



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Cp*Rh(III)-キラルジスルホナートハイブリッド触媒の創製
Author(s)	佐竹, 瞬
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13962号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13962
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94367
Type	doctoral thesis
File Information	Shun_SATAKE.pdf



博士学位論文

Cp*Rh(III)-キラルジスルホナートハイブリッド触媒の創製

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

佐竹 瞬

2020 年 3 月

謝辞

本研究の遂行に際し、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 松永茂樹教授に深謝いたします。

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 吉野達彦講師に心から感謝いたします。

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大学院薬学研究院 市川聡教授、薬師寺文華講師に厚く感謝いたします。

本研究を遂行するにあたり、サンプルを御提供して頂きました名古屋大学大学院工学研究科 石原一彰教授、波多野学准教授に厚く感謝いたします。

終始有益な御助言、御指摘を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 穴田仁洋准教授(現武蔵野大学薬学部教授)、小島正寛助教に深く感謝いたします。

本研究に着手するに当たり、実験化学における基礎について御指導、御鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 橋本俊一名誉教授、伊藤元気助教(現明治薬科大学助教)に厚く感謝いたします。

本研究を実施するに際し、多大な御協力と活発な御討論を頂きました栗原拓丸氏、廣瀬純平氏に厚く感謝いたします。

研究生生活をともに過ごし、お互いに切磋琢磨しながら研究活動に励んできた薬品製造化学研究室の皆様にも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共用機器管理センター委託分析部門のオペレーターの皆様にも感謝いたします。

最後に、あらゆる面で私を支えてくれた家族に心から感謝いたします。

2020 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	adamantyl
AIBN	azobis(isobutyronitrile)
<i>t</i> Am	<i>tert</i> -amyl
aq.	aqueous
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
BINSA	1,1'-binaphthyl-2,2'-disulfonic acid
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BQ	benzoquinone
<i>n</i> Bu	normal butyl
<i>t</i> Bu, ^{<i>t</i>} Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst
Cbz	benzyloxycarbonyl
cod	1,5-cyclooctadiene
Cp	cyclopentadienyl
Cp*	pentamethylcyclopentadienyl
Cp* ^{CF₃}	tetramethyl(trifluoromethyl)cyclopentadienyl
Cp* ^{<i>t</i>Bu}	tetramethyl(<i>tert</i> -butyl)cyclopentadienyl
Cp ^{Me₄}	tetramethylcyclopentadienyl
d.r.	diastereomeric ratio
DCE	1,2-dichloroethane
DG	directing group
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppm	bis(diphenylphosphino)methane
e.r. or er	enantiomeric ratio

<i>ee</i>	enantiomeric excess
EI	electron impact ionization
<i>ent</i>	enantiomer of
equiv.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FG	functional group
GC	gass chromatography
GPC	gel permeation chromatography
<i>n</i> Hex	normal hexyl
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	high performance liquid chromatography
IR	infrared
KIE	kinetic isotope effect
L	ligand
LC	liquid chromatography
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
MOPS	3-morpholinopropane-1-sulfonic acid
MS	mass spectrometry, moleculer sieves
Naph	naphtyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>p</i> Ns	4-nitorobenzenesulfonyl
PG	protecting group
Ph	phenyl
phen	phenanthroline
Phth	phthalimide
Piv	pivaloyl
<i>i</i> Pr	isopropyl
quant.	quantitative yield
<i>rac</i>	racemate of
<i>R_f</i>	retention factor

rt	room temperature
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TDG	transient directing group
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
THF	tetrahydrofuran
TIC	total ion chromatogram
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TM	target material
TMS	trimethylsilyl
TRIP	3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
UV	ultraviolet
VIS	visible
xylyl	3,5-dimethylphenyl

目次

序論	1
本論	
第一章 研究背景～高原子価第9族遷移金属錯体を用いた不斉 C-H 官能基化反応～	
第1節 キラル Cp^X 配位子の応用	7
第2節 タンパク質修飾の応用	13
第3節 Brønsted 酸触媒との協働	14
第4節 触媒的なキラル配向基の形成	18
第二章 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ -キラルジスルホナートハイブリッド触媒の開発	
第1節 不斉 C-H 付加反応と触媒設計	19
第2節 遷移金属錯体に対するキラル対アニオンの応用	21
第3節 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ -キラルジスルホナートハイブリッド触媒の開発	24
第4節 ハイブリッド触媒の適用系探索	29
第三章 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ -キラルジスルホナートハイブリッド触媒による 不斉 C-H 共役付加反応の開発	
第1節 2-フェニルピリジン誘導体の不斉 C-H 共役付加反応	31
第2節 6-アリールプリン誘導体の不斉 C-H 共役付加反応	37
第3節 <i>N</i> -ピリジルインドール誘導体の不斉 C-H 共役付加反応	39
第四章 不斉 C-H 共役付加反応に対する反応機構の考察	
第1節 反応機構解析実験	44
第2節 反応機構の考察	49
結語	52
実験の部	53
参考文献	80

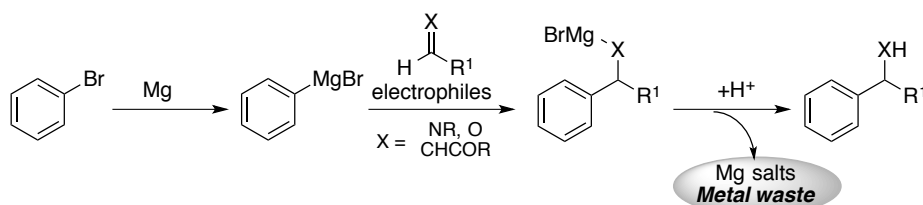
序論

人類は「ものづくり」によって発展を遂げてきた。現代では、ありとあらゆるものを大量に生産することが可能になり、人々の暮らしは豊かなものになっている。その中で、2016 年より「持続可能な開発目標 (Sustainable Development Goals: SDGs)」が世界的に導入されはじめ、人類のこれまでの生産活動が見直されている。すなわち、便利なものを大量に生産する単純な「ものづくり」ではなく、限りある資源を有効活用し必要量を的確に生産する、環境負荷の少ないより効率的な「ものづくり」に重きが置かれる時代に突入したと言える。

分子スケールで「ものづくり」を行う有機合成化学の世界において、環境に配慮した効率的な合成はグリーンケミストリーという一つの分野として、以前からスポットライトを浴びている。1991 年に Trost は原子効率 (Atom economy) という概念を提唱した¹⁾。原子効率とは、化学反応において廃棄物にならない原子の割合を表す指標であり、生成物に反応剤が全て含まれると原子効率は 100% となる (eq. 1)。一つの変換工程に対する、環境負荷を評価する上で重要な指標となっている。古典的な Diels–Alder 反応やアルドール反応、Michael 付加反応などは、潜在的に原子効率に優れた炭素–炭素結合形成反応となっている。しかしながら、これらの反応についても実用的な反応効率を実現するには、活性化された試薬を用いることが一般的となっており、それらの試薬由来の廃棄物の副生を避けることは困難であった。

$$\text{Atom economy (\%)} = \frac{\text{Molecular weight (desired product)}}{\text{Molecular weight (all reactants)}} \times 100 \quad (1)$$

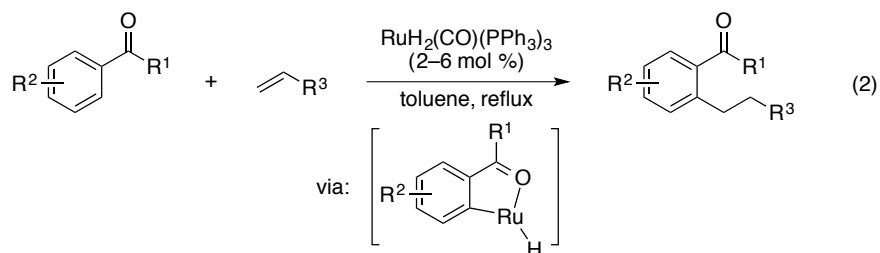
アルデヒド、イミン、Michael 受容体などの求電子剤への求核付加反応は、有機合成化学の根幹である炭素–炭素結合を形成する代表的な反応の一種である (Scheme 1)。これらの反応は求核剤として、ハロゲン化物等を事前に活性化した有機金属試薬を用いることが一般的である。そのため、活性化の工程が必要となり、反応後には化学量論量の金属塩が廃棄物として生じてしまう。このように、原子効率の観点では避けることが困難な課題を残していた。



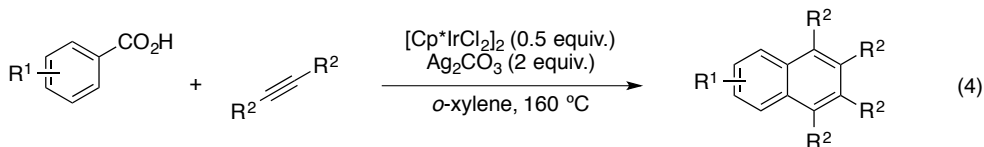
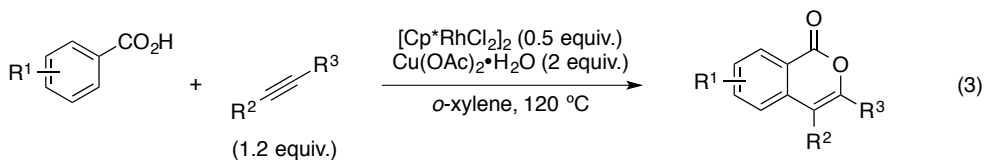
Scheme 1. Nucleophilic addition to polar electrophiles.

その中で、通常では不活性な炭素–水素結合を触媒的に活性化する、C–H 官能基化反応はそれらの課題を克服し得る手段として注目を集めている。

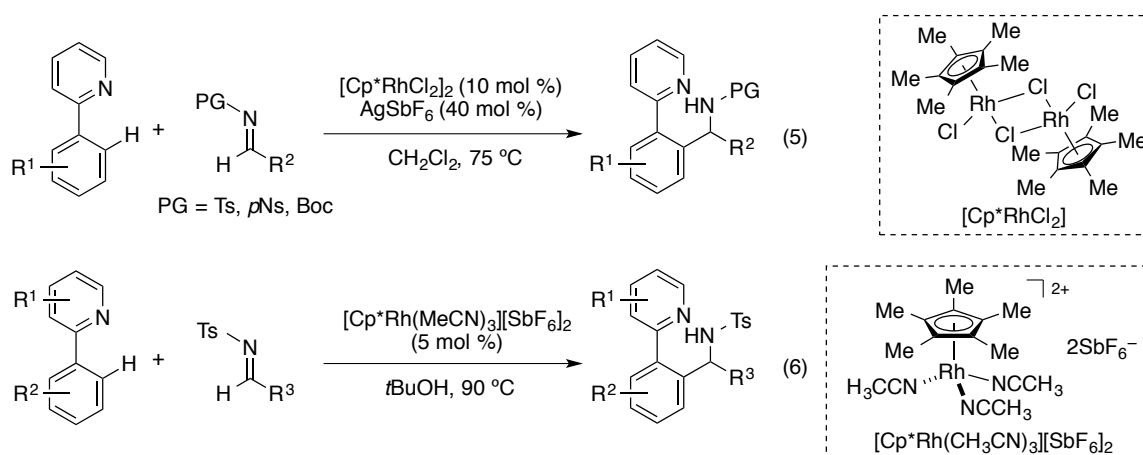
1993年に村井らは、ルテニウム(II)錯体を用いた C-H アルキル化反応を報告した (eq. 2)²⁾。ケトン配向基とした酸化的付加によりメタラサイクル中間体を形成し、C-H 結合が触媒的に活性化される。続くアルケンの挿入と、還元的脱離によって C-H アルキル化反応が進行する。この報告を皮切りに、配向基を応用した C-H 官能基化反応の開発研究は急速に進展し、様々な遷移金属錯体を用いた多様な変換が見出されている³⁾。



様々な遷移金属錯体による C-H 官能基化反応が開発される中で、2007年に三浦・佐藤らはペンタメチルシクロペンタジエニル (Cp*) 配位子を有するロジウム(III)錯体、もしくはイリジウム(III)錯体を用いた、安息香酸の C-H 活性化を経る酸化的カップリング反応を報告した (eq. 3, 4)⁴⁾。高原子価の第9族金属 Cp*錯体を用いた C-H 官能基化反応において、先駆的な例となっている。一般的に C-H 官能基化反応は、過激な反応条件を必要とする場合が多くなっている。そのため、熱的安定性が高く取り扱いが容易な第9族金属 Cp*錯体は、C-H 官能基化反応に適用する上で最適な触媒の一つとして考えられ、この報告以降多くの研究グループによって応用研究が精力的に進められた⁵⁾。



2011年に Bergman, Ellman らは Cp*Rh(III)錯体を用いることで、C-H 活性化を経た保護イミンへの付加反応を報告した (eq. 5)⁶⁾。2-フェニルピリジン誘導体の C-H 活性化により、水素移動のみを伴って第二級アミンが得られる。ほぼ同時期に Shi らも同様の反応を報告している (eq. 6)⁷⁾。これらの反応は、触媒的な C-H 活性化によって水素移動のみを伴い、化学量論量の試薬を必要としないことから廃棄物となる副生成物が生じない、原子効率の観点で極めて優れた反応となっている。有機合成における環境調和を志向した際に、理想的な変換法の一つとして考えられる。



これらの反応の想定される反応機構を示す (Figure 1)⁸⁾。はじめに、[Cp*RhCl₂]₂ (2)が AgSbF₆によって脱ハロゲン化し、基質である 2-フェニルピリジン (1)とカチオン性のローダサイクル中間体 3を形成する。この時、2-フェニルピリジン (1)によって促進される、Concerted Metalation–Deprotonation 機構 (CMD 機構) によって、脱プロトン化が進行することで中間体 3 となる。そのため、ピリジニウム塩 4 が ¹H NMR において観測されている。18 電子錯体の 3 から 1 が脱離することで、触媒活性種であるカチオン性 16 電子錯体 5 となり触媒サイクルが開始する。イミン 6 が配位することで 18 電子錯体 7 となり、律速段階である炭素–窒素二重結合の挿入を経て中間体 8 となる。その後、1 との配位子交換により中間体 9 となり、最後に CMD 機構によるプロトン化によって目的物 10 が導かれるとともに、触媒活性種 5 が再生する。Rh 中心で酸化還元が生じない、レドックスニュートラルな系となっている。

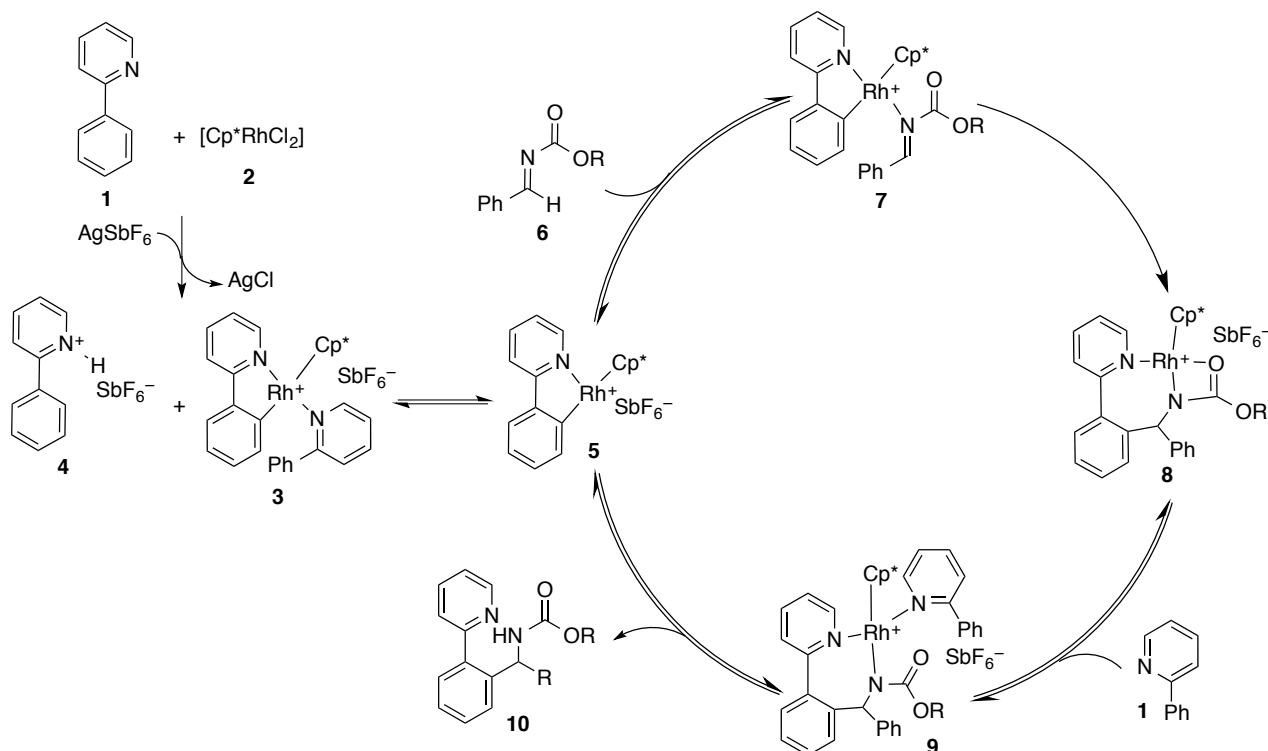
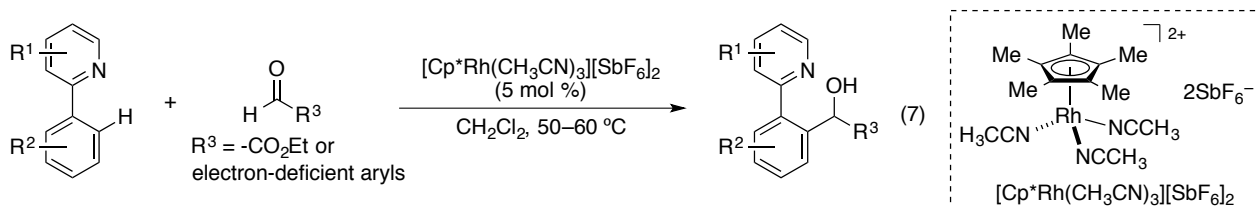
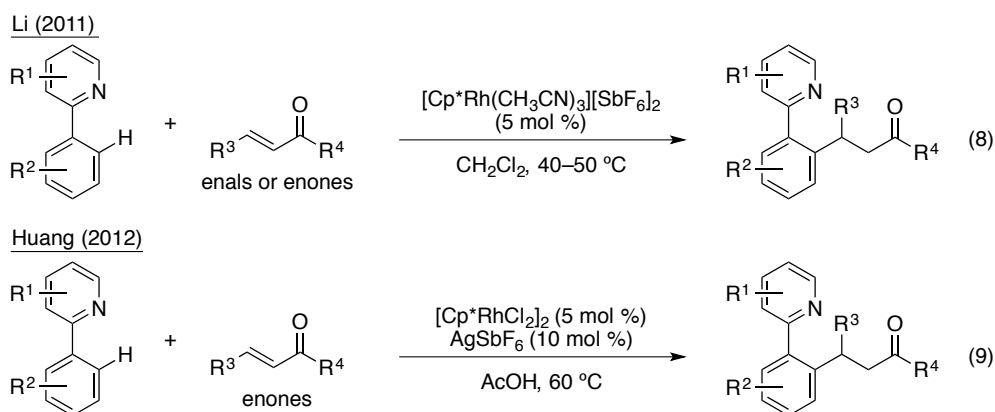


Figure 1. Proposed mechanistic catalytic cycle of Cp*Rh-catalyzed C–H addition to N-protected imine.

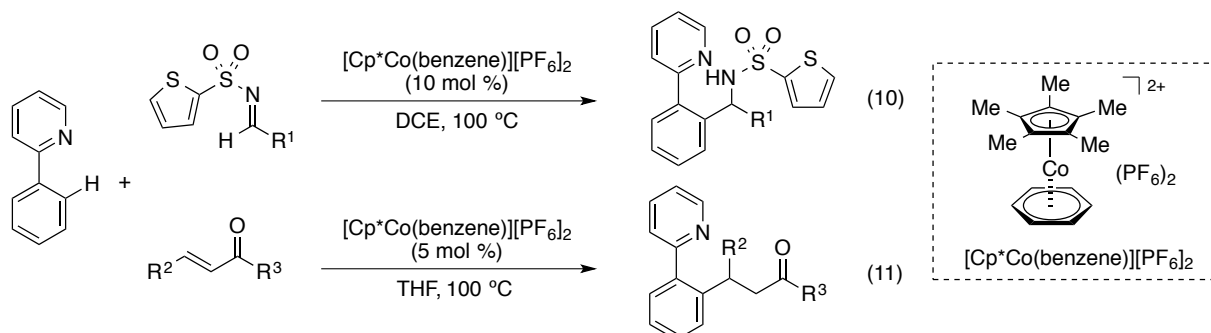
同年に Li らは、Cp*Rh(III)錯体による 2-フェニルピリジン誘導体の C-H 活性化を経た、求電子性の高い活性なアルデヒドへの付加反応を報告した (eq. 7)⁹⁾。より触媒活性種に近い構造を持った [Cp*Rh(CH₃CN)₃][SbF₆]₂ を用いることにより、優れた収率で付加体を得られる。



また、Li らと Huang らはそれぞれ独立に Cp*Rh(III)錯体による 2-フェニルピリジン誘導体の C-H 活性化を経た、Michael 受容体への付加反応を報告した (eq. 8, 9)^{10, 11)}。前述のイミンやアルデヒドへの付加反応と同様に、ローダサイクル中間体があたかも求核剤のように機能し、Michael 受容体への付加体を与える反応となっている。



2013 年に筆者の所属研究室では、高価なロジウム錯体の代替として、同族原子でより安価なコバルト錯体を用いることで、同じ形式の C-H 活性化を経た保護イミンや Michael 受容体への付加反応に成功した (eq. 10, 11)¹²⁾。Cp*Rh(III)錯体と同様に、カチオン性の Cp*Co(III)錯体が触媒活性種として機能すると考えられるが、より高温条件が必要となっている。



以上のような、C-H活性化を経た求電子種への付加反応を、本論文ではC-H付加反応と総称する。前述のC-H付加反応は生成物がキラリティーを有しているが、立体化学の制御はされていないラセミ体の生成物を与える反応となっている。原子効率に優れたC-H付加反応の立体化学を制御する、すなわち不斉C-H付加反応を達成することは、現代の精密合成技術を環境負荷の少ない次世代の技術へと進化させる一助になると考えられた。

今回筆者は、新たな手法での不斉C-H付加反応の実現を目指し、Cp*Rh(III)-キラルジスルホナートハイブリッド触媒を開発し、それを応用した不斉C-H共役付加反応を見出した。本論文では研究経緯を、以下の順で報告する。

第一章では、研究背景として高原子価第9族遷移金属錯体を用いた、不斉C-H官能基化反応について述べる。

第二章では、Cp*Rh(III)-キラルジスルホナートハイブリッド触媒の開発について述べる。

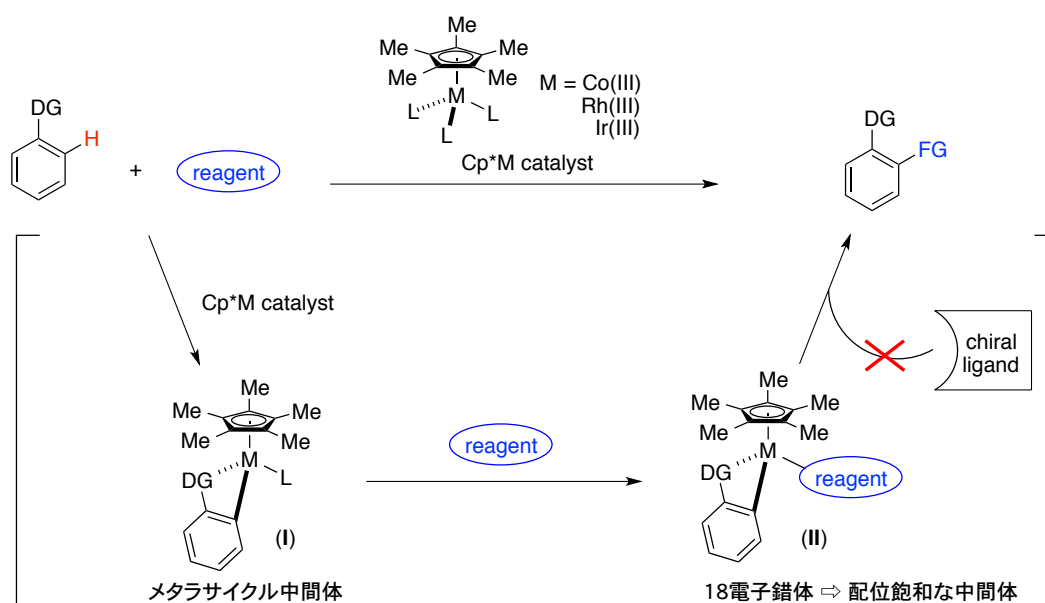
第三章では、ハイブリッド触媒を用いることで達成した、不斉C-H共役付加反応について述べる。

第四章では、不斉C-H共役付加反応における反応機構の考察について述べる。

本論

第一章 研究背景～高原子価第9族遷移金属錯体を用いた不斉 C-H 官能基化反応～

前述の通り、Cp*配位子を有する高原子価第9族金属錯体は、C-H 官能基化において有用な遷移金属錯体である。それらの触媒反応における一般的な機構を **Scheme 2** に示す。配向基を持った基質に対し、Cp*錯体が C-H 切断を伴ってメタラサイクル中間体(I)を形成する。中間体(I)の残りの配位場に反応剤が配位し中間体(II)となり、種々の素反応を経ることで生成物が得られる。この過程において、中間体(II)は 18 電子を満たしており、金属上の配位場を全て占有した状態となる。そのため、ホスフィン類や NHC 類などといった一般的な不斉配位子を外部から加えても、反応に関与することが出来ず立体化学を制御することが困難となっていた。



Scheme 2. General reaction mechanism of Cp*M catalyzed C-H functionalization.

その中で、高原子価第9族金属 Cp*錯体を応用した不斉 C-H 官能基化反応は、反応の進行に必要な金属上の配位場を占有せずに不斉反応場を構築する、または配位飽和な中間体を経る前後に立体選択性を発現させることが重要となっており、主に以下の戦略によって達成されてきた。

第1節 キラル Cp^x配位子の応用

第2節 タンパク質修飾の応用

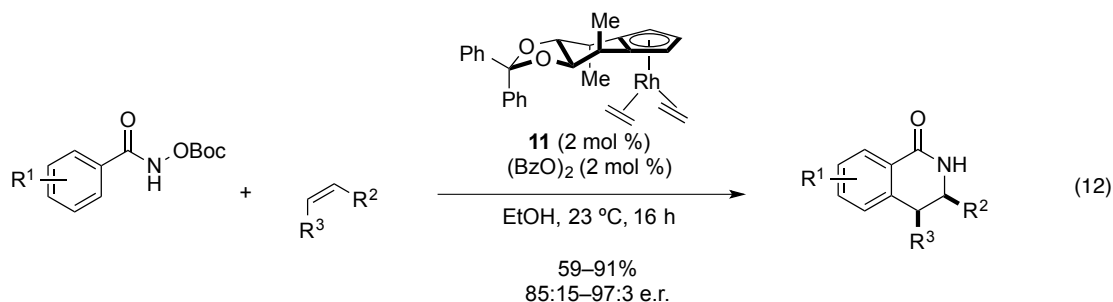
第3節 Brønsted 酸触媒との協働

第4節 触媒的なキラル配向基の形成

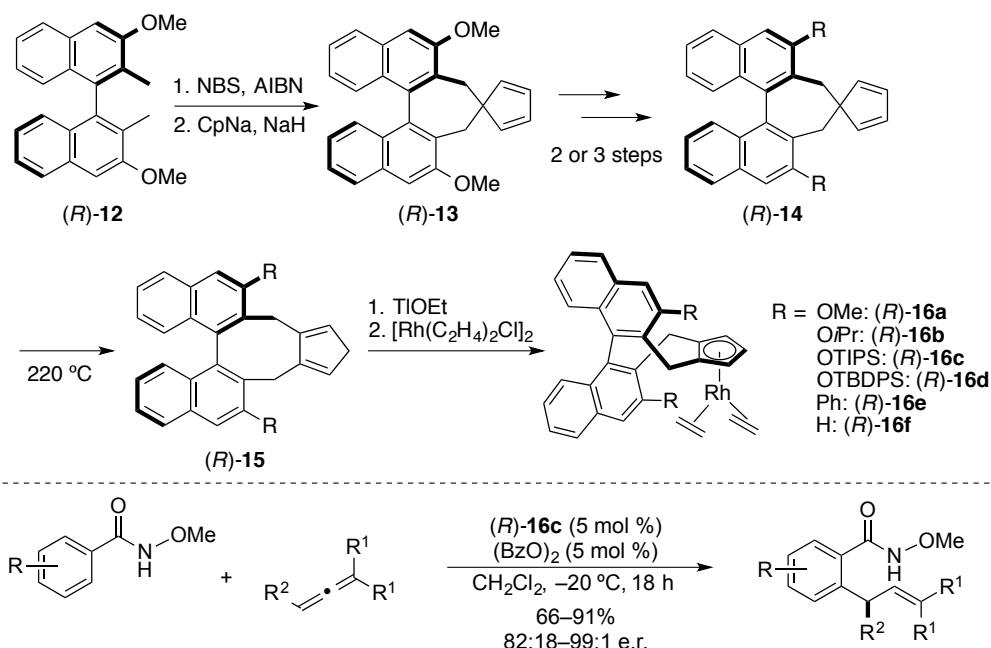
それぞれの先駆的な研究と代表的な応用例について、以下に紹介する。

第1節 キラル Cp^X 配位子の応用

2012 年 Cramer らは、 C_2 対称型のキラル Cp^X 配位子を導入した Rh 錯体 **11** を応用した、不斉 C-H 官能基化反応を初めて報告した (eq. 12)¹³⁾。高いエナンチオ選択性で、ジヒドロイソキノロン誘導体を得ることに成功している。



Cramer らは翌年に、文献既知の **12** から数工程の変換を経て、ビナフチル骨格と種々の置換様式を持つキラル $\text{Cp}^X\text{Rh(I)}$ 錯体 **16** を開発し、(*R*)-**16c** を応用した不斉 C-H アルキル化反応を報告した (Scheme 3)¹³⁾。この報告以降、キラル Cp^XRh 錯体(I)**16** を応用する多様な不斉 C-H 官能基化反応が、複数のグループによって報告されており¹⁵⁾、汎用性に優れたキラル $\text{Cp}^X\text{Rh(I)}$ 錯体であることが認められる。



Scheme 3. Preparation of chiral Cp^XRh complexes **16** and asymmetric C-H alkylation.

以上のキラル Cp^X 配位子は、二つの壁による立体効果を狙った設計となっており、それらを模式化したものを示す (Figure 2)。キラル Cp^X 配位子は二つの壁、すなわち side wall と back wall によって選択性をもたらす。side wall はローダサイクル中間体を形成する基質 **A** の配位部位 (S^L)や、その周辺との立体反発によって、一方の配位形式でのローダサイクル中間体 **Y** を優先的に形成させる。

back wall は反応剤 **B** が接近する方向を限定する。反応剤 **B** が立体的に空いている位置から選択的に配位し、単一のジアステレオマーであるローダサイクル中間体 **Z** を優先的に形成しながら反応が進行するため、立体選択的な反応が実現する。

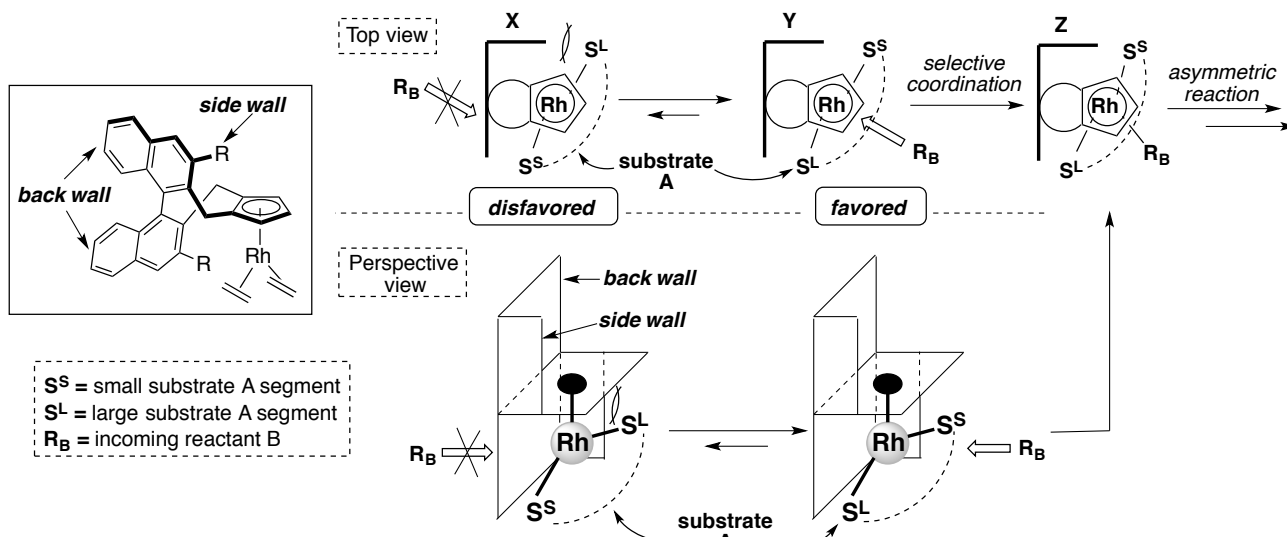
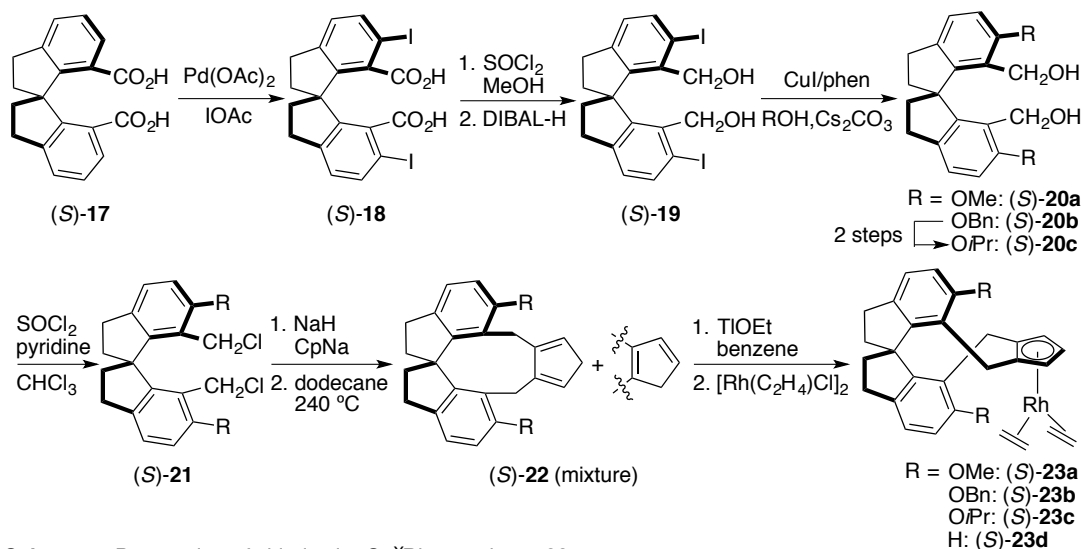
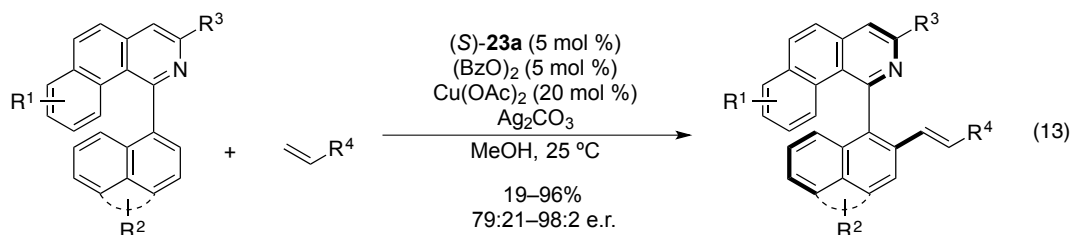


Figure 2. Design of chiral Cp^X ligands for enantioselective C-H functionalization.

