

複素環化学の新しい展開を目指した  
縮環ピロリジンを含む化合物の合成的研究  
(Synthetic studies of fused pyrrolidines towards novel  
development of heterocyclic chemistry)

平成 28 年 3 月

山口大学大学院医学系研究科

応用分子生命科学系専攻

宮崎 弘一郎

## 目次

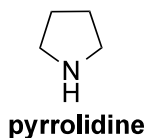
第1章 緒言	3
第1節 ピロリジンについて	3
第2節 縮環ピロリジン化合物の合成	5
2.1 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格合成	5
2.2 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格合成	6
第2章 ピロリジンを含むアルカロイドである calystegine 類の合成的研究	11
第1節 calysteigne 類の研究の目的	11
1.1 calystegine の活性と過去の合成例	11
1.2 逆合成解析	17
第2節 ピロリジンを含むアルカロイドである calystegine 類の合成	19
2.1 環化前駆体の合成	19
2.2 環化反応の検討	21
2.3 ニトロ基の還元	23
2.4 (+)-calystegine B <sub>4</sub> の合成	24
第3節 まとめ (第2章)	27
第3章 ラジカルカスケード反応によるピロリジノジヒドロシロールの合成	28
第1節 分子内ラジカル置換反応について	28
第2節 1,6-エンイン体を用いたピロリジノジヒドロシロールの合成	36
2.1 反応条件の検討	36
2.2 反応条件の最適化	39
2.3 基質検討	41
2.4 高濃度条件下(0.33 M)でのラジカルカスケード反応の検討	42
2.5 反応機構の考察	45
第3節 まとめ (第3章)	48
第4章 ラジカルカスケード反応によるピロリジノジヒドロチオフエンの合成	49
第1節 研究の目的	49
第2節 1,6-エンイン体を用いたピロリジノジヒドロチオフエンの合成	49
2.1 初期検討	49
2.2 反応条件の最適化	50
2.3 基質検討	52
2.4 反応機構の検討	53
第3節 まとめ (第4章)	56
第5章 総括	58

第6章	関連論文	60
第7章	実験の部	61
第8章	謝辞	106
第9章	参考文献	107

## 第1章 緒言

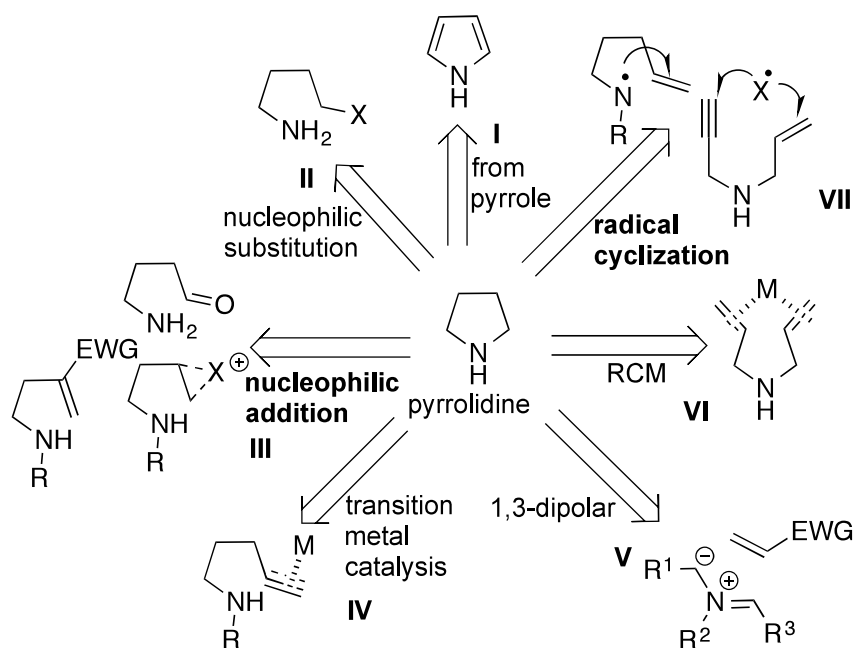
### 第1節 ピロリジンについて

含窒素複素環化合物であるピロリジンは窒素原子を一つと炭素原子を四つから構成される五員環化合物である(**Figure 1-1**)<sup>1</sup>。



**Figure 1-1**

ピロリジンの合成方法例を以下に示した(**Figure 1-2**)。



**Figure 1-2**

例えばピロロールからの水素化還元 **I** や、炭素—窒素結合を構築する反応としてアミンによるハロゲン化炭素部位への求核置換反応 **II** や求電子的な二重結合部位への付加反応 **III** が知られている<sup>2</sup>。アミンもしくは不飽和結合に対して遷移金属触媒を作用させるヒドロアミノ化 **IV** も知られている<sup>3</sup>。**II** の反応では、反応後に生じるハロゲン化物の毒性や **IV** の不飽和結合との反応では環化の際に遷移金属触媒を必要とする。これらの問題はアミンの求核反応における求電子部位としてカルボニル炭素を用いることで解決することが可能である。アミンとカルボニル炭素間での反応はカルボニル基の高い求電子性から分子内に両方の官能基がある場合でも分子間での反応が副反応として進行する可能性があるが、温和な条件で反応が進行することから有用であるとされている<sup>3</sup>。

