

官能基化ジアゾ化合物とオレフィン類との  
高立体選択的シクロプロパン化反応の開発  
(Development of Highly Stereoselective Cyclopropanation Reactions of  
Functionalized Diazo Compounds with Olefins)

2018 年 3 月

博士 (工学)

琴崎 真任

豊橋技術科学大学



平成 30年 03月 15日

環境・生命工学専攻	学籍番号	第 113512 号	指導教員	岩佐 精二 伊津野 真一 柴富 一孝
氏名	琴崎 真任			

## 論文内容の要旨 (博士)

博士学位論文名	官能基化ジアゾ化合物とオレフィン類との高立体選択的シクロプロパン化反応の開発
---------	--

(要旨 1,200 字程度)

光学活性シクロプロパン化合物は生物活性中に見られる部分構造であるため、その効率的な合成法の開発は医薬の分野において重要な課題である。なかでも、遷移金属触媒を利用したカルベン移動反応は不斉シクロプロパン化反応に有効な手法であることが知られている。しかしながら、カルベン前駆体として用いられるジアゾはそのほとんどがジアゾカルボニル化合物に限定されており、基質一般性の拡大のためには新たな触媒系の開発が求められる。近年、当研究室では不斉シクロプロパン化反応に有効な触媒である Ru(II)-Pheox を開発し、様々なオレフィン類とジアゾ化合物のシクロプロパン化反応を報告してきた。本論文では Ru(II)-Pheox を用いた新たな触媒系を開発し、これまでに合成例の少なかった官能基化シクロプロパンの高立体選択的な合成を達成した。以下に概要を示す。

### 1. Ru(II)-Pheox 触媒による様々なオレフィンとジアゾスルホンとの高立体選択的シクロプロパン化反応

ジアゾスルホンをカルベン前駆体としたシクロプロパン化反応の開発を行った。Ru(II)-Pheox 触媒存在下、スチレン誘導体、ビニルエーテル、ビニルアミン等の様々なオレフィン類の高エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応を達成しており、X線結晶構造解析によって得られた化合物の絶対配置も決定している。また、得られたシクロプロピルスルホンを BuLi によって  $\alpha$  位のリチオ化した後、アルキルハライドで処理をすることで光学純度を損なうことなくアルキル化に成功している。

### 2. $\alpha$ -ジアゾジエニルスルホンの不斉分子内シクロプロパン化反応

チアビスクロ[3.1.0]ヘキセンジオキサイドは生物活性物質中に見られる重要な部分構造であることが知られている。しかしながら、これまでアキラルな  $Rh_2(OAc)_4$  を触媒としたチオフェンとジアゾアセテートによるラセミ体のシクロプロパン化反応しか報告されておらず、不斉合成を達成した例は存在しない。そこで Ru(II)-Pheox 存在下での分子内シクロプロパン化反応によって光学活性な目的化合物の合成を達成した。

### 3. Ru(II)-Pheox 触媒によるトリフルオロメチルシクロプロパンの高エナンチオ選択的な合成

トリフルオロメチルシクロプロパンは3員環とフッ素置換基を併せ持つ特徴的な部分構造である。本項目では Ru(II)-Pheox 触媒存在下、オレフィン類と系中で発生させたトリフルオロジアゾエタンを反応させることで目的とするトリフルオロメチルシクロプロパンの高収率、高エナンチオ選択的な合成を達成している (up to 98% 収率、up to 98% ee)。また本触媒系は、スチレン誘導体、ビニルエーテル、ビニルアミン、そしてジエンを基質としたシクロプロパン化に適用可能である。更にフェニルブタジエンとの反応で得られたビニルシクロプロパンは生物活性物質の合成中間体であるトリフルオロメチルシクロプロピルカルボン酸へと容易に変換できることが知られている化合物であり、本研究で初めて不斉合成が達成された。





Date of Submission (03, 15, 2018) :

Department Environmental and Life Sciences	Student ID Number 113512	Supervisors Seiji Iwasa Shinichi Itsuno Kazutaka Shibatomi
Applicant's name Manato Kotozaki		

**Abstract (Doctor)**

Title of Thesis	Development of Highly Stereoselective Cyclopropanation Reactions of Functionalized Diazo Compounds with Olefins
-----------------	---

Approx. 800 words

Optically active cyclopropane derivatives play an important role in natural product synthesis and are valuable synthetic intermediates in organic and pharmaceutical chemistry. Especially, transition-metal-catalyzed asymmetric cyclopropanation of olefins with diazo compounds is a useful method for the stereoselective synthesis of chiral cyclopropane derivatives. However, most of the successful examples of asymmetric cyclopropanation are limited to diazocarbonyl compounds. The development of a general and efficient catalytic system for the asymmetric cyclopropanation with other type of diazo reagent is highly desirable. In this report, I developed a novel catalytic system using Ru(II)-Pheox catalyst and achieved high stereoselective synthesis of functionalized cyclopropane. The outline I follows.

### 1. Highly Stereoselective Cyclopropanation of Various Olefins with Diazosulfones catalyzed by Ru(II)-Pheox complexes

For the wide applications of cyclopropyl sulfones in synthesis and biological activities, our attention was focused on the cyclopropanation with diazosulfones. In presence of Ru(II)-Pheox, highly enantioselective cyclopropanation of various olefins including styrene derivatives (up to 98% ee), vinyl ethers and vinyl amines was achieved. The absolute configuration is determined by a X-ray crystal structure analysis. Moreover, alkylation of the resulting cyclopropyl sulfone proceeded smoothly without loss of enantiopurity.

### 2. Enantioselective Synthesis of Thiabicyclo[3.1.0]hexene Dioxides via Intramolecular Cyclopropanation of $\alpha$ -Diazo Dienyl Sulfones

Optically active thiabicyclo[3.1.0]hexene dioxide compounds are important structural motifs which show wide application as synthetic intermediates and exist in numerous pharmaceuticals. However, achiral  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  is often employed as a catalyst for the synthesis of racemic thiabicyclo[3.1.0]hexene dioxides and until now the enantioselective synthesis of thiabicyclo[3.1.0]hexene dioxides has not been reported. In this chapter, we have developed a highly enantioselective intramolecular cyclopropanation of  $\alpha$ -diazo dienyl sulfones in the presence of chiral Ru(II)-Pheox catalyst. The cyclization proceeded smoothly at room temperature to give the corresponding optically active thiabicyclo[3.1.0]hexene dioxides. To the best of our knowledge, this is the first example of the direct and enantioselective synthesis of thiabicyclo[3.1.0]hexene dioxides with high enantioselectivity.

### 3. Highly Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyl Cyclopropanes Catalyzed by Ru(II)-Pheox Complexes

Trifluoromethyl cyclopropanes constitute attractive synthons in medicinal chemistry as they combine the conformational rigidity of three-membered rings with the unique and often highly beneficial features of fluorinated substituent. However, highly

enantioselective synthesis of these compounds have been only two reports. In this chapter, highly enantioselective synthesis of trifluoromethyl cyclopropane was achieved (up to 98% ee). This catalytic system can be applied for cyclopropanation of various olefins including styrene derivatives, vinyl ethers, and vinyl amines. We also achieved cyclopropanation of phenylbutadiene. This resulting compound is known as a synthetic intermediate for biologically active compounds.

# 目次

## 研究目的

### 1 章 シクロプロパンの背景

1.1 シクロプロパンの発見と合成の歴史	1
----------------------	---

### 2 章 カルベン移動反応によるシクロプロパンの合成

2.1 カルベンの性質	4
2.2 フリーカルベンを利用したシクロプロパン化反応	5
2.3 Simmons-Smith 反応	6
2.4 ジアゾ化合物をカルベン前駆体としたメタルカルベン錯体のシクロプロパン化反応	
2.4.1 ジアゾ化合物の性質	9
2.4.2 オレフィンとカルベン錯体との不斉シクロプロパン化反応	11
2.4.3 遷移金属触媒による高エナンチオ選択的な不斉シクロプロパン化反応	12
2.4.4.Ru(II)-Pheox 触媒	21
2.4.5.研究目的	22

### 3 章 Ru(II)-Pheox 触媒による様々なオレフィンとジアゾスルホンとの高立体選択的シクロプロパン化反応

3.1 背景	23
3.2 反応条件の検討	25
3.3 各種オレフィンとジアゾスルホンの触媒的不斉シクロプロパン化反応	26
3.4 シクロプロピルスルホンのアルキル化反応	29
3.5 シクロプロピルスルホンの単結晶 X 線構造解析	29
3.6 高エナンチオ選択性を誘起する予測されるメカニズム	30
3.7 結論	30

### 4 章 $\alpha$ -ジアゾジエニルスルホンの不斉分子内シクロプロパン化反応

4.1 背景	31
4.2 基質合成	32
4.3 ジアゾスルホンの触媒的不斉分子内反応への応用	32
4.4 推定される反応機構	33
4.5 結論	33

## 5 章 Ru(II)–Pheox 触媒によるトリフルオロメチルシクロプロパンの高エナンチオ選択的な合成

5.1 背景	34
5.2 反応条件の検討	36
5.3 各種オレフィンとトリフルオロジアゾエタンの触媒的不斉シクロプロパン化反応	39
5.4 トリフルオロメチルビニルシクロプロパンの触媒的不斉合成	42
5.5 結論	43

## 6 章 参考文献

6.1 1 章の文献	44
6.2 2 章の文献	44
6.3 3 章の文献	46
6.4 4 章の文献	47
6.5 5 章の文献	47

## 7 章 実験項

7.1 3 章の化合物のスペクトルデータ	49
7.2 4 章の化合物のスペクトルデータ	80
7.3 5 章の化合物のスペクトルデータ	83

総括	132
----	-----

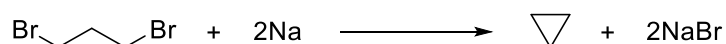
## 論文目録

## 謝辞

## 第1章 シクロプロパンの背景

### 1.1 シクロプロパンの発見と合成の歴史

シクロプロパンは環式脂肪族炭化水素の中で最小の環構造を持ち、歪んだ結合角に起因する歪みエネルギーを内包している。このような構造的特徴から 1876 年、Meyer は三員環構造のシクロプロパンは存在できないと予測していた<sup>1</sup>。しかし 1882 年、Freund は 1,3-ジブロモプロパンとナトリウムの反応から臭素と反応しないプロペンの構造異性体を見出し、シクロプロパンを世界で初めて合成することに成功した(Scheme 1.1-1)<sup>2</sup>。



Scheme 1.1-1. The first synthetic example of cyclopropane.

シクロプロパンの C-C 結合の結合角は正三角形であるために 60°であるが、これは熱力学的に安定とされる炭素の正四面体の 109.5°からほど遠い値である。しかしながら実際のシクロプロパンの場合、歪みを小さくするために軌道が通常の sp<sup>3</sup> 混成軌道よりも p 軌道性を持つことによって sp<sup>5</sup> 混成軌道に変形し、更に軌道間の角度が 104°になるように C-C 結合を折り曲げることによって安定性を増している(Figure 1.1-1)。このようにいくらか安定化しているものの、依然として歪みは存在しており、27.6 kcal mol<sup>-1</sup>の歪みエネルギーを持つ<sup>3</sup>。この歪んだ構造と増加した p 軌道性のためにシクロプロパンはしばしばオレフィンの様に振る舞う。

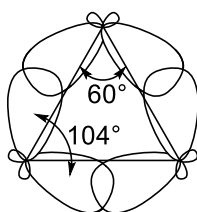
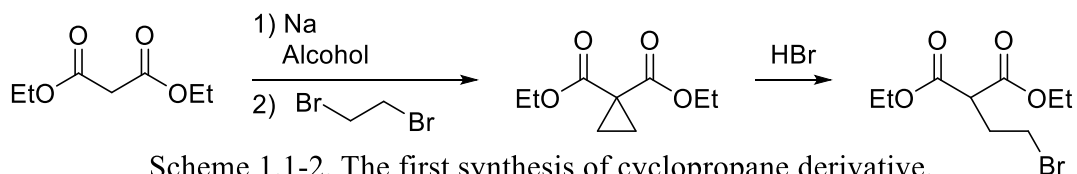


Figure 1.1-1. Valence bond model of cyclopropane.

シクロプロパンの合成報告から 2 年後、Perkin は最初のシクロプロパン誘導体であるジエチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキシレートを合成し、更に臭化水素によるシクロプロパン環の開環反応を報告している(Scheme 1.1-2)<sup>4</sup>。



Scheme 1.1-2. The first synthesis of cyclopropane derivative.

一方で、自然界にも三員環構造を含む有機化合物が存在することが報告されている。1892年、Semmler によって単離されたツジョン(Tujone)は、1900年の Semmler による予想を経て Tschugaeff による構造の決定が成された。1906年には Wallach によってツジェン(Thujene)の構造解明されている。これらは自然界から単離された最初のシクロプロパン誘導体である (Figure 1.1-2)<sup>5</sup>。

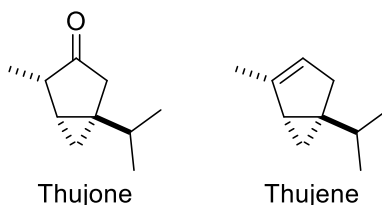


Figure 1.1-2. The first isolated cyclopropane from essential oil.

1924年には Ruzicka と Staudinger によって、シロバナムシヨケギク (*Tanacetum cinerariifolium*)から単離された天然の殺虫剤であるピレスリンの構造が明らかにされた (Figure 1.1-3)<sup>6</sup>。この報告以降、シクロプロパン骨格が自然界において様々な生物活性物質に含まれていることが徐々に認知されていった。

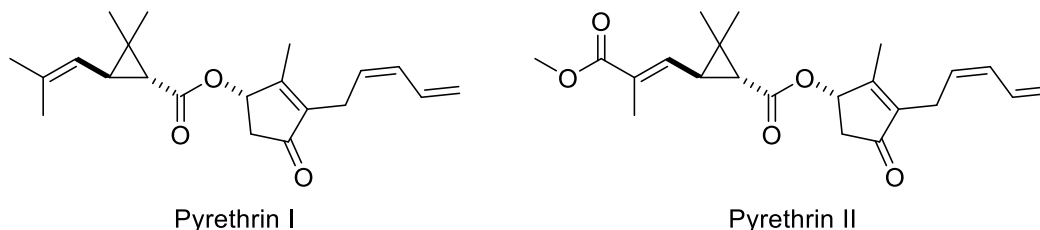
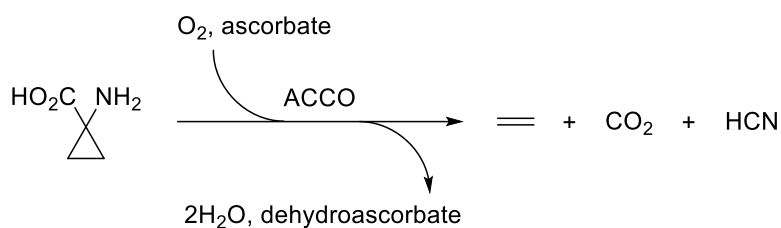


Figure 1.1-3. Pyrethrin, isolated from *Tanacetum cinerariifolium*.

また、シクロプロパン誘導体は我々の身近なところにも見られる。そのようなシクロプロパンの1つとして1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸が挙げられる。これは1957年にリンゴと梨から単離されたシクロプロパン化合物であり、アミノシクロプロパンカルボキシレートオキシダーゼ (ACCO)を触媒として植物ホルモンであるエチレンを放出する (Scheme 1.1-3)<sup>7</sup>。この反応ではアスコルビン酸が補酵素として用いられており、ACCOに結合することで配位状態を変化させることで活性を向上させている。



Scheme 1.1-3. Biosynthesis of ethylene catalyzed by ACCO.

医薬品の構造中にもシクロプロパン骨格は頻繁に見られ、特徴的な化合物の例としては FR-900848 (ジョーザマイシン)と U-106395 が挙げられる<sup>8</sup>。ジョーザマイシンは 1990 年に *Streptoverticillium fervens* から単離された抗菌活性のあるヌクレオシドであり、U-106395 は 1995 年に *Streptomyces* sp. UC11136 から単離されたコレステロールエステル輸送タンパク質阻害として機能する化合物である(Figure 1.1-4)。

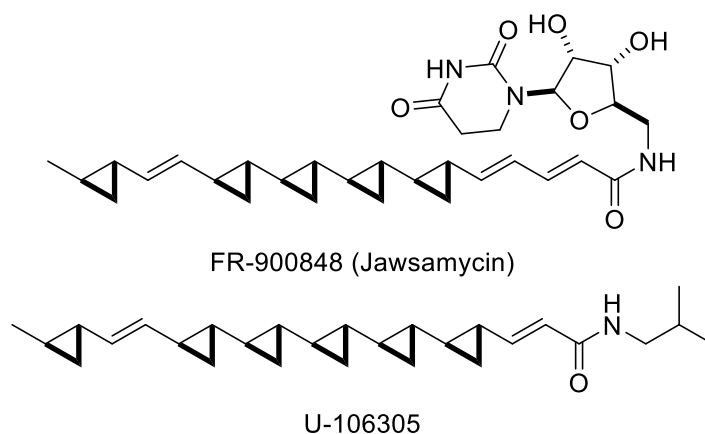


Figure 1.1-4. Polycyclopropane compounds.

上述した生物活性物質に留まらず、現在でも様々な生物活性を持つシクロプロパン化合物が生み出されており<sup>9</sup>、ますます効率的な合成法が求められると考えられる。このような背景を踏まえ、2 章ではシクロプロパンの合成法の主流の 1 つであるカルベンを利用した反応について紹介する。

## 2 章 カルベン移動反応によるシクロプロパンの合成

### 2.1 カルベンの性質<sup>1</sup>

活性中間体であるカルベンは 6 価電子を持つ炭素化学種であり、2 つの  $\sigma$  結合と 1 つの非共有電子対を持つ。中性の化学種ではあるものの 6 価電子であるために電子が不足しており、原子価の殻を完成させるために別の電子対を求めることから不安定な状態にある。また、電子不足であることから求電子性ではあるものの、中性なために特異な反応性を示す。例えば通常は求核剤としては考慮されないオレフィン類とのシクロプロパン化反応や、C-H 結合等の共有結合への挿入反応がそれに該当する<sup>2</sup>。

カルベンは電子の配置によって 2 種類に分類されることが知られており、 $sp^2$  軌道に 1 対の電子を持ちながらも空の  $p$  軌道が存在する一重項カルベン(singlet carbene)と  $sp^2$  軌道と  $p$  軌道にそれぞれ不対電子を持つ三重項カルベン(triplet carbene)が存在する(Figure 2.1-1)<sup>2</sup>。

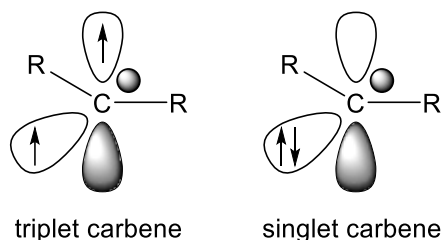


Figure 2.1-1. Triplet carbene and singlet carbene.

カルベンはオレフィンと反応することでシクロプロパンを与えることが知られているが、その電子的性質によって異なる経路で反応が進行する。一重項カルベンは立体特異的にオレフィンに付加するが、三重項カルベンはビラジカルのように反応するために非立体特異的に付加することがある(Figure 2.1-2)。

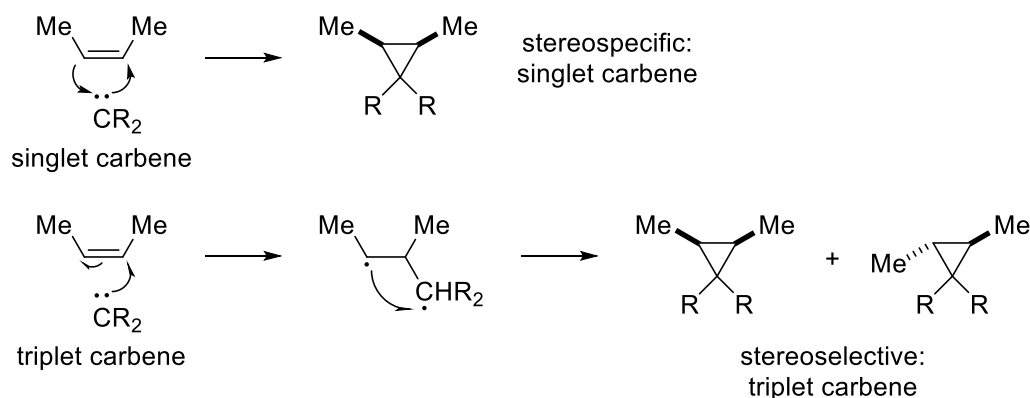


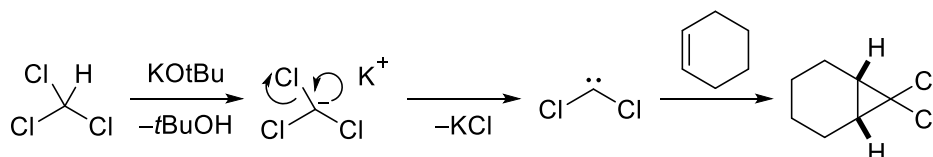
Figure 2.1-2. Difference of cyclopropanation between singlet and triplet carbene.



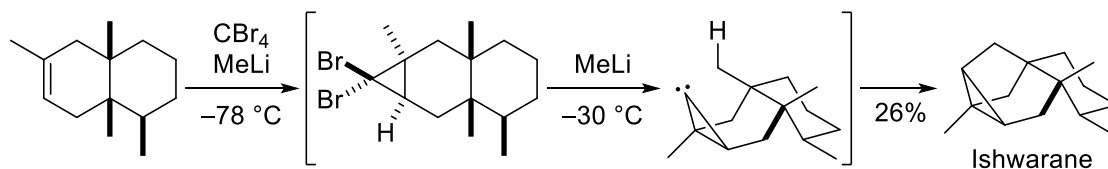
## 2.2 フリーカルベンを利用したシクロプロパン化反応反応

1862 年に Geuther はジカルベン前駆体としてハロホルムを利用する手法を報告した<sup>3</sup>。更に 100 年後の 1954 年、Doering と Hoffmann は *t*BuOH 溶媒中、シクロヘキセンとクロロクロホルムの混合物を *t*BuOK で処理することによって激しく反応が進行することを見出した(Scheme 2.2-1)<sup>4</sup>。得られた化合物は 7,7-ジクロロビスシクロ[4.1.4]ヘプタンとして構造決定されたことから、本反応は塩基による  $\alpha$ -脱離を経由するジクロロカルベンによるものであることが示された。1977 年には Cory と McLaren が Ishwarane の全合成の中でこの方法の有用性を示している<sup>5</sup>。この報告ではオレフィンとテトラブロモエタンを  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、過剰量のメチルリチウムで処理して目的とするジブロモシクロプロパン中間体を合成している。更に、温度を  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで上昇させることでリチウム-ハロゲン交換反応が生じ、続く  $\alpha$ -脱離ののちにシクロプロパンカルベンが C-H 挿入反応を起こすことで目的の Ishwarane を合成している(Scheme 2.2-1)。

Doering and Hoffmann: 1954



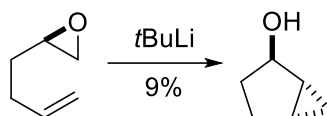
Cory and McLaren: 1977



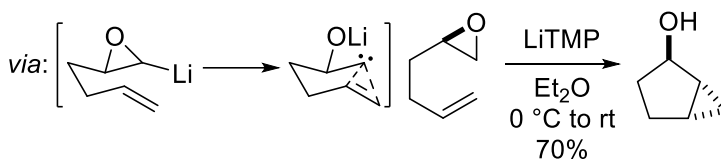
Scheme 2.2-1. Formation of dihalocarbene and total synthesis of Ishwarane.

1967 年、Crandall と Lin は  $\alpha$  リチオ化されたエポキシドが容易に脱離を引き起こし、カルベンを生成することを見出した<sup>6</sup>。この報告では 2 重結合を持つエポキシドを *t*BuLi で処理することで副生成物としてシクロプロパノールを得ている。本手法は Jacobsen 速度論的光学分割加水分解によって調製された光学純度の高いエポキシドを利用可能である。そのため Hodgson がこの方法の改良に興味を持ち、LiTMP によって高い収率で反応が進行することを見出している<sup>7</sup>。彼等は 2010 年に同手法を用いてバジル等に含まれる Cubebol の不斉合成に成功している(Scheme 2.2-2)<sup>8</sup>。

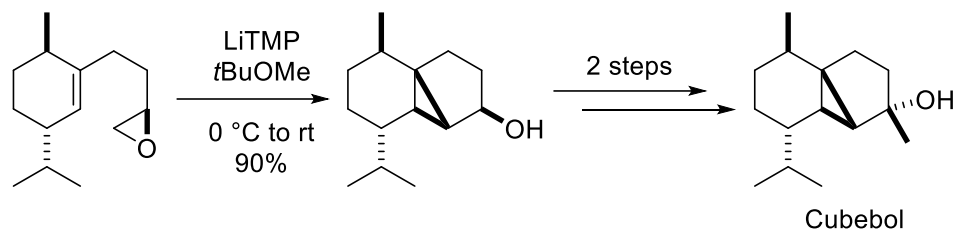
Crandall and Lin: 1967



Hodgson: 2007



Hodgson: 2010

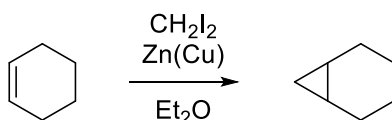


Scheme 2.2-2. Carbene formation from  $\alpha$ -lithiated epoxides and a application for total synthesis of Cubebol.

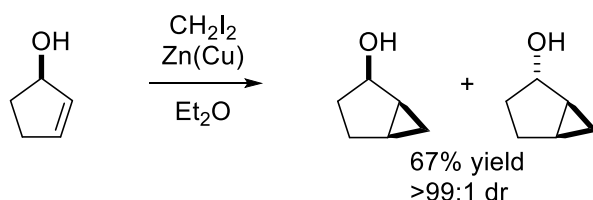
### 2.3 Simmons-Smith 反応

メタルカルベンを利用したシクロプロパン化の中で有名な反応としては Simmons-Smith 反応が挙げられる。この反応は 1958 年に Simmons と Smith によって報告されており、ジヨードメタンに亜鉛-銅合金を反応させることで  $\text{ICH}_2\text{ZnI}$  を作り出し、シクロヘキセンと反応を行っている<sup>9</sup>。本反応の有用性としては基質一般性が広いこと、種々の官能基に対して耐性のある反応であること、そして近くに酸素原子があるときに観察される Syn 選択的な反応が挙げられる。特に 1969 年の Poulter による反応は Scheme 2.2-2. で示された  $\alpha$ -リチオ化反応における生成物の異性体である *cis* 体が得られることから、相補的な反応として用いることが可能である(Scheme 2.3-1)<sup>10</sup>。

Simmons and Smith: 1958

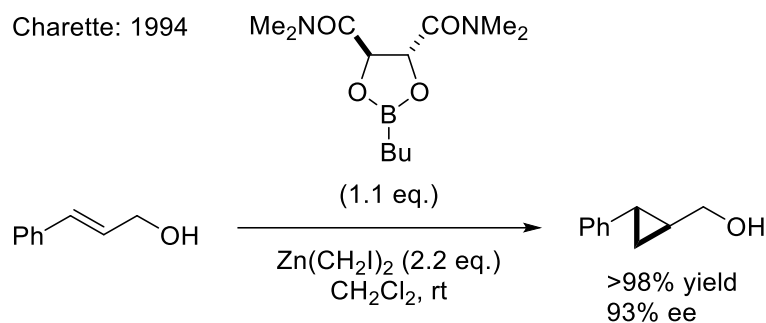


Poulter: 1969



Scheme 2.3-1. Simmons-Smith reaction.

更に Simmons-Smith 反応は様々な不斉反応に応用されている。なかでも、最も成功した手法の 1 つとしては Charrette 不斉シクロプロパン化反応として知られるアリルアルコールをシクロプロパン化する方法が挙げられる<sup>11a</sup>。1994 年に初めて報告されたこの反応はテトラメチル酒石酸ジアミド及びブチルボロン酸から容易に調製されたブチルボロン酸エステルを不斉源として利用する等量反応である(Scheme 2.3-2)。

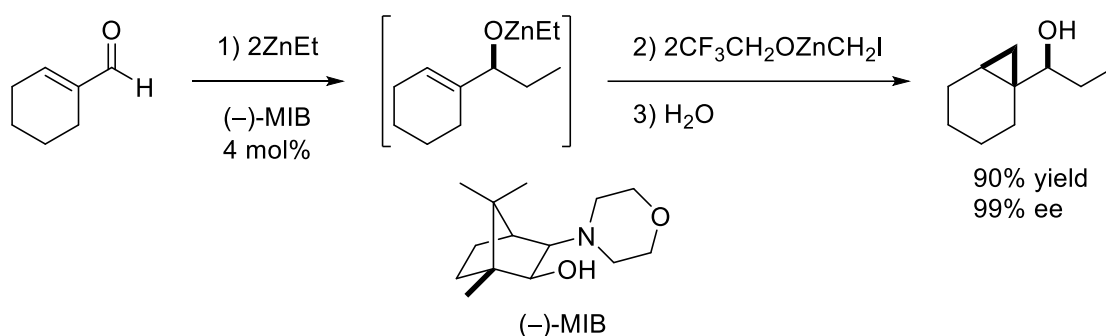


Scheme 2.3-2. Charrette asymmetric cyclopropanation.

本反応の機構及び立体選択性の誘起機構は DFT によって計算されており<sup>11b</sup>、これにより反応中にボロン酸エステルはエネルギー的に安定な 4 配位キラル亜鉛錯体を形成することが知られている。この亜鉛はヨードメチル基と結合しており、またアリルアルコールとボロン酸エステル上の酸素原子によって配位されている。エナンチオ選択性には遷移状態における異なる 3 つの要因が関係している。すなわち、形成される C-C 結合のねじり歪み、直鎖の立体構造による 1,3-アリルの歪み、そして遷移状態で生成された環歪みである。ほとんどのアリルアルコールの場合、これらの要因が相乗的に作用し、対応するシクロプロピルメタノールが最大 98% ee の光学純度で得られている。

一方、2005 年に Walsh 等は触媒量のモルホリノイソボルネオール(MIB)を用いた光学活性なシクロプロパンの合成法を報告している<sup>12</sup>。本手法はエナールに対して不斉アルキル化を行い、アリルアルコキサイドに変換した後に Simmons-Smith 反応によるジアステレオ選択的なシクロプロパン化反応を行うことで、高エナンチオ選択的にシクロプロパン化合物を合成することに成功した(Scheme 2.3-3)。更にアルキンのヒドロホウ素化に続くトランスメタル化によってもアリルアルコキサイドを合成し、同様に Simmons-Smith 反応を行っている。

Walsh: 2005

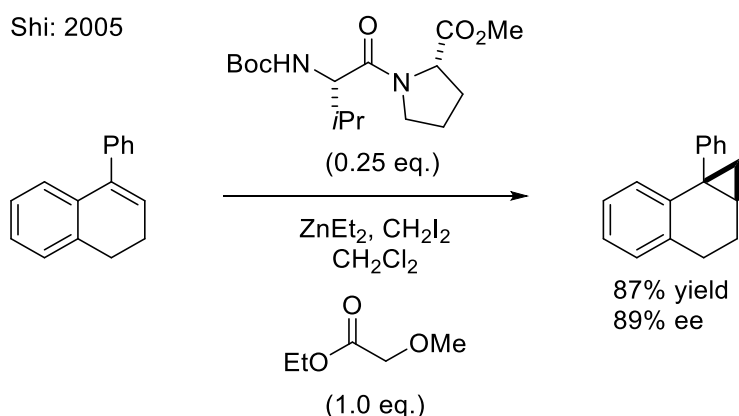


Scheme 2.3-3. One-Pot methods for the synthesis of cyclopropyl alcohols

しかしながら、Charrette と Walsh の反応は不斉シクロプロパン化反応として有効な手法ではあるが、触媒的な不斉 Simmons-Smith 反応ではない。Charrette の手法は触媒であるはずのボロン酸エステルが化学量論量必要であるし、Walsh の手法はアリルアルコールの不斉合成の後に Simmons-Smith 反応を行っており、正確には光学活性アリルアルコールのジアステレオ選択的 Simmons-Smith 反応であると言える。

2003 年、Shi 等は化学量論量のジペプチドによる 4-フェニル 1,2-ジヒドロナフタレンの不斉 Simmons-Smith 反応を報告している<sup>13a</sup>。本反応系は N-Boc-L-Val-L-Pro-OMe という単純なキラルジペプチドを触媒としている。この反応は Charrette 不斉シクロプロパン化反応に見られるアルコールのような官能基を必要とせず反応が進行する。更に 2005 年、彼らはエチルメトキシアセテートをアキラルな添加剤として加えることで触媒量のジペプチドでも同反応が進行することを見出している(Scheme 2.3-4)<sup>13b</sup>。本反応は報告例の少ない触媒的な不斉 Simmons-Smith 反応の 1 つである。

Shi: 2005



Scheme 2.3-4. Asymmetric Simmons-Smith catalyzed by N-Boc-L-Val-L-Pro-OMe.

## 2.4 ジアゾ化合物をカルベン前駆体としたメタルカルベン錯体のシクロプロパン化反応

### 2.4.1 ジアゾ化合物の性質<sup>14</sup>

最初に合成されたジアゾ化合物であるエチルジアゾアセテートは 1883 年、Curtius 等によって報告された<sup>15</sup>。当初、本化合物の構造は今日で言うジアゾの構造であるのか、ジアジリンの構造であるのか議論が分かれていた(Figure 2.4.1-1)。

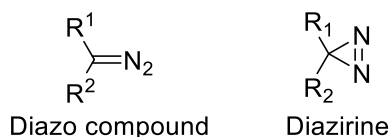
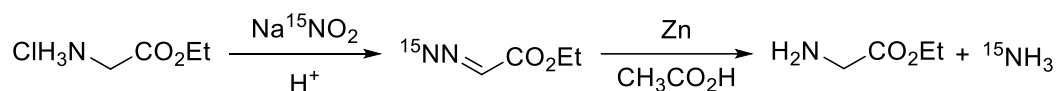


Figure 2.4.1-1. Structure of diazo compounds and diazirines.

この構造は 1957 年、Clusius 等によるラベル化実験によって明確に決定された。この報告ではエチルグリシネートを  $^{15}\text{N}$  でラベル化された亜硝酸ナトリウムによってジアゾ化した後に還元したところ、 $^{15}\text{N}$  でラベル化されていないエチルグリシネートと  $^{15}\text{N}$ -アンモニアが得られた。ラベル化されたエチルグリシネートが得られなかったことから、ジアジリンの構造は否定された(Scheme 2.4.1-2)<sup>16</sup>。



Scheme 2.4.1-2. Evidence for the ethyl diazoacetate.

ジアゾアルカンは通常、2つの共鳴構造が全体的な構造と性質に寄与していると考えられている。ジアゾメタンの C-N 結合は 132 pm であり、N-N 結合は 112 ppm であることが知られており、通常の C-N 結合(147 pm)よりも短く、N-N 三重結合(109.8 pm)よりも長い。このことからジアゾ化合物は共鳴構造 A のような  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-N}(\text{sp})\text{-N}(\text{sp})$  の構造で記述できる。また、電子求引性基を持つジアゾ化合物の場合には付加された置換基に更に非局在化されることによって共鳴構造 B のような形を取りやすくなる(Figure 2.4.1-3)。

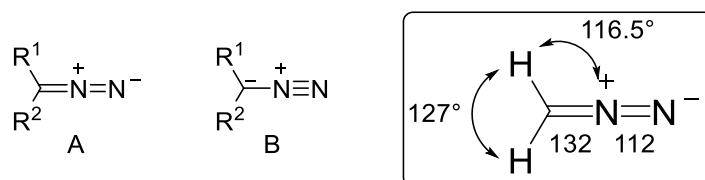


Figure 2.4.1-3. Resonance structure of diazocompounds and geometry of diazomethane.

ジアゾ化合物は非常に特徴的なスペクトル特性を有しており、黄色か赤色を示すことから可視領域の光を吸収することが知られている。ジアゾメタンの場合には 410 nm と 270 nm に最大値が観測される。IR においても同様に特徴的であり、置換基効果によって N-N 三重結合の伸縮振動がおよそ  $1950\text{ cm}^{-1}$  から  $2300\text{ cm}^{-1}$  に現れる。

熱力学的に安定な窒素を放出することが容易であるため、ジアゾ化合物は不安定かつ反応性の高い分子構造である。加熱すると容易に分解してカルベンを放出することが知られており、熱に対する安定性は置換基に依存する。エステルなどの電子求引性置換基の場合には安定性が向上し、電子供与性置換基を持つ場合には減少する。また、光化学的な活性化によってもカルベンを発生させることが知られている。これらの高い反応性からジアゾ化合物は爆発性の高い化合物群であり、研究を行う際には小スケールでの使用が推奨される。しかしながら、単純なジアゾメタンが爆発性を有する一方で、エチルジアゾアセテートは通常の条件下での爆発性を示さない。このように電子求引性置換基を有するジアゾ化合物は安定で実験的に扱いやすいという特徴がある。これはジアゾアセテートが下記に示すようにジアゾとエステル部位が共鳴構造をとることができるためである(Figure 2.4.1-4)。

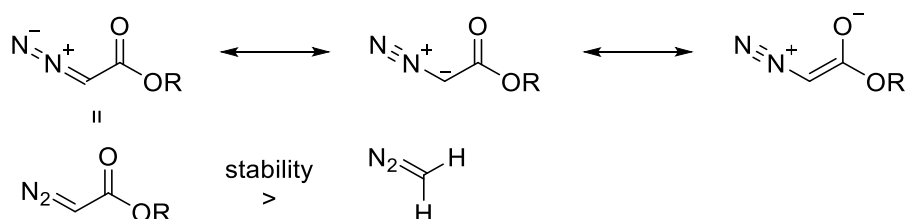


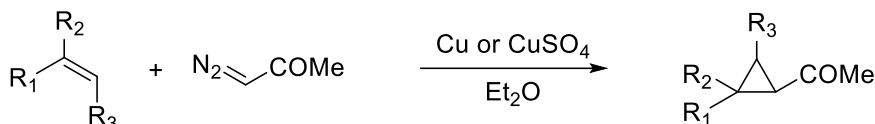
Figure 2.4.1-4. Resonance structure of diazo acetate.

更にジアゾ化合物は汎用性の高い試薬として知られている。要因としては比較的容易に調製できること、カルベン、金属カルベノイド等の有用な中間体の前駆体となることが挙げられる。実際に、シクロプロパン化反応、挿入反応等の各種カルベン移動反応においてカルベン前駆体としての利用が盛んに行われている。

## 2.4.2 オレフィンとカルベン錯体との不斉シクロプロパン化反応

メタルカルベンをシクロプロパン化反応に利用した初期の例の 1 つとして 1957 年、Šorm によって報告された手法が挙げられる。この報告では金属銅もしくは硫酸銅の存在下、オレフィンとジアゾアセトンとを反応させることによって対応するシクロプロパンを得ている (Scheme 2.4.2-1)<sup>17</sup>。

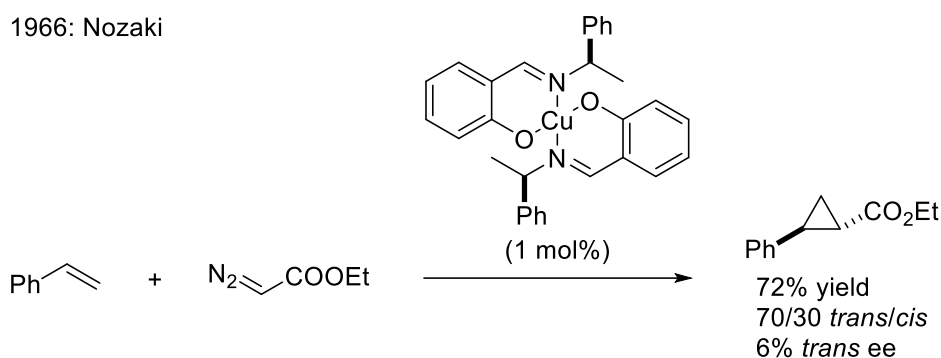
Šorm: 1957



Scheme 2.4.2-1. Copper-catalyzed cyclopropanation.

更に 1966 年、Nozaki 等が銅錯体を利用したシクロプロパン化反応を報告した。本報告ではスチレンとジアゾアセテートのシクロプロパン化反応において 6% ee と低い光学純度ではあるものの初めてのエナンチオ選択的な合成に成功している (Scheme 2.4.2-2)<sup>18</sup>。本手法は触媒的な不斉シクロプロパン化反応を行った初めての例である。

1966: Nozaki

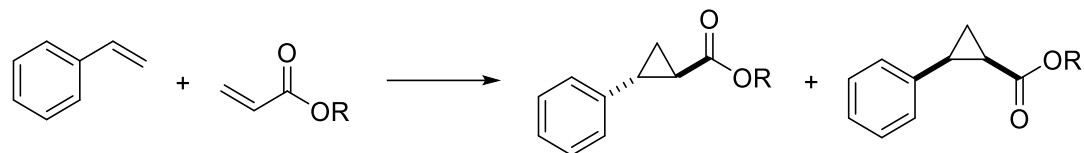


Scheme 2.4.2-2. First asymmetric cyclopropanation.

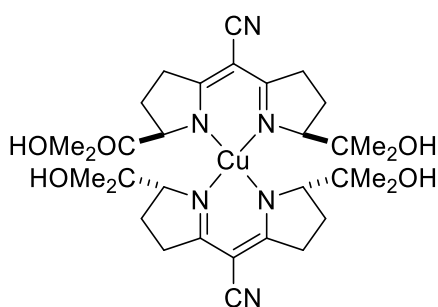
上記の報告以降、オレフィンとジアゾ化合物との高立体選択的なシクロプロパン化反応が研究されていくこととなった。次節では高エナンチオ選択的な不斉シクロプロパン化反応に成功した例について紹介する。

### 2.4.3 遷移金属触媒による高エナンチオ選択的な不斉シクロプロパン化反応

[Cu]

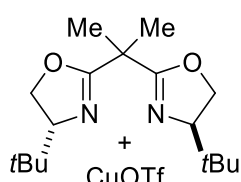


Pfaltz: 1986



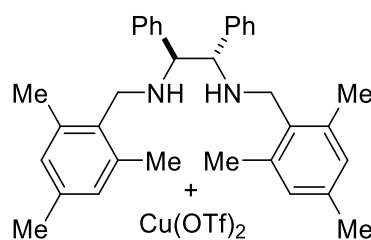
R = *d*-menthyl  
82:18 dr  
97% ee

Evans: 1991



R = BHT  
94:6 dr  
99% ee

Kanemasa: 1994



R = OEt  
93:7 dr  
96% ee

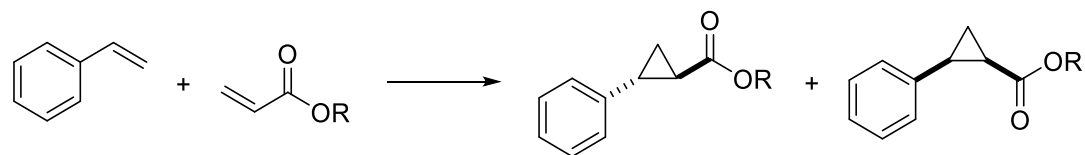
Scheme 2.4.3-1. Selected chiral copper catalyst.

前節で紹介した Nozaki 等の報告以降、高エナンチオ選択的なシクロプロパン化に成功した銅触媒をいくつか紹介する(Scheme 2.4.3-1)。最初の銅触媒による高エナンチオ選択的な合成は、1986 年に Pfaltz 等によって達成された<sup>19</sup>。彼等はセミコリン配位子を用いることでスチレンと *d*-メンチルジアゾアセテートのシクロプロパン化反応で 97% ee で目的化合物を得ている。その後、Evans 等によって Box 触媒が開発され、スチレンのシクロプロパン化反応で 99% ee を達成している<sup>20</sup>。1994 年には Kanemasa によって市販品であるジフェニルジアミンから簡便に調製されたジアミン配位子によってエチルジアゾアセテートをカルベン前駆体としたシクロプロパン化において 96% ee で目的化合物を得ている<sup>21</sup>。このように分子間反応で高い反応性を示すものの、分子内シクロプロパン化反応では成功例が少ない。

[Ru]

ルテニウムは 2 重結合へのカルベン移動反応において有用な金属でありながら、ルテニウムカルベンがメタセシスを誘発する傾向にあるため、配位的に飽和させることでシクロプロパン化に選択的な触媒を設計する必要がある。現在、様々な触媒が開発されており、Cu 及び Rh のような金属触媒と競合するような結果となっている。そのなかでもスチレンの不斉シクロプロパン化反応に用いられた触媒のうちいくつかを紹介する(Scheme 2.4.3-2)。

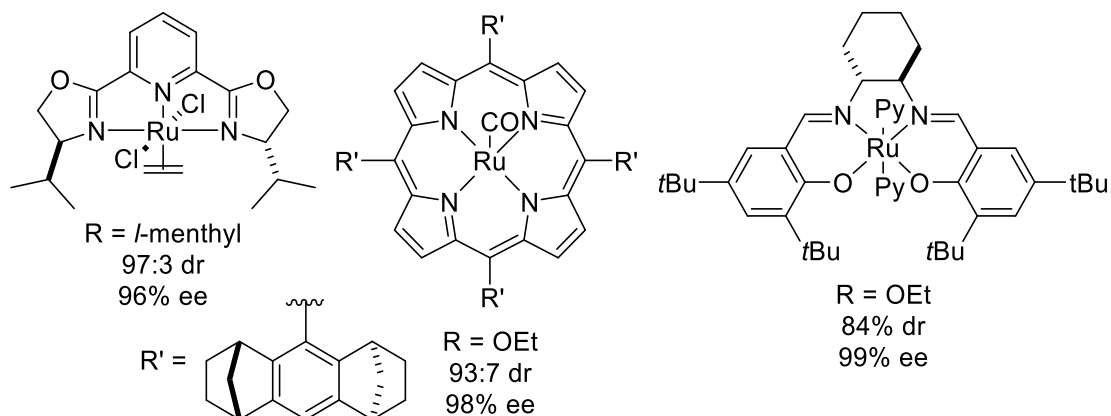




Nishiyama: 1994

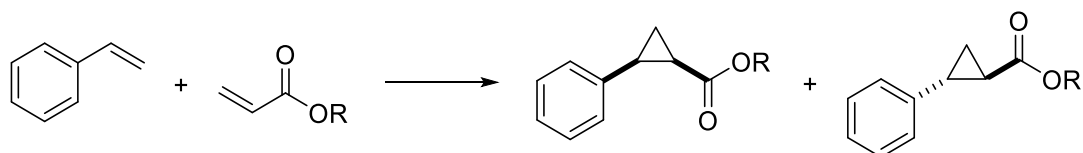
Che: 2001

Scialdone: 2003



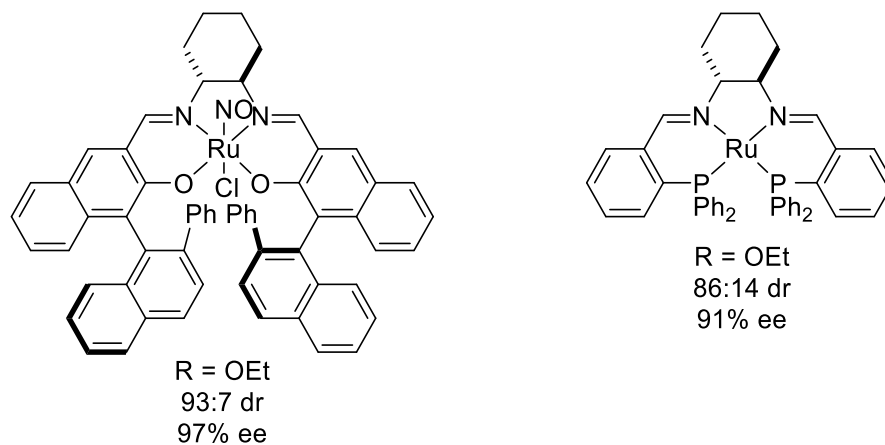
Scheme 2.4.3-2. Selected chiral ruthenium catalyst.

1994 年に Nishiyama 等によって報告された Pybox はルテニウム触媒による不斉合成に関する先駆的な例であり、96% ee で対応するシクロプロパンを得ている<sup>22</sup>。更に Che 等は Haldeman's ポルフィリンのルテニウム錯体によって 98% ee を達成した<sup>23</sup>。2003 年には Scialdone がサレン錯体を用いることで 99% ee で目的物の合成に成功している<sup>24</sup>。



Katsuki: 1999

Mezzetti: 2003

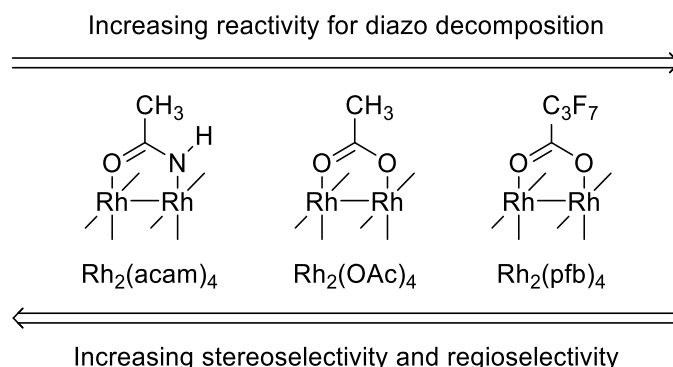


Scheme 2.4.3-3. Selected *cis*-selective chiral ruthenium catalyst.

興味深いことにルテニウム触媒を用いた反応系において高い *cis* 選択性を示す例が報告されており、対応するシクロプロパン化合物を高いジアステレオ及びエナンチオ選択性で得ている(Scheme 2.4.3-3)。1999 年、Katsuki 等はルテニウムサレン錯体を触媒として用いることで、これまでにない *cis* 選択的な反応において 93:7 dr かつ 97% ee で目的の化合物を合成することに成功している<sup>25</sup>。2003 年には Mezzetti 等が PNNP サレンリガンドを開発し、*cis* シクロプロパンを 86 dr、91% ee の立体選択性で合成している<sup>26</sup>。

#### [Rh]

ロジウム触媒、特にロジウムの二核錯体はカルベン移動反応において最も多様性のある触媒であるとされており、代表的なシクロプロパン化、挿入反応を初め広範な反応に利用されている。これらの反応性及び選択性は配位子の選択によって容易に変化させることができる(Scheme 2.4.3-4)<sup>7</sup>。フッ素化された電子不足なカルボキシレート配位子は通常のアルキルカルボキシレートと比べ活性は増加するものの選択性は低下する。一方、アミド及びラクタム配位子の場合、反応性は減少するもののより選択的な反応が可能となる。



Scheme 2.4.3-4. Relative reactivity of different rhodium-dimers

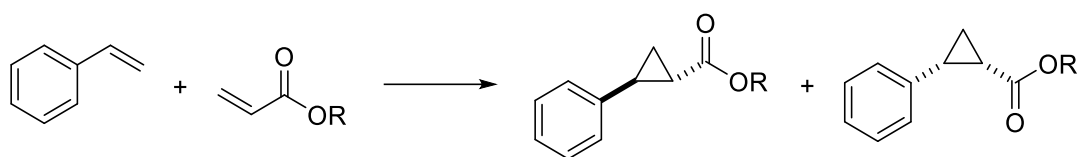
分子間シクロプロパン化反応では、広い範囲のロジウム二核錯体が良好なエナンチオ選択性で反応が進行するが、1 置換のジアゾ化合物をカルベン前駆体とした場合にはジアステレオ選択性については比較的低い値を示す。

三つの異なった触媒による結果を以下に示す(Scheme 2.4.3-5)。1996 年に Doyle によって開発されたラクタムをベースとした触媒では *cis* 選択的かつ高エナンチオ選択的に反応が進行した<sup>28</sup>。また、Achiwa とその共同実験者によってビアリールを持つカルボキシレート配位子とロジウムの錯体存在下 *cis*-シクロプロピルエステルを 99% ee で得ることに成功している<sup>29</sup>。最後に Lahuerta 等によって開発された触媒を紹介する。この触媒はトリフェニルホスフィンをロジウムで直接 CH 活性化し、続くプロリンとの配位子交換によって容易に調製



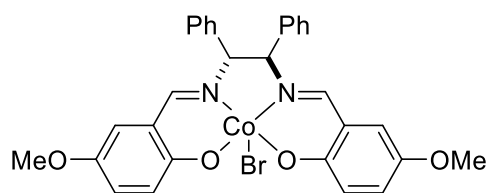
Scheme 2.4.3-6 ではドナーアクセプタージアゾ化合物をカルベン前駆体とした時の高ジアステレオ選択的な反応例を示す。フェニル基とエステルを持つジアゾ化合物とのシクロプロパン化反応においては 98:2 dr、87% ee と高いジアステレオ、エナンチオ選択性を示している<sup>31</sup>。同文献においてメチルジアゾアセテートでの反応を行った場合では生成物のエナンチオ選択性は 6 % ee と低いものであった。更に本反応は後にアルキニルジアゾ化合物のエナンチオ選択的な反応にも適用されている<sup>32</sup>。

[Co]

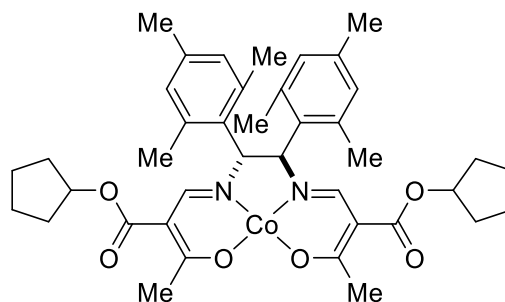


Katsuki: 1997

Yamada: 1999



R = *t*Bu  
96:4 dr  
93% ee



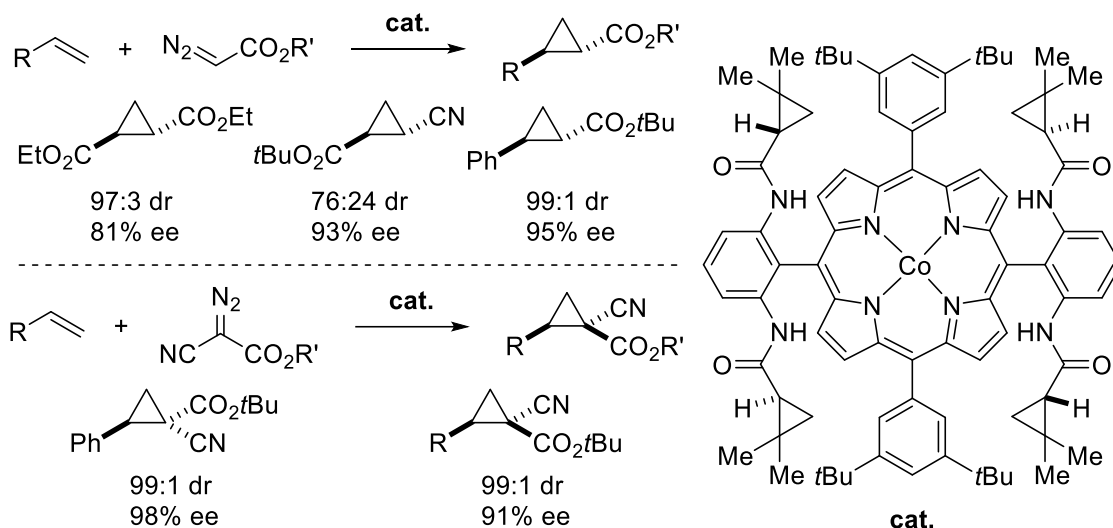
R = *t*Bu  
91:9 dr  
96% ee

Scheme 2.4.3-7. Selected chiral Co-salen catalyst.

コバルトは比較的安価なことから注目を集めている金属であり、近年不斉シクロプロパン化反応に利用されるようになった(Scheme 2.4.3-7)。1995 年、Katsuki は高エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応のための触媒としてコバルトサレン錯体を初めて利用している。1997 年に彼らは、Scheme 2.4.3-7 に記載されているようにメトキシ基を導入することで電子供与を行い、推定されるメタルカルベン中間体を安定化させることで高いエナンチオ選択性を達成した<sup>33</sup>。更に 1999 年、Yamada 等によって開発されたサレン骨格に類似した興味深い触媒は同様の反応が高エナンチオ選択的に進行することを見出されている<sup>34</sup>。

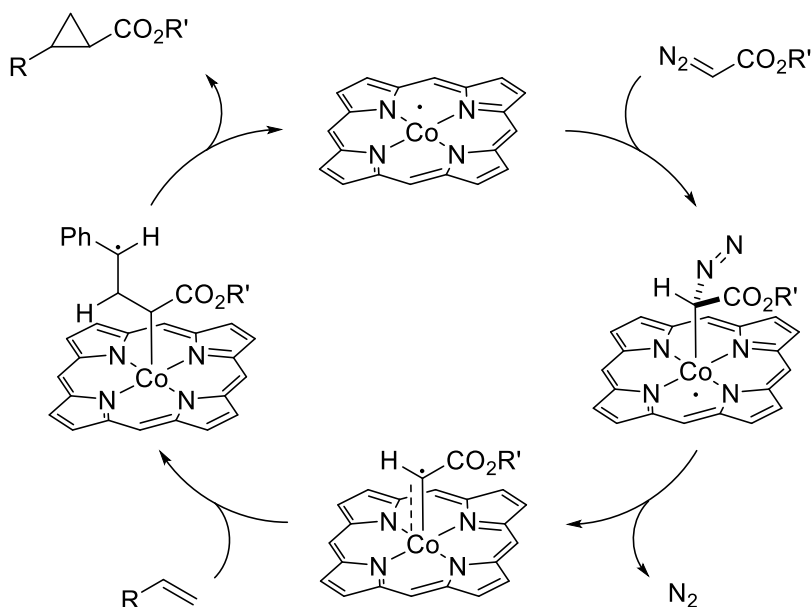
次にコバルト錯体として重要なキラルポルフィリンについて記載する。Zhang 等はプロモポルフィリンを出発物質としたキラルポルフィリン誘導体への新しい経路を開発した。この手法はスチレンの不斉シクロプロパン化反応に有効な触媒を調製することを可能とした<sup>35</sup>。興味深いことにこのポルフィリン触媒はジアゾ化合物の二量化を防ぐことのできる例で

あり、わずかに過剰な 1.2 当量のジアゾ化合物を用いてオレフィンを制限試薬として反応を行うことができる。この特徴はより高価なオレフィンでの反応において重要な要素である。



Scheme 2.4.3-8. Zhang's catalyst and selected reactions

更に本触媒はこれまで難しいとされていた電子求引性のオレフィンを基質としたシクロプロパン化反応において高いジアステレオ、エナンチオ選択性で目的化合物を得ることに成功している(Scheme 2.4.3-8)<sup>36</sup>。また、本触媒はシアノ基とエステルを電子求引基に持つジアゾ化合物をカルベン前駆体としたシクロプロパン化反応にも有効である<sup>37</sup>。



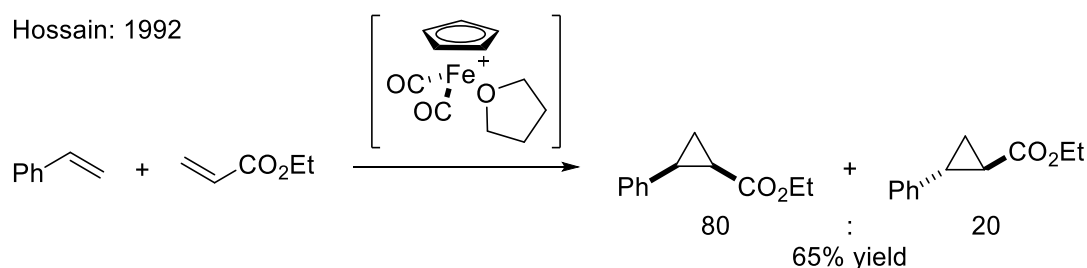
Scheme 2.4.3-9. Catalytic cycle for Co-porphyrin-catalyzed cyclopropanation

Zhang 等はコバルトポルフィリン錯体の特異的な性質(高い化学選択性、電子不足なオレフィンとの反応性)に疑問を持ち、EPR 分光法及び DFT 計算によってモデル化を行った (Scheme 2.4.3-9)<sup>38</sup>。その結果、本触媒系による反応はコバルトカルベンラジカル中間体を經由する段階的なラジカル反応であることが示されている。

## [Fe]

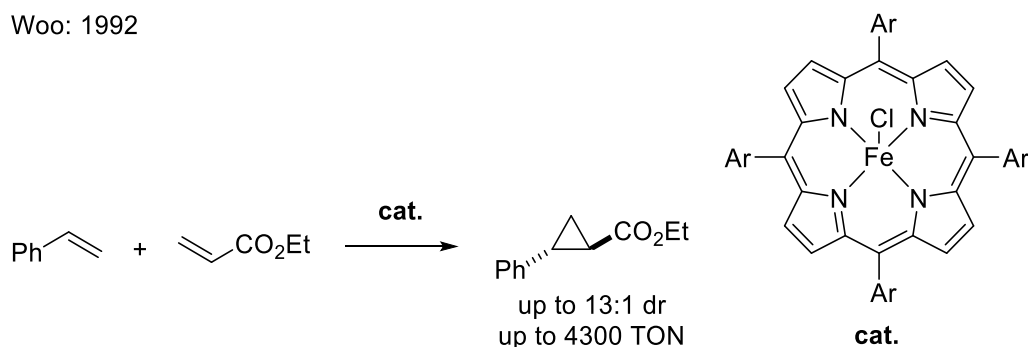
鉄は埋蔵量が豊富、安価、人体に対する毒性が低いなどの観点から鉄触媒に応用することが大いに期待される金属である。しかしながら、その期待とは対照的に他の遷移金属と比べてシクロプロパン化反応における開発ははるかに少ない。

鉄触媒によるシクロプロパン化反応の最初の例の 1 つとしては 1992 年に Hossain 等による例が挙げられる<sup>39</sup>。彼らはスチレンとエチルジアゾアセテートのシクロプロパン化反応において 65%収率で対応するシクロプロパンを得ることに成功している。興味深いことにこの触媒は *cis* 選択的に反応が進行し、80:20 dr のジアステレオ選択性であることが報告されている (Scheme 2.4.3-10)。



Scheme 2.4.3-10. *cis*-Selective cyclopropanation catalyzed by iron catalyst.

