

有機金属触媒による π および σ 結合への
不斉カルベン移動反応の開発

(Development of Asymmetric Carbene Transfer Reactions
into π and σ Bonds using Organometallic Catalysts)

2019 年 1 月

博士 (工学)

中川 陽子

豊橋技術科学大学

平成 31年 2月 14日

環境・生命工学専攻	学籍番号	第 123437 号	指導教員	岩佐 精二 柴富 一孝
氏名	中川 陽子			

論文内容の要旨 (博士)

博士学位論文名	有機金属触媒による π および σ 結合への不斉カルベン移動反応の開発
---------	--

(要旨 1,200 字程度)

中性条件での π および σ 結合の位置及び立体選択的官能基化は、有機化合物の特性を自在に修飾する手段として非常に有力であり、酸性または塩基中で不安定な生理活性物質の最終合成段階での末端置換基の官能基化などへの応用が期待される。このような合成技術の開発には、活性の高い金属カルベン錯体を活性中間体として用いたカルベン移動反応が有用であり、様々な結合を直接的かつ高立体選択的に官能基化することが可能になる。しかし、電子不足なアルケン類や σ 結合へのカルベン移動反応は、その反応エネルギーの大きさ故に困難を伴い、挑戦的課題として残されている。そこで本研究では、カルベン移動反応の高度な応用として、より結合エネルギーが高く活性化されていない結合の位置および立体選択的官能基化反応に焦点をあて反応開発を行った。具体的には、独自に開発したRu(II)-Pheox触媒による、電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応、Si-H結合および1級C-H結合への不斉カルベン挿入反応の開発および量子化学計算を用いた不斉誘起機構・反応機構の解析を行った。

第一章では、カルベンおよび金属カルベン錯体の性質と反応への応用について歴史的な背景をまとめ、第二章では、Ru(II)-Pheox触媒の開発とその用途について概説した。第三章では本論文の研究目的を述べた。

第四章では、Ru(II)-Pheox触媒による反応機構解析のために配位子交換反応とX線解析による実験化学的解析とDFT計算による理論化学的解析を行い、遷移金属周辺の分子の挙動について精査した。その結果、トランス効果によって位置及び立体選択的に反応中心金属のRu(II)に配位子交換反応を経由して触媒反応が起こることを明らかにした。

第五章では、Ru(II)-Pheox触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応の反応機構および不斉誘起機構の理論化学的解析を行った。DFT計算を用いてシクロプロパン環形成までの反応機構を解析した結果、major/minorの構造の立体選択性は、金属カルベン錯体のエネルギー差によって決定されており、安定性の要因はRu(II)-Pheox触媒の不斉環境起源であるフェニル基に由来する π 電子相互作用であることが示された。

第六章では、Ru(II)-Pheox触媒による電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応の開発を行った。Ru(II)-Pheox触媒1 mol%存在下、ジクロロメタン中、室温で、反応は高速に進行し、目的の光学活性シクロプロパン縮環型 γ -ラクトン化合物が高収率かつ高立体選択的に得られた(最高99%収率, 99% ee)。さらに反応の応用として、分子生物学分野への応用や医薬候補群としても重要なdycibetaine CPaとDCG-IVの形式合成を行い、最短合成経路を開発した。同時に、本反応は、電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応として初めての高立体選択的

な反応例である。

第七章では、Ru(II)-Pheox触媒を用いた(1)Si-H挿入反応による不斉炭素の構築，(2) Si-H挿入反応による不斉炭素および隣接する不斉ケイ素の構築，(3)Si-H挿入反応による不斉ケイ素の構築，の3種類の反応を開発した。(1)と(2)の反応については，Ru(II)-Pheox触媒1 mol%存在下で高収率・高立体選択的に目的の光学活性有機シラン類が合成された（最高99%収率，99% ee）。(3)のエナンチオ選択性は最高17%eeに留まった。これらの反応はRu触媒での不斉Si-H挿入反応に成功した初めての報告例であり，新たな触媒機能の開発を示す結果となった。また，反応(3)についても，まだエナンチオ選択性は低いものの，Si-H挿入反応によってケイ素のみの不斉制御を初めて実現した。いずれも光学活性有機ケイ素化合物の提供に寄与し，炭素の同族体としての有機ケイ素化合物の可能性を広げる研究成果である。

第八章では，Ru(II)-Pheox触媒を用いた1級C-H結合への位置および立体選択的カルベン挿入反応の開発を行った。様々なジアゾアセトアミド類とラセミ体の触媒を用いた反応性の調査により，Ru(II)-Pheox触媒による分子内C-H挿入反応の位置選択性は，基質の電子密度やC-H結合との遭遇確率によって競争的に決定することが明らかになった。不斉反応においては，*p*-MeO-Ru(II)-Pheox触媒5 mol%存在下，ジアゾアセトアミド類の分子内C-H挿入反応は室温で効率的に反応し，最高81%収率，91%eeで目的の光学活性 γ -ラクタム類が得られた。これはジアゾアセトアミド類の不活性な1級C-H結合への位置選択的および立体選択的なカルベン挿入反応として，初めての報告例である。

第九章には研究結果について総括した。また第十章には第四章から第八章までの全ての実験データおよび解析データをまとめた。

Date of Submission (month day, year) : 2 / 14 / 2019

Department Department of Environmental and Life Sciences	Student ID Number D123437	Supervisors Seiji Iwasa Kazutaka Shibatomi
Applicant's name Yoko Nakagawa		

Abstract (Doctor)

Title of Thesis	Development of Asymmetric Carbene Transfer Reactions into π and σ Bonds using Organometallic Catalysts
-----------------	---

Approx. 800 words

Transition metal-catalyzed carbene transfer reactions into inactive bonds such as electron deficient olefins, Si–H and C–H bonds, are a new challenge of organic reaction and has attracted much attention because of the powerful and dynamic molecular transformation from an initial skeleton to more useful and complicated and functionalized organic compounds. However, the selective functionalization of inactive bonds frequently encounters difficulties in controlling the regioselectivity and enantioselectivity. Therefore, region- and enantioselective carbene transfer reaction into inactive bonds have reminded as a challenging research target.

In 2010, we developed a series of chiral Ru(II) phenyloxazoline catalyst (Ru(II)-Pheox) from Ru(II) source and chiral oxazoline ligands that can be easily synthesized from inexpensive and commercially available benzoyl chloride derivatives and amino alcohols in high yields. Ru(II)-Pheox catalysts were found to effectively promote asymmetric inter- and intramolecular carbene transfer reactions of diazo compounds with wide variety of olefins to give cyclopropane derivatives in high yields with high enantioselectivities. Thus, I focus on the catalytic asymmetric inter- and intramolecular carbene transfer reaction into inactive bond such as electron deficient olefins, Si–H and C–H bond using Ru(II)-Pheox as our new challenge.

In chapter 1, the generation of carbene intermediates and their chemical and physical properties are summarized based on molecular orbital theory. In chapter 2, the recent development of the design of Ru(II)-Pheox catalyst and Ru(II)-Pheox catalyzed asymmetric reactions are summarized. Chapter 3 presents the research objective of this thesis.

Chapter 4 describes the ligand exchange reaction of an acetonitrile of Ru(II)-Pheox with a pyridine to figure out the detail of catalyst mechanism and examined the reaction by DFT calculations. The ligand exchange reaction proceeded site selectively from the position of *trans* to C–Ru bond. DFT calculations show that the direction of the ligand exchange is determined based on the energy gap of the ligand elimination instead of the stability of the metal complex.

Chapter 5 presents first mechanistic study of Ru(II)-Pheox-catalyzed highly enantioselective intramolecular cyclopropanation reactions to elucidate the mechanism of the reaction and of chiral induction. The results of computational chemical analysis indicate that the desired intramolecular cyclopropanation by Ru(II)-Pheox proceeds via a stable

metallacyclobutane intermediate and two transition states. The enantioselectivity by Ru(II)-Pheox catalyst was affected by the energy gap between the metal-carbene complexes. These results provide important information about the origin of the observed high enantioselectivity, which are helpful for the design of new and more efficient C_1 -symmetric catalyst systems having a single chirality.

Chapter 6 presents catalytic asymmetric intramolecular cyclopropanation of diazoesters having α , β -unsaturated carbonyl group. As the results, excellent enantioselectivities (up to 99% *ee*) and yields were obtained by using Ru-Pheox catalyst. This enantioselective process could be successfully applied for the formal synthesis of DCG-IV and Dysibetaine CPa which are known as important bioactive compounds for neurotransmission. Those useful key intermediates were obtained in 67% and 54% yields respectively with over 99% *ee* for both.

Chapter 7 describes the catalytic asymmetric carbene insertion reactions into Si-H bonds by using Ru(II)-Pheox catalyst. As the results, I demonstrated three different types of enantioselective Si-H insertion reactions to construct chiral centers at the silicon and/or neighbouring carbon atoms as a first example of a high enantioselective Si-H insertion reaction using a Ru catalyst. The Si-H insertion reactions of α -methyl α -diazoesters proceeded smoothly in the presence of 1 mol% of Ru(II)-Pheox catalyst resulting with high yields and excellent enantioselectivities at both the neighbouring carbon and silicon atoms (up to 99% yield and 99% *ee*). The Si-H insertion reactions with prochiral silanes also proceeded to give the chiral organosilicons in high yield but with low enantioselectivity. It was the first report of the Ru catalyzed Si-H insertion reaction and chiral induction to only silicon atom via catalytic asymmetric Si-H insertion reaction.

Chapter 8 presents the highly regio- and enantioselective functionalization of inactive primary C-H bonds such as the *N-tert*-butyl group of various diazoacetamides by using the Ru(II)-Pheox catalyst. The intramolecular catalytic asymmetric amide carbene insertion reactions of diazoamide proceeded rapidly in the presence of Ru(II)-Pheox to give the corresponding γ -lactam derivatives in moderate to high yields with high enantioselectivities (up to 91% *ee*). This is the first report of the highly regio- and enantioselective functionalization of the inactive primary C-H bonds of the *tert*-butyl group.

Chapter 9 provides the general conclusion for the research outcomes.

Chapter 10 provides the experimental and analytical data for chapter 4 to 8.

目次

第一章 序論.....	1
1-1 カルベンの性質.....	1
1-2 遷移金属触媒とカルベンによる反応.....	3
1-2-1 金属カルベン錯体の性質.....	3
1-2-2 金属カルベン錯体による不斉環化付加反応.....	5
1-2-3 金属カルベン錯体によるイリド生成反応.....	7
1-2-4 金属カルベン錯体による σ 結合への不斉挿入反応.....	8
第二章 Ru(II)-Pheox 触媒の開発とその応用.....	10
2-1 Ru(II)-Pheox 触媒の特徴.....	10
2-2 Ru(II)-Pheox 触媒によるカルベン移動反応.....	11
2-2-1 不斉分子間シクロプロパン化反応.....	11
2-2-2 不斉分子内シクロプロパン化反応.....	14
2-2-3 N-H 挿入反応.....	15
第三章 研究目的.....	16
第四章 リガンド交換反応を用いた Ru(II)-Pheox 触媒の Ru 周辺分子挙動の理論 化学的解析.....	17
4-1 背景.....	17
4-2 配位子交換反応を用いた(pyridine)(acetonitrile) ₃ Ru(II)-Pheox 錯体の合成と構造解析	20
4-3 DFT 計算によるアセトニトリル脱離およびピリジン配位機構の考察.....	22
4-4 Ru(II)-Pheox 触媒における配位子およびカルベンの配位方向の考察.....	24
4-5 結論.....	26

第五章 量子化学計算を用いた Ru(II)-Pheox 触媒による不斉シクロプロパン化反応の反応機構・不斉誘起機構の解析.....27

5-1	背景	27
5-2	計算方法	29
5-2-1	触媒の立体構造モデルの設計	29
5-2-2	計算方法と計算条件	34
5-3	Ru(II)-Pheox 触媒による分子内シクロプロパン化反応の反応機構解析	36
5-3-1	Ru へのカルベンの配位方向の検討.....	36
5-3-2	安定な金属カルベン錯体構造の探索	39
5-3-3	不斉誘起機構の解析	41
5-3-4	反応機構の解析	42
5-4	Ru(II)-indan-Pheox 触媒による不斉分子間シクロプロパン化反応の不斉誘起機構の解析.....	47
5-4-1	ジアゾオキシインドール類の不斉分子間シクロプロパン化反応.....	47
5-4-2	金属カルベン錯体の最安定構造の探索	48
5-4-3	予想される不斉誘起機構	50
5-5	結論	52

第六章 Ru(II)-Pheox 触媒による電子求引性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

6-1	背景	53
6-2	基質合成	59
6-3	Ru(II)-Pheox 触媒による分子内不斉シクロプロパン化反応	63
6-3-1	触媒効果	63
6-3-2	溶媒効果	64
6-3-3	基質依存性	64
6-4	生理活性物質の合成	66
6-5	水溶性触媒を用いた H ₂ O/Et ₂ O 二相系溶媒での不斉分子内シクロプロパン化反応	68
6-6	結論	71

第七章 Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾアセテート類の不斉 Si-H 挿入反応

7-1	背景	72
-----	----------	----

7-2	Ru(II)-Pheox 触媒を用いた不斉 Si-H 挿入反応による不斉炭素の合成.....	76
7-2-1	様々なジアゾ化合物の検討.....	76
7-2-2	ジアゾアセテート類の置換基 R ¹ のスクリーニング	77
7-2-3	温度効果の検討.....	78
7-2-4	シラン類のスクリーニング	79
7-2-5	ジアゾアセテート類の置換基 R ² の検討	81
7-2-6	反応の応用.....	81
7-2-7	予想される反応機構.....	82
7-3	Ru(II)-Pheox 触媒を用いた不斉 Si-H 挿入反応による不斉炭素および隣接する不斉ケイ素の合成.....	84
7-3-1	ジアゾアセテート類の置換基 R ¹ のスクリーニング	84
7-3-2	シラン類のスクリーニング	85
7-4	Ru(II)-Pheox 触媒を用いた不斉 Si-H 挿入反応による不斉ケイ素の合成.....	87
7-4-1	ラセミ体の触媒を用いた様々なジアゾ化合物による Si-H 挿入反応.....	87
7-4-2	不斉ケイ素を構築する不斉 Si-H 挿入反応.....	89
7-5	結論.....	90
第八章	Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾアセトアミド類の不斉分子内 C-H 挿入反応.....	91
8-1	背景.....	91
8-2	Ru(II)-Pheox 触媒による C-H 挿入反応の反応性調査.....	95
8-3	Ru(II)-Pheox 触媒による 1 級 C-H 結合へのカルベン挿入反応の開発	96
8-3-1	ジアゾアセトアミド類のスクリーニング	96
8-3-2	反応機構の解析.....	100
8-4	Ru(II)-Pheox 触媒による 1 級 C-H 結合への不斉カルベン挿入反応の開発	102
8-4-1	触媒検討・溶媒検討.....	102
8-4-2	基質検討.....	103
8-5	結論.....	105
第九章	結論.....	107
第十章	実験項	109
10-1	リガンド交換反応を用いた Ru(II)-Pheox 触媒の Ru 周辺分子挙動の理論化学的解	

析.....	109
10-2 量子化学計算を用いた Ru(II)-Pheox 触媒による不斉シクロプロパン化反応の反応機構・不斉誘起機構の解析.....	135
10-3 Ru(II)-Pheox 触媒による電子求引性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.....	155
10-4 Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾアセテート類の不斉 Si-H 挿入反応.....	221
10-5 Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾアセトアミド類の不斉分子内 C-H 挿入反応....	344
参考文献.....	436
投稿論文・学会発表.....	448
研究助成.....	455
謝辞.....	456

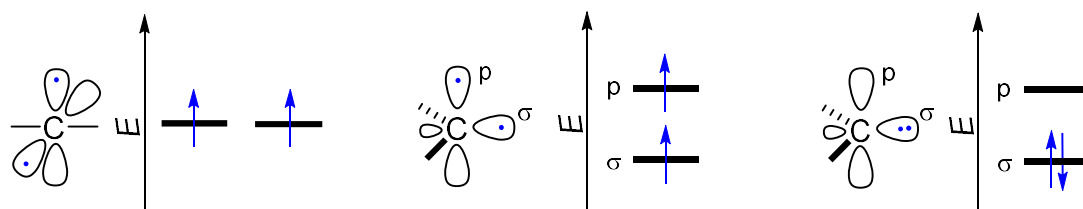
第一章 序論

1-1 カルベンの性質

炭素カルベンとは中性で 2 価の炭素活性種である。置換基の構造によって、アルキルカルベン、不飽和カルベンなどの炭化水素系やヘテロ原子のカルベンから、窒素や酸素などのヘテロ原子が置換したヘテロ置換カルベンなど多くの種類が知られている。¹ カルベン(本章以降、本論文でカルベンと記載する時は、炭素カルベンを表す。)の発生方法としては、基本的には α 脱離が可能な炭素化合物が用いられる。ジアゾアルカン、ジアジリンを用いた手法が代表的であり、加熱・光・金属触媒添加によって窒素ガスを放出しカルベンが発生する。カルベンは一般的に単体では非常に短寿命であり、安定に単離できるカルベン種は限られている。そのため有機反応においては、反応系中で発生させたカルベンを速やかに活性種として利用する場合が多い。

Table 1-1. 炭素中間体

炭素中間体		共有結合数	価電子数
アニオン		3	8
ラジカル		3	7
カチオン		3	6
カルベン		2	6



(1) 直鎖状三重項カルベン (2) 曲がった三重項カルベン (3) 曲がった一重項カルベン

Figure 1-1. 直線状及び非直線状カルベンの軌道

カルベン炭素は 6 個の価電子と結合に関与しない 2 個の電子を持つ (Table 1-1)。この結合

に参与しない 2 個の電子が対を成しているか、並行であるかによって、基底一重項カルベンと基底三重項カルベンに分類される。これらの熱力学的な安定性は構造によって変化することが知られており、一重項がより安定なものを基底一重項カルベン、三重項が安定なものを基底三重項カルベンと称する (Figure 1-1)。一重項カルベンは、 σ 軌道に非共有電子対を有する構造をとっており、 p 軌道は空軌道となっている。一方で、三重項型のカルベンは 2 個の不对電子がそれぞれの軌道に 1 個ずつ入った状態である。基底一重項カルベンまたは基底三重項カルベンのどちらの構造をとるかは、 p 軌道と σ 軌道間のエネルギー差によって決まる。アルキルカルベンのうち、一重項カルベンは転移反応によってアルケンを生成することが多い。一方で、三重項アルキルカルベンは付加反応や挿入反応といったカルベンとしての特徴的な反応の前駆体として働く。反応には (1)カルベン p -アルケン π 相互作用による求電子的攻撃、(2)カルベン σ -アルケン π^* 相互作用による求核的攻撃、という二つの異なる軌道相互作用が考えられる (Figure 1-2)。このように三員環構造が構築される反応をシクロプロパン化反応と称する。



(1)アルケンへの求電子的反応

(2)アルケンへの求核的攻撃

Figure 1-2. カルベンとアルケンの軌道相互作用によるシクロプロパン化反応

また、カルベンは $X-H$ ($C-H$, $O-H$, $Si-H$, $B-H$, $N-H$ など) の σ 結合とも効率よく反応し、挿入反応を引き起こす。このようなカルベンの挿入反応は、カルベンの強い求電子的性を示す典型的な反応として知られており、 $C-C$ 結合、 $C-O$ 結合、 $Si-C$ 結合、 $C-B$ 結合、 $C-N$ 結合等、炭素との新規結合を容易に形成できるため、合成化学的に非常に有用な反応である。しかしカルベン中間体は反応性が高すぎるため制御が困難な場合が多い。そこで金属の d -軌道との相互作用を利用した、所謂、金属カルベン錯体を經由する反応設計が注目されてきた。加えて金属は配位子の設計により多様な触媒設計へと発展させることができる。すなわち金属の選択と配位子の設計により高いカルベンの反応性を制御しつつ反応の立体選択性も可能となる。

1-2 遷移金属触媒とカルベンによる反応

1-2-1 金属カルベン錯体の性質

金属カルベン錯体は、遷移金属にカルベンが結合した錯体で、大きく分類するとカルベン炭素が求核性を有する Schrock 型と、カルベン炭素が求電子性を有する Fischer 型の二つに分けられる。¹² この二つの性質は、中心金属の種類やカルベン炭素上の置換基の種類によって変化する。カルベン錯体における軌道相互作用は Figure 1-3 に示されるように (A) のメタラアルケン構造を中心とする共鳴構造として表される。(A) の M=C 結合を含む構造では、一重項カルベンの非共有電子対が遷移金属の有する空の d 軌道に強く σ 供与し、占有 d 軌道電子とカルベン炭素の有する空の p 軌道の間にも弱い π 逆供与が存在する。Schrock 型カルベンの場合、d 電子を放出しやすい性質、つまり d 軌道エネルギーレベルが高い性質を有しているため、d 電子がカルベン炭素側に供与された (B) の構造を取りやすくなる。金属は前期遷移金属のように電気陰性度が小さく d 電子を放出しやすい性質をもつ金属が適している。ハロゲンのような π 供与性配位子が存在する場合、d 軌道エネルギーレベルはさらに上昇し、カルベン炭素への d 電子の供与が強くなる。その結果、Schrock 型カルベンはカルベン炭素が求核性を有する (Figure 1-4)。一方で、Fischer 型カルベンの場合、d 電子の多い低酸化状態の後期遷移金属が適しており、(C) の構造の寄与が大きいの。そのため、カルベンの非共有電子対の σ 供与は Schrock 型カルベンよりも弱いと推測される。安定な Fischer 型カルベンは、カルベン炭素上に OR や NO₂ などの π 供与性置換基を有している場合が多い。

Schrock 型カルベン・Fischer 型カルベンと分類上は二つに分けられるものの、実際には多くの錯体は (B) と (C) の中間の構造と性質を有しており、反応対象の環境によってもその性質は変化する。そのため、金属-カルベン配位子間の結合は実際には σ 供与結合と二重結合の中間、という表現が正しいといえる。

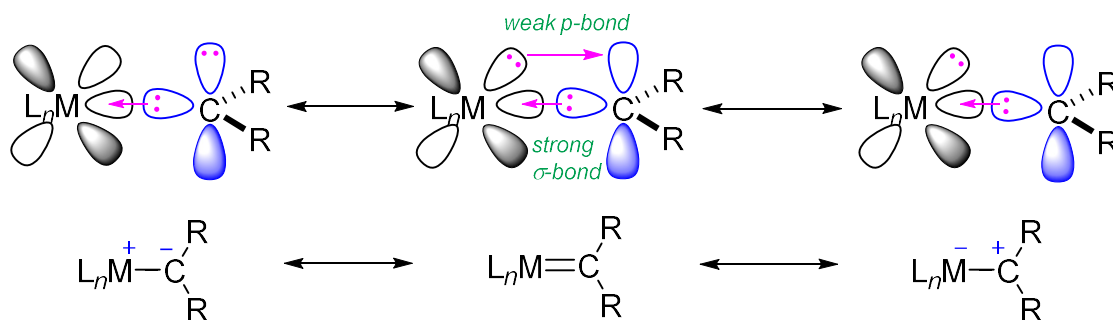
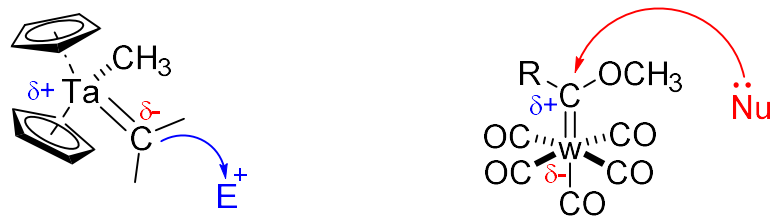


Figure 1-3. Schrock 型カルベン (B)・Fischer 型カルベン (C) の結合様式



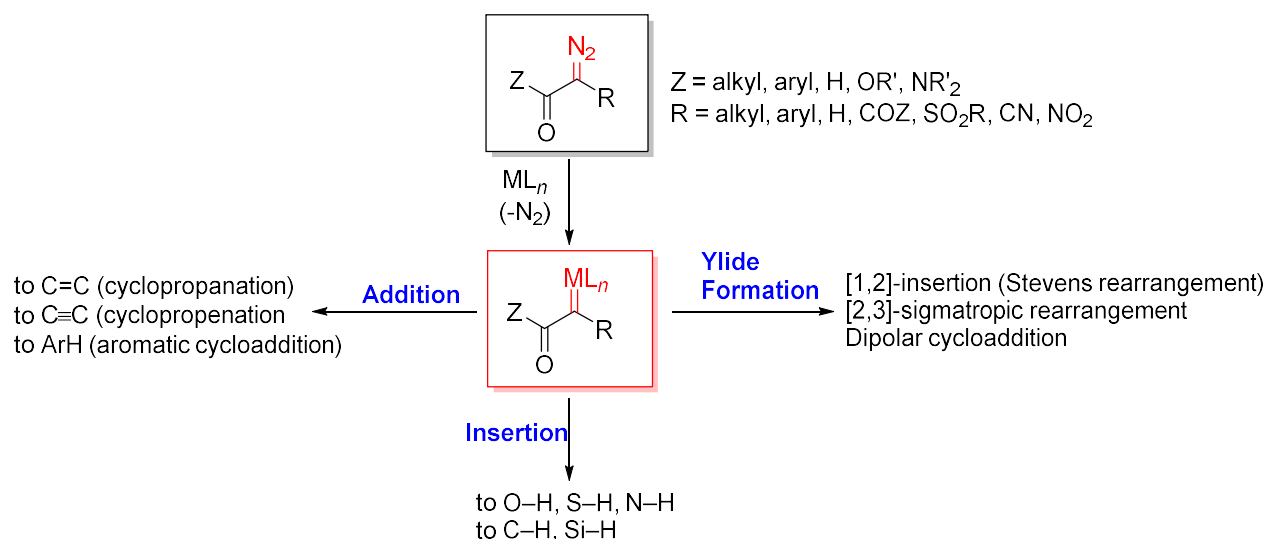
Ta(V), d^0 , 18e (Schrock 型)

W(II), d^4 , 18e (Fischer 型)

Figure 1-4 Schrock 型カルベンと Fischer 型カルベンの例

金属カルベン錯体の有機反応への応用は、1960年代、銅触媒による反応開発から始まった。1972年、1973年には Kochi らおよび Salomon らによって、 CuOTf ($\text{Tf}=\text{CF}_3\text{SO}_2$) を触媒として用いた高効率なシクロプロパン化反応が報告され、ジアゾ化合物をカルベン前駆体とした反応において Cu(I) が高い触媒活性を持つことが示された。³ また、1966年、Nozaki, Noyori らによって、不斉環境をデザインした遷移金属触媒による「触媒的不斉反応」が初めて報告され、遷移金属触媒による不斉カルベン移動反応という分野の基礎が築かれた。その後、反応のバリエーションを次々と広げながら遷移金属触媒の開発は進められた。⁴ 現在では、Cu, Fe, Rh, Ru, Ir, Co, Pd など様々な金属と多様な配位子が不斉触媒として利用されている。

ジアゾ化合物をカルベン前駆体とした金属カルベン錯体による反応は 3 種類に大別され、付加反応 (シクロプロパン化反応, シクロプロペン化反応, 芳香族環化付加反応), 挿入反応 (O-H, S-H, N-H, C-H, Si-H 結合への挿入反応), イリド形成反応 (1,2-挿入反応, 2,3-シグマトロピック転移反応, 双極子付加環化反応) などが挙げられる (Scheme 1-1)。⁵

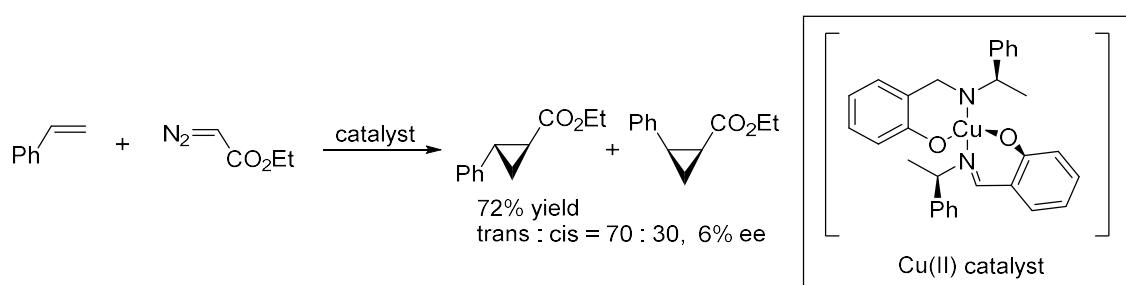


Scheme 1-1. 金属カルベン錯体による反応

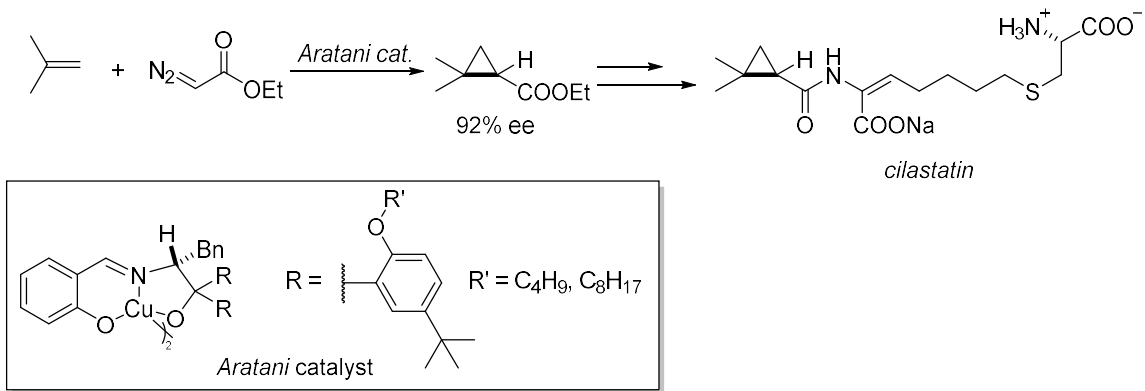
1-2-2 金属カルベン錯体による不斉環化付加反応

不斉環化付加反応の代表的な例として、触媒的不斉シクロプロパン化反応が挙げられる。⁶ 1966年、Nozaki および Noyori らによって初めて報告された不斉反応が金属カルベン錯体を用いた不斉シクロプロパン化反応であったことから、カルベンは不斉反応という分野そのものを拓いた先駆的な活性種であるといえる (Scheme 1-2)。Cu 錯体を触媒とした当反応では、*trans/cis* = 70 : 30, エナンチオ選択性はわずか 6% *ee* だった。しかしこの報告を発端に、金属カルベン錯体による不斉反応が次々と開発されていく。特にシクロプロパン骨格は菊酸をはじめとする天然物に多く見られる構造であり、特異な生理活性を持つため医薬品として広範囲な利用が期待される。そのため、金属カルベン錯体を用いた不斉シクロプロパン化反応の開発および生理活性物質合成への応用は、様々な触媒および基質によって挑戦される課題となった。1975年から1982年にかけて報告された Aratani らによる不斉銅触媒によるシクロプロパン化反応は、日本でも1987年から発売されている菌感染症治療薬 (cilastetin) に有用な不斉合成経路を提供した (Scheme 1-3)。⁷

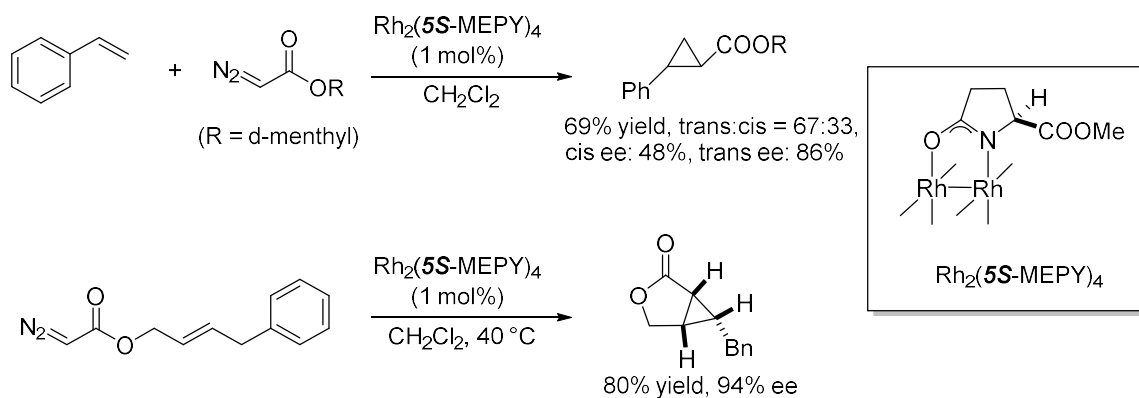
始めは Cu のみが用いられてきた不斉カルベン移動反応において、Rh や Ru が導入されるようになると反応の適用範囲はさらに拡大した。1973年に Teyssie らによって発見されたロジウム 2 価 2 量体である $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 錯体は、O-H 挿入反応、シクロプロパン化反応、シクロプロペン化反応、芳香族環化付加反応など様々な反応において高い触媒活性を示した。⁸ その後 Doyle らによって開発された $\text{Rh}_2(5\text{S-MEPY})$ など一連の 2 核 Rh 触媒は、分子間および分子内シクロプロパン化反応などカルベン移動反応において高い触媒活性を示すことが明らかにされている (Scheme 1-4)。⁹ また、Nishiyama らによって開発された C2 対称な Ru(II)-Pybox 触媒は、安定な 2 価のルテニウム触媒である (Scheme 1-5)。Ru(II)-Pybox は様々な不斉分子内シクロプロパン化反応および不斉分子間シクロプロパン化反応に対して効率的に働き、高収率・高立体選択的を示した。¹⁰



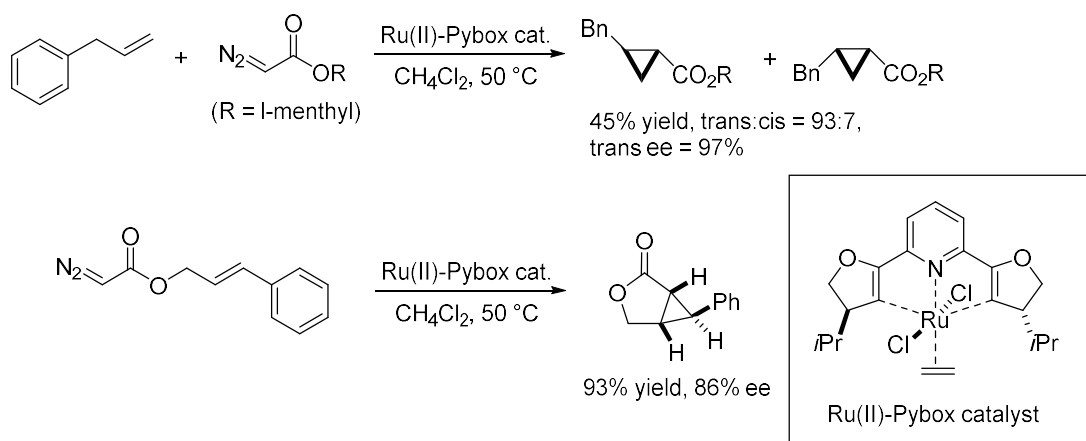
Scheme 1-2. Cu(II)触媒による不斉シクロプロパン化反応



Scheme 1-3. Aratani 触媒による不斉シクロプロパン化反応とその応用



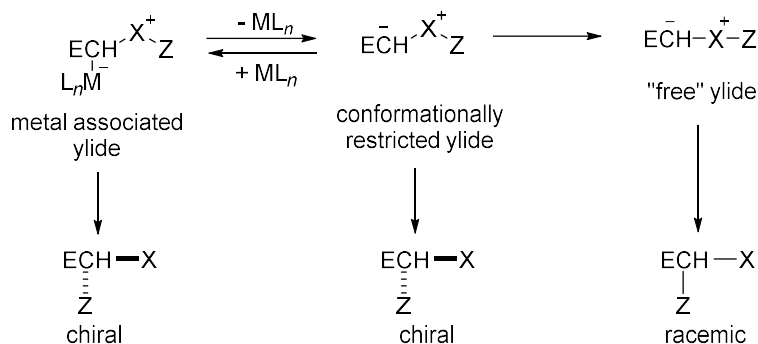
Scheme 1-4. Rh₂(**5S-MEPY**)による不斉分子間・分子内シクロプロパン化反応



Scheme 1-5. Ru(II)-Pybox 触媒による不斉分子間・分子内シクロプロパン化反応

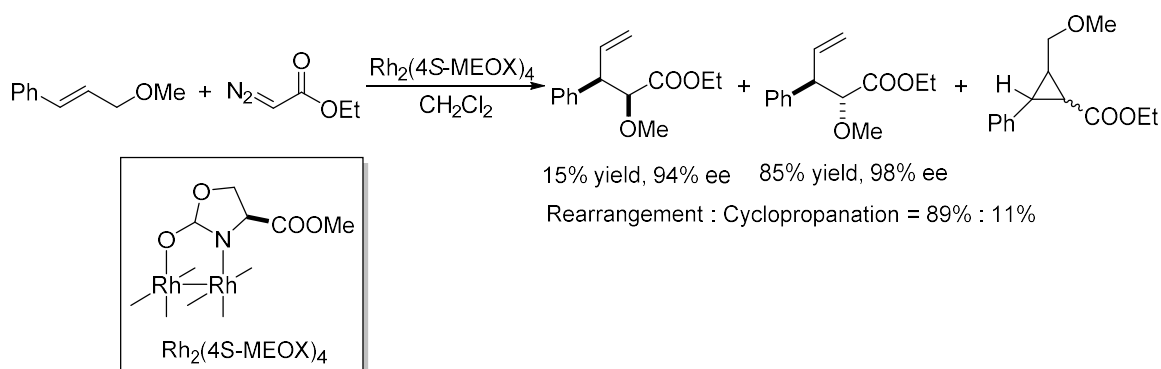
1-2-3 金属カルベン錯体によるイリド生成反応

カルベン前駆体と遷移金属触媒による金属カルベン錯体は、イリドの形成およびそれに続く転移反応に応用することができる。しかし、反応系中でフリーのイリドが生成すると反応中心金属環境に配位している不斉配位子はその反応中間体から脱離しているため、触媒による立体制御の効力が及ばない状態で反応が進行する場合もあり、不斉反応においては設計に注意が必要である (Scheme 1-6)。



Scheme 1-6. 遷移金属触媒によるイリド生成反応とそれに続く転移反応

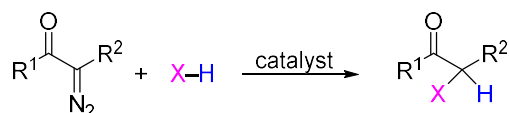
代表的なイリド生成反応と続く転移反応として、[2,3]-シグマトロピック転移がある。ジアゾアセテート類とアルケンを用いるこの分子間反応では、シクロプロパン化反応と競合してイリド形成が進行する。Doyle らは $\text{Rh}_2(4S\text{-MEOX})_4$ によって、シクロプロパン化反応を抑制し触媒的なイリド形成を優先的に進行させることに成功した (Scheme 1-7)。その結果、転移反応 : シクロプロパン化反応 = 89 : 11 の割合で反応し、目的の転移反応は 98% ee と高いエナンチオ選択性を伴い進行した。¹¹



Scheme 1-7. $\text{Rh}_2(4S\text{-MEOX})_4$ による [2,3]-シグマトロピック転移反応

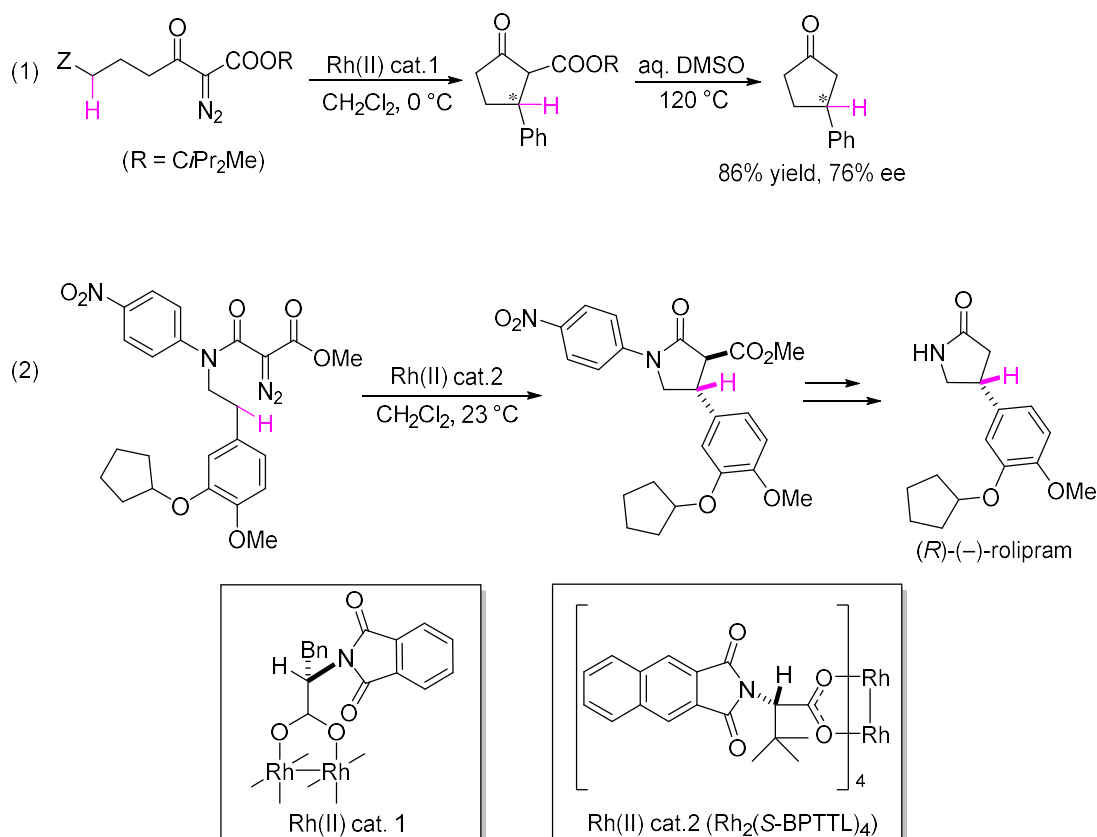
1-2-4 金属カルベン錯体による σ 結合への不斉挿入反応

金属カルベン錯体はまた触媒的に分極した原子間の σ 結合への挿入反応も起こすことができる。例えば、X-H 結合へのカルベン挿入反応では、X-C(carbene)-H の新規結合が直接的に構築でき、医薬品合成の最終段階での末端置換基の官能基化をはじめとした幅広い応用範囲が期待される (Scheme 1-8)。これまで、金属触媒によって C-H, O-H, N-H, Si-H, B-H 結合などへのカルベンの挿入反応が報告されている。



Scheme 1-8. σ 結合へのカルベンの挿入反応

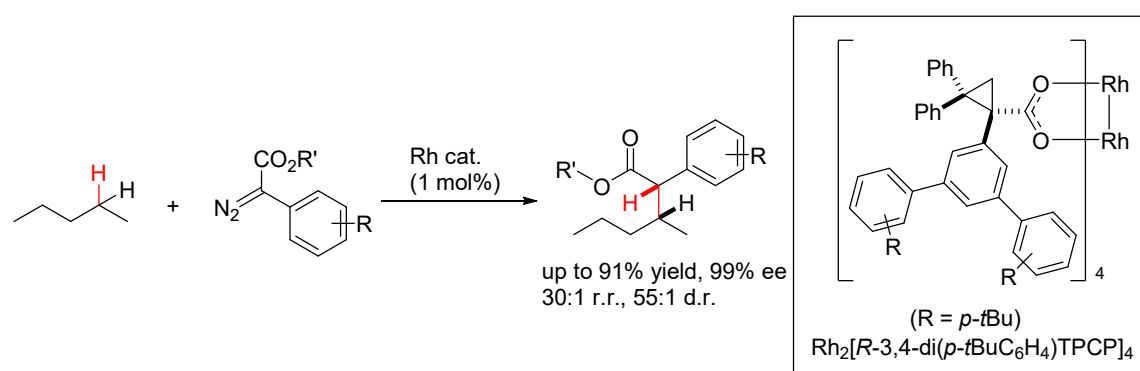
1990年、McKervey らによって触媒的不斉 C-H 挿入反応が初めて報告された。¹² α -diazo- β -ketosulfone をカルベン前駆体として、Rh(II)触媒を用いることで90%以上の高い収率で分子内 C-H 挿入反応が進行した。この段階では、エナンチオ選択性は12% eeに留まった。同年に Hashimoto らによって phenylalanine 骨格を有する Rh(II)触媒を用いた分子内 C-H 挿入反応が開発され、エナンチオ選択性は76% eeまで向上した (Scheme 1-9 (1))。¹³



Scheme 1-9. Hashimoto らによる不斉分子内 C-H 挿入反応

さらに Hashimoto らは 1999 年, $\text{Rh}_2(\text{S-BPTTL})_4$ 触媒を用いた高立体選択的不斉分子内 C-H 挿入を報告した。Hashimoto らによる不斉 C-H 挿入反応は, 選択的ホスホジエステラーゼ阻害剤 ((R)-(-)-rolipram) の基本骨格の直接合成に応用され, カルベンの挿入反応が医農薬品合成に有用であることが改めて示された (Scheme 1-9 (2))。¹⁴

カルベンの C-H 挿入反応は, 有機分子の基本骨格である C-H 結合を直接的に官能基化できる強力な手段として, その後も活発に研究が続けられた。2016 年には, Davies らによって, カルベンの C-H 挿入反応によるヘキサンの不斉官能基化が *Nature* 誌に報告された (Scheme 1-10)。¹⁵ これは単純かつ不活性な炭素骨格を位置および立体選択的に官能基化するという革新的な研究である。カルベンによる σ 結合への挿入反応は, 有機合成の分野において, “分子骨格の自由自在な修飾” の実現に向けてパラダイムシフトを引き起こしつつある。



Scheme 1-10. Rh 触媒によるヘキサンの不斉官能基化反応

第二章 Ru(II)-Pheox 触媒の開発とその応用

2-1 Ru(II)-Pheox 触媒の特徴

2010年、本研究室はフェニルオキサゾリン配位子を有する C_1 対称性のルテニウム錯体、Ru(II)-Pheox を開発した。¹ Ru(II)-Pheox 触媒は、高い反応性と立体選択性を両立させる有機金属触媒として、2つの特徴を併せ持つように設計された (Figure 2-1)。

1) Ru(II)-Pheox の特徴：反応中心金属の電子密度の調整

Ru(II)-Pheox 触媒の構造の特異性として、金属-Ar sp^2 炭素結合の存在がある。この σ 結合によって、本来電子欠乏性である金属原子に隣接炭素からの直接的な電子供与が実現し、反応中心金属の電子密度が増大する。そのため、金属錯体とカルベンの反応において律速段階である中心金属への酸化的付加の反応性の向上が実現している。また、芳香環上への置換基 (R') の付加により溶解性や電子密度を調整することで、様々な機能付加が実現する。

2) Ru(II)-Pheox の特徴：微調整可能な不斉空間

Ru(II)-Pheox 触媒は C_1 対称性のシンプルな構造であり、唯一の不斉発現因子はオキサゾリン環上に配置された置換基である。この不斉環境は入手の容易なアミノ酸由来の光学活性アミノアルコールによって構築されている。そのため、*tert*-ブチル基やベンジル基をもつアミノアルコールを原料にすることで、不斉環境を変化させることができる。

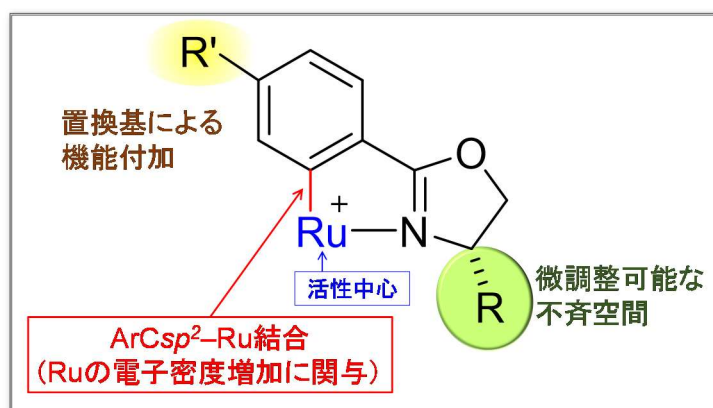
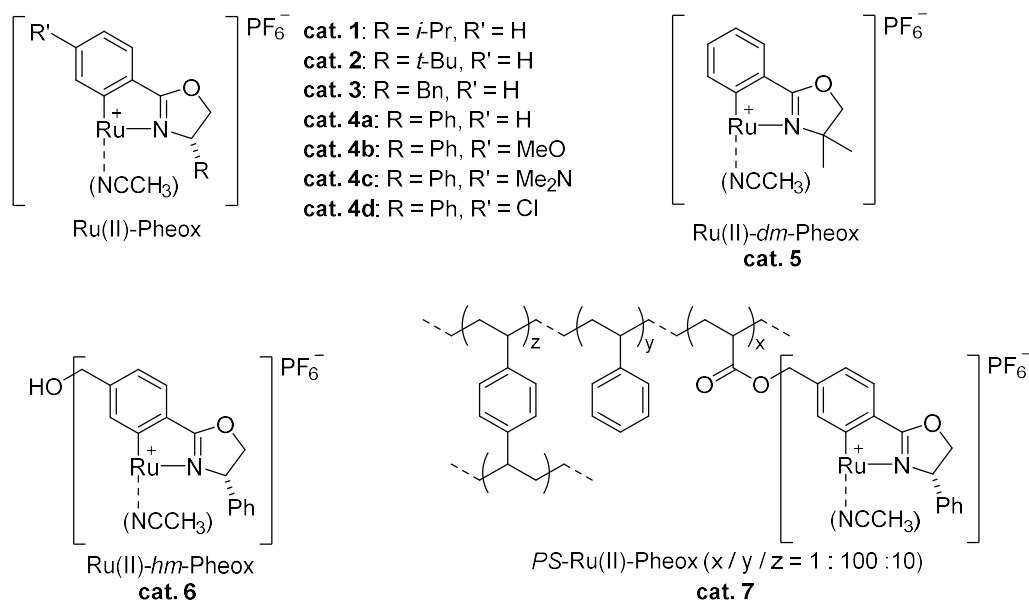


Figure 2-1. Ru(II)-Pheox 触媒の触媒設計

2-2 Ru(II)-Pheox 触媒によるカルベン移動反応

先行研究において、これまで様々な Ru(II)-Pheox シリーズが開発されてきた (Scheme 2-1)。不斉空間には, Ph, *t*Bu, Bn などを使用して立体障害の変化による検討を行い, 芳香族環上の置換基には電子密度の操作を期待して, *m*-MeO や *m*-Clなどを配置した。また, cat. 6 や cat. 7 に示すように末端置換基を水溶性置換基やポリマーにすることによって, 水/エーテルなど 2 相系に対応できる水溶性触媒や再利用可能な固体触媒として利用できる。これらの触媒開発により, Ru(II)-Pheox は有機金属触媒として働き, 様々なアルケン類とジアゾエステル類の触媒的不斉シクロプロパン化において高い触媒活性及び高い立体選択性を発現することが明らかになっている。また不斉制御には至っていないものの, N-H 結合へのカルベン挿入反応に対しても効率的に働くことが示されている。本章では, Ru(II)-Pheox 触媒による反応の先行研究について概説する。



Scheme 2-1. 種々の Ru(II)-Pheox 触媒

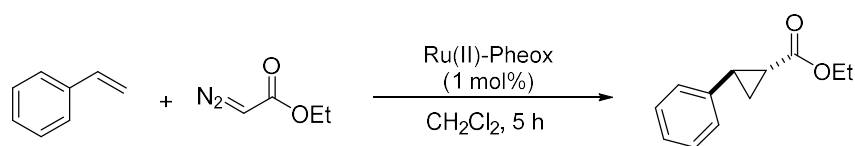
2-2-1 不斉分子間シクロプロパン化反応

Ru(II)-Pheox 触媒を用いた不斉分子間シクロプロパン化反応においては, 多様なカルベン前駆体とアルケンによる検討が行われてきた (Table 2-1, Scheme 2-2)。²

ジアゾエステル類とスチレン誘導体との分子間シクロプロパン化反応では, 様々な Ru(II)-Pheox シリーズを検討した (Table 2-1)。cat. 1-4a はそれぞれ, 不斉環境の立体障害の構成部位として *i*-Pr, *t*-Bu, Bn, Ph を有する。これらの触媒 5 mol% を用いて収率, *trans/cis* 比, ee を比べたところ, 最もバランス良く高い数値を示したのは不斉環境に Ph 基を有する cat. 4a だっ

た (entry 1-4)。収率低下の原因は原料の二量化であると考えられたため, entry 5 では, **cat. 4a** の触媒量を 1 mol% に減らし再度検討を行った。その結果, 収率は 85% に向上した。Entry 8-10 には, m 位に電子求引基または電子供与基を有する触媒 **cat. 4b-4d** を用いた。しかしこの場合では, m-MeO, m-Me₂N, m-Cl と変えた場合も生成物の収率および立体選択性に大きな差異は確認されなかった。触媒検討の結果, Ru(II)-Pheox 触媒によって最高 95% 収率, *trans/cis* 93/7, 99% ee で目的の分子間シクロプロパン化反応が進行することが明らかになった。

Table 2-1. 様々な Ru(II)-Pheox 触媒によるスチレンとジアゾエステルとの分子間シクロプロパン化反応



entry	Ru(II)-Pheox	T [°C]	yield [%]	<i>trans/cis</i>	ee [%]	
					<i>trans</i>	<i>cis</i>
1 ^b	cat. 1	RT	58	76/24	69	36
2 ^b	cat. 2	RT	67	76/24	92	74
3 ^b	cat. 3	RT	42	80/20	64	29
4 ^b	cat. 4a	RT	60	90/10	96	88
5	cat. 4a	RT	85	90/10	97	89
6	cat. 4a	0	95	93/7	97	89
7	cat. 4a	-20	73	94/6	97	92
8	cat. 4b	0	89	93/7	98	90
9	cat. 4c	0	89	92/8	98	92
10	cat. 4d	0	92	92/8	99	86

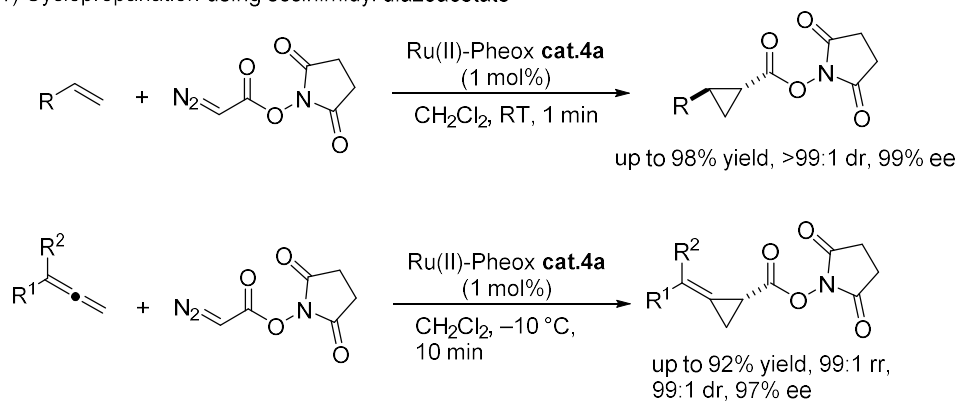
^a To Ru(II)-Pheox and styrene was slowly added a solution of diazoester in CH₂Cl₂ over 4h. ^b Catalyst at 5 mol% was used.

得られる光学活性シクロプロパン化合物の応用を志向した反応開発として, succinimidyl diazoacetate とスチレン誘導体およびアレン誘導体との分子間シクロプロパン化反応の検討が行われた (Scheme 2-2, (1))。succinimidyl diazoacetate のスクシンイミド骨格は塩基存在下で簡単にアミドやエステルに変換することができ, これまでは様々な末端置換基を有するジアゾ化合物合成の原料として用いられてきた。この succinimidyl diazoacetate そのものをシクロプロパン化することで, 最終段階での末端置換基の簡易な合成変換が実現する。Ru(II)-Pheox 触媒を用いることで, 高い立体選択性で目的のスクシンイミド基を有する種々のシクロプロパン化合物の合成に成功した。

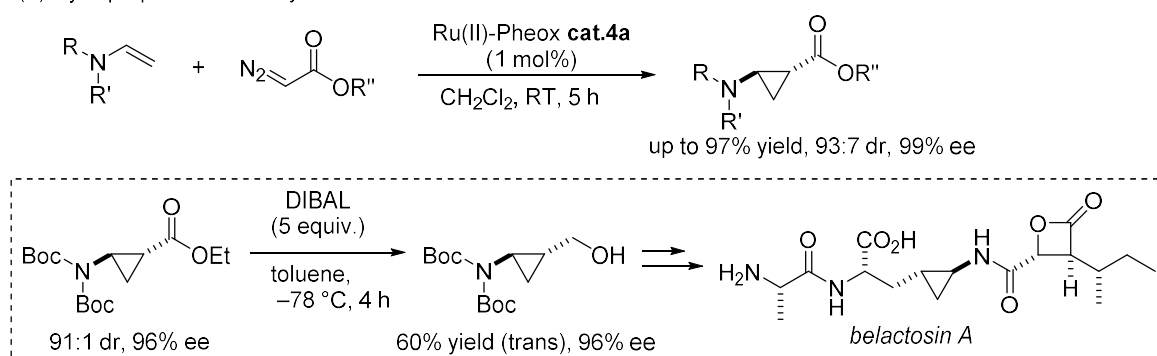
ビニルカルバメート類のシクロプロパン化反応は, 既に 2003 年に Doyle らによって高収率な反応例が報告されているが, ジアステレオ選択性は低く, またエナンチオ選択的な反応は

開発されていなかった。一方で、Ru(II)-Pheox 触媒を用いて反応の検討を行ったところ、最高 97%収率、93:7 dr、99% ee で目的の光学活性シクロプロパン化合物が得られた (Scheme 2-2, (2))。また、生成物のエステル基を DIBAL によってアルコールに変換することで、高いエナンチオ選択性を維持したままプロテアソーム阻害剤 (抗腫瘍剤) である belactosin A の合成中間体合成に成功した。

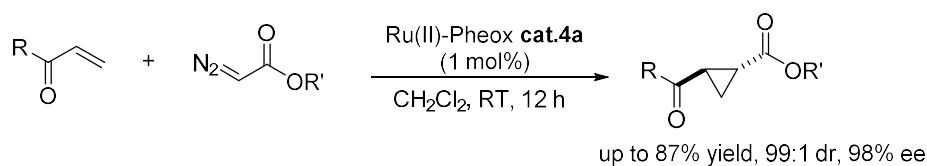
(1) Cyclopropanation using sccinimidyl diazoacetate



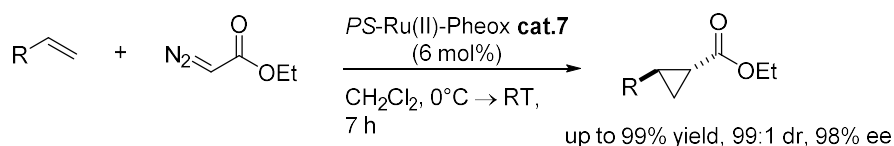
(2) Cyclopropanation of vinyl carbamates



(3) Cyclopropanation of α,β -unsaturated carbonyl compounds



(4) PS-Ru(II)-Pheox catalyzed cyclopropanation



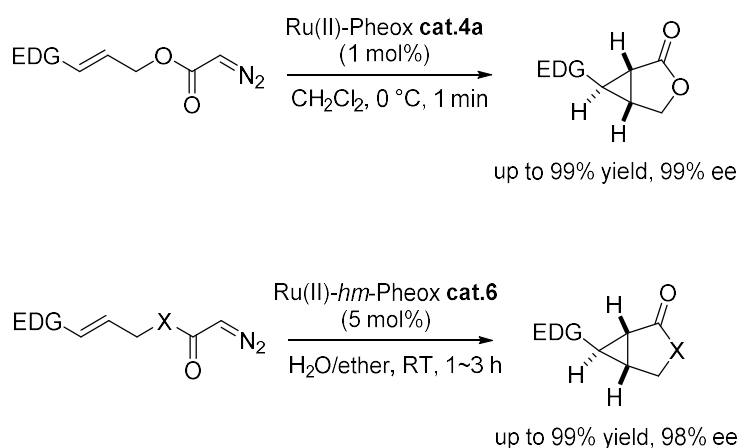
Scheme 2-2. Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子間シクロプロパン化反応

Ru(II)-Pheox 触媒は、電子密度の低いアルケンである α,β -不飽和カルボニル化合物への不斉分子間シクロプロパン化反応にも適応可能である (Scheme 2-2, (3))。 α,β -不飽和エステル、ケトン、アミドなど様々な電子不足なアルケン類とのシクロプロパン化反応を検討したが、いずれも高いジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性が発現した。得られた光学活性シクロプロパン化合物は PTP1B, tcprPNA や U-106305 といった生理活性物質の合成中間体であり、これらに新規合成経路を提供した。

ポリマーによって修飾された触媒、*PS*-Ru(II)-Pheox はリサイクル可能な固体触媒である。電子供与基および電子求引基が隣接したどちらのオレフィン類への不斉分子間シクロプロパン化反応に対しても *PS*-Ru(II)-Pheox 触媒は高い触媒活性を示した。また、遠心分離、ヘキサン洗浄、乾燥というステップによって反応後の触媒を洗浄し再利用したところ、10 回以上不斉反応を行ってもその収率、立体選択性が維持されることを確認した。

2-2-2 不斉分子内シクロプロパン化反応

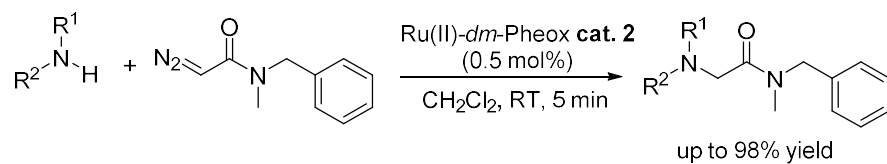
単一分子内での環化反応である不斉分子内シクロプロパン化反応についても、Ru(II)-Pheox (**cat. 4a**, **cat.6**) によって高効率で反応が進行することが明らかになっている (Scheme 2-3)。電子供与性の末端置換基 (Electron Donating Group, EDG) を有する基質と **cat.1** を用いた場合、反応は1分間で終了し、収率およびエナンチオ選択性ともに 99% という良好な結果が得られた。³ また、Ru の m 位に $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基を有する水溶性触媒、Ru(II)-*hm*-Pheox **cat. 6** を用いた反応において、水/エーテル混合溶液中での検討を行った。反応は室温、1~3 時間で終了し目的のシクロプロパン縮環型化合物が高収率・高エナンチオ選択的に得られた。⁴ 触媒は水相、原料と生成物はエーテル相に溶解するため、生成物の単離が簡単であり、さらに触媒のリサイクルが可能であることが示された。



Scheme 2-3. Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応

2-2-3 N-H 挿入反応

ラセミ体の触媒である Ru(II)-*dm*-Pheox (**cat.2**) を用いた N-H 結合へのカルベンの挿入反応では、ジクロロメタン中、室温で反応は 5 分間で終了し、最高 98% 収率で目的生成物が得られた (Scheme 2-4)。⁵ この段階ではまだラセミ体の触媒を用いた不斉の入らない反応系での検討だが、 σ 結合へのカルベンの挿入反応においても Ru(II)-Pheox 触媒は高い触媒活性を発現することが示された。



Scheme 2-4. Ru(II)-Pheox 触媒による N-H 挿入反応

第三章 研究目的

様々な有機化合物の物理的・化学的性質は、その構造と付随する官能基の総合的な結果として発現する。有機合成的には、特に中性条件での π および σ 結合への位置及び立体選択的官能基化が有機化合物の特性を自在に修飾する手段として非常に有力であり、酸性または塩基中で不安定な生理活性物質の最終合成段階での末端置換基の官能基化などに極めて重要である。このような合成技術の開発には、活性の高い金属カルベン錯体を活性中間体として用いたカルベン移動反応が有用であり、様々な結合を直接的かつ高立体選択的に官能基化することが可能になる。しかし、電子不足なアルケン類や σ 結合へのカルベン移動反応は、その反応エネルギーの大きさ故に困難を伴い、挑戦的課題として残されている。

そこで本研究では、カルベン移動反応の高度な応用として、より結合エネルギーが高く活性化されていない結合への位置および立体選択的官能基化反応の開発を目指して独自に開発した Ru(II)-Pheox 触媒による、電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応その生理活性物質合成への応用、Si-H 結合および 1 級 C-H 結合への不斉カルベン挿入反応の開発および量子化学計算を用いた不斉誘起機構・反応機構の解析について精査することを目的とする。

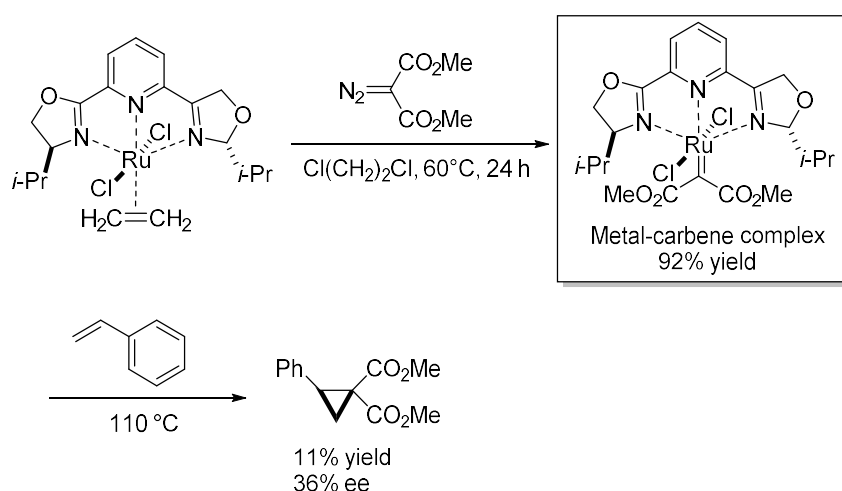
第四章 リガンド交換反応を用いた Ru(II)-Pheox 触媒の Ru 周辺分子

挙動の理論化学的解析

4-1 背景

有機金属触媒は、様々な配位子（リガンド）と遷移金属との組み合わせによって構築される。有機金属触媒の構造を最適化し、新規触媒及び新規反応を開発するためには、反応系中での触媒分子の挙動を理解する必要がある。触媒反応の解析においておそらく最も確実な方法は、反応系中から反応中間体である金属カルベン錯体を単離し構造決定を行うことである。

1996年、西山らは[RuCl₂(Pybox)-(C₂H₄)]と dimethyl diazomalonate を用いた反応において、反応中間体である Ru-カルベン錯体の単離に成功した (Scheme 4-1)。¹ 単結晶 X 線構造解析によって、カルベンは配位子の平面構造に対して並行の向きに配位し安定化することが示された。また、単離した金属カルベン錯体をスチレン中、110°C で攪拌したところシクロプロパン環が生成した。よって、Ru=C 結合を有する金属カルベン錯体は、確かにシクロプロパン化反応の中間体であると確認された。

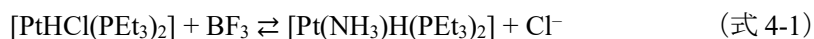


Scheme 4-1. [RuCl₂(Pybox)-(C₂H₄)]錯体を用いた Ru=C 結合を有する金属カルベン錯体の解析

一方で、有機金属触媒における錯体構造を精査する手法のひとつとして、配位子置換反応 (Ligand Exchange Reaction) がある。これは、金属周りに配位結合をしている配位子を交換する反応であり、カルベンによる M=C 結合ほど強力な結合を形成するものではない。配位子の交換により、金属周辺の立体構造が変化することによる触媒の活性の変化、また、触媒そのものの溶解性や結晶性といった特性の変化が引き起こされる。このような金属錯体の配位子置換反応に関して、白金 (II) 錯体を用いた詳しい検討がなされている。金属錯体への配位子

置換反応の速度は，トランス位の配位子に依存しており，反応速度に及ぼす配位子の効果はトランス効果 (Trans Effect) と呼ばれる。²

例えば， $[\text{PtHCl}(\text{PEt}_3)_2]$ 錯体において，ハロゲン分子は反応しやすい性質を持ち，アンモニア存在下で Cl^- は NH_3 と可逆的に交換される (式 4-1)。



$[\text{PtBrH}(\text{PEt}_3)_2]$ 錯体は，平面 4 配位を有しており，X 線構造解析によって $\text{Pt}-\text{Br}$ の結合は共有結合半径よりもやや長い 2.56 \AA となっている (Figure 4-1)。これは，ハロゲン (Br^-) の反応のしやすさに対応し，金属を挟んでトランスの位置に存在するヒドリド配位子のトランス効果の影響である。

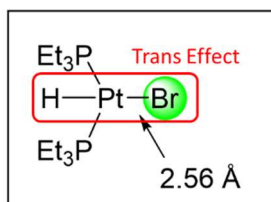


Figure 4-1. $[\text{PtBrH}(\text{PEt}_3)_2]$ 錯体におけるトランス効果の影響

また，白金錯体による配位子交換反応のトランス効果の影響は，*trans*-ジクロロビス (ホスフィン) 白金 (II) 錯体から *cis* 錯体への段階的な変化においても観察することができる。Figure 4-2 に示すように，まず， Cl^- 配位子のひとつが PR_3 に置換され，中間体 (B) を与える。さらにこの中間体 (B) に Cl^- が置換するが，このとき三つある PR_3 のうち， Cl^- よりトランス効果の大きい PR_3 のトランス位に位置する PR_3 配位子が選択的に置換されることによって *cis* 型の錯体が生成する。

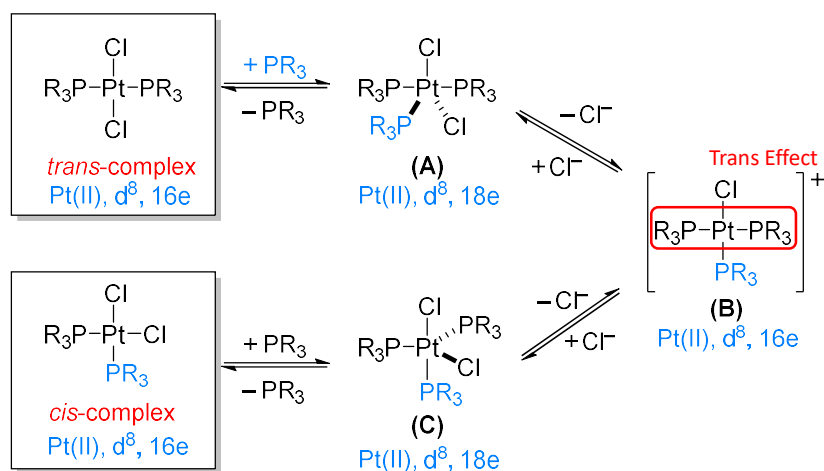


Figure 4-2. *trans*-ジクロロビス (ホスフィン) 白金 (II) におけるトランス効果の影響

Ru を有する有機金属カルベン錯体を用いた場合、Ru=C 結合を有する金属カルベン錯体を經由して諸反応が進行すると予想される。当研究室で開発された Ru(II)-Pheox 触媒も、Ru=C 結合を有する金属カルベン錯体を反応中間体としてカルベン移動反応が進行していると考えられる。どの方向からカルベンが接近し配位しているのか、また、触媒構造に対してどのような向きで Ru=C 結合が形成されているのかを解析することで、反応性や立体選択性向上のための重要な情報が得られると期待される。しかし、Ru(II)-Pheox 触媒は活性が高く、金属カルベン錯体の単離は非常に難しい。加えて、Ru(II)-Pheox 触媒そのものについても、単結晶の生成が難しく、X 線による構造解析がなされていなかった。そこで、配位子交換反応によって Ru 周辺の配位子を一分子だけ結晶性の高い配位子に交換することで、X 線による構造解析ができないかと考えた。得られた結晶構造は、金属カルベン錯体の構造予想および反応機構解析に重要な知見を与えると予想される。

第四章では、配位子交換反応と DFT 計算による実験的手法および理論的手法を用いた Ru(II)-Pheox 触媒の Ru 周りの分子挙動の解析について報告する。なお本章における反応機構解析は、CONFLEX 株式会社の中山尚史博士、豊橋技術科学大学 情報・知能工学系の後藤仁志准教授との共同研究として行った。また本章における単結晶の X 線構造解析は、豊橋技術科学大学 環境・生命工学系 藤澤郁英博士に測定していただいた。

4-2 配位子交換反応を用いた(pyridine)(acetonitrile)₃Ru(II)-Pheox 錯体の合成と構造解析

2価の金属である Ru(II)-Pheox は、Ru 周り 6 方向に軌道を有する。Figure 4-3 に示されるように、オキサゾリン配位子により 2 つの軌道が占有されており、窒素のロンペアにより(A)-(D)の方向に 4 つのアセトニトリルが配位結合を構築している。カルベンと Ru(II)-Pheox が反応した場合、この 4 方向のいずれかに Ru=C 結合が形成され、1 方向にて安定化すると考えられる。

アセトニトリルよりも強い配位性を有する配位子が 1 当量だけ存在する場合、最も脱離しやすいアセトニトリル 1 分子のみが置換される。つまり、配位子交換反応によって、最も脱離しやすい配位子の位置および最も反応しやすい Ru の軌道の方向が明らかになると予想した。

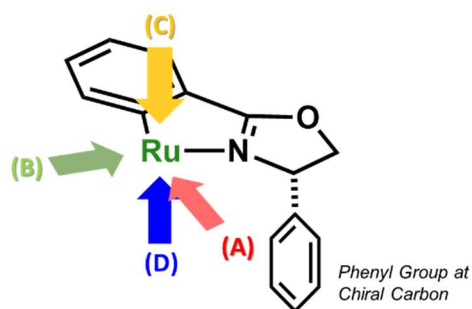
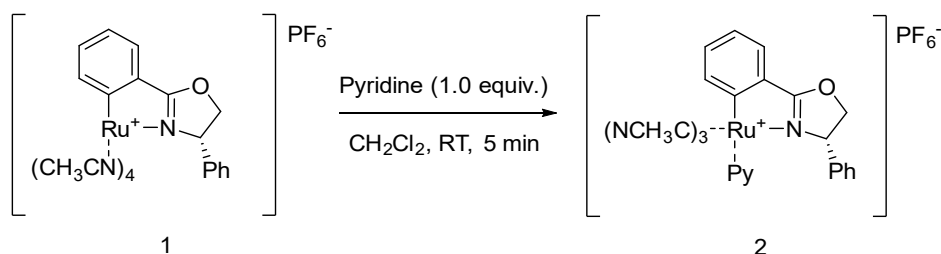


Figure 4-3. Ru(II)-Pheox 触媒の Ru 周辺配位子の状況

そこで、ピリジンによる Ru(II)-Pheox 触媒の配位子交換反応の検討を行った (Scheme 4-2)。ジクロロメタンに完全に溶解させた Ru(II)-Pheox 触媒に 1 当量のピリジンを添加し、室温中で 5 分間攪拌したところ反応は速やかに進行した。¹H NMR による構造決定により、4 分子あったアセトニトリルのうち 1 分子が完全に脱離し、ピリジンに置換されたことが確認された。



Scheme 4-2. ピリジンによる Ru(II)-Pheox 触媒の配位子交換反応

続いて、得られた(pyridine)(acetonitrile)₃Ru(II)-Pheox の単結晶を X 線によって解析した。その結果、C-Ru-N(pyridine)と 1 直線上に並ぶ(A)の向きにピリジンが配位していることが明らかになった (Figure 4-4)。また Ru-N(pyridine)の結合距離は他の Ru-N 結合に比べ 0.2 Å 長い。

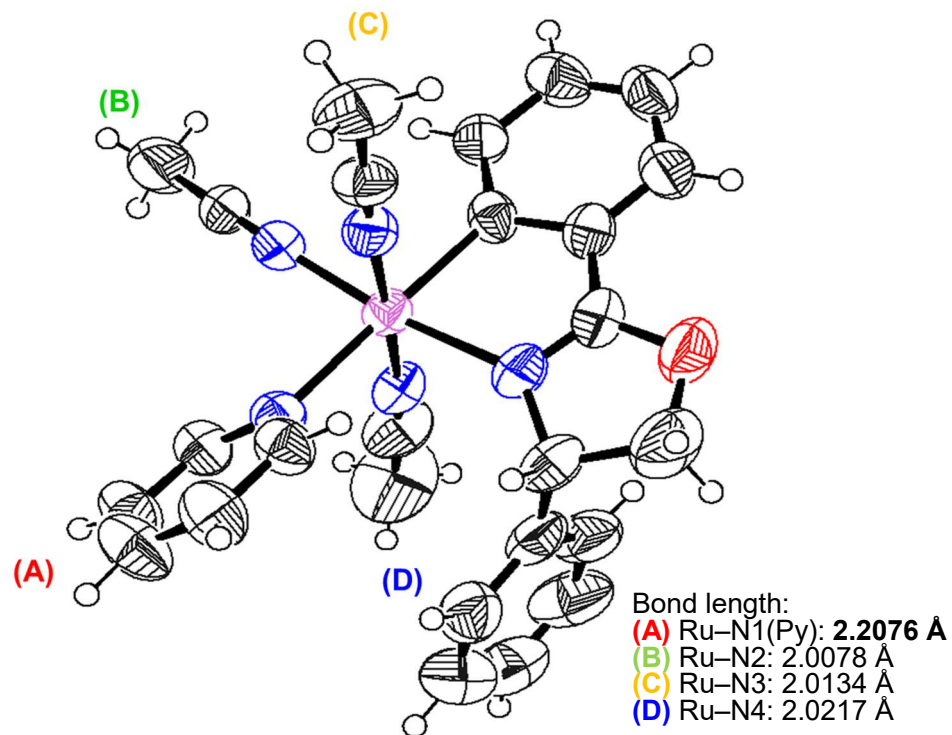


Figure 4-4. (pyridine)(acetonitrile)₃Ru(II)-Pheox の X 線構造解析
(Supported by Dr. Ikuhide Fujisawa)

4-3 DFT 計算によるアセトニトリル脱離およびピリジン配位機構の考察

合成実験により、ピリジンを用いた Ru(II)-Pheox 触媒の配位子交換反応は、(A)の方向に位置選択的に進行することが示された。この結果から、Ru 周辺の分子挙動について二つの仮説を立てた。

仮説 1: 配位子交換反応の位置選択性は熱力学的安定性に依存する。

Ru(II)-Pheox において(A)の位置へのピリジン配位が最も安定であるため、(A)への配位子交換が進行する。

仮説 2: 配位子交換反応の位置選択性は速度論的安定性に依存する。

Ru(II)-Pheox において(A)の位置のアセトニトリルが最も脱離しやすいため、(A)への配位子交換が進行する。

そこで次にこれらの仮説について検証するため、DFT 計算を用いた Ru(II)-Pheox 触媒の配位子交換反応の反応機構に関する考察を行った。エネルギー計算には Gaussian16³を用いた DFT 計算を用いた。基底関数は、Ru には LanL2DZ⁴、その他の原子には 6-31G(d)⁵を用い、汎関数には B3LYP⁶を使用した。また、PCM 法⁷を用いて溶媒効果を取り入れた。

まず、仮説 1 の検討のため(A)-(D)の 4 カ所にそれぞれピリジンが配位した場合の錯体構造について、DFT 計算によって構造最適化計算を行い、エネルギーを比較した (Figure 4-5)。その結果、最も安定な(pyridine)(acetonitrile)₃Ru(II)-Pheox 錯体は触媒平面下側(D)の向きからピリジンが配位した構造であることが示された。また、様々な計算条件によるエネルギー比較の結果は第十章、10-1 に示す。⁸ X 線構造解析と同じ(A)の向きからピリジンが配位した錯体構造のエネルギーは、最安定構造に比べ 2.15 kcal/mol 高く、実験結果と一致しない。そのため、配位子交換反応の位置選択性が熱力学的安定性に依存するという仮説(1)は棄却された。

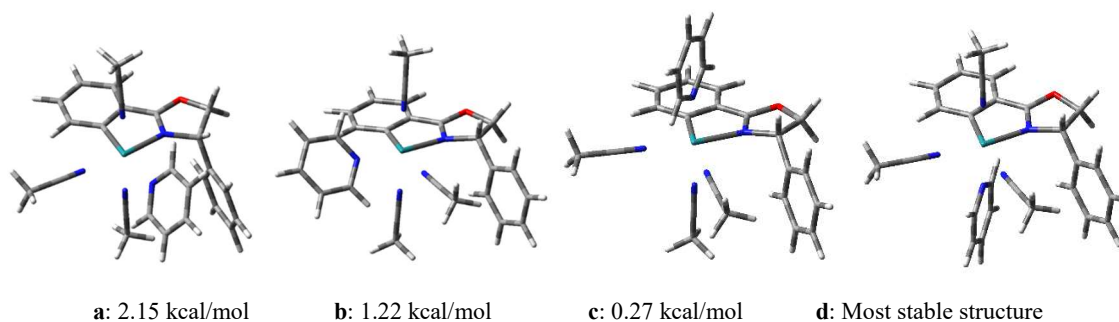
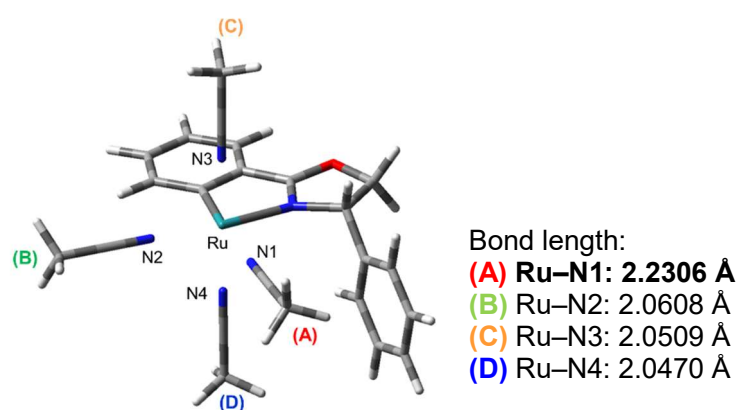
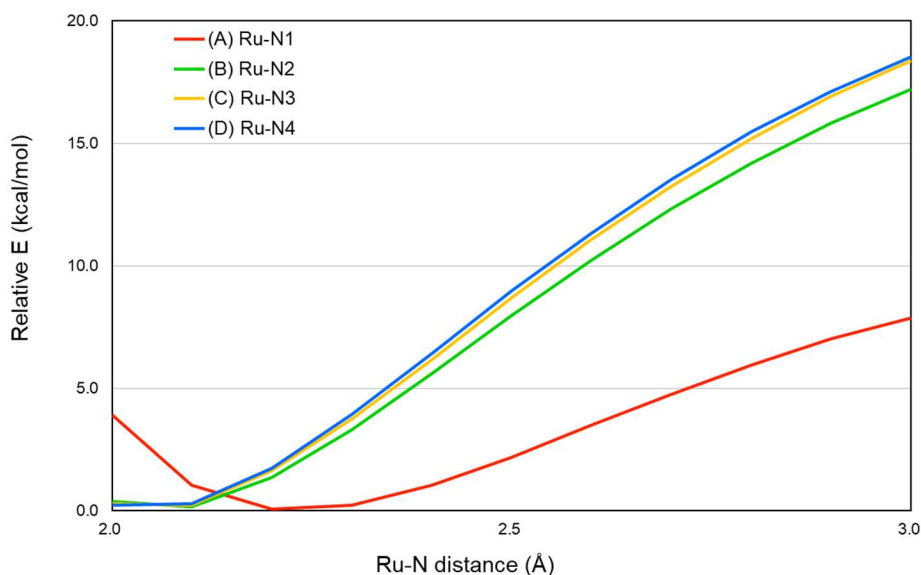


Figure 4-5. (pyridine)(acetonitrile)₃Ru(II)-Pheox 錯体のエネルギーの比較

そこで次に、仮説2を検証するため、Ru(II)-Pheox 触媒からのアセトニトリルの脱離のシミュレーションを行った。まず(acetonitrile)₄Ru(II)-Pheox の構造最適化を行い、Ru 周辺の結合距離を調査した。その結果、Ru-N1 の距離が他の結合に比べ約 0.2 Å 長いことが明らかになった。次に、Ru 周りに配位した4分子のアセトニトリルそれぞれについて、Ru-N 結合の結合距離を 0.1 Å ずつ距離を引き延ばす Scan 計算を行った (Figure 4-6)。計算の結果、(A)の方向からのアセトニトリルの脱離 (Ru-N1 結合の Scan 計算) において、明らかにエネルギーの低下が認められた。これは、X線構造解析による実験結果と一致する。そのため、Ru(II)-Pheox 触媒への配位子交換反応において、(A)の位置のアセトニトリルが最も脱離しやすいため、(A)への配位子交換が進行する (配位子交換反応の位置選択性は速度論的安定性に依存する) という仮説2が支持された。



(a) (acetonitrile)₄Ru(II)-Pheox の最適化構造および Ru-N 結合の結合距離



(b) Ru-N 結合の結合距離の Scan 計算の結果 (with CH₂Cl₂ as the solvent by PCM)
Figure 4-6. (acetonitrile)₄Ru(II)-Pheox の Ru-N 結合の結合距離の Scan 計算の結果

4-4 Ru(II)-Pheox 触媒における配位子およびカルベンの配位方向の考察

以上の実験結果から、Ru(II)-Pheox 触媒の配位子交換反応は、(A)の方向において位置選択的に進行することが明らかになった。また、計算結果から(A)の位置のアセトニトリルが最も脱離しやすいことが示唆されている。この位置選択性は金属錯体のトランス効果によるものと考えられる。

Ru(II)-Pheox 触媒への配位子交換反応の配位方向は錯体の速度論的安定性に依存し、(A)の方向に位置選択的に進行すると考えられる。おそらく、カルベンによる反応の場合も速度論的安定性に従い、金属カルベン錯体の形成のための配位子の脱離とカルベンの酸化的付加は、トランス効果によって(A)から進行する (Figure 4-7)。その後、熱力学的安定性に従った錯体構造の変化を伴いながら、カルベン移動反応が進行すると予想される。

また、これらの結果から、Ru の p 位の置換基の効果は、Ru(II)-Pheox によるカルベン移動反応の反応性に直接的に影響する可能性が高いことが示唆される (Figure 4-8)。おそらく Ru の p 位の置換基の電子密度の効果は、C-Ru-カルベンと一直線に連なる軌道によって、Ru-カルベン結合の電子密度に影響を及ぼす。その結果、Ru-カルベン錯体形成の加速/減速、続いて起こるカルベン移動反応の反応性向上/低下など、反応性の制御が可能になると期待される。

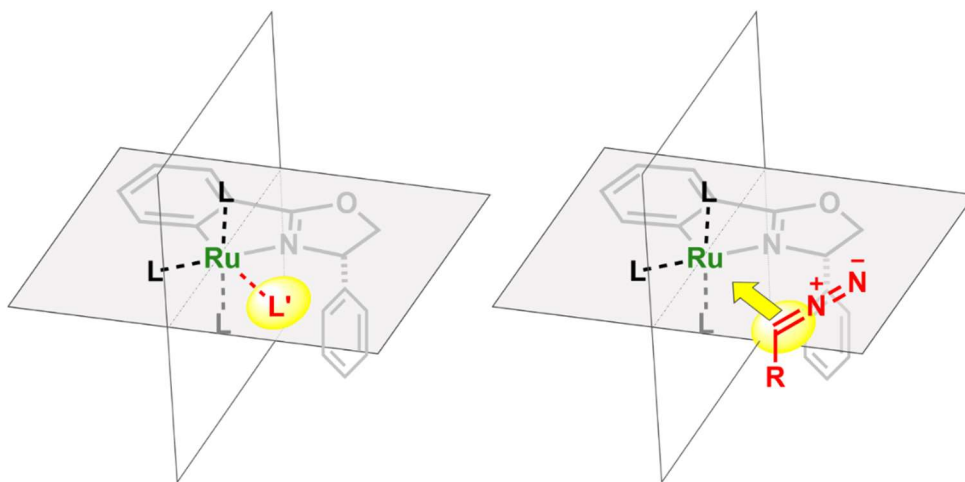


Figure 4-7. トランス効果による Ru(II)-Pheox 錯体への位置選択的反応

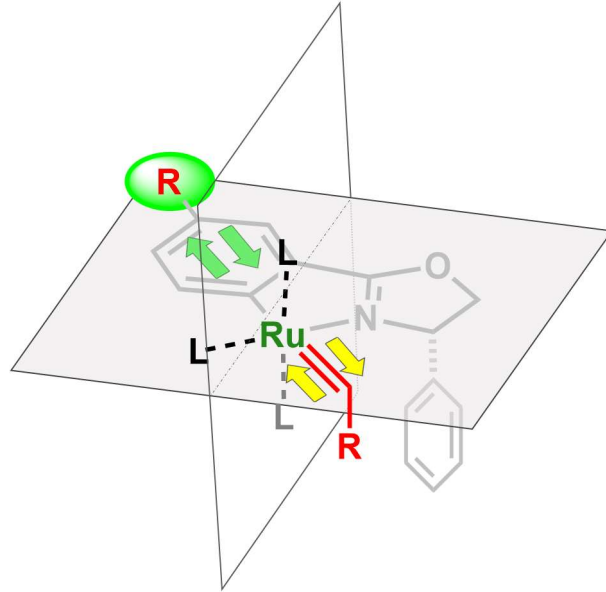
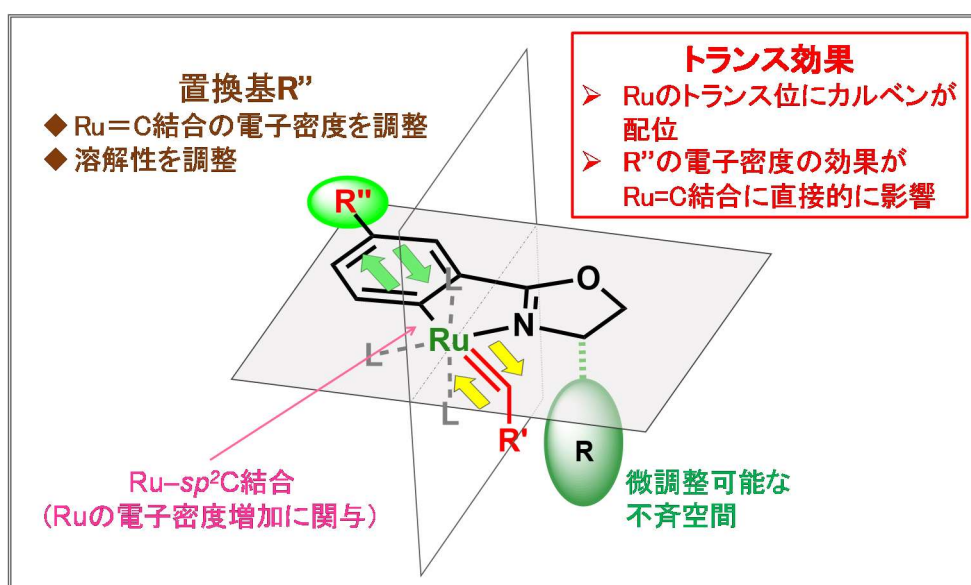


Figure 4-8. Ru(II)-Pheox 触媒の p 位の置換基 R による Ru-カルベン結合の電子密度の制御

4-5 結論

本章では、Ru(II)-Pheox 触媒の遷移金属周辺の分子の挙動について明らかにするため、配位子交換反応と X 線解析による実験化学的解析と、DFT 計算による理論化学的解析を行った。実験の結果、(A)において選択的にピリジンの配位が起こることが明らかになった。また、DFT 計算によって解析を行ったところ、C-Ru 結合と直線的に並ぶ(A)の位置のアセトニトリルが最も脱離しやすくなっており、速度論的安定性に則って(A)に位置選択的に配位子交換反応が進行することが示された。この位置選択性はトランス効果の影響と考えられる。

これらの結果から、Ru-カルベン結合の形成も (A) が最も進行しやすく、また Ru の p 位の置換基によってカルベン移動反応の反応性がより効率的に制御できることが示唆された。これまでの触媒開発は Ru の m 位の置換基効果を主な検討対象としていたが、今後は Ru の p 位への置換基の付加による電子密度の操作を検討する。

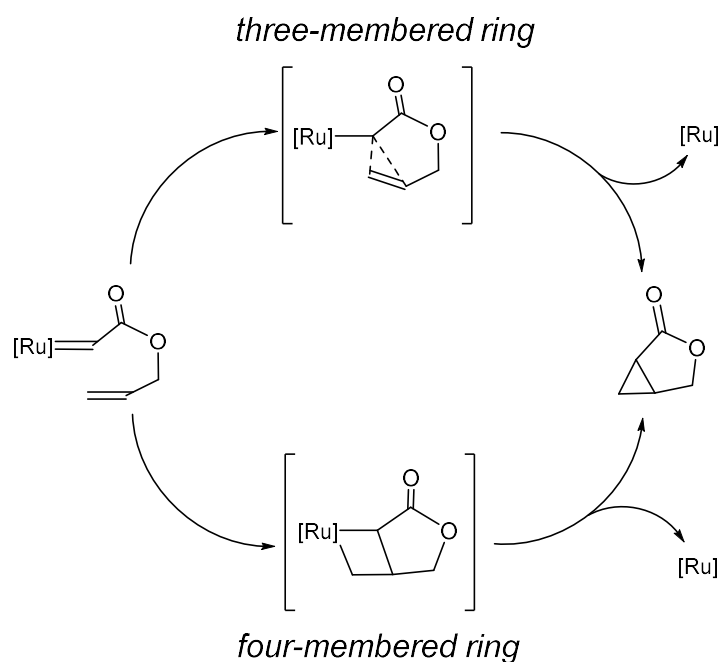


第五章 DFT 計算を用いた Ru(II)-Pheox 触媒による不斉シクロプロパン化反応の反応機構および不斉誘起機構の解析

5-1 背景

有機金属触媒は、高い触媒活性や高い立体選択性といった種々の機能を発現させるため、配位子を精密にデザインして開発されている。触媒機能の向上を目指すため、触媒が反応系中でどのように働き反応をコントロールしているかを知ることが必要である。反応機構の推定に最も確実な方法と考えられるのは、反応中間体の単離および構造決定である。この手法では、実験化学的に反応機構および不斉誘起機構を考察することができる。しかし、遷移金属触媒反応の中には中間体の単離が不可能な反応が数多く存在する。そのような場合には、理論化学的な解析が重要な手法となる。近年、コンピュータの高性能化と量子化学計算ソフトの普及に伴い、実験化学と理論化学の境界領域での研究が活発に行われるようになった。遷移金属触媒の分野でも、量子化学計算を用いた反応機構解析の研究が進められている。第四章では、DFT 計算を用いた Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応の反応機構および不斉誘起機構の解析について報告する。

カルベンとオレフィン類の反応によるシクロプロパン環形成反応に関して、これまでも様々な触媒系における反応機構の解析が行われてきた。¹ シクロプロパン化反応には、直接的にカルベン炭素が基質二重結合と 3 員環構造を形成する経路と、金属-カルベン炭素を含む 4 員環構造を形成した後にシクロプロパン環が生成する経路の 2 種が提案されている (Scheme 5-1)。2005 年、Comejo 等は、pybox-Ru 触媒を用いたエナンチオ選択的分子間シクロプロパン化反応の反応機構解析において、直接的な三員環形成が確認されたことを報告している。この触媒反応のエナンチオ選択性、ジアステレオ(*trans/cis*) 選択性は、触媒中のイソプロピル基と反応基質であるスチレンとの立体障害によって制御されていることが示された。² 一方、2011 年に Rosenberg 等の報告では、ロジウム触媒を用いたシクロプロパン化反応の反応機構解析において、4 員環形成を含む二段階の遷移状態を経由する反応経路が示された。また、その *cis* 選択的反応メカニズムが、*cis* 体生成と *trans* 体生成のそれぞれの遷移状態のエネルギー差から説明できることが報告された。³ 2015 年には Xue らによって、Rh₂(S-PTTL)₄ を用いた分子間シクロプロパン化反応の反応機構解析が報告された。彼らはこの触媒反応について、基質分子であるスチレンのフェニル基と触媒の置換基との π - π 相互作用および立体障害が、トランス選択的な反応を促進していると考察している。⁴ また、DFT 計算を用いた不斉シクロプロパン化反応の反応機構解析についても、2009 年に Xu らによって報告されている。彼らは、Ru(salen)触媒による不斉シクロプロパン化反応は、*cis* または *trans* 型のカルベン中間体のエネルギー差によって生成物の立体選択性が左右されていることを明らかにした。⁵



Scheme 5-1. シクロプロパン化反応の2種類のメカニズム

このように計算化学は、反応機構の詳細を解明あるいは触媒の置換基の働きを評価するために有用な手法のひとつであり、触媒機能のさらなる向上を目指した開発研究に重要な情報や知見を与える。

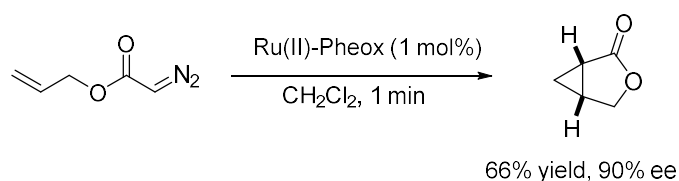
Ru(II)-Pheox 錯体は、分子間および分子内シクロプロパン化反応に対して、温和な条件下で高度な立体制御と高い触媒活性を示すことを第2章で示した。 C_1 対称性の非常にシンプルな構造を持つ Ru(II)-Pheox 触媒が、なぜ高い反応性と立体制御を発現できるのかは興味深い課題である。Ru(II)-Pheox 触媒の反応機構の解明は更なる新規触媒の開発に繋がり、活性の低い単結合へのカルベン挿入反応など金属カルベン錯体を用いた様々な反応への展開が期待できる。そこで本章では、Ru(II)-Pheox 触媒による分子内シクロプロパン化反応について、(1)反応機構、(2)不斉誘起機構、の2点の解明を目的とした計算化学的解析に取り組んだ。また分子内反応での計算結果の応用として、不斉分子間シクロプロパン化反応の不斉誘起機構の解析も行った。

なお第四章における反応機構解析は、CONFLEX 株式会社の中山尚史博士、豊橋技術科学大学 情報・知能工学系の後藤仁志准教授との共同研究として行った。また本章における単結晶のX線構造解析は、豊橋技術科学大学 環境・生命工学系 藤澤郁英 博士に測定していただいた。

5-2 計算方法

遷移金属触媒とジアゾ化合物を反応させることにより金属カルベン錯体が生成する。金属触媒とジアゾ化合物を反応させ、窒素ガスと金属カルベン錯体を生成する反応機構については、2003年のStraub B. F.らによる報告をはじめとしていくつかの詳細な反応機構が既に報告されている。⁶ 本研究では、金属カルベン錯体形成まではそれらの反応機構を参考することとし、金属カルベン錯体生成後からの反応の詳細について解析した。

まずは不斉分子内シクロプロパン化反応の解析を行った。計算モデルとして使用するため、ジアゾアセテート類の中で最もシンプルな Allyl 2-Diazoacetate を福山法によって合成した。Ru(II)-Pheox 触媒 1mol%存在下、室温中で反応を検討したところ、目的のシクロプロパン化反応は高速に進行し、1分後にはシクロプロパン化合物が 66% 収率, 90% ee で得られた (Scheme 5-2)。この結果から、基質の立体障害等に関わらず、触媒構造による立体制御が働いていることは明らかである。そこで、このジアゾ化合物が Ru(II)-Pheox 触媒に配位した金属カルベン錯体構造を用いて反応機構解析を開始した。



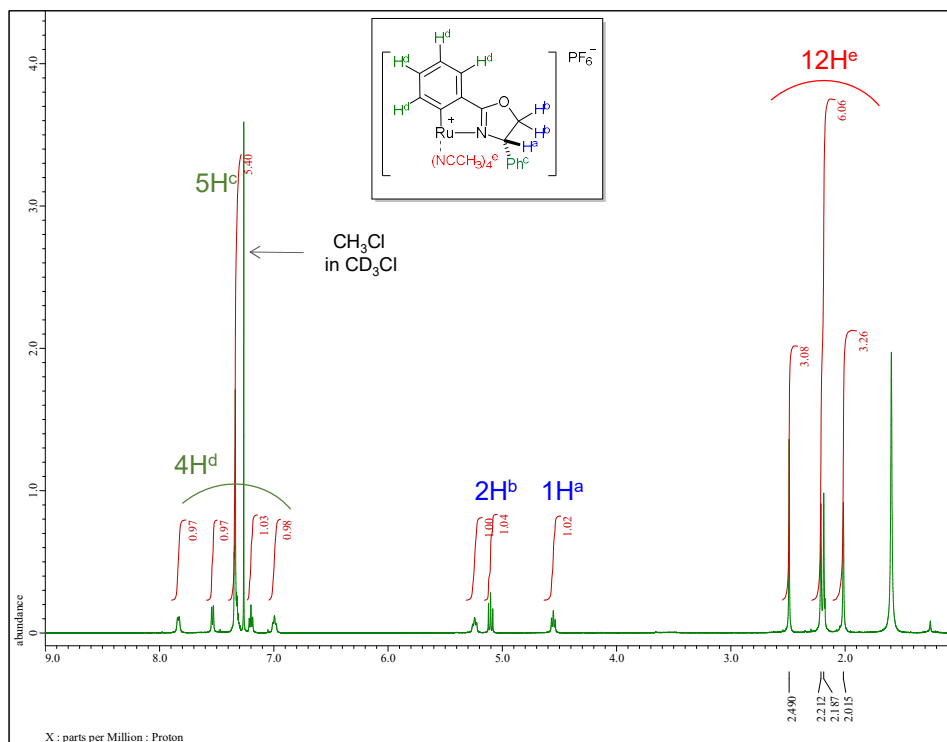
Scheme 5-2. 計算モデルとして用いた Allyl 2-Diazoacetate の不斉分子内シクロプロパン化反応

5-2-1 触媒の立体構造モデルの構築

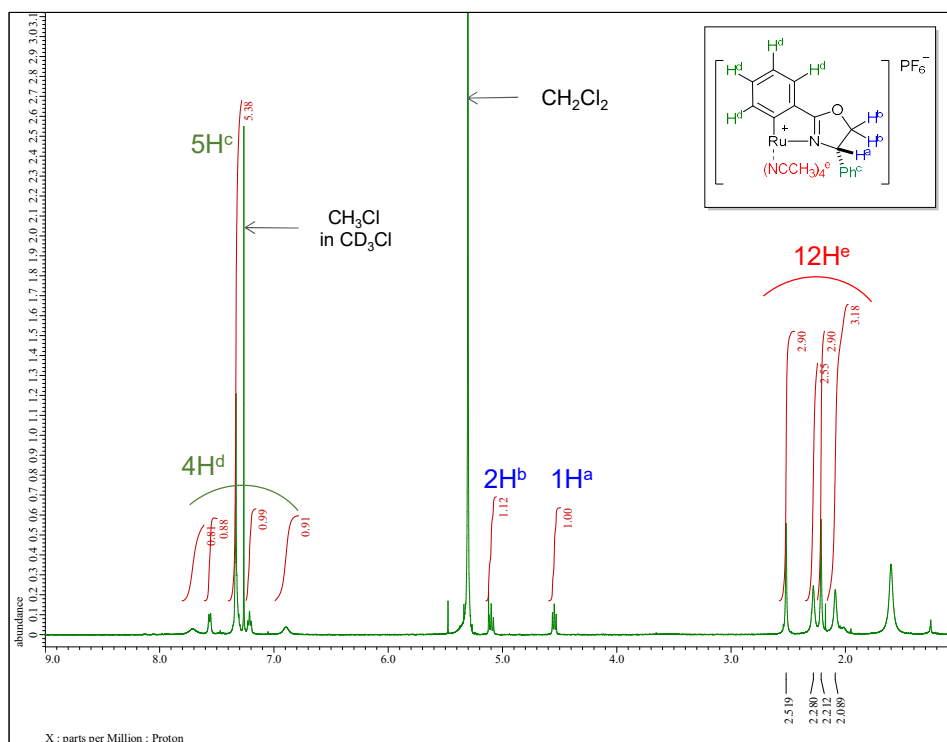
第四章において、Ru への配位子交換反応は、配位子であるアセトニトリルの速やかな脱離を伴うことを報告している。溶媒であるジクロロメタン分子に囲まれた実際の反応系中において、この Ru 周りに 4 分子存在するアセトニトリルがどのような挙動を示すのかは興味深い課題だった。また、計算を始める上で、まず Ru 周りの配位子の状況を定めて触媒構造モデルを構築する必要がある。そこで、¹H NMR を用いた実験を行った。

まず、アセトニトリルが 4 配位した Ru(II)-Pheox 触媒の結晶を CDCl₃ に溶解させ、¹H NMR を測定した (Figure 5-1, (a))。NMR 測定後のサンプルチューブにジクロロメタンを 0.1 mL 滴下し振り混ぜて 1 時間置いた後、再度 ¹H NMR を測定した (Figure 5-1, (b))。Figure 5-1 (c) に、(a) と (b) のアセトニトリルのピークの比較を示す。ジクロロメタン溶媒の添加によって、明らかに配位子であるアセトニトリルのピークが変化していることが示された。次に、アセトニトリルが 4 配位した Ru(II)-Pheox 触媒の結晶を CD₂Cl₂ 中に溶解させ ¹H NMR を測定し (Figure 5-2, (a))、さらに 1 時間後にそのサンプルを再測定した (Figure 5-2, (b))。それらのピークの比

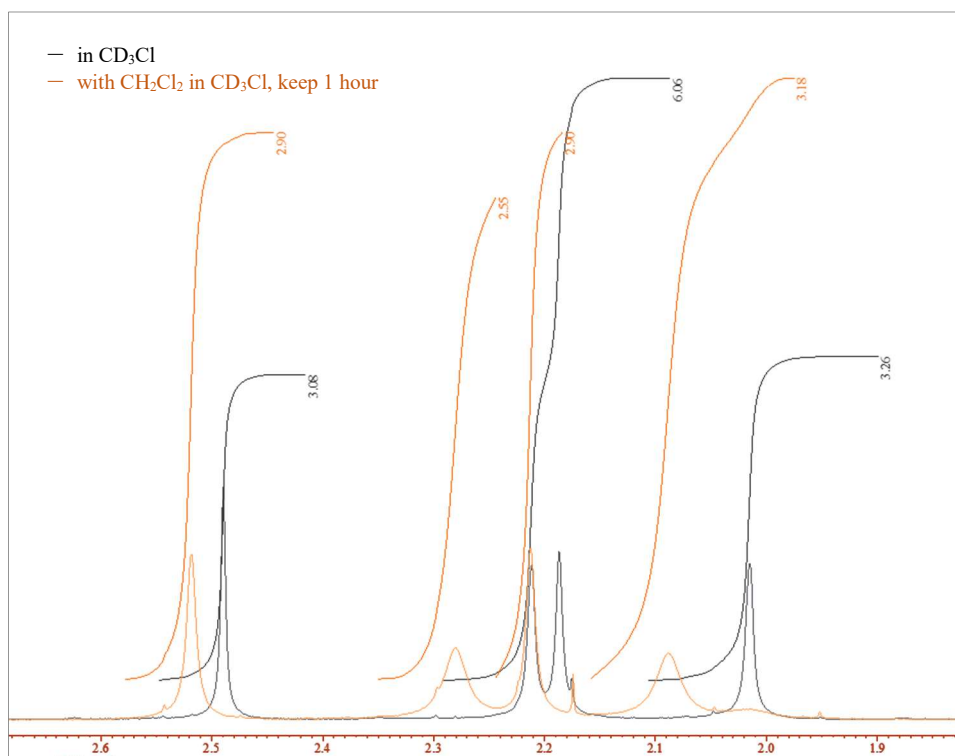
較を Figure 5-2 (c)に示す。この場合も、アセトニトリルのピークは明らかに変化した。



(a) Ru(II)-Pheox (6 mg) in CDCl_3 (0.6 mL).

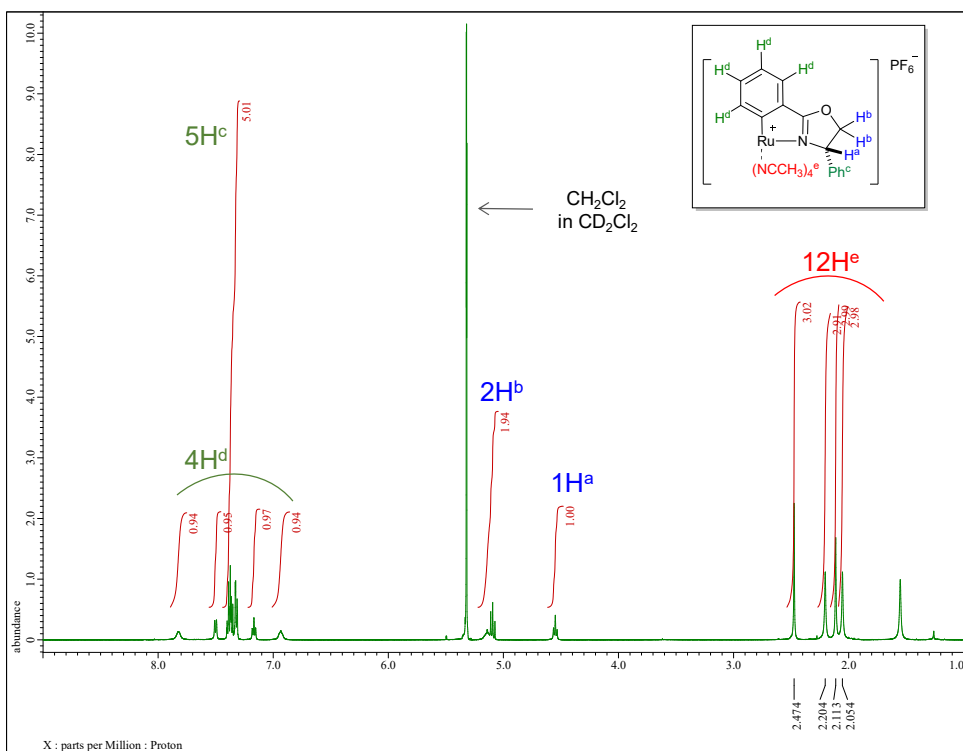


(b) Ru(II)-Pheox (6 mg) with CH_2Cl_2 (0.01 mL) in CDCl_3 (0.6 mL), keep 1 hour.

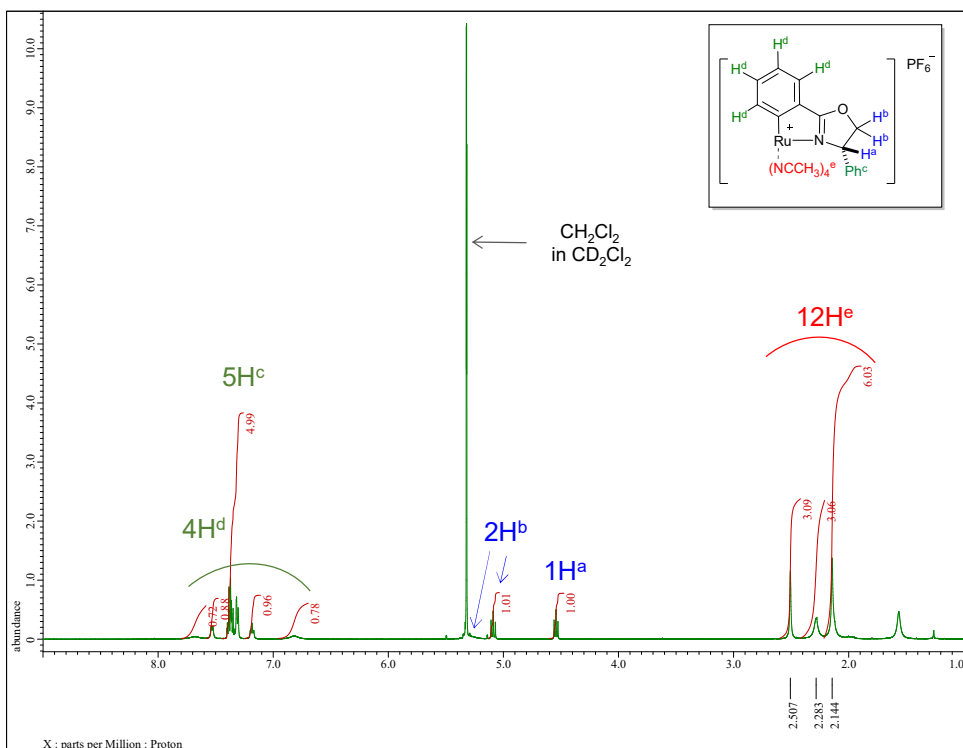


(c) Comparing peaks of CH₃CN between (a) and (b).

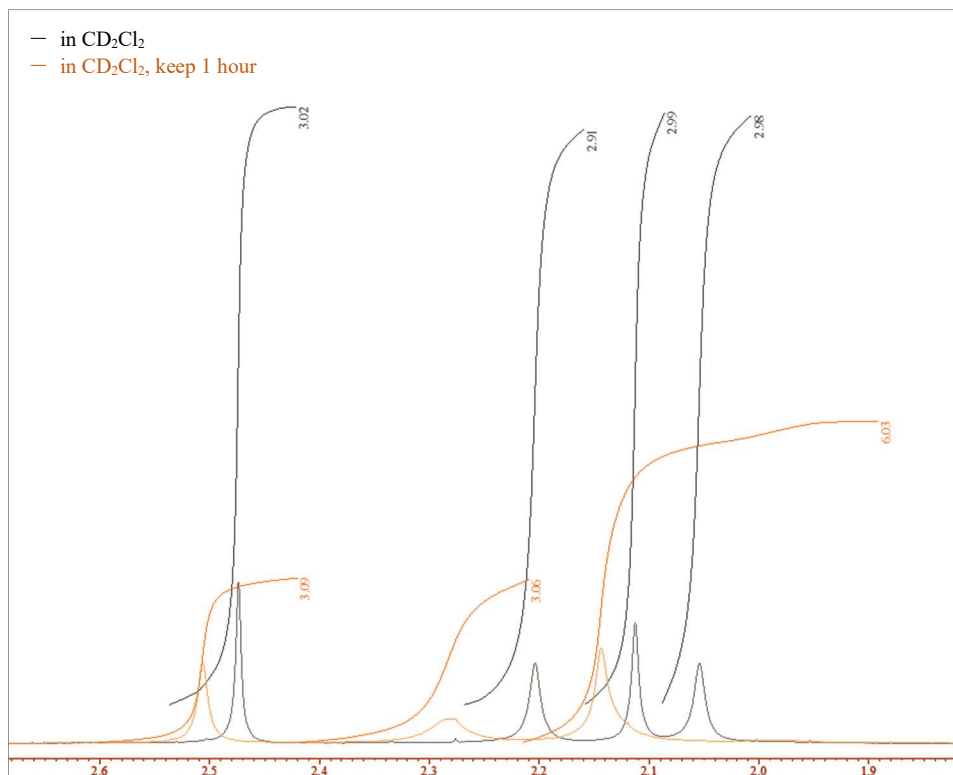
Figure 5-1. ¹H NMR spectra of CH₃CN in Ru(II)-Pheox complex in CDCl₃.



(a) Ru(II)-Pheox (6 mg) in CD₂Cl₂ (0.6 mL).



(b) Ru(II)-Pheox (6 mg) in CD₂Cl₂ (0.6 mL), keep 1 hour.



(c) Comparing peaks of CH₃CN between (a) and (b).

Figure 5-2. ¹H NMR spectra of Ru(II)-Pheox complex in CD₂Cl₂.

これらのNMR実験の結果から、ジクロロメタン存在下ではRu周りのアセトニトリルの配位の状況は変化していることが示された。おそらく結合距離が長くなり、配位が外れている (Figure 5-3)。実際の合成実験ではジクロロメタンを溶媒として用いているため、大過剰のジクロロメタン中で触媒配位子のアセトニトリルは完全に脱離しジクロロメタンに置き換わっていると考えられる。そこで計算のモデルにおいても、PCMにてジクロロメタンを溶媒として設定し、Ruまわりのアセトニトリルの配位は考慮しないこととした。

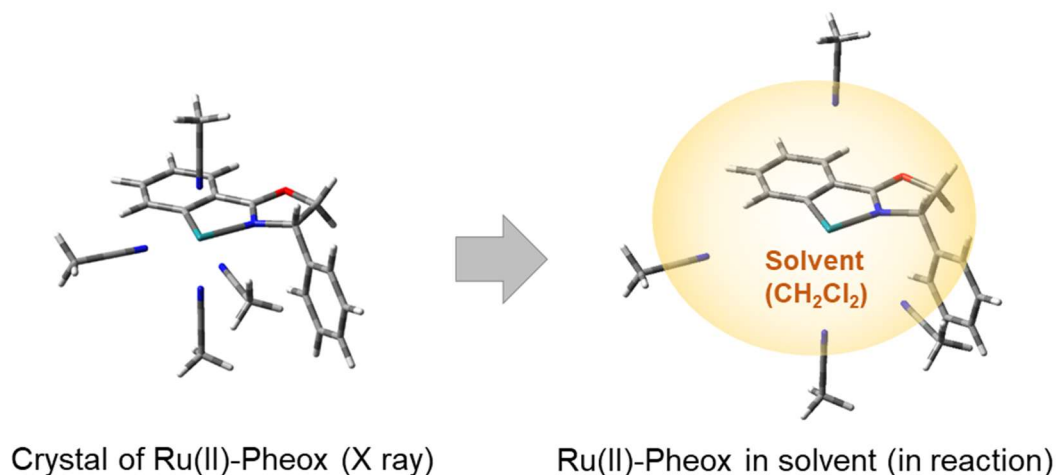


Figure 5-3. 溶媒中での Ru 原子周辺への配位環境

5-2-2 計算方法と計算条件

反応の出発構造を特定するため、Gaussian09による量子化学計算を行った。⁷ 全ての計算に密度汎関数法を適用し、汎関数はM06-2X、基底関数はRu原子にLanL2DZ、それ以外は6-31G(d)を用いた。⁸ また、反応機構に関連する構造のエネルギー計算には、PCM法により溶媒効果を取り入れた。

(1) 基質の配位方向の探索

基質の配位方向は、(A)～(D)の4つが考えられる。それぞれの方向に基質が配位した場合のモデルを作成し、構造最適化してエネルギーを比較した (Figure 5-4)。この段階での計算モデルには、簡易化したモデル (Model 1) を用いた。

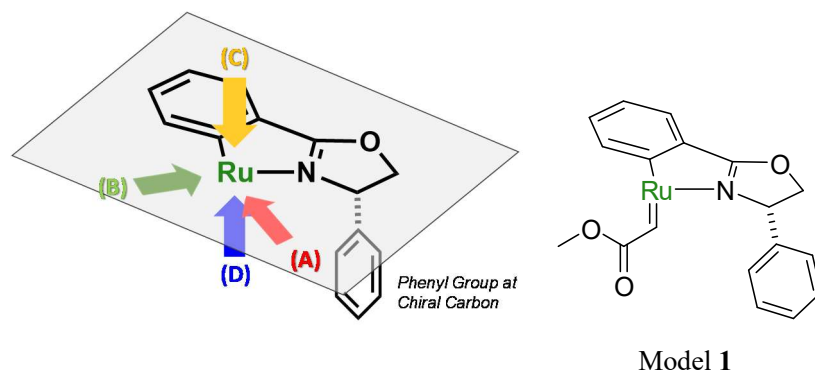
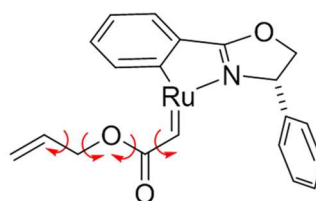


Figure 5-4. Ru(II)-Pheox 触媒の配位方向と簡易化した計算用モデル

(2) 最安定構造の探索

合成実験と同じ分子を用いた金属カルベン錯体モデル (Model 2) を使い、モデル分子の二面角を少しずつ動かして、全ての結合角の組み合わせの構造を求めた (Figure 5-5)。得られた構造を最適化し、エネルギーを比較することで最安定配座を求めた。得られた最安定配座から出発して量子化学計算を行い、シクロプロパンを形成する反応機構を解析した。不斉誘起機構解明のため、major/minor それぞれの立体配置を生成する反応機構についての検討を行った。



Model 2

Figure 5-5. 合成実験と同じ分子を用いた計算用モデル

5-3 Ru(II)-Pheox 触媒による分子内シクロプロパン化反応の反応機構

解析

5-3-1 Ru へのカルベンの配位方向の検討

簡易化した計算モデルを用いて、触媒の Ru へのカルベンの配位方向の検討を行った。Figure 5-3 に示される 4 つの配位方向それぞれへのカルベンの配位について、構造モデルを構築し最適化計算によってエネルギーを比較した。Figure 5-6, Table 5-1, 5-2 にその計算結果を示す。

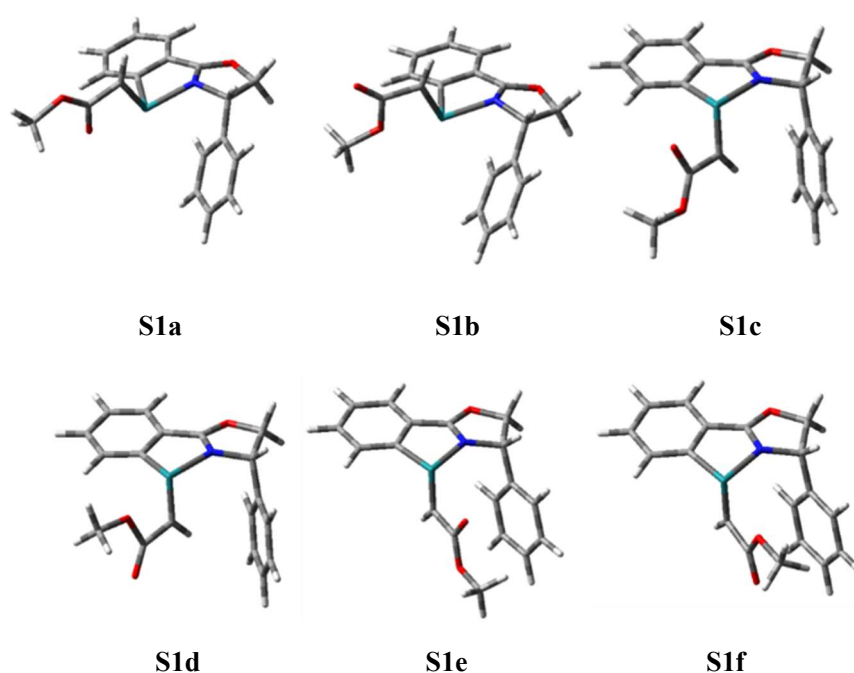


Figure 5-6. 簡易化モデルによるカルベンの配位方向の検討

Table 5-1. Relative Energies and Dihedral Angles of the Metal-carbene Complexes S1a–S1f.

Conformer	Relative energy (kcal/mol)	Dihedral angle (°)		
		C(Ph)–C(Ph)–Ru=C	C(Ph)–Ru=C–C(=O)	Ru=C–C=O
S1a	0.21	-76.4	103.9	-4.3
S1b	3.67	-76.6	101.8	-178.4
S1c	0.0	85.6	-101.8	4.0
S1d	3.56	85.2	-102.8	-178.4
S1e	4.87	84.6	-171.0	-0.6
S1f	6.01	83.9	-174.2	-179.2

Table 5-2. SCF and their corrected energies of S1a–S1f.

	SCF Energy		Sum of SCF and zero-point energies		Sum of SCF and thermal free energies	
	Total (a.u.)	Relative (kcal/mol)	Total (a.u.)	Relative (kcal/mol)	Total (a.u.)	Relative (kcal/mol)
S1a	-1069.063960	0.21	-1068.754988	0.39	-1068.805391	-0.04
S1b	-1069.058455	3.67	-1068.750083	3.47	-1068.801162	2.61
S1c	-1069.064297	0.00	-1068.755614	0.00	-1068.805326	0.00
S1d	-1069.058623	3.56	-1068.750393	3.28	-1068.801154	2.62
S1e	-1069.056530	4.87	-1068.747668	4.99	-1068.797223	5.08
S1f	-1069.054712	6.01	-1068.746016	6.02	-1068.795406	6.22

計算の結果、最安定構造は Ru(II)-Pheox 触媒平面に対して下方向(D)へのカルベンの配位による構造 **S1c** だった。この結果から、基質は(D)へ配位した構造で再安定構造をとることが示唆された。第三章でのリガンド交換反応による Ru 周りの分子挙動を調査した結果では、トランス効果による速度論的安定性によって(A)方向からの配位が最も進行しやすいことが明らかになっている。そのため、これらの結果を合わせて考察すると、まずカルベンは、トランス効果によって速度論的安定性による構造制御を受け(A)の方向から Ru に配位する (Figure 5-7, (1))。その後、熱力学的安定性による再安定構造へと構造変化が起こり、Ru(II)-Pheox 触媒中フェニル基と基質が並行に並ぶ位置(D)において安定化すると考えられる (Figure 5-6, (4))。

次に、構造 **S1c** を参考にして合成実験と同じ分子モデルを用いた金属カルベン錯体の安定構造探索を行った。

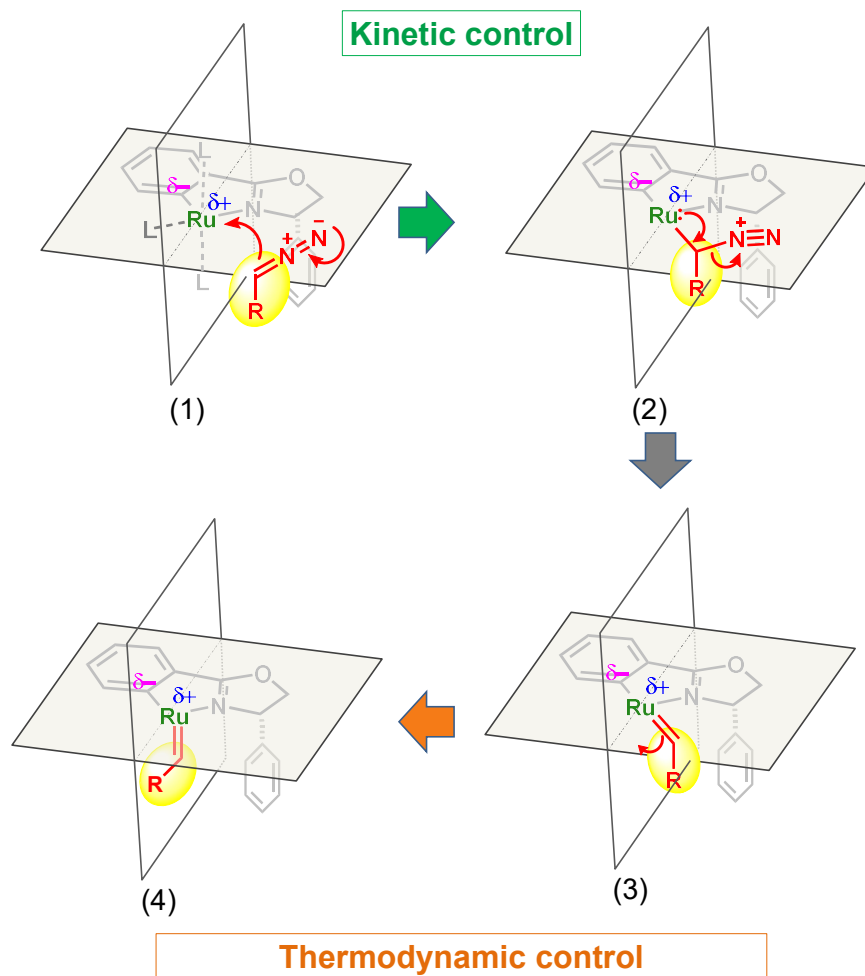


Figure 5-7. Ru(II)-Pheox 触媒へのカルベンの配位機構
 (1) (A)へカルベン配位 (2) 電子移動と窒素脱離 (3) 構造の変化 (4) (D)方向で安定化

5-3-2 安定な金属カルベン錯体構造の探索

次に、合成実験と同じ分子モデル (Model 2) から構築した金属カルベン錯体の計算モデルを用いて、 Ru-C-C=O 、 O=C-O-C 、 C-O-C-C および O-C-C-C の二面角それぞれの Scan 計算によって構造探索を行った。

Figure 5-8, Table 5-3, 5-4 にその計算結果を示す。

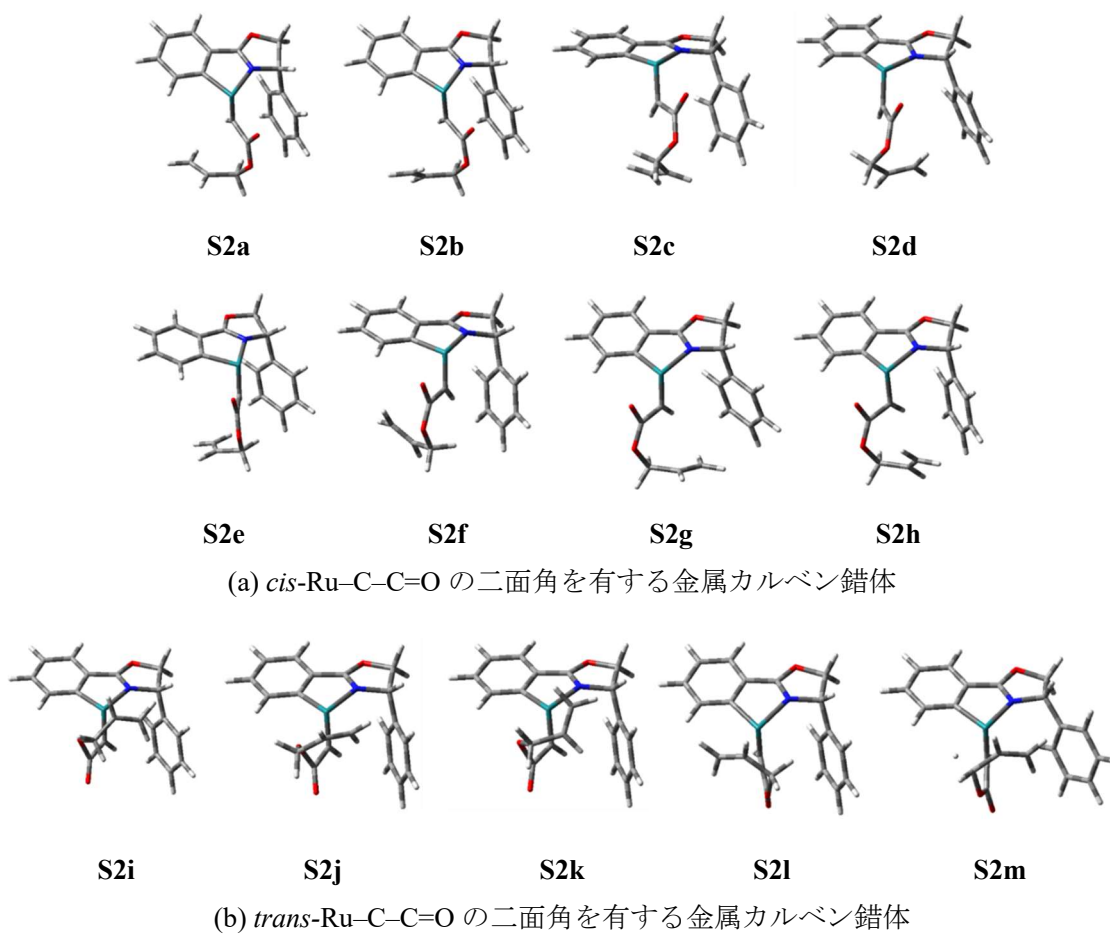


Figure 5-8. 分子内シクロプロパン化反応の出発構造の探索

Table 5-3. S2a-S2m の二面角とエネルギー差

Conformer	Relative energy (kcal/mol)	Dihedral angle (°)			
		Ru=C-C=O	O=C-O-C	(O=C)-O-C-C	O-C-C=C
S2a	16.82	-8.7	172.2	-65.6	129.0
S2b	16.53	-8.0	174.8	-67.4	-10.2
S2c	19.59	-12.7	165.3	83.5	-133.3
S2d	20.57	-13.0	168.6	80.3	-0.5
S2e	10.56	5.5	176.2	-74.6	127.8
S2f	10.23	0.8	177.2	-70.4	-4.1
S2g	11.40	5.3	-172.4	67.2	-125.5
S2h	10.91	4.4	-174.4	69.4	9.8
S2i	5.82	-164.9	68.0	97.2	-87.6
S2j	8.00	-154.8	31.3	88.6	-27.4
S2k	6.53	-166.8	64.9	67.2	88.3
S2l	0.00	-177.4	166.7	72.9	-4.2
S2m	9.08	-166.5	179.6	-79.1	14.4

Table 5-4. S2a-S2m の Total Energy と Relative Energy

	Total Energy (a.u.)	Relative Energy (kcal/mol)
S2a	-1146.407373	16.82
S2b	-1146.407835	16.53
S2c	-1146.402964	19.59
S2d	-1146.401400	20.57
S2e	-1146.417361	10.56
S2f	-1146.417887	10.23
S2g	-1146.416013	11.40
S2h	-1146.416799	10.91
S2i	-1146.424912	5.82
S2j	-1146.421430	8.00
S2k	-1146.423772	6.53
S2l	-1146.434185	0.00
S2m	-1146.419716	9.08

その結果、Ru-C-C=O が *cis* 型および *trans* 型の金属カルベン錯体が得られた。エネルギーを比較したところ、*trans* 型のほうが *cis* 型にくらべエネルギーが低く安定化する傾向が見られた。Ru-C-C=O が *trans* 型の構造では、末端の二重結合の Ru 原子への配位が安定化に寄与していると考えられる。再安定構造は **S2l**、二番目に安定な構造は **S2i** であることが明らかになった。

5-3-3 不斉誘起機構の解析

計算の結果、最も安定な構造は基質分子が左巻きの螺旋構造を形成した **S2l** であった。このとき、Ru(II)-Pheox 触媒中のフェニル基と基質分子中のカルボニル基は並行に並ぶような位置関係にある。カルボニル基とフェニル基は、それぞれ π 電子を持っており、基質が左巻き螺旋上に配位した **S2l** の構造中では、ちょうど二つの π 電子が重なるような構造をとっている。このことから、基質中カルボニル基と触媒中のフェニル基には π - π 相互作用が働いていると考えられる。また、この構造からシクロプロパン化反応が進行した場合、合成実験によって得られた major 化合物と同じ立体構造が生成される (Figure 5-9)。

次に、二番目に安定だった金属カルベン錯体構造 **S2i** に着目した。**S2i** は、最安定構造 **S2l** とは逆の左巻きの螺旋構造を持ち、最安定構造 **S2l** にくらべ 5.8 kcal/mol エネルギーが高い。構造の安定化には、触媒中のフェニル基と基質中の C-H 結合による C-H- π 相互作用が寄与していると考えられる。この構造 **S2i** からは、minor の立体構造を有するシクロプロパンが生成される (Figure 5-9)。これらの結果から、Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応の立体選択性は、金属カルベン錯体構造のエネルギー差によって左右されると考えられる。また、金属カルベン錯体の安定化には、触媒中フェニル基と基質中のカルボニル基または C-H 結合との、 π 電子相互作用が関わっていると予想される。

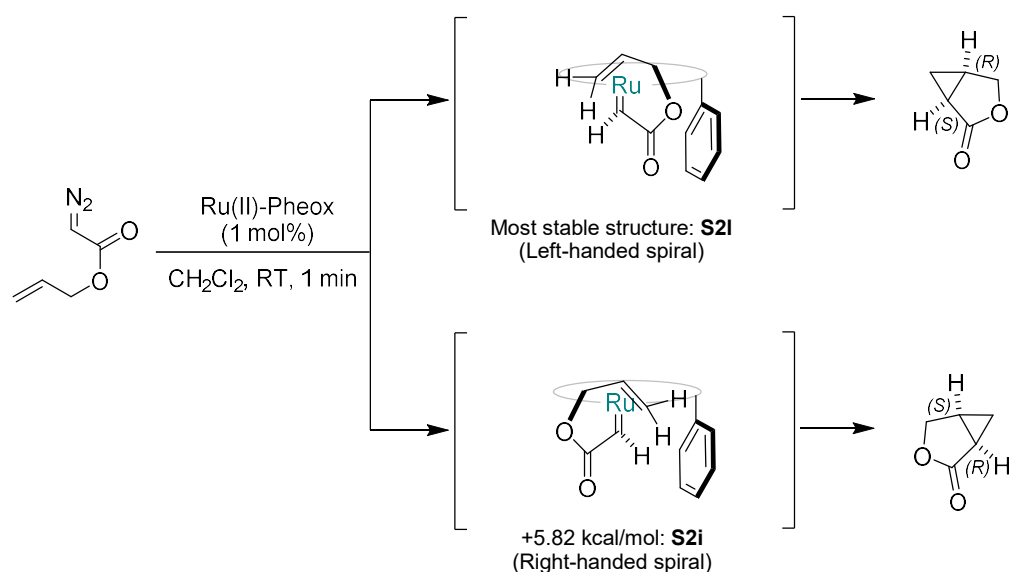


Figure 5-9. 予想される Ru(II)-Pheox 触媒による分子内シクロプロパン化反応の不斉誘起機構

5-3-4 反応機構の解析

構造 **S21** の分子軌道の状況について、HOMO/LUMO の軌道を示す (Figure 5-10)。LUMO で、Ru と基質末端の C=C 結合の π 軌道が重なりあうように伸びており、新たな結合が形成される可能性が高いことが示された。すなわち HOMO(alkene)-HOMO(Ru=C)軌道相互作用による反応経路を示唆している。そこで、構造 **S21** について、ジクロロメタン溶媒存在下での分子振動の解析を行った (Figure 5-11)。その結果、 219 cm^{-1} にて、基質末端の二重結合において Ru 原子側へと向かう伸縮振動が確認された。これらの結果から、構造 **S21** において、熱振動により Ru と C=C 結合間が近づくことで、新たな Ru-C および C-C 結合が形成される可能性が高いことが示唆された。

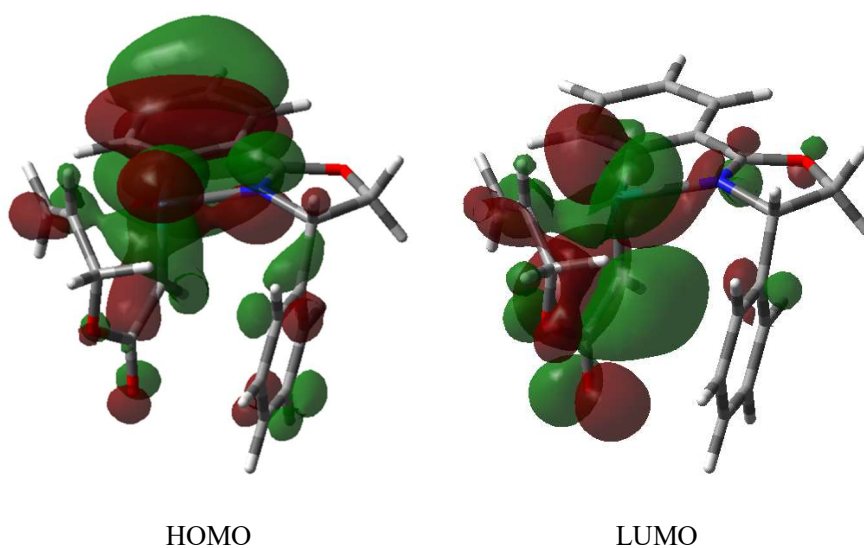


Figure 5-10. 再安定構造 **S21** の HOMO/LUMO 軌道

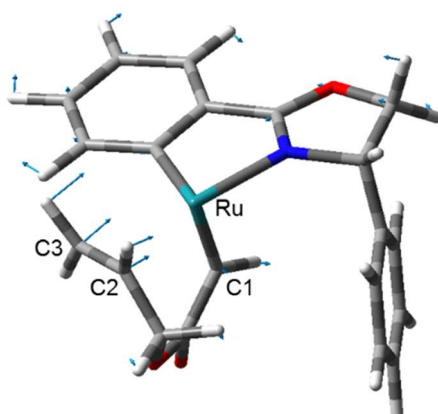


Figure 5-11. 再安定構造 **S21** の分子振動の解析

そこで次に、最安定構造 **S2I** を用いて、シクロプロパン化反応の反応途中で新規結合が形成される可能性がある Ru-C2, Ru-C3, C1-C2, C1-C3 について、原子間距離を徐々に近づけていく Scan 計算を行った (Figure 5-12)。Ru-C2 と Ru-C3 間においては、原子間距離を近づけてもエネルギーの安定化は起きず、新規結合の形成は確認されなかった。一方、C1-C2 および C1-C3 の原子間距離の Scan 計算の結果は、これらの原子間距離が近付いたとき構造エネルギーの安定化が起きることが示された。しかし、この安定化した構造は目的のシクロプロパン構造ではなく、Ru-C1-C3-C2 の 4 員環骨格 (メタラシクロブタン, metallacyclobutane) を有する金属カルベン錯体構造 **S4** だった。そのため、直接的なシクロプロパン形成は進行しないと考えられる。以上の結果から、この Ru(II)-Pheox 触媒による分子内シクロプロパン化反応は Ru を含む 4 員環骨格を中間体構造として多段階で進行することが示唆された。

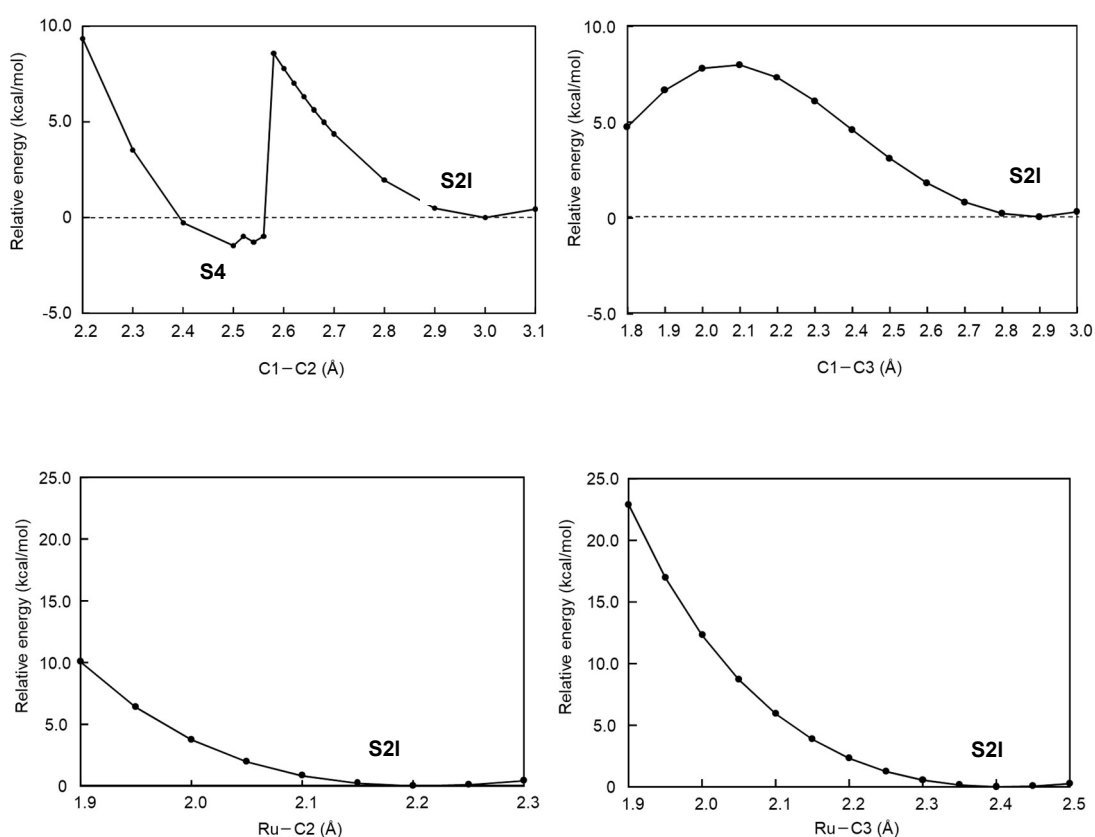


Figure 5-12. Ru-C2, Ru-C3, C1-C2, C1-C3 原子間距離の Scan 計算結果

原子間距離の Scan 計算の結果をもとに、金属カルベン錯体 **S2I** を出発構造とするシクロプロパン化反応について反応機構の解析を行った (Figure 5-13)。その結果、金属カルベン錯体 → 遷移状態 (TS1) → メタラシクロブタン中間体 (Intermediate) → 遷移状態 (TS2) → 生成物 (Product) と進行することが示された。

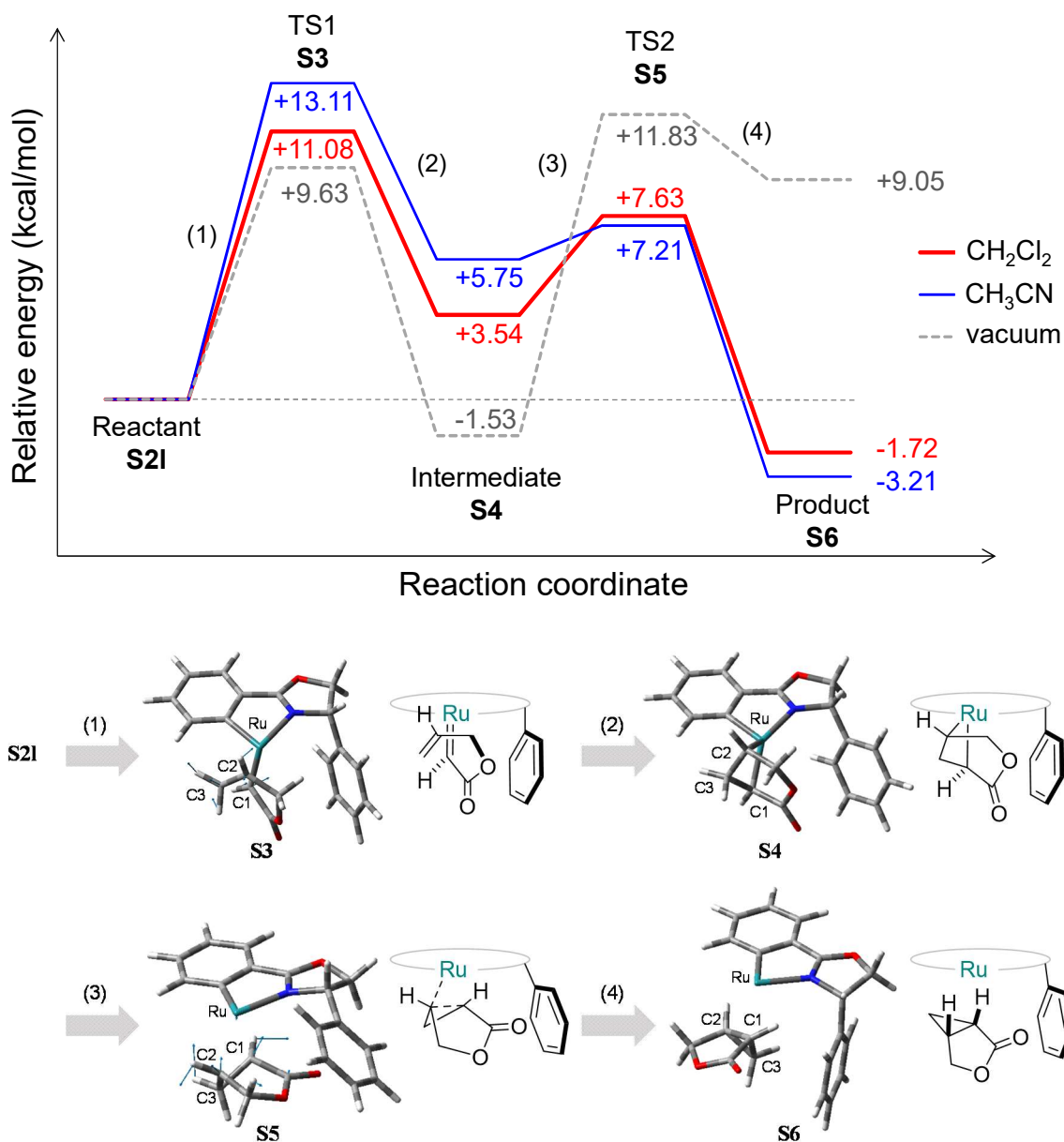


Figure 5-13. Ru(II)-Pheox 触媒による不斉シクロプロパン化反応の反応機構

(1) Reactant (S21) → TS1 (S3)

末端 C=C 結合が Ru-C1 結合に配位を始め、C3 が C1 に近付いていく過程で一段階目の遷移状態 TS1 が形成される。TS1 (S3) の構造中では、C1-C3 の原子間距離は 2.015 Å であり、Reactant 中での C1-C3 原子間距離に比べ約 1.0 Å 近くなっている。ジクロロメタン中でのエネルギーは、Reactant に比べ 11.1 kcal/mol 高い。

(2) TS1 (S3) → Intermediate (S4)

C1-C3 結合および Ru-C2 結合がそれぞれ 2.474 Å, 1.956 Å で形成され、Ru を含む 4 員環型骨格が形成される。Ru-C1 結合は長くなり、1.978 Å となる。エネルギーは Reactant に比べ 3.5 kcal/mol 高い。

(3) Intermediate (S4) → TS2 (S5)

C1-C3 結合の結合距離が短くなり、77.9°から 46.4°への C1-Ru-C2 結合角の収縮に伴い、Ru-C3 結合の距離は引き延ばされていく。その結果、二段階目の遷移状態構造 (TS2, S5) が形成される。TS2 (S5) では、C1-C3 結合距離は 1.513 Å であり、Ru-C1 および Ru-C2 結合距離は 2.296 Å および 2.205 Å となる。エネルギー障壁は intermediate (S4) に比べ 4.1 kcal/mol, TS1 (S5) に比べ 3.5 kcal/mol となった。

(4) TS2 (S5) → Product (S6)

還元的脱離によって、1.525 Å の結合距離を有する C1-C2 結合が形成される。Ru-C2 の原子間距離は溶媒効果による安定化を受けやすく、PCM によって溶媒を設定した場合で明らかに原子間距離が長くなる。最終的に生成されたシクロプロパン縮環型 γ -ラクタムは、合成実験の結果と同じ絶対配置を有することが確認された。

また、PCM によってジクロロメタン、アセトニトリルの 2 種類の溶媒を設定し比較した。実際の合成実験において、最適溶媒として使用したのは溶解性の高いジクロロメタンである。アセトニトリルは Ru に対する配位性が高いため、Ru(II)-Pheox 触媒を不活性化し反応性が低下するという結果が得られている。そこで、DFT 計算によってこれらの溶媒効果の比較を行った。その結果、TS1 と Intermediate において、アセトニトリル溶媒の反応系のほうが、ジクロロメタンを使用した反応系に比べエネルギー障壁が高くなることが明らかになった。この結果から、Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応における律速段階は、メタラシクロブタンを形成する前段階である TS1 であることが示唆された。また、Product のエネルギーが Reactant に比べ 1.7 kcal/mol 低く安定であることから、Intermediate でメタラシクロブタン形成後は、速やかに反応が進行しシクロプロパン環形成が進行すると考えられる。

以上の結果より、Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応はメタラシクロブタン中間体を經由して多段階で進行し、その立体選択性は Ru(II)-Pheox 中のフェニル基の π 電子相互作用によって発現していることが示唆された。また、反応性の異なる 2 種の溶

媒効果の検討により、この反応の律速段階はメタラシクロブタン中間体を形成する TS1 であることが明らかになった。

Table 5-5. Total energies and relative energies of TS1–Product in vacuum.

	Total Energy (a.u.)	Relative Energy (kcal/mol)
Reactant (S21)	-1146.434185	0.00
TS1	-1146.418836	9.63
Intermediate	-1146.436639	-1.54
TS2	-1146.415327	11.83
Product	-1146.419754	9.06

Table 5-6. Total energies and relative energies of Reactant–Product in CH₂Cl₂.

	Total Energy (a.u.)	Relative Energy (kcal/mol)
Reactant (S21)	-1146.506338	0.00
TS1	-1146.488671	11.09
Intermediate	-1146.500687	3.55
TS2	-1146.494170	7.64
Product	-1146.509085	-1.72

Table 5-7. Total energies and relative energies of Reactant–Product in CH₃CN.

	Total Energy (a.u.)	Relative Energy (kcal/mol)
Reactant (S21)	-1146.518369	0.00
TS1	-1146.497474	13.11
Intermediate	-1146.509197	5.76
TS2	-1146.506877	7.21
Product	-1146.523486	-3.21

5-4 Ru(II)-indan-Pheox 触媒による不斉分子間シクロプロパン化反応

の不斉誘起機構の解析

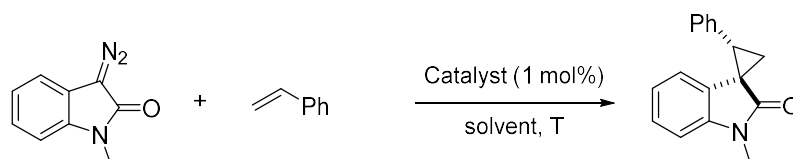
5-4-1 ジアゾオキシインドール類の不斉分子間シクロプロパン化反応

これまでの反応機構および不斉誘起機構の解析結果より, Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応の不斉制御は触媒中フェニル基と基質の π 電子相互作用を利用して、いることが強く示唆される結果を得た。そこで次に応用として、分子間シクロプロパン化反応における不斉制御機構の解析に取り組んだ。なお、本章は岩佐研究室修士課程2年 刀根雅也との共同研究として行っており、全ての合成実験は刀根が担当した。⁹

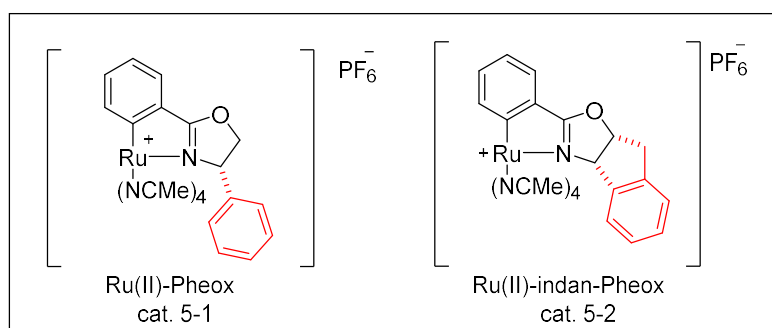
解析に用いた反応モデルの合成実験の結果を Table 5-8 に示す。ジアゾオキシインドール類とスチレンを Ru(II)-Pheox 触媒 (cat. 5-1) 1 mol%存在下で攪拌したところ、95%収率、50% ee で目的のスピロシクロプロパン構造が得られた。生成物の絶対配置は X 線構造解析によって、(1R, 2S)であることが明らかになった。一方で、不斉発現部位にインダン骨格を有する新規触媒 Ru(II)-indan-Pheox (cat. 5-2) を用いた場合、立体選択性は大きく向上し 92% ee となった。さらに反応条件を最適化したところ、0°C, トルエン中にて 94%収率、96% ee と高収率、高立体選択的に反応が進行することを確認した。これは、Ru(II)-Pheox 触媒よりもさらに固定された π 電子供与体を有する Ru(II)-indan-Pheox の不斉環境が、この反応においては効率的に作用することを示している。

これまでの反応機構解析の結果から、分子間反応の場合も金属カルベン錯体は触媒中フェニル基の π 電子相互作用によって再安定構造を形成すると予想される。ジアゾオキシインドール類は固定された環状骨格を持つため、鎖状骨格に比べ取り得る安定構造が限られ、計算のモデルには適している。そこで今回は、Ru(II)-indan-Pheox による分子間シクロプロパン化反応の不斉誘起機構の解析を行なった。

Table 5-8. Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾオキシインドール類の不斉分子間シクロプロパン化反応 (Reported by Masaya Tone)



entry	cat.	solvent	T [°C]	time [h]	yield [%]	trans:cis	ee [%]
1	cat. 5-1	CH ₂ Cl ₂	RT	6	95	95:5	50
2	cat. 5-2	CH ₂ Cl ₂	RT	6	91	94:6	92
3	cat. 5-2	toluene	RT	24	95	97:3	94
4	cat. 5-2	toluene	0	24	94	94:6	96



5-4-2 金属カルベン錯体の最安定構造の探索

金属カルベン錯体型の最安定構造を特定するため、CONFLEX8による配座探索を行った。¹⁰ 得られた構造を用いて Gaussian16による量子化学計算を行い、エネルギーを算出した。¹¹ Gaussian16による全ての計算に密度汎関数法を適用し、汎関数はM06-2X、基底関数はRu原子にLanL2DZ、それ以外は6-31G(d)を用いた。また、構造最適化にはPCM法を用い、合成実験にて最適条件とされたトルエンを溶媒として設定した。

計算の結果得られた6種類の金属カルベン錯体構造をTable 5-9, Figure 5-14に示す。再安定構造S7は、触媒中不斉環境のインダン骨格と、基質のオキシインドール骨格とが並行に並んだ構造をとる。このS7の構造からは、これまでの分子内シクロプロパン化反応の反応機構解析と同様の π 電子同士の相互作用の存在が示唆される。S8, S9においても基質は触媒平面に対して下側に配位したが、エネルギーは2 kcal/mol程度高くなった。S8はC-H... π 相互作用、S9はオキシインドール骨格のカルボニル基の π 軌道と触媒中インダン骨格の π 軌道の相互作用の存在が示唆される。また、S10-S12の構造については触媒中インダン骨格の立体反発によって基質のオキシインドール骨格が触媒平面上側に配位した。しかしこれらの構造では、S7に比べ5 kcal/mol程度不安定である。以上の結果より、Ru(II)-indan-Pheoxを用いた不斉分子間シクロプロパン化反応の金属カルベン錯体構造の安定化にも、触媒中の不斉環境と基質

との π 電子同士の相互作用が寄与していると考えられる。

Table 5-9. Total energies and relative energies of S7-S12 in toluene.

No.	Total energy (Hartree)	Relative energy (kcal/mol)
S7	-1317.140442	0.00
S8	-1317.136508	2.47
S9	-1317.136296	2.60
S10	-1317.132608	4.92
S11	-1317.132045	5.27
S12	-1317.127699	8.00

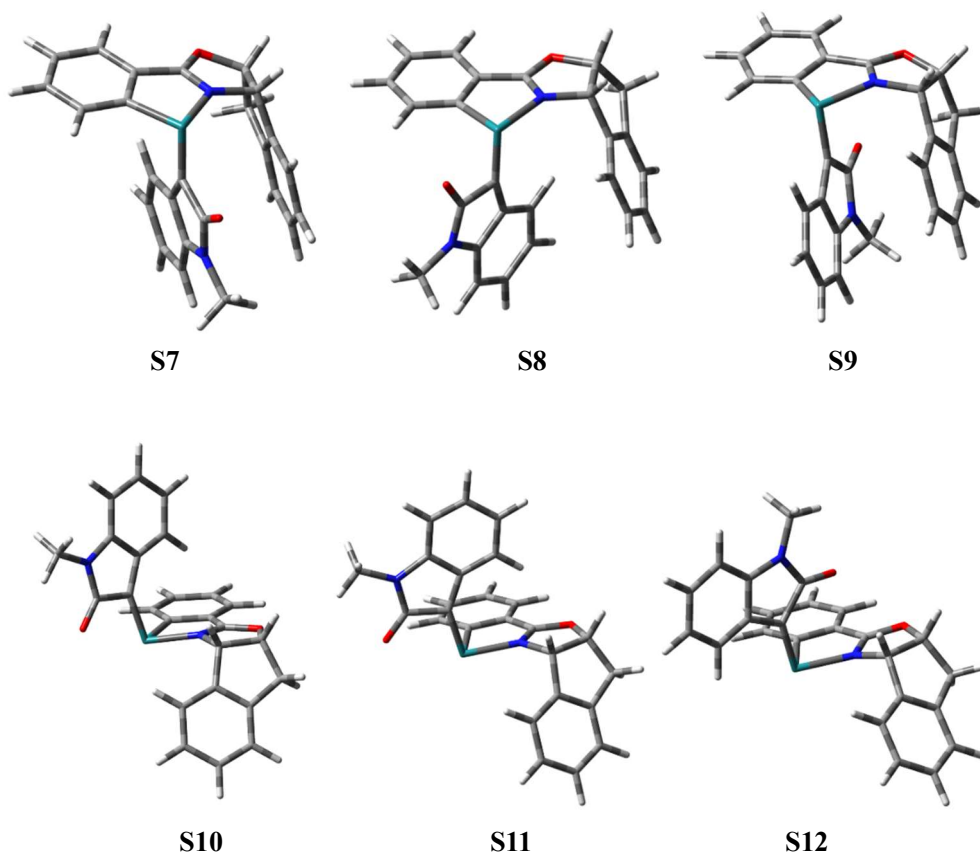


Figure 5-14. 金属カルベン錯体 S7-S12 の安定構造

5-4-3 予想される不斉誘起機構

最安定構造 **S7** から予想される不斉誘起機構を Figure 5-15 に示す。π 電子相互作用によって触媒中インダン骨格と基質が並列に固定された金属カルベン錯体 **S7** に、一方向からスチレンが接近することによって major 構造である(1*R*, 2*S*)体が生成すると考えられる。Minor 構造はスチレンの接近方向に違いによって生まれる。

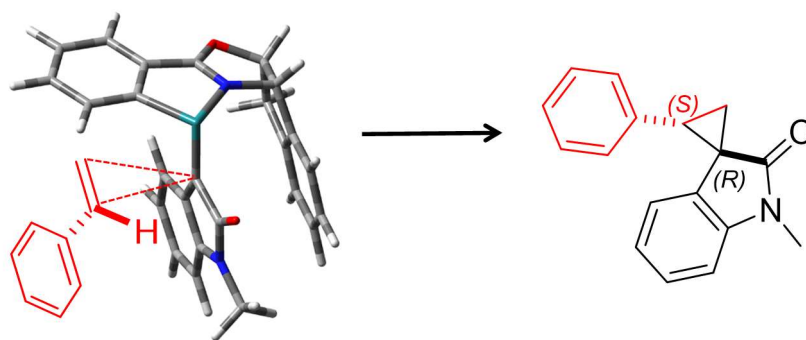
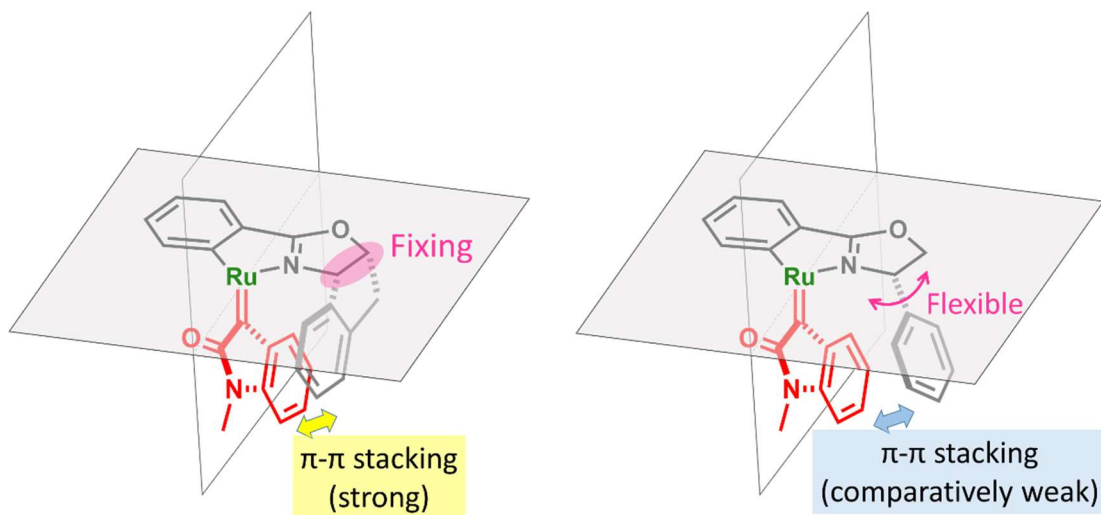


Figure 5-15. **S7** から予想される不斉誘起機構

新規触媒である Ru(II)-indan-Pheox (cat. 5-2) は、不斉環境のフェニル基がインダン骨格として固定されている点が Ru(II)-Pheox 触媒 (cat. 5-1) と異なる。このわずかな構造の差で、40%以上のエナンチオ選択性の差が生まれている。Ru(II)-Pheox 触媒 (cat. 5-1) を用いて反応を行った場合、基質であるオキシインドール骨格の立体障害の影響によって触媒中フェニル基が押し出されるように動くこともできるため、この反応系においては十分に π 電子相互作用が発現していないと考えられる。そのような場合、**S7** のような安定な単一の構造に収束しにくく、エナンチオ選択性が低下する (Figure 5-16 (b))。一方で、π 電子供与部位 (インダン骨格の芳香環部分) が固定化された Ru(II)-indan-Pheox (cat. 2) の場合は、触媒の不斉環境には自由度はほとんどない。今回のように基質の立体障害が大きい場合も、**S7** の構造に収束し、高いエナンチオ選択性が発現すると考えられる (Figure 5-16 (a))。

しかしながら現在のところ本研究室でのスクリーニングの結果では、Ru(II)-indan-Pheox 触媒によってエナンチオ選択性が著しく向上した反応系は現在のところこのジアゾオキシインドール類とスチレンとの不斉分子間シクロプロパン化反応のみである。インダン骨格の効果が発揮される反応対象はまだ限られている。



(a) Ru(II)-indan-Pheox の金属カルベン錯体
 固定された π 電子供与体（触媒中インダン骨格）
 によりより強い安定化が起こる

(b) Ru(II)-Pheox の金属カルベン錯体
 立体障害の大きい基質との組み合わせでは π 電
 子供与体（触媒中フェニル基）が動きやすく、単
 一の安定構造に収束しにくい

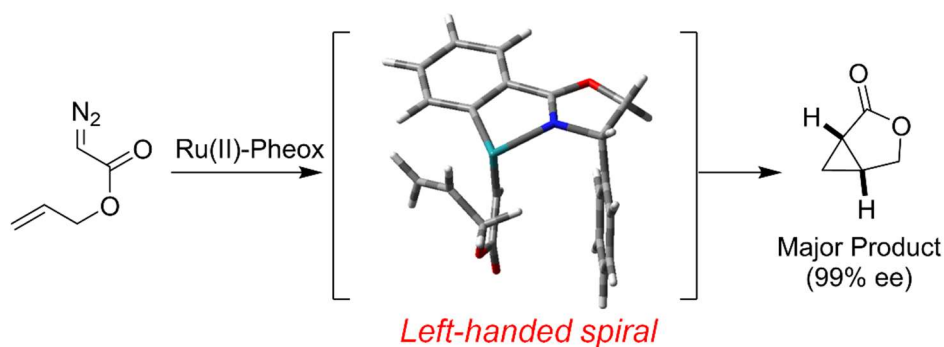
Figure 5-16. π 電子相互作用の発現する金属カルベン錯体の比較

5-5 結論

本章では、Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応の反応機構および不斉誘起機構の理論化学的解析を行った。DFT 計算を用いてシクロプロパン環形成までの反応機構を解析した結果、Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応は Ru を含む 4 員環型の間体構造を経由して 2 段階で進行することが明らかになった。また、major の立体構造を持つシクロプロパン化合物の反応出発構造のエネルギーは、minor の立体構造をもつシクロプロパン化合物の出発構造に比べ 5.8 kcal/mol 安定であることが明らかになった。Major/minor の構造の立体選択性は、このエネルギー差によって決定されており、安定性の要因は Ru(II)-Pheox 触媒のフェニル基に由来する π 電子相互作用であると考えられる。

また応用として、新規触媒 Ru(II)-indan-Pheox 触媒による、ジアゾオキシインドール類とスチレンの不斉分子間シクロプロパン化反応の不斉誘起機構解析を行った。その結果、不斉環境の固定化された芳香族骨格によって、強い π 電子相互作用が発現するメカニズムが明らかになった。

シンプルな C1 対称性の Ru(II)-Pheox 触媒は、不斉環境に有するフェニル基などの π 電子相互作用によって生成物の立体を制御している。理論化学を駆使した解析により、今後の触媒開発および反応開発は触媒の不斉環境の立体障害よりも π 電子相互作用に着目して進めるべきである、という一つの方向性が示された。今後はより結合エネルギーが高く反応しにくい反応系、例えば電子密度の低いオレフィンへのシクロプロパン化反応や単結合への Ru(II)-Pheox によるカルベン挿入反応などへ展開が期待できる。そこで、第六章からは、Ru(II)-Pheox を用い、活性化されていない様々な結合への新規カルベン挿入反応の開発に取り組んだ。



第六章 Ru(II)-Pheox 触媒による電子求引性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

6-1 背景

シクロプロパン（三員環構造）は、ゆがみのない完全な平面状の環を形成する最小の環状骨格であり、またひずみエネルギーを 27kcal/mol 内蔵しており環開裂の推進力として有機合成においても多くの合成的応用が報告されている。シクロプロパンは環上の置換基同士の距離が近接しているため相互作用しやすいという特性を持ち、また通常の炭素による正四面体構造要求と異なる位置での相互作用が起こるため特異な生理活性を有することが多い。このような背景から、これまで医農薬品として広く利用されてきた (Scheme 6-1)。¹

シクロプロパン化合物の利用は数多く存在する天然物から始まった。特に広く利用されてきた化合物は菊酸 (chrysanthemic acid) である。菊酸は除虫菊に含まれる天然成分であり、昆虫類・爬虫類・両生類の神経細胞上の受容体に作用し神経毒として働く。哺乳類・鳥類には無害であるため、古くから安全性の高い殺虫剤として用いられており、住友化学グループや Merch&Sharp 社によって工業化されたことにより広く普及した。除虫菊の天然殺虫成分はピレトリン、シネリン、ジャスモリンの6種類のピレスロイド類であり、いずれも菊酸構造を有する。これらの分子構造においてシクロプロパン部位は二つの不斉炭素があるため4種の異性体が存在し、それぞれの立体において殺虫能力の有無が生じる。²

近年では、シクロプロパン骨格を有する天然物としてジャガイモの水耕栽培溶液から単離された Solanoclepin A が報告された。Solanoclepin A は人体・農作物には無害でありながら、これまでの農薬では効果がなかった特定の害虫にのみ睡眠覚醒剤として働き害虫駆除につながる。この化合物は 2011 年に K. Tanino らによって全合成が達成された。³ illudin S はツキヨタケに含まれる有毒成分であり、食中毒症状を引き起こす。のちに、抗がん剤・抗腫瘍剤としての効果があることが分かり、類縁体の検討が行われた。⁴ また、シクロプロパン化合物は、微生物の持つ植物病原菌の毒素 (フォトキシシン) やその毒素に対抗する植物の防御物質 (フォトアレキシシン) にも含まれる。⁵ 植物が病原菌や雑菌の攻撃を受けたときに算出する防御物質であるフォトアレキシシンの一種として、coronatine がある。⁶ Coronatine はイタリアンライグラスかさ枯病菌に特異的に働く防御物質であり、カルボキシ基を有する光学活性シクロプロパン化合物である。

海洋天然物や菌類からも、生理活性を持つシクロプロパン化合物が発見されている。藍藻細菌である海洋藻類 *lyngbya majuscula* から発見された culacin A は抗有糸分裂剤として細胞に作用するため抗癌剤としての利用が期待される。⁷ Dysibetaine CPa は海綿から単離された天然物の一つであり、1,2,3-3 置換シクロプロパンという特徴的な構造を有する。ムスカリン性アセチルコリン受容体、GABA 受容体のリガンドとしての作用を持ち、神経伝達を補助す

る用途での医薬品への応用が期待される。この化合物は2011年、及川らによってラセミ体の全合成が報告された。⁸

シクロプロパン環が多数導入された骨格をもつポリケタイド系天然物としては、FR-900848とU-106305が報告されている。FR-900848は糸状菌に強い活性を示し、毒性の少ない新規抗真菌薬、抗生物質として感染症への効果が期待できる。⁹ U-106305はコレステロールに関する生理活性を持ち、脂肪降下薬や心臓病治療薬として多方面から注目されている。¹⁰

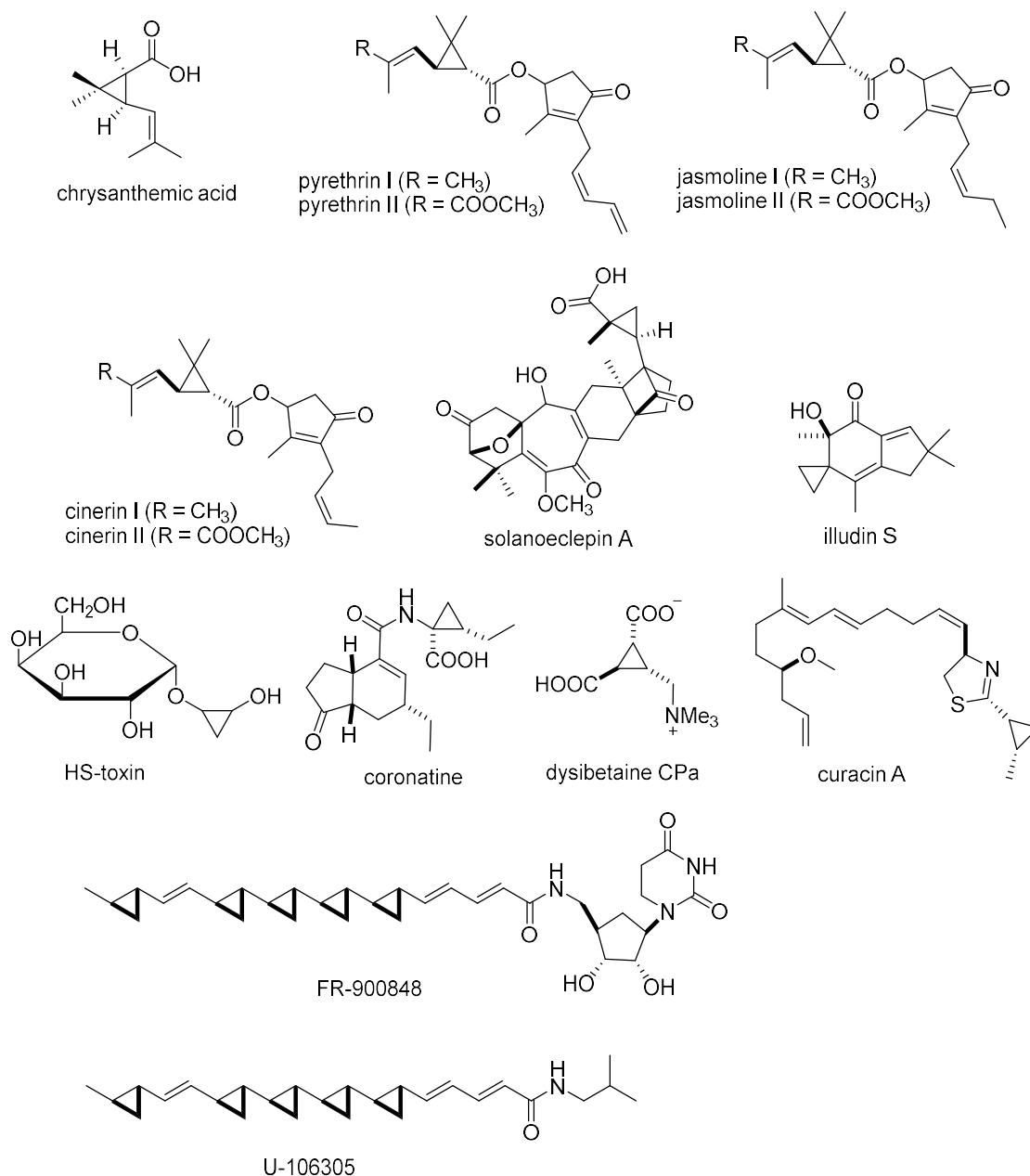
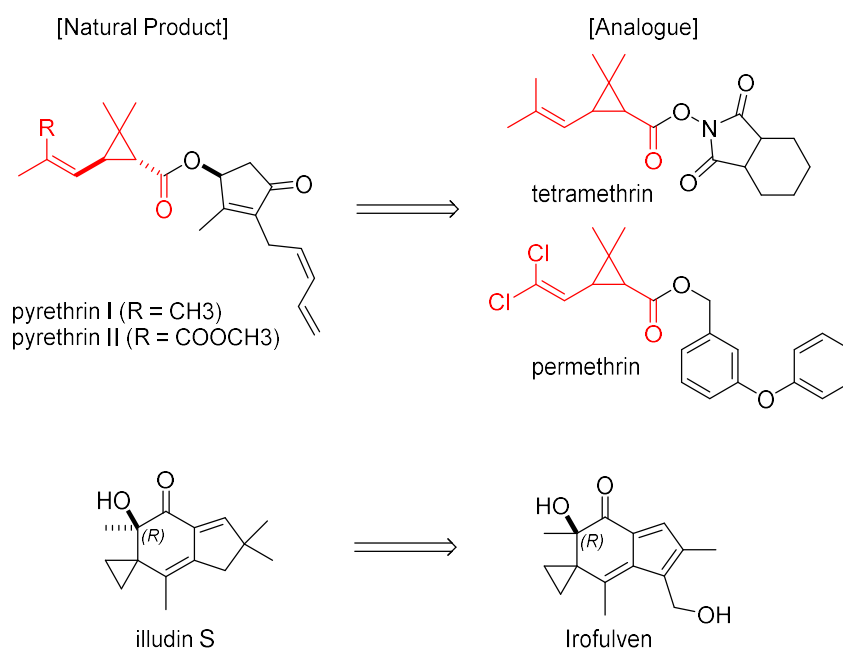


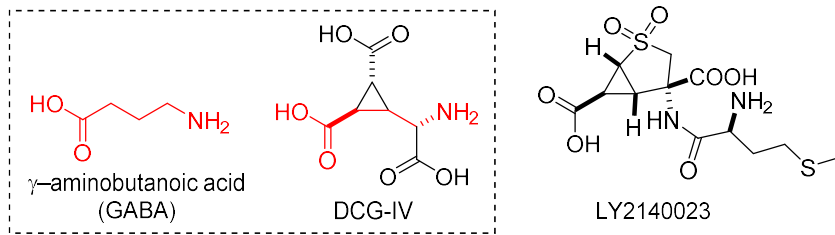
Figure 6-1. シクロプロパン骨格を有する天然物

このように、シクロプロパン骨格を有する化合物の有用性は天然から発見され、証明されてきた。近年では、目的の生理活性を得るためにデザインされたシクロプロパン化合物も数多く報告されている。例えば、先述の除虫菊の成分である **Pyrethrin** は、その構造を様々に変換して殺虫効果を高めた類縁体が開発され、重要な殺虫剤として利用されてきた。⁵ また、**illudin S** も毒性の高い天然物だが、MGI Pharma 社によって抗がん剤としての性質を持つ **illudin** 誘導体、**irofulven** が開発されている (Scheme 6-2)。¹¹



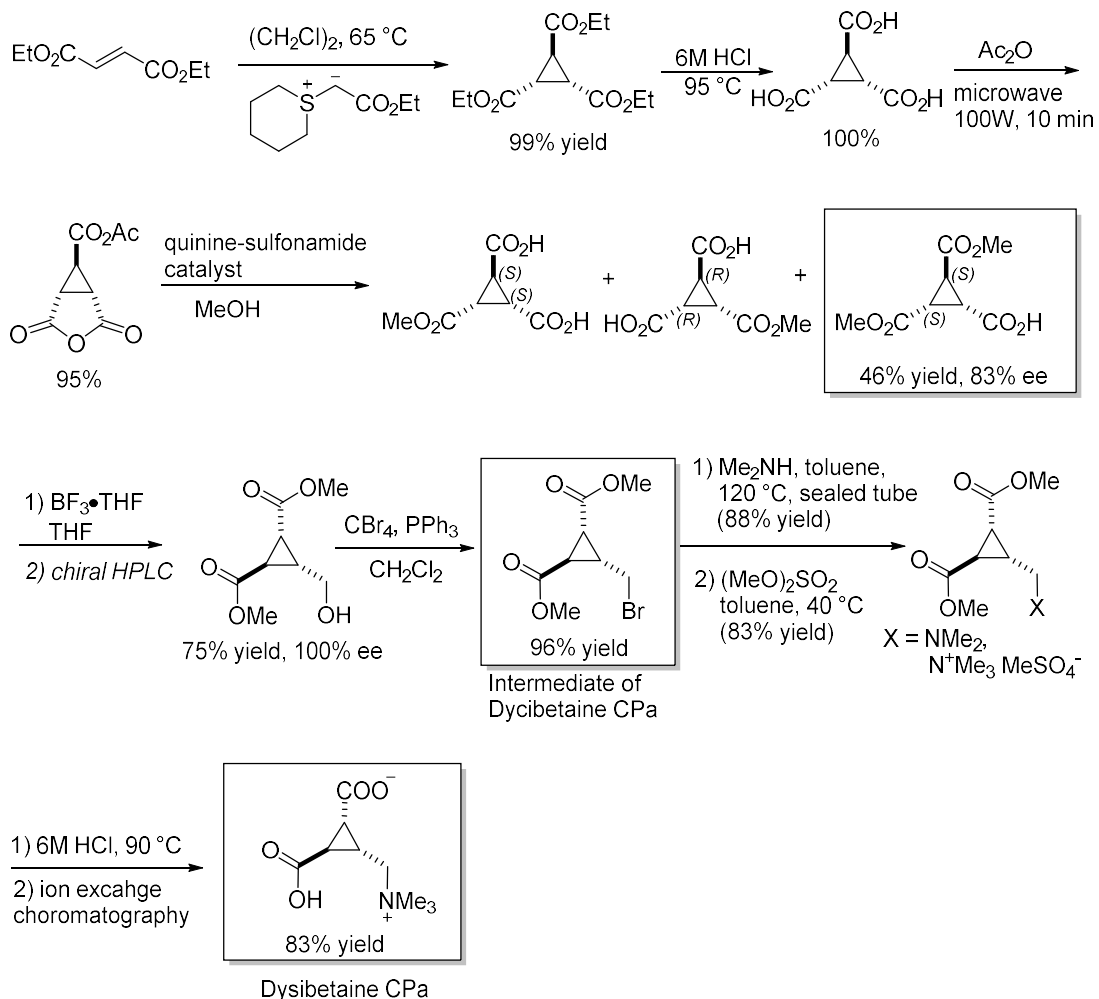
Scheme 6-2. Pyrethrin およびその類縁体

近年では、シクロプロパンの特異な環状構造を活かして、脳内病理に関する医薬品の開発も進められている (Scheme 6-3)。DCG-IV ((dicarboxycyclopropyl)glycine) はシクロプロパン上に 3 つの電子求引基を有する構造をもつ人工合成化合物である。¹² DCG-IV の構造は GABA (γ -アミノ酪酸) の構造を模倣して、中心の骨格をシクロプロパン構造に置き換えることで隣接する置換基の効果を引き出し、特異な生理活性を生んでいる。この DCG-IV は脳内においてグループ II 代謝型グルタミン酸レセプターに対する極めて強力なアゴニストとして働く。GABA 放出の抑制、神経細胞の保護など様々な機能が報告されており、総合失調症の治療薬候補として注目されている。DCG-IV は既に脳の働きを調べるための試験用試薬として既に市販されている。LY2140023 は、アメリカの医薬品会社、イーライ・リリー社によって開発された光学活性シクロプロパン化合物である。2007 年、脳内の神経伝達物質であるグルタミン酸エステルへの強い作用が *Nature Medicine* 誌に発表され、統合失調症の新薬として注目を集めた。LY2140023 はその後の動物試験を通過し人体への臨床試験が行われたが、人体への有用な作用が確認できず、実用化のためには更なる構造の最適化が必要とされている。¹³

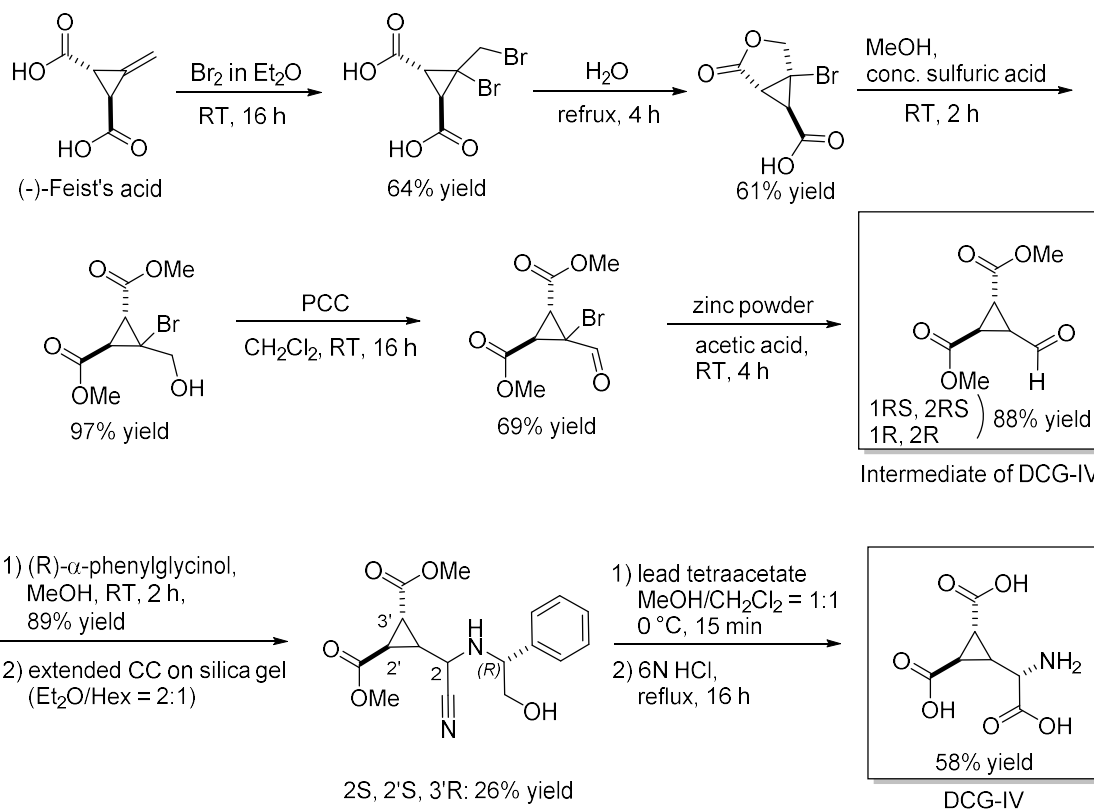


Scheme 6-3. DCG-IV および LY2140023 の分子構造

脳内病理の治療薬として期待される DCG-IV と dycibetaine CPa については、既に全合成法が報告されている (Scheme 6-4, 6-5)。^{8, 14} しかし従来法では、これらの化合物のようなシクロプロパン環に電子求引基を有する構造を直接的に不斉合成することはできなかった。そのため、光学分割を含む複雑な合成経路を必要とし、それに伴い全収率も低くなっている。

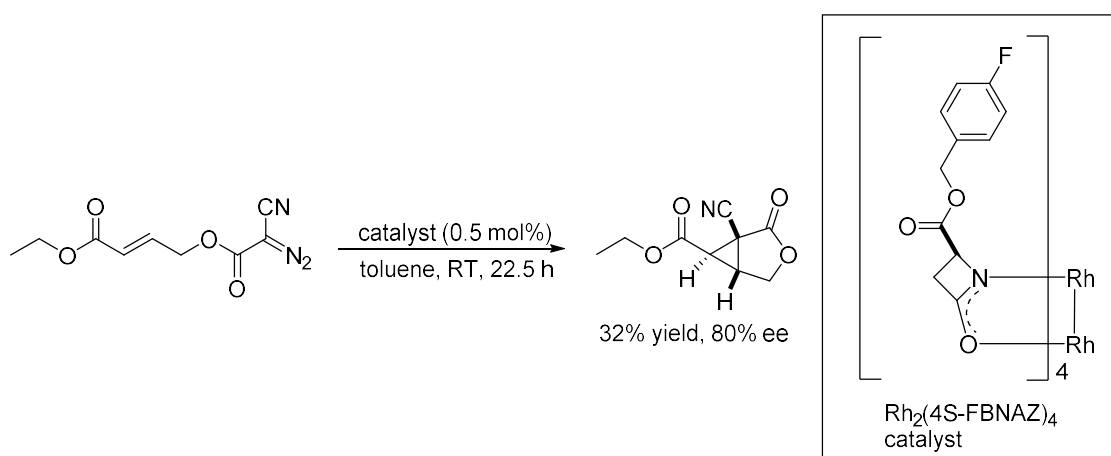


Scheme 6-4. Dycibetaine CPa の全合成 (2014)



Scheme 6-5. DCG-IV の全合成 (1999)

シクロプロパン骨格を直接的に合成する手法として、カルベンと金属触媒を用いた様々なシクロプロパン化反応が研究されてきた。¹⁵ 二重結合に隣接する基が電子供与性を持つ場合、二重結合の電子密度は高くなるため、電子密度の低いカルベン錯体との反応は比較的容易に進行する。そのため、電子供与基を有するジアゾカルボニル類への触媒的分子内シクロプロパン化反応によるシクロプロパン縮環型 γ -ラクトン化合物の合成については多くの報告があり、高収率・高立体選択性で目的の化合物を得られることが示されている。しかしながら、 α,β -不飽和カルボニル類のような電子求引基を有する基質を用いた不斉分子内シクロプロパン化反応は難しく、挑戦的課題とされてきた。電子求引基が隣接した電子密度の低いオレフィンと、同じく電子密度の低いカルベン錯体との反応は進行しにくいためである。唯一、電子求引性ジアゾアセテート類を用いた不斉分子内シクロプロパン化反応として報告されたのが、Charette, A. B.らによるロジウム錯体による不斉シクロプロパン化反応である (Scheme 6-6)。¹⁶ 目的の光学活性シクロプロパン化合物が 80% ee で得られたものの、反応性は低く、収率は 32%に留まっている。



Scheme 6-6. 電子求引性ジアゾアセテート類を用いた不斉分子内シクロプロパン化反応の報告例

しかしながら、電子求引基が隣接したシクロプロパン構造は前述した DCG-IV をはじめとする生理活性物質にも多くみられる重要な部分構造である。それらの生理活性物質に直接的な不斉合成法を提供するため、電子求引基が隣接したシクロプロパン化合物の高立体選択的な不斉合成法の開発が求められている。

そこで本章では、 Ru(II) -Pheox 触媒を用いて、電子不足な基質が隣接した 3 置換シクロプロパン骨格を合成する不斉分子内シクロプロパン化反応の開発を行った。なお、本章における単結晶の X 線構造解析は、豊橋技術科学大学 環境・生命工学系 藤澤郁英 博士に測定していただいた。

6-2 基質合成

Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応は、 α,β -不飽和カルボニルジアゾアセテート化合物をカルベン前駆体として用いる。しかし、このような特殊な構造を有するジアゾ化合物の合成は報告例がない。

ジアゾ化反応には従来法である福山反応を用いることとし、その前駆体として α,β -不飽和結合を有する様々なヒドロキシ類を合成する必要がある。¹⁷ ヒドロキシ類は置換基によって大きく反応性や安定性が異なるため、本研究では合わせ、(1) 無水マレイン酸による合成、(2) Grubbs 触媒を用いたオレフィンメタセシス反応による合成、(3) PPh_3 を用いた Wittig 反応による合成の3種類の方法を用いた (Figure 6-1)。

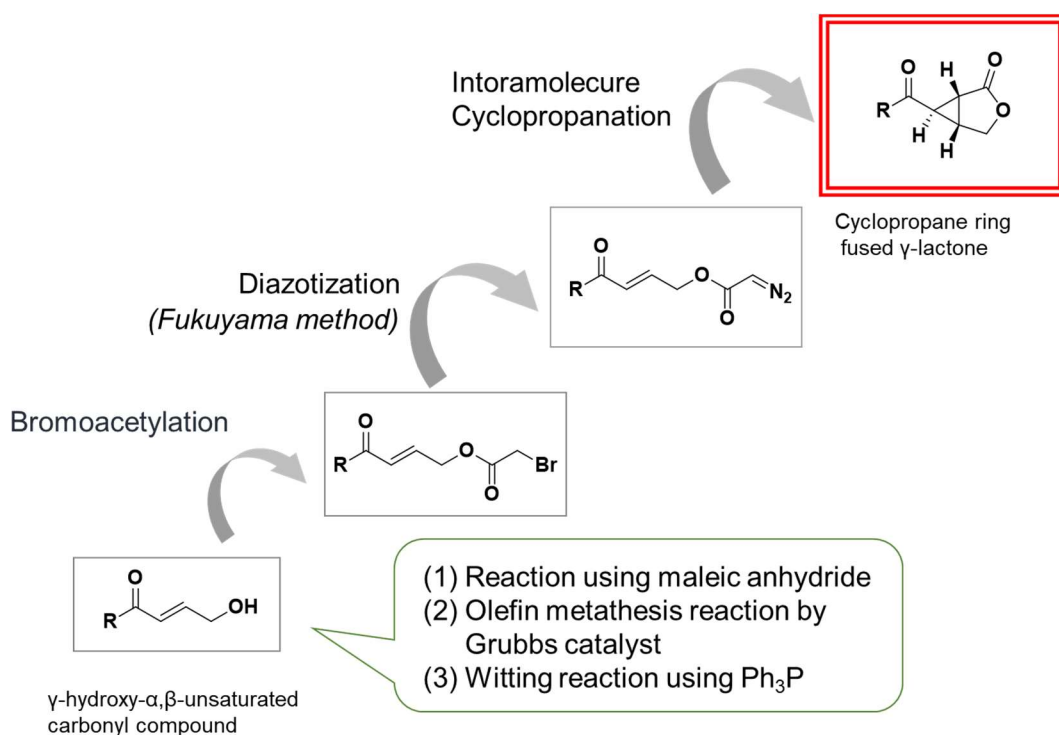
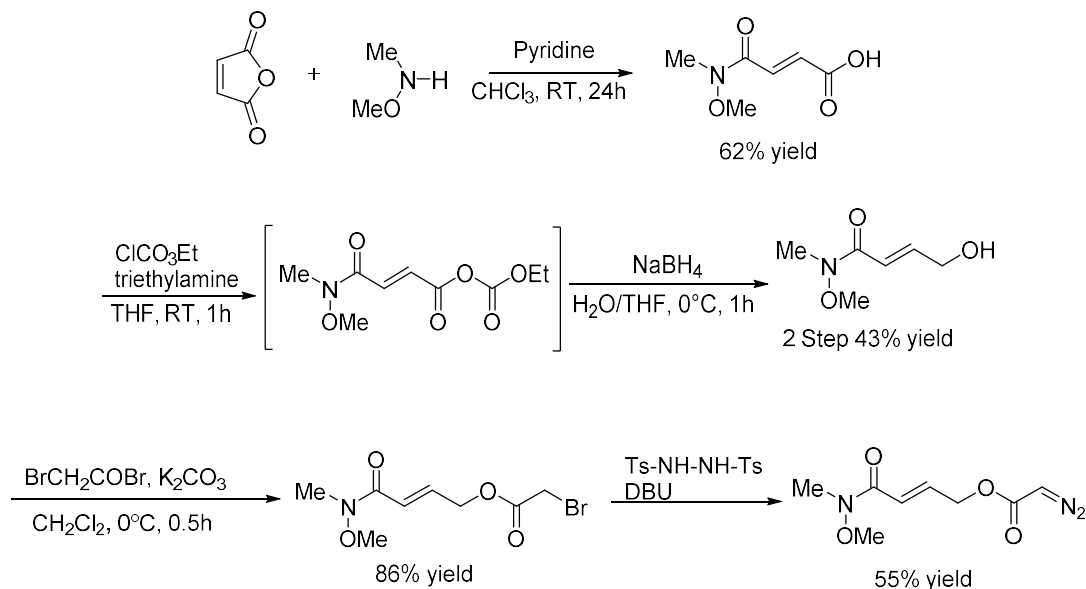


Figure 6-1. シクロプロパン化合物の合成方法

(1) 無水マレイン酸による合成

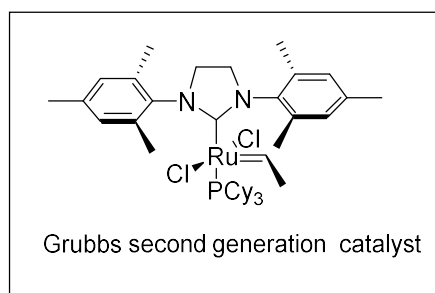
この合成法は、アミド基をもつ α,β -ジアゾアセテート化合物の合成に用いた (Scheme 6-7)。無水マレイン酸をピリジン存在下で反応させたのち、 NaBH_4 で還元し 43% 収率で目的のヒドロキシ類を得た。さらにプロモアセチル化したのち、福山法によって α,β -不飽和カルボニルジアゾアセテート類を得た。



Scheme 6-7. 無水マレイン酸を原料とする α,β -不飽和カルボニルジアゾアセテート類の合成

(2) Grubbs 触媒を用いたオレフィンメタセシス反応による合成法

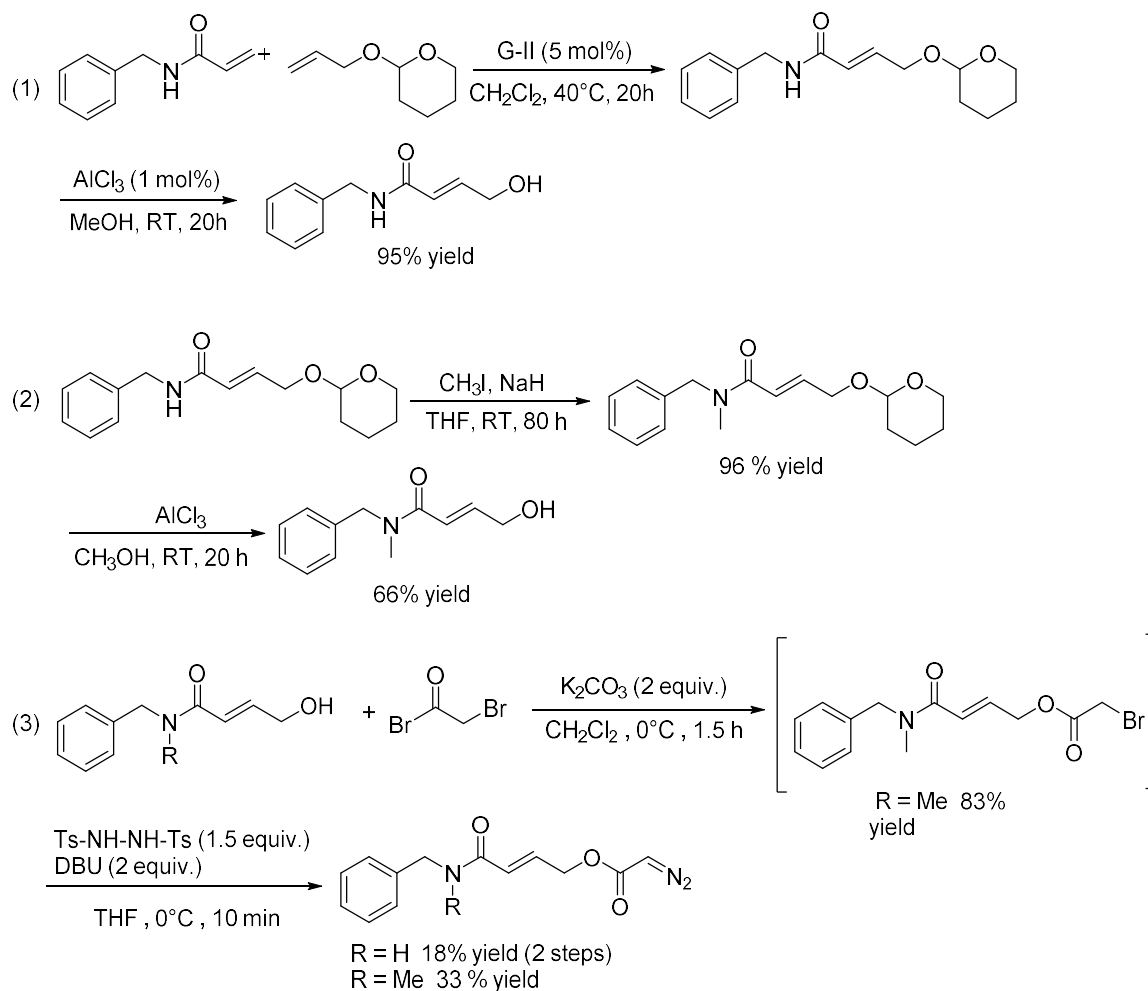
Grubbs 第二世代触媒はオレフィンメタセシス反応の高活性な触媒として知られている (Scheme 6-8)。¹⁸ 本研究では従来の多段階な合成法を改善することを目指し、Grubbs 触媒によるオレフィンメタセシス反応を基質合成に取り入れた。



Scheme 6-8. Grubbs 第二世代触媒

ジヒドロピランによって保護したアリルアルコールとビニルケトン類に、Grubbs 第二世代触媒 (5 mol%) を添加し、ジクロロメタン中、40°C で攪拌し、オレフィンメタセシス反応を行った。反応終了後、 AlCl_3 を加えメタノール中で攪拌し脱保護した。その結果、95% 収率

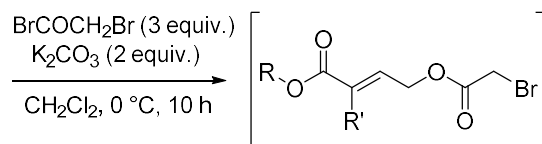
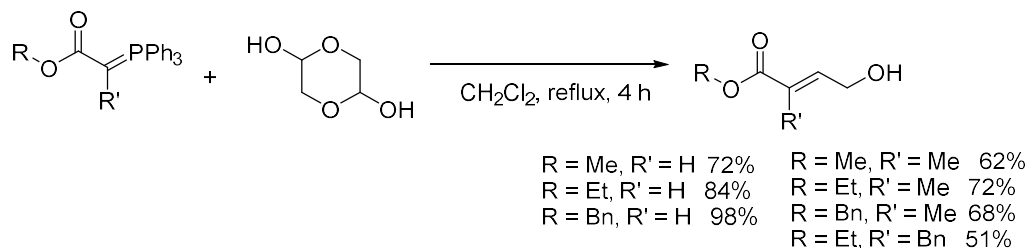
で目的のヒドロキシル化合物を得た (Scheme 6-9, (1))。また, PhCH₂NH-に MeI によってメチル基を挿入し, 同じく脱保護することでヒドロキシル類を 66%収率で得た (Scheme 6-9, (2))。次に, 合成したヒドロキシル化合物を K₂CO₃ 存在下でブロモアセチルブロマイドと反応させ, ブロモアセチル化合物を得たのち, ジトシルヒドラジンと DBU による福山法を用いて目的の α,β -不飽和カルボニルジアゾアセテート化合物を 18~33%収率で得た (Scheme 6-9, (3))。



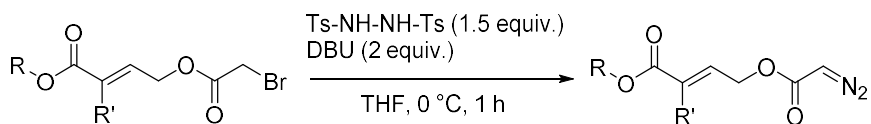
Scheme 6-9. Grubbs 触媒を用いたジアゾ化合物の合成

(3) PPh₃ を用いた Wittig 反応による合成法

この合成法は, 末端にメトキシ基, エトキシ基, ベンゾキシ基を有する基質に用いた (Scheme 6-10)。原料としてトリフェニルホスフィンによる Wittig 試薬を合成し, グリコールアルデヒドとの Wittig 反応によって, 効率的にヒドロキシル化合物を得た。次に, K₂CO₃ 存在下でブロモアセチルブロマイドと反応させブロモアセチル化合物を得たのち, ジトシルヒドラジンと DBU による福山法を用いて, 目的の α,β -不飽和カルボニルジアゾアセテート化合物を 20~72%の収率で得た。



R = Et, R' = H	: 77%
R = Bn, R' = H	: 84%
R = Et, R' = Me	: 45%
R = Et, R' = Bn	: 82%



R = Me, R' = H	62% (2 steps)
R = Me, R' = Me	20% (2 steps)
R = Et, R' = H	57%
R = Et, R' = Me	64%
R = Et, R' = Bn	72%
R = Bn, R' = H	46%
R = Bn, R' = Me	49%

Scheme 6-10. Wittig 反応を用いたジアゾ化合物の合成

6-3 Ru(II)-Pheox 触媒による分子内不斉シクロプロパン化反応

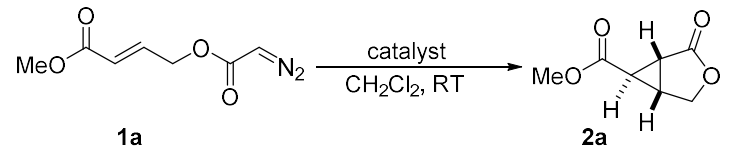
得られた α,β -不飽和カルボニルジアゾアセテート化合物を用いて、電子不足なオレフィン
を有するジアゾアセテート類の不斉分子内シクロプロパン化反応の検討を行った。この章で
は、触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応による光学活性シクロプロパン縮環型 γ -ラク
トン化合物合成についての条件検討と基質依存性の調査について報告する。

6-3-1 触媒効果の検討

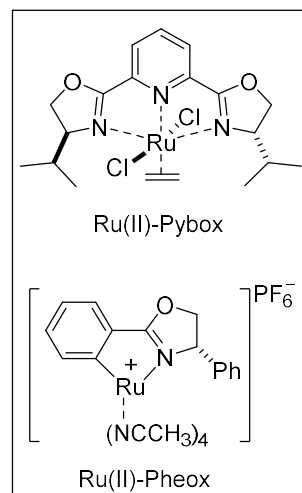
分子末端にメトキシ基を有する基質 **1a** を用いて、触媒検討を行った (Table 6-1)。スクリー
ニングに用いた触媒は、様々なシクロプロパン化反応において良好な結果を示している既知
の有機金属触媒である。

Entry 1~6 では目的の反応は進行せず、ジアゾアセテート類の 2 量体 (dimer) のみが生成し
た。Entry 7 で、Ru-Pybox 触媒を用いて反応温度を 40°C まで上げたところ、わずかにシクロ
プロパン化合物の生成が確認されたが単離には至らなかった。一方、Ru(II)-Pheox 触媒を用いた
とき、反応は室温・ジクロロメタン中、1 分間で高速に終了し、90% 収率、99% ee で目的のシ
クロプロパン縮環型 γ -ラクトン化合物 **2a** が得られた (Entry 8)。この結果より、Ru(II)-Pheox
触媒は、電子不足なオレフィン類に対して非常に高い触媒活性を発現し、高収率かつ高立体
選択的に目的の不斉シクロプロパン化反応を進行させることが明らかになった。

Table 6-1. 触媒効果の検討



1a $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{RT}]{\text{catalyst}}$ **2a**



Ru(II)-Pybox

Ru(II)-Pheox

entry	catalyst	X mol%	T [°C]	time [h]	yield [%]	ee[%]
1	Rh ₂ (OAc) ₄	1	RT	2	0	-
2	Pd(OAc) ₂	5	RT	1	0	-
3	Pd(OAc) ₂	5	40	14	0	-
4	Cu(OAc) ₂	5	RT	1	0	-
5	Cu(OAc) ₂	5	40	14	0	-
6	Ru(II)-Pybox	1	RT	1	0	-
7 ^a	Ru(II)-Pybox	1	40	14	11	-
8	Ru(II)-Pheox	1	RT	1 min	90	99

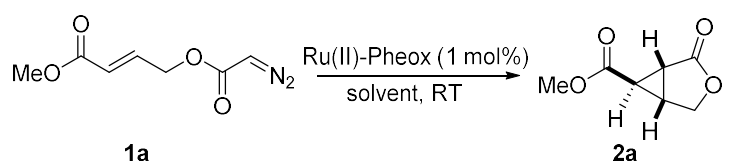
^a Determined by ¹H NMR.

6-3-2 溶媒効果の検討

次に, Ru(II)-Pheox 触媒を触媒として用いて, 本反応の溶媒効果の検討を行った。その結果, 最も反応性が高かったのはジクロロメタンであり, 1 分間で反応が終了し 99%の立体選択性で目的の化合物が得られた。アセトンおよびトルエンを用いた場合ダイマー化が同時に進行し, 62%・41%と収率が低下した(entry 4 and 6)。そこで, ダイマー化を抑えるためジアゾ化合物の slow addition (4 時間) を行ったところ, 特にアセトンにおいて 99%収率・99%ee の完全な不斉反応が実現した(entry 5 and 7)。一方, メタノールを用いた反応では, 副反応である O-H 挿入反応が優先して進行した。DMF や DMSO, アセトニトリルを用いたとき反応性の低下が見られたのは, これらの溶媒が Ru へ配位しカルベンによる反応を妨げているためと考えられる。

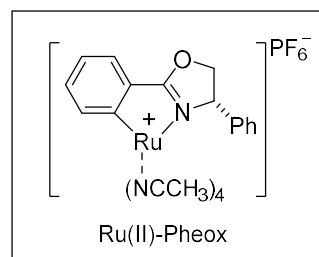
以上の結果から, 最も反応性が高く, 収率・立体選択性ともに良好な反応条件としてジクロロメタンを溶媒として選択した。

Table 6-2. 溶媒効果の検討



entry	solvent	time	yield [%] ^b	ee [%] ^c
1	CH ₂ Cl ₂	1 min	90	99
2	acetone	26 h	62	99
3 ^d	acetone	5 h	89	99
4	toluene	1 h	41	99
5 ^d	toluene	5 h	68	99
6	THF	0.5 h	67	98
7 ^e	MeOH	5 min	11	-
8	CH ₃ CN	24 h	75	99
9	DMF	10 min	58	99
10	DMSO	24 h	no reaction	-

^a Reaction conditions: to a solution of Ru(II)-Pheox (1 mol %) in CH₂Cl₂ was added a solution of diazoacetate (0.2 mmol) under Ar. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Diazoacetate diluted in solvent was slowly added over 4 h by using syringe pump. ^e O-H insertion reaction proceeded mainly.