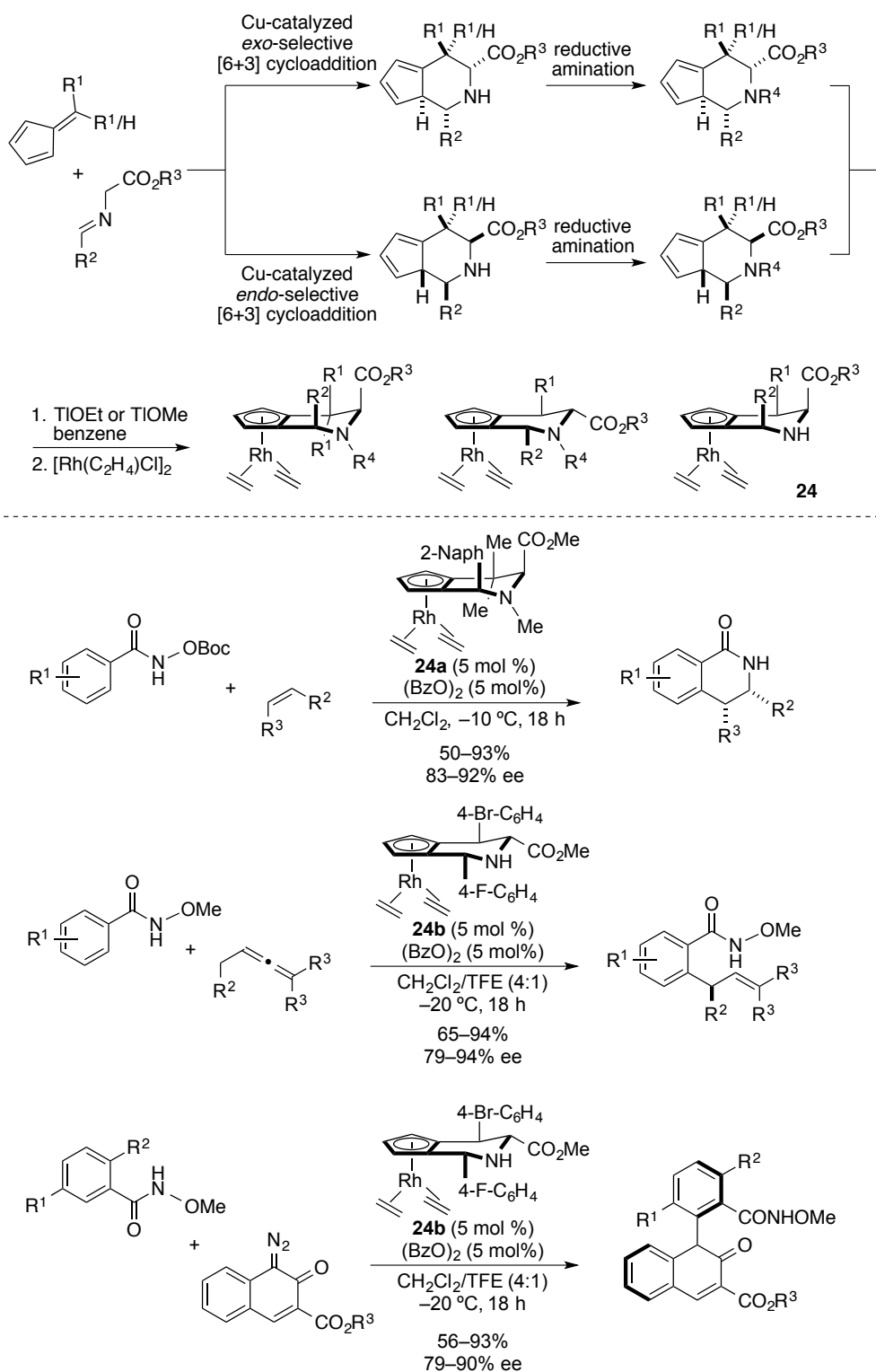
You らは同様の立体効果を狙い、スピロ骨格を有する種々のキラル Cp^X 配位子を導入した Rh 錯体 **23** を開発した。(S)-**23a** を応用することで、高いエナンチオ選択性で軸不斉化合物を与える不斉 C-H アルケニル化反応を報告した (eq. 13)¹⁶⁾。この後も、他の応用例を報告している¹⁷⁾。



Scheme 4. Preparation of chiral spiro Cp^X Rh complexes **23**.

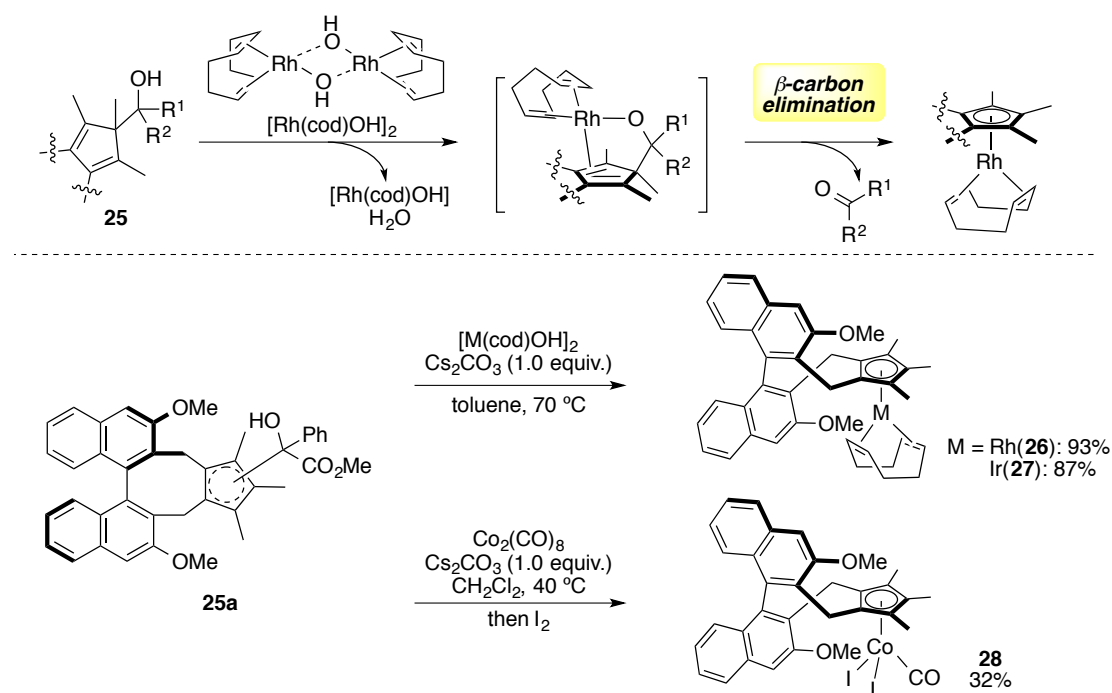


Antonchick, Waldmann らは銅触媒による立体選択的[6+3]環化付加反応を基軸として、短工程かつ多様な誘導体化も可能な Cp 配位子から、チューニングの容易なキラル $\text{Cp}^X\text{Rh(I)}$ 錯体 **24** を開発した。チューニングされた **24** を使い分けることにより、3つの不斉 C-H 官能基化反応に適用している (Scheme 5)¹⁸⁾。他の応用例も報告されており¹⁹⁾、先の例とは一線を画した触媒構造となっている。



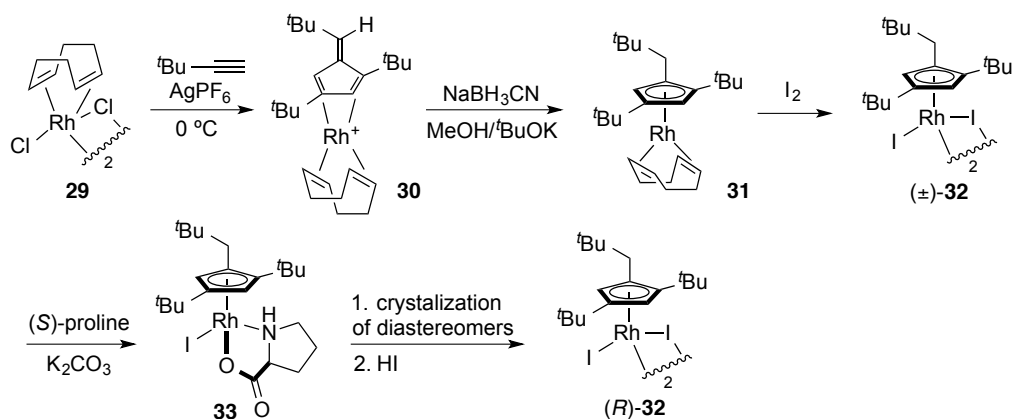
Scheme 5. Preparation of tunable Cp^XRh catalysts and applications.

多くの応用が見出されたキラル $\text{Cp}^X\text{Rh(I)}$ 錯体ではあるものの、以上の例ではキラル Cp^X 配位子の Rh への導入時に化学量論量のタリウムを用いる手法が一般的となっており、タリウムの毒性が課題と考えられた。その中で 2017 年に Cramer らは、 β -炭素脱離を基軸としたタリウムを使用しないキラル Cp^X 錯体の合成法を報告した (Scheme 6)²⁰⁾。ケトンとして脱離する第三級アルコール部位を導入したキラル Cp^X 配位子前駆体 **25a** を用いることにより、塩基性条件下での $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ との加熱攪拌によって、キラル Cp^X 錯体が良好な収率で得られる。また、後処理としてヨウ素による酸化処理を経ることで、低収率ではあるものの初のキラル $\text{Cp}^X\text{Co(III)}$ 錯体 **28** の合成に成功した。

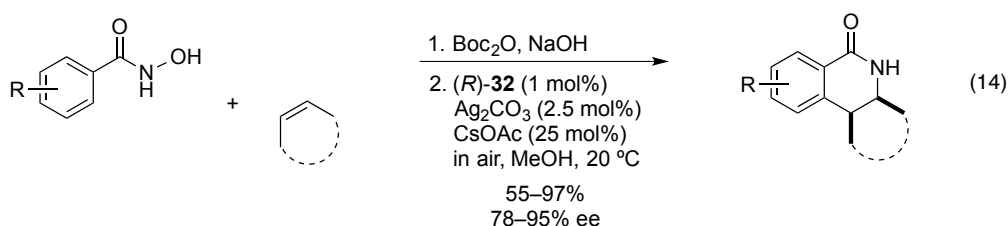


Scheme 6. β -carbon elimination strategy for preparation of chiral Cp^XM catalysts.

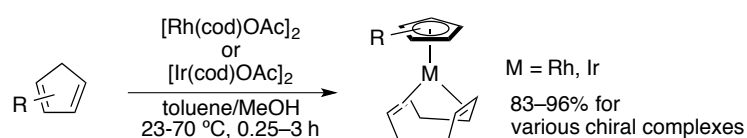
上記までとは異なるアプローチとして、2018 年に Perekalin らはアキラルな Cp 配位子を持った面不斉 $\text{Cp}^X\text{Rh(III)}$ 錯体 **32** を開発した (Scheme 7)²¹⁾。 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ からフルベンが配位した Rh 錯体 **30** へと変換し、還元的な処理とヨウ素による酸化を経ることで、面不斉を有するラセミ体の Cp^XRh 錯体 **32** へと導く。ラセミ体の $\text{Cp}^X\text{Rh(III)}$ 錯体 **32** に対して (*S*)-プロリンを配位させることにより、一方のジアステレオマーが優先的に結晶化し、得られた結晶をヨウ化物二量体へと変換することで、面不斉を有するキラル $\text{Cp}^X\text{Rh(III)}$ 錯体 (*R*)-**32** を調製した。 (*R*)-**32** は C-H 活性化によるジヒドロイソキノロン合成において、高いエナンチオ選択性が示されている (eq. 14)。短工程で有毒なタリウムを使用することのない、簡便な調製法によって入手可能な新たな触媒として、今後の応用展開が期待されている。



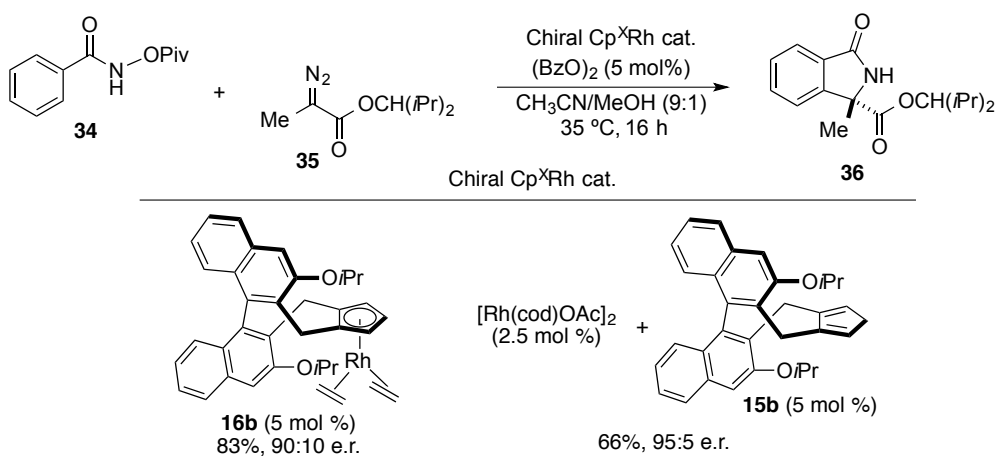
Scheme 7. Preparation of planer-chiral Cp^XRh catalyst.



2019 年に Cramer らは、原料に $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OAc}]_2$ を用いることで、該当するジェンとアルコール溶媒中にて攪拌するのみでキラル Cp^X 錯体が得られる、新たな合成法を報告した (**Scheme 8**)²²⁾。本法を用いることにより反応溶媒がアルコール類ならば、キラル Cp^X 錯体を反応系中で形成させることが可能となり、事前調製したキラル $\text{Cp}^X\text{Rh}(\text{I})$ 錯体 **16b** と比較して、ほぼ同等の収率と選択性でイソインドロン誘導体 **36** を得ることに成功している (**Scheme 9**)。

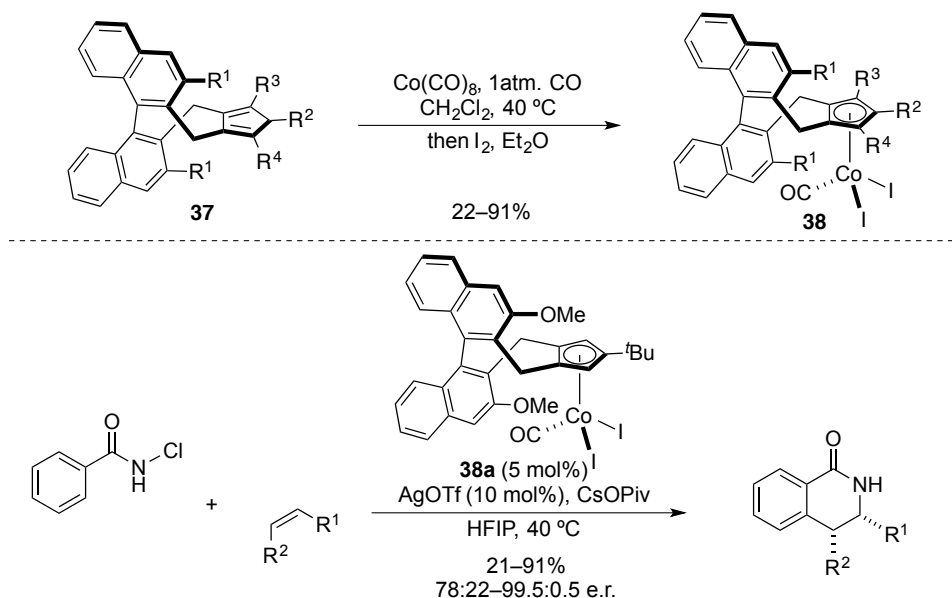


Scheme 8. Mild complexation protocol for chiral Cp^XM complexes.



Scheme 9. Application of *in situ* Cp^XRh catalyst.

さらにごく最近 Cramer らは、種々のキラル Cp^X **37** と $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ を一酸化炭素雰囲気下にて攪拌し、ヨウ素による酸化処理を行うことで、様々な置換様式を持つキラル $\text{Cp}^X\text{Co(III)}$ 錯体 **38** を良好な収率で合成することに成功した (Scheme 10)²³⁾。合成したキラル $\text{Cp}^X\text{Co(III)}$ 錯体 **38a** を用いることで、極めて高いエナンチオ選択性でジヒドロイソキノロン誘導体を得ている。

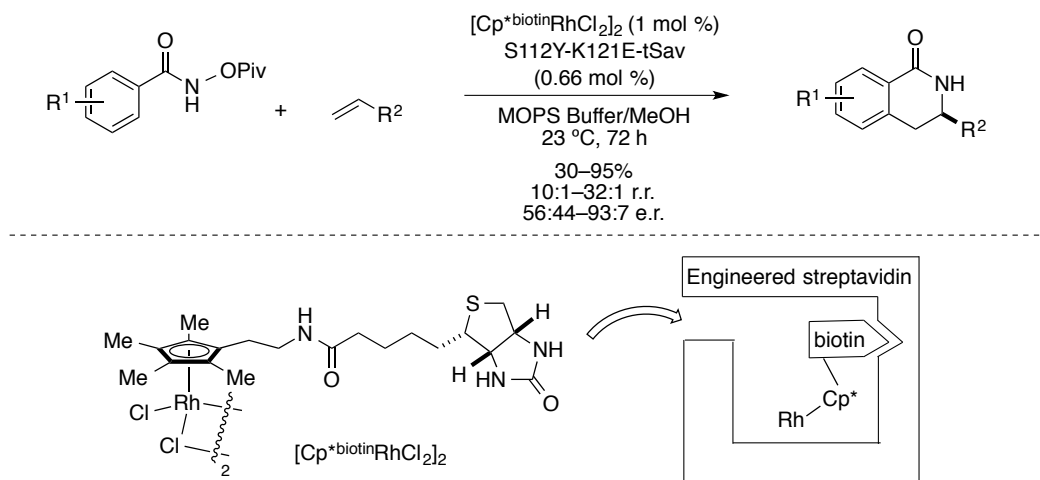


Scheme 10. Synthesis and application of chiral Cp^XCo catalysts.

以上より、近年のキラル Cp^X 配位子の研究発展はめざましく、幅広い応用展開が進むとともに、簡便な触媒調製法の開発も進んだことで、ユーザーフレンドリーな手法として確立してきた。高原子価第9族遷移金属錯体による触媒的不斉 C–H 官能基化反応を実現する、最も基本的な手段となっている²⁴⁾。

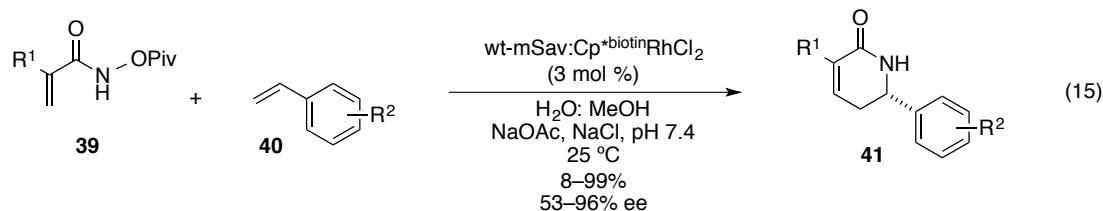
第2節 タンパク質修飾の応用

2012年 Word, Rovis らは、タンパク質修飾を施した $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体を用いることにより、ヒドロキサム酸エステルの不斉 C-H 官能基化反応を報告した (Scheme 11)²⁵⁾。 Cp^* 配位子にビオチンをリンカーで接続した $[\text{Cp}^{*\text{biotin}}\text{RhCl}_2]_2$ を、人工修飾したストレプトアビジン (S112Y-K121E-tSav) と結合させることにより不斉反応場を構築し、タンパク質内で反応が進行することで高いエナンチオ選択性でジヒドロイソキノロン誘導体が得られる。しかしながら、タンパク質を利用するため特殊な反応条件が必要となり、他の反応系への応用展開が困難となっていた。



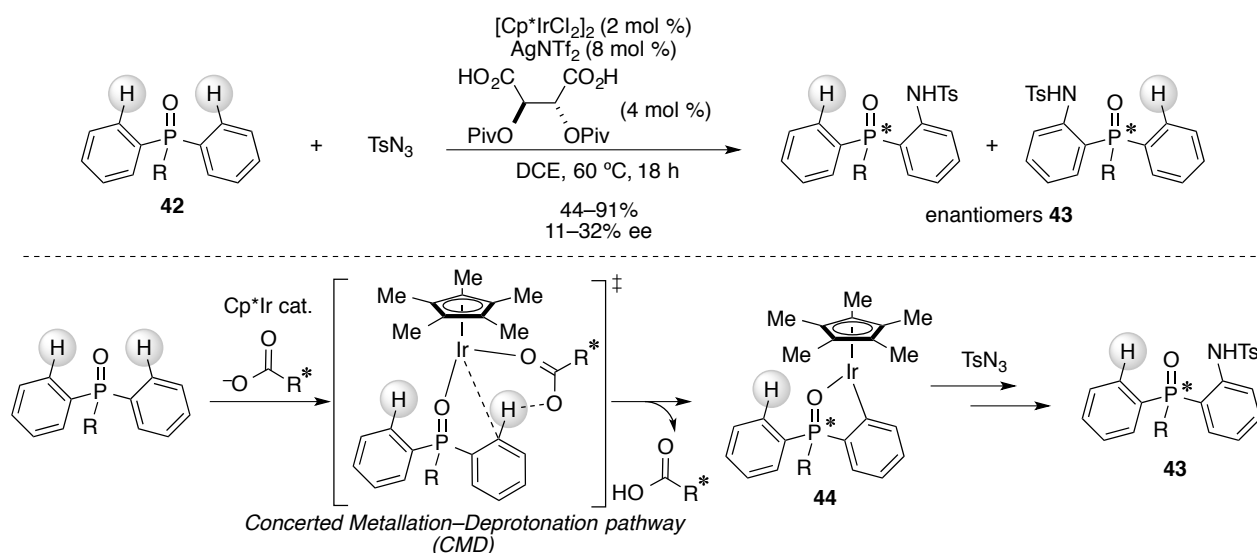
Scheme 11. Engineered streptavidin-conjugated Cp^*Rh catalyst for enantioselective C-H functionalization.

2019年に McNaughton, Rovis らは、同様の戦略で末端オレフィンの不斉 C-H 官能基化を達成した (eq. 15)²⁶⁾。単量体のストレプトアビジン (mSav) と $\text{Cp}^{*\text{biotin}}\text{Rh}$ 錯体を事前に結合させた触媒を用いることにより、アクリルアミド誘導体 **39** とスチレン誘導体 **40** を基質として、C-H 活性化と続く環化が高いエナンチオ選択性で進行する。本反応において mSav は優れた立体選択性だけでなく、収率の向上にも寄与している。



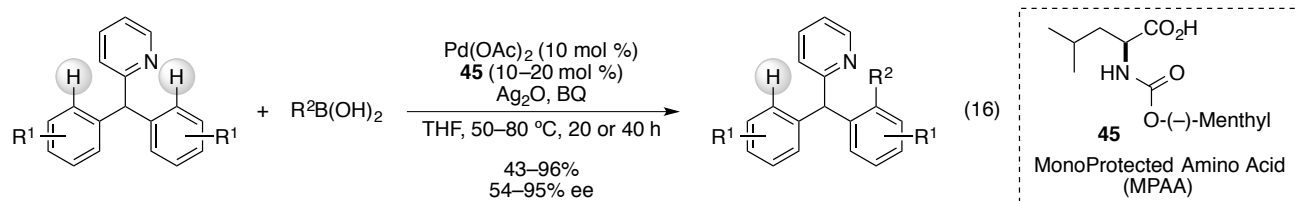
第3節 Brønsted 酸触媒との協働

第1,2節では、Cp配位子に修飾を加えることで不斉反応場を構築する戦略であったが、それらとは異なり外部からキラル Brønsted 酸触媒を添加し不斉を誘起させる手法が進展している。2015年に Chang らは、エナンチオトピックな二つの C(sp²)-H を有するホスフィンオキシド **42** を基質とした、Cp*Ir 錯体による C-H アミド化反応において、低いエナンチオ選択性ではあるものの不斉誘起を見出した (Scheme 12)²⁷⁾。酒石酸由来のキラルカルボキシレートが、Concerted Metalation-Deprotonation 機構 (CMD 機構) によって、エナンチオトピックな C(sp²)-H 結合を識別して C-H 結合切断が進行することで、メタラサイクル中間体形成時に不斉誘起が発現する。メタラサイクル中間体 **44** の段階で不斉が誘起されるため、その後の反応過程において配位飽和な中間体を經由しても、エナンチオ選択性を維持したまま反応が進行し、立体選択的に目的物 **43** が得られる。

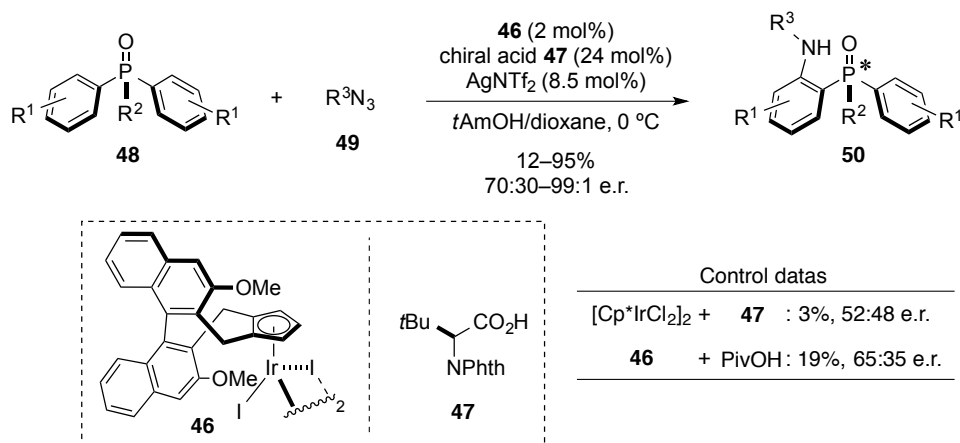


Scheme 12. Chiral carboxylate-assisted CMD pathway for enantioselective C-H functionalization.

キラルカルボキシレートの CMD 機構による、エナンチオ選択的な C-H 結合切断を駆使した不斉 C-H 官能基化反応は、2008年に Yu らによって初めて報告された (eq. 16)²⁸⁾。Pd 錯体とキラルな保護アミノ酸 **45** を用いることで、高いエナンチオ選択性で C-H アルキル化反応を達成している。この報告以降、Pd 錯体を用いる反応系において研究が進み、様々な保護アミノ酸やキラルリン酸を応用した例が報告されている²⁹⁾。先に述べた Chang らの報告により、高原子価第9族 Cp*錯体を用いる反応系においても、類似の応用が期待された。

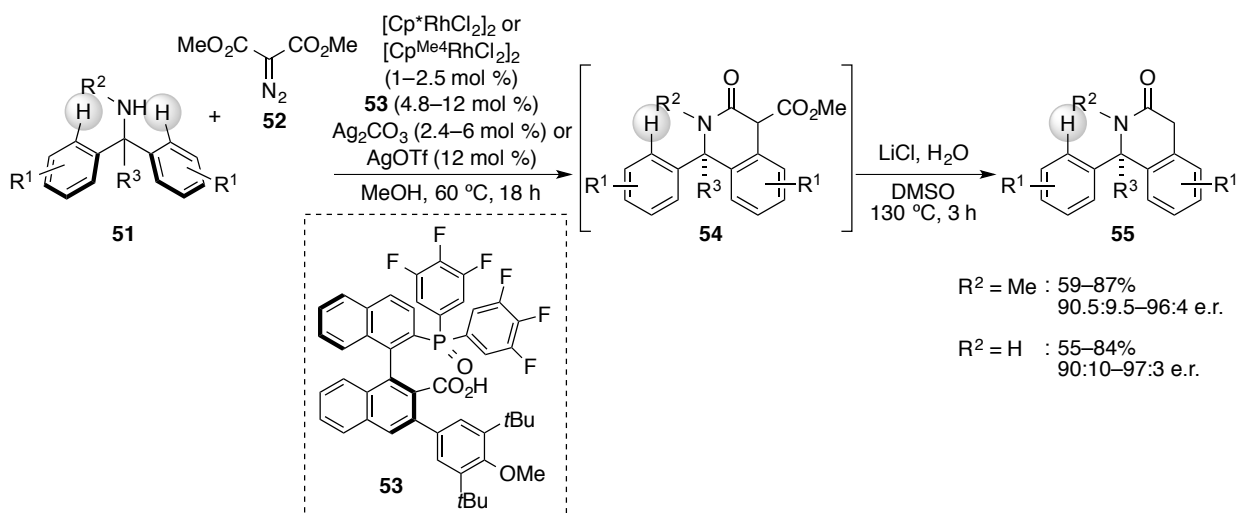


2017年にCramerらは、キラル $\text{Cp}^*\text{Ir(III)}$ 錯体 **46** とキラルカルボン酸 **47** を協働させた、ホスフィンオキシド **48** の不斉 C–H アミド化反応を報告した (Scheme 13)³⁰。アキラルな $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ とキラルカルボン酸 **47** や、キラル $\text{Cp}^*\text{Ir(III)}$ 錯体 **46** とピバル酸との組み合わせでは優れた選択性を示さず、キラルな二つを組み合わせることで高いエナンチオ選択性を実現している。



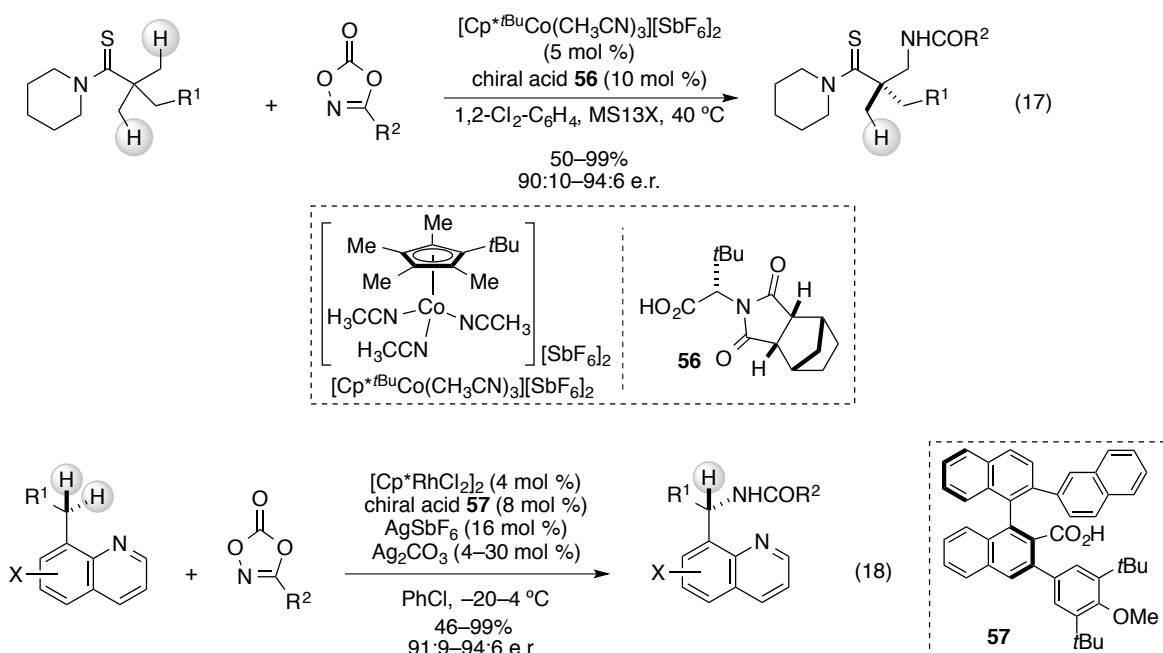
Scheme 13. Cooperative effects between chiral Cp^*Ir catalyst and chiral carboxylic acid.

2018年に筆者の所属研究室では、アキラルな $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体とキラルカルボン酸を用いた不斉 C–H 官能基化反応を報告した (Scheme 14)³¹。アキラルな $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体もしくは $\text{Cp}^{\text{Me}_4}\text{Rh(III)}$ 錯体と、詳細なチューニングを施したキラルカルボン酸 **53** を用いることで、エナンチオトピックな二つの $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ 結合を有するアミン **51** の C–H 切断が立体選択的に進み、ローダサイクル中間体を形成する。そこへ、ジアゾエステル **52** が作用することで C–H アルキル化が進行し、続く環化により **54** となり、最後の脱炭酸処理によって環状アミン **55** が高いエナンチオ選択性で得られる。

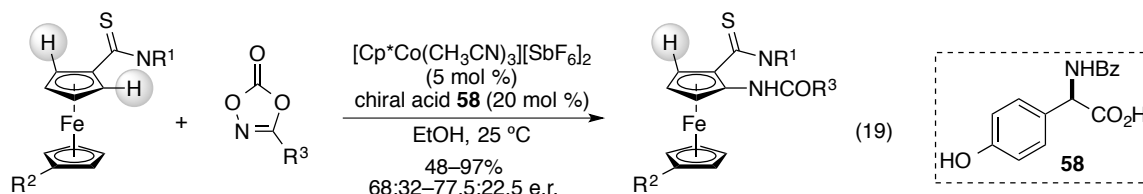


Scheme 14. Achiral Cp^*Rh /chiral carboxylic acid-catalyzed enantioselective C–H functionalization.

上記以降、アキラルな錯体とキラルカルボキシラートの CMD 機構を応用した、不斉 C-H 官能基化反応の開発研究は急速に進展している。現在までに、所属研究室にてアキラルな $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 錯体とアミノ酸由来のキラルカルボン酸 **56** を組み合わせた、チオアミド誘導体の不斉 $\text{C(sp}^3\text{)}\text{-H}$ アミド化反応や (eq. 17)³²⁾、 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体とビナフチル骨格を持つキラルカルボン酸 **57** を組み合わせた、8-アルキルキノリン誘導体の不斉 $\text{C(sp}^3\text{)}\text{-H}$ アミド化反応を報告した (eq. 18)³³⁾。高原子価第9族 Cp^* 錯体では困難となっていた $\text{C(sp}^3\text{)}\text{-H}$ 官能基化反応を、不斉反応へと進展させた稀有な例となっている。

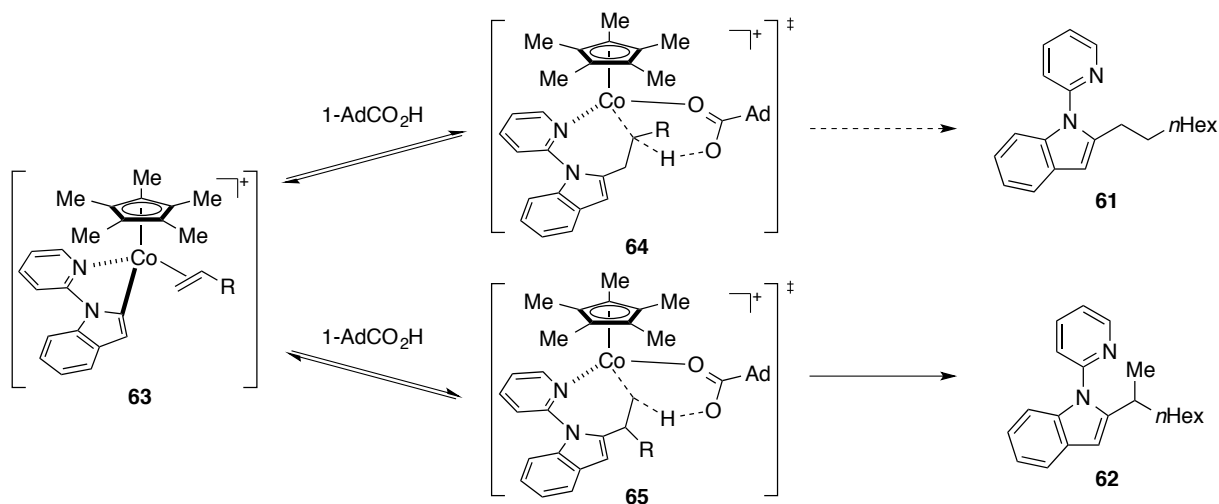
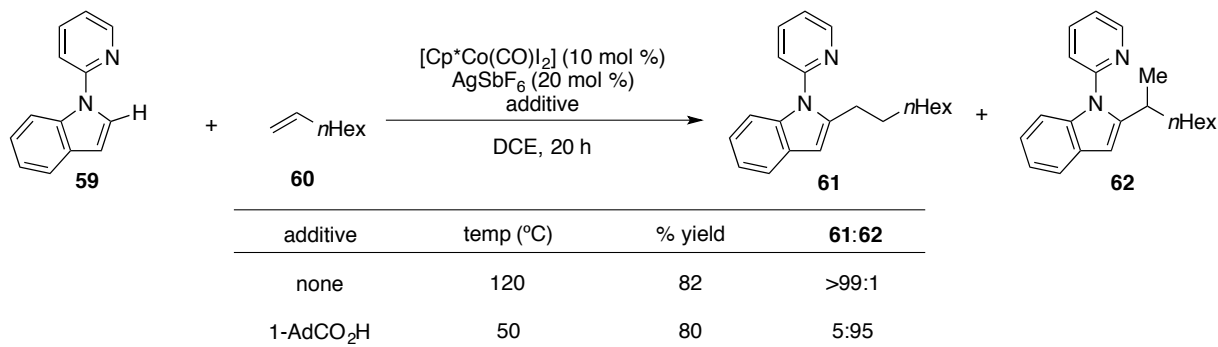


また、Shi らによって $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 錯体と保護アミノ酸 **58** を組み合わせた、フェロセン誘導体の面不斉 $\text{C(sp}^2\text{)}\text{-H}$ アミド化反応も報告されている (eq. 19)³⁴⁾。反応におけるエナンチオ選択性は低いものの、生成物は再結晶操作により光学純品を得ることが可能になっている。



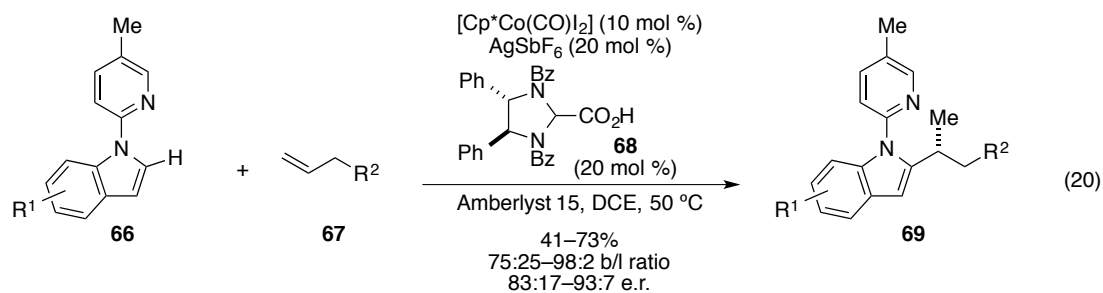
一方で、キラルカルボン酸は CMD 機構ではない応用法も見出されている。2017 年に Ackermann らは、 $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 錯体によるインドール誘導体 **59** の C-H アルキル化反応において、カルボン酸の添加により異なる生成物が得られることを見出した (Scheme 15)³⁵⁾。カルボン酸が存在しない条件下では直鎖型の生成物 **61** が得られ、カルボン酸を添加すると分岐型の生成物 **62** が優先的に得られる。

DFT 計算によるメカニズム解析により、カルボン酸はプロトン化の過程に関与していると考えられ、分岐型の挿入中間体 **65** を選択的にプロトン化すると想定されている。



Scheme 15. Selectivity control in Cp*Co catalyzed C-H alkylation.

