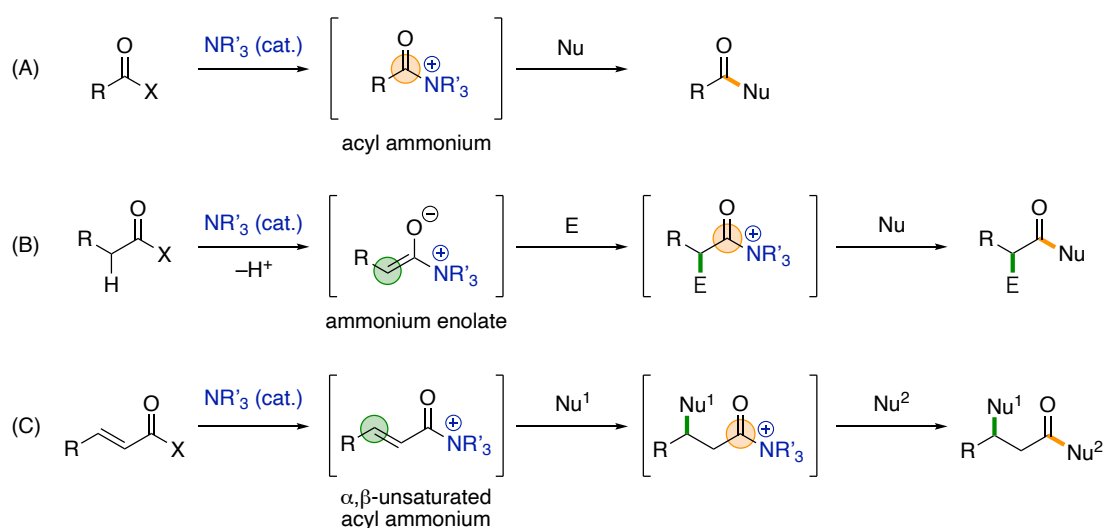
Lewis 塩基触媒反応は触媒内の非共有電子対供与体部位と、基質または反応剤の非共有電子対受容体部位が相互作用し、複合体を形成することで促進される触媒反応である (Scheme 1) ¹⁾。



Scheme 1. Lewis base catalysis

中でも DMAP に代表される含窒素 Lewis 塩基触媒は、カルボニル基を活性化する役割を有している ²⁾。触媒に含まれる窒素の非共有電子対が、カルボニル基の π^* 軌道と軌道間相互作用することを引き金に反応が進行することから、 $n \rightarrow \pi^*$ 型の Lewis 塩基触媒反応として分類され、求核触媒反応とも呼ばれている。これらの触媒を用いた反応では、求核部位の窒素がカルボニル基を攻撃し、四面体中間体を形成した後、脱離基が脱離することでカチオン性の活性中間体を生じる。この中間体はアシルアンモニウムと呼ばれ、触媒が形式的な正電荷を帯びることから誘起効果によりカルボニル基は高い反応性を示す。そのため、含窒素 Lewis 塩基はカルボニル基での求核置換を加速させる触媒として汎用されている (Scheme 2 (A))。

さらに、この高い反応性を利用することでアシルアンモニウム中間体を起点とした多官能基化反応が報告されている。例えばカルボニル α 位に活性プロトンをもつ基質を用いた場合、アシルアンモニウムの α 位の酸性度は高くなるため、比較的弱い塩基で脱プロトン化することができる。脱プロトン化により生じる求核的な中間体はアンモニウムエノラートと呼ばれ、求電子剤と反応し、 α 位が官能基化されたアシルアンモニウムが生じる。さらに求核剤を加えることでカルボニル基での求核置換反応が進行し、 α 位とカルボニル基が変換された生成物が得られる (Scheme 2 (B)) ³⁾。一方で α, β -不飽和酸ハライドのようなカルボン酸誘導体を原料とした場合は、 α, β -不飽和アシルアンモニウムを形成する。この中間体は β 位の 1,4-付加反応も促進されるため、 β 位とカルボニル基が変換された生成物が得られる (Scheme 2 (C)) ⁴⁾。



Scheme 2. Tertiary amine-derived Lewis base catalysis

第4章

さらにこれらの反応は、キラルな含窒素 Lewis 塩基触媒を用いることで不斉反応へと展開されている (Figure 2) ⁵⁾。キラルアシルアンモニウムはアルコールの光学分割 ⁶⁾などに利用され、キラルアンモニウムエノラートやキラル α,β -不飽和アシルアンモニウムは、カルボニル α 位、 β 位の官能基化における立体制御に利用されている。このような含窒素 Lewis 塩基触媒の特徴の中でも、筆者は求電子剤として働く α,β -不飽和アシルアンモニウムに着目した。

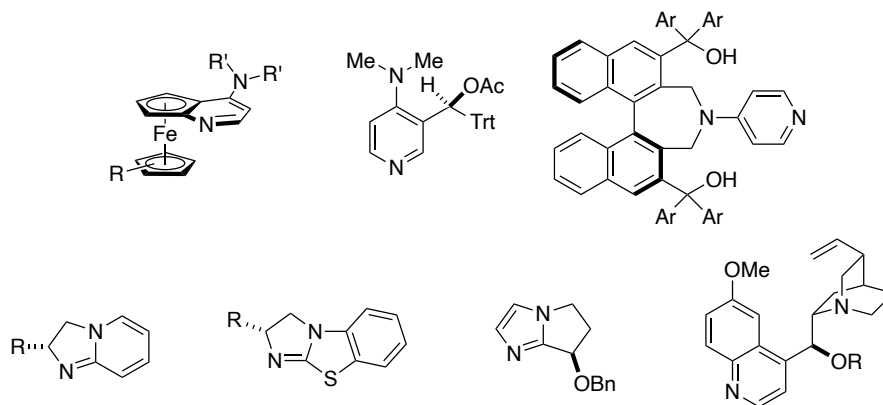
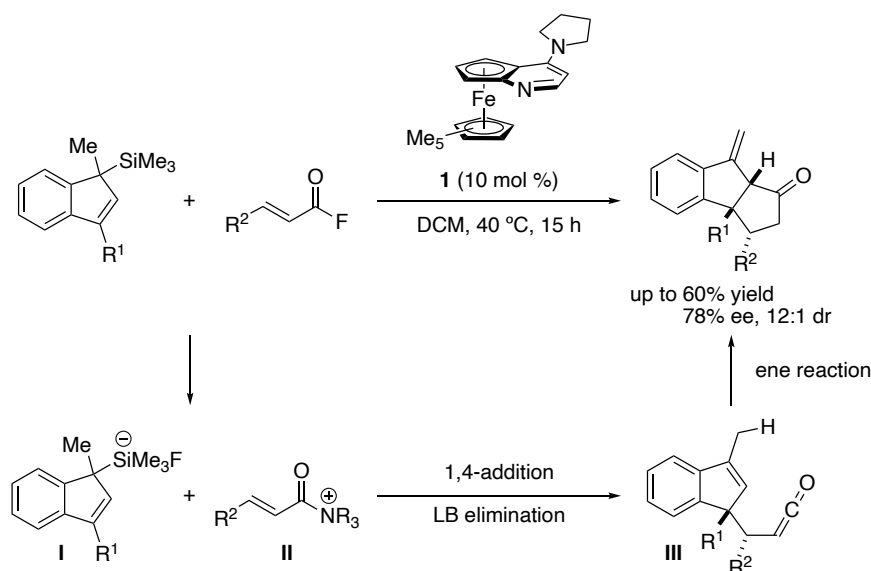


Figure 2. Chiral Lewis base catalysts

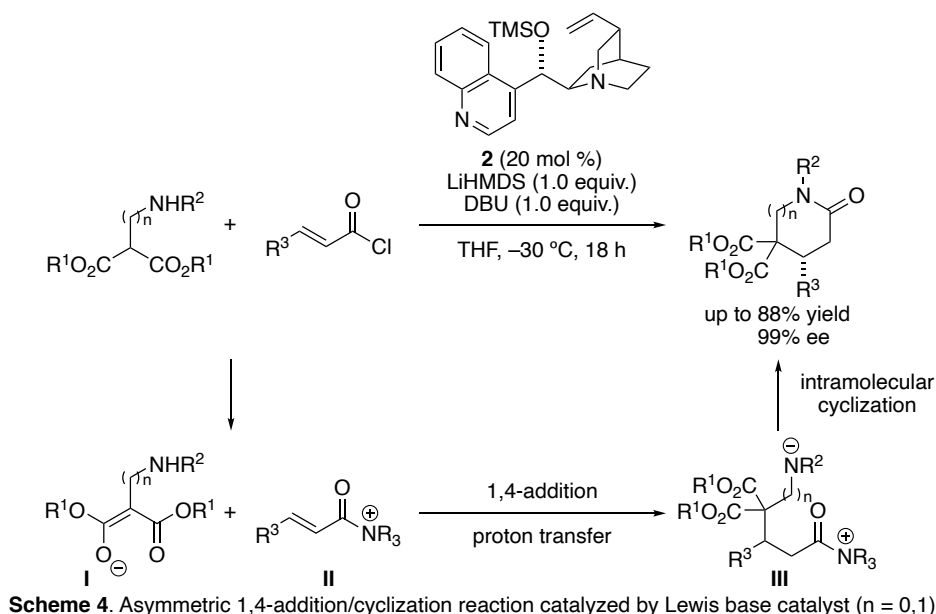
1-3. α,β -不飽和アシルアンモニウムを利用した不斉有機触媒反応

2007年にFuらはLewis塩基触媒として面不斉キラルDMAP類縁体**1**を用いた[3+2]環化反応を報告している (Scheme 3)⁷⁾。アシルフルオリドとLewis塩基触媒から α,β -不飽和アシルアンモニウム中間体**II**が生じ、放出されたフッ化物アニオンがインデン基質のケイ素に付加することで活性化された求核剤**I**が生じる。この求核剤が α,β -不飽和アシルアンモニウムに立体選択的に1,4-付加した後、Lewis塩基触媒が脱離することでケテン中間体**III**が生じる。最後にエン反応による環化により生成物が得られる。



Scheme 3. First report of α,β -unsaturated acyl ammonium intermediate in enantioselective catalysis

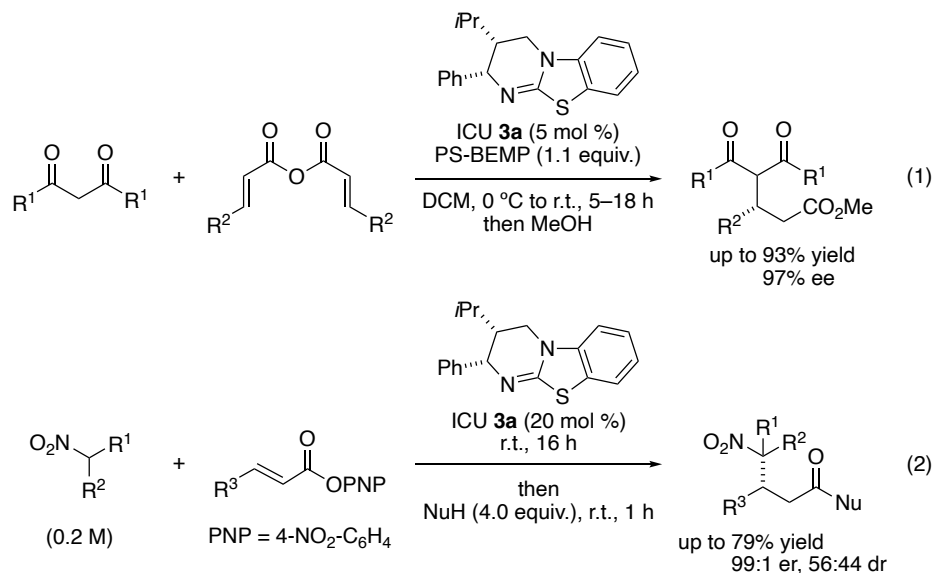
2013年にRomoらはLewis塩基触媒としてキニジン誘導体**2**を用いた不斉環化反応を報告している (Scheme 4)⁸⁾。マロネート基質の脱プロトン化によりエノラート**I**が生じ、Lewis塩基触媒**2**と α,β -不飽和アシルクロリドから α,β -不飽和アシルアンモニウム**II**が生じる。エノラートが α,β -不飽和アシルアンモニウムに1,4-付加した後、プロトン移動することでアシルアンモニウム中間体**III**を与える。続くアミン部位とアシルアンモニウムの分子内環化により、環状ラクタムを生成し触媒が再生する。



Scheme 4. Asymmetric 1,4-addition/cyclization reaction catalyzed by Lewis base catalyst ($n = 0, 1$)

第4章

2013年、2017年に Smith らはイソカルコゲンウレア (ICU) 触媒 **3a** を用いた不斉 1,4-付加反応を報告している (eq. 1, 2)⁹⁾。α,β-不飽和アシルアンモニウムに対する、アセチルアセトンやニトロアルカンなどの軟らかい炭素求核剤による 1,4-付加反応の後、アルコールやアミンなどの硬い求核剤を加えることで 1,2-付加反応が進行し生成物が得られる。



上記の反応ではα,β-不飽和アシルアンモニウム中間体の 1,5-O...S 相互作用による配座制御が立体選択性発現において重要であることが提唱されている。Figure 3 に X 線結晶構造解析により得られたα,β-不飽和アシルアンモニウムの構造から推定される立体制御モデルを示す。α,β-不飽和アシルアンモニウム内のカルボニル酸素は ICU 触媒中の硫黄との間に非共有結合性相互作用を形成する。この相互作用はカルコゲン結合と呼ばれ、硫黄やセレンなどの第 16 族の元素と、Lewis 塩基の間に形成される相互作用として知られている¹⁰⁾。カルコゲン結合によりα,β-不飽和カルボニル部位の配座が固定されるため、求核剤は pseudoaxial 位に位置する Ph 基との立体反応を避けるよう接近し、立体選択的にβ位に導入される。類似のモデルにより、ICU 触媒によるアシルアンモニウムやアンモニウムエノラートをを用いた不斉反応の立体選択性が説明されている。

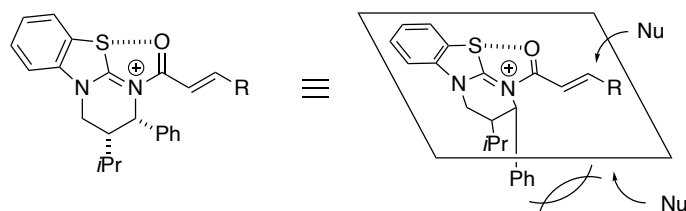
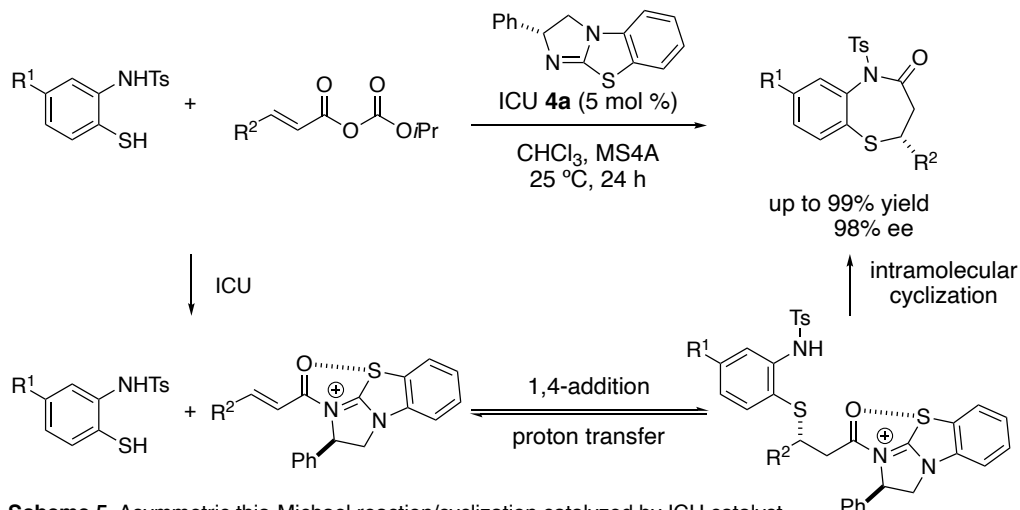
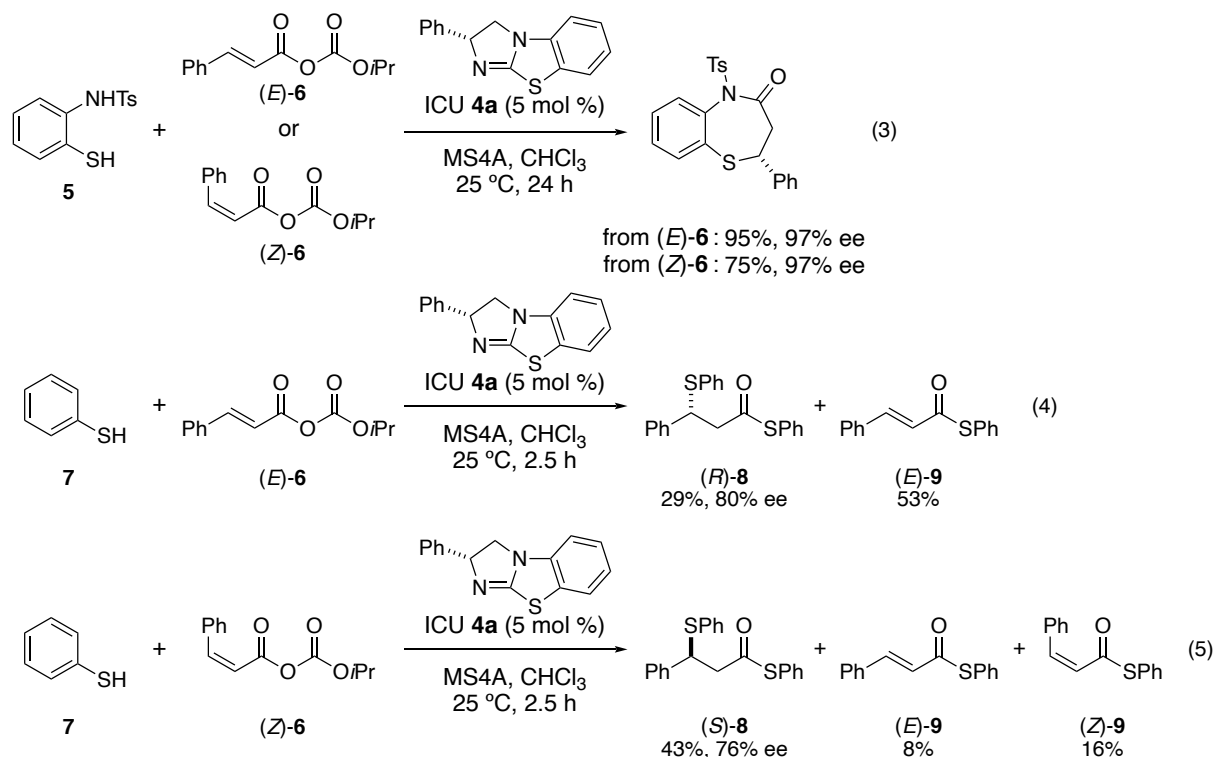


Figure 3. Enantioselective nucleophilic attack to α,β-unsaturated acyl ammonium intermediate

2015年に浅野、松原らのグループはアミノチオフェノールと混合酸無水物を用いた、ICU触媒 **4a** によるベンゾチアゼピン類縁体の不斉合成を達成している (Scheme 5)¹¹⁾。本反応は混合酸無水物と ICU 触媒から生じる α,β -不飽和アシルアンモニウムに対するチオールの1,4-付加反応と、続くアシルアンモニウムとトシルアミドの分子内環化により生成物が得られる。

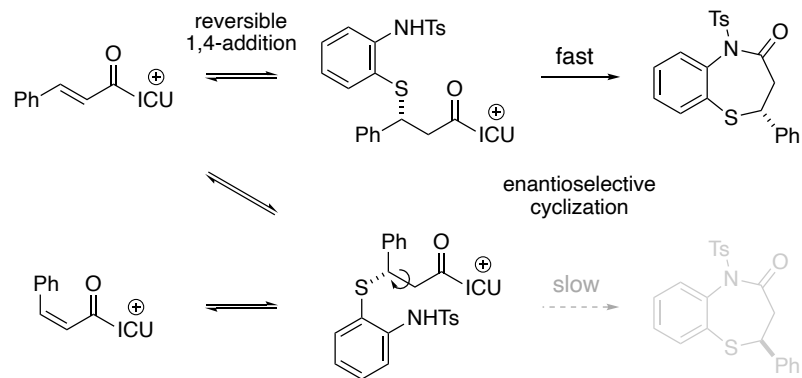


反応機構解析実験によりエナンチオ決定段階に関する知見が得られている。Z体の求電子剤(*Z*-**6**)を用いたところ、得られた生成物の絶対立体配置は(*E*-**6**)から得られる生成物と一致した (eq. 3)。Figure 3の立体選択性発現機構に基づいて反応が進行する場合、(*E*-**6**)と(*Z*-**6**)からは異なる立体の生成物が得られる。そのため eq. 3の結果から立体選択性発現機構が Figure 3とは異なる、または1,4-付加反応が可逆的でありエナンチオ決定段階ではないことが示唆されている。またアミン部位を持たないチオフェノール **7** と(*E*-**6**)、(*Z*-**6**)を用いてそれぞれ反応を行なったところ、逆の絶対立体配置を有する thia-Michael 付加体 **8** が得られた (eq. 4, 5)。この結果からアミノチオフェノール **5** の1,4-付加段階は Figure 3の機構に従って立体選択性が制御されていると考えられる。



第4章

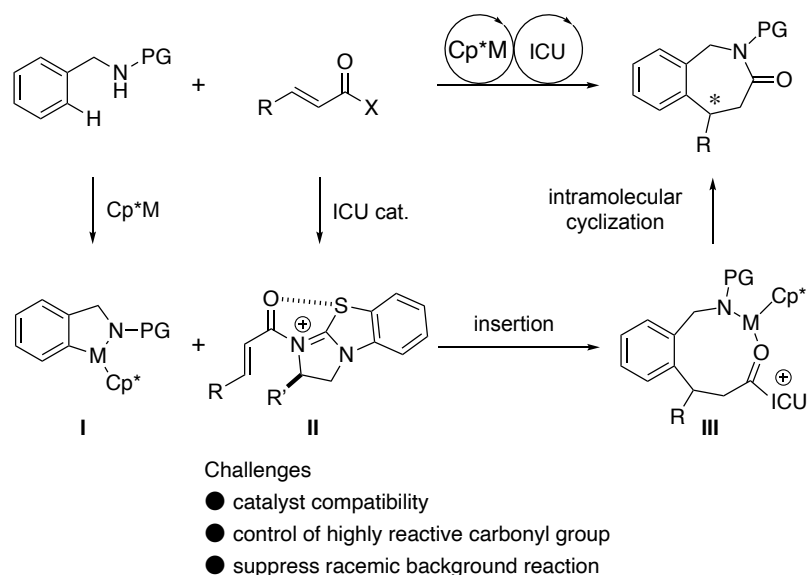
以上の実験結果より想定されている反応機構を Scheme 6 に示す。eq. 4, 5 の結果より α,β -不飽和アシルアンモニウムに対するチオールの 1,4-付加段階は立体選択的に進行していると考えられる。それにも関わらず、eq. 3 では同じ絶対立体配置の生成物が得られたことから、本反応においてチオールの 1,4-付加段階は可逆的であり続く環化段階がエナンチオ決定段階であると想定されている¹²⁾。



Scheme 6. Proposed enantio-determining step in asymmetric benzothiazepine synthesis

1-4. 本研究

このような ICU 触媒の性質に着目し、筆者は ICU 触媒による求電子剤である α,β -不飽和カルボン酸誘導体の活性化および立体制御を、C-H 官能基化反応へ応用することを考案した。作業仮説を Scheme 7 に示す。Cp*M(III)による C-H 結合切断により求核剤であるメタラサイクル中間体 **I** が生じ、一方で α,β -不飽和カルボン酸誘導体と ICU 触媒から活性化された求電子剤 **II** が生じる。メタラサイクル中間体 **I** に求電子剤 **II** が挿入することで中間体 **III** を与える。さらに配向基内の求核部位と活性化されたカルボニル基が分子内環化することで七員環ラクタムが得られると考えた。生成物である中員環ラクタムは医薬品に多く見られる構造であり、そのような骨格を入手容易なベンジルアミン誘導体と α,β -不飽和カルボン酸誘導体から一段階で合成することが可能である。本反応を実現するにあたり、後周期遷移金属触媒である Cp*M(III)と Lewis 塩基である ICU 触媒の両立性や、反応性の高い活性カルボニルの反応性の制御、触媒非関与で進行するラセミ反応の抑制などが克服すべき課題として挙げられる。



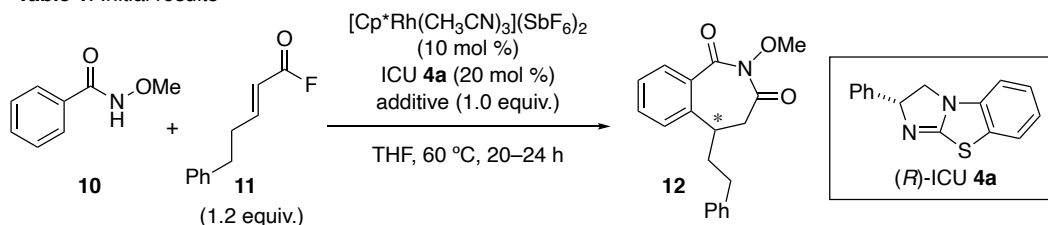
Scheme 7. Working hypothesis

第2節 Cp^{*}Rh(III)とICU触媒によるC-H結合活性化を経る不斉7員環合成反応

2-1. 初期検討

作業仮説に基づき、配向基としてヒドロキサム酸を有する基質 **10**¹³⁾と α,β -不飽和アシルフルオリド **11** を原料として初期検討を行なった (Table 1)。触媒として市販の[Cp^{*}Rh(CH₃CN)₃](SbF₆)₂とICU **4a** を用いて反応を行なったところ、目的物である七員環イミド **12** が低収率ながら得られ、またわずかにエナンチオ選択性が発現していることを確認した (entry 1)。収率が低くエナンチオ選択性測定の信頼性も低いことから収率の向上を目指した。系中で生じるフッ素アニオンを捕捉するためケイ素試薬を添加剤として加えたところ、選択性に変化はなかったが収率が大幅に向上した (entry 2)¹⁴⁾。逆の立体化学を有するICU触媒を用いて同様の反応を行なったところ、生成物の絶対立体配置が逆転した (entry 3)。本結果より生成物の立体選択性がICU触媒により誘起されていることが示唆された。

Table 1. Initial results



entry	additive	% yield ^a	er ^b
1	none	14	52:48
2	(AcO) ₂ SiMe ₂	69	51.5:48.5
3 ^c	(AcO) ₂ SiMe ₂	48	47.5:52.5

^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b) Determined by HPLC analysis.

