

学位論文 博士（理学）

パラジウム触媒によるチェーンウォーキングを利用した
ジエン類の環化異性化反応に関する研究

2015 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

濱崎 太郎

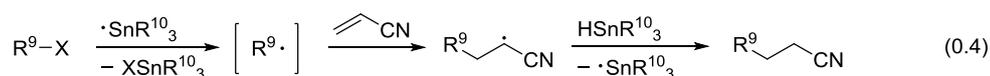
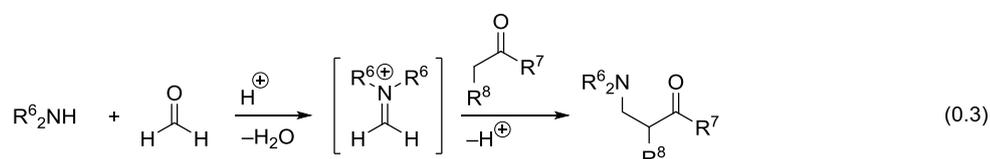
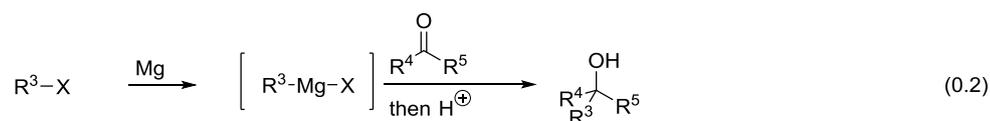
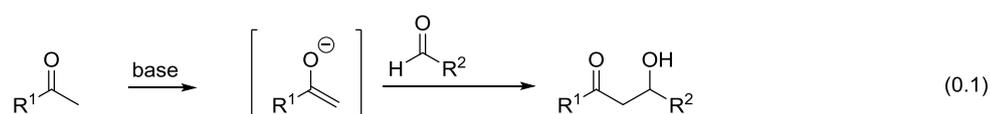
目次

序論	1
本論	
第1章 フェナントロリンパラジウム錯体を用いた 1,n-ジエン類の環化異性化反応	
緒言	14
第1節	19
第2節	21
第3節	22
結言	28
第2章 環状アルケン部位をもつ様々な 1,n-ジエンの環化異性化/水素添加反応	
緒言	29
第1節	29
結言	34
第3章 非環状内部アルケン部位をもつ様々な 1,n-ジエンの環化異性化/水素添加反応	
緒言	35
第1節	36
第2節	40
第3節	41
第4節	41
第5節	46
結言	46
第4章 ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を用いた 1,n-ジエンの環化異性化反応	
緒言	47
第1節	50
第2節	55
結言	56
結論	57

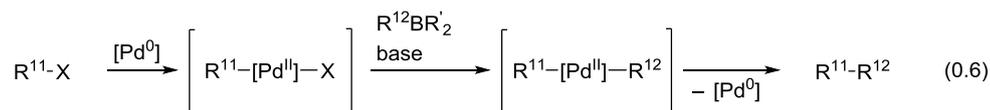
実験項	59
引用文献	99
参考論文	103
謝辞	104

序論

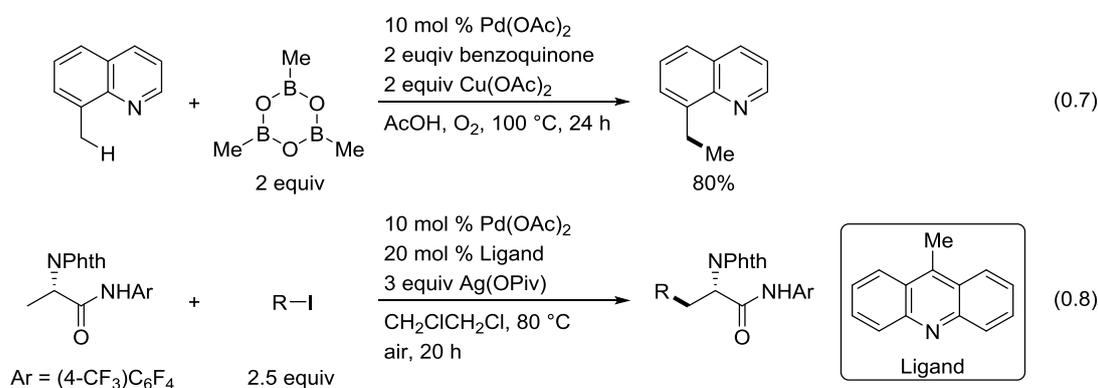
炭素-炭素結合は有機分子の骨格を形成する重要な結合である。特に sp^3 炭素- sp^3 炭素結合は天然有機化合物やその他の生理活性物質、ポリマー等の化成品などの骨格の多くの部分を形成する結合であり、その構築法の開発については長年に渡り有機合成化学の最重要課題の一つとして多くの研究がなされてきた¹。代表的な構築法としては、例えばアルドール反応を始めとするエノラート種の求電子剤との反応 (式 0.1) やグリニャール試薬などの有機金属試薬のカルボニル化合物への求核付加反応 (式 0.2) など反応活性なアニオン性求核種を用いるものが挙げられる。また、Mannich 反応などの求電子種を活性化してから利用する様々な反応 (式 0.3) やラジカル反応なども利用されている (式 0.4)。Diels-Alder 反応のような手法も環骨格を構築する場合に有用である (式 0.5)。さらに、鈴木・宮浦カップリング反応などのクロスカップリング反応をはじめとする有機金属触媒を用いた反応も開発されている (式 0.6)。以上のように様々な sp^3 炭素- sp^3 炭素結合形成反応が知られているが、これらの反応では結合構築部位やその隣接部位に反応活性な官能基をあらかじめ導入する、あるいは発生させることで効率的な結合構築を可能としている。



EDG = electron-donating group
EWG = electron-withdrawing group



一方、上記のような従来法とは異なり、通常反応活性な官能基のない位置で結合構築ができれば、より効率的な合成ルート確立に繋がる可能性がある。特に、遷移金属触媒を用いた結合形成反応は、新たな官能基変換の手法として盛んに研究されている。その中でも通常不活性な炭素-水素結合を直接的に官能基化する手法が注目されており、最近では sp^3 炭素-水素結合を様々な官能基へと変換することが可能となっている²。 sp^3 炭素-水素結合を sp^3 炭素- sp^3 炭素結合へと変換する手法も報告されている。初期の例として 2006 年に Yu らはキノリン部位を配向基とすることで、 sp^3 炭素-水素結合切断を経る sp^3 炭素- sp^3 炭素結合形成反応を報告している (式 0.7)^{3a}。また、2014 年に Yu らはアミノ酸誘導体に対し、通常不活性な sp^3 炭素-水素結合を様々なアルキル基に変換する手法を見出している (式 0.8)^{3b}。このように最近では、遷移金属触媒を用いた不活性 sp^3 炭素-水素結合を利用した手法も、 sp^3 炭素- sp^3 炭素結合の新たな構築法の一つとして研究が進んできた。



これらの形式の反応の概略図を Figure 0.1a および 0.1b に示した。前述した代表的な sp^3 炭素- sp^3 炭素結合形成反応における炭素-炭素結合構築部位は、反応活性な官能基の位置によって規定されている (Figure 0.1a)。また、 sp^3 炭素-水素結合切断を経る sp^3 炭素- sp^3 炭素結合構築反応においては、基本的に触媒が炭素-水素結合を切断しやすい位置で結合構築が行われる (Figure 0.1b)。これに対し、反応活性点自体を炭素鎖上で自由に移動させることができれば、結合形成自体が最も進行しやすい位置で結合を構築することが可能となり、既存の結合構築法とは異なる新たな合成戦略に繋がると考えられる。このような形式の反応を進行させる機構の一つとして、オレフィン重合の分野において知られているチェーンウォーキングが考えられる。チェーンウォーキングは、アルキル金属種が β -ヒドリド脱離とオレフィン挿入を繰り返すことで、途中でアルケンの解離を伴わずに金属が炭素鎖上を移動するという機構である。これにより、解離に伴う副生成物を生じることなく、もともと反応不活性であった位置に金属-炭素結合を効率的に移動させることで、この位置を反応活性点とすることが可能である (Figure 0.2)⁴。そこでチェーンウォーキングを利用して、触媒反応中に形成した金属-炭素結合をもともと不活性な炭素-水素結合の位置まで移動した後に炭素-炭素結合が構築できれば、有機合成における新しい形式の炭素-炭素結合構築法の開発につながると考えた (Figure 0.1c)。

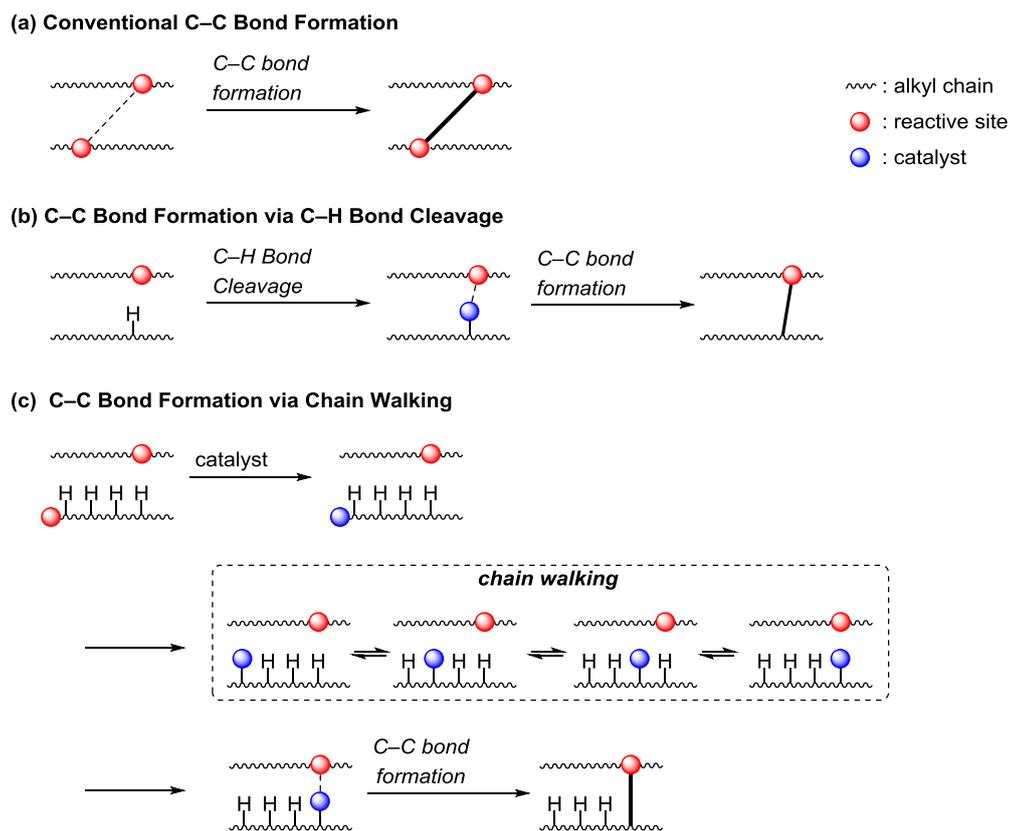


Figure 0.1. Classification of C–C bond formation reaction

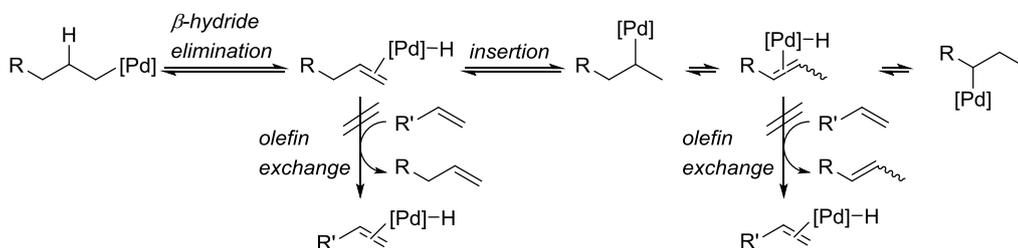
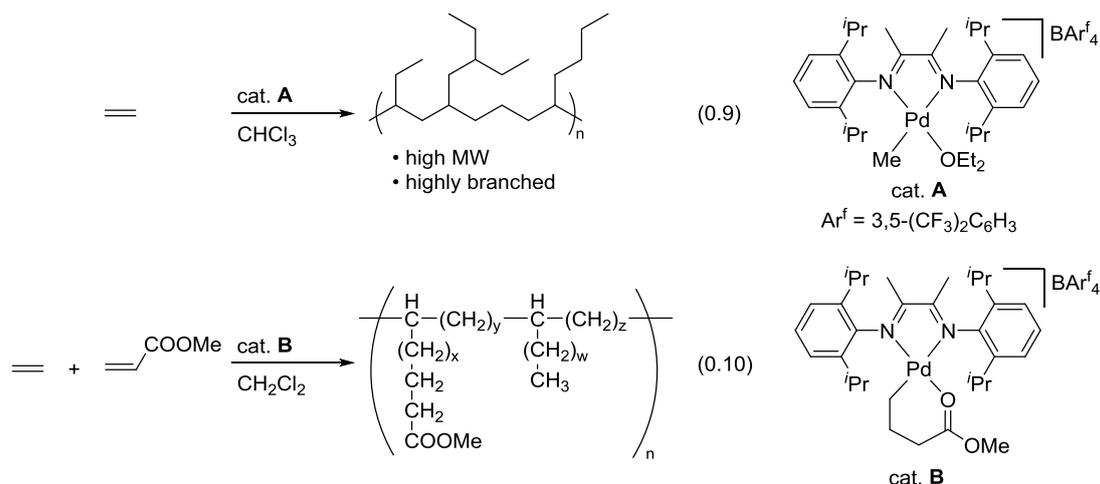
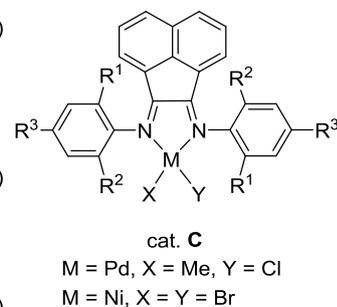
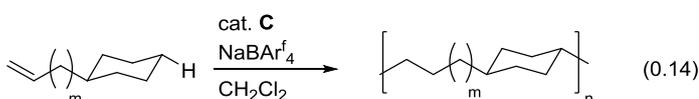
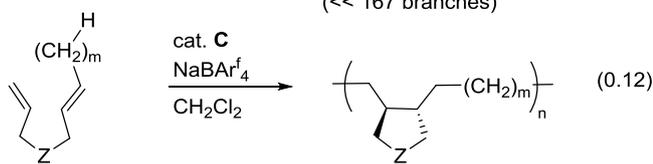
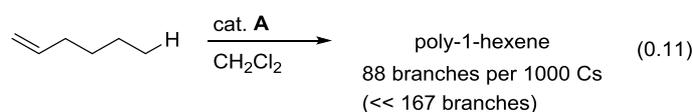


Figure 0.2. Mechanism of chain walking

実際、オレフィン重合の分野においては、チェーンウォーキング機構を経る炭素–炭素結合形成により様々な特徴的構造を有するポリマーが合成されてきた⁴。初期の例として Brookhart らは高い α -ジイミン配位子をもつパラジウム錯体を用いることで、エチレンの重合反応^{4a}およびアクリル酸エステルとの共重合反応^{4b}が進行し、多くの分岐を有する高分子量のポリエチレンが得られることを報告している (式 0.9, 0.10)。これらの反応では中間体のアルキル金属種から、チェーンウォーキングにより金属の移動が起こった後に、オレフィン挿入が進行することで分岐が生成する機構が提唱されている。



これらの報告を契機にチェーンウォーキング機構を利用した重合反応に関する研究が展開されるようになり、エチレン以外の様々なモノマーを利用したチェーンウォーキングを経る位置選択的な重合反応も報告されている (式 0.11-0.14)。例えば、Brookhart らは α -ジイミンパラジウム触媒を用いた 1-ヘキセンの重合において通常よりも分岐の少ないポリ(1-ヘキセン) が得られることを報告している (式 0.11)^{4a}。この場合、金属がチェーンウォーキングにより末端部位へ移動し、より分岐の少ない生成物が得られたと考えられる。また、小坂田、竹内らは末端アルケン部位と内部アルケン部位を併せもつ 1,6-ジエンを基質に用いることで、チェーンウォーキングを経る環化重合反応を報告している (式 0.12)^{4d}。またアルキル基を有する環状オレフィンを用いた際には末端炭素において選択的に重合反応が進行することも見出している(式 0.13)^{4e}。さらにアルケン部位を有するシクロヘキサン誘導体をモノマーとして用いることで、シクロヘキセン環上で炭素-炭素結合の構築を行っている (式 0.14)^{4f}。以上のように、チェーンウォーキングは高分子合成の分野において利用が進んでおり、基質の設計により位置選択的に結合構築を行うことも可能となっている。



これらの α -ジイミンパラジウム錯体によるチェーンウォーキングの活性化エネルギーに関して

もいくつかの研究がなされている。例えば諸熊らはイミン上のアリール基を水素にした α -ジイミン配位子をもつプロピルパラジウム錯体に関する理論化学計算において、チェーンウォーキングのエネルギー障壁が 6.9 kcal/mol であることを示している^{5a}。また、Brookhart らは α -ジイミン配位子をもつチルパラジウム錯体に関して、チェーンウォーキングが 10 kcal/mol 以下で進行することを実験的に示している^{5b}。これらの結果はチェーンウォーキングが非常に起こりやすい現象であることを示唆している。

オレフィン重合においてはチェーンウォーキングの利用が進められている一方、チェーンウォーキングを利用した有機小分子の合成法は少ない⁶⁻⁸。例えば、Heck 反応後のアルケン異性化過程においてチェーンウォーキングが進行していると考えられる反応がいくつか報告されている^{6,7}。林らは 2,3-ジヒドロフランの不斉 Heck 反応において、アルケン挿入および β -ヒドリド脱離を経て異性化が進行することを報告している (Figure 0.3)⁶。中間体 **I** のアリール-パラジウム結合へアルケンが挿入することにより中間体 **II** が生じる。 β -ヒドリド脱離後、パラジウム-アルケン結合が回転することで、金属が移動した中間体 **V** が得られる。最後に β -ヒドリド脱離が進行した後、中間体 **VI** からアルケンが解離することにより主生成物が得られる。さらに、アリール基の付加する面によって、最終的に生じる二重結合の位置が異なることがこの反応の特徴である。

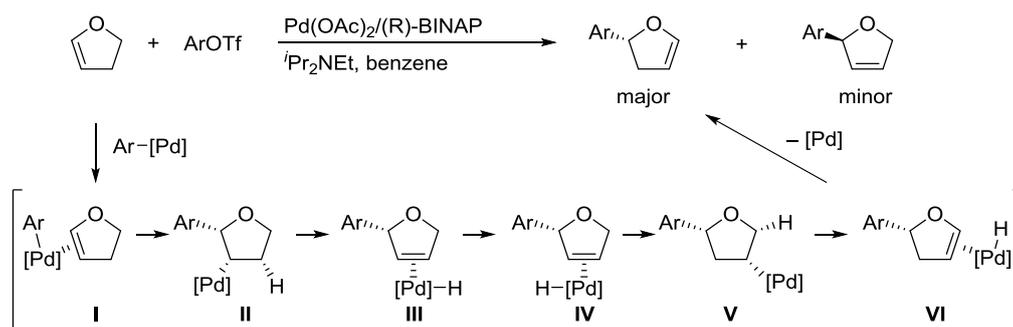
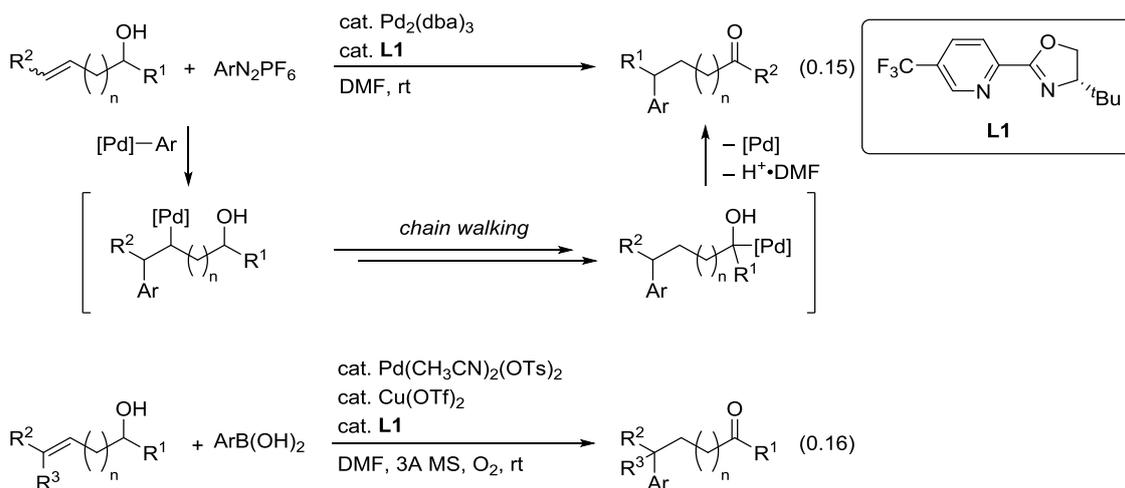
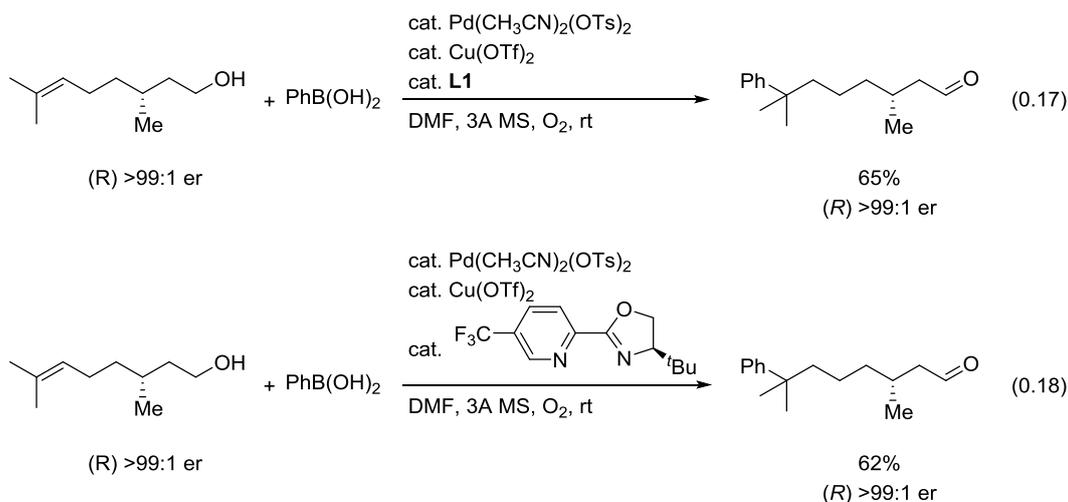


Figure 0.3. Asymmetric Heck reaction of 2,3-dihydrofuran

また、Sigman らはアルケン部位をもつアルコールを用いた不斉 Mizoroki-Heck 反応/異性化反応のタンデム型反応を報告している(式 0.15, 0.16)⁷。これらの反応では炭素-炭素結合形成後、チェーンウォーキングにより金属がアルコールと結合している炭素上へと移動し、アルコールが選択的にアルデヒドまたはケトンへと変換される。



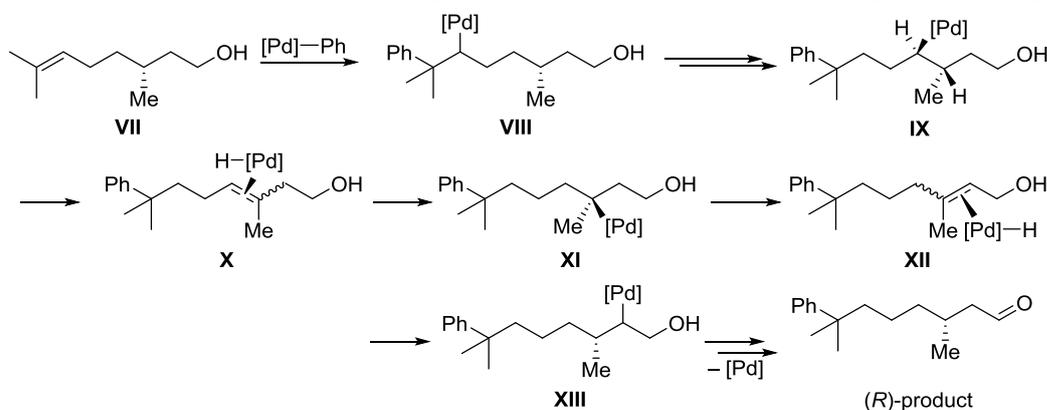
Sigman らはこれらの反応機構に関する知見を得るために、炭素鎖上に不斉点を導入した基質を用いた検討を行っている。この反応では異なるエナンチオマーの配位子を用いた場合にも、原料のキラリティーが生成物において完全に保持され、*R* 体の生成物が得られるという結果が報告されている (式 0.17, 0.18)^{7c}。



式 0.17 および式 0.18 の推定反応機構を Figure 0.4a に示す。もし、この反応がチェーンウォーキングを経て反応が進行していると仮定した場合、基質 **VII** のアルケン部位とアリールパラジウム種が反応した後、金属が炭素鎖上を離れることなく炭素鎖上を移動すると考えられる。つまり、中間体 **X** または中間体 **XII** からアルケンの解離による原料の不斉情報の消失は起こらないと予想される。一方、中間体 **X** および中間体 **XII** からアルケンの解離が起こった場合、不斉情報は保持されないと考えられる。例えば、Figure 0.4b に示すように中間体 **X** におけるアルケンの解離が起こり中間体 **XIV** を与えた場合、一度原料の不斉情報が消失する。ここで、式 0.17, 0.18 に示すような異なるエナンチオマーの不斉配位子を用いた際には、異なる中間体 **X** または **XV** を経て、それぞれ対応する反対のエナンチオマーの生成物を与えると予想される。しかし、どちらのエナンチオマーの配位子を用いた検討においても同様の不斉収率をもって *R* 体生成物が得られており、

これらの結果を受けて、著者らは、この反応の金属の移動過程はアルケンの解離が起こることなく進行していると述べている。つまり、式 0.15 から式 0.18 に示した反応はチェーンウォーキング機構を経て進行していると考えられる。

(a) Proposed Mechanism for Chain-Walking Mizoroki-Heck Reaction of Alkene Bearing Alcohol Moiety



(b) Racemization Process via Abstraction of Alkene Intermediate

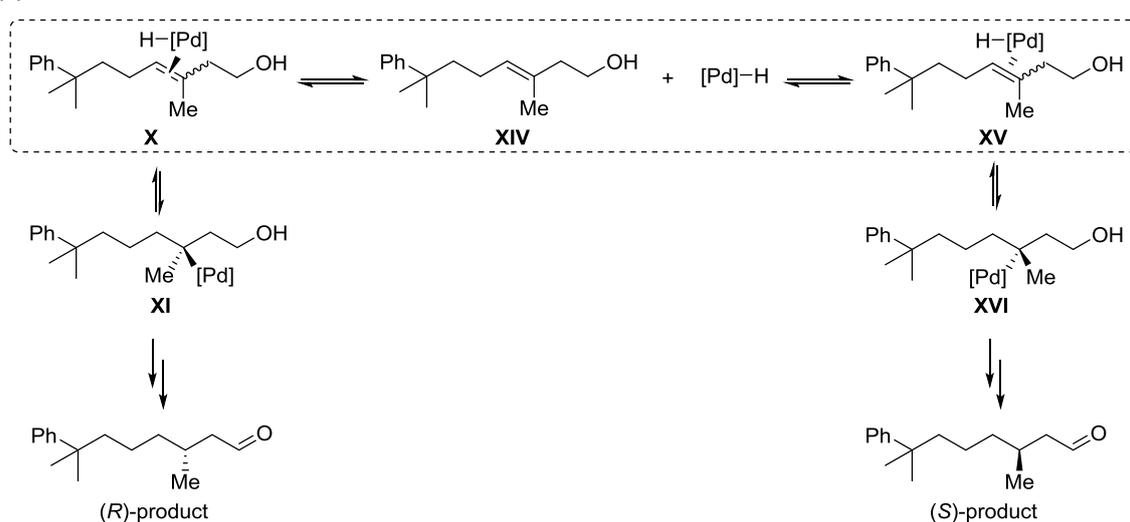


Figure 0.4. Mizoroki-Heck reaction of alkenes containing chiral carbon and alcohol moiety

一方、チェーンウォーキングと類似の機構として、金属が移動する途中の段階でアルケンが解離・再配位を繰り返し、中間体としてアルケンの様々な異性体を生成する段階的異性化機構があり、以下に示すような長距離のアルケン異性化反応に関してはこの機構で進行すると考えられている⁹。例えば、Grotjahn らが報告したアルケニルアルコールの異性化反応は、最大 30 炭素分の二重結合の移動を経て反応が進行する (Figure 0.5)^{9b}。この反応では、反応初期段階において原料が内部アルケンへと変換され、続いてアルデヒドが生成するという結果が報告されている。この反応過程において、それぞれの異性化したアルケンに金属が再び付加することで、形式的には金属が分子上を移動しているように見えるが、金属の解離過程を含むという点で、チェーンウォーキングを経る反応と反応機構およびその特性が大きく異なる。

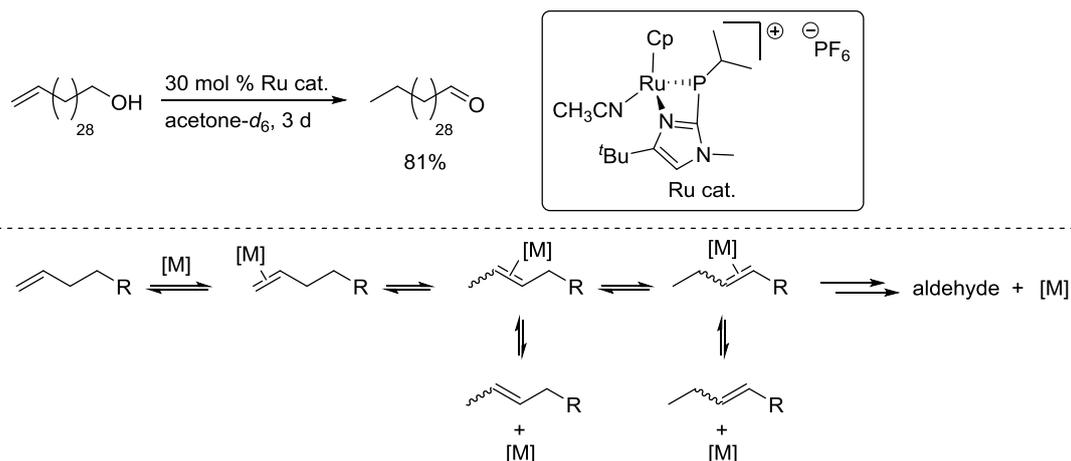
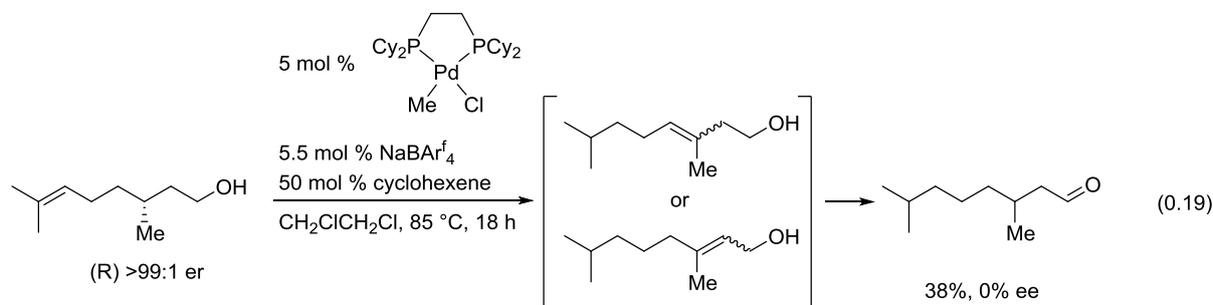
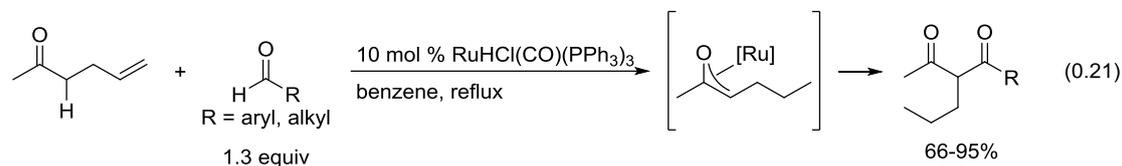
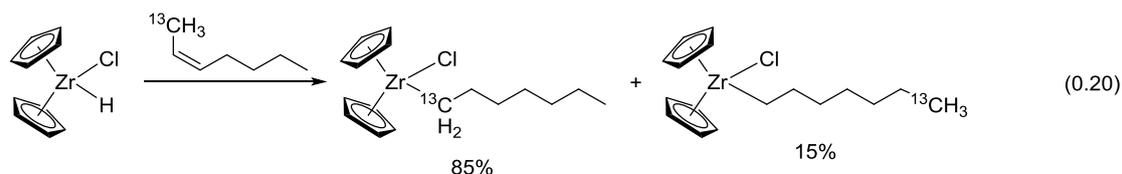


Figure 0.5. Stepwise isomerization of alkenyl alcohol

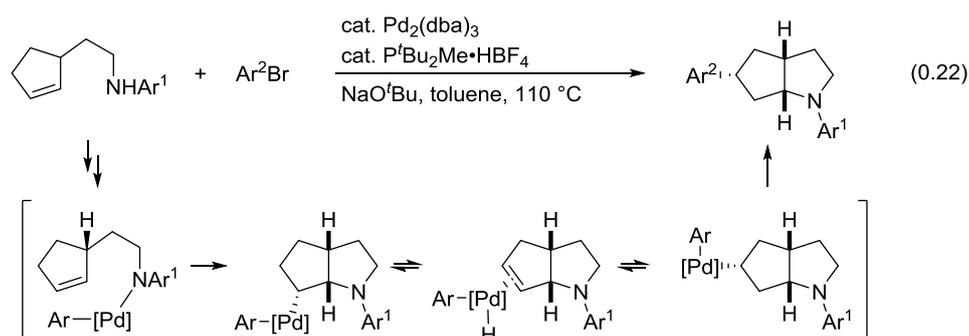
また、式 0.15-0.18 に示した Sigman らの報告とは対照的に、Mazet らはアルコール部位をもつアルケン類の異性化反応において、不斉点の情報が保持されないという結果を報告している (式 0.19)^{9d}。この反応では、遊離のアルケンが生成することにより、不斉情報が消失していると考えられており、この結果からチェーンウォーキング機構ではなく、異性化過程において金属からのアルケンの解離が進行していると著者らは述べている。また、この触媒系に関しては、触媒に対してアルケンが配位するよりも解離した状態の方が安定に存在するという計算結果が得られており、ホスフィンパラジウム錯体は解離的機構を起こす特徴を有していると考えられる。

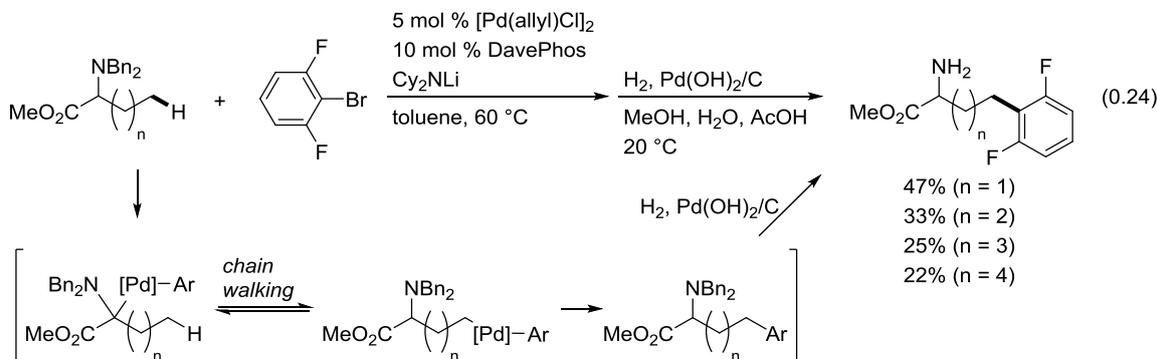
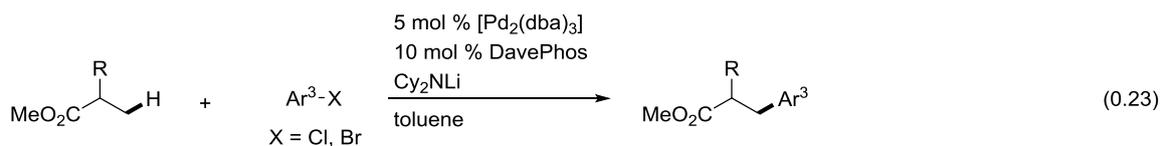


以上に示したようなアルケンの長距離異性化を利用して反応活性点を移動できれば、通常不活性な位置での結合構築が可能となり、既存の手法とは異なる分子骨格構築法に繋がると考えられる。このようなタイプの反応はいくつか報告されている。例えば、アルケンのヒドロジルコノ化反応などではジルコニウムが段階的異性化を経て反応開始点とは異なる末端炭素部位まで移動することを報告している (式 0.20)^{10a}。このように金属-炭素結合が末端炭素へ移動した後に結合構築を行う例は、アルケンのヒドロホルミル化^{10c}やアルキンのジエステル化^{10d}においても報告されている。また、Ryu らはエノンへのアルデヒドの付加反応において、異性化によりオキサ- π -アリルルテニウム錯体を経由することにより、カルボニル基の α 位での炭素-炭素結合の形成が進行することを報告している(式 0.21)^{10b}。このようにアルケンの長距離異性化を利用した場合、最終的に金属-炭素結合が比較的安定となる位置で結合形成が起こることが多い。



一炭素分程度のチェーンウォーキングを経由すると考えられる結合構築形成反応も知られている。例えば、Wolfe らは分子内アミノ化の後、最も立体的に込み合いの少ない隣の炭素まで金属が移動し、炭素-炭素結合形成が進行することを報告している (式 0.22)^{8a}。この反応ではジアステレオ選択的に反応が進行していることから、アルケンが解離することなく金属の移動を経て炭素-炭素結合が形成していると考えられる。また、Baudoin らはエステルおよび α -アミノエステルのアリール化反応において、末端炭素部位で結合形成が進行することを報告している (式 0.23^{8b,c}, 0.24^{8d})。エステルの β 位アリール化反応において、アルケンの解離よりもアルケン挿入が速いという計算結果が得られており、この反応もチェーンウォーキングを経て進行していると考えられる。なお最近 Baudoin らは式 0.24 の反応において、炭素鎖を徐々に伸ばしていくと、末端炭素であるカルボニル基の γ , δ , ϵ , ζ 位での結合形成反応が進行することを報告している。しかし、炭素鎖が長くなるにつれて β -ヒドリド脱離によるアルケン体の生成量が増加するため、収率が低下していくことも併せて報告しており、この反応ではチェーンウォーキングがあまり効率的に進行していないと考えられる。





以上のように反応点の移動を経る結合形成反応はいくつか報告されているが、チェーンウォーキング機構で通常不活性な位置まで金属-炭素結合を移動させて結合形成させた例は少ない。

そこで私は、チェーンウォーキングを利用した結合構築法を新たな合成戦略の一つとして確立することを目指した。特に、チェーンウォーキングを適用する炭素-炭素結合形成反応として、ジエン類の環化異性化反応¹¹に注目した。1,6-または1,5-ジエンの環化異性化反応は高い原子効率をもって五員環構築が可能な反応であり、様々な金属触媒を用いて達成されている。その一般的な反応機構の一つを Figure 0.6 に示す。触媒活性種である金属ヒドリド種にジエン **XVII** の一方のアルケンが配位後、挿入を経て **XIX** が生成し、さらにもう一方のアルケンのカルボメタル化が進行することで五員環中間体 **XX** が生成する。最後にβ-ヒドリド脱離した後、アルケンの解離が起これば、金属ヒドリドが再生するとともに環化体 **XXII** が得られる。