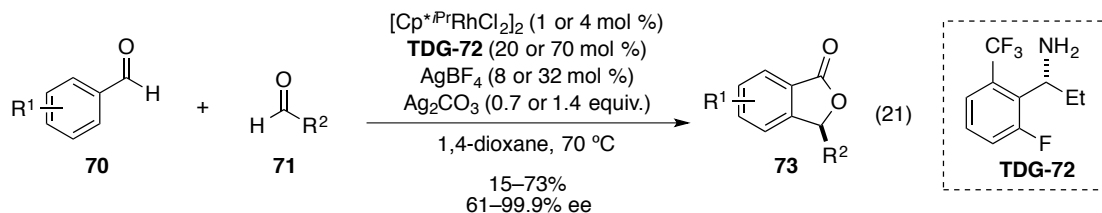
翌年に同グループは、上記の反応に対してキラルカルボン酸 **68** を用いることで、不斉 C-H アルキル化反応を達成した (eq. 20)³⁶⁾。立体配置の異なる挿入中間体が可逆的に生成し、**68** が一方に対して選択的に機能しプロトン化が進行することで、高いエナンチオ選択性で付加体 **69** が得られると考えられている。



後述する筆者の研究は、Ackermann らの (eq. 20)と類似した反応形式となるが、キラルカルボン酸ではなくキラルジスルホン酸を駆使したものになっている。

第4節 触媒的なキラル配向基の形成

2019 年に Wang らは、反応系中でキラルな配向基を触媒的に形成させることで、アキラルな $\text{Cp}^*\text{IrRh(III)}$ 錯体を用いた不斉 C-H 官能基化反応を報告した (eq. 21)³⁷⁾。触媒的にキラルな配向基を形成させる手法は、2016 年に Yu らによって報告された、Pd 錯体による不斉 C-H 官能基化反応で有用性が明らかにされている³⁸⁾。Wang らは、アルデヒド **70** をキラルアミン **72** によって系中でイミンへと変換し、不斉 C-H 官能基化反応を達成している。



Wang らの反応の想定される反応機構を **Figure 3** に示す。アルデヒド **70** とキラルアミン **72** から形成されるキラルイミン **74** が、活性な Cp^*IrRh 錯体(I)による C-H 活性化によってローダサイクル中間体(II)を形成する。キラルな配向基によって、アルデヒドへの付加がエナンチオ選択的に進行し中間体(III)となる。中間体(III)から、C-N 挿入と β 水素脱離を経てイミン(V)となり、最後にキラルアミンの脱離によって生成物 **73** となる。キラルアミン **72** の触媒回転が困難であり、 Cp^* 錯体を用いる反応系においては、触媒的なキラル配向基は未だ広範な応用展開に至っていない。

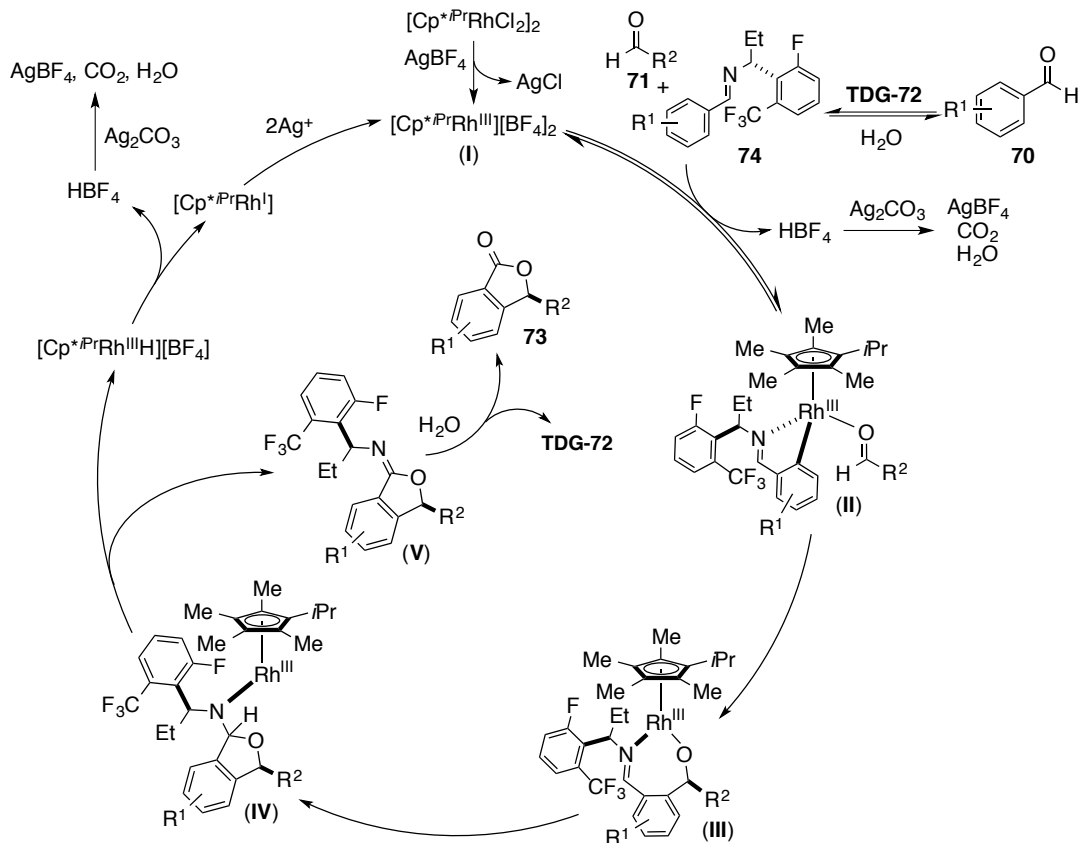
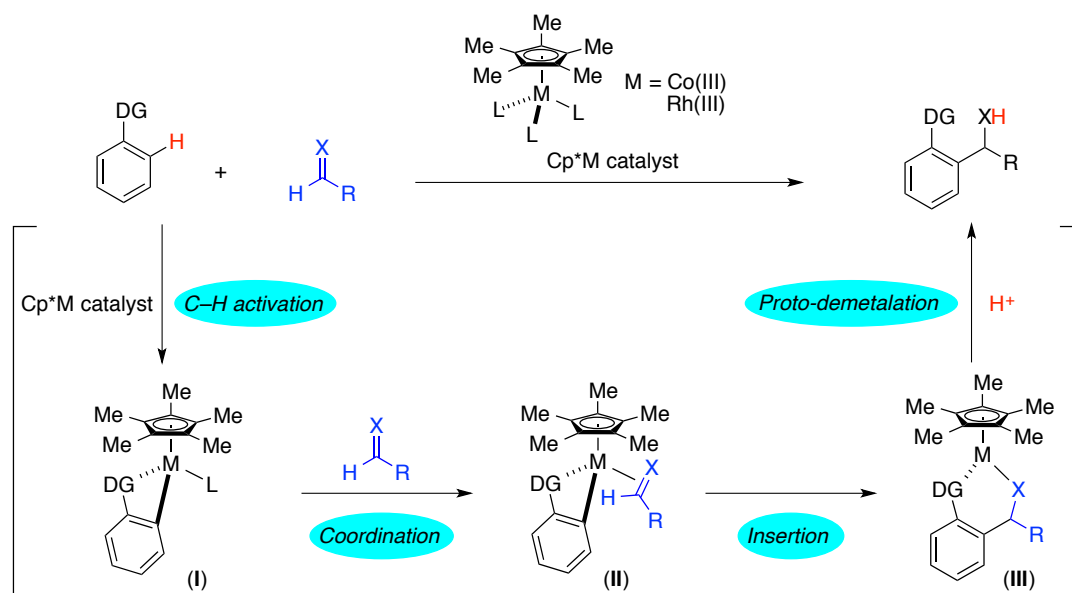


Figure 3. Proposed reaction mechanism.

第二章 Cp*Rh(III)-キラルジスルホナートハイブリッド触媒の開発

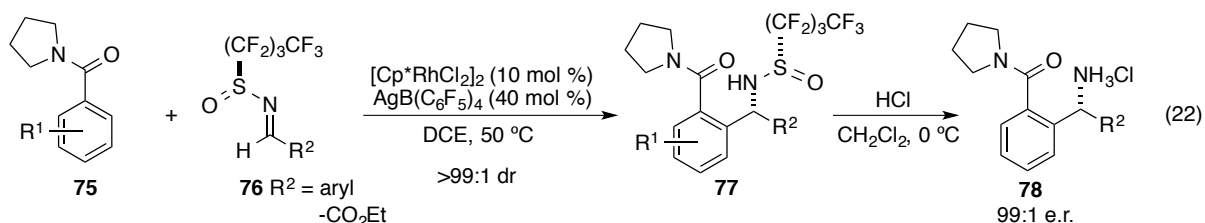
第1節 不斉 C-H 付加反応と触媒設計

筆者は、第9族 Cp*錯体による C-H 活性化を経た求電子種への付加反応 (C-H 付加反応) を、簡便な手法によって不斉反応へと発展させることを目指し研究に着手した。Cp*錯体による C-H 付加反応の一般的な機構を **Scheme 16** に示す。C-H 切断に伴って生じるメタラサイクル中間体(I)に対し、求電子種が配位して配位飽和中間体(II)となり、そこから挿入を経て中間体(III)となる。最後にプロトン化-脱メタル化によって付加体を得られ、触媒が再生する。プロトン移動のみを伴った反応過程であり、原子効率の観点で極めて優れた反応と言える。しかしながら、配位飽和中間体(II)を経由しなければ進行しないため、一般的な不斉配位子の添加による不斉反応への展開は困難となっていた。

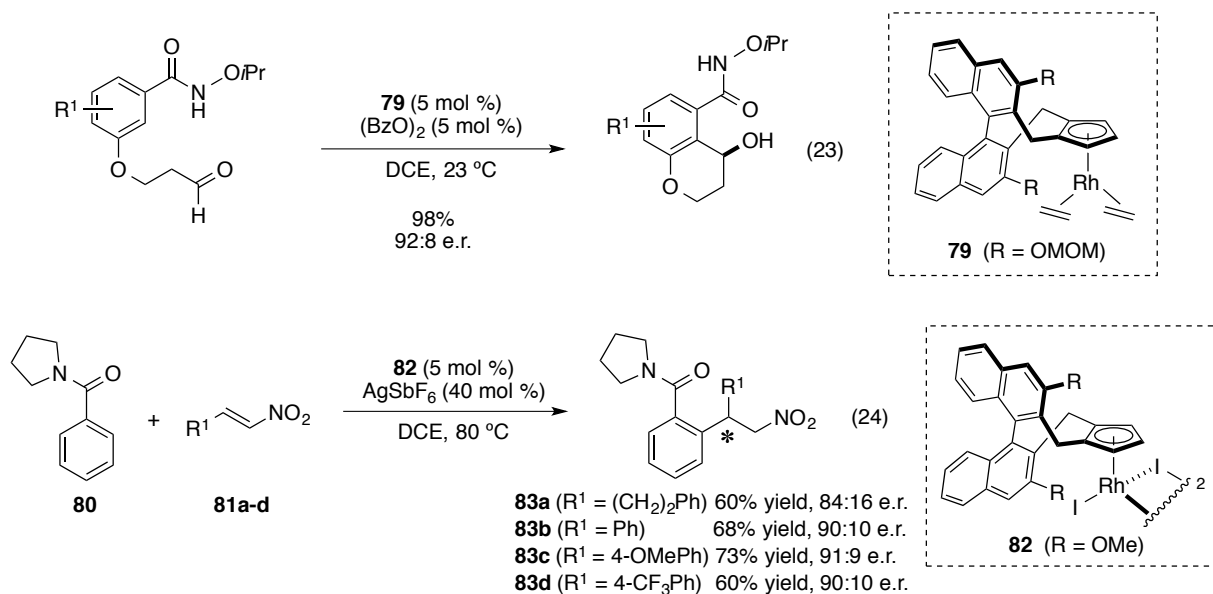


Scheme 16. General reaction mechanism of Cp*M catalyzed C-H addition reaction.

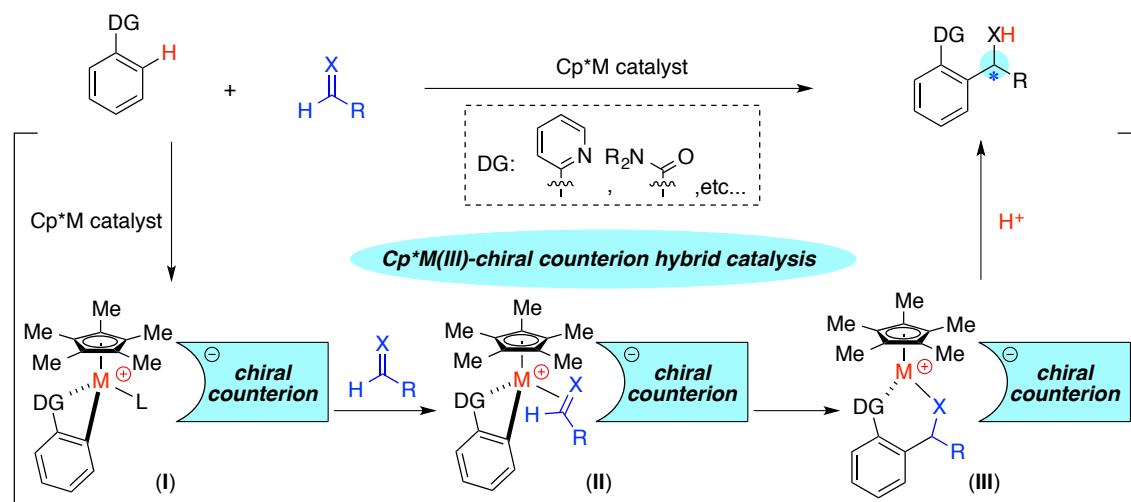
Ellman らは、キラルな *N*-スルフィニルイミン **76** を求電子種として用いることで、ジアステレオ選択的な C-H 付加反応に成功した (eq. 22)³⁹⁾。続く脱保護により、エナンチオ選択的にアンモニウム塩 **78** を得ることができる。Cp*Rh(III)錯体を用いた不斉 C-H 付加反応の初の例であるが、化学量論量のスルフィニルイミン **76** が必要となっている。



触媒的な不斉 C-H 付加反応は、キラル Cp^XRh 錯体を応用することにより達成されている。2015 年に Cramer らは、ビナフチル骨格を有するキラル $\text{Cp}^X\text{Rh(I)}$ 錯体 **79** を用いることにより、アルデヒドへの分子内不斉 C-H 付加反応を報告した (eq. 23)⁴⁰⁾。2017 年には Ellman らも、同様の骨格を有するキラル $\text{Cp}^X\text{Rh(III)}$ 錯体 **82** を用いて、ニトロアルケン **81a-d** への分子間不斉 C-H 付加反応を報告している (eq. 24)⁴¹⁾。様々な応用展開が進んでいるキラル Cp^XRh 錯体においても、不斉 C-H 付加反応への応用はこれらの二例のみにとどまっており、開拓の余地を残していた。



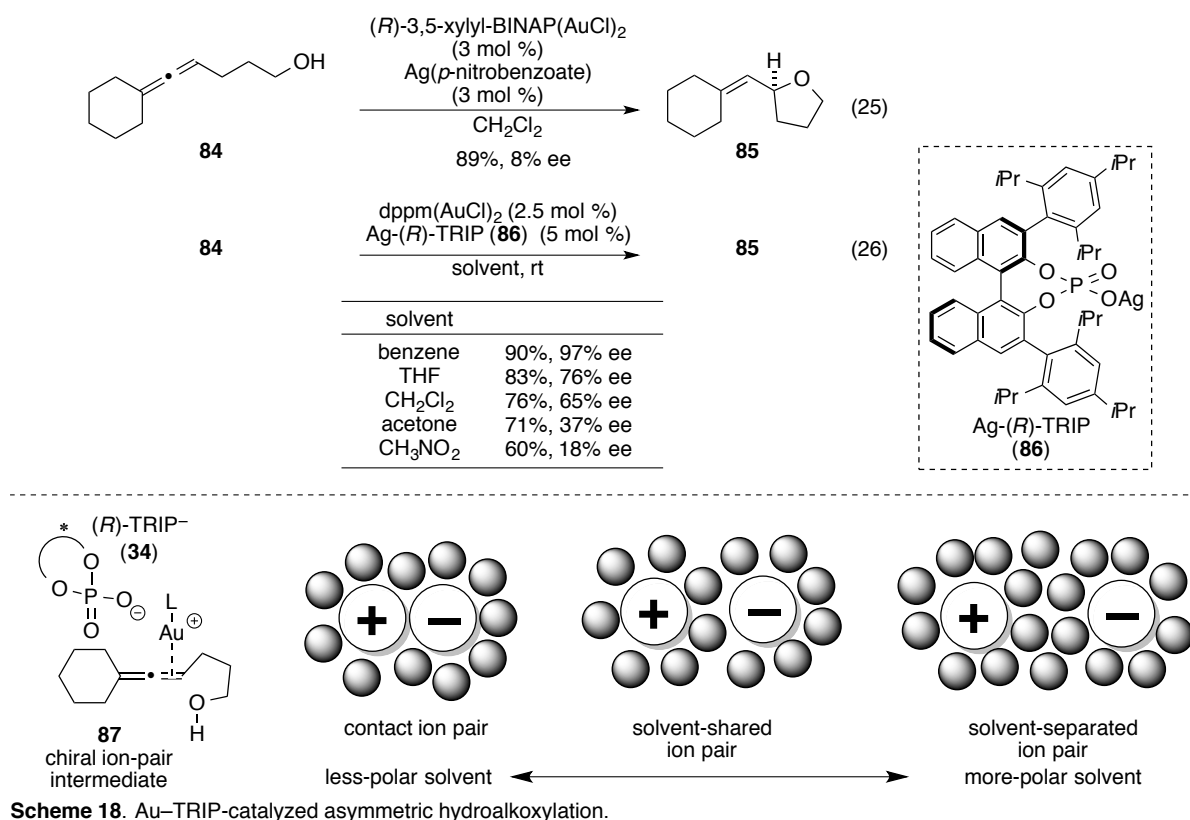
著者は、不斉 C-H 付加反応を実現する新たな触媒設計として、 Cp^* 錯体に対しキラル対アニオンの導入が可能であると考えた。作業仮説を **Scheme 17** に示す。ピリジル基やカルボニル基といった、電子的に中性な配向基の場合には、形成されるメタラサイクル中間体(I)-(III)はカチオン性の状態となる。カチオン性のメタラサイクル中間体に対しキラル対アニオンを導入することで、反応進行に必要な金属上の配位場を占有することなく、立体選択的に反応を制御できると想定した。



Scheme 17. Working hypothesis of $\text{Cp}^*\text{M(III)}$ -chiral counterion hybrid catalysis.

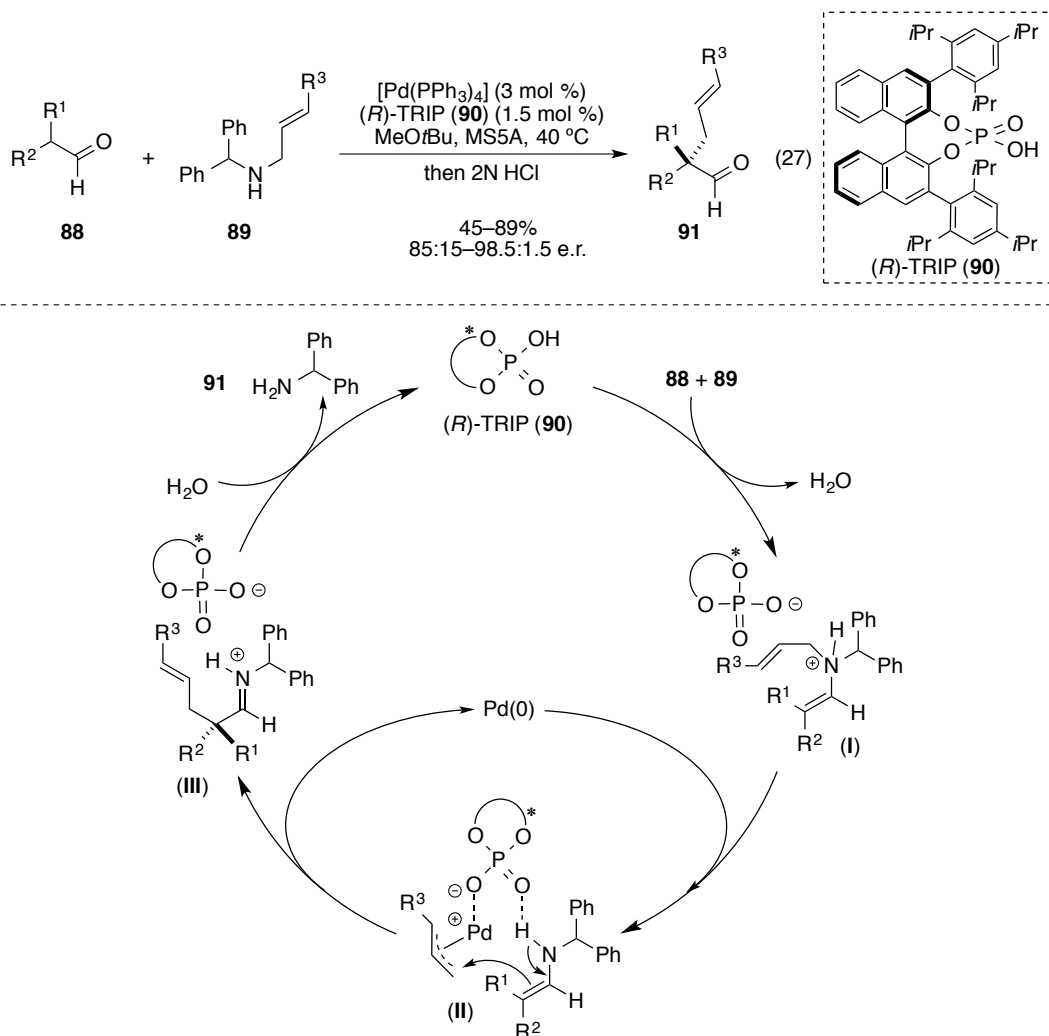
第2節 遷移金属錯体に対するキラル対アニオンの応用

キラル対アニオンは、2000年代中頃に有機触媒を用いて形成される、イミニウムイオンやオキシニウムイオンなどへの応用が盛んに研究されており⁴²⁾、その後の2007年に遷移金属錯体に対する有用性が見出された。2007年に Toste らは、Au 錯体の対アニオンとしてキラルホスフェートを用いた、不斉分子内アルコキシ化反応を報告した (Scheme 18, eq. 26)⁴³⁾。通常のキラルホスフィン錯体では低いエナンチオ選択性にとどまるものの (eq. 25)、dppm 錯体の対アニオンにキラルホスフェート **86** を導入することで、優れたエナンチオ選択性にて目的物 **85** が得られる (eq. 26)。また、反応溶媒の検討から極性溶媒のニトロメタンで 18% ee となり、非極性溶媒のベンゼンで 97% ee となることが明らかになっている。反応過程においてキラルイオンペア中間体 **87** を形成し、非極性溶媒中にて溶媒和を受けていないコンタクトイオンペアを形成することが、優れた立体選択性を実現する上で重要であると考えられている。本反応ではキラルホスフェートは Au に配位することなく、完全な対アニオンの状態で機能していると想定される。



一方で、同時期に List らは Pd 錯体に同様のキラルホスフェートを用いた、不斉辻-トロスト反応を報告した (Scheme 19, eq. 27)⁴⁴⁾。Pd(0)と TRIP (**90**) 存在下、アリルアミン **89** をアリル化剤に用いることで、分岐型アルデヒド **88** のエナンチオ選択的な α -アリル化反応が進行する。想定される反応機構では、はじめに TRIP (**90**)が酸触媒として作用し、アルデヒド **88** とアミン **89** からエナモニ

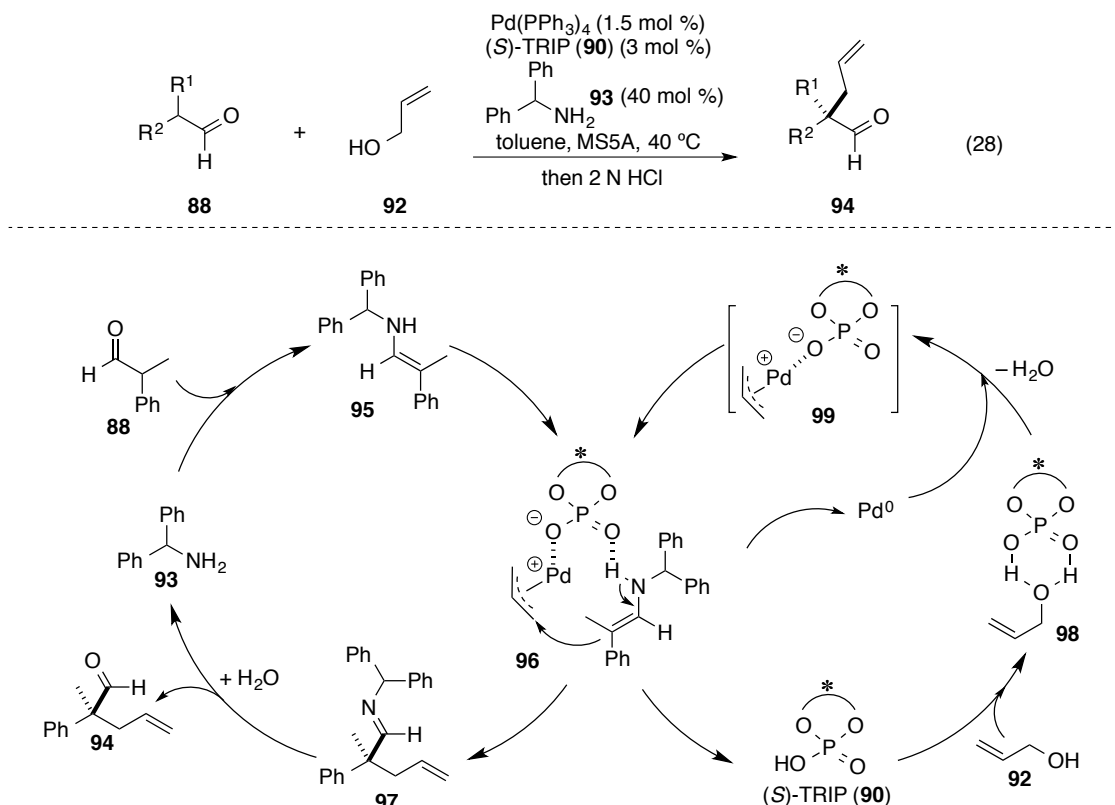
ウム-ホスフェートのイオン対(**I**)が形成される。イオン対(**I**)のエナモニウムが脱離基となり Pd(0)が酸化的付加することで、キラルホスフェートを介した π -アリルパラジウム複合体(**II**)となる。複合体(**II**)からエナンチオ選択的な C–C 結合形成が進行することで、高い立体選択性にてイミニウム複合体(**III**)となり、続く加水分解によって生成物 **91** が得られる。先の Toste らの報告とは異なり、本反応では重要な π -アリルパラジウム複合体(**II**)の段階において、Pd(II)とキラルホスフェートはイオン対を形成しているか、もしくは配位した状態にあるかという点は明らかになっていない。List らはこのような曖昧な相互作用の応用も含めて、キラル対アニオンを応用する触媒反応を Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis (ACDC)と定義付けている^{42a)}。



Scheme 19. Pd-TRIP-catalyzed enantioselective Tsuji-Trost α -allylation of α -branched aldehydes.

TRIP (**90**)を巧みに駆使することで、不斉誘起のみにとどまらない副次的な機能も見出されている。List らは 2011 年に、先の不斉辻-Trost 反応において、TRIP (**90**)が追加機能を果たす改良型を報告している (**Scheme 20**, eq. 28)⁴⁵⁾。先の反応系に対し、第三の触媒としてアミン **93** を加えることで、アリルアルコール (**92**)をアリル化剤とした不斉 α -アリル化反応が実現する。アミン触媒 **93** は、アルデヒド **88** に作用して求核種となるエナミン **95** を形成する。一方で TRIP (**90**)は、キラル対アニオン

としてエナミンとの複合体 **96** の形成により立体選択的な付加を促進するだけでなく、Brønsted 酸触媒として機能することで前段階であるアリルアルコールの活性化にも寄与している。Pd 錯体・アミン・TRIP といった三つの触媒による、高度に設計された反応系の中で、TRIP はキラル対アニオンと Brønsted 酸触媒の二つの役割を果たしている。

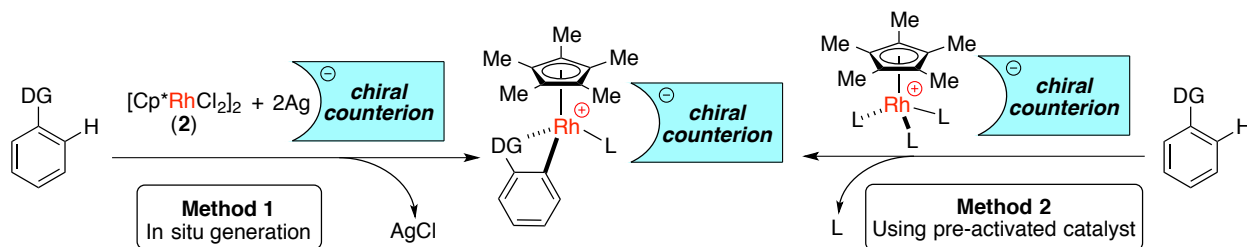


Scheme 20. Pd-TRIP-catalyzed enantioselective α -allylation of aldehydes with allyl alcohols.

以上をはじめとして、遷移金属錯体に対するキラル対アニオンの応用は様々な例が報告されている³⁸⁾。現在では、不斉誘導だけでなく追加機能をも期待できる、有力な手法の一つとなっている。筆者も同様の効果を期待し、C-H 付加反応への適用例が多い $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体に対して、キラル対アニオンの導入を試みた。

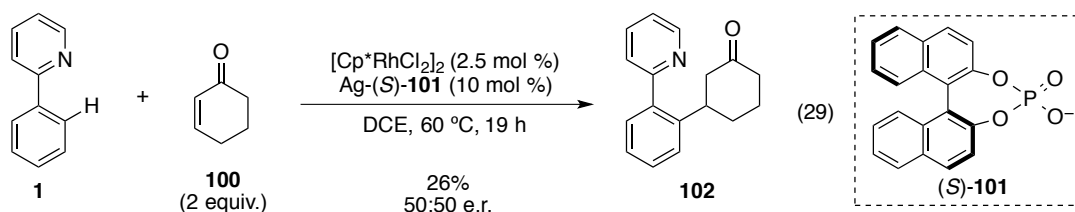
第3節 Cp*Rh(III)-キラルジスルホナートハイブリッド触媒の開発

Cp*Rh(III)錯体に対し、キラル対アニオンを導入する手法は二つ考えられる (**Scheme 21**)。一つは配向基を持つ基質を、[Cp*RhCl₂]₂ とキラルアニオン由来の銀塩存在下にて攪拌することで、反応系中でイオン対を形成させる手法である (**Method 1**)。もう一方は、Cp*Rh(III)錯体とキラルアニオンを事前に錯形成させた、ハイブリッド触媒を使用する手法である (**Method 2**)。操作がより簡便な銀塩を用いる **Method 1** により、初期の検討を進めることとした。

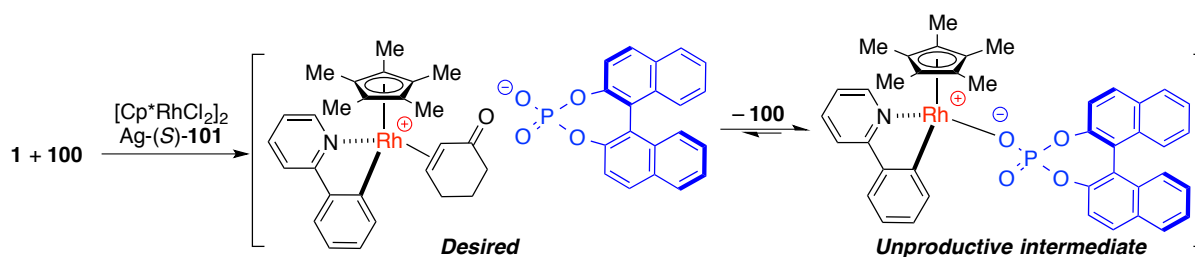


Scheme 21. Introduction of chiral counterion to cationic Cp*Rh complexes.

初期検討として Cp*Rh(III)錯体に対して、キラル対アニオンと遷移金属錯体との組み合わせで一般的な、キラルホスフェートの導入を試みた。Li¹⁰や Huang¹¹らによってラセミ反応が報告されている、2-フェニルピリジン (**1**)を基質とした、エノンへの共役付加反応に対する適用を調査した (eq. 29)。キラルホスフェート **101** を銀塩として[Cp*RhCl₂]₂ と組み合わせて反応を行ったところ、低収率でラセミ体の生成物 **102** を得た。



(eq. 29) において低収率にとどまった要因を考察した。メタラサイクル中間体に対し、エノン **100** とホスフェートで配位が競合し、反応の進行を抑制したと考えられた (**Scheme 22**)。より配位能の低いキラルアニオン種とすることで、反応を円滑に進行させることができると想定した。



Scheme 22. Coordination competing of enone and chiral phosphate.

筆者は、より配位能の小さいキラルアニオン種として、キラルリン酸よりもはるかに酸性度の高い、キラル 1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸 (BINSA **103**) に着目した (Figure 4)。キラル BINSA は石原・波多野らによって有用性が見出されており、キラル有機塩触媒または金属塩触媒として様々な応用が報告されている⁴⁶⁾。

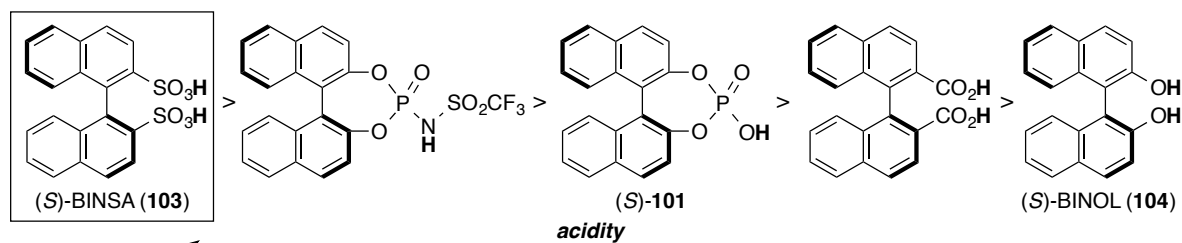
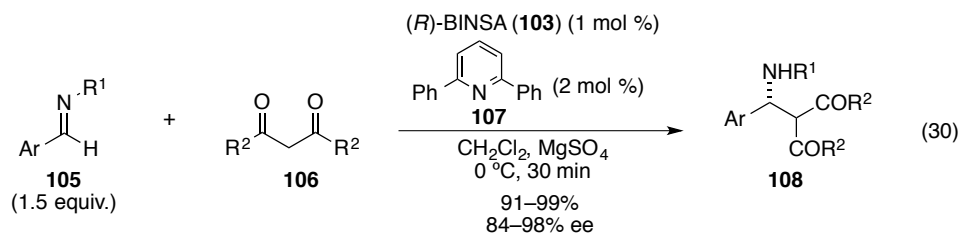


Figure 4. Chiral binaphthyl Brønsted acids and their acidity.