6-3-3 基質依存性の検討

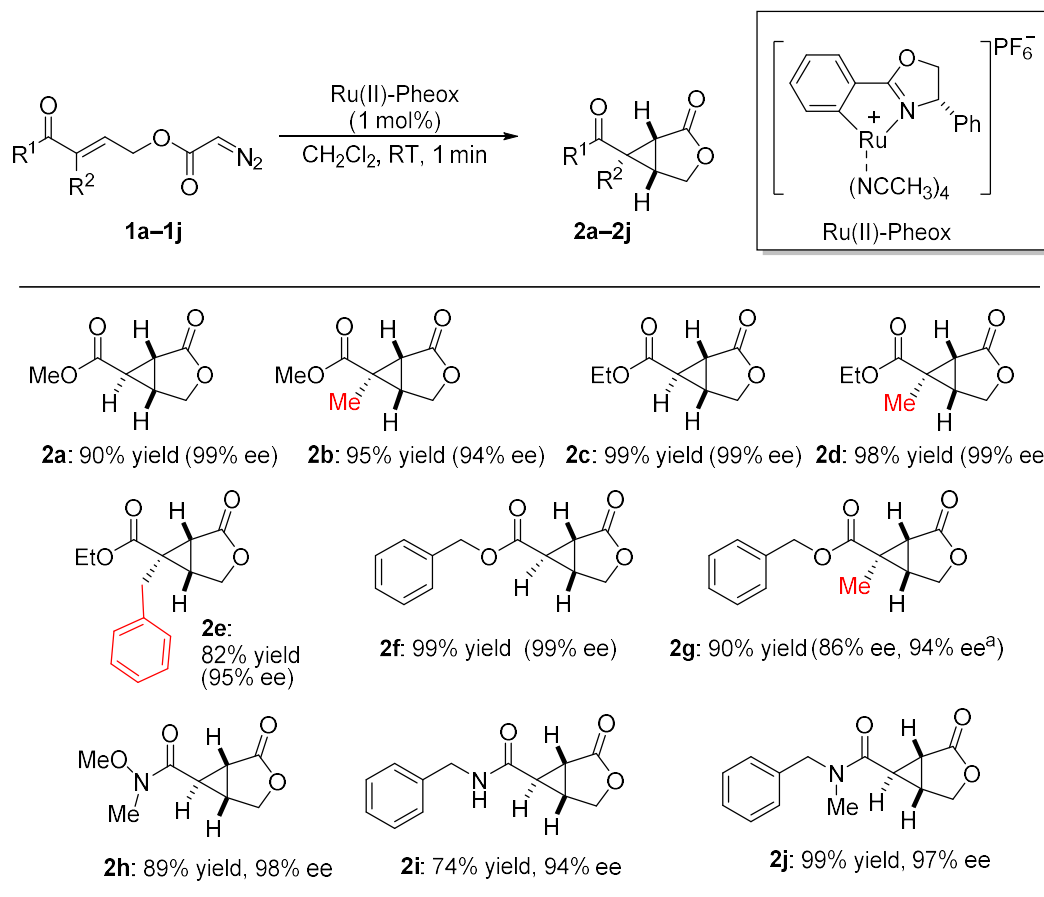
以上の条件検討により, 本反応の最適条件として, 触媒 : Ru(II)-Pheox (1 mol%), 溶媒 : ジ

クロロメタン、温度：室温を採用した。この反応条件を用いて、様々な基質への不斉分子内シクロプロパン化反応を検討した (Table 6-3)。

その結果、どの基質に対しても非常に高い収率と立体選択性で、目的の光学活性シクロプロパン縮環型 γ -ラクトンが得られた。化合物 **2c-2e** で α 位に水素、メチル基、ベンジル基が挿入された場合の反応性を比較したところ、**2e** では立体障害の影響により収率・立体選択性の若干の低下が確認された。化合物 **2g** については、室温中で 86%ee と、他の基質に比べ立体選択性の低下が見られた。そこで、立体選択性の向上のためこのエントリーについてのみ反応温度 0°C で検討したところ、立体選択性は 94%ee に向上した。

また、得られた光学活性シクロプロパン化合物の絶対配置を決定するため、X 線構造解析を行った。非常に高い結晶性を有する **2a** をジクロロメタン/ヘキサン溶媒系で再結晶し、得られた単結晶の絶対配置を X 線構造解析によって解析した。その結果、(1R,5R,6R)体が主生成物であることが明らかになった (Figure 6-2)。

Table 6-3. 基質依存性の検討



^a Stirred at 0°C

Formula : C₇H₈O₄

C1-C2 1.52686 Å, C2-C3 1.50173 Å

C3-C1 1.48414 Å, C2-C4 1.47387 Å

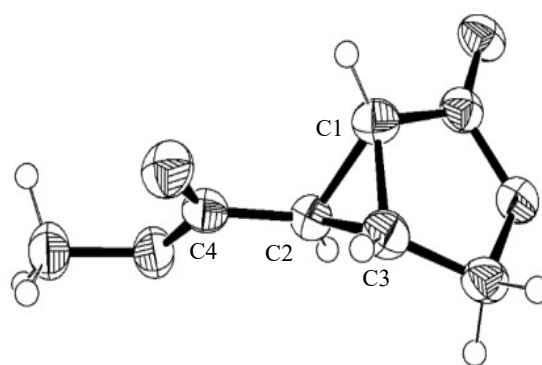


Figure 6-2. **2a** の X 線構造解析結果 (Supported by Dr. Ikuhide Fujisawa)

6-4 生理活性物質の合成

Ru(II)-Pheox 触媒を用いた α,β -不飽和カルボニルジアゾアセテート化合物の不斉分子内シクロプロパン化反応を応用し, DCG-IV と Dysibetaine CPa の新規合成経路の開発を行った。

DCG-IV と Dysibetaine CPa はどちらも既にその直接的な生理活性が明らかになっている。しかし構造上の課題として、これらはシクロプロパン上に複数の電子求引基が隣接した構造であるため従来の触媒的不斉合成では合成できず、電子求引性の基質にも適応できる触媒的不斉シクロプロパン化反応の開発が求められていた。一方、本研究で開発した反応は、電子求引性ジアゾアセテート類の高立体選択的不斉分子内シクロプロパン化反応を実現している。本反応によって得られる光学活性シクロプロパン縮環型 γ -ラクトンは, DCG-IV と Dysibetaine CPa の中間体として有用であると考えた。

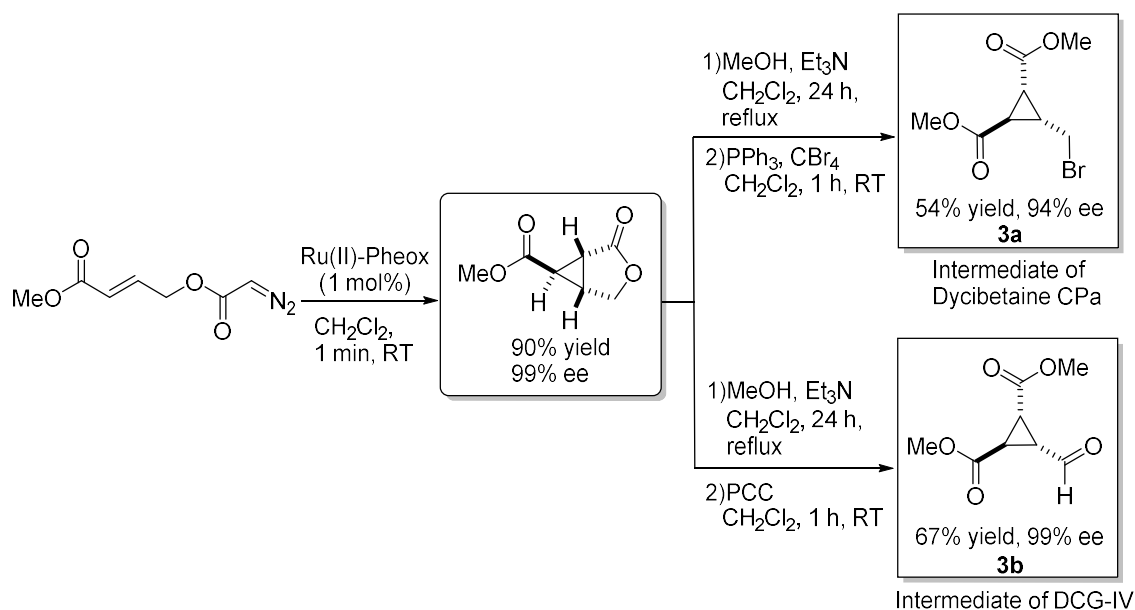
DCG-IV, Dysibetaine CPa の共通の原料として、末端がメトキシ基のシクロプロパン縮環型 γ -ラクトン **2a** を用いることとし、Witting 反応を用いて原料であるジアゾアセテート類を合成した。続いて Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応を行い、シクロプロパン縮環型 γ -ラクトン化合物 **2a** を 90%、99%*ee* 収率で得た。

このシクロプロパン縮環型 γ -ラクトン化合物 **2a** を原料として、DCG-IV と Dysibetaine CPa の有用な中間体の合成を行った。まず Dysibetaine CPa については、ジクロロメタン中、塩基性条件下でメタノールを加えて 24 時間攪拌しラクトン環を開環した。反応終了後、真空乾燥によって Triethylamine を完全に除去し、そのまま生成物を単離せず one pot で、Triphenylphosphine と四臭化炭素によってヒドロキシ基を臭素化した。その結果、目的の Dysibetaine CPa の合成中間体 **3a** が 54%収率、99%*ee* で得られた (Scheme 6-11)。

DCG-IV についても同様に、まず塩基性条件下でメタノールによってラクトン **2a** を開環した。反応終了後、Triethylamine を真空乾燥によって除去し、クロロクロム酸ピリジニウム (Pyridinium chlorochromate (PCC)) によってヒドロキシ基を酸化しアルデヒドを構築した。その結果、目的の DCG-IV の合成中間体 **3b** を 67%収率、99%*ee* で得た。これらの光学活性中

間体から、既知の合成法によって容易に DCG-IV と Dysibetaine CPa を合成できる。

本研究により、Ru(II)-Pheox 触媒を用いて電子求引性の α,β -不飽和カルボニルジアゾアセテート類から合成されたシクロプロパン縮環型 γ -ラクトンから、有用な生理活性物質である Dysibetaine CPa と DCG-IV の有用な中間体を 99% の立体選択性を維持したまま合成できることが明らかになった。これは Dysibetaine CPa と DCG-IV のどちらについても、初めての高立体選択的な触媒的不斉合成法の報告である。このように、電子求引基を有する α,β -不飽和カルボニルジアゾ化合物の高立体選択的不斉シクロプロパン化反応は、これまで不可能だった生理活性シクロプロパン化合物の高立体選択的不斉合成を可能にすると期待される。



Scheme 6-11. Ru(II)-Pheox 触媒による DCG-IV および dycibetaine CPa の形式合成

6-5 水溶性触媒を用いた H₂O/Et₂O 二相系溶媒での不斉分子内シクロプロパン化反応

さらに応用として、水溶性有機金属触媒としてデザインした Ru(II)-*Amm*-Pheox を用いた H₂O/Et₂O 二層系溶媒での不斉分子内シクロプロパン化の検討を行った。

Ru(II)-*Amm*-Pheox は、アンモニウム塩によって溶解性を調整した錯体で、有機金属触媒でありながら水に可溶であるという特異な性質を持つ (Figure 6-3)。第五章においてこれまで報告した、Ru(II)-Pheox 触媒による電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応では、最適溶媒として CH₂Cl₂ を用いている。しかし、環境負荷や人体への悪影響、合成コストを考慮した場合、水を溶媒として使用できる反応の有用性は高い。¹⁹ そこでこの Ru(II)-*Amm*-Pheox 触媒を用いて不斉分子内シクロプロパン化反応の検討を行った。

なお本章は、Dr. Hamada Mandor, 岩佐研究室 M2 刀根雅也, Otog Nansalma, M1 井上 颯斗との共同研究によって行った。²⁰

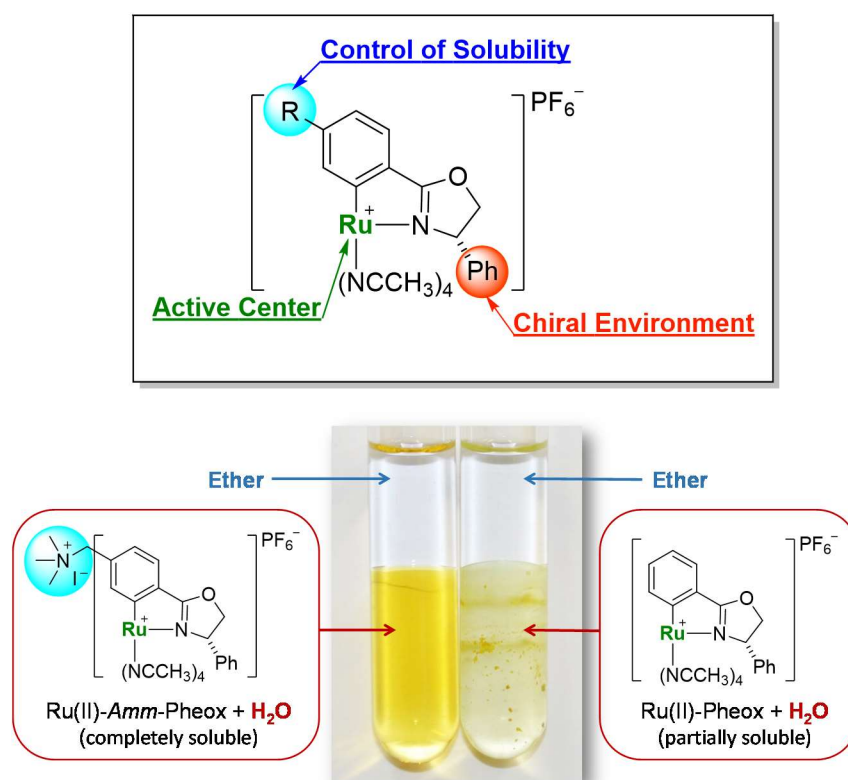
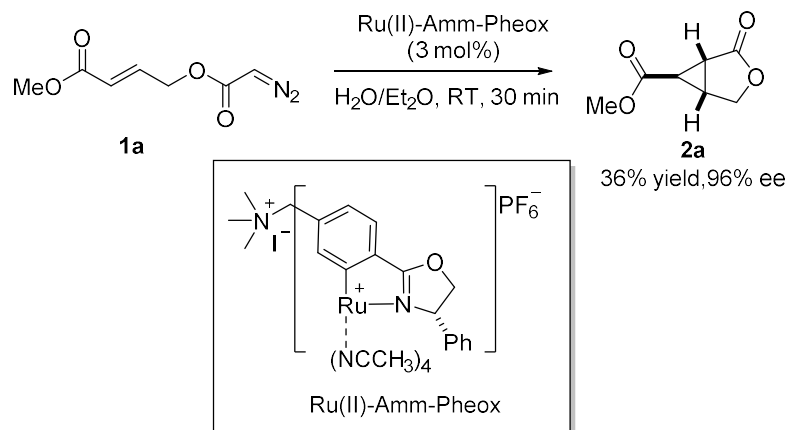


Figure 6-3. Ru(II)-*Amm*-Pheox と Ru(II)-Pheox の水への溶解性の違い



Scheme 6-12. Ru(II)-*Amm*-Pheox 触媒による H₂O/Et₂O 溶媒での不斉分子内シクロプロパン化反応

Ru(II)-*Amm*-Pheox 触媒 3 mol% 存在下、H₂O/Et₂O 溶媒中、室温で電子求引性の α,β -不飽和カルボニルジアゾアセテート類 **1a** を用いた不斉分子内シクロプロパン化反応を検討したところ、反応は 30 分で完全に終了した。水溶性触媒である Ru(II)-*Amm*-Pheox は水相に溶解し、生成物はエーテル相に溶解するため、生成物は容易に単離することができた。その結果、36% 収率、96% ee で目的の光学活性シクロプロパン化合物 **2a** が得られた (Scheme 6-12)。収率の低下は化合物の溶解性によるものと考えられる。また、Ru(II)-*Amm*-Pheox 触媒による様々なジアゾ化合物の不斉分子内シクロプロパン化反応を検討したところ、特に Winreb-amide 骨格を有するジアゾ化合物によって高い収率とエナンチオ選択性が発現することが明らかになった (Table 6-4)。

続いて Ru(II)-Pheox 触媒および Ru(II)-*Amm*-Pheox 触媒の水溶性を測定した。それぞれの触媒を水に溶解させ、溶け残った触媒を濾過で取り除いた後、水溶液を乾燥し回収率を測定した。その結果、Ru(II)-Pheox 触媒の水溶液からの回収率 12% に対し、Ru(II)-*Amm*-Pheox 触媒は回収率 76% であった。なお、ジアゾエステル類は水には溶解しない。これらの結果から、Ru(II)-*Amm*-Pheox 触媒は水相に、生成物と化合物はエーテル相に溶解し、2 相の液面で触媒反応が進行していると考えられる。Figure 6-4 に予想される反応機構を示す。

水を用いた二層系での反応は有機溶媒の使用量を減らすだけでなく、化合物の単離精製を容易にする。また、化合物が溶解したエーテル相を取り除き、新たにジアゾ化合物を溶解させたエーテルを継ぎ足すことで、触媒をリサイクルすることが可能である。水溶性有機金属触媒による反応は有機溶媒の使用量を減らし、環境負荷や人体への影響への軽減および合成コスト削減への貢献に寄与することが期待される。

Table 6-4. Ru(II)-Amm-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応の基質検討

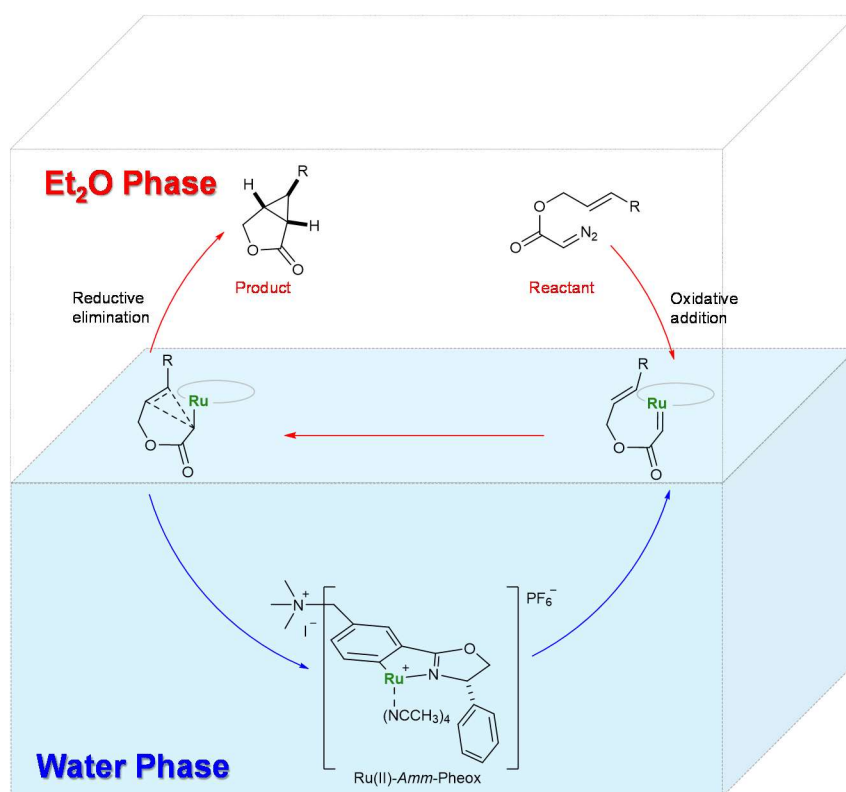
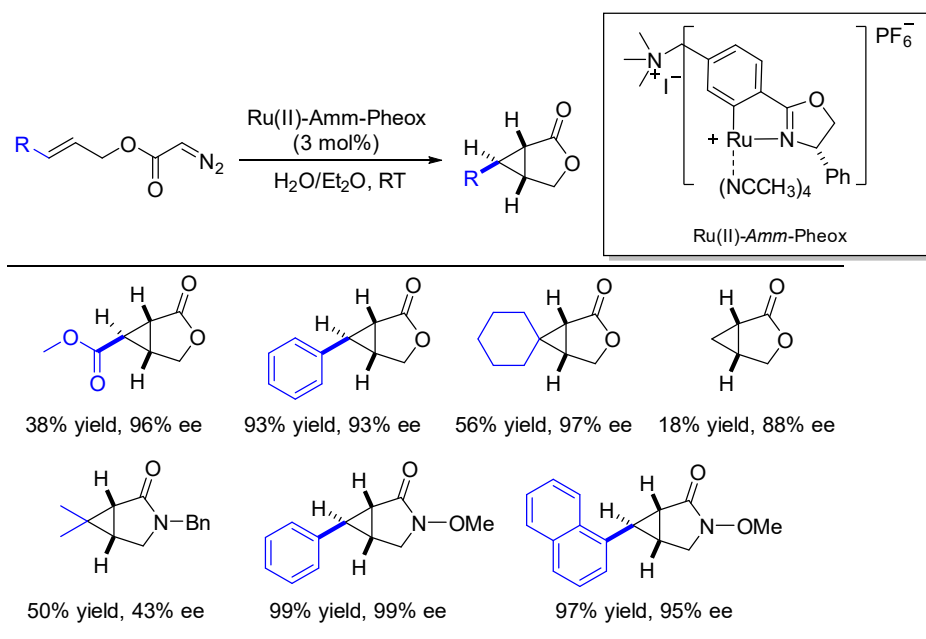
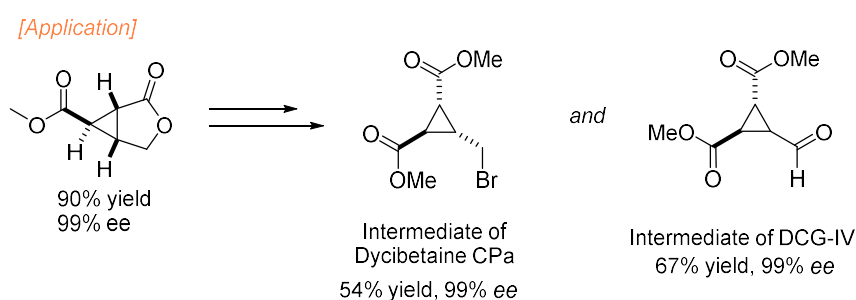
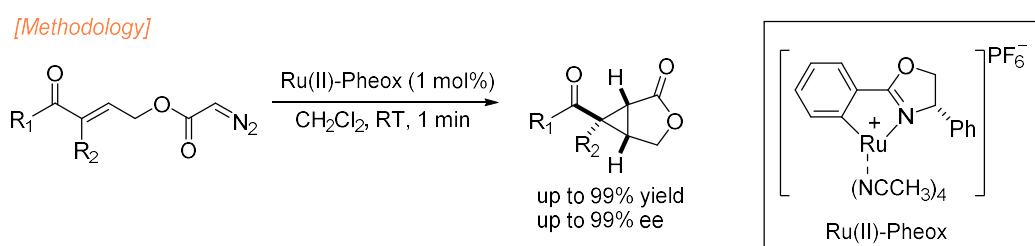


Figure 6-4. 予想される反応機構

6-6 結論

本章では、Ru(II)-Pheox 触媒による電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応の開発を行った。Ru(II)-Pheox 触媒 1 mol%存在下、ジクロロメタン中、室温で、反応は1分間で高速に終了し、目的の光学活性シクロプロパン縮環型 γ -ラクトン化合物が高収率かつ高立体選択的に得られた。さらに反応の応用として、dycibetaine CPa と DCG-IV の形式合成を行った。Ru(II)-Pheox 触媒によって合成されたシクロプロパン縮環型 γ -ラクトン化合物を用いることで、これら2種の生理活性物質の有用な中間体構造を99%のエナンチオ選択性を維持したまま簡易に合成できることを示した。また、同様の不斉分子内シクロプロパン化反応について、Ru(II)-Amm-Pheox 触媒を用いた水溶媒系での反応を検討したところ、水/エーテルの2相系においても反応は効率的に進行し、96% ee で目的化合物が得られた。

本研究は電子不足なオレフィン類の高立体選択的不斉分子内シクロプロパン化反応に成功した初めての例である。今後、電子求引基が隣接したシクロプロパン骨格を有する生理活性物質に短縮合成経路を提供する有用な手段になると期待される。



第七章 Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾアセテート類の不斉分子間 Si-

H 挿入反応

7-1 背景

ケイ素は地球上において酸素に次いで 2 番目に豊富な元素であり、地殻の約 28% を占める。それらは二酸化ケイ素などの無機物の形で存在し、ケイ素を含む有機化合物（有機ケイ素化合物）は天然には存在しない。しかし、種々のシリコン（オイル、ゴム、樹脂）を代表とする有機ケイ素化合物は、材料・合成中間体として広く用いられてきた。¹ そのため、有機ケイ素化合物の合成法は古くから盛んに研究されている。近年では、人工合成された低分子有機ケイ素化合物において特異な生理活性も発見されており、医薬品や農薬としての有機ケイ素化合物の利用が期待されている。² 例えば α -silylamine **4a** は、モノアミン酸化酵素阻害薬として脳内のドーパミンやセロトニンの分解を阻害する作用を持ち、鬱病やパーキンソン病の治療薬への応用が示唆されている。³ **4b** のようなヘテロ環構造を持つ有機ケイ素化合物は、アスピリンよりもさらに強い鎮痛作用を持つ。**4c** は血圧を低下させる生理活性が報告されている。また既に市販されている有機シラン化合物もある。例えば **4d** は薬効範囲が広い殺菌剤として、穀物などの農作物に用いられている。⁴ **4e** と **4f** もまた殺菌・殺虫剤として特許取得が成されている。⁵

これらの特徴的な生理活性は、ケイ素原子のもつ性質によって生じたものと考えられる。ケイ素は周期表では炭素と同じ 14 族に位置し、炭素は第二周期、ケイ素は第三周期と隣り合っている。よって、ケイ素は炭素と同じく 4 本の結合手による正四面体型の結合様式を有し、その結合角も炭素と同じ 109° である。しかし、第三周期のケイ素は炭素に比べ一回り大きい電子軌道群を持つため、結合の長さが炭素のおよそ 1.5 倍長い。そのためケイ素を含む炭素-ケイ素の骨格の化合物は、単純な炭素-炭素の骨格によって形成された化合物にくらべ、構造全体は似ているものの性質が異なる場合がある。例えば、前述した有機シラン化合物 **4d** は、中心のケイ素を炭素に変えた場合その生理活性は発現しない。一方で、**4c** はケイ素を炭素に置き換えた場合、その薬効の持続効果は短くなる。また、シクロヘキサン骨格を有する化合物 **4h** はセロトニン再取り込み阻害剤として働くが、中心元素をケイ素に変えた **4i** では、生理活性が変化し、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤としての活性を発現する。²

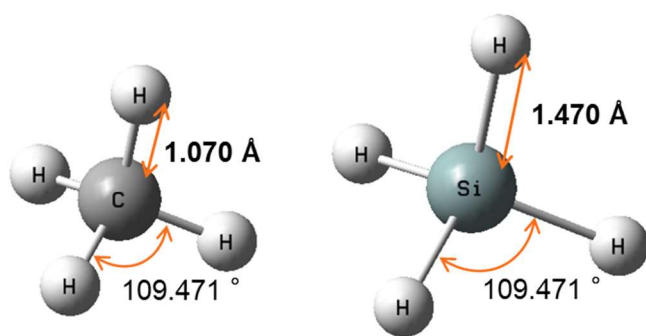
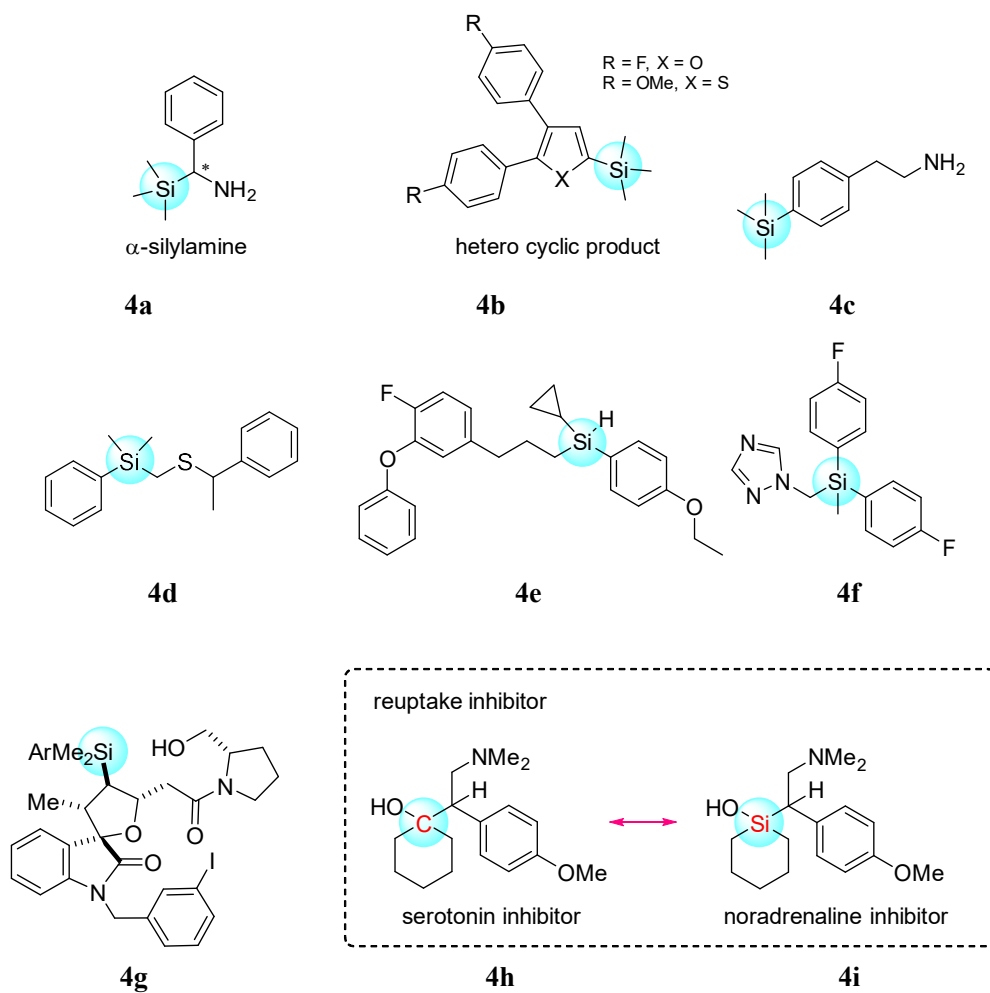


Figure 7-1. 炭素とケイ素の結合様式の比較



Scheme 7-1. 有機シラン（有機ケイ素）骨格をもつ生理活性物質

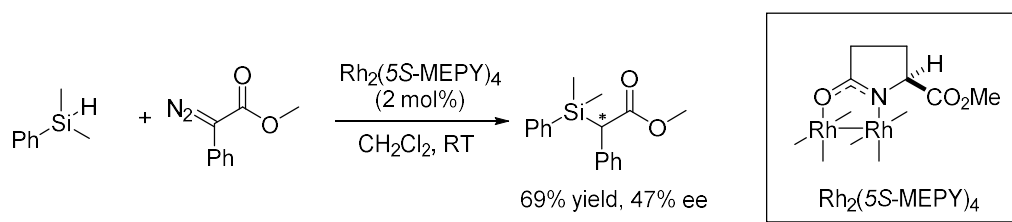
これらの背景から、低分子有機シラン化合物の医農薬品への利用は今後も大きく発展すると予想される。有機シラン化合物は天然には存在しない。そこで近年、有機シラン化合物の不斉合成法に注目が集まっている。

不斉有機シラン化合物を直接的に合成する手法のひとつが、遷移金属触媒による不斉 Si-H 挿入反応である。1966 年に Doyle らによって初めて Si-H 挿入反応が発見されて以来、Cu, Rh, Ir という 3 種類の金属触媒による高立体選択的な不斉 Si-H 挿入反応が報告されてきた (Scheme 7-2)。^{6,7} 報告例はまだ少ないものの、それぞれの触媒によって高い収率と立体選択性が実現している。

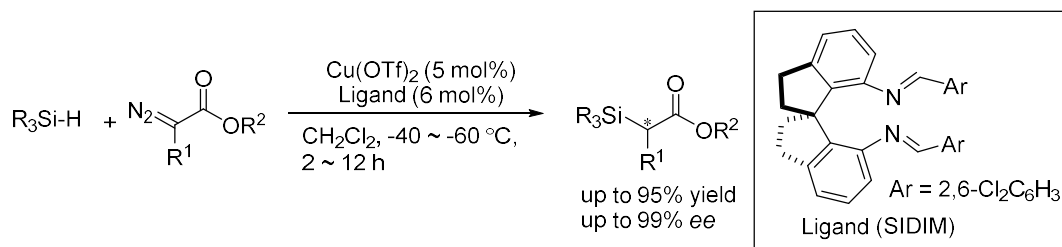
例えば、2008 年に Zhou らは、銅触媒を用いた不斉 Si-H 挿入反応を開発した (Scheme 7-3)。⁸ 様々な銅触媒を用いて反応のスクリーニングを行ったところ、キラルスピロジイミン配位子 (SIDIM ligand) と Cu(OTf)₂ によって高収率・高立体選択的に目的の不斉 Si-H 挿入反応が進行することが示された。基質依存性についても検討を行ったが、高い収率及び立体選択性を発現するためには、エステルの末端置換基はメチル基が良いが、ジアゾの α 位にはフェニル基などの立体障害の大きいアリール基が必須であることが示された。2010 年、Katsuki らは α -methyl-substituted α -diazoester を用いた不斉 Si-H 挿入反応を報告した (Scheme 7-4)。⁹ イリジウム触媒を持ちいたこの報告例では、二つのプロトンをも有するプロキラルなシラン類を用いることで、炭素と隣接するケイ素の両方に高いエナンチオ選択性が発現するジアステレオ選択的な反応が初めて示された。2016 年、Xu らは C₁ 対称性のロジウム触媒によって、最高 99% ee を発現する高効率な不斉 Si-H 挿入反応を報告した (Scheme 7-5)。この反応において、高い立体選択性を発現できるのは α -phenyl-substituted α -diazoester に限られており、触媒構造がシンプルな場合は基質適応範囲に限りがあることが示された。また、2016 年には Arnold らによって、hemo-protein を触媒として用いた生体内での不斉 Si-H 挿入反応が初めて報告され、反応の検討の場は生体触媒にも広がっている。¹⁰

しかしながら、触媒条件や反応条件、基質適応範囲はそれぞれの反応によって限定的であり、広範囲に応用可能な不斉 Si-H 挿入反応の開発は挑戦的課題とされてきた。一方で Ru(II)-Pheox 触媒は、第六章にて報告したように、電子不足なオレフィン類のような活性の低い π 結合系への不斉カルベン移動反応において高い触媒活性を示す。そのため、Si-H 結合のような σ 結合へのカルベン移動反応にも応用できると考えた。そこで本研究では、Ru(II)-Pheox 触媒を用いた新規不斉 Si-H 挿入反応の開発を行った。具体的には、(1) Si-H 挿入反応による不斉炭素の構築、(2) Si-H 挿入反応による不斉炭素および隣接する不斉ケイ素の構築、(3) Si-H 挿入反応による不斉ケイ素の構築、の 3 種類の反応に取り組んだ。

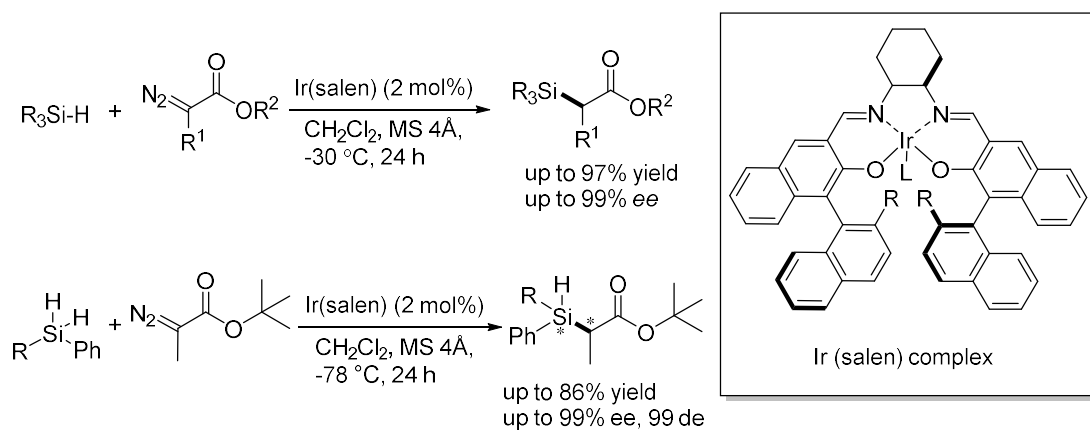
なお本章における単結晶の X 線構造解析は、豊橋技術科学大学 環境・生命工学系 藤澤郁英博士に測定していただいた。



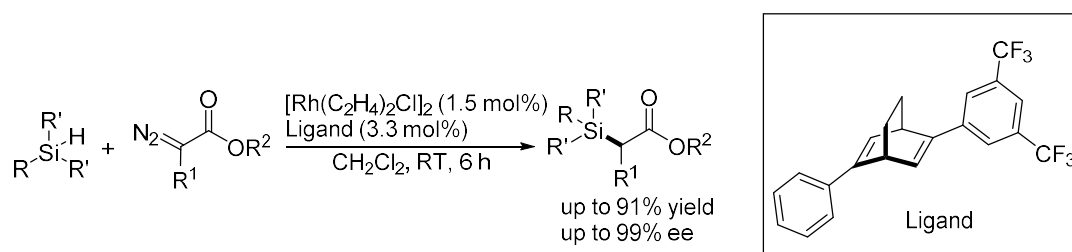
Scheme 7-2. $\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$ による不斉 Si-H 挿入反応



Scheme 7-3. SIDIM 配位子による銅錯体を用いた不斉 Si-H 挿入反応



Scheme 7-4. Ir(salen)錯体を用いた高立体選択的 Si-H 挿入反応

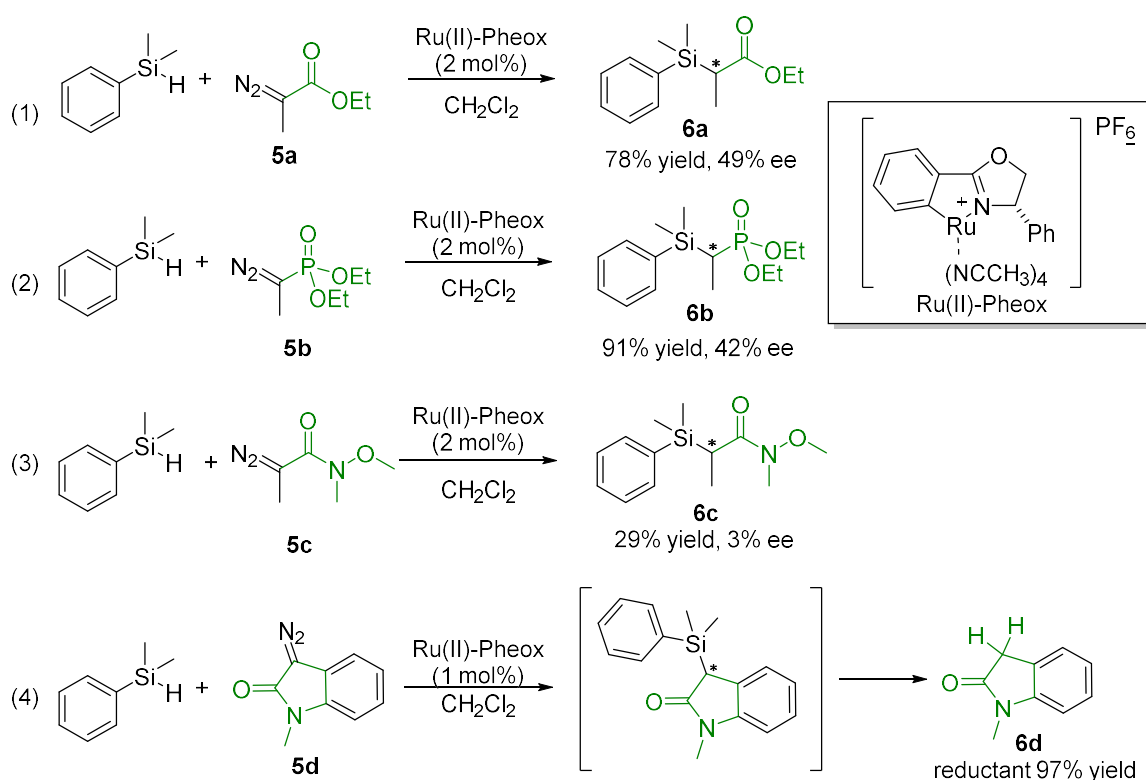


Scheme 7-5. ビシクロ骨格を有する配位子とロジウムを触媒に用いた不斉 Si-H 挿入反応

7-2 Ru(II)-Pheox 触媒を用いた不斉 Si-H 挿入反応による不斉炭素の合成

7-2-1 様々なジアゾ化合物の検討

まず、様々なジアゾ化合物を用いた不斉 Si-H 挿入反応の検討を行った (Scheme 7-6)。ジアゾ化合物およびシラン類の合成法は第十章, 10-4 に示す。¹¹ 反応(1)で, dimethyl phenyl silane (2 当量) とジアゾアセテート類 **5a** を, ジクロロメタン中, Ru(II)-Pheox 触媒 (1 mol%) 存在下で攪拌し, Si-H 挿入反応の検討を行った。その結果, 78%収率, 49%ee で目的の光学活性有機シラン類 **6a** が得られた。立体選択性は 49%と中程度のものの, この結果により, Ru(II)-Pheox 触媒は Si-H 単結合へのカルベン移動反応においても触媒活性を示すことが明らかになった。反応(2)でジアゾホスホネート類 **5b** を用いた場合, 収率は 91%と高かったものの, 立体選択性は 42% ee と中程度に留まった。また Weinreb-amide 骨格を有するジアゾ化合物 **5c** を用いた(3)の場合では, 収率, ee ともに低下した。反応(4)の場合においては目的の化合物は得られず, 還元体のみが生成した。これは, 一度 Si-H 挿入反応が進行したのちに脱離したものと考えられる。以上の結果から, 置換基効果の検討等が容易なジアゾアセテート類をカルベン前駆体として反応検討を行うこととした。

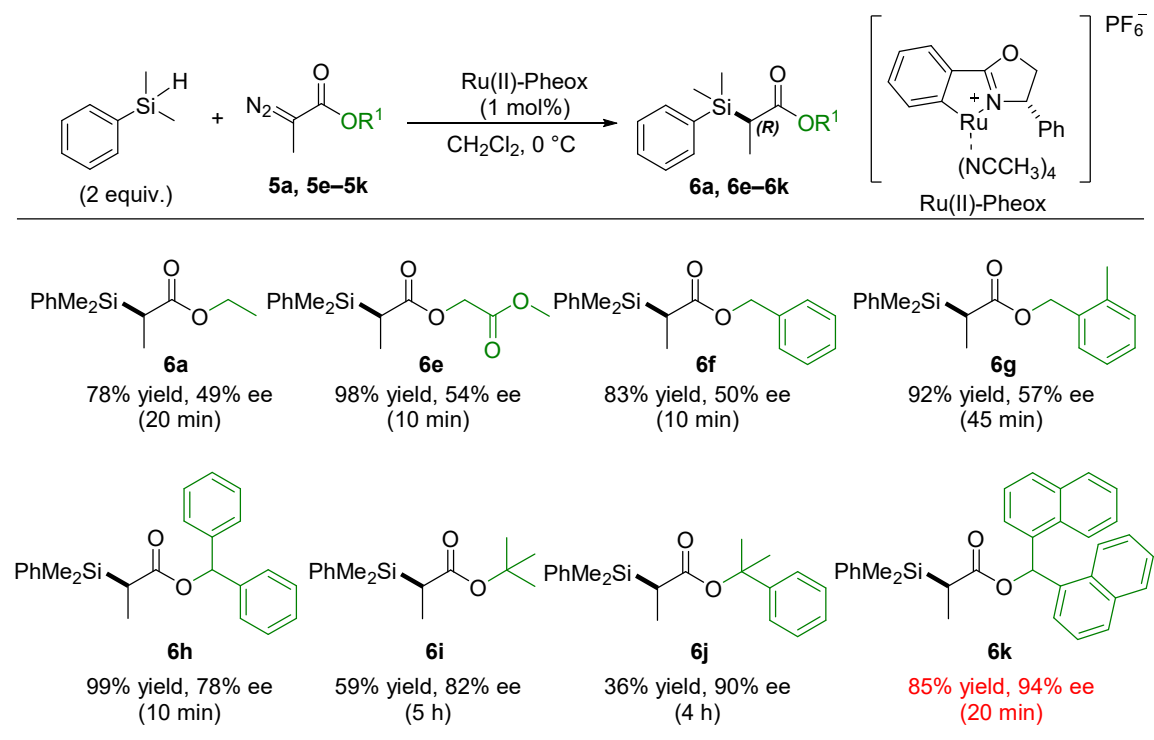


Scheme 7-6. 様々なジアゾ化合物による不斉 Si-H 挿入反応

7-2-2 ジアゾアセテート類の置換基 R¹ のスクリーニング

立体選択性向上のため、末端置換基 R¹ のスクリーニングを行った (Table 7-1)。その結果、49%~94%ee で目的の光学活性有機シラン類が得られた。R¹ の立体障害が大きくなるにしたがって立体選択性が上がる傾向がみられた。最も高い立体選択性が発現したのは、ジナフチルメチル骨格を有するジアゾアセテート類 **5k** を用いた場合である。この新規ジアゾアセテート類は、非常に高い結晶性を有しており、ヘキサン/ジクロロメタン中で針状結晶を形成するため容易に単離が可能である。また、不安定で長期間の保存ができないジアゾ化合物が多い中、非常に安定で長期保存が可能であるという特性を有する (Figure 7-2)。そこで、以降の検討ではこのジナフチルメチル骨格を有するジアゾアセテート類 **5k** を用いることとする。

Table 7-1 ジアゾアセテート類の検討



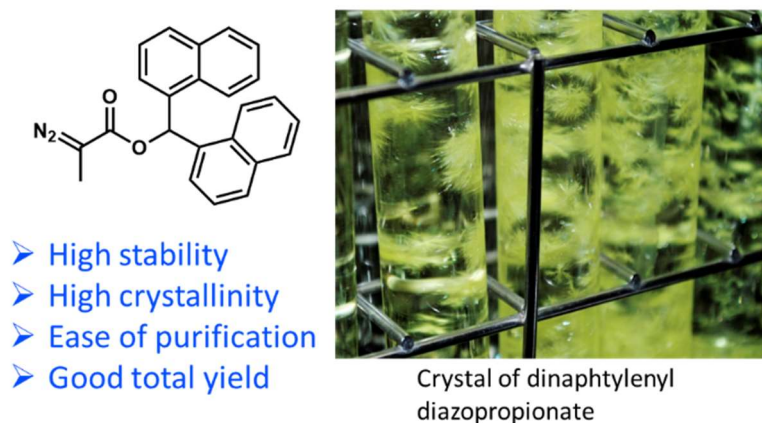


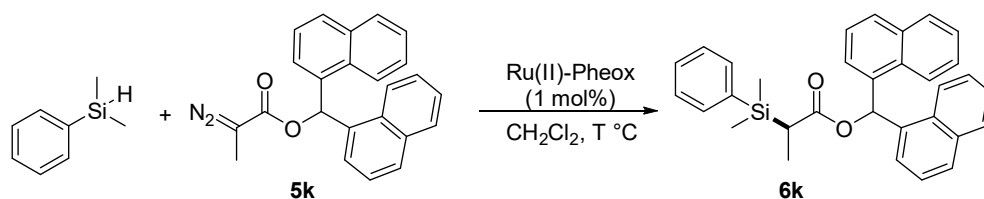
Figure 7-2. ジナフチルメチル骨格を有するジアゾアセテート類 **5k** の構造および結晶

7-2-3 温度効果の検討

最適化した基質 **5k** を用いて、温度条件の検討を行った (Table 7-2)。+25°Cから−30°Cまで反応温度を検討した結果、本反応系の立体選択性は温度に影響されることが分かった。

最も高い立体選択性は−5 °Cの 97% ee で、25 °Cでの反応に比べて4%の向上が見られた。有機金属触媒によるカルベン移動反応では、温度低下に伴い立体選択性の向上が見られる場合が多い。しかし興味深いことに当反応系では、+25°Cから温度を下げると立体選択性が向上していき、−5°Cを境に再びその立体選択性が低下することが分かった。なお、R²が *t*-butyl 基、Ethyl 基の基質についても同様の温度依存性の傾向が確認された。そこで本反応における最適温度は−5°Cと決定した。

Table 7-2. 温度効果の検討



entry	T [°C]	time	yield [%]	ee [%]
1	25	5 min	88	93
2	10	10 min	87	93
3	0	20 min	93	94
4	−5	30 min	86	97
5	−10	40 min	91	94
6	−30	5 h	84	95

7-2-4 シラン類のスクリーニング

これまでの条件検討により、本反応の最適条件を Ru(II)-Pheox 触媒 1 mol%, -5°C と決定した。ジアゾアセテート類については **5k** の、 R^1 がジナフチルメチル基、 R^2 がメチル基の基質が最も立体選択性が高かった。そこで次に、このジアゾアセテート類 **5k** を用いて、様々なシラン類を用いた不斉分子内 Si-H 挿入反応の検討を行った。Entry 1, 2 の Et_3SiH や Pr_3SiH への Si-H 挿入反応では、それぞれ収率・立体選択性ともに 90% 前後と高かった。Entry 3–12 では、様々なアリール類を有するシラン類 (ArMe_2SiH) の検討をおこなった。その結果、効率的に目的の Si-H 挿入反応が進行し、目的の光学活性有機シラン類が得られた。Entry 10 のように p 位に強い電子求引基であるニトリル基を有するシラン類を用いた場合、反応性は低下した。反応終了までに、触媒 3 mol% 存在下で 18 時間を要し、56% 収率、80% ee で目的の化合物が得られた。Entry 13, 14 で、立体障害の大きいシラン類への Si-H 挿入反応では立体選択性の向上がみられ、99% ee という高い立体選択性が発現した。また、Entry 15 において触媒量を 0.5 mol% に減らして反応を検討したところ、反応性は低下するものの高い立体選択性は維持されることが明らかになった。一方で、Entry 16–19 のようにさらに嵩高いシラン類を用いた場合では、反応性は低下した。また、立体障害の大きい Ph_3SiH と、末端にエチルまたは *tert*-ブチルを有するジアゾアセテート類との反応の検討を行ったところ、どちらも Me_2PhSiH との反応に比べ立体選択性が向上した。これらの結果から、Ru(II)-Pheox 触媒による不斉 Si-H 挿入反応の立体選択性は、シラン類の立体障害の大きさに依存することが示された。

以上の結果を合わせると、本反応系が効率的に進行するためのシラン類の条件は、まずケイ素上に芳香族が直結していることが挙げられる。ケイ素上の芳香族により Si-H 結合の電子密度が上がるため反応性が向上すると考えられる。本反応においてトリエチルシランやトリイソプロピルシランの反応性が低いのはこの理由によるものと予想される。また、本反応の立体選択性はシランの立体障害に依存しており、トリフェニルシランを用いたとき 99% ee を発現する。しかし、Entry 15 のように立体障害が大きすぎる場合は反応できない。

Table 6-3, entry 14 の光学活性有機シラン類を再結晶し、X 線によって単結晶構造解析を行った。その結果、Ru(II)-Pheox 触媒による不斉 Si-H 挿入反応の生成物は R 体のエナンチオマーであることが確認された (Figure 7-3)。

Table 7-3. シラン類のスクリーニング

$$\begin{array}{c}
 \text{R} \\
 | \\
 \text{R}'\text{-Si}-\text{H} \\
 | \\
 \text{R}'
 \end{array}
 + \text{N}_2\text{C}=\text{C}(\text{OR}^1)\text{C}(\text{OR}^1)
 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -5^\circ\text{C}]{\text{Ru(II)-Pheox (1 mol\%)}}
 \begin{array}{c}
 \text{R} \\
 | \\
 \text{R}'\text{-Si}-\text{C}(\text{OR}^1)\text{C}(\text{OR}^1) \\
 | \\
 \text{R}'
 \end{array}$$

5k **6**

Ru(II)-Pheox catalyst

entry	silane	R ¹	time	yield [%]	ee [%]
1 ^a	Et ₃ SiH	CH ₂ (Np) ₂	2 h	95	92
2 ^a	Pr ₃ SiH	CH ₂ (Np) ₂	3 h	89	94
3	Me ₂ PhSiH ₃	CH ₂ (Np) ₂	40 min	86	97
4 ^a	Me ₂ (p-tolyl)SiH	CH ₂ (Np) ₂	30 min	87	89
5	Me ₂ (4-fluorophenyl)SiH	CH ₂ (Np) ₂	1 h	86	94
6	Me ₂ (4-bromophenyl)SiH	CH ₂ (Np) ₂	1 h	87	93
7	Me ₂ (4-methoxyphenyl)SiH	CH ₂ (Np) ₂	1 h	84	95
8	Me ₂ (3-methoxyphenyl)SiH	CH ₂ (Np) ₂	1 h	89	96
9	Me ₂ (2-methoxyphenyl)SiH	CH ₂ (Np) ₂	1 h	90	95
10 ^b	Me ₂ (4-isocyanophenyl)SiH	CH ₂ (Np) ₂	18 h	56	80
11	Me ₂ (3,5-dimethoxyphenyl)SiH	CH ₂ (Np) ₂	1 h	89	96
12	Me ₂ (2,5-dimethylphenyl)SiH	CH ₂ (Np) ₂	1 h	87	92
13	MePh ₂ SiH	CH ₂ (Np) ₂	30 min	94	99
14	Ph ₃ SiH	CH ₂ (Np) ₂	1.5 h	89	99
15 ^c	Ph ₃ SiH	CH ₂ (Np) ₂	24 h	83	99
16 ^d	Bn ₃ SiH	CH ₂ (Np) ₂	20 h	61	78
17 ^d	iPr ₃ SiH	CH ₂ (Np) ₂	-	0	-
18 ^d	Ph ₂ (t-Bu)SiH ₃	CH ₂ (Np) ₂	-	0	-
19 ^d	(TMS) ₃ SiH	CH ₂ (Np) ₂	28 h	36	-
20	Ph ₃ SiH	Et	10 min	84	91
21	Ph ₃ SiH	t-Bu	15 h	84	99

[a] Silane compound: 10 equiv. [b] catalyst : 3 mol%, RT. [c] catalyst.: 0.5 mol%
[d] Silane compound: 10 equiv., catalyst: 3 mol%, RT.

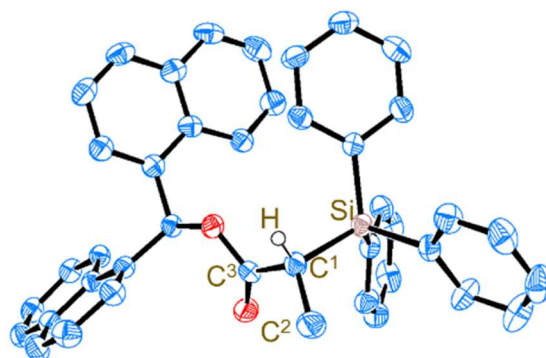
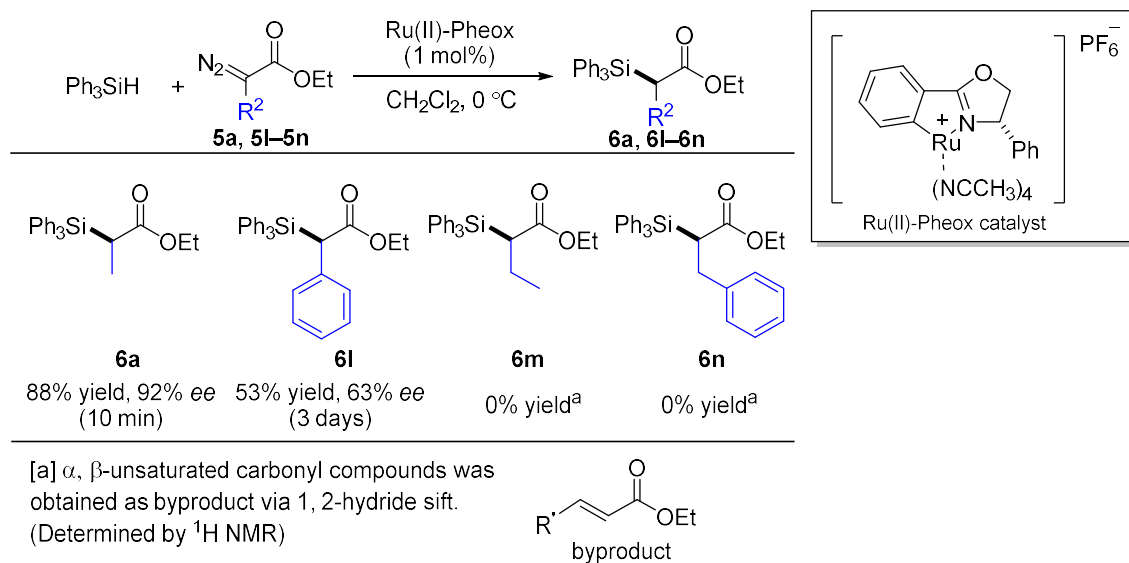


Figure 7-3. X線構造解析による絶対配置の決定 (Table 6-3, entry 14)

7-2-5 ジアゾアセテート類の置換基 R² の検討

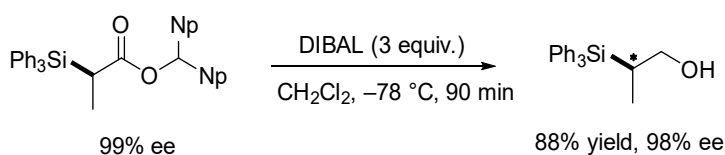
次にジアゾ基の α 位の置換基, R² の置換基効果を検討した。ジクロロメタン中, Ru(II)-Pheox 触媒 1 mol% と 2 等量の Ph₃SiH にジクロロメタンに溶解させたジアゾアセテート類を滴下した (Table 7-4)。R² がメチル基の基質 **5a** では反応は 10 分間で速やかに終了し, 目的の有機シラン化合物 **6a** を 88% 収率, 92% ee で得た。一方で α 位にフェニル基を有する **5l** では反応性は大きく低下し, 反応終了までに 3 日間を要した。目的生成物である **6l** は得られたが, 立体選択性・収率ともに低下した。また, α 位にエチル基, ベンジル基を持つ基質 **5m**, **5n** では目的の反応は進行しなかった。エチル基, ベンジル基の基質については, 副反応としてカルベンによる 1,2-ヒドリドシフトが進行し, α,β -不飽和カルボニル化合物が生成された。以上の結果より, 本触媒系による Si-H 挿入反応の基質は, R² がメチル基の構造が適していると考えられる。

Table 7-4. ジアゾアセテート類の検討



7-2-6 反応の応用

Ru(II)-Pheox 触媒による不斉 Si-H 挿入反応によって得られた光学活性有機シラン類について, 応用としてエステル基の還元反応を検討した。DIBAL によって反応を行ったところ, 88% の収率で高い立体選択的を維持したまま光学活性アルコールに合成変換が可能であることが示された。



Scheme 7-7. エステル基の還元反応による光学活性アルコール類の合成

7-2-7 予想される反応機構

Ru(II)-Pheox 触媒による不斉 Si-H 挿入反応の予想される反応機構を Figure 7-5 に示す。ジアゾアセテート類の立体障害によって立体選択性が向上する実験事実から、本反応はジアゾアセテート類の末端置換基を利用した不斉制御がなされていると予想した。ジナフチルメチル基のような嵩高い置換基は、Ru(II)-Pheox 触媒の不斉点のフェニル基との立体反発により、Figure 7-4 のように配位すると考えられる。その後、シラン類との反応が進行するが、ジナフチル基により *Si*-face はふさがれているため *Re*-face からのみ反応が選択的に進行し、R 体の有機シラン類が立体選択的に得られると考えられる。

また、Ru=C 結合と Si-H 結合との反応は、Ru-C-Si-H の 4 員環型の遷移状態構造を經由して進行し、最終的に Ru の還元的脱離によって目的物が得られると予想される。

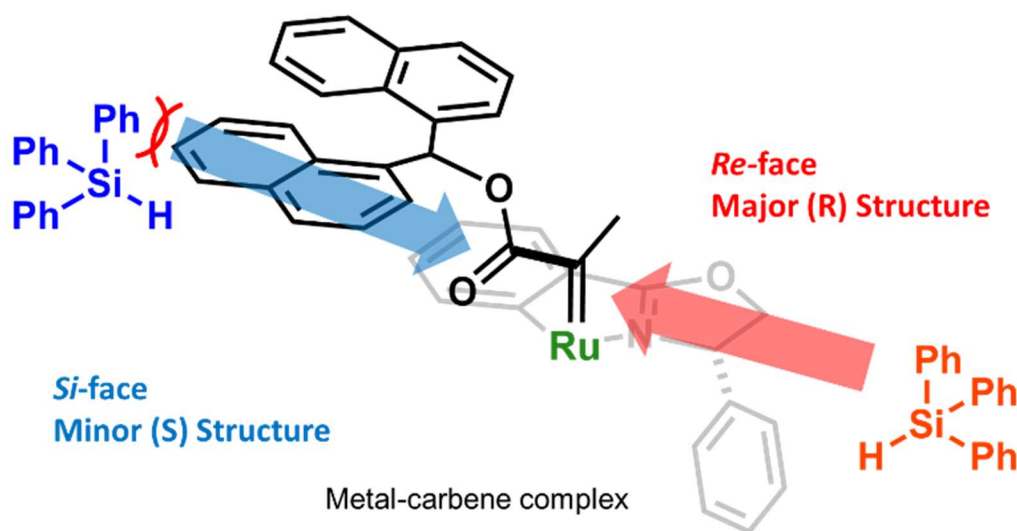


Figure 7-4. 予想される不斉誘起機構

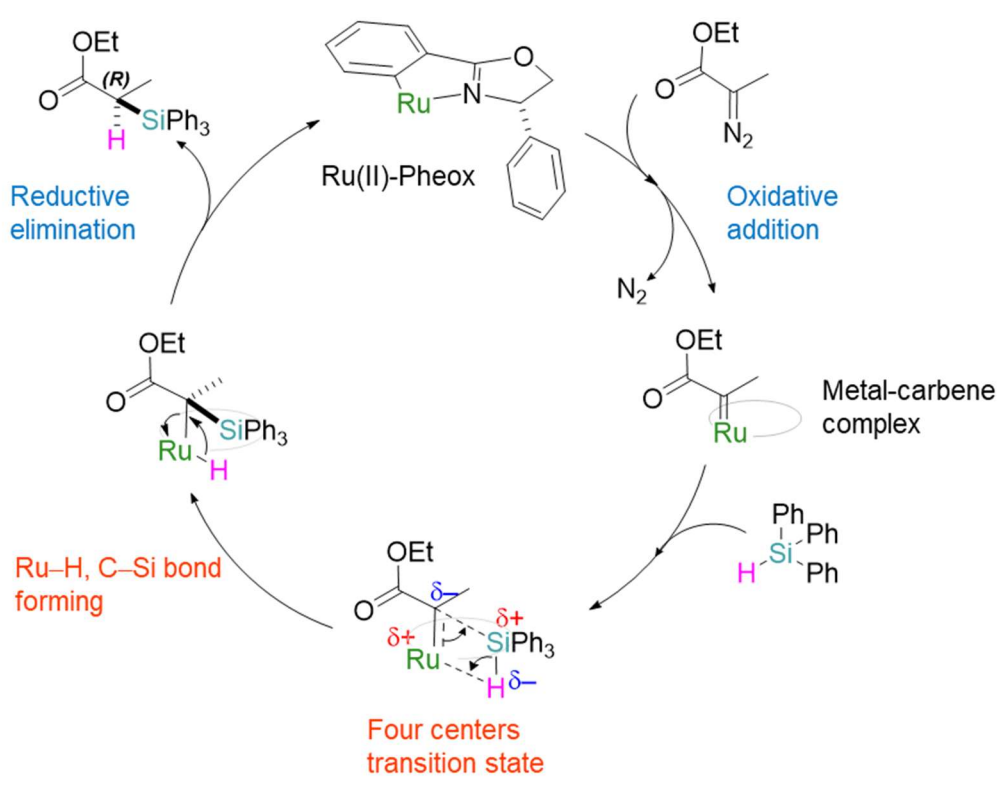
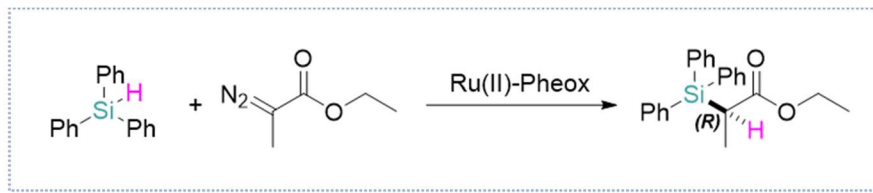


Figure 7-5. 予想される反応機構

7-3 Ru(II)-Pheox 触媒を用いた不斉 Si-H 挿入反応による不斉炭素および隣接する不斉ケイ素の合成

7-2 では、Ru(II)-Pheox 触媒を用いた Si-H 結合へのカルベン移動反応によって、不斉炭素を有する光学活性有機シラン類が得られることを報告した。このとき、水素原子をケイ素原子上に一つだけ有するシラン化合物を用いて反応を検討したため、不斉発現の位置はカルベン炭素に限定されている。一方で、ケイ素上に二つの水素を有しキラルになり得るシラン類、プロキラルなシラン類を用いて同様の反応を行った場合、炭素および隣接するケイ素の両方に不斉が発現すると考えられる。そこで本章では、Ru(II)-Pheox 触媒による炭素・ケイ素の二カ所の不斉の同時制御を目的に、反応開発を行った。

7-3-1 ジアゾアセテート類の置換基 R¹ のスクリーニング

初めに、PhMeSiH₂ を用いて、ジアゾアセテート類の末端置換基 R¹ のスクリーニングを行った (Table 7-5)。Entry 1 で、7-2 にて決定した最適条件 (ジナフチルメチル基を有するジアゾアセテート類 **5k**, 反応温度 -5 °C) によってエナンチオ及びジアステレオ選択的反応を検討したところ、93% という高い収率で目的の化合物 **7** が得られた。構造を単純化し解析しやすくするため、DIBAL を用いて末端エステルを還元し、ヒドロキシ体 **8** を得た。その結果、major/minor でそれぞれ 92% ee/84% ee と高いエナンチオ選択性が発現した。しかしジアステレオ選択性については 66:34 と中程度に留まった。反応温度を検討したところ、-30 °C にてエナンチオ選択性がわずかに向上したが、ジアステレオ選択性の向上は見られなかった。Entry 4-6 において、様々なジアゾアセテート類を検討したが、いずれにおいてもジアステレオ選択性は中程度のままエナンチオ選択性が低下した。

以上の結果より、Ru(II)-Pheox 触媒はプロキラルなシラン類へのカルベン挿入反応についても高い触媒活性を示し、高エナンチオ選択的に目的化合物を生成することが明らかになった。またエナンチオ選択性はジアゾアセテート類の末端置換きの立体障害に依存することが明らかになった。

そこで次に、ジアステレオ選択性の向上を目的に、シラン類のスクリーニングを行った。

Table 7-5. ジアゾアセテート類の末端置換基 R¹ のスクリーニング

entry	R ¹	T [°C]	7		8	
			yield [%] ^a	dr ^b	ee [%] major minor	
1	Np	-5	93	66:34	92	84
2		-10	88	66:34	93	84
3		-30	93	62:38	94	86
4	Ph	-30	84	62:38	55	59
5		-30	84	64:36	55	52
6		-30	90	58:42	40	40

[a] Isolated yield. [b] Determined by ¹H NMR analysis.
(1-Np = 1-Naphtyl, 2, 6-Xy = 2, 6-Xylyl)

7-3-2 シラン類のスクリーニング

ジアステレオ選択性向上のため、様々なプロキラルなシラン類による Si-H 挿入反応の検討を行った (Table 7-6)。その結果, Entry 2 の *i*PrPhSiH₂ へのカルベン挿入反応においてジアステレオ選択性が 79:21 に向上した。置換基の立体障害としては entry 3, 4 のほうが大きい, これらの場合ではエナンチオ選択性は major / minor とともに 99% ee と高い数値を示したものの, ジアステレオ選択性の大きな向上は見られなかった。これは entry 2 のイソプロピル基とフェニル基のほうが, entry 4 のようなナフチル基とフェニル基よりも構造の違いが大きく, そのために触媒による立体選択が発現しやすくなったためと考えられる。また, entry 2 の化合物の単結晶を用いて X 線により絶対配置を決定したところ, Si-(*S*), C-(*R*)エナンチオマーであることが明らかになった (Figure 7-6)

以上の結果から, Ru(II)-Pheox 触媒によるプロキラルなシラン類への不斉カルベン挿入反応においては, おそらくカルベン炭素については精密に不斉制御できるものの, 活性中心金属から離れた位置にあるケイ素の不斉制御は困難であると考えられる。

そこで次に, ケイ素のみに不斉が発現するモデルを用いて検討を行い, ケイ素への不斉制御について調査を行った。

Table 7-6. シラン類のスクリーニング

entry	silane	7 yield [%] ^a	8		
			dr ^b	ee [%] ^c major minor	
1		93	62:38	94	86
2		92	79:21	99	96
3		87	58:42	99	99
4		91	64:36	99	99

Ru(II)-Pheox

a Isolated yield. b Determined by crude NMR. c Determined by HPLC.

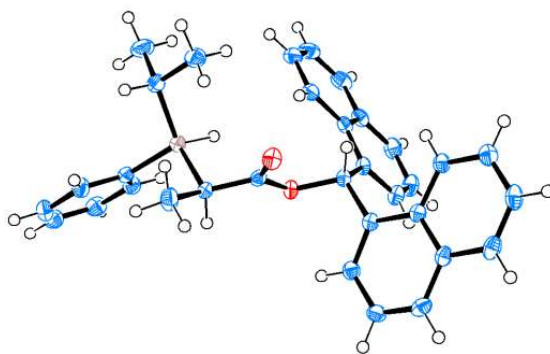


Figure 7-6. X線による単結晶構造解析の結果 ((Si-(*S*), C-(*R*))-Enantiomer)

7-4 Ru(II)-Pheox 触媒を用いた不斉 Si-H 挿入反応による不斉ケイ素の合成

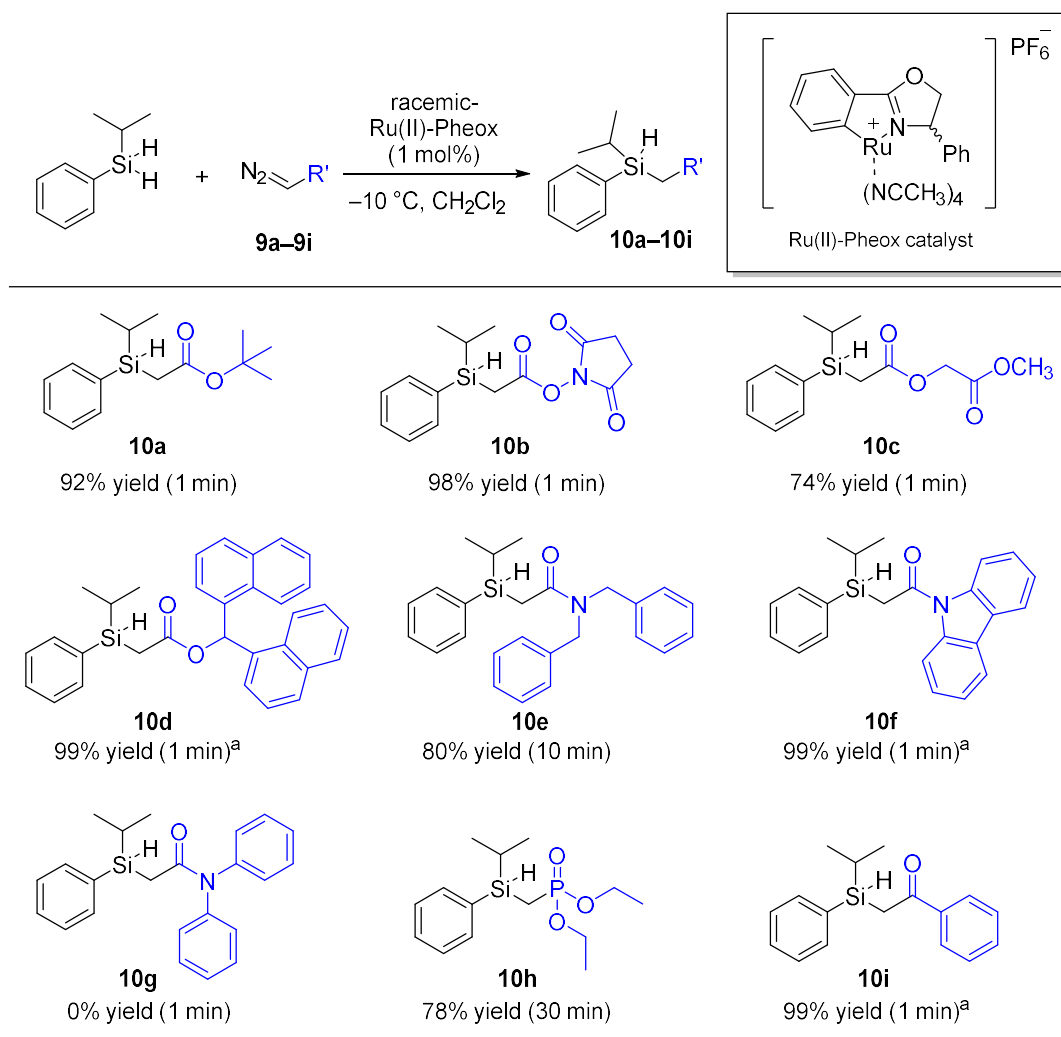
これまでの検討により、 α -メチルジアゾアセテートをカルベン前駆体として用いた場合、キラル炭素の構築においては99%のエナンチオ選択性が発現するものの、キラル炭素・ケイ素のジアステロ選択的反応においては最高でも79:21と中程度の選択性に留まった。そこで次に、炭素に不斉点が構築されないカルベン前駆体とプロキラルなシラン類によって、ケイ素のみの不斉導入を検討した。

7-4-1 ラセミ体の触媒を用いた様々なジアゾ化合物による Si-H 挿入反応

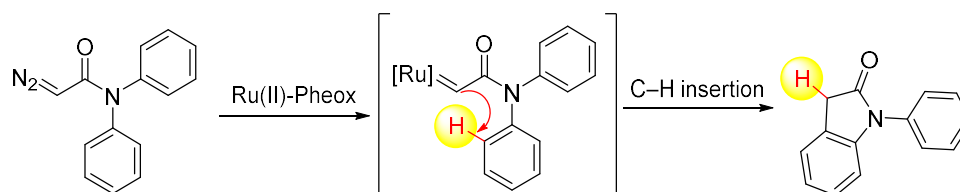
これまでの検討ではカルベン前駆体としてジアゾエステル類に限定して反応を行っていたが不斉ケイ素のみの構築には、更に広範囲な検討が必要と考えた。そこで、ジアゾエステル類、ジアゾアミド類、ジアゾホスフィン類、ジアゾケトン類など、様々なカルベン前駆体を用いた Si-H 挿入反応の検討をおこなった。不斉反応への展開を視野にいれ、シラン類には7-3で良好な結果を示した *iso*-propylphenylsilane を用いた。

まずジアゾエステル類 **9a-9c** について検討を行った。その結果、反応は効率的に進行し、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて1分間で完全に終了した。単離収率は74-98%と高かったが、これまで不斉 Si-H 挿入反応において良好な結果を示しているジナフチルメチル基を有するジアゾアセテート類 **9d** では、生成物 **10d** が非常に不安定であり単離することができなかった。おそらくシリカゲルカラム中で還元反応が進行しているものと考えられる。次に **9e-9g** のジアゾアセトアミド類を用いた Si-H 挿入反応を検討した。その結果、**9e** の基質においては80%の単離収率で目的の有機シラン類 **10e** が得られた。しかし、カルバゾール骨格を有する基質 **10f** では、 $^1\text{H NMR}$ によって crude の状態では99%以上の収率で目的物が得られていることが確認できたが、生成物が非常に不安定であり単離収率は決定できていない。また、*N,N*-diphenyl diazoacetamide **9g** をカルベン前駆体とした Si-H 挿入反応では、目的の反応は進行しなかった。この場合、分子内 C-H 挿入反応が優先して進行する (Scheme 7-8)。ジアゾホスホネート類 **9h** では、反応は30分で終了し、78%の収率で Si-H 結合へのカルベン挿入反応が進行した。ジアゾケトン類 **9i** を用いた場合は目的のカルベン挿入反応は99%以上の割合で効率的に進行するものの、化合物 **10i** は非常に不安定であり、収率は crude $^1\text{H NMR}$ で決定した。

Table 7-7. 様々なジアゾアセレート類を用いた Si-H 挿入反応



[a] The only desired product have been observed by crude ¹H NMR.



7-4-2 不斉ケイ素を構築する不斉 Si-H 挿入反応

次に、ラセミ体での触媒的 Si-H 挿入反応において良好な結果を示した 3 種のジアゾ化合物 (ジアゾアセテート類 **9a**, ジアゾアセトアミド類 **9e**, ジアゾホスホネート類 **9h**) とプロキラルなシラン類を用いて、ケイ素にのみ不斉点を構築する不斉 Si-H 挿入反応の検討を行った (Table 7-8)。Entry 1, 2 のジアゾアセテート類 **9a** による反応では収率は最高 96% と非常に高いが、立体選択性は 10% ee という結果になった。また、entry 3, 4 のジアゾアセトアミド類 **9e** による反応では、反応対象となるシラン類によっては副反応であるジアゾ化合物の還元反応が進行しやすいことが示された。ジアゾホスホネート類 **9h** をカルベン前駆体として反応を行った結果、entry 7 の条件において最高の 17% ee にて目的の、ケイ素にのみ不斉点を有する光学活性有機シラン類 **12h** が得られた。

以上の結果から、Ru(II)-Pheox 触媒による、ケイ素上にのみ不斉点を構築する Si-H 挿入反応は最高 96% 収率、17% ee で進行することがしめされた。エナンチオ選択性の低さは、おそらく Ru(II)-Pheox 触媒の構造の単純さに起因するものである。また、5-3 において Ru(II)-Pheox 触媒によって炭素・ケイ素に不斉を構築した場合のジアステレオ選択性が中程度であることを報告したが、このジアステレオ選択性低下の要因もケイ素上の不斉制御の難しさにあると考えられる。

しかしながら、有機金属触媒による Si-H 挿入反応を利用してケイ素上のみの不斉制御を実現したのはこれが初めての報告例である。今後、触媒構造の最適化によって高い立体選択性を実現すると予想される。

Table 7-8. ジアゾ化合物およびシラン類のスクリーニング

9a, e, h
Diazo compounds

12a, e, h

entry	diazo compounds	R'	time [min]	yield [%] ^a	ee [%] ^b
1		<i>i</i> -Pr	1	92	3
2		Me	45	96	10
3		<i>i</i> -Pr	10	80	11
4		Me	1	0	-
5		<i>i</i> -Pr	30	78	4
6		Me	1	79	14
7 ^c		Me	3 h	55	17

Ru(II)-Pheox catalyst

[a] Isolated yield. [b] Determined by HPLC. [c] Reaction condition: -78 °C.

7-5 結論

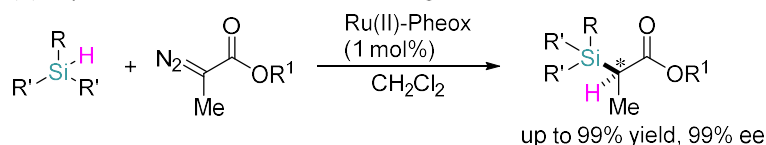
本章では Ru(II)-Pheox 触媒を用いた Si-H 挿入反応の開発として、(1) Si-H 挿入反応による不斉炭素の構築、(2) Si-H 挿入反応による不斉炭素および隣接する不斉ケイ素の構築、(3) Si-H 挿入反応による不斉ケイ素の構築、の3種の反応に取り組んだ。

(1)については、Ru(II)-Pheox 触媒 1 mol%存在下、ジクロロメタン中、 -5°C で反応は高立体選択的に進行し、目的の光学活性有機シラン類が最高 99%収率、99%ee で得られた。化合物の立体選択性は、基質の末端置換基の立体障害の大きさに依存することが示された。(2)については、プロキラルなシラン類を反応対象として用いて、ケイ素と炭素の2カ所の不斉制御を行った。その結果、major, minorともに99%eeと、エナンチオ選択性については良好な結果が得られたものの、ジアステレオ選択性は最高でも79:21であり完全な立体の制御には至らなかった。(3)ではケイ素のみの不斉制御に取り組んだ。収率は非常に高く最高99%だったが、エナンチオ選択性は最高17%eeだった。

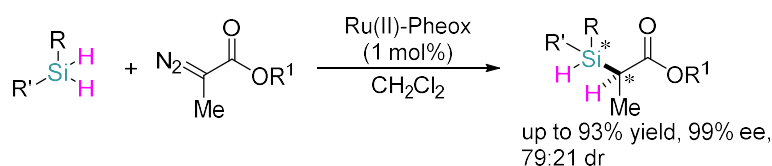
これらの反応は Ru 触媒での不斉 Si-H 挿入反応に成功した初めての報告例であり、新たな触媒の選択肢を与える結果となった。また、反応(3)については、まだエナンチオ選択性は低いものの、Si-H 挿入反応によってケイ素のみの不斉制御を実現した初めての報告例である。

また本研究によって、副反応として、Scheme 7-8 に示すような分子内 C-H 挿入反応の進行が確認された。この結果は Ru(II)-Pheox 触媒が C-H 結合へのカルベン挿入反応にも触媒活性を発現することを示している。そこで、第八章では C-H 挿入反応に焦点を当て反応開発を行った。

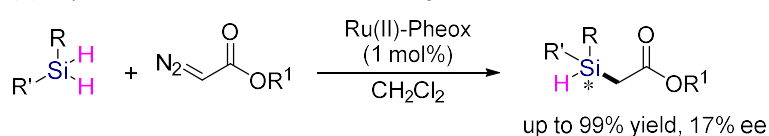
(1) Asymmetric Si-H insertion reaction to give chiral carbon centre



(2) Asymmetric Si-H insertion reaction to give chiral carbon and silicon centre



(3) Asymmetric Si-H insertion reaction to give chiral silicon center



第八章 Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾアセトアミド類の不斉分子内

C-H 挿入反応

8-1 背景

C-H 結合へのカルベン挿入反応は、有機化合物の基本骨格である C-H 結合を直接的に官能基化する強力な手段として非常に有用である。第一章にて紹介したように、C-H 結合へのカルベンの挿入反応による官能基化は医薬品の合成経路などに応用されており、今後さらに応用範囲は拡大すると期待される。¹

しかし、C-H 結合への不斉カルベン挿入反応には大きな問題点が残されている。それは反応の位置選択性の制御である。カルベンの C-H 挿入反応の反応性は、反応対象となる C-H 結合の結合エネルギーの強さや安定性に依存する。そのため、3 級 > 2 級 > 1 級 C-H 結合の順に反応性は向上し、単一分子内に複数の C-H 結合が存在する場合もこの反応性に従って反応が進行する。第一章で紹介した、Davies らによるヘキサンの官能基化反応についても、高いエナンチオ選択性が発現するものの、金属カルベン錯体による不斉反応が進行するのは 2 級 C-H 結合に限られ、ヘキサン末端の 1 級 C-H 結合は反応しなかった。もし 1 級 C-H 結合への位置選択的な不斉カルベン挿入反応が可能になれば、医農薬品合成の最終段階での末端置換基の変換など、これまでは不可能だった反応経路が提供できるようになる。しかし、そのような 1 級 C-H 結合の位置選択的および立体選択的官能基化反応は挑戦的課題として残されており、未だ報告例はない。²

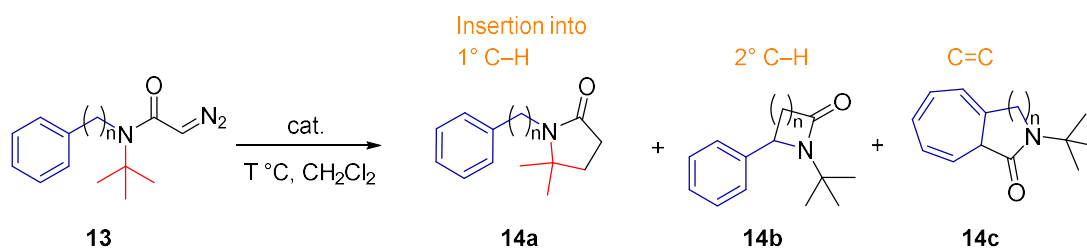
一方で、ジアゾアセトアミド類を用いた C-H 結合への分子内カルベン挿入反応は、1990 年代から積極的に研究が行われてきた。³ このようなジアゾアセトアミド類による分子内 C-H 挿入反応は、単一分子内に複数の異なる環境の C-H 結合が存在する場合の反応性の確認に適しているとともに、ペニシリンをはじめとする様々な生理活性物質にみられる重要な骨格である β -ラクタムや γ -ラクタムの生成手法としても重要である。

Table 8-1 に、1993 年に報告された Rh 触媒によるジアゾアセトアミド類の分子内 C-H 挿入反応を示す。⁴ 窒素上に 1 級 C-H 結合である *tert*-ブチル基、フェニル基と 2 級 C-H 結合を有するベンジル基または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ を有する基質 **13** を用いて様々な触媒によって反応検討を行った。その結果、反応は 2 級 C-H 結合またはフェニル基上の C=C 結合にのみ進行した。触媒によってそれぞれの生成物の比率は変化したものの、*tert*-ブチル基の 1 級 C-H 結合には反応は進行しなかった。これは、*tert*-ブチル基の 1 級 C-H 結合、ベンジル位の 2 級 C-H 結合およびフェニル基の C=C 結合、それぞれの結合エネルギーの強さや電子状況から当然の結果とも言える。フェニル基を持たない基質では、反応の位置選択性は大きく変化した (Scheme 8-1)。⁵ メトキシ基を末端に有する基質では、その電子供与性の効果により、100%の位置選択

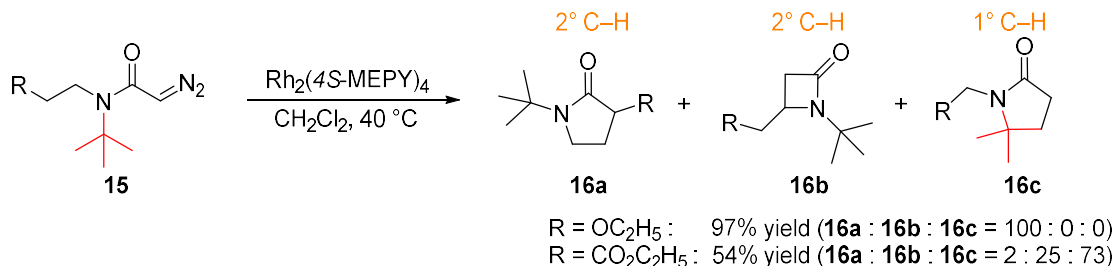
性でメトキシ基に隣接する 2 級 C-H 結合にカルベン挿入反応が進行した。一方で末端に強い電子求引基を有する場合、2 級 C-H 結合への反応性は低下し、*tert*-ブチル基の 1 級 C-H 結合へ位置選択的に反応が進行することが明らかになった。

Grohmann らは、*N*-benzyl-*N*-isopropyl diazoacetamide を用いて複雑な 2 核 Rh 触媒によって反応を行った場合、48%の収率で 1 級の C-H 結合に反応が進行すると報告した (Scheme 8-2)。⁶しかし、他の C-H 結合への反応との競合になり、高立体選択な 1 級 C-H 結合の官能基化反応とは言い難い結果となっている。

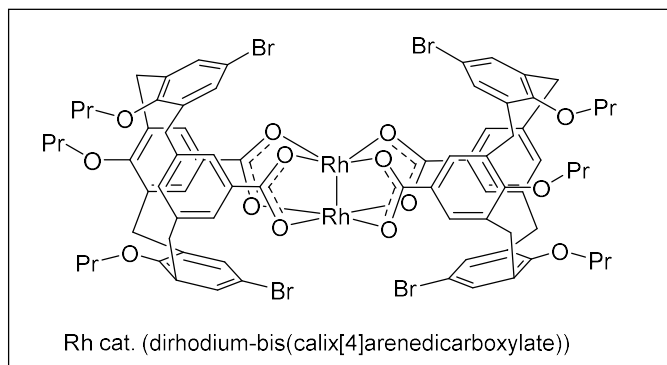
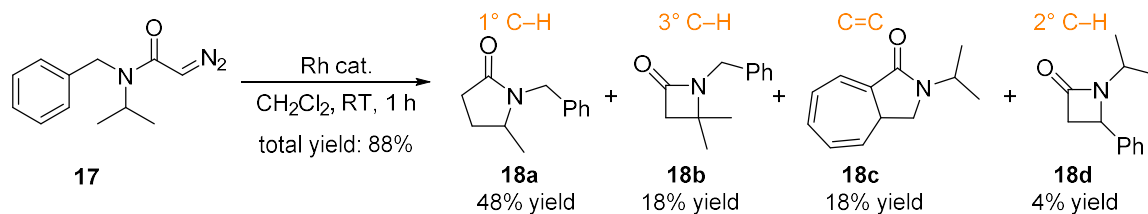
Table 8-1. Rh 触媒による分子内カルベン C-H 挿入反応



entry	n	cat.	T [°C]	total yield [%]	yield [%]		
					14a	14b	14c
1	2	Rh ₂ (OAc) ₄	RT	85	0	32	68
2	2	Rh ₂ (pfb) ₄	RT	80	0	5	95
3	2	Rh ₂ (cap) ₄	RT	82	0	97	3
4	2	Rh ₂ (acam) ₄	RT	80	0	77	23
5	1	Rh ₂ (OAc) ₄	RT	98	0	<1	>99
6	1	Rh ₂ (cap) ₄	40	99	0	50	50
7	1	Rh ₂ (5S-MEPY) ₄	RT	96	0	70	30



Scheme 8-1. 1 級 C-H 結合への反応に着目した Rh 触媒による分子内 C-H 挿入反応



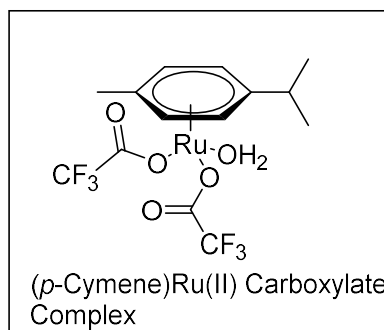
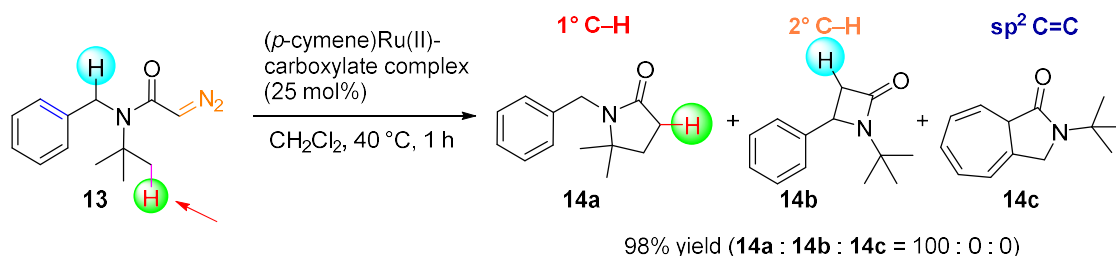
Scheme 8-2. *N*-benzyl-*N*-isopropyldiazoacetamide の分子内 C-H 挿入反応

2012年, Vanessa と Che らは, α -diazoacetamide の 1 級 C-H 結合への位置選択的カルベン挿入反応を初めて報告した (Scheme 8-3)。⁷ *N*-*tert*-butyl-*N*'-benzyl diazoacetamide **13** には *tert*-ブチル基の 1 級 C-H 結合の他に, より反応性の高いベンジル位の 2 級 C-H 結合, フェニル基の C=C 結合が存在するため, *tert*-ブチル基は反応しにくい基質であると考えられた。しかし, *p*-Cymenn を有する Ru 触媒 25 mol% 存在下, ジクロロメタン中, 40°C での攪拌により, *tert*-ブチル基の 1 級 C-H 結合のみが選択的に官能基化された。DFT 計算によって反応の位置選択性の要因を調査したところ, この触媒反応の場合では, γ -ラクタム **14a** の生成する経路は他の β -ラクタム **14b** や 7 員環 **14c** の生成に比べ遷移状態のエネルギーおよび生成物のエネルギーが低いことが明らかになった。この反応は, 遷移金属の選択も含めた触媒設計によって, ジアゾアセトアミド類を用いた分子内カルベン挿入反応の位置選択性制御が可能であることを示した。また, これまで不活性な立体障害や保護基として用いられてきた *tert*-ブチル基に対して反応基質としての新たな役割を与える重要な結果である。しかし, このようなジアゾアセトアミド類の 1 級 C-H 結合への分子内カルベン挿入反応について, 位置選択性と立体選択性, 両方を精密に制御した合成法は開発されていない。一方で, ジアゾアセトアミド類の 1 級 C-H 結合の官能基化反応によって得られる γ -ラクタムは, 抗炎症薬であるロリプラムや抗てんかん薬であるレベチラセタムなどの医薬品や医薬品のリード化合物の主骨格である (Scheme 8-4)。ジアゾアセトアミド類の 1 級 C-H 結合への高立体選択的および位置選択的分子内カルベン挿入反応の開発は, これら生理活性物質に短縮合成経路を提供すると期待される。

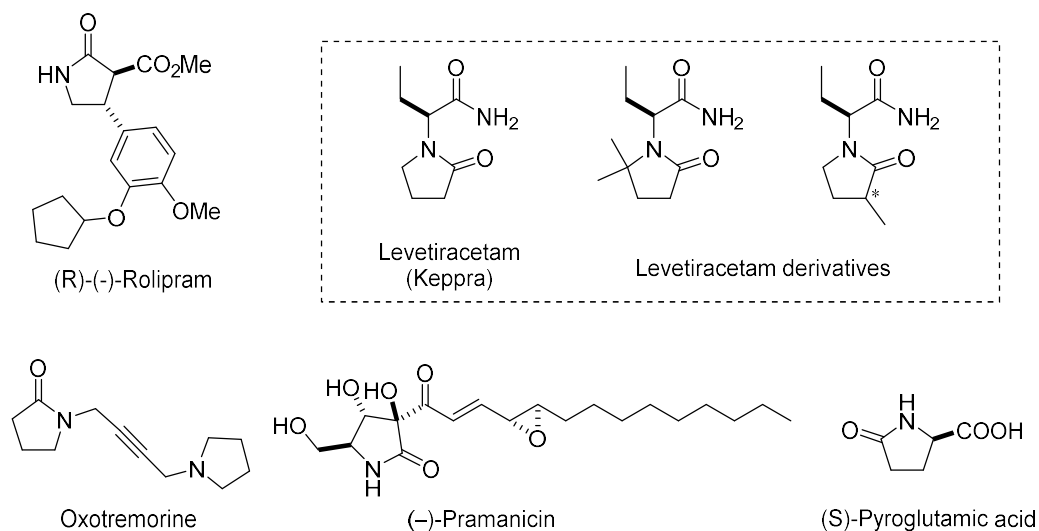
本研究ではこれまで, Ru(II)-Pheox 触媒を用いた電子不足なアルケンへの不斉シクロプロパン化反応, Si-H 結合への不斉カルベン挿入反応を開発してきた。その結果, Ru(II)-Pheox 触媒はカルベン移動反応に対して高い触媒活性を示すことを明らかにした。また, 第七章で紹介したように, ジアゾアセトアミド類と Ru(II)-Pheox 触媒との反応では, 副反応として分子内

C-H 挿入反応が進行する場合がある。これらの知見から本章では、Ru(II)-Pheox 触媒によるカルベン移動反応の高度な応用として、C-H 結合への位置及び立体選択的なカルベン挿入反応に焦点を当て反応開発を行った。

なお本章は岩佐研究室 M2 Liang Yumeng との共同研究によって行った。本論文中の不斉 C-H 挿入反応の触媒検討および溶媒検討 (Table 8-4) は Yumeng が担当した。



Scheme 8-3. (*p*-Cymene)Ru(II)触媒による1級 C-H 結合への位置選択的カルベン挿入反応

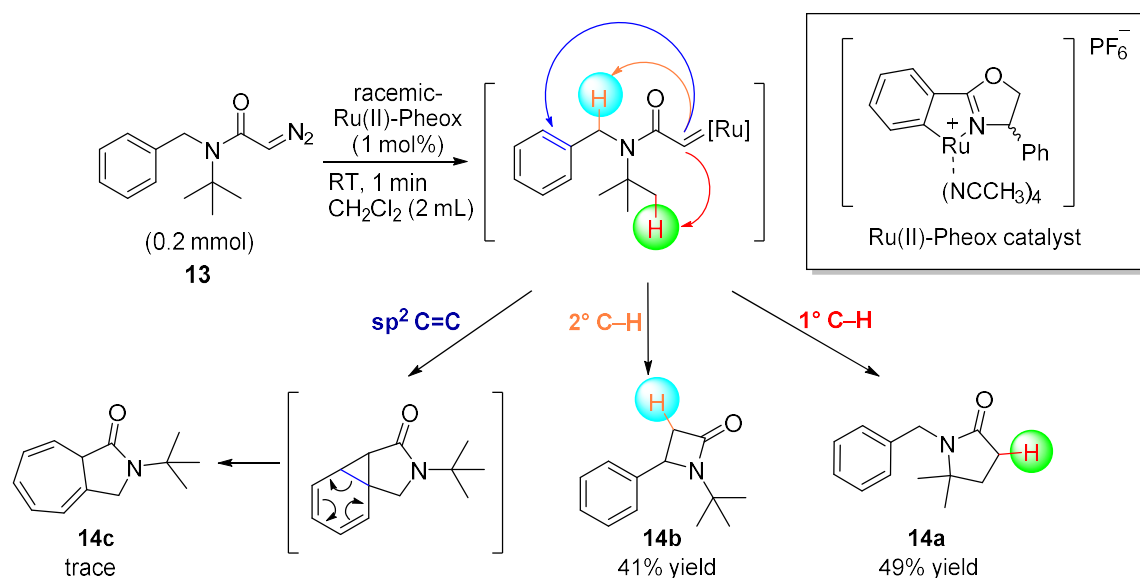


Scheme 8-4. γ -ラクタム骨格を有する医薬品および生理活性物質

8-2 Ru(II)-Pheox 触媒による C-H 挿入反応の反応性調査

まず、C-H 挿入反応に対する Ru(II)-Pheox 触媒の触媒活性を調査するため、ジアゾアセトアミド類 **13** を反応モデルとして反応性の調査を行った。ジアゾアセトアミド類の合成法は第十章、10-5 に示す。⁸ モデルとしたジアゾアセトアミド類 **13** は、ベンジル位の 2 級 C-H 結合、フェニル基の C-H 結合、フェニル基の sp^2 C=C 結合、*tert*-ブチル基の 1 級 C-H 結合と、単一分子内に複数の反応点を有する。カルベンの C-H 挿入反応の反応性は対称となる C-H 結合の安定性や結合の強さに依存するため、先行研究を参考にすると、最も反応しやすいのはフェニル基の sp^2 C=C 結合またはベンジル位の 2 級 C-H 結合と考えられる。*tert*-ブチル基の 1 級 C-H 結合については、不活性な立体障害として反応モデルに導入しており、おそらく今回の反応には関与しないものと考えられる。

ラセミ体の Ru(II)-Pheox 触媒 1 mol% 存在下、ジクロロメタン中、室温で、ジアゾアセトアミド類をゆっくりと滴下し攪拌したところ、窒素ガス放出を伴うカルベン移動反応が速やかに進行する様子が確認された。反応は 1 分間で完全に終了した。得られた生成物について確認したところ、2 級 C-H 結合へのカルベンの挿入反応による β -ラクタム類 **14b**、C=C 結合へのシクロプロパン化反応を経由する 7 員環化合物 **14c**、1 級 C-H 結合へのカルベンの挿入反応による γ -ラクタム類 **14a** という 3 種の化合物が生成していることが確認された (Scheme 8-5)。当初の予想に反し、最も高い収率で得られたのは 1 級 C-H 結合への反応である γ -ラクタム類 **14a** だった。以上の結果から、Ru(II)-Pheox 触媒はカルベンの C-H 結合へのカルベン挿入反応にも高い触媒活性を示し、特に *tert*-ブチル基の C-H 結合に位置選択的に反応が進行することが示された。そこで本研究では、1 級 C-H 結合へのカルベンの分子内挿入反応に焦点を当て、反応開発を行った。



Scheme 8-5. Ru(II)-Pheox 触媒の不斉 C-H 挿入反応における触媒活性の調査

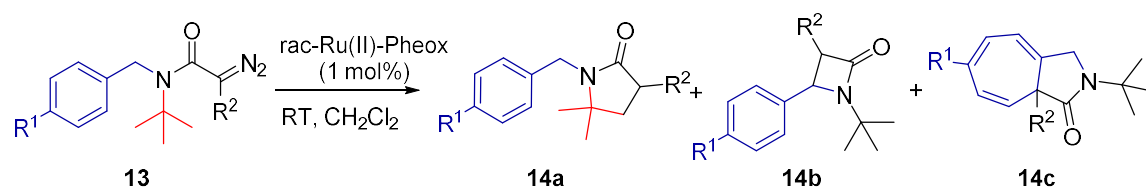
8-3 Ru(II)-Pheox 触媒による 1 級 C-H 結合へのカルベン挿入反応の 開発

8-3-1 ジアゾアセトアミド類のスクリーニング

1 級 C-H 結合へのカルベン移動反応の位置選択性の向上を目的に、ラセミ体の触媒を用い、様々な 3 級ジアゾアセトアミド類 **13** による C-H 挿入反応を検討した。まず、Table 8-2, entry 1-5 では p 位の置換基効果によってベンジル位の 2 級 C-H 結合およびフェニル基の電子密度を操作した基質を用いて反応性を比較した。その結果、entry 1 の MeO 基を有する基質では電子供与の効果によって反応性が大きく変わり、94%の収率で sp^2 C=C 結合への反応が優先して進行した。一方で、Cl や NO_2 など電子求引基を有する基質では、目的の 1 級 C-H 結合へ位置選択的にカルベン移動反応が進行することが明らかになった。特に entry 5 のように強い電子求引基が存在する場合、83%の収率で *tert*-ブチル基の末端 C-H 結合の官能基化が進行した。これらの結果から、Ru(II)-Pheox 触媒による分子内 C-H 挿入反応の位置選択性は基質の電子密度に依存することが示された。また、ジアゾ基の α 位の置換基効果についても検討を行ったところ、entry 6 のような α -メチル基質の場合では触媒 5 mol%存在下、室温中で反応は 8 時間で終了し、 β -ラクタム類が主生成物として得られた。一方でフェニル基やアセチル基のような立体障害の大きい置換基が α 位に存在する場合、反応性が極端に低下することが明らかになった (entry 8-9)。

そこで次に、窒素上の置換基の炭素鎖の長さを変えて検討を行った (Table 8-3)。PhCH₂CH₂- または PhCH₂CH₂CH₂- を有する基質によって反応を行ったところ、最高で 99%の位置選択性で目的の 1 級 C-H 結合への反応が進行した。これはフェニル基の電子供与効果によるベンジル位の 2 級 C-H 結合の活性化が抑制され、相対的に *tert*-ブチル基の 1 級 C-H 結合の反応性が向上したためと考えられる。p 位に MeO 基を有する基質についても検討したが、電子供与基による影響は比較的弱く、1 級 C-H 結合への反応が優先した (entry 3, 5)。また、entry 2 では、触媒量を 0.1 mol%に減らし反応を行ったが、室温 5 分間で反応は終了し、高い収率と位置選択性が保たれた。

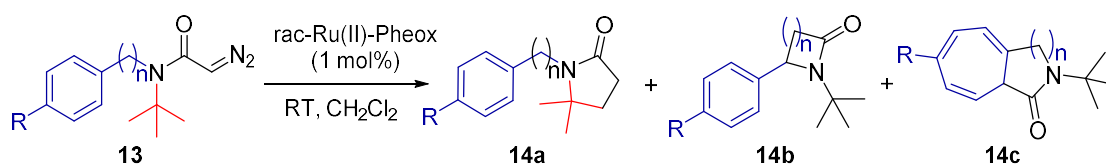
Table 8-2. ジアゾアセトアミド類のスクリーニング(1)



entry	reactant	R ¹	R ²	T [°C]	time [min]	total yield [%] ^a	yield [%] ^a		
							14a	14b	14c
1		OMe	H	RT	1	94	0	trace	94
2		Me	H	RT	1	94	47	47	trace
3		H	H	RT	1	90	49	41	trace
4		Cl	H	RT	1	99	59	32	8
5		NO ₂	H	RT	1	95	83	12	0
6 ^{b,c}		H	Me	RT	8 h	80	trace	57	23
7 ^c		H	Ph	RT	3 days	88	0	61	27
8 ^c		H	Ac	RT	-	N.R.	-	-	-
9 ^c		H	Ac	40	4 h	44	0	44	trace

^a Isolated yield. ^b Determined by crude ¹H NMR. ^c 5 mol% catalyst was used. N.R. = no reaction.

Table 8-3. ジアゾアセトアミド類のスクリーニング(2)

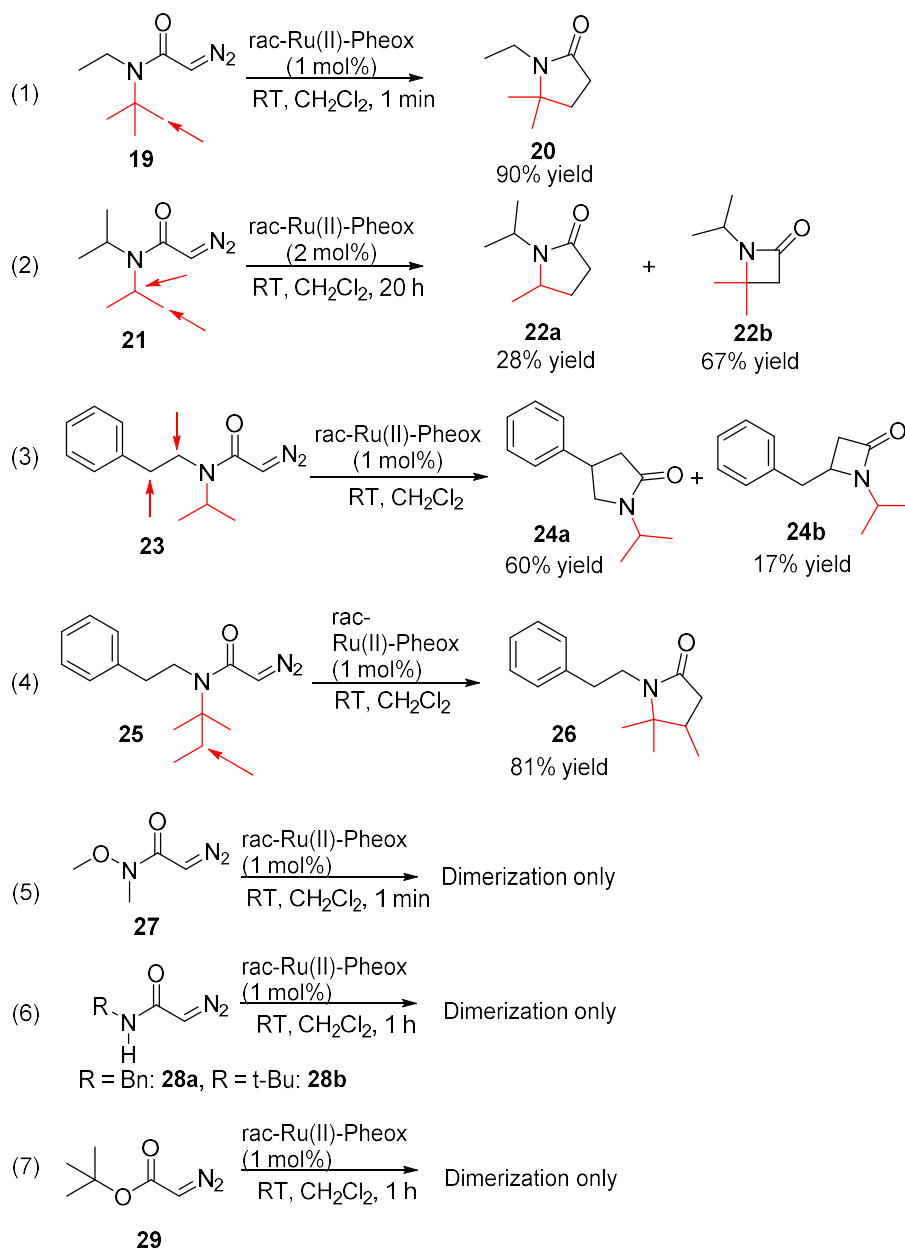


entry	reactant	R	time [min]	total yield [%] ^a	yield [%] ^a		
					14a	14b	14c
1		H	1	94	94	trace	0
2 ^b		H	5	93	93	trace	0
3		OMe	1	93	75	18	0
4		H	1	99	99	0	0
5		OMe	1	96	96	0	0

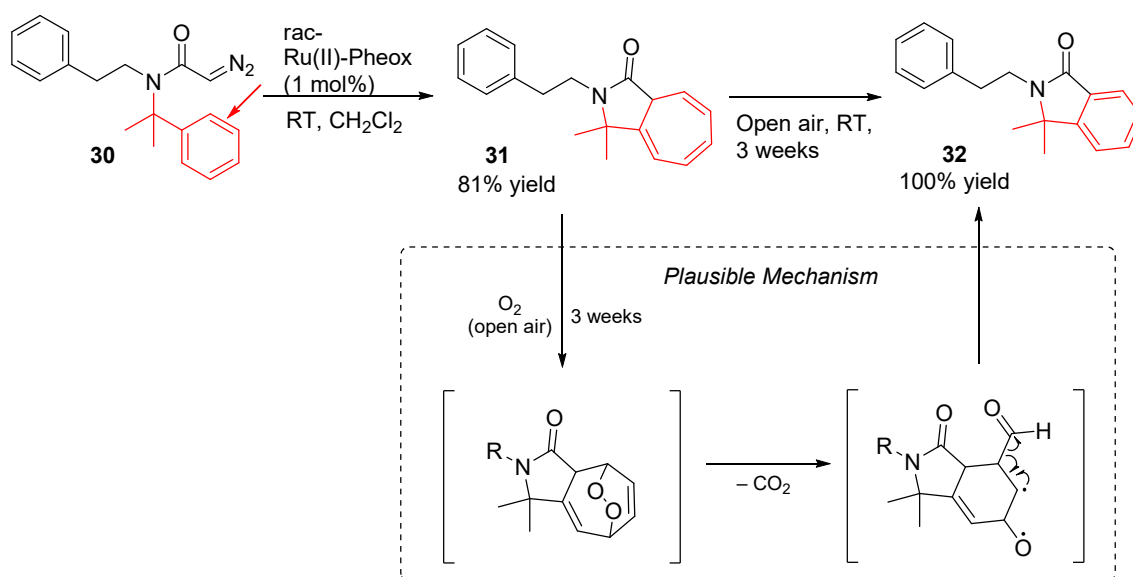
^a Isolated yield. ^b 0.1 mol% catalyst was used.

1級 C-H 結合への反応の位置選択性の要因を調査するため、*tert*-ブチル基以外の1級 C-H 結合を有する基質を用いて検討を続けた (Scheme 8-6)。反応(1)は、フェニル基を持たないシンプルなジアゾアセトアミド類 **19** をカルベン前駆体として用いたところ、1級 C-H 結合へのカルベン挿入反応が選択的に進行し、90%の収率で目的の γ -ラクタム類 **20** のみが得られた。一方で、*N,N'*-diisopropyl diazoacetamide **21** を用いた反応(2)の場合では、1級 C-H 結合および3級 C-H 結合にそれぞれ反応が進行した。しかし、PhCH₂CH₂-と *iso*-プロピル基 **23** を有する基質を用いた反応(3)では、1級 C-H 結合への反応は進行せず、2級 C-H 結合へのカルベン挿入反応のみが進行した。この結果は、*iso*-プロピル基と *tert*-ブチル基というわずかな差でも反応の位置選択性が大きく変わることを示しており、*tert*-ブチル基の持つ9個の1級 C-H 結合という環境が、Ru(II)-Pheox 触媒による1級 C-H 結合への挿入反応には必要な条件であることが示唆された。また反応(4)のようにアミル基を有する基質 **25** においても、反応の位置選択性は2級 C-H 結合に集中した。続いて、Weinreb amide 類 **27**、2級のジアゾアセトアミド類 **28a**, **28b** およびジアゾアセテート類 **29** による分子内 C-H 挿入反応を検討したが、いずれも目的の反応は進行せず、ダイマー化のみが確認された ((5)~(7))。Scheme 8-7 において、ジメチルフェニル基を有する基質 **30** について調査したところ、Ph 基に選択的に反応が進行し、5員環・7員環の縮環型構造 **31** が81%の収率で生成した。しかし、この生成物は Open Air, 溶媒なしで3週間放置することで生成物 **32** に完全に変換されることが明らかになった。空気中の酸素によって脱炭酸が進行し、縮環すると考えられる。

以上の結果から、Ru(II)-Pheox 触媒による分子内 C-H 挿入反応の位置選択性は、基質の電子密度や C-H 結合との遭遇確率によって競争的に決定すると考えられる。また、位置選択的な1級 C-H 結合の官能基化には *tert*-ブチル基を有する3級のジアゾアセトアミド骨格が必要である。



Scheme 8-6. 様々なジアゾアセトアミド類による C-H 挿入反応の検討

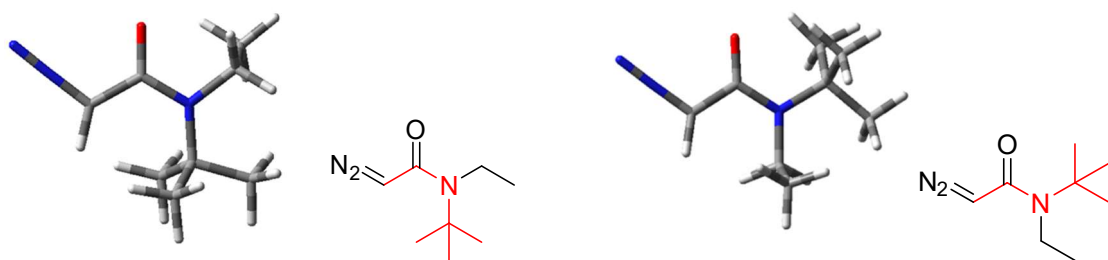


Scheme 8-7. Ru(II)-Pheox 触媒による Buchner 環化と続く脱炭酸反応

8-3-2 反応機構の解析

これまでの基質検討により，Ru(II)-Pheox 触媒による 1 級 C-H 結合への分子内挿入反応の進行に必要な条件は *tert*-ブチル基を有する 3 級のジアゾアセトアミド骨格であることが明らかになった。このような特異な反応が進行する要因として，ジアゾ化合物そのものの安定構造がカルベン炭素と *tert*-ブチル基が近い位置に安定化している可能性がある。そこで，DFT 計算を用いてジアゾアセトアミド類の最安定構造の探索を行った。

高い位置選択性を示した基質の中で最もシンプルな構造である Scheme 8-6, 反応(1)のジアゾアセトアミド類 **19** を計算モデルとして，DFT 計算によって再安定構造を探索した。その結果，最安定構造として得られたのは，カルベン炭素に対して *trans* の位置に *tert*-ブチル基が配置された構造であった。Figure 8-1, (1)のようにカルベン炭素と *tert*-ブチル基が近い位置 (*cis* 型)にある場合 *tert*-ブチル基への反応が進行しやすいと考えられるが，このような *cis* 型構造は *trans* 型に比べ 2.85 kcal/mol エネルギーが高く不安定であることが示された。これらの結果から，ジアゾ化合物の段階では反応の位置選択性は制御されていないといえる。そのため，おそらく Ru(II)-Pheox 触媒による 1 級 C-H 結合へのカルベン挿入反応の位置選択性は，金属カルベン錯体形成時の構造によって決定される。ジアゾアセトアミド類の Ru 触媒への酸化的付加により金属カルベン錯体を形成後，コンフォメーションの変化が起こり，カルベン炭素と *tert*-ブチル基が近い位置 (*cis* 型)に配置した遷移状態を経て反応が進行すると考えられる (Figure 8-2)。このような固定された環状の遷移状態構造を經由して位置選択的な C-H 挿入反応が進行している場合，不斉制御も十分に可能であると考えた。そこで次に，Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内 C-H 挿入反応の開発を行った。



(1) C-C(=O)-N-*t*Bu: *cis* (+ 2.85 kcal/mol)

(2) C-C(=O)-N-*t*Bu: *trans* (most stable)

Figure 8-1. ジアゾアセトアミド類の最安定構造探索

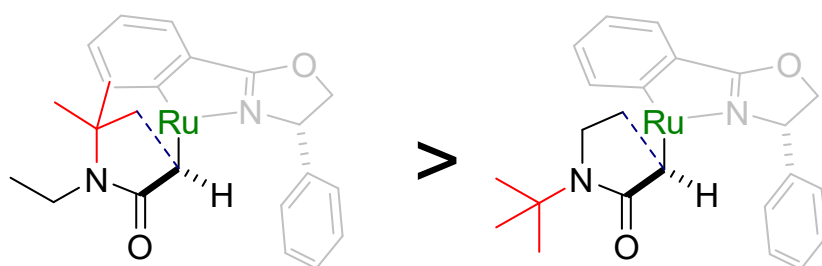


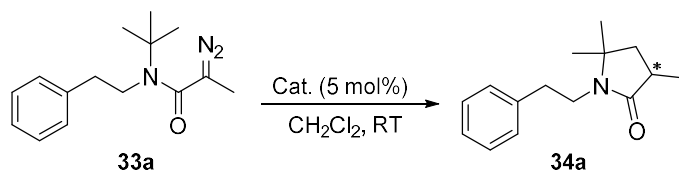
Figure 8-2. 予想される反応機構

8-4 Ru(II)-Pheox 触媒による 1 級 C-H 結合への不斉カルベン挿入反応の開発

8-4-1 触媒検討・溶媒検討

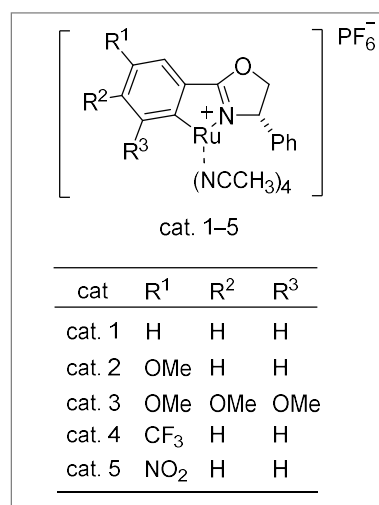
ジアゾ基の α 位にメチル基を有するジアゾアセトアミド類 **33a** を用いて、キラルな Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内 C-H 挿入反応の検討を行った。Entry 1 で最もシンプルな触媒, cat. 1 (5 mol%) によって検討したところ, ジクロロメタン中, 室温で, 目的の 1 級 C-H 結合の不斉官能基化が進行し光学活性 γ -ラクタム類 **34a** が 77% 収率, 75% ee で得られた。この結果から, Ru(II)-Pheox 触媒は, 1 級 C-H 結合への位置選択的およびエナンチオ選択的なカルベン挿入反応においても高い触媒活性を発現することが明らかになった。そこで, エナンチオ選択性向上のため, 触媒上の置換基を様々に変えて反応への影響を調査した。その結果, entry 3 にて p 位にメトキシ基を有する cat. 2 を用いた場合, 87% という高いエナンチオ選択性が発現することが明らかになった。一方, entry 6 の cat. 5 のような電子求引基を有する触媒では反応の低下が確認された。そこで, 次に cat 2 を用いて溶媒効果のスクリーニングを行った。ジクロロメタン, THF, メタノール, トルエン, アセトンの 5 種類の溶媒による反応を比較し, 反応速度・収率・エナンチオ選択性いずれにおいても良好な結果を示したジクロロメタンを最適溶媒として選択した。

Table 8-4. 不斉 C-H 挿入反応の触媒検討および溶媒検討



entry	cat.	solvent	T [°C]	time [h]	yield [%] ^a	ee [%] ^b
1	cat. 1	CH ₂ Cl ₂	RT	3	77	75
2	cat. 1	CH ₂ Cl ₂	0	24	72	84
3	cat. 2	CH ₂ Cl ₂	RT	3	67	87
4	cat. 3	CH ₂ Cl ₂	RT	24	41	82
5	cat. 4	CH ₂ Cl ₂	RT	3	65	78
6	cat. 5	CH ₂ Cl ₂	RT	48	38	77
<hr/>						
7	cat. 2	THF	RT	22	75	76
8	cat. 2	MeOH	RT	4	9	65
9	cat. 2	toluene	RT	54	34	70
10	cat. 2	acetone	RT	96	61	77

^a Isolated yield. ^b Determined by chiral HPLC.

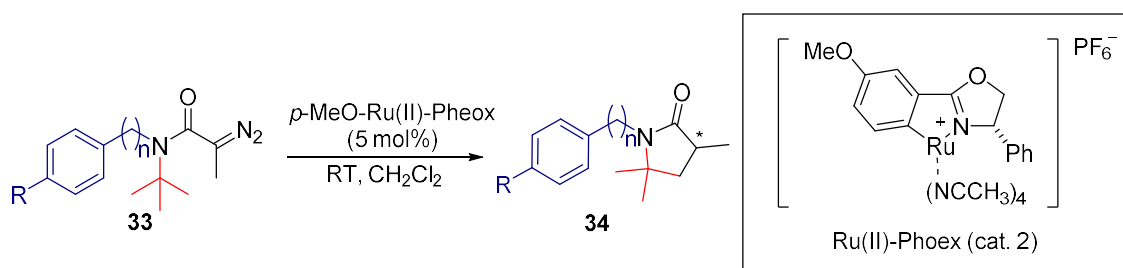


8-4-2 基質検討

次に、最適化した反応条件を用いて、1級 C-H 結合への位置選択的およびエナンチオ選択的不斉カルベン挿入反応の基質検討を行った。Entry 1 では、ベンジル基を有するジアゾアセトアミドを用いて反応を行ったが、目的の *tert*-ブチル基の C-H 結合の反応はごくわずかだった。主生成物は2級 C-H 結合の反応による β -ラクタム (85%収率) だった。続いて、*p*-MeO-Ru(II)-Pheox 触媒 (5 mol%) 存在下、窒素上の置換基の炭素鎖が2~3の基質を検討した。Entry 2 では3時間で反応は終了し、67%収率、87%ee で目的の γ -ラクタムが得られた。一方で、Entry 3 のように *p* 位にメトキシ基を有するジアゾアセトアミドの場合は、電子供与基の影響で4員環の生成の割合が増加したため、*tert*-ブチル基の1級 C-H 結合へのカルベン挿入反応の割合が減少した。しかし、エナンチオ選択性は entry 2 と同程度に高く、87% ee であった。Entry 4, 5 ではジアゾの α 位の置換基を-SO₂Ph または Ac 基にして反応の検討を行った。その結果どちらも反応性の低下が見られた。Entry 4 では室温、24時間で反応が終了し、95%の収率で2級 C-H 結合へのカルベン挿入反応のみが進行した。また、Entry 5 において反応は進行せず、40°Cで24時間攪拌後も原料のジアゾ化合物のみが確認された。おそらく金属カルベン錯体が生成されていないと考えられる。これらの結果より、Ru(II)-Pheox 触媒による1級 C-H 結合へのカルベン挿入反応は、ジアゾの α 位がメチル基以外の基質では反応しにくいことが示された。

Entry 6, 7 においては、PhCH₂CH₂CH₂-と *tert*-ブチル基を有するジアゾアセトアミドによる不斉反応を検討した。この場合では、電子供与基による位置選択性への影響はほぼみられず、いずれも90% ee と非常に高い立体選択性が示された。また、entry 8 に示されるような、シンプルなジアゾアセトアミド類を用いた場合でも不斉反応は効率的に進行し、目的の光学活性 γ -ラクタム類 **34** が70%収率、91% ee で得られた。これらは1級 C-H 結合への不斉カルベン移動反応として初めての不斉反応の報告例である。

Table 8-5. 不斉 C-H 挿入反応の検討

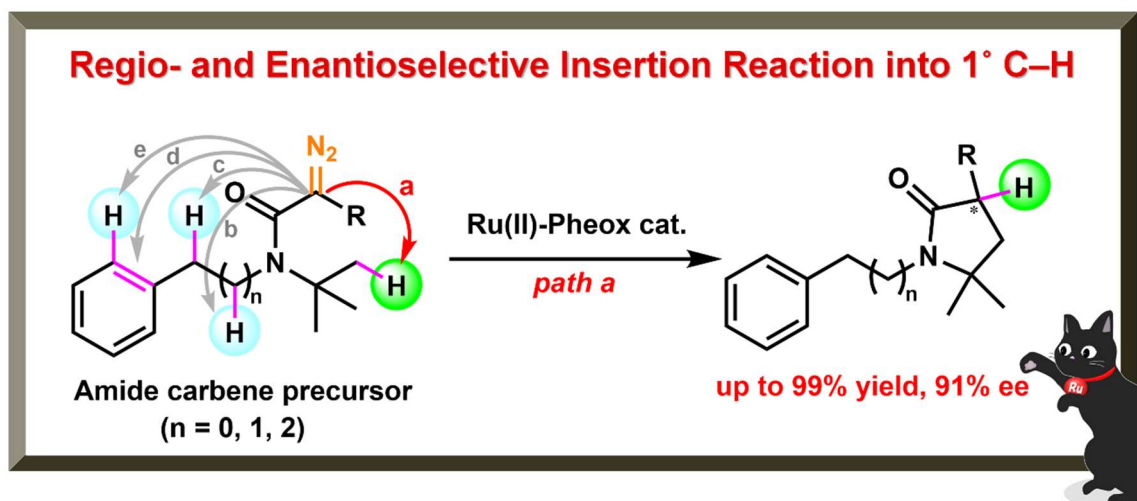


entry	diazoacetamide	R	time [h]	yield [%] ^a	ee [%] ^b
1 ^c		H	7	trace	-
2		H	3	67	87
3		OMe	3	51	88
4 ^d		H	24	0	-
5 ^e		H	24	NR	-
6		H	3	69	90
7 ^f		OMe	24	81	90
8 ^f		-	7	70	91

[a] Isolated yield. [b] Determined by chiral HPLC. [c] Major product was β -lactam (85% yield, dr = 84:16, major 7% ee, minor 45% ee). [d] Insertion reaction into secondary C-H bond to provide γ -lactam proceeded mainly (95% yield, racemic). [e] Stirred at 40 °C for 24 h. No reaction. [f] 7 mol% catalyst was used.

8-5 結論

本章では、Ru(II)-Pheox 触媒を用いた 1 級 C-H 結合への位置および立体選択的カルベン挿入反応の開発を行った。様々なジアゾアセトアミド類とラセミ体の触媒を用いた反応性の調査により、Ru(II)-Pheox 触媒による分子内 C-H 挿入反応の位置選択性は、基質の電子密度や C-H 結合との遭遇確率によって競争的に決定することが明らかになった。位置選択的な 1 級 C-H 結合の官能基化には *tert*-ブチル基を有する 3 級のジアゾアセトアミド骨格が必要と言える。不斉反応においては、*p*-MeO-Ru(II)-Pheox 触媒 5 mol% 存在下、ジアゾ基の α 位にメチル基を有するジアゾアセトアミド類の分子内 C-H 挿入反応は室温で効率的に進行し、最高 81% 収率、91% ee で目的の光学活性 γ -ラクタム類が得られた。これはジアゾアセトアミド類の不活性な 1 級 C-H 結合への位置選択的および立体選択的なカルベン挿入反応として、初めての報告例である。



第九章 結論

本研究では、カルベン移動反応の高度な応用として、結合エネルギーが高く活性化されていない結合の位置および立体選択的官能基化反応に焦点をあて反応開発を行った。具体的には、独自に開発した Ru(II)-Pheox 触媒による、電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応、Si-H 結合および 1 級 C-H 結合への不斉カルベン挿入反応の開発および量子化学計算を用いた不斉誘起機構・反応機構の解析を行った。

第一章では、カルベンおよび金属カルベン錯体の性質と反応への応用について歴史的な背景をまとめ、第二章では、Ru(II)-Pheox 触媒の開発とその用途について概説した。第三章では本論文の研究目的を述べた。

第四章では、Ru(II)-Pheox 触媒の遷移金属周辺の分子の挙動について明らかにするため、配位子交換反応と X 線解析による実験化学的解析と、DFT 計算による理論化学的解析を行った。実験の結果、(A)において選択的にピリジンの配位が起こることが明らかになった。DFT 計算によって解析を行ったところ、C-Ru 結合と直線的に並ぶ(A)の位置のアセトニトリルが最も脱離しやすくなっており、速度論的安定性に則って(A)に位置選択的に配位子交換反応が進行することが示された。この位置選択性はトランス効果の影響と考えられる。これらの結果から、Ru-カルベン結合の形成も (A) が最も進行しやすく、また Ru の p 位の置換基によってカルベン移動反応の反応性がより効率的に制御できることが示唆された。

第五章では、Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応の反応機構および不斉誘起機構の理論化学的解析を行った。DFT 計算を用いてシクロプロパン環形成までの反応機構を解析した結果、Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応は Ru を含む 4 員環型の間体構造を経由して 2 段階で進行することが明らかになった。また、major の立体構造を持つシクロプロパン化合物の反応出発構造のエネルギーは、minor の立体構造をもつシクロプロパン化合物の出発構造に比べ 5.8 kcal/mol 安定であることが明らかになった。Major/minor の構造の立体選択性は、このエネルギー差によって決定されており、安定性の要因は Ru(II)-Pheox 触媒のフェニル基に由来する π 電子相互作用であると考えられる。また応用として、新規触媒 Ru(II)-indan-Pheox 触媒による、ジアゾオキシインドール類とスチレンの不斉分子間シクロプロパン化反応の不斉誘起機構解析を行った。その結果、不斉環境の固定化された芳香族骨格によって、強い π 電子相互作用が発現するメカニズムが明らかになった。

第六章では、Ru(II)-Pheox 触媒による電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応の開発を行った。Ru(II)-Pheox 触媒 1 mol%存在下、ジクロロメタン中、室温で、反応は 1 分間で高速に終了し、目的の光学活性シクロプロパン縮環型 γ -ラクトン化合物が高収率かつ高立体選択的に得られた。さらに反応の応用として、dycibetaine CPa と DCG-IV の形式合成を行った。Ru(II)-Pheox 触媒によって合成されたシクロプロパン縮環型 γ -ラクトン化合物を用いることで、これら 2 種の生理活性物質の有用な中間体構造を 99%のエナンチオ選択性を維持したまま簡易に合成できることを示した。また、同様の不斉分子内シクロプロパン

化反応について、Ru(II)-Amm-Pheox 触媒を用いた水溶媒系での反応を検討したところ、水/エーテルの 2 相系においても反応は効率的に進行し、96% ee で目的化合物が得られた。本研究は電子不足なオレフィン類の高立体選択的不斉分子内シクロプロパン化反応に成功した初めての例である。今後、電子求引基が隣接したシクロプロパン骨格を有する生理活性物質に短縮合成経路を提供する有用な手段になると期待される。

第七章では、Ru(II)-Pheox 触媒を用いた Si-H 挿入反応の開発として、(1) Si-H 挿入反応による不斉炭素の構築、(2) Si-H 挿入反応による不斉炭素および隣接する不斉ケイ素の構築、(3) Si-H 挿入反応による不斉ケイ素の構築、の 3 種の反応に取り組んだ。(1)については、Ru(II)-Pheox 触媒 1 mol%存在下、ジクロロメタン中、-5°Cで反応は高立体選択的に進行し、目的の光学活性有機シラン類が最高 99%収率、99%ee で得られた。化合物の立体選択性は、基質の末端置換基の立体障害の大きさに依存することが示された。(2)については、プロキラルなシラン類を反応対象として用いて、ケイ素と炭素の 2 カ所の不斉制御を行った。その結果、major, minor とともに 99%ee と、エナンチオ選択性については良好な結果が得られた。(3)ではケイ素のみの不斉制御に取り組んだ。収率は非常に高く最高 99%だったが、エナンチオ選択性は最高 17%ee だった。これらの反応は Ru 触媒での不斉 Si-H 挿入反応に成功した初めての報告例であり、新たな触媒の選択肢を与える結果となった。また、反応(3)については、まだエナンチオ選択性は低いものの、Si-H 挿入反応によってケイ素のみの不斉制御を実現した初めての報告例である。

第八章では、Ru(II)-Pheox 触媒を用いた 1 級 C-H 結合への位置および立体選択的カルベン挿入反応の開発を行った。様々なジアゾアセトアミド類とラセミ体の触媒を用いた反応性の調査により、Ru(II)-Pheox 触媒による分子内 C-H 挿入反応の位置選択性は、基質の電子密度や C-H 結合との遭遇確率によって競争的に決定することが明らかになった。不斉反応においては、p-MeO-Ru(II)-Pheox 触媒 5 mol%存在下、ジアゾ基の α 位にメチル基を有するジアゾアセトアミド類の分子内 C-H 挿入反応は室温で効率的に進行し、最高 81%収率、91%ee で目的の光学活性 γ -ラクタム類が得られた。これはジアゾアセトアミド類の不活性な 1 級 C-H 結合への位置選択的および立体選択的なカルベン挿入反応として、初めての報告例である。

本研究によって、これまで開発が進んでいなかった活性化されていない結合への不斉カルベン移動反応が可能になり、炭素やケイ素の高度な不斉制御が実現した。また、DFT 計算により Ru(II)-Pheox 触媒の反応機構や不斉誘起機構の詳細が明らかになった。シンプルな CI 対称性不斉有機金属触媒である Ru(II)-Pheox 触媒によるカルベン移動反応の開発とその反応機構解析は、医薬品合成における重要な不斉導入経路としての活用および新たな不斉有機金属触媒の開発に繋がると期待される。

第十章 実験項

10-1. リガンド交換反応を用いた Ru(II)-Pheox 触媒の Ru 周辺分子挙動の理論化学的解析

General: All reactions were performed under an atmosphere of argon unless otherwise noted. Dichloromethane (CH₂Cl₂) was purchased from Kanto Chemical Co., Inc.. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC), glass plates pre-coated with silica gel Merck KGaA 60 F254, layer thickness 0.2 mm. The products were visualized by irradiation with UV light or by treatment with a solution of phosphomolybdic acid or by treatment with a solution of p-anisaldehyde. Flash column chromatography was performed using silica gel (Merck, Art. No. 7734). ¹H NMR (500 MHz, 400 MHz) and ¹³C NMR (125 MHz, 100 MHz) spectra were recorded on JEOL JNM-ECX500, JEOL JNM-ECS400 spectrometer. Chemical shifts are reported as δ values (ppm) relative to CDCl₃ (7.26 ppm). All calculations were used by density functional theory (DFT) using the Gaussian 16 program. The LanL2DZ basis set for Ru and 6-31G(d) for other atoms in combination with the B3LYP hybrid functional were used for all calculations.

10-1-1. NMR Spectral Data

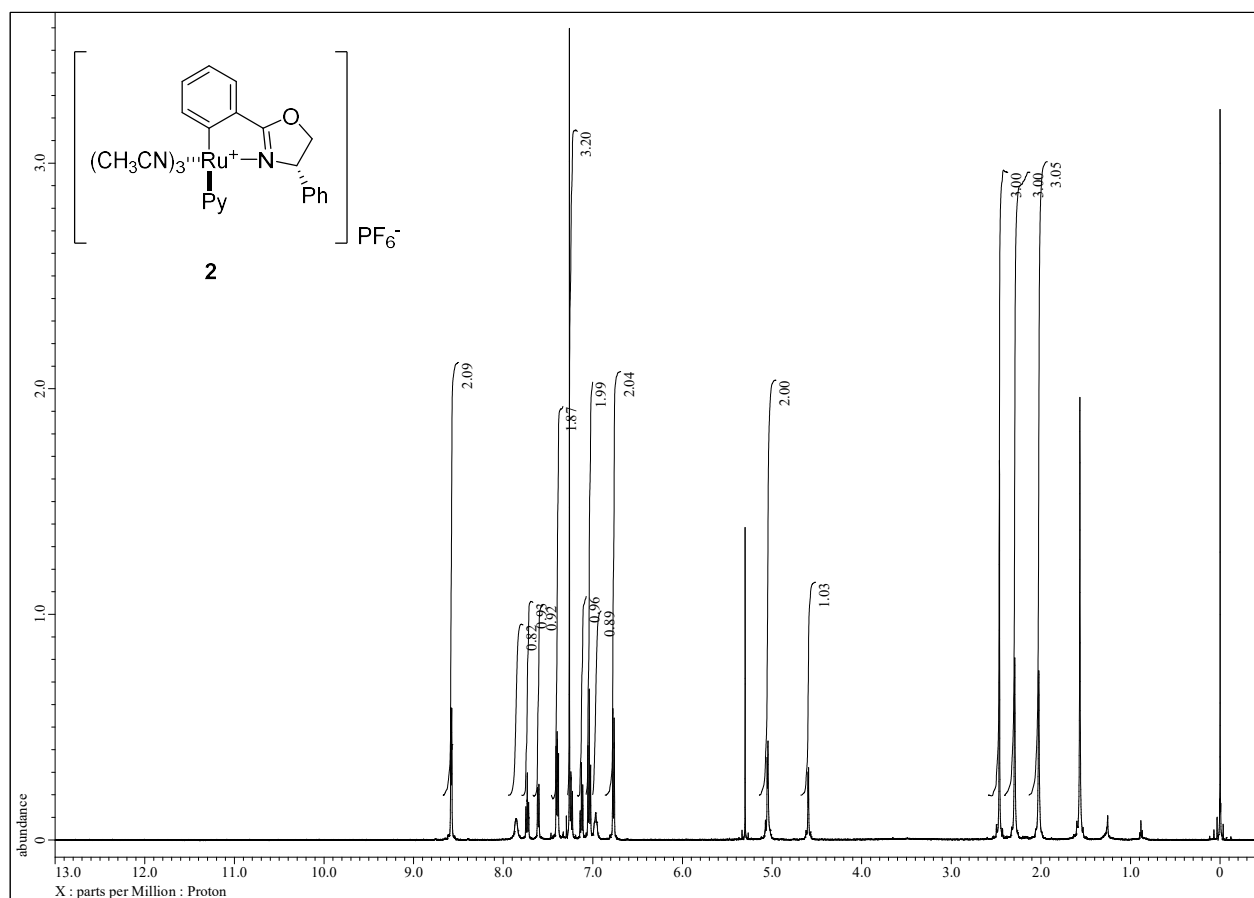


Figure 10-1-1. ^1H NMR Spectral of Pyridine-(*S*)-Ru(II)-Pheox complex.

10-1-2. X-ray Crystal Structure

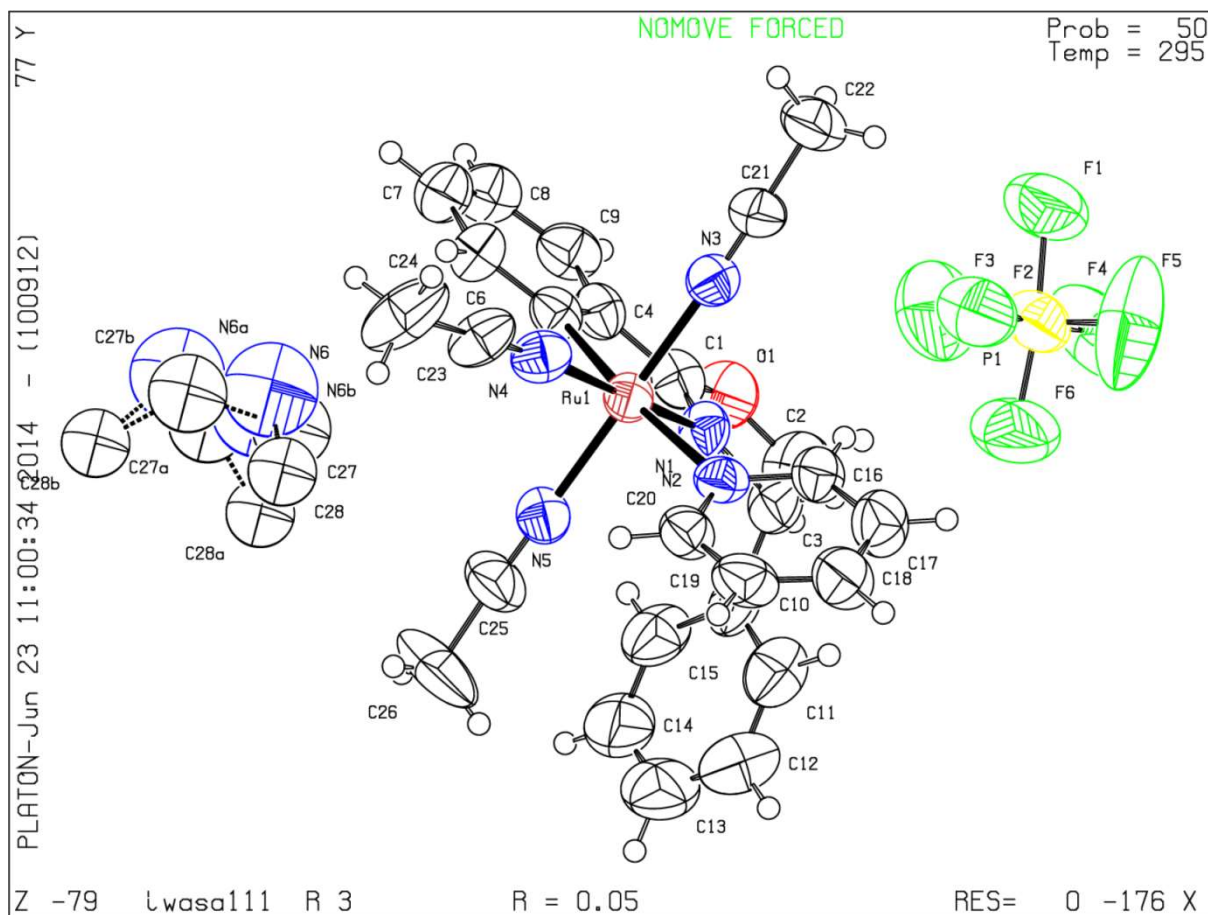


Figure 10-1-2. X-ray analysis.

CCDC: 1845280

Table 10-1-1. Crystal data and structure refinement for pyridine-Ru(II)-Pheox complex.

Identification code	iwasa111	
Empirical formula	C _{26.67} H ₂₇ F ₆ N _{5.33} O P Ru	
Formula weight	684.24	
Temperature	295(2) K	
Wavelength	0.71069 Å	
Crystal system	Trigonal	
Space group	R3	
Unit cell dimensions	$a = 28.322(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 28.322(2)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 9.9011(10)$ Å	$\gamma = 120^\circ$.
Volume	6878.0(11) Å ³	
Z	9	
Density (calculated)	1.487 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.631 mm ⁻¹	
$F(000)$	3108	
Crystal size	0.50 x 0.10 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	2.22 to 27.50°.	
Index ranges	-36 ≤ h ≤ 33, -16 ≤ k ≤ 36, -12 ≤ l ≤ 12	
Reflections collected	17058	
Independent reflections	6735 [$R(\text{int}) = 0.0300$]	
Completeness to $\theta = 27.50^\circ$	99.5 %	
Max. and min. transmission	0.9396 and 0.7433	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	6735 / 4 / 376	
Goodness-of-fit on F^2	1.079	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0534$, $wR2 = 0.1327$	
R indices (all data)	$R1 = 0.0637$, $wR2 = 0.1438$	
Absolute structure parameter	-0.02(4)	
Largest diff. peak and hole	0.780 and -0.700 eÅ ⁻³	

Table 10-1-2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for pyridine-Ru(II)-Pheox complex. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> (eq)
N(1)	881(2)	2601(2)	1195(5)	58(1)
N(2)	2008(2)	2785(2)	-83(5)	54(1)
N(3)	1653(2)	2443(2)	2758(5)	55(1)
N(4)	1560(2)	1626(2)	869(5)	61(1)
N(5)	924(2)	1856(2)	-839(5)	59(1)
F(1)	2438(3)	4148(3)	5041(5)	130(2)
F(2)	2673(3)	3932(3)	3117(5)	111(2)
F(3)	1820(3)	3700(4)	3451(10)	162(3)
F(4)	2117(4)	4613(4)	3833(9)	181(4)
F(5)	2935(4)	4776(3)	3621(14)	213(5)
F(6)	2270(4)	4304(3)	1992(6)	172(4)
C(1)	469(2)	2378(3)	1996(6)	60(1)
C(2)	493(5)	3154(4)	1439(10)	102(3)
C(3)	914(3)	3090(3)	590(8)	71(2)
C(4)	301(2)	1853(2)	2585(6)	57(1)
C(5)	615(2)	1626(2)	2129(6)	53(1)
C(6)	467(3)	1113(3)	2611(6)	62(1)
C(7)	21(3)	835(3)	3509(7)	76(2)
C(8)	-269(3)	1071(3)	3922(7)	74(2)
C(9)	-124(3)	1595(3)	3488(7)	69(2)
C(10)	804(3)	3015(3)	-918(8)	69(2)
C(11)	1200(3)	3342(3)	-1855(9)	85(2)
C(12)	1101(5)	3277(5)	-3205(11)	108(3)
C(13)	613(6)	2880(5)	-3665(11)	111(3)
C(14)	223(5)	2560(4)	-2788(11)	108(3)
C(15)	310(3)	2629(4)	-1443(9)	88(3)
C(16)	2246(2)	3303(2)	354(6)	60(1)
C(17)	2708(3)	3716(3)	-258(8)	79(2)
C(18)	2935(3)	3598(3)	-1330(7)	84(2)
C(19)	2705(3)	3072(3)	-1742(6)	76(2)
C(20)	2237(3)	2679(3)	-1120(6)	61(1)
C(21)	1834(3)	2590(3)	3789(6)	62(2)
C(22)	2066(4)	2766(4)	5135(7)	90(2)

C(23)	1661(3)	1279(3)	741(7)	70(2)
C(24)	1774(5)	834(4)	570(11)	116(4)
C(25)	760(4)	1691(3)	-1875(8)	83(2)
C(26)	568(5)	1502(6)	-3228(11)	140(5)
P(1)	2384(1)	4266(1)	3496(2)	84(1)
Ru(1)	1279(1)	2151(1)	973(1)	49(1)
O(1)	200(2)	2648(2)	2203(6)	82(1)
C(27)	253(15)	361(16)	-610(40)	123(11)
C(28)	685(11)	381(12)	-1510(30)	94(7)
N(6)	-193(16)	150(20)	-260(40)	180(20)

Table 10-1-3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for pyridine-Ru(II)-Pheox complex.

N(1)-C(1)	1.286(8)
N(1)-C(3)	1.470(8)
N(1)-Ru(1)	2.093(5)
N(2)-C(20)	1.326(8)
N(2)-C(16)	1.345(8)
N(2)-Ru(1)	2.207(5)
N(3)-C(21)	1.125(7)
N(3)-Ru(1)	2.013(5)
N(4)-C(23)	1.159(8)
N(4)-Ru(1)	2.009(6)
N(5)-C(25)	1.126(8)
N(5)-Ru(1)	2.022(5)
F(1)-P(1)	1.590(6)
F(2)-P(1)	1.577(5)
F(3)-P(1)	1.601(8)
F(4)-P(1)	1.548(6)
F(5)-P(1)	1.510(8)
F(6)-P(1)	1.538(6)
C(1)-O(1)	1.339(7)
C(1)-C(4)	1.439(9)
C(2)-O(1)	1.457(11)
C(2)-C(3)	1.540(12)
C(2)-H(2)	0.9700
C(2)-H(2A)	0.9700
C(3)-C(10)	1.519(11)
C(3)-H(3)	0.9800
C(4)-C(9)	1.379(9)
C(4)-C(5)	1.407(8)
C(5)-C(6)	1.380(9)
C(5)-Ru(1)	2.064(6)
C(6)-C(7)	1.418(9)
C(6)-H(6)	0.9300
C(7)-C(8)	1.357(11)
C(7)-H(7)	0.9300
C(8)-C(9)	1.394(11)
C(8)-H(8)	0.9300

C(9)-H(9)	0.9300
C(10)-C(15)	1.376(11)
C(10)-C(11)	1.392(11)
C(11)-C(12)	1.359(14)
C(11)-H(11)	0.9300
C(12)-C(13)	1.352(15)
C(12)-H(12)	0.9300
C(13)-C(14)	1.339(16)
C(13)-H(13)	0.9300
C(14)-C(15)	1.351(14)
C(14)-H(14)	0.9300
C(15)-H(15)	0.9300
C(16)-C(17)	1.386(9)
C(16)-H(16)	0.9300
C(17)-C(18)	1.366(11)
C(17)-H(17)	0.9300
C(18)-C(19)	1.357(11)
C(18)-H(18)	0.9300
C(19)-C(20)	1.378(9)
C(19)-H(19)	0.9300
C(20)-H(20)	0.9300
C(21)-C(22)	1.459(9)
C(22)-H(22)	0.9600
C(22)-H(22A)	0.9600
C(22)-H(22B)	0.9600
C(23)-C(24)	1.458(11)
C(24)-H(24)	0.9600
C(24)-H(24A)	0.9600
C(24)-H(24B)	0.9600
C(25)-C(26)	1.444(10)
C(26)-H(26)	0.9600
C(26)-H(26A)	0.9600
C(26)-H(26B)	0.9600
C(27)-N(6)#1	0.73(6)
C(27)-N(6)	1.150(18)
C(27)-C(28)	1.491(18)
C(27)-C(27)#1	1.57(7)
C(27)-C(27)#2	1.57(7)

C(27)-N(6)#2	1.76(4)
C(27)-C(28)#2	1.94(6)
C(28)-N(6)#1	1.50(5)
C(28)-C(27)#1	1.94(6)
N(6)-C(27)#2	0.73(6)
N(6)-N(6)#1	1.45(7)
N(6)-N(6)#2	1.45(7)
N(6)-C(28)#2	1.50(5)
N(6)-C(27)#1	1.76(4)

C(1)-N(1)-C(3)	109.1(5)
C(1)-N(1)-Ru(1)	113.6(4)
C(3)-N(1)-Ru(1)	137.1(5)
C(20)-N(2)-C(16)	117.5(5)
C(20)-N(2)-Ru(1)	123.2(4)
C(16)-N(2)-Ru(1)	119.3(4)
C(21)-N(3)-Ru(1)	176.1(5)
C(23)-N(4)-Ru(1)	171.7(6)
C(25)-N(5)-Ru(1)	175.0(6)
N(1)-C(1)-O(1)	116.8(6)
N(1)-C(1)-C(4)	120.4(5)
O(1)-C(1)-C(4)	122.7(6)
O(1)-C(2)-C(3)	105.3(6)
O(1)-C(2)-H(2)	110.7
C(3)-C(2)-H(2)	110.7
O(1)-C(2)-H(2A)	110.7
C(3)-C(2)-H(2A)	110.7
H(2)-C(2)-H(2A)	108.8
N(1)-C(3)-C(10)	110.8(5)
N(1)-C(3)-C(2)	101.6(6)
C(10)-C(3)-C(2)	115.9(6)
N(1)-C(3)-H(3)	109.4
C(10)-C(3)-H(3)	109.4
C(2)-C(3)-H(3)	109.4
C(9)-C(4)-C(5)	123.4(6)
C(9)-C(4)-C(1)	124.1(6)
C(5)-C(4)-C(1)	112.6(5)
C(6)-C(5)-C(4)	116.2(5)

C(6)-C(5)-Ru(1)	129.5(5)
C(4)-C(5)-Ru(1)	114.0(4)
C(5)-C(6)-C(7)	121.2(6)
C(5)-C(6)-H(6)	119.4
C(7)-C(6)-H(6)	119.4
C(8)-C(7)-C(6)	120.4(7)
C(8)-C(7)-H(7)	119.8
C(6)-C(7)-H(7)	119.8
C(7)-C(8)-C(9)	120.1(6)
C(7)-C(8)-H(8)	119.9
C(9)-C(8)-H(8)	119.9
C(4)-C(9)-C(8)	118.6(7)
C(4)-C(9)-H(9)	120.7
C(8)-C(9)-H(9)	120.7
C(15)-C(10)-C(11)	116.0(7)
C(15)-C(10)-C(3)	122.6(7)
C(11)-C(10)-C(3)	121.4(7)
C(12)-C(11)-C(10)	121.5(9)
C(12)-C(11)-H(11)	119.3
C(10)-C(11)-H(11)	119.3
C(13)-C(12)-C(11)	120.0(10)
C(13)-C(12)-H(12)	120.0
C(11)-C(12)-H(12)	120.0
C(14)-C(13)-C(12)	119.9(10)
C(14)-C(13)-H(13)	120.0
C(12)-C(13)-H(13)	120.0
C(13)-C(14)-C(15)	120.8(10)
C(13)-C(14)-H(14)	119.6
C(15)-C(14)-H(14)	119.6
C(14)-C(15)-C(10)	121.8(9)
C(14)-C(15)-H(15)	119.1
C(10)-C(15)-H(15)	119.1
N(2)-C(16)-C(17)	121.8(6)
N(2)-C(16)-H(16)	119.1
C(17)-C(16)-H(16)	119.1
C(18)-C(17)-C(16)	119.7(7)
C(18)-C(17)-H(17)	120.2
C(16)-C(17)-H(17)	120.2

C(19)-C(18)-C(17)	118.4(7)
C(19)-C(18)-H(18)	120.8
C(17)-C(18)-H(18)	120.8
C(18)-C(19)-C(20)	119.6(7)
C(18)-C(19)-H(19)	120.2
C(20)-C(19)-H(19)	120.2
N(2)-C(20)-C(19)	123.0(6)
N(2)-C(20)-H(20)	118.5
C(19)-C(20)-H(20)	118.5
N(3)-C(21)-C(22)	178.5(7)
C(21)-C(22)-H(22)	109.5
C(21)-C(22)-H(22A)	109.5
H(22)-C(22)-H(22A)	109.5
C(21)-C(22)-H(22B)	109.5
H(22)-C(22)-H(22B)	109.5
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5
N(4)-C(23)-C(24)	178.6(9)
C(23)-C(24)-H(24)	109.5
C(23)-C(24)-H(24A)	109.5
H(24)-C(24)-H(24A)	109.5
C(23)-C(24)-H(24B)	109.5
H(24)-C(24)-H(24B)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
N(5)-C(25)-C(26)	177.5(12)
C(25)-C(26)-H(26)	109.5
C(25)-C(26)-H(26A)	109.5
H(26)-C(26)-H(26A)	109.5
C(25)-C(26)-H(26B)	109.5
H(26)-C(26)-H(26B)	109.5
H(26A)-C(26)-H(26B)	109.5
F(5)-P(1)-F(6)	99.6(7)
F(5)-P(1)-F(4)	88.6(6)
F(6)-P(1)-F(4)	88.8(4)
F(5)-P(1)-F(2)	89.7(5)
F(6)-P(1)-F(2)	90.1(4)
F(4)-P(1)-F(2)	177.8(6)
F(5)-P(1)-F(1)	87.7(6)
F(6)-P(1)-F(1)	172.6(5)

F(4)-P(1)-F(1)	93.1(4)
F(2)-P(1)-F(1)	88.3(3)
F(5)-P(1)-F(3)	174.8(6)
F(6)-P(1)-F(3)	84.5(5)
F(4)-P(1)-F(3)	94.7(6)
F(2)-P(1)-F(3)	87.1(4)
F(1)-P(1)-F(3)	88.2(5)
N(4)-Ru(1)-N(3)	91.6(2)
N(4)-Ru(1)-N(5)	87.1(2)
N(3)-Ru(1)-N(5)	178.2(2)
N(4)-Ru(1)-C(5)	93.0(2)
N(3)-Ru(1)-C(5)	84.9(2)
N(5)-Ru(1)-C(5)	96.3(2)
N(4)-Ru(1)-N(1)	171.5(2)
N(3)-Ru(1)-N(1)	89.4(2)
N(5)-Ru(1)-N(1)	92.1(2)
C(5)-Ru(1)-N(1)	78.8(2)
N(4)-Ru(1)-N(2)	91.3(2)
N(3)-Ru(1)-N(2)	89.73(18)
N(5)-Ru(1)-N(2)	89.15(19)
C(5)-Ru(1)-N(2)	173.3(2)
N(1)-Ru(1)-N(2)	97.1(2)
C(1)-O(1)-C(2)	105.9(6)
N(6)#1-C(27)-N(6)	99(7)
N(6)#1-C(27)-C(28)	77(4)
N(6)-C(27)-C(28)	150(4)
N(6)#1-C(27)-C(27)#1	43(4)
N(6)-C(27)-C(27)#1	79(3)
C(28)-C(27)-C(27)#1	78(3)
N(6)#1-C(27)-C(27)#2	93(5)
N(6)-C(27)-C(27)#2	25(3)
C(28)-C(27)-C(27)#2	125(2)
C(27)#1-C(27)-C(27)#2	59.995(4)
N(6)#1-C(27)-N(6)#2	53(4)
N(6)-C(27)-N(6)#2	55(3)
C(28)-C(27)-N(6)#2	102(3)
C(27)#1-C(27)-N(6)#2	24.4(17)
C(27)#2-C(27)-N(6)#2	39.9(12)

N(6)#1-C(27)-C(28)#2	141(5)
N(6)-C(27)-C(28)#2	51(3)
C(28)-C(27)-C(28)#2	116(3)
C(27)#1-C(27)-C(28)#2	100.9(19)
C(27)#2-C(27)-C(28)#2	49.0(17)
N(6)#2-C(27)-C(28)#2	87(2)
C(27)-C(28)-N(6)#1	28(2)
C(27)-C(28)-C(27)#1	53(3)
N(6)#1-C(28)-C(27)#1	36.4(16)
C(27)#2-N(6)-C(27)	112(7)
C(27)#2-N(6)-N(6)#1	103(5)
C(27)-N(6)-N(6)#1	30(3)
C(27)#2-N(6)-N(6)#2	52(5)
C(27)-N(6)-N(6)#2	84(3)
N(6)#1-N(6)-N(6)#2	60.003(4)
C(27)#2-N(6)-C(28)#2	75(4)
C(27)-N(6)-C(28)#2	93(4)
N(6)#1-N(6)-C(28)#2	119(2)
N(6)#2-N(6)-C(28)#2	120(3)
C(27)#2-N(6)-C(27)#1	63(4)
C(27)-N(6)-C(27)#1	61(3)
N(6)#1-N(6)-C(27)#1	40.5(13)
N(6)#2-N(6)-C(27)#1	23.7(17)
C(28)#2-N(6)-C(27)#1	112(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+y,-x,z #2 -y,x-y,z

Table 10-1-4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for pyridine-Ru(II)-Pheox complex. The anisotropic

displacement factor exponent takes the form: $-2 \sum^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(1)	61(3)	51(3)	70(3)	-4(2)	-6(2)	35(2)
N(2)	50(3)	62(3)	45(2)	3(2)	-5(2)	25(2)
N(3)	50(3)	57(3)	57(3)	3(2)	-2(2)	25(2)
N(4)	55(3)	70(3)	58(3)	10(2)	6(2)	32(3)
N(5)	56(3)	60(3)	67(3)	-6(2)	-11(2)	34(2)
F(1)	183(6)	155(5)	76(3)	-19(3)	-11(3)	103(5)
F(2)	143(5)	136(5)	94(3)	-15(3)	-14(3)	100(4)
F(3)	109(5)	154(7)	198(8)	-27(6)	-30(5)	46(5)
F(4)	236(9)	253(10)	164(7)	-106(7)	-89(6)	204(9)
F(5)	137(6)	81(4)	382(16)	-12(6)	-5(8)	24(4)
F(6)	322(12)	168(7)	99(4)	-19(4)	-59(5)	178(8)
C(1)	53(3)	64(4)	69(3)	-12(3)	-9(3)	34(3)
C(2)	136(8)	100(6)	108(6)	-7(5)	0(6)	88(7)
C(3)	85(4)	59(4)	86(4)	-4(3)	-12(3)	49(4)
C(4)	48(3)	58(3)	62(3)	-9(2)	-8(2)	26(3)
C(5)	41(3)	60(3)	51(3)	-6(2)	-2(2)	21(2)
C(6)	61(4)	55(3)	73(4)	9(3)	8(3)	30(3)
C(7)	67(4)	65(4)	75(4)	9(3)	6(3)	18(3)
C(8)	53(4)	88(5)	68(4)	9(3)	13(3)	26(4)
C(9)	59(4)	88(5)	58(3)	-2(3)	4(3)	35(3)
C(10)	66(4)	51(3)	100(5)	8(3)	-12(3)	36(3)
C(11)	66(4)	76(5)	111(6)	13(4)	1(4)	34(4)
C(12)	116(8)	117(8)	94(6)	34(6)	11(6)	61(7)
C(13)	149(10)	123(9)	92(6)	5(6)	-25(7)	92(8)
C(14)	113(7)	96(6)	110(7)	10(6)	-42(6)	48(6)
C(15)	68(5)	84(5)	105(6)	25(4)	-18(4)	32(4)
C(16)	48(3)	57(3)	61(3)	0(3)	-1(2)	14(3)
C(17)	63(4)	67(4)	85(5)	-4(4)	4(4)	16(3)
C(18)	67(4)	80(5)	68(4)	0(4)	9(3)	7(4)
C(19)	66(4)	94(5)	49(3)	2(3)	9(3)	27(4)
C(20)	56(3)	65(4)	54(3)	-5(3)	-4(2)	24(3)
C(21)	67(4)	68(4)	51(3)	1(3)	-8(3)	33(3)

C(22)	122(7)	95(6)	61(4)	-13(4)	-30(4)	61(5)
C(23)	75(4)	76(4)	81(4)	26(3)	24(3)	54(4)
C(24)	149(9)	117(7)	131(8)	62(6)	68(7)	102(7)
C(25)	93(5)	86(5)	74(4)	-23(4)	-37(4)	47(4)
C(26)	154(10)	174(11)	96(7)	-75(8)	-73(7)	86(9)
P(1)	98(2)	97(2)	74(1)	-17(1)	-19(1)	61(1)
Ru(1)	46(1)	50(1)	51(1)	0(1)	-4(1)	24(1)
O(1)	89(3)	92(4)	94(3)	-4(3)	1(3)	67(3)

Table 10-1-5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for pyridine-Ru(II)-Pheox complex.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> (eq)
H(2)	674	3464	2042	122
H(2A)	246	3204	859	122
H(3)	1278	3404	747	85
H(6)	664	947	2341	75
H(7)	-72	489	3817	91
H(8)	-566	884	4497	88
H(9)	-310	1767	3800	83
H(11)	1540	3611	-1551	102
H(12)	1369	3505	-3812	129
H(13)	548	2830	-4589	133
H(14)	-112	2287	-3109	130
H(15)	28	2410	-856	106
H(16)	2095	3387	1087	72
H(17)	2864	4072	60	95
H(18)	3241	3872	-1767	101
H(19)	2861	2977	-2439	91
H(20)	2074	2323	-1443	73
H(22)	1804	2787	5710	135
H(22A)	2388	3119	5078	135
H(22B)	2158	2509	5503	135
H(24)	2114	927	1000	174
H(24A)	1796	772	-375	174
H(24B)	1486	508	974	174
H(26)	702	1808	-3828	210
H(26A)	177	1308	-3237	210
H(26B)	698	1264	-3517	210

Table 10-1-6. Torsion angles [°] for pyridine-Ru(II)-Pheox complex.

C(3)-N(1)-C(1)-O(1)	-5.8(8)
Ru(1)-N(1)-C(1)-O(1)	179.0(4)
C(3)-N(1)-C(1)-C(4)	171.8(5)
Ru(1)-N(1)-C(1)-C(4)	-3.5(7)
C(1)-N(1)-C(3)-C(10)	-113.3(6)
Ru(1)-N(1)-C(3)-C(10)	60.3(9)
C(1)-N(1)-C(3)-C(2)	10.4(8)
Ru(1)-N(1)-C(3)-C(2)	-176.0(6)
O(1)-C(2)-C(3)-N(1)	-11.3(8)
O(1)-C(2)-C(3)-C(10)	108.9(7)
N(1)-C(1)-C(4)-C(9)	177.7(6)
O(1)-C(1)-C(4)-C(9)	-4.9(10)
N(1)-C(1)-C(4)-C(5)	-2.8(8)
O(1)-C(1)-C(4)-C(5)	174.6(5)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	1.7(9)
C(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-177.8(5)
C(9)-C(4)-C(5)-Ru(1)	-172.7(5)
C(1)-C(4)-C(5)-Ru(1)	7.7(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.2(9)
Ru(1)-C(5)-C(6)-C(7)	173.6(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.4(11)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.3(12)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	-3.4(10)
C(1)-C(4)-C(9)-C(8)	176.1(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	3.1(11)
N(1)-C(3)-C(10)-C(15)	64.0(9)
C(2)-C(3)-C(10)-C(15)	-51.1(10)
N(1)-C(3)-C(10)-C(11)	-117.1(7)
C(2)-C(3)-C(10)-C(11)	127.9(8)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.6(12)
C(3)-C(10)-C(11)-C(12)	-179.6(8)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-1.4(15)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1.5(16)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.2(16)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	-2.2(15)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	2.3(12)

C(3)-C(10)-C(15)-C(14)	-178.7(8)
C(20)-N(2)-C(16)-C(17)	0.8(9)
Ru(1)-N(2)-C(16)-C(17)	179.1(5)
N(2)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.4(11)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-1.6(12)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	3.3(13)
C(16)-N(2)-C(20)-C(19)	1.0(9)
Ru(1)-N(2)-C(20)-C(19)	-177.3(5)
C(18)-C(19)-C(20)-N(2)	-3.0(11)
Ru(1)-N(3)-C(21)-C(22)	68(36)
Ru(1)-N(4)-C(23)-C(24)	-9(33)
Ru(1)-N(5)-C(25)-C(26)	-63(26)
C(23)-N(4)-Ru(1)-N(3)	143(3)
C(23)-N(4)-Ru(1)-N(5)	-38(3)
C(23)-N(4)-Ru(1)-C(5)	58(3)
C(23)-N(4)-Ru(1)-N(1)	46(4)
C(23)-N(4)-Ru(1)-N(2)	-127(3)
C(21)-N(3)-Ru(1)-N(4)	-104(8)
C(21)-N(3)-Ru(1)-N(5)	-144(8)
C(21)-N(3)-Ru(1)-C(5)	-11(8)
C(21)-N(3)-Ru(1)-N(1)	68(8)
C(21)-N(3)-Ru(1)-N(2)	165(8)
C(25)-N(5)-Ru(1)-N(4)	-40(7)
C(25)-N(5)-Ru(1)-N(3)	1(13)
C(25)-N(5)-Ru(1)-C(5)	-132(7)
C(25)-N(5)-Ru(1)-N(1)	149(7)
C(25)-N(5)-Ru(1)-N(2)	52(7)
C(6)-C(5)-Ru(1)-N(4)	0.9(6)
C(4)-C(5)-Ru(1)-N(4)	174.4(4)
C(6)-C(5)-Ru(1)-N(3)	-90.5(6)
C(4)-C(5)-Ru(1)-N(3)	83.0(4)
C(6)-C(5)-Ru(1)-N(5)	88.2(6)
C(4)-C(5)-Ru(1)-N(5)	-98.3(4)
C(6)-C(5)-Ru(1)-N(1)	179.1(6)
C(4)-C(5)-Ru(1)-N(1)	-7.4(4)
C(6)-C(5)-Ru(1)-N(2)	-128.3(17)
C(4)-C(5)-Ru(1)-N(2)	45(2)
C(1)-N(1)-Ru(1)-N(4)	17.8(17)

C(3)-N(1)-Ru(1)-N(4)	-155.6(13)
C(1)-N(1)-Ru(1)-N(3)	-79.1(4)
C(3)-N(1)-Ru(1)-N(3)	107.5(6)
C(1)-N(1)-Ru(1)-N(5)	101.9(5)
C(3)-N(1)-Ru(1)-N(5)	-71.6(6)
C(1)-N(1)-Ru(1)-C(5)	5.9(4)
C(3)-N(1)-Ru(1)-C(5)	-167.6(7)
C(1)-N(1)-Ru(1)-N(2)	-168.7(4)
C(3)-N(1)-Ru(1)-N(2)	17.8(6)
C(20)-N(2)-Ru(1)-N(4)	40.3(5)
C(16)-N(2)-Ru(1)-N(4)	-137.9(4)
C(20)-N(2)-Ru(1)-N(3)	131.9(5)
C(16)-N(2)-Ru(1)-N(3)	-46.3(4)
C(20)-N(2)-Ru(1)-N(5)	-46.7(5)
C(16)-N(2)-Ru(1)-N(5)	135.1(4)
C(20)-N(2)-Ru(1)-C(5)	169.6(17)
C(16)-N(2)-Ru(1)-C(5)	-9(2)
C(20)-N(2)-Ru(1)-N(1)	-138.7(5)
C(16)-N(2)-Ru(1)-N(1)	43.1(5)
N(1)-C(1)-O(1)-C(2)	-2.2(8)
C(4)-C(1)-O(1)-C(2)	-179.7(6)
C(3)-C(2)-O(1)-C(1)	8.6(9)
N(6)-C(27)-C(28)-N(6)#1	-85(11)
C(27)#1-C(27)-C(28)-N(6)#1	-44(4)
C(27)#2-C(27)-C(28)-N(6)#1	-84(5)
N(6)#2-C(27)-C(28)-N(6)#1	-47(4)
C(28)#2-C(27)-C(28)-N(6)#1	-140(6)
N(6)#1-C(27)-C(28)-C(27)#1	44(4)
N(6)-C(27)-C(28)-C(27)#1	-41(10)
C(27)#2-C(27)-C(28)-C(27)#1	-40(3)
N(6)#2-C(27)-C(28)-C(27)#1	-4(2)
C(28)#2-C(27)-C(28)-C(27)#1	-96.6(15)
N(6)#1-C(27)-N(6)-C(27)#2	-77(9)
C(28)-C(27)-N(6)-C(27)#2	2(15)
C(27)#1-C(27)-N(6)-C(27)#2	-39(6)
N(6)#2-C(27)-N(6)-C(27)#2	-45(6)
C(28)#2-C(27)-N(6)-C(27)#2	75(6)
C(28)-C(27)-N(6)-N(6)#1	79(10)

C(27)#1-C(27)-N(6)-N(6)#1	38(5)
C(27)#2-C(27)-N(6)-N(6)#1	77(9)
N(6)#2-C(27)-N(6)-N(6)#1	33(4)
C(28)#2-C(27)-N(6)-N(6)#1	152(5)
N(6)#1-C(27)-N(6)-N(6)#2	-33(4)
C(28)-C(27)-N(6)-N(6)#2	46(10)
C(27)#1-C(27)-N(6)-N(6)#2	5.4(9)
C(27)#2-C(27)-N(6)-N(6)#2	45(6)
C(28)#2-C(27)-N(6)-N(6)#2	120(3)
N(6)#1-C(27)-N(6)-C(28)#2	-152(5)
C(28)-C(27)-N(6)-C(28)#2	-73(12)
C(27)#1-C(27)-N(6)-C(28)#2	-114(3)
C(27)#2-C(27)-N(6)-C(28)#2	-75(6)
N(6)#2-C(27)-N(6)-C(28)#2	-120(3)
N(6)#1-C(27)-N(6)-C(27)#1	-38(5)
C(28)-C(27)-N(6)-C(27)#1	41(10)
C(27)#2-C(27)-N(6)-C(27)#1	39(6)
N(6)#2-C(27)-N(6)-C(27)#1	-5.4(9)
C(28)#2-C(27)-N(6)-C(27)#1	114(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+y, -x, z$ #2 $-y, x-y, z$

10-1-3. Computational Data

Table 10-1-7. Optimization of (pyridine)(acetonitrile)₃Ru(II)-Pheox.

	Total Energy (a.u.)	Relative Energy (kcal/mol)	Free Energy (a.u.)	Relative Energy (kcal/mol)	Ru–N (Py) (Å)	C–Ru...N–C(Py) (degree)
top-type1	-1449.147467	0.28	-1448.750474	0.02	2.145	36.9, -143.2
top-type2 (c)	-1449.147472	0.27	-1448.749756	0.47	2.145	-30.7, 148.6
left-type1	-1449.145569	1.47	-1448.747649	1.79	2.152	53.4, -128.9
left-type2 (b)	-1449.145957	1.22	-1448.747788	1.70	2.150	-51.6, 130.7
right-type1 (a)	-1449.144488	2.15	-1448.747031	2.18	2.316	45.9, -134.5
right-type2	-1449.144406	2.20	-1448.747822	1.68	2.323	-74.2, 108.9
bottom-type1 (d)	-1449.147908	0	-1448.750499	0	2.139	32.6, -146.5
bottom-type2	-1449.146714	0.75	-1448.749124	0.86	2.147	-39.0, 142.9

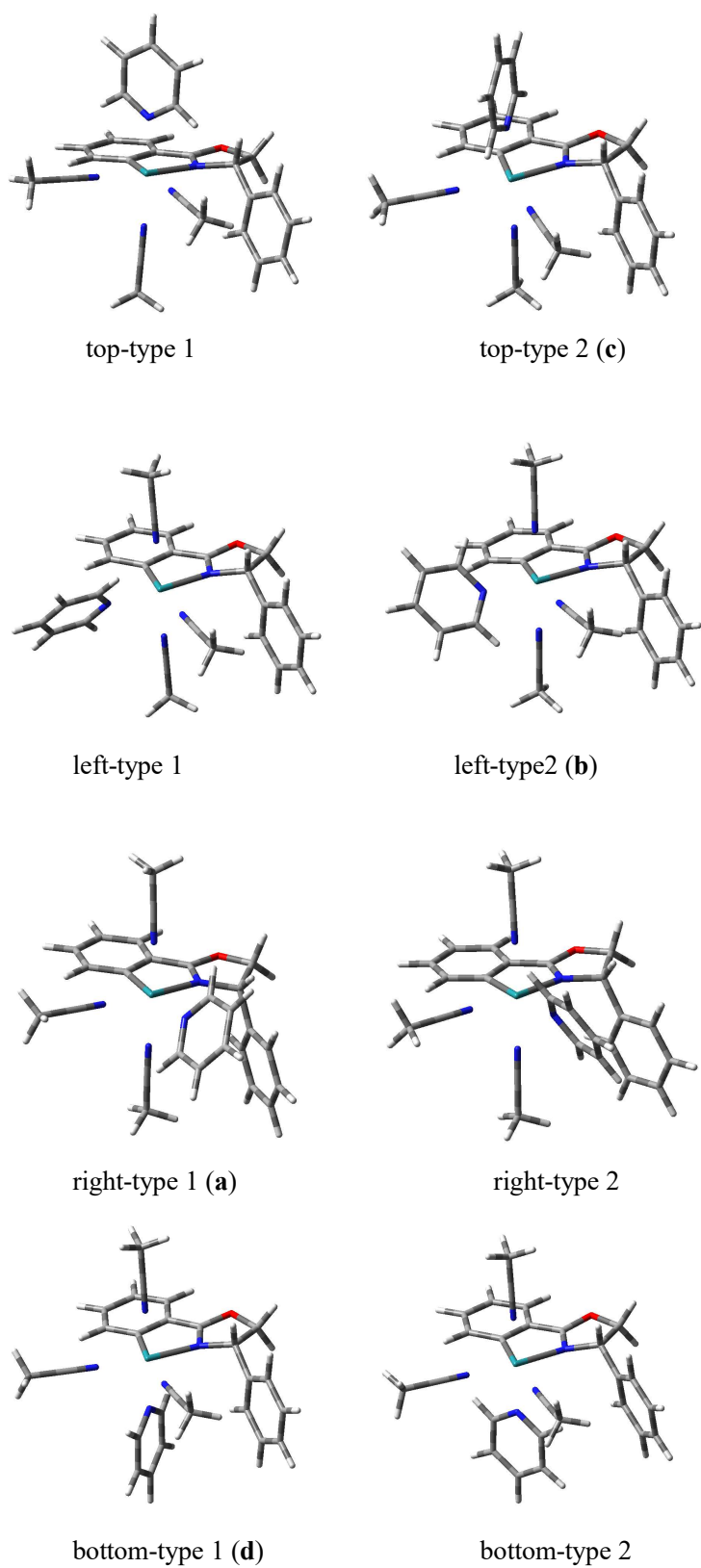


Figure 10-1-3. Resulting structure of optimization of (pyridine)(acetonitrile)₃Ru(II)-Pheox.

Table 10-1-8. Optimization of (pyridine)(acetonitrile)₃Ru(II)-Pheox by various functional and level.**(Total Energy (a.u.))**

functional or level	Ru	Other	Total Energy (a.u.)			
			a	b	c	d
B3LYP	LanL2DZ	6-31G(d)	-1449.144488	-1449.145957	-1449.147472	-1449.147908
B3LYP	LanL2DZ	cc-pVTZ	-1449.647269	-1449.647651	-1449.648957	-1449.649150
B3LYP	SDD	6-31G(d)	-1450.197129	-1450.197620	-1450.199192	-1450.199639
B3LYP	SDD	cc-pVTZ	-1450.688916	-1450.689285	-1450.690602	-1450.690857
PBEPBE	LanL2DZ	6-31G(d)	-1447.470635	-1447.471485	-1447.473640	-1447.474248
M06-2X	LanL2DZ	6-31G(d)	-1448.455366	-1448.456402	-1448.458718	-1448.459954
APFD	LanL2DZ	6-31G(d)	-1448.114944	-1448.117578	-1448.120617	-1448.122697
B3LYP (PCM dichloromethane)	LanL2DZ	6-31G(d)	-1449.196561	-1449.197779	-1449.198679	-1449.198987
MP2	LanL2DZ	6-31G(d)	-1444.211442	-1444.210631	-1444.213616	-1444.215115
functional or level	Ru	Other	Relative Energy (kcal/mol)			
			a	b	c	d
B3LYP	LanL2DZ	6-31G(d)	2.146	1.224	0.274	0.0
B3LYP	LanL2DZ	cc-pVTZ	1.180	0.941	0.121	0.0
B3LYP	SDD	6-31G(d)	1.575	1.267	0.280	0.0
B3LYP	SDD	cc-pVTZ	1.217	0.986	0.160	0.0
PBEPBE	LanL2DZ	6-31G(d)	2.267	1.733	0.381	0.0
M06-2X	LanL2DZ	6-31G(d)	2.879	2.229	0.775	0.0
APFD	LanL2DZ	6-31G(d)	4.865	3.212	1.305	0.0
B3LYP (PCM dichloromethane)	LanL2DZ	6-31G(d)	1.523	0.758	0.194	0.0
MP2	LanL2DZ	6-31G(d)	2.305	2.814	0.940	0.0

Table 10-1-9. Optimization of (pyridine)(acetonitrile)₃Ru(II)-Pheox by various functional and level.**(Free Energy (a.u.))**

functional or level	Ru	Other	Free Energy (a.u.)			
			a	b	c	d
B3LYP	LanL2DZ	6-31G(d)	-1448.747031	-1448.747788	-1448.749756	-1448.750499
B3LYP	LanL2DZ	cc-pVTZ	-1449.252716	-1449.252347	-1449.254162	-1449.254222
B3LYP	SDD	6-31G(d)	-1449.798674	-1449.798669	-1449.800830	-1449.800680
B3LYP	SDD	cc-pVTZ	-1450.293904	-1450.293376	-1450.295272	-1450.295034
PBEPBE	LanL2DZ	6-31G(d)	-1447.085797	-1447.086106	-1447.088865	-1447.089309
M06-2X	LanL2DZ	6-31G(d)	-1448.049806	-1448.051467	-1448.054507	-1448.059576
APFD	LanL2DZ	6-31G(d)	-1447.710280	-1447.716084	-1447.718918	-1447.721143
B3LYP (PCM dichloromethane)	LanL2DZ	6-31G(d)	-1448.798383	-1448.797885	-1448.798898	-1448.799046
functional or level	Ru	Other	Relative Energy (kcal/mol)			
			a	b	c	d
B3LYP	LanL2DZ	6-31G(d)	2.176	1.701	0.466	0.0
B3LYP	LanL2DZ	cc-pVTZ	0.945	1.177	0.038	0.0
B3LYP	SDD	6-31G(d)	1.259	1.262	-0.094	0.0
B3LYP	SDD	cc-pVTZ	0.709	1.040	-0.149	0.0
PBEPBE	LanL2DZ	6-31G(d)	2.204	2.010	0.279	0.0
M06-2X	LanL2DZ	6-31G(d)	6.131	5.088	3.181	0.0
APFD	LanL2DZ	6-31G(d)	6.817	3.175	1.396	0.0
B3LYP (PCM dichloromethane)	LanL2DZ	6-31G(d)	0.416	0.729	0.093	0.0

Table 10-1-10. Optimization of (acetonitrile)₃Ru(II)-Pheox.

Coordinate position	Total Energy (a.u.)	Relative Energy (kcal/mol)	Free Energy (a.u.)	Relative Energy (kcal/mol)
top+left+bottom	-1200.833636	0	-1200.521671	0
top+right+bottom	-1200.814232	12.18	-1200.501824	12.45
top+left+right	-1200.812853	13.04	-1200.501907	12.40
left+right+bottom	-1200.811284	14.03	-1200.499378	13.99

Table 10-1-11. Scanning bond length of Ru–N(acetonitrile) from **e** with CH₂Cl₂ as a solvent by PCM.**(Total energy (a.u.))**

Ru-N (Å)	top	right	left	bottom
2.0	-1333.666465	-1333.660707	-1333.666309	-1333.666538
2.1	-1333.666545	-1333.665276	-1333.666679	-1333.666479
2.2	-1333.664316	-1333.666822	-1333.664737	-1333.664131
2.3	-1333.66093	-1333.666567	-1333.661622	-1333.660647
2.4	-1333.657056	-1333.665276	-1333.657976	-1333.656682
2.5	-1333.653077	-1333.663425	-1333.654217	-1333.652626
2.6	-1333.649264	-1333.661359	-1333.650586	-1333.648832
2.7	-1333.645769	-1333.659316	-1333.647249	-1333.645337
2.8	-1333.642661	-1333.65742	-1333.644273	-1333.642249
2.9	-1333.639934	-1333.655741	-1333.641675	-1333.639601
3.0	-1333.637591	-1333.654392	-1333.639467	-1333.637378

Table 10-1-12. Scanning bond length of Ru–N(acetonitrile) from **e** with CH₂Cl₂ as a solvent by PCM.

(Relative energy (kcal/mol))

Ru-N (Å)	top	right	left	bottom
2.0	0.27	3.89	0.37	0.23
2.1	0.22	1.02	0.14	0.27
2.2	1.62	0.05	1.36	1.74
2.3	3.75	0.21	3.31	3.93
2.4	6.18	1.02	5.60	6.41
2.5	8.68	2.18	7.96	8.96
2.6	11.07	3.48	10.24	11.34
2.7	13.26	4.76	12.33	13.53
2.8	15.21	5.95	14.20	15.47
2.9	16.92	7.00	15.83	17.13
3.0	18.39	7.85	17.22	18.53

10-1-4. Acknowledgement

We thank the Instrument Center of the Institute for Molecular Science in Okazaki for permission and advice on the usage of their X-ray diffractometer equipment.

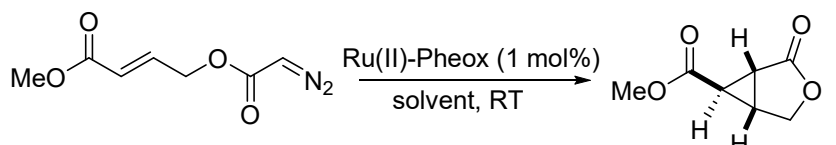
10-2. 量子化学計算を用いた Ru(II)-Pheox 触媒による不斉シクロプロパン化反応の反応機構・不斉誘起機構の解析

General: All reactions were performed under an atmosphere of argon unless otherwise noted. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was purchased from Kanto Chemical Co., Inc.. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC), glass plates pre-coated with silica gel Merck KGaA 60 F₂₅₄, layer thickness 0.2 mm. The products were visualized by irradiation with UV light or by treatment with a solution of phosphomolybdic acid or by treatment with a solution of *p*-anisaldehyde. Flash column chromatography was performed using silica gel (Merck, Art. No. 7734). ¹H NMR (500 MHz, 400 MHz) and ¹³C NMR (125 MHz, 100 MHz) spectra were recorded on JEOL JNM-ECX500, JEOL JNM-ECS400 spectrometer. Chemical shifts are reported as δ values (ppm) relative to CDCl_3 (7.26 ppm).

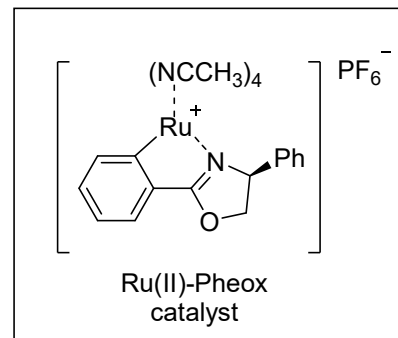
All the structures were optimized by DFT calculations using the M06-2X hybrid functional. We also calculated total energies, zero-point correction and thermal free energies using both i) M06 function with same basis set and ii) M06-2X function with 6-311+G(2d,p) and LanL2DZ for checking the reliability of this calculation. These results are almost same as that using M06-2X with 6-31G(d) and LanL2DZ and suggested that there were little difference on computational accuracy. Therefore, throughout this work, we used the LanL2DZ basis set for Ru and 6-31G(d) for C, H, N, and O. To validate the cyclopropanation scheme with simpler calculations, solvent effects were applied with a polarizable continuum model (PCM) for the geometry optimization of the minima corresponding to the reactant and the product, transition state searches between them and the intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations for verifying their relationship. All the calculations were performed using the Gaussian 09 program package.

10-2-1. Solvent Effects (Experimental Results)

Table 10-2-1. Solvent effects of Ru(II)-Pheox catalyzed intramolecular cyclopropanation.



entry	solvent	time	yield [%] ^b	ee [%] ^c
1	CH ₂ Cl ₂	1 min	90	99
2	acetone	26 h	62	99
3 ^d	acetone	5 h	89	99
4	toluene	1 h	41	99
5 ^d	toluene	5 h	68	99
6	THF	0.5 h	67	98
7 ^e	MeOH	5 min	11	-
8	CH ₃ CN	24 h	75	99
9	DMF	10 min	58	99
10	DMSO	24 h	no reaction	-

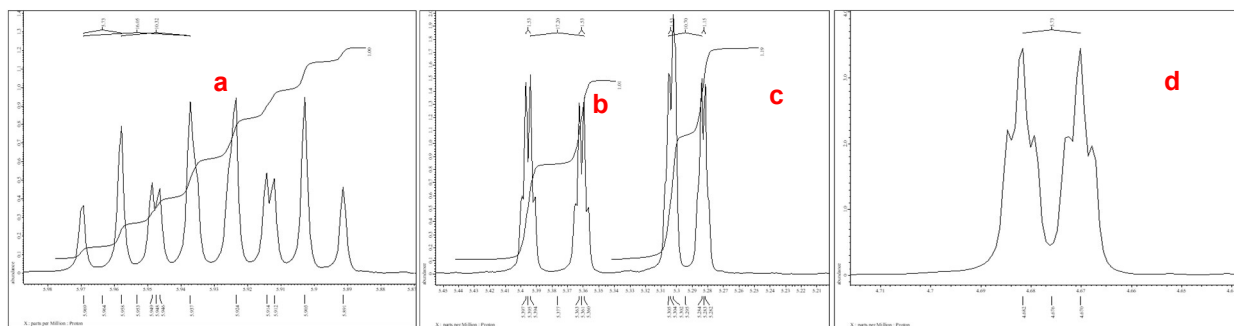


^a Reaction conditions: to a solution of Ru(II)-Pheox (1 mol %) in CH₂Cl₂ was added a solution of diazoacetate (0.2 mmol) under Ar. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Diazoacetate diluted in solvent was slowly added over 4 h by using syringe pump. ^e O-H insertion reaction proceeded mainly.

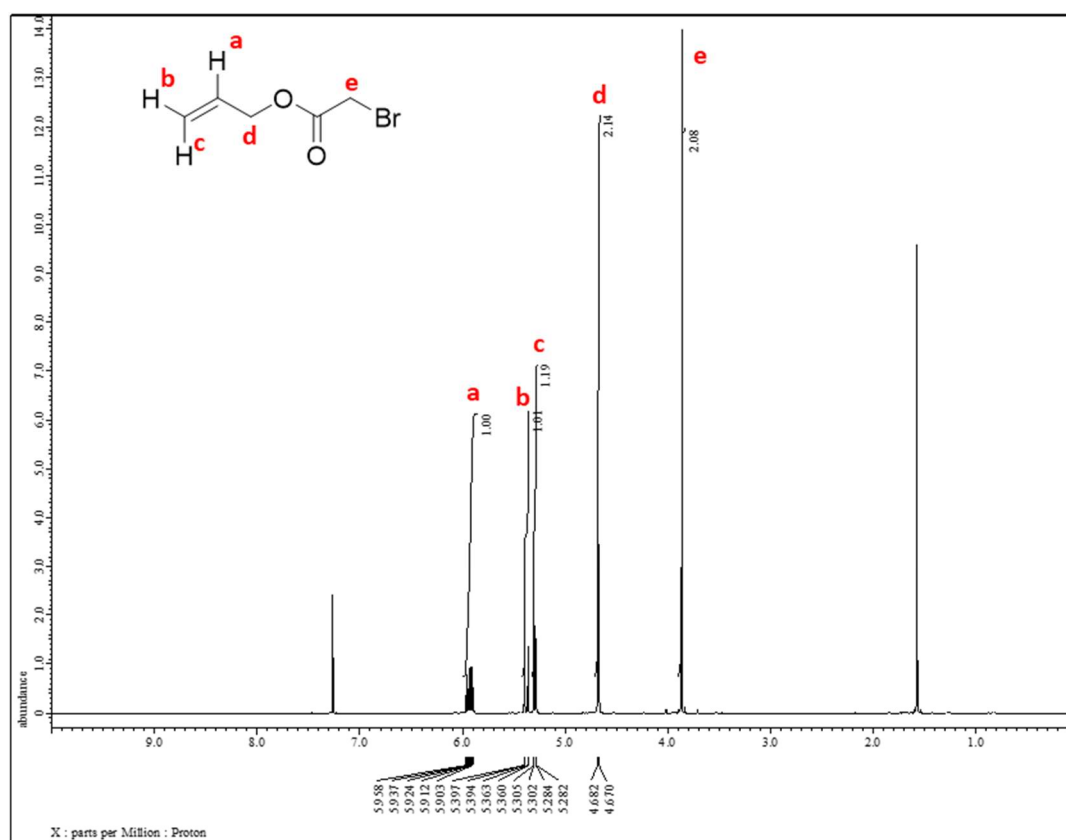
Entry 1–8 were reported: Nakagawa Y, Chanthamath S, Shibatomi K, Iwasa S. Ru(II)-Pheox-catalyzed asymmetric intramolecular cyclopropanation of electron-deficient olefins. *Org Lett* **2015**; 17: 2792–2795.

Reversal of enantioselectivity was not observed in all of the solvents.

10-2-2. ^1H NMR, ^{13}C NMR and HPLC Data



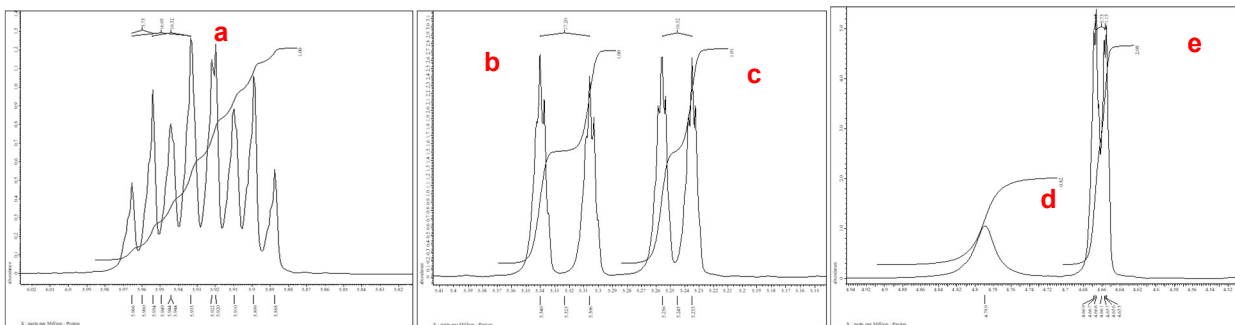
(I) ^1H NMR spectrum of **a**. (II) ^1H NMR spectra of **b** and **c**. (III) ^1H NMR spectrum of **d**.



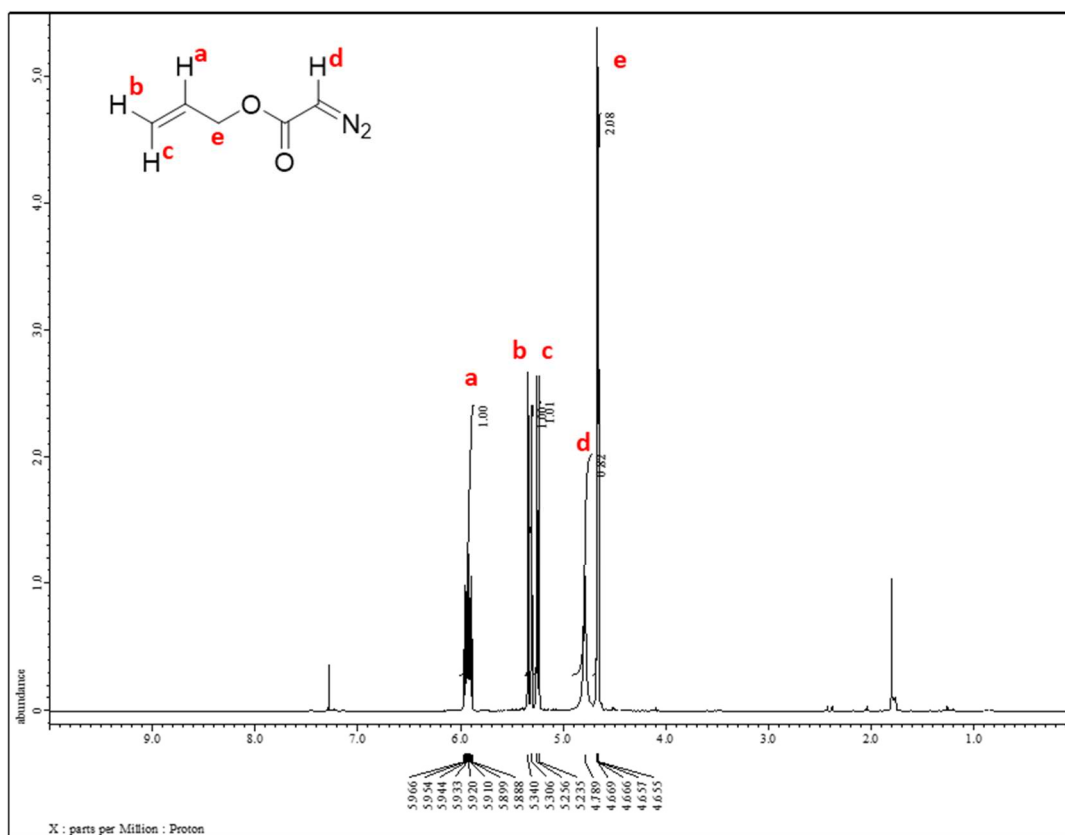
(IV) Full ^1H NMR spectrum of allyl 2-bromoacetate.

Figure 10-2-1. ^1H NMR spectrum (500 MHz, CDCl_3) of allyl 2-bromoacetate .

(I) ^1H NMR spectrum of **a**. (II) ^1H NMR spectra of **b** and **c**. (III) ^1H NMR spectrum of **d**. (IV) Full ^1H NMR spectrum of allyl 2-bromo- acetate.



(I) ^1H NMR spectrum of **a**. (II) ^1H NMR spectra of **b** and **c**. (III) ^1H NMR spectra of **d** and **e**.



(IV) Full ^1H NMR Spectrum of allyl 2-diazoacetate.

Figure 10-2-2. ^1H NMR spectrum (500 MHz, CDCl_3) of allyl 2-diazoacetate.

(I) ^1H NMR spectrum of **a**. (II) ^1H NMR spectra of **b** and **c**. (III) ^1H NMR spectrum of **d** and **e**. (IV) Full ^1H NMR Spectrum of allyl 2-diazoacetate.

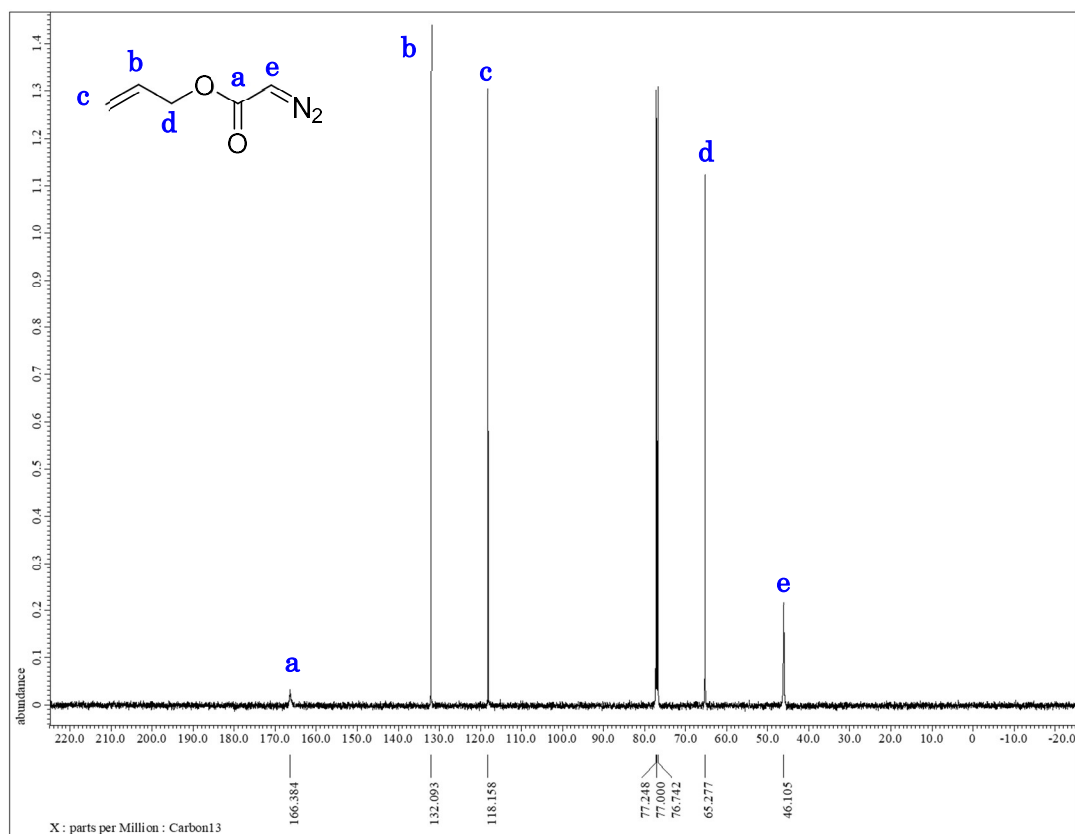
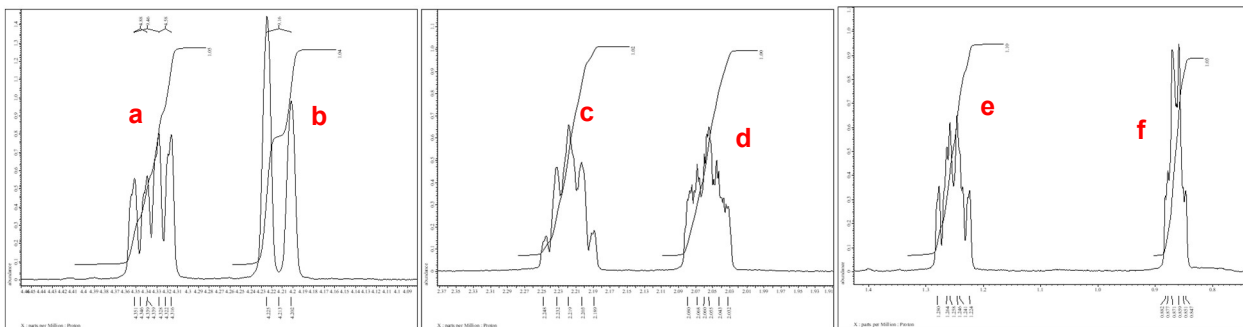
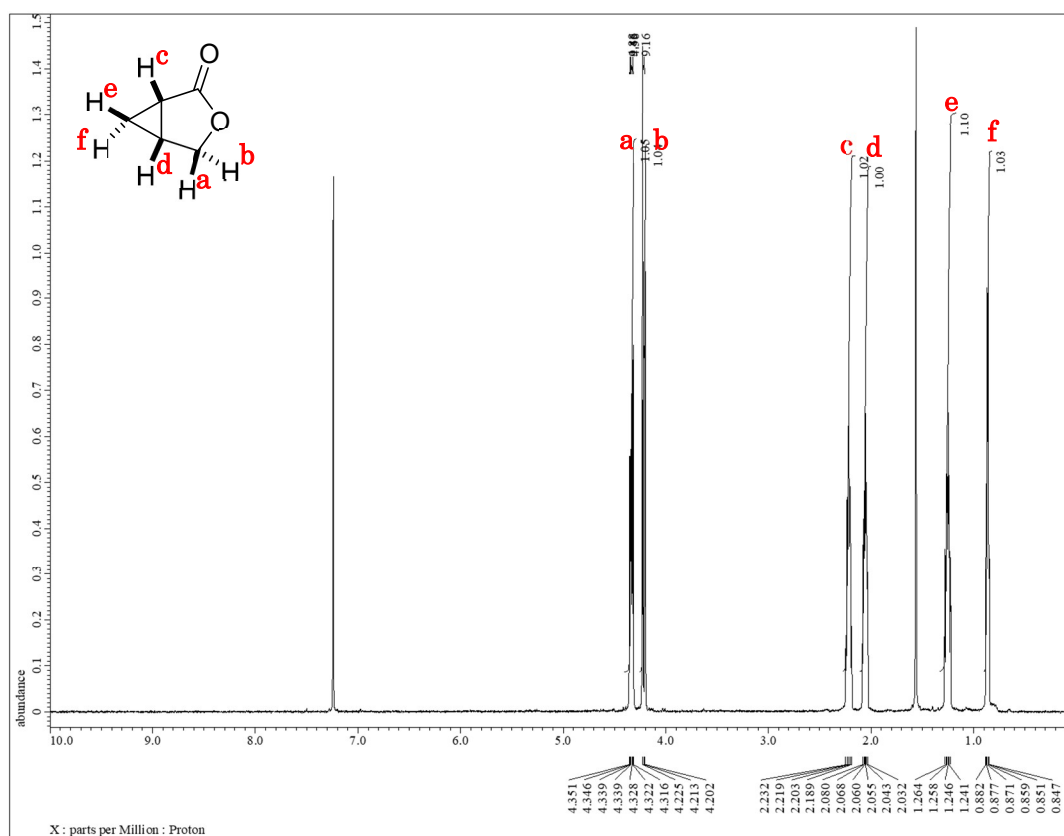


Figure 10-2-3. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum (125 MHz, CDCl_3) of allyl 2-diazoacetate.



(I) ^1H NMR spectra of **a** and **b**. (II) ^1H NMR spectra of **c** and **d**. (III) ^1H NMR spectra of **e** and **f**.

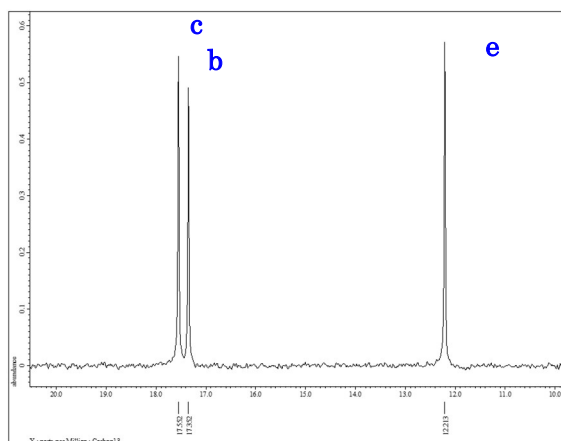


(IV) Full ^1H NMR spectrum of (1*S*,5*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one .

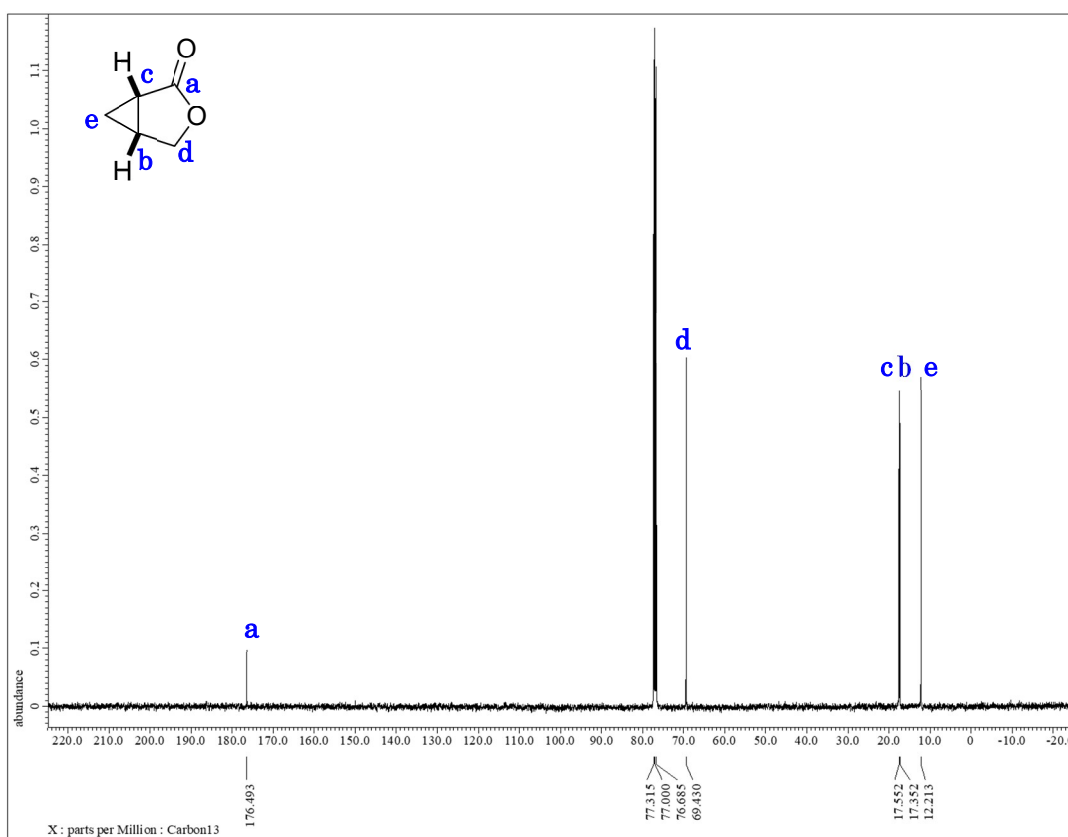
Figure 10-2-4. ^1H NMR spectrum (500 MHz, CDCl_3) of (1*S*,5*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one .

(I) ^1H NMR spectra of **a** and **b**. (II) ^1H NMR spectra of **c** and **d**. (III) ^1H NMR spectra of **e** and **f**.

(IV) Full ^1H NMR spectrum of (1*S*,5*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one .



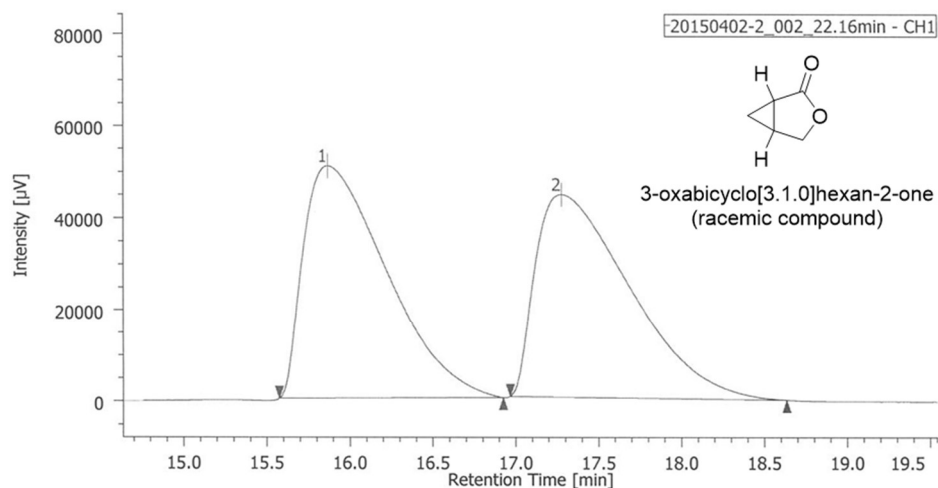
(I) ^{13}C NMR spectrum of **c**, **b** and **e**.



(II) Full ^{13}C NMR spectrum of (1*S*,5*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one.

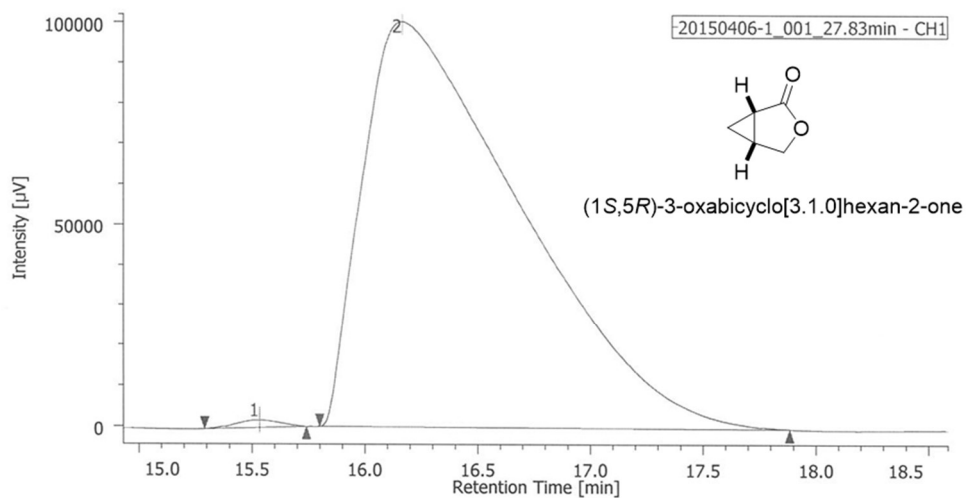
Figure 10-2-5. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum (125 MHz, CDCl_3) of (1*S*,5*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one .

(I) ^{13}C NMR spectrum of **c**, **b** and **e**. (II) Full ^{13}C NMR spectrum of (1*S*,5*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one.



PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	15.867	1766039	50656	50.145	53.426
2	17.275	1755837	44159	49.855	46.574

Figure 10-2-6. HPLC spectrum of racemic-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one.



PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	15.533	26019	1899	0.528	1.859
2	16.167	4901930	100266	99.472	98.141

Figure 10-2-7. HPLC spectrum of (1*S*,5*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one.

(Column (Chiral IC), UV detector = 220 nm, Hex/IPA = 7/3, Flow rate = 1.2 mL/min)

10-2-3. X-ray Crystal Structure

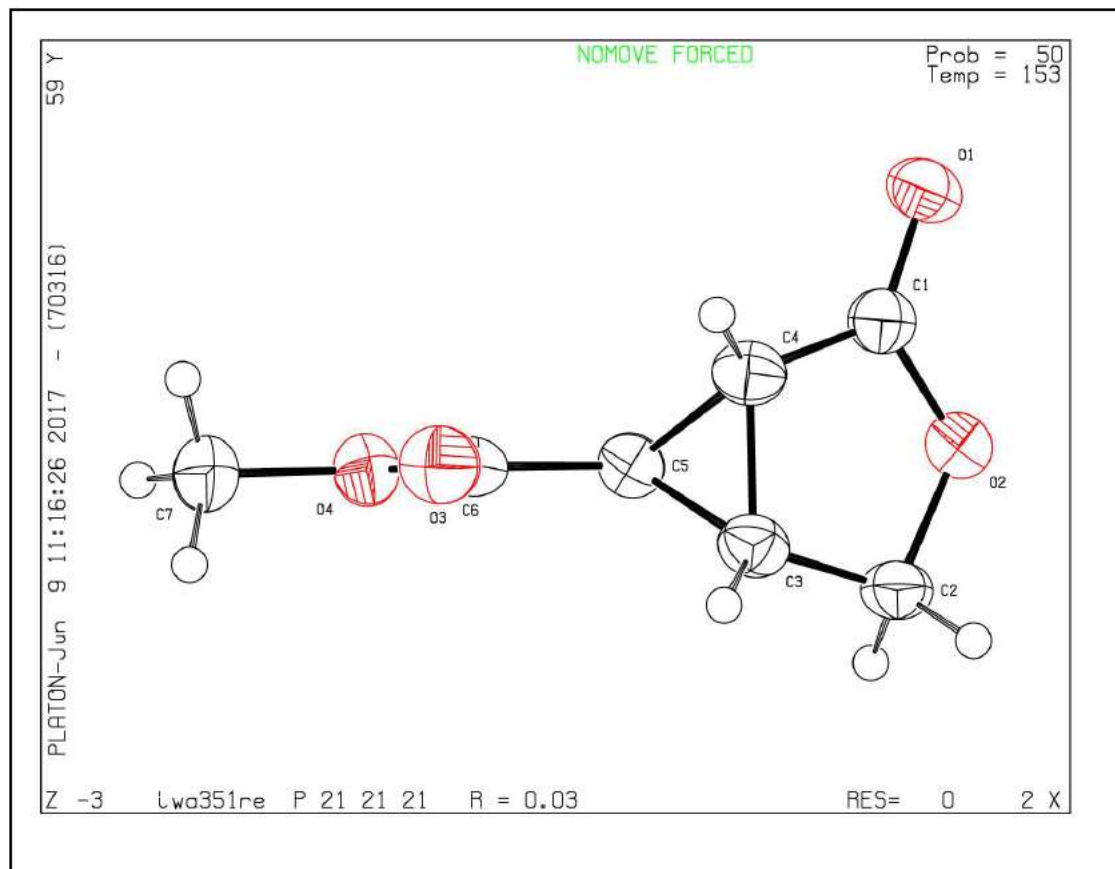


Figure 10-2-8. X-ray structure of methyl (1*R*,5*R*,6*R*)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate.

CCDC 1555151

The single crystals of methyl (1*R*,5*R*,6*R*)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate were obtained from a mixture of CH₂Cl₂ and hexane solution at room temperature.

Only methyl (1*R*,5*R*,6*R*)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0] was observed in the crystal lattice.

The absolute configuration was established by anomalous-dispersion effects with the Flack parameters^[1].

References

- [1] H. D. Flack and G. Bernardinelli, Absolute structure and absolute configuration. *Acta Cryst. A* **55**, 908-915. (1999)

Table 10-2-2. Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	$C_7 H_8 O_4$	
Formula weight	156.13	
Temperature	153(2) K	
Wavelength	1.54187 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	$P2_12_12_1$	
Unit cell dimensions	$a = 6.1956(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 6.6908(4)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 17.3309(9)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	718.43(7) Å ³	
<i>Z</i>	4	
Density (calculated)	1.444 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.030 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	328	
Crystal size	0.10 x 0.05 x 0.02 mm ³	
Theta range for data collection	5.10 to 62.60°.	
Index ranges	$-7 \leq h \leq 7, -7 \leq k \leq 7, -19 \leq l \leq 19$	
Reflections collected	10563	
Independent reflections	1148 [$R(\text{int}) = 0.0409$]	
Completeness to theta = 62.60°	100.0 %	
Max. and min. transmission	0.9797 and 0.9040	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	1148 / 0 / 102	
Goodness-of-fit on F^2	1.114	
Final <i>R</i> indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0313, wR2 = 0.0652$	
<i>R</i> indices (all data)	$R1 = 0.0395, wR2 = 0.0717$	
Absolute structure parameter	-0.1(3)	
Extinction coefficient	0.0121(9)	
Largest diff. peak and hole	0.127 and -0.147 e.Å ⁻³	

Table 10-2-3. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	9385(2)	4904(2)	155(1)	41(1)
O(2)	9152(2)	1619(2)	-58(1)	38(1)
O(3)	8516(2)	1464(2)	2816(1)	45(1)
O(4)	4999(2)	1487(2)	2493(1)	40(1)
C(1)	9361(3)	3228(3)	414(1)	34(1)
C(2)	9394(4)	-241(3)	372(1)	38(1)
C(3)	9461(4)	350(3)	1210(1)	36(1)
C(4)	9516(4)	2574(3)	1223(1)	36(1)
C(5)	7498(3)	1451(3)	1490(1)	33(1)
C(6)	7117(3)	1469(3)	2332(1)	36(1)
C(7)	4464(4)	1474(4)	3308(1)	50(1)

Table 10-2-4. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$].

O(1)-C(1)	1.208(2)
O(2)-C(1)	1.358(2)
O(2)-C(2)	1.458(2)
O(3)-C(6)	1.205(2)
O(4)-C(6)	1.342(2)
O(4)-C(7)	1.450(2)
C(1)-C(4)	1.471(3)
C(2)-C(3)	1.506(3)
C(2)-H(1)	0.9900
C(2)-H(2)	0.9900
C(3)-C(4)	1.489(3)
C(3)-C(5)	1.502(3)
C(3)-H(3)	1.0000
C(4)-C(5)	1.530(3)
C(4)-H(4)	1.0000
C(5)-C(6)	1.478(3)
C(5)-H(5)	1.0000
C(7)-H(6)	0.9800
C(7)-H(7)	0.9800
C(7)-H(8)	0.9800
C(1)-O(2)-C(2)	111.00(15)
C(6)-O(4)-C(7)	115.19(17)
O(1)-C(1)-O(2)	120.86(19)
O(1)-C(1)-C(4)	129.0(2)
O(2)-C(1)-C(4)	110.16(18)
O(2)-C(2)-C(3)	105.80(16)
O(2)-C(2)-H(1)	110.6
C(3)-C(2)-H(1)	110.6
O(2)-C(2)-H(2)	110.6
C(3)-C(2)-H(2)	110.6
H(1)-C(2)-H(2)	108.7
C(4)-C(3)-C(5)	61.55(15)
C(4)-C(3)-C(2)	106.07(18)
C(5)-C(3)-C(2)	114.71(18)
C(4)-C(3)-H(3)	120.0

C(5)-C(3)-H(3)	120.0
C(2)-C(3)-H(3)	120.0
C(1)-C(4)-C(3)	106.37(19)
C(1)-C(4)-C(5)	112.43(18)
C(3)-C(4)-C(5)	59.67(15)
C(1)-C(4)-H(4)	120.9
C(3)-C(4)-H(4)	120.9
C(5)-C(4)-H(4)	120.9
C(6)-C(5)-C(3)	116.89(18)
C(6)-C(5)-C(4)	115.19(17)
C(3)-C(5)-C(4)	58.79(13)
C(6)-C(5)-H(5)	117.6
C(3)-C(5)-H(5)	117.6
C(4)-C(5)-H(5)	117.6
O(3)-C(6)-O(4)	123.96(19)
O(3)-C(6)-C(5)	124.86(19)
O(4)-C(6)-C(5)	111.18(17)
O(4)-C(7)-H(6)	109.5
O(4)-C(7)-H(7)	109.5
H(6)-C(7)-H(7)	109.5
O(4)-C(7)-H(8)	109.5
H(6)-C(7)-H(8)	109.5
H(7)-C(7)-H(8)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 10-2-5. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	39(1)	33(1)	52(1)	8(1)	4(1)	0(1)
O(2)	41(1)	34(1)	38(1)	1(1)	4(1)	-2(1)
O(3)	49(1)	47(1)	40(1)	1(1)	-10(1)	0(1)
O(4)	44(1)	41(1)	36(1)	2(1)	5(1)	1(1)
C(1)	28(1)	33(1)	42(1)	1(1)	2(1)	0(1)
C(2)	39(1)	26(1)	48(1)	2(1)	5(1)	2(1)
C(3)	35(1)	31(1)	41(1)	5(1)	-1(1)	3(1)
C(4)	36(1)	33(1)	40(1)	1(1)	-6(1)	-2(1)
C(5)	31(1)	33(1)	33(1)	2(1)	-3(1)	0(1)
C(6)	39(1)	28(1)	41(1)	2(1)	-1(1)	-1(1)
C(7)	67(2)	46(1)	38(1)	1(1)	13(1)	4(2)

Table 10-2-6. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	$U(\text{eq})$
H(1)	10744	-932	223	45
H(2)	8160	-1144	271	45
H(3)	10363	-430	1582	43
H(4)	10446	3308	1600	43
H(5)	6206	1478	1145	39
H(6)	5100	291	3552	75
H(7)	2893	1440	3369	75
H(8)	5039	2683	3552	75

Table 10-2-7. Torsion angles [°].

C(2)-O(2)-C(1)-O(1)	174.0(2)
C(2)-O(2)-C(1)-C(4)	-6.5(2)
C(1)-O(2)-C(2)-C(3)	8.2(2)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	-6.6(2)
O(2)-C(2)-C(3)-C(5)	59.0(2)
O(1)-C(1)-C(4)-C(3)	-178.5(2)
O(2)-C(1)-C(4)-C(3)	2.0(3)
O(1)-C(1)-C(4)-C(5)	118.1(2)
O(2)-C(1)-C(4)-C(5)	-61.4(2)
C(5)-C(3)-C(4)-C(1)	-106.79(19)
C(2)-C(3)-C(4)-C(1)	3.0(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	109.8(2)
C(4)-C(3)-C(5)-C(6)	-104.5(2)
C(2)-C(3)-C(5)-C(6)	159.90(18)
C(2)-C(3)-C(5)-C(4)	-95.6(2)
C(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-156.16(19)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	107.4(2)
C(1)-C(4)-C(5)-C(3)	96.4(2)
C(7)-O(4)-C(6)-O(3)	-0.8(3)
C(7)-O(4)-C(6)-C(5)	179.06(17)
C(3)-C(5)-C(6)-O(3)	32.5(3)
C(4)-C(5)-C(6)-O(3)	-33.7(3)
C(3)-C(5)-C(6)-O(4)	-147.31(19)
C(4)-C(5)-C(6)-O(4)	146.49(19)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

10-2-4. Screening of Calculation Method

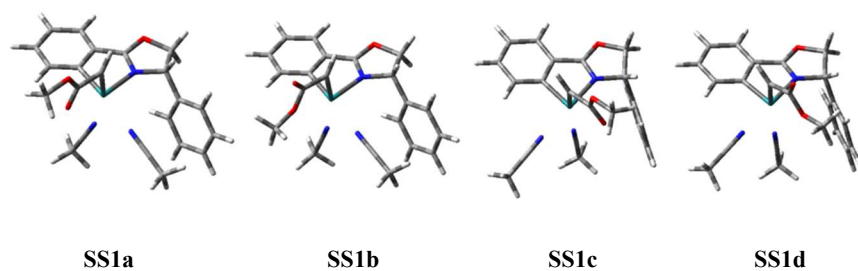
Table 10-2-8. SCF and their corrected energies of **S1a–S1f** by M06 density functional.

	SCF Energy		Sum of SCF and zero-point energies		Sum of SCF and thermal free energies	
	Total (a.u.)	Relative (kcal/mol)	Total (a.u.)	Relative (kcal/mol)	Total (a.u.)	Relative (kcal/mol)
S1a	-1068.893722	0.62	-1068.590059	0.52	-1068.640871	0.20
S1b	-1068.886212	5.33	-1068.583515	4.75	-1068.634999	3.89
S1c	-1068.894711	0.00	-1068.590891	0.00	-1068.641194	0.00
S1d	-1068.887256	4.68	-1068.584265	4.16	-1068.635527	3.56
S1e	-1068.889121	3.51	-1068.585117	3.62	-1068.634090	4.46
S1f	-1068.886260	5.30	-1068.582534	5.24	-1068.631676	5.97

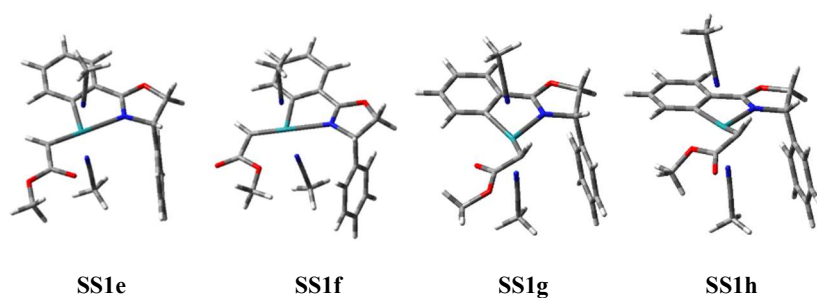
Table 10-2-9. Total energies and relative energies of **S1a–S1f** by M06-2X/6-31G(d) and M06-2X/6.311+G(2d,p).

	M06-2X/6-31G(d)		M06-2X/6-311+G(2d,p)	
	Total Energy (a.u.)	Relative Energy (kcal/mol)	Total Energy (a.u.)	Relative Energy (kcal/mol)
S1a	-1069.063960	0.21	-1069.361702	0.83
S1b	-1069.058455	3.67	-1069.356517	4.09
S1c	-1069.064297	0.00	-1069.363030	0.00
S1d	-1069.058623	3.56	-1069.356969	3.80
S1e	-1069.056530	4.87	-1069.355200	4.91
S1f	-1069.054712	6.01	-1069.352959	6.32

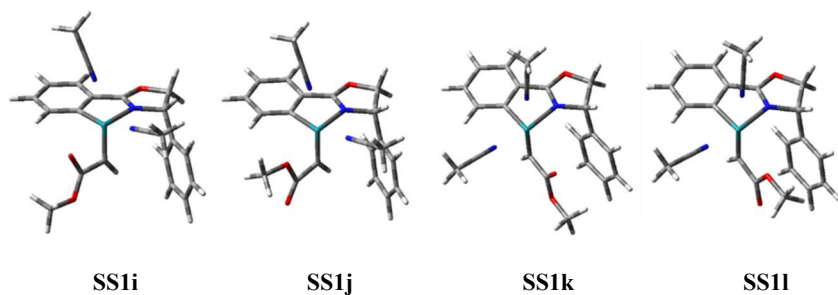
10-2-5. Metal Carbene Complex



(a) On the Opposite Side to the Phenyl Group of the Catalyst (S2a–S2d).



(b) Co-planar to the Phenyl Group of the Catalyst (SS1e–SS1h).



(c) On the Same Side to the Phenyl Group of the Catalyst (SS1i–SS1l).

Figure 10-2-9. Comparison of the Possible Coordination Models of the Metal-carbene Complex of Ru(II)-Pheox with CH₃CN Coordination.

Table 10-2-10. Relative Energies and Dihedral Angles of the Metal-carbene Complexes SS1a–SS1l.

Conformer	Relative energy (kcal/mol)	Dihedral angle (°)		
		C(Ph)–C(Ph)–Ru=C	C(Ph)–Ru=C–C(=O)	Ru=C–C=O
SS1a	3.90	-85.5	97.0	-1.9
SS1b	6.74	-86.6	101.1	168.5
SS1c	1.27	-79.1	-175.8	1.8
SS1d	3.22	-78.9	-178.0	-180.0
SS1e	7.34	1.1	178.8	0.9
SS1f	8.76	5.9	177.5	-177.2
SS1g	26.36	-42.0	59.1	-7.0
SS1h	31.17	-48.1	72.5	152.7
SS1i	5.86	87.2	-94.8	-0.2
SS1j	8.43	86.4	-94.2	175.8
SS1k	0.00	83.8	179.2	1.4
SS1l	0.90	84.0	179.1	178.8

Table 10-1-11. SCF and their corrected energies of SS1a–SS1l.

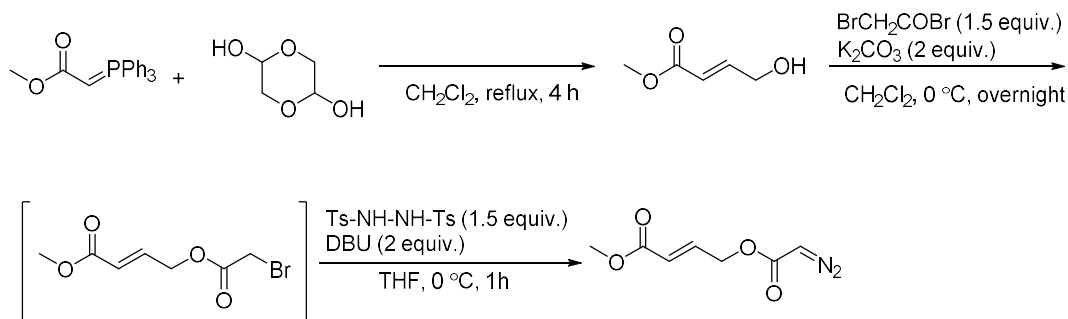
	SCF Energy		Sum of SCF and zero-point energies		Sum of SCF and thermal free energies	
	Total (a.u.)	Relative (kcal/mol)	Total (a.u.)	Relative (kcal/mol)	Total (a.u.)	Relative (kcal/mol)
SS1a	-1334.537241	3.90	-1334.132768	4.17	-1334.195980	5.64
SS1b	-1334.532711	6.74	-1334.128883	6.60	-1334.193962	7.47
SS1c	-1334.541440	1.27	-1334.136448	1.86	-1334.199807	3.24
SS1d	-1334.538333	3.22	-1334.133856	3.48	-1334.198115	4.30
SS1e	-1334.531763	7.34	-1334.126831	7.89	-1334.190625	9.00
SS1f	-1334.501444	26.36	-1334.096969	26.62	-1334.159502	28.52
SS1g	-1334.493784	31.17	-1334.089437	31.35	-1334.151001	33.86
SS1h	-1334.529500	8.76	-1334.124610	9.28	-1334.188743	10.18
SS1i	-1334.534126	5.86	-1334.129726	6.07	-1334.194973	6.27
SS1j	-1334.530023	8.43	-1334.125349	8.82	-1334.189025	10.00
SS1k	-1334.543457	0.00	-1334.139406	0.00	-1334.204966	0.00
SS1l	-1334.542020	0.90	-1334.137795	1.01	-1334.202471	1.57

10-3. Ru(II)-Pheox 触媒による電子求引性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

General: All reactions were performed under an atmosphere of argon unless otherwise noted. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was purchased from Kanto Chemical Co., Inc.. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC), glass plates pre-coated with silica gel Merck KGaA 60 F₂₅₄, layer thickness 0.2 mm. The products were visualized by irradiation with UV light or by treatment with a solution of phosphomolybdic acid or by treatment with a solution of *p*-anisaldehyde. Flash column chromatography was performed using silica gel (Merck, Art. No. 7734). ¹H NMR (500 MHz, 400 MHz) and ¹³C NMR (125 MHz, 100 MHz) spectra were recorded on JEOL JNM-ECX500, JEOL JNM-ECS400 spectrometer. Chemical shifts are reported as δ values (ppm) relative to CDCl_3 (7.26 ppm). Elemental analyses were measured on a Yanaco CHN CORDER MT-6. Optical rotations were performed with a JASCO P-1030 polarimeter at the sodium D line (1.0 ml sample cell). Enantiomeric excesses were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) analyses with a JASCO GULLIVER using Daicel CHIRALPAK or CHIRALCEL columns. DART mass (positive mode) analyses were performed on a LC-TOF JMS-T100LP.

10-3-1. Preparation of Various α,β -Unsaturated Carbonyl Diazoacetates

Methyl-4-(2-diazoacetoxy)but-2-enoate

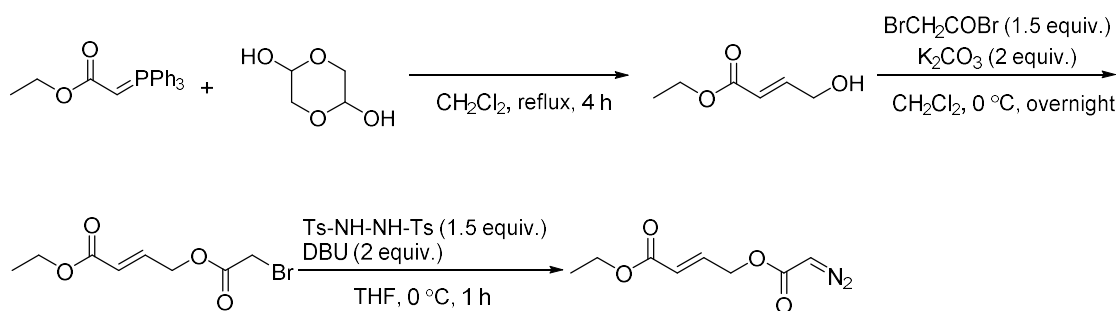


To the mixture of methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (3.34 g, 10 mmol, 2.1 equiv.) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added glycolaldehyde (dimer) (0.57 g, 4.76 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (6 mL) under atmosphere of argon. After stirring for 4 h at $40\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give methyl (*E*)-4-hydroxybut-2-enoate as colorless oil (72% yield, 792.7 mg, 6.8 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (dt, $J = 3.97, 15.56$ Hz, 1H), 6.15-6.08 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm.

To a stirred suspension of K_2CO_3 (1.38 g, 10 mmol, 2 equiv.) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added methyl (*E*)-4-hydroxybut-2-enoate (580.6 mg, 5.0 mmol, 1 equiv.) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under atmosphere of argon. To this mixture was added bromoacetyl bromide (1.3 mL, 15 mmol, 3 equiv.) dropwise over 2 min. After stirring at $0\text{ }^\circ\text{C}$ overnight, the reaction mixture was quenched with distilled water (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give methyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)but-2-enoate as brown oil.

To the mixture of methyl 4-(2-bromoacetoxy)but-2-enoate (346.3 mg, 1.46 mmol, 1 equiv.) and 1,2-ditosylhydrazine (745.5 mg, 2.19 mmol, 1.5 equiv.) in THF (10 mL) was added DBU (0.44 mL, 2.92 mmol, 2.0 equiv.) dropwise over 2 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under atmosphere of argon. After stirring at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc and isolated by solid-liquid extraction to give diazo compound as a yellow oil (62% yield, 154.2 mg, 0.9 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (dt, $J = 15.56, 4.58$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 15.56$ Hz, 1H), 4.76-4.85 (m, 3H), 3.74 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 141.3, 121.6, 62.6, 51.7, 46.2. HRMS (DART) calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 202.0827 found: 202.0829.

Ethyl (*E*)-4-(2-diazoacetoxy)but-2-enoate

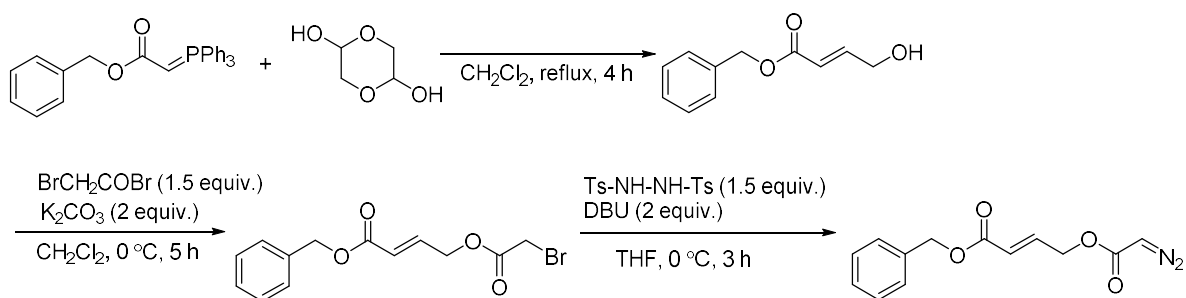


To the mixture of ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (870.9 mg, 2.5 mmol, 2.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added glycolaldehyde (dimer) (142.9 mg, 1.19 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (6 mL) under atmosphere of argon. After stirring for 4 h at 40 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give ethyl (*E*)-4-hydroxybut-2-enoate as colorless oil (84% yield, 260.1 mg, 2.0 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (dt, *J* = 3.97, 15.87 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 15.87 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.32 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H) ppm.