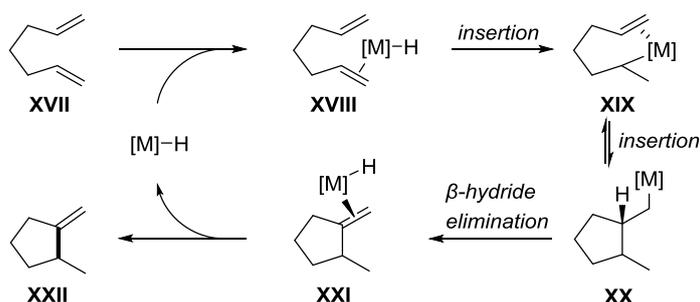
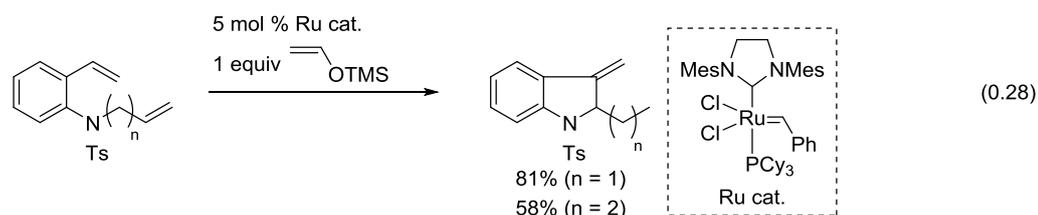
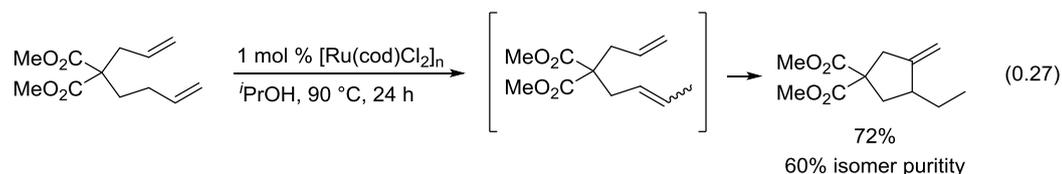
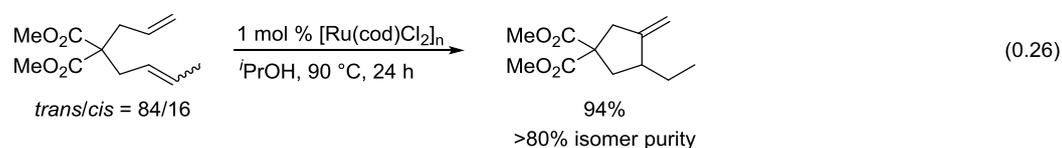
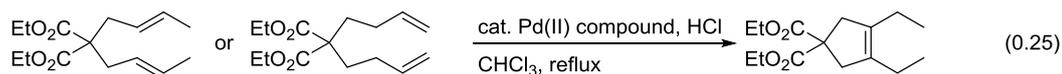


Figure 0.6. Cycloisomerization of 1,6-dienes

一方、オレフィン間の距離がさらに離れた 1,n-ジエン (n ≥ 7) を用いた五員環形成反応に関しては報告例が限られている¹²。例えば Grigg らは 1,8-ジエンの環化異性化反応を達成している (式 0.25)^{12a}。また、伊藤らは 1,7-ジエンの環化異性化反応が異性化を経て進行することを報告しているが、反応中間体と考えられる 1,6-ジエンを用いた場合 1,7-ジエンの場合よりも効率的に反応が進行するという結果が得られている。この結果を基にして、著者らは本反応が段階的異性化の機

構を経て環化反応が進行していることと考えており、異性化の速度が環化段階の速度と比較して遅く、効率的な異性化が進行していないことがわかる (式 0.26, 0.27)^{12c, e}。

また、有澤、西田らはルテニウム触媒を用いた 1,7-および 1,8-ジエンの環化異性化反応を報告しており、様々な含窒素 1,n-ジエンから五員環化合物が得られる (式 0.28)。本反応は金属-炭素結合が窒素原子の隣の炭素上に移動して進行していると考えられる^{12f, g}。このように、段階的異性化を経る 1,n-ジエンの環化異性化反応に関する報告は数例あるものの、基質適応範囲は限られている。



そこで、もしチェーンウォーキングをジエン類の環化異性化反応に組み込むことができれば、より多様な 1,n-ジエンの環化異性化反応が効率的に行えると期待できる (Figure 0.7)。例えば、1,8-ジエン **XXIII** を使い、一方のオレフィン部位と金属ヒドリドとの反応により、**XXV** を生じさせた後、チェーンウォーキングにより五員環形成部位まで金属を移動させることが可能となれば、Figure 0.5 と同様に五員環骨格が構築され、環化体 **XXX** が得られると考えられる。このような反応が達成できれば、離れた位置にあるオレフィンを利用して、通常不活性な炭素-水素結合を炭素-炭素結合へと変換することが可能となるため、sp³炭素-水素結合の官能基化の新たな手法となり得る。そこで、著者はチェーンウォーキングを経る 1,n-ジエンの環化異性化反応の開発を目指し研究を行った。

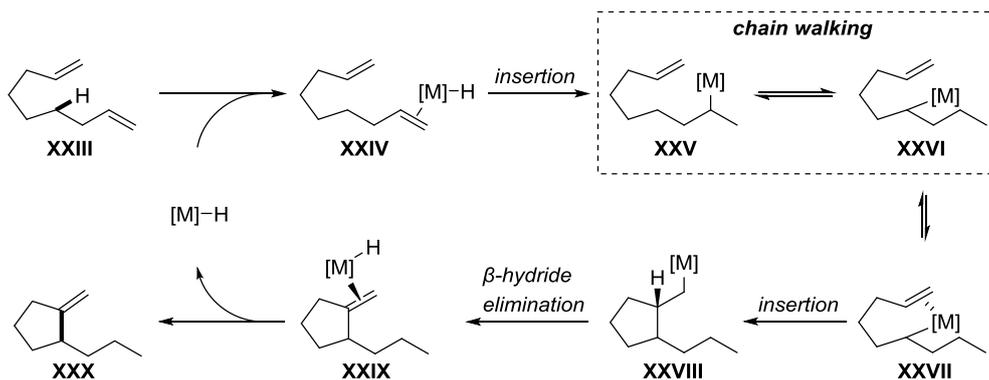
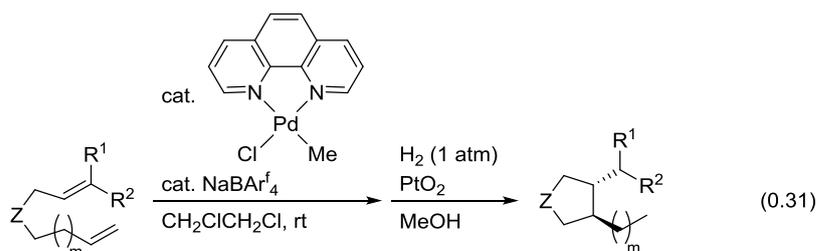
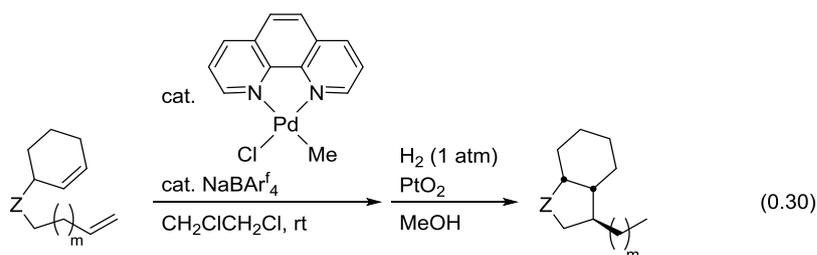
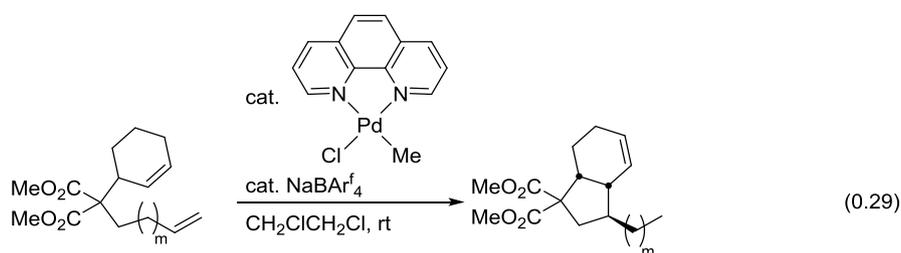
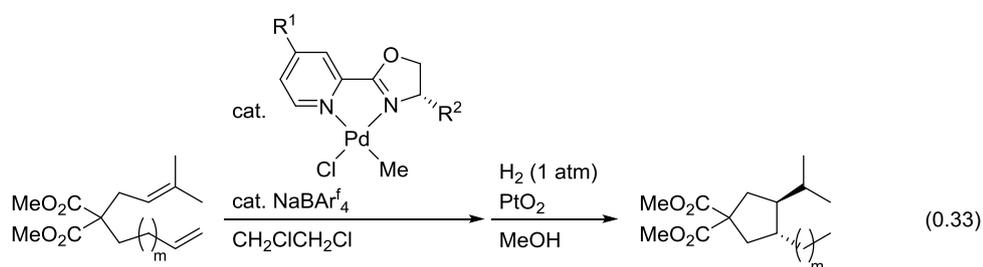
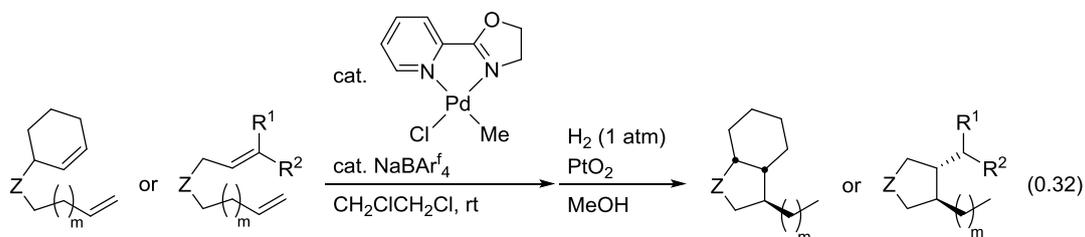


Figure 0.7. Proposed mechanism of cycloisomerization of 1,*n*-dienes via chain walking

第1章から第3章ではフェナントロリンパラジウム錯体を触媒として用いた 1,*n*-ジエンの環化異性化反応について検討した。第1章では基質として環状アルケン部位と末端アルケン部位を併せもつ 1,*n*-ジエンを用い、チェーンウォーキングを経る環化異性化反応の開発および反応機構に関する検討を行った (式 0.29)。第2章では環状アルケン部位と末端アルケン部位を併せもつ様々な 1,*n*-ジエンの環化異性化/水素添加反応を行い、本反応の基質適応範囲を調べた (式 0.30)。さらに第3章では環状アルケン部位に代えて非環状内部アルケン部位をもつ様々な 1,*n*-ジエンの環化異性化/水素添加反応について検討した (式 0.31)。



また、第4章では他の様式の α -ジイミン型配位子としてピリジン-オキサゾリンを用い、それらを配位子にもつパラジウム錯体を触媒として利用した1,n-ジエンの環化異性化反応について検討を行った。フェナントロリンパラジウム錯体と同様に様々な1,n-ジエンの環化異性化に適用可能であることを明らかにした(式0.32)。また、不斉点を有するピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を用いることで、不斉反応へ展開できることを明らかにした(式0.33)。



本論

第1章 フェナントロリンパラジウム錯体を用いた 1,n-ジエン類の環化異性化反応

緒言

序論で述べた様に、1,6-および 1,5-ジエンの環化異性化反応は様々な金属触媒により達成されている¹¹一方で、オレフィン間の距離が離れた 1,n-ジエン($n \geq 7$)に関して報告例は少なく、基質適応範囲も限られている¹²。Figure 0.6 で示した 1,n-ジエンの環化異性化反応を進行させるためには、チェーンウォーキングおよび環化の両方のプロセスを進行させる触媒が必要となる。

そこで、Widenhoefer らが報告したフェナントロリンパラジウム錯体を用いた 1,6-ジエンの環化異性化反応に注目した (Figure 1.1)¹³。この反応では、一般的な環化異性化反応と異なり、三置換オレフィン部位をもつ五員環化合物が主生成物として得られる。Figure 0.5 で示したジエンの環化反応異性化反応と同様にメチレンシクロペンタン錯体中間体が生成するが、その後はオレフィンの解離が起こるより速く、オレフィンの再挿入が進行することにより、熱力学的に安定な三置換オレフィンが生成すると考えられている。この機構は金属の移動がオレフィン交換よりも速いことを示す結果であり、本触媒を用いることでチェーンウォーキングを効率よく進行させられると考えられる。

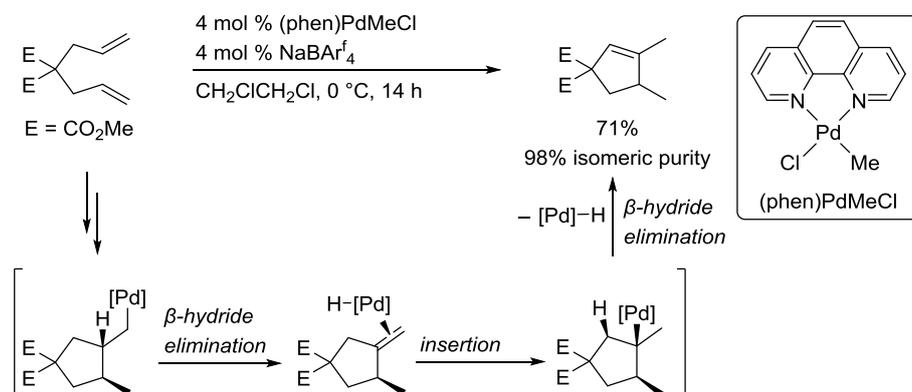
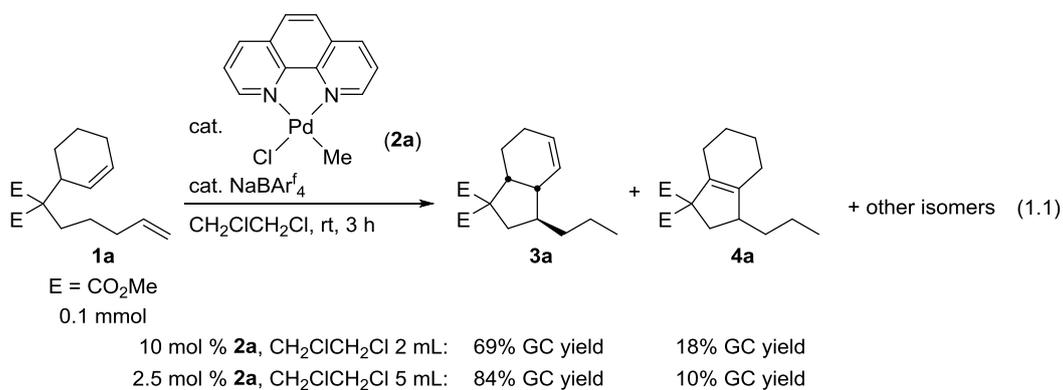


Figure 1.1. Cycloisomerization of 1,6-dienes using (phen)PdMeCl by Widenhoefer

そこで当研究室では Widenhoefer らの触媒系を参考に(phen)PdMeCl を用いるとともに、シクロヘキセンと末端オレフィン部位を併せもつ 1,8-ジエン **1a** を基質に設定し、目的の反応である 1,n-ジエンの環化異性化反応検討を行うこととした。垣内研究室における前任者である河崎、青山らは卒業研究において、本反応に関する基礎的な検討を行っており、ビピリジル骨格をもつ配位子が効率的にチェーンウォーキングを進行させるという知見を得ていた。特に、フェナントロリンパラジウム錯体が反応を効率的に進行させる触媒であることが示唆されていた。このような含窒素二座配位子がチェーンウォーキングを効率よく進行させる理由として以下の理由が考えられる。まず、平面四配位であるパラジウムに対し、二座で配位することによって、反応場を残り二つのシスの関係にある配位座に限定し、シスの配座を必要とする β-ヒドリド脱離およびアルケン挿入が起こりやすくなり、金属の移動が効率的に進行するためだと考えられる。また、フェナントロ

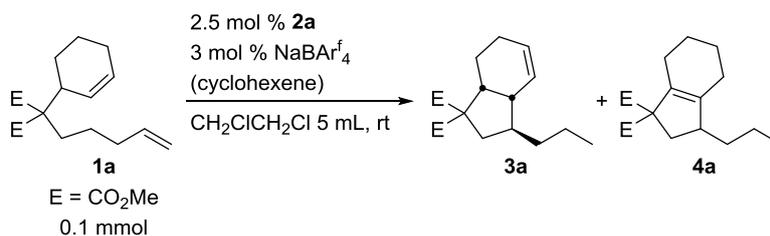
リン配位子は強い σ -ドナー性の配位子であるため、金属上が電子豊富な環境となり、 π -アクセプターであるアルケンと強く結合することで、アルケンの解離が起こりにくくなっているということも考えられる。

例えば、1,8-ジエン **1a** を基質に使い、10 mol % のフェンナントロリンパラジウム錯体 **2a** 存在下、ジクロロエタン中、室温で反応を行ったところ、二置換オレフィン部位をもつ環化体 **3a** が主生成物として、GC 収率 69%、18% で得られた。副生成物として四置換オレフィン部位をもつ環化体 **4a** が 18% で観測されたことに加え、いくつかの異性体がわずかながら確認された (式 1.1)。反応条件の検討を行ったところ、**2a** の触媒量を 2.5 mol %、溶媒量を 5 mL にすることにより選択性が向上し、GC 収率 84% で **3a** が得られた (式 1.1)。



さらに、**1a** の環化異性化反応における経時変化の追跡も行った (Table 1.1)。反応開始後 3 時間までは **3a** および **4a** の収率が増加したが、反応開始 24 時間後では **3a** の収率が低下し、一方で **4a** の収率が増加した。そこで添加物による **3a** から **4a** への異性化の抑制を試みたところ、10 当量のシクロヘキセンを添加した場合に、**3a** の収率はやや低下するものの、反応時間を長くした場合にも **4a** の生成が抑えられることがわかった。

Table 1.1. Time dependence of cycloisomerization of 1,8-diene **1a**



additive	time	yield of 3a	yield of 4a
none	3 h	84%	10%
	24 h	63%	33%
10 equiv cyclohexene	3 h	78%	4%
	24 h	75%	6%

以上の結果より予想される推定反応機構を以下に示す。はじめに、環化体 **3a** の推定生成機構を Figure 1.2 に示す。まず、触媒活性種であるパラジウムヒドリド種が **1a** の二つのオレフィン部分のうちより立体的込み合いの小さい末端オレフィン部位と反応し、アルキル金属種 **XXXII** が生成する。ここからチェーンウォーキングが進行することで、パラジウムが五員環を構築部位まで移動し、中間体 **XXXIII** となる。その後、もう一方のオレフィンが挿入することで、五員環骨格が構築され中間体 **XXXIV** が生成し、最後に、 β -ヒドリド脱離、オレフィンの解離が起こることで、二置換オレフィン部位を有する **3a** が得られる。一方、**XXXII** から **XXXIII** へのチェーンウォーキングの過程において、 β -ヒドリド脱離と金属の解離が起こることで、異性化のみが進行した非環化体 **XXXVI** が副生成物として生成すると考えられる。また、**XXXV** からさらに異性化した化合物 **XXXVII** が生成する可能性も考えられる。本反応において **3a** が選択的に生成する理由はわかっていないが、環上のチェーンウォーキングの過程において、ジエステル部位の立体反発が少なくアルケンの解離が進行しやすい位置でアルケンの解離が起こるため、速度論的に **3a** が生成していると推測している。また、これらの反応におけるアルケンの解離は会合的機構により進行していることが示唆されている^{13b}。なお、触媒活性種であるパラジウムヒドリド種は、パラジウムメチル錯体と **1a** が反応し、メチル化生成物 **XXXIX** の生成を伴って生じると考えられる。

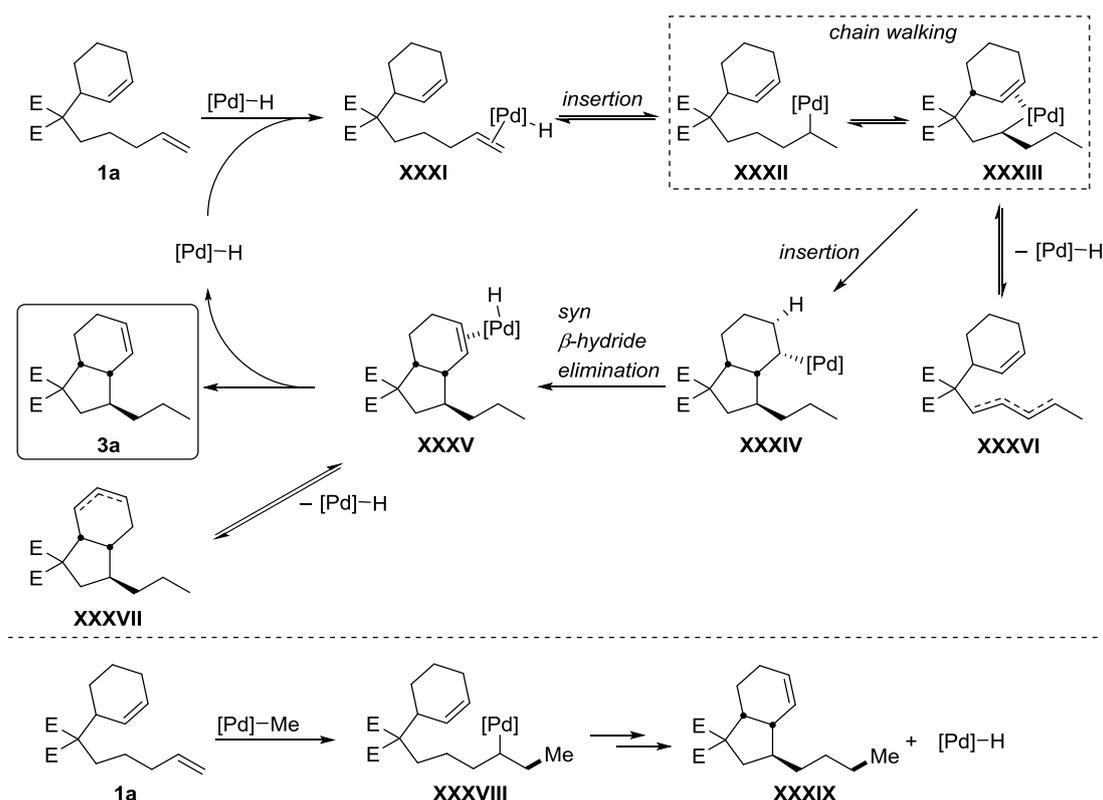


Figure 1.2. Proposed mechanism of formation of **3a**

続いて化合物 **4a** の推定生成機構の一つを Figure 1.3 に示す。化合物 **3a** が生成した後、**3a** が Figure 1.2 で示したもともと金属が結合していた面とは逆の面から金属ヒドリドに再配位、挿入することで中間体 **XLII** が生成する。この場合、橋頭位部分の水素を引き抜くことが可能となるため、異性化を起こすことで最も安定な四置換アルケン **4a** が得られる。

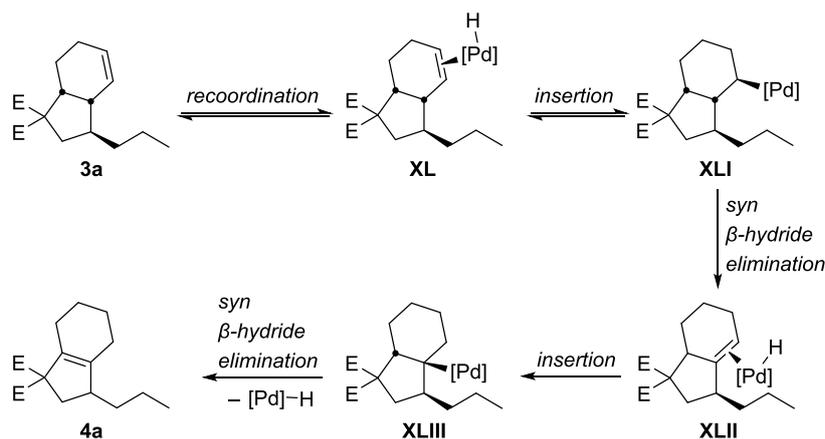


Figure 1.3. Proposed mechanism of formation of **4a**

本反応の経時変化に関して、推定反応機構を元にまとめると以下のように考えられる。反応初期段階においては配位能の高い末端オレフィン部位をもつ **1a** が系中に多く存在しているため **1a** が優先して触媒と反応し、**3a** が生成した後、**1a** との間で速やかにオレフィン交換が進行すると考えられる (Figure 1.2)。一方、原料がある程度消費されると、**3a** の濃度が高くなり、**3a** 同士の

オレフィン交換が進行し始める。その際に、Figure 1.3 に示した中間体 **XL** が生じ、**4a** への異性化が進行し、**4a** の生成量が増加すると考えられる。

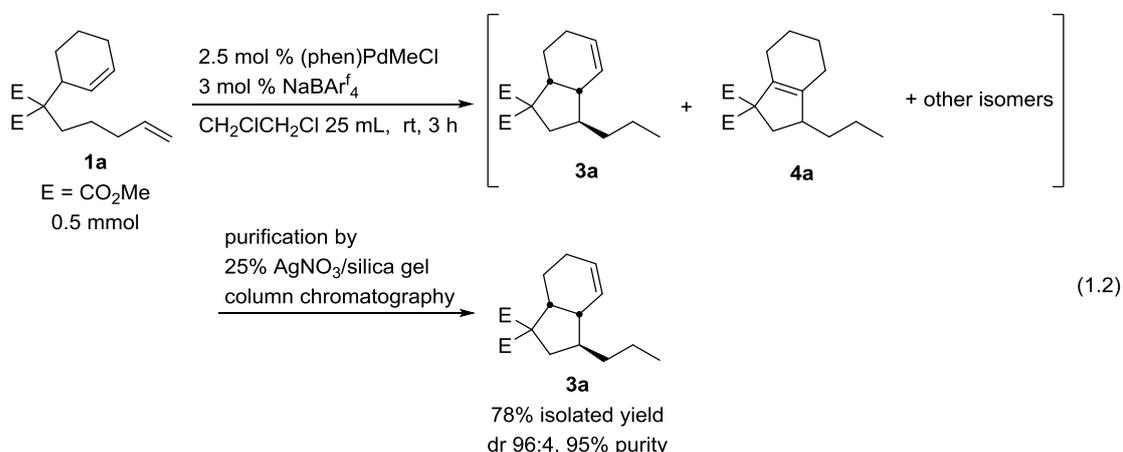
ここで、金属への配位能に関して、**1a** の末端アルケン>シクロヘキセン>**3a** の順に金属に配位子しやすいと仮定すると、反応初期段階ではシクロヘキセンよりも **1a** が優先して触媒と反応し、**3a** を与える。一方、反応後期において、**1a** が消費されるとシクロヘキセンが優先して触媒へと配位することで遊離の **3a** への再配位を阻害し、Figure 1.3 に示すような **4a** への異性化が抑えられる。以上のような理由によりシクロヘキセンが効果的な添加剤として働いたと予想される。

しかしながらこれまでの検討において、本反応は主生成物である **3a** が良好な収率で生成するにもかかわらず、**4a** をはじめとする様々な異性体が生成する経路が存在し、複雑な異性体混合物を与える。さらに、主生成物である **3a** とその他の異性体は、極性および分子の大きさがほとんど同じため、通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィーや GPC を用いても、**3a** を高収率で単離することが困難であった。そのため、以上に示した反応の解析および生成物の同定は異性体混合物の状態で行っていた。しかし、そのような反応系では、詳細な反応機構の解析が困難である。また、本反応に関する知見として、得られた生成物から推定した反応機構に限られており、反応機構に関する詳細な知見が得られていなかった。

そこで本章ではまず、本反応の異性体生成物の効率的な単離法の探索を行った。さらに、基質 **1a** を用いた環化異性化反応の反応機構に関する研究を行った。

第1節 硝酸銀含有シリカゲルを用いた環化異性化体 **3a** の単離

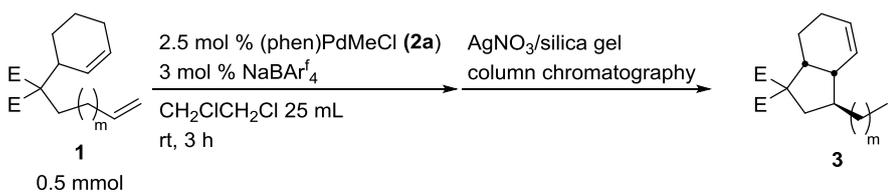
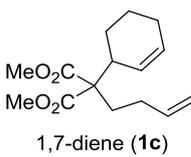
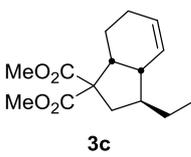
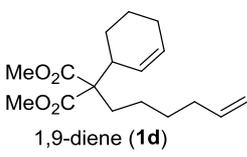
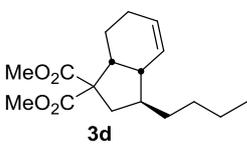
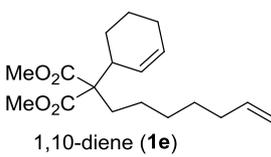
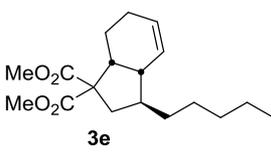
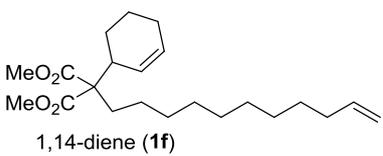
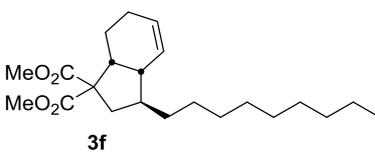
前述したようにチェーンウォーキングを経る 1,8-ジエンの触媒的環化異性化反応において、**3a** が主生成物として得られるものの、**4a** をはじめとするその他の異性体との分離が困難であり、それに伴い反応生成物の解析は異性体混合物のまま行っていた。そこで、本反応の異性体生成物の効率的な単離および解析を目的として、異性体 **3a** の単離法の検討を行った。特に、本反応の分離法として、著者は様々なオレフィン異性体の分離が報告されている硝酸銀含有シリカゲルクロマトグラフィー¹⁴に注目した。この手法は銀とオレフィンとの相互作用を利用することで、オレフィン異性体を分離できることが知られている。そこで、環化異性化反応後の混合物を、この手法を用いて精製した結果、**3a** を **4a** およびその他異性体から効率的に分離することができた。異性体純度 95%と完全に異性体を分離することはできなかったものの、収率 78%で **3a** を得た (式 1.2)。なお環化体 **3a** の立体化学は第二章に示した環化体 **5a** と同様のものとして、立体構造を決定している。



同様の手法を用いて、シクロヘキセン環部位をもつ様々な 1,*n*-ジエンの環化異性化反応と生成物の単離を検討した (Table 1.2)。1,7-ジエンを用いた場合、二置換オレフィン部位をもつ **3c** を単離収率 56%、ジアステレオマー比 97:3 で得た。さらに炭素鎖を伸ばした 1,9-ジエン **1d** および 1,10-ジエン **1e** を用いた場合、それぞれ収率 63%、56%で得た。さらに炭素鎖の長い 1,14-ジエンの環化異性化においても、単離収率 50%で **3f** を得た。これらの反応の生成物として、主生成物である環化体 **3** やその他の副生成物が観測された。特に、炭素鎖を伸ばさせることに伴い、環化が進行せず異性化のみが進行した生成物の数が増える結果となった。そのため、アルキル鎖の長い 1,14-ジエンのような基質を用いた場合において、これらの副生成物の分離するために単離収率はやや低下した。また、本手法において生成した環化体 **3** を完全に単離することができておらず、一部他の異性体と分離することができなかったフラクションを除いたことも収率の低下に繋がっている。しかしながら、本反応ではアルケン間の距離の異なるジエンを用いた場合でも選択的に五員環骨格の構築が進行し、それぞれ 50%以上で環化体 **3** を得ることができた。

以上の検討の結果、異性体混合物の状態においてのみで行われていた本反応系において、硝酸銀含有シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いることによって、これまで分離困難であった環化体 **3** を純度良く単離し、生成物の解析をより詳細に行うことが可能となった。

Table 1.2. Isolation of cycloisomerization products from 1,n-dienes bearing cyclohexene moieties

substrate	product	yield	purity
 <p> $2.5 \text{ mol } \% \text{ (phen)PdMeCl (2a)}$ $3 \text{ mol } \% \text{ NaBARf}_4$ $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl } 25 \text{ mL}$ $\text{rt, } 3 \text{ h}$ 1 0.5 mmol </p>			
 <p>1,7-diene (1c)</p>	 <p>3c</p>	56%, dr 97:3	96%
 <p>1,9-diene (1d)</p>	 <p>3d</p>	63%, dr 97:3	96%
 <p>1,10-diene (1e)</p>	 <p>3e</p>	56%, dr 97:3	96%
 <p>1,14-diene (1f)</p>	 <p>3f</p>	50%, dr 97:3	96%

第2節 環状アルケン部位と非環状内部アルケン部位を併せもつ1,6-ジエンを用いた検討

続いて、本節および第3節では本反応の環化異性化反応に関する検討を行った。特に、本節では本反応の金属の移動過程としてチェーンウォーキング機構以外に想定される金属の付加・脱離を繰り返す段階的異性化機構に関する検討を行った(式1.3,1.4)。本反応がチェーンウォーキングではなく、段階的異性化の機構を経て反応が進行したと仮定した場合、系中には中間体として1,6-ジエン**1b**が生じると予想される(Figure 1.4)。

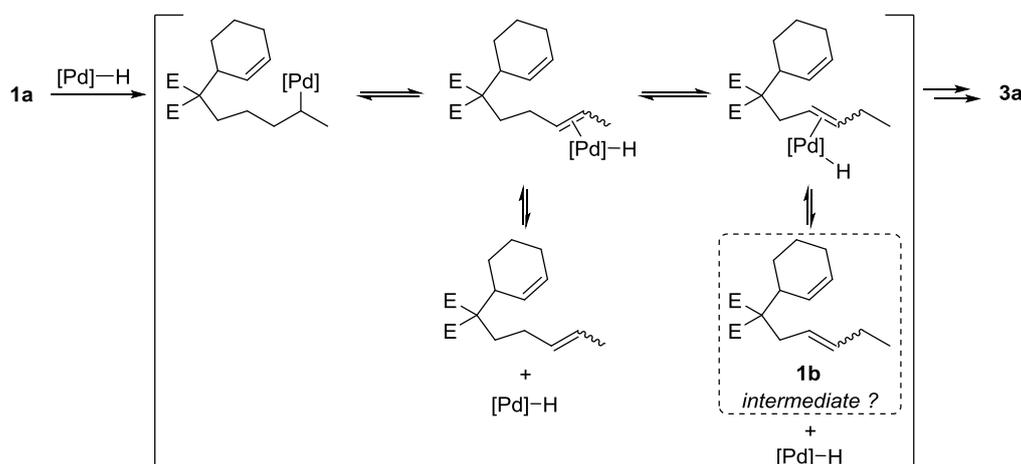
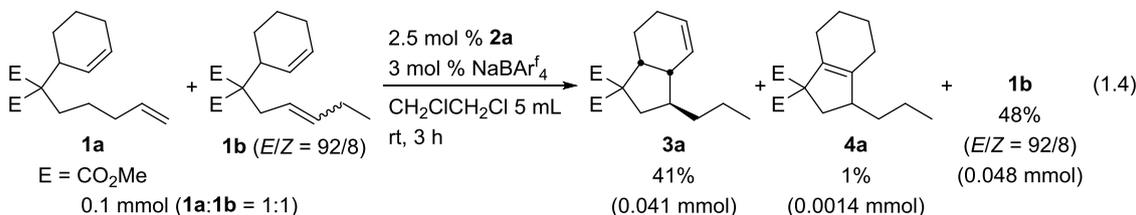
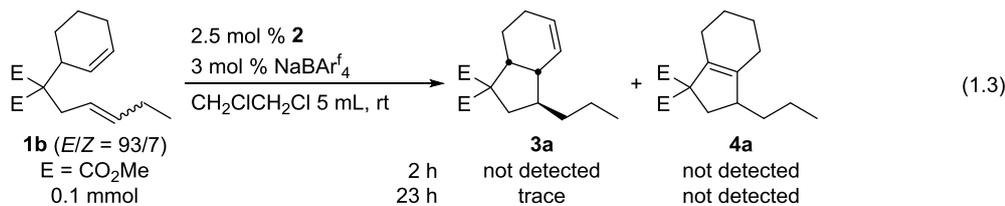


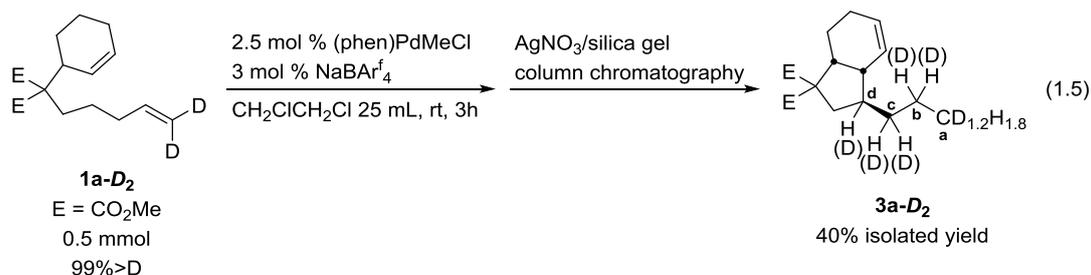
Figure 1.4. Cycloisomerization of **1a** via stepwise isomerization

そこで、内部アルケン部位をもつ1,6-ジエン**1b**を用いて反応を行ったところ、反応開始から23時間後においても**3a**および**4a**の生成はほとんど確認されなかった(式1.3)。また、反応活性種であるパラジウムヒドリド種が生成していないことを考慮し、**1a**と**1b**の1:1混合物を反応させた(式1.4)。この反応では**1a**および**1b**が全て反応して**3a**を与えた場合、**3a**の収率が100%となるが、**1a**のみ反応が進行し、**1b**は反応せずに残った場合には収率50%で、**3a**を与えることとなる。反応後の混合物を解析した結果、収率41%で環化体**3a**が得られるとともに、48%の1,6-ジエン**1b**が観測された。つまり、この反応において生成した**3a**はほとんど**1a**由来のものであり、1,6-ジエン**1b**はほとんど反応せずにそのまま残ったことがわかった。また、前述したTable1.1における1,8-ジエンのみを用いた反応において、ジエン**1b**の生成は反応中にほとんど観測されなかったことを考慮すると、この実験で反応後に観測された**1b**は**1a**から生成したものでないことが予想される。この結果から本反応では、オレフィンの段階的異性化によって遊離の**1b**を生成することなく、チェーンウォーキングを経て結合形成が進行していることが示唆された。



第3節 重水素標識実験

第2節に続き、本反応の反応機構に関する更なる知見を得るために、本節では末端炭素部位を重水素化した 1,8-ジエン **1a-D₂** の環化異性化反応を行った。反応後の重水素の分布を調べることによって、より詳細な反応機構に関する知見が得られると考えた。環化異性化後の生成物を硝酸銀シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することにより、単一の生成物 **3a-D₂** が得られた。環化体 **3a-D₂** の ¹H NMR を測定したところ、末端炭素のメチル基部位のピークが 1.8H の強度で観測された (式 1.5, Figure 1.5)。これは末端炭素部位の重水素によって水素のピークが減少したものであると考えられる。末端炭素上の重水素の交換が進行しない場合、2D 分の重水素がメチル基上に存在するため、メチル基のピークは 1H の強度となる。つまり、今回の結果は 0.8D 分の重水素が末端炭素以外の炭素へ移動したことを示している。