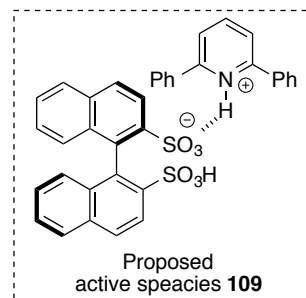
2008 年に石原・波多野らは、キラル BINSA ピリジニウム塩触媒を用いた直截的不斉 Mannich 型反応を報告している (eq. 30)⁴⁷⁾。(R)-BINSA ((R)-**103**)と 2,6-ジフェニルピリジン (**107**)から、BINSA ピリジニウム塩触媒を反応系中で形成することで、アルジミン **105** と 1,3-ジケトン **106** の直截的不斉 Mannich 型反応が実現する。



本反応の最適化過程では、(R)-BINSA ((R)-**103**)と 2,6-ジフェニルピリジン (**107**)の当量比を検討することにより、真の触媒活性種として機能する BINSA ピリジニウム塩の構造について考察している (Table 1)。検討の結果、**107** を 1.5–2.5 当量加えた際に、優れた選択性を示すことが明らかとなった。ピリジニウム塩形成が平衡反応であることから、真の活性種は 1:1 で組み合わさった複合体 **109** であると推定されている。

Table 1. Effect of ratio (R)-BINSA (**103**) to **107**.

(R)-BINSA : 107	% yield	% ee	(R)-BINSA : 107	% yield	% ee
1 : 0	81	17	1 : 1.5	84	90
1 : 0.5	83	34	1 : 2	74	92
1 : 0.75	81	79	1 : 2.5	76	95
1 : 1	82	84	1 : 3	68	86



以上のように、BINSAs は組み合わせるアミンやピリジン類を適切に選択し、それらの当量比を調節することで、反応系中で酸性度の調整が容易にできる (Figure 5)。また、同時に 3,3'-位の置換基に当たる立体効果のチューニングも兼ねたものとなり、簡便な触媒スクリーニングが可能な触媒設計となっている。

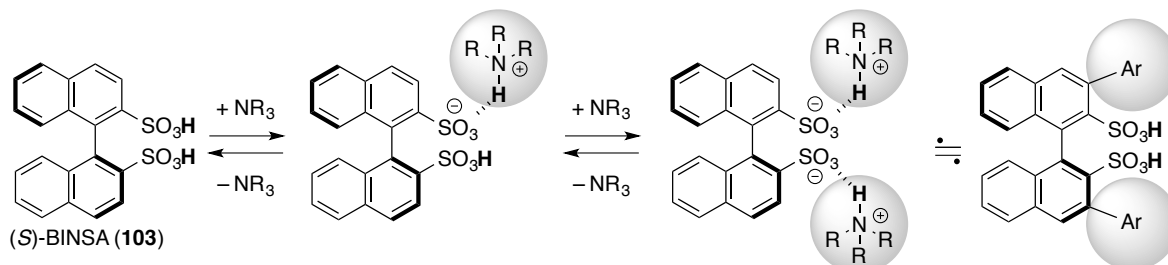
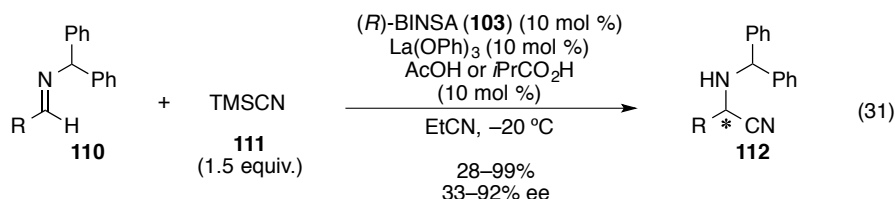
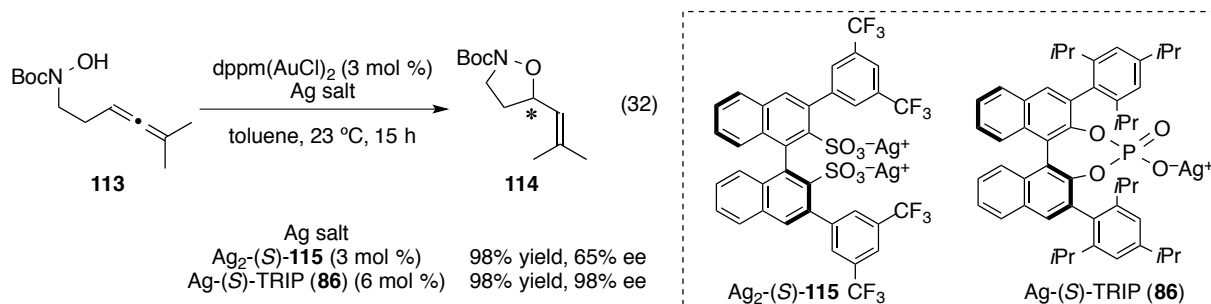


Figure 5. Design of chiral BINSAs ammonium salts.

一方で BINSAs 金属塩触媒は、2009 年に石原・波多野らにより有用性が見出されている。BINSAs と $\text{La}(\text{OPh})_3$ から反応系中で錯体触媒を形成し、それを用いた不斉 Strecker 型反応を報告した (eq. 31)⁴⁸⁾。錯体触媒存在下、トリメチルシリルシアニド (**111**) とプロトン酸からシアニ化水素を発生させることで、様々なアルジミン **110** の高エナンチオ選択的なシアノ化が進行する。BINSAs が二座で配位した $\text{La}(\text{III})$ 錯体が、キラル Lewis 酸触媒として機能した反応となっている。

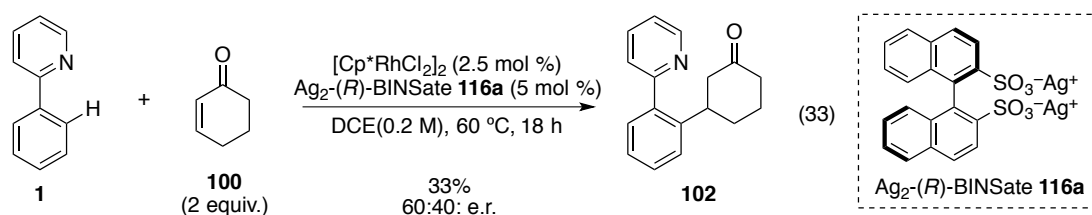


また、キラル対アニオンとして BINSAs を応用した例も報告されている。2010 年に Toste らはアレンを含む *N*-アルキルヒドロキシルアミン **113** の、分子内不斉ヒドロアルコキシ化反応を報告した (eq. 32)⁴⁹⁾。Au 錯体にキラル対アニオンを応用した反応となっているが、触媒スクリーニングにおいて 3,3'-アリール BINSAs 誘導体 **115** を検討している。不斉誘導は確認されているものの、最適条件となった $\text{Ag}-(S)\text{-TRIP}$ (**86**) と比較すると低いエナンチオ選択性にとどまっていた。

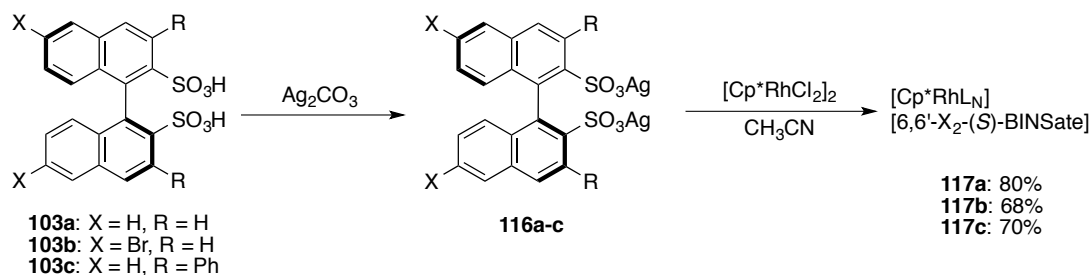


近年においても、石原らの研究グループにおいて BINSa 誘導体とアルカリ金属を組み合わせた触媒反応が多数報告されている⁵⁰⁾。しかしながら、BINSa 誘導体を遷移金属錯体に応用し、高い立体選択性を見出した例は報告がなかった。BINSa 誘導体の新たな応用法の開拓となることも期待し、筆者は Cp*Rh(III)錯体に対し、BINSa の対応するスルホナートである BINSate の導入を試みた。

2-フェニルピリジン (**1**)のエノン **100** への C-H 共役付加反応において、[Cp*RhCl₂]₂ と Ag₂-(*R*)-BINSate (**116a**)を用いて反応を行ったところ、低収率ではあるものの不斉誘起を確認した (eq. 33)。本反応により、銀塩 **116a** が溶解性に優れていないことが明らかとなったため、Cp*Rh(III)錯体と BINSate を錯形成させたハイブリッド触媒の事前調製に着手した。

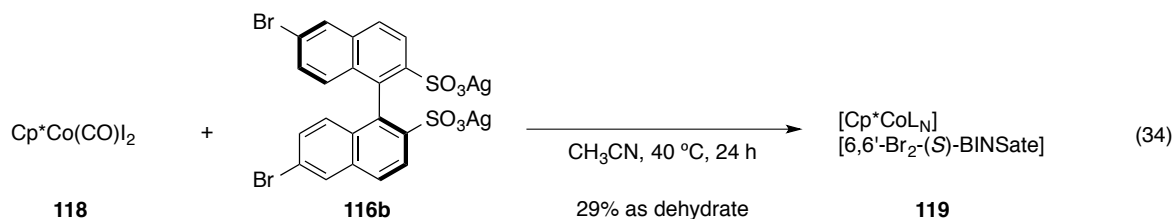


BINSa 誘導体 **103a-c** を銀塩とした後、[Cp*RhCl₂]₂ とアセトニトリル中で撹拌することで、種々の BINSate 誘導体を導入したハイブリッド触媒 **117a-c** を合成した (Scheme 23)。ハイブリッド触媒 **117** は銀塩 **116a** と比較して、種々の有機溶媒に対して良好な溶解性を示した。同様の処理を行うことで Cp*Co(III)錯体においてもハイブリッド触媒を調製することができた*。



Scheme 23. Preparation of [Cp*RhLN] [(S)-BINSate] **117a-c**.

* Cp*Co(CO)I₂ **118** と銀塩 **116b** をアセトニトリル中で撹拌することで、低収率ではあるものの Cp*Co(III)錯体と組み合わせた [Cp*CoLN] [6,6'-Br₂-(*S*)-BINSate] (**119**)を調整することができた (eq. 34)。



一方で、ハイブリッド触媒 **117** の結晶構造解析は困難であったため、正確な構造については明らかにできていない。 $[\text{Cp}^*\text{RhL}_\text{N}][(\text{S})\text{-BINSat}]$ (**117a**)の ^1H NMR スペクトルの結果を **Figure 6** に示す。**117a** は元素分析の結果から二水和物と検出されたものの、 ^1H NMR スペクトルにおいては 2.7 ppm 周辺にブロードしたピークが見られるのみであり、調製時の溶媒として用いたアセトニトリルや水の目立ったピークは確認できなかった。配位子については明らかにできなかったものの、二水和物として分子量を算出し後述する反応に用いた際に悪影響がなかったため、本論文においてはハイブリッド触媒を $[\text{Cp}^*\text{RhL}_\text{N}][(\text{S})\text{-BINSat}]$ と表記する。ハイブリッド触媒 **117a** を用いて、種々の C-H 付加反応への適用探索を進めることとした。

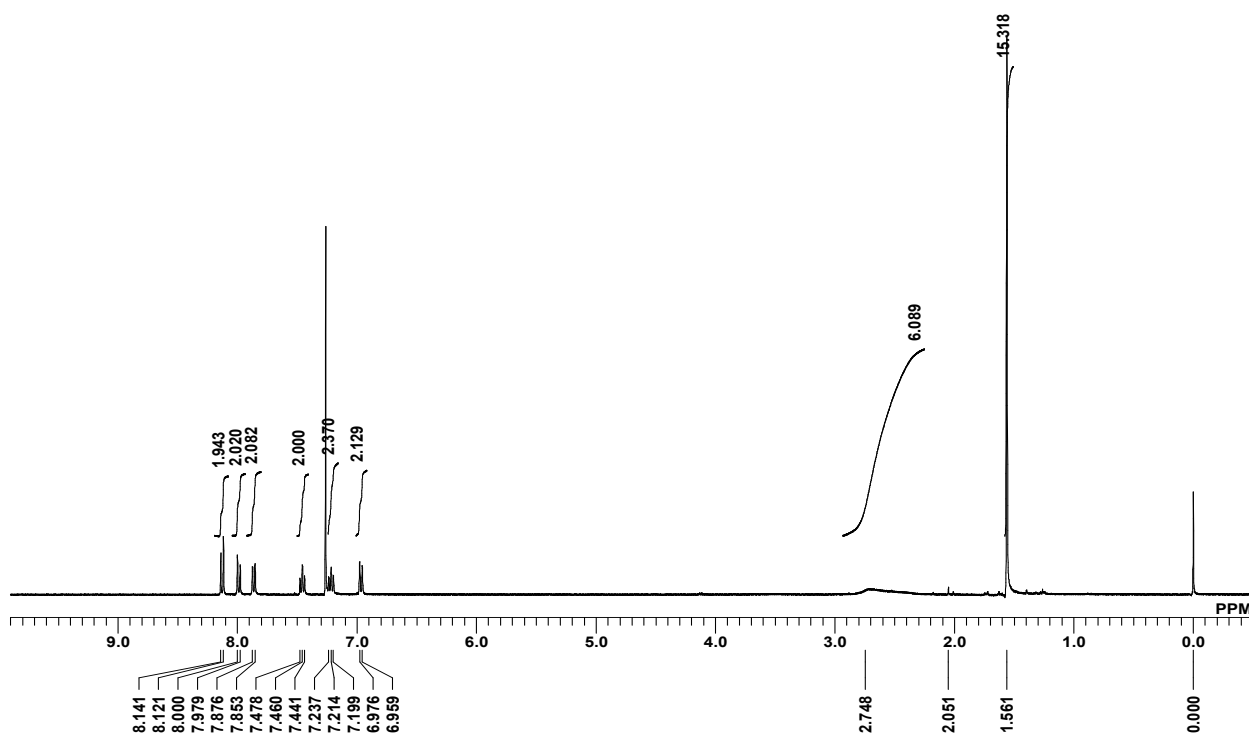
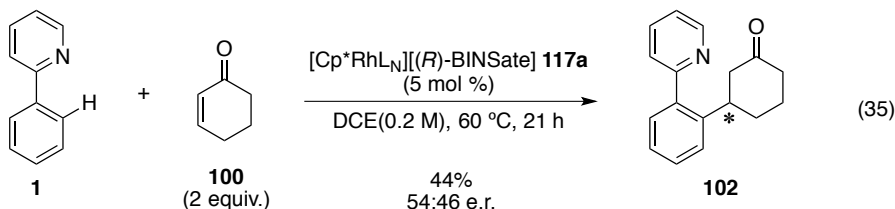


Figure 6. ^1H NMR spectrum of $[\text{Cp}^*\text{RhL}_\text{N}][(\text{S})\text{-BINSat}]$ (**117a**).

第4節 ハイブリッド触媒の適用系探索

先に調製したハイブリッド触媒 **117a** を、2-フェニルピリジン (**1**)を基質としたエノン **100** への C-H 共役付加反応に適用した (eq. 35)。中程度の収率で目的物 **102** が得られ、わずかながら不斉誘起が確認できた。一方で、他の求電子種への付加反応では不斉誘起は確認できなかった*。



さらなる選択性の向上を目指し、エノンの構造最適化を行った (Table 2)。種々の置換様式を持つ (*E*)-体のエノンを検討したところ、**100** と比較して選択性が向上したものの、 α 位や γ 位に Ph 基を有するエノン **120-123** では低収率にとどまった (entries 1-4)。一方で、鎖状のエノン **124** では優れたエナンチオ選択性を示すとともに、高収率で付加体を得られた (entry 5)。反応部位である γ 位が伸長すると選択性がわずかに低下し (entry 6)、分岐した炭素鎖では収率・選択性ともに低下した (entry 7)。

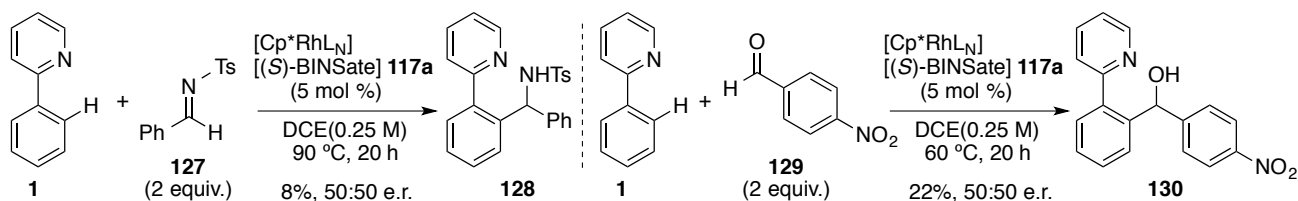
Table 2. Substrate scope of enones in asymmetric C-H conjugate addition reaction.

Reaction scheme showing the conjugate addition of 2-phenylpyridine (**1**, 1.5 equiv.) to an enone (acceptor, 1 equiv.) catalyzed by $[\text{Cp}^*\text{RhL}_\text{N}][(\text{S})\text{ or }(\text{R})\text{-BINSate}]$ **117a** (5 mol %) in DCE (0.2 M) to form a chiral adduct. The chiral center is marked with an asterisk (*).

entry		acceptor		catalyst	<i>T</i> °C	time h	% yield ^b	e.r. ^c
		R ¹	R ²					
1 ^a	120	Ph	H	(<i>R</i>)- 117a	40	46	8	71:29
2	121	Ph	Ph	(<i>R</i>)- 117a	40	26	17	70:30
3	122	Ph	Me	(<i>R</i>)- 117a	60	24	22	72:28
4	123	Me	Ph	(<i>R</i>)- 117a	rt	22	28	71:29
5	124	Me	Et	(<i>S</i>)- 117a	rt	24	86	81:19
6	125	Et	Me	(<i>S</i>)- 117a	rt	24	98	71:29
7	126	<i>i</i> Pr	Me	(<i>S</i>)- 117a	rt	24	21	66:34

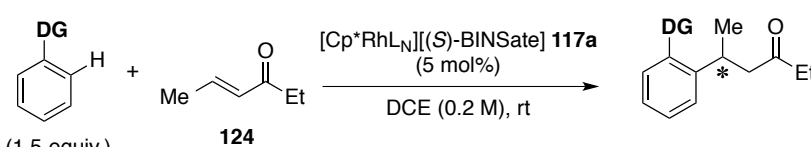
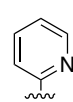
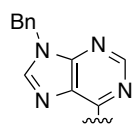
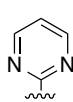
^a **1** (1 equiv.), acceptor (1.5 equiv.). ^b The yields were determined by ¹H NMR of crude mixture with dibenzyl ether as an internal standard. ^c Determined by HPLC analysis.

* 他の求電子種として *N*-トシルイミン **127** や、*p*-ニトロベンズアルデヒド (**129**)を試した。どちらも低収率でラセミ体の付加体を得られた。



エノン **124** への C-H 共役付加反応において、種々の配向基を持つ基質の検討を行った (**Table 3**)。2-フェニルピリジン (**1**)の他に、Chang らによって C-H 官能基化反応への適用が見出された 6-アリールプリン誘導体 **131**⁵¹⁾においても、良好なエナンチオ選択性で付加体を得られた。一方で、類似構造の 2-フェニルピリミジン (**132**)では選択性が大きく低下し、同じく窒素上での配位が期待できる 1-フェニルピラゾール (**133**)ではラセミ体の生成物を得られた。また、酸素上での配位が考えられるベンズアミド **134** では、反応が進行しなかった。以上の検討より、2-フェニルピリジン (**1**)や 6-アリールプリン誘導体 **131** をモデル基質として、ハイブリッド触媒による不斉 C-H 共役付加反応の最適化検討に取り組むこととした。

Table 3. Directing group screening.

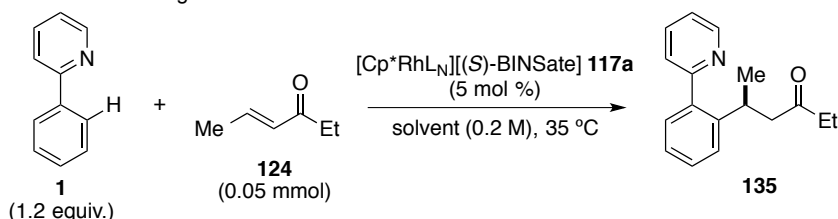
					
(1.5 equiv.)	124				
DG, yield, e.r.					
					
1	131	132	133	134	
86%, 81:19 e.r.	49%, 85:15 e.r.	39%, 60:40 e.r.	22%, 51:49 e.r.	No reaction	

第三章 Cp*Rh(III)-キラルジスルホナートハイブリッド触媒による不斉 C-H 共役付加反応の開発

第1節 2-フェニルピリジン誘導体の不斉 C-H 共役付加反応

2-フェニルピリジン (**1**)を基質とした、エノン **124** への不斉 C-H 共役付加反応について反応条件の最適化を目指し、反応溶媒の検討を行なった (Table 4)。非極性溶媒であるトルエン中では、低収率かつ低いエナンチオ選択性にとどまった (entry 1)。ジエチルエーテルでは 88:12 e.r.と良好なエナンチオマー比を示したが、収率が劣悪なものとなった (entry 2)。これらの溶媒中では触媒の溶解性が悪いため、低収率にとどまったと考えられる。THF 溶媒とすると溶解性が改善され収率は向上し、良い選択性も示した (entry 3)。CH₂Cl₂や DCE とすると反応は定量的に進行し、高いエナンチマー比で目的物 **135** が得られた (entries 4, 5)。非プロトン性極性溶媒であるアセトン中においても、良好な収率・選択性を示したが (entry 6)、メタノール溶媒中では収率・選択性ともに低下した (entry 7)。以上の検討のより、DCE を最適溶媒として以降の検討を続けることとした。

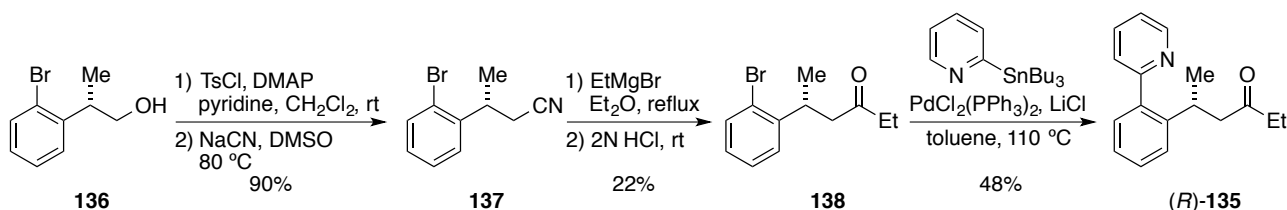
Table 4. Screening of solvents.



entry	solvent	% yield ^a	e.r. ^b
1	toluene	21	66:34
2	Et ₂ O	3	88:12
3	THF	79	80:20
4	CH ₂ Cl ₂	quant.	80:20
5	DCE	quant.	81:19
6	acetone	quant.	81:19
7	MeOH	12	63:37

^a Determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with dibenzyl ether as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

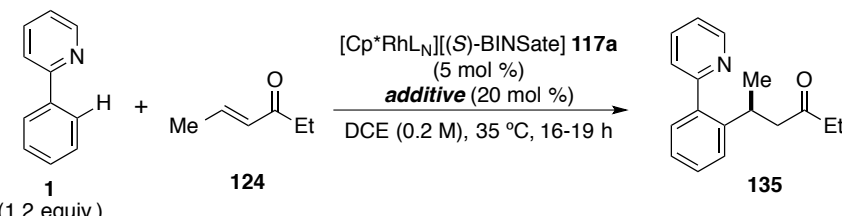
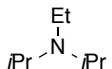
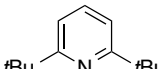
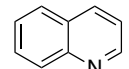
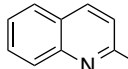
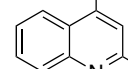
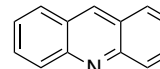
文献既知の **136**⁵²から5工程の変換を経て(*R*)-**135**を調製することで、絶対立体配置を決定した (Scheme 24)。



Scheme 24. Determination of absolute configuration of **135**.

BINSA との複合体形成による立体選択性の向上を期待し、有機塩基を添加剤として検討を行った (Table 5)。添加量が多い場合には収率の低下が確認されたので*、添加量は 20 mol % と固定し検討を実施した。DIPEA (139) や単純なピリジン (140) を添加した際には、反応が進行しなかった。Rh 中心へ強く配位し、反応の進行を阻害したと考えられた。2,6-ルチジン (141) とすると置換基の立体反発により配位能が低下したためか、収率の改善と選択性の向上が確認できた。さらに、4 位に置換基を導入し配位能を調整したところ、収率に与える影響が顕著であった (142, 143)。2,6 位が *t*Bu 基とかさ高い 144 では、定量的に目的物が得られたものの選択性に与える影響が小さくなった。キノリン類 (145-147) を検討したところ、2-メチルキノリン (146) を加えた際に収率と選択性の両面で優れた結果を示した。アクリジン (148) についても検討したが、2-メチルキノリン (146) での選択性を上回ることにはなかった。以上の検討と入手の容易さを踏まえ、2-メチルキノリン (146) を最適な添加剤とした。

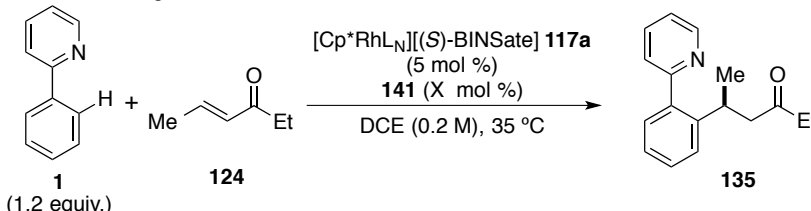
Table 5. Screening of organic bases.

	
additive, yield^a, e.r.^b	
none	quant. 81:19 e.r.
 139	No reaction —
 140	No reaction —
 141	47% 87:13 e.r.
 142	trace 86:14 e.r.
 143	71% 88:12 e.r.
 144	97% 83:17 e.r.
 145	13% 84:16 e.r.
 146	86% 87:13 e.r.
 147	89% 84:16 e.r.
 148	85% 85:15 e.r.

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with dibenzyl ether as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

* 2,6-ルチジン (**141**)を用いて添加量の検討を行った (Table 6)。添加量が 40 mol %以上では、反応時間が大きく延長したにも関わらず低収率にとどまり、選択性に与える影響はほとんど変わらなかった (entries 2-4)。以上より、添加量は 20 mol %として各種有機塩基の検討を行った。

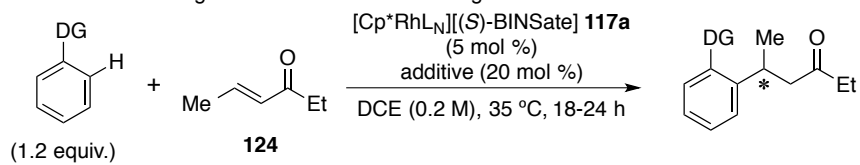
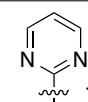
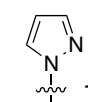
Table 6. Investigation of additive's amount.

				
entry	X mol %	time (h)	% yield ^a	e.r. ^b
1	20	16	47	87:13
2	40	48	43	88:12
3	60	48	34	88:12
4	100	48	21	87:13

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with dibenzyl ether as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

初期検討において優れた結果を示さなかった基質に対しても、有機塩基の添加効果を調査した (Table 7)。2-フェニルピリミジン (**132**)を基質とした場合には、2,6-ルチジン (**141**)と 2-メチルキノリン (**146**)のどちらを加えても選択性の向上が確認できた (entries 1-3)。2-フェニルピリジン (**1**)における検討と同様に、2-メチルキノリン (**146**)が収率と選択性の両面で最も良い結果を示した (entry 3)。一方で、1-フェニルピラゾール (**133**)ではいずれの添加剤を加えても選択性の向上は確認できず、ラセミ体の生成物が得られるのみであった (entries 4-6)。

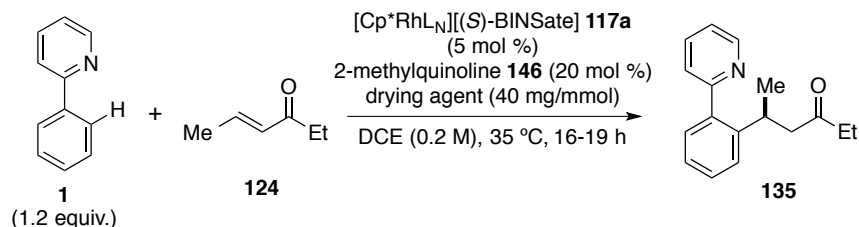
Table 7. Effect of organic bases with other starting materials.

				
DG	entry	additive	% yield ^a	e.r. ^b
 132	1	—	35	71.5:28.5
	2	2,6-lutidine 141	trace	79.5:20.5
	3	2-methylquinoline 146	24	80.5:19.5
 133	4	—	22	50:50
	5	2,6-lutidine 141	24	54:46
	6	2-methylquinoline 146	45	50:50

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with dibenzyl ether as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

反応系中に微量に存在する水の除去を目的として、2-メチルキノリン (**146**)を添加した条件のもと、モレキュラーシーブスの検討を行った (**Table 8**)。いずれを加えてもわずかながら選択性が向上し (entries 2-4)、特に MS3A を添加した際に 90:10 e.r.で目的物が得られた (entry 4)。

Table 8. Effect of molecular sieves.

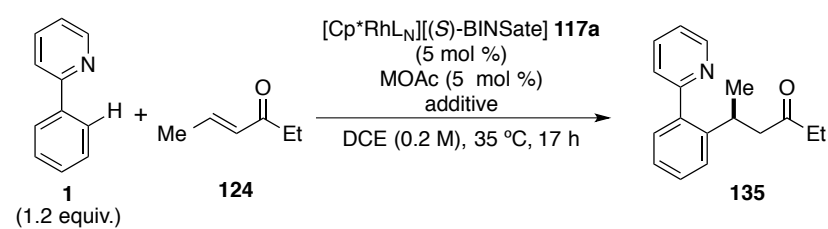


entry	drying agent	% yield ^a	e.r. ^b
1	none	86	87:13
2	MS5A	80	88:12
3	MS4A	64	89.5:10.5
4	MS3A	58	90:10

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with dibenzyl ether as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

有機塩基の他に、酢酸塩の添加効果についても調査した (**Table 9**)。酢酸銅(I)や酢酸銀(I)を添加した際に、2-メチルキノリン (**146**)とほぼ同等のエナンチオ選択性で目的物が得られた (entries 6, 7)。しかしながら、酢酸銀(I)と 2-メチルキノリン (**146**)をどちらも加えたところ、収率と選択性は大きく低下した (entry 8)。また、酢酸銀(I)と MS3A を同時に加えた条件下においても、良い結果を示さなかった (entry 9)。酢酸塩を添加した場合には、モレキュラーシーブスとの選択性に対する相乗効果が得られなかったため、2-メチルキノリン (**146**)を最適な添加剤として以後の検討を進めた。

Table 9. Effects of metal acetates.



entry	MOAc	additive	% yield ^a	e.r. ^b
1	—	—	quant.	81:19
2	LiOAc	—	56	84:16
3	NaOAc	—	63	84.5:15.5
4	KOAc	—	37	77:23
5	CsOAc	—	88	86:14
6	CuOAc	—	90	87:13
7	AgOAc	—	88	87:13
8	AgOAc	2-methylquinoline 146 (20 mol %)	19	60:40
9	AgOAc	MS3A (200 mg/mmol)	10	60.5:39.5

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with dibenzyl ether as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

BINSate に置換基を導入することで、触媒構造のチューニングを行った (Table 10)。立体的な影響が大きくなると考えられる、[Cp*RhL_N][3,3'-Ph₂-(S)-BINSate] (**117c**) では収率と選択性がともに大きく低下した (entry 2)。スルホナート周辺の立体反発は反応に悪影響を与えると判断し、6,6'-位に置換基を導入することで、電子的性質の調整を狙った。その結果、[Cp*RhL_N][6,6'-Br₂-(S)-BINSate] (**117b**) を用いることで、92:8 e.r. で目的物を得ることに成功した (entry 3)。基質の当量調整と反応時間を延長する事により、選択性を大きく損なう事なく収率が 84% まで改善したので (entry 4)、こちらの条件を最適化条件として基質一般性の調査を進めることとした。

Table 10. Effect of BINSate derivatives.

Reaction scheme: 2-phenylpyridine (**1**, 1.2 equiv.) + methyl vinyl ketone (**124**) $\xrightarrow[\text{DCE (0.2 M), MS3A, 35 }^\circ\text{C}]{[\text{Cp}^*\text{RhL}_N][(\text{S})\text{-X-BINSate}] (5 \text{ mol } \%), \text{ 2-methylquinoline } \textbf{146} (20 \text{ mol } \%)}$ Product **135**

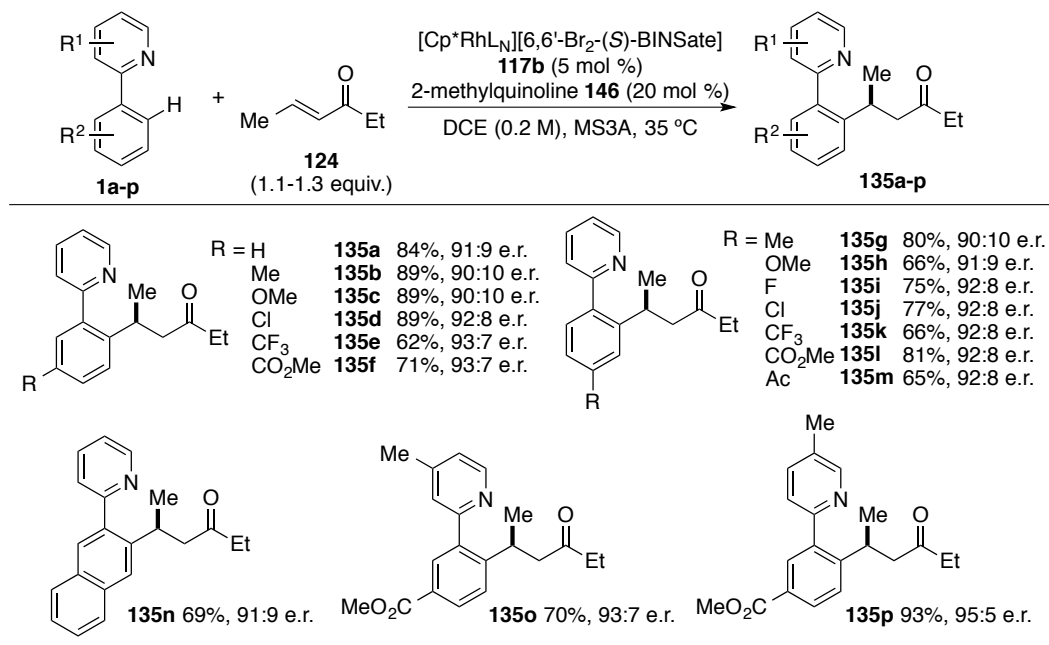
entry	X-BINSate	time (h)	% yield ^a	e.r. ^b
1	BINSate 117a	17	58	90:10
2	3,3'-Ph ₂ -BINSate 117c	17	5	46:54
3	6,6'-Br ₂ -BINSate 117b	17	60	92:8
4 ^c	6,6'-Br ₂ -BINSate 117b	48	84	91:9

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with dibenzyl ether as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis. ^c **1** (0.1 mmol), **124** (1.1 mmol), isolated yield.