Woo: 1992



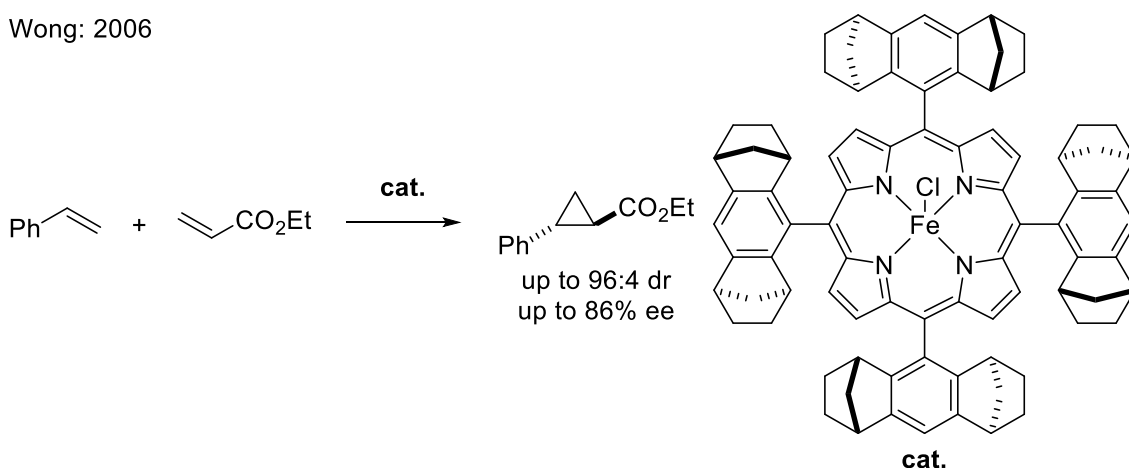
Scheme 2.4.3-11. Cyclopropanation catalyzed by iron porphyrin catalyst

また、Woo 等は鉄ポルフィリン錯体によるシクロプロパン化反応の反応を報告している (Scheme 2.4.3-11)<sup>40</sup>。彼らはいくつかの鉄ポルフィリン錯体を検討し、最大 13:1 の選択性、

4300 の TON で反応が進行することを見出した。同グループは触媒の活性形態が鉄(III)ではなく鉄(II)であることを報告している。電子不足な鉄ポルフィリン錯体の場合は系中で鉄(II)への還元を行うために高い温度と外部電子源としてコバルトセンが必要であった。本触媒系は脂肪族オレフィンのシクロプロパン化反応においては低い活性を示しており、特に内部オレフィンを基質とした場合には収率が著しく低下する。

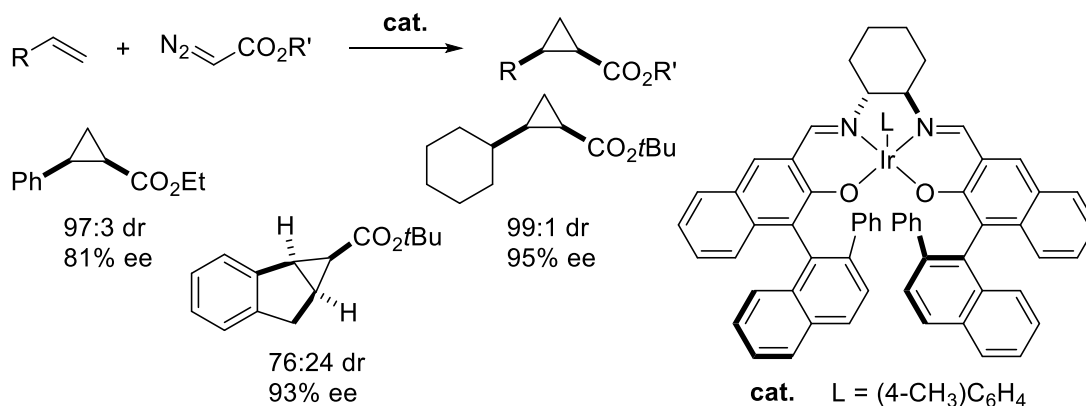
2006 年には Wong 等がキラルポルフィリン配位子を触媒として用い最大 86% ee でシクロプロパン化合物を得ている(Scheme 2.4.3-12)<sup>41</sup>。

Wong: 2006



Scheme 2.4.3-12. Cyclopropanation catalyzed by Haldeman's porphyrin

[Ir]



Scheme 2.4.3-13. Chiral iridium catalyst and selected reactions.

近年、イリジウムは不斉シクロプロパン化反応に使われる金属の 1 つとして知られている。2007 年に報告された Katsuki 等の先駆的な研究ではイリジウムのサレン錯体存在下、シクロプロパン化反応を行ったところ、高ジアステレオ選択的に *cis* 生成物を得ている<sup>42</sup>。後

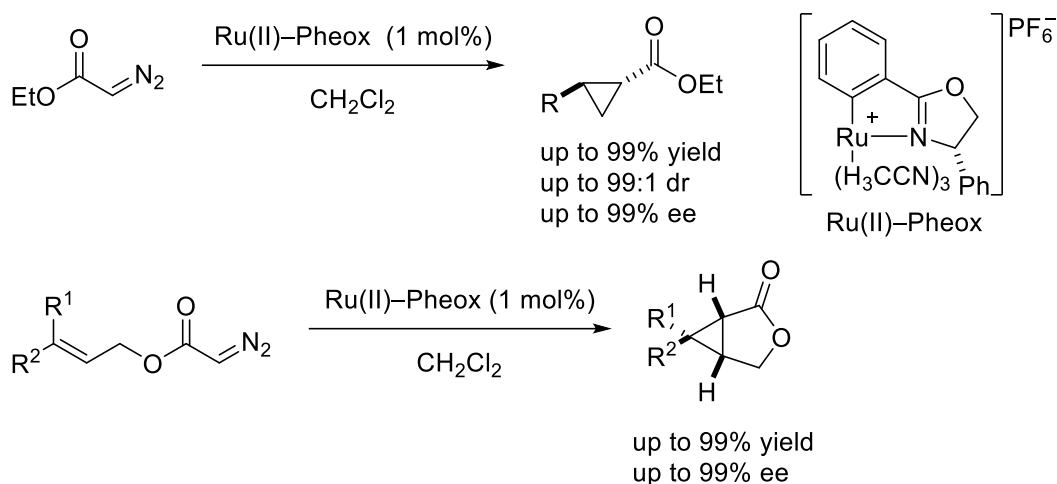
にこの触媒系は鎖状、そして *cis*-1,2-置換のオレフィンにも応用されている<sup>43</sup>。

以上、本節では高エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応を達成したそれぞれの金属触媒を特徴とともに紹介した。以下に本節の総括を記載する。多くの金属触媒では電子が豊富なオレフィンを基質とした場合に高いエナンチオ選択性でシクロプロパン化が進行する。銅及びコバルト触媒では *trans* 選択的な反応が進行し、特に Zhang 等によって報告されたポルフィリン錯体では通常は反応が難しいとされる電子不足なオレフィンでのシクロプロパン化反応が進行する。一方、ルテニウム及びイリジウムではサレン配位子等を利用することで *cis* 選択的に反応が進行することが報告されているため *trans* 選択的な反応に対して相補的であると言える。ロジウム錯体は非常に活性があり、エナンチオ選択性に反応が進行するもののジアステレオ選択性が低い傾向にある。しかしながら、2 置換のジアゾ化合物をカルベン前駆体とした反応においては高ジアステレオ、エナンチオ選択性に反応が進行するため極めて有用である。



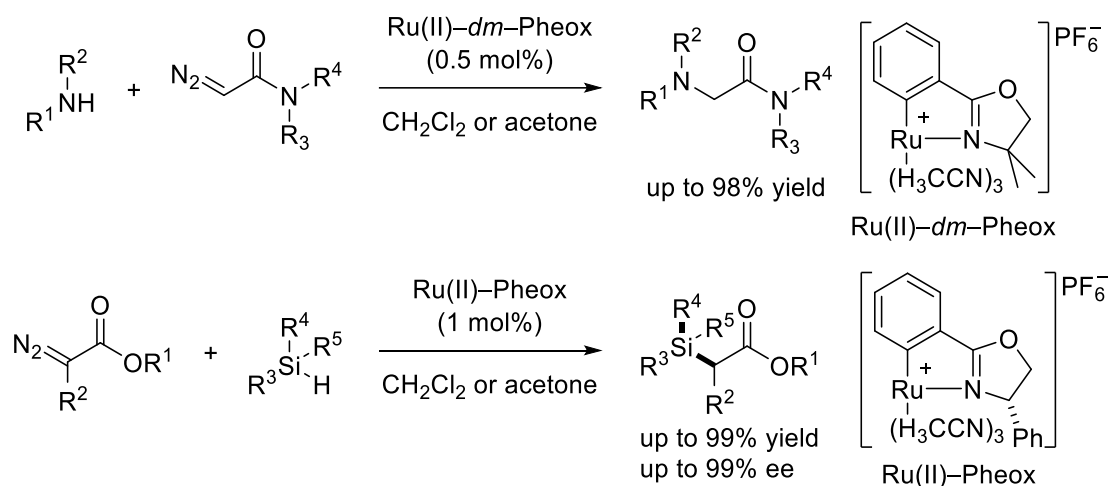
#### 2.4.4 Ru(II)–Pheox 触媒

2.4.2 及び 2.4.3 で記載したように光学活性シクロプロパン化合物を構築する手法として金属触媒によるカルベン移動反応を利用したシクロプロパン化反応は極めて有効な手段である。そこで 2010 年、当研究室ではルテニウムオキサゾリン錯体、Ru(II)–Pheox を開発した<sup>44</sup>。この報告で本触媒系はジアゾアセートをカルベン前駆体としたシクロプロパン化反応において高い反応性及び立体選択性を示した(Scheme 2.4.4-1)。



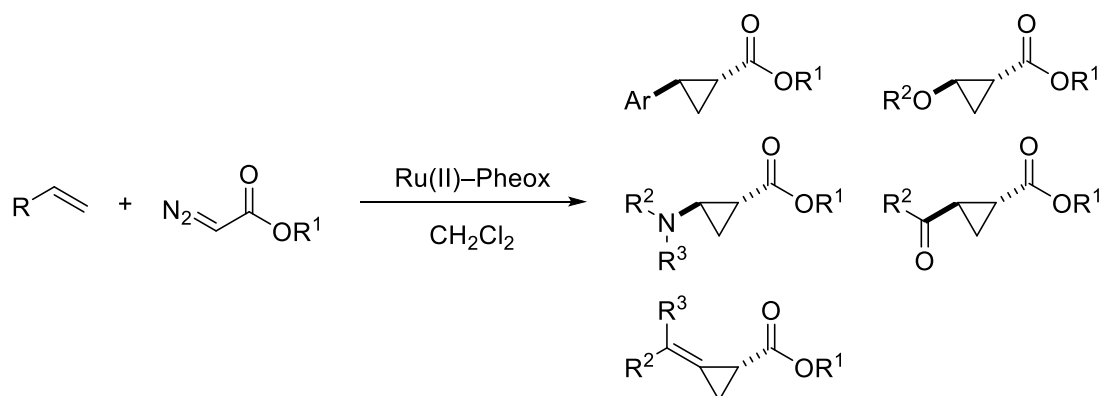
Scheme 2.4.4-1. First cyclopropanation in presence of Ru(II)–Pheox.

上記の報告以降、Ru(II)–Pheox による様々なカルベン移動反応を試みており、これまでにシクロプロパン化反応以外にも、各種挿入反応にも成功している(Scheme 2.4.4-2)<sup>45</sup>。



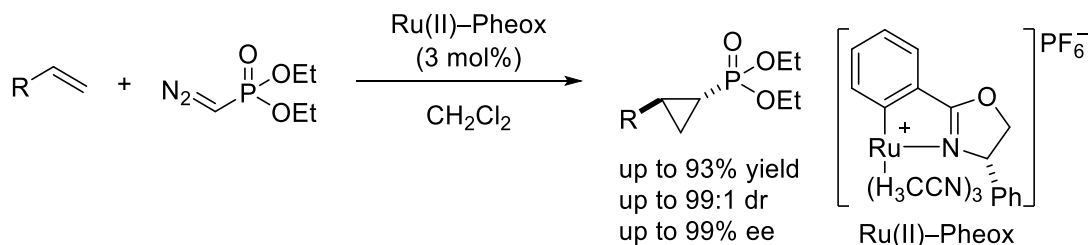
Scheme 2.4.4-2. Insertion reactions in presence of Ru(II)–Pheox.

特にシクロプロパン化反応ではジアゾアセテートをカルベン前駆体とした時に、スチレン誘導体、ビニルエーテル、ビニルカルバメート、 $\alpha,\beta$  不飽和カルボニル化合物、アレン等のオレフィン類において高い収率及び立体選択性で反応が進行することを見出している (Scheme 2.4.4-3)<sup>46</sup>。



Scheme 2.4.4-3. Various cyclopropanes synthesized from olefins.

近年では研究報告例の比較的小さいジアゾ化合物の研究を行っており、これまでにジアゾホスホネートやジアゾアミドをカルベン前駆体とした不斉シクロプロパン化反応に成功している (Scheme 2.4.4-4)<sup>47</sup>。



Scheme 2.4.4-4. Cyclopropanation with diethyl diazomethylphosphonate.

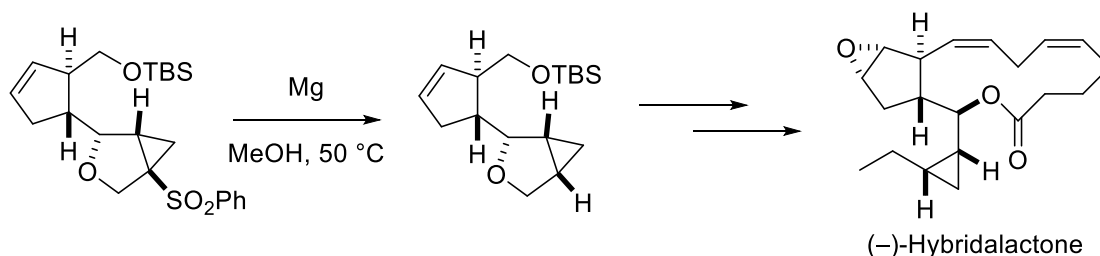
## 2.4.5 研究目的

本論文では官能基化ジアゾ化合物をカルベン前駆体とした高エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応の開発を目的とし、医農薬品等の生物活性物質合成に有用である新たなシクロプロパン化合物を合成する技術を提供する。具体的な研究課題としては、生物活性物質中によく見られるが、まだ優れた方法が報告されていない光学活性シクロプロピルスルホンとトリフルオロメチルシクロプロパンの高効率で高度な立体制御を伴う合成方法を開発することである。

### 3 章 Ru(II)-Pheox 触媒による様々なオレフィンとジアゾスルホンとの高立体選択的シクロプロパン化反応

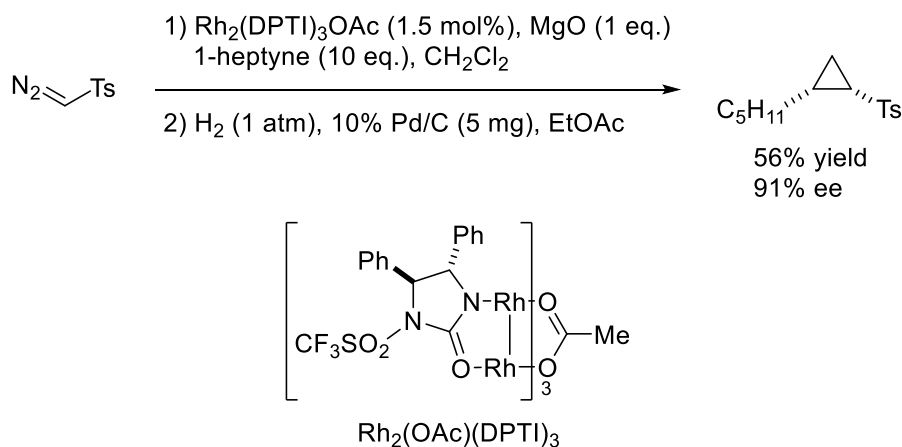
#### 3.1 背景

シクロプロピルスルホン骨格は生物活性物質に見られるだけではなく、スルホニル基の脱離能から合成中間体としても有用な部分構造である<sup>1,2</sup>。例えば、Hybridalactone の全合成においてはシクロプロピルスルホンを構築した後にメタノール溶媒中でマグネシウムと反応させることで立体を保持したまま、スルホニル基を脱離させている。この反応は通常作ることが難しいカルボニル基等の官能基がない光学活性シクロプロパン骨格を構築することができるために極めて有用である。



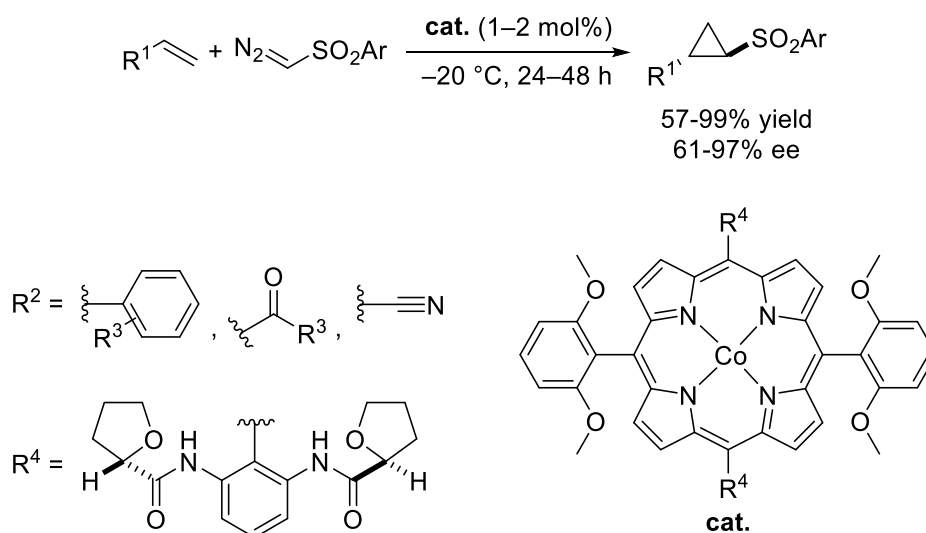
Scheme 3.1-1. Total synthesis of Hybridalactone.

しかしながら、ジアゾスルホンをカルベン前駆体としたエナンチオ選択的なシクロプロパンの合成例は少ない。2006 年に Corey 等によって報告された不斉シクロプロパン化した後、オレフィンの還元を行う手法(Scheme 3.1-2)<sup>3</sup>、そして 2008 年に Zhang 等によって報告されたポルフィリンのコバルト錯体によるジアゾスルホンをカルベン前駆体とした不斉シクロプロパン化反応のみである(Scheme 3.1-3)<sup>4</sup>。



Scheme 3.1-2. Asymmetric cyclopentation and hydrogenation.

Scheme 3.1-2 に示されるように  $\text{Rh}_2(\text{OAc})(\text{DPTI})_3$  を触媒とすることでアセチレンの不斉シクロプロペン化反応を行った後にパラジウム炭素による水素添加によってオレフィンの還元を行っている。中間体として得られるシクロプロペンは 91% ee であることからこの水素還元は光学純度を損なうことなく進行している。



Scheme 3.1-3. Cyclopropanation with diazosulfones reported by Zhang.

一方で、ジアゾスルホンをカルベン前駆体とした不斉分子間シクロプロパン化反応の例としては Scheme 3.1-3 に示される Zhang 等の報告例ただ 1 例のみである。この報告では高いエナンチオ選択性で反応が進行しているものの、反応時間、基質一般性の拡大という面で改善の余地がある。

そこで本研究では、 $\text{Ru}(\text{II})\text{-Pheox}$  によるスチレン誘導体、ビニルエーテル、ビニルアミンのような様々なオレフィン類とジアゾスルホンのシクロプロパン反応を試みた。

### 3.2 条件検討

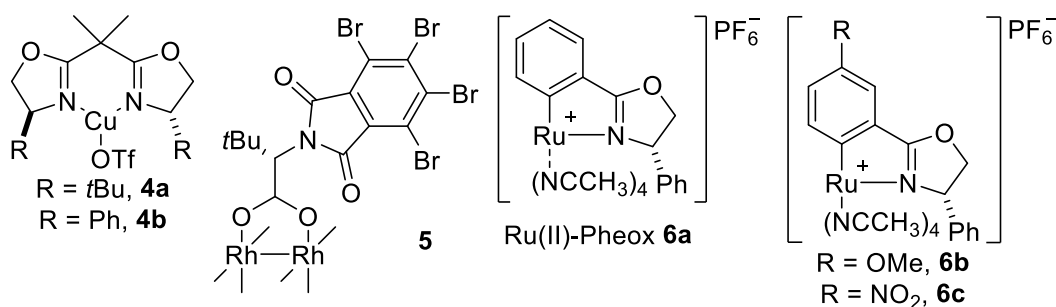
初めにシクロプロパン化反応によく用いられる Box 触媒 **4a,4b** と橋本触媒 **5** を用いて検討を行ったところ、いずれにおいても低い収率を示した。Box 触媒 **4a,4b** については 80% 前後の良いエナンチオ選択性であったが、橋本触媒 **5** は 2% とほぼラセミ体であった。そこで室温条件下、Ru(II)-Pheox **6a** を触媒として反応を行ったところ、76% 収率、93% ee と良い収率、高いエナンチオ選択性で目的物が得られた (Table 3.2-1, entry 4)。反応温度を低下させることでより高いエナンチオ選択性を示すものの、 $-20^{\circ}\text{C}$  まで温度を低下させると収率が 67% まで低下した。また Ru(II)-Pheox **6a** の芳香環上に電子供与性基であるメトキシ基、電子求引性基であるニトロ基を持つ触媒では収率、エナンチオ選択性に改善は見られなかった。これらの結果より、 $-10^{\circ}\text{C}$  の温度条件下、3 mol% の Ru(II)-Pheox を用いて基質の一般性の拡大を行った (Table 3.2-1, entry 7)。また、絶対配置は 2008 年の Zhang 等<sup>3</sup> によって決定されているため、旋光度を比較し、図のような立体であることを確認した。

Table 3.2-1. Optmization (catalyst screening, tempareture effect).

entry	cat. (mol%)	temp ( $^{\circ}\text{C}$ )	time (min)	yield (%) <sup>b</sup>	trans/cis <sup>c</sup>	trans ee (%) <sup>d</sup>
1	<b>4a</b> (3)	rt	5	13	>99:<1	85
2	<b>4b</b> (3)	rt	5	22	>99:<1	77
3	<b>5</b> (3)	rt	5	25	66:34	2
4	<b>6a</b> (3)	rt	5	76	>99:<1	93
5	<b>6a</b> (1)	rt	24 h	57	>99:<1	95
6	<b>6a</b> (3)	0	5	69	>99:<1	95
7	<b>6a</b> (3)	$-10$	5	80	>99:<1	96
8	<b>6a</b> (3)	$-20$	5	67	>99:<1	96
9	<b>6b</b> (3)	$-10$	5	62	>99:<1	95
10	<b>6c</b> (3)	reflux	5	17	>99:<1	91

<sup>a</sup>Reaction conditions : to a solution of catalyst and styrene (1.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added a solution of  $\text{N}_2\text{CHTs}$  (0.2 mmol) under Ar. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Determined by NMR.

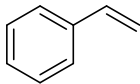
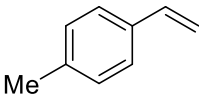
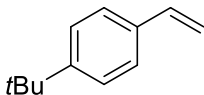
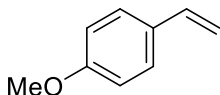
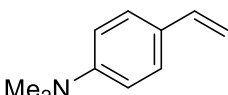
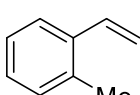
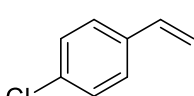
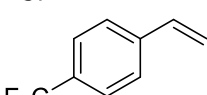
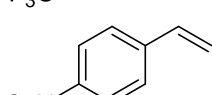
<sup>d</sup>Determined by chiral HPLC analysis.



### 3.3 各種オレフィンとジアゾスルホンの不斉シクロプロパン化反応

最適化した条件に従って、様々な置換基を持つスチレン誘導体での反応を行った (Table 3.3-1)。いずれの反応においても完璧な *trans* 選択的に反応している。パラ位に電子供与性置換基を持つスチレン誘導体を反応させたところ、対応するシクロプロピルスルホンが高収率かつ高エナンチオ選択的に得られた (Table 3.3-1, entries 2–4)。一方でメタ位にメチル基を持つスチレンでは立体障害のために 76% ee まで低下した (Table 3.3-1, entry 6)。パラ位に電子

Table 3.3-1. Cyclopropanation of diazosulfone with styrene derivatives.

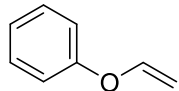
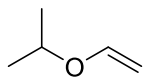
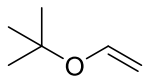
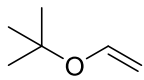
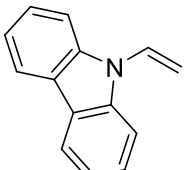
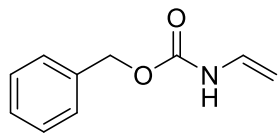
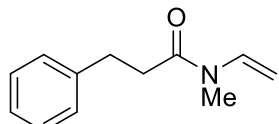
$  \begin{array}{c}  \text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}_2 \quad + \quad \text{N}_2=\text{CH}-\text{Ts} \\  \text{1 (5 equiv)} \quad \quad \quad \text{2}  \end{array}  \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -10^\circ\text{C}, 5 \text{ min}]{\text{Ru(II)-Pheox (3 mol\%)}}  \begin{array}{c}  \text{Ar}-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \\ \searrow \end{array} \text{CH}_2-\text{Ts} \\  \text{3}  \end{array}  $				
entry	Substrate	yield (%) <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
1		80 <b>3a</b>	>99:<1	96
2		91 <b>3b</b>	>99:<1	93
3		89 <b>3c</b>	>99:<1	92
4		96 <b>3d</b>	>99:<1	95
5		88 <b>3e</b>	>99:<1	93
6		90 <b>3f</b>	>99:<1	76
7		72 <b>3g</b>	>99:<1	94
8 <sup>e</sup>		62 <b>3h</b>	>99:<1	93
9 <sup>e,f</sup>		43 <b>3i</b>	>99:<1	92

<sup>a</sup>Reaction conditions : to a solution of catalyst and olefin (1.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added a solution of N<sub>2</sub>CHTs (0.2 mmol) under Ar. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Determined by NMR. <sup>d</sup>Determined by chiral HPLC analysis. <sup>e</sup>The reaction was carried out at rt. <sup>f</sup>5 mol% of Ru(II).Pheox was used.

求引性置換基を持つスチレン誘導体では反応性が低下したため、触媒量を 5 mol% まで増加させて反応を行った。その結果、中程度の収率ではあるものの、高エナンチオ選択的に反応が進行した (Table 3.3-1, entries 7–9)。

上記の結果より電子豊富なスチレン類において高い反応性を示すことから、ビニルエーテルやビニルアミンのような電子豊富なオレフィン類での反応を行った (Table 3.3-2)。ビニルエーテル類ではいずれにおいても高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行しており、特に立体障害の大きな *tert*-ブチルビニルエーテルにおいては最も高い 99% 収率、98% ee で目的物のシクロプロピルスルホンが得られた (Table 3.3-2, entries 1–3)。この系のオレフィンは 1.5 等量まで低下させて反応させた場合においても収率、エナンチオ選択性の低下はほとんど見られなかった (Table 3.3-2, entry 4)。ビニルアミンにおいても同様の反応条件を適応させ

Table 3.3-2. Cyclopropanation of diazosulfone with vinyl ethers and vinyl amines.

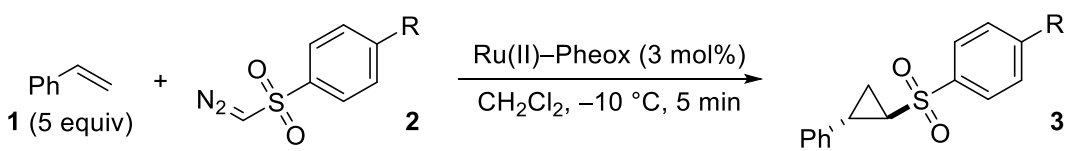
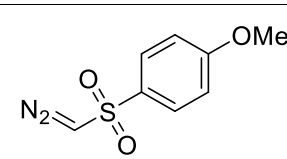
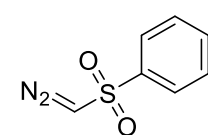
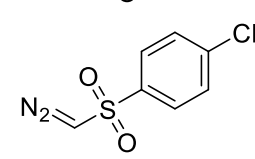
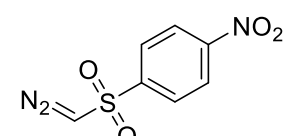
$  \begin{array}{c}  \text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\  \text{1 (5 equiv)}  \end{array}  + \begin{array}{c}  \text{N}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ts} \\  \text{2}  \end{array}  \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -10^\circ\text{C}, 5 \text{ min}]{\text{Ru(II)-Pheox (3 mol\%)}}  \begin{array}{c}  \text{R}-\text{CH}(\text{Ts})-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\  \text{3}  \end{array}  $				
entry	Substrate	yield (%) <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
1		89 <b>3j</b>	>99:<1	98
2		98 <b>3k</b>	>99:<1	97
3		99 <b>3l</b>	>99:<1	98
4 <sup>e</sup>		90 <b>3l</b>	>99:<1	98
5		87 <b>3m</b>	>99:<1	95
6		86 <b>3n</b>	90:10	98 (89) <sup>f</sup>
7		71 <b>3o</b>	>99:<1	98

<sup>a</sup>Reaction conditions : to a solution of catalyst and olefin (1.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added a solution of N<sub>2</sub>CHTs (0.2 mmol) under Ar. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Determined by NMR. <sup>d</sup>Determined by chiral HPLC analysis. <sup>e</sup>1.5 equiv of *tert*-butyl vinyl ether was used. <sup>f</sup>*cis* ee

たところ高収率かつ高エナンチオ選択的に反応が進行した(Table 3.3-2, entries 5–7)。しかしながら、窒素上に水素を持つビニルカルバメート **1h** においてはジアステレオ選択性の低下が見られた(Table 3.3-2, entry 6)。これは以前に我々が報告したカルボニル基と窒素上の水素の相互作用と同様にメタルカルベンのスルホニル酸素とビニルカルバメート窒素上の水素が水素結合を起こすことによって *cis* 選択的に反応が進行してしまったためであると考えられる<sup>5</sup>。

本反応における更なる評価のためにジアゾスルホン上の芳香環に置換基を導入して反応を行った(Table 3.3-3)。その結果、電子供与性及び無置換のジアゾスルホンにおいては反応が円滑に進行し、高収率かつ高エナンチオ選択的に反応が進行した(Table 3.3-3, entries 1–2)。一方で、電子求引性置換基を持つジアゾスルホンをカルベン前駆体とした場合には反応性が低下し、収率、エナンチオ選択性が共に低下する傾向が見られた(Table 3.3-3, entries 3–4)。特にニトロ基を持つジアゾスルホンの場合には目的化合物であるシクロプロピルスルホンが全く得られなかった。

Table 3.3-3. Cyclopropanation of diazosulfone derivatives with styrene.

				
entry	Diazosulfone	yield (%) <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
1		87 <b>3p</b>	>99:<1	95
2		72 <b>3q</b>	>99:<1	95
3 <sup>e</sup>		67 <b>3r</b>	>99:<1	90
4 <sup>f</sup>		0	—	—

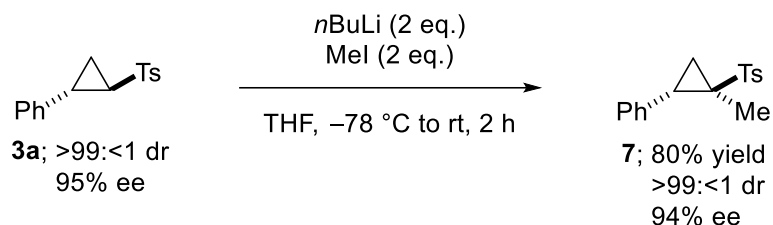
<sup>a</sup>Reaction conditions : to a solution of catalyst and styrene (1.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added a solution of Diazosulfone (0.2 mmol) under Ar. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Determined by NMR.

<sup>d</sup>Determined by chiral HPLC analysis. <sup>e</sup>5 mol% of Ru(II)–Pheox was used. <sup>f</sup>The reaction was carried out under reflux condition for 24 h.



### 3.4 シクロプロピルスルホンのアルキル化反応

シクロプロピルスルホンの応用としてアルキル化反応を行った。THF 溶媒中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  の条件下でブチルリチウムを作用させることでリチオ化し、ヨードメタンによるアルキル化を行ったところ、立体配置と光学純度を維持したまま反応が進行した(Scheme 3.4-1)。



Scheme 3.4-1. Alkylation of chiral cyclopropyl sulfone.

これはトシル基の大きな立体障害のためにリチオ化された中間体のフェニル基と反発することで、*trans* 体を維持していたためと考えられる(Figure 3.4-1)。

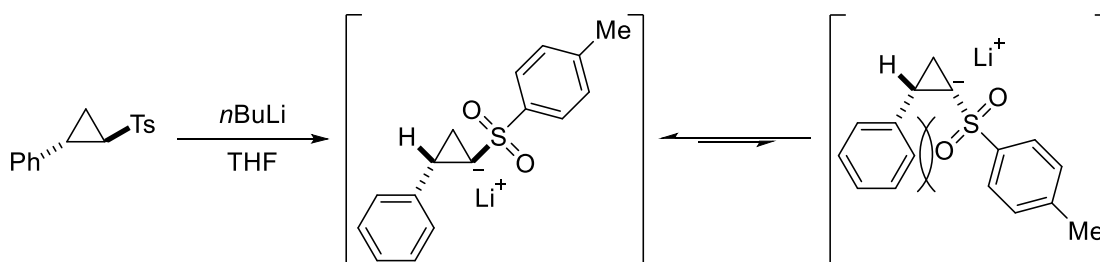


Figure 3.4-1. Interconversion between two intermediary diastereoisomeric carbanions.

### 3.5 シクロプロピルスルホンの X 線結晶構造解析

X 線結晶構造解析によって以下のような ORTEP 図が得られたことから。ビニルエーテルを基質とした場合の絶対配置はスチレンの時と同様であることが示された(Figure 3.5-1)。

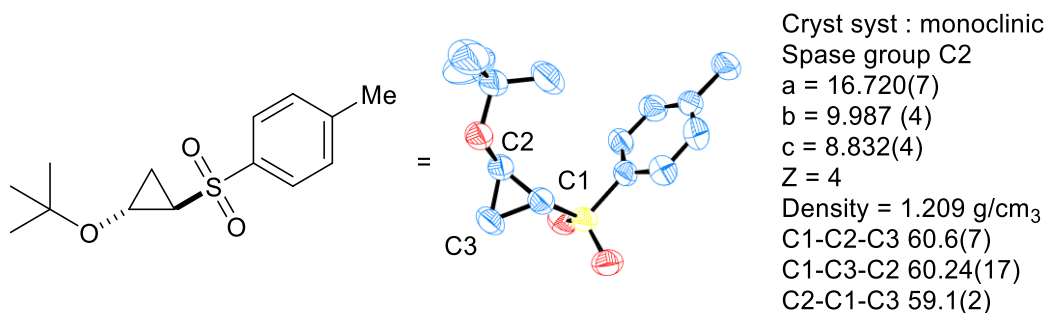


Figure 3.5-1. X-ray diffraction.

### 3.6 高エナンチオ選択性を誘起する予測されるメカニズム

X 線結晶構造解析および旋光度によって得られた絶対配置から想定される立体制御の機構を以下に示す。メタルカルベン錯体上のトシル基が立体障害となり *cis* 体を誘起する経路が遮断され、高い *trans* 選択性を示す。また Pathway A に示されるようにスチレンが紙面手前側からの近接する場合、Ru(II)–Pheox による立体障害が存在せず、円滑に反応が進行する。しかしながら、Pathway B の経路では Ru 上のフェニル基が立体障害となってしまうために反応速度が低下するものと考えられる。従って、Pathway A が優先的に進行するために (1*R*,2*S*) の配置が主生成物として得られる (Figure 3.6-1)。また、Table 3.3-1 で見られた *o*-メチルスチレンを基質とした時のエナンチオ選択性の低下は、スルホニル基とオルト位のメチル基が反発することによって Pathway A の反応速度が低下するため生じたと考えられる。

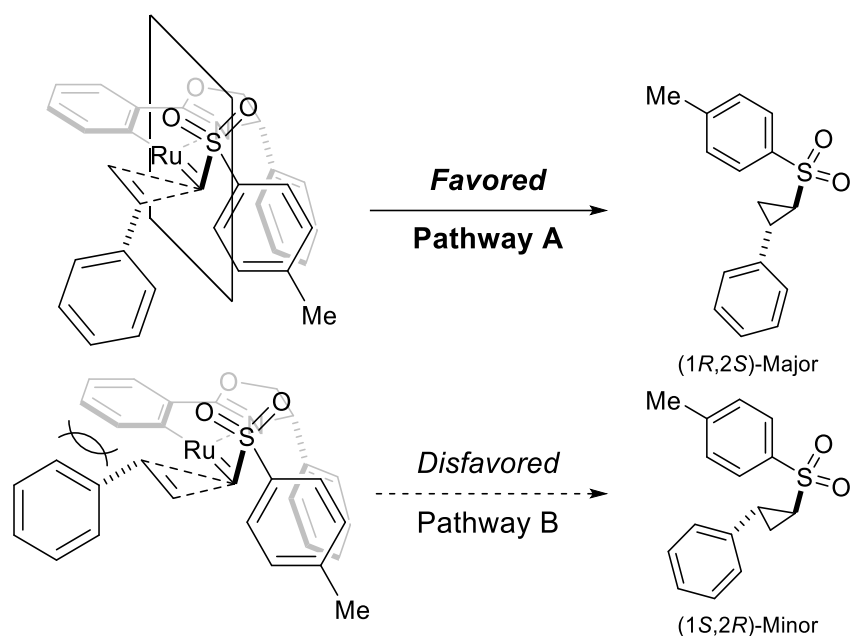


Figure 3.6-1. Plausible mechanism for highly enantioselective cyclopropanation.

### 3.7 結論

本項目では Ru(II)–Pheox によるオレフィンとジアゾスルホンの高エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応について記載した。本反応系はビニルエーテル、ビニルアミン、ビニルカルバメート等の様々なオレフィンを基質とした反応において高収率、高立体選択的に反応することが見出された。本研究によってジアゾスルホンがシクロプロパン化のための効果的なカルベン前駆体であることが示された。

## 4 章 $\alpha$ -ジエニルスルホンの分子内シクロプロパン化反応によるチアビスクロ[3.1.0]ヘキセンジオキサイドのエナンチオ選択的な合成

### 4.1 背景

3 章で得られた知見から本章では分子内シクロプロパン化反応への展開を試みた。今回の標的であるチアビスクロ[3.1.0]ヘキセンジオキサイドは統合失調症や糖尿病に対して効果のある生物活性物質中に見られるため、重要な部分構造である(Figure 4.1-1)<sup>1-3</sup>。そのためこれらの化合物群の効率的な合成法の開発は新たな医薬品合成の足掛かりとなるため、有用であると考えられる。

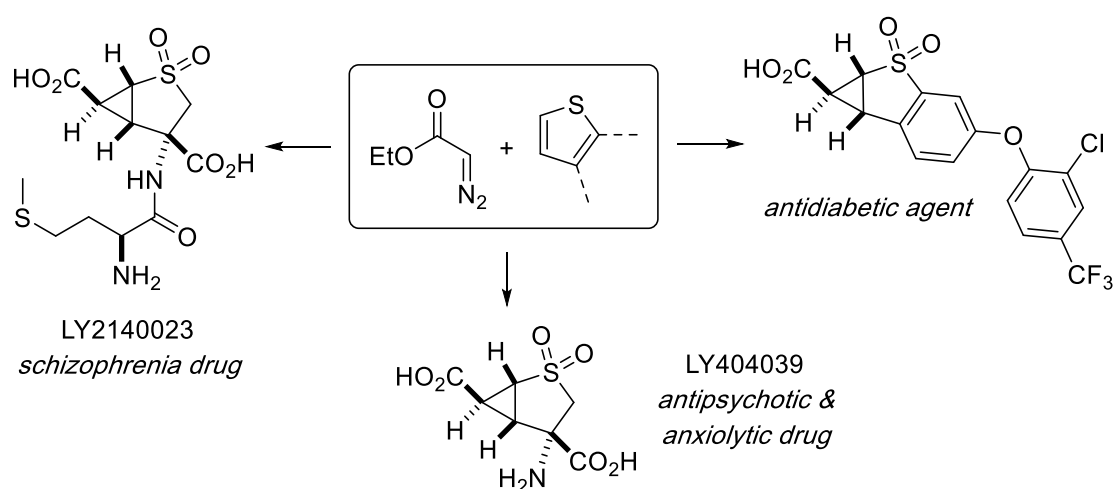
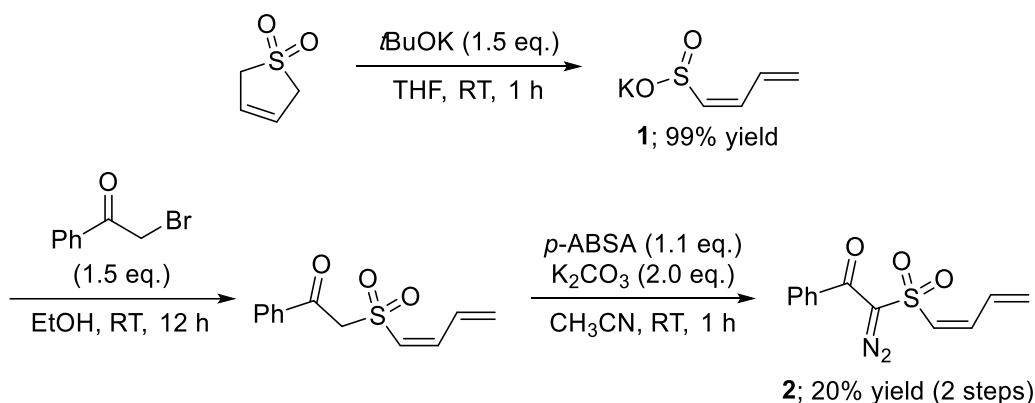


Figure 4.1-1. Previous preparation of thiabicyclo[3.1.0]hexane dioxide derivatives.

過去 10 年間でチオフェンとジアゾアセテートとのシクロプロパン化反応がチアビスクロ[3.1.0]ヘキセンジオキサイドの合成法として用いられた。しかしながら、アキラルな  $\text{Rh}(\text{OAc})_4$  等が触媒として用いられることからラセミ体の合成例しかなく、エナンチオ選択的な合成例はこれまでに報告されていない。以前当研究室では  $\text{Ru}(\text{II})$ -Pheox 存在下、ジアゾアセテート類の不斉分子内シクロプロパン化反応を報告しており、高収率、高立体選択的に反応が進行することを見出している。本項目では 3 章で示したジアゾスルホンの分子間シクロプロパン化反応を応用し、 $\alpha$ -ジエニルスルホンの不斉分子内シクロプロパン化によってチアビスクロ[3.1.0]ヘキセンジオキサイドを合成することを考え、研究を開始した。

## 4.2 基質合成

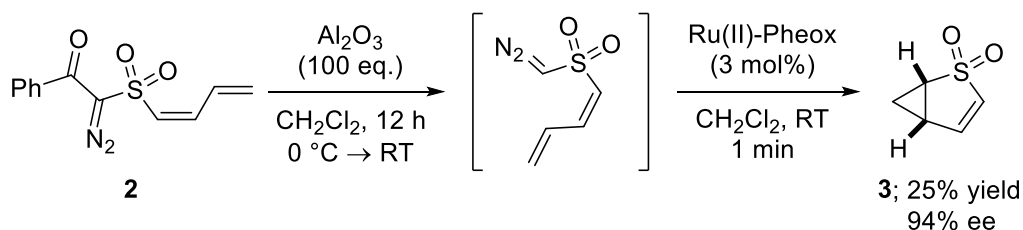
本研究では  $\alpha$ -ジアゾジエニルスルホン を条件検討のモデル化合物として選んだ。初めに 3-スルホレンを *t*BuOK で処理することによって開環反応を行い、99%収率でカリウムスルホネート **1** を得た。これにプロモアセトフェノンを反応させて  $\beta$ -ケツスルホン を合成し、精製することなく *p*-ABSA と炭酸カリウムによってジアゾ化を行い、カリウムスルホネート から 2 段階、20%収率で目的の  $\alpha$ -ジアゾジエニルスルホン **2** を合成した (Scheme 4.2-1)。



Scheme 4.2-1. Preparation of substrate.

## 4.3 $\alpha$ -ジアゾジエニルスルホンの不斉分子内シクロプロパン化反応

得られた  $\alpha$ -ジアゾジエニルスルホン **2** のベンゾイル基を脱離させるためにアルミナで処理したところ、目的の化合物が不安定であった。そのため、系中でベンゾイル基を脱離させた後、Ru(II)-Pheox を加えることでワンポット反応を行った。結果として、2 段階で 25%収率、94% ee と低収率ではあるものの高いエナンチオ選択性で反応が進行した (Scheme 4.3-1)。



Scheme 4.3-1. Asymmetric intramolecular cyclopropanation of  $\alpha$ -diazo dienyl sulfone.

#### 4.4 推定される反応機構

$\alpha$ -ジアゾジエニルスルホンと触媒の構造から推定される反応機構を以下に示す (Figure 4.4-1)。本反応においては分子間反応とは異なり、ジアゾ化合物上にオレフィンがあるために図中の触媒に対しオレフィン部位どの方向から近づくかで生成物の立体配置が決まる。まず、メタルカルベン部位に隣接しているスルホニル基はその立体障害のために不斉環境場を作り出すフェニル基と反発することで上部に位置する。その後、Pathway B では下からオレフィン部位が近づくことを想定しているが、フェニル基との反発があるため近づくのが難しい。Pathway A では不斉環境場のフェニル基と反対方向からオレフィン部位が近づくために立体障害が存在せず、反応が円滑に進行するものと考えられる。

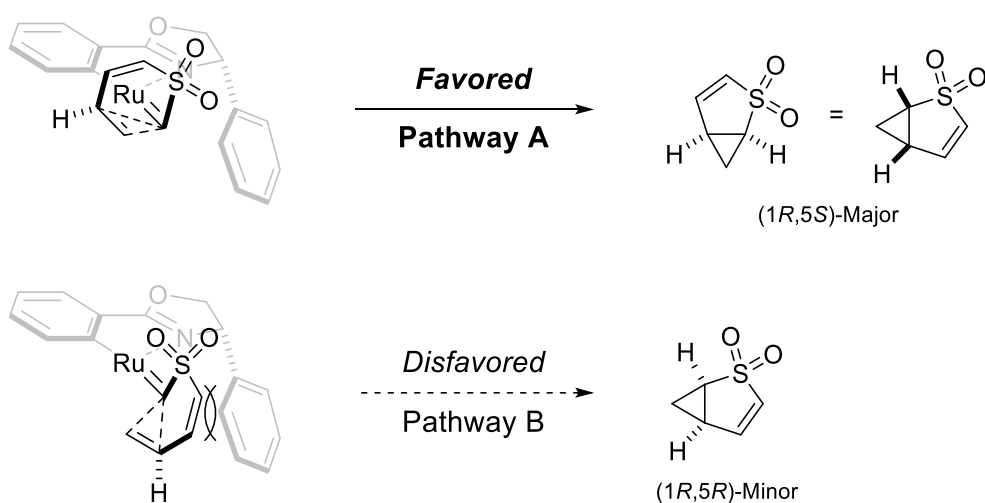


Figure 4.4-1. Plausible mechanism for cyclopropanation of  $\alpha$ -diazo dienyl sulfone.

#### 4.5 結論

本項目では Ru(II)-Pheox 存在下、高エナンチオ選択的な  $\alpha$ -ジアゾジエニルスルホンの不斉分子内シクロプロパン化反応を達成した(94% ee)。本反応はチアビスクロ[3.1.0]ヘキセンジオキサイドの初めての不斉合成例である。

## 5 章 Ru(II)-Pheox 触媒によるトリフルオロメチルシクロプロパンの高エナンチオ選択的な合成

### 5.1 背景<sup>1,2</sup>

フッ素が有機化合物に導入されると、その特異性から物理的、生物学的性質に影響を与えることが知られている。そのため、医農薬品の中にはフッ素を含む製品が数多く報告されており、およそ 20% の医農薬品中に少なくとも 1 つのフッ素が導入されている<sup>3</sup>。特に、トリフルオロメチル基は薬学の分野において良く見られる置換基であるため、導入する試薬は重要である。しかしながら芳香環上にトリフルオロメチル基を持つ医農薬品は多く見られるものの、鎖状の化合物上にトリフルオロメチル基を持つ製品は比較的少ないという現状にある。そのことが結果として不斉中心上にトリフルオロメチル基を導入する手法の欠落を招いていると考えられる。しかし近年、不斉中心にトリフルオロメチル基を持つ医薬品及びその候補群が見つかり、その不斉合成方法の開発が盛んに行われている。今日ではそれらは大きく求核的、求電子的、そしてフリーラジカルプロセスに分類される<sup>4</sup>。

一方で、トリフルオロジアゾエタンがトリフルオロメチル化の試薬として注目を集めている。1943 年、Gilman らによって初のトリフルオロジアゾエタンの合成が達成された<sup>5</sup>。当初、このジアゾ化合物の潜在的な爆発性と毒性のために合成による変換等の報告はあまり見られなかった。2010 年、Carreira のグループは系中でトリフルオロジアゾエタンを発生させポルフィリン触媒存在下、オレフィンのシクロプロパン化反応を報告している。それ以来、トリフルオロメチルカルベンに関する研究が盛んに行われ、トリフルオロメチル基を持つ化合物の合成に有効な中間体であることが知られるようになった<sup>6,7</sup>。

なかでもトリフルオロメチルシクロプロパンは 3 員環とフッ素置換基を併せ持つ特徴的な部分構造であり、いくつかの生物活性物質があることが報告されている(Figure 5-1-1)<sup>8,9</sup>。

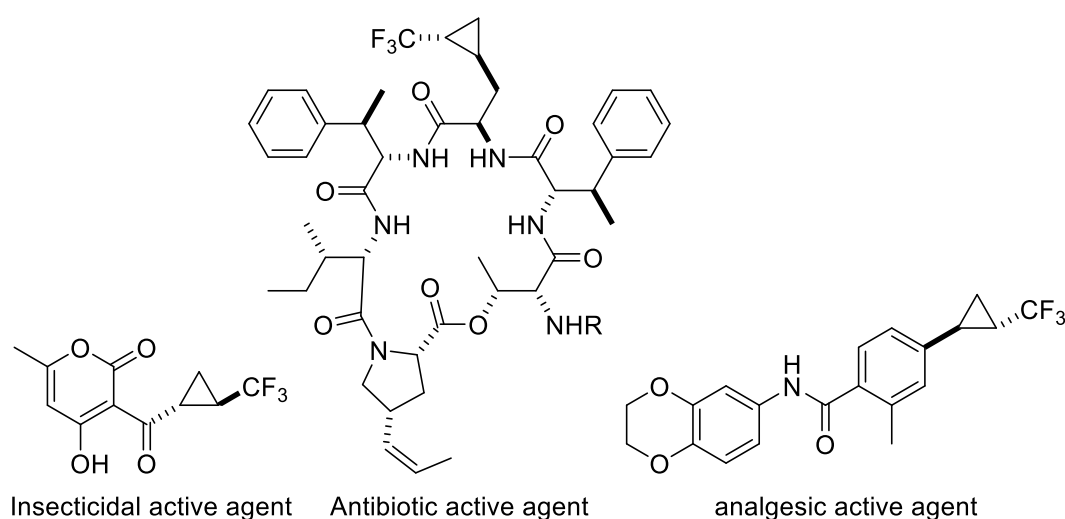
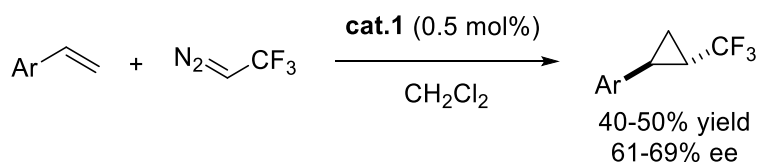


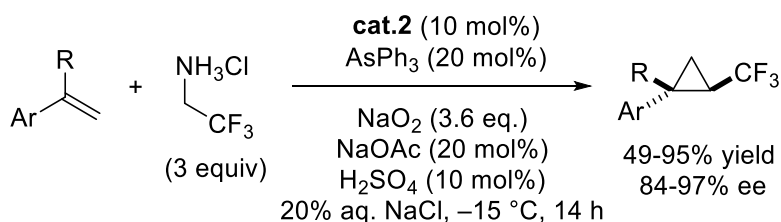
Figure 5.1-1. Biological active trifluoromethylcyclopropane compounds.

しかしながらその不斉合成例は少なく、これまでに 3 報しか報告されていない。2001 年に **Simmoneaux** はキラルメタロポルフィリン存在下、トリフルオロジアゾエタンとスチレン誘導体とのシクロプロパン化反応を行ったが、高ジアステレオ選択的に反応は進行するものの中程度のエナンチオ選択性(30–79% ee)であった<sup>10a</sup>。初の高エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応としては、2011 年に **Carreira** が報告したコバルト–サレン錯体を用いた報告例が挙げられる<sup>6b</sup>。この報告例では上記で記載した、系中で発生させたトリフルオロジアゾエタンを利用してシクロプロパン化反応を行っており、最大 97% ee と高いエナンチオ選択性を達成している。更に近年、**Fasan** のグループはバイオ触媒であるミオグロビンを利用して高収率かつ高ジアステレオ選択的、高エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応を報告している(Scheme 5.1-2)<sup>10b</sup>。

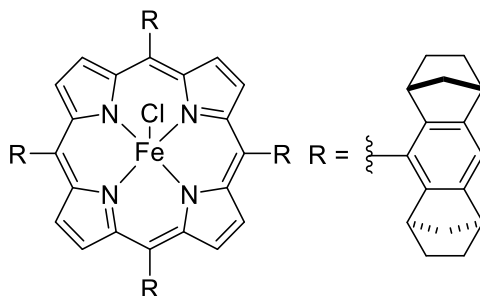
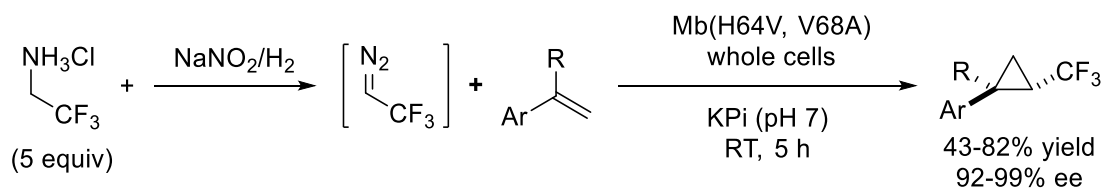
Simmoneaux: 2006



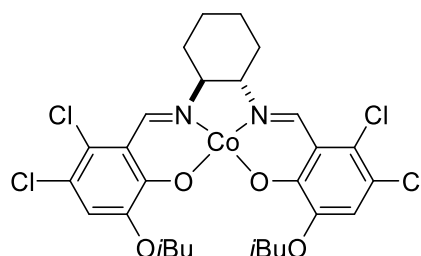
Carreira: 2011



Fasan: 2017



cat.1



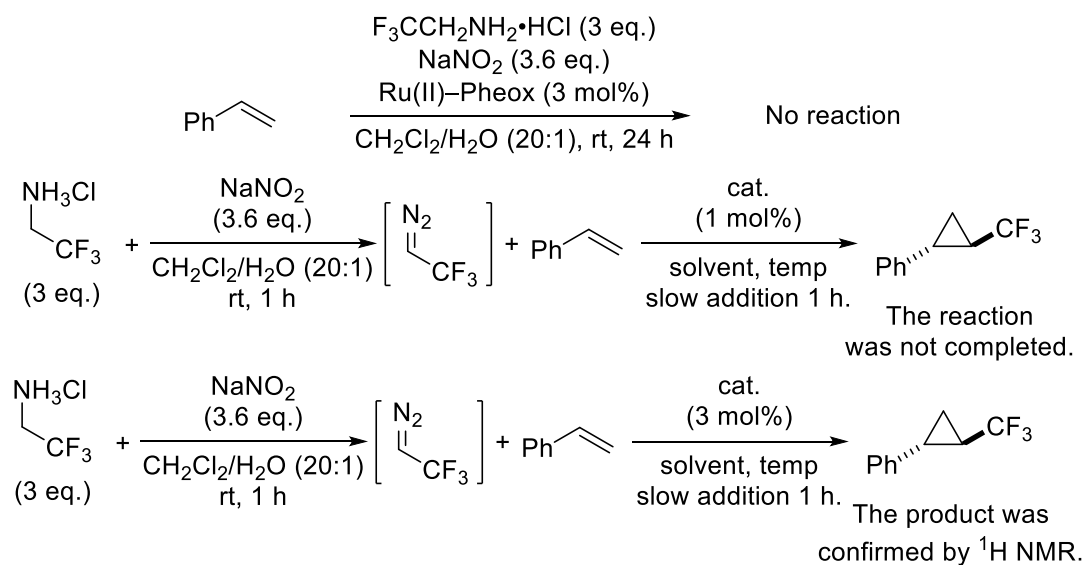
cat.2

Scheme 5.1-1. Previous work.

しかしながら、これまでの報告例はビニルアレーン類での反応例のみであり、更なる基質一般性の拡大が必要であると考え、Ru(II)–Pheox を利用した高エナンチオ選択的なトリフルオロメチルシクロプロパンの不斉合成を試みた。

## 5.2 条件検討

予備実験としてスチレンと Ru(II)–Pheox 存在下、亜硝酸ナトリウムとトリフルオロエチルアミン塩酸塩を同時に反応させることでシクロプロパン化反応を起こすことができないか検討した。その結果、目的物が全く得られなかったため、トリフルオロジアゾエタン溶液を調製し、この溶液をスチレンと Ru(II)–Pheox の混合溶媒中に 1 時間かけて滴下する手法を採用した。1 mol% の Ru(II)–Pheox 触媒存在下では反応が完結しないことが TLC によって明らかとなったため、3 mol% の触媒量で反応を行った。この時、目的物の生成を NMR により確認できたが、目的化合物の沸点が低いために単離を行うことができなかった (Scheme 5.2-1)。従って以降の条件検討では *p*-メトキシスチレンを基質として反応を行った。



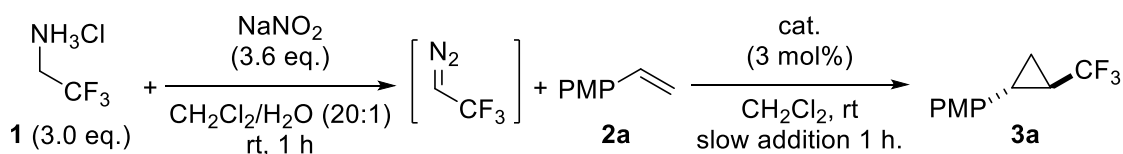
Scheme 5.2-1. Preliminary experiment.

触媒検討を行ったところ、Box 触媒 **4** においては収率 20%、56% ee と低い値を示し、Pybox 触媒 **5** では目的物が全く得られないという結果が得られた (Table 5.2-1, entries 1–2)。そこで Ru(II)–Pheox **6a** 存在下、ジクロロメタン溶媒中室温で反応を行ったところ、94% 収率、95/5 *trans/cis* 比、96% *trans* ee と高収率、高立体選択的に反応進行することが見出された (Table 5.2-1, entry 3)。そこで様々な Ru(II)–Pheox 誘導体を用いて反応効率の向上を試みた。まず芳香環上に電子供与性基や電子求引性基を持つ触媒で反応を行ったところ、いずれにおいても収率、立体選択性の向上は認められなかった (Table 5.2-1, entries 4–6)。次に不斉環境場の影響を調べるために R<sup>2</sup> を *t*Bu 基に置換した触媒で反応を行ったところ、立体選択性がわず



かに低下した(Table 5.2-1, entry 7)。しかしながら、インダン骨格を持つ触媒 **6f** では Ru(II)-Pheox **6a** と同様の 94%収率であるものの *trans/cis* 比とエナンチオ選択性がごくわずかながら向上した(Table 5.2-1, entry 8)。

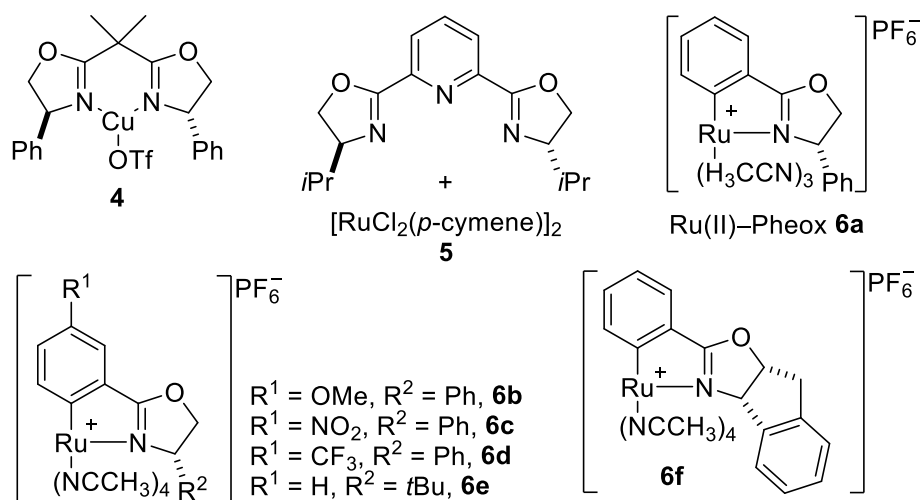
Table 5.2-1. Catalyst screening.



entry	cat. (mol%)	yield (%) <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>c</sup>	<i>trans</i> ee (%) <sup>d</sup>
1	<b>4</b> (3)	20	69/31	56
2	<b>5</b> (3)	n.r.	-	-
3	<b>6a</b> (3)	94	95/5	96
4	<b>6b</b> (3)	88	95/5	95
5	<b>6c</b> (3)	89	93/7	96
6	<b>6d</b> (3)	88	94/6	93
7	<b>6e</b> (3)	86	93/7	92
8	<b>6f</b> (3)	94	96/4	96

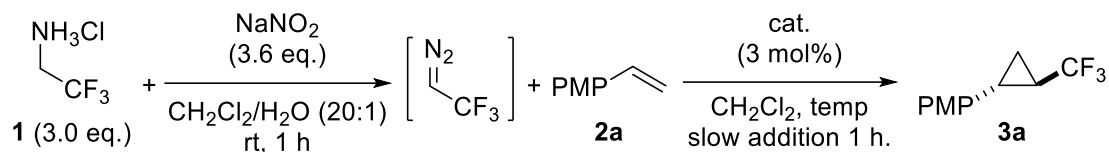
<sup>a</sup>Reaction conditions : to a solution of catalyst and styrene (1.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added a solution of in situ generated CF<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub> under Air. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Determined by NMR.

<sup>d</sup>Determined by chiral HPLC analysis.



Ru(II)-Pheox **6a** と触媒 **6f** の差がごくわずかであることから、両触媒の比較を行うために温度検討を行った。初めに 0 °C で反応を行ったところ、触媒 **6f** の立体選択性が向上した。更に -10 °C、-30 °C と温度を低下させると Ru(II)-Pheox **6a** の収率は減少するものの、触媒 **6f** の収率が維持された(Table 5.2-2)。

Table 5.2-2. Temperature effect.