一方で、炭素—炭素結合の構築方法としては電子環状反応である 1,3-双極子付加環化反応 **V**<sup>4</sup>は位置選択性の問題が課題として挙げられる。グラブス触媒を用いたメタセシス反応 **VI** が有名であるが、高価な金属触媒を用いる必要がある<sup>5</sup>。ラジカル反応 **VII** は炭素—炭素結合および炭素—窒素結合を構築することが可能であるが、ラジカル種の反応性の高さから反応の制御が難しく立体化学や副反応として進行する重合反応の制御などが課題とされている<sup>6</sup>。

ピロリジン骨格を含む天然物や生物活性物質の例を示した(Figure 1-3)。ピロリジン単環の(-)-Kainic acid<sup>7</sup>は紅藻のマクリからとれる神経細胞に関わるアルカロイドである。架橋構造を有する化合物としては麻酔作用を有する(-)-Cocaine<sup>8</sup>や糖尿病薬として知られている Calystegine 類<sup>9</sup>などある。また、ピロリジンを含む縮環した複雑な骨格のものとしては解熱や痙攣に効果があるとされている(-)-Dendrobine<sup>10</sup>や抗ヒスタミン剤である(+)-Conessine<sup>11</sup>が知られている。スルホニル基を有する化合物は親油性が低下して生体内に取り込まれやすくなることから Hexahydro-2H-thieno [2,3-c]pyrrole 1,1-Dioxide のような縮環した化合物は薬学研究において注目されている<sup>12</sup>。

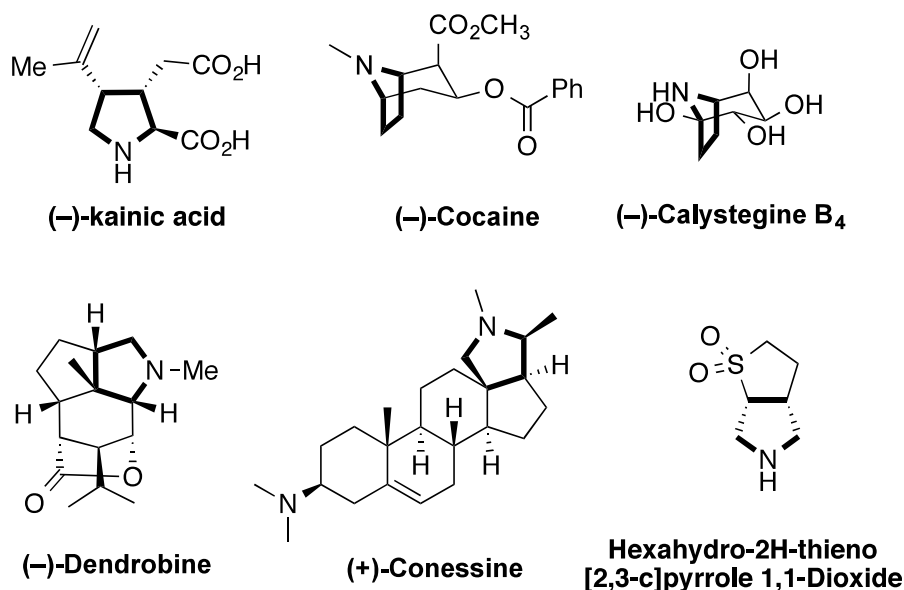


Figure 1-3

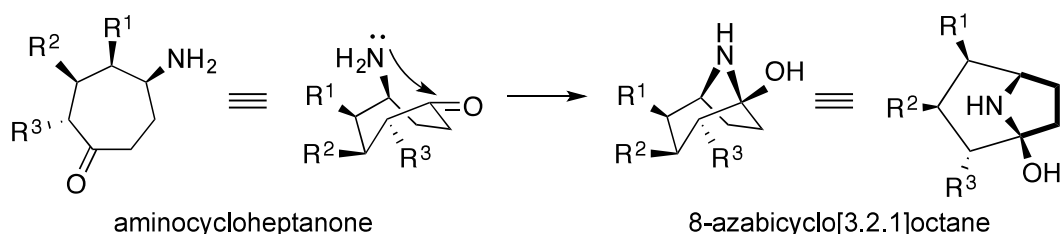
例に挙げたように天然物や生物活性物質は複数の不斉点や様々な官能基を有しており、多環式の縮環した骨格である化合物が存在する。このような縮環したピロリジン化合物をどのように目的の立体化学で合成できるかどうかは有機合成化学において重要な研究課題である。

## 第2節 縮環ピロリジン化合物の合成

### 2.1 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格合成

8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を有する化合物で窒素上にメチル基を有する化合物である *cocain* などはトロパンアルカロイドと呼ばれており 200 種類以上が様々な植物から発見されている<sup>13</sup>。これらのうち窒素上にメチル基がない *calystegine* のようなものはノルトロパンアルカロイドと呼ばれている。よって、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の新規な立体選択的な合成方法の開発は大変興味深い。