^c) (S)-ICU **4a** was used.

ヒドロキサム酸を配向基として条件検討を行なったが、選択性はいずれも 55:45 er 以下であり、これ以上の向上は見込めなかった。そのため次に配向基の検討を行なった (Figure 4)。アミド **13**、**14** やイミド **15**、**16**、アミン **17** などを検討したが目的物は得られなかった。一方で、Tf基で保護したベンジルアミン誘導体 **18a**¹⁵⁾を用いた場合、目的物が観測された。

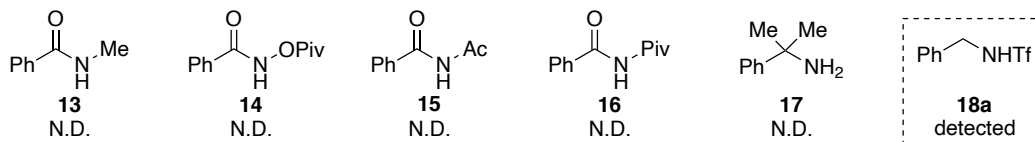
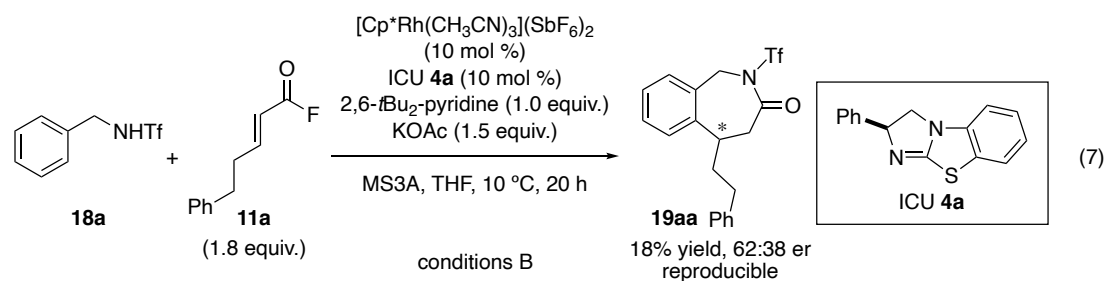
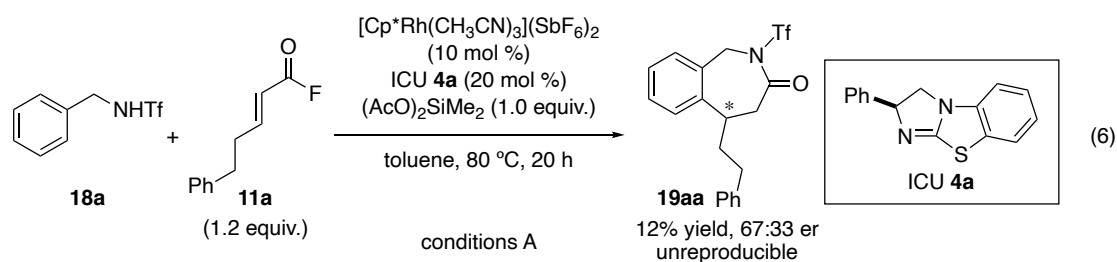


Figure 4. Initial screening of DGs

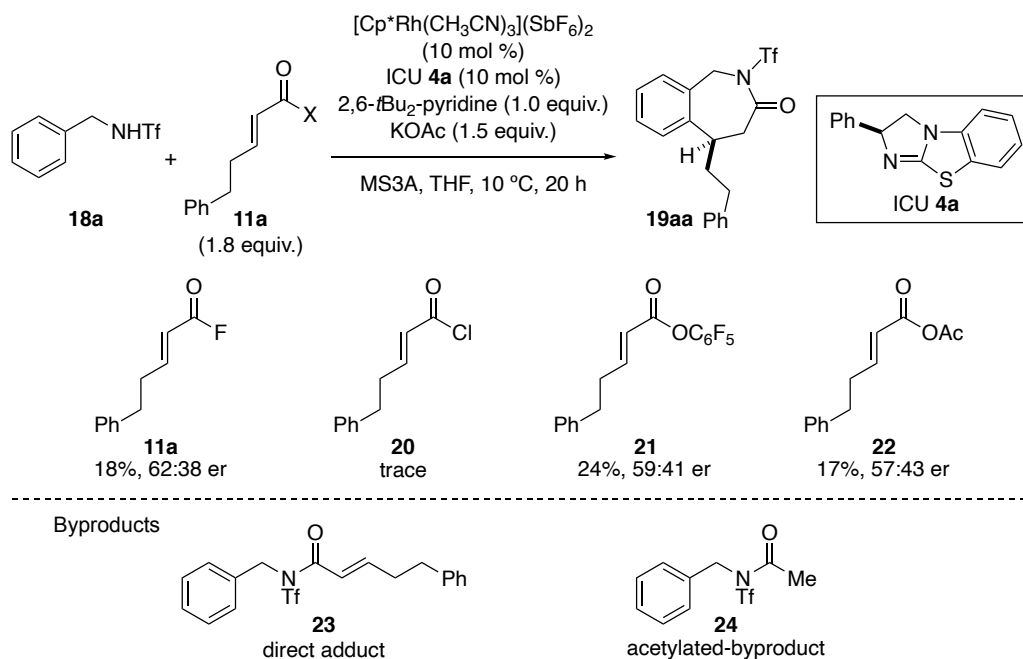
18a を用いた場合、低収率ながら中程度の選択性で七員環ラクタムが得られた (eq. 6, conditions A)。しかし、反応条件の最適化を行う中で、いくつかの検討において再現性のある結果が得られなかった。種々の添加剤や条件を検討したところ **MS3A** を入れ、系中に存在する水を除き、また反応系中で生じる **HF** を捕捉することを目的に弱塩基として **2,6-*t*Bu₂-pyridine** を添加することで、再現良く目的物が得られた。その他、カルボキレート添加剤や溶媒、温度、基質の当量などを変更することで eq. 6 と同程度の収率と選択性で目的物を得た (eq. 7, conditions B)。そこで conditions B の条件を基に反応条件の最適化を行うこととした。



第4章

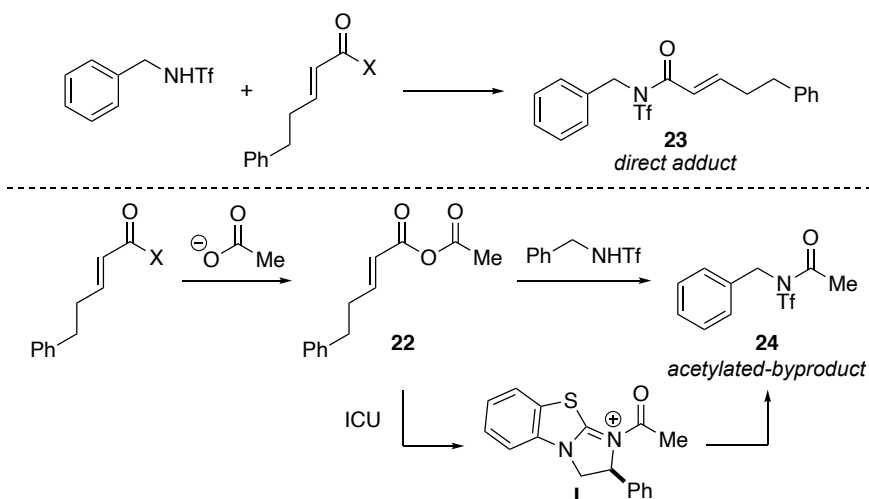
2-2. 反応条件の検討

始めに求電子剤の検討を行なった (Scheme 8)。アシルクロリド **20** を用いると目的物はほとんど得られず、直接付加した副生成物 **23** が主に得られた。アシルクロリドの高すぎる反応性や反応系中で生じる塩化物イオンによる Rh 触媒の失活が原因だと考えている。電子求引基を導入した活性エステルであるペンタフルオロフェニルエステル **21**¹⁶ や混合酸無水物 **22** を用いた場合も生成物が得られたが選択性は僅かに低下した。いずれの場合においても直接付加体 **23** やベンジルアミン基質がアセチル化された副生成物 **24** を観測している。



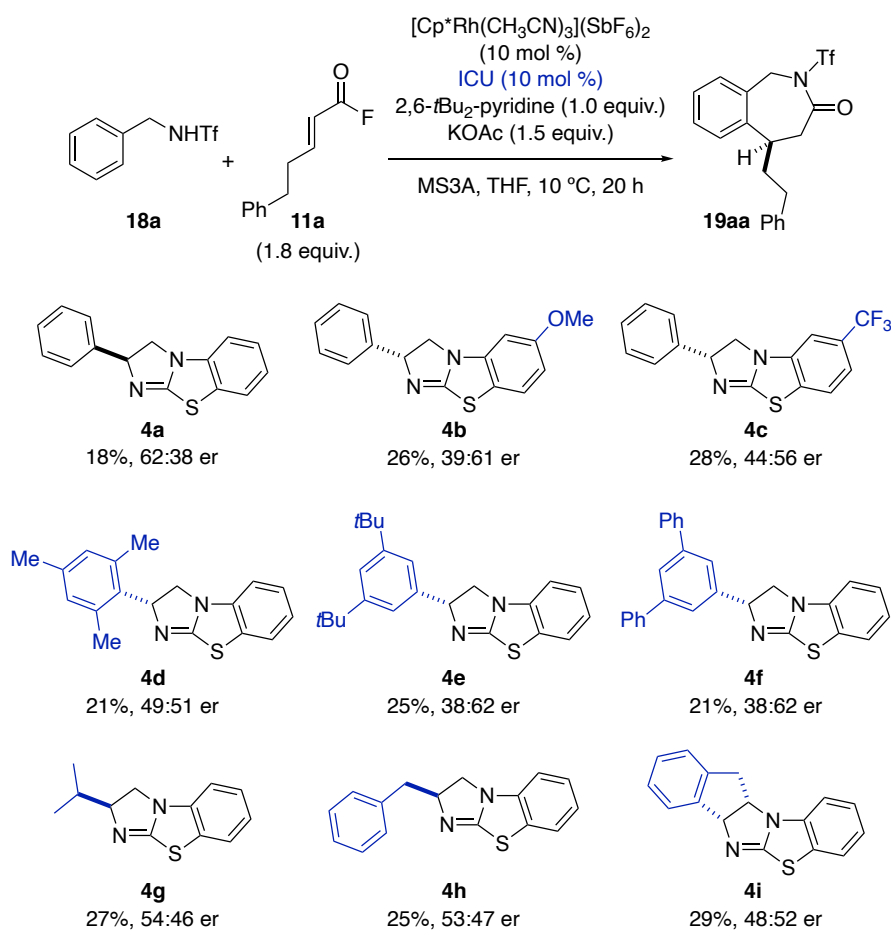
Scheme 8. Screening of electrophiles

副生成物の想定される生成機構を Scheme 9 に示す。直接付加体 **23** は基質のアミン部位とカルボニル基が反応することで生成する。一方でアセチル化体 **24** は、 α,β -不飽和カルボン酸誘導体と添加剤として加えたアセテートから生じる酸無水物がアセチル化剤として働き、ベンジルアミン **18a** と直接反応する、または ICU 触媒と酸無水物から生じるアシルアンモニウム **I** を経由して生じると考えている。



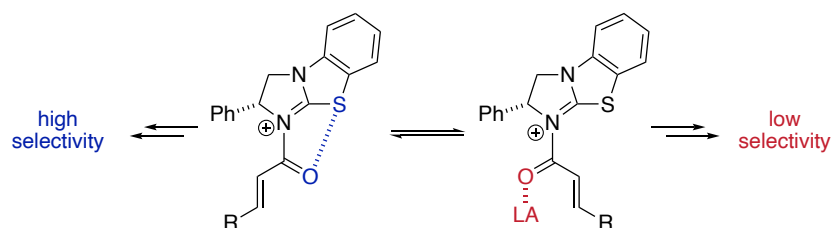
Scheme 9. Proposed pathway for the formation of byproducts

次にICU触媒の検討を行なった (Scheme 10)。電子状態の異なるICU触媒としてメトキシ基やトリフルオロメチル基を有するもの (4b, 4c) を検討したが収率、選択性の大きな変化はなかった。ICU触媒中の不斉点に隣接する置換基として、立体的に嵩高い2,4,6-Me₃-C₆H₂基を有した4dを用いたところ、選択性はほとんど発現しなかった。反応点の窒素周辺が立体的に混み合うため、ICU触媒が反応に関与できなかったことが原因だと考えている。一方で3,5-*t*Bu₂-C₆H₃基や3,5-Ph₂-C₆H₃基を持つ触媒 (4e, 4f) は4aと同程度の選択性を示した。4eや4fは嵩高い置換基を有するにも関わらず、4aと同じ選択性を示したことから、ICU触媒の立体的構造以外の点在选择性に影響を及ぼしている可能性が示唆された。その他、*i*Pr基やBn基などのアルキル基やインダン骨格を有する触媒 (4g-i) を検討したが選択性の向上は見られなかった。



Scheme 10. Screening of ICU catalysts

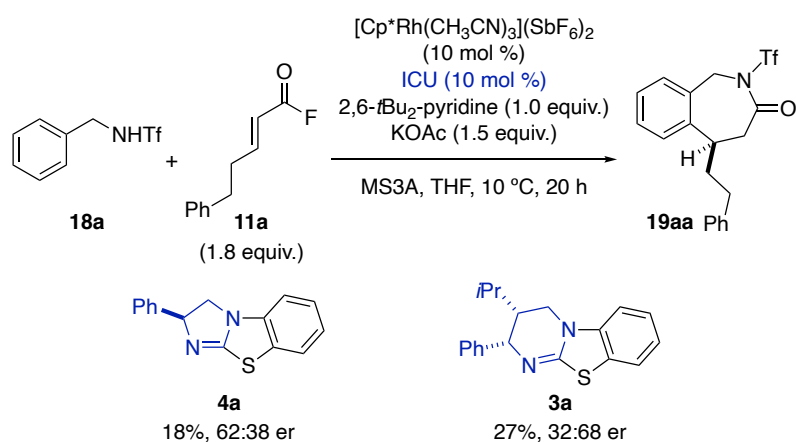
中程度の選択性にとどまる要因として、活性中間体の配座が固定されていないことが原因であると考察した。すなわち、Rh触媒や他の添加剤がカルコゲン結合と競合することで中間体の配座が固定されなくなり、選択性の低下を招いたと考えた (Scheme 11)。



Scheme 11. Working hypothesis for low selectivity

この問題はカルコゲン結合を強固にすることで解決できると考え、改善策として「①ICU 触媒の環サイズを変更することでカルコゲン結合を形成する二原子間の距離を縮める」、「②分極率の大きな後列のカルコゲン原子を含む ICU 触媒の利用」を試みた。

Smith らは六員環アミジン骨格を有する ICU 触媒 **3a** を開発し、不斉反応へと利用している¹⁷⁾。この触媒を本反応に適用したところ五員環を有する **4a** に比べ選択性が向上した (Scheme 12)。選択性向上の要因を探るべく、DFT 計算を用いた α,β -不飽和アシルアンモニウム構造最適化を ω B97X-D/6-311G*のレベルで行なった (Figure 5)。**3a** を含む α,β -不飽和アシルアンモニウム **26** のカルボニル酸素と硫黄間の距離は 2.54 Å であり、**4a** を含む **25** の 2.77 Å に比べ小さい値を示した。**25**、**26** において形成されるカルコゲン結合は、カルボニル酸素の非共有電子対と炭素-硫黄結合の σ^* 軌道の相互作用である。距離が近づくことで両者が効果的に重なったことが選択性の向上につながったと考えている。



Scheme 12. Five-membered ICU vs six-membered ICU

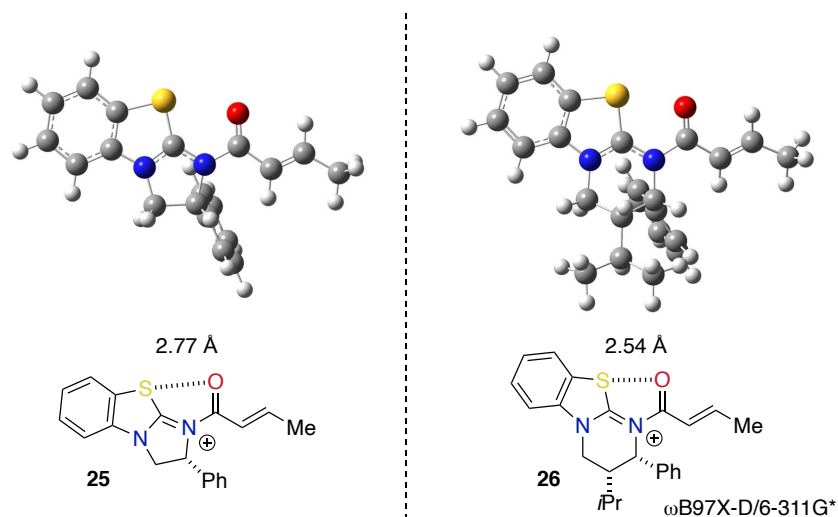
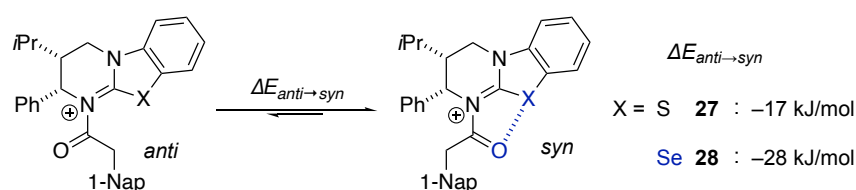


Figure 5. Computed structures of acyl ammonium intermediates

カルコゲン結合は同族元素において、原子半径が大きくなるにつれ軌道の重なりや分極率が大きくなり、相互作用が強くなることが知られている¹⁰⁾。Smithらのグループは、ICU触媒と酸ハライドから調製したアシルアンモニウム安定配座の比較を、計算化学を用いて行っている (Scheme 13)¹⁸⁾。硫黄またはセレンを含むICU触媒を用いて、カルコゲン結合を形成しない *anti* 配座と形成する *syn* 配座のエネルギー差を見積もっており、どちらも *syn* 配座の方が有利であることを報告している。さらに硫黄を含む **27** よりもセレンを含む **28** が大きなエネルギー差を示すことから、セレンを含むICU触媒の方がカルコゲン結合による *syn* 配座の安定化能が大きいことが示唆されている。また触媒活性をニトロメタンの1,4-付加反応を用いて確認したところ、セレンを導入したICU触媒 **3b** では反応速度が大幅に向上することを報告している (Table 2)。セレン含有のICU触媒を用いることでカルコゲン結合が強固になり、活性化能が向上したことが要因であると考察されている。



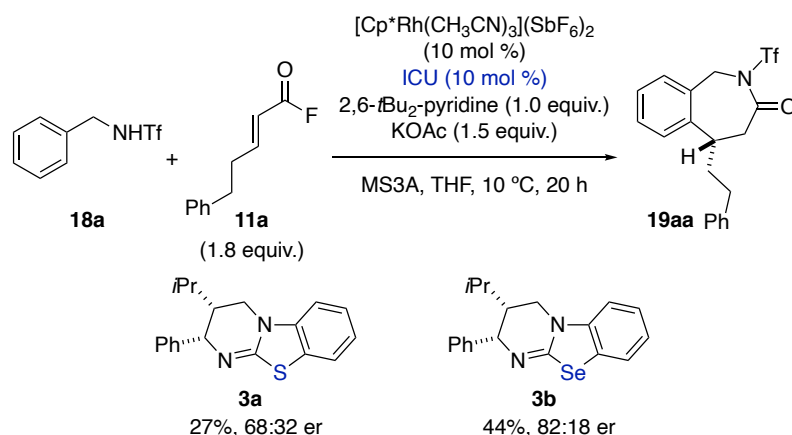
Scheme 13. Energy differences between *anti*- and *syn*-conformer

Table 2. Catalytic activity of structural analogues of **3a**

entry	X	% yield ^a	er ^a	<i>t</i> _{1/2} (min) ^b
1	O	<5	45:55	N/A
2	S 3a	55	96:4	145
3	Se 3b	55	95:5	8

^a) R = Et, NuH = morpholine ^b) R = 4-F-C₆H₄CH₂, NuH = 4-NO₂-C₆H₄OH

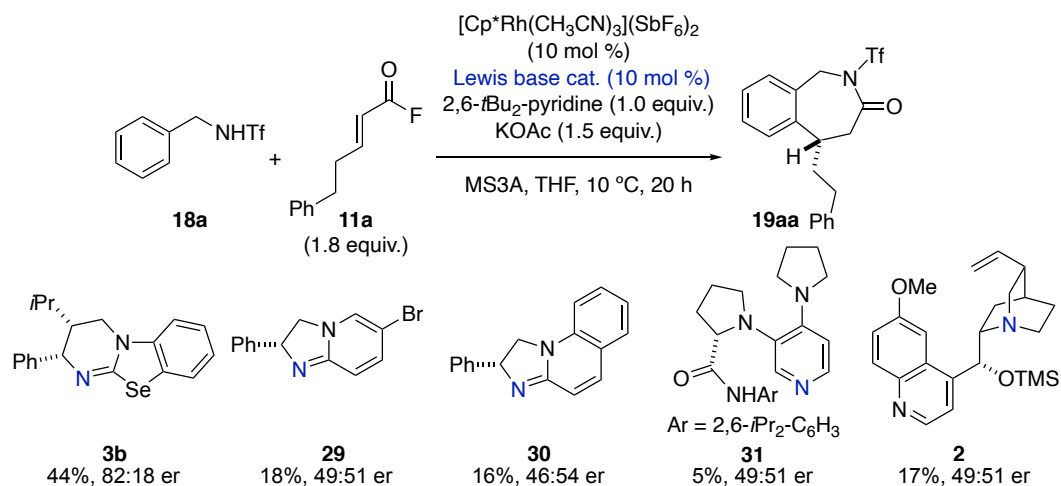
以上の報告を参考に、触媒中の硫黄をセレンに置き換えた **3b** を用いたところ収率、選択性ともに向上した。分極率の大きな後列のカルコゲン原子を利用することで配座が固定され選択性が向上したと考えている (Scheme 14)。



Scheme 14. Screening of ICU catalysts

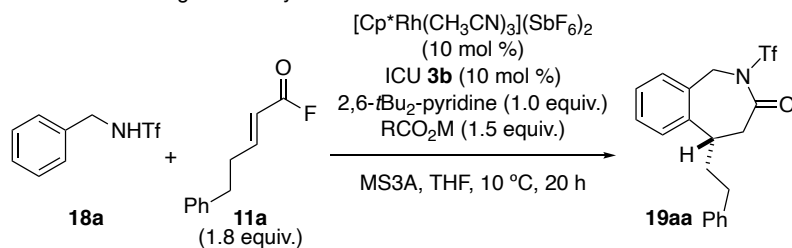
第4章

ICU 触媒の構造を変えることで選択性は向上したが最高 82:18 er と中程度にとどまった。そこで次に ICU 触媒以外の Lewis 塩基触媒を検討した (Scheme 15)。ジヒドロイミダゾピリジン **29**^{5c)}、**30**¹⁹⁾や DMAP 類縁体 **31**²⁰⁾、キノクリジン骨格を有する **2**⁸⁾などの Lewis 塩基触媒を検討したが選択性はほとんど発現しなかった。この結果よりカルコゲン結合を駆使した立体制御が本反応において重要であることが示唆された。触媒の検討はここまでとし、ICU 触媒 **3b** を用いて他の反応条件の検討を行なうこととした。



Scheme 15. Screening of Lewis base catalysts

本反応においてカルボキシラート添加剤は C-H 結合の切断を促進していると考えている。そこでカルボキシラートが収率や選択性に与える影響を調べるため、種々のカルボン酸塩を検討した (Table 3)。ここまで用いていた KOAc から LiOAc や NaOAc にすると収率、選択性ともに低下した (entries 1,2)。カリウムイオンより Lewis 酸性の高いカウンターカチオンを用いた際に選択性が低下したことから、カウンターカチオンがカルコゲン結合を阻害している、Lewis 酸によりアシルフルオリドが直接活性化され、ICU 触媒非関与のラセミ反応が進行しているなどの可能性が考えられる。またその他の要因としてアルカリ金属フッ化物の溶解性の違いによって、アシルフルオリドから生じるアシルアンモニウム生成速度が異なっている可能性も考えられる。CsOAc では塩基性が高いためか目的物は得られず、アシルフルオリドが分解するのみであった (entry 3)。またカウンターカチオンをカリウムイオンとし、ピバル酸塩や安息香酸塩を用いて反応を行なったが、KOAc を上回る収率・選択性は得られなかった (entries 4,5)。最後にカルボキシラートを除いて反応を行なったところ、目的物は得られず原料を回収するのみであった (entry 6)。カルボキシラートが本反応において必須であり、CMD 機構を経て C-H 結合が切断されていることが示唆された。

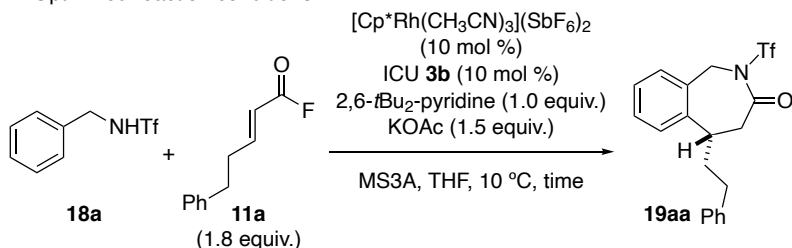
Table 3. Screening of carboxylate salts

entry	RCO ₂ M	% yield ^a	er ^b
0	KOAc	44	82:18
1	LiOAc	37	58:42
2	NaOAc	24	60:40
3	CsOAc	N.D.	-
4	KOPiv	N.D.	-
5	PhCO ₂ K	33	73:27
6	none	N.D.	-

^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b) Determined by HPLC analysis.