To a stirred suspension of K₂CO₃ (552.8 mg, 4.0 mmol, 2 equiv.) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added ethyl (*E*)-4-hydroxybut-2-enoate (260.1 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) at 0 °C under atmosphere of argon. To this mixture was added bromoacetyl bromide (0.6 mL, 7.0 mmol, 3.5 equiv.) dropwise over 2 min. After stirring at 0 °C overnight, the reaction mixture was quenched with distilled water (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give ethyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)but-2-enoate as brown oil (77% yield, 387.4 mg, 1.5 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (dt, *J* = 4.59, 15.67 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 15.67 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 2.29, 4.59 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.88 Hz, 3H) ppm.

To a suspension of ethyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)but-2-enoate (387.4 mg, 1.54 mmol, 1 equiv.) and 1, 2-ditosylhydrazine (786.4 mg, 2.31 mmol, 1.5 equiv.) in THF (15 mL) was added DBU (0.46 mL, 3.08 mmol, 2.0 equiv.) at 0 °C under atmosphere of argon. After stirring at 0 °C for 1 h, the reaction mixture was quenched with NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give diazo compound as yellow oil (57% yield, 174.6 mg, 0.88 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (dt, *J* = 4.59, 15.67 Hz, 1H), 6.01 (dt, *J* = 1.91, 14.72 Hz, 1H), 4.80 (m, 3H), 4.21 (q, *J* = 7.26 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 141.0, 122.1, 62.7, 60.6, 46.2, 14.1. HRMS (DART) calcd for C₈H₁₄N₃O₄ [M+NH₄]⁺: 216.0984 found: 216.0986.

Benzyl (*E*)-4-(2-diazoacetoxy)but-2-enoate

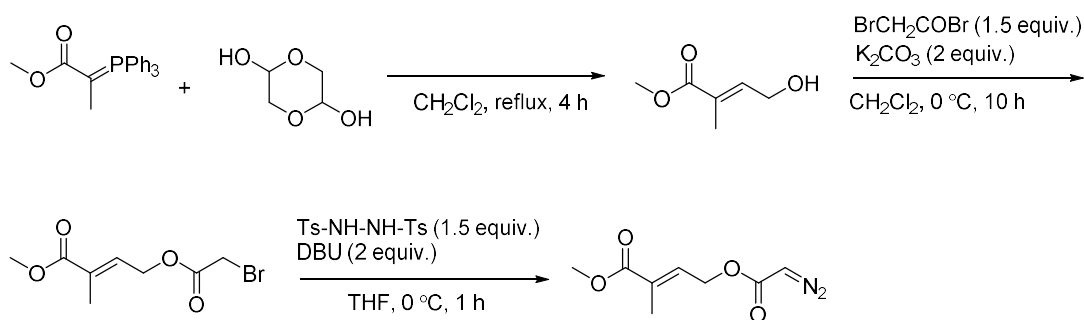


To the mixture of benzyl 2-(triphenyl- λ^5 -phosphoranylidene)acetate (891.3 mg, 2.17 mmol, 2.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added Glycolaldehyde (Dimer) (142.9 mg, 1.19 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL) under atmosphere of argon. After stirring for 4 h at 40 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give benzyl (*E*)-4-hydroxybut-2-enoate as colorless oil (98% yield, 387.5 mg, 2.0 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.31 (m, 5H), 7.09 (dt, $J = 3.82, 15.67$ Hz, 1H), 6.16 (dt, $J = 1.91, 15.67$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.37-4.35 (m, 2H) ppm.

To a stirred suspension of K₂CO₃ (469.9 mg, 3.4 mmol, 2 equiv.) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added benzyl (*E*)-4-hydroxybut-2-enoate (245.9 mg, 1.7 mmol, 1 equiv.) at 0 °C under atmosphere of argon. To this mixture was added bromoacetyl bromide (0.52 mL, 6.0 mmol, 3 equiv.) dropwise over 2 min. After stirring at 0 °C for 5 h, the reaction mixture was quenched with distilled water (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give benzyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)but-2-enoate as brown oil (84% yield, 527.2 mg, 1.68 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.32 (m, 5H), 6.98 (dt, $J = 4.59, 15.67$ Hz, 1H), 6.13 (dt, $J = 2.29, 15.67$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.84 (dd, $J = 1.91, 4.59$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H) ppm.

To the mixture of benzyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)but-2-enoate (527.0 mg, 1.68 mmol, 1 equiv.) and 1,2-ditosylhydrazine (857.9 mg, 2.52 mmol, 1.5 equiv.) in THF (15 mL) was added DBU (0.5 mL, 3.36 mmol, 2.0 equiv.) dropwise over 2 min at 0 °C under atmosphere of argon. After stirring at 0 °C for 3 h, the reaction mixture was quenched with NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc and isolated by solid-liquid extraction to give diazo product as yellow oil (46% yield, 203.3 mg, 0.78 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.31 (m, 5H), 6.99 (dt, $J = 4.59, 15.67$ Hz, 1H), 6.06 (dt, $J = 1.91, 16.05$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.73-4.89 (m, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 141.7, 135.6, 128.5, 128.2, 121.7, 66.4, 62.6, 46.3. HRMS (DART) calcd for C₁₃H₁₆N₃O₄ [M+NH₄]⁺: 278.1140 found: 278.1147.

Methyl (*E*)-4-(2-diazoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate

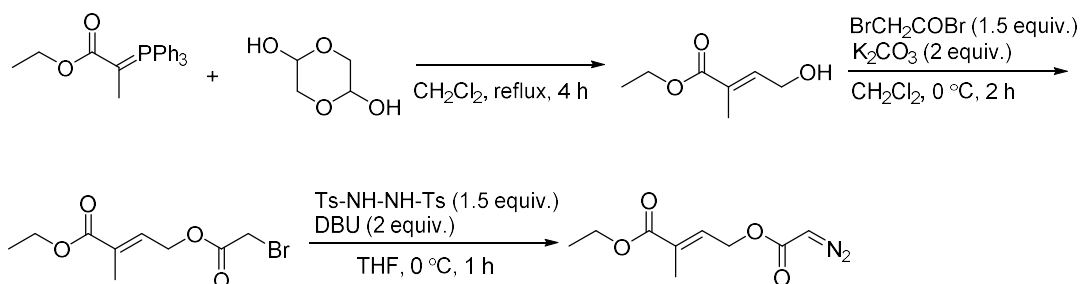


To the mixture of methyl (*E*)-4-hydroxybut-2-enoate (871.0 mg, 2.5 mmol, 2.1 equiv.) in CH_2Cl_2 (9 mL) was added glycolaldehyde (dimer) (144.12 mg, 1.2 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (6 mL) under atmosphere of argon. After stirring for 4 h at $40\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give methyl (*E*)-4-hydroxy-2-methylbut-2-enoate as colorless oil (62% yield, 192.0 mg, 1.47 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.84-6.81 (m, 1H), 4.37 (t, $J = 5.35$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.85 (s, 3H) ppm.

To a stirred suspension of K_2CO_3 (409.1 mg, 3.0 mmol, 2 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added methyl (*E*)-4-hydroxy-2-methylbut-2-enoate (192.0 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under atmosphere of argon. To this mixture was added bromoacetyl bromide (0.38 mL, 4.4 mmol, 3 equiv.) dropwise over 2 min. After stirring at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 10 h, the reaction mixture was quenched with distilled water (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) to give methyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate as yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.76-6.72 (m, 1H), 4.85 (d, $J = 6.12$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.91 (s, 3H) ppm.

To the mixture of methyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate (371.6 mg, 1.48 mmol, 1 equiv.) and 1,2-ditosylhydrazine (755.7 mg, 2.22 mmol, 1.5 equiv.) in THF (10 mL) was added DBU (0.44 mL, 3.0 mmol, 2.0 equiv.) dropwise over 2 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under atmosphere of argon. After stirring at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, the reaction mixture was quenched with NaHCO_3 aq. and extracted with Et_2O (3 x 30 mL). The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc and isolated by solid-liquid extraction to give diazo compound as yellow oil (20% yield, 59.0 mg, 0.3 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (t, $J = 6.10$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 6.10$ Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.89 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 134.8, 130.5, 61.2, 52.0, 46.2, 12.8. HRMS (DART) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199.0718 found: 199.0715.

Ethyl (*E*)-4-(2-diazoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate

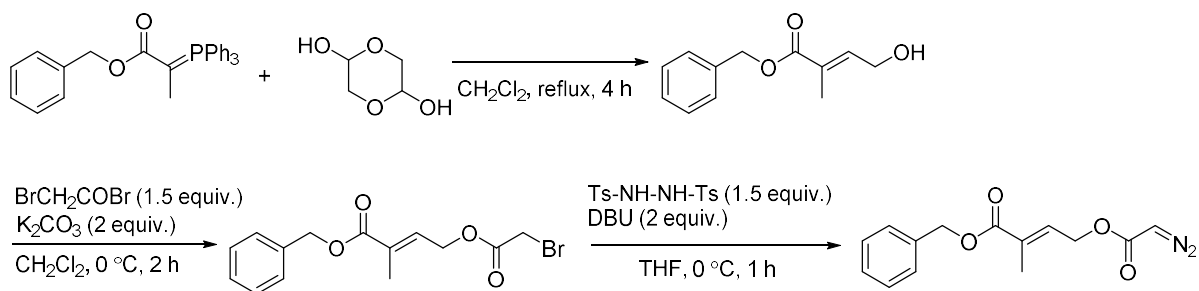


To the mixture of ethyl 2-(triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)propanoate (905.4 mg, 2.5 mmol, 2.1 equiv.) in CH_2Cl_2 (8 mL) was added glycolaldehyde (dimer) (142.9 mg, 1.2 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (6 mL) under atmosphere of argon. After stirring for 4 h at 40°C , the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give ethyl (*E*)-4-hydroxy-2-methylbut-2-enoate as colorless oil (72% yield, 245.9 mg, 1.71 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.84-6.81 (m, 1H), 4.37 (t, $J = 5.35$ Hz, 2H), 4.21 (q, $J = 7.26$ Hz, 2H), 1.85 (q, $J = 1.15$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 6.88$ Hz, 3H) ppm.

To a stirred suspension of K_2CO_3 (469.9 mg, 3.4 mmol, 2 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added ethyl (*E*)-4-hydroxy-2-methylbut-2-enoate (245.9 mg, 1.7 mmol, 1 equiv.) at 0°C under atmosphere of argon. To this mixture was added bromoacetyl bromide (0.22 mL, 2.6 mmol, 1.5 equiv.) dropwise over 2 min. After stirring at 0°C for 2 h, the reaction mixture was quenched with distilled water (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give ethyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate as yellow oil (45% yield, 201.0 mg, 0.76 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.76-6.72 (m, 1H), 4.85 (d, $J = 6.12$ Hz, 2H), 4.22 (q, $J = 7.26$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.26$ Hz, 3H) ppm.

To the mixture of ethyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate (201.0 mg, 0.76 mmol, 1 equiv.) and 1,2-ditosylhydrazine (388.0 mg, 1.14 mmol, 1.5 equiv.) in THF (7 mL) was added DBU (0.23 mL, 1.52 mmol, 2.0 equiv.) dropwise over 2 min at 0°C under atmosphere of argon. After stirring at 0°C for 1 h, the reaction mixture was quenched with NaHCO_3 aq. and extracted with Et_2O (3 x 30 mL). The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc and isolated by solid-liquid extraction to give diazo compound as yellow oil (64% yield, 103.7 mg, 0.49 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.76-6.72 (m, 1H), 4.84 (d, $J = 6.50$ Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.21 (q, $J = 6.88$ Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.26$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 134.4, 130.9, 61.2, 60.9, 14.21, 12.8. HRMS (DART) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 230.1140 found: 230.1140.

Benzyl (*E*)-4-(2-diazoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate

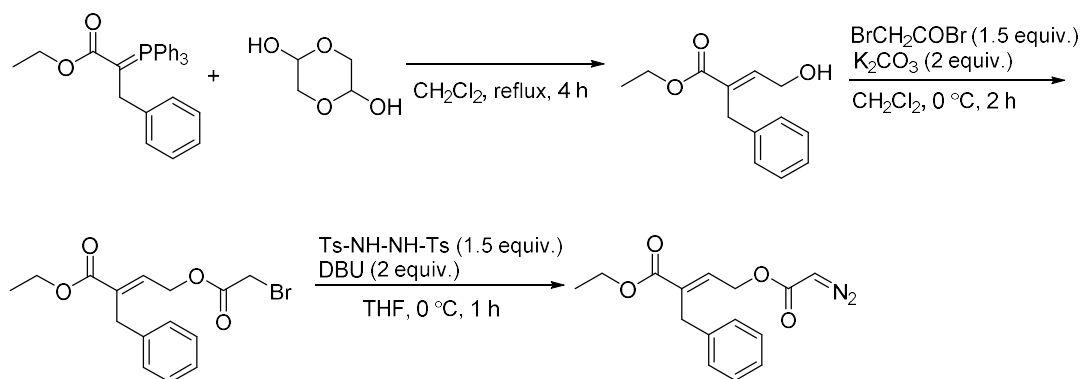


To the mixture of benzyl 2-(triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)propanoate (1.698 g, 4 mmol, 2.1 equiv.) in CH_2Cl_2 (14 mL) was added glycolaldehyde (dimer) (228.2 mg, 1.9 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL) under atmosphere of argon. After stirring for 4 h at 40°C , the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give benzyl (*E*)-4-hydroxy-2-methylbut-2-enoate as colorless oil (68% yield, 532.1 mg, 2.58 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 6.90-6.87 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 5.73$ Hz, 2H), 1.87 (s, 3H) ppm.

To a stirred suspension of K_2CO_3 (442.3 mg, 3.2 mmol, 2 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added ethyl (*E*)-4-hydroxy-2-methylbut-2-enoate (532.0 mg, 1.6 mmol, 1 equiv.) at 0°C under atmosphere of argon. To this mixture was added bromoacetyl bromide (0.21 mL, 2.4 mmol, 1.5 equiv.) dropwise over 2 min. After stirring at 0°C for 2 h, the reaction mixture was quenched with distilled water (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give benzyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate as yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.32 (m, 5H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.85 (d, $J = 6.50$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.93 (s, 3H) ppm.

To the mixture of benzyl (*E*)-4-(2-bromoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate (526.5 mg, 1.61 mmol, 1 equiv.) and 1,2-ditosylhydrazine (822.1 mg, 2.42 mmol, 1.5 equiv.) in THF (15 mL) was added DBU (0.48 mL, 3.22 mmol, 2.0 equiv.) dropwise over 2 min at 0°C under atmosphere of argon. After stirring at 0°C for 1 h, the reaction mixture was quenched with NaHCO_3 aq. and extracted with Et_2O (3 x 30 mL). The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc and isolated by solid-liquid extraction to give diazo compound as yellow oil (49% yield, 214.9 mg, 0.78 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 6.81-6.75 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.84 (d, $J = 6.10$ Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 1.92 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 135.8, 135.1, 130.6, 128.5, 128.2, 128.1, 66.6, 61.2, 30.9, 12.9. HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 275.1031 found: 275.1035.

Ethyl (*E*)-2-benzyl-4-(2-diazoacetoxy)but-2-enoate

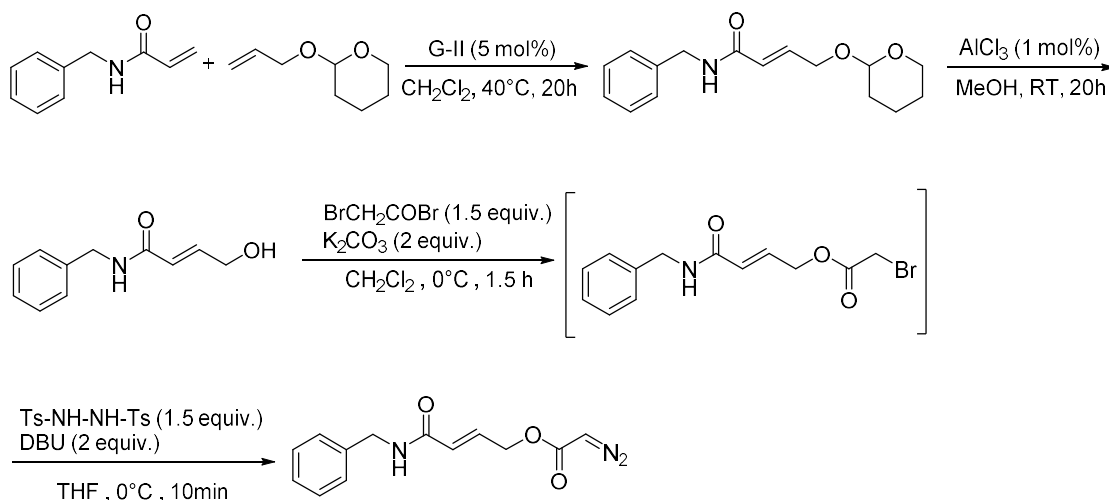


To the mixture of ethyl 3-phenyl-2-(triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)propanoate (1183.9 mg, 2.7 mmol, 2.1 equiv.) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added glycolaldehyde (dimer) (154.9 mg, 1.3 mmol, 1 equiv.) under atmosphere of argon. After stirring for 4 h at $40\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give ethyl (*E*)-2-benzyl-4-hydroxybut-2-enoate as colorless oil (51% yield, 289.6 mg, 1.31 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.13 (m, 5H), 6.99 (t, $J = 6.12$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 6.12$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.26$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.24 (t, $J = 7.26$ Hz, 3H) ppm.

To a stirred suspension of K_2CO_3 (359.3 mg, 2.6 mmol, 2 equiv.) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added ethyl (*E*)-2-benzyl-4-hydroxybut-2-enoate (286.9 mg, 1.3 mmol, 1 equiv.) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under atmosphere of argon. To this mixture was added bromoacetyl bromide (0.34 mL, 5.2 mmol, 3.0 equiv.) dropwise over 2 min. After stirring at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h, the reaction mixture was quenched with distilled water (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give ethyl (*E*)-2-benzyl-4-(2-bromoacetoxy)but-2-enoate as yellow oil (82% yield, 365.2 mg, 1.07 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.15 (m, 5H), 6.89 (t, $J = 6.41$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 6.41$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.25 (t, $J = 7.02$ Hz, 3H) ppm.

To the mixture of ethyl (*E*)-2-benzyl-4-(2-bromoacetoxy)but-2-enoate (365.2 mg, 1.07 mmol, 1 equiv.) and 1,2-ditosylhydrazine (546.4 mg, 1.61 mmol, 1.5 equiv.) in THF (10 mL) was added DBU (0.32 mL, 2.14 mmol, 2.0 equiv.) dropwise over 2 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under atmosphere of argon. After stirring at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h, the reaction mixture was quenched with NaHCO_3 aq. and extracted with Et_2O (3 x 30 mL). The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc and isolated by solid-liquid extraction to give diazo compound as yellow oil (72% yield, 221.5 mg, 0.77 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.16 (m, 5H), 6.89 (t, $J = 6.41$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 6.41$ Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.24 (t, $J = 7.93$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 138.4, 135.9, 134.0, 128.4, 128.2, 126.2, 61.1, 61.0, 46.3, 32.8, 14.1. HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: 306.1453 found: 306.1452.

4-benzylamino-4-oxobut-2-en-1-yl 2-diazoacetate



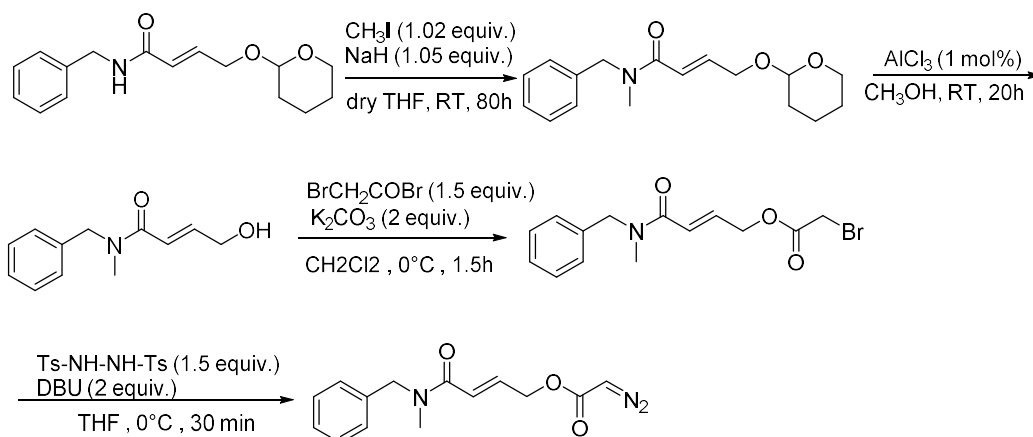
To a mixture of *N*-benzylacrylamide (201.5 mg, 1.3 mmol, 1 equiv.) and 2-(allyloxy)tetrahydro-2H-pyran (222.0 mg, 1.56 mmol, 1.25 equiv.) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added G-II catalyst (53.0 mg, 0.06 mmol, 5 mol%). After stirring for 20 h at 40 °C, the reaction mixture filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give *N*-benzyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)but-2-enamide as colorless oil (47% yield, 163.4 mg, 0.59 mmol). To mixture of *N*-benzyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)but-2-enamide (163.4 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) and AlCl₃ (0.63 mg, 0.005 mmol, 1 mol%) was added CH₃OH (120.5 mg, 3.8 mmol, 8 equiv.) at room temperature. After stirring for 20 h at room temperature, the reaction mixture concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give *N*-benzyl-4-hydroxybut-2-enamide as colorless oil (95% yield, 85.5 mg, 0.45 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 2.14 Hz, 1H), 5.75 (brs, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.80 Hz, 2H), 4.39-4.83 (m, 2H) ppm.

To a stirred suspension of K₂CO₃ (124.4 mg, 0.9 mmol, 2 equiv.) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *N*-benzyl-4-hydroxybut-2-enamide (85.5 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) at 0 °C under atmosphere of argon. To this mixture was added bromoacetyl bromide (136.2 mg, 0.7 mmol, 1.5 equiv.) dropwise over 2 min. After stirring at 0 °C for 1.5 h, the reaction mixture filtered and concentrated under reduced pressure to give 4-benzylamino-4-oxobut-2-en-1-yl 2-bromoacetate as yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.23 (m, 5H), 7.01-6.89 (m, 1H), 6.20 (d, *J* = 16.17 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 3.66 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.88 (s, 2H) ppm.

To a mixture of 4-benzylamino-4-oxobut-2-en-1-yl 2-bromoacetate (140.5 mg, 0.45 mmol, 1 equiv.) and 1,2-ditosylhydrazine (229.8 mg, 0.68 mmol, 1.5 equiv.) in THF (3 mL) was added DBU (137.0 mg, 0.9 mmol, 2.0 equiv.) dropwise over 2 min at 0 °C under atmosphere of argon. After stirring at 0 °C for 10 min,

the reaction mixture concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give diazo compound as yellow oil (18% yield, 21.2 mg, 0.08 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.89 (dt, *J* = 15.26, 4.88 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 15.26 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 4.88 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 5.80 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 137.8, 137.4, 128.7, 127.9, 127.6, 124.3, 62.9, 46.3, 43.7. HRMS (DART) calcd for C₁₃H₁₇N₄O₃ [M+NH₄]⁺: 277.1300 found: 277.1300.

4-(Benzyl(methyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl 2-diazoacetate



To a mixture of *N*-benzyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)but-2-enamide (256.0 mg, 0.93 mmol, 1 equiv.) in THF (12 mL) and NaH (39.2 mg, 0.98 mmol, 1.05 equiv.) was added CH₃I (145.2 mg, 1.02 mmol, 1.1 equiv.) at 0 °C. After stirring for 1 h at 0 °C and warmed up to RT. After stirring at RT for 80 h, the reaction mixture was quenched with distilled water (2 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 60 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give *N*-benzyl-*N*-methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)but-2-enamide as colorless oil (96% yield, 91.2 mg, 0.32 mmol).

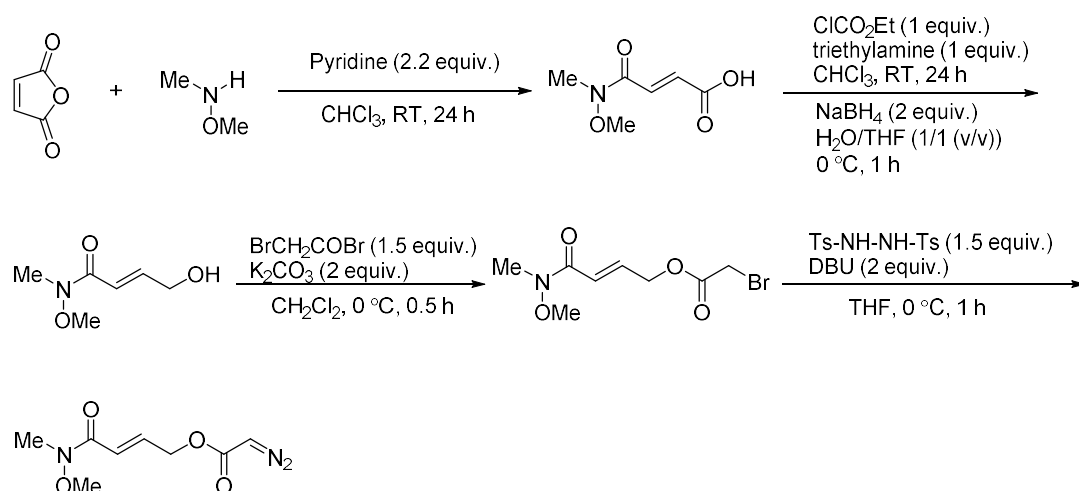
To mixture of *N*-benzyl-*N*-methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)but-2-enamide (152.8 mg, 0.53 mmol, 1 equiv.) and AlCl₃ (0.7 mg, 0.005 mmol, 1 mol%) was added Methanol (135.8 mg, 4.24 mmol, 8 equiv.). After stirring at RT for 24 h, the reaction mixture concentrated under reduced pressure to give *N*-benzyl-4-hydroxy-*N*-methylbut-2-enamide as colorless oil (66% yield, 72.2 mg, 0.35 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.13 (m, 5H), 6.97-7.07 (m, 1H), 6.60 (brd, *J* = 17.09 Hz, 0.5H), 6.55(brd, *J* = 15.26 Hz, 0.5H), 4.66 (s, 1H), 4.62(s, 1H), 4.39(brs, 1H), 4.34(brs, 1H), 3.01(brs, 1.5H), 3.00(brs, 1.5H) ppm.

To a stirred suspension of K₂CO₃ (107.8 mg, 0.78 mmol, 2 equiv.) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added *N*-benzyl-4-hydroxy-*N*-methylbut-2-enamide (80.7 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.) at 0 °C under atmosphere of argon. To this mixture was added bromoacetyl bromide (0.05 mL, 0.58 mmol, 1.5 equiv.) dropwise over 2 min. After stirring at 0 °C for 1.5 h, the reaction mixture filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give 4-(benzyl(methyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl 2-bromoacetate as yellow oil (83% yield, 89.2 mg, 0.27 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.13 (m, 5H), 6.83-7.03 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 15.56 Hz, 0.5H), 6.52(d, *J* = 15.26 Hz, 0.5H), 4.89-4.85(m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.88(s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.02(s, 1.5H), 3.00(s, 1.5H) ppm.

To a mixture of 4-(benzyl(methyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl 2-bromoacetate (89.2 mg, 0.27 mmol, 1 equiv.) and 1,2-ditosylhydrazine (137.8 mg, 0.41 mmol, 1.5 equiv.) in THF (4 mL) was added DBU (82.2 mg, 0.54

mmol, 2.0 equiv.) dropwise over 2 min at 0 °C under atmosphere of argon. After stirring at 0 °C for 30 min, the reaction mixture concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc and isolated by solid-liquid extraction to give desired product as yellow oil (33% yield, 24.0 mg, 0.088 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11-7.41 (m, 5H), 6.84-7.00 (m, 1H), 6.51(brd, J = 15.26 Hz, 0.5H), 6.44(brd, J = 15.26 Hz, 0.5H), 4.83-4.87 (m, 1H), 4.77-4.81(m, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.66(s, 1H), 4.58(s, 1H), 3.01(s, 1.5H), 2.99(s, 1.5H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 165.6, 138.6, 138.5, 136.9, 136.4, 128.8, 128.5, 128.0, 127.7, 127.3, 126.3, 121.7, 121.7, 63.4, 63.3, 53.4, 51.0, 46.2, 34.8, 34.1. HRMS (DART) calcd for C₁₄H₁₉N₄O₃ [M+NH₄]⁺: 291.1457 found: 291.1458.

(E)-4-(methoxy(methyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl 2-diazoacetate



To a solution of maleic anhydride (1.96 g, 20 mmol, 1 equiv.) and dimethylhydroxyamine hydrochloride (2.15 g, 22 mmol, 1.1 equiv.) in CHCl_3 (30 mL) was added pyridine (3.55 mL, 44 mmol, 2.2 equiv.) dropwise over 1 h. After stirring at room temperature for 26 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was added diluted water (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (4 x 30 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. Crystallization from EtOAc/Hexane afforded the desired product as a white solid (62% yield, 1.97 g, 12.4 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H, $J = 15.54$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 15.56$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.31 (s, 3H) ppm.

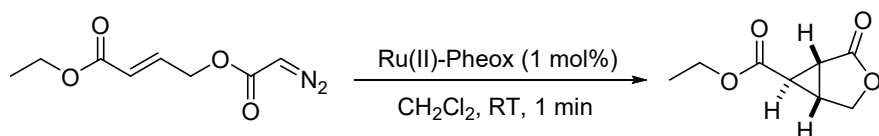
To a stirred suspension of (E)-4-(methoxy(methyl)amino)-4-oxobut-2-enoic acid (1.59 g, 10 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (1.4 mL, 10 mmol, 1 equiv.) in THF (25 mL) was added ethyl chloroform (0.96 mL, 10 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) dropwise over 5 min at -10°C under atmosphere of argon. After stirring at 0°C for 1 h, the mixture was added diluted water under reduced pressure to provide the corresponding anhydride product. To a mixture of NaBH_4 (0.76 g, 20 mmol, 2 equiv.) in THF (15 mL) and diluted water (15 mL) was added anhydride in THF (5 mL) at 0°C . After stirring at 0°C for 1 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The pH of the residue was adjusted to 7.0 with concentrated HCl at 0°C . The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (5 x 30 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with CH_2Cl_2 /acetone to give (E)-4-hydroxy-N-methoxy-N-methylbut-2-enamide as colorless oil (43% yield, 623.2 mg, 4.3 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (dt, $J = 3.82, 15.67$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 14.91$ Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

To a stirred suspension of K_2CO_3 (1.105 g, 6 mmol, 2 equiv.) in dichloromethane (5 mL) was added (E)-4-hydroxy-N-methoxy-N-methylbut-2-enamide (0.581 g, 4 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (2 mL) at 0°C under atmosphere of argon. To this mixture was added bromoacetyl bromide (0.52 g, 8 mmol, 1.5 equiv.) dropwise over 2 min. After stirring at 0°C for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with distilled water (0.5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , and

concentrated under reduced pressure to give (*E*)-4-(methoxy(methyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl 2-bromoacetate as colorless oil (86% yield, 915.3 mg, 3.4 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (dt, *J* = 4.97, 15.29 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 15.67 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 4.59 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

To a mixture of (*E*)-4-(methoxy(methyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl 2-bromoacetate (859.4 mg, 3.2 mmol, 1 equiv.) and 1,2-ditosylhydrazine (1.64 g, 4.8 mmol, 1.5 equiv.) in THF (10 mL) was added DBU (0.96 mL, 6.44 mmol, 2.0 equiv.) dropwise over 2 min at 0 °C under atmosphere of argon. After stirring at 0 °C for 10 min, the reaction mixture was quenched with NaHCO₃ aq. and extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/Acetone to give diazo compound as yellow oil (55 % yield, 377.5 mg, 1.77 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (td, *J* = 4.88, 15.56 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 15.26 Hz, 1H), 4.86 (d, 4.88 Hz, 1H), 4.83 (brs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 139.4, 119.9, 63.3, 61.7, 46.2, 32.2. HRMS (DART) calcd for C₈H₁₂N₃O₄ [M+H]⁺: 214.0827 found: 214.0826.

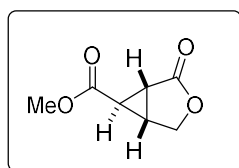
10-3-2. General Procedure for Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of α,β -Unsaturated Diazocarbonyl Compounds.



The solution of diazoester (0.1 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added to a mixture of Ru(II)-Pheox catalyst (1 mol%) in CH_2Cl_2 (1 mL) under argon atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 min. The progress of the reaction was monitored by TLC. 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. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis.

10-3-3. Analytical Data for Asymmetric Cyclopropanation Reaction Products.

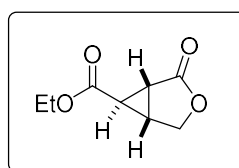
(1*R*,5*R*,6*R*)-Methyl 2-oxo-3-oxabicyclo[3,1,0]hexane-6-carboxylate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular cyclopropanation reaction of methyl 4-(2-diazoacetatoxy)but-2-enoate (16.2 mg, 0.095 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give Methyl

2-oxo-3-oxabicyclo[3,1,0]hexane-6-carboxylate as white solid (90% yield, 13.3 mg, 0.086 mmol), 99% *ee*. $[\alpha]_D^{24} = -69.2$ (c 0.22, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (dd, $J = 4.59, 9.94$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 10.07$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.0 (t, $J = 3.06$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 169.8, 68.9, 52.6, 25.5, 25.1 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral IC), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 7/3, Flow rate = 1.2 mL/min, $t_R = 46.0$ min (minor product), $t_R = 51.4$ min (major product). IR (neat) ν 3099, 3050, 3011, 2989, 2952, 2919, 1782, 1733 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 157.0500 found: 157.0501.

Ethyl 2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate

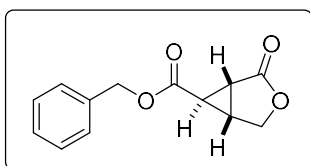


This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular cyclopropanation reaction of ethyl (*E*)-4-(2-diazoacetatoxy)but-2-enoate (1.45 mg, 0.073 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ethyl

2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate as colorless oil (99% yield, 12.4 mg, 0.073 mmol), 99% *ee*. $[\alpha]_D^{24} = -117.2$ (c 0.53, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (dd, $J = 4.58, 10.07$ Hz, 1H), 4.33 (d, J

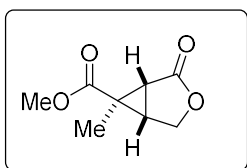
= 3.05 Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 1.53$ Hz, 2H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 1H), 1.97-2.00 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.17$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 169.3, 68.9, 61.6, 25.4, 25.3, 14.1 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral IC), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 7/3, Flow rate = 1.2 mL/min, $t_R = 32.6$ min (minor product), $t_R = 39.3$ min (major product). IR (neat) ν 3093, 2979, 2935, 2907, 1886, 1782, 1733 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 188.0922 found: 188.0929.

Benzyl 2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate



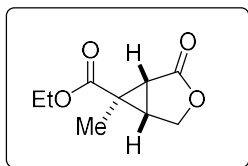
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular cyclopropanation reaction of ethyl benzyl (*E*)-4-(2-diazoacetoxy)but-2-enoate (30 mg, 0.12 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give benzyl 2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate as colorless oil (99% yield, 26.5 mg, 0.12 mmol), 99% *ee*. $[\alpha]_D^{22} = -87.1$ (c 0.65, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.33 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.42 (dd, $J = 4.97, 10.32$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 9.94$ Hz, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 2.68, 5.73$ Hz, 1H), 2.04 (t, $J = 3.06$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.41, 169.34, 135.09, 128.82, 128.78, 128.57, 69.00, 67.59, 25.76, 25.71, 25.43 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral IE), UV detector 220 nm, eluent: Hex/DCM = 2/1, Flow rate = 2.0 mL/min, $t_R = 15.9$ min (minor product), $t_R = 16.5$ min (major product). IR (neat) ν 3065, 3035, 2954, 2891, 1780, 1729, 1453, 747, 700 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.0813 found: 233.0813.

Methyl 6-methyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate



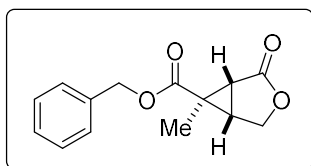
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular cyclopropanation reaction of methyl (*E*)-4-(2-diazoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate (20 mg, 0.10 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give methyl 6-methyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate as colorless oil (95% yield, 16.1 mg, 0.09 mmol), 94% *ee*. $[\alpha]_D^{22} = -79.1$ (c 0.48, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (dd, $J = 4.59, 10.70$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 10.70$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.71-2.68 (m, 2H), 1.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.83, 171.72, 66.02, 52.89, 31.11, 30.36, 27.18, 8.71 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral IC), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 7/3, Flow rate = 1.2 mL/min, $t_R = 36.6$ min (minor product), $t_R = 41.7$ min (major product). IR (neat) ν 3084, 2955, 2847, 1783, 1720, 1437 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 171.0657 found: 171.0659.

Ethyl 6-methyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate



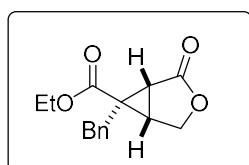
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular cyclopropanation reaction of ethyl (*E*)-4-(2-diazoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate (30 mg, 0.14 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ethyl 6-methyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate as colorless oil (98% yield, 25.4 mg, 0.14 mmol), 99% *ee*. $[\alpha]_D^{22} = -184.4$ (c 0.98, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.48-4.54 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 3H), 2.75-2.67 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 6.88 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.97, 171.16, 66.05, 61.85, 31.05, 30.29, 27.23, 14.09, 8.69 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral OJ), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 9/1, Flow rate = 2.0 mL/min, t_R = 9.2 min (minor product), t_R = 12.8 min (major product). IR (neat) ν 3085, 2981, 2908, 1783, 1726, 1370 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₉H₁₆N₁O₄ [M+NH₄]⁺: 202.1079 found: 202.1072.

Benzyl 6-methyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular cyclopropanation reaction of benzyl (*E*)-4-(2-diazoacetoxy)-2-methylbut-2-enoate (30 mg, 0.11 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give benzyl 6-methyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate as colorless oil (90% yield, 24.4 mg, 0.1 mmol), 98% *ee*. $[\alpha]_D^{21} = -101.2$ (c 0.78, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.32 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.51 (dt, *J* = 2.29, 10.70 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 10.70 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.94, 171.12, 135.29, 128.79, 128.66, 128.29, 67.64, 66.15, 31.24, 30.53, 27.43, 8.86 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral OJ), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 9/1, Flow rate = 2.0 mL/min, t_R = 23.7 min (minor product), t_R = 37.0 min (major product). IR (neat) ν 3089, 3063, 2974, 1783, 1726, 1296, 746, 701 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₄H₁₅O₄ [M+H]⁺: 247.0970 found: 247.0975.

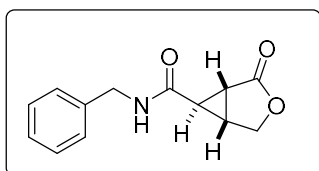
Ethyl 6-benzyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular cyclopropanation reaction of ethyl (*E*)-4-(2-diazoacetoxy)but-2-enoate (30 mg, 0.10 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ethyl 6-benzyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate as colorless oil (82% yield, 21.2 mg, 0.081 mmol),

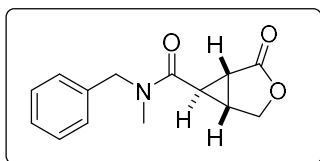
95% *ee*. $[\alpha]^{22}_D = -63.7$ (c 0.63, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.19 (m, 5H), 4.52 (dd, *J* = 5.19, 10.68 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 10.68 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.02 Hz, 2H), 3.20 (d, *J* = 16.48 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 16.48 Hz, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.88, 170.33, 137.62, 128.46, 128.16, 126.51, 66.35, 61.92, 32.35, 30.92, 30.25, 29.19, 13.86 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral IC), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 5/1, Flow rate = 2.0 mL/min, t_R = 30.0 min (minor product), t_R = 12.0 min (major product). IR (neat) ν 3088, 3062, 3029, 2978, 2933, 1788, 1724, 1601, 738, 700 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₅H₂₀N₁O₄ [M+NH₄]⁺: 278.1392 found: 278.1392.

***N*-benzyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3,1,0]hexane-6-carboxamide**



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular cyclopropanation reaction of 4-benzylamino-4-oxobut-2-en-1-yl 2-diazoacetate (8.9 mg, 0.034 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give *N*-benzyl-2-oxo-3-oxabicyclo [3,1,0]hexane-6-carboxamide as colorless oil (74% yield, 5.8 mg, 0.025 mmol), 94% *ee*. $[\alpha]^{24}_D = -41.9$ (c 0.21, CDCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 6.20 (brs, 1H), 4.40-4.52 (m, 3H), 4.29 (d, *J* = 9.77 Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.70 (t, *J* = 2.75 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 167.1, 137.1, 128.6, 127.6, 127.6, 76.7, 43.8, 26.8, 24.7, 24.3 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral OJ), UV detector 230 nm, eluent: Hex/IPA = 4/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 14.9 min (minor product), t_R = 23.9 min (major product). IR (neat) ν 3295, 3085, 2913, 2850, 1771, 1664, 1555, 750, 701 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₃H₁₄N₁O₃ [M+H]⁺: 232.0973 found: 232.0971.

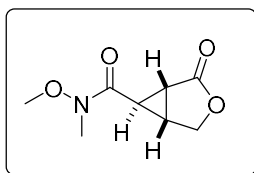
***N*-benzyl-*N*-methyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide**



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular cyclopropanation reaction of 4-(benzyl(methyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl 2-diazoacetate (10 mg, 0.037 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give *N*-benzyl-*N*-methyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide as colorless oil (>99% yield, 9.0 mg, 0.037 mmol), 97% *ee*. $[\alpha]^{24}_D = -6.9$ (c 0.43, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.19 (m, 5H), 4.77 (d, *J* = 17.09 Hz, 0.5H), 4.59 (q, *J* = 14.65 Hz, 1.5H), 4.47 (dd, *J* = 10.07, 4.88 Hz, 0.5H), 4.36 (dd, *J* = 10.07, 4.88, 0.5H), 4.33 (d, *J* = 10.07 Hz, 0.5H), 4.09 (d, *J* = 9.77 Hz, 0.5H), 3.09 (s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H), 2.79-2.85 (m, 0.5H), 2.69-2.74 (m, 0.5H), 2.60 (dd, *J* = 6.10, 2.44 Hz, 1H), 2.16 (t, *J* = 3.05, 0.5H), 2.06 (t, *J* = 3.05 Hz, 0.5H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz,

CDCl₃) δ 174.5, 174.3, 168.2, 167.8, 136.5, 136.1, 129.1, 128.7, 128.0, 127.9, 127.6, 126.1, 77.2, 77.0, 76.7, 69.2, 69.0, 53.6, 51.4, 35.0, 25.7, 25.6, 25.4, 25.2, 24.0, 23.9 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral OJ), UV detector 230 nm, eluent: Hex/IPA = 4/1, Flow rate = 1.0 mL/min, *t*_R = 35.3 min (minor product), *t*_R = 45.4 min (major product). IR (neat) ν 3085, 3060, 2930, 1778, 1641, 1453, 736, 701 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₄H₁₆N₁O₃ [M+H]⁺: 246.1130 found: 246.1139.

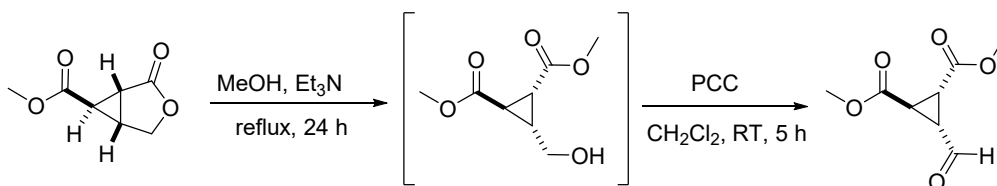
***N*-Methoxy-*N*-methyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide**



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular cyclopropanation reaction of (*E*)-4-(methoxy(methyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl 2-diazoacetate (42.8 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give *N*-methoxy-*N*-methyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide as white solid (89% yield, 33.1 mg, 0.18 mmol), 98% *ee*. [α]¹⁸_D = -45.8 (c 1.44, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (dd, *J* = 4.58, 10.07 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 9.77 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 168.8, 69.3, 62.1, 32.6, 25.4, 22.65 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral OJ-H), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 4/1, Flow rate = 1.0 mL/min, *t*_R = 29.7 min (major product), *t*_R = 26.6 min (minor product). IR (neat) ν 3088, 3055, 2968, 2968, 2935, 2907, 2820, 1777, 1657 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₈H₁₂N₁O₄ [M+NH₄]⁺: 186.0766 found: 186.0763.

10-3-4. Preparation of Key Intermediates for the Synthesis of DCG-IV and Dysibetaine CPa

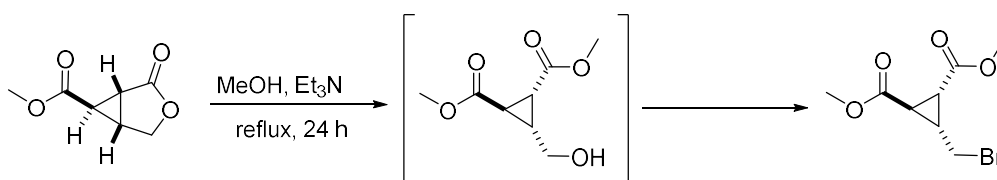
(1*R*,2*R*)-1,2-Dicarbomethoxy-3-formyl-cyclopropane



To a stirred suspension of MeOH (10 mL) and CH₂Cl₂ (3 mL) was added methyl 2-oxo-3-oxabicyclo [3,1,0]hexane-6-carboxylate (85.5 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) under atmosphere of argon. To this mixture was added Et₃N (0.42 mL, 3 mmol, 6 equiv.). After stirring at 70 °C for 24 h, the reaction mixture filtered and concentrated under reduced pressure to give dimethyl 3-(hydroxymethyl)cyclopropane-1,2- dicarboxylate as yellow oil.

The solution of dimethyl 3-(hydroxymethyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate in CH₂Cl₂ (2 mL) was added pyridinium chlorochromate (258.6 mg, 1.2 mmol, 2.4 equiv.) under atmosphere of argon. After stirring at RT for 5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give (1*R*,2*R*)-1,2-dicarbomethoxy-3-formyl-cyclopropane as yellow oil (67% yield, 61.9 mg, 0.33 mmol), 99% *ee*. [α]²²_D = -54.0 (c 1.0, MeOH). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (d, *J* = 6.12 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.01 (t, *J* = 5.35 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 5.35, 9.56 Hz, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 196.02, 169.58, 168.94, 52.94, 52.89, 36.09, 28.86, 26.68 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (Chiral OJ-H), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 9/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 23.9 min (minor product), t_R = 20.0 min (major product). IR (neat) ν 3052, 2959, 1729, 1455, 1361, 1195 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₀H₁₄O₅N₁ [M+NH₄]⁺: 204.0872 found: 204.0879.

(1*S*,2*S*)-Dimethyl -3-(bromomethyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate

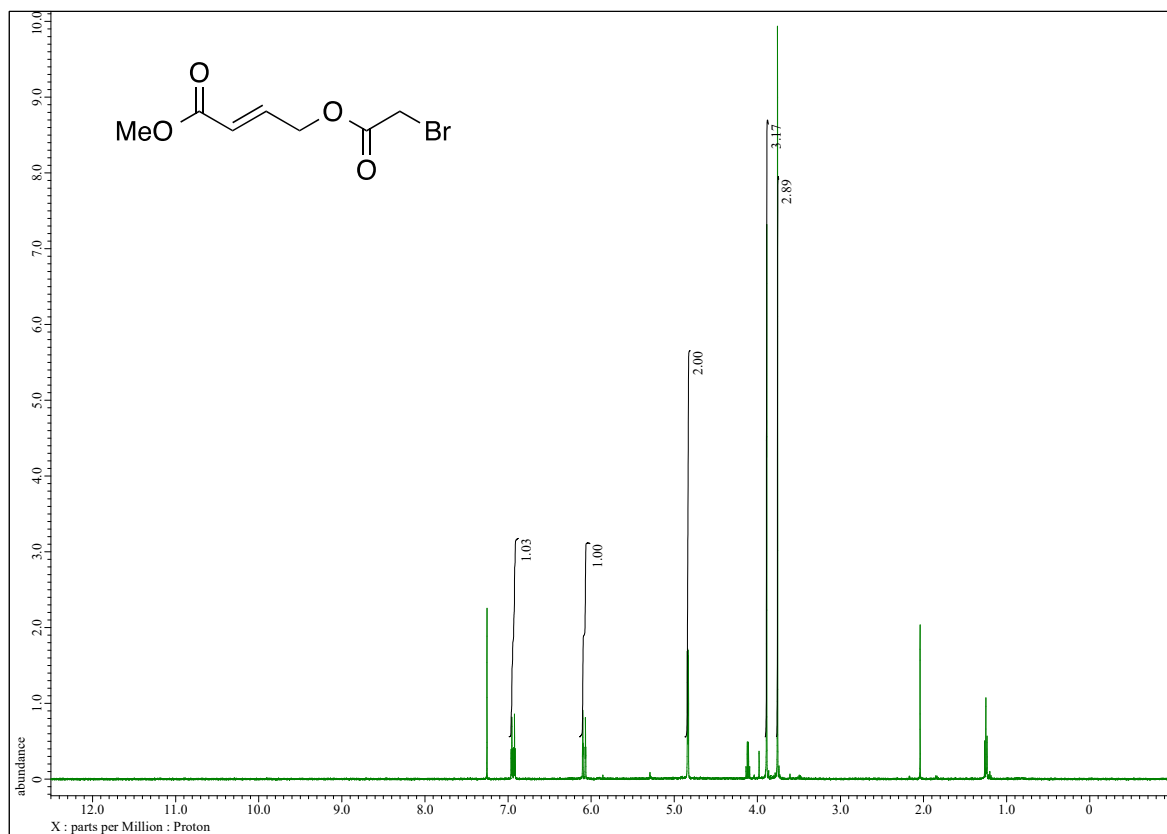
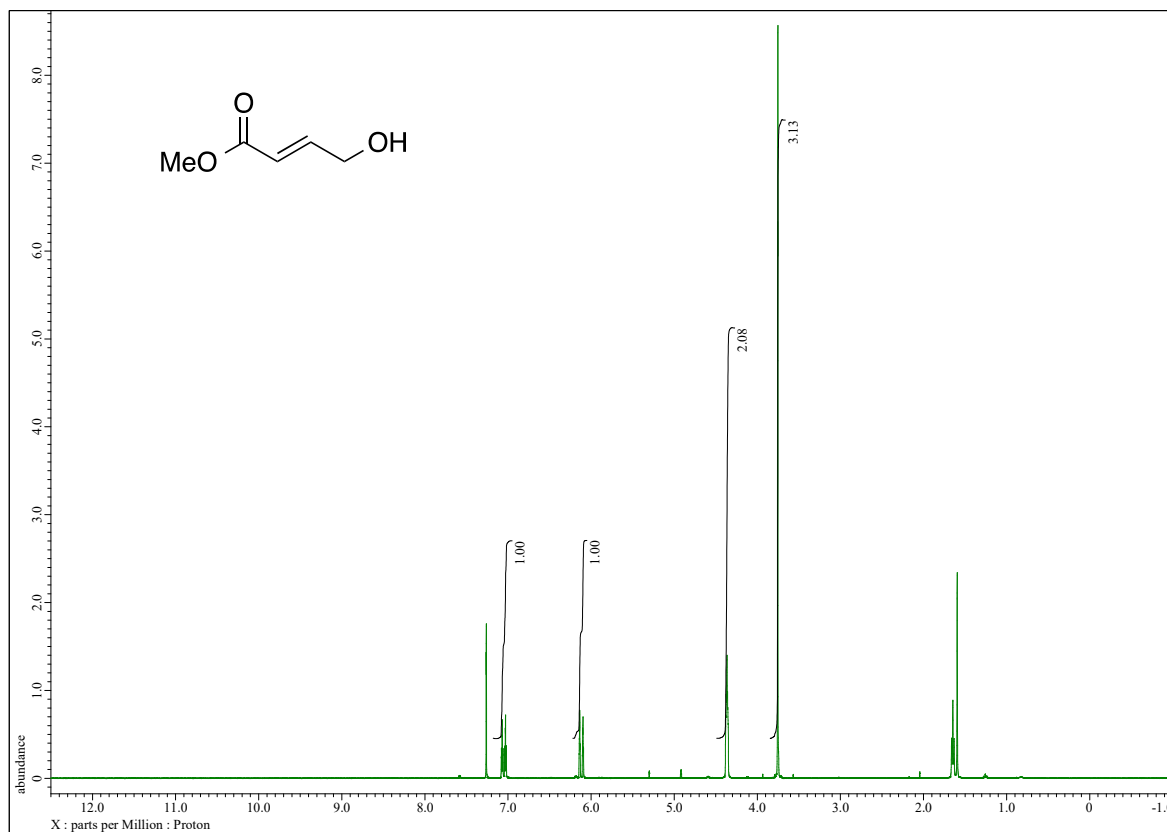


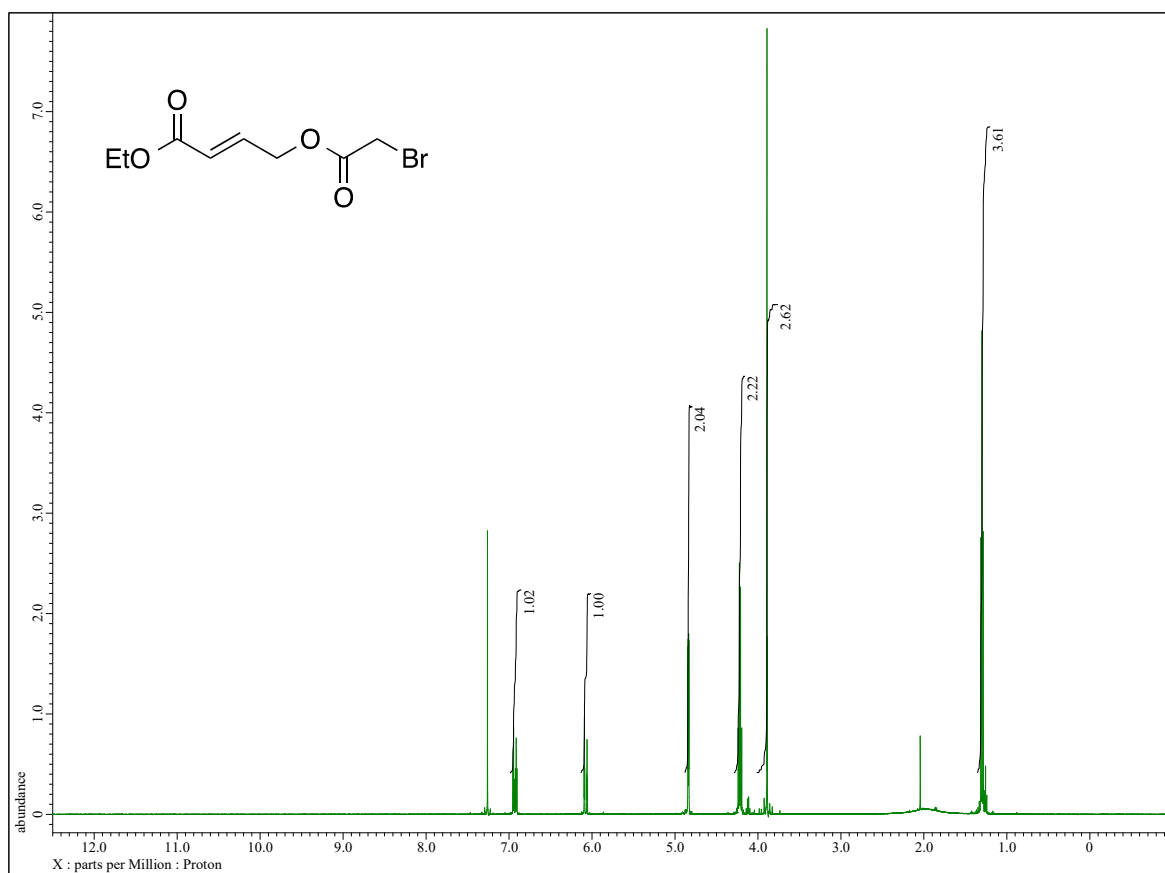
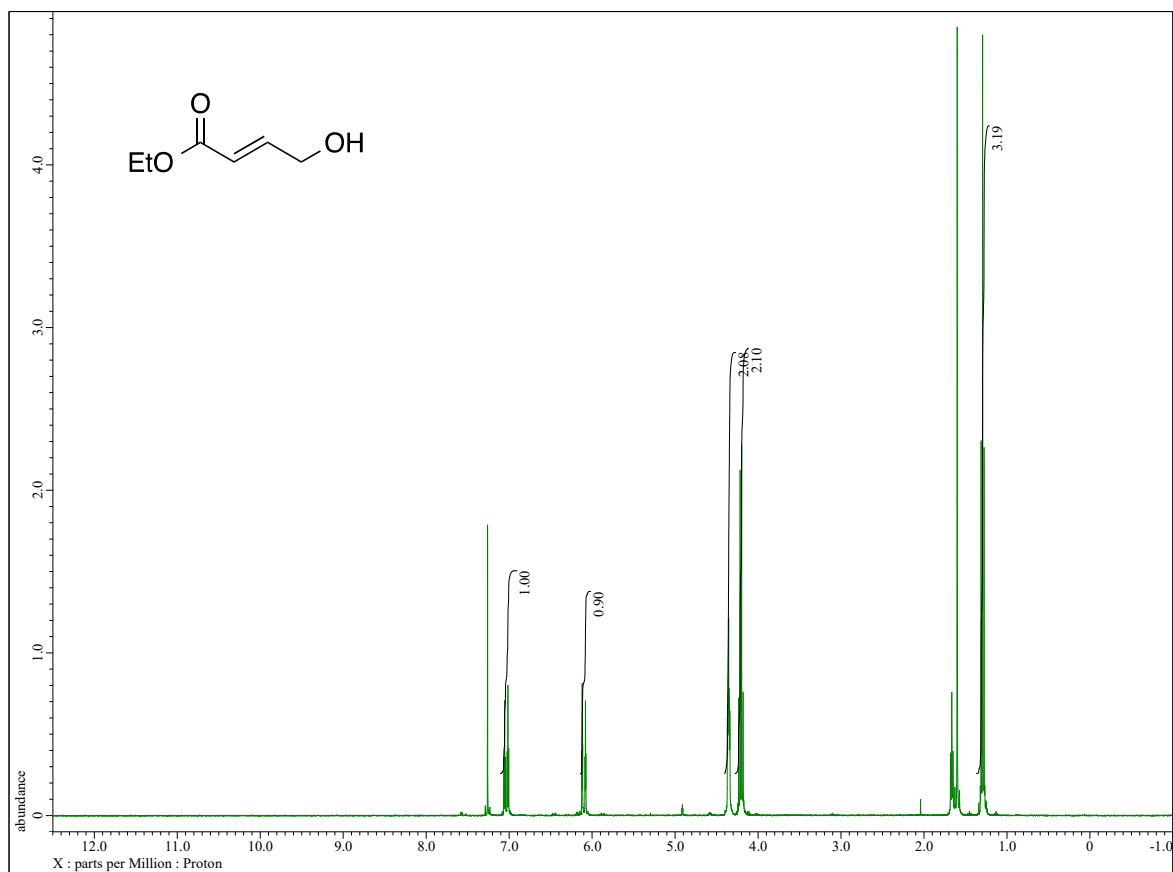
To a stirred suspension of MeOH (6 mL) and CH₂Cl₂ (2 mL) was added methyl 2-oxo-3-oxabicyclo [3,1,0]hexane-6-carboxylate (78.1 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) under atmosphere of argon. To this mixture was added Et₃N (0.42 mL, 3.0 mmol, 6 equiv.). After stirring at 70 °C for 24 h, the reaction mixture filtered and

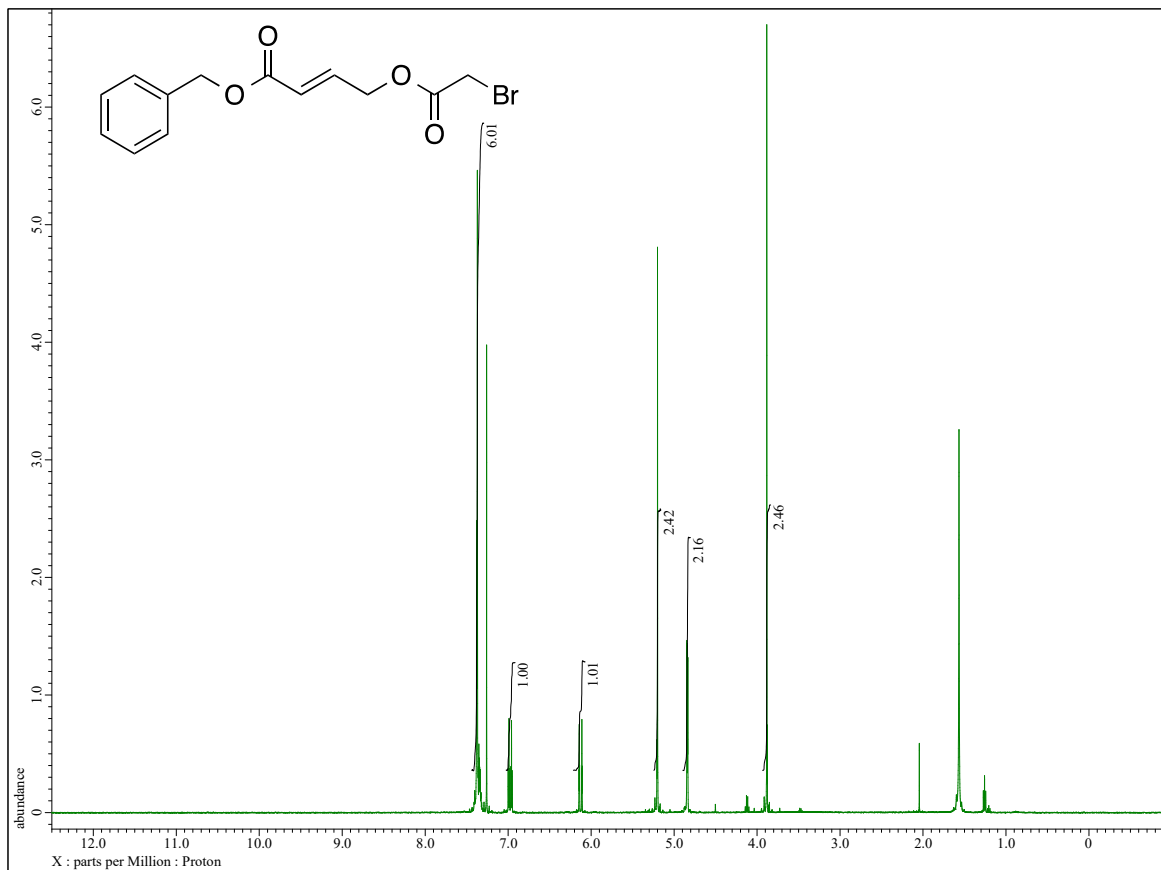
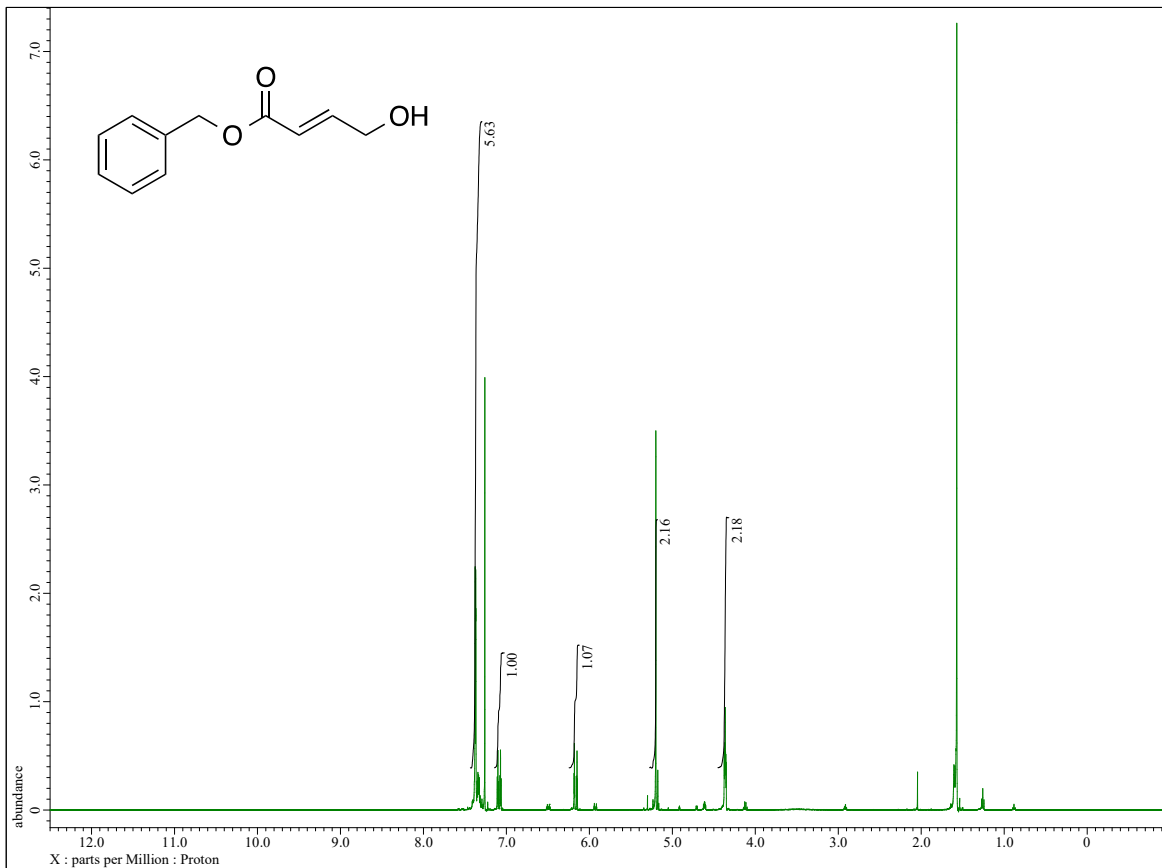
concentrated under reduced pressure to give dimethyl 3-(hydroxymethyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate as yellow oil.

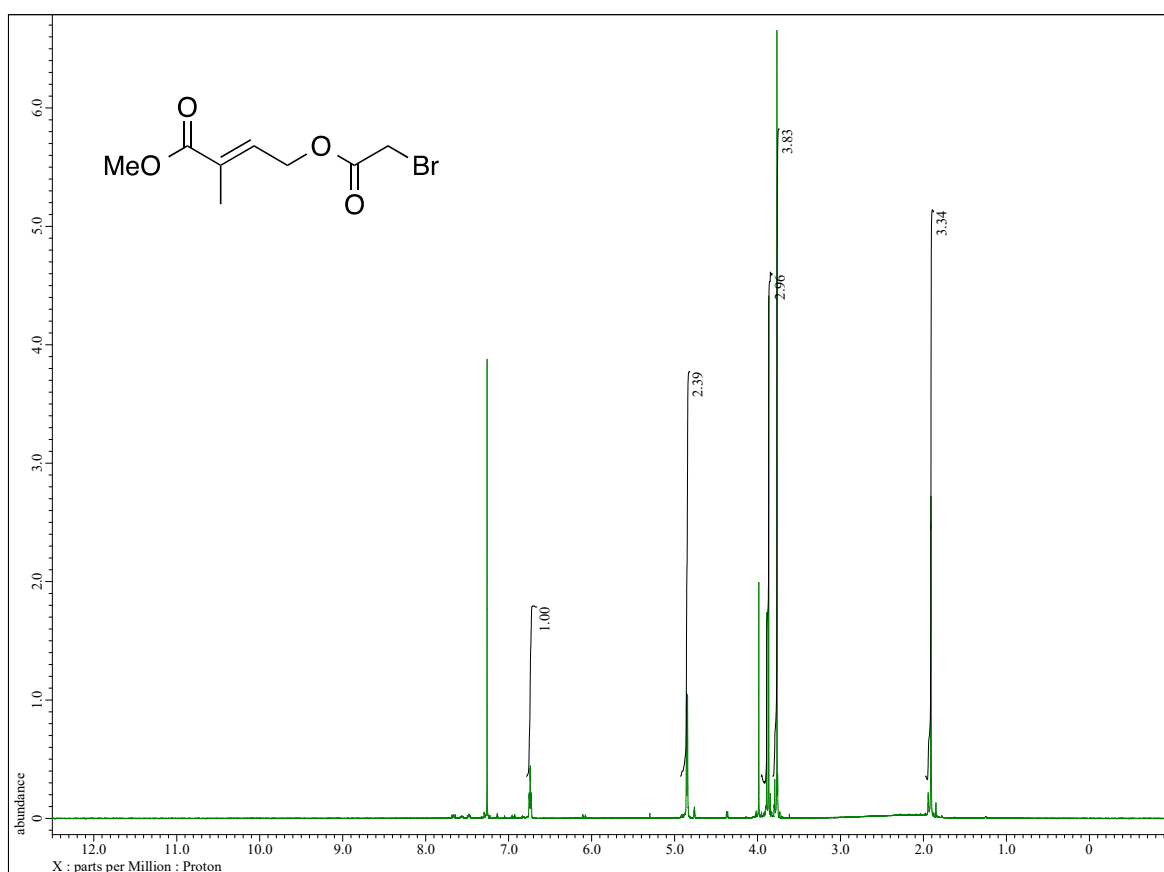
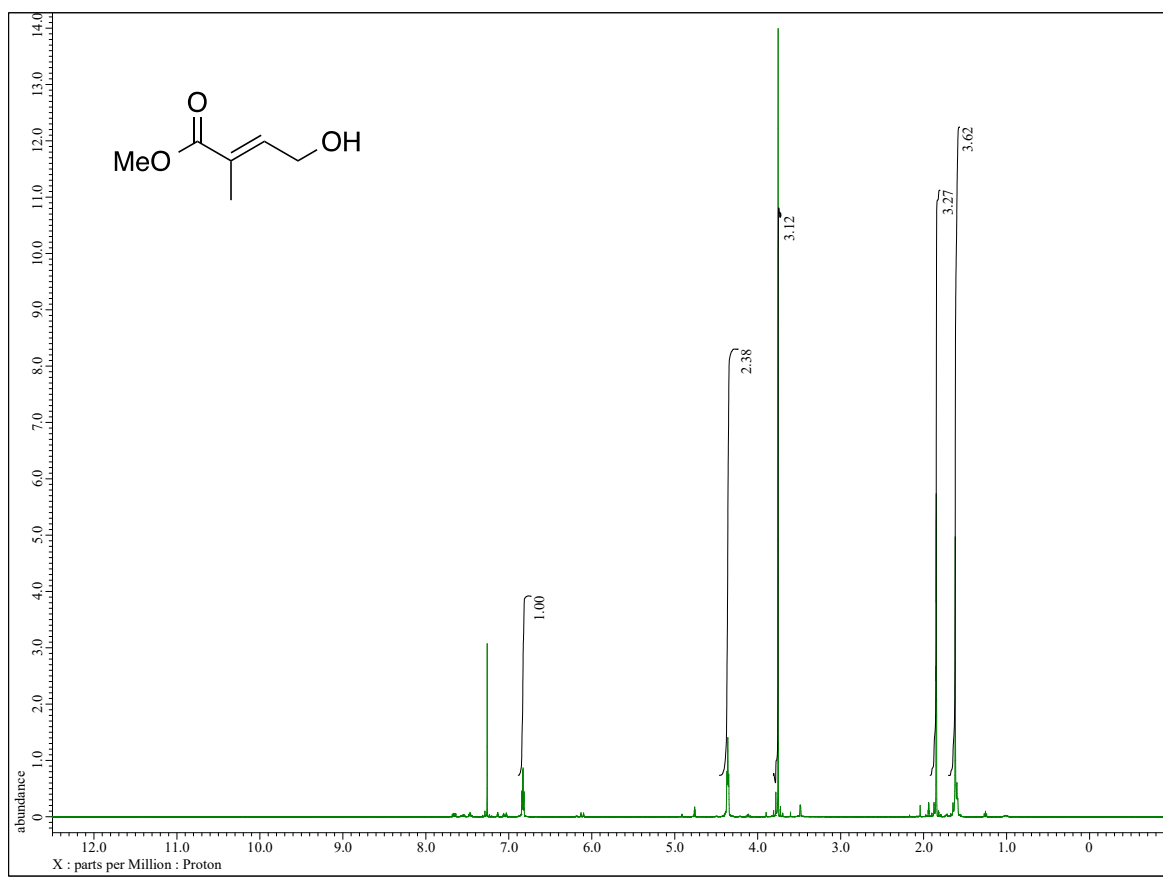
The solution of dimethyl 3-(hydroxymethyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate in CH₂Cl₂ (7 mL) was added carbon tetrabromide (248.7 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) and triphenylphosphane (196.7 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.) under atmosphere of argon. After stirring at RT for 1 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography with Hexane/EtOAc to give (1*S*,2*S*)-dimethyl-3-(bromomethyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate as yellow oil (54% yield, 68.1 mg, 0.26 mmol), 99% *ee*. $[\alpha]_D^{22} = +17.9$ (c 1.13, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.73-3.69 (m, 7H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.77, 169.65, 52.47, 52.36, 30.39, 29.77, 28.51, 28.42 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (ChiralIC-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 30/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 13.0 min (minor product), t_R = 11 min (major product). IR (neat) ν 3003, 2955, 1725, 1437, 1370, 1316, 1271, 1217, 1154, 902 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₈H₁₅O₄N₁Br¹ [M+NH₄]⁺: 268.0183 found: 268.0184.

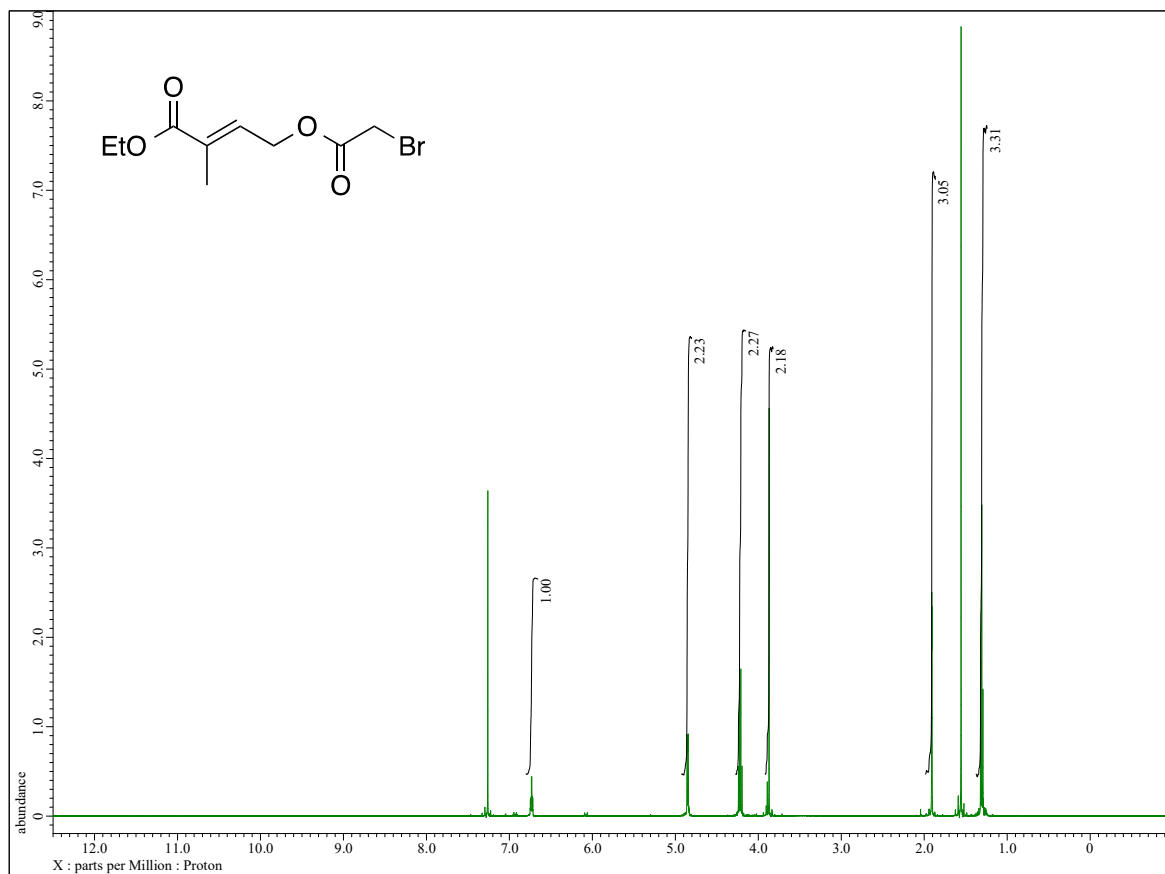
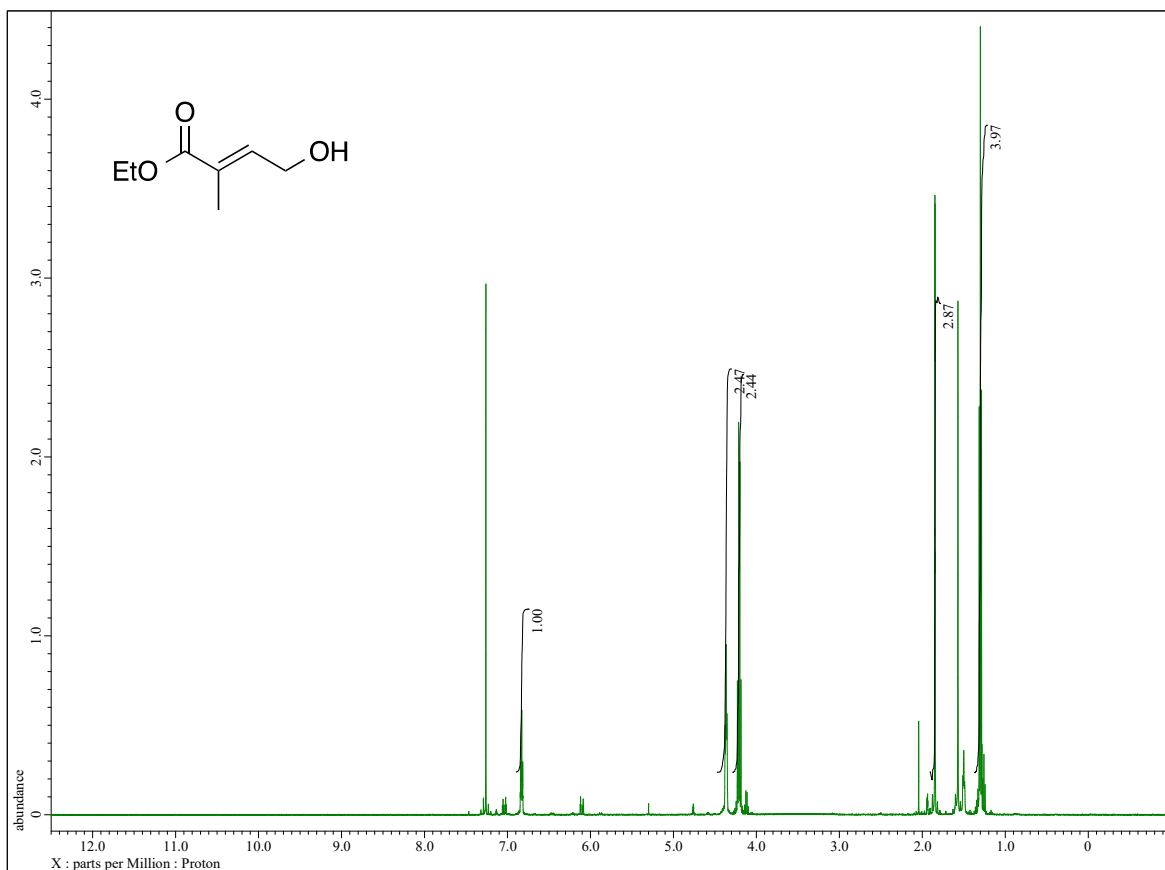
10-3-5. NMR Spectral Data

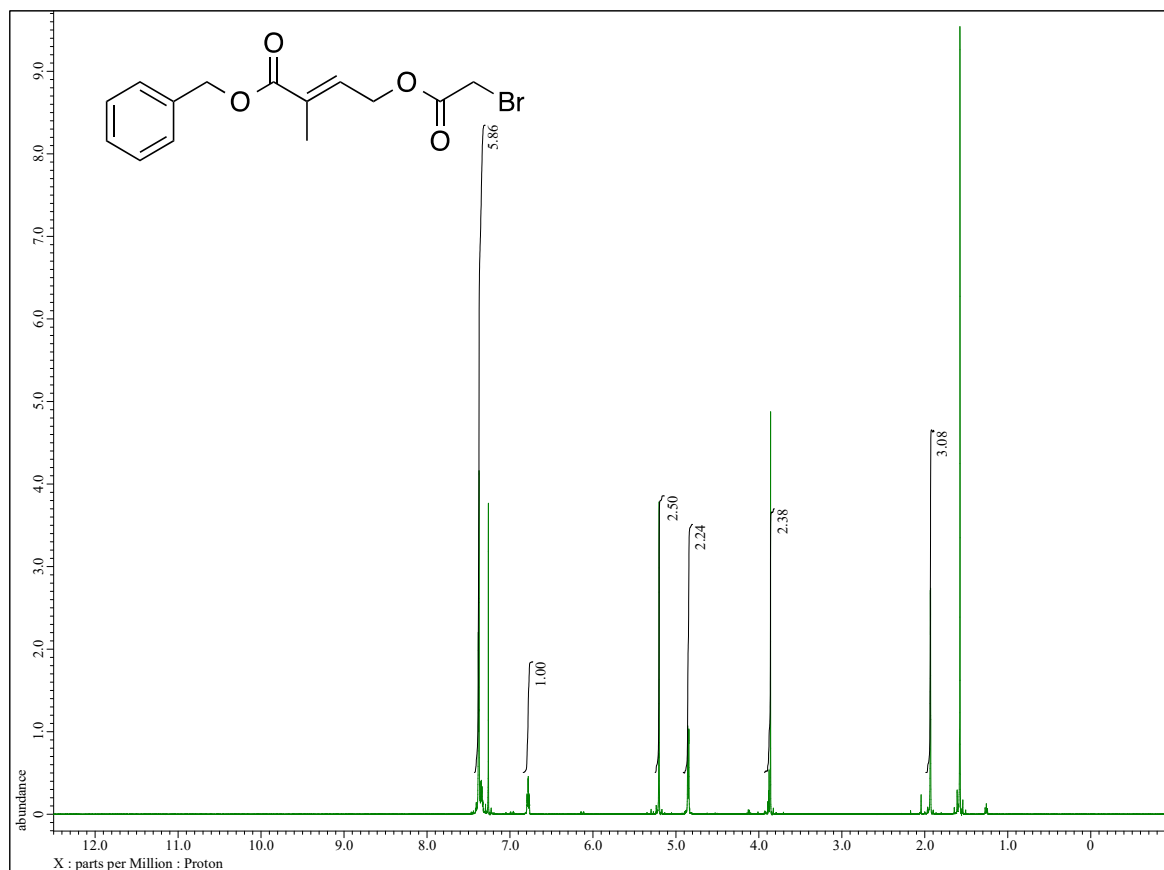
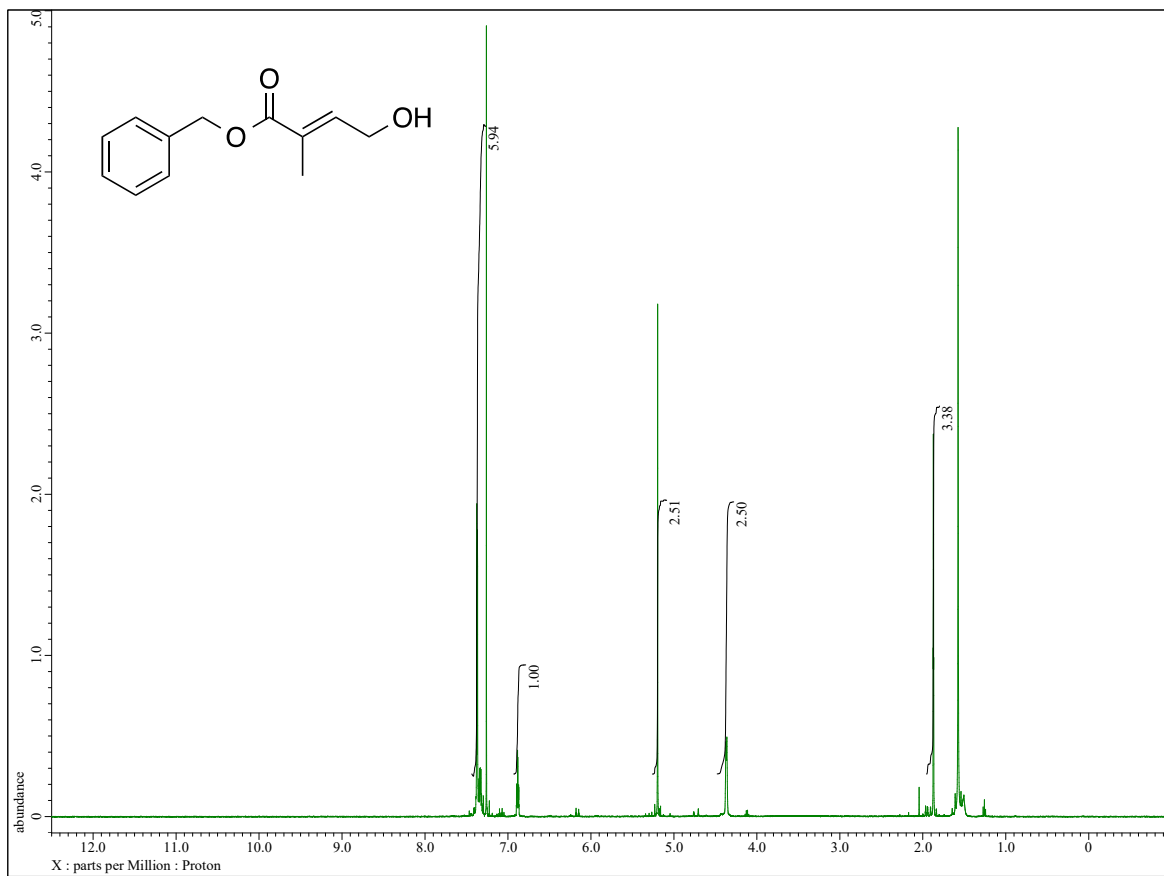


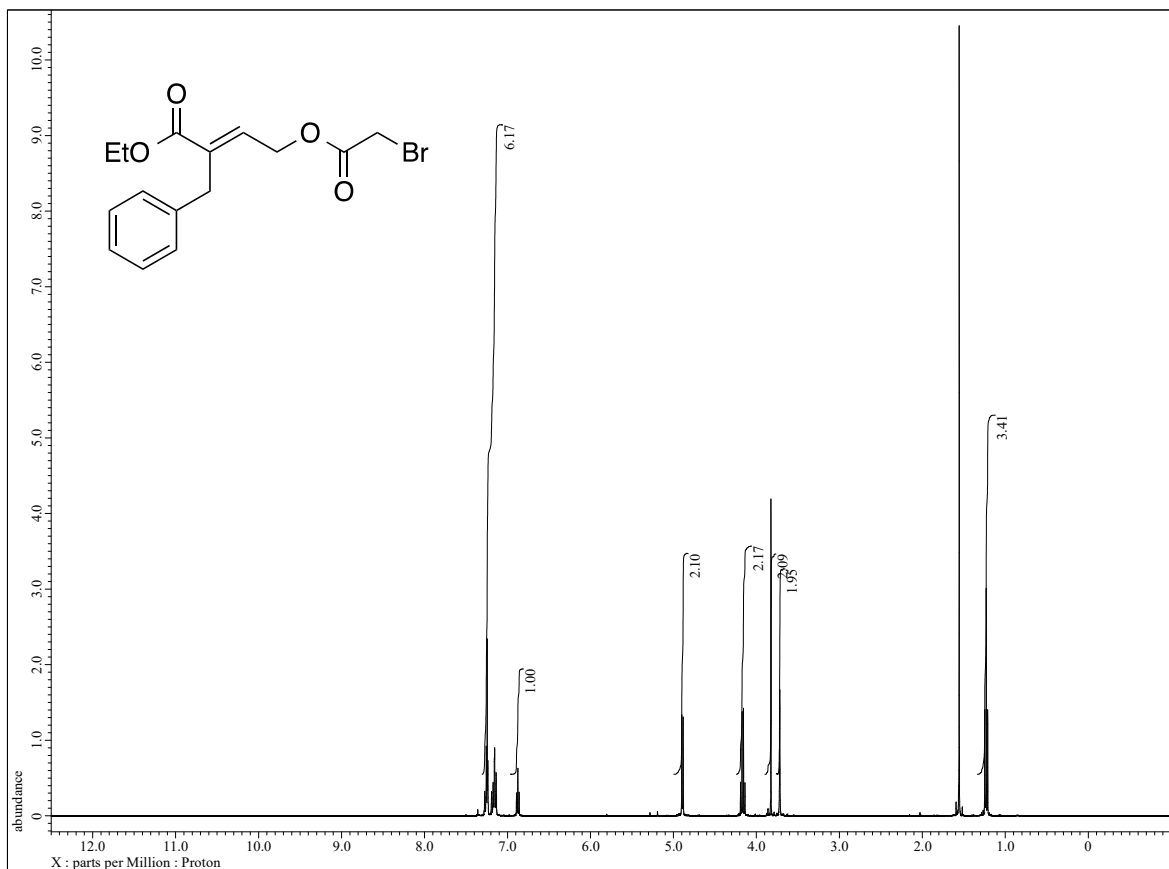
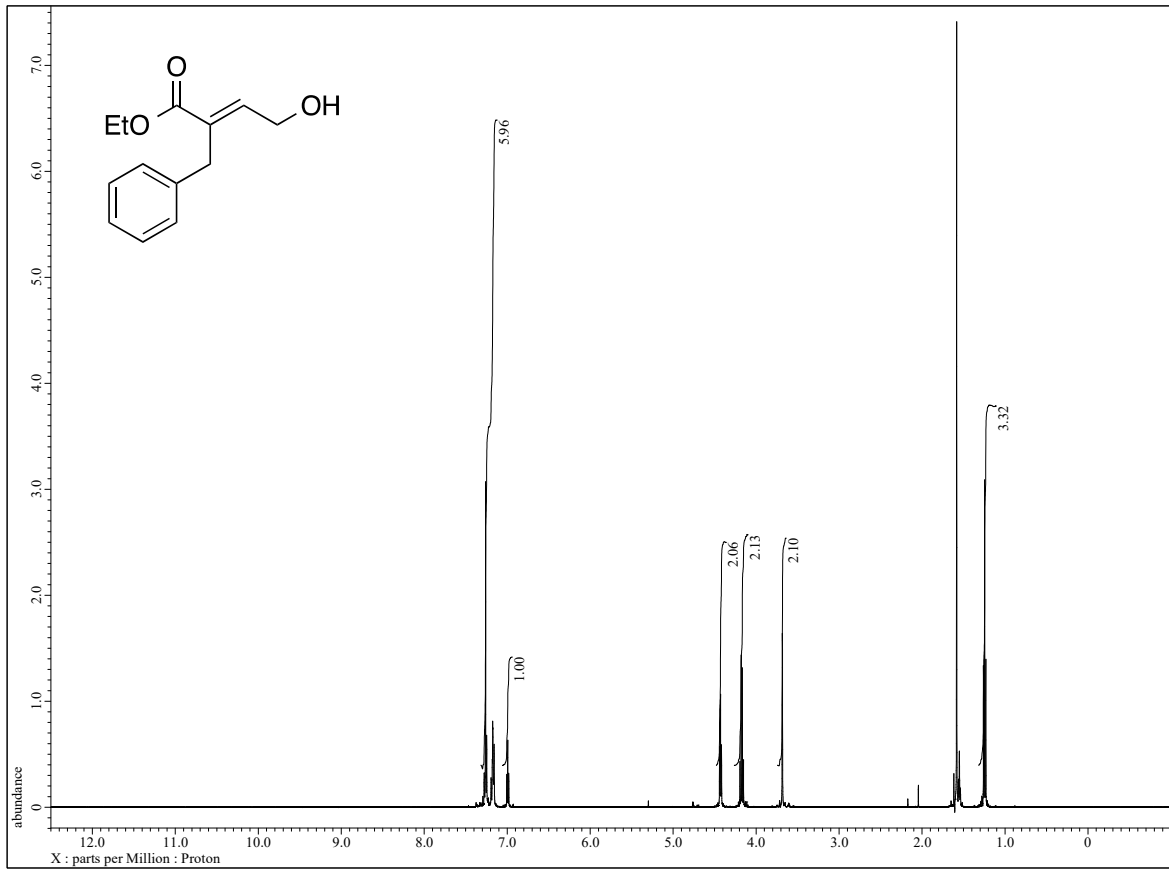


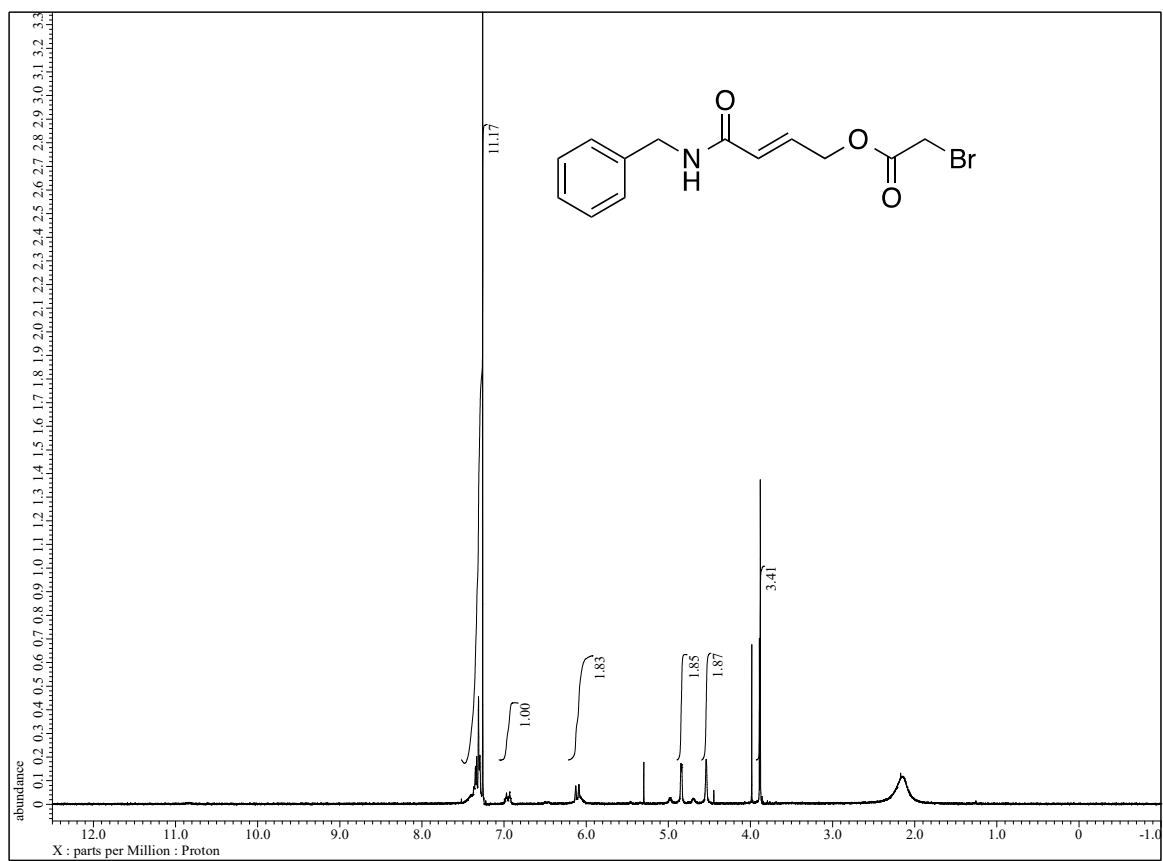
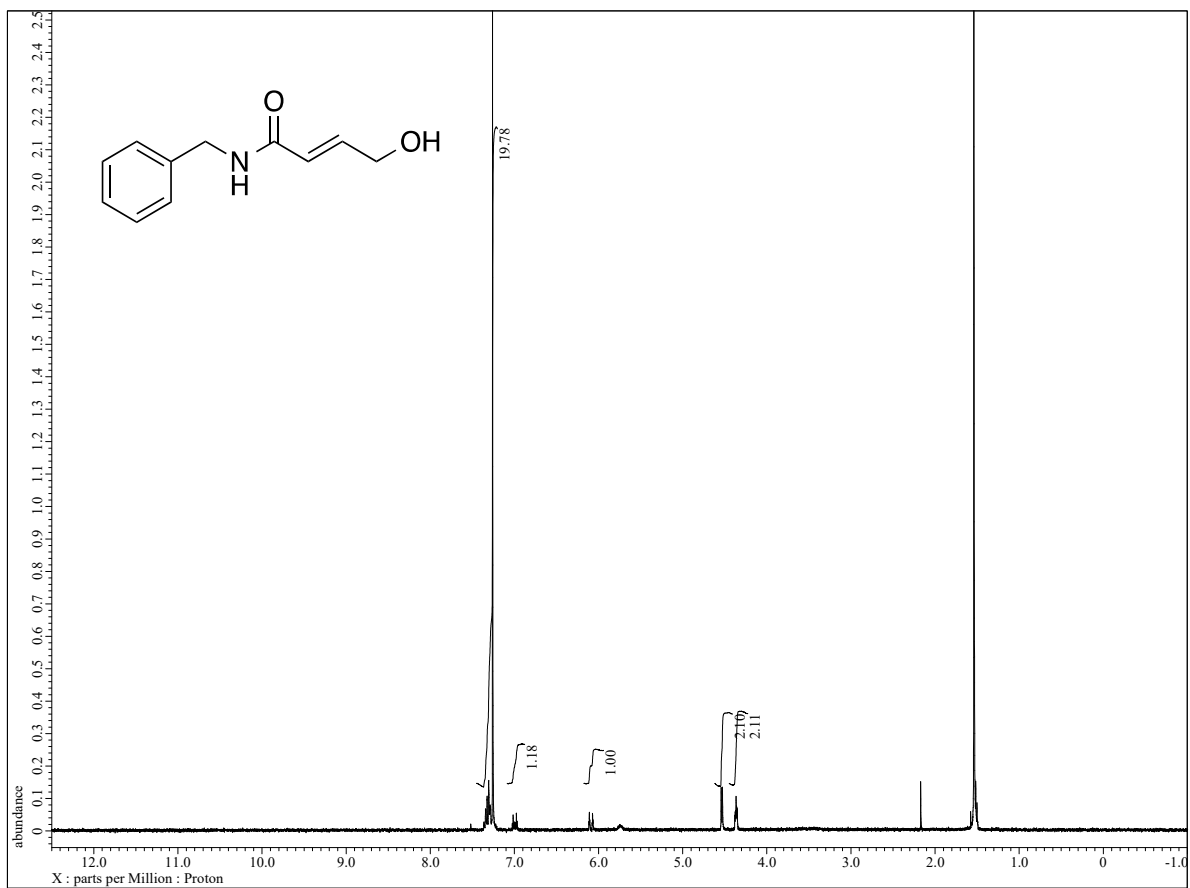


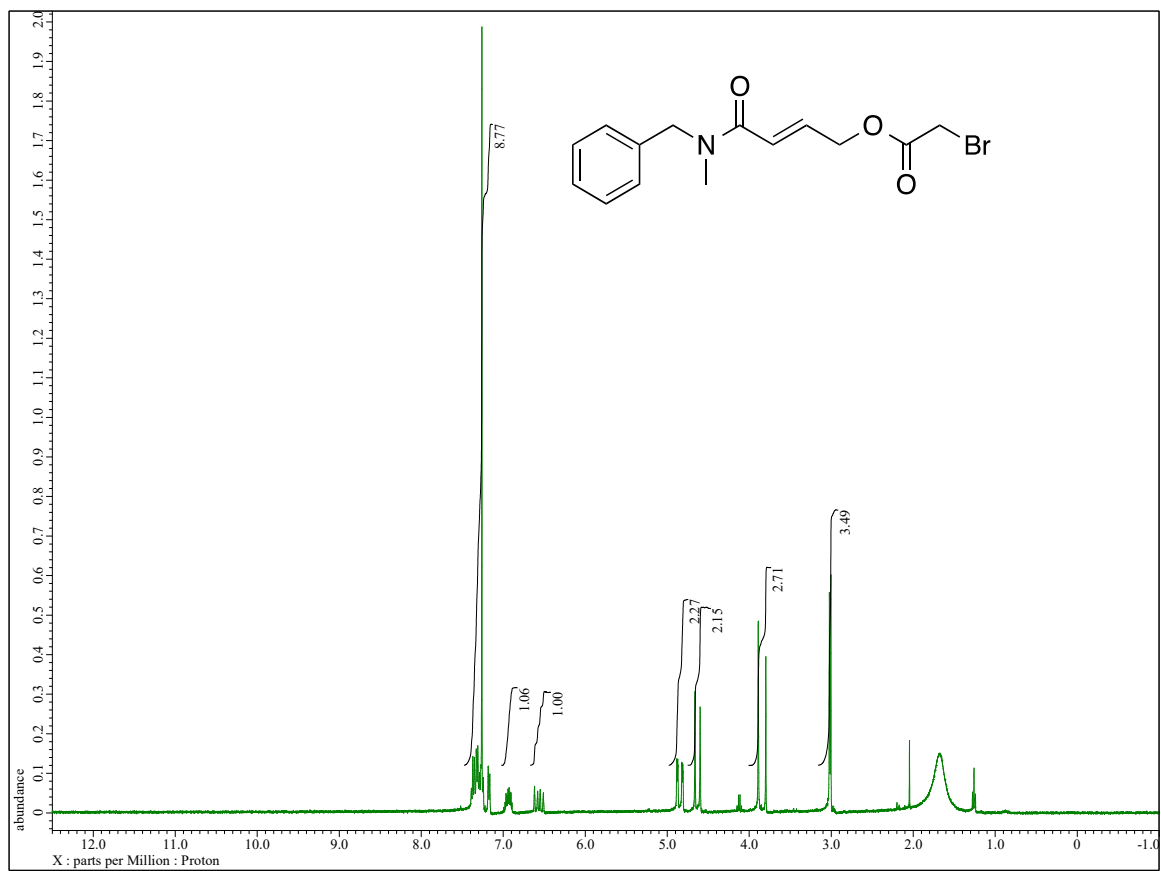
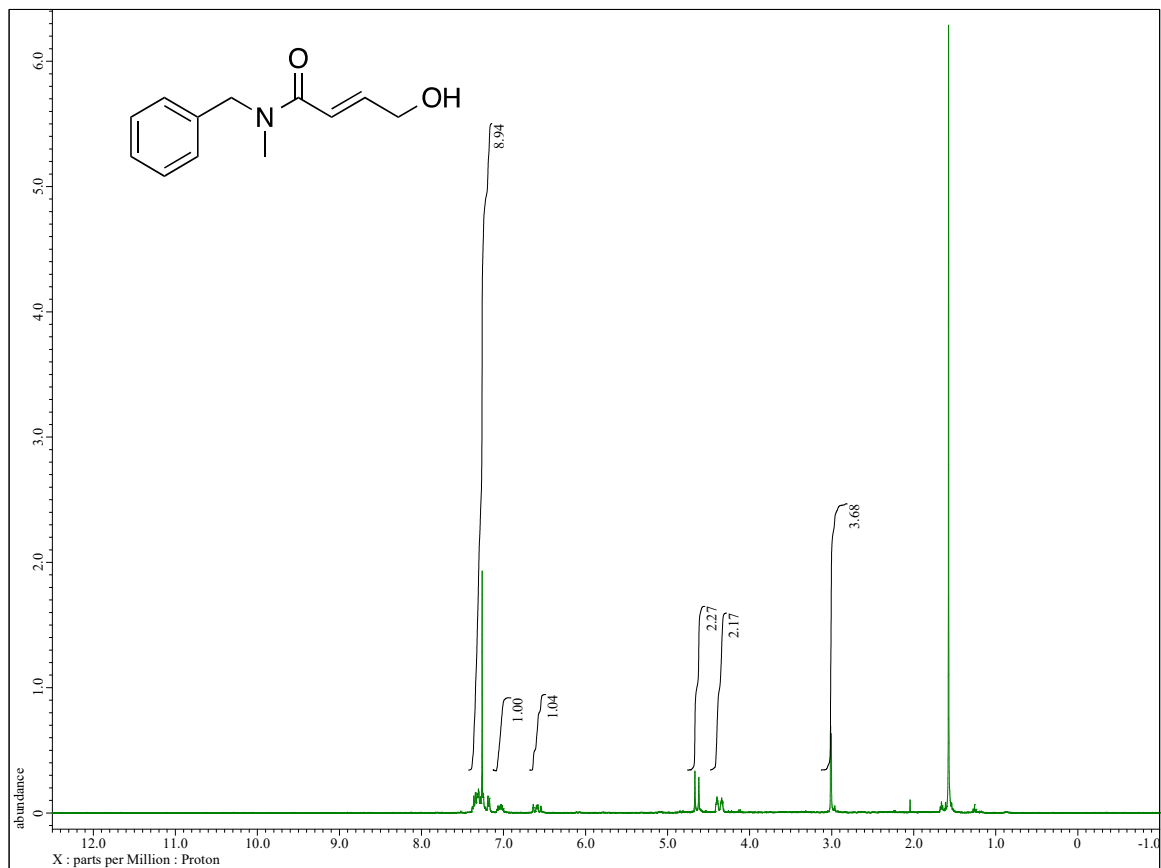


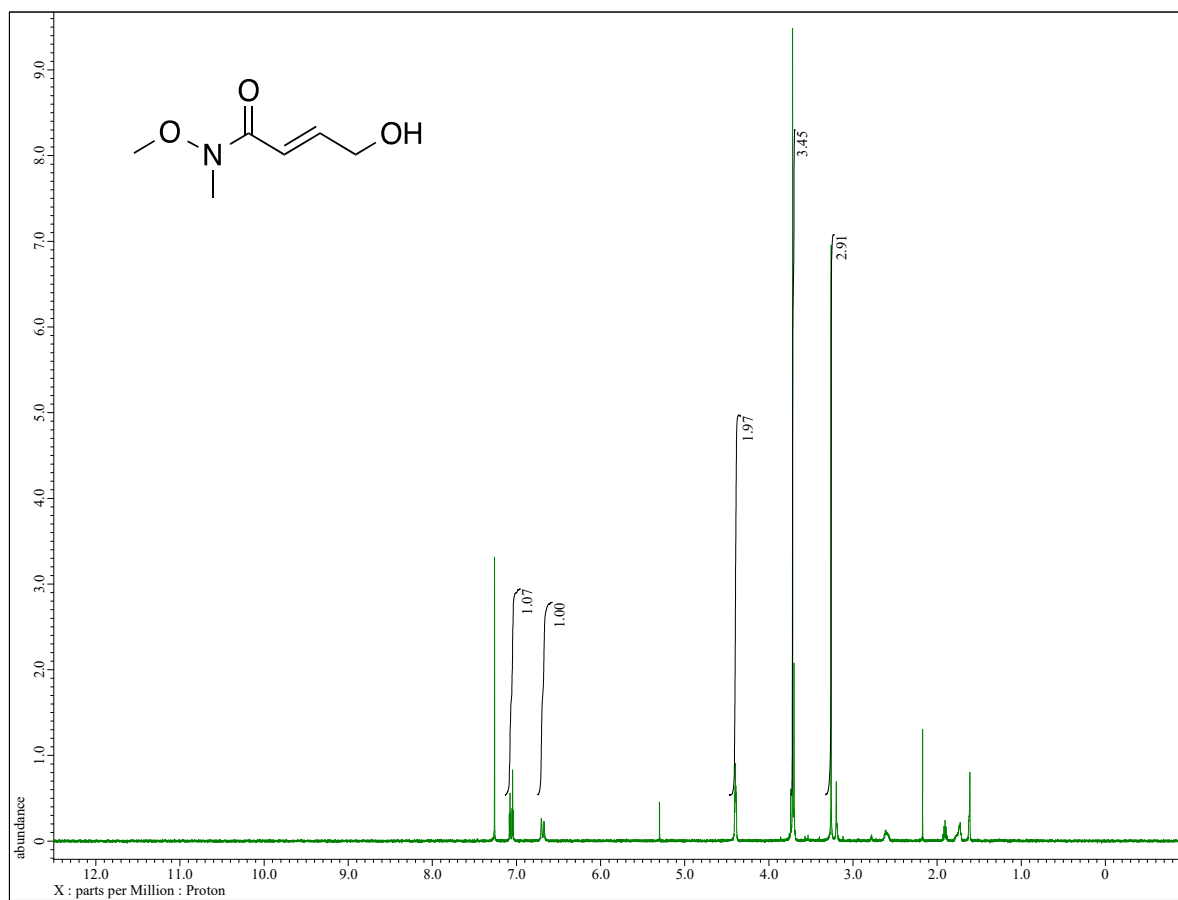
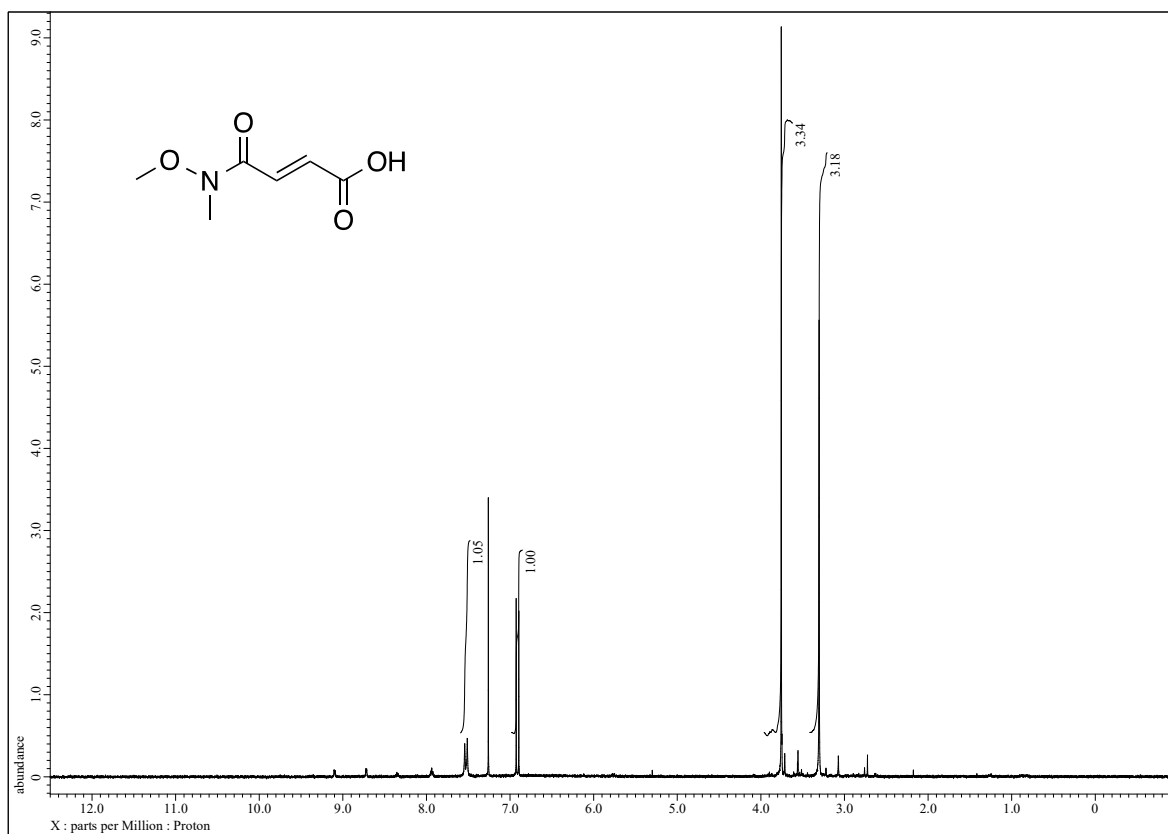


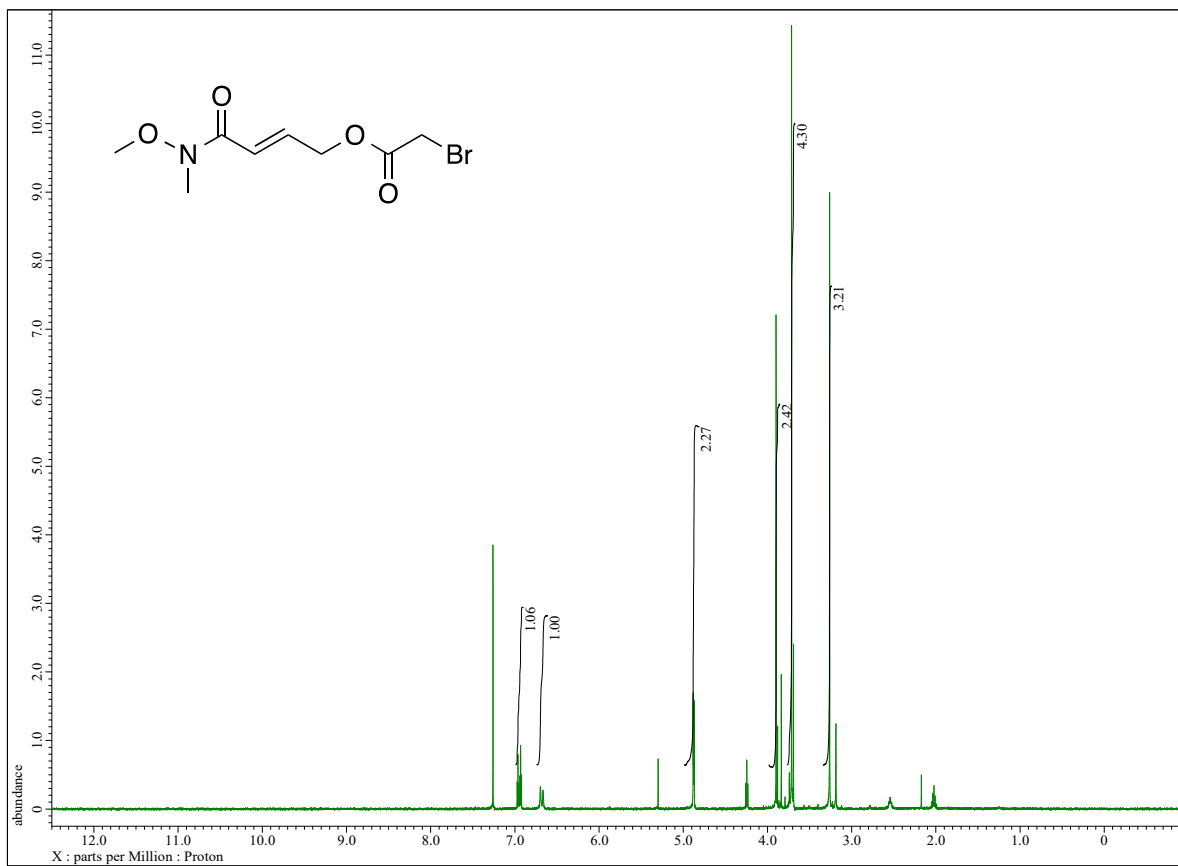


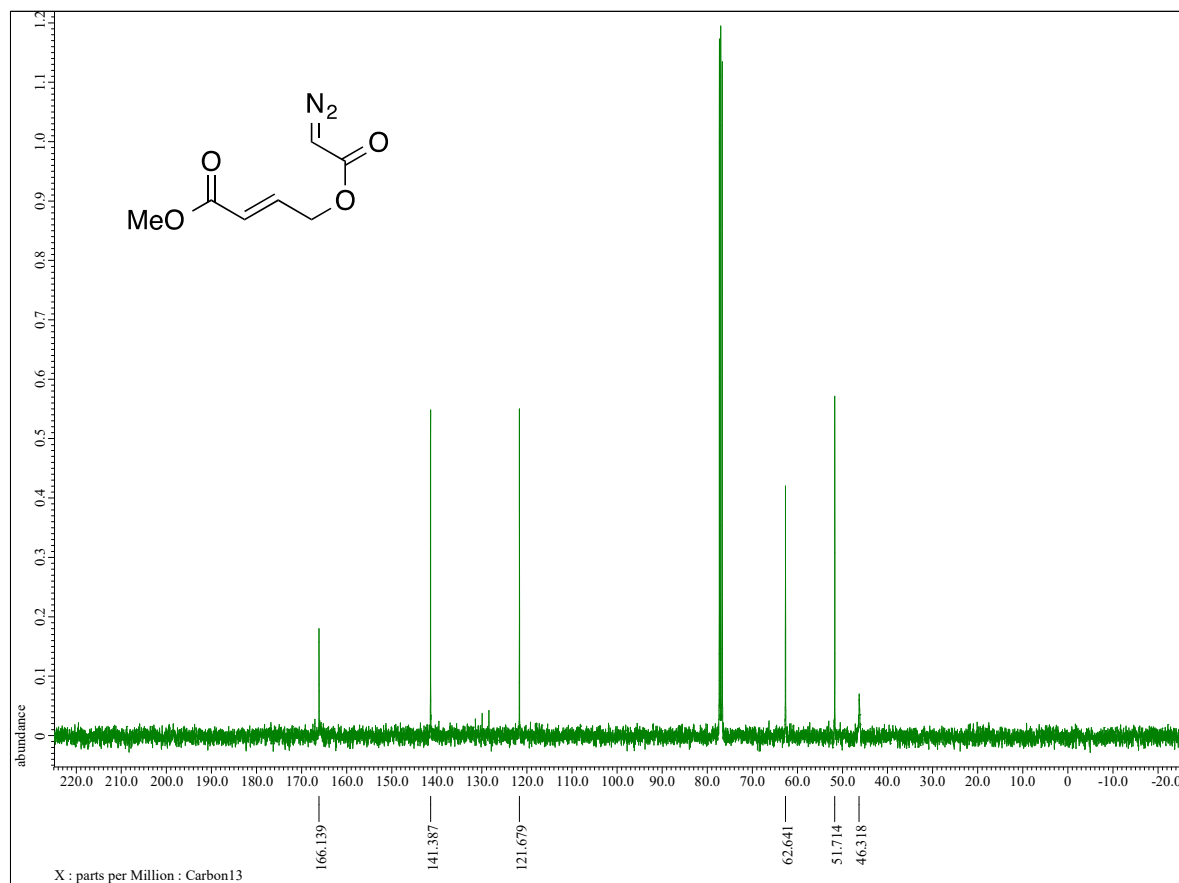
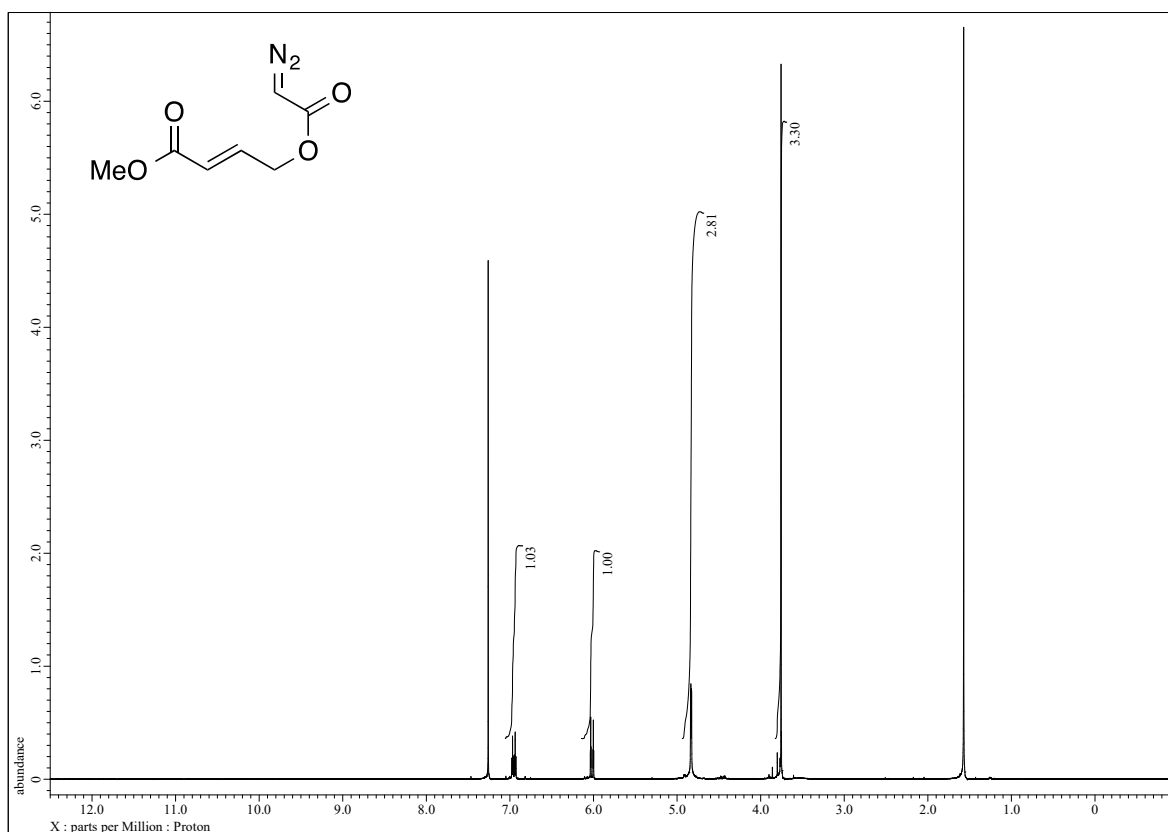


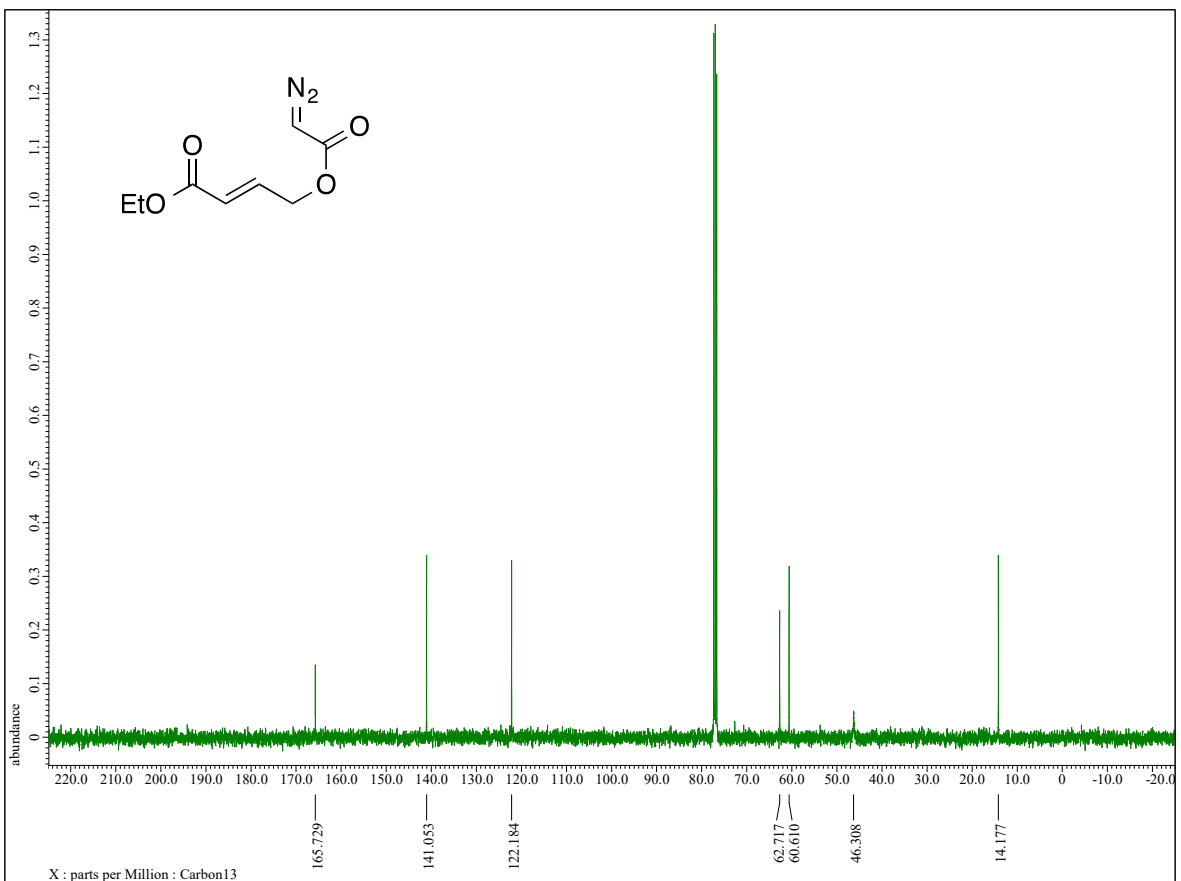
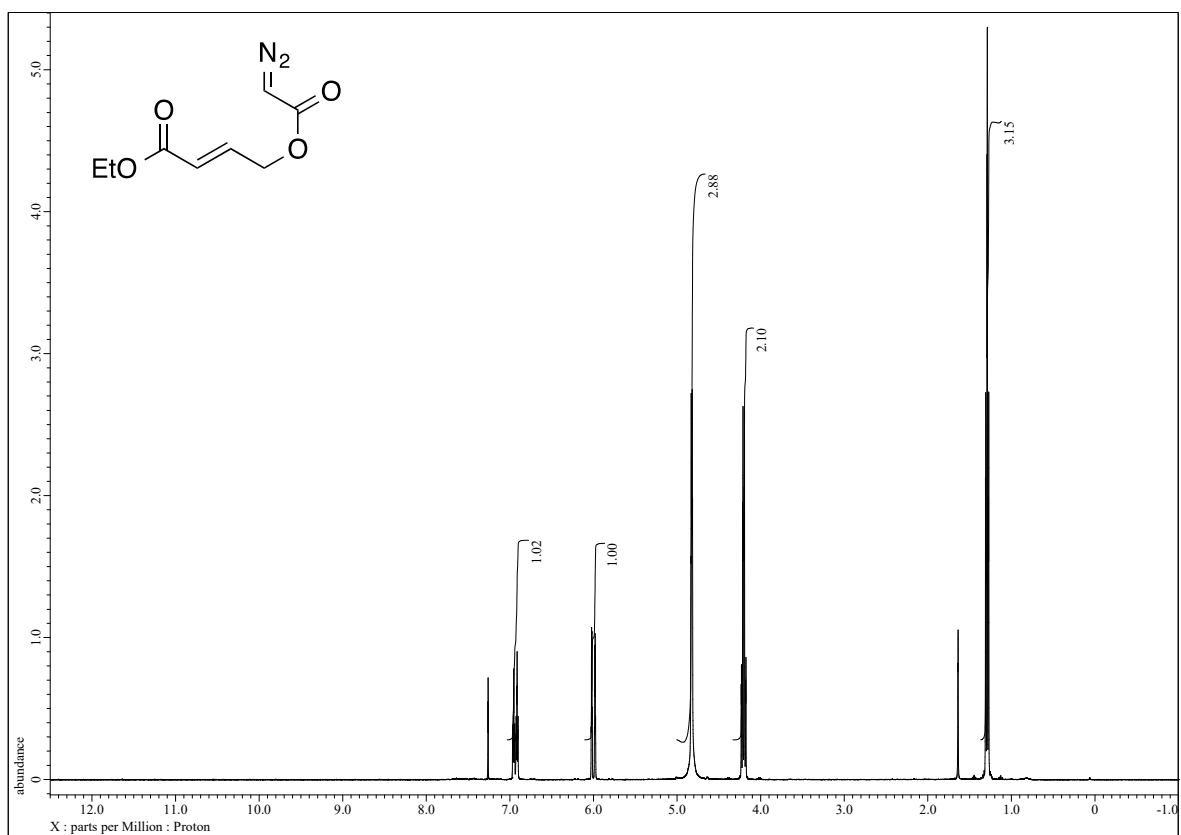


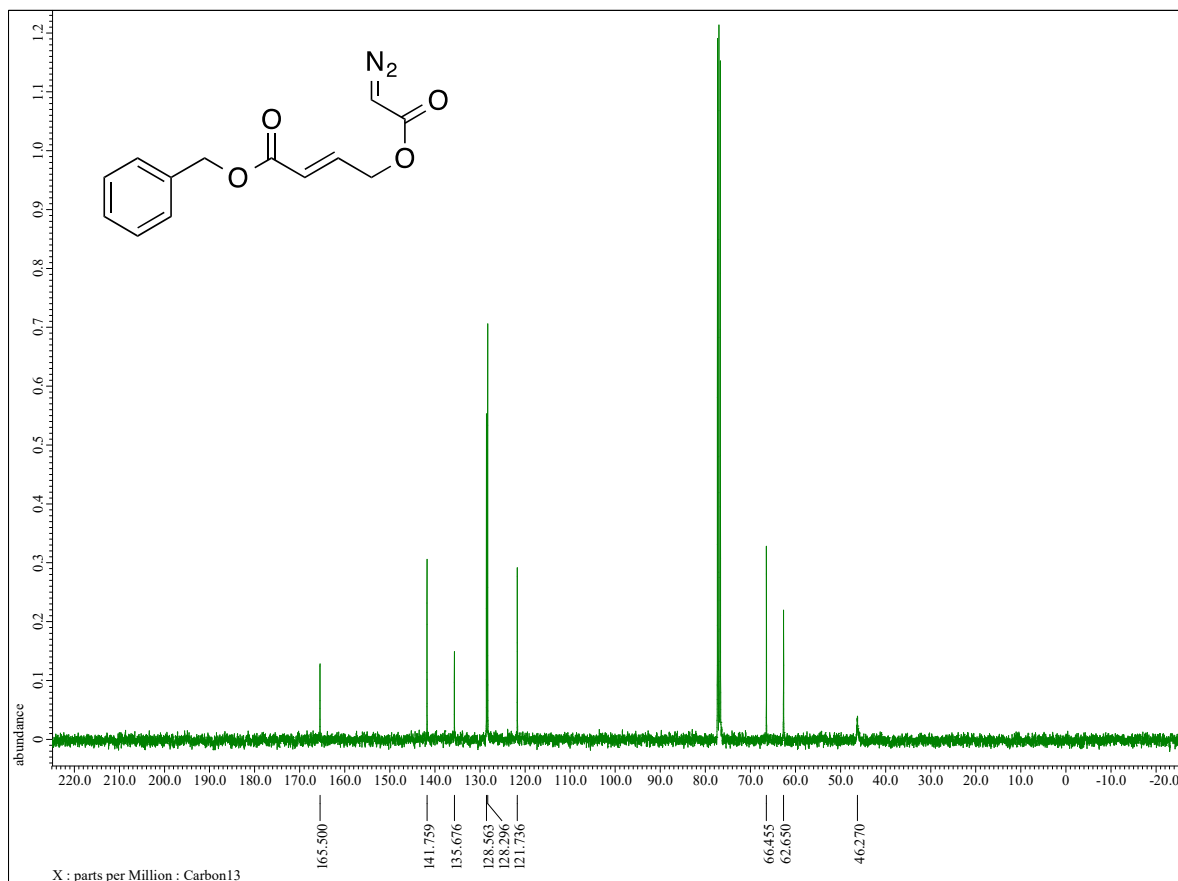
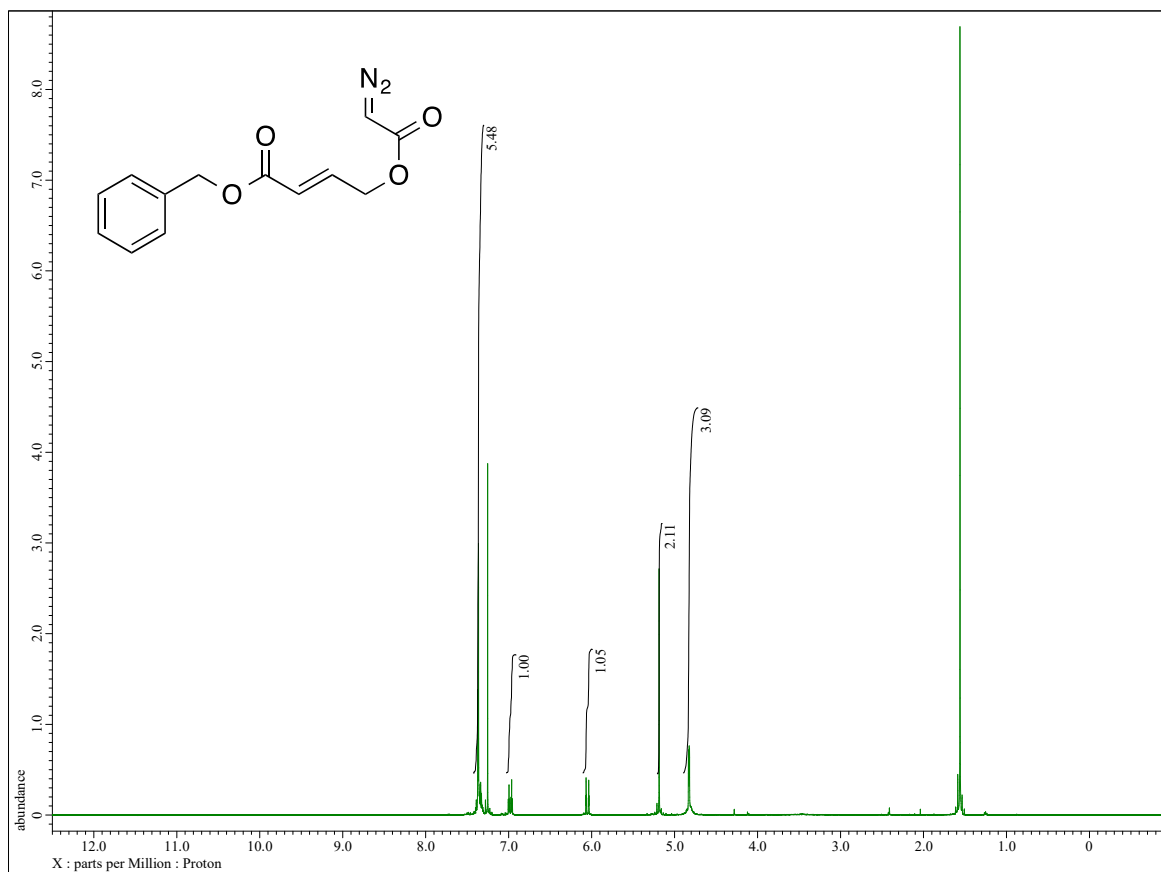


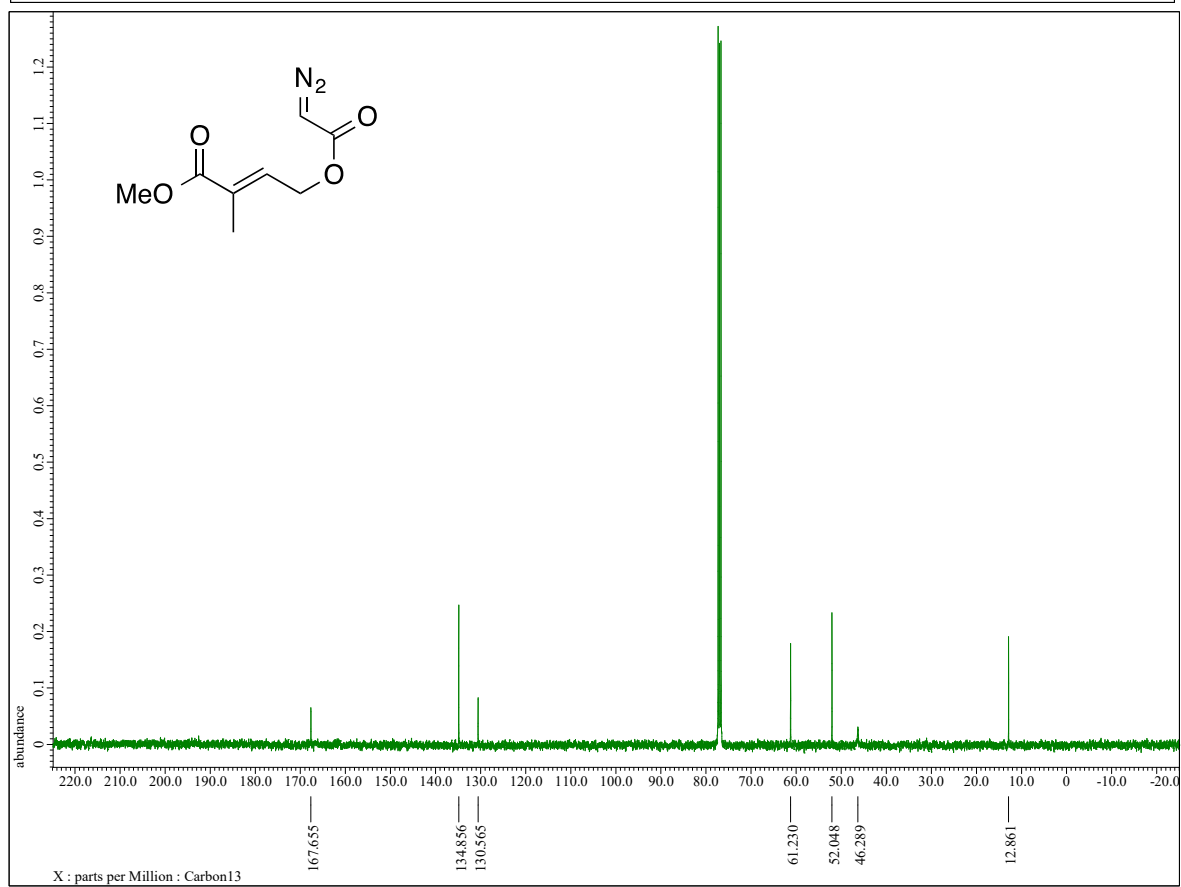
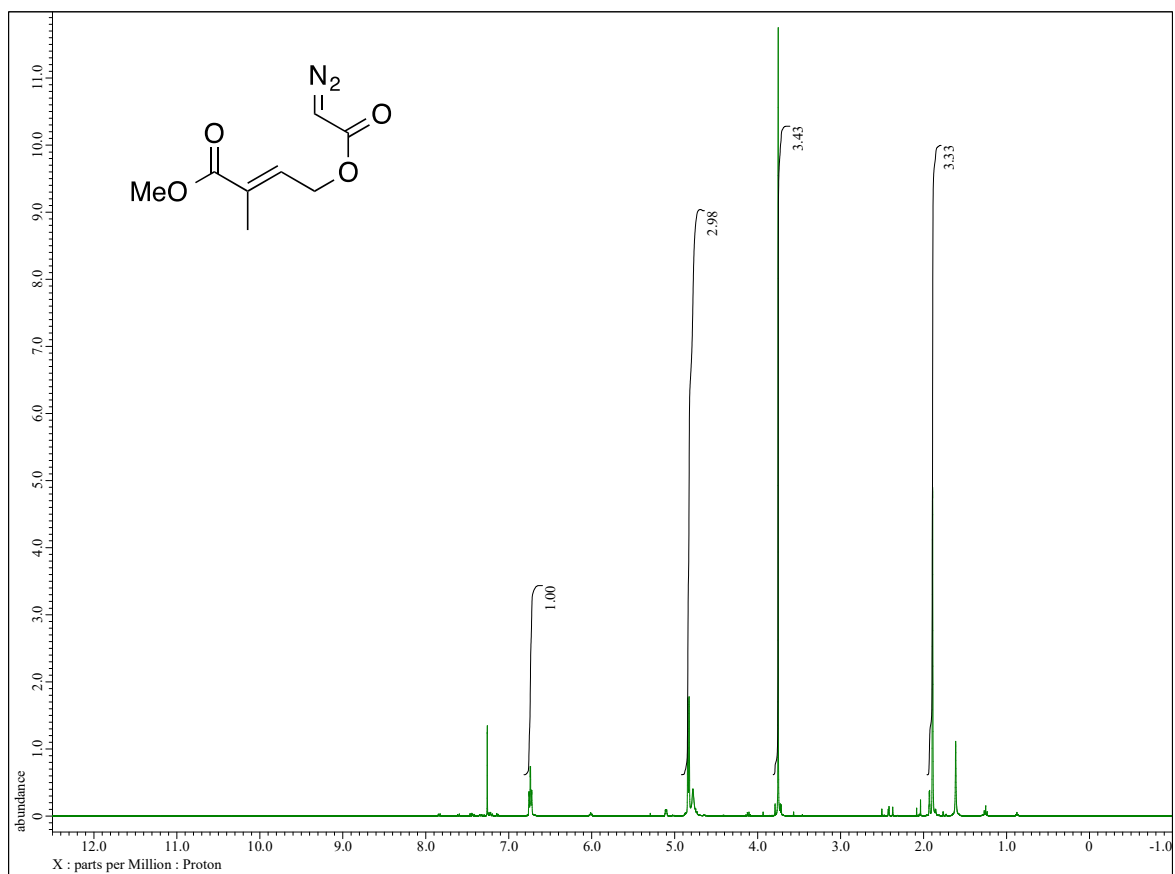


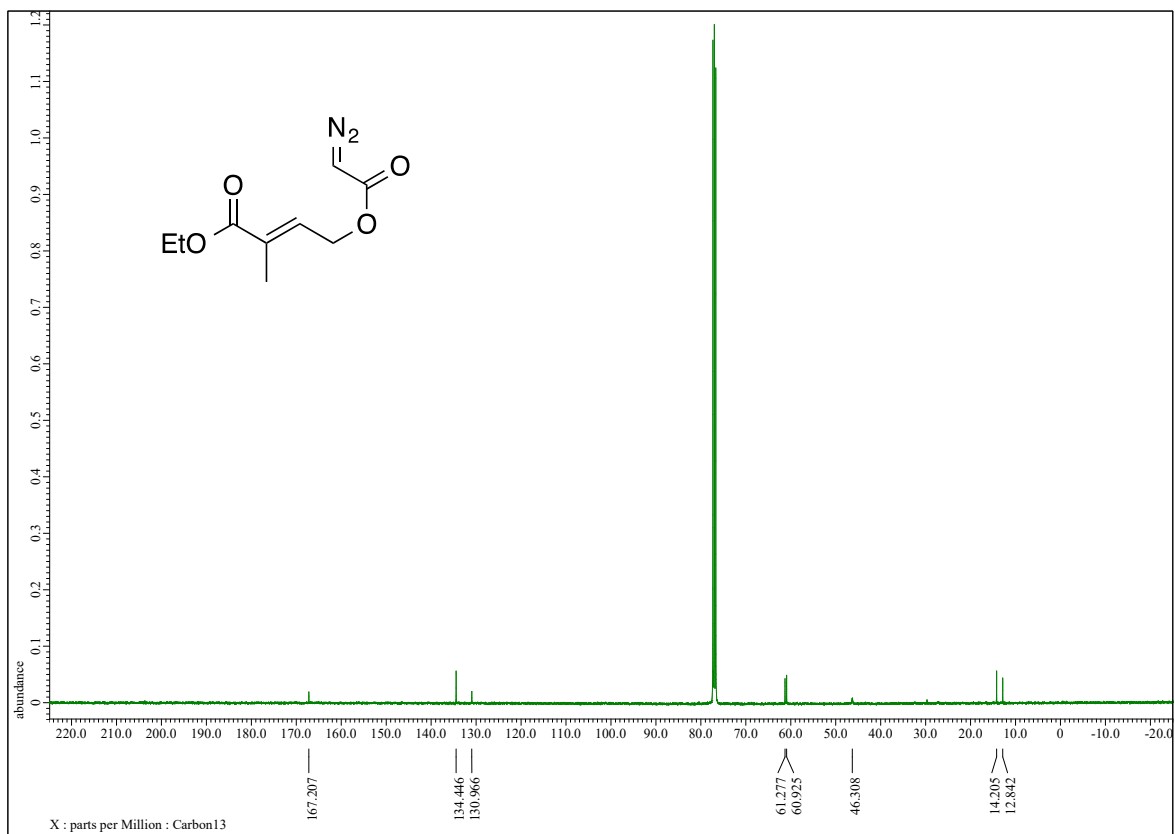
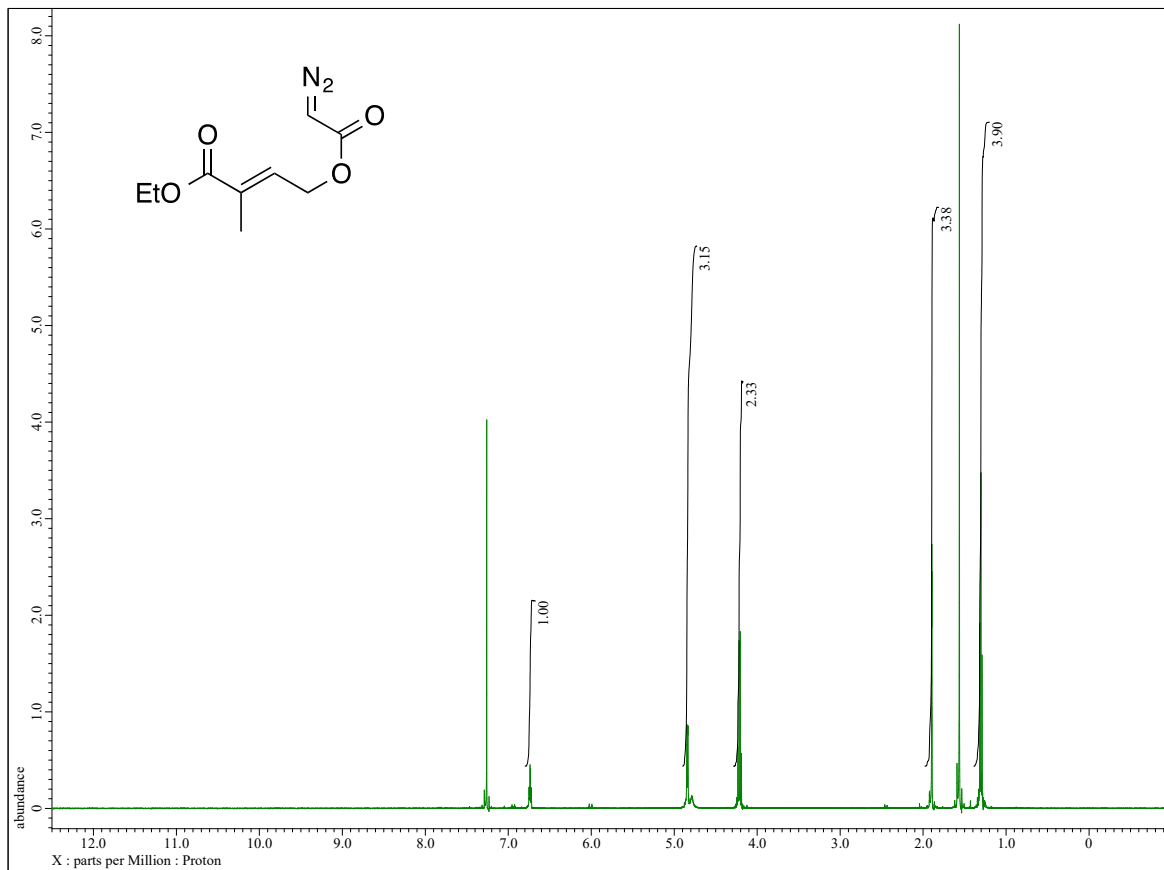


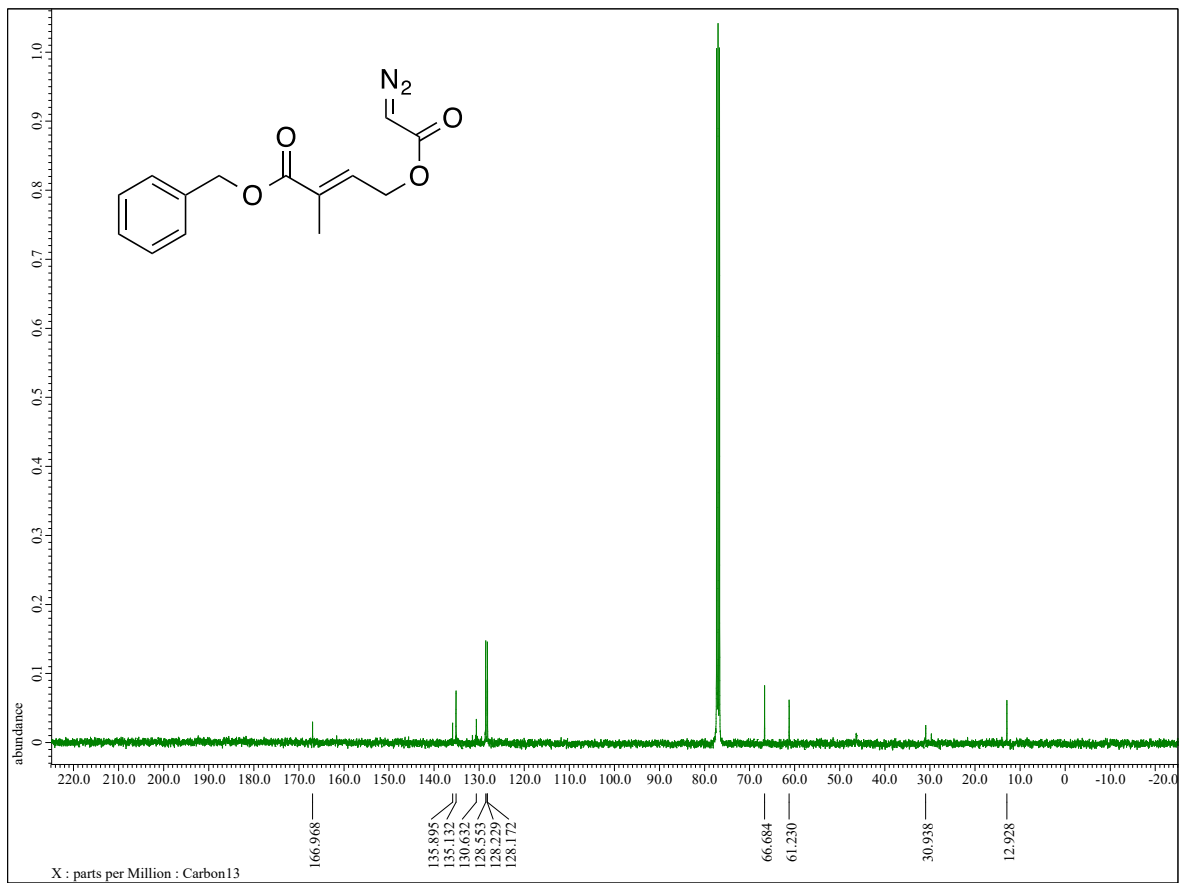
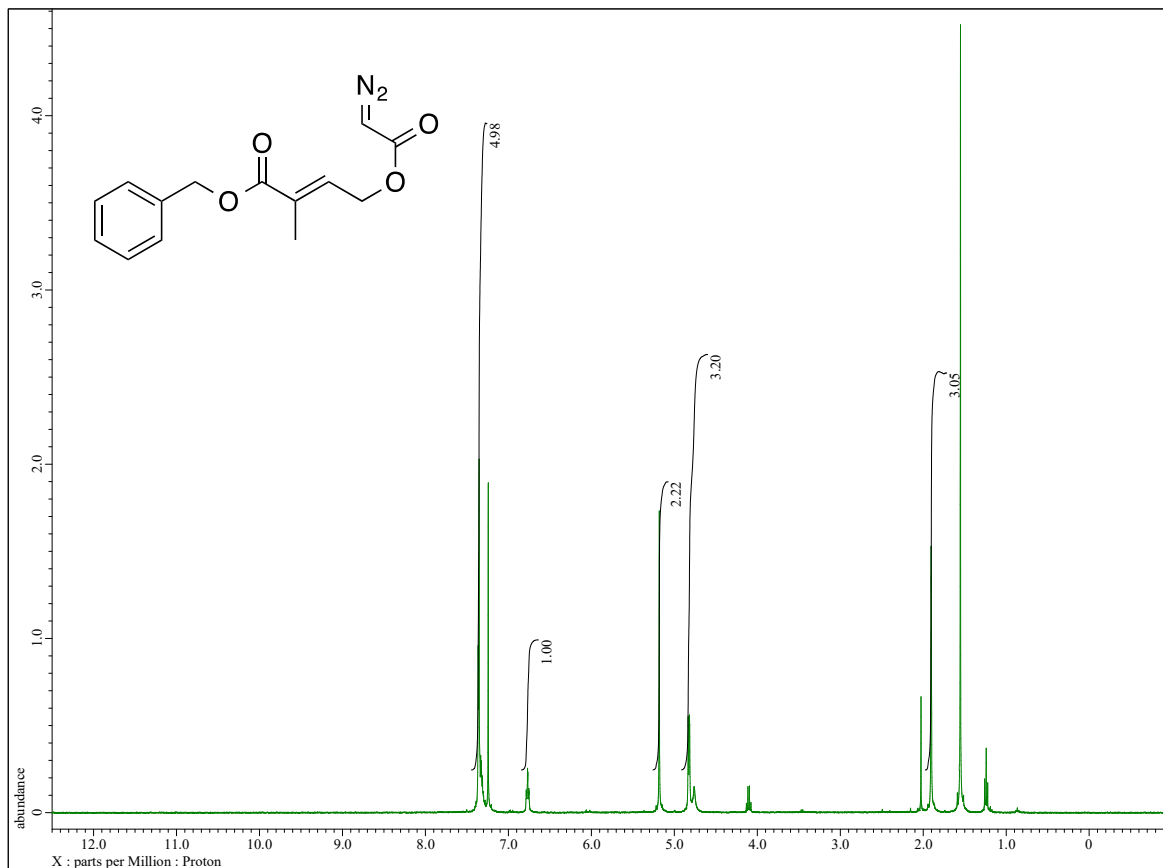


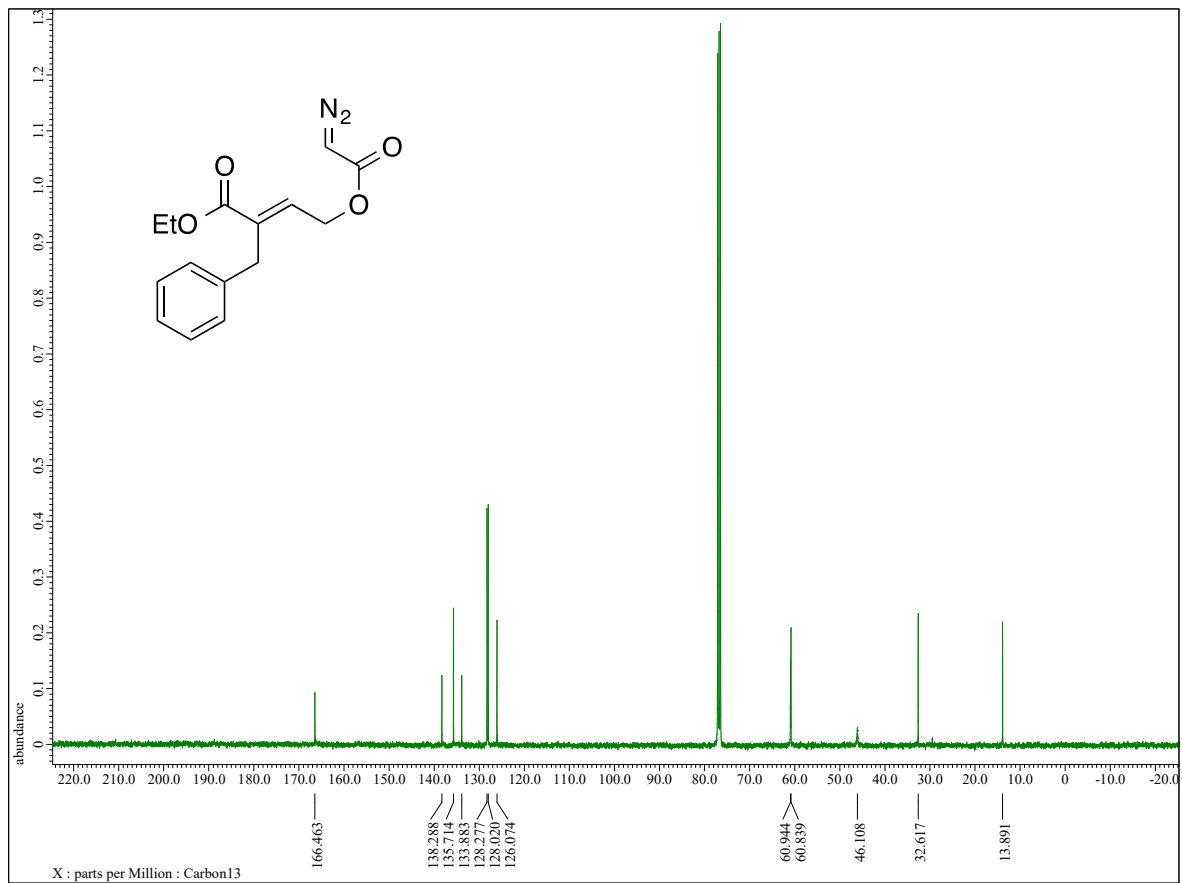
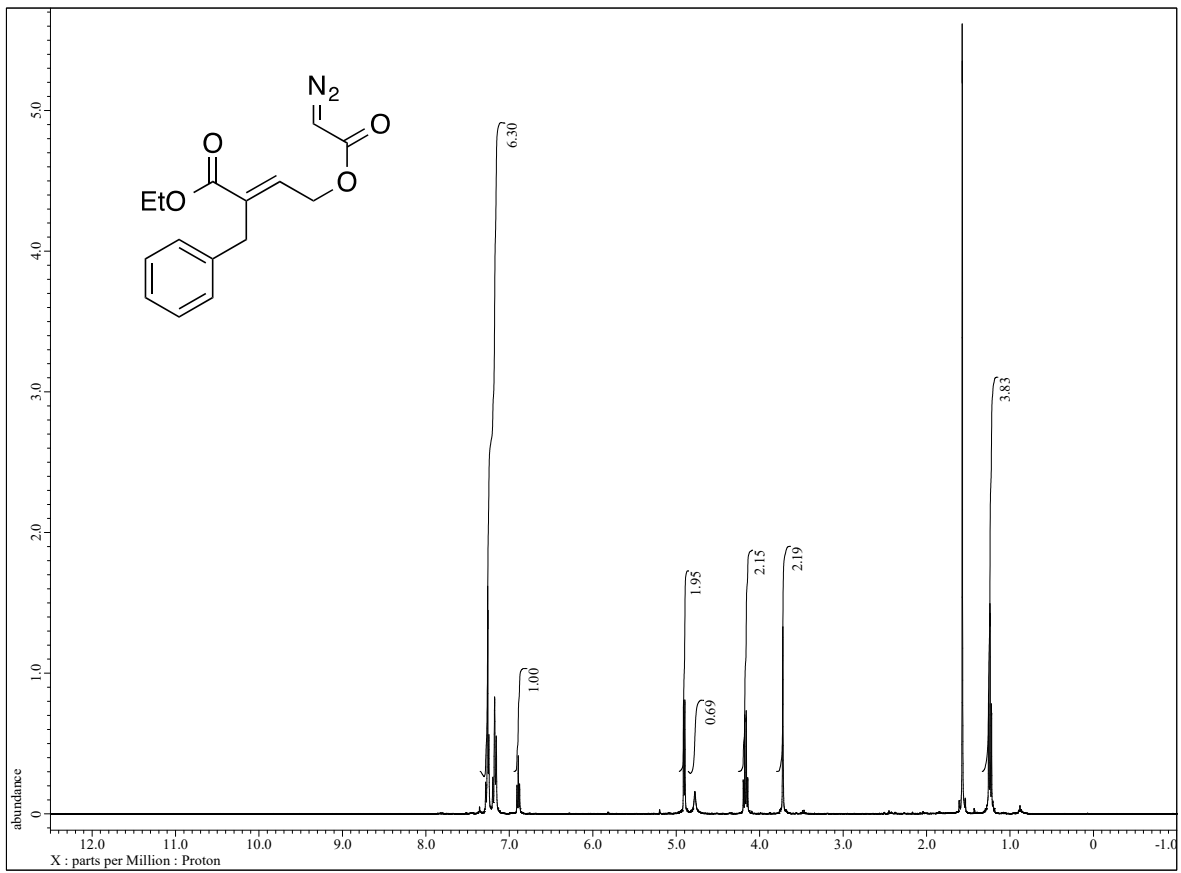


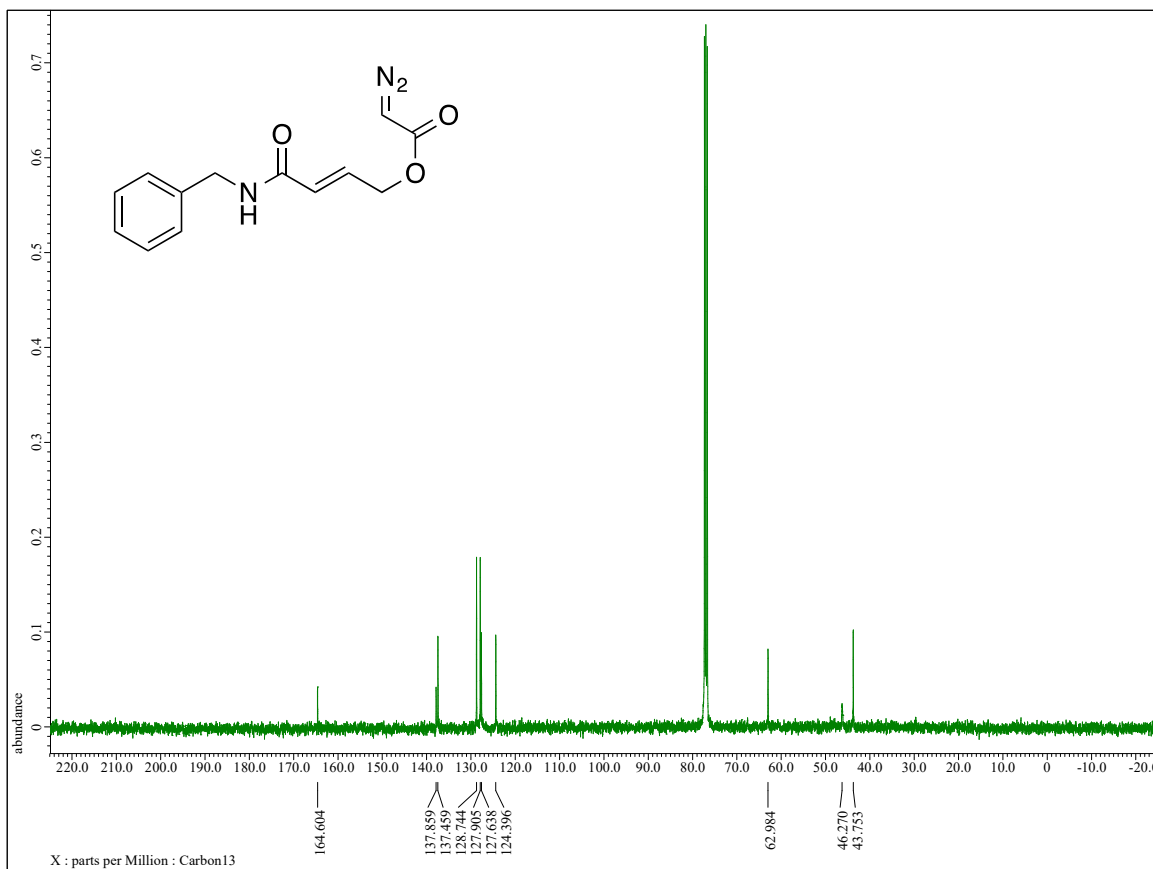
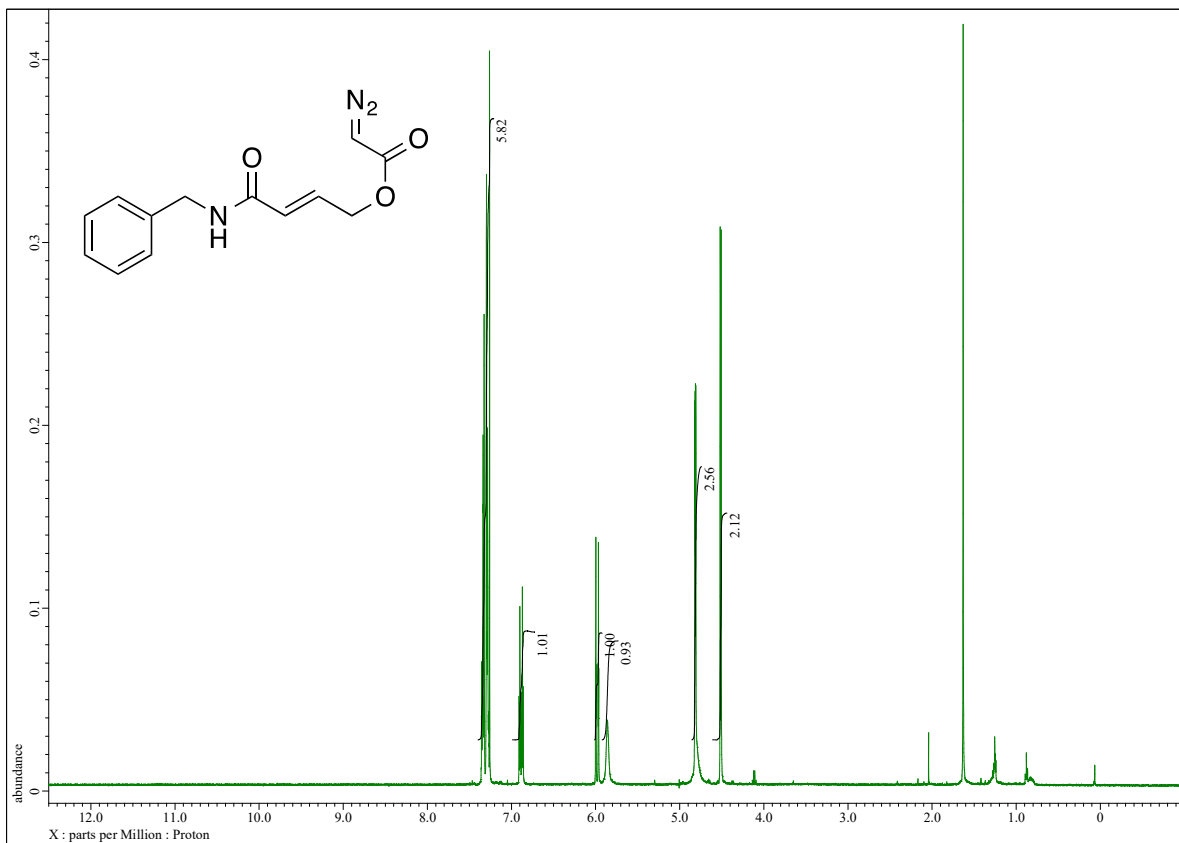


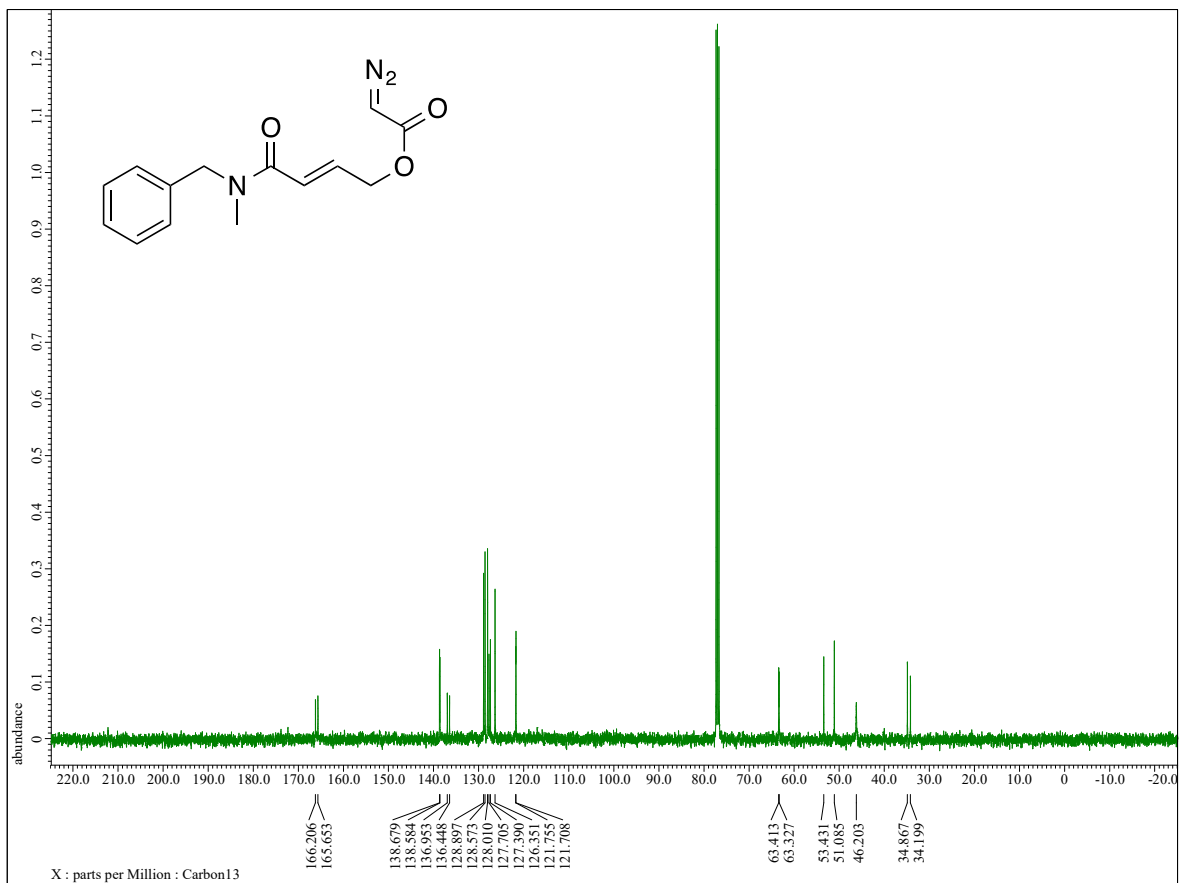
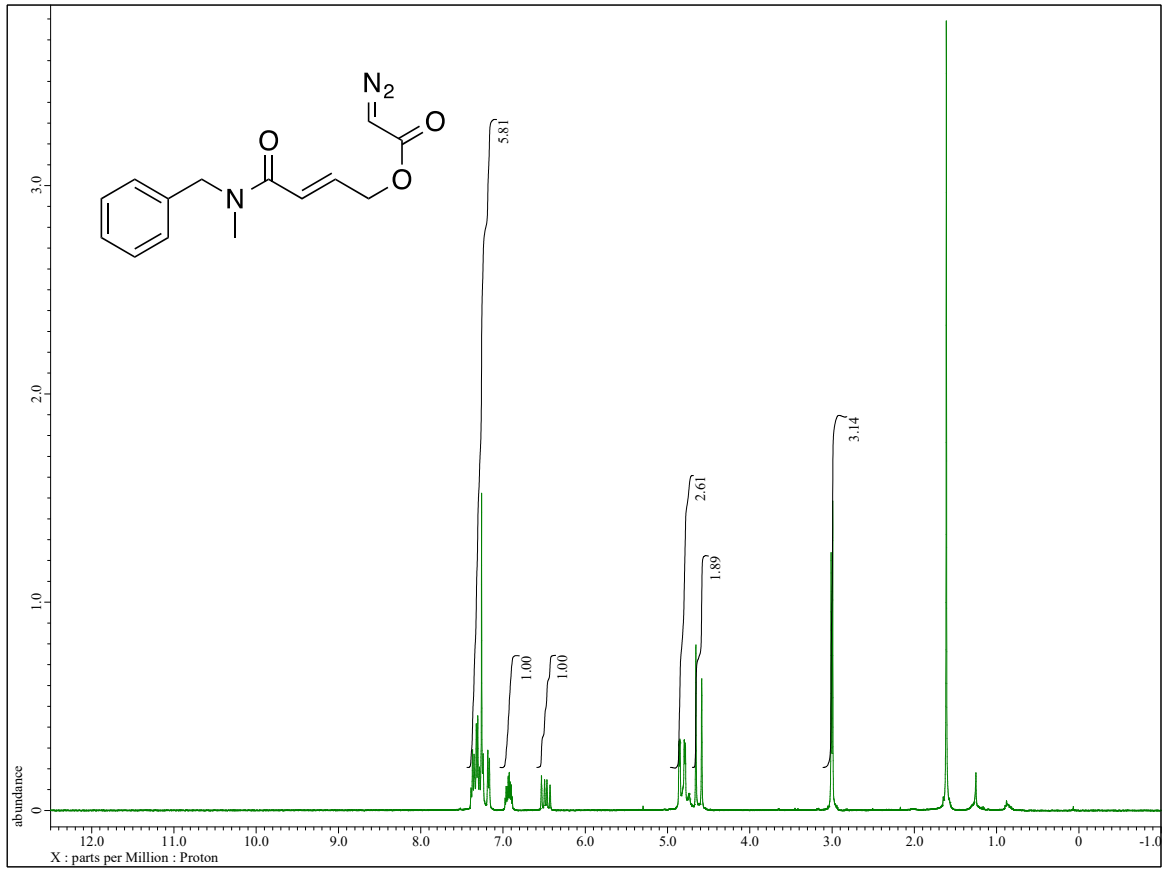


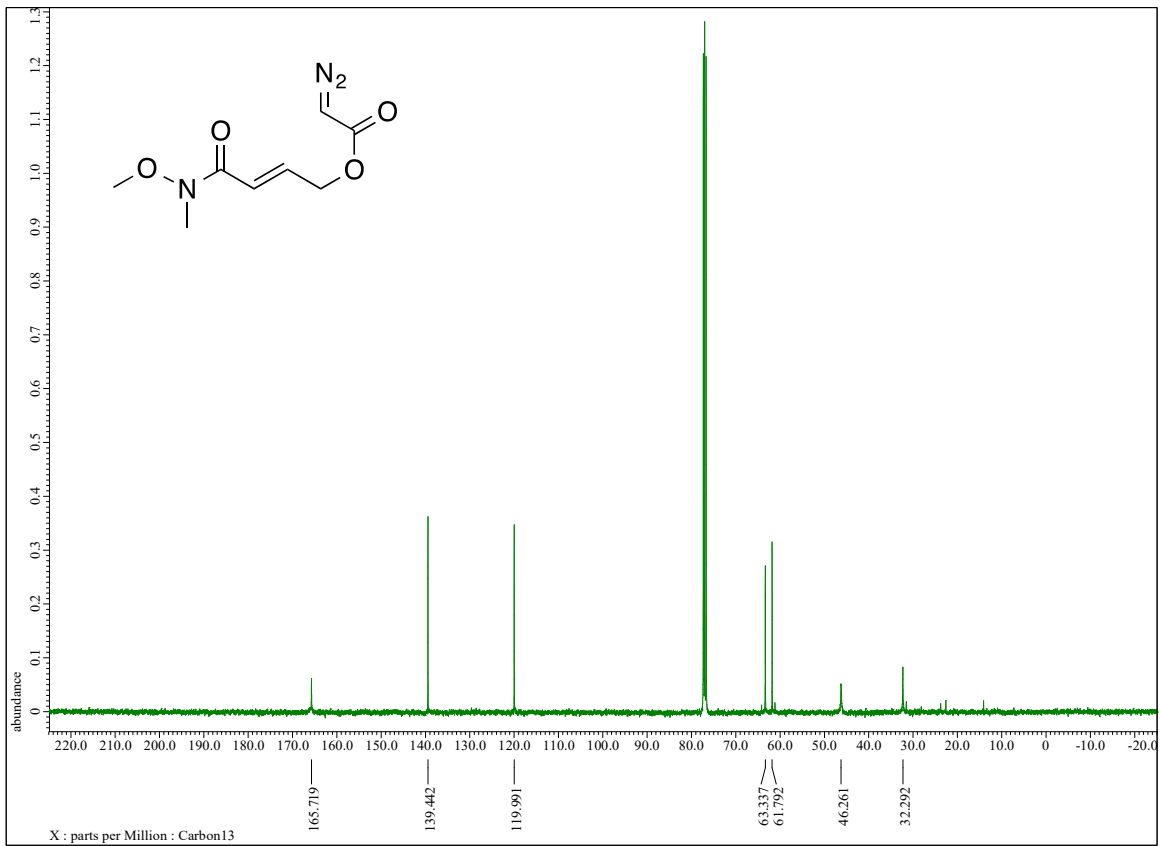


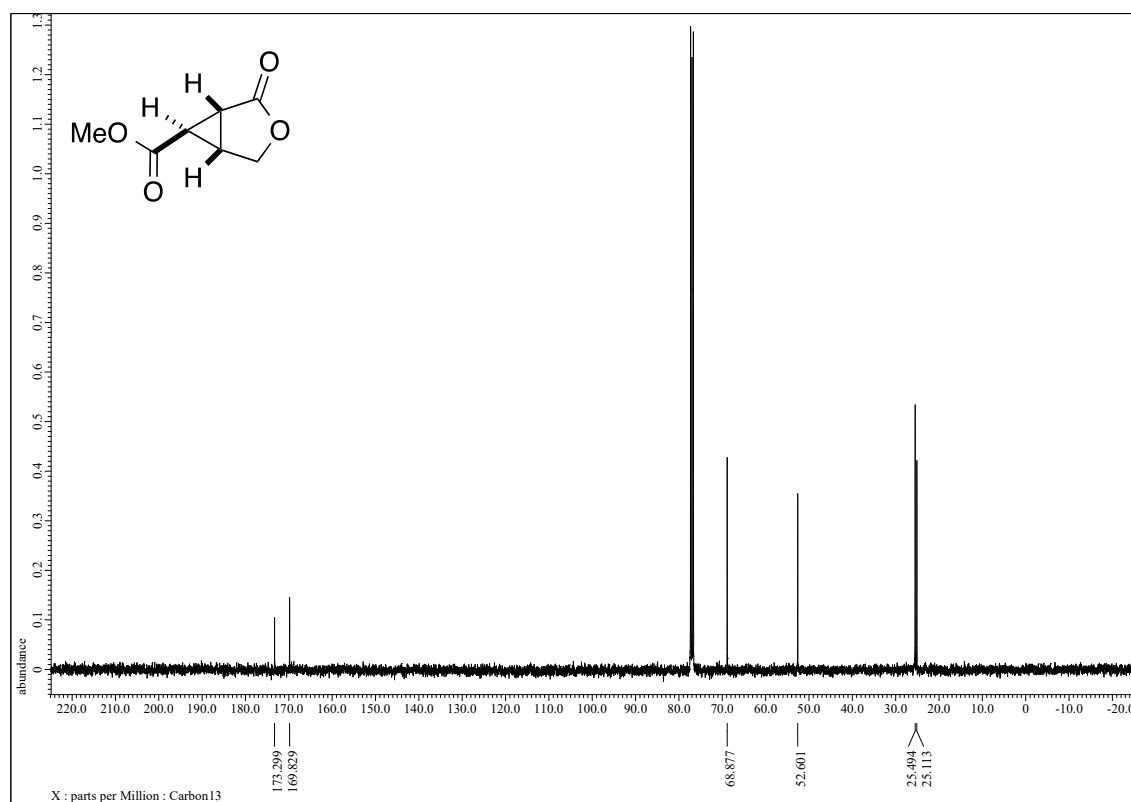
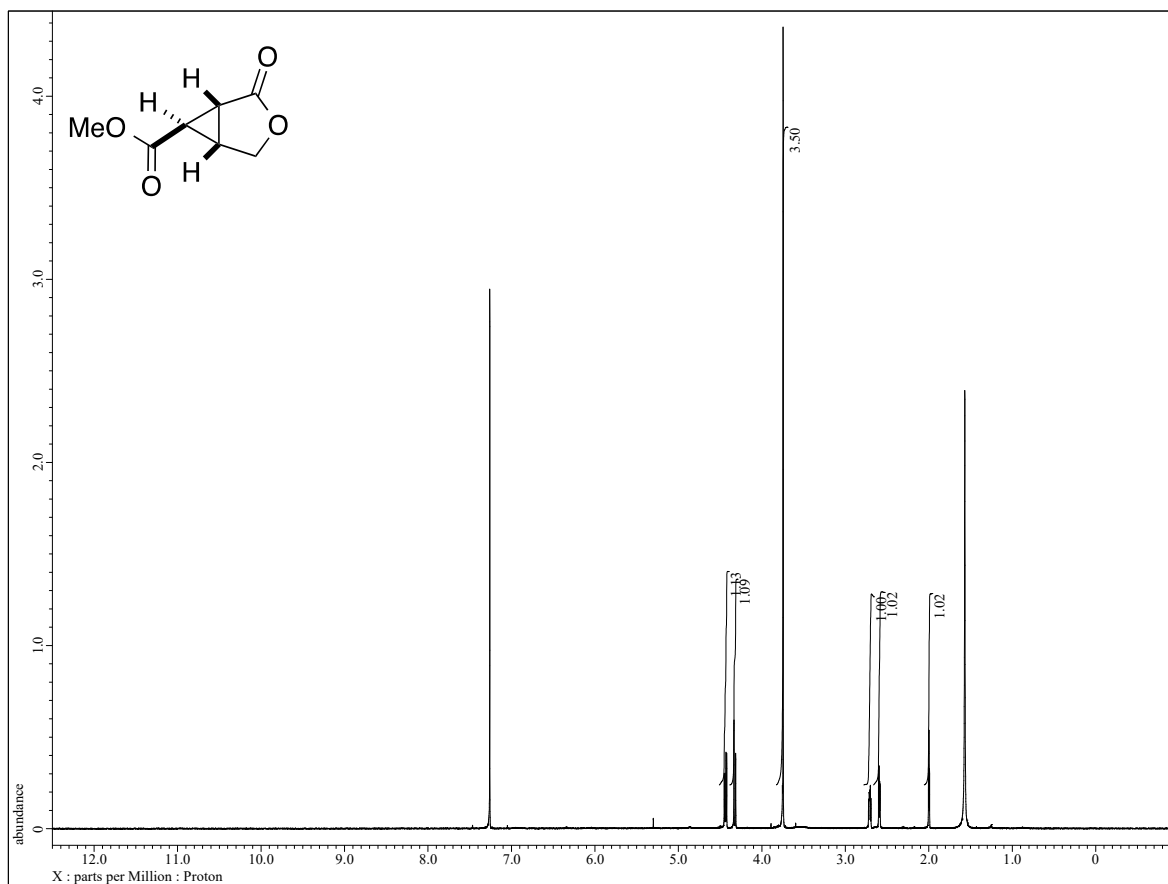


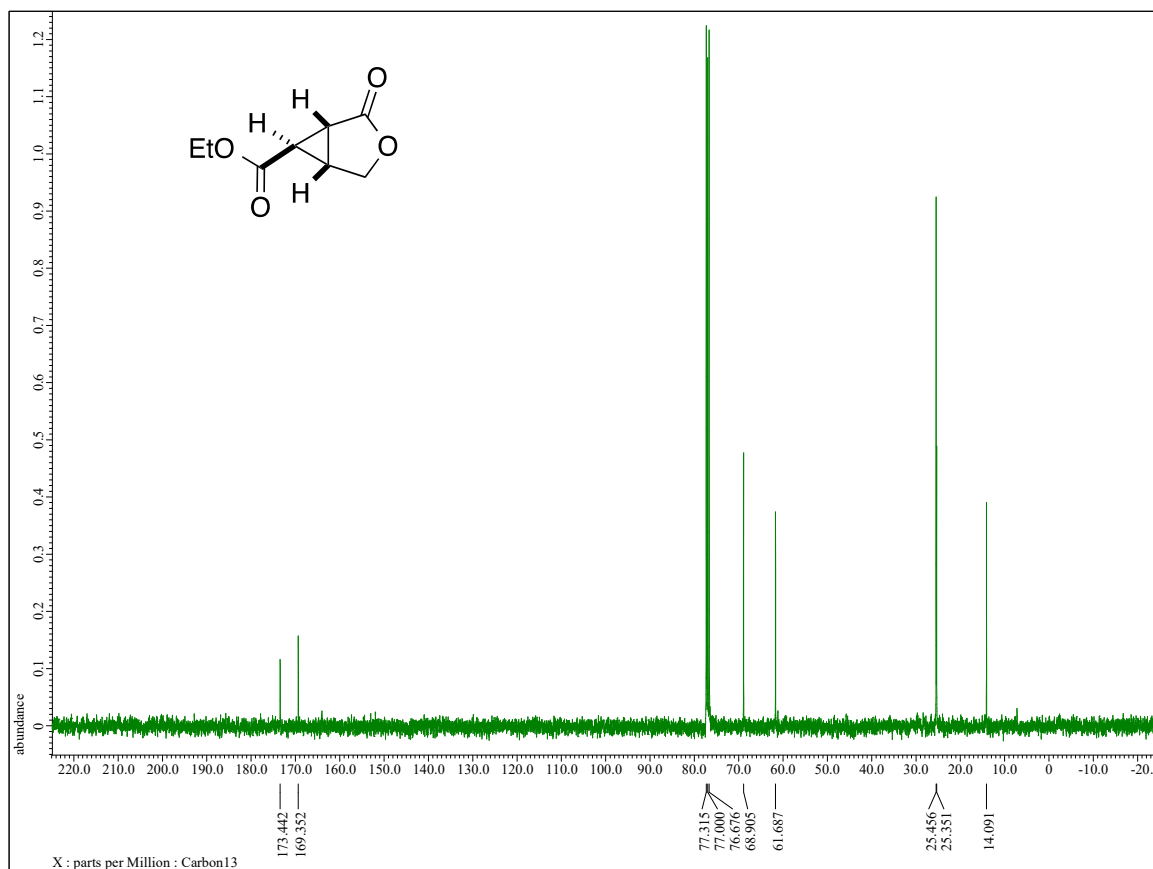
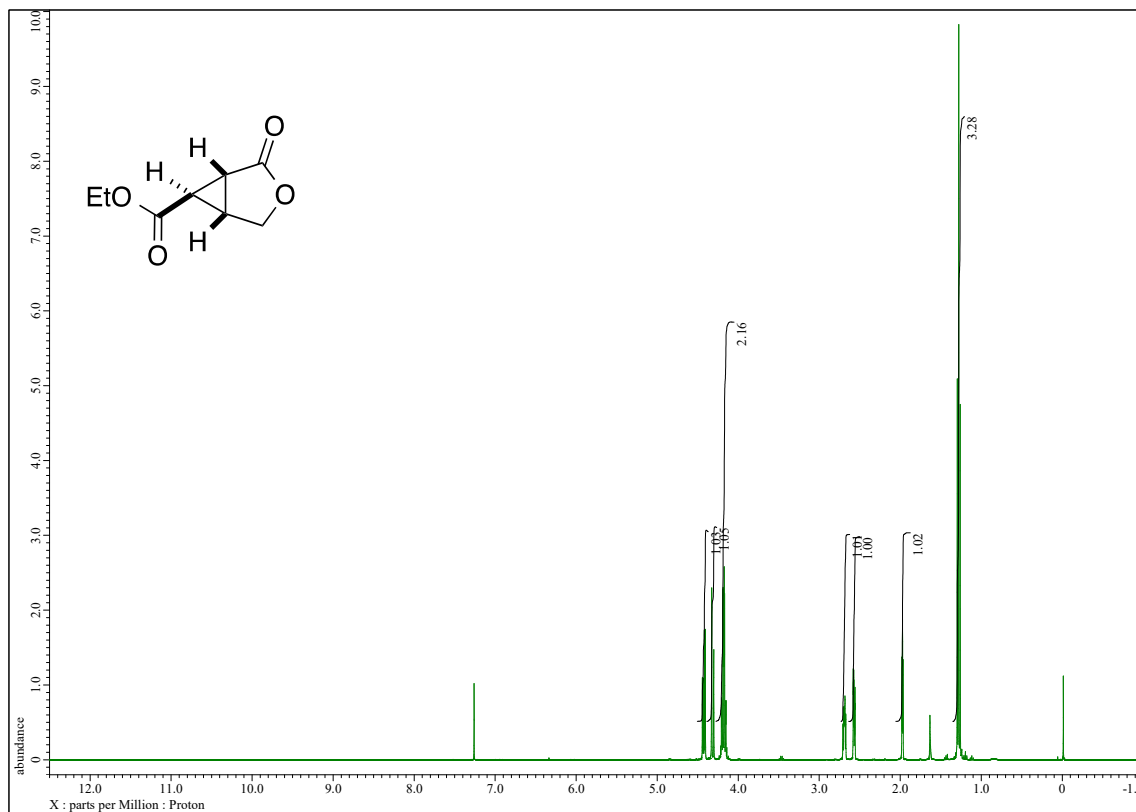


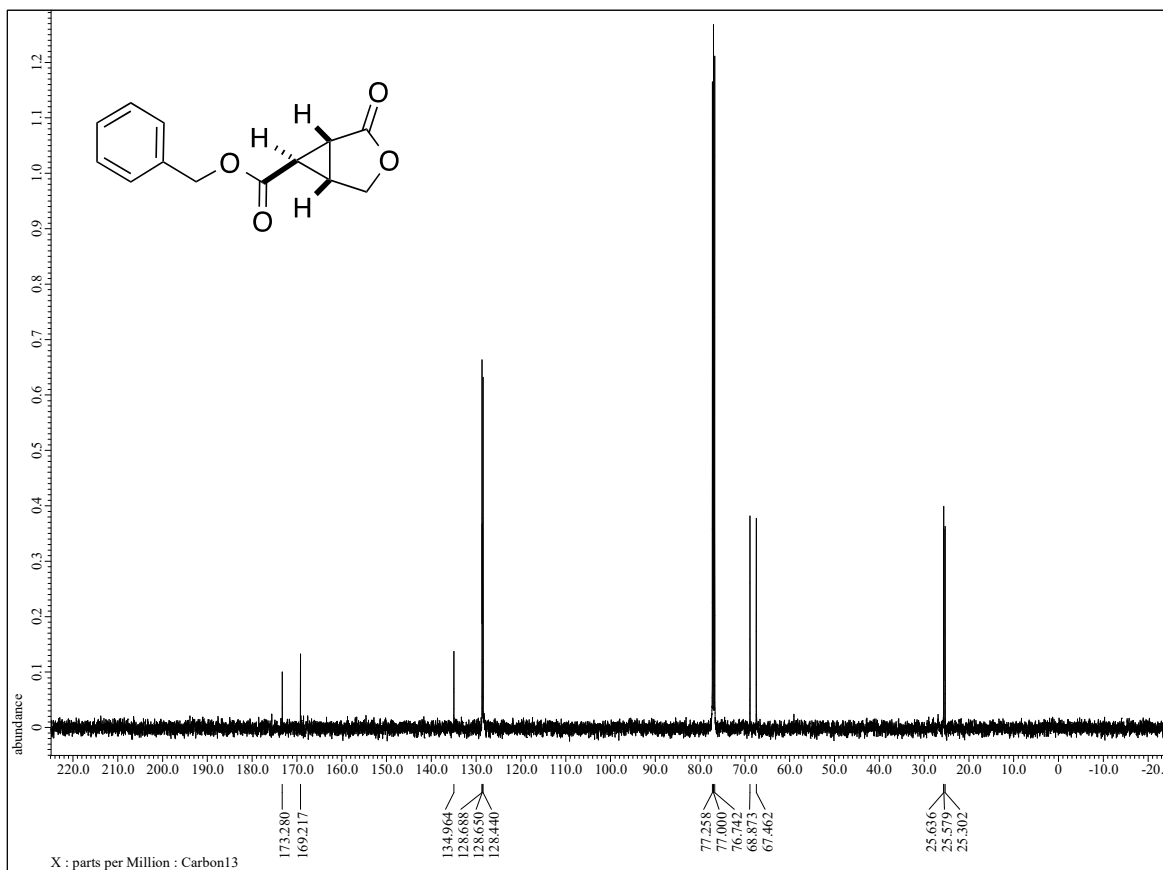
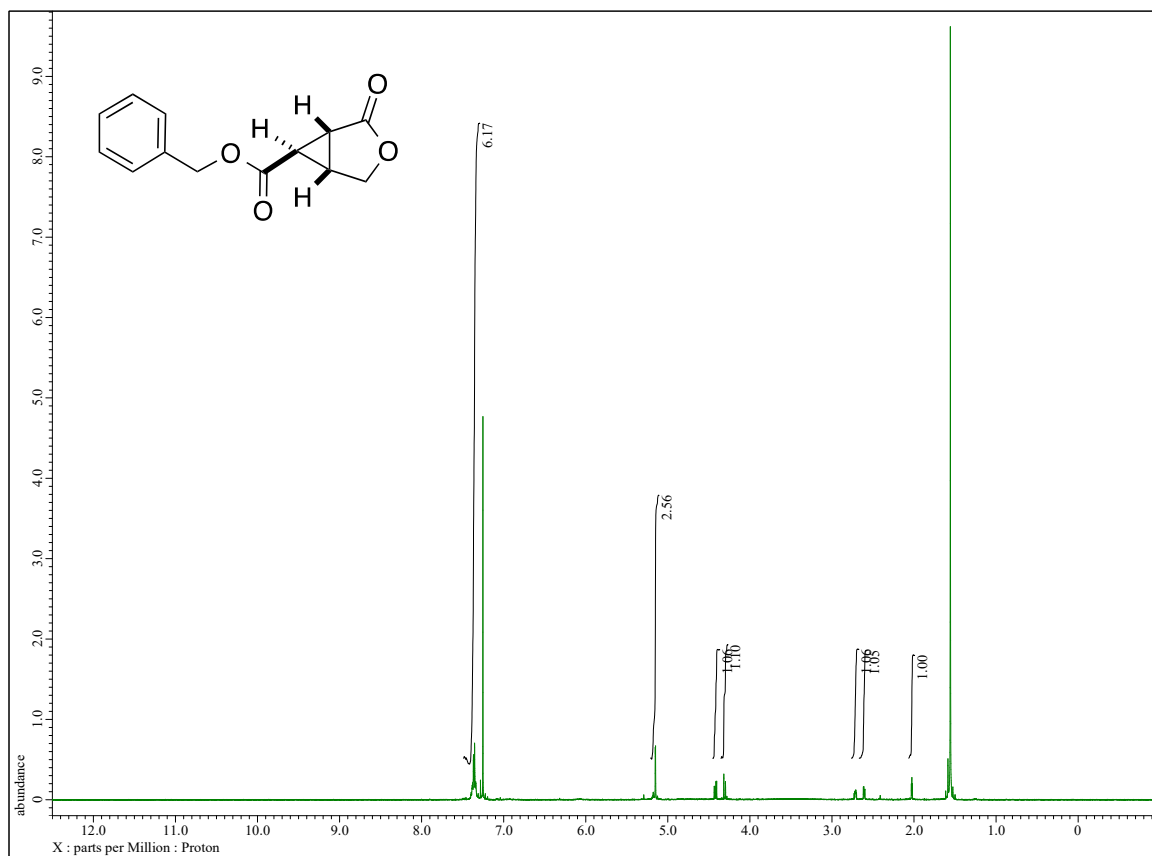


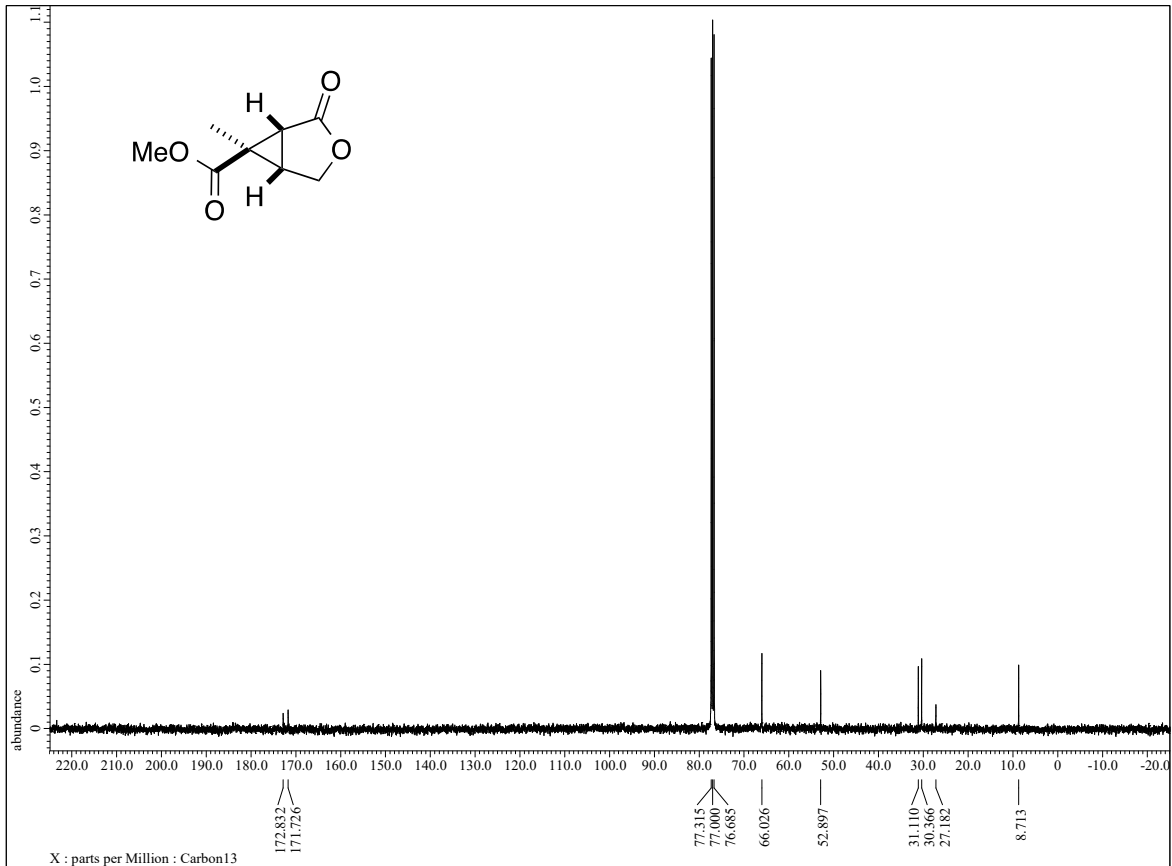
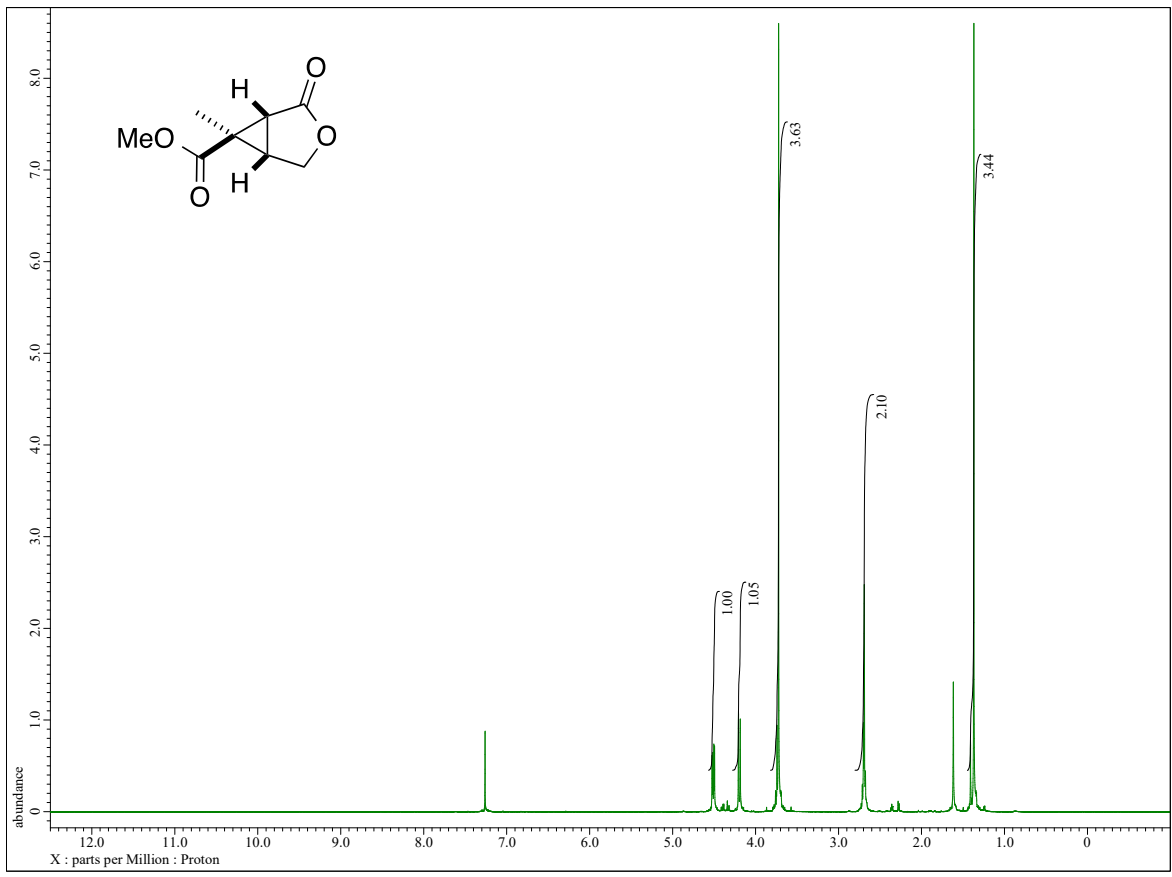


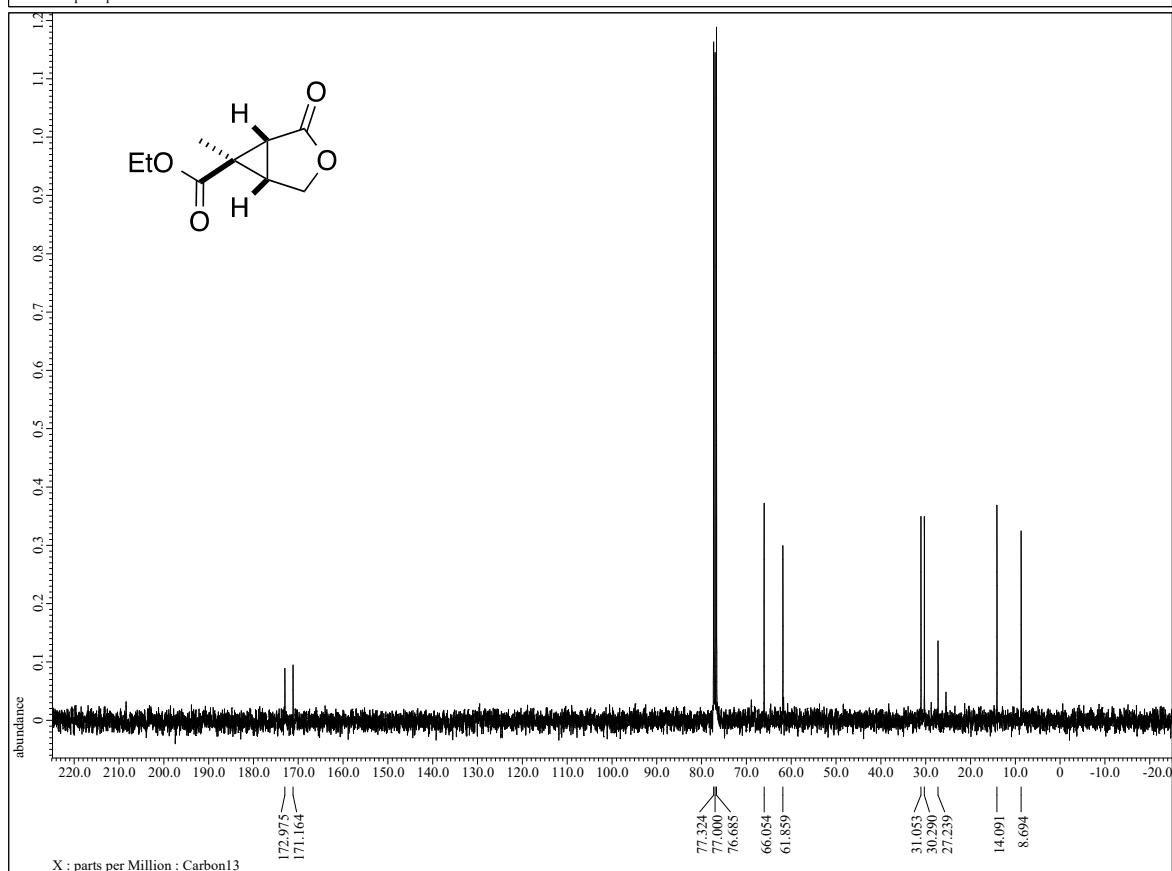
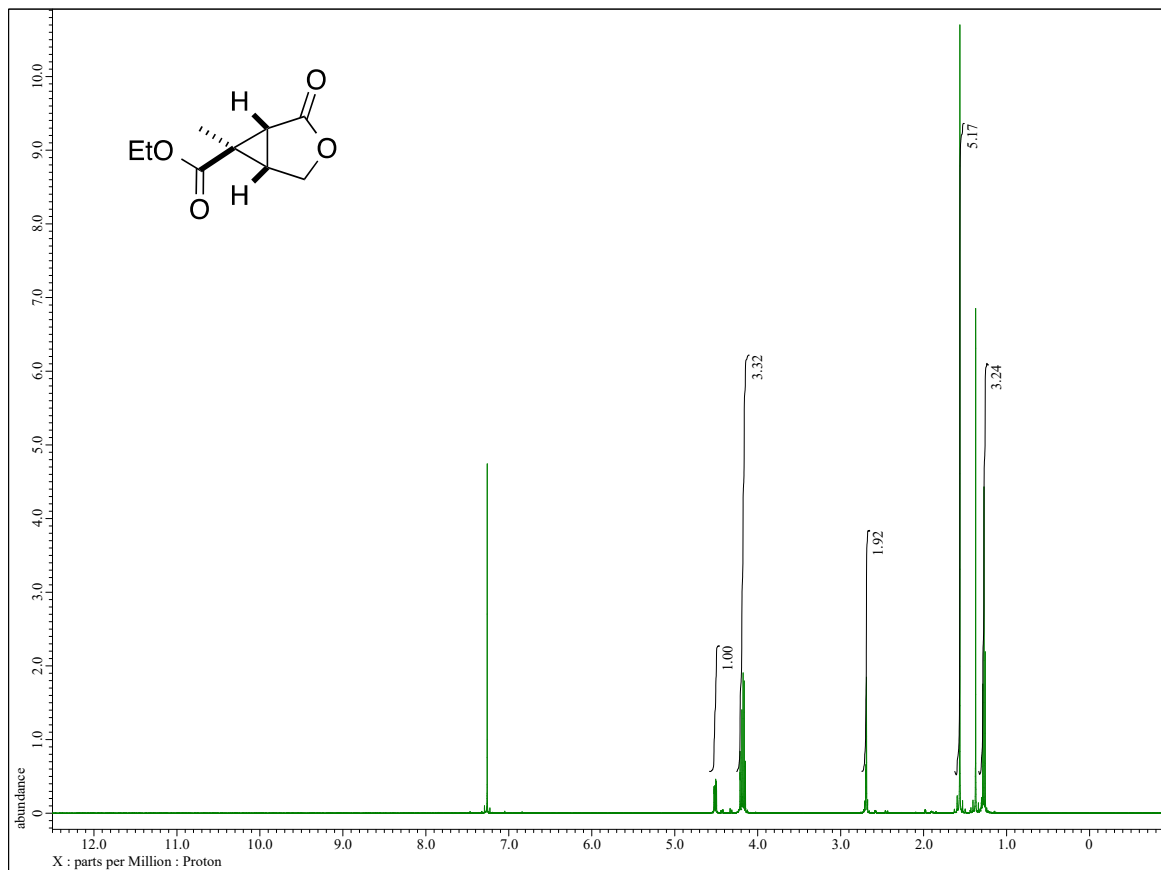


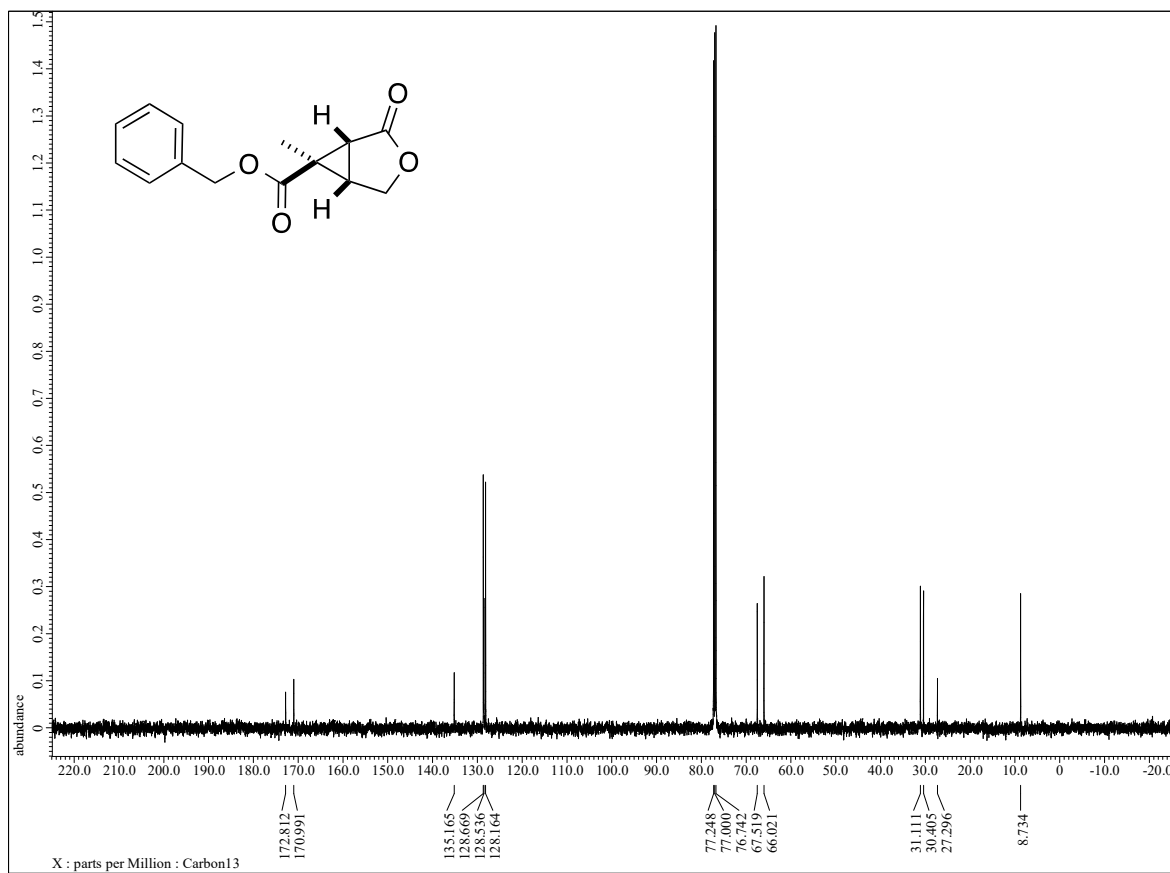
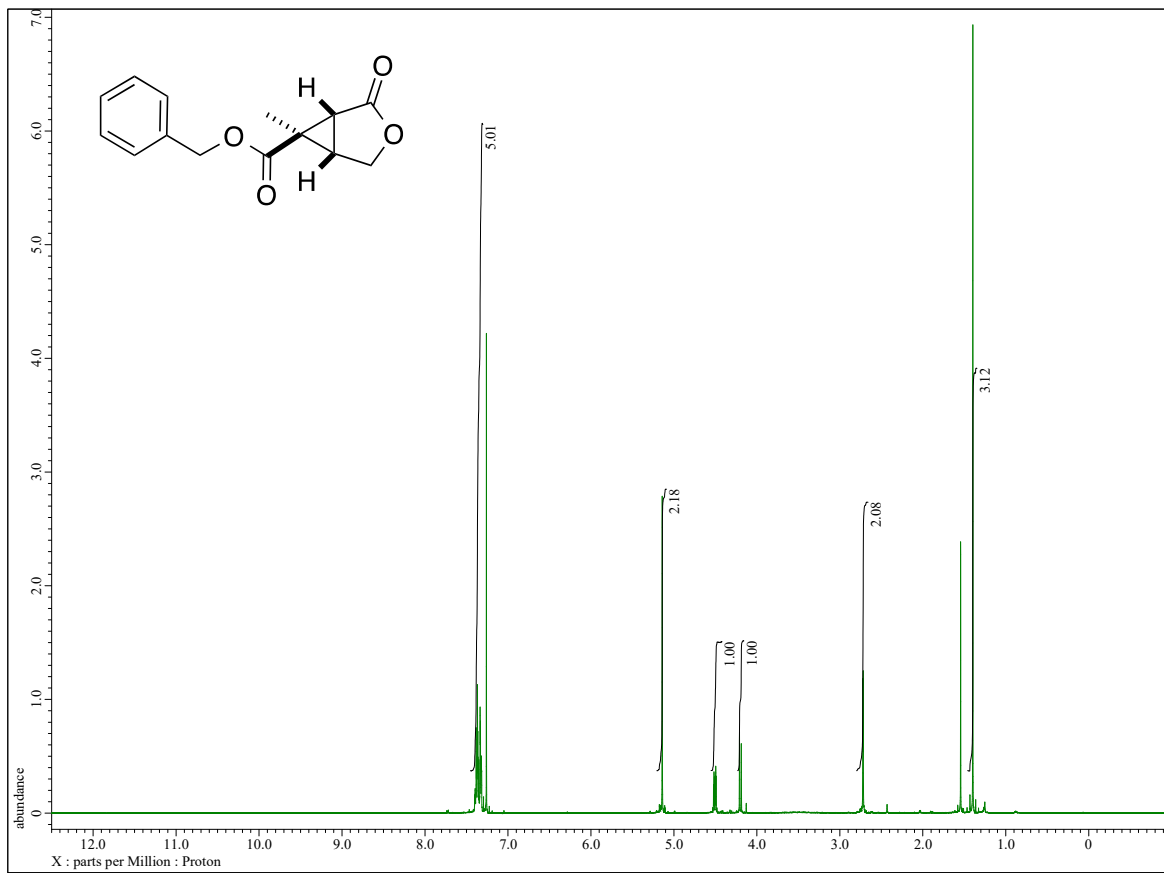


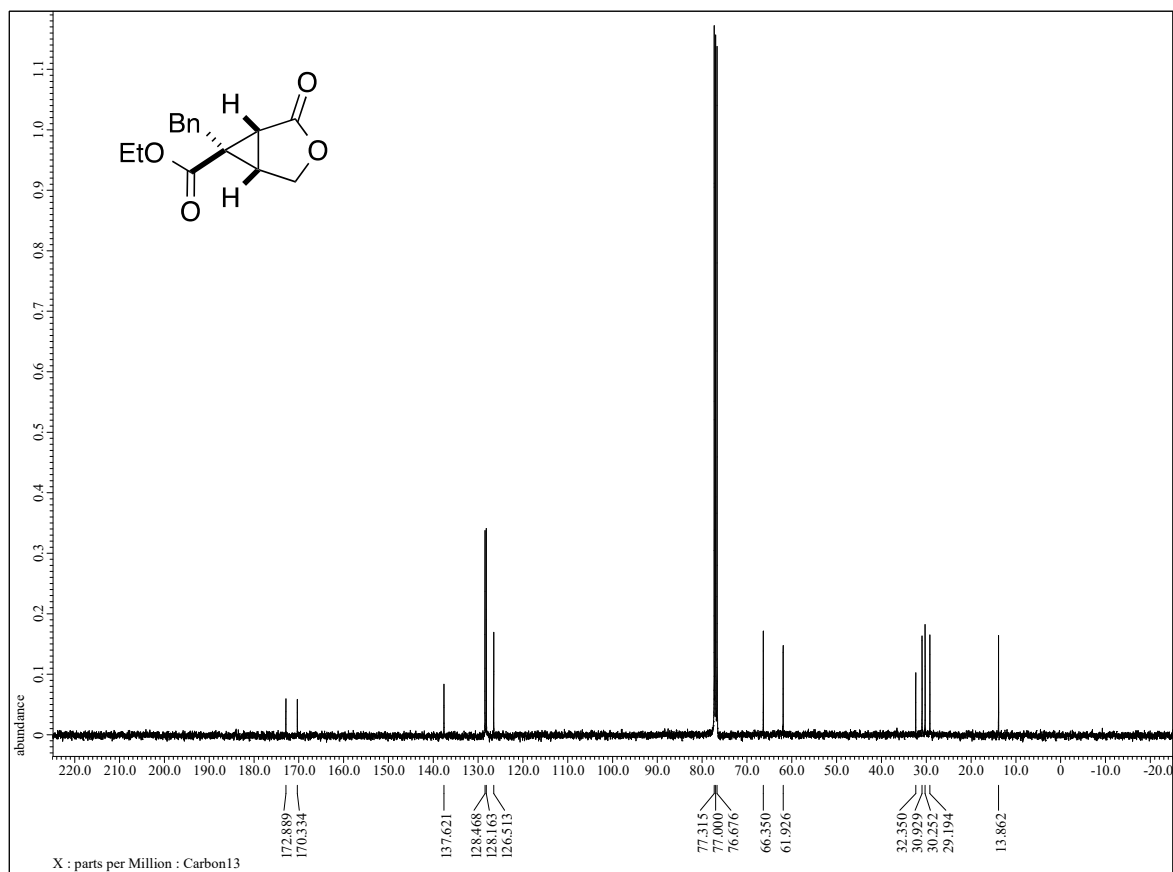
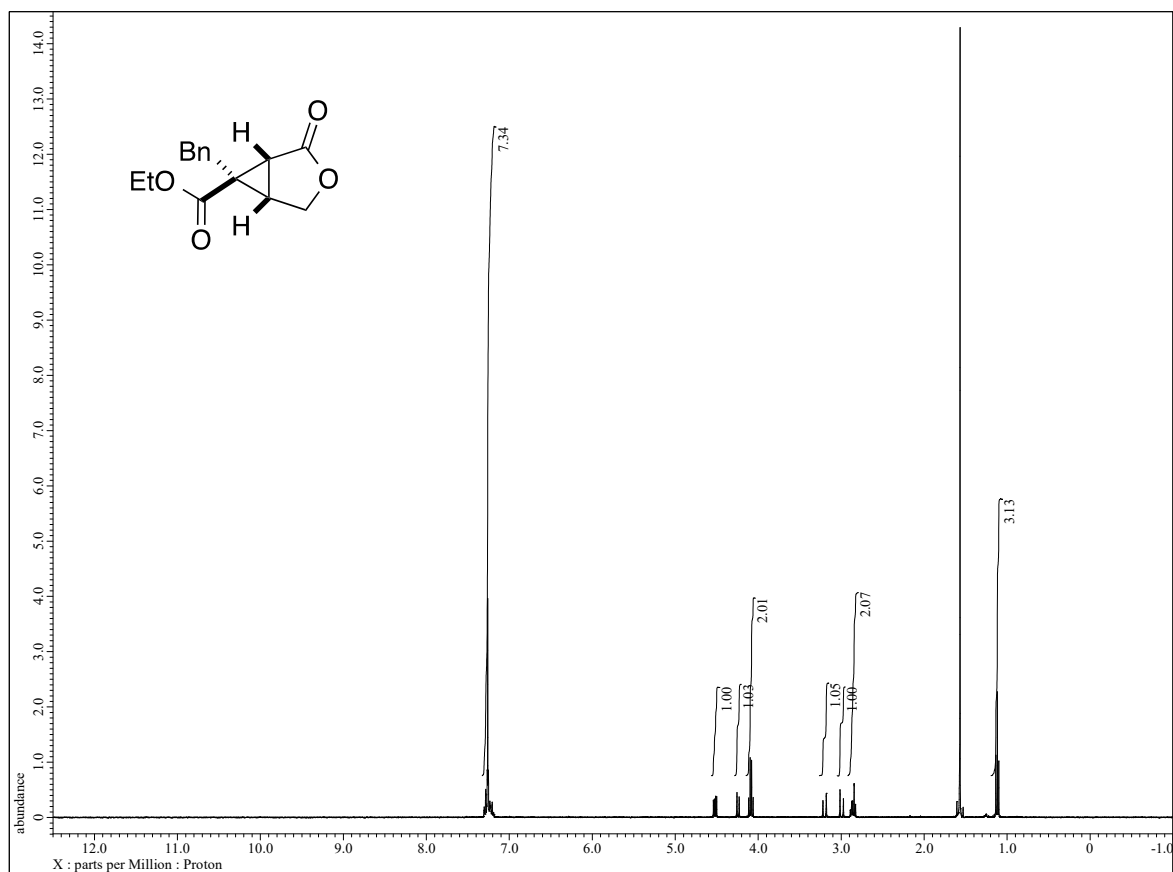