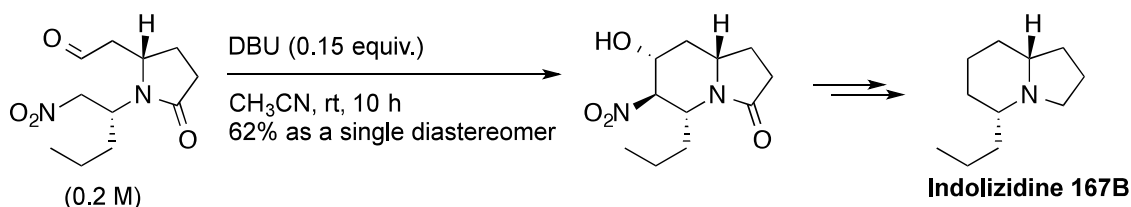
8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の合成方法において、炭素 7 員環部分に注目した。すなわち、アミノ基とカルボニル基を有する炭素 7 員環であるアミノシクロヘプタノンを立体選択的に合成することができれば、後に行うピロリジン環の構築反応が立体選択的に進行することが推測できる(Scheme 1-1)。



Scheme 1-1

アミノシクロヘプタノンの立体選択的な合成においては我々の研究室で以前から注目しているニトロ化合物の反応を利用することが可能であると考えられた<sup>14</sup>。すなわち、アミノシクロヘプタノンを、ニトロ基とアルデヒドを用いたニトロアルドール反応を用いることで構築しようと考えた。

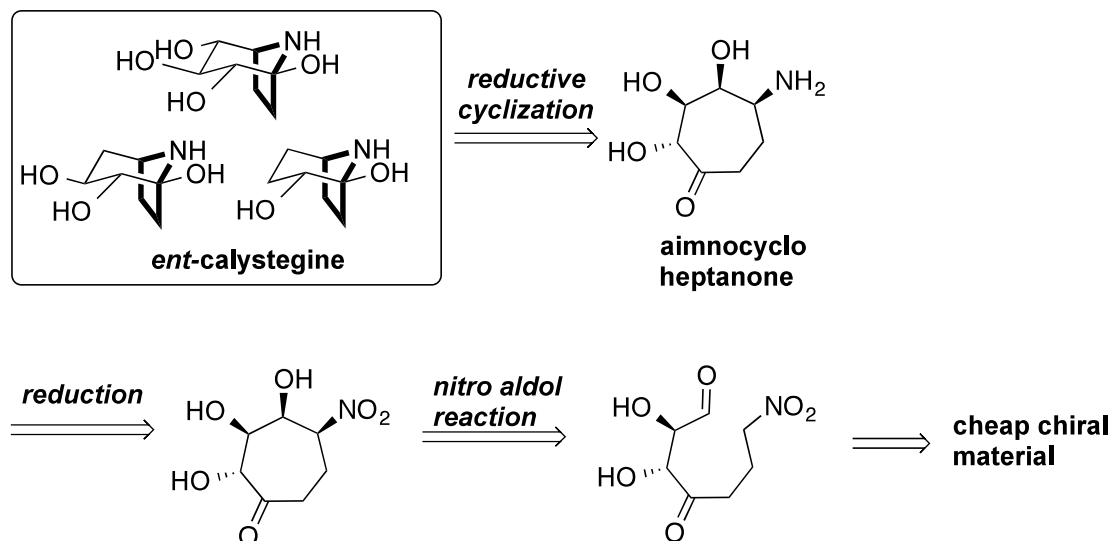
過去に我々の研究室では、生物活性物質である神経筋伝導の非競合ブロッカーとして機能する Indolizidine 167B の形式合成において分子内ニトロアルドール反応を用いている(Scheme 1-2)<sup>14b</sup>。



Scheme 1-2

アルデヒドとニトロ基を有する基質に対して、塩基としてジアザビシクロウンデセン

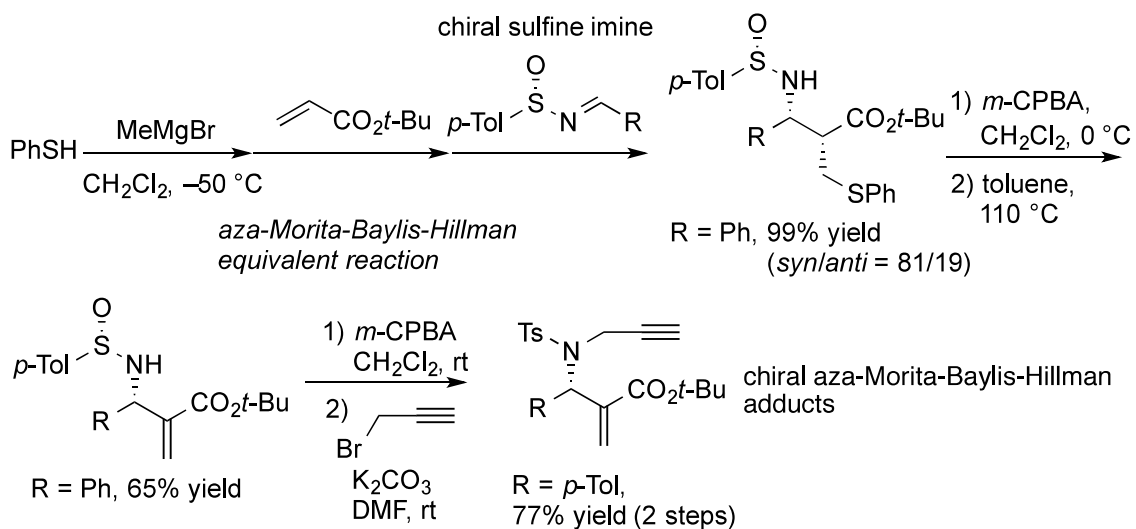
を作用させることで、分子内ニトリアルドール反応を進行させて炭素6員環を構築している。反応は立体選択的に進行して単一のジアステレオマーとして生成物が得られているため、同様の反応は炭素7員環化合物であるシクロヘプタノン骨格の合成においても応用が可能であると考えられたため、研究に取りかかった(Scheme 1-3)。この詳細に関しては第2章で述べる。