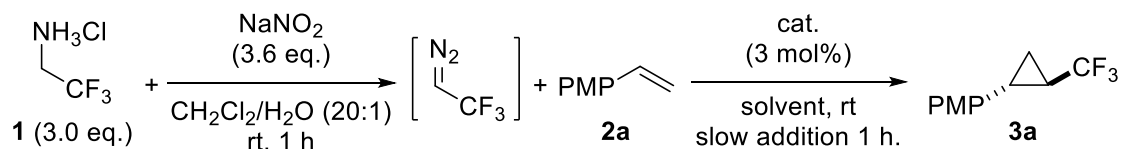


entry	cat. (mol%)	temp [°C]	yield (%) <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>c</sup>	<i>trans</i> ee (%) <sup>d</sup>
1	<b>6a</b> (3)	rt	94	95/5	96
2	<b>6f</b> (3)	rt	94	96/4	96
3	<b>6a</b> (3)	0	93	95/5	96
4	<b>6f</b> (3)	0	94	97/3	98
5	<b>6a</b> (3)	-10	87	96/4	97
6	<b>6f</b> (3)	-10	90	97/3	98
7	<b>6a</b> (3)	-30	80	97/3	98
8	<b>6f</b> (3)	-30	93	98/2	99

<sup>a</sup>Reaction conditions : to a solution of catalyst and *p*-Methoxystyrene (0.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added a solution of in situ generated CF<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub> under Air. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Determined by NMR. <sup>d</sup>Determined by chiral HPLC analysis.

次に溶媒効果の比較を行ったところ、ほとんどの溶媒系で Ru(II)-Pheox **6a** が高い収率を示し、立体選択性は触媒 **6f** がわずかに高い結果となっている (Table 5.2-3)。

Table 5.2-3. Solvent effect.



entry	cat. (mol%)	Solvent	yield (%) <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>c</sup>	<i>trans</i> ee (%) <sup>d</sup>
1	<b>6a</b> (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	94	95/5	96
2	<b>6f</b> (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	94	96/4	96
3	<b>6a</b> (3)	Benzene	87	95/5	94
4	<b>6f</b> (3)	Benzene	76	96/4	96
5	<b>6a</b> (3)	Et <sub>2</sub> O	87	94/6	94
6	<b>6f</b> (3)	Et <sub>2</sub> O	61	96/4	95
7	<b>6a</b> (3)	Acetone	89	94/6	94
8	<b>6f</b> (3)	Acetone	81	95/5	95
9	<b>6a</b> (3)	THF	8	77/23	90
10	<b>6f</b> (3)	THF	28	96/4	95

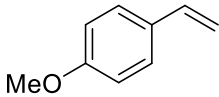
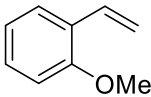
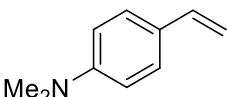
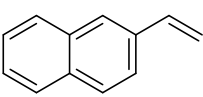
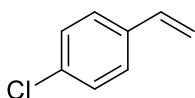
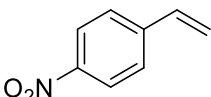
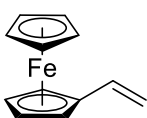
<sup>a</sup>Reaction conditions : to a solution of catalyst and *p*-Methoxystyrene (0.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added a solution of in situ generated CF<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub> under Air. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Determined by NMR. <sup>d</sup>Determined by chiral HPLC analysis.

上記より、触媒 **6f** が高い立体選択性を示すものの、Ru(II)–Pheox **6a** の場合においても極めて高いエナンチオ選択性を示した。基質一般性の検討では Ru(II)–Pheox **6a** を用い、扱いの容易な 0 °C の温度条件下で反応を行った。

### 5.3 各種オレフィンとトリフルオロジアゾエタンの不斉シクロプロパン化反応

初めにビニルアレーン類でのシクロプロパン化反応を行った (Table 5.3-1)。パラ位に電子供与性基であるメトキシ基、ジメチルアミノ基を持つような基質では反応が円滑に進行した (Table 5.3-1, entries 1 and 3)。しかしながら、メトキシスチレン **1a** が高収率で反応が進行しているのに対し、ジメチルアミノスチレン **1c** は NMR 上で複雑なピークが観測されており、

Table 5.3-1. Cyclopropanation of vinyl arenes.

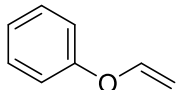
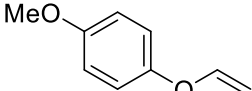
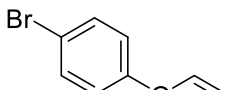
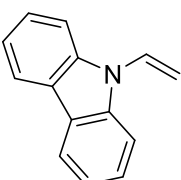
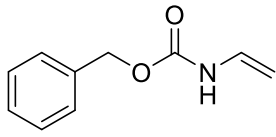
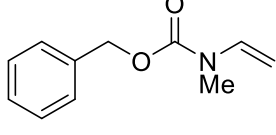
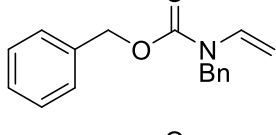
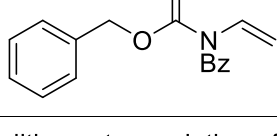
$  \begin{array}{c} \text{NH}_3\text{Cl} \\   \\ \text{CH}_2\text{CF}_3 \\ \text{1 (3.0 eq.)} \end{array} + \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O (20:1), rt, 1 h}]{\text{NaNO}_2 (3.6 \text{ eq.})} \left[ \begin{array}{c} \text{N}_2 \\   \\ \text{CH} \\   \\ \text{CF}_3 \end{array} \right] + \text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C, slow addition 1 h.}]{\text{Ru(II)-Pheox (3 mol\%)}} \text{Ar}-\text{C}_3\text{H}_4-\text{CF}_3 \text{ 3}  $				
entry	Substrate	yield (%) <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup> <i>trans cis</i>
1		96 <b>3a</b>	98/2	96 88
2		99 <b>3b</b>	95/5	96 91
3		56 <b>3c</b>	90/10	96 91
4		80 <b>3d</b>	98/2	97 6
5 <sup>e</sup>		77 <b>3e</b>	97/3	96 38
6 <sup>e</sup>		48 <b>3f</b>	99 1	97 -
7		85 <b>3g</b>	93/7	92 75

<sup>a</sup>Reaction conditions : to a solution of catalyst and olefins (0.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added a solution of in situ generated CF<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub> under Air. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Determined by NMR.

<sup>d</sup>Determined by chiral HPLC analysis. <sup>e</sup>6 mol% of Ru–Pheox was used at rt.

収率が低下している。また、メタ位にメトキシ基を持つ場合においても高い収率かつ高い立体選択性で反応が進行している (Table 5.3-1, entry 2)。電子求引性基であるクロロ基、ニト

Table 5.3-2. Cyclopropanation of vinyl ethers and vinyl amines.

$  \begin{array}{c}  \text{NH}_3\text{Cl} \\    \\  \text{CH}_2\text{CF}_3 \\  \mathbf{1} \text{ (3.0 eq.)}  \end{array}  + \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O (20:1), rt, 1 h}]{\text{NaNO}_2 \text{ (3.6 eq.)}}  \left[ \begin{array}{c} \text{N}_2 \\   \\ \text{CH}_2\text{CF}_3 \end{array} \right]  + \text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2 \quad \mathbf{2}  \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C, slow addition 1 h.}]{\text{Ru(II)-Pheox (3 mol\%)}}  \begin{array}{c}  \text{R} \\    \\  \text{C} \\  / \quad \backslash \\  \text{C} \quad \text{C} \\  \backslash \quad / \\  \text{C} \\    \\  \text{CF}_3  \end{array}  \quad \mathbf{3}  $				
entry	Substrate	yield (%) <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>d</sup> <i>trans cis</i>
1		74 <b>3h</b>	90/10	93 74
2		88 <b>3i</b>	91/9	92 69
3 <sup>e</sup>		81 <b>3j</b>	88/12	92 69
4		96 <b>3k</b>	96/4	97 83
5		93 <b>3l</b>	80/20	92 55
6		94 <b>3n</b>	85/15	97 75
7		92 <b>3m</b>	75/25	95 76
8 <sup>e</sup>		90 <b>3o</b>	92/8	91 70

<sup>a</sup>Reaction conditions : to a solution of catalyst and olefins (0.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added a solution of in situ generated CF<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub> under Air. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Determined by NMR.

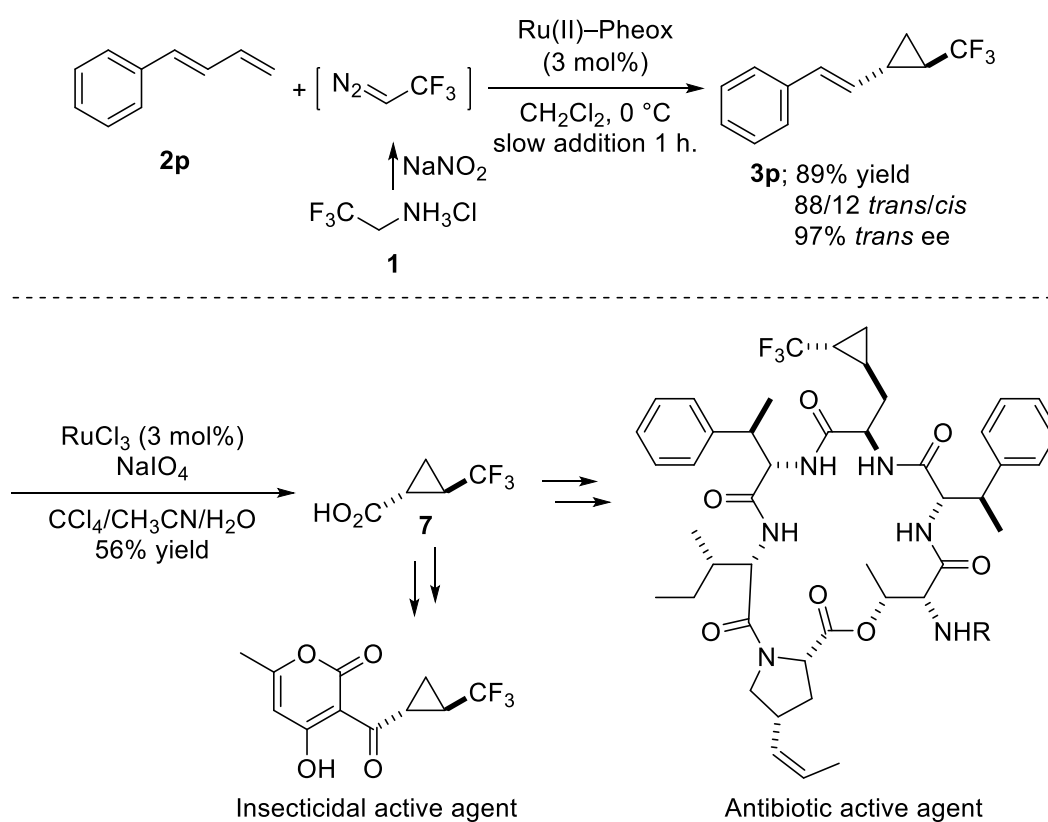
<sup>d</sup>Determined by chiral HPLC analysis. <sup>e</sup>6 mol% of Ru-Pheox was used at rt.

ロ基のような置換基を持つ場合には反応性が低くなり反応が完結しなかった。そこでこれらの基質では 6 mol% の触媒量で実験を行ったところ、中程度の収率かつ高い立体選択性で反応が進行した(Table 5.3-1, entries 5–6)。更にビニルフェロセン **1g** においても高い収率、高いエナンチオ選択性で反応が進行することも見出した(Table 5.3-1, entry 7)。フェロセンは触媒化学、薬学において広く見られる部分構造であり、本反応が新たな応用への足掛かりになるのではないかと期待される。

上記の結果より電子供与性基のスチレン誘導体が高い反応性を示すことから、次にビニルエーテル及びビニルアミンでの反応を検討した(Table 5.3-2)。初めにビニルフェニルエーテル **1h** で反応を行ったところ、円滑に反応が進行し、高いエナンチオ、ジアステレオ選択性で反応が進行した。しかしながら、目的生成物の沸点が低いために収率が低下し、74% という結果になった。次にパラ位にメトキシ基を導入して反応を行ったところ、高い収率、高い立体選択性で反応が進行した(Table 5.3-2, entry 2)。ブロモ基を導入した場合には反応性の低下のために 6 mol% の触媒量が必要であったものの、こちら高い収率、立体選択性で反応が進行した(Table 5.3-2, entry 3)。ビニルアミンを基質とした時にはいずれも高い収率、エナンチオ選択性で反応が進行したものの、ビニルカルバメート窒素上の置換基によってジアステレオ選択性の低下が見られた(Table 5.3-2, entries 4–6)。

#### 5.4 トリフルオロメチルビニルシクロプロパンの不斉合成

最後に生物活性物質の合成中間体となるトリフルオロメチルビニルシクロプロパンの不斉合成を行った。得られたシクロプロパンは 89% 収率、88/12 *trans/cis* 比、97% ee と高い収率、立体選択性であった。この化合物はビニル基を酸化的に開裂することでトリフルオロメチルシクロプロピルカルボン酸へと変換することができる。このカルボン酸に対し縮合剤を反応させることで殺虫活性や抗菌活性を持つ化合物に変換できることが過去に報告されている。本シクロプロパン化反応はこのトリフルオロメチルビニルシクロプロパンを不斉合成した初の例である (Scheme 5.4-1)。



Scheme 5.4-1. Formal synthesis of biologically active compounds.

### 5.5 高エナンチオ選択性を誘起する予測されるメカニズム

本触媒系の不斉誘起メカニズムを以下に示す。本反応においては 3 章のジアゾスルホンとほぼ同様の不斉誘起機構で反応が進行すると考えられる。すなわち、メタルカルベン錯体上のトリフルオロメチル基が立体障害となり *cis* 選択的な反応経路が遮断され、Pathway A の様にスチレンが紙面手前から近接する場合には立体障害が存在しないため円滑に反応が進行し、Pathway B では Ru(II)–Pheox の不斉環境上のフェニル基が立体障害となってしまうために反応速度が低下するという機構である。

フッ素は水素とほとんど大きさに差がなく、水素をフッ素に置換した化合物を生体内に取り入れてても違いを区別されることなく取り込まれることがある程小さい原子である。しかしながら、トリフルオロメチル基はファンデルワールス半径が 2.2 Å であり、イソプロピル基と同程度の大きさを持つことが知られている<sup>11</sup>。従って、本反応機構においてもトリフルオロメチル基の立体障害が大きく寄与していると考えられる。

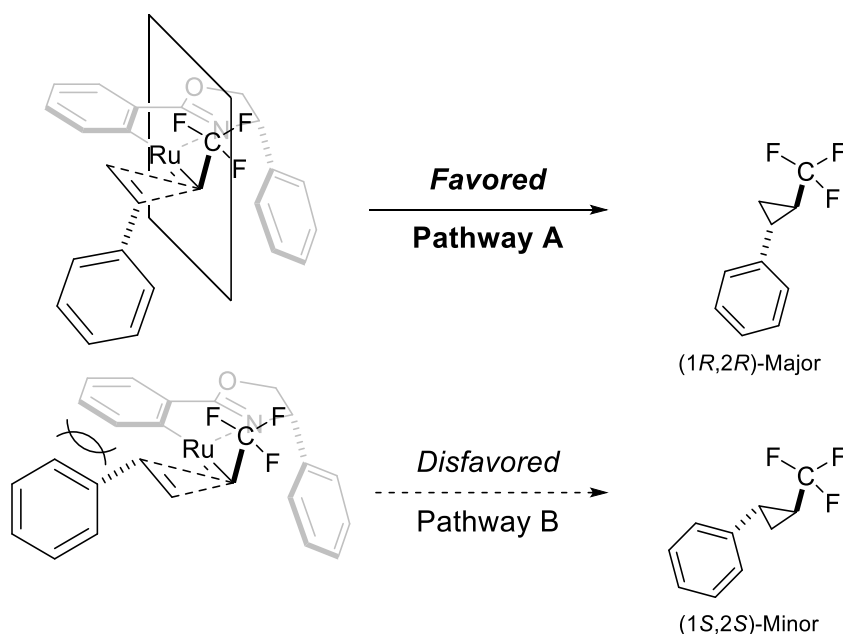


Figure 5.5-1. Plausible mechanism for highly enantioselective cyclopropanation.

### 5.6 結論

本項目では Ru(II)–Pheox を利用した高エナンチオ選択的なトリフルオロメチルシクロプロパンの不斉合成を達成した。本反応はこれまでの報告例に比べて、少ない触媒量で反応が進行することに加えて、ビニルエーテル、ビニルアミン、そしてジエンの基質を基質とした初の例である。得られたトリフルオロメチルシクロプロパンは生物活性物質の部分構造となりえることから、本研究は新たな医薬品合成の足掛かりになると考えられる。

## 6 章 参考文献

### 6.1 1 章の文献

1. (a) V. Meyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1876, **180**, 192; (b) A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 7836.
2. A. Freund, *J. Prakt. Chem.*, 1882, **2**, 368.
3. (a) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organic Chemistry*, 4th ed., W. H. Freeman, Co., New York, 2003; (b) C. A. Coulson, W. E. Moffitt, *J. Chem. Physics.*, 1947, **15**, 151; (c) L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.*, 1931, **53**, 1367; (d) A. D. Walsh, *Nature*, 1947, **159**, 165; (e) A. D. Walsh, *Nature*, 1947, **159**, 712; (f) A. D. Walsh, *Trans. Faraday Soc.*, 1949, **45**, 179; (g) W. A. Bernett, *J. Chem. Ed.*, 1967, **44**, 17.
4. W. H. Perkin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1884, **17**, 54.
5. (a) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1906, **350**, 141; (b) F. W. Semmler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1892, **25**, 3343; (c) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1893, **272**, 99; (d) F. W. Semmler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1900, **33**, 275; (e) L. Tschugaeff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1900, **33**, 3118.
6. (a) H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, 1924, **7**, 177; (b) H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, 1924, **7**, 201; (c) H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, 1924, **7**, 212; (d) H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, 1924, **7**, 236; (e) H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, 1924, **7**, 245.
7. (a) L. F. Burroughs, *Nature*, 1957, **179**, 360; (b) S.P. Burg, E.A. Burg, *Science*, 1965, **148**, 1190; (c) D.O. Adams, S.F. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, **76**, 170; (d) J. Zhou, A. M. Rocklin, J. D. Lipscomb, L. Que, Jr., E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 4602; (e) L. M. Mirica, J. P. Klinman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, **105**, 1814.
8. (a) M. Yoshida, M. Ezaki, M. Hashimoto, M. Yamashita, N. Shigematsu, M. Okuhara, M. Kohsaka, K. Horikoshi, *J. Antibiot.*, 1990, **43**, 748. (b) M. S. Kuo, R. J. Zielinski, J. I. Cialdella, C. K. Marschke, M. J. Dupuis, G. P. Li, D. A. Kloosterman, C. H. Spilman, V. P. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 10629.
9. W. A. Donaldson, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 8589.

### 6.2 2 章の文献

1. P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 862.
2. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York 2001.
3. A. Geuther, *Liebigs. Ann. Chem.* 1862, **123**, 121.
4. W. von E. Doering, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**, 6162.
5. R. M. Cory, F. R. McLaren, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 587.



6. K. Crandall, L.-H. C. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 4526.
7. D. M. Hodgson, Y. K. Chung, I. Nuzzo, G. Freixas, K. K. Kulikiewicz, E. Cleator, J.-M. Paris, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 4456.
8. D. M. Hodgson, S. Salik, D. J. Fox, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2157.
9. H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 5323.
10. C. D. Poulter, E. C. Friedrich, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**, 6892.
11. (a) A. B. Charette, H. Juteau, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 2651; (b) T. Wang, Y. Liang, Z. X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 9343.
12. H. Y. Kim, A. E. Lurain, P. Garcí'a-Garcí'a, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 13138.
13. (a) J. Long, Y. Yuan, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 13632; (b) J. Long, H. Du, K. Li, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 2737.
14. (a) H. Zollinger, *Diazo Chemistry I and II*, VCH Weinheim, 1994; (b) M. Regitz, G. Maas, *Diazo Compounds—Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1986. (c) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, 1998.
15. T. Curtius, *Chem. Ber.*, 1883, **16**, 2230.
16. K. Clusius, U. Luthi, *Helv. Chim. Acta*, 1957, **40**, 445.
17. J. Novák, I. Ratuský, V. Šneberg, F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun*, 1957, **22**, 1836.
18. H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 5239.
19. H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1986, **25**, 1005.
20. D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 726.
21. S. Kanemasa, S. Hamura, E. Harada, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7985.
22. H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, S. B. Park, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 2223.
23. C. M. Che, J. S. Huang, F. W. Lee, Y. Li, T. S. Lai, H. L. Kwong, P. F. Teng, W. S. Lee, W. C. Lo, S. M. Peng, Z. Y. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 4119.
24. J. A. Miller, E. J. Hennessy, W. J. Marshall, M. A. Scialdone, S. T. Nguyen, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 7884.
25. T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett*, 1999, 1793.
26. C. Bonaccorsi, S. Bachmann, A. Mezzetti, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 845.
27. M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 911.
28. M. P. Doyle, Q. L. Zhou, S. H. Simonsen, V. Lynch, *Synlett*, 1996, 697.
29. H. Ishitani, K. Achiwa, *Synlett*, 1997, 781.
30. M. Barberis, P. Lahuerta, J. Pérez-Prieto, M. Sanaú, *Chem. Commun.*, 2001, 439.
31. H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, M. J. Fall, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 4133.
32. H. M. L. Davies, T. A. Boebel, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 8189.

33. (a) T. Fukuda, T. Katsuki, *Synlett*, 1995, 825; (b) T. Fukuda, T. Katsuki, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 7201.
34. T. Ikeno, M. Sato, H. Sekino, A. Nishizuka, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2001, **74**, 2139.
35. Y. Chen, K. B. Fields, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 14718.
36. Y. Chen, J. V. Ruppel, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 12074.
37. S. F. Zhu, X. Xu, J. A. Perman, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 12796.
38. (a) W. I. Dzik, X. Xu, X. P. Zhang, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 10891; (b) H. J. Lu, W. I. Dzik, X. Xu, L. Wojtas, B. de Bruin, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 8518.
39. W. J. Seitz, A. K. Saha, D. Casper, M. M. Hossain, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 7755.
40. J. R. Wolf, C. G. Hamaker, J. P. Djukic, T. Kodadek, L. K. Woo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 9194.
41. T. S. Lai, F. Y. Chan, P. K. So, D. L. Ma, K. Y. Wong, C. M. Che, *Dalton Trans.*, 2006, 4845.
42. S. Kanchiku, H. Suematsu, K. Matsumoto, T. Uchida, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 3889.
43. H. Suematsu, S. Kanchiku, T. Uchida, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10327; (b) H. Suematsu, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14218; (c) M. Ichinose, H. Suematsu, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3121.
44. A. M. Abu-Elfotoh, K. Phomkeona, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 8439.
45. (a) S. Chanthamath, S. Thongjareun, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **52**, 4862; (b) Y. Nakagawa, S. Chanthamath, I. Fujisawa, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 3753.
46. (a) S. Chanthamath, K. Phomkeona, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 7750; (b) A. M. Abu-Elfotoh, D. P. T. Nguyen, S. Chanthamath, K. Phomkeona, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 3435; (c) S. Chanthamath, D. T. Nguyen, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 772; (d) S. Chanthamath, S. Takaki, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 5818; (e) S. Chanthamath, H. W. Chua, S. Kimura, S. Shibatomi, S. Iwasa, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 3408; (f) Y. Nakagawa, S. Chanthamath, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 2792.
47. S. Chanthamath, S. Ozaki, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 3012.

### 6.3 3章の文献

1. (a) J. L. G. Ruano, S. A. A. de Diego, M. R. Martin, E. Torrente, A. M. M. Castro, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 4945; (b) S. Hirai, M. Nakada, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 518; (c) T. Sawada, M. Nakada, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 350; (d) K. Ota, N. Sugata, Y. Ohshiro, E. Kawashima, H.

- Miyaoka, *Chem. – Eur. J.*, 2012, **18**, 13531; (e) M. Nakada, *Chem. Rec.*, 2014, **14**, 641.
2. (a) S. T. Patil, L. Zhang, F. Martenyi, S. L. Lowe, K. A. Jackson, B. V. Andreev, A. S. Avedisova, L. M. Bardenstein, I. Y. Gurovich, M. A. Morozova, S. N. Mosolov, N. G. Neznanov, A. M. Reznik, A. B. Smulevich, V. A. Tochilov, B. G. Johnson, J. A. Monn, D. D. Schoepp, *Nat. Med.*, 2007, **13**, 1102; (b) D. Bhaskar Reddy, P. V. Ramana Reddy, V. Padmavathi, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1994, **90**, 1.
  3. R. A. Weatherhead-Kloster, E. Corey, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 171.
  4. S. Zhu, J. V. Ruppel, H. Lu, L. Wojtas, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 5042.
  5. S. Chanthamath, D. T. Nguyen, K. Shibatomi, S. Iwasa, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 772.

#### 6.4 4章の文献

1. M. Waser, E. D. Moher, S. S. K. Borders, M. M. Hansen, D. W. Hoard, M. E. Laurila, M. E. LeTourneau, R. D. Miller, M. L. Phillips, K. A. Sullivan, J. A. Ward, C. Xie, C. A. Bye, T. Leitber, B. Herzog-Krimbacher, M. Kordian, M. Müllner, *Org. Process Res. Dev.*, 2011, **15**, 1266.
2. J. A. Monn, S. M. Massey, M. J. Valli, S. S. Henry, G. A. Stephenson, M. Bures, M. Hérin, J. Catlow, D. Giera, R. A. Wright, B. G. Johnson, S. L. Andis, A. Kingston, D. D. Schoepp, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 233.
3. M. Ge, J. He, F. W. Y. Lau, G.-B. Lang, S. Lin, W. Liu, S. P. Walsh, L. Yang, *US Pat. Appl. Publ.* (2000), US 20070265332 A1 20071115.

#### 6.5 5章の文献

1. (a) *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine* (Eds.: J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon), Wiley, Hoboken, 2008; (b) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Ed.: I. Ojima), Blackwell Publishing, Oxford, 2009; (c) *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications* (Eds.: V. Gouverneur, K. Müller), Imperial College Press, London, 2012.
2. (a) H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem*, 2004, **5**, 637; (b) C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.*, 2006, **127**, 303; (c) K. L. Kirk, *Org. Process Res. Dev.*, 2008, **12**, 305; (d) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* 2008, **37**, 320; (e) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* 2008, **51**, 4359.
3. K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science*, 2007, **317**, 1881.
4. X. Yang, T. Wu, R. J. Philipps, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 826.
5. H. Gilman, R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, **65**, 1458.
6. (a) B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 938; (b) B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 4294; (c) B. Morandi, B. Mariampillai, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 1101; (d) B. Morandi, J. Cheang, E. M. Carreira, *Org. Lett.*,

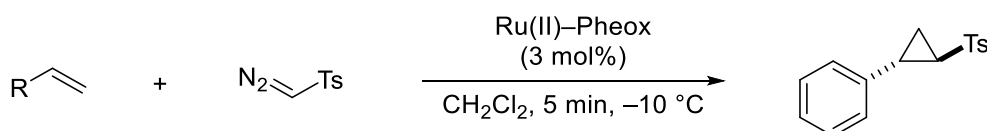
- 2011, **13**, 3080; (e) B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 9085; (f) B. Morandi, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 5984; (g) S. A. Künzi, B. Morandi, E. M. Carreira, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 1900; (h) J. Y. Hamilton, B. Morandi, E. M. Carreira, *Synthesis*, 2013, 1857.
7. (a) O. A. Argintaru, D. Ryu, I. Aron, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 13656; (b) G. A. Molander, L. Cavalcanti, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 3166; (c) G. A. Molander, D. Ryu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 14181; (d) S. Wang, J. Nie, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 1606; (e) O. S. Artamonov, E. Y. Slobodyanyuk, D. M. Volochnyuk, I. V. Komarov, A. A. Tolmachev, P. K. Mykhailiuk, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 3592; (f) E. Y. Slobodyanyuk, O. S. Artamonov, O. V. Shishkin, P. K. Mykhailiuk, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 2487; (g) L. Sun, J. Nie, Y. Zheng, J.-A. Ma, *J. Fluorine Chem.*, 2015, **174**, 88; (h) H. Luo, G. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 14503; (i) A. V. Arkhipov, V. V. Arkhipov, J. Cossy, V. O. Kovtunenkov, P. K. Mykhailiuk, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 3406; (j) A. Feraldi-Xypolia, G. Fredj, G. Tran, T. Tsuchiya, J.-P. Vors, P. Mykhailiuk, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Asian J. Org. Chem.*, 2017, **6**, 927.
  8. (a) O. O. Grygorenko, O. S. Artamonov, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 803; (b) M. Bos, T. Poisson, X. Pannecoucke, A. B. Charette, P. Jubault, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 4950.
  9. (a) T. Mori, K. Ujihara, O. Matsumoto, K. Yanagi, N. Matsuo, *J. Fluorine Chem.*, 2007, **128**, 1174; (b) M. A. Duncton, L. Ayala, C. Kaub, S. Janagani, W. T. Edwards, N. Orike, K. Ramamoorthy, J. Kincaid, M. G. Kelly, *Tetrahedron Lett.* 2010, **51**, 1009; (c) A. D. Meijere, S. I. Kozhushkov, D. S. Yufit, C. Grosse, M. Kaiser, V. A. Raev, Beilstein *J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 2844.
  10. (a) P. Le Maux, S. Juillard, G. Simonneaux, *Synthesis*, 2006, **10**, 1701; (b) A. Tinoco, V. Steck, V. Tyagi, R. Fasan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 5293.
  11. G. Bott, L. D. Field, S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 5618.

## 7 章 実験項

### 7.1 3章のスペクトルデータ

**General methods:** All non-aqueous reactions were carried out in glassware under argon atmosphere and stirred via magnetic stir-plates. Thin-layer chromatography analyses were performed using Merck pre-coated silica gel plates with 254 indicator. Visualization was accomplished by UV light (254 nm), potassium permanganate, phosphomolybdic acid, or anisaldehyde. Flash column chromatography was performed using silica gel 60 (mesh 40-100) supplied by Kanto Chemical Co., Inc.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a JEOLJNM-ECS400 (400 MHz  $^1\text{H}$ , 100 MHz  $^{13}\text{C}$ ) or a JEOL JNM-ECX500 (500 MHz  $^1\text{H}$ , 126 MHz  $^{13}\text{C}$ ). Chemical shift values ( $\delta$ ) are reported in ppm (tetramethylsilane  $\delta$  0.00 ppm for  $^1\text{H}$ ; residual chloroform  $\delta$  77.0 ppm for  $^{13}\text{C}$ ). Optical rotations were measured on a JASCO P-1030 digital polarimeter. DART mass (positive mode) analyses were performed using a JEOL the Accu TOF TLC JMS-T100TD. Analytical HPLC was performed on a JASCO PU1586 with a UV-1575 UV/Vis detector using a chiral column.

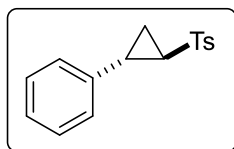
#### 1. General procedure for catalytic asymmetric cyclopropanation of olefins with diazosulfones.



The solution of diazosulfones (0.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) was slowly added to a mixture of Ru(II)-Pheox catalyst (3.8 mg, 0.006 mmol) and olefins (1.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) under argon atmosphere at room temperature. After the addition completed, the reaction mixture was then stirred for 5 min at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . The progress of the reaction was monitored by TLC. Upon completion, solvent was removed and the residue was purified by column chromatography to give desired product. The *trans/cis* ratio was determined from the crude  $^1\text{H}$  NMR spectra, and the ee value was determined by chiral HPLC analysis.

#### 2. Analytical data of asymmetric cyclopropanation reaction products.

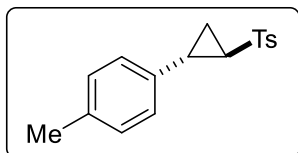
##### 1-methyl-4-(((1R,2S)-2-phenylcyclopropyl)sulfonyl)benzene (3a)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between styrene (104.2 mg, 1.0 mmol) and  $\text{TsCHN}_2$  (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-methyl-4-(((1R,2S)-2-phenylcyclopropyl)sulfonyl)benzene **3a** (80% yield, 43.5 mg, 0.16 mmol), 96% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.81 (d,  $J$  = 8.41 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 8.41 Hz, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 7.02 (d,  $J$  = 7.26 Hz, 2H), 2.87 (ddd,  $J$  = 4.20, 6.12, 10.13 Hz, 1H), 2.65 (ddd,  $J$  = 4.78, 4.78, 8.22 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.87 (ddd,  $J$  = 5.59, 5.59, 9.94 Hz, 1H), 1.45 (ddd,  $J$  = 6.12, 6.12, 8.41 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$

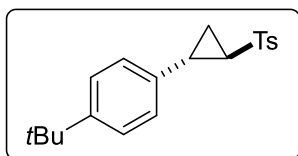
NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.4, 137.5, 137.5, 129.9, 128.6, 127.5, 127.0, 126.5, 41.9, 23.7, 21.6, 13.8;  $[\alpha]^{21}_D = -58.0$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); For C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd: 290.12147, Found: 290.12143; The enantiomeric ratio of **3a** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 42.9 min and minor isomer 40.5 min.

#### 1-methyl-4-((2-(*p*-tolyl)cyclopropyl)sulfonyl)benzene (**3b**)



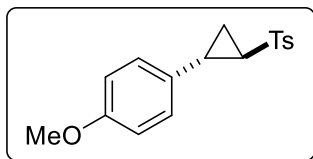
This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 4-methyl styrene (118.2 mg, 1.0 mmol) and TsCHN<sub>2</sub> (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-methyl-4-((2-(*p*-tolyl)cyclopropyl)sulfonyl)benzene **3b** (91% yield, 52.2 mg, 0.18 mmol), 93% *ee*. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.41$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 7.26$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 2.83 (ddd,  $J = 4.30, 6.22, 10.22$  Hz, 1H), 2.61 (ddd,  $J = 4.97, 4.97, 7.64$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (ddd,  $J = 5.30, 5.30, 9.94$  Hz, 1H), 1.42 (ddd,  $J = 5.73, 6.50, 8.41$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.3, 137.6, 136.7, 134.4, 129.9, 129.2, 127.5, 126.4, 41.8, 23.4, 21.6, 21.9, 13.7;  $[\alpha]^{21}_D = -48.1$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); For C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> Calcd: 287.11057, Found: 287.11058; The enantiomeric ratio of **3b** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 18.1 min and minor isomer 20.2 min.

#### 1-(*tert*-butyl)-4-(2-tosylcyclopropyl)benzene (**3c**)



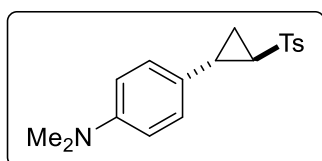
This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 4-*t*-butyl styrene (160.3 mg, 1.0 mmol) and TsCHN<sub>2</sub> (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-(*tert*-butyl)-4-(2-tosylcyclopropyl)benzene **3c** (89% yield, 58.2 mg, 0.18 mmol), 92% *ee*. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 6.50$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 7.27 (ddd,  $J = 2.1, 2.1, 8.41$  Hz, 2H), 6.95 (ddd,  $J = 1.91, 1.91, 8.41$  Hz, 2H), 2.84 (ddd,  $J = 4.21, 6.31, 10.13$  Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J = 4.59, 5.35, 8.41$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.86 (ddd,  $J = 5.59, 5.59, 9.56$  Hz, 1H), 1.44 (ddd,  $J = 5.64, 6.69, 8.22$  Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  150.1, 144.3, 137.6, 134.4, 129.9, 127.6, 126.2, 125.5, 41.7, 34.4, 31.2, 23.3, 21.6, 13.7;  $[\alpha]^{24}_D = -51.5$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); For C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> Calcd: 329.15752, Found: 329.15750; The enantiomeric ratio of **3c** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 10.7 min and minor isomer 9.37 min.

### 1-methoxy-4-(2-tosylcyclopropyl)benzene (**3d**)



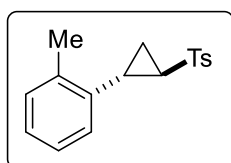
This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 4-methoxy styrene (134.2 mg, 1.0 mmol) and  $\text{TsCHN}_2$  (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-methoxy-4-(2-tosylcyclopropyl)benzene **3d** (96% yield, 58.1 mg, 0.19 mmol), 95% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.81 (d,  $J$  = 8.41 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.03 Hz, 2H), 6.94 (ddd,  $J$  = 2.39, 2.39, 9.08 Hz, 2H), 6.78 (ddd,  $J$  = 2.48, 2.49, 8.79 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.83 (ddd,  $J$  = 4.30, 6.22, 10.22 Hz, 1H), 4.97 (ddd,  $J$  = 4.97, 4.97, 7.84 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.83 (ddd,  $J$  = 5.45, 5.45, 9.94 Hz, 1H), 1.40 (ddd,  $J$  = 5.73, 6.50, 8.41 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.6, 144.3, 137.6, 129.9, 129.4, 127.7, 127.5, 114.0, 55.2, 41.7, 23.1, 21.6, 13.6;  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -53.5$  ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); For  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd: 320.13204, Found: 320.13203; The enantiomeric ratio of **3d** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 25.2 min and minor isomer 29.9 min.

### N,N-dimethyl-4-(2-tosylcyclopropyl)aniline (**3e**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 4-N,N-dimethylamino styrene (147.2 mg, 1.0 mmol) and  $\text{TsCHN}_2$  (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give N,N-dimethyl-4-(2-tosylcyclopropyl)aniline **3e** (88% yield, 55.7 mg, 0.18 mmol), 93% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.81 (d,  $J$  = 8.03 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.41 Hz, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 8.79 Hz, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 8.79 Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.79 (ddd,  $J$  = 4.21, 6.12, 9.94 Hz, 1H), 2.55 (ddd,  $J$  = 4.78, 4.78, 8.03 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.81 (ddd,  $J$  = 5.07, 5.07, 9.56 Hz, 1H), 1.39 (ddd,  $J$  = 6.12, 6.12, 7.64 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.7, 144.2, 137.8, 129.8, 127.5, 127.4, 124.9, 112.5, 41.5, 40.5, 23.3, 21.6, 13.3;  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -66.9$  ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); For  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 316.13712, Found: 316.13710; The enantiomeric ratio of **3e** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 2.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 19.7 min and minor isomer 28.3 min.

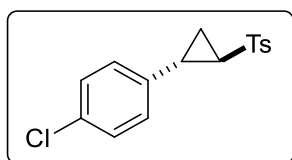
### 1-methyl-2-(2-tosylcyclopropyl)benzene (**3f**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 2-methyl styrene (118.2 mg, 1.0 mmol) and  $\text{TsCHN}_2$  (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-methyl-2-(2-tosylcyclopropyl)benzene **3f** (90% yield, 51.7 mg, 0.18 mmol), 76% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500

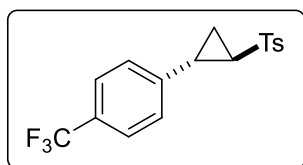
MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.82 (d,  $J$  = 8.41 Hz, 2H), 8.03 (d,  $J$  = 8.03 Hz, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 4.20 Hz, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 7.26 Hz, 1H), 2.90 (ddd,  $J$  = 4.44, 6.31, 10.13 Hz, 1H), 2.61 (ddd,  $J$  = 4.97, 4.97, 8.41 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.81 (ddd,  $J$  = 5.07, 5.07, 9.75 Hz, 1H), 1.42 (ddd,  $J$  = 5.54, 6.79, 8.12 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.4, 138.0, 137.5, 135.3, 130.1, 129.9, 127.6, 127.2, 125.9, 125.8, 41.1, 21.9, 21.6, 12.8; [ $\alpha$ ]<sup>21</sup><sub>D</sub> = -26.4 ( $c$  = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); For C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S [M+1]<sup>+</sup> Calcd: 287.11057, Found: 287.11055; The enantiomeric ratio of **3f** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK AD-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 14.1 min and minor isomer 15.6 min.

### 1-chloro-4-(2-tosylcyclopropyl)benzene (**3g**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 4-chloro styrene (138.6 mg, 1.0 mmol) and TsCHN<sub>2</sub> (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-chloro-4-(2-tosylcyclopropyl)benzene **3g** (72% yield, 44.3 mg, 0.14 mmol), 94% ee. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.80 (d,  $J$  = 8.41 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.41, 2H), 7.21 (ddd,  $J$  = 2.10, 2.10, 8.41 Hz, 2H), 6.95 (ddd,  $J$  = 2.29, 2.30, 8.60 Hz, 2H), 2.84 (ddd,  $J$  = 4.30, 6.22, 10.22 Hz, 1H), 2.61 (ddd,  $J$  = 4.78, 4.78, 8.03 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.87 (ddd,  $J$  = 5.54, 5.54, 9.94 Hz, 1H), 1.42 (ddd,  $J$  = 6.17, 6.31, 8.41 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.6, 137.4, 136.0, 132.9, 129.9, 128.7, 127.9, 127.5, 41.9, 23.0, 21.6, 13.9; [ $\alpha$ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> = -50.8 ( $c$  = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); For C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd: 324.08250, Found: 324.088251; The enantiomeric ratio of **3g** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 0.5 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 49.1 min and minor isomer 45.4 min.

### 1-methyl-4-((2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)sulfonyl)benzene (**3h**)

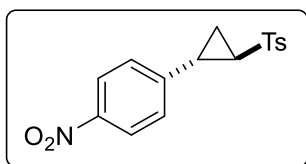


This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 4-trifluoromethyl styrene (172.2 mg, 1.0 mmol) and TsCHN<sub>2</sub> (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-methyl-4-((2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl)sulfonyl)benzene **3h** (62% yield, 44.3 mg, 0.14 mmol), 93% ee. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.81 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 8.03 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.03 Hz, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 8.41 Hz, 2H), 2.92 (ddd,  $J$  = 4.40, 6.12, 10.13 Hz, 1H), 2.69 (ddd,  $J$  = 4.49, 5.45, 8.50 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.93 (ddd,  $J$  = 5.64, 5.64, 9.56 Hz, 1H), 1.49 (ddd,  $J$  = 6.12, 6.12, 8.60 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.7, 141.7, 137.2, 130.0, 129.7, 129.5, 129.2, 129.0, 127.6, 127.2, 126.9, 125.6, 125.6, 125.0, 122.9, 120.7, 42.2, 23.3, 21.6, 14.2; [ $\alpha$ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -41.2 ( $c$  = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); For C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> Calcd: 341.08231, Found:



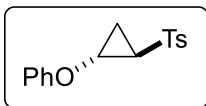
341.08233; The enantiomeric ratio of **3h** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 0.5 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 27.5 min and minor isomer 25.9 min.

#### 1-methyl-4-((2-(4-nitrophenyl)cyclopropyl)sulfonyl)benzene (**3i**)



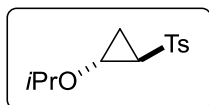
This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 4-nitro styrene (149.2 mg, 1.0 mmol) and TsCHN<sub>2</sub> (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as an eluent to give 1-methyl-4-((2-(4-nitrophenyl)cyclopropyl)sulfonyl)benzene **3i** (43% yield, 34.8 mg, 0.13 mmol), 91% ee. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 2.96 (ddd, *J* = 4.16, 6.12, 9.94 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 4.59, 5.35, 8.41 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.97 (ddd, *J* = 5.64, 5.64, 9.56 Hz, 1H), 1.52 (ddd, *J* = 6.12, 6.12, 8.41 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147.0, 145.3, 144.9, 137.1, 130.1, 127.7, 127.3, 123.9, 42.6, 29.7, 21.6, 14.8; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -41.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); For C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd:335.10655, Found: 335.10655; The enantiomeric ratio of **3i** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 1 : 1, 0.5 mL/min) using a CHIRALPAK IC column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 37.6 min and minor isomer 46.8 min.

#### 1-methyl-4-((2-phenoxy)cyclopropyl)sulfonyl)benzene (**3j**)



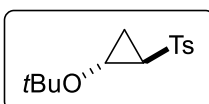
This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between phenyl vinyl ether (96.1 mg, 1.0 mmol) and TsCHN<sub>2</sub> (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-methyl-4-((2-phenoxy)cyclopropyl)sulfonyl)benzene **3j** (89% yield, 51.4 mg, 0.18 mmol), 98% ee. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.21 (dddd, *J* = 2.1, 2.1, 7.45, 8.60 Hz, 2H), 6.98 (ddt, *J* = 1.15, 1.15, 7.45 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 1.15, 8.79 Hz, 2H), 4.32 (ddd, *J* = 2.29, 4.20, 7.26 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 2.20, 6.22, 9.65 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.81 (ddd, *J* = 6.69, 6.80, 6.88, 1H), 1.58 (ddd, *J* = 4.11, 6.79, 9.65 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.2, 144.8, 137.1, 130.0, 129.5, 127.7, 122.0, 114.8, 54.5, 39.5, 21.6, 14.0; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +94.9 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); For C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> Calcd: 289.08984, Found: 289.08987; The enantiomeric ratio of **3j** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 17.2 min and minor isomer 20.0 min.

### 1-((2-isopropoxycyclopropyl)sulfonyl)-4-methylbenzene (**3k**)



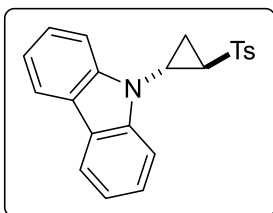
This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between *isopropyl vinyl ether* (96.1 mg, 1.0 mmol) and  $\text{TsCHN}_2$  (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-((2-isopropoxycyclopropyl)sulfonyl)-4-methylbenzene **3k** (98% yield, 49.7 mg, 0.18 mmol), 98% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.41$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 3.89 (ddd,  $J = 2.49, 4.59, 7.26$  Hz, 1H), 3.63 (sept,  $J = 6.12$  Hz, 1H), 2.50 (ddd,  $J = 2.29, 6.12, 9.56$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.56 (ddd,  $J = 6.75, 6.88, 7.26$  Hz, 1H), 1.37 (ddd,  $J = 4.30, 6.60, 9.65$  Hz, 1H), 1.14 (d,  $J = 6.12$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.12$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.4, 137.5, 129.8, 127.5, 73.3, 55.7, 39.5, 21.9, 21.7, 21.6, 13.9;  $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +14.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); For  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd: 272.13204, Found: 272.13205.; The enantiomeric ratio of **3k** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IF-3 column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 26.4 min and minor isomer 23.8 min.

### 1-(((1R,2R)-2-(tert-butoxy)cyclopropyl)sulfonyl)-4-methylbenzene (**3l**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between *tert-butyl vinyl ether* (100.2 mg, 1.0 mmol) and  $\text{TsCHN}_2$  (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-(((1R,2R)-2-(tert-butoxy)cyclopropyl)sulfonyl)-4-methylbenzene **3l** (98% yield, 53.2 mg, 0.20 mmol), 99% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.41$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 3.88 (ddd,  $J = 2.39, 4.30, 7.55$  Hz, 1H), 2.47 (ddd,  $J = 2.29, 6.12, 9.56$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.50 (ddd,  $J = 6.41, 6.41, 7.64$  Hz, 1H), 1.28 (ddd,  $J = 4.40, 6.50, 9.36$  Hz, 1H), 1.19 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.3, 137.6, 129.8, 127.5, 76.0, 51.1, 39.9, 27.6, 21.5, 13.2;  $[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -6.75$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); For  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 269.12114, Found: 269.12113; The enantiomeric ratio of **3l** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 8.1 min and minor isomer 7.2 min.

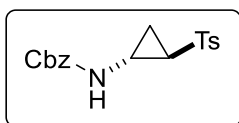
### 9-(2-tosylcyclopropyl)-9H-carbazole (**3m**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 9-vinylcarbazole (193.2 mg, 1.0 mmol) and  $\text{TsCHN}_2$  (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 9-(2-tosylcyclopropyl)-9H-carbazole **3m** (86% yield, 62.7 mg, 0.17 mmol), 95% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (d,  $J = 8.01$  Hz, 2H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.41$  Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.41$  Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.04 (ddd,

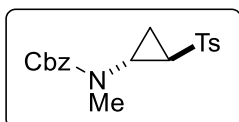
$J = 3.06, 4.59, 7.64$  Hz, 1H), 3.03 (ddd,  $J = 3.06, 6.12, 9.17$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.62 (ddd,  $J = 6.02, 6.02, 7.62$  Hz, 1H), 1.85 (ddd,  $J = 4.88, 6.02, 9.27$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.3, 140.4, 136.7, 130.3, 128.2, 126.0, 123.2, 120.3, 119.9, 109.6, 40.4, 30.4, 21.7, 14.8;  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -124.4$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 362.12147, Found: 362.12148; The enantiomeric ratio of **3m** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 5 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IC column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 26.7 min and minor isomer 22.4 min.

#### benzyl (2-tosylcyclopropyl)carbamate (**3n**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between benzyl vinylcarbamate (177.2 mg, 1.0 mmol) and  $\text{TsCHN}_2$  (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 9-(2-tosylcyclopropyl)-9H-carbazolee **3n** (86% yield, 62.7 mg, 0.17 mmol), *trans/cis* = 90:10, 95% *trans* ee, 89% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.80 (brs, 2H), 7.53-7.10 (m, 7H), 5.15 (brs, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.38 (brs, 1H), 2.58 (brs, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74 (ddd,  $J = 5.92, 6.02, 8.41$  Hz, 1H), 1.33 (brs, 1H).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 7.44-7.28 (m, 5H), 7.23 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 5.73 (d,  $J = 8.41$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 12.23$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 12.23$  Hz, 1H), 3.59 (ddd,  $J = 7.45, 7.45, 14.33$  Hz, 1H), 2.57 (ddd,  $J = 6.69, 6.69, 9.17$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.70 (ddd,  $J = 6.50, 6.50, 6.50$  Hz, 1H), 1.51 (ddd,  $J = 7.26, 7.84, 8.03$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  156.0, 144.6, 136.9, 135.9, 129.8, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 67.0, 40.0, 30.5, 21.6, 13.1.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  156.2, 144.7, 137.3, 136.2, 129.9, 128.6, 128.2, 128.2, 127.3, 67.0, 36.7, 31.8, 21.6, 10.8; (*trans* isomer)  $[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -9.65$  ( $c = 1.0$ ), (*cis* isomer)  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +34.9$  ( $c = 0.35$ ); For  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd: 363.13785, (*trans* isomer) Found: 363.13791, (*cis* isomer) Found: 363.13777; The enantiomeric ratio of **3n** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 2.0 mL/min) using a CHIRALPAK IC column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 27.4 min and minor isomer 36.0 min. The enantiomeric ratio of **3n** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IA column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 17.3 min and minor.

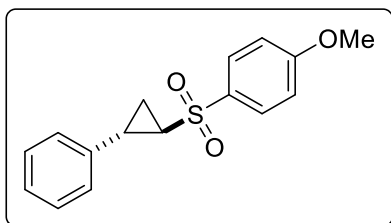
#### benzyl methyl(2-tosylcyclopropyl)carbamate (**3o**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between benzyl methyl(vinyl)carbamate (191.2 mg, 1.0 mmol) and  $\text{TsCHN}_2$  (39.2 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give benzyl methyl(2-tosylcyclopropyl)carbamate **3o** (71% yield, 51.2 mg, 0.14 mmol), 98% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 7.45-7.15 (m, 7H), 4.96 (s, 2H), 3.33 (ddd,  $J = 3.16,$

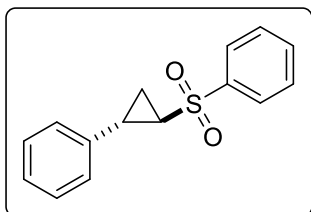
5.07, 8.12 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.65 (ddd,  $J = 3.06, 6.12, 9.17$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.82 (ddd,  $J = 6.31, 6.31, 8.03$  Hz, 1H), 1.49 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.3, 144.6, 136.9, 136.3, 129.8, 128.4, 128.0, 127.8, 127.7, 67.1, 40.7, 36.7, 34.5, 21.5, 14.9;  $[\alpha]^{30}_{\text{D}} = -33.2$  ( $c = 0.35$ ); For  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 360.12695, Found: 360.12692; The enantiomeric ratio of **3o** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 1 : 1, 2.0 mL/min) using a CHIRALPAK IC column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 13.4 min and minor isomer 16.2 min.

### 1-methoxy-4-((2-phenylcyclopropyl)sulfonyl)benzene (**3p**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between styrene (104.2 mg, 1.0 mmol) and 1-((diazomethyl)sulfonyl)-4-methoxybenzene (42.4 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-methoxy-4-((2-phenylcyclopropyl)sulfonyl)benzene **3p** (87% yield, 50.2 mg, 0.17 mmol), 95% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.79$  Hz, 2H), 7.24 (dd,  $J = 7.07, 7.07$  Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (ddd,  $J = 4.30, 6.02, 10.03$  Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J = 4.49, 4.49, 8.50$ , 1H), 1.86 (ddd,  $J = 5.26, 5.26, 10.03$  Hz, 1H), 1.45 (ddd,  $J = 6.12, 6.12, 8.41$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.5, 137.5, 132.1, 129.7, 128.6, 127.0, 126.5, 114.5, 55.6, 42.1, 23.7, 13.8;  $[\alpha]^{30}_{\text{D}} = -46.9$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 289.08984, Found: 289.08981; The enantiomeric ratio of **3p** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IC column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 35.4 min and minor isomer 39.5 min.

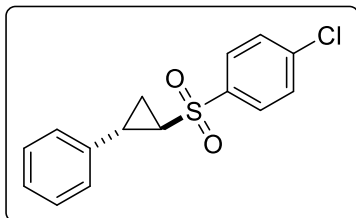
### ((2-phenylcyclopropyl)sulfonyl)benzene (**3q**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between styrene (104.2 mg, 1.0 mmol) and ((diazomethyl)sulfonyl)benzene (36.4 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ((2-phenylcyclopropyl)sulfonyl)benzene **3q** (72% yield, 37.7 mg, 0.15 mmol), 95% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97-7.91 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.05-6.97 (m, 2H), 2.89 (ddd,  $J = 4.21, 6.12, 9.94$  Hz, 1H), 2.66 (ddd,  $J = 4.97, 4.97, 8.41$  Hz, 1H), 1.89 (ddd,  $J = 5.54, 5.54, 9.94$  Hz, 1H), 1.48 (ddd,  $J = 5.73, 6.50, 8.41$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.5, 137.3, 133.5, 129.3, 128.6, 127.5, 127.1, 126.6, 41.7, 23.7, 12.8;  $[\alpha]^{30}_{\text{D}} = -63.0$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 259.07927, Found: 259.07929; The enantiomeric ratio of **3q** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46

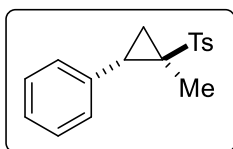
cm x 25 cm): major isomer 23.8 min and minor isomer 28.0 min.

#### 1-chloro-4-((2-phenylcyclopropyl)sulfonyl)benzene (**3r**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between styrene (104.2 mg, 1.0 mmol) and 1-chloro-4-((diazomethyl)sulfonyl)benzene (43.3 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 1-chloro-4-((2-phenylcyclopropyl)sulfonyl)benzene **3r** (67% yield, 39.0 mg, 0.13 mmol), 90% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93-7.83 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.31-7.16 (m, 3H), 7.02 (d,  $J = 6.88$  Hz, 2H), 2.89 (ddd,  $J = 4.21, 6.12, 10.13$  Hz, 1H), 2.65 (ddd,  $J = 4.97, 4.97, 8.22$  Hz, 1H), 1.88 (ddd,  $J = 5.54, 5.54, 9.56$  Hz, 1H),  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.2, 138.9, 137.1, 129.6, 129.0, 128.7, 127.2, 126.5, 41.7, 23.8, 13.9;  $[\alpha]_D^{25} = -48.0$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd: 310.06685, Found: 310.06688; The enantiomeric ratio of **3r** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 4 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IB column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 16.0 min and minor isomer 17.2 min.

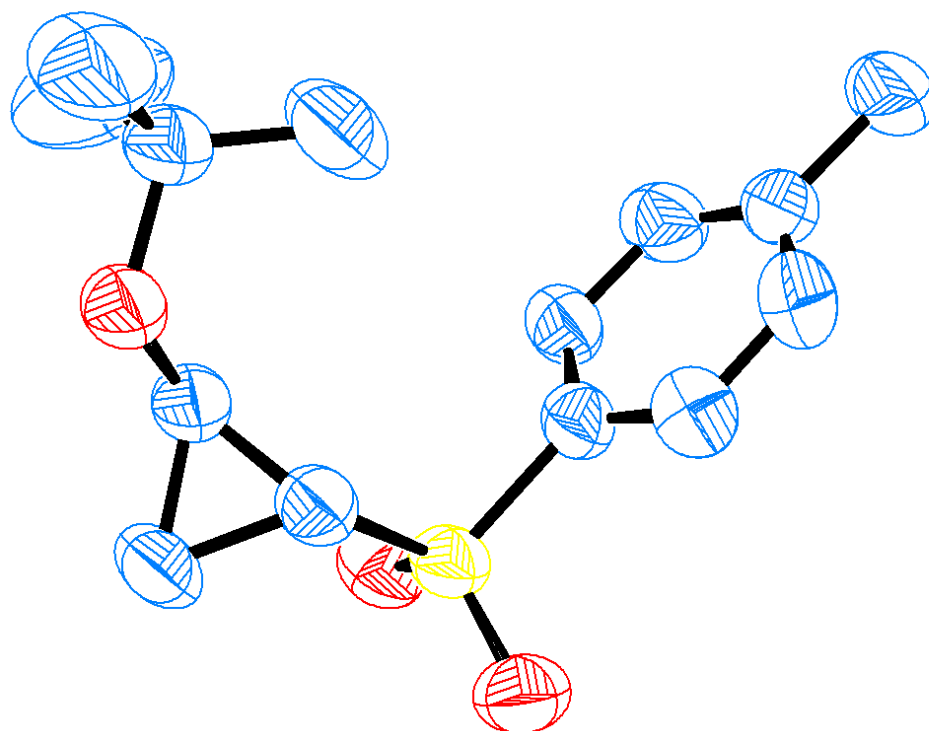
#### 1-methyl-4-((-1-methyl-2-phenylcyclopropyl)sulfonyl)benzene (**7**)



To solution of **3a** (108.9 mg, 0.4 mmol) in dry THF (2 mL) was added dropwise butyllithium (1.6 mo/L in hexane, 0.5 mL, ) at  $-78^\circ\text{C}$  under Ar, and stirring was continued for 30 min at  $-78^\circ\text{C}$  after which MeI (123.6 mg, 0.8 mmol) was added dropwise to the solution. The resultant solution was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 30 min and then allowed to warm to room temperature over a period of 1 h before being treated with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layer was washed with brine, dried over with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to give desired product. The *trans/cis* ratio was determined from the crude  $^1\text{H}$  NMR spectra, and the ee value was determined by chiral HPLC analysis. **7** (80% yield, 101.9 mg, 0.36 mmol), 94% ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.41$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.41$  Hz, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.05 (d,  $J = 7.26$  Hz, 2H), 3.21 (dd,  $J = 7.07, 9.75$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.02 (dd,  $J = 5.54, 9.75$  Hz, 1H), 1.27 (dd,  $J = 5.73, 6.88$  Hz, 1H), 1.01 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.4, 135.2, 135.0, 129.7, 128.8, 128.8, 128.3, 127.1, 42.8, 27.5, 21.6, 16.2, 13.6;  $[\alpha]_D^{27} = -39.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); For  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 287.11057, Found: 287.11055; The enantiomeric ratio of **7** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 3 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK ID column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 11.3 min and minor isomer 12.2 min.