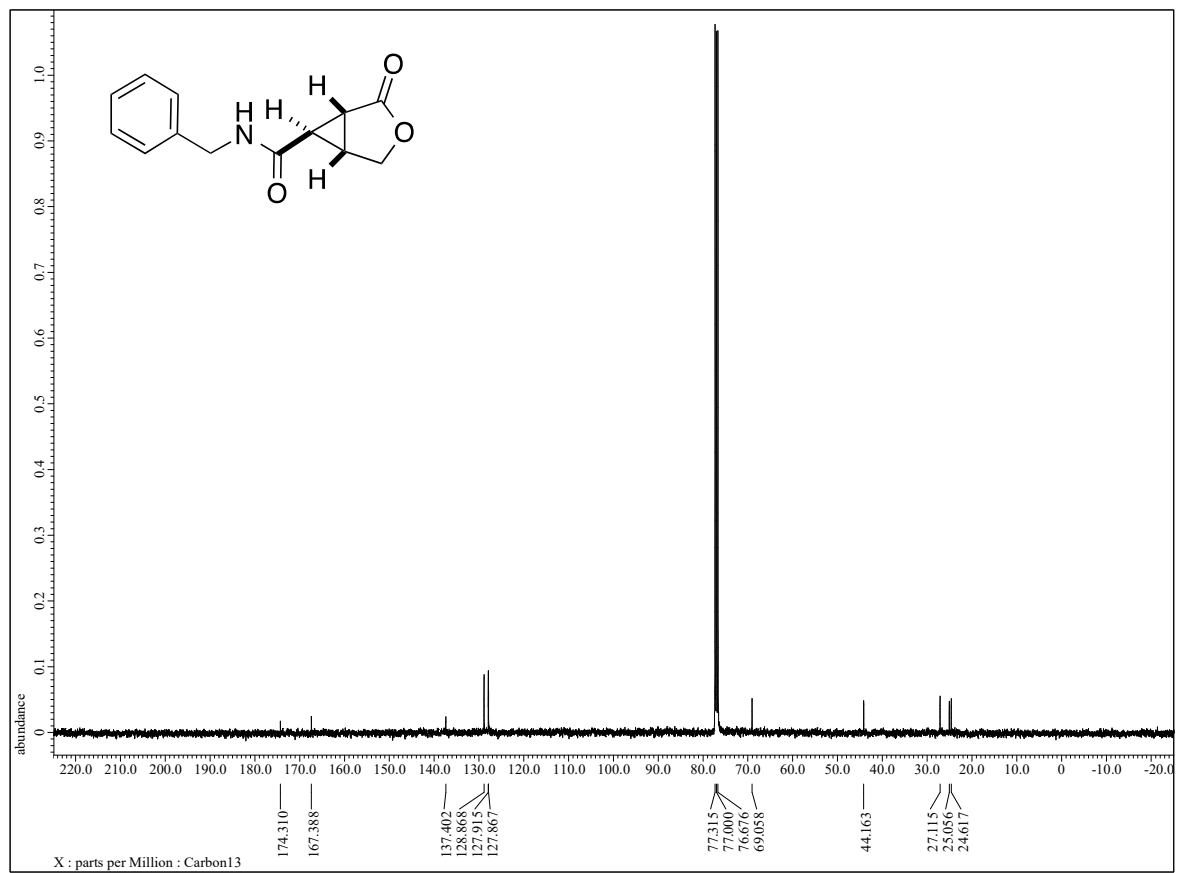
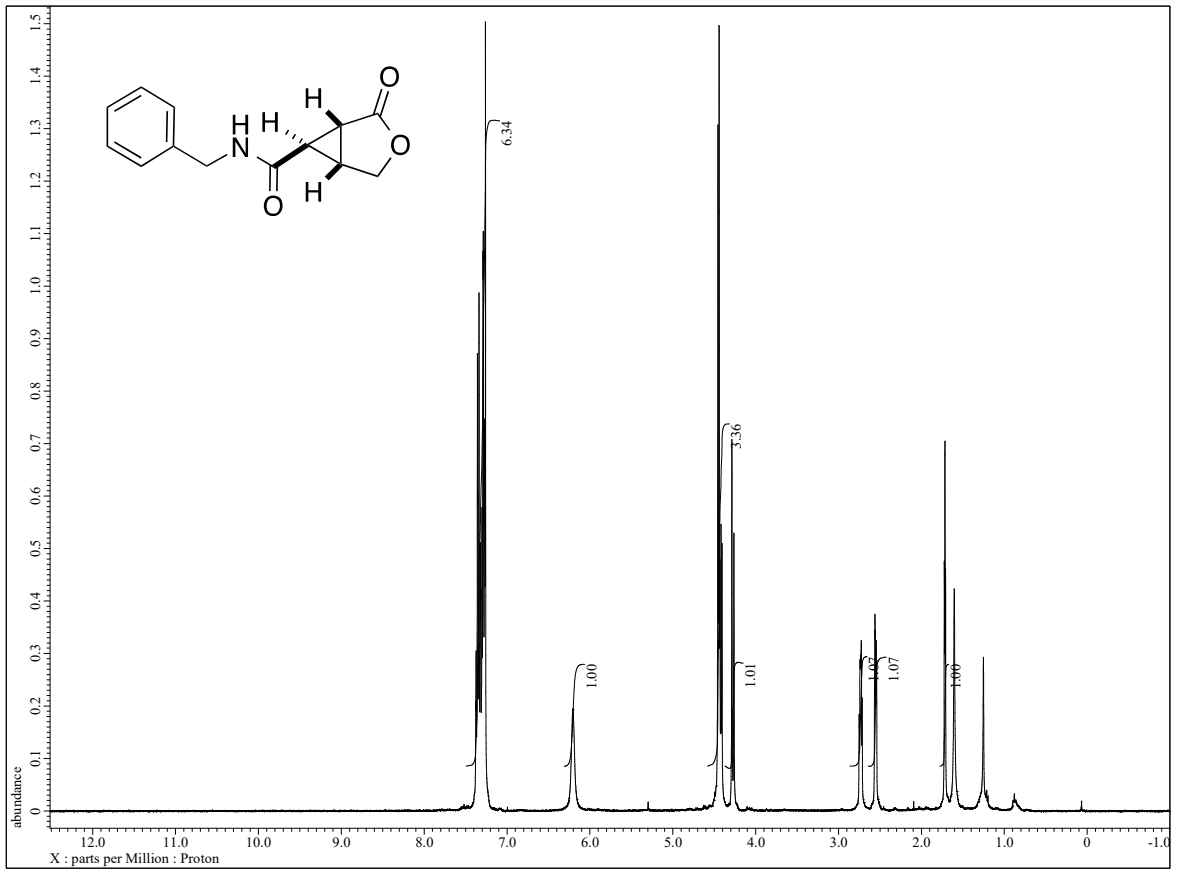


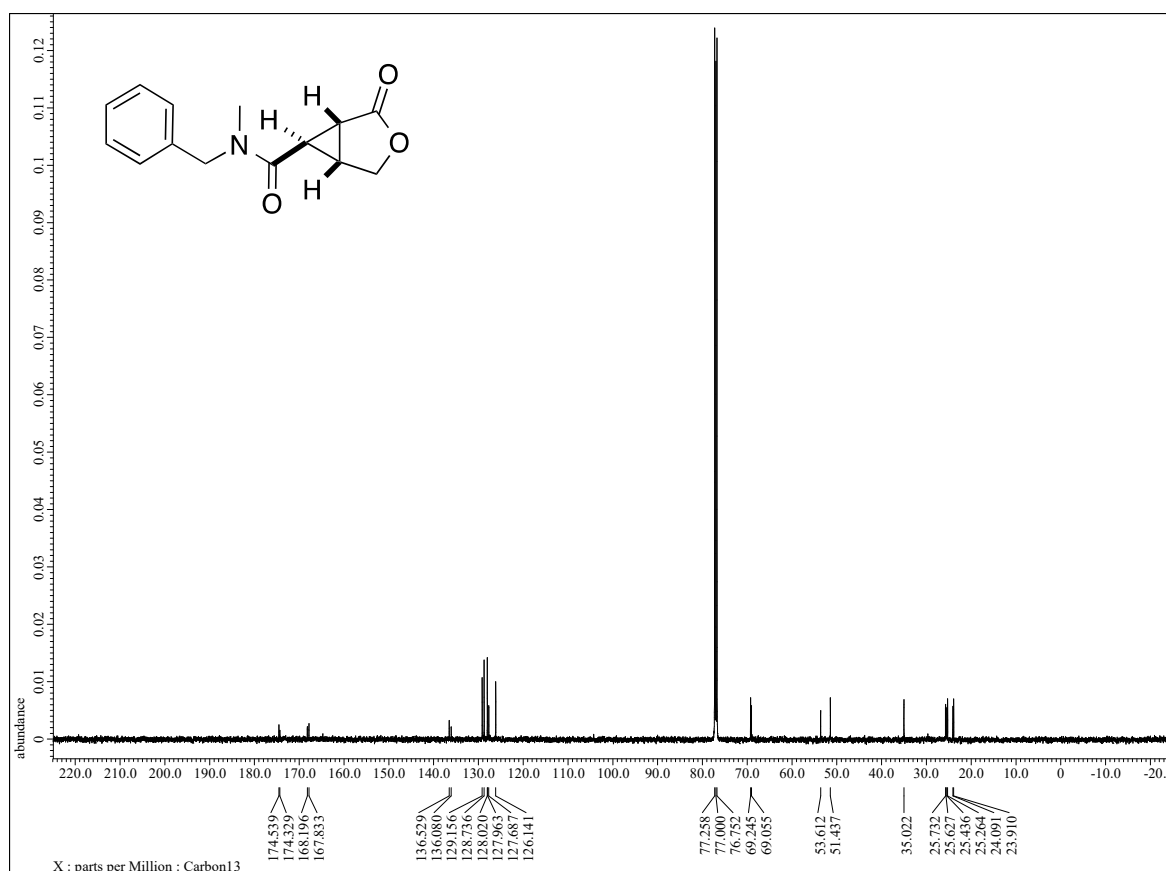
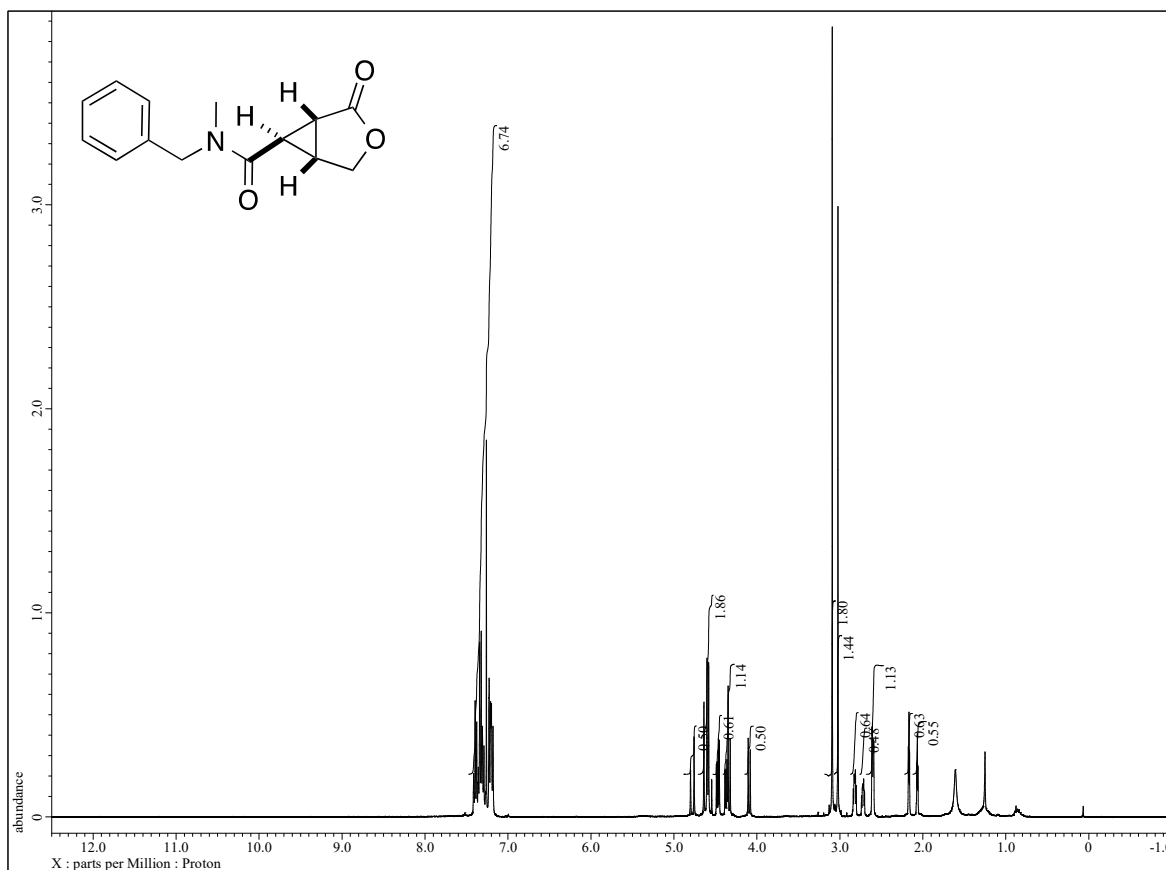


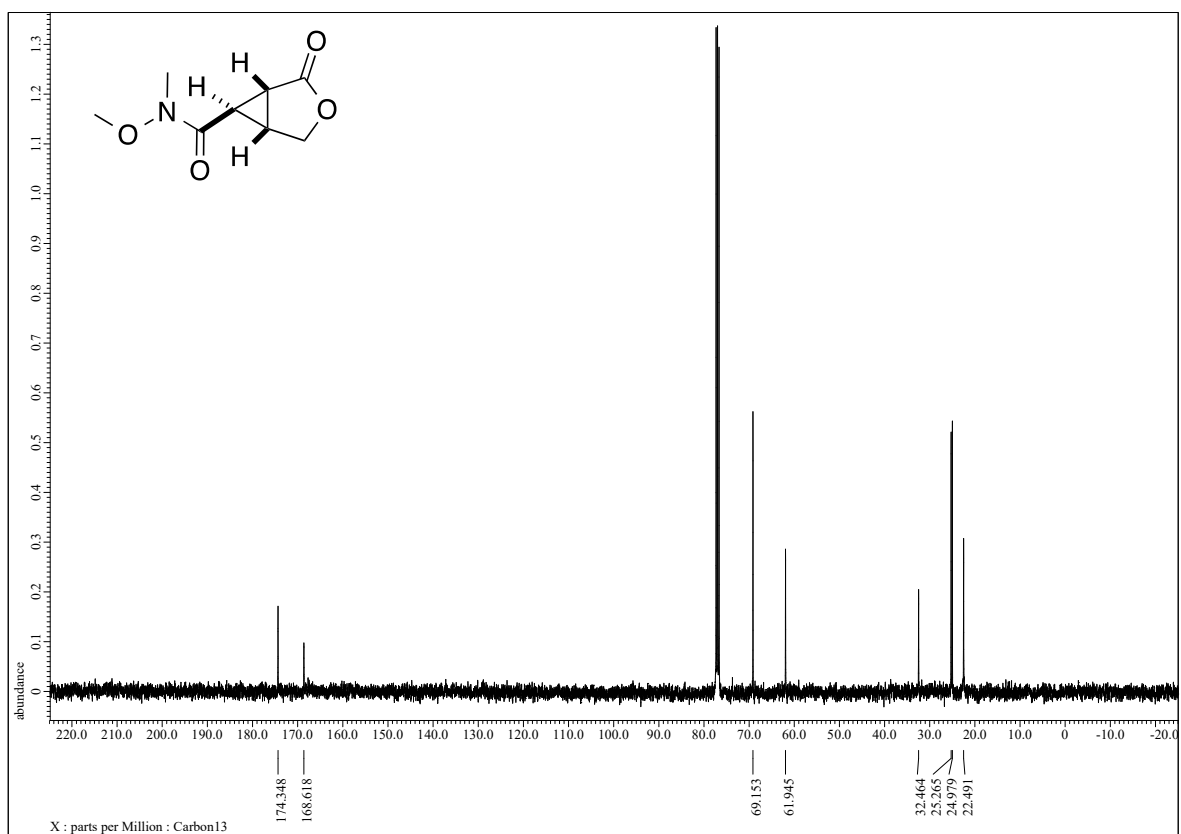
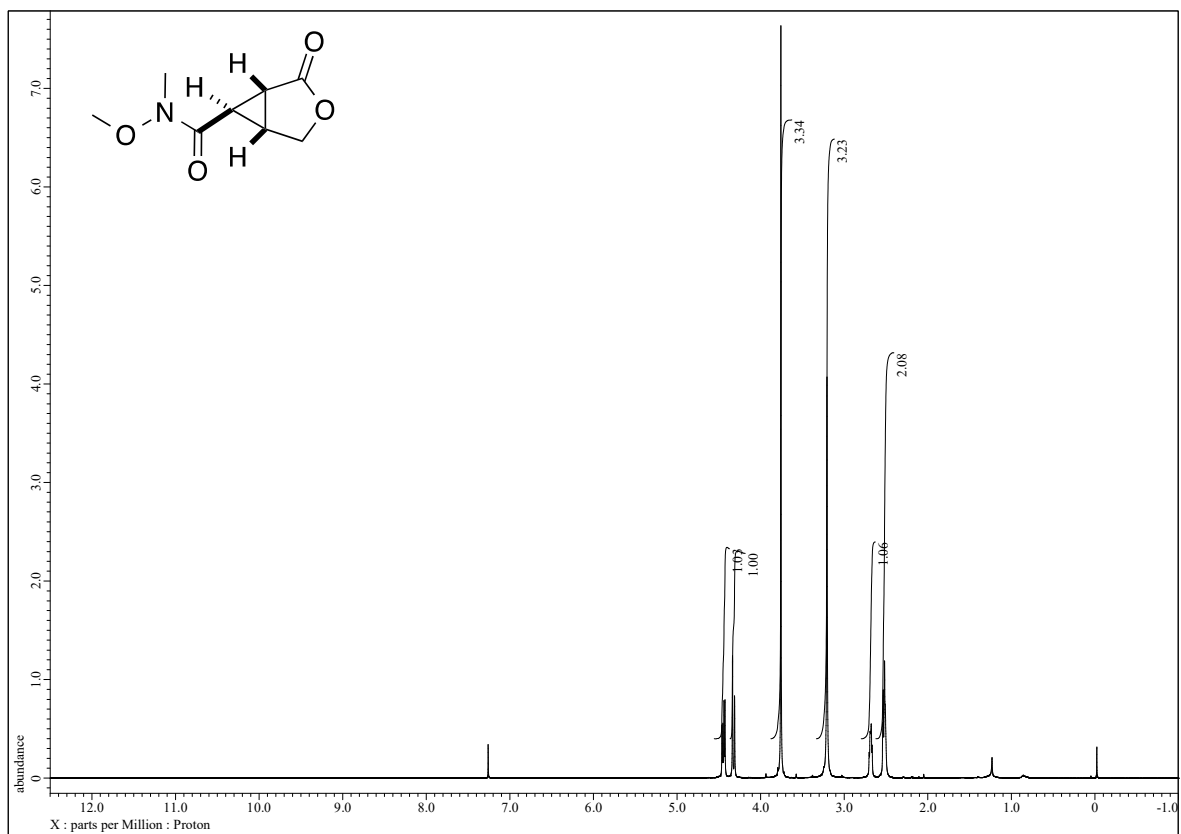


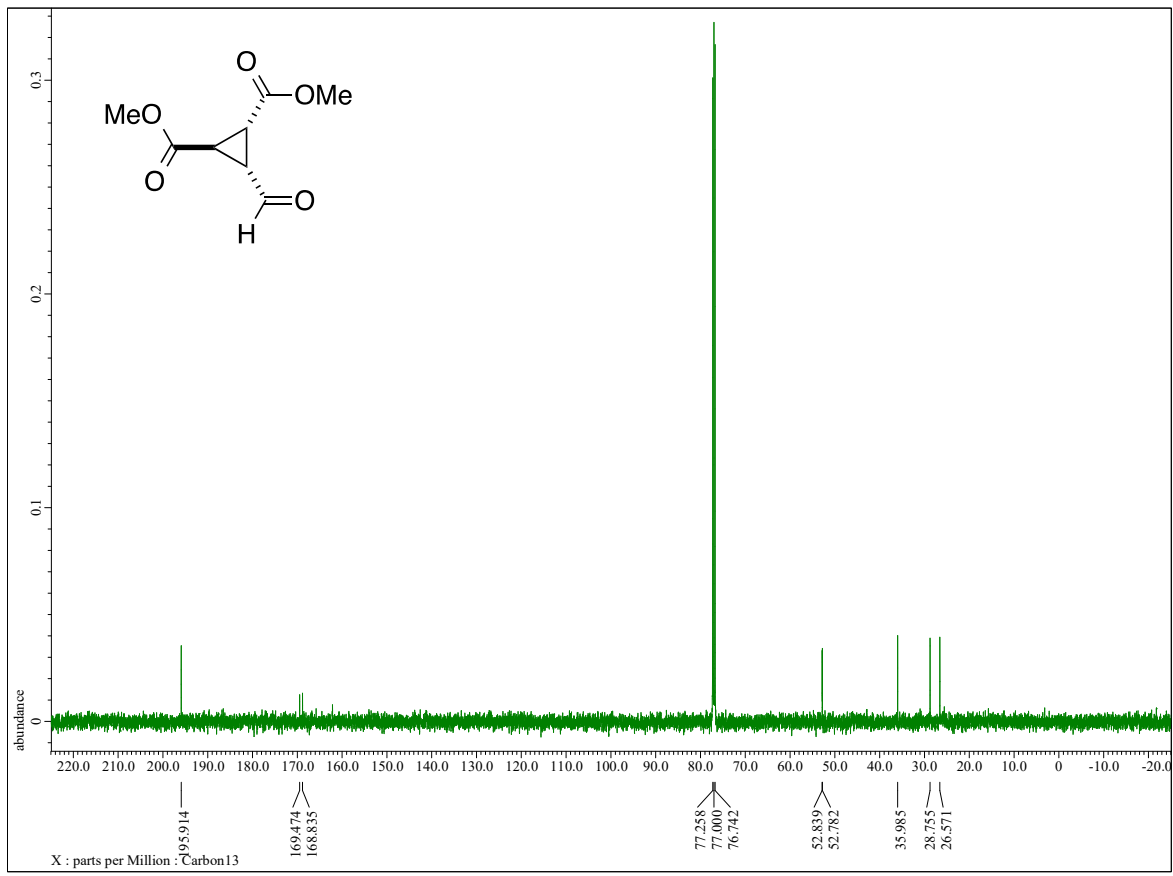
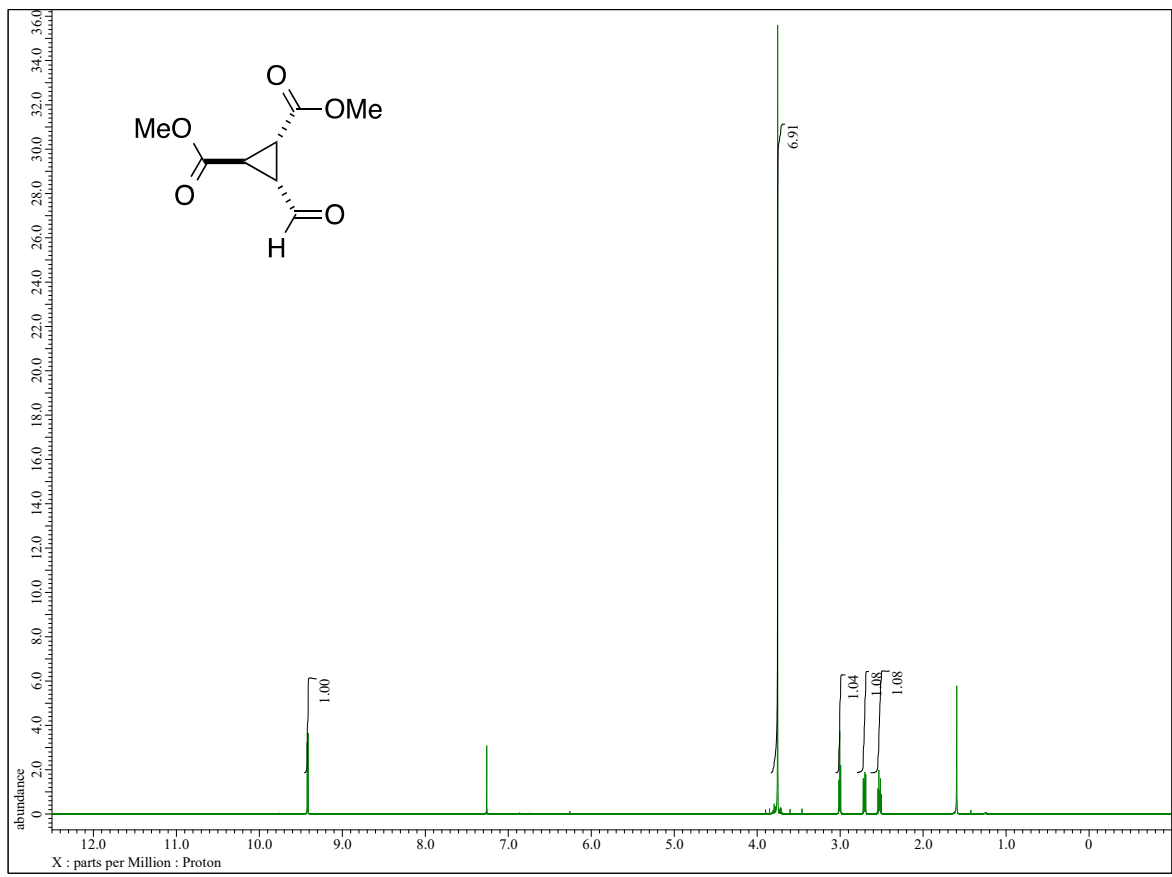


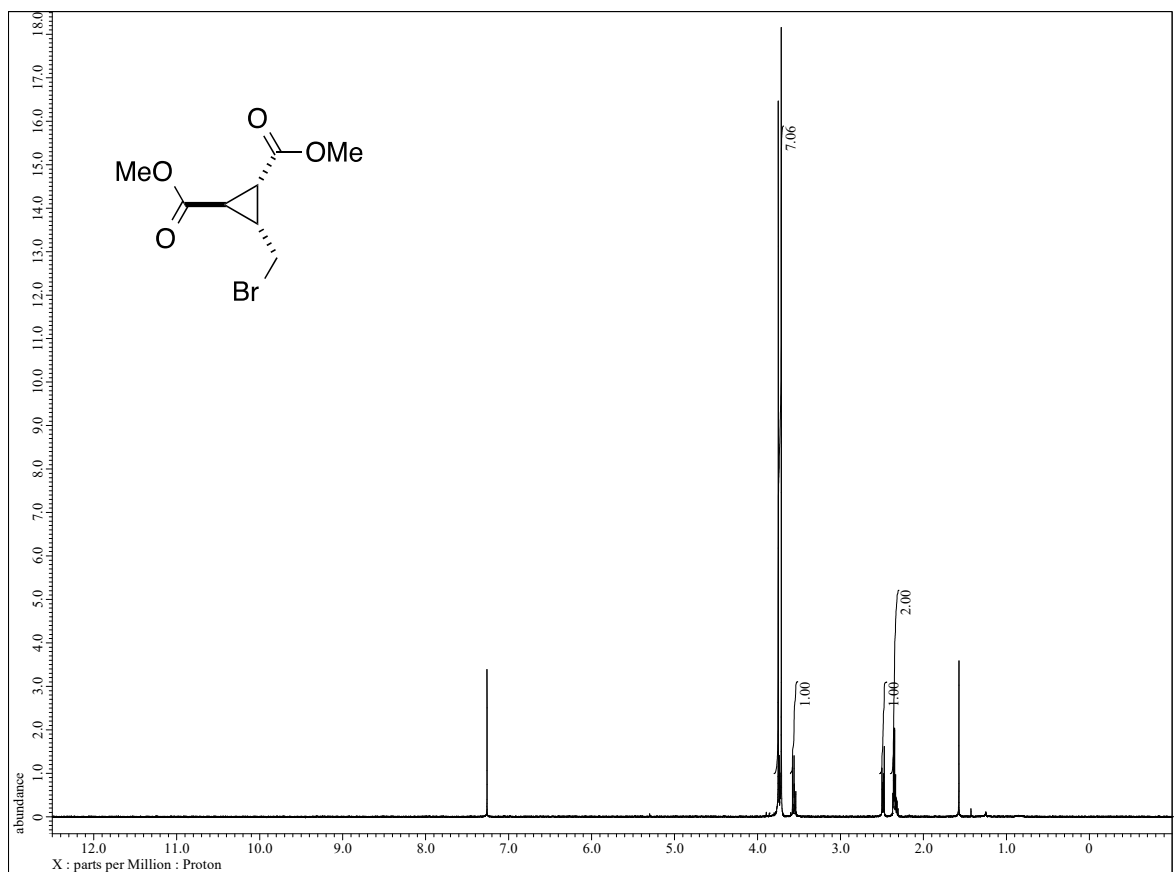
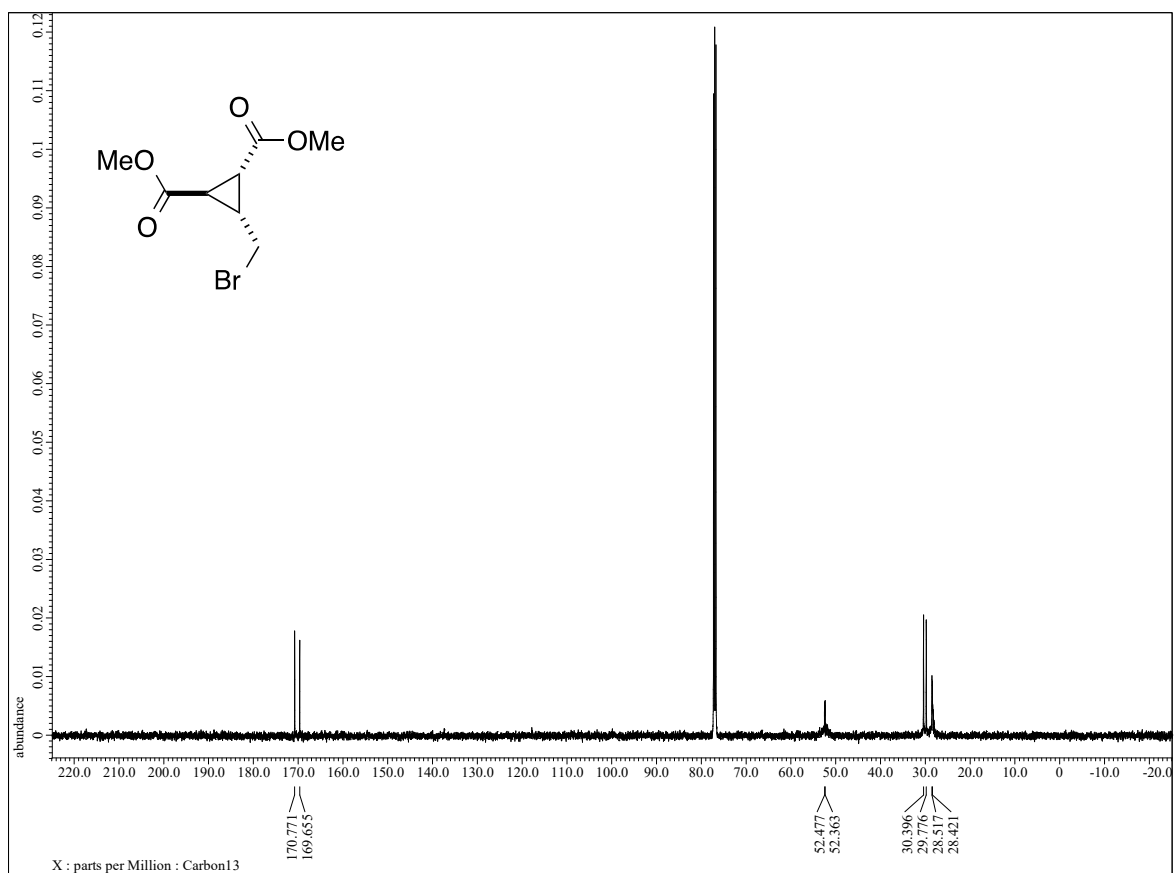




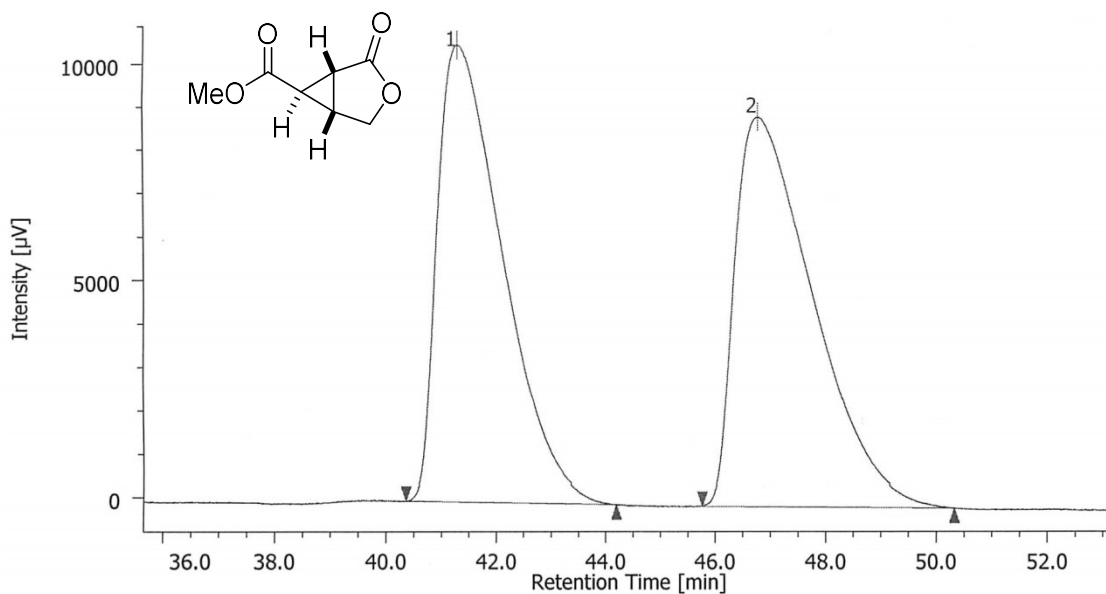




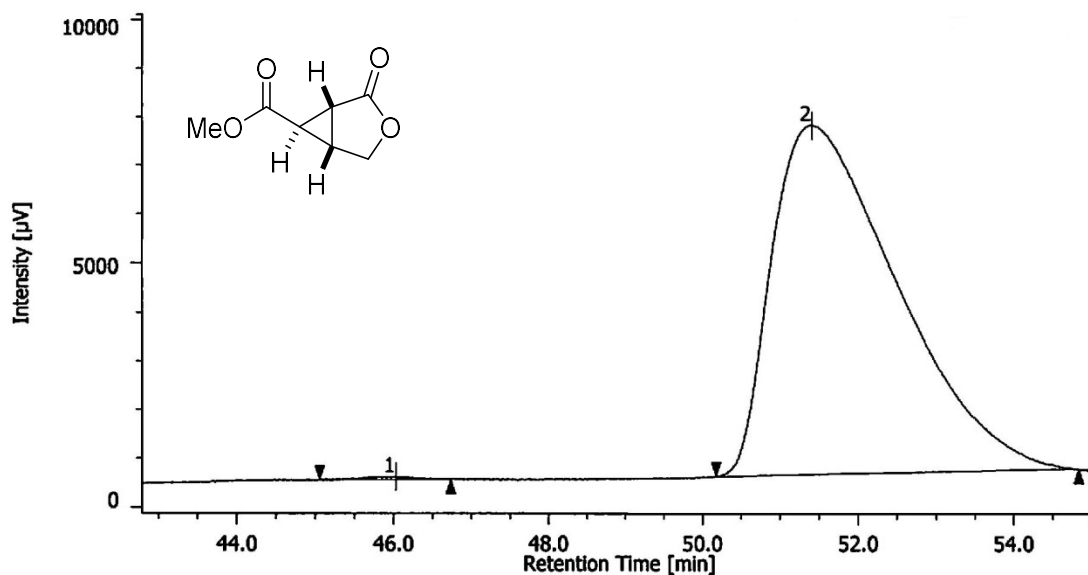




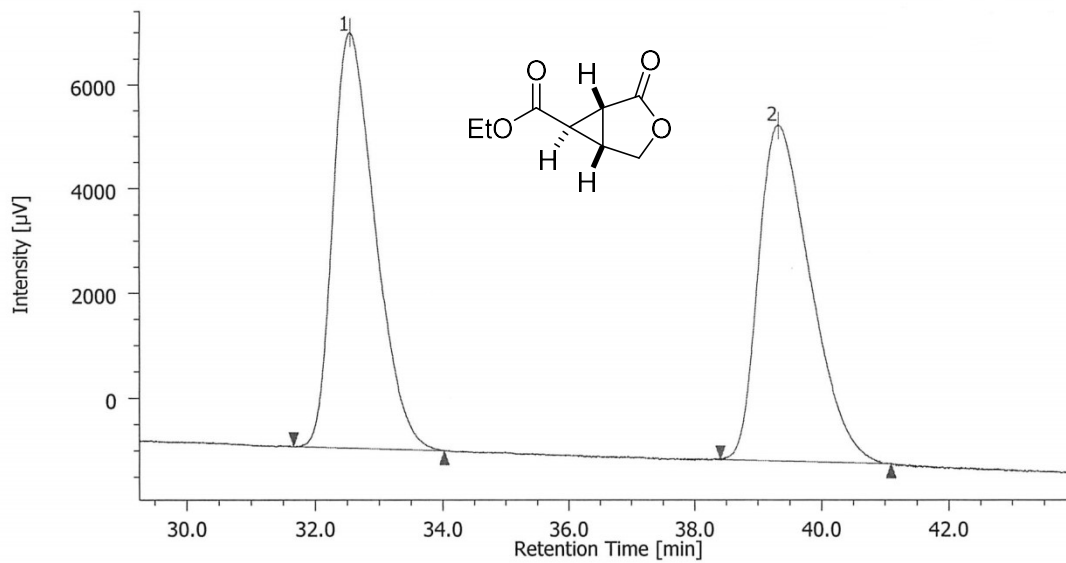
10-3-6. HPLC Spectral Data



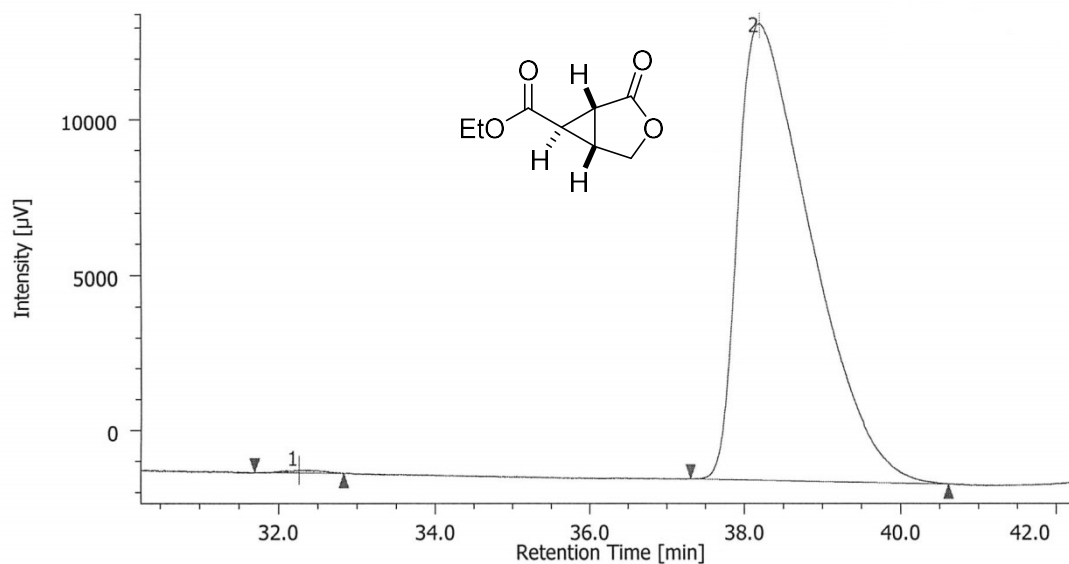
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	41.308	870362	10530	49.690	54.026
2	46.792	881215	8960	50.310	45.974



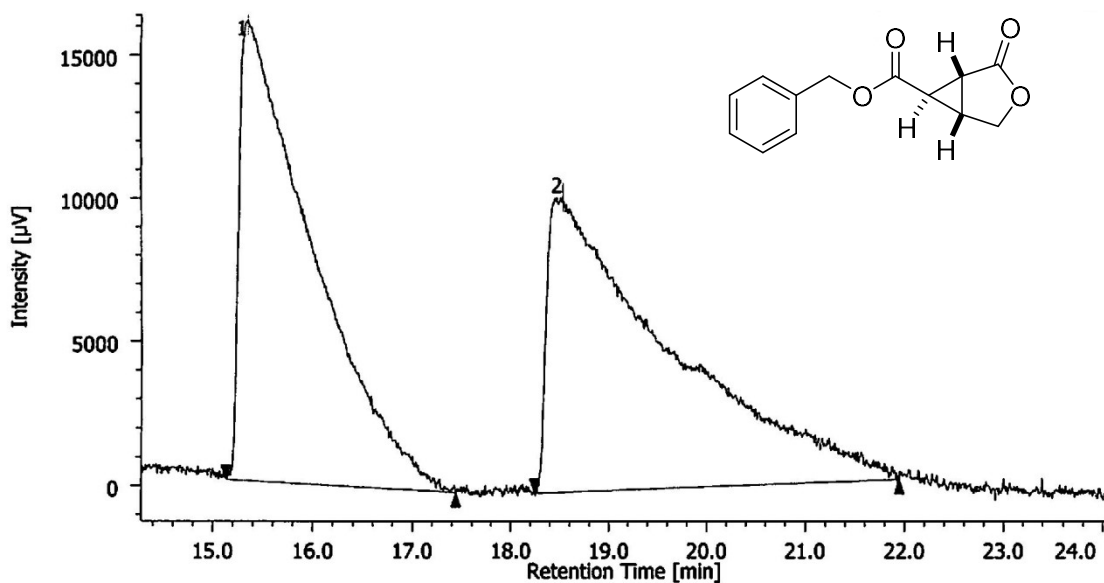
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	46.025	2436	55	0.305	0.763
2	51.408	797649	7130	99.695	99.237



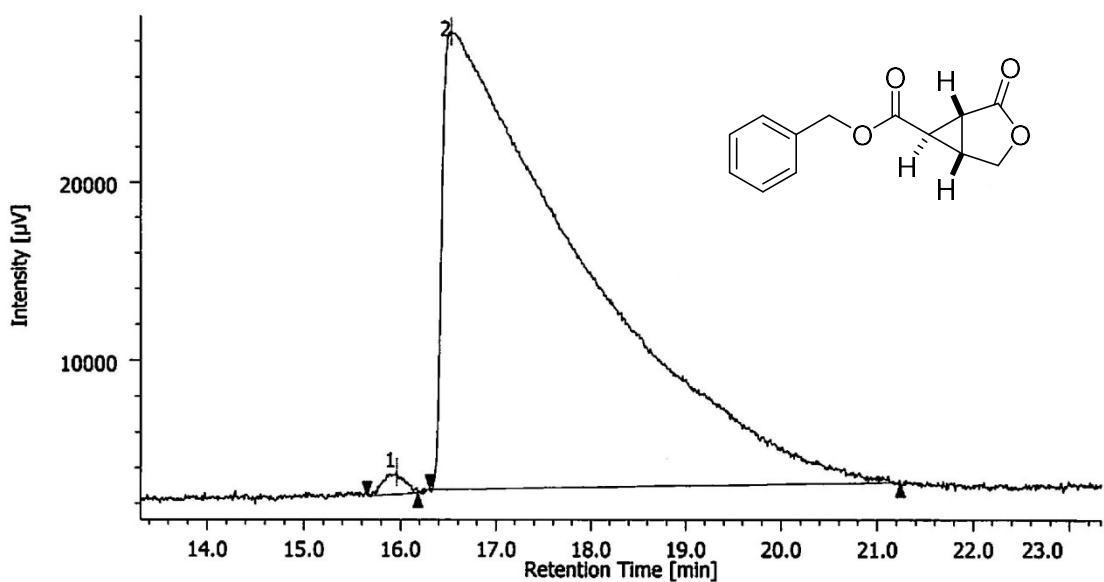
PEAK	RT [min]	AREA [μV-sec]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	32.550	363089	7933	50.036	55.389
2	39.325	362569	6389	49.964	44.611



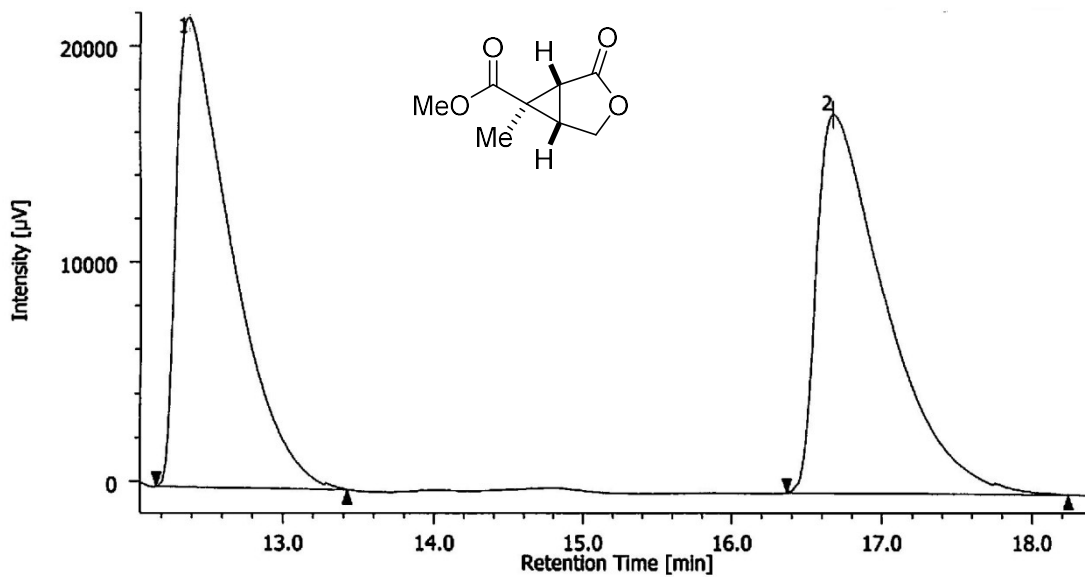
PEAK	RT [min]	AREA [μV-sec]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	32.258	2971	94	0.311	0.635
2	38.208	952381	14666	99.689	99.365



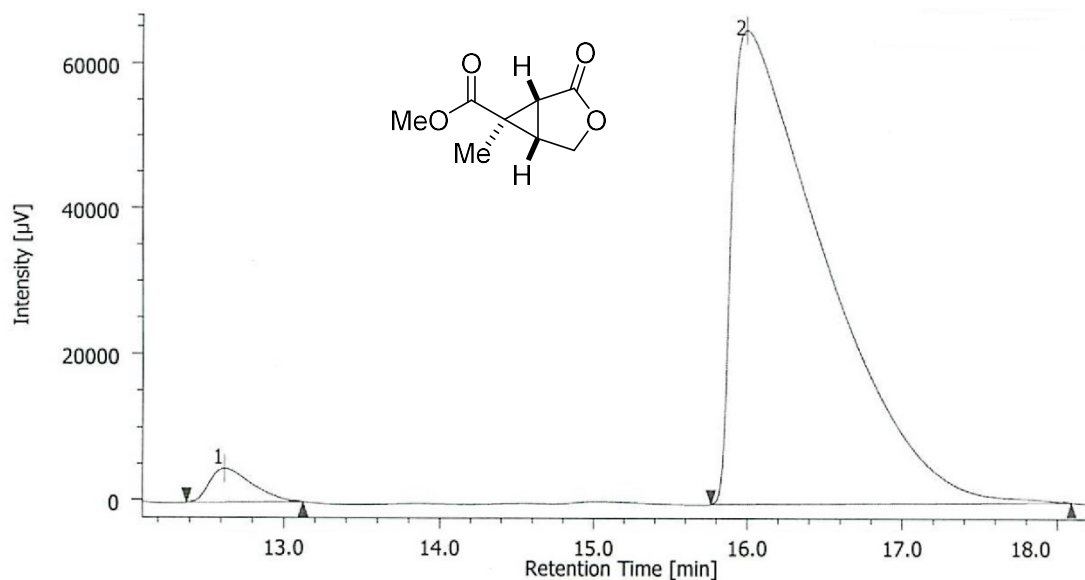
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	15.358	809703	16013	47.866	61.011
2	18.533	881909	10233	52.134	38.989



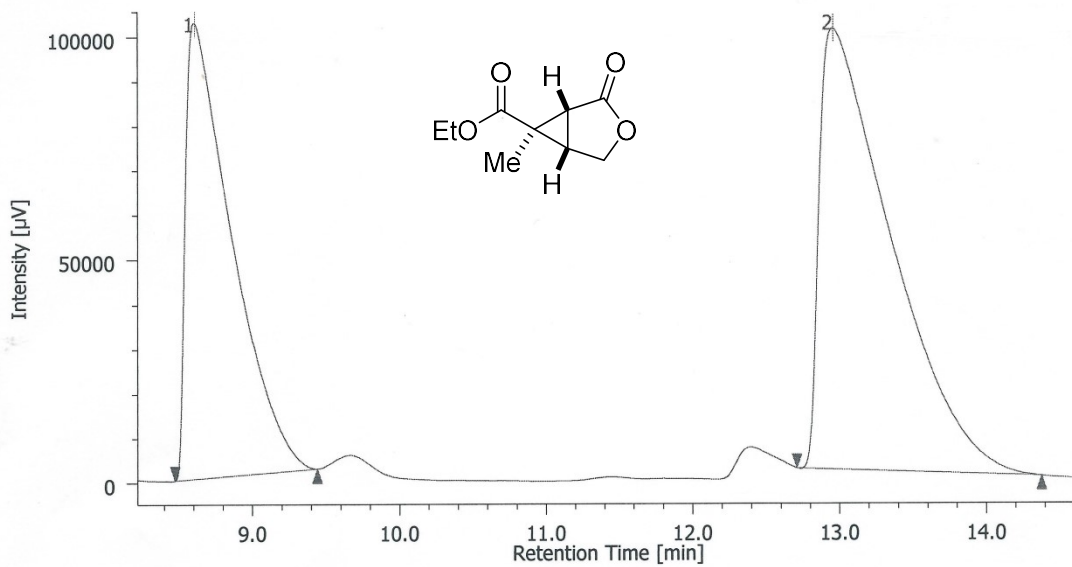
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	15.958	18801	1250	0.716	4.633
2	16.533	2607093	25732	99.284	95.367



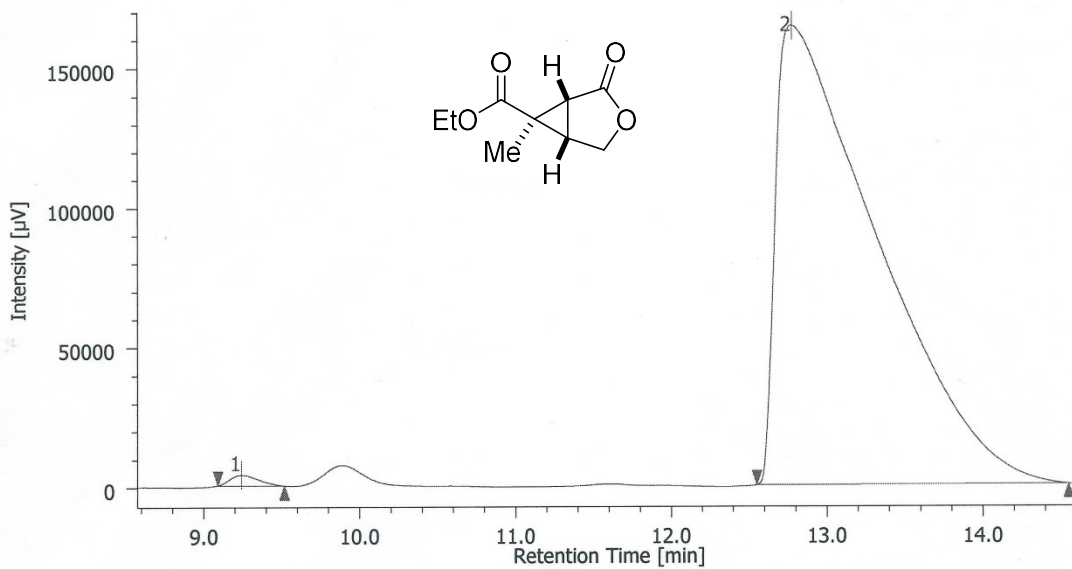
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	12.383	541052	21568	49.370	55.437
2	16.675	554859	17337	50.630	44.563



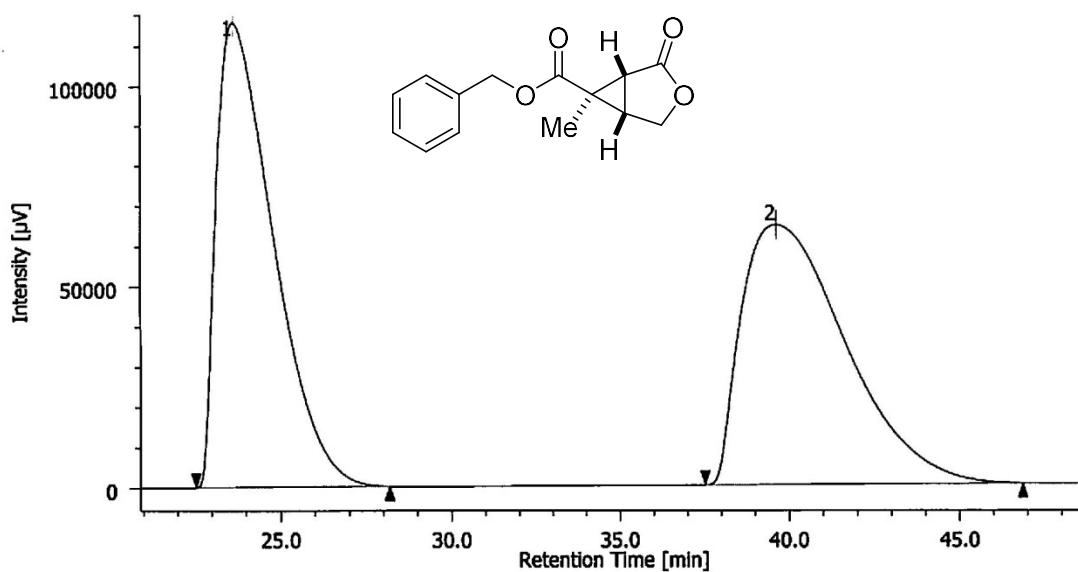
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	12.625	87122	4705	3.119	6.762
2	16.000	2705790	64878	96.881	93.238



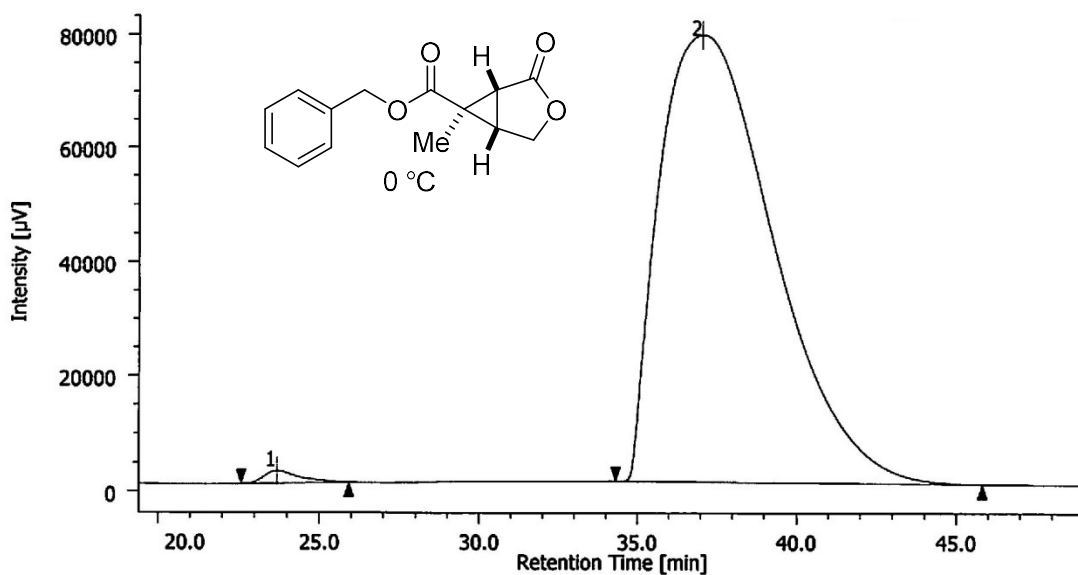
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	8.608	2232325	102087	39.884	50.831
2	12.954	3364699	98751	60.116	49.169



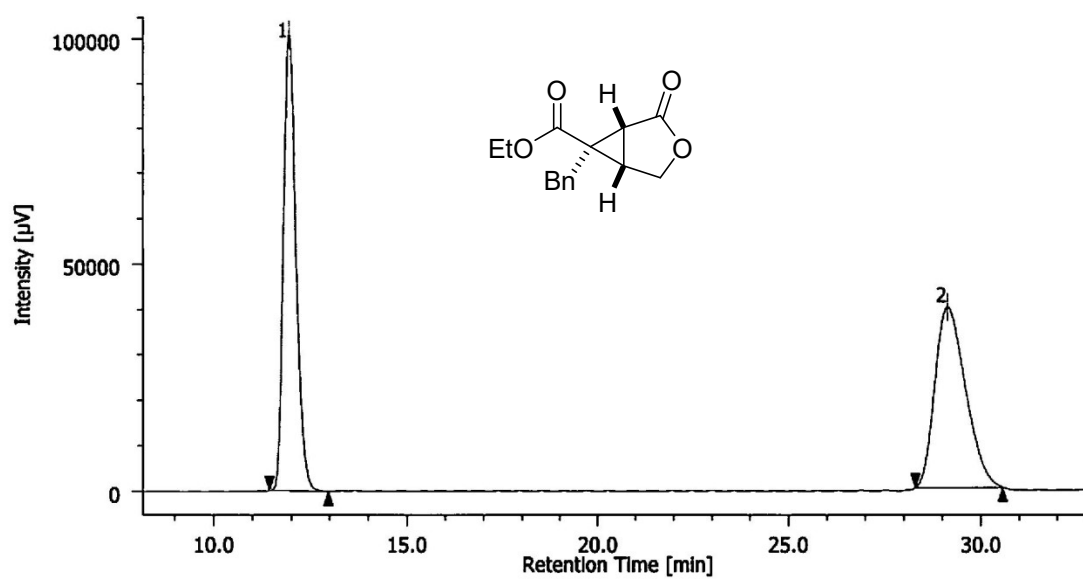
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	9.242	47070	3769	0.630	2.244
2	12.775	7428476	164199	99.370	97.756



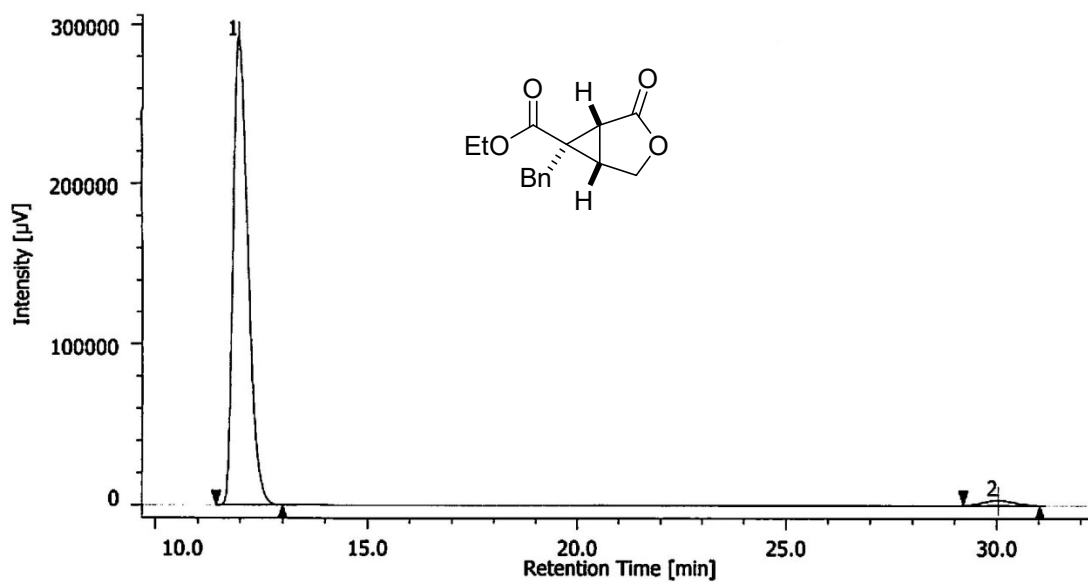
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	23.617	13314829	115507	49.391	64.267
2	39.625	13643430	64223	50.609	35.733



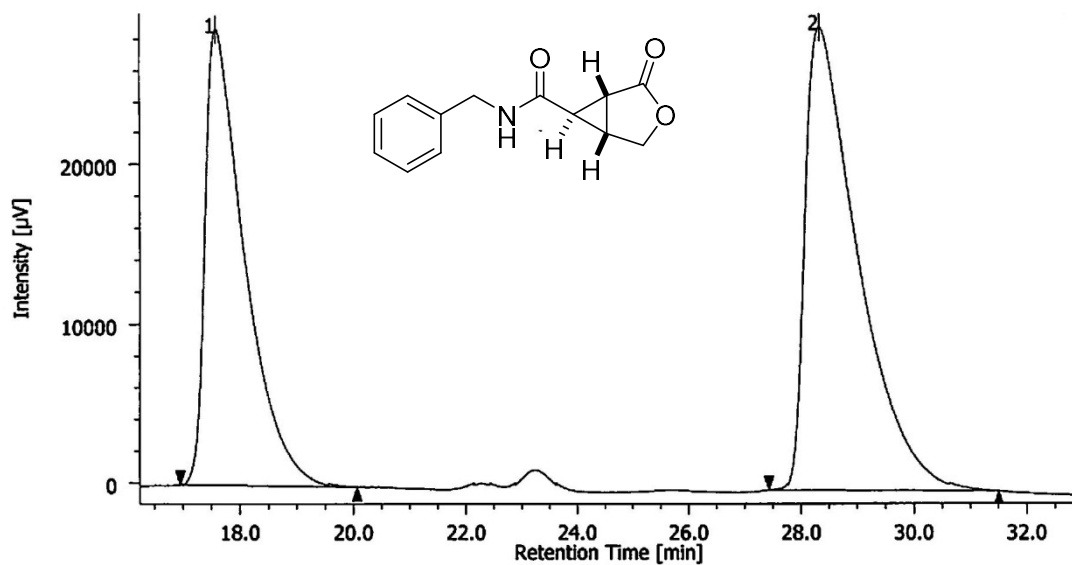
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	23.700	170207	2190	0.867	2.727
2	37.067	19463605	78104	99.133	97.273



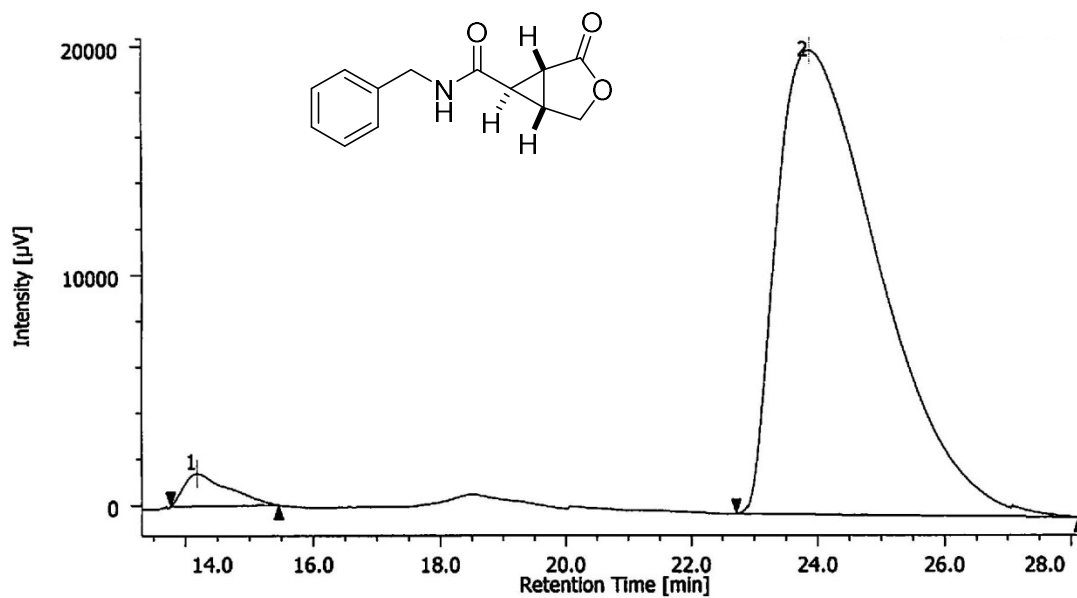
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	11.942	2259596	100756	50.604	71.705
2	29.133	2205638	39758	49.396	28.295



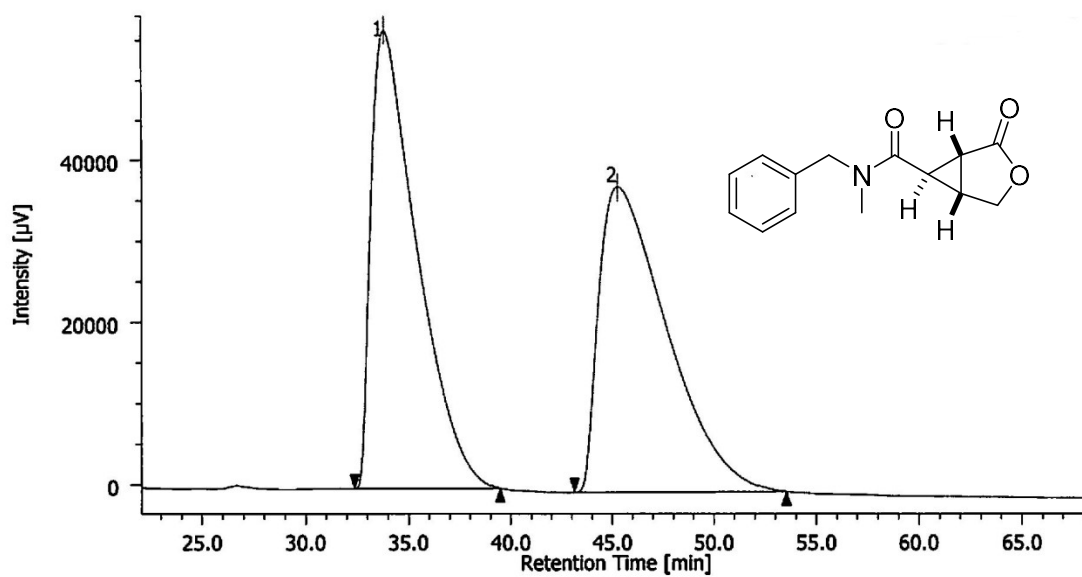
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	11.983	7059070	292566	97.726	98.920
2	30.025	164241	3194	2.274	1.080



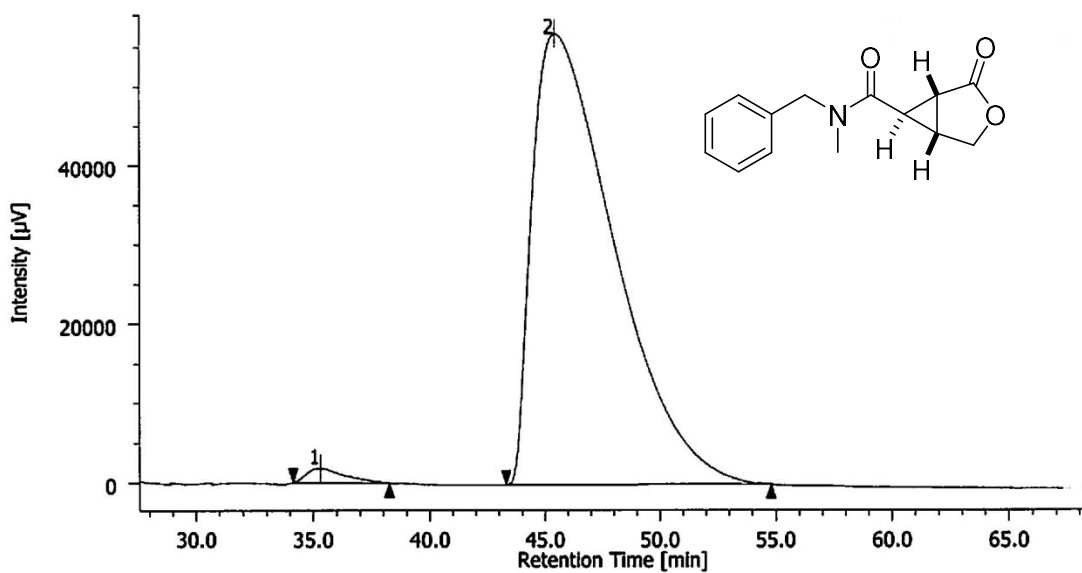
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	17.592	1392523	28745	42.324	49.721
2	28.350	1897648	29067	57.279	50.279



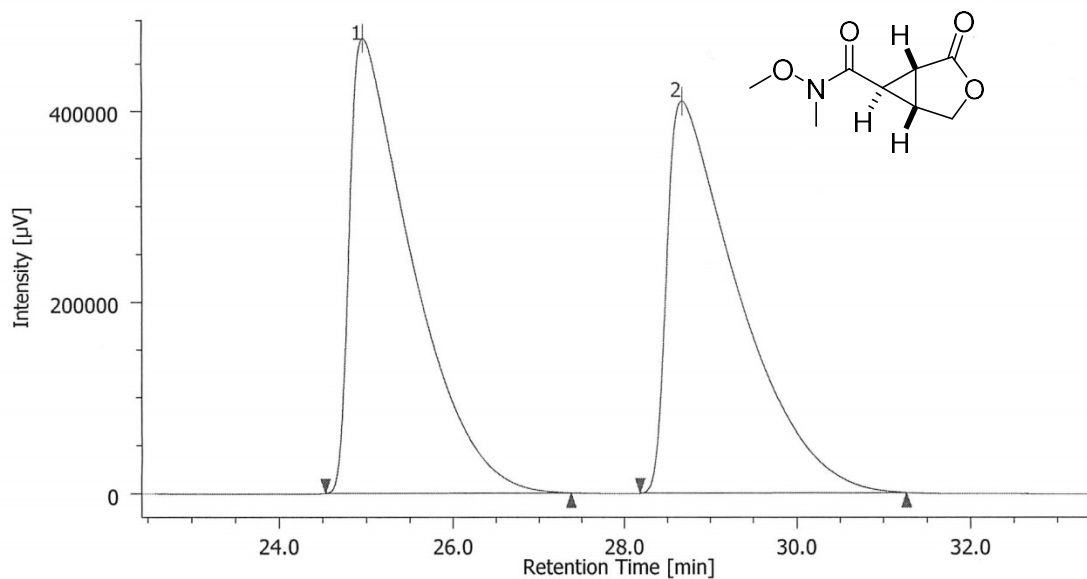
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	14.183	67528	1408	2.892	6.534
2	23.883	2267343	20149	97.108	93.466



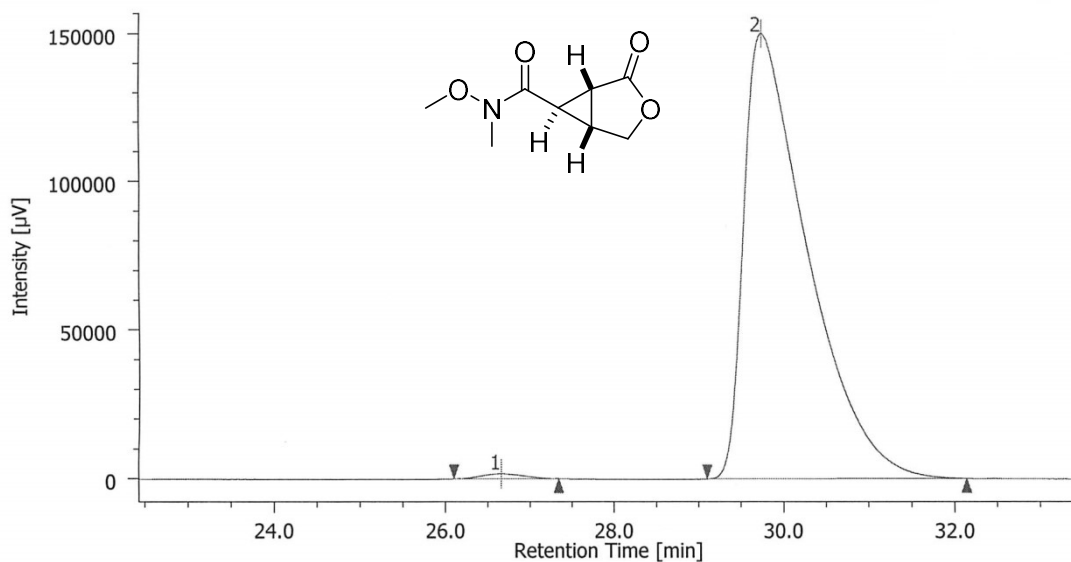
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	33.817	8774381	56642	50.058	60.136
2	45.275	8754037	37548	49.942	39.864



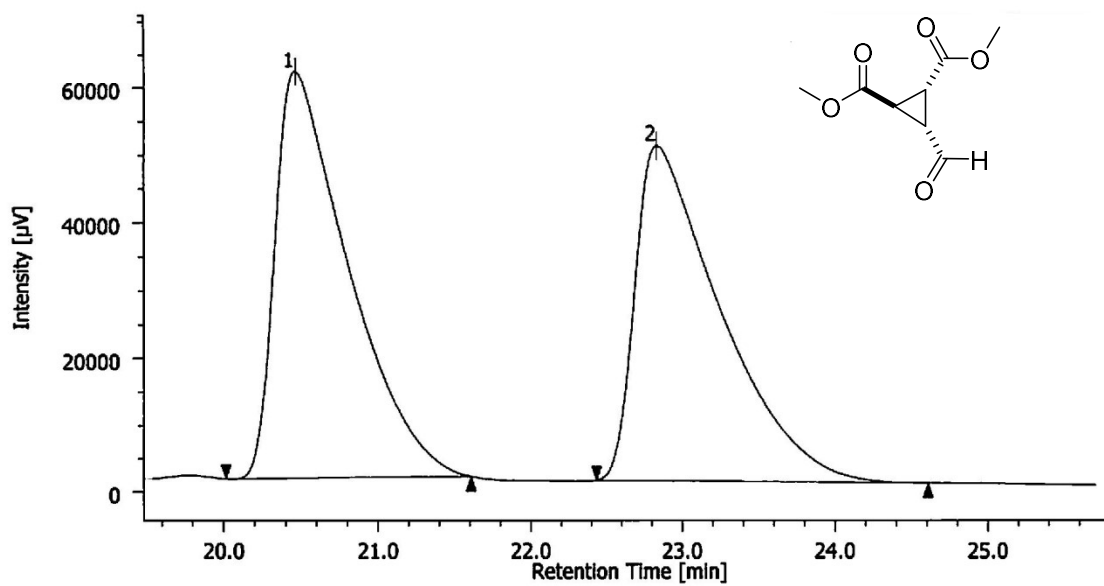
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	35.300	208174	1814	1.450	3.091
2	45.425	14145855	56860	98.550	96.909



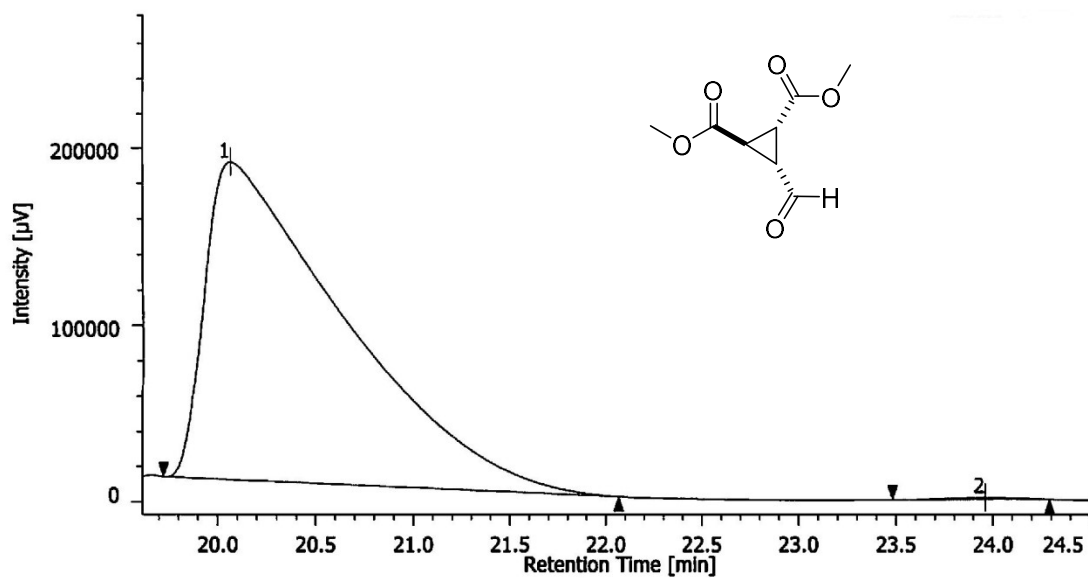
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	24.967	23807598	476187	49.991	53.787
2	28.675	23816205	409131	50.009	46.213



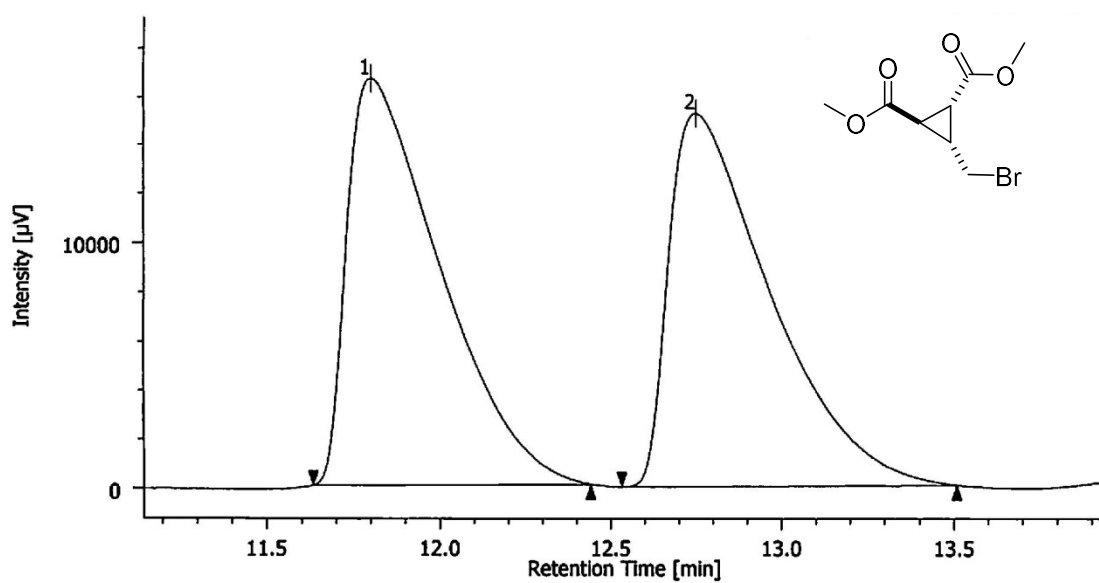
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	26.658	55880	1657	0.714	1.095
2	29.742	7771654	149697	99.286	98.905



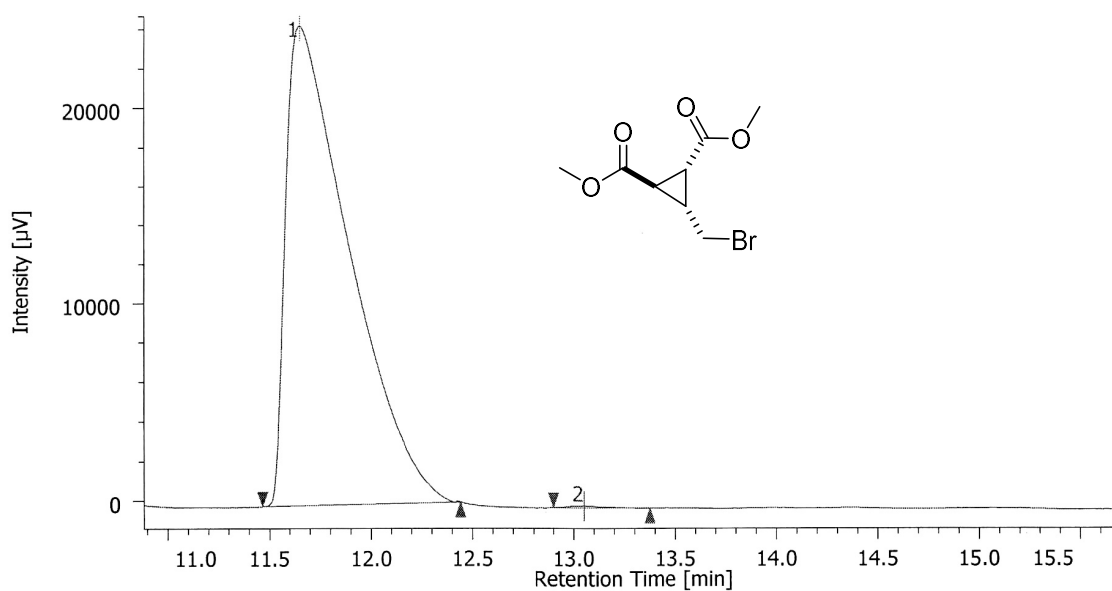
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	20.467	2003633	60455	50.721	54.810
2	22.833	1946681	49844	49.279	45.190



PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	20.067	8901805	179303	99.658	99.307
2	23.958	30526	1250	0.342	0.693



PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	11.800	311190	16619	49.907	52.243
2	12.750	312351	15192	50.093	47.757



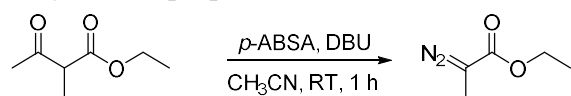
PEAK	RT [min]	AREA [µV-sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	10.142	349398	18485	93.720	92.720
2	11.283	23414	1595	6.280	7.942

10-4. Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾアセテート類の不斉 Si-H 挿入反応

General: All reactions were performed under an atmosphere of argon unless otherwise noted. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was purchased from Kanto Chemical Co., Inc.. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC), glass plates pre-coated with silica gel Merck KGaA 60 F₂₅₄, layer thickness 0.2 mm. The products were visualized by irradiation with UV light or by treatment with a solution of phosphomolybdic acid or by treatment with a solution of *p*-anisaldehyde. Flash column chromatography was performed using silica gel (Merck, Art. No. 7734). ¹H NMR (500 MHz, 400 MHz) and ¹³C NMR (125 MHz, 100 MHz) spectra were recorded on JEOL JNM-ECX500, JEOL JNM-ECS400 spectrometer. Chemical shifts are reported as δ values (ppm) relative to CDCl_3 (7.26 ppm). Elemental analyses were measured on a Yanaco CHN CORDER MT-6. Optical rotations were performed with a JASCO P-1030 polarimeter at the sodium D line (1.0 ml sample cell). Enantiomeric excesses were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) analyses with a JASCO GULLIVER using Daicel CHIRALPAK or CHIRALCEL columns. DART mass (positive mode) analyses were performed on a LC-TOF JMS-T100LP.

10-4-1. Preparation of Various Functionalized Diazoesters

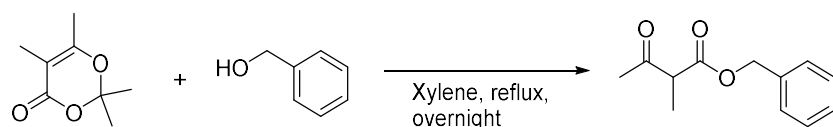
Ethyl 2-diazoopropanoate



To a stirred suspension of ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (432.5 mg, 3.0 mmol, 1 equiv.) in CH₃CN (30 mL) was added *p*-ABSA (1.08 g, 4.5 mmol, 1.5 equiv.) under argon atmosphere.

The mixture was cooled down to 0 °C, and added DBU (0.67 mL, 4.5 mmol, 1.5 equiv.). After stirring for 2 h at 0 °C to RT, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed by column chromatography with Hex/EA to give ethyl 2-diazoopropanoate as yellow oil (198.9 mg, 52 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (q, *J* = 7.02 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 60.7, 50.8, 14.4, 8.3 ppm. IR (neat) ν 2916, 2849, 2080, 1698, 1312, 1136 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₅H₁₂N₃O₂ [M+NH₄]⁺: 146.09295 found: 146.09223

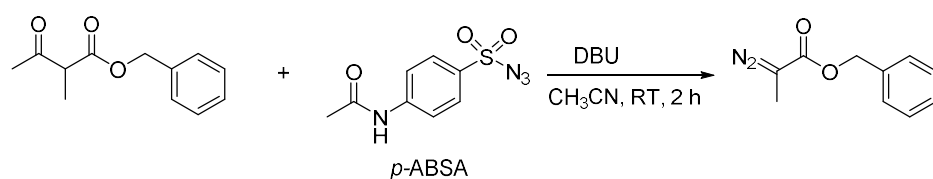
Benzyl 2-methyl-3-oxobutanoate



To a stirred suspension of 2,2,5,6-Tetramethyl-4H-1,3-dioxane-4-one (0.44 mL, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) in Xylene (5 mL) was added benzyl alcohol (0.34 mL, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) under argon atmosphere.

After stirring overnight at 140 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography with Hex/EA to give benzyl 2-methyl-3-oxobutanoate as colorless oil (489.6 mg, 79 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.40 (m, 5H), 5.16-5.18 (m, 2H), 3.54 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H) ppm.

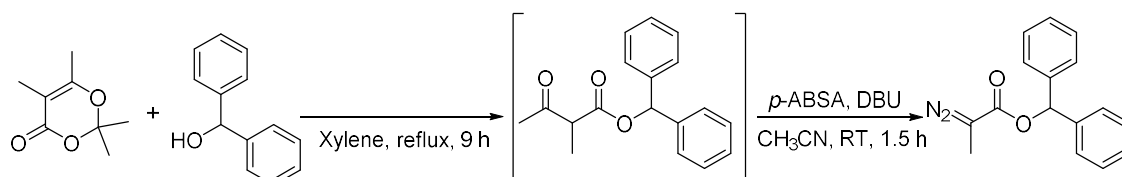
Benzyl 2-diazoopropanoate



To a stirred suspension of benzyl 2-methyl-3-oxobutanoate (471.6 mg, 2.2 mmol, 1 equiv.) in CH₃CN (12 mL) was added 4-acetoamidobenzenesulfonyl azide (*p*-ABSA) (824.0 mg, 3.4 mmol, 1.5 equiv.) under argon atmosphere.

The mixture was cooled down to 0 °C, and added DBU (0.52 mL, 3.4 mmol, 1.5 equiv.). After stirring for 2 h at 0 °C to RT, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed by column chromatography with Hex/EA to give benzyl 2-diazopropanoate as yellow oil (269.2 mg, 62 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.40 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 1.98 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 136.0, 128.4, 128.0, 127.9, 66.2, 8.3 ppm. IR (neat) ν 3032, 2956, 2076, 1694, 1307, 1125, 730, 694 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₀H₁₄N₃O₂ [M+NH₄]⁺: 208.1086 found: 208.1089.

Benzhydryl 2-diazopropanoate

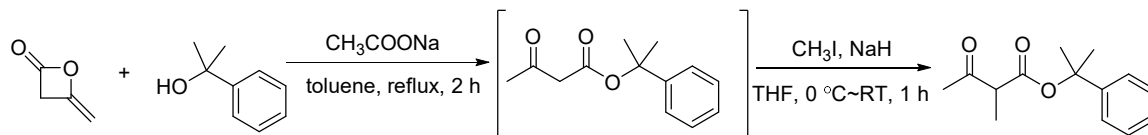


To a stirred suspension of 2,2,5,6-tetramethyl-4H-1,3-dioxane-4-one (0.44 mL, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) in xylene (5 mL) was added diphenylmethanol (608.0 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) under argon atmosphere. After stirring overnight at 140 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure.

To a stirred suspension of benzhydryl 2-methyl-3-oxobutanoate (3.0 mmol, 1 equiv.) in CH₃CN (15 mL) was added 4-acetoamidobenzenesulfonyl azide (*p*-ABSA) (1081 mg, 4.5 mmol, 1.5 equiv.) under argon atmosphere.

The mixture was cooled down to 0 °C, and added DBU (0.68 mL, 4.5 mmol, 1.5 equiv.). After stirring for 1.5 h at 0 °C to RT, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed by column chromatography with Hex/EA to give benzhydryl 2-diazopropanoate as yellow oil (242.0 mg, 30 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.41 (m, 10H), 1.99 (bs, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 140.2, 128.4, 127.8, 126.9, 76.9, 8.3 ppm. IR (neat) ν 3028, 2933, 2096, 1682, 1307, 1116, 746, 699 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₆H₁₈N₃O₂ [M+NH₄]⁺: 284.1399 found: 284.1399.

2-Phenylpropan-2-yl 2-methyl-3-oxobutanoate



To a stirred solution of 1-methyl-1-phenylethyl alcohol (1.28 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) and CH₃COONa (82.0 mg, 1 mmol, 0.1 equiv.) in toluene (6 mL) was added diketene (0.85 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) at 60 °C, and the mixture was stirred at 130 °C for 2 h.

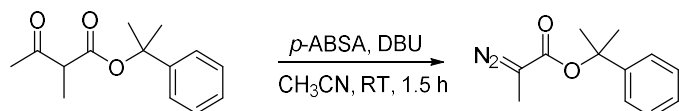
The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (5 mL), extracted with CH₂Cl₂, the

combined organic layer was washed with brine (5 mL). The crude product of 2-phenylpropan-2-yl 3-oxobutanoate was dried over Na₂SO₄ and evaporated.

To a stirred suspension of NaH (420.0 mg, 10.5 mmol, 1.05 equiv.) in THF (12 mL) at 0 °C was added 1-methyl-1-phenylethyl 3-oxobutanoate (10.0 mmol, 1.0 equiv.) and the mixture was stirred for 5 min. MeI (0.65 mL, 10.5 mmol, 1.05 equiv.) was added slowly at 0 °C and the solution was stirred for 1 h at 0 ° to RT.

The reaction mixture was quenched with NH₄Cl aq. and the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over Mg₂SO₄ and the solvent was evaporated. Purification was performed by column chromatography of the crude product to give 2-phenylpropan-2-yl 2-methyl-3-oxobutanoate as colorless oil (526.1 mg, 22 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 3.48 (q, *J* = 7.02 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.31 (d, *J* = 7.32 Hz, 3H) ppm.

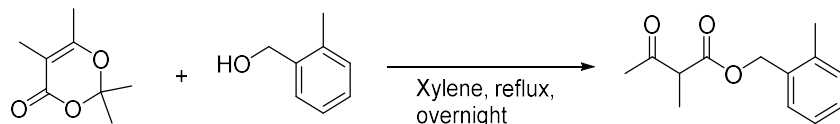
2-Phenylpropan-2-yl 2-diazopropanoate



To a stirred suspension of 2-phenylpropan-2-yl 2-methyl-3-oxobutanoate (340.0 mg, 1.45 mmol, 1 equiv.) in CH₃CN (15 mL) was added 4-Acetoamidobenzenesulfonyl azide (*p*-ABSA) (523.7 mg, 2.18 mmol, 1.5 equiv.) under argon atmosphere.

The mixture was cooled down to 0 °C, and added DBU (0.33 mL, 2.18 mmol, 1.5 equiv.). After stirring for 30 min at 0 °C to RT, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed by column chromatography with Hex/EA under cooling by ice to give benzhydryl 2-phenylpropan-2-yl 2-diazopropanoate as yellow oil (161.6 mg, 51 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.46 (m, 4H), 1.91 (bs, 3H), 1.80 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 145.8, 128.2, 126.9, 124.1, 82.1, 51.4, 28.8, 8.3 ppm. IR (neat) ν 2984, 2084, 1682, 1327, 1129, 766, 702 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₂H₁₈N₃O₂ [M+NH₄]⁺: 236.13990 found: 236.13996.

2-Methylbenzyl 2-methyl-3-oxobutanoate

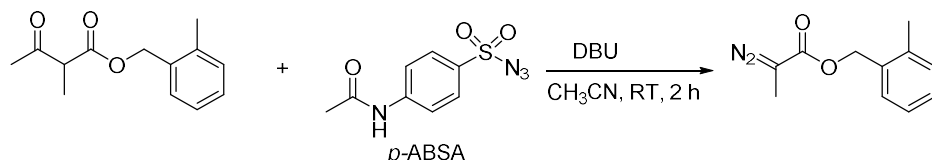


To a stirred suspension of 2,2,5,6-tetramethyl-4H-1,3-dioxane-4-one (0.58 mL, 4.0 mmol, 1.0 equiv.) in xylene (12 mL) was added 2-methylbenzyl alcohol (537.5 mg, 4.4 mmol, 1.1 equiv.) under argon atmosphere.

After stirring overnight at 140 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was

purified by column chromatography with Hex/EA to give benzyl 2-methylbenzyl 2-methyl-3-oxobutanoate as colorless oil (669.0 mg, 76 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.16 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 3.54 (q, *J* = 6.88 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H) ppm.

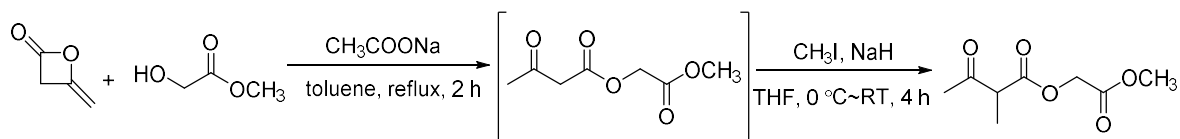
2-Methylbenzyl 2-diazopropanoate



To a stirred suspension of benzyl 2-methyl-3-oxobutanoate (669.0 mg, 3.04 mmol, 1 equiv.) in CH₃CN (20 mL) was added 4-acetoamidobenzenesulfonyl azide (1.1 g, 4.6 mmol, 1.5 equiv.) under argon atmosphere.

The mixture was cooled down to 0 °C, and added DBU (0.69 mL, 4.6 mmol, 1.5 equiv.). After stirring overnight at 0 °C to RT, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed by column chromatography with Hex/EA to give 2-methylbenzyl 2-diazopropanoate as yellow oil (335.6 mg, 54 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.97 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 136.6, 133.8, 130.1, 128.8, 128.2, 125.7, 64.6, 18.6, 8.1 ppm. IR (neat) ν 3024, 2928, 2084, 1694, 1320, 1129, 742 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₁H₁₆N₃O₂ [M+NH₄]⁺: 222.1242 found: 222.1242.

2-Methoxy-2-oxoethyl 2-methyl-3-oxobutanoate



To a stirred solution of 1-methyl-1-phenylethyl alcohol (0.76 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) and CH₃COONa (82.0 mg, 1 mmol, 0.1 equiv.) in toluene (6 mL) was added diketene (0.85 mL, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) at 60 °C, and the mixture was stirred at 130 °C for 2 h.

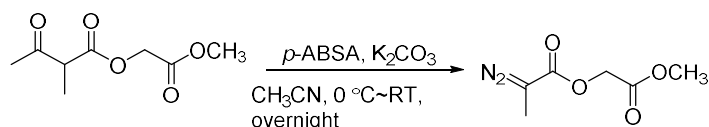
The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (5 mL), extracted with CH₂Cl₂, the combined organic layer was washed with brine (5 mL). The crude product of 2-methoxy-2-oxoethyl 3-oxobutanoate was dried over Na₂SO₄ and evaporated.

To a stirred suspension of NaH (369.9 mg, 9.24 mmol, 1.05 equiv.) in THF (10 mL) at 0 °C was added 1-methyl-1-phenylethyl 3-oxobutanoate (1.5 g, 8.8 mmol, 1.0 equiv.) and the mixture was stirred for 5 min. MeI (0.58 mL, 9.24 mmol, 1.05 equiv.) was added slowly at 0 °C and the solution was stirred for 1 h at 0 °C to RT.

The reaction mixture was quenched with NH₄Cl aq. and the organic layer was separated and the aqueous layer was

extracted with Et₂O. The organic layer was dried over Mg₂SO₄ and the solvent was evaporated. Purification was performed by column chromatography of the crude product to give 2-methoxy-2-oxoethyl 2-methyl-3-oxobutanoate as brown oil (962.4 mg, 58 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.67 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (q, *J* = 7.32 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.02 Hz, 3H) ppm.

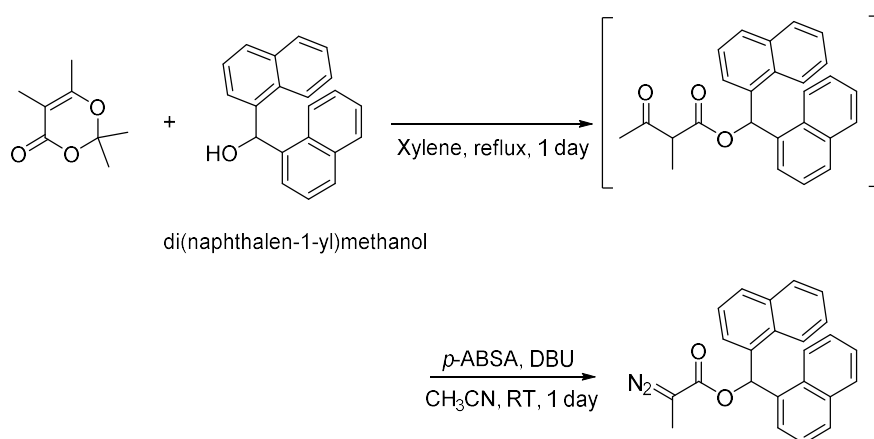
2-Methoxy-2-oxoethyl 2-diazopropanoate



To a stirred suspension of K₂CO₃ (330.3 mg, 2.4 mmol, 1.5 equiv) in CH₃CN (4 mL) was added 2-methoxy-2-oxoethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (300.0 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv.) under argon atmosphere at 0 °C. The reaction mixture was added slowly *p*-ABSA (574.2 mg, 2.4 mmol, 1.5 equiv.) in CH₃CN (4 mL) at 0 °C.

The progress of the reaction was monitored by TLC. After stirring overnight at RT, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with Et₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed by column chromatography to give 2-methoxy-2-oxoethyl 2-diazopropanoate as yellow oil (149.5 mg, 55 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.00 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 199.4, 168.4, 60.5, 52.1, 51.1, 8.3 ppm. IR (neat) ν 3000, 2952, 2080, 1753, 1698, 1443, 1383, 1323, 1136 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₆H₉N₂O₄ [M+H]⁺: 173.0562 found: 173.0560.

Di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate

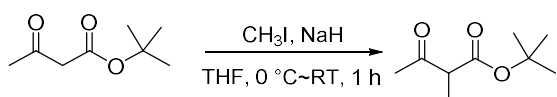


To a stirred suspension of di-1-naphthylmethanol (3.13 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) in xylene (10 mL) was added 2,2,5,6-tetramethyl-4H-1,3-dioxane-4-one (1.46 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) under argon atmosphere. After stirring for 1 day at 140 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure.

To a stirred suspension of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-methyl-3-oxobutanoate (10.0 mmol, 1 equiv.) in CH₃CN (60 mL) was added *p*-ABSA (3.6 g, 15.0 mmol, 1.5 equiv.) under argon atmosphere.

The mixture was cooled down to 0 °C, and added DBU (2.24 mL, 15.0 mmol, 1.5 equiv.). After stirring for 1 day at 0 °C to RT, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed by column chromatography with Hex/EA, and directly recrystallized in the test tube after column to give di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate **6h** as yellow crystal (1.91 g, 52 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.45-7.53 (m, 4H), 7.36-7.42 (m, 4H), 2.00 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 134.9, 133.8, 131.0, 130.8, 129.0, 128.8, 126.6, 125.8, 125.2, 123.5, 71.1, 51.4, 8.5 ppm. IR (neat) ν 3047, 2085, 1684, 1110, 760 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₂₄H₂₂N₃O₂ [M+NH₄]⁺: 384.1712 found: 384.1711.

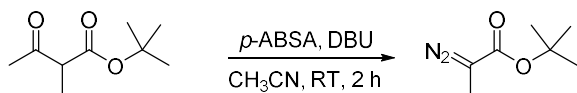
tert-Butyl 2-methyl-3-oxobutanoate



To a stirred suspension of NaH (420 mg, 10.5 mmol, 1.05 equiv.) in THF (12 mL) at 0 °C was added *tert*-butyl acetoacetate (1.66 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) and the mixture was stirred for 5 min. MeI (0.65 mL, 10.5 mmol, 1.05 equiv.) was added slowly at 0 °C and the solution was stirred for 1 h at 0 ° to RT.

The reaction mixture was quenched with NH₄Cl aq. and the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over Mg₂SO₄ and the solvent was evaporated. Purification was performed by column chromatography of the crude product to give *tert*-butyl 2-methyl-3-oxobutanoate as brown oil (600.0 mg, 32 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.39 (q, *J* = 6.88 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 8.79 Hz, 3H) ppm.

tert-Butyl 2-diazopropanoate



To a stirred suspension of *tert*-butyl 2-methyl-3-oxobutanoate (600 mg, 3.12 mmol, 1 equiv.) in CH₃CN (20 mL) was added *p*-ABSA (1.1 g, 4.7 mmol, 1.5 equiv.) under argon atmosphere.

The mixture was cooled down to 0 °C, and added DBU (0.71 mL, 4.7 mmol, 1.5 equiv.). After stirring for 30 min at 0 °C to RT, the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed by column chromatography with Hex/EA to give *tert*-butyl 2-diazopropanoate as yellow oil (132.3 mg, 27 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.89 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 80.9, 28.2, 27.7, 8.3 ppm. IR (neat) ν 2933, 2080, 1686, 1331, 1136 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₇H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 157.0977 found: 157.0974.

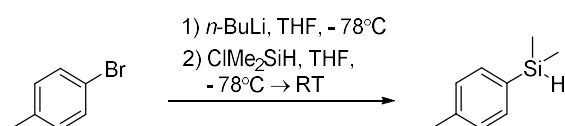
Ethyl 2-diazo-2-phenylacetate



To a stirred suspension of ethyl phenylacetate (0.8 mL, 5 mmol, 1 equiv.) in CH₃CN (25 mL) was added *p*-ABSA (1.80 g, 7.5 mmol, 1.5 equiv.) under argon atmosphere. The mixture was cooled down to 0 °C, and added DBU (1.1 mL, 7.5 mmol, 1.5 equiv.). After stirring for 3 days at RT, the reaction mixture was quenched with H₂O and

extracted with Et₂O. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed by column chromatography with Hex/EA to give ethyl 2-diazo-phenylacetate as yellow oil (617 mg, 65 % yield, 3.24 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 6.88 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 6.88 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 128.7, 125.5, 125.5, 123.8, 63.1, 60.8, 14.3 ppm. IR (neat) ν 2987, 2083, 1703, 1600, 1250, 1345, 1168, 755 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₀H₁₁N₂O₂ [M+H]⁺: 191.0820 found: 191.0822.

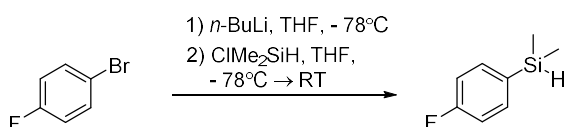
Dimethyl(*p*-tolyl)silane



To a solution of *p*-bromotoluene (1.23 mL, 10 mmol) in THF (35 mL) was added 1.6M *n*-BuLi (7.5 mL, 12 mmol, 1.2 equiv.) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 3 h at -78 °C, after stirring for 3 h, the reaction mixture was added chlorodimethylsilane (1.44 mL, 13 mmol, 1.3 equiv.) and allowed to warm to RT overnight.

The crude mixture was quenched with NH₄Cl aq. at 0 °C and washed with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography (Pentane/CH₂Cl₂ = 100/1) to give dimethyl(*p*-tolyl)silane as colorless oil (1.397 g, 93% yield, 9.3 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H), 4.41 (sept, *J* = 3.82 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.33 (d, *J* = 3.82 Hz) ppm.

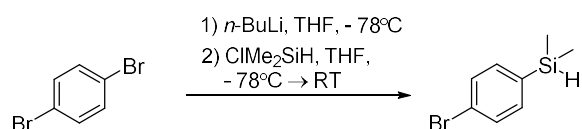
(4-Fluorophenyl)dimethylsilane



To a solution of 1-bromo-4-fluorobenzene (1.09 mL, 10 mmol) in THF (35 mL) was added 1.6M *n*-BuLi (7.5 mL, 12 mmol, 1.2 equiv.) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 3 h at -78 °C, after stirring for 3 h, the reaction mixture was added chlorodimethylsilane (1.67 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) and allowed to warm to RT overnight.

The crude mixture was quenched with NH₄Cl aq. at 0 °C and washed with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography (Pentane/CH₂Cl₂ = 100/1) to give (4-fluorophenyl)dimethylsilane as colorless oil (845.5 mg, 55% yield, 5.5 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.53 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 4.41 (sept, *J* = 3.82 Hz, 1H), 0.33 (d, *J* = 3.82 Hz, 6H) ppm.

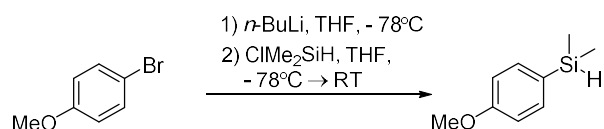
(4-Bromophenyl)dimethylsilane



To a solution of 1,4-dibromobenzene (2.35 g, 10 mmol) in THF (35 mL) was added 1.6M *n*-BuLi (6.9 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 3 h at -78 °C, after stirring for 3 h, the reaction mixture was added chlorodimethylsilane (1.33 mL, 12 mmol, 1.2 equiv.) and allowed to warm to RT overnight.

The crude mixture was quenched with NH₄Cl aq. at 0 °C and washed with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography (Pentane/CH₂Cl₂ = 100/1) to give (4-bromophenyl)dimethylsilane as colorless oil (1.03 g, 48% yield, 4.79 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 4.39 (sept, *J* = 3.82 Hz, 1H), 0.33 (d, *J* = 3.82 Hz, 6H) ppm.

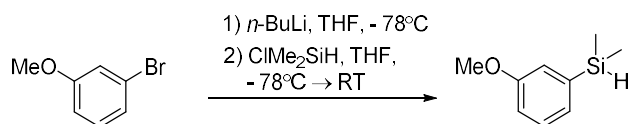
(4-Methoxyphenyl)dimethylsilane



To a solution of 4-bromoanisole (1.25 mL, 10 mmol) in THF (35 mL) was added 1.6M *n*-BuLi (7.5 mL, 12 mmol, 1.2 equiv.) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 3 h at -78 °C, after stirring for 3 h, the reaction mixture was added chlorodimethylsilane (1.67 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) and allowed to warm to RT overnight.

The crude mixture was quenched with NH₄Cl aq. at 0 °C and washed with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography (Pentane/CH₂Cl₂ = 100/1) to give (4-methoxyphenyl)dimethylsilane as colorless oil (811.9 mg, 49 % yield, 4.9 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 4.41 (sept, *J* = 3.82 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 0.32 (d, *J* = 3.82 Hz, 6H) ppm.

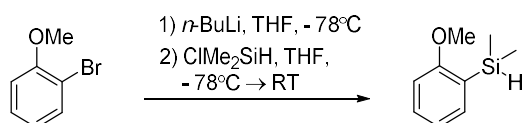
(3-Methoxyphenyl)dimethylsilane



To a solution of 3-bromoanisole (1.87 g, 10 mmol) in THF (35 mL) was added 1.6M *n*-BuLi (7.5 mL, 12 mmol, 1.2 equiv.) at -78 °C. The resulting mixture was stirred for 3 h at -78 °C, after stirring for 3 h, the reaction mixture was added chlorodimethylsilane (1.67 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) and allowed to warm to RT overnight.

The crude mixture was quenched with NH_4Cl aq. at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and washed with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography (Pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 100/1$) to give (3-methoxyphenyl)dimethylsilane as colorless oil (1.375 g, 83 % yield, 8.3 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (t, $J = 7.26$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.26$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.68$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.68, 8.41$ Hz, 1H), 4.41 (sept, $J = 3.82$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 0.34 (d, $J = 3.82$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 139.0, 129.0, 126.1, 119.3, 114.5, 55.0, -3.8 ppm. IR (neat) ν 2959, 2833, 2115, 1572, 1282, 1246, 889, 759 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_1\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 167.0892 found:167.0894.

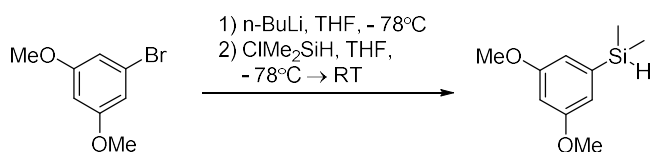
(2-Methoxyphenyl)dimethylsilane



To a solution of 2-bromoanisole (1.87 g, 10 mmol) in THF (35 mL) was added 1.6M n-BuLi (7.5 mL, 12 mmol, 1.2 equiv.) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred for 3 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, after stirring for 3 h, the reaction mixture was added chlorodimethylsilane (1.67 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) and allowed to warm to RT overnight.

The crude mixture was quenched with NH_4Cl aq. at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and washed with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography (Pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 100/1$) to give (2-methoxyphenyl)dimethylsilane as colorless oil (1.566 g, 94 % yield, 9.4 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (dd, $J = 1.83, 7.02$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 1.83, 8.24$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 7.02$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 4.39 (sept, $J = 3.66$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 0.33 (d, $J = 3.66$ Hz, 6H) ppm.

(3,5-Dimethoxyphenyl)dimethylsilane

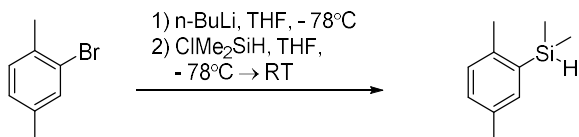


To a solution of 1-bromo-3,5-dimethoxybenzene (2.17 g, 10 mmol) in THF (35 mL) was added 1.6M n-BuLi (7.5 mL, 12 mmol, 1.2 equiv.) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred for 3 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, after stirring for 3 h, the reaction mixture was added chlorodimethylsilane (1.67 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) and allowed to warm to RT overnight.

The crude mixture was quenched with NH_4Cl aq. at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and washed with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography (Pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 50/1$) to give (3,5-dimethoxyphenyl)dimethylsilane as colorless oil (1.65 g, 84% yield, 8.43 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (d, $J = 2.68$ Hz, 2H), 6.47 (t, $J = 2.29$ Hz, 1H), 4.39 (sept, $J = 3.82$ Hz,

1H), 3.81 (s, 6H), 0.33 (d, $J = 3.82$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 139.7, 111.3, 101.1, 55.1, -3.8 ppm. IR (neat) ν 2954, 2837, 2123, 1581, 1285, 1152, 890 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}]^+$: 196.0919 found: 196.0917.

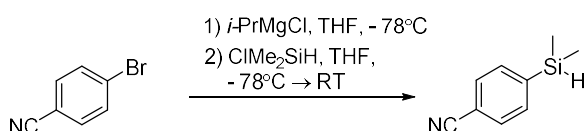
(2,5-Dimethylphenyl)dimethylsilane



To a solution of 2-bromo-1,4-dimethylbenzene (1.36 mL, 10 mmol) in THF (35 mL) was added 1.6M $n\text{-BuLi}$ (7.5 mL, 12 mmol, 1.2 equiv.) at -78°C . The resulting mixture was stirred for 3 h at -78°C , after stirring for 3 h, the reaction mixture was added chlorodimethylsilane (1.67 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) and allowed to warm to RT overnight.

The crude mixture was quenched with NH_4Cl aq. at 0°C and washed with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification was performed by column chromatography (Pentane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 50/1$) to give (2,5-dimethylphenyl)dimethylsilane as colorless oil (1.59 g, 97% yield, 9.7 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 16.82$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 16.82$ Hz, 1H), 4.51 (sept, $J = 3.82$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.35 (d, $J = 3.82$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.4, 135.8, 135.2, 134.1, 130.1, 129.4, 21.7, 20.9, -3.3 ppm. IR (neat) ν 2997, 2954, 2880, 2123, 1476, 1249, 890 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 165.1099 found: 165.1092.

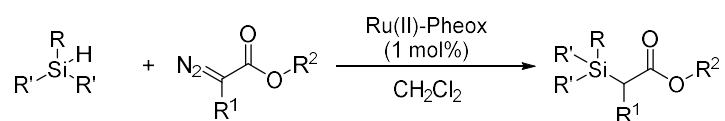
4-(Dimethylsilyl)benzonitrile



$i\text{-PrMgCl}$ (4.26 mL of 2M solution in THF, 8.52 mmol, 1.3 equiv.) was slowly added to a cooled solution of 4-iodobenzonitrile (1.5 g, 6.55 mmol) in THF (15 mL). After 30 min, the solution was slowly added a cooled solution of chlorodimethylsilane (1.09 mL, 9.82 mmol, 1.5 equiv.) in THF (15 mL). The reaction mixture was allowed to warm to RT over 4 h.

The crude mixture was quenched with NH_4Cl aq. at 0°C and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to give 4-(dimethylsilyl)benzonitrile as yellow oil (1.054 g, 99.8% yield, 9.98 mmol). ^1H NMR (500 MHz, Acetone- D_6) δ 7.77 (d, $J = 16.82$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 15.26$ Hz, 2H), 4.44 (sept, $J = 3.82$ Hz, 1H), 0.39 (d, $J = 3.82$ Hz, 6H) ppm.

10-4-2. General Procedure for Catalytic Asymmetric Si-H Insertion Reaction to Construct Chiral Carbon



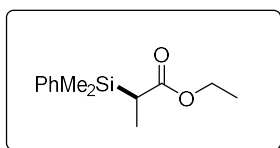
To a solution of Ru(II)-Pheox (0.001 mmol, 1.0 mol%) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) and silane compound (0.2 mmol, 2.0 equiv.) was cooled down to 0 °C under argon atmosphere.

The mixture was added diazo ester (0.1 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.5 mL).

After stirring for 10 min at 0 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give crude product. Purification was performed by column chromatography with Hex/EA to give desired product. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis.

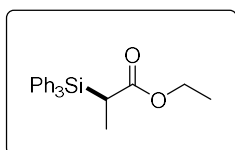
10-4-3. Analytical Data for Asymmetric Si-H Insertion Reaction Products (1)

Ethyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of ethyl 2-diazopropanoate (12.8 mg, 0.1 mmol) and dimethylphenylsilane (27.3 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ethyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl) propanoate as colorless oil (85 % yield, 20.2 mg, 0.085 mmol), 54% *ee*. $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +29.8$ (c 0.46, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.51 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H), 3.86 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.25 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.12-1.15 (m, 6H), 0.37 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 136.2, 133.8, 129.4, 127.7, 59.7, 29.9, 14.2, 11.2, -4.0, -4.9 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IC-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 200/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 10.6 min (major product), t_R = 11.2 min (minor product). IR (neat) ν 3075, 2956, 1710, 1320, 1184, 822, 734, 699 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₃H₂₄N₁O₂Si₁ [M+NH₄]⁺: 254.1576 found: 254.1570.

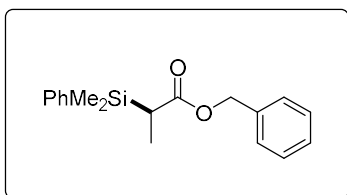
Ethyl (*R*)-2-(triphenylsilyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of ethyl 2-diazopropanoate (25.7 mg, 0.2 mmol) and triphenylsilane (104.2 mg, 0.4 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give Ethyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl) propanoate as colorless oil (84 % yield, 60.8 mg, 0.16 mmol), 91% *ee*. $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +44.1$ (c 0.56, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.75 (m, 6H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 6H), 3.85 (dq, *J* = 7.26, 10.70 Hz, 1H), 3.71 (dq, *J* = 7.26, 10.70 Hz, 1H), 2.96 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.26 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 136.1, 132.8, 129.7, 127.7, 60.0, 28.4, 13.7, 13.0 ppm.

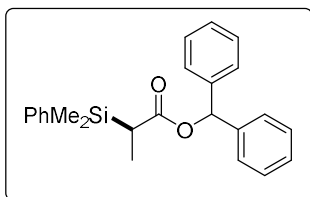
The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IC-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 100/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 6.5 min (major product), t_R = 10.4 min (minor product). IR (neat) ν 2979, 1714, 1428, 1110, 741, 700 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₂₃H₂₈N₁O₂Si₁ [M+NH₄]⁺: 378.1889 found: 378.1889.

Benzyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate



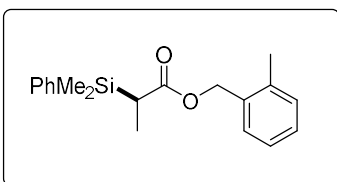
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of Benzyl 2-diazopropanoate (38.0 mg, 0.2 mmol) and dimethylphenylsilane (54.5 mg, 0.4 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give benzyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl) propanoate as colorless oil (88 % yield, 52.8 mg, 0.18 mmol), 50% *ee*. $[\alpha]^{30}_{\text{D}} = +31.9$ (c 2.86, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.29-7.42 (m, 6H), 7.23-7.27 (m, 2H), 5.01 (dd, *J* = 12.23, 32.87 Hz, 2H), 2.34 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 9.94 Hz, 3H), 0.35 (d, *J* = 4.20 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 136.1, 136.0, 133.8, 129.4, 128.4, 127.9, 127.7, 65.8, 29.9, 11.3, -4.1, -4.8 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK OJ-H), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 1000/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 39.6 min (major product), t_R = 59.2 min (minor product). IR (neat) ν 3032, 2960, 1716, 1315, 1229, 1138, 734, 699 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₈H₂₆N₁O₂Si₁ [M+NH₄]⁺: 316.1732 found: 316.1737.

Benzhydryl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of benzhydryl 2-diazopropanoate (26.6 mg, 0.1 mmol) and dimethylphenylsilane (0.03 mL, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give benzhydryl (*R*)-2-(dimethyl (phenyl)silyl) propanoate as colorless oil (99% yield, 37.2 mg, 0.1 mmol), 78 %*ee*. $[\alpha]^{28}_{\text{D}} = -7.25$ (c 0.88, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.44 (m, 15H), 6.86 (s, 1H), 2.40 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 0.26 (d, *J* = 10.70 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 140.5, 133.8, 129.4, 128.3, 123.2, 127.7, 127.7, 127.6, 126.9, 76.4, 30.0, 11.4, -4.1, -4.7 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IC-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 200/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 11.3 min (major product), t_R = 9.2 min (minor product). IR (neat) ν 3080, 2960, 1716, 1170, 761, 699 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₂₄H₂₇O₂Si₁ [M+H]⁺: 375.1780 found: 375.1781.

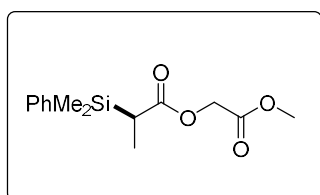
2-Methylbenzyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of 2-methylbenzyl 2-diazopropanoate (20.4 mg, 0.1 mmol) and dimethylphenylsilane (0.03 mL, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 2-methylbenzyl (*R*)-2-(dimethyl (phenyl)silyl)propanoate as colorless oil (92% yield, 28.8 mg, 0.09 mmol), 57 %*ee*. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +71.5$ (c 1.44, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.49 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 12.23 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 12.61

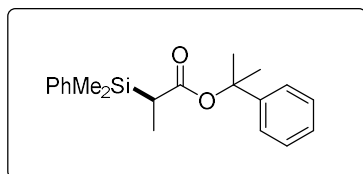
Hz, 1H), 2.33 (q, $J = 7.26$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.88$ Hz, 3H), 0.34 (d, $J = 5.73$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 136.8, 134.2, 133.8, 130.1, 129.4, 129.2, 128.2, 127.8, 125.8, 63.9, 30.0, 18.8, 11.3, -4.1, -4.8 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK OZ-H), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 4000/1, Flow rate = 1.0 mL/min, $t_R = 80.1$ min (major product), $t_R = 70.9$ min (minor product). IR (neat) ν 3048, 2960, 1715, 1174, 736, 700 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313.1623 found: 313.1629.

2-Methoxy-2-oxoethyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate



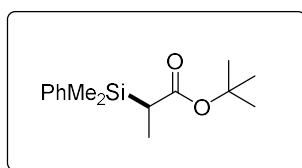
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of 2-methoxy-2-oxoethyl 2-diazopropanoate (17.2 mg, 0.1 mmol) and dimethylphenylsilane (0.03 mL, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 2-methoxy-2-oxoethyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate as colorless oil (98% yield, 27.4 mg, 0.1 mmol), 54 %*ee*. $[\alpha]^{24}_D = +25.7$ (c 1.34, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.54 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 4.52 (q, $J = 16.05$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.37 (q, $J = 7.26$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 7.26$ Hz, 3H), 0.42 (d, $J = 5.73$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 168.6, 136.0, 133.8, 129.5, 127.8, 60.3, 52.0, 29.7, 11.2, -3.8, -5.3 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK OJ-H), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 800/1, Flow rate = 1.0 mL/min, $t_R = 25.7$ min (major product), $t_R = 35.0$ min (minor product). IR (neat) ν 3070, 1957, 1764, 1729, 1166, 791, 701 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_4\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 298.1474 found: 298.1474.

2-Phenylpropan-2-yl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate



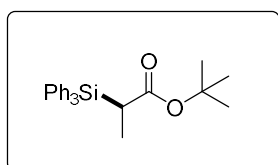
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of 2-phenylpropan-2-yl 2-diazopropanoate (15.0 mg, 0.07 mmol) and dimethylphenylsilane (0.02 mL, 0.14 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give 2-phenylpropan-2-yl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate as colorless oil (36% yield, 8.2 mg, 0.025 mmol), 90 %*ee*. $[\alpha]^{24}_D = +42.5$ (c 0.28, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.57 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.17-7.30 (m, 5H), 2.27 (q, $J = 7.26$ Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 7.26$ Hz, 3H), 0.38 (d, $J = 9.17$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 146.1, 136.6, 134.0, 129.3, 128.0, 127.7, 126.7, 124.3, 80.9, 30.5, 29.0, 27.8, 11.4, -4.0, -4.4 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK OJ-H), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 600/1, Flow rate = 1.0 mL/min, $t_R = 24.7$ min (major product), $t_R = 21.8$ min (minor product). IR (neat) ν 2977, 1718, 1133, 733, 698 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327.1780 found: 327.1781.

***tert*-Butyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate**



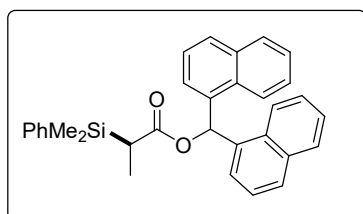
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of *tert*-butyl 2-diazopropanoate (15.6 mg, 0.1 mmol) and dimethylphenylsilane (0.03 mL, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give *tert*-butyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl) propanoate as colorless oil (80% yield, 21.2 mg, 0.08 mmol), 81% *ee*. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +41.4$ (c 0.925, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.54 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 2.17 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.10 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 0.36 (d, *J* = 8.79 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.2, 136.6, 133.9, 129.2, 127.7, 79.4, 30.5, 28.1, 11.3, -3.9, -4.6 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IC-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 500/1, Flow rate = 1.0 mL/min, *t*_R = 10.1 min (major product), *t*_R = 11.8 min (minor product). IR (neat) ν 3070, 2975, 1712, 1366, 1158, 734, 700 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₅H₂₅O₂Si₁ [M+H]⁺: 265.1623 found: 265.1624.

***tert*-Butyl (*R*)-2-(triphenylsilyl)propanoate**



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of *tert*-butyl 2-diazopropanoate (15.6 mg, 0.1 mmol) and triphenylsilane (52.08 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give *tert*-butyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate as colorless oil (84% yield, 32.5 mg, 0.08 mmol), 99% *ee*. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +54.9$ (c 0.165, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.64 (m, 6H), 7.32-7.45 (m, 9H), 2.88 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 9.94 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 136.2, 133.1, 129.6, 127.7, 80.0, 28.9, 27.6, 13.1 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IC-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 100/1, Flow rate = 1.0 mL/min, *t*_R = 4.6 min (major product), *t*_R = 5.2 min (minor product). IR (neat) ν 3049, 2976, 1709, 1428, 1141, 741, 700 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₂₅H₃₂N₁O₂Si₁ [M+NH₄]⁺: 406.2202 found: 406.2209.

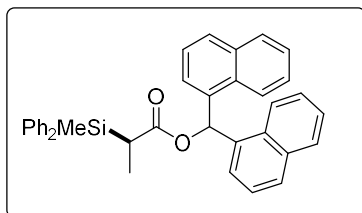
Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and dimethylphenylsilane (0.03 mL, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)propanoate as white solid (86% yield, 40.9 mg, 0.0085 mmol), 97% *ee*. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -44.5$ (c 0.535, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.79 Hz, 1H), 7.78-7.99 (m, 5H), 7.37-7.54 (m, 6H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.19 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 2.43 (q, *J* = 6.88 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.88 Hz, 3H), 0.16 (d, *J* = 20.64 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 136.0,

135.4, 133.8, 130.8, 129.2, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 127.6, 126.6, 126.5, 126.1, 125.7, 125.7, 125.2, 123.6, 123.6, 69.8, 30.1, 11.7, -4.0, -4.9 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 400/1, Flow rate = 1.0 mL/min, *t*_R = 38.9 min (major product), *t*_R = 54.3 min (minor product). IR (neat) ν 3050, 2961, 1714, 1170, 735, 653 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 492.2358 found: 492.2354.

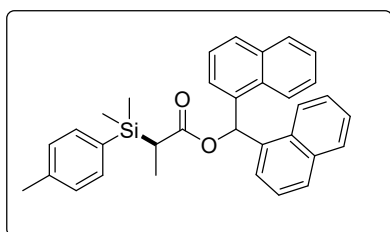
Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(methyldiphenylsilyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and diphenylmethylsilane (0.04 mL, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl

(*R*)-2-(methyldiphenylsilyl)propanoate as white solid (94% yield, 50.6 mg, 0.09 mmol), 99% *ee*. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -18.5$ (c 1.235, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.17-7.55 (m, 17H), 7.09 (d, $J = 7.26$ Hz, 1H), 2.84 (q, $J = 7.26$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 7.26$ Hz, 3H), 0.48 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 135.5, 135.1, 134.7, 134.6, 134.2, 134.2, 133.7, 133.6, 130.8, 130.8, 129.4, 128.7, 128.6, 128.6, 127.7, 127.6, 126.5, 126.5, 125.8, 125.7, 125.6, 125.4, 125.1, 123.5, 123.4, 70.0, 28.8, 12.4, -5.5 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 400/1, Flow rate = 1.0 mL/min, *t*_R = 49.0 min (major product), *t*_R = 58.8 min (minor product). IR (neat) ν 3049, 2935, 1714, 1428, 1174, 735, 700 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 554.2515 found: 554.2519.

Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(dimethyl(*p*-tolyl)silyl)propanoate

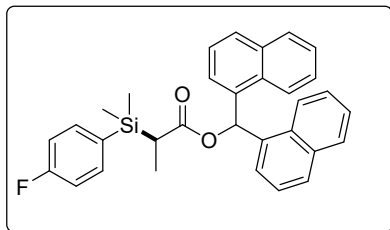


This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and dimethyl(*p*-tolyl)silane (30.1 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(dimethyl(*p*-tolyl)silyl)propanoate as white

solid (84 % yield, 41.3 mg, 0.08 mmol), 89% *ee*. $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -59.0$ (c 0.835, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.89 (q, $J = 9.17$ Hz, 3H), 7.82 (q, $J = 8.03$ Hz, 2H), 7.36-7.53 (m, 6H), 7.31 (t, $J = 7.26$ Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 2), 2.39 (q, $J = 6.88$ Hz, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.21 (d, $J = 7.26$ Hz, 3H), 0.16 (d, $J = 9.94$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 164.6, 162.6, 136.7, 135.6, 135.3, 133.7, 131.3, 131.3, 130.9, 130.7, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 126.6, 126.4, 126.1, 125.7, 125.7, 125.1, 125.0, 123.6, 123.4, 114.8, 114.6, 69.7, 30.1, 11.6, -4.2, -4.4 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis.

Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 400/1, Flow rate = 1.0 mL/min, tR = 44.3 min (major product), tR = 62.4 min (minor product). IR (neat) ν 3055, 2960, 1713, 1313, 1165, 820, 784 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 506.2515 found: 506.2513.

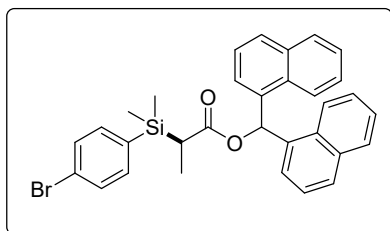
Di(naphthalen-1-yl)methyl (R)-2-((4-fluorophenyl)dimethylsilyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and (4-fluorophenyl)dimethylsilane (30.8 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl (R)-2-((4-fluorophenyl)dimethylsilyl) propanoate

as white solid (86% yield, 42.3 mg, 0.085 mmol), 94% *ee*. $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -58.85$ (c 0.755, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 7.96-7.81 (m, 5H), 7.55-7.37 (m, 6H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 6.79-6.85 (m, 2H), 2.42 (q, $J = 6.88$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 7.26$ Hz, 3H), 0.19 (d, $J = 13.0$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 164.6, 162.6, 135.7, 135.6, 135.3, 133.7, 131.3, 131.3, 130.9, 130.7, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 126.6, 126.4, 126.1, 125.7, 125.7, 125.1, 125.0, 123.6, 123.4, 114.8, 114.6, 69.7, 30.1, 11.6, -4.2, -4.4 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 300/1, Flow rate = 1.0 mL/min, tR = 27.2 min (major product), tR = 37.3 min (minor product). IR (neat) ν 3047, 2956, 1710, 1307, 1232, 1168, 778, 734 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{FNO}_3\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 510.2264 found: 510.2264.

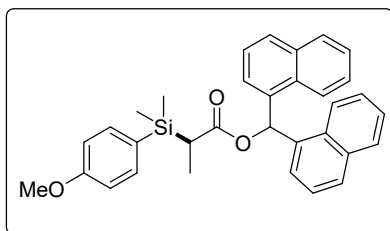
Di(naphthalen-1-yl)methyl (R)-2-((4-bromophenyl)dimethylsilyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and (4-bromophenyl) dimethylsilane (43.0 mg, 0.2 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl (R)-2-((4-bromophenyl)dimethylsilyl) propanoate

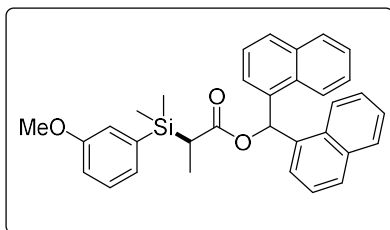
as white solid (87% yield, 48.3 mg, 0.087 mmol), 93% *ee*. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59.84$ (c 2.125, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 7.80-7.96 (m, 5H), 7.37-7.56 (m, 6H), 7.33 (t, $J = 7.26$ Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.06-7.12 (m, 2H), 2.42 (q, $J = 6.88$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 7.26$ Hz, 3H), 0.18 (d, $J = 8.79$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 135.6, 135.3, 135.2, 134.6, 133.7, 130.9, 130.7, 130.7, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 126.6, 126.4, 126.1, 125.7, 125.7, 125.1, 125.1, 125.0, 124.1, 123.5, 123.4, 69.7, 29.8, 11.6, -4.5 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 300/1, Flow rate = 1.0 mL/min, tR = 36.2 min (major product), tR = 50.3 min (minor product). IR (neat) ν 3047, 2960, 1714, 1375, 1168, 1065, 781, 727 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{BrNO}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 570.1463 found: 570.1463.

Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((4-methoxyphenyl)dimethylsilyl)propanoate



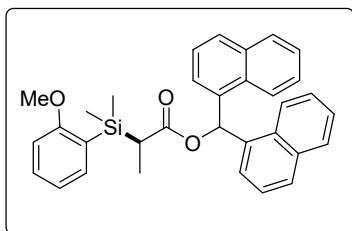
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and (4-methoxyphenyl) dimethyl silane (33.2 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((4-methoxyphenyl)dimethyl silyl)propanoate as white solid (84% yield, 42.5 mg, 0.84 mmol), 95% *ee*. $[\alpha]_D^{22} = -57.22$ (c 2.066, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.22-8.17 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 11.47 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 11.47 Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 6H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.42 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.18 (d, *J* = 13.0 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 160.4, 135.7, 135.4, 135.2, 133.7, 131.0, 130.8, 128.7, 128.7, 128.7, 128.6, 126.7, 126.6, 126.4, 126.1, 125.7, 125.7, 125.1, 125.1, 123.6, 123.5, 113.3, 69.6, 54.8, 30.3, 11.7, -3.9, -4.6 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/CH₂Cl₂ = 300/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 43.1 min (major product), t_R = 65.1 min (minor product). IR (neat) ν 3059, 2958, 2833, 1709, 1592, 1503, 1245, 1167, 797, 734 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₃₃H₃₆NO₃Si₁ [M+NH₄]⁺: 522.2464 found: 522.2463.

Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((3-methoxyphenyl)dimethylsilyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and (3-methoxyphenyl) dimethyl silane (33.2 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((3-methoxyphenyl)dimethylsilyl)propanoate as white solid (89% yield, 44.7 mg, 0.089 mmol), 96% *ee*. $[\alpha]_D^{25} = -50.00$ (c 2.235, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.79 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 11.85 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 12.23 Hz, 1H), 7.38-7.54 (m, 6H), 7.36-7.69 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.45 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.14 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 158.8, 137.7, 135.6, 135.4, 133.7, 133.7, 131.0, 130.8, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 126.6, 126.4, 126.1, 126.0, 125.7, 125.7, 125.2, 125.1, 123.6, 123.5, 119.3, 114.5, 69.8, 54.9, 30.0, 11.7, -3.9, -5.0 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/CH₂Cl₂ = 300/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 30.1 min (major product), t_R = 43.8 min (minor product). IR (neat) ν 3063, 2954, 1833, 1709, 1573, 1234, 1171, 781 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₃₃H₃₆NO₃Si₁ [M+NH₄]⁺: 522.2464 found: 522.2463.

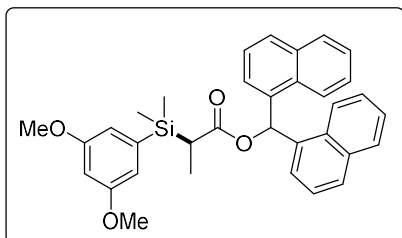
Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((2-methoxyphenyl)dimethylsilyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and (3-methoxyphenyl) dimethyl silane (33.2 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl

(*R*)-2-((2-methoxyphenyl) dimethylsilyl)propanoate as white solid (90% yield, 45.4 mg, 0.09 mmol), 95% *ee*. $[\alpha]_D^{24} = -37.23$ (c 2.26, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.45 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.64 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.53-7.39 (m, 6H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.18 (dd, *J* = 1.53, 7.26 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 8.03 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.75 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.14 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 164.0, 135.9, 135.5, 135.4, 133.7, 131.2, 131.0, 130.9, 128.6, 128.6, 128.6, 126.5, 126.4, 126.0, 125.6, 125.2, 125.1, 124.1, 123.7, 123.6, 120.3, 109.3, 69.6, 54.8, 29.1, 11.7, -3.7, -4.6 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/CH₂Cl₂ = 300/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 29.6 min (major product), t_R = 42.8 min (minor product). IR (neat) ν 3055, 2954, 2833, 1718, 1581, 1507, 1234, 1163, 1023, 781 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₃₃H₃₆N₁O₃Si₁ [M+NH₄]⁺: 522.2464 found: 522.2467.

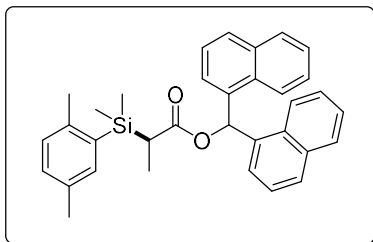
Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((3,5-dimethoxyphenyl)dimethylsilyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and (3-methoxyphenyl) dimethyl silane (39.26 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((3,5-dimethoxyphenyl)dimethylsilyl)

propanoate as white solid (89% yield, 47.8 mg, 0.09 mmol), 96% *ee*. $[\alpha]_D^{24} = -41.81$ (c 2.335, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.52(s, 3H), 8.13-8.17 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.87-7.91 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 14.33 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 12.61 Hz, 1H), 7.53-7.39 (m, 7H), 7.33 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.12 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.10 Hz, 2H), 6.43 (t, *J* = 2.29 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (q, *J* = 6.88 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.14 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 160.2, 138.6, 135.6, 135.3, 133.7, 133.7, 130.9, 130.8, 129.0, 128.8, 128.7, 128.7, 126.6, 126.4, 126.1, 125.7, 125.7, 125.2, 125.1, 123.6, 123.5, 111.3, 101.2, 69.9, 55.1, 29.9, 11.8, -3.8, -5.0 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/CH₂Cl₂ = 80/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 14.1 min (major product), t_R = 20.1 min (minor product). IR (neat) ν 3055, 2958, 2837, 1709, 1577, 1159, 860, 785 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₃₄H₃₈N₁O₄Si₁ [M+NH₄]⁺: 552.2570 found: 552.2574.

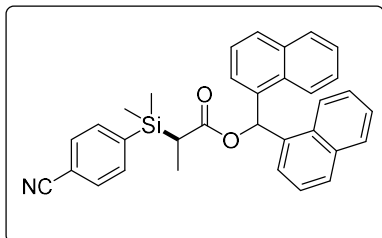
Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((2,5-dimethylphenyl)dimethylsilyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and (2,5-dimethylphenyl) dimethyl silane (32.86 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((2,5-dimethyl phenyl)dimethylsilyl)

propanoate as white solid (87% yield, 43.7 mg, 0.087 mmol), 92% *ee*. $[\alpha]_D^{27} = -50.56$ (c 2.17, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.98 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.17 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 16.44 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 16.44 Hz, 1H), 7.36-7.50 (m, 6H), 7.28 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.64 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.64 Hz, 1H), 2.6 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.13 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.2, 140.2, 135.7, 135.6, 135.4, 134.3, 133.9, 133.7, 133.7, 130.9, 130.9, 130.3, 129.9, 128.7, 128.6, 126.4, 126.1, 125.7, 125.2, 125.1, 123.6, 123.5, 69.8, 29.6, 22.6, 21.0, 11.9, -2.6, -3.7 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 300/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 24.6 min (major product), t_R = 33.6 min (minor product). IR (neat) ν 3059, 2954, 1709, 1510, 1316, 1163, 789, 734 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₃₄H₃₈N₁O₂Si₁ [M+NH₄]⁺: 520.2671 found: 520.2672.

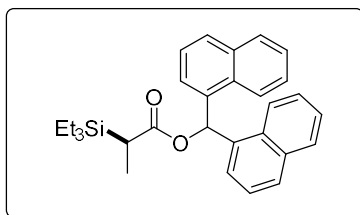
Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((4-cyanophenyl)dimethylsilyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and 4-(dimethylsilyl) benzonitrile (32.2 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-((4-cyanophenyl) dimethylsilyl)propanoate as

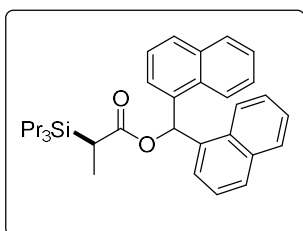
white solid (56 % yield, 29.0 mg, 0.056 mmol), 80% *ee*. $[\alpha]_D^{25} = -61.42$ (c 1.25, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 4H), 7.40-7.54 (m, 6H), 7.34 (t, *J* = 6.88 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.45 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 5H), 2.44 (q, *J* = 6.88 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 0.21 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 142.5, 138.3, 135.4, 135.1, 133.9, 133.8, 133.7, 130.9, 130.6, 130.4, 129.0, 128.9, 128.7, 128.7, 126.7, 126.5, 126.2, 125.8, 125.7, 125.1, 125.1, 124.8, 123.5, 123.3, 118.7, 112.6, 69.8, 29.5, 11.5, -4.2, -5.0 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 20/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 14.0 min (major product), t_R = 15.8 min (minor product). IR (neat) ν 3061, 2963, 2225, 1714, 1506, 1168, 1132, 783, 728 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₃₃H₂₉N₁O₂Si₁ [M]⁺: 499.1967 found: 499.1966.

Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(triethylsilyl)propanoate



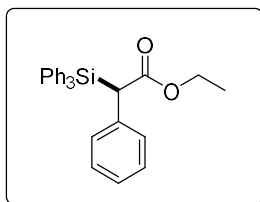
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and Triethylsilane (0.16 mL, 1 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(triethylsilyl)propanoate as white solid (95 % yield, 43.3 mg, 0.095 mmol), 92 % *ee*. $[\alpha]_D^{18} = -83.7$ (c 2.165, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.79 Hz, 1H), 7.81-7.93 (m, 4 H), 7.61 (d, *J* = 7.26 Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 4H), 7.33-7.42 (m, 3H), 2.34 (q, *J* = 7.26 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.64 Hz, 9H), 0.42 (q, *J* = 7.64 Hz, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 135.8, 135.6, 133.7, 133.7, 131.0, 130.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 126.5, 126.3, 125.7, 125.6, 125.1, 124.8, 123.7, 123.6, 69.5, 27.2, 11.5, 7.1, 2.3, The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 400/1, Flow late = 1.0 mL/min, tR = 22.0 min (major product), tR = 31.7 min (minor product). IR (neat) ν 3064, 2948, 2877, 1714, 1320, 1168, 778, 722 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₃₀H₃₄O₂Si₁ [M]⁺: 454.2328 found: 454.2328.

Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(tripropylsilyl)propanoate



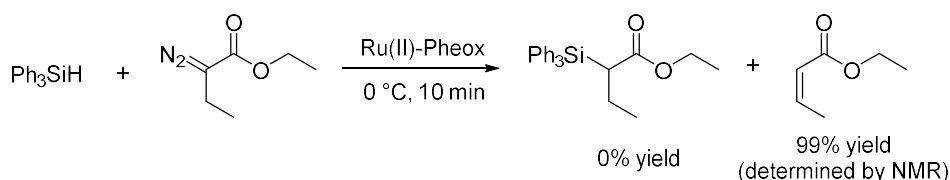
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and tripropylsilane (0.4 ml, 1.0 mmol, 10 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl) methyl (*R*)-2-(tripropylsilyl)propanoate as white solid (89% yield, 44.1 mg, 0.089 mmol), 94% *ee*. $[\alpha]_D^{20} = -105.4$ (c 2.15, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.64 Hz, 1H), 7.80-7.94 (m, 5H), 7.64 (d, *J* = 6.88 Hz, 1H), 7.58-7.41 (m, 4H), 7.32-7.40 (m, 3H), 2.31 (q, *J* = 6.88 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 1.25-1.07 (m, 6H), 0.75 (t, *J* = 9.94 Hz, 9H), 0.39 (t, *J* = 9.17 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 135.8, 135.7, 133.8, 133.7, 131.1, 130.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 126.6, 126.4, 126.3, 125.7, 125.6, 125.1, 125.1, 124.6, 123.7, 123.5, 69.3, 27.8, 18.3, 17.0, 14.0, 11.4 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 300/1, Flow late = 1.0 mL/min, tR = 16.95 min (major product), tR = 25.72 min (minor product). IR (neat) ν 3050, 2959, 1721, 1163, 776 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₃₃H₄₁O₂Si₁ [M+H]⁺: 497.2875 found: 497.2874.

Ethyl (*R*)-2-phenyl-2-(triphenylsilyl)acetate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of ethyl 2-diazo-2-phenylacetate (19.0 mg, 0.1 mmol) and triphenylsilane (52.1 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ethyl (*R*)-2-phenyl-2-(triphenylsilyl)acetate as colorless oil (53% yield, 22.6 mg, 0.05 mmol), 63% *ee*. $[\alpha]_D^{24} = +17.42$ (c 1.055, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.35 (m, 9H), 7.30-7.35 (m, 6H), 7.13 (s, 5H), 4.26 (s, 1H), 3.86-3.95 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 6.88 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 136.5, 132.2, 129.9, 129.8, 127.9, 127.6, 126.0, 60.5, 44.6, 13.7 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK OD-H), UV detector 230 nm, eluent: Hex/IPA = 100/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 6.8 min (major product), t_R = 17.9 min (minor product). IR (neat) ν 3069, 2978, 1714, 1424, 1274, 1109, 736, 697 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₂₈H₃₀N₁O₂Si₁ [M+NH₄]⁺: 440.2045 found: 440.2041.

Si-H insertion of triphenylsilane with 2-diazo-2-ethylacetate



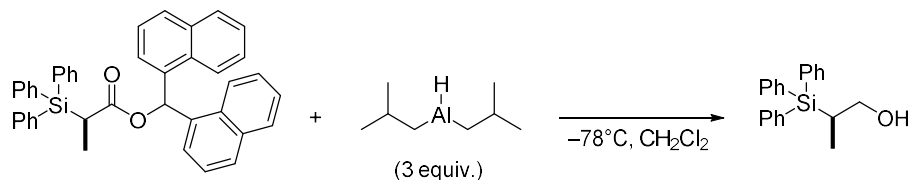
2-Diazo-2-ethylacetate was prepared following a previous report.⁸ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (q, *J* = 7.02 Hz, 2H), 2.34 (q, *J* = 7.63 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H) ppm.)

To a solution of Ru(II)-Pheox (1 mol%, 0.002 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) and triphenylsilane (2 equiv., 0.4 mmol) was cooled down to 0 °C under argon atmosphere. The mixture was added 2-Diazo-2-ethylacetate in CH₂Cl₂ (2 mL). After stirring at 0 °C for 10 min, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. As the result, *cis*-α, β-unsaturated compound was obtained in high yield (determined by crude ¹H NMR).

cis-α, β-unsaturated compound : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.36-6.28 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 4.18 (dq, *J* = 6.88, 3.06 Hz, 2H), 2.13-2.16 (3H, m), 1.29 (dt, *J* = 3.06, 7.26 Hz, 3H) ppm.

10-4-4. Reduction using di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(triphenylsilyl)propanoate

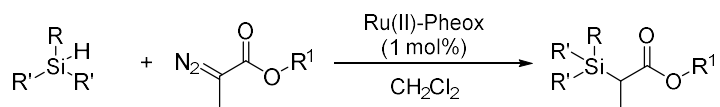
(*R*)-2-(triphenylsilyl)propan-1-ol



To the solution of di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(triphenylsilyl)propanoate (0.05 mmol, 29.9 mg) in CH₂Cl₂ (1 mL) was cooled down to -78 °C and stirred for 10 min. A hexane solution of diisobutylaluminum hydride (0.15 mmol, 0.15 mL, 3.0 equiv.) was added slowly to the CH₂Cl₂ solution and stirred for 90 min at -78 °C.

The mixture was quenched with 1N HCl aq., allowed to warm to room temperature, extracted with CH₂Cl₂. Purification was performed by flush column chromatography to give corresponding alcohol; (*R*)-2-(triphenylsilyl)propan-1-ol (88% yield, 14.0 mg, 0.04 mmol), 98% *ee*. $[\alpha]_D^{21} = +11.3$ (c 0.395, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.58 (m, 6H), 7.34-7.43 (m, 9H), 3.99 (dd, *J* = 3.82, 10.70 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.59, 10.70 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 726 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 133.8, 129.4, 127.9, 65.7, 22.6, 12.8 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 100/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 23.7 min (major product), t_R = 25.5 min (minor product). IR (neat) ν 3398, 3068, 2952, 2920, 2864, 1427, 1105, 1005, 699 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₂₁H₂₆N₁O₂Si₁ [M+NH₄]⁺: 336.1783 found: 336.1784.

10-4-5. General Procedure for Catalytic Asymmetric Si-H Insertion Reaction to Construct Chiral Carbon and Silicon

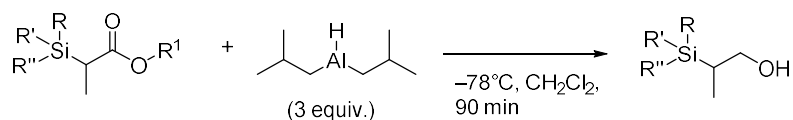


To a solution of Ru(II)-Pheox (0.001 mmol, 1.0 mol%) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) and silane compound (0.5 mmol, 5.0 equiv.) was cooled down to -30 °C under argon atmosphere.

The mixture was added diazo ester (0.1 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.5 mL).

After stirring at -30 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give crude product.

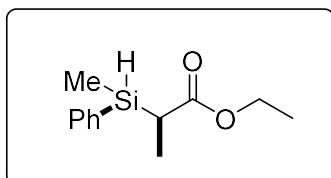
Purification was performed by column chromatography with Hex/EA to give desired product.



The insertion product was dissolved in dichloromethane (1 mL). The solution was cooled down to -78 °C and stirred for 10 min. A hex solution of diisopropylaluminum hydride (1.0 M) was added to the dichloromethane solution and stirred for 90 min at -78 °C. The mixture was quenched with 1N HCl aq. (10 drops), allowed to warm to room temperature, extracted with dichloromethane. The combined organic layer were dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification was performed by column chromatography to give desired product. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis.

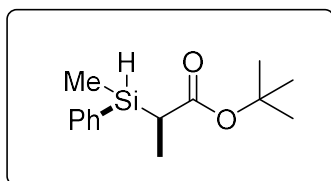
10-4-6. Analytical Data for Asymmetric Si-H Insertion Reaction Products (2)

Ethyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate



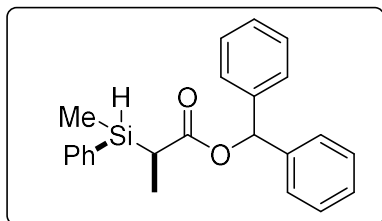
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of ethyl 2-diazopropanoate (25.6 mg, 0.2 mmol) and methylphenylsilane (0.14 mL, 1.0 mmol, 5 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ethyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate as colorless oil (91% yield, 40.3 mg, 0.18 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.57 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 3H), 4.43 (dq, *J* = 1.53, 3.82 Hz, 0.6H), 4.39 (dq, *J* = 0.76, 3.06 Hz, 0.4H), 3.99-4.08 (m, 2H), 2.88-2.31 (m, 1H), 1.22 (dd, *J* = 8.79 Hz, 3H), 1.14 (q, *J* = 15.29 Hz, 3H), 0.44 (dd, *J* = 3.44 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 175.5, 134.6, 134.5, 133.3, 133.3, 129.8, 127.9, 60.0, 28.2, 28.1, 14.2, 14.2, 11.8, 11.4, -6.9, -7.1 ppm. IR (neat) ν 3072, 2960, 2924, 2128, 1718, 1427, 1256, 1120, 1065, 873, 794, 699 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₂H₂₂N₁O₂Si₁ [M+NH₄]⁺: 240.1419 found: 240.1417.

tert-Butyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of *t*-butyl 2-diazopropanoate # (31.2 mg, 0.2 mmol) and methylphenylsilane (0.14 mL, 1.0 mmol, 5 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give *tert*-butyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate as colorless oil (64 yield, 32 mg, 0.13 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.57 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 4.42 (dq, *J* = 1.53, 3.82 Hz, 0.6H), 4.38 (dq, *J* = 0.76, 3.82 Hz, 0.4H), 2.27 (dq, *J* = 2.10, 7.26 Hz, 1H), 1.34 (s, 3.6H), 1.33 (s, 5.4H), 1.19 (d, *J* = 7.26 Hz, 1.2H), 1.17 (d, *J* = 6.88 Hz, 1.8H), 0.44 (d, *J* = 1.53 Hz, 1.8H), 0.43 (d, *J* = 1.15 Hz, 1.2H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 134.7, 134.6, 134.0, 133.7, 129.7, 129.7, 127.8, 79.8, 79.7, 28.8, 28.1, 28.0, 11.9, 11.4, -6.8, -7.0 ppm. IR (neat) ν 3065, 2970, 2939, 2873, 2130, 1718, 1428, 1365, 8, 1321, 1251, 1153, 878, 831, 725, 697 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₄H₂₃O₂Si₁ [M+H]⁺: 251.1467 found: 251.1465.

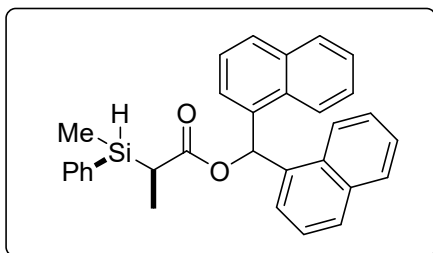
Benzhydryl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of benzhydryl 2-diazopropanoate # (26.6 mg, 0.1 mmol) and methylphenylsilane (0.07 mL, 0.5 mmol, 5 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give benzhydryl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate as colorless oil (84 yield, 30.4 mg, 0.084 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.44 (m, 15H), 6.85 (s, 1H), 4.48 (dq, *J* = 1.91, 5.73 Hz, 0.6H), 4.42 (dq, *J* = 2.68, 6.50 Hz, 0.4H), 2.45-2.54 (m, 1H), 1.24 (dd, *J* = 7.26, 22.17 Hz, 3H), 0.30 (dd, *J* = 3.82, 17.58 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ

174.5, 140.5, 140.4, 140.3, 134.6, 134.6, 133.4, 133.2, 132.9, 129.8, 129.8, 128.3, 128.3, 127.9, 127.7, 127.6, 127.6, 127.4, 127.4, 127.0, 126.9, 76.6, 28.3, 28.2, 11.9, 11.3, -7.2, -7.3 ppm. IR (neat) ν 3065, 3025, 2978, 2939, 2130, 1729, 1455, 1494, 1428, 1172, 1080, 835, 736, 700 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}]^+$: 360.1545 found: 360.1547.

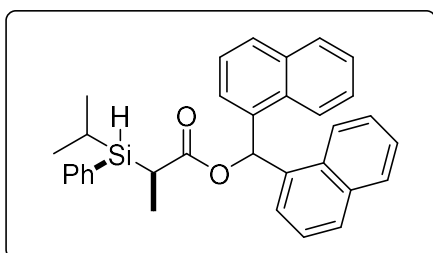
Di(naphthalen-1-yl)methyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and methylphenylsilane (0.068 mL, 0.5 mmol, 5 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)

propanoate as white solid (93 yield, 42.6 mg, 0.093 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.64$ Hz, 0.3H), 8.06 (d, $J = 8.41$ Hz, 0.7H), 7.98 (d, $J = 8.41$ Hz, 0.8H), 7.92 (d, $J = 8.79$ Hz, 0.2H), 7.78-7.91 (m, 4H), 7.27-7.53 (m, 11H), 7.15-7.21 (m, 2H), 4.45 (dq, $J = 3.44, 3.55$ Hz, 0.7H), 4.37 (dq, $J = 3.82, 7.26$ Hz, 0.3H), 2.35 (dq, $J = 1.91, 7.26$ Hz, 0.7H), 2.48 (dq, $J = 2.29, 7.26$ Hz, 0.3H), 1.26 (d, $J = 7.26$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 7.26$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 3.82$ Hz, 2H), 0.21 (d, $J = 3.82$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 135.4, 135.2, 135.2, 134.5, 133.7, 133.1, 132.9, 131.0, 130.9, 130.9, 129.7, 129.7, 128.8, 128.8, 128.7, 127.8, 127.7, 126.6, 126.5, 126.5, 126.2, 125.9, 125.7, 125.6, 125.5, 125.3, 125.1, 123.6, 123.5, 70.3, 28.4, 28.1, 12.1, 11.4, -7.1, -7.6 ppm. IR (neat) ν 3060, 2968, 2937, 2128, 1710, 1312, 1172, 1136, 834, 778, 727, 694 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 478.2202 found: 478.2201.

Di(naphthalen-1-yl)methyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(isopropyl(phenyl)silyl)propanoate

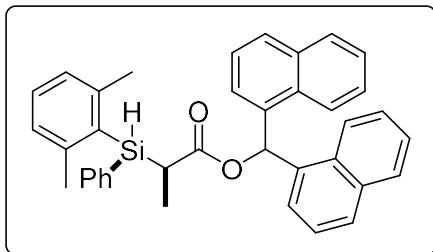


This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and isopropylphenylsilane (75.15 mg, 0.5 mmol, 5 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)

propanoate as white solid (92% yield, 45.2 mg, 0.092 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 0.2H), 8.48 (s, 0.8H), 8.17 (d, $J = 7.26$ Hz, 0.2H), 8.13 (d, $J = 8.03$ Hz, 0.7H), 7.95-7.77 (m, 5H), 7.52-7.22 (m, 11H), 7.18 (t, $J = 7.26$ Hz, 0.4H), 7.09 (t, $J = 8.03$ Hz, 1.6H), 4.15 (t, $J = 3.06$ Hz, 0.2H), 4.10 (dd, $J = 2.68, 3.82$ Hz, 0.8H), 2.57-2.66 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7.26$ Hz, 2.4H), 1.25 (d, $J = 7.26$ Hz, 0.6H), 0.99-1.09 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.88$ Hz, 2.4H), 0.87 (d, $J = 7.26$ Hz, 0.6H), 0.82-0.77 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 174.7, 135.5, 135.3, 133.7, 131.3, 130.9, 130.8, 129.6, 129.6, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 127.7, 127.5, 126.5, 126.5, 126.3, 126.1, 125.7, 125.7, 125.2, 125.1, 123.6, 123.5, 70.2, 70.1, 26.8, 26.5, 18.2, 18.1, 17.9, 17.8, 12.4, 12.2, 10.7, 10.6 ppm.

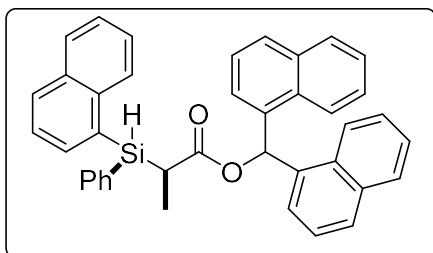
IR (neat) ν 3051, 2944, 2864, 2120, 1718, 1312, 1168, 781, 735, 699 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 489.2249 found: 489.2247.

Di(naphthalen-1-yl)methyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-((2,6-dimethylphenyl)(phenyl)silyl)propanoate



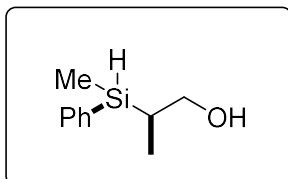
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and (2,6-dimethylphenyl)phenylsilane (106.18 mg, 0.5 mmol, 5 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-((2,6-dimethylphenyl)(phenyl)silyl) propanoate as white solid (87 yield, 47.9 mg, 0.87 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 0.54H), 8.36 (s, 0.46H), 8.00 (t, $J = 9.59$ Hz, 1H), 7.69-7.92 (m, 5H), 7.13-7.53 (m, 12H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 7.64$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.64$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 5.35$ Hz, 0.5H), 5.16 (d, $J = 4.59$ Hz, 0.5H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 6.88$ Hz, 1.3H), 1.24 (d, $J = 7.26$ Hz, 1.7H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 175.0, 144.9, 144.7, 135.5, 135.3, 135.2, 135.0, 134.9, 133.8, 133.7, 133.6, 132.6, 132.4, 131.0, 130.9, 130.7, 130.1, 130.1, 129.9, 129.8, 129.6, 129.3, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 126.5, 126.5, 126.4, 125.9, 125.7, 125.6, 125.5, 125.5, 125.4, 125.1, 123.6, 123.4, 123.3, 123.3, 70.7, 70.3, 27.5, 26.9, 24.5, 24.4, 13.9, 12.8 ppm. IR (neat) ν 3057, 2963, 2928, 2873, 2161, 1718, 1451, 1310, 1168, 776, 736, 700 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 568.2671 found: 568.2679.

Di(naphthalen-1-yl)methyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(naphthalen-1-yl(phenyl)silyl)propanoate



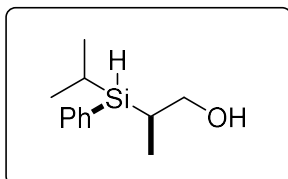
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric Si-H insertion reaction of di(naphthalen-1-yl)methyl 2-diazopropanoate (36.6 mg, 0.1 mmol) and 1-Naphthylphenylsilane (117.2 mL, 0.5 mmol, 5 equiv.). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give di(naphthalen-1-yl)methyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(naphthalen-1-yl(phenyl)silyl) propanoate as white solid (91% yield, 52.4 mg, 0.091 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 0.7H), 8.37 (s, 0.3H), 7.75-8.00 (m, 8H), 7.72 (t, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.73$ Hz, 0.4H), 7.58 (d, $J = 6.88$ Hz, 0.6H), 7.50-7.16 (m, 13H), 7.01-7.14 (m, 3H), 5.38 (d, $J = 3.06$ Hz, 0.3H), 5.35 (d, $J = 3.44$ Hz, 0.7H), 3.10-3.00 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.88$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.88$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 137.0, 136.9, 136.3, 135.9, 135.5, 135.4, 135.3, 135.3, 134.8, 133.7, 133.7, 133.6, 133.6, 133.1, 133.1, 131.6, 131.5, 130.9, 130.8, 129.9, 129.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 127.6, 126.5, 126.4, 126.4, 126.1, 126.1, 125.9, 125.8, 125.7, 125.6, 125.6, 125.5, 125.1, 125.1, 125.1, 125.0, 125.0, 123.5, 123.4, 70.6, 27.6, 27.4, 12.9, 12.7 ppm. IR (neat) ν 3057, 2959, 2936, 2877, 2142, 1718, 1506, 1310, 1172, 776, 732, 697 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 590.2515 found: 590.2514.

((S)-Si, (R)-C)-2-(Methyl(phenyl)silyl)propan-1-ol



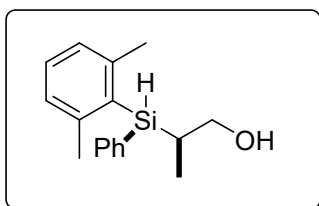
This compound was prepared according to the typical procedure for reduction of di(naphthalen-1-yl)methyl ((S)-Si, (R)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate (42 mg, 0.09 mmol) at -5 °C. The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ((S)-Si, (R)-C)-2-(methyl(phenyl)silyl)propan-1-ol as yellow oil (88% yield, 14.2 mg, 0.079 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 4.29 (dq, *J* = 3.44, 7.26 Hz, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 4.97, 10.32 Hz, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 1.27-1.37 (m, 1H), 1.07 (dd, *J* = 5.35, 7.26 Hz, 3H), 0.37 (dd, *J* = 1.53, 3.82 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 134.9, 134.6, 134.6, 129.4, 127.9, 127.8, 66.0, 65.9, 23.0, 22.9, 12.3, 12.1, -7.3 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 350/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 35.8 min (major product, major), t_R = 43.5 min (minor product, minor), t_R = 40.1 min (minor product, major), t_R = 38.3 min (minor product, minor). IR (neat) ν 3351, 3065, 2928, 2860, 2110, 1428, 1251, 1113, 869, 831, 725, 700 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₀H₂₀N₁O₁Si₁ [M+NH₄]⁺: 198.1314 found: 198.1317.

((S)-Si, (R)-C)-2-(Isopropyl(phenyl)silyl)propan-1-ol



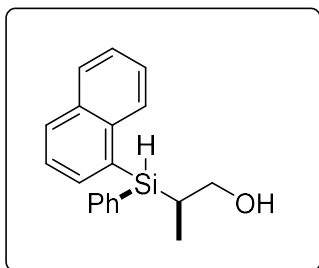
This compound was prepared according to the typical procedure for reduction of di(naphthalen-1-yl)methyl (2*R*, 3*S*)-2-(isopropyl(phenyl)silyl)propanoate (26.2 mg, 0.05 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ((S)-Si, (R)-C)-2-(isopropyl(phenyl)silyl)propan-1-ol as colorless oil (47% yield, 5.3 mg, 0.025 mmol), 99% *ee* (major), 96% *ee* (minor), d.r. = 79:21. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.50 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H), 4.05 (t, *J* = 2.68 Hz, 0.2H), 4.00 (t, *J* = 3.06 Hz, 0.8H), 3.83 (dd, *J* = 4.97, 10.32 Hz, 0.2H), 3.72 (dd, *J* = 4.97, 10.70 Hz, 0.8H), 3.60 (dd, *J* = 8.79, 10.70 Hz, 0.2H), 3.55 (dd, *J* = 9.17, 10.70 Hz, 0.8H), 1.43-1.51 (m, 0.2H), 1.32-1.24 (m, 0.8H), 1.14 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.26 Hz, 2.4H), 1.06 (d, *J* = 7.26 Hz, 0.6H), 1.00 (d, *J* = 7.26 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 135.3, 133.3, 133.2, 129.3, 129.3, 127.8, 66.1, 66.0, 25.3, 21.2, 18.6, 18.5, 18.4, 18.4, 12.8, 12.4, 10.6, 10.4 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 350/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 25.6 min (major product, major), t_R = 30.0 min (major product, minor), t_R = 27.5 min (minor product, major), t_R = 28.9 min (minor product, minor). IR (neat) ν 3343, 3065, 2928, 2860, 2102, 1467, 1113, 999, 803, 780, 736, 693 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₂H₂₁O₁Si₁ [M+H]⁺: 209.1361 found: 209.1361.

((S)-Si, (R)-C)-2-((2,6-Dimethylphenyl)(phenyl)silyl)propan-1-ol



This compound was prepared according to the typical procedure for reduction of di(naphthalen-1-yl)methyl (2*R*, 3*S*)-2-((2,6-dimethylphenyl)(phenyl)silyl)propanoate (33 mg, 0.06 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(2,6-dimethyl (phenyl)silyl)propan-1-ol as colorless oil (33 % yield, 5.4 mg, 0.02 mmol), 99.9% *ee* (major), 99.7% *ee* (minor), d.r. = 58:42. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.19 (dt, *J* = 4.97, 7.26 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 6.88 Hz, 2H), 5.05 (t, *J* = 4.97 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 4.97, 10.70 Hz, 0.4H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 8.41, 10.70 Hz, 0.6H), 2.41 (s, 6H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 7.26 Hz, 1.8H), 1.08 (d, *J* = 1.3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.8, 144.8, 135.1, 134.1, 133.8, 131.4, 131.0, 129.8, 129.7, 129.3, 129.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.7, 66.7, 66.2, 24.6, 24.5, 21.9, 21.7, 14.3, 12.9 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IC), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 99.5/0.5, Flow rate = 0.5 mL/min, t_R = 45.0 min (major product, major), t_R = 43.2 min (major product, minor), t_R = 58.7 min (minor product, major), t_R = 48.2 min (minor product, minor). IR (neat) ν 3324, 3053, 2923, 2860, 2142, 1585, 1443, 1105, 996, 783, 740 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₇H₂₆N₁O₁Si₁ [M+NH₄]⁺:288.1783 found:288.1788.

((S)-Si, (R)-C)-2-(Naphthalen-1-yl(phenyl)silyl)propan-1-ol

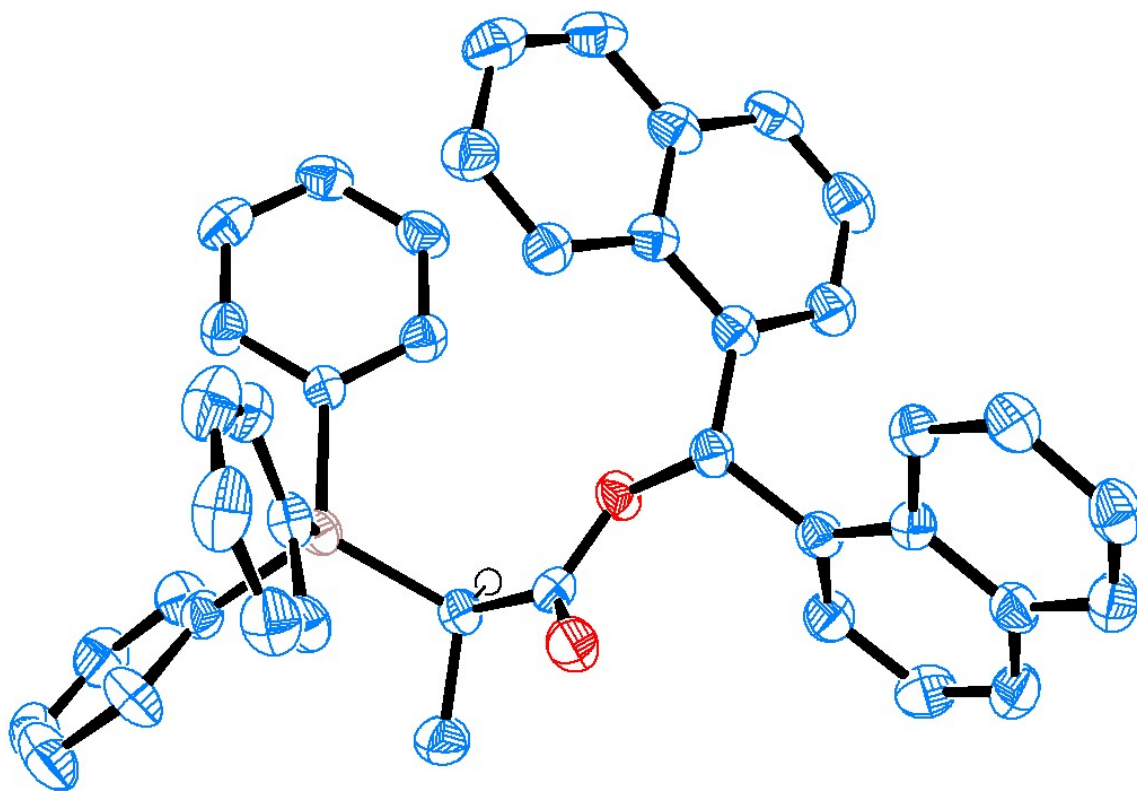


This compound was prepared according to the typical procedure for reduction of di(naphthalen-1-yl)methyl (2*R*, 3*S*)-2-(naphthalen-1-yl(phenyl)silyl)propanoate (31.8 mg, 0.05 mmol). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc as an eluent to give ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(naphthalene-1-yl(phenyl)silyl)propan-1-ol as colorless oil (83% yield, 13.5 mg, 0.046 mmol), 99% *ee* (major), 99% *ee* (minor), d.r. = 64:36. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 7.26 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 3.06, 8.41 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.86 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 1.15, 6.50 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.50 Hz, 2H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 3H), 5.20 (dd, *J* = 3.06, 6.12 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 4.97, 10.70 Hz, 0.5H), 3.82 (dd, *J* = 4.59, 10.70 Hz, 0.5H), 3.72 (dd, *J* = 8.79, 10.70 Hz, 0.5H), 3.64 (dd, *J* = 8.79, 10.70 Hz, 0.5H) 1.99-1.90 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.26 Hz, 1.5H), 1.16 (d, *J* = 7.26 Hz, 1.5H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.2, 137.2, 135.8, 135.5, 135.4, 133.3, 133.2, 133.1, 131.5, 131.2, 130.6, 130.6, 129.7, 129.6, 128.9, 128.1, 128.0, 128.7, 127.9, 126.1, 126.1, 125.7, 125.6, 125.1, 125.1, 66.1, 66.1, 29.6, 22.3, 13.2, 13.2 ppm. The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis. Column (CHIRALPAK IB), UV detector 254 nm, eluent: Hex/IPA = 100/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 34.6 min (major product, major), t_R = 27.4 min (major product, minor), t_R = 39.8 min (minor product, major), t_R = 32.1 min (minor product, minor). IR (neat) ν 3368, 3057, 2928, 2857, 2119, 1428, 1113, 1003, 835, 791, 736, 697 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₉H₂₁O₁Si₁ [M+H]⁺: 293.1361 found: 293.1361.

10-4-7. X-ray Crystal Structure

Di(naphthalen-1-yl)methyl (*R*)-2-(triphenylsilyl)propanoate (7s)

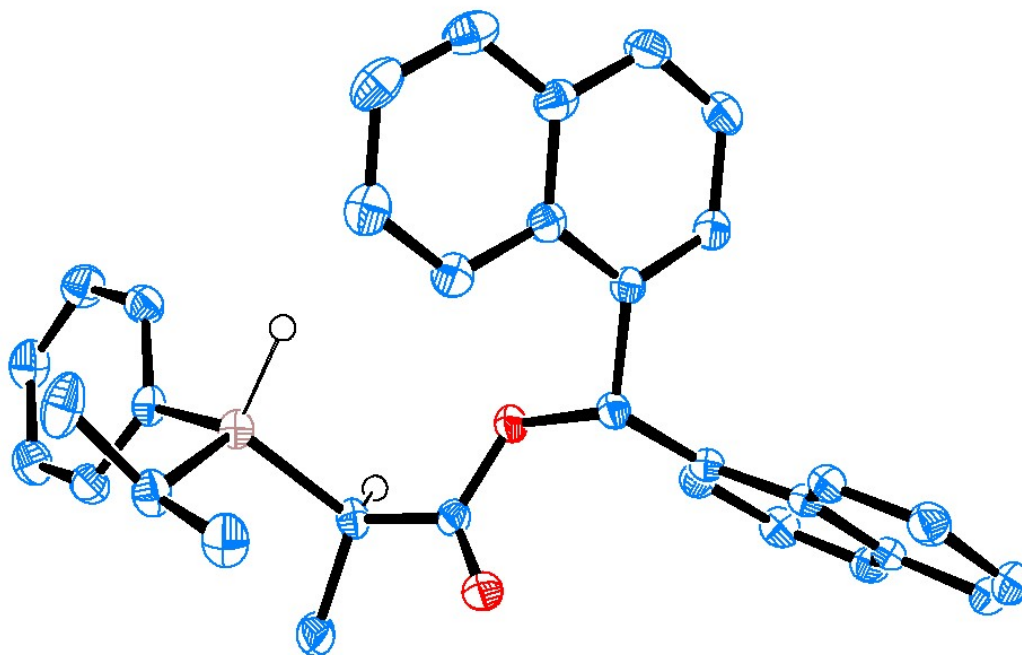
(CCDC 1520036)



Empirical formula	C42 H34 O2 Si	
Formula weight	598.78	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54187 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P 1	
Unit cell dimensions	a = 10.9103(2) Å	$\alpha = 94.2055(15)^\circ$.
	b = 12.8039(3) Å	$\beta = 104.2240(14)^\circ$.
	c = 12.8160(3) Å	$\gamma = 112.0732(14)^\circ$.
Volume	1580.65(6) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.258 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.933 mm ⁻¹	
F(000)	632	
Crystal size	0.20 x 0.20 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	3.62 to 71.78°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflections collected	27464	
Independent reflections	10310 [R(int) = 0.0254]	
Completeness to theta = 71.78°	96.4 %	
Max. and min. transmission	0.9125 and 0.8353	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	10310 / 3 / 813	
Goodness-of-fit on F ²	1.076	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0373, wR2 = 0.0927	
R indices (all data)	R1 = 0.0439, wR2 = 0.1058	
Absolute structure parameter	0.01(2)	
Largest diff. peak and hole	0.309 and -0.282 e.Å ⁻³	

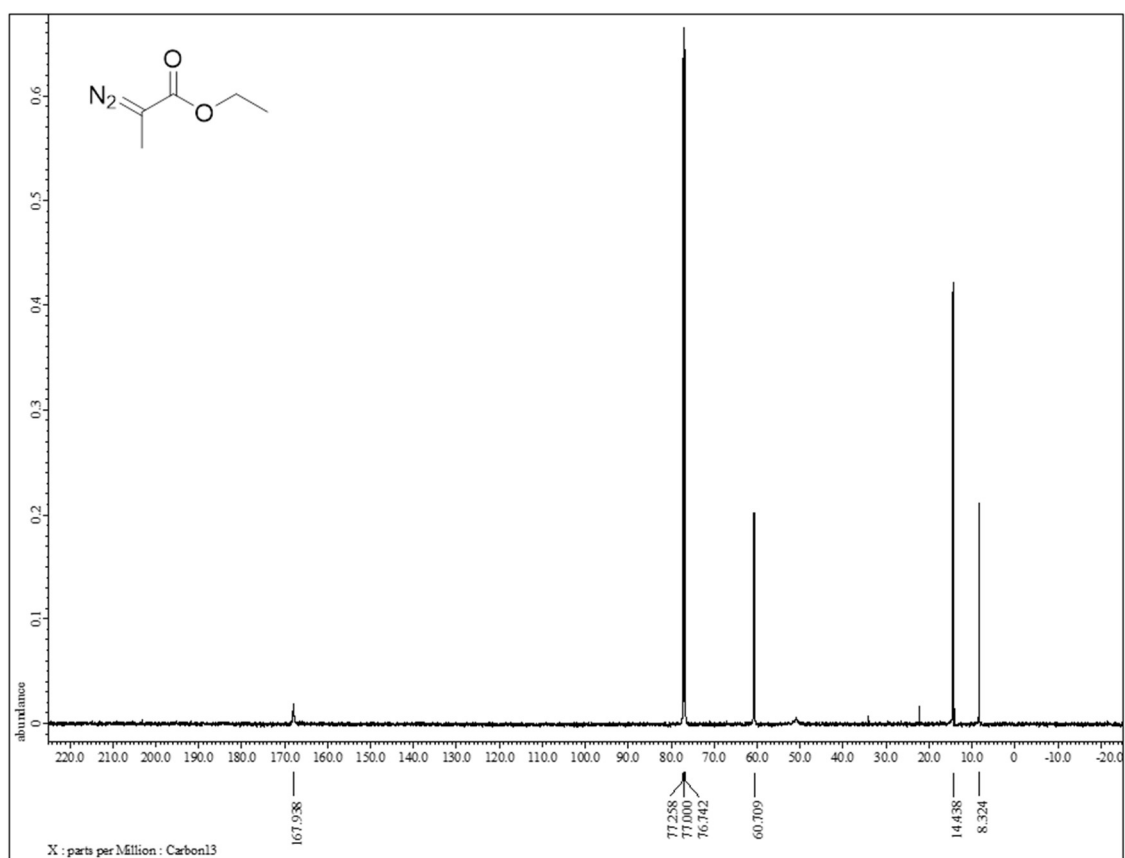
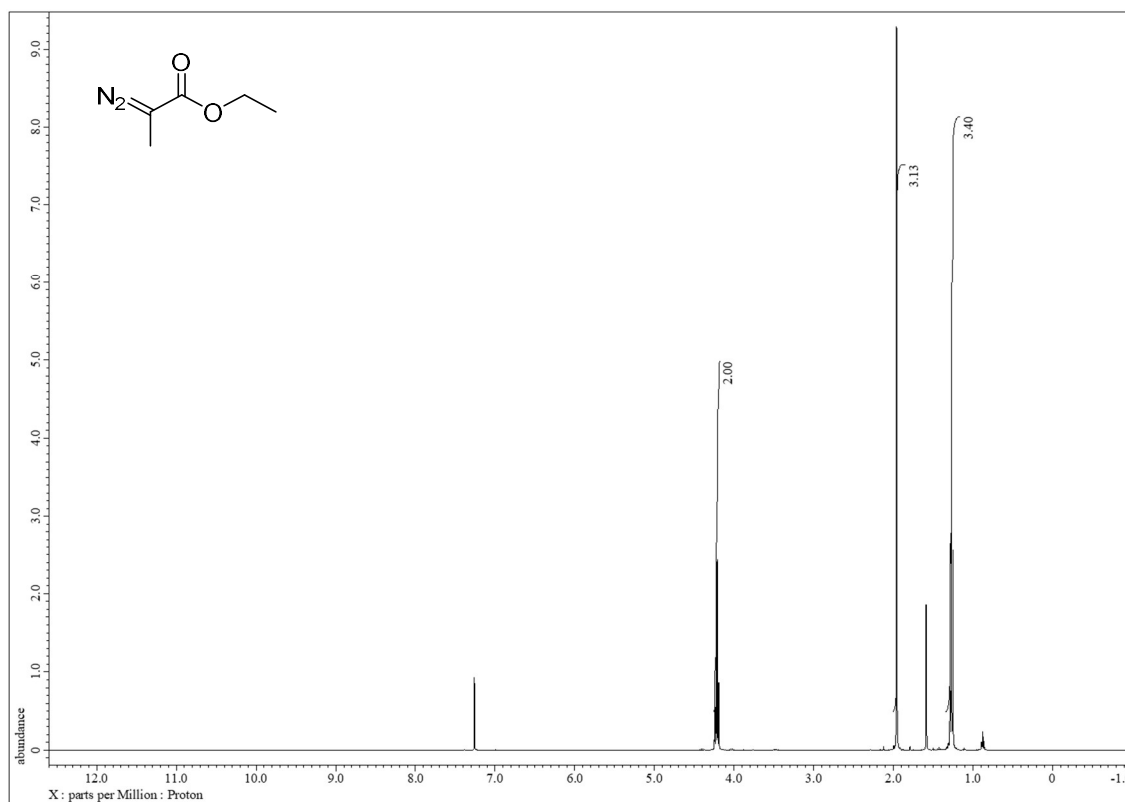
Di(naphthalen-1-yl)methyl ((*S*)-Si, (*R*)-C)-2-(isopropyl(phenyl)silyl)propanoate

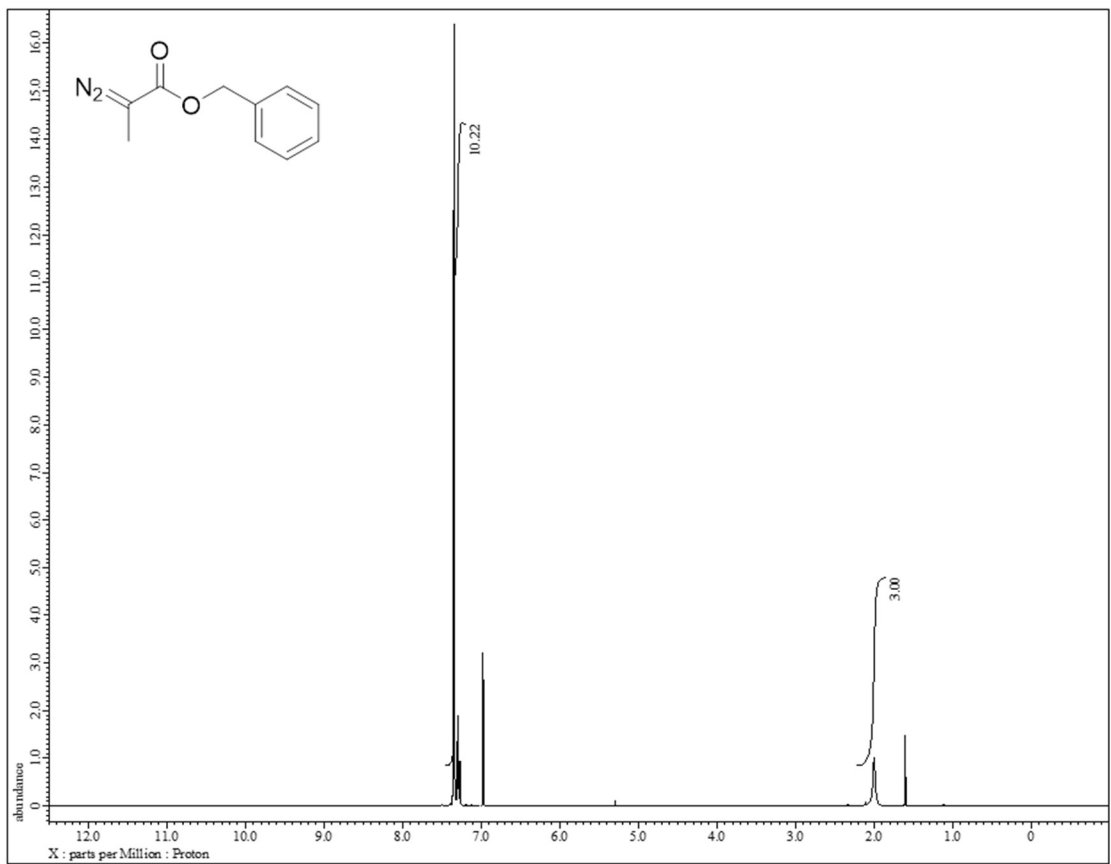
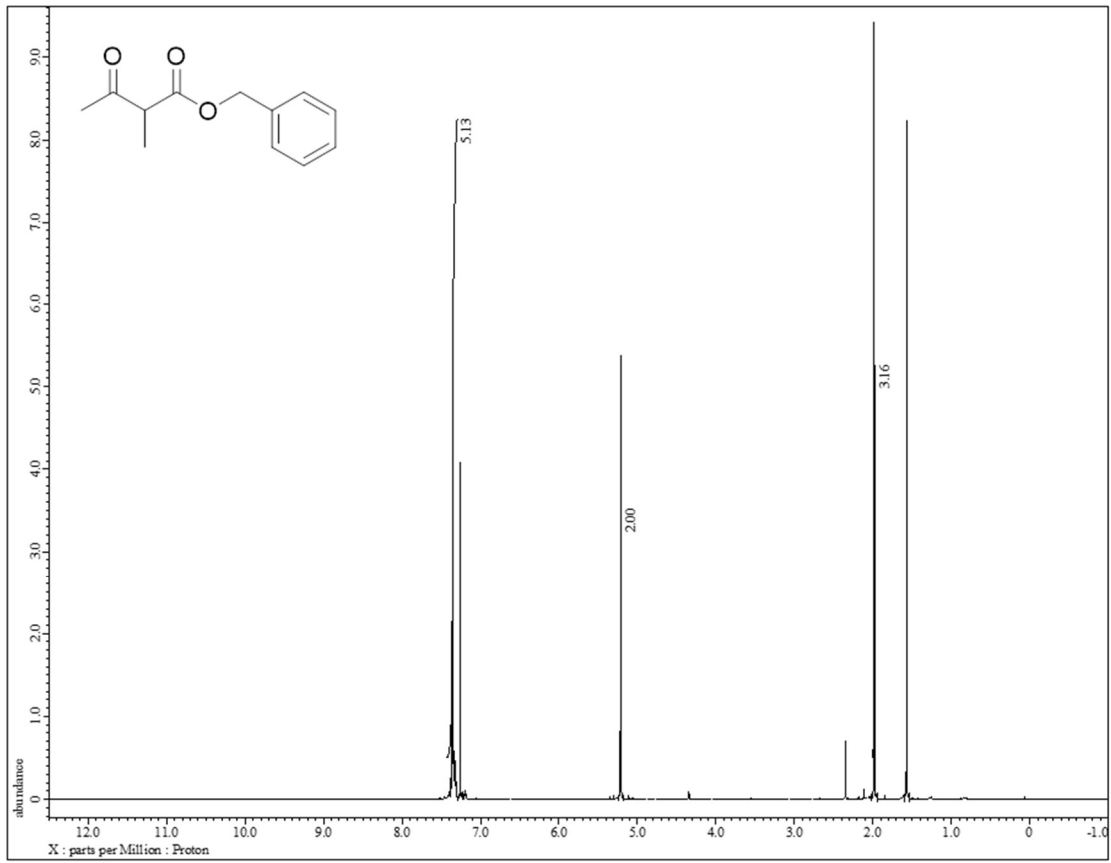
CCDC 1520048

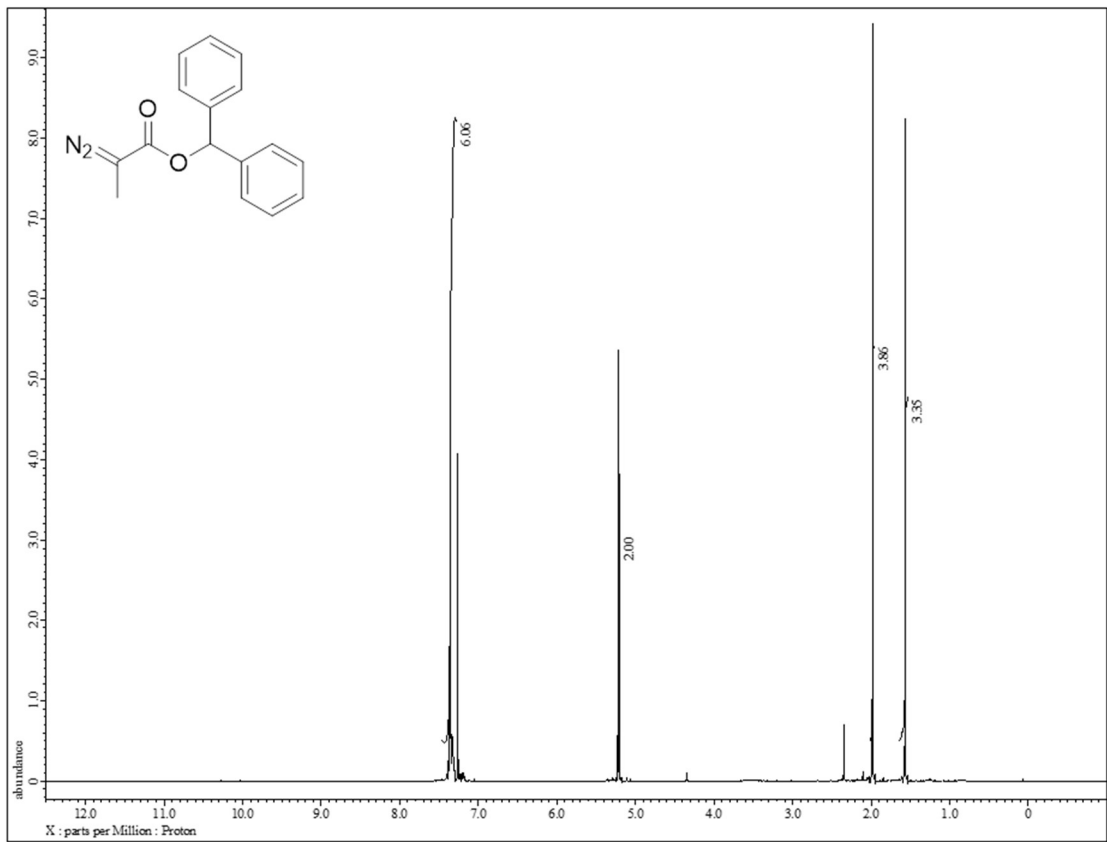
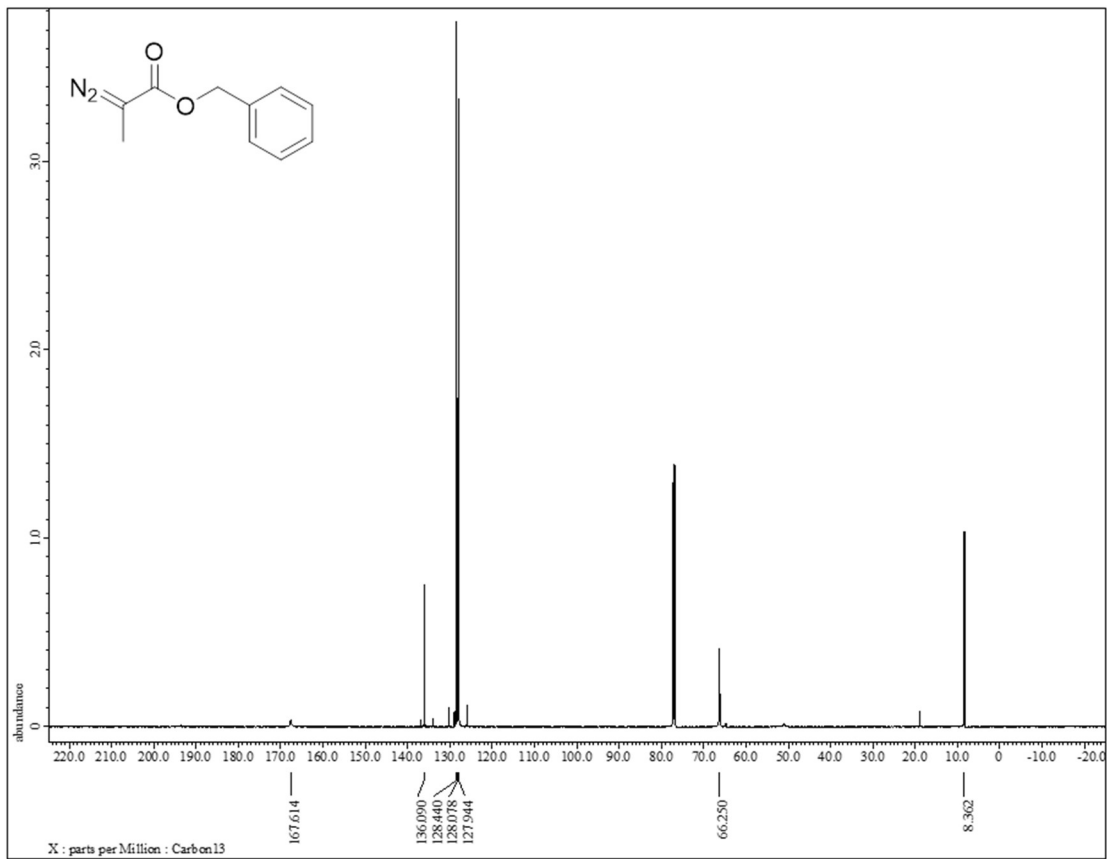


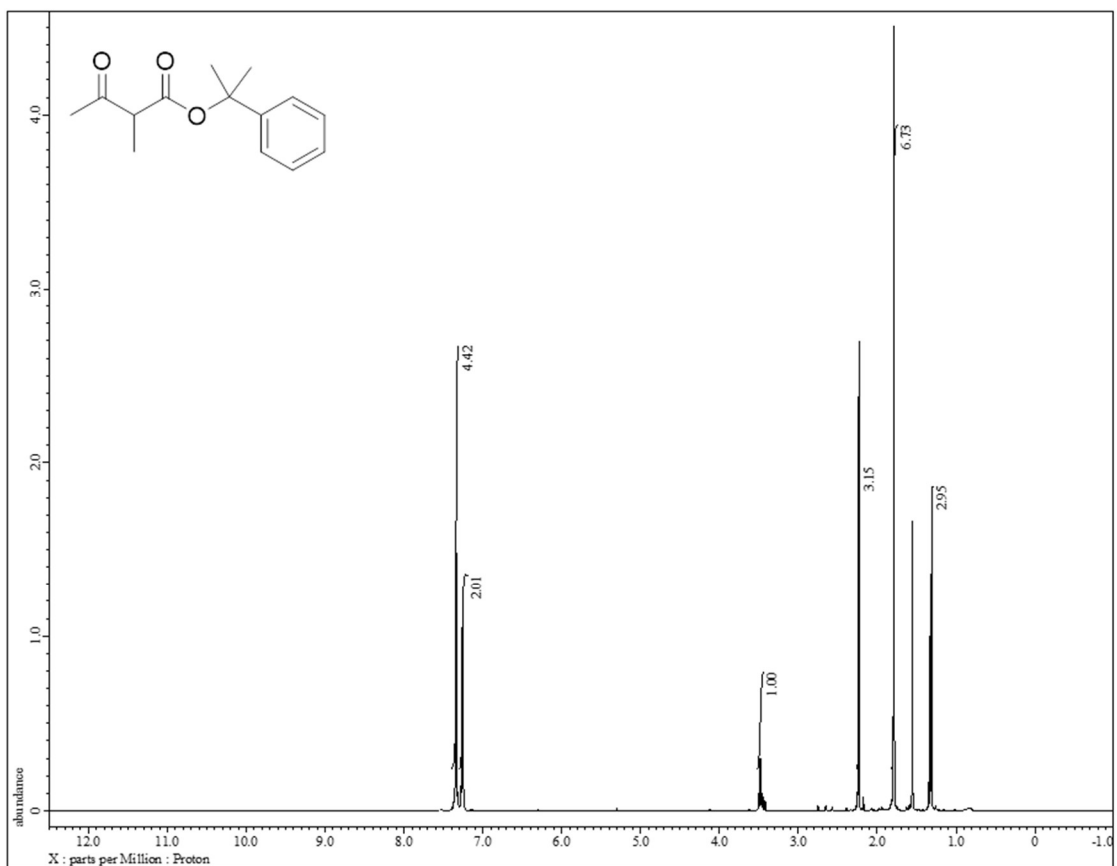
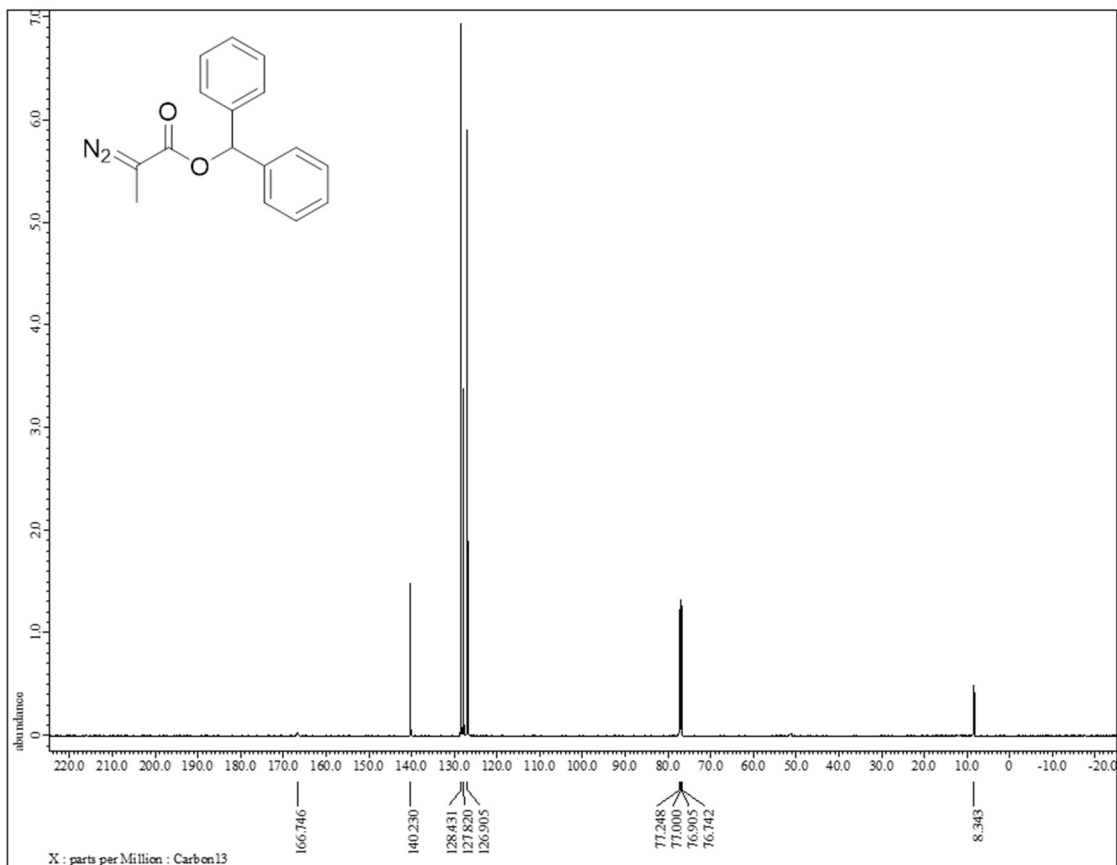
Empirical formula	C ₃₃ H ₃₂ O ₂ Si	
Formula weight	488.68	
Temperature	120(2) K	
Wavelength	0.71069 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 7.8733(3) Å	α = 90°.
	b = 11.1819(4) Å	β = 90°.
	c = 29.7290(11) Å	γ = 90°.
Volume	2617.30(17) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.240 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.118 mm ⁻¹	
F(000)	1040	
Crystal size	0.50 x 0.20 x 0.10 mm ³	
Theta range for data collection	2.28 to 28.50°.	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 8, -14 ≤ k ≤ 14, -39 ≤ l ≤ 39	
Reflections collected	37625	
Independent reflections	6259 [R(int) = 0.0281]	
Completeness to theta = 28.50°	96.0 %	
Max. and min. transmission	0.9883 and 0.9432	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	6259 / 0 / 332	
Goodness-of-fit on F ²	1.054	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0382, wR2 = 0.0950	
R indices (all data)	R1 = 0.0404, wR2 = 0.0969	
Absolute structure parameter	0.03(10)	
Largest diff. peak and hole	0.551 and -0.278 e.Å ⁻³	

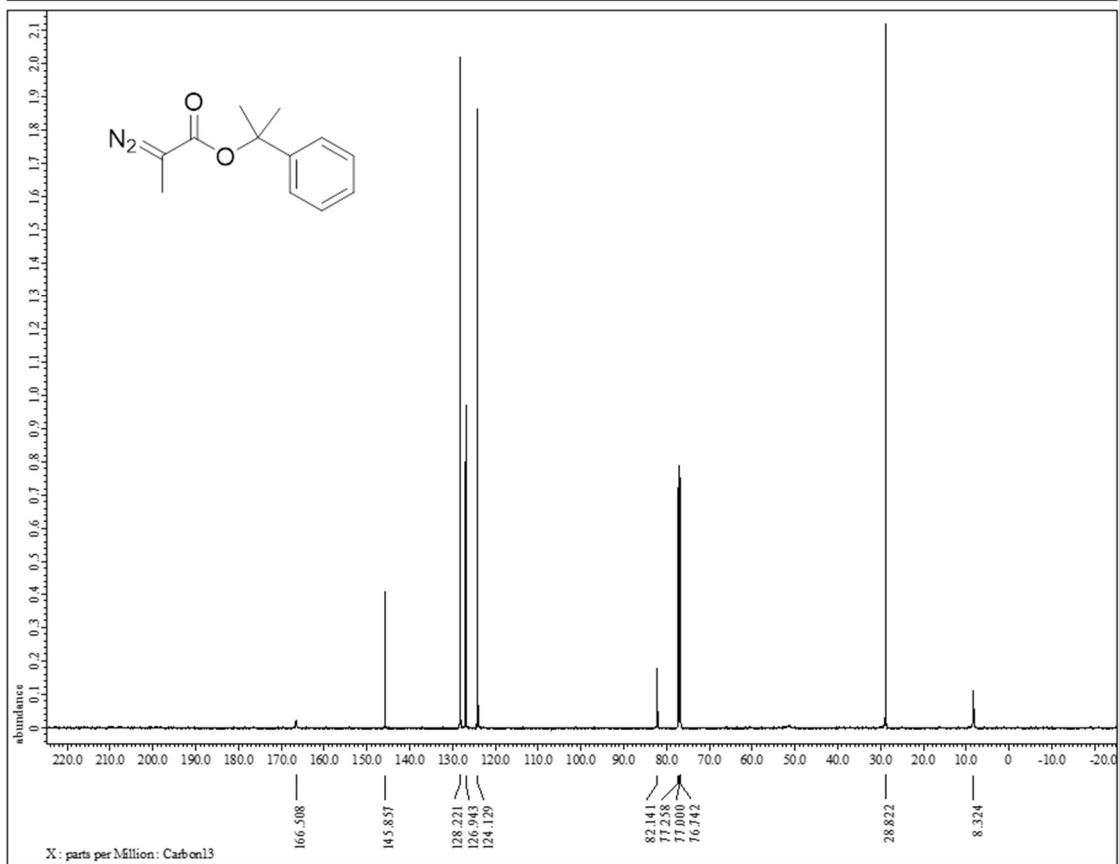
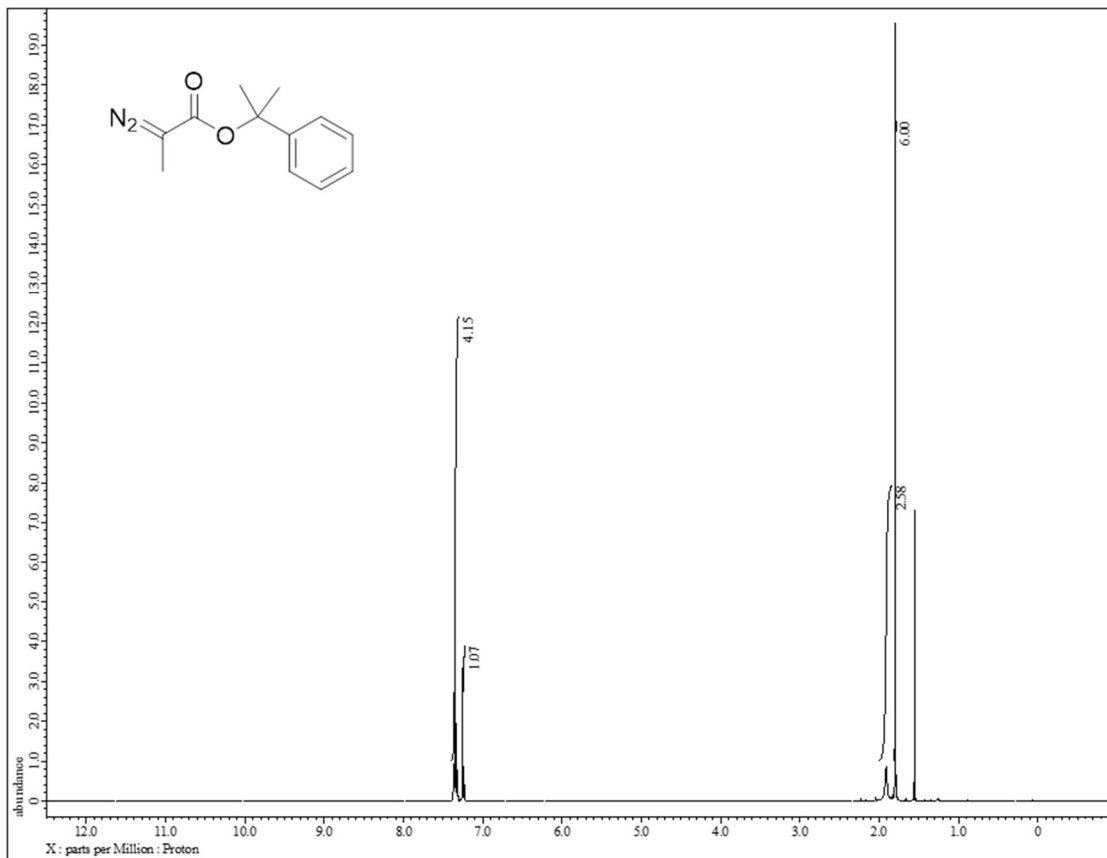
10-4-8. NMR Spectral Data

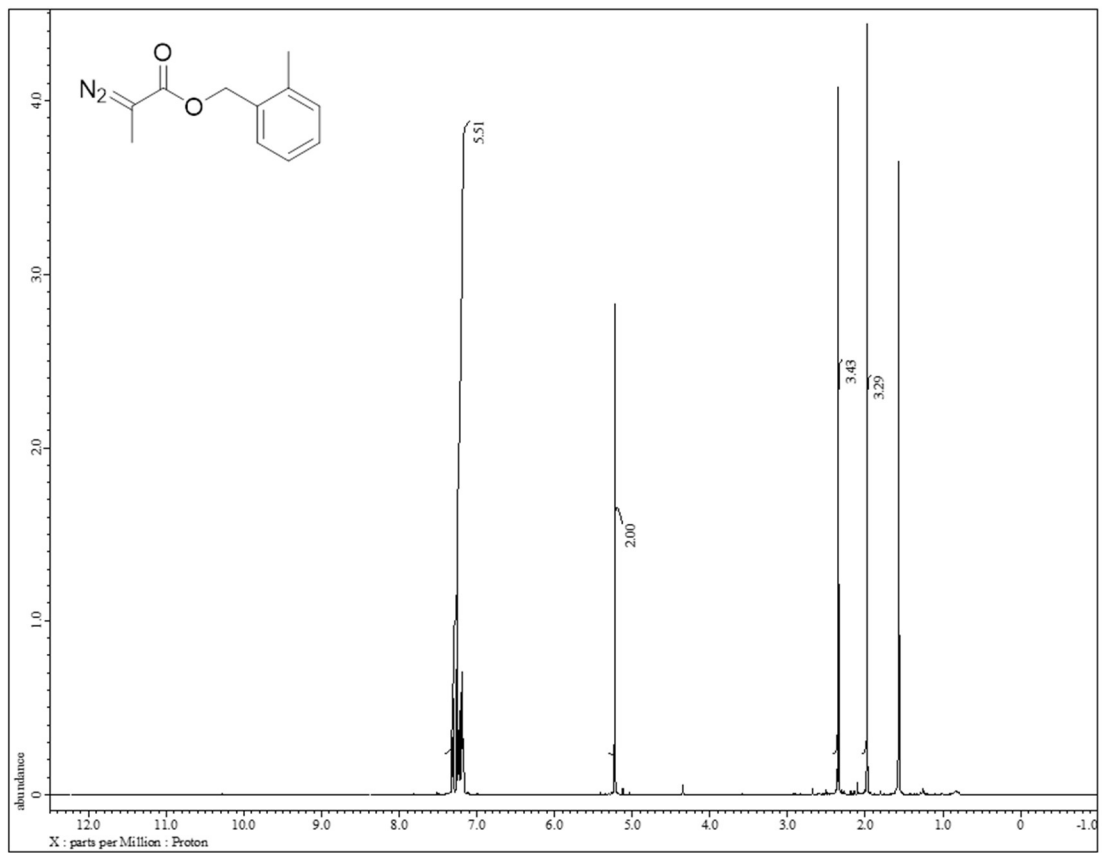
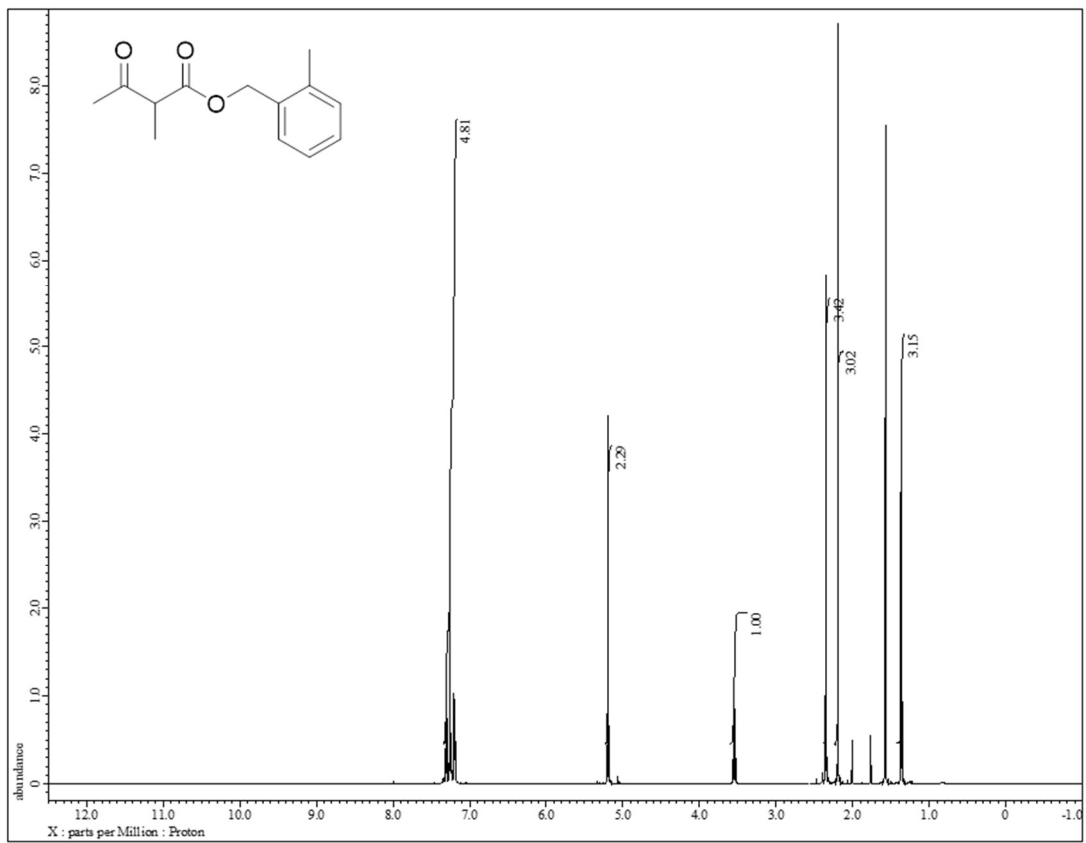


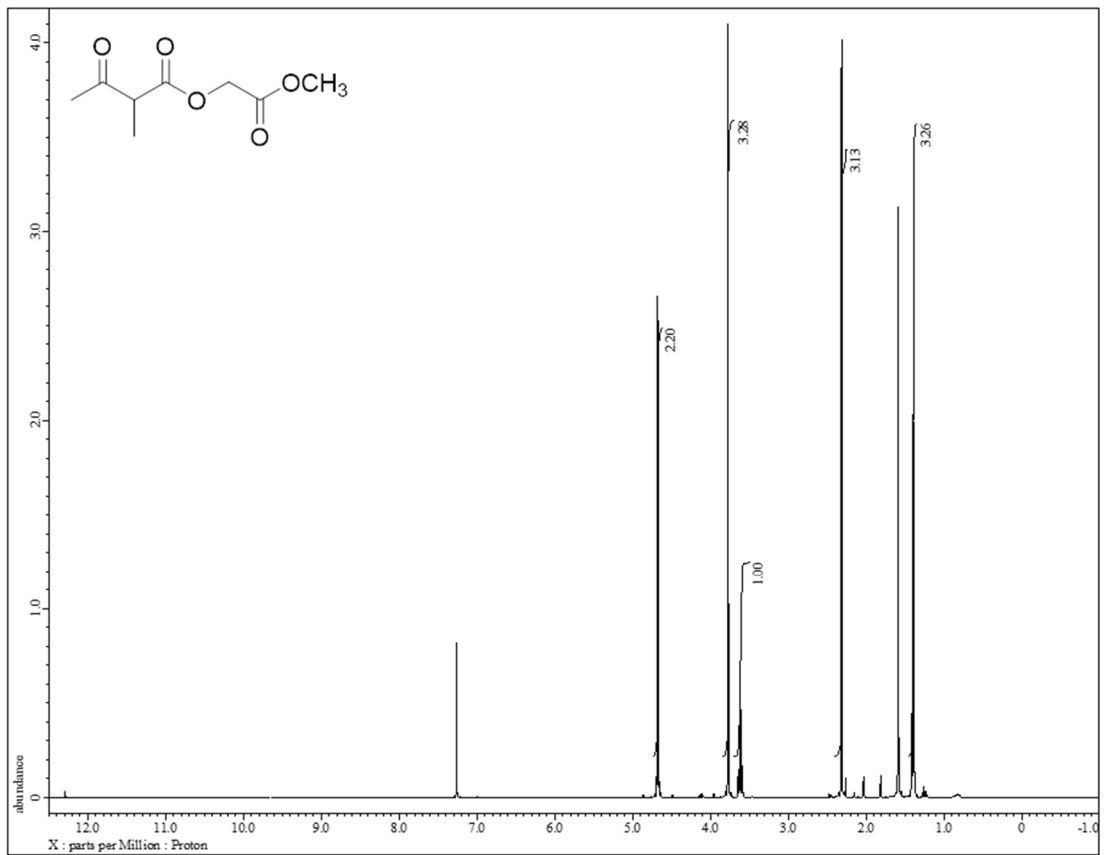
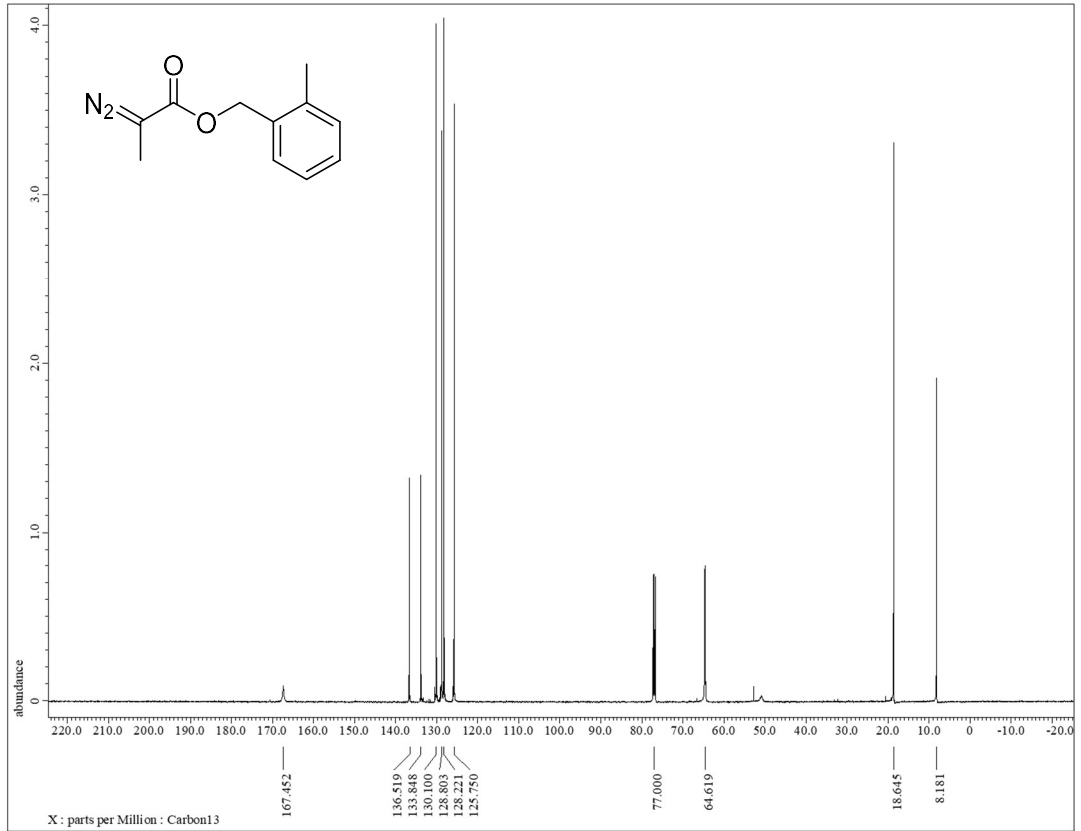


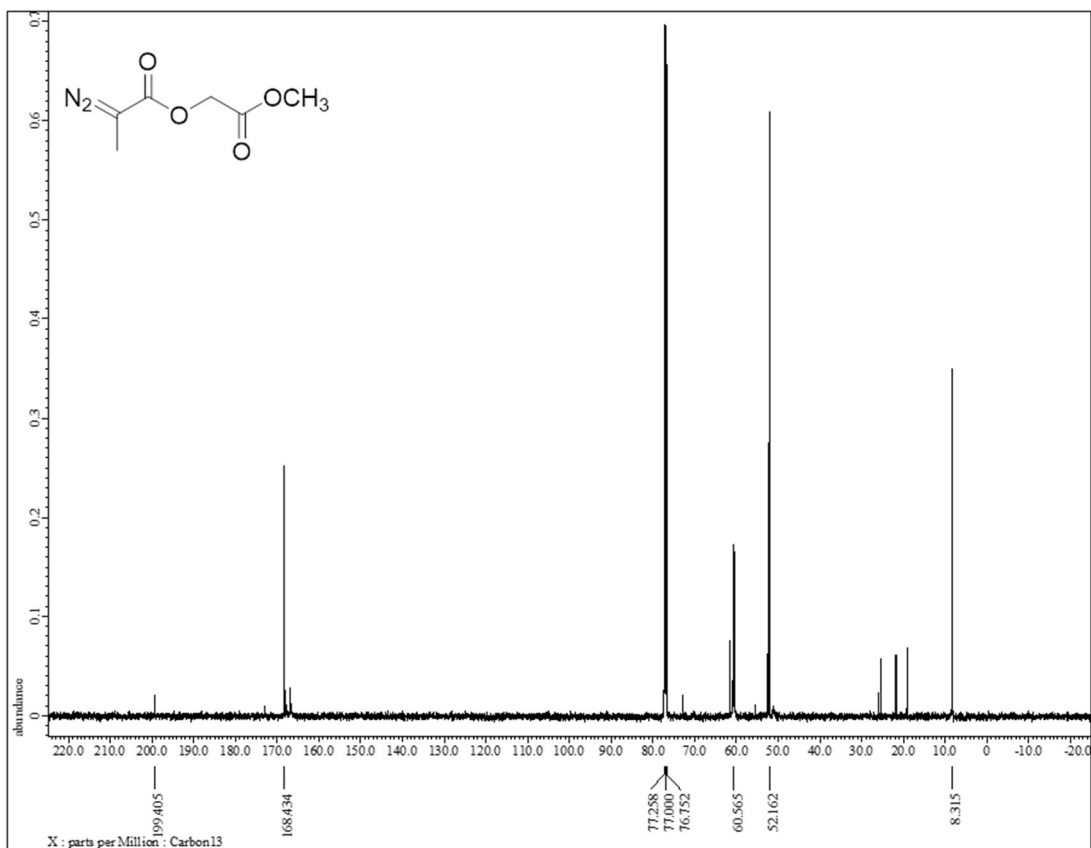
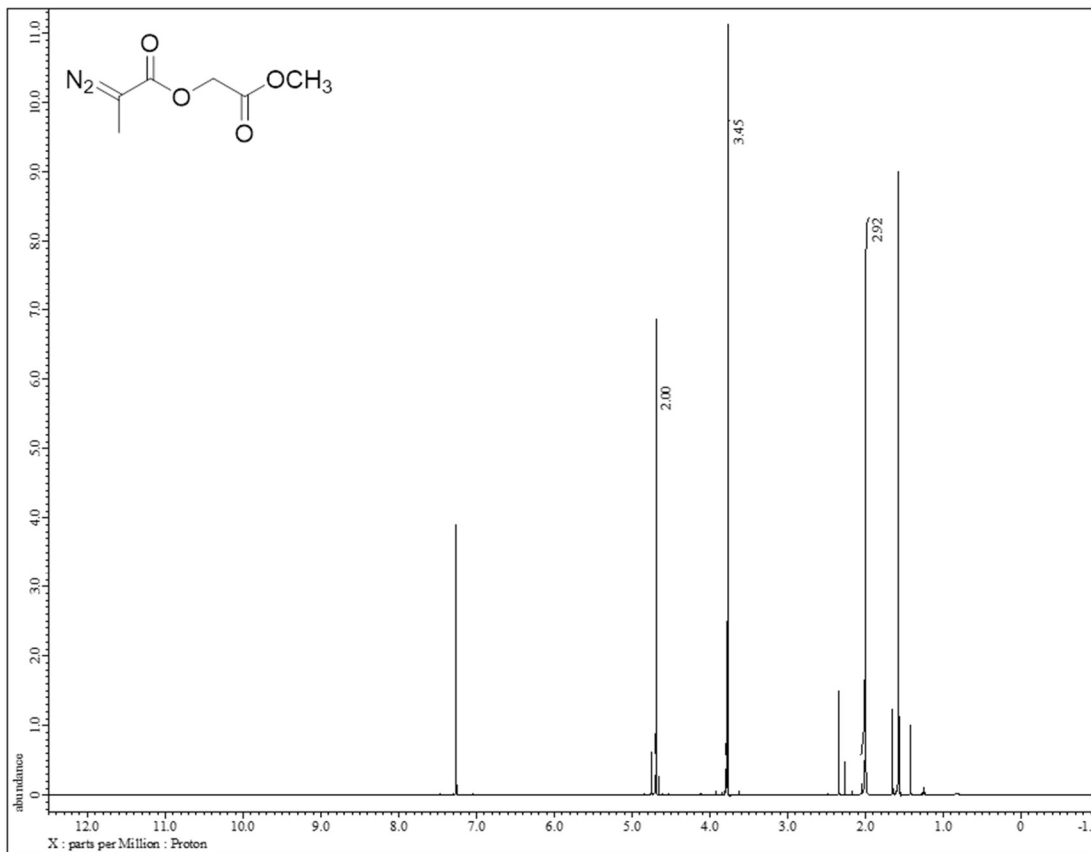