Scheme 1-3

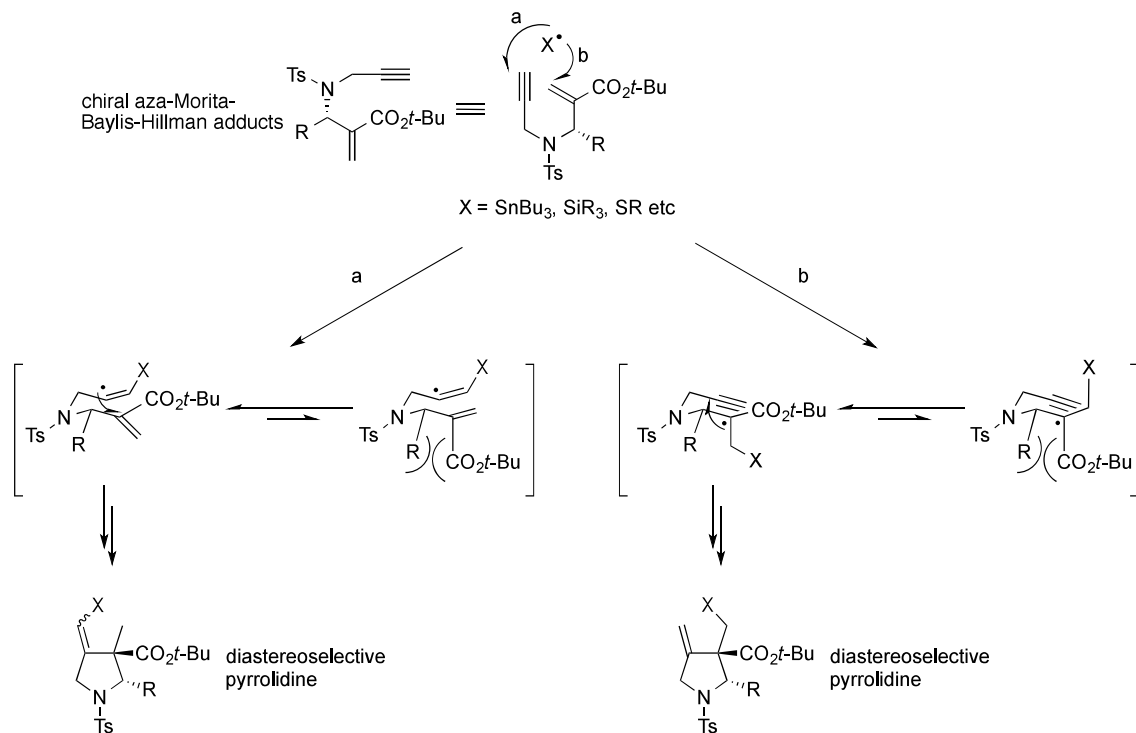
## 2.2 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格合成

8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の合成においてはアミノ基とカルボニル基の還元アミノ化を利用した還元的環化反応を利用してピロリジン環を構築した。そこで、より効率的な縮環したピロリジン化合物の合成を目指して、ラジカル反応を検討した。近年、我々の研究室では、光学活性な1,6-エンイン化合物が aza-Morita-Baylis-Hillman 等価反応を用いて得られることを報告してきた(Scheme 1-4)<sup>15</sup>。



**Scheme 1-4**

得られた光学活性な aza-Morita-Baylis-Hillman 付加体に対してラジカル X を作用させた場合、ラジカル受容部位であるアルキンもしくはアルケン部位への付加反応が進行することが推測できる(Scheme 1-5)。

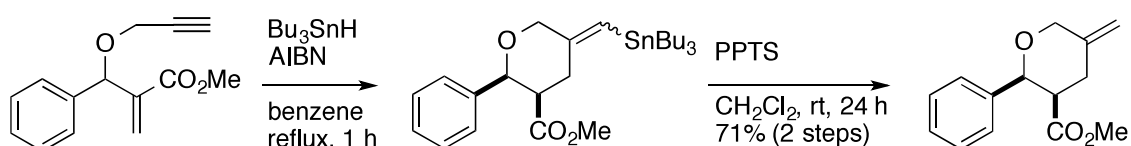


**Scheme 1-5**



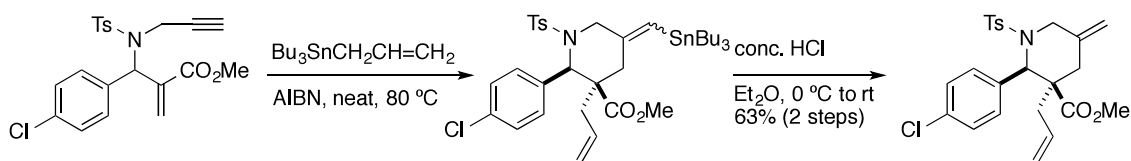
アルキン部位からラジカル X が付加した場合は生じたビニルラジカルがアルケンと 5-*exo-trig* 環化が進行する際に、置換基 R とエステルの立体障害の影響から得られるピロリジンはジアステレオ選択的な生成物になると期待できる。同様の理由で、アルケン部位にラジカル X が付加してアルケンと 5-*exo-dig* 環化して生じるであろうピロリジンもジアステレオ選択的な生成物になるため、光学活性な aza-Morita-Baylis-Hillman 付加体に対してラジカル環化反応を行えば、立体選択的にピロリジン誘導体が合成できることが期待できる。