(S)-X-BINSate

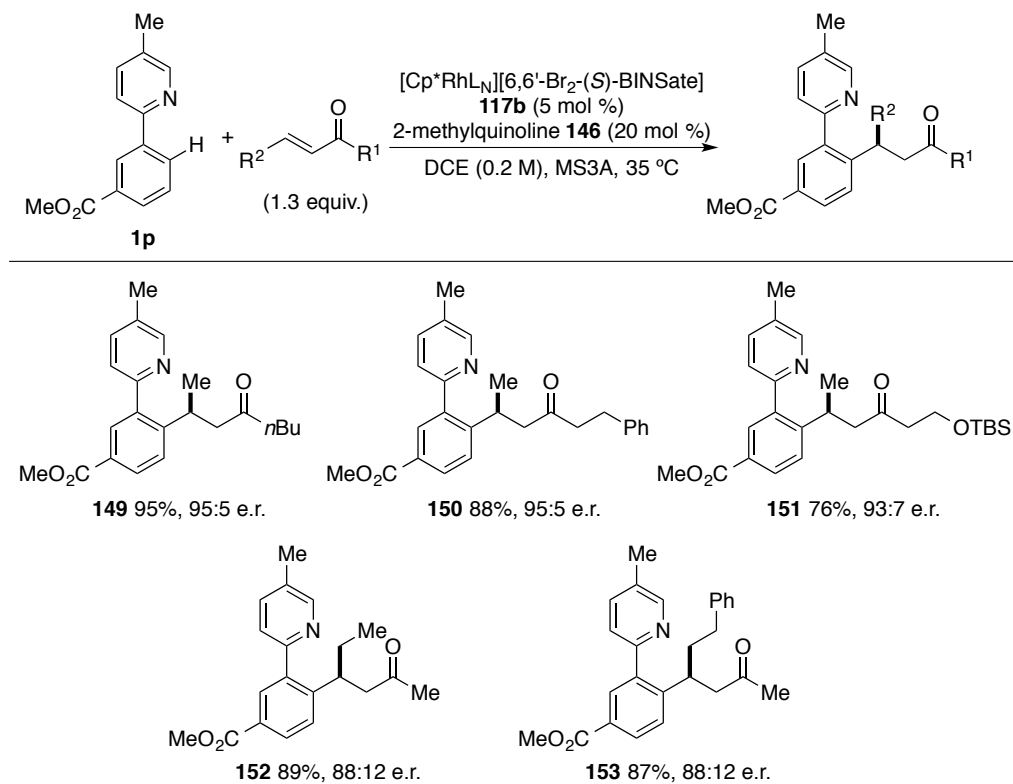
最適化した条件のもと、種々の 2-フェニルピリジン誘導体に対する適用を調査した (Table 11)。基質によって反応性が異なったため、適宜エノン **124** の当量調整と反応時間を延長することで、様々な 2-フェニルピリジン誘導体において、優れた収率とエナンチオ選択性で付加体を得ることができた。ベンゼン環上の置換基は、メタ位とパラ位に種々の電子供与基・電子求引基が導入可能であり、電子求引基を導入した際にわずかに良い選択性を示した (**135d-f, i-m**)。電子供与基を持つ基質では優れた反応効率を示し、パラ位に電子供与基が存在する場合に過剰反応した二重付加体の生成が、目的とする付加体の収率低下につながったため、エノン **124** の当量を減らして検討を実施した (**135g, h**)。また、メタ位に置換基を持つ場合は立体反発を避けるように反応が進行し、完璧な位置選択性で付加体を得られた (**135b-f, n-p**)。配向基のピリジン環上の置換基導入も検討した結果、ピリジン環上 5 位に Me 基を持ち、芳香環上メタ位にエステル基を導入した基質 **1p** を用いた際に、最高となる 95:5 e.r. を達成した (**135p**)。

Table 11. Scope of 2-phenylpyridine derivatives.



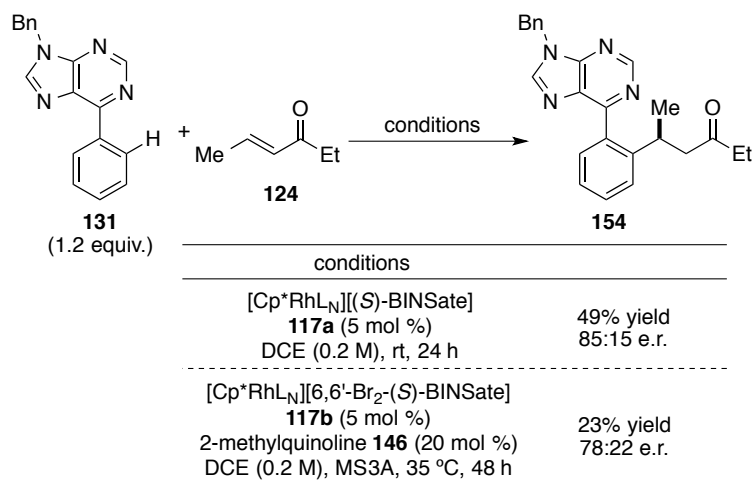
最も良い選択性を示した **1p** を用いて、エノンの置換形式の検討を行った (Table 12)。α位の炭素鎖が長くなった場合には優れた選択性で付加体を得られ (**149**)、先端に Ph 基やシロキシ基が置換した場合も、選択性を損なう事なく付加体を得ることができた (**150**, **151**)。一方で反応部位の炭素鎖がより長鎖になった場合には、わずかに選択性が低下したものの良好な収率で付加体を得られた (**152**, **153**)。

Table 12. Scope of enones.



第2節 6-アリアルプリン誘導体の不斉 C-H 共役付加反応

初期検討において 2-フェニルピリジン (**1**) と同等の選択性を示していた、6-アリアルプリン誘導体 **131** についても最適化検討に着手した。先の 2-フェニルピリジン誘導体で最適化した条件を、6-アリアルプリン誘導体 **131** へ適用したところ、低収率かつ 78:22 e.r. と初期検討を下回る結果を示した (Scheme 25)。 **131** についても最適化検討を進めることとした。



Scheme 25. Asymmetric conjugate addition of 6-arylpyridine derivative.

有機塩基の添加効果が期待できないため、[Cp*RhL_N][(S)-BINSate] (**117a**) 存在下にて MS3A を添加した条件で溶媒検討から着手した (Table 13)。2-フェニルピリジン誘導体での検討において良い結果を示したハロゲン系溶媒を中心に検討を行ったが、DCE における選択性を上回る結果は得られなかった。触媒を [Cp*RhL_N][6,6'-Br₂-(S)-BINSate] (**117b**) としたが、大きな違いは確認できなかった (entry 8)。

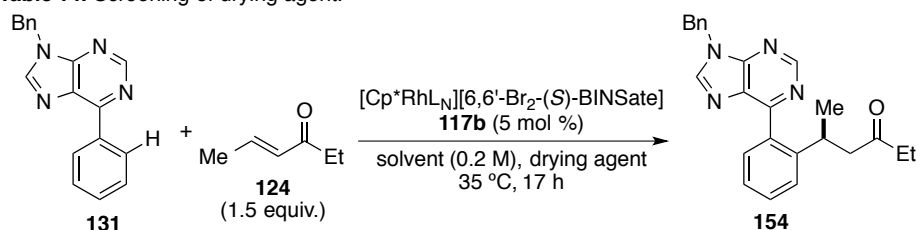
Table 13. Screening of solvents.

entry	Cp*Rh cat.	solvent	% yield ^a	e.r. ^b
1	[Cp*RhL _N][(S)-BINSate] 117a	DCE	40	84:16
2	117a	CH ₂ Cl ₂	51	79:21
3	117a	CHCl ₃	25	74:26
4	117a	C ₆ H ₁₁ Cl	22	76:24
5	117a	C ₆ H ₅ Cl	14	69:31
6	117a	THF	11	64:36
7	117a	acetone	27	66:34
8	[Cp*RhL _N][6,6'-Br ₂ -(S)-BINSate] 117b	DCE	44	85:15

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with CHCl₂CHCl₂ as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

[Cp*RhL_N][6,6'-Br₂-(S)-BINsate] (**117b**) 存在下にて、モレキュラーシーブスをはじめとした乾燥剤の検討を行った (Table 14)。MS3A と MS4A は同等の選択性を示し (entries 1, 2)、MS5A ではわずかに選択性が低下した (entry 3)。その他の乾燥剤も検討したが、選択性は低下するのみであった (entries 4, 5)。最後に、乾燥剤を加えない条件を試みたところ、ほぼ同等の選択性で **154** が得られることが明らかとなった (entry 6)。

Table 14. Screening of drying agent.

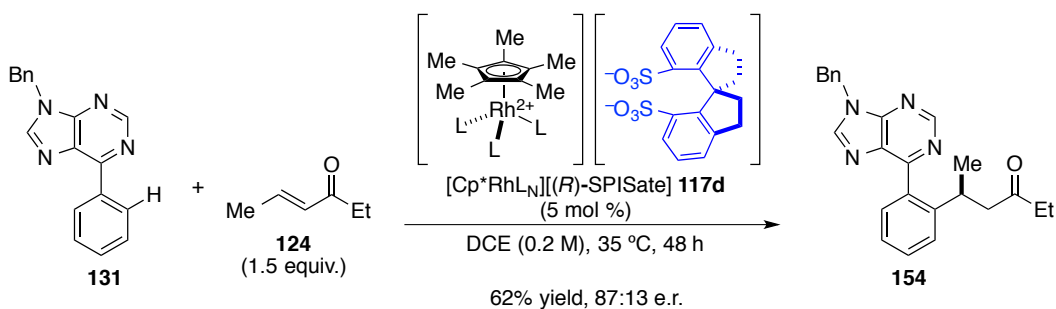


entry	drying agent	% yield ^a	e.r. ^b
1	MS3A	44	85:15
2	MS4A	59	85:15
3	MS5A	75	83:17
4	DRIERITE®	72	82:18
5	MgSO ₄	62	81:19
6 ^c	none	79	84:16

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with CHCl₂CHCl₂ as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis. ^c **131** (0.12 mmol), **124** (0.10 mmol), 48 h

以上より、BINsate 誘導体を導入したハイブリッド触媒では最高 85:15 e.r.にとどまり、あと一歩足りない状況となっていた*。

* 所属研究室にて新たに開発された、スピロ型骨格を有するキラルジスルホナートである SPISate ⁵³⁾を導入した[Cp*RhL_N][(R)-SPISate] (**117d**) を用いることにより、触媒のみを加えた反応条件において 87:13 e.r.で付加体 **154** が得られた (Scheme 26)。さらに基質検討を進めることにより、最高 91:9 e.r.で付加体を得ることに成功している ⁵⁴⁾。

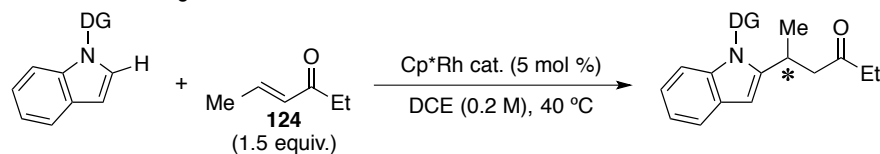
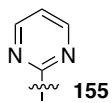
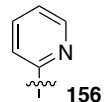
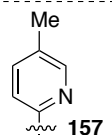


Scheme 26. [Cp*RhL_N][(R)-SPISate] (**117d**) catalyzed asymmetric conjugate addition of **131**.

第3節 *N*-ピリジルインドール誘導体の不斉 C–H 共役付加反応

ハイブリッド触媒による不斉 C–H 共役付加反応のさらなる適用系拡張を目指し、インドール誘導体への適用を調査した。[Cp*RhL_N][(S)-BINSate] (**117a**) 存在下において、*N* 上の配向基の検討を行った (Table 15)。C–H 官能基化で一般的に用いられる *N*-ピリジミルインドール (**155**) を基質とした場合には、目的とする付加体が低収率かつラセミ体で得られた (entry 1)。ピリジル基を配向基とすると (**156**)、不斉誘起を発現して付加体が得られた (entry 2)。配向基を 2-フェニルピリジン誘導体の検討においても有効であった 5-メチルピリジル基とした **157** を基質とすると、2 時間で定量的に反応が進行し 83:17 e.r. で目的物が得られた (entry 3)。[Cp*RhCl₂]₂ と Ag₂-(S)-BINSate (**116a**) により活性種を系中発生させる手法をとったところ、86:14 e.r. まで選択性が向上した (entry 4)。157 をモデル基質として最適化検討を進めることとした。

Table 15. Screening of *N*-substituted indole derivatives.

					
DG	entry	Cp*Rh cat.	time (h)	% yield ^a	e.r. ^b
 155	1	[Cp*RhL _N][(S)-BINSate] 117a	17	12	50:50
 156	2	[Cp*RhL _N][(S)-BINSate] 117a	2	70	76:24
 157	3	[Cp*RhL _N][(S)-BINSate] 117a	2	quant.	83:17
	4	[Cp*RhCl ₂] ₂ + Ag ₂ -(S)-BINSate 116a	2	quant.	86:14

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with CHCl₂CHCl₂ as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

[Cp*RhCl₂]₂ と Ag₂-(S)-BINSate (**116a**)を加えた条件のもと、反応溶媒を検討した (Table 16)。ハロゲン系溶媒を中心に幅広く検討したが、DCE を上回る選択性は確認できなかった。2-フェニルピリジン (**1**)における検討と同様に、非極性溶媒のトルエンでは低い選択性を示した (entry 6)。しかしながら、極性溶媒であるアセトンにおいては、DCE を下回る選択性となった (entry 9)。157 においても DCE を最適溶媒としてさらなる検討を続けた。

Table 16. Screening of solvents.

entry	solvent	% yield ^a	e.r. ^b	entry	solvent	% yield ^a	e.r. ^b
1	DCE	quant.	86:14	6	toluene	47	67:33
2	DCM	quant.	85:15	7	Et ₂ O	ND	—
3	CHCl ₃	82	71:29	8	THF	66	85:15
4	C ₆ H ₅ Cl	quant.	77:23	9	acetone	quant.	79:21
5	oDCB	quant.	82:18	10	<i>t</i> AmylOH	75	64:36

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with CHCl₂CHCl₂ as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

続いて、モレキュラーシーブスの影響を調査した (Table 17)。いずれのものを加えても、反応進行に影響を与えることはないものの、選択性の変化も確認されなかった。本反応系においては、モレキュラーシーブスの効果はないと判断した。

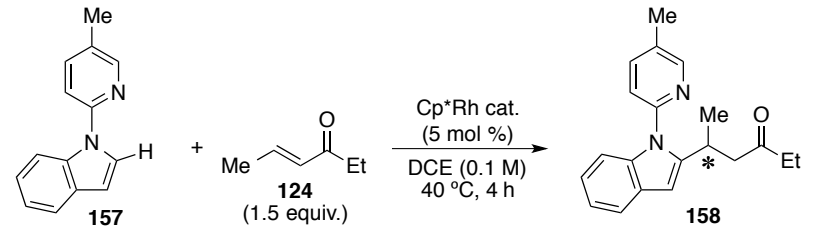
Table 17. Screening of drying agents.

entry	MS (5 mg)	% yield ^a	e.r. ^b
0	—	quant.	86:14
1	MS3A	quant.	85:15
2	MS4A	quant.	84:16
3	MS5A	quant.	84:16
4	MS13X	quant.	86:14

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with CHCl₂CHCl₂ as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

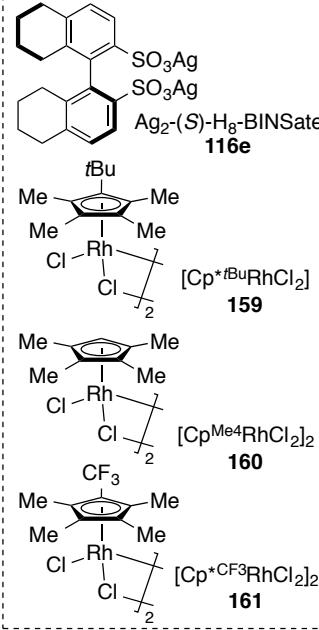
DCE 溶媒中において触媒の検討を行った (Table 18)。反応温度を検討した際に濃度を 0.1 M とすると触媒が速やかに溶解し、収率や選択性が安定したことから、以後は 0.1 M の濃度で検討を進めた*。BINSate 誘導体を複数試したが、選択性の向上は見られなかった (entries 2-4)。Cp 配位子における立体的影響を考慮し、かさ高い **159** や Me 基が一つ少ない **160** を試したが、選択性が低下するのみであった (entries 5, 6)。電子不足な Rh 中心とした **161** では、収率と選択性がともに低下した (entry 7)。濃度変更したことから、ハイブリッド触媒 **117a** を再度試したところわずかに選択性が上昇し、87:13 e.r.で目的物 **158** を得た (entry 8)。6-アリーールプリン誘導体で良い結果を示した [Cp*RhL_N][(R)-SPISate] (**117d**)も検討したが選択性の向上は確認できなかった (entry 9)。

Table 18. Screening of BINSate derivatives and Cp ligands.



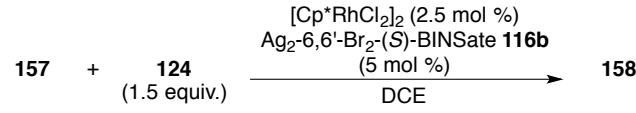
entry	Cp*Rh cat.	% yield ^a	e.r. ^b
1	[Cp*RhCl ₂] ₂ + Ag ₂ -(S)-BINSate 116a	quant.	86:14
2	[Cp*RhCl ₂] ₂ + Ag ₂ -6,6'-Br ₂ -(S)-BINSate 116b	98	82:18
3	[Cp*RhCl ₂] ₂ + Ag ₂ -3,3'-Ph ₂ -(S)-BINSate 116c	60	33:67
4	[Cp*RhCl ₂] ₂ + Ag ₂ -(S)-H ₈ -BINSate 116e	quant.	70:30
5	[Cp* ^{<i>t</i>} BuRhCl ₂] ₂ 159 + Ag ₂ -(S)-BINSate 116a	50	77:23
6	[Cp ^{Me} ₄ RhCl ₂] ₂ 160 + Ag ₂ -(S)-BINSate 116a	72	78:22
7	[Cp*CF ₃ RhCl ₂] ₂ 161 + Ag ₂ -(S)-BINSate 116a	11	74:26
8	[Cp*RhL _N][(S)-BINSate] 117a	quant.	87:13
9	[Cp*RhL _N][(R)-SPISate] 117d	quant.	85:15

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with CHCl₂CHCl₂ as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.



* [Cp*RhCl₂]₂ と Ag₂-6,6'-Br₂-(S)-BINSate (**117b**)を加えた条件のもとで、反応温度の検討を行った (**Table 19**)。濃度が 0.2 M では、触媒の溶解性が悪く反応溶液が濁った状態となり、反応は定量的に進行したものの選択性が低下する傾向が見られた (entries 1, 2)。濃度を 0.1 M に下げたところ触媒が速やかに溶解し、選択性が改善された (entry 3)。しかしながら、反応温度を変更しても収率や選択性に変化は確認できなかった (entries 3-6)。

Table 19. Screening of temperature.

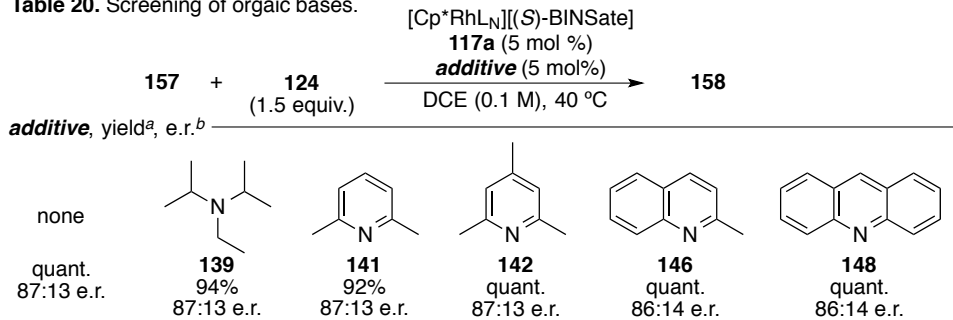


entry	temp. (°C)	conc. (M)	time (h)	% yield ^a	e.r. ^b
1	0	0.2	21	quant.	74:26
2	40	0.2	2	quant.	80:20
3	0	0.1	12	quant.	81:19
4	rt	0.1	12	quant.	81:19
5	40	0.1	12	98	82:18
6	60	0.1	12	98	82:18

^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with CHCl₂CHCl₂ as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

最後に、[Cp*RhL_N][(S)-BINSate] (**117a**) 触媒存在下において、有機塩基を添加剤として検討を行った (**Table 20**)。Rh 中心への配位による収率低下を考慮し、**117a** と同量の有機塩基を加え検討した。いずれのものを加えた場合も収率や選択性の変化はほとんど確認できず、有機塩基の添加は効果がないと考えられた。

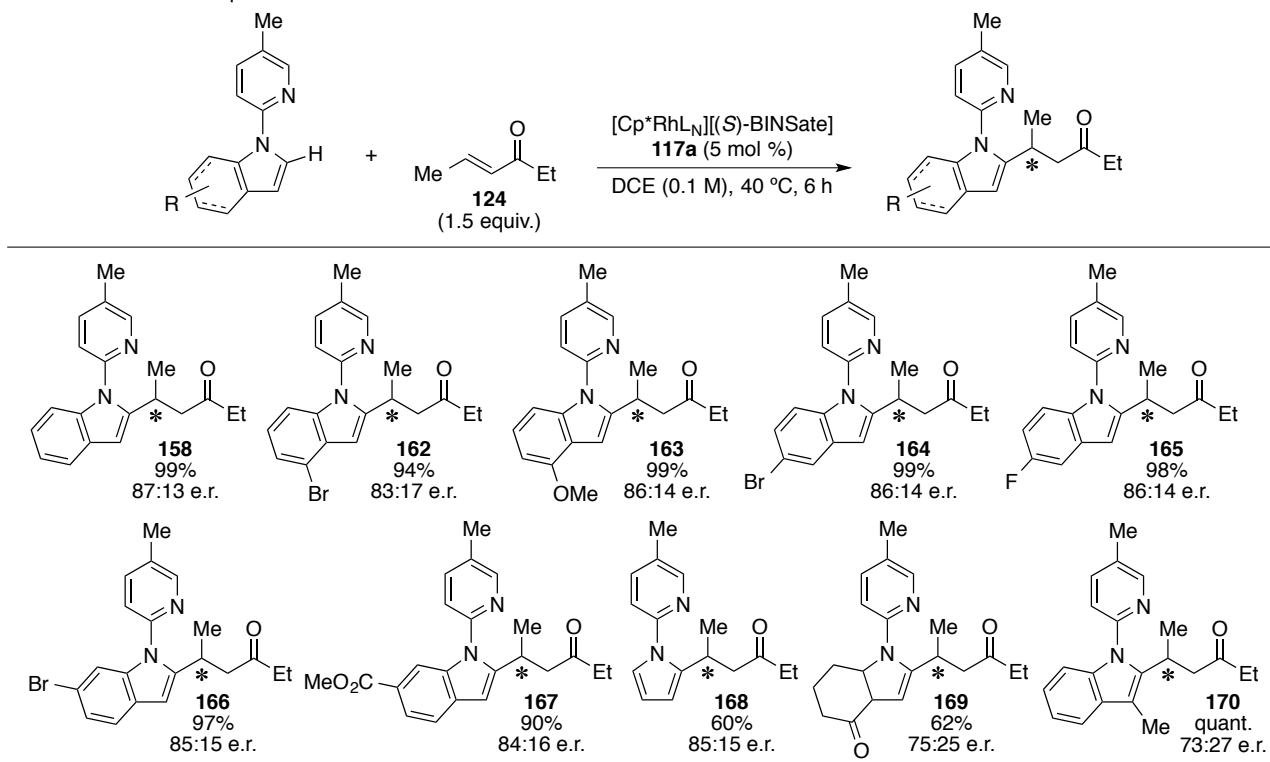
Table 20. Screening of organic bases.



^a The yields were determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude reaction mixture with CHCl₂CHCl₂ as an internal standard. ^b Determined by HPLC analysis.

以上の最適化検討の結果、[Cp*RhL_N][(S)-BINSate] (**117a**) 触媒のみを加えた条件を最適条件として、基質一般性を調査した (**Table 21**)。インドール上 4, 5, 6 位には様々な置換基が導入可能であり、選択性を大きく損なうことなくほぼ定量的に目的物を得ることができた (**162-167**)。ピロール誘導体では、過剰反応により中程度の収率になるものの、良好な選択性を示した (**168**)。一方で、テトラヒドロインドール誘導体 **169** や、スカトール誘導体 **170** では選択性が低下した。

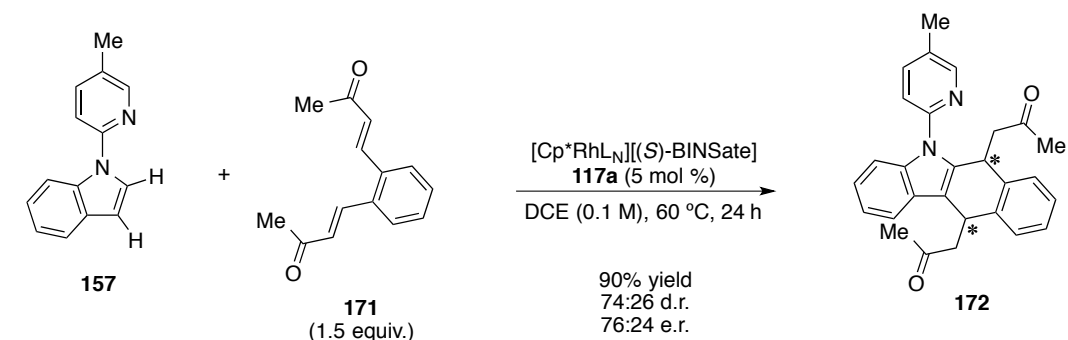
Table 21. Substrate scope and limitations.



多くの基質で優れた収率を示したので、触媒量の低減を試みた (eq. 36)。触媒量を 0.5 mol %まで減らしたところ、反応時間が延長したものの定量的に反応が進行し、選択性を大きく損なうことなく 85:15 e.r.で付加体 **158** を得ることができた。本反応における触媒回転数は、既存の第9族 Cp*錯体による不斉 C-H 官能基化反応と比較すると、極めて高い値であった。



アクセプターとなるエノンの適用拡張を目指し、ジエノン **171** への適用を調査したところ、2 位と 3 位で共役付加反応が進行した **172** が良好な収率で得られた (Scheme 27)。わずかに得られた副生成物の構造から、2 位で C-H 付加反応が進行したのち、3 位での環化が進行していると考えられる。不斉誘起の発現が確認できているものの、ジアステレオ選択性・エナンチオ選択性ともに改善の余地を残している。



Scheme 27. C-H addition/cyclization cascade reaction of indole derivative **157**.

第四章 不斉 C-H 共役付加反応に対する反応機構の考察

第1節 反応機構解析実験

先に述べた、2-フェニルピリジン (**1**)を基質とした不斉 C-H 共役付加反応の溶媒検討において、非極性溶媒では低い選択性を示し、極性溶媒で良好な選択性であった。このことから、キラル対アニオンの応用で一般的であったコンタクトイオンペアの形成が、本反応における立体選択性の発現にはそれほど重要ではないと考えられた (**Figure 7**)。

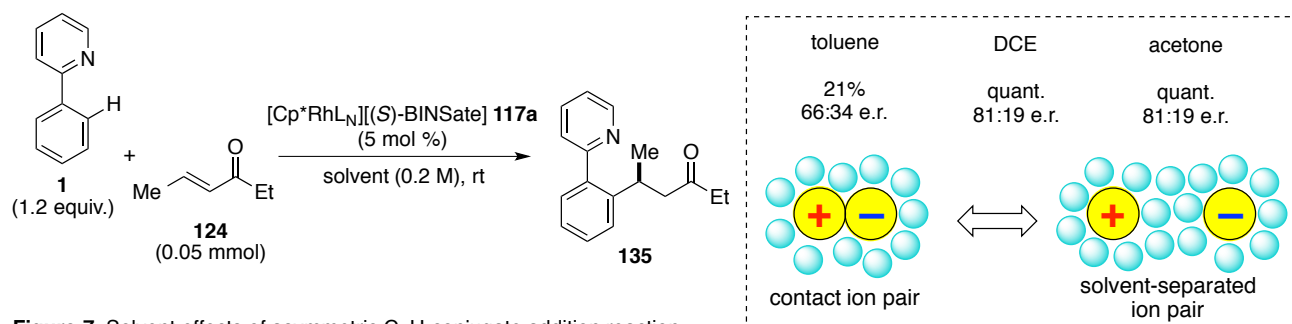


Figure 7. Solvent effects of asymmetric C-H conjugate addition reaction.

触媒設計段階では、ローダサイクル中間体と BINSate がイオンペアを形成し、不斉反応場を構築しているという想定であった。すなわち、当初はイオンペアの形成により不斉反応場を構築し、中間体(II)からエナンチオ選択的な挿入が進行すると考えていた (**Figure 8a**)。しかしながら、上記の溶媒検討の結果は、立体選択性が発現する段階において、イオンペアを形成しない事を支持するものと考えられた。その結果、中間体(II)から可逆的に挿入が進行し挿入中間体 *rac*-(III)となり、一方の立体配置を持つ挿入中間体(III)に対し、プロトン化した BINSate が Rh 中心に配位した状態で、エナンチオ選択的なプロトン化が進行し、一方の立体配置を持つ付加体が優先して得られるという新たな機構が想定された (**Figure 8b**)。これらのメカニズムについて詳細を明らかにすることは、ハイブリッド触媒のさらなる応用展開に寄与すると考え解析研究に着手した。

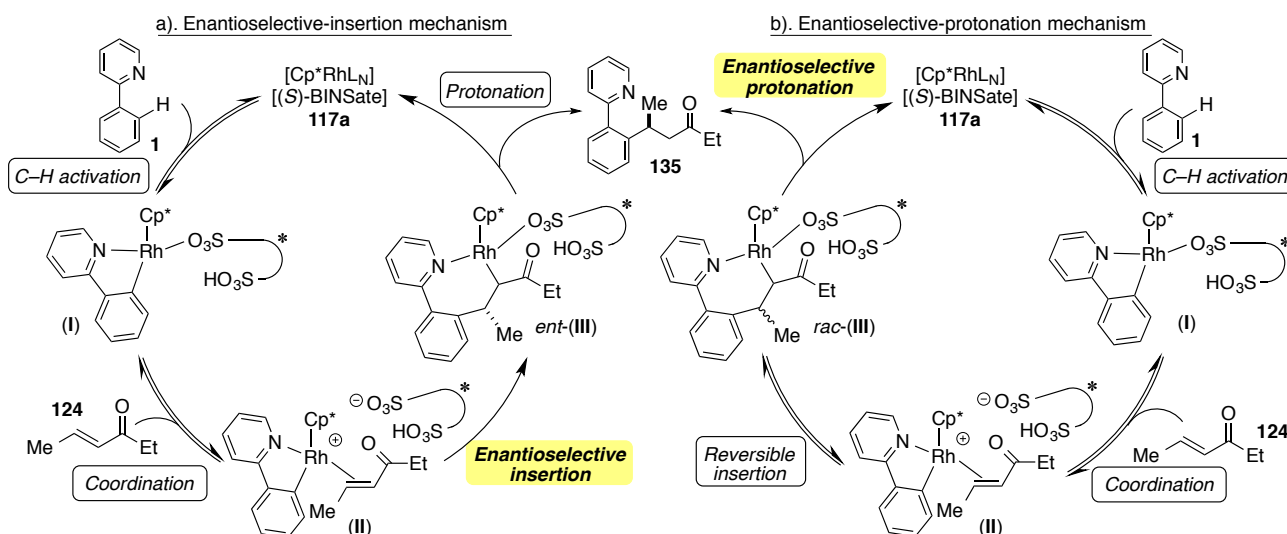
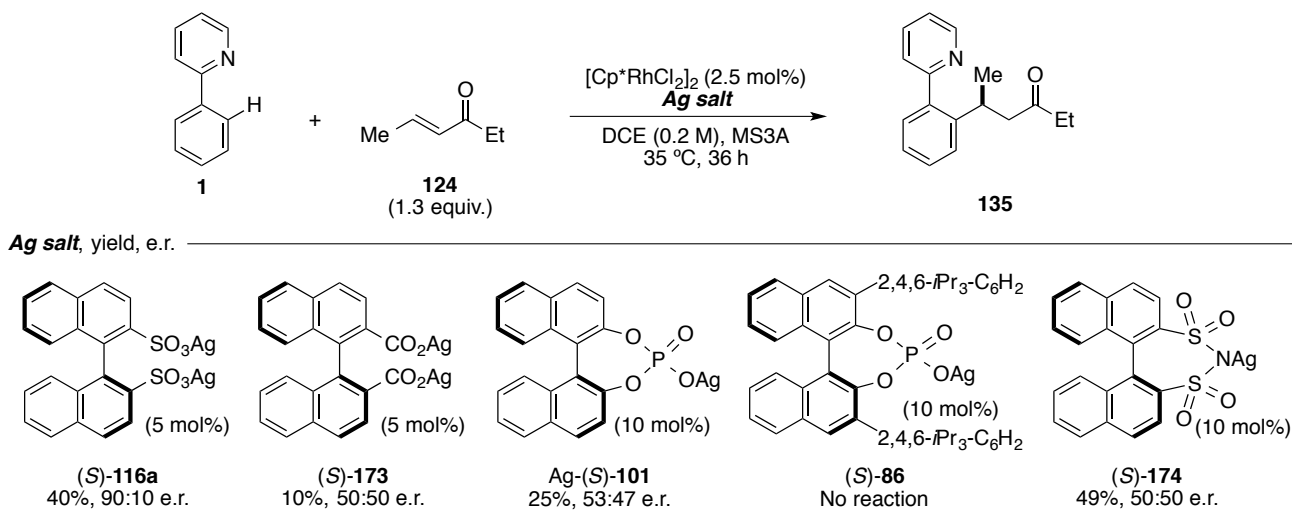


Figure 8. Two patterns of proposal reaction mechanism.

はじめに、他のキラルアニオン種と組み合わせた場合との比較を行った (Table 22)。[Cp*RhCl₂]₂ 存在下、Ag₂-BINSate (**116a**)を添加することで、反応系中で触媒活性種を形成させる手法を取ったところ、**135** の収率は低下したが選択性を損なうことがなかったため、他のキラルアニオン種も銀塩として加え結果を比較した。ジアニオン種としてキラルジカルボン酸塩 **173** を用いたところ、ラセミ体の目的物が低収率で得られた。ホスフェートをはじめとした複数のモノアニオン種を適用したが、目的物が得られる場合はあるものの、いずれも不斉誘起はほとんど確認できなかった (**101**, **86**, **174**)。本反応においては、BINSate のみが高いエナンチオ選択性をもたらすことが明らかとなった。

Table 22. Evaluation of other chiral anions.



Yields were determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture using dibenzyl ether as an internal standard. Enantiomer ratios were determined by chiral HPLC analysis.

Ag₂-BINSate (**116a**)を用いて、触媒と生成物 **135** との間の非線形効果の有無を調査した (Figure 9)。0.1 mmol スケールにて、(S)-体・(R)-体の **116a** を秤量したためスポットのずれは見られるものの、二つの光学純度は概ね比例関係にあることが明らかとなった。したがって、ローダサイクル中間体と BINSate は 1 対 1 の存在比で複合体を形成し、反応が進行していると考えられた。

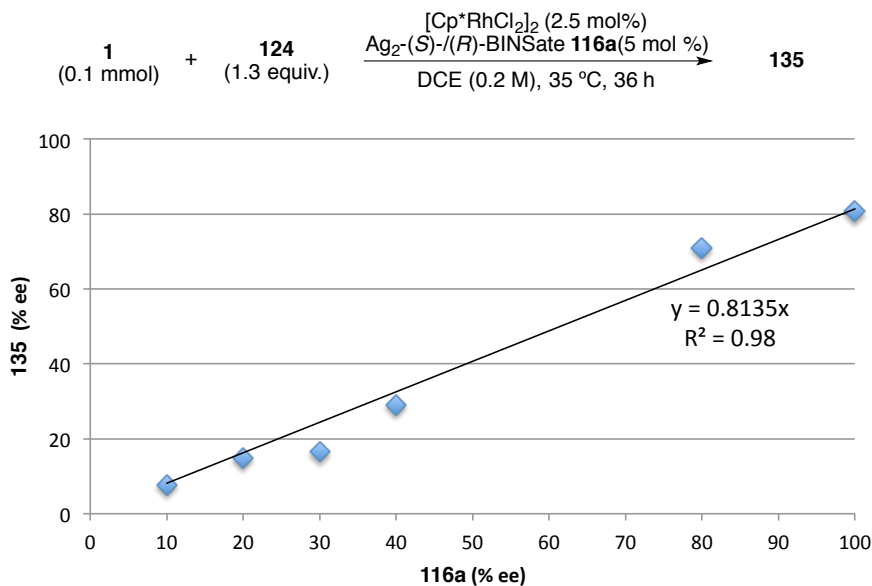
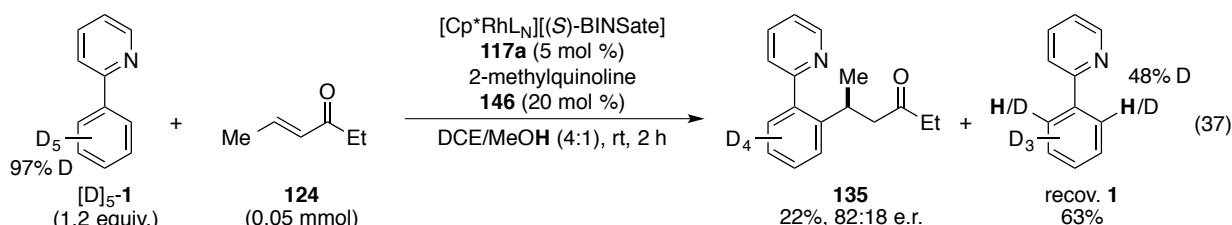


Figure 9. Evaluation of non-linear effect.