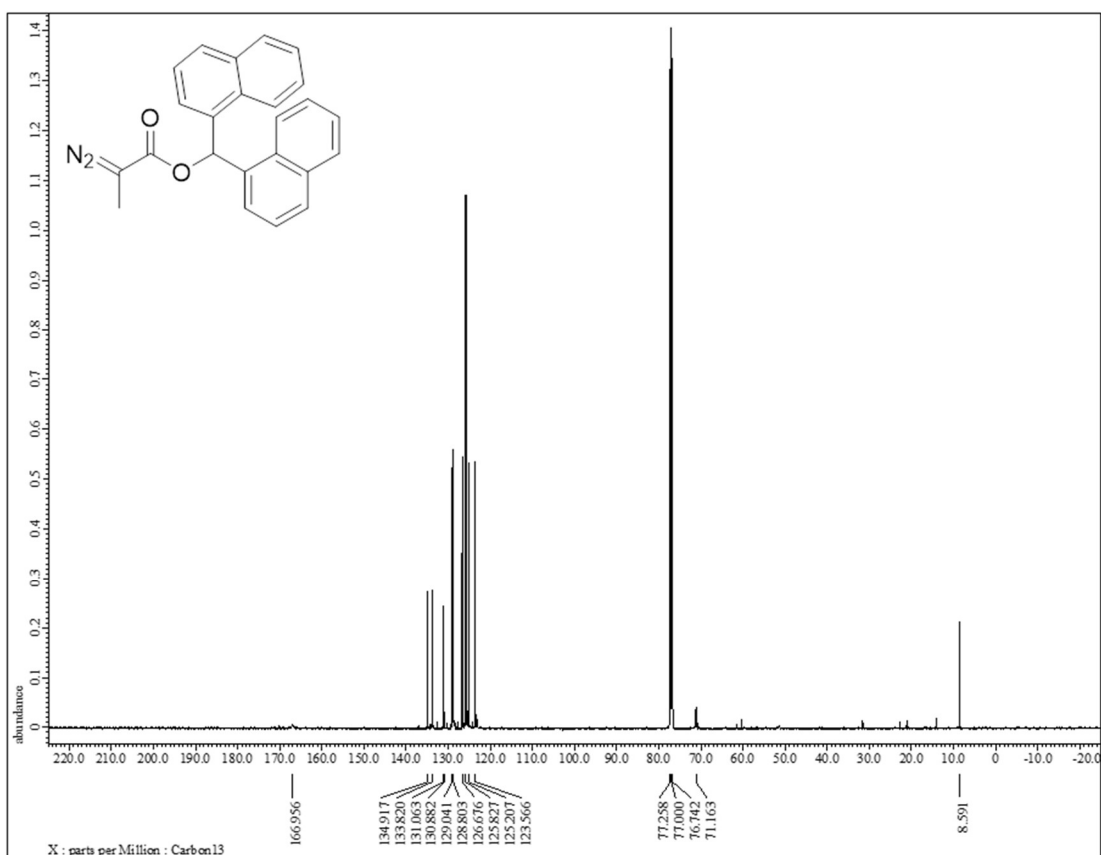
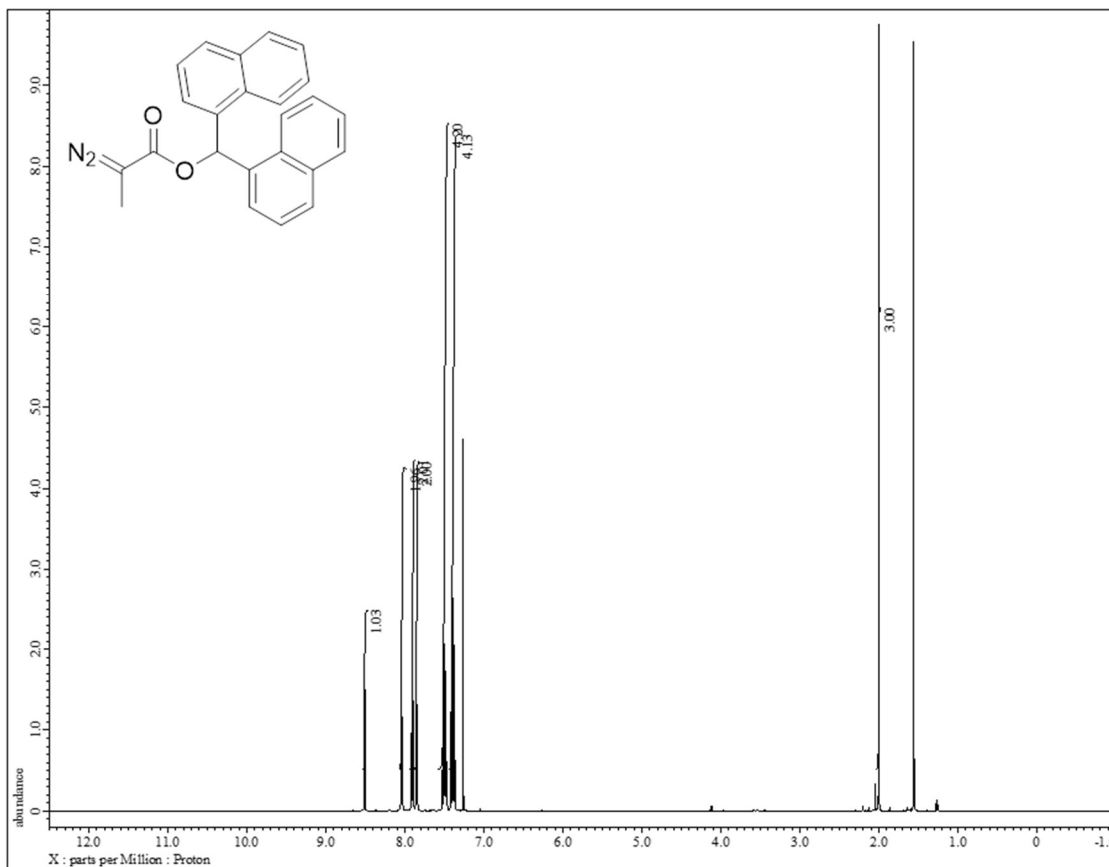


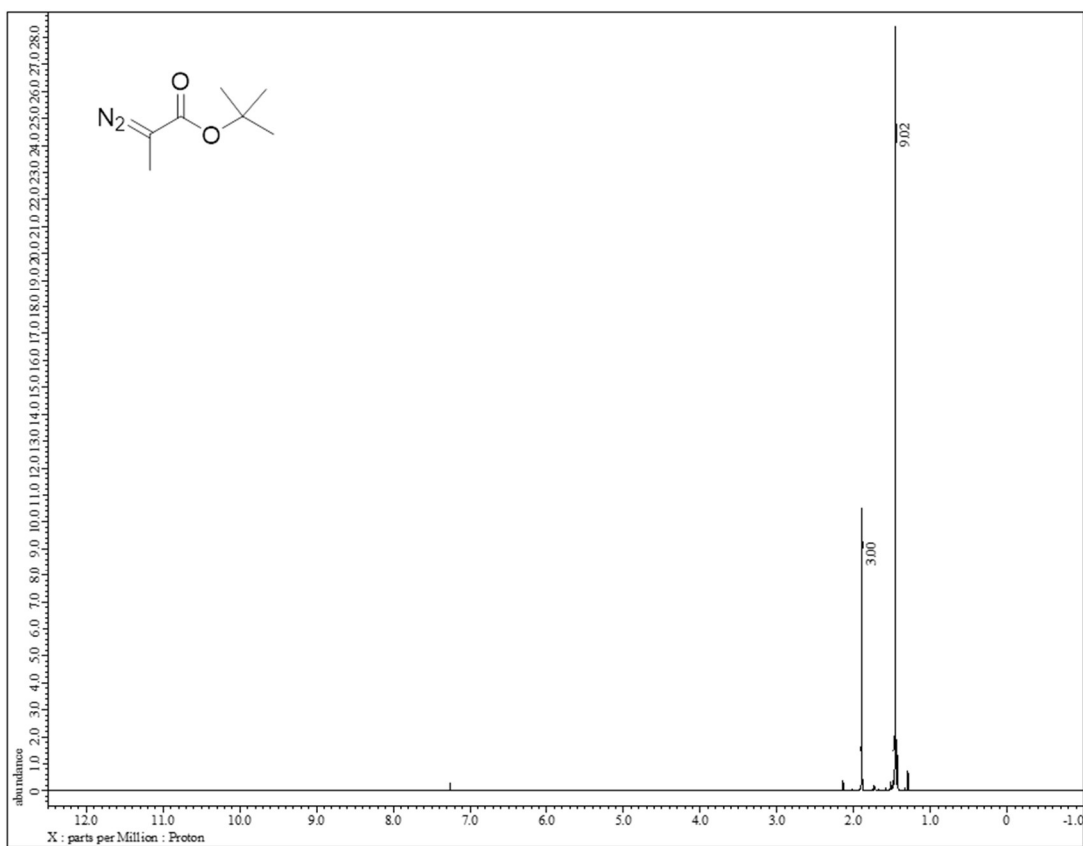
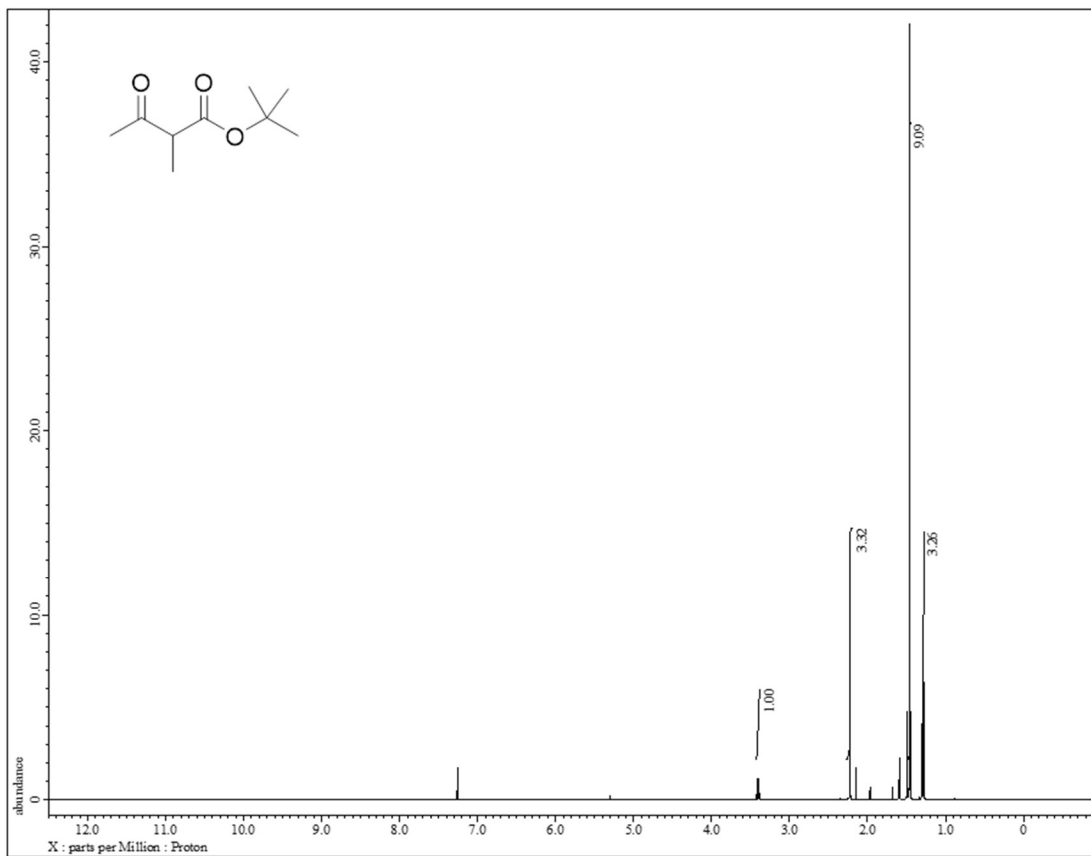


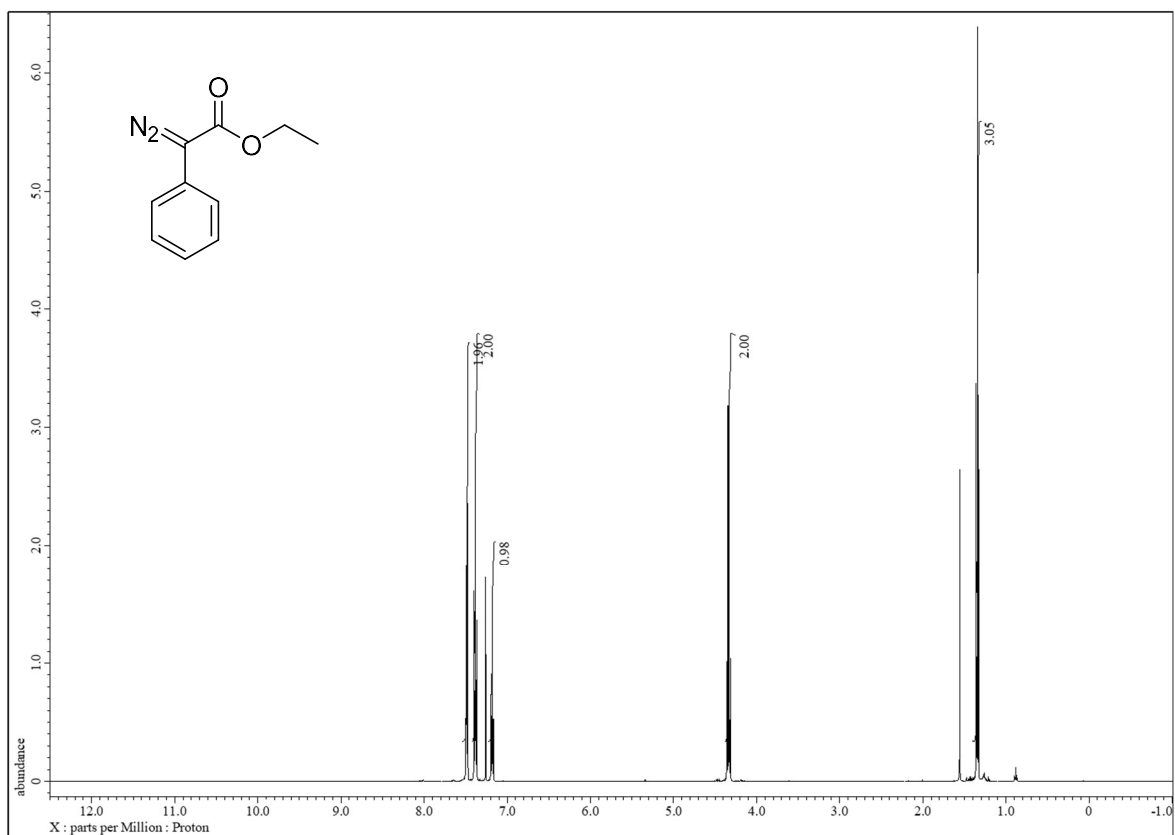
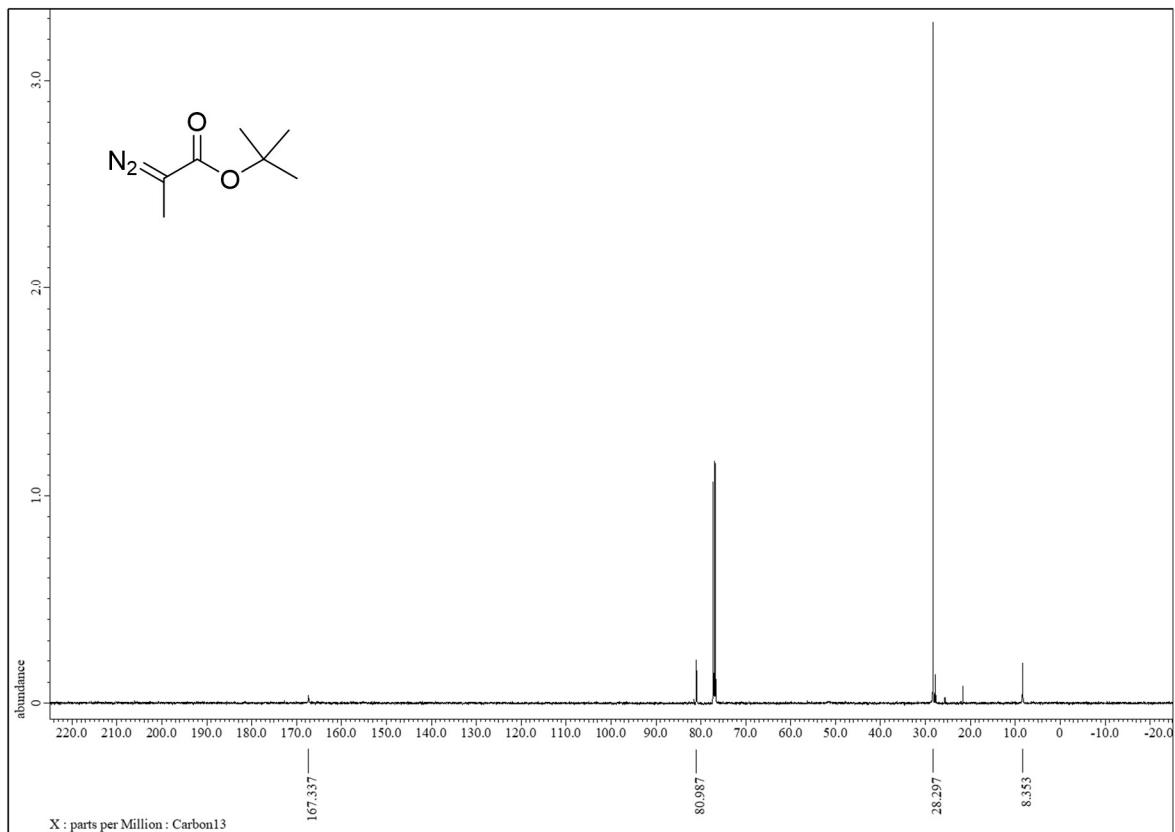


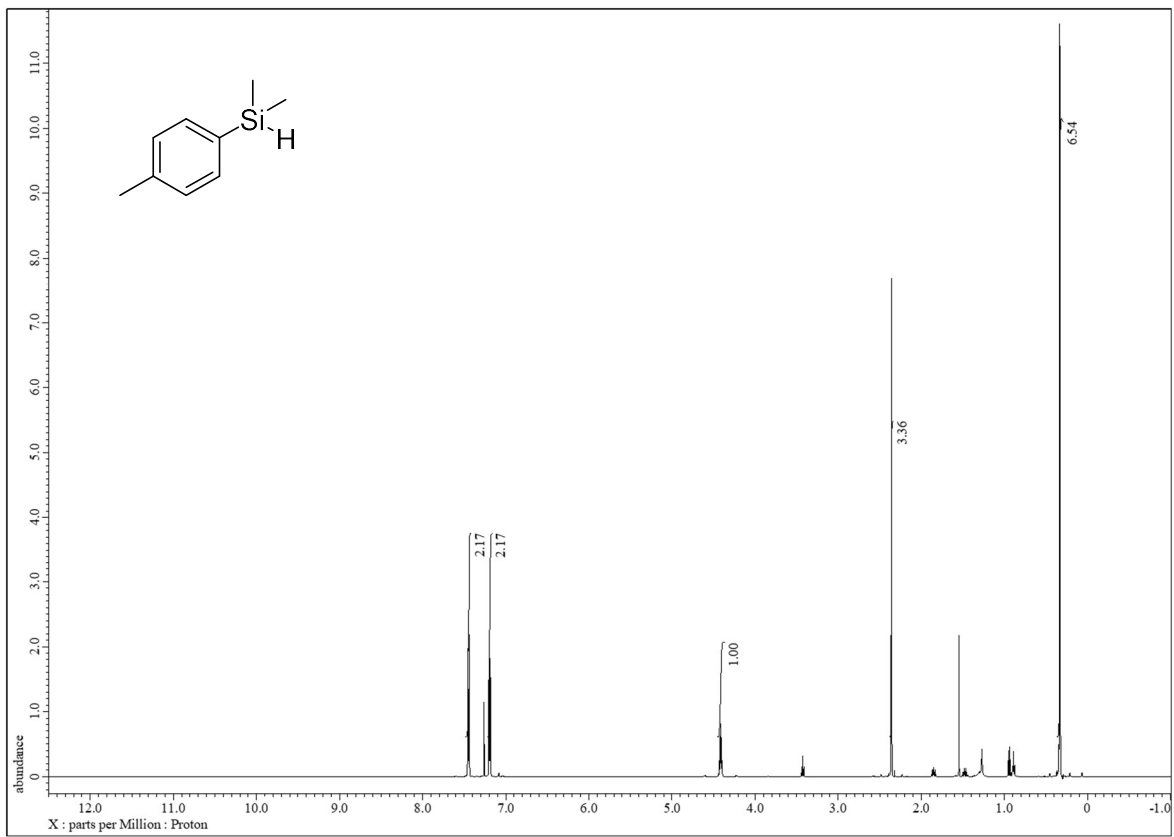
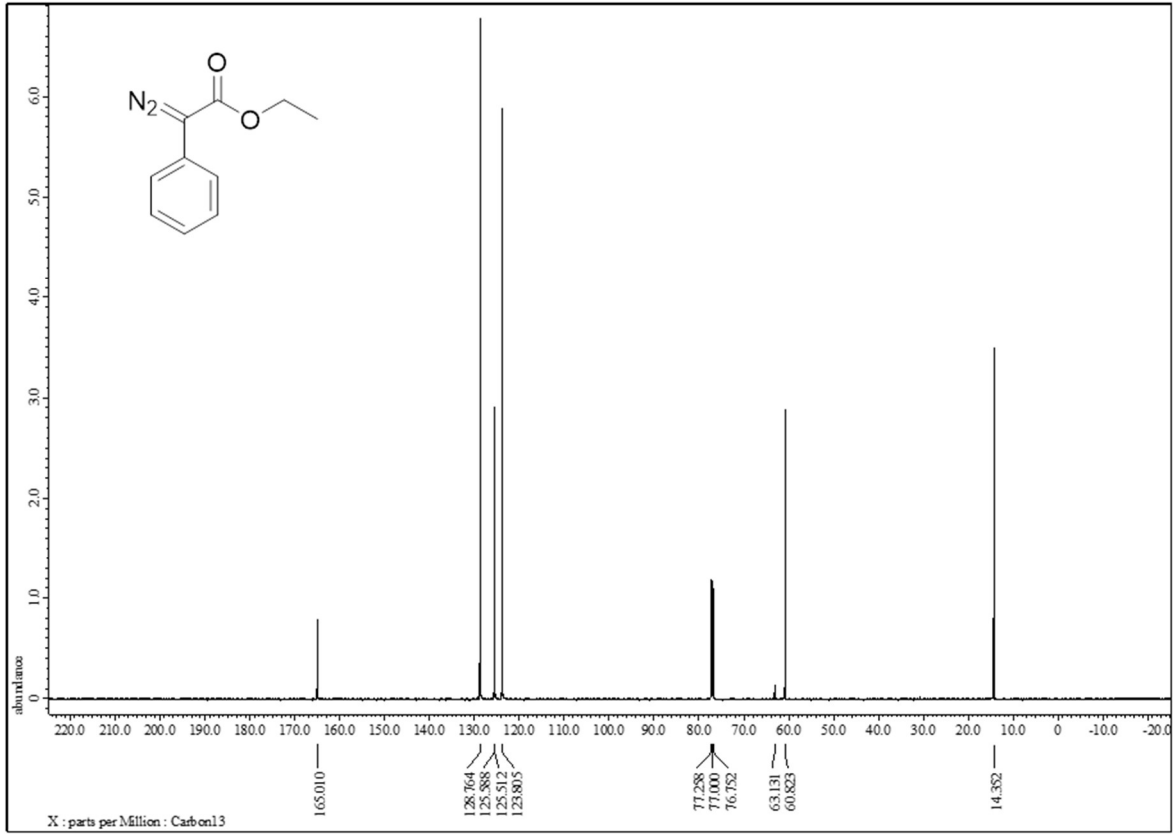


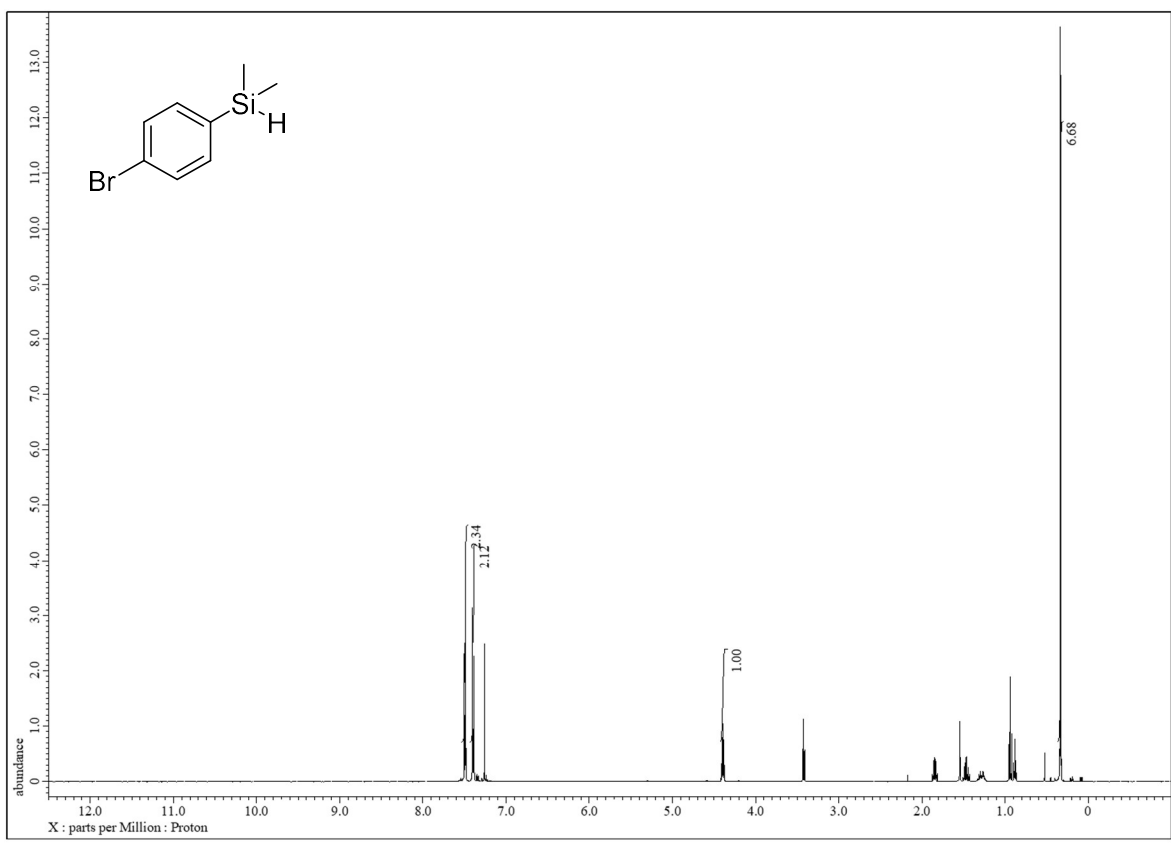
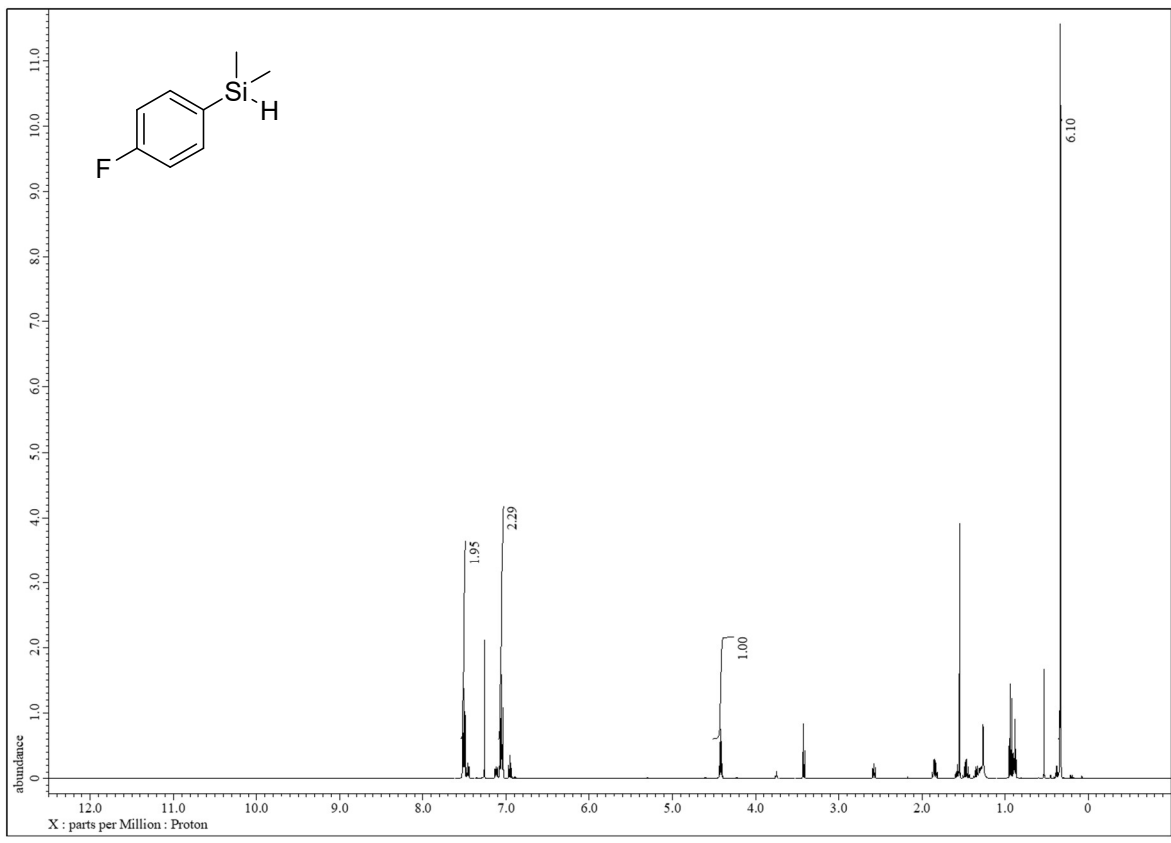


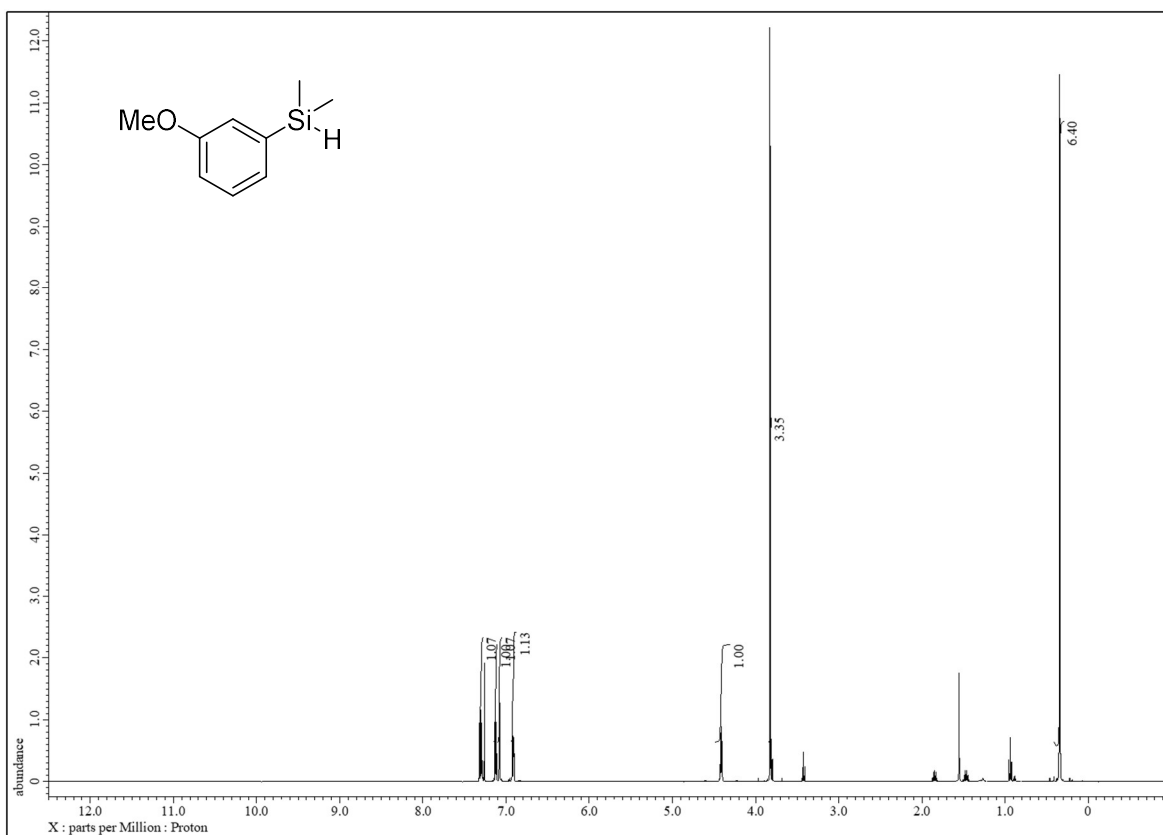
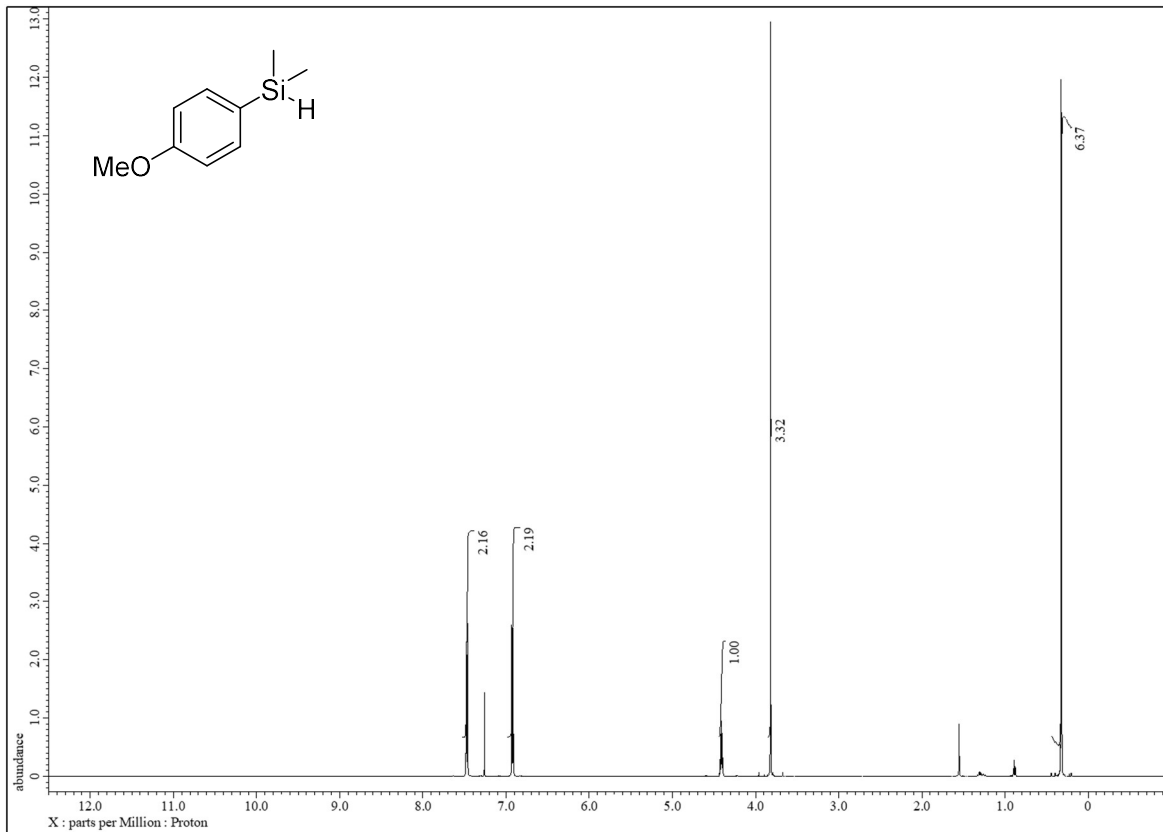


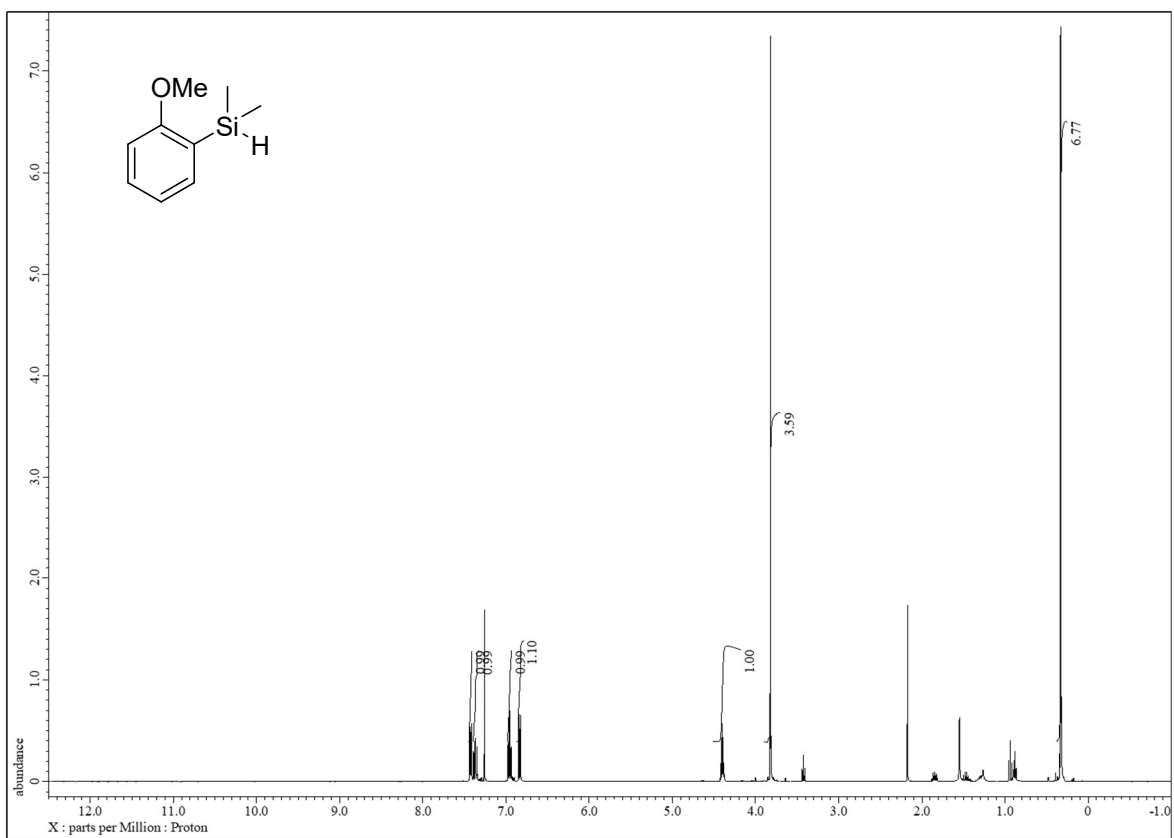
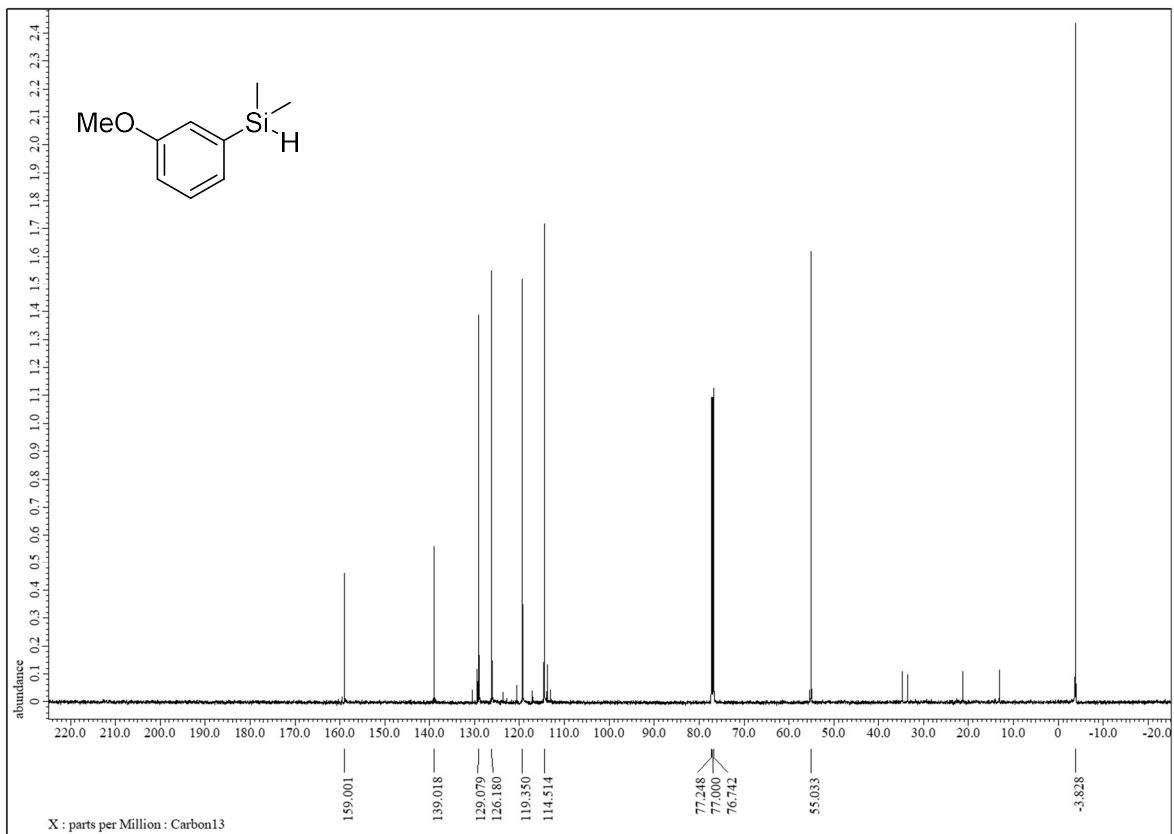


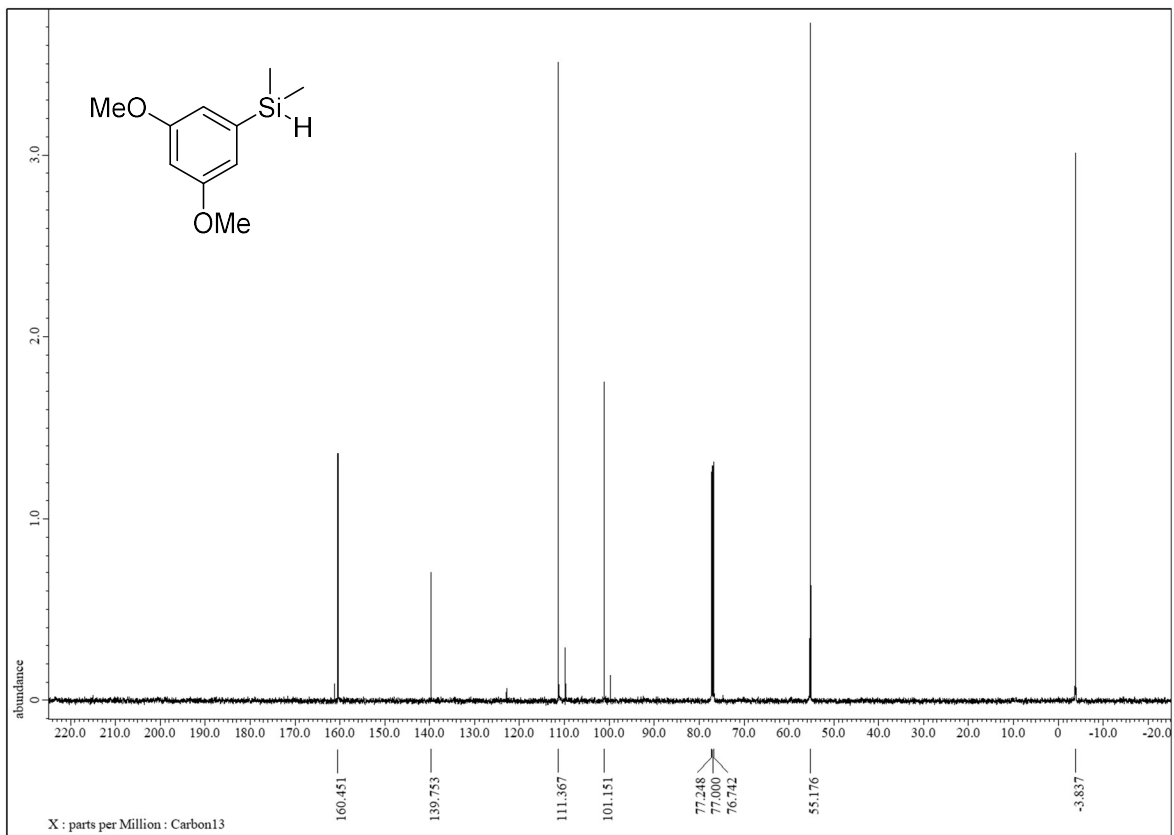
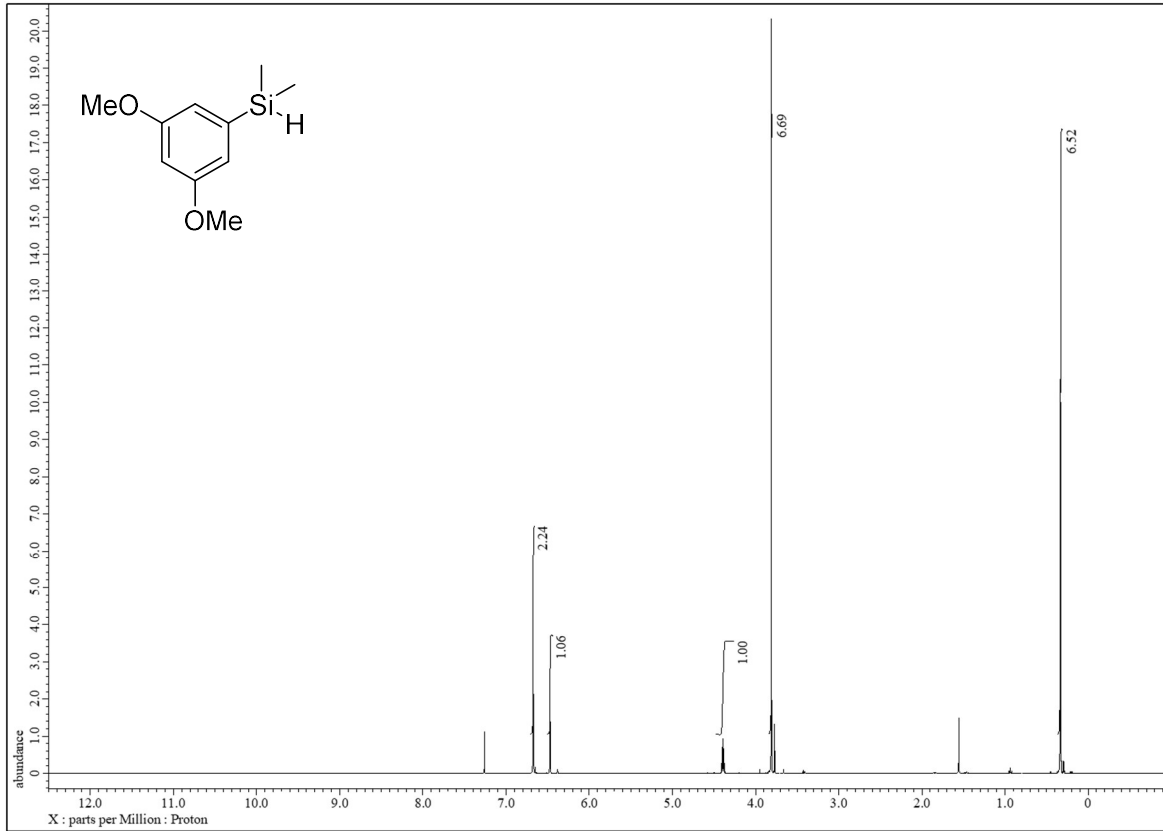


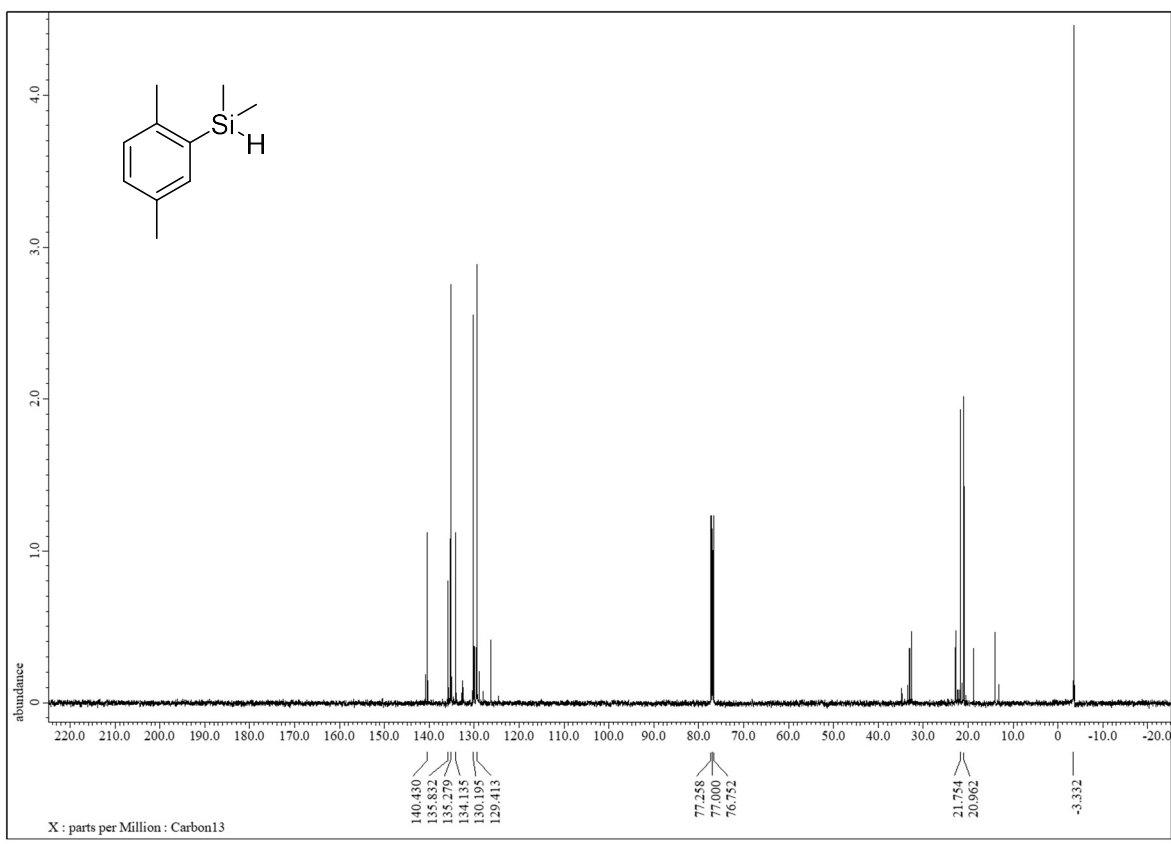
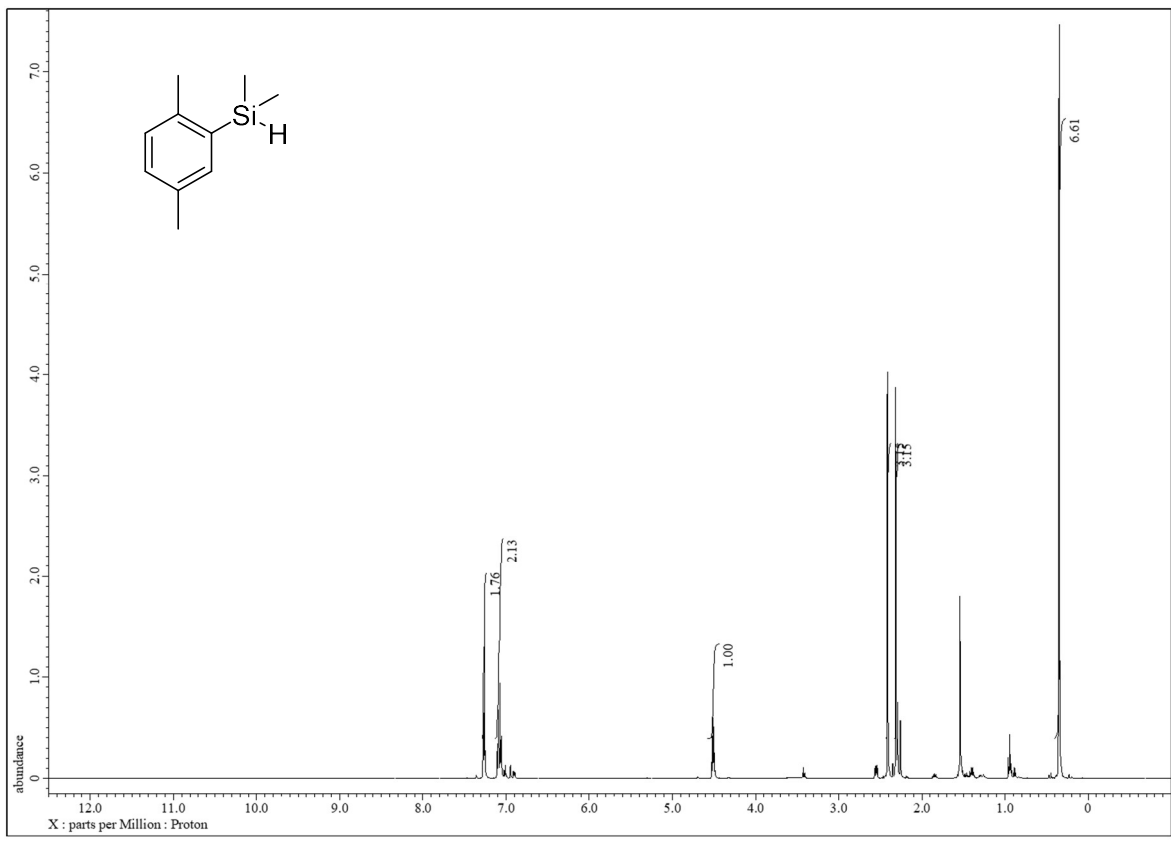


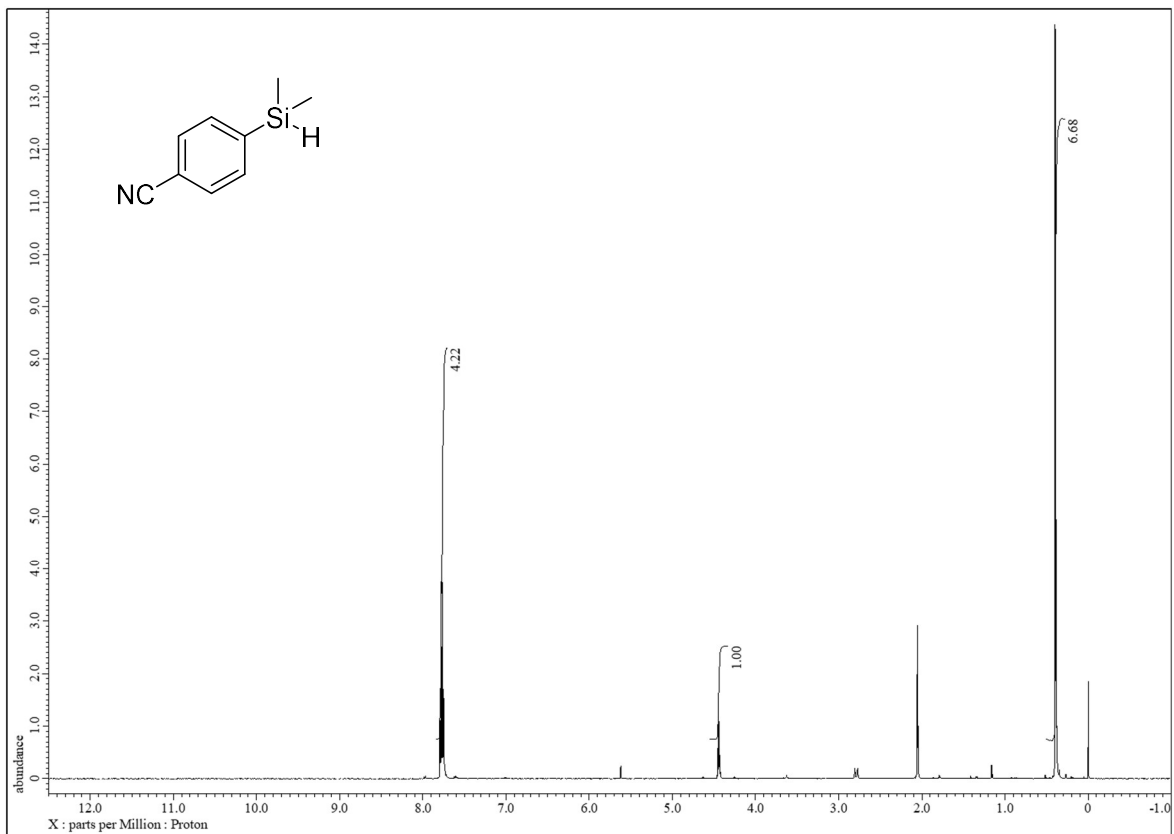


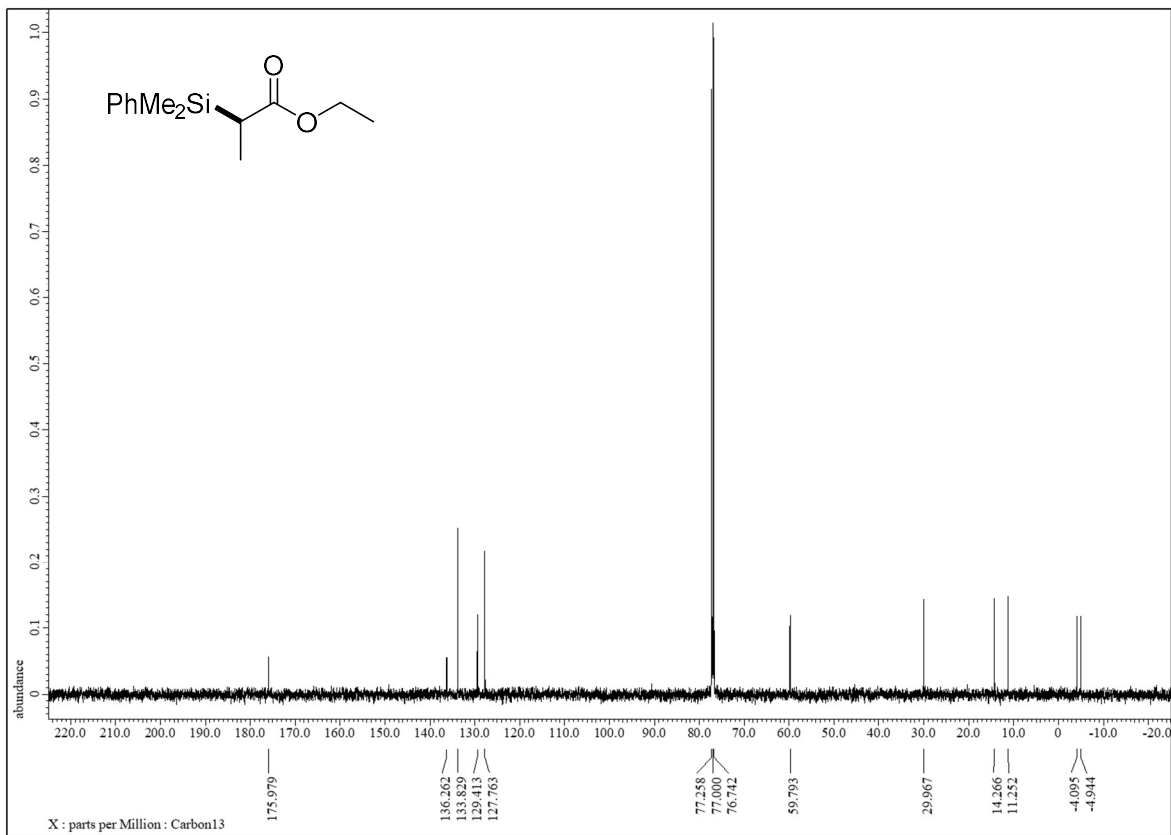
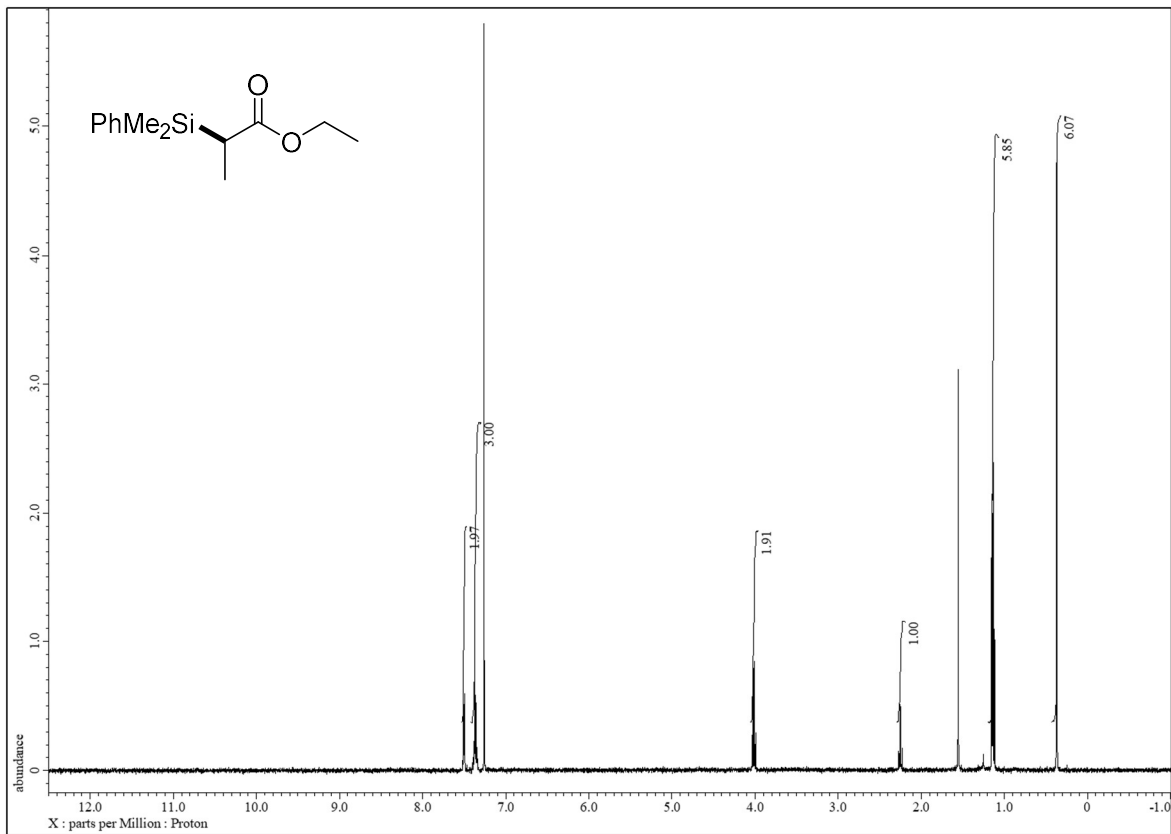


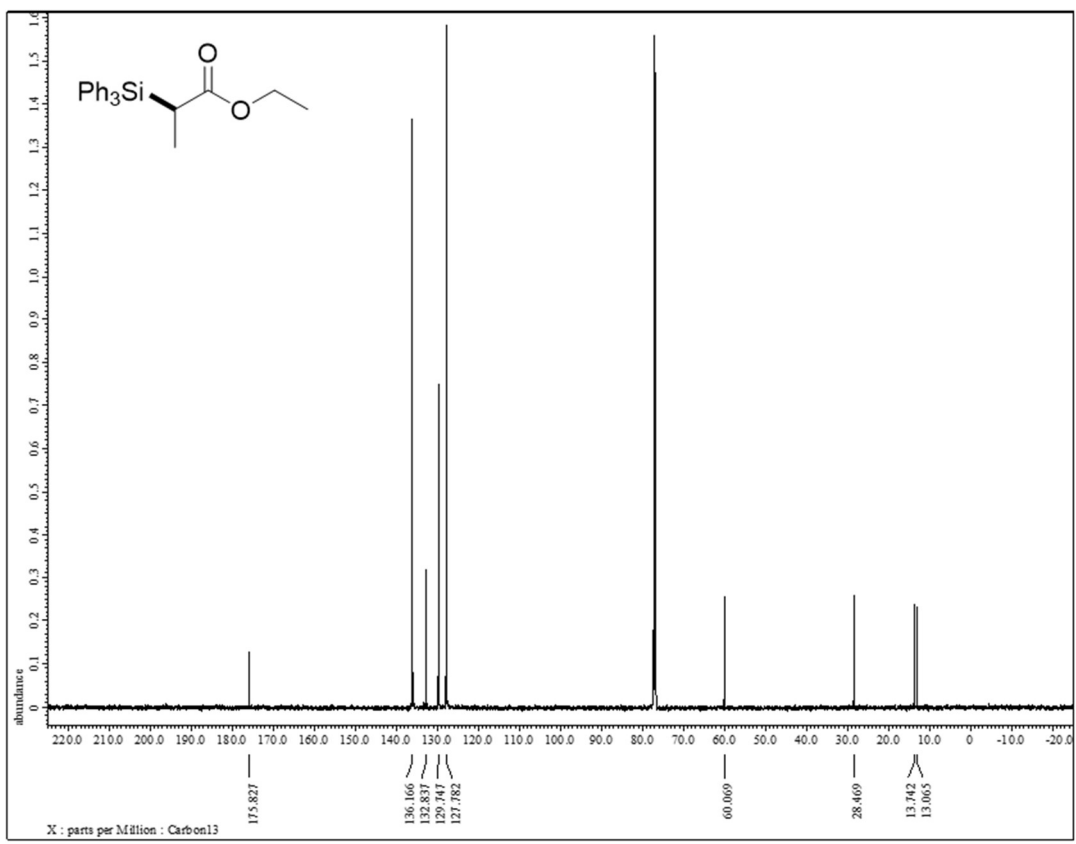
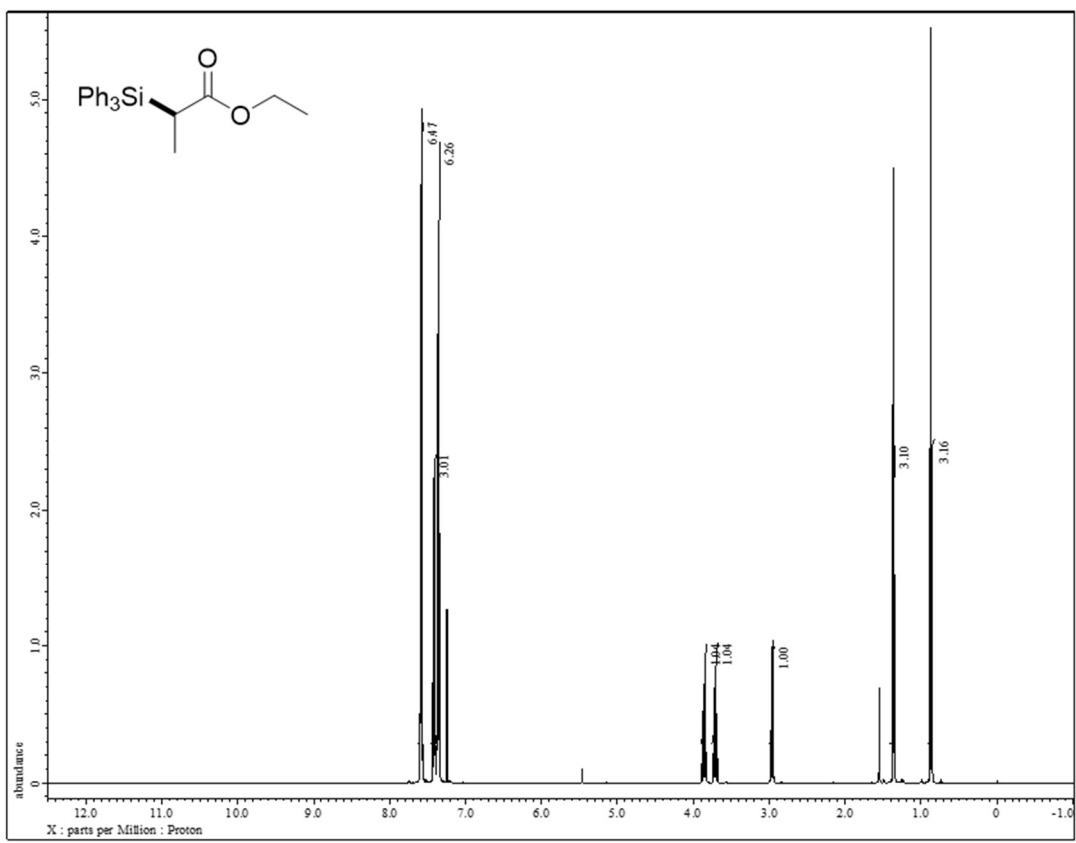


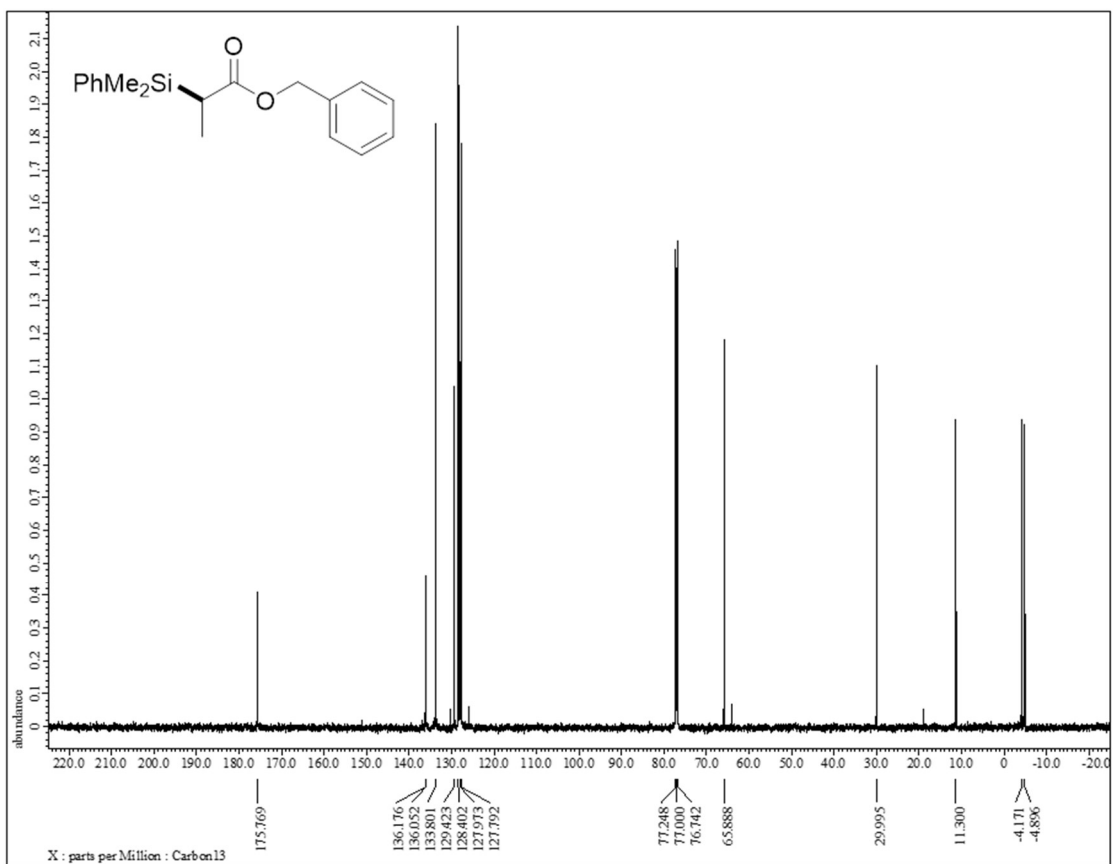
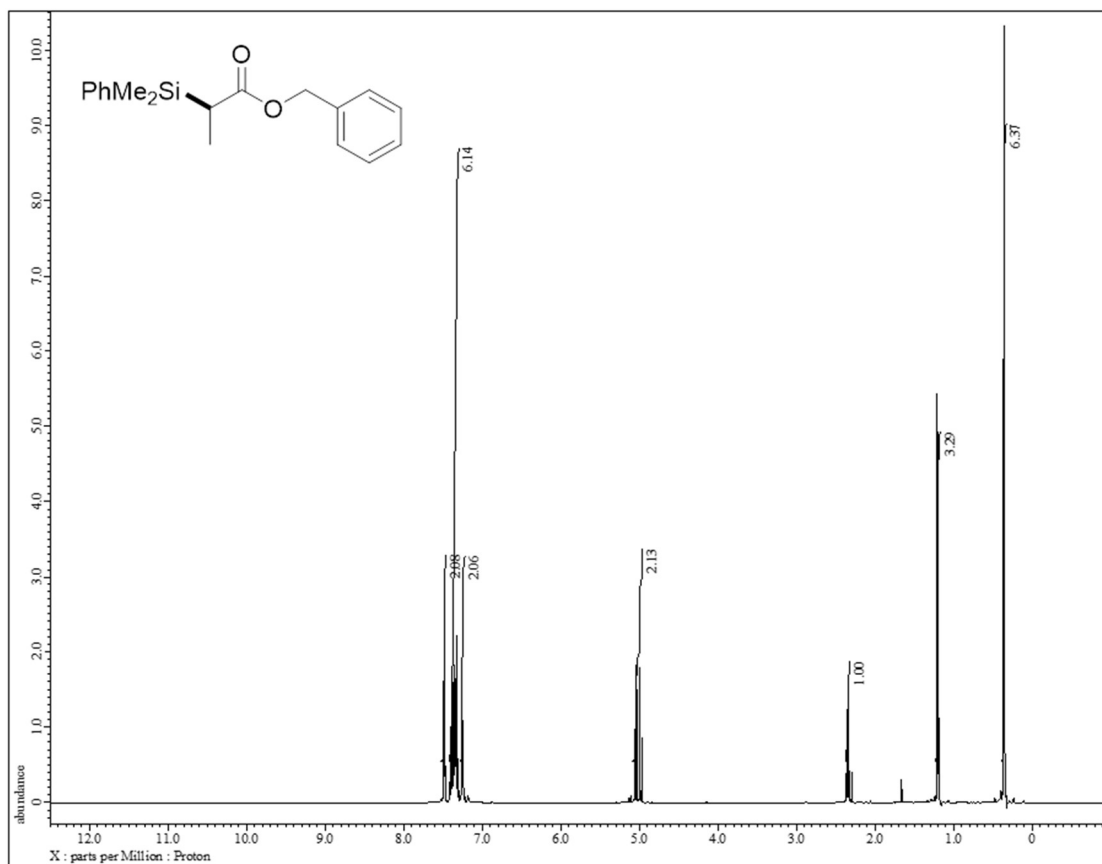


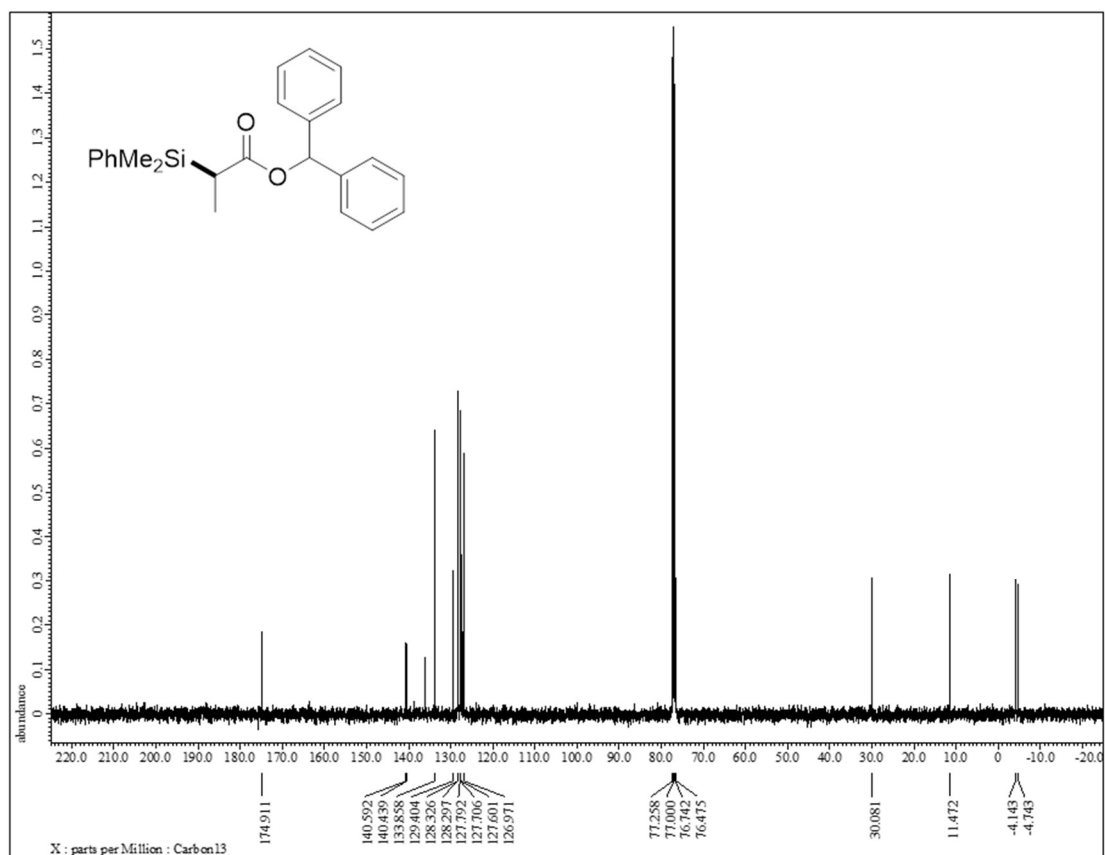
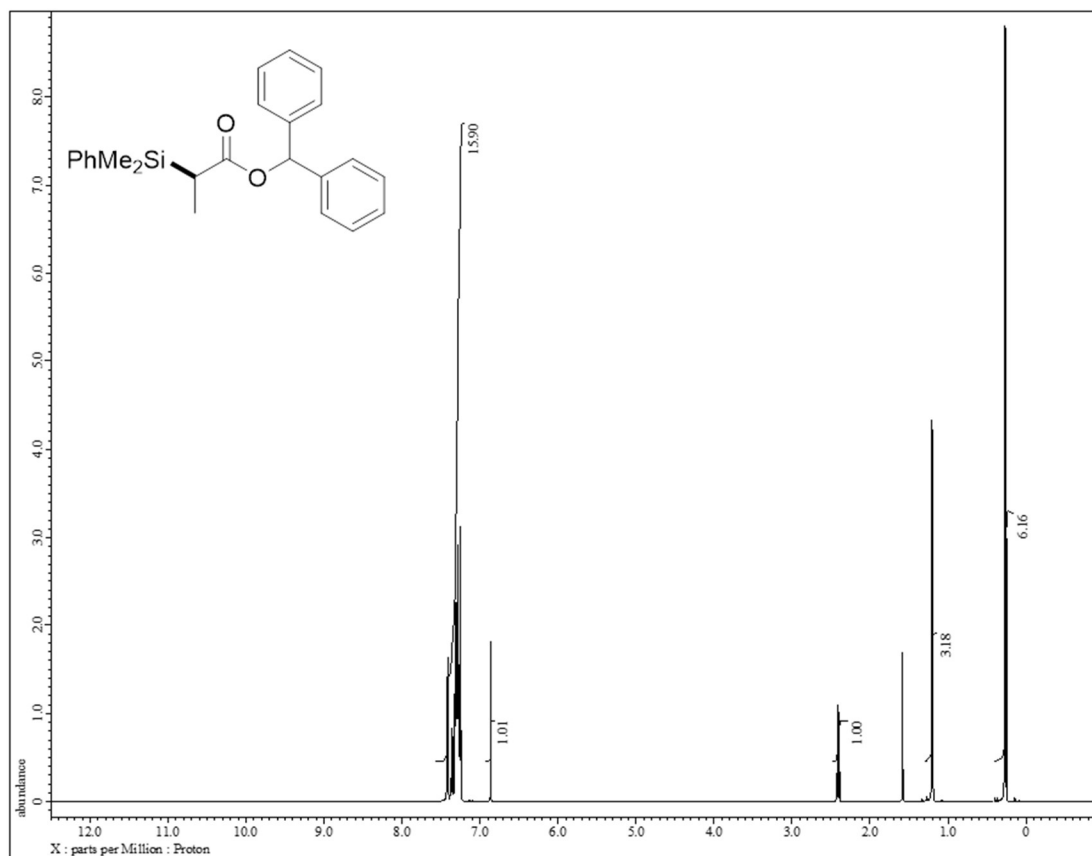


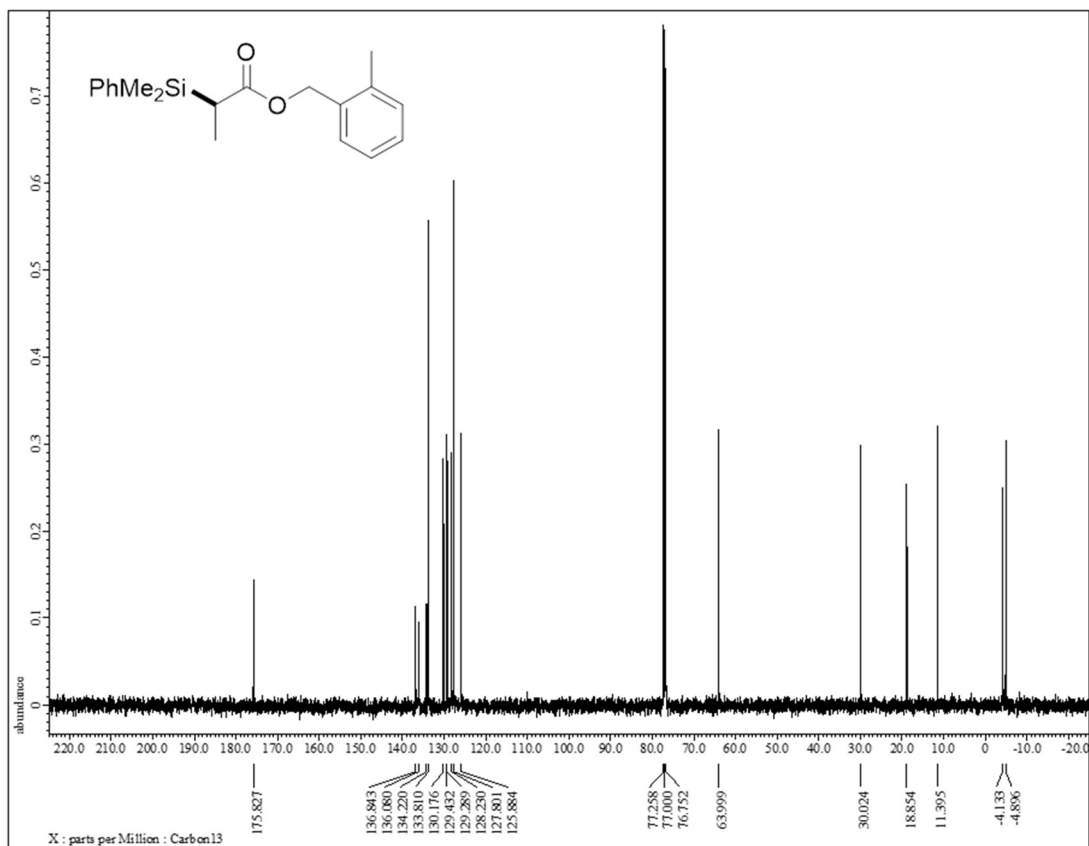
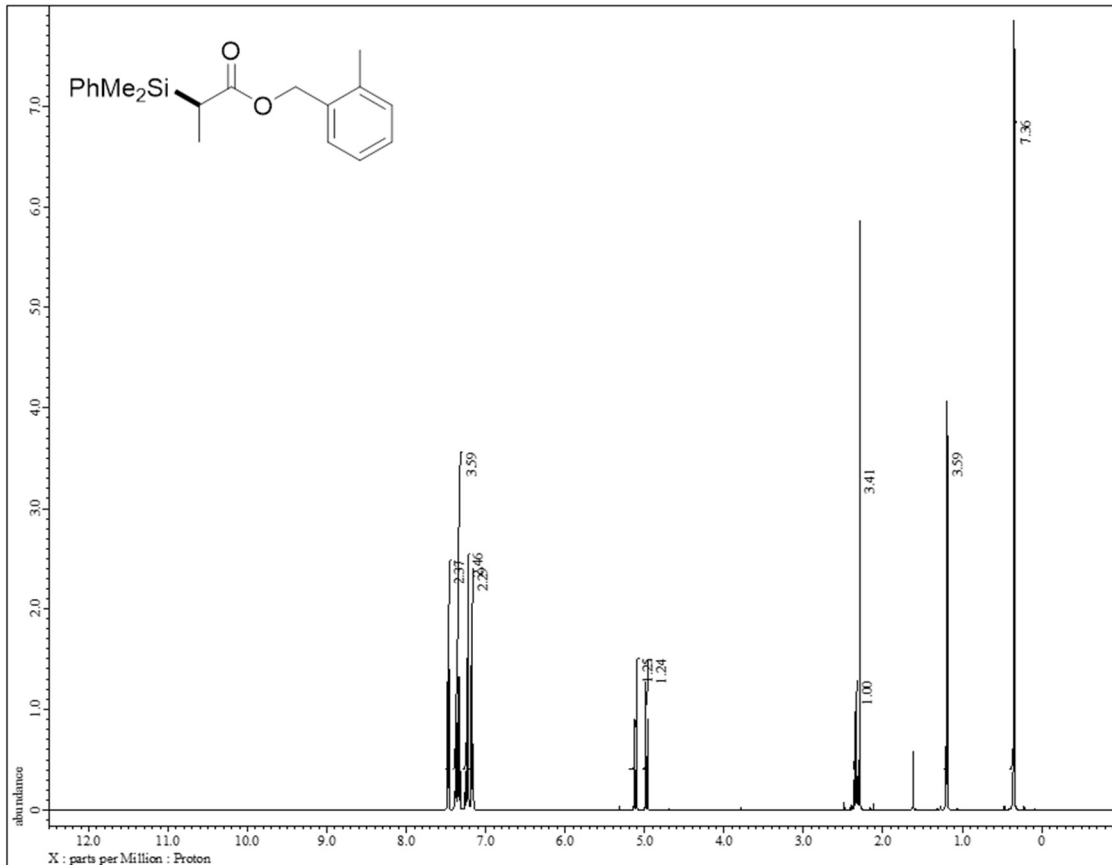


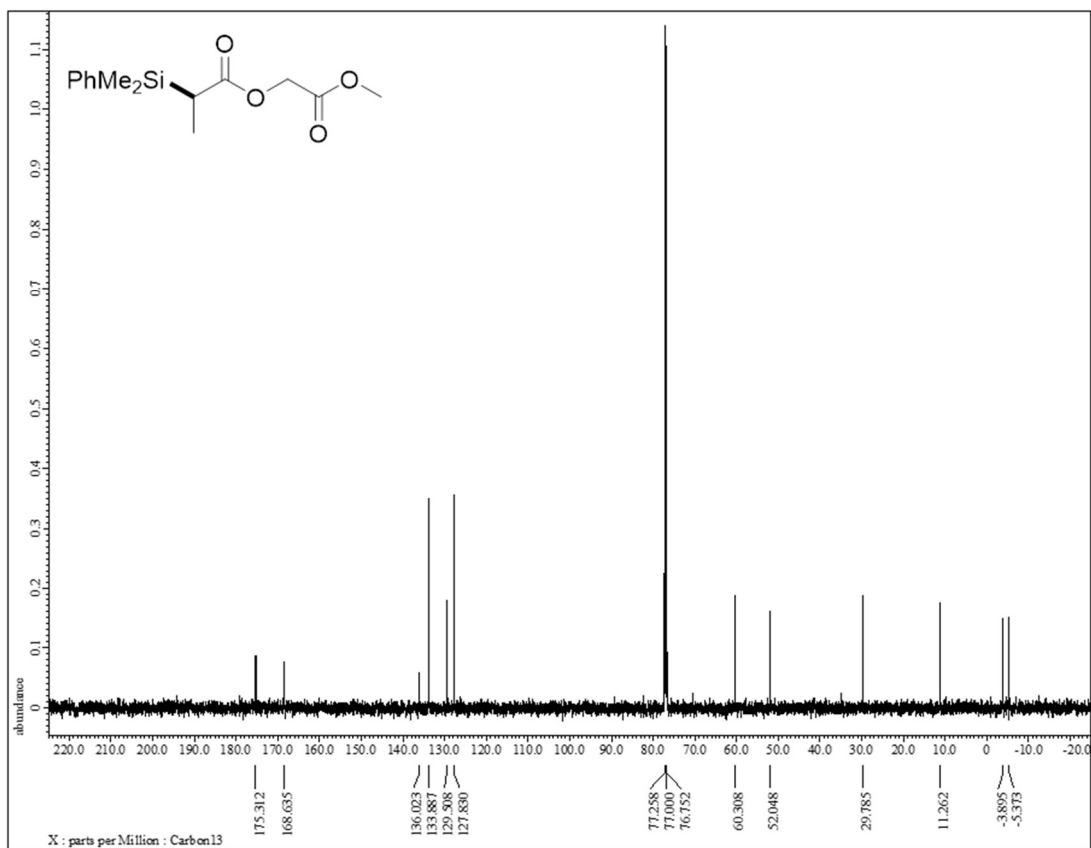
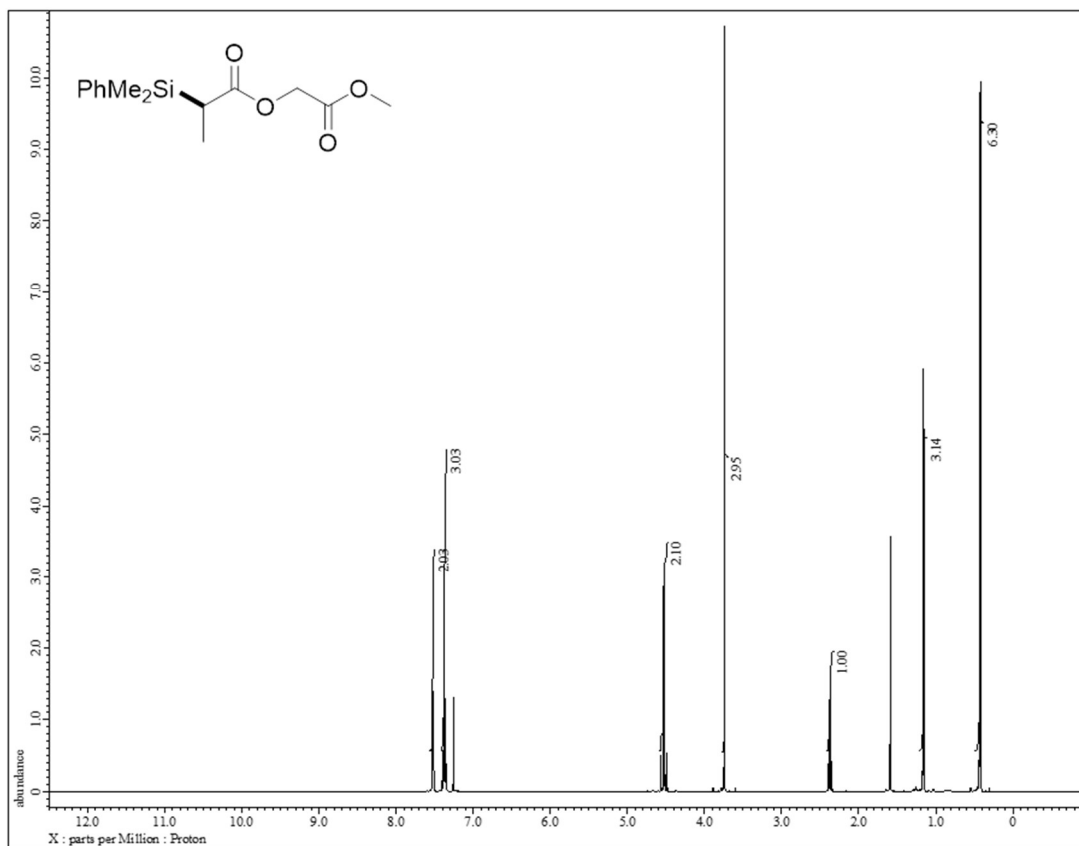


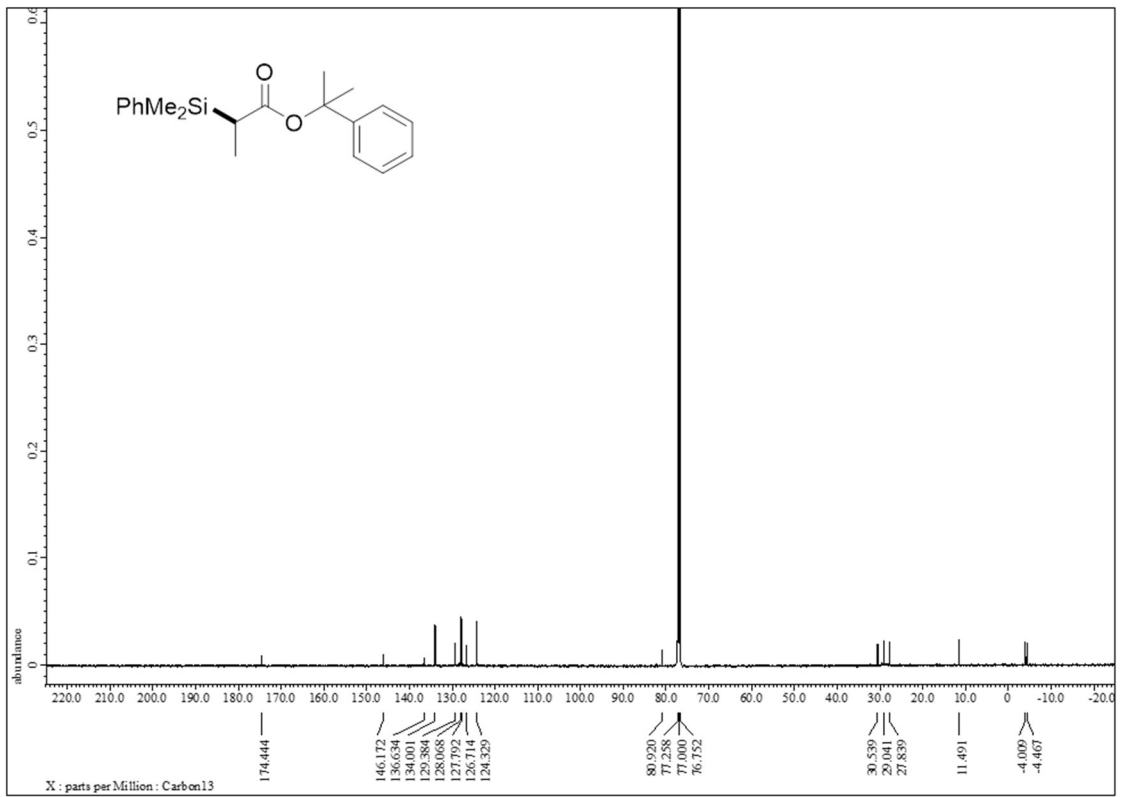
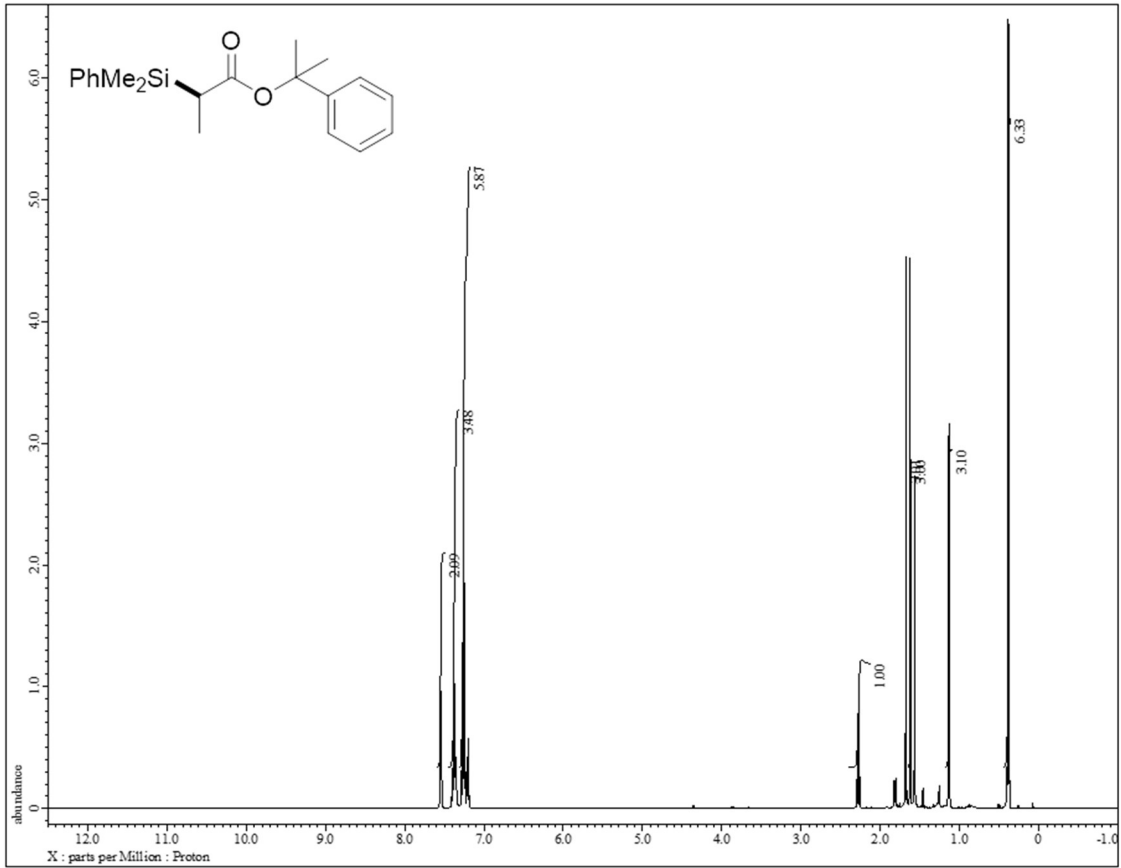


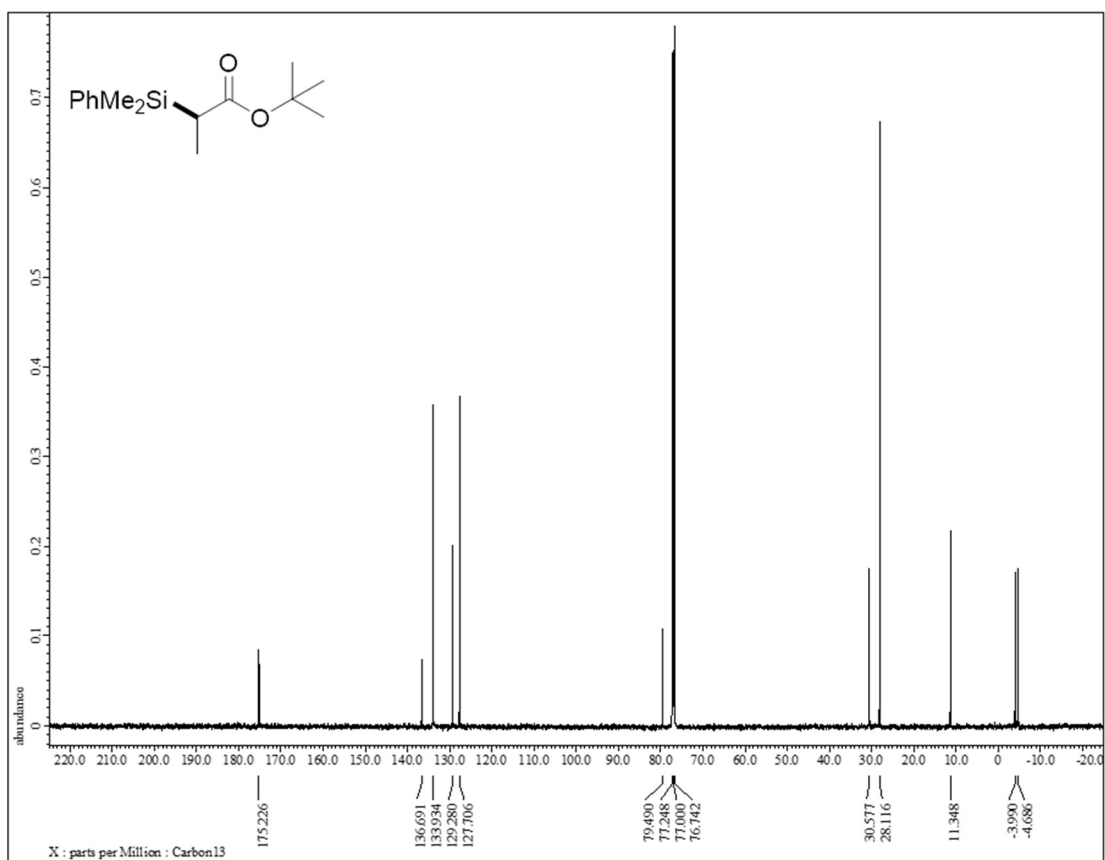
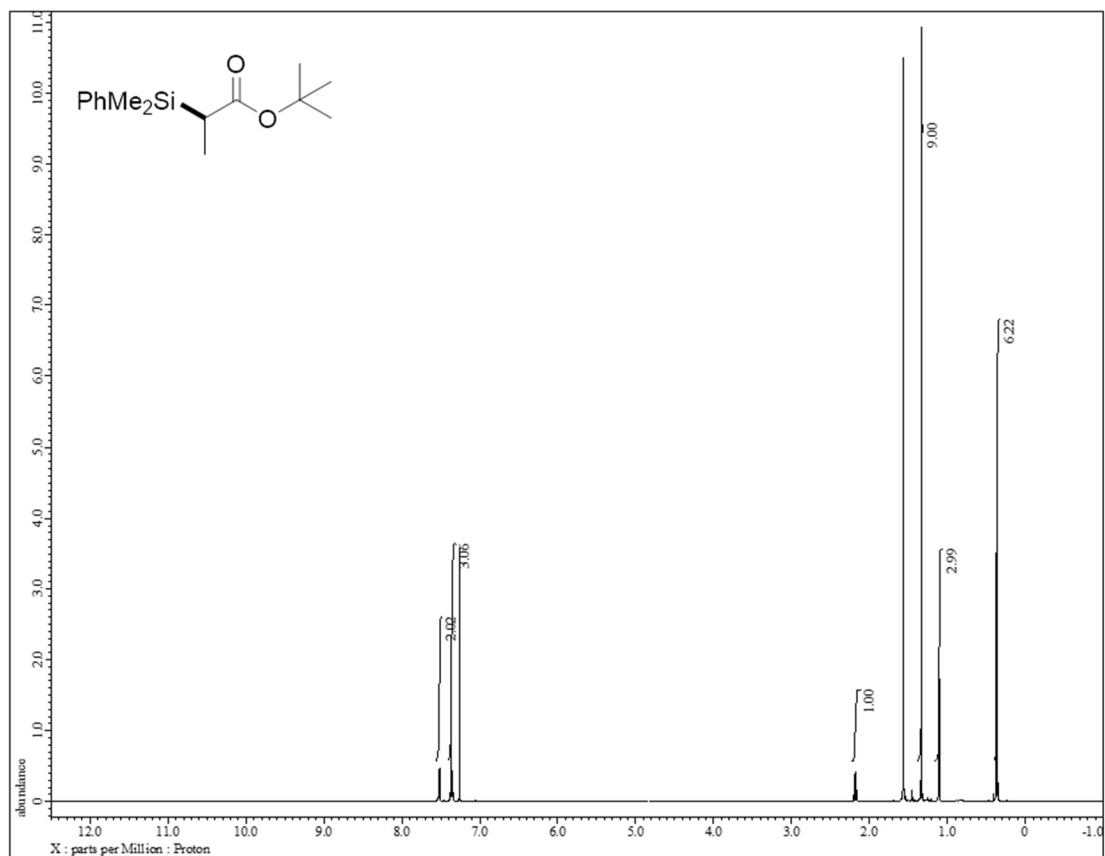


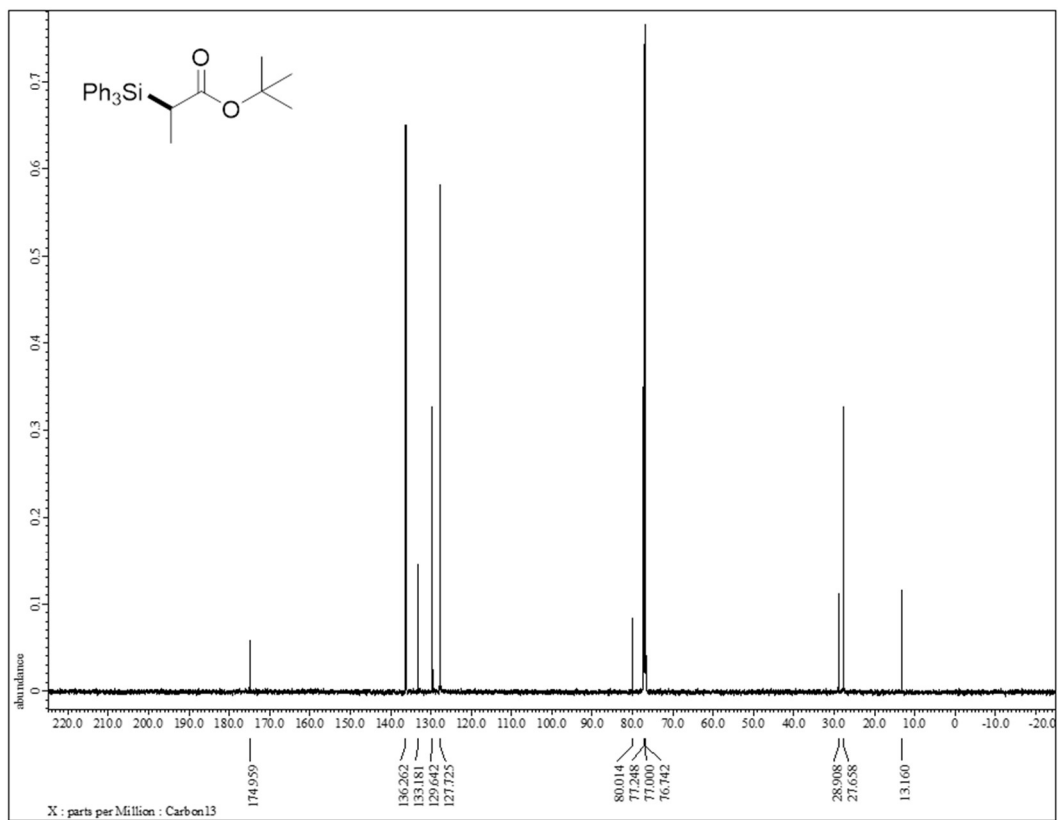
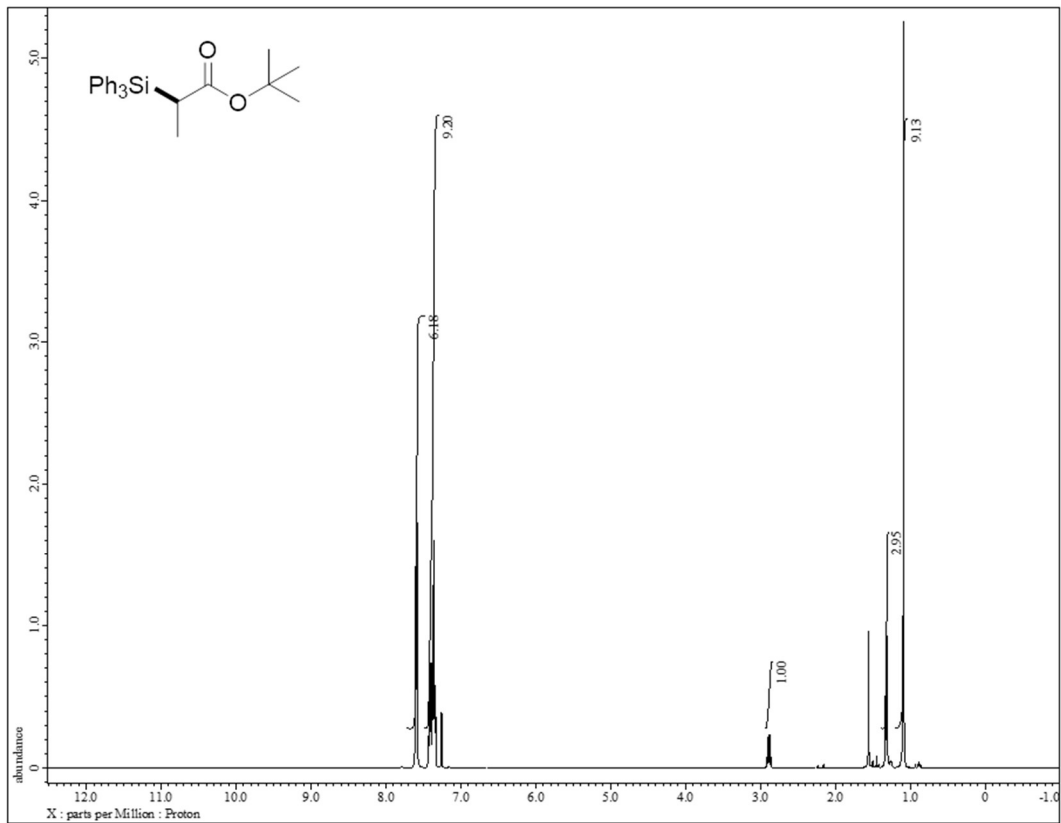


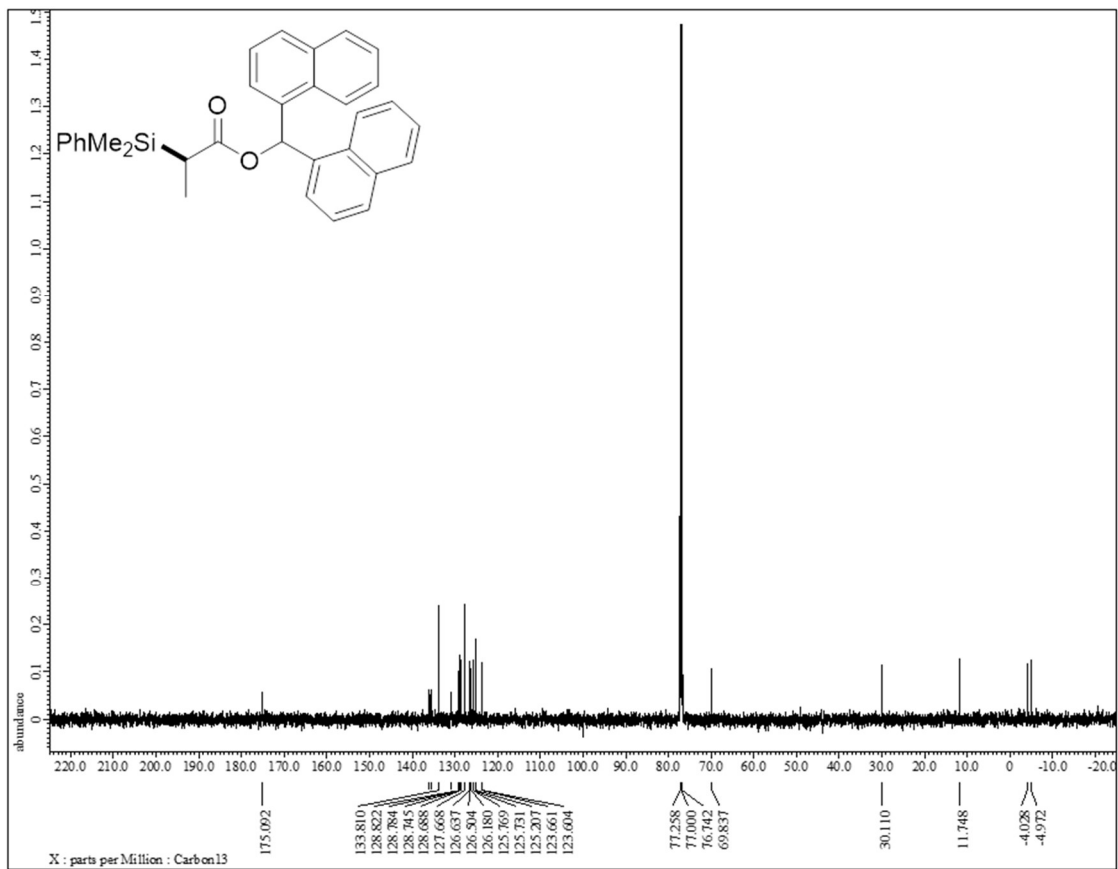
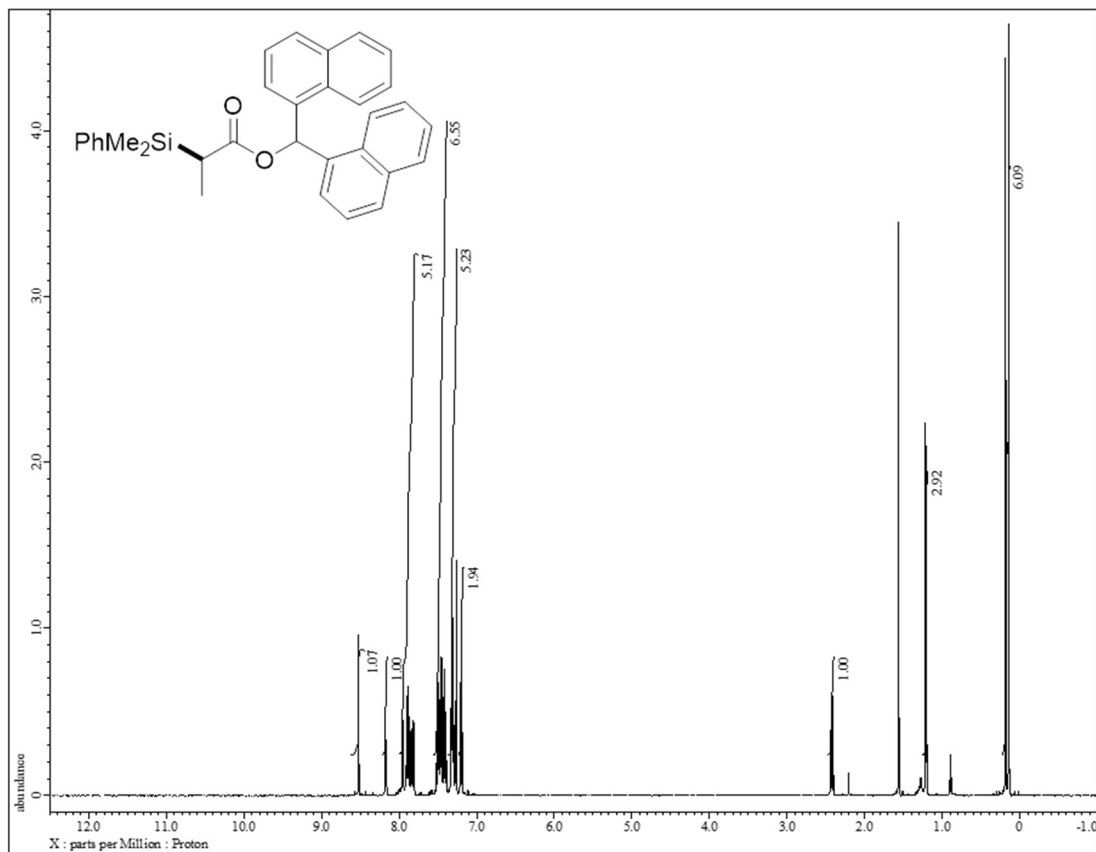


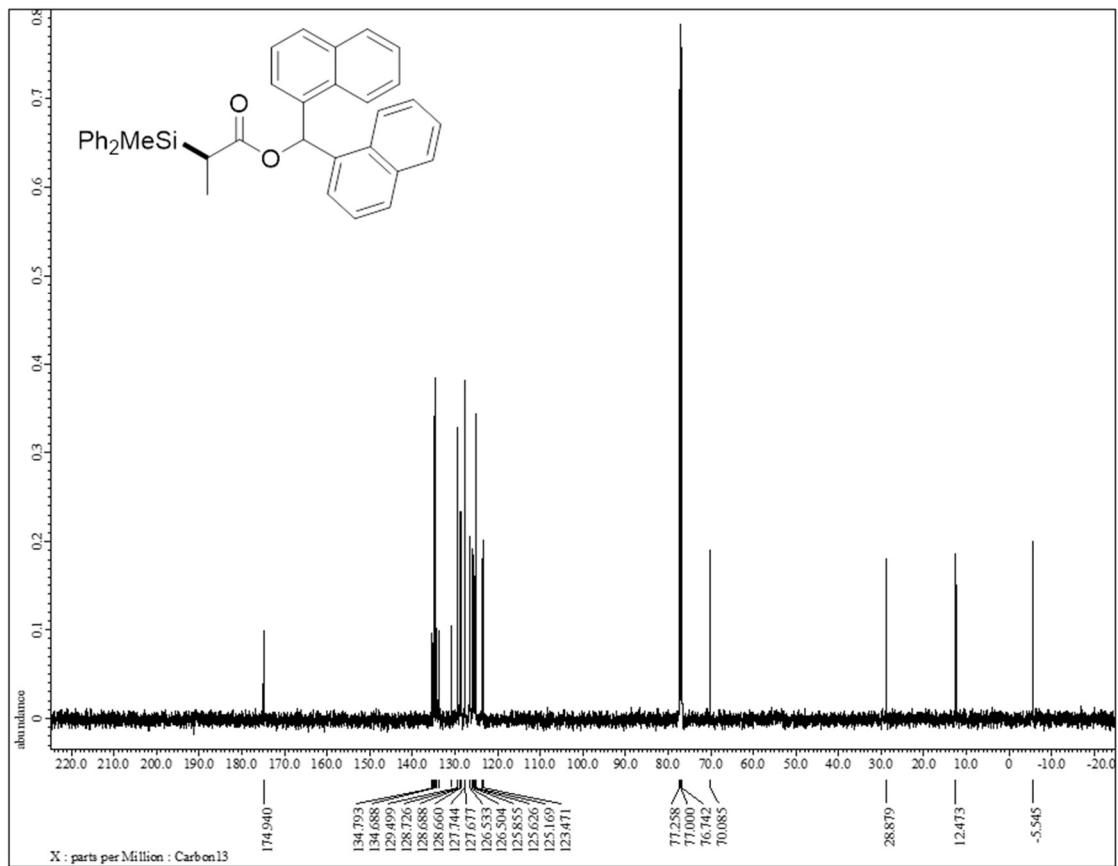
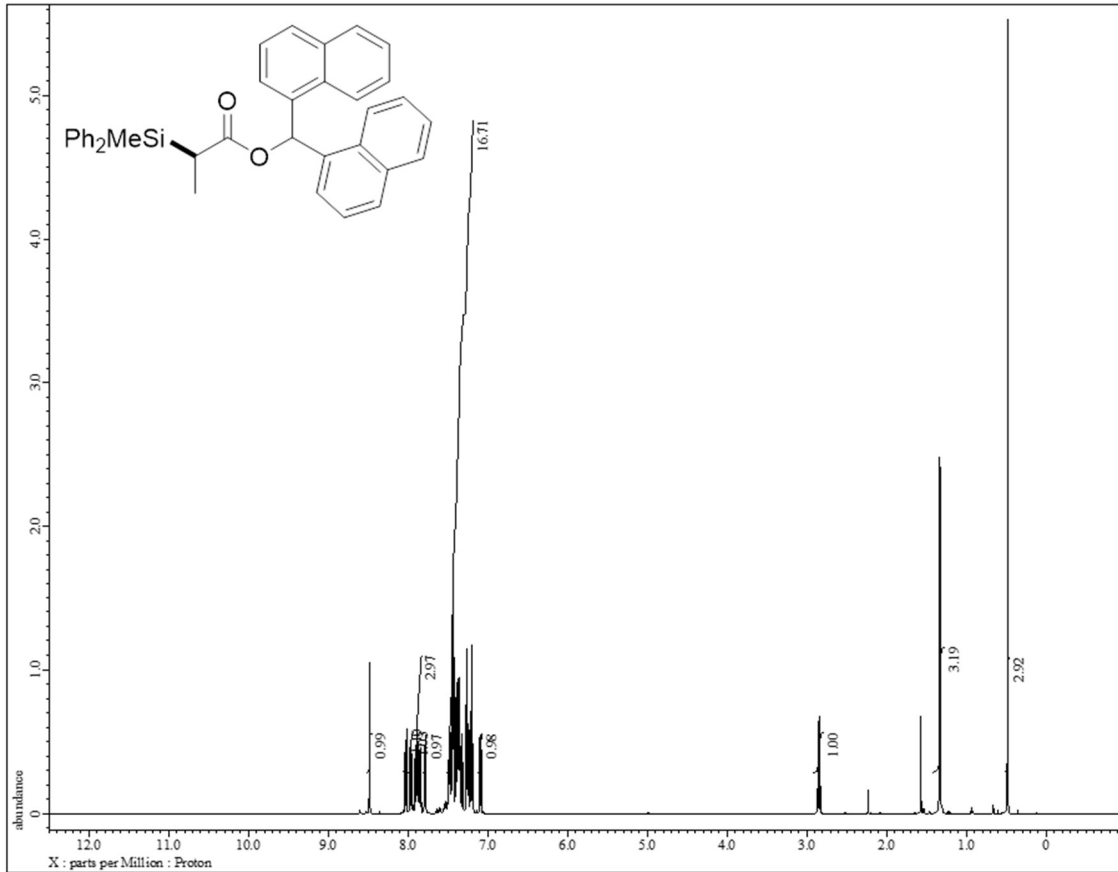


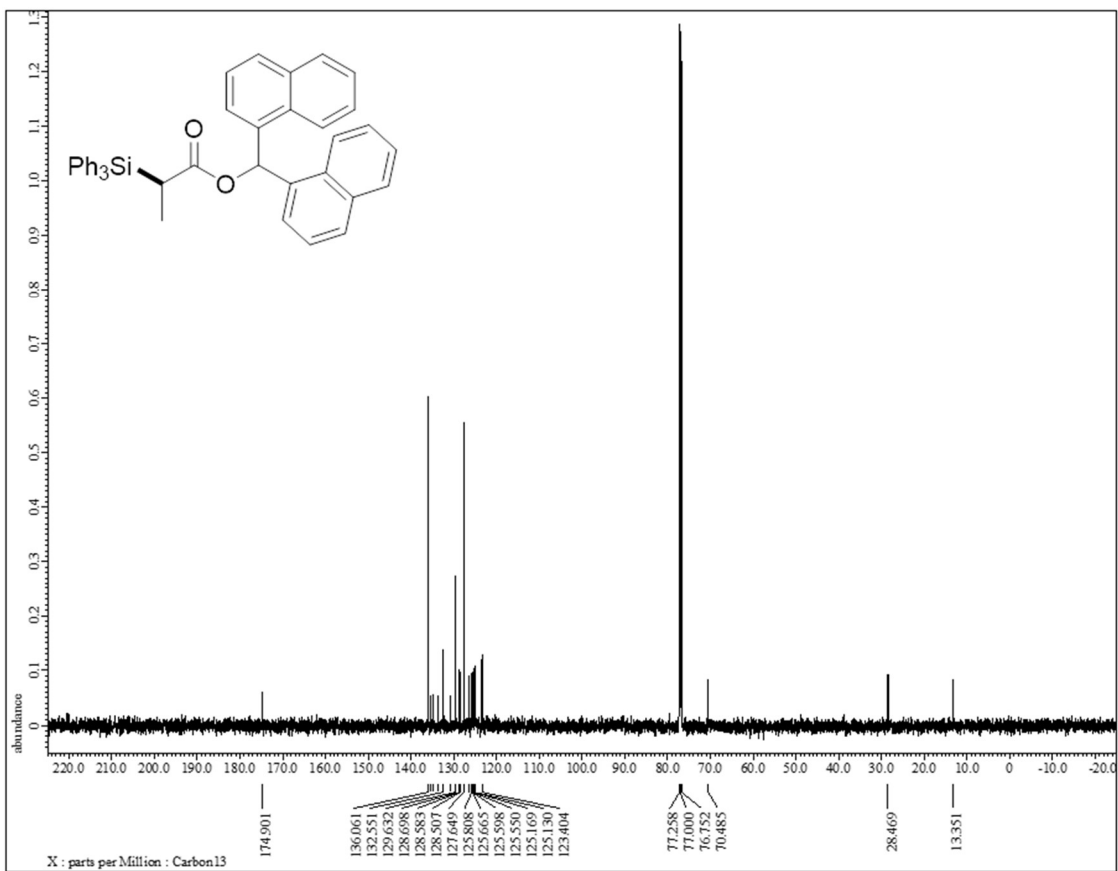
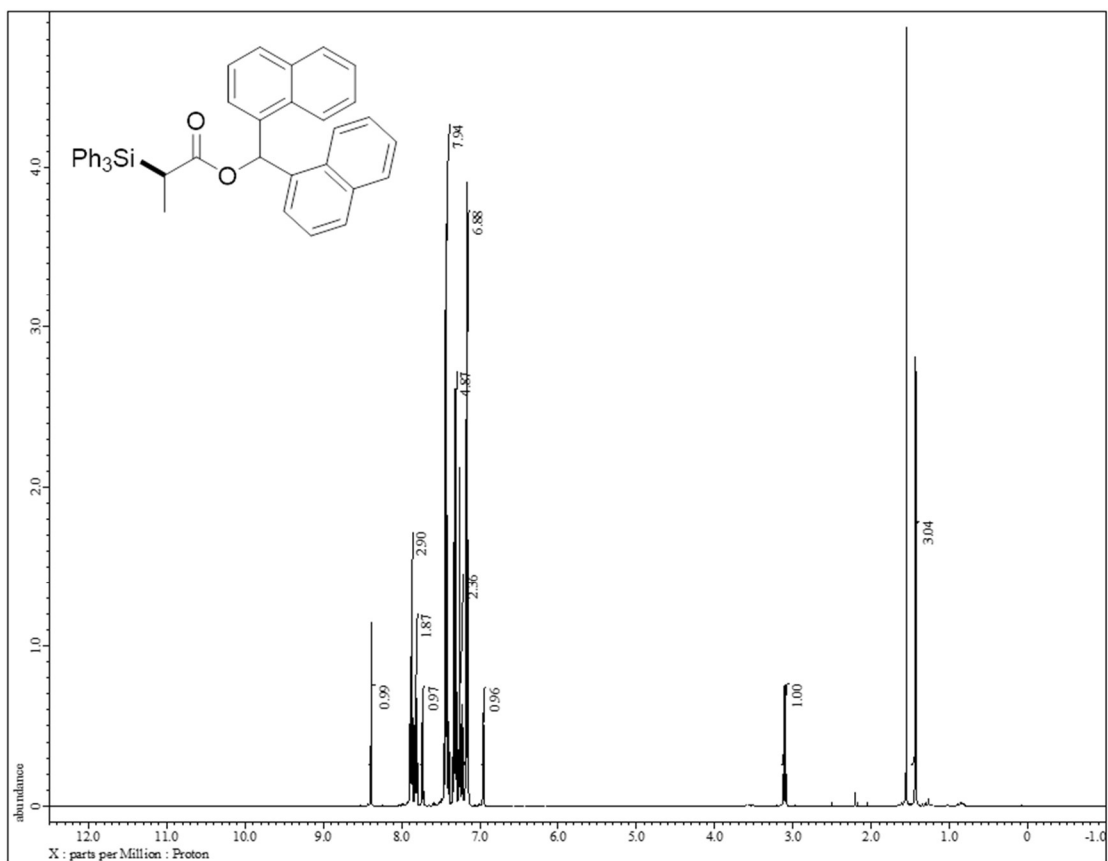


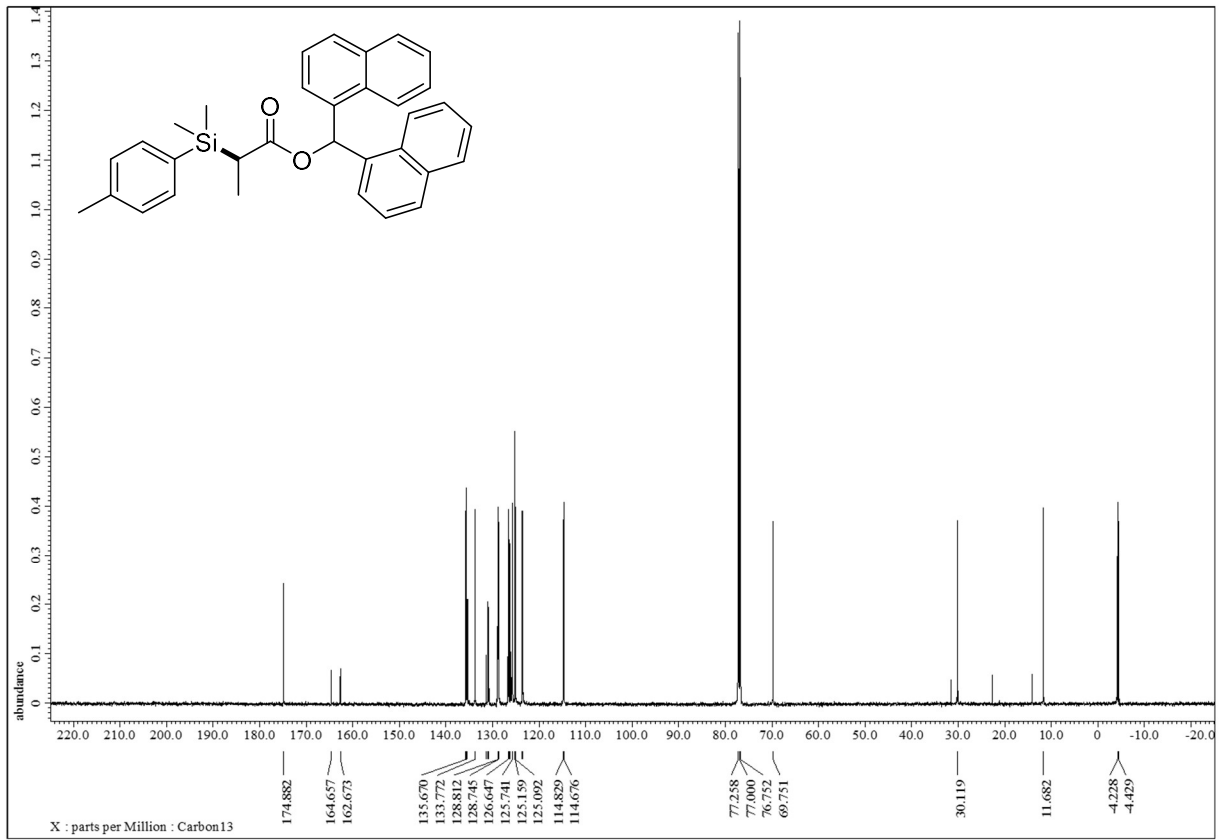
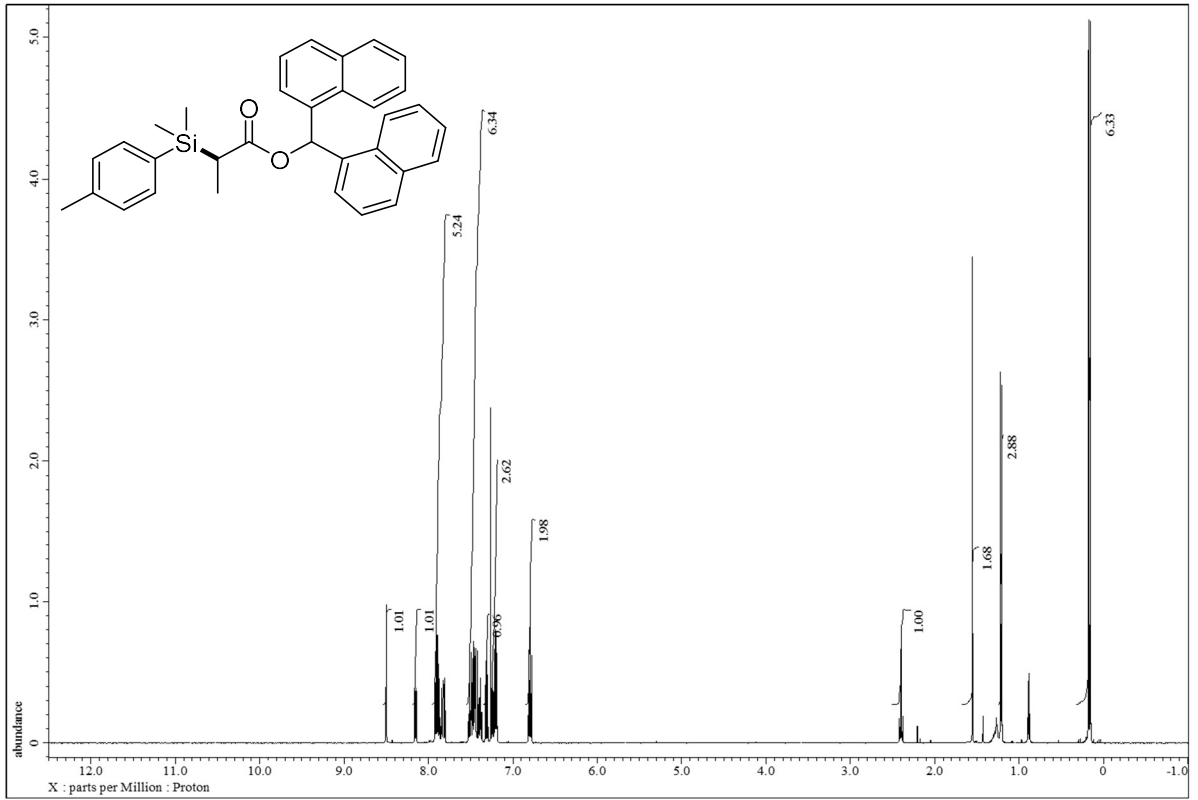


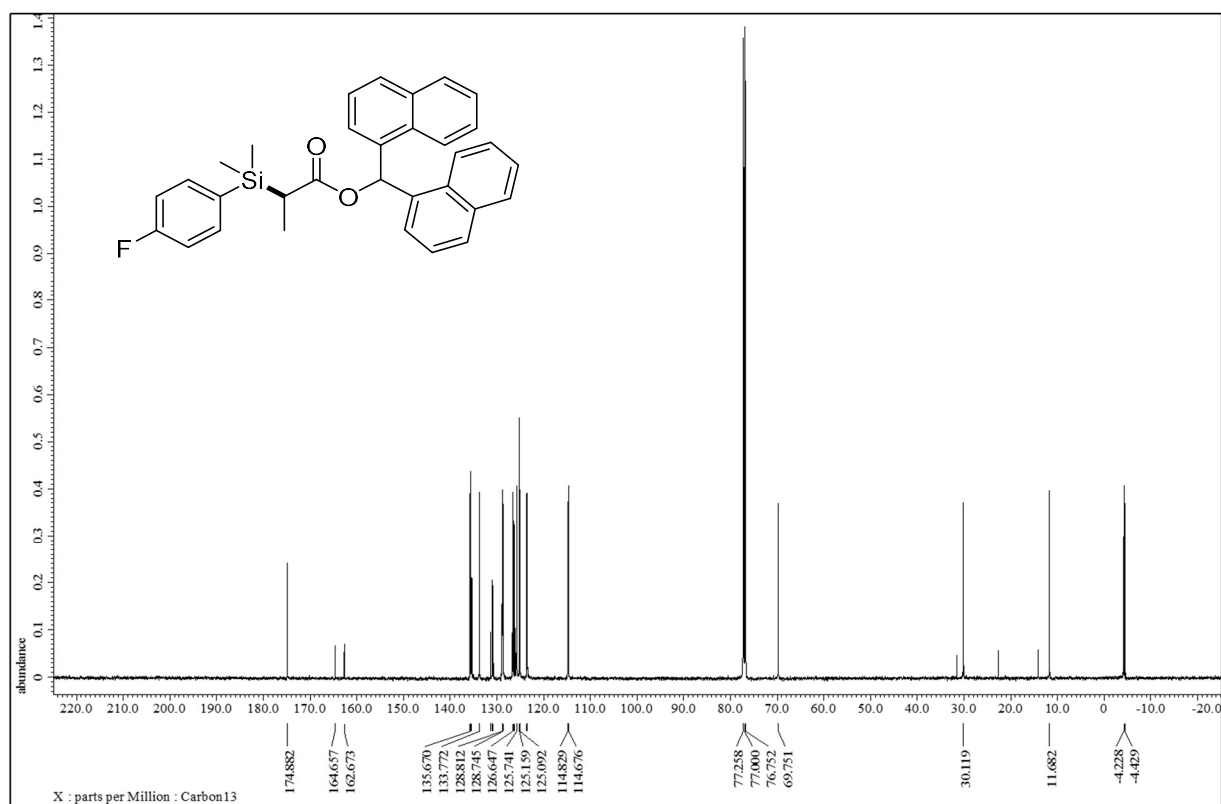
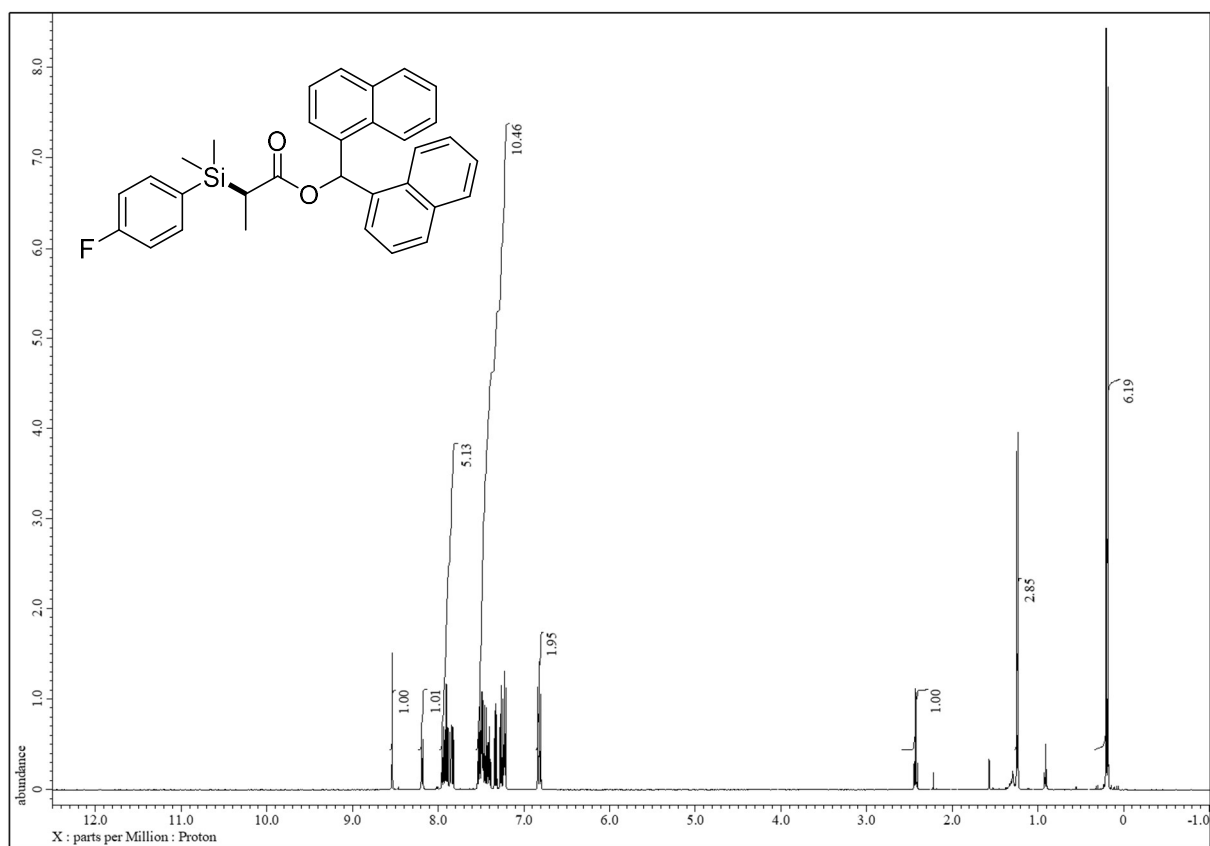


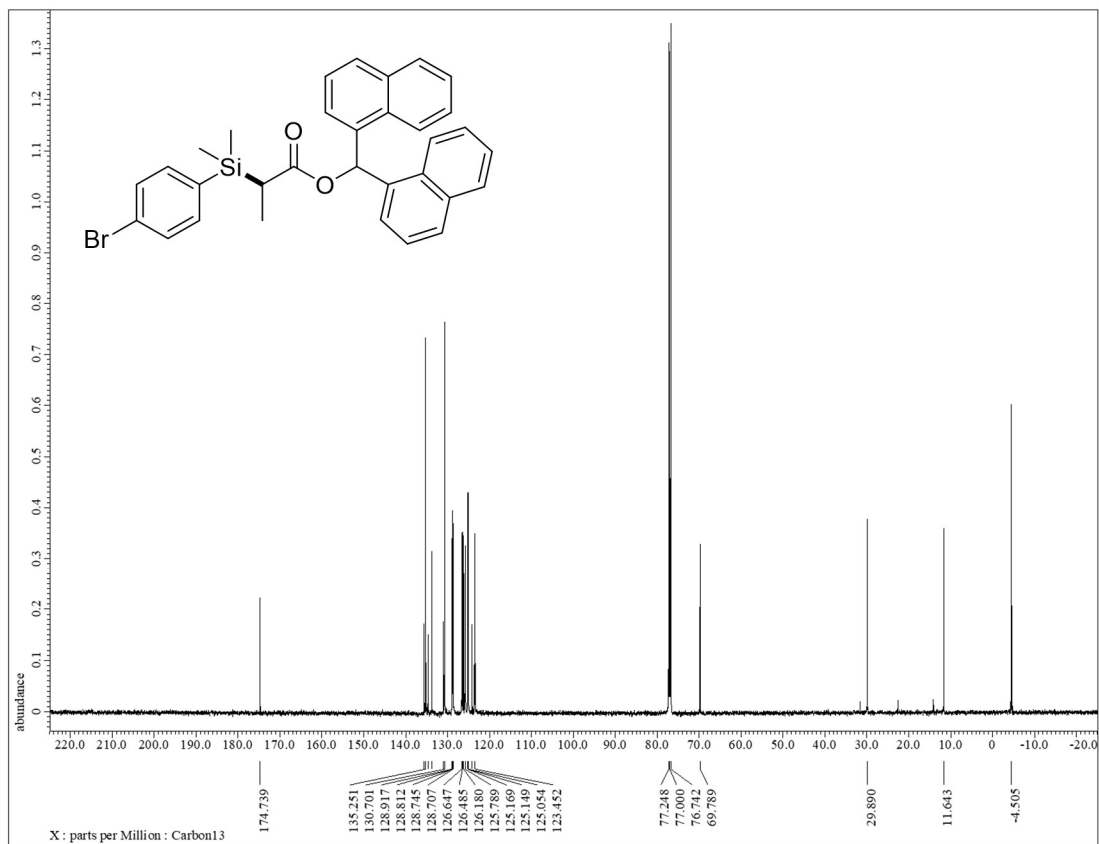
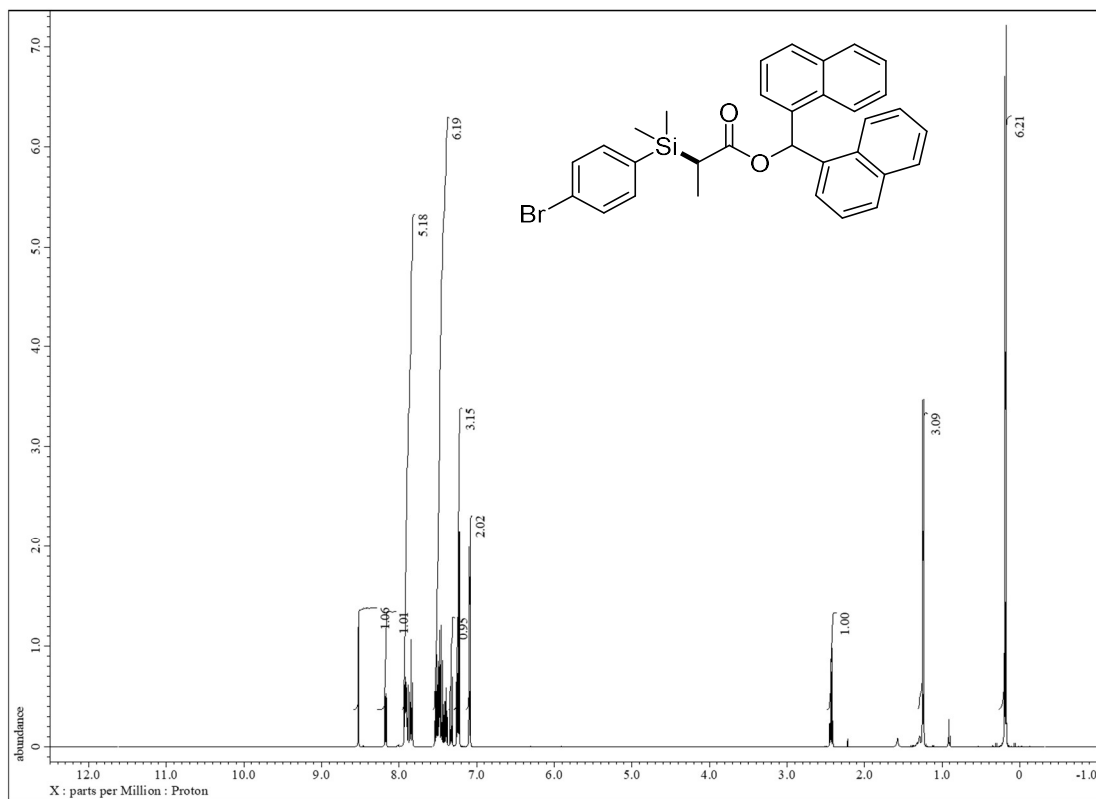


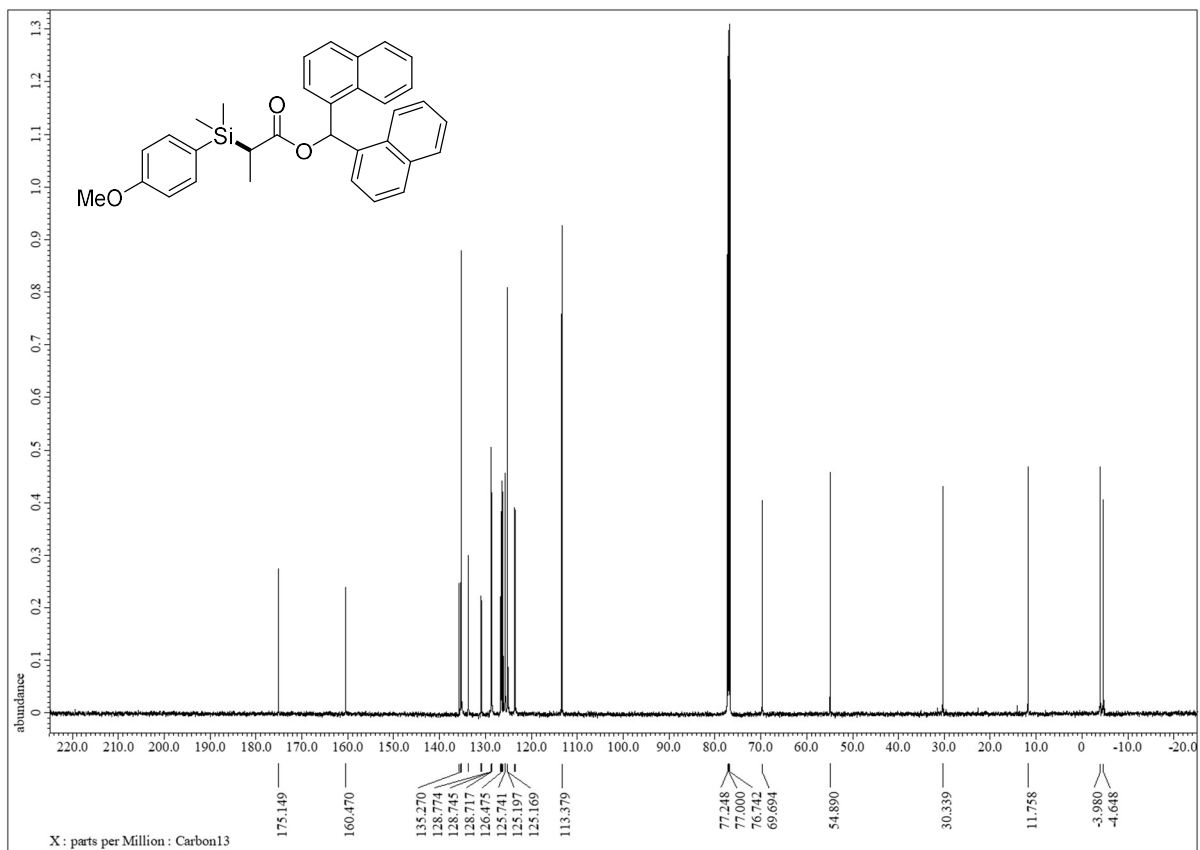
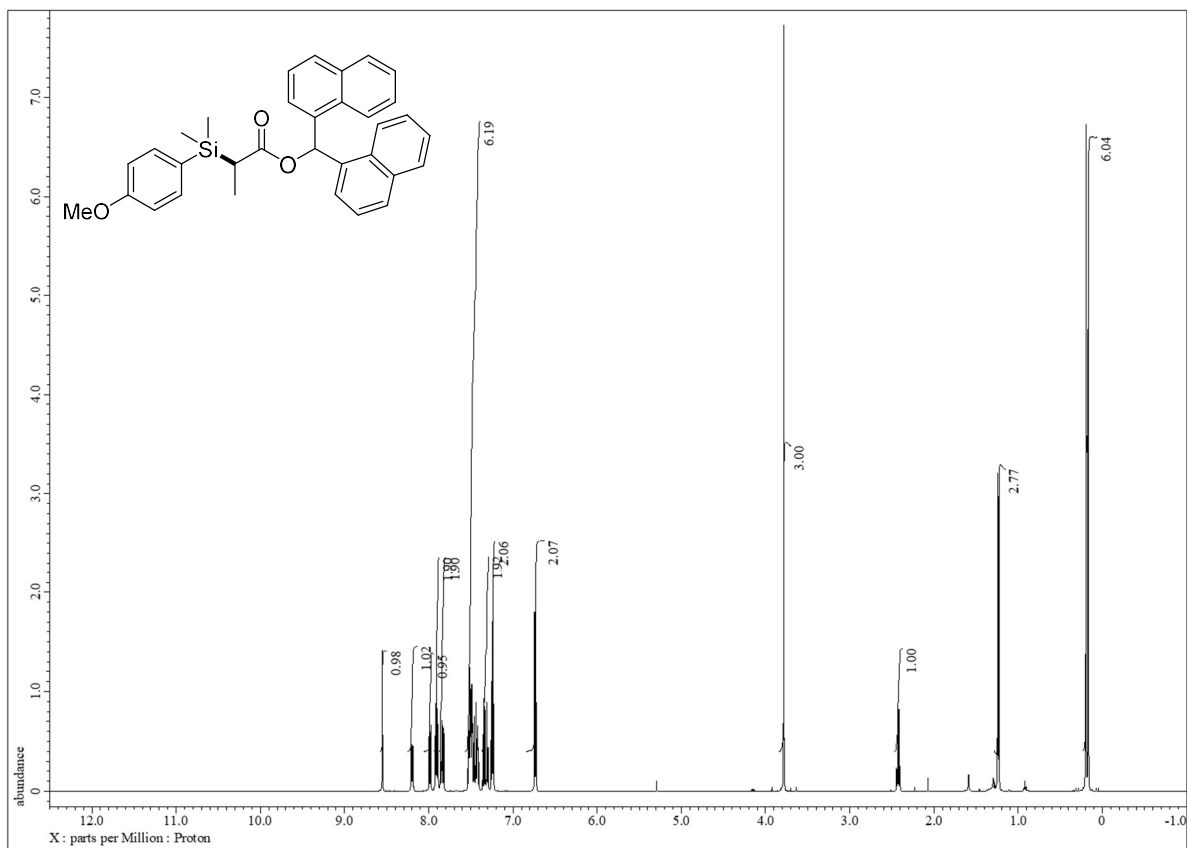


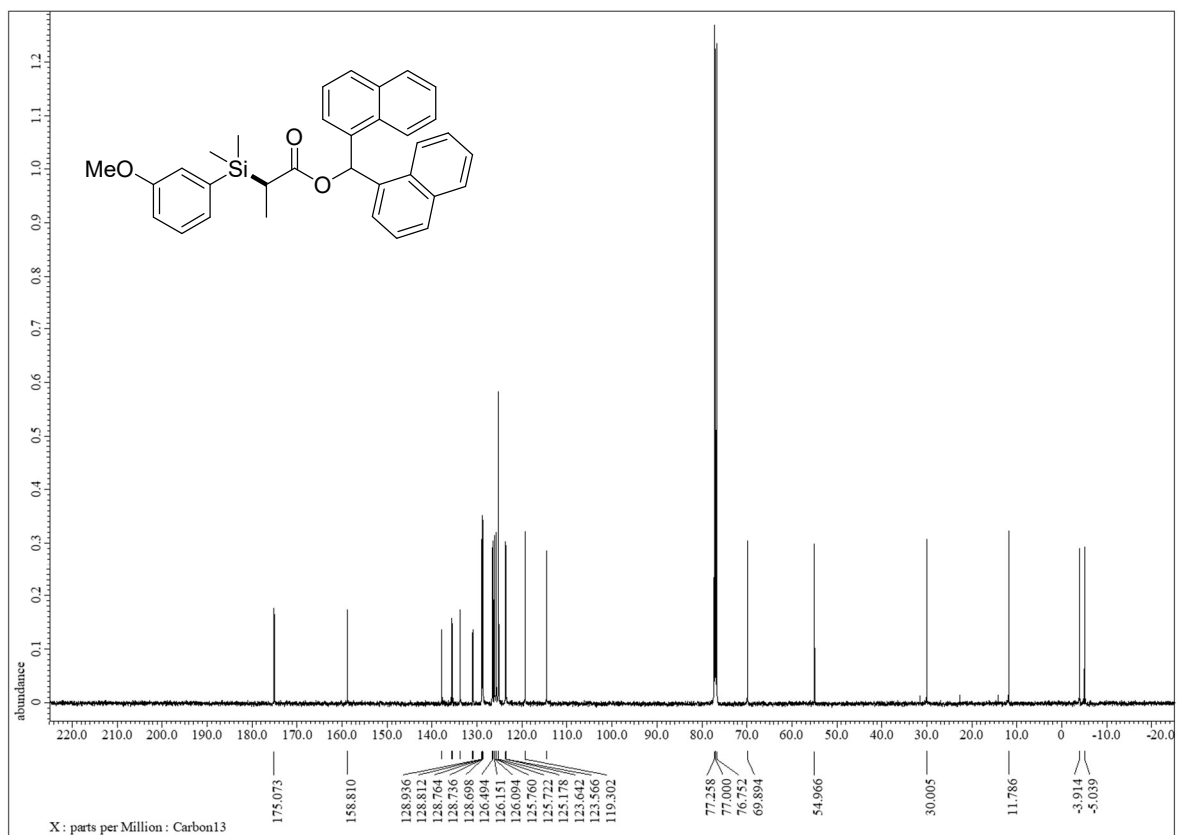
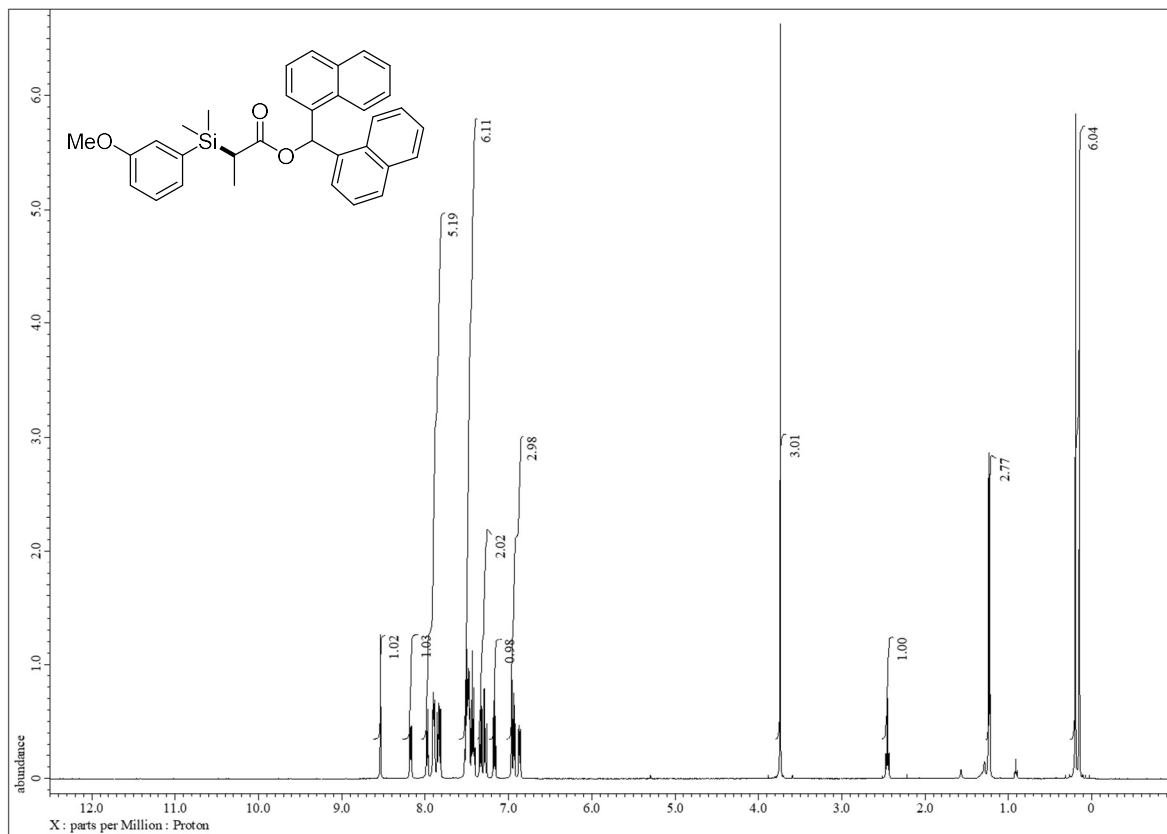


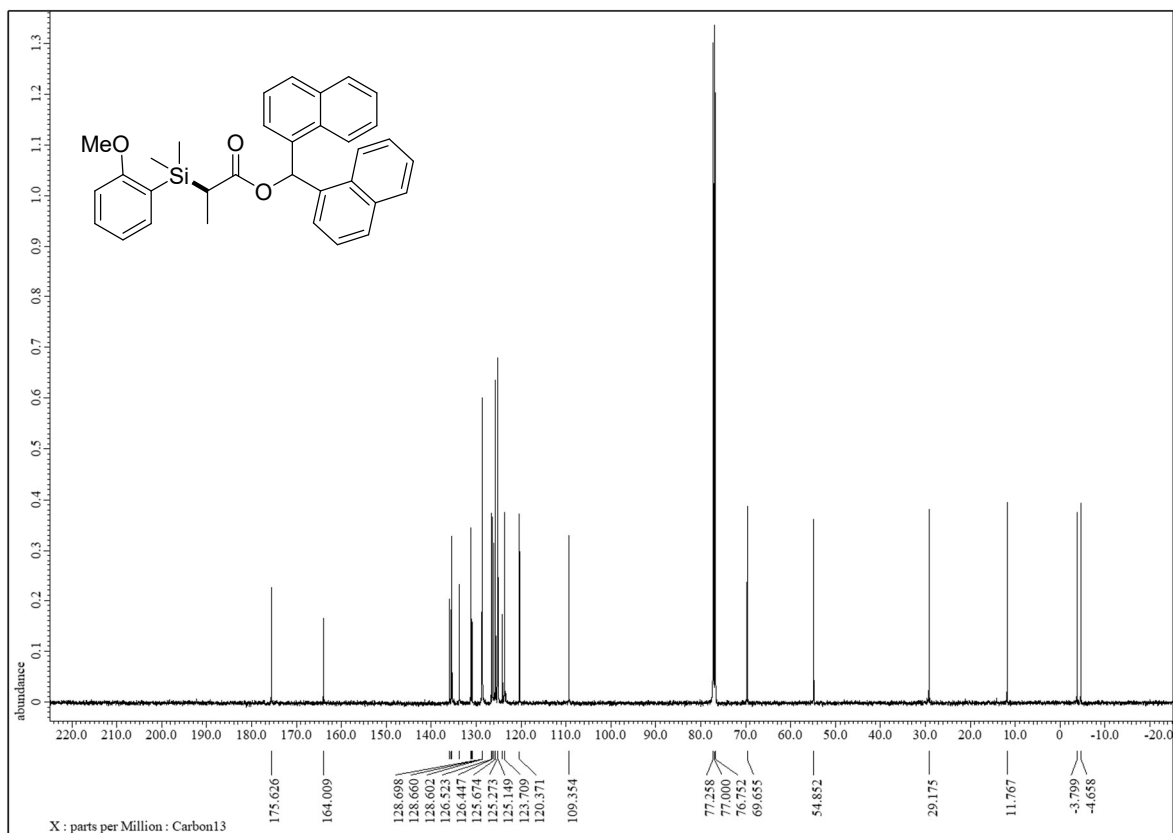
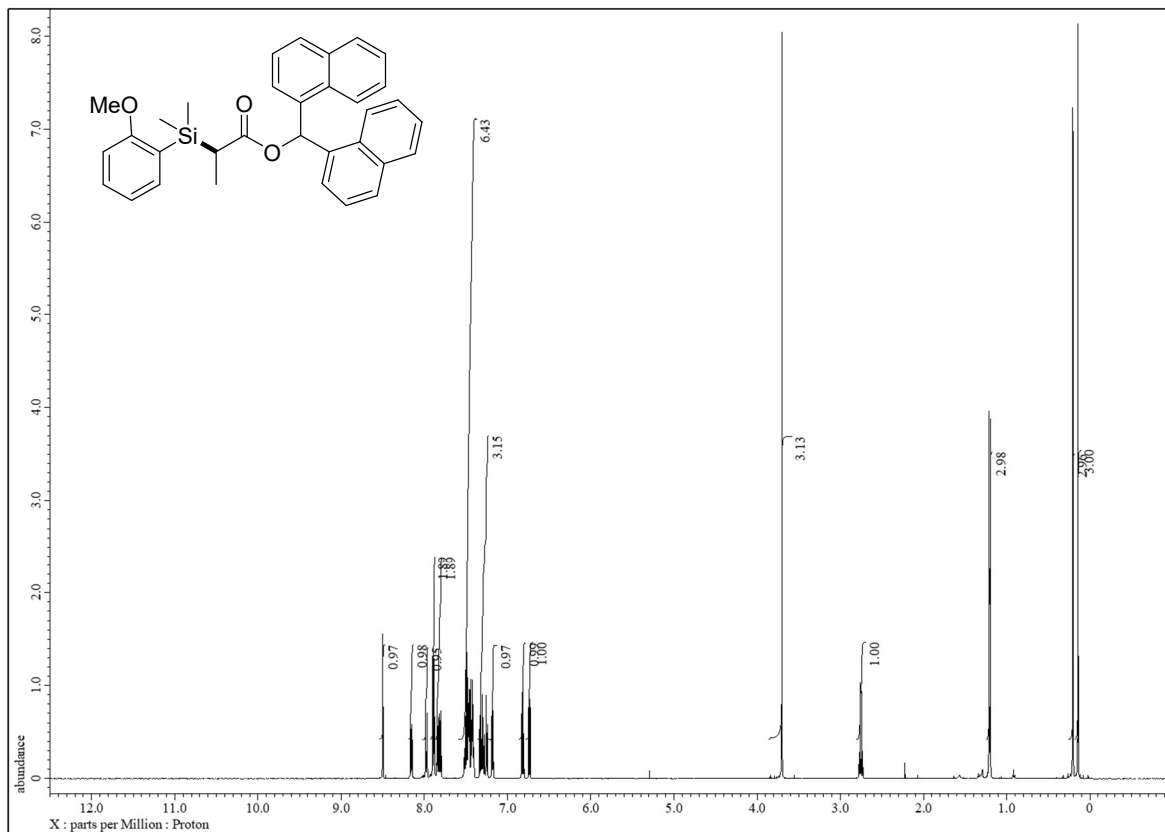


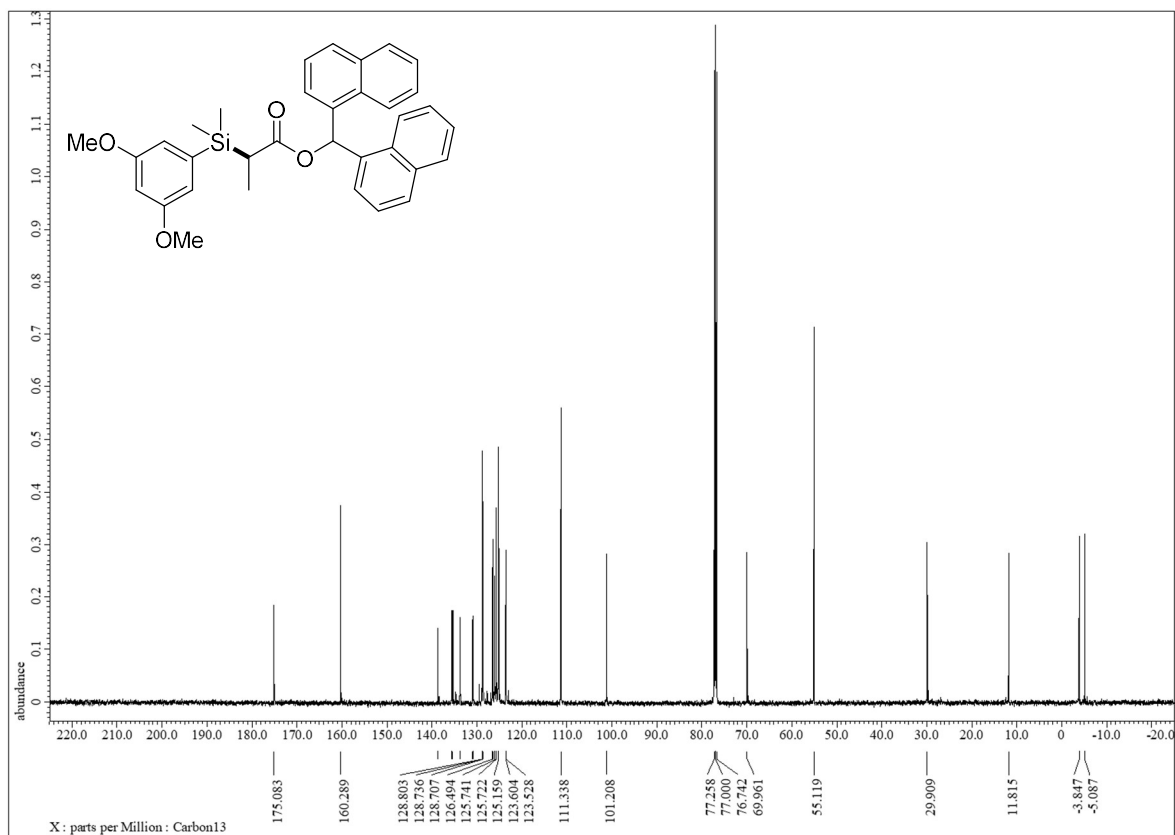
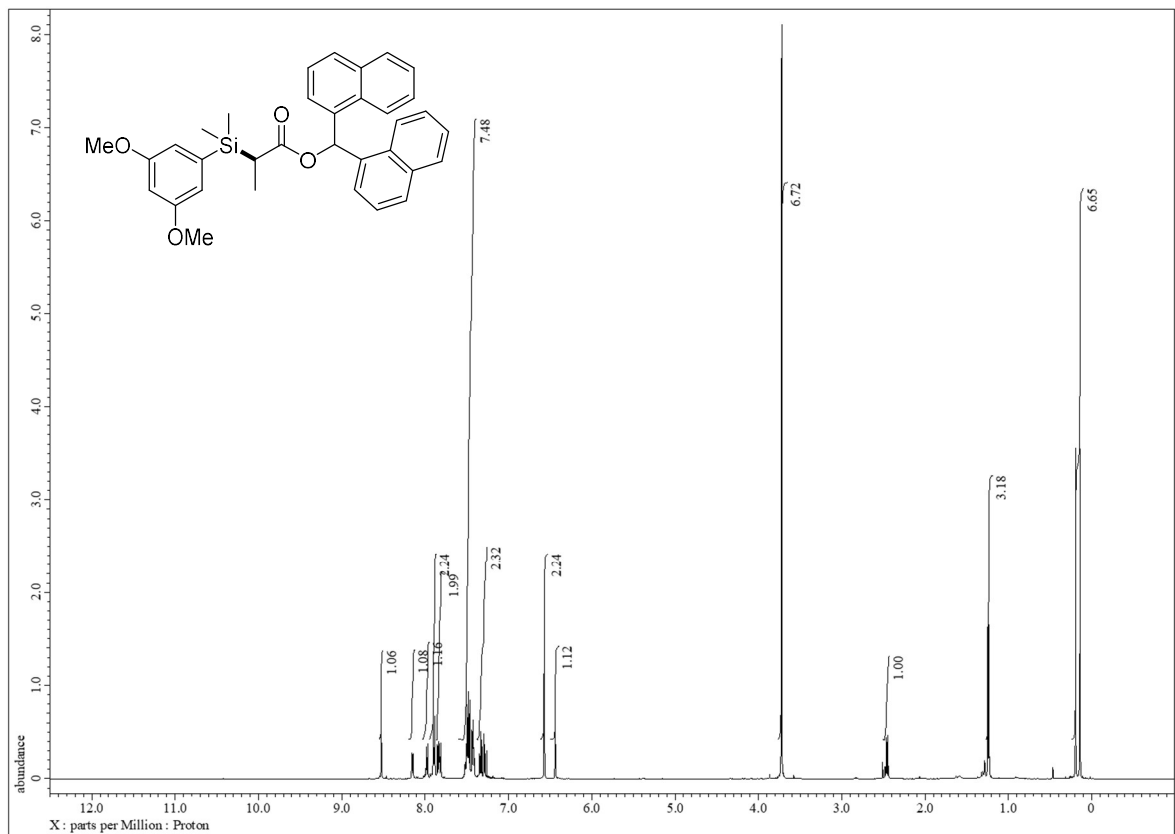


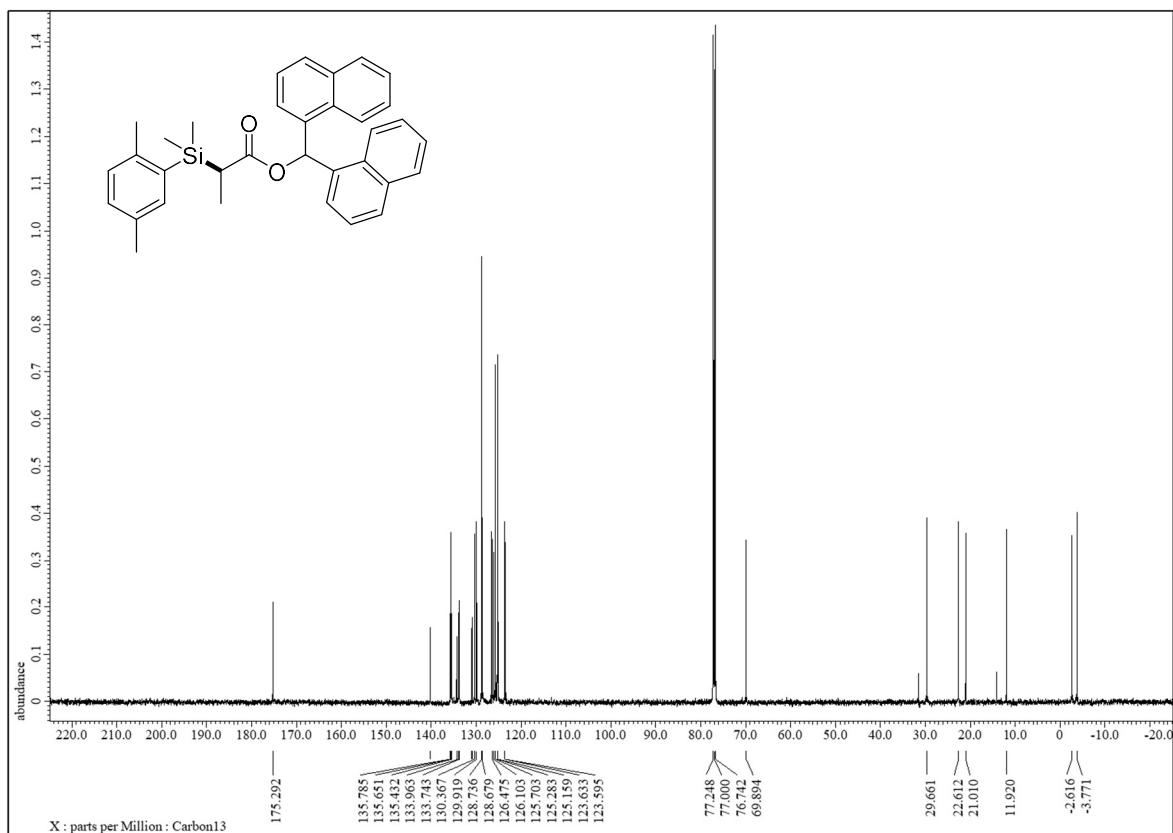
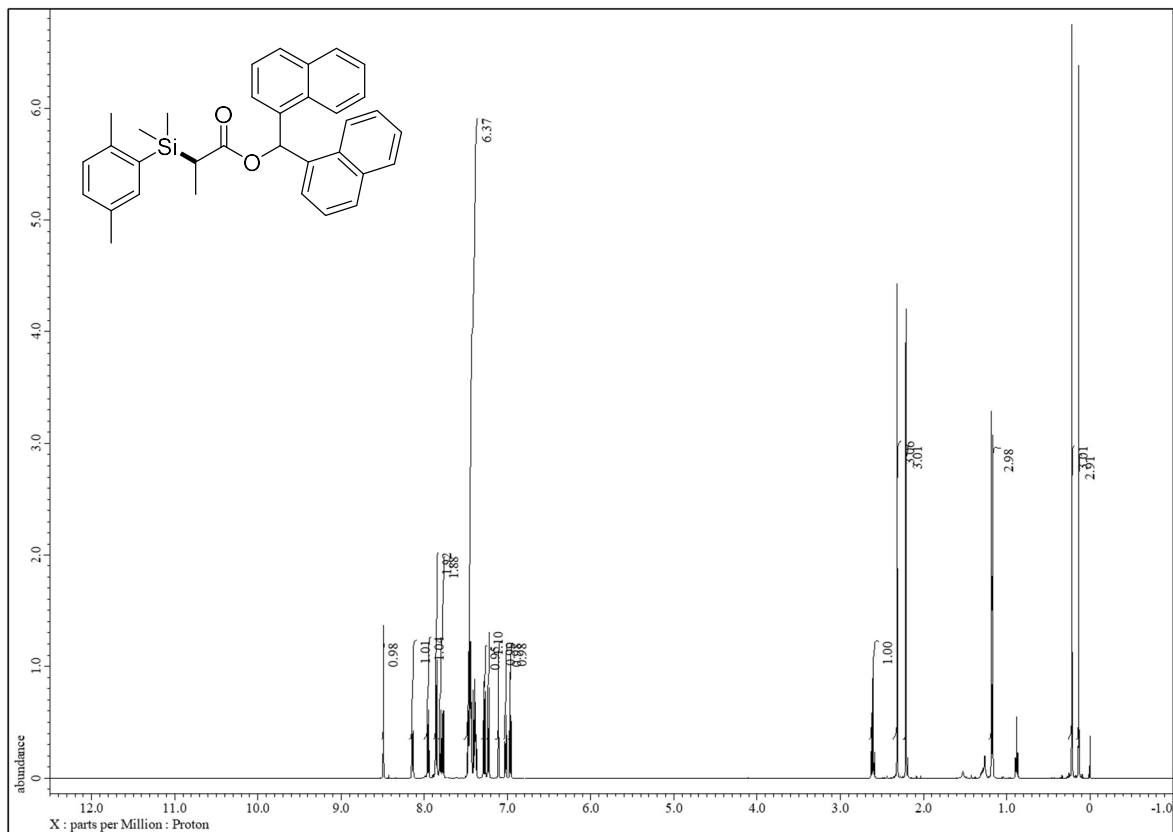


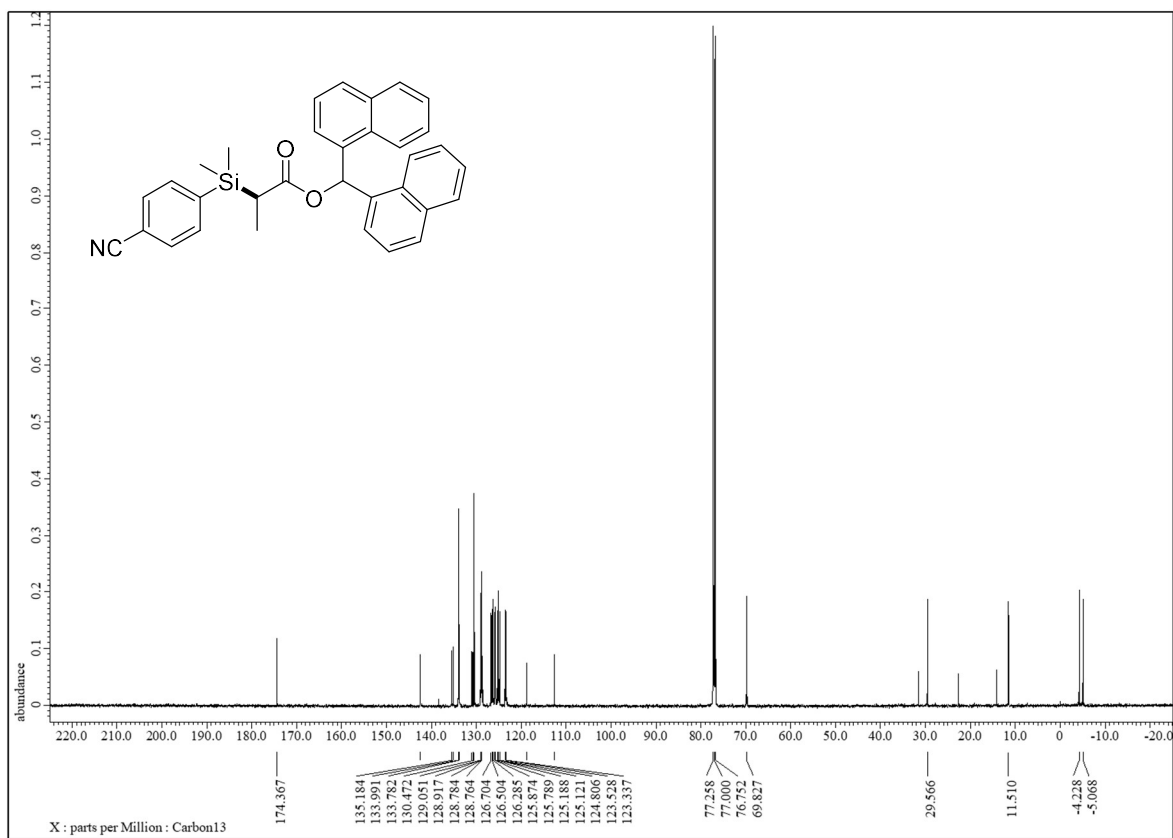
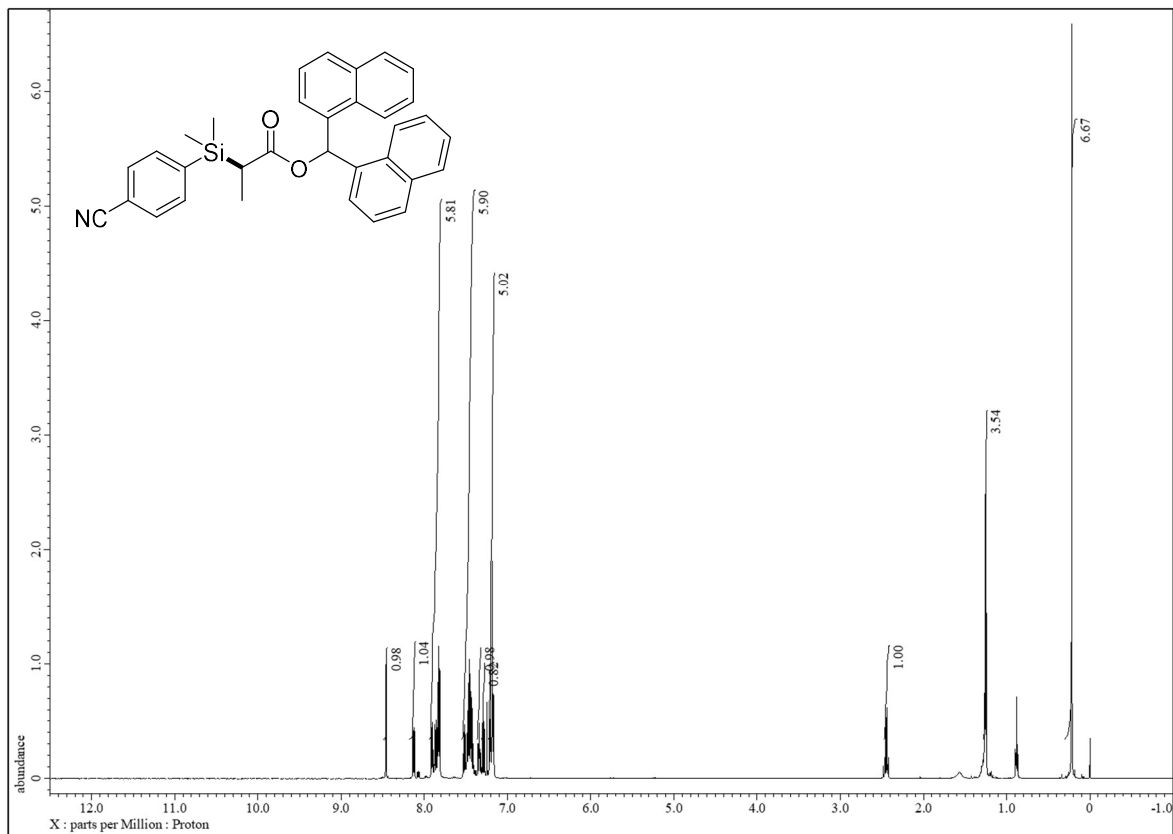


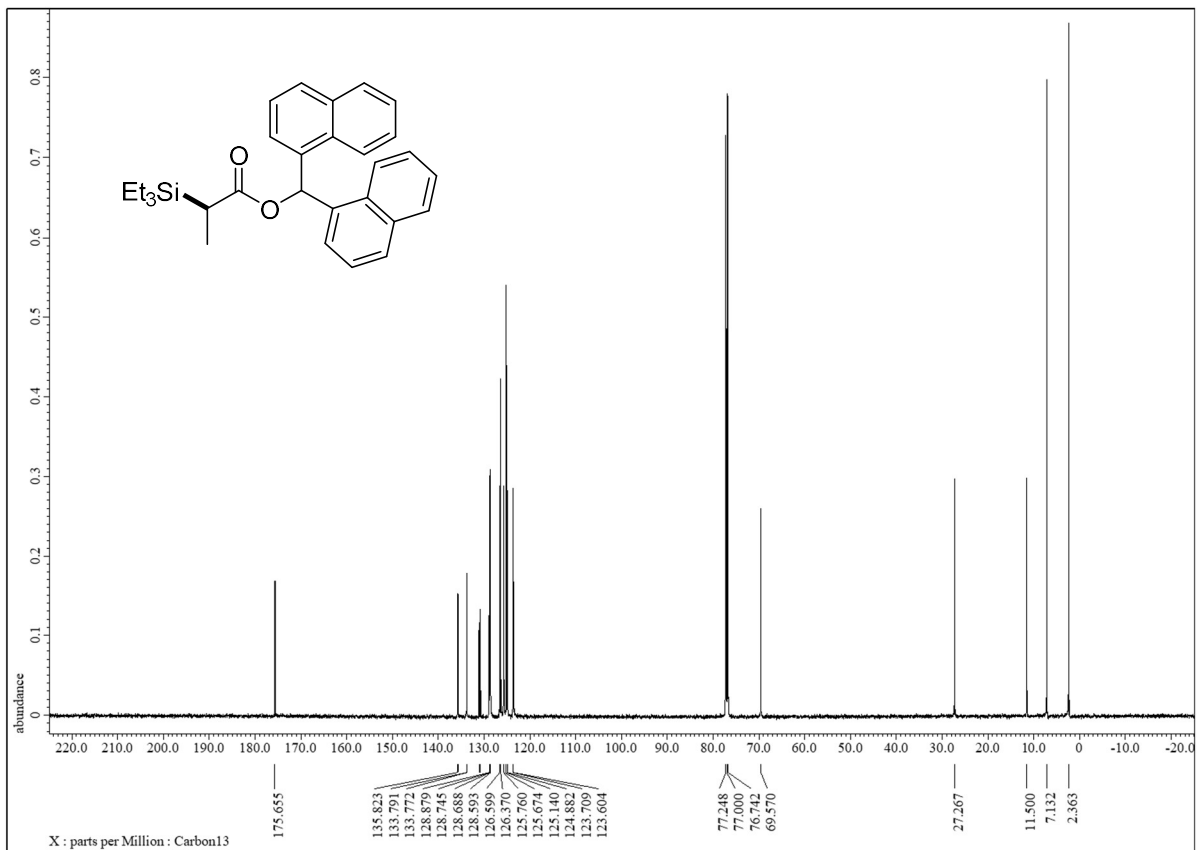
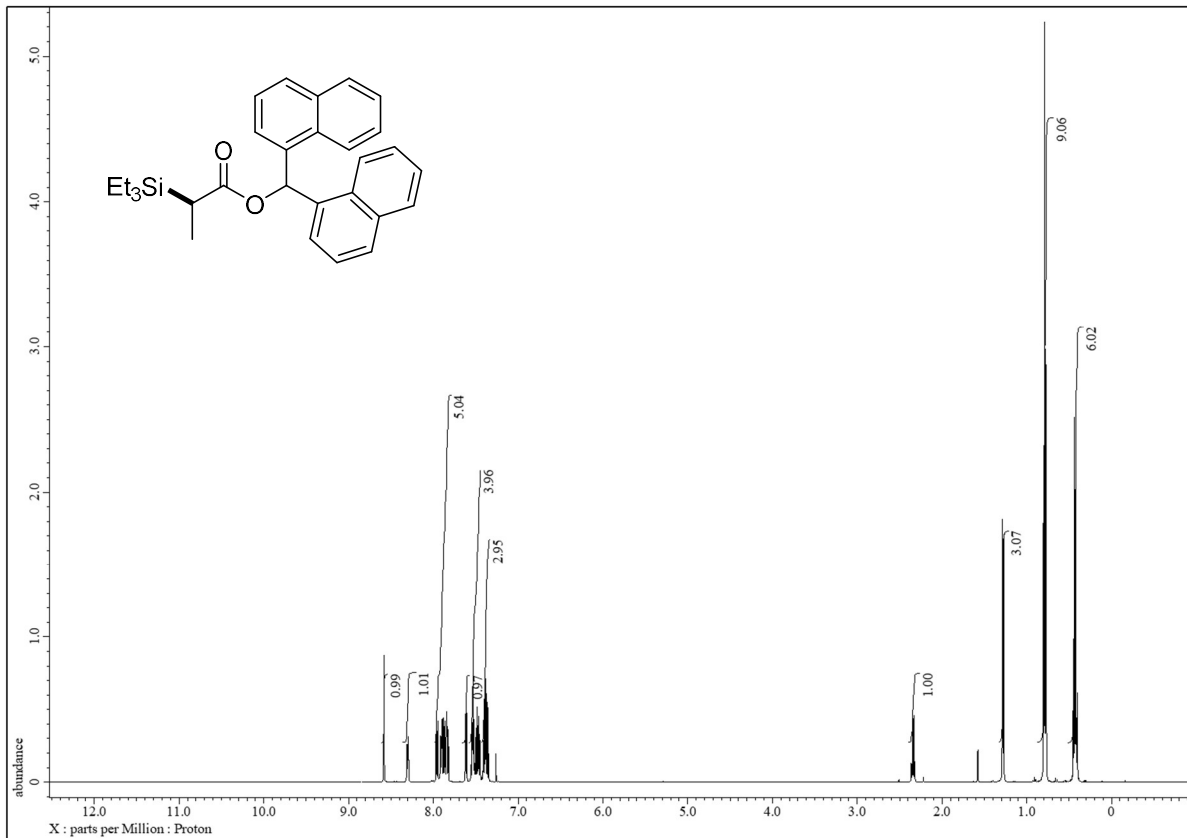


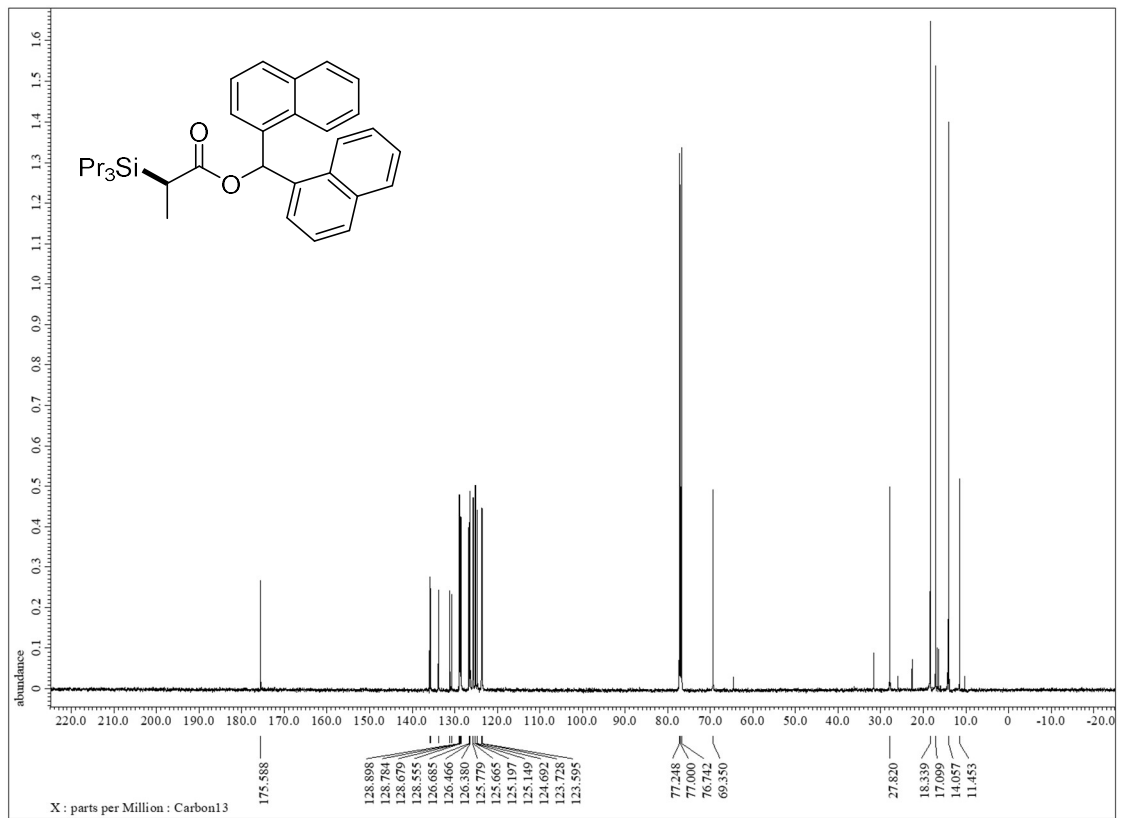
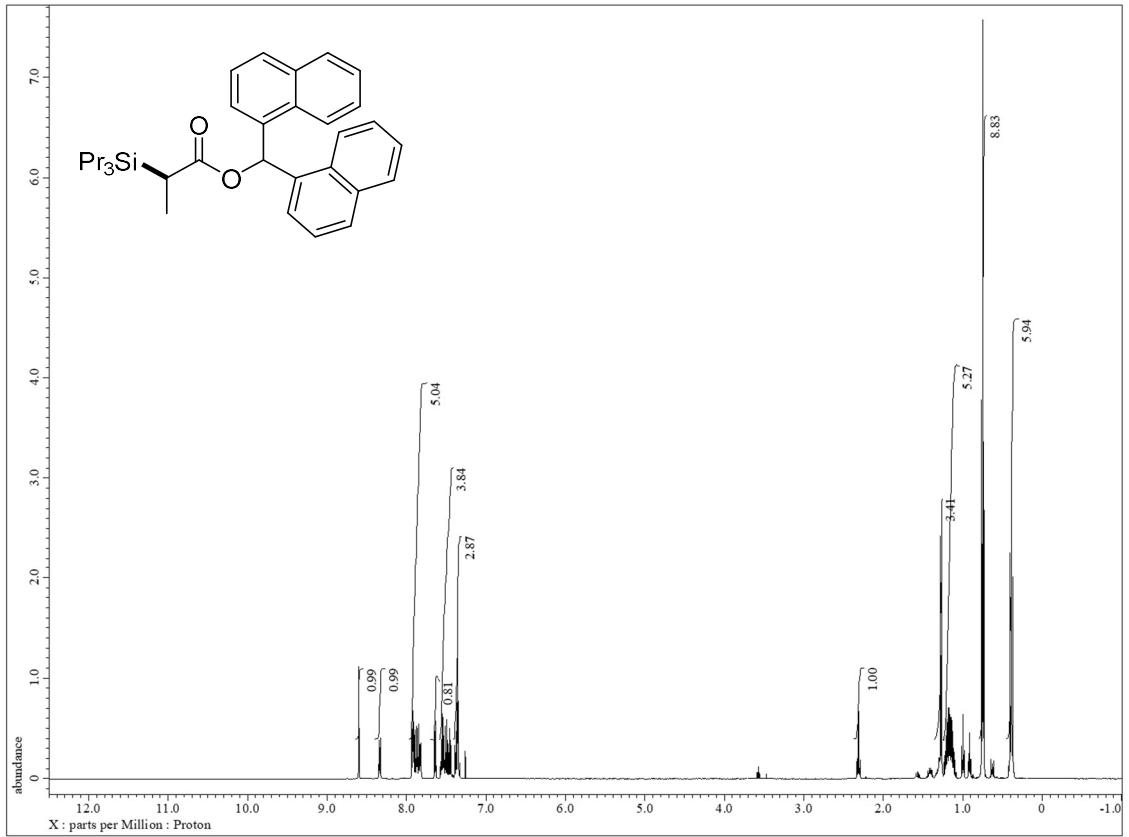


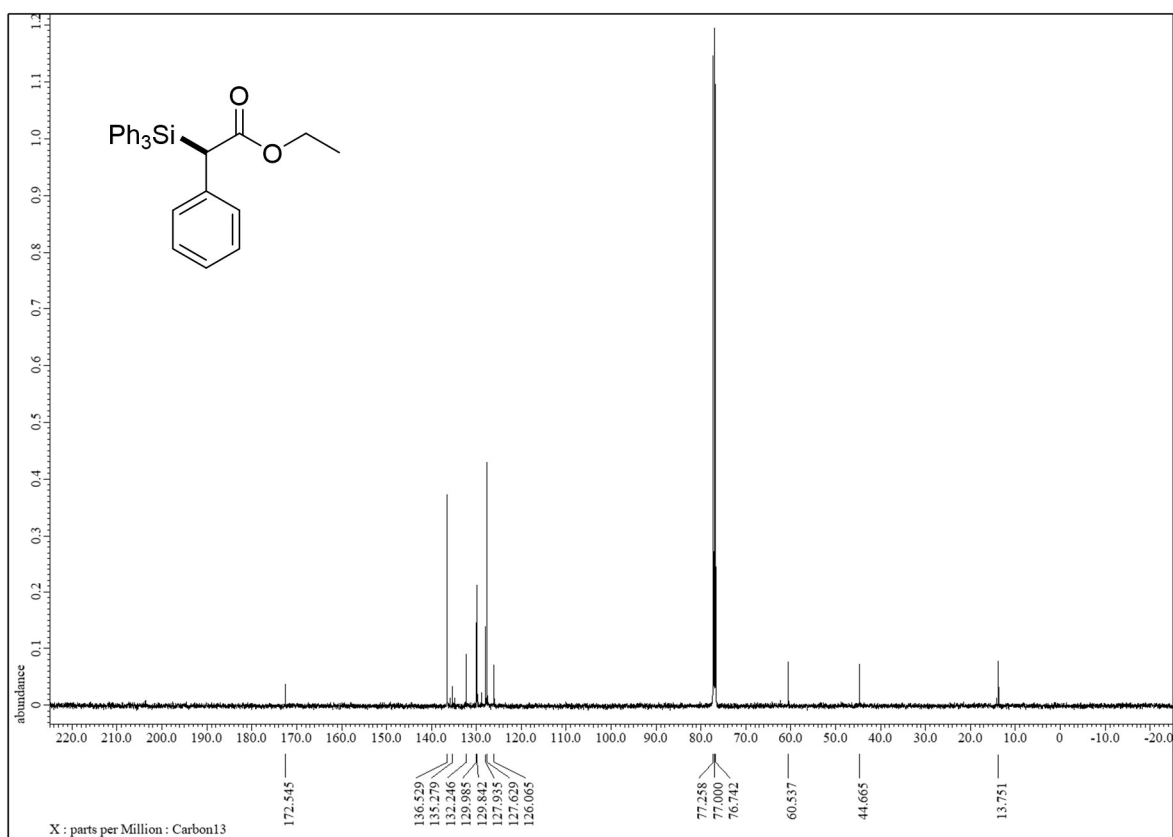
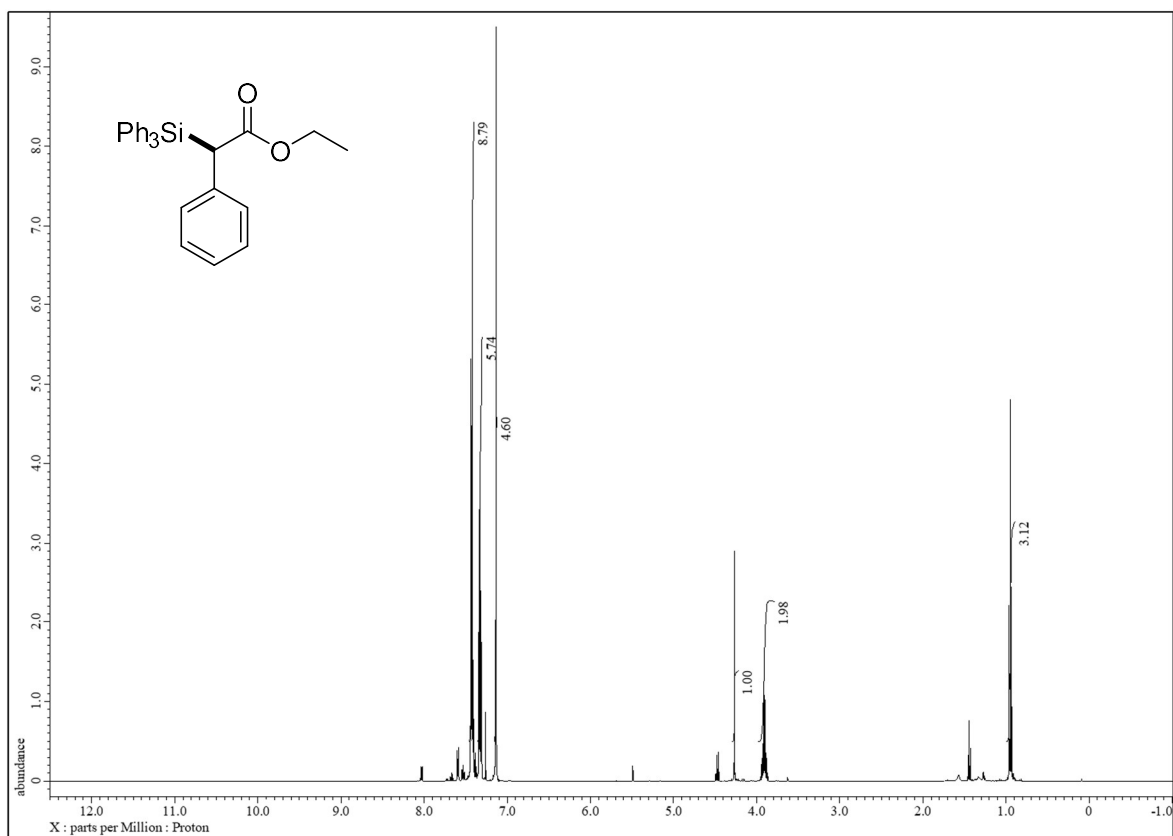


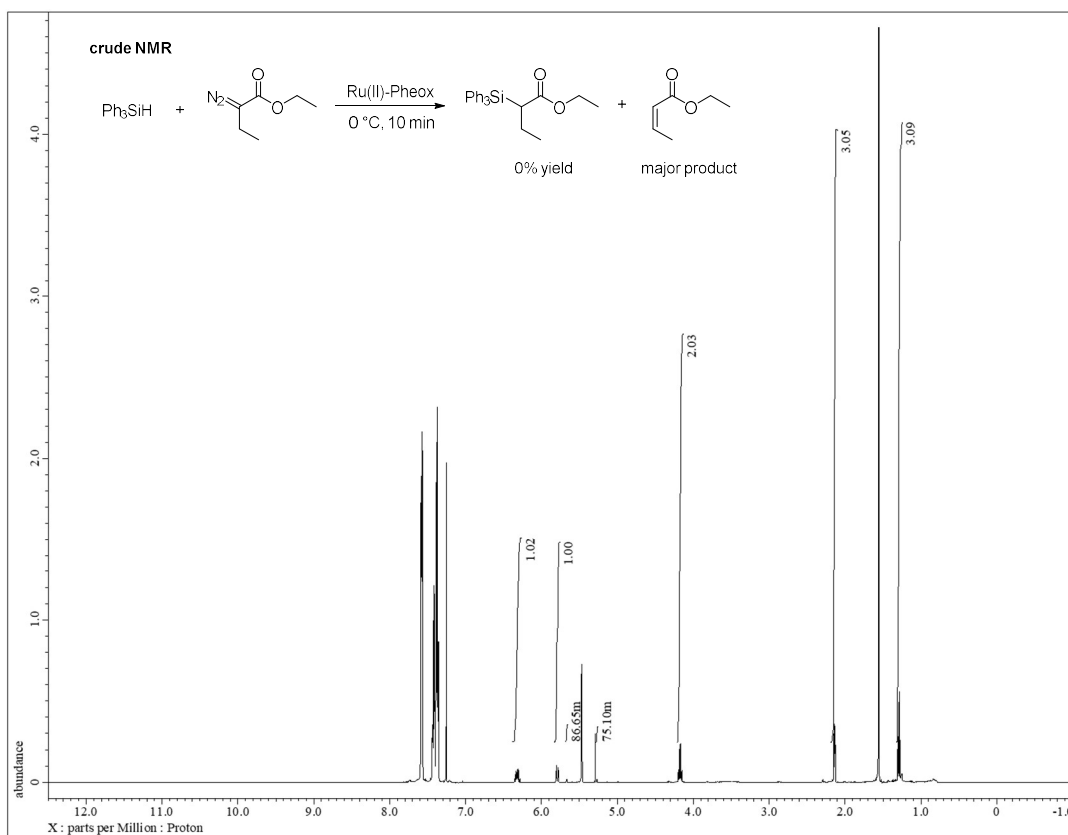
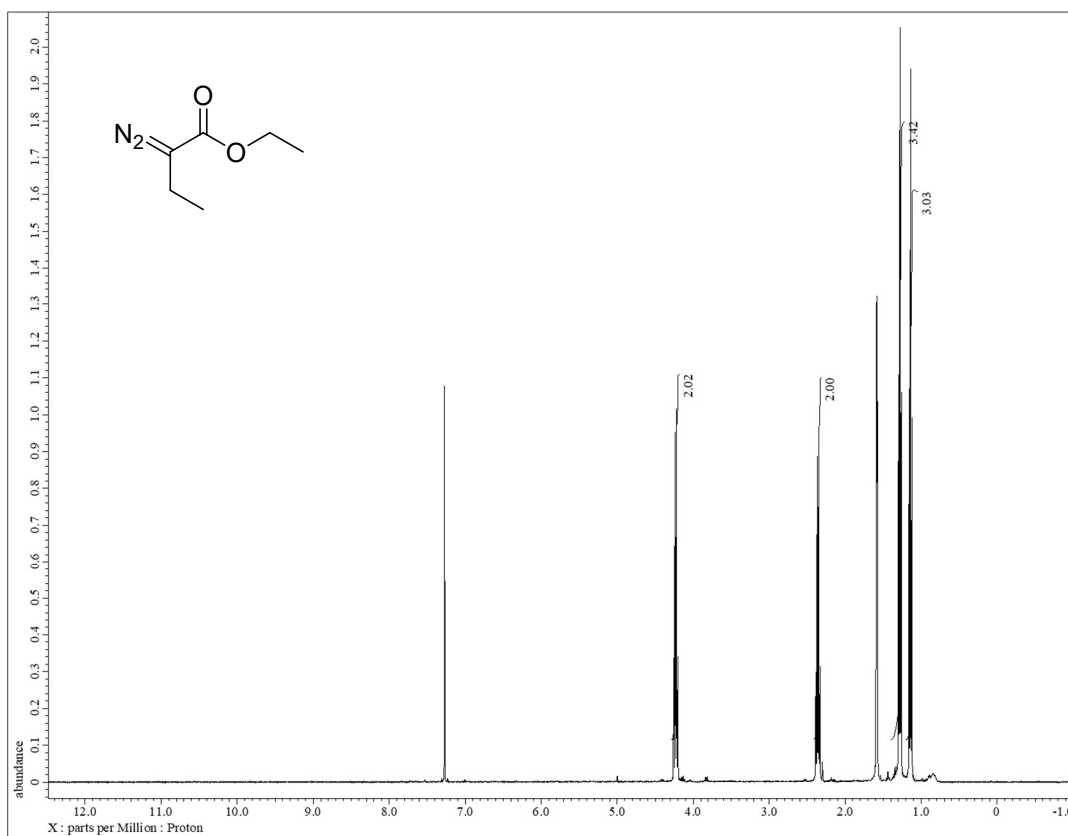


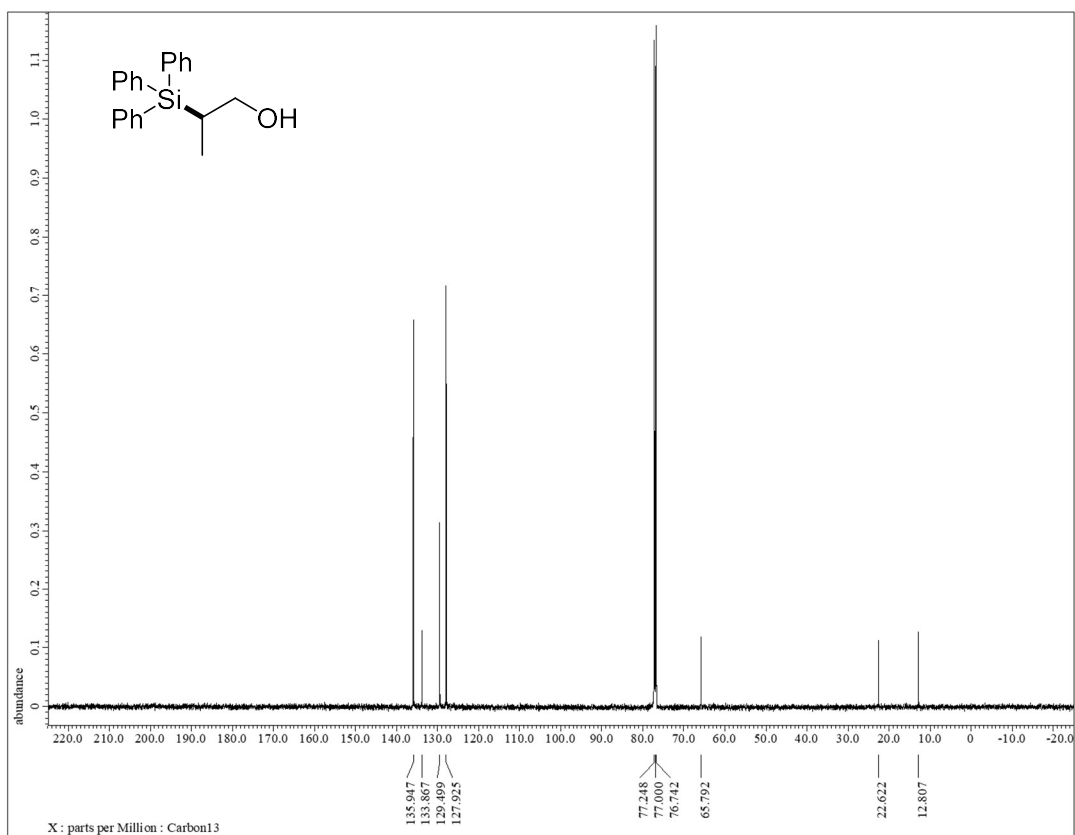
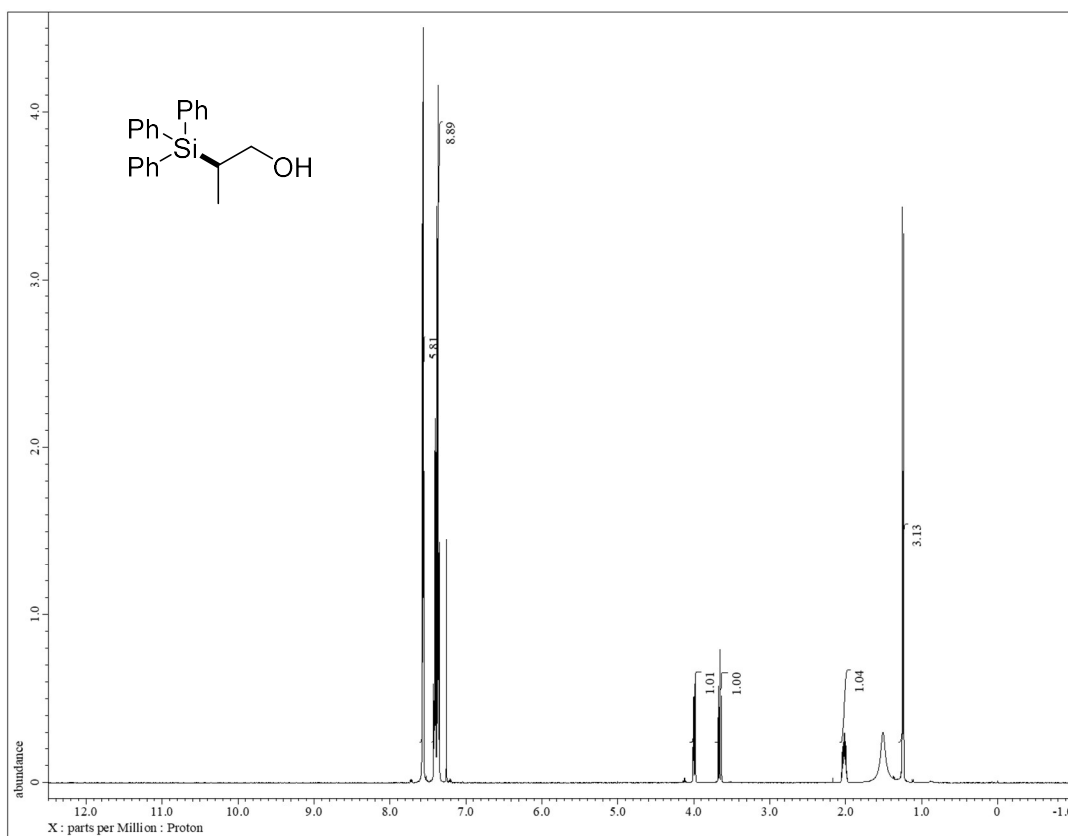


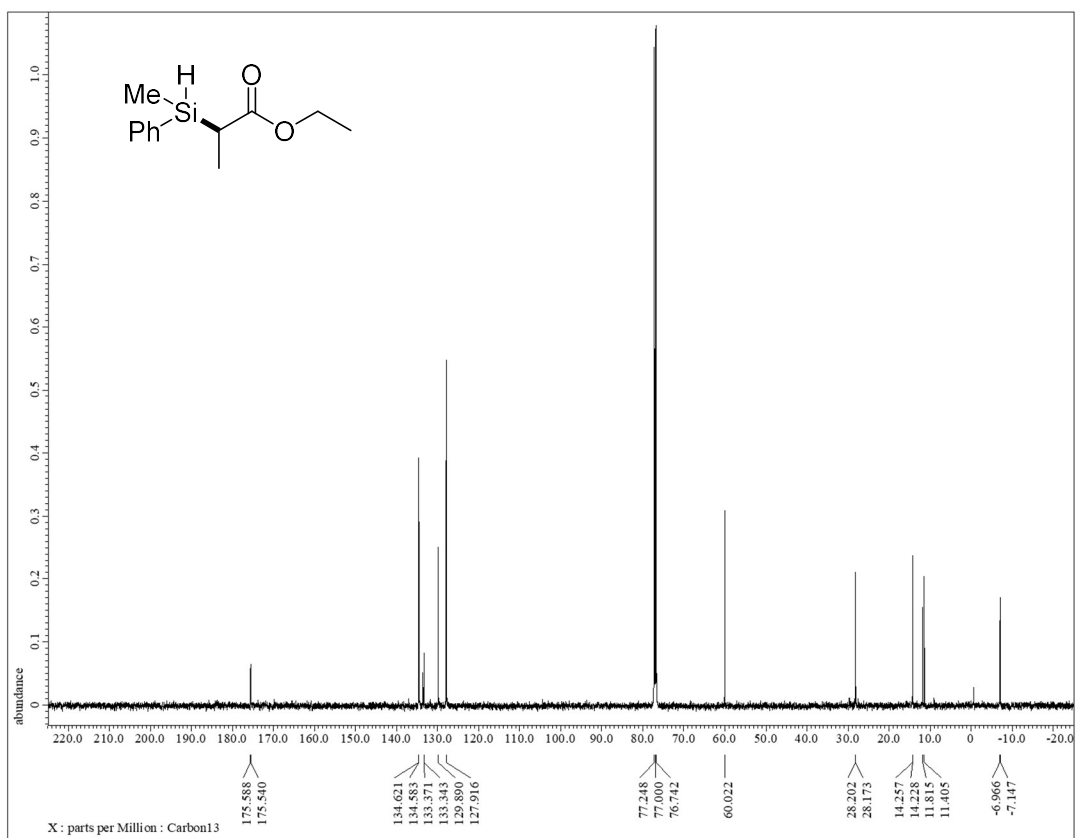
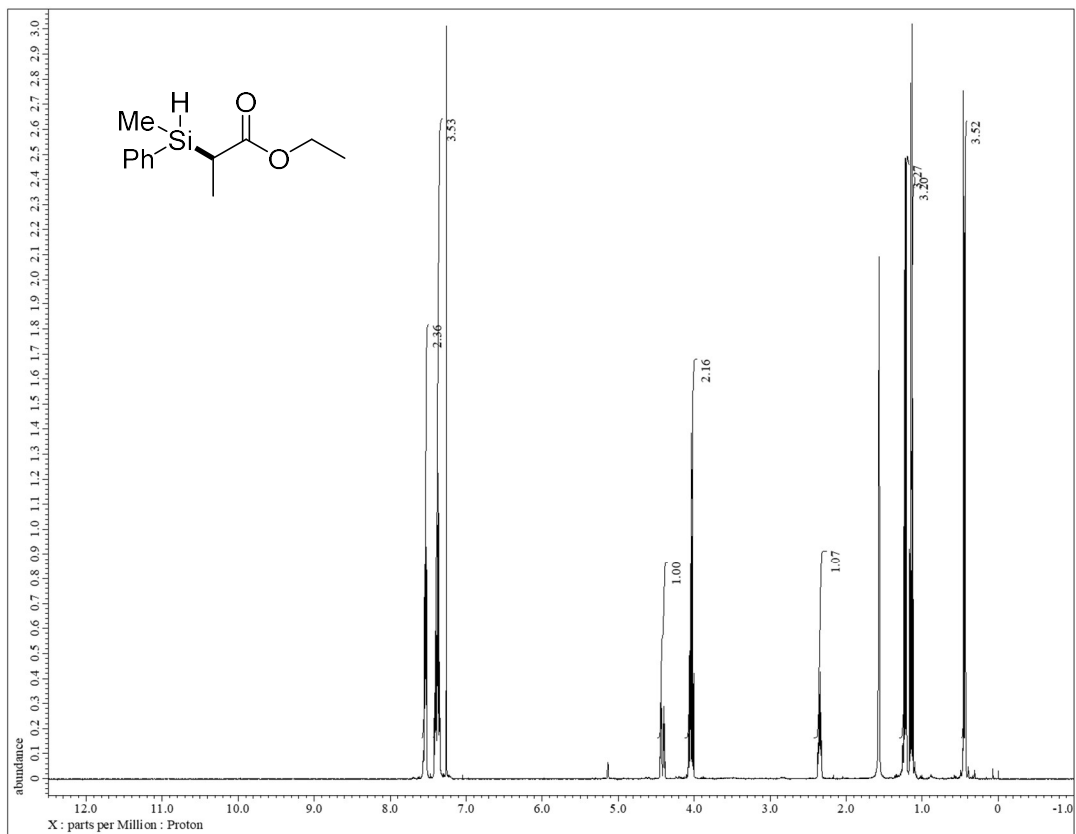


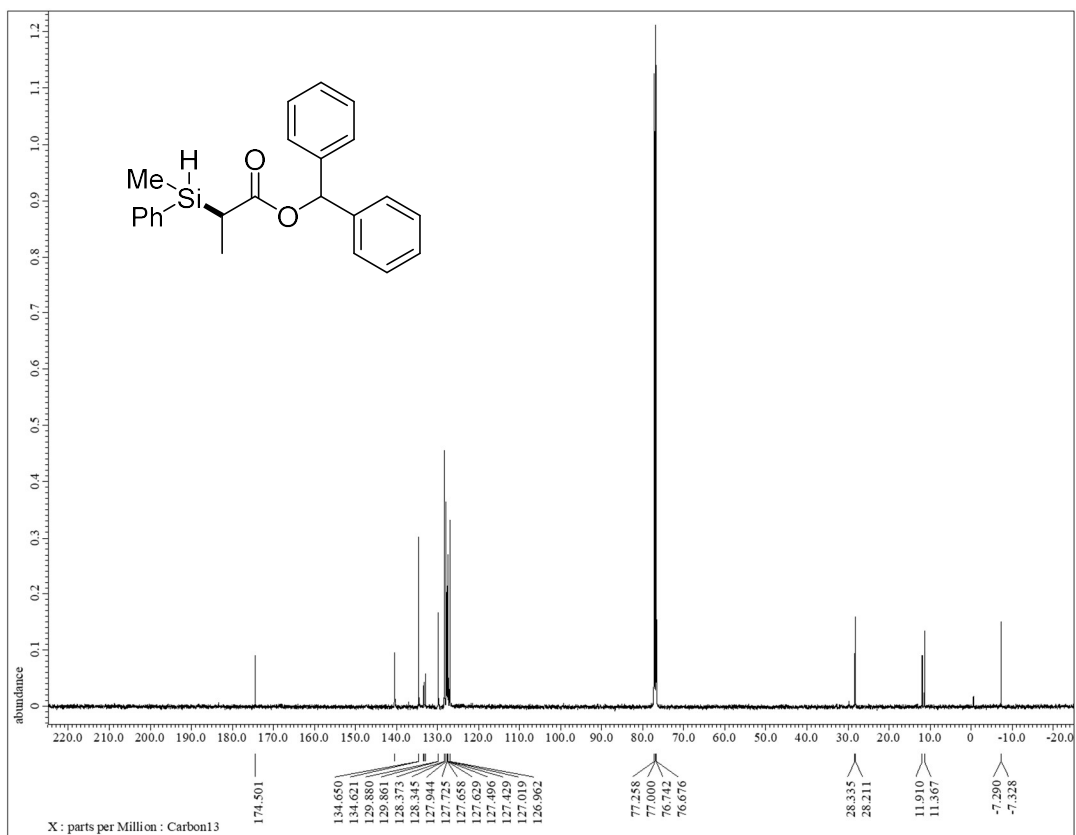
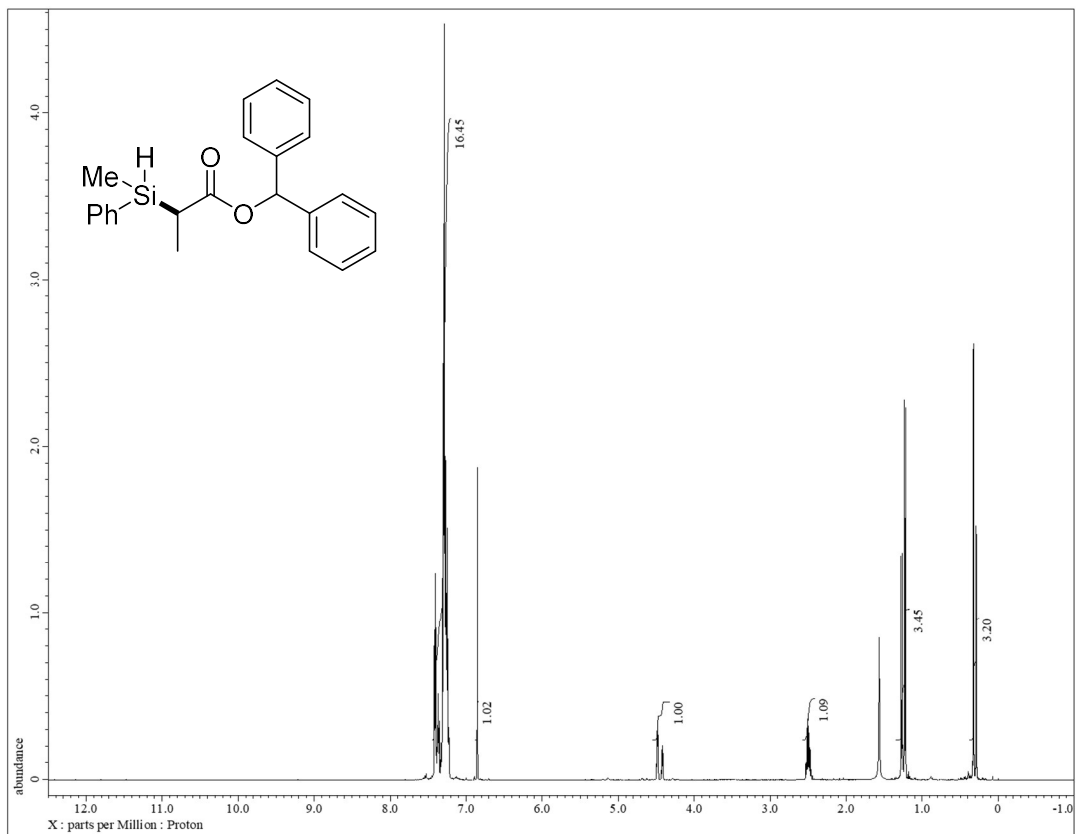