Morita-Baylis-Hillman 付加体とスズラジカルを用いるラジカル環化反応の例として Rajasingh らの報告がある(Scheme 1-6)<sup>16</sup>。Morita-Baylis-Hillman 付加体に対して Bu<sub>3</sub>SnH を作用させてラジカル環化反応を行った後に *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPTS)によって水素化トリブチルスズ基を除去することで単一の異性体としてテトラヒドロピランが得られることを報告している。



Scheme 1-6

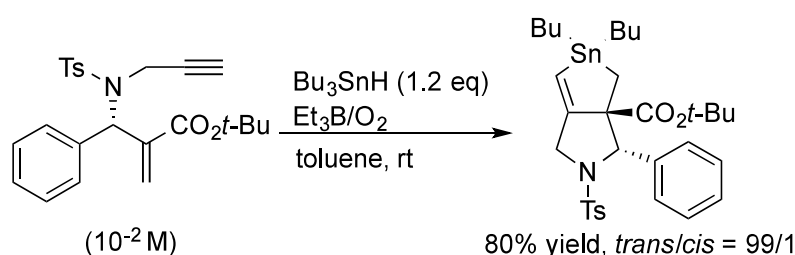
また Kim らは aza-Morita-Baylis-Hillman 付加体とアリルトリブチルスズを用いて同様の反応を行い、テトラヒドロピランおよびピペリジンが得られることを報告している (Scheme 1-7)<sup>17</sup>。Shanmugam とは違い、Kim らはトリブチルスズヒドريدではなくアリルトリブチルスズを用いているため、アリル基が導入された化合物が得られている。



Scheme 1-7

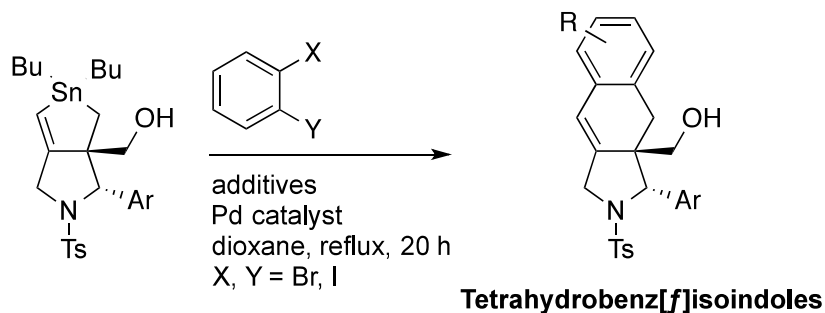
Morita-Baylis-Hillman 付加体とスタニルラジカルを用いた反応は、テトラヒドロピラン合成やピペリジン合成に用いられてきた。そこで、我々も同様の基質を用いてラジカル反応を試みた。光学活性な aza-Morita-Baylis-Hillman 付加体に対して、Bu<sub>3</sub>SnH とラジカル開始剤を用いてラジカル反応を検討したところ、非常に珍しいスズを含むビシクロ環状化合物が得られた(Scheme 1-8)<sup>18</sup>。これはスズラジカルの付加反応から環化反応に続

き、スズ上での分子内ラジカル求核置換反応(S<sub>Hi</sub> 反応)を含むラジカルカスケード反応によって得られたと考えられた。得られた二環性のジヒドロスタノランは 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格と類似の骨格を有している。3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を有する生物活性物質としては Figure 1-3 に示した(-)-Dendrobine や(+)-Conessine などが知られているため、我々の開発したラジカルカスケード反応は 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を含む生物活性物質の合成に有効な反応と成りうることを期待できる。