ここまでの検討において多くの場合、反応終了後、過剰量加えているアシルフルオリドは全て消失していた。詳細な構造は未決定なものの、副生成物としてアシルフルオリドが二量体化したと思われる化合物を観測している。そこで分解を防ぐため、アシルフルオリドを10時間かけて滴下して加えたところ、収率と選択性ともに向上した (Table 4, entry 1)。収率に加え選択性が向上した理由として、ICU 触媒が関与せず進行するラセミ反応が抑制されたことが考えられる。滴下速度を速くすると選択性が僅かに低下し (entry 2)、遅くすると収率、選択性ともに低下した (entry 3)。最後に Rh 触媒と ICU 触媒の触媒量を増加することで収率が向上し、88%収率、96:4 er の選択性で生成物が得られた (entry 4)。

Table 4. Optimized reaction conditions

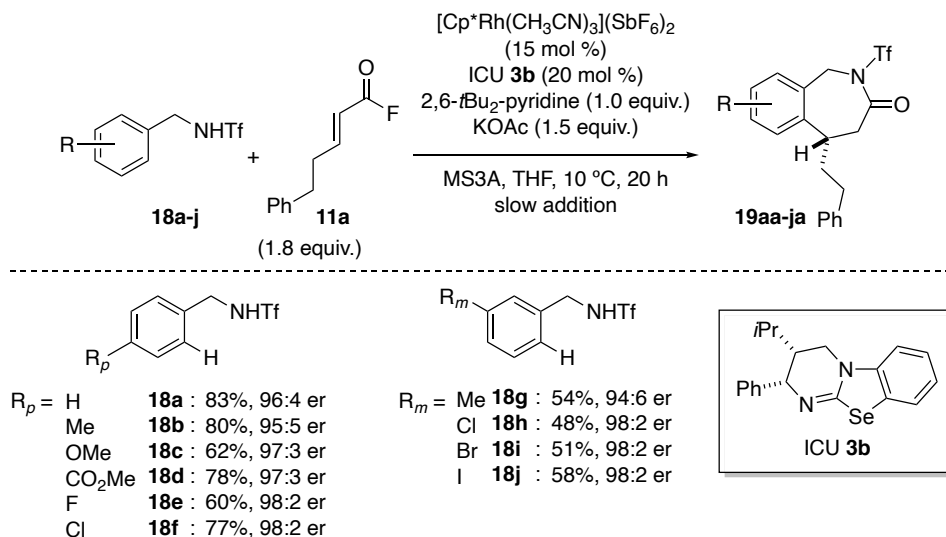
entry	conditions	time	% yield ^a	er ^b
0	none	10 h + 10 h	44	82:18
1	Slow addition of acyl fluoride (10 h)	10 h + 10 h	64	95:5
2	Slow addition of acyl fluoride (7.5 h)	7.5 h + 10 h	51	94:6
3	Slow addition of acyl fluoride (20 h)	20 h + 20 h	30	89:11
4	Slow addition of acyl fluoride (10 h) Cp*Rh cat. (15 mol %), ICU cat. (20 mol %)	10 h + 10 h	88	96:4

^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b) Determined by HPLC analysis.

2-3. 基質の適用範囲

Table 4, entry 4 の条件を最適条件とし、次に基質適用範囲の検討を行なった (Scheme 16)。ベンジルアミン基質は *p* 位に電子供与基や電子求引基、ハロゲン等を有する基質 (**18a-f**) において良好な収率、選択性で目的物が得られた。配位性官能基であるエステル基を有する基質 (**18d**) でもベンジルアミン側の C-H 結合が切断された生成物を得ている。また *m* 位の置換基も許容であり、立体障害の少ない C-H 結合が切断された生成物を選択的に与えた (**18g-j**)。



Scheme 16. Substrate scope of benzylamines

生成物の絶対立体配置はメトキシ基を有する **19ca** の単結晶を用いて、X 線結晶構造解析により *S* 体と決定した (Figure 6)。

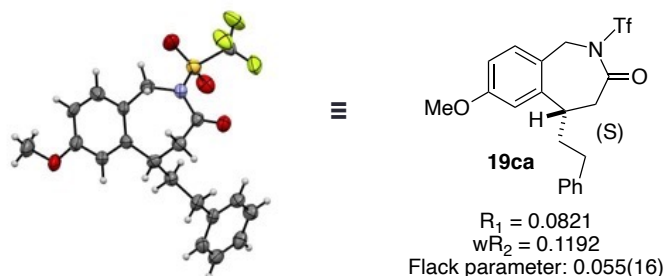
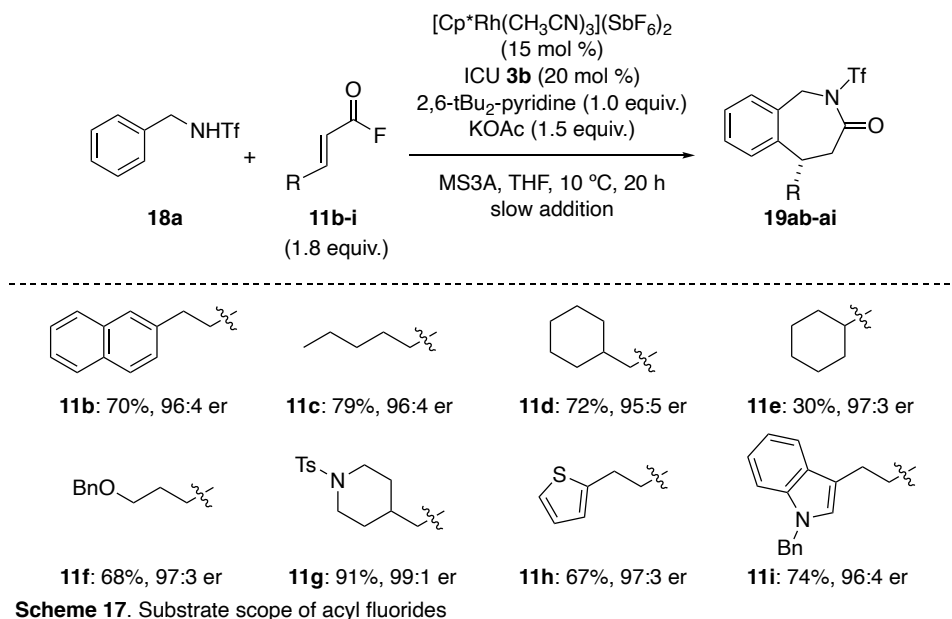
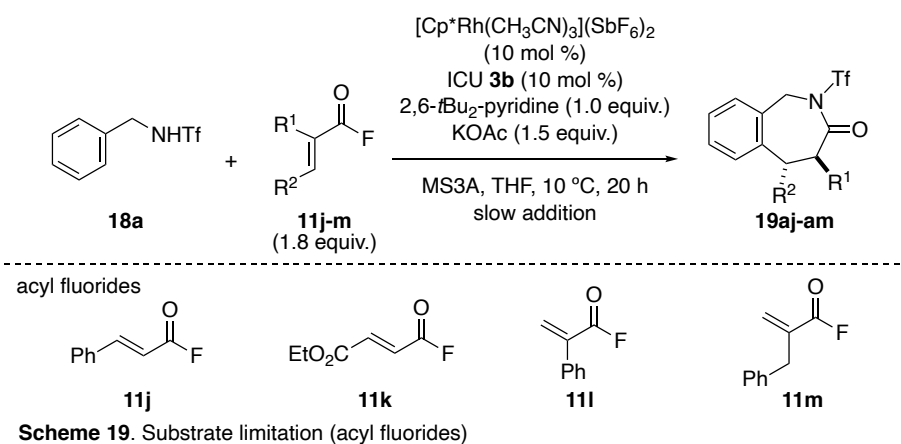
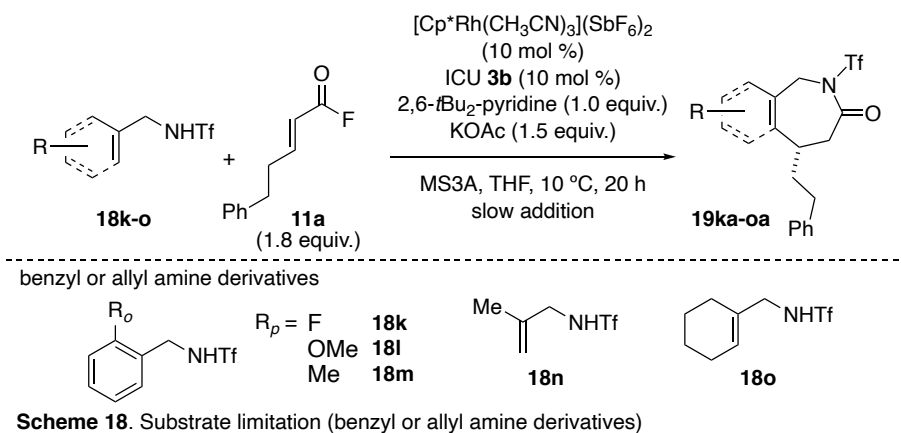


Figure 6. Absolute configuration determined by X-ray crystallography

次にアシルフルオリド側の検討を行なった (Scheme 17)。ナフチル基やアルキル基を有する基質 (**11b-d**) で良好な結果を示した。二重結合に直接シクロヘキシル基が結合した嵩高い基質 (**11e**) においても収率は低下するものの良好な選択性で目的物が得られた。エーテル (**11f**)、アミド (**11g**)、複素環 (**11h**, **11i**) などのヘテロ官能基も許容であり良好な収率・選択性で目的物が得られた。



両触媒 10 mol %での検討において目的物がほとんど得られなかった基質を示す (Scheme 18, 19)。ベンジルアミン基質は *o* 位に置換基を導入すると、立体障害のためか目的物はほとんど得られなかった (**18k–m**)。その他、アルケニル C–H 結合を有する基質 **18n**、**18o** を検討したが目的物は得られなかった。アシルフルオリドはβ位にアリール基やエステル基を有する基質 (**11j**, **11k**)、α位にアリール基やアルキル基を有する基質 (**11l**, **11m**) を検討したが目的物は得られなかった。



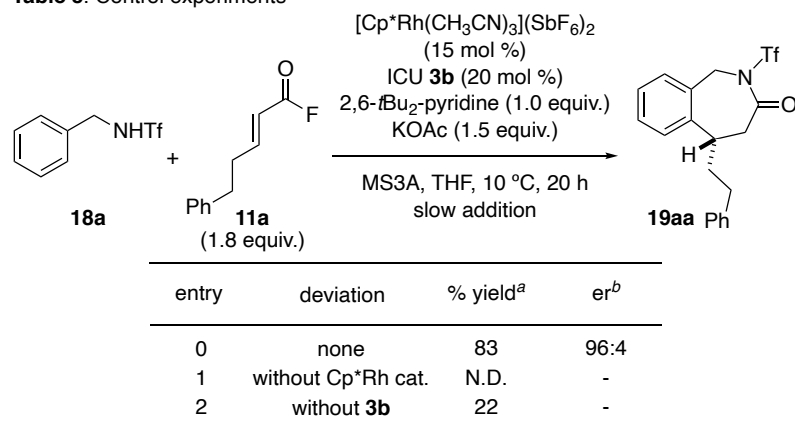
第4章

第3節 反応機構解析に関する実験及び考察

3-1. 対照実験および比較実験

まず始めに対照実験として Rh 触媒と ICU 触媒をそれぞれ除いて反応を行なった (Table 5)。Rh 触媒を除いた entry 1 では目的物が得られなかったことから、本反応において Rh 触媒が必須であることがわかった。ICU 触媒を除いた entry 2 では 22%収率で生成物が得られた。反応性が大きく低下することから、ICU 触媒による求電子剤の活性化により反応速度が向上することが重要だと考えている。

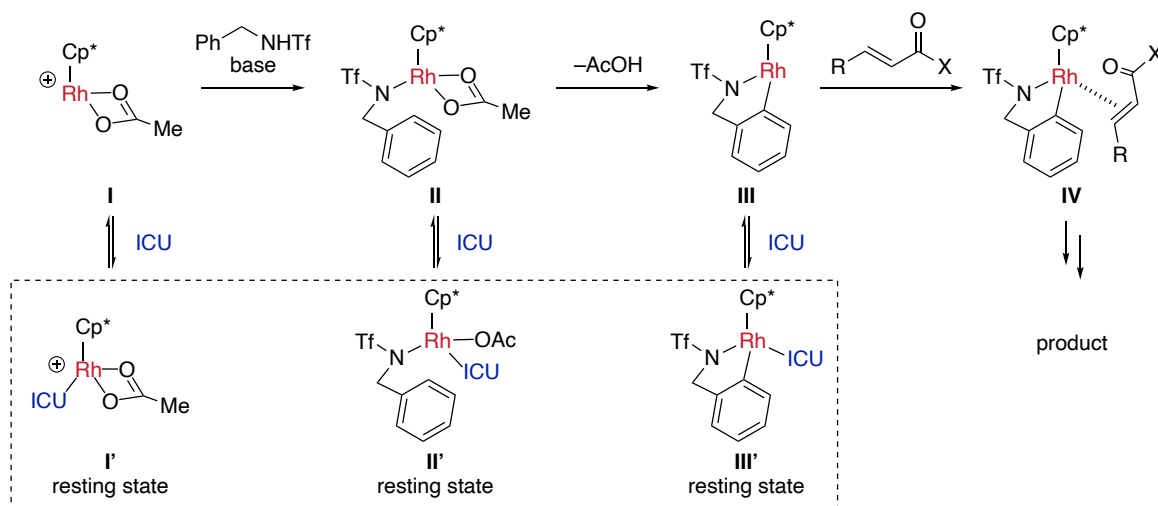
Table 5. Control experiments



^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

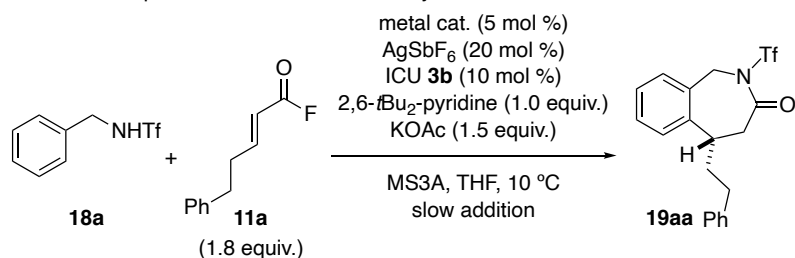
^b) Determined by HPLC analysis.

一方で ICU 触媒を加える条件 (entry 0) では 96:4 er と高い立体選択性を示すことから、当初は ICU 触媒非関与のバックグラウンドでのラセミ反応はほとんど進行しないと予想していた。しかし entry 2 の ICU 触媒非添加の条件では 22%収率と予想に比べ高い値を示している。このことから ICU 触媒は求電子剤を活性化するのみでなく、Rh 触媒の反応性を低下させ ICU 触媒が関与せず進行するラセミ反応を抑制していると考えた (Scheme 20)。本反応ではカチオン性活性種 **I** からベンジルアミン基質の配位により中間体 **II** を形成し、CMD 機構を経る C-H 結合の切断により五員環メタラサイクル **III** を形成する。**III** に対し求電子剤が配位することで反応が進行すると想定している。中間体 **I-III** に対して ICU 触媒が配位すると **I'-III'** を形成する。これらの中間体は配位飽和な 18 電子錯体であり、反応が進行するためには ICU 触媒が乖離する必要がある。このような resting state が存在するため、ICU 触媒を加えることで Rh 触媒の反応性が低下しラセミ反応が抑制されたのではないかと考えている。



次に金属触媒の比較として、Cp*配位子を有する他の第9族遷移金属錯体およびC-H官能基化において類似の反応性を示すRu(II)触媒を用いて反応を行なった (Table 6)。比較のため、各金属種のハロゲン二量体とAgSbF₆から系中でカチオン性活性種を生じる条件を採用している。[Cp*RhCl₂]₂とAgSbF₆を用いる条件では[Cp*Rh(CH₃CN)₃](SbF₆)₂と同程度の反応性を示した (entry 1)。Ir錯体やCo錯体では目的物は得られず、Ru錯体では僅かに観測されるのみであった (entries 2-4)。Rhに比べLewis酸性が高いIrやCoでは反応が進行しないことから、ICU触媒が配位することで金属触媒が失活したことが原因のひとつだと考えている。その他の原因として、比較的低温で行なっている今回の反応条件では、C-H結合の切断が進行してない可能性も考えられる。

Table 6. Comparison with other metal catalysts



entry	metal cat.	% yield ^a	er ^b
1	[Cp*RhCl ₂] ₂	64	94:6
2	[Cp*IrCl ₂] ₂	-	-
3	[Cp*CoCl ₂] ₂	-	-
4	[Ru(<i>p</i> -cymene)Cl ₂] ₂	trace	-

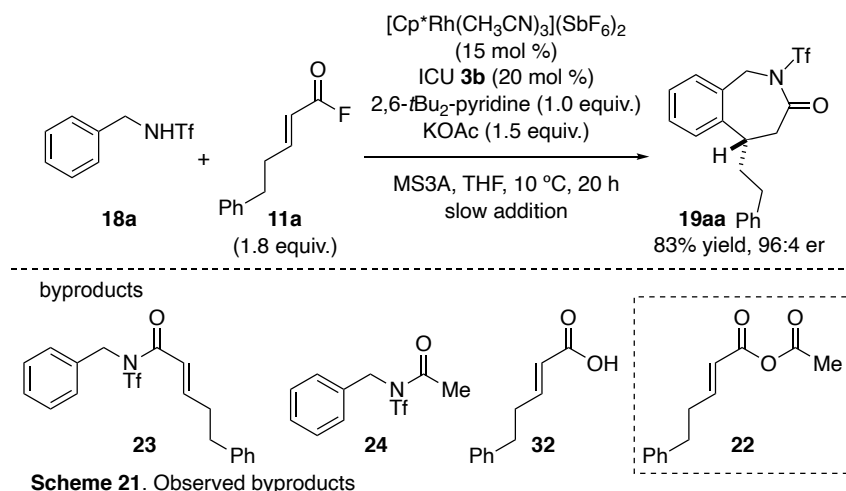
^a) Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^b) Determined by HPLC analysis.