重水素交換実験を行った (eq. 37)。重水素化した 2-フェニルピリジン ($[D]_5$ -**1**)を用いて、ハイブリッド触媒 **117a** と 2-メチルキノリン (**146**)存在下、DCE/メタノール混合溶媒中にて反応を行った。2時間で反応を停止させたところ 22%の付加体 **135** が得られ、未反応の原料 **1** が 63%回収された。回収された **1** の反応部位の重水素原子が、メタノールに由来する水素原子と 48%交換されていることが確認できた。以上の結果より、本反応では C-H 活性化は可逆的であることが示唆された。



ハイブリッド触媒とアキラルな $Cp^*Rh(III)$ 触媒を用いたそれぞれの触媒反応について、速度論的同位体効果 (KIE) の有無を評価した (Figure 10)。ハイブリッド触媒 **117a** を用いた不斉 C-H 共役付加反応では (eq. 38)、 $k_H/k_D = 1.41$ と算出された*。一方で、アキラルな $[Cp^*Rh(CH_3CN)_3][SbF_6]_2$ を用いたラセミ反応の場合は (eq. 39)、いずれの 2-フェニルピリジン ($[H]_5/[D]_5$ -**1**)を基質としてもほぼ同じ反応過程を示し $k_H/k_D = 1.00$ となった。また、反応の進行が遅くなり、添加剤の **146** を除き反応温度を 60 °C まで昇温した上で、反応時間を延長することにより同等の返還率に達した。このことから、反応速度には大きな違いがあることが明らかになっている**。以上の調査により、二つの触媒反応では反応機構が異なることが推察され、ハイブリッド触媒による不斉 C-H 共役付加反応では、律速段階に水素原子が直接、もしくは間接的に関与している可能性が示唆された。

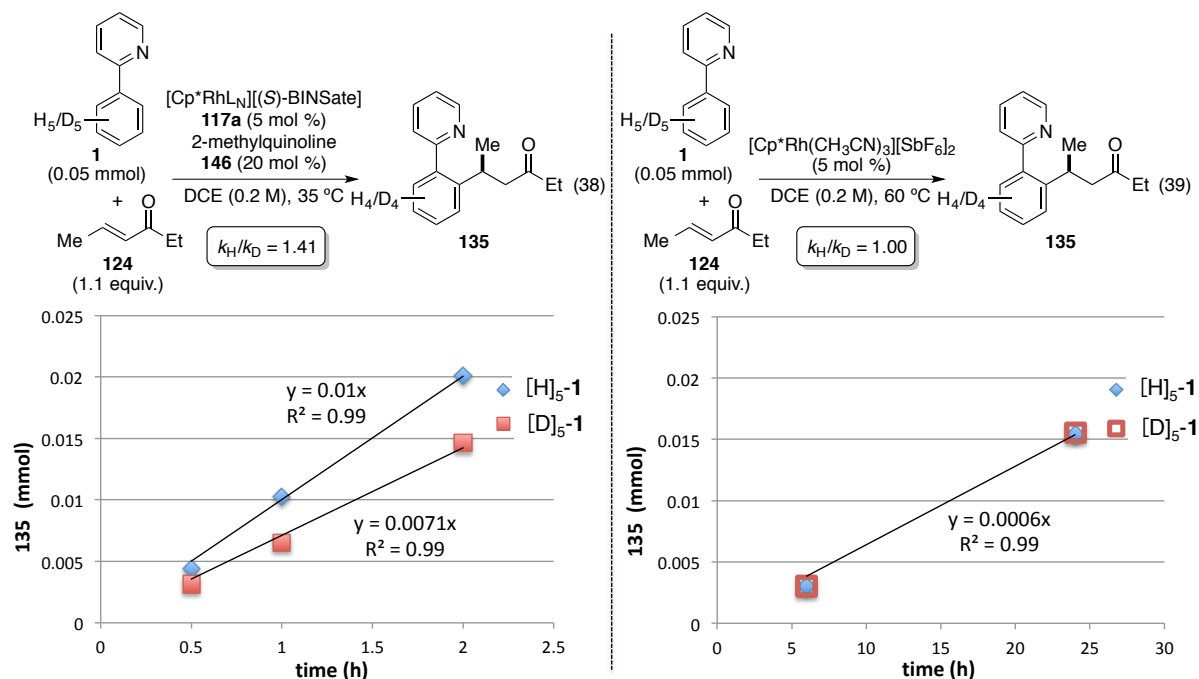


Figure 10. KIE for asymmetric and racemic C-H conjugate addition reaction.

* 同位体を含む結合の開裂・生成が起こる場合を一次同位体効果と呼ぶ。一次同位体効果が観測される例として、酸 HA から塩基 B へのプロトン移動反応をモデル化した (eq. 40)。この時、同位体効果を議論する上では遷移状態での対称伸縮振動が重要であることが知られており、A-H と H-B 間で力の定数が等しくなり振動が完全に対称になった際に、同位体効果が最大となる。(eq. 40)では HA と HB の pKa が等しくなった場合に、対称な遷移状態を取ると考えられ k_H/k_D が最大値となることが確かめられている (Figure 11)。一方で、二つの pKa の差が大きくなると同位体効果は小さくなり、 k_H/k_D の値が小さくなる。

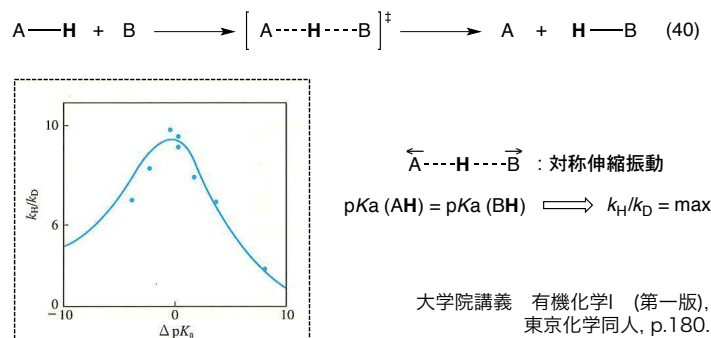


Figure 11. プロトン移動反応における速度論的同位体効果

上記を踏まえ今回算出された $k_H/k_D = 1.41$ という値を考察する。不斉 C-H 共役付加反応において C-H 結合形成は、2-メチルキノリン由来のキノリニウム **176** から Rh-エノラート **175** へのプロトン移動により成されると想定している (Figure 12)。キノリニウム **176** と生成物のケトン **135** の pKa を比較するとその差は大きいため、 $k_H/k_D = 1.41$ という小さな値で算出されたと考えられた。

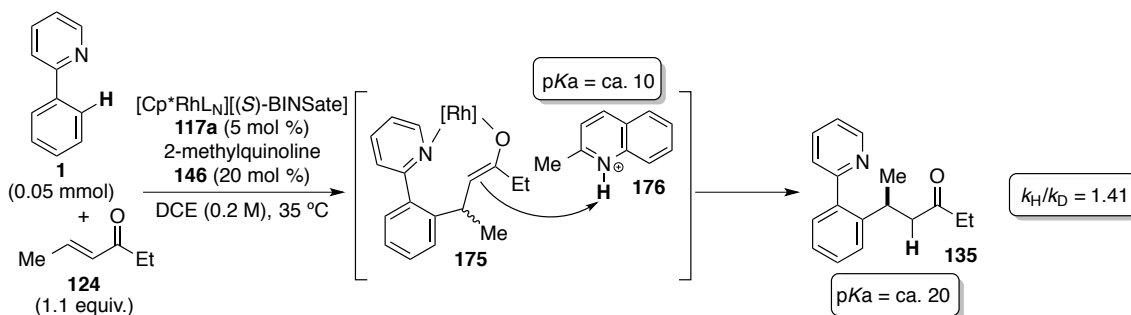
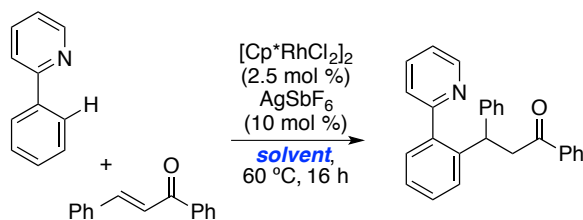


Figure 12. Proposed protonation pathway of asymmetric C-H conjugate addition reaction.

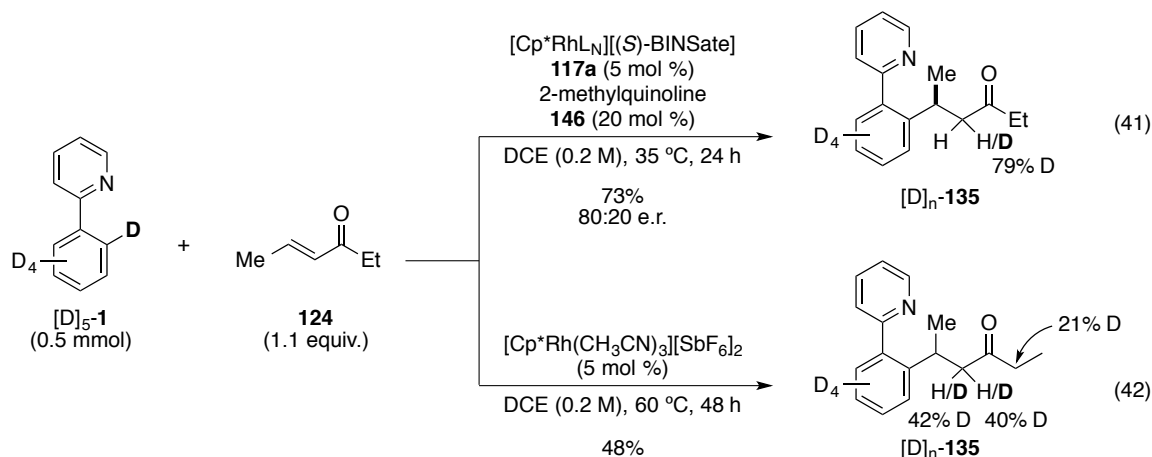
** Huang らによって、反応系中の pKa が収率に大きく影響することが報告されている。溶媒に用いるカルボン酸の pKa により、付加体の収率が異なることが確かめられている (Table 23)¹⁰⁾。今回は比較のため塩基性条件にて反応を行ったため、反応効率が低下する結果になったと考えられた。

Table 23. pKa effects of C-H conjugate addition reaction.



entry	solvent	pKa	% yield
1	CF ₃ CO ₂ H	0.23	2
2	CH ₃ COCO ₂ H	2.25	0.2
3	HCO ₂ H	3.75	0.1
4	PhCH ₂ CO ₂ H	4.28	81
5	iPrCO ₂ H	4.69	84
6	CH ₃ CO ₂ H	4.76	79
7	nBuCO ₂ H	4.81	25
8	CH ₃ CH ₂ CO ₂ H	4.87	30
9	PivOH	5.01	31

C–H 切断に伴い生じるプロトンの追跡を目的に、 $[D]_5$ -**1** を基質として得られる付加体 **135** の解析を行った (Scheme 28)。ハイブリット触媒 **117a** を用いた場合には、**135** における α 位の一方の水素原子が、ジアステレオ選択的に重水素化されていることを、 1H NMR スペクトルにより確認した (Scheme 28, eq. 41)。一方で、 $[Cp^*Rh(CH_3CN)_3][SbF_6]_2$ を用いた際には、**135** の α 位がランダムに重水素化されているだけでなく、もう一方の α 位の重水素化も確認された (Scheme 28, eq. 42)。ハイブリット触媒 **117a** による不斉 C–H 共役付加反応では、プロトン化の過程が大きく異なると考えられた。



Scheme 28. C–H conjugate addition of isotopically labeled compound.

第2節 反応機構の考察

前述の実験を踏まえ、想定する反応機構を **Figure 13** に示す。ハイブリッド触媒 **117a** による、2-フェニルピリジン (**1**) の可逆的な C-H 活性化を経て、ローダサイクル中間体(**I**)が形成される。この時、C-H 切断に伴い生じるプロトンはローダサイクル中間体を組まない基質 **1** が捕捉し、Rh 中心に配位した BINSate と複合体を形成すると考えられる。中間体(**I**)に対しエノン **124** が配位することで、カチオン性の配位飽和中間体(**II**)となる。この時 BINSate-ピリジニウム複合体は、キラル対アニオンの状態になると想定している。続いて、中間体(**II**)からエノンの可逆的な挿入が進行することで、2種類の立体配置を持つ挿入中間体(**III**)が平衡で存在し、BINSate-ピリジニウム複合体は再度 Rh 中心に配位した状態となる。最後に、BINSate-ピリジニウム複合体がキラルなプロトン源として機能し、一方の立体配置を持つ挿入中間体のプロトン化が優先的に進行することで、高エナンチオ選択的に付加体 **135** が得られる。添加剤として加えた 2-メチルキノリン (**146**)は、**1** と同様にプロトンを捕捉し、BINSate と複合体を形成していると考えている。

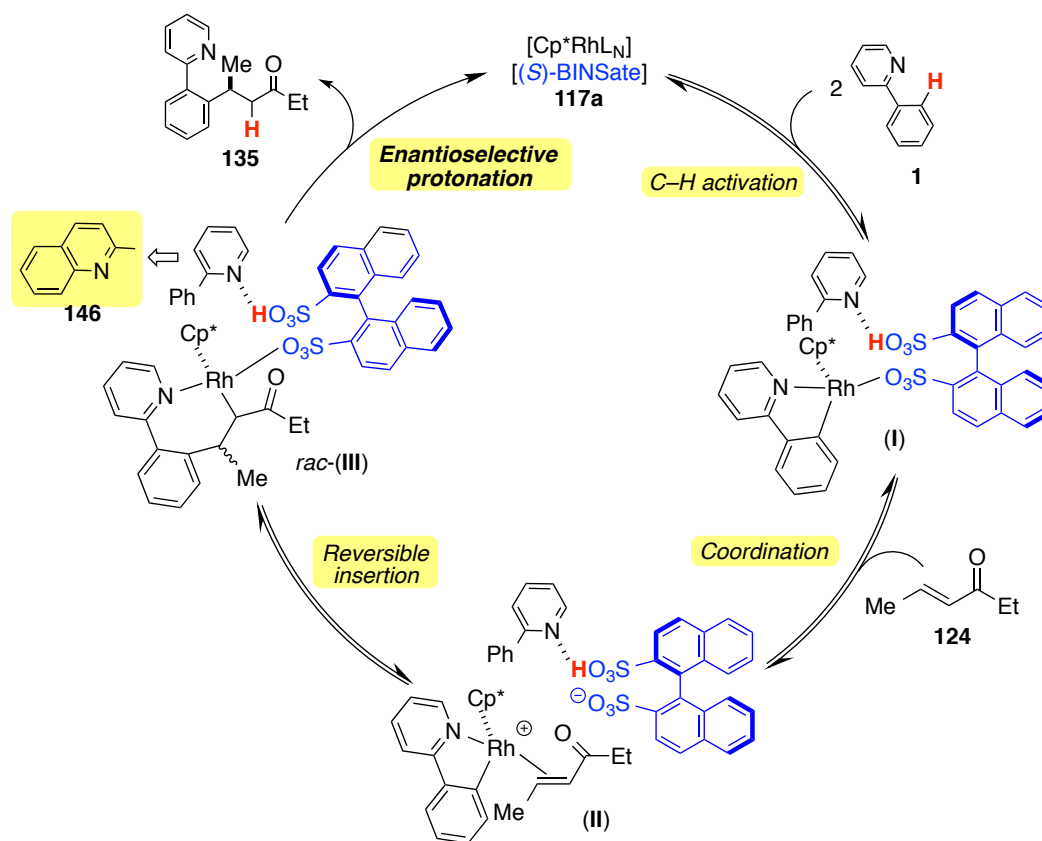


Figure 13. Proposal reaction mechanism of asymmetric C-H conjugate addition.

2-メチルキノリン (**146**)が BINSate と複合体を形成した状態で、エナント選択性が発現する段階に焦点を当てた模式図を **Figure 14** に示す。イオンペアとなった配位飽和中間体(II)と、二つの挿入中間体(III)が平衡状態となる。この時、中間体(S)-(III)においてキノリニウム-BINSate 複合体がプロトン源として機能し、優先的にプロトン化が進行すると考えている。2-メチルキノリン (**146**)の添加効果の一つとして、最適な立体構造の BINSate 複合体を形成するという点を考察している (**Figure 14, effect 1**)。しかしながら、6-アリールプリン誘導体を基質とした場合には、選択性の向上が確認できなかったことから別の効果も考えられた。

二つ目の添加効果として、望みとしないプロトン化を抑制する効果があると考察した。すなわち、平衡で存在する挿入中間体 (R)-(III)からのプロトン化を抑制する効果である。(R)-(III)では、BINSate 複合体によるプロトン化の効率が優れていないため、2-フェニルピリジン (**1**)との配位子交換が進行し、BINSate が対アニオンとなった中間体 (R)-(IV)を形成する。その結果、(R)-(IV)から **1** の C-H 活性化に伴ってプロトン化が進行することで、逆の立体配置を持つ付加体 (R)-**135** が生成すると考えた。したがって、2-メチルキノリン (**146**)を添加することにより、2-フェニルピリジン (**1**)と **146** とで Rh 中心への配位が競合するため、望みとしない(R)-(IV)からのプロトン化が抑制され、(R)-**135** の生成が減少したと考えられた (**Figure 14, effect 2**)。

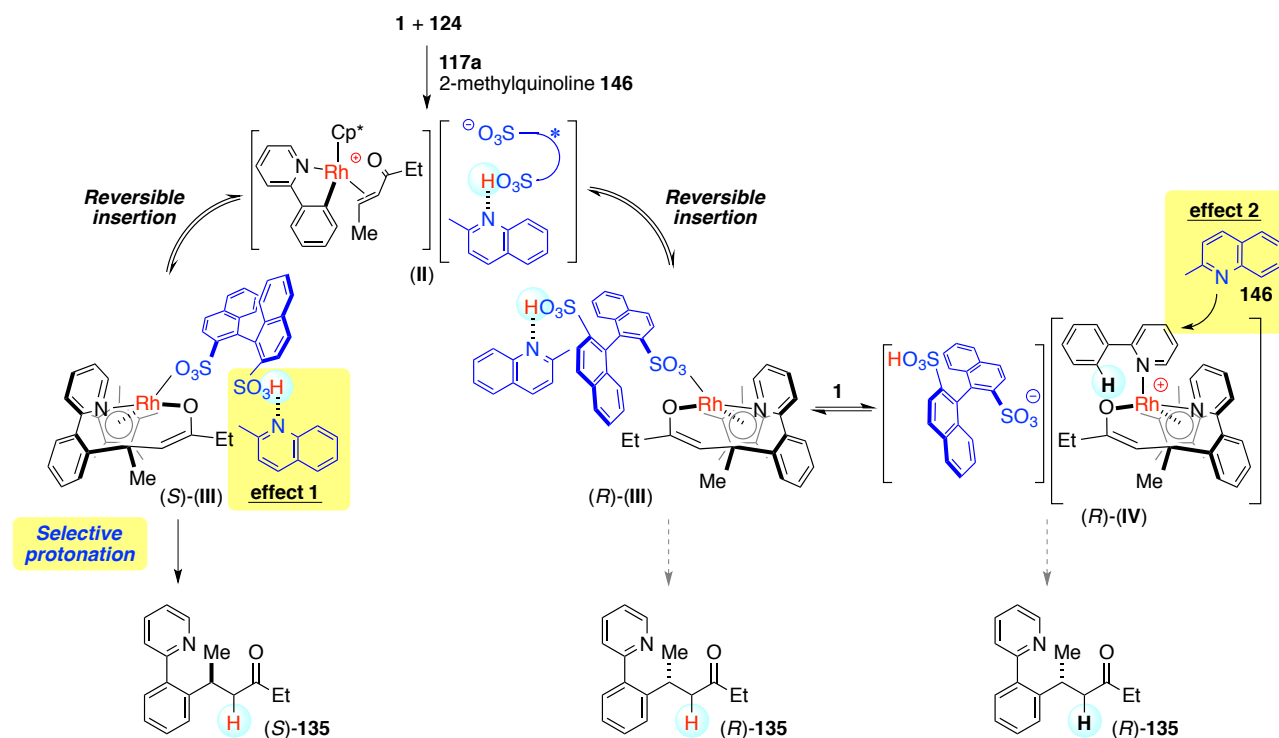


Figure 14. Proposed enantioselective protonation pathway and 2-methylquinoline effects.

同様のプロトン化経路を、2-メチルキノリンの添加効果が確認できなかった 6-アリールプリン誘導体 **131** についても議論する (Figure 15)。2-フェニルピリジン (**1**)と同様に、平衡状態で存在する立体配置の異なる二つの挿入中間体(VI)のうち、(S)-(VI)で優先的にプロトン化が進行することで、エナンチオ選択性が発現する。望みとしない (R)-(VI)からのプロトン化を考えた際に、6-アリールプリン誘導体 **131** では、2-フェニルピリジン (**1**)と比較してかさ高く、立体反発によって (R)-(VI)への配位が不利となり、BINSate が対アニオンとなった (R)-(VII)を形成しにくいと考えられた。したがって、(R)-(VII)から **131** の C-H 活性化によるプロトン化の進行が、添加剤の有無に関わらず抑制された状態であったため、2-メチルキノリン (**146**)の添加効果が得られなかったと考察できる。その結果、6-アリールプリン誘導体 **131** を基質とした場合には、キラルジスルホナートの立体構造が鍵となり、SPISate を用いることにより良い結果が得られたと考えられた。

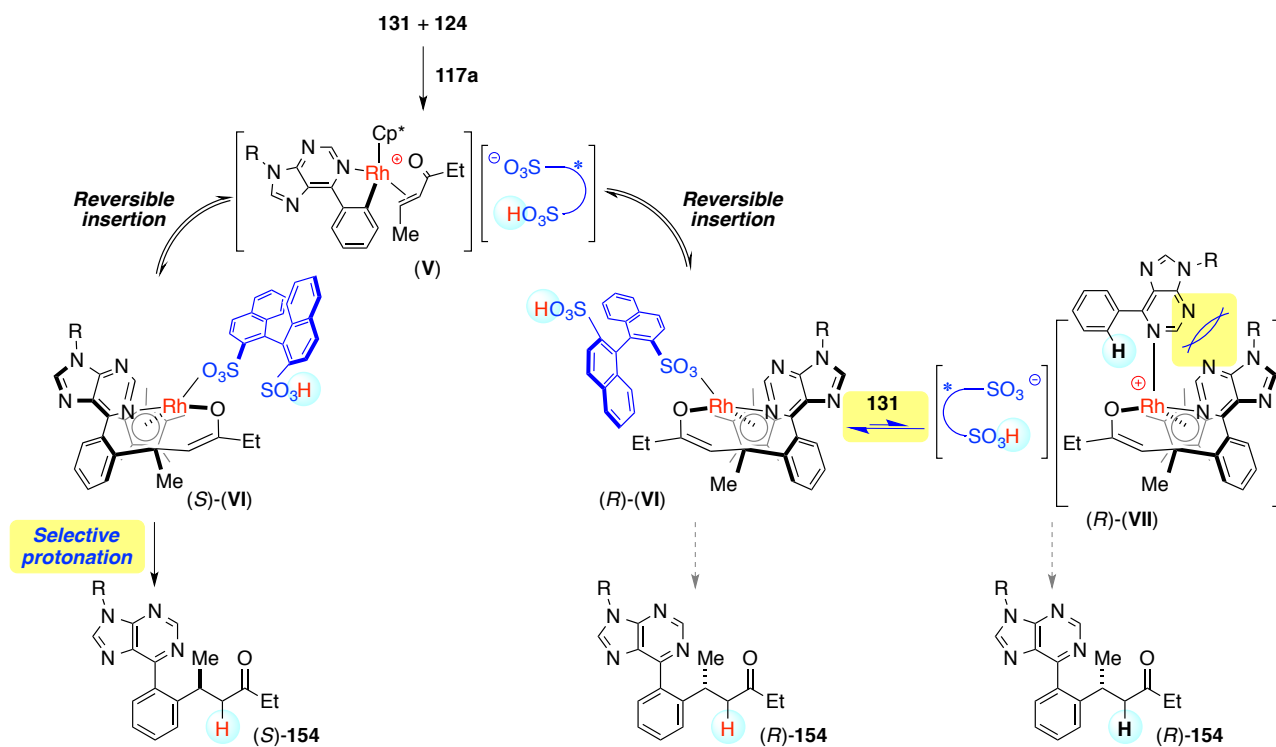


Figure 15. Proposed enantioselective protonation pathway of 6-arylpyrimidine derivative **131**.

結語

以上著者は、新手法での不斉 C-H 付加反応の実現を目指し研究を推進してきた。本研究の成果を以下に総括する。

1. $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体を用いる触媒反応を不斉反応へと発展させる新たな手法として、カチオン性の $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体と、キラルなアニオン種であるキラルジスルホナートを組み合わせたハイブリッド触媒 $[\text{Cp}^*\text{RhL}_\text{N}][(\text{S})\text{-BINSate}]$ を開発した。様々なキラルジスルホナートと組み合わせたハイブリッド触媒を調製するとともに、キラルジスルホナートの導入手法を確立した。
2. $[\text{Cp}^*\text{RhL}_\text{N}][(\text{S})\text{-BINSate}]$ を応用した、Michael 受容体への不斉 C-H 共役付加反応を開発した。2-フェニルピリジン誘導体、6-アリアルプリン誘導体、インドール誘導体といった幅広い基質への適用を見出し、反応条件を精査することにより最高 95:5 e.r.にて目的とする付加体を得ることに成功した⁵⁴⁾。
3. $[\text{Cp}^*\text{RhL}_\text{N}][(\text{S})\text{-BINSate}]$ による、2-フェニルピリジンを基質とした不斉 C-H 共役付加反応について、種々の反応機構解析実験を行った。高いエナンチオ選択性が BINSate に特有であることを確認するとともに、本反応における BINSate の様々な効果を明らかにした。それらの知見を元に、不斉 C-H 共役付加反応の反応機構を推定した。

以上の結果は、原子効率に極めて優れた分子変換法として研究が進展してきた、 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 錯体による C-H 付加反応を、新たな手法によって不斉反応へと発展させたものである。本研究が $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ -キラルジスルホナートハイブリッド触媒による不斉反応の開拓として、さらなる応用展開への足がかりとなることで、現代の精密合成技術を環境負荷の少ない次世代の技術へと進展させる一助になることを期待する。

Experimental Section

General Information

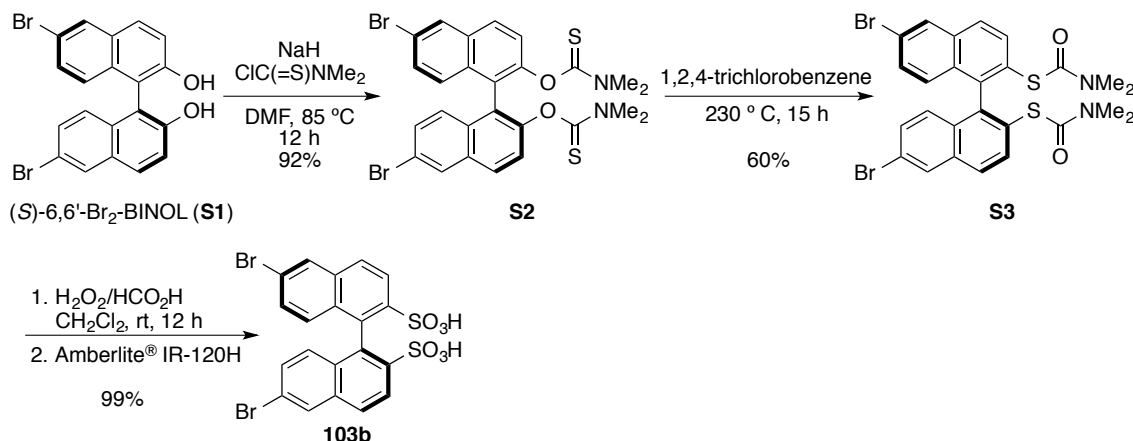
General: Reported melting points were uncorrected. Optical rotations were measured on a JASCO P-1030 digital polarimeter with a sodium lamp (589 nm). Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-5300 spectrophotometer and absorbance bands are reported in wave numbers (cm^{-1}). NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECP400 spectrometers operating at 399.78 MHz for ^1H NMR and 100.53 MHz for ^{13}C NMR, 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 JNM-ECA500 spectrometers, operating at 500.16 MHz for ^1H NMR and 125.77 MHz for ^{13}C NMR and 470.54 MHz for ^{19}F NMR. Chemical shifts were reported in the scale relative to tetramethylsilane (0.00 ppm for ^1H NMR), CHCl_3 (7.26 ppm for ^1H NMR), CH_3OH (3.34 ppm for ^1H NMR), CDCl_3 (77.0 ppm for ^{13}C NMR), C_6F_6 (−164.9 ppm for ^{19}F NMR), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ (−63.72 ppm for ^{19}F NMR) as an internal reference, respectively. GC/MS analysis was performed on Shimadzu GC-MS QP2010 Ultra using capillary column (DB-5ms, 30 m x 0.25 mm, 0.25 μm), and the GC/MS yields were calculated based on TIC area values (EI-mode) by fitting with a calibration curve (internal standard: *n*-dodecane). ESI mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LCP spectrometer. ESI mass spectra were measured on JEOL JMS-T100LCP spectrometer. Column chromatography was performed with silica gel Kanto Silica gel 60 N (40-50 mesh) or Yamazen YFLC AI-580 using Universal Column SiOH. TLC analysis was carried out on Merck Kieselgel 60 F_{254} plates with visualization by UV light, anisaldehyde stain solution or phosphomolybdic acid stain solution. Gel permeation chromatography (GPC) was performed with YMC LC-forte/R using CHCl_3 as an eluent. Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO PU-2080 intelligent HPLC pump with JASCO MD-4017 intelligent UV/VIS detector using DAICEL Chiralpak ID and IE columns (0.46 cm x 25 cm).

Materials: 1,2-dichloroethane was distilled from CaH_2 , purged with argon for over 30 min, and stored over activated molecular sieves 124 under argon atmosphere before use. Commercially available toluene, THF, CH_2Cl_2 , MeOH (Wako Ltd., deoxidized grade) and Et_2O , acetone (KANTO Chemical Co., Inc., dehydrated grade) were used without further manipulation unless otherwise stated. All other reagents were commercially available and used as received.

Chapter 2 Section 3: Preparation of Cp^{*}Rh-BINSate catalysts

Preparation of (*S*)-6,6'-Br₂-BINSA **103b**

(*S*)-6,6'-Br₂-BINSA (**103b**) was synthesized as shown in **Scheme S1** according to procedures reported in the literatures.^{47, 49, 55}



Scheme S1. Synthetic route of **103b**.

(*S*)-*O,O'*-[6,6'-dibromo-(1,1'-binaphthalene)-2,2'-diyl] bis(dimethylcarbamothioate) (**S2**) (SS06019)

To a solution of 6,6'-dibromo BINOL (**S1**, 2.66 g, 6.0 mmol) in DMF (12 mL) was added NaH (960 mg, 24.0 mmol, 60% oil dispersion) at 0 °C. The reaction mixture was immediately warmed to room temperature, and stirred for 30 min. To the resulting solution was added *N,N*-dimethylthiocarbamoyl chloride (3.3 g, 24 mmol), and the solution was stirred at 85 °C for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and poured into 1% aqueous KOH (50 mL). The colorless precipitates were filtered, washed with water, and dissolved in CH₂Cl₂. The solution was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 9:1 to 3:1) to give **S2** (3.42 g, 92%).

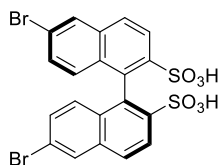
Colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.64 (s, 6H), 3.12 (s, 6H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 38.2, 42.9, 120.0, 123.7, 124.8, 127.6, 128.5, 129.80, 129.84, 131.7, 132.5, 149.7, 185.9. [α]_D¹⁹ = -76.1 (c 0.97, CHCl₃). HRMS (ESI): *m/z* Calcd for C₂₆H₂₂O₂N₂Br₂S₂Na⁺ [*M*+Na⁺]: 638.9382, found: 638.9391.

(*S*)-*S,S'*-[6,6'-dibromo-(1,1'-binaphthalene)-2,2'-diyl] bis(dimethylcarbamothioate) (**S3**) (SS06022)

A solution of **S2** (1.23 g, 2.0 mmol) in 1,2,4-trichlorobenzene (10 mL) was refluxed at 230 °C for 15 h with stirring. The reaction mixture was cooled to room temperature, and directly purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 7:1 to 1:1) to give **S3** (756 mg, 60%).

Colorless solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.74 (brs, 6H), 2.85 (brs, 6H), 6.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 36.8, 121.1, 127.3, 128.5, 129.1, 129.87, 129.91, 131.5, 134.3, 140.4, 165.6. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -10.7$ (c 0.99, CHCl_3). HRMS (ESI): m/z Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}_2\text{S}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 638.9382, found: 638.9393.

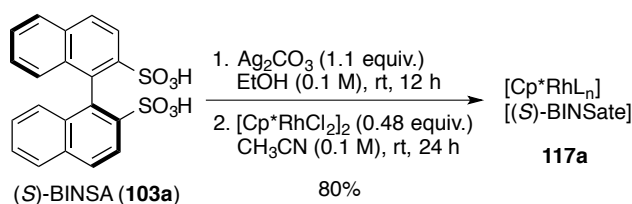
(S)-6,6'-dibromo-(1,1'-binaphthalene)-2,2'-disulfonic acid (103b) (SS06025)



A performic acid solution was prepared by mixing and stirring 30% H_2O_2 (3.5 mL, 36 mmol) and formic acid (35 mL) at room temperature for 30 min. To this solution was added **S3** (618 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) dropwise. After stirring at room temperature for 10 h, MnO_2 (17.4 mg, 0.2 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for further 6 h until the peroxides were completely decomposed (checked by KI starch paper). The reaction mixture was filtered through a plug of Celite, and washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was concentrated in *vacuo* to furnish the crude product, which was subjected to silica gel column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 4:1$). The obtained salts of **103b** was dissolved in water and passed through a cation exchange column (100 cm^3 , Amberlite IR120H ion-exchange resin from Aldrich). The eluent was concentrated in *vacuo*. The residue was dissolved in H_2O , and passed again through a cation exchange column. The filtrate was concentrated in *vacuo* to afford **103b** (570 mg, 99%).

Red solid. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 122.5, 127.0, 128.7, 130.8, 130.9, 131.0, 133.2, 134.9, 136.5, 141.4. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = 13.3$ (c 1.11, CH_3OH). HRMS (ESI): m/z Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{S}_2\text{Br}_2^-$ $[\text{M}-\text{H}^-]$: 568.8369, found: 568.8369.

Synthesis of $[\text{Cp}^*\text{RhL}_n][(\text{S})\text{-6,6'-BINSate}]$ (117a) ⁵⁶ (SS05099)

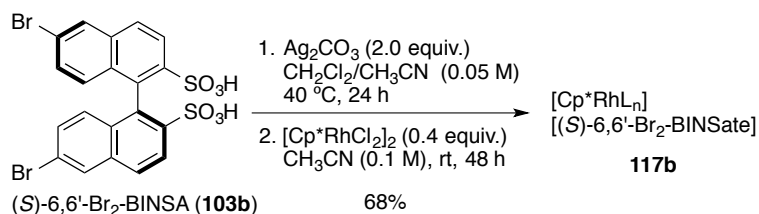


To a stirred solution of (S)-BINSa **103a** (107 mg, 0.25 mmol) in EtOH (2.5 mL) was added Ag_2CO_3 (75.8 mg, 0.275 mmol) at room temperature. After stirring for 12 h in dark, the reaction mixture was filtered through a Celite pad, and washed with $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1). The filtrate was evaporated in *vacuo* to furnish $\text{Ag}_2\text{-(S)-BINSate}$ (152 mg, 96%) as a colorless solid, which was directly used for the next step without purification. To a flame-dried Schlenk flask were added $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (71.7 mg, 0.116 mmol), $\text{Ag}_2\text{-(S)-BINSate}$ (152 mg, 0.24 mmol), CH_3CN (2.5 mL) in a glovebox. The flask was taken out of the

glovebox, and the mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere. After 24 h, the resulting precipitates were removed by filtration through a Celite pad, and washed with CH₃CN. The filtrate was concentrated in *vacuo*, and the residue was dissolved in CH₃CN (1 mL). To this solution was added Et₂O dropwise, and the resulting orange precipitates were collected by filtration, washed with Et₂O, and dried in *vacuo* to afford [Cp*RhL_N][(S)-BINSAte] **117a** (138 mg, 80% as dihydrate).