**Scheme 1-8**

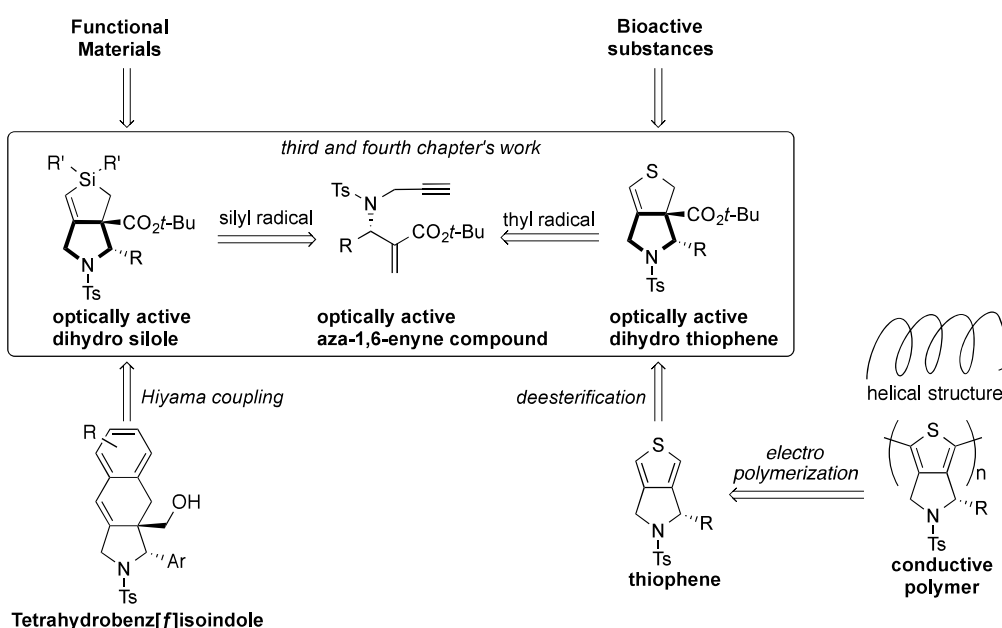
得られた二環性のジヒドロスタノランは 1,2-ジハロゲン化アリアルとパラジウム触媒をもちいた Stille カップリング反応により、炎症やアレルギーなどに様々な活性を持つとされているベンゾ[f]イソインドール誘導体<sup>19</sup>に変換できることが明らかになっている(Scheme 1-9)<sup>20</sup>。



**Scheme 1-9**

このジヒドロスタノランを形成するラジカルカスケード反応は他のヘテロ原子上でも進行することが期待できた。そこでスズよりも毒性の低いケイ素やラジカル反応によく用いられる硫黄を用いて同様のラジカルカスケード反応の検討を行った。得られてくるケイ素原子を含む 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格はジヒドロスタノランの場合と同様に、パラジウム触媒を用いた檜山カップリングによってベンゾ[f]イソインドール誘導体への変換が期待できる。また、ジヒドロシロールのエステル部位の除去により、シロールへの変換が可能であれば、機能性材料への展開も考えられる<sup>21</sup>。硫黄原子を含む

場合では、例に挙げた Hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-Dioxide に類似の骨格をしていることから、新たな生物活性を有している可能性も期待できる。ジヒドロシロールの場合と同様に、エステル部位を除去すれば、二環性のチオフエンが得られてくる。得られるであろうチオフエンはキラルであることが予想できるので、重合反応を行うことでらせん上のオリゴマーが得られることになる。チオフエンは高い導電性を有することが知られているため、そのオリゴマーは有機 EL などの導電性材料として注目されている<sup>22</sup>。そこで、1,6-エンイン体に対して、シリルラジカル及びチイルラジカルを用いたラジカルカスケード反応の検討を行った。この詳細に関して第 3, および 4 章で述べる (Scheme 1-10)。



**Scheme 1-10**

以上、我々は縮環したピロリジン化合物の合成を目指して研究を行った。第 2 章では 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を有する calystegine の全合成を紹介する。第 3 及び 4 章ではラジカルカスケード反応を用いた光学活性な 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン誘導体の合成、及びラジカル置換反応の選択性に関して検討を行った。

## 第2章 ピロリジンを含むアルカロイドである calystegine 類の合成的研究

### 第1節 calystegine 類の研究の目的

#### 1.1 calystegine の活性と過去の合成例

calystegine はヒドロキシル基を多数保有するノルトロパンアルカロイドの総称であり 1988 年にヒロハヒルガオから初めて単離された<sup>23</sup>。同類のアルカロイドはジャガイモや茄子、サツマイモなどの野菜などからも単離されている。また、calystegine は土壌微生物のための栄養源、および glycosidase 阻害剤として根圏エコロジーに影響を及ぼすと考えられる植物二次代謝物の一種である<sup>24</sup>。calystegine は存在するヒドロキシル基の数により分類されている。すなわち、ヒドロキシル基を 3 つ持つものを calystegine A、4 つ持つものを calystegine B、5 つ持つものを calystegine C とされている(Figure 2-1)<sup>25</sup>。またこれらはすべてビシクロ環の橋頭位に第三級ヒドロキシル基を有しているのが特徴である。