### 3. X-ray Crystal structure.

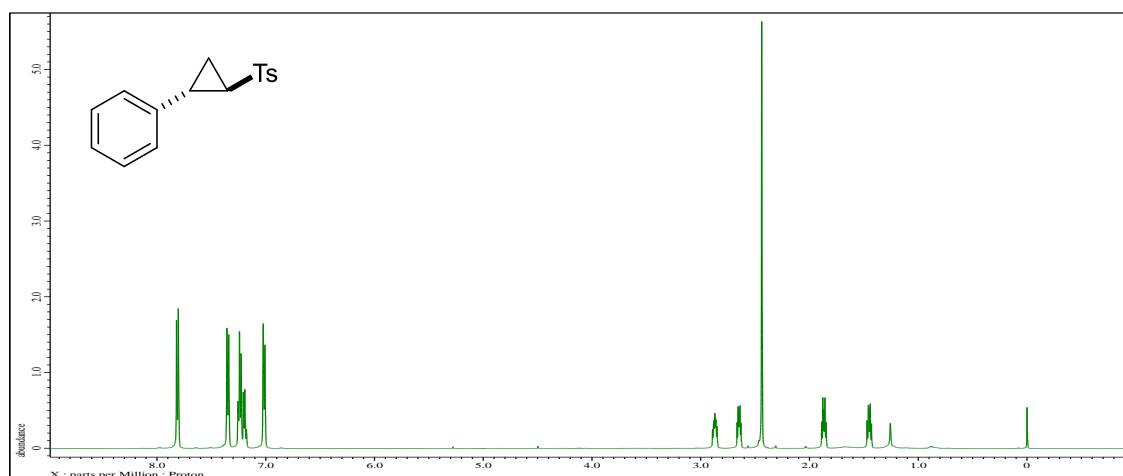
1-(((1R,2R)-2-(tert-butoxy)cyclopropyl)sulfonyl)-4-methylbenzene (3l)



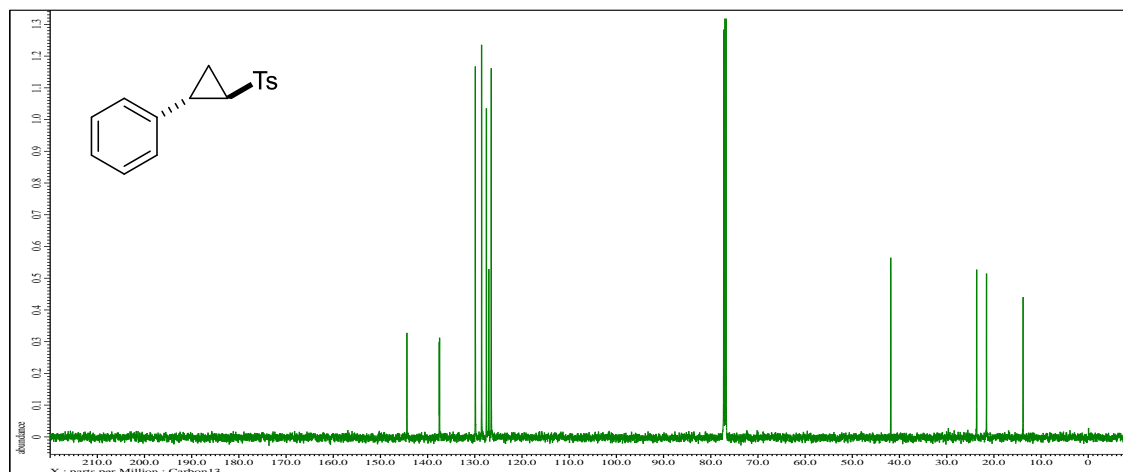
Empirical formula	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> S	
Formula weight	268.36	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71069 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C2	
Unit cell dimensions	$a = 16.720(7)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9.987(4)$ Å	$\beta = 90.306(9)^\circ$
	$c = 8.832(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1474.7(10) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.209 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.218 mm <sup>-1</sup>	
$F(000)$	576	
Crystal size	0.60 x 0.20 x 0.10 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.31 to 28.46°	
Index ranges	-21 ≤ $h$ ≤ 22, -13 ≤ $k$ ≤ 12, -11 ≤ $l$ ≤ 11	
Reflections collected	13131	
Independent reflections	3152 [ $R(\text{int}) = 0.0326$ ]	
Completeness to $\theta = 28.46^\circ$	94.7 %	
Max. and min. transmission	0.9732 and 0.9154	
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Data / restraints / parameters	3152 / 1 / 167	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.031	
Final $R$ indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0467$ , $wR2 = 0.1275$	
$R$ indices (all data)	$R1 = 0.0581$ , $wR2 = 0.1375$	
Absolute structure parameter	0.02(10)	
Largest diff. peak and hole	0.307 and -0.222 e Å <sup>-3</sup>	

#### 4. NMR and HPLC spectral data.

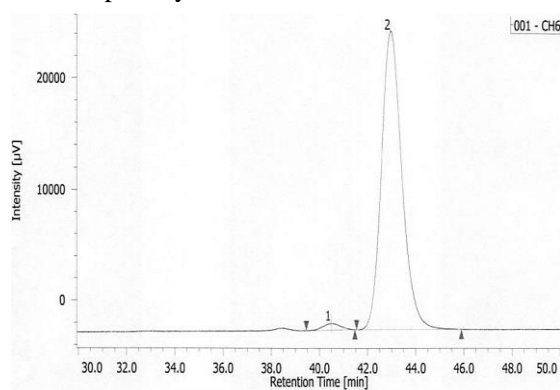
##### <sup>1</sup>H NMR



##### <sup>13</sup>C NMR

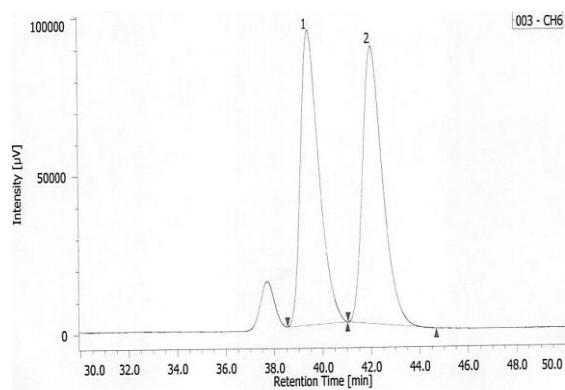


##### HPLC optically active



No.	tR [min]	Area	Area%
1	40.492	29502	1.819
2	42.945	1592806	98.181

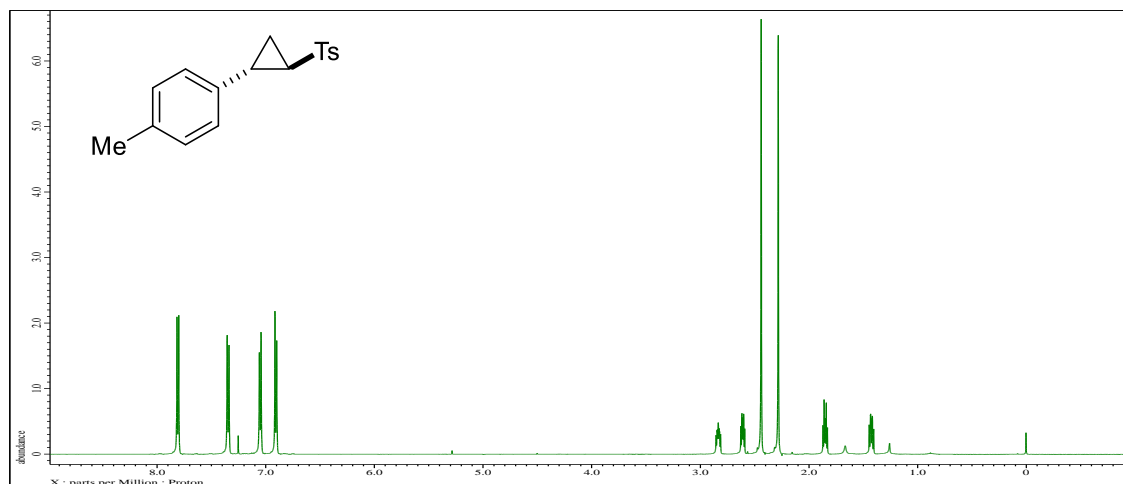
##### HPLC racemic



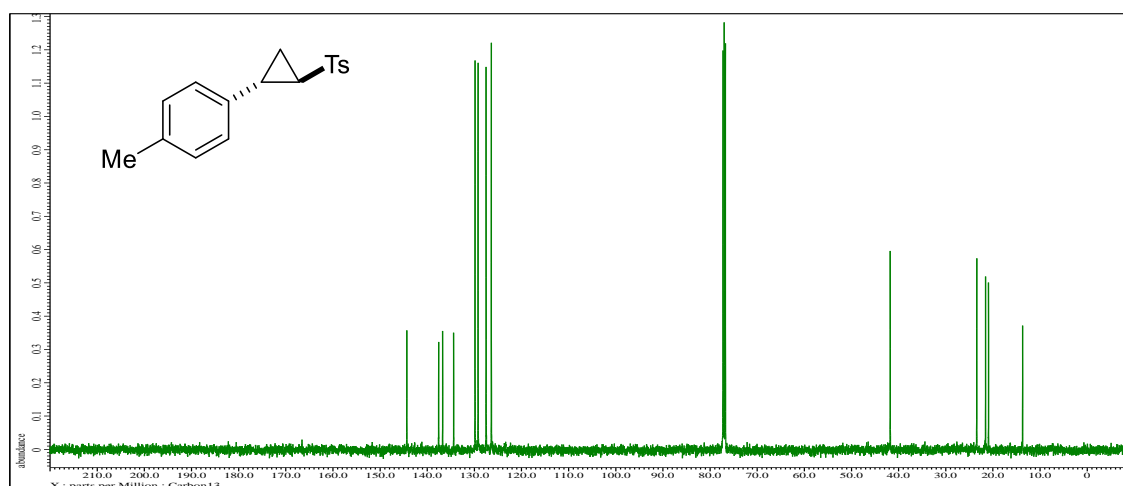
No.	tR [min]	Area	Area%
1	39.425	4924223	49.497
2	42.018	5024278	50.503



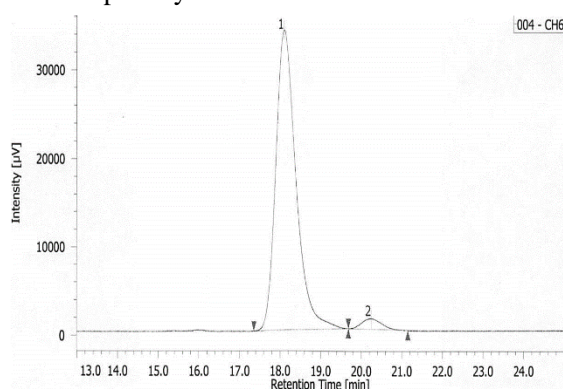
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

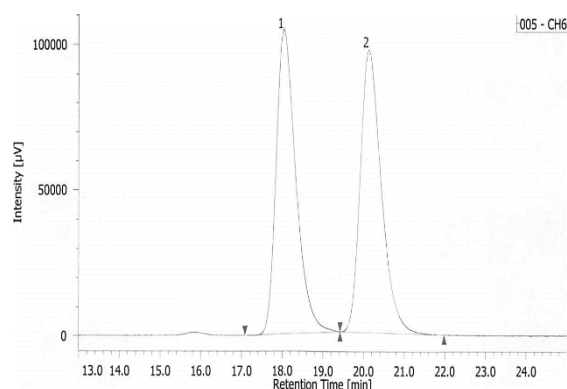


# HPLC optically active



No.	tR [min]	Area	Area%
1	18.093	1166073	96.660
2	20.242	40293	3.340

# HPLC racemic



No.	tR [min]	Area	Area%
1	18.032	3504673	50.082
2	20.118	3493258	49.918

Chemical structure: CC(C)(C)c1ccc(cc1)[C@H]2CC[C@@H]2C(=O)OC(=O)c3ccc(cc3)C(C)(C)C

<sup>1</sup>H NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) showing peaks for the compound. The x-axis represents chemical shift in ppm (0 to 9.0), and the y-axis represents relative intensity (0 to 60).

Key peaks (ppm):

- Aromatic protons: 7.0-7.5 ppm (multiplet, integration ~4.0)
- Tosylate group: 2.4 ppm (singlet, integration ~3.0)
- Isopropylidene group: 1.5 ppm (singlet, integration ~3.0)
- Tert-butyl group: 0.9 ppm (singlet, integration ~9.0)

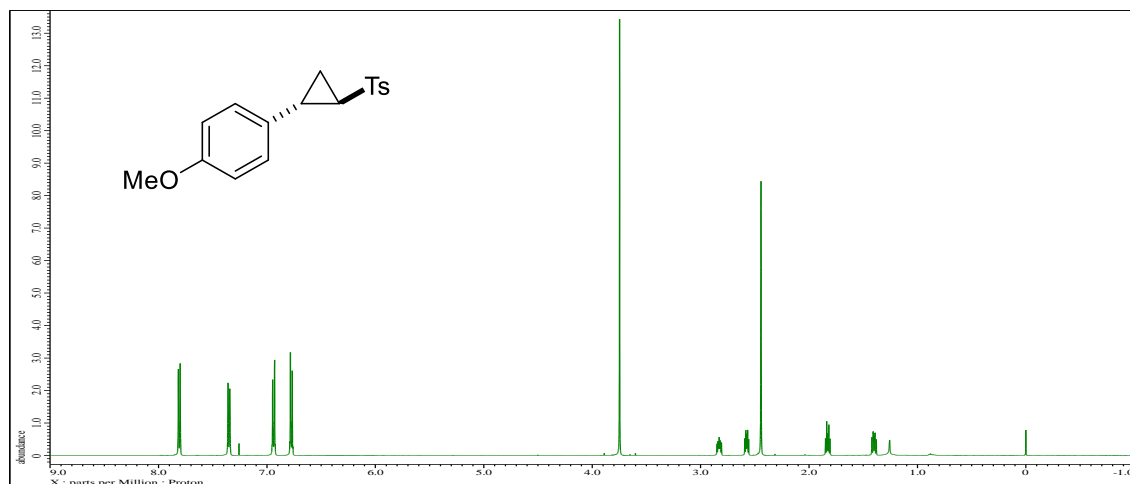
Chemical structure: CC(C)(C)c1ccc(cc1)[C@H]2CC[C@@H]2C(=O)Oc3ccc(cc3)C(=O)c4ccccc4

<sup>13</sup>C NMR spectrum (X-axis: ppm, 0 to 210.0; Y-axis: intensity, 0 to 1.7). The spectrum shows several peaks corresponding to the structure, including a large peak at approximately 125 ppm (aromatic), a peak at approximately 77 ppm (solvent), and a peak at approximately 30 ppm (tert-butyl methyls).

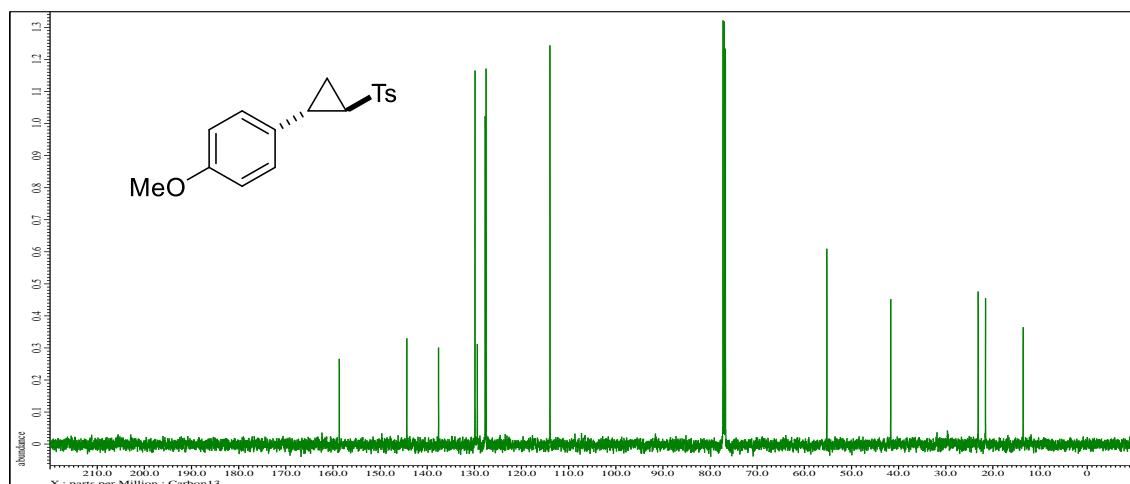
No.	tR [min]	Area	Area%
1	9.370	669649	3.854
2	10.720	16705930	96.146

No.	tR [min]	Area	Area%
1	9.173	15183984	49.574
2	10.613	15444694	50.426

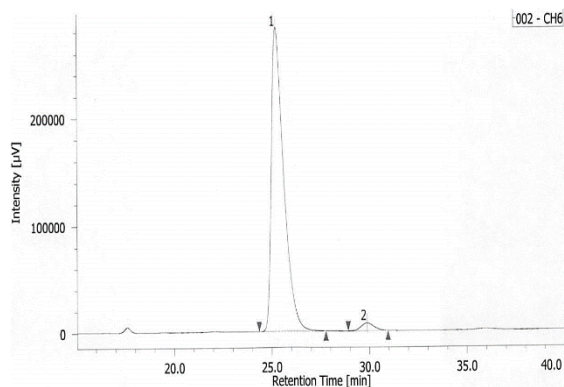
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

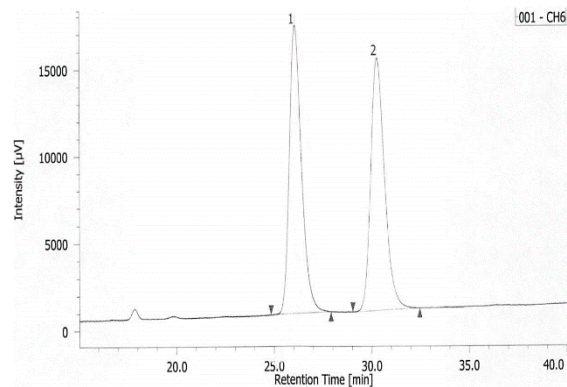


# HPLC optically active



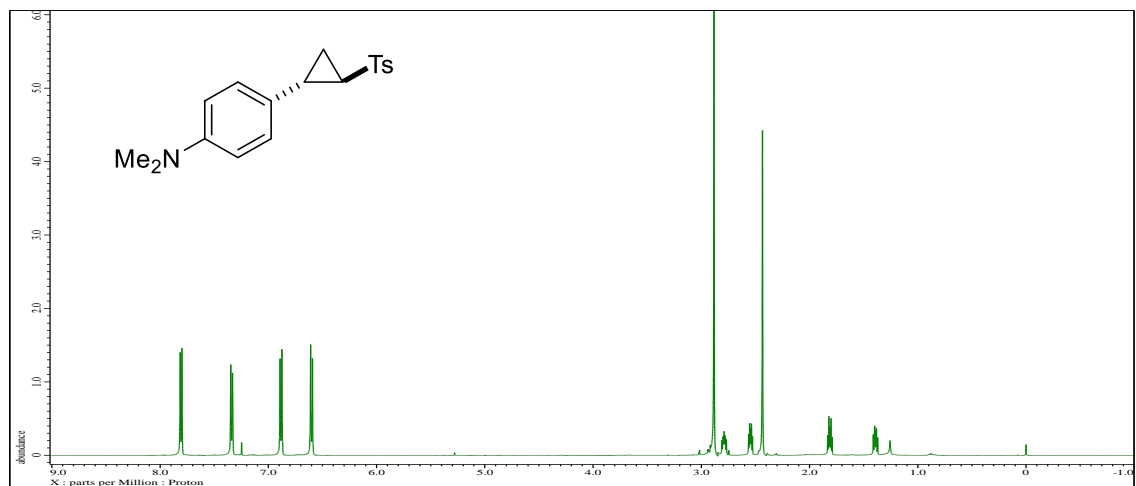
No.	tR [min]	Area	Area%
1	25.215	12298810	97.334
2	29.855	336804	2.666

# HPLC racemic

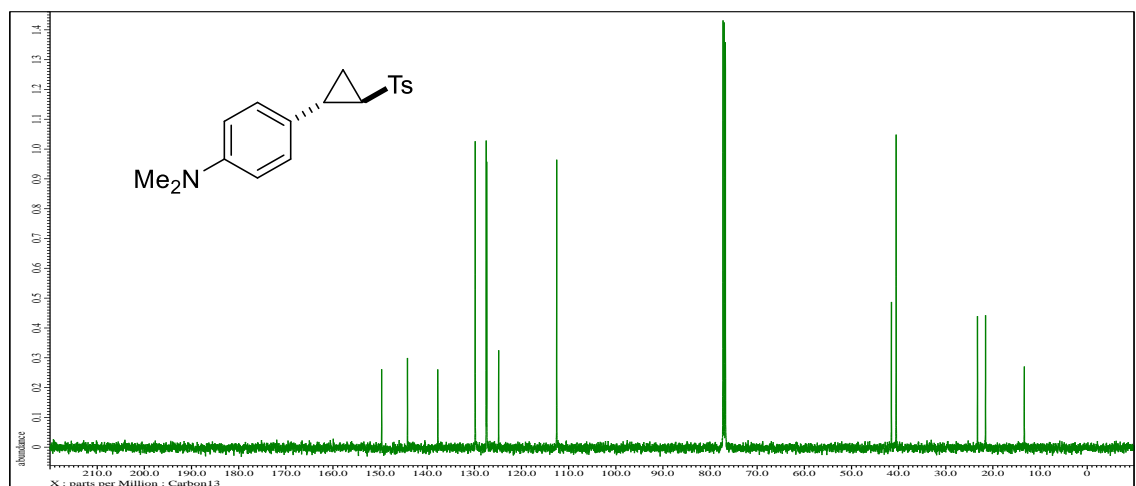


No.	tR [min]	Area	Area%
1	26.057	712285	40.911
2	30.275	714820	50.089

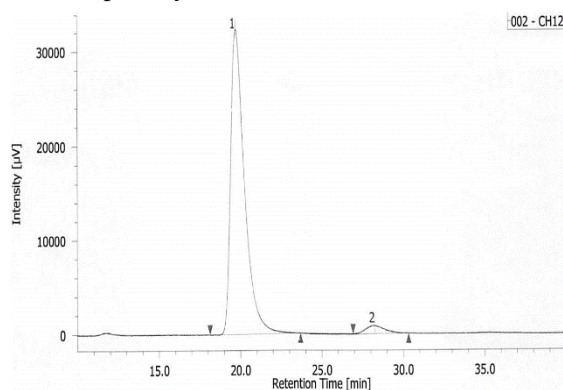
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

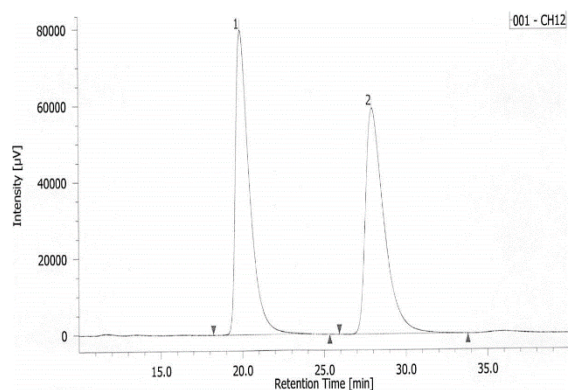


# HPLC optically active



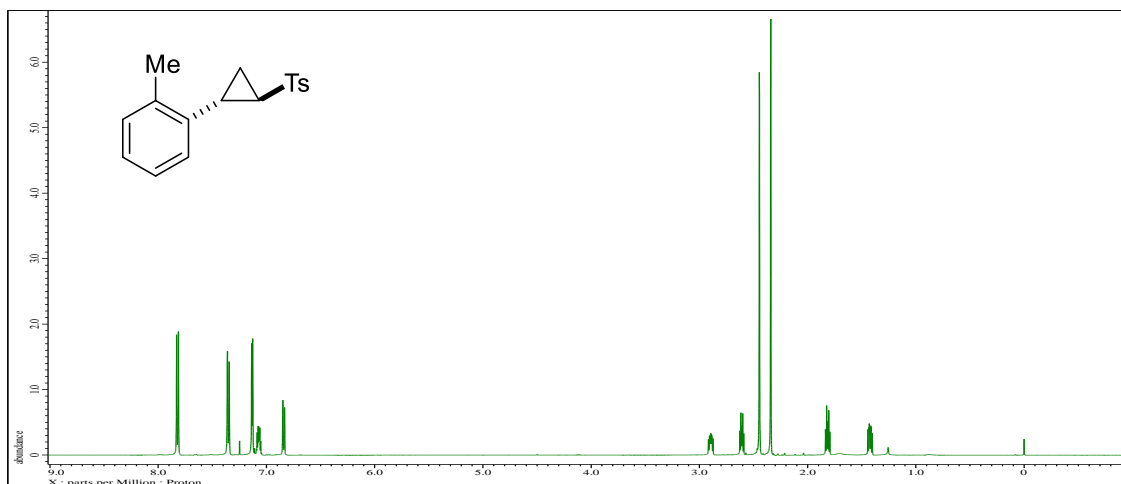
No.	tR [min]	Area	Area%
1	19.708	1904234	96.374
2	28.250	71644	3.626

# HPLC racemic

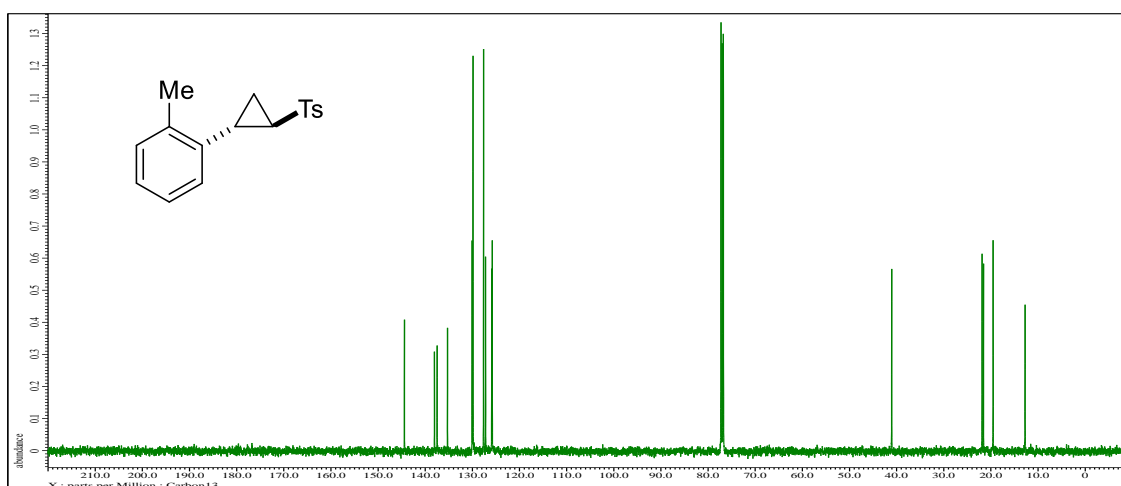


No.	tR [min]	Area	Area%
1	19.883	4695213	50.063
2	27.943	4683333	49.937

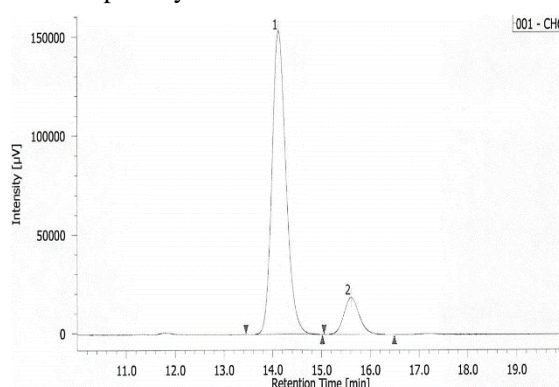
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

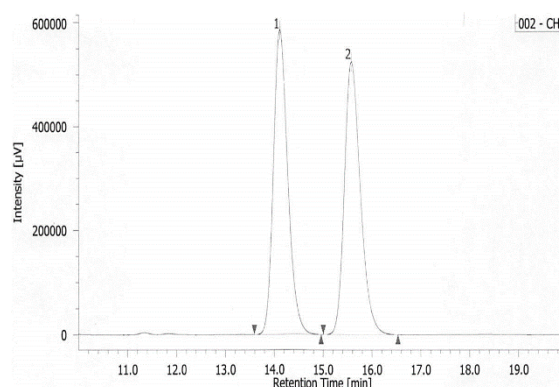


## HPLC optically active



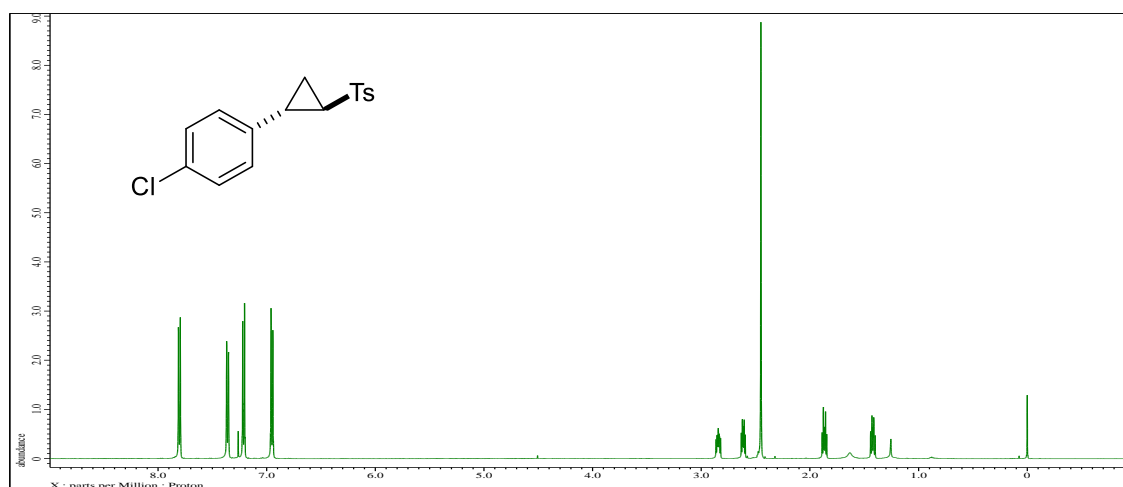
No.	tR [min]	Area	Area%
1	14.123	3036867	88.140
2	15.605	408647	11.860

## HPLC racemic

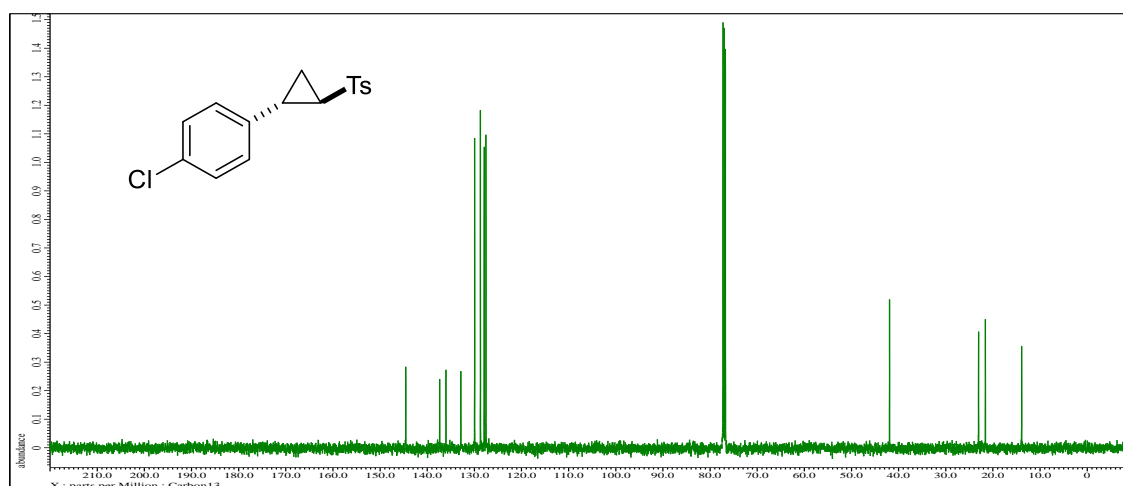


No.	tR [min]	Area	Area%
1	14.110	11860317	50.008
2	15.573	11856321	49.992

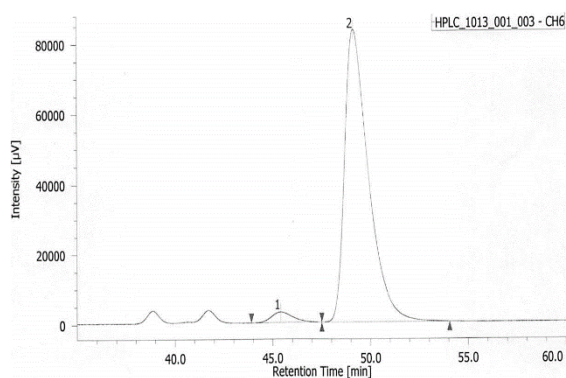
## <sup>1</sup>H NMR



## <sup>13</sup>C NMR

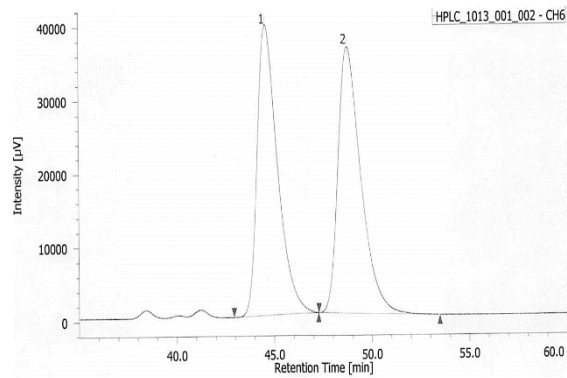


## HPLC optically active



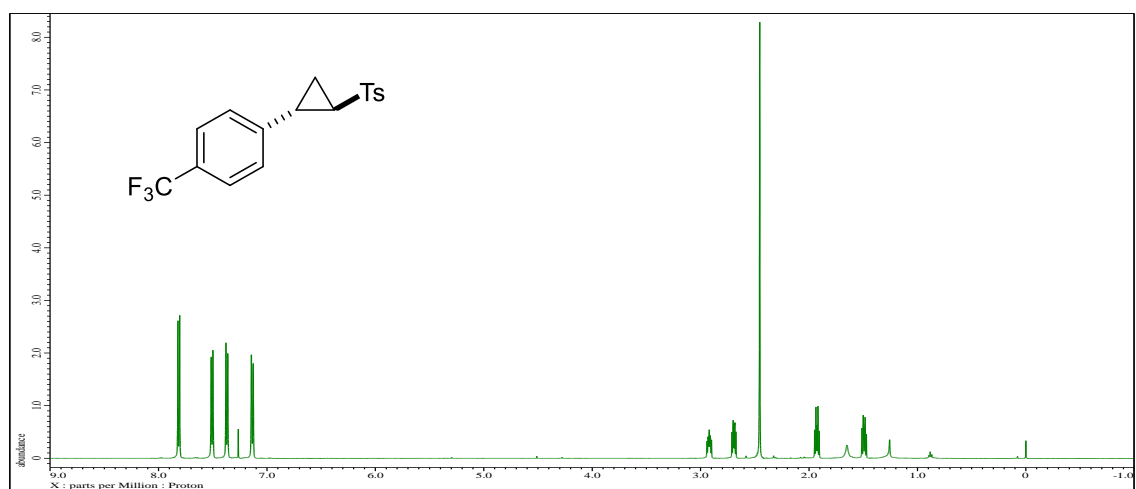
No.	tR [min]	Area	Area%
1	45.403	227559	3.129
2	49.135	7044982	96.871

## HPLC racemic

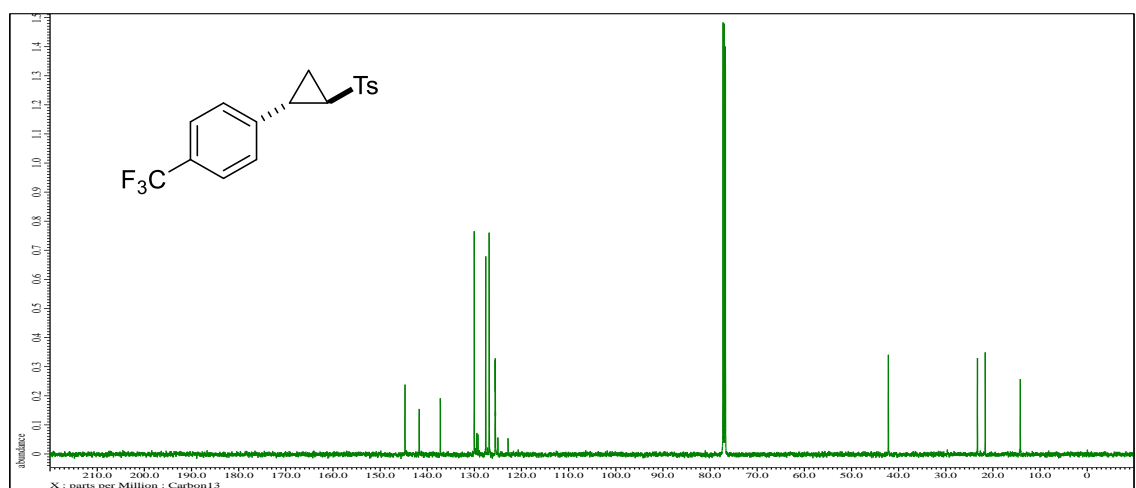


No.	tR [min]	Area	Area%
1	44.565	2859823	49.403
2	48.752	2928917	50.597

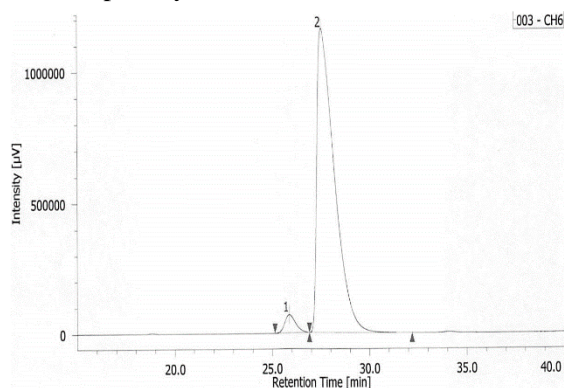
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

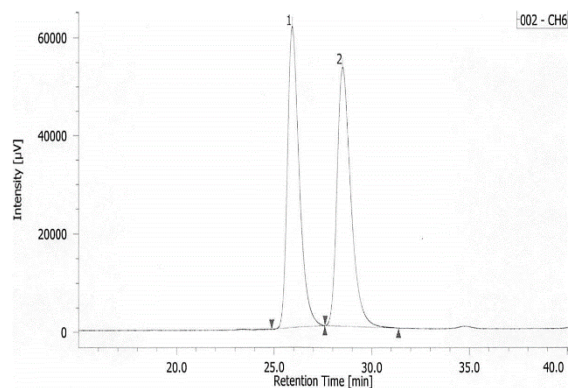


# HPLC optically active



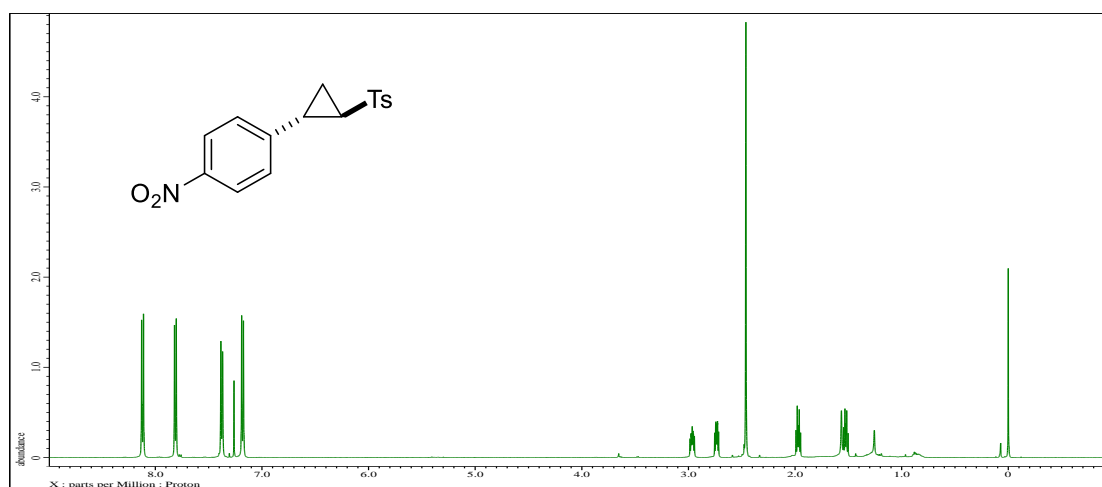
No.	tR [min]	Area	Area%
1	25.867	2657821	3.522
2	27.517	72814565	96.478

# HPLC racemic

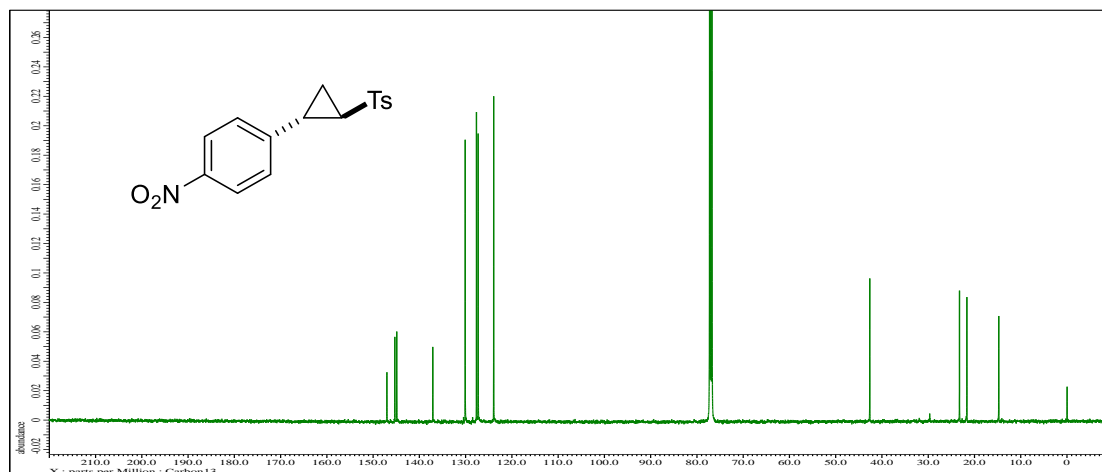


No.	tR [min]	Area	Area%
1	25.927	2561752	49.904
2	28.510	2571569	50.096

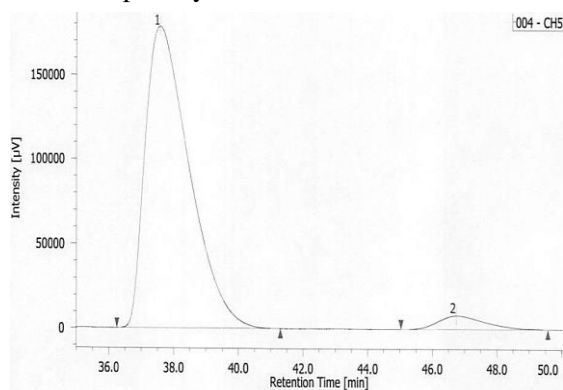
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

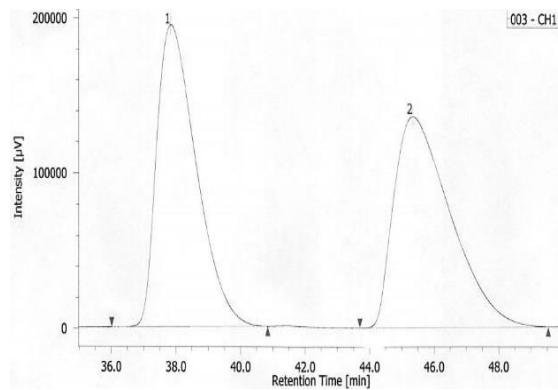


# HPLC optically active



No.	tR [min]	Area	Area%
1	37.570	16903968	95.644
2	46.740	816988	4.610

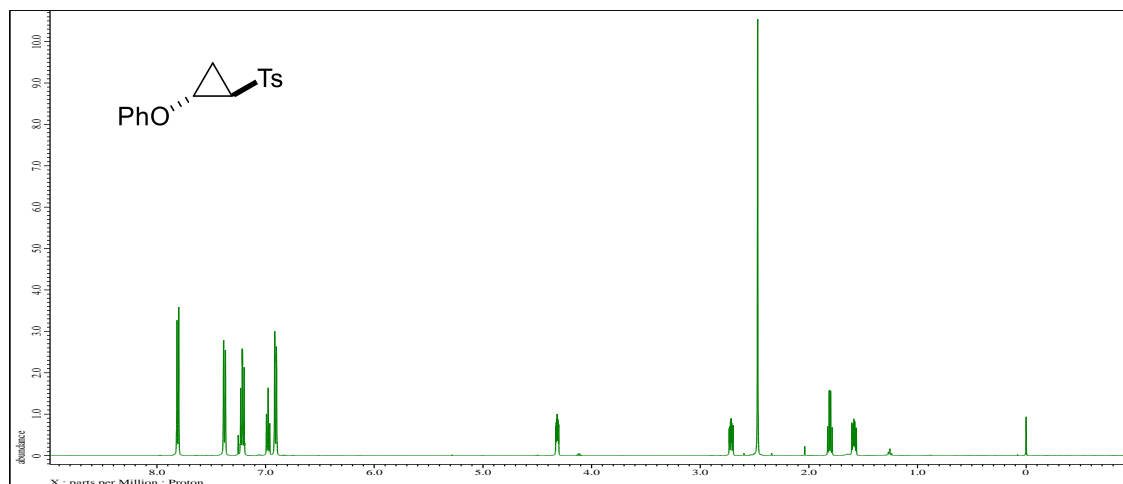
# HPLC racemic



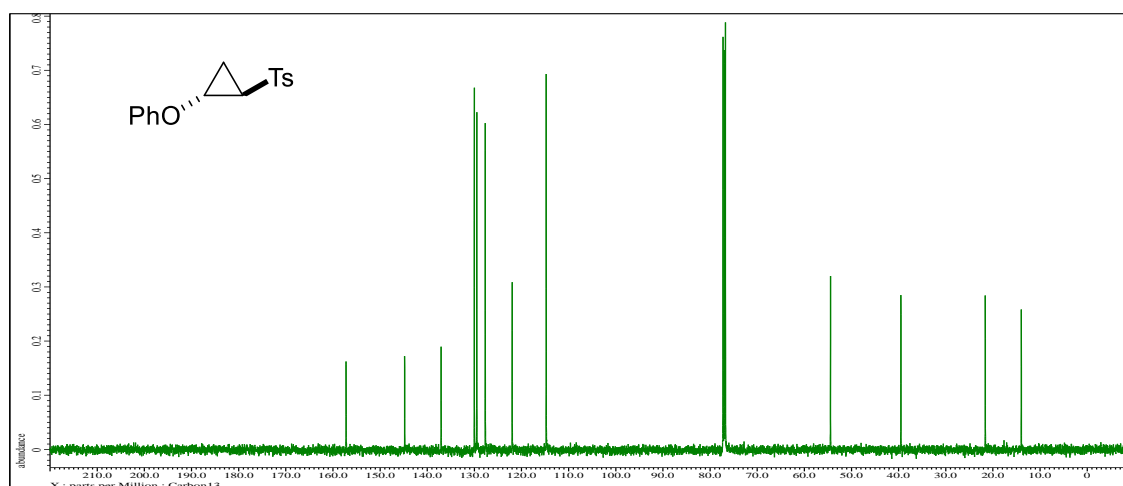
No.	tR [min]	Area	Area%
1	37.835	16552033	49.949
2	45.340	16586150	50.051



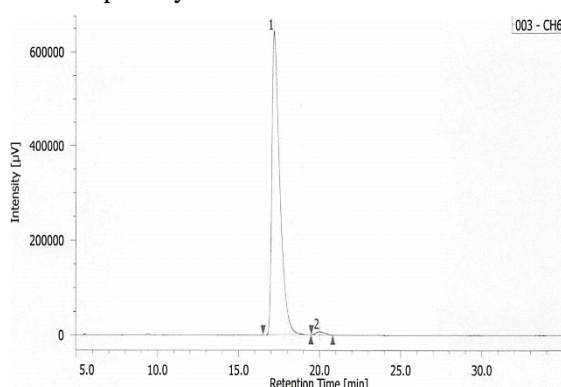
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

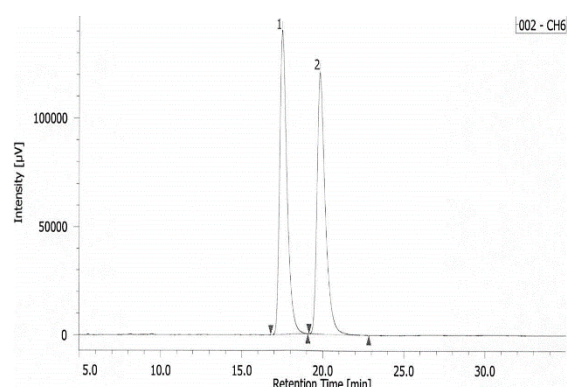


## HPLC optically active



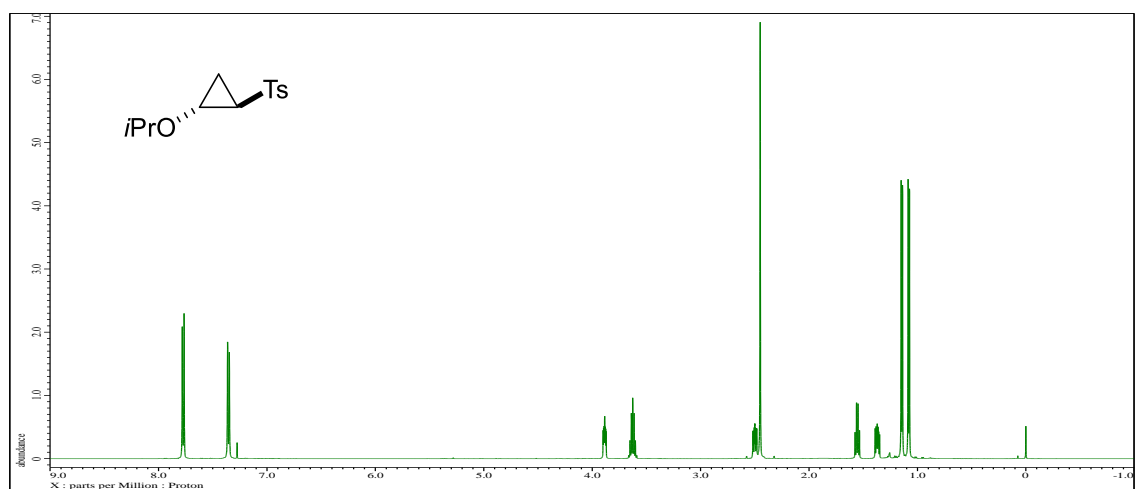
No.	tR [min]	Area	Area%
1	17.182	21521622	98.885
2	20.007	242610	1.115

## HPLC racemic

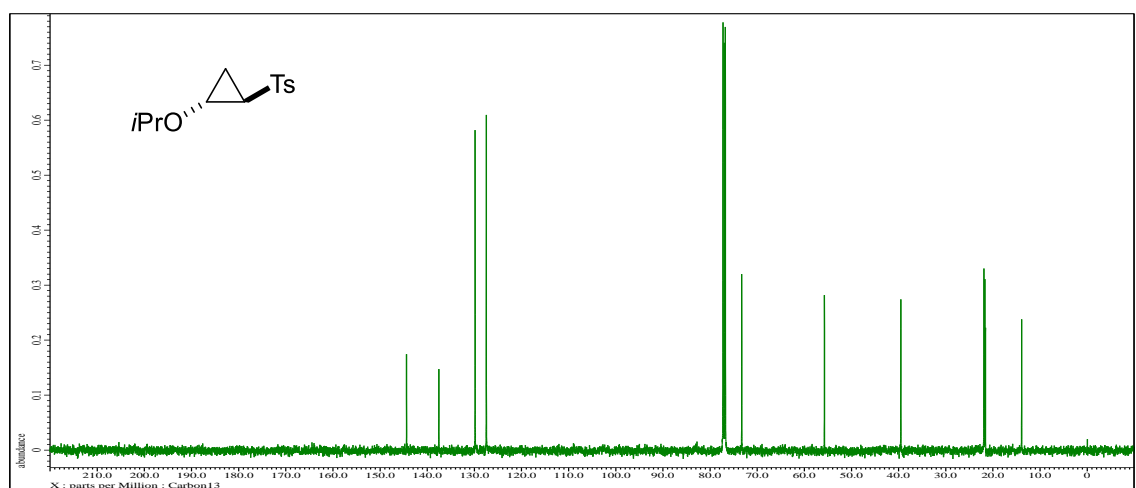


No.	tR [min]	Area	Area%
1	17.478	4352020	50.151
2	19.800	4325764	49.849

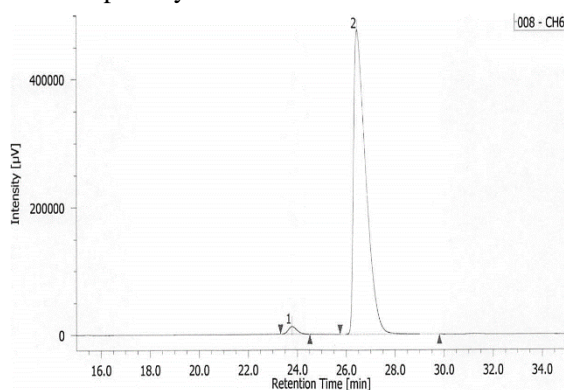
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

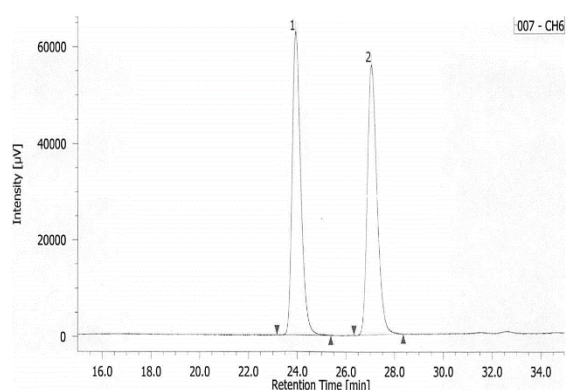


# HPLC optically active



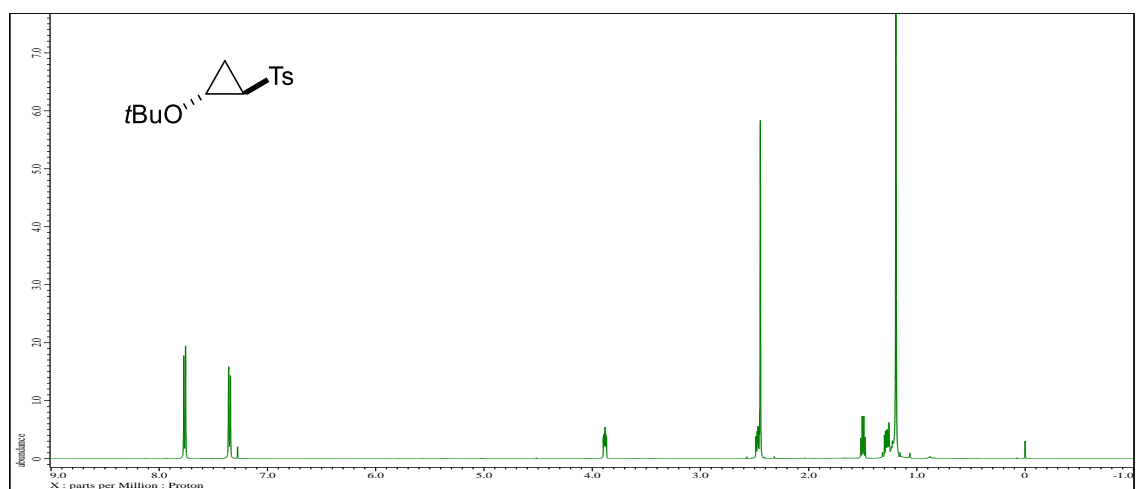
No.	tR [min]	Area	Area%
1	23.780	292538	1.747
2	26.438	16450904	98.253

# HPLC racemic

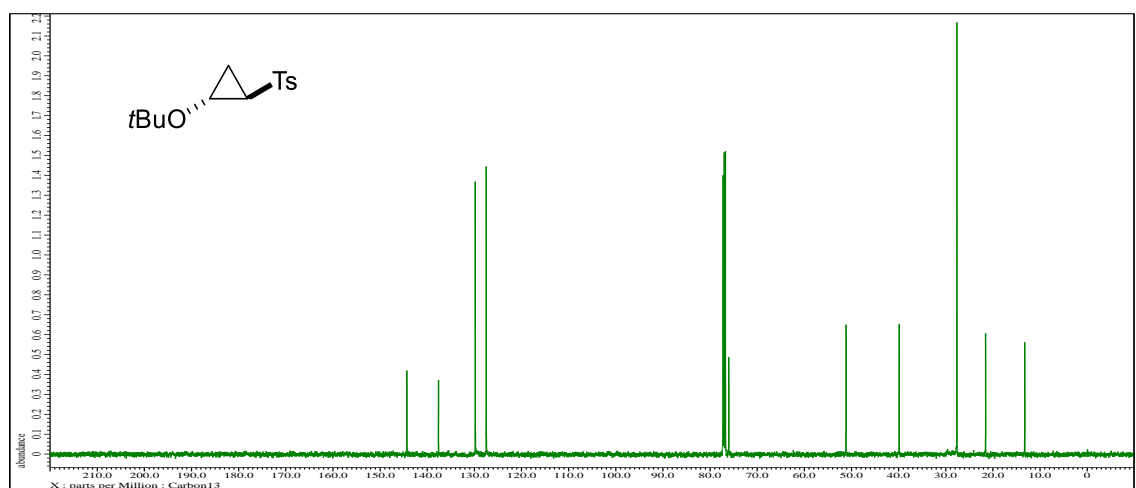


No.	tR [min]	Area	Area%
1	23.917	1537136	49.986
2	27.025	1537982	50.014

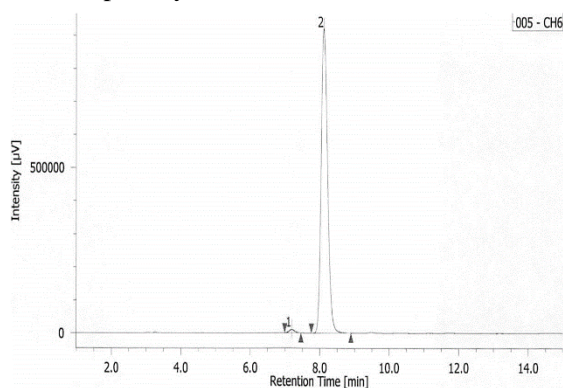
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

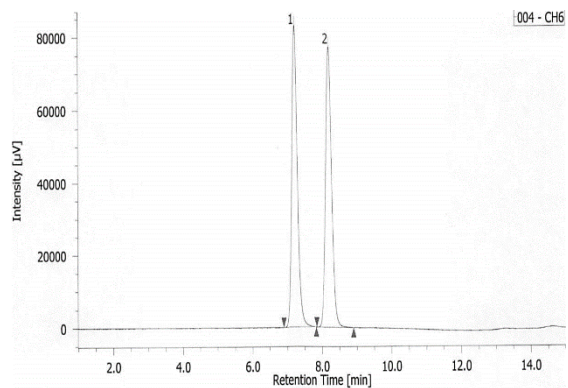


# HPLC optically active



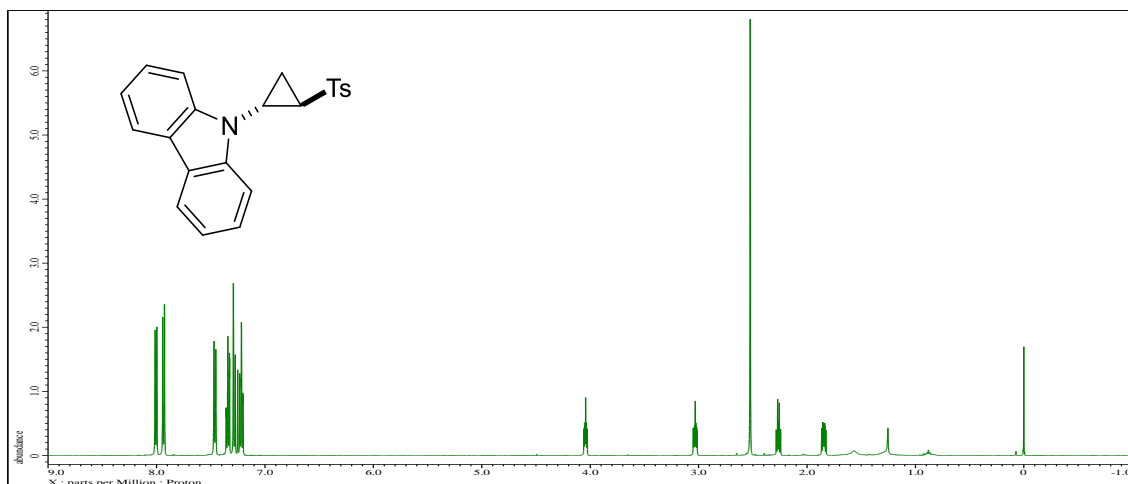
No.	tR [min]	Area	Area%
1	7.190	106575	0.894
2	8.108	11810689	99.106

# HPLC racemic

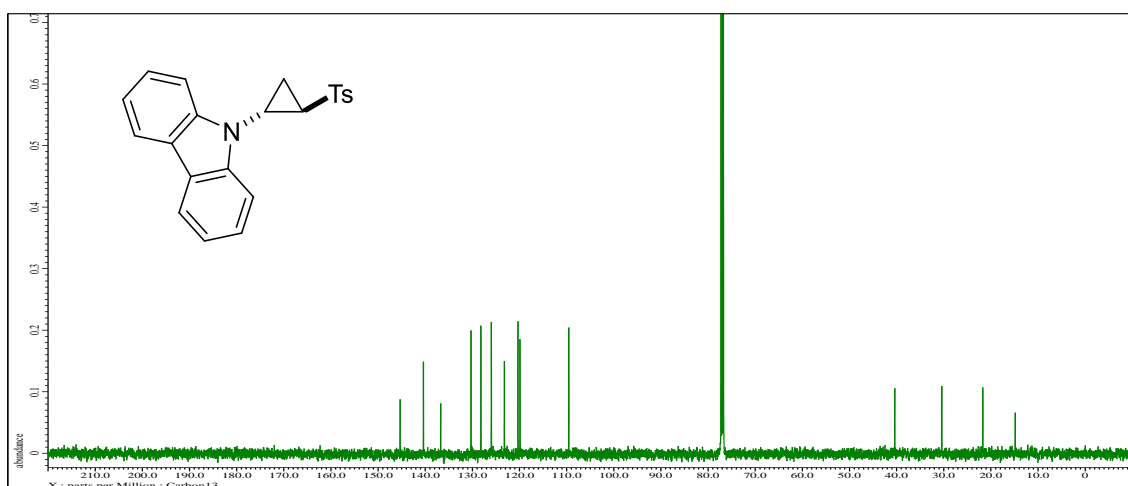


No.	tR [min]	Area	Area%
1	7.203	920294	49.707
2	8.185	931148	50.293

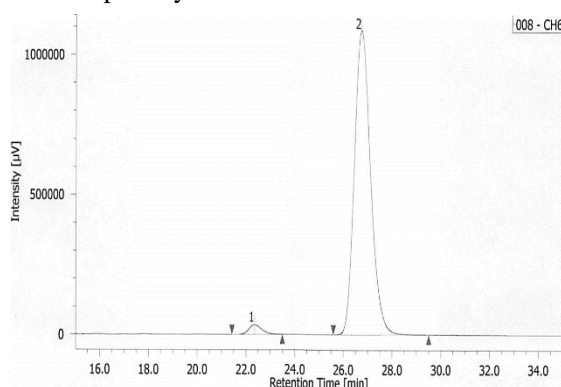
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

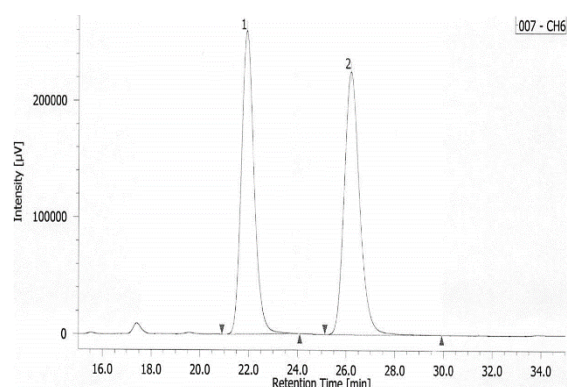


# HPLC optically active



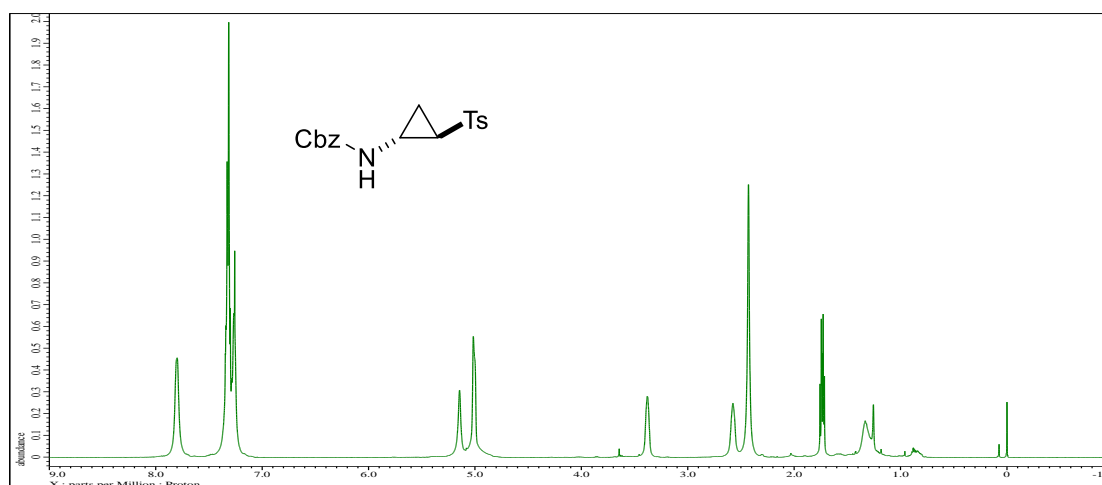
No.	tR [min]	Area	Area%
1	21.905	9458503	49.067
2	26.182	9818221	50.933