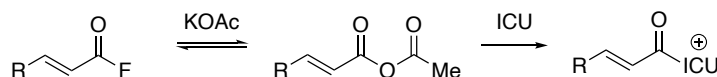
第4章

3-2. α,β -不飽和アシルアンモニウムの生成機構

Scheme 21 の反応において副生成物として、直接付加体 **23** やアセチル化体 **24** の他に、カルボン酸 **32** や酢酸との酸無水物 **22** が観測された。脱離基の検討 (Scheme 8) において、酸無水物を原料としても目的物が得られたことから、 α,β -不飽和アシルアンモニウム中間体が酸無水物を経由して生じていると考えた (Scheme 22)。

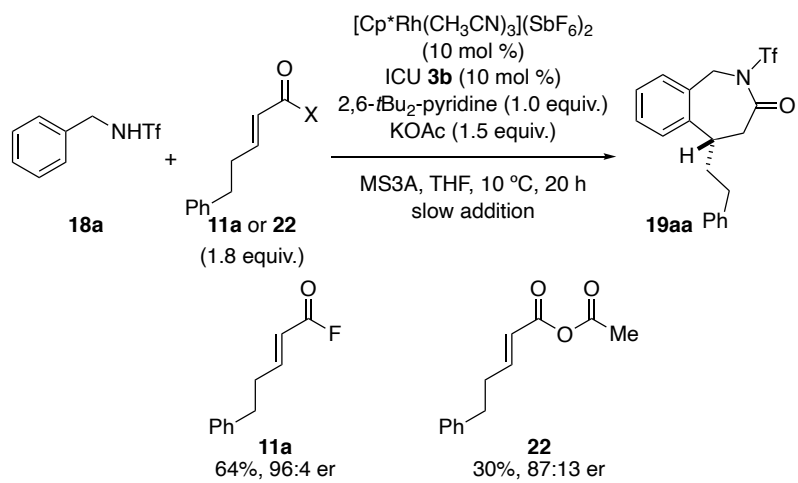


Scheme 21. Observed byproducts



Scheme 22. Possible pathway for acyl ammonium intermediate

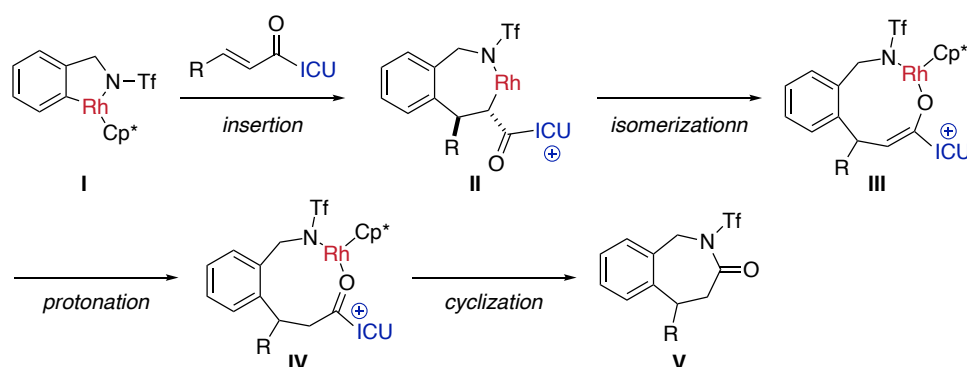
そこで再度、酸無水物 **22** を用いて Rh 触媒量 10 mol % での最適化条件下で反応を行なったところ、収率と選択性はアシルフルオリドに比べ低下したが目的物が得られた (Scheme 23)。この結果からもアシルフルオリドから酸無水物を経由して、アシルアンモニウムが形成される可能性が示唆された。一方で酸無水物ではその高い反応性のため、バックグラウンドでのラセミ反応や副反応が進行し、収率や選択性が低下したと考えている。酸無水物 **22** を用いて滴下速度を遅くすることで活性種の生成速度を制御し、ラセミ反応や副反応を抑制できる可能性もある。しかし、アシルフルオリド **11a** を用いた滴下速度の検討 (Table 4, entry 3) では、滴下速度を遅くすると収率が大きく低下した。滴下速度を遅くすると他の副反応が先行し触媒の失活の招くと考えている。以上よりアシルフルオリドから直接アシルアンモニウムが生成する経路を否定することはできないが、アシルフルオリドとの平衡から生じる酸無水物から α,β -不飽和アシルアンモニウムが生じる経路が存在すると考えている。



Scheme 23. Acyl fluoride vs anhydride

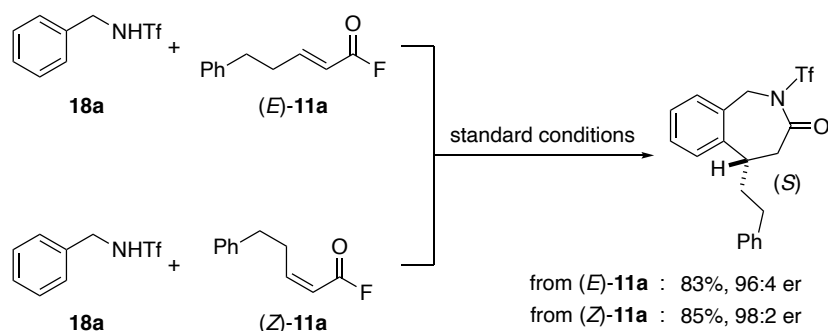
3-3. エナンチオ決定段階に関する実験および考察

エナンチオ決定段階になりうる段階として、不飽和結合のメタラサイクルへの挿入 (**I** → **II**)、*C*-エノラートから *O*-エノラートへの異性化 (**II** → **III**)、*O*-エノラートのプロトン化 (**III** → **IV**)、配向基内の求核部位と活性化されたカルボニル基の分子内環化 (**IV** → **V**) が考えられる (Scheme 24)。*C*-エノラートから *O*-エノラートへの異性化は一般的に速く、過去の例からもその活性化障壁が低いことが示唆されている²¹⁾。一方で $\text{Cp}^*\text{M(III)}$ による C-H 結合の切断を経る不斉 1,4-付加反応において、プロトン化がエナンチオ決定段階として考えられている反応がいくつか報告されている²²⁾。これらの報告に対して、本反応ではプロトン化後に α 位の酸性度が比較的高いアシルアンモニウムが生じ、かつ系中が塩基性であるため、プロトン化の段階は可逆的であると想定している。以上の過去の報告例および考察から、挿入または分子内環化の段階がエナンチオ決定段階ではないかと予想した。



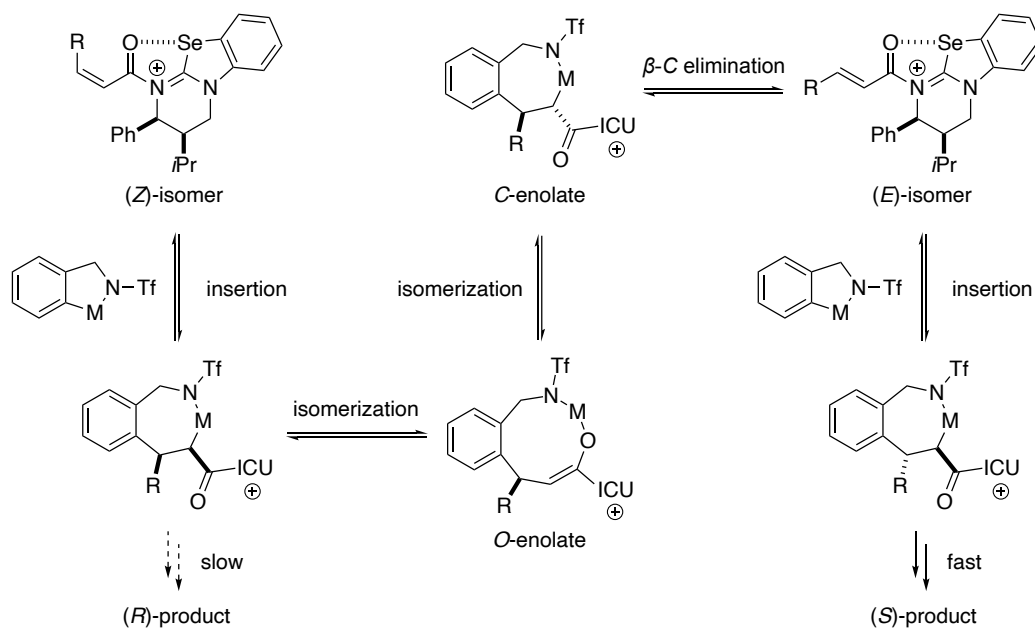
Scheme 24. Possible enantio-determining step

そこでさらなる知見を得るために *Z* 体のアシルフルオリドを用いて反応を行なった (Scheme 25)。その結果興味深いことに *E* 体、*Z* 体どちらからも同じ絶対立体配置を有する生成物が得られた。

Scheme 25. Investigation with (*E*)- and (*Z*)-acyl fluoride

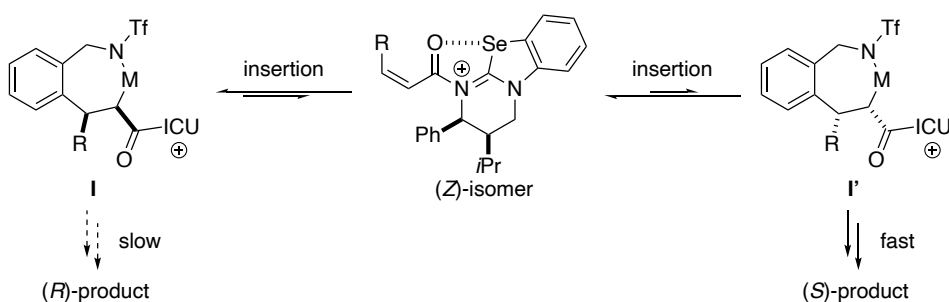
α,β -不飽和アシルアンモニウム中間体に対するメタラサイクルの挿入段階がエナンチオ決定段階である場合、*E* 体と *Z* 体からは異なる立体の生成物が得られると想定される。しかし、Scheme 25 の実験では *E* 体と *Z* 体どちらからも *S* 体の生成物が得られた。この結果より挿入段階がエナンチオ決定段階ではなく可逆的であることが示唆された。想定される反応機構として α,β -不飽和アシルアンモニウムが異性化する経路と異性化しない経路が存在すると考えた。

異性化を経由する機構では *Z* 体挿入後のメタラサイクルから生成物への反応が遅く、*R* 体の生成物が得られるより早く *O*-エノラート、*C*-エノラートの異性化およびβ-炭素脱離を起こし *E* 体に異性化するため、一方の立体生成物が得られると考えている (Scheme 26)。



Scheme 26. Proposed isomerization pathway

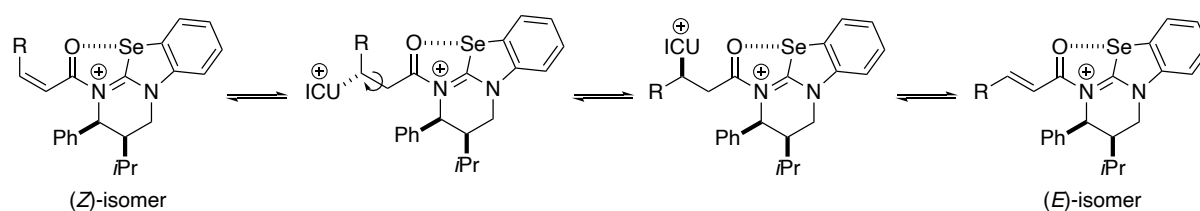
一方で異性化を経由しない場合の想定機構を Scheme 27 に示す。*Z* 体のα,β-不飽和アシルアンモニウムに対して立体障害の少ない面から挿入すると中間体 **I** が、大きい面からの挿入により中間体 **I'**が生じる。この2つの中間体が *Z* 体のα,β-不飽和アシルアンモニウムを経由して可逆的に生成する場合、その後の中間体 **I'**から生成物への不可逆的な反応が中間体 **I** に比べ速ければ、Curtin-Hammett の原理に従い *S* 体の生成物が主に得られる。Scheme 26、Scheme 27 いずれの場合でも、挿入反応が可逆的であり、その後の段階がエナンチオ決定段階になる必要がある。



Scheme 27. Rationale for the formation of (*S*)-product from (*Z*)-isomer

第4章

その他の可能性として Lewis 塩基触媒の 1,4-付加反応および脱離による異性化も考えられる (Scheme 28)。この場合、エナンチオ決定段階がどこであるかに関わらず *E* 体、*Z* 体の両原料から同一の立体生成物が生じる。(Z)-11a の反応系中での異性化を明らかにするため NMR 解析を試みようとしたが、反応の進行に伴い系中が複雑化し、さらに原料や加水分解体であるカルボン酸、酸無水物などの複数の化合物ピークが重なるため解析は困難であった。Morita–Baylis–Hillman 反応に代表される Lewis 塩基触媒の 1,4-付加を起点とする過去の報告例では、キヌクリジンや DMAP の類縁体などの ICU に比べ求核性の高い触媒が用いられている²³⁾。それらに比べ嵩高い ICU 触媒では 1,4-付加反応が進行しにくいと推測している²⁴⁾。しかし、現状では Scheme 28 の機構を否定することはできない。



Scheme 28. Isomerization induced by 1,4-addition of Lewis base catalyst

以上の実験結果及び考察と浅野、松原らのベンゾチアゼピン合成 (Scheme 5) などの過去の報告例との類似性から、断定はできないものの本反応において挿入段階は可逆的であり、最後の環化の段階がエナンチオ決定段階であると考えている。

3-4. 想定触媒サイクル

以上の実験及び考察を踏まえた想定触媒サイクルを示す (Figure 7)。Rh 触媒とアセテートから生じたカチオン性活性種 **I** に対してベンジルアミン基質が配位し、CMD 機構を経て C-H 結合が切断されることで五員環メタラサイクル **II** が生じる。ICU 触媒が中間体 **I**、**II** に配位することで resting state を形成すると考えている (**I'**, **II'**)。一方で ICU 触媒 **III** と α,β -不飽和アシルフルオリド **11** か α,β -不飽和酸無水物 **22**、またはその両方から α,β -不飽和アシルアンモニウム **IV** が生じる。 α,β -不飽和アシルアンモニウム **IV** が五員環メタラサイクル **II** に対し挿入、エノラート化することで中間体 **V** が生成する。さらにこの中間体のエノラートがプロトン化されることで中間体 **VI** が得られる。最後に配向基内のアミン部位とカルボニル基が分子内環化することで生成物 **19** が得られ、触媒が再生する。

メカニズム実験及び過去の報告より、中間体 **VI** までの各ステップは可逆的であり、最後の環化段階がエナンチオ選択的に進行することで立体選択性が発現していると想定している。

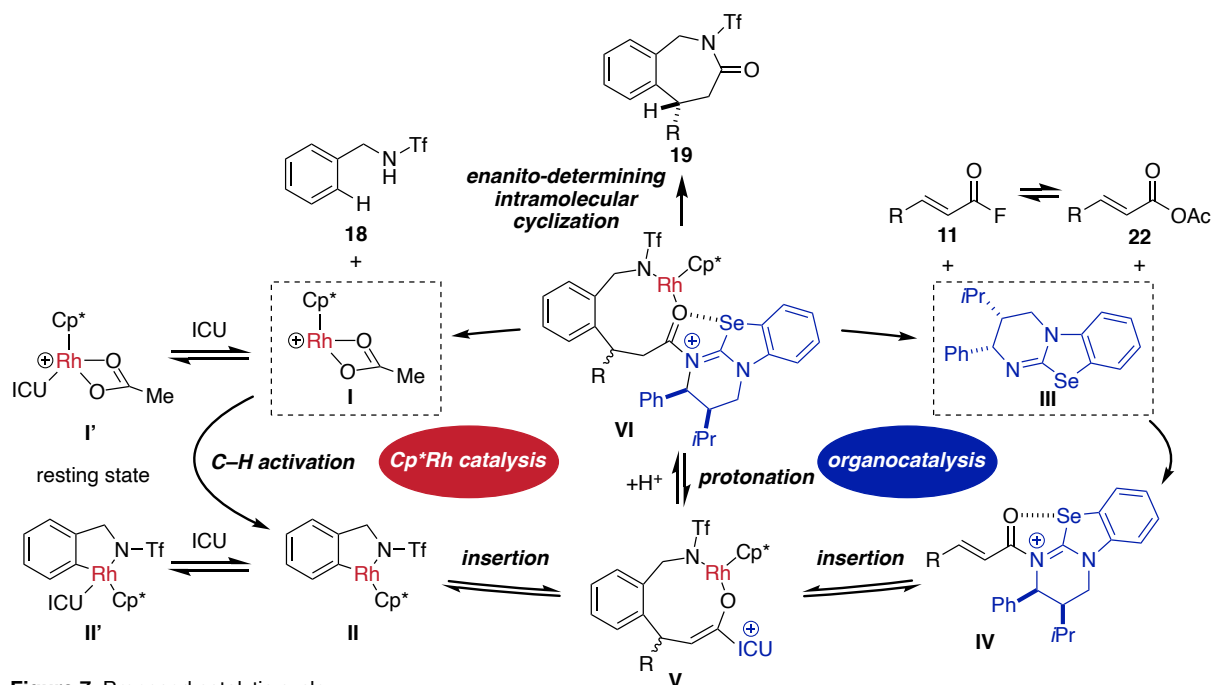
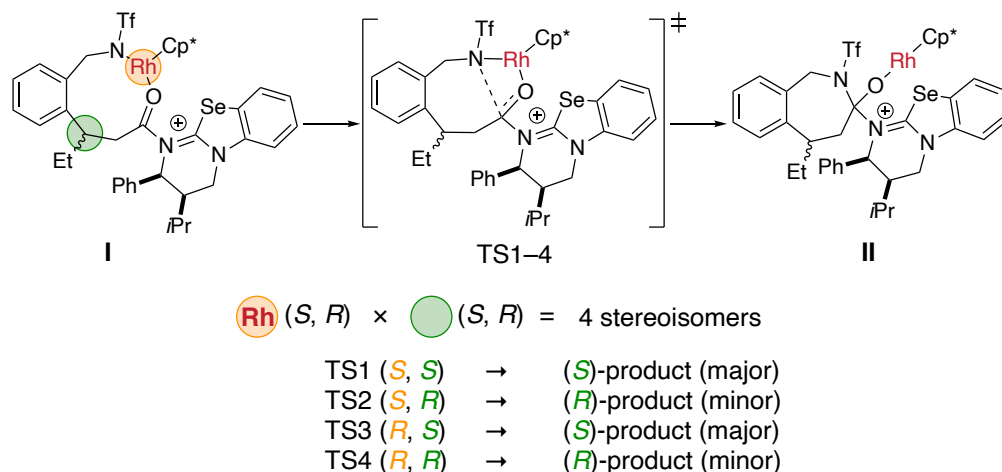


Figure 7. Proposed catalytic cycle

3-5. DFT 計算によるエナンチオ決定段階の配座解析

環化段階の立体選択性に関する知見を得るべく量子化学計算を行なった。アシルアンモニウムβ位置換基を Et 基としたモデルを用いてアミン部位のカルボニル基への求核付加段階 (I → II) の遷移状態の自由エネルギーを求めることを目的とした (Scheme 29)。中間体 I の Rh を含めた九員環構造において立体異性体は金属中心についての *S*、*R* と、β位炭素についての *S*、*R* が存在するため、計 4 種類の立体異性体を考慮する必要がある。それらを TS1–TS4 と表記する。



Scheme 29. Possible stereoisomers at cyclization step

まず始めに計算資源との兼ね合いから ICU 触媒の構造および、β位の置換基を簡略化した遷移状態構造 (TS1'–TS4') を用いて初期検討を行なった (Figure 8)。

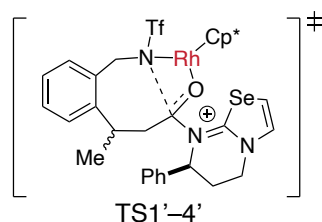


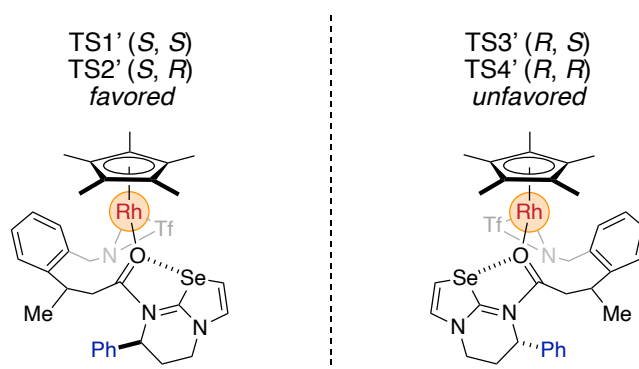
Figure 8. Simplified transition state structure (TS1'–TS4')

各立体異性体の構造最適化を M06-L/Lan12DZ のレベルで行い、得られた構造に対して振動計算を行うことで遷移状態構造であることを確認した。各遷移状態に対して、Grimme らが開発した CREST (ver. 2.10.2) および xtb (ver. 6.3.3) プラグラムを利用した配座探索を行うことで詳細な解析を試みた。M06-L/Lan12DZ のレベルで得られた遷移状態構造に対して、反応点周りの原子 (Rh、ベンジルアミン窒素 (N)、カルボニル基 (C=O)) を固定し、GFN2-xTB レベルでの配座探索を行なった。1つの遷移状態構造から得られた約 20 配座を、類似した構造ごとに 3 または 4 つのグループに分類した。各グループから 1 配座を選び、M06-L/def2-SVP レベルでの反応点周りの原子を固定した構造最適化により擬似的な遷移状態構造を得た。TS1'–TS4'に対応する擬似的な遷移状態を pseudo-TS1'–pseudo-TS4' と表記し、各 pseudo-TS の中で最も安定な配座のエネルギーを Table 7 に示す。主生成物を与える pseudo-TS1' (*S*, *S*) が最も安定であり、特に pseudo-TS3' (*R*, *S*)、pseudo-TS4' (*R*, *R*) などの金属中心が *R* のものとは 5 kcal/mol 以上の大きなエネルギー差を示した。

Table 7. Energies of pseudo-transition states (pseudo-TS1'–TS4')

	pseudo-TS1' (<i>S, S</i>)	pseudo-TS2' (<i>S, R</i>)	pseudo-TS3' (<i>R, S</i>)	pseudo-TS4' (<i>R, R</i>)
E (hartree)	-4916.240871	-4916.234703	-4916.222581	-4916.231043
E-Emin (kcal/mol)	0.0	3.9	11.5	6.2

遷移状態のメタラサイクルの模式図を Figure 9 に示す。ベンジルアミンの窒素とカルボニル基の酸素が Rh に配位した九員環構造を経て反応が進行する。またカルボニル酸素は ICU 触媒のセレンとカルコゲン結合を形成することでアシルアンモニウムの配座は固定される。擬似的な遷移状態に基づく結果 (Table 7) より、金属中心が *R* (TS3'・TS4') のものが *S* (TS1'・TS2') に比べ高い遷移状態エネルギーを示すと予想される。これは ICU 触媒の Ph 基が TS1'・TS2' ではメタラサイクルの外側を向くのに対し、TS3'・TS4' ではメタラサイクルの内側を向くため立体障害が大きいことに由来すると考えている。

Figure 9. *S* vs *R* (metal center)

次に pseudo-TS1'、pseudo-TS2' の最もエネルギーの低い、またはそれに近い値 (2 kcal/mol 以内) を示した配座 (pseudo-TS1' について 1 配座、pseudo-TS2' について 2 配座) に対して、計算レベルを上げ、M06-L/def2-SVP/SMD(THF)での遷移状態構造の最適化を行なった。構造最適化と振動計算により得られた自由エネルギーを Table 8 に示す。主生成物の絶対立体配置である *S* 体を与える TS1' (major) に比べ、逆のエナンチオマーを与える TS2' の 2 配座 (minor 1, minor 2) の方が高い自由エネルギーを示した。

Table 8. Gibbs free energies of transition states (TS1'–TS4')

	TS1' (<i>S, S</i>)(major)	TS2' (<i>S, R</i>)(minor 1)	TS2' (<i>S, R</i>) (minor 2)
G (hartree)	-4916.450899	-4916.445282	-4916.443039
G-Gmin (kcal/mol)	0.0	3.5	4.9

ここまでの簡略化構造を用いた検討を基に、実際の反応系に近い構造を有する TS1、TS2 の遷移状態の自由エネルギーを求めることとした。TS1 (1 配座)、TS2 (2 配座) に対して M06-L/def2-SVP/SMD(THF) レベルでの構造最適化を行なった後、得られた遷移状態構造に対して M06/def2-TZVPP/SMD(THF) による単点計算を行なった。得られた遷移状態構造と自由エネルギー差を Figure 10 に示す。主生成物を与える TS1 に比べ、エナンチオマー体を与える TS2 の方が高い自由エネルギーを示した。TS2 の配座異性体がそれぞれ TS1 に比べ高い自由エネルギーを示した要因を次のように考察した。

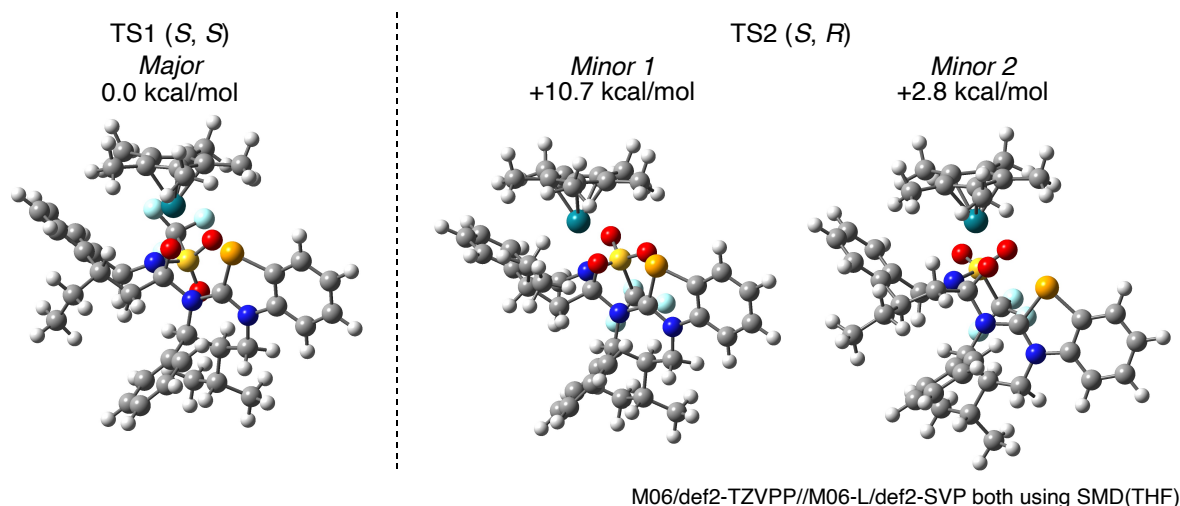


Figure 10. Optimized structures and free energy differences of TS1 and TS2

TS1 と TS2 minor 1 は九員環の配座が類似した構造を有している (Figure 11)。TS2 minor 1 では Et 基と Cp*配位子が近接するため立体反発が生じると考えている。そのためそのような立体反発が無い TS1 に比べ 10.7 kcal/mol と大きな自由エネルギー差を示している。

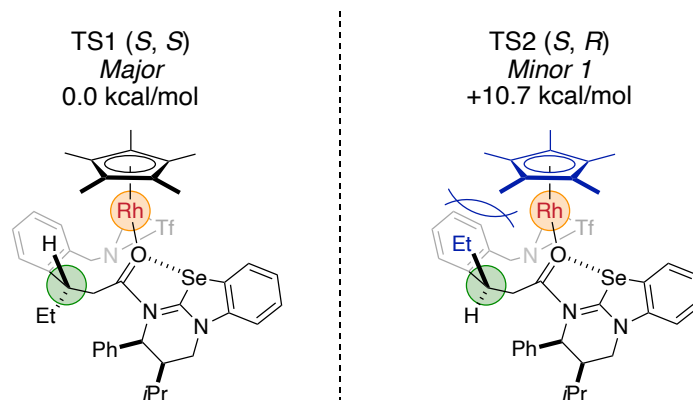


Figure 11. TS1 vs TS2 minor 1

TS1 と九員環部分の配座が異なる TS2 minor 2 の構造を Figure 12 に示す。TS2 minor 2 では Et 基と Cp*配位子は先ほどに比べ離れているため 2.8 kcal/mol と先ほどの TS2 minor 1 より小さな自由エネルギー差を示している。しかし、ベンジルアミン基質由来のベンゼン環とβ位炭素、β位置換基が同一平面上に存在するため 1,3-アリルひずみ型の立体反発が生じ、TS1 より高い自由エネルギーを示したと考えている。