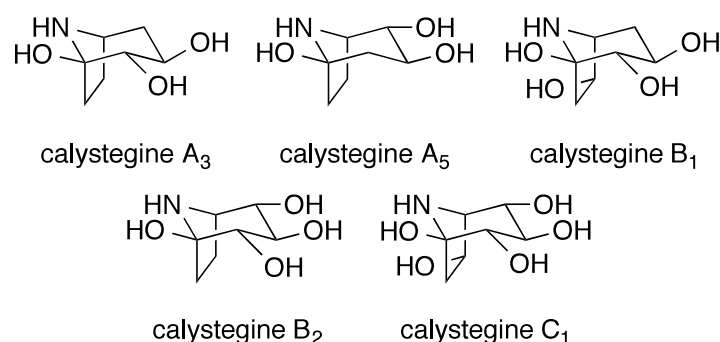


Figure 2-1

calystegine は通常、植物の生合成の二次代謝から生成される。酵素、遺伝子に対し glycosidase 阻害活性を示す。オルニチン及びアルギニン由来のあるアルカロイドである scopolamine と calystegine A<sub>3</sub> の生合成経路を示す(Figure 2-2)。アミノ酸である *L*-Ornithine、*L*-Arginine が分解されて Putrescine を生じる。ここからの代謝経路は二つある。一つはスペルミジン生成酵素(Spermidine synthase : SPDS)による Spermidine の生合成の経路であり、もう一つはプトレシン *N*-メチル転換酵素(Putrescine *N*-methyltransferase : PMT)が作用して Putrescine の窒素上をメチル基に置換した *N*-methylputrescine を生合成する経路である。第一の経路では Spermidine が Spermine に変換される。第 2 の経路では *N*-methylputrescine が分子内縮合し *N*-methylpyrrolinium cation を経由して、ピロリジンアルカロイドである Nicotine と Tropinone に変換される。トロピノン環元酵素 I (Tropinone reductase I : TRI) とトロピノン環元酵素 II (Tropinone reductase II : TRII) によってそれぞれ還元され Tropine と Pseudotropin を立体選択的に与える。Tropine はさらに変換され鎮

痛薬として用いられる Hyoscyamine や Scopolamine になる。また、TRII は Tropinone を Pseudotropine に変換して、Pseudotropine が calystegine A<sub>3</sub> になる。

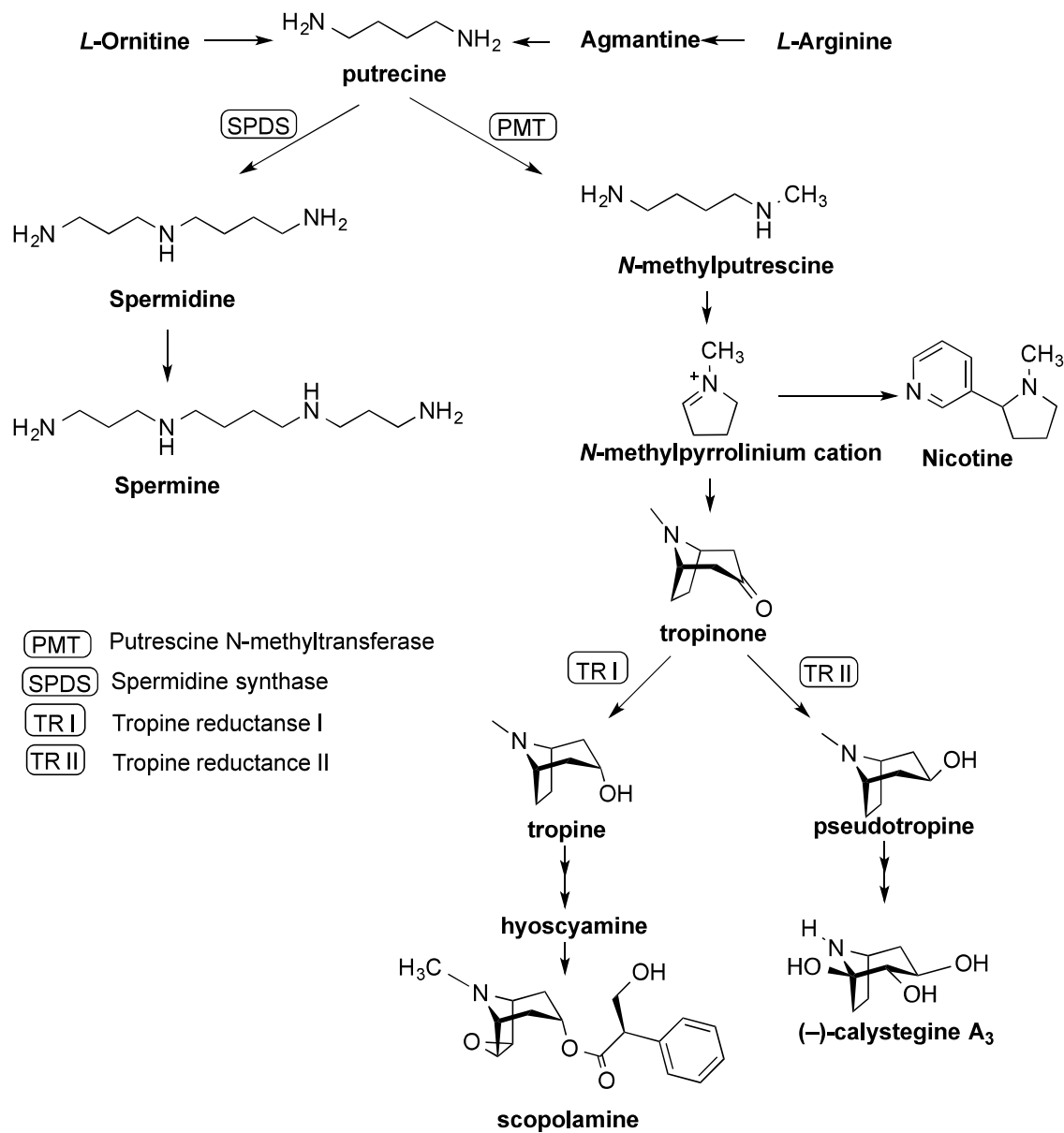
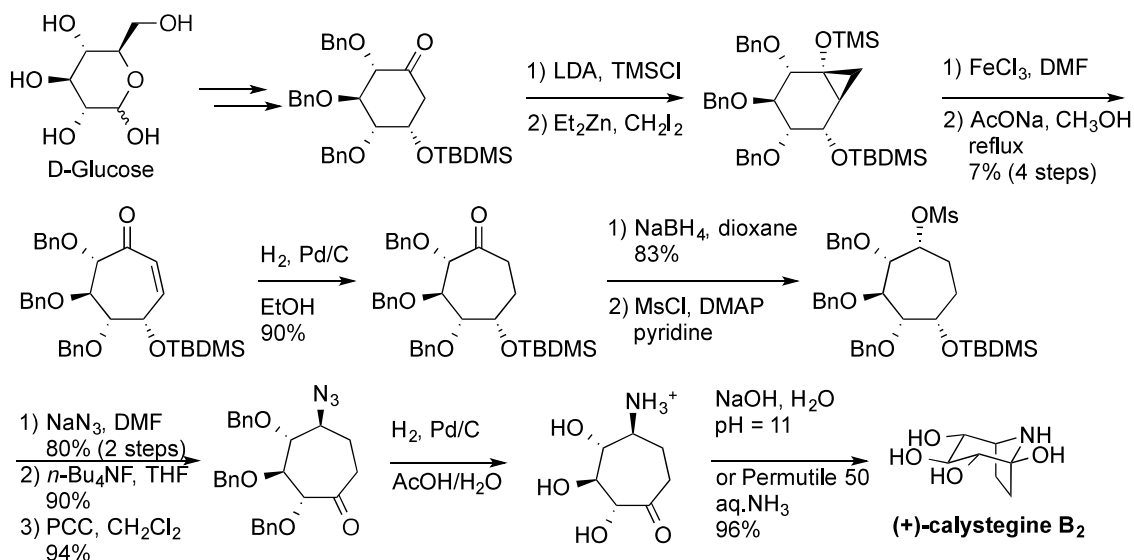