# HPLC racemic

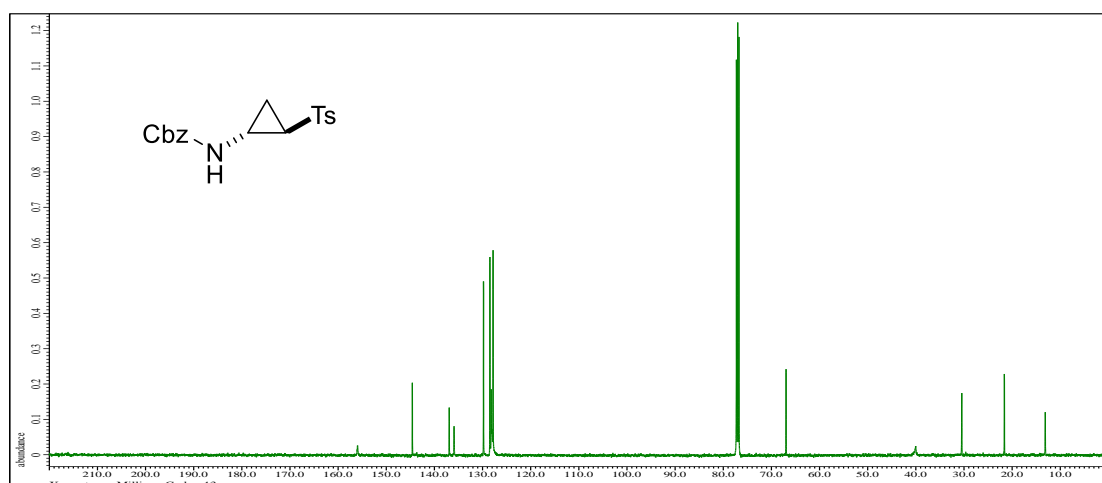


No.	tR [min]	Area	Area%
1	22.358	1309877	2.539
2	26.722	50281612	97.461

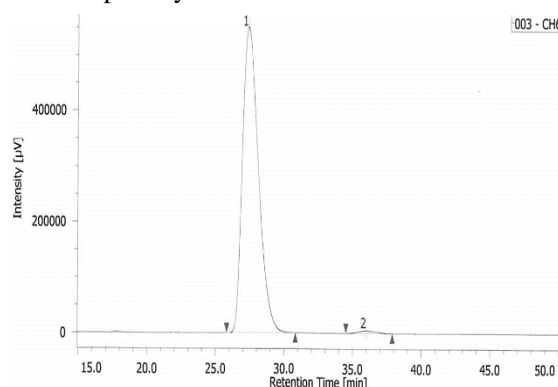
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

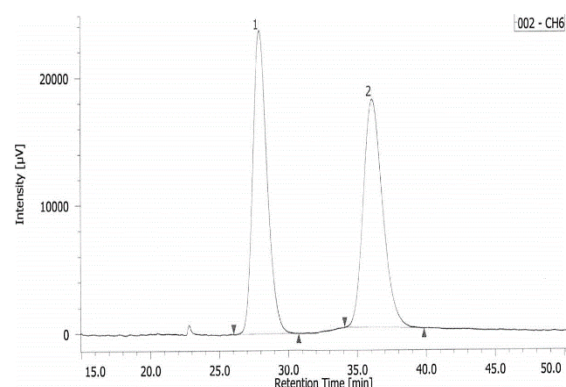


## HPLC optically active



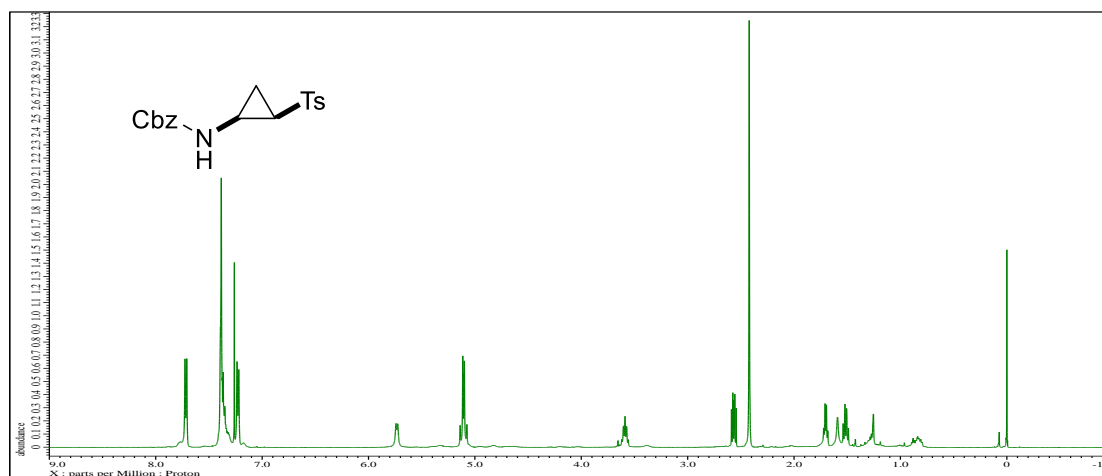
No.	tR [min]	Area	Area%
1	27.350	44955882	99.099
2	36.000	408554	0.901

## HPLC racemic

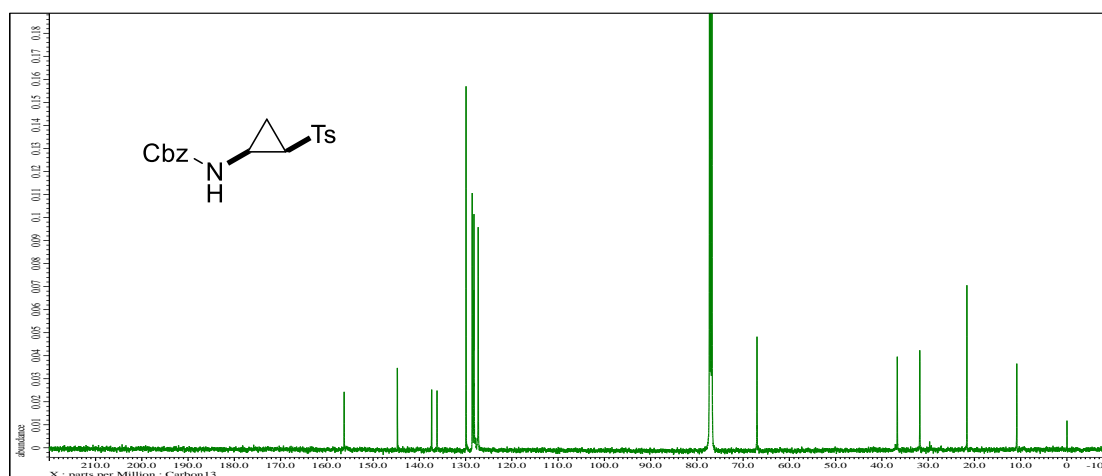


No.	tR [min]	Area	Area%
1	27.900	1732348	49.794
2	36.062	1746656	50.206

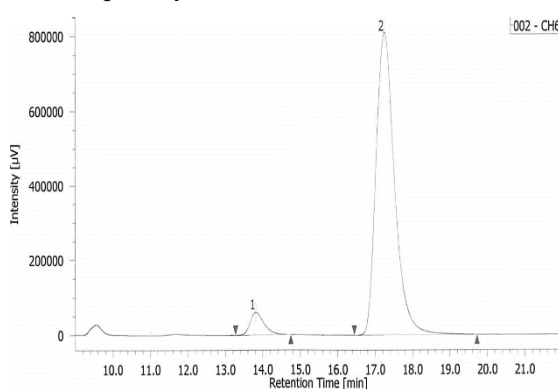
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

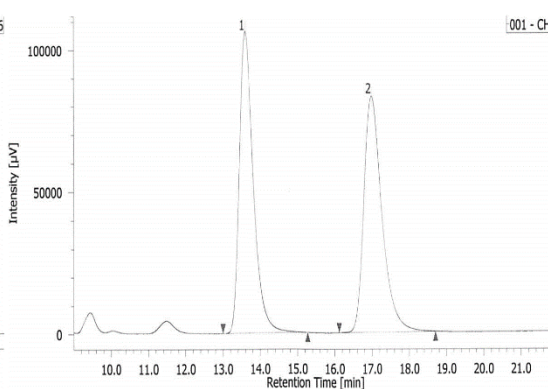


# HPLC optically active



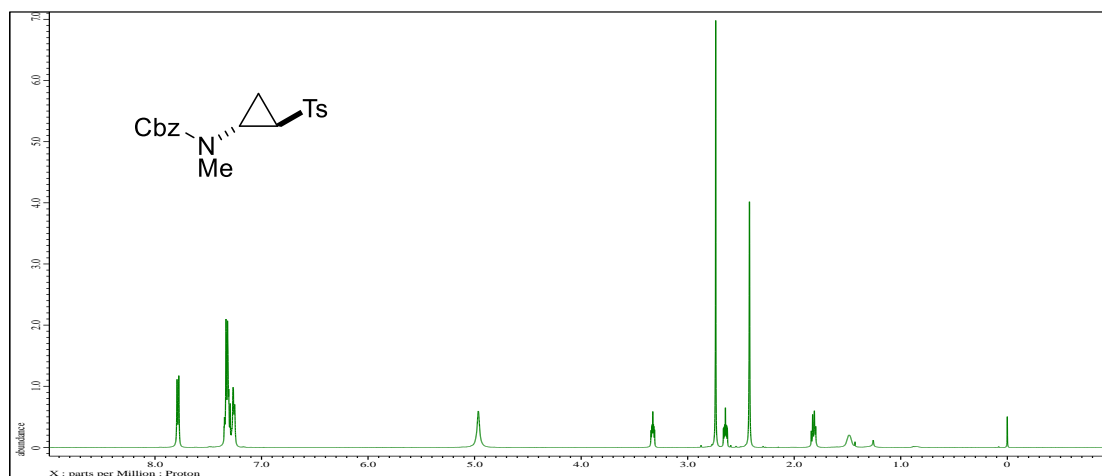
No.	tR [min]	Area	Area%
1	13.815	1585052	5.349
2	17.252	28049940	94.651

# HPLC racemic

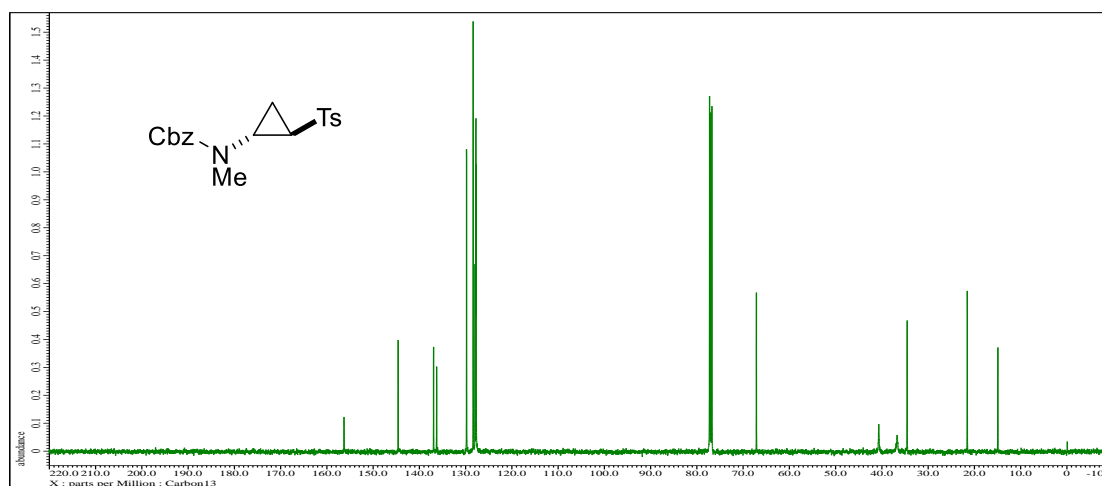


No.	tR [min]	Area	Area%
1	13.592	2794879	49.802
2	16.978	2817131	50.198

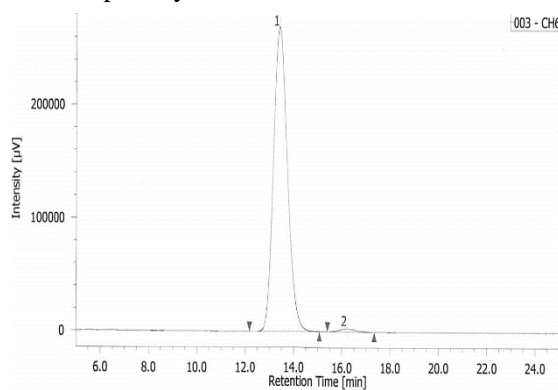
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

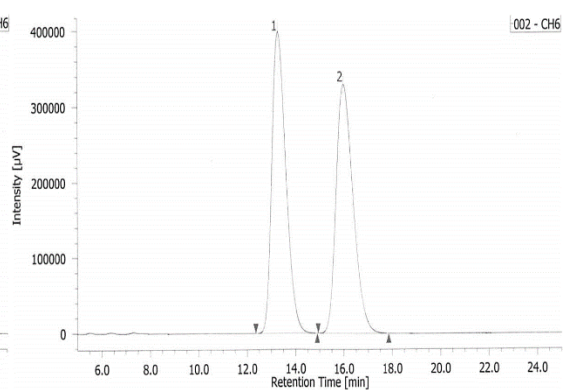


# HPLC optically active



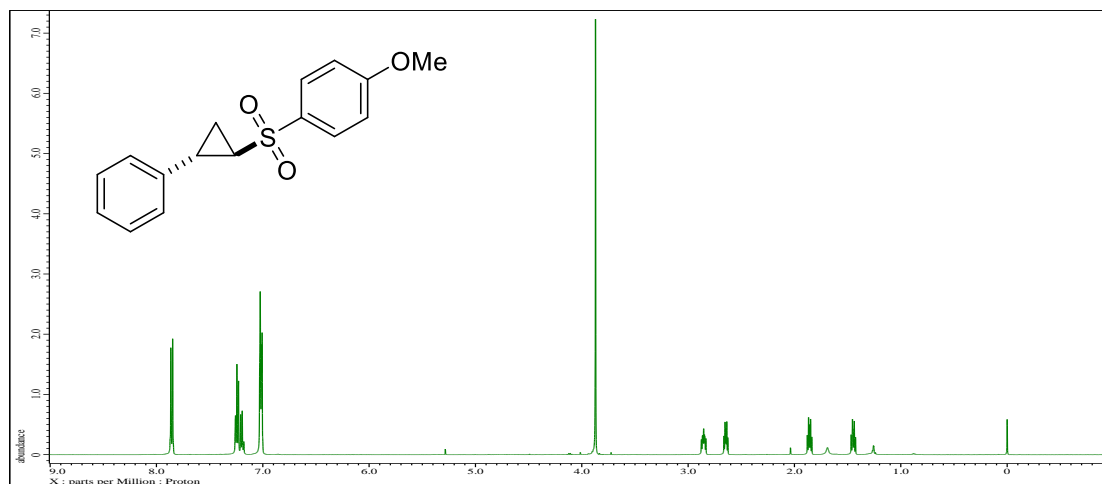
No.	tR [min]	Area	Area%
1	13.392	10738355	98.845
2	16.212	125463	1.155

# HPLC racemic

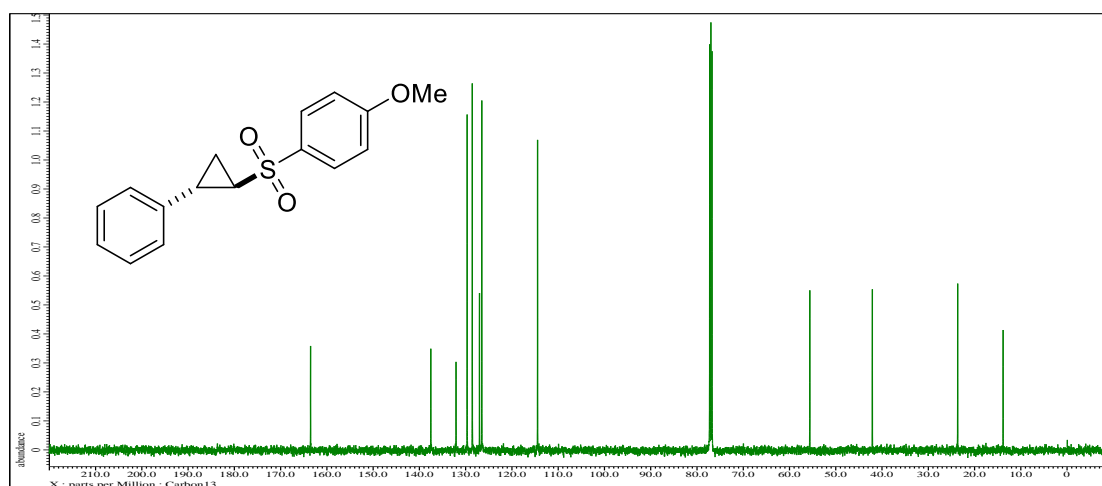


No.	tR [min]	Area	Area%
1	13.287	15944962	49.936
2	15.992	15985933	50.064

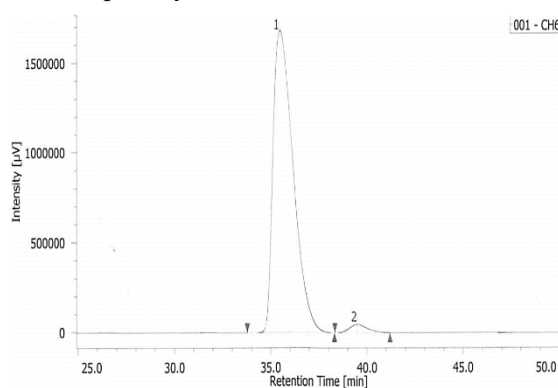
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

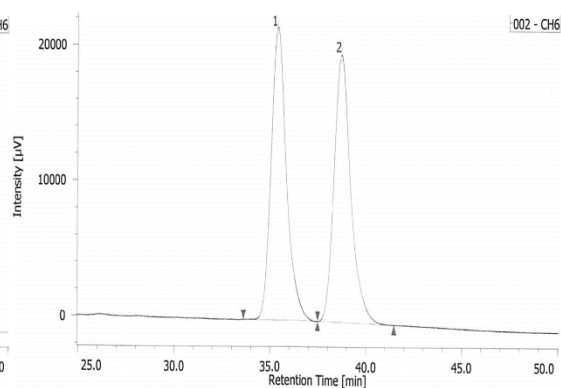


# HPLC optically active



No.	tR [min]	Area	Area%
1	35.457	122178065	97.602
2	39.483	3001501	2.398

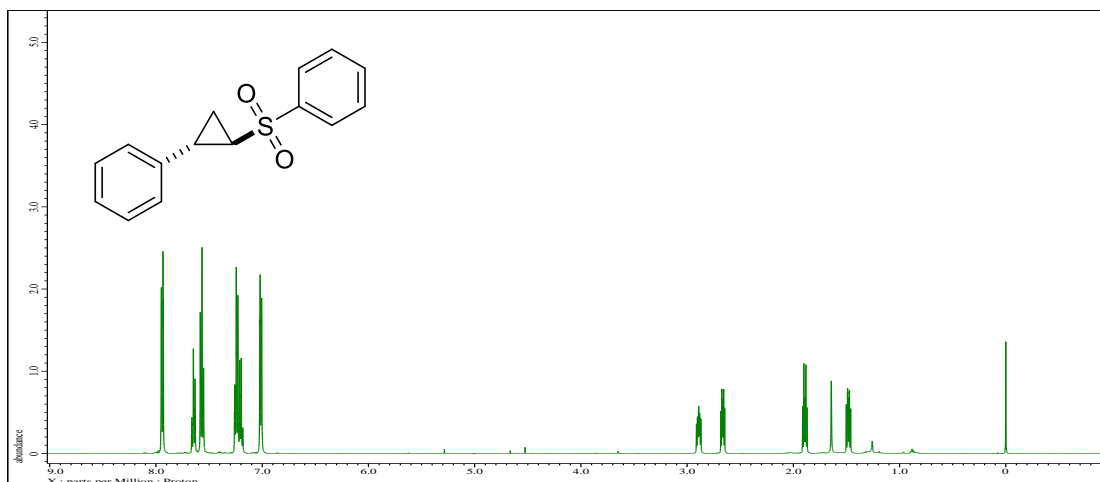
# HPLC racemic



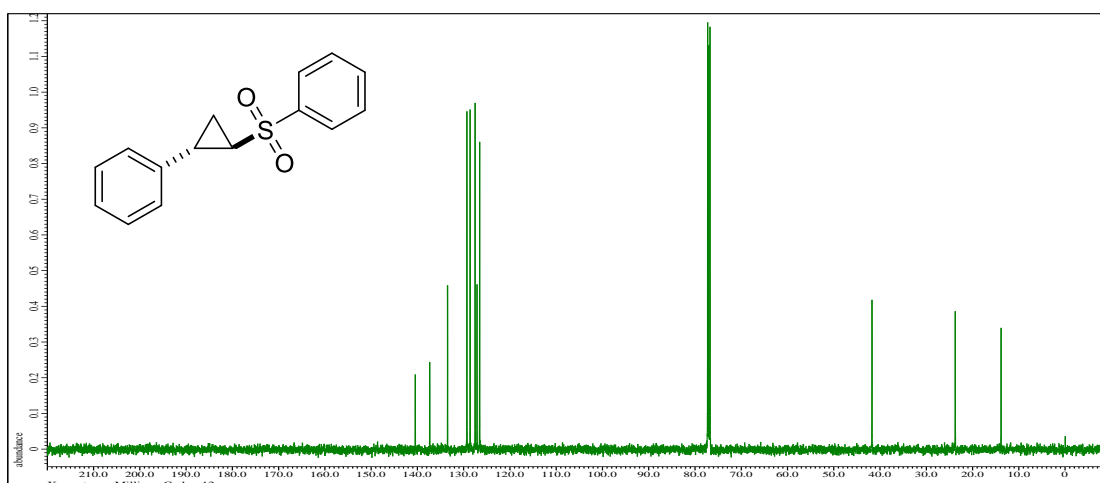
No.	tR [min]	Area	Area%
1	35.368	1194450	50.045
2	38.688	1192320	49.955



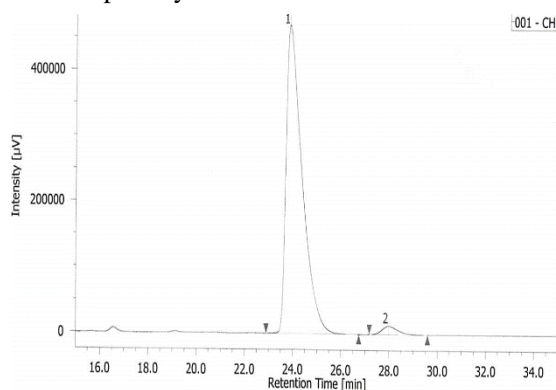
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

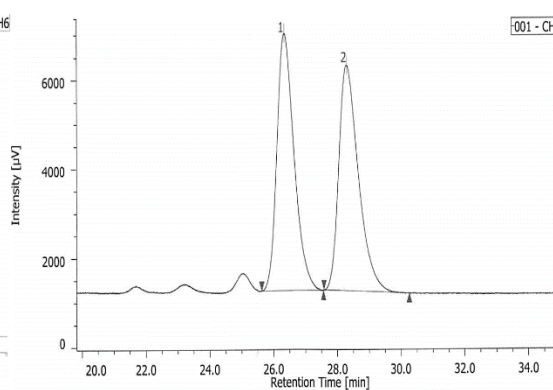


# HPLC optically active



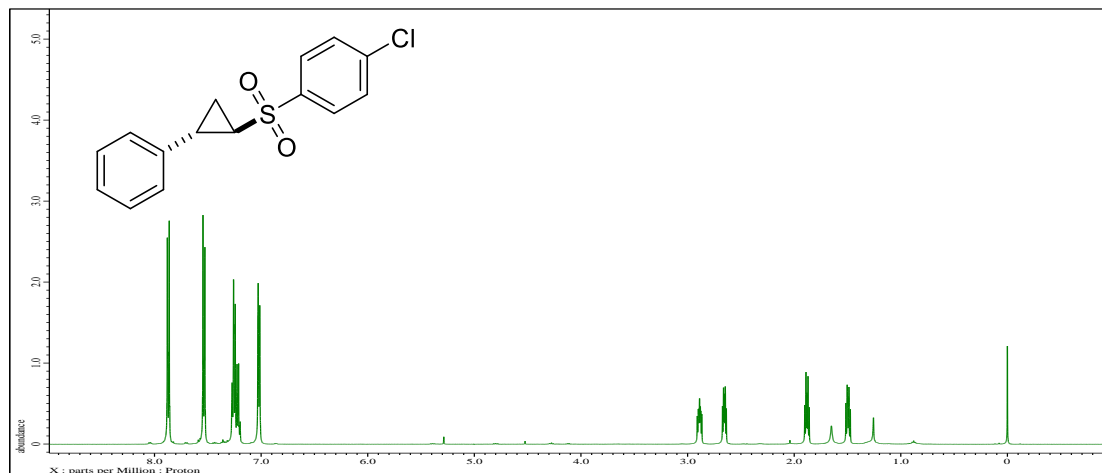
No.	tR [min]	Area	Area%
1	23.848	21601553	97.285
2	27.978	602815	2.715

# HPLC racemic

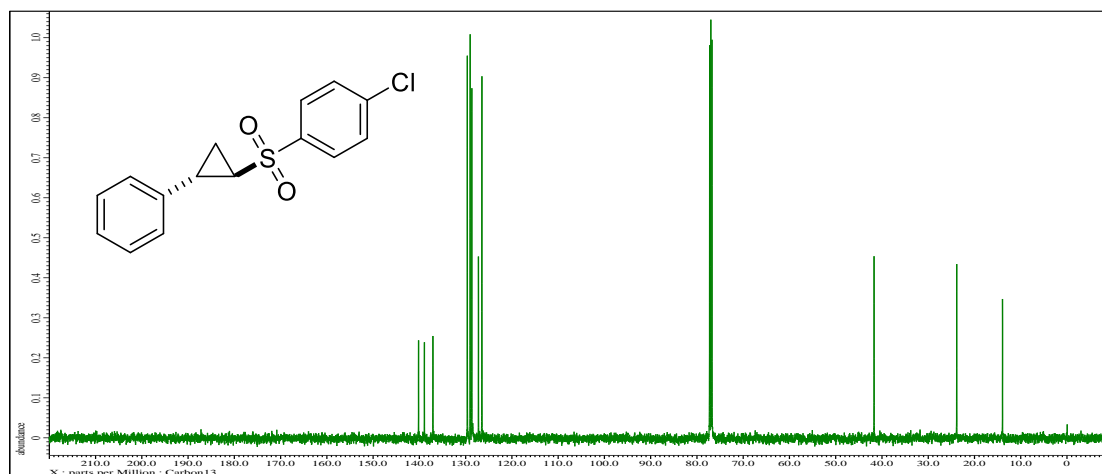


No.	tR [min]	Area	Area%
1	26.342	215525	50.008
2	28.308	215457	49.992

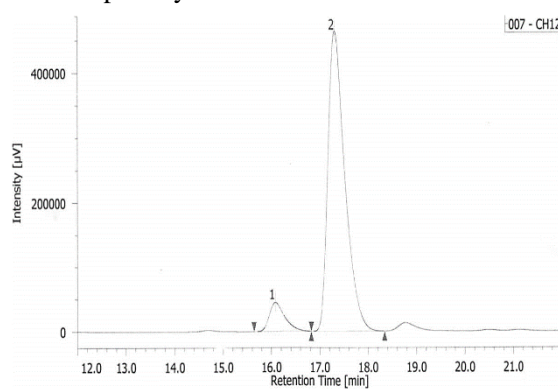
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

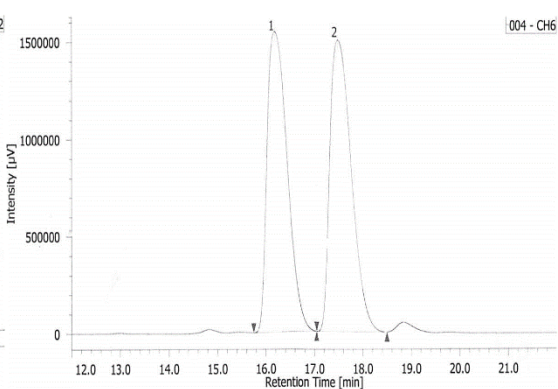


# HPLC optically active



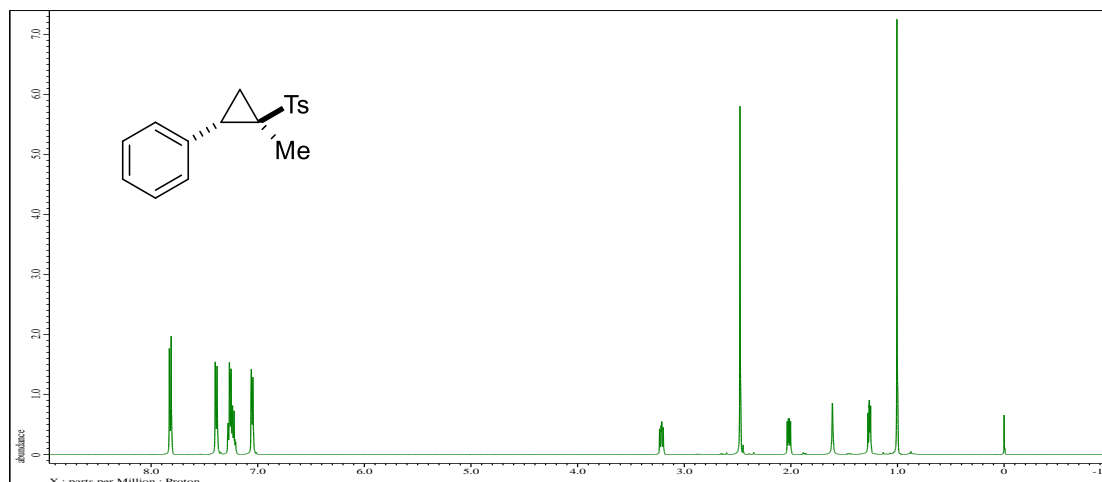
No.	tR [min]	Area	Area%
1	16.080	993879	8.055
2	17.305	11344869	91.945

# HPLC racemic

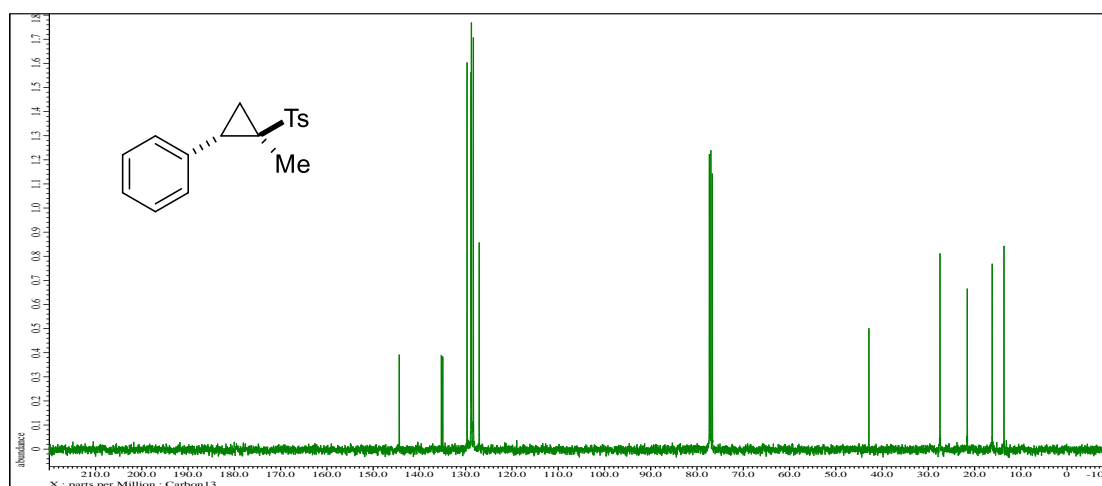


No.	tR [min]	Area	Area%
1	16.180	44503087	49.210
2	17.483	45931580	50.790

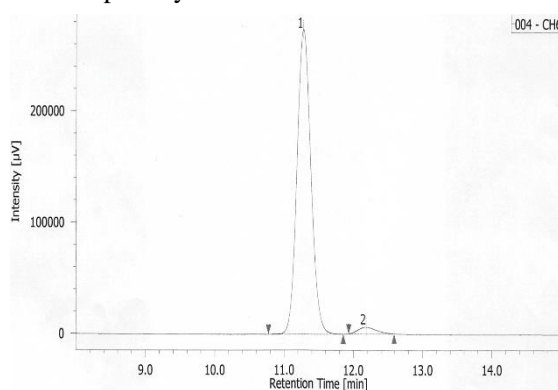
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

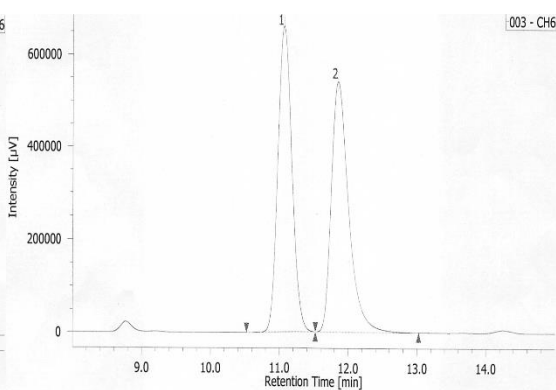


## HPLC optically active



No.	tR [min]	Area	Area%
1	11.273	3808086	97.220
2	12.183	108893	2.780

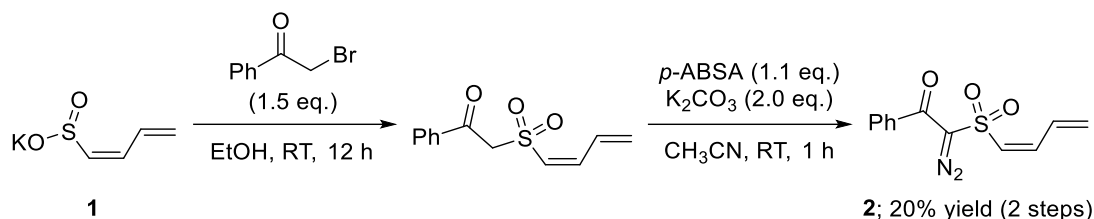
## HPLC racemic



No.	tR [min]	Area	Area%
1	11.058	9373152	49.875
2	11.845	9420305	50.125

## 7.2 4章のスペクトルデータ

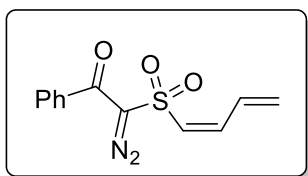
### 1.Preparation of (Z)-2-(buta-1,3-dien-1-ylsulfonyl)-2-diazo-1-phenylethan-1-one



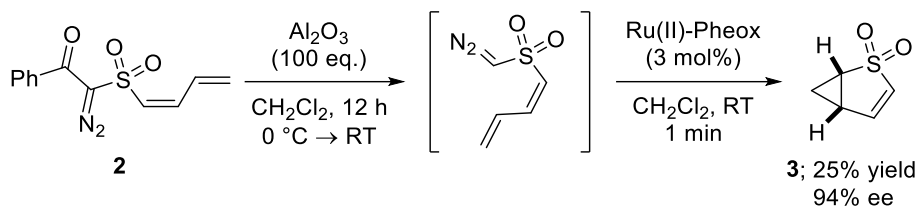
The acylation and diazo transfer reaction steps were performed as follows: a mixture of 2-bromo-1-phenylethan-1-one (1492.9 mg, 7.5 mmol) and potassium (Z)-buta-1,3-diene-1-sulfinate **1** (781.2 mg, 5 mmol) in EtOH (25 mL) was stirred at room temperature for 12 h. After completion of the reaction, as monitored by TLC, the product was extracted with ethyl acetate (EtOAc). The combined organic layer was evaporated under reduced pressure to give crude product, which was used in the next step without further purification. To a round-bottomed flask were added crude product, 4-acetamido benzenesulfonyl azide (1181.4 mg, 5 mmol) and acetonitrile (25 mL). The mixture was stirred and cooled to 0 °C and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1382.1 mg, 10 mmol) was added to the mixture. The mixture was allowed to warm to room temperature slowly and stirred under argon atmosphere for 1 h. To this was then added a saturate solution of NH<sub>4</sub>Cl and the product was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluted with Hexane/EtOAc to give desired product **2** (20% yield, 2 steps).

### (Z)-2-(buta-1,3-dien-1-ylsulfonyl)-2-diazo-1-phenylethan-1-one (**2**)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68-7.63 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 6.71 (dd, *J* = 11.08, 11.08 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 10.70 Hz, 1H), 5.72-5.65 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 183.1, 142.9, 135.7, 133.2, 130.0, 129.8, 128.9, 127.7, 127.4, 127.0; For C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> Calcd: 263.04904, Found: 263.04898; IR (neat) ν 3062, 2925, 2113, 1731, 1703, 1643, 1598, 1577, 1447, 1331, 1285, 1222, 1143, 1110, 1076, 1026, 1002, 973, 938, 847, 782, 752, 705, 665, 648, 614, 564 cm<sup>-1</sup>.

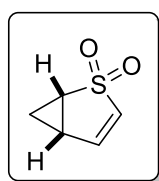


## 2. Asymmetric intramolecular cyclopropanation of $\alpha$ -diazo dienyl sulfone

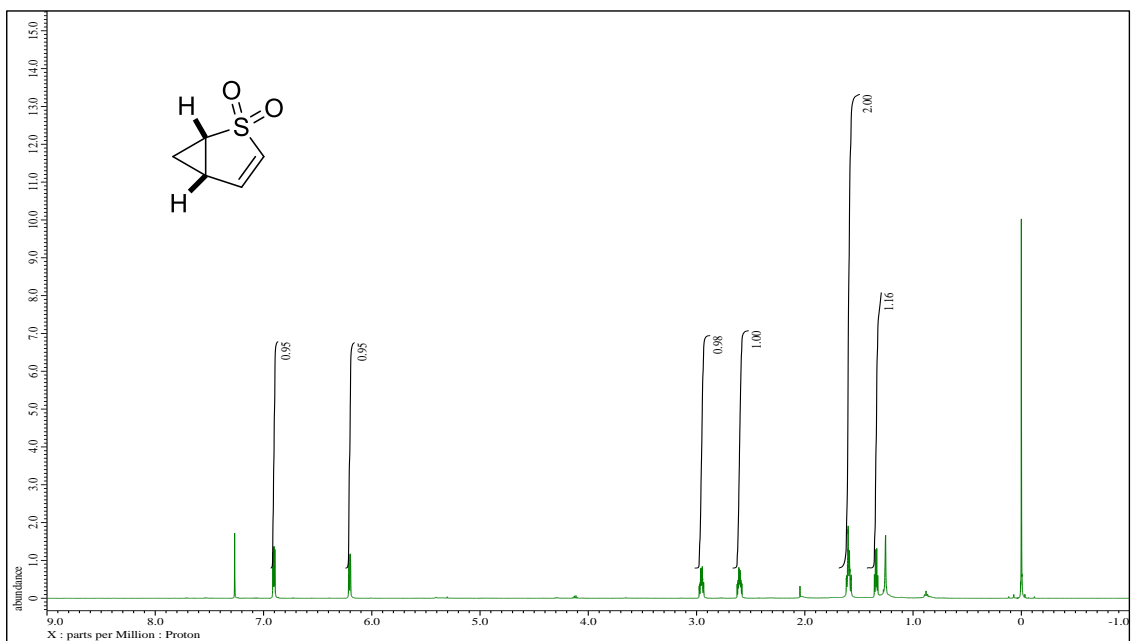


The deacylation and asymmetric cyclopropanation steps were performed as follows: to a well-stirred suspension of  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2039 mg, 20 mmol) in anhydrous methylene chloride (4 mL) at 0 °C protected from light by aluminum foil, (Z)-2-(buta-1,3-dien-1-ylsulfonyl)-2-diazo-1-phenylethan-1-one **2** (52.2 mg, 0.2 mmol) was added under 0 °C and left in the ice bath to slowly rise to room temperature. The reaction was monitored by TLC. Upon completion, to the mixture was added  $\text{Ru(II)}$ -Pheox catalyst (3.8 mg, 3 mol%) under argon atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 min. Upon completion, solvent was removed and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluted with Hexane/EtOAc to give desired product **3** in moderate yield (25% yield from **2** in two steps) and with excellent enantioselectivity (94% ee).

### (1S,5S)-2-thiabicyclo[3.1.0]hex-3-ene 2,2-dioxide (**3**)

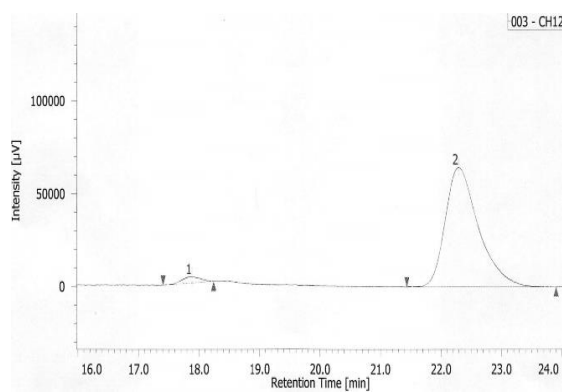


$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.91 (dd,  $J = 3.25, 6.31$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 6.50$  Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.34 (ddd,  $J = 5.10, 5.26, 5.45$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.5, 129.1, 32.2, 23.3, 22.0;  $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -143.6$  ( $c = 0.1$ ); For  $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd: 148.04322, Found: 148.04321; IR (neat)  $\nu$  3911, 3846, 3790, 3066, 2924, 2853, 1724, 1463, 1286, 1168, 1128, 867, 801, 726, 666, 588  $\text{cm}^{-1}$ ; The enantiomeric ratio of **6** was determined by HPLC (Hexane : IPA = 1 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IC column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 22.3 min and minor isomer 17.9 min.

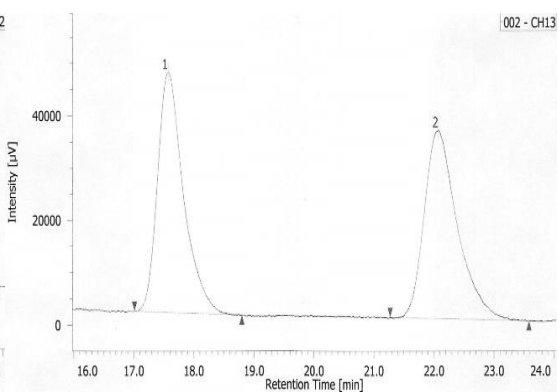


HPLC optically active

HPLC racemic



No.	tR [min]	Area	Area%
1	17.887	70726	2.791
2	22.292	2463604	97.209

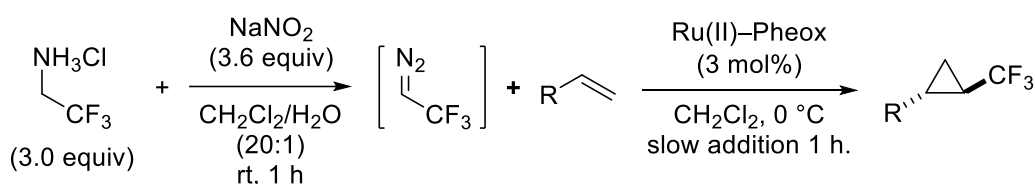


No.	tR [min]	Area	Area%
1	17.570	1377618	49.923
2	22.072	1381869	50.077

### 7.3 5章のスペクトルデータ

**General methods:** All reactions were carried out in glassware and stirred via magnetic stir-plates. Thin-layer chromatography analyses were performed using Merck pre-coated silica gel plates with 254 indicator. Visualization was accomplished by UV light (254 nm), potassium permanganate, phosphomolybdic acid, or anisaldehyde. Flash column chromatography was performed using silica gel 60 (mesh 40-100) supplied by Kanto Chemical Co., Inc.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a JEOLJNM-ECS400 (400 MHz  $^1\text{H}$ , 100 MHz  $^{13}\text{C}$ , 376 MHz  $^{19}\text{F}$ ) or a JEOL JNM-ECX500 (500 MHz  $^1\text{H}$ , 126 MHz  $^{13}\text{C}$ , 470 MHz  $^{19}\text{F}$ ). Chemical shift values ( $\delta$ ) are reported in ppm (tetramethylsilane  $\delta$  0.00 ppm for  $^1\text{H}$ ; residual chloroform  $\delta$  77.0 ppm for  $^{13}\text{C}$ , hexafluorobenzene  $\delta$  -162.2 ppm). Optical rotations were measured on a JASCO P-1030 digital polarimeter. DART mass (positive mode) analyses were performed using a JEOL the Accu TOF TLC JMS-T100TD. Analytical HPLC was performed on a JASCO PU1586 with a UV-1575 UV/Vis detector using a chiral column.

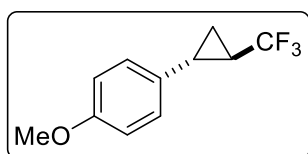
#### 1. General procedure for catalytic asymmetric cyclopropanation of olefins with trifluorodiazaoethane.



$\text{NaNO}_2$  (49.7 mg, 0.72 mmol) was added to solution of  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$  (81.3 mg, 0.6 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL). The mixture was stirred under air condition at rt for 1 h. The solution of trifluorodiazaoethane in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) was slowly added using a syringe pump over 1 h to a mixture of Ru(II)-Pheox catalyst (3.8 mg, 0.006 mmol) and olefins (0.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at room temperature. After the addition completed, the reaction mixture was then stirred under air condition at rt. The progress of the reaction was monitored by TLC. Upon completion, solvent was removed and the residue was purified by column chromatography to give desired product. The *trans/cis* ratio was determined from the crude  $^{19}\text{F}$  NMR spectra, and the ee value was determined by chiral HPLC analysis.

#### 2. Analytical data of asymmetric cyclopropanation reaction products.

**1-methoxy-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)benzene (3a)** This compound was prepared

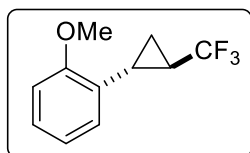


according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between *p*-OMe-styrene (26.8 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane as an eluent to give 1-methoxy-4-

((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)benzene **3a** (96% yield, 41.5 mg, 0.19 mmol), 96% *trans* ee,

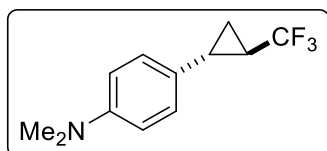
88% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.07-7.02 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.32 (ddd,  $J = 5.07, 5.07, 9.75$  Hz, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.32 (ddd,  $J = 5.54, 5.54, 9.56$  Hz, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  158.5, 130.9, 127.7, 126.0 (q,  $J = 270.87$  Hz), 114.0, 55.3, 22.6 (q,  $J = 36.49$  Hz), 18.9, 10.4;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -67.1,  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.5 (d,  $J = 7.95$  Hz);  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -45.1$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$  [M] Calcd: 216.07620, Found: 216.07626; The enantiomeric ratio of **3a** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane 100%, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OD column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 16.4 min and minor isomer 13.0 min. The enantiomeric ratio of **3a** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane = 100%, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OD column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 24.7 min and minor isomer 38.8 min.

### 1-methoxy-2-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)benzene (**3b**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between *o*-OMe-styrene (26.8 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane as an eluent to give 1-methoxy-2-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)benzene **3b** (99% yield, 42.7 mg, 0.20 mmol), 96% *trans* ee, 91% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.21 (ddd,  $J = 1.62, 7.78, 7.78$  Hz, 1H), 6.95-6.83 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.51 (ddd,  $J = 5.42, 5.42, 9.46$  Hz, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.31 (ddd,  $J = 5.04, 5.04, 9.77$  Hz, 1H), 1.13 (ddd,  $J = 6.18, 6.18, 8.54$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  158.4, 127.8, 127.2, 126.4, 126.2 (q,  $J = 270.20$  Hz), 120.4, 110.4, 55.4, 21.5 (q,  $J = 36.74$  Hz) 14.8, 9.6;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -67.2, (d,  $J = 7.27$  Hz),  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -62.4, (d,  $J = 7.27$  Hz);  $[\alpha]^{27}_{\text{D}} = -23.4$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$  [M] Calcd: 216.07620, Found: 216.07621; The enantiomeric ratio of **3b** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : EA = 50 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IB column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 5.1 min and minor isomer 4.9 min. The enantiomeric ratio of **3b** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : EA = 50 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IB column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 6.3 min and minor isomer 7.0 min.

### N,N-dimethyl-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)aniline (**3c**)

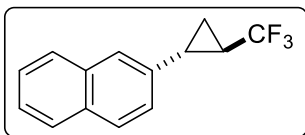


This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between *p*-NMe<sub>2</sub>-styrene (29.4 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/Et<sub>2</sub>O as an eluent to give N,N-dimethyl-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)aniline **3c** (56% yield, 25.7 mg, 0.11 mmol), 96% *trans* ee, 91% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.05-



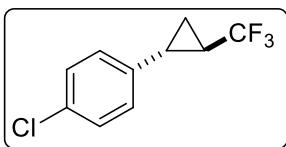
6.97 (m, 2H), 6.71-6.64 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.28 (ddd,  $J = 5.07, 5.07, 9.65$  Hz, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.27 (ddd,  $J = 5.35, 5.35, 9.56$  Hz, 1H), 1.12-1.04 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* and *cis* isomer):  $\delta$  149.6, 130.0, 127.4, 126.7, 126.2 (q,  $J = 270.61$  Hz), 112.8, 112.2, 40.8, 40.5, 22.4 (q,  $J = 36.4$  Hz), 18.8, 10.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -67.0 (d,  $J = 6.32$  Hz),  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.3 (d,  $J = 9.48$  Hz);  $[\alpha]_D^{24} = -45.8$  (c = 1.0); For  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 230.11566, Found: 230.11567; The enantiomeric ratio of **3c** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 200 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 21.3 min and minor isomer 23.3 min. The enantiomeric ratio of **3c** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 200 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 46.4 min and minor isomer 33.1 min.

#### 2-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)naphthalene (**3d**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 2-vinylnaphthalene (29.4 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  as an eluent to give 2-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)naphthalene **3d** (80% yield, 37.7 mg, 0.16 mmol), 97% *trans* ee, 6% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.82-7.73 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.21 (dd,  $J = 1.72, 8.60$  Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J = 5.06, 5.07, 9.46$  Hz, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.43 (ddd,  $J = 5.59, 5.59, 9.56$  Hz, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  136.4, 133.3, 132.4, 128.3, 127.6, 127.4, 126.4, 125.9 (q,  $J = 270.71$  Hz) 125.7, 125.1, 124.8, 22.9 (q,  $J = 36.79$  Hz), 19.8, 10.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -67.1,  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.4 (d,  $J = 7.95$  Hz);  $[\alpha]_D^{25} = -53.0$  (c = 1.0); For  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3$   $[\text{M}]$  Calcd: 236.08128, Found: 236.08127; The enantiomeric ratio of **3d** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 200 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OD column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 10.9 min and minor isomer 11.9 min. The enantiomeric ratio of **3d** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 200 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OD column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 16.8 min and minor isomer 17.8 min.

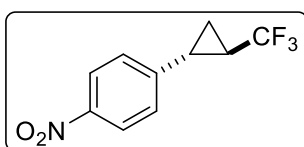
#### 1-chloro-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)benzene (**3e**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between *p*-Cl-styrene (27.7 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane as an eluent to give 1-chloro-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)benzene **3e** (77% yield, 33.8 mg, 0.15 mmol), 96%

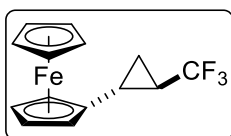
*trans* ee, 38% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.30-7.22 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 2.33 (ddd,  $J = 5.04, 5.04, 9.69$  Hz, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.38 (ddd,  $J = 5.57, 5.57, 9.46$  Hz, 1H), 1.19-1.09 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  137.5, 132.5, 128.7, 127.9, 125.7 (q,  $J = 270.93$  Hz), 23.0 (q,  $J = 37.06$  Hz), 19.0 (d,  $J = 1.92$  Hz), 10.8 (d,  $J = 1.92$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -67.3,  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.6 (d,  $J = 7.27$  Hz);  $[\alpha]^{26}_{\text{D}} = -45.0$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClF}_3$  [M] Calcd: 220.02666, Found: 220.02670; The enantiomeric ratio of **3e** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane 100%, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OD column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 7.54 min and minor isomer 6.80 min. The enantiomeric ratio of **3e** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane 100%, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OD column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 21.7 min and minor isomer 24.1 min.

#### 1-nitro-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)benzene (**3f**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between *p*-NO<sub>2</sub>-styrene (29.8 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/Et<sub>2</sub>O as an eluent to give 1-nitro-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)benzene **3f** (48% yield, 22.3 mg, 0.10 mmol), 97% *trans* ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  8.18-8.14 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 2.46 (ddd,  $J = 4.97, 4.97, 9.17$  Hz, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.53 (ddd,  $J = 5.92, 5.92, 9.17$  Hz, 1H), 1.32-1.23 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  146.8, 146.7, 127.1, 125.3 (q,  $J = 270.71$  Hz), 123.9, 23.9 (q,  $J = 37.19$  Hz), 19.5 (d,  $J = 3.60$  Hz), 11.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -67.5;  $[\alpha]^{27}_{\text{D}} = -50.0$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$  [M+H]<sup>+</sup> Calcd: 232.05854, Found: 232.05854; The enantiomeric ratio of **3f** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 50 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK AD-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 6.86 min and minor isomer 7.33 min.

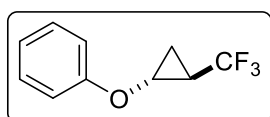
#### ((1R,2R)-2-(Trifluoromethyl)cyclopropyl)ferrocene (**3g**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between vinylferrocene (42.4 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane as an eluent to give ((1R,2R)-2-(Trifluoromethyl)cyclopropyl)ferrocene **3g** (85% yield, 50.0 mg, 0.17 mmol), 92% *trans* ee, 75% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  4.16 (s, 5H), 4.09-4.04 (m, 3H), 3.98 (d,  $J = 1.53$  Hz, 1H), 2.00 (ddd,  $J = 4.97, 4.97, 9.36$  Hz, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.24 (ddd,  $J = 5.26, 5.26, 9.56$

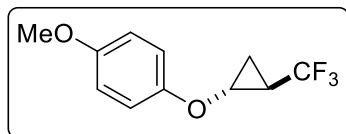
Hz, 1H), 0.95-0.88 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  126.0 (q,  $J = 270.29$  Hz), 87.4, 68.6, 67.4, 67.4, 67.1, 66.0, 22.8 (q,  $J = 36.42$  Hz), 15.0 (d,  $J = 2.88$  Hz), 12.2 (d,  $J = 1.92$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -67.0,  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.1 (d,  $J = 6.32$  Hz);  $[\alpha]_D^{29} = +51.9$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{Fe}$  [M] Calcd: 294.03188, Found: 294.03186; The enantiomeric ratio of **3g** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : EA = 20 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IF-3 column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 8.6 min and minor isomer 8.2 min. The enantiomeric ratio of **3g** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : EA = 20 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IF-3 column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 9.1 min and minor isomer 10.0 min.

#### ((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropoxy)benzene (**3h**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between phenyl vinyl ether (48.1 mg, 0.4 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  as an eluent to give ((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropoxy)benzene **3h** (76% yield, 61.4 mg, 0.30 mmol), 93% *trans* ee, 74% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.35-7.28 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 3H), 3.99 (ddd,  $J = 2.48, 4.01, 6.69$  Hz, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  157.7, 129.6, 125.1 (q,  $J = 271.71$  Hz), 121.9, 114.7, 51.7 (d,  $J = 3.60$  Hz), 21.1 (q,  $J = 36.79$  Hz), 10.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -65.9,  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.0; (*trans* isomer)  $[\alpha]_D^{27} = +27.3$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$  [M] Calcd: 202.06055, Found: 202.06055; The enantiomeric ratio of **3h** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane 100%, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 6.7 min and minor isomer 8.2 min. The enantiomeric ratio of **3h** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane 100%, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 23.0 min and minor isomer 35.0 min.

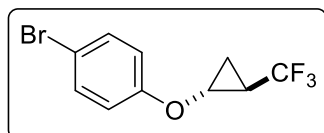
#### 1-methoxy-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropoxy)benzene (**3i**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between *p*-methoxyphenyl vinyl ether (30.0 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  as an eluent to give 1-methoxy-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropoxy)benzene **3i** (88% yield, 40.7 mg, 0.18 mmol), 92% *trans* ee, 69% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  6.98-6.89 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 3.93 (ddd,  $J = 2.75, 3.81, 6.71$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.35-1.20 (m, 2H),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  7.00-6.93 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H),

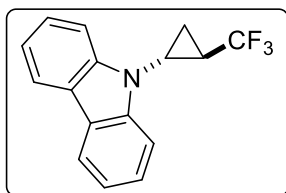
3.78 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.34 (ddd,  $J = 4.27, 4.27, 7.02$  Hz, 1H), 1.30-1.21 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  154.6, 151.7, 125.1 (q,  $J = 270.61$  Hz), 115.6, 114.7, 55.7, 52.2 (d,  $J = 3.83$  Hz), 21.1 (q,  $J = 36.74$  Hz), 10.2 (d,  $J = 1.92$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -65.8 (d,  $J = 6.32$  Hz),  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.0 (d,  $J = 6.32$  Hz); (*trans* isomer)  $[\alpha]^{28}_{\text{D}} = +25.0$  ( $c = 1.0$ ); (*trans* isomer) For  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$  [M] Calcd: 232.07111, Found: 232.07115, (*cis* isomer) For  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$  [M+H] $^+$  Calcd: 233.07894, Found: 233.07896; The enantiomeric ratio of **3i** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 200 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IB column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 4.1 min and minor isomer 4.4 min. The enantiomeric ratio of **3i** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 30 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OD column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 8.1 min and minor isomer 8.9 min.

### 1-bromo-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropoxy)benzene (**3j**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between *p*-bromophenyl vinyl ether (36.6 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  as an eluent to give 1-bromo-4-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropoxy)benzene **3j** (81% yield, 45.8 mg, 0.16 mmol), 92% *trans* ee, 69% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.44-7.36 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 3.95 (ddd,  $J = 2.52, 8.09, 6.64$  Hz, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 2H),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  7.44-7.36 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  156.8, 132.5, 124.9 (q, 270.29 Hz), 116.6, 114.3, 52.0 (d,  $J = 3.83$  Hz), 21.1 (q,  $J = 37.06$  Hz), 10.2 (d,  $J = 1.92$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -65.9 (d,  $J = 6.32$  Hz),  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.1 (d,  $J = 9.48$  Hz); (*trans* isomer)  $[\alpha]^{27}_{\text{D}} = +18.9$  ( $c = 1.0$ ); (*trans* isomer) For  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{O}$  [M] Calcd: 279.97106, Found: 279.97106, (*cis* isomer) For  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{O}$  [M] Calcd: 279.97106, Found: 279.97113; The enantiomeric ratio of **3j** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 30 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OD column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 4.2 min and minor isomer 4.6 min. The enantiomeric ratio of **3j** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 30 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OD column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 7.0 min and minor isomer 8.0 min.

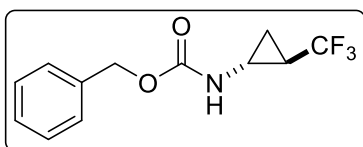
### 9-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-9H-carbazole (**3k**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between 9-vinylcarbazole (38.7 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EA as an eluent to give

9-((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-9H-carbazole **3k** (97% yield, 52.8 mg, 0.19 mmol), 97% *trans* ee, 83% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  8.04 (d,  $J = 7.64$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.41$  Hz, 2H), 7.46 (ddd,  $J = 1.15, 7.64, 7.64$  Hz, 2H), 7.25 (ddd,  $J = 0.76, 7.45, 7.45$  Hz, 2H), 3.61 (ddd,  $J = 3.25, 4.40, 7.64$  Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.74 ( $J = 6.63, 6.79, 6.79$  Hz, 1H), 1.59 (ddd,  $J = 5.16, 5.16, 9.75$  Hz, 1H),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  8.06 (d,  $J = 7.63$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.24$  Hz, 2H), 7.46 (dd,  $J = 7.48, 7.48$  Hz, 2H), 7.26 (dd,  $J = 7.32, 7.32$  Hz, 2H), 3.72-3.63 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.06 (ddd,  $J = 6.31, 6.31, 6.41$  Hz, 1H), 1.89 (ddd,  $J = 7.32, 8.17, 8.17$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  140.6, 126.0, 125.3 (q,  $J = 271.11$  Hz), 123.2, 120.4, 119.9, 109.5, 27.2 (d,  $J = 3.60$  Hz), 21.9 (q,  $J = 36.39$  Hz), 11.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -66.2 (d,  $J = 7.95$  Hz),  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -62.2 (d,  $J = 6.32$  Hz); (*trans* isomer)  $[\alpha]^{28}_{\text{D}} = -45.5$  (c = 1.0), (*cis* isomer)  $[\alpha]^{28}_{\text{D}} = -8.65$  (c = 0.1); (*trans* isomer) For  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 276.10001, Found: 276.10001, (*cis* isomer) For  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd: 293.12656, Found: 293.12660; The enantiomeric ratio of **3k** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 50 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IB column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 6.2 min and minor isomer 7.8 min. The enantiomeric ratio of **3k** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 50 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IB column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 10.8 min and minor isomer 13.5 min.

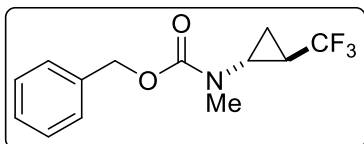
#### benzyl ((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)carbamate (**3l**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between benzyl N-vinylcarbamate (35.4 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EA as an eluent to give 9-benzyl ((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)carbamate **3l** (93% yield, 48.3 mg, 0.19 mmol), 92% *trans* ee, 55% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.40-7.27 (m, 5H), 5.21-5.0 (m, 3H), 3.0-2.86 (m, 1H), 1.69 (brs, 1H), 1.21 (ddd,  $J = 5.95, 5.95, 12.66$  Hz, 1H), 1.12-0.97 (m, 1H),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  7.41-7.29 (m, 5H), 5.13 (sbr, 2H), 5.0 (brs, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 1.70 (ddd,  $J = 7.45, 7.45, 14.52$  Hz, 1H), 1.28 (ddd,  $J = 7.64, 8.03, 8.03$  Hz, 1H), 1.16 (ddd,  $J = 5.86, 5.86, 5.86$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  156.4, 136.0, 128.5, 128.3, 128.2, 125.1 (q,  $J = 270.93$  Hz), 67.1, 26.4, 21.8 (q,  $J = 37.38$  Hz), 10.4,  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  156.6, 136.1, 128.5, 128.2, 128.1, 125.7 (q,  $J = 271.9$  Hz), 67.1, 27.0, 19.0 (q,  $J = 35.46$  Hz), 9.4;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -66.8,  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.2 (d,  $J = 9.48$  Hz); (*trans* isomer)  $[\alpha]^{27}_{\text{D}} = -7.94$  (c = 1.0), (*cis* isomer)  $[\alpha]^{28}_{\text{D}} = -2.19$  (c = 0.5); (*trans* isomer) For  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd: 277.11639, Found: 277.11648, (*cis* isomer) For  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 260.08984, Found: 260.08985; The enantiomeric ratio of **3l** (*trans*

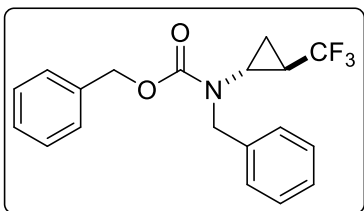
isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 10 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK ID column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 5.7 min and minor isomer 6.1 min. The enantiomeric ratio of **3l** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 10 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK ID column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 8.7 min and minor isomer 8.0 min.