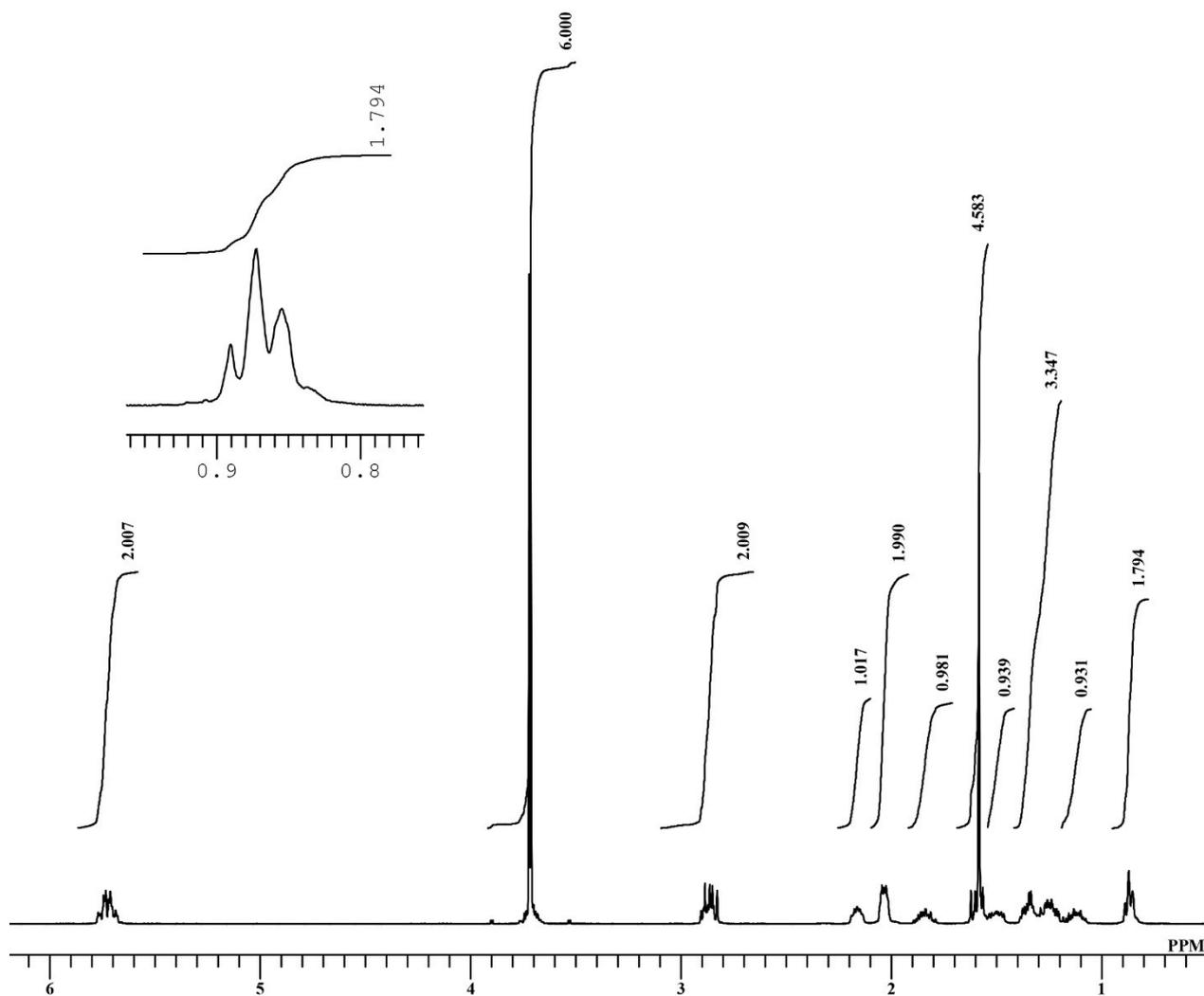


Figure 1.5. ^1H NMR spectrum of 3a-D_2

さらに、重水素の分布に関する情報を得るため、 $^2\text{H}\{^1\text{H}\}$ NMR による解析を行ったところ、末端炭素 a 以外の炭素 b-d 上でも重水素のピークが観測され、末端炭素部位にあった重水素が移動していることがわかった (Figure 1.6)。また、DEPT90 による解析を行ったところ、炭素 b および c のシグナルが 1:1:1 の三重線になっていることが確認された (Figure 1.7)。DEPT90 は一つの水素が結合した炭素をピークとして観測する手法であり、これらの分裂したピークがメチレン上の水素の一つが重水素に置き換わった CDH のピークを示していると考えられる。この結果からも b および c に重水素の取り込みが起きていることが確認された。以上の結果より、 1a-D_2 のシクロヘキセン環由来の部分への重水素の移動は進行しておらず、重水素が末端炭素部位 a から内部炭素 b-d へと移動していたことがわかった。

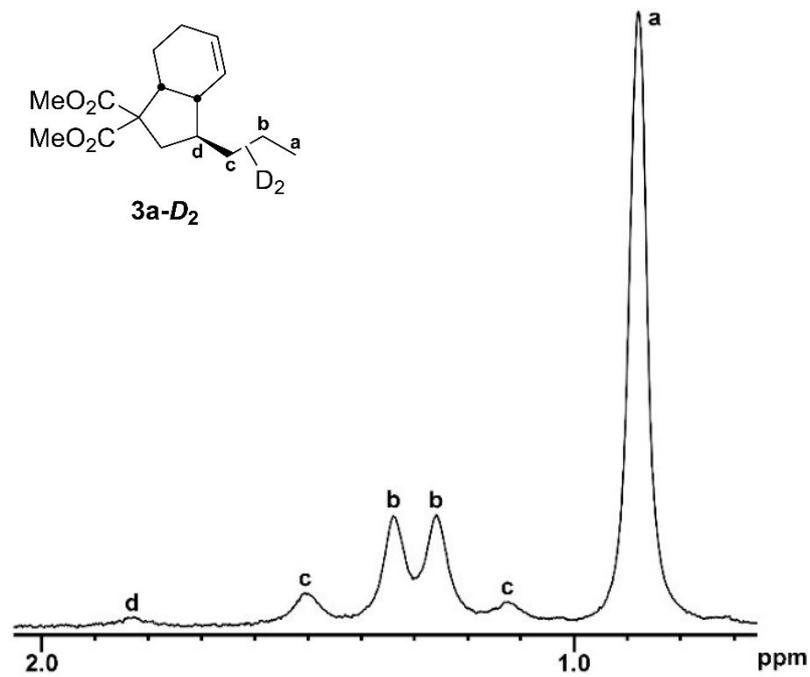


Figure 1.6. $^2\text{H}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of 3a-D_2

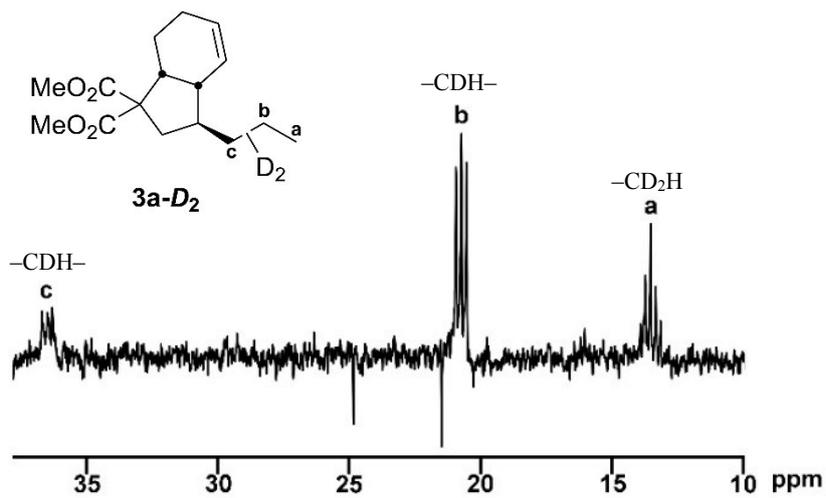


Figure 1.7. DEPT90 spectrum of 3a-D_2

また、原料である 1a-D_2 と環化体 3a-D_2 の ESI-MS スペクトルの比較を行った。その結果を Figure 1.8 および Table 1.3 に示した。ESI-MS スペクトルの同位体ピークの面積比を比較したところ、反応の前後でその比はほとんど変化していないことがわかった。この結果は分子間での重水素の交換がほとんど進行しておらず、分子内での重水素の交換が進行しているということを示唆している。

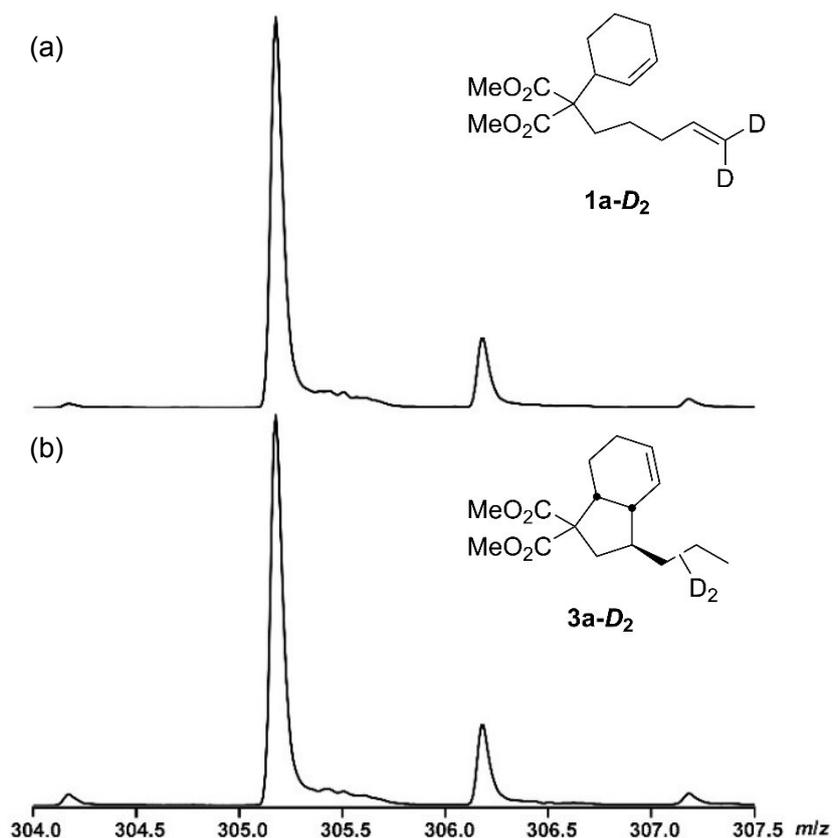


Figure 1.8. ESI-MS Spectra of (a) **1a-D₂** and (b) **3a-D₂**

Table 1.3. ESI-MS area ratios of **1a-D₂** and **3a-D₂**

entry	compound	ESI-MS area ratios			
		<i>m/z</i> = 304.2	<i>m/z</i> = 305.2	<i>m/z</i> = 306.2	<i>m/z</i> = 307.2
1	1a-D₂	1%	82%	15%	2%
2	3a-D₂	2%	77%	16%	4%

得られた結果を基に重水素の交換の機構に関して考察を行った。まず、炭素 a から b へと重水素が移動する推定反応機構を Figure 1.9 に示す。原料である **1a-D₂** がパラジウムヒドライドへ配位、挿入した後、β-アゴスティック錯体 **B** が生成する。炭素-炭素結合の回転が起こり、C-D 結合がパラジウムへと配位した **C** となる。β-D 脱離が進行し、結合の回転、オレフィン挿入が進行することで、β-アゴスティック錯体 **E** となり、重水素が内部へと移動する。さらに C-H 結合による β-アゴスティック錯体 **F** を経て、β-H 脱離および結合の回転、オレフィン挿入が進行することで内部炭素に重水素およびパラジウムが移動した中間体 **H** が生成する。その他の H/D 交換の経路として、中間体 **D** から分子間でのオレフィン交換を経る経路も存在し得るが、ESI-MS の結果より分子間での H/D 交換の経路はほとんど進行していないと考えられる。

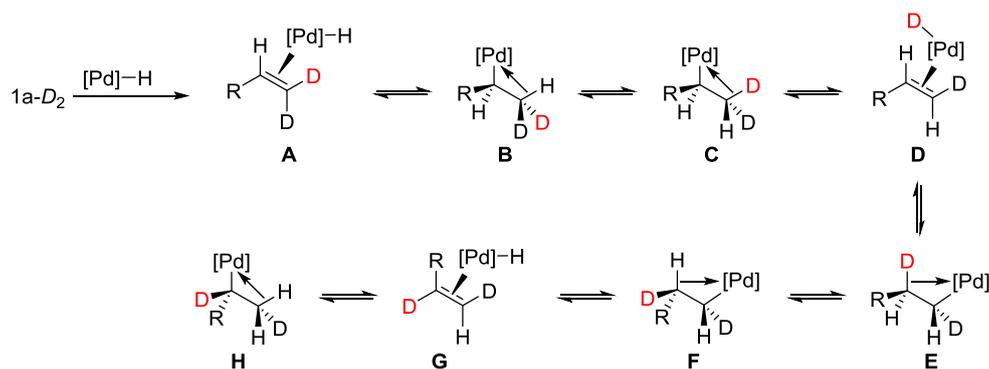


Figure 1.9. Proposed mechanism of H/D exchange between positions a and b

炭素 b から炭素 c への重水素の移動は Figure 1.9 の機構と比べてやや複雑となる。まず、考えられる経路の一つを Figure 1.10a に示す。Figure 1.9 により生成した **H** からより内部側の炭素上にある二つの炭素-水素結合うちの一方の配位を受け、**I** を経て **trans-J** が生成する。オレフィン挿入を経て、中間体 **K** が得られる。結合の回転による β -アゴスティック錯体 **L** が生成し、重水素を引き抜くことで、**cis-M** が生成する。さらに、アルケン挿入が進行することで炭素 c へと重水素が移動した **N** が生じる。その後、アゴスティック錯体 **O** から **trans-P** を経てさらにアルケン挿入が進行することで炭素 c に重水素およびパラジウムが結合した中間体 **Q** が生成する。この経路では **trans-J**→**cis-M**→**trans-P** の立体配置をもつオレフィンが配位した中間体が順に生成する。一方、**H** から生じるもう一方の β -アゴスティック錯体 **R** を経る経路を Figure 1.10b に示す。この場合には **cis-J**→**trans-M**→**cis-P** を経て重水素の交換が進行する。つまり、重水素の交換が進行するためには **trans** および **cis** の両方の配置を経由することが必要となるため、**1a-D₂** の環化異性化反応において H/D 交換が c および d まで進行したという結果は、チェーンウォーキングの過程において **trans** および **cis** 中間体の両方を経由したことを示している。なお、これらの H/D 交換の過程の中で β -脱離による水素と重水素の同位体効果による影響が考えられる。実際に、 β -ヒドリド脱離が律速過程である場合、KIE は 2.5-3 程度と報告されている^{13,15}。このような同位体効果があったと仮定すると、重水素を導入していない通常の反応においては、重水素標識実験において観測された H/D 交換に必要な金属の移動よりも多くの金属の移動が起こっていると予想される。

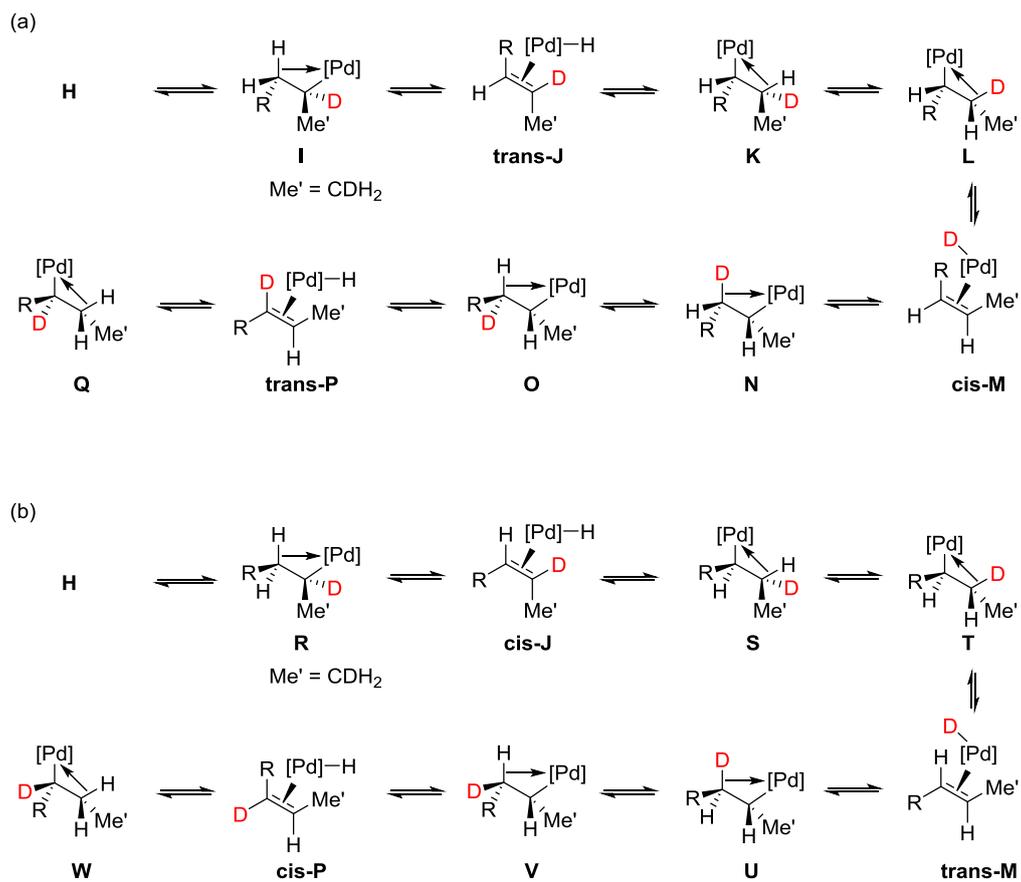


Figure 1.10. Proposed mechanism of H/D exchange between positions b to c

以上の重水素標識実験の結果をまとめると以下の通りとなる。ESI-MS スペクトルの比較より分子間の H/D 交換は進行しておらず、さらに NMR による解析から炭素 a-d 上で分子内の H/D 交換が進行していることがわかった。以上のように分子内 H/D 交換が分子間の H/D 交換が速いということは、分子内過程であるチェーンウォーキングがアルケンの解離よりも速いことを示唆する結果であるといえる。つまり、本反応は金属の解離を経る段階的異性化機構でなく、基質上を金属が解離せずに金属の移動が進行しているチェーンウォーキング機構によって反応が進行していることが示唆された。さらに、Figure 1.10 に示す様に、本反応における反応中間体として trans および cis 中間体の両方を経てチェーンウォーキングが進行している経路が存在し得るということがわかった。

結言

本章ではシクロヘキセン環と末端オレフィンを併せもった 1,n-ジエンの環化異性化反応について述べた。

まず、シクロヘキセン環部位をもつ 1,n-ジエンの環化異性化反応における生成物の単離に関する検討を行った。主生成物である環化体 **3** とその他異性体の分離には硝酸銀含有シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーが有効であることがわかり、この手法を適用することでオレフィン間の距離の異なる環状 1,n-ジエン ($n = 8-14$) から生成する環化体 **3** を高い純度で得た。これまで本反応の解析は異性体混合物に限られていたが、このことによって、より詳細に生成物の解析を行うことが可能となった。

次に、反応機構に関する検討を行った。まず、段階的異性化機構を経た場合に中間体として生成することが予想される 1,6-ジエン **1b** を基質に用いたところ、反応はほとんど進行しなかった。この結果から、既存の 1,n-ジエン ($n \geq 7$) の環化異性化反応に見られる段階的異性化機構を経て本反応は進行していないということがわかった。

さらなる反応機構に関する知見を得るため、重水素標識実験を行った。反応後の環化異性化生成物の H/D の分布を調べたところ、分子間での H/D 交換はほとんど進行しておらず、分子内でのみ H/D 交換が進行しているという結果を得た。さらに、分子内での H/D 交換は末端オレフィン側の炭素鎖上でのみ進行していることがわかった。これらの結果は本反応がチェーンウォーキング機構で進行していることを支持している。また、このような H/D 交換が進行するためには、チェーンウォーキングの過程において cis 体および trans 体両方のアルケンパラジウム錯体を中間体として経ることが必要であり、これらの中間体が生成する反応経路が存在することも示唆された。

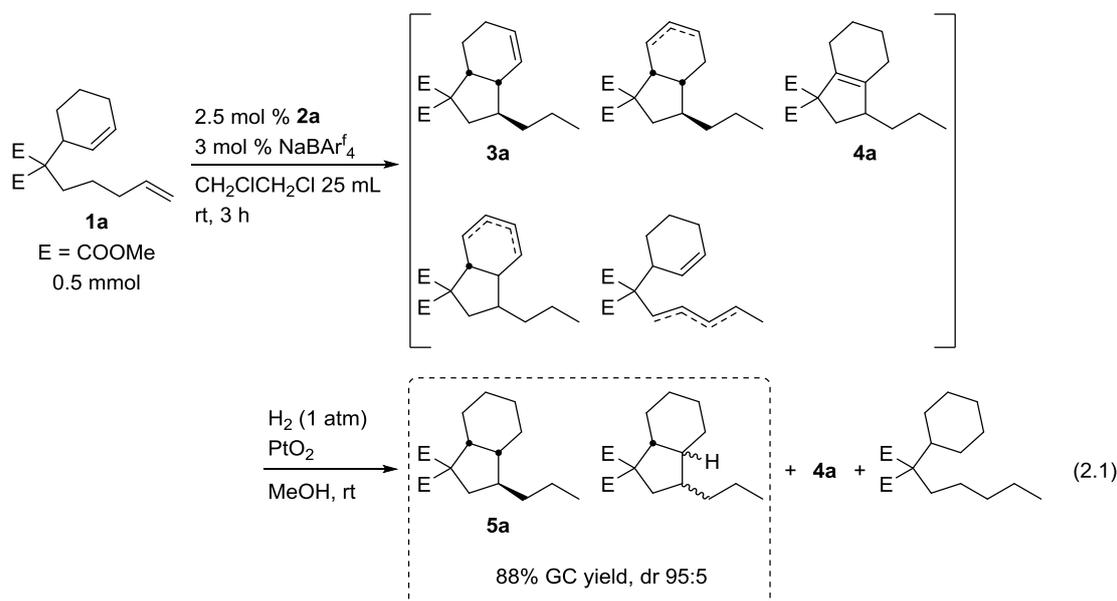
第2章 環状アルケン部位をもつ様々な1,n-ジエンの環化異性化/水素添加反応

緒言

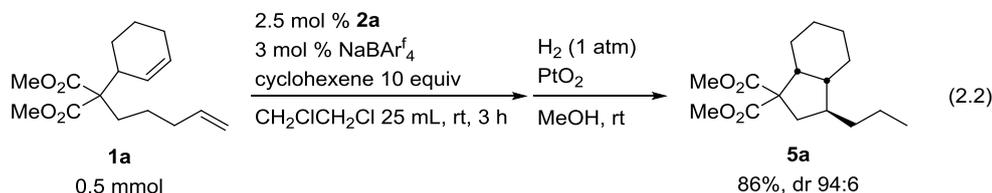
前述したように本反応では、環化異性化後の生成物として主生成物である環化体以外にも様々な異性体が生成するため、環化反応自体の効率を十分に評価することが困難であった。特に、基質によっては生成する異性体の数が多く、GC測定による定量が行えないものもあった。そこで、第1章ではこれら異性体の分離の検討を行った結果、硝酸銀含有シリカゲルを用いることにより、様々な環状アルケン部位をもつ1,n-ジエンから主生成物である環化体**3**の単離が可能となった。しかし、その一方で、この単離過程で環化体の収率が低下している可能性があり、環化生成物の効率的な解析が課題として残っていた。そこで第2章では環化異性化後の異性体混合物に対して水素添加反応を行うことで、アルケン部位の位置の異なる生成物を環化体の定量を行った。さらに、この手法を様々な骨格を有する1,n-ジエンへと適用することで、本反応の基質適応範囲に関する検討を行った。

第1節 環状1,n-ジエンの環化異性化/水素添加反応

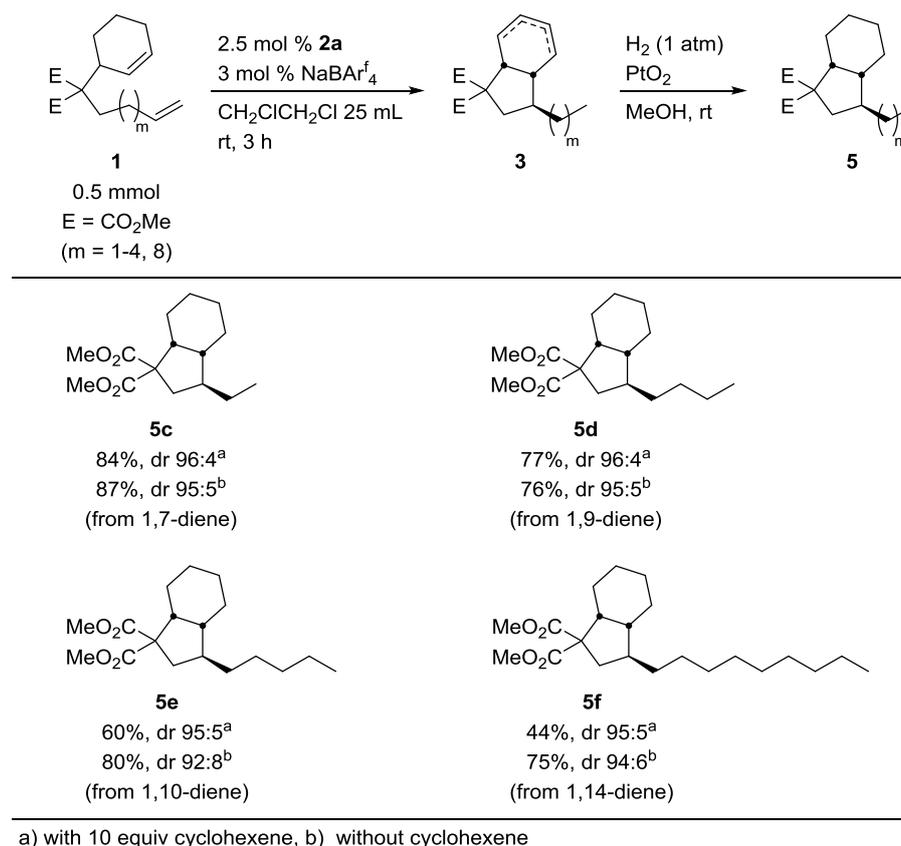
式2.1に示すように1,8-ジエン**1a**の環化異性化反応において、環化体**3a**および**4a**の他、環化後に異性化した生成物や環化体のジアステレオマーおよび非環化体などいくつかの異性体が生成する。そこで、環化異性化体の定量および生成物の単離を容易にするため、環化異性化後の混合物に対して酸化白金触媒を用いた水素添加反応によって水素化し、環化生成物を飽和体へと変換した。その結果、環化体**4a**は水素化されなかったものの、環化体**3a**およびその他の異性体は定量的に変換され、環化生成物**5a**およびそのジアステレオマーをGCによる定量により合計収率88%、ジアステレオマー比95:5で得た(式2.1)。なお、環化体**5a**の立体化学はNOESY測定により決定した。また、第1章において用いた内部1,6-ジエン**1b**をこの水素添加反応の条件によって水素化すると、環化体**5a**は生じず、飽和非環化体へと変換されることも確認しており、環化異性化反応において環化が進行した生成物のみが**5a**へと変換されていると考えられる。



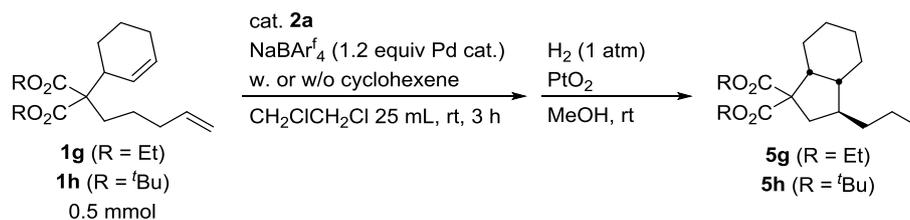
また、式 2.1 と同様の条件下において、10 当量のシクロヘキセンを添加した場合も同様に反応は進行し、収率 86%で **5a** を得た (式 2.2)。



基質のジエンの距離によるチェーンウォーキングの効率の違いを調べるため、オレフィン間の距離の異なる 1,7-から 1,14-ジエンまでの基質を用いた環化異性化反応を行った。いずれの基質においてもシクロヘキセンを添加した場合と添加せずに反応を行った場合の両方に関して検討を行った (Table 2.1)。炭素鎖の短い 1,7-ジエン **5c** を用いた場合、シクロヘキセンの添加を行った場合には、GC 収率 84%で **5c** が得られた。シクロヘキセンを添加しなかった場合にも同様に反応は進行し、87%の収率で **5c** を得た。炭素鎖を伸ばした 1,9-ジエンを用いた場合もシクロヘキセンの添加の有無に関わらず同様の収率を与え、シクロヘキセンを添加しなかった場合に環化体 **5d** が収率 77%で得られた。一方、よりオレフィン間の距離の離れた **1e** または **1f** においては、シクロヘキセンの添加によって大きく収率が低下した。この場合、アルケンの内部への異性化のみが進行した非環化体が多く得られた。**1e** または **1f** のように炭素鎖が長くなることによって、チェーンウォーキングの過程において、シクロヘキセンとのアルケン交換が進行しやすくなると考えられる。そこで、添加剤を用いずに反応を行ったところ、収率は向上し、**5e**、**5f** がそれぞれ収率 80%、75%で得られた。

Table 2.1. Cycloisomerization of 1,*n*-dienes bearing dimethyl malonate moieties

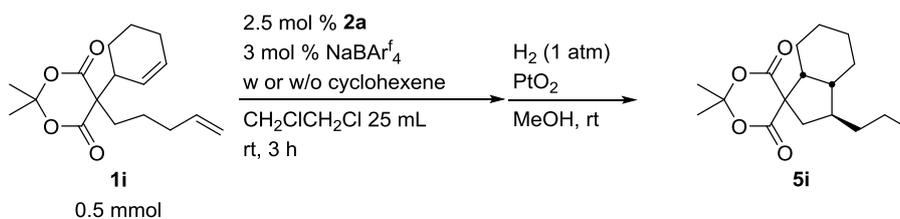
続いて、エステル部位の効果について調べるため、エチルエステル **1g**、*t*-ブチルエステル **1h** を用いた環化異性化を行った (Table 2.2)。エチルエステル **1g** を用いた場合 (entry 3, 4)には、メチルエステル **1a** を用いた場合 (entry 1, 2)と同様の収率で環化体 **5g** が得られ、特にシクロヘキセンを添加しない条件において、収率 87%で環化体 **5g** が得られた。一方、ジエン **1h** を用いた場合、触媒量を 2.5 mol % の場合 (entry 5, 6)には原料が完全に消費されなかったため、触媒量を 5 mol % に増やしたところ収率が向上し (entry 7, 8)、シクロヘキセンを用いない条件において環化体 **5h** が 80%で得られた (entry 7)。エステル部位の立体の効果に関して理由は明らかではないが、エステル部位を変えても原料がほとんど転化した状態での収率は大きく変化しなかったことから (entries 3, 5)、チェーンウォーキングおよび環化過程における影響はほとんどないと考えられる。一方、エステル部位の立体的な込み合いが大きくなることにより、原料を転化させるために多くの触媒量が必要となった。これらの結果から考えると、触媒上での原料と生成物の交換がエステル部位の立体反発により遅くなったことがひとつの理由として考えられる。また、1,6-ジエンの環化異性化反応のアルケンの解離過程において、エステル部位の配位を伴うといった報告例^{13b}もあり、これらの配位効果の低下による反応速度の低下の可能性も考えられる。

Table 2.2. Cycloisomerization of 1,8-dienes bearing various ester moieties

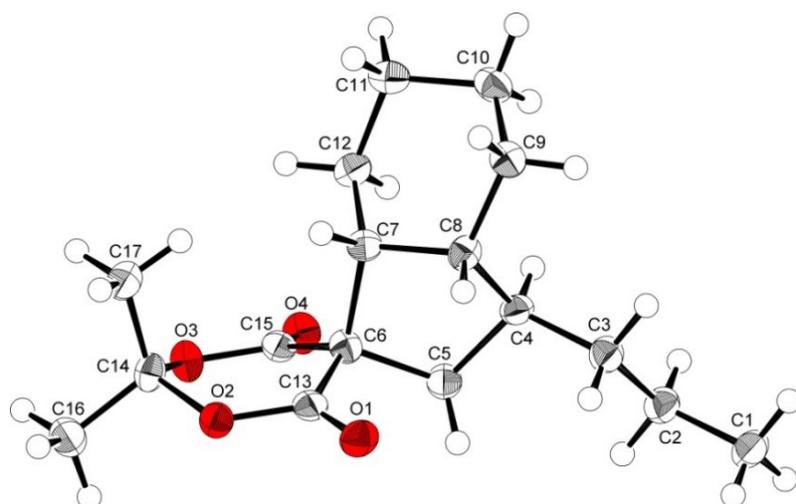
entry	R	2a	cyclohexene	GC yield
1	Me	2.5 mol %	none	88% (dr 95:5)
2		2.5 mol %	10 equiv	86% (dr 95:5)
3	Et (1g)	2.5 mol %	none	87% (dr 95:5)
4		2.5 mol %	10 equiv	83% (dr 95:5)
5	^t Bu (1h)	2.5 mol %	none	51% ^a (dr nd ^b)
6		2.5 mol %	10 equiv	41% ^a (dr nd ^b)
7		5 mol %	none	80% ^a (dr nd ^b)
8		5 mol %	10 equiv	72% ^a (dr nd ^b)

a) GC yield of major diastereomer, b) not determined

エステル部位を環状にしたメルドラム酸誘導体 **1i** を用いた場合には、シクロヘキセンを添加した場合に収率 65%で **5i** を得た。この化合物の構造は単結晶 X 線構造解析により決定しており (Figure 2.1)、3つの不斉炭素の立体化学が Table 2.3 の式に示した相対立体配置になっていることがわかり、環化体 **5a** における二次元 NMR などによる解析結果と一致することが確認できた。

Table 2.3. Cycloisomerization of 1,8-dienes bearing Meldrum's acid moiety

additive	yield of 5i
none	59%, dr 92:8
10 equiv cyclohexene	65%, dr 90:10

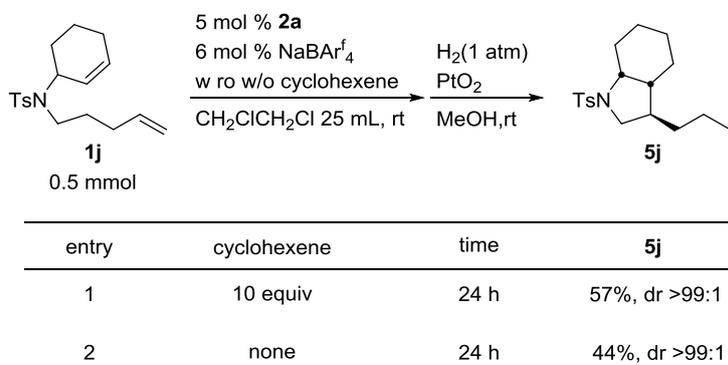


Triclinic, $P\bar{1}$
 $a = 11.0933(10) \text{ \AA}$
 $b = 11.5651(12) \text{ \AA}$
 $c = 14.6276(13) \text{ \AA}$
 $\alpha = 83.478(3)^\circ$
 $\beta = 77.578(2)^\circ$
 $\gamma = 60.886(3)^\circ$
 $R_1 = 0.0787$
 $wR_2 = 0.1513$
 $GOF = 1.074$

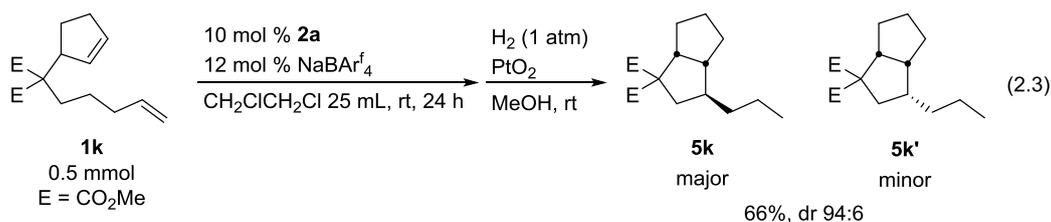
Figure 2.1. X-ray structure of **5i**.