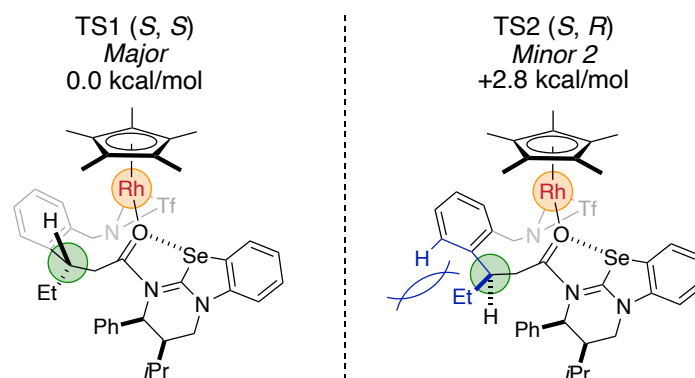


Figure 12. TS1 vs TS2 minor 2

最後に本検討は環化段階がエナンチオ決定段階であると想定し検討を行なったが、プロトン化の段階がエナンチオ決定段階である場合も定性的には同様の議論が可能だと考えている。アシルアンモニウムとアンモニウムエノラートの立体構造は類似していることから、major 体を与える遷移状態と minor 体を与える遷移状態のエネルギー差も類似の結果が得られると予想している (Figure 13)。

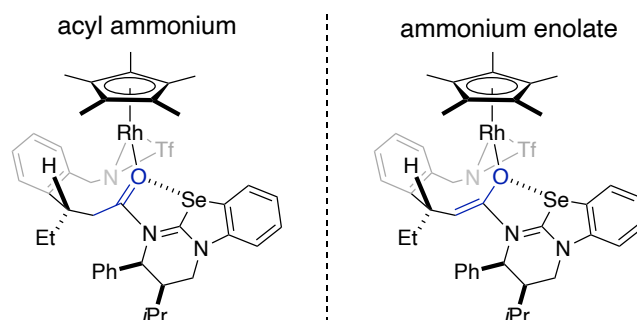
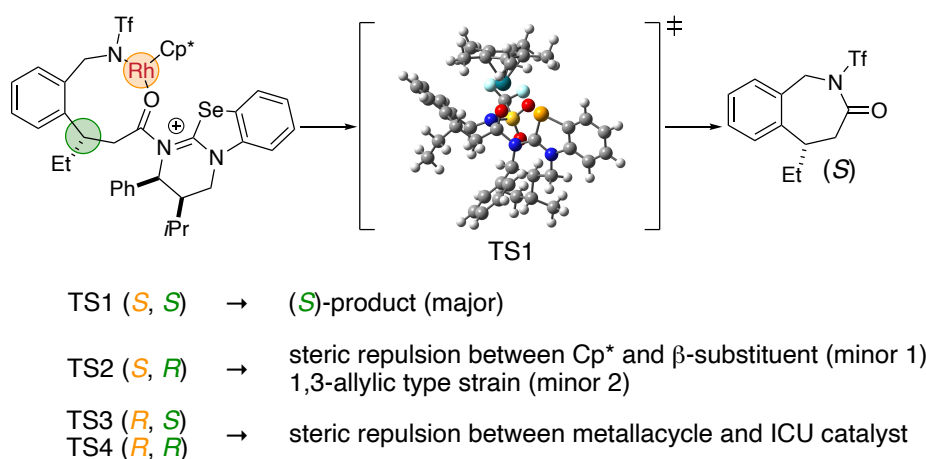


Figure 13. Metallocycle structures containing acyl ammonium or ammonium enolate

以上の計算結果をまとめる (Scheme 30)。求核付加段階の遷移状態は金属中心とβ位炭素のキラリティーから4種類の立体異性体が考えられる。そのうちTS2はCp*配位子とβ位置換基の立体反発や1,3-アリル位ひずみ型の立体反発のためTS1に比べ不安定である。一方でTS3やTS4は簡略化構造を用いた検討より、ICU触媒の置換基とメタラサイクルの立体反発のため不安定になると予想している。そのため最も安定と想定されるTS1を経由して主生成物であるS体の生成物が得られたと考えている。

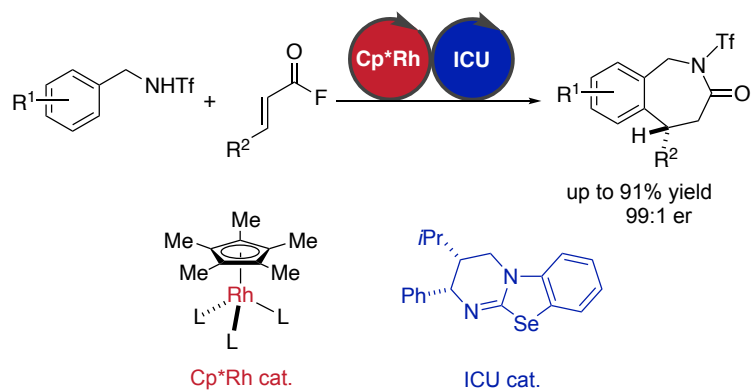


Scheme 30. Summary of DFT calculation at enantio-determining step

第4章

第4節 まとめ

以上、 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ とキラルICU触媒を組み合わせた協働触媒系により高収率、高立体選択的に七員環ラクタムが得られることを見出した。触媒の両立性や求電子剤の反応性の制御、ラセミ反応の抑制といった課題を触媒構造や求電子剤の選択、基質の添加方法などを工夫することで克服し、既存の不斉C-H官能基化反応とは異なる新たな形式の反応の開発に成功した。



第 5 節 実験項

Contents:

1. **General information**
2. **Synthetic procedure of *N*-benzyl-trifluoromethanesulfonamides**
3. **Synthetic procedure of α,β -unsaturated acyl fluorides**
4. **Synthetic procedure of (*Z*)-5-Phenylpent-2-enoyl fluoride (*Z*)-11a**
5. **General procedure of Cp**Rh*(III) and ICU-catalyzed synthesis of 7-membered benzolactams**
6. **Determination of the absolute configuration**
7. **DFT calculations**

1. General information

NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 spectrometers operating at 391.78 MHz for ^1H NMR and 98.52 MHz for ^{13}C NMR and 368.64 MHz for ^{19}F NMR, JOEL JNM-ECX400 spectrometers operating at 395.88 MHz for ^1H NMR and 99.55 MHz for ^{13}C NMR and 372.48 MHz for ^{19}F NMR, JOEL JNM-ECZ400 spectrometers operating at 100.53 MHz for ^{13}C NMR. Chemical shifts were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for ^1H NMR), CHCl_3 (7.26 ppm for ^1H NMR), CDCl_3 (77.16 ppm for ^{13}C NMR), and PhCF_3 (-63.72 ppm for ^{19}F NMR) as an internal reference, respectively. ESI mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LCP spectrometer. APCI mass spectra were measured on Thermo Scientific Exactive spectrometer. EI mass were measured on JEOL JMS-T100GCv. Silica gel column chromatography was performed with Kanto Silica gel 60 N (40-50 mesh). TLC analysis was carried out on Merck Kieselgel 60 F254 plates with visualization by UV light, anisaldehyde stain solution or phosphomolybdic acid stain solution. Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO PU-2080 intelligent HPLC pump with JASCO MD-4017 intelligent UV/Vis detector using DAICEL Chiralpak IA, IB, IC, and IF columns (0.46 cm x 25 cm).

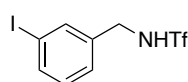
Materials: DCM and Et_2O were purified by Glass Contour solvent purification system. Commercially available THF (deoxidized grade) and **4a** were used without further manipulation. $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$ ^{S1}, **2**^{S2}, **3a**^{S3}, **3b**^{S4}, **20**^{S5}, **29**^{S6}, **30**^{S7}, and **31**^{S8} were synthesized according to the literatures. MS3A was preactivated under vacuum at 140 °C for 14 h and then flame-dried. All other reagents were commercially available and used as received.

2. Synthetic procedure of *N*-benzyl-trifluoromethanesulfonamides

18a-d, **18f-h**^{S9}, **18e**^{S10}, and **18i**^{S11} have been reported previously. *N*-benzyl-trifluoromethanesulfonamide derivatives were synthesized according to the literature^{S10} with a slight modification. To a solution of a benzylamine or a benzylamine hydrochloride (1.0 equiv.) in DCM (0.5 M) was added triethylamine (1.0 equiv. for a benzylamine or 2.0 equiv. for a benzylamine hydrochloride) at 0 °C under argon. After stirring for 5 min at 0 °C, trifluoromethanesulfonic anhydride (1.05 equiv.) was added dropwise and the mixture was stirred for 1 h at that temperature before being quenched by water (5 mL). The

mixture was extracted with DCM (10 mL x 2), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Evaporation and column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc or hexane/DCM) afforded corresponding *N*-benzyl-trifluoromethanesulfonamide derivatives.

1,1,1-Trifluoro-*N*-(3-iodobenzyl)methanesulfonamide (18j)



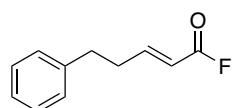
The title compound was prepared from 3-iodobenzylamine hydrochloride (539 mg, 2.00 mmol) and obtained as a colorless solid (480 mg, 66%).

m.p. 53.6–54.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.86-5.34 (brs, 1H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 47.5, 94.8, 119.5 (q, ¹*J* = 321.0 Hz), 127.2, 130.9, 136.9, 137.5, 137.9; ¹⁹F NMR (369 MHz, CDCl₃): δ -78.1; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₈H₆F₃INO₂S⁻ [M-H]⁻: 363.9122, found: 363.9125.

3. Synthetic procedure of α,β-unsaturated acyl fluorides

α,β-Unsaturated acyl fluorides were synthesized according to the literature^{S12}) with a slight modification. To a suspension of an α,β-unsaturated carboxylic acid (1.0 equiv.) in DCM (1.0 M) was added diethylaminosulfur trifluoride (1.0 equiv.) at 0 °C under argon. After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction was quenched by slow addition of saturated NaHCO₃ aq. (5 mL). The mixture was extracted with DCM (10 mL x 2), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Evaporation and column chromatography on a short pad of silica gel (hexane/Et₂O = 95/5) afforded corresponding α,β-unsaturated acyl fluorides.

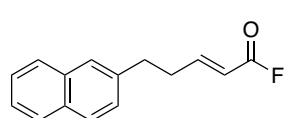
(*E*)-5-Phenylpent-2-enoyl fluoride (11a)



The title compound was prepared from the corresponding α,β-unsaturated carboxylic acid (3.52 g, 20.00 mmol) and obtained as a colorless oil (3.24 g, 91%).

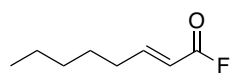
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.56-2.68 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.81 (ddt, *J* = 15.7, 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.14-7.28 (m, 4H), 7.28-7.36 (m, 2H); ¹³C{¹H, ¹⁹F} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 33.9, 34.4, 116.9, 126.6, 128.4, 128.8, 140.1, 156.3, 156.4; ¹⁹F NMR (369 MHz, CDCl₃): δ 24.3 (d, *J* = 11.4 Hz); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₁H₁₁FO⁺ [M]⁺: 178.0794, found: 178.0789.

(*E*)-5-(Naphthalen-2-yl)pent-2-enoyl fluoride (11b)



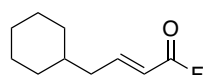
The title compound was prepared from the corresponding α,β-unsaturated carboxylic acid (268 mg, 1.18 mmol) and obtained as a colorless solid (217 mg, 80%).

m.p. 79.5–80.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.67-2.76 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.84 (ddt, *J* = 15.7, 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H); ¹³C{¹H, ¹⁹F} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 34.1, 34.3, 117.0, 125.7, 126.3, 126.7, 126.9, 127.6, 127.8, 128.5, 132.3, 133.7, 137.5, 156.2, 156.4; ¹⁹F NMR (369 MHz, CDCl₃): δ 24.3 (d, *J* = 10.1 Hz); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₅H₁₃FO⁺ [M]⁺: 228.0950, found: 228.0952.

(E)-Oct-2-enoyl fluoride (11c)

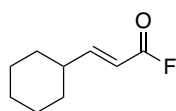
The title compound was prepared from the corresponding α,β -unsaturated carboxylic acid (454 μ L, 3.00 mmol) and obtained as a colorless oil (360 mg, 83%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20-1.41 (m, 4H), 1.41-1.62 (m, 2H), 2.29 (dt, $J = 6.8, 7.0$ Hz, 2H), 5.80 (dd, $J = 15.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.13-7.31 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13.9, 22.4, 27.3, 31.3, 32.7, 116.2, 156.5, 157.9; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ 24.0 (d, $J = 6.9$ Hz); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{FO}^+ [\text{M}]^+$: 144.0950, found: 144.0949.

(E)-4-Cyclohexylbut-2-enoyl fluoride (11d)

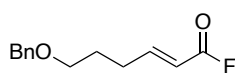
The title compound was prepared from the corresponding α,β -unsaturated carboxylic acid (128 mg, 0.76 mmol) and obtained as a colorless oil (118 mg, 91%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.84-1.06 (m, 2H), 1.06-1.35 (m, 3H), 1.39-1.57 (m, 1H), 1.59-1.81 (m, 5H), 2.13-2.23 (m, 2H), 5.78 (ddt, $J = 15.6, 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.18 (dt, $J = 15.6, 7.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 26.2, 26.3, 33.2, 37.2, 40.7, 117.1, 156.5, 156.9; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ 23.9 (d, $J = 6.9$ Hz); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FO}^+ [\text{M}]^+$: 170.1107, found: 170.1105.

(E)-3-Cyclohexylacryloyl fluoride (11e)

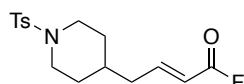
The title compound was prepared from the corresponding α,β -unsaturated carboxylic acid (238 mg, 1.54 mmol) and obtained as a colorless oil (210 mg, 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.06-1.40 (m, 5H), 1.62-1.90 (m, 5H), 2.12-2.30 (m, 1H), 5.74 (ddd, $J = 16.0, 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 16.0, 6.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 25.6, 25.8, 31.3, 41.0, 113.9, 157.0, 162.3; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ 24.4 (d, $J = 10.3$ Hz); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FO}^+ [\text{M}]^+$: 156.0950, found: 156.0952.

(E)-6-(Benzyloxy)hex-2-enoyl fluoride (11f)

The title compound was prepared from the corresponding α,β -unsaturated carboxylic acid (535 mg, 2.43 mmol) and obtained as a colorless oil (435 mg, 80%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.75-1.86 (m, 2H), 2.37-2.47 (m, 2H), 3.50 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.80 (ddt, $J = 15.7, 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.15-7.41 (m, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.9, 29.7, 69.0, 73.1, 116.5, 127.8, 127.8, 128.5, 138.3, 156.4, 157.1; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ 24.2 (d, $J = 6.9$ Hz); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_2^+ [\text{M}]^+$: 222.1056, found: 222.1051.

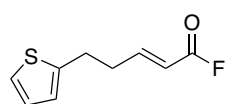
(E)-4-(1-Tosylpiperidin-4-yl)but-2-enoyl fluoride (11g)

The title compound was prepared from the corresponding α,β -unsaturated carboxylic acid (647 mg, 2.00 mmol) and obtained as a colorless solid (547 mg, 84%).

m.p. 94.2–95.0 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22-1.53 (m, 3H), 1.64-1.82 (m, 2H), 2.15-2.32 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.69-3.87 (m, 2H), 5.79 (dd, $J = 15.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (dt, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.57-7.69 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 31.2, 34.5,

39.0, 46.2, 117.9, 127.7, 129.7, 133.1, 143.6, 154.7, 156.0; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ 24.6 (d, $J = 6.9$ Hz); HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FNO}_3\text{S}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 326.1221, found: 326.1216.

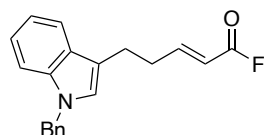
(E)-5-(Thiophen-2-yl)pent-2-enoyl fluoride (11h)



The title compound was prepared from the corresponding α,β -unsaturated carboxylic acid (237 mg, 1.30 mmol) and obtained as a colorless oil (221 mg, 92%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.63-2.73 (m, 2H), 3.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.85 (ddt, $J = 15.7, 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 5.1, 3.4$ Hz, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H); ^{13}C $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.9, 34.4, 117.2, 123.7, 124.9, 127.0, 142.6, 155.5, 156.1; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ 24.4 (d, $J = 10.1$ Hz); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{FOS}^+ [\text{M}]^+$: 184.0358, found: 184.0367.

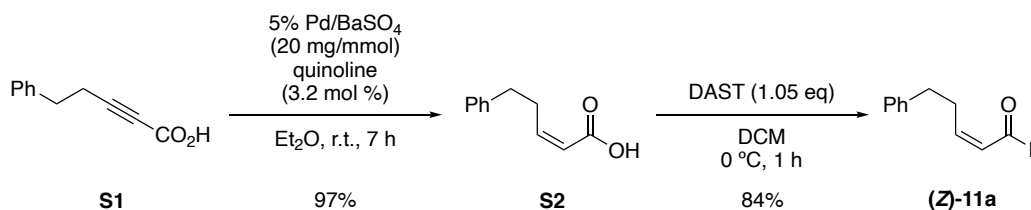
(E)-5-(1-Benzyl-1H-indol-3-yl)pent-2-enoyl fluoride (11i)



The title compound was prepared from the corresponding α,β -unsaturated carboxylic acid (458 mg, 1.50 mmol) and obtained as a yellow oil (402 mg, 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.65-2.76 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.81 (ddt, $J = 15.7, 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.07-7.34 (m, 9H), 7.55-7.61 (m, 1H); ^{13}C $\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 23.6, 33.3, 50.0, 110.0, 113.7, 116.7, 118.9, 119.3, 122.1, 125.8, 126.9, 127.8, 127.8, 128.9, 136.9, 137.7, 156.4, 157.1; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ 24.1 (d, $J = 8.5$ Hz); HRMS (APCI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FNO}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 308.1445, found: 308.1440.

4. Synthetic procedure of (Z)-5-Phenylpent-2-enoyl fluoride (Z)-11a



(Z)-5-phenylpent-2-enoic acid (S2)^{S13}

In a flame-dried round bottom flask, to a solution of **S1**^{S14} (440 mg, 2.50 mmol, 1.0 equiv.) in Et_2O (10 mL, 0.25 M) were added 5% Pd/BaSO₄ (50 mg, 20mg/mmol) and quinoline (9.5 μL , 0.08 mmol, 3.2 mol %). The solution was stirred under H_2 atmosphere (balloon) at r.t. for 7 hours. After semi-hydrogenation was completed, the solution was filtered through a pad of Celite using EtOAc as an eluent. The filtrate was concentrated, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 80/20) to afford the titled compound **S2** as a colorless solid (430 mg, 97%).

m.p. 47.7–48.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 5.82 (dt, $J = 11.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.38 (dt, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.16-7.35 (m, 5H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 30.8, 35.1, 119.9, 126.2, 128.6, 128.6, 141.1, 152.2, 172.2; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2^- [\text{M}-\text{H}]^-$: 175.0765, found: 175.0757.

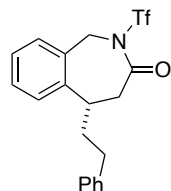
(Z)-5-Phenylpent-2-enoyl fluoride (Z)-11a

The titled compound was prepared by using the general synthetic procedure of α,β -unsaturated acyl fluorides from **S2** (430 mg, 2.44 mmol), and obtained as a colorless oil (364 mg, 84%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 5.79 (dt, $J = 11.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.57-6.70 (m, 1H), 7.12-7.35 (m, 5H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 31.2, 34.6, 115.1, 126.5, 128.5, 128.7, 140.4, 155.6, 157.8; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ 42.1 (d, $J = 8.0$ Hz); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}^+ [\text{M}]^+$: 178.0794, found: 178.0786.

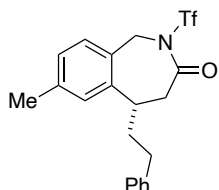
5. General procedure of $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ and ICU-catalyzed synthesis of 7-membered benzolactams

In a glovebox, a test tube was charged with *N*-benzyl-trifluoromethanesulfonamide (0.20 mmol, 1.0 equiv.), $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$ (25.0 mg, 0.030 mmol, 15 mol %), ICU (14.2 mg, 0.040 mmol, 20 mol %), KOAc (29.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.), MS3A (40 mg, 200 mg/mmol), 2,6-*t*Bu₂-pyridine (44.0 μL , 0.20 mmol, 1.0 equiv.), and THF (0.50 mL). The test tube was capped with a three-way cock and a rubber septum. After stirring for 30 min at r.t., the test tube was transferred out of the glovebox. Under argon atmosphere, a solution of α,β -unsaturated acyl fluoride (0.36 mmol, 1.8 equiv.) in THF (0.50 mL) was added to the reaction mixture over 10 h at 10 °C using a syringe pump. After stirring for further 10 h at that temperature, the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography twice (hexane/EtOAc = 90/10 to 80/20 and then hexane/DCM = 100/0 to 40/60 to 0/100) unless otherwise noted to afford **19**.

(S)-5-Phenethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[*c*]azepin-3-one (19aa)

The title compound was obtained as a colorless oil (66.0 mg, 83%) from **18a** (47.8 mg, 0.20 mmol) and **11a** (60.5 μL , 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.97-2.15 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.07 (dd, $J = 14.0, 7.4$, 1H), 3.23-3.40 (m, 2H), 5.02 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 6H), 7.27-7.37 (m, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 32.8, 38.5, 39.5, 40.0, 51.7, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 323.9$ Hz), 126.3, 127.2, 128.5, 128.7, 129.5, 129.6, 130.8, 131.9, 140.8, 140.9, 171.8; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ -74.5; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 420.0852, found: 420.0842; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -74.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 96:4 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 11.2$ min (minor), 16.1 min (major).

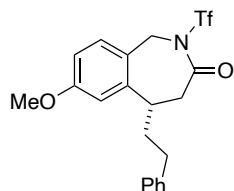
(S)-7-Methyl-5-phenethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[*c*]azepin-3-one (19ba)

The title compound was obtained as a colorless oil (66.2 mg, 80%) from **18b** (51.4 mg, 0.20 mmol) and **11a** (60.5 μL , 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.95-2.14 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.60-2.73 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 14.1, 7.6$, 1H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 14.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 6.93-7.08 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.2, 32.9, 38.5, 39.5, 40.0, 51.5, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 323.8$ Hz), 126.3, 127.9, 128.5, 128.7, 129.0, 129.6, 131.4, 139.4, 140.6, 141.0, 171.9; ^{19}F

NMR (369 MHz, CDCl₃): δ -74.6; HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₀F₃NO₃SNa⁺ [M+Na]⁺: 434.1008, found: 434.1000; $[\alpha]_D^{22} = -60.6$ ($c = 1.00$, CHCl₃); HPLC analysis: 95:5 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_R = 11.3$ min (minor), 17.4 min (major).

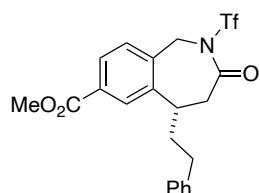
(S)-7-Methoxy-5-phenethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[*c*]azepin-3-one (19ca)



The title compound was obtained as a colorless solid (53.0 mg, 62%) from **18c** (53.8 mg, 0.20 mmol) and **11a** (60.5 μ L, 0.36 mmol).

m.p. 125.0 °C (decomp.); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.96-2.15 (m, 2H), 2.59-2.74 (m, 1H), 2.77-2.92 (m, 1H), 3.04 (dd, $J = 14.0, 7.6$, 1H), 3.19-3.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 6.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.26-7.34 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 32.8, 38.6, 39.7, 39.9, 51.2, 55.4, 112.0, 116.5, 119.3 (q, ¹ $J_{C-F} = 324.2$ Hz), 124.4, 126.3, 128.5, 128.7, 131.0, 140.9, 142.3, 160.3, 171.7; ¹⁹F NMR (372 MHz, CDCl₃): δ -74.6; HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₀F₃NO₄SNa⁺ [M+Na]⁺: 450.0957, found: 450.0947; $[\alpha]_D^{21} = -53.4$ ($c = 1.00$, CHCl₃); HPLC analysis: 97:3 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_R = 15.7$ min (minor), 23.8 min (major).