Orange-solid. **IR** (KBr): ν 3399, 3234, 3060, 1626, 1590, 1563, 1504, 1454, 1376, 1307, 1257, 1132, 1063, 1015, 943, 872, 818, 776, 752, 701, 686, 660, 603 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.56 (s, 15H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 8.7, 92.9 (d, $^1J_{\text{CRh}}$ = 11.4 Hz), 123.6, 127.1, 127.5, 127.6, 127.8, 128.4, 133.0, 133.5, 133.9, 139.6. **Anal.** Calcd for C₃₀H₃₁O₈RhS₂ (dihydrate): C, 52.48; H, 4.55. Found: C, 51.88; H, 4.03, N, <0.30.

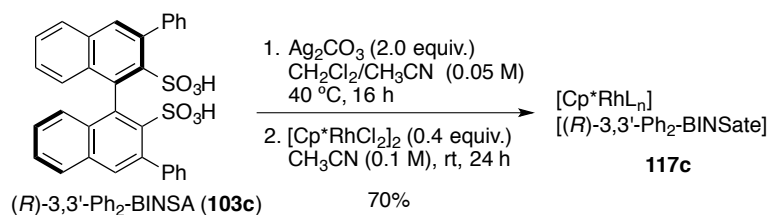
Synthesis of [Cp*RhL_N][(S)-6,6'-Br₂-BINSAte] (**117b**)⁵⁶ (Procedure A) (SS06035)



To a stirred solution of (S)-6,6'-Br₂-BINSA **103b** (114 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂/CH₃CN (1:1, 4 mL) was added Ag₂CO₃ (110 mg, 0.40 mmol) at 40 °C. After stirring for 24 h in dark, the reaction mixture was filtered through a Celite pad, and washed with CH₂Cl₂/CH₃CN (1:1). The filtrate was evaporated in *vacuo* to furnish Ag₂-(S)-6,6'-Br₂-BINSAte (142 mg, 90%) as an orange solid, which was directly used for the next step without purification. To a flame-dried Schlenk flask were added [Cp*RhCl₂]₂ (50 mg, 0.081 mmol), Ag₂-(S)-6,6'-Br₂-BINSAte (142 mg, 0.18 mmol), CH₃CN (1.8 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 48 h, the resulting precipitates were removed by filtration through a Celite pad and washed with CH₃CN. The filtrate was concentrated in *vacuo* and the residue was dissolved in CH₃CN (1 mL). To this solution was added Et₂O dropwise, and the resulting orange precipitates were collected by filtration, washed with Et₂O, and dried in *vacuo* to afford [Cp*RhL_N][(S)-6,6'-Br₂-BINSAte] **117b** (115 mg, 68% as dihydrate).

Orange solid. **IR** (KBr): ν 3067, 1608, 1558, 1487, 1450, 1247, 1169, 1140, 1078, 1060, 1020, 876, 806, 718, 697, 680, 668, 623, 608 cm⁻¹. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.54 (s, 15H), 6.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 8.7, 93.1 (d, $^1J_{\text{CRh}}$ = 10.5 Hz), 122.3, 124.9, 127.7, 129.4, 129.9, 130.7, 131.4, 133.1, 135.1, 140.1. **Anal.** Calcd for C₃₀H₂₉Br₂O₈RhS₂ (dihydrate): C, 42.67; H, 3.46. Found: C, 42.48; H, 3.04; N, <0.30.

Synthesis of $[\text{Cp}^*\text{RhL}_\text{N}][(\text{R})\text{-3,3'-Ph}_2\text{-BINSate}]$ (**117c**) (SS06152)



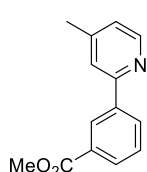
Following the Procedure A, $(\text{R})\text{-3,3'-Ph}_2\text{-BINSA}$ **103c**⁵² (32.4 mg, 57 μmol), Ag_2CO_3 (30.3 mg, 110 μmol), and $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) were stirred at $40\text{ }^\circ\text{C}$ for 16 h in dark. The reaction mixture was filtered and evaporated in *vacuo* to furnish $\text{Ag}_2\text{-3,3'-Ph}_2\text{-BINSate}$ (38.6 mg, 87%) as an colorless solid, which was directly used for the next step without purification. $\text{Ag}_2\text{-3,3'-Ph}_2\text{-BINSate}$ (38.6 mg, 50 μmol), $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (13.6 mg, 22 μmol) and CH_3CN (1 mL) were stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was filtered and concentrated in *vacuo*. The filtrate was further dried in *vacuo* at $40\text{ }^\circ\text{C}$ to afford $[\text{Cp}^*\text{RhL}_\text{N}][(\text{R})\text{-3,3'-Ph}_2\text{-BINSate}]$ **117c** (33.5 mg, 70% as dihydrate) without recrystallization.

Orange solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (s, 15H), 7.01 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.37-7.48 (m, 8H), 7.70 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 4H), 7.79 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 4H). **Anal.** Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{O}_8\text{RhS}_2$ (dihydrate): C, 60.14; H, 4.69. Found: C, 59.84; H, 4.33; N, <0.30. No assignable $^{13}\text{C NMR}$ spectrum was obtained because **1c** was scarcely soluble in non-polar solvents and coordinatively unstable in polar solvents.

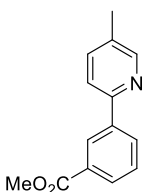
Chapter 3 Section 1: Asymmetric C–H conjugate addition of 2-phenylpyridine derivatives

Preparation of 2-phenylpyridine derivatives⁵⁸

2-Phenylpyridine derivatives **1b-p** were synthesized according to the following procedure.⁶ A mixture of 2-chloropyridine (1 mmol), the corresponding arylboronic acid (2 mmol), Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 5 mol %), and K₃PO₄ (650 mg, 3 mmol) in *i*PrOH/H₂O (1:1, 4 mL) was stirred at 80 °C overnight. The mixture was poured into brine and extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude product was purified by silica gel column chromatography.

Methyl 3-(4-methylpyridin-2-yl)benzoate (**1o**)

Colorless oil (264 mg, 58% yield). TLC: R_f = 0.41 (hexane/AcOEt = 3:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.40 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.07 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.07 (ddd, J = 8.0, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 8.0, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 52.0, 121.4, 123.4, 127.8, 128.7, 129.7, 130.4, 131.2, 139.6, 147.8, 149.4, 156.0, 166.8. HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₄O₂N⁺ [M+H⁺]: 228.1019, found: 228.1020.

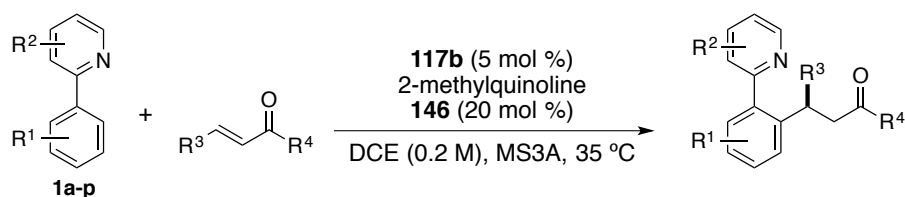
Methyl 3-(5-methylpyridin-2-yl)benzoate (**1p**)

Colorless solid (195 mg, 43% yield). TLC: R_f = 0.47 (hexane/AcOEt 3:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.53 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J = 7.4, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 8.20 (ddd, J = 7.4, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.1, 52.0, 119.9, 127.6, 128.7, 129.5, 130.5, 131.0, 132.0, 137.3, 139.6, 150.1, 153.5, 166.9. HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₄O₂N⁺ [M+H⁺]: 228.1019, found: 228.1020.

Optimization of reaction conditions

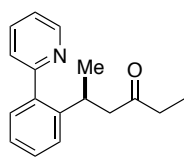
To a dried screw-capped vial were added **117a** (2.5 μmol, 5 mol %), MS3A (0 or 2 mg), solvent (0.25 mL) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively added 2-phenylpyridine (**1**) (8.6 μL, 0.060 mmol), an additive (0 or 0.01 mmol), and enone **124** (5.5 μL, 0.050 mmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 35 °C with stirring under argon atmosphere for 16–18 h. The resulting mixture was filtered through a short silica gel pad, and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated to afford the crude mixture. Dibenzyl ether (internal standard, ca. 10 mg, precisely weighted in each reaction) and CDCl₃ were added to the crude mixture, and the yield of **135** was determined by ¹H NMR analysis. An aliquot of the crude mixture was purified by preparative TLC, and the enantiomeric ratio of **135** was determined by HPLC analysis (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm).

General procedure of asymmetric conjugate addition via C–H activation (Table 11, 12)



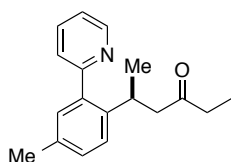
To a dried screw-capped vial were added **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), and DCE (0.5 mL) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively added 2-phenylpyridine derivative **1** (0.10 mmol), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol, 20 mol %), and enone **124** (0.11 or 0.13 mmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 35 $^{\circ}$ C with stirring under argon atmosphere. Upon completion, as judged by TLC analysis of the reaction mixture, the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography to afford the desired product **135a-p**, **149-153**.

(S)-5-[2-(pyridin-2-yl)phenyl]hexan-3-one (135a) (SS06098)



Following the general procedure, 2-phenylpyridine **1a** (14.4 μ L, 0.10 mmol), enone **124** (12.6 μ L, 0.11 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 $^{\circ}$ C for 48 h, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 6:1 to 3:1) to afford **135a** (22.8 mg, 93%w/w purity, 84% yield, 91:9 er), which was further purified by GPC. Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.38 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.27 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.54 (dd, J = 15.9, 9.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 6.8, 0.9 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.65-8.69 (m, 1H). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 7.7, 21.7, 30.7, 36.0, 50.8, 121.8, 124.3, 125.9, 126.0, 128.6, 129.9, 136.2, 140.0, 144.1, 149.1, 160.0, 210.4. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ON}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 254.1539, found: 254.1543. $[\alpha]_D^{17}$ = 18.9 (c = 0.72, CHCl_3). **HPLC**: 91:9 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 6.6 min, t_R (minor) = 7.4 min).

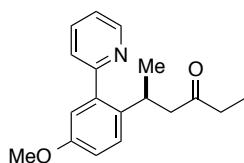
(S)-5-[4-methyl-2-(pyridin-2-yl)phenyl]hexan-3-one (135b) (SS06059)



Following the general procedure, **1b** (15.6 μ L, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 $^{\circ}$ C for 36 h, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4:1 to 3:2) to afford **135b** (23.7 mg, 89% yield, 90:10 er): Pale yellow oil. **TLC**: R_f = 0.31 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (500

MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (dd, J = 16.0, 8.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 7.7, 20.8, 21.8, 30.4, 36.0, 50.8, 121.7, 124.2, 125.8, 129.3, 130.5, 135.4, 136.1, 139.8, 141.0, 149.0, 160.0, 210.5. HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₂₂ON⁺ [M+H⁺]: 268.1696, found: 268.1696. $[\alpha]_D^{22}$ = 19.0 (c = 0.99, CHCl₃). HPLC: 90:10 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 6.5 min, t_R (minor) = 7.7 min).

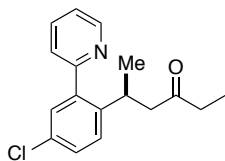
(S)-5-[4-methoxy-2-(pyridin-2-yl)phenyl]hexan-3-one (135c) (SS06063)



Following the general procedure, **1c** (15.8 μ L, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 48 h, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 3:1 to 1:1) to afford

135c (26.6 mg, 89% yield, 90:10 er). Colorless oil. TLC: R_f = 0.38 (hexane/AcOEt = 3:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.26 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 16.1, 8.4 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 16.1, 5.9 Hz, 1H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 7.7, 22.0, 30.2, 36.1, 50.9, 55.3, 114.6, 114.9, 121.9, 124.3, 127.0, 136.2, 136.4, 140.8, 149.0, 157.4, 159.6, 210.6. HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₂₂O₂N⁺ [M+H⁺]: 284.1645, found: 284.1646. $[\alpha]_D^{22}$ = 19.0 (c = 0.87, CHCl₃). HPLC: 90:10 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 9.7 min, t_R (minor) = 14.4 min).

(S)-5-[4-chloro-2-(pyridine-2-yl)phenyl]hexan-3-one (135d) (SS06059)

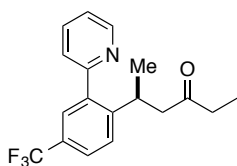


Following the general procedure, **1d** (15.0 μ L, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 60 h, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4:1 to 3:2) to afford

135d (25.5 mg, 89% yield, 92:8 er). Colorless oil. TLC: R_f = 0.30 (hexane/AcOEt = 3:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.53 (dd, J = 16.0, 8.6 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.7, 1H), 8.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 7.7, 21.8, 30.3, 36.1, 50.5, 122.3, 124.3, 127.5, 128.6, 129.8, 131.5, 136.5, 141.6, 142.7, 149.3, 158.5, 210.0. HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₁₉ONCl⁺ [M+H⁺]: 288.1150, found: 288.1151. $[\alpha]_D^{21}$ = 15.8 (c = 0.73, CHCl₃). HPLC: 92:8 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major)

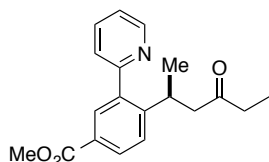
= 6.5 min, t_R (minor) = 8.7 min).

(S)-5-[2-(pyridin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]hexan-3-one (135e) (SS06067)



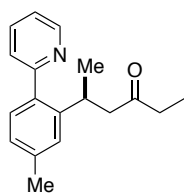
Following the general procedure, **1e** (17.4 μ L, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 84 h, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 9:1 to 7:3) to afford the mixture of **135e** (21.0 mg, 95%w/w purity, 62% yield, 93:7 er), which was further purified by GPC. Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.36 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 16.5, 8.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 16.5, 6.0 Hz, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.4, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 7.6, 21.6, 30.7, 36.1, 50.2, 122.4, 124.1 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 272.3 Hz), 124.3, 125.2 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 4.9 Hz), 126.5, 126.8 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.6 Hz), 128.3 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 32.4 Hz), 136.5, 140.6, 148.4, 149.3, 158.6, 209.7. **^{19}F NMR** (470 MHz, CDCl_3): δ -63.4. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ONF}_3^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 322.1413, found: 322.1419. $[\alpha]_D^{24}$ = 9.1 (c = 0.61, CHCl_3). **HPLC**: 93:7 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 4.8 min, t_R (minor) = 5.3 min).

Methyl (S)-4-(4-oxohexan-2-yl)-3-(pyridin-2-yl)benzoate (135f) (SS06057)



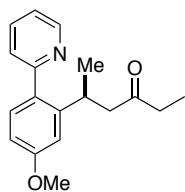
Following the general procedure, **1f** (21.3 mg, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4:1 to 3:2) to afford **135f** (22.1 mg, 71% yield, 93:7 er). Pale yellow oil. **TLC**: R_f = 0.21 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 16.2, 8.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 16.2, 5.9 Hz, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.31 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 7.6, 21.6, 30.9, 36.1, 50.3, 52.0, 122.2, 124.4, 126.2, 127.9, 129.7, 131.2, 136.6, 140.1, 149.0, 149.7, 158.9, 166.7, 209.8. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 312.1594, found: 312.1597. $[\alpha]_D^{22}$ = 18.2 (c = 0.82, CHCl_3). **HPLC**: 93:7 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 17.2 min, t_R (minor) = 24.2 min).

(S)-5-[5-methyl-2-(pyridin-2-yl)phenyl]hexan-3-one (135g) (SS06073)



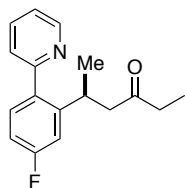
Following the general procedure, **1g** (15.6 μ L, 0.10 mmol), enone **124** (12.6 μ L, 0.11 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 5:1 to 3:2) to afford the mixture of **135g** (23.9 mg, 93% w/w purity, 83% yield, 90:10 er), which was further purified by GPC. Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.31 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.27 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 15.9, 8.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.52-3.63 (1H, m), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 7.7, 21.4, 21.6, 30.6, 36.0, 50.9, 121.6, 124.3, 126.6, 126.8, 129.9, 136.1, 137.2, 138.2, 144.0, 149.1, 160.1, 210.6. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ON}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 268.1696, found: 268.1700. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 26.7 (c = 0.71, CHCl_3), **HPLC**: 90:10 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 6.7 min, t_{R} (minor) = 7.5 min).

(S)-5-[5-methoxy-2-(pyridin-2-yl)phenyl]hexan-3-one (135h) (SS06073)



Following the general procedure, **1h** (18.5 mg, 0.10 mmol), enone **124** (12.6 μ L, 0.11 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 5:1 to 3:2) to afford **135h** (18.8 mg, 66% yield, 91:9 er). Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.19 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.28 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.53 (dd, J = 15.8, 9.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.4, 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 7.7, 21.6, 30.8, 36.0, 50.8, 55.2, 110.7, 112.1, 121.5, 124.4, 131.3, 132.7, 136.3, 145.9, 149.0, 159.7, 159.8, 210.3. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 284.1645, found: 284.1649. $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ = 21.7 (c = 0.94, CHCl_3), **HPLC**: 91:9 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 10.5 min, t_{R} (minor) = 12.4 min).

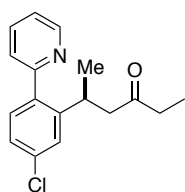
(S)-5-[5-fluoro-2-(pyridin-2-yl)phenyl]hexan-3-one (135i) (SS06054)



Following the general procedure, **1i** (17.3 mg, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 120 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4:1 to 3:2) to afford the mixture of **135i** (21.0 mg, 97% w/w purity, 75% yield, 92:8 er), which was further purified by GPC.

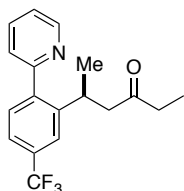
Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.30 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (dd, J = 16.3, 8.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 16.3, 5.4 Hz, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.6, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 10.9, 2.7 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 7.6, 21.5, 30.7, 36.1, 50.4, 112.7 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.6 Hz), 112.9 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 20.3 Hz), 121.8, 124.3, 131.6 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.4 Hz), 136.1 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.4 Hz), 136.3, 146.9 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 7.2 Hz), 149.1, 159.0, 162.9 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 247.1 Hz), 209.8. **^{19}F NMR** (470 MHz, CDCl_3): δ -116.4. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ONF}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 272.1445, found: 272.1449. $[\alpha]_{\text{D}}^{17}$ = 11.9 (c = 0.99, CHCl_3). **HPLC**: 92:8 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 6.3 min, t_{R} (minor) = 7.3 min).

(S)-5-[5-chloro-2-(pyridin-2-yl)phenyl]hexan-3-one (135j) (SS06075)



Following the general procedure, **1j** (18.9 mg, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μL , 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μmol , 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.68 μL , 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 96 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4:1 to 3:2) to afford the mixture of **135j** (24.1 mg, 92% w/w purity, 77% yield, 92:8 er), which was further purified by GPC. Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.29 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 16.0, 8.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 3.53-3.61 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 7.7, 21.6, 30.6, 36.2, 50.4, 122.1, 124.3, 126.2, 126.2, 131.3, 134.5, 136.4, 138.4, 146.4, 149.2, 158.8, 209.8. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ONCl}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 288.1190, found: 288.1155. $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ = 23.8 (c = 0.50, CHCl_3). **HPLC**: 92:8 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 6.5 min, t_{R} (minor) = 7.2 min).

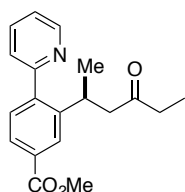
(S)-5-[2-(pyridin-2-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]hexan-3-one (135k) (SS06071)



Following the general procedure, **1k** (22.3 mg, 0.1 mmol), enone **124** (14.9 μL , 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μmol , 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μL , 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4:1 to 3:2) to afford the mixture of **135k** (22.0 mg, 96% w/w purity, 66% yield, 92:8 er), which was further purified by GPC. Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.31 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.30 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 16.4, 8.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 16.4, 5.2 Hz, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.0, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.9 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 7.7, 21.6, 30.5, 36.2, 50.2, 122.4, 122.7-122.9 (m, 2C), 124.1 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 272.3

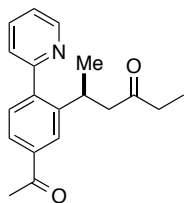
Hz), 124.2, 130.4, 130.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.4$ Hz), 136.5, 143.4, 145.4, 149.3, 158.6, 209.7. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -63.5. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ONF}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 322.1413, found: 322.1419. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = 7.5$ ($c = 0.68$, CHCl_3). **HPLC**: 92:8 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 4.7 min, t_{R} (minor) = 5.2 min).

Methyl (*S*)-3-(4-oxohexan-2-yl)-4-(pyridin-2-yl)benzoate (**135l**) (SS06057cd)

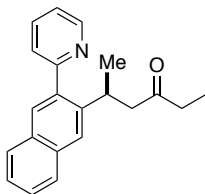


Following the general procedure, **1l** (21.3 mg, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μL , 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μmol , 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.68 μL , 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4:1 to 3:2) to afford **135l** (25.1 mg, 81% yield, 92:8 er). Colorless solid. **TLC**: $R_f = 0.21$ (hexane/AcOEt = 3:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.30 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.62 (dd, $J = 16.5$, 8.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 16.5$, 5.9 Hz, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.31 (dd, $J = 7.7$, 4.4 Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 7.7$, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.6, 21.8, 30.5, 36.2, 50.3, 52.1, 122.3, 124.2, 127.1, 127.3, 130.1, 130.1, 136.4, 144.3, 144.7, 149.2, 158.9, 166.9, 209.9. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 312.1594, found: 312.1595. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 26.6$ ($c = 0.69$, CHCl_3), **HPLC**: 92:8 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 13.0 min, t_{R} (minor) = 18.3 min).

(*S*)-5-[5-acetyl-2-(pyridin-2-yl)phenyl]hexan-3-one (**135m**) (SS06072)

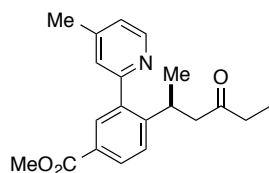


Following the general procedure, **1m** (21.3 mg, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μL , 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μmol , 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μL , 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 2:1 to 1:1) to afford **135m** (20.3 mg, 65% yield, 92:8 er). Colorless oil. **TLC**: $R_f = 0.40$ (hexane/AcOEt = X:X). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.30 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.63 (dd, $J = 16.5$, 8.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 16.5$, 5.9 Hz, 1H), 3.56-3.67 (m, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.7$, 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.1$, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.70 (ddd, $J = 5.1$, 1.8, 1.1 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.7, 21.8, 26.7, 30.5, 36.2, 50.3, 122.3, 124.2, 125.7, 126.2, 130.3, 136.4, 137.0, 144.6, 145.0, 149.3, 158.9, 198.0, 209.9. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 318.1465, found: 318.1469. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = 24.6$ ($c = 0.93$, CHCl_3), **HPLC**: 92:8 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 17.5 min, t_{R} (minor) = 29.4 min).

(S)-5-[3-(pyridin-2-yl)naphthalen-2-yl]hexan-3-one (135n) (SS06075)

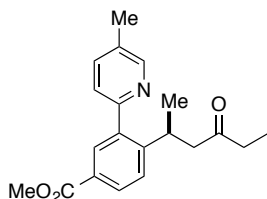
Following the general procedure, **1n** (20.5 mg, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 96 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 9:1 to 7:3) to afford the mixture of **135n** (30.5 mg, 91% w/w purity, 91% yield, 91:9 er), which was

further purified by GPC. Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.24 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.60 (dd, J = 16.2, 8.8 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 16.2, 5.4 Hz, 1H), 3.68-3.79 (m, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.7, 4.6, 0.9 Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 5H), 8.72 (d, J = 4.6 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 7.7, 21.7, 30.7, 36.0, 51.0, 121.9, 124.5, 124.7, 125.7, 126.3, 127.3, 127.8, 129.3, 131.7, 133.3, 136.3, 139.0, 142.5, 149.1, 160.0, 210.4. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ON}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 304.1696, found: 304.1696. $[\alpha]_D^{23}$ = 31.7 (c = 0.71, CHCl_3). **HPLC**: 91:9 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 9.9 min, t_R (minor) = 15.1 min).

Methyl (S)-3-(4-methylpyridin-2-yl)-4-(4-oxohexan-2-yl)benzoate (135o) (SS06093)

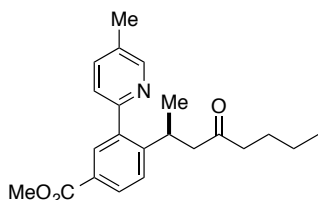
Following the general procedure, **1o** (22.7 mg, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 3:1 to 1:1) to afford **135o** (22.9 mg, 70% yield, 93:7 er). Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.19 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.29 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.57 (dd, J = 16.1, 8.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 16.1, 5.9 Hz, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.12 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (125 Mhz, CDCl_3): δ 7.7, 21.3, 21.4, 30.9, 36.1, 50.4, 52.0, 123.2, 125.2, 126.2, 127.8, 129.5, 131.2, 140.2, 147.7, 148.8, 149.8, 158.8, 166.8, 209.9. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 326.1751, ound: 326.1756. $[\alpha]_D^{20}$ = 16.9 (c = 1.14, CHCl_3).

HPLC: 93:7 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 20.5 min, t_R (minor) = 26.8 min).

Methyl (S)-3-(5-methylpyridin-2-yl)-4-(4-oxohexan-2-yl)benzoate (135p) (SS06090)

Following the general procedure, **1p** (22.7 mg, 0.10 mmol), enone **124** (14.9 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 4:1 to 3:2) to afford **135p** (30.2 mg, 93% yield, 95:5 er). Colorless oil. **TLC**: R_f

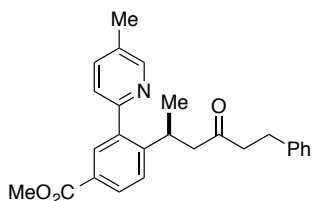
= 0.23 (hexane/AcOEt = 3:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.29 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 16.5, 8.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 16.5, 5.5 Hz, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 7.7, 18.2, 21.5, 30.8, 36.1, 50.3, 52.0, 123.7, 126.1, 127.8, 129.4, 131.3, 131.6, 137.0, 140.2, 149.6, 149.7, 156.2, 166.8, 209.9. **HRMS** (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₄O₂N⁺ [M+H⁺]: 326.1751, found: 326.1756. $[\alpha]_D^{18}$ = 19.5 (c = 1.24, CHCl₃). **HPLC**: 95:5 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 16.5 min, t_R (minor) = 20.0 min).

Methyl (S)-3-(5-methylpyridin-2-yl)-4-(4-oxooctan-2-yl)benzoate (149) (SS06117)

Following the general procedure, **1p** (22.7 mg, 0.10 mmol), applicable enone (18.2 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 3:1 to 2:1) to afford the mixture of **149**

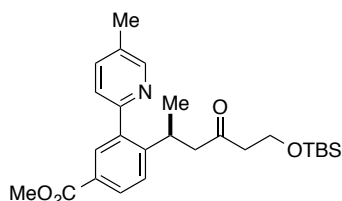
(36.2 mg, 93% w/w purity, 95% yield, 95:5 er), which was further purified by GPC. Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.38 (hexane/AcOEt = 3:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.41-1.51 (m, 2H), 2.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (dd, J = 16.4, 8.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 16.4, 5.5 Hz, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 13.9, 18.4, 21.6, 22.4, 26.0, 30.9, 42.9, 50.8, 52.1, 123.9, 126.3, 127.9, 129.6, 131.4, 131.7, 137.2, 140.3, 149.7, 149.9, 156.3, 166.9, 209.8. **HRMS** (ESI): m/z calcd for C₂₂H₂₈O₃N⁺ [M+H⁺]: 354.2064, found: 354.2062. $[\alpha]_D^{18}$ = 8.1 (c = 1.47, CHCl₃). **HPLC**: 95:5 er (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 14.4 min, t_R (minor) = 20.0 min).

Methyl (S)-3-(5-methylpyridin-2-yl)-4-(4-oxo-6-phenylhexan-2-yl)benzoate (150) (SS07038)



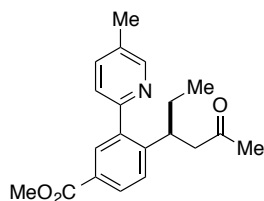
Following the general procedure, **1p** (22.7 mg, 0.10 mmol), applicable enone (22.4 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 8:1 to 3:2) to afford **150** (35.3 mg, 88% yield, 95:5 er). Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.26 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.50-2.62 (m, 3H), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H), 3.58-3.69 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 18.4, 21.6, 29.7, 31.0, 44.5, 51.2, 52.2, 123.9, 126.2, 126.3, 128.0, 128.4, 128.6, 129.6, 131.4, 131.8, 137.2, 140.2, 141.1, 149.7, 149.8, 156.3, 166.9, 208.6. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 402.2064, found: 402.2062. $[\alpha]_D^{18}$ = -4.8 (c = 0.68, CHCl_3). **HPLC**: 95:5 er. (Chiralpak IB, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 8.6 min, t_R (minor) = 11.3 min).

Methyl (S)-4-(6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxohexan-2-yl)-3-(5-methylpyridin-2-yl)benzoate (151) (SS07006)



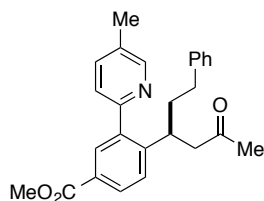
Following the general procedure, **1p** (22.7 mg, 0.10 mmol), applicable enone (32.3 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 50 °C for 84 h, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 6:1 to 2:1) to afford **151** (34.6 mg, 76% yield, 93:7 er). Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.30 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 0.00 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 16.4, 8.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 16.4, 5.4 Hz, 1H), 3.59-3.70 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ -5.5 , 18.2, 21.5, 25.8, 30.5, 45.7, 51.7, 52.0, 52.0, 58.6, 123.8, 126.2, 127.8, 129.5, 131.3, 131.6, 137.0, 140.1, 149.6, 149.8, 156.1, 166.8, 208.2. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{NSi}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 456.2565, found: 456.2566. $[\alpha]_D^{18}$ = 9.5 (c = 1.14, CHCl_3). **HPLC**: 93:7 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (major) = 8.7 min, t_R (minor) = 10.4 min).

Methyl (S)-3-(5-methylpyridin-2-yl)-4-(5-oxohexan-3-yl)benzoate (152) (SS06119)



Following the general procedure, **1p** (22.7 mg, 0.10 mmol), applicable enone (14.7 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 96 h, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 3:1 to 1:1) to afford **151** (29.1 mg, 89% yield, 88:12 er). Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.19 (hexane/AcOEt = 3:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 0.66 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.53-1.65 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.66 (dd, J = 16.3, 7.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 16.3, 6.4 Hz, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 12.0, 18.3, 29.0, 30.4, 37.8, 50.5, 52.2, 124.0, 126.5, 127.9, 129.5, 131.2, 131.7, 137.1, 141.4, 148.2, 149.7, 156.4, 166.9, 207.8. **HRMS** (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₄O₃N⁺ [M+H⁺]: 326.1751, found: 326.1751. $[\alpha]_D^{18}$ = 22.9 (c = 1.50, CHCl₃). **HPLC**: 88:12 er. (Chiralpak IE, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (minor) = 27.9 min, t_R (major) = 31.5 min).

Methyl (S)-3-(5-methylpyridin-2-yl)-4-(5-oxo-1-phenylhexan-3-yl)benzoate (153) (SS06193)

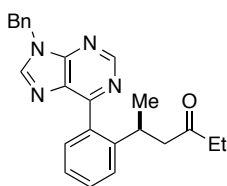


Following the general procedure, **1p** (22.7 mg, 0.10 mmol), applicable enone (21.6 μ L, 0.13 mmol), **117b** (4.3 mg, 5 μ mol, 5 mol %), MS3A (4 mg), 2-methylquinoline (2.7 μ L, 0.02 mmol), and DCE (0.5 mL) were stirred at 35 °C for 72 h, and the mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 6:1 to 3:2) to afford **153** (34.9 mg, 87% yield, 88:12 er). Colorless oil. **TLC**: R_f = 0.21 (hexane/AcOEt = 3:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.87-1.93 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (dd, J = 16.3, 7.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.3, 6.0 Hz, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 18.2, 30.1, 33.4, 35.7, 37.5, 50.5, 52.0, 123.8, 125.6, 126.4, 128.0, 128.1 (2C), 129.5, 131.3, 131.5, 136.9, 141.1, 141.7, 147.8, 149.4, 156.0, 166.7, 207.3. **HRMS** (ESI): m/z calcd for C₂₆H₂₈O₃N⁺ [M+H⁺]: 402.2064, found: 402.2063. $[\alpha]_D^{21}$ = 63.8 (c = 0.65, CHCl₃). **HPLC**: 88:12 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_R (minor) = 22.4 min, t_R (major) = 27.4 min).

Chapter 3 Section 2: Asymmetric conjugate addition of 6-Arylpurines

Optimization of reaction conditions

To a dried screw-capped vial were added model substrate **131** (14.3 mg, 0.05 mmol), **117a** or **117b** (2.5 μ mol, 5 mol %), MS (2 mg), solvent (0.25 mL) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively added enone **124** (8.6 μ L, 0.075 mmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 35 °C with stirring under argon atmosphere for 2-4 h. The resulting mixture was filtered through a short silica gel pad, and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated to afford the crude mixture. Dibenzyl ether (internal standard, ca. 10 mg, precisely weighted in each reaction) and CDCl₃ were added to the crude mixture, and the yield of **154** was determined by ¹H NMR analysis. An aliquot of the crude mixture was purified by preparative TLC, and the enantiomeric ratio of **154** was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm). The results are summarized in **Table 13, 14**.

(S)-5-(2-(9-benzyl-9H-purin-6-yl)phenyl)hexan-3-one (154)

Yellow oil. **TLC**: R_f = 0.35 (hexane/AcOEt = 1:1). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): 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). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): 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.

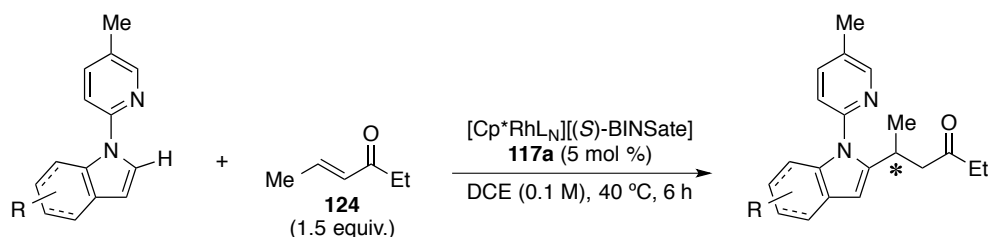
HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₄H₂₅ON₄⁺ [M+H⁺]: 385.2023, found: 385.2027.

Chapter 3 Section 3: Asymmetric C–H conjugate addition of indole derivatives

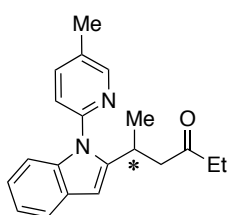
Optimization of reaction conditions

To a dried screw-capped vial were added model substrate **157** (10.4 mg, 0.05 mmol), Cp*Rh catalyst (2.5 μ mol, 5 mol %), MS (0 or 2 mg), solvent (0.25 mL) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively added additive (0 or 2.5 μ mol) and enone **124** (8.6 μ L, 0.075 mmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 35 °C with stirring under argon atmosphere for 17 h. The resulting mixture was filtered through a short silica gel pad, and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated to afford the crude mixture. 1,1,2,2-Tetrachloroethane (internal standard, ca. 10 mg, precisely weighted in each reaction) and CDCl₃ were added to the crude mixture, and the yield of **158** was determined by ¹H NMR analysis. An aliquot of the crude mixture was purified by preparative TLC, and the enantiomeric ratio of **158** was determined by HPLC analysis (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm). The results are summarized in Table 16-20.

General procedure of asymmetric C–H conjugate addition of indole derivatives (Table 21)



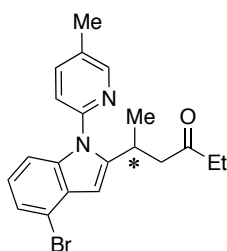
To a dried screw-capped vial were added **117a** (3.1 mg, 5 μ mol, 5 mol %), indole derivatives (0.10 mmol), and DCE (1 mL) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively added enone **124** (17.2 μ L, 0.15 mmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 40 °C with stirring under argon atmosphere for 6 h. The reaction mixture was filtered through a short silica gel pad and washed with AcOEt or directly purified by silica gel column chromatography to afford the desired product **158-169**.