#### benzyl methyl((1*R*,2*R*)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)carbamate (**3m**)



This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between benzylmethyl(vinyl)carbamate (38.2 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EA as an eluent to give benzyl methyl((1*R*,2*R*)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)carbamate **3m** (94% yield, 51.4 mg, 0.19 mmol), 97% *trans* ee, 75% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.41-7.27 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 2.93 (dd,  $J = 3.44$ , 4.59 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.25 ( $J = 6.88$ , 6.88, 7.26 Hz, 1H), 1.17 (ddd,  $J = 4.97$ , 4.97, 9.17 Hz, 1H),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  7.43-7.28 (m, 5H), 5.31-4.99 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.79-1.61 (m, 1H), 1.42-1.15 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  156.8, 136.3, 128.4, 128.1, 128.1, 125.1 (q,  $J = 270.93$  Hz), 67.4, 34.7, 33.2, 22.7 (q,  $J = 38.02$  Hz), 11.5;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -66.9,  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -62.4; (*trans* isomer)  $[\alpha]^{27}_{\text{D}} = -15.5$  ( $c = 1.0$ ), (*cis* isomer)  $[\alpha]^{28}_{\text{D}} = -16.6$  ( $c = 0.5$ ); (*trans* isomer) For  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 274.10549, Found: 274.10541, (*cis* isomer) For  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 274.10549, Found: 274.10542; The enantiomeric ratio of **3m** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 10 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IE column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 6.5 min and minor isomer 7.1 min. The enantiomeric ratio of **3m** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 15 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IA column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 8.9 min and minor isomer 8.3 min.

#### benzyl benzyl((1*R*,2*R*)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)carbamate (**3n**)

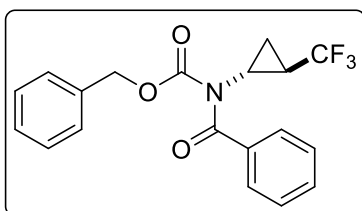


This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between benzyl benzyl(vinyl)carbamate (53.5 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EA as an eluent to give benzyl benzyl((1*R*,2*R*)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)carbamate **3n** (92% yield, 64.2 mg, 0.18 mmol), 95% *trans* ee, 76% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.42-7.16 (m, 10H), 5.20 (s, 2H), 4.55 (d,  $J = 15.56$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 15.26$  Hz, 1H), 2.86 (ddd,  $J = 4.73$ , 4.73, 5.80 Hz, 1H), 1.86-1.69 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 1H),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  7.44-7.12 (m, 10H), 5.27



(d,  $J = 9.17$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 11.85$  Hz, 1H), 4.83 (brs, 1H), 4.26 (brs, 1H), 2.89 (d,  $J = 4.59$  Hz, 1H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.24-1.11 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO) (*trans* isomer):  $\delta$  156.2, 137.6, 136.5, 128.5, 128.3, 127.9, 127.7, 127.2, 127.1, 125.5 (q,  $J = 270.93$  Hz), 66.8, 50.4, 31.8, 21.8 (q,  $J = 36.74$  Hz), 10.7;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -66.7 (d,  $J = 6.32$  Hz),  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -62.1; (*trans* isomer)  $[\alpha]^{27}_{\text{D}} = -3.00$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 350.13679, Found: 350.13681, (*cis* isomer) For  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd: 367.16334, Found: 367.16334; The enantiomeric ratio of **3n** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 30 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALCEL OJ-H column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 18.3 min and minor isomer 15.7 min. The enantiomeric ratio of **3n** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 20 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IA column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 22.4 min and minor isomer 14.0 min.

#### benzyl benzoyl((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)carbamate (**3o**)

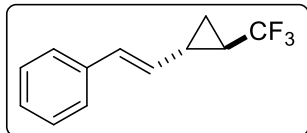


This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between benzyl benzoyl(vinyl)carbamate (56.2 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EA as an eluent to give benzyl

benzoyl((1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)carbamate **3o** (90% yield, 65.2 mg, 0.18 mmol), 91% *trans* ee, 70% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.53 (d,  $J = 7.02$  Hz, 2H), 7.50 (t,  $J = 7.32$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.78$  Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.03 (dd,  $J = 1.23$ , 7.63 Hz, 2H), 5.06 (d,  $J = 2.14$  Hz, 2H), 3.25 (ddd,  $J = 3.51$ , 4.43, 7.93 Hz, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H) 1.48 (ddd,  $J = 7.17$ , 7.17, 7.17 Hz, 1H), 1.19 (ddd,  $J = 4.58$ , 6.56, 10.07 Hz, 1H),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  7.61 (dd,  $J = 0.92$ , 8.24 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.63$  Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.02 (dd,  $J = 1.53$ , 7.32 Hz, 2H), 5.10 (d,  $J = 12.21$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 12.21$  Hz, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.41 (ddd,  $J = 6.81$ , 6.81, 6.81 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  173.1, 154.3, 135.7, 134.3, 132.4, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 125.0 (q,  $J = 271.57$  Hz), 68.8, 31.0 (d,  $J = 3.83$  Hz), 23.4 (q,  $J = 37.06$  Hz), 11.8 (d,  $J = 1.92$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -67.1 ( $J = 6.32$  Hz),  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.7 (d,  $J = 9.48$  Hz); (*trans* isomer)  $[\alpha]^{27}_{\text{D}} = -25.5$  ( $c = 1.0$ ); (*trans* isomer), (*cis* isomer)  $[\alpha]^{28}_{\text{D}} = +30.7$  ( $c = 0.1$ ); For  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd: 364.11605, Found: 364.11613, (*cis* isomer) For  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd: 381.14260, Found: 381.14255; The enantiomeric ratio of **3o** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 10 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IE column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 8.3 min and minor isomer 9.2 min. The enantiomeric ratio of **3o** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 20 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IE column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 19.1 min and minor isomer 14.6

min.

**((E)-2-((1S,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)vinyl)benzene (3p)**

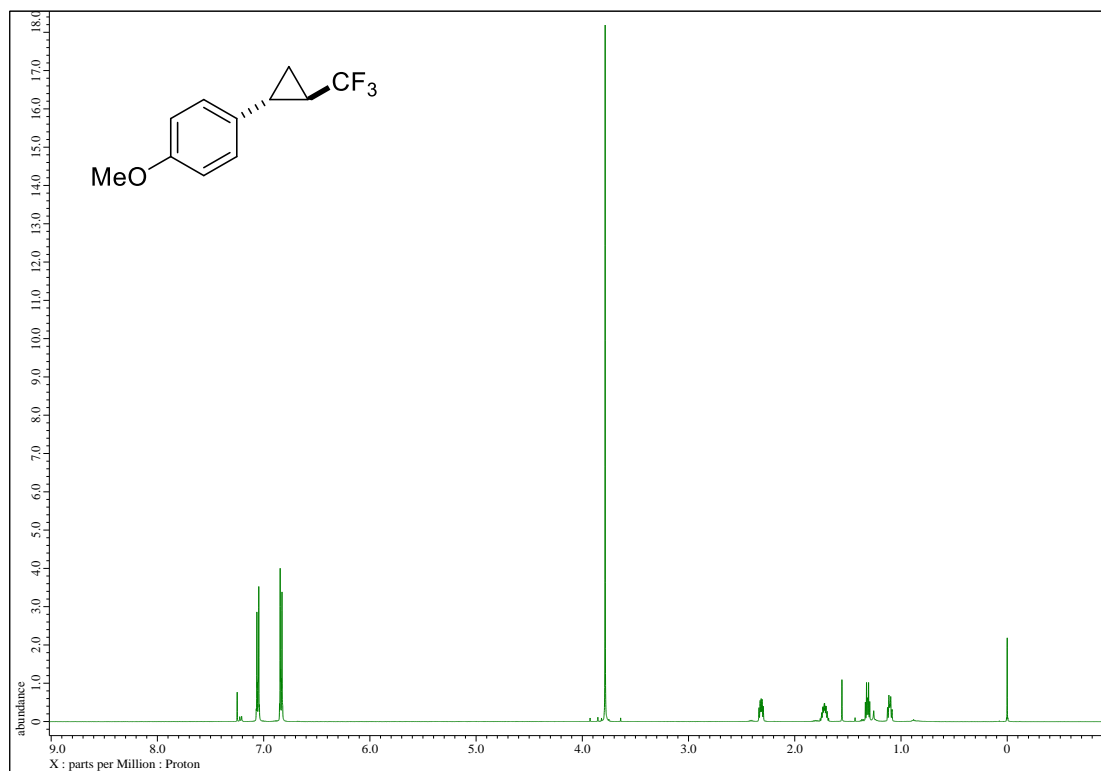


This compound was prepared according to the general procedure for asymmetric cyclopropanation between phenylbutadiene (26.0 mg, 0.2 mmol) and in situ generated  $\text{CF}_3\text{CHN}_2$ . The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane as an eluent to give ((E)-2-((1S,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)vinyl)benzene **3p** (89% yield, 37.8 mg, 0.18 mmol), 96% *trans* ee, 91% *cis* ee.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  7.35-7.16 (m, 5H), 6.53 (d,  $J = 15.87$  Hz, 1H), 5.75 (dd,  $J = 8.24, 15.87$  Hz, 1H), 1.99 (dddd,  $J = 4.62, 4.62, 8.93, 9.46$ , 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.23 (ddd,  $J = 5.83, 5.83, 9.16$  Hz, 1H), 1.00-0.91 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* and *cis* isomer):  $\delta$  136.7, 132.5, 130.7, 128.7, 128.6, 127.4, 126.0, 125.9; 125.9 (q, 271.25 Hz), 21.6, (q,  $J = 36.74$  Hz), 18.4 (d,  $J = 2.88$  Hz), 9.9;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*trans* isomer):  $\delta$  -67.1 (d,  $J = 7.27$  Hz),  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*cis* isomer):  $\delta$  -61.1 (d,  $J = 7.27$  Hz);  $[\alpha]_D^{29} = -48.1$  ( $c = 1.0$ ); For  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3$  [M] Calcd: 212.08128, Found: 212.8122; The enantiomeric ratio of **3p** (*trans* isomer) was determined by HPLC (Hexane : IPA = 50 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IB-3 column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 6.3 min and minor isomer 7.4 min. The enantiomeric ratio of **3p** (*cis* isomer) was determined by HPLC (Hexane : EA = 50 : 1, 1.0 mL/min) using a CHIRALPAK IB-3 column (0.46 cm x 25 cm): major isomer 7.1 min and minor isomer 8.2 min.

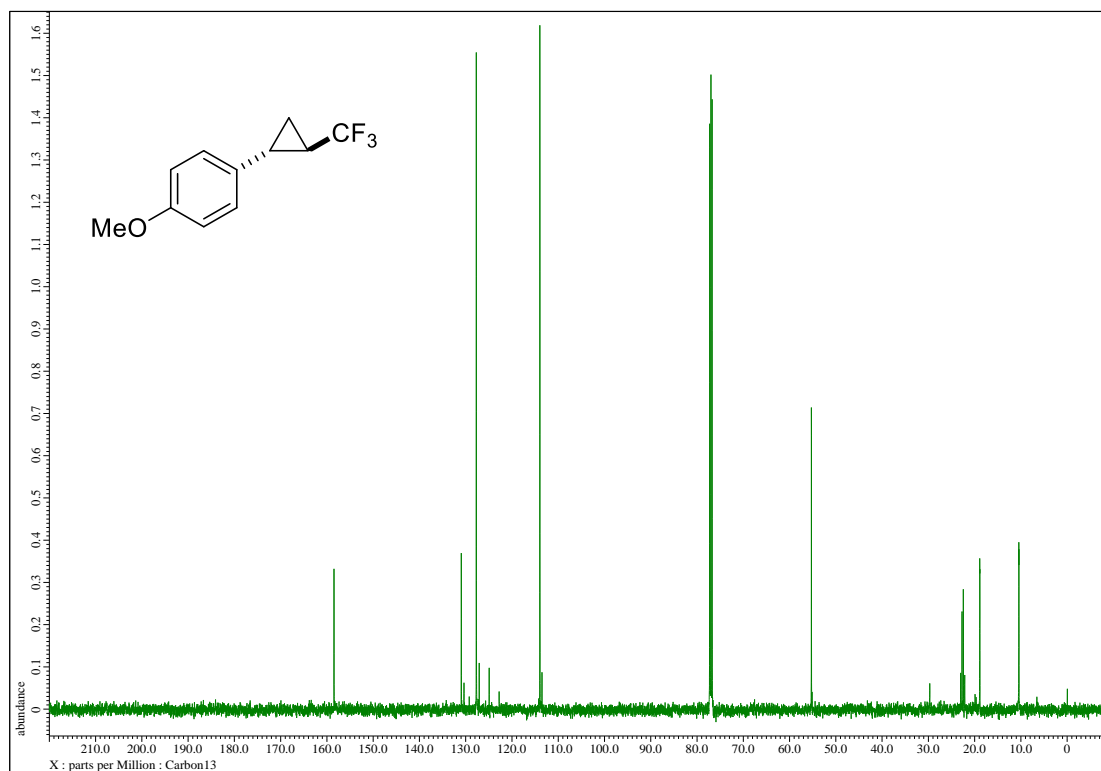


#### 4. NMR and HPLC spectral data.

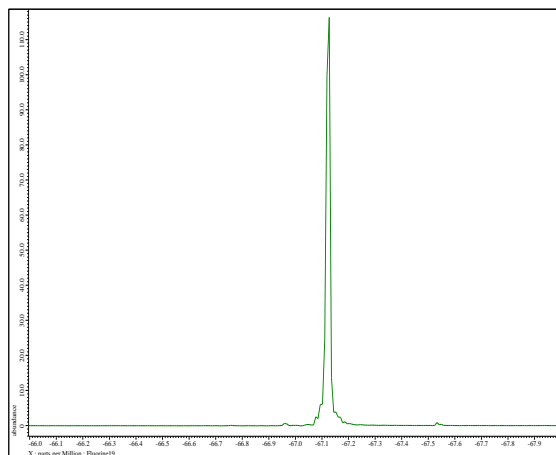
##### $^1\text{H}$ NMR



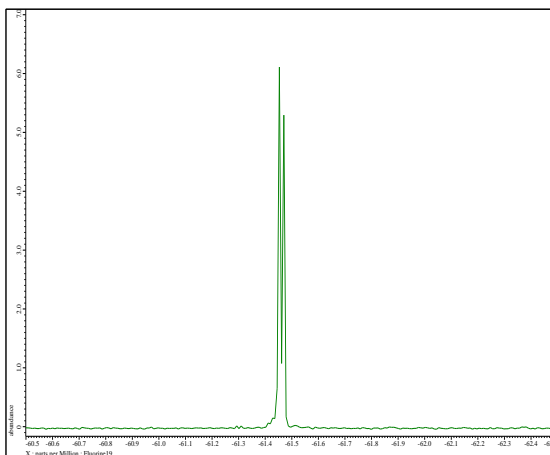
##### $^{13}\text{C}$ NMR



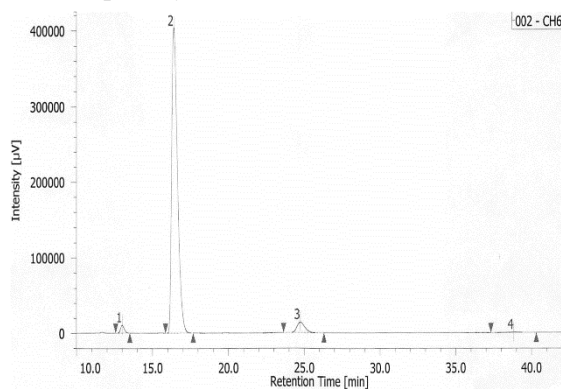
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

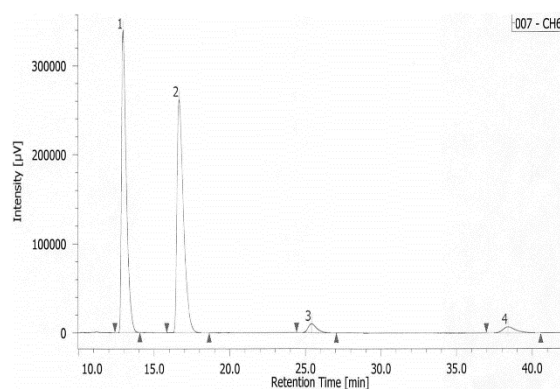


HPLC optically active



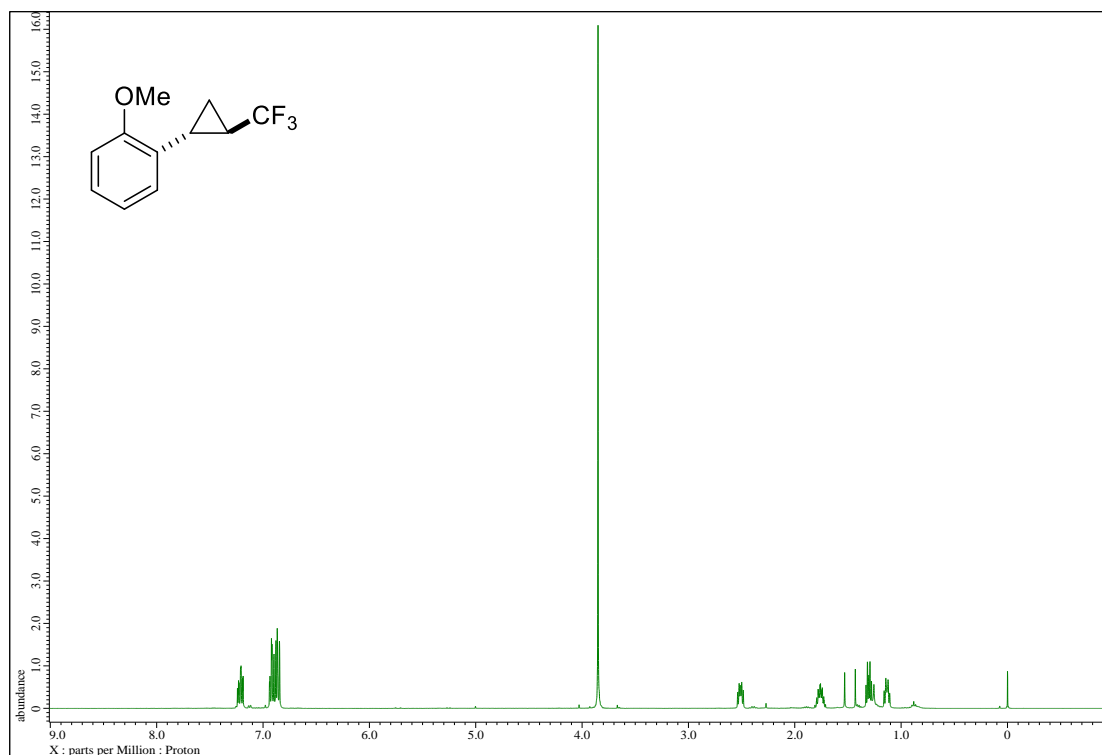
No.	tR [min]	Area	Area%
1	12.998	191484	1.677
2	16.390	10677527	93.536
3	24.732	513592	4.499
4	38.810	32757	0.287

HPLC racemic

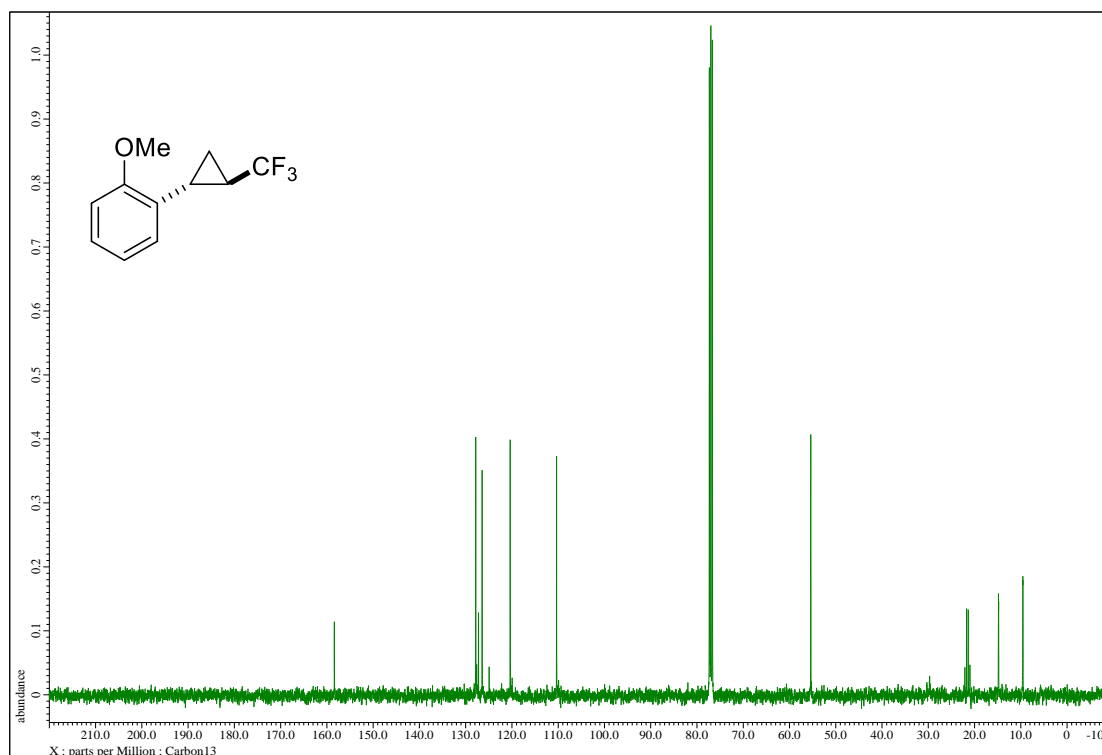


No.	tR [min]	Area	Area%
1	12.947	7756099	47.284
2	16.635	7814351	47.639
3	25.392	417500	2.545
4	38.380	415422	2.533

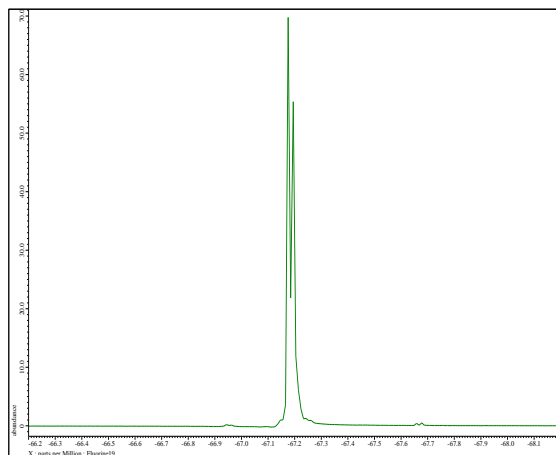
# <sup>1</sup>H NMR



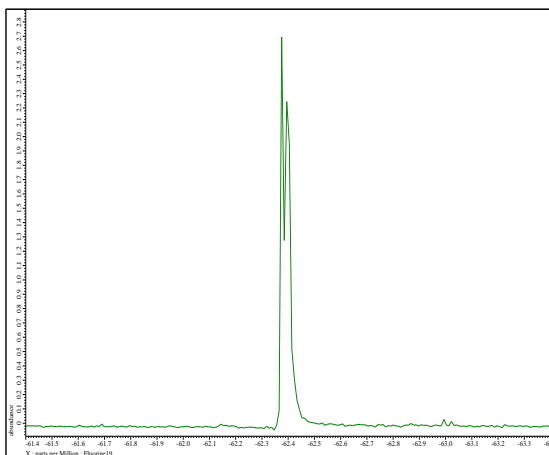
# <sup>13</sup>C NMR



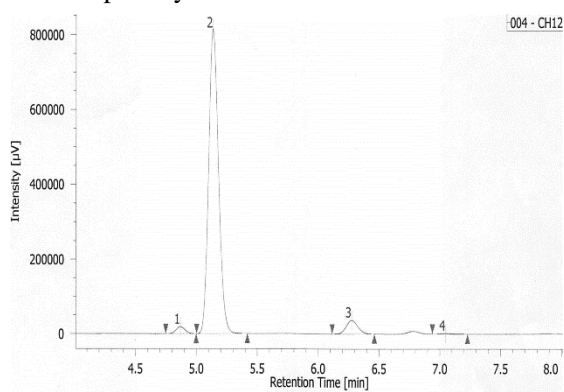
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

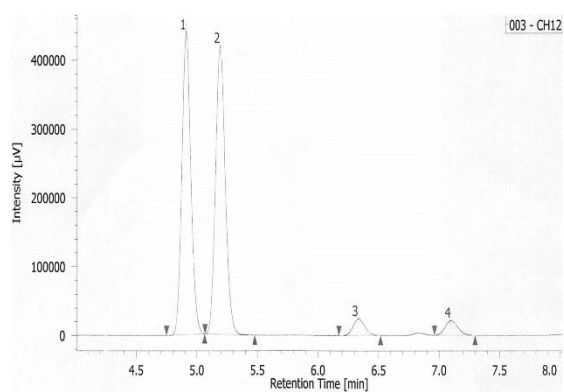


HPLC optically active



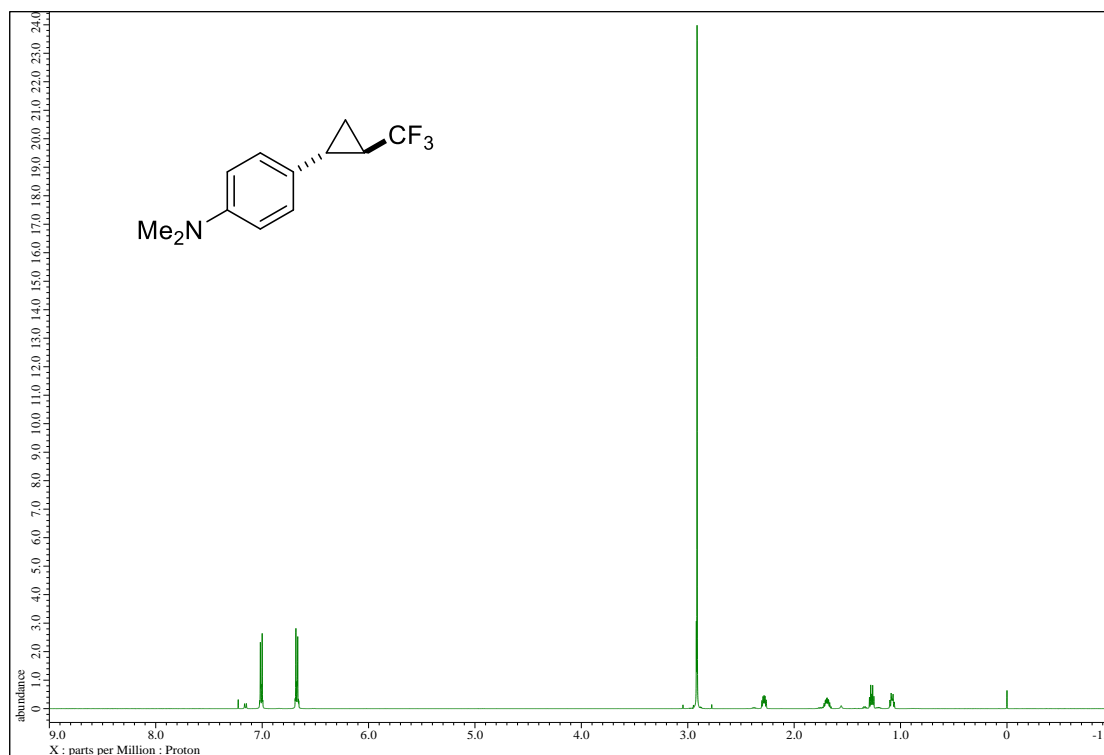
No.	tR [min]	Area	Area%
1	4.867	98376	1.999
2	5.133	4569862	92.841
3	6.275	242943	4.936
4	7.045	11059	0.225

HPLC racemic

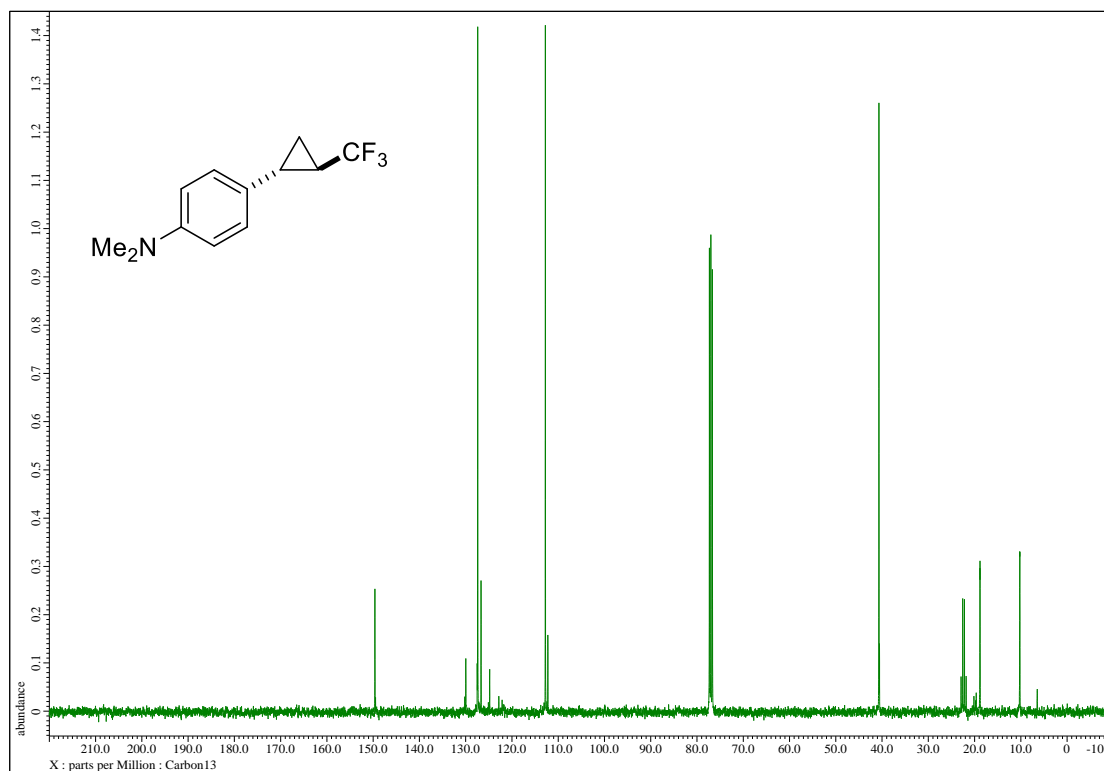


No.	tR [min]	Area	Area%
1	4.907	2329982	46.665
2	5.188	2341318	46.892
3	6.333	162369	3.252
4	7.098	159371	3.192

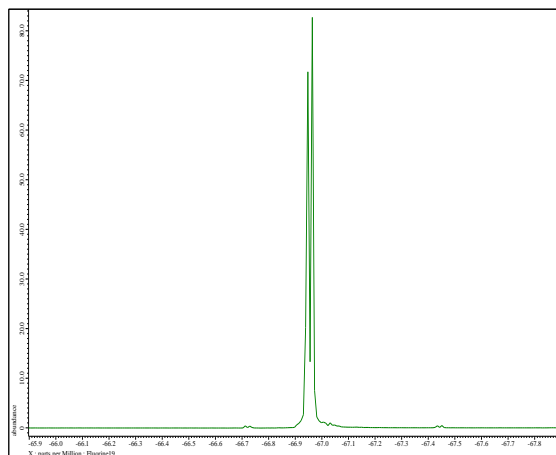
# <sup>1</sup>H NMR



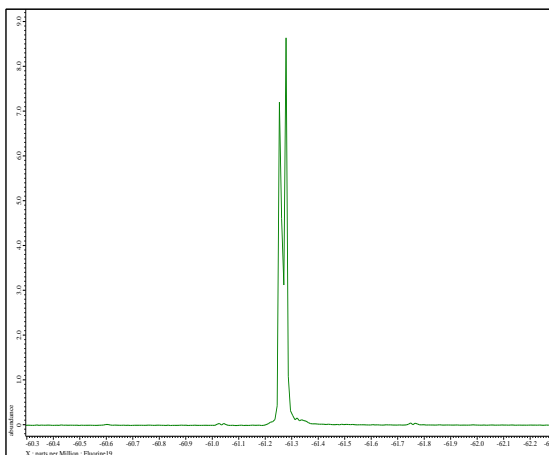
# <sup>13</sup>C NMR



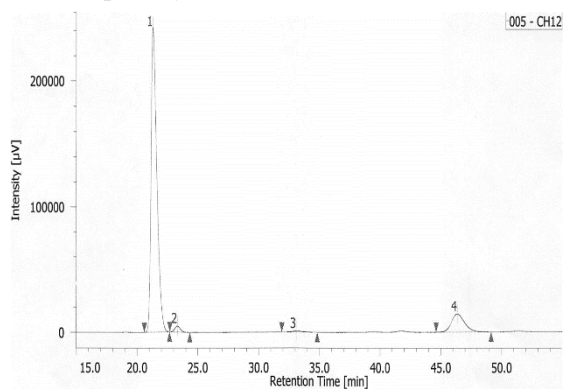
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

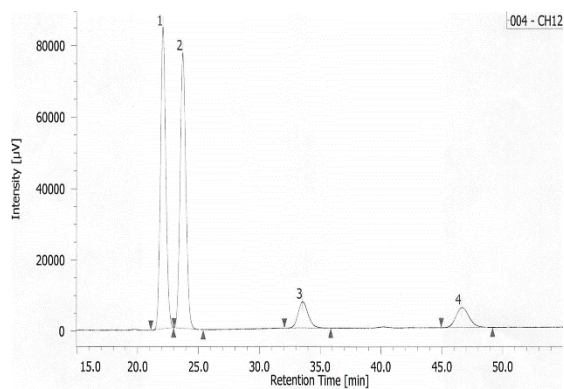


HPLC optically active



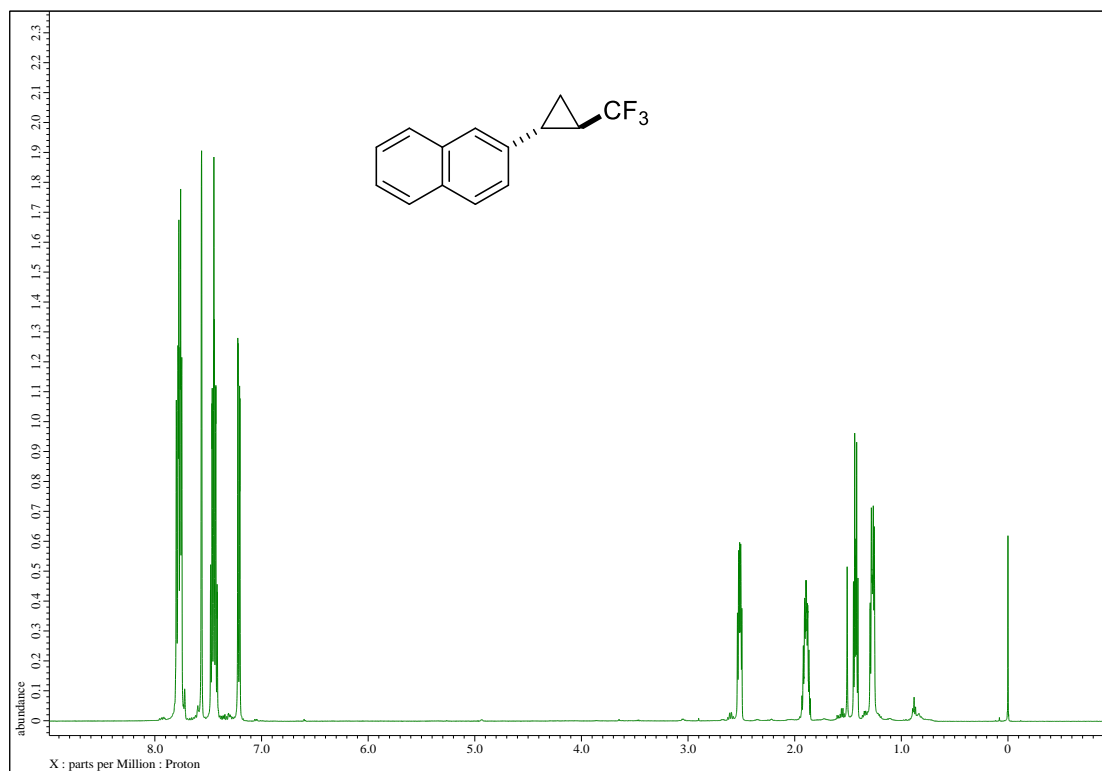
No.	tR [min]	Area	Area%
1	21.288	8030672	86.122
2	23.302	156627	1.680
3	33.082	51779	0.555
4	46.353	1085710	11.643

HPLC racemic

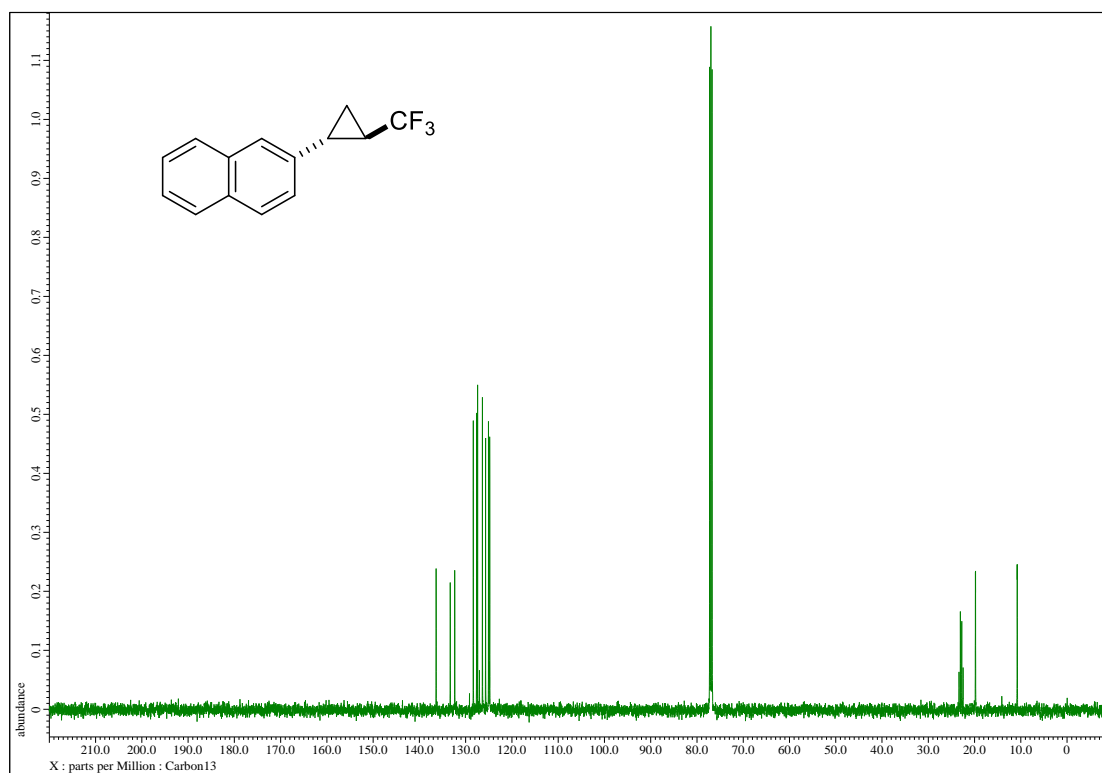


No.	tR [min]	Area	Area%
1	22.063	2564083	43.065
2	23.682	2547055	42.779
3	33.545	423623	7.115
4	46.632	419232	7.041

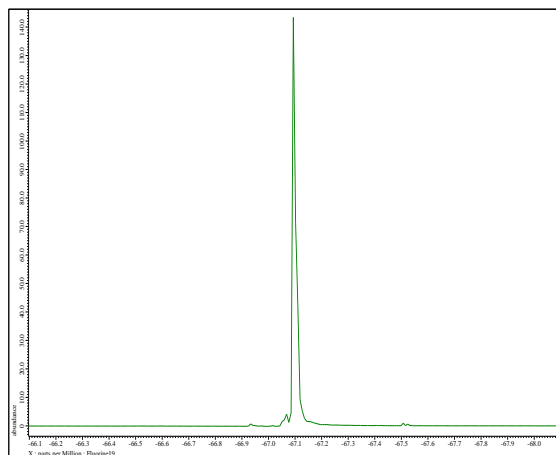
# <sup>1</sup>H NMR



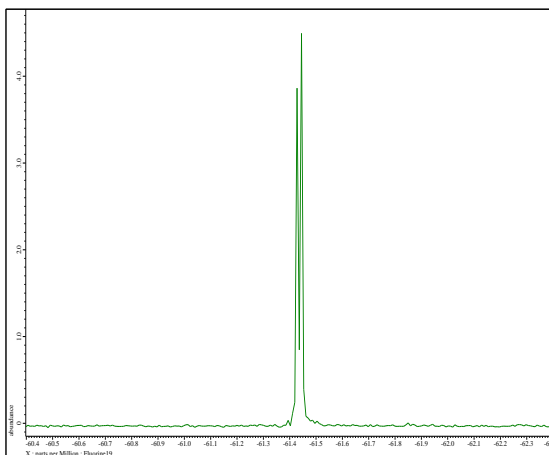
# <sup>13</sup>C NMR



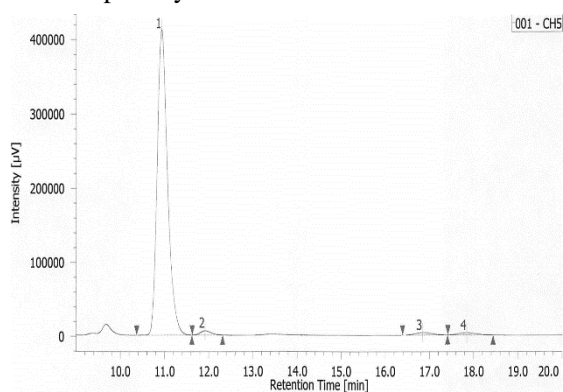
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

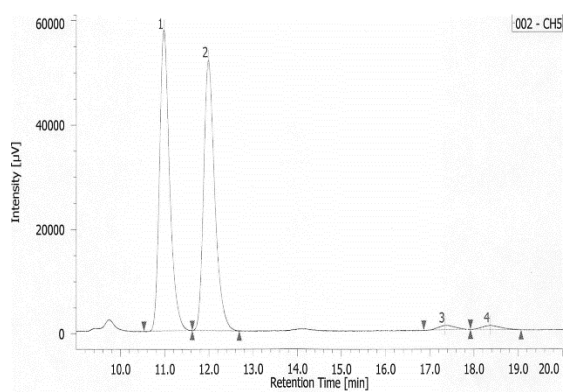


HPLC optically active



No.	tR [min]	Area	Area%
1	10.930	6687661	96.303
2	11.917	95325	1.373
3	16.840	85285	1.228
4	17.842	76135	1.096

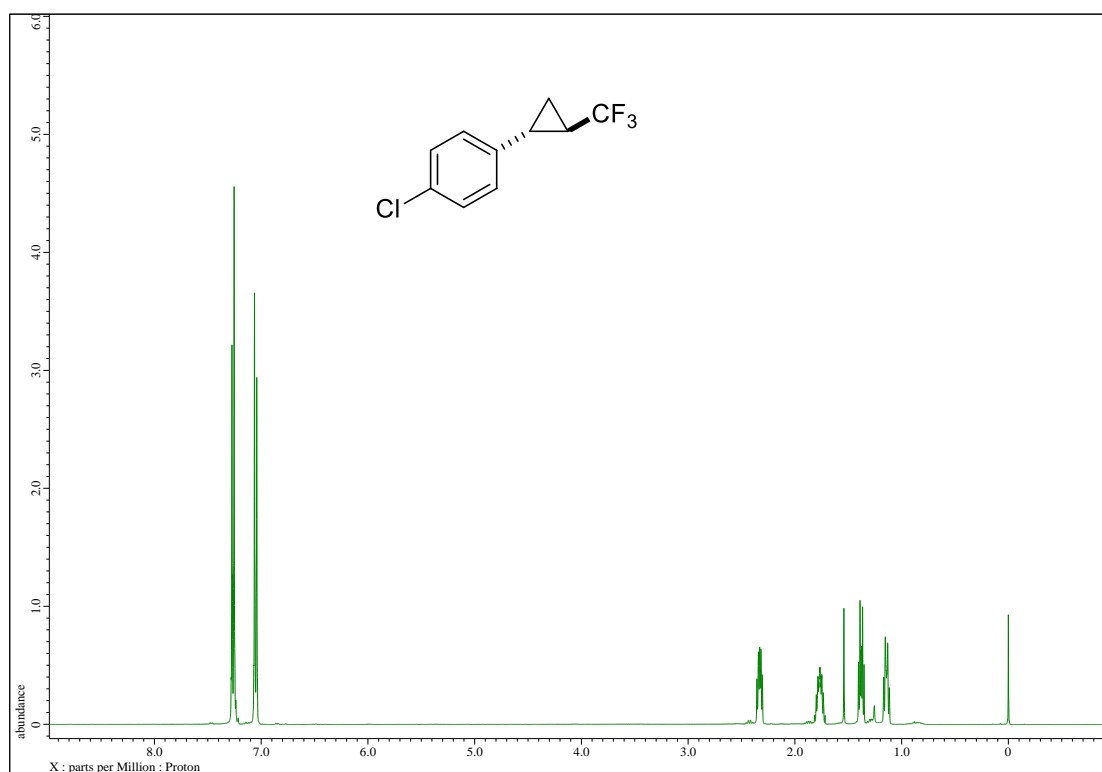
HPLC racemic



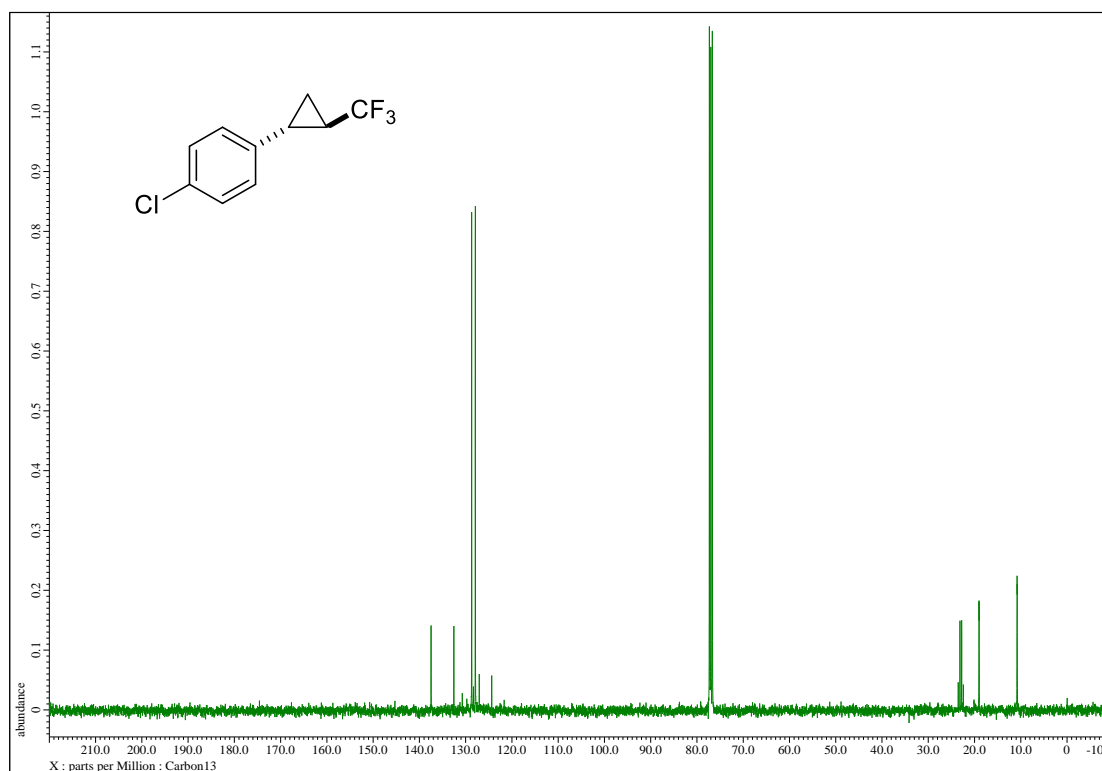
No.	tR [min]	Area	Area%
1	10.978	911530	49.027
2	11.988	902772	48.556
3	17.342	22285	1.199
4	18.362	22666	1.219



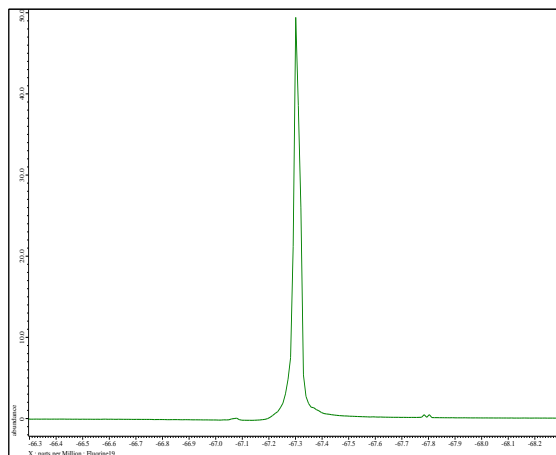
# <sup>1</sup>H NMR



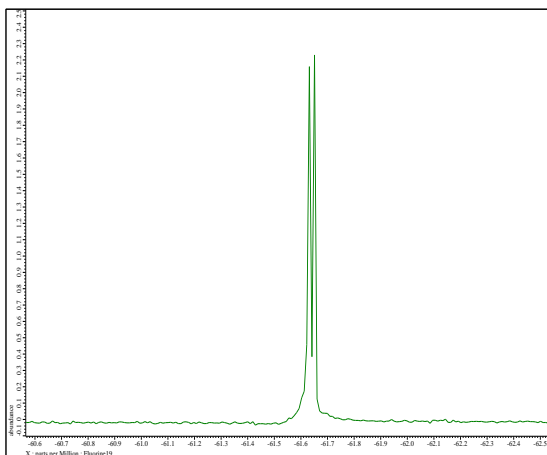
# <sup>13</sup>C NMR



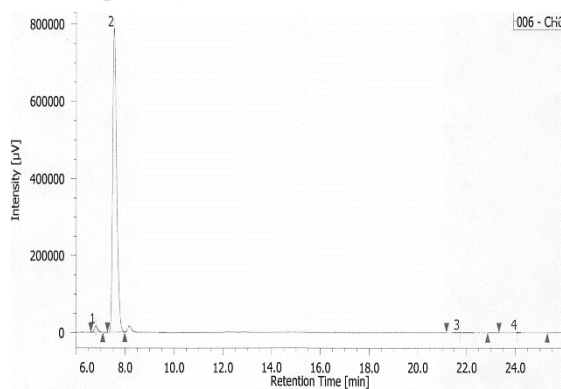
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

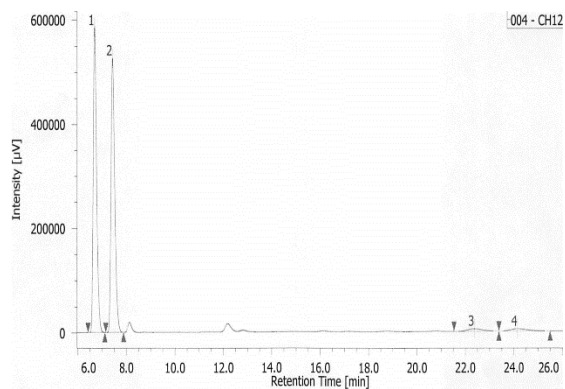


HPLC optically active



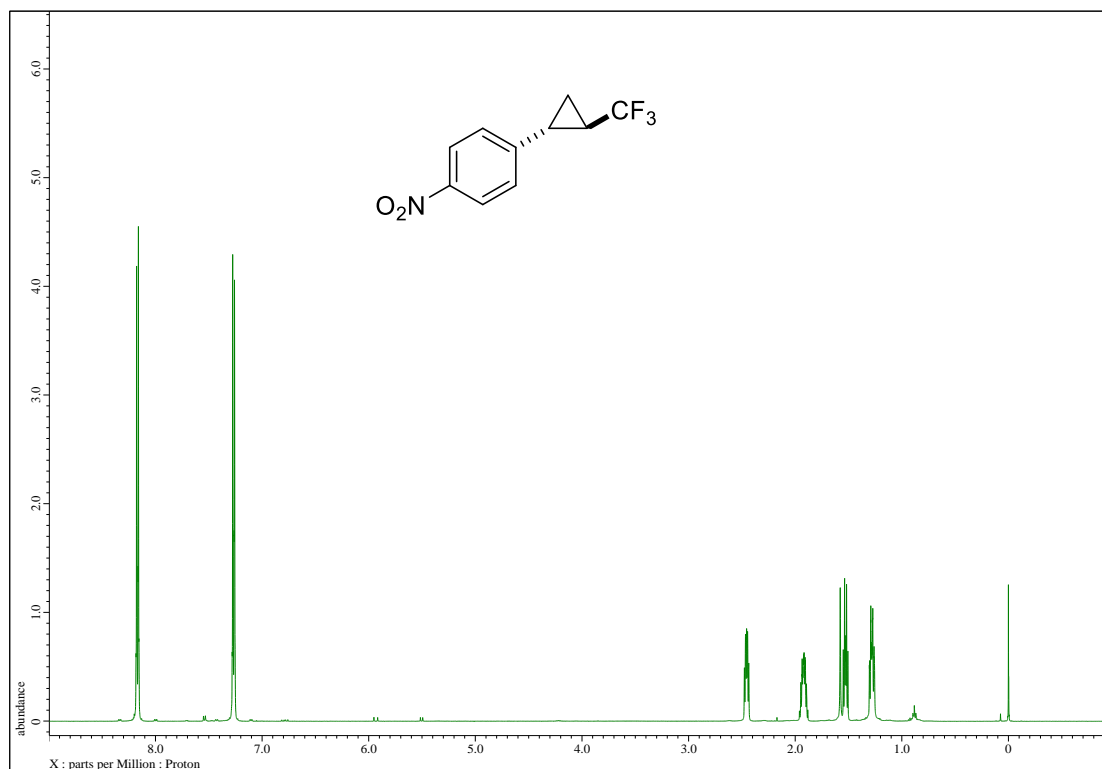
No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.795	151478	1.616
2	7.535	9194447	98.106
3	21.728	17983	0.192
4	24.060	8025	0.086

HPLC racemic

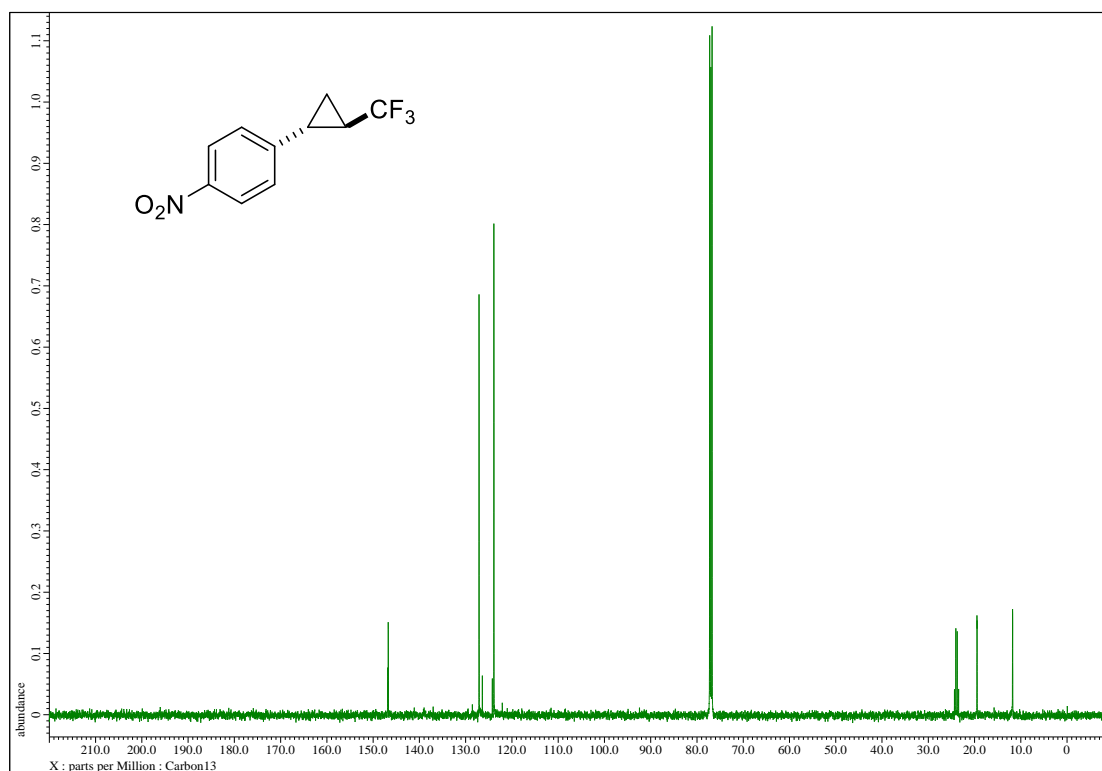


No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.685	5575894	47.832
2	7.417	5653057	48.494
3	22.372	213367	1.830
4	24.140	214986	1.844

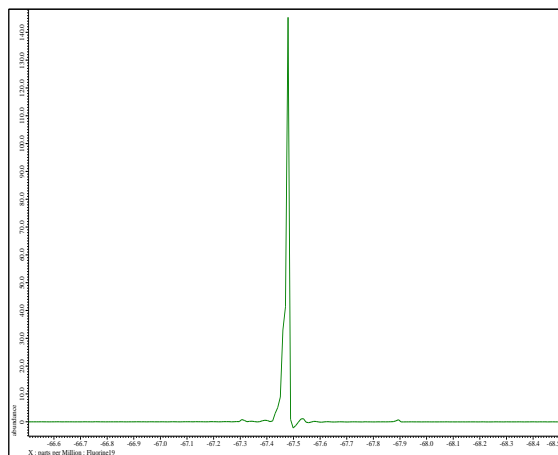
# <sup>1</sup>H NMR



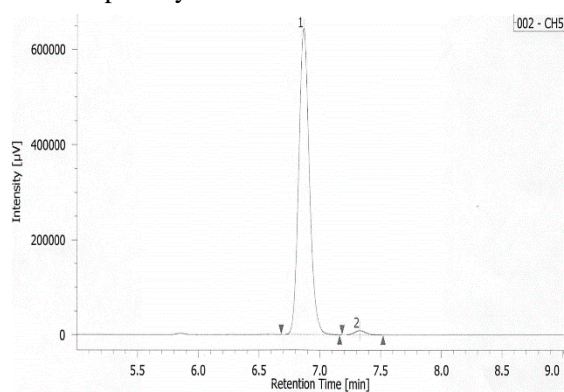
# <sup>13</sup>C NMR



$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)

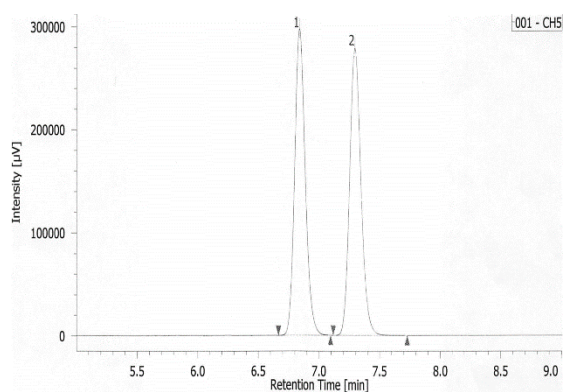


HPLC optically active



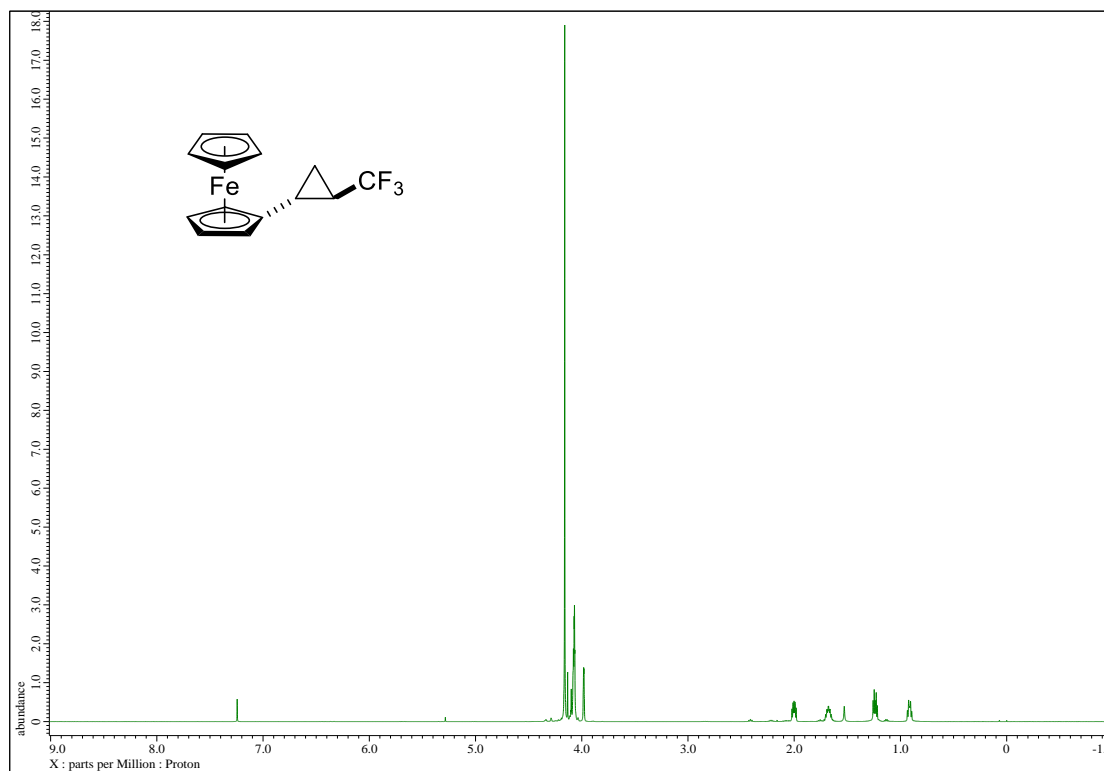
No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.863	3906521	98.566
2	7.328	56815	1.434

HPLC racemic

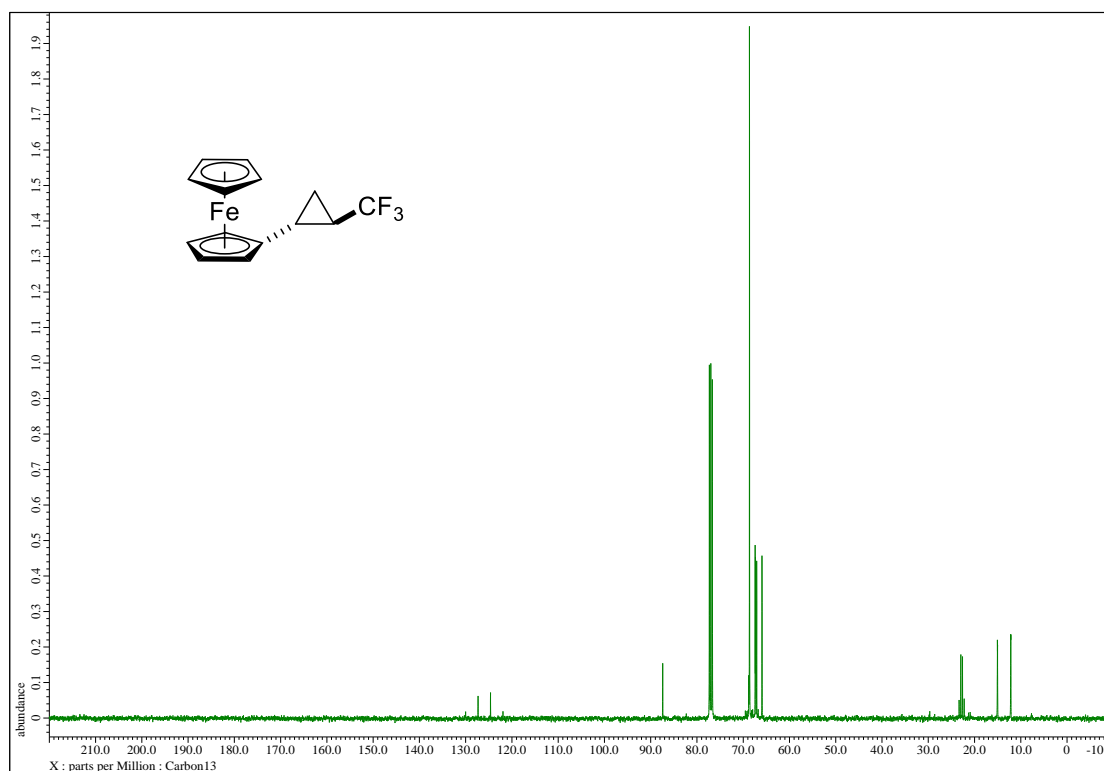


No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.838	1805830	49.995
2	7.295	1806158	50.005