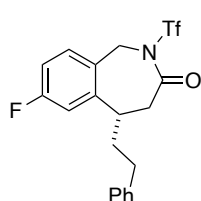
Methyl (S)-3-oxo-5-phenethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*c*]azepine-7-carboxylate (19da)



The title compound was obtained as a colorless solid (71.1 mg, 78%) from **18d** (59.5 mg, 0.20 mmol) and **11a** (60.5 μ L, 0.36 mmol).

m.p. 63.9–64.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.97-2.18 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 15.5, 8.5$, 1H), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 7.16-7.35 (m, 6H), 7.83-7.89 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 32.8, 38.6, 39.1, 39.8, 51.2, 52.5, 119.2 (q, ¹ $J_{C-F} = 323.8$ Hz), 126.4, 128.2, 128.5, 128.7, 129.8, 131.2, 132.1, 136.4, 140.6, 141.2, 166.3, 171.4; ¹⁹F NMR (372 MHz, CDCl₃): δ -74.5; HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₁H₂₀F₃NO₅SNa⁺ [M+Na]⁺: 478.0907, found: 478.0901; $[\alpha]_D^{22} = -55.6$ ($c = 1.00$, CHCl₃); HPLC analysis: 97:3 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_R = 24.6$ min (minor), 32.7 min (major).

(S)-7-Fluoro-5-phenethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[*c*]azepin-3-one (19ea)

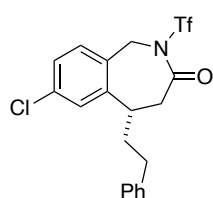


The title compound was obtained as a colorless oil (50.0 mg, 60%) from **18e** (51.4 mg, 0.20 mmol) and **11a** (60.5 μ L, 0.36 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.97-2.14 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 14.2, 7.6$, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.34 (dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.82-6.96 (m, 2H), 7.12-7.25 (m, 4H), 7.27-7.35 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 32.7, 38.4, 39.2, 39.8, 50.9, 114.1 (d, ² $J_{C-F} = 21.6$ Hz), 117.2 (d, ² $J_{C-F} = 21.6$ Hz), 119.2 (q, ¹ $J_{C-F} = 323.8$ Hz), 126.5, 127.8 (d, ⁴ $J_{C-F} = 2.8$ Hz), 128.5, 128.8, 131.4 (d, ³ $J_{C-F} = 8.5$ Hz), 140.6, 143.3 (d, ³ J_{C-F}

= 7.5 Hz), 162.9 (d, $^1J_{C-F}$ = 248.0 Hz), 171.4; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ -74.6, -112.9 (dd, J = 14.1, 8.5 Hz); HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 438.0758, found: 438.0752; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = -73.4 (c = 1.00, CHCl_3); HPLC analysis: 98:2 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, t_{R} = 11.1 min (minor), 15.4 min (major).

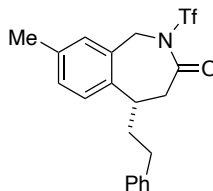
(S)-7-Chloro-5-phenethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[*c*]azepin-3-one (19fa)



The title compound was obtained as a colorless amorphous solid (66.5 mg, 77%) from **18f** (54.7 mg, 0.20 mmol) and **11a** (60.5 μL , 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.96-2.14 (m, 2H), 2.61-2.73 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 14.3, 7.5, 1H), 3.18-3.30 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 14.3, 4.3 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 7.08-7.36 (m, 8H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 32.7, 38.4, 39.1, 39.7, 50.9, 119.2 (q, $^1J_{C-F}$ = 323.6 Hz), 126.5, 127.4, 128.5, 128.8, 130.5, 130.7, 131.0, 135.3, 140.6, 142.8, 171.3; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ -74.5; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 454.0462, found: 454.0456; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = -61.5 (c = 1.00, CHCl_3); HPLC analysis: 98:2 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, t_{R} = 10.6 min (minor), 15.0 min (major).

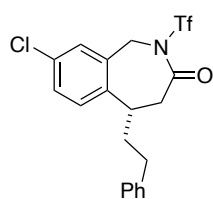
(S)-8-Methyl-5-phenethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[*c*]azepin-3-one (19ga)



The title compound was purified by silica gel column chromatography three times (hexane/EtOAc = 90/10 to 80/20; hexane/DCM = 100/0 to 40/60 to 0/100 twice) and obtained as a colorless solid (44.4 mg, 54%) from **18g** (40.2 μL , 0.20 mmol) and **11a** (60.5 μL , 0.36 mmol).

m.p. 76.8–77.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.94-2.12 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.59-2.72 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 14.1, 7.4, 1H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.26-7.34 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 20.8, 32.8, 38.1, 39.5, 39.9, 51.8, 119.3 (q, $^1J_{C-F}$ = 324.2 Hz), 126.3, 128.5, 128.7, 130.1, 130.2, 130.7, 131.7, 137.0, 137.7, 141.0, 171.9; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ -74.6; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 434.1008, found: 434.1000; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ = -78.8 (c = 1.00, CHCl_3); HPLC analysis: 94:6 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, t_{R} = 10.6 min (minor), 15.2 min (major).

(S)-8-Chloro-5-phenethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19ha)

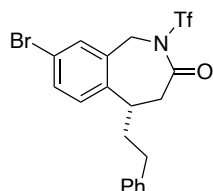


The title compound was obtained as a colorless oil (41.1 mg, 48%) from **18h** (54.7 mg, 0.20 mmol) and **11a** (60.5 μ L, 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.97-2.10 (m, 2H), 2.59-2.73 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 14.3, 7.3$, 1H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.34 (dd, $J = 14.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15-7.35

(m, 7H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 32.7, 38.0, 39.1, 39.8, 51.0, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 323.8$ Hz), 126.4, 128.5, 128.8, 129.3, 129.6, 132.3, 132.6, 133.5, 139.4, 140.6, 171.4; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ -74.5; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 454.0462, found: 454.0458; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -96.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 98:2 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 10.3$ min (minor), 13.9 min (major).

(S)-8-Bromo-5-phenethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19ia)

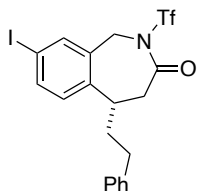


The title compound was obtained as a colorless amorphous solid (48.9 mg, 51%) from **18i** (40.5 μ L, 0.20 mmol) and **11a** (60.5 μ L, 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.97-2.09 (m, 2H), 2.59-2.72 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 14.4, 7.3$, 1H), 3.16-3.28 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 14.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15-7.36

(m, 6H), 7.45 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 32.7, 38.0, 39.0, 39.7, 50.9, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 324.2$ Hz), 120.5, 126.4, 128.4, 128.8, 132.1, 132.5, 132.5, 133.9, 139.9, 140.6, 171.4; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ -74.5; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{NO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 497.9957, found: 497.9947; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -102.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 98:2 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 10.5$ min (minor), 14.3 min (major).

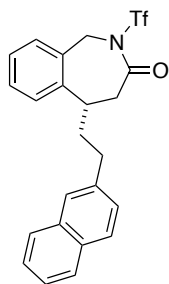
(S)-8-Iodo-5-phenethyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19ja)



The title compound was obtained as a colorless amorphous solid (60.7 mg, 58%) from **18j** (73.0 mg, 0.20 mmol) and **11a** (60.5 μ L, 0.36 mmol).

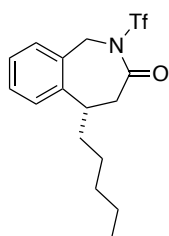
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.96-2.11 (m, 2H), 2.58-2.72 (m, 1H), 2.78-2.93 (m, 1H), 3.05 (dd, $J = 14.4, 7.4$, 1H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 14.3, 4.1$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H),

7.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 32.7, 38.1, 39.0, 39.6, 50.7, 91.8, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 323.9$ Hz), 126.4, 128.4, 128.8, 132.6, 134.0, 138.0, 138.4, 140.6, 140.6, 171.4; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ -74.5; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{INO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 545.9818, found: 545.9817; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -77.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 98:2 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 10.9$ min (minor), 15.1 min (major).

(S)-5-(2-(Naphthalen-2-yl)ethyl)-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19ab)

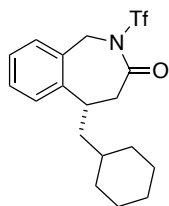
The title compound was obtained as a colorless amorphous solid (62.3 mg, 70%) from **18a** (47.8 mg, 0.20 mmol) and **11b** (82.2 mg, 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.04-2.25 (m, 2H), 2.76-2.92 (m, 1H), 2.97-3.18 (m, 2H), 3.25-3.44 (m, 2H), 5.02 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.12-7.52 (m, 7H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.74-7.86 (m, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 32.9, 38.4, 39.3, 39.7, 51.7, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 323.8$ Hz), 125.5, 126.2, 126.7, 127.0, 127.2, 127.5, 127.7, 128.4, 129.5, 129.6, 130.8, 131.8, 132.2, 133.7, 138.4, 140.8, 171.8; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ -74.6; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 470.1008, found: 470.1003; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -100.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 96:4 er, Chiralpak IF, hexane/*i*PrOH = 49:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 17.3$ min (major), 19.4 min (minor).

(S)-5-Pentyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19ac)

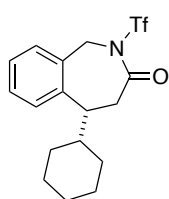
The title compound was obtained as a colorless oil (57.4 mg, 79%) from **18a** (47.8 mg, 0.20 mmol) and **11c** (57.0 μL , 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.19-1.57 (m, 6H), 1.61-1.80 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 1H), 3.22-3.35 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 22.6, 26.4, 31.7, 38.6, 39.4, 39.9, 51.7, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 324.2$ Hz), 127.1, 129.4, 129.6, 130.8, 131.8, 141.2, 171.9; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ -74.6; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 386.1008, found: 386.1001; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -53.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 96:4 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 49:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 10.6$ min (minor), 12.7 min (major).

(S)-5-(Cyclohexylmethyl)-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19ad)

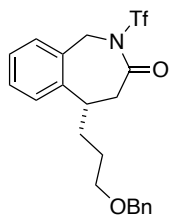
The title compound was obtained as a colorless oil (56.3 mg, 72%) from **18a** (47.8 mg, 0.20 mmol) and **11d** (65.2 μL , 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.82-1.06 (m, 2H), 1.08-1.40 (m, 3H), 1.40-1.98 (m, 8H), 2.92 (dd, $J = 14.4, 7.4$, 1H), 3.25-3.48 (m, 2H), 5.01 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.30-7.42 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 26.1, 26.3, 26.7, 32.1, 34.1, 34.3, 36.1, 39.7, 46.6, 51.7, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 323.8$ Hz), 127.0, 129.5, 129.5, 130.8, 131.9, 141.8, 172.0; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ -74.6; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 412.1165, found: 412.1159; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -53.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 95:5 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 99:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 14.9$ min (minor), 16.5 min (major).

(R)-5-Cyclohexyl-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19ae)

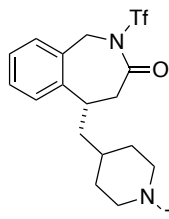
The title compound was purified by silica gel column chromatography three times (hexane/EtOAc = 90/10 to 80/20; hexane/DCM = 100/0 to 40/60 to 0/100; hexane/EtOAc = 100/0 to 80/20) and obtained as a colorless solid (23.4 mg, 31%) from **18a** (47.8 mg, 0.20 mmol) and **11e** (58.0 μ L, 0.36 mmol).

m.p. 107.5–108.2 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98–1.36 (m, 5H), 1.37–1.54 (m, 1H), 1.56–1.86 (m, 5H), 2.95 (dd, $J = 13.1, 6.8$, 1H), 3.12–3.33 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.12–7.26 (m, 3H), 7.28–7.38 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 26.4, 26.6, 26.7, 27.5, 31.4, 38.2, 45.1, 46.3, 52.0, 119.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 324.2$ Hz), 127.1, 129.5, 129.8, 131.3, 133.0, 139.5, 172.3; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ -74.4; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 398.1008, found: 398.1002; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -41.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 98:2 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 49:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 15.9$ min (minor), 32.3 min (major).

(S)-5-(3-(Benzyloxy)propyl)-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19af)

The title compound was purified by silica gel column chromatography three times (hexane/EtOAc = 90/10 to 80/20; hexane/DCM = 100/0 to 40/60 to 0/100 twice) and obtained as a colorless oil (60.2 mg, 68%) from **18a** (47.8 mg, 0.20 mmol) and **11f** (74.8 μ L, 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.59–1.98 (m, 4H), 3.01 (dd, $J = 14.1, 8.0$ Hz, 1H), 3.21–3.39 (m, 2H), 3.40–3.57 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.00 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.12–7.39 (m, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 26.9, 35.2, 39.1, 40.0, 51.7, 69.9, 73.1, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 324.0$ Hz), 127.2, 127.7, 127.8, 128.5, 129.5, 129.6, 130.9, 131.9, 138.5, 140.8, 171.8; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ -74.5; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 464.1114, found: 464.1105; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -62.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 97:3 er, Chiralpak IC, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 18.0$ min (minor), 27.0 min (major).

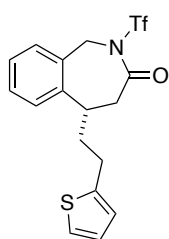
(S)-5-((1-Tosylpiperidin-4-yl)methyl)-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19ag)

The title compound was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 85/15 to 80/20 to 65/35) and obtained as a colorless solid (99.1 mg, 91%) from **18a** (47.8 mg, 0.20 mmol) and **11g** (117 mg, 0.36 mmol).

m.p. 160.2 $^{\circ}$ C (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21–1.78 (m, 6H), 1.80–1.95 (m, 1H), 2.14–2.30 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.80 (dd, $J = 15.3, 7.6$, 1H), 3.25–3.40 (m, 2H), 3.68–3.91 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.08–7.26 (m, 3H), 7.28–7.39 (m, 3H), 7.59–7.68 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 30.3, 31.6, 32.2, 35.8, 38.9, 44.7, 46.3, 46.5, 51.6, 119.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 323.5$ Hz), 127.2, 127.7, 129.5, 129.5, 129.7, 130.7, 131.7, 132.7, 140.9, 143.7, 171.9; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ -74.6; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$:

567.1206, found: 567.1199; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -49.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 99:1 er, Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 4:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 14.8$ min (minor), 17.8 min (major).

(S)-5-(2-(Thiophen-2-yl)ethyl)-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19ah)

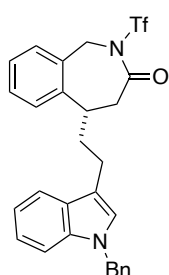


The title compound was obtained as a colorless amorphous solid (53.9 mg, 67%) from **18a** (47.8 mg, 0.20 mmol) and **11h** (57.2 μL , 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.99-2.20 (m, 2H), 2.88-3.11 (m, 3H), 3.26-3.41 (m, 2H), 4.98-5.11 (m, 2H), 6.81-6.89 (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 5.1, 3.4$ Hz, 1H), 7.13-7.26 (m, 4H), 7.31-7.39 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 26.8, 37.8, 39.3, 39.8, 51.7, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 324.2$ Hz), 123.6, 125.0, 127.1, 127.3, 129.5, 129.6, 130.8, 131.9, 140.5, 143.4,

171.7; ^{19}F NMR (372 MHz, CDCl_3): δ -74.5; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}_2\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 426.0416, found: 426.0410; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -75.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 97:3 er, Chiralpak IF, hexane/*i*PrOH = 19:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 9.2$ min (major), 10.6 min (minor).

(S)-5-(2-(1-Benzyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-((trifluoromethyl)sulfonyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[c]azepin-3-one (19ai)



The title compound was purified by silica gel column chromatography three times (hexane/EtOAc = 90/10 to 80/20; hexane/DCM = 100/0 to 40/60 to 0/100; hexane/EtOAc = 85/15 to 65/35) and obtained as a colorless amorphous solid (78.0 mg, 74%) from **18a** (47.8 mg, 0.20 mmol) and **11i** (110 mg, 0.36 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.03-2.28 (m, 2H), 2.78-2.92 (m, 1H), 2.92-3.05 (m, 1H), 3.10 (dd, $J = 15.4, 9.0$, 1H), 3.26-3.42 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.26 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.03-7.38 (m, 12H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.3, 38.5, 38.7, 39.6, 50.0, 51.7, 109.9, 114.2, 119.1, 119.2, 119.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 324.5$ Hz), 122.0, 125.7, 126.9, 127.1, 127.7, 128.0, 128.9, 129.5, 129.6, 130.8, 131.9, 136.9, 137.8, 141.0, 171.9; ^{19}F NMR (369 MHz, CDCl_3): δ -74.5; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 549.1430, found: 549.1422; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -49.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3); HPLC analysis: 96:4 er, Chiralpak IB, hexane/*i*PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{R}} = 26.2$ min (minor), 29.3 min (major).

6. Determination of the absolute configuration

A single crystal of **19ca** suitable for X-ray crystallography was grown by slow vapor diffusion of toluene to a solution of **19ca** in DCM. The crystallographic information file (CIF) is available from CCDC (deposit number: 2143286).

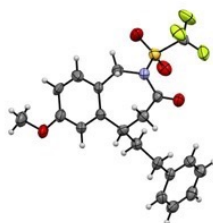


Figure S1. X-ray structure of **19ca**

Table S1. Crystal data and structure refinement for product_notwin_modified.

Identification code	product_notwin
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N O ₄ S
Formula weight	427.43
Temperature	133(2) K
Wavelength	1.5418 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 5.1322(3) Å a = 90°. b = 10.2918(5) Å b = 90°. c = 36.7193(18) Å g = 90°.
Volume	1939.50(18) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.464 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.993 mm ⁻¹
F(000)	888
Crystal size	0.109 x 0.085 x 0.032 mm ³
Theta range for data collection	4.462 to 68.195°.
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 6, -12 ≤ k ≤ 12, -44 ≤ l ≤ 44
Reflections collected	21913
Independent reflections	3540 [R(int) = 0.0907]
Completeness to theta = 67.680°	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.7389
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3540 / 0 / 263
Goodness-of-fit on F ²	1.131

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0821, wR2 = 0.1192
R indices (all data)	R1 = 0.1084, wR2 = 0.1291
Absolute structure parameter	0.055(16)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.293 and -0.453 e.Å ⁻³

7. DFT calculations

All the DFT calculations were performed using Gaussian 16 (Rev C.01) program package^{S15}.

We first located a model transition state for the cyclization step with **18a** and a β -Me- α,β -unsaturated acyl fluoride as the substrates and a simplified ICU catalyst (TS'_model) at M06-L/Lanl2DZ level of theory.^{S16, S17} Considering the conformational flexibility, four initial structures (init_TS1', init_TS2', init_TS3', init_TS4') were prepared, two of them are for transition states to afford the major isomers and the others to afford the minor isomers. With these input initial structures, we performed conformational searches using Grimme's crest 2.10.2^{S18}) and xtb 6.3.3^{S19}) programs. To obtain approximate transition structures rather than local minima, key four atoms (Rh, N of the benzylamine, C and O of the carbonyl) were fixed with a force constant = 0.5. The conformation searches were run at GFN2-xTB level with iMTD-GC algorithm, and the energy threshold was set to 10 kcal/mol for each search, affording 15–27 conformers for each init_TS1'–4'. Based on the structural similarity and the energy, representative 14 structures were selected and further optimized at the M06-L/def2SVP level of theory, with freezing the key four atoms (Rh, N of the benzylamine, C and O of the carbonyl), giving pseudo-TS1'–pseudo-TS4'. At this point, energetically unfavored conformers (>2 kcal/mol higher in energy than the most stable conformer for the major or minor enantiomer) were omitted. The thus-obtained three conformers (one for the major enantiomer, two for the minor enantiomer) were fully optimized as a transition state at M06-L/def2SVP level of theory with SMD solvation (THF)^{S20}, followed by vibrational calculations at the same level to confirm that they are first-order saddle points and to compute the free energy correction terms (temperature = 277.15 K), affording TS1' major, TS2' minor 1, and TS2' minor 2. Based on these simplified transition state structures (TS1' major, TS2' minor 1, TS2' minor 2), the full structures of each conformers (TS1 major, TS2 minor 1, TS2 minor 2) were fully optimized as a transition state at the M06-L/def2SVP level of theory with SMD solvation (THF), followed by vibrational calculations at the same level to confirm that they are first-order saddle points and to compute the free energy correction terms (temperature = 277.15 K). The more accurate electronic single point energies were calculated at the M06/def2TZVPP^{S21}) level of theory with SMD solvation (THF). Final Gibbs free energies were calculated as the sum of the electronic energies (M06/def2TZVPP, SMD=THF) and the correction terms (M06-L/def2SVP, temperature = 277.15 K). The one most stable transition states for the major enantiomer (TS1 major) and the two transition states for the minor enantiomer (TS2 minor 1, TS2 minor 2) are shown in Figure 10 with their relative Gibbs free energies.

Table S2. Calculated Gibbs free energies for plausible transition states

	G correction (hartree) M06-L/def2SVP +SMD	E (hartree) M06-L/def2TZVPP + SMD	G (hartree)
TS1_major	0.769356	-5228.769688	-5228.000332
TS2_minor1	0.780375	-5228.763577	-5227.983202
TS2_minor2	0.769809	-5228.765686	-5227.995877

Cartesian coordinates of intermediates and
transition states association

40
ICU_five 25

C	-6.51577300	-0.98819500	0.21787000
C	-6.36820800	0.21487500	-0.47720200
C	-5.11423200	0.70358700	-0.80956500
C	-4.01446300	-0.04950900	-0.42375700
C	-4.15316300	-1.25246200	0.27149300
C	-5.41231000	-1.73673200	0.60000500
N	-2.66740400	0.23010000	-0.64077700
C	-1.83081900	-0.67684000	-0.16000600
S	-2.58100700	-1.99440200	0.62422500
C	-1.96349600	1.30956600	-1.32659100
C	-0.46443200	0.97343600	-1.04125800
N	-0.54791700	-0.35907700	-0.38157900
C	0.50331700	-1.22226600	0.05312200
C	1.85777600	-0.77615400	-0.22137700
O	0.16833200	-2.24683000	0.60362800
C	2.88887100	-1.56781700	0.12600800
C	0.22293900	2.00713600	-0.18110300
C	1.10064300	2.91269100	-0.76953900
C	1.71440100	3.89225500	0.00262300
C	1.45619900	3.96452400	1.36541800
C	0.58072200	3.05942400	1.95618400
C	-0.03666600	2.08456700	1.18570800
H	-7.50885600	-1.34482000	0.46313900
H	-7.24890800	0.77737000	-0.76298600
H	-4.99805600	1.63629200	-1.34938700
H	-5.53244300	-2.66968300	1.13797700
H	-2.20314500	1.28955000	-2.39082400
H	-2.24490100	2.27485200	-0.90611800
H	0.07150600	0.85373400	-1.98406000
H	2.01085400	0.18935200	-0.68436700
H	2.63922100	-2.52565400	0.57804100
H	1.31079300	2.85546500	-1.83416600
H	2.39721100	4.59521900	-0.46088400
H	1.93940000	4.72377900	1.96965800
H	0.38250700	3.11058800	3.02067800
H	-0.70824300	1.37507500	1.66121900
C	4.38915508	-1.27020195	-0.05336027
H	4.51184721	-0.28790810	-0.45949501
H	4.88012091	-1.32768053	0.89561221
H	4.81790185	-1.98823287	-0.72082398

52
ICU_six 26

C	5.16568500	-0.90991700	0.55074200
C	5.55949900	0.42981700	0.61660500
C	4.64522200	1.45067800	0.41752400
C	3.32637500	1.10079500	0.14910300