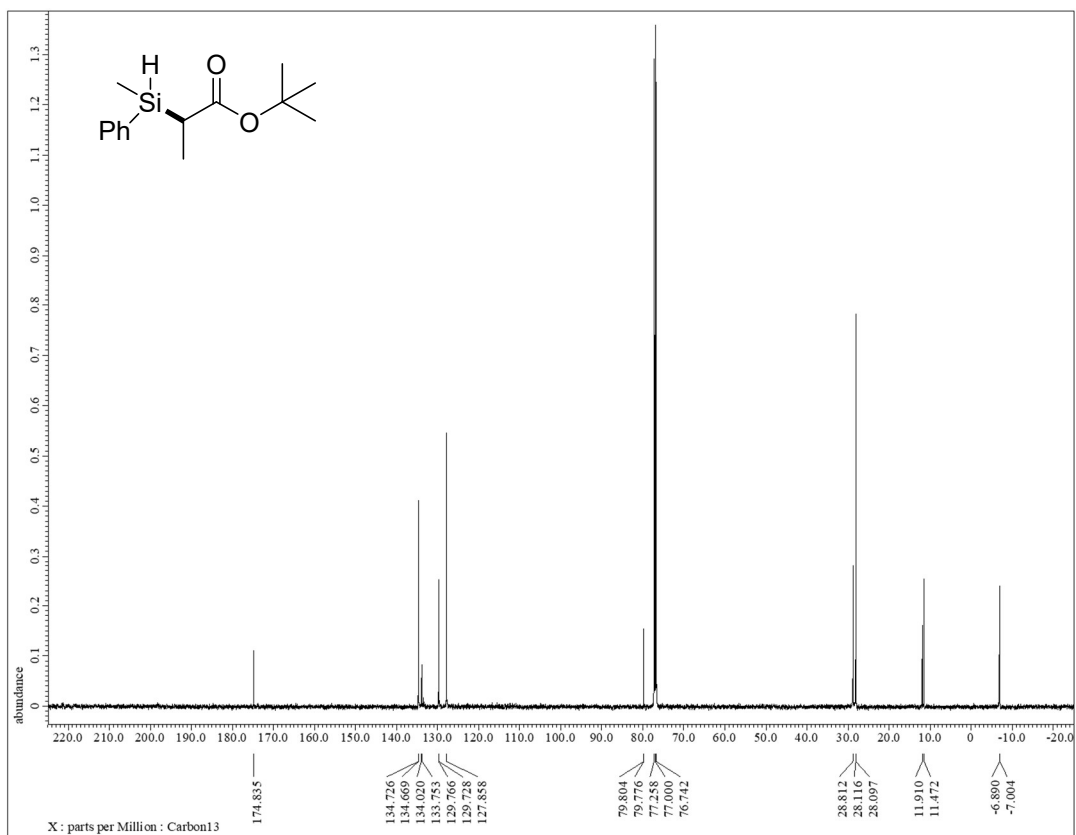
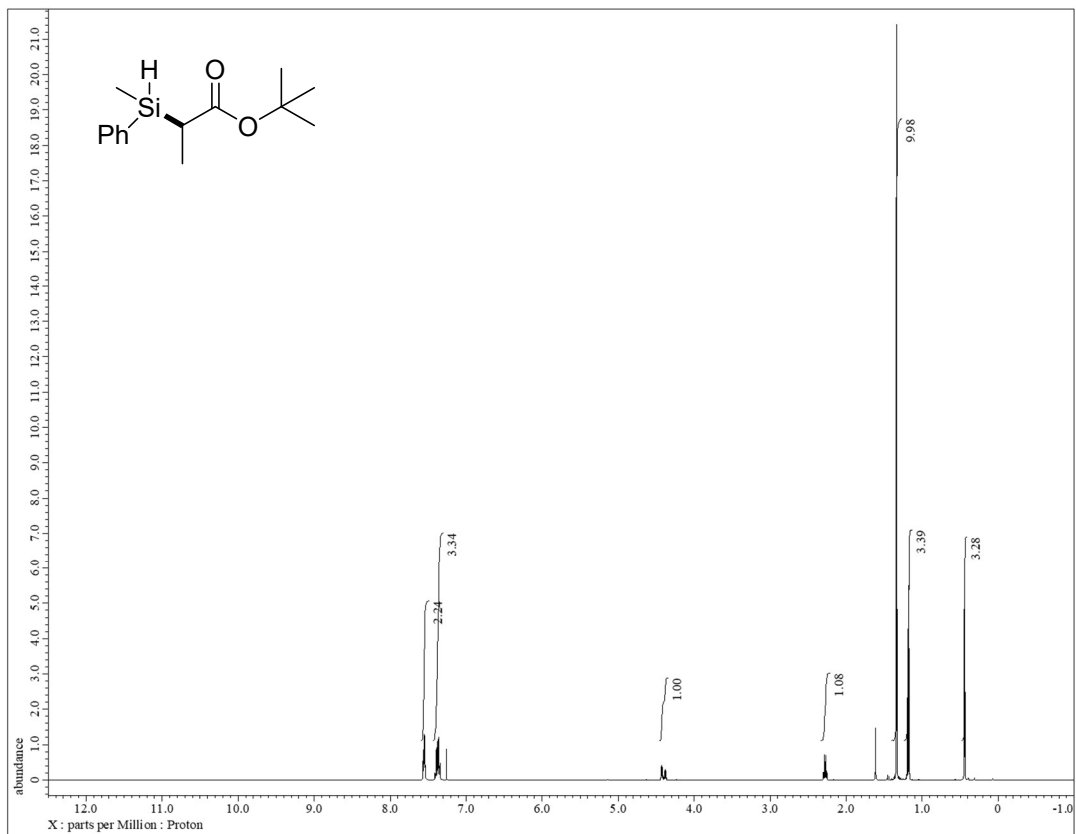


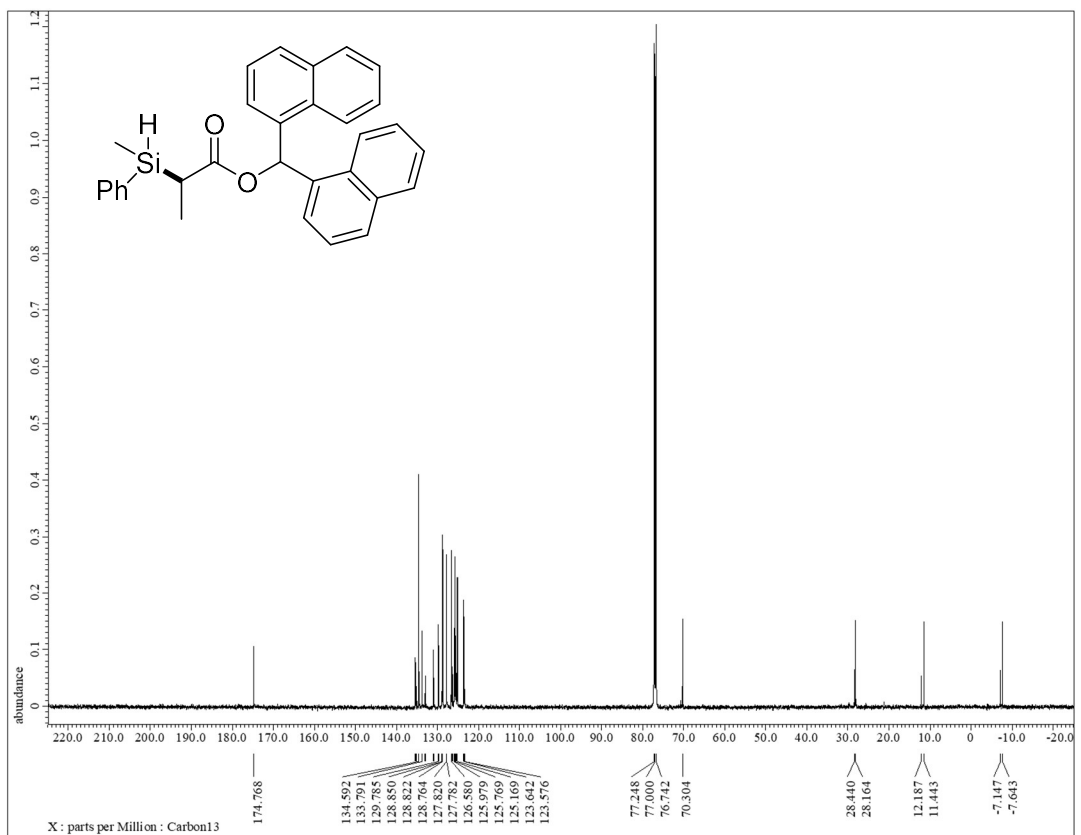
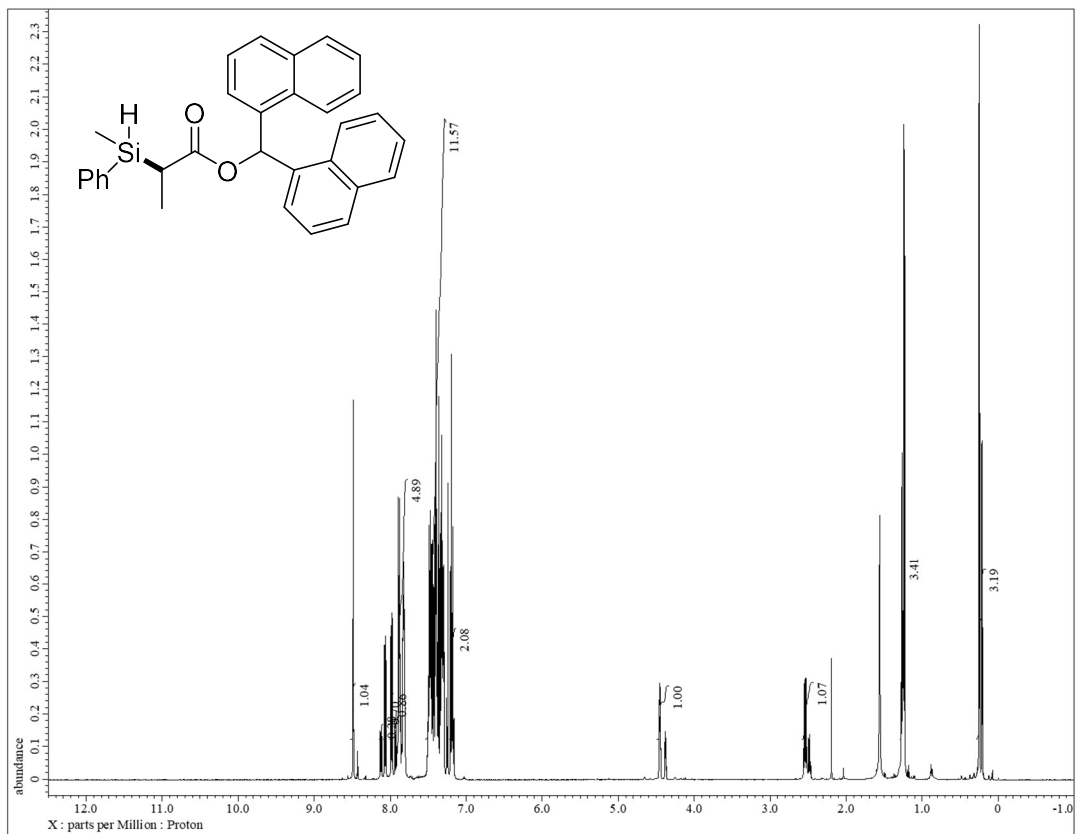


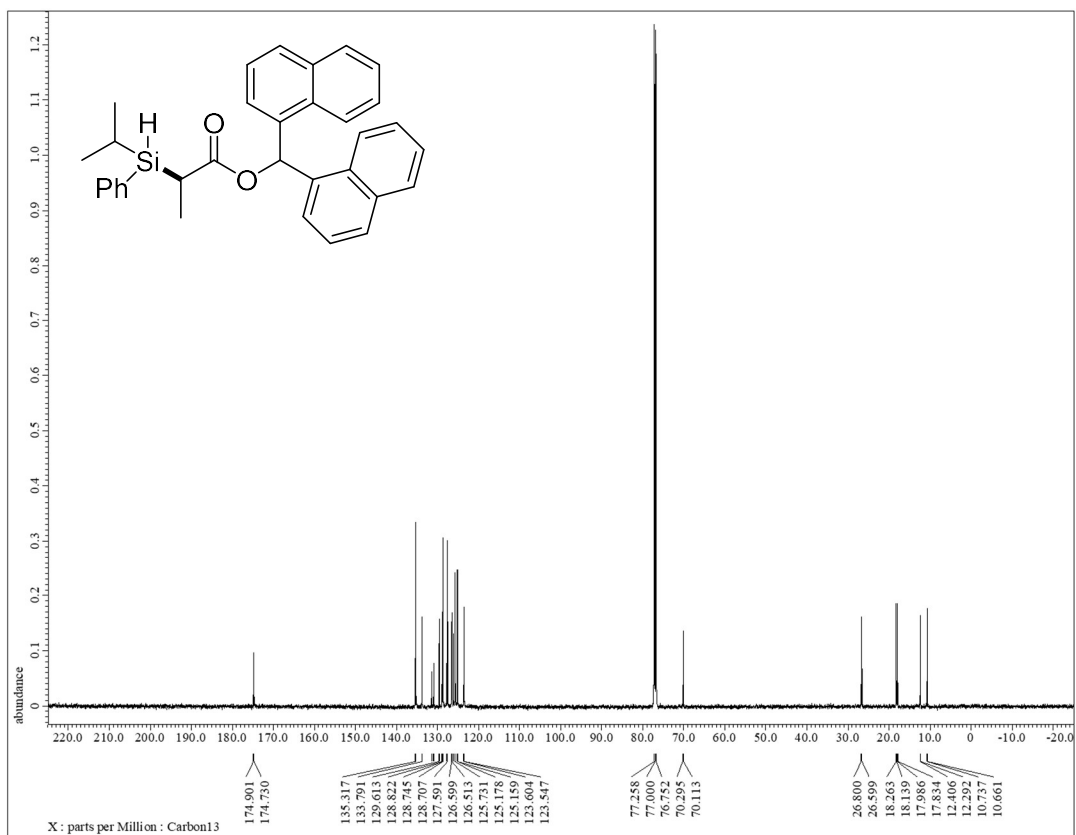
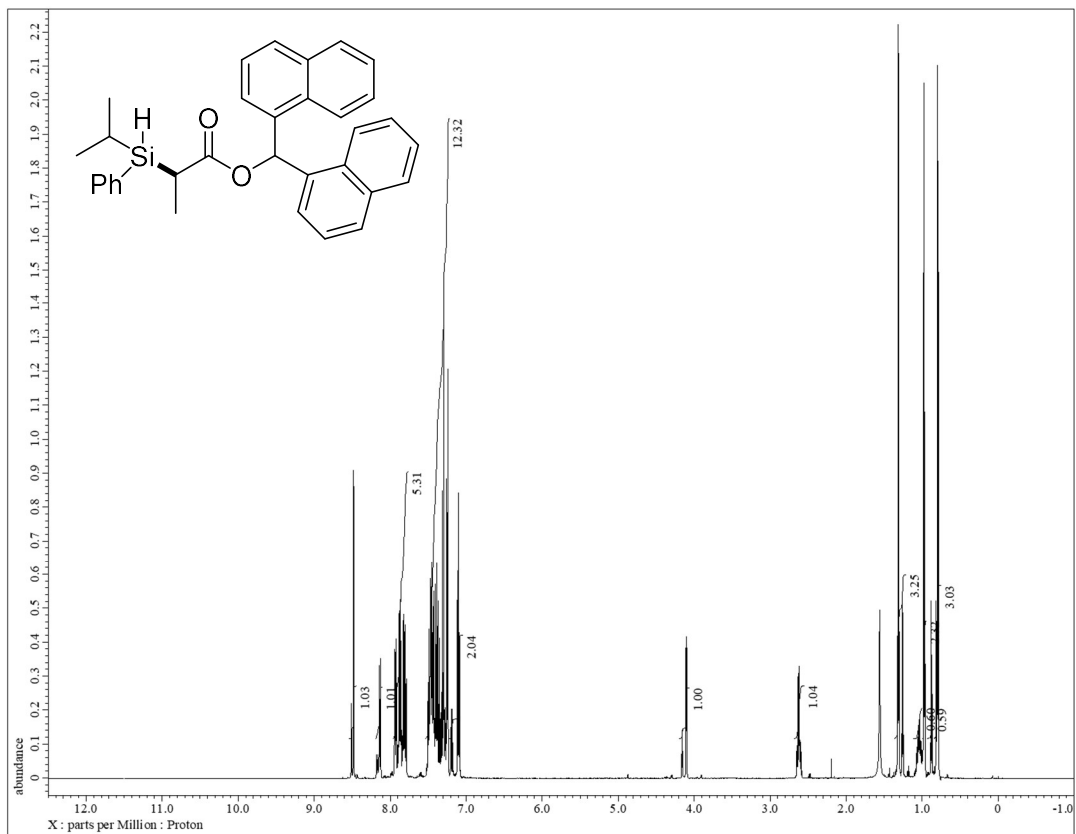


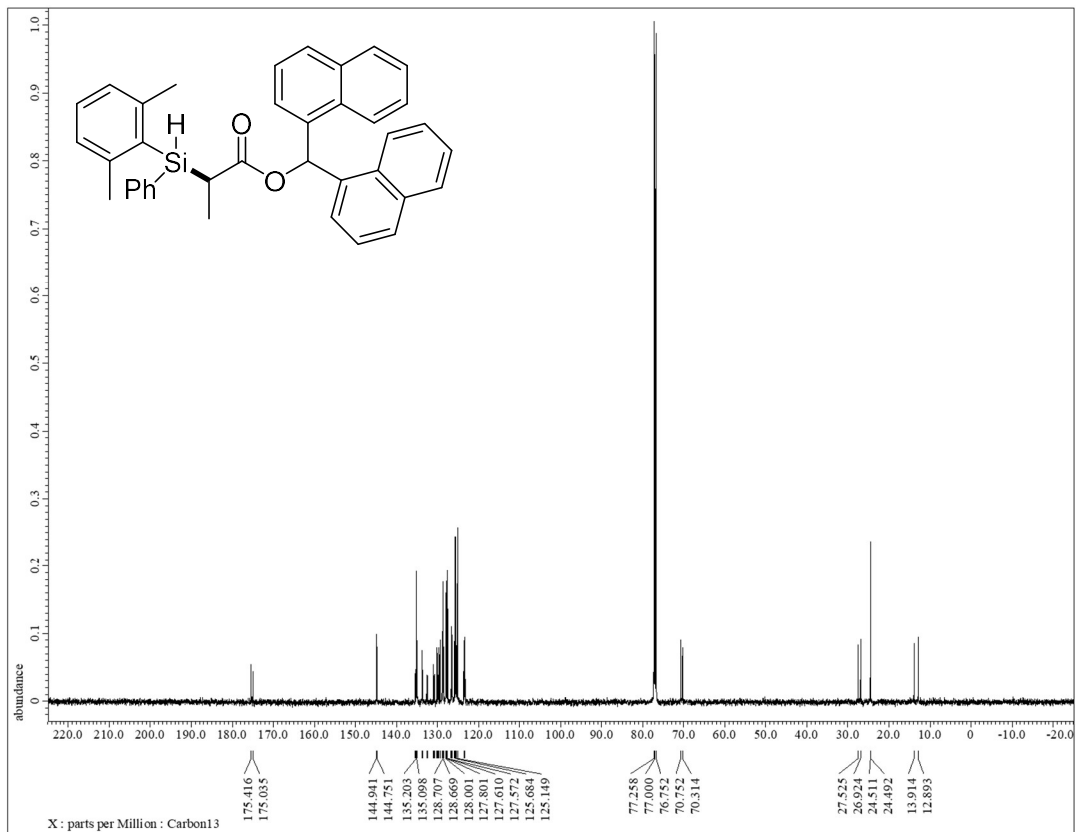
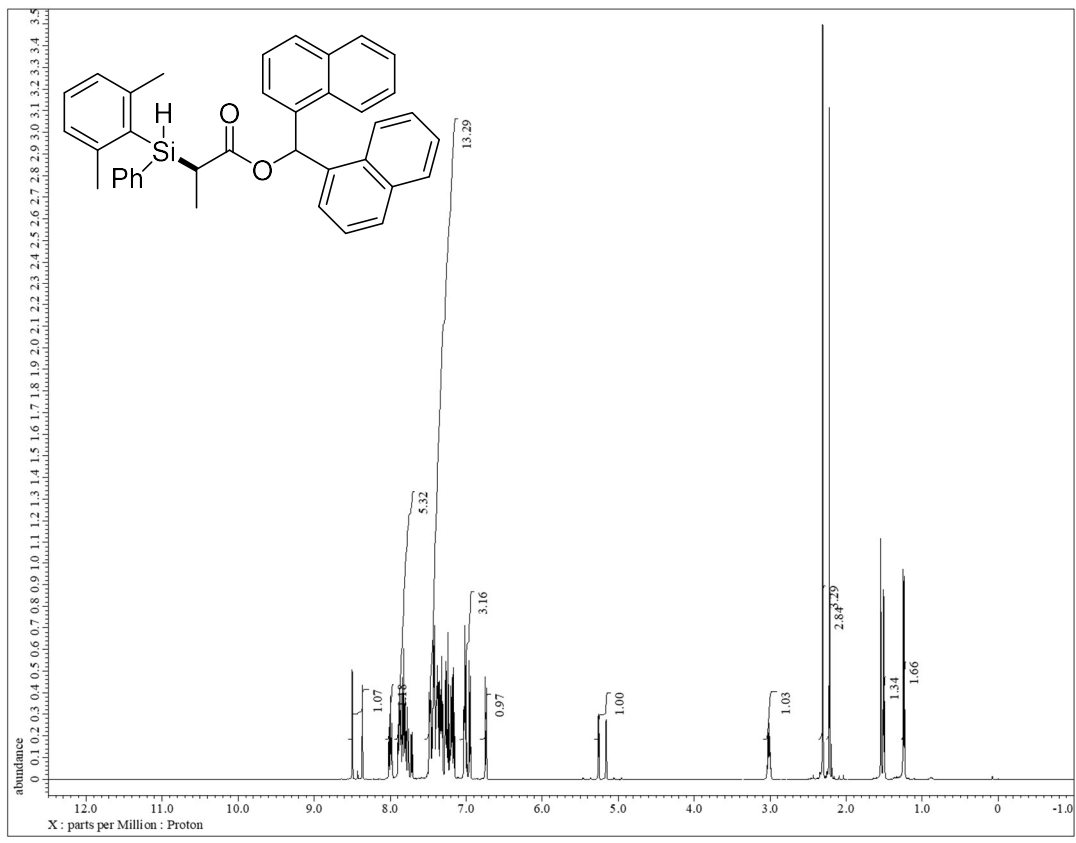


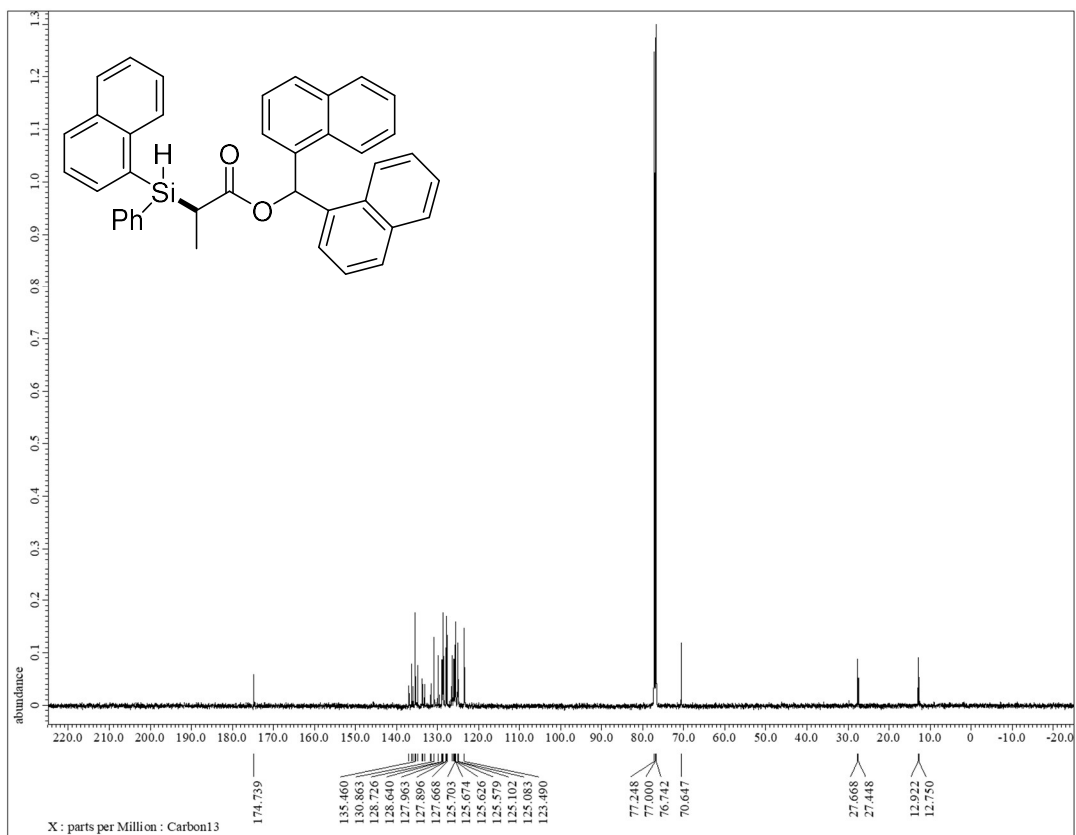
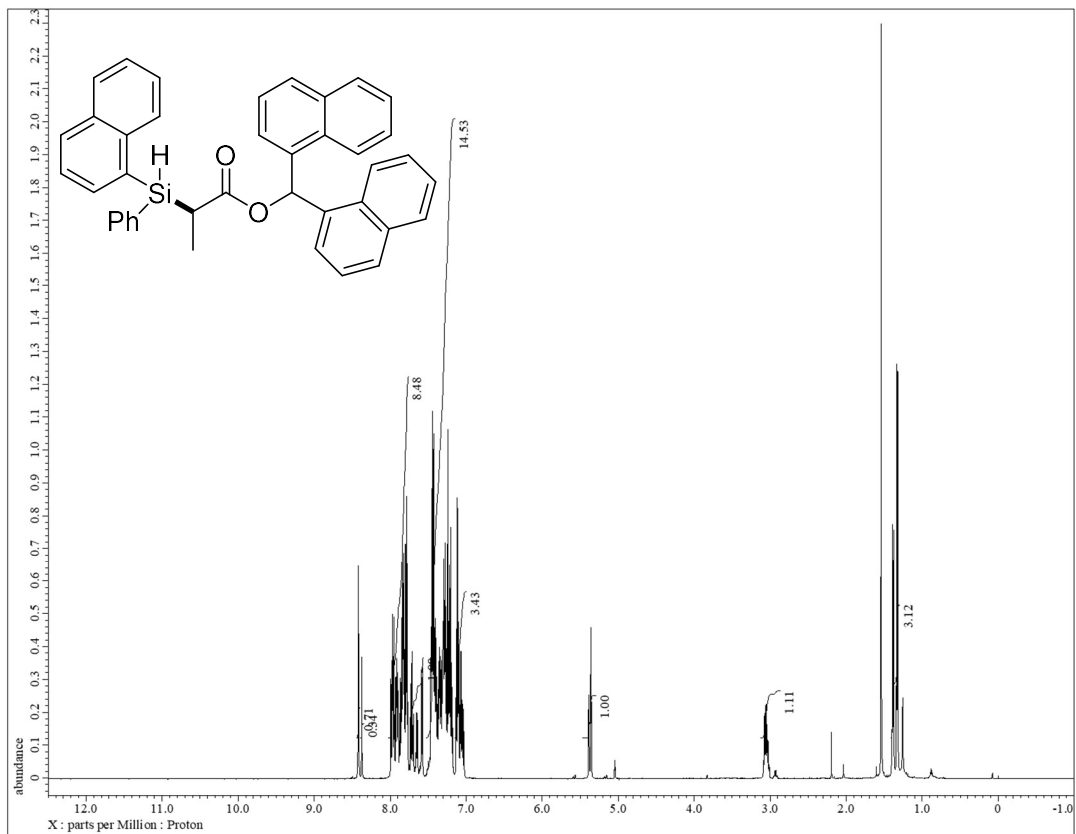


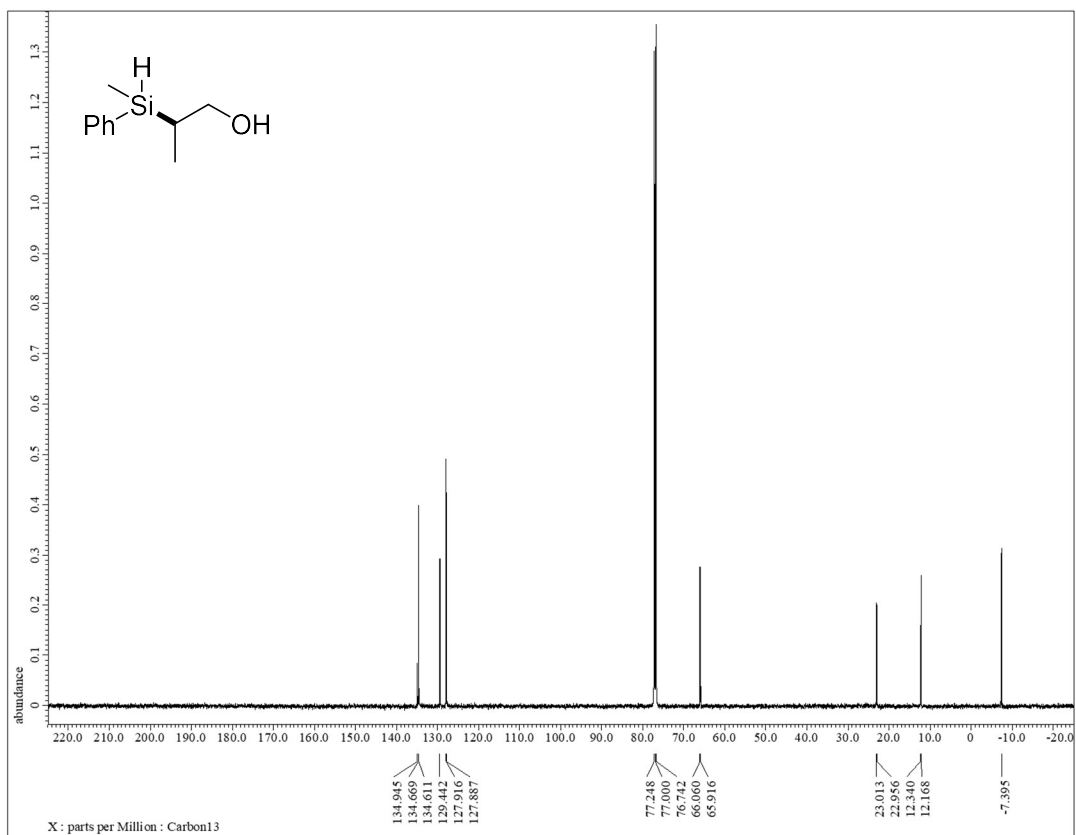
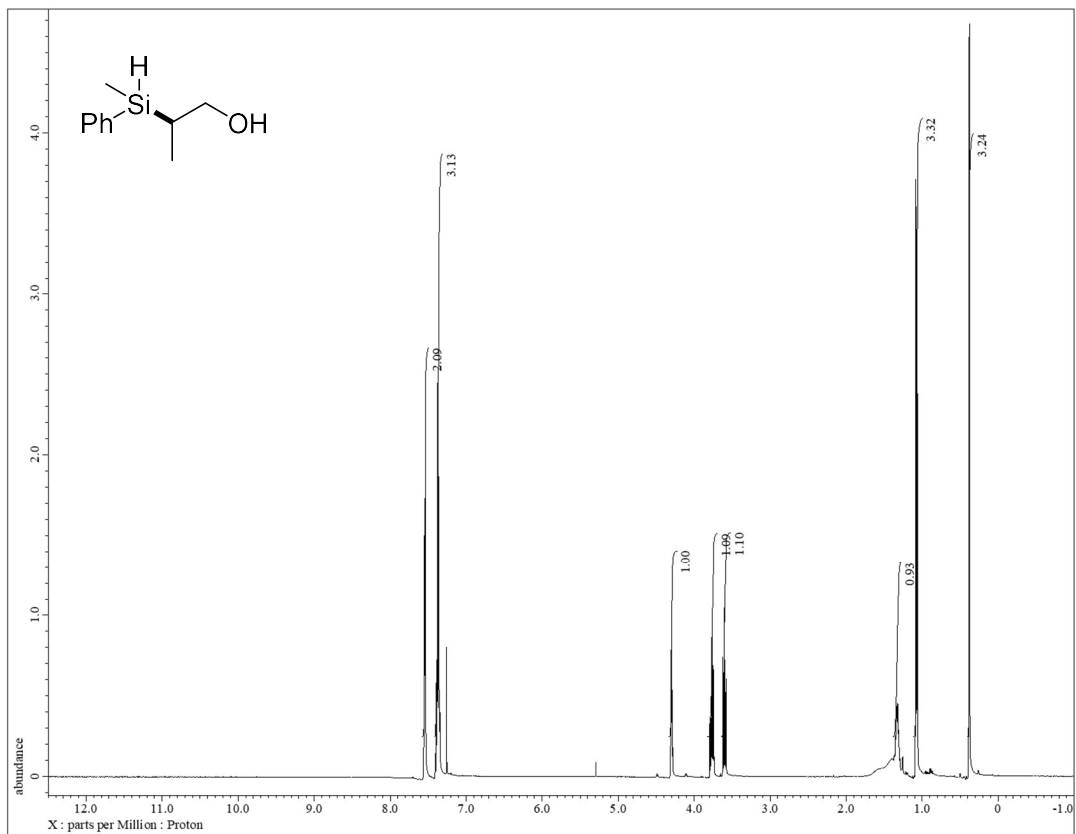


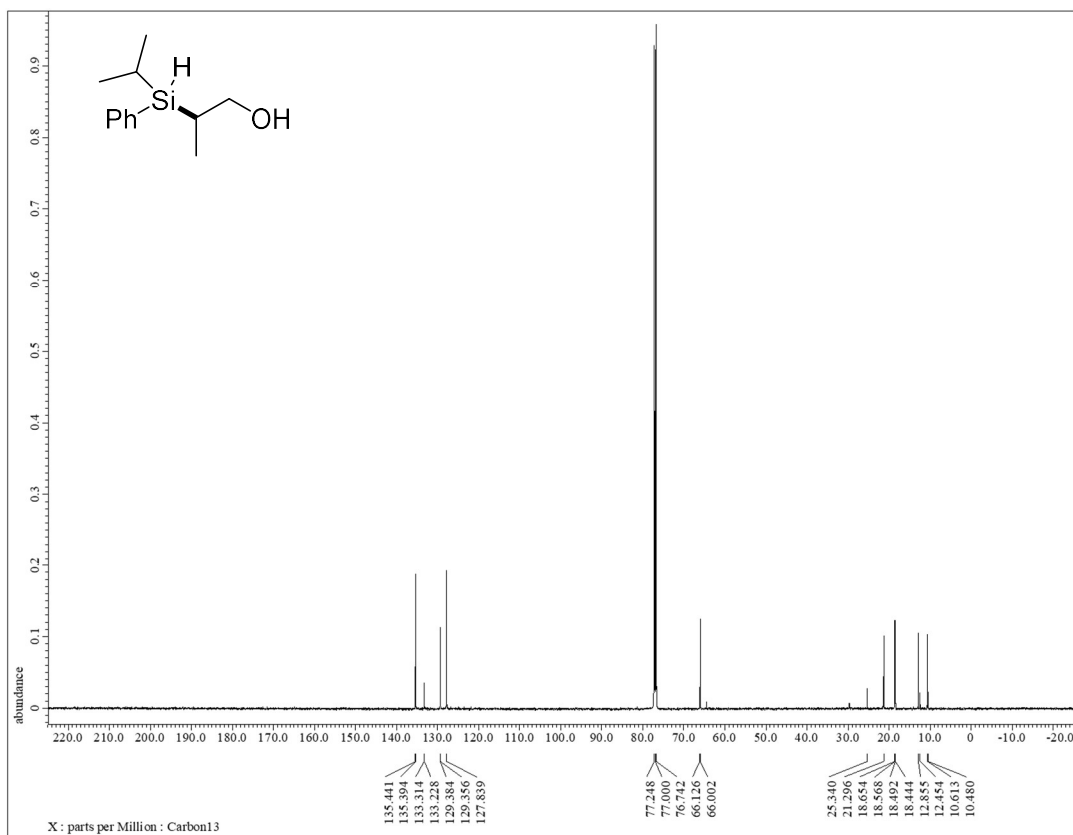
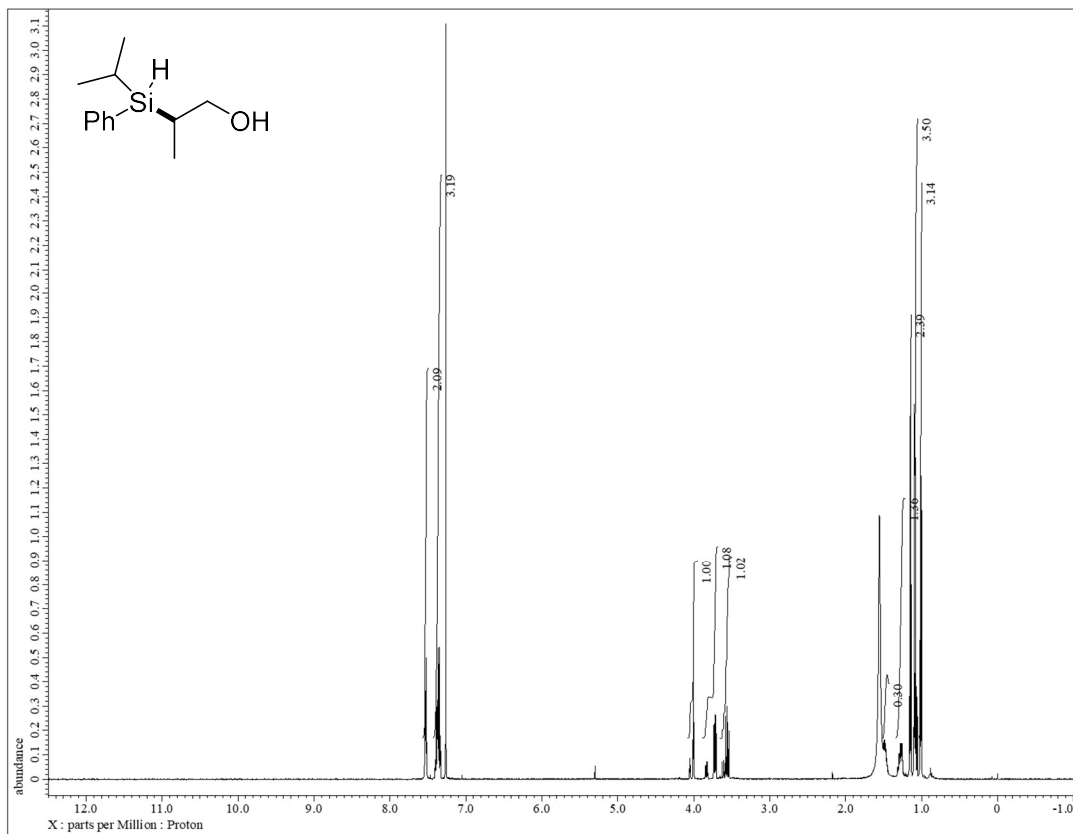


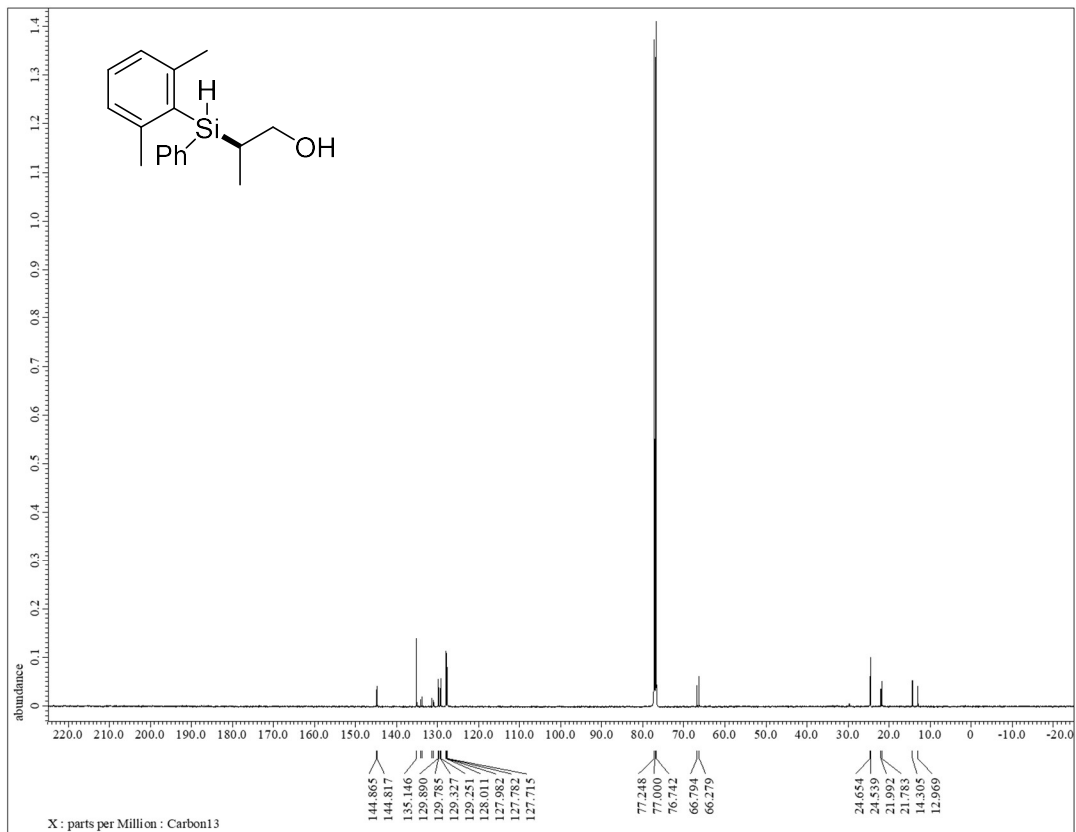
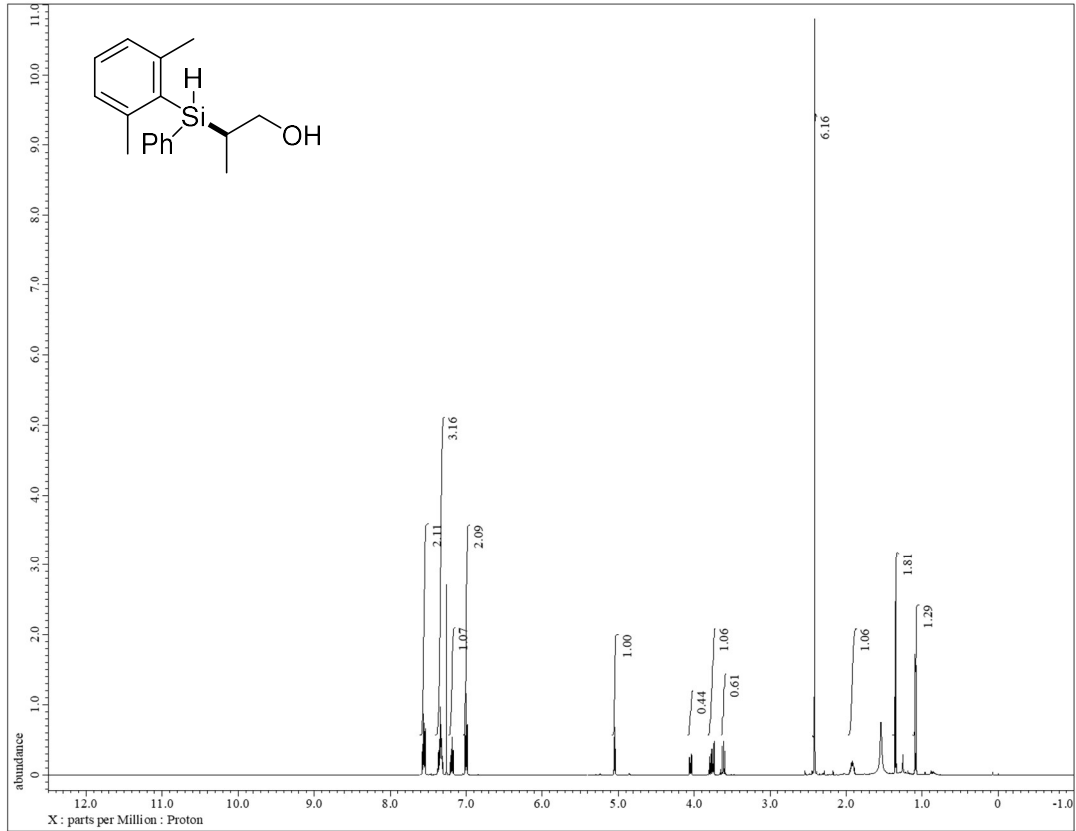


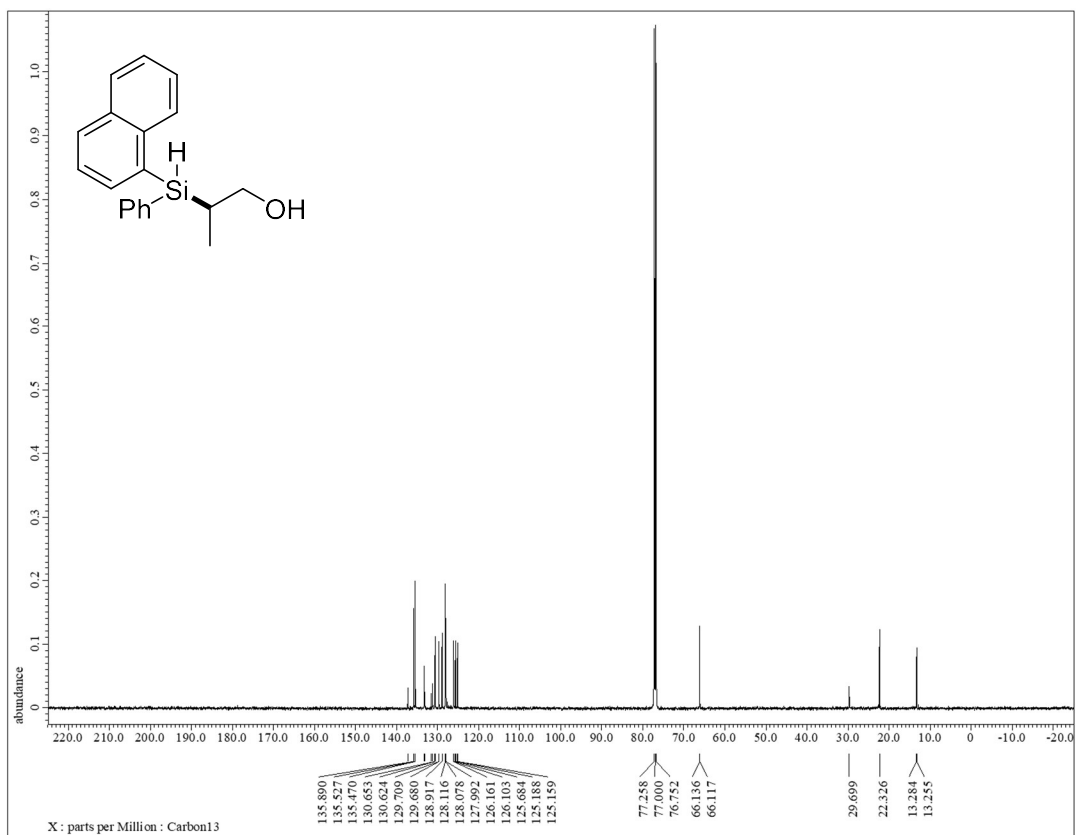
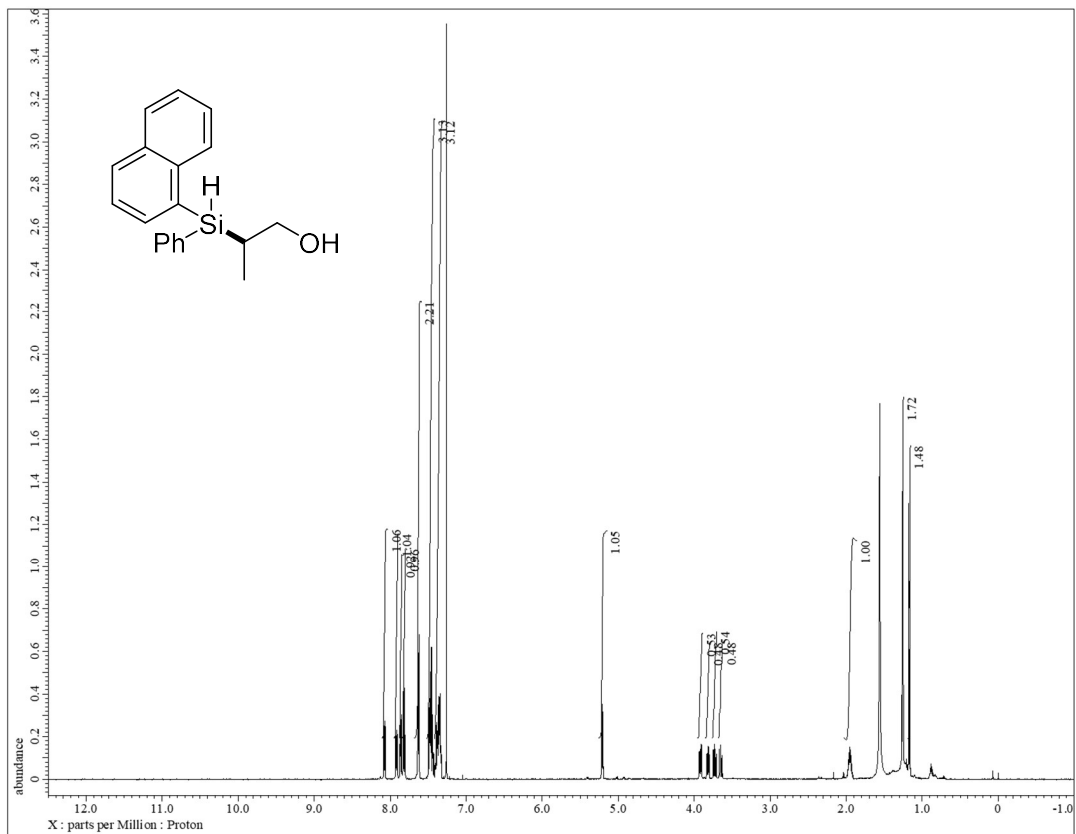




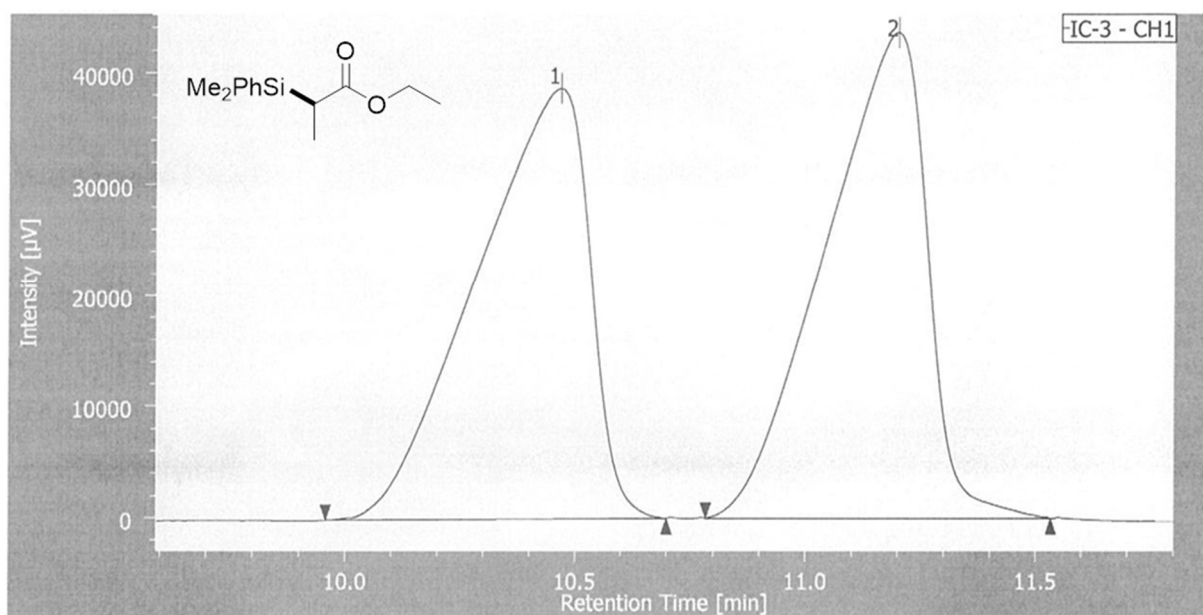




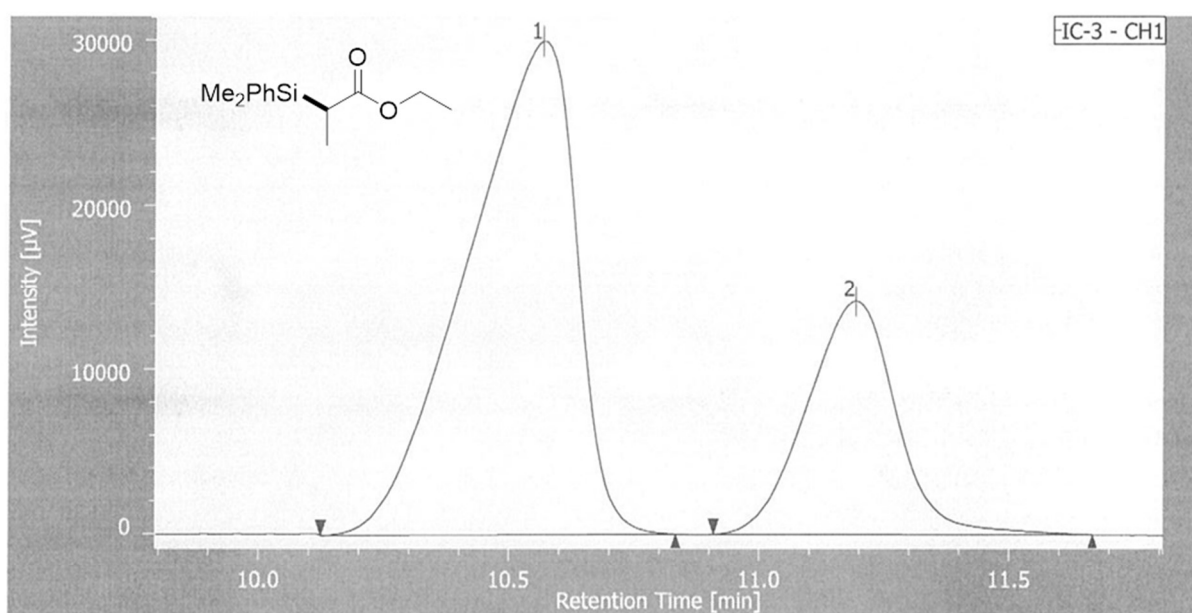




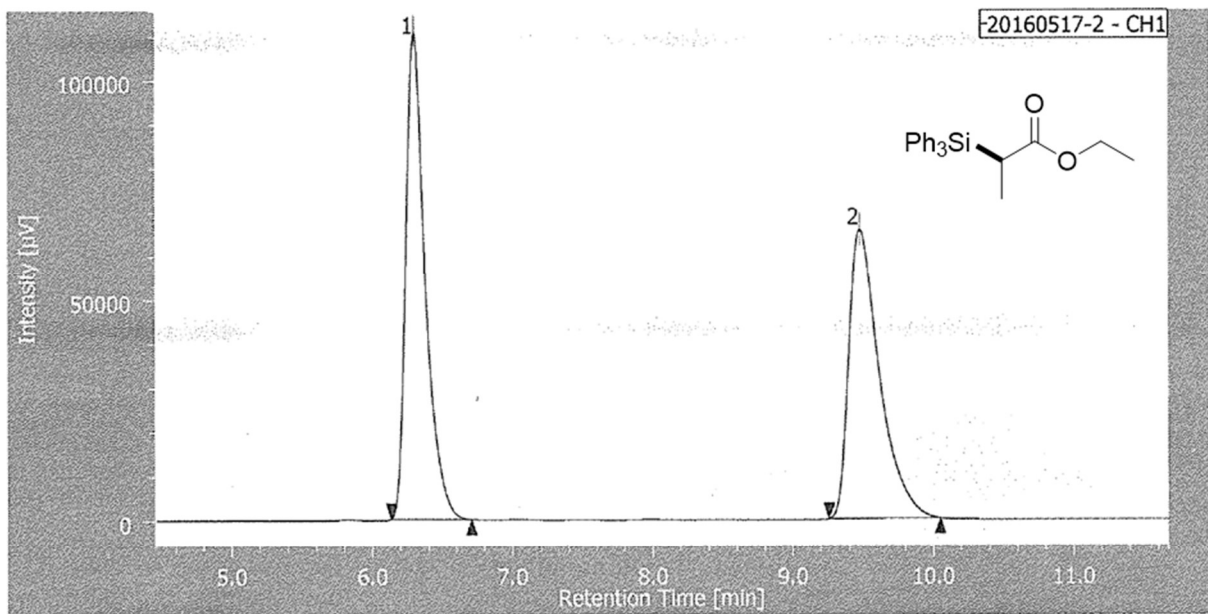
10-4-9. HPLC Spectral Data



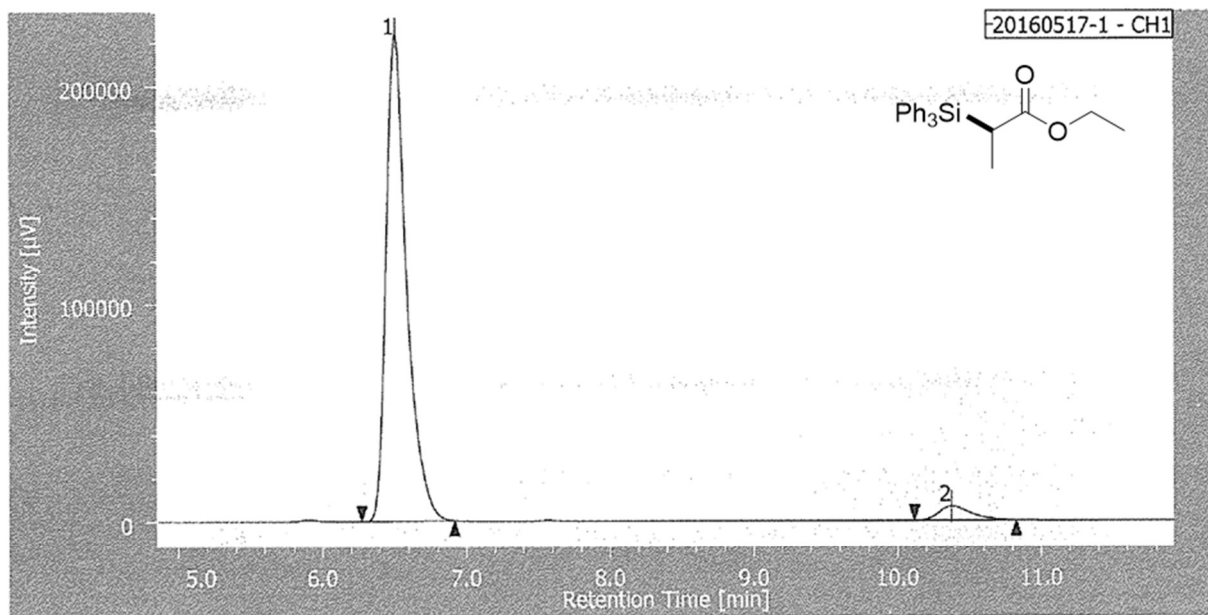
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	10.467	664692	38730	49.637	47.004
2	11.200	674425	43667	50.363	52.996



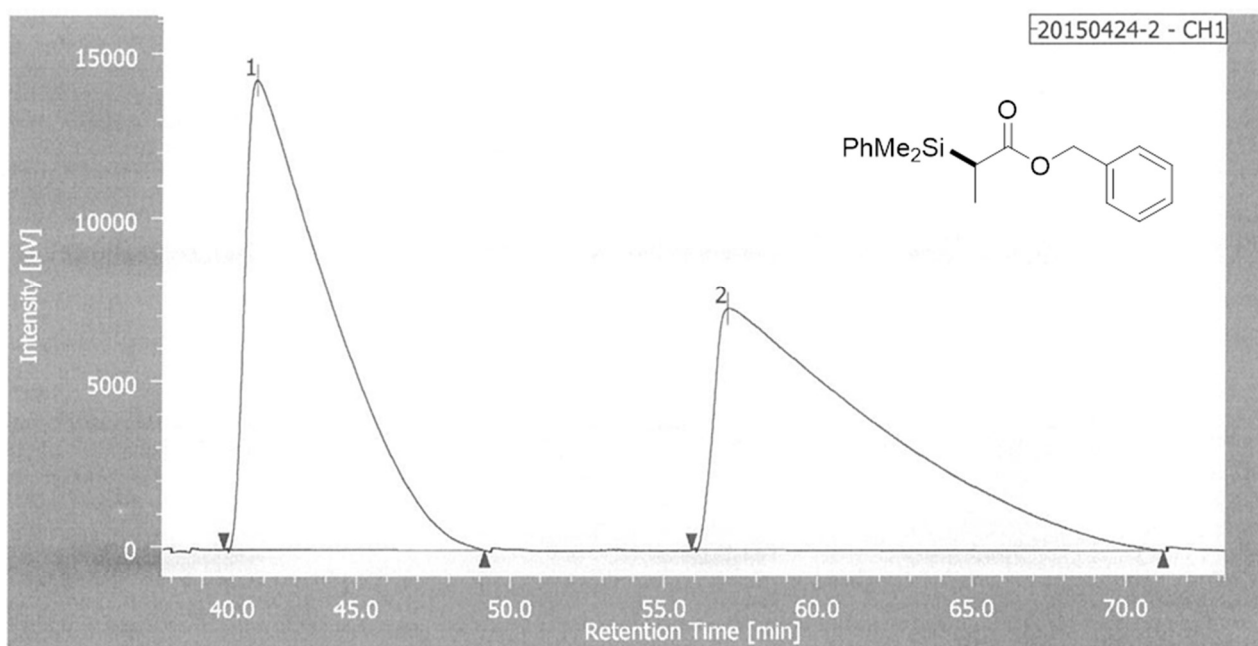
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	10.567	451522	29940	72.066	67.872
2	11.192	175015	14172	27.934	32.128



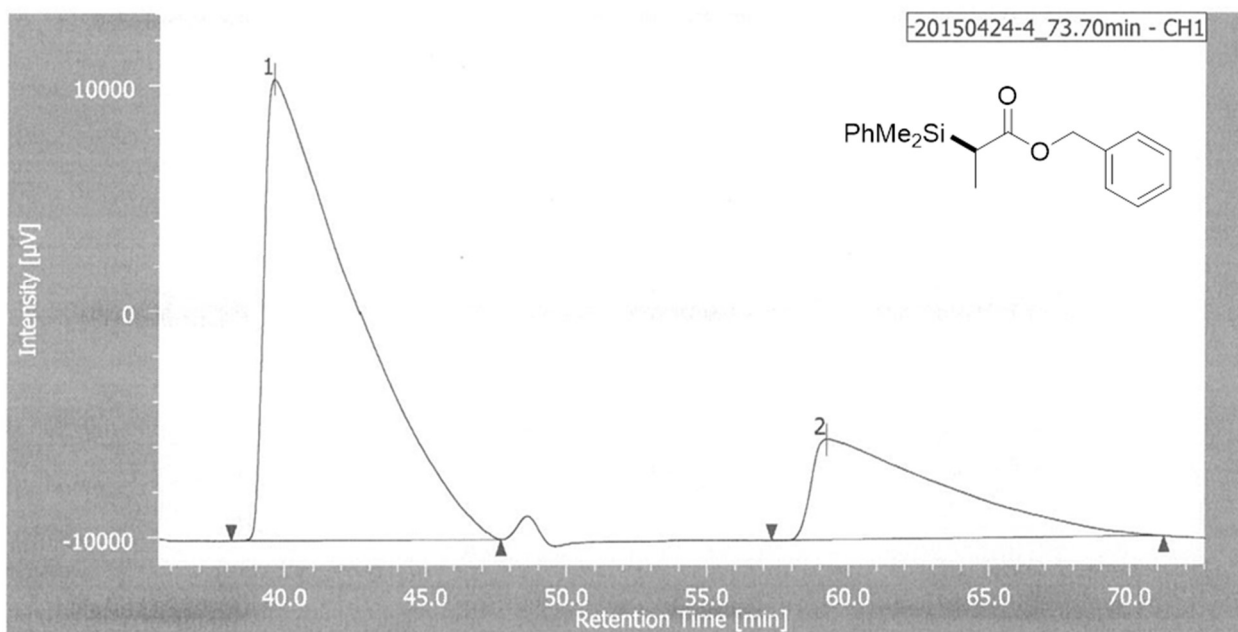
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	6.300	1048419	110743	51.175	62.774
2	9.475	1000276	65671	48.825	37.226



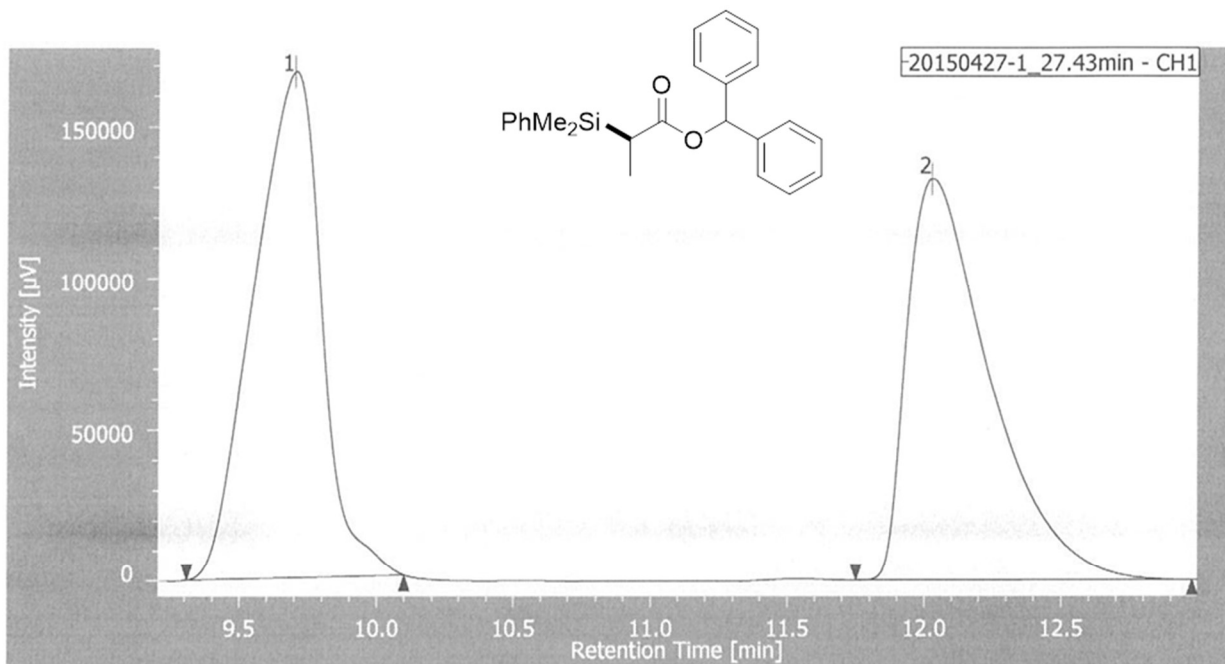
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	6.508	2202440	223826	95.722	97.238
2	10.375	98443	6359	4.278	2.762



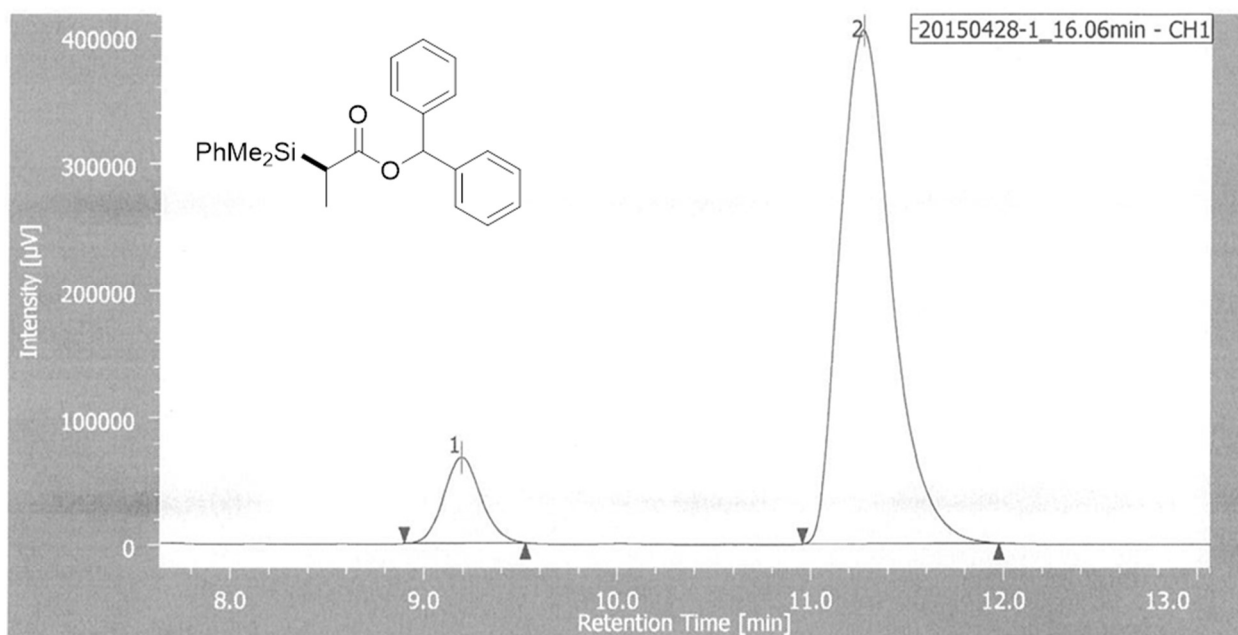
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	41.750	2739150	14298	50.703	66.145
2	57.050	2663231	7318	49.297	33.855



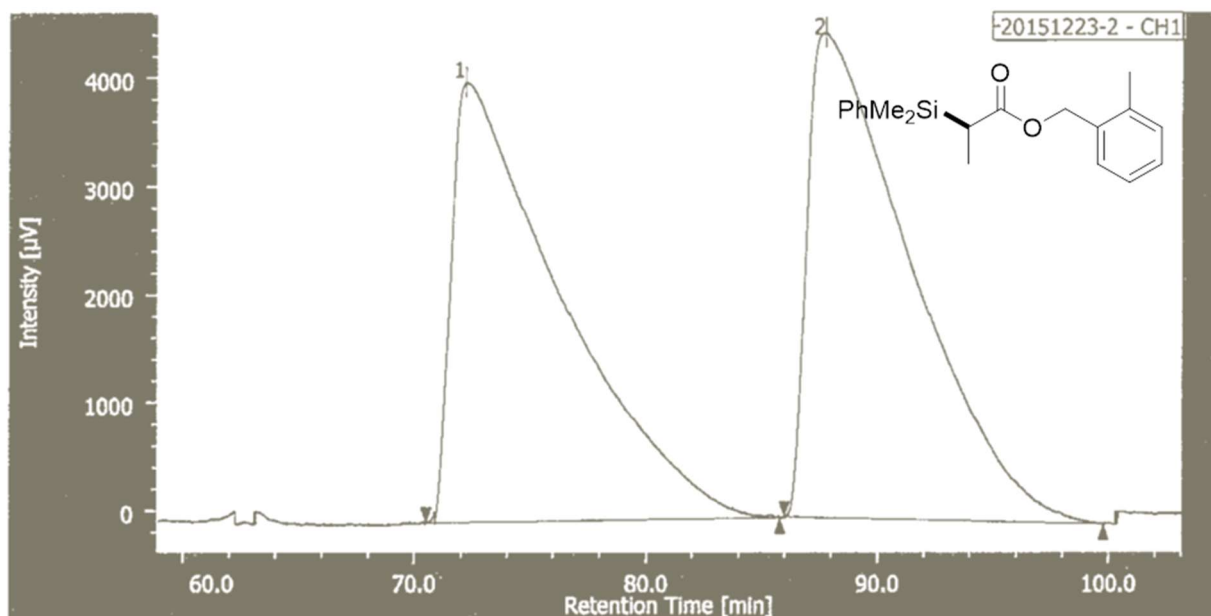
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	39.617	4459275	20431	75.449	82.086
2	59.217	1451077	4459	24.551	17.914



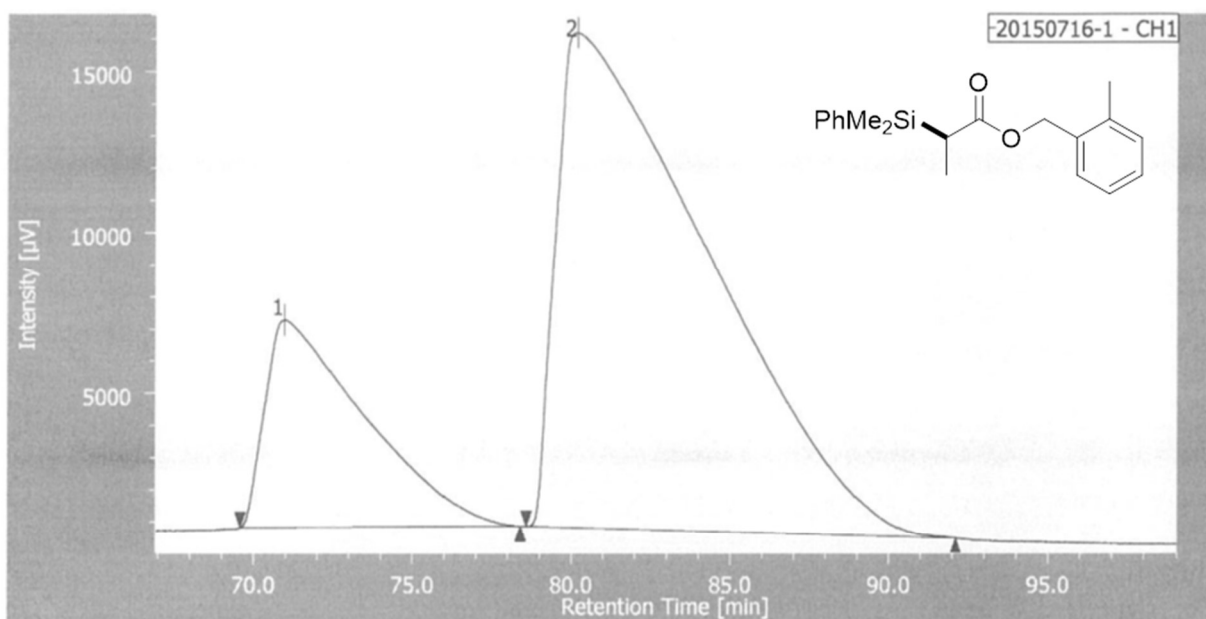
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	9.700	2856347	166932	50.510	55.740
2	12.025	2798716	132551	49.490	44.260



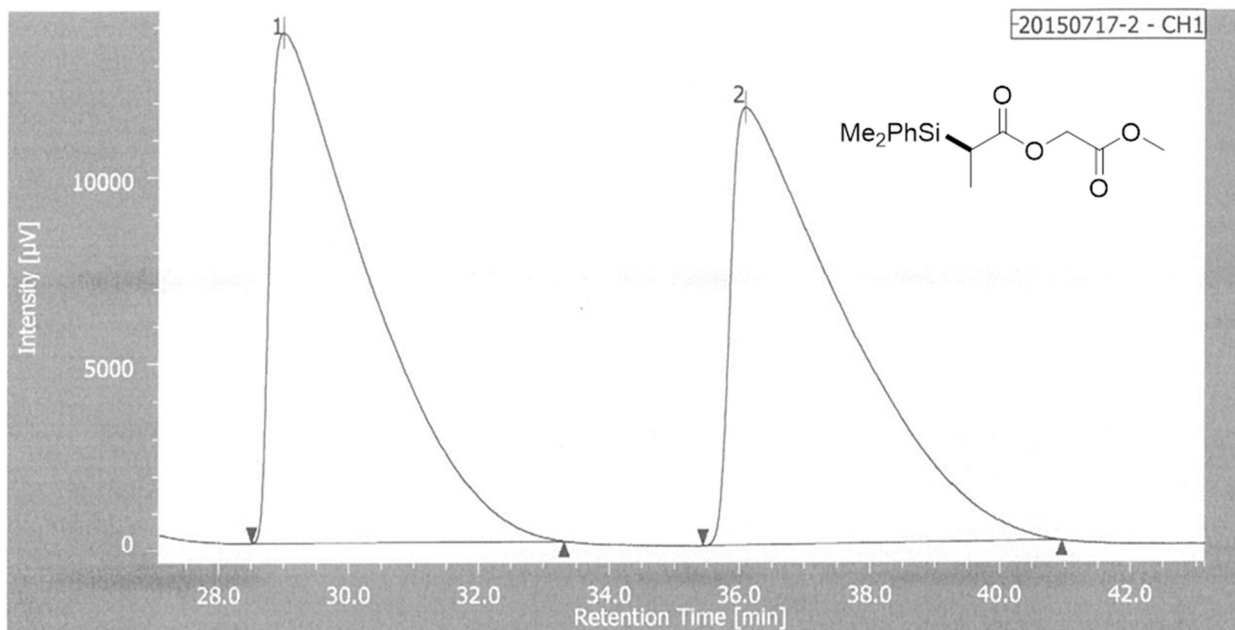
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	9.192	905090	67685	10.731	14.366
2	11.267	7529180	403446	89.269	85.634



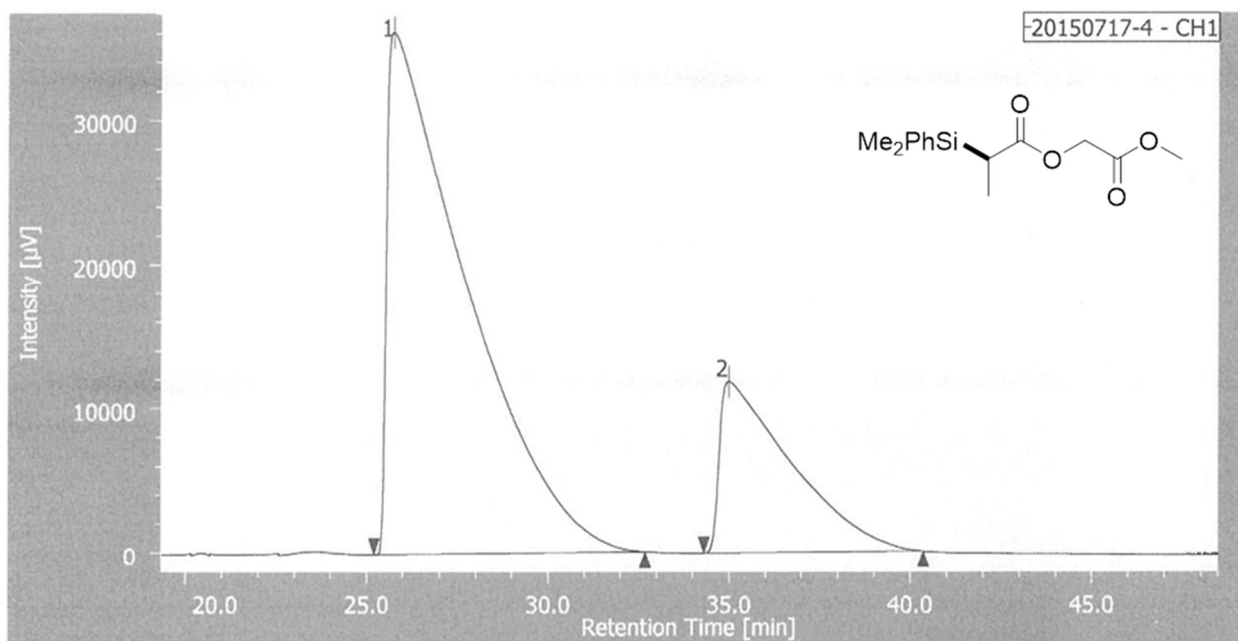
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	72.192	1340033	4071	49.145	47.578
2	87.733	1386649	4485	50.855	52.422



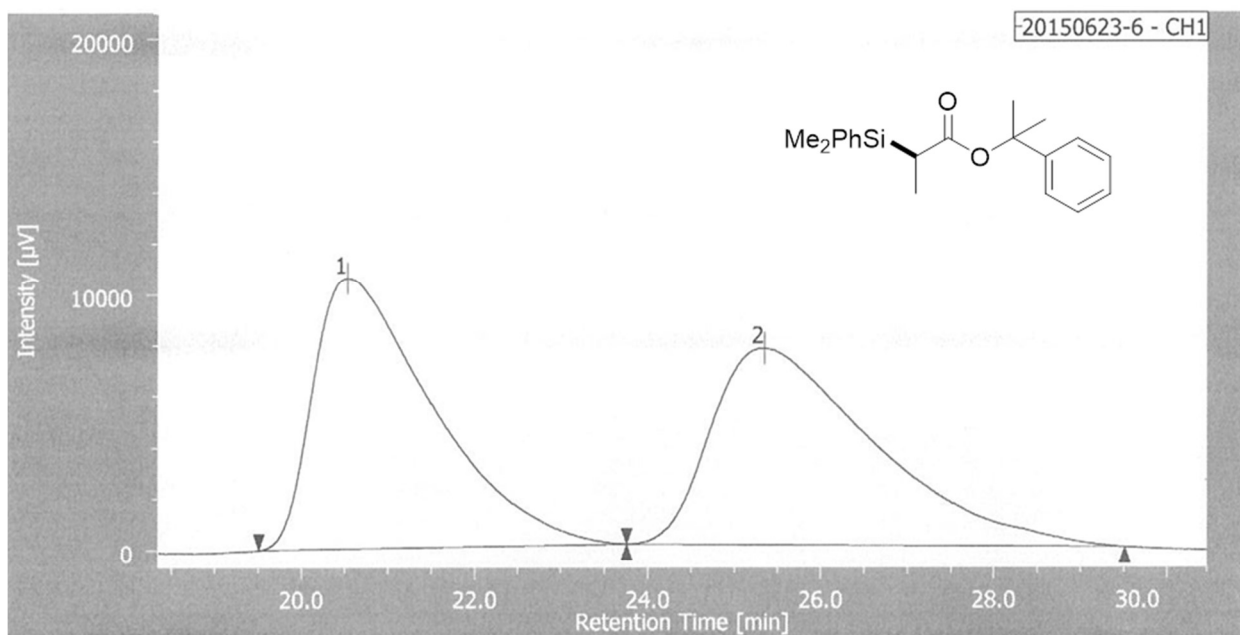
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	70.958	1400201	6453	21.479	29.560
2	80.167	5118755	15377	78.521	70.440



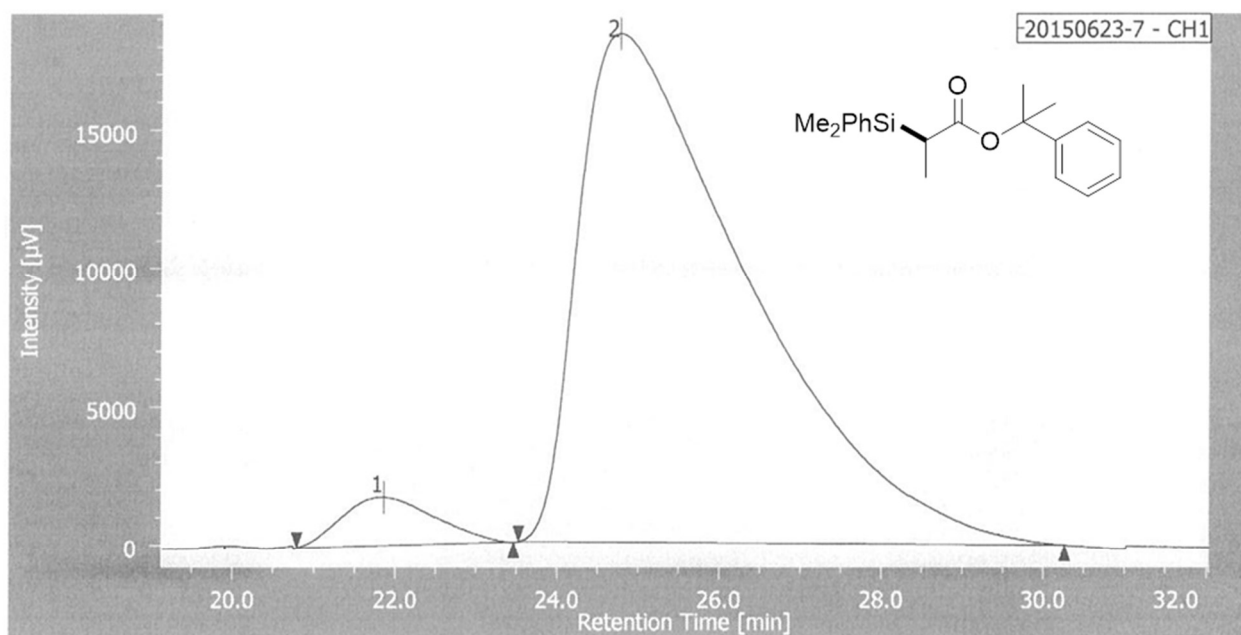
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	28.992	1427104	13655	50.112	53.822
2	36.083	1420709	11715	49.888	46.178



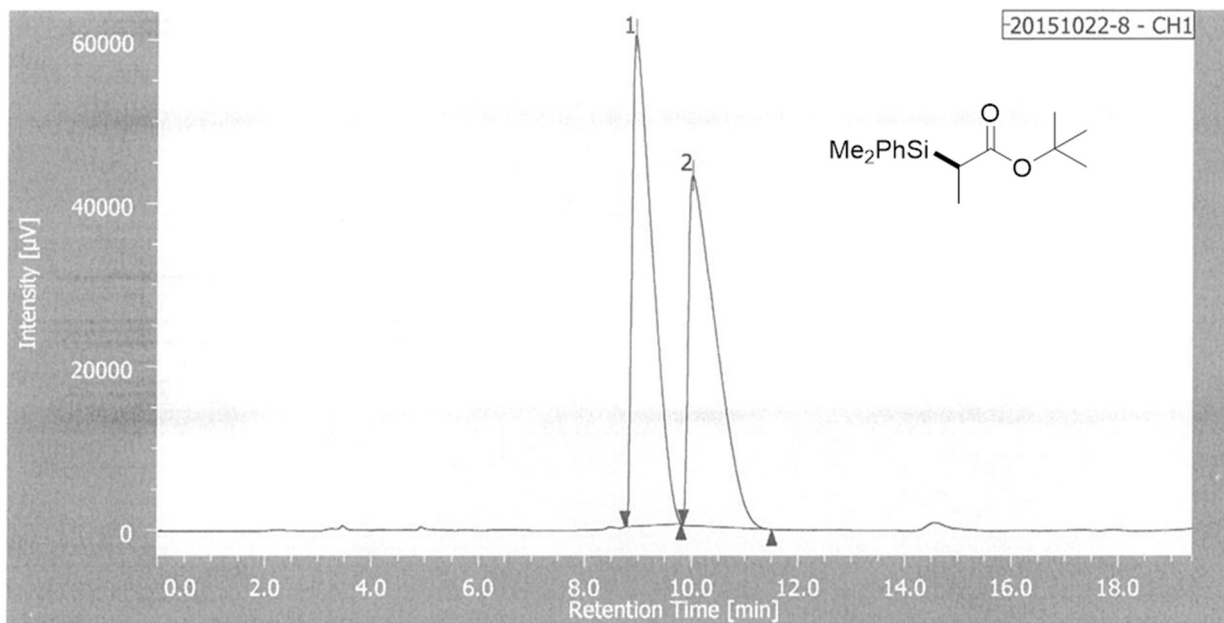
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	25.733	5503167	36163	77.188	75.320
2	34.975	1626383	11849	22.812	24.680



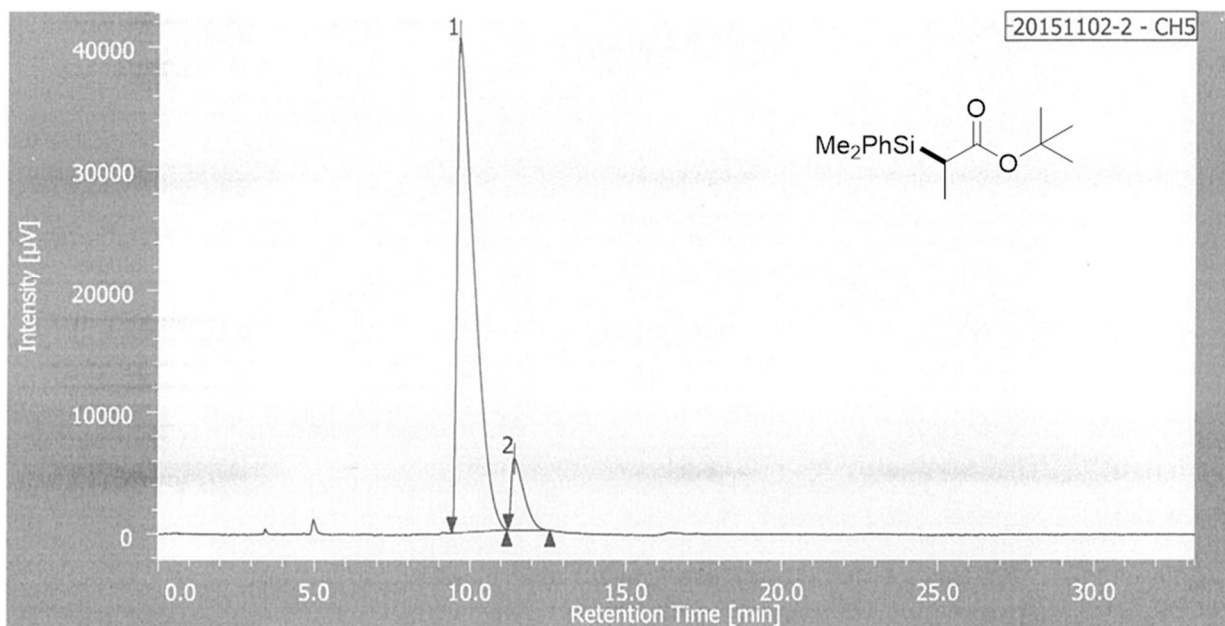
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	20.533	1015901	10588	50.347	58.002
2	25.350	1001915	7666	49.653	41.998



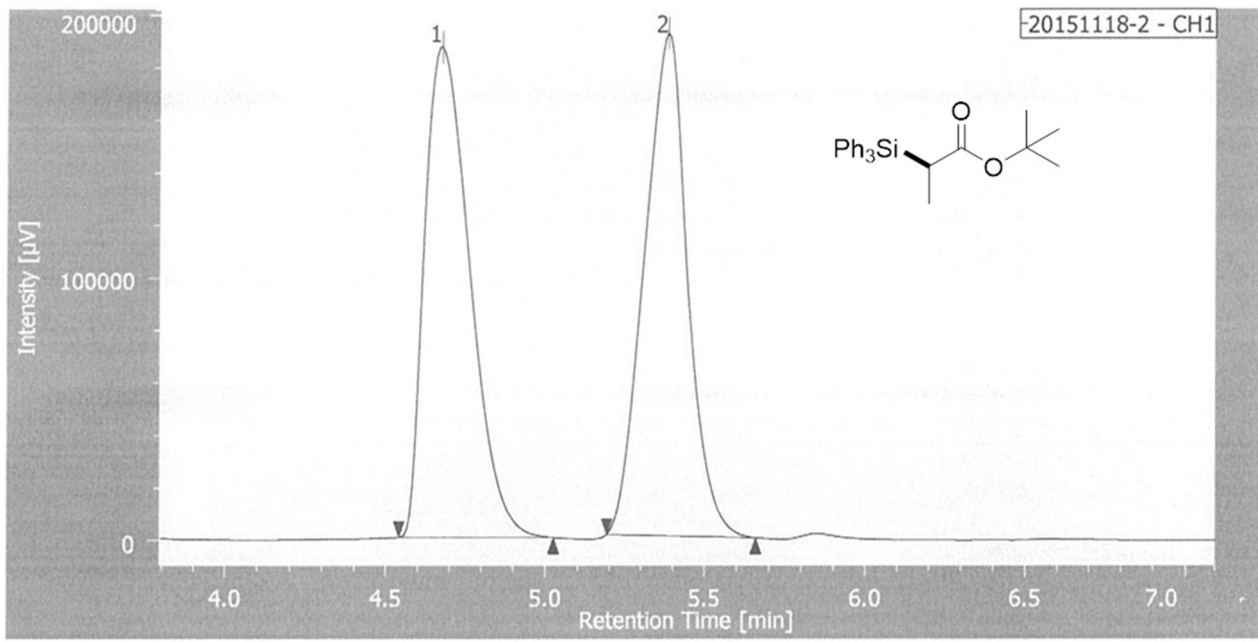
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	21.858	140007	1760	4.971	8.745
2	24.767	2676577	18362	95.029	91.255



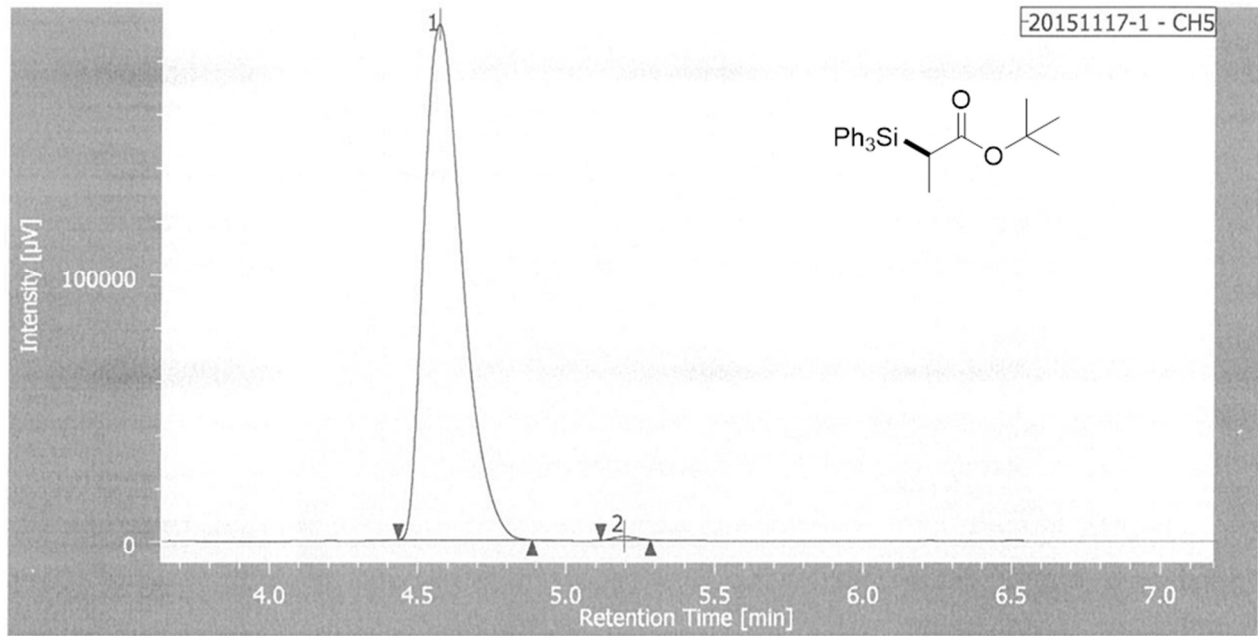
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	8.942	1584158	60034	50.702	58.342
2	10.008	1540267	42866	49.866	41.658



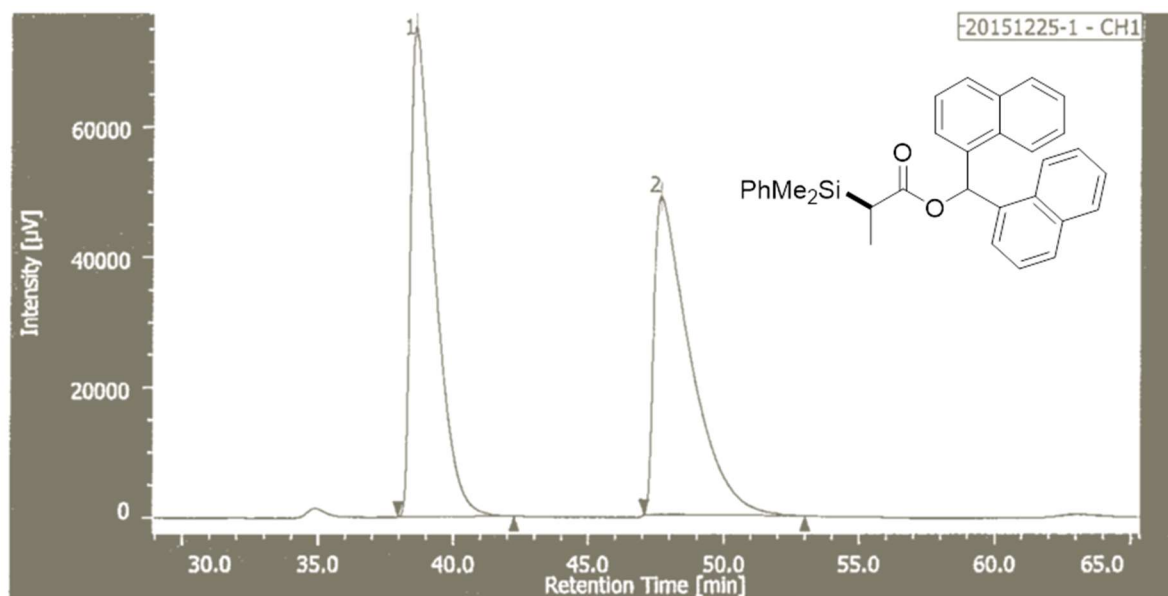
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	9.627	1553053	40689	90.367	87.305
2	11.422	165562	5917	9.633	12.695



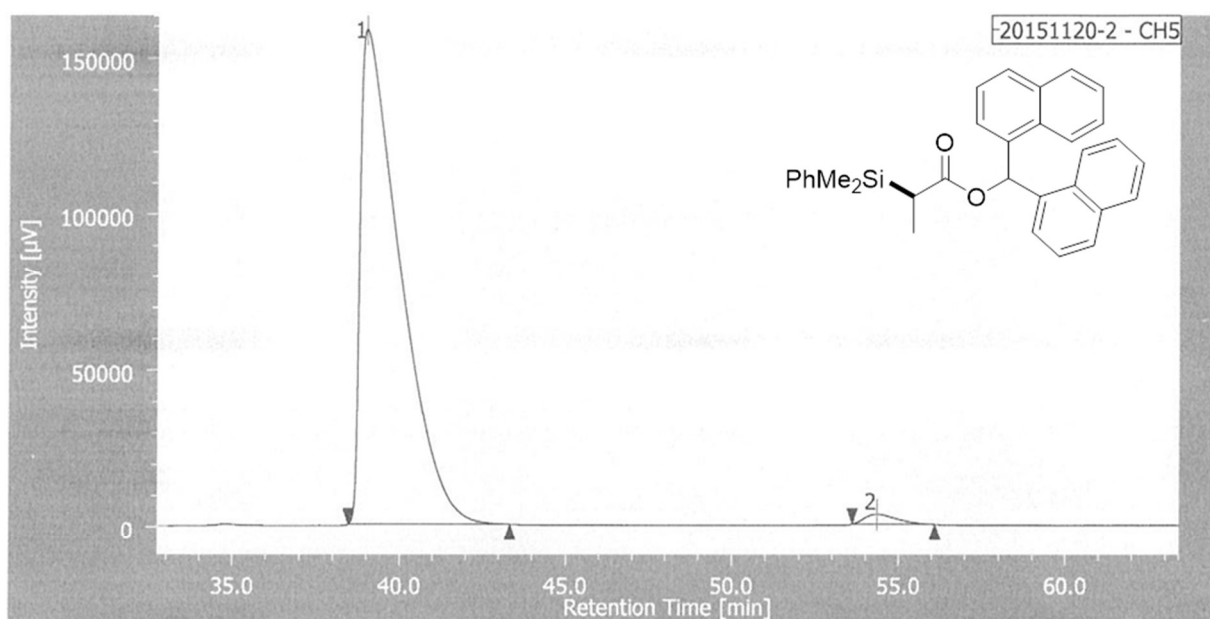
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	4.675	1839614	186745	50.306	49.379
2	5.383	1817262	191445	49.694	50.621



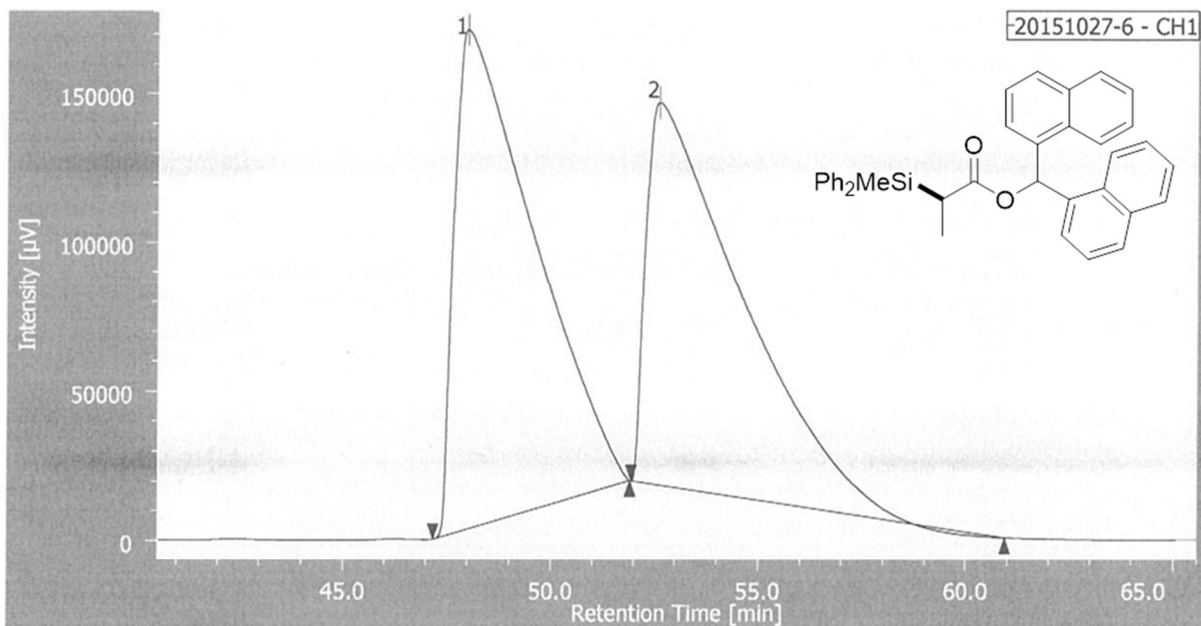
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	4.567	1731039	193023	99.589	99.313
2	5.195	7140	1336	0.411	0.687



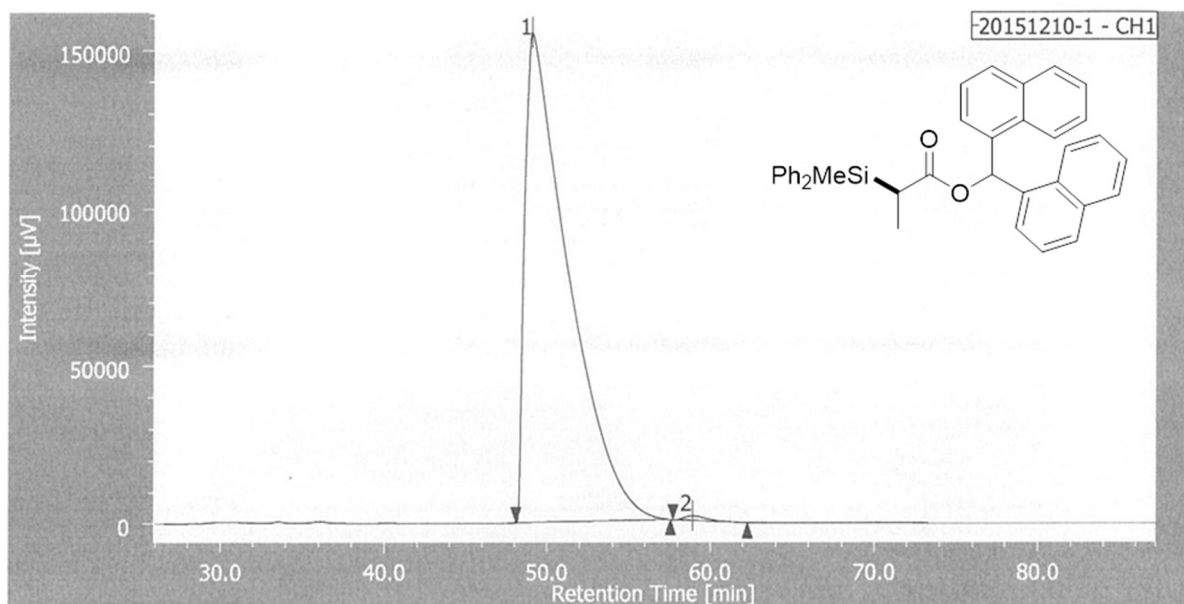
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	38.575	4613146	75145	50.595	60.625
2	47.667	4504718	48805	49.405	39.375



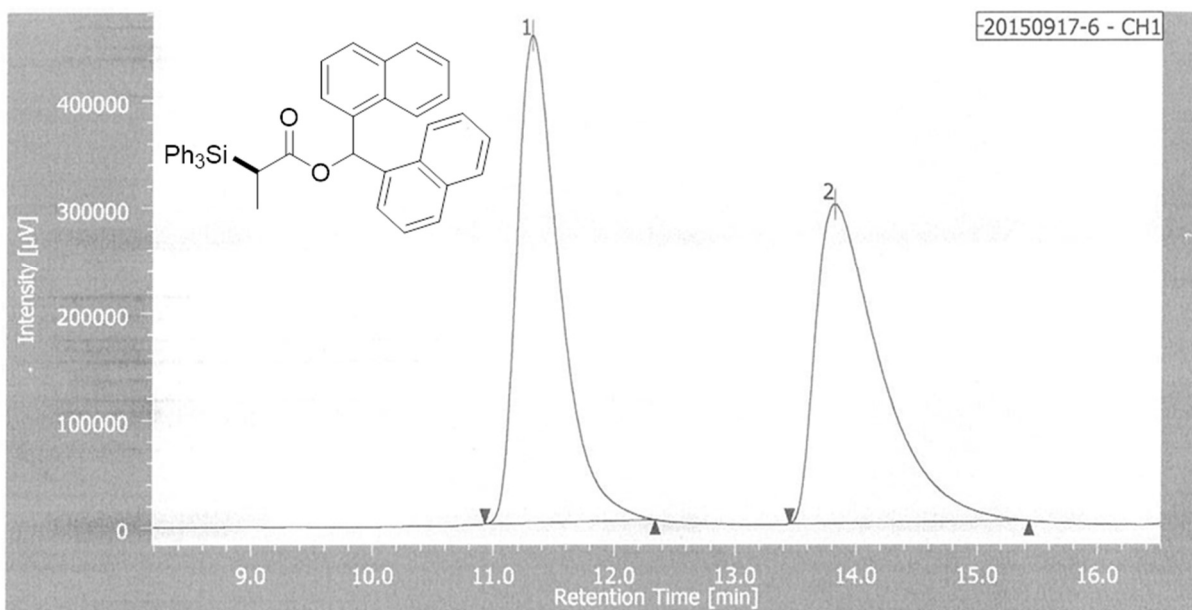
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	38.985	13163666	158099	98.367	98.013
2	54.348	218597	3205	1.633	1.987



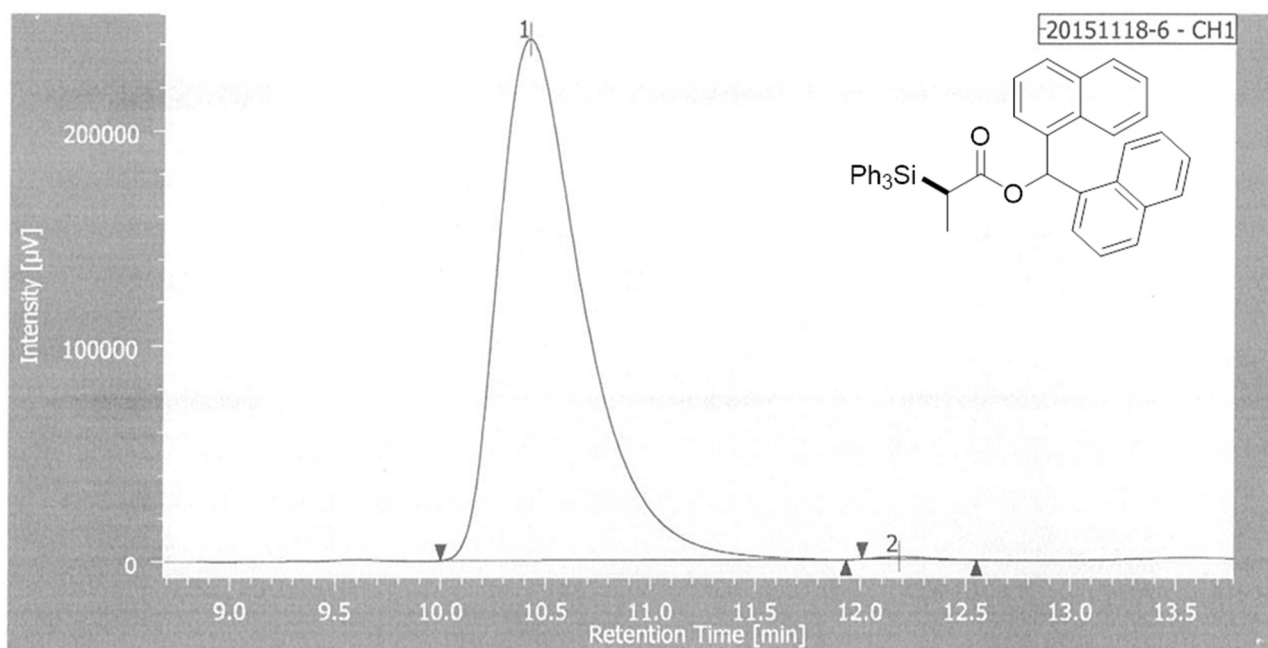
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	48.000	22098728	167352	51.635	56.628
2	52.617	20699596	128179	48.365	43.372



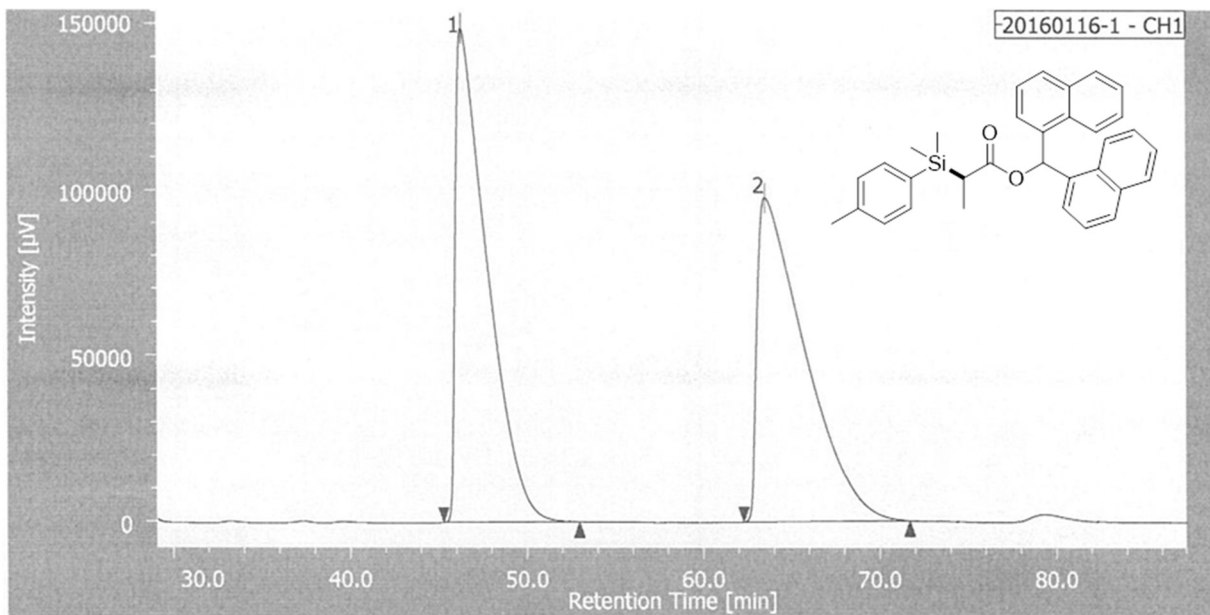
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	49.025	28718024	154990	99.545	99.056
2	58.892	131284	1477	0.455	0.994



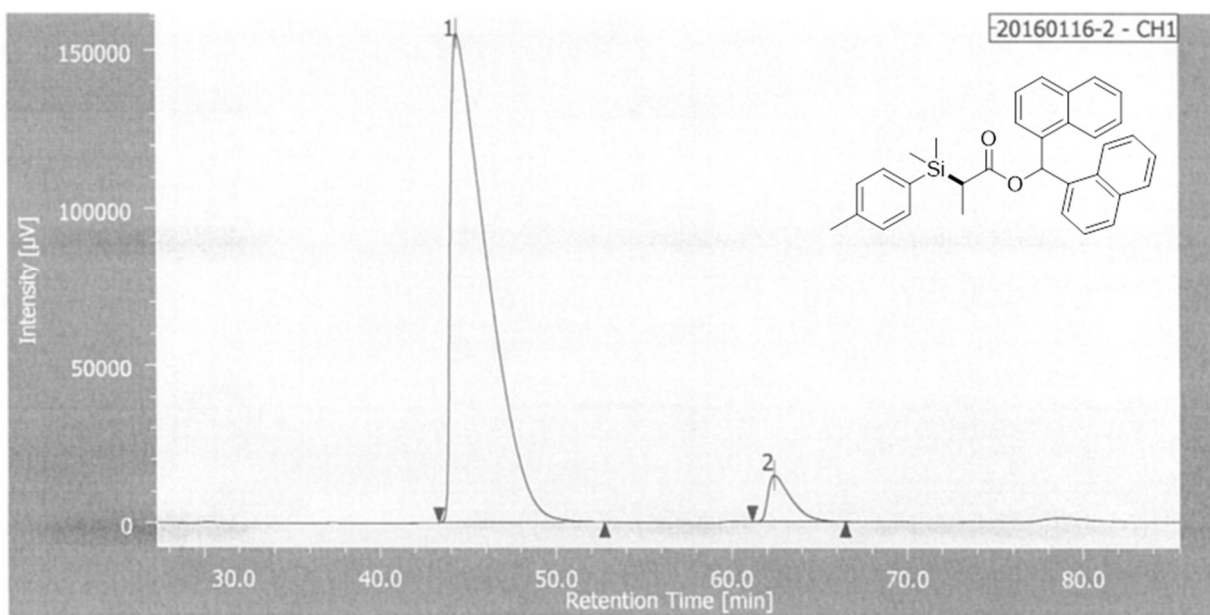
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	11.317	11183505	455993	50.120	60.383
2	13.817	11130094	299175	49.880	39.617



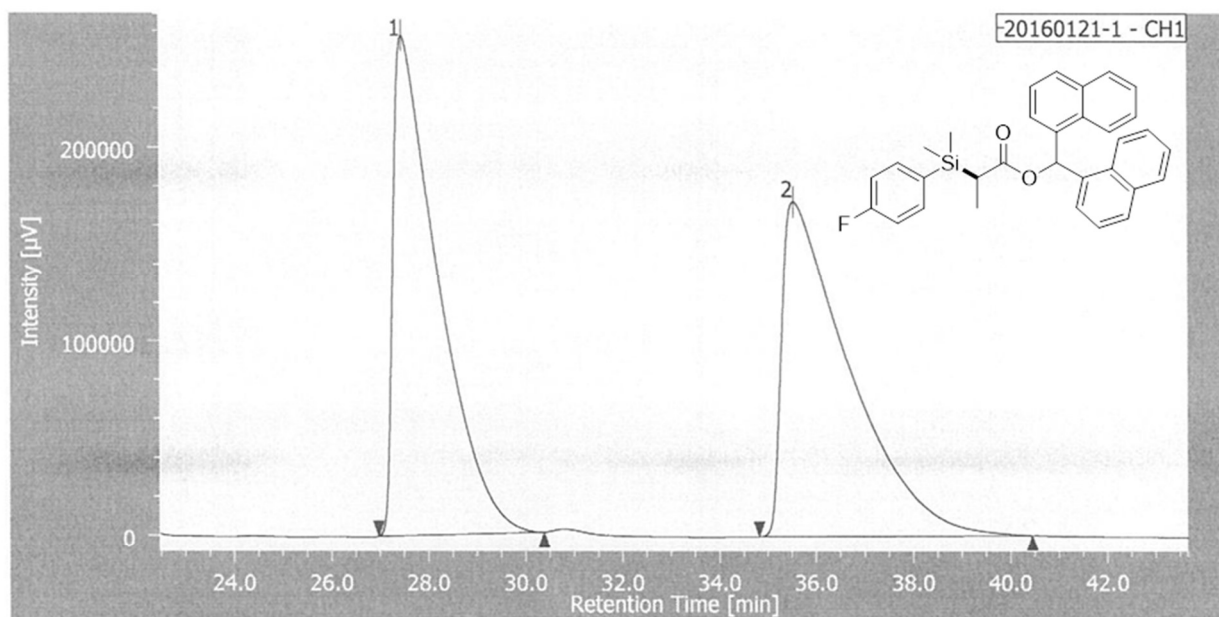
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	10.417	6845550	241709	99.707	99.466
2	12.183	20100	1298	0.293	0.534



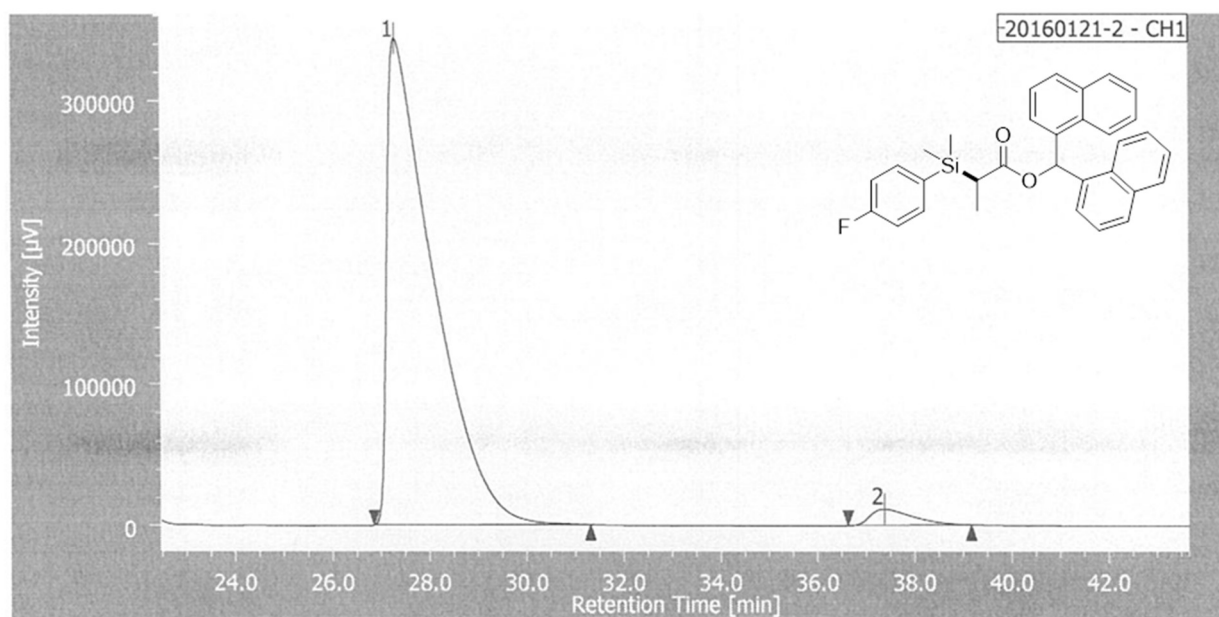
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	46.283	18623992	148896	50.188	60.366
2	63.517	18484712	97759	49.812	39.634



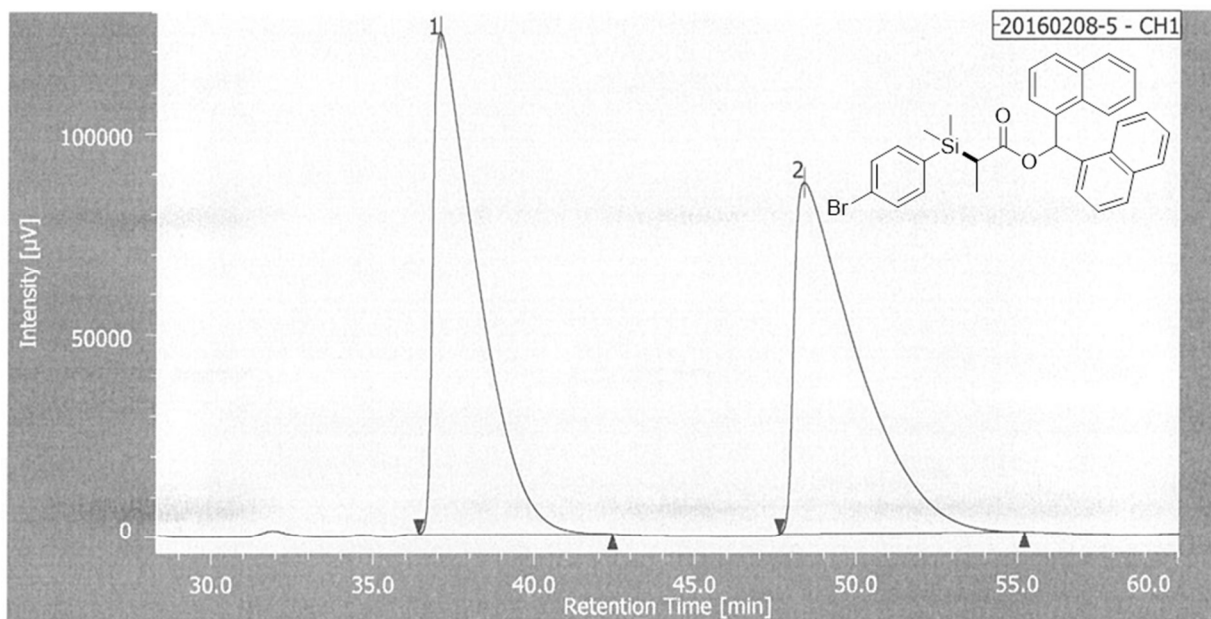
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	44.367	22484327	154947	94.399	91.365
2	62.417	1334044	14644	5.601	8.635



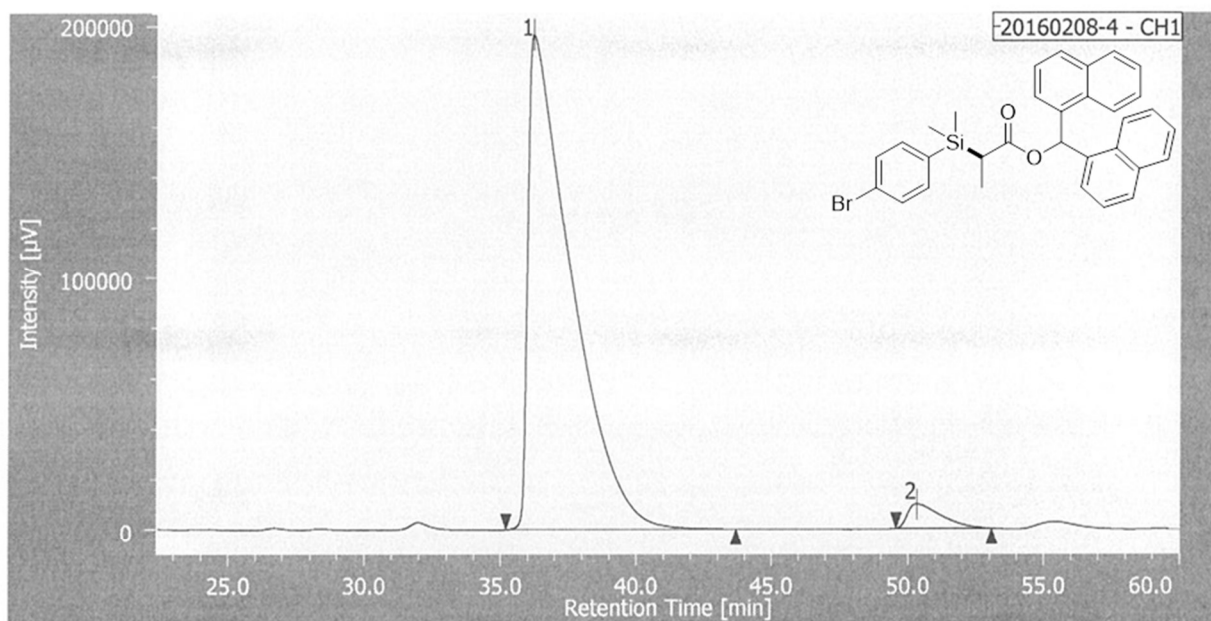
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	27.458	16506491	257847	49.766	59.905
2	35.533	16661700	172580	50.234	40.095



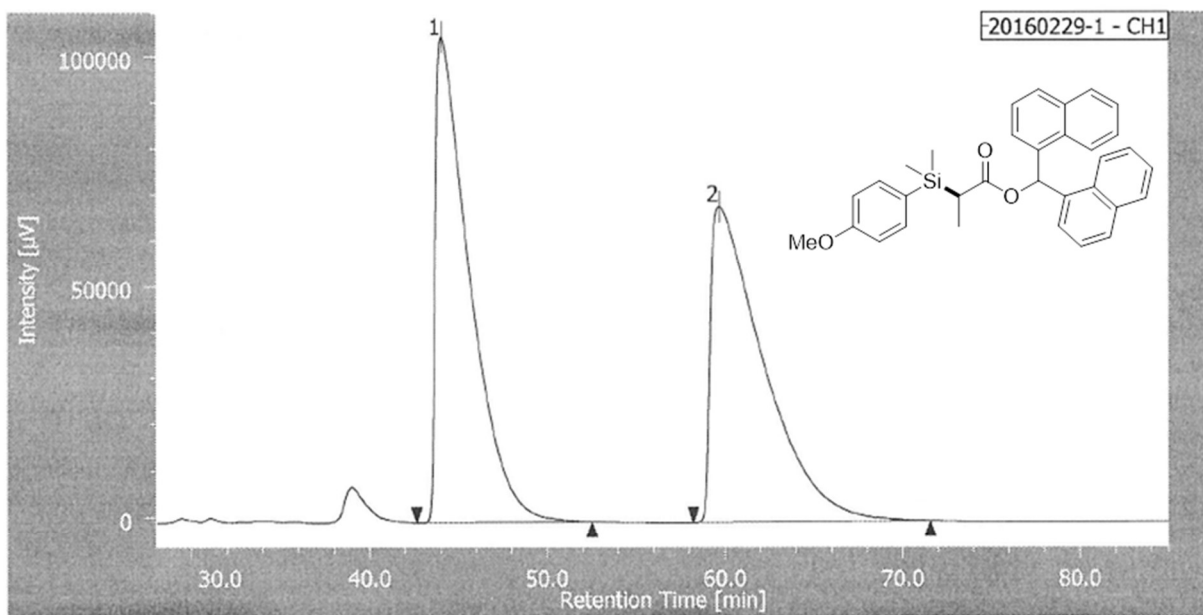
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	27.292	22749793	343584	96.953	96.697
2	37.367	715078	11735	3.047	3.303



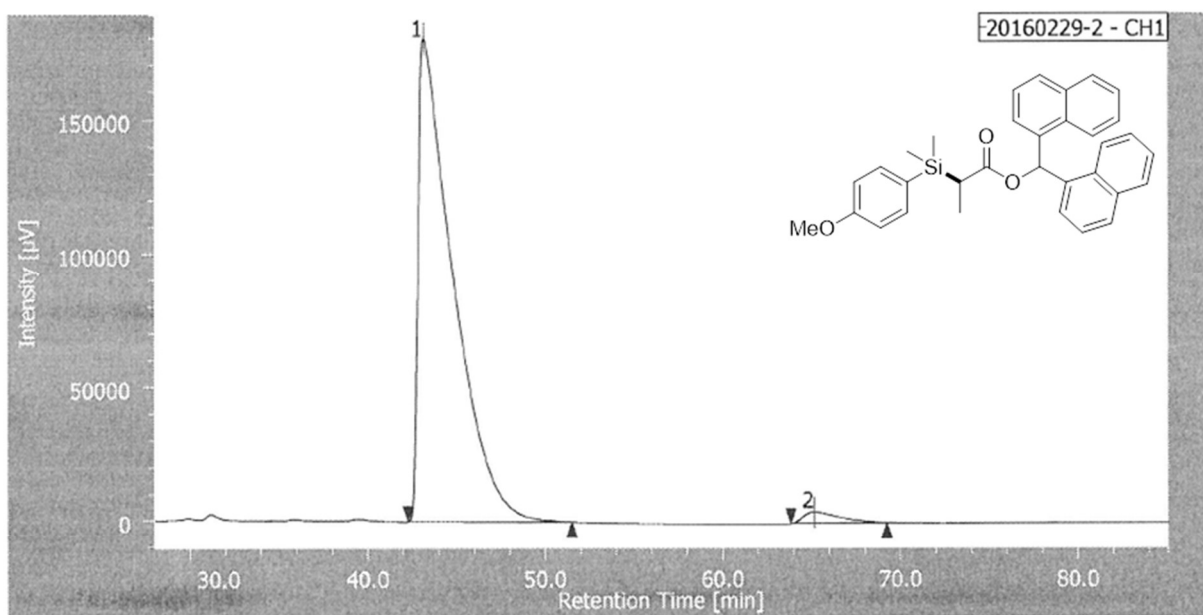
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	37.050	11942922	123947	50.377	58.776
2	48.350	11763938	86932	49.623	41.224



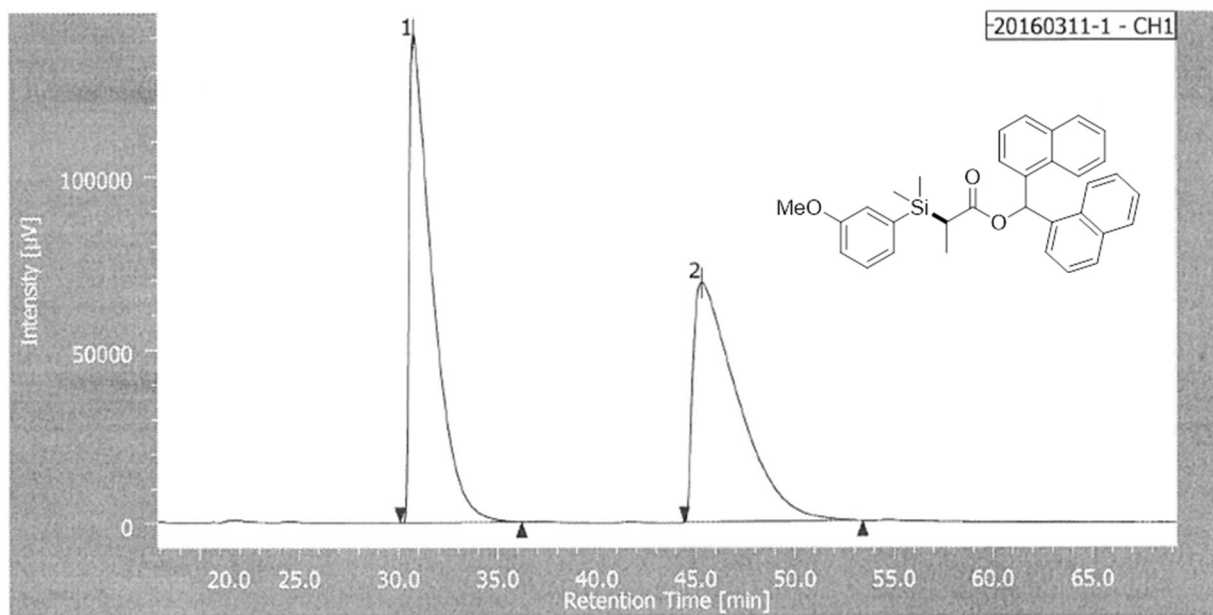
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	36.200	21852146	196529	96.336	95.244
2	50.317	831130	9814	3.664	4.756



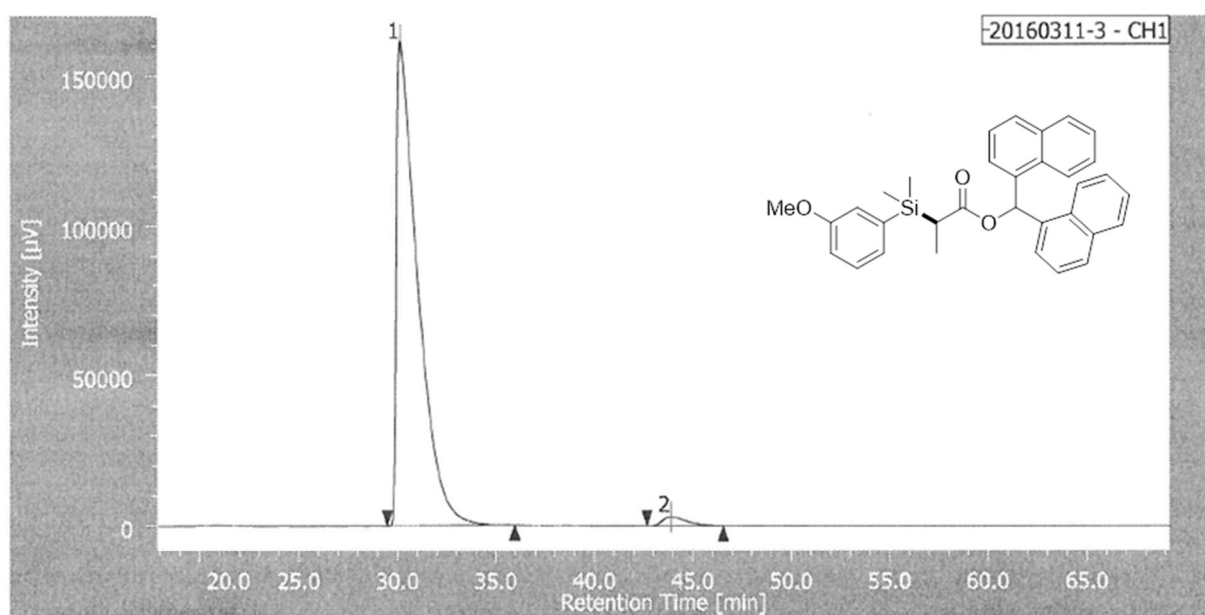
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	44.017	14161549	105247	50.113	60.597
2	59.683	14097438	68438	49.887	39.403



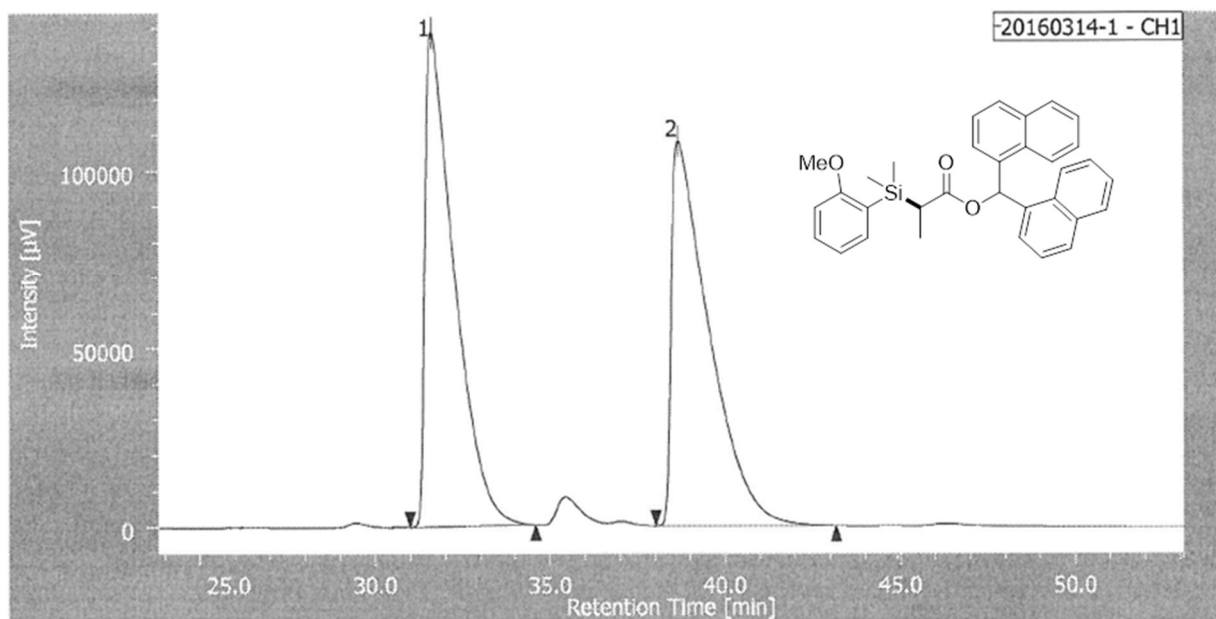
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	43.142	24746209	179914	97.679	97.750
2	65.175	588015	4141	2.321	2.250



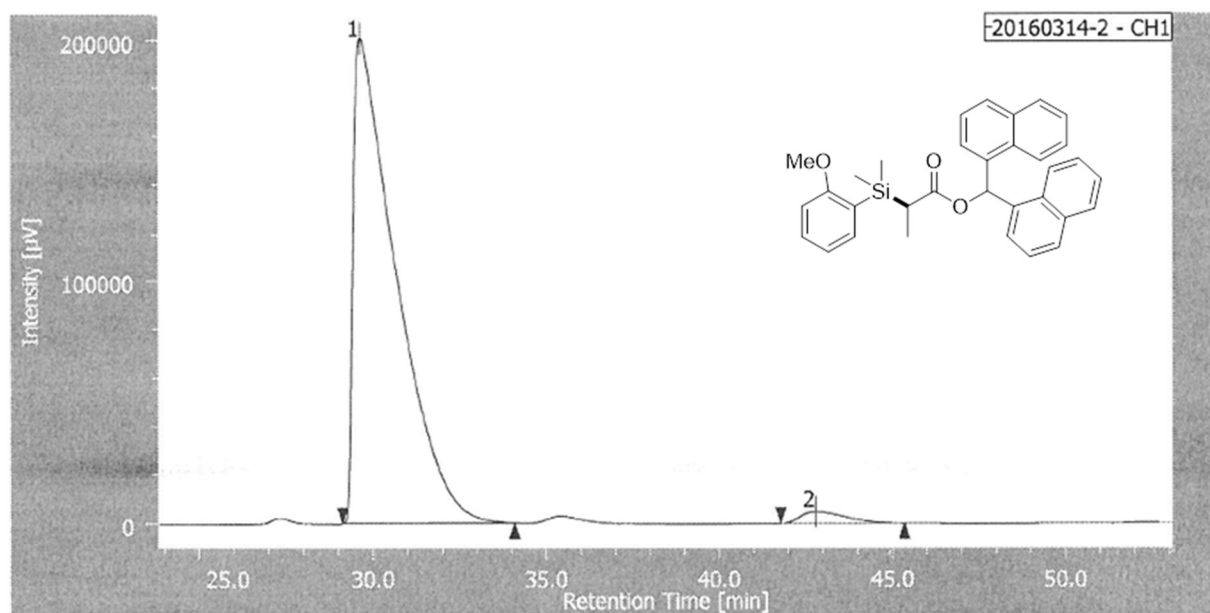
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	30.775	11430656	140554	51.332	67.162
2	45.300	10837645	68724	48.668	32.838



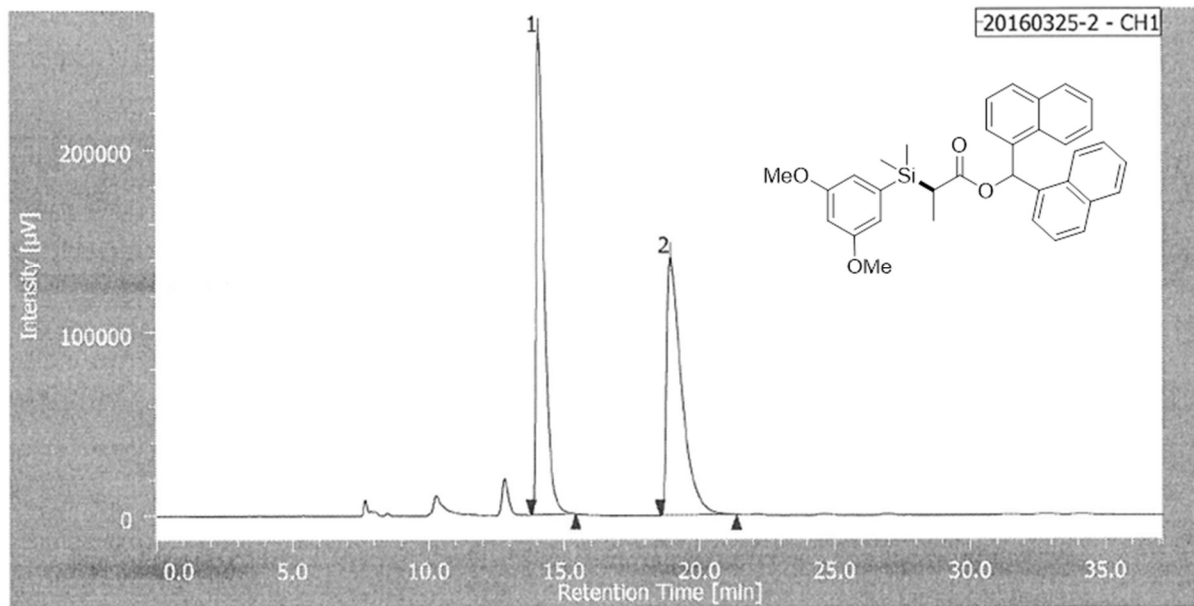
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	30.150	12016097	161655	97.985	98.210
2	43.875	247084	2947	2.015	2.015



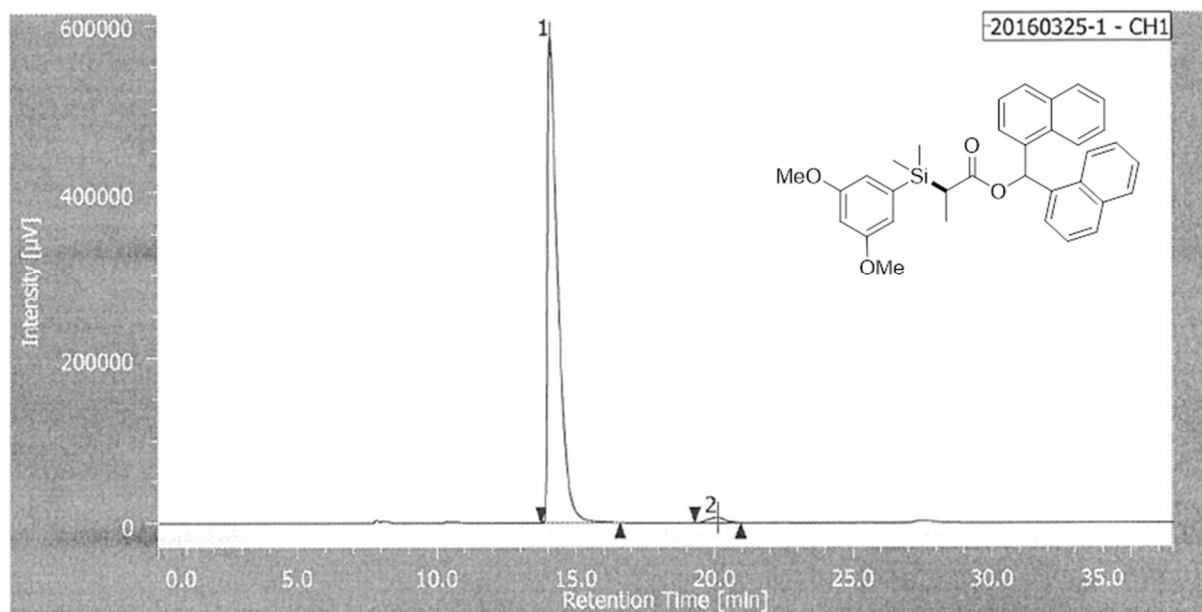
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	31.600	8036730	138511	49.824	56.218
2	38.658	8093594	107871	50.176	43.782



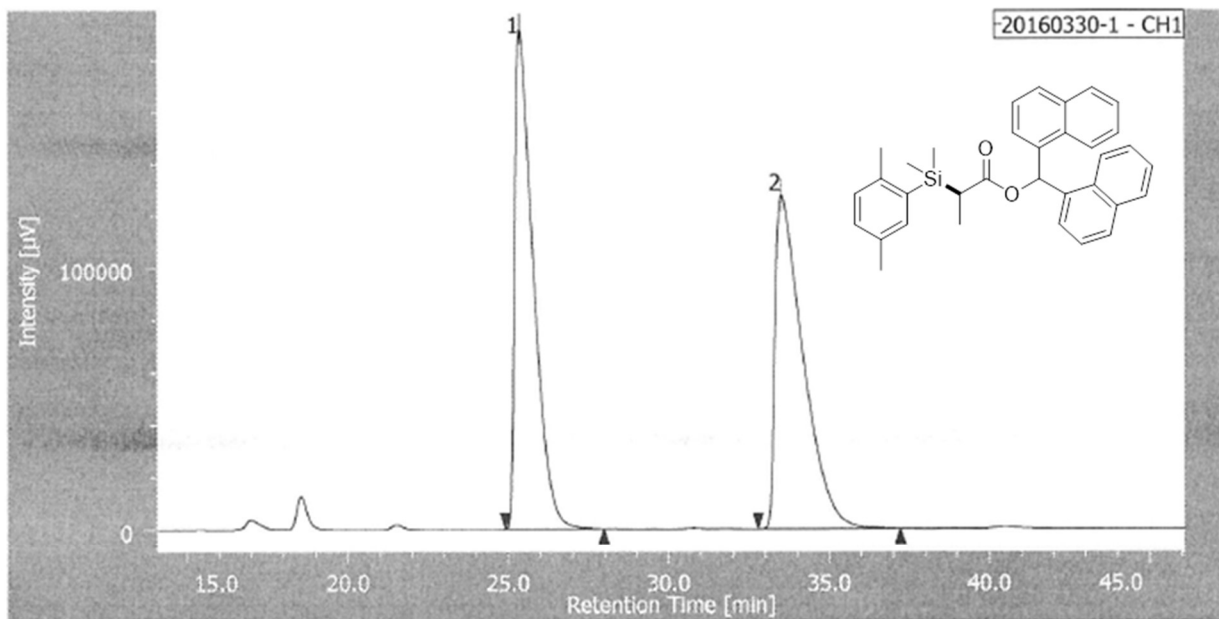
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	29.642	17122402	200642	97.681	97.743
2	42.775	406421	406421	2.319	2.257



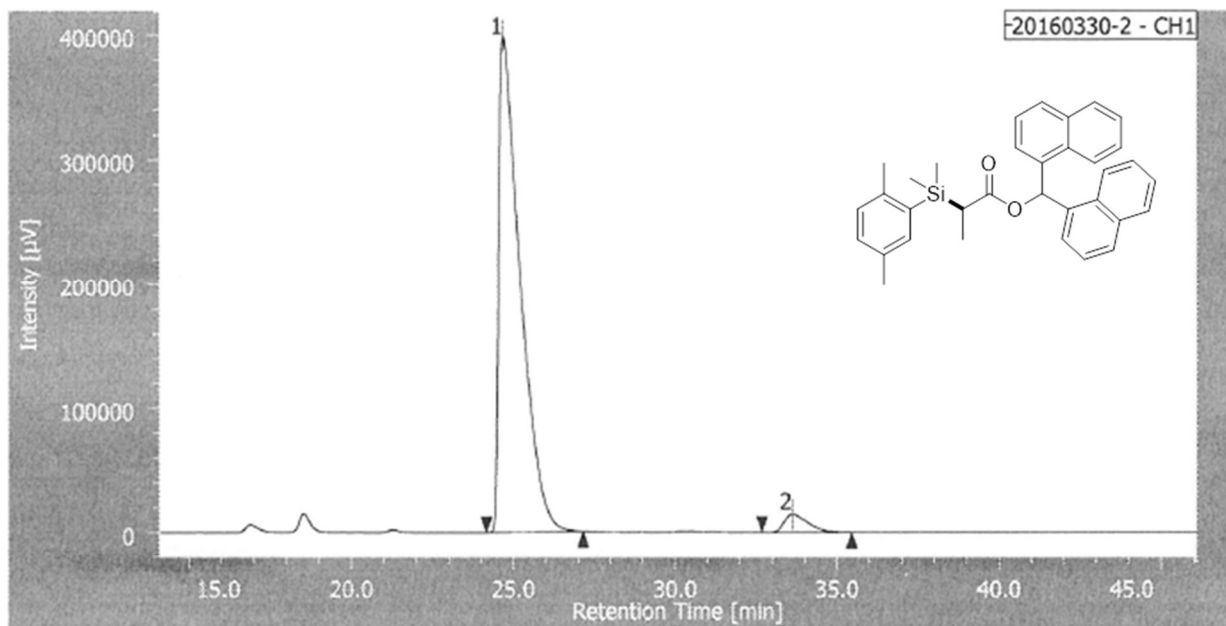
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	14.100	5481137	262192	50.509	65.031
2	18.958	5370721	140986	49.491	34.969



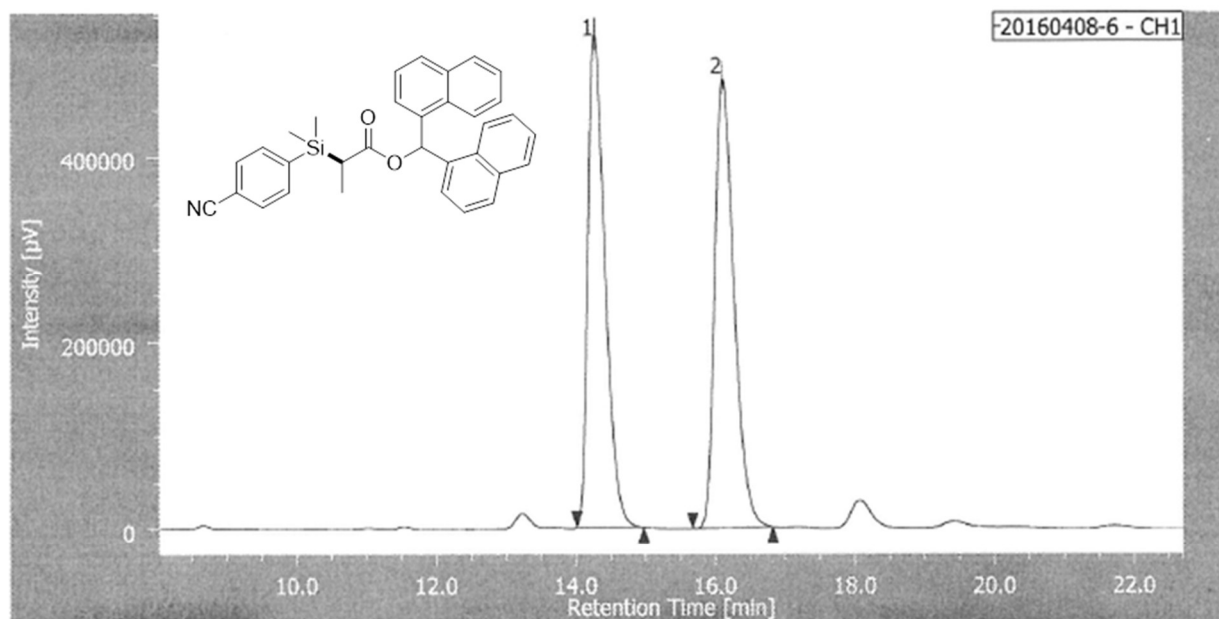
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	14.108	14746886	584786	98.158	98.861
2	20.108	276746	6740	1.842	1.139



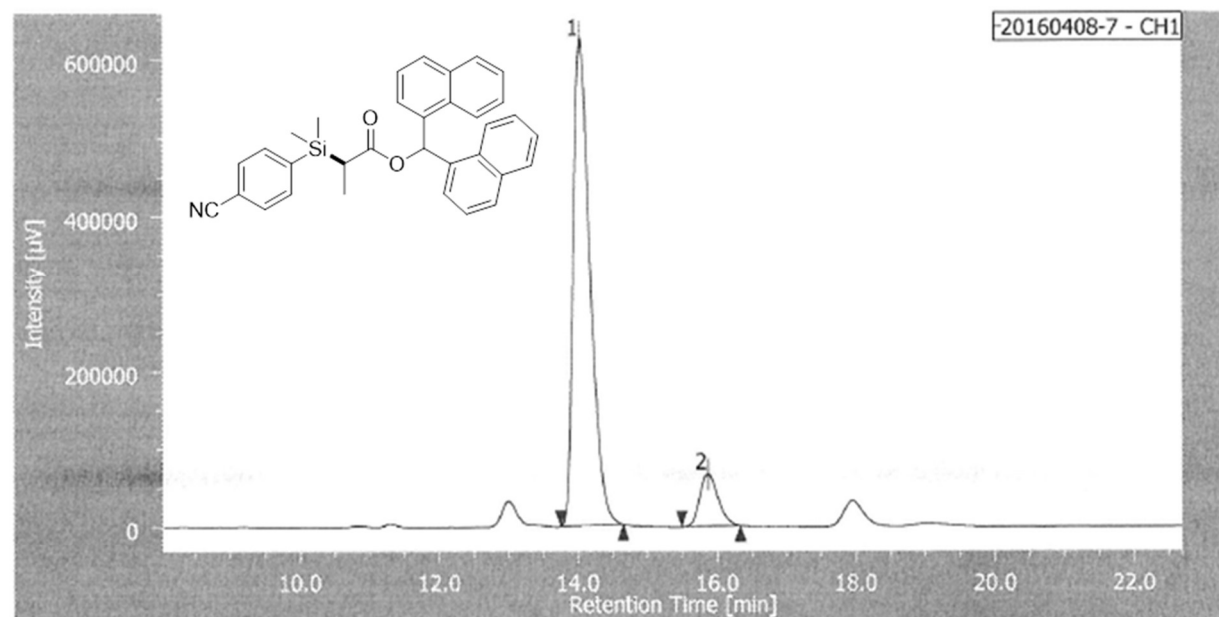
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	25.367	7683508	191412	49.755	59.971
2	33.525	7759058	127764	50.245	40.029



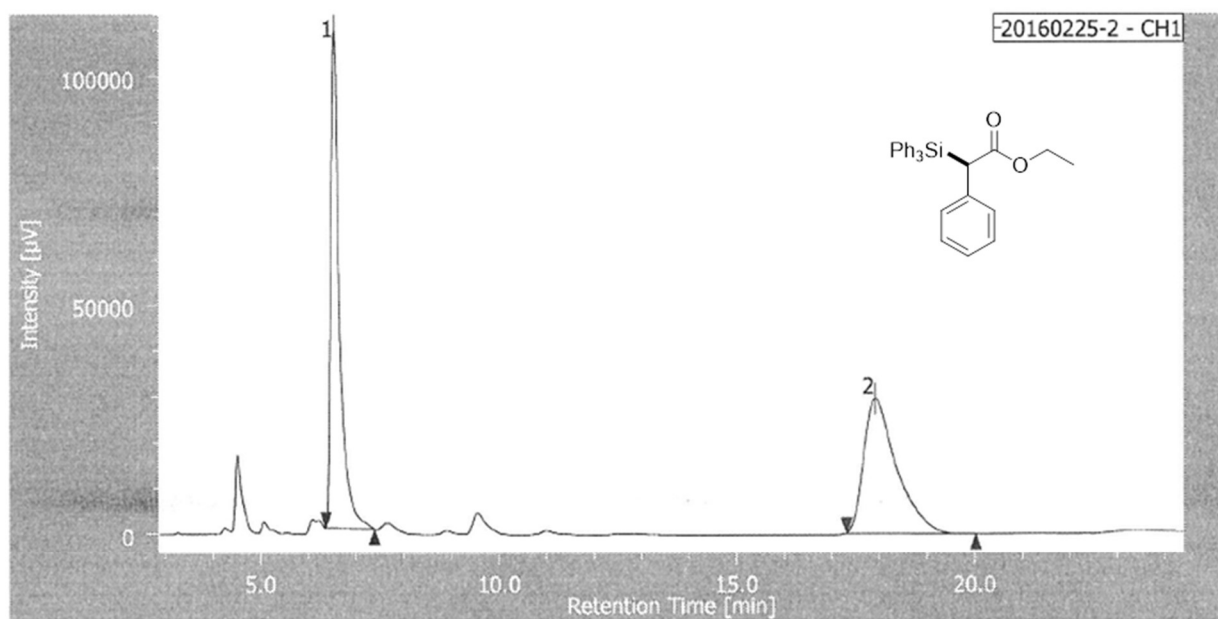
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	24.692	18363996	398575	96.192	96.483
2	33.617	727015	14528	3.808	3.517



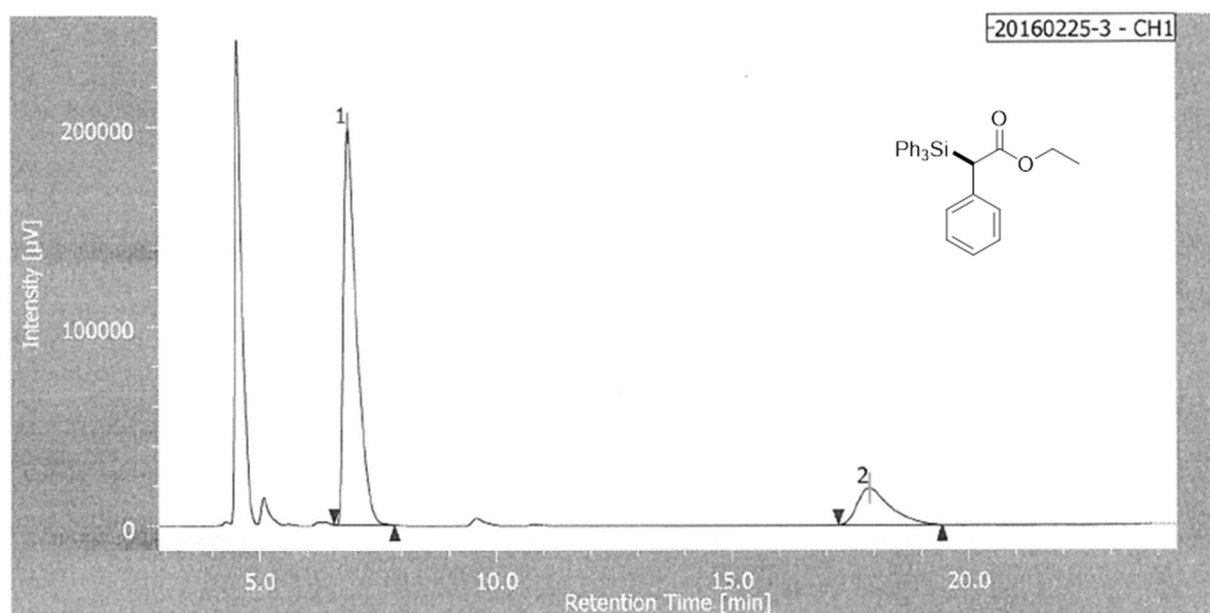
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	14.267	8999624	528932	49.224	52.290
2	16.108	9283309	482607	50.776	47.710



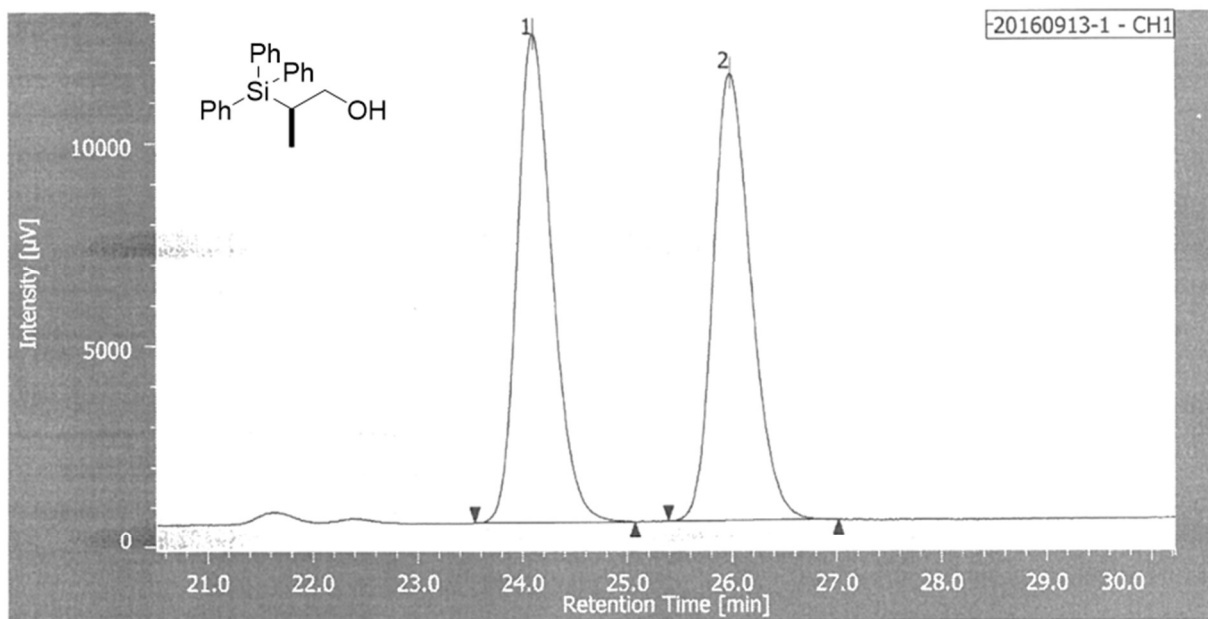
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	14.025	10536798	625347	89.819	90.358
2	15.867	1194375	66727	10.181	9.642



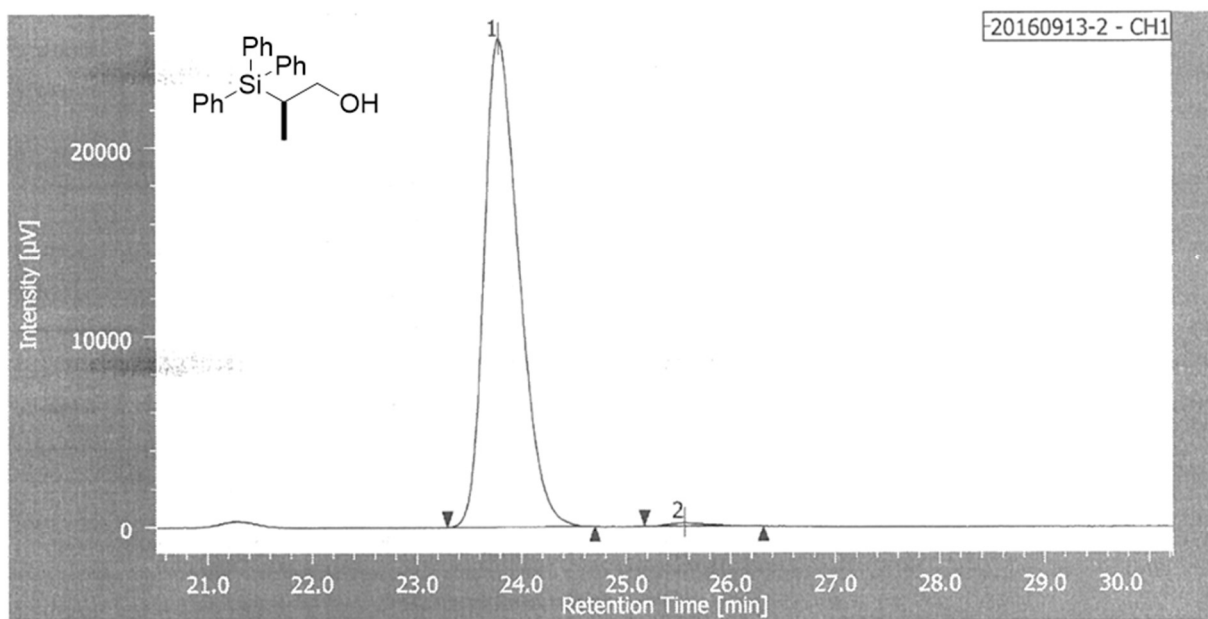
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	6.533	1401680	108716	49.819	78.734
2	17.917	1411887	29364	50.181	21.266



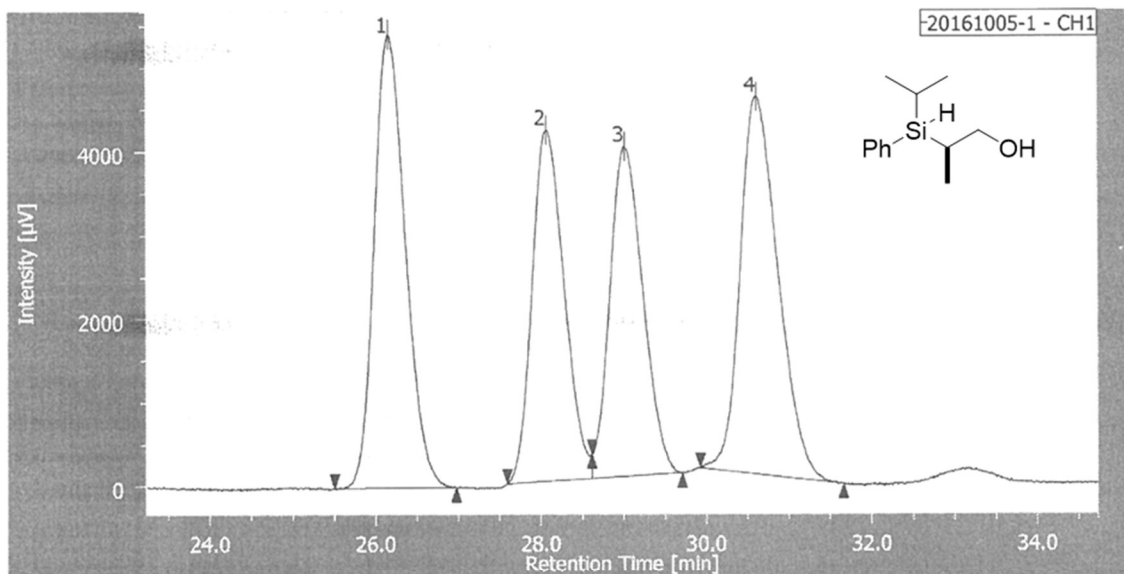
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	6.867	3799493	198828	81.300	91.548
2	17.900	873949	18356	18.700	18.700



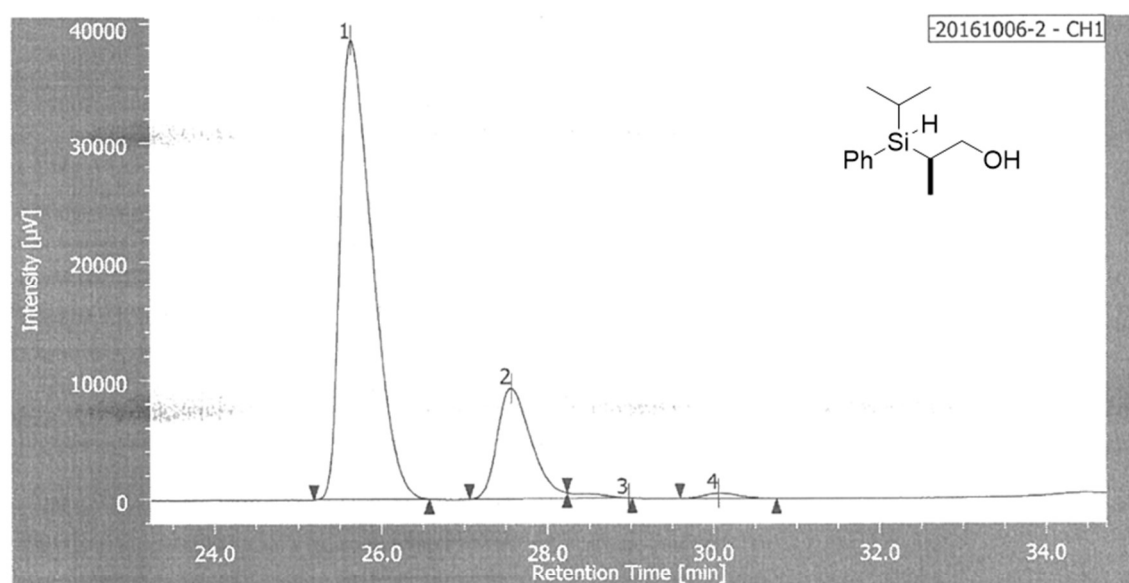
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	24.100	280826	12053	50.119	52.193
2	25.983	279498	11040	49.881	49.807



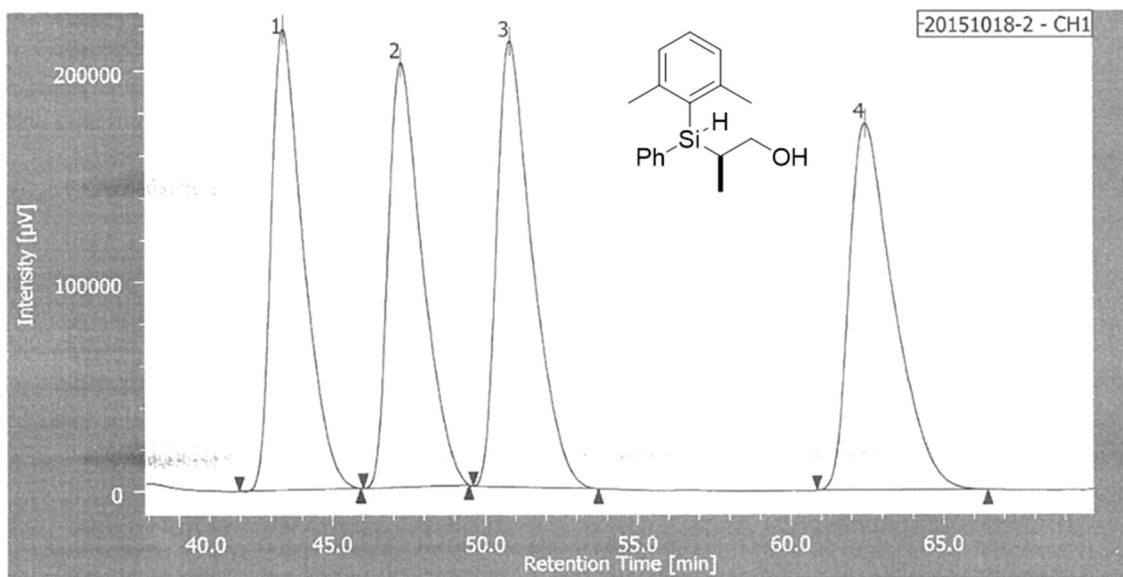
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	23.792	594905	25718	99.187	99.306
2	25.558	4875	180	0.813	0.694



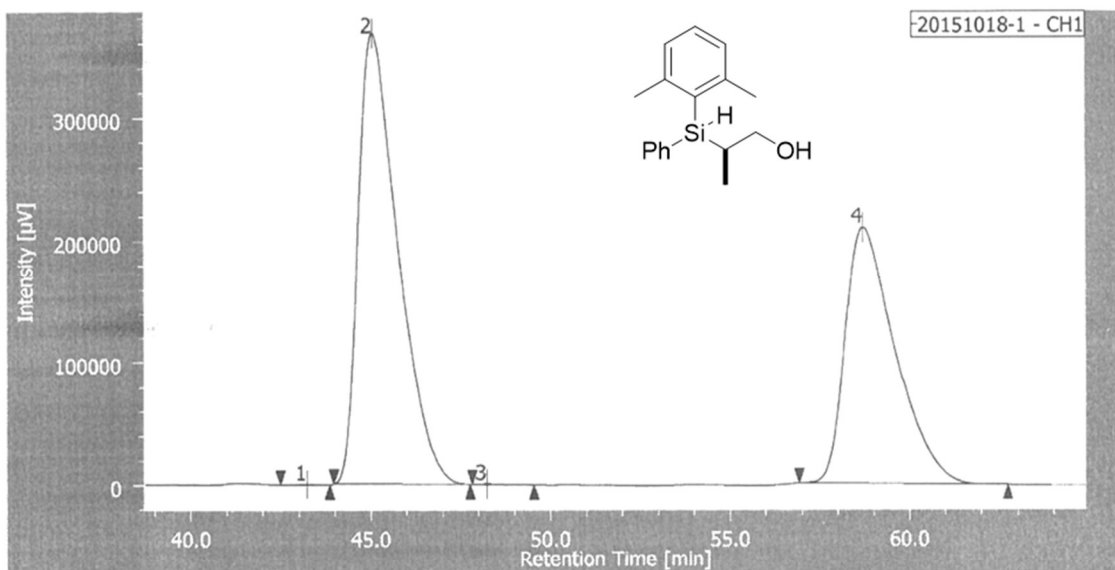
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	26.158	141373	5420	27.822	29.980
2	28.067	113492	4204	22.335	23.254
3	29.017	110044	3947	21.831	21.831
4	30.608	143223	4508	24.936	24.936



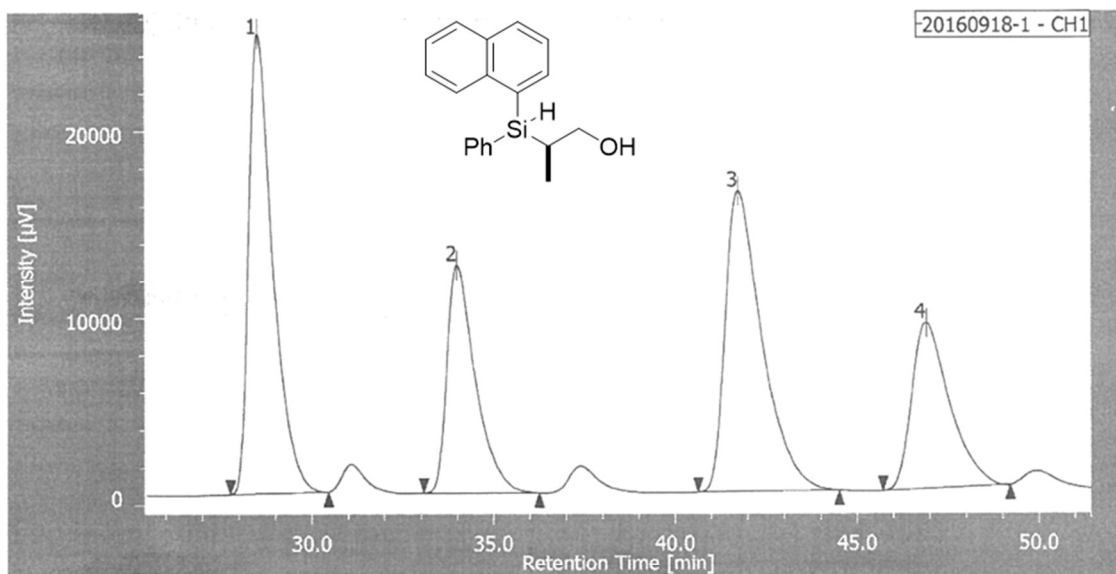
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	25.624	1035084	38648	78.306	79.888
2	27.567	262373	9292	19.850	19.207
3	28.975	11743	1	0.888	0.001
4	30.058	12602	437	0.953	0.904



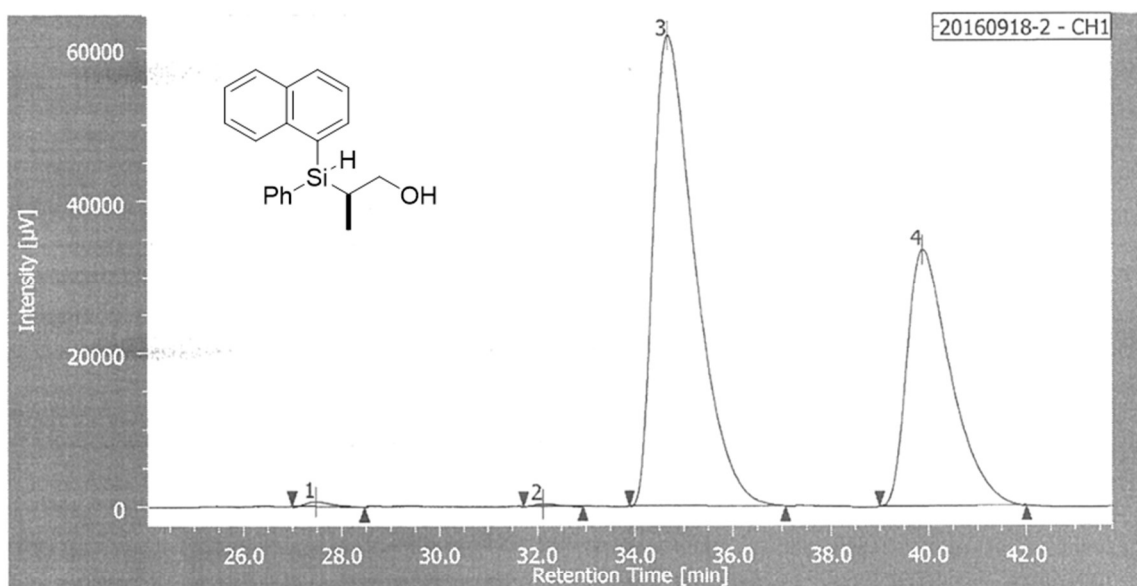
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	43.408	16137621	218937	24.104	27.121
2	47.250	15743903	201863	23.516	25.006
3	50.825	17363421	211889	25.935	26.248
4	62.458	17703811	174567	26.444	21.625



PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	43.225	12448	397	0.026	0.069
2	45.050	28245553	367478	58.029	63.544
3	48.233	28957	458	0.059	0.079
4	58.700	20387557	209974	41.885	36.308

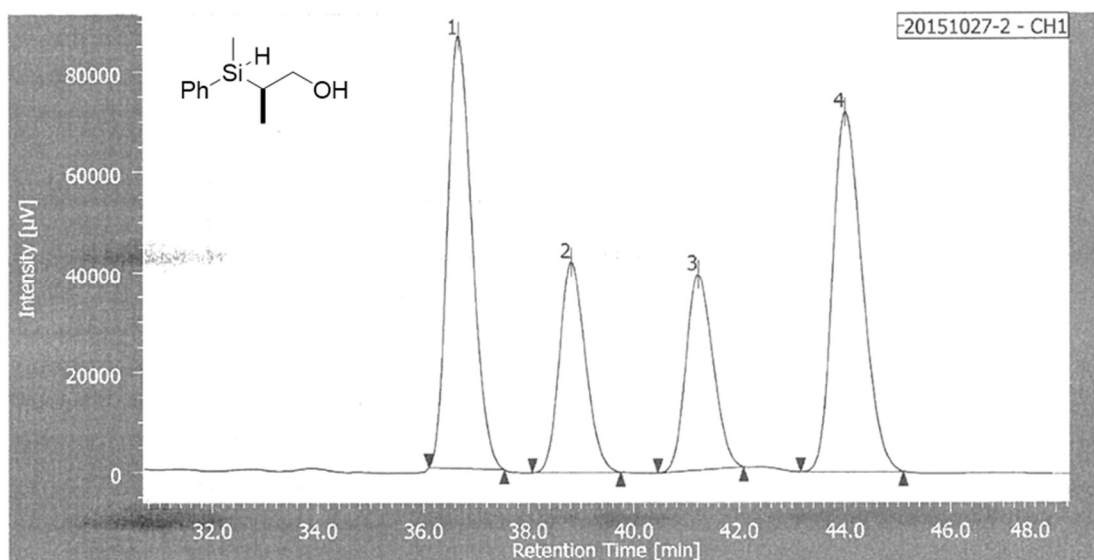


PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	28.525	1125041	24584	31.546	39.819
2	34.000	664590	12204	18.635	19.768
3	41.742	1133145	16099	31.773	26.075
4	46.900	643578	8852	18.046	14.338

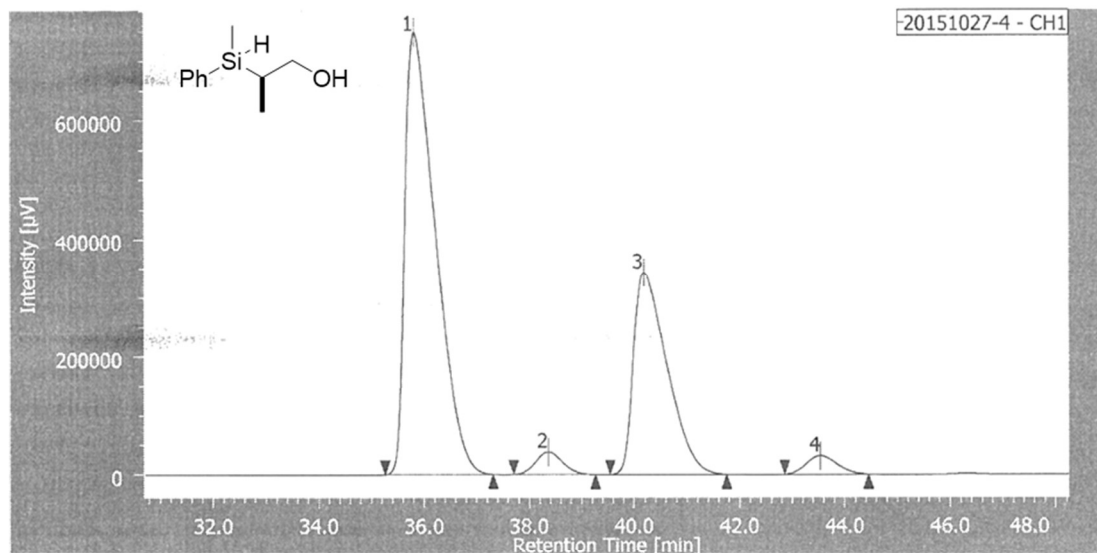


PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	27.475	21333	608	0.371	0.633
2	32.108	8974	309	0.156	0.321
3	34.675	3647355	61553	63.468	64.084
4	39.883	2069089	33581	36.005	34.962

Temperature effect (-5 °C)

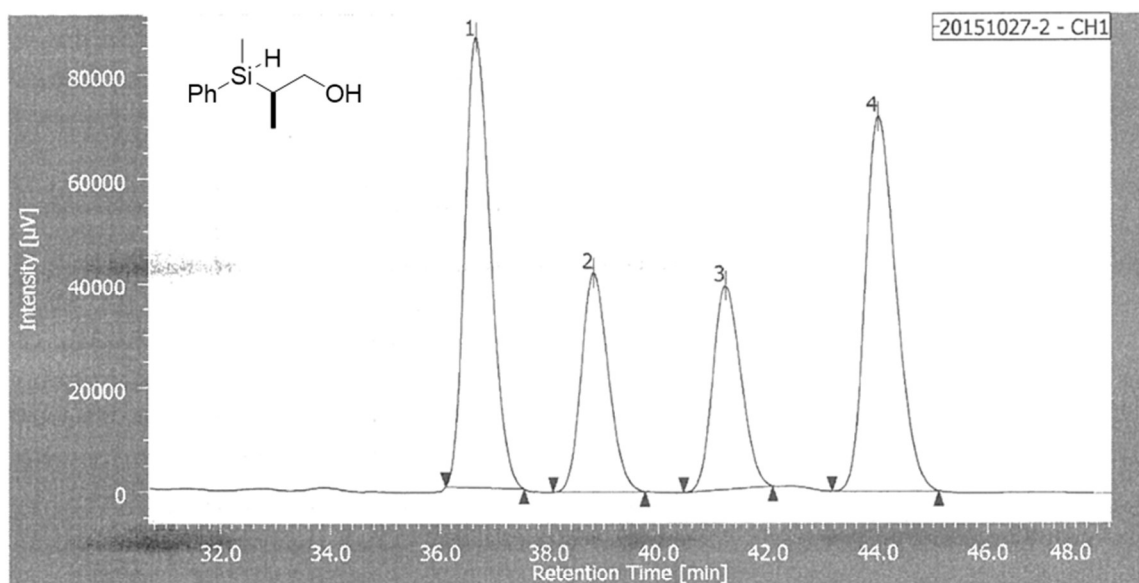


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	36.667	2813400	86285	33.184	36.038
2	38.817	1447198	42115	17.070	17.590
3	41.225	1400186	39211	16.515	16.377
4	44.008	2817317	71816	33.231	29.995

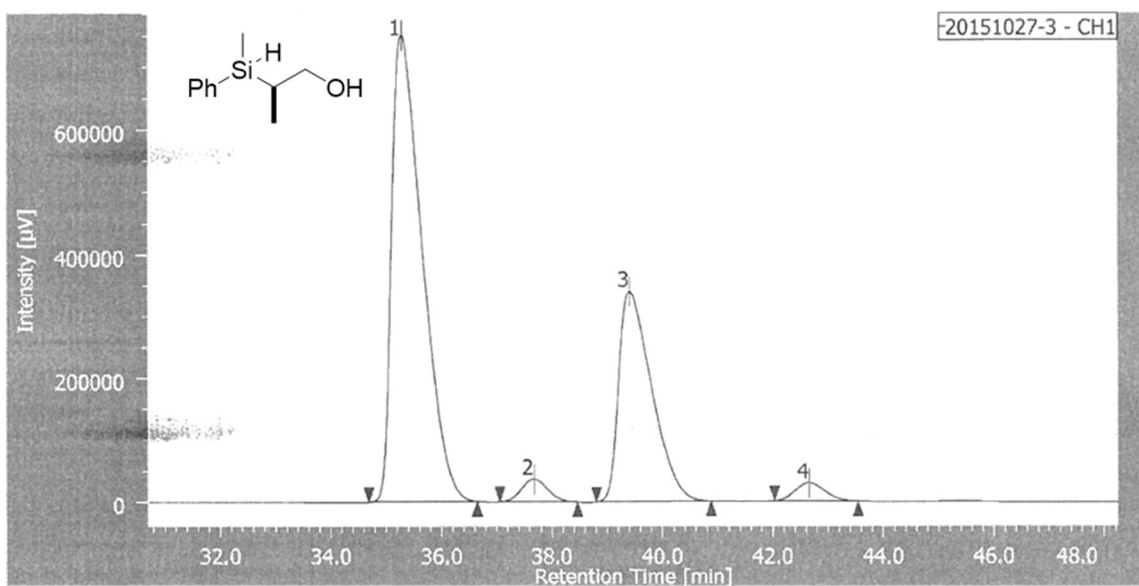


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	35.817	30195384	747198	63.182	64.510
2	38.358	1334580	37858	2.793	3.269
3	40.183	15024010	342304	31.437	29.553
4	43.533	1237039	30908	2.588	2.668

Temperature effect (-10 °C)

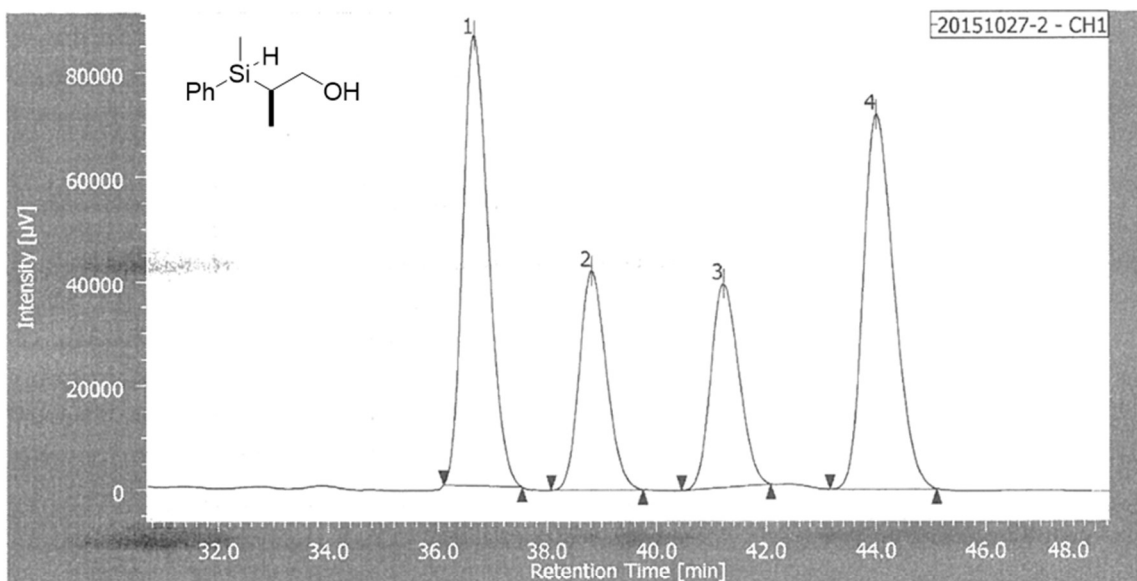


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	36.667	2813400	86285	33.184	36.038
2	38.817	1447198	42115	17.070	17.590
3	41.225	1400186	39211	16.515	16.377
4	44.008	2817317	71816	33.231	29.995

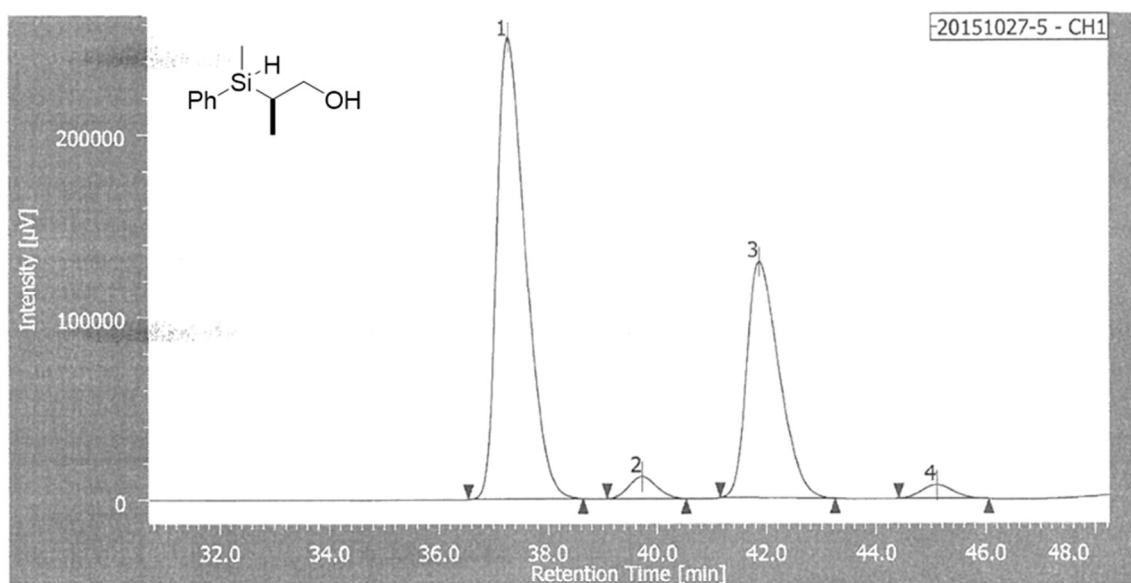


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	35.275	28672984	750944	63.712	64.888
2	37.667	1196990	36476	2.660	3.152
3	39.408	14038291	340673	31.193	29.437
4	42.650	1095925	29197	2.435	2.523

Temperature effect (-30 °C)

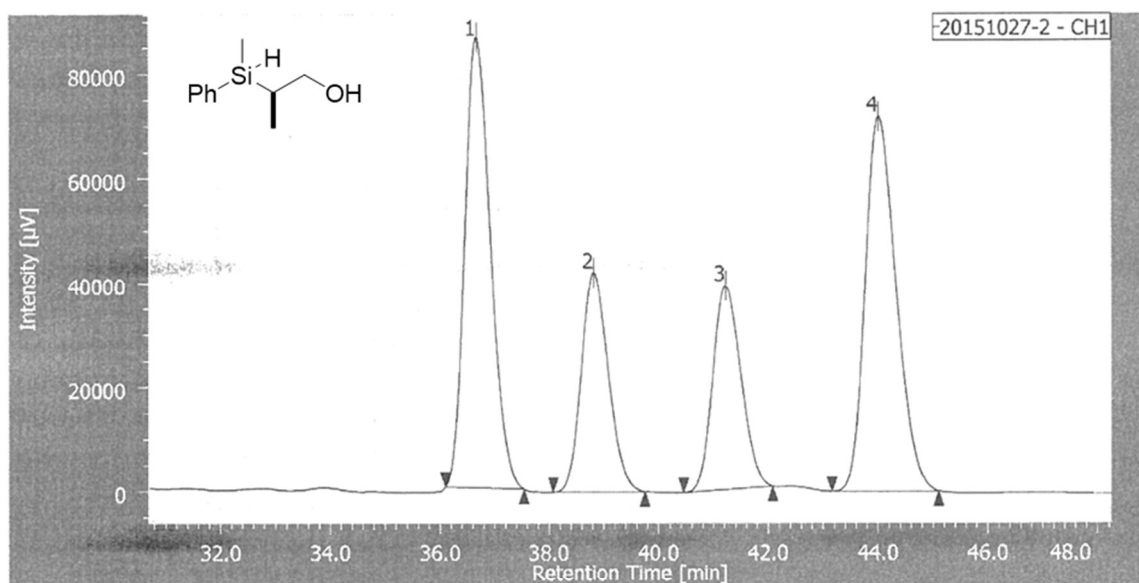


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	36.667	2813400	86285	33.184	36.038
2	38.817	1447198	42115	17.070	17.590
3	41.225	1400186	39211	16.515	16.377
4	44.008	2817317	71816	33.231	29.995

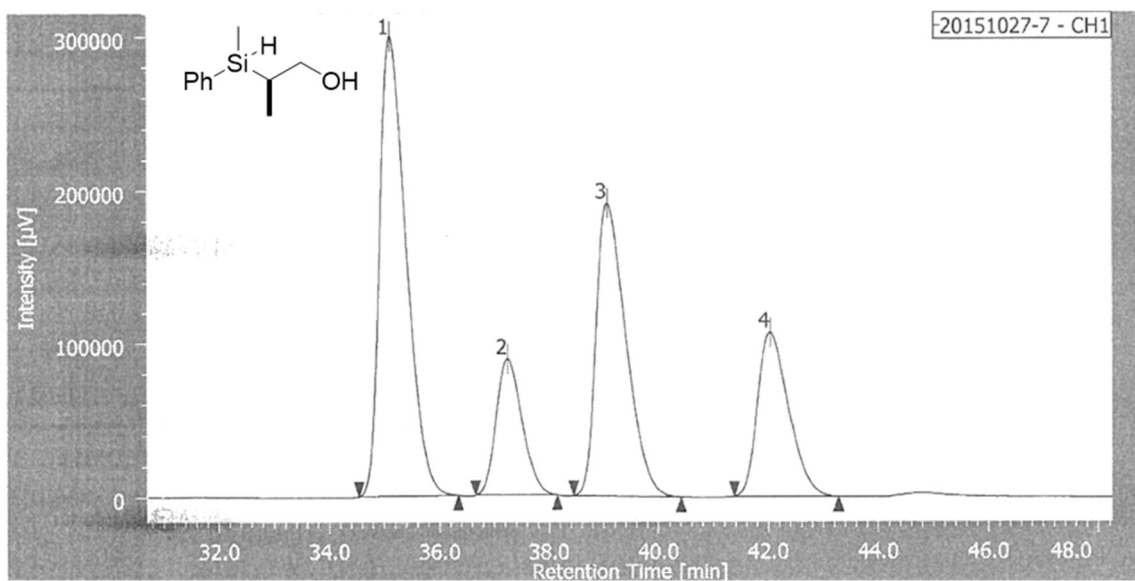


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	37.275	9224996	252308	60.500	62.892
2	39.717	421033	11909	2.761	2.969
3	41.867	5304038	129535	34.785	32.289
4	45.092	297931	7422	1.954	1.850

Substrate screening (from ethyl (2R, 3S)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate)

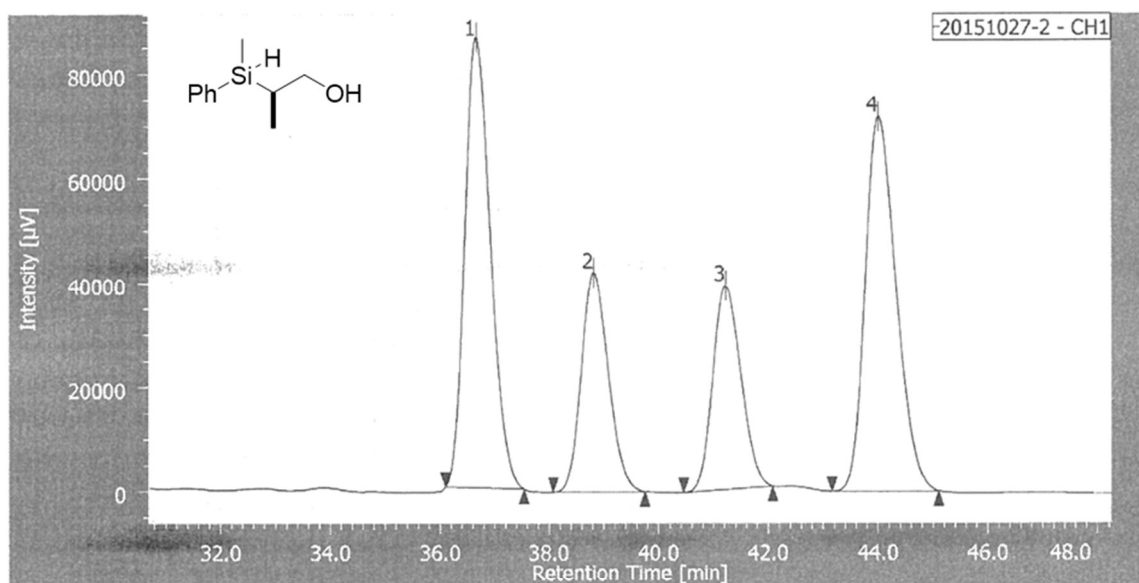


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	36.667	2813400	86285	33.184	36.038
2	38.817	1447198	42115	17.070	17.590
3	41.225	1400186	39211	16.515	16.377
4	44.008	2817317	71816	33.231	29.995

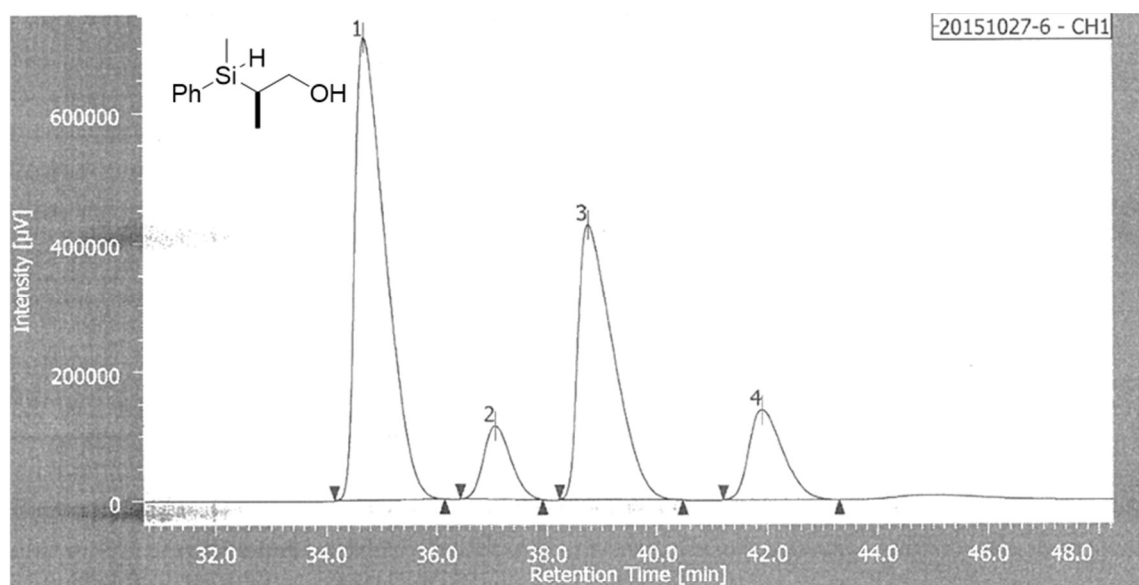


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	35.108	9973805	299491	41.013	43.685
2	37.242	2920294	88391	12.009	12.893
3	39.067	7227860	191035	29.722	27.865
4	42.033	4196426	106656	17.256	15.557

Substrate screening (from tert-butyl (2R, 3S)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate)

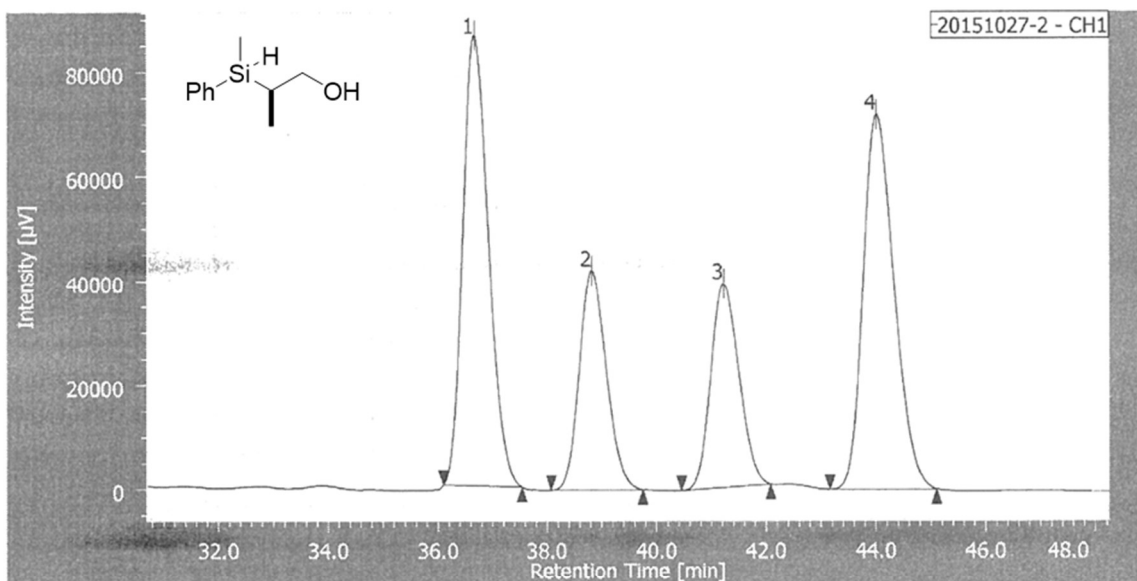


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	36.667	2813400	86285	33.184	36.038
2	38.817	1447198	42115	17.070	17.590
3	41.225	1400186	39211	16.515	16.377
4	44.008	2817317	71816	33.231	29.995

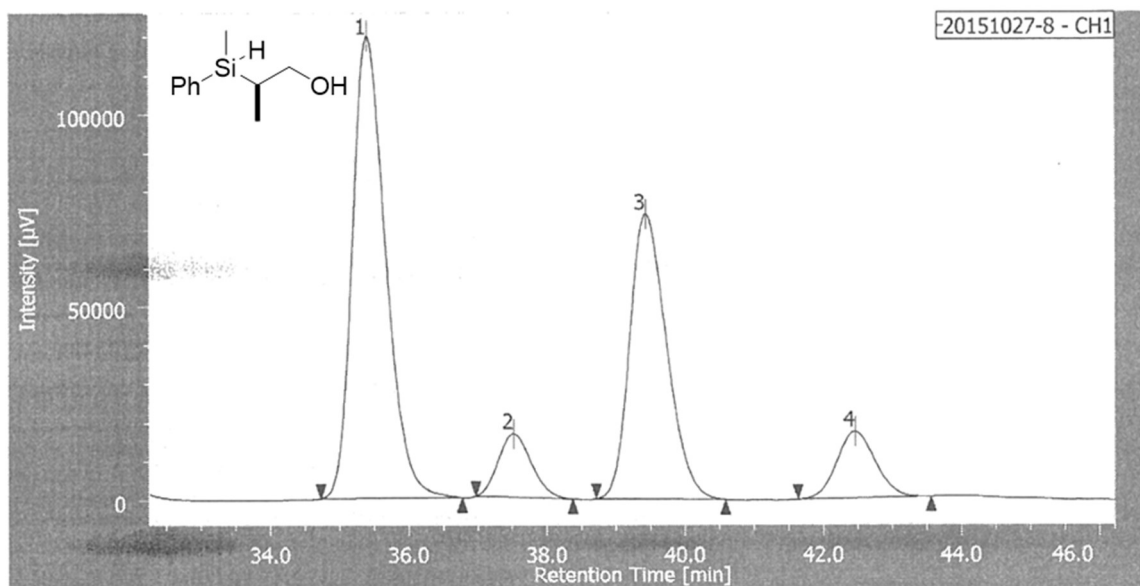


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	34.692	27759104	714719	49.012	51.225
2	37.067	3945322	114016	6.966	8.172
3	38.750	19017697	426683	33.578	30.581
4	41.900	5914687	139836	10.443	10.022

Substrate screening (from benzhydryl (2R, 3S)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate)

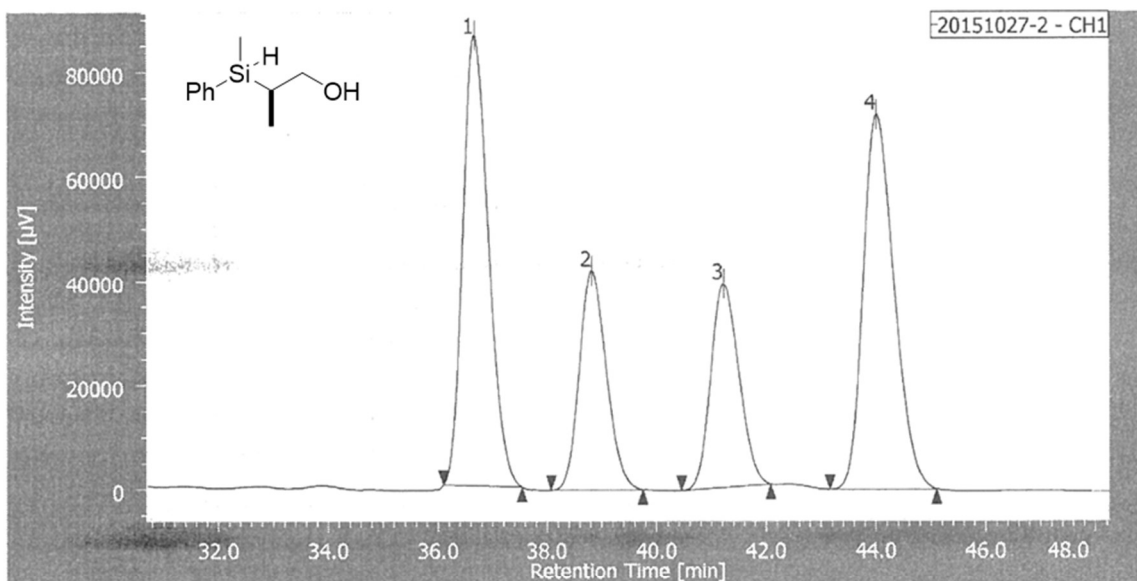


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	36.667	2813400	86285	33.184	36.038
2	38.817	1447198	42115	17.070	17.590
3	41.225	1400186	39211	16.515	16.377
4	44.008	2817317	71816	33.231	29.995

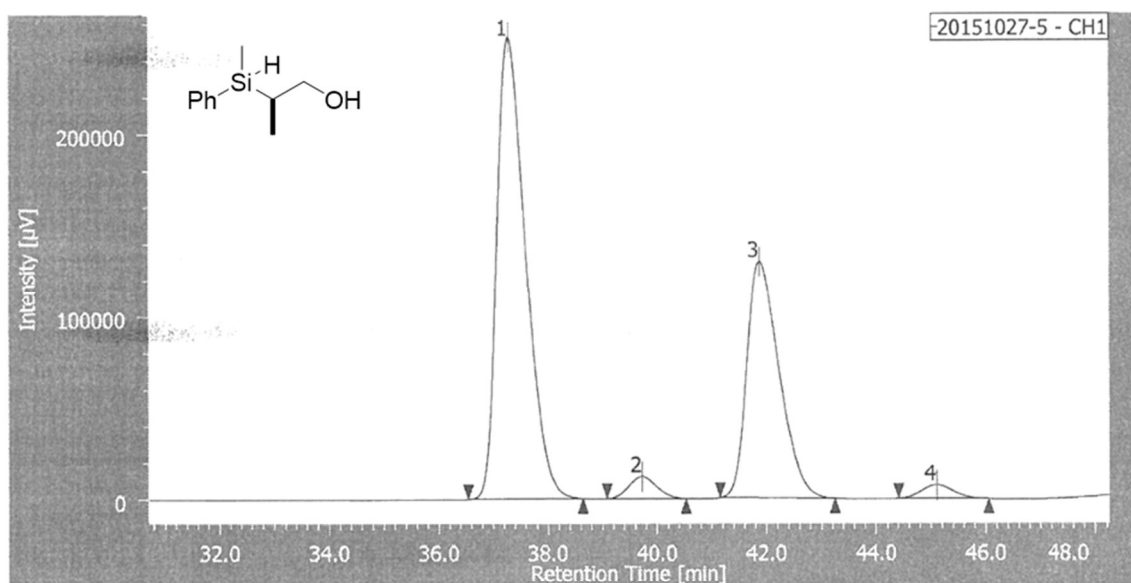


PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA%	HEIGHT%
1	35.400	4009382	119645	50.387	52.651
2	37.525	548814	16450	6.897	7.239
3	39.433	2729895	73880	34.307	32.512
4	42.458	669049	17265	8.408	7.598

Substrate screening (from di(naphthalen-1-yl)methyl (2R, 3S)-2-(methyl(phenyl)silyl)propanoate)



PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	36.667	2813400	86285	33.184	36.038
2	38.817	1447198	42115	17.070	17.590
3	41.225	1400186	39211	16.515	16.377
4	44.008	2817317	71816	33.231	29.995



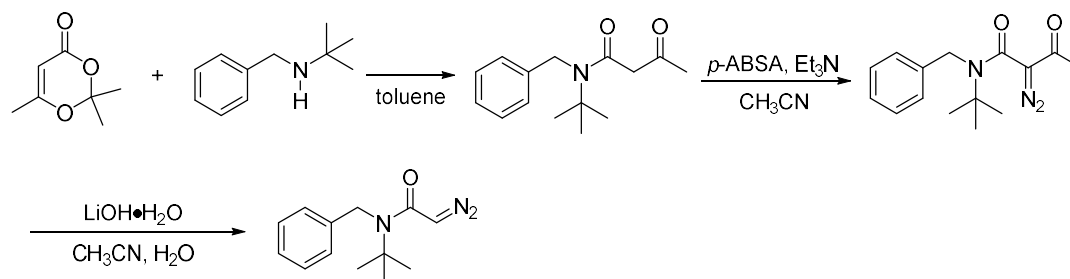
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA%	HEIGHT%
1	37.275	9224996	252308	60.500	62.892
2	39.717	421033	11909	2.761	2.969
3	41.867	5304038	129535	34.785	32.289
4	45.092	297931	7422	1.954	1.850

10-5. Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾアセトアミド類の不斉分子内C-H挿入反応

General: All reactions were performed under an atmosphere of argon unless otherwise noted. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was purchased from Kanto Chemical Co., Inc.. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC), glass plates pre-coated with silica gel Merck KGaA 60 F₂₅₄, layer thickness 0.2 mm. The products were visualized by irradiation with UV light or by treatment with a solution of phosphomolybdic acid or by treatment with a solution of *p*-anisaldehyde. Column chromatography was performed using silica gel (Merck, Art. No. 7734) or aluminium oxide 90 standardized (Merck, Art. No. 101097). ¹H NMR (500 MHz, 400 MHz) and ¹³C NMR (125 MHz, 100 MHz) spectra were recorded on JEOL JNM-ECX500, JEOL JNM-ECS400 spectrometer. Chemical shifts are reported as δ values (ppm) relative to CDCl_3 (7.26 ppm). Optical rotations were performed with a JASCO P-1030 polarimeter at the sodium D line (1.0 ml sample cell). Enantiomeric excesses were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) analyses with a JASCO GULLIVER using Daicel CHIRALPAK or CHIRALCEL columns. DART mass (positive mode) analyses were performed on a LC-TOF JMS-T100LP. All calculations were used by density functional theory (DFT) using the Gaussian 09 program. The LanL2DZ basis set for Ru and 6-31G(d) for other atoms in combination with the M06-2X hybrid functional were used for all calculations.

10-5-1. Preparation of Diazoacetamides

N-benzyl-N-(tert-butyl)-2-diazoacetamide

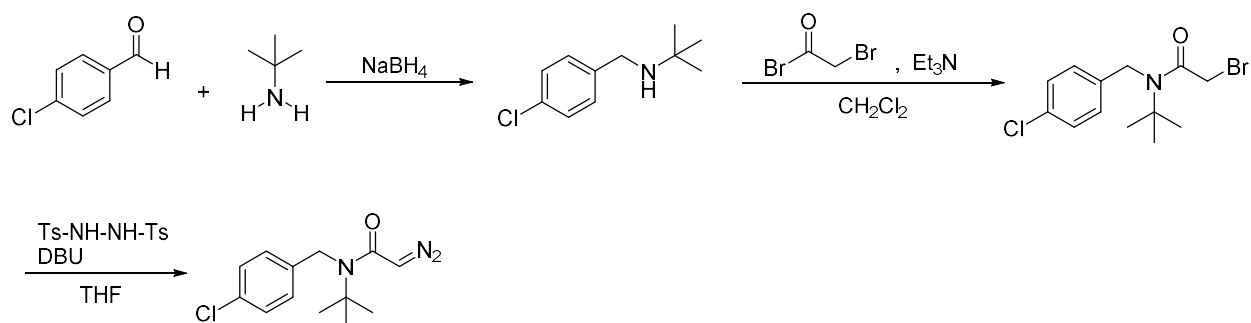


A solution of N-tert-butylbenzylamine (0.91 mL, 5 mmol, 1 equiv.) in toluene (20 mL) was added 2,2,6-trimethyl-4H,1,3-dioxine-4-one (0.73 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv.), the reaction mixture was refluxed at 110 °C for 2h. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography to give N-benzyl-N-(tert-butyl)-3-oxobutanamide (1.05 g, 4.2 mmol, 85% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.18 (m, 4H), 4.97 (s, 0.8H), 4.56 (s, 2H), 3.44 (s, 0.9H), 2.23 (s, 1.2H), 1.84 (s, 1.8H), 1.45 (s, 9H) ppm.

Reactant (628 g, 2.54 mmol, 1 equiv.) and p-ABSA (915 g, 3.81 mmol, 1.5 equiv.) in CH₃CN (13 mL) was added Et₃N (0.7 mL, 5.08 mmol, 2 equiv.) slowly at 0 °C, and the resulting mixture was stirring at room temperature overnight. Ether (8 mL) was then added, and the sulfonamide solid formed during the reaction was filtered through celite. The solid was washed with ether (8 mL), and the ether washing was combined with the filtrate. The combined organic layer was washed with NH₄Cl aq. (13 mL), followed by NaCl aq. (13 mL), NaHCO₃ aq. (13 mL), then dried over Na₂SO₄. After evaporating the solvent, the residue was purified by column chromatography (Hex/EA = 9/1) to give N-benzyl-N-(tert-butyl)-2-diazo-3-oxobutanamide (266 mg, 0.97 mmol, 38% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, *J* = 7.64 Hz), 7.26 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (s, 9H) ppm.

Diazoacetamide (266 mg, 0.97 mmol, 1 equiv.) was dissolved in mixture of acetonitrile (4 mL) and water (1 mL), and LiOH·H₂O (162.8 mg, 3.88 mmol, 4 equiv.) was added to the reaction mixture. The resulting mixture was stirred at room temperature under open air, and the reaction was monitored by TLC. Upon complete consumption of the starting material, the reaction mixture was diluted with water (3 mL), followed by extraction with diethyl ether. The combined organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give N-benzyl-N-(tert-butyl)-2-diazoacetamide (115.2 mg, 0.49 mmol, 51% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.79 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.64 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 138.8, 128.8, 127.1, 125.5, 58.2, 48.8, 28.8 ppm.

N-(tert-butyl)-N-(4-chlorobenzyl)-2-diazoacetamide

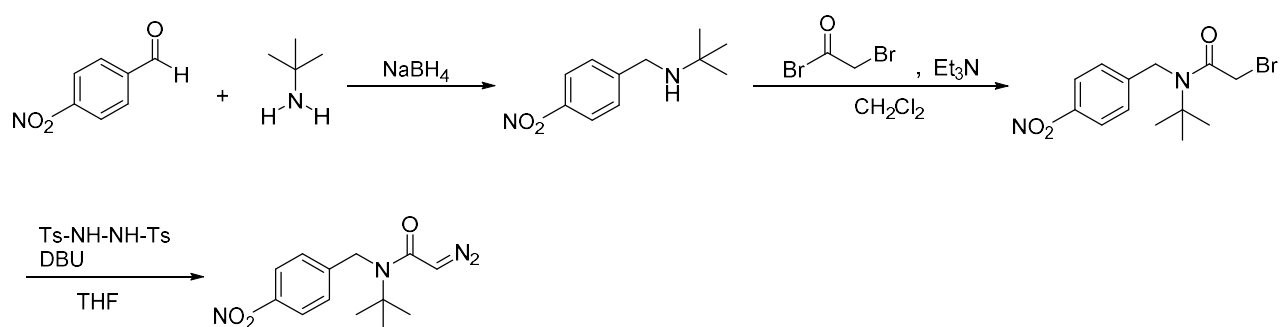


tert-Butyl amine (0.53 mL, 5 mmol, 1 equiv.) and aldehyde (702.9 mg, 5 mmol, 1 equiv.) were dissolved in MeOH (15 mL) and the resulting mixture was stirred for 3h at RT, then NaBH₄ (227 mg, 6 mmol, 1.2 equiv.) was added portion wise. After 1h, the solution was added water (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and then evaporated under reduced pressure to give N-(4-chlorobenzyl)-2-methylpropan-2-amine (947.6 mg, 4.79 mmol, 96% yield). The product was used in the next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (brs, 2H), 7.26 (brs, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.16 (s, 9H) ppm.

Bromoacetyl bromide (0.3 mL, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (593.1 mg, 3 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.5 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 3h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 7 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give 2-bromo-N-(tert-butyl)-N-(4-chlorobenzyl)acetamide as brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

To a solution of bromoacetyl product (3.3 mmol, 1equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (1.53 g, 4.5 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (8 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.9 mL, 6 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 2h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 20/1~8/1) to give N-(tert-butyl)-N-(4-chlorobenzyl)-2-diazoacetamide (179.7 mg, 0.67 mmol, 23% yield) as yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 137.4, 132.8, 129.0, 127.0, 58.2, 48.7, 48.2, 28.9 ppm.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(4-nitrobenzyl)acetamide

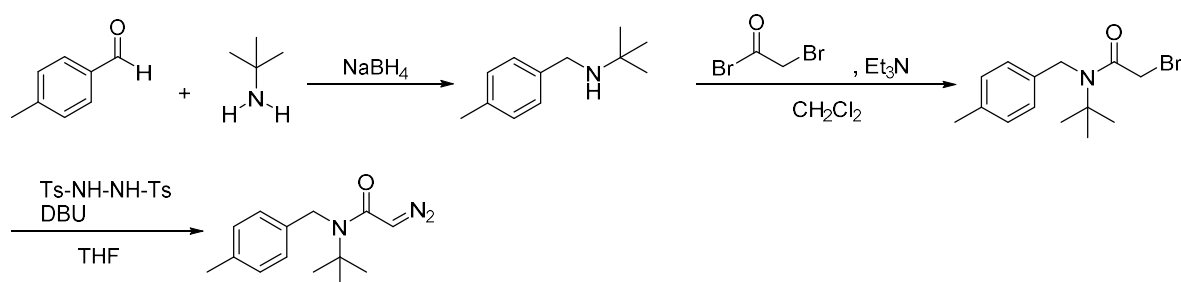


tert-Butyl amine (0.53 mL, 5 mmol, 1 equiv.) and aldehyde (755.6 mg, 5 mmol, 1 equiv.) were dissolved in MeOH (15 mL) and the resulting mixture was stirred for 3h at RT, then NaBH₄ (227 mg, 6 mmol, 1.2 equiv.) was added portion wise. After 1h, the solution was added water (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and then evaporated under reduced pressure to give 2-methyl-N-(4-nitrobenzyl)propan-2-amine (992.1 mg, 4.76 mmol, 95% yield). The product was used in the next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.17 (s, 9H) ppm.

Bromoacetyl bromide (0.3 mL, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (624.8 mg, 3 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.5 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 5h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 7 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N-(tert-butyl)-N-(4-nitrobenzyl)acetamide (477.1 mg, 1.45 mmol, 48% yield) as yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 8.76 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm.

To a solution of bromoacetyl product (477 mg, 1.45 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (739.8 mg, 2.18 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (4 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.43 mL, 2.9 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 10/1~5/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(4-nitrobenzyl)acetamide (97.7 mg, 0.35 mmol, 24% yield) as yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 147.2, 146.7, 126.5, 124.2, 58.4, 48.9, 48.6, 29.0 ppm. IR (neat) ν 3100, 2924, 2104, 1614, 1518, 1397, 1343 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₃H₁₇O₃N₄ [M+H]⁺: 277.1300, found: 277.1300.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(4-methylbenzyl)acetamide

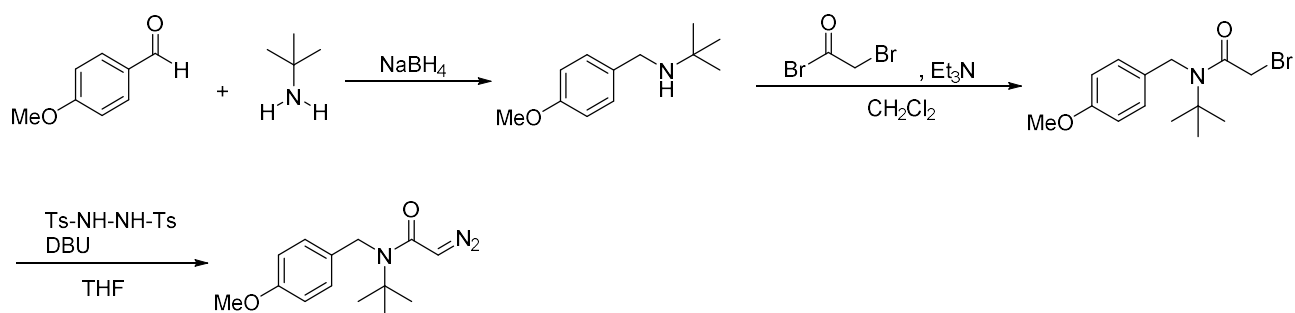


tert-Butyl amine (0.53 mL, 5 mmol, 1 equiv.) and toluylaldehyde (0.58 mL, 5 mmol, 1 equiv.) were dissolved in MeOH (15 mL) and the resulting mixture was stirred for 3h at RT, then NaBH₄ (227 mg, 6 mmol, 1.2 equiv.) was added portion wise to the mixture. After 1h, the solution was added water (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and then the organic solvent was evaporated under reduced pressure to give 2-methyl-N-(4-methylbenzyl)propan-2-amine (791.6 mg, 4.46 mmol, 89% yield). The product was used in the next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.30 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.19 (s, 9H) ppm.

Bromoacetyl bromide (0.3 mL, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (531.9 mg, 3 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.5 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 5h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 7 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N-(tert-butyl)-N-(4-methylbenzyl)acetamide (617 mg, 2.06 mmol, 69% yield) as brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.25 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm.