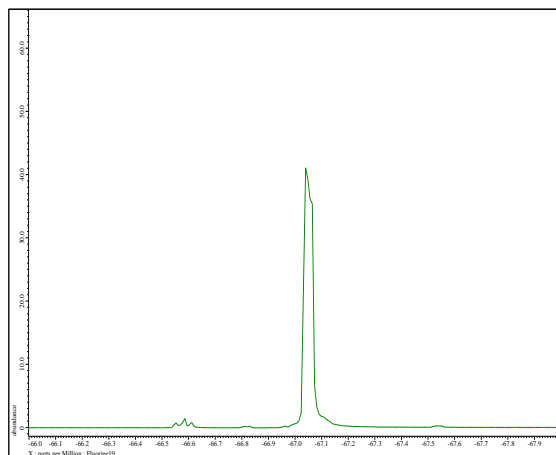
# <sup>1</sup>H NMR



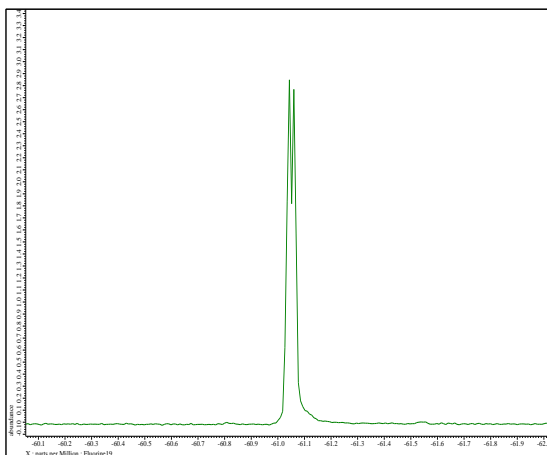
# <sup>13</sup>C NMR



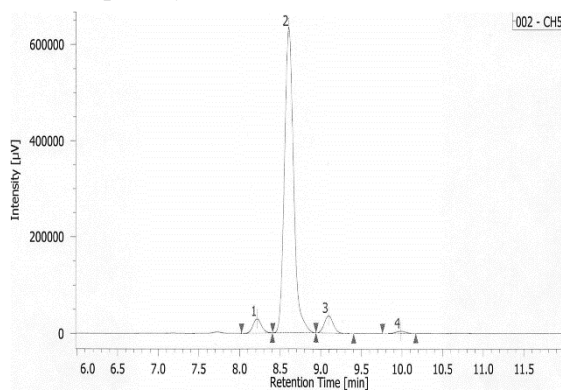
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

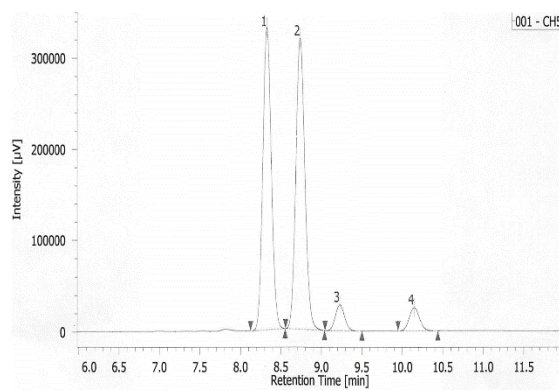


HPLC optically active



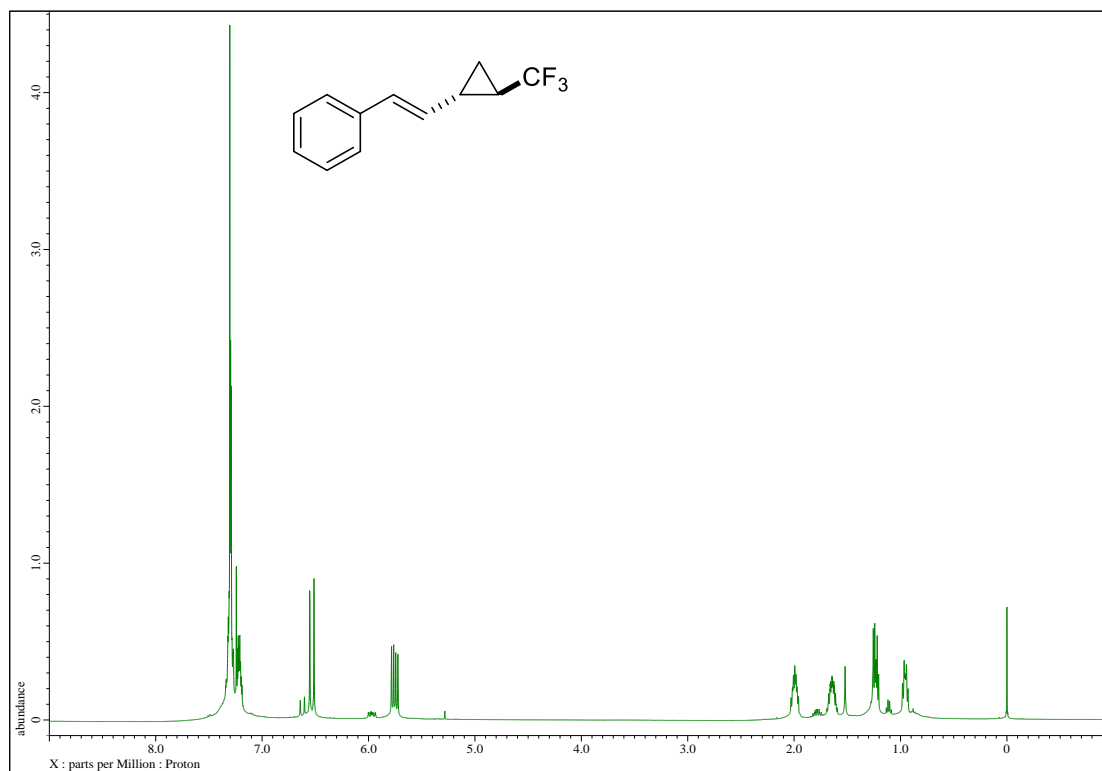
No.	tR [min]	Area	Area%
1	8.215	219182	4.002
2	8.600	4945123	90.288
3	9.095	273235	4.989
4	9.982	39528	0.722

HPLC racemic

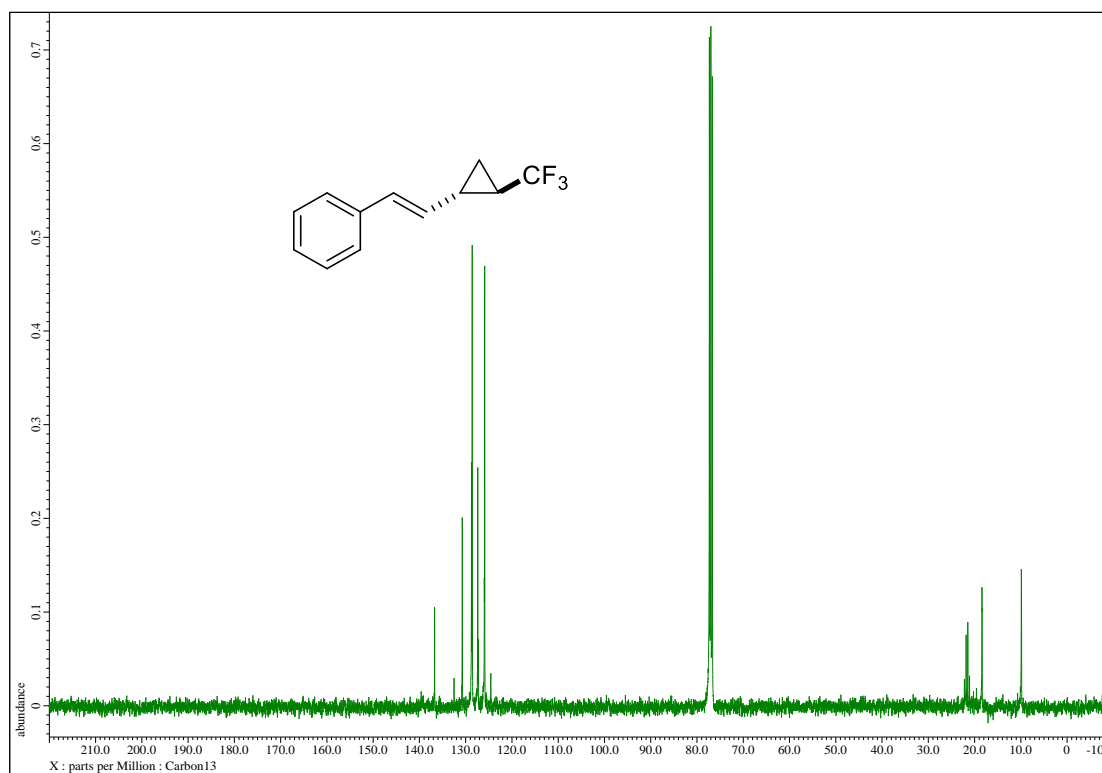


No.	tR [min]	Area	Area%
1	8.327	2406149	45.185
2	8.735	2472022	46.422
3	9.227	223325	4.194
4	10.145	223566	4.198

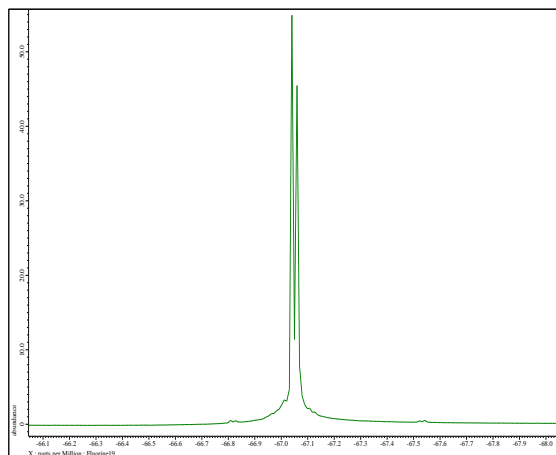
<sup>1</sup>H NMR



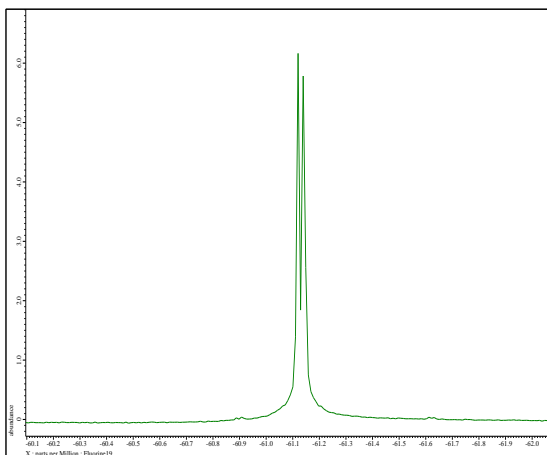
<sup>13</sup>C NMR



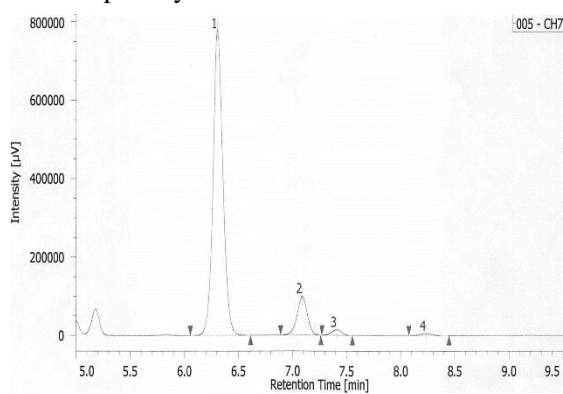
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

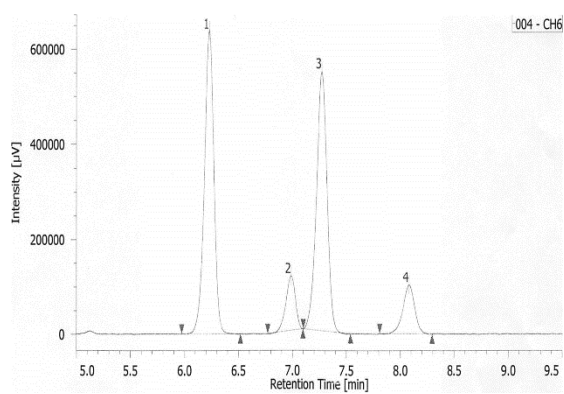


HPLC optically active



No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.302	4928182	86.804
2	7.088	648658	11.044
3	7.408	92619	1.588
4	8.235	37876	0.564

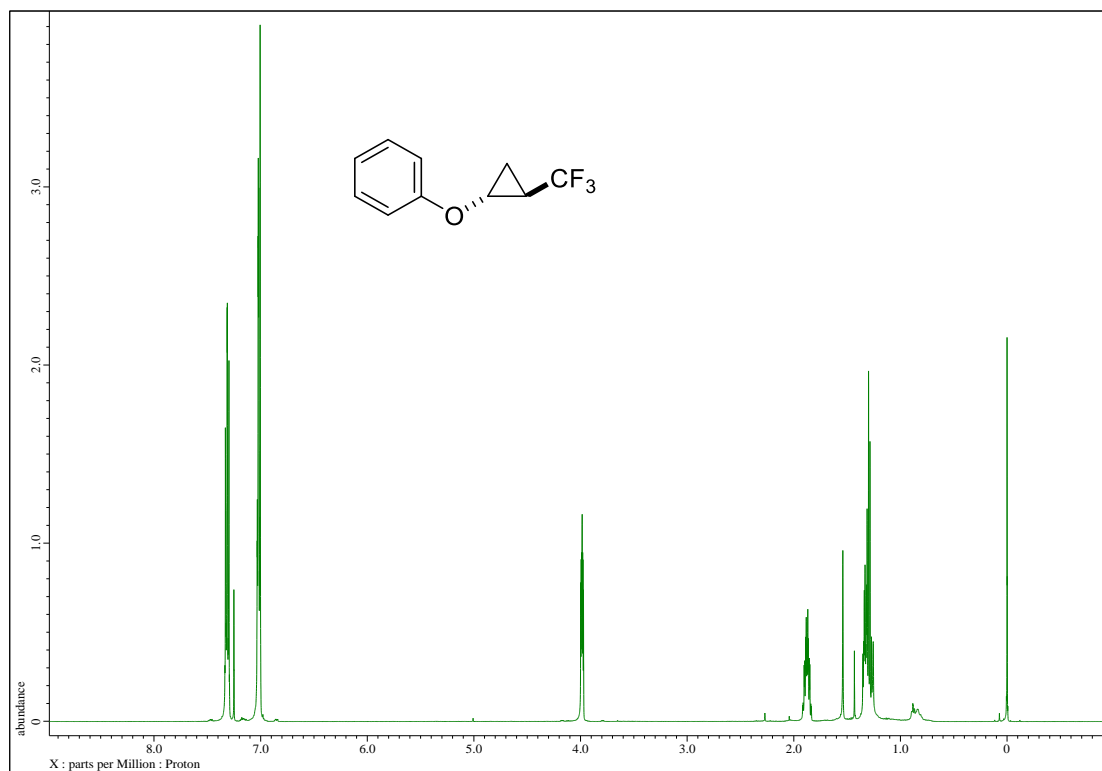
HPLC racemic



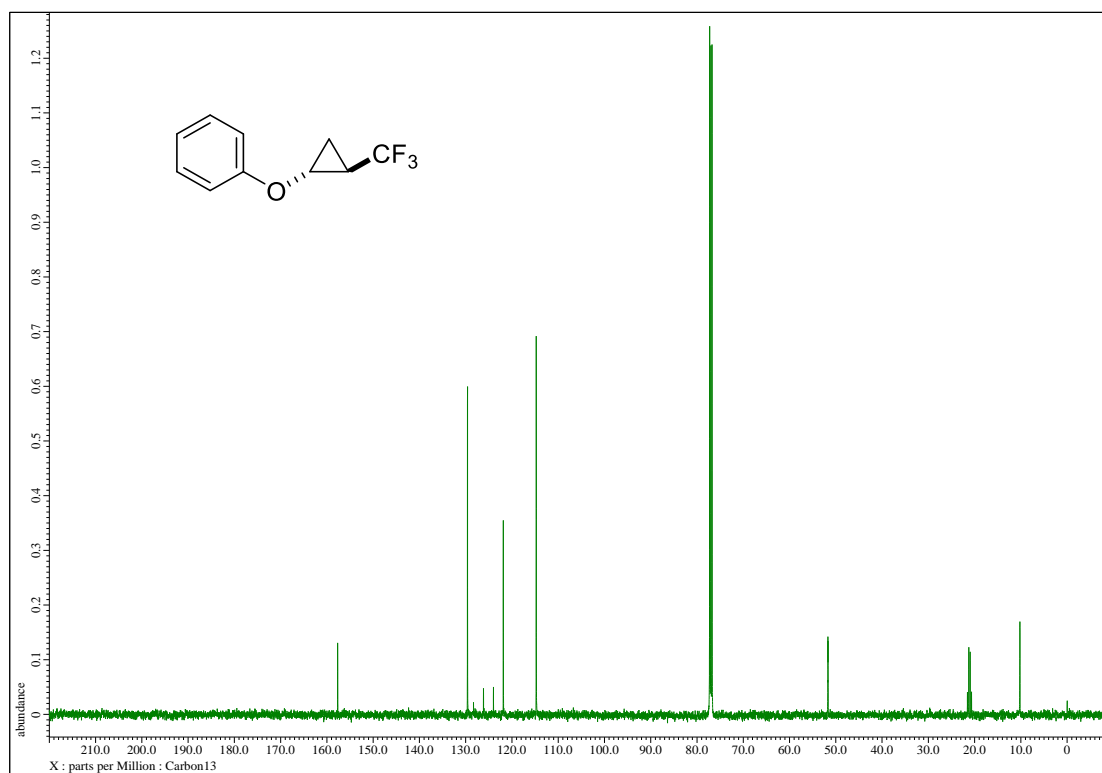
No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.230	3891910	42.619
2	6.987	701429	7.681
3	7.272	3756089	38.864
4	8.080	782521	7.385



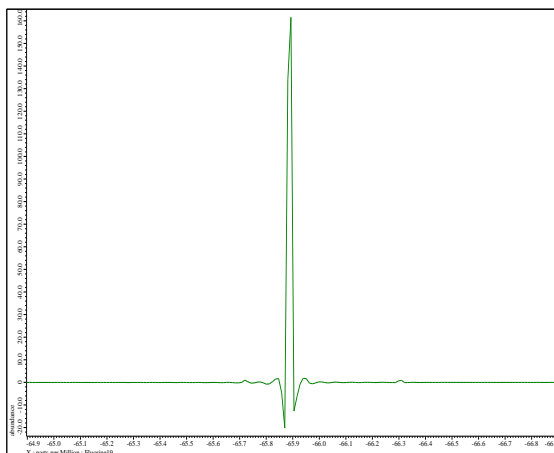
<sup>1</sup>H NMR



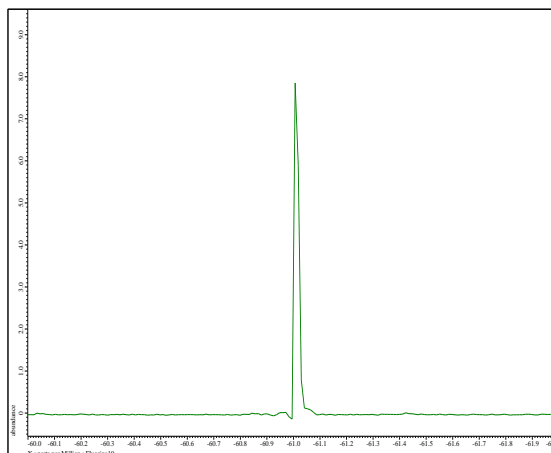
<sup>13</sup>C NMR



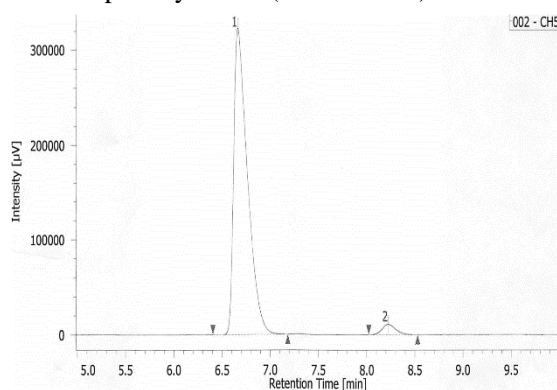
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

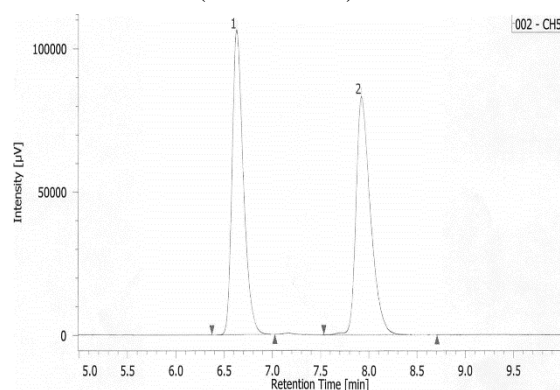


HPLC optically active (*trans* isomer)



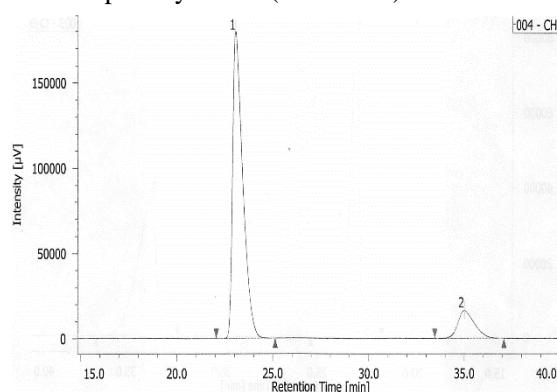
No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.660	3192625	96.700
2	8.223	108937	3.300

HPLC racemic (*trans* isomer)



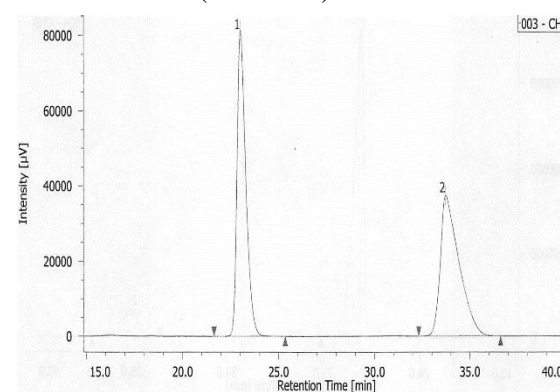
No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.627	860793	49.943
2	7.920	862773	50.057

HPLC optically active (*cis* isomer)



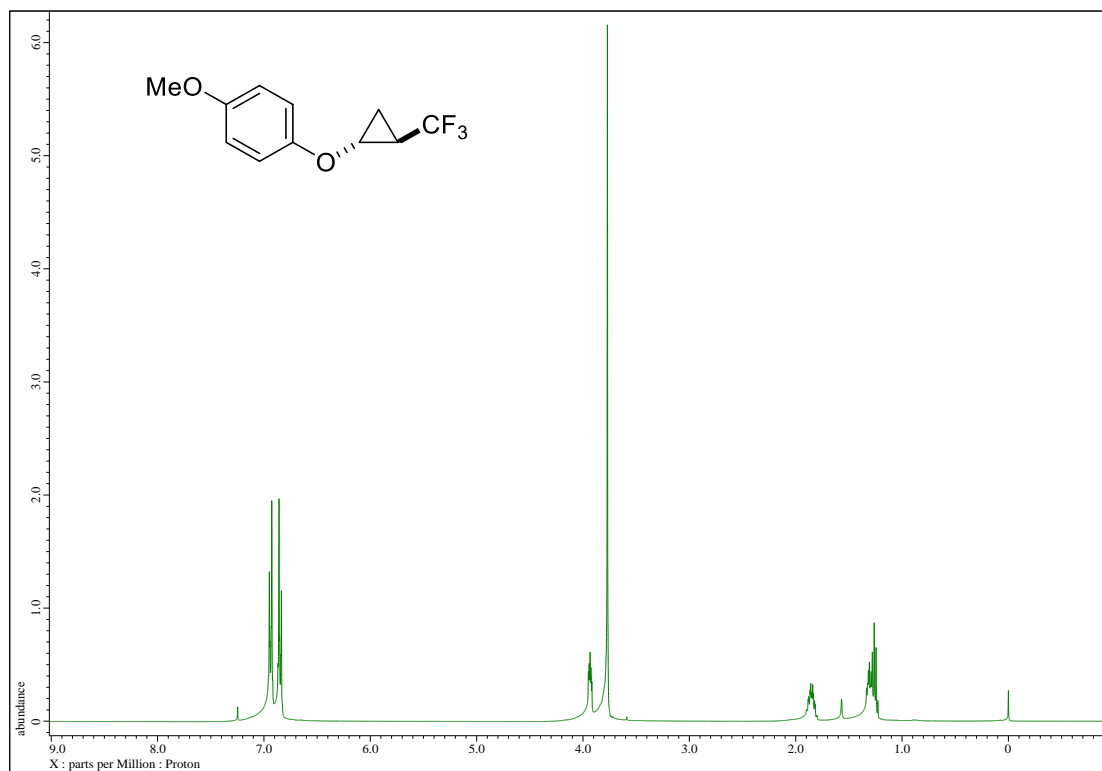
No.	tR [min]	Area	Area%
1	23.035	6545804	86.848
2	34.998	991311	13.152

HPLC racemic (*cis* isomer)

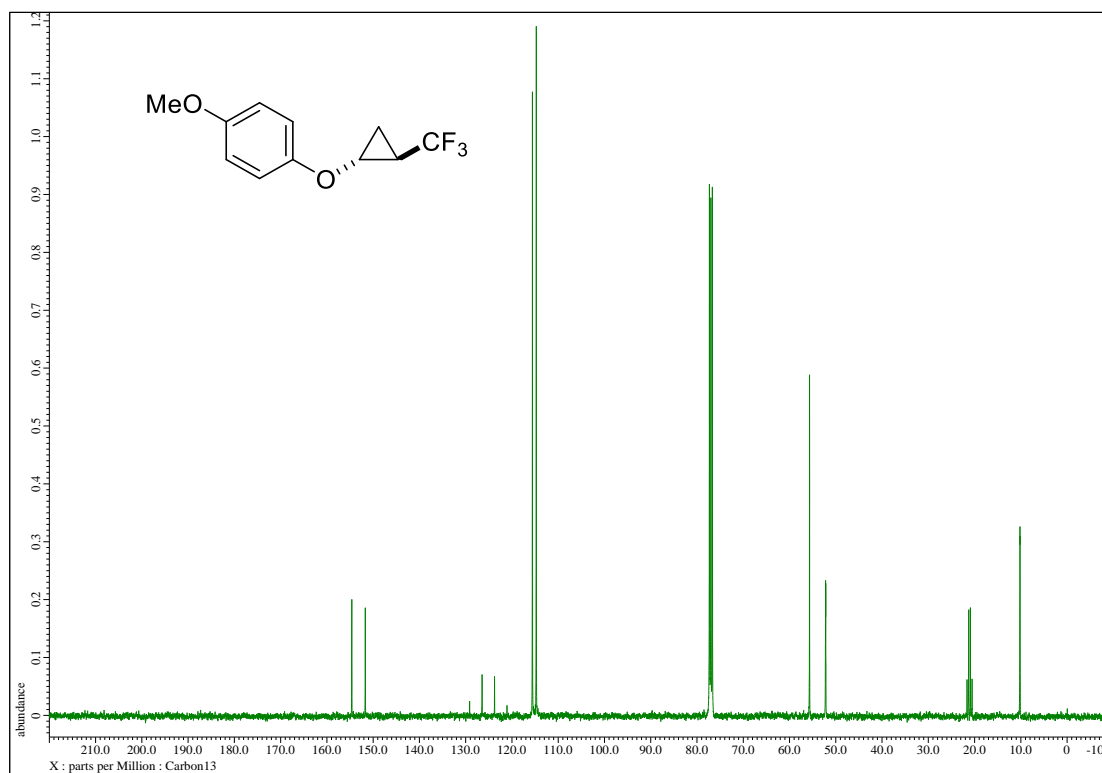


No.	tR [min]	Area	Area%
1	23.007	2549562	50.005
2	33.717	2549043	49.995

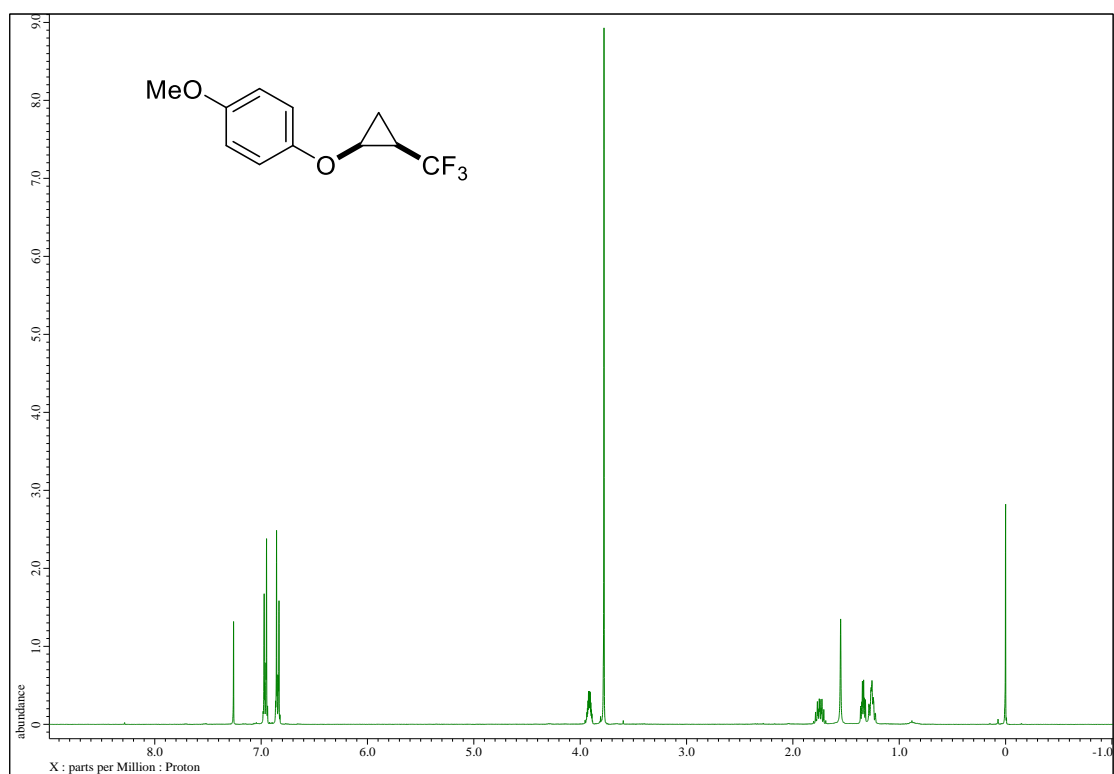
<sup>1</sup>H NMR



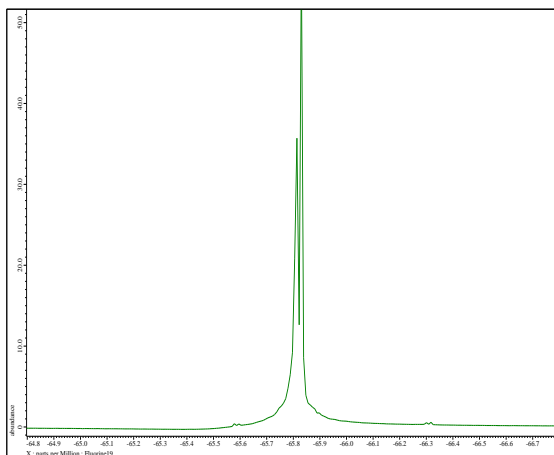
<sup>13</sup>C NMR



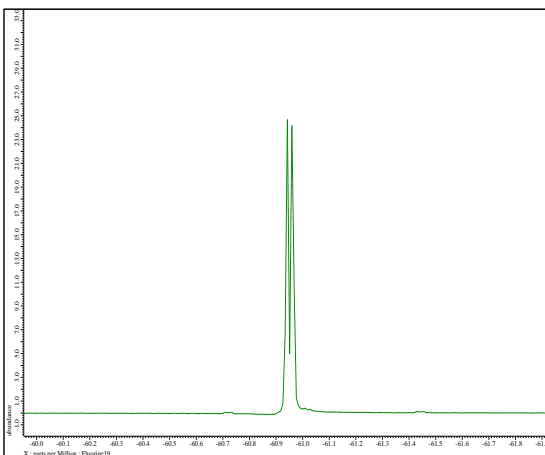
$^1\text{H}$  NMR



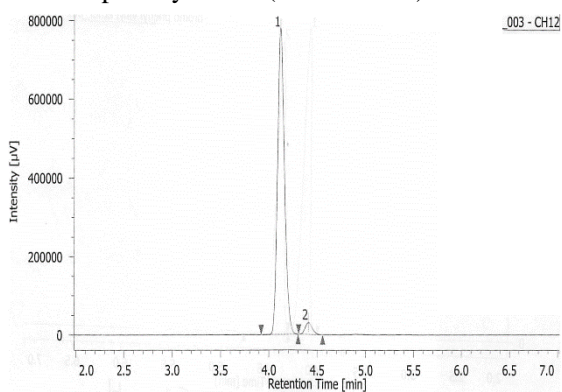
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

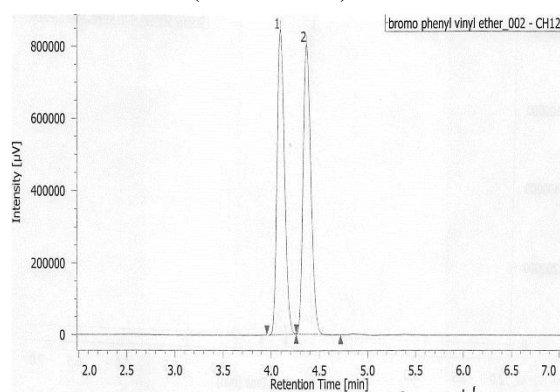


HPLC optically active (*trans* isomer)



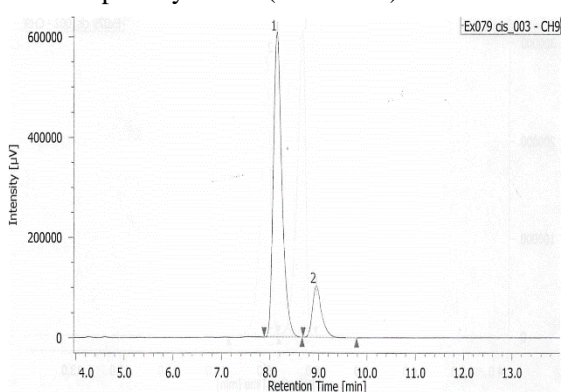
No.	tR [min]	Area	Area%
1	4.118	3867899	96.144
2	4.407	155111	3.856

HPLC racemic (*trans* isomer)



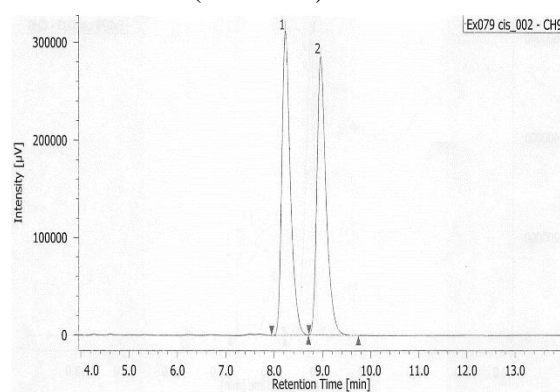
No.	tR [min]	Area	Area%
1	4.095	4504841	49.988
2	4.367	4507076	50.012

HPLC optically active (*cis* isomer)



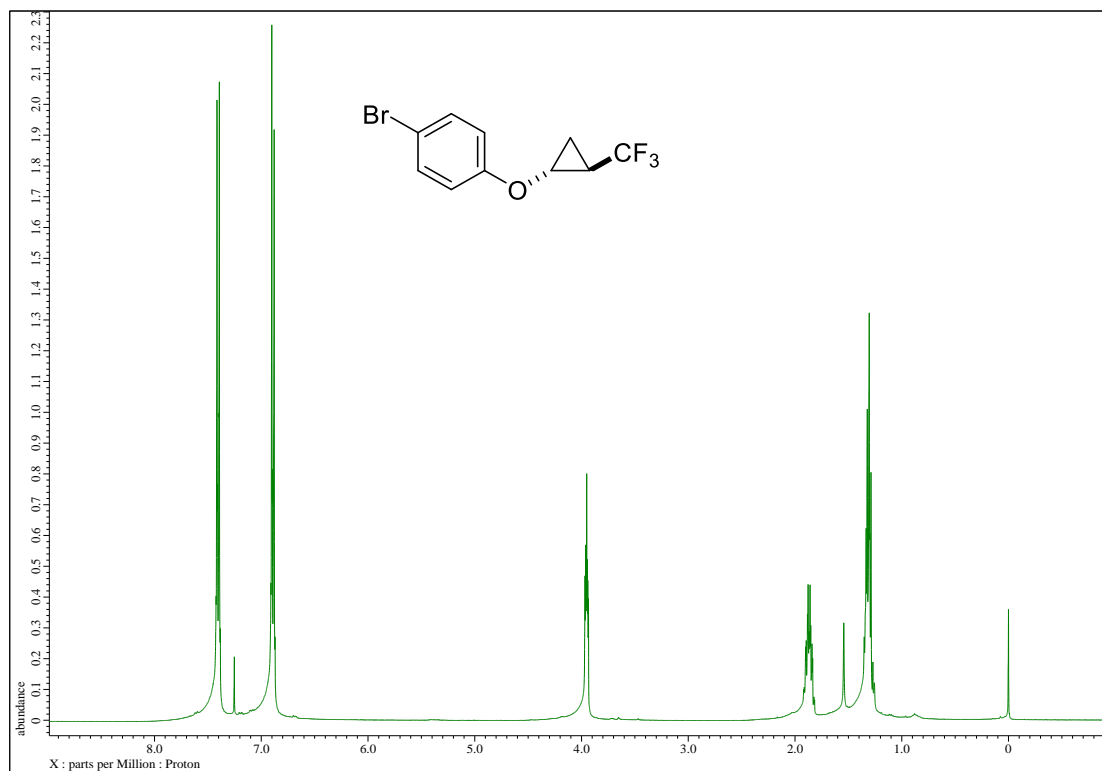
No.	tR [min]	Area	Area%
1	8.132	7461527	84.543
2	8.948	1364141	15.457

HPLC racemic (*cis* isomer)

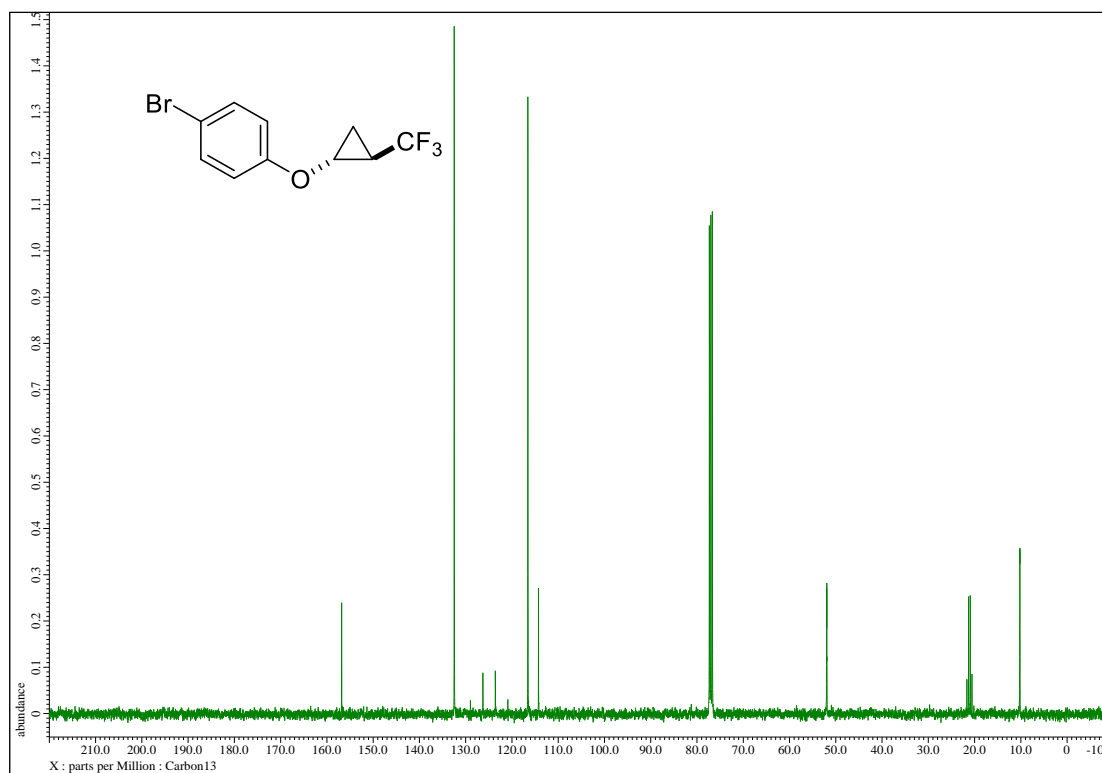


No.	tR [min]	Area	Area%
1	8.228	3818240	49.980
2	8.958	3821353	50.020

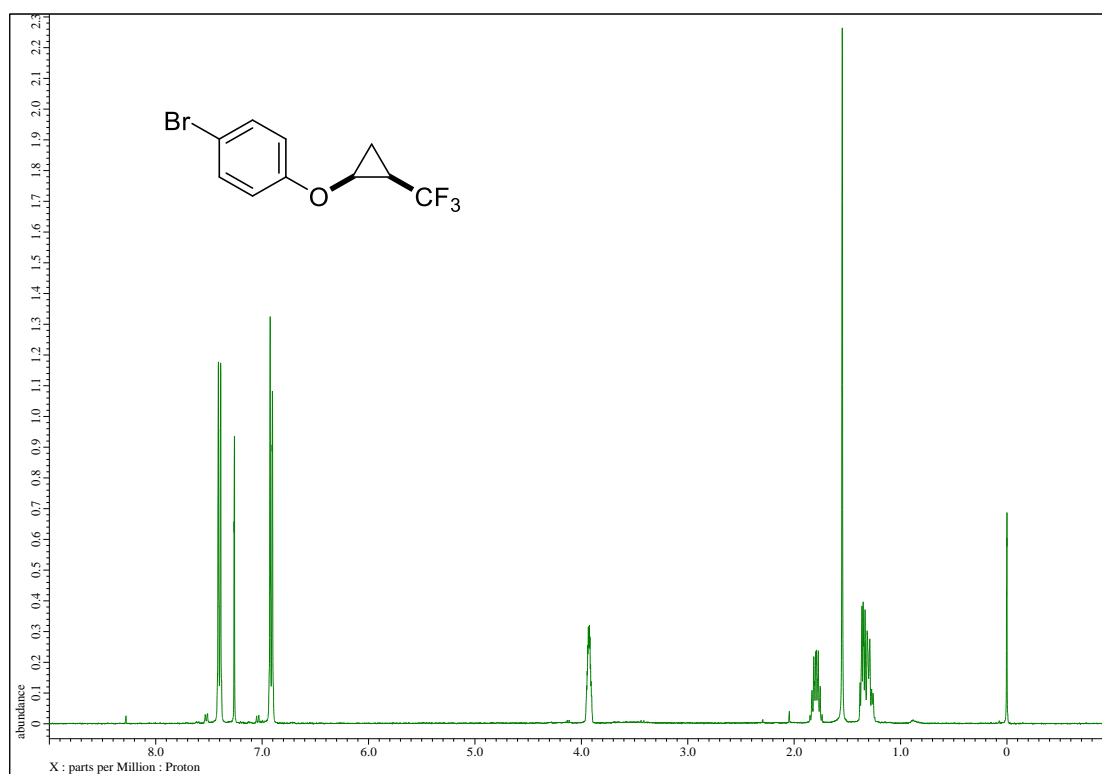
<sup>1</sup>H NMR



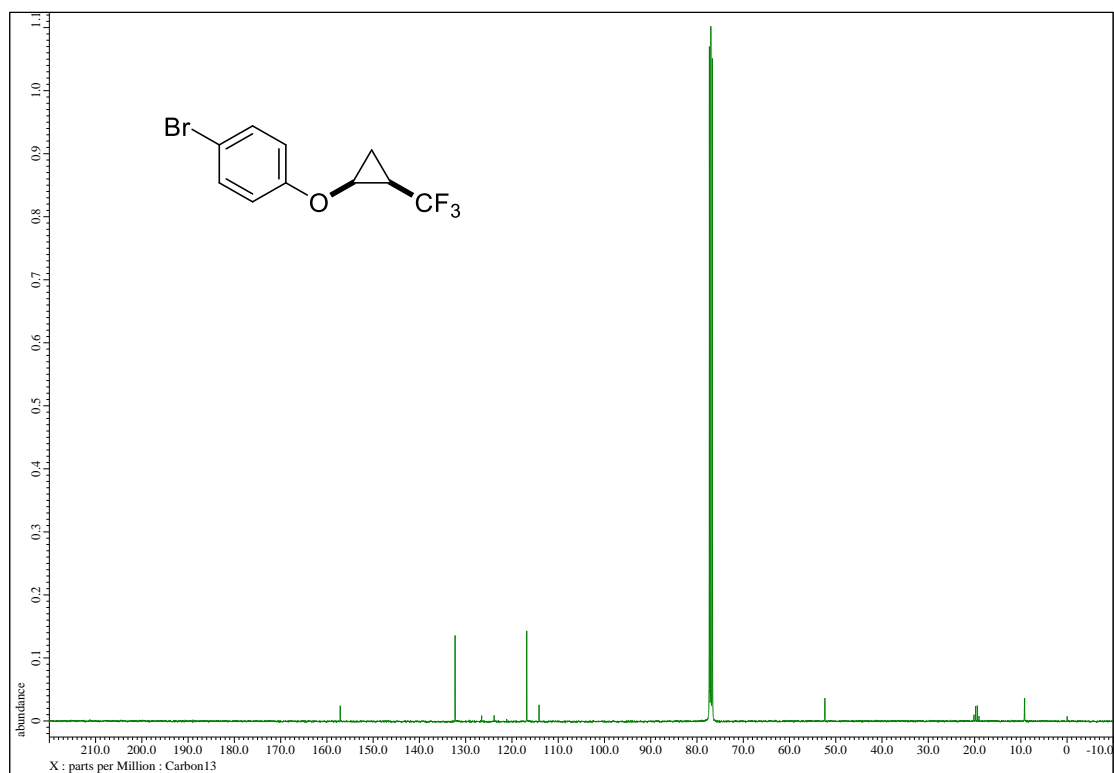
<sup>13</sup>C NMR



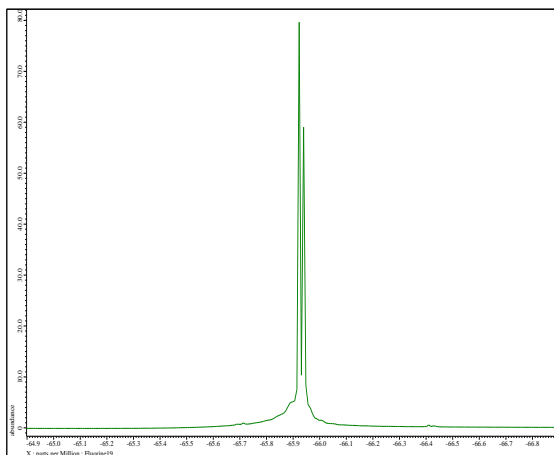
# <sup>1</sup>H NMR



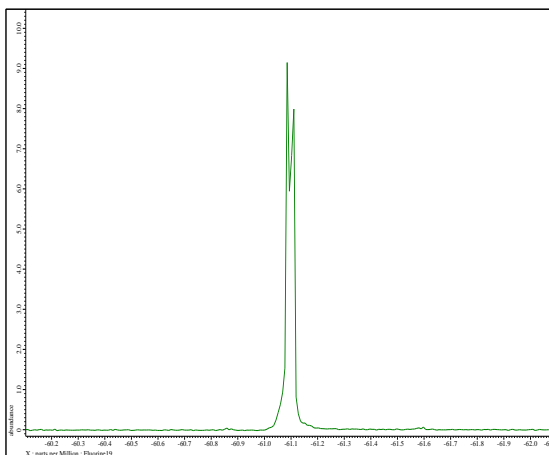
# <sup>13</sup>C NMR



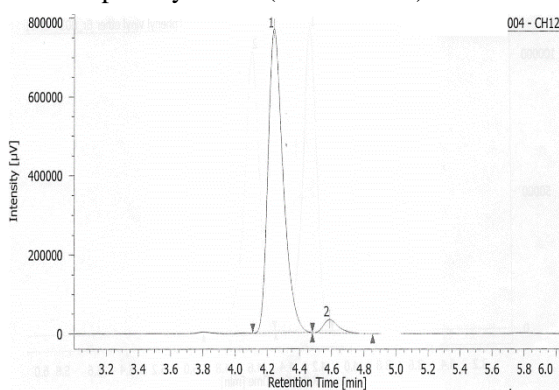
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

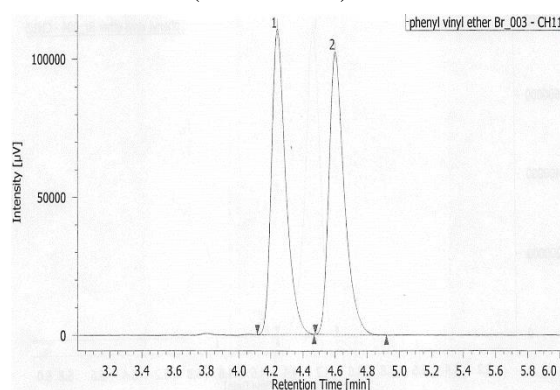


HPLC optically active (*trans* isomer)



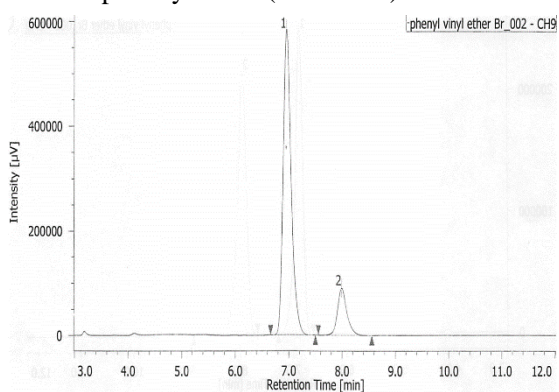
No.	tR [min]	Area	Area%
1	4.242	5012944	95.783
2	4.587	220711	4.217

HPLC racemic (*trans* isomer)



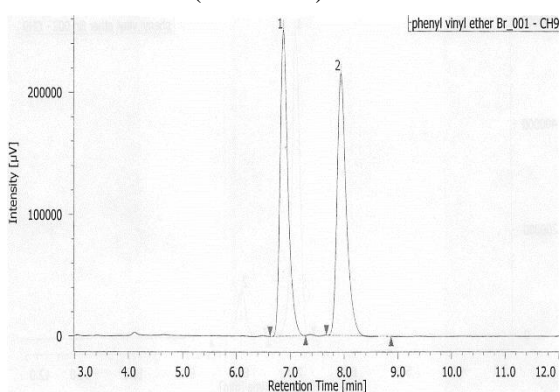
No.	tR [min]	Area	Area%
1	4.242	678190	49.858
2	4.602	682044	50.142

HPLC optically active (*cis* isomer)



No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.950	6057119	86.639
2	7.990	1092838	13.361

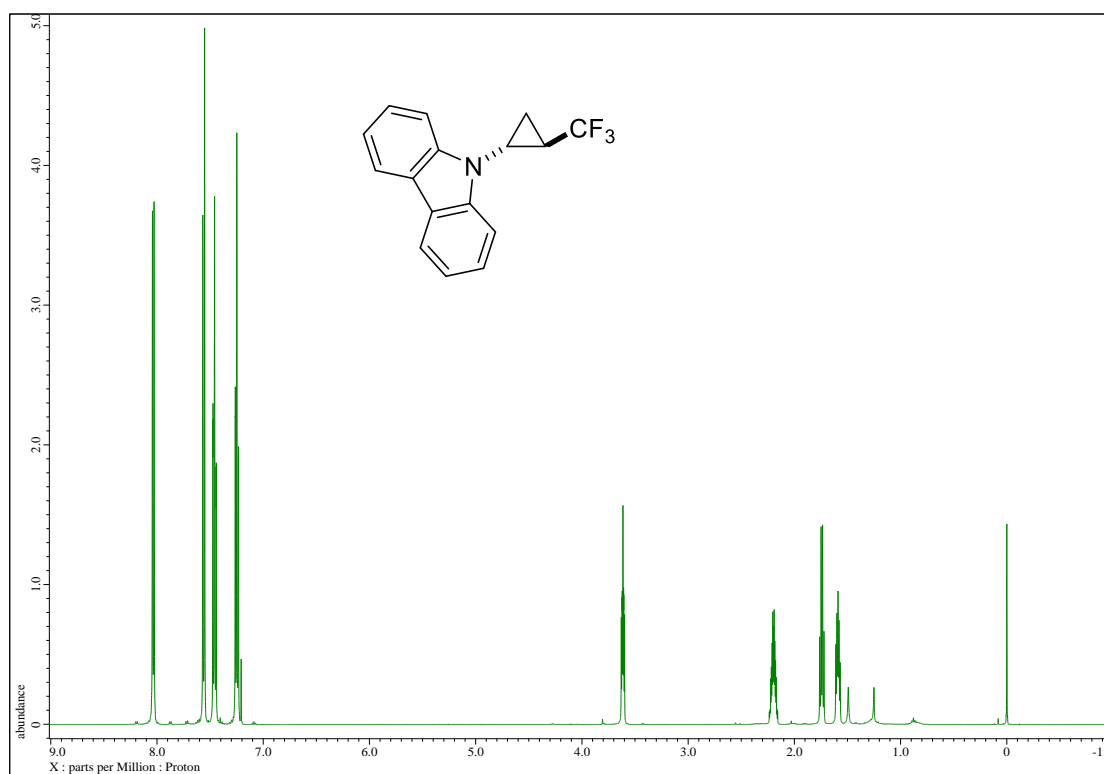
HPLC racemic (*cis* isomer)



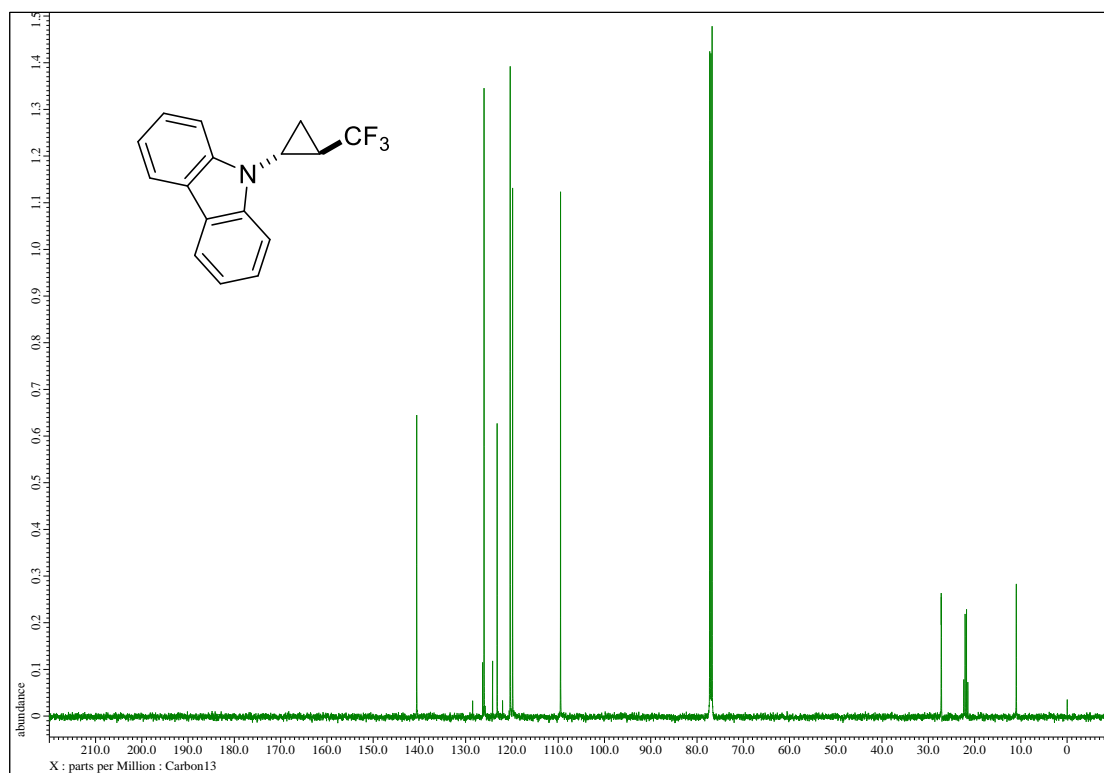
No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.872	2541642	50.104
2	7.940	2531046	49.896



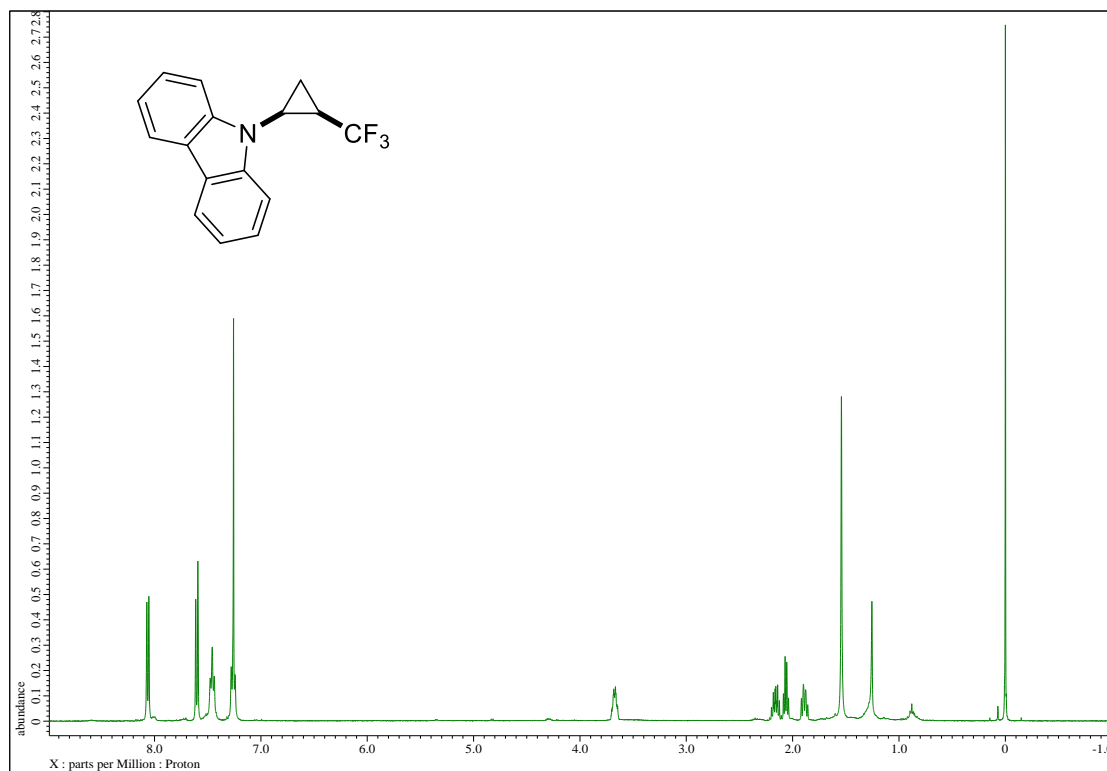
<sup>1</sup>H NMR



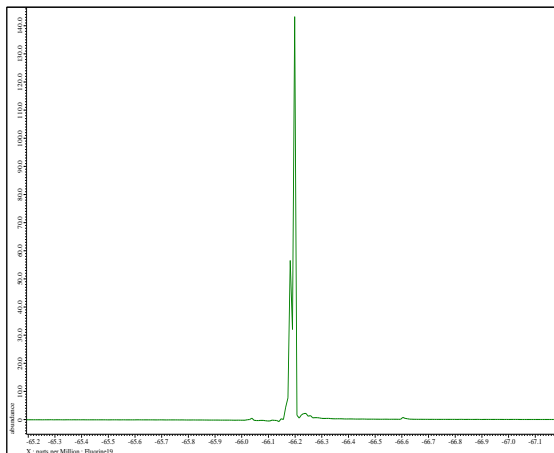
<sup>13</sup>C NMR



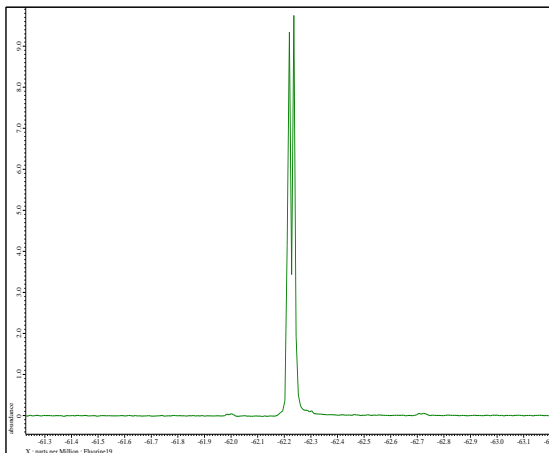
<sup>1</sup>H NMR



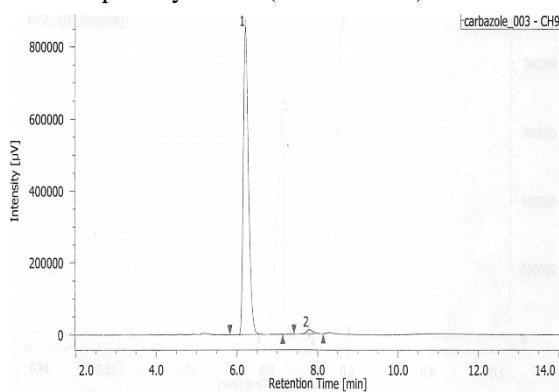
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