二つのオレフィン部位を窒素原子で連結したジエン **1j** についても検討を行った。シクロヘキセンを添加しなかった場合には、環化体 **5j** の収率は 44%であったが、10 当量のシクロヘキセンを添加することで収率は 57%まで向上した (Table 2.4)。この場合シクロヘキセンを加えることにより、原料の転化率が向上したことから、原料および生成物のトシルアミド部位に捕捉された触媒をシクロヘキセンによって解離させることにより、触媒回転率が向上したと考えている。

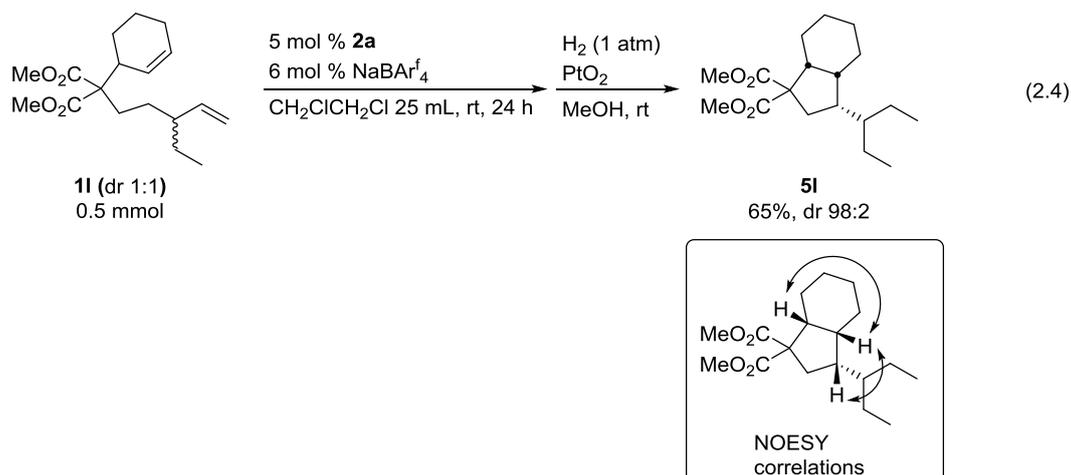
Table 2.4. Cycloisomerization of aza-1,8-diene **1j**



シクロペンテン部位と末端アルケン部位を連結させた 1,8-ジエン **1k** の環化異性化反応を行った。**1k** を用いた場合、原料消失のために、触媒量 10 mol %、24 時間の反応時間を要したが、環化体 **5k**, **5k'** が合計収率 66%、ジアステレオマー比 96:4 で得られた。これらの環化体に関しては、Curran らの報告した **5k** のプロピル基がブチル基に置き換わったビスクロ[3.3.0]オクタン誘導体¹⁶ の ¹H NMR スペクトルの化学シフトとの比較によっても構造の確認を行った。その結果、Curran らの主生成物が **5k'** と、もう一方のジアステレオマーが **5k** と類似のスペクトルを示していたことから式 2.3 に示す立体化学であると確認できた。この基質において、反応が遅い理由について知見は詳細な知見は得られていないが、原料のシクロペンテン部位または生成物の五員環上のアルケンが金属に配位することでこれらのアルケンのひずみが解消され、強い結合を形成するため、アルケンの交換が遅く、多くの触媒量を必要としたと考えている。



1,*n*-ジエンの環化異性化反応において、炭素鎖上に分岐が存在する場合に反応が進行するか確認するため、三級炭素部位をもつ 1,8-ジエン **11** の環化異性化反応を行った (式 2.4)。原料消失のために触媒量 6 mol %、24 時間の反応時間を必要としたが、環化体 **5I** を収率 65% で得た。この結果より、本反応において、三級炭素を越えてチェーンウォーキングが進行することが可能であることがわかった。なお、生成物の相対立体配置は NOESY 測定により決定しており、3 つの不斉炭素に結合する水素が全て同じ側に位置していることが確認された。



結言

本章では環状アルケン部位と末端アルケン部位をもつ様々な 1,*n*-ジエンに対して環化異性化/水素添加反応の手法を適用した。この手法を用いることにより、環化異性化反応の効率的な定量を行うことが可能になったとともに様々な環化生成物を高収率で得た。

アルケン間の距離の異なる 1,*n*-ジエンにおいて、炭素鎖の長さによる収率への影響は少なく、環化が進行するために 8 炭素分の金属の移動が必要な 1,14-ジエンの環化異性化反応を用いた場合にも効率的に反応が進行することがわかった。また、アルケンの連結部位を様々なエステル部位に変えても同様の骨格の化合物を得た。トシルアミド部位をもつジエンにおいても反応は進行し、ピロリジン誘導体を得ることができた。さらに、シクロペンテン骨格をもつジエンからはビスシクロ[3.3.0]オクタン誘導体を得られた。末端オレフィン側のアリル位にアルキル基を導入した 1,8-ジエンを用いた場合も本手法に適用可能であり、三級炭素を越えてチェーンウォーキングが進行し、分岐のアルキル基をもつ環化体を得られた。

第3章 非環状内部アルケン部位をもつ様々な1,n-ジエンの環化異性化/水素添加反応

緒言

第2章までの検討では、ジエンの一方のアルケンが環状アルケンである基質のみを用いてきた。シクロヘキセン環部位を有するジエン **1a** を用いた場合には、環化後の中間体 **XLV** において β -ヒドリド脱離によって引き抜かれる水素は紙面奥側の水素の一つしかなく、中間体 **XLVI** となる。さらに **XLVI** から異性化が進行した場合も、金属は紙面奥側に位置するため、アルケンは六員環上に限定される (Figure 3.1a)。一方、ジエンの内部アルケン側を非環状のアルケンにした場合、より複雑な結果を与えると考えられる。その推定反応機構を Figure 3.1b に示す。例えば非環状ジエン **1m** を基質に用いた場合、環状アルケン部位をもつジエンと同様に五員環形成部位まで金属が移動した中間体 **XLVIII** が生成する。続くアルケン挿入により五員環中間体 **XLIX** となる。ここからメチレン上の水素によって β -ヒドリド脱離することでアルケン中間体 **LI** となる。また **XLIX** の炭素-炭素結合の回転により **L** を経て環上の水素を引き抜くことで内部アルケン中間体 **LII** が生成する。さらに、これらの中間体からさらに異性化が進行することで様々な異性体混合物 **LIII** を与えると考えられる。

そこで非環状内部アルケン部位をもつ様々な1,n-ジエンの環化異性化反応においても、水素添加反応と組み合わせることで環化生成物の定量を行った。

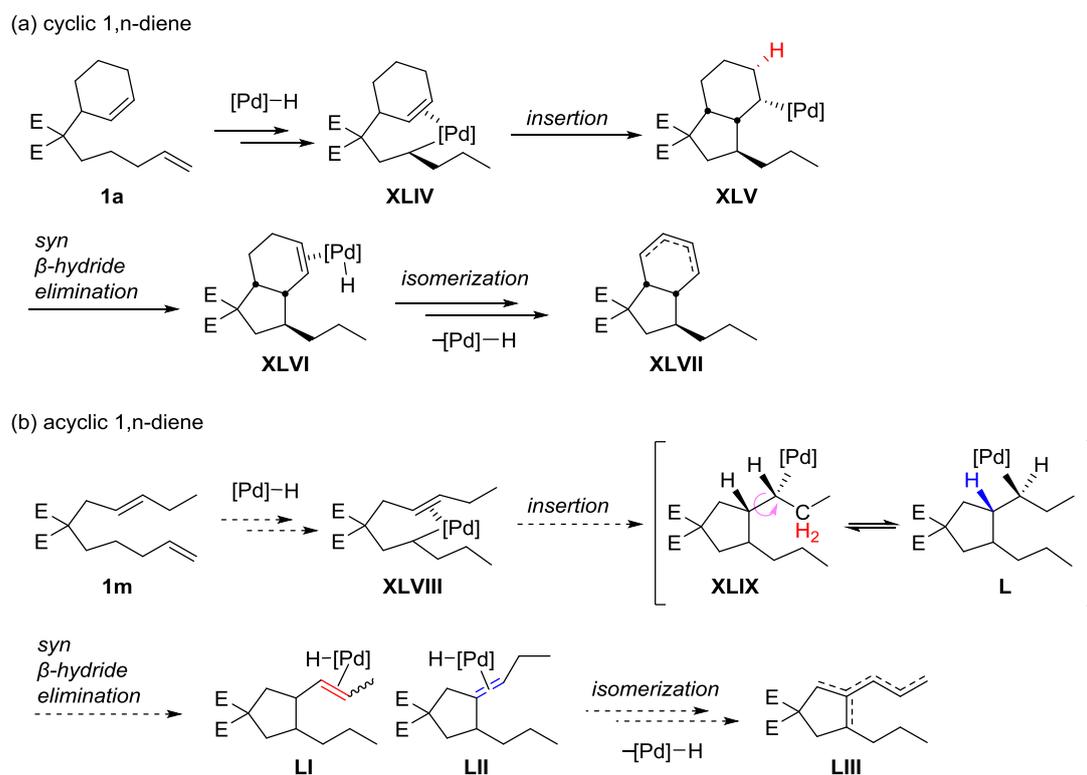
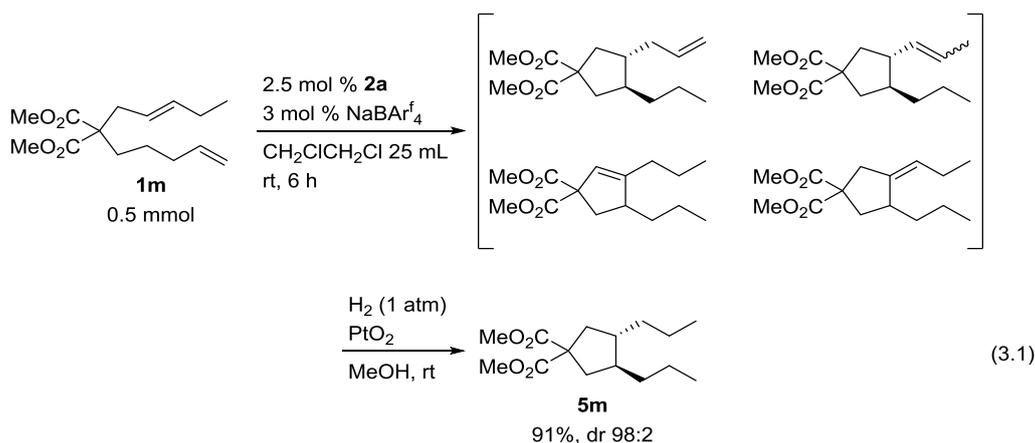


Figure 3.1. Proposed mechanism of cycloisomerization of (a) cyclic 1,n-dienes and (b) acyclic 1,n-dienes

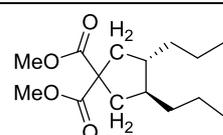
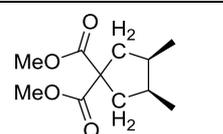
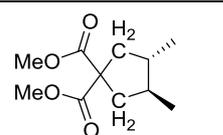
第1節 非環状内部アルケン部位をもつ 1,n-ジエンの環化異性化反応

まず内部アルケン上にエチル基をもつ鎖状 1,8-ジエンを基質に用いた検討を行った (式 3.1)。環状 1,n-ジエンと同様の環化異性化後の GC および GCMS 分析において複数の異性体ピークが観測され、面積比で 50%を超えるピークは観測されなかった。この段階での生成物の解析が困難であったため、異性体混合物に対し、酸化白金を用いた水素添加反応を行ったところ、C2 対称であるシクロペンタン誘導体が GC 収率 91%で得られた。



この生成物の立体構造を決定するため、類似の既知化合物¹⁷と¹H NMR および¹³C NMR における比較を行った (Table 3.1)。まず、¹H NMR のメチレン部位のプロトンの化学シフト値においてトランス体の化合物の化学シフト値と近い値を示した。さらに、¹³C NMR において、トランス体の既知化合物と同様にカルボニル炭素のシグナルがただ一つ観測されたことから、生成物の相対立体配置はトランスであると同定した。

Table 3.1. Comparison of NMR spectra of **5m** and similar compounds reported in literature

compound	¹ H NMR	¹³ C NMR	reference
 (5m)	δ 2.51 (dd, $J = 6.6, 13.4$ Hz, 2H) δ 1.74 (dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz, 2H)	δ 173.4 (C=O)	-
	δ 2.39 (dd, $J = 7.0, 13.6$ Hz, 2H) δ 1.95 (dd, $J = 7.0, 13.6$ Hz, 2H)	δ 173.7, 173.5 (C=O)	Ref (17a)
	δ 2.51 (dd, $J = 6.6, 13.6$ Hz, 2H) δ 1.72 (dd, $J = 10.8, 13.6$ Hz, 2H)	δ 173.8 (C=O)	Ref (17b)

この生成物の生成経路として二つの経路が考えられる。まず、環化異性化によってトランス体が選択的に生成し、水素化された経路が考えられる (Figure 3.2, path a)。この経路においては、**2a**

を用いた 1,6-ジエンの環化異性化反応において、トランス選択的に反応が進行すると推定されている^{13b}。また、三置換オレフィンを含む環化体から、水素化によって立体化学が決定する経路が考えられる(Figure 3.2, path b)。式 3.1 において、様々な異性体が生成したにもかかわらず、水素添加反応後にトランス体を選択的に得られたことから、path b においてもトランス体を選択的に与えたと考えられる。例えば、Figure 3.2 に示す三置換アルケン部位をもつ環化体 LIV の水素添加反応において、アルキル基がアキシアル位を避ける立体配座から水素化が進行することによってトランス体を与えると推定している。

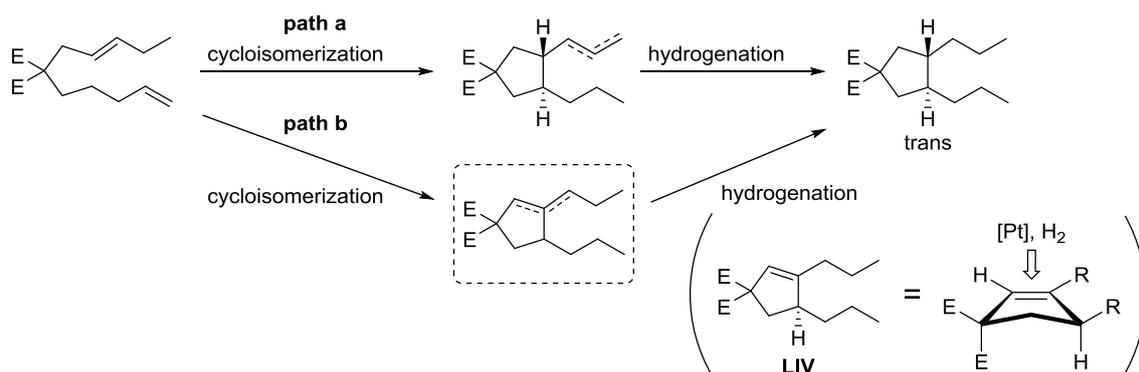
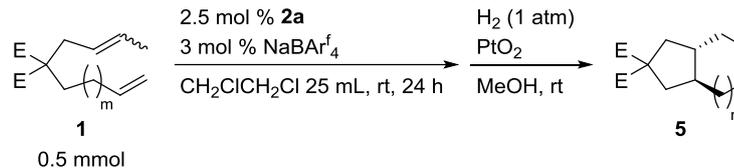
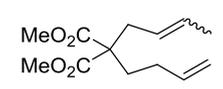
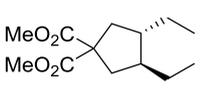
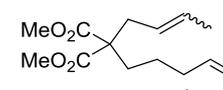
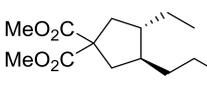
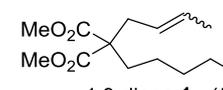
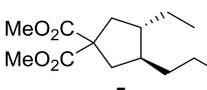
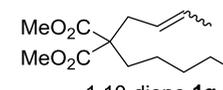
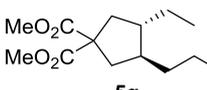
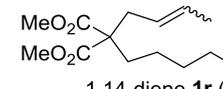
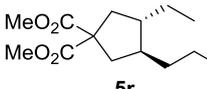


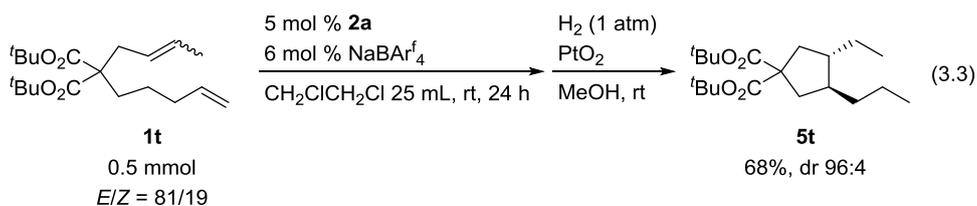
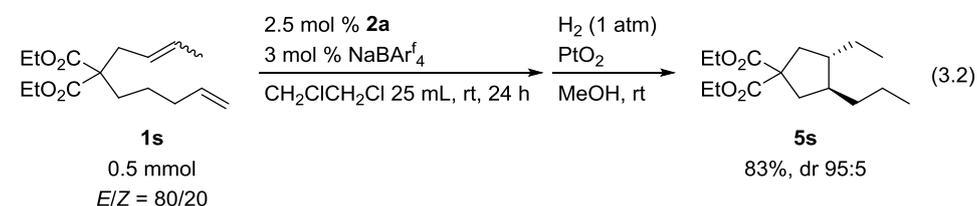
Figure 3.2. Possible pathway for Formation of 5m

続いてクロチル基をもつ 1,n-ジエンの環化異性化反応を行った (Table 3.2)。1,7-ジエン **1n** を用いた場合 GC 収率 77%で高ジアステレオ選択的にシクロペンタン誘導体 **5n** が得られた。炭素鎖を一つ伸ばした 1,8-ジエンの場合、GC 収率 91%で環化体 **5o** が得られた。さらに炭素鎖を伸ばした 1,9-ジエン **1p**、1,10-ジエン **1q** を用いても反応は進行した。五員環形成のために末端オレフィン部位から 8 炭素分の金属の移動が必要となる 1,14-ジエン **1r** においては、反応は効率よく進行し、GC 収率 80%で目的の五員環化合物 **5r** が得られた。**1n** の環化異性化反応において、**5n** の収率がそれ以外の 1,n-ジエンと比較して低かった理由として、原料が完全に消費していなかったことが挙げられる。その原因の一つとして、1,7-ジエンの末端アルケンの周辺の立体的環境がその他の 1,n-ジエンと比較して込み合っているため、錯体上での生成物と原料の交換が効率よく進行しなかったと考えられる。

Table 3.2. Cycloisomerization of 1,*n*-dienes bearing crotyl moieties

substrate	product	yield
 <p> $\text{1} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl 25 mL, rt, 24 h}]{\text{2.5 mol \% 2a, 3 mol \% NaBARf}_4} \xrightarrow[\text{MeOH, rt}]{\text{H}_2 (1 \text{ atm}), \text{PtO}_2} \text{5}$ </p> <p>0.5 mmol</p>		
 <p>1,7-diene 1n (<i>E/Z</i> = 82/18)</p>	 <p>5n</p>	77%, dr 92:8
 <p>1,8-diene 1o (<i>E/Z</i> = 82/18)</p>	 <p>5o</p>	91%, dr 97:3
 <p>1,9-diene 1p (<i>E/Z</i> = 84/16)</p>	 <p>5p</p>	89%, dr 96:4
 <p>1,10-diene 1q (<i>E/Z</i> = 80/20)</p>	 <p>5q</p>	89%, dr 96:4
 <p>1,14-diene 1r (<i>E/Z</i> = 82/18)</p>	 <p>5r</p>	80%, dr 93:7

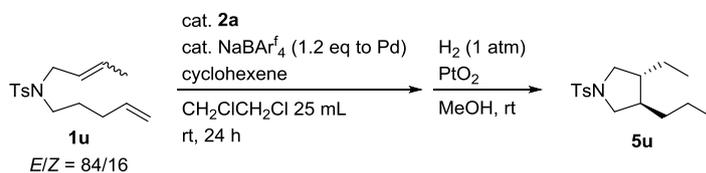
さらに、エステル部位の異なる非環状アルケン部位をもつ 1,8-ジエンに関して検討を行った (式 3.2, 3.3)。エチルエステル部位をもつ 1,8-ジエン **1s** の場合、環化体 **5s** が収率 83% で得られた。一方、*t*-ブチルエステル部位をもつジエン **1t** の場合には、触媒量 5 mol % 用いることで環化体 **5t** を 68% で得た。シクロヘキセン部位をもつ 1,*n*-ジエンの検討と同様にエステル部位を嵩高くすることによって、反応完結に多くの触媒量を必要とした。



また、トシルアミド部位をもつ 1,8-ジエン **1u** の環化異性化/水素添加反応を行った (Table 3.3)。触媒量 2.5 mol % の時には、ピロリジン誘導体 **5u** が 6% と低収率で観測された (entry 1)。第 2 章の

Table 2.4 の場合と同様にシクロヘキセンの添加が効果的であり、シクロヘキセンを 20 当量加えた場合、収率は 26%まで向上した (entry 2)。さらに触媒量を増やし、触媒量 10 mol %とした結果、環化体 **5u** を 62%で得た (entry 3)。

Table 3.3. Cycloisomerization of acyclic aza-1,8-diene **1u**



entry	2a	cyclohexene	yield
1	2.5 mol %	none	6% (dr 97:3)
2	2.5 mol %	20 equiv	26% (dr 97:3)
3	10 mol %	20 equiv	62% (dr 97:3)

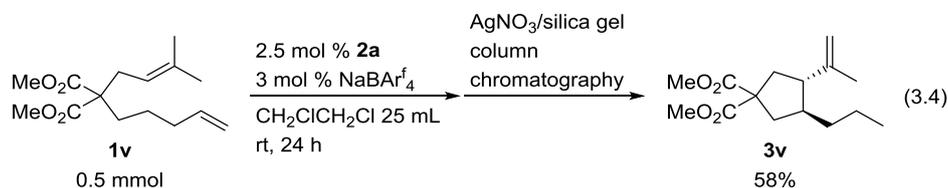
第2節 三置換アルケン部位をもつ1,8-ジエンの環化異性化反応/水素添加反応

三置換アルケン部位をもつ1,8-ジエン **1v** についても検討を行った (Table 3.4)。反応は効率よく進行し、シクロペンタン誘導体 **5v** を収率 88% で得た (entry 1)。また、1,14-ジエンを用いた場合でも収率 90% と高収率で環化体が得られた (entry 2)。この結果より本反応において、内部アルケンとして三置換アルケンでも問題なく反応が進行することがわかった。

Table 3.4. Cycloisomerization of 1,8-dienes bearing trisubstituted alkene moiety

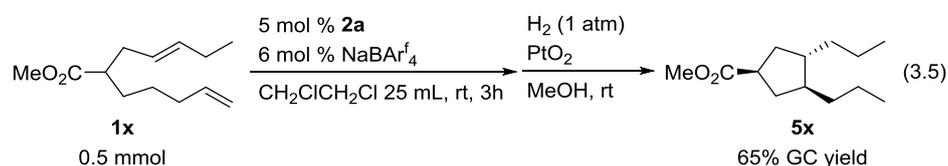
entry	diene 1	product	yield of 5
1	 1v	 5v	88% dr >99:1
2	 1w	 5w	90% dr >99:1

また、Figure 3.1 で示したように、非環状 1,n-ジエンのようなシクロヘキセン環をもたないジエンを用いた環化異性化反応の場合、複雑な異性体混合物を与える。一方、三置換オレフィン部位をもつ1,8-ジエン **1v** の環化異性化体の場合において、メチリデン部位をもつ環化体 **3v** を主生成物として与えた。そこで環化異性化後、AgNO₃/シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行ったところ、**3v** を単離収率 58% で得た (式 3.4)。



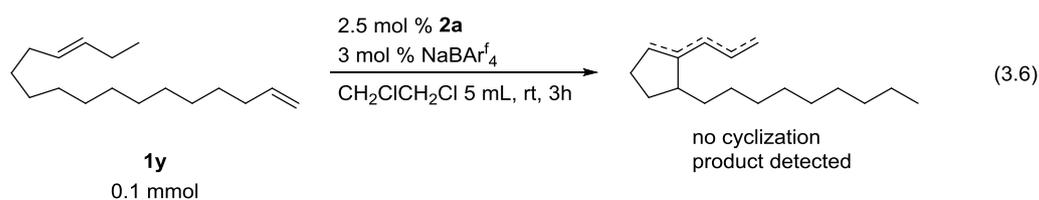
第3節 モノエステル部位をもつ1,n-ジエンの環化異性化/水素添加反応

以上までの検討では適用できるジエンとして、四級炭素部位をもつジエンやトシルアミド部位をもつ基質に限られていた。そこで反応の進行に四級炭素部位が必要であるか確認するために、モノエステル **1x** を用いて反応を行った。ジエステル **1m** の場合と比較して、反応性が低く、原料消失のために触媒量 5 mol % を必要としたが、環化体 **5x** が 65% で得られた (式 3.5)。原料は完全に転化したにもかかわらず、環化体の収率が低い結果となったのは、まず、三級炭素の存在のため、チェーンウォーキングによる金属の移動がより広範囲に起こったことが考えられる。実際に、環化異性化後の粗生成物の ¹H NMR において、 α , β -不飽和エステルに対応するピークが観測された。また、置換基の立体反発によって反応点が接近することにより結合形成が促進される Thorpe-Ingold 効果¹⁸の影響が **1m** の場合と比べて小さくなることで環化体の収率が低下したことも考えられる。

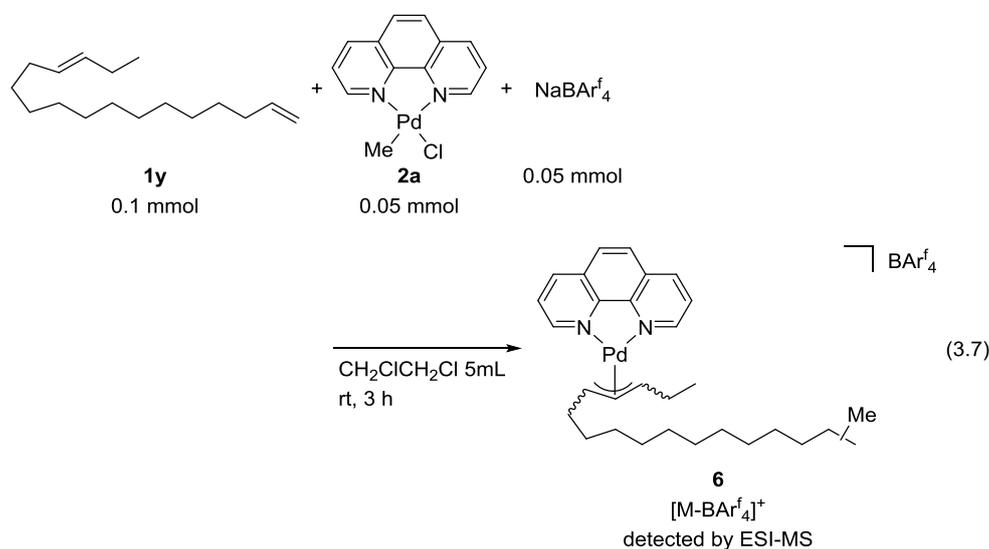


第4節 連結部位にメチレン基のみをもつ1,14-ジエンの環化異性化反応

さらにアルケンの連結部位の効果を調べるため、メチレン鎖のみで二つのオレフィン部位を連結したジエン **1y** を用いた検討を行った。反応開始 3 時間後、GCMS による解析を行ったところ、環化体は観測されず、原料のみが観測された (式 3.6)。原料以外の化合物が観測されなかったことから、**1y** と **2a** が反応することで触媒の失活が起きていると考えた。



そこで、**1y** と化学量論量の **2a** をシュレンクフラスコ中において反応させた後、濃縮、ヘキサンによる洗浄、塩化メチレンによる抽出、ろ過を行ったところ、錯体 **6** を異性体混合物で得た (式 3.7)。この混合物の ESI-MS スペクトルを測定したところ、錯体 **6** から BAr^f_4 の質量を除いたカチオン性パラジウム部位の分子量が観測された。



また、この生成物の $^1\text{H NMR}$ から主生成物ともう一つの異性体と予想されるピークが δ 4-6 付近に 3:1 の強度で観測された (Figure 3.3)。これらの異性体の $^1\text{H NMR}$ または $^{13}\text{C NMR}$ における化学シフトを Table 3.5 の entries 1, 2 に示す。これらの値とフェナントロリン配位子またはビピリジル配位子をもつ類似の π -アシルパラジウム錯体の文献値¹⁹との比較を行った。entry 1 では主生成物である異性体のピークを示した。この異性体の $^1\text{H NMR}$ と **LV** および **LVIII** の $^1\text{H NMR}$ スペクトルの化学シフトが比較的近い値を示した。また、 $^{13}\text{C NMR}$ における化学シフトも近い値となった。また、entry 2 に示した **6** のもう一つの異性体においては **LVII** と比較的近い値を示した。比較した化合物の骨格がやや異なるため、十分な比較が行えていないが、以上の結果より図示している π -アシルパラジウム錯体 **6** が生成することで触媒の失活が起こっていると考えている。

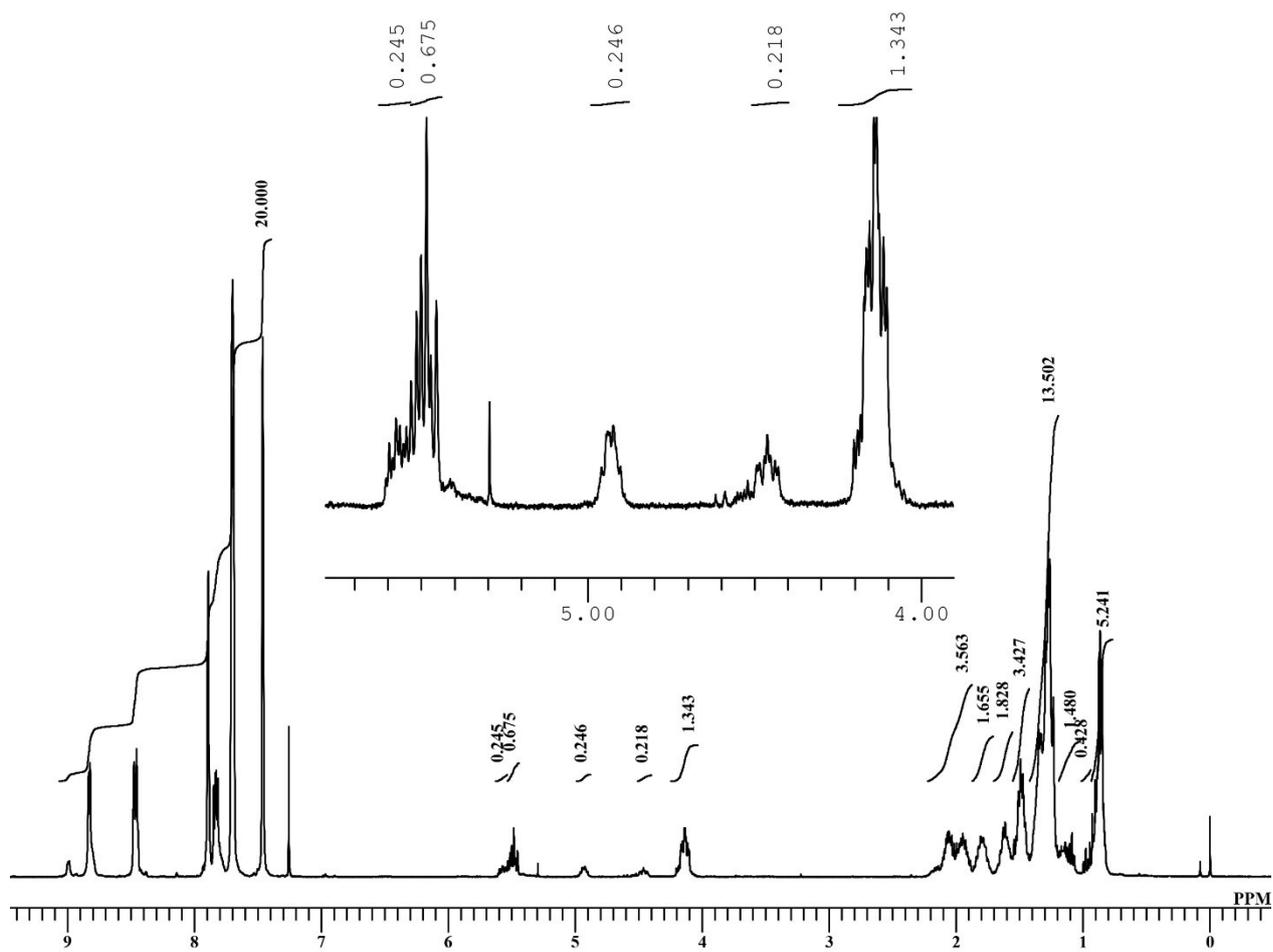
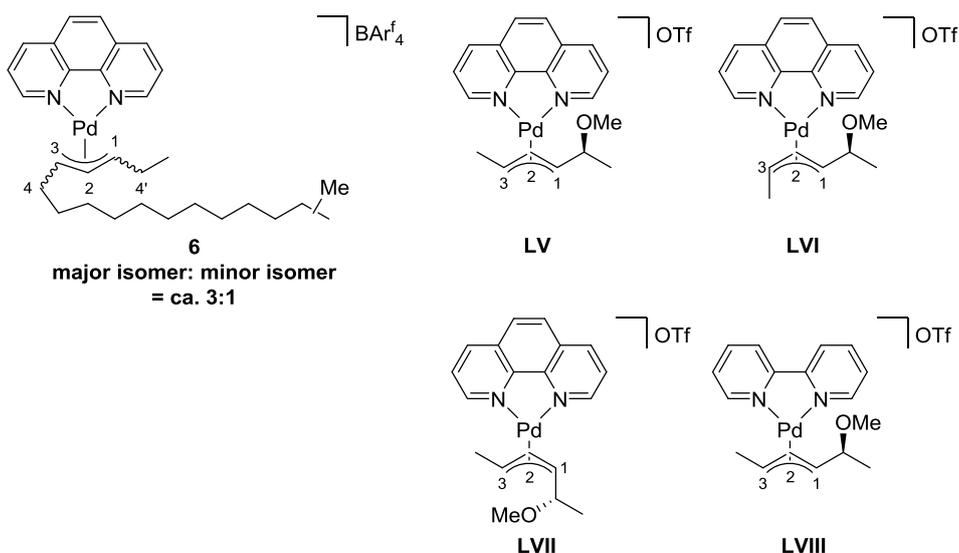


Figure 3.3. ^1H NMR spectrum of 6

Table 3.5. Comparison of NMR data of π -allyl complex **6** and similar complexes reported in literature¹⁹



entry	complex	¹ H NMR	¹³ C NMR
1	6 (major isomer)	δ 5.44-5.54 (m, 1H, H2), 4.05-4.23 (m, 2H, H1, H3) 1.87-2.13 (m, 4H, H4, H4')	δ 115.1 (C2), 81.3 (C1, C3)
2	6 (minor isomer)	δ 5.54-5.62 (m, 1H, H2), 4.88-4.99 (m, 1H, H1 or H3'), 4.50-4.58 (m, 1H, H1 or H3')	-
3	LV	δ 5.65 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H2) 4.36 (ddq, J = 11.7, 0.8 Hz, 1H, H3) 4.32 (ddd, J = 11.7, 2.4, 0.8 Hz, 1H, H1)	-
4	LVI	δ 5.72 (dd, J = 12.7, 7.2 Hz, 1H, H2) 5.46 (dq, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H, H3) 4.44 (dd, J = 12.7, 7.2 Hz, 1H, H1)	-
5	LVII	δ 5.77 (dd, J = 12.6, 7.9 Hz, 1H, H2) 4.79 (dd, J = 8.7, 7.9 Hz, 1H, H1) 4.63 (dq, J = 12.6, 7.9 Hz, 1H, H3).	-
6	LVIII	δ 5.50 (dd, J = 11.5, 11.5 Hz, 1H, H2) 4.21 (dq, J = 11.5, 6.1 Hz, 1H, H3) 4.02 (dd, J = 11.5, 6.4 Hz, 1H, H2)	δ 114.0 (C2), 79.8 (C1), 77.9 (C3)

6 の推定生成機構を Figure 3.4 に示す。まず、メチルパラジウム錯体が **1y** の末端アルケンと反応することにより、アルキルパラジウム中間体 **LIX** が生成する。この付加段階において、メチル基は末端と内部炭素どちらにも付加する可能性がある。¹H NMR による末端メチル基のピークの解析からこの段階の選択性は高くないと予想される。生成した中間体 **LIX** からチェーンウォーキングが進行することにより、環化することなくもう一方の内部アルケンの隣まで金属が移動し **LX** となる。さらにアルケンが配位することによりπ-アリルパラジウム錯体 **6** が生成したと予想される。

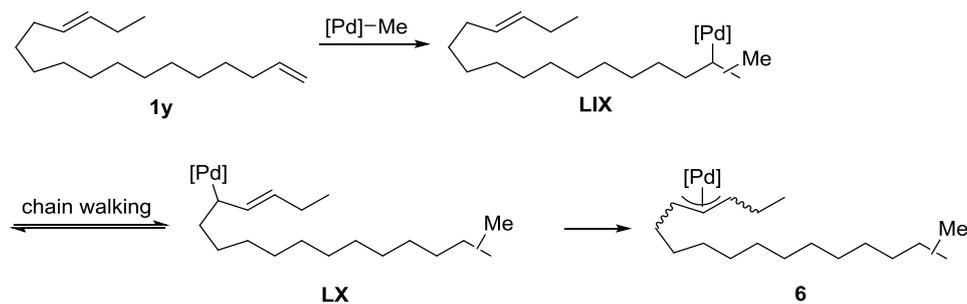


Figure 3.4. Proposed mechanism of formation of π-allyl complex **6**

第5節 プロスタンの合成

1,*n*-ジエンの環化異性化反応を利用してプロスタグランジンの炭素骨格であるプロスタン **10** の合成を試みた (Figure 3.4)。1,12-ジエン **7** の環化異性化/水素添加反応を行い、GPC による精製後、環化体 **8** が単離収率 57% で得られた。環化体 **8** と副生成物である非環化体の分離が困難であったため、収率は中程度にとどまった。さらに化合物 **8** を加水分解して、ジカルボン酸 **9** に変換した。その後、脱炭酸および Barton 脱炭酸を行い、四級炭素をメチレン基へと変換することでプロスタン **10** を 61% (4 工程) で得た¹⁹。

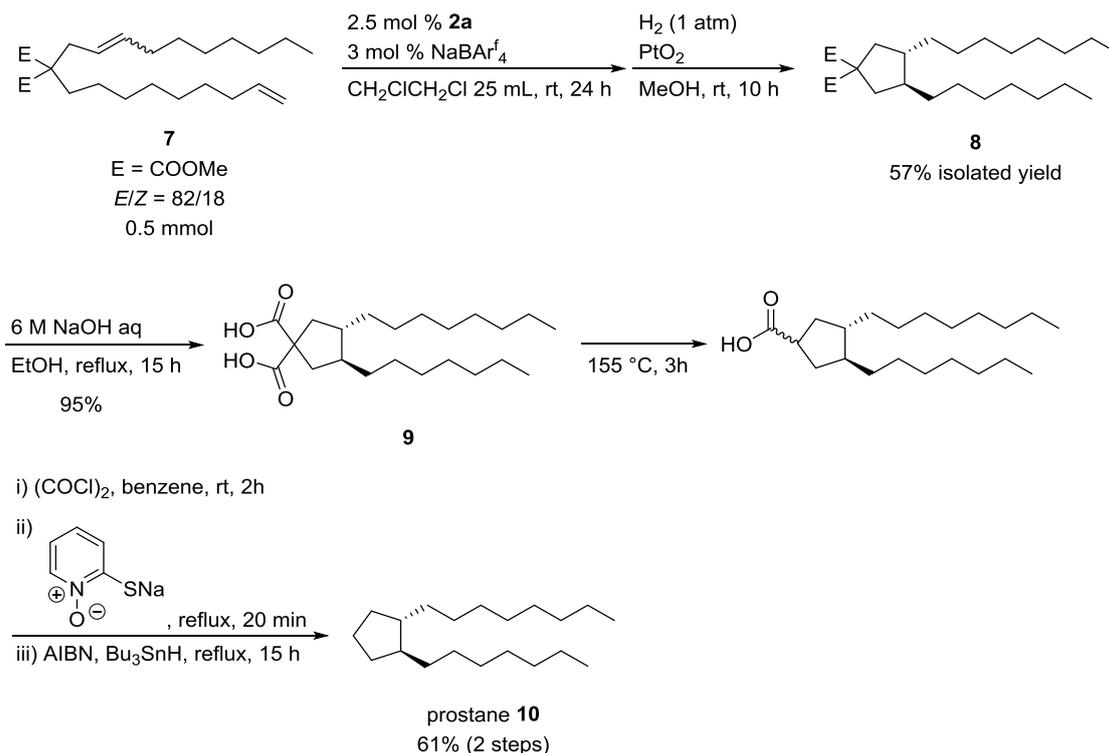


Figure 3.5. Synthesis of prostane **10**

結言

本章では、非環状内部オレフィン部位をもつ 1,*n*-ジエンの環化異性化/水素添加反応について検討を行った。

環状内部アルケン部位をもつジエンの場合と比較して環化異性化後に複雑な異性体混合物を与えたが、水素添加反応と組み合わせることにより、単純なシクロペンタン骨格およびピロリジンの合成にも本手法が適用可能であることがわかった。基質の内部オレフィンとして、二置換オレフィンに加えて、三置換オレフィンが適用可能であった。また、連結部位をモノエステルに変えたジエンを用いても環化体を得られ、連結部位が四級炭素やトシルアミド以外でも環化異性化が進行することがわかった。一方、連結部位をメチレン基とした場合は環化反応が進行しなかった。この場合には、環化が進行せずに金属が内部オレフィン側まで移動し、 π -アリルパラジウム錯体を形成し、触媒の失活が起きていると考えている。また、対応する 1,12-ジエンより環化異性化/水素添加反応および数工程の誘導化を経て、生理活性物質として知られるプロスタグランジンの基本炭素骨格を構築することにも成功した。

第四章 ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を用いた 1,n-ジエンの環化異性化反応

緒言

第3章までの検討において、1,10-フェナントロリンを配位子としてもつパラジウム錯体を触媒として用いてきた。しかし、本反応における錯体上の配位子の影響に関する十分な知見は得られておらず、特に非対称型二座配位子を用いた検討は行っていない。そこで、著者はフェナントロリン配位子とは異なる含窒素二座配位子を有するパラジウム触媒を用いた検討を行うことによって、さらなる反応性の向上とより精密な反応の制御を目指した。

特に著者は非対称型含窒素二座配位子として、ピリジン-オキサゾリン配位子に注目した。その他の含窒素二座配位子として、ビピリジル配位子やビスオキサゾリン配位子などの対称型含窒素二座配位子が知られているが、これらの配位子は電子のおよび立体的に反応を制御する場合、どちらか一方の因子しか調節できない場合が多い。一方、ピリジン-オキサゾリン骨格は2-シアノピリジン (Figure 4.1a)²⁰ および 2-ピリジンカルボン酸誘導体 (Figure 4.1b)²¹ とアミノ酸誘導体から合成されるため、様々な置換基を配位子上に導入することができ、主にピリジン環上の4位の置換基による電子的效果およびオキサゾリン環上の4位の置換基による立体的効果によって反応を制御することができるという特徴をもつことから注目を集めている。特に、アミノ酸誘導体由来から配位子に不斉炭素を導入することが可能であり、特にパラジウム触媒を用いた不斉反応において利用されている^{7, 22a, 23-25}。

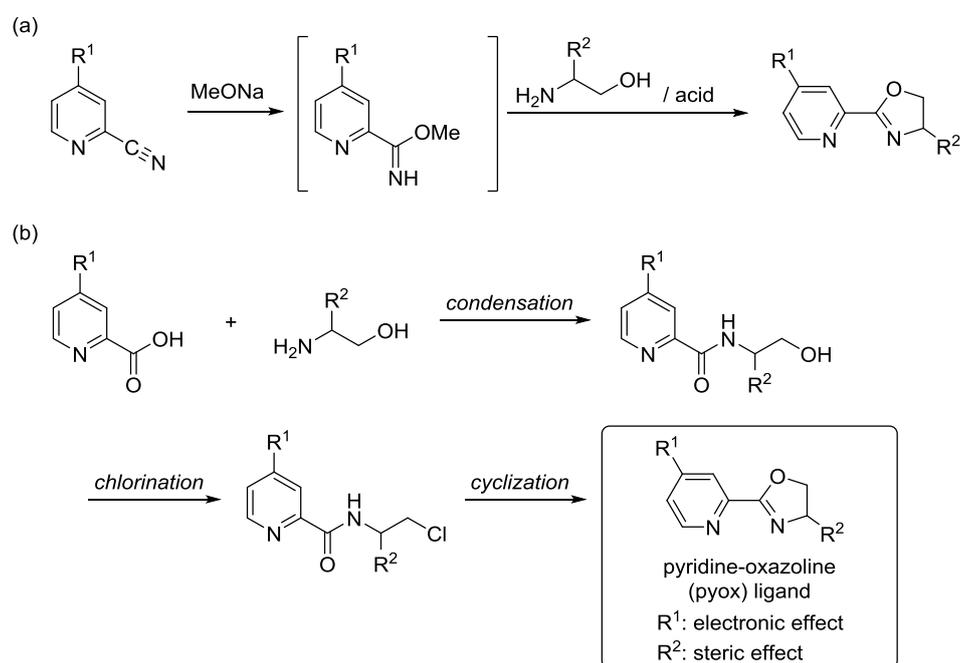
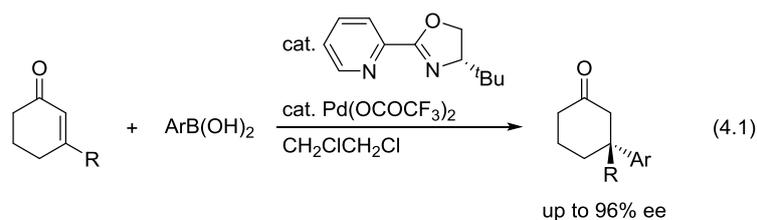