5-(1-(5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-indol-2-yl)hexan-3-one (**158**) (SS09108)

Following the general procedure, applicable indole derivative (20.8 mg, 0.10 mmol), **124** (17.2 μ L, 0.15 mmol), **117a** (3.1 mg, 5 μ mol, 5 mol %), and DCE (1 mL) were stirred at 40 °C for 6 h, and the mixture was filtered through a short silica gel pad and washed with AcOEt to afford **158** (30.1 mg, 98% yield, 87:13 er). Yellow oil. TLC: *R_f* = 0.49 (hexane/AcOEt = 3:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H),

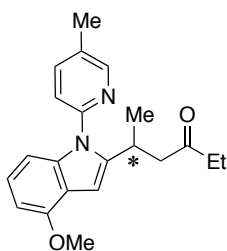
1.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.57 (dd, $J = 16.6, 8.5$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 16.6, 5.4$ Hz, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.1, 3.1$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.9, 18.2, 20.9, 27.1, 36.4, 49.6, 99.7, 110.3, 120.1, 120.6, 121.4, 121.8, 128.4, 132.4, 137.6, 139.2, 146.0, 149.0, 150.1, 210.2. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ON}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 307.1805, found: 307.1804. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 5.1$ ($c = 1.15$, CHCl_3). HPLC: 87:13 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 9.7 min, t_{R} (minor) = 13.9 min).

5-(4-bromo-1-(5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-indol-2-yl)hexan-3-one (162) (SS09123)



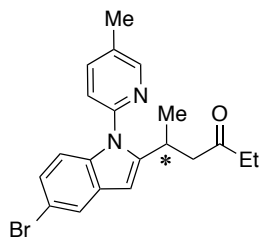
Following the general procedure, applicable indole derivative (28.7 mg, 0.10 mmol), **124** (17.2 μL , 0.15 mmol), **117a** (3.1 mg, 5 μmol , 5 mol %), and DCE (1 mL) were stirred at 40 °C for 6 h, and the mixture was filtered through a short silica gel pad and washed with AcOEt to afford **162** (36.2 mg, 94% yield, 83:17 er). Yellow oil. TLC: $R_f = 0.38$ (hexane/AcOEt = 3:1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.36 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.62 (dd, $J = 17.2, 8.6$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 17.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.9, 18.3, 21.0, 27.0, 36.6, 49.4, 99.7, 109.6, 114.0, 121.5, 122.7, 123.4, 129.0, 132.9, 137.8, 139.3, 147.0, 148.6, 150.2, 209.9. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2\text{Br}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 385.0910, found: 385.0911. $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = 17.7$ ($c = 1.51$, CHCl_3). HPLC: 83:17 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 6.7 min, t_{R} (minor) = 9.5 min).

5-(4-methoxy-1-(5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-indol-2-yl)hexan-3-one (163) (SS09113)



Following the general procedure, applicable indole derivative (23.8 mg, 0.10 mmol), **124** (17.2 μL , 0.15 mmol), **117a** (3.1 mg, 5 μmol , 5 mol %), and DCE (1 mL) were stirred at 40 °C for 6 h, and the mixture was filtered through a short silica gel pad and washed with AcOEt to afford **163** (33.4 mg, 99% yield, 86:14 er). Yellow oil. TLC: $R_f = 0.42$ (hexane/AcOEt = 3:1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.34 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.56 (dd, $J = 16.7, 8.6$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 16.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.8, 18.2, 21.0, 27.0, 36.5, 49.7, 55.5, 96.7, 100.6, 103.9, 118.7, 121.4, 122.6, 132.4, 138.8, 139.1, 144.6, 149.1, 150.0, 152.7, 210.2. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 337.1911, found: 337.1911. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 13.5$ ($c = 1.24$, CHCl_3). HPLC: 86:14 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 10.5 min, t_{R} (minor) = 18.6 min).

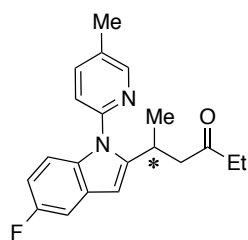
5-(5-bromo-1-(5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-indol-2-yl)hexan-3-one (164) (SS09116)



Following the general procedure, applicable indole derivative (28.7 mg, 0.10 mmol), **124** (17.2 μ L, 0.15 mmol), **117a** (3.1 mg, 5 μ mol, 5 mol %), and DCE (1 mL) were stirred at 40 °C for 6 h, and the mixture was filtered through a short silica gel pad and washed with AcOEt to afford **164** (38.0 mg, 99% yield, 86:14 er). Yellow oil.

TLC: R_f = 0.37 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 17.1, 8.3 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 17.1, 5.4 Hz, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 7.8, 18.2, 20.9, 27.1, 36.5, 49.4, 99.1, 111.8, 113.7, 121.4, 122.5, 124.5, 130.1, 132.8, 136.3, 139.3, 147.4, 148.6, 150.2, 209.9. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2\text{Br}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 385.0910, found: 385.0910. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = 12.6 (c = 1.29, CHCl_3). **HPLC:** 86:14 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 10.6 min, t_{R} (minor) = 15.5 min).

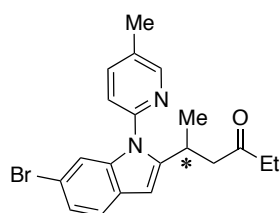
5-(5-fluoro-1-(5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-indol-2-yl)hexan-3-one (165) (SS09109)



Following the general procedure, applicable indole derivative (22.6 mg, 0.10 mmol), **124** (17.2 μ L, 0.15 mmol), **117a** (3.1 mg, 5 μ mol, 5 mol %), and DCE (1 mL) were stirred at 40 °C for 6 h, and the mixture was filtered through a short silica gel pad and washed with AcOEt to afford **165** (31.8 mg, 98% yield, 86:14 er). Yellow oil. **TLC:**

R_f = 0.34 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 17.1, 8.3 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 17.1, 5.4 Hz, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.4, 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 7.6, 18.2, 20.9, 27.2, 36.5, 49.5, 99.6 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.5 Hz), 105.0 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 23.9 Hz), 109.8 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 26.4 Hz), 111.0 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.6 Hz), 128.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.6 Hz), 132.7, 134.1, 139.2, 147.7, 148.8, 150.2, 158.5 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 232.7 Hz), 210.0. **HRMS** (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2\text{F}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 325.1711, found: 325.1709. $[\alpha]_{\text{D}}^{18}$ = 7.3 (c = 0.99, CHCl_3). **HPLC:** 86:14 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 9.2 min, t_{R} (minor) = 13.2 min).

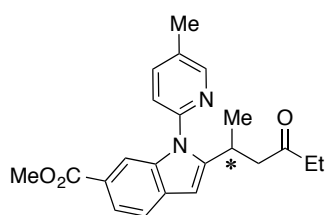
5-(6-bromo-1-(5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-indol-2-yl)hexan-3-one (166) (SS09117)



Following the general procedure, applicable indole derivative (28.7 mg, 0.10 mmol), **124** (17.2 μ L, 0.15 mmol), **117a** (3.1 mg, 5 μ mol, 5 mol %), and DCE (1 mL) were stirred at 40 °C for 6 h, and the mixture was filtered through a short silica gel pad and washed with AcOEt to afford **166** (37.4 mg, 97% yield, 85:15 er). Yellow oil. **TLC:** R_f = 0.34 (hexane/AcOEt = 3:1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3):

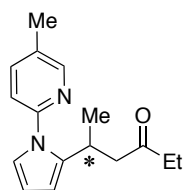
δ 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.34 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.57 (dd, J = 16.8, 8.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.8, 5.6 Hz, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.8, 18.2, 20.9, 27.0, 36.5, 49.4, 99.7, 113.3, 115.3, 121.2, 121.4, 123.8, 127.2, 132.9, 138.4, 139.4, 146.8, 148.4, 150.3, 209.9. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2\text{Br}^+ [\text{M}+\text{H}^+]$: 385.0910, found: 385.0910. $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -1.4$ (c = 0.79, CHCl_3). HPLC: 85:15 er. (Chiralpak IG, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 8.7 min, t_{R} (minor) = 9.6 min).

Methyl 1-(5-methylpyridin-2-yl)-2-(4-oxohexan-2-yl)-1*H*-indole-6-carboxylate (**167**) (SS09124)



Following the general procedure, applicable indole derivative (26.6 mg, 0.10 mmol), **124** (17.2 μL , 0.15 mmol), **117a** (3.1 mg, 5 μmol , 5 mol %), and DCE (1 mL) were stirred at 40 $^{\circ}\text{C}$ for 6 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 7:1 to 3:2) to afford **167** (32.7 mg, 90% yield, 84:16 er). Yellow oil. TLC: R_f = 0.33 (hexane/AcOEt = 3:1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.35 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.60 (dd, J = 16.9, 8.3 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 16.9, 5.4 Hz, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.8, 18.3, 20.8, 27.2, 36.4, 49.4, 52.0, 99.9, 112.6, 119.6, 121.6, 121.8, 123.4, 132.1, 133.0, 137.0, 139.4, 148.3, 149.7, 150.3, 168.2, 209.8. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$: 365.1860, found: 365.1858. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0.2$ (c = 1.92, CHCl_3). HPLC: 84:16 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm, t_{R} (major) = 22.1 min, t_{R} (minor) = 24.6 min).

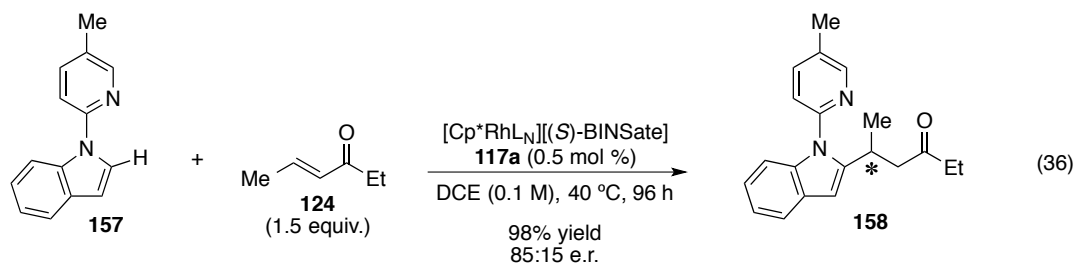
5-(1-(5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl)hexan-3-one (**168**) (SS09122)



Following the general procedure, applicable indole derivative (15.8 mg, 0.10 mmol), **124** (11.5 μL , 0.10 mmol), **117a** (3.1 mg, 5 μmol , 5 mol %), and DCE (1 mL) were stirred at 40 $^{\circ}\text{C}$ for 6 h, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 9:1 to 7:3) to afford **168** (15.5 mg, 60% yield, 85:15 er). Yellow oil. TLC: R_f = 0.43 (hexane/AcOEt = 3:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.33 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.49 (dd, J = 16.3, 8.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 16.3, 4.9 Hz, 1H), 3.71-3.82 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 3.6, 3.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 7.8, 18.2, 20.9, 27.0, 36.5, 49.4, 99.7, 113.3, 115.3, 121.2, 121.4, 123.8, 127.2, 132.9, 138.4, 139.4, 146.8, 148.4, 150.3, 209.9. HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ON}_2^+ [\text{M}+\text{H}^+]$: 257.1648, found: 257.1649. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.0$ (c = 1.14, CHCl_3). HPLC: 85:15 er. (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0

mL/min, 254 nm, t_R (minor) = 6.1 min, t_R (major) = 6.7 min).

Asymmetric C–H conjugate addition of **157 with **124** catalyzed by **117a** (0.5 mol %). (eq. 36) (SS09141)**



To a dried screw-capped vial were added **157** (20.8 mg, 0.10 mmol), and DCE (950 μL) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively added enone **124** (17.2 μL , 0.15 mmol) and 1 M DCE solution of **117a** (0.5 μmol , 50 μL). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 40 °C with stirring under argon atmosphere for 96 h. The reaction mixture was filtered through a short silica gel pad and washed with AcOEt to afford **158** (30.2 mg, 98% yield, 85:15 er).

Chapter 4 Section 1: Experiments for mechanistic study**Evaluation of Other Chiral Organic Anions (Table 22)****Preparation of Ag salts**

Ag-BINSate **116a** was prepared as described above, and used without further purification.

173, 101, 174: To a stirred solution of the corresponding chiral acid (0.10 mmol) in CH₂Cl₂/CH₃CN (1:1, 2 mL) was added Ag₂CO₃ (0.10 or 0.20 mmol), and the mixture was stirred at 40 °C for 12 h in dark. The reaction mixture was filtered through a Celite pad, and washed with CH₂Cl₂/CH₃CN (1:1). The filtrate was evaporated in *vacuo*, and the obtained Ag salts were used without further purification.

Ag-TRIP **86** was prepared according to the literature.⁴³

General procedure (SS06099, 06101, 06102, 06106, 07180)

To dried screw-capped vial were added [Cp*RhCl₂]₂ (0.77 mg, 1.25 μmol), Ag salt (2.5 or 5.0 μmol), MS3A (2 mg), and DCE (0.25 mL) under argon atmosphere in glovebox. To the mixture were successively added 2-phenylpyridine **1** (7.2 μL, 50 μmol) and enone **124** (7.5 μL, 65 μmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 35 °C with stirring under argon atmosphere for 36 h. The reaction mixture was filtered through a short silica gel pad, and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated to afford the crude mixture. Dibenzyl ether (internal standard, ca. 10 mg, precisely weighted in each reaction) and CDCl₃ were added to the crude mixture, and the yield of **135** was determined by ¹H NMR analysis. An aliquot of the crude mixture was purified by preparative TLC, and the enantiomeric ratio of **135** was determined by HPLC analysis (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm). The results are summarized in **Table 22**.

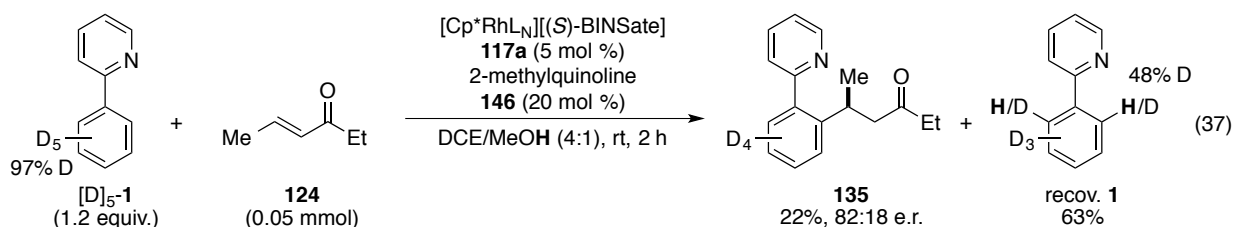
Nonlinear effect study (Figure 9) (SS07137)

Six parallel independent reactions of **1** (14.2 μL, 0.1 mmol), **124** (15.0 μL, 0.65 mmol), [Cp*RhCl₂]₂ (1.5 mg, 2.5 μmol), MS3A (4.0 mg) and Ag₂-(*S*)/(*R*)-BINSate **116a** (10-100% ee, 3.2 mg, 5.0 μmol) were heated at 35 °C in DCE (0.50 mL) for 48 h. The filtrate was concentrated to afford the crude mixture. Dibenzyl ether (internal standard, ca. 10 mg, precisely weighted in each reaction) and CDCl₃ were added to the crude mixture, and the yield of **135** was determined by ¹H NMR analysis. An aliquot of the crude mixture was purified by preparative TLC, and the enantiomeric ratio of **135** was determined by HPLC analysis (Chiralpak ID, hexane/*i*-PrOH = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm). The results are summarized in **Figure 9** and **Table S1**.

Table S1. Nonlinear effect study.

$\mathbf{1}$ (0.1 mmol) + $\mathbf{124}$ (1.3 equiv.)		$\xrightarrow[\text{DCE (0.2 M), 35 }^{\circ}\text{C, 36 h}]{\text{[Cp}^*\text{RhCl}_2\text{]}_2 \text{ (2.5 mol\%)} \\ \text{Ag}_2^-(S)-/(R)\text{-BINsate } \mathbf{116a} \text{ (5 mol\%)}}$	$\mathbf{135}$
entry	% ee of $\mathbf{116a}$	% ee of $\mathbf{135}$	
1	10	7.6	
2	20	14.9	
3	30	16.5	
4	40	29.0	
5	80	71.0	
6	100	80.7	

H/D-exchange for the asymmetric C–H conjugate addition (eq. 37) (SS09014)



To a dried screw-capped vial were added $\mathbf{117a}$ (5.0 μmol , 5 mol %), DCE (0.4 mL) and MeOH (0.1 mL) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively $\mathbf{[D]_5-1}$ (13.5 μL , 0.12 mmol), $\mathbf{146}$ (2.7 μL , 0.02 mmol), and enone $\mathbf{124}$ (11.5 μL , 0.10 mmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was stirring at room temperature under argon atmosphere for 16–18 h. The resulting mixture was filtered through a short silica gel pad, and washed with hexane/AcOEt (1:1). The filtrate was concentrated to afford the crude mixture. 1,1,2,2-Tetrachloroethane (internal standard, ca. 10 mg, precisely weighted in each reaction) and CDCl_3 were added to the crude mixture, and the yields of $\mathbf{135}$ and recovered $\mathbf{1}$ were determined by ^1H NMR analysis. The ^1H NMR spectra of $\mathbf{[D]_5-1}$ and recovered $\mathbf{1}$ were summarized in **Figure S1**.

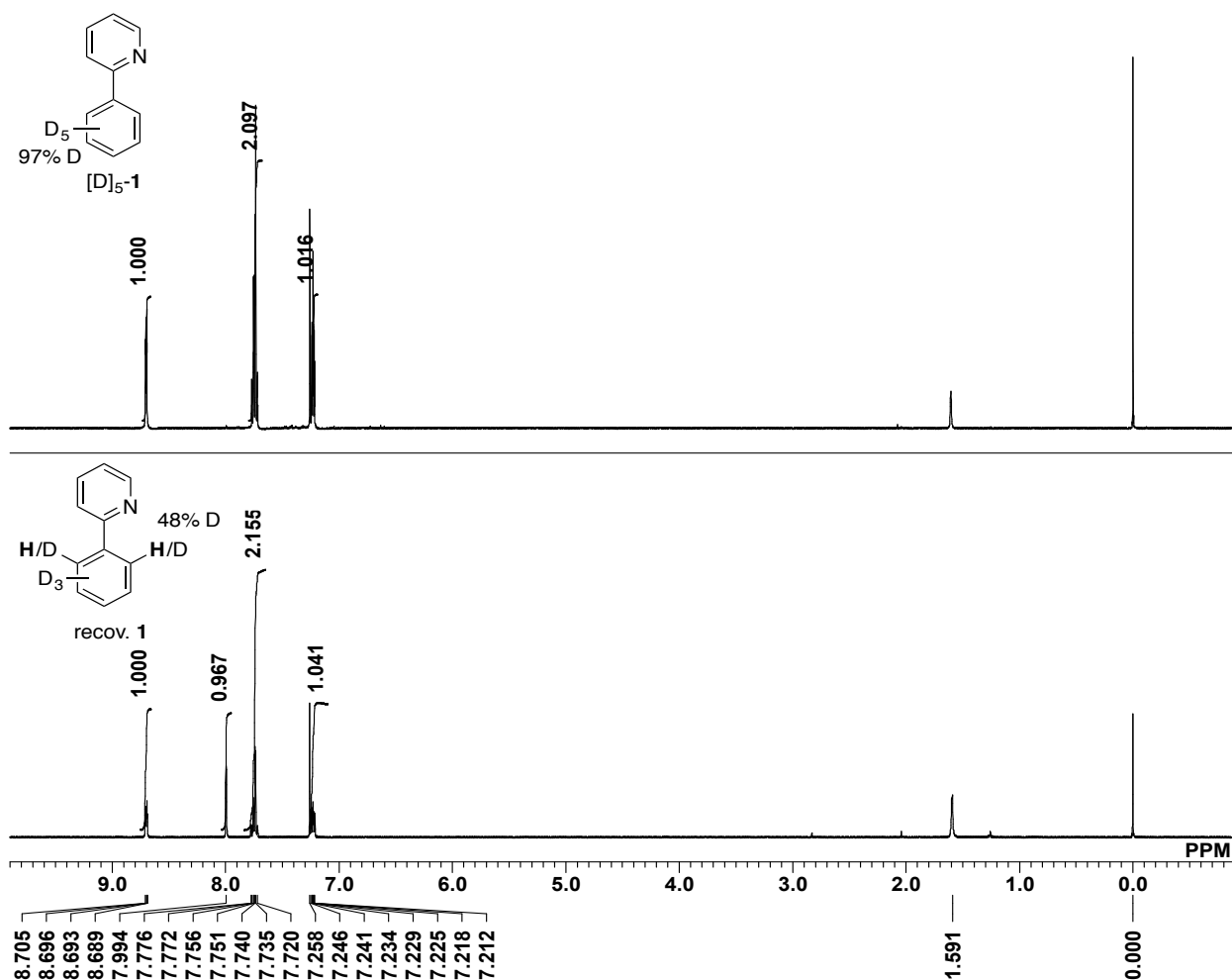
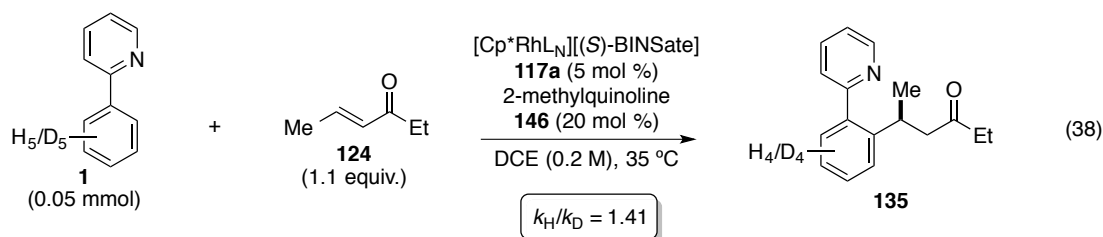
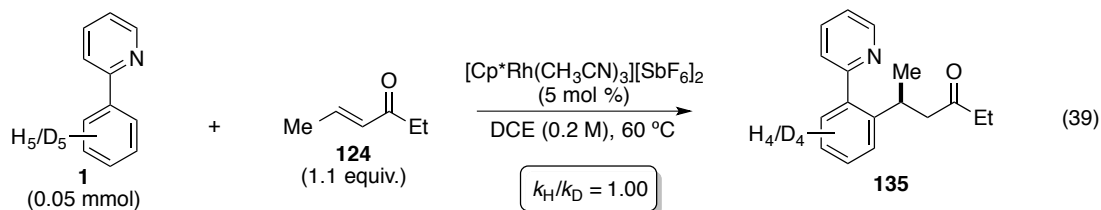


Figure S1. ^1H NMR spectra of $[\text{D}]_5\text{-1}$ and recovered **1**.

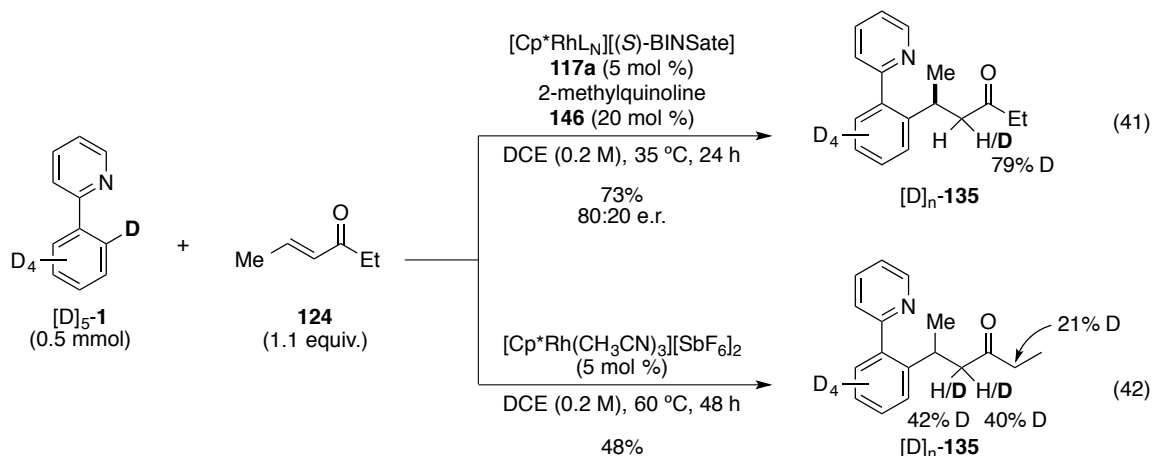
KIE for asymmetric C–H conjugate addition (eq. 38) (SS09131)



To a dried screw-capped vial were added **117a** (5.0 μL , 5 mol %), DCE (2.5 mL) and *n*-dodecane as internal standard (45.4 μL , 0.2 mmol) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively **1** or $[\text{D}]_5\text{-1}$ (0.5 mmol), **146** (13.5 μL , 0.1 mmol), and enone **124** (63.1 μL , 0.55 mmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 35 °C. An aliquot of the reaction mixture (*ca.* 250 μL) was taken after each time (30 min, 1 h, 2 h), and filtered through a short pad of silica gel washed with AcOEt. The obtained crude mixture was analyzed by GC/MS using *n*-dodecane as an internal standard. The results are summarized in **Figure 10**.

KIE for racemic C–H conjugate addition (eq. 39) (SS09135)


To a dried screw-capped vial were added $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3][\text{SbF}_6]_2$ (5.0 μmol , 5 mol %), DCE (2.5 mL) and *n*-dodecane as internal standard (45.4 μL , 0.2 mmol) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively **1** or $[\text{D}]_5\text{-1}$ (0.5 mmol) and enone **124** (63.1 μL , 0.55 mmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 60 °C. An aliquot of the reaction mixture (*ca.* 250 μL) was taken after each time (6 h, 24 h, 48 h), and filtered through a short pad of silica gel washed with AcOEt. The obtained crude mixture was analyzed by GC/MS using *n*-dodecane as an internal standard. The results are summarized in **Figure 10**.

C–H conjugate addition of isotopically labeled substrates (eq. 41, 42) (SS09131, 09135)


(eq. 41) To a dried screw-capped vial were added **117a** (5.0 μmol , 5 mol %), DCE (2.5 mL) and *n*-dodecane as internal standard (45.4 μL , 0.2 mmol) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively $[\text{D}]_5\text{-1}$ (0.5 mmol), **146** (13.5 μL , 0.1 mmol), and enone **124** (63.1 μL , 0.55 mmol). The vial was capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 35 °C. An aliquot of the reaction mixture (*ca.* 250 μL) was taken after 24 h, and filtered through a short pad of silica gel washed with AcOEt. The obtained crude mixture was analyzed by GC/MS using *n*-dodecane as an internal standard. An aliquot of the crude mixture was purified by preparative TLC, and ^1H NMR analysis was performed.

(eq. 42) To a dried screw-capped vial were added $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3][\text{SbF}_6]_2$ (5.0 μmol , 5 mol %), DCE (2.5 mL) and *n*-dodecane as internal standard (45.4 μL , 0.2 mmol) under argon atmosphere in a glovebox. To the resulting mixture were successively $[\text{D}]_5\text{-1}$ (0.5 mmol) and enone **124** (63.1 μL , 0.55 mmol). The vial was

capped, taken out of the glovebox, and the mixture was heated at 60 °C. An aliquot of the reaction mixture (ca. 250 μ L) was taken after 48 h, and filtered through a short pad of silica gel washed with AcOEt. The obtained crude mixture was analyzed by GC/MS using *n*-dodecane as an internal standard. An aliquot of the crude mixture was purified by preparative TLC, and ^1H NMR analysis was performed.

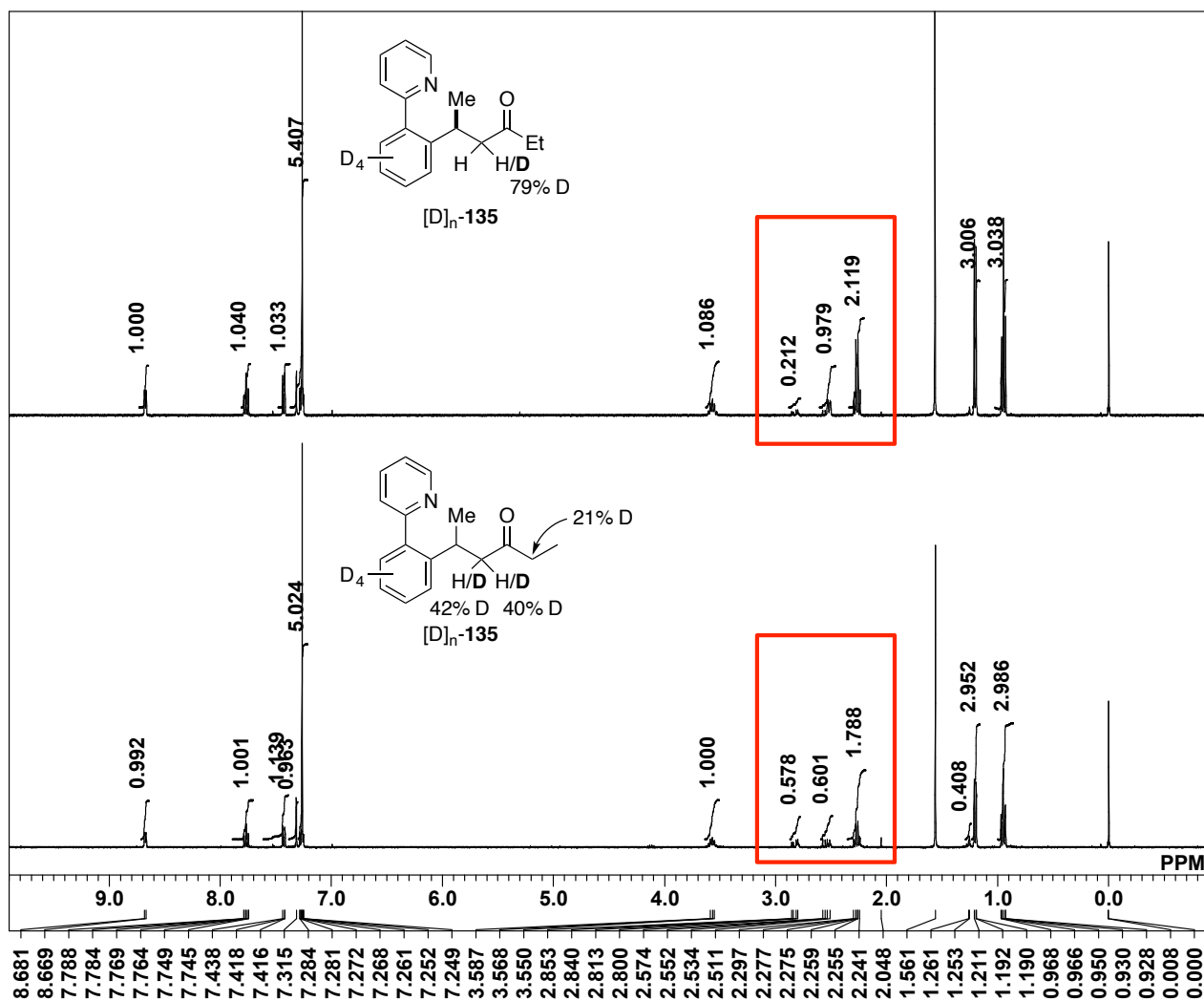


Figure S2. Comparison of each ^1H NMR spectra.

参考文献

- 1) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.
- 2) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, 366, 529.
- 3) a) Kakiuchi, F.; Murai, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 826. b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147. c) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 788. d) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5879. e) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11726. f) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1107. g) Davies, H. M. L.; Morton, D. J. *Org. Chem.* **2016**, 81, 343. h) Hummel, J. R.; Boerth, J. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9163. i) Pototschnig, G.; Maulide, N.; Schnürch, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 9206.
- 4) a) Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5362. b) Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1407.
- 5) a) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11212. b) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 814. c) Kuhl, N.; Schröder, N.; Glorius, F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1443. d) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1007. e) Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1245. f) Park, J.; Chang, S. *Chem. Asian. J.* **2018**, 13, 1089.
- 6) Tsai, A. S.; Tauchert, M. E.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1248.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Yang, L.; Correia, C. A.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1269.
- 10) Yang, L.; Correia, C. A.; Li, C.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7176.
- 11) Yang, L.; Qian, B.; Huang, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9511.
- 12) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2207.
- 13) Ye, B.; Cramer, N. *Science* **2012**, 338, 504.
- 14) Ye, B.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 636.
- 15) a) Ye, B.; Donets, P. A.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7896. b) Ye, B.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7896. c) Zheng, J.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13244. d) Zheng, J.; Wang, S.-B.; Zheng, D.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4880. e) Chidipudi, S. R.; Burns, D. J.; Khan, I.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 13975. f) Pham, M. V.; Cramer, N. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 2270. g) Sun, Y.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 364. h) Chen, X.; Yang, S.; Li, H.; Wang, B.; Song, G. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2392. i) Sun, Y.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2981. j) Shen, B.; Wan, B.;

- Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15534. k) Sun, Y.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15539.
- l) Yang, X.; Zheng, G.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 322. m) Wang, S.-G.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2514. n) Brauns, M.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8902. o) Tian, M.; Bai, D.; Zheng, G.; Chang, J.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9527. p) Maity, S.; Potter, T. J.; Ellman, J. A. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 756. q) Mi, R.; Zheng, G.; Qi, Z.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17666. r) Wang, S.-G.; Liu, Y.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18136.
- 16) Zheng, J.; Cui, W.-J.; Zheng, C.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5242.
- 17) a) Zheng, J.; Wang, S.-B.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4540. b) Li, T.; Zhou, C.; Yan, X.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4048. c) Li, H.; Yan, X.; Zhang, J.; Guo, W.; Jiang, J.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6732.
- 18) Jia, Z.-J.; Merten, C.; Gontla, R.; Daniliuc, C. G.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2429.
- 19) a) Shan, G.; Flegel, J.; Li, H.; Merten, C.; Ziegler, S.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14250. b) Li, H.; Gontla, R.; Flegel, J.; Merten, C.; Ziegler, S.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 307.
- 20) Smits, G.; Audic, B.; Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7174.
- 21) 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.
- 22) Audic, B.; Wodrich, M. D.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 781.
- 23) Ozols, K.; Jang, Y.-S.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5675.
- 24) a) Newton, C. G.; Wang, S.-G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908. b) Diesel, J.; Cramer, N. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9164.
- 25) Hyster, T. K.; Knörr, L.; Ward, T. R.; Rovis, T. *Science* **2012**, *338*, 500.
- 26) 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.
- 27) Gwon, D.; Park, S.; Chang, S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4504.
- 28) Shi, B.-F.; Mangel, N.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882.
- 29) Saint-Denis, T. G.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Wu, Q.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2018**, *359*, eaao4798.
- 30) Jang, Y.-S.; Dieckmann, M.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15088.
- 31) Lin, L.; Fukagawa, S.; Sekine, D.; Tomita, E.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12048.
- 32) Fukagawa, S.; Kato, Y.; Tanaka, R.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1153.
- 33) Fukagawa, S.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18154.

- 34) 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.
- 35) Zell, D.; Bursch, M.; Müller, V.; Grimme, S.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10378.
- 36) Pesciaoli, F.; Dhawa, U.; Oliveira, J. C. A.; Yin, R.; John, M.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15425.
- 37) Li, G.; Jiang, J.; Xie, H.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4688.
- 38) Zhang, F.-L.; Hong, K.; Li, T.-J.; Park, H.; Yu, J.-Q. *Science* **2016**, *351*, 252.
- 39) Wangweerawong, A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8520.
- 40) Ye, B.; Cramer, N. *Synlett* **2015**, *26*, 1490.
- 41) Potter, T. J.; Kamber, D. N.; Mercado, B. Q.; Ellman, J. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 150.
- 42) a) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518. b) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.
- 43) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496.
- 44) Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336.
- 45) Jiang, G.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9471.
- 46) Hatano, M.; Ishihara, K. *Asian. J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 352.
- 47) Hatano, M.; Maki, T.; Moriyama, K.; Arinobe, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858.
- 48) Hatano, M.; Hattori, Y.; Furuya, Y.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2321.
- 49) LaLonde, R. L.; Wang, Z. J.; Mba, M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598.
- 50) a) Hatano, M.; Nishikawa, K.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8424. b) Hatano, M.; Mochizuki, T.; Nishikawa, K.; Ishihara, K. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 349. c) Hatano, M.; Nishio, K.; Mochizuki, T.; Nishikawa, K.; Ishihara, K. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8178.
- 51) Kim, H. J.; Ajitha, M. J.; Lee, Y.; Ryu, J.; Kim, J.; Lee, Y.; Jung, Y.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1132.
- 52) Dong, Z.; Karpowicz, Jr, R. J.; Bai, S.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14242.
- 53) Kurihara, T.; Satake, S.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Chem. Asian. J.* **2018**, *13*, 2378.
- 54) Satake, S.; Kurihara, T.; Nishikawa, K.; Mochizuki, T.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 585.
- 55) García-García, P.; Lay, F.; García-García, P.; Rabalakos, C.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363.
- 56) White, C.; Thompson, S. J.; Maitlis, P. M. *J. C. S. Dalton* **1977**, 1654.
- 57) Hatano, M.; Ozaki, T.; Nishikawa, K.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10405.
- 58) Liu, C.; Yang, W. *Chem. Commun.* **2009**, 6267.