C	2.94164600	-0.23079700	0.07405900
C	3.85376200	-1.26108400	0.27892200
H	5.89811700	-1.69064800	0.71761100
H	6.59328600	0.67391400	0.82961200
H	4.94853300	2.48963800	0.47200200
H	3.55847600	-2.30259700	0.24363600
C	0.93090500	0.80530300	-0.31766700
N	-0.40841600	0.86561900	-0.49696500
N	1.57608300	-0.35849200	-0.21404300
C	0.94159400	-1.66040100	-0.43219700
H	1.65796900	-2.26908700	-0.98076300
H	0.74702800	-2.13151500	0.53605100
C	-0.32925300	-1.47620500	-1.24113100
H	-0.03888700	-1.08250100	-2.22472200
C	-1.19530300	-0.38967600	-0.57166500
H	-2.01187500	-0.17408100	-1.25838000
C	-1.07970200	-2.80310700	-1.47334800
C	-2.20456100	-2.62506200	-2.49624900
H	-2.74632000	-3.56308700	-2.63131900
H	-2.94206600	-1.87302100	-2.20679900
H	-1.80220300	-2.33488400	-3.47203100
C	-1.76434100	-0.76912800	0.78334900
C	-3.02463500	-1.36283400	0.84883500
C	-1.06244200	-0.55048900	1.96776800
C	-3.56357400	-1.74943700	2.06846200
H	-3.59650100	-1.52403600	-0.05986000
C	-1.60099800	-0.93609600	3.18922600
H	-0.09491600	-0.05817600	1.96048700
C	-2.85029200	-1.54002100	3.24233900
H	-4.54524200	-2.20833500	2.10148500
H	-1.04460500	-0.75536300	4.10202100
H	-3.27143300	-1.83679200	4.19604800
C	-0.13355900	-3.91115300	-1.94615300
H	-0.70473300	-4.80204800	-2.21316200
H	0.42831300	-3.60643000	-2.83564000
H	0.57949300	-4.21620200	-1.17628300
H	-1.51657100	-3.12006200	-0.52016300
C	-1.04230500	2.14817700	-0.53342700
C	-2.50775500	2.18037300	-0.47568200
H	-3.06214900	1.30399700	-0.16501000
C	-3.14203200	3.32652900	-0.74490900
H	-2.54065900	4.18728400	-1.02944500
O	-0.33926000	3.12843800	-0.59661800
S	1.97140100	2.17701500	-0.14095100
C	-4.61416400	3.51847100	-0.68241600
H	-4.85552600	4.32007100	0.02245400
H	-4.99496300	3.84200000	-1.65599100
H	-5.14319800	2.61391600	-0.37916900

85
TS1' (major)

C	0.8327193	3.395124924	0.638610881
---	-----------	-------------	-------------

第 4 章

C	1.138285271	3.124898221	-0.710911928	C	-2.401128672	-1.350345913	0.178343293
C	1.759148603	4.147883226	1.378125945	C	-3.12369504	0.54576453	-1.196918912
C	2.3270093	3.61848899	-1.267299065	H	-2.528227562	1.210727268	-1.840093144
C	2.932753944	4.640720696	0.81775358	C	-3.749672239	-0.518323406	-2.091592221
H	1.54885933	4.348744738	2.432869754	H	-2.97869405	-0.952267766	-2.739812843
C	3.219283749	4.381043755	-0.521579286	H	-4.495844035	-0.043129949	-2.739658382
H	2.552621149	3.38417276	-2.312080154	C	-4.397539836	-1.594168188	-1.269849028
H	3.623369442	5.226526191	1.428996522	H	-4.692173731	-2.452887121	-1.884235679
H	4.135378872	4.759614747	-0.980257235	H	-5.298904716	-1.240228653	-0.744270618
C	0.2602836	2.289590688	-1.602121818	C	-3.612752104	-3.327384354	0.319503985
S	0.172551031	-0.319543497	-2.141344153	H	-4.451205385	-3.927336744	-0.031320068
H	0.70341004	2.254052067	-2.606491104	C	-2.704134538	-3.65313976	1.255637112
H	-0.735399381	2.731177833	-1.756289421	H	-2.661572611	-4.58528639	1.815791541
C	1.78013404	-0.11943412	-3.135547375	Se	-1.452016258	-2.28657854	1.502239361
O	0.389778831	-1.508112661	-1.27045242	N	-2.153818599	-0.096096562	-0.271147349
O	-0.843348052	-0.372885486	-3.181649347	C	-4.179433653	1.369770973	-0.487848763
F	2.751313195	0.398125173	-2.404369598	C	-4.657812314	2.521463943	-1.123696101
F	1.556068338	0.64647046	-4.185504398	C	-4.725429718	1.001549275	0.746720179
F	2.117258163	-1.331916946	-3.531825182	C	-5.659853567	3.292298604	-0.538459017
C	3.462422931	-1.53720352	0.314578514	H	-4.231614243	2.818674284	-2.087194112
C	2.620619641	-2.178817486	1.305260591	C	-5.728102648	1.774199412	1.333909423
C	3.697274127	-0.190547843	0.744064978	H	-4.360265175	0.116211672	1.277131805
C	2.344900612	-1.222451655	2.351108698	C	-6.197234911	2.920802943	0.694353554
C	2.987229869	0.017335823	1.991688407	H	-6.018654956	4.191031348	-1.045365512
C	2.997842866	1.249924003	2.800369362	H	-6.141716838	1.477229976	2.300393052
H	2.023744119	1.442441865	3.269307259	H	-6.979591367	3.525991401	1.157737564
H	3.72813268	1.138682924	3.618793043	N	-3.443214651	-2.078235184	-0.265637402
H	3.296751115	2.123498258	2.209494607	N	0.121720522	0.915976268	-1.070346739
C	1.532965175	-1.437323179	3.564683002	Rh	1.593020111	-0.520489063	0.520576193
H	2.207312957	-1.584863125	4.423499376	C	-1.022113397	0.685693656	0.260376193
H	0.910456584	-0.562994451	3.796218392	O	-0.342437768	0.040521799	1.155974328
H	0.890868845	-2.322388618	3.492412039				
C	2.15926865	-3.580228811	1.251455757				
H	2.966632068	-4.236694069	1.614781356	85			
H	1.280910266	-3.75257991	1.883942753	TSl' (major)			
H	1.926784613	-3.897502288	0.226796602	C	0.83271930	3.39512492	0.63861088
C	4.001936727	-2.209307229	-0.887978765	C	1.13828527	3.12489822	-0.71091193
H	4.828415828	-2.873271612	-0.589561466	C	1.75914860	4.14788323	1.37812594
H	3.248133914	-2.84293464	-1.373346193	C	2.32700930	3.61848899	-1.26729906
H	4.395254529	-1.503594842	-1.627167339	C	2.93275394	4.64072070	0.81775358
C	4.521359077	0.83562165	0.076654487	H	1.54885933	4.34874474	2.43286975
H	4.023899454	1.816209539	0.027240236	C	3.21928375	4.38104376	-0.52157929
H	5.436205342	0.988697286	0.671965522	H	2.55262115	3.38417276	-2.31208015
H	4.830010436	0.54262602	-0.931764745	H	3.62336944	5.22652619	1.42899652
C	-0.433643566	2.973361072	1.366460784	H	4.13537887	4.75961475	-0.98025724
C	-1.441229374	2.091806425	0.635829256	C	0.26028360	2.28959069	-1.60212182
H	-2.268812025	1.92315605	1.341863972	S	0.17255103	-0.31954350	-2.14134415
H	-0.106864592	2.411738166	2.260779601	H	0.70341004	2.25405207	-2.60649110
C	-1.19821598	4.207580287	1.849385782	H	-0.73539938	2.73117783	-1.75628942
H	-1.554088545	4.806858482	0.997539432	C	1.78013404	-0.11943412	-3.13554738
H	-2.078841117	3.918355086	2.440812581	O	0.38977883	-1.50811266	-1.27045242
H	-0.578375383	4.861137307	2.475529247	O	-0.84334805	-0.37288549	-3.18164935
H	-1.905059615	2.631204573	-0.199309248	F	2.75131320	0.39812517	-2.40436960

F	1.55606834	0.64647046	-4.18550440	C	-4.72542972	1.00154927	0.74672018
F	2.11725816	-1.33191695	-3.53182518	C	-5.65985357	3.29229860	-0.53845902
C	3.46242293	-1.53720352	0.31457851	H	-4.23161424	2.81867428	-2.08719411
C	2.62061964	-2.17881749	1.30526059	C	-5.72810265	1.77419941	1.33390942
C	3.69727413	-0.19054784	0.74406498	H	-4.36026517	0.11621167	1.27713180
C	2.34490061	-1.22245165	2.35110870	C	-6.19723491	2.92080294	0.69435355
C	2.98722987	0.01733582	1.99168841	H	-6.01865496	4.19103135	-1.04536551
C	2.99784287	1.24992400	2.80036936	H	-6.14171684	1.47722998	2.30039305
H	2.02374412	1.44244186	3.26930726	H	-6.97959137	3.52599140	1.15773756
H	3.72813268	1.13868292	3.61879304	N	-3.44321465	-2.07823518	-0.26563740
H	3.29675111	2.12349826	2.20949461	N	0.12172052	0.91597627	-1.07034674
C	1.53296517	-1.43732318	3.56468300	Rh	1.59302011	-0.52048906	0.52057619
H	2.20731296	-1.58486313	4.42349938	C	-1.02211340	0.68569366	0.26037619
H	0.91045658	-0.56299445	3.79621839	O	-0.34243777	0.04052180	1.15597433
H	0.89086885	-2.32238862	3.49241204				
C	2.15926865	-3.58022881	1.25145576				
H	2.96663207	-4.23669407	1.61478136				
H	1.28091027	-3.75257991	1.88394275	85			
H	1.92678461	-3.89750229	0.22679660	TS2' (minor1)			
C	4.00193673	-2.20930723	-0.88797877	C	1.49148744	3.12262845	-0.38611405
H	4.82841583	-2.87327161	-0.58956147	C	1.56124265	2.44992650	-1.62746836
H	3.24813391	-2.84293464	-1.37334619	C	2.53827561	4.00685562	-0.06620361
H	4.39525453	-1.50359484	-1.62716734	C	2.66076194	2.67526184	-2.47335444
C	4.52135908	0.83562165	0.07665449	C	3.61358873	4.22991988	-0.91676179
H	4.02389945	1.81620954	0.02724024	H	2.49144885	4.55964153	0.87522373
H	5.43620534	0.98869729	0.67196552	C	3.68129729	3.55447247	-2.13475437
H	4.83001044	0.54262602	-0.93176475	H	2.69955281	2.14051290	-3.42693089
C	-0.43364357	2.97336107	1.36646078	H	4.39607876	4.93661154	-0.63062350
C	-1.44122937	2.09180642	0.63582926	H	4.51828245	3.71417444	-2.81806060
H	-2.26881202	1.92315605	1.34186397	C	0.49123936	1.52614752	-2.14489627
H	-0.10686459	2.41173817	2.26077960	S	0.24068985	-1.10305915	-1.93266594
C	-1.19821598	4.20758029	1.84938578	H	0.82184849	1.12881215	-3.11454942
H	-1.55408854	4.80685848	0.99753943	H	-0.45089679	2.05741911	-2.35405369
H	-2.07884112	3.91835509	2.44081258	C	-1.16535761	-1.20039597	-3.20253161
H	-0.57837538	4.86113731	2.47552925	O	1.42968489	-1.24206765	-2.76812616
H	-1.90505962	2.63120457	-0.19930925	F	-1.73574108	-0.00883482	-3.36273750
C	-2.40112867	-1.35034591	0.17834329	F	-2.06960855	-2.07132630	-2.78502931
C	-3.12369504	0.54576453	-1.19691891	F	-0.67362077	-1.59688626	-4.35791389
H	-2.52822756	1.21072727	-1.84009314	C	3.05911762	-0.48449308	2.19268648
C	-3.74967224	-0.51832341	-2.09159222	C	3.83640860	0.28785584	1.24689937
H	-2.97869405	-0.95226777	-2.73981284	C	2.65354632	-1.69942750	1.53755799
H	-4.49584404	-0.04312995	-2.73965838	C	3.90173663	-0.44445438	0.00721418
C	-4.39753984	-1.59416819	-1.26984903	C	3.19394812	-1.68182620	0.19192778
H	-4.69217373	-2.45288712	-1.88423568	C	3.13236356	-2.80903500	-0.75542908
H	-5.29890472	-1.24022865	-0.74427062	H	3.85113387	-3.56830437	-0.40337711
C	-3.61275210	-3.32738435	0.31950398	H	2.14973487	-3.29504971	-0.77467227
H	-4.45120538	-3.92733674	-0.03132007	H	3.41497917	-2.52550337	-1.77307801
C	-2.70413454	-3.65313976	1.25563711	C	4.61496470	-0.04741747	-1.22480641
H	-2.66157261	-4.58528639	1.81579154	H	5.61652308	-0.50648397	-1.23251767
Se	-1.45201626	-2.28657854	1.50223936	H	4.09376216	-0.39379919	-2.12633624
N	-2.15381860	-0.09609656	-0.27114735	H	4.75263583	1.03763662	-1.29511158
C	-4.17943365	1.36977097	-0.48784876	C	4.46193790	1.59203299	1.52708606
C	-4.65781231	2.52146394	-1.12369610	H	4.69997007	2.15143554	0.61506906
				H	3.84348071	2.21704549	2.18431535

第 4 章

H	5.41110438	1.41417170	2.05983665	TS2' (minor2)			
C	2.75393449	-0.11532956	3.59170235	C	0.60837422	3.65295242	-0.72640465
H	1.71573583	-0.35515275	3.85907514	C	1.13115318	2.79708816	-1.71529679
H	3.40162131	-0.69169678	4.27119107	C	1.37444983	4.75150646	-0.32246080
H	2.93020514	0.94796525	3.78994015	C	2.39780547	3.03820182	-2.25676107
C	1.91313554	-2.82181090	2.14334155	C	2.63426112	4.99281853	-0.87403259
H	2.64264539	-3.56129303	2.51368316	H	0.99040308	5.43910422	0.43371123
H	1.30645033	-2.50756582	3.00075896	C	3.15523459	4.13116591	-1.83607215
H	1.27533420	-3.33783051	1.41475821	H	2.78576071	2.36890084	-3.03110826
C	0.34147414	3.05977646	0.60943315	H	3.20995463	5.86163209	-0.54586488
C	-0.90186362	2.25018563	0.24012407	H	4.14101259	4.31422663	-2.26989278
H	-1.63806776	2.46870001	1.02813500	C	0.30010484	1.66377188	-2.22864543
H	-1.34770839	2.66035551	-0.67273505	S	0.68972040	-0.92810757	-2.01252952
C	-2.56105451	-0.96672490	0.67657914	H	0.70715354	1.32451793	-3.18700567
C	-3.21897837	0.91541581	-0.74194963	H	-0.72768996	1.98992663	-2.44165787
H	-2.69140194	1.43026050	-1.55533315	C	-0.75949316	-1.64211440	-2.96956567
C	-4.21083932	-0.05113078	-1.37670163	O	1.70431246	-0.71684287	-3.03289065
H	-3.71912499	-0.64964755	-2.14944612	F	-0.30142125	-2.52352280	-3.83256126
H	-4.99654680	0.52908477	-1.87588374	F	-1.34505210	-0.64099804	-3.61571537
C	-4.82776478	-0.94657137	-0.34259963	F	-1.62964317	-2.22306064	-2.16151472
H	-5.36839969	-1.78401966	-0.79935556	C	2.83586488	-0.16493539	2.49031054
H	-5.53897836	-0.40778261	0.30405009	C	3.40408325	0.77477367	1.55934364
C	-4.06516608	-2.61733051	1.31099900	C	3.10708184	-1.49763302	1.98722017
H	-5.04793917	-3.07126698	1.19156264	C	4.06252219	0.02670173	0.50259070
C	-3.07320661	-3.00151348	2.13459496	C	3.87623292	-1.36583916	0.75961372
H	-3.09456503	-3.84991469	2.81620845	C	4.34187887	-2.47714364	-0.09505091
Se	-1.57469159	-1.89903592	1.96811509	H	3.69356636	-3.35801845	-0.01765342
N	-2.18121022	0.15608963	0.01018116	H	4.40459231	-2.18054628	-1.14934547
C	-3.93422174	1.94681345	0.10806144	H	5.35190265	-2.78454873	0.21950543
C	-4.22249761	1.74678306	1.46285927	C	4.77930376	0.60907148	-0.64959615
C	-4.37212531	3.12303261	-0.51106366	H	4.61172439	0.04059933	-1.57385041
C	-4.93546955	2.70720862	2.18152440	H	4.50826934	1.65697931	-0.82264016
H	-3.87622429	0.84757430	1.98212775	H	5.86295733	0.57995066	-0.45147616
C	-5.08552395	4.08103381	0.20575981	C	3.34495519	2.24631433	1.64184955
H	-4.14553444	3.28877741	-1.56892947	H	3.15021697	2.70131554	0.65965713
C	-5.36934240	3.87525474	1.55609828	H	2.59203390	2.59731149	2.35736626
H	-5.14986878	2.53987416	3.23945452	H	4.32237676	2.63202042	1.97430708
H	-5.41645509	4.99539740	-0.29208393	C	2.07287719	0.16048115	3.71112237
H	-5.92439715	4.62728425	2.12128369	H	1.62420813	1.15938767	3.65986557
N	-3.78218681	-1.51156237	0.51846089	H	1.27916722	-0.57153517	3.90525872
C	0.82428615	2.80400565	2.03939213	H	2.75029400	0.14574943	4.57949123
H	1.49847192	1.93900130	2.11060010	C	2.69355229	-2.76549230	2.61655280
H	1.37679026	3.66583014	2.43635401	H	2.52327331	-3.55457489	1.87389369
H	-0.02085412	2.62042216	2.71655200	H	3.49641481	-3.11795714	3.28456716
H	-0.05906903	4.08964218	0.61986467	H	1.78980981	-2.64782383	3.22598206
O	-0.09522625	-2.08205929	-0.90348399	C	-0.72527965	3.30696322	-0.09736103
N	0.20344582	0.40122647	-1.23203542	C	-0.59193558	1.97790538	0.67172771
Rh	1.85825606	-0.03477594	0.51453698	H	0.38415556	2.00071052	1.18342496
C	-0.85834798	0.73123836	0.21884945	H	-1.32867902	1.95874301	1.48969274
O	-0.18323569	0.12911480	1.14691581	C	-2.45796372	-1.13654782	0.35617666
				C	-3.01706625	0.92313246	-0.83644352
				H	-2.45409040	1.49151551	-1.58727555
				C	-4.02000584	0.06184061	-1.59654916

H	-3.51510835	-0.48888749	-2.39971048	C	-2.81084004	-3.53636599	1.44059162
H	-4.76158653	0.71526666	-2.07179427	Se	-1.49666328	-2.18738715	1.58713548
C	-4.70613237	-0.89241627	-0.66297711	C	-4.16276680	1.42772741	-0.51053958
H	-5.29755269	-1.64136800	-1.20275642	C	-4.46078277	2.69198062	-1.03355275
H	-5.38256950	-0.37477979	0.03579093	C	-4.83235446	1.00487768	0.64423418
C	-4.00304397	-2.84020807	0.69623340	C	-5.40823729	3.51289765	-0.42614639
H	-5.00226771	-3.23317310	0.51403128	H	-3.92823124	3.04325767	-1.92287535
C	-3.01399729	-3.40543224	1.41010270	C	-5.77872839	1.82741422	1.25608706
H	-3.05738359	-4.36396514	1.92405713	H	-4.60935642	0.03574792	1.09974518
Se	-1.48091130	-2.33451808	1.42673278	C	-6.07046598	3.08240492	0.72339907
N	-2.03665141	0.05404044	-0.14485448	H	-5.62244493	4.49753252	-0.84811024
C	-3.71989834	1.89552357	0.09047421	H	-6.28752592	1.48395042	2.15963347
C	-4.24483824	3.06988146	-0.46289186	H	-6.80889563	3.72610613	1.20650839
C	-3.92681765	1.63657711	1.44920984	N	-3.51709801	-2.00014076	-0.19537501
C	-4.96155273	3.96790901	0.32401485	C	-4.67915128	0.05663342	-3.19916586
H	-4.08466627	3.28183671	-1.52481699	H	-5.43910425	0.67620930	-2.68720628
C	-4.64290269	2.53755100	2.23931549	C	-5.41349191	-1.04911638	-3.94472546
H	-3.52080537	0.73065339	1.91012520	H	-6.11383488	-1.60704143	-3.30749019
C	-5.16169567	3.70404002	1.67981648	H	-6.00492686	-0.62744637	-4.76898086
H	-5.36044808	4.88176915	-0.12225731	H	-4.70990637	-1.77216326	-4.38721747
H	-4.79478039	2.32326692	3.29972157	C	-3.92529642	0.93209370	-4.18930695
H	-5.72012615	4.40864643	2.30015923	H	-3.20347512	0.33765727	-4.76982215
N	-3.69647839	-1.61108814	0.12300824	H	-4.61973307	1.39407025	-4.90462978
C	-1.23507897	4.36388889	0.86727622	H	-3.36472913	1.74995868	-3.71483933
H	-0.55975855	4.48286562	1.72846081	C	-2.91737584	-4.71729409	2.17455756
H	-1.33703094	5.34517071	0.38389865	H	-2.17533319	-4.96747191	2.93565810
H	-2.22031069	4.08185565	1.26364421	C	-4.84431018	-4.05821357	0.21403927
H	-1.47062987	3.21506764	-0.90640579	H	-5.59992939	-3.80499281	-0.53023902
N	0.24653864	0.49089637	-1.30725415	C	-3.99189961	-5.56555080	1.91977903
O	0.94332994	-1.89341062	-0.91652475	H	-4.09166126	-6.49387577	2.48556189
Rh	1.97278562	-0.43969974	0.59506039	C	-4.94604144	-5.23426940	0.95124586
C	-0.67214408	0.53368864	0.13581027	H	-5.78804022	-5.90447663	0.76831178
O	-0.08740183	-0.28062554	0.97415964	C	0.84351553	3.39620881	0.62968030
<hr/>				C	1.16172382	3.12223032	-0.71636524
103				C	1.77255176	4.13460243	1.38040181
TS1 (major)				C	2.37023670	3.59032964	-1.25431837
C	-1.18817989	4.28272732	1.81372520	C	2.96185962	4.60774330	0.83618015
H	-2.08384041	3.96601704	2.37404494	H	1.55026928	4.34320726	2.43093245
H	-0.55640585	4.80707232	2.54664463	C	3.26474229	4.33911010	-0.49769233
C	-1.58107201	5.24545149	0.71233190	H	2.60567668	3.34948373	-2.29555039
H	-2.09054043	6.12715391	1.12487616	H	3.65271091	5.18375607	1.45644659
H	-0.70439630	5.61304181	0.15690538	H	4.19445309	4.69976602	-0.94324382
H	-2.27179793	4.79866359	-0.01926171	C	0.28426445	2.30111438	-1.62129084
C	-2.45374262	-1.29431110	0.22699575	S	0.17267621	-0.30765640	-2.14937197
C	-3.13119657	0.57029153	-1.21551906	H	0.73757398	2.26611961	-2.62152872
H	-2.51192118	1.22113975	-1.85015786	H	-0.70701239	2.75243074	-1.78366579
C	-3.73839902	-0.51190914	-2.12371818	C	1.79746478	-0.14678594	-3.12618308
H	-2.89295261	-0.99348618	-2.63998019	O	0.35071254	-1.49418558	-1.26561980
C	-4.40330116	-1.56924292	-1.27754728	O	-0.82880610	-0.34845021	-3.20490943
H	-4.61758677	-2.46005151	-1.88103573	F	2.76705542	0.38018564	-2.39739310
H	-5.35981834	-1.23045291	-0.84264795	F	1.59229264	0.59837935	-4.19530586
C	-3.75988631	-3.21380945	0.46428872	F	2.13069092	-1.37005762	-3.49259041
				C	3.40745643	-1.56788248	0.34359226