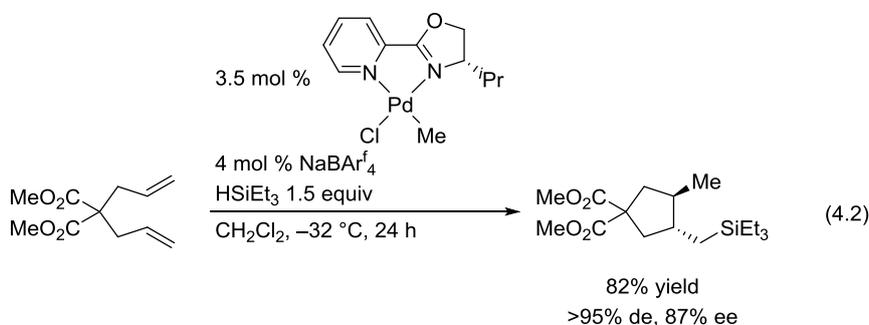
Figure 4.1. Synthetic method of pyridine-oxazoline ligands

例えば、最近、Stoltzらはピリジン-オキサゾリン配位子を用いることで、環状 α , β -不飽和カルボニル化合物への共役付加による不斉四級炭素の構築を達成している (式 4.1)²³。この反応では様々な二座配位子のなかでもピリジン-オキサゾリン配位子を用いた場合に、特に高いエナンチオ選択性をもってアリール基を導入可能であることを明らかにしている。



また、式 0.16, 0.17 で示したように Sigman らは、ピリジン-オキサゾリンパラジウム触媒を用いたアルケン部位をもつアルコールの不斉 Mizoroki-Heck 反応を報告している⁷。この報告でも、アルケン部位へのアリール基の付加が高エナンチオ選択的に進行している。また、この反応ではチェーンウォーキングを経た異性化反応がアリール基の付加後に進行することが報告されており、ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を用いてもチェーンウォーキングが進行することを示している。つまり、1,n-ジエン類の環化異性化反応において、ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を用いることで、フェナントロリンパラジウム錯体と同様にチェーンウォーキングを進行することが示唆されている。

ピリジン-オキサゾリン配位子を用いたジエン類の環化反応も報告されている (式 4.2)。Widenhoefer らは 1,6-ジエンのヒドロシリル化・環化反応において、ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を用いることで不斉反応へと展開している²⁴。この結果は、ピリジン-オキサゾリン配位子を用いても、1,n-ジエン類の環化異性化反応と同様の環化過程が効率的に進行し得るだけでなく、不斉反応への展開も可能であることを示すものである。



一方、第 1 章で不斉炭素をもつ環状 1,n ジエンの環化異性化反応において、ジアステレオ選択的に反応が進行したことを述べた。この結果はチェーンウォーキングにより五員環形成部位の炭素を選ぶだけでなく、立体的に結合しやすい炭素-水素結合を選択的に炭素-炭素結合へと変換が可能であることを示している (Figure 4.2a)。そこで、第 3 章で用いたプロキラルな非環状ジエンの環化異性化反応において、もし不斉配位子をもつパラジウム錯体を用いれば、1,n-ジエンの環化異性化反応をエナンチオ選択的に進行させることが可能になると考えた (Figure 4.2b)。特に、単純なメチレン部分における炭素-水素結合の炭素-炭素結合への不斉変換が可能となると期待できる。

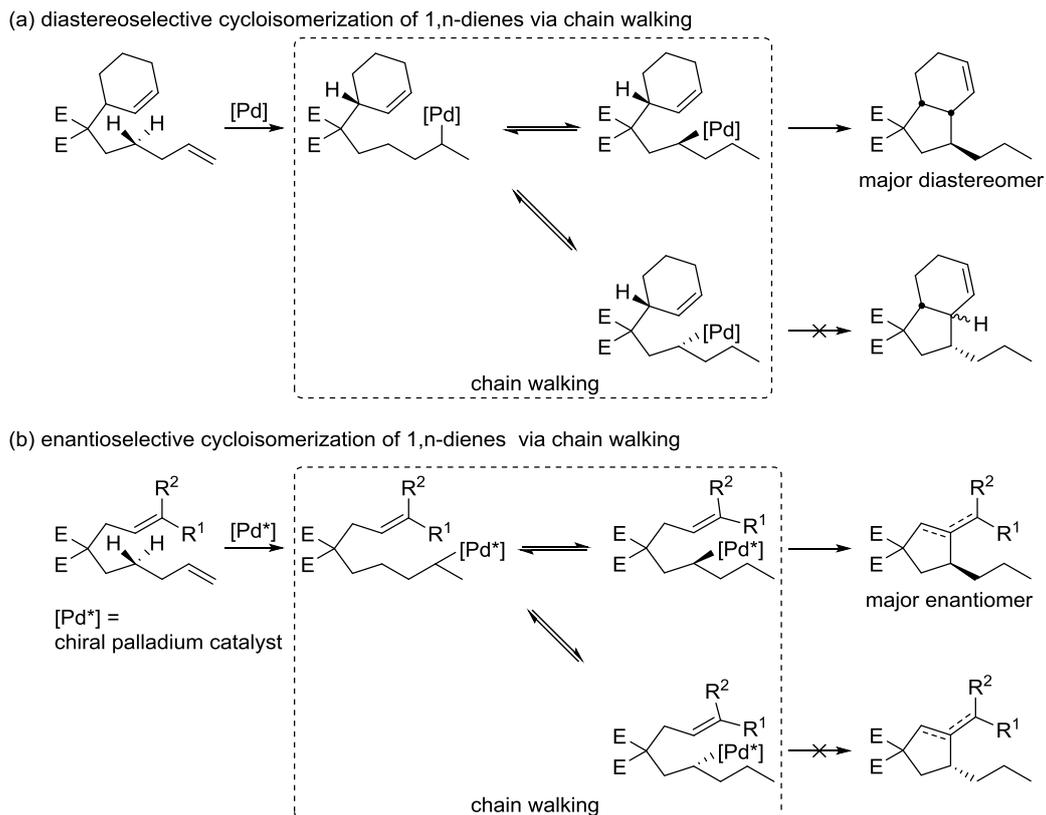


Figure 4.2. (a) diastereoselective and (b) enantioselective cycloisomerization of 1,n-dienes

sp^3 炭素-水素結合の直接的官能基化反応の発展に伴い²、最近では sp^3 炭素-水素結合の炭素-炭素結合への変換反応に関する研究が行われてきた²⁶。主な形式としては、(i) 金属カルベノイド種の炭素-水素結合への挿入反応、(ii) 脱水素を経る反応、(iii) 1,5-ヒドリドシフトを経る反応、(iv) 炭素-水素結合から直接炭素-金属結合の形成を経る反応などが挙げられる。一方、Figure 4.2 に示したように反応点開始から離れた位置に金属を移動させることによりメチレン部位の一方をエナンチオ選択的に官能基化することが可能となれば、新たな sp^3 炭素-水素結合の不斉官能基化反応の手法となり得る。

そこで著者は 1,n-ジエンの環化異性化反応において、フェナントロリン配位子に変えて同じ含窒素二座配位子であるピリジン-オキサゾリン配位子を用いることで、(i) 反応性の向上および (ii) 不斉反応への展開を目指した。

第 1 節 ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を用いた様々な 1,n-ジエンの環化異性化/水素添加反応

はじめにピリジン-オキサゾリン錯体(pyox)PdMeCl (**2b**)を触媒として用いた 1,n-ジエン類の環化異性化反応について検討を行い、フェナントロリンパラジウム錯体を用いた場合との比較を行った(Table 4.2-4.4)。反応条件はそれぞれの基質におけるフェナントロリンパラジウム錯体を用いた場合の最適条件を適用した。Table 4.2-4.4 では、ピリジン-オキサゾリン錯体 **2b** を用いた結果とフェナントロリン錯体(phen)PdMeCl(**2a**)を用いた場合の結果を併せて示している。

まず、非環状内部オレフィン部位をもつ 1,n-ジエンについて検討を行った。1,8-ジエン **1o** の環化異性化反応では、収率 93%、ジアステレオマー比 88:12 で環化体 **5o** を得た (Table 4.2, entry 1)。また、1,14-ジエン **1r** を用いた場合にも、**5r** が収率 89%で得られた (entry 2)。これらの結果は、フェナントロリンパラジウム錯体を用いた場合に見られた 1,8-ジエンから 1,14-ジエンへと炭素鎖を伸長したときの収率の低下を抑制できることを示しており、チェーンウォーキング過程の効率自体が向上している可能性を示唆するものである。一方、エステル部位をエチルエステルおよび、*t*-ブチルエステルとした場合には、収率の低下が見られた (entries 3,4)。また、トシルアミド部位をもつジエン **1u** を用いた場合にも収率は低下した。

Table 4.2. (pyox)PdMeCl catalyzed cycloisomerization of acyclic 1,n-dienes

Reaction scheme: Diene **1** (0.1 mmol) reacts with 2.5 mol % **2b** and 3 mol % NaBAR₄^f in CH₂ClCH₂Cl (5 mL) at room temperature for 24 h, followed by H₂ (1 atm) and PtO₂ in MeOH, to yield product **5**. The structure of catalyst **2b** is (pyox)PdMeCl.

entry	diene	product	yield (dr) obtained with 2b	yield (dr) obtained with 2a ^c
1	<p>1o <i>E/Z</i> = 81/19</p>	<p>5o</p>	93% (88:12)	91% (97:3)
2	<p>1r <i>E/Z</i> = 82/18</p>	<p>5r</p>	89% (89:11)	80% (93:7)
3	<p>1s <i>E/Z</i> = 80/20</p>	<p>5s</p>	76% (90:10)	83% (95:5)
4 ^a	<p>1t <i>E/Z</i> = 81/19</p>	<p>5t</p>	56% (nd)	68% (96:4)
5 ^b	<p>1u <i>E/Z</i> = 80/20</p>	<p>5u</p>	47% (76:24)	62% (93:7)

a) 5 mol Pd cat., 6 mol % NaBA^f

b) 10 mol % Pd cat., 12 mol % NaBA₄^f, 20 equiv cyclohexene

c) described in chapter 3

続いて、三置換アルケン部位をもつ 1,n-ジエンの環化異性化反応について反応を行った (Table 4.3)。ジエン **1v** を用いた場合、環化体 **5v** が収率 89% で得られ、フェナントロリンパラジウム錯体を用いた場合と同程度の収率を与えた。一方、1,14-ジエン **1w** を用いた場合には収率 93% と高収率で **5w** が得られ (entry 2)、フェナントロリンパラジウム触媒を用いた場合よりも収率が向上した。

Table 4.3. (pyox)PdMeCl catalyzed cycloisomerization of 1,n-dienes bearing trisubstituted olefin

entry	diene	product	yield (dr) obtained with 2b	yield (dr) obtained with 2a ^a
1	 1v	 5v	89% (>99:1)	88% (>99:1)
2	 1w	 5w	93% (>99:1)	90% (>99:1)

a) described in chapter 3

次に、環状オレフィン部位をもつ 1,n-ジエンに関する検討を行った (Table 4.4)。シクロヘキセン環部位をもつ 1,8-ジエン **1a** の反応は収率 80%で環化体 **5a** を与え、フェナントロリンパラジウム錯体を用いた場合と比較して収率はやや低下した (entry 1)。また、シクロヘキセンを添加した場合、フェナントロリンパラジウム錯体を用いた反応では大きな収率の差は見られなかったが、ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を用いた反応では大きく収率が低下した (entry 2)。この場合、原料が完全に消費しておらず、シクロヘキセンが触媒へ強く配位することによって、アルケン交換が起こりにくくなり収率の低下が見られたと考えている。環状 1,14-ジエン **1f** を用いた場合には **5f** の収率は 81%へと向上した。一方、シクロペンテン部位をもつ 1,8-ジエン **1k** の反応では、生成物 **5k** の収率は 37%へと低下した (entry 4)。

Table 4.4. (pyox)PdMeCl catalyzed cycloisomerization of cyclic 1,n-dienes

entry	diene	product	yield (dr) obtained with 2b	yield (dr) obtained with 2a ^c
1			80% (98:2)	88% (95:5)
2 ^a			63% (98:2)	86% (95:5)
3			81% (98:2)	75% (94:6)
4 ^b			37% (95:5)	66% (94:6)

a) with 10 equiv cyclohexene

b) 10 mol % Pd cat., 12 mol % NaBARf₄, 24 h

c) described in chapter 2

以上の結果をまとめると、フェナントロリン錯体を用いた場合とは異なり、ピリジン-オキサゾリン錯体を用いた場合、1,8-ジエンから 1,14-ジエンへと炭素鎖を伸ばしても収率は同程度および高い収率で環化体を与えた。このことから、ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体はフェナントロリン錯体と比較して、チェーンウォーキング過程自体の効率を向上させられると考えられる。一方、触媒上の基質や添加剤が金属から解離しにくくなることで、原料転化率の低下が観測される場合もあり、チェーンウォーキングの効率が高い一方で、触媒回転率の低下に繋がる場合もあると推測している。ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を用いた場合に、チェーンウォーキン

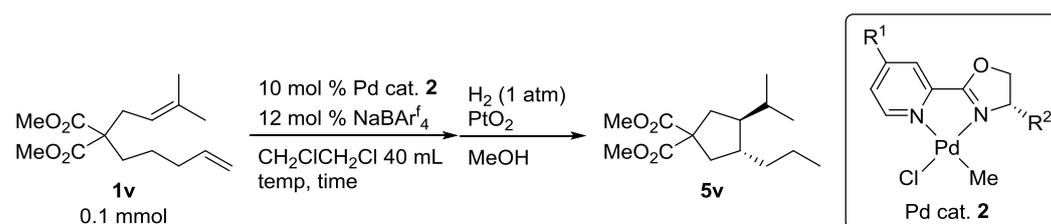
グの効率が向上すると同時に、アルケンの交換過程が遅くなるという実験結果から考察すると、オキサゾリン部位が平面からやや歪むことにより、二つ目のアルケンが接近しづらくなったことが原因と考えている。

第 2 節 ピリジン-オキサゾリン配位子パラジウム触媒を用いた 1,n-ジエンの不斉環化異性化/水素添加反応

第 1 節では、フェナントロリンパラジウム錯体と同様にピリジン-オキサゾリンパラジウム触媒が鎖状の 1,n-ジエン類の環化異性化反応に適用可能であることがわかった。そこで、ピリジン-オキサゾリン配位子上に不斉炭素を導入することで、本環化異性化反応の不斉反応への展開を試みた。なお、本節における生成物の絶対立体配置は決定できていないが、式 4.2 に示した Widenhoefer らの報告した 1,6-ジエンのヒドロシリル化/環化反応²⁴における絶対立体配置と同様のものとして図示している。

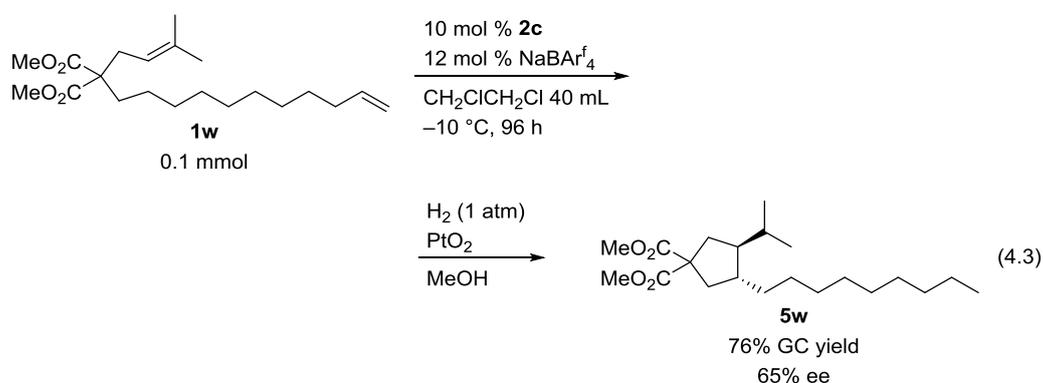
まず、基質として 1,8-ジエン **1v** を用いて条件の検討を行った (Table 4.5)。オキサゾリン環上に *t*-ブチル基を導入したパラジウム触媒 **2c** の存在下、室温で 24 時間反応を行ったところ、収率 67%、26% ee で環化体 **5v** を与えた (entry 1)。続いて、反応温度を -10 °C にしたところ、**5v** の収率は 47% へと低下したものの、エナンチオマー過剰率は 65% ee へと向上した (entry 2)。反応温度の低下により原料転化率も低下したことから、反応時間を延長したところエナンチオマー過剰率は変化せず、収率が向上した (entries 3,4)。特に、反応時間を 96 時間にした場合に、収率 62%、65% ee で環化体 **5v** を与えた (entry 4)。配位子の不斉炭素上の置換基を *i*-プロピル基に変えたところ、収率は 77% と向上したが、エナンチオマー過剰率は 57% ee と低下した (entry 5)。配位子の電子的効果を変化させることを目的として、ピリジン環上にトリフルオロメチル基を導入した錯体 **2e** を用いたところ、収率はやや向上したものの、不斉収率は 55% と低下した (entry 6)。また、entry 7 ではメトキシ基を導入した錯体 **2f** を触媒として用いたところ、環化体 **5v** が収率 60%、60% ee で得られ、entry 4 と比較して、収率およびエナンチオ選択性ともに低下した。

Table 4.5. Asymmetric cycloisomerization of 1,8-diene **1v**



entry	Pd cat.	R ¹	R ²	temp	time	yield	ee
1	2c	H	^t Bu	rt	24 h	67%	26%
2	2c	H	^t Bu	-10 °C	24 h	47%	65%
3	2c	H	^t Bu	-10 °C	48 h	56%	65%
4	2c	H	^t Bu	-10 °C	96 h	62%	65%
5	2d	H	ⁱ Pr	-10 °C	96 h	77%	57%
6	2e	CF ₃	^t Bu	-10 °C	96 h	68%	55%
7	2f	OMe	^t Bu	-10 °C	96 h	60%	60%

また、1,14-ジエン **1w** を用いた不斉環化異性化/水素添加反応も同様に行った (式 4.3)。Table 4.4, entry 4 の条件の下反応を行ったところ、収率 76%、65% ee で環化体 **5w** を得た。



結言

本章ではピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を触媒として用いた 1,*n*-ジエンの環化異性化反応について述べた。

ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体 **2b** を用いた場合でも、フェナントロリンパラジウム錯体 **2a** と同様に、様々な 1,*n*-ジエンから五員環化合物を与えることが分かった。特に、オレフィン間の距離を伸ばしても収率の低下はほとんど観測されず、チェーンウォーキング過程の効率自体はフェナントロリンパラジウム錯体よりも高いことが示唆された。

また、ピリジン-オキサゾリン配位子上に不斉炭素を導入した錯体 **2c-f** を用いて不斉反応への展開を行った。その結果、ジエン **1v** および **1w** の環化異性化反応において、エナンチオ選択的に反応が進行し、中程度の不斉収率で環化体 **5v** および **5w** を与えた。

結論

本研究では、チェーンウォーキングを利用することにより、既存の手法では結合構築困難な炭素上における結合構築法の開発を行った。特に、パラジウム触媒を用いることにより、チェーンウォーキングをジエン類の環化異性化反応へ組み込むことが可能となり、様々な 1,n-ジエンから五員環骨格を構築することに成功した。

第 1 章ではシクロヘキセン環および末端アルケン部位を併せもつ 1,n-ジエン **1** の環化異性化に関して述べた。本反応における単離法として、著者は硝酸銀含有シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーが有効であることを見出し、主生成物である環化異性化体 **3** を純度良く得た。この手法はアルケン間の距離の異なる 1,n-ジエンにも適用可能であり、様々な長さのアルキル基を有する環化体 **3** を単離した。また、本反応における金属の移動機構として、段階的異性化機構およびチェーンウォーキング機構が主に想定されるが、段階的異性化機構を経た場合の中間体 **1b** を用いた実験および重水素標識実験により、本反応は段階的異性化機構でなく、チェーンウォーキング機構を経由して進行しているという知見を得た。これらの知見は段階的異性化機構またはチェーンウォーキング機構のいずれかで反応が進行しているかを示す指標となるとともに、今後、チェーンウォーキングを様々な反応へと展開していく上で重要な知見であると考えている。

第 2 章では環状アルケン部位をもつ 1,n-ジエンの環化異性化/水素添加反応に関して述べた。環化異性化後の異性体混合物に対して、酸化白金を触媒として用いた水素添加反応を行うことにより、環化異性化の定量を容易に行うことが可能となった。アルケン間の距離の異なる 1,n-ジエンや様々なマロン酸エステル誘導体に適用可能であり、様々なビスシクロ[4.3.0]ノナン骨格を構築することに成功した。さらに、トシルアミド部位をもつ 1,8-ジエンを用いた場合にも反応は進行し、ビスシクロ骨格をもつピロリジン誘導体を得た。シクロペンテン部位をもつ 1,8-ジエンの環化異性化反応/水素添加反応においても同様にあらたな五員環骨格が形成され、ビスシクロ[3.3.0]オクタン誘導体を得られた。炭素鎖上に分岐をもつ 1,8-ジエンにおいても、三級炭素を金属が越えた後に環化が進行し、分岐のアルキル鎖を有する五員環化合物を構築することも可能であった。

第 3 章では非環状内部アルケン部位をもつ 1,n-ジエンの環化異性化/水素添加反応に関して述べた。第 2 章における検討と同様に、アルケン間の距離の異なる 1,n-ジエンやリンカー部位の異なるジエンに適用可能であり、シクロペンタンやピロリジンなどの単純な環状骨格の構築法へと展開することができた。さらに三置換非環状アルケンを用いることができ、基質のイソプレニル基から、イソプロピル基を導入した五員環化合物への変換も可能であった。また、リンカー部位がモノエステル骨格をもつジエンの環化異性化反応も進行することがわかった。一方、メチレン基のみで二つのオレフィンを連結させたジエンを用いた場合、 π -アリルパラジウム錯体の生成が確認され、触媒が失活していることがわかり、本反応を進行させるためには基質の連結部位に三級または四級炭素、またはトシルアミド部位が必須であるという知見を得た。また、本反応における環化生成物の利用法についても検討を行い、対応する 1,12-ジエンの環化異性化/水素添加反応および数工程の誘導化を経て、生理活性物質として知られるプロスタグランジンの炭素骨格を合成することに成功した。

第 2 章および第 3 章を通して、様々な 1,n-ジエンの環化異性化/水素添加反応により多彩な環状骨格を構築することに成功した。序論で示したチェーンウォーキングを利用したオレフィン重合

反応からもわかるように、チェーンウォーキングを利用した反応において、基質の骨格は反応の選択性を左右する重要な要素である。本手法において多様な 1,n-ジエン骨格が適用可能であるという結果は、今後、チェーンウォーキングを利用した重合反応や有機小分子の合成法を発展させる上で重要な知見であると考えている。

第 4 章ではピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を触媒として用いた 1,n-ジエンの環化異性化反応に関して述べた。フェナントロリンパラジウム錯体を用いた場合と同様に様々なジエンの環化異性化反応において、チェーンウォーキングを進行させ対応する五員環化合物を与えた。特に、ピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体は、アルケン間の距離を伸ばしても収率の低下が見られず、チェーンウォーキングを効率よく進行させていることがわかった。さらに、光学活性なピリジン-オキサゾリンパラジウム錯体を触媒として用いることにより、本環化異性化反応を不斉反応へ展開することが可能であった。本反応のように、二つのメチレン炭素-水素結合のうち一方を炭素-炭素結合へと変換する不斉反応は少なく、今後新たな不斉反応としての展開が期待できる。

本研究では、パラジウム触媒を用いたジエン類の環化異性化反応の開発を通して、これまで有機合成反応において利用されてこなかったチェーンウォーキングに関する重要な知見を得た。今後、チェーンウォーキングは 1,n-ジエン類の環化異性化反応のみならず、様々な結合形成反応において利用が進んでいくと考えられ、本研究によって得られた知見を基に、新たな結合構築法の一つとして発展していくことが期待される。

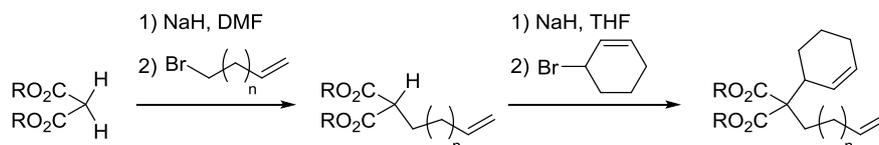
実験項

General Methods. Unless otherwise noted, all reactions were carried out under nitrogen and all commercial reagents were used without further purification. Complexes **2a**²⁷, **2b-2f** were prepared according to a literature procedure reported by Vrieze and coworkers for methylpalladium chloride complexes.²⁸ NaH was washed three times with hexane prior to use. Anhydrous DMF and THF were purchased from Kanto Chemical Co. Inc and used as received. Hexane and dichloromethane were purified using a Grubbs solvent purification system. Dichloroethane was distilled from P₂O₅. Malonic esters and 3-cyclohexenol were distilled from CaSO₄. ¹H, ²H{¹H} and ¹³C{¹H} spectra were recorded on a JEOL ECX-400, AL-400, or ALPHA-400 spectrometer. Gas chromatography (GC) analyses were performed using a CBP-10 capillary column (25 m × 0.22 mm, film thickness 0.25 μm). IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-410 infrared spectrometer. ESI-MS was performed on a JEOL JMS-T100LCS. Flash column chromatography was carried out with silica gel 60N (Kanto Chemical Co., Inc.).

第 1 章

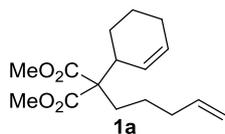
Preparation of 1,n-Diene 1.

General Procedure A for Preparation of 1,n-Dienes 1.

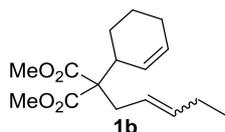


To a suspension of NaH (1.38 equiv) in DMF was slowly added malonic ester (1.25 equiv, ca. 0.5 mmol per 1 mL of DMF) at 0 °C, and the mixture was gradually warmed to room temperature. The bromoalkene (1 equiv) was added dropwise to the flask and the mixture was stirred for 1 day. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted with Et₂O three times. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (hexanes/EtOAc) afforded the desired alkenylated malonic ester.

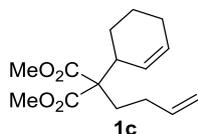
To a suspension of NaH (1.4 equiv) in THF was slowly added the alkenylated malonic ester (1 equiv, ca. 0.2 mmol per 1 mL of THF) at 0 °C, and the mixture was gradually warmed to room temperature. 3-Bromocyclohexene (1.05 equiv) was added dropwise to the flask and the mixture was stirred for 1 day. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted with Et₂O three times. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (hexanes/EtOAc) afforded the desired 1,n-diene **1**.



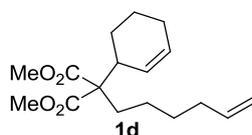
1,8-Diene 1a. 33% isolated yield over 2 steps. IR (neat): 3074 w, 3033 m, 2950 s, 2840 m, 1735 s, 1641 m, 1434 s, 1296 s, 1239 s, 1145 s, 1085 m, 993 m, 914 s, 724 m, 670 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23-1.39 (m, 3H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.84-1.99 (m, 4H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.92-5.05 (m, 2H), 5.61-5.84 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.4, 24.0, 24.4, 24.9, 32.4, 33.9, 39.7, 51.8, 52.0, 61.3, 114.8, 127.9, 128.2, 137.9, 171.1, 171.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ 303.1572. Found 303.1571.



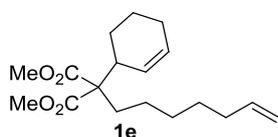
1,6-Diene 1b. Compound **1b** was prepared following the General Procedure A except that 3-bromocyclohexene was used for the first alkylation step and 1-bromo-2-pentene for the second step. 49% isolated yield over 2 steps ($E:Z = 92:8$). IR (neat): 3033 m, 2953 s, 2840 m, 1731 s, 1435 m, 1292 m, 1221 s, 1145 m, 1069 m, 1045 m, 971 m, 864 w, 820 w, 724 w, 669 w, 620 w cm^{-1} ; ^1H NMR (E -isomer, 400 MHz, CDCl_3): 0.93(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.25-1.37 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 4H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.28-5.37 (m, 1H), 5.47-5.55 (m, 1H), 5.65-5.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (E -isomer, 100 MHz, CDCl_3): δ 13.8, 22.4, 24.3, 24.9, 25.7, 36.1, 39.4, 51.8, 52.0, 61.9, 123.3, 128.1, 128.3, 136.3, 171.0, 171.3; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ 303.1572. Found 303.1576.



1,7-Diene 1c. 42% isolated yield over 2 steps. IR (neat): 3460 w, 3077 w, 3031 m, 2950 s, 2840 m, 1729 s, 1642 m, 1434 s, 1220 s, 1146 s, 1083 m, 994 m, 914 m, 799 w, 757 m, 724 m, 670 w, 559 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27-1.39 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.91-2.09 (m, 6H), 2.86-2.97 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.94-5.06 (m, 2H), 5.63-5.85 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.4, 24.4, 24.9, 29.0, 32.0, 39.9, 51.9, 52.1, 61.0, 114.8, 127.9, 128.5, 137.7, 171.2, 171.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ 289.1416. Found 289.1425.

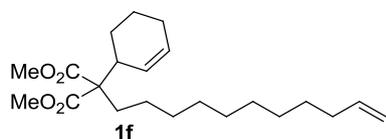


1,9-Diene 1d. 44% isolated yield over 2 steps. IR (neat): 2929 s, 1730 s, 1640 w, 1434 m, 1240 s, 1145 m, 993 m, 912 m, 724 w, 669 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.15-1.44 (m, 5H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 4H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.91-5.01 (m, 2H), 5.63-5.83 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.3, 23.9, 24.2, 24.8, 29.0, 32.6, 33.2, 39.5, 51.6, 51.9, 61.2, 114.3, 128.0, 128.2, 138.5, 171.2, 171.5; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$: C, 69.36; H, 8.90. Found: C, 69.37; H, 8.89.



1,10-Diene 1e. 33% isolated yield over 2 steps. IR (neat): 3075 w, 3031 m, 2930 s, 2858 m, 1728 s, 1640 m, 1435 s, 1299 m, 1236 s, 1145 s, 994 m, 911 m, 756 m, 724 m, 669 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.11-1.43 (m, 7H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.84-

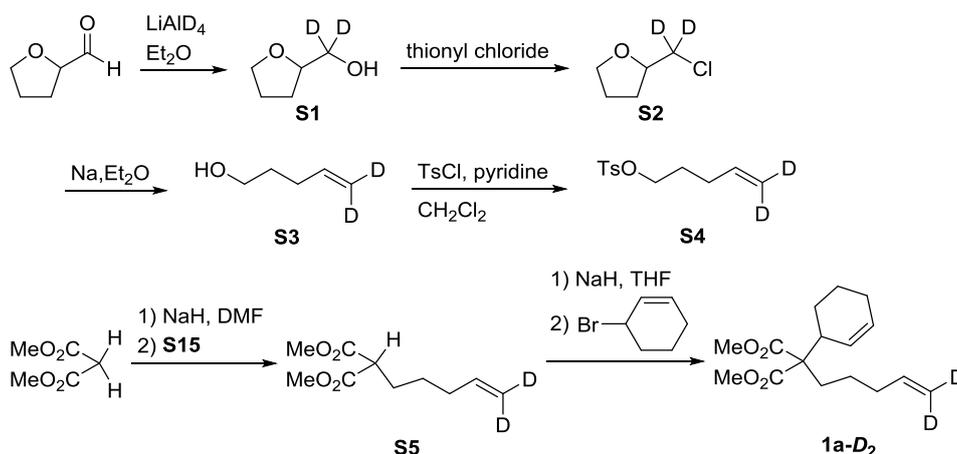
2.92 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.90-5.01 (m, 2H), 5.63-5.84 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.3, 24.3, 24.4, 24.8, 28.4, 29.3, 32.7, 33.6, 39.5, 51.7, 51.9, 61.3, 114.2, 128.0, 128.2, 138.8, 171.3, 171.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₈NaO₄ 331.1885. Found 331.1879.



1,14-Diene 1f. 36% isolated yield over 2 steps. IR (neat): 3075 w, 3016 w, 2926 s, 2855 s, 1731 s, 1640 w, 1434 m, 1237 s, 1146 m, 910 m, 993 m, 723 m cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15-1.41 (m, 15 H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2 H), 1.85-1.97 (m, 4H), 2.00-2.07 (m, 2 H), 2.84-2.92 (m, 1 H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.90-5.02 (m, 2 H), 5.63-5.74 (m, 2H), 5.76-5.86 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.4, 24.4, 24.6, 24.9, 28.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 30.0, 32.9, 33.8, 39.6, 51.8, 52.0, 61.4, 114.1, 128.1, 128.3, 139.2, 171.4, 171.8; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₃₆NaO₄ 387.2511. Found 387.2507.

Preparation of 1,*n*-Diene 1a-*D*₂.

The reduction of an aldehyde²⁹, the chlorination of an alcohol³⁰ and the ring opening reaction³¹ were carried out following the procedures reported in literatures.



To a suspension with 5.0 g of LiAlD₄ (119 mmol) in 120 mL of Et₂O was added dropwise 7.80 g of methyl tetrahydrofuran-2-carboxylate in 80 mL of Et₂O at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was heated to reflux for 1 h. After cooled to 0 °C, 5 mL of water, 15% NaOH aq, water 15 mL were added subsequently. The flask was warmed to room temperature and stirred for 1 h. After the period, the reaction mixture was filtered. The filtrate was evaporated to ca. 100 mL and dried MgSO₄, filtered, concentrated. The products was purified by Kugelrohr distillation (100 °C, 490 mmHg) to obtain 5.27 g of 2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-*d*₂ **S1** (50.6 mmol, 85%).

To a solution of 5.27 g of 2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran **S1** (50.6 mmol) in 4.18 g of pyridine (52.8 mmol) was slowly added 6.0 g of thionyl chloride (50.4 mmol) at 0 °C. The flask was warmed to room temperature and stirred for 3 h. After the reaction mixture was diluted with Et₂O, the solution was washed five times with water and then with brine, and the resulting solution was dried over MgSO₄, filtered,

concentrated. The crude product was purified by Kugelrohr distillation (40 °C, 15 mmHg) to obtain 1.58 g of 2-(chloromethyl)tetrahydrofuran-*d*₂ **S2** (12.8 mmol, 27%).

To a suspension of 541 mg of Na in 20 mL of Et₂O was added dropwise 1.27 g of 2-(chloromethyl)tetrahydrofuran-*d*₂ **S2** (10.4 mmol). The flask was heated to reflux for 2 h. After cooled to room temperature, the reaction mixture was poured to ice water. After a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added, the mixture was extracted four times with Et₂O. Combined organic portions were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, concentrated. The crude product was purified by Kugelrohr distillation (80 °C, 380 mmHg) to obtain 502 mg of 4-propen-1-ol-*d*₂ **S3** with small amount of starting material. The crude product was used in the next step without further purification.

To a solution of 1.64 g of tosyl chloride (8.6 mmol) in 6 mL of CH₂Cl₂ were added 890 mg of pyridine (11.3 mmol) and 4-propen-1-ol-*d*₂ **S3** at 0 °C. The reaction mixture stirred for 3 h at 0 °C. After the period, 6 mL of water was added and the mixture was extracted with Et₂O, washed with 30 mL of 2M HCl, 20 mL of 5% Na₂CO₃ aq and 20 mL of water, dried over MgSO₄, filtered, concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (98:2 to 84:16 hexane/EtOAc) afforded 931 mg of tosylated product **S4** (3.84 mmol, 37% over 2 steps).

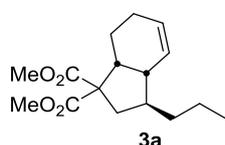
To a suspension of 434 mg of NaH in 8 mL of DMF was added 1.49 g of dimethyl malonate (11.2 mmol) at 0 °C. After the flask was warmed to room temperature, 58 mg of KI (0.34 mmol) and a solution of 931 mg of tosylate **S4** (3.84 mmol) in 5 mL of DMF were added. The reaction mixture was heated to 70 °C for 18 h. After the flask was cooled to room temperature, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was induced to the mixture, which was then extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed with brine, Na₂SO₄, filtered, concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (96:4 hexane/EtOAc) afforded 657 mg of alkylated dimethyl malonate-*d*₂ **S5** (3.24 mmol, 85%).

To a suspension of 178 mg of NaH (4.53 mmol) in 15 mL THF was added 657 mg of the alkylated dimethyl malonate-*d*₂ **S5** (3.24 mmol) at 0 °C. After the flask was warmed to room temperature, 3-bromocyclohexene was added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred for 17 h. After the period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was induced to the mixture, which was then extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed with brine, Na₂SO₄, filtered, concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (96:4 hexane/EtOAc) afforded 701 mg of the diene **1a-D₂** (2.48 mmol, 77%): IR (neat): 3032 m, 2996 m, 2959 s, 2865 m, 2840 m, 1733 s, 1697 m, 1601 w, 1448 m, 1434 s, 1296 m, 1202 s, 1176 s, 1145 m, 1124 m, 1085 m, 1064 m, 1048 w, 1018 m, 990 m, 922 m, 727 m cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23-1.38 (m, 3H), 1.46-1.64 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 4H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.60-5.80 (m, 3H); ²H NMR (60 MHz, CHCl₃): δ 4.99, 5.04; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.4, 24.0, 24.4, 24.9, 32.4, 33.8, 39.7, 51.8, 52.1, 61.3, 128.0, 128.4, 137.9, 171.3, 171.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ calcd for C₁₆¹H₂₂²H₂NaO₄ 305.1698; Found 305.1691.

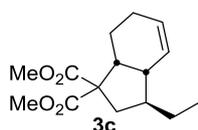
General Procedure B for Preparation of **3a**, **3c-3f**.

To a Schlenk flask charged with 4.2 mg of palladium complex **2a** (0.012 mmol) was added 25 mL of dichloroethane, 1,*n*-diene **1** (0.5 mmol) and 13.3 mg of NaBAR₄^f (0.015 mmol), and the mixture was stirred

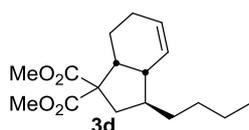
at room temperature. The resulting mixture was passed through a short column of silica gel (10:1 hexane/EtOAc) and concentrated. After quenching, the reaction mixture was purified through AgNO₃/silica gel column chromatography.¹⁴ Fractions with high purity were selected by TLC and GC analyses and collected to obtain the cycloisomerization product (>95% purity by GC).



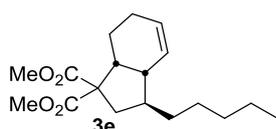
Cycloisomerization product 3a. 78% isolated yield. IR (neat): 3024 m, 2966 m, 2889 m, 2874 m, 2841 m, 1732 s, 1645 w, 1455 s, 1435 s, 1379 w, 1249 s, 1199 s, 1177 s, 1158 s, 1129 s, 1115 s, 1086 m, 1056 m, 1042 m, 973 m, 895 m, 849 m, 826 m, 810 m, 741 m, 707 m, 510 w, 503 w, 425 w, 411 s cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.07-1.18 (m, 1H), 1.19-1.40 (m, 4H), 1.45-1.63 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.66-5.77 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 21.4, 21.7, 25.0, 37.1, 38.8, 43.6, 44.3, 45.7, 52.2, 52.6, 63.3, 126.4, 128.1, 171.2, 173.4. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₄NaO₄ 303.1572. Found 303.1572.