To a solution of bromoacetyl product (617 mg, 2.07 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (1.0 g, 3.1 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (5.5 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.6 mL, 4.14 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 10/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(4-methylbenzyl)acetamide (82.9 mg, 0.33 mmol, 16% yield) as yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13-7.30 (m, 4H), 4.63 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.48 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 136.2, 133.9, 130.2, 126.9, 126.3, 125.3, 58.0, 48.5, 46.9, 28.6, 18.8 ppm.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(4-methoxybenzyl)acetamide

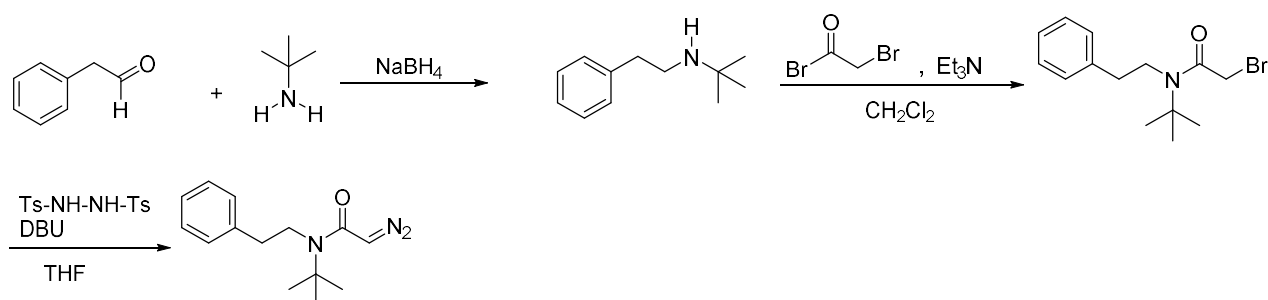


tert-Butyl amine (0.53 mL, 5 mmol, 1 equiv.) and anisaldehyde (0.61 mL, 5 mmol, 1 equiv.) were dissolved in MeOH (15 mL) and the resulting mixture was stirred for 3h at RT, then NaBH₄ (227 mg, 6 mmol, 1.2 equiv.) was added portion wise to the mixture. After 1h, the solution was added water (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and then the organic solvent was evaporated under reduced pressure to give N-(4-methoxybenzyl)-2-methylpropan-2-amine (810.2 mg, 4.19 mmol, 84% yield). The product was used in the next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.17 (s, 9H) ppm.

Bromoacetyl bromide (0.29 mL, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (579.9 mg, 3 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.5 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 2h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 7 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N-(tert-butyl)-N-(4-methoxybenzyl)acetamide (649.4 mg, 2.07 mmol, 69% yield) as brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.

To a solution of bromoacetyl product (649.4 mg, 2.07 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (1.0 g, 3.10 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (5.5 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.6 mL, 4.14 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 10/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(4-methoxybenzyl)acetamide (82.5 mg, 0.31 mmol, 15% yield) as yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 158.6, 130.7, 126.6, 114.2, 58.2, 55.3, 48.7, 48.2, 28.9 ppm.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-phenethylacetamide

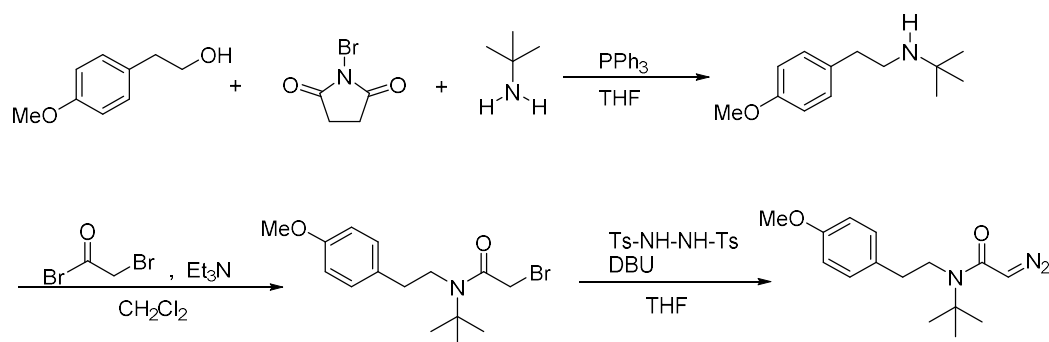


tert-Butyl amine (1.06 mL, 10 mmol, 1 equiv.) and aldehyde (1.17 mL, 10 mmol, 1 equiv.) were dissolved in MeOH (30 mL) and the resulting mixture was stirred for 3h at RT, then NaBH₄ (453.9 mg, 12 mmol, 1.2 equiv.) was added portion wise. After 1h, the solution was added water (30 mL) and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and then evaporated under reduced pressure to give 2-methyl-N-phenethylpropan-2-amine (1.56 g, 8.8 mmol, 88% yield). The product was used in the next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.32 (m, 5H, Ar-H), 2.85-2.75 (m, 4H), 1.07 (s, 9H, *tert*-Butyl) ppm.

Bromoacetyl bromide (0.24 mL, 2.75 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (443.2 mg, 2.5 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.42 mL, 3 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 3h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 7 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N-(tert-butyl)-N-phenethylacetamide (745.6 mg, 2.5 mmol, 59% yield) as brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.64 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.88 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H) ppm.

To a solution of bromoacetyl product (440 mg, 1.48 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (755 mg, 2.22 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (3.5 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.44 mL, 2.96 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 10/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-phenethylacetamide (115.3 mg, 0.47 mmol, 32% yield) as yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 5.35 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.88 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.30 (t, *J* = 6.12 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 8.41 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 138.3, 128.8, 128.3, 126.7, 57.8, 48.6, 46.9, 37.9, 29.3 ppm. IR (neat) ν 3081, 3023, 2999, 2977, 2925, 2099, 1592, 1408, 1393 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₄H₂₀O₁N₃ [M+H]⁺: 246.1606, found: 246.1605.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(4-methoxyphenethyl)acetamide

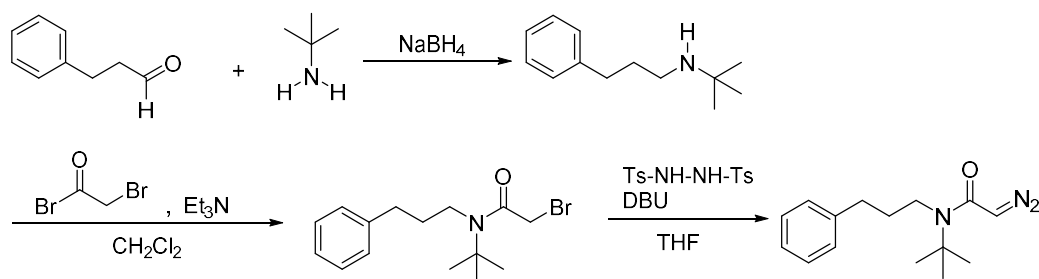


To a stirring solution of triphenylphosphine (3.93 g, 15 mmol, 1 equiv.) and alcohol (2.28 g, 15 mmol, 1 equiv.) in anhydrous tetrahydrofuran (12 mL) at -78 °C, N-bromosuccinimide (2.67 g, 15 mmol, 1 equiv.) was added over 5 min in small portion. The mixture was stirred overnight at room temperature. Tert-Butylamine (3.8 mL, 36 mmol, 2.4 equiv.) was injected and stirring was continued for 24 h at 80 °C. After cooling to room temperature, the reaction mixture was added n-hexane (50 mL) with rapid stirring. Most of the triphenylphosphine oxide and succinimide that crystallized and were filtrated off, the filtrate was dried over MgSO₄ and the solvent was removed by evaporation. The residue was removed under reduced pressure to give N-(4-methoxyphenethyl)-2-methylpropan-2-amine (1.63 g, 7.9 mmol, 53% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.10 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.82-2.68 (m, 4H), 1.07 (s, 9H, *tert*-Butyl) ppm.

Bromoacetyl bromide (0.29 mL, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (622.0 mg, 3.0 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.5 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 3h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 7 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N-(tert-butyl)-N-(4-methoxyphenethyl)acetamide (381.7 mg, 1.16 mmol, 39% yield) as brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.41 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.54 (t, J = 8.03 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 8.03 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H) ppm.

To a solution of bromoacetyl product (381.7 mg, 1.16 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (591.8 mg, 1.74 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (3.0 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.35 mL, 2.32 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/Et₂O = 10/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(4-methoxyphenethyl)acetamide (106.7 mg, 0.39 mmol, 33% yield) as yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, J = 8.41 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.41 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (t, J = 8.79 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 8.41 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 158.4, 130.3, 129.3, 114.2, 57.8, 55.2, 48.5, 47.1, 37.0, 29.3 ppm. IR (neat) ν 2962, 2932, 2104, 1613, 1512, 1404, 1359, 1175 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₅H₂₂O₂N₃ [M+H]⁺: 276.1712, found: 276.1711.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(3-phenylpropyl)acetamide

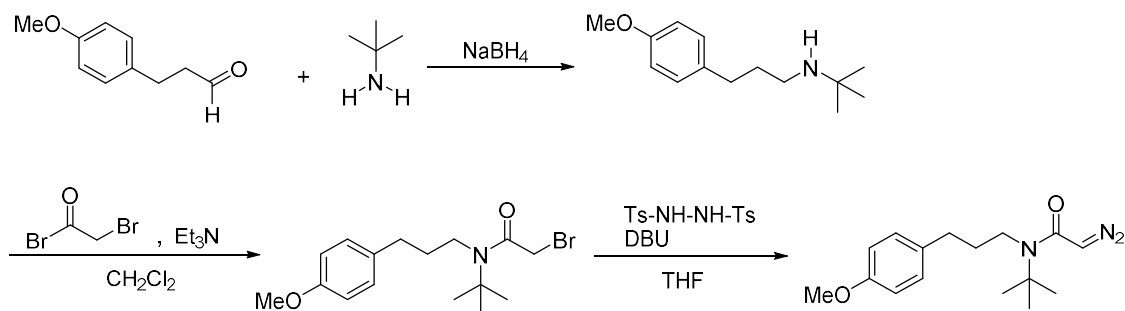


The primary amine (1.06 mL, 10 mmol, 1 equiv.) and aldehyde (1.32 mL, 10 mmol, 1 equiv.) were dissolved in MeOH (30 mL) and the resulting mixture was stirred for 3h at RT, then NaBH₄ (453.9 mg, 12 mmol, 1.2 equiv.) was added portion wise. After 1h, the solution was added water (30 mL) and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and then evaporated under reduced pressure to give N-(tert-butyl)-3-phenylpropan-1-amine (1.49 g, 7.8 mmol, 79% yield). The product was used in the next step without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.16 (m, 4H), 2.66 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H), 1.79 (quin, *J* = 7.32 Hz, 2H), 1.08 (s, 9H) ppm.

Bromoacetyl bromide (0.2 mL, 2.2 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (382 mg, 2 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.33 mL, 2.4 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 2h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 4 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N-(tert-butyl)-N-(3-phenylpropyl)acetamide (349.3 mg, 1.12 mmol, 56% yield) as brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.64 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.88 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.31 (t, *J* = 8.79 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 1.93 (quin, *J* = 7.64 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H) ppm.

To a solution of bromoacetyl product (349 mg, 1.12 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (571.4 mg, 1.68 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (3 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.33 mL, 2.24 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 10/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(3-phenylpropyl)acetamide (42.8 mg, 0.17 mmol, 15% yield) as yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.64 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.88 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.01 (t, *J* = 8.79 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 1.87 (quin, *J* = 7.26 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 140.6, 128.5, 128.3, 128.2, 126.3, 57.6, 48.0, 44.3, 33.0, 32.8, 29.2 ppm. IR (neat) ν 3085, 2969, 2935, 2102, 1609, 1478, 1409 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₅H₂₂O₁N₃ [M+H]⁺: 260.1763, found: 260.1763.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)acetamide

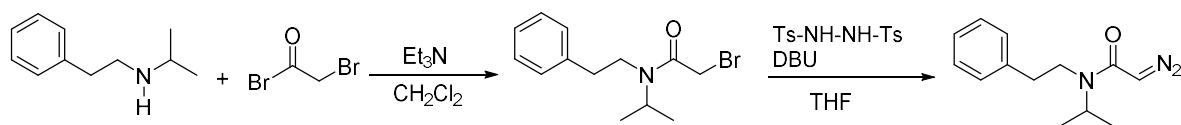


tert-Butyl amine (0.3 mL, 2.77 mmol, 1 equiv.) and aldehyde (454.6 mg, 2.77 mmol, 1 equiv.) were dissolved in MeOH (8 mL) and the resulting mixture was stirred for 3 h at RT, then NaBH₄ (125.7 mg, 3.32 mmol, 1.2 equiv.) was added portion wise. After 1 h, the solution was added water (8 mL) and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and then evaporated under reduced pressure to give N-(tert-butyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1-amine (580.9 mg, 2.62 mmol, 95% yield). The product was used in the next step without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.58 (quin, *J* = 7.64 Hz, 4H), 1.75 (quin, *J* = 7.64 Hz, 2H), 1.08 (s, 9H) ppm.

Bromoacetyl bromide (0.25 mL, 2.88 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (580.9 mg, 2.62 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.43 mL, 3.14 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (7 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 3 h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 6 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N-(tert-butyl)-N-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)acetamide (495.8 mg, 1.45 mmol, 55% yield) as brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.29 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 1.89 (quin, *J* = 7.26 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H) ppm.

To a solution of bromoacetyl product (495 mg, 1.45 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (737.7 mg, 2.17 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (3.5 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.43 mL, 2.89 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1 h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 10/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)acetamide (92 mg, 0.31 mmol, 22% yield) as yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 8.41 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 1.83 (quin, *J* = 9.17 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 158.0, 132.5, 129.2, 57.6, 55.2, 48.1, 44.3, 33.0, 32.1, 29.2 ppm. IR (neat) ν 2968, 2937, 2100, 1612, 1512, 1405, 1176 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₆H₂₄O₂N₃ [M+H]⁺: 290.1868, found: 290.1865.

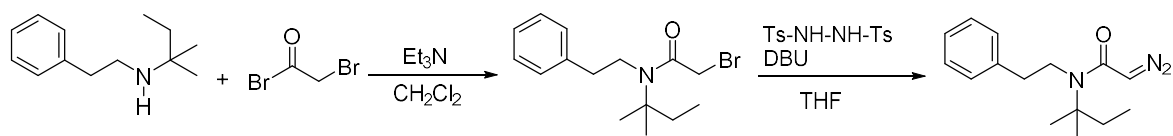
2-diazo-N-isopropyl-N-phenethylacetamide



Bromoacetyl bromide (0.29 mL, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (489.8 mg, 3 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.5 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 3h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 7 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N-isopropyl-N-phenethylacetamide (641.5 mg, 0.75 mmol, 75% yield) as brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.35 (m, 4H), 4.56 (quin, *J* = 6.88 Hz, 0.3H), 4.07 (quin, *J* = 6.50 Hz, 0.7H), 3.90 (s, 1.3H), 3.67 (s, 0.7H), 3.46 (t, *J* = 7.64 Hz, 0.6H), 3.37 (t, *J* = 7.64 Hz, 1.40H), 2.95-2.86 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.88 Hz, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.88 Hz, 4H) ppm.

To a solution of bromoacetyl product (477 mg, 1.45 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (739 mg, 2.17 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (4 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.43 mL, 2.9 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 10/1) to give 2-diazo-N-isopropyl-N-phenethylacetamide (97.7 mg, 0.35 mmol, 24% yield) as yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.33 (m, 4H), 4.96 (brs, 1H), 3.31 (brs, 2H), 2.87 (t, *J* = 8.41 Hz, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.88 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 128.6, 126.5, 46.9, 44.1, 36.8, 20.9 ppm. IR (neat) ν 2974, 2102, 1598, 1425, 1357 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₃H₁₈O₁N₃ [M+H]⁺: 232.1449, found: 232.1449.

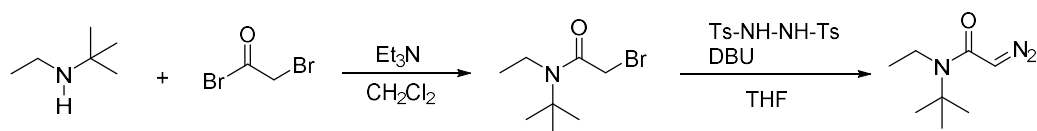
2-diazo-N-(tert-pentyl)-N-phenethylacetamide



Bromoacetyl bromide (0.48 mL, 5.6 mmol, 2 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (537 mg, 2.8 mmol, 1 equiv.) and K₂CO₃ (1165 mg, 8.4 mmol, 3 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 3h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 7 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N-(tert-pentyl)-N-phenethylacetamide (517.8 mg, 1.6 mmol, 59% yield) as brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (t, *J* = 6.41 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.63 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.56 (t, *J* = 8.54 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 8.54 Hz, 2H), 2.00 (q, *J* = 7.02 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 0.81 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H) ppm.

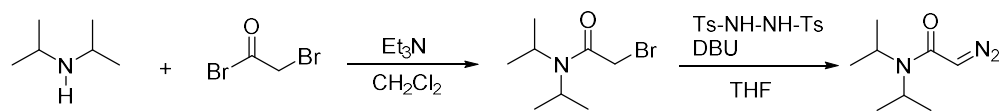
To a solution of bromoacetyl product (312 mg, 1.0 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (510 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (5 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.3 mL, 2 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 10/1) to give 2-diazo-N-(tert-pentyl)-N-phenethylacetamide (126.7 mg, 0.49 mmol, 49% yield) as yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 6.50 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 8.79 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 8.79 Hz, 2H), 2.01 (q, *J* = 7.64 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 0.81 (t, *J* = 7.64 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 138.2, 128.8, 128.3, 126.7, 61.1, 48.4, 47.2, 38.0, 32.5, 27.3, 8.9 ppm. IR (neat) ν 2968, 2920, 2100, 1610, 1407, 1355, 1168 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₅H₂₁ON₃ [M+H]⁺: 260.1757, found: 260.1751.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-ethylacetamide



Bromoacetyl bromide (0.3 mL, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (0.4 mL, 3 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.5 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 3h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 7 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N-(tert-butyl)-N-ethylacetamide (283.7 mg, 1.28 mmol, 43% yield) as brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (s, 2H), 3.44 (q, *J* = 7.26 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.26 Hz, 3H) ppm. To a solution of bromoacetyl product (283.7 mg, 1.28 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (653.0 mg, 1.92 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (3.5 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.38 mL, 2.56 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 10/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-ethylacetamide (80.5 mg, 0.47 mmol, 37% yield) as yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (s, 1H), 3.17 (q, *J* = 7.32 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.16 (t, *J* = 7.02 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 57.6, 48.3, 39.5, 29.2, 16.7 ppm. IR (neat) ν 2973, 2100, 1606, 1408 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₈H₁₆O₁N₃ [M+H]⁺: 170.1293, found: 170.1293.

2-diazo-N,N-diisopropylacetamide



Bromoacetyl bromide (0.39 mL, 4.5 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added at 0 °C to a stirred solution of amine (0.42 mL, 3 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.5 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C and then at RT for 24 h. The reaction mixture was washed with HCl (5%, 7 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with NaHCO₃ aq., followed by brine, and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture was purified by flash column chromatography to give 2-bromo-N,N-diisopropylacetamide (551 mg, 2.5 mmol, 83% yield) as brown oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (quin, *J* = 6.50 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.38-3.48 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.88 Hz, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.50 Hz, 6H) ppm.

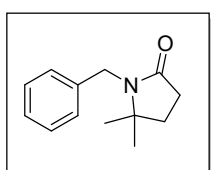
To a solution of bromoacetyl product (551 mg, 2.5 mmol, 1 equiv.) and N, N'-ditosylhydrazine (1.27 g, 3.73 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in THF (6 mL) and cooled down to 0 °C, then DBU (0.74 mL, 4.98 mmol, 2 equiv.) was added slowly and stirred at 0 °C for 1h. After quenched with NaHCO₃ aq. And extracted with Et₂O three times, the organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give crude product. Purification was performed with column chromatography (Hex/EA = 8/1) to give 2-diazo-N,N-diisopropylacetamide (132.2 mg, 0.78 mmol, 31% yield) as yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (s, 1H), 3.65 (brs, 2H), 1.30 (s, 12H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 47.6, 46.9, 21.1 ppm. IR (neat) ν 2969, 2099, 1599, 1438, 1368 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₈H₁₆O₁N₃ [M+H]⁺: 170.1293, found: 170.1293.

10-5-2. General Procedure for Intramolecular Carbene C–H Insertion Reaction of α -Diazoacetamides

To a solution of Ru(II)-Pheox (1 mol%) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added a solution of diazo compound (0.2 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (2 mL) under argon atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 min. The solvent was removed and residue was purified by silica gel column chromatography (Hex/EtOAc = 10/1 – 1/1) to give desired product(s).

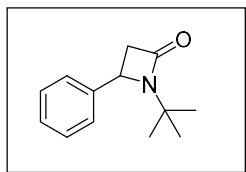
10-5-3. Analytical Data for C–H Insertion Reaction Products

1-benzyl-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one



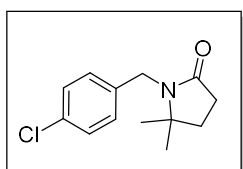
This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (47.0 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.26 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-benzyl-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one as a colorless oil (51 % yield, 21.0 mg, 0.103 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.19 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 2.48 (t, J = 8.03 Hz, 2H), 1.87 (t, J = 8.03 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 138.9, 128.3, 127.5, 126.9, 60.9, 42.7, 34.5, 29.6, 26.8 ppm.

1-(tert-butyl)-4-phenylazetididin-2-one



This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (47.0 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.26 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-(tert-butyl)-4-phenylazetididin-2-one as a colorless oil (43% yield, 17.7 mg, 0.09 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.39 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 5.35, 2.29 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 14.52, 5.35 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 14.91, 2.29 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 141.0, 128.7, 128.1, 126.3, 54.6, 53.0, 45.9, 28.3, 28.1 ppm.

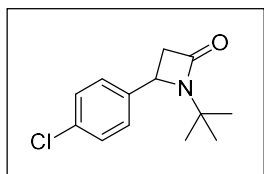
1-(4-chlorobenzyl)-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one



This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (53.15 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-(4-chlorobenzyl)-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one as a colorless oil (59% yield, 28.2 mg, 0.12 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.47 (t, J = 7.93 Hz, 2H), 1.87 (t, J = 7.93 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 137.5, 132.7, 129.0, 128.5, 60.9, 42.0, 34.4, 29.5, 26.8 ppm. IR (neat) ν 2972, 1673, 1486, 1395, 1088 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for

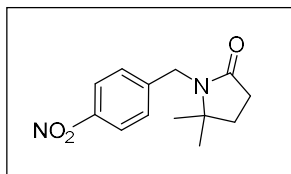
$C_{13}H_{17}O_1N_1Cl_1[M+H]^+$: 238.0998, found: 238.0997.

1-(tert-butyl)-4-(4-chlorophenyl)azetid-2-one



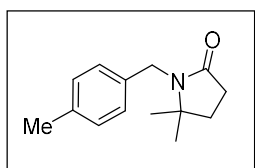
This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (53.15 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-(tert-butyl)-4-(4-chlorophenyl)azetid-2-one as a colorless oil (32% yield, 15.1 mg, 0.06 mmol). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.36 (m, 4H), 4.54 (dd, J = 5.49, 2.14 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 14.65, 5.49 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 14.65, 2.44 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.1, 139.7, 133.8, 129.0, 127.6, 54.7, 52.4, 46.0, 28.1 ppm. IR (neat) ν 2973, 1747, 1490, 1367, 1089 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $C_{13}H_{17}O_1N_1Cl_1$ $[M+H]^+$: 238.0998, found: 238.0995.

5,5-dimethyl-1-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-2-one



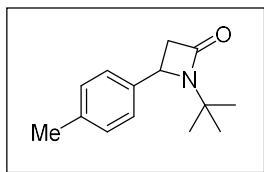
This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (55.26 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 5,5-dimethyl-1-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-2-one as a colorless oil (83% yield, 41.2 mg, 0.16 mmol). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.63 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.51 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.0, 147.1, 146.5, 128.3, 123.7, 61.0, 42.3, 34.4, 29.4, 26.9 ppm. IR (neat) ν 2972, 1673, 1518, 1340 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $C_{13}H_{17}O_3N_2$ $[M+H]^+$: 249.1239, found: 249.1232.

5,5-dimethyl-1-(4-methylbenzyl)pyrrolidin-2-one



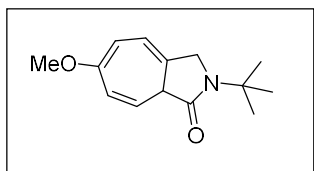
This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (49.06 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 5,5-dimethyl-1-(4-methylbenzyl)pyrrolidin-2-one as a colorless oil (47% yield, 20.0 mg, 0.09 mmol). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09-7.16 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 2.51 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.92 (t, J = 7.93 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 135.9, 135.1, 130.1, 127.1, 126.8, 125.9, 60.9, 40.4, 34.5, 29.7, 26.6, 19.2 ppm. IR (neat) ν 2966, 2931, 1687, 1402, 1369 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $C_{14}H_{23}O_1N_2$ $[M+NH_4]^+$: 235.1810, found: 235.1810.

1-(tert-butyl)-4-(p-tolyl)azetid-2-one



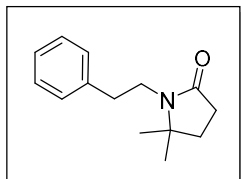
This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (49.06 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-(tert-butyl)-4-(p-tolyl)azetid-2-one as a colorless oil (47% yield, 20.0 mg, 0.09 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 7.64$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 7.26$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.64$ Hz, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 14.52, 5.35$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 14.52$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 138.9, 134.6, 130.5, 127.5, 126.5, 125.0, 54.3, 48.7, 45.3, 27.9, 19.0 ppm. IR (neat) ν 2972, 2934, 1746, 1366, 1340, 1232 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 218.1544, found: 218.1540.

2-(tert-butyl)-6-methoxy-3,8a-dihydrocyclohepta[c]pyrrol-1(2H)-one



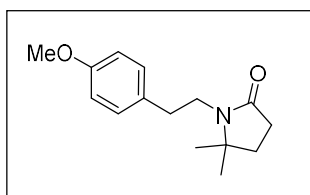
This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (52.3 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 2-(tert-butyl)-6-methoxy-3,8a-dihydrocyclohepta[c]pyrrol-1(2H)-one as a brown oil (94% yield, 44 mg, 0.19 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.04-5.99 (m, 2H), 5.68 (d, $J = 6.88$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 10.32, 4.20$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 24.46, 14.91$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.13 (bs, 1H), 1.45 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 159.1, 124.6, 124.0, 123.9, 117.0, 102.6, 54.6, 54.1, 49.6, 47.3, 27.5 ppm. IR (neat) ν 2974, 2935, 1693, 1263 1021 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 234.1494, found: 234.1496.

5,5-dimethyl-1-phenethylpyrrolidin-2-one



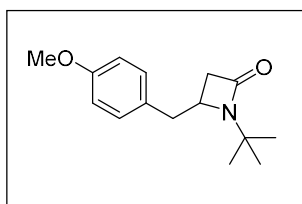
This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (49.06 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 5,5-dimethyl-1-phenethylpyrrolidin-2-one as a colorless oil (94% yield, 40.5 mg, 0.19 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, $J = 7.32$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.63$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.32$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 10.38, 7.63$ Hz, 2H), 2.89 (dd, $J = 8.24, 5.49$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.93$ Hz, 2H), 1.84 (t, $J = 7.93$ Hz, 2H), 1.16 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 139.3, 128.8, 128.3, 126.2, 60.5, 41.5, 35.4, 34.1, 29.5, 26.7 ppm. IR (neat) ν 3026, 2965, 2933, 2873, 1691, 1404, 1369 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_1\text{N}_1\text{Na}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 240.1364, found: 240.1363.

1-(4-methoxyphenethyl)-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one



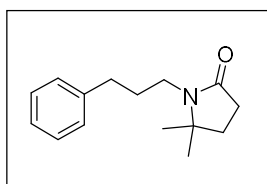
This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (55.07 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-(4-methoxyphenethyl)-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one **7g** as a colorless oil (75% yield, 37.1 mg, 0.15 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 7.93, 5.80 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 8.24, 5.49 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.93 Hz, 2H), 1.84 (t, J = 7.93 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 158.1, 131.4, 129.7, 113.8, 60.6, 55.2, 41.8, 34.6, 34.1, 29.6, 26.8 ppm. IR (neat) ν 2965, 2934, 2835, 1680, 1512, 1405 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 265.1916, found: 265.1916.

1-(tert-butyl)-4-(4-methoxybenzyl)azetididin-2-one



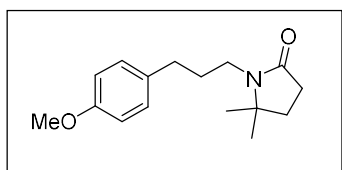
This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (55.07 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-(tert-butyl)-4-(4-methoxybenzyl)azetididin-2-one as a colorless oil (18% yield, 8.9 mg, 0.035 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.32-3.44 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 16.48, 8.85 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 16.78, 9.16 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 158.5, 134.6, 129.7, 127.6, 114.1, 55.2, 54.0, 53.3, 40.8, 36.3, 27.7 ppm. IR (neat) ν 2971, 2935, 2910, 1682, 1514, 1249, 1034 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 265.1916, found: 265.1913.

5,5-dimethyl-1-(3-phenylpropyl)pyrrolidin-2-one



This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (42.8 mg, 0.165 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 5,5-dimethyl-1-(3-phenylpropyl)pyrrolidin-2-one as a colorless oil (99 % yield, 37.9 mg, 0.165 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 3.15 (dd, J = 7.93 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.93 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.83 (t, J = 8.24 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 141.5, 128.3, 128.2, 125.8, 60.6, 39.2, 34.2, 33.5, 31.2, 29.6, 26.9 ppm. IR (neat) ν 2965, 2932, 1681, 1405, 1370 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_1\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 249.1966, found: 249.1967.

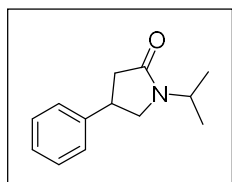
1-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one



This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (57.60 mg, 0.199 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)-5,5-dimethylpyrrolidin-

-2-one as a green oil (96% yield, 50.1 mg, 0.19 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 7.93$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.63$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.63$ Hz, 2H), 1.88-1.90 (m, 2H), 1.83 (t, $J = 7.93$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 157.7, 133.6, 129.1, 113.7, 60.6, 55.2, 39.2, 34.2, 32.6, 31.4, 29.6, 26.9 ppm. IR (neat) ν 2965, 2935, 1681, 1406, 1177 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262.1807, found: 262.1807.

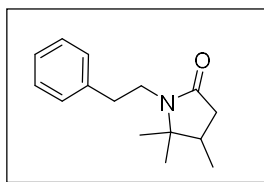
1-isopropyl-4-phenylpyrrolidin-2-one



This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (46.26 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-isopropyl-4-phenylpyrrolidin-2-one as a colorless oil in 60% yield (the yield was

determined by crude ^1H NMR, the isolated yield was 52% yield). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (t, $J = 7.26$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 2.68$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 4.45 (sep, $J = 6.88$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 9.56, 8.41$ Hz, 1H), 3.52 (quin, $J = 8.41$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 9.56, 6.88$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 16.82, 9.17$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 16.82, 8.41$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.50$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.88$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 142.6, 128.8, 126.9, 126.6, 49.1, 42.3, 39.4, 37.2, 19.8, 19.6 ppm. IR (neat) ν 3470, 2971, 2933, 2874, 1740, 1691, 1680, 1426, 1366 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_1\text{N}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.1388, found: 204.1385.

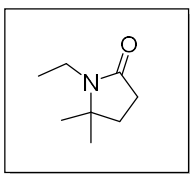
4,5,5-trimethyl-1-phenethylpyrrolidin-2-one



This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (25.94 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (0.6 mg, 0.001 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give

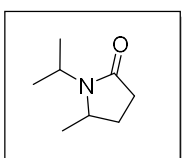
4,5,5-trimethyl-1-phenethylpyrrolidin-2-one as a colorless oil (81% yield, 18.7 mg, 0.08 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.18 (m, 5H), 3.47 (ddd, $J = 13.76, 10.32, 5.35$ Hz, 1H), 3.11 (ddd, $J = 13.76, 10.32, 6.12$), 2.93 (ddd, $J = 13.00, 10.32, 5.35$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J = 13.00, 10.32, 6.12$ Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.50$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 139.4, 128.8, 128.4, 126.2, 63.1, 41.8, 38.8, 37.7, 35.6, 26.0, 20.1, 14.0 ppm. IR (neat) ν 2965, 1678, 1407, 1172 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232.1696, found: 232.1692.

1-ethyl-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one



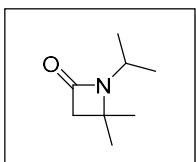
This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide **17** (33.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-ethyl-5,5-dimethylpyrrolidin-2-one **18** as a colorless oil (90% yield, 25.3 mg, 0.18 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.20 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.93$ Hz, 2H), 1.84 (t, $J = 8.24$ Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.16 (t, $J = 7.02$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 60.6, 34.3, 33.9, 29.7, 27.0, 15.0 ppm. IR (neat) ν 2969, 2936, 1682, 1409 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_1\text{N}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 142.1232, found: 142.1233.

1-isopropyl-5-methylpyrrolidin-2-one



This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (33.85 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-isopropyl-4,4-dimethylazetididin-2-one as a colorless oil (28% yield, 7.8 mg, 0.06 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (sep, $J = 6.71$ Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 2.46 (dt, $J = 16.78, 8.85$ Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J = 16.78, 9.77, 4.88$ Hz, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 3.36$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 1.22$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 4.27$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 52.6, 43.9, 30.4, 27.3, 22.3, 21.7, 19.5 ppm. IR (neat) ν 2969, 2934, 1679, 1416, 1349 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{O}_1\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 159.1497, found: 159.1493.

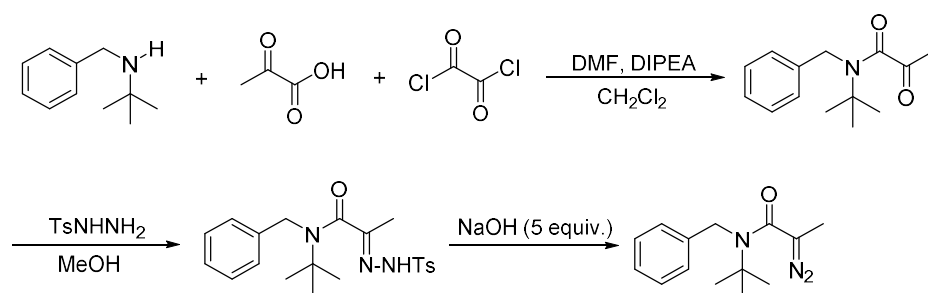
1-isopropyl-4,4-dimethylazetididin-2-one



This compound was prepared according to the typical procedure for intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (33.85 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in the presence of Ru(II)-Pheox (1.27 mg, 0.002 mmol, 1 mol%). The resulting mixture was purified by silica gel column chromatography with Hexane/EtOAc to give 1-isopropyl-5-methylpyrrolidin-2-one as a colorless oil (67% yield, 19.0 mg, 0.13 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.51 (sep, $J = 7.02$ Hz, 1H, -NCH(CH $_3$) $_2$), 2.58 (s, 2H, -NCOCH $_2$), 1.34 (s, 6H, -NCH $_2$ C(CH $_3$) $_2$), 1.24 (d, $J = 8.24$ Hz, 6H, NCH(CH $_3$) $_2$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 55.9, 50.2, 44.3, 26.1, 21.7 ppm. IR (neat) ν 2971, 2934, 1740, 1381 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_1\text{N}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 142.1231, found: 142.1231.

10-5-4. Preparation of α -methyl Diazopropanamide

N-benzyl-N-(tert-butyl)-2-diazopropanamide

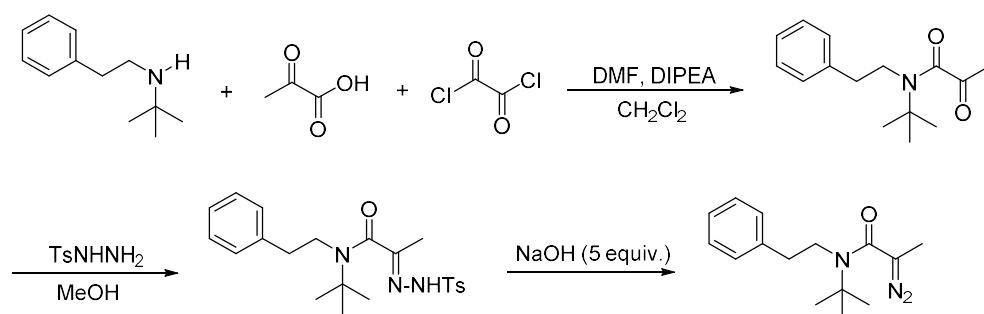


A solution of Pyruvic Acid (0.35 mL, 5 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added catalytic amount of DMF (2 drops) and Oxalyl Chloride (0.52 mL, 6 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at RT for 24 h. The mixture was cooled down to 0 °C and a solution of amine (1.36 mL, 7.5 mmol, 1.5 equiv.) and DIPEA (2.06 mL, 12 mmol, 2.4 equiv) was slowly added with CH₂Cl₂. The reaction mixture was stirred at RT overnight. The reaction was quenched by water and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed by evaporator. Purification was performed by column chromatography to give N-benzyl-N-(tert-butyl)-2-oxopropanamide (1.05 g, 4.5 mmol, 90 %) as a colorless oil.

Reactant (1.05 g, 4.5 mmol, 1 equiv.) was suspended in MeOH (10 mL). The suspension was heated to 65 °C, a solution was added Tosylhydrazine (912.5 mg, 4.9 mmol, 1.1 equiv.) in one portion. The reaction mixture was stirred at 65 °C for 24 h, and then allowed to reach room temperature. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ and H₂O. The corresponding tosylhydrazone (856.2 mg, 2.13 mmol, 47 %) was collected as a white crystal by filtration with Et₂O and was used for next step without further purification.

A solution of tosylhydrazone (452 mg, 1.1 mmol, 1 equiv.) in THF (9 mL) was treated with a solution of NaOH (225 mg, 5.6 mmol, 5 equiv.) in H₂O (9 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 24 h. The aqueous layer was adjusted to pH = 7 by addition of dry-ice and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated in vacuo. The mixture was purified by column chromatography (Aluminum Oxide, Hex/EA = 3/1) to give N-benzyl-N-(tert-butyl)-2-diazopropanamide as a yellow oil (18% yield, 49.1 mg, 0.2 mmol, determined by ¹H NMR, product was not pure). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) 171.28, 139.98, 128.51, 127.12, 126.11, 58.21, 50.14, 28.68, 10.97 ppm. IR (neat) ν 2965, 2054, 1622, 1364, 1201 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₄H₂₀ON₃ [M+H]⁺: 246.1606, found: 246.1606.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-phenethylpropanamide

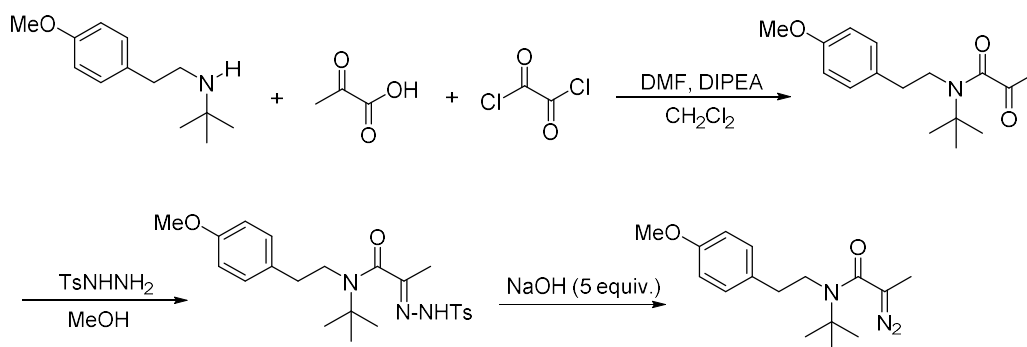


A solution of Pyruvic Acid (0.28 mL, 4 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added catalytic amount of DMF (2 drops) and Oxalyl Chloride (0.41 mL, 4.8 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at RT for 4 h. The mixture was cooled down to 0 °C and a solution of amine (1.14 g, 6 mmol, 1.5 equiv.) and DIPEA (1.65 mL, 9.6 mmol, 2.4 equiv) was slowly added with CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was stirred at RT overnight. The reaction was quenched by water and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed by evaporator. Purification was performed by column chromatography to give N-(tert-butyl)-2-oxo-N-phenethylpropanamide (528 mg, 2.1 mmol, 53 %) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (s, 9H) ppm.

Reactant (528 mg, 2.13 mmol, 1 equiv.) was suspended in MeOH (9 mL). The suspension was heated to 65 °C, a solution was added Tosylhydrazine (437 mg, 2.3 mmol, 1.1 equiv.) in one portion. The reaction mixture was stirred at 65 °C for 24 h, and then allowed to reach room temperature. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ and H₂O. The corresponding tosylhydrazone (506 mg, 1.2 mmol, 57 %) was collected as a white crystal by filtration with Et₂O and was used for next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.19 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.88 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 9H) ppm.

A solution of tosylhydrazone (417 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (4 mL) was treated with a solution of NaOH (200 mg, 5 mmol, 5 equiv.) in H₂O (10 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 24 h. The aqueous layer was adjusted to pH = 7 by addition of dry-ice and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated in vacuo. The mixture was purified by column chromatography (Aluminum Oxide, Hex/EA = 3/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-phenethylpropanamide (195 mg, 0.75 mmol, 75% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.02 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.02 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 7.93 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 8.24 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 138.8, 128.6, 128.5, 126.5, 57.3, 52.9, 47.9, 38.0, 29.1, 10.7 ppm. IR (neat) ν 2972, 2920, 2052, 1626, 1454, 1390 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₅H₂₂O₁N₃ [M+H]⁺: 260.1762, found: 260.1760.

N-(*tert*-Butyl)-2-diazo-N-(4-methoxyphenethyl)propanamide

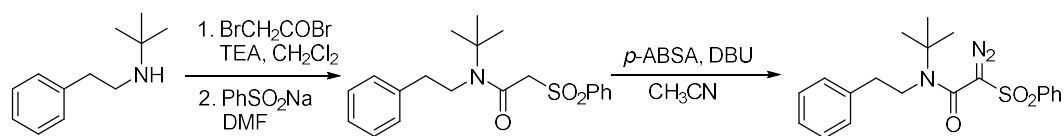


A solution of Pyruvic Acid (0.22 mL, 3.17 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added catalytic amount of DMF (2 drops) and Oxalyl Chloride (0.55 mL, 6.35 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was stirred at RT for 4 h. The mixture was cooled down to 0 °C and a solution of amine (987 mg, 4.76 mmol, 1.5 equiv.) and DIPEA (1.3 mL, 7.6 mmol, 2.4 equiv) was slowly added with CH₂Cl₂ (1 mL). The reaction mixture was stirred at RT overnight. The reaction was quenched by water and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed by evaporator. Purification was performed by column chromatography to give N-(*tert*-butyl)-N-(4-methoxyphenethyl)-2-oxopropanamide (263 mg, 0.94 mmol, 30%) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.39 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 9H) ppm.

Reactant (263 mg, 0.95 mmol, 1 equiv.) was suspended in MeOH (3.5 mL). The suspension was heated to 65 °C, a solution was added Tosylhydrazine (194 mg, 1.04 mmol, 1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 24 h, and then allowed to reach room temperature. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ and H₂O. The corresponding tosylhydrazone (174 mg, 0.39 mmol, 41%) was collected as a white crystal by filtration with Et₂O and was used for next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.93 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.51 (s, 9H) ppm.

A solution of tosylhydrazone (174 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.) in THF (1.5 mL) was treated with a solution of NaOH (78 mg, 1.95 mmol, 5 equiv.) in H₂O (3 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 24 h. The aqueous layer was adjusted to pH = 7 by addition of dry-ice and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated in vacuo. The mixture was purified by column chromatography (Aluminum Oxide, Hex/EA = 10/1) to give N-(*tert*-butyl)-2-diazo-N-(4-methoxyphenethyl)propanamide (61 mg, 0.21 mmol, 54% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.39 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 158.2, 130.8, 129.5, 114.0, 57.3, 55.2, 52.7, 48.1, 37.1, 29.1, 10.8 ppm. IR (neat) ν 2964, 2932, 2053, 1624, 1512, 1247 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₆H₂₇O₂N₄ [M+NH₄]⁺: 307.2134, found: 307.2136.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-phenethyl-2-(phenylsulfonyl) acetamide

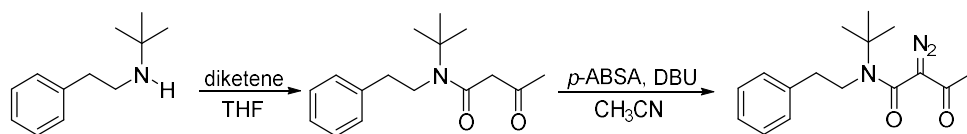


To a solution of a secondary amine (1 mmol) and TEA (0.17 mL, 1.2 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2 mL), was slowly added α -bromoacetyl bromide (0.096 mL, 1.1 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C and then RT for 1 h. The reaction mixture was washed with 1N HCl, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer were washed with saturated NaHCO₃ solution, followed by brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give an α -bromoacetyl amide, which was used for next step without further purification.

To a solution of α -bromoacetyl amide (1 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL), was added benzenesulfonic acid sodium salt (180.6 mg, 1.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at RT and was poured into EtOAc. The mixture was washed three times with water, then once with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The mixture was purified by column chromatography to give α -phenylsulfonyl-acetamide (combined yield: 55%).

To a mixture of α -phenylsulfonyl-acetamide (0.5 mmol) and *p*-ABSA (132.1 mg, 0.55 mmol) in dry CH₃CN (2.5 mL), DBU was slowly added at 0 °C. Then the resulting mixture was stirred for 30 min at RT, and the solvent was removed by evaporation. The residue was diluted with Et₂O and the mixture was washed with 1N NaOH, water and brine. The yellow organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-phenethyl-2-(phenylsulfonyl)acetamide (0.43 mmol, 163.1 mg, 86% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 142.0, 137.8, 133.7, 129.1, 128.7, 127.5, 126.8, 75.3, 58.4, 49.1, 38.2, 28.8 ppm.

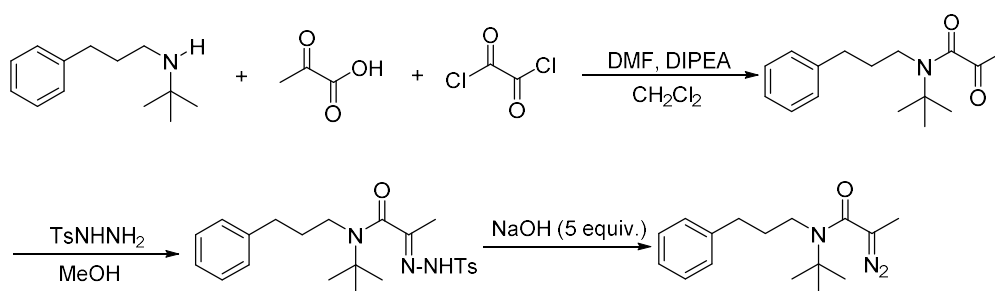
N-(tert-butyl)-2-diazo-3-oxo-N-phenethylbutanamide



To a solution of diketene (0.46 mL, 6 mmol, 1.7 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was slowly added secondary amine (620 mg, 3.5 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL). The reaction mixture was heated to reflux for 1 h and stirred at room temperature for 12 h. NH₄Cl aq. (15 mL) was added and the combined mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give desired β-ketoamide product (809 mg, 3.1 mmol, 89% yield), which was used for next step without further purification.

To a mixture of β-ketoamide product (251 mg, 0.96 mmol, 1 equiv.) and *p*-ABSA (347 mg, 1.45 mmol, 1.5 equiv.) in CH₃CN (2 mL) was slowly added DBU (0.21 mL, 1.45 mmol, 1.5 equiv.) at 0 °C. The mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with H₂O (2 mL) followed by extraction with Et₂O. After washing with NaHCO₃ aq. and brine, the combined organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hex/EA = 5/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-3-oxo-N-phenethylbutanamide 23e (181 mg, 0.63 mmol, 66% yield) as a yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.64 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.88 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 2.07 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.55 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 128.7, 128.7, 126.8, 58.0, 49.1, 38.1, 29.0, 26.7 ppm.

N-(*tert*-butyl)-2-diazo-N-(3-phenylpropyl)propanamide



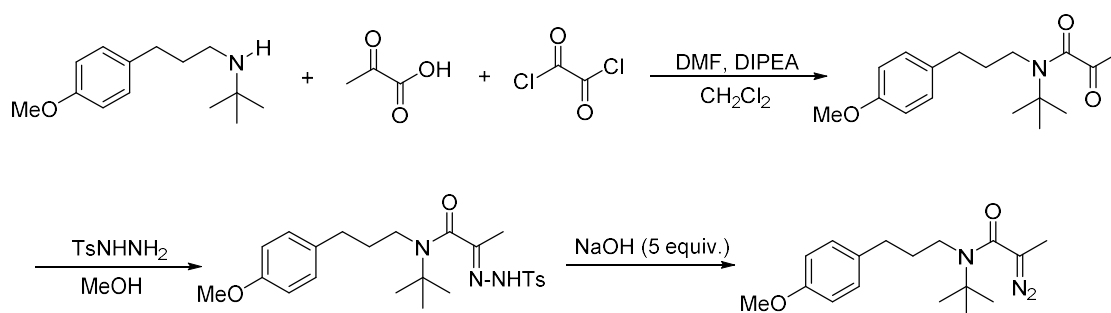
A solution of Pyruvic Acid (0.35 mL, 5 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added catalytic amount of DMF (2 drops) and Oxalyl Chloride (0.52 mL, 6 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at RT for 4 h. The mixture was cooled down to 0 °C and a solution of amine (1.43 g, 7.5 mmol, 1.5 equiv.) and DIPEA (2.06 mL, 12 mmol, 2.4 equiv.) was slowly added with CH₂Cl₂ (1 mL).

The reaction mixture was stirred at RT overnight. The reaction was quenched by water and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed by evaporator. Purification was performed by column chromatography to give N-(*tert*-butyl)-2-oxo-N-(3-phenylpropyl)propanamide (534 mg, 2.04 mmol, 41%) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.94 (quin, *J* = 8.03 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

Reactant (611 mg, 2.34 mmol, 1 equiv.) was suspended in MeOH (4 mL). The suspension was heated to 65 °C, a solution was added Tosylhydrazine (479 mg, 2.57 mmol, 1.1 equiv.) in MeOH (5 mL). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 24 h, and then allowed to reach room temperature. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ and H₂O. The corresponding tosylhydrazone was collected as a white crystal by filtration with Et₂O and was used for next step without further purification.

A solution of tosylhydrazone (643 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) in THF (13 mL) was treated with a solution of NaOH (300 mg, 7.5 mmol, 5 equiv.) in H₂O (13 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 24 h. The aqueous layer was adjusted to pH = 7 by addition of dry-ice and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated in vacuo. The mixture was purified by column chromatography (Aluminum Oxide, Hex/EA = 3/1) to give N-(*tert*-butyl)-2-diazo-N-(3-phenylpropyl)propanamide (137 mg, 0.5 mmol, 21% yield (2 steps)) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.32 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.02 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.89 (quin, *J* = 7.93 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 141.0, 128.4, 128.2, 126.0, 57.1, 52.4, 45.9, 33.5, 33.3, 28.9, 10.8 ppm. IR (neat) ν 2971, 2054, 1624, 1361, 1297 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₆H₂₄ON₃ [M+H]⁺: 274.1919, found: 274.1919.

N-(tert-butyl)-N-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)-2-oxopropanamide



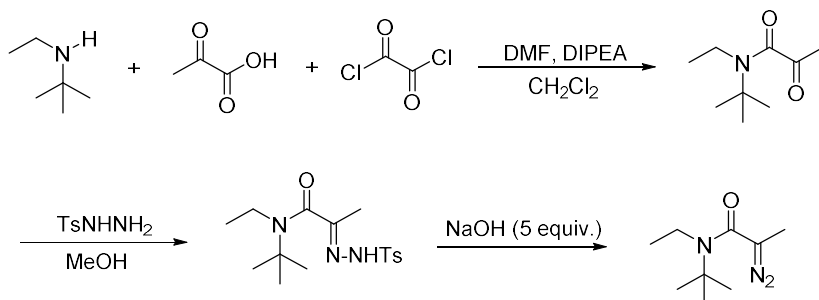
A solution of Pyruvic Acid (0.31 mL, 4.46 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (5.5 mL) was added catalytic amount of DMF (2 drops) and Oxalyl Chloride (0.46 mL, 5.35 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at RT for 4 h. The mixture was cooled down to 0 °C and a solution of amine (1.48 g, 6.68 mmol, 1.5 equiv.) and DIPEA (1.8 mL, 10.7 mmol, 2.4 equiv) was slowly added with CH₂Cl₂ (1 mL).

The reaction mixture was stirred at RT overnight. The reaction was quenched by water and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed by evaporator. Purification was performed by column to give N-(tert-butyl)-N-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)-2-oxopropanamide (453 mg, 1.55 mmol, 35%) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.93 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (t, *J* = 7.93 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.90 (quin, *J* = 7.92 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

Reactant (452 mg, 1.55 mmol, 1 equiv.) was suspended in MeOH (6 mL). The suspension was heated to 65 °C, a solution was added Tosylhydrazine (317 mg, 1.7 mmol, 1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 24 h, and then allowed to reach room temperature. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ and H₂O. The corresponding tosylhydrazone (334 mg, 0.75 mmol, 49%) was collected as a white crystal by filtration with Et₂O and was used for next step without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H, Ar-H), 7.26 (d, *J* = 5.73 Hz, 2H, Ar-H), 7.09 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H, Ar-H), 6.84 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H, Ar-H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 8.41 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.88 (quin, *J* = 8.03 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm.

A solution of tosylhydrazone (333 mg, 0.76 mmol, 1 equiv.) in THF (6 mL) was treated with a solution of NaOH (152 mg, 3.79 mmol, 5 equiv.) in H₂O (6 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 24 h. The aqueous layer was adjusted to pH = 7 by addition of dry-ice and extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated in vacuo. The mixture was purified by column chromatography (Aluminum Oxide, Hex/EA = 9/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)propanamide (90 mg, 0.29 mmol, 39% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.86 (quin, *J* = 7.64 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H₃) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 158.0, 133.2, 129.2, 113.9, 57.2, 55.3, 52.5, 46.0, 33.8, 32.5, 29.0, 10.9 ppm. IR (neat) ν 2963, 2932, 2054, 1622, 1512, 1246 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₇H₂₉O₂N₄ [M+NH₄]⁺: 321.2290, found: 321.2291.

N-(tert-butyl)-2-diazo-N-ethylpropanamide



A solution of Pyruvic Acid (0.56 mL, 8 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (9 mL) was added catalytic amount of DMF (2 drops) and Oxalyl Chloride (0.83 mL, 9.6 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at RT for 4 h. The mixture was cooled down to 0 °C and a solution of amine (1.66 mL, 12 mmol, 1.5 equiv.) and DIPEA (3.29 mL, 19.2 mmol, 2.4 equiv) was slowly added with CH₂Cl₂ (1 mL).

The reaction mixture was stirred at RT overnight. The reaction was quenched by water and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed by evaporator. Purification was performed by column chromatography to give N-(tert-butyl)-N-ethyl-2-oxopropanamide (730 mg, 4.26 mmol, 53%) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.28 (q, *J* = 6.88 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 6.88 Hz, 3H) ppm.

Reactant (729 mg, 4.26 mmol, 1 equiv.) was suspended in MeOH (16.5 mL). The suspension was heated to 65 °C, a solution was added Tosylhydrazine (872 mg, 4.68 mmol, 1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 24 h, and then allowed to reach room temperature. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ and H₂O. The corresponding tosylhydrazone (962 mg, 3.0 mmol, 71%) was collected as a white crystal by filtration with Et₂O and was used for next step without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 6.88 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 3.31 (q, *J* = 6.88 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.87 (s, 9H), 1.11 (t, *J* = 6.88 Hz, 3H) ppm.

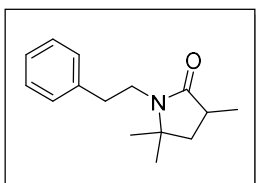
A solution of tosylhydrazone (322 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (8 mL) was treated with a solution of NaOH (200 mg, 5 mmol, 5 equiv.) in H₂O (8 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 24 h. The aqueous layer was separated and the organic layer was dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated in vacuo. The mixture was purified by column chromatography (Aluminum Oxide, Hex/EA = 4/1) to give N-(tert-butyl)-2-diazo-N-ethylpropanamide (87.4 mg, 0.47 mmol, 48% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.31 (q, *J* = 6.88 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (t, *J* = 7.26 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 57.2, 52.3, 40.6, 28.9, 17.6, 11.0 ppm. IR (neat) ν 2975, 2929, 2052, 1626, 1379, 1362 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₉H₂₁O₁N₄ [M+NH₄]⁺: 201.1715, found: 201.1711.

10-5-5. General Procedure for Asymmetric Intramolecular Carbene C–H Insertion Reaction of α -Diazoacetamides

To a solution of Ru(II)-Pheox (5 mol%) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added a solution of diazo compound (0.2 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (2 mL) under argon atmosphere at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature. The solvent was removed and residue was purified by aluminum oxide column chromatography (Hex/EtOAc = 10/1 – 1/1) to give desired product.

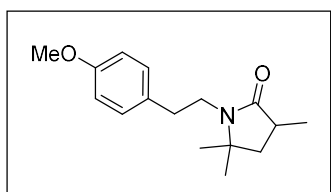
10-5-6. Analytical Data for Asymmetric C–H Insertion Reaction Products

3,5,5-trimethyl-1-phenethylpyrrolidin-2-one



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (44.3 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) in the presence of *p*-MeO-Ru(II)-Pheox (5.3 mg, 0.008 mmol, 5 mol%). The resulting mixture was purified by column chromatography using aluminium oxide with Hexane/EtOAc = 10/1 to give 3,5,5-trimethyl-1-phenethylpyrrolidin-2-one as a colorless oil (67% yield, 26.3 mg, 0.11 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 3.44 (ddd, J = 15.56, 10.38, 5.49 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J = 13.43, 10.07, 6.41 Hz, 1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.52 (sext, J = 7.02 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 12.21, 8.54 Hz, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.02 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 139.4, 128.8, 128.3, 126.2, 58.4, 43.4, 41.7, 35.4, 35.0, 28.2, 25.7, 16.4 ppm. IR (neat) ν 2965, 1681, 1407 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₅H₂₂O₁N₁ [M+H]⁺: 232.1701, found: 232.1700. [α]_D²⁵ = -23.2 (c = 1.305, CHCl₃). The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis, Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 230 nm, eluent: Hex/IPA = 10/1, Flow rate = 1.0 mL/min, t_R = 12 min (major product), t_R = 15 min (minor product).

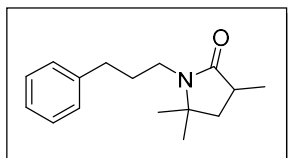
1-(4-methoxyphenethyl)-3,5,5-trimethylpyrrolidin-2-one



This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (46.0 mg, 0.159 mmol, 1 equiv.) in the presence of *p*-MeO-Ru(II)-Pheox (5.3 mg, 0.008 mmol, 5 mol%). The resulting mixture was purified by column chromatography using aluminium oxide with Hexane/EtOAc = 9/1 to give as a colorless oil (51% yield, 21 mg, 0.08 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, J = 8.41 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.41 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (ddd, J = 15.67, 10.32, 5.35 Hz, 1H), 3.11 (ddd, J = 13.38, 10.32, 5.73 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 15.67, 9.94, 5.35 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 13.38, 10.70, 6.50 Hz, 1H), 2.51 (sext, J = 7.26 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 12.23, 8.41 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 12.23, 10.32 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 7.26 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 158.0, 131.5, 129.8, 113.7, 58.4, 55.2, 43.4, 41.9, 35.0, 34.5, 28.3, 25.8, 16.4 ppm. IR (neat) ν 2964, 2931, 1686, 1675, 1512, 1459, 1357 cm⁻¹. HRMS (DART) calcd for C₁₆H₂₇O₂N₂ [M+NH₄]⁺: 279.2072, found: 279.2072.

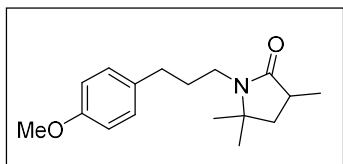
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.1$ ($c = 1.045$, CHCl_3). The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis, Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 230 nm, eluent: Hex/IPA = 20/1, Flow rate = 1.0 mL/min, $t_{\text{R}} = 31$ min (major product), $t_{\text{R}} = 43$ min (minor product).

3,5,5-trimethyl-1-(3-phenylpropyl)pyrrolidin-2-one



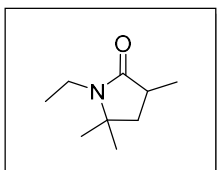
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (49.4 mg, 0.18 mmol, 1 equiv.) in the presence of *p*-MeO-Ru(II)-Pheox (6.0 mg, 0.009 mmol, 5 mol%). The resulting mixture was purified by column chromatography using aluminium oxide with Hexane/EtOAc = 8/1-6/1 to give 3,5,5-trimethyl-1-(3-phenylpropyl)pyrrolidin-2-one as a colorless oil (69% yield, 30.5 mg, 0.12 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.22 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 3H), 3.26 (ddd, $J = 13.73$, 10.38, 5.49 Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J = 13.73$, 10.38, 5.49 Hz, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.48 (sext, $J = 7.32$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 12.21$, 8.54 Hz, 1H), 1.75-1.99 (m, 2H), 1.40 (dd, $J = 12.21$, 10.07 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 7.02$ Hz, 3H), 1.11 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 141.5, 128.2, 128.2, 125.7, 58.4, 43.5, 39.3, 35.0, 33.5, 31.1, 28.4, 25.8, 16.3 ppm. IR (neat) ν 2964, 1681, 1455, 1371 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_1\text{N}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246.1857, found: 246.1858. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.5$ ($c = 1.440$, CHCl_3). The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis, Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 230 nm, eluent: Hex/IPA = 50/1, Flow rate = 1.0 mL/min, $t_{\text{R}} = 44$ min (major product), $t_{\text{R}} = 54$ min (minor product).

1-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)-3,5,5-trimethylpyrrolidin-2-one



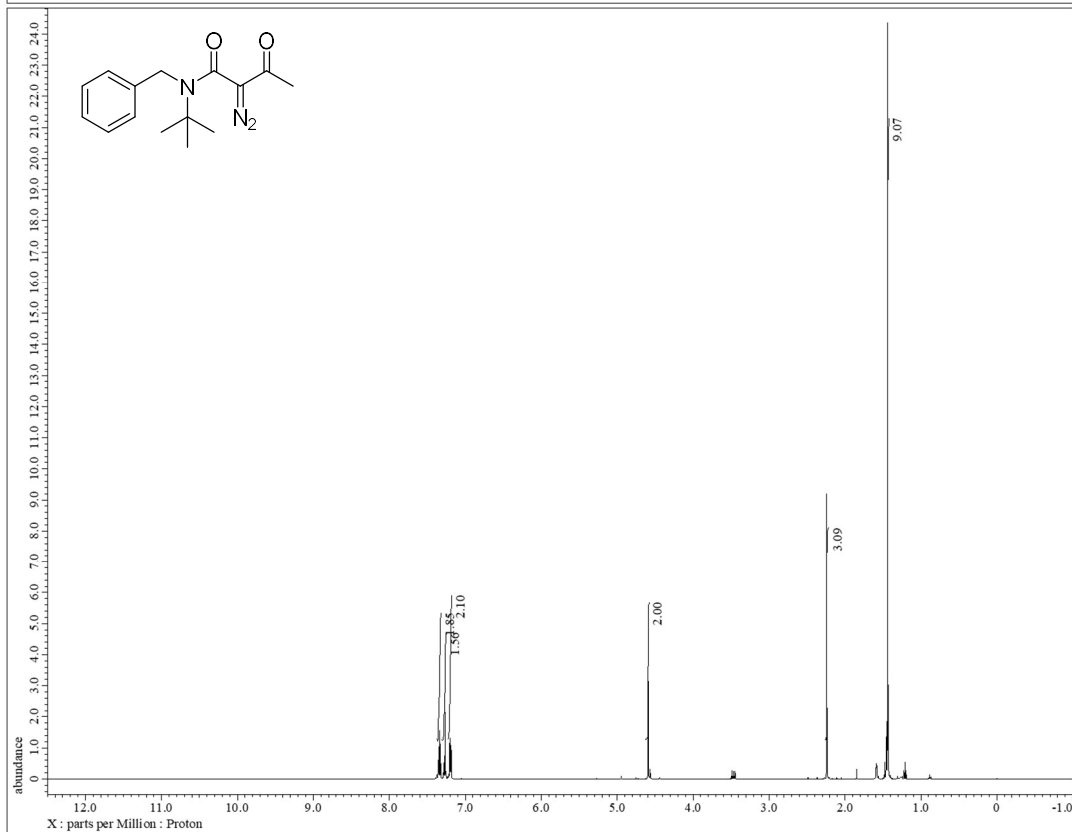
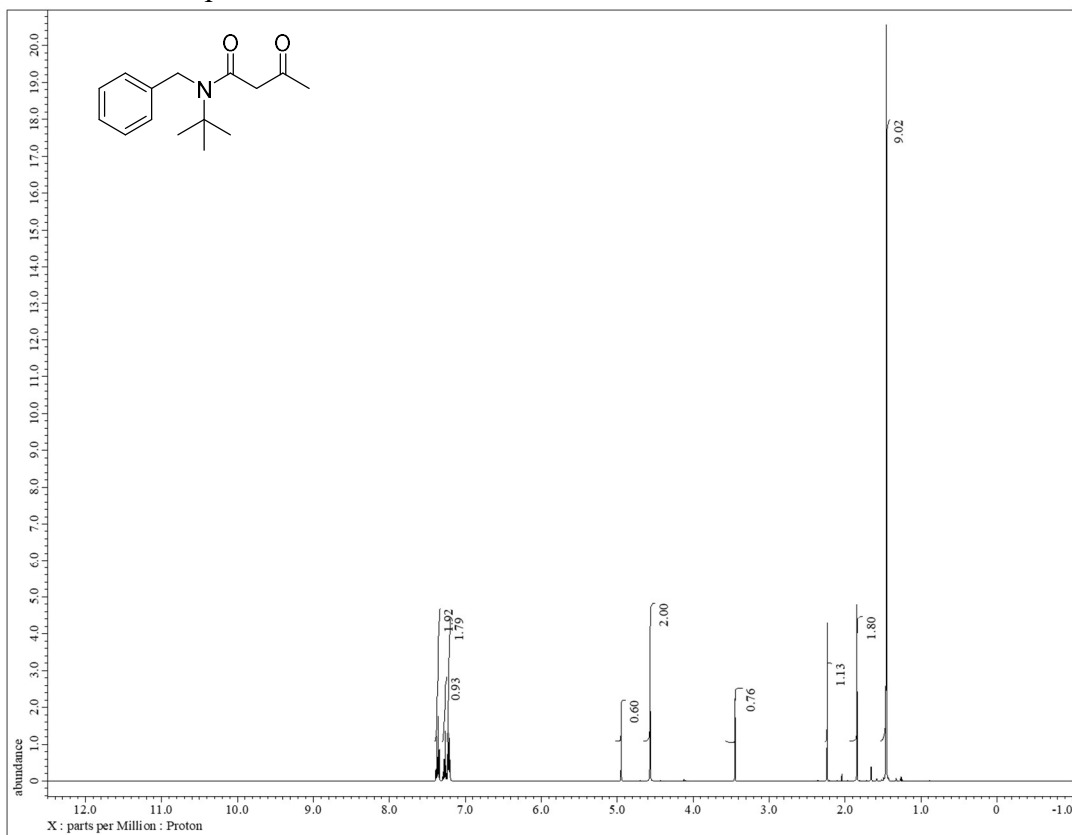
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (60.0 mg, 0.198 mmol, 1.0 equiv.) in the presence of *p*-MeO-Ru(II)-Pheox (9.1 mg, 0.01 mmol, 7 mol%). The resulting mixture was purified by column chromatography using aluminium oxide with Hexane/EtOAc = 3/2 at 0 °C to give 1-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)-3,5,5-trimethylpyrrolidin-2-one as a colorless oil (81% yield, 44.4 mg, 0.16 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (ddd, $J = 14.04$, 10.38, 5.29 Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J = 15.56$, 10.38, 5.19 Hz, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.49 (sext, $J = 7.93$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 12.51$, 8.54 Hz, 1H), 1.96-1.73 (m, 2H), 1.42 (dd, $J = 12.21$, 10.38 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 7.32$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.7, 157.7, 133.6, 129.1, 113.7, 58.4, 55.2, 43.5, 39.3, 35.0, 32.5, 31.3, 28.4, 25.8, 16.4 ppm. IR (neat) ν 2964, 2931, 1681, 1512, 1408, 1370 cm^{-1} . HRMS (DART) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 293.2229, found: 293.2228. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.7$ ($c = 1.540$, CHCl_3). The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis, Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 230 nm, eluent: Hex/IPA = 20/1, Flow rate = 1.0 mL/min, $t_{\text{R}} = 28$ min (major product), $t_{\text{R}} = 35$ min (minor product).

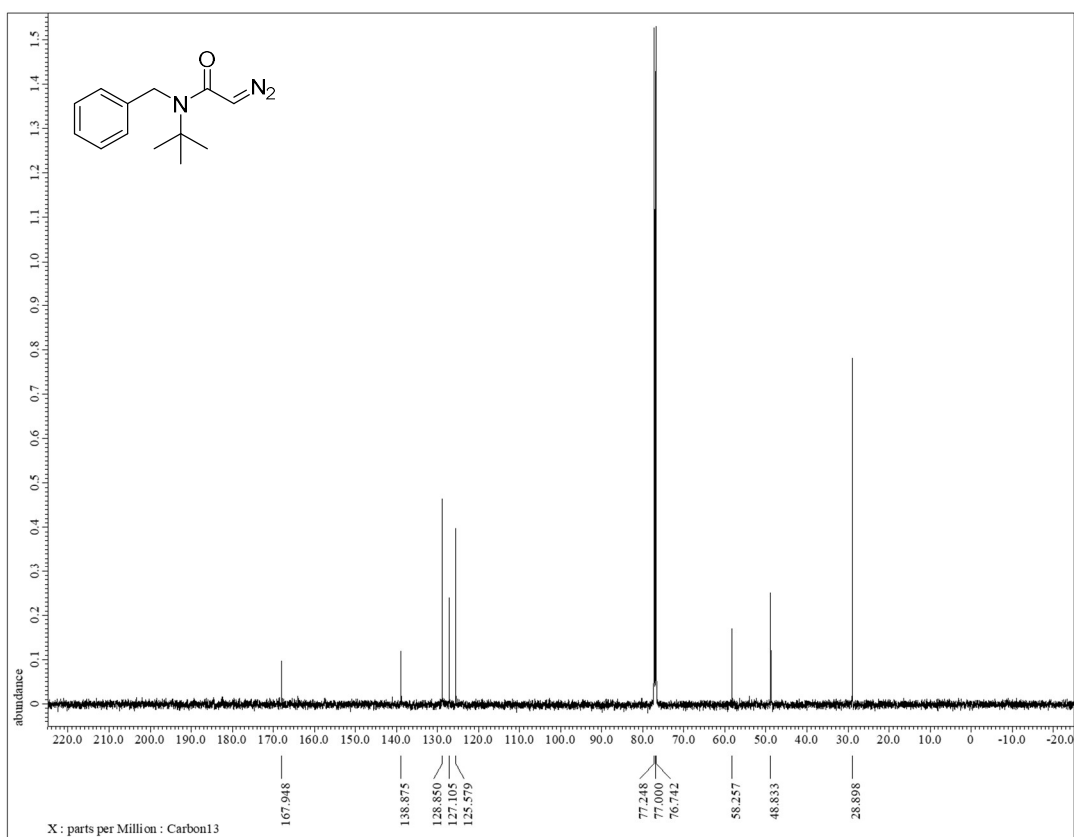
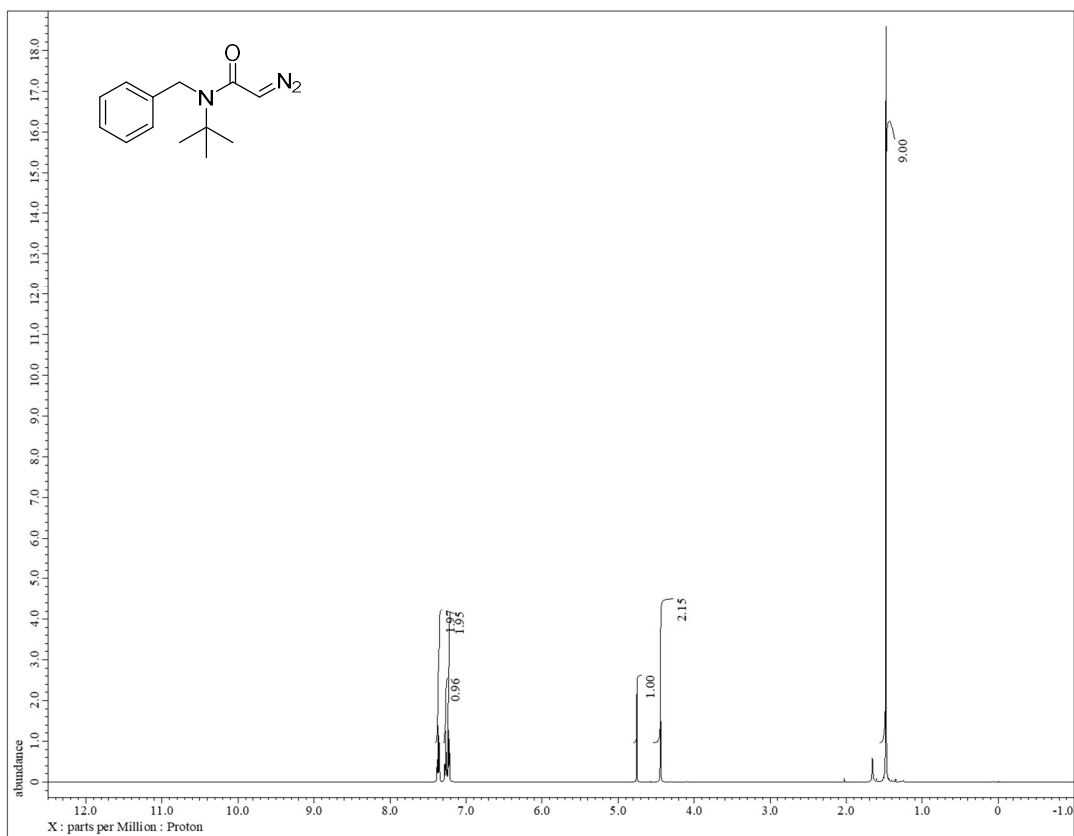
1-ethyl-3,5,5-trimethylpyrrolidin-2-one

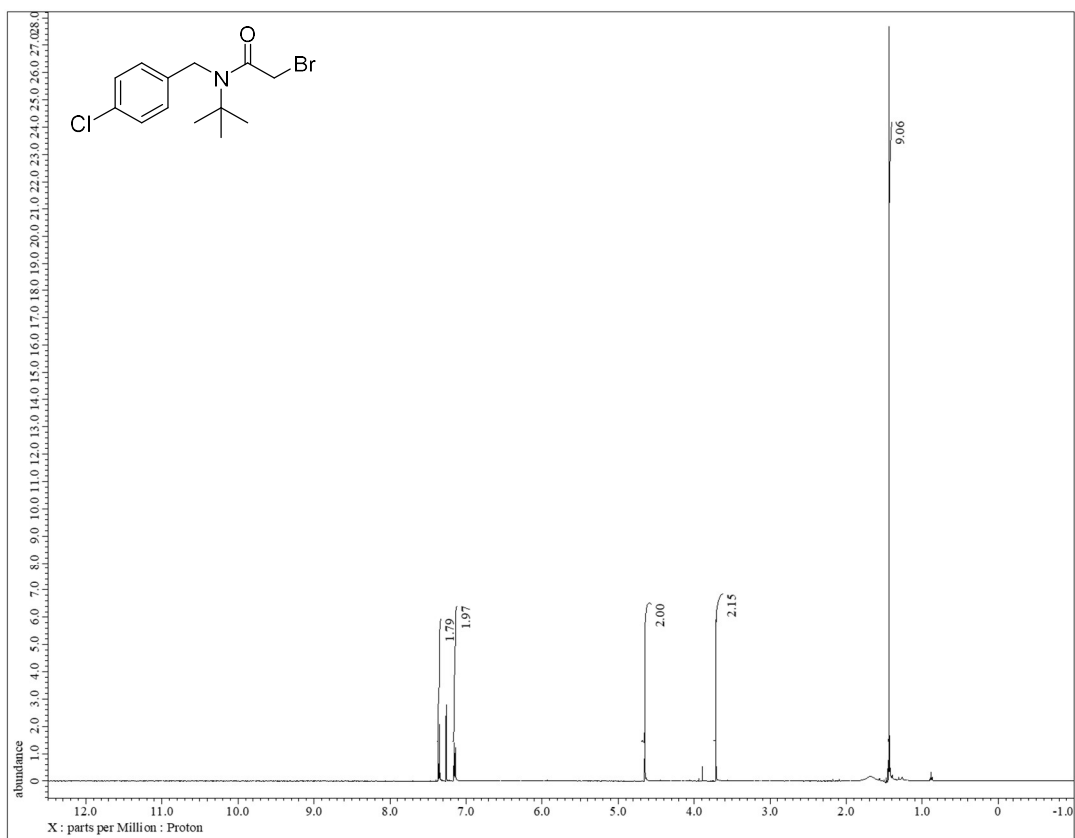
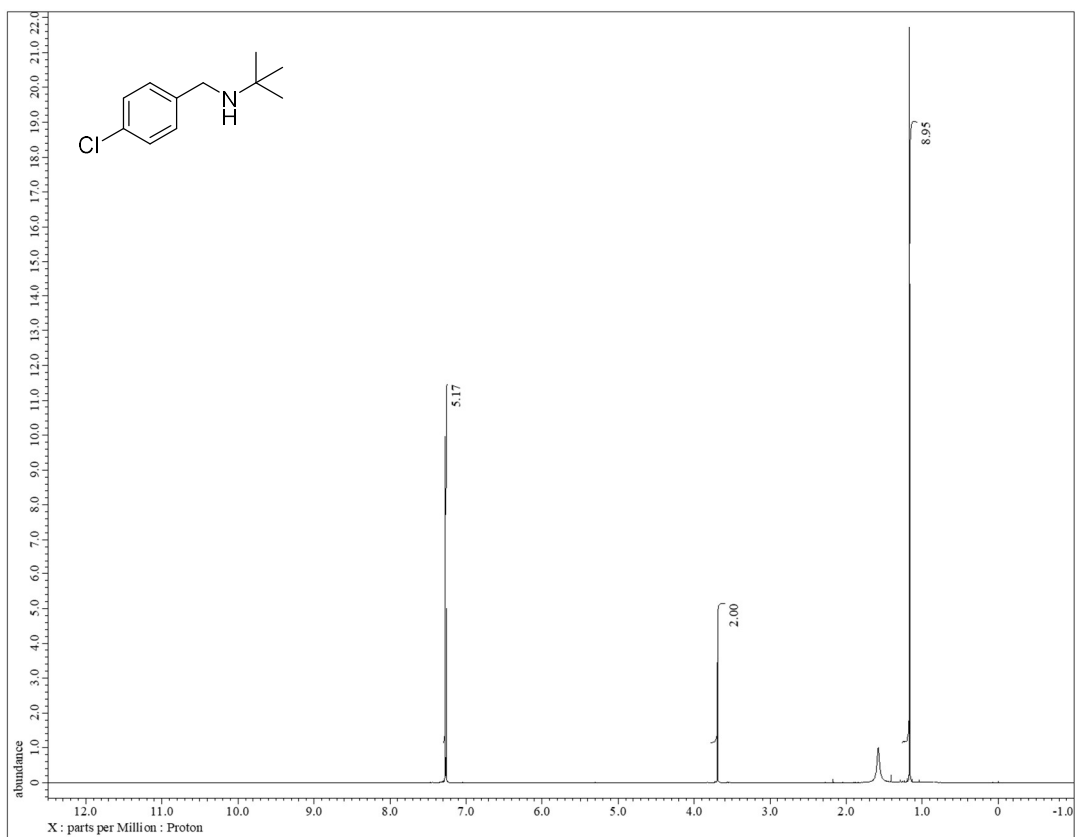


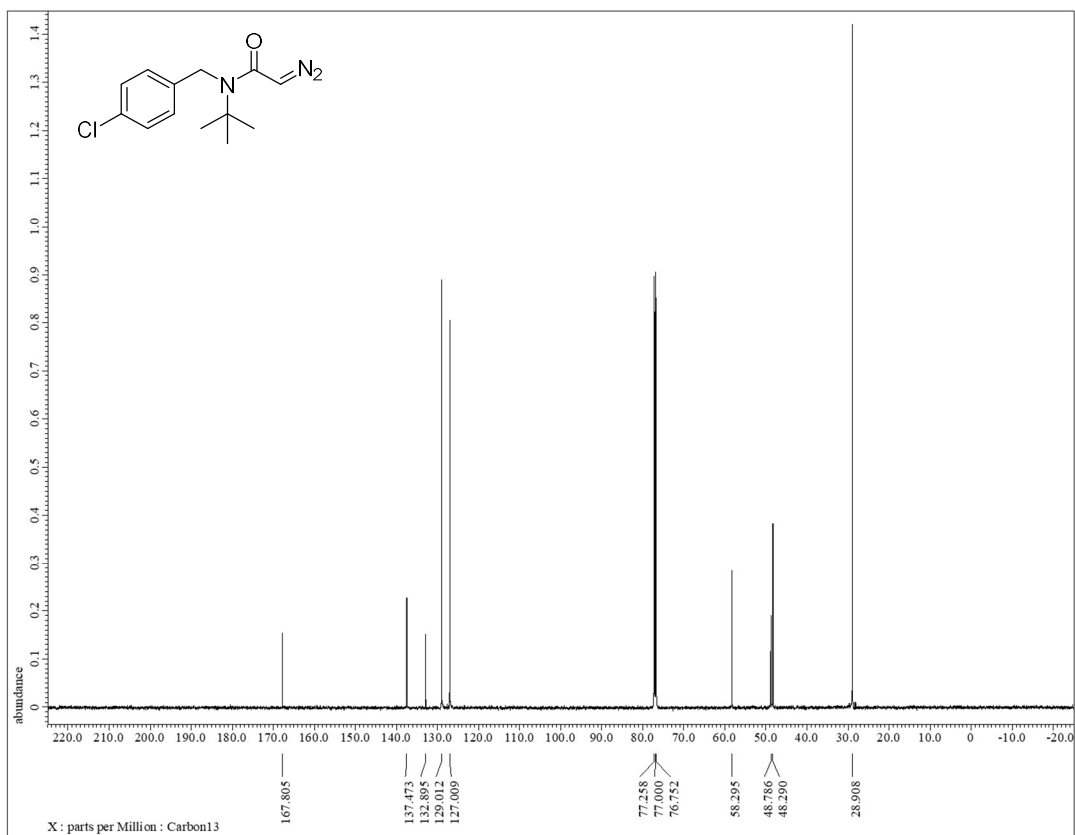
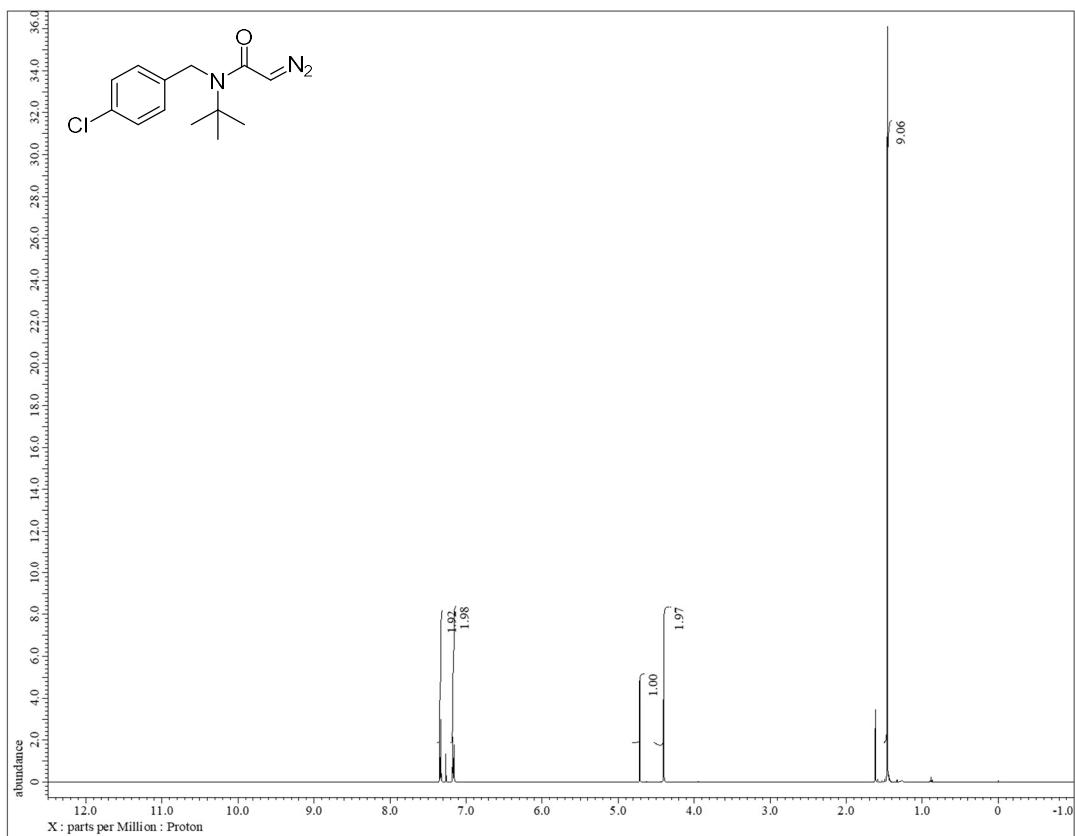
This compound was prepared according to the typical procedure for asymmetric intramolecular C–H insertion reaction of α -diazoacetamide (20.0 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) in the presence of *p*-MeO-Ru(II)-Pheox (5.0 mg, 0.007 mmol, 7 mol%). The resulting mixture was purified by column chromatography using aluminium oxide with Hexane/EtOAc = 8/1-6/1 to give 1-ethyl-3,5,5-trimethylpyrrolidin-2-one as a colorless oil (70 % yield, 11.8 mg, 0.07 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.29 (dq, $J = 7.26, 14.14$ Hz, 1H), 3.08 (dq, $J = 7.26, 14.14$ Hz, 1H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.11 (dd, $J = 12.61, 8.79$ Hz, 1H), 1.44 (dd, $J = 12.23, 10.32$ Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.88$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.26$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.4, 58.5, 43.5, 35.1, 34.1, 28.5, 25.9, 16.4, 15.0 ppm. HRMS (DART) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_1\text{N}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 156.1388, found: 156.1380. IR (neat) ν 2967, 1683, 1410 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.0$ ($c = 0.675$, CHCl_3). The *ee* value was determined by chiral HPLC analysis, Column (CHIRALPAK IF-3), UV detector 220 nm, eluent: Hex/IPA = 20/1, Flow rate = 1.0 mL/min, $t_{\text{R}} = 15$ min (major product), $t_{\text{R}} = 16$ min (minor product).

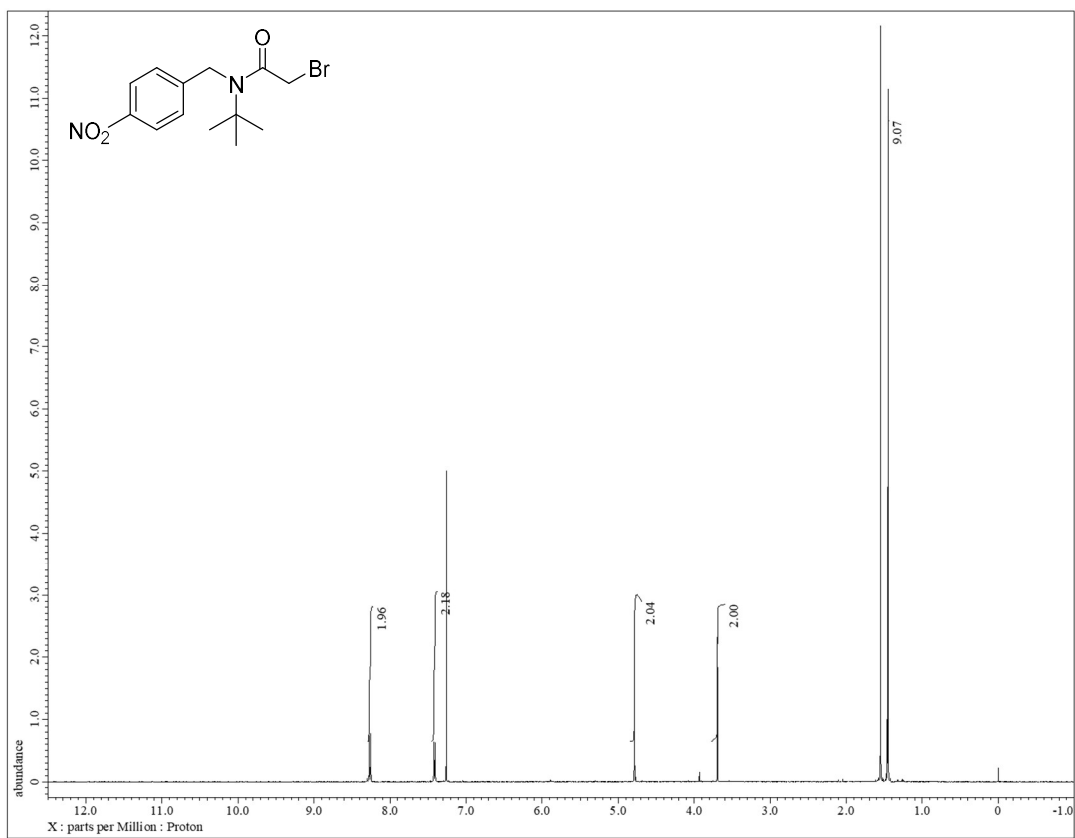
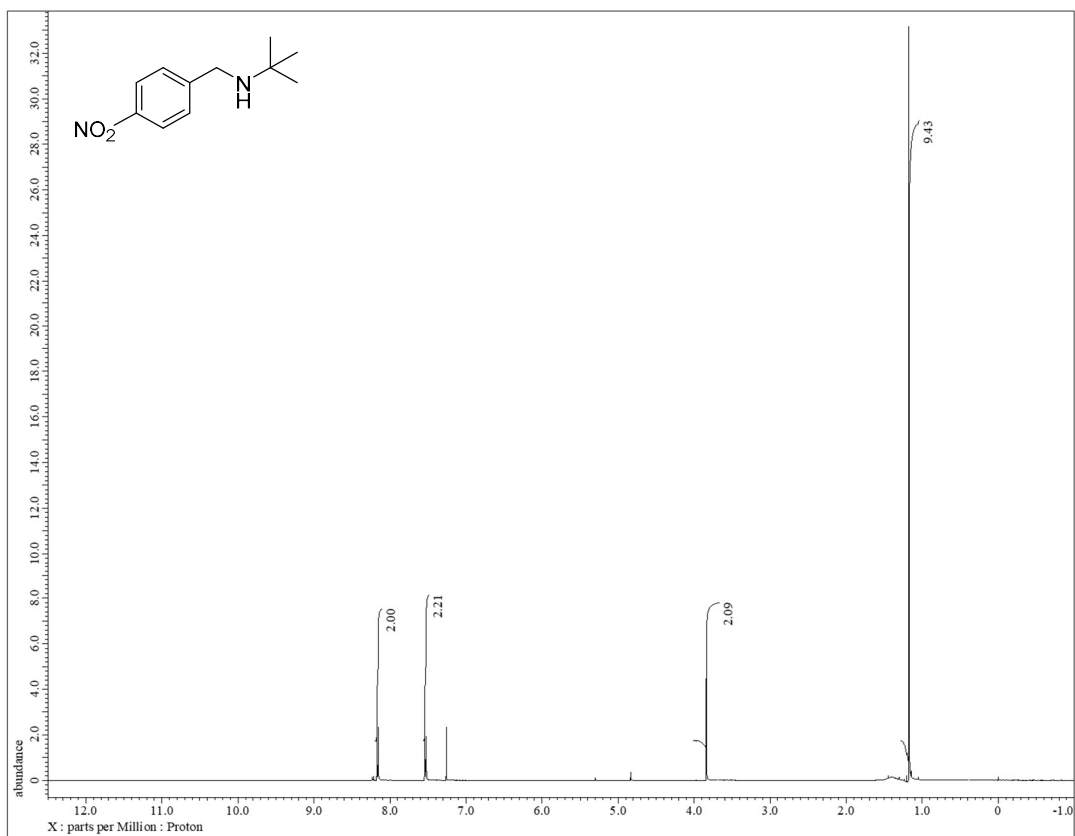
10-5-7. NMR Spectral Data

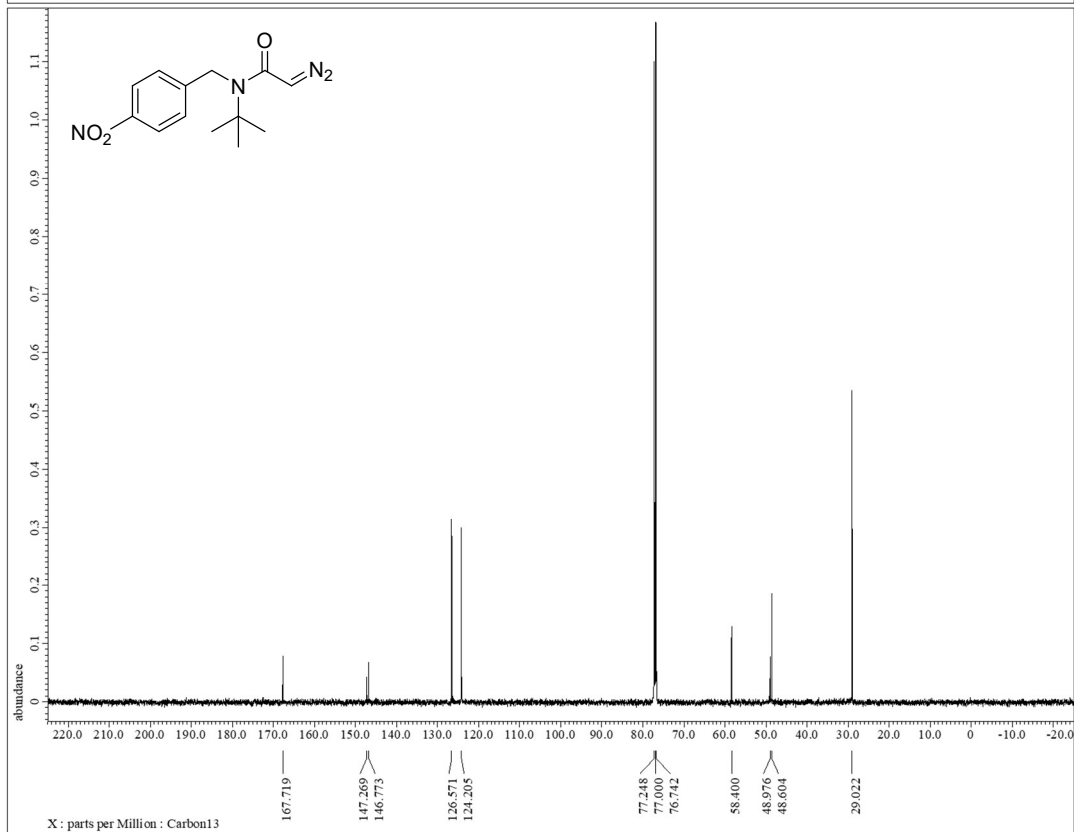
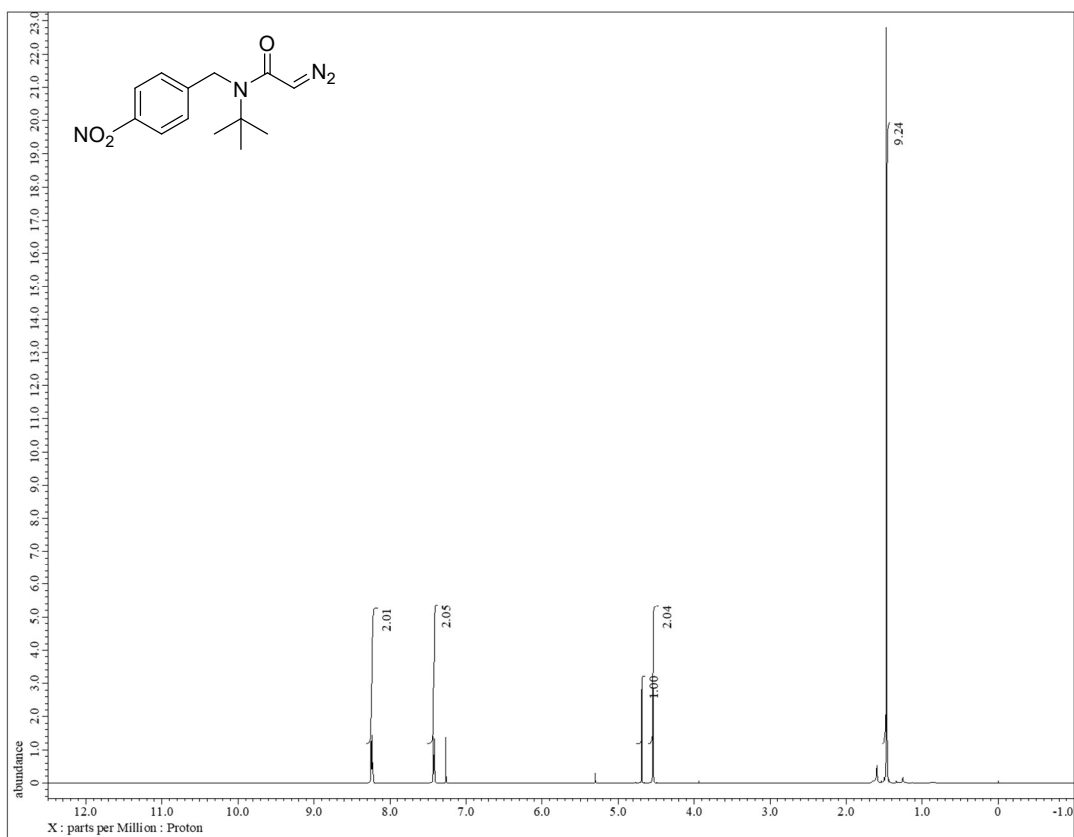


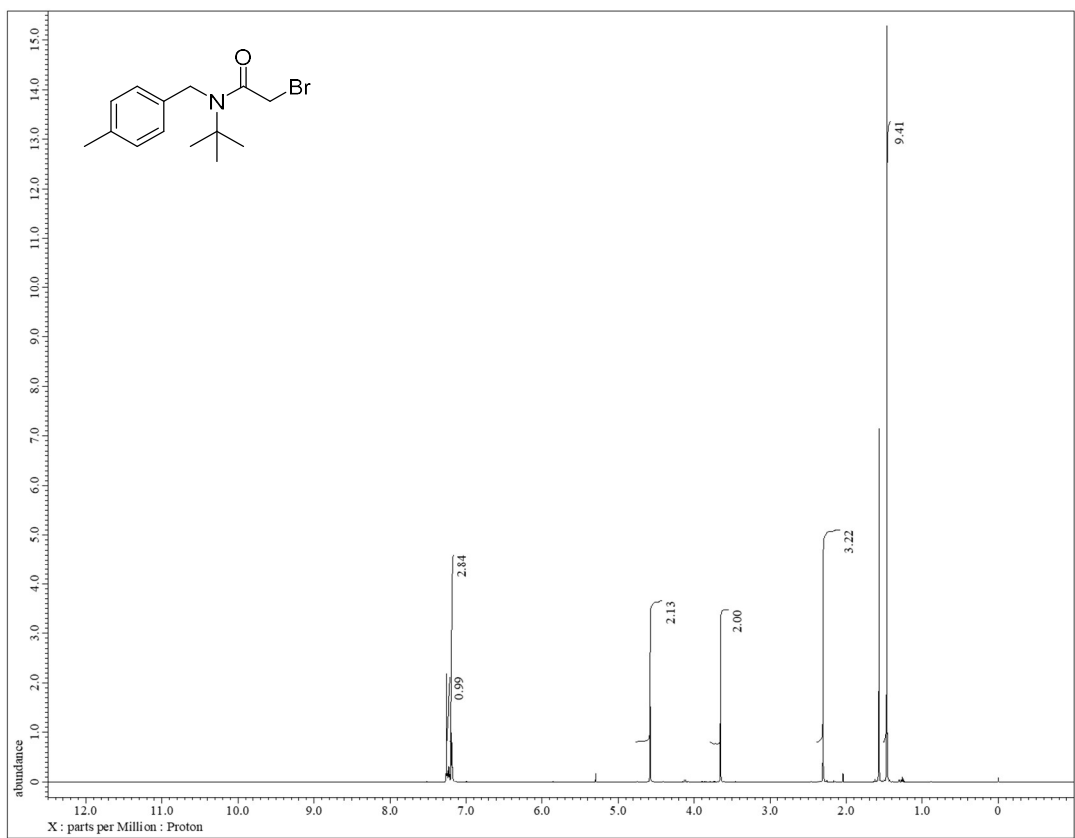
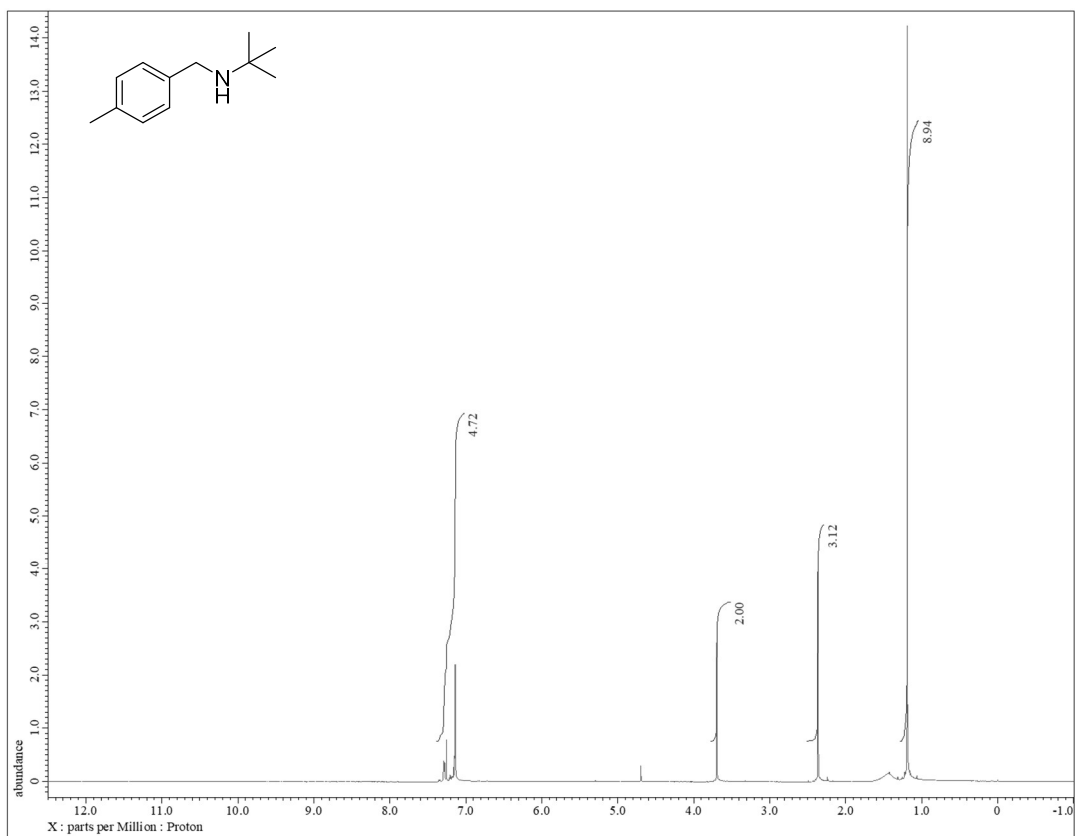


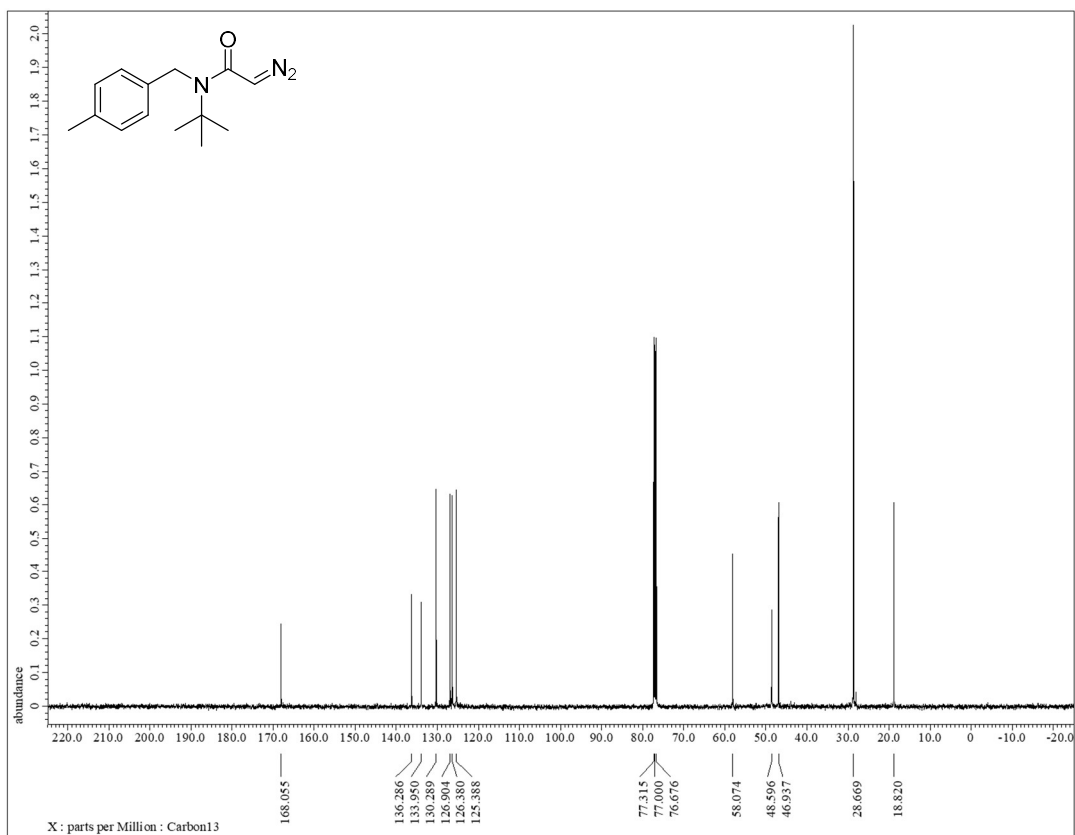
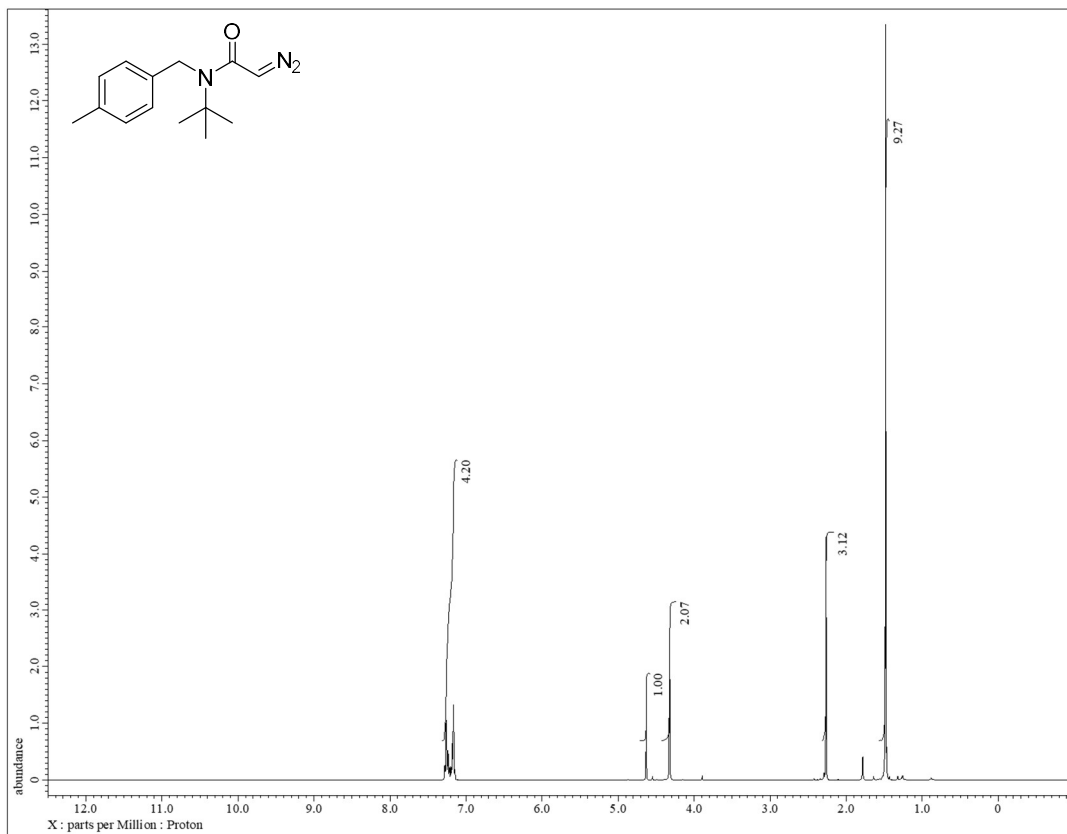


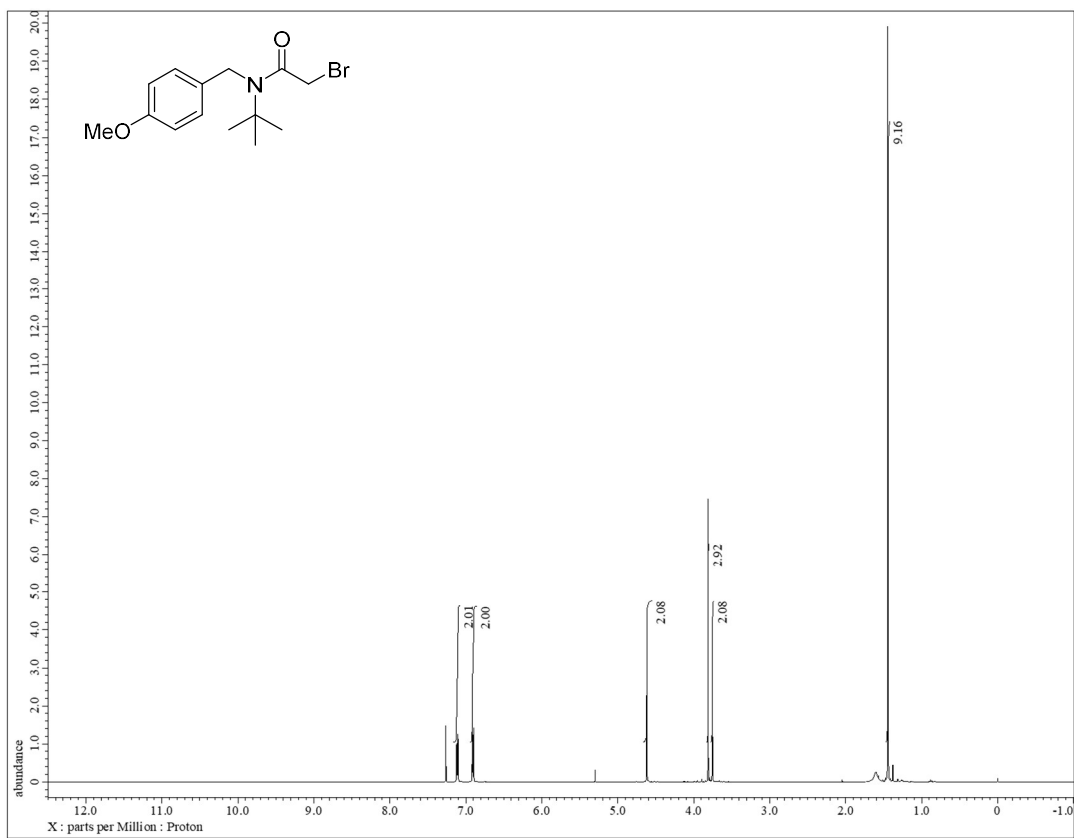
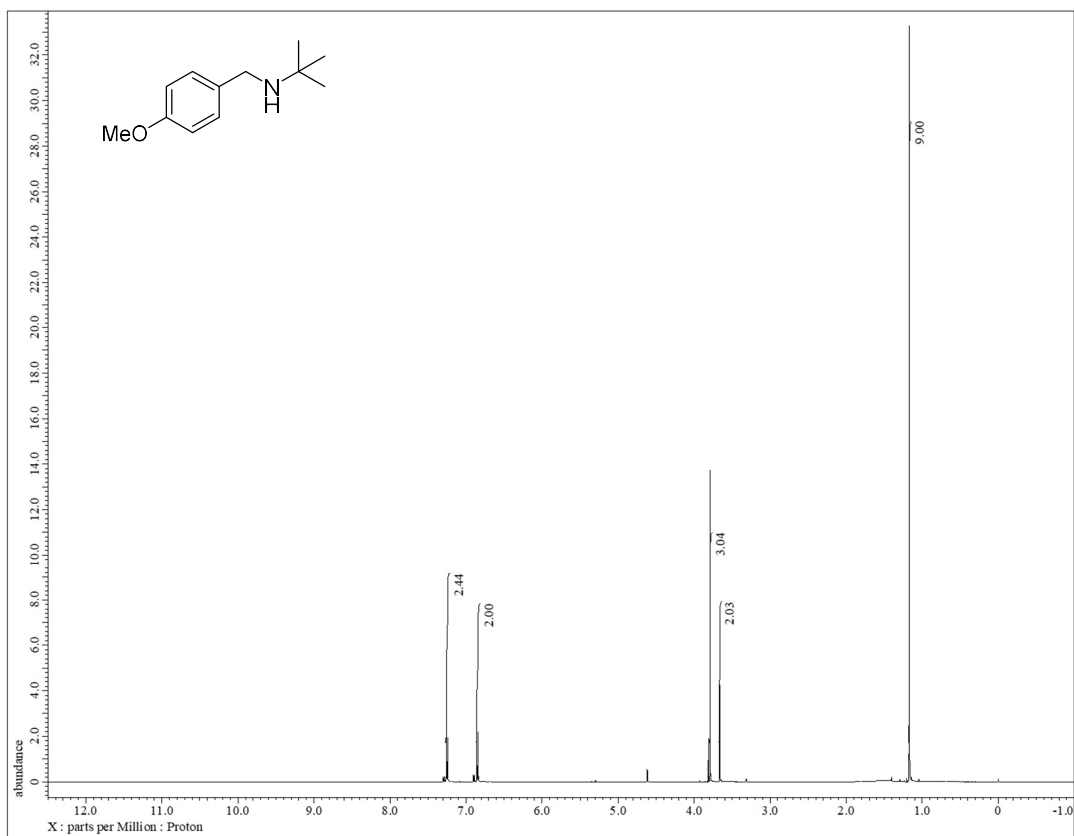


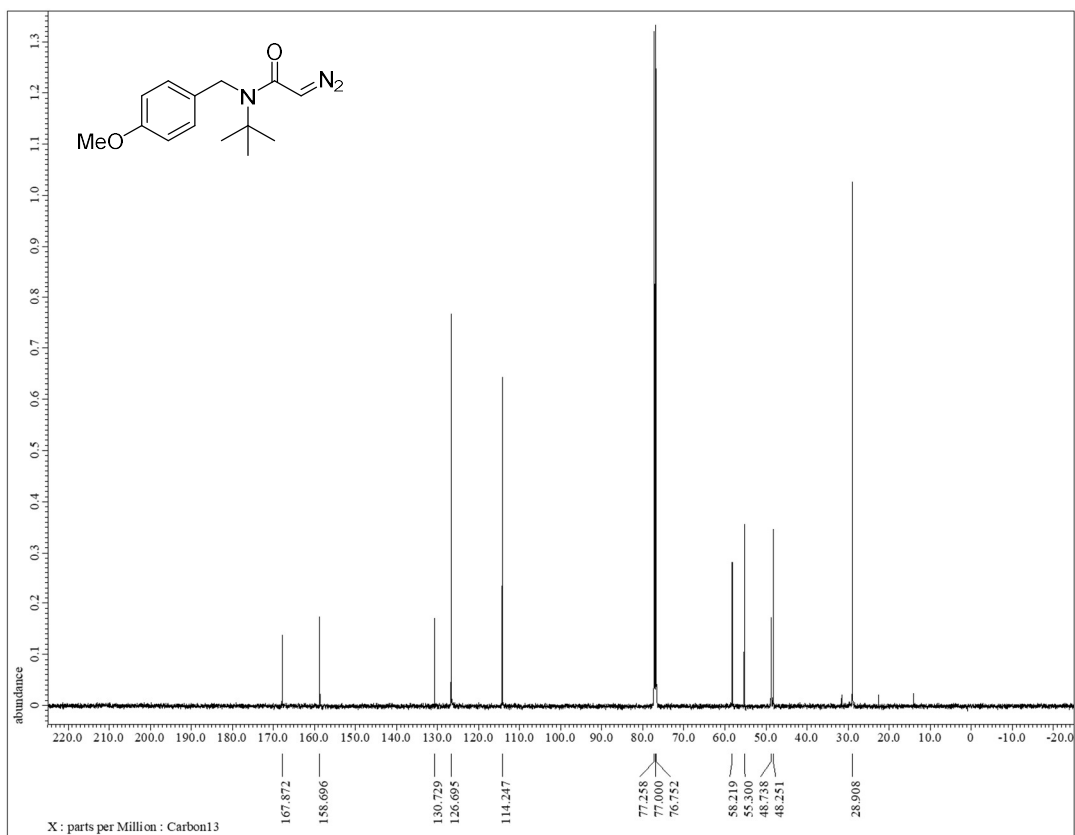
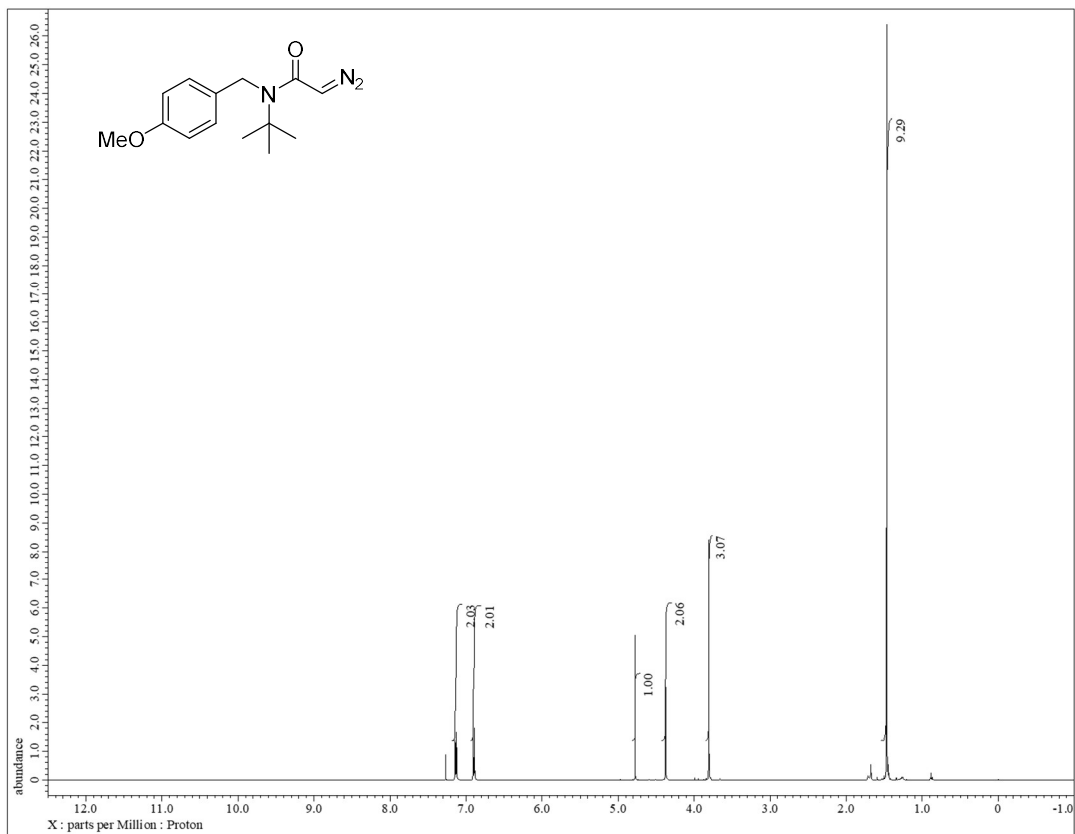


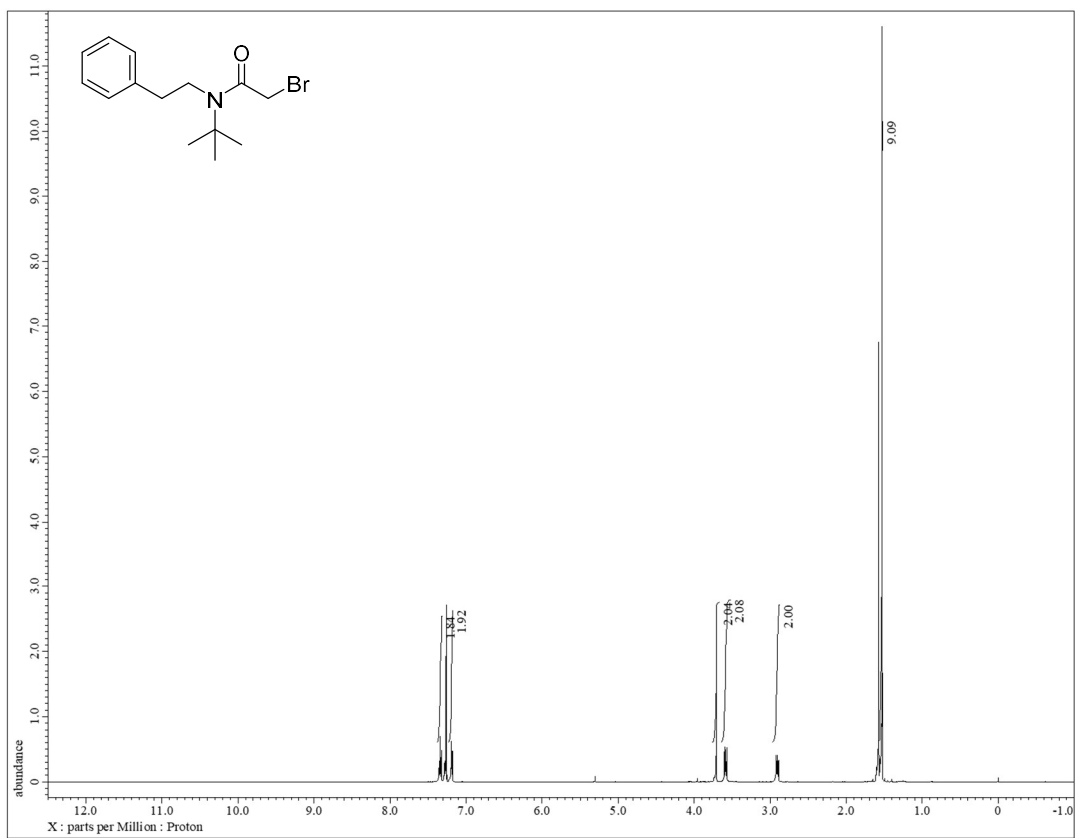
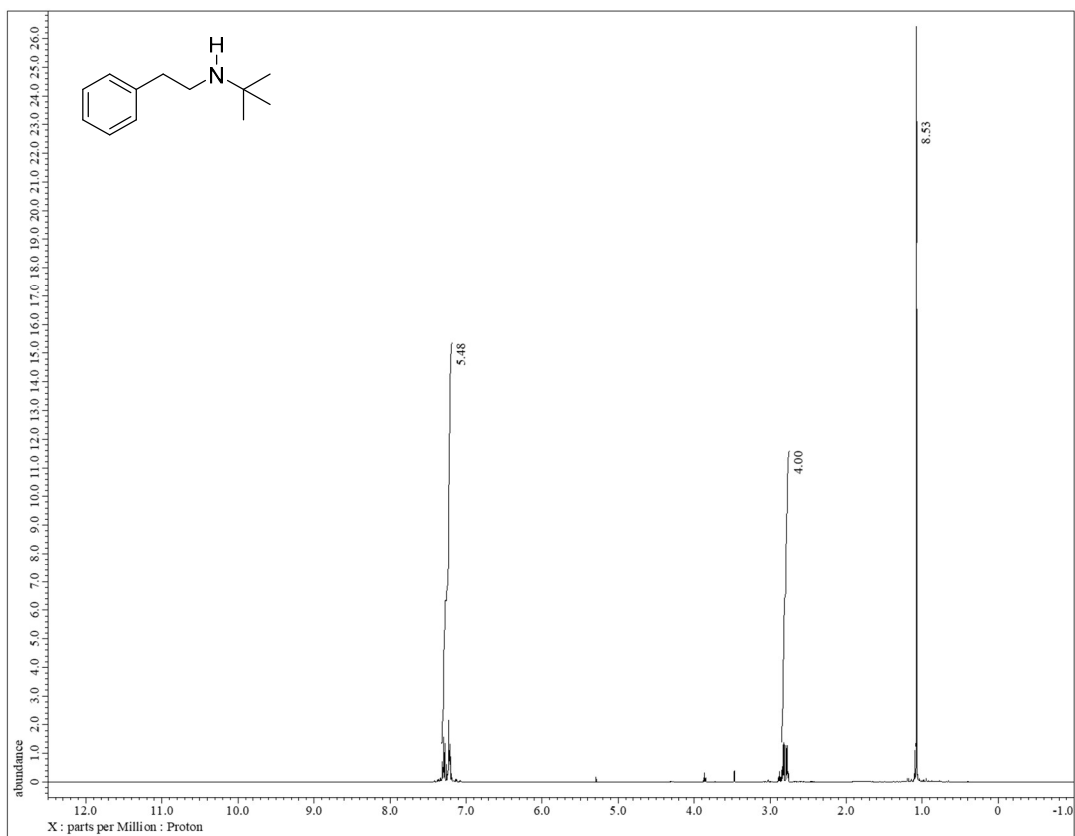


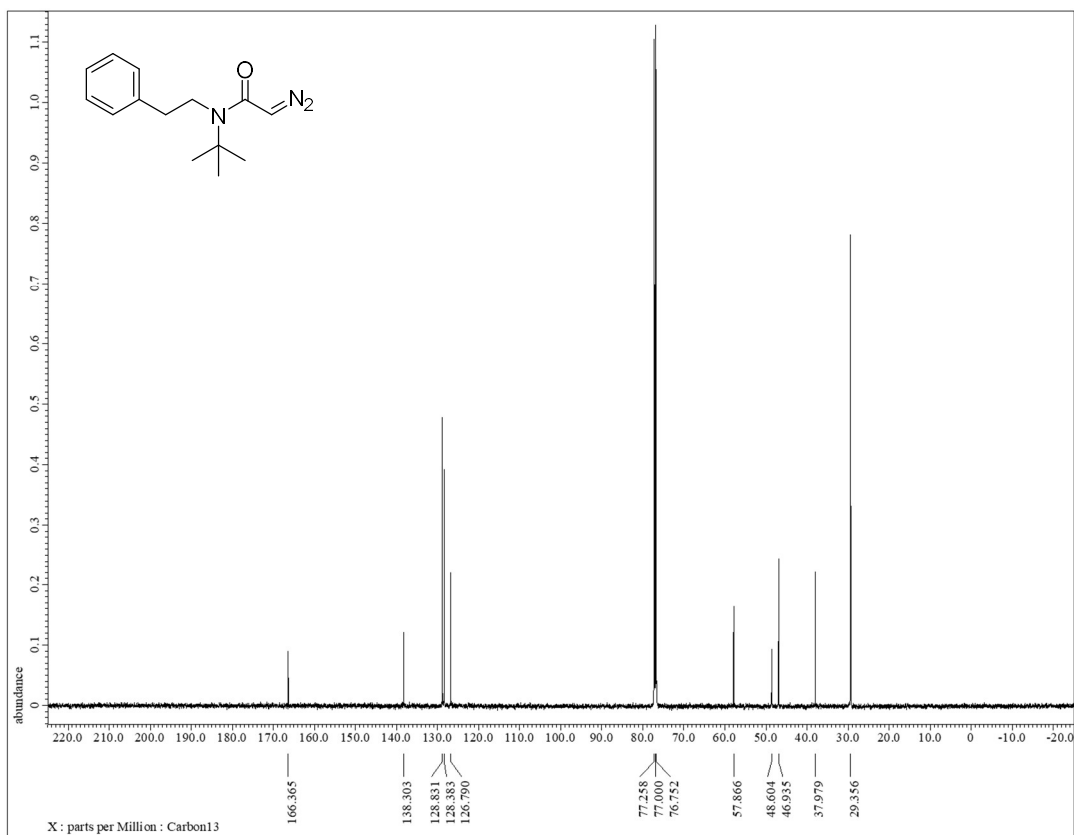
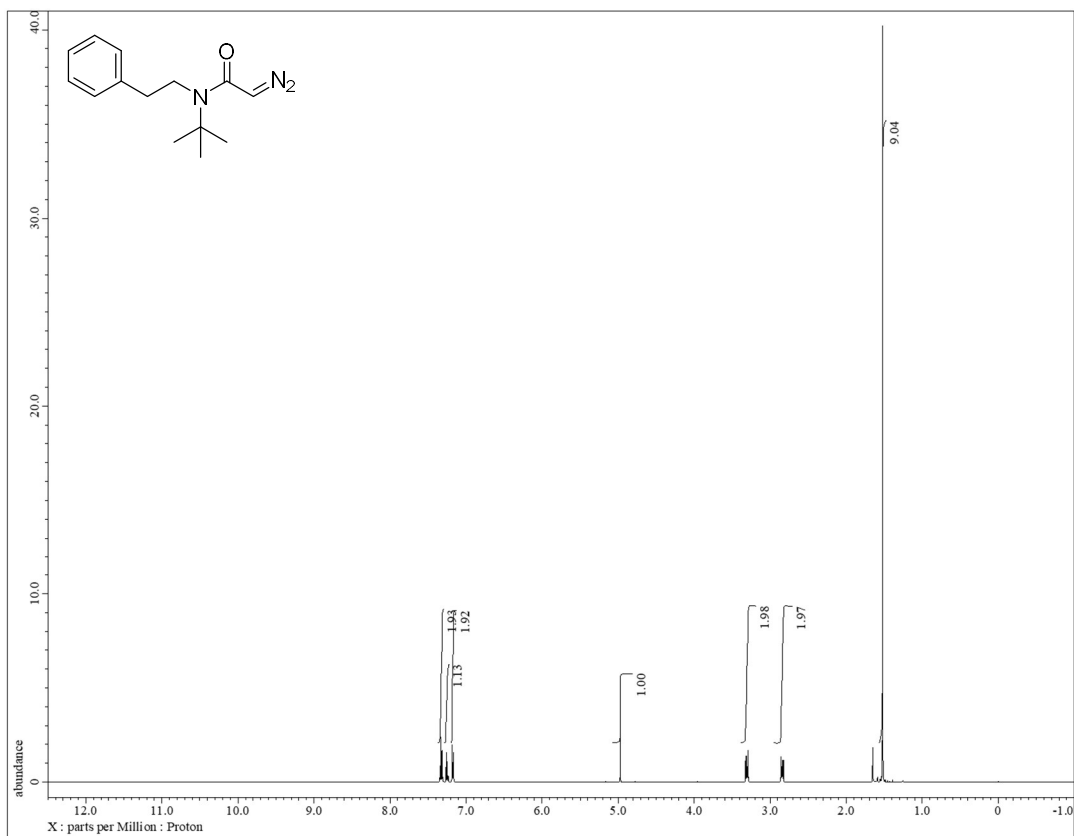


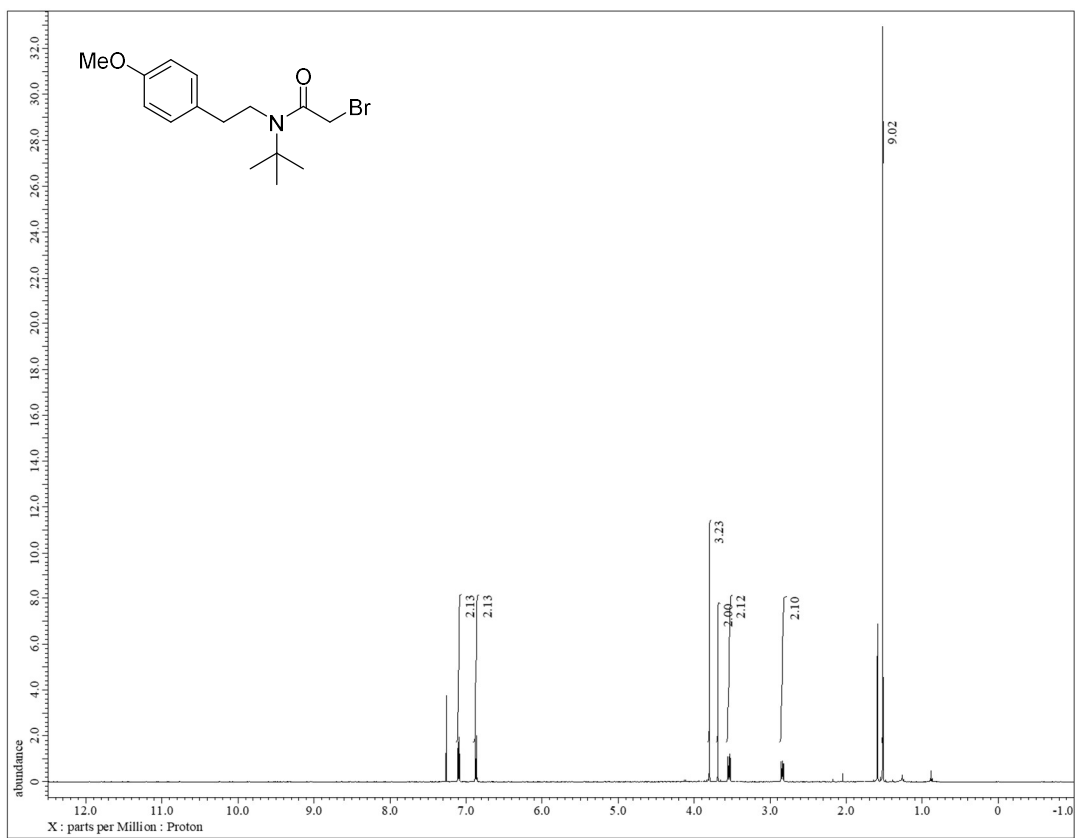
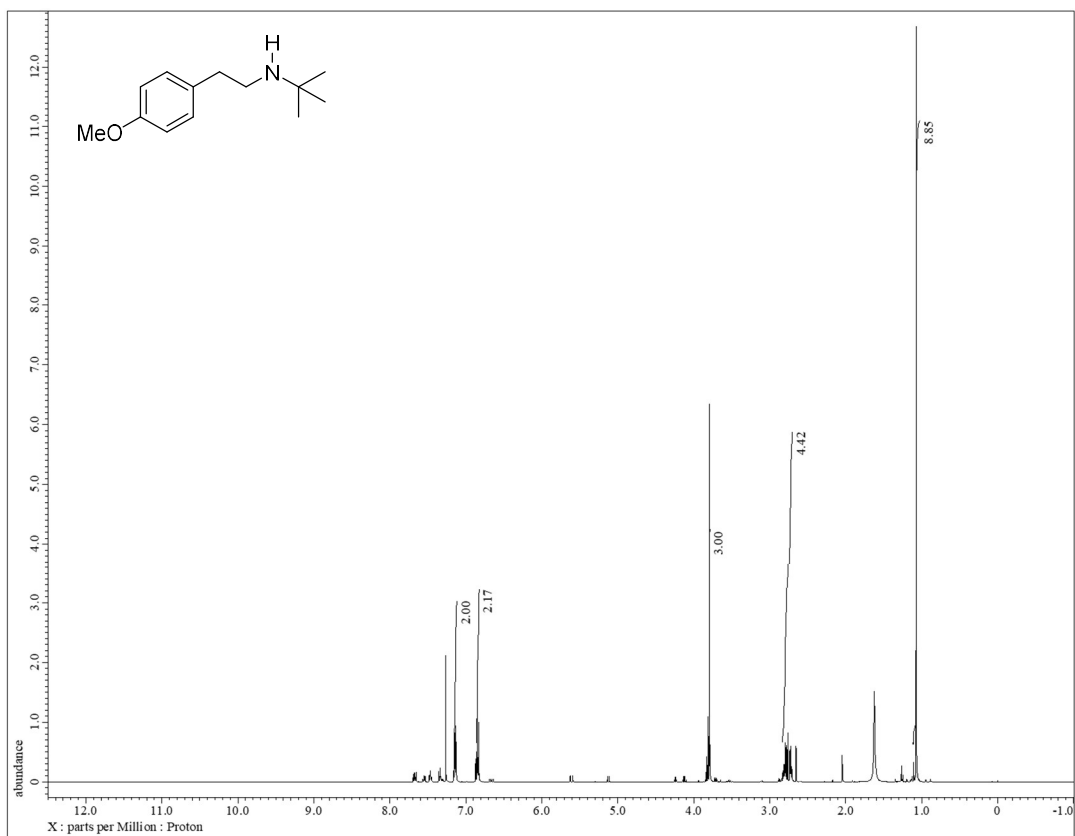


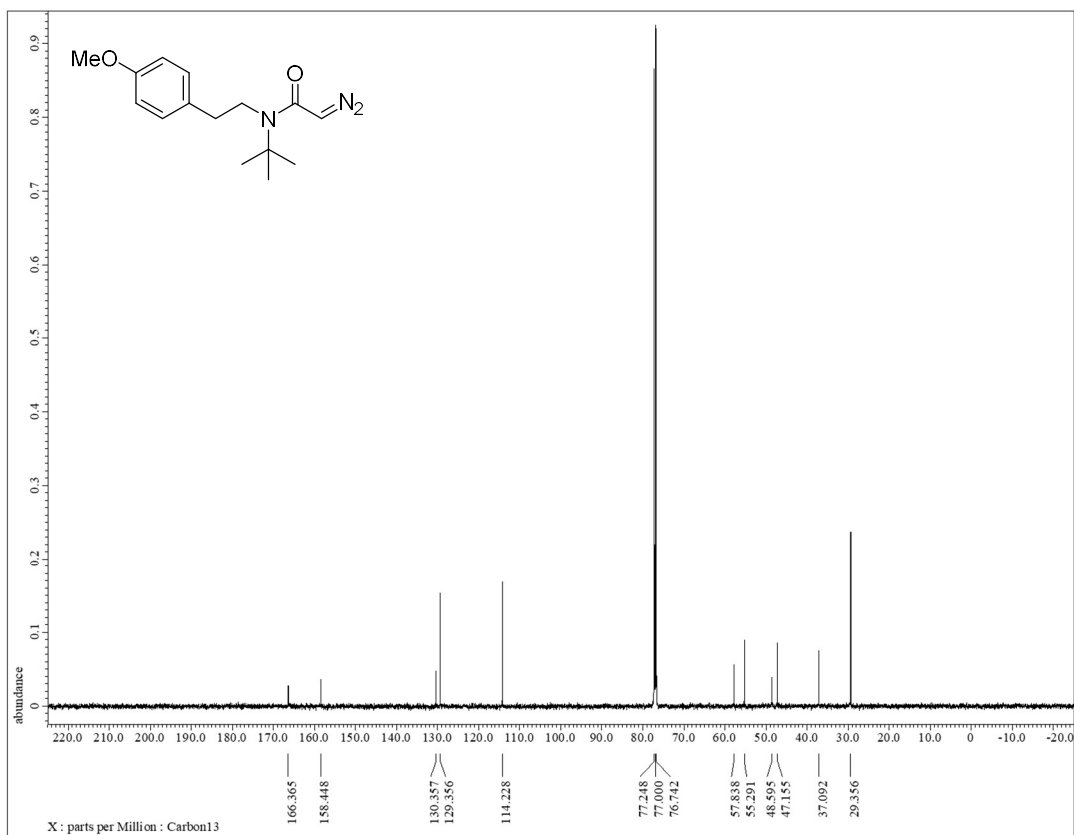
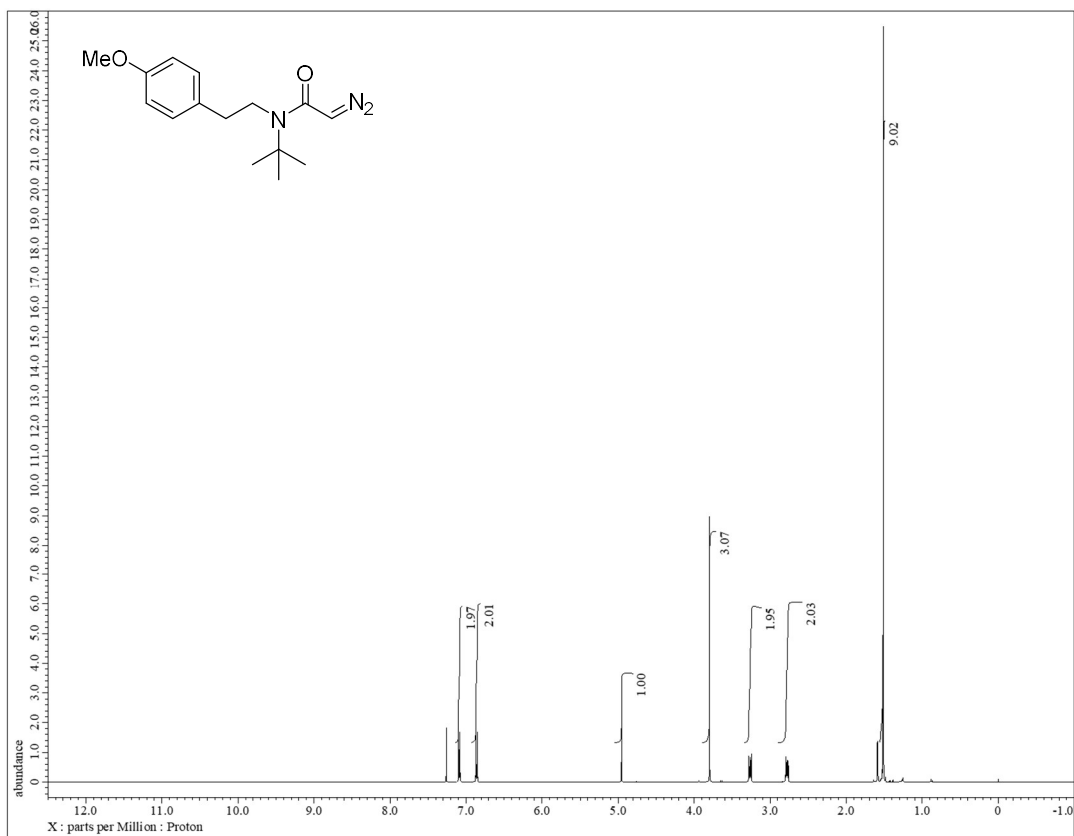


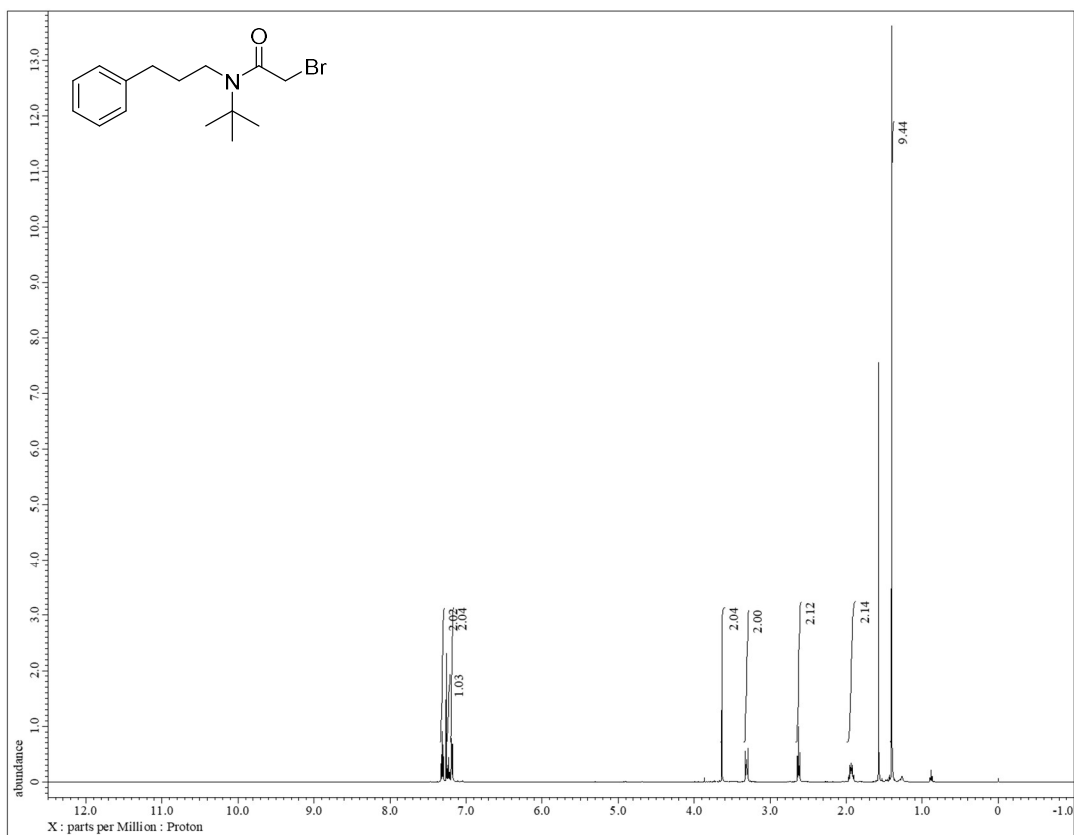
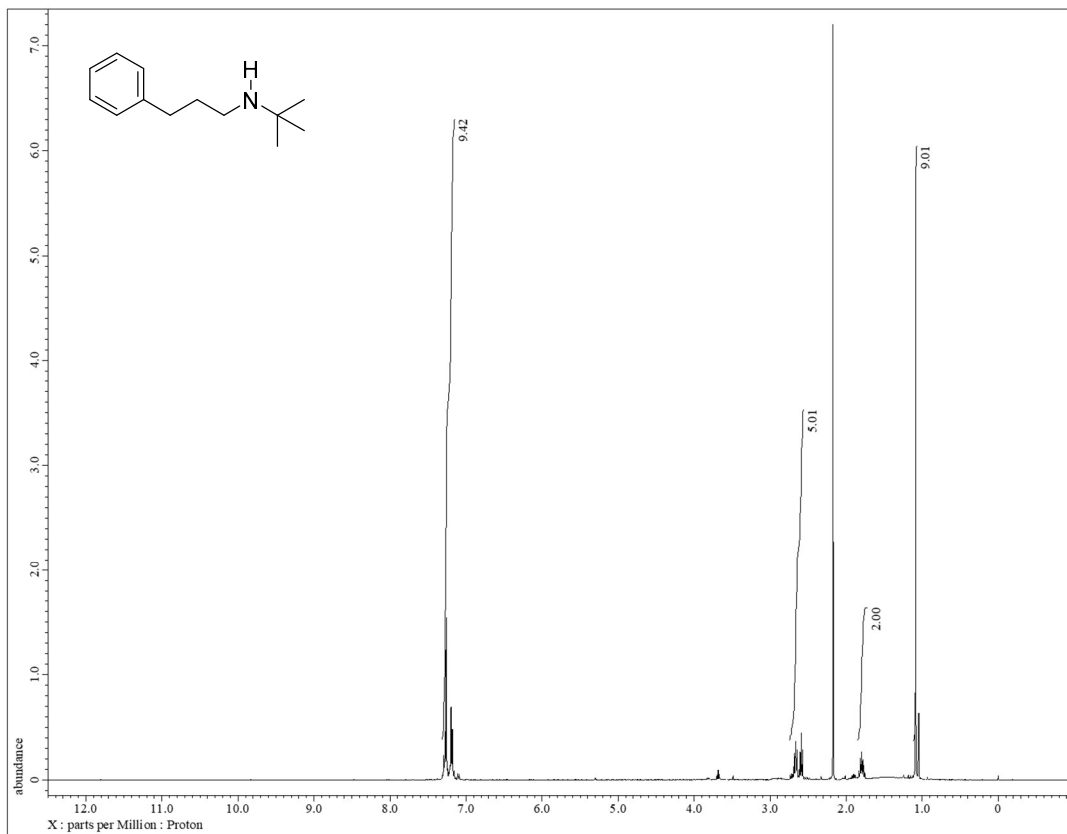


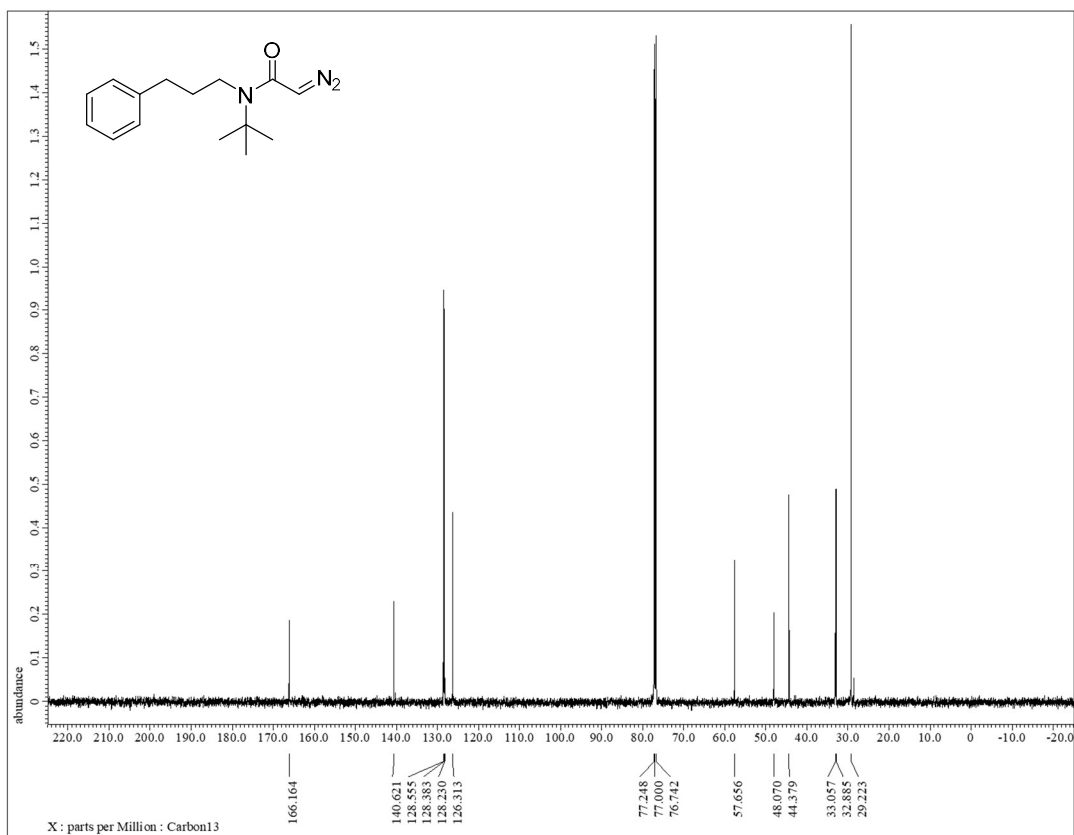
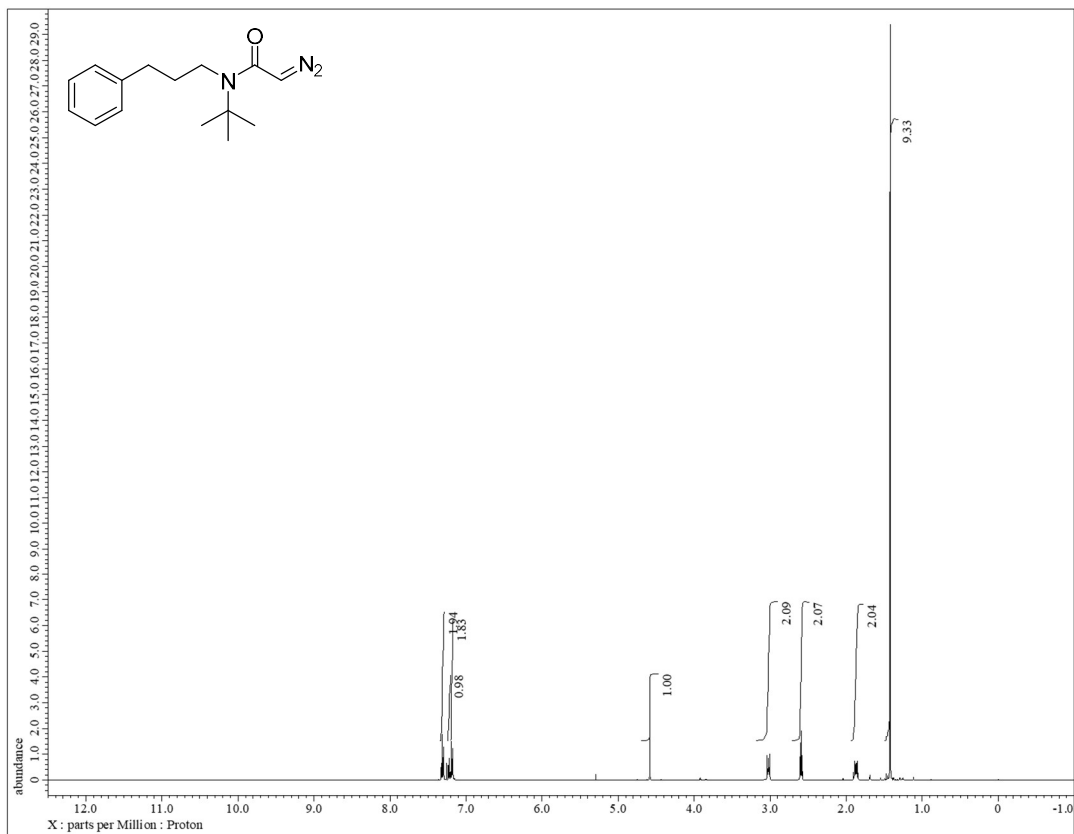


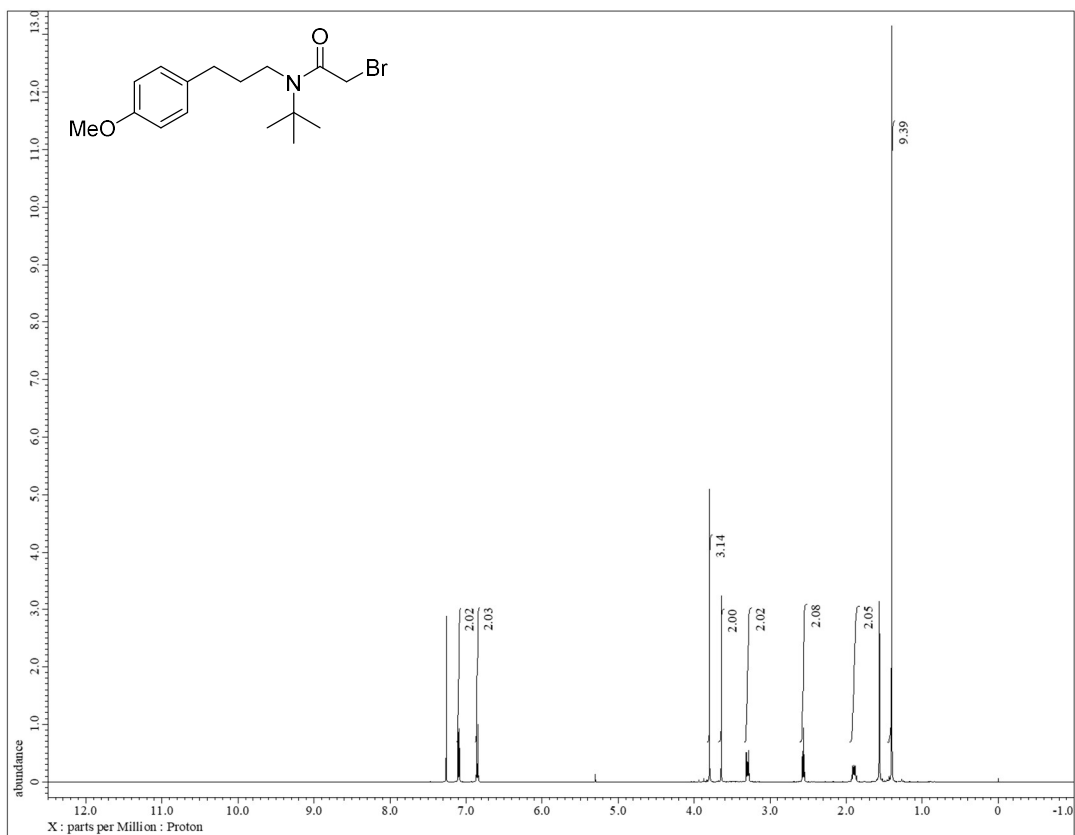
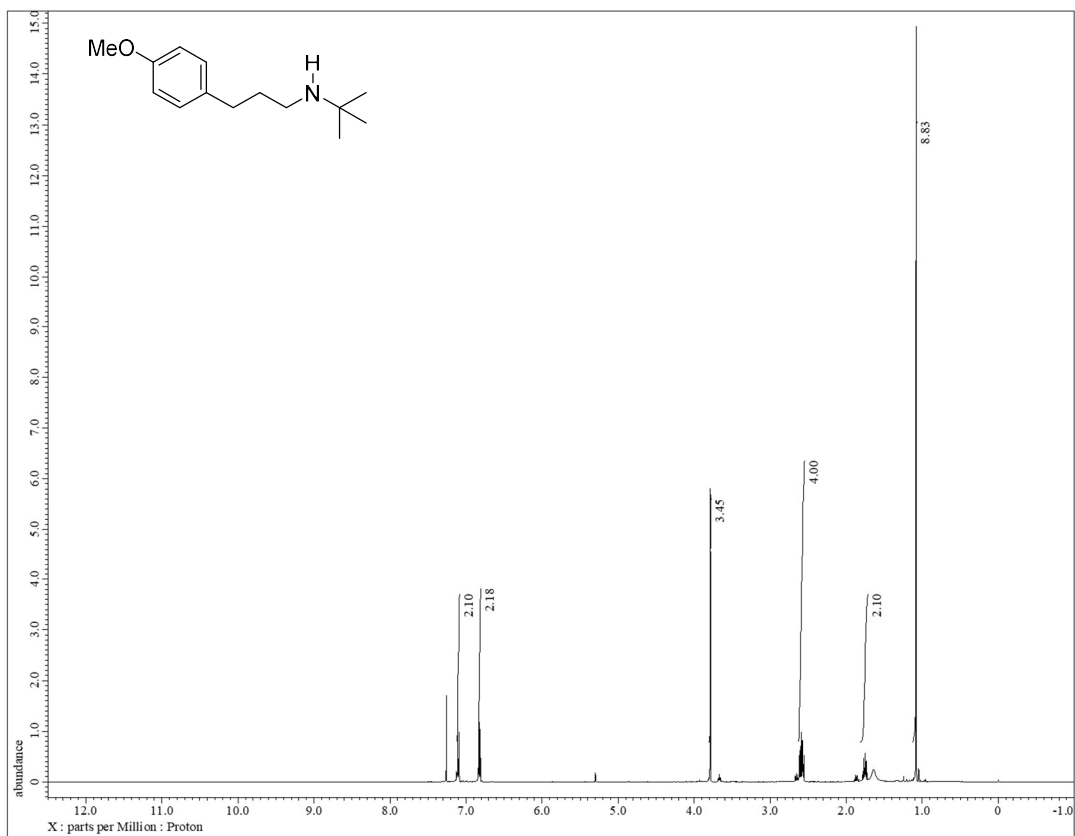


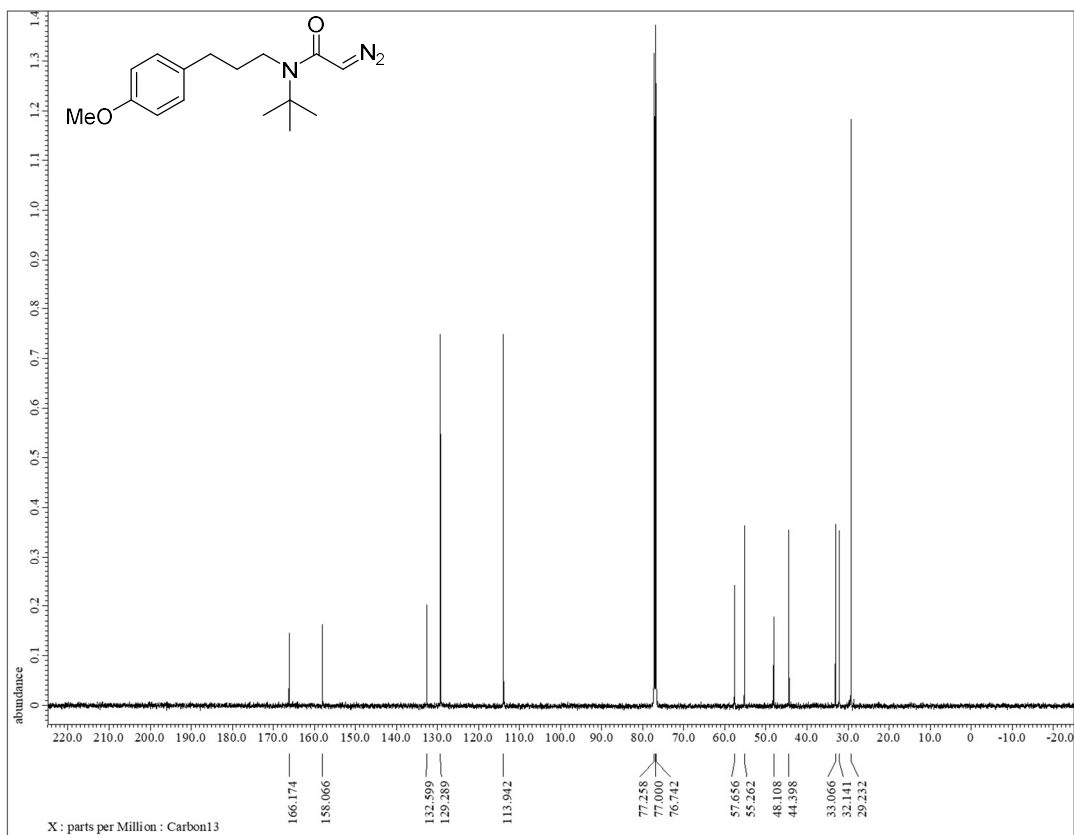
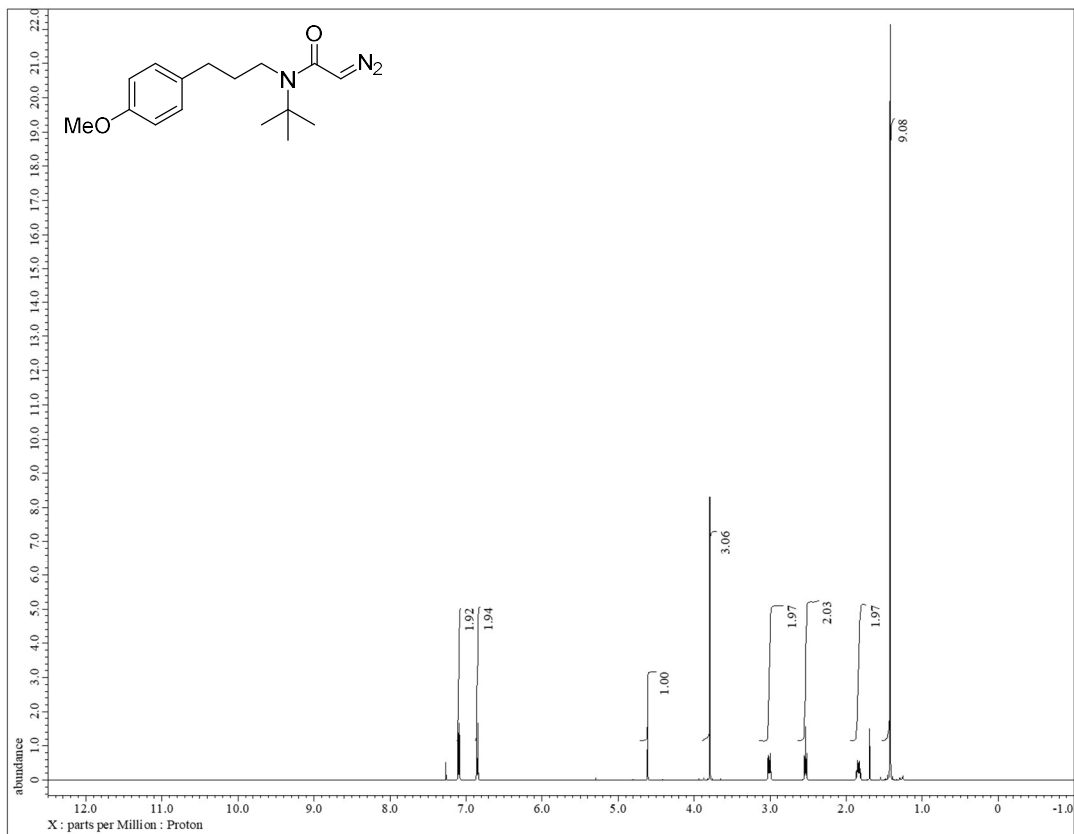


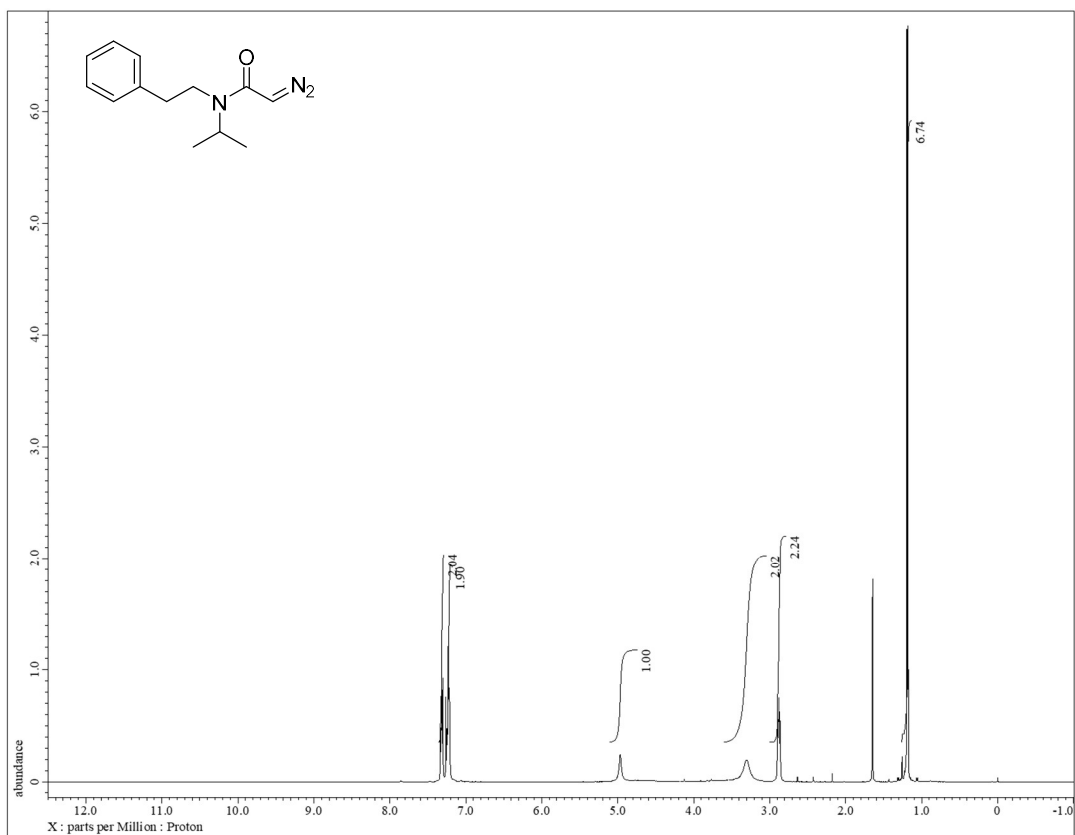
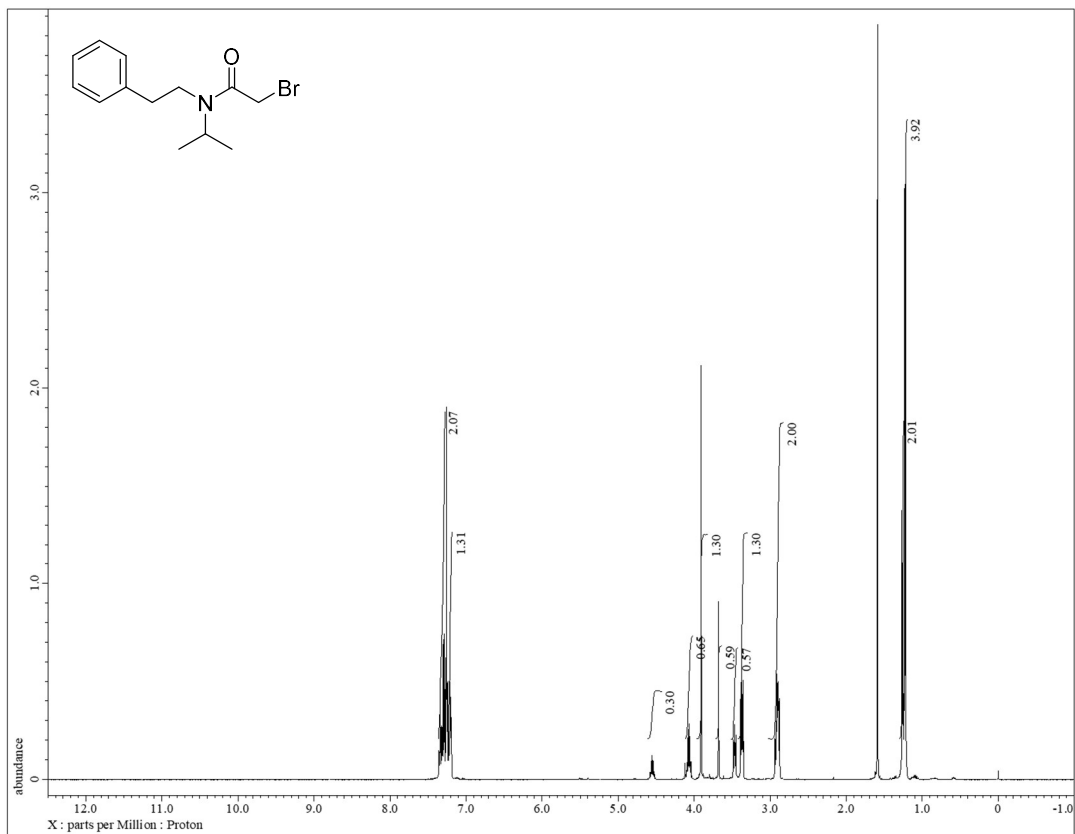


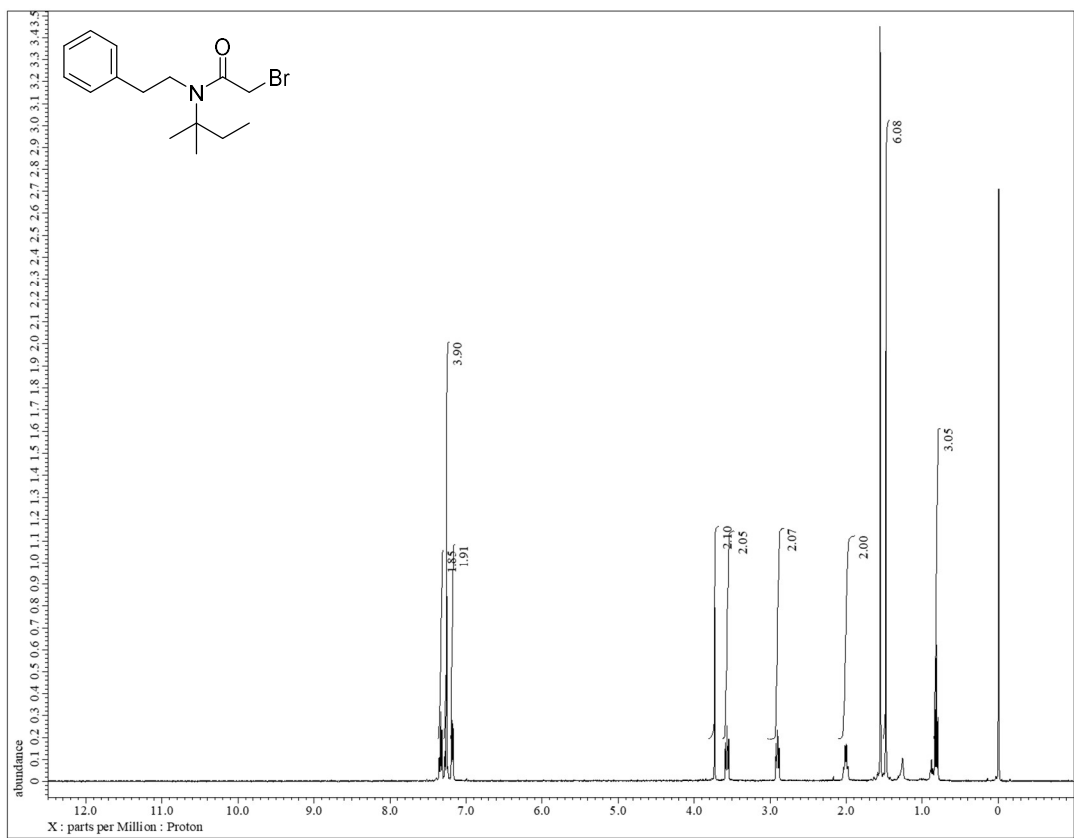
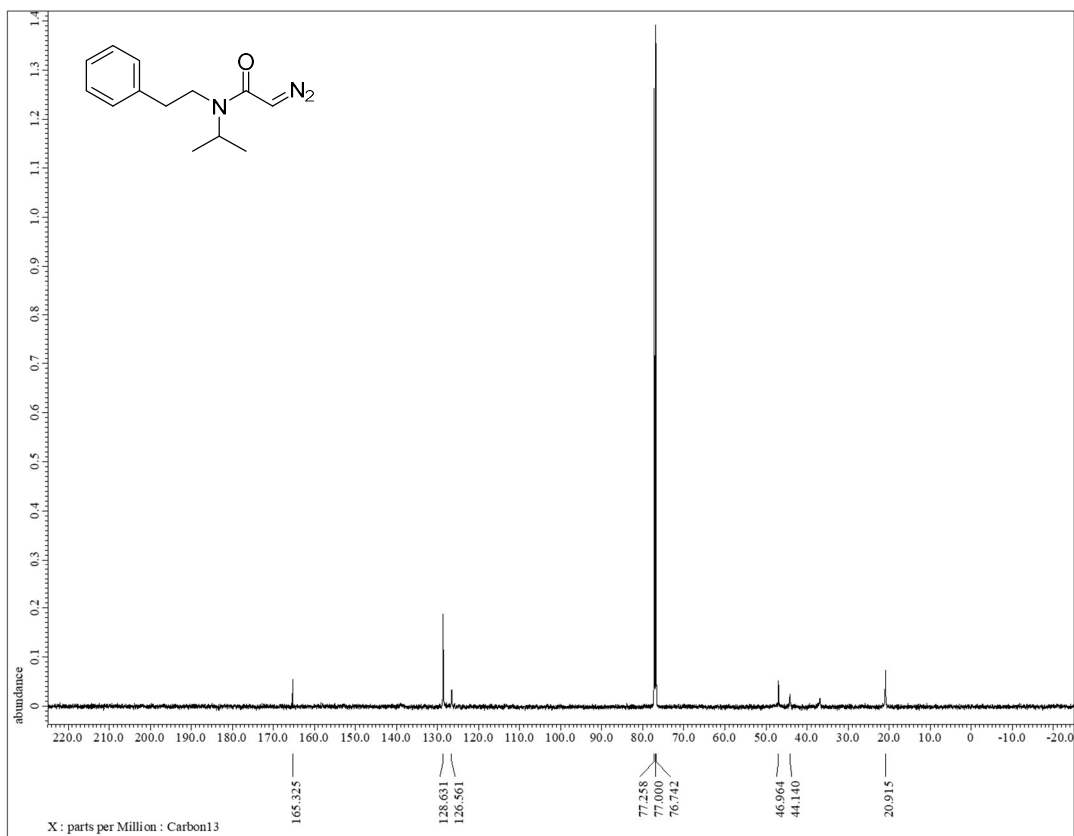


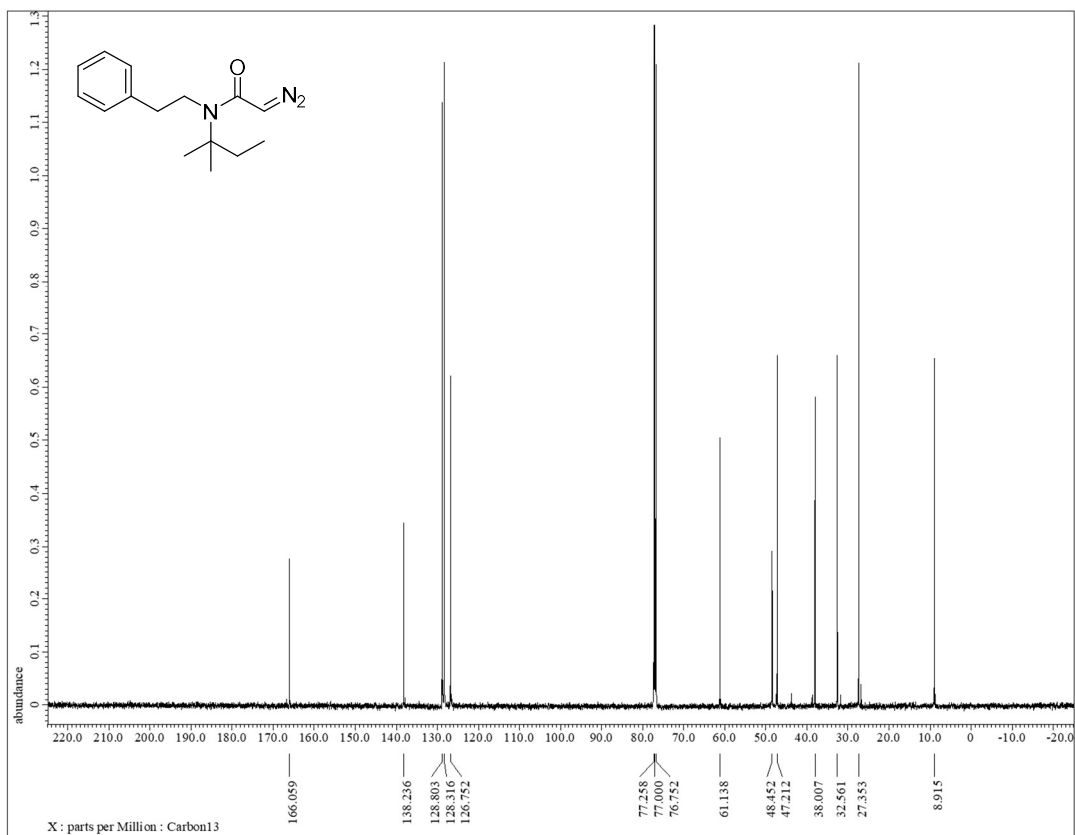
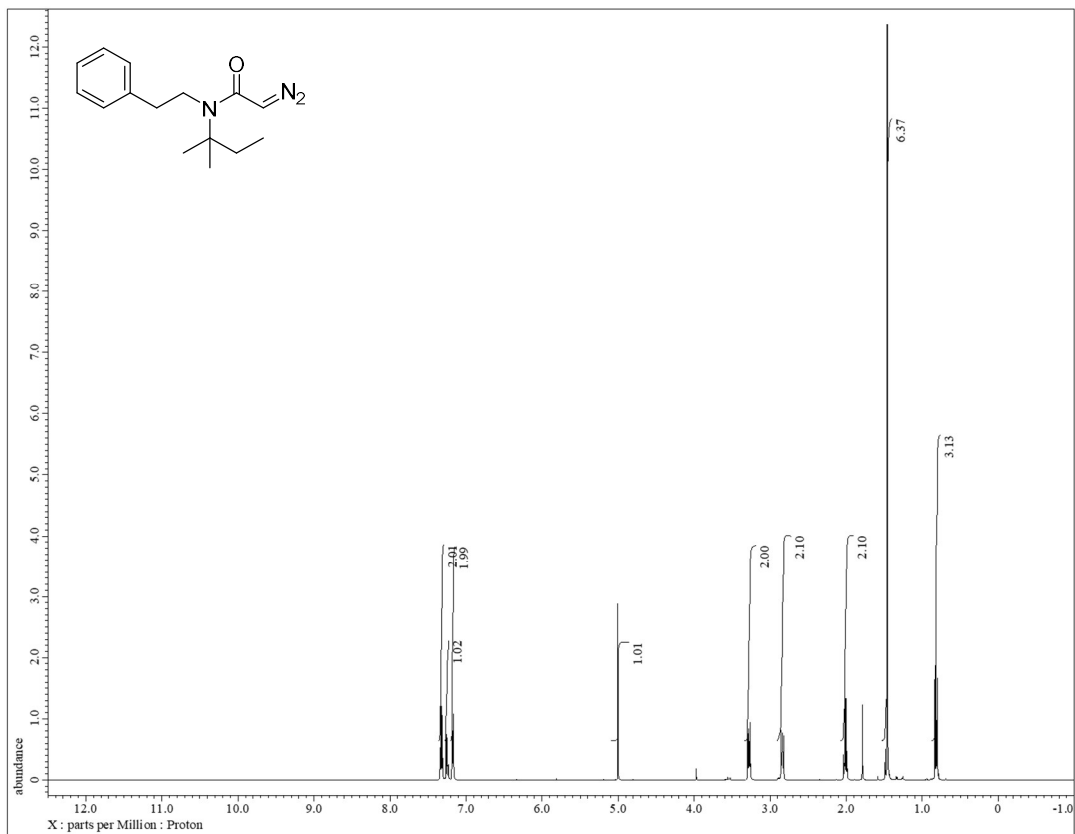


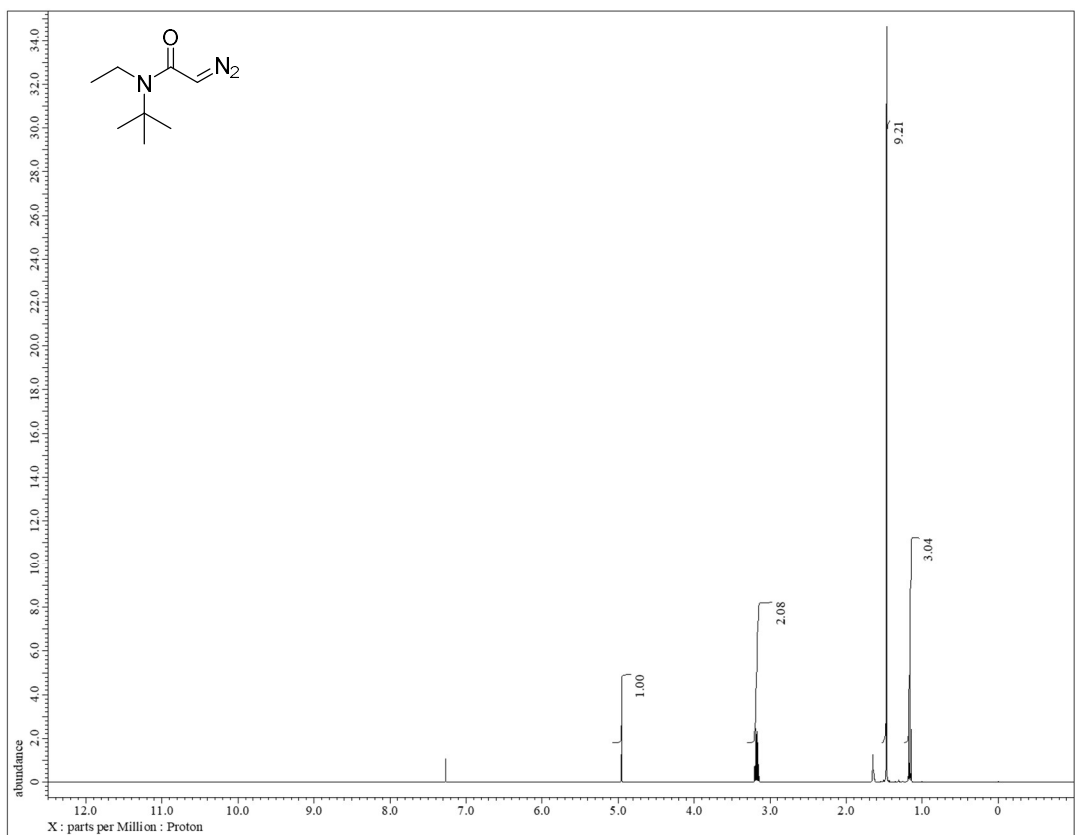
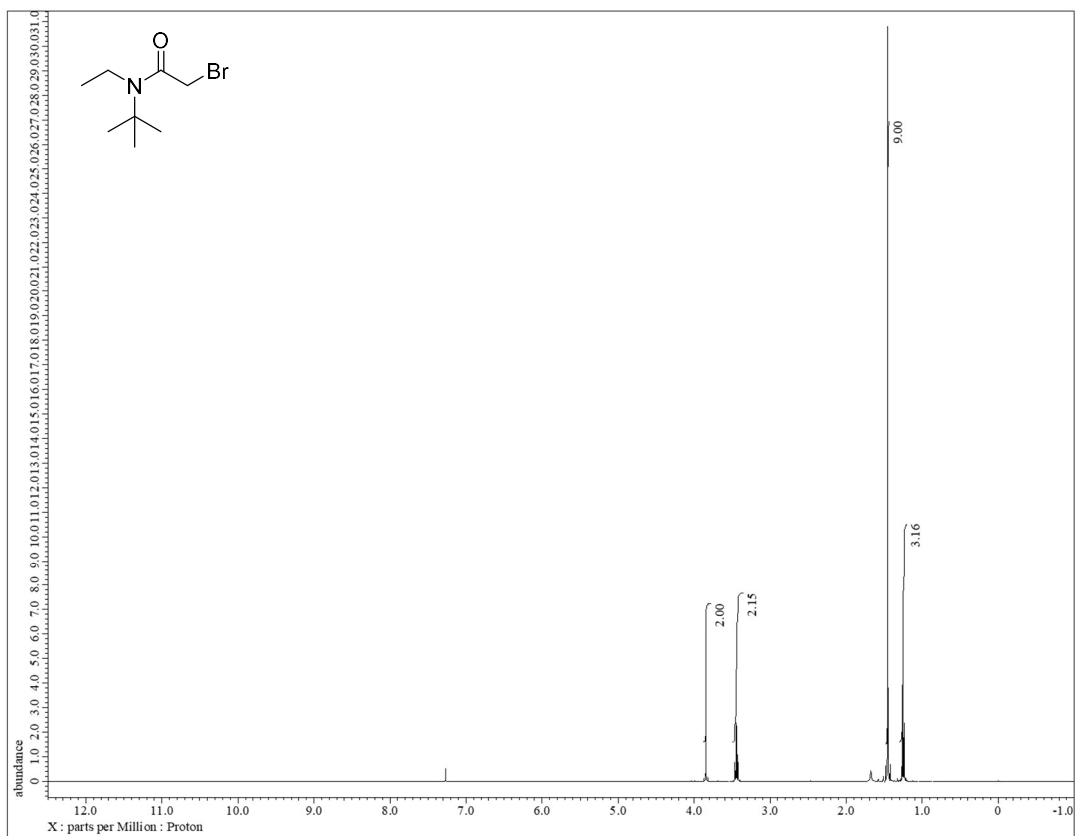


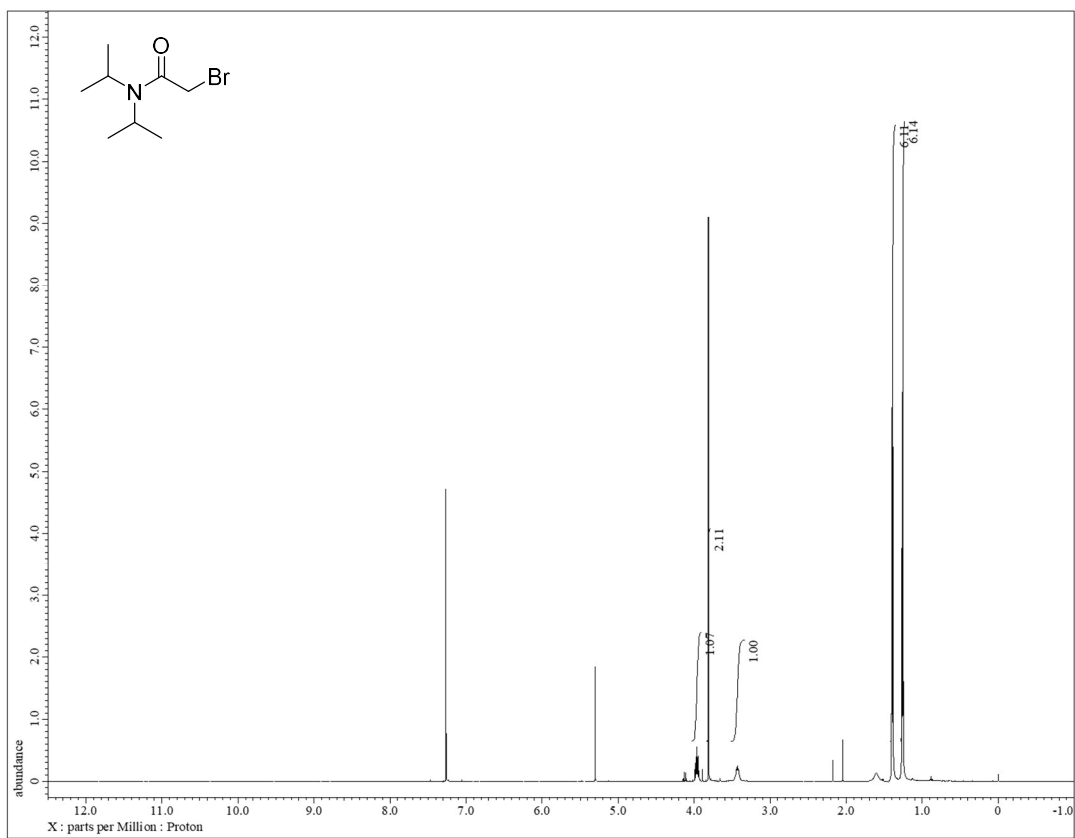
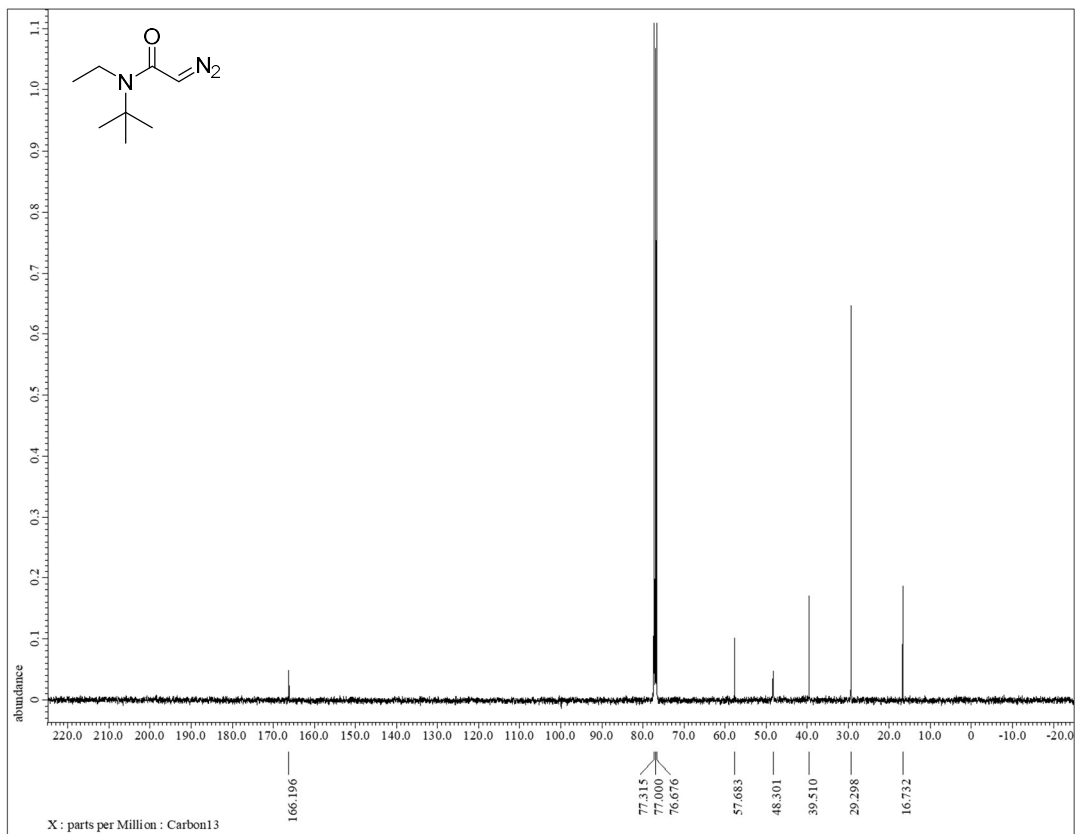


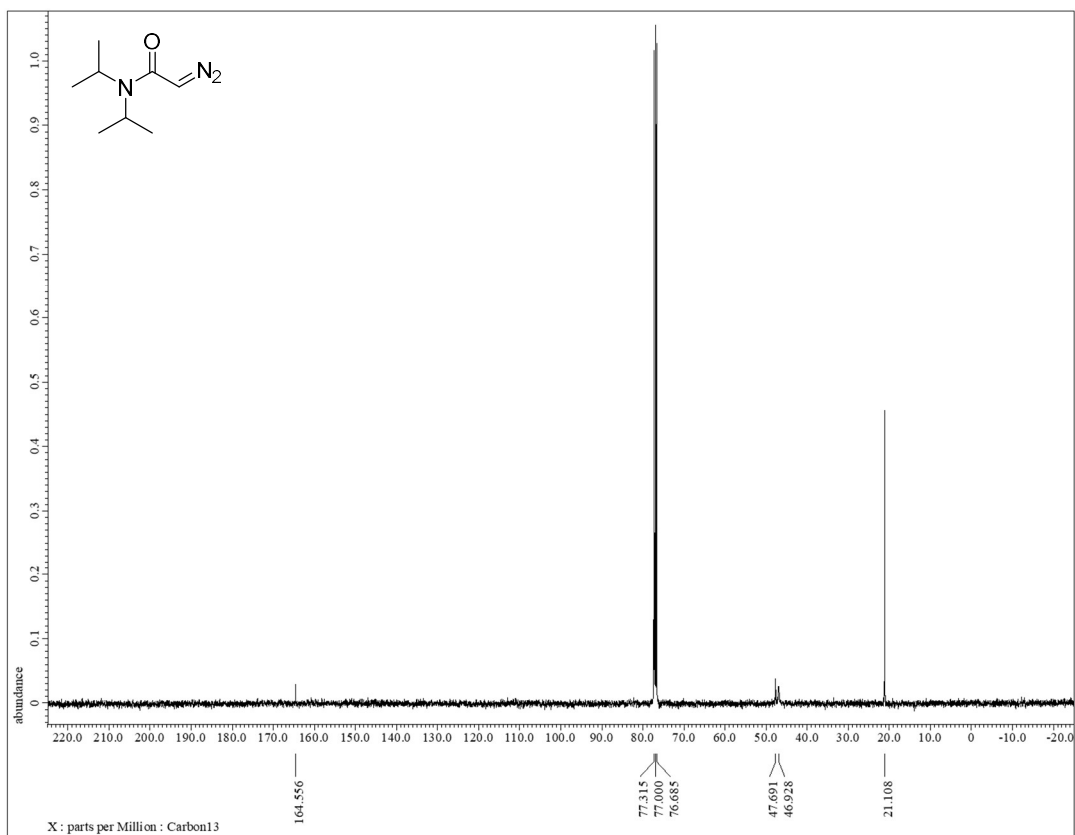
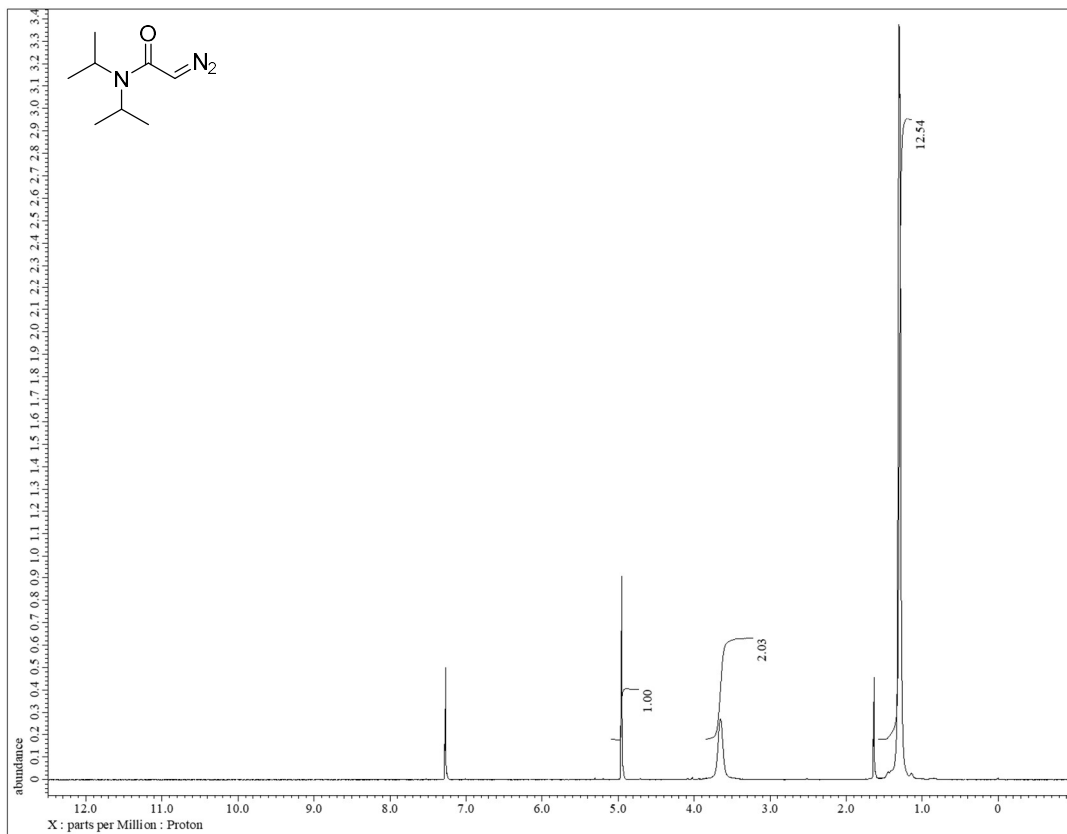


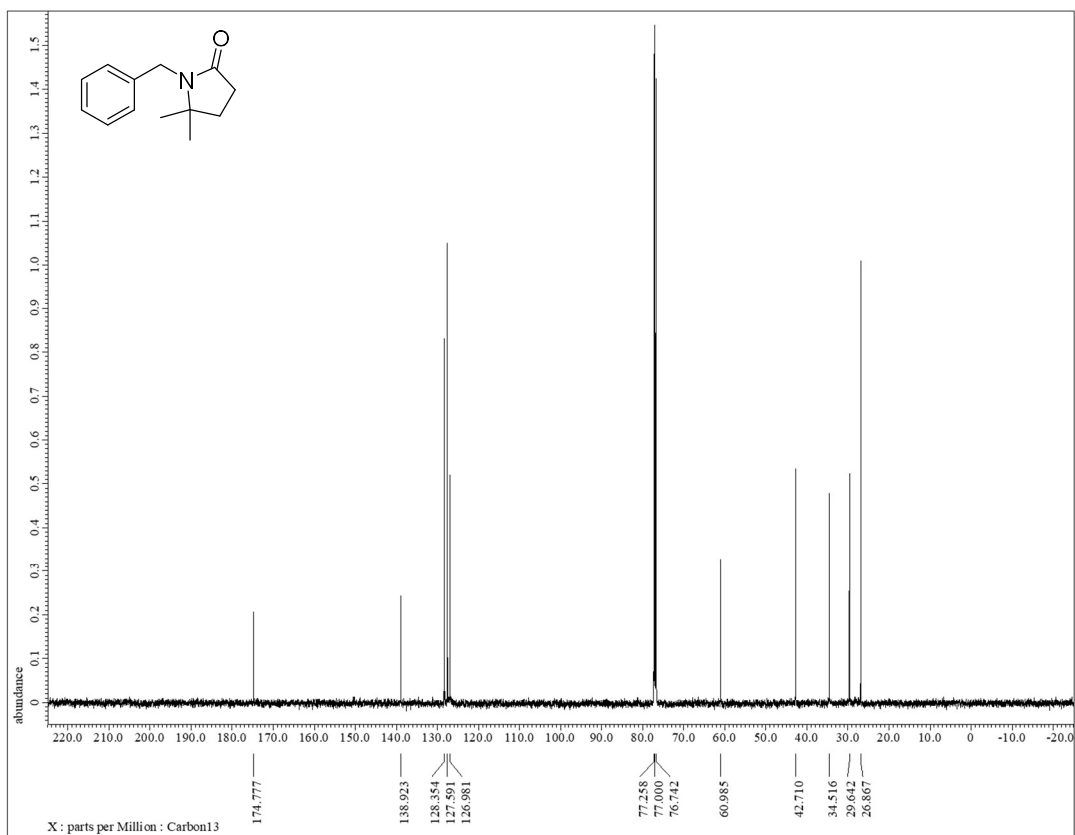
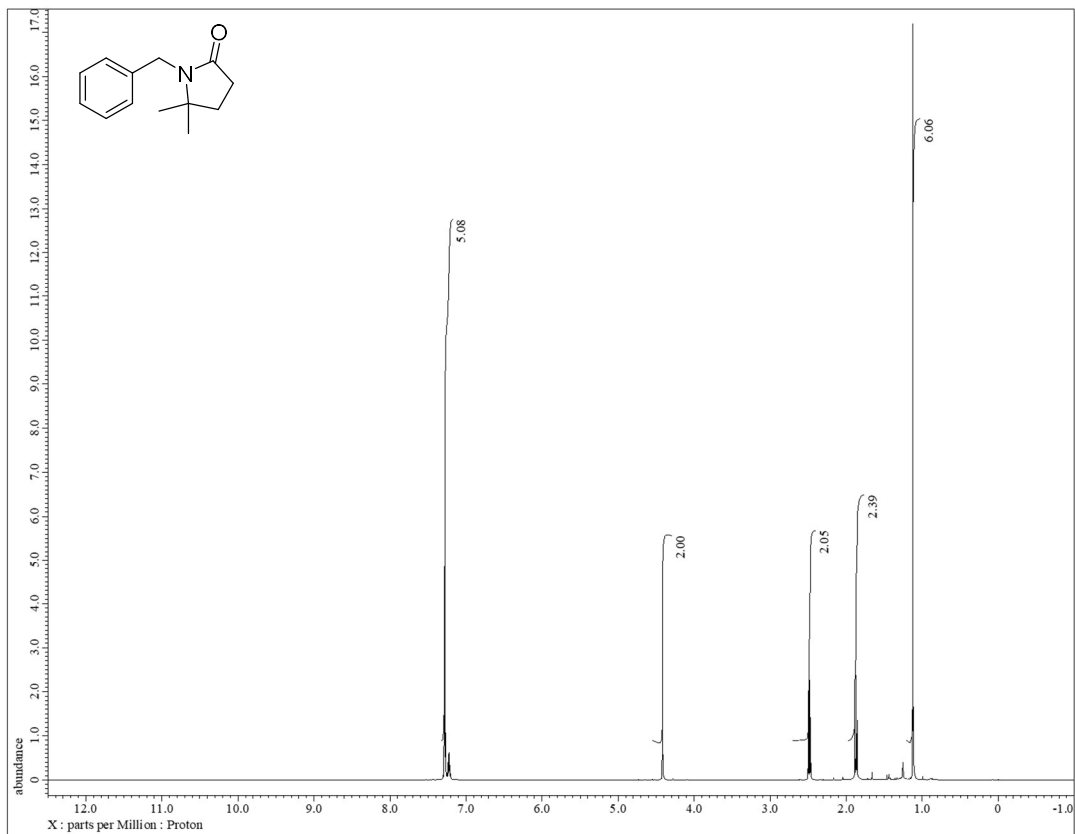


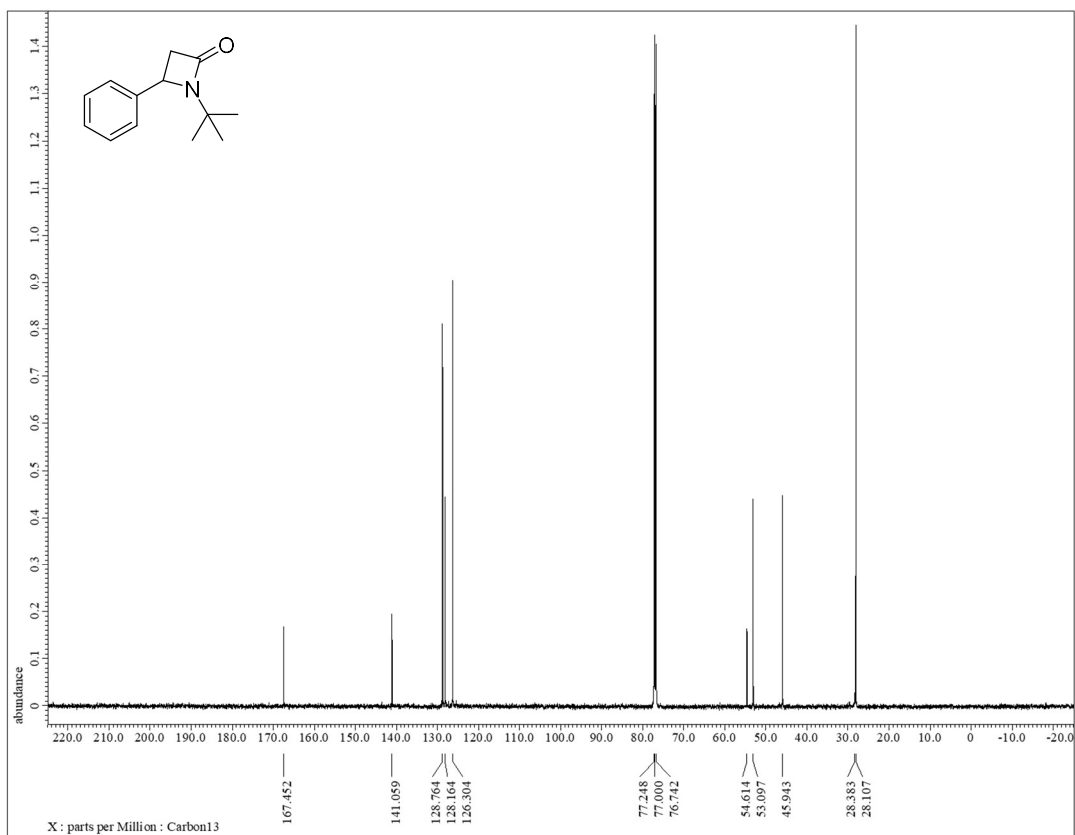
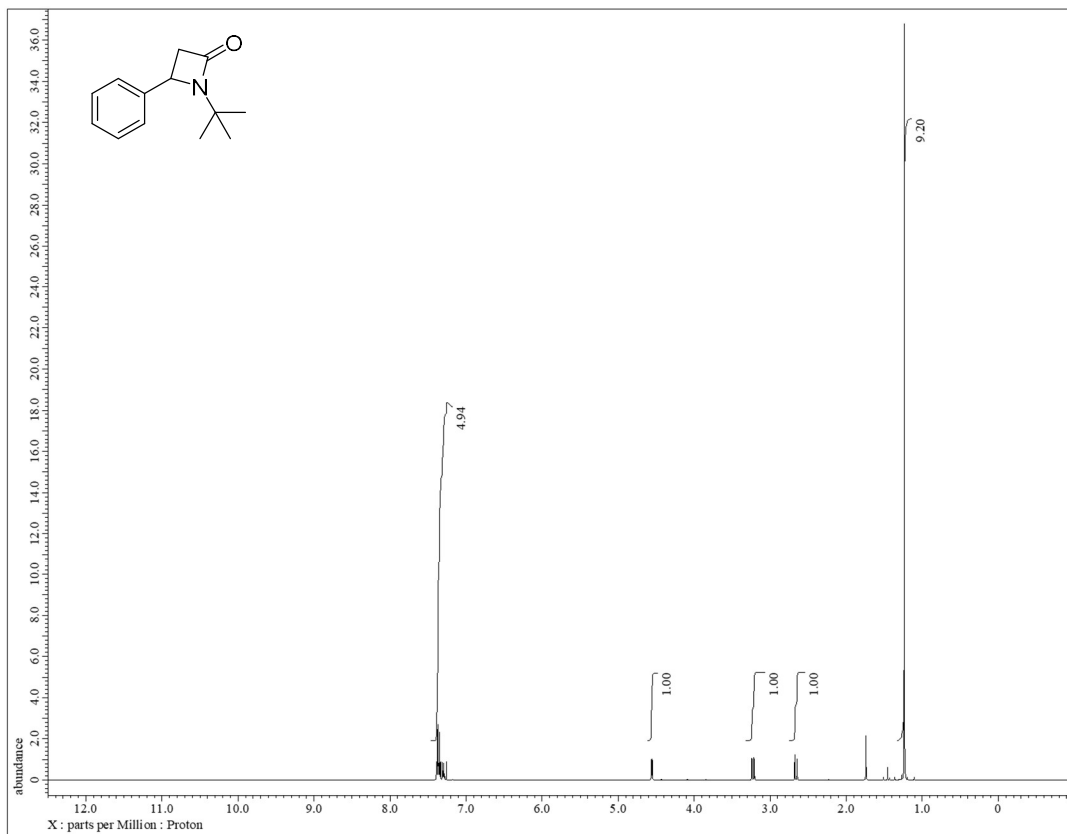


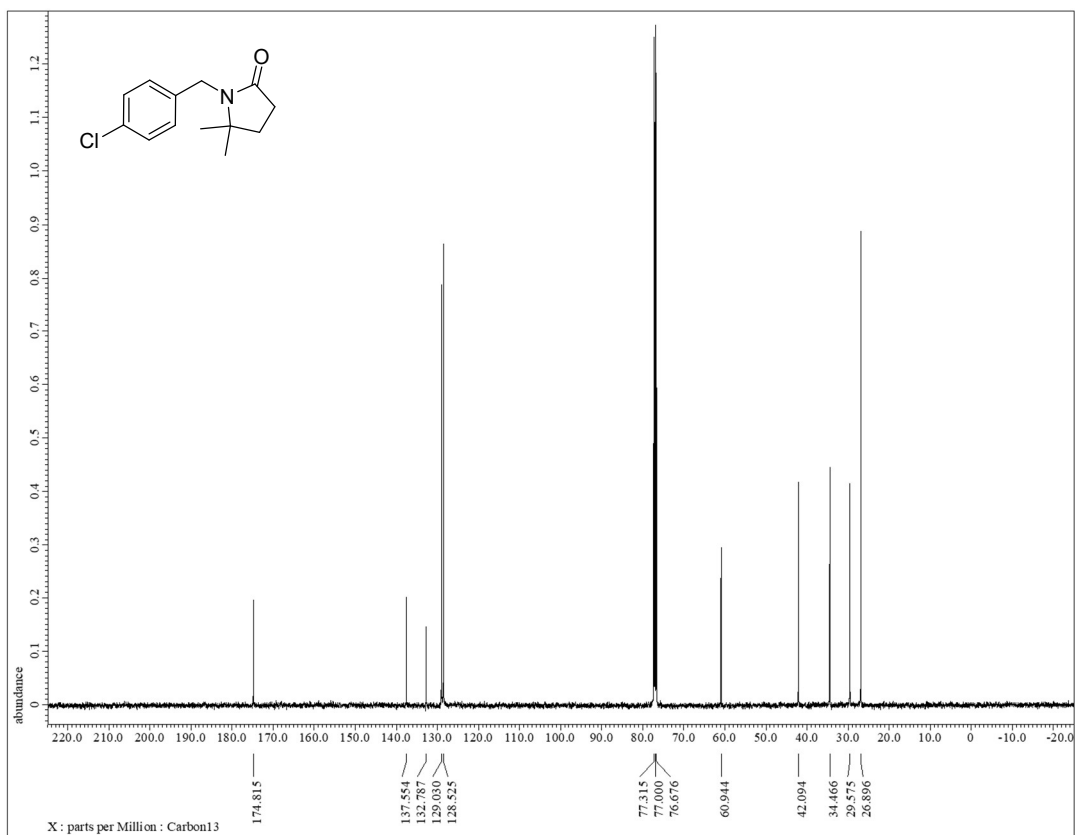
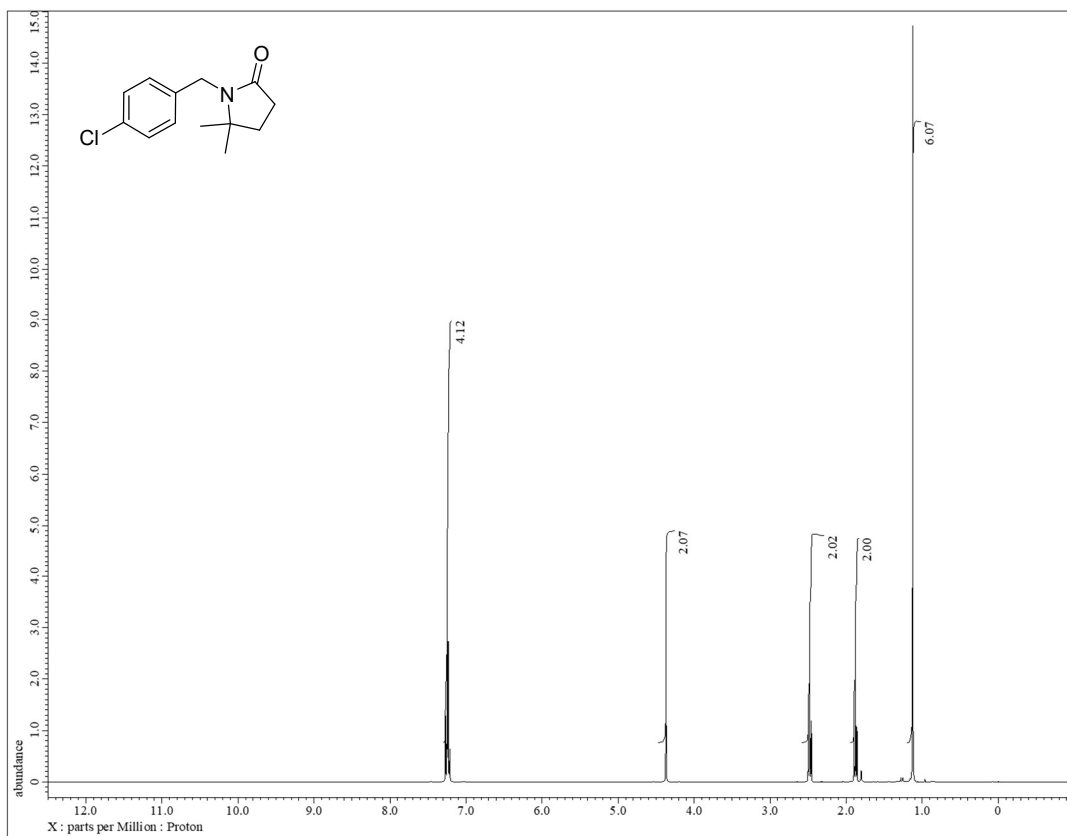


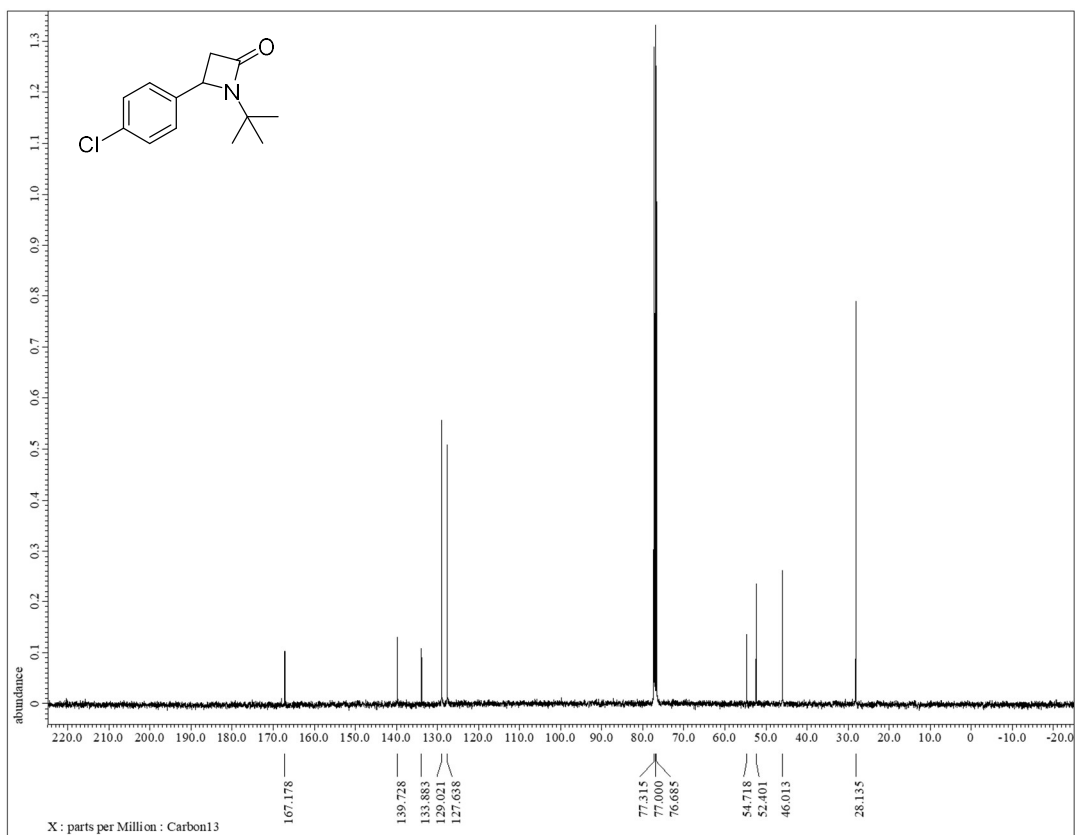
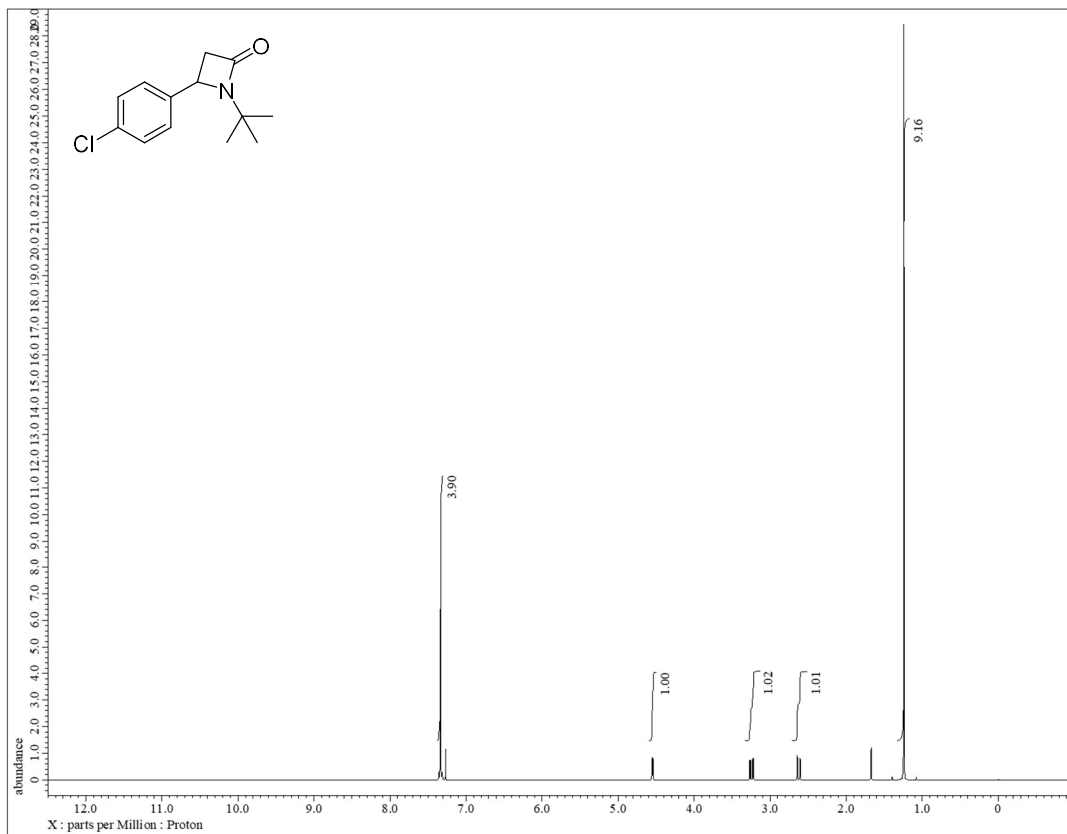