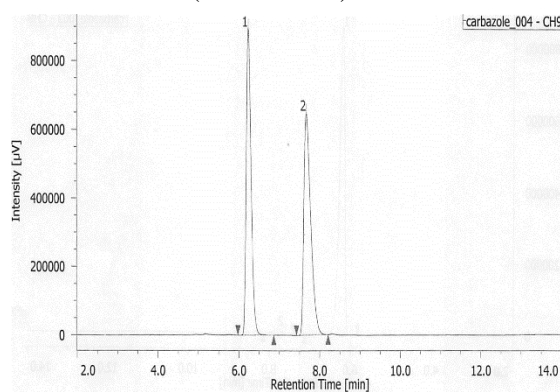


HPLC optically active (*trans* isomer)



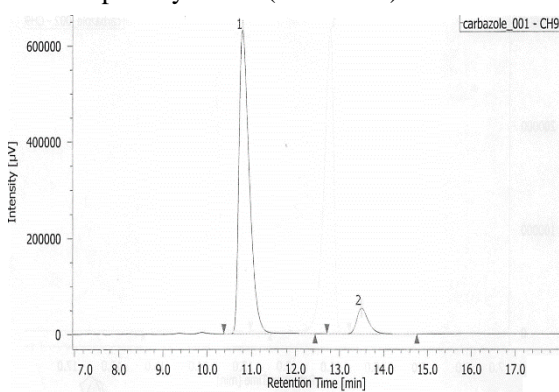
No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.193	7632199	98.296
2	7.785	132329	1.704

HPLC racemic (*trans* isomer)



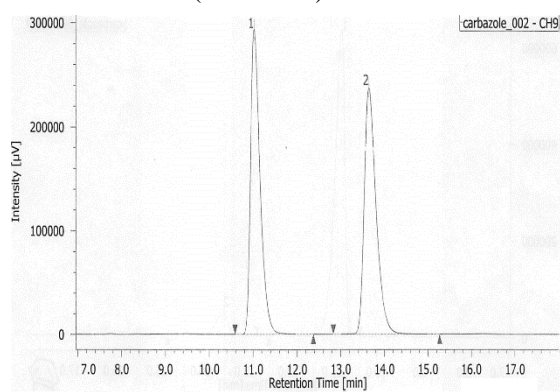
No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.223	7570506	49.913
2	7.662	7597042	50.087

HPLC optically active (*cis* isomer)



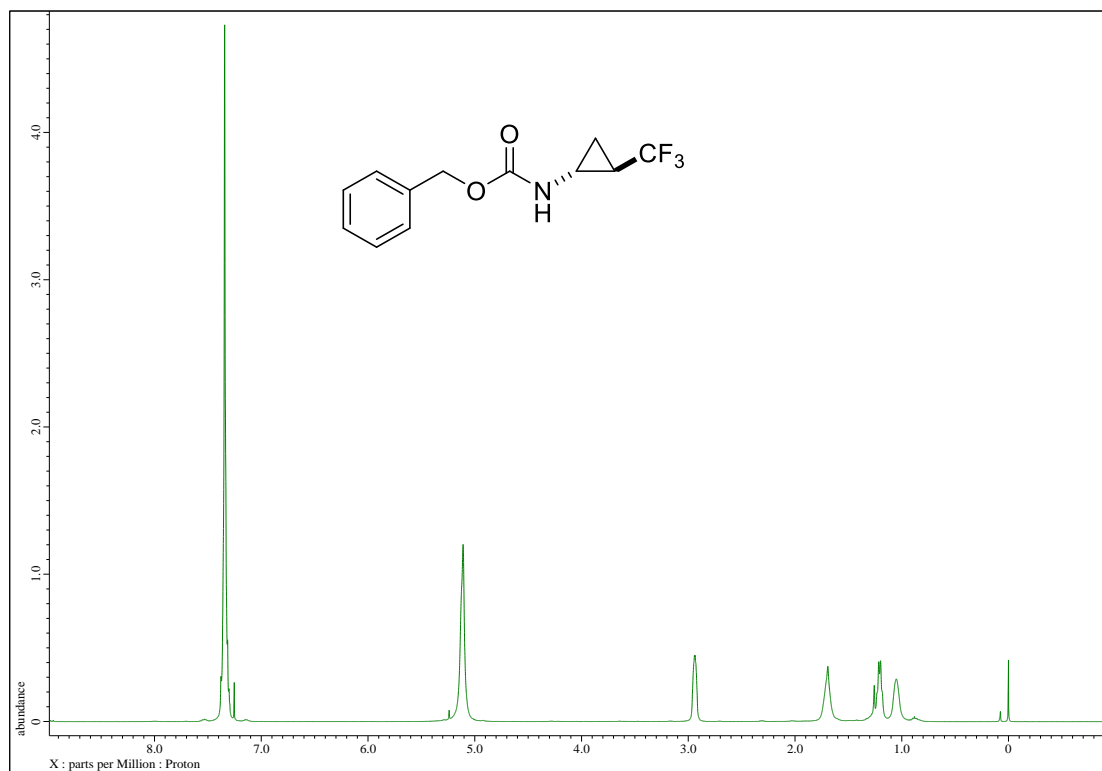
No.	tR [min]	Area	Area%
1	10.798	10280285	91.283
2	13.497	981749	8.717

HPLC racemic (*cis* isomer)

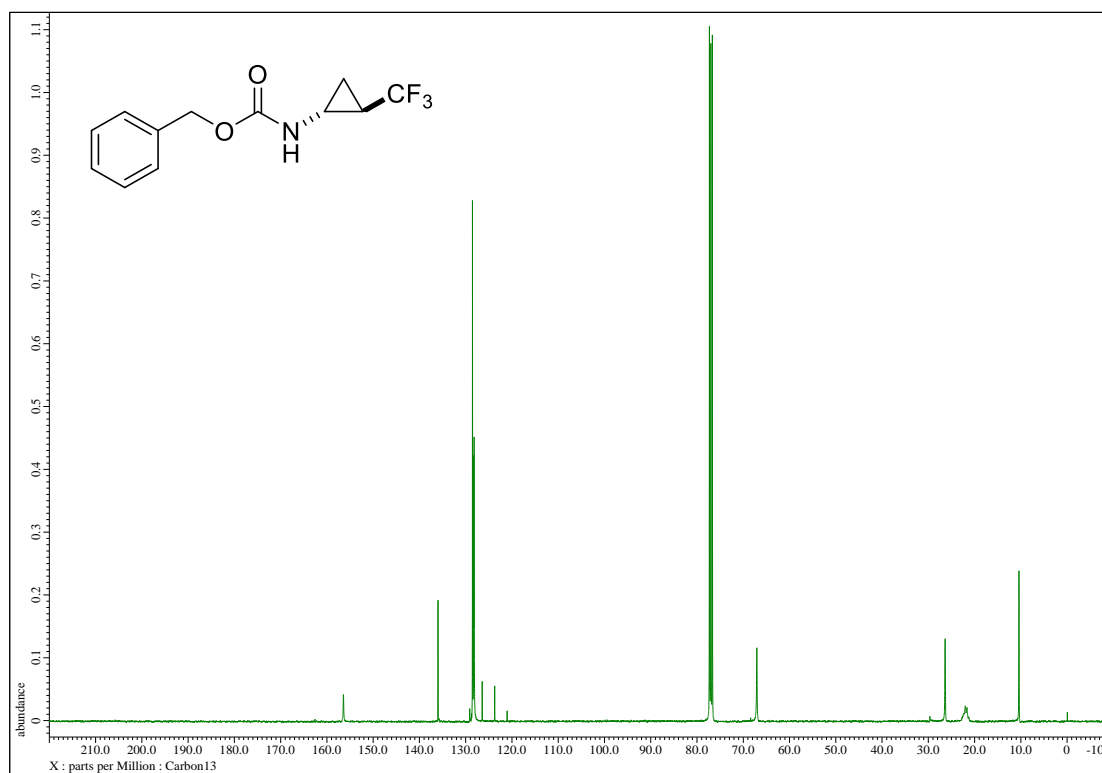


No.	tR [min]	Area	Area%
1	11.025	4521761	50.116
2	13.643	4500808	49.884

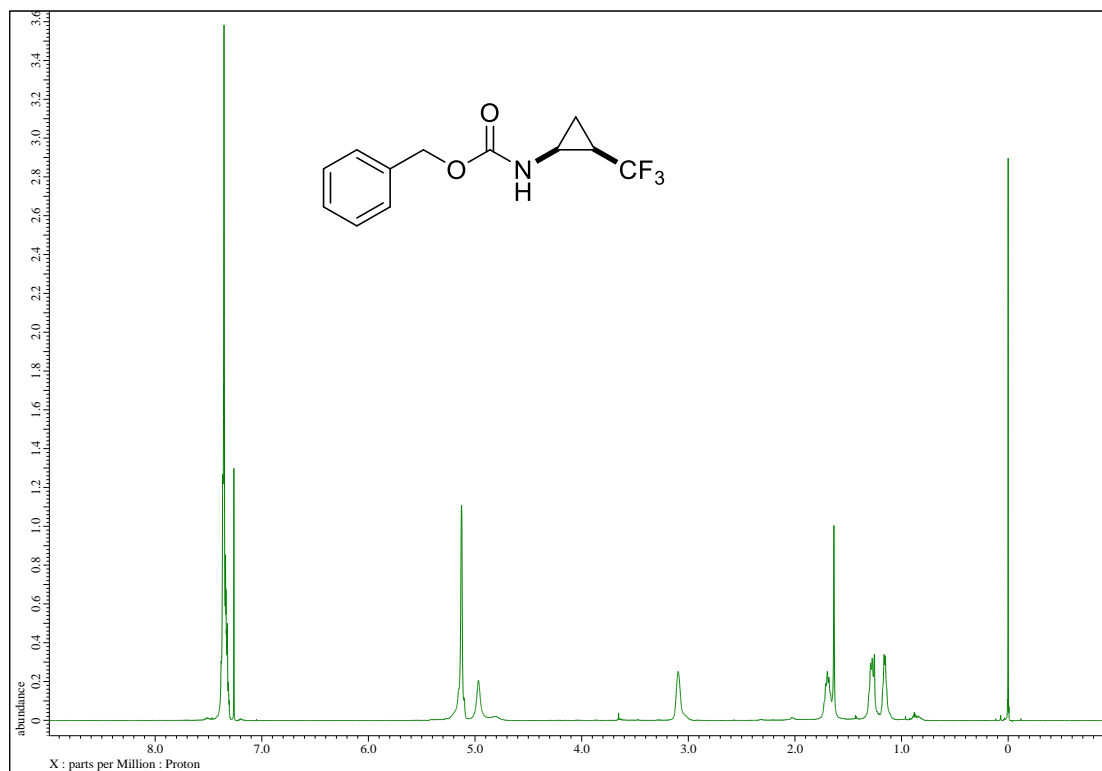
# <sup>1</sup>H NMR



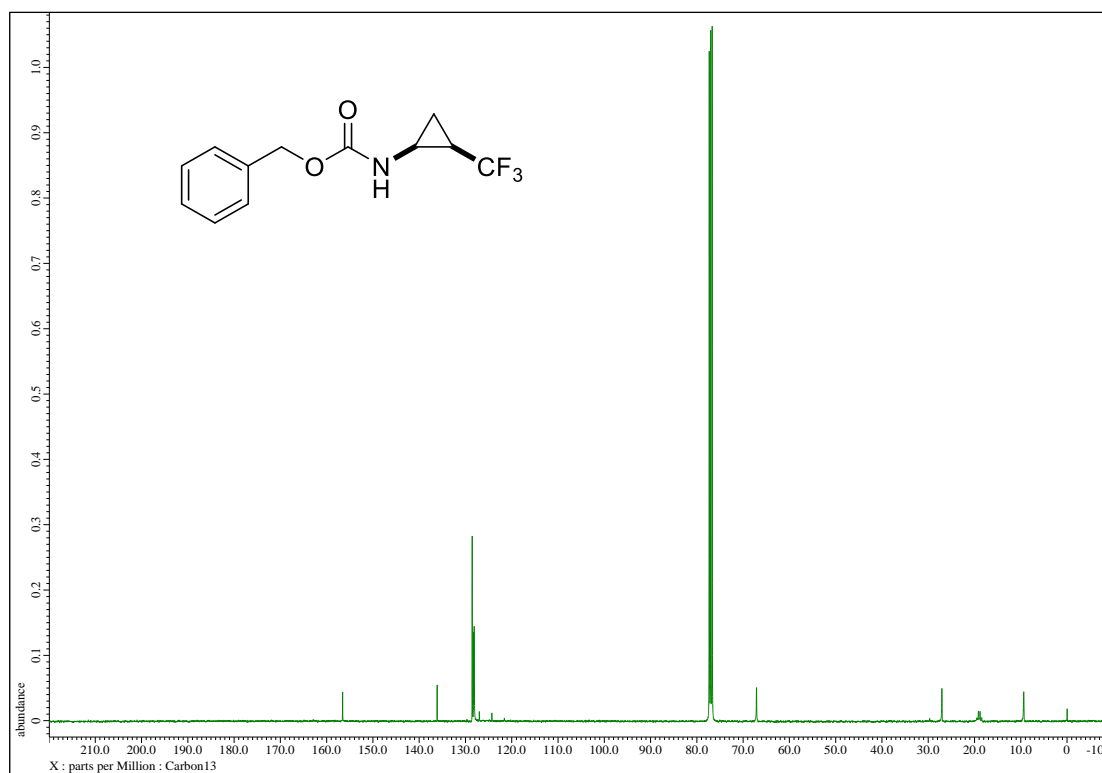
# <sup>13</sup>C NMR



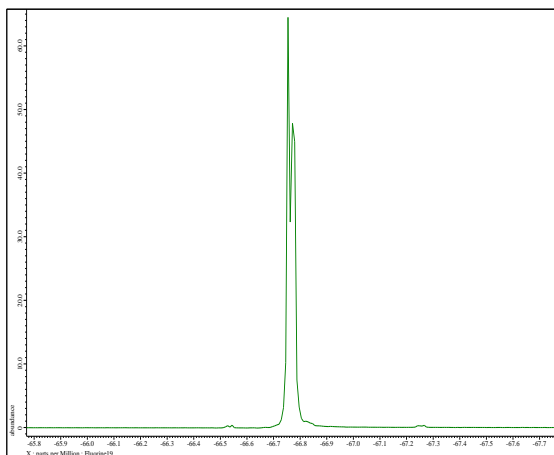
# <sup>1</sup>H NMR



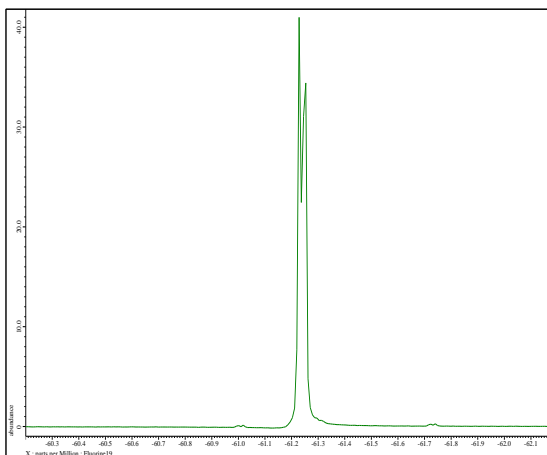
# <sup>13</sup>C NMR



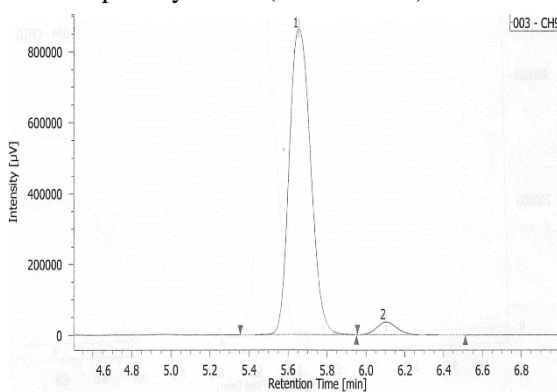
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

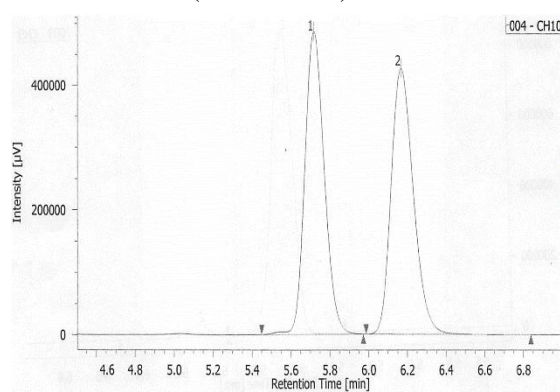


HPLC optically active (*trans* isomer)



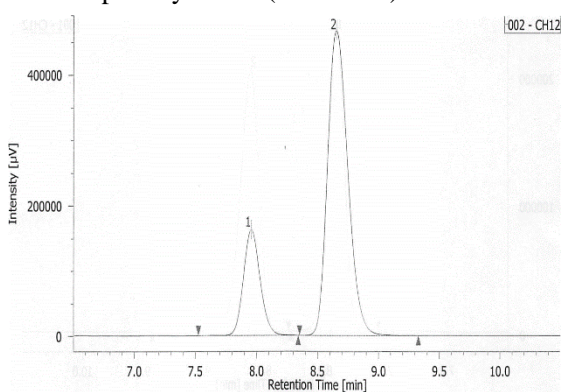
No.	tR [min]	Area	Area%
1	5.653	6572156	96.256
2	6.103	255622	3.744

HPLC racemic (*trans* isomer)



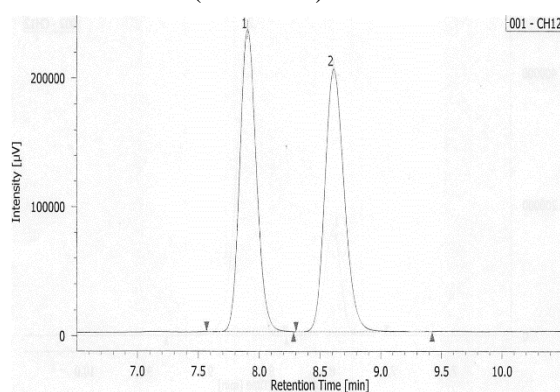
No.	tR [min]	Area	Area%
1	5.717	3381484	49.932
2	6.167	3390639	50.068

HPLC optically active (*cis* isomer)



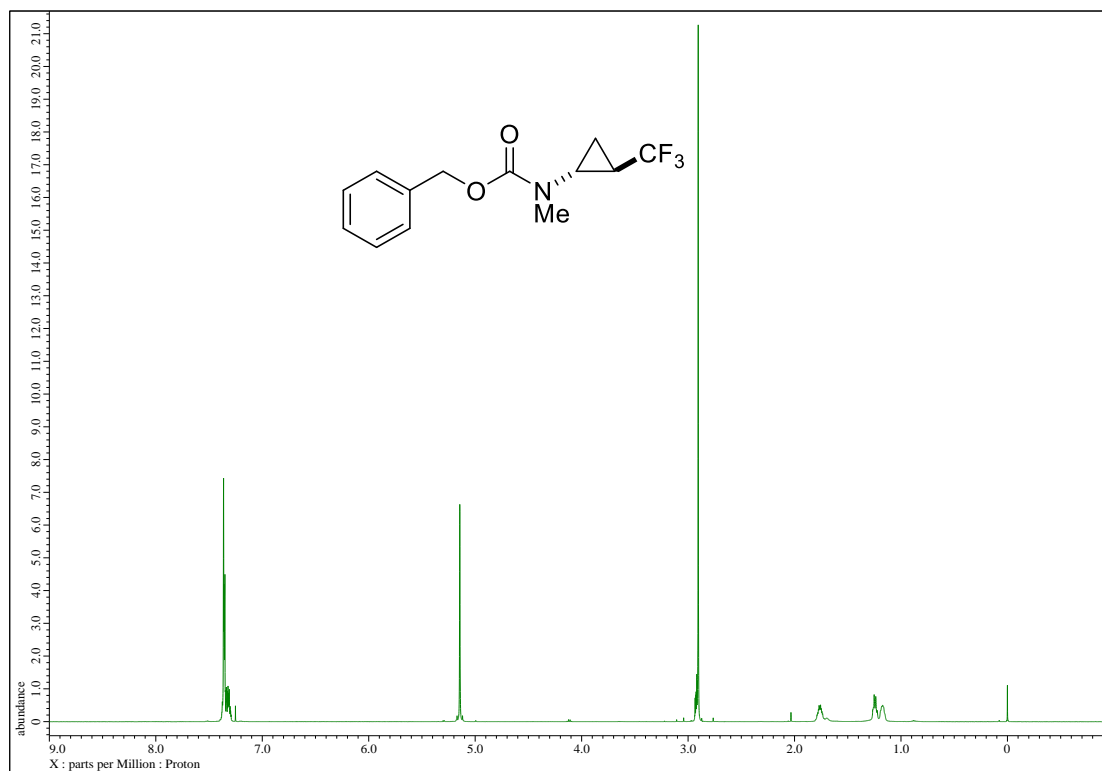
No.	tR [min]	Area	Area%
1	7.955	1554560	22.328
2	8.652	5407764	77.672

HPLC racemic (*cis* isomer)

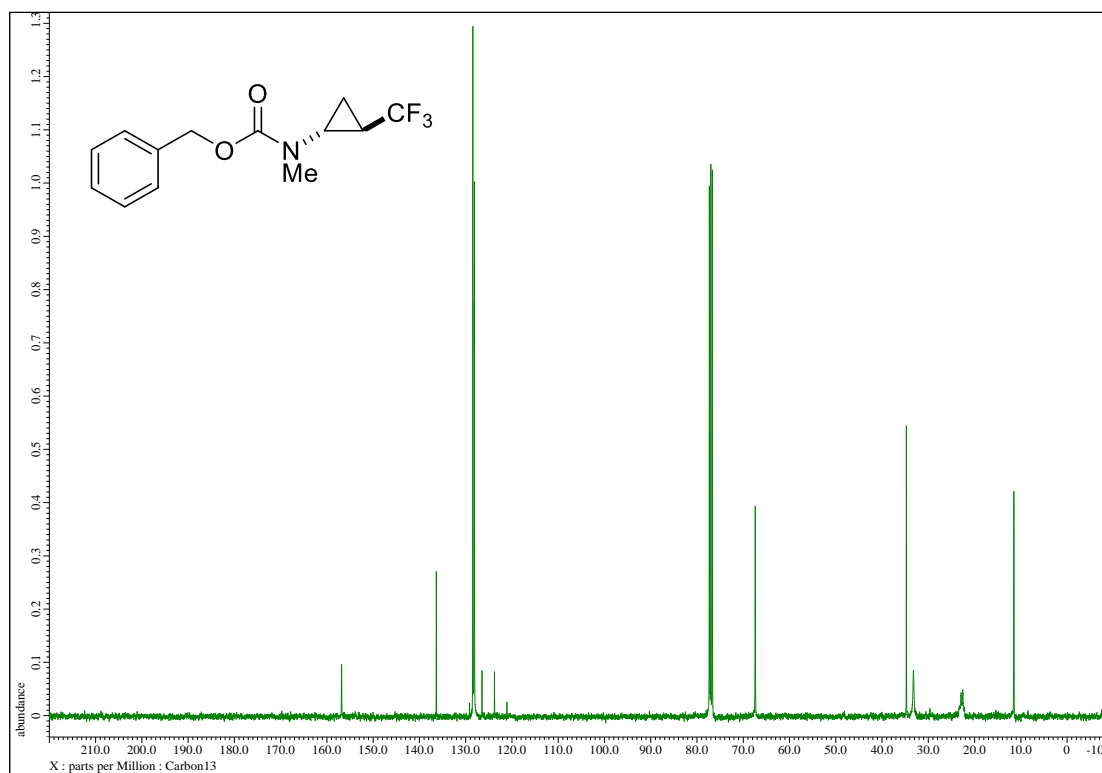


No.	tR [min]	Area	Area%
1	7.902	2230402	49.747
2	8.612	2253048	50.253

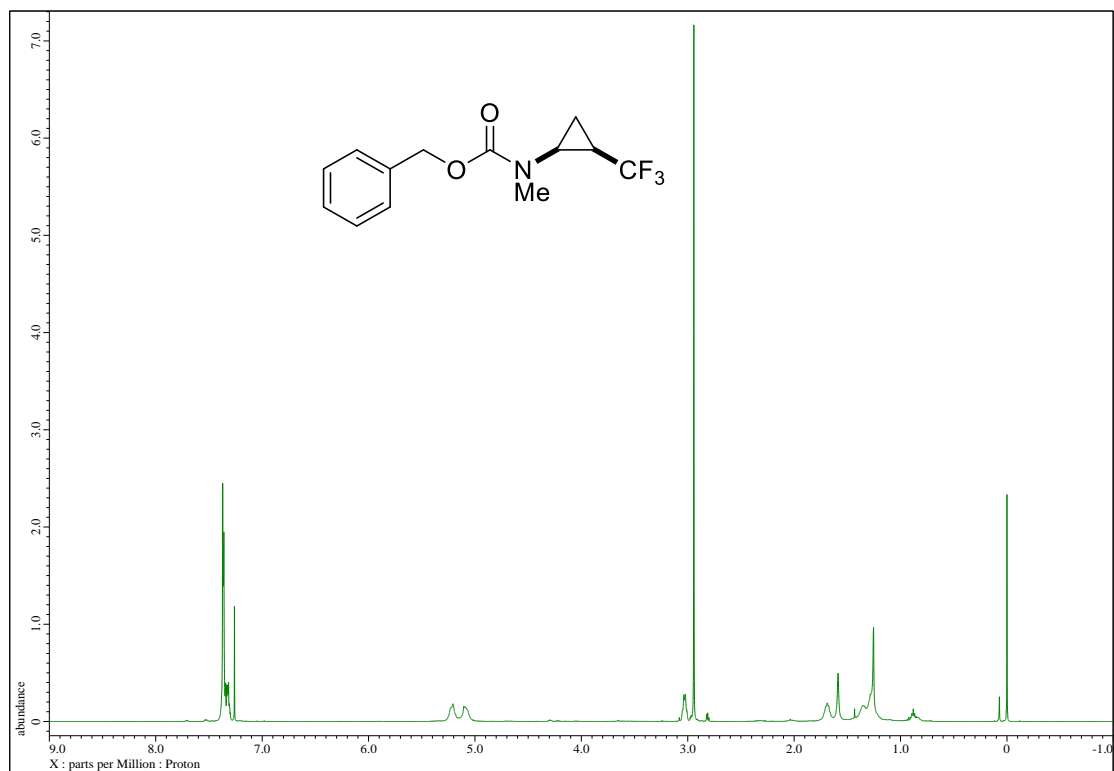
# <sup>1</sup>H NMR



# <sup>13</sup>C NMR

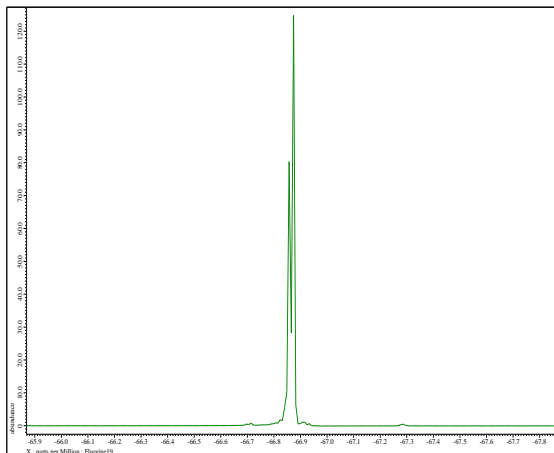


<sup>1</sup>H NMR

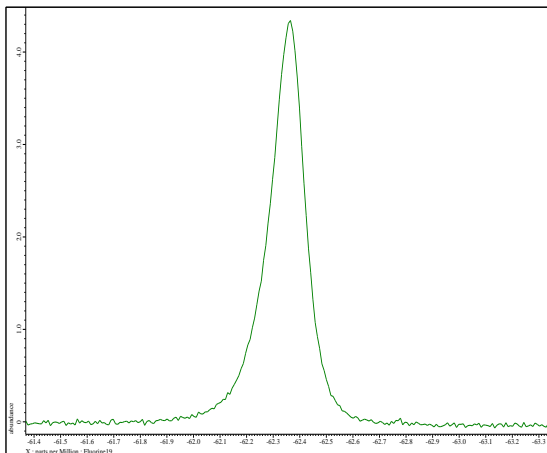




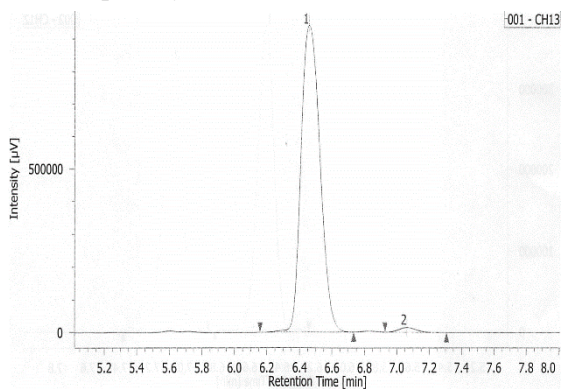
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

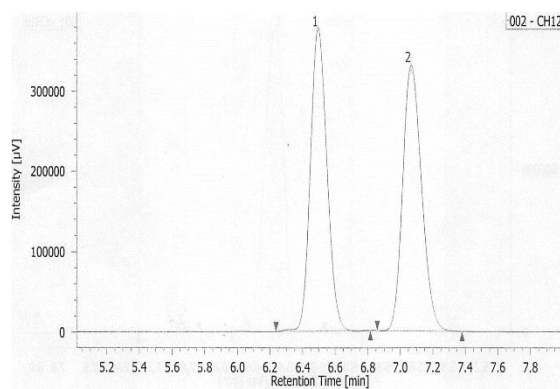


HPLC optically active (*trans* isomer)



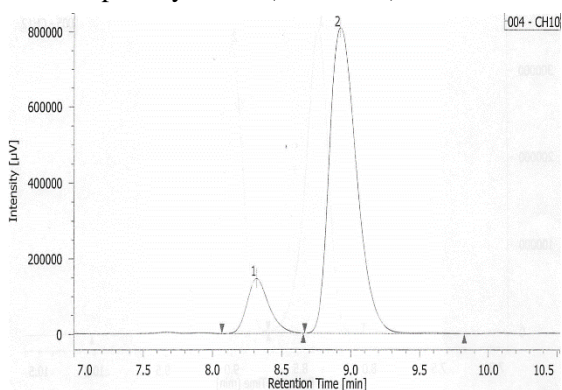
No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.457	7662102	98.569
2	7.062	111234	1.431

HPLC racemic (*trans* isomer)



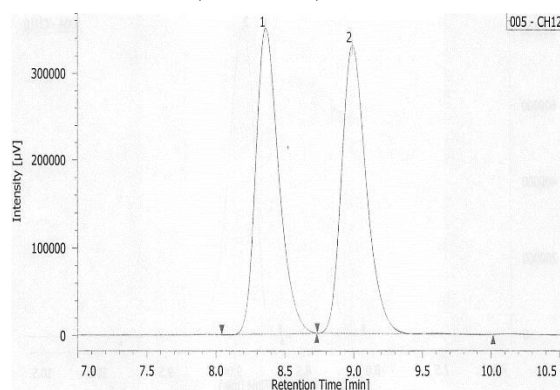
No.	tR [min]	Area	Area%
1	6.495	2683291	50.242
2	7.067	2657488	49.758

HPLC optically active (*cis* isomer)



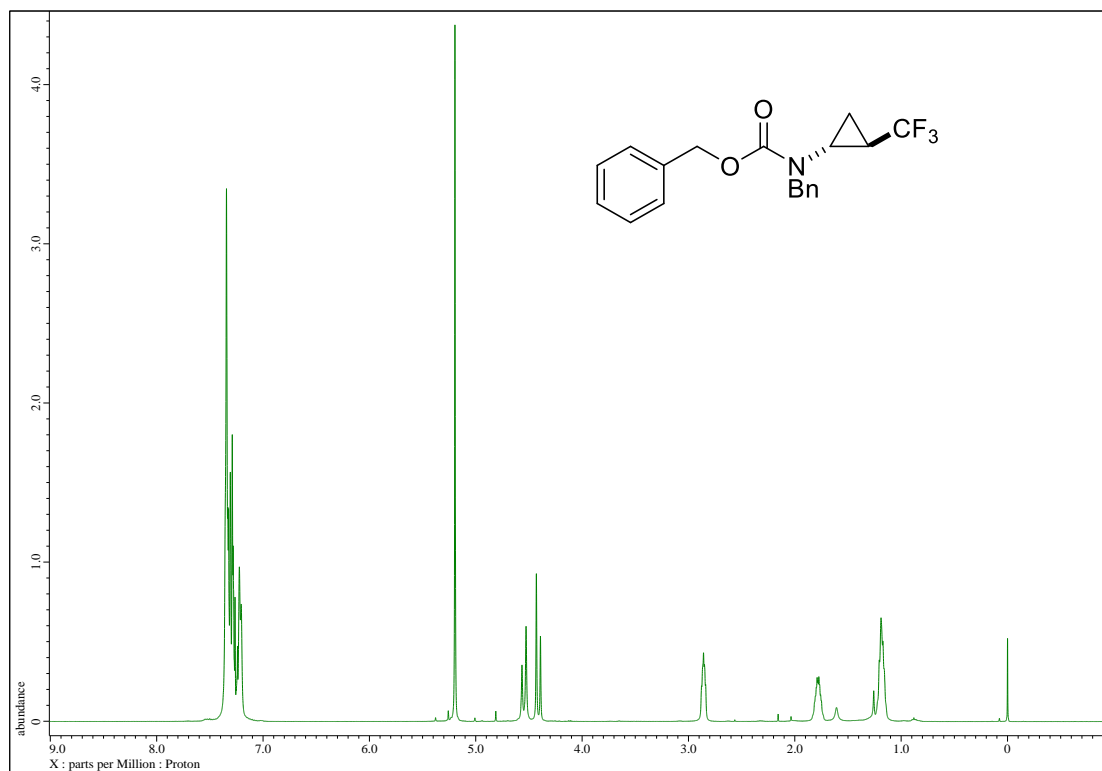
No.	tR [min]	Area	Area%
1	8.318	1600874	12.644
2	8.923	11060758	87.356

HPLC racemic (*cis* isomer)

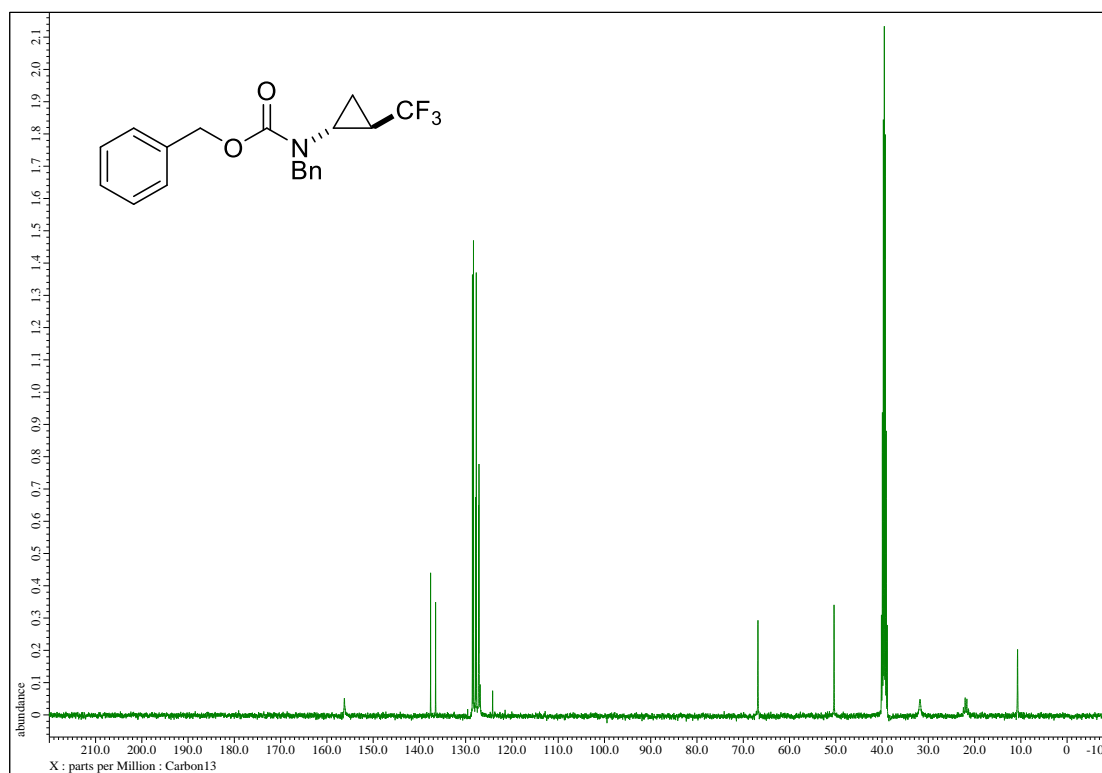


No.	tR [min]	Area	Area%
1	8.362	4056594	49.831
2	8.990	4084052	50.169

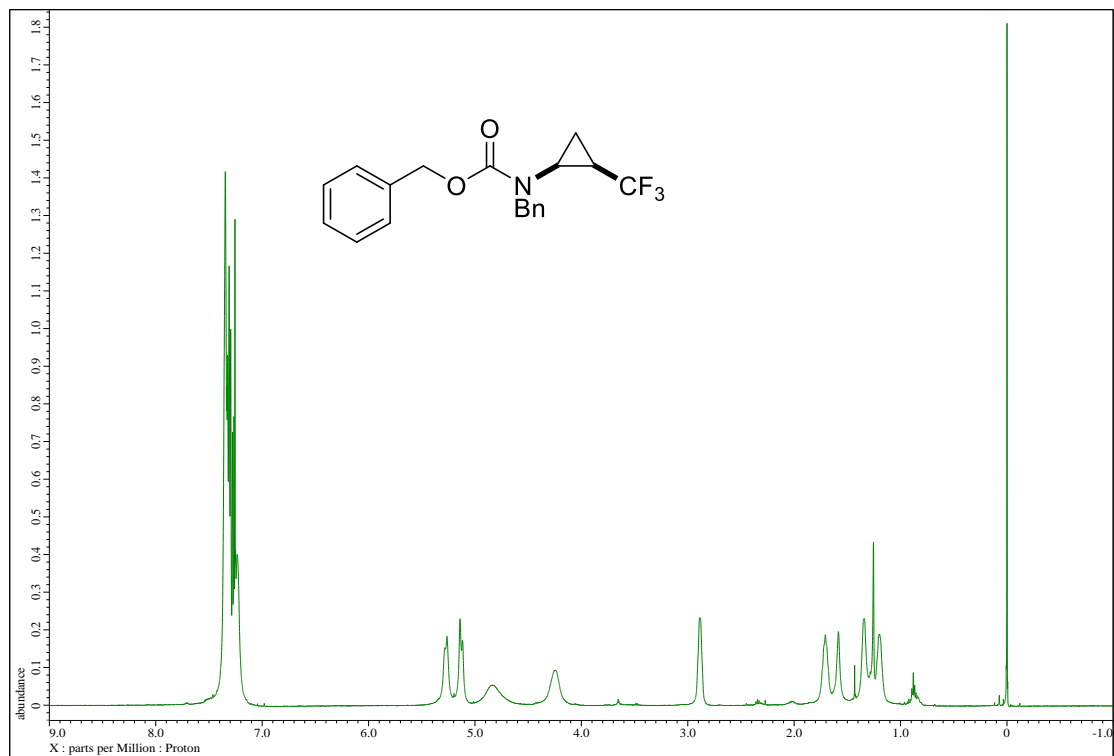
<sup>1</sup>H NMR



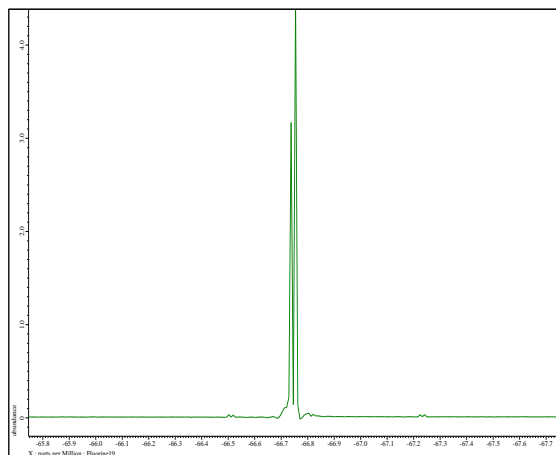
<sup>13</sup>C NMR



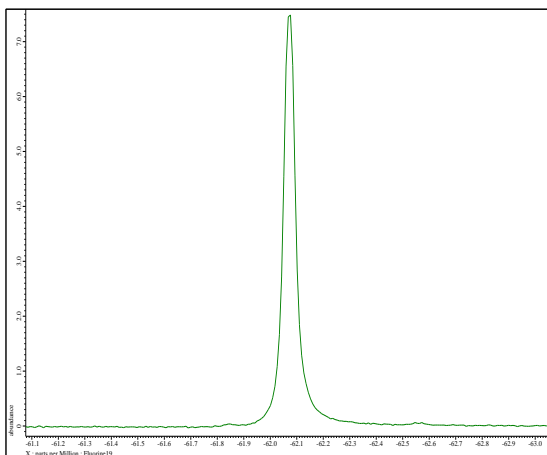
$^1\text{H}$  NMR



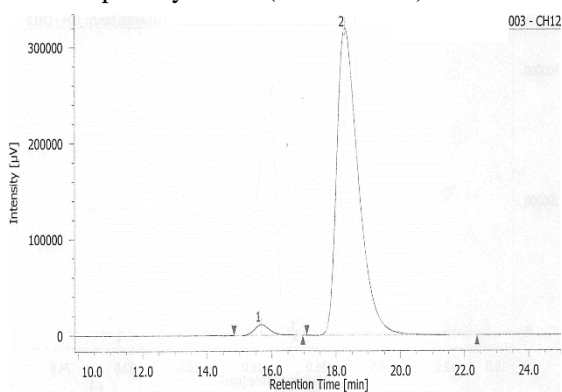
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

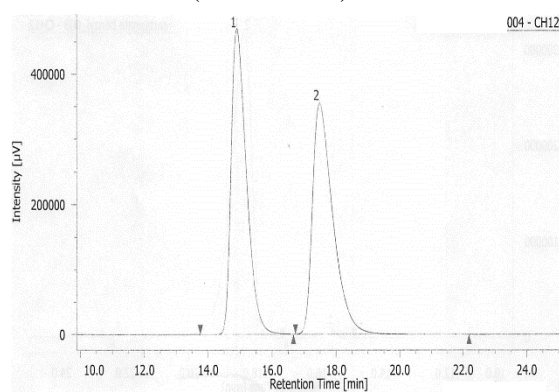


HPLC optically active (*trans* isomer)



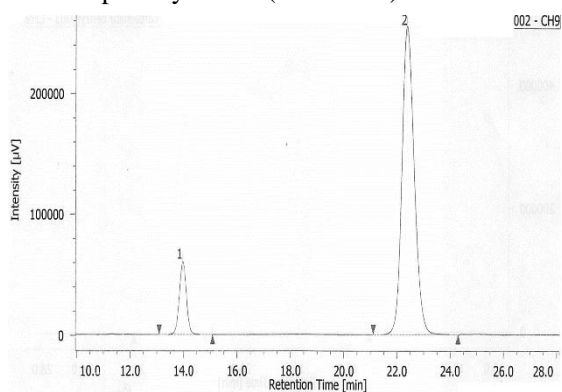
No.	tR [min]	Area	Area%
1	15.678	374430	2.453
2	18.268	14887302	97.547

HPLC racemic (*trans* isomer)



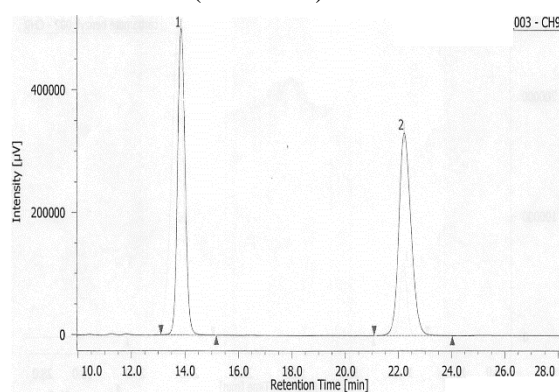
No.	tR [min]	Area	Area%
1	14.849	15471862	49.411
2	17.480	15840597	50.589

HPLC optically active (*cis* isomer)



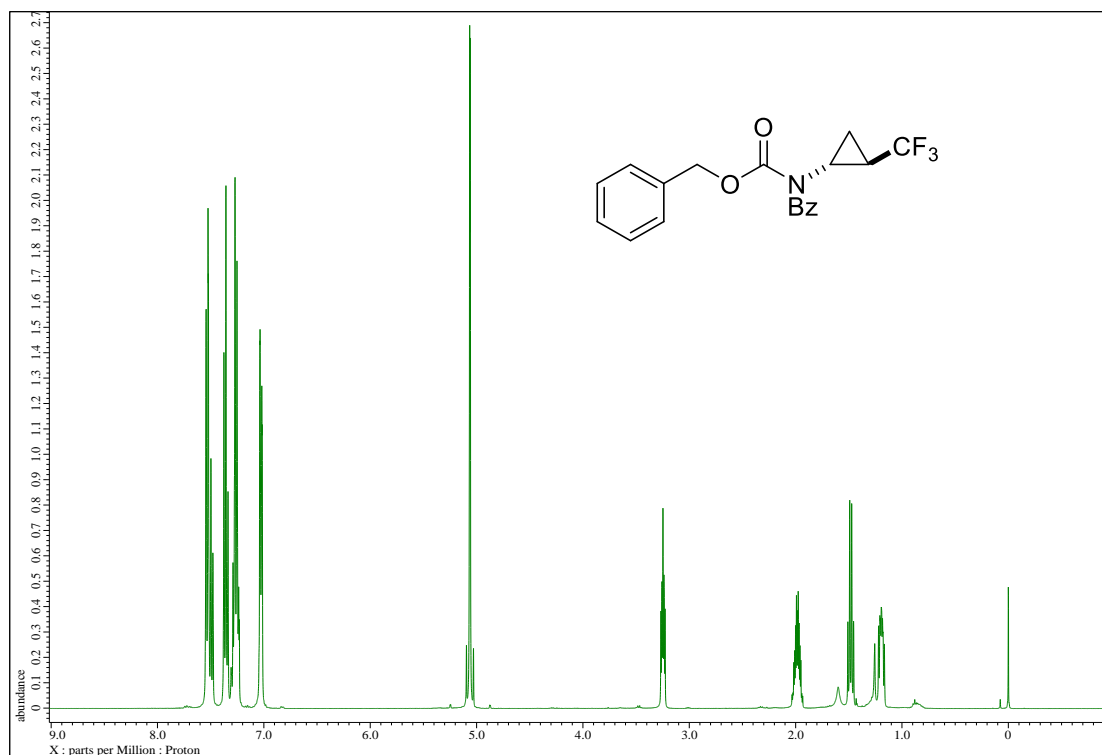
No.	tR [min]	Area	Area%
1	13.962	1110830	11.996
2	22.365	8149243	88.004

HPLC racemic (*cis* isomer)

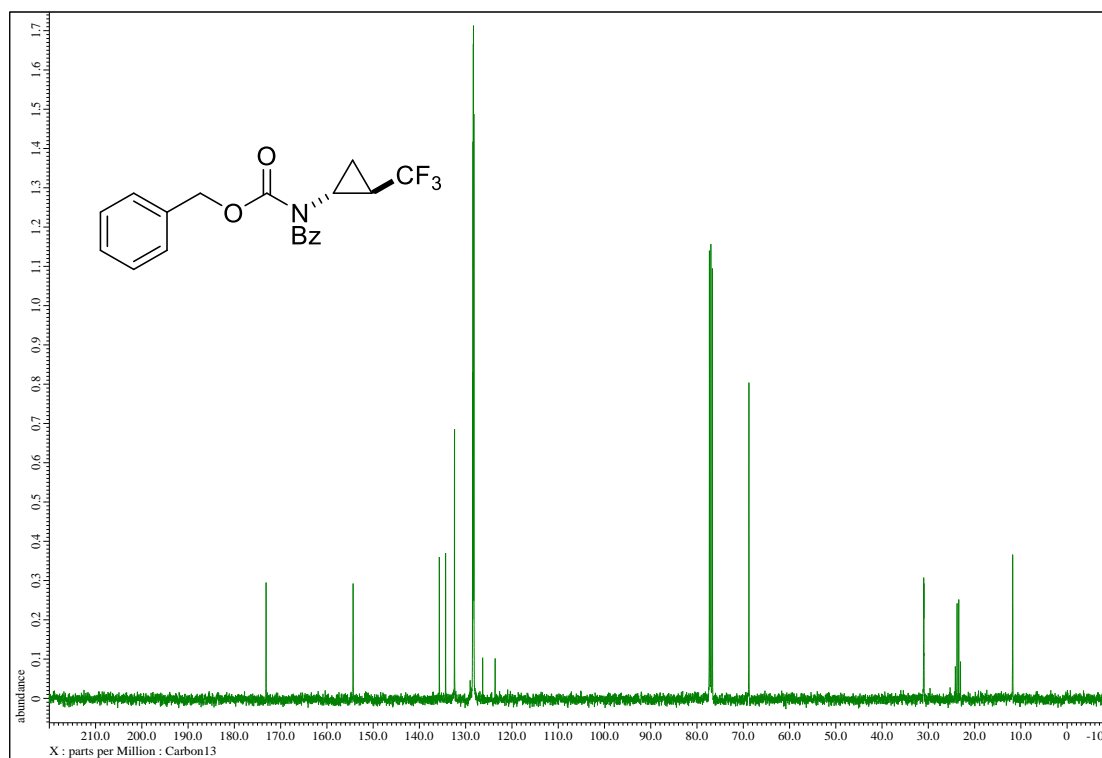


No.	tR [min]	Area	Area%
1	13.847	9903412	48.325
2	22.215	10590055	51.675

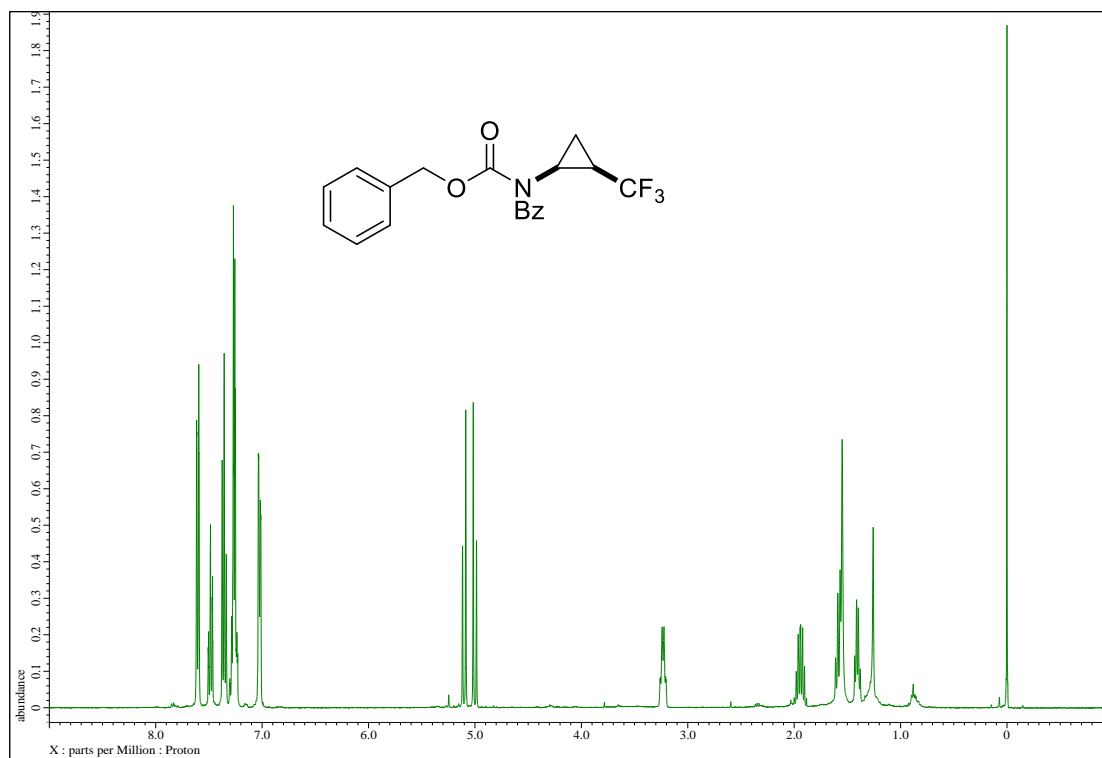
# <sup>1</sup>H NMR



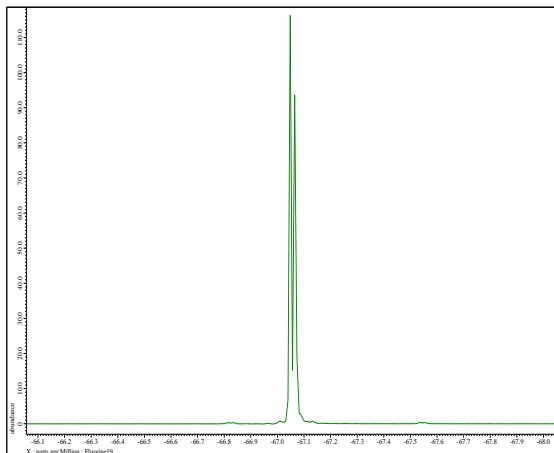
# <sup>13</sup>C NMR



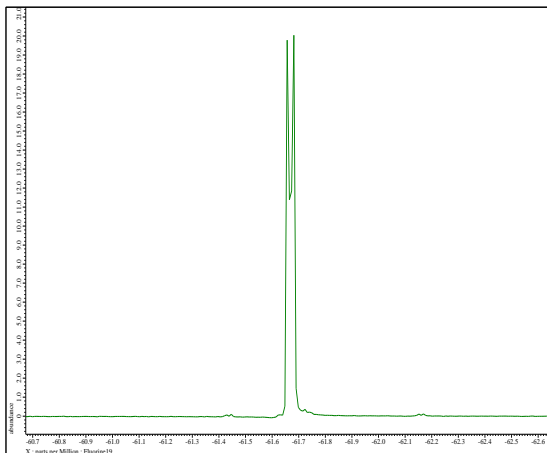
$^1\text{H}$  NMR



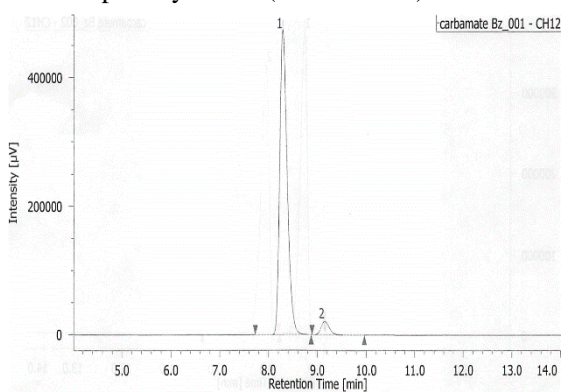
$^{19}\text{F}$  NMR (*trans* isomer)



$^{19}\text{F}$  NMR (*cis* isomer)

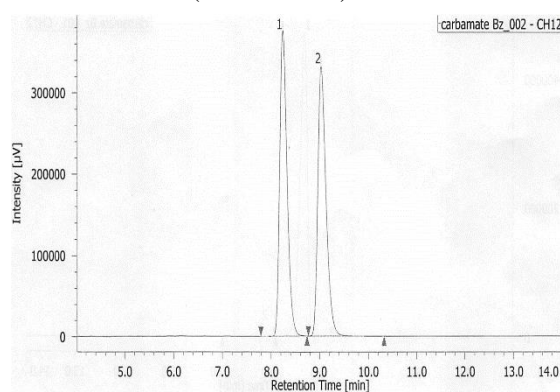


HPLC optically active (*trans* isomer)



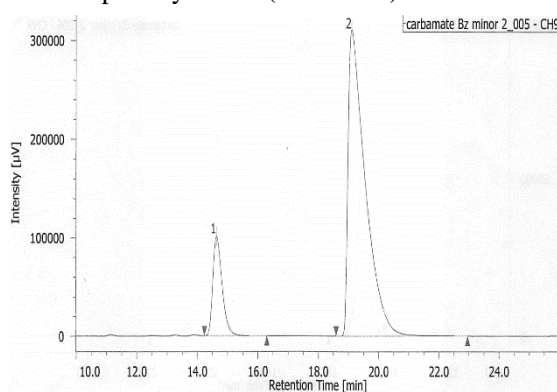
No.	tR [min]	Area	Area%
1	8.285	5021519	95.314
2	9.152	246878	4.686

HPLC racemic (*trans* isomer)



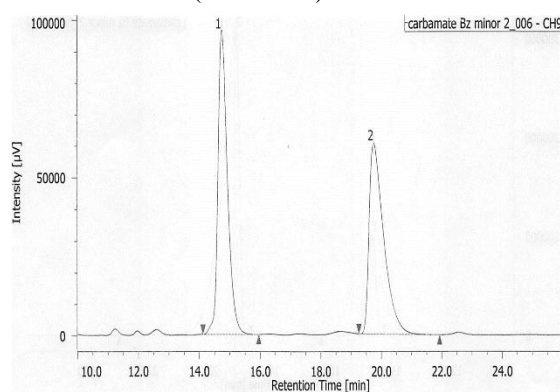
No.	tR [min]	Area	Area%
1	8.238	3929356	49.843
2	9.027	3954182	50.157

HPLC optically active (*cis* isomer)



No.	tR [min]	Area	Area%
1	14.630	2149066	14.917
2	19.092	12257452	85.083

HPLC racemic (*cis* isomer)



No.	tR [min]	Area	Area%
1	14.737	2094653	50.881
2	19.743	2022101	49.119

## 総括

光学活性シクロプロパン化合物は生物活性中に見られる部分構造であるため、その効率的な合成法の開発は医薬の分野において重要な課題である。なかでも、遷移金属触媒を利用したカルベン移動反応は不斉シクロプロパン化反応に有効な手法であることが知られている。しかしながら、カルベン前駆体として用いられるジアゾはそのほとんどがジアゾカルボニル化合物に限定されており、基質一般性の拡大のためには新たな触媒系の開発が求められる。本論文では **Ru(II)–Pheox** を用いた新たな触媒系を開発し、これまでに合成例の少なかった官能基化シクロプロパン化合物の高立体選択的な合成方法を確立した。

**Ru(II)–Pheox** 触媒による様々なオレフィンとジアゾスルホンの高立体選択的シクロプロパン化反応では、ジアゾスルホンをカルベン前駆体としたシクロプロパン化反応の開発を行った。**Ru(II)–Pheox** 触媒存在下、スチレン誘導体、ビニルエーテル、ビニルアミン等の様々なオレフィン類の高エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応を達成しており、X 線結晶構造解析によって得られた化合物の絶対配置も決定している。また、得られたシクロプロピルスルホンを **BuLi** によって  $\alpha$  位のリチオ化した後、アルキルハライドで処理をすることで光学純度を損なうことなくアルキル化に成功している。

一方、 $\alpha$ -ジアゾジェニルスルホンの不斉分子内シクロプロパン化反応では、チアビシクロ[3.1.0]ヘキセンジオキサイドが生物活性物質中に見られる重要な部分構造であることが知られている。しかしながら、これまでアキラルな **Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>** を触媒としたチオフェンとジアゾアセテートによるラセミ体のシクロプロパン化反応しか報告されておらず、不斉合成の報告例はない。そこで **Ru(II)–Pheox** 存在下での分子内シクロプロパン化反応によって光学活性チアビシクロ[3.1.0]ヘキセンジオキサイドの合成方法を確立した。

さらに **Ru(II)–Pheox** 触媒によるトリフルオロメチルシクロプロパンの高エナンチオ選択的な合成に関しては、トリフルオロメチルシクロプロパンは 3 員環とフッ素置換基を併せ持つ特徴的な部分構造であり、**Ru(II)–Pheox** 触媒存在下、オレフィン類と系中で発生させたトリフルオロジアゾエタンを反応させることで目的とするトリフルオロメチルシクロプロパンの高収率、高エナンチオ選択的な合成を達成した(up to 98%収率、up to 98% ee)。また本触媒系は、スチレン誘導体、ビニルエーテル、ビニルアミン、そしてジエンを基質としたシクロプロパン化に適用可能である。更にフェニルブタジエンとの反応で得られたビニルシクロプロパンは生物活性物質の合成中間体であるトリフルオロメチルシクロプロピルカルボン酸へと容易に変換できることが知られている化合物であり、本研究で初めて不斉合成が達成された。

以上、官能基化ジアゾ化合物をカルベン前駆体とした高エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応の開発を達成し、医農薬品等の生物活性物質合成に有用である新たなシクロプロパン化合物を合成する技術を提供することができた。これらは将来新たな医農薬品を合成する上で有効な手法として期待される。



## 論文目録

### 査読付学術論文

1. **Manato Kotozaki**, Soda Chanthamath, Ikuhide Fujisawa, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, “Highly Stereoselective Cyclopropanation of Various Olefins with Diazosulfones Catalyzed by Ru(II)–Pheox Complexes” *Chem Commun*, 2017, **53**, 12193.
2. **Manato Kotozaki**, Soda Chanthamath, Takuji Fujii, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa “Highly Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyl Cyclopropanes by Using Ru(II)–Pheox Catalyst” *Chem Commun*, 2017, **54**, 5110..

### 査読付国際会議論文

1. **Manato Kotozaki**, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, “Enantioselective Synthesis of Thiabicyclo[3.1.0]hexene Dioxides via Intramolecular Cyclopropanation of  $\alpha$ -Diazo Dienyl Sulfones” Proceedings of Asian Conference on Engineering and Natural Sciences, Osaka, Japan, ACENS-0155, 2018, 449.

### 国際会議発表

1. **Manato Kotozaki**, Takuji Fujii, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, “STEREOSELECTIVE CYCLOPROPANATION OF OLEFINS WITH TRIFLUORODIAZOETHANE CATALYZED BY RU(II)-PHEOX COMPLEXES” The International Conference for Young Chemists, Penang, Malaysia, ORG-101, 2017.
2. **Manato Kotozaki**, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, “Enantioselective Synthesis of Thiabicyclo[3.1.0]hexene Dioxides via Intramolecular Cyclopropanation of  $\alpha$ -Diazo Dienyl Sulfones” Asian Conference on Engineering and Natural Sciences, Osaka, Japan, ACENS-0155, 2018.

## 謝辞

本研究を行うにあたり、3年間辛抱強くご指導をしてくださった岩佐精二教授に心から感謝申し上げます。

また、論文作成を初め研究の指針を示していただいた Soda Chanthamath 特任助教、そして研究に対する貴重な助言を頂いた柴富一孝准教授に深く感謝申し上げます。

論文の投稿に際し、単結晶 X 線構造解析によって研究を深める手助けをして頂きました藤澤郁英助手には大変お世話になりました。

さらに岩佐研究室、柴富研究室の皆様には公私ともにお世話になり、研究を進めるうえで大きな支えとなりました。

最後に本学で勉学に励む機会を与えてくださった両親、そして暖かく見守ってくださった家族に感謝を申し上げます。

平成 30 年 3 月

琴崎真任

---