Cycloisomerization product 3c. 56% isolated yield. IR (neat): 3024 s, 2964 s, 2875 s, 2855 s, 2841 s, 1735 s, 1651 s, 1459 s, 1435 s, 1380 m, 1362 m, 1261 s, 1200 s, 1158 s, 1124 s, 1084 s, 1057 s, 1036 s, 1022 s, 969 m, 947 m, 889 m, 825 m, 810 m, 780 m, 763 m, 741 w, 704 s, 586 w, 531 w, 507 m cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.10-1.40 (m, 3H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.79-2.95 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.65-5.78 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 12.5, 21.7, 25.0, 27.5, 38.3, 43.7, 45.4, 46.2, 52.2, 52.6, 63.2, 126.3, 128.1, 171.2, 173.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₂NaO₄ 289.1416; Found 289.1418.

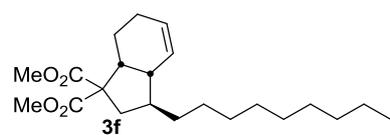


Cycloisomerization product 3d. 63% isolated yield. IR (neat): 3023 s, 2954 s, 2927 s, 2877 s, 2857 s, 1734 s, 1651 m, 1458 m, 1435s, 1379 m, 1247 s, 1199s, 1177 s, 1156 s, 1129 s, 1088 s, 1056 s, 1044 s, 978 m, 955 m, 930 m, 889 w, 855 m, 826 m, 810 w, 781 w, 741 m, 706 m, 610 w, 537 w, 508 m, 498 m, 489 m cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.07-1.64 (m, 9H), 1.75-1.89 (m, 1H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.79-2.94 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.65-5.79 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 21.7, 22.9, 25.0, 30.4, 34.5, 38.8, 43.6, 44.5, 45.7, 52.1, 52.5, 63.2, 126.3, 128.0, 171.2, 173.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₆NaO₄ 317.1729; Found 317.1722.



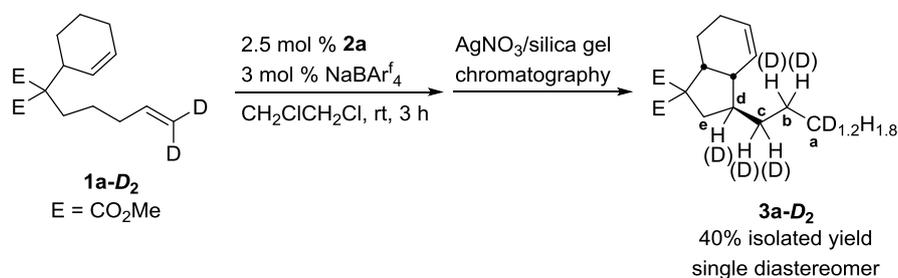
Cycloisomerization product 3e. 56% isolated yield. IR (neat): 3023 m, 2954 s, 2927 s, 2871 s, 2856 s, 1736 s, 1651 w, 1458 s, 1434 s, 1378 w, 1249 s, 1200 s, 1174 s, 1155 s, 1129 s, 1092 s, 1055 m, 987 m, 955 w, 892 w, 846 w, 825 m, 810 m, 776 w, 706 m, 536 w, 508 w, 493 w, 479 w cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06-1.40 (m, 9H), 1.46-1.66 (m, 2H), 1.74-1.91 (m, 1H), 1.93-2.10 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.76-2.97 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.60-5.82 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 21.7, 22.6, 25.0, 27.9, 32.0, 34.8, 38.8, 43.6, 44.6, 45.7, 52.2, 52.5, 63.2, 126.3, 128.1,

171.2, 173.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{18}H_{28}NaO_4$ 331.1885; Found 331.1876



Cycloisomerization product 3f. 50% isolated yield. IR (neat): 3023 w, 2950 m, 2925 s, 2854 m, 1736 s, 1458 w, 1434 m, 1247 s, 1199 m, 1180 m, 1154 w, 1128 w, 1118 w, 1100 w, 1055 w, 1028 w, 806 w, 704 w cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06-1.40 (m, 17H), 1.46-1.63 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.64-5.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.1, 21.7, 22.7, 25.0, 28.3, 29.3, 29.6, 29.6, 29.9, 31.9, 34.9, 38.8, 43.6, 44.6, 45.7, 52.2, 52.6, 63.3, 126.3, 128.1, 171.2, 173.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{22}H_{36}NaO_4$ 387.2511; Found 387.2501.

Deuterium Labeling Experiments.

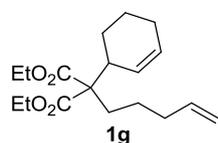


Cycloisomerization of **1a-D₂** was carried out following general procedure B. Fraction with high purity were selected by GC analysis and collected to give **3a-D₂** in 40% isolated yield as a single diastereomer (>99% purity).

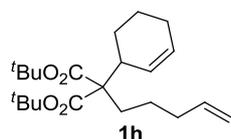
第 2 章

Preparation of 1,*n*-Dienes 1.

1,8-Dienes **1g** and **1h** were prepared following general procedure A.



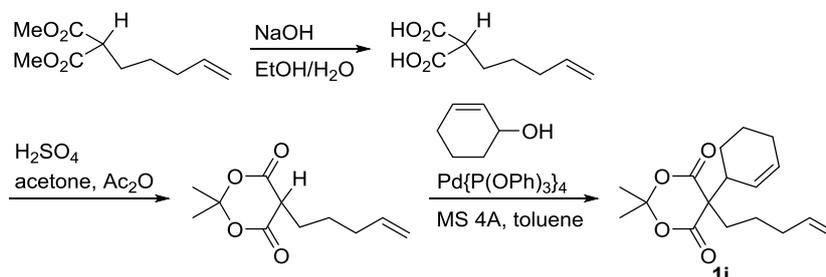
1,8-Diene 1g. 40% isolated yield over 2 steps. IR (neat): 3076 w, 3034 m, 2979 s, 2935s, 2838 m, 1723 s, 1700 m, 1653 w, 1641 m, 1447 s, 1389 m, 1367 m, 1300 s, 1214 s, 1144 s, 1096 s, 1032 s, 912 m, 862 m, 756 m, 724 m, 669 m, 667 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.27-1.56(m, 4H), 1.724-2.13 (m, 8H), 2.80-2.97 (m, 1H), 4.08-4.29 (m, 4H), 4.87-5.08 (m, 2H), 5.58-5.82 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 14.2, 22.4, 24.8, 24.3, 24.9, 32.2, 33.9, 39.4, 60.7, 60.8, 60.8, 114.8, 128.0, 128.3, 138.1, 170.8, 171.2. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ 331.1885. Found 331.1887.



1,8-Diene 1h. 42% isolated yield over 2 steps. IR (neat): 3076 w, 3035 m, 2977 s, 2932 s, 2838 m, 1719 s, 1641 m, 1477 m, 1455 s, 1392 s, 1368 s, 1299 s, 1256 s, 1171 s, 1053 m, 992 m, 973 m, 910 m, 881 m, 851 s, 811 w, 748 m, 725 m, 670 w, 662 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30-1.56 (m, 22H), 1.73-2.01 (m, 6H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 4.91-5.06 (m, 2H), 5.61-5.86 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.7, 23.6, 24.1, 25.1, 28.0, 28.0, 32.2, 34.1, 39.0, 61.3, 81.0, 81.0, 114.8, 127.0, 129.5, 138.3, 170.1, 170.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NaO}_4$ 387.2511. Found 387.2503.

Preparation of 1,8-Diene 1i.

1,8-Diene **1i** was prepared by a procedure similar to the one for the synthesis of 1,6-dienes reported by Osakada and coworkers.^{4d} $\text{Pd}\{\text{P}(\text{OPh})_3\}_4$ was prepared according to the literature procedure reported by Ikariya and coworkers.³²



Dimethyl (4-pentenyl)malonate was prepared following the first part of the General Procedure A. To a mixture of 2.5 mL of 6 M NaOH aq (3 equiv) and 2.5 mL of ethanol was added 1.01 g of dimethyl (4-pentenyl)malonate (5.04 mmol) under air and the mixture was heated to reflux for 16 h. After cooled to rt, the resulting mixture was neutralized by adding a 6 M solution of HCl and extracted with Et_2O three times.

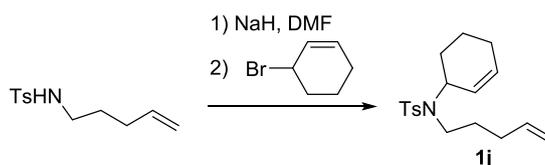
Combined organic portions were quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to obtain 839 mg of the dicarboxylic acid (4.87 mmol, 97%), which was used for the next step without further purification.

To a solution of 839 mg of the dicarboxylic acid (4.87 mmol) in a mixture of 2.4 mL of acetic anhydride and 0.8 mL of acetone was added a drop of conc. H₂SO₄ at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 day. The resulting mixture was mixed with water and extracted with chloroform three times. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (5:1 hexanes/EtOAc), followed by gel permeation chromatography (GPC), afforded 440 mg of the alkenylated Meldrum's acid (2.07 mmol, 43%).

To a mixture of 383 mg of the alkenylated Meldrum's acid (1.80 mmol), 13.5 mg of Pd{P(OPh)₃}₄ (0.0100 mmol), 468 mg of MS 4A in 1 mL of toluene was added 197 mg of 3-cyclohexenol (2.01 mmol), and the mixture was heated at 80 °C for 4 h. After cooled to rt, the resulting mixture was filtered, mixed with water, extracted with Et₂O three times. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (10:1 hexanes/EtOAc) afforded 250 mg of 1,8-diene **1i** (0.855 mmol, 47%): IR (KBr): 2925 m, 2913 w, 2859 w, 1770 s, 1734 s, 1643 w, 1458 w, 1393 m, 1380 m, 1272 s, 1207 s, 1111 m, 1060 m, 987 m, 915 m, 889 m, 718 w cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33-1.42 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 2.81-2.89 (s, 1H), 4.95-5.04 (m, 2H), 5.66-5.80 (m, 2H), 5.83-5.89 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 22.0, 24.7, 25.3, 25.4, 28.9, 30.9, 33.6, 33.6, 45.7, 58.4, 105.6, 115.4, 124.8, 130.9, 137.3, 168.1, 168.6. Anal. Calcd for C₁₇H₂₄O₄: C, 69.84; H, 8.27. Found: C, 69.51; H, 8.17.

Preparation of 6-Aza-1,8-Diene **1j**.

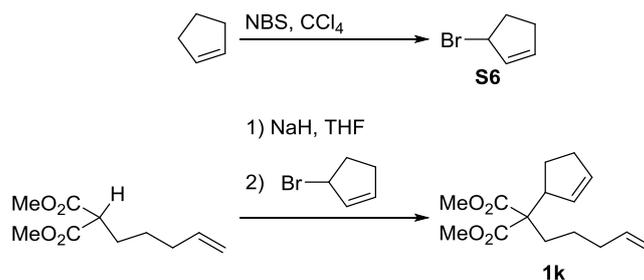
N-4-Pentenyl-*p*-toluenesulfonamide was prepared according to the literature procedure reported by Hsung and coworkers.³³



A 300 mL three-necked flask was charged with 541 mg of NaH (60% oil suspension, 13.5 mmol), which was washed twice with 20 mL of hexanes and suspended in 25 mL of DMF. To this suspension was added a solution of 1.15 g of *N*-4-pentenyl-*p*-toluenesulfonamide (4.79 mmol) in 50 mL of DMF dropwise at 0 °C, and the mixture was stirred at rt for 15 min. Then 2.17 g of 3-bromocyclohexene was added dropwise to the mixture, which was stirred further at rt for 3 h. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted with Et₂O three times. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (20:1 hexanes/EtOAc) afforded 1.29 g of the desired 6-aza-1,8-diene **1j** (5.38 mmol, 84%): IR (neat): 3066 w, 3027m, 2937 s, 2867 m, 1641 m, 1599 m, 1495 s,

1449 m, 1393 m, 1338 s, 1224 m, 1161 s, 1091 s, 995 s, 912 m, 815 s, 741 m, 673 s, 585 s, 549 s cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.44-1.64 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 4H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.94 (ddd, $J = 14.6, 10.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.10 (ddd, $J = 14.6, 10.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.95-5.09 (m, 3H), 5.73-5.84 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 21.8, 24.4, 28.9, 31.0, 31.2, 44.0, 55.3, 115.0, 127.1, 127.8, 129.6, 132.0, 137.8, 138.2, 142.9. HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_2\text{S}$) m/z 342.1504. Found 342.1500.

Preparation of 1,n-Diene 1k.

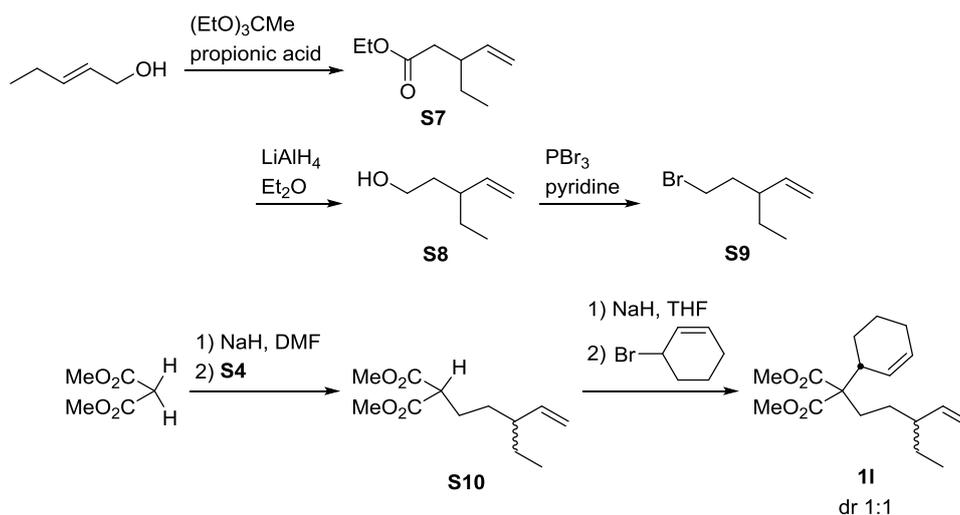


Following the procedure reported by Ryu et al.³⁴, 3-bromocyclopentene **S6** was obtained in 38% NMR yield (39.1 mmol) as a mixture with CCl_4 . The crude mixture was used in the next step without further purification.

To a suspension of 559 mg of NaH (60 % oil suspension, 13.9 mmol) in 60 mL of THF was slowly added 2.08 g of dimethyl (4-pentenyl)malonate (10.3 mmol) at 0 °C, and the solution was gradually warmed to room temperature. 3-bromocyclopentene **S6** (as mixture of CCl_4 , 39.1 mmol) was added dropwise to the flask and the mixture was stirred for 1 day. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted three times with Et_2O . Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (40:1 hexane/ EtOAc) followed by gel permeation chromatography afforded 1.67 g of the 1,8-diene **1k** (6.27 mmol, 63%): IR (neat): 3075 w, 2997 m, 2953 s, 2866 m, 2850 m, 1733 s, 1641 m, 1607 m, 1436 s, 1242 s, 1085 s, 1046 s, 1002 s, 917 s, 856 m, 840 m, 782 m, 726 m, 636 m, 579 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22-1.45 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.81-2.09 (m, 5H), 2.22-2.30 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.93-5.05 (m, 2H), 5.71-5.83 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 23.9, 25.2, 31.7, 32.8, 33.9, 49.4, 51.9, 52.1, 61.1, 114.9, 131.4, 132.1, 138.1, 171.7, 171.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ 289.1416; Found 289.1410.

Preparation of 1,n-Diene 1l.

The Johnson-Claisen rearrangement, the reduction of the ester and the bromination were conducted following the procedure of synthesis of 5-bromo-3-methylpent-1-ene.³⁵



A 200 mL three-necked flask with Dean-Stark apparatus and reflux condenser was charged with 6.3 g of 2-penten-1-ol (73.2 mmol), 223 mg of propionic acid (3.01 mmol) and 25 mL of $(\text{EtO})_3\text{CMe}$ (136 mmol) and heated at 145 °C for 4 h. After this period, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with Et_2O . The organic layer washed twice with a 2 M aqueous solution of HCl, and then with water and brine. The resulting solution was dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated. The crude product was used in the next step without further purification.

To a solution of ethyl ester **S7** in 60 mL of THF was carefully added 1.8 g of LiAlH_4 (47.4 mmol) at 0 °C and stirred at this temperature for 1 h. After this period, the reaction mixture was quenched with MeOH and a 2 M aqueous solution of HCl, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The filtrate was extracted three times with Et_2O . Combined organic portions were washed twice with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The crude product was used in the next step without further purification.

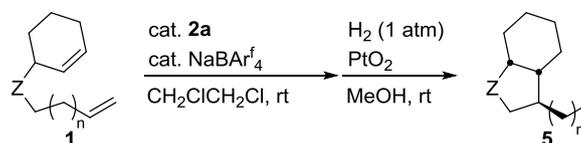
To a solution of alcohol **S8** in 7.4 mL of pyridine (91.7 mmol) was added dropwise 25 g of phosphorus tribromide (92.4 mmol) at -40 °C for 20 min. The reaction mixture warmed to room temperature and stirred for 1 h. After this period, the reaction mixture was poured into ice water and extracted three times with Et_2O . Combined organic portions were washed with a 1 M aqueous solution of NaOH and then with brine. The resulting solution was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentration. The crude product was used in the next step without further purification.

A 300 mL three-necked flask was charged with 1.53 g of NaH (60% oil suspension, 38.3 mmol), which was washed three times with hexane and suspended in 85 mL of DMF. To this suspension was added 4.63 g of dimethyl malonate (35.0 mmol) at 0 °C and the mixture was gradually warmed to room temperature. The bromoalkene **S9** was added dropwise to the flask and the mixture was stirred for 26 h. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted three times with Et_2O . Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (99:1 to 95:5, 90:10 hexane/ EtOAc), followed by gel permeation chromatography, afforded 256 mg of alkylated dimethylmalonate **S10** (1.12 mmol, 3% over 4 steps).

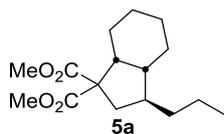
A 50 mL three-necked flask was charged 67.7 mg of NaH (60% oil suspension, 1.69 mmol), which was

washed three times with hexane and suspended in 5 mL of THF. To this suspension was added 256 mg of alkylated dimethylmalonate **S5** (1.12 mmol) in 2 mL of THF at 0 °C and the mixture was gradually warmed to room temperature. 247 mg of 3-bromocyclohexene (1.54 mmol) was added dropwise to the flask and the mixture was stirred for 25 h. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted three times with Et₂O. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (99:1 hexane/EtOAc) afforded 217 mg of 1,8-diene **11** (0.705 mmol, 64%) as a 1:1 mixture of two diastereomers: IR (neat): 3075 w, 3033 m, 2952 s, 2932 s, 2874 m, 2840 m, 1731 s, 1641 w, 1449 m, 1434 s, 1397 w, 1379 w, 1299 m, 1240 s, 1217 s, 1200 s, 1154 s, 1128 m, 1111 m, 1093 m, 1050 m, 1038 m, 995 m, 913 m, 887 w, 872 w, 836 w, 797 w, 753 w, 724 m, 671 w, 621 w, 586 w cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, diastereomer **11-A**), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, diastereomer **11-B**), 1.07-1.46 (m, 5H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 3H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.91-5.07 (m, 2H), 5.41-5.56 (m, 1H), 5.61-5.74 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 11.5 (1C), 11.5 (1C), 22.4 (2C), 24.3 (1C), 24.4 (1C), 24.9 (2C), 27.5 (1C), 27.5 (1C), 29.2 (1C), 29.2 (1C), 30.6 (1C), 30.7 (1C), 39.6 (1C), 39.6 (1C), 46.0 (1C), 46.1 (1C), 51.8 (2C), 52.0 (2C), 61.3 (1C), 61.3 (1C), 114.9 (1C), 114.9 (1C), 128.0 (1C), 128.1 (1C), 128.3 (1C), 128.3 (1C), 142.3 (1C), 142.3 (1C), 171.3 (1C), 171.4 (1C), 171.7 (2C); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₈NaO₄ 331.1891; Found 331.1891.

General Procedure C for Cycloisomerization/Hydrogenation of cyclic 1,*n*-Dienes.

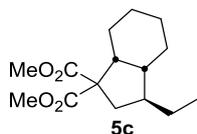


To a Schlenk flask charged with 4.2 mg of palladium complex **2a** (0.012 mmol) was added 25 mL of dichloroethane, 1,*n*-diene **1** (0.5 mmol), (0.5 mL of cyclohexene (5 mmol), if added) and 13.3 mg of NaBARf₄ (0.015 mmol), and the mixture was stirred at room temperature. The resulting mixture was passed through a short column of silica gel (10:1 hexane/EtOAc) and concentrated. The resulting material was transferred to a Schlenk flask using chloroform and volatile materials were removed under vacuum. 5 mL of methanol and 22.7 mg of platinum oxide (0.100 mmol) was added to the flask to form a suspension. A balloon filled with hydrogen gas was attached to the flask, which was then briefly evacuated and backfilled with hydrogen gas three times. The mixture was stirred overnight at room temperature and filtered through Celite. In the case where GC analysis was performed, *n*-docosane as an internal standard and the solution was subjected for the analysis. Gel permeation chromatography was performed to isolate cycloisomerization/hydrogenation product **5** (In some cases, the cycloisomerization was performed for only 1 h to minimize the amount of tetrasubstituted olefin product **4** and facilitate the isolation of **5** by GPC).



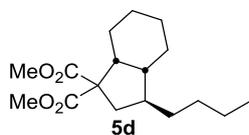
Bicyclo[4.3.0]nonane 5a. 88% GC yield (without using cyclohexene). 86% GC yield (using 10 equiv of cyclohexene). 59% isolated yield (The reaction was performed for 3 h using 10 equiv of cyclohexene). IR (neat): 2927 s, 2858 m, 1736 s, 1451 m, 1434 m, 1260 s, 1230 s, 1196 m, 1173 s, 1128 m, 1070 m, 1027 w, 920 w, 843 w cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90-1.07 (m, 2H), 1.11-1.56 (m, 8H), 1.58-1.69 (m, 3H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.89-2.03 (m, 1H), 2.62 (ddd, $J = 12.6, 5.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 14.6, 9.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.4, 20.6, 21.4, 24.2, 24.8, 25.5, 37.0, 37.3, 37.7, 44.4, 45.5, 52.2, 52.5, 63.3, 171.2, 173.5. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$: C, 68.06; H, 9.28. Found: C, 67.94; H, 9.14.



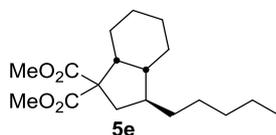
Bicyclo[4.3.0]nonane 5c. 87% GC yield (without using cyclohexene). 84% GC yield (using 10 equiv of cyclohexene). 14% isolated yield (The reaction was performed for 1 h using 10 equiv of cyclohexene). IR (neat): 2929 s, 2855 s, 1737 s, 1434 s, 1248 s,

1195 s, 1173 s, 1127 s, 1101 m, 1070 m, 1020 m, 915 w, 841 w, 706 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.91-1.10 (m, 2H), 1.12-1.32 (m, 3H), 1.40-1.57 (m, 3H), 1.61-1.71 (m, 3H), 1.82-1.99 (m, 2H), 2.64 (ddd, $J = 12.6, 5.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 14.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 12.5, 20.7, 24.2, 24.8, 25.4, 27.5, 37.2, 38.9, 44.0, 45.5, 52.2, 52.5, 63.2, 171.2, 173.5. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 67.14; H, 9.01. Found: C, 66.92; H, 9.00.



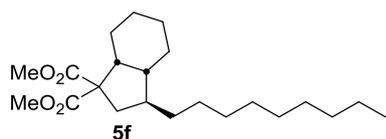
Bicyclo[4.3.0]nonane 5d. 76% GC yield (without using cyclohexene). 77% GC yield (using 10 equiv of cyclohexene). 21% isolated yield (The reaction was performed for 1 h using 10 equiv of cyclohexene). IR (neat): 2926 s, 2856 s, 1738 s,

1452 m, 1434 m, 1255 s, 1230 s, 1197 m, 1172 s, 1128 m, 1070 m, 1031 w, 930 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91-1.09 (m, 2H), 1.12-1.35 (m, 7H), 1.40-1.57 (m, 3H), 1.59-1.70 (m, 3H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.63 (ddd, $J = 12.6, 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 14.6, 9.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 20.6, 22.9, 24.2, 24.8, 25.5, 30.5, 34.7, 37.1, 37.7, 44.4, 45.5, 52.2, 52.5, 63.3, 171.2, 173.5. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$: C, 68.89; H, 9.52. Found: C, 68.60; H, 9.54.



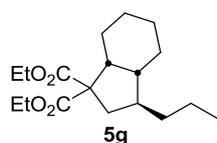
Bicyclo[4.3.0]nonane 5e. 80% GC yield (without using cyclohexene). 60% GC yield (using 10 equiv of cyclohexene). 28% isolated yield (The reaction was performed for 1 h using 10 equiv of cyclohexene). IR (neat): 2925 s, 2855 s, 1737 s,

1451 m, 1434 m, 1230 s, 1196 s, 1170 s, 1129 s, 1070 m, 981 m, 916 w, 843 w, 707 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91-1.09 (m, 2H), 1.12-1.36 (m, 9H), 1.40-1.57 (m, 3H), 1.59-1.70 (m, 3H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.63 (ddd, $J = 12.7, 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 14.6, 9.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.0, 20.7, 22.6, 24.2, 24.8, 25.5, 28.0, 32.1, 35.0, 37.2, 37.7, 44.4, 45.5, 52.2, 52.5, 63.3, 171.2, 173.5. HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$) m/z 333.2042. Found 333.2037.



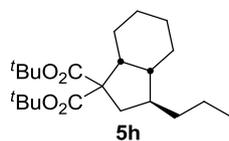
Bicyclo[4.3.0]nonane 5f. 75% GC yield (without using cyclohexene). 44% GC yield (using 10 equiv of cyclohexene). 9% isolated yield (The reaction was performed for 3 h using 10 equiv of cyclohexene). IR (neat): 2925 s, 2853 s, 1736 s, 1455 s, 1433 s, 1378 w,

1251 s, 1330 s, 1196 s, 1172 s, 1129 s, 1070 s, 1045 m, 1027 m, 979 w, 939 w, 893 w, 721 w, 417 s cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.91-1.09 (m, 2H), 1.13-1.37 (m, 17H), 1.40-1.59 (m, 3H), 1.60-1.71 (m, 3H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.64 (ddd, $J=12.7, 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J=14.6, 9.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 20.7, 22.7, 24.2, 24.8, 25.5, 28.3, 29.3, 29.6, 29.6, 29.9, 31.9, 35.0, 37.2, 37.7, 44.4, 45.5, 52.2, 52.5, 63.3, 171.2, 173.5. HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NaO}_4$) m/z 389.2668. Found 389.2663.



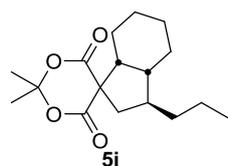
Bicyclo[4.3.0]nonane 5g. 87% GC yield (without using cyclohexene). 83% GC yield (using 10 equiv of cyclohexene). 29% isolated yield (The reaction was performed for 1 h using 10 equiv of cyclohexene). IR (neat): 2927 s, 2856 s, 1732 s, 1454 s, 1367 s, 1231 s, 1178 s, 1126 s, 1068 s, 1034 s, 854 m, 804 w, 705 w, 634 w, 525 w, 443 s,

421 s cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.911-1.743 (m, 19H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.90-2.034 (m, 1H), 2.53-2.67 (ddd, $J=12.3, 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.82-2.96 (dd, $J=14.6, 9.6$ Hz, 1H), 4.01-4.251 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.0, 14.1, 14.4, 20.7, 21.4, 24.1, 24.8, 25.5, 37.0, 37.4, 37.6, 44.4, 45.2, 61.0, 61.0, 63.4, 170.1, 173.0. HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$) m/z 333.2042. Found 333.2051.



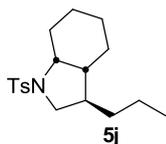
Bicyclo[4.3.0]nonane 5h. 51% GC yield (without using cyclohexene). 41% GC yield (using 10 equiv of cyclohexene). 23% isolated yield (The reaction was performed for 3 h using 10 equiv of cyclohexene). IR (neat): 2985 w, 2934 m, 2851 w, 1726 s, 1653 m, 1457 m, 1366 m, 1257 m, 1123 m, 846 w cm^{-1} , ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3): δ 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.92-1.12 (m, 2H), 1.12-1.41 (m, 5H), 1.44 (s, 18H), 1.48-1.58 (m, 4H), 1.58-1.76 (m, 2H), 1.82-2.01 (m, 2H), 2.46-2.56 (ddd, $J=11.4, 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=14.6, 9.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.4, 20.8, 21.4, 23.9, 24.9, 25.6, 27.8, 27.9, 36.9, 37.6, 37.8, 44.4, 44.9, 64.5, 80.4, 80.9, 170.0, 172.4. HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NaO}_4$) m/z 389.2668. Found 389.2678.

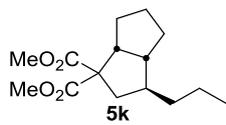


Bicyclo[4.3.0]nonane 5i. 65% GC yield (without using cyclohexene). 59% GC yield (using 10 equiv of cyclohexene). 43% isolated yield (The reaction was performed for 1 h using 10 equiv of cyclohexene). Mp 80-81 $^{\circ}\text{C}$; IR (neat): 2920 m, 2857 m, 1766 s, 1733 s, 1450 w, 1390 m, 1285 w, 1242m, 1207 m, 1139 w, 1087 m, 1042 m, 1011 m,

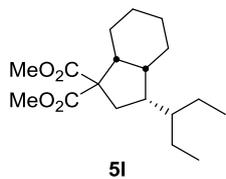
965 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.08-1.60 (m, 10H), 1.69-1.87 (m, 8H), 2.03-2.22 (m, 3H), 2.37 (ddd, $J=12.7, 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J=13.2, 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.4, 20.2, 21.4, 24.5, 25.7, 25.8, 28.3, 29.5, 35.7, 37.7, 39.5, 43.7, 52.1, 58.1, 104.5, 168.3, 170.5. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$: C, 69.36; H, 8.90. Found: C, 69.24; H, 8.59.



7-Azabicyclo[4.3.0]nonane 5j. 44% GC yield (without using cyclohexene). 57% GC yield (using 10 equiv of cyclohexene). 17% isolated yield (The reaction was performed for 24 h using 10 equiv of cyclohexene). IR (neat): 2953 m, 2835 m, 2918 m, 2855 m, 1599 w, 1495 w, 1474 w, 1450 w, 1377 w, 1339 s, 1308m, 1289 w, 1260 w, 1211 w, 1166 s, 1156 s, 1098 m, 1051 m, 1038 m, 1020 w, 997 w, 824 m, 708 w, 663 s. 590 s, 549 s, 539 w, 493 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.72-0.87 (m, 4H), 1.11-1.53(m, 9H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.58-3.67(m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 21.0, 21.2, 21.5, 23.6, 24.7, 30.6, 34.4, 38.4, 43.2, 53.2, 60.1, 127.3, 129.5, 135.3, 143.0. HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NNaOS}_2$) m/z 344.1660. Found 344.1660.



Cyclic product 5k. 66% GC yield. 19% isolated yield. IR (neat): 2954 s, 2871 s, 1737 s, 1457 s, 1451 s, 1435 s, 1379 m, 1246 s, 1197 s, 1154 m, 1127 s, 1085 s, 1026 m, 967 m, 938 m, 904 w, 890 w, 874 w, 8401 w, 808 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.09-1.42 (m, 6H), 1.45-1.84 (m, 6H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 13.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.18-3.27 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 21.5, 26.8, 29.3, 31.7, 37.5, 41.5, 45.6, 50.3, 51.0, 52.0, 52.5, 62.7, 171.9, 173.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ 291.1572; Found 291.1564.



Cyclic product 5l. 65% GC yield. 29% isolated yield. IR (neat): 2934 s, 2859 s, 1737 s, 1460 s, 1435 s, 1380 m, 1335 m, 1317 m, 1268 s, 1230 s, 1199 s, 1172 s, 1132 s, 1118 s, 1072 s, 1058 s, 1034 s, 1011 m, 981 m, 967 m, 939 w, 926 m, 909 m, 840 m, 813 m, 772 m, 709 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.91-1.71 (m, 13H), 1.76 (dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.64 (dt, $J = 11.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 14.7, 10.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 11.9, 12.7, 20.6, 21.4, 24.0, 24.9, 25.2, 25.3, 32.3, 38.4, 40.0, 41.9, 45.3, 52.2, 52.4, 63.4, 171.2, 173.3; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$ 333.2042; Found 333.2038.

X-ray Crystallographic Data

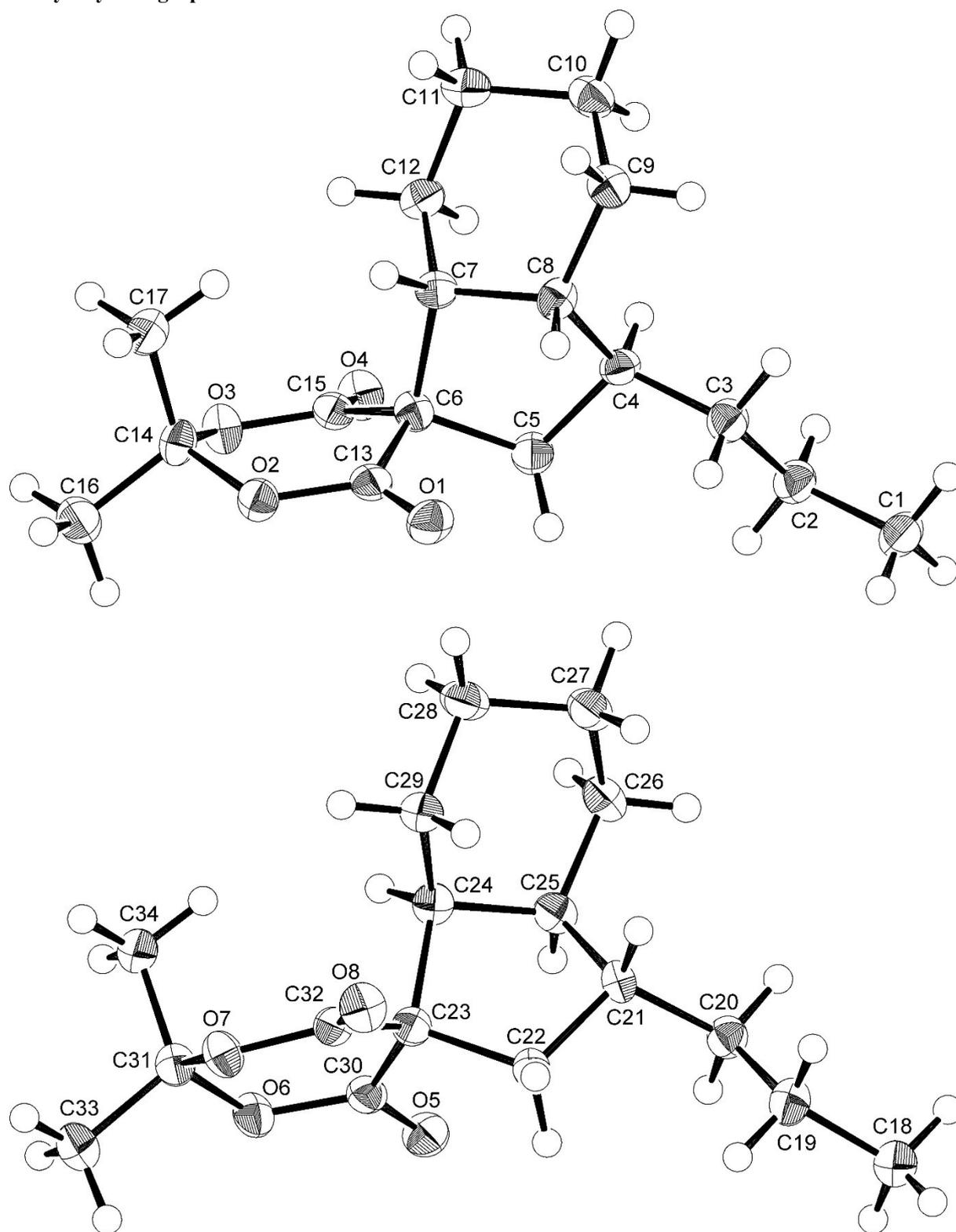


Figure S1. X-ray structure of **5i**. The unit cell contains two independent molecules, each of which is an enantiomer of the other, and the structures are displayed separately.

Table S2. Crystal data and structure refinement for **5i**.

Empirical formula	C ₁₇ H ₂₆ O ₄
Formula weight	294.38
Temperature	93(2) K
Crystal color, habit	Colorless, Needle
Crystal dimensions	0.50 x 0.10 x 0.10 mm
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> -1
a (Å)	11.0933(10)
b (Å)	11.5651(12)
c (Å)	14.6276(13)
α (°)	83.478(3)
β (°)	77.578(2)
γ (°)	60.886(3)
V (Å ³)	1601.1(3)
Z	4
Density (calculated)	1.221 mg/m ³
F(000)	640
Absorption coefficient	0.085 mm ⁻¹
Theta range for data collection	3.21 to 27.48°
Reflections collected	15750
Independent reflections	7235 [R(int) = 0.1003]
Number of parameters	154
Goodness-of-fit on F ²	1.074
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0787 wR2 = 0.1513
R indices (all data)	R1 = 0.1829 wR2 = 0.2011

^a Goodness of Fit = $\{\sum[w(|F_o| - |F_c|)^2] / (N_{\text{obs}} - N_{\text{parameters}})\}^{1/2}$

^b R = $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$, R_w = $\{\sum[w(|F_o| - |F_c|)^2] / \sum[wF_o^2]\}^{1/2}$

Table S3. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **5i**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2176(5)	1122(5)	5960(3)	36(1)
C(2)	1934(5)	1696(5)	4984(3)	30(1)
C(3)	2774(5)	2421(5)	4602(3)	29(1)
C(4)	2575(4)	3007(4)	3622(3)	24(1)
C(5)	3157(5)	1937(4)	2869(3)	28(1)
C(6)	3869(4)	2402(4)	1970(3)	23(1)
C(7)	3491(4)	3868(4)	2205(3)	23(1)
C(8)	3351(4)	3816(4)	3272(3)	24(1)
C(9)	2698(4)	5182(4)	3709(3)	28(1)
C(10)	1375(4)	6209(4)	3350(3)	30(1)
C(11)	1669(5)	6268(4)	2274(3)	31(1)
C(12)	2146(4)	4917(4)	1874(3)	28(1)
C(13)	5459(4)	1572(4)	1850(3)	26(1)
O(1)	6086(3)	1146(3)	2488(2)	31(1)
O(2)	6212(3)	1325(3)	961(2)	27(1)
C(14)	5585(4)	1955(4)	149(3)	25(1)
O(3)	4190(3)	2101(3)	273(2)	28(1)
C(15)	3332(4)	2349(4)	1124(3)	24(1)
O(4)	2163(3)	2519(3)	1142(2)	31(1)
C(16)	6441(5)	992(5)	-646(3)	34(1)
C(17)	5553(5)	3270(5)	-42(3)	31(1)
C(18)	6431(5)	1795(5)	6320(3)	40(1)
C(19)	6377(5)	2238(5)	5292(3)	34(1)
C(20)	7816(4)	1969(4)	4711(3)	26(1)
C(21)	7730(4)	2488(4)	3702(3)	23(1)
C(22)	6839(4)	4008(4)	3659(3)	26(1)
C(23)	7554(4)	4525(4)	2796(3)	23(1)
C(24)	8773(4)	3222(4)	2270(3)	24(1)
C(25)	9150(4)	2203(4)	3087(3)	26(1)
C(26)	10117(4)	789(4)	2738(3)	29(1)
C(27)	9643(4)	404(4)	1978(3)	31(1)
C(28)	9417(5)	1410(4)	1169(3)	32(1)
C(29)	8306(4)	2792(4)	1516(3)	28(1)

C(30)	8261(4)	5201(4)	3104(3)	25(1)
O(5)	8811(3)	4870(3)	3794(2)	30(1)
O(6)	8285(3)	6259(3)	2600(2)	28(1)
C(31)	7780(4)	6666(4)	1738(3)	24(1)
O(7)	6580(3)	6482(3)	1762(2)	27(1)
C(32)	6492(4)	5413(4)	2189(3)	24(1)
O(8)	5528(3)	5263(3)	2090(2)	31(1)
C(33)	7233(5)	8152(4)	1656(3)	35(1)
C(34)	8922(4)	5924(4)	921(3)	29(1)

Table S4. Bond lengths [Å] and angles [°] for **5i**.