第 4 章

C	2.53584967	-2.17081171	1.33433971	H	-5.94749231	-1.25848628	-3.23978715
C	3.68228833	-0.22578156	0.76098913	C	-4.71722990	1.27330893	-3.47364461
C	2.29015978	-1.19733637	2.37087750	H	-4.30522371	0.53483470	-4.17831918
C	2.97018065	0.01906412	1.99983927	H	-5.48116007	1.84879795	-4.01443475
C	3.01545479	1.25524372	2.80153026	H	-3.90637201	1.97109402	-3.22250755
H	2.04806262	1.47942933	3.26962577	C	-3.21091477	-4.03570737	3.12199781
H	3.74027251	1.12368374	3.62199737	H	-2.37865509	-4.35276209	3.75354395
H	3.34250879	2.11876678	2.21144238	C	-5.36775441	-3.20771847	1.49372783
C	1.47546505	-1.36647926	3.58995039	H	-6.21007295	-2.89171849	0.87735784
H	2.14951506	-1.45650557	4.45675537	C	-4.44329620	-4.67880934	3.19303926
H	0.83860015	-0.49111895	3.77581459	H	-4.57770221	-5.51091968	3.88694309
H	0.84813306	-2.26417283	3.56243393	C	-5.51047902	-4.26362957	2.38830939
C	2.01860065	-3.55133824	1.27058818	H	-6.47374210	-4.77205080	2.46007310
H	2.82734118	-4.25105873	1.53628354	C	-2.58359641	-0.98425598	0.67694105
H	1.18785528	-3.72143403	1.96488778	C	-3.26244081	0.89008073	-0.74382917
H	1.69394492	-3.81426648	0.25527328	H	-2.73413263	1.41232576	-1.55099145
C	3.94020396	-2.27248005	-0.84209890	C	-4.24657328	-0.09395512	-1.39612289
H	4.75105382	-2.94637723	-0.52312512	H	-3.65638629	-0.74514973	-2.05869426
H	3.17837501	-2.90131488	-1.32121123	C	-4.85044862	-0.97369717	-0.33090887
H	4.35507377	-1.58785154	-1.58976779	H	-5.34631737	-1.83949926	-0.78582344
C	4.53677154	0.77146692	0.08819861	H	-5.60435046	-0.44068609	0.27531717
H	4.06439996	1.76398066	0.04473607	Se	-1.53677813	-1.89698100	1.94620660
H	5.45917503	0.89694793	0.67816450	N	-2.21042563	0.12182376	-0.01268142
H	4.82927898	0.47001489	-0.92221709	C	-3.93476624	1.92096689	0.14348035
C	-0.44684227	3.01503358	1.33694107	C	-4.24867892	1.67325453	1.48571905
C	-1.45499696	2.13654355	0.60338059	C	-4.25507217	3.17183413	-0.39961134
H	-2.30253709	1.99641265	1.29393886	C	-4.87095193	2.65201630	2.26128887
H	-0.15319545	2.46123869	2.24636384	H	-3.99001982	0.72168941	1.95905321
H	-1.89161260	2.65278240	-0.25731972	C	-4.88106132	4.14767747	0.37233473
N	-2.17524111	-0.06847077	-0.26609569	H	-3.99613701	3.38690746	-1.44053554
N	0.13246580	0.93085820	-1.08977241	C	-5.19062929	3.89072427	1.70796431
Rh	1.56858987	-0.49305394	0.52657286	H	-5.10184073	2.44274521	3.30826712
C	-1.05019460	0.71969146	0.26948445	H	-5.11881421	5.11778482	-0.06995854
O	-0.36575569	0.09056701	1.16150795	H	-5.67410263	4.65703469	2.31798899
<hr/>				N	-3.82114298	-1.49715637	0.56739694
<hr/>				O	-0.20850396	-2.11095922	-1.05325228
103				N	0.20660396	0.36660556	-1.31016250
TS2' (minor1)				Rh	1.86498970	-0.04166187	0.46996213
C	0.78201104	2.74247772	2.00944710	C	-0.89191756	0.70520589	0.18475226
H	1.36626715	1.80872856	2.05420821	O	-0.19612009	0.10086677	1.08308017
H	1.49441958	3.52983389	2.29809442	C	1.47211455	3.10359689	-0.42626474
C	-0.32598148	2.68272774	3.03866095	C	1.56603406	2.42280138	-1.66599929
H	-0.97519952	3.57152802	2.99262520	C	2.50693545	4.00147479	-0.10320729
H	-0.96776582	1.79672199	2.91860934	C	2.67745989	2.64584344	-2.49690500
H	0.08838086	2.63935988	4.05577805	C	3.59722223	4.21497956	-0.93652607
C	-4.12626475	-2.56969271	1.41775732	H	2.44201636	4.57198307	0.82640504
C	-3.06174843	-2.97213414	2.23243434	C	3.69134259	3.52730322	-2.14535168
H	-0.08253971	4.05316603	0.59875750	H	2.73205244	2.10652788	-3.44691248
C	-5.32321487	0.58727877	-2.25888076	H	4.37124728	4.92863816	-0.64443485
H	-5.81843741	1.35162268	-1.63213822	H	4.54159981	3.68302140	-2.81299610
C	-6.39077146	-0.40115687	-2.70825658	C	0.51145396	1.49612414	-2.20754369
H	-6.99439227	-0.79346696	-1.87821549	S	0.21527695	-1.11637958	-2.03659037
H	-7.08959616	0.08339725	-3.40382895	H	0.86336232	1.10965097	-3.17487366

H	-0.42213961	2.03443801	-2.43672772	H	-5.46996671	-0.32512245	-0.11811124
C	-1.13914016	-1.09672384	-3.36944428	C	-4.14027439	-2.70405387	0.78265376
O	1.43332789	-1.28587584	-2.82469441	C	-3.11885832	-3.29004566	1.53800636
F	-1.76294995	0.07962111	-3.37791703	Se	-1.53697412	-2.26023222	1.46456092
F	-2.01711319	-2.05521884	-3.12148091	C	-3.73905116	1.89436271	0.14329359
F	-0.59417220	-1.29608581	-4.55247523	C	-4.18543858	3.14374241	-0.30795981
C	2.98593899	-0.49177496	2.19219299	C	-3.99047251	1.53693924	1.47442827
C	3.79868567	0.30465683	1.30030000	C	-4.87048728	4.00994744	0.54158072
C	2.63942956	-1.70484263	1.49833123	H	-3.97984234	3.44985779	-1.33791358
C	3.93809441	-0.40567977	0.05358851	C	-4.66951378	2.40653698	2.32802877
C	3.23705141	-1.65471719	0.17847451	H	-3.64410926	0.57914338	1.87317551
C	3.20513720	-2.75573332	-0.80085897	C	-5.11379897	3.64443938	1.86475711
H	3.89646440	-3.53835922	-0.44564024	H	-5.20242769	4.98192602	0.16906760
H	2.21457595	-3.22174602	-0.87317121	H	-4.84974068	2.11191828	3.36437401
H	3.52892721	-2.44473115	-1.79823814	H	-5.64303814	4.32456563	2.53590066
C	4.70989424	0.03494784	-1.12526353	N	-3.76274349	-1.52263801	0.12613007
H	5.71017506	-0.42612890	-1.10242582	H	-1.43477025	3.22205155	-0.96897787
H	4.23390235	-0.27491487	-2.06473469	C	-4.94556375	0.90850558	-2.57966217
H	4.85050446	1.12196127	-1.14839802	H	-5.47468566	1.65130862	-1.95550740
C	4.37487947	1.62088972	1.62945982	C	-5.99940376	0.01518972	-3.21855707
H	4.69032040	2.18178047	0.74211792	H	-6.60319814	0.58831309	-3.93533592
H	3.69228833	2.24454486	2.21793328	H	-5.53995078	-0.81812425	-3.77380127
H	5.27147340	1.45990589	2.25115487	H	-6.69899797	-0.41188158	-2.48699547
C	2.58600853	-0.15066646	3.57533337	C	-4.16302816	1.64113446	-3.65960378
H	1.52834290	-0.38478718	3.76186413	H	-3.64488891	0.92889044	-4.32142915
H	3.17459306	-0.75311549	4.28523775	H	-4.83381245	2.24064411	-4.29030152
H	2.75769101	0.90486180	3.81431931	H	-3.40439061	2.33172117	-3.26249148
C	1.89198670	-2.84536224	2.05225037	C	-3.34190070	-4.47393073	2.24061756
H	2.61675437	-3.59237678	2.41729552	H	-2.54245445	-4.93081221	2.82737673
H	1.26591172	-2.55949581	2.90544266	C	-5.41082480	-3.28343719	0.72625933
H	1.27814172	-3.34628816	1.29248455	H	-6.21886548	-2.82708349	0.15350320
C	0.31579742	3.02141735	0.56559104	C	-4.60537154	-5.05585688	2.18228634
C	-0.92175522	2.22078448	0.16295948	H	-4.79917337	-5.98098903	2.72883009
H	-1.69797826	2.47601118	0.89787545	C	-5.62808506	-4.46205031	1.43395728
H	-1.31836845	2.60666957	-0.78185299	H	-6.61623393	-4.92487134	1.40375261
<hr/>				C	0.64569501	3.63061620	-0.78306098
103				C	1.13792897	2.78011224	-1.79333759
TS2' (minor2)				C	1.45346036	4.69101465	-0.35594111
C	-1.22397250	4.39601274	0.78722110	C	2.40305368	3.00459661	-2.34873774
H	-0.48024259	4.59138086	1.58006309	C	2.71100549	4.91396296	-0.91899640
H	-2.09841109	3.98488797	1.31724358	H	1.10571780	5.36142273	0.43227899
C	-1.62628168	5.67933832	0.09284539	C	3.19201747	4.06926159	-1.91627466
H	-2.02928887	6.41095664	0.80721650	H	2.76652888	2.33874024	-3.13743424
H	-0.79056453	6.16439374	-0.43172850	H	3.31686825	5.75444270	-0.57200734
H	-2.40949001	5.49381378	-0.65814117	H	4.17463490	4.23920306	-2.36245132
C	-2.50732019	-1.09052067	0.34629072	C	0.29102920	1.65204962	-2.29694878
C	-3.03898404	0.97061873	-0.83581292	S	0.74314195	-0.92490624	-2.03861488
H	-2.46483596	1.57852870	-1.54225309	H	0.68657478	1.30542278	-3.25778678
C	-4.00079353	0.10653360	-1.67225978	H	-0.73709962	1.98279206	-2.50320627
H	-3.36842929	-0.50574975	-2.33543285	C	-0.67589024	-1.69907204	-2.99765583
C	-4.72132973	-0.83986814	-0.74572925	O	1.77507473	-0.70839751	-3.04133684
H	-5.24629426	-1.61892416	-1.31115266	F	-0.18648293	-2.55800859	-3.86646945
				F	-1.31688609	-0.72813177	-3.63936803

第 4 章

F	-1.50872764	-2.32046655	-2.18008696
C	2.76067341	-0.16933037	2.52759233
C	3.34617301	0.79397895	1.63424056
C	3.05867155	-1.49030700	2.00588764
C	4.03275597	0.07110540	0.57896262
C	3.86007370	-1.32865453	0.80302366
C	4.35780114	-2.41813978	-0.06156656
H	3.71089265	-3.30285494	-0.02516816
H	4.45357053	-2.09645532	-1.10607447
H	5.35816601	-2.72976030	0.27847212
C	4.74677235	0.68799470	-0.55464513
H	4.60351467	0.12512590	-1.48656676
H	4.44782176	1.72890677	-0.72304773
H	5.82932339	0.68790006	-0.34829823
C	3.28768749	2.26368559	1.74079305
H	3.18147929	2.73095010	0.75144418
H	2.47605524	2.60887167	2.39230827
H	4.23456859	2.63560017	2.16461924
C	1.96042979	0.12344358	3.73234061
H	1.46902899	1.10170633	3.67162117
H	1.19730095	-0.64314821	3.91333350
H	2.62204058	0.14022553	4.61281970
C	2.63701588	-2.77363261	2.59749074
H	2.48965006	-3.54730818	1.83393204
H	3.42612459	-3.13607564	3.27650573
H	1.71877388	-2.67293770	3.18784998
C	-0.69601049	3.31051762	-0.15288116
C	-0.58447548	1.98690582	0.62647296
H	0.39130472	1.99062426	1.13910154
H	-1.32325114	1.98474090	1.44392939
N	0.23842310	0.48517905	-1.36723788
O	0.99538776	-1.87113362	-0.92397738
Rh	1.95801291	-0.41530884	0.59981632
C	-0.68764277	0.54001102	0.10121712
O	-0.10906369	-0.27877636	0.93074585
N	-2.05897060	0.07583555	-0.17392037

第 6 節 参考文献

- 1) Reviews on Lewis base catalysis: (a) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638. (b) Gawronski, J.; Wascinska, N.; Gajewy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5227–5252.
- 2) Reviews on nitrogen-containing Lewis base catalysts: (a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412–420. (b) France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012. (c) Wurcz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570–5595. (d) Yeboah, E. M.O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725–1762. (e) Taylor, J. E.; Bull, S. D.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2109–2121. (f) Candish, L.; Nakano, Y.; Lupton, D. W. *Synthesis* **2014**, *46*, 1823–1835. (g) Merad, J.; Pons, J.-M.; Chuzel, O.; Bressy, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5589–5610.
- 3) Reviews on ammonium enolates in chemical synthesis: (a) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596–5605. (b) Morrill, L. C.; Smith, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6214–6226. (c) McLanughlin, C.; Smith, A. D. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 1533–1555.
- 4) Reviews on α,β -unsaturated acyl ammoniums in chemical synthesis: (a) Vellalath, S.; Romo, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13934–13943. (b) Bitai, J.; Westwood, M. T.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 2366–2384.
- 5) Asymmetric reactions using nitrogen-containing Chiral Lewis base catalysts: (a) Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532–11533. (b) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13368–13369. (c) Birman, V. B.; Uffman, E. W.; Jiang, H.; Li, X.; Kilbane, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226–12227. (d) Zhang, Z.; Xie, F.; Jia, J.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15939–15941. (e) Mandai, H.; Fujii, K.; Yasuhara, H.; Abe, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11297.
- 6) Kinetic resolutions using nitrogen-containing chiral Lewis base catalysts: (a) Greenhalgh, M. D.; Smith, S. M.; Walden, D. M.; Taylor, J. E.; Brice, Z.; Robinson, E. R. T.; Fallan, C.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Richardson, H. C.; Grove, M. A.; Cheong, P. H.-Y.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3200–3206. (b) Qu, S.; Smith, S. M.; Laina-Martín, V.; Neyyappadath, R. M.; Greenhalgh, M. D.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16572–16578. (c) Peng, Q.; Guo, D.; Zhang, B.; Liu, L.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12427–12430. (d) Desrues, T.; Liu, X.; Pons, J.-M.; Monnier, V.; Amalian, J.-A.; Charles, L.; Quintard, A.; Bressy, C. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4332–4336.
- 7) Bappert, E.; Müller, P.; Fu, G. C. *Chem. Commun.* **2006**, 2604–2606.
- 8) Vellalath, S.; Van, K. N.; Romo, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13688–13693.
- 9) (a) Robinson, E. R. T.; Fallan, C.; Simal, C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2193–2200. (b) Matviitsuk, A.; Greenhalgh, M. D.; Antúnez, D.-J. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12282–12287.
- 10) (a) Brammer, L. *Faraday Discuss.* **2017**, *203*, 485–507. (b) Aakeroy, C. B.; Bryce, D. L.; Desiraju, G. R.; Frontera, A.; Legon, A. C.; Nicotra, F.; Rissanen, K.; Scheiner, S.; Terraneo, G.; Metrangolo, P.; Resnati, G. *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*, 1889–1892.
- 11) Fukata, Y.; Asano, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5320–5323.
- 12) Fukata, Y.; Yao, K.; Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12655–12668.

第 4 章

- 13) Shi, Z.; Grohmann, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5393–5397.
- 14) Romanov-Michailidis, F.; Ravetz, B. D.; Paley, D. W.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5370–5374.
- 15) Mishra, N. K.; Park, J.; Sharma, S.; Han, S.; Kim, M.; Shi, Y.; Jang, J.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim, I. *S. Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2350–2352.
- 16) Schwarz, K. J.; Amos, J. L.; Klein, J. C.; Do, D. T.; Snaddon, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5214–5217.
- 17) Morrill, L. C.; Douglas, J.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Fox, D. J.; Smith, A. D. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4146–4155.
- 18) Young, C. M.; Elmi, A.; Pascoe, D. J.; Morris, R. K.; McLaughlin, C.; Woods, A. M.; Frost, A. B.; Houpliere, A.; Ling, K. B.; Smith, T. K.; Slawin, A. M. Z.; Willoughby, P. H.; Cockcroft, S. L.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3705–3710.
- 19) Birman, V. B.; Li, X.; Jiang, H.; Uffman, E. W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 285–294.
- 20) Xie, M.-S.; Zhang, Y.-F.; Shan, M.; Wu, X.-X.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2839–2843.
- 21) (a) 佐竹瞬, 博士論文, 北海道大学, **2020**. (b) Chirila, P. G.; Adams, J.; Dirjal, A.; Hamilton, A.; Whiteoak, C. J. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3584–3589.
- 22) (a) Satake, S.; Kurihara, T.; Nishikawa, K.; Mochizuki, T.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 585–591. (b) Kurihara, T.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 368–371.
- 23) (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891. (b) Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659–6690.
- 24) Bugarin, A.; Connell, B. T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2644–2646.

- S1) Li, Y.; Li, B.-J.; Wang, W.-H.; Huang, W.-P.; Zhang, X.-S.; Chen, K.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2115–2119.
- S2) Mir, R.; Dudding, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 709–714.
- S3) Morrill, L. C.; Douglas, J.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Fox, D. J.; Smith, A. D. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4146–4155.
- S4) Young, C. M.; Elmi, A.; Pascoe, D. J.; Morris, R. K.; McLaughlin, C.; Woods, A. M.; Frost, A. B.; Houpliere, A.; Ling, K. B.; Smith, T. K.; Slawin, A. M. Z.; Willoughby, P. H.; Cockcroft, S. L.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3705–3710.
- S5) Xu, G.-F.; Yang, X.-L.; Lei, P.; Liu, X.; Zhang, X.-B.; Ling, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 555–558.
- S6) Birman, V. B.; Uffman, E. W.; Jiang, H.; Li, X.; Kibane, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226–12227.
- S7) Birman, V. B.; Li, X.; Jiang, H.; Uffman, E. W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 285–294.
- S8) Xie, M.-S.; Zhang, Y.-F.; Shan, M.; Wu, X.-X.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2839.
- S9) Mishra, N. K.; Park, J.; Sharma, S.; Han, S.; Kim, M.; Shin, Y.; Jang, J.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim,

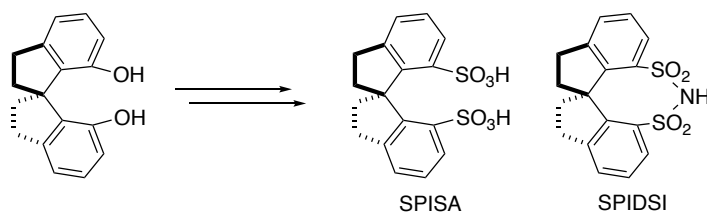
- I. S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2350–2352.
- S10) Ma, R.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3202–3205.
- S11) Wang, X.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7520–7521.
- S12) Levens, A.; Ametovski, A.; Lupton, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 16136–16140.
- S13) Liu, Z.; Xu, C.; del Pozo, J.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 7137–7146.
- S14) Sahani, R. L.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7482–7485.
- S15) Gaussian 16, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- S16) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, 125, 194101.
- S17) (a) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297–3305. (b) Weigend, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 1057–1065.
- S18) (a) Pracht, P.; Bohle, F.; Grimme, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, 22, 7169–7192. (b) Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, 15, 2847–2862.
- S19) (a) Bannwarth, C.; Caldeweyher, E.; Ehlert, S.; Hansen, A.; Pracht, P.; Seibert, J.; Spicher, S.; Grimme, S. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2020**, e01493. (b) Grimme, S.; Bannwarth, C.; Shushkov, P. *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, 13, 1989–2009.
- S20) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6378–6396.
- S21) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241.

第5章

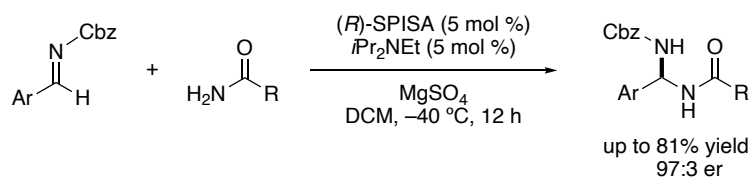
第5章 結言

以上筆者は、第9族遷移金属と有機触媒を組み合わせた不斉 C-H 官能基化反応について検討した。得られた結果の総括を以下に述べる。

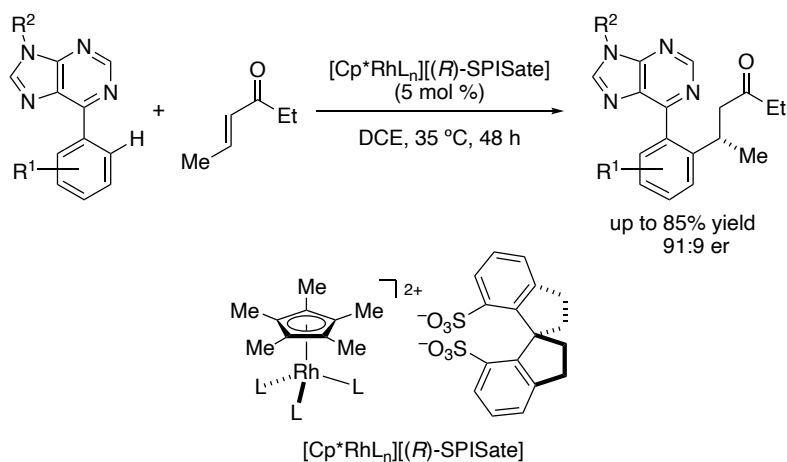
1. スピロビインダン骨格を有する新規キラルスルホン酸を設計し、合成ルートの検討を行った。鍵反応である Pd 触媒を用いた Newman-Kwart 転位を含む 4 工程で目的とするキラルスピロジスルホン酸 (SPISA) およびキラルスピロジスルホジイミド (SPIDSI) の合成を達成した。



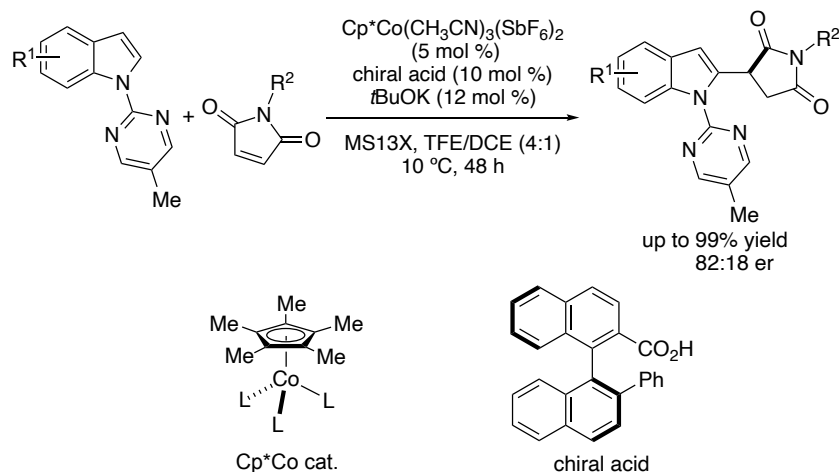
2. SPISA の不斉誘導能をイミンとアミドを用いたアミナル合成反応によって評価した。三級アミンを加えることでエナンチオ選択性が向上することを見出し、*N, N*-ジイソプロピルエチルアミンを用いた際に最高 97:3 er で生成物が得られた。このことから SPISA はアミンと組み合わせることでキラル酸・塩基複合触媒として機能することを明らかとした。



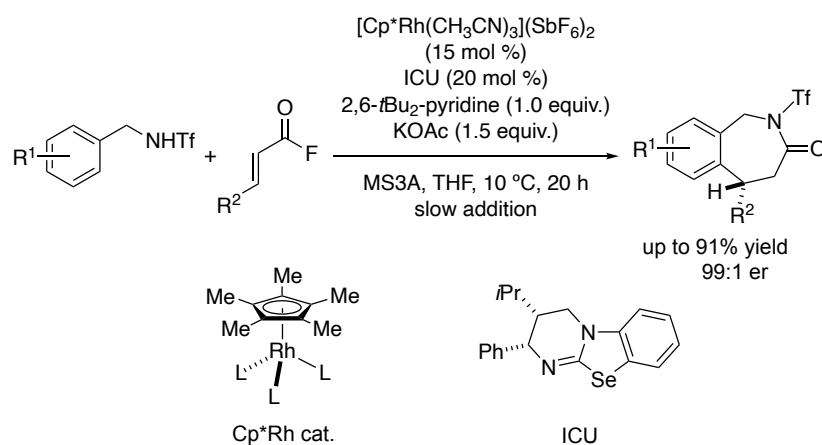
3. SPISA を Cp**Rh*(III) 錯体の対アニオンとして導入した [Cp**Rh*L_n][(R)-SPISate] を開発した。本錯体をプリン誘導体の C-H 結合活性化を経る α, β -不飽和エノンへの 1,4-付加反応に適用し、[Cp**Rh*L_n][(R)-BINSate] に比べ優位な結果を示すことを見出した。このことから SPISA がキラル対アニオンとして有用であることを明らかとした。



4. Cp*Co(III)錯体を用いたマレイミド誘導体への不斉 1,4-付加反応において、触媒量のキラルカルボン酸を加えることでエナンチオ選択性が発現することを見出した。キラルカルボン酸の置換基や DG を検討することで最高 82:18 er で 1,4-付加体を得た。



5. Cp*Rh(III)とキラル ICU 触媒を組み合わせた協働触媒系により高収率、高立体選択的に七員環ラクタムが得られることを見出した。触媒の両立性や求電子剤の反応性の制御、ラセミ反応の抑制といった課題を触媒構造や求電子剤の選択、基質の添加方法などを工夫することで克服し、既存の不斉 C-H 官能基化反応とは異なる新たな形式の反応の開発に成功した。



以上の結果は、Cp*配位子を有する第9族遷移金属錯体による不斉 C-H 官能基化反応において、有機触媒を組み合わせることが有効な手段であることを示す例である。本研究が不斉 C-H 官能基化反応の発展の一助となることを期待する。

公表論文

1. Kurihara, T.; Satake, S.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2378–2381.
2. Satake, S.; Kurihara, T.; Nishikawa, K.; Mochizuki, T.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 585–591.
3. Kurihara, T.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 368–371.