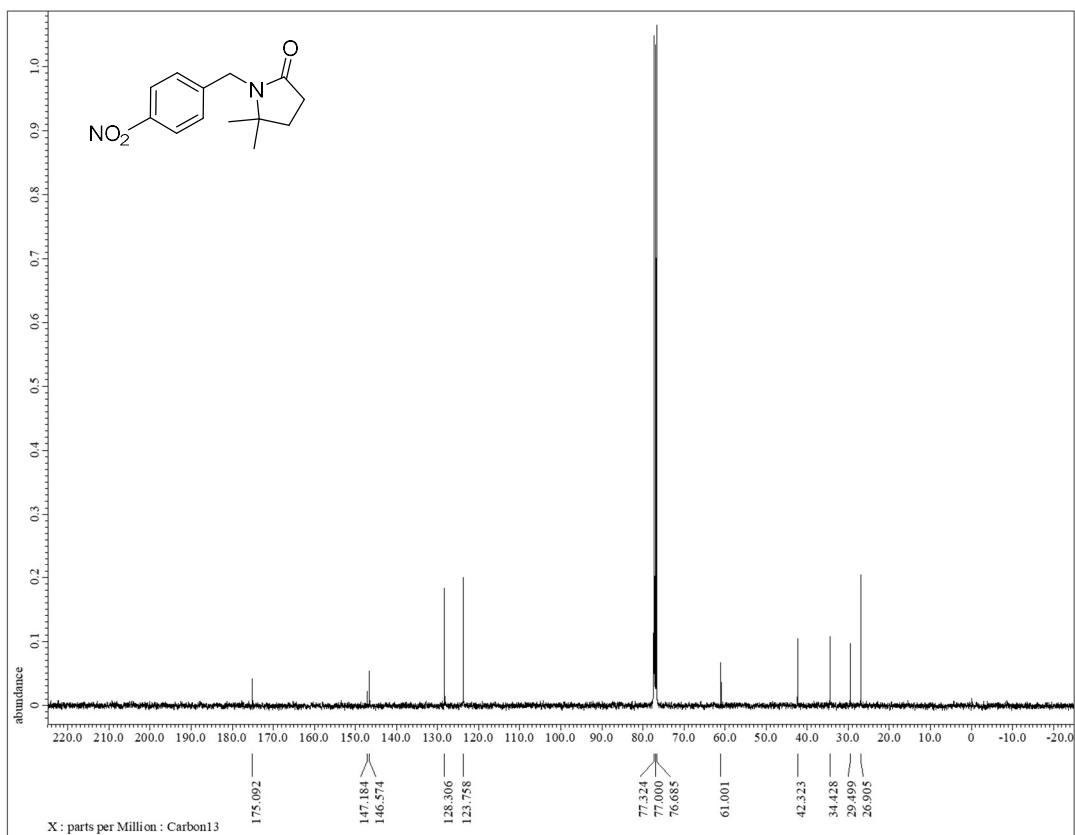
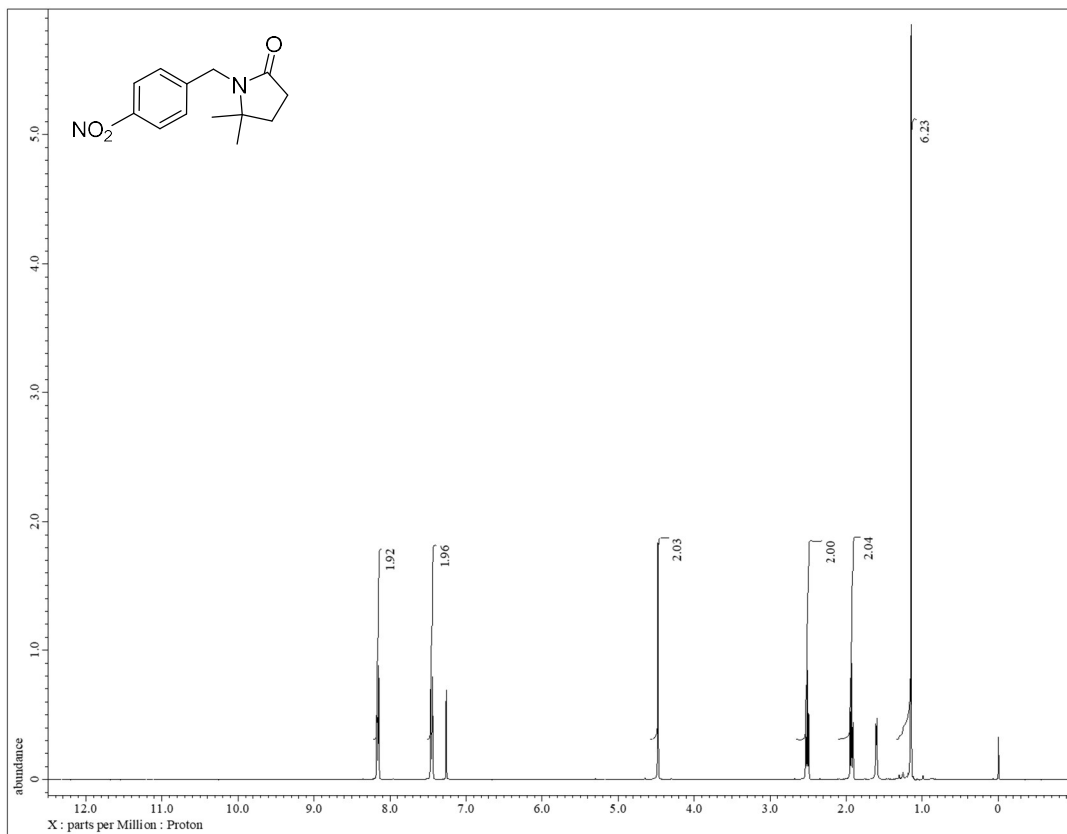


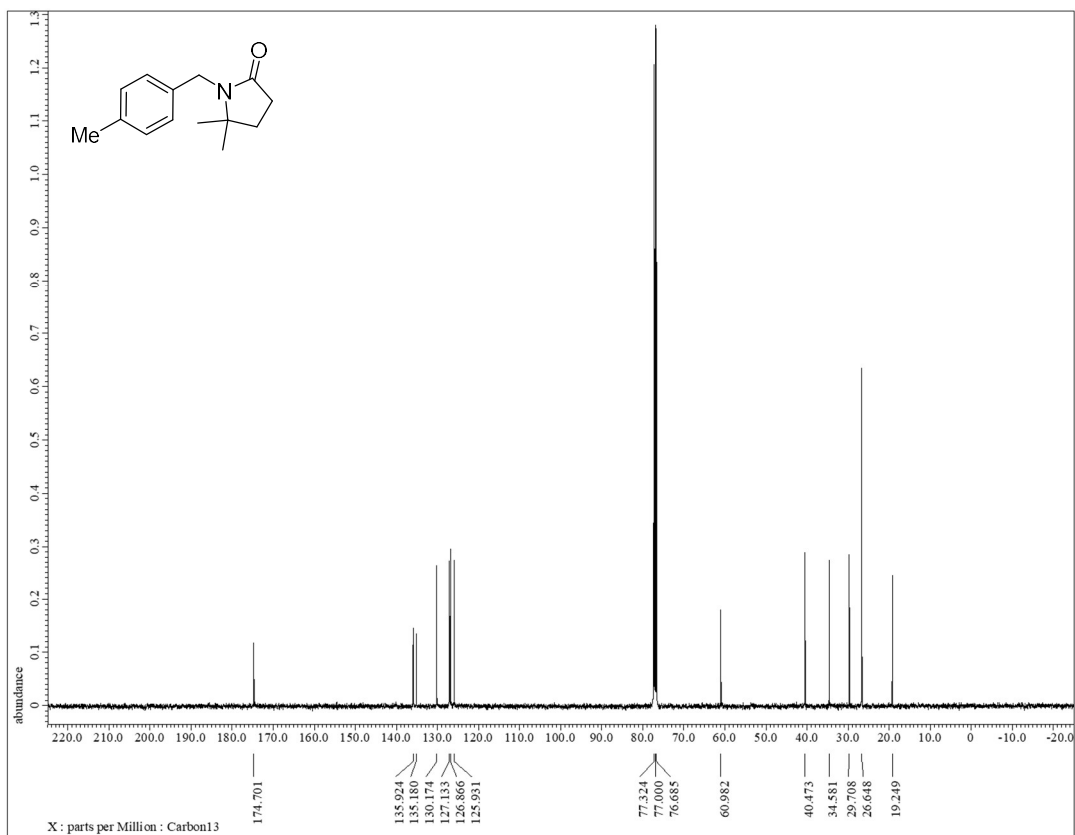
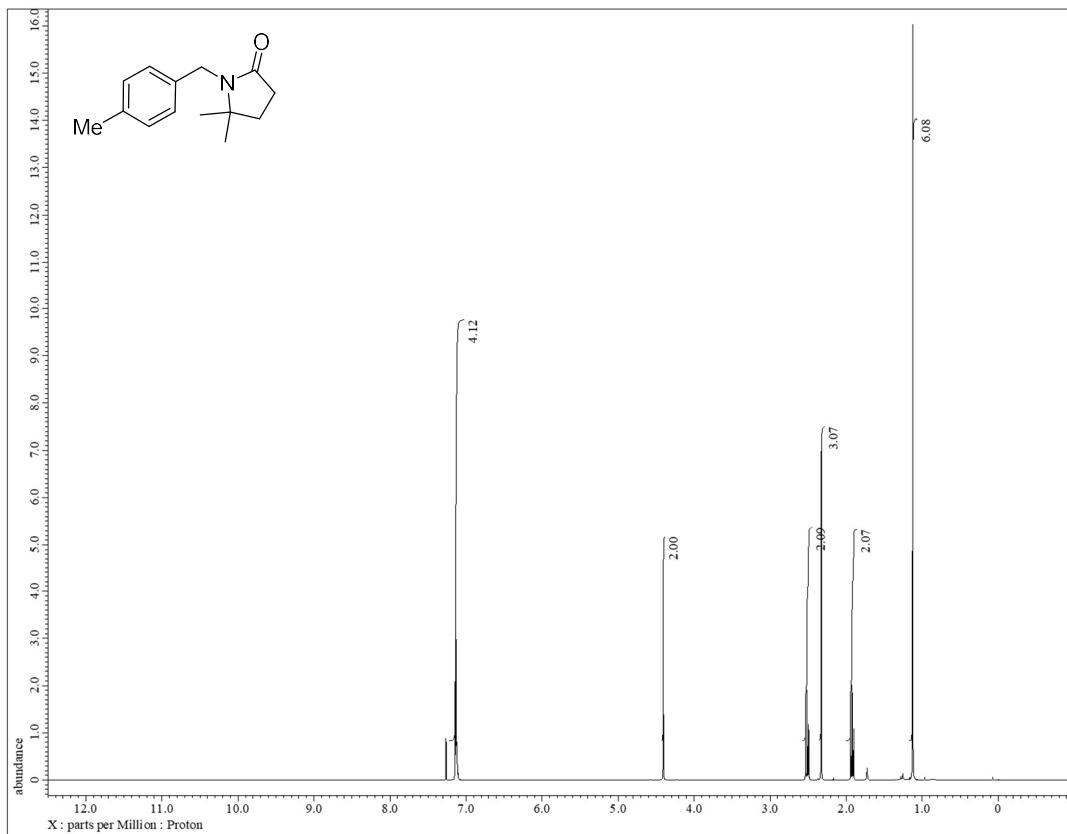


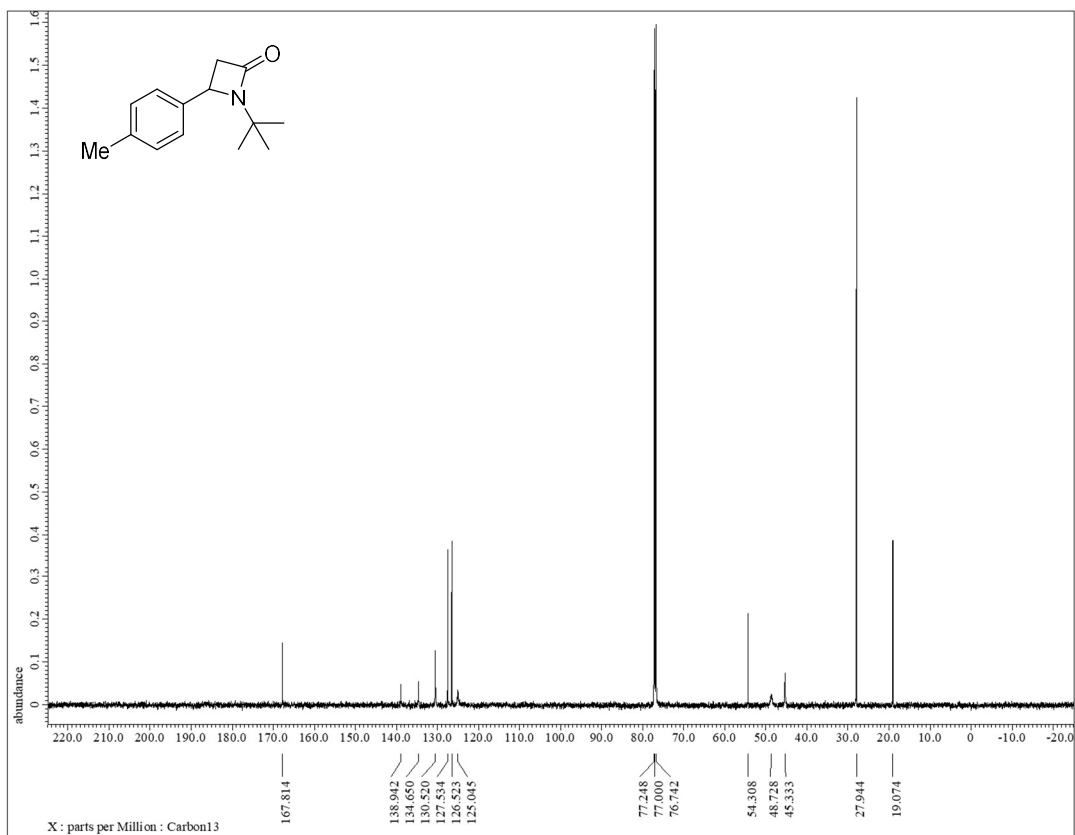
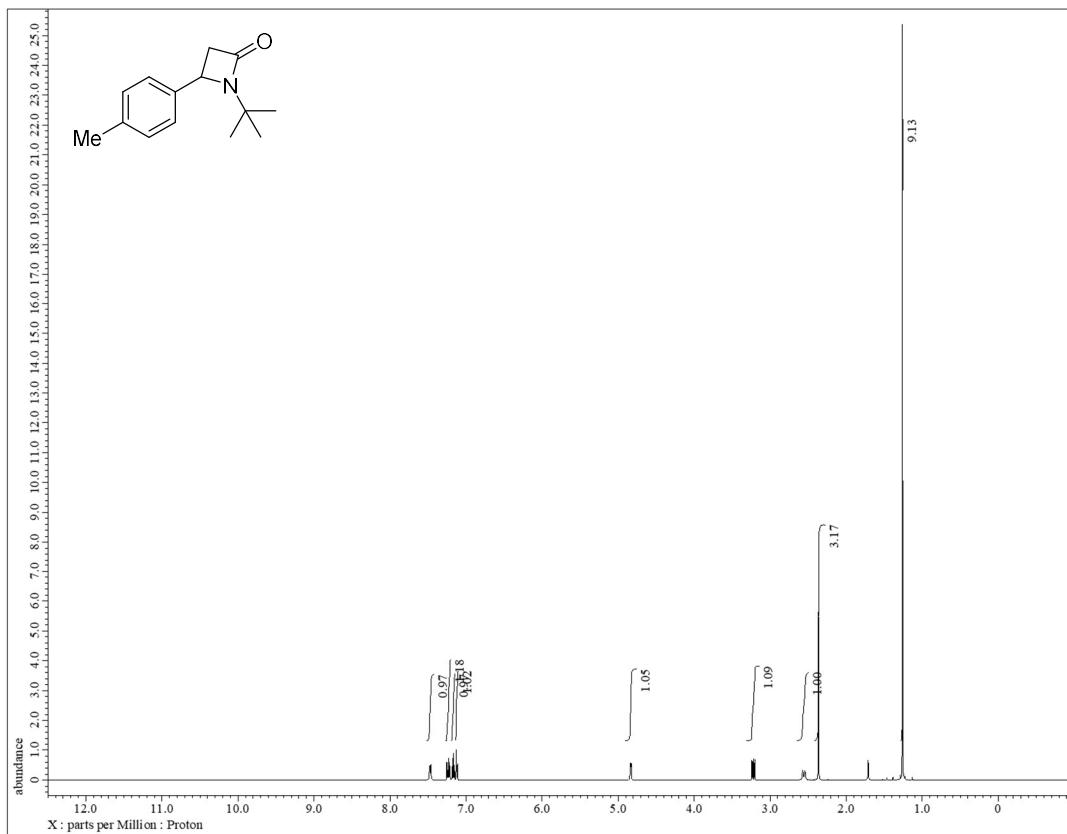


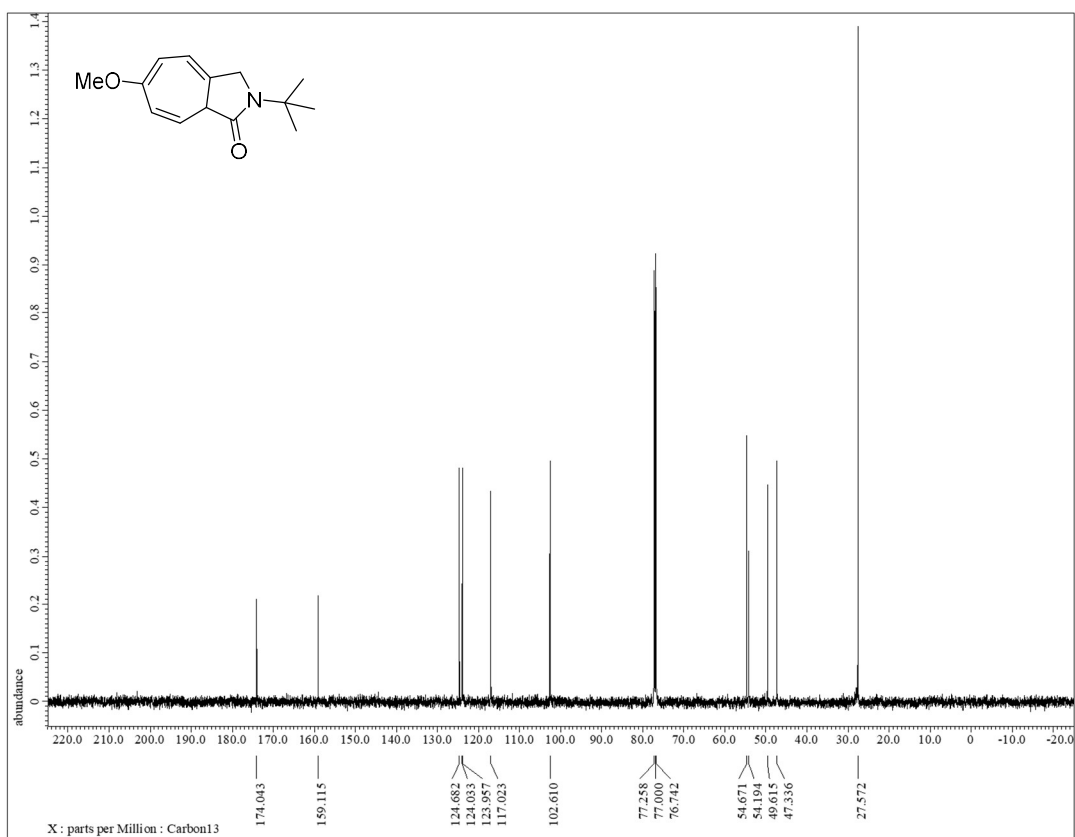
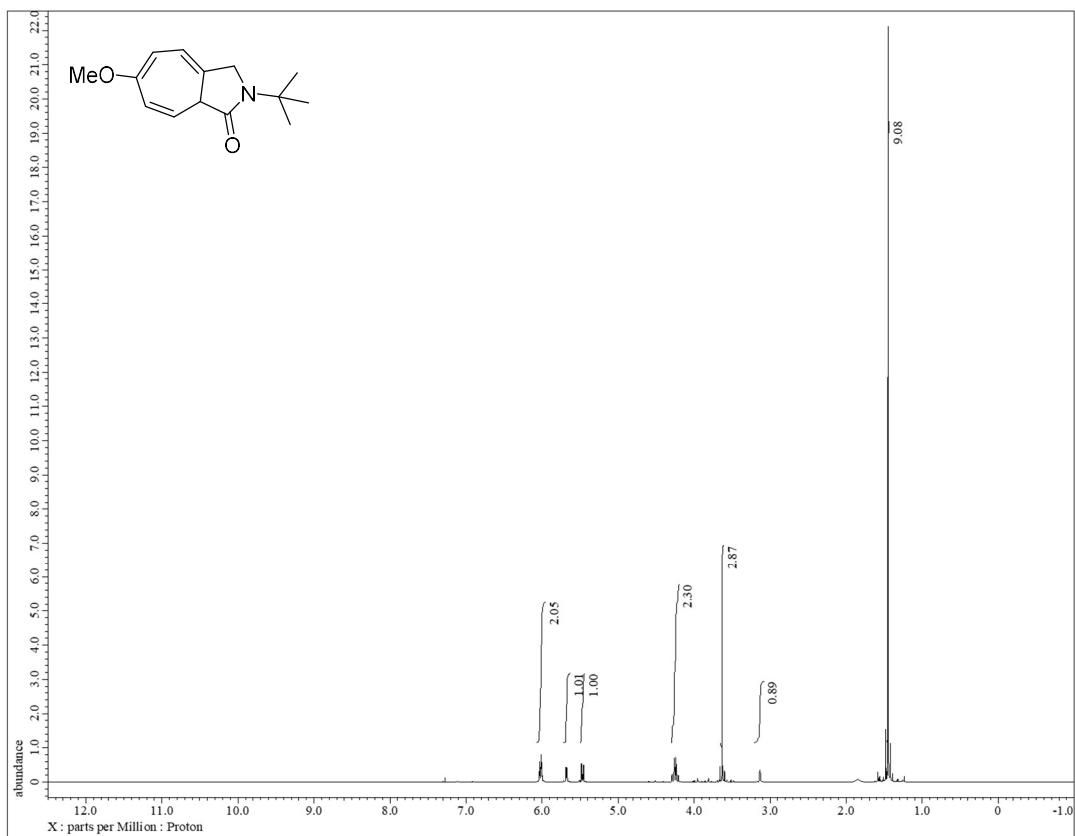


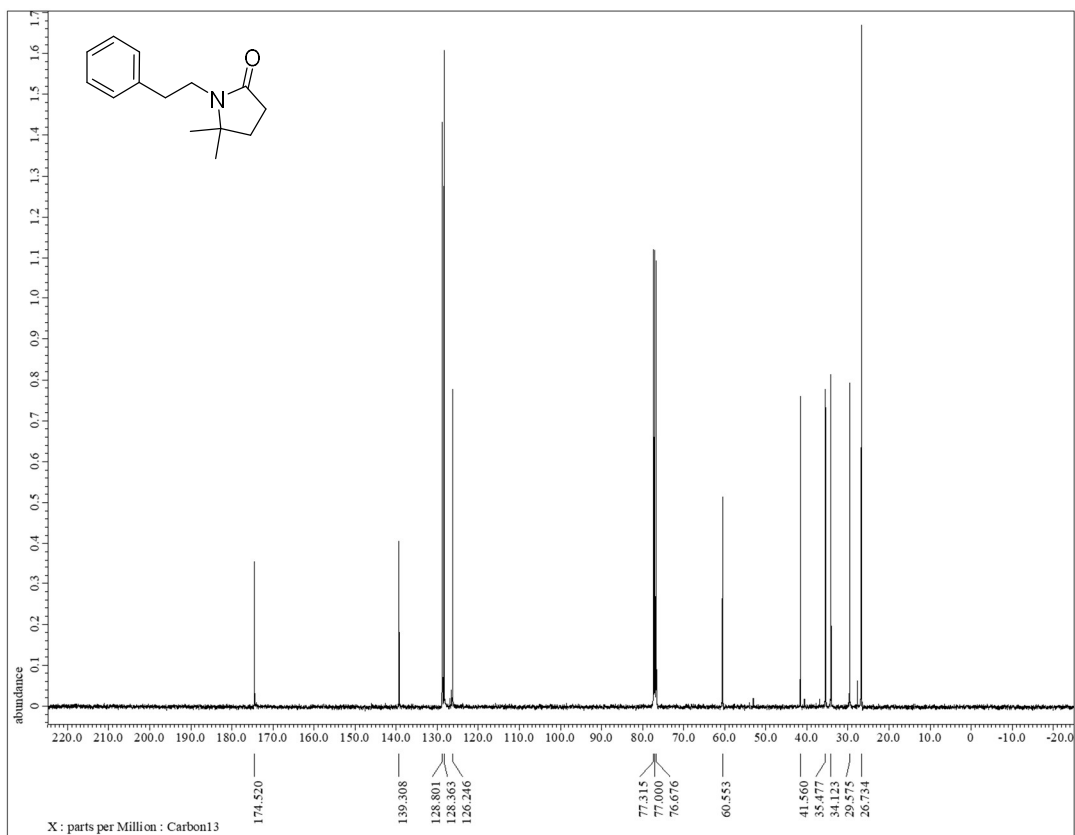
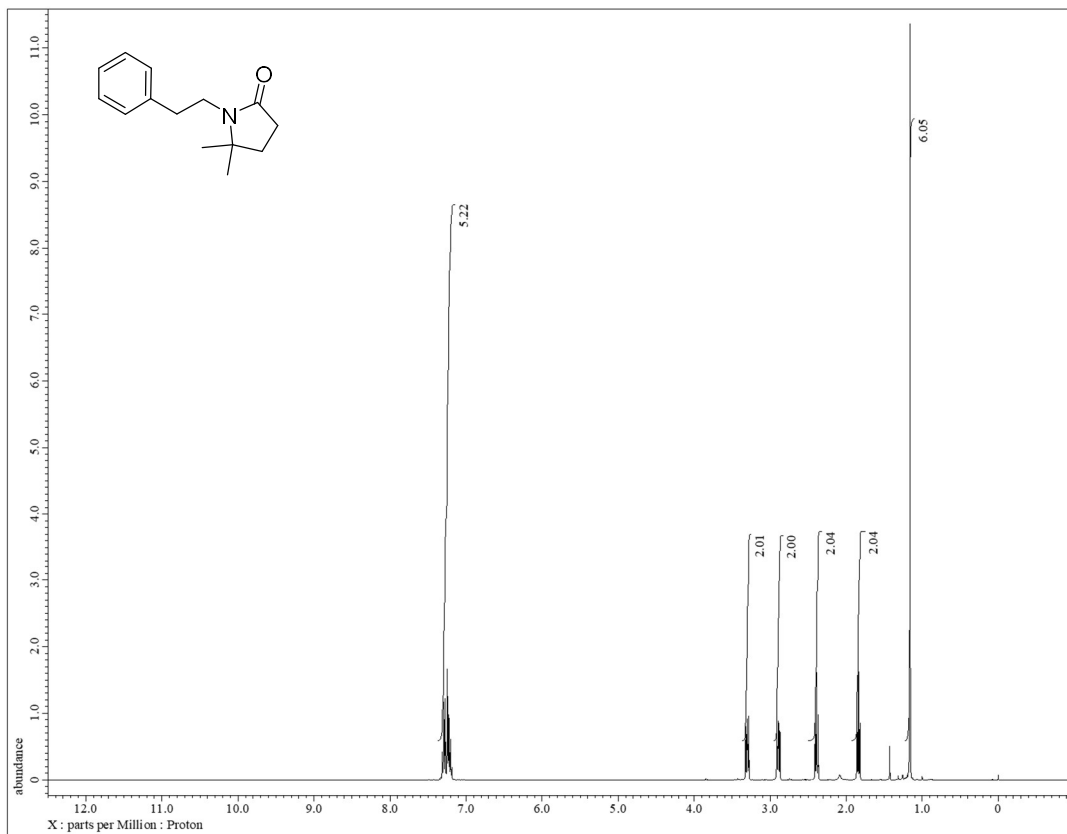


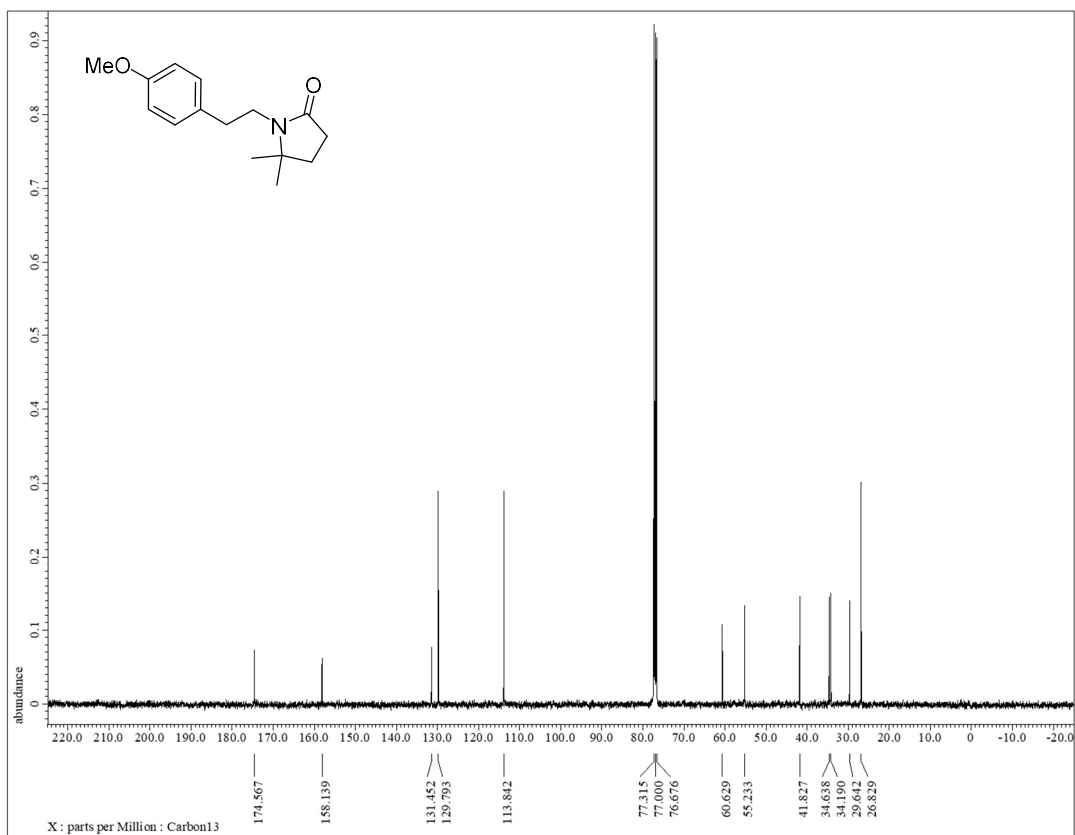
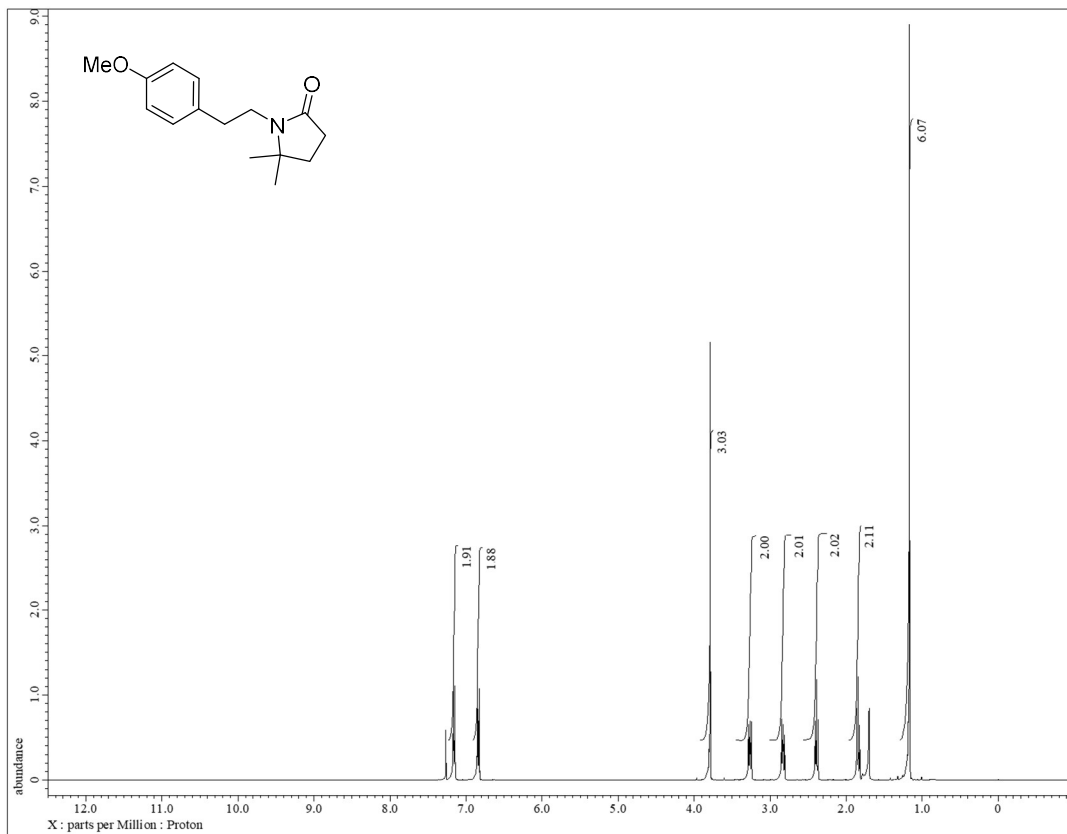


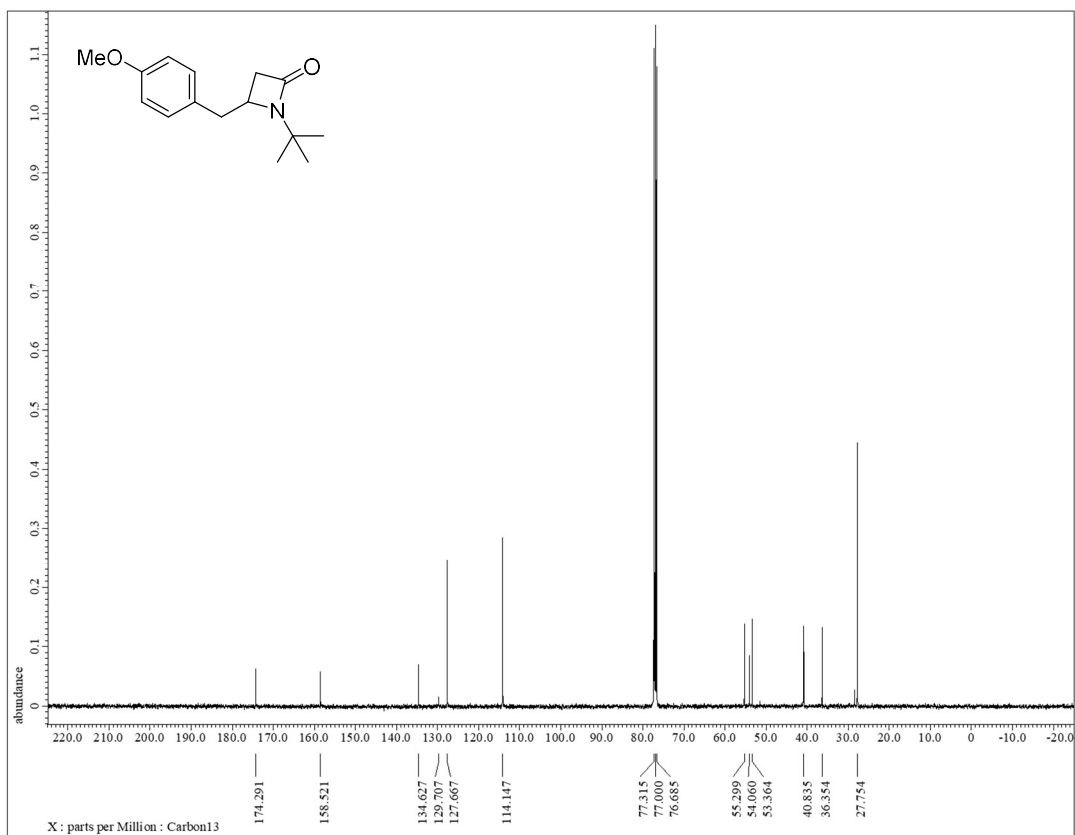
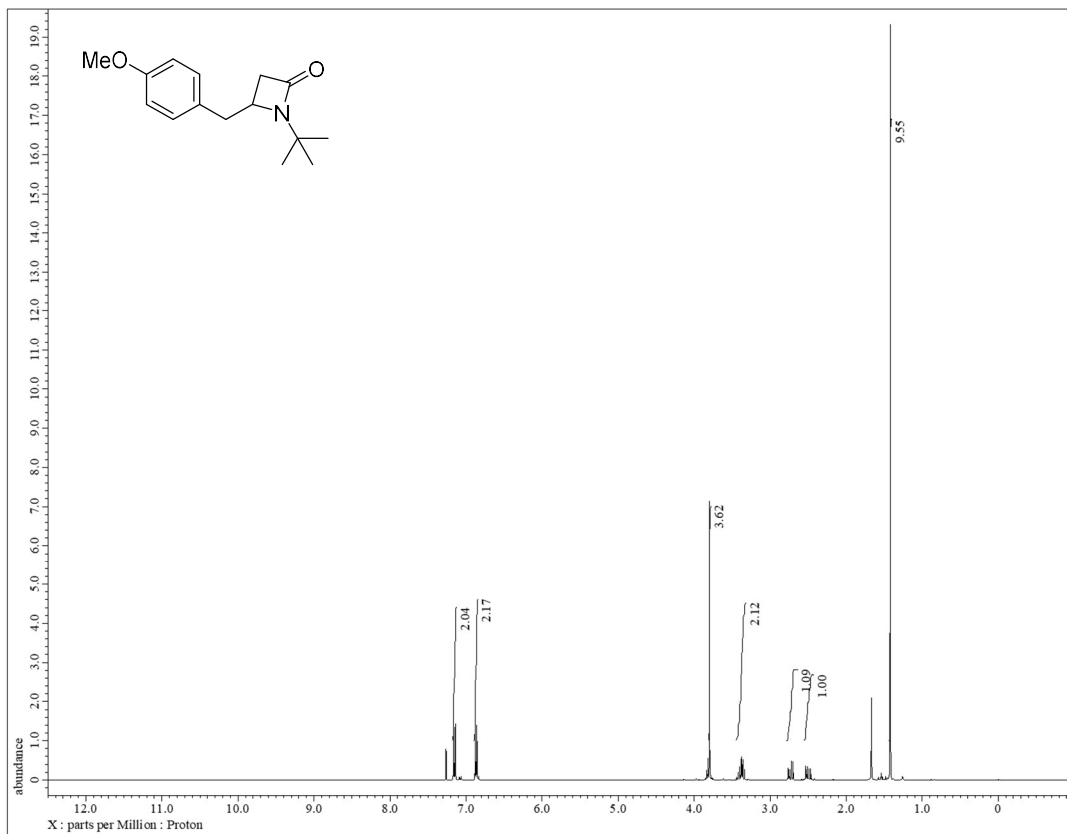


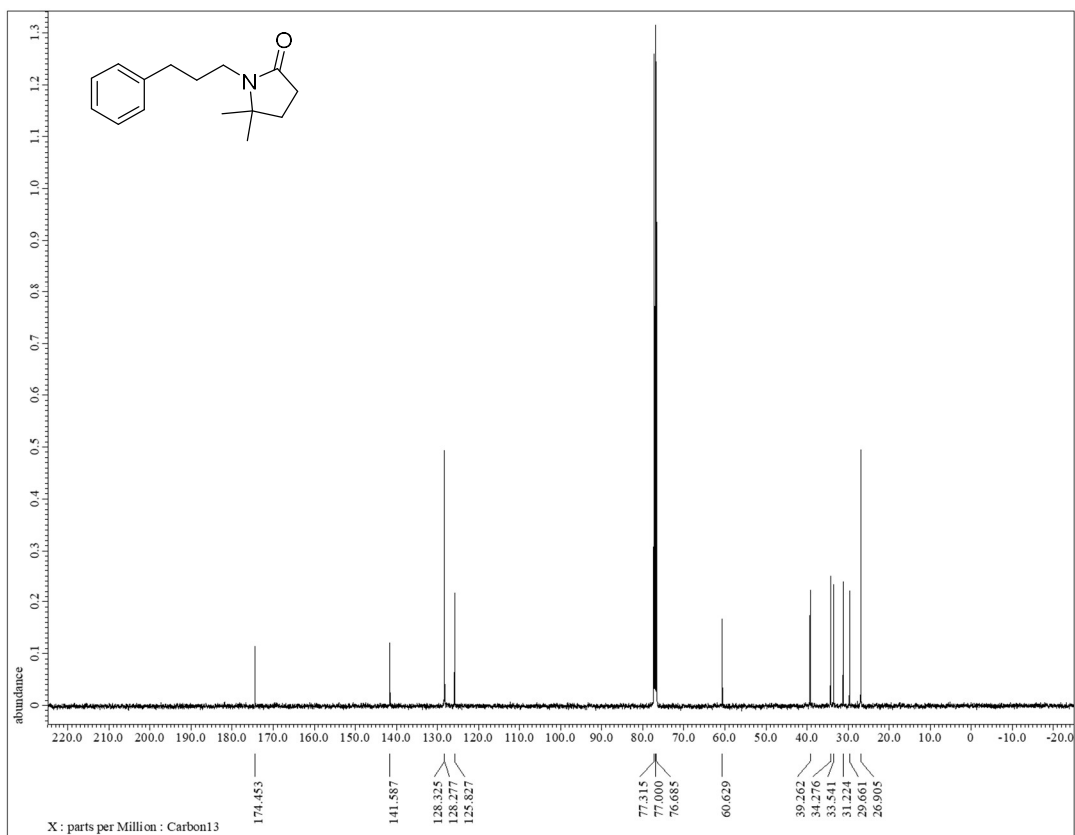
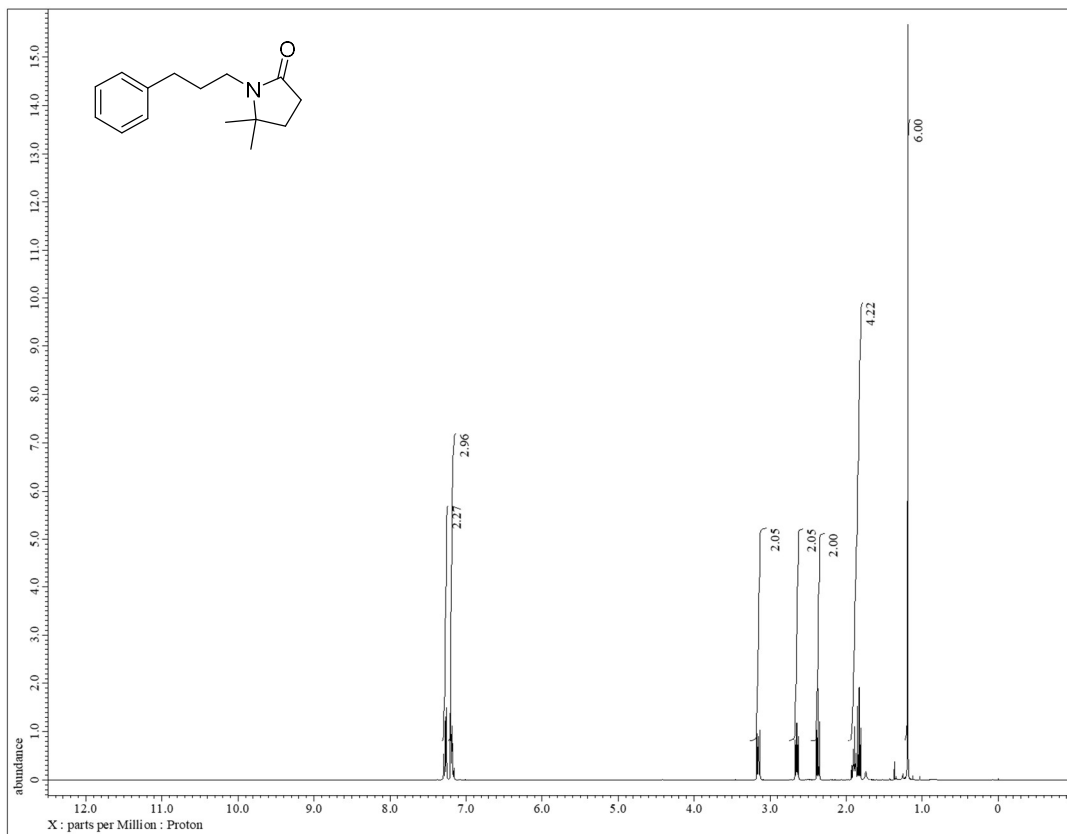


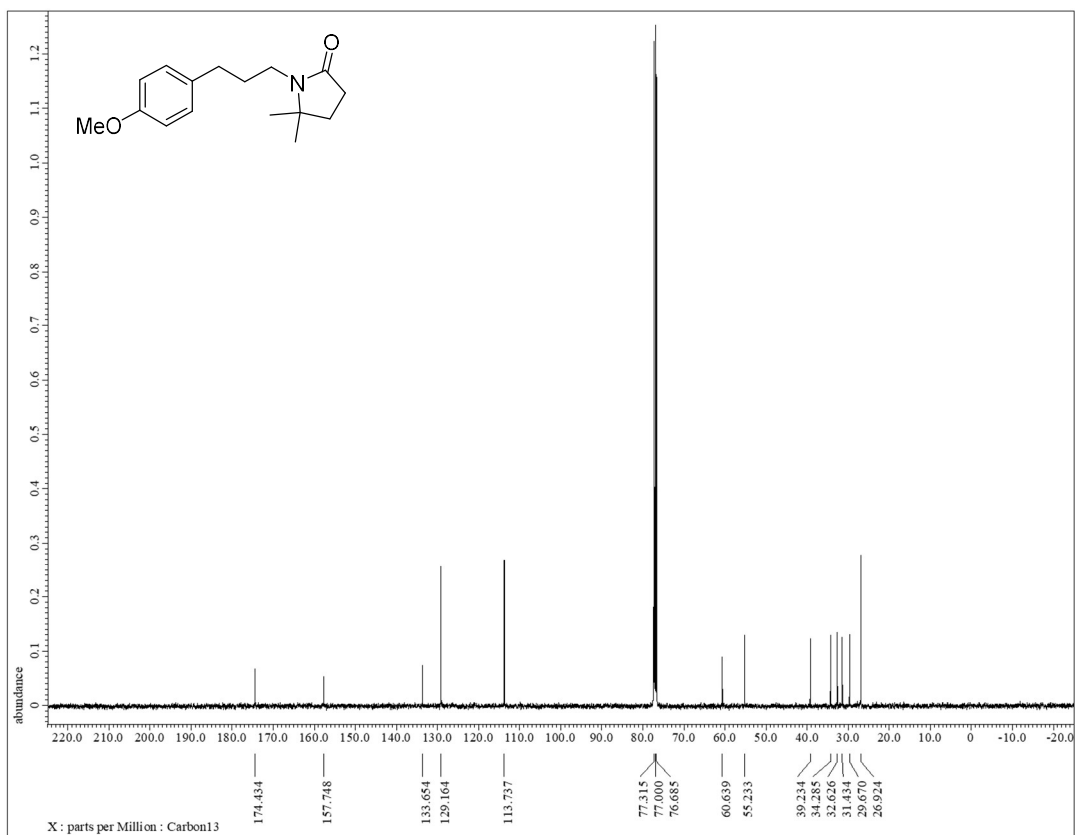
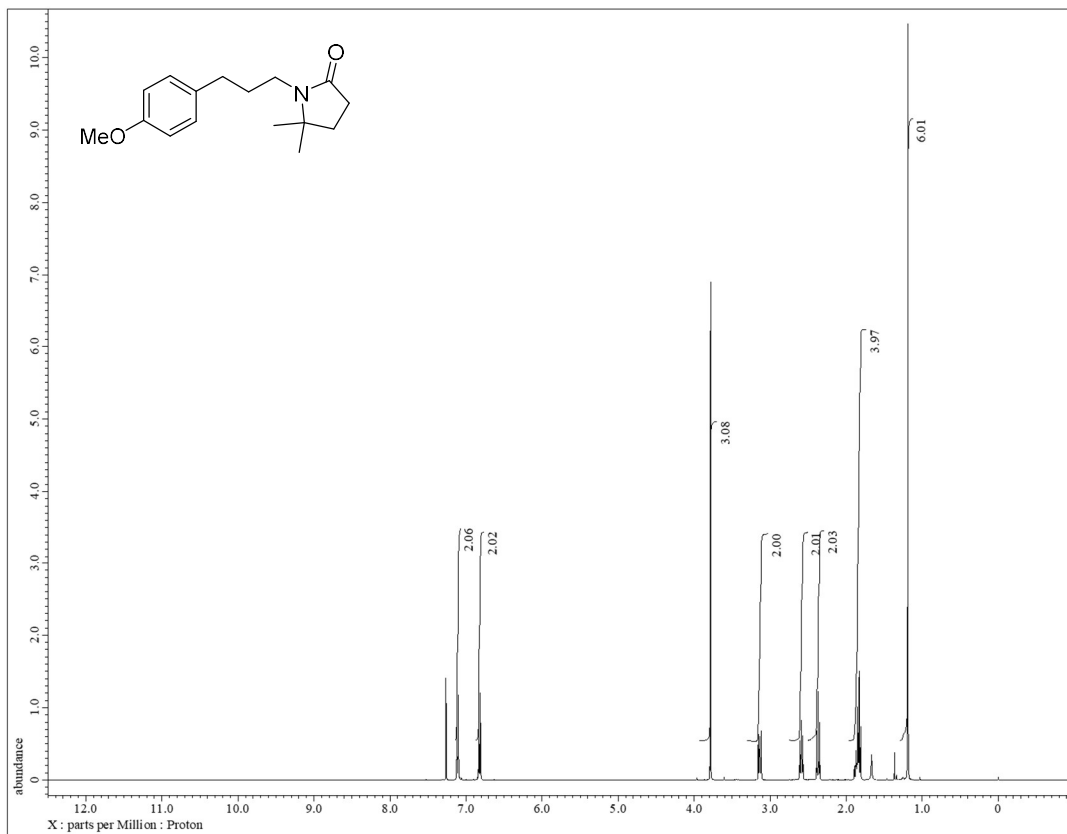


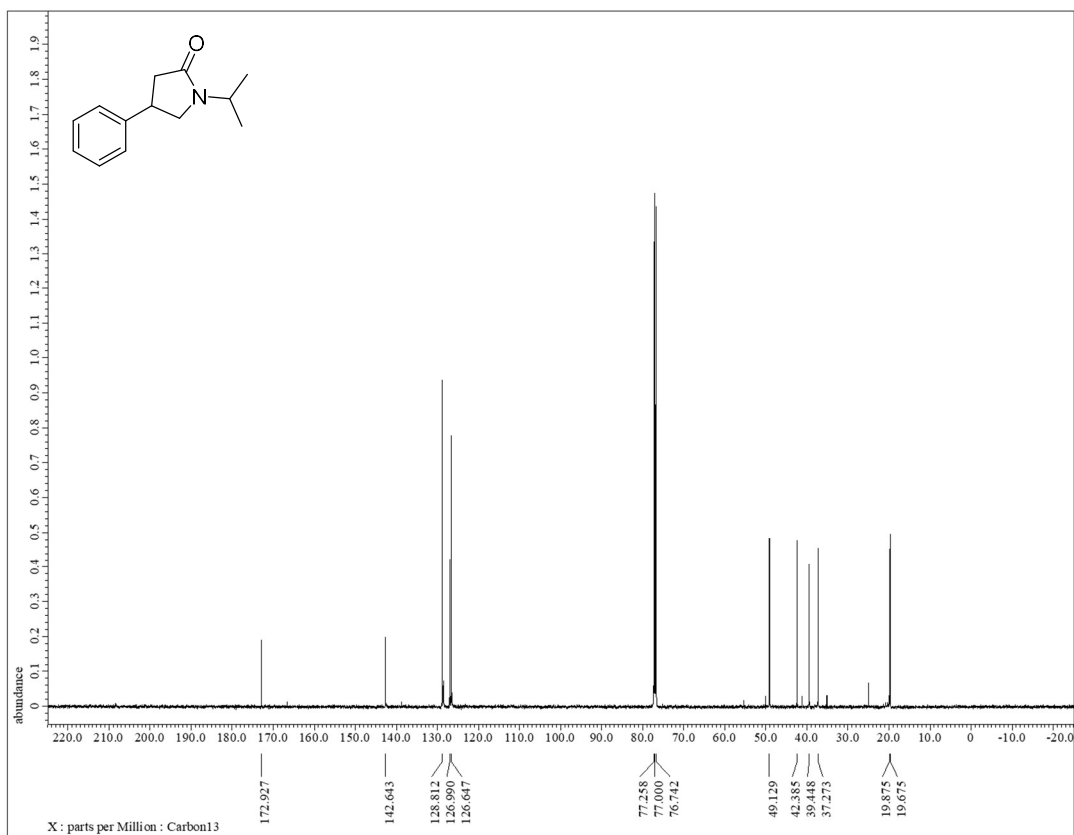
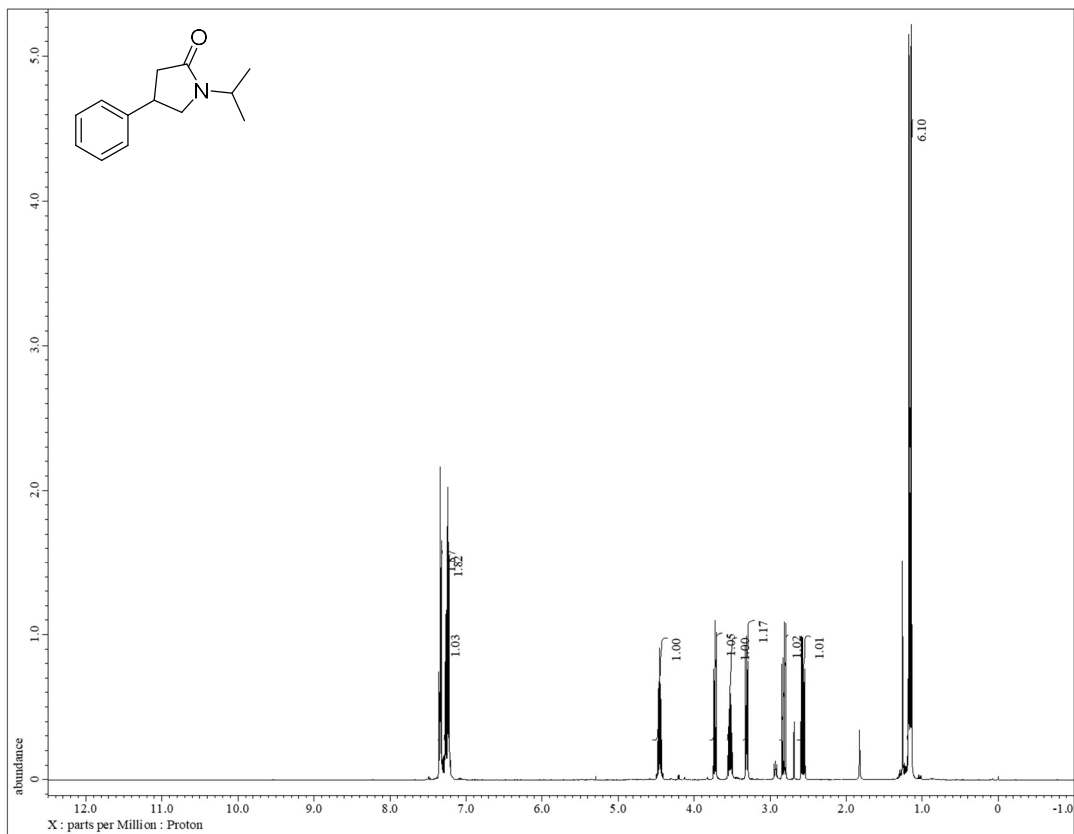


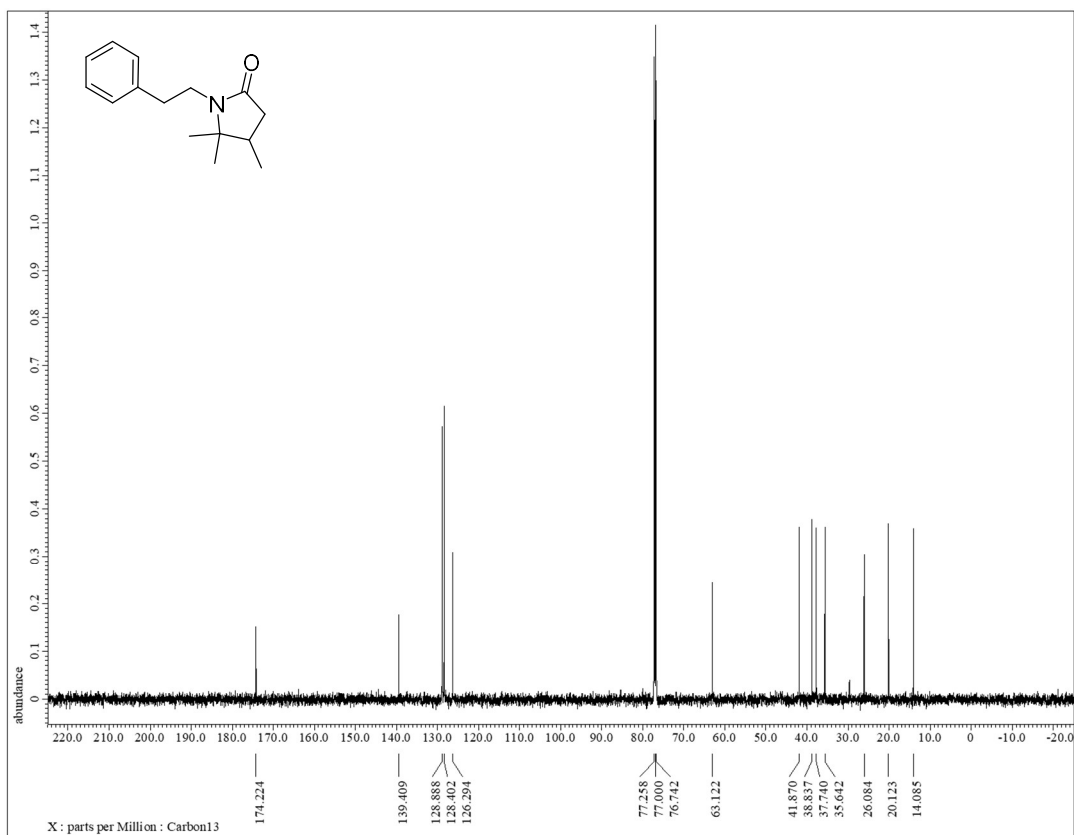
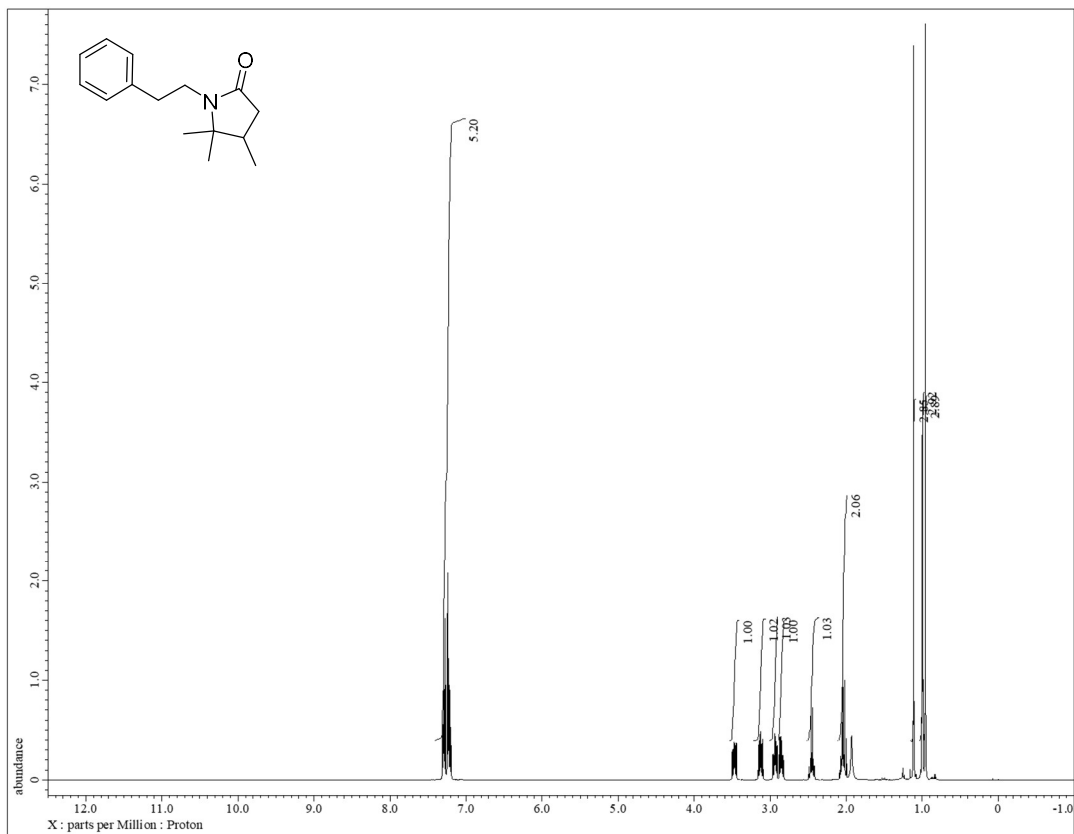


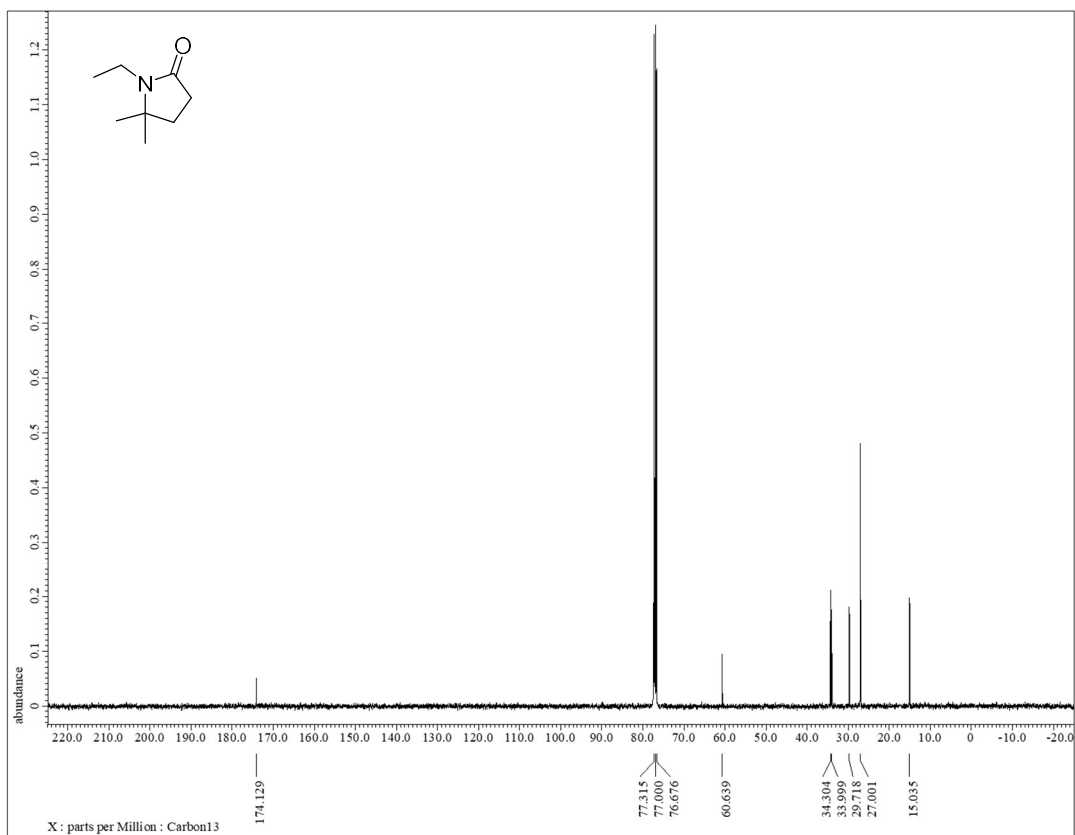
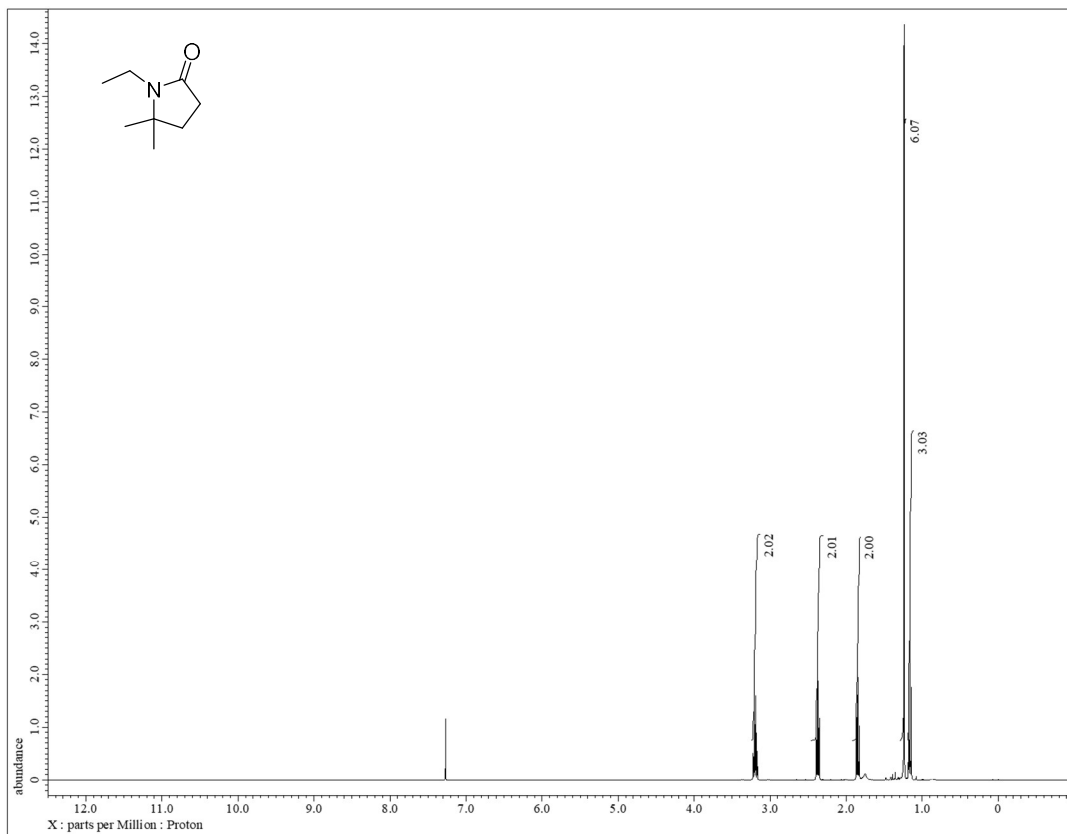


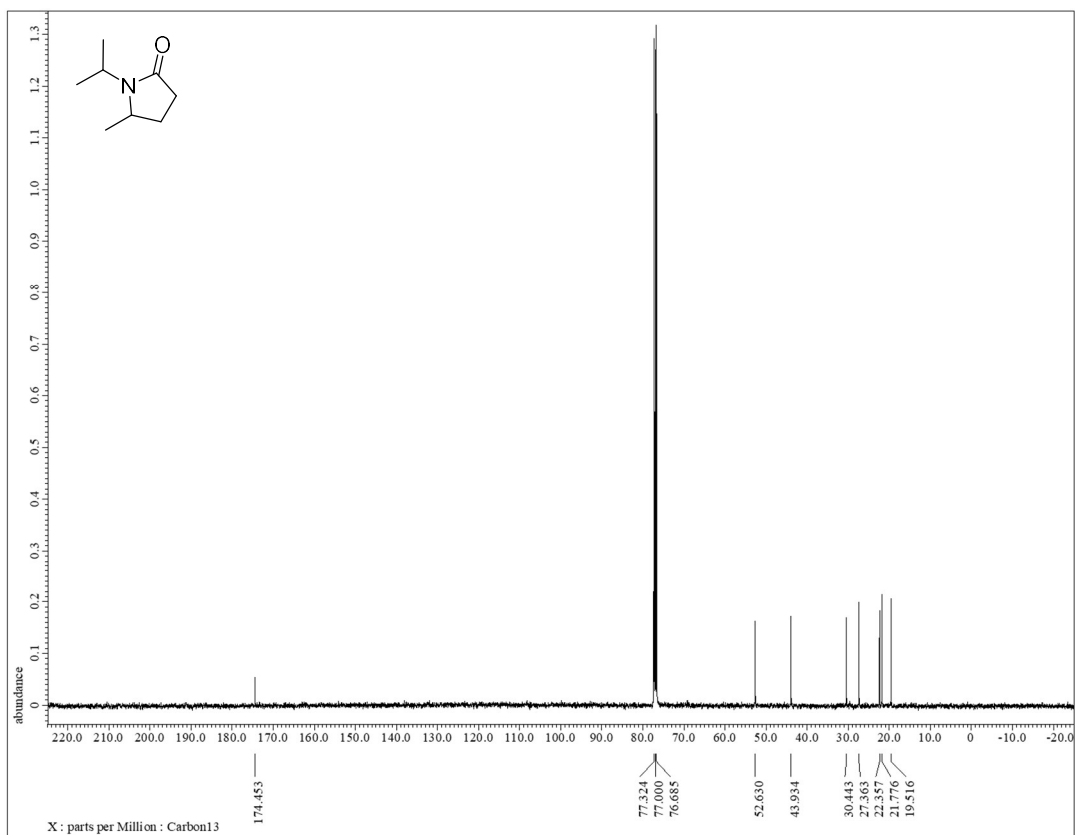
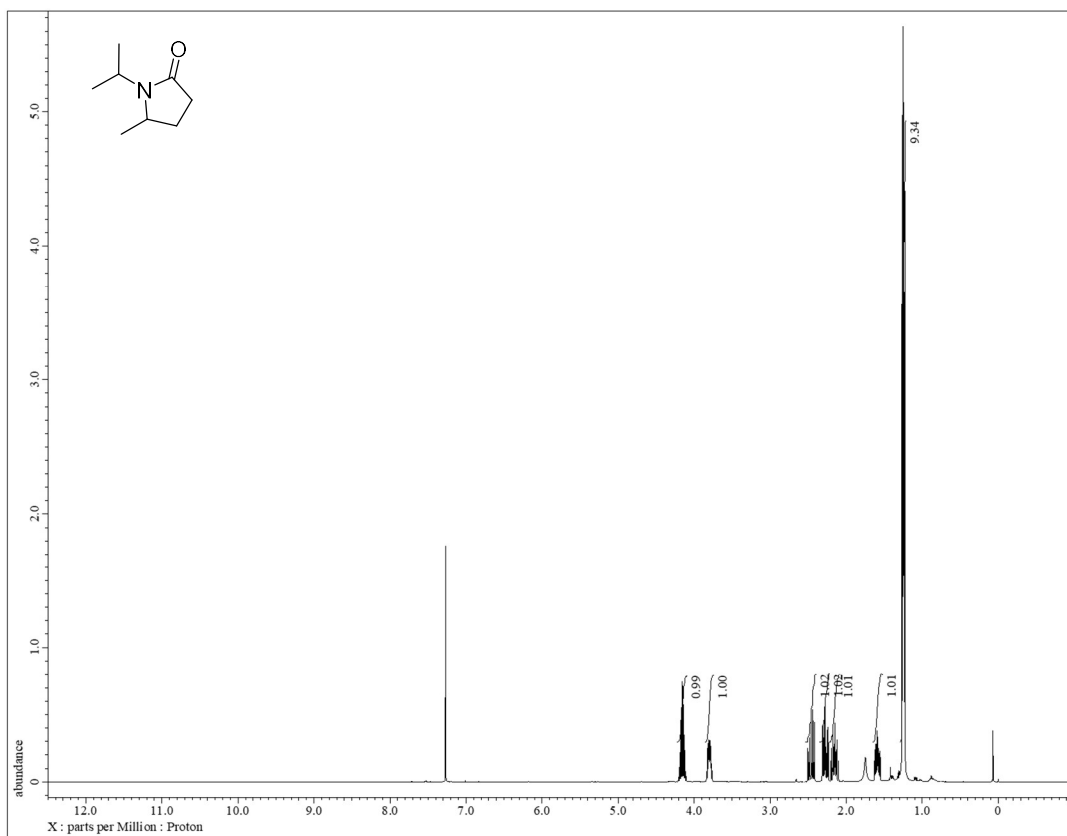


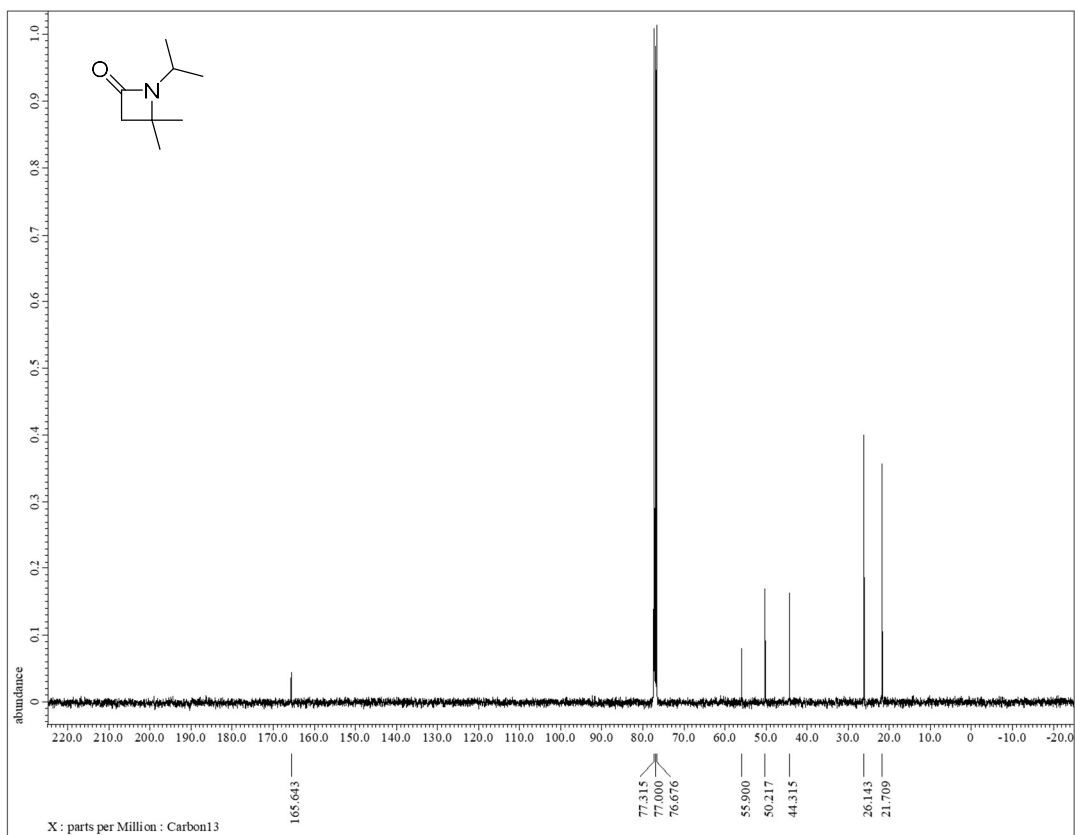
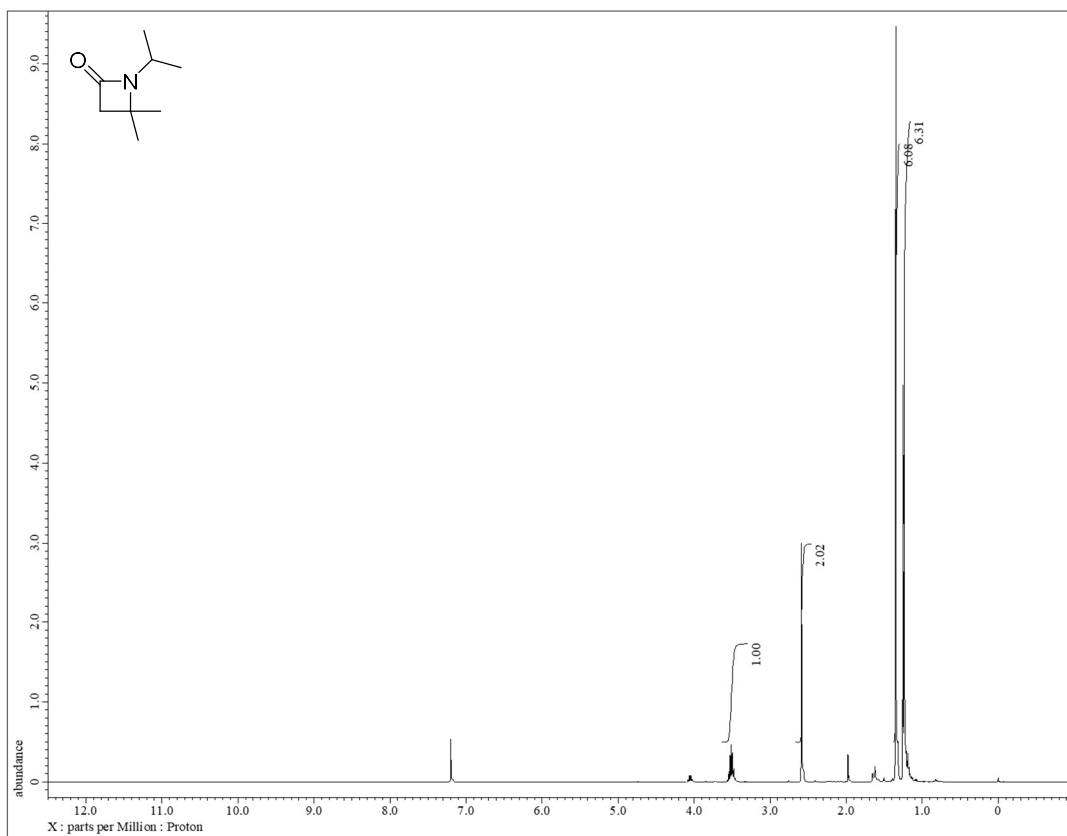


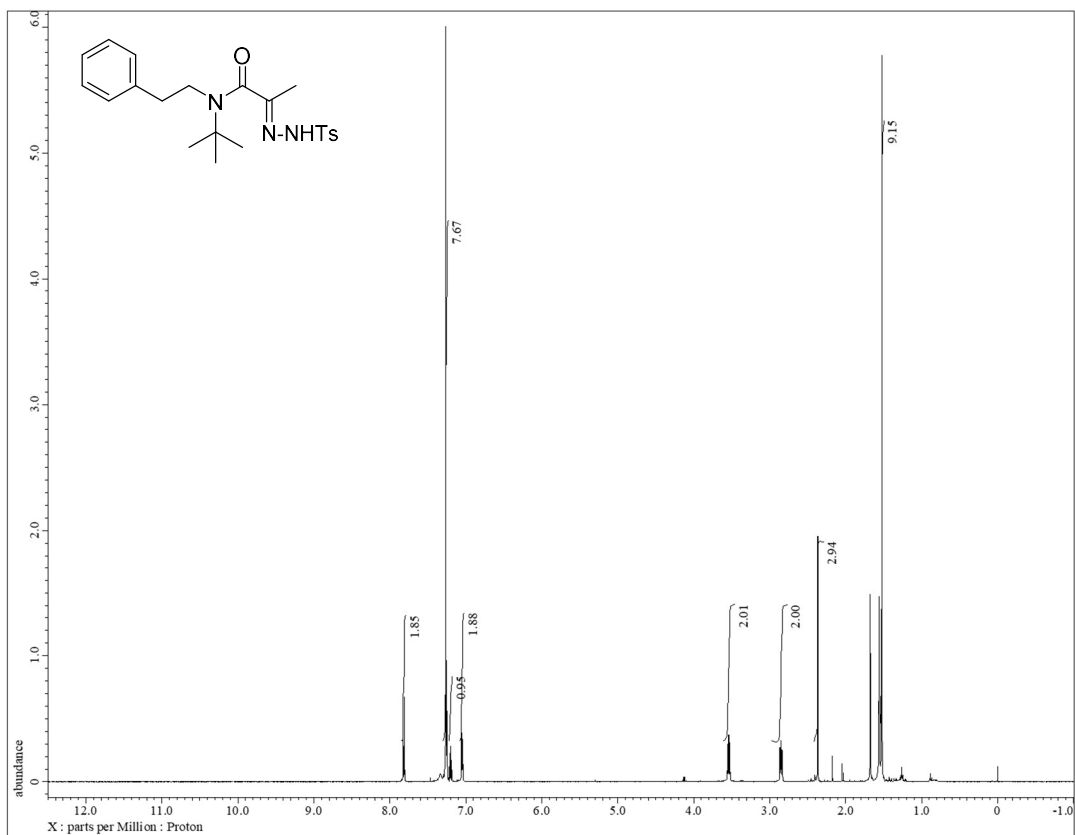
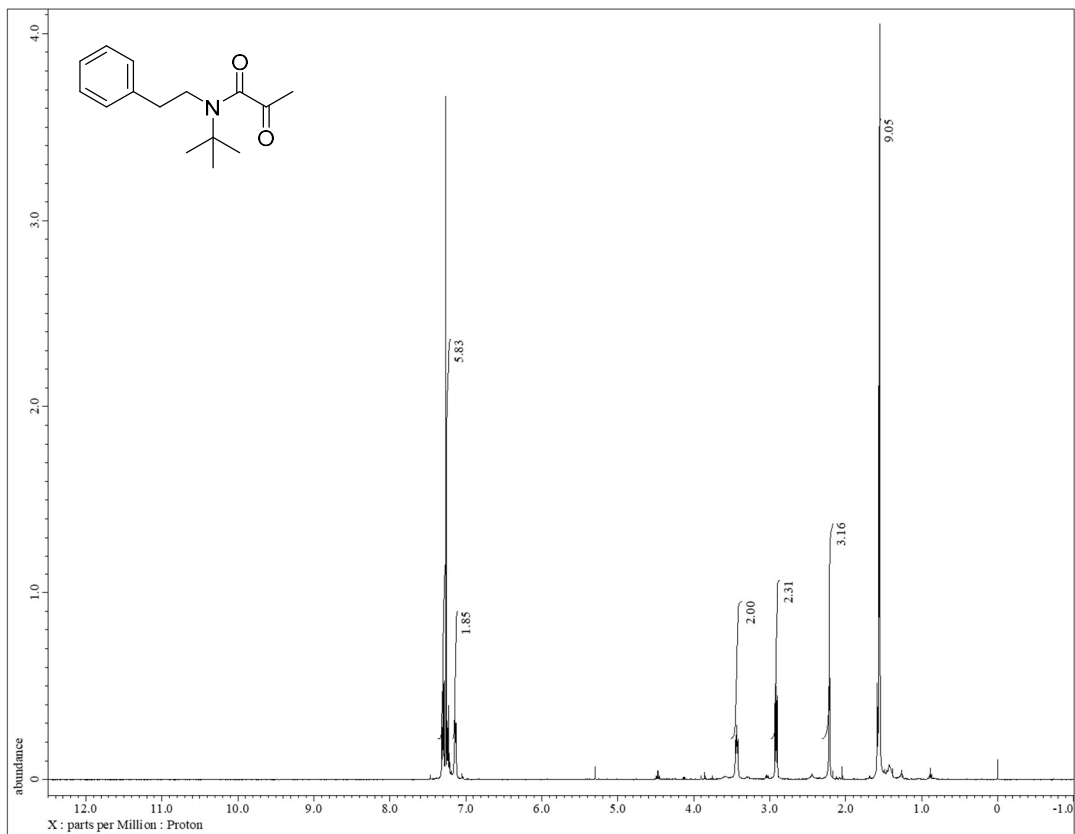


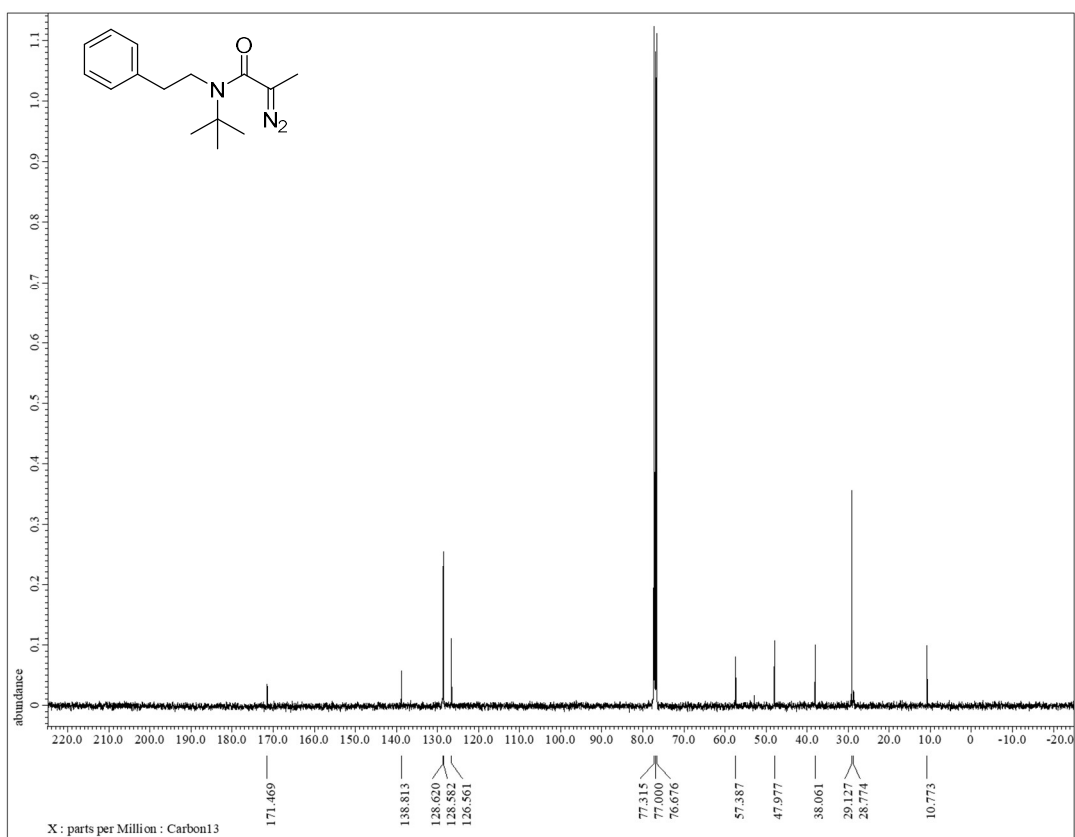
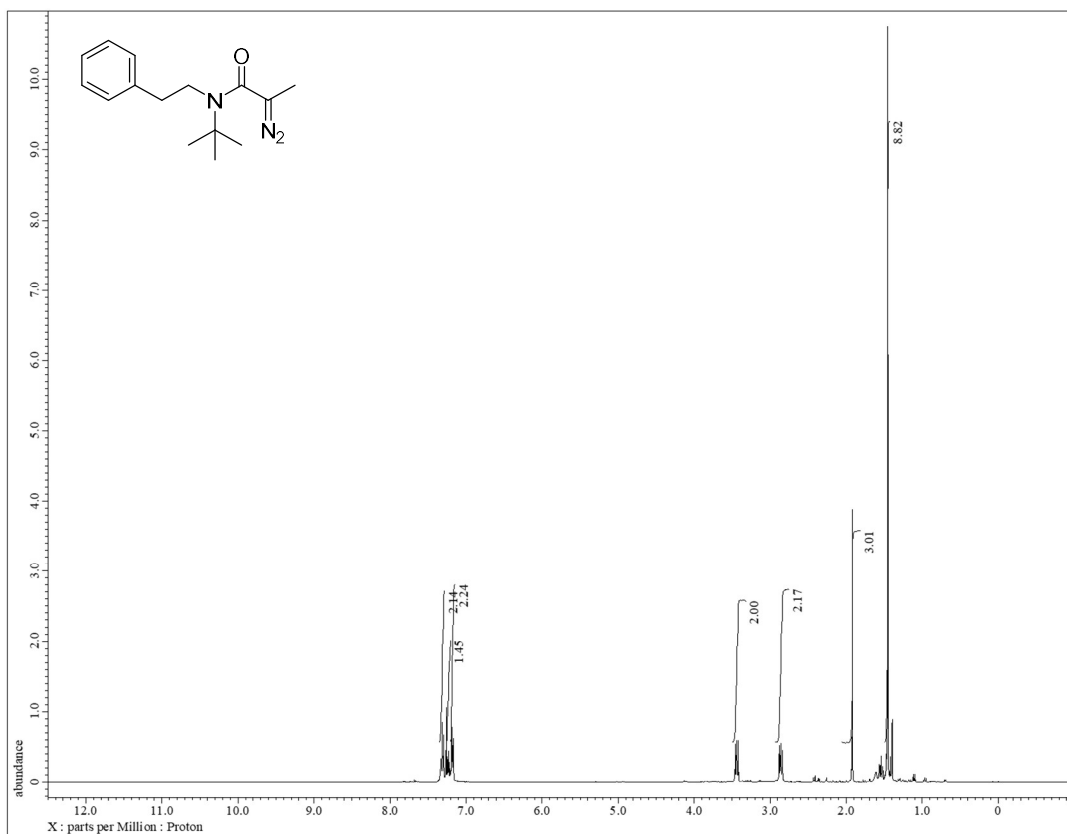


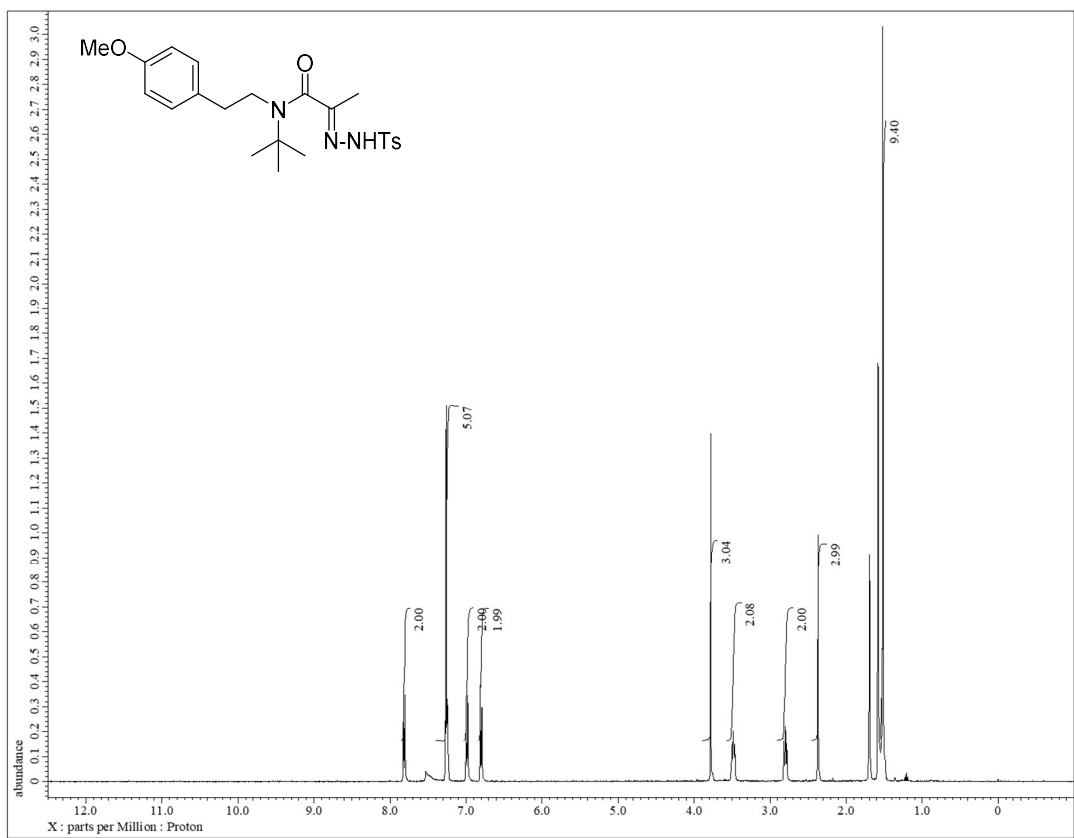
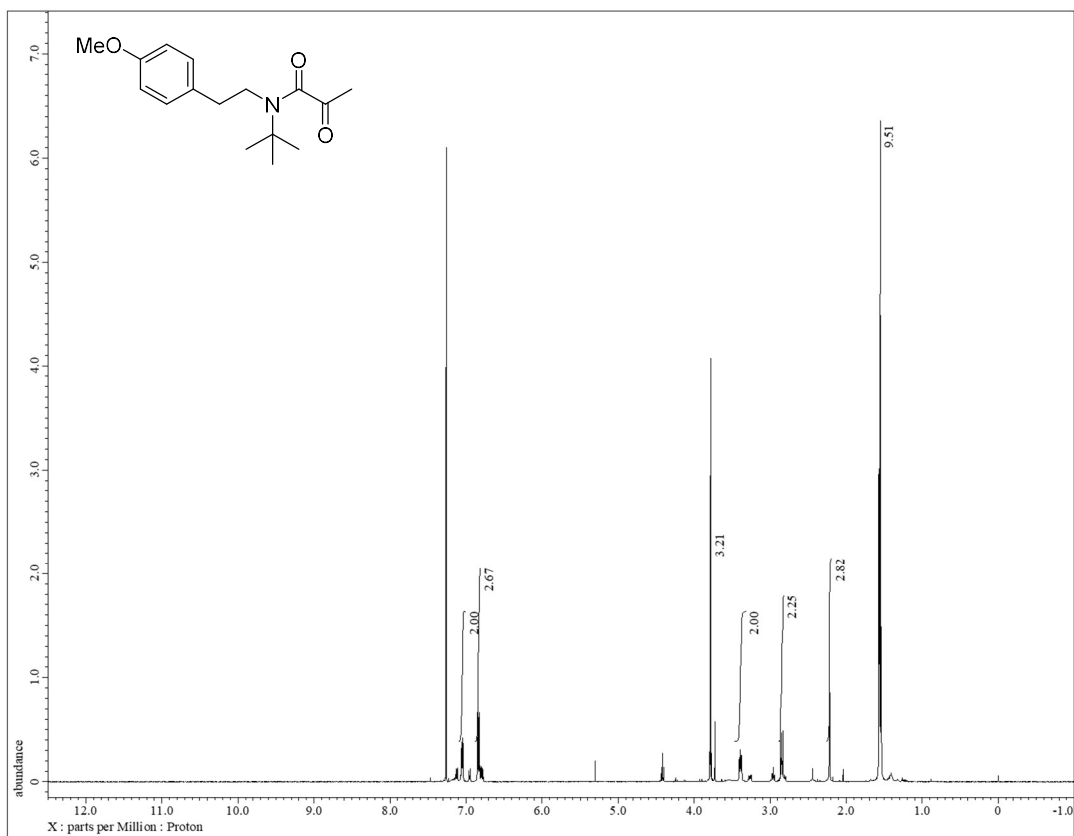


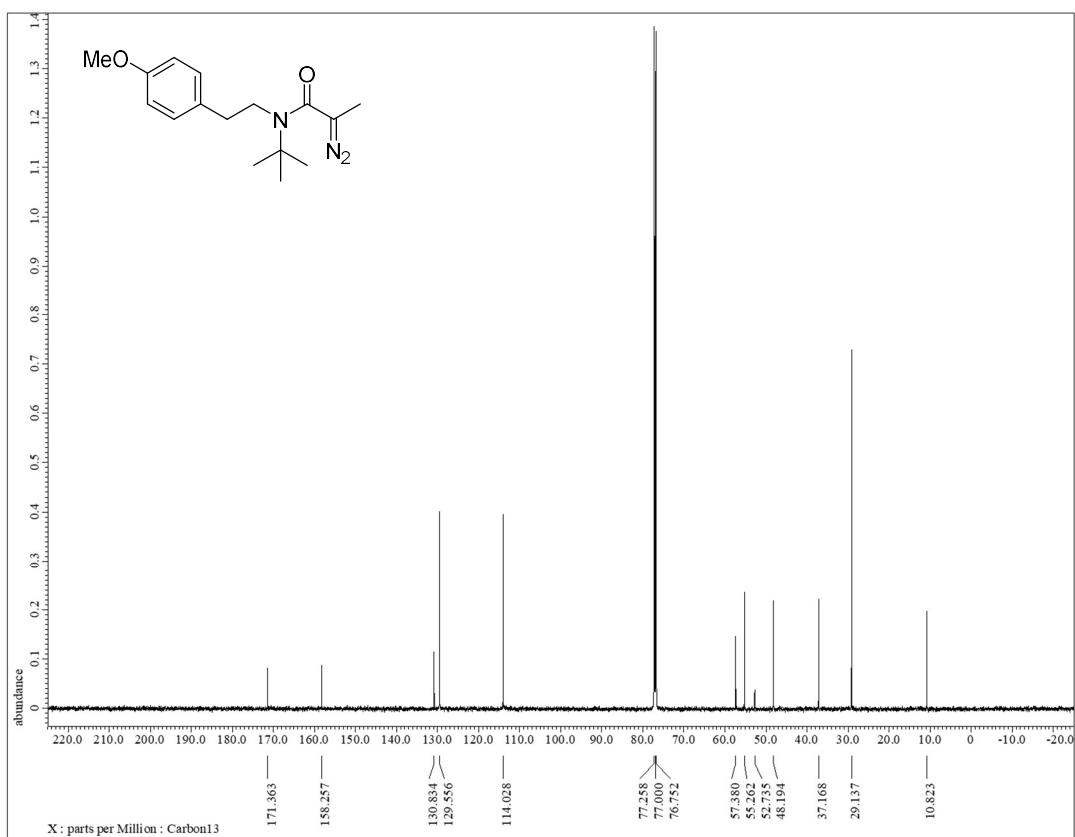
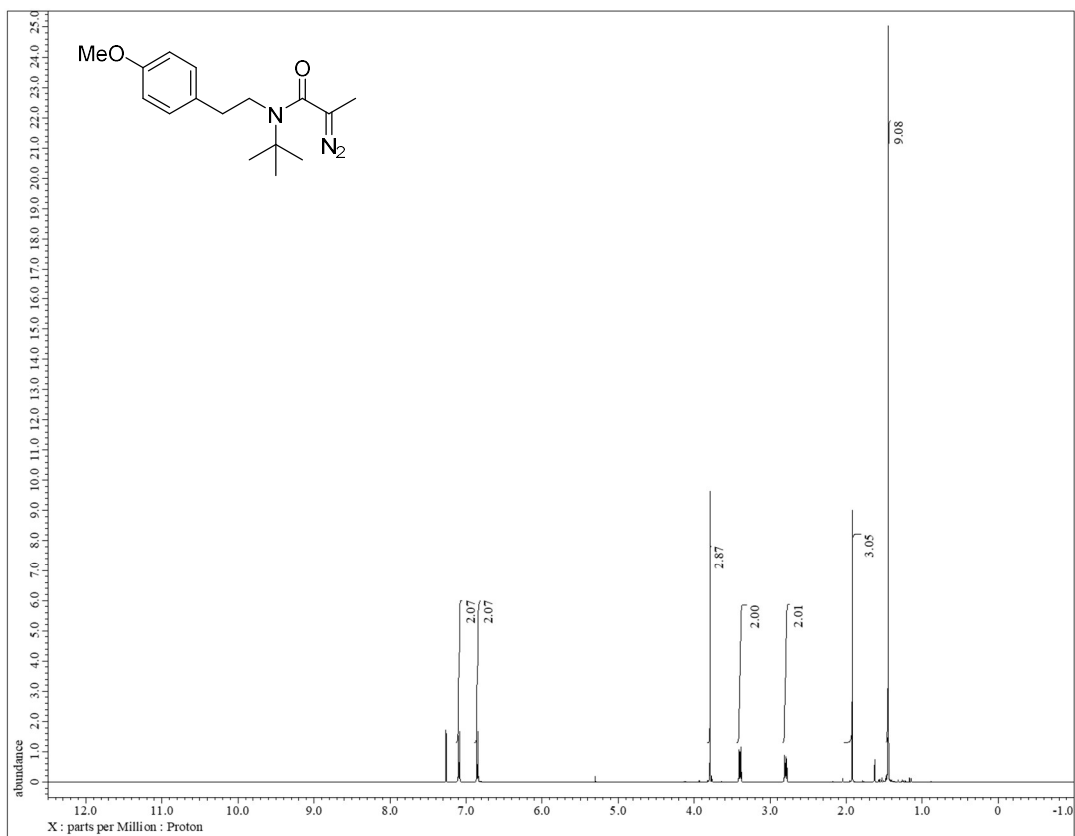


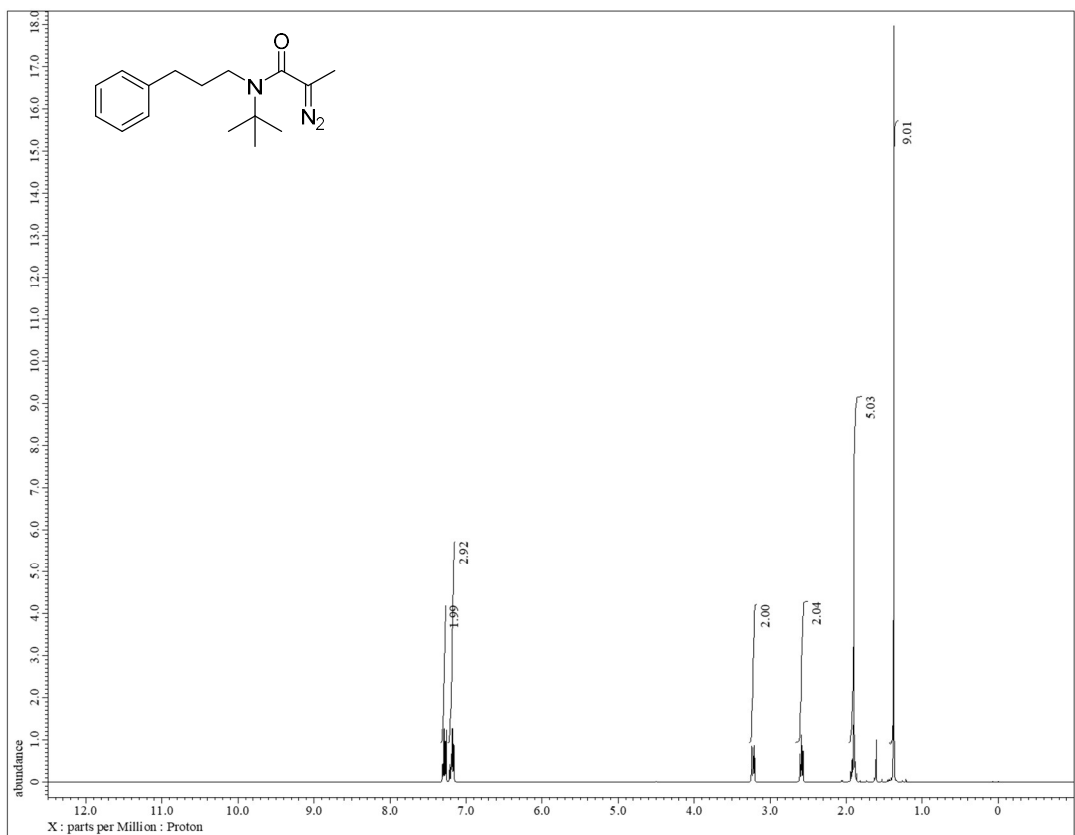
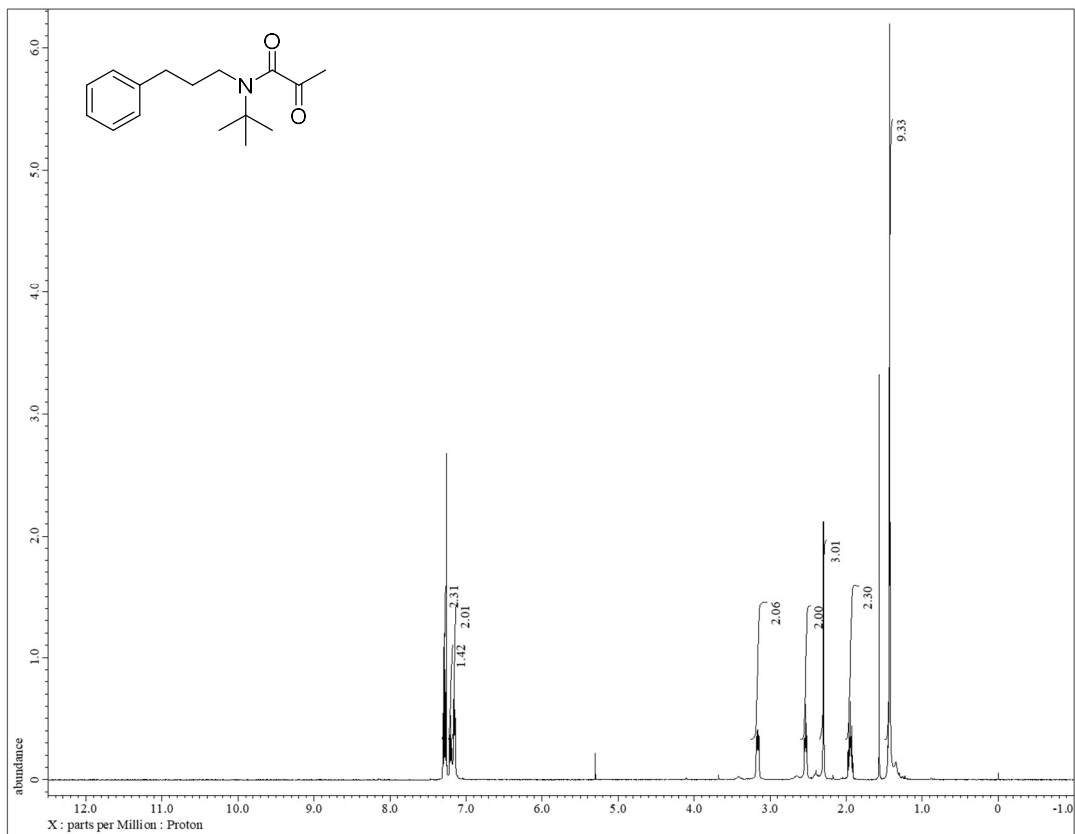


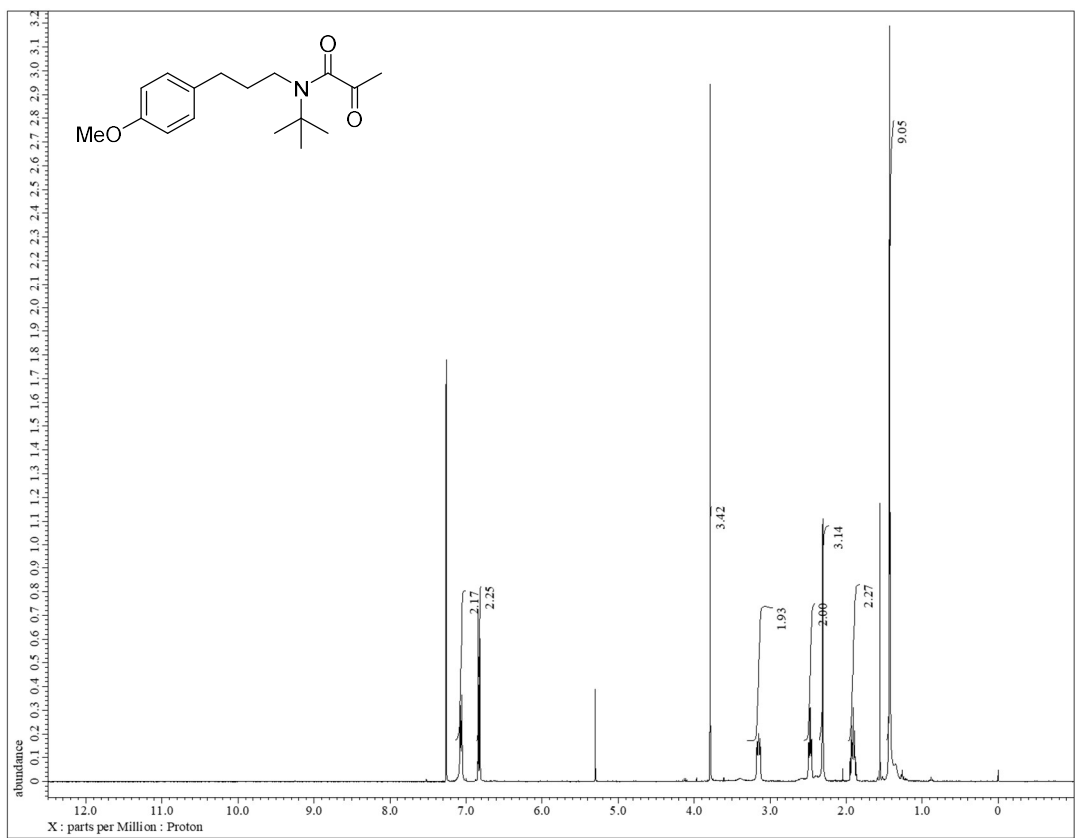
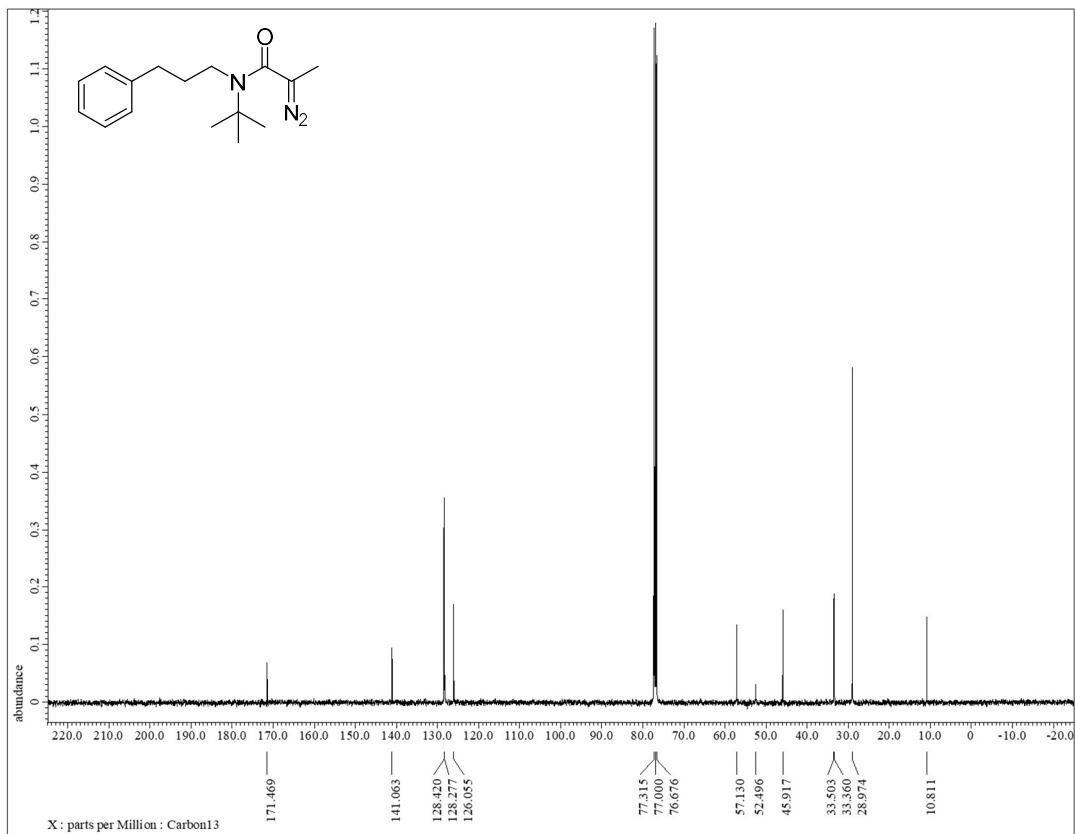


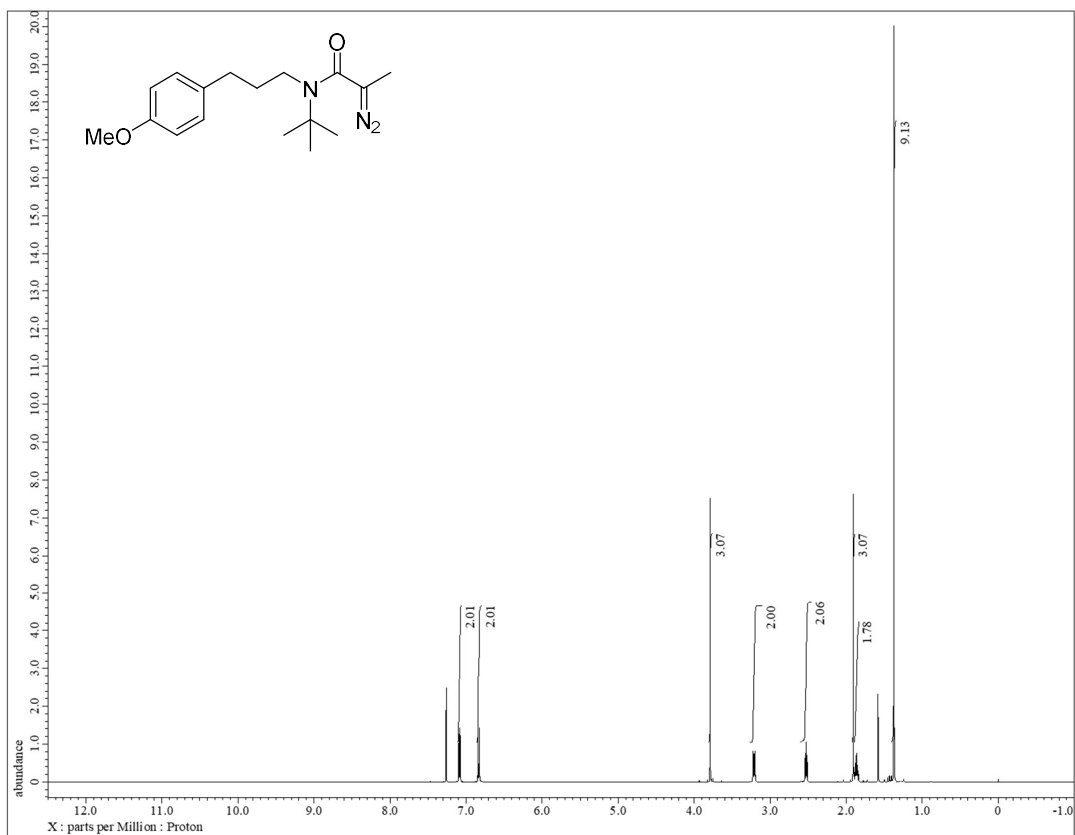
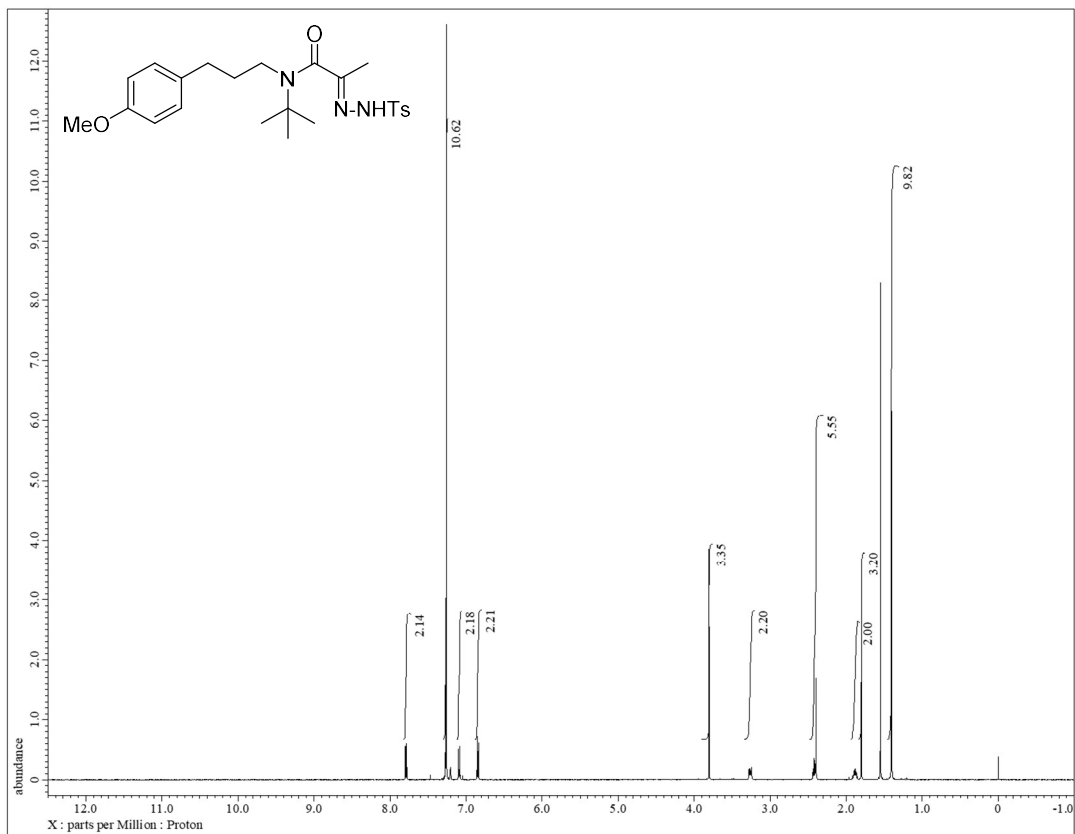


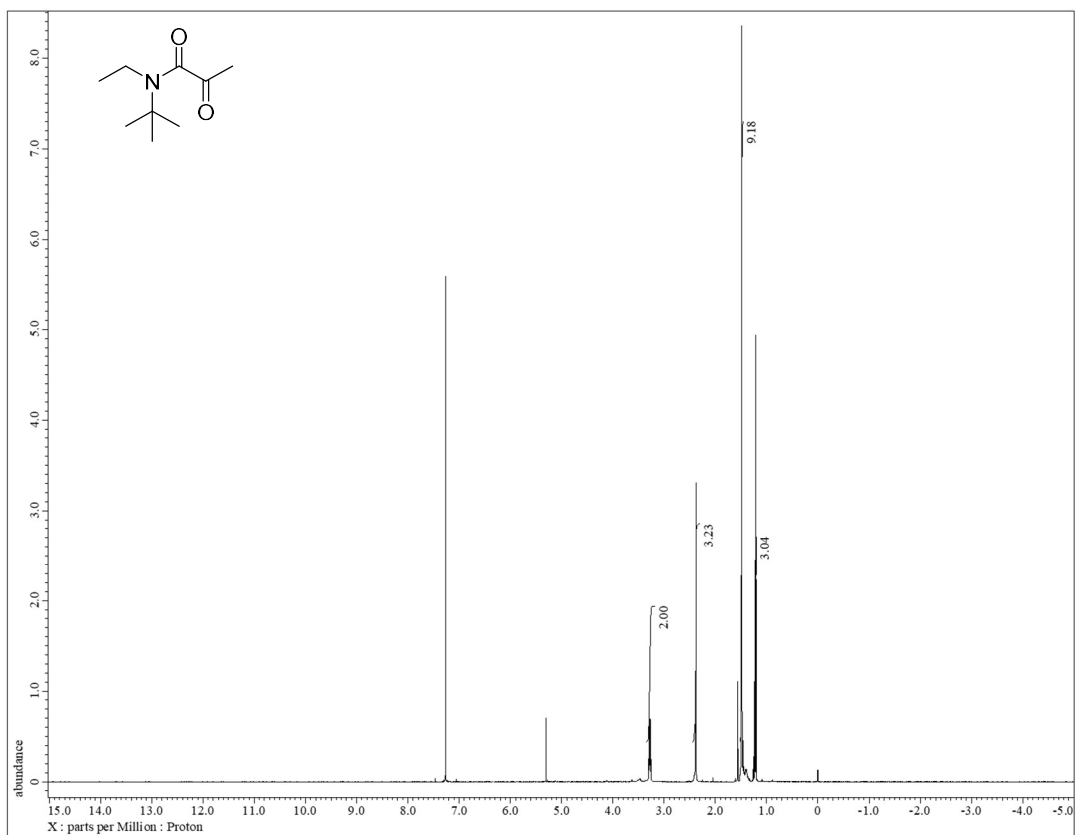
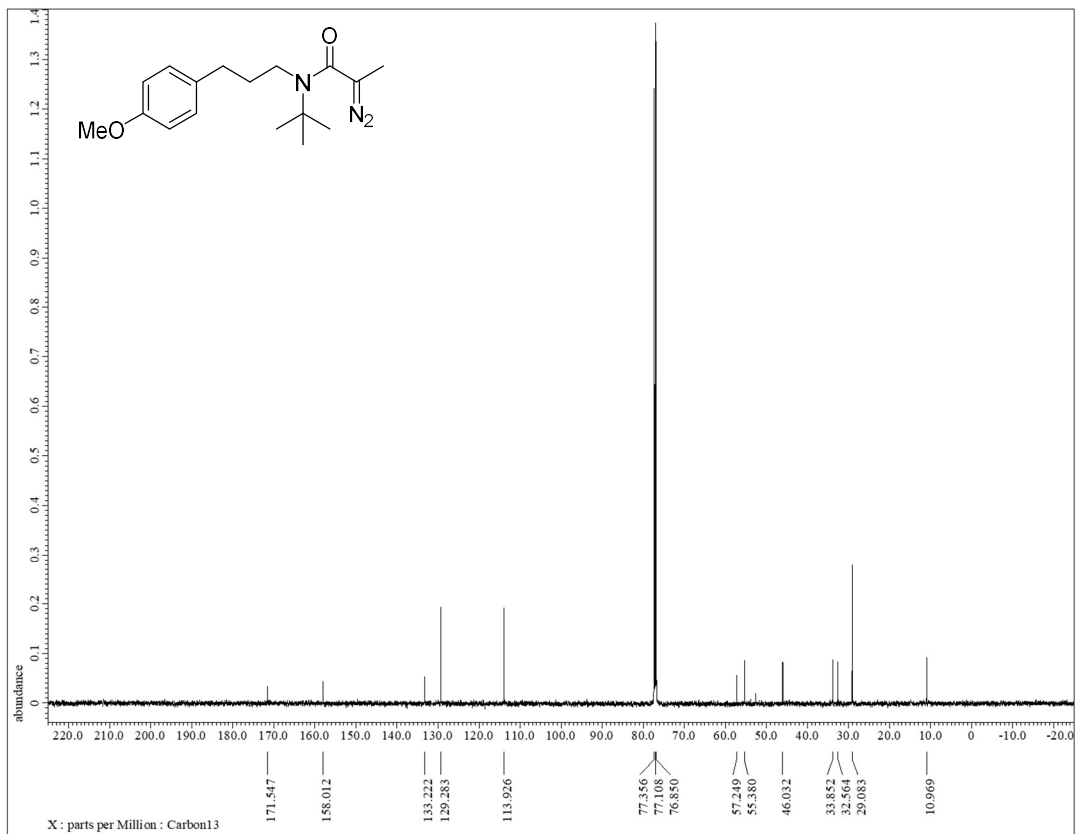


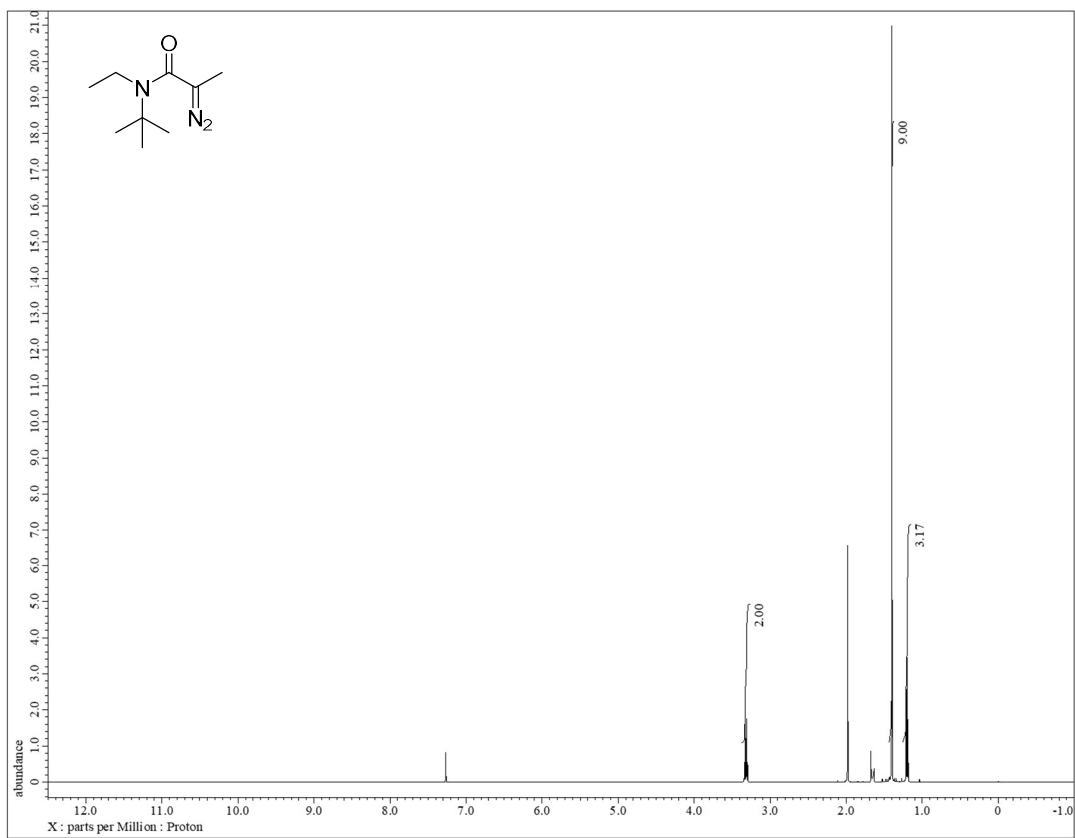
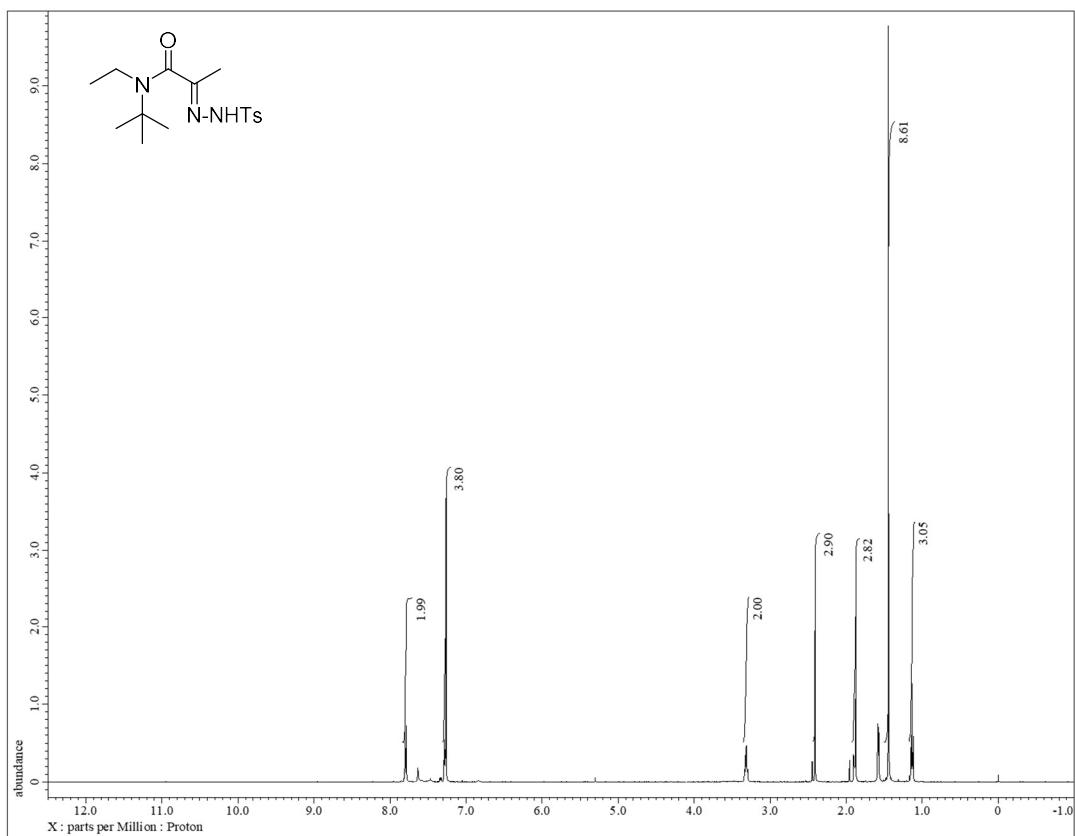


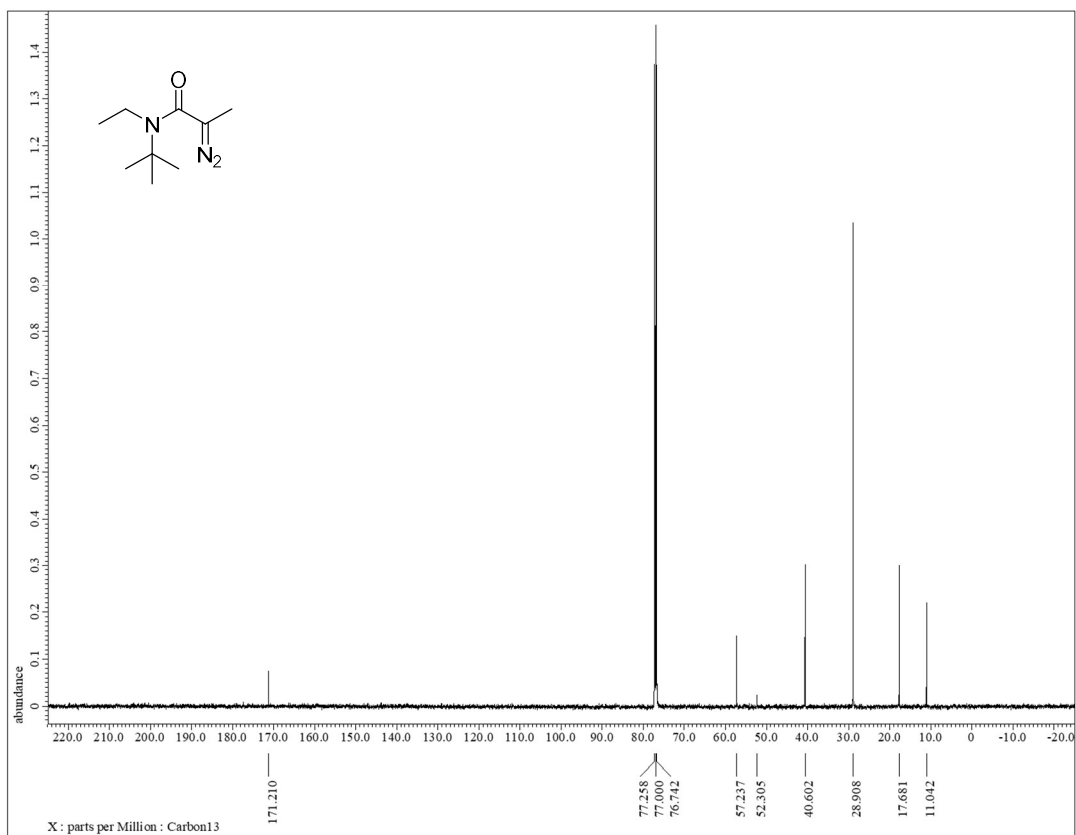


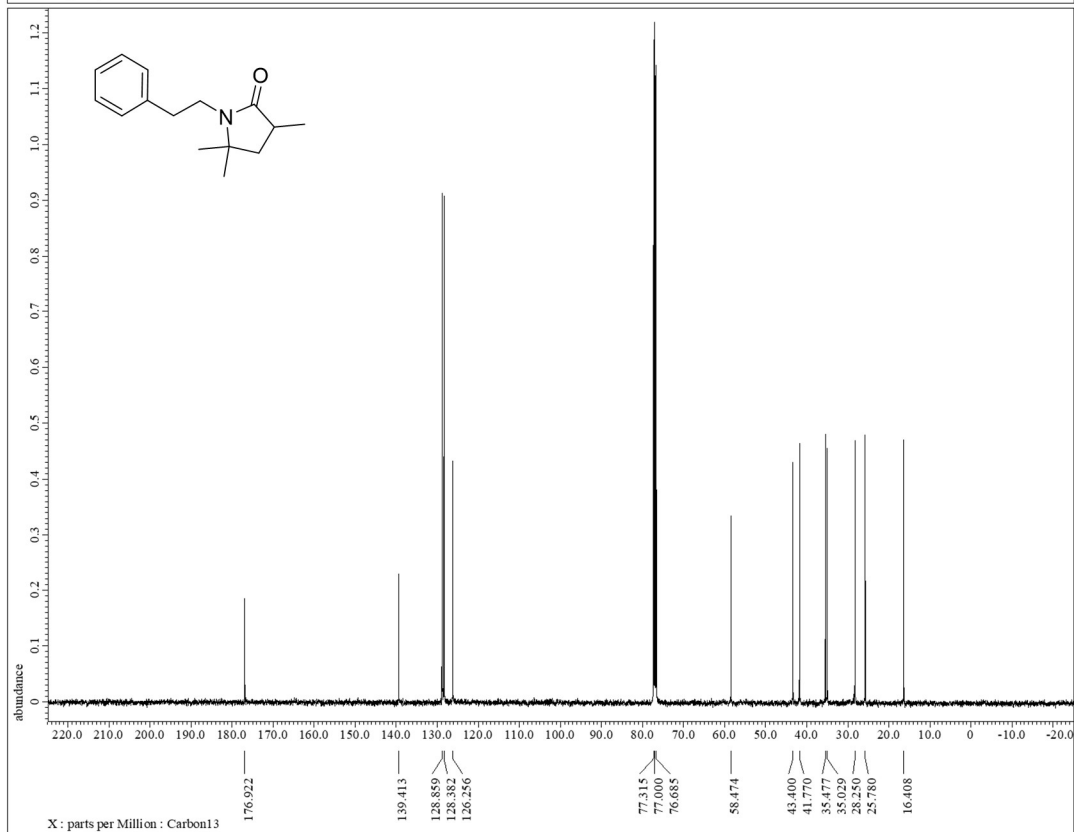
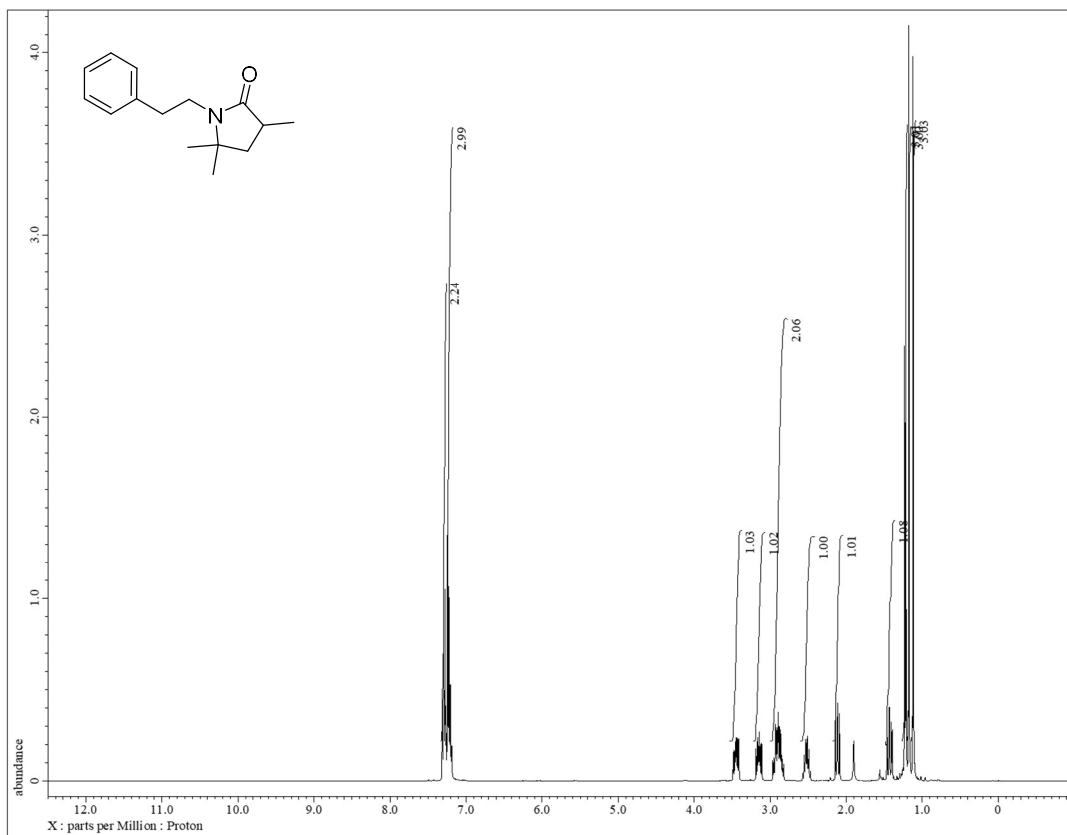


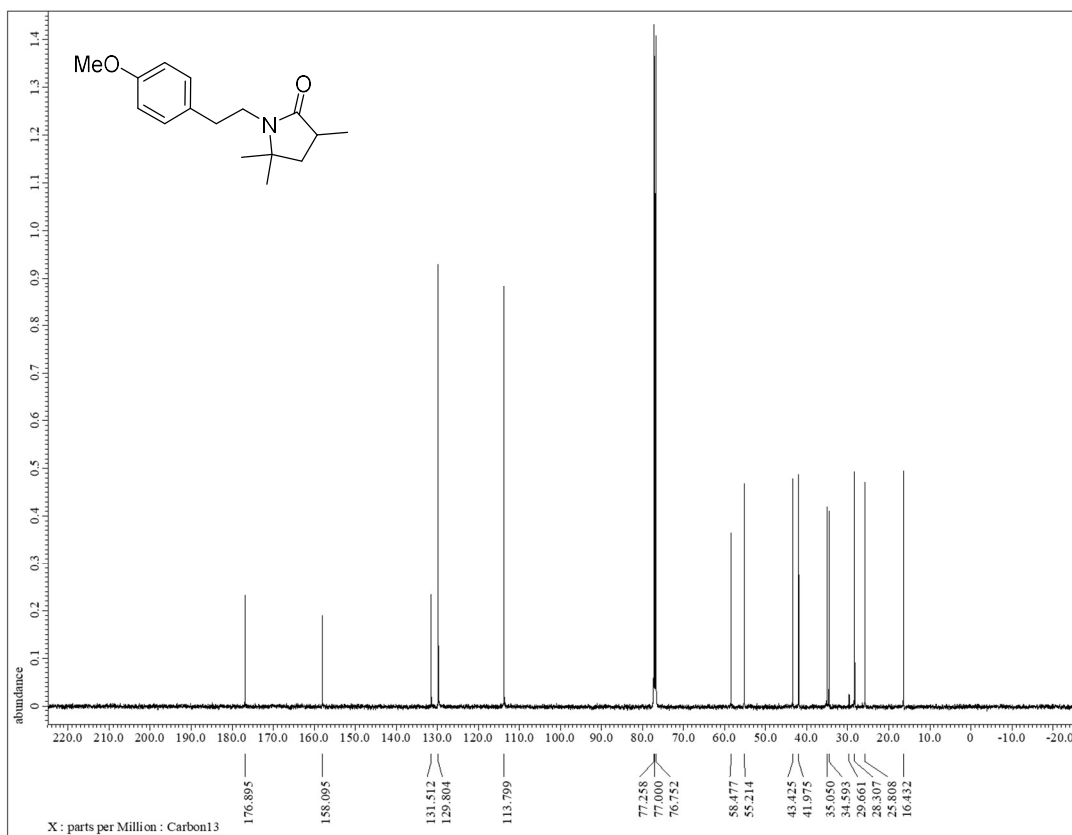
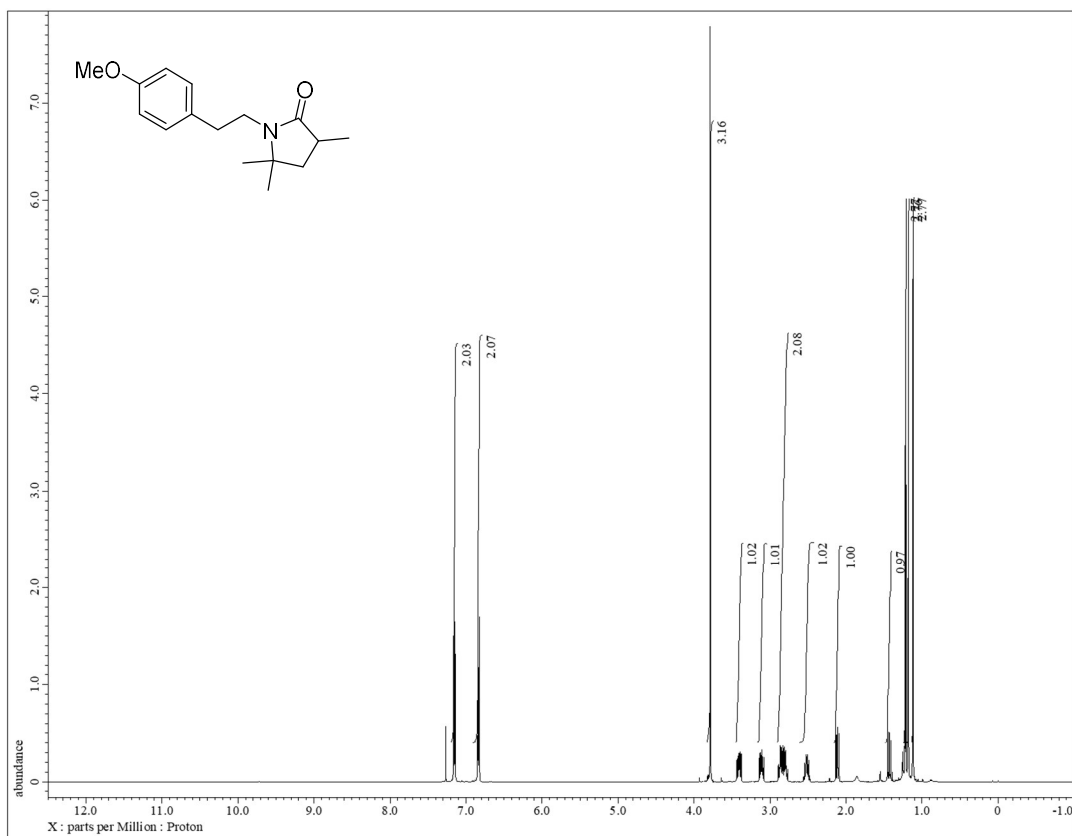


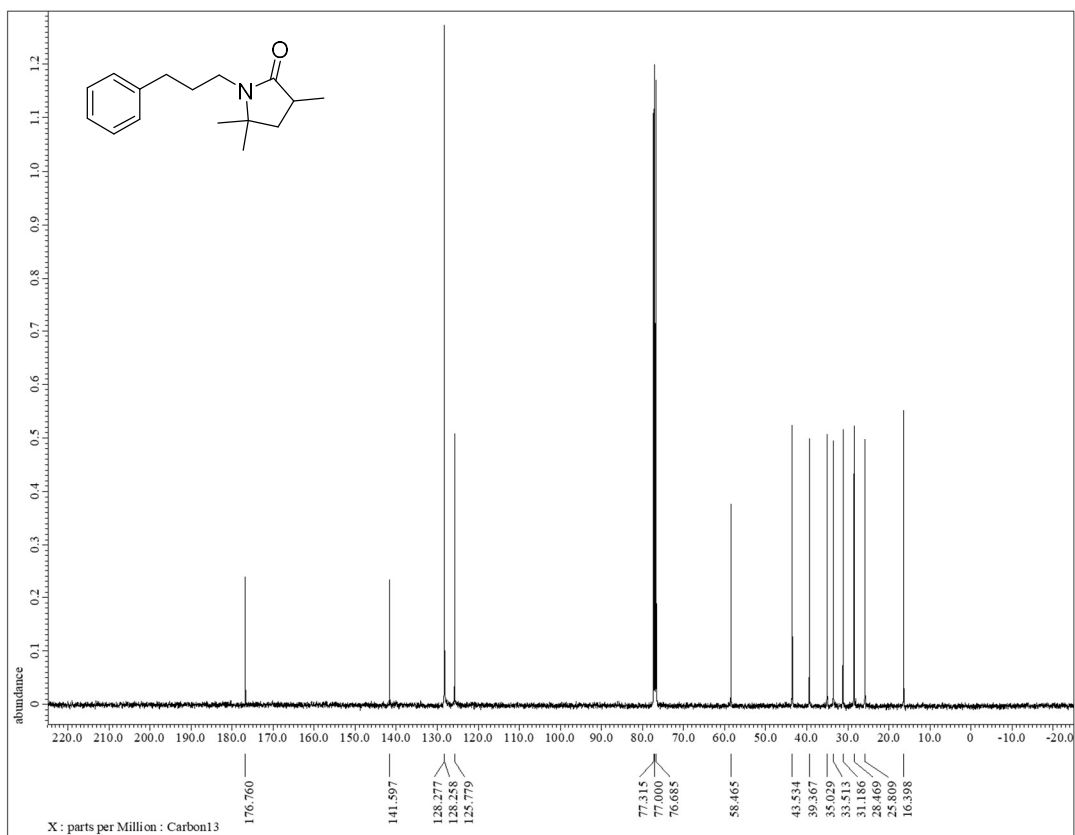
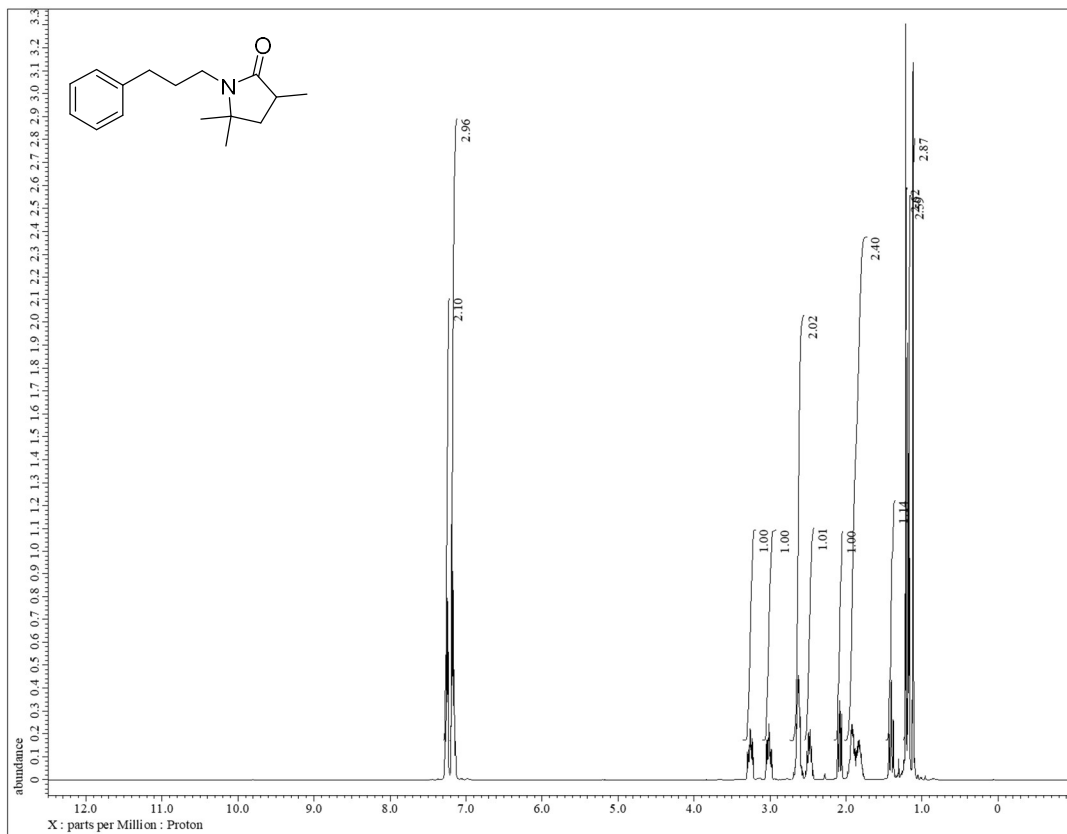


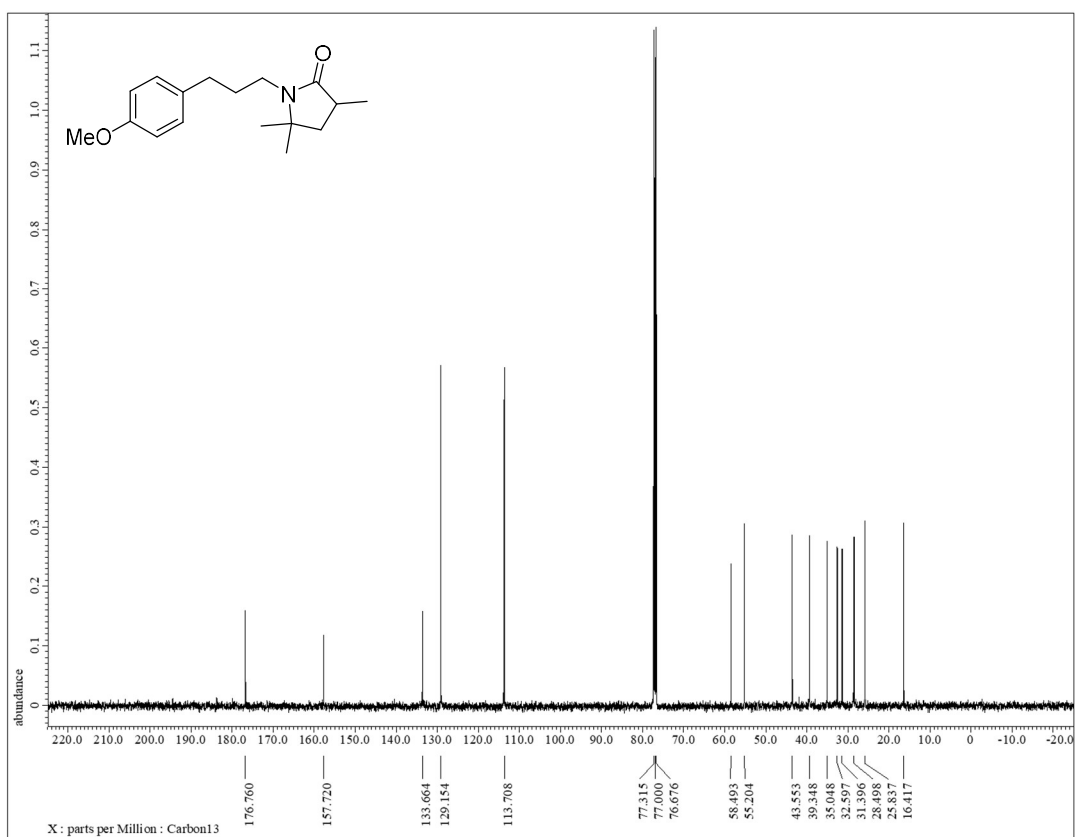
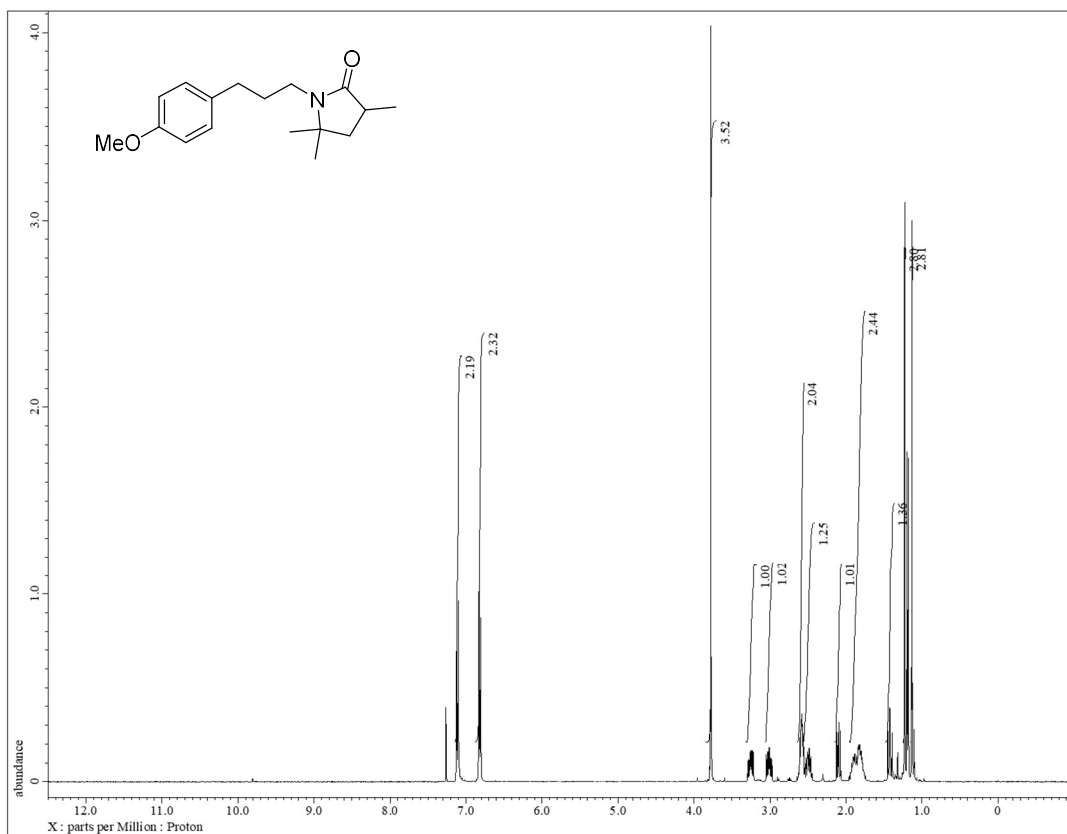


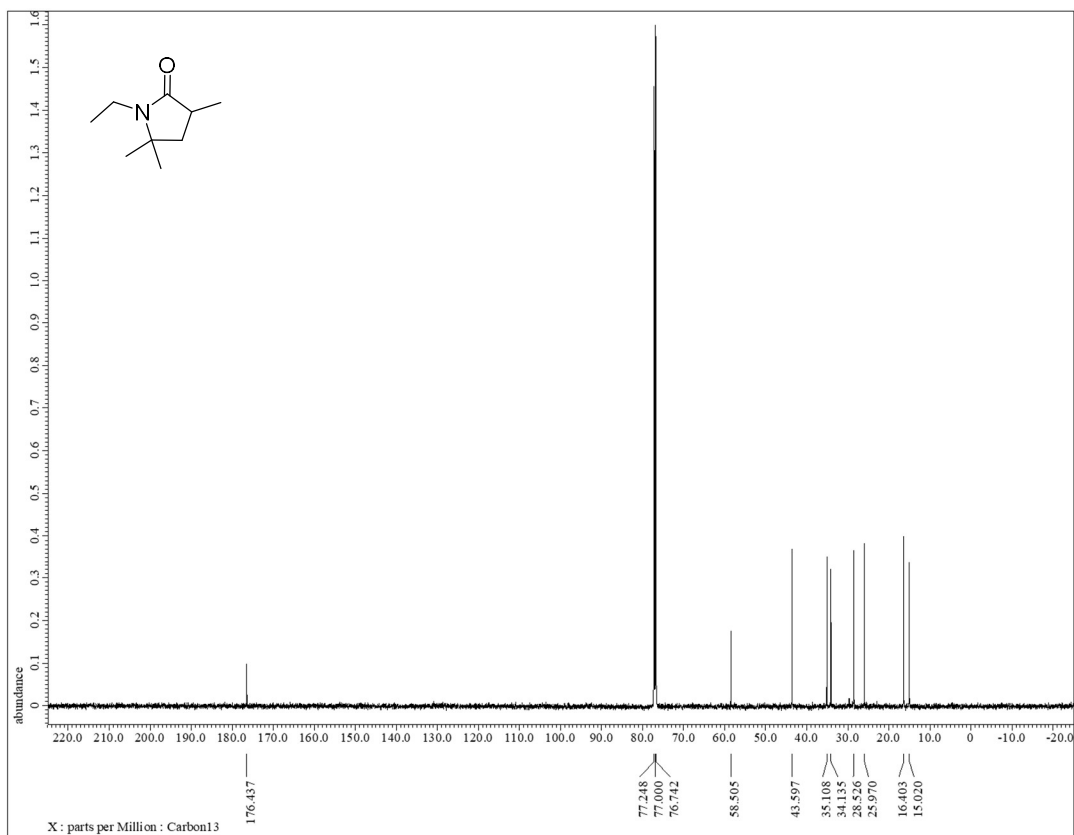
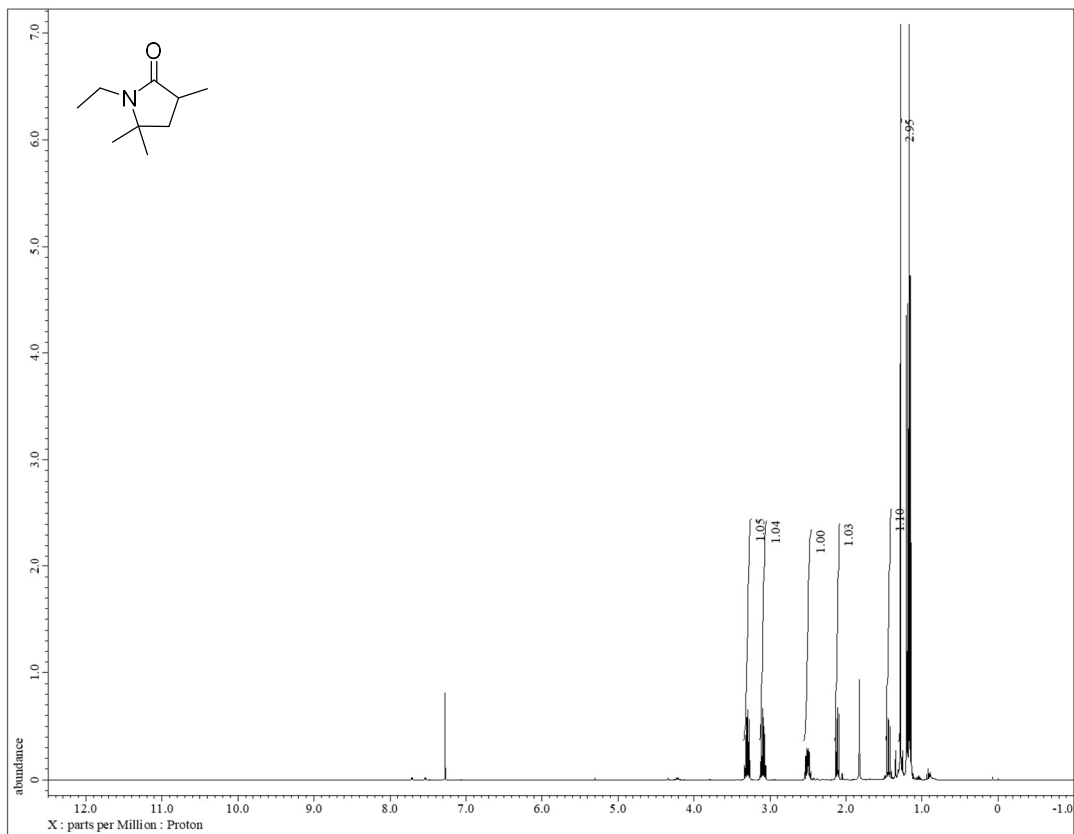




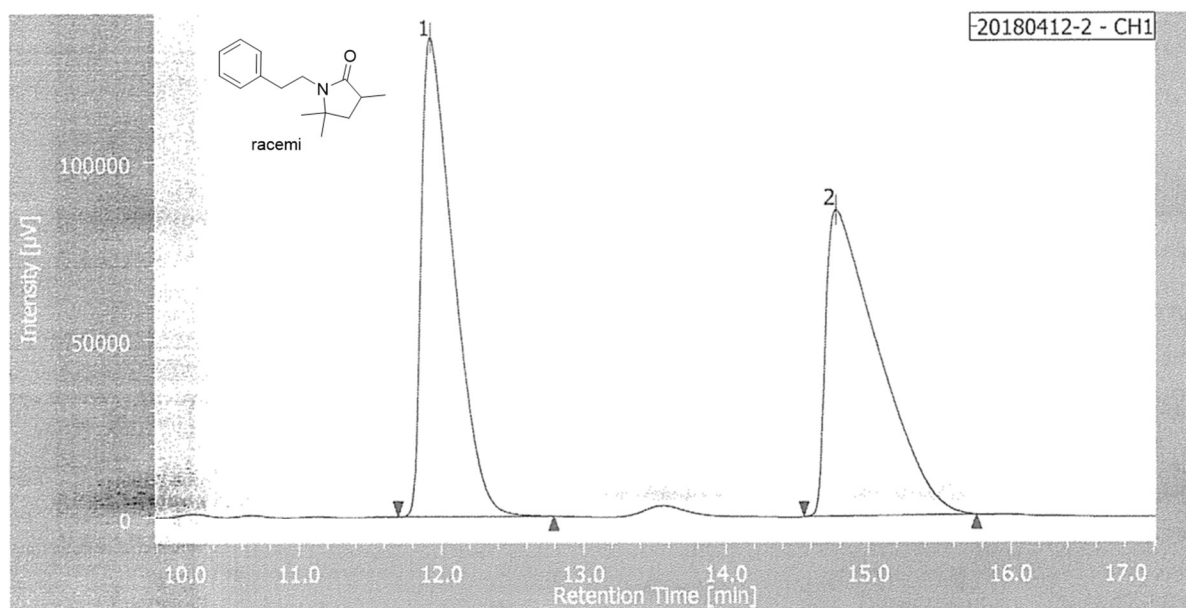




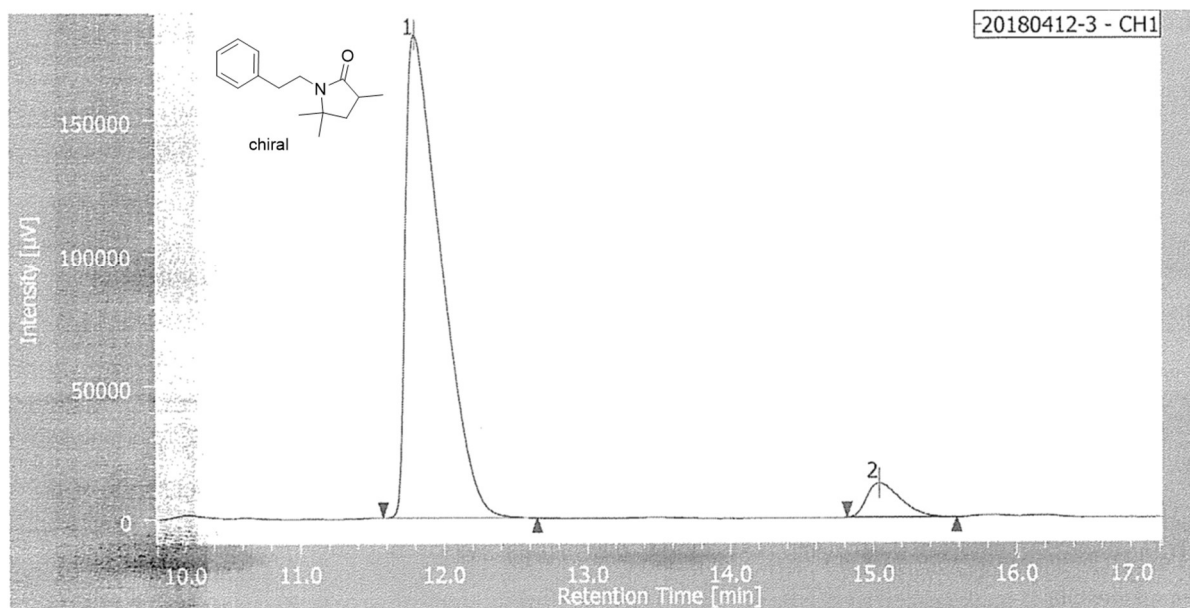




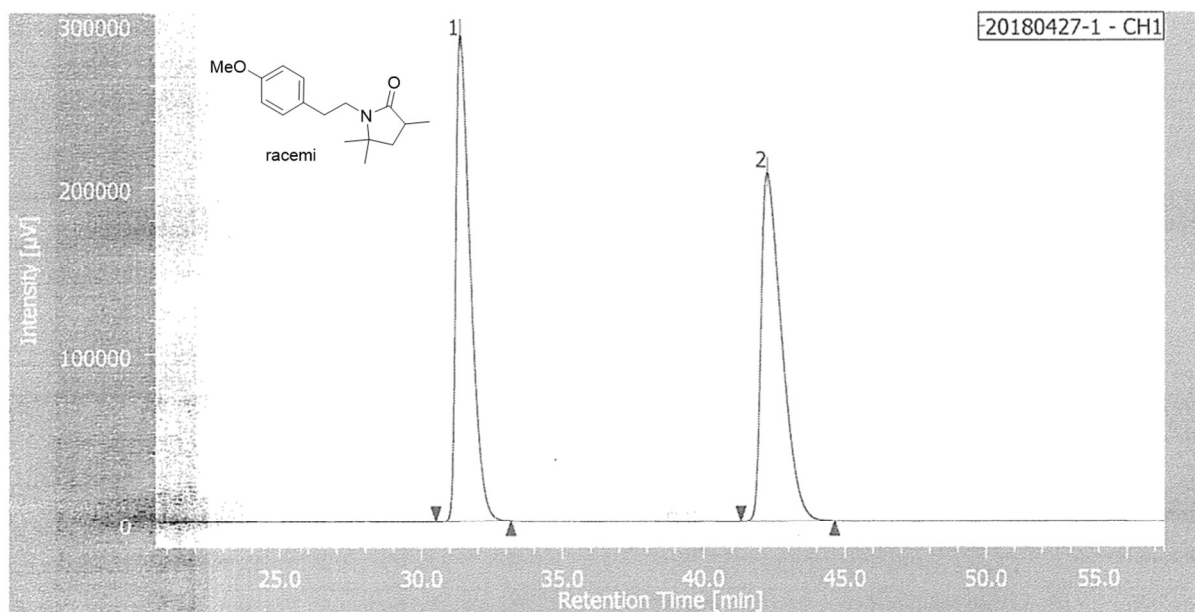
10-5-8. HPLC Spectral Data



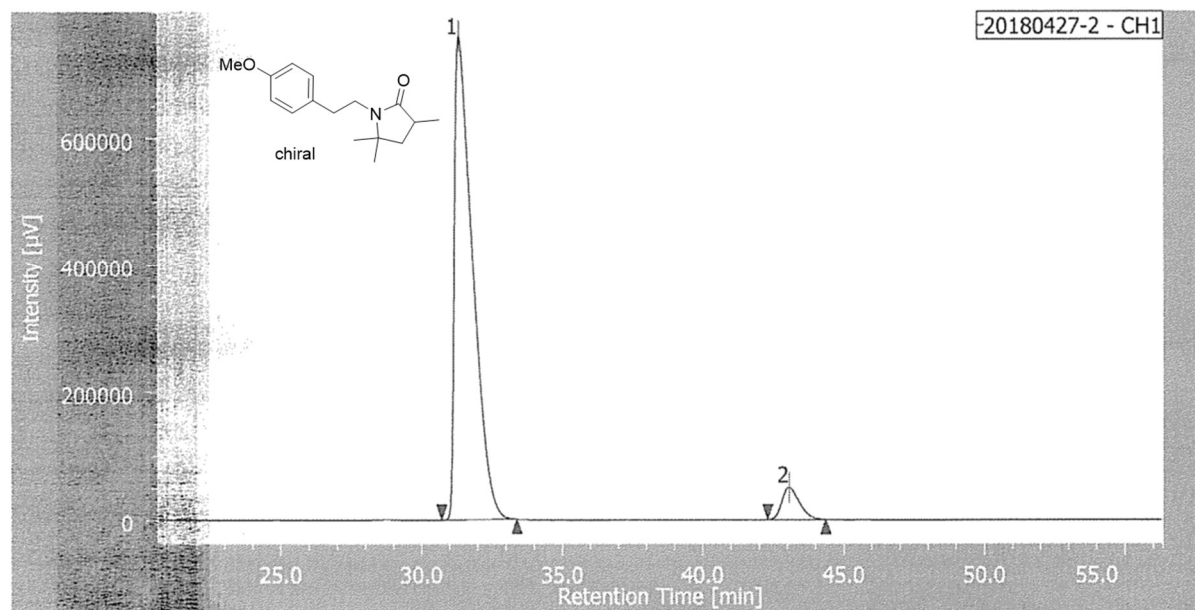
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA [%]	HEIGHT [%]
1	11.9	2113638	134371	48.910	60.955
2	14.8	2207840	86074	51.090	39.045



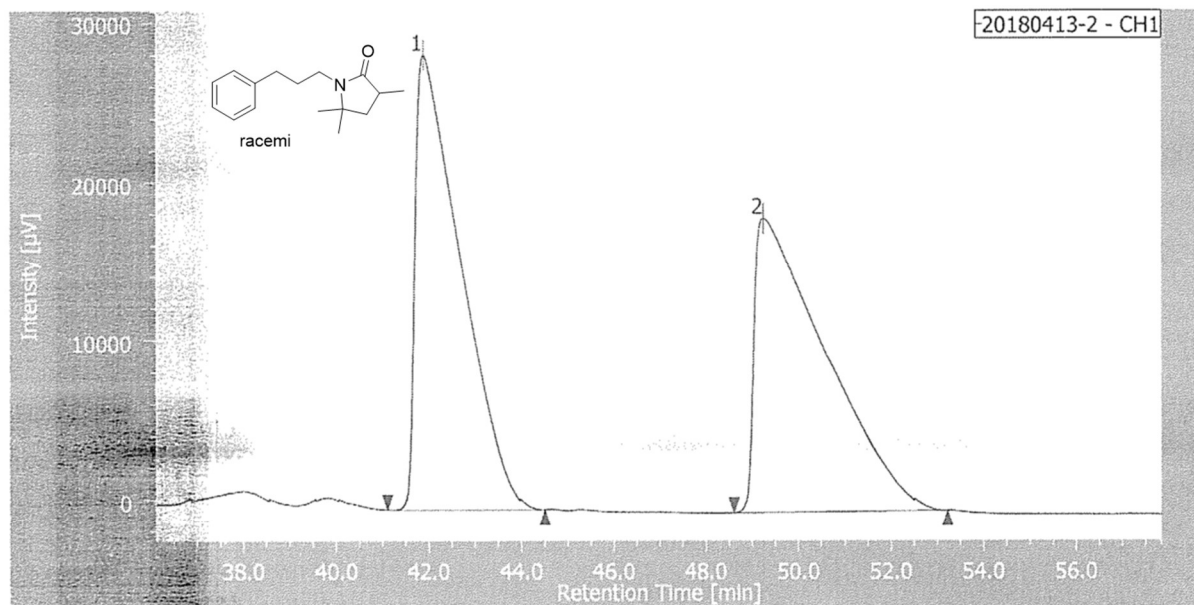
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA [%]	HEIGHT [%]
1	11.8	3090908	180793	93.684	93.365
2	15.0	208401	12848	6.316	6.635



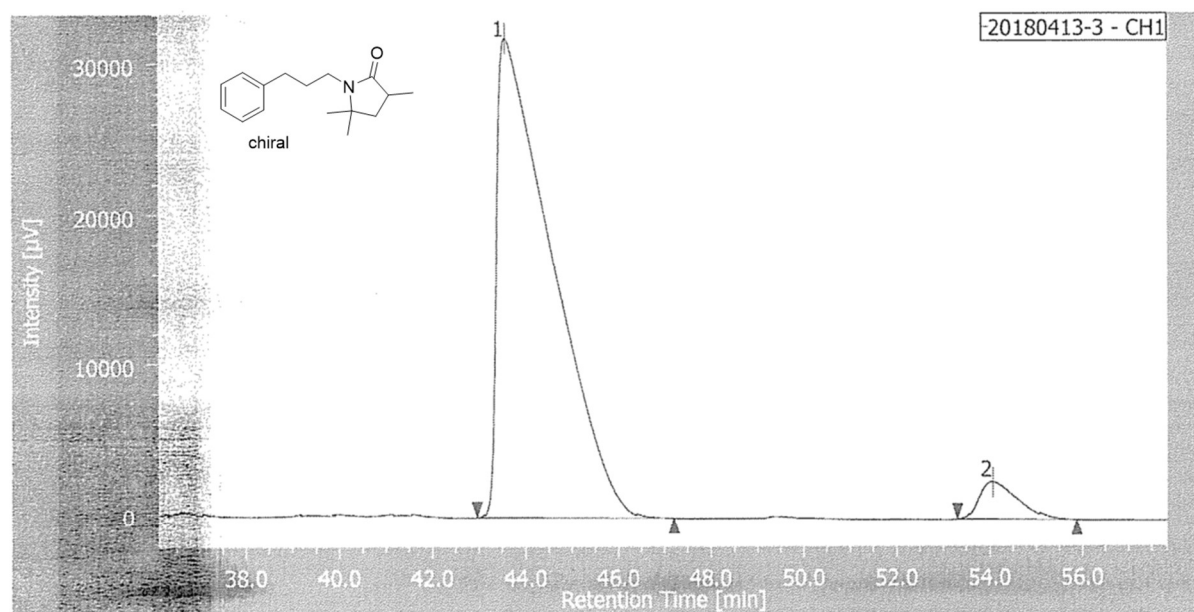
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA [%]	HEIGHT [%]
1	31.4	10399370	288945	49.878	58.216
2	42.2	10450231	207385	50.122	41.784



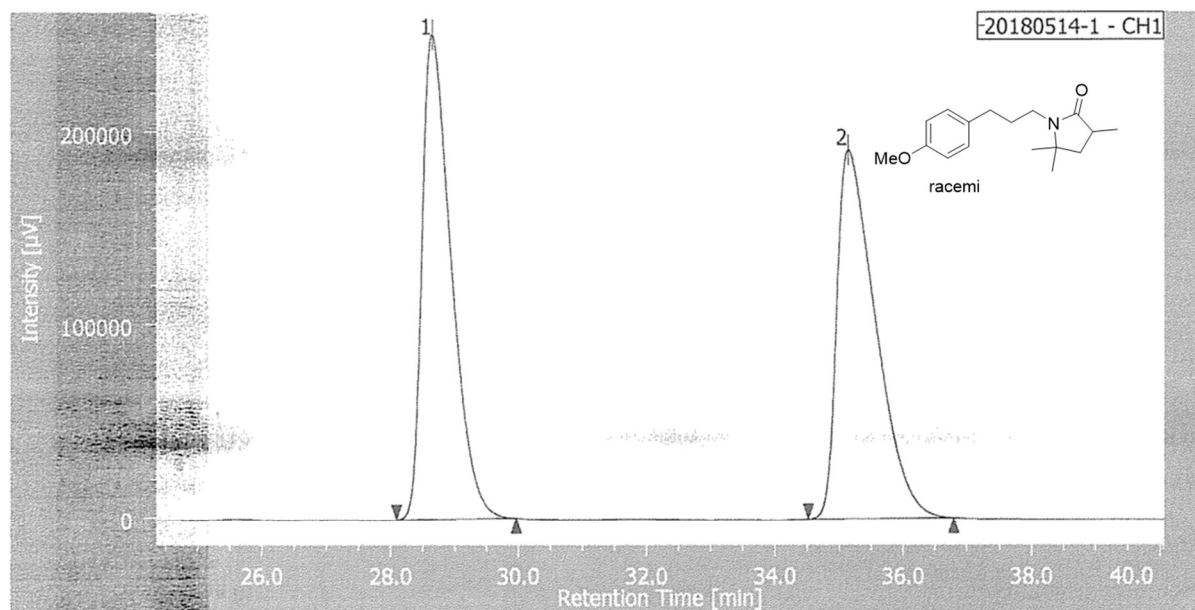
PEAK	RT [min]	AREA [$\mu\text{V}\cdot\text{sec}$]	HEIGHT [μV]	AREA [%]	HEIGHT [%]
1	31.3	33929197	757915	93.927	93.762
2	43.0	2193773	50429	6.073	6.238



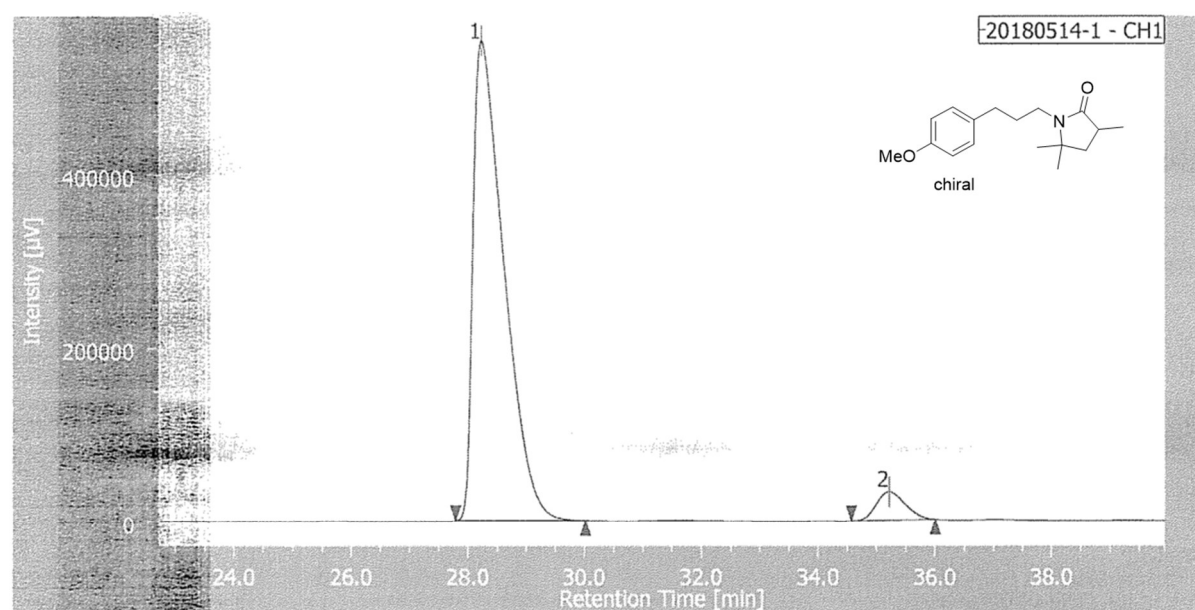
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA [%]	HEIGHT [%]
1	41.9	1955839	28593	49.761	60.723
2	49.2	1974646	18495	50.239	39.277



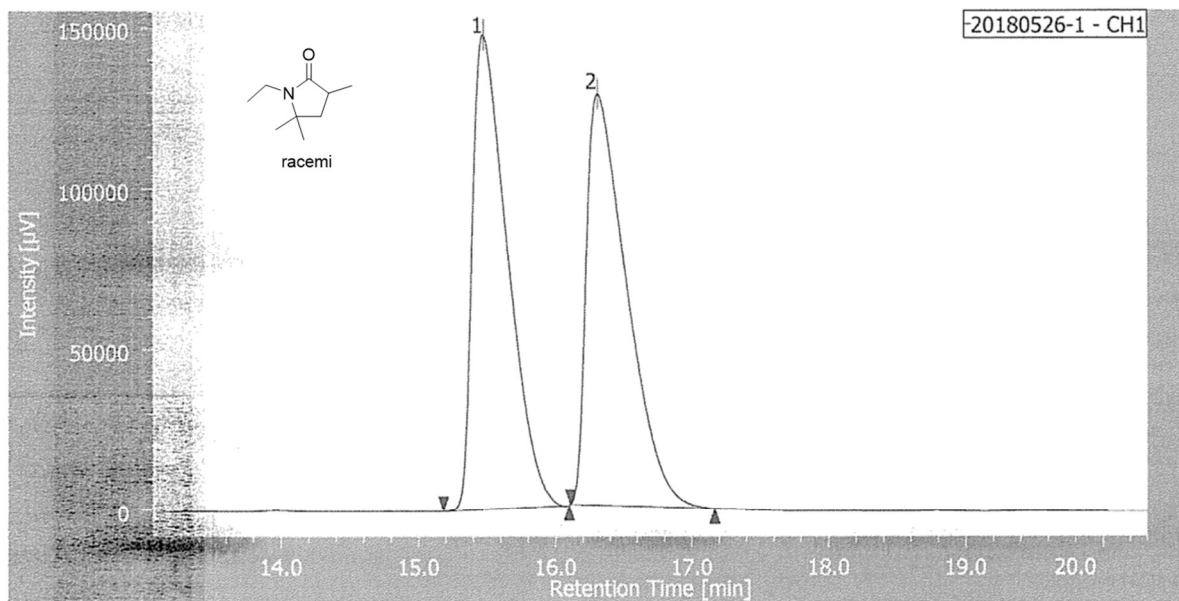
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA [%]	HEIGHT [%]
1	43.5	2625274	31867	94.846	92.732
2	54.0	142671	2498	5.154	7.268



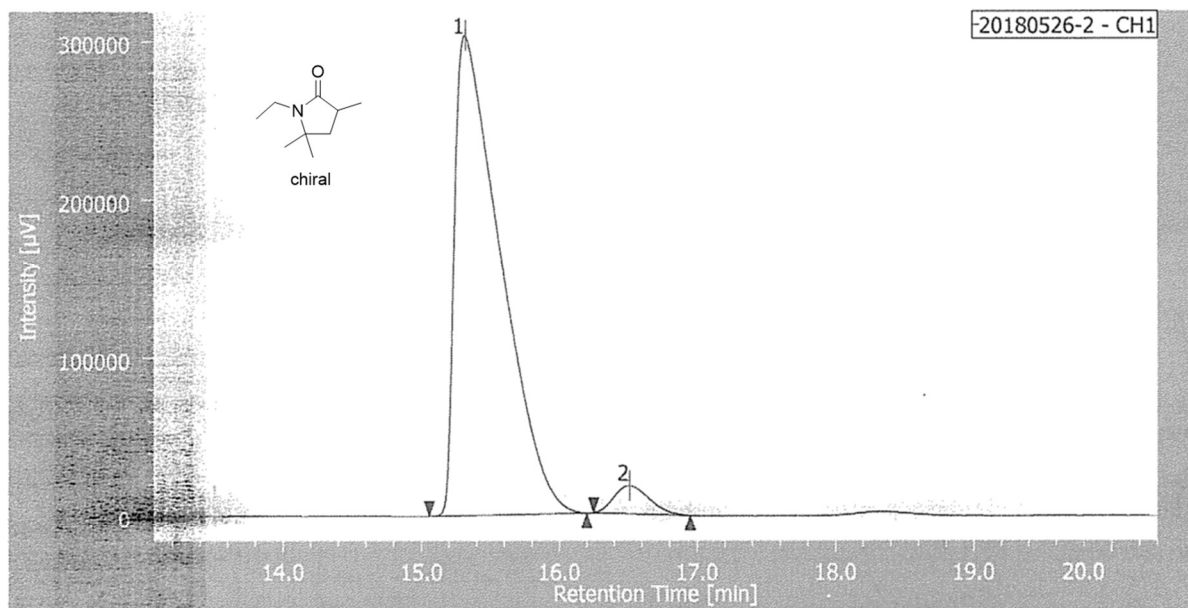
PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA [%]	HEIGHT [%]
1	28.6	8009792	251255	49.931	56.796
2	35.1	8031859	191125	50.069	43.204



PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA [%]	HEIGHT [%]
1	28.2	20335461	553285	94.747	94.336
2	35.2	1127554	33218	5.253	5.664



PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA [%]	HEIGHT [%]
1	15.5	2627923	147506	49.892	53.551
2	16.3	2639266	127943	50.108	46.449



PEAK	RT [min]	AREA [µV·sec]	HEIGHT [µV]	AREA [%]	HEIGHT [%]
1	15.3	7014007	302757	95.724	94.449
2	16.5	313291	17792	4.276	5.551

10-5-9. DFT Calculation

Gaussian09 Rev. D. 01 ⁷

Calculation : DFT

Functional : B3LYP, Basis Function : 6-31G(d), Solvent Setting: CH₂Cl₂

Table 10-5-1. Calculated energies of optimized structures.

	Total energy (a.u.)	Total energy (kcal/mol)	Relative energy (kcal/mol)
1	-553.3221772	-347215.1994	0
2	-553.3176356	-347212.3495	2.85
3	-553.3145017	-347210.3829	4.81
4	-553.3062748	-347205.2205	9.98

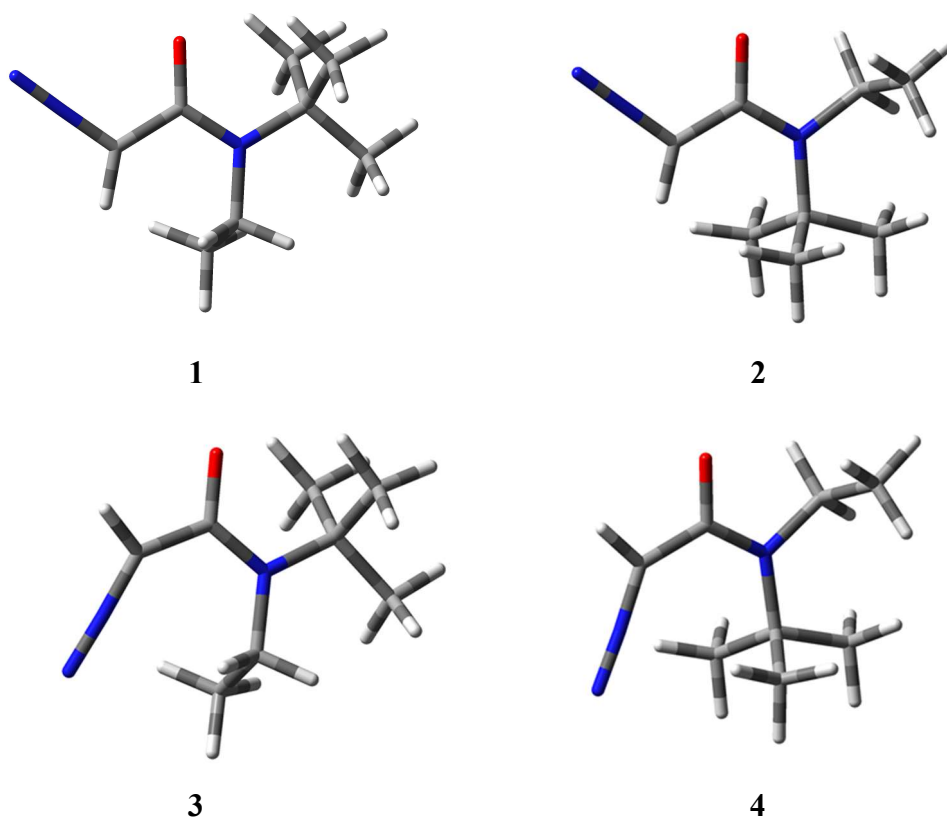


Fig 10-5-1. Optimized structures by DFT calculation.

参考文献

第一章

- [1] (a) Mehrotra, C. R.; Singh, A. *Organometallic Chemistry*, *John Wiley & Sons*, **1988**, 321. (b) Smit, A. W.; Bochkov, F. A.; Caple, R. *Organic Synthesis – The Science behind the Art*, *The Royal Society of Chemistry*, **1988**, 192. (c) 岩村秀, 野依良治, 中井武, 北川勲, 大学院有機化学 中, 講談社サイエンスティフィク, **1988**, 333. (d) 野依良治, 柴崎正勝, 鈴木啓介, 玉尾皓平, 中筋一弘, 奈良坂絃一, 大学院講義 有機化学 I, 東京化学同人, **1999**, 281.
- [2] 野依良治, 柴崎正勝, 鈴木啓介, 玉尾皓平, 中筋一弘, 奈良坂絃一, 大学院講義 有機化学 I, 東京化学同人, **1999**, 406.
- [3] (a) Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 559. (b) Salomon, R. G.; Kochi, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300.
- [4] (a) Nozaki, H.; Takaya, H.; Noyori, R.; *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2563. (b) Nozaki, H.; Takaya, H.; Moriuti, S.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655. (c) Nozaki, H.; Takaya, H.; Moriuti, S.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655.
- [5] (a) Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, N. C.; Maguire, R. A.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 18, 9981. (b) Doyle, M. P.; Forbes, C. D. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.
- [6] (a) Nishiwaki, N. *Method and Application of cycloaddition Reaction in Organic Syntheses*, *Wiley*, **2014**. (b) Kulinkovich, G. O. *Cyclopropanes in Organic Synthesis*, *Wiley*, **2015**.
- [7] (a) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1707. (b) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2599. (c) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 685. (d) Aratani, T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839.
- [8] (a) Paulissenen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssie, Ph. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2233. (b) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919. (c) Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.
- [9] (a) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Wandless, T. J.; Harn, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C. T.; Hoh, K.-L., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906. (b) Doyle, M. P.; Westrum, L. J.; Wolthuis, W. N. E.; See, M. M.; Boone, W. P.; Bagheri, V.; Pearson, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 958. (c) Padwa, A.; Austin, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1797. (d) Doyle, M. P.; Shanklin, M. S. *Organometallics* **1994**, *13*, 1081. (e) Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Hoorn, J. A.; Lynch, V.; Simonsen, S. H.; Ghosh, R. *Inorg. Chem. Acta.* **1994**, *220*, 193. (f) Doyle, M. P.; Dyatkin, A. B.; Protopopova, M. N.; Yang, C. I.; Miertschin, C. S.;

- Winchester, W. R.; Simonsen, S. H.; Lynch, V.; Ghosh, R. *Recl. Trav. Chem. Pays-Bas*, **1995**, *114*, 163. (g) Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Protopopova, M. N.; Muller, P.; Bernardinrlli, G.; Ene, D.; Motallebi, S. *Helv. Chem. Acta*. **1993**, *76*, 2227. (h) Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatkin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalmann, C. J.; Pieters, R. J.; Protopopova, M. N.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Zhou, Q.-L.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763. (i) Doyle, M. P.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Lynch, V.; Simonsen, S. H. *Inorg. Chem. Acta*. **1997**, *266*, 13. (j) Doyle, M. P.; Zhou, Q.-L.; Simonsen, S. H.; Lynch, V. *Synlett* **1996**, 697.
- [10] (a) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223. (b) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Sugawara, Y.; Matsumoto, H.; Aoki, K.; Itoh, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247. (c) Park, S.-B.; Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Itoh, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1315. (d) Nishiyama, H.; Park, S.-B.; Itoh, K. *Chem. Lett.* **1995**, 599. (e) Park, S.-B.; Sakata, N.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 303. (f) Park, S.-B.; Murata, K.; Matsumoto, H.; Nishiyama, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2487.
- [11] Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Harn, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5119.
- [12] Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. R.; Roos, G. H. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 361.
- [13] (a) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173. (b) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Sato, T.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5109.
- [14] (a) Anada, M.; Mita, O.; Watanabe, H.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Synlett*, **1999**, 1775. (b) Davies, M. L. H.; Manning, R. J. *Nature* **2008**, 417.
- [15] Liao, K.; Negretti, S.; Musaev, G. D.; Bacsa, J.; Davies, M. L. H. *Nature* **2016**, 230.

第二章

- [1] (a) Abu-Elfotouh, A.-M.; Phomkeona, K.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8439. (b) Chanthamath, S.; Iwasa, S. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2080.
- [2] (a) Chanthamath, S.; Phomkeona, K.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7750. (b) Abu-Elfotouh, A.-M.; Nguyen, D. P. T.; Chanthamath, S.; Phomkeona, K.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3435. (c) Chanthamath, S.; Nguyen, D. T.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 772. (d) Chanthamath, S.; Ozaki, S.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3012. (e) Chanthamath, S.; Chua, H. W.; Kimura, S.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3408. (f) Chanthamath, S.; Mandour, H. S. A.; Thu, T. T. M.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7814. (g) Kotozaki, M.; Chanthamath, S.; Fujisawa, I.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12193. (h) Kotozaki, M.; Chanthamath, S.; Fujii, T.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5110.
- [3] (a) Chanthamath, S.; Takaki, S.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5818. (b) Mandour, H. S. A.; Chanthamath, S.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1742.
- [4] Abu-Elfotouh, A.-M.; Nguyen, D. P. T.; Chanthamath, S.; Phomkeona, K.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3435.
- [5] Chanthamath, S.; Thongjareun, S.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4862.

第四章

- [1] (a) Nishiyama, H.; Aoki, K.; Itoh, H.; Iwamura, T.; Sakata, N.; Kurihara, O.; Motoyama, Y. *Chem. Lett.* **1996**, 1071.
- [2] (a) 大河原六郎, 熊田誠, 鶴田禎二, 野桜俊一, 荻原信衛, 村橋俊介, 有機金属の化学, 化学同人, **1966**, 102. (b) 野依良治, 柴崎正勝, 鈴木啓介, 玉尾皓平, 中筋一弘, 奈良坂紘一, 大学院講義 有機化学 I, 東京化学同人, **1999**, 422.
- [3] Gaussian 16, Revision A.03, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
- [4] (a) Hay, J. P.; Wadt, R. W. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270. (b) Andrae, D.; Haeussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Theor. Chem. Acc.* **1990**, *77*, 123.
- [5] Hariharan, C. P.; Pople, A. J. *Theor. Chem. Acc.* **1973**, *28*, 213.
- [6] (a) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. (d) Stephens, P. J.; Delvin, J. F.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *Ab. J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
- [7] Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.
- [8] (a) APFD: Austin, A.; Petersson, G.; Frisch, M. J.; Dobek, F. J.; Scalmani, G.; Throssell, K. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 4989. (b) PBE/PBE: Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865. (c) M06-2X: Zhao Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

第五章

- [1] (a) Ikeno, T.; Iwakura, I.; Yamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpa.* **2001**, *74*, 2151. (b) Ikeno, T.; Iwakura, I.; Yabushita, S.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 517. (c) Straub, F. B.; Gruber, I.; Rominger, F.; Hofmann, P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *648*, 124. (d) Suenobu, K.; Itagaki, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7271. (e) Meng, Q.; Li, M.; Tang, D.; Shen, W.; Zhang, J. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2004**, *711*, 193. (f) Howell, S. A. *J. Dalton Trans.* **2007**, 3798. (g) Wang, F.; Meng, Q.; Li, M. *Int. J. Quant. Chem.* **2008**, *108*, 945. (h) Zhang, X.; Geng, Z.-Y.; Wang, Y.-C.; Li, W.-Q.; Wang, Z.; Liu, F.-X. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2009**, *893*, 56. (i) Bonge, T. H.; Hansen, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2309. (j) Kefalidis, E. C.; Kanakis, A. A.; Gallos, K. J.; Tsipis, A. C. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2030. (k) Dzik, I. W.; Xu, X.; Zhang, P. X.; Reek, J. H. J.; Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10891. (l) Wang, H.; Guptill, M. D.; Varela-Alvarez, a.; Musaev, G. D.; Davies, L. M. H. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2844. (m) Shi, T.; Luo, Y.; Wang, X.-L.; Lu, S.; Zhao, Y.-L.; Zhang, J. *Organometallics* **2014**, *33*, 3673. (n) Luo, G.; Luo, Y.; Maeda, S.; Qu, J.; Hou, Z.; Ohno, K. *Organometallics* **2014**, *33*, 3840. (o) Wang, W.; Wang, G.-C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 83459.
- [2] Cornejo, A.; Fraile, M. J.; Garcia, I. J.; Gil, J. M.; Martinez-Merino, V.; Mayoral, A. J.; Salvatella, L. *Organometallics* **2005**, *24*, 3448.
- [3] Rosenberg, L. M.; Krapp, A.; Tilset, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 6562.
- [4] Xue, Y.-S.; Cai, Y.-P.; Chen, Z.-X. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 57781.
- [5] Xu, Z.-J.; Fang, R.; Zhao, C.; Huang, J.-S.; Li, G.-Y.; Zhu, N.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4405.
- [6] Straub, F. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14195.
- [7] Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, J. M.; Trucks, W. G.; Schlegel, B. H.; Scuseria, E. G.; Robb, A. M.; Cheeseman, R. J.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, A. G.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, P. H.; Izmaylov, F. A.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, L. J.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., A. J.; Peralta, E. J.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, N. K.; Staroverov, N. V.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, C. J.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, E. J.; Cross, B. J.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, E. R.; Yazyev, O.; Austin, J. A.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, W. J.; Martin, L. R.; Morokuma, K.; Zakrzewski, G. V.; Voth, A. G.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, D. A.; Farkas, Ö.; Foresman, B. J.; Ortiz, V. J.; Cioslowski, J. and Fox, J. D., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

- [8] (a) Zhao, Y.; Truhlar, G. D. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215. (b) Hay, J. P.; Wadt, R. W. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270. (c) Wadt, R. W.; Hay, J. P.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284. (d) Hay, J. P.; Wadt, R. W. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299. (e) Hariharan, C. P.; Pople, A. J. *Theor. Chem. Acc.* **1973**, *28*, 213.
- [9] Tone, M.; Nakagawa, Y.; Chanthamath, S.; Fujisawa, I.; Nakayama, N.; Goto, H.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 39865.
- [10] (a) H. Goto and E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8950. (b) H. Goto and E. Osawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1993**, 187. (c) H. Goto, S. Obata, N. Nakayama and K. Ohta, CONFLEX 8, CONFLEX Corporation, Tokyo, Japan, 2017.
- [11] Gaussian 16, Revision A.03, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

第六章

- [1] (a) Pietruszka, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*(4), 1051. (b) Donaldson, A. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589. (c) Wessjohann, A. L.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625. (d) Lebel, H.; Marcoux, F. J.; Molinaro, C.; Charette, B. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. (e) Chen, Y.-K. D.; Pouwer, H. R.; Richard, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4631.
- [2] (a) Staudinger, H.; Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta.* **1924**, *7*, 177. (b) Crombie, L.; Hemesley, P.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *26*, 3021.
- [3] K. Tanino, M. Takahashi, Y. Tomata, H. Tokura, T. Uehara, T. Narabu, M. Miyashita, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 484.
- [4] (a) Kelner, J. M.; McMorris, C. T.; Beck, T. W.; Zamora M. J.; Taetle R. *Cancer Res.* **1987**, *47* (12), 3186. (b) J. Kelner, J. M.; McMorris, C. T.; Estes, L.; Rutherford, M.; Montoya, M.; Goldstein, J.; Samson, K.; Starr, R.; Taetle, R.; *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *48*, 403. (c) McMorris, C. T.; Staake, D. M.; Kelner, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *48*, 403. (d) Escargueil, E. A.; Poindessous, V.; Soares, G. D.; Sarasin, A.; Cook, R. P.; Larsen, K. A. *J. Cell Sci.* **2008**, *121*, 1275.
- [5] 後藤俊夫, 天然物化学, 丸善株式会社, **1984**.
- [6] Xueqing Geng, X.; Cheng, J.; Gangadharan, A.; Mackey, D. *The Plant. Cell* **2012**, *24*, 4763.
- [7] Proteau, P. J, Nagle, D. G, Hamel, E, Blokhin, A, Slate, D. L, Gerwick, W. H, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243.
- [8] (a) Sakai, R.; Suzuki, K.; Shimamoto, K.; Kamiya, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1180. (b) Siddiquee, T. A.; Lukesh, J. M.; Lindeman, S.; Donaldson, W. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9802. (c) Oikawa, M.; Sasaki, S.; Sakai, M.; Sakai, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4402. (d) Oikawa, M.; Sasaki, S.; Sakai, M.; Ishikawa, Y.; Sakai, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5789. (e) Sakai, M.; Tanaka, K.; Takamizawa, S.; Oikawa, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4587.
- [9] (a) Hiratsuka, T.; Suzuki, H.; Kariya, R.; Seo, T.; Minami, A.; Oikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5423. (b) Barrett, A. G. M, Doubleday, W. W, Hamprecht, D, Kasdorf, K, Tustin, G. J, White, A. J. P, Williams, D. J, *Chem. Commun.* **1997**, 1693.
- [10] (a) Charette, B. A.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327.
- [11] (a) T. C. McMorris; M. D. Staake; M. J. Kelner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 619., (b) J. R. MacDonald; C. C. Muscoplat; D. L. Dexter; G. L. Mangold; S.-F., Chen; M. J. Kelner; T. C. McMorris; D. D. Von Hoff, *Cancer Res.* **1997**, *57*, 279.

- [12] (a) Ishida, M.; Saitoh, T.; Shimamoto, K.; Ohfuné, Y.; Shinozaki, H. *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *109*, 1169. (b) Bruno, V.; Copani, A.; Battaglia, G.; Raffaele, R.; Shinozaki, H.; Nicoletti, F. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *256*, 109. (c) Brabet, I.; Parmentier, M. L.; De Colle, C.; Bockaert, J.; Acher, F.; Pin, J. P. *Neuropharmacology* **1998**, *37*, 1043. (d) Marinozzi, M.; Pellicciari, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 9125. (e) Dawei, M.; Cao, Y.; Wu, W.; Jiang, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7447.
- [13] (a) Wheeler, J. W.; O'Bannon, D. D.; Kennedy, H. J.; Monn, A. J.; Tharp-Taylor, W. R.; Valli, J. M.; Kuo, F. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 605. (b) Patil, T. S.; Zhang, L.; Martenyi, F.; Lowe, L. S.; Jackson, A. K.; Andreev, V. B.; Avedisova, S. A.; Bardenstein, M. L.; Gurovich, Y. I.; Morozova, A. M.; Mosolov, N. S.; Neznanov, G. N.; Reznik, M. A.; Smulevich, B. A.; Tochilov, A. V.; Johnson, G. B.; Monn, A. J.; Schoepp, D. D. *Nature Medicine* **2007**, *13*, 1102. (c) Monn, A. J.; Massey, M. S.; Valli, J. M.; Henry, S. S.; Stephenson, A. G.; Bures, M.; Hérin, M.; Catlow, J.; Giera, D.; Wright, A. R.; Johnson, G. B.; Andis, L. S.; Kingston, A.; Schoepp, D. D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 233. (d) Waser, M.; Moher, D. E.; Borders, S. K. S.; Hansen, M. M.; Hoard, W. D.; Laurila, E. M.; LeTourneau, E. M.; Miller, D. R.; Phillips, L. M.; Sullivan, A. K.; Ward, A. J.; Xie, C.; Bye, A. C.; Leitner, T.; Herzog-Krimbacher, B.; Kordian, M.; Müllner, M. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1266.
- [14] (a) Wichmann, J.; Adam, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *11*, 3131. (d) Marinozzi, M.; Pellicciari, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9125.
- [15] (a) Kulinkovich, G. O., Cyclopropanes in organic synthesis, *John Wiley & Sons, Inc.*, **2015**. (b) Nishiwaki, N., Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses, *John Wiley & Sons, Inc.*, **2014**, 1. (c) Salaun, J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1247.
- [16] Lin, W.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1547.
- [17] Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195.
- [18] (a) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (b) Trnka, M. T.; Grubbs, H. R. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- [19] Grieco, A. P. *Organic Synthesis in Water*, *Thomson Science*, **1998**.
- [20] Mandour, S. A. H.; Nakagawa, Y.; Tone, M.; Inoue, H.; Otog, N.; Chanthamath, S.; Fujisawa, I.; Iwasa, S. *Beil. J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 357.

第七章

- [1] (a) Kanome, A. シリコンとその応用, 東芝シリコン株式会社, **1983**. (b) Auner, N.; Weis, J. *Organosilicon Chemistry from Molecules to Materials*, VHC Publishers, **1994**.
- [2] (a) Weidmann, B. *Chemia* **1992**, *46*, 312. (b) Vivet, B.; Cavelier, F.; Martinez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 807. (c) Brook, A. M. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, Wiley-Interscience, Canada, **2000**, 459. (d) Chen, C.; Sieburth, M. S.; Glekas, A.; Hewitt, W. G.; Trainor, L. G.; Viitanen, E. S.; Garber, S. S.; Cordova, B.; Jeffry, S.; Klabe, M. R. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 1161. (e) Itoh, H.; Furukawa, Y.; Tsuda, M.; Takeshiba, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3561. (f) Cavelier, F.; Marchand, D.; Martinez, J.; Sagan, S. *J. Pept. Res.* **2004**, *63*, 290. (g) Kim, J.; Hewitt, G.; Carroll, P.; Sieburth, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5781. (h) Pujals, S.; Carneado, F., J.; Kogan, J. M.; Martinez, J.; Cavelier, F.; Giralt, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8479. (i) Franz, K. A.; Dreyfuss, D. P.; Schreiber, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1020. (j) Nielsen, L.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13145. (k) Hernandez, D.; Lindsay, B. K.; Nielsen, L.; Mittag, T.; Bjerglund, K.; Friis, S.; Mose, R.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3283. (l) Franz, K. A.; Wilson, O. S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 388. (m) Nakamura, M.; Kajita, D.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7381. (n) Martin, C.; Legrand, B.; Lebrun, A.; Berthomieu, D.; Martinez, J.; Cavelier, F.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14240. (o) Kajita, D.; Nakamura, M.; Matsumoto, Y.; Makishima, M.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2244.
- [3] Kim, J. -M.; Hoegy, S. E.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 100.
- [4] Moberg, W. K. U. S. Patent No. 4,510,136 (to DuPont), **1985**; *Chem. Abs.* **1986**, 104,207438k.
- [5] (a) Sieburth, S.; Lin, S.; Cullen, T. *Pestic. Sci.* **1990**, *29*, 215. (b) Tacke, R.; Becker, B.; Berg, D.; Brandes, W.; Dutzmann, S.; Schaller, K. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *438*, 45.
- [6] Buck, T. R.; Doyle, P. M.; Drysdale, J. M.; Ferris, L.; Forbes, C. D.; Haigh, D.; Moody, J. C.; Pearson, D. N.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7631.
- [7] (a) Davies, L. M. H.; Mansen, T.; Rutberg, J.; Bruzinski, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1741. (b) Dakin, A. L.; Schaus, E. S.; Jacobsen, N. E.; Panek, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8947. (c) Dakin, A. L.; Ong, C. P.; Panek, S. J.; Staples, J. R.; Stavropoulos, P. *Organometallics* **2000**, *19*, 2896. (d) Kitagaki, S.; Kinoshita, M.; Takeba, M.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3855. (e) Buck, T. R.; Coe, M. D.; Drysdale, J. M.; Ferris, L.; Haigh, D.; Moody, J. C.; Pearson, D. N.; Sanghera, B. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 791. (f) Ge, M.; Corey, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2319. (i) Sambasivan, R.; Ball, T. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9289. (j) Zaykov, N. A.; Ball, T. Z. *Tetrahedron*

2011, *67*, 4397. (k) Chen, D.; Zhu, D.-X.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1498. (l) Hyde, S.; Veliks, J.; Liegault, B.; Grassi, D.; Taillefer, M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3785.

[8] (g) Zhang, Y.-Z.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8624. (h) Wu, J.; Chen, Y.; Panek, S. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2112.

[9] Yasutomi, Y.; Suematsu, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4510.

[10] Kan, J. B. S.; Lewis, D. R.; Chen, K.; Arnold, H. F. *Science* **2016**, *354*, 1048.

[11] (a) Osako, T., Panichakul, D.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 194. (b) Bizet, V.; Lefebvre, V.; Baudoux, J.; Lasne, M. -C.; Boulange, A.; Leleu, S.; Franck, X.; Rouden, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4170.

(c) Honma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; Matsumura, T.; Hagihara, T.; Takano, M.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(10), 2860. (d) Giglio, C. B.; Alexanian, J. E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4304. (e) Guptill, M. D.; Cohen, M. C.; Davies, L. M. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6120. (f) Rayment, J. E.; Summerhill, N.; Anderson, A. E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7052. (g) Yasutomi, Y.; Suematsu, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4510. (h) Huang, L.; Wulff, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8892.

第八章

- [1] (a) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861. (b) Davies, H. M. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6422. (c) Davies, H. M. L.; Mannung, J. R. *Nature* **2008**, *108*, 3379. (d) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379. (e) Davies, H. M. L.; Denton, J. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3061. (f) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Maugel, N.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242. (g) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704. (h) Che, C.-M.; Lo, V. K.-Y.; Zhou, C.-Y.; Huang, J.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950. (i) Davies, H. M. L.; Morton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1857. (j) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, D. A.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960.
- [2] (a) Padwa, A.; Austin, J. D.; Price, A. T.; Semones, A. M.; Doyle, P. M.; Protopopova, N. M.; Winchester, R. W.; Tran, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8669. (b) Brown, S. D.; Elliott, C. M.; Moody, J. C.; Mowlem, J. T.; Marino, P. J., Jr.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2447. (c) Padwa, A.; Straub, S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 227. (d) Thu, H.-Y.; Tong, S.-M. G.; Huang, J.-S.; Chan, L.-F. S.; Deng, Q.-H.; Che, C.-M. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9893. (e) Qin, C.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9792. (f) Guptill, M. D.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17718. (g) Hashimoto, T.; Yamamoto, K.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3220. (h) Liao, K.; Negretti, S.; Musaev, G. D.; Bacsá, J.; Davies, H. M. L. *Nature* **2016**, *533*, 230. (i) Fu, L.; Guptill, M. D.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5761. (j) Nakayama, H.; Harada, S.; Kono, M.; Nemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10188. (k) Wang, Y.; Wen, X.; Cui, X.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4792.
- [3] (a) Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Oon, S.-M.; Pho, H. Q.; van der Heide, F. R.; Veal, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *53*, 3384. (b) Doyle, M. P.; Westrum, L. J.; Wolthuis, W. N. E.; See, M. M.; Boone, W. P.; Bagheri, V.; Pearson, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 958. (c) Pirrung, M. C.; Morehead, A. T., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8991. (d) Watanabe, N.; Anada, M.; Hashimoto, S.; Ikeguchi, S. *Synlett* **1994**, 1031. (e) Doyle, M. P.; Zhou, Q.-L.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4745. (f) Doyle, M. P.; Kalinin, A. V.; Ene, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8837. (g) Snyder, J. P.; Padwa, A.; Stengel, T.; Arduengo, A. J., III; Jockisch, A.; Kim, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11318. (h) Cheung, W.-H.; Zheng, S.-L.; Zhou, G.-C.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2535. (i) Choi, K.-W. M.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1081. (j) Flanigan, L. D.; Yoon, H. C.; Jung, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 143. (k) Grohmann, M.; Buck, S.; Schäffler, L.; Mass, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12172. (l) Xu, X.; Deng, Y.; Yim, N. D.; Zavalij, Y. P.; Doyle, P. M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2196.
- [4] Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T.; Semones, M. A.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Winchester, R. W.; Tran, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8669.

- [5] Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Winchester, W. R.; Daniel, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7819.
- [6] Grohmann, M.; Buck, S.; Schäffler, L.; Maas, G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2203.
- [7] Lo, K.-Y. V.; Guo, Z.; Choi, K.-W. M.; Yu, W.-Y.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7588.
- [8] (a) Mo, S.; Xu, J. *Chem. Cat. Chem.* **2014**, *6*, 1679. (b) Lo, K.-Y. V.; Guo, Z.; Choi, K.-W. M.; Yu, W.-Y.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7588. (c) Xu, X.; Deng, Y.; Yim, N. D.; Zavalij, Y. P.; Doyle, P. M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2196. (d) Martín, C. Belderráin, T. R.; Pérez, P. *J. Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4777. (e) Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T.; Semones, M. A.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Winchester, W. R.; Tran, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8669. (f) Cheung, W.-H.; Zheng, S.-L.; Zhou, G.-C.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2535. (g) Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, J. M.; Trucks, W. G.; Schlegel, B. H.; Scuseria, E. G.; Robb, A. M.; Cheeseman, R. J.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, A. G.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, P. H.; Izmaylov, F. A.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, L. J.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., A. J.; Peralta, E. J.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, N. K.; Staroverov, N. V.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, C. J.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, E. J.; Cross, B. J.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, E. R.; Yazyev, O.; Austin, J. A.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, W. J.; Martin, L. R.; Morokuma, K.; Zakrzewski, G. V.; Voth, A. G.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, D. A.; Farkas, Ö.; Foresman, B. J.; Ortiz, V. J.; Cioslowski, J. and Fox, J. D., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

投稿論文・学会発表

【査読付き学術論文】

1. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, “Ru(II)-Pheox Catalyzed Asymmetric Intermolecular Cyclopropanation of Electron-Deficient Olefins”, *Organic Letters*, Vol. 17, pp. 2792–2795, **2015**.

DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01201

2. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Ikuhide Fujisawa, Kazutaka Shibatomia, Seiji Iwasa, “Ru(II)-Pheox- catalyzed Si–H insertion reaction: construction of enantioenriched carbon and silicon centers”, *Chemical Communications*, Vol. 53, pp. 3753–3756, **2017**.

DOI: 10.1039/C7CC01070B

3. Yoko Nakagawa, Yusuke Imokawa, Ikuhide Fujisawa, Naofumi Nakayama, Hitoshi Goto, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi and Seiji Iwasa, “Ligand Exchange Reaction on a Ru(II)–Pheox Complex as a Mechanistic Study of Catalytic Reactions”, *ACS Omega*, Vol. 3, pp. 11286–11289, **2018**.

DOI: 10.1021/acsomega.8b01510

4. Masaya Tone, Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Ikuhide Fujisawa, Naofumi Nakayama, Hitoshi Goto, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, “A Highly Stereoselective Spirocyclopropanation of Various Diazoindoles with Olefines Catalyzed by Ru(II)-Complex”, *RSC Advances*, Vol. 8, pp. 39865–39869, **2018**.

DOI: 10.1039/c8ra09212e

5. Yoko Nakagawa, Naofumi Nakayama, Hitoshi Goto, Ikuhide Fujisawa, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi, and Seiji Iwasa, “Computational Chemical Analysis of Ru(II)-Pheox Catalyzed Highly Enantioselective Intramolecular Cyclopropanation Reactions”, *Chirality*, Vol. 31, pp. 52–61, **2019**.

DOI: 10.1002/chir.23033

6. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Yumeng Liang, Kazutaka Shibatomi and Seiji Iwasa, “Regio- and Enantioselective Intramolecular Amide Carbene Insertion into Primary C–H Bonds Using Ru(II)-Pheox Catalyst”, *The Journal of Organic Chemistry*, **2019**, in press.

DOI:10.1021/acs.joc.8b03044.

7. Hamada, S. A. Mandour, Yoko Nakagawa, Masaya Tone, Hayato Inoue, Nansalmaa Ootog, Ikuhide Fujisawa, Soda Chanthamath, Seiji Iwasa, “Reusable and Highly Enantioselective Water-Soluble Ru(II)-Amm-Pheox Catalyst for Intramolecular Cyclopropanation of Diazo Weinreb Amide Derivatives”, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2019**, 15, 357.

DOI: 10.3762/bjoc.15.31.

【査読付き国際会議論文】

1. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Naofumi Nakayama, Hitoshi Goto, Kazutaka Shibatomi and Seiji Iwasa, “Computational Chemical Analysis for Catalytic Asymmetric Spiral Cyclization and their Application” *International Conference of Global Network for Innovative Technology*, 32–35, ID:2014-01-02-0067, December **2014**, Penang, Malaysia.

2. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi and Seiji Iwasa, “Catalytic Functionalization of Disubstituted Silane by Si-H Insertion Reaction using Ru(II)-Pheox Complex”, *The 4th Asia-Pacific Conference on Life Science and Engineering*, 287–296, June **2017**, Hanoi, Vietnam.

【国際会議発表】

1. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Naofumi Nakayama, Hitoshi Goto, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, "Computational Chemical Analysis for Catalytic Asymmetric Spiral Cyclization and their Application" *International Conference of Global Network for Innovative Technology*, 2014-01-02-0067, Dec. **2014**, Penang, Malaysia. Poster
2. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Naofumi Nakayama, Hitoshi Goto, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, "Computational Chemical Analysis for Ru(II)-Pheox Catalyzed Enantioselective Intramolecular Cyclopropanation", *250th ACS National Meeting*, 2256238, Aug. **2015**, Boston, USA. Poster
3. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, "Ru(II)-Pheox Catalyzed Enantioselective Si-H Insertion Reaction of Diazoacetates", *The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry*, PB(C)-10, Nov. **2015**, Kyoto, Japan. Poster
4. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Naofumi Nakayama, Hitoshi Goto, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, "Highly enantioselective synthesis of cyclopropane ring fused γ -lactones via intramolecular carbene transfer reactions", *Pacificchem 2015*, 2267520, Dec. **2015**, Honolulu, USA. Poster
5. Naofumi Nakayama, Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Hitoshi Goto, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, "Determination and extension of force field around Ru=C to search conformational isomers of Ru-carbene complex", *251st ACS National Meeting & Exposition*, Apr. **2016**, San Diego, USA. Poster
6. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, "Ru(II)-Pheox catalyzed enantioselective Si-H insertion reaction of diazoacetates", *252nd ACS National Meeting & Exposition*, 2516748, Aug. **2016**, Philadelphia, USA. Oral
7. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, "Catalytic Functionalization of Disubstituted Silane by Si-H Insertion Reaction using Ru(II)-Pheox Complex", *The 4th Asia-Pacific Conference on Life Science and Engineering*, APCLSE-0010, p. 287-296, June 20-22, **2017**, Hanoi, Vietnam. Poster

8. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Naofumi Nakayama, Hitoshi Goto, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, "Catalytic Asymmetric Si-H Insertion Reaction to Construct Enantioenriched Carbon and Silicon Centers by Ru(II)-Pheox", *25th International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry*, Abstract book p.18, July 17-20, **2017**, Oxford, United Kingdom. Poster
9. Yoko Nakagawa, Seiji Iwasa, "Catalytic Asymmetric Carbene Transfer Reactions into Inactive C-H and Si-H Bonds using Ru(II)-Pheox Complex", *The 2nd Symposium of Metal-Carbene Consortium (Beijing Symposium 2018 on Metal-Carbene Chemistry)*, June 6-9, **2018**, Beijing, China. Oral (Invited Speaker)
10. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, "Ru(II)-Pheox Catalyzed Enantioselective Functionalization of *tert*-Butyl Group via Regioselective Intramolecular C-H Insertion Reaction of Diazoamides", *16th Belgium Organic Synthesis Symposium*, July 8-13, **2018**, Brussels, Belgium. Poster

【国内学会発表】

1. 長谷川 陽子, Chanthamath Soda, 柴富 一孝, 岩佐 精二, “Ru(II)-Pheox 触媒を用いる α,β -不飽和カルボニルジアゾ化合物の不斉分子内シクロプロパン化反応” *The 94th Chemical Society of Japan Annual Meeting*, Mar. 1B3-29, Mar. **2014**, Nagoya, Japan. Oral
2. 中川 陽子, Chanthamath Soda, 柴富 一孝, 岩佐 精二, “Ru(II)-Pheox 触媒による α, β - 不飽和カルボニル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” *The 4th CSJ Chemistry Festa*, P1-055, Oct. **2014**, Tokyo, Japan. poster
3. 中川 陽子, Chanthamath Soda, 中山 尚史, 後藤 仁志, 柴富 一孝, 岩佐 精二, “Ru-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応の遷移状態に関する計算化学的解析” *The 37th Symposium on Chemical Information and Computer Sciences*, P09, Nov. **2014**, Toyohashi, Japan. poster
4. 中川 陽子, Chanthamath Soda, 中山 尚史, 後藤 仁志, 柴富 一孝, 岩佐 精二, “Ru(II)-Pheox 触媒による α, β - 不飽和カルボニル化合物の高立体選択的不斉分子内シクロプロパン化反応の開発とその反応機構解析”, *The 95th Chemical Society of Japan Annual Meeting*, 4E6-14, Mar. **2015**, Chiba, Japan. oral
5. 中川 陽子, Chanthamath Soda, 柴富 一孝, 岩佐 精二, “Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾアセテート類の高立体選択的不斉 Si-H 挿入反応”, *The 5th CSJ Chemistry Festa*, P2-040, Oct. **2015**, Tokyo, Japan. poster
6. 中川 陽子, Chanthamath Soda, 中山 尚史, 後藤 仁志, 柴富 一孝, 岩佐 精二, “Ru(II)-Pheox 触媒を用いたカルベンの高立体選択的不斉 Si-H 挿入反応とその反応機構の計算化学的解析”, *第 63 回有機金属化学討論会*, P2-92, Sep. **2016**, Tokyo, Japan. Poster
7. 中川 陽子, Chanthamath Soda, 柴富 一孝, 岩佐 精二, “Ru(II)-Pheox 触媒による光学活性有機シラン類の新規合成法の開発”, *The 6th CSJ Chemistry Festa*, P6-016, Nov. **2016**, Tokyo, Japan. Poster

8. Yoko Nakagawa, Soda Chanthamath, Naofumi Nakayama, Hitoshi Goto, Kazutaka Shibatomi and Seiji Iwasa, “Development of simultaneous chiral induction reactions on silicon and the neighboring carbon via catalytic asymmetric Si-H insertion and its computational chemical analysis”, *The 97th Chemical Society of Japan Annual Meeting*, 3E2-11, Mar. 17-19, **2017**, Yokohama, Japan. Oral
9. Yoko Nakagawa, Yumeng Liang, Soda Chanthamath, Kazutaka Shibatomi, Seiji Iwasa, “Regio- and Enantioselective Functionalization of t-Butyl Group via Intramolecular C–H Insertion Reaction of Carbene”, *第64回有機金属化学討論会*, O1-04, Sept. 7-9, **2017**, Sendai, Japan. Oral
10. 中川 陽子, Chanthamath Soda, 柴富 一孝, 岩佐 精二, “C–H 結合への分子内カルベン挿入反応を経由する tert-ブチル基の位置および立体選択的官能基化反応”, *第113回有機合成シンポジウム*, A-2, June 6-7, **2018**, Nagoya, Japan. Oral
11. 中川 陽子, Otog Nansalmaa, Soda Chanthamath, 柴富 一孝, 岩佐 精二, “ σ 結合への位置およびエナンチオ選択的カルベン挿入反応”, *第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会*, 2D07, Nov. 3–4, **2018**, Nagoya, Japan. Oral
12. Yoko Nakagawa, Naofumi Nakayama, Hitoshi Goto, Seiji Iwasa, “Ligand Exchange Reaction on a Ru(II)-Pheox Complex as a Mechanistic Study of Catalytic Reactions”, *Gaussian Workshop 2018*, Aug. 27–31, **2018**, Tokyo, Japan. Poster
13. 中川 陽子, Otog Nansalmaa, Soda Chanthamath, 柴富 一孝, 岩佐 精二, “ σ 結合への位置およびエナンチオ選択的カルベン挿入反応”, *第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会*, 2D07, Nov. 3-4, 2018, Nagoya, Japan. Oral

研究助成

本研究の推進に際しまして、下記の財団法人から研究助成・海外派遣助成のご支援を賜りました。厚く御礼申し上げます。

- 日本学術振興会 特別研究員（DC1）科研費，16J06159 **2016**年4月～**2019**年3月
- 公益財団法人 神野教育財団 海外研修助成，**2016**
- 第33回 日東学術振興財団 海外派遣助成，**2016**
- 平成29年度 立松財団 海外調査研究助成，**2017**
- 吉田科学技術財団 国際研究集会派遣，**2018**

謝辞

本研究は、多くの方々のご指導によって、このように研究成果をまとめるまでに至りました。

365日休まず7年間に渡りご指導くださいました豊橋技術科学大学 環境・生命工学系 岩佐精二教授に、心より感謝申し上げます。研究室での有機化学実験や学術論文執筆のご指導だけではなく、数多くの国際会議発表や研究所訪問、学術論文発表の機会をくださいましたことに深く感謝いたします。

Soda Chanthamath 助教は、穏やかで丁寧なご指導を通して、目標となる研究者の姿を示し続けてくださいました。ご指導に心より感謝いたします。

理論化学研究の推進に際しましては、同大学 情報・知能工学系 後藤仁志准教授と CONFLEX 株式会社 中山尚史博士のお力添えをいただきました。5年間にわたり、理論計算の基礎から論文執筆まで丁寧にご指導くださいましたお二人に、心より感謝いたします。

研究室での年次報告会などを通してご指導くださいました柴富一孝准教授に心より感謝いたします。また、本研究における全ての X 線結晶構造解析を担当してくださった藤澤郁英助手に心より感謝いたします。学会や年次報告会を通してご指導くださいました名古屋大学 西山久雄名誉教授、また、大学での生活や研究を見守り導いてくださった角田範義教授に心より感謝いたします。

共同研究を行った Dr. Hamada Mandour, 刀根雅也さん, Otog Nansalmaa さん, 井上颯斗さん, 研究室を支えてくださった秘書 鈴木いずみさんを始めとする岩佐研究室・柴富研究室の皆様にご心より感謝いたします。

前ページに記載の通り、本研究の推進にあたり様々な財団法人からの御支援を賜りました。御支援くださいました日本学術振興会、神野教育財団、日東学術振興財団、立松財団、吉田科学技術財団の皆様にご厚く御礼申し上げます。

最後に、化学の道を示し博士号取得まで応援し続けてくれた家族、祖父 小山陽造名誉教授、父 長谷川章教授、母 長谷川亜矢乃さん、兄 慎治・雄士、夫 中川佑貴助教に心より感謝いたします。本当にありがとうございました。