C(1)-C(2)	1.526(6)	C(18)-C(19)	1.537(6)
C(2)-C(3)	1.521(6)	C(19)-C(20)	1.537(6)
C(3)-C(4)	1.527(6)	C(20)-C(21)	1.533(5)
C(4)-C(8)	1.538(5)	C(21)-C(25)	1.534(5)
C(4)-C(5)	1.545(6)	C(21)-C(22)	1.544(6)
C(5)-C(6)	1.565(5)	C(22)-C(23)	1.561(5)
C(6)-C(15)	1.504(6)	C(23)-C(30)	1.503(6)
C(6)-C(13)	1.523(6)	C(23)-C(32)	1.515(6)
C(6)-C(7)	1.595(6)	C(23)-C(24)	1.588(6)
C(7)-C(8)	1.532(5)	C(24)-C(29)	1.535(6)
C(7)-C(12)	1.533(6)	C(24)-C(25)	1.552(6)
C(8)-C(9)	1.531(6)	C(25)-C(26)	1.528(6)
C(9)-C(10)	1.528(6)	C(26)-C(27)	1.517(6)
C(10)-C(11)	1.537(6)	C(27)-C(28)	1.532(6)
C(11)-C(12)	1.527(6)	C(28)-C(29)	1.526(6)
C(13)-O(1)	1.198(5)	C(30)-O(5)	1.219(5)
C(13)-O(2)	1.363(5)	C(30)-O(6)	1.363(5)
O(2)-C(14)	1.446(5)	O(6)-C(31)	1.426(5)
C(14)-O(3)	1.445(5)	C(31)-O(7)	1.440(5)
C(14)-C(17)	1.500(6)	C(31)-C(34)	1.514(6)
C(14)-C(16)	1.511(6)	C(31)-C(33)	1.518(6)
O(3)-C(15)	1.358(5)	O(7)-C(32)	1.357(5)
C(15)-O(4)	1.209(5)	C(32)-O(8)	1.203(5)
C(3)-C(2)-C(1)	111.8(4)	C(20)-C(19)-C(18)	113.2(4)
C(2)-C(3)-C(4)	113.9(4)	C(21)-C(20)-C(19)	112.5(3)
C(3)-C(4)-C(8)	113.3(3)	C(20)-C(21)-C(25)	114.3(3)
C(3)-C(4)-C(5)	112.8(4)	C(20)-C(21)-C(22)	112.0(3)
C(8)-C(4)-C(5)	104.1(3)	C(25)-C(21)-C(22)	104.2(3)
C(4)-C(5)-C(6)	107.7(3)	C(21)-C(22)-C(23)	107.9(3)
C(15)-C(6)-C(13)	112.1(3)	C(30)-C(23)-C(32)	112.4(4)
C(15)-C(6)-C(5)	110.8(3)	C(30)-C(23)-C(22)	110.8(3)
C(13)-C(6)-C(5)	109.7(3)	C(32)-C(23)-C(22)	110.2(3)
C(15)-C(6)-C(7)	112.8(3)	C(30)-C(23)-C(24)	106.2(3)
C(13)-C(6)-C(7)	106.8(3)	C(32)-C(23)-C(24)	112.5(3)
C(5)-C(6)-C(7)	104.3(3)	C(22)-C(23)-C(24)	104.5(3)

C(8)-C(7)-C(12)	112.9(3)	C(29)-C(24)-C(25)	112.3(4)
C(8)-C(7)-C(6)	102.5(3)	C(29)-C(24)-C(23)	112.8(3)
C(12)-C(7)-C(6)	112.2(3)	C(25)-C(24)-C(23)	102.1(3)
C(9)-C(8)-C(7)	113.3(3)	C(26)-C(25)-C(21)	117.1(3)
C(9)-C(8)-C(4)	116.0(3)	C(26)-C(25)-C(24)	112.2(4)
C(7)-C(8)-C(4)	105.0(3)	C(21)-C(25)-C(24)	104.6(3)
C(10)-C(9)-C(8)	113.4(4)	C(27)-C(26)-C(25)	114.3(4)
C(9)-C(10)-C(11)	110.2(3)	C(26)-C(27)-C(28)	109.9(4)
C(12)-C(11)-C(10)	110.3(4)	C(29)-C(28)-C(27)	110.4(4)
C(11)-C(12)-C(7)	110.4(4)	C(28)-C(29)-C(24)	110.3(4)
O(1)-C(13)-O(2)	118.2(4)	O(5)-C(30)-O(6)	117.1(4)
O(1)-C(13)-C(6)	124.1(4)	O(5)-C(30)-C(23)	123.8(4)
O(2)-C(13)-C(6)	117.6(4)	O(6)-C(30)-C(23)	119.1(4)
C(13)-O(2)-C(14)	122.6(3)	C(30)-O(6)-C(31)	122.0(3)
O(3)-C(14)-O(2)	110.7(3)	O(6)-C(31)-O(7)	111.2(3)
O(3)-C(14)-C(17)	110.8(4)	O(6)-C(31)-C(34)	111.1(3)
O(2)-C(14)-C(17)	110.4(4)	O(7)-C(31)-C(34)	109.9(3)
O(3)-C(14)-C(16)	105.3(4)	O(6)-C(31)-C(33)	106.7(4)
O(2)-C(14)-C(16)	106.1(3)	O(7)-C(31)-C(33)	105.2(3)
C(17)-C(14)-C(16)	113.3(4)	C(34)-C(31)-C(33)	112.7(3)
C(15)-O(3)-C(14)	121.7(3)	C(32)-O(7)-C(31)	121.7(3)
O(4)-C(15)-O(3)	116.3(4)	O(8)-C(32)-O(7)	117.2(4)
O(4)-C(15)-C(6)	124.3(4)	O(8)-C(32)-C(23)	123.9(4)
O(3)-C(15)-C(6)	119.4(3)	O(7)-C(32)-C(23)	118.8(4)

Table S5. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **5i**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

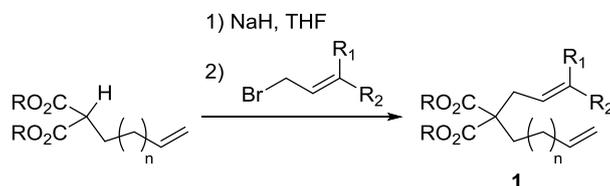
	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	52(3)	32(3)	27(2)	5(2)	-8(2)	-23(2)
C(2)	38(2)	29(3)	27(2)	1(2)	-4(2)	-20(2)
C(3)	38(2)	29(3)	24(2)	-1(2)	-6(2)	-19(2)
C(4)	28(2)	20(2)	24(2)	2(2)	-7(2)	-12(2)
C(5)	36(2)	27(3)	27(2)	-2(2)	-3(2)	-19(2)
C(6)	24(2)	25(2)	24(2)	-3(2)	-3(2)	-14(2)
C(7)	25(2)	22(2)	27(2)	-1(2)	-6(2)	-14(2)
C(8)	28(2)	28(3)	21(2)	2(2)	-9(2)	-17(2)
C(9)	27(2)	30(3)	29(2)	-3(2)	-4(2)	-16(2)
C(10)	25(2)	27(3)	36(2)	-6(2)	1(2)	-13(2)
C(11)	30(2)	24(3)	39(3)	-1(2)	-7(2)	-12(2)
C(12)	28(2)	26(3)	31(2)	4(2)	-7(2)	-13(2)
C(13)	31(2)	20(2)	30(2)	-2(2)	0(2)	-16(2)
O(1)	36(2)	31(2)	29(2)	4(1)	-14(1)	-14(1)
O(2)	22(1)	29(2)	26(2)	1(1)	-4(1)	-10(1)
C(14)	25(2)	33(3)	20(2)	3(2)	-6(2)	-16(2)
O(3)	25(2)	38(2)	24(2)	-4(1)	-3(1)	-17(1)
C(15)	30(2)	21(2)	25(2)	-3(2)	-5(2)	-14(2)
O(4)	27(2)	38(2)	33(2)	-3(1)	-4(1)	-20(1)
C(16)	35(2)	34(3)	32(2)	-6(2)	1(2)	-17(2)
C(17)	36(2)	33(3)	27(2)	3(2)	-6(2)	-19(2)
C(18)	56(3)	34(3)	30(3)	0(2)	-2(2)	-25(3)
C(19)	37(2)	33(3)	29(2)	3(2)	-1(2)	-18(2)
C(20)	30(2)	27(3)	24(2)	2(2)	-8(2)	-15(2)
C(21)	24(2)	19(2)	26(2)	4(2)	-7(2)	-12(2)
C(22)	26(2)	22(2)	26(2)	1(2)	0(2)	-11(2)
C(23)	27(2)	25(2)	22(2)	-1(2)	-6(2)	-16(2)
C(24)	19(2)	25(2)	27(2)	1(2)	-4(2)	-10(2)
C(25)	22(2)	25(2)	31(2)	-3(2)	-3(2)	-11(2)
C(26)	24(2)	22(2)	39(3)	0(2)	-5(2)	-11(2)
C(27)	29(2)	24(3)	36(3)	-4(2)	-1(2)	-13(2)
C(28)	35(2)	27(3)	35(3)	-8(2)	-3(2)	-14(2)
C(29)	30(2)	26(3)	27(2)	-3(2)	-4(2)	-13(2)

C(30)	26(2)	24(2)	26(2)	-4(2)	0(2)	-14(2)
O(5)	33(2)	33(2)	27(2)	0(1)	-10(1)	-16(1)
O(6)	37(2)	27(2)	28(2)	3(1)	-13(1)	-20(1)
C(31)	26(2)	26(2)	24(2)	2(2)	-10(2)	-14(2)
O(7)	27(2)	25(2)	34(2)	3(1)	-9(1)	-15(1)
C(32)	26(2)	23(2)	22(2)	0(2)	-6(2)	-11(2)
O(8)	23(2)	34(2)	37(2)	2(2)	-8(1)	-15(1)
C(33)	42(3)	27(3)	37(3)	2(2)	-7(2)	-19(2)
C(34)	33(2)	30(3)	26(2)	2(2)	-3(2)	-17(2)

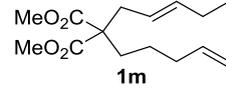
Table S6. Torsion angles [°] for **5i**.

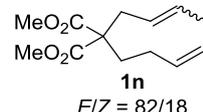
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	179.6(4)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-176.8(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(8)	176.2(4)	C(19)-C(20)-C(21)-C(25)	-178.2(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-65.8(5)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	63.6(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-140.8(4)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	141.9(3)
C(8)-C(4)-C(5)-C(6)	-17.6(4)	C(25)-C(21)-C(22)-C(23)	17.8(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(15)	-128.7(4)	C(21)-C(22)-C(23)-C(30)	-106.7(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(13)	107.1(4)	C(21)-C(22)-C(23)-C(32)	128.4(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-7.0(4)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	7.3(4)
C(15)-C(6)-C(7)-C(8)	149.2(3)	C(30)-C(23)-C(24)-C(29)	-151.3(3)
C(13)-C(6)-C(7)-C(8)	-87.2(4)	C(32)-C(23)-C(24)-C(29)	-27.9(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	28.9(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(29)	91.6(4)
C(15)-C(6)-C(7)-C(12)	27.9(4)	C(30)-C(23)-C(24)-C(25)	87.9(4)
C(13)-C(6)-C(7)-C(12)	151.4(3)	C(32)-C(23)-C(24)-C(25)	-148.7(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(12)	-92.5(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-29.2(4)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	-47.4(5)	C(20)-C(21)-C(25)-C(26)	75.7(5)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-168.3(3)	C(22)-C(21)-C(25)-C(26)	-161.7(4)
C(12)-C(7)-C(8)-C(4)	80.2(4)	C(20)-C(21)-C(25)-C(24)	-159.5(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(4)	-40.7(4)	C(22)-C(21)-C(25)-C(24)	-36.9(4)
C(3)-C(4)-C(8)-C(9)	-74.5(5)	C(29)-C(24)-C(25)-C(26)	47.9(4)
C(5)-C(4)-C(8)-C(9)	162.6(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	169.0(3)
C(3)-C(4)-C(8)-C(7)	159.6(3)	C(29)-C(24)-C(25)-C(21)	-80.0(4)
C(5)-C(4)-C(8)-C(7)	36.7(4)	C(23)-C(24)-C(25)-C(21)	41.1(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	47.3(5)	C(21)-C(25)-C(26)-C(27)	72.7(5)
C(4)-C(8)-C(9)-C(10)	-74.3(5)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-48.3(5)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-53.1(5)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	53.9(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	59.5(5)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-59.6(5)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	-60.0(4)	C(27)-C(28)-C(29)-C(24)	60.4(5)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	53.8(4)	C(25)-C(24)-C(29)-C(28)	-54.4(4)
C(6)-C(7)-C(12)-C(11)	169.0(3)	C(23)-C(24)-C(29)-C(28)	-169.2(3)
C(15)-C(6)-C(13)-O(1)	-157.6(4)	C(32)-C(23)-C(30)-O(5)	157.1(4)
C(5)-C(6)-C(13)-O(1)	-34.0(6)	C(22)-C(23)-C(30)-O(5)	33.5(5)
C(7)-C(6)-C(13)-O(1)	78.4(5)	C(24)-C(23)-C(30)-O(5)	-79.4(5)
C(15)-C(6)-C(13)-O(2)	23.9(5)	C(32)-C(23)-C(30)-O(6)	-22.0(5)
C(5)-C(6)-C(13)-O(2)	147.4(4)	C(22)-C(23)-C(30)-O(6)	-145.7(4)
C(7)-C(6)-C(13)-O(2)	-100.2(4)	C(24)-C(23)-C(30)-O(6)	101.4(4)
O(1)-C(13)-O(2)-C(14)	-170.5(4)	O(5)-C(30)-O(6)-C(31)	174.6(3)

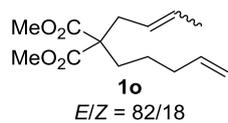
C(6)-C(13)-O(2)-C(14)	8.2(5)	C(23)-C(30)-O(6)-C(31)	-6.2(5)
C(13)-O(2)-C(14)-O(3)	-37.3(5)	C(30)-O(6)-C(31)-O(7)	35.8(5)
C(13)-O(2)-C(14)-C(17)	85.8(4)	C(30)-O(6)-C(31)-C(34)	-86.9(4)
C(13)-O(2)-C(14)-C(16)	-151.1(4)	C(30)-O(6)-C(31)-C(33)	150.0(4)
O(2)-C(14)-O(3)-C(15)	34.6(5)	O(6)-C(31)-O(7)-C(32)	-38.3(5)
C(17)-C(14)-O(3)-C(15)	-88.3(4)	C(34)-C(31)-O(7)-C(32)	85.1(4)
C(16)-C(14)-O(3)-C(15)	148.9(4)	C(33)-C(31)-O(7)-C(32)	-153.4(4)
C(14)-O(3)-C(15)-O(4)	176.5(4)	C(31)-O(7)-C(32)-O(8)	-172.2(4)
C(14)-O(3)-C(15)-C(6)	-3.4(6)	C(31)-O(7)-C(32)-C(23)	10.8(6)
C(13)-C(6)-C(15)-O(4)	153.8(4)	C(30)-C(23)-C(32)-O(8)	-157.1(4)
C(5)-C(6)-C(15)-O(4)	30.9(6)	C(22)-C(23)-C(32)-O(8)	-33.1(6)
C(7)-C(6)-C(15)-O(4)	-85.6(5)	C(24)-C(23)-C(32)-O(8)	83.0(5)
C(13)-C(6)-C(15)-O(3)	-26.4(5)	C(30)-C(23)-C(32)-O(7)	19.7(5)
C(5)-C(6)-C(15)-O(3)	-149.3(4)	C(22)-C(23)-C(32)-O(7)	143.7(4)
C(7)-C(6)-C(15)-O(3)	94.2(4)	C(24)-C(23)-C(32)-O(7)	-100.2(4)

General Procedure D for Preparation of 1,*n*-Dienes **1m-t**, **1w**.

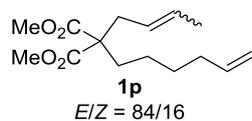
To a suspension of NaH (1.4 equiv) in THF was slowly added the alkenylated malonic ester (1 equiv, ca. 0.2 mmol per 1 mL of THF) at 0 °C, and the mixture was gradually warmed to room temperature. The bromoalkene (1.05 equiv) was added dropwise to the flask and the mixture was stirred for 1 day. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted three times with Et₂O. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (hexane/EtOAc) afforded the desired 1,*n*-diene **1**.

 **Acyclic 1,8-diene 1m**. 95% isolated yield from dimethyl 2-(4-pentenyl)malonate and 1-bromo-2-pentene. IR (neat): 3077 m, 3030 m, 2959 s, 2932 s, 2873 s, 2845 s, 1741 s, 1669 w, 1641 s, 1458 s, 1436 s, 1372 m, 1292 s, 1269 s, 1249 s, 1228 s, 1201 s, 1181 s, 1144 s, 1083 s, 1038 s, 1000 s, 971 s, 913 s, 838 m, 822 m, 781 w, 737 w, 697 w, 634 w, 592 w cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 1.21-1.31 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 4H), 2.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 4.93-5.05 (m, 2H), 5.16-5.27 (m, 1H), 5.52 (dt, *J* = 15.1, 7.1 Hz 1H), 5.66-5.89 (dt, *J* = 15.1, 6.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.8, 23.2, 25.6, 31.7, 33.7, 35.8, 52.2, 57.8, 114.9, 122.5, 136.8, 138.1, 171.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₄NaO₄ 291.1572; Found 291.1570.

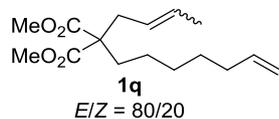
 **Acyclic 1,7-diene 1n**. 79% isolated yield (*E*:*Z* = 82:18) from dimethyl 2-(3-butenyl)malonate and crotyl bromide. IR (neat): 3074 m, 2954 s, 2858 m, 1739 s, 1643 m, 1444 s, 1270 s, 1203 s, 1139 s, 1040 s, 973 s, 916 s, 807 m, 699 m, 641 m, 559 m cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.67 (m, 3H), 1.92-1.98 (m, 4H), 2.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, *E*-isomer:), 2.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, *Z*-isomer) 3.70 (s, 6H, *E*-isomer), 3.72 (s, 6H, *Z*-isomer), 4.92-5.06 (m, 2H), 5.18-5.29 (m, 1H), 5.46-5.65 (m, 1H), 5.68-5.83 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, *E*-isomer): δ 18.0, 28.3, 31.5, 35.9, 52.3, 57.5, 115.0, 124.5, 129.7, 137.5, 171.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₂₀NaO₄ 263.1259; Found 263.1261. The analytical data of the major isomer was good agreement with trans 1,7-diene reported in literature.³⁶



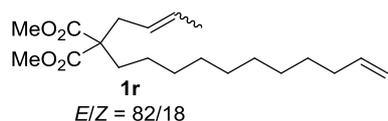
Acyclic 1,8-diene 1o. 79% isolated yield (*E*:*Z* = 82:18) from dimethyl 2-(4-pentenyl)malonate and crotyl bromide. IR (neat): 3074 w, 2952 s, 2864 m, 1739 s, 1644 w, 1442 s, 1372 w, 1261 s, 1200 s, 1139 s, 1038 m, 1006 m, 971 m, 916 m, 845 w, 782 w, 739 w, 699 w, 642 w cm^{-1} , ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20-1.33 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 3H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.97-2.12 (m, 2H), 2.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, *E*-isomer), 2.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, *Z*-isomer), 3.71 (s, 6H, *E*-isomer), 3.69 (s, 6H, *Z*-isomer), 4.91-5.06 (m, 2H), 5.16-5.29 (m, 1H), 5.43-5.64 (m, 1H), 5.68-5.84 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , *E*-isomer): δ 18.0, 23.2, 31.7, 33.7, 35.8, 52.2, 57.7, 114.8, 124.6, 129.5, 138.0, 171.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ 277.1416; Found 277.1413.



Acyclic 1,9-diene 1p. 90% isolated yield (*E*:*Z* = 84:16) from dimethyl 2-(5-hexenyl)malonate and crotyl bromide. IR (neat): 3077 m, 3027 m, 2997 m, 2953 s, 2930 s, 2859 s, 1737 s, 1672 w, 1641 m, 1437 s, 1378 w, 1278 s, 1261 s, 1237 s, 1201 s, 1134 s, 1044 m, 1022 m, 995 m, 970 s, 913 s, 859 w, 820 m, 697 m cm^{-1} , ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.11-1.24 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.57-1.68 (m, 3H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, *E*-isomer), 2.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, *Z*-isomer), 3.70 (s, 6H, *E*-isomer), 3.71 (s, 6H, *Z*-isomer) 4.89-5.05 (m, 2H), 5.16-5.30 (m, 1H), 5.43-5.64 (m, 1H), 5.70-5.85 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , *E*-isomer): δ 18.0, 23.2, 28.9, 32.0, 33.3, 35.8, 52.3, 57.8, 114.5, 124.6, 129.5, 138.6, 171.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ 291.1572; Found 291.1569.

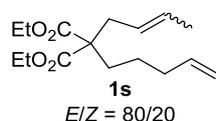


Acyclic 1,10-diene 1q. 68% isolated yield (*E*:*Z* = 80:20) from dimethyl 2-(6-heptenyl)malonate and crotyl bromide. IR (neat): 3076 w, 3026 m, 2996 m, 2952 s, 2930 s, 2858 s, 1736 s, 1672 w, 1641 m, 1437 s, 1377 w, 1270 s, 1201 s, 1134 s, 1032 m, 996 m, 970 s, 911 s, 861 w, 820 w, 726 w, 697 w cm^{-1} , ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.11-1.21 (m, 2H), 1.25-1.43 (m, 4H), 1.61 (dd, $J = 6.8$ Hz, 1.5 Hz, 3H, *Z*-isomer), 1.64 (dd, $J = 6.3$, 1.5 Hz, 3H, *E*-isomer), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, *E*-isomer), 2.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, *Z*-isomer), 3.70 (s, 6H, *E*-isomer), 3.71 (s, 6H, *Z*-isomer), 4.88-5.07 (m, 2H), 5.17-5.28 (m, 1H), 5.43-5.64 (m, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , *E*-isomer): δ 18.0, 23.6, 28.5, 29.1, 32.1, 33.6, 35.8, 52.2, 57.8, 114.3, 124.7, 129.5, 138.9, 171.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$ 305.1729; Found 305.1734.

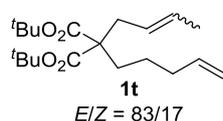


Acyclic 1,14-diene 1r. 82% isolated yield (*E*:*Z* = 82:18) from dimethyl 2-(10-undecenyl)malonate and crotyl bromide. IR (neat): 3076 w, 3026 m, 2996 m, 2926 s, 2855 s, 1736 s, 1641 m, 1436 s, 1377 w, 1267 s, 1201 s, 1134 m, 1040 m, 994 m, 969 s, 910 s, 859 w, 820 w, 722 w, 698 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.08-1.20 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 10H), 1.32-1.43 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 3H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 2.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, *E*-isomer), 2.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, *Z*-isomer) 3.70 (s, 6H, *E*-isomer), 3.71 (s, 6H, *Z*-isomer), 4.89-5.05 (m, 2H), 5.17-5.30 (m, 1H), 5.49-5.64 (m, 1H), 5.75-5.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , *E*-isomer): δ 18.0, 23.8, 28.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.4, 29.7, 32.2, 33.8, 35.8, 52.2,

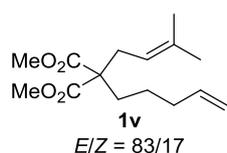
52.2, 57.8, 114.1, 124.7, 129.5, 139.2, 172.0, 172.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{34}NaO_4$ 361.2355; Found 361.2350.



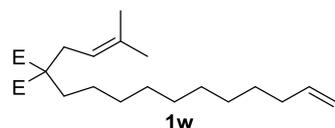
Acyclic 1,8-diene 1s. 85 % isolated yield ($E:Z = 80:20$) from diethyl 2-(4-pentenyl)malonate and crotyl bromide. IR (neat): 3078 w, 3026 w, 2987 m, 2958 w, 2906 m, 2858 w, 2843 w, 1733 s, 1672 w, 1641 w, 1445 m, 1390 w, 1367 m, 1297 m, 1266 s, 1224 s, 1196 s, 1037 m, 995 m, 968 m, 913 m, 913 m, 860 m, 779 w, 735 w, 698 w cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz $CDCl_3$): δ 1.11-1.34 (m, 8H), 1.59-1.69 (m, 3H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, *E*-isomer), 2.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, *Z*-isomer), 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 4.90-5.05 (m, 2H), 5.18-5.32 (m, 1H), 5.43-5.63 (m, 1H), 5.69-5.84 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, *E* isomer): δ 14.1, 18.0, 23.1, 31.5, 33.8, 35.6, 57.5, 61.0, 114.9, 124.7, 129.4, 138.1, 171.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{16}H_{26}NaO_4$ 305.1729; Found 305.1723



Acyclic 1,8-diene 1t. 69% isolated yield ($E:Z = 82:18$) from di-*tert*-butyl 2-(4-pentenyl)malonate and crotyl bromide. IR (neat): 3078 w, 3004 m, 2979 s, 2933 s, 2866 m, 1727 s, 1641 m, 1477 m, 1456 s, 1393 s, 1368 s, 1294 s, 1274 s, 1254 s, 1214 s, 1149 s, 1033 w, 998 m, 967 m, 911 m, 884 w, 849 s, 794 m, 731 w, 707 w cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.22-1.32 (m, 2H), 1.44 (s, 18H), 1.61-1.67 (m, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, *E* isomer), 2.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, *Z* isomer), 4.93-5.05 (m, 2H), 5.18-5.30 (m, 1H), 5.44-5.62 (m, 1H), 5.71-5.84 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, *E*-isomer): δ 17.9, 23.0, 27.9, 31.1, 33.9, 35.3, 58.1, 80.8, 114.8, 125.0, 128.9, 138.2, 170.7; HRMS (ESI-TOF): m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{34}NaO_4$ 361.2355; Found 361.2349.



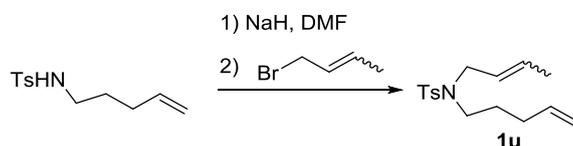
Acyclic 1,8-diene 1v. 55% isolated yield from dimethyl 2-(3-butenyl)malonate and prenyl bromide. IR (neat): 3077 w, 2953 s, 2928 s, 2863 s, 2360 m, 2342 m, 1736 s, 1541 w, 1507 w, 1436 s, 1379 m, 1291 s, 1274 s, 1214 s, 2297 s, 1175 s, 1118 m, 1080 m, 1057 m, 1007 m, 955 w, 914 m, 842 w, 815 w, 788 w, 735 w, 695 w, 667 w, 642 w cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21-1.31 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 4.90-5.04 (m, 3H), 5.71-5.83 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 17.8, 23.4, 26.0, 31.1, 31.7, 33.8, 52.3, 57.6, 114.9, 117.6, 135.5, 138.1, 172.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{15}H_{24}NaO_4$ 291.15723; Found 291.15632.



Acyclic 1,8-diene 1w. 59% yield from dimethyl 2-(10-undecenyl)malonate and prenyl bromide. IR (neat): 3076 m, 2926 s, 2855 s, 1738 s, 1674 w, 1641 m, 1436 s, 1378 m, 1283 s, 1275 s, 1226 s, 1173 s, 1119 s, 1058 s, 994 s, 963 w, 956 w, 910 s, 849 w, 816 w, 788 m, 723 m, 696 w cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.07-1.19 (m, 2H), 1.19-1.32 (m, 10H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 4.83-5.05 (m, 3H), 5.72-5.89 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 17.8, 24.0, 26.0, 28.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.4, 29.8, 31.1, 32.2, 33.8, 52.2, 57.7, 114.1,

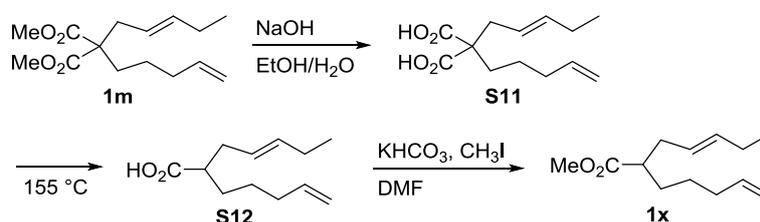
117.7, 135.4, 139.2, 172.2; HRMS (DART-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calcd for $C_{21}H_{37}O_4$ 352.2692; Found 353.2686.

Preparation of 6-Aza-1,8-Diene **1u**.



A 300 mL three-necked flask was charged with 840 mg of NaH (60% oil suspension, 21 mmol), which was washed three times with hexane and suspended in 80 mL of DMF. To this suspension was added a solution of 3.5 g of *N*-(4-pentenyl)-*p*-toluenesulfonamide (14.6 mmol) at 0 °C. Then 2.24 g of crotyl bromide (16.5 mmol) was added dropwise to the mixture, which was stirred further at room temperature for 24 h. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted three times with Et₂O. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (20:1 hexane/EtOAc) afforded 4.11 g of the desired 6-aza-1,8-diene **1u** (14.0 mmol, 96%, *E*:*Z* = 84:16). IR (neat): 3076 w, 3028 w, 2971 m, 2921 s, 2867 m, 1641 m, 1599 m, 1494 m, 1449 s, 1378 m, 1340 s, 1305 m, 1215 w, 1159 s, 1092 s, 1019 m, 969 s, 942 s, 852 w, 816 s, 779 m, 736 s, 717 s, 700m, 654 s, 551 s, 516 w, 506 w cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.56-1.69 (m, 5H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.10 (d, *J* = 7.6, 7.4 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, *E* isomer), 3.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, *Z*-isomer), 4.92-5.05 (m, 2H), 5.19-5.31 (m, 1H), 5.52-5.64 (m, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, *E*-isomer): δ 17.6, 21.4, 30.6, 30.7, 46.4, 49.8, 115.0, 125.7, 127.1, 129.5, 130.1, 137.2, 137.6, 142.9; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for C₁₆H₂₃NNaO₂S 316.1347; Found 316.1352.

Preparation of 1,*n*-Diene **1x**.



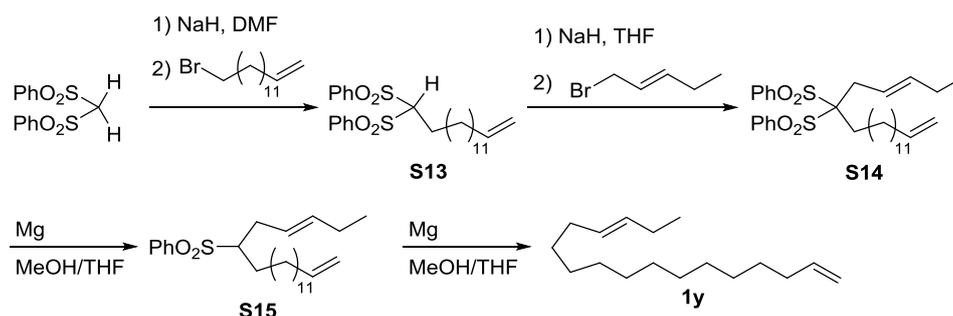
To a mixture of 7.8 mL of 6 M NaOH aq (46.8 mmol) and 2.5 mL of ethanol was added 639 mg of **1m** (2.01 mmol) under air and the mixture was heated to reflux for 19 h. After cooled to room temperature, the resulting mixture was neutralized by adding a 6 M solution of HCl and extracted three times with Et₂O. Combined organic portions were quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to obtain the dicarboxylic acid quantitatively, which was used for the next step without further purification.

The dicarboxylic acid heated at 155 °C for 1.5 h to obtain monocarboxylic acid, which was used for the

next step without further purification.

To a 50 mL Schlenk flask charged with the monocarboxylic acid **S12** in 3 mL of DMF was added 458 mg of KHCO_3 (4.57 mmol) and 658 mg of MeI (4.64 mmol). After stirring at room temperature for 37 h, the reaction mixture mixed with water and extracted three times with ethyl acetate. The combined portions washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (98:2 hexane/EtOAc) afforded 364 mg of 1,8-diene **1x** (1.72 mmol, 74% over 3steps): IR (neat): 3078 m, 2935 s, 2873 s, 2858 s, 1737 s, 1641 s, 1737 s, 1641 s, 1458 s, 1436 s, 1375 m, 1348 m, 1269 s, 1249 s, 1211 s, 1191 s, 1166 s, 1056 m, 1032 m, 993 s, 968 s, 911 s, 827 m, 748 w, 639 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 4H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.91-5.04 (m, 2H), 5.26-5.36 (m, 1H), 5.44-5.54 (m, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13.9, 25.5, 26.6, 31.2, 33.6, 35.3, 45.8, 51.3, 114.6, 125.6, 134.5, 138.4, 176.3; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$ 233.1517; Found 233.1526.

Preparation of 1,n-Diene **1y**.



Alkylation in the first and second step were carried out according to the procedures reported by Benedetti et al.³⁷ and Trost et al.³⁸, respectively. Desulfonylation was carried out following the procedure reported by Ogasawara and Takahashi et al.³⁹

To a suspension of 880 mg NaH (60% oil suspension, 22 mmol) in 40 mL of DMF were added 5.91g bis(phenylsulfonyl)methane (19.9 mmol) and 5.16 g of 11-bromo-1-undecene (22.1 mmol). The reaction mixture was heated to 70 °C and stirred for 15 h. After cooled to room temperature, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted three times with CH_2Cl_2 . Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (75:25 hexane/EtOAc) afforded 5.26 g of alkylated bis(phenylsulfonyl)methane **S13** (11.7 mmol, 59%).

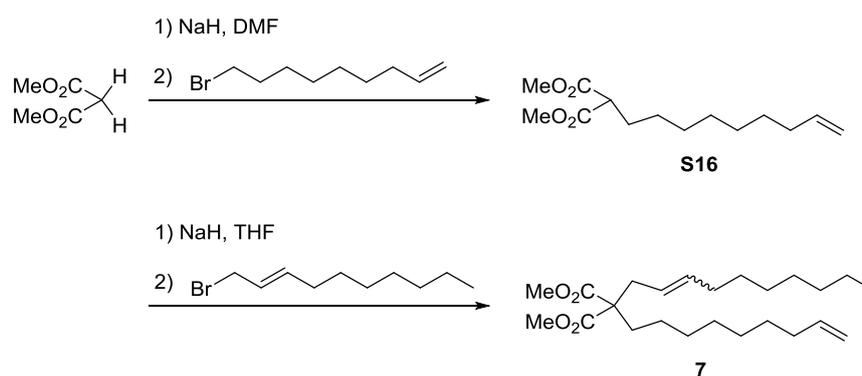
To a suspension of 241 mg NaH (60% oil suspension, 22 mmol) in 35 mL of DMF was added 2.22 g of alkylated bis(phenylsulfonyl)methane **S13** at 0 °C, and the mixture was gradually warmed to room temperature. 949 mg of 1-bromo-2-pentene (22.1 mmol) was added dropwise to the flask and the mixture was stirred for 36 h. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to

the mixture, which was then extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on silica gel (91:9 hexane/EtOAc) afforded 1.67 g of the 1, 14-diene **S14** (3.23 mmol, 65%).

To a suspension of 2.39 g of magnesium (100 mmol) in 50 mL of MeOH was added 1.67 g of 1, 14-diene **S14** (3.23 mmol) in 10 mL of THF at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 h. After this period, 2 M HCl aq was introduced to the mixture, which was then extracted three times with Et₂O. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The crude material was eluted on silica gel with hexane and EtOAc subsequently to afford 780 mg of the mono(phenylsulfonyl)-1,14-diene **S15** (2.07 mmol, 64%).

To a suspension of 1.5 g of magnesium (64.1 mmol) in 50 mL of MeOH was added 780 mg of the mono(phenylsulfonyl)1, 14-diene **S15** in 5 mL of THF at 0 °C. The flask was warmed to room temperature and stirred for 16 h. After this period, 2 M HCl aq was introduced to the mixture, which was then extracted three times with Et₂O. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The crude material was eluted on silica gel with hexane. The fraction was purified by Kugelrohr distillation (230 °C, 10 mmHg) to afford 313 mg of the 1,14-diene **1y** (1.32 mmol, 64%): IR (neat): 3077 m, 2963 s, 2927 s, 2854 s, 1641 m, 1460 s, 1440 s, 1416 w, 1372 w, 1350 w, 1301 w, 991 m, 966 s, 909 s, 721 m, 635 w cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.18-1.46 (m, 18H), 1.90-2.09 (m, 6H), 4.85-5.06 (m, 2H), 5.32-5.49 (m, 2H), 5.75-5.88 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 25.6, 29.0, 29.2, 29.2, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 29.6, 29.7, 32.6, 33.8, 114.1, 129.4, 131.8, 139.3; Anal. Calcd for C₁₇H₃₂: C, 86.36; H, 13.64. Found: C, 86.33; H, 13.43.

Preparation of 1,12-Diene **7**.



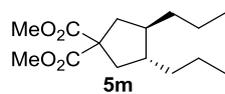
A 300 mL three-necked flask was charged with 1.17 g of NaH (60% oil suspension, 29.4 mmol), which was washed three times with hexane and suspended in 46 mL of DMF. To this suspension was added 3.02 g of dimethyl malonate (22.9 mmol) at 0 °C and the solution was gradually warmed to room temperature. 3.47 g of 9-bromo-1-nonene (16.9 mmol) was added to the flask and the reaction mixture stirred for 12 h. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted three times with Et₂O. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The crude product was purified through silica gel column chromatography

(95:5 hexane/EtOAc) to afford 2.85 g of alkylated dimethyl malonate **S16** (11.1 mmol, 66%).

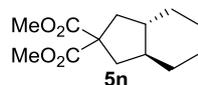
A 300 mL three-necked flask was charged with 0.97 g of NaH (60% oil suspension, 24.2 mmol), which was washed three times with hexane and suspended in 61 mL of THF. To this suspension was added 2.83 g of alkylated dimethyl malonate (11.1 mmol) at 0 °C and the solution was gradually warmed to room temperature. 2.86 g of 1-bromo-2-decene (13.1 mmol) was added to the flask and the reaction mixture stirred for 16 h. After this period, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was introduced to the mixture, which was then extracted three times with Et₂O. Combined organic portions were washed with brine, quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The crude product was purified through silica gel column chromatography (40:1 hexane/EtOAc) to afford 3.38 g of 1,12-diene **7** (8.56 mmol, 77%, *E:Z* = 82:18): IR (neat): 2952m, 2926 s, 2855 m, 1739 s, 1462 w, 1199 m, 1031 w, 970 w, 910 w cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07-1.42 (m, 20H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, *E*-isomer), 2.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, *Z*-isomer), 3.70 (s, 6H, *E*-isomer), 3.71 (s, 6H, *Z*-isomer), 4.87-5.04 (m, 2H), 5.11-5.26 (m, 1H), 5.40-5.56 (m, 1H), 5.72-5.88 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, *E*-isomer): δ 14.1, 22.6, 23.8, 28.8, 29.0, 29.0, 29.1, 29.4, 29.7, 31.8, 32.1, 32.6, 33.7, 35.8, 52.2, 57.8, 114.1, 123.4, 135.3, 139.1, 172.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₄₂NaO₄ 417.2981; Found 417.2981.

Cycloisomerization/Hydrogenation of Acyclic 1,*n*-Dienes.

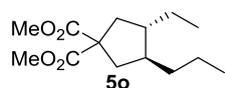
Cycloisomerization of acyclic 1,*n*-dienes were conducted following general procedure C.



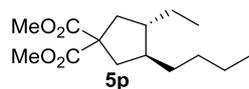
Cyclic product 5m. 91% GC yield. 55 % isolated yield. IR (neat): 2983 s, 2852 s, 1739 s, 1443 s, 1375 m, 1257 s, 1183 m, 1136 s, 1086 s, 1029 m, 946 m, 873 m, 745 s, 707 m, 461 m, 437 m, 428 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.99-1.15 (m, 2H), 1.15-1.59 (m, 8H), 1.75 (dd, $J = 13.4, 10.0$ Hz, 2H), 2.51 (dd, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 2H), 3.70 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.4, 21.3, 36.0, 40.5, 45.2, 52.6, 58.3, 173.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$ 293.1729; Found 293.1726.



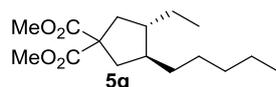
Cyclic product 5n. 77% GC yield. 16% isolated yield. IR (neat): 2964 s, 2870 s, 1738 s, 1442 s, 1378 m, 1254 s, 1191 s, 1135 s, 1086 s, 1020 m, 946 m, 862 m, 814 w, 776 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.03-1.19 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.51-1.66 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 13.2, 10.1$ Hz, 2H), 2.53 (dd, $J = 13.2, 7.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 12.4, 26.3, 40.1, 46.6, 52.6, 58.2, 173.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ 265.1416; Found 265.1423.



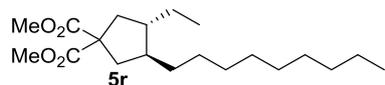
Cyclic product 5o. 91% GC yield. 33% isolated yield. IR (neat): 2958 s, 2922 s, 2874 s, 1736 s, 1436 s, 1380 m, 1248 s, 1197 s, 1139 s, 1077 m, 1021 m, 971 m, 944 w, 865 w, 819 w, 705 m, 668 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (td, $J = 7.3, 2.2$ Hz, 6H), 0.97-0.15 (m, 2H), 1.16-1.68 (m, 6H), 1.75 (dd, $J = 13.2, 9.9$ Hz, 2H), 2.51 (dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz, 2H), 3.99 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 12.4, 14.3, 21.3, 26.3, 36.0, 40.0, 40.5, 44.8, 47.0, 52.6, 58.2, 173.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ 279.1572; Found 279.1570.



Cyclic product 5p. 89% GC yield. 47% isolated yield. IR (neat): 2958 s, 2929 s, 2874 s, 2859 s, 1738 s, 1460 s, 1435 s, 1380 w, 1251 s, 1220 m, 1198 s, 1175 s, 1139 s, 1095 m, 1077 m, 1053 w, 1020 w, 941 w, 857 w, 819 w, 731 w, 706 w, 694 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.95 (m, 6H), 1.01-1.15 (m, 2H), 1.15-1.37 (m, 4H), 1.37-1.67 (m, 4H), 1.76 (dd, $J = 13.4, 10.1$ Hz, 2H), 2.53 (dd, $J = 13.2, 7.2$ Hz, 2H), 3.72 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.4, 14.0, 22.9, 26.3, 30.4, 33.4, 40.0, 40.6, 45.0, 47.0, 52.6, 58.2, 173.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$ 293.1729; Found 293.1736.

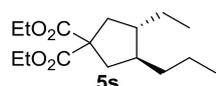


Cyclic product 5q. 89% GC yield. 68% isolated yield. IR (neat): 2958 s, 2927 s, 2873 s, 2858 s, 1737 s, 1460 s, 1435 s, 1379 m, 1251 s, 1197 s, 1173 s, 1138 s, 1097 m, 1056 m, 1022 m, 944 w, 860 m, 818 w, 757 m, 669 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.83-0.93 (m, 6H), 1.01-1.16 (m, 2H), 1.16-1.37 (m, 6H), 1.38-1.66 (m, 4H), 1.76 (dd, $J = 13.4, 10.0$ Hz, 2H), 2.52 (dd, $J = 13.4, 7.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 12.4, 14.1, 22.6, 26.3, 27.9, 32.1, 33.7, 40.1, 40.6, 45.0, 47.0, 52.6, 58.3, 173.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ 307.1885; Found 307.1875.



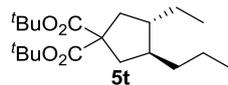
Cyclic product 5r. 80% GC yield. 55% isolated yield. IR (neat):

2961 s, 2925 s, 2873 s, 2855 s, 1737 s, 1460 s, 1435 s, 1379 m, 1251 s, 1197 s, 1172 s, 1138 s, 1102 m, 1023 m, 944 w, 858 w, 819 w, 721 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.83-0.93 (m, 6H), 1.00-1.16 (m, 2H), 1.16-1.36 (m, 14H), 1.37-1.66 (m, 4H), 1.76 (dd, $J = 13.4, 10.4$ Hz, 2H), 2.52 (dd, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 2H), 3.72 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 12.4, 14.1, 22.7, 26.3, 28.2, 29.3, 29.6, 29.6, 29.9, 31.9, 33.8, 40.0, 40.6, 45.0, 47.0, 52.6, 58.3, 173.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NaO}_4$ 363.2511; Found 363.2507.



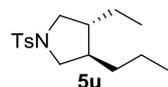
Cyclic product 5s. 83% GC yield. 46% isolated yield. IR (neat): 2960s, 2931 m,

2874 m, 1733 s, 1464 m, 1366 m, 1250 s, 1182 s, 1138 m, 1097 m, 1030 m, 862 m, 802 w, 708 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.78-0.99 (m, 6H), 1.01-1.15 (m, 2H), 1.20-1.68 (m, 12H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.51 (dd, $J = 13.7, 7.2$ Hz, 2H), 4.17 (qd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 12.4, 14.0, 14.3, 21.3, 26.3, 36.1, 39.9, 40.4, 44.7, 47.0, 58.4, 61.2, 173.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ 307.1885; Found 307.1887.



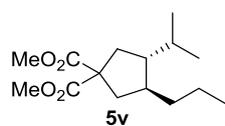
Cyclic product 5t. 68% GC yield. 36% isolated yield. IR (neat): 3004 s, 2961 s,

2931 s, 2874 s, 1726 s, 1477 s, 1458 s, 1392 s, 1368 s, 1278 s, 1256 s, 1206 m, 1175 s, 1139 s, 1094 m, 1077 m, 1036 m, 1016 w, 1004 m, 961 w, 921 w, 888 w, 850 s, 813 w, 752 m, 739 m, 721 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85-0.93 (m, 6H), 1.01-1.15 (m, 2H), 1.17-1.67 (m, 26H), 2.42 (dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 12.5, 14.4, 21.3, 26.4, 27.8, 36.2, 39.7, 40.2, 44.7, 47.0, 59.6, 80.7, 172.3; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NaO}_4$ 363.2511; Found 363.2512.



Cyclic product 5u. 60 % GC yield (with 20 equiv of cyclohexene). **5u** was isolated

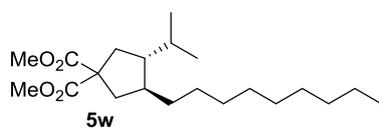
from a combined crude mixture of several batches of cycloisomerization/hydrogenation reactions of **1u**. IR (neat): 2956 m, 2929 m, 2870 m, 1596 m, 1493 m, 1460 m, 1397 w, 1380 w, 1338 s, 1304 m, 1289 m, 1216 w, 1164 s, 1103 m, 1047 m, 1012 m, 819 m, 709 w, 664 s, 594 s, 549 s cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.80-0.88 (m, 6H), 0.97-1.33 (m, 4H), 1.33-1.68 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.76-2.87 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 12.3, 14.1, 21.1, 21.5, 25.2, 34.6, 43.8, 46.0, 53.0, 53.4, 127.5, 129.5, 133.7, 143.2; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NaO}_2\text{S}$ 318.1504; Found 318.1507.



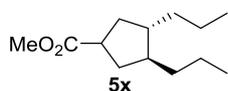
Cyclic product 5v. 88% GC yield. 76% isolated yield. IR (neat): 2958 s, 2932 s,

2873 s, 1737 s, 1463 s, 1436 s, 2387 m, 1369 m, 1252 s, 1197 s, 1173 s, 1149 s, 1038 s, 964 m, 940 m, 819 m, 804 w, 704 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.84-0.93 (m, 6H), 0.99-1.10 (m, 1H), 1.16-1.54 (m, 4H), 1.62-1.74 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 12.9, 9.5$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 13.5, 10.8$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 17.3, 21.3, 22.1, 28.6, 35.5, 36.6, 40.3, 41.6,

51.1, 52.6, 52.6, 58.3, 173.3, 173.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{15}H_{26}NaO_4$ 293.1729; Found 293.1727.



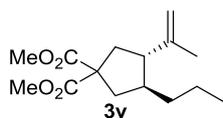
Cyclic product 5w. 90% GC yield. 31% isolated yield. IR (neat): 2955 s, 2926 s, 2872 m, 2854 s, 1737 s, 1460 m, 1435 m, 1387 m, 1369 m, 1251 s, 1198 m, 1170 m, 1149 m, 1134 m, 1103, 1093, 1043, 1027, 959 w, 945 w, 866 w, 853 w, 819 w, 722 w cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.84-1.14 (m, 7H), 1.17-1.38 (m, 14H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.61-1.75 (m, 2H), 1.79 (dd, $J = 13.4, 9.3$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 13.4, 10.5$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 13.4, 10.5$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 13.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.1, 17.3, 22.1, 22.7, 28.2, 28.6, 29.3, 29.6, 29.6, 29.9, 31.9, 34.3, 35.5, 40.4, 41.9, 51.1, 51.1, 52.6, 58.3, 173.3, 173.4; HRMS (DART-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calcd for $C_{21}H_{39}O_4$ 355.2848; Found 355.2849.



Cyclic product 5x. 65% GC yield. 47% isolated yield. IR (neat): 2957 s, 2927 s, 2872 s, 2846 s, 1738 s, 1464 s, 1436 s, 1377 m, 1364 m, 1262 m, 1194 s, 1169 s, 1135 m, 1057 w, 1014 w, 9278 w, 888 w, 855 w, 827 w, 751 w, 740 w cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.98-1.12 (m, 2H), 1.18-1.29 (m, 2H), 1.30-1.60 (m, 8H), 2.00-2.21 (m, 2H), 2.76 (quint, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.4, 14.4, 21.4, 21.5, 35.4, 36.7, 36.7, 37.1, 41.8, 44.7, 46.2, 51.6, 177.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{13}H_{24}NaO_2$ 235.1674; Found 235.1674.

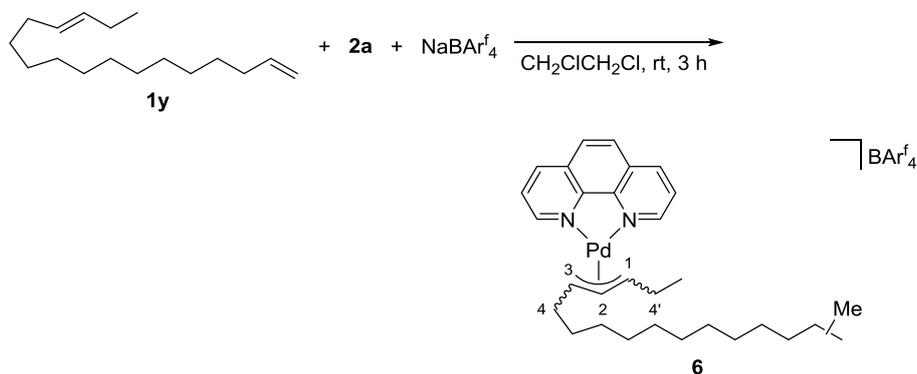
Cycloisomerization of 1,8-diene 1v.

Cycloisomerization of 1,8-diene **1v** was carried out following general procedure B.



Cycloisomerization product 3v. 58% isolated yield. IR (neat): 3074 w, 2956 s, 2927 s, 2873 m, 1737 s, 1644 m, 1436 s, 1379 m, 1252 s, 1197 s, 1170 s, 1136 m, 1106 m, 1064 m, 1038 m, 1008 w, 971 w, 946 w, 892 m, 867 w, 847 w, 818 w, 765 w, 739 w, 704 w cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99-1.10 (m, 1H), 1.18-1.49 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.73-1.91 (m, 2H), 2.06 (dd, $J = 13.2, 11.4$ Hz, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.45 (dd, $J = 13.1, 7.3$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 12.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 4.79-4.73 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.3, 18.9, 21.2, 35.6, 39.4, 40.1, 42.3, 52.7, 53.5, 58.0, 112.0, 145.0, 173.2; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ calcd for $C_{15}H_{24}NaO_4$ 291.1572; Found 291.1564.

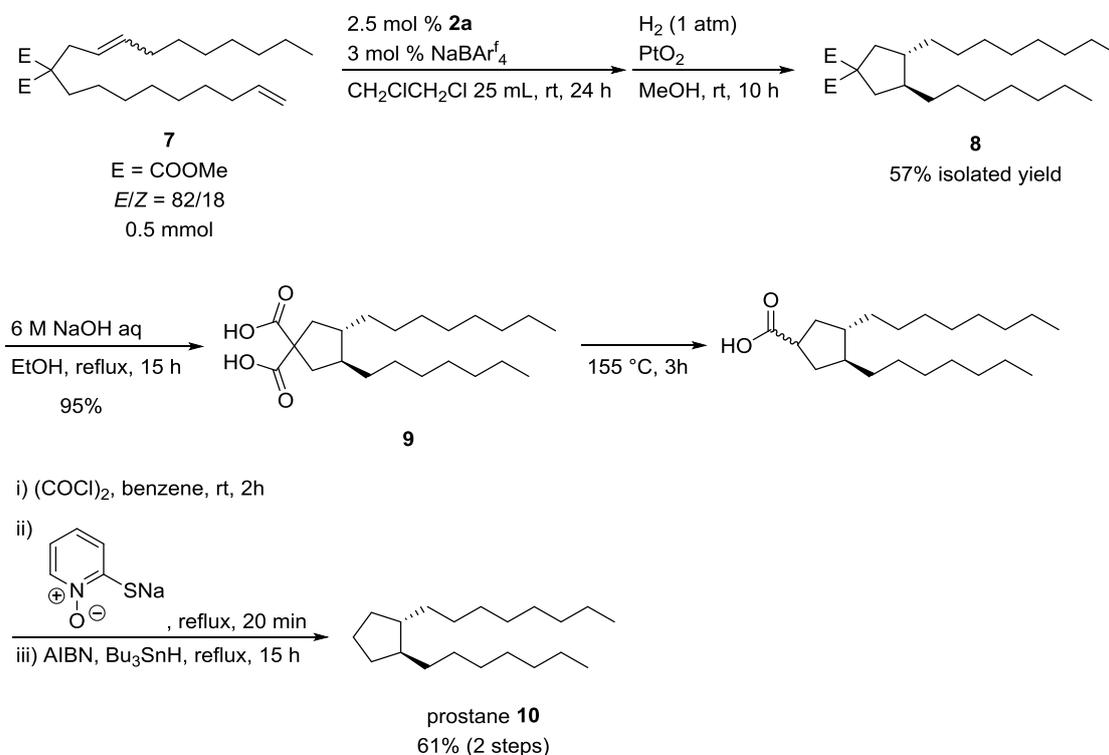
Reaction of 1,14-Diene **1y**.



A 20 mL Schlenk flask was charged with 16.8 mg of (phen)PdMeCl (0.50 mmol) and 5 mL of dichloroethane, 23.6 mg of 1,14-diene **1x** (0.10 mmol) and 44.7 mg of NaBARf₄ (0.050 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the period, the reaction mixture concentrated in vacuo. The residue was washed three times with hexane and extracted three times with dichloromethane. The solution was concentrated in vacuo to afford π -allyl complex **6**: The assignable peak of major isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (dd, J = 4.8, 1.0 Hz, 2H), 8.40-8.56 (m, 2H), 7.89 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 7.70 (s, 8H), 7.46 (s, 4H), 5.44-5.54 (m, 1H, H₂), 4.05-4.23 (m, 2H, H₁, H₃), 1.87-2.13 (m, 4H, H₄, H_{4'}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 81.3 (C₁, C₃), 115.1 (C₂).; The assignable peak of minor isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.50-4.58 (m, 1H, H₄ or H_{4'}), 4.88-4.99 (m, 1H, H₄ or H_{4'}), 5.54-5.62 (m, 1H, H₂); HRMS (ESI-TOF) m/z : [M-BARf₄]⁺ calcd for C₃₀H₄₃N₂Pd 537.2461; Found 537.2454; Isomeric ratio (¹H NMR): major product/minor product = ca. 3/1.

Synthesis of Prostane 10.

Decarboxylation of monocarboxylic acid **9** was carried out following the procedure reported Curran et al.²⁰



Cycloisomerization/hydrogenation of 1,12-diene **7** was carried out following general procedure C to afford cyclic product **8** in 57% isolated yield. IR (neat): 2954 s, 2925 s, 2855 s, 1737 s, 1459 s, 1435 s, 1378 w, 1253 s, 1197 s, 1168 s, 1133 s, 1100 m, 1020 w, 943 w, 860 w, 818 w, 723 w cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.99-1.14 (m, 2H), 1.15-1.41 (m, 22H), 1.43-1.58 (m, 4H), 1.75 (dd, *J* = 13.4, 9.8 Hz, 2H), 2.52 (dd, *J* = 13.5, 6.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 22.7, 28.2, 29.3, 29.6, 29.9, 29.9, 31.8, 31.9, 33.7, 40.5, 45.4, 52.6, 52.6, 58.3, 173.3; HRMS (ESI-TOF): *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₄₄NaO₄ 419.3137; Found 419.3143.

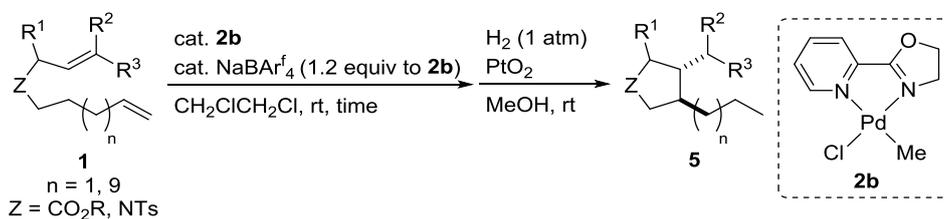
To a mixture of 0.33 mL of 6 M NaOH aq (2 mmol) and 1 mL of ethanol was added 79.0 mg of **8** (0.20 mmol) under air and the mixture was heated to reflux for 15 h. After cooled to room temperature, the resulting mixture was neutralized by adding a 6 M solution of HCl and extracted three times with Et₂O. Combined organic portions were quickly dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to obtain 69.9 mg of the dicarboxylic acid (0.19 mmol, 95%), which was used for the next step without further purification.

The dicarboxylic acid heated at 155 °C for 1.5 h to obtain monocarboxylic acid, which was used for the next step without further purification.

To a solution of monocarboxylic acid in 1.3 mL of benzene and 0.03 mL of DMF was added 18.5 μL of oxalyl chloride (0.22 mmol). The reaction mixture stirred at room temperature for 2 h. After this period, volatile materials were removed under vacuum. The crude product was used for the next step without further purification.

To a solution of 6.5 mg of DMAP (0.053 mmol) and 35.0 mg of 2-Mercaptopyridine *N*-oxide sodium salt (0.23 mmol) in 2 mL of benzene was added a solution of carboxylic acid chloride in 1 mL of benzene. The reaction mixture was heated to reflux for 20 min. After cooled to room temperature, to the flask was added a solution of 32.0 mg of AIBN (0.19 mmol) and 165 mg of Bu₃SnH (0.57 mmol) in 1 mL of benzene. The mixture was heated to reflux for 15 h. After cooled to room temperature, 133 mg of iodine was added to the flask and stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with hexane and the organic layer was washed twice with a saturated aqueous solution of Na₂SO₃, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Column chromatography of the crude material on 10% K₂CO₃/silica gel with hexane afforded 32.2 mg of prostane **10** (0.11 mmol, 61%): IR (neat): 2955 s, 2923 s, 2854 s, 1466 s, 1378 w, 1341 w, 1301 w, 722 w cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.98-1.38 (m, 28H), 1.38-1.57 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 22.7, 23.9, 28.6, 28.6, 29.4, 29.4, 29.7, 30.0, 30.1, 31.9, 32.3, 35.3, 46.0; Anal. Calcd for C₂₀H₄₀: C, 85.63; H, 14.37. Found: C, 85.50; H, 14.22.

General Procedure E for Cycloisomerization/Hydrogenation of 1,n-Diene **1**.

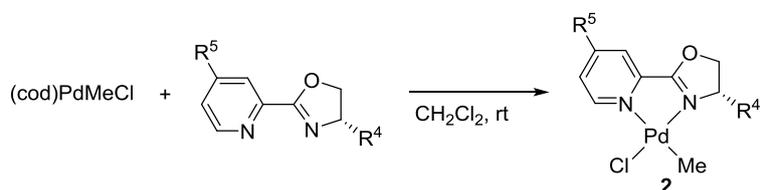


To a Schlenk flask charged with 0.8 mg of palladium complex **2b** (0.0025 mmol) was added 5 mL of dichloroethane, 1,n-diene **1** (0.1 mmol), (0.5 mL of cyclohexene (5 mmol), if added) and 2.7 mg of NaBARf₄ (0.003 mmol), and the mixture was stirred at rt. The resulting mixture was passed through a short column of silica gel (10:1 hexane/EtOAc) and concentrated. The resulting material was transferred to a Schlenk flask using chloroform and volatile materials were removed under vacuum. 1 mL of methanol and 4.5 mg of platinum oxide (0.02 mmol) was added to the flask to form a suspension. A balloon filled with hydrogen gas was attached to the flask, which was then briefly evacuated and backfilled with hydrogen gas three times. The mixture was stirred overnight at rt and filtered through Celite. In the case where GC analysis was performed, *n*-docosane as an internal standard and the solution was subjected for the analysis.

General Procedure F for Asymmetric Cycloisomerization/Hydrogenation.

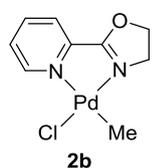
Asymmetric cycloisomerization/Hydrogenation of 1,n-dienes were carried out following general procedure A. Enantiomeric excesses of cyclic products **5v** and **5w** were determined by ¹H NMR with Chirabite-AR⁴⁰ (purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.).

Preparation of Pyridine-Oxazoline Complexes **2**.

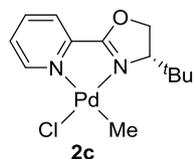


2-(2-Pyridyl)-4,5-dihydrooxazole was prepared according to the literature procedure reported by Sigman et al.⁴¹ Optically-active pyridine-oxazoline ligands were synthesized according to the literature procedure reported by Stoltz et al.,^{22b} and the spectra of these pyridine-oxazoline ligands were in good agreement with the data reported by Stoltz et al.^{22b} ($R^4 = \text{'Bu}$, $R^5 = \text{H}$), Bolm et al.⁴² ($R^4 = \text{'Pr}$, $R^5 = \text{H}$) and Sigman et al.^{22a} ($R^4 = \text{'Bu}$, $R^5 = \text{OMe, CF}_3$). Pyridine-oxazoline palladium complexes **2** were prepared according to the literature procedure reported by Vrieze and coworkers for methylpalladium chloride

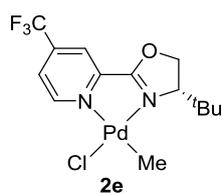
complexes²⁸. Complexes **2** were obtained as mixtures of trans/cis isomers due to the unsymmetrical nature of pyridine-oxazoline ligands. The analytical data of the palladium complex **2d** ($R^4 = {}^i\text{Pr}$, $R^5 = \text{H}$) were in good agreement with the data reported by Widenhoefer et al.^{17b} and the structures of major isomers of complexes **2a**, **2c**, **2e**, **2f** were determined based on the assignment of complex **2d** reported in reference 24b.



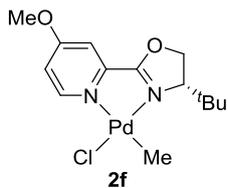
Pyridine-Oxazoline Palladium Complex 2b. 63% yield (96:4 isomeric mixture) from (cod)PdMeCl and 2-(2-pyridyl)-4,5-dihydrooxazole. Mp 186-190 °C (decomposed); IR (neat): 2980 w, 2941 w, 2875 w, 1647 m, 1591 s, 1490 m, 1466 w, 1438 w, 1406 s, 1291 w, 1282 m, 1262 m, 1160 m, 1089 m, 1045 w, 1015 m, 990 w, 923 m, 791 m, 738 m, 665 w, 658 m, 640 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , major isomer): δ 1.00 (s, 3H), 4.13 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 4.92 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , major isomer): δ -8.6, 51.2, 71.5, 123.4, 128.9, 138.5, 142.6, 149.7, 169.5; Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{OCIN}_2\text{OPd}$: N, 9.18 C, 35.43; H, 3.63.; Found: N, 9.13; C, 35.34; H, 3.57.



Pyridine-Oxazoline Palladium Complex 2c. 30% yield (81:19 isomeric mixture) from (cod)PdMeCl and (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(2-pyridyl)-4,5-dihydrooxazole. Mp 158-161 °C (decomposed); IR (neat): 2957 m, 2892 w, 1636 m, 1586 s, 1489 w, 1476 w, 1404 s, 1394 s, 1366 m, 1254 m, 1210 w, 1163 m, 1159 m, 1093 w, 1016 w, 1006 w, 931 m, 810 w, 799 w, 745 w, 665 m, 642 w cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , major isomer): δ 1.02 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 4.08 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 9.3\text{Hz}, 2.9$ Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , major isomer): δ -5.4, 25.7, 35.5, 70.5, 73.2, 123.6, 128.8, 138.4, 142.7, 149.8, 168.7; Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{OPd}$: N, 7.76; C, 43.23; H, 5.30. Found: N, 7.69; C, 43.43; H, 5.23.



Pyridine-Oxazoline Palladium Complex 2e. 94% yield (89:11 isomeric mixture) from (cod)PdMeCl and (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(4-trifluoromethyl-2-pyridyl)-4,5-dihydrooxazole. Mp 145-150 °C (decomposed); IR (neat): 2967 w, 2893 w, 1643 w, 1602 m, 1491 w, 1446 m, 1391 s, 1374 m, 1342 m, 1323 s, 1278 w, 1247 m, 1184 s, 1140 s, 1107 w, 1077 m, 930 m, 904 w, 867 w, 794 w, 752 w, 719 w, 674 m cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , major isomer): δ 1.05 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 4.13 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 9.4, 2.9$ Hz, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 9.29 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , major isomer): δ -4.4, 25.7, 35.6, 70.9, 73.6, 119.7 (q, $J = 3.8$ Hz), 121.7 (q, $J = 274.0$ Hz), 124.7 (q, $J = 3.8$ Hz), 140.7 (q, $J = 35.7$ Hz), 144.0, 150.9, 167.7; Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{OPd}$: N, 6.53; C, 39.18; H, 4.23. Found: N, 6.41; C, 39.32; H, 4.40.



Pyridine-Oxazoline Palladium Complex 2f. 59% yield (71:29 isomeric mixture) from (cod)PdMeCl and (*S*)-4-*tert*-butyl-2-(4-methoxy-2-pyridyl)-4,5-dihydrooxazoline. Mp 115-120 °C (decomposed); IR (neat): 2957 m, 2919 m, 2889 w, 2850 w, 1595 s, 1458 m, 1431 m, 1393 s, 1368 m, 1306 m, 1236 s, 1157 m, 1093 m, 1035 s, 1006 s, 926 m, 879 w, 844w, 798 w cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, major isomer): δ 0.79 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.86 (t, *J* = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, major isomer): δ -6.6, 25.9, 35.9, 56.9, 71.0, 73.8, 111.8, 113.6, 144.7, 151.1, 167.9, 169.5; Anal. calcd for C₁₄H₂₁ClN₂O₂Pd : N, 7.16; C, 42.98; H, 5.41. Found: N, 6.85; C, 43.36.; H, 5.44.

引用文献

1. Knochel, P., Molander, G. A., Eds. *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier: Amsterdam, 2014; Vol. 3.
2. (a) Zhang, Y.-H.; Shi, G.-F.; Yu, J.-Q. In *Comprehensive Organic Synthesis II*, 2nd ed.; Knochel, P., Molander, G. A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2014; Vol. 3, pp 1101-1209. (b) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67. (c) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391. (d) Kakiuchi, F.; Kochi, T. *Synthesis* **2008**, 3013. (e) Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654. (f) Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362. (g) Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902. (h) Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588. (i) Farmer, M. E.; Laforteza, B. N.; Yu, J.-Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4445. (j) Yan, G.; Borah, A. J. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 838. (k) Huang, Z.; Dong, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5869. (l) Qiu, G.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 169.
3. (a) Chen, X.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634. (b) Zhu, R.-Y.; He, J.; Wang, X.-C.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13194.
4. (a) Johnson, L.; Killian, C. M.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6414. (b) Johnson, L. K.; Mecking, S.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 267. (c) Guan, Z.; Cotts, P. M.; McCord, E. F.; McLain, S. J. *Science* **1999**, *283*, 2059. (d) Okada, T.; Park, S.; Takeuchi, D.; Osakada, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6141. (e) Okada, T.; Takeuchi, D.; Shishido, A.; Ikeda, T.; Osakada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10852. (f) Takeuchi, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11106. (g) Motokuni, K.; Takeuchi, D.; Osakada, K. *Macromolecules* **2014**, *47*, 6522. (h) Motokuni, K.; Takeuchi, D.; Osakada, K. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 1248. (i) Takeuchi, D.; Watanabe, K.; Sogo, K.; Osakada, K. *Organometallics* **2015**, *34*, 3007.
5. (a) Musaev, D. G.; Svensson, M.; Morokuma, K.; Strömberg, S.; Zetterberg, K.; Siegbahn, P. E. M. *Organometallics* **1997**, *16*, 1933. (b) Shultz, L. H.; Tempel, D. J.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11539.
6. Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417.
7. (a) Werner, E. W.; Mei, T.-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. *Science* **2012**, *338*, 1455. (b) Mei, T.-S.; Werner, E. W.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6830. (c) Mei, T.-S.; Patel, H. H.; Sigman, M. S. *Nature* **2014**, *508*, 340. (d) Xu, L.; Hilton, M. J.; Zhang, X.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Sigman, M. S.; Wiest, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1960. (e) Hilton, M. J.; Xu, L.-P.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Wiest, O.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11841. (f) Patel, H. H.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3462.
8. (a) Ney, J. E.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8644. (b) Renaudat, A.; Jean-Gérard, L.; Jazzar, R.; Kefalidis, C. E.; Clot, E.; Baudoin, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7261. (c) Larini, P.; Kefalidis, C. E.; Jazzar, R.; Renaudat, A.; Clot, E.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1932. (d) Aspin, S.; Goutierre, A.-S.; Larini, P.; Jazzar, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10808. (e) Curto, J. M.; Kozłowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 18.
9. (a) Iranpoor, N.; Mottaghinejad, E. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *423*, 399. (b) Grotjahn, D. B.; Larsen, C.

- R.; Gustafson, J. L.; Nair, R.; Sharma, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9592. (c) Chen, C.; Dugan, T. R.; Brennessel, W. W.; Weix, D. J.; Holland, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 945. (d) Larinov, E.; Lin, L.; Guénée, L.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16882.
10. (a) Chirik, P. J.; Day, M. W.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10308. (b) Fukuyama, T.; Doi, T.; Minamino, S.; Omura, S.; Ryu, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5559. (c) Carvajal, M. A.; Kozuch, S.; Shaik, S. *Organometallics* **2009**, *28*, 3656. (d) Magro, A. A. N.; Robb, L.-M.; Pogorzelec, P. J.; Slawin, A. M. Z.; Eastham, G. R.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 723. (e) Miura, T.; Nishida, Y.; Morimoto, M.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11497. (f) Bair, J. S.; Schramm, Y.; Sergeev, A. G.; Clot, E.; Eisenstein, O.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13098.
11. (a) Trost, B. M.; Krische, M. J. *Synlett* **1998**, *1*. (b) Lloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215. (c) Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4736. Recent examples on cycloisomerization of 1,n-dienes: (d) Nelson, B.; Hiller, W.; Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4438. (e) Nelson, B.; Herres-Pawlis, S.; Hiller, W.; Preut, H.; Strohmam, C.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4980. (f) Ho, C.-Y.; He, L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11873. (g) Schmitz, C.; Leitner, W.; Franciò, G. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10696.
12. (a) Grigg, R.; Malone, J. F.; Mitchell, T. R. B.; Ramasubbu, A.; Scott, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 1745. (b) Behr, A.; Freudenberg, U.; Keim, W. *J. Mol. Catal.* **1986**, *35*, 9. (c) Yamamoto, Y.; Ohkoshi, N.; Kameda, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2178. (d) Kisanga, P.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10017. (e) Yamamoto, Y.; Nakagai, Y.-i.; Ohkoshi, N.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6372. (f) Terada, Y.; Arisawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4063. (g) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255.
13. (a) Kisanga, P.; Goj, L. A.; Widenhoefer, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 635. (b) Goj, L. A.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11133.
14. Williams, C. M.; Mander, L. N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 425.
15. (a) Evans, J.; Schwartz, J.; Urquhart, P. W. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *81*, C37. (b) Ikariya, T.; Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *120*, 257. (c) Brainard, R. L.; Whitesides, G. M. *Organometallics* **1985**, *4*, 1550. (d) Alibrandi, G.; Scolaro, L. M.; Minniti, D.; Romeo, R. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 3467. (e) Romeo, R.; Alibrandi, G.; Scolaro, L. M. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4688. (f) Blum, O.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4582.
16. Curran, D. P.; Chen, M.-H.; Spletzer, E.; Seong, C. M.; Chang, C.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872.
17. (a) Curran, D. P.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6051. (b) Perch, N. S.; Pei, T.; Widenhoefer, R. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3836.
18. Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.
19. Gogoll, A.; Gomes, J.; Bergkvist, M.; Grennberg, H. *Organometallics* **1995**, *14*, 1354.
20. Tripp, J. C.; Schiesser, C. H.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5518.
21. Brunner, H.; Obermann, U. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 499.
22. (a) Jensen, K. H.; Wedd, J. D.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17471. (b) Shimizu, H.; Holder, J. C.; Stoltz, B. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1637. (c) Holder, J. C.; Shockley, S. E.;

- Wiesenfeldt, M. P.; Shimizu, H.; Stoltz, B. M. *Org. Synth.* **2015**, *92*, 247.
23. (a) Kikushima, K.; Holder, J. C.; Gatti, M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6902. (b) Holder, J. C.; Marziale, A. N.; Gatti, M.; Mao, B.; Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 74. (c) Holder, J. C.; Zou, L.; Marziale, A. N.; Liu, P.; Lan, Y.; Gatti, M.; Kikushima, K.; Houk, K. N.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14996. (d) Shockley, S. E.; Holder, J.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6362. (e) Shockley, S. E.; Holder, J. C.; Stoltz, B. M. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 974. (f) Holder, J. C.; Goodman, E. D.; Kikushima, K.; Gatti, M.; Marziale, A. N.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5781.
24. (a) Perch, N. S.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6960. (b) Perch, N. S.; Pei, T.; Widenhoefer, R. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3836. (c) Pei, T.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1469.
25. (a) Bremberg, U.; Rahm, F.; Moberg, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3437. (b) Zhang, Q.; Lu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7604. (c) Zhang, Q.; Lu, X.; Han, X. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7676. (d) Abrunhosa, I.; Delain-Bioton, L.; Gaumont, A.-C.; Gulea, M.; Masson, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9263. (e) Xu, W.; Kong, A.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3854. (f) Dhawan, R.; Dghaym, R. D.; St Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3927. (g) Yoo, K. S.; Park, C. P.; Yoon, C. H.; Sakaguchi, S.; O'Neill, J.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3933. (h) Zhang, Y.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3076. (i) Schiffner, J. A.; Machotta, A. B.; Oestreich, M. *Synlett* **2008**, 2271. (j) Dai, H.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3478. (k) McDonald, R. I.; White, P. B.; Weinstein, A. B.; Tam, C. P.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2830. (l) Weinstein, A. B.; Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11505. (m) Johnson, T.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4043. (n) De Grisci, A. G.; Chung, K.; Oliver, A. G.; Solis-Ibarra, D.; Waymouth, R. M. *Organometallics* **2013**, *32*, 2257. (o) McCammant, M. S.; Sigman, M. S. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1355.
26. (a) *Asymmetric Functionalization of C–H bonds*; You, S.-L. Ed.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2015. (b) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Maugel, N.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242. (c) Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8927. (d) Zheng, C.; You, S.-L. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6173.
27. Doherty, M. D.; Trudeau, S.; White, P. S.; Morken, J. P.; Brookhart, M. *Organometallics* **2007**, *26*, 1261.
28. Rülke, R. E.; Ernsting, J. M.; Spek, A. L.; Elsevier, C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vrieze, K. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5769.
29. Dua, S.; O'Hair, R. A. J.; Bowie, J. H.; Hayes, R. N. *J. Chem., Perkin Trans. 2*, **1992**, 1151.
30. Brooks, L. A.; Snyder, H. R. *Org. Synth.* **1945**, *25*, 84.
31. Blancou, D. T. A.; Commeyras, A. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *96*, 167.
32. Kayaki, Y.; Koda, T.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2595.
33. Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Bablash, E. S. C.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3666.
34. Kobayashi, S.; Kawamoto, T.; Uehara, S.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1548.
35. Bromidge, S. M.; Sammes, P. G. Street, L. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1725.
36. Widenhoefer, R. A.; Stengone, C. N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8681.
37. Benedetti, F.; Berti, F.; Fabris, S.; Gianferrara, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1518.
38. Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025.
39. Ogasawara, M.; Suzuki, M.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5406.

40. a) Ema, T.; Tanida, D.; Sakai, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3773. b) Ema, T.; Tanida, D.; Sakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10591.
41. Stokes, B. J.; Opra, S. M.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11408.
42. Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173.

参考論文

1. Takuya Kochi, Taro Hamasaki, Yuka Aoyama, Junichi Kawasaki, and Fumitoshi Kakiuchi, Chain-Walking Strategy for Organic Synthesis: Catalytic Cycloisomerization of 1,n-Dienes, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 16544-16547.
2. Taro Hamasaki, Yuka Aoyama, Junichi Kawasaki, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi, Chain Walking as a Strategy for Carbon–Carbon Bond Formation at Unreactive Sites in Organic Synthesis: Catalytic Cycloisomerization of Various 1,n-Dienes, *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 16163-16171.
3. Taro Hamasaki, Fumitoshi Kakiuchi, Takuya Kochi, Chain-Walking Cycloisomerization of 1,n-Dienes Catalyzed by Pyridine-Oxazoline Palladium Catalysts and Its Application to Asymmetric Synthesis, *Chemistry Letters* accepted.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なる御指導、御鞭撻を賜りました慶應義塾大学理工学部教授 垣内史敏先生に深く感謝申し上げます。

本論文の作成にあたり、有益な御助言を頂きました学習院大学理学部教授 草間博之先生、慶應義塾大学理工学部教授 千田憲孝先生、慶應義塾大学理工学部教授 山田徹先生、慶應義塾大学理工学部准教授 高尾賢一先生に深く感謝致します。

本研究の遂行にあたり、研究の主要な部分に関して多くの御助言を頂きました慶應義塾大学理工学部専任講師 河内卓彌先生に心より御礼申し上げます。

本研究は、慶應義塾大学理工学部有機金属化学研究室の皆様のご協力によって成し得たものです。卒業研究という短い期間にもかかわらず本研究の基礎を築いてくださった河崎純一氏、青山由果氏に厚く御礼申し上げます。また、研究室配属時より日々の実験を御指導くださった、北澤謙太郎博士、近藤雅貴博士、是枝徹郎博士、酒井一憲博士、荻原陽平博士、松村大植氏、相磯紘子氏に深く感謝いたします。有機金属化学研究室の同期配属である寺井誠弥氏、本田一起氏には、学部、修士課程のみならず博士課程進学後も変わらぬご支援を頂きました。深く感謝申し上げます。日々の研究生活では、後輩達のひたむきに研究に取り組む姿を励みに、初心を忘れず研究に取り組むことができました。小関裕太氏、齋藤文登氏、望月克史氏、秋葉奈々氏、泉本明子氏、市瀬和也氏、土田和也氏、原悠介氏、近藤晃氏、鷹野祥太郎氏、鈴木悠輔氏、山崎裕也氏、小野寺俊亮氏、小西美葵氏、浜田百絵氏、三宅将士氏、木村直貴氏、熊谷貴明氏、山田浩平氏に深く感謝致します。また、研究員として様々な有益な助言をくださいました義久久美子氏、伊藤宗之氏に深く感謝いたします。さらに研究室生活を様々な面から支えてくださいました横山知里氏、仁尾祐子氏、市川温子氏に深く御礼申し上げます。

慶應義塾大学理工学部化学科の皆様にも教員、先輩、後輩の垣根を越えて、研究生活を支えて頂きました。厚く御礼申し上げます。また、研究生活において慶應義塾大学理工学部化学科の同期の友人達の存在が大きな支えとなりました。心から感謝しております。特に、博士課程においては、同じ有機化学の分野を専門とし、互いに切磋琢磨してきた慶應義塾大学理工学部化学科の関根康平氏に非常にお世話になりました。深く感謝致します。

最後に博士課程進学にあたり、深い理解と多大な支援をしてくださった父 康彦、母 恵子、弟 麻佑に感謝致します。