Figure 2-2

calystegine の生理活性として glycosydase 阻害活性がある<sup>26</sup>。これは、calystegine の構造が glucose と類似しているため、生体内において糖の模倣剤として働く。calystegine による glycosydase の阻害は glycosydase の活性部分、あるいは活性部分以外のどちらかに阻害剤として作用することで発現する。glycosydase は活性を失い、糖は分解されなくなるため血糖値の急な上昇が抑制される。

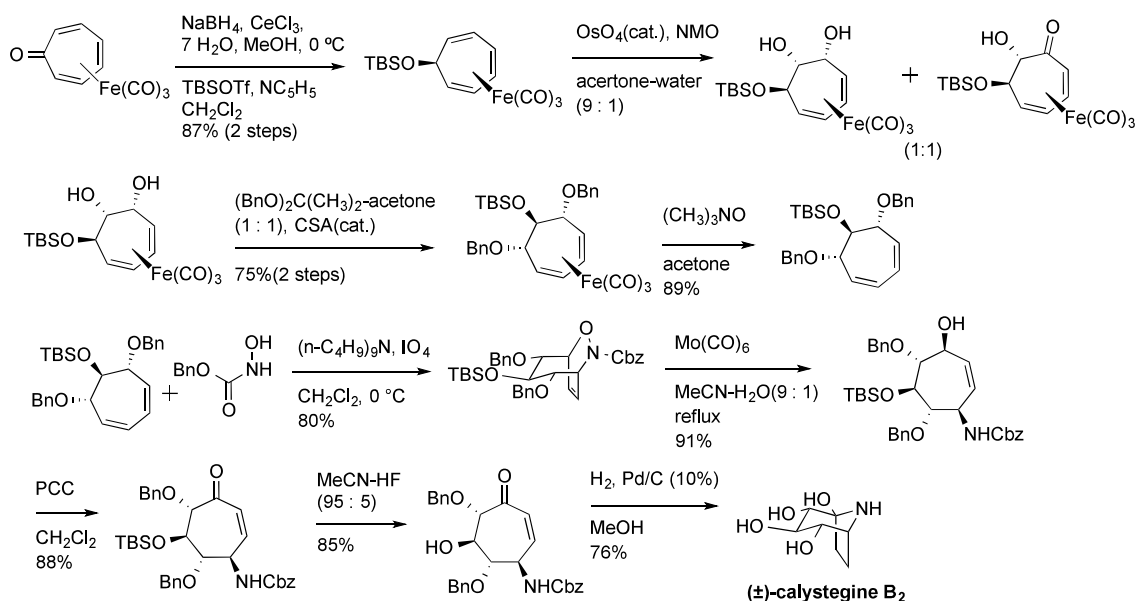
calystegine 類の過去の合成例を示す。

1994年に Lallemand らは多置換シクロヘキサンの位置特異的な環拡大反応とアミノシクロヘプタノンの分子内縮合反応を用いて、(-)-calystegine B<sub>2</sub> の合成を報告している (Scheme 2-1)<sup>27</sup>。この合成例は出発原料として D-グルコースを用いて Shimmons-Smith 反応を経由してシクロプロパンを構築後に開環反応を進行させることで、立体選択的なシクロヘプテノン形成している。しかし、4段階で収率が7%で収率の向上が望まれる。シクロヘプテノンのカルボニル基をアジドに変換してシクロヘプタノンアミンの塩を合成し、塩基性イオン交換樹脂で処理することで(+)-calystegine B<sub>2</sub>の全合成を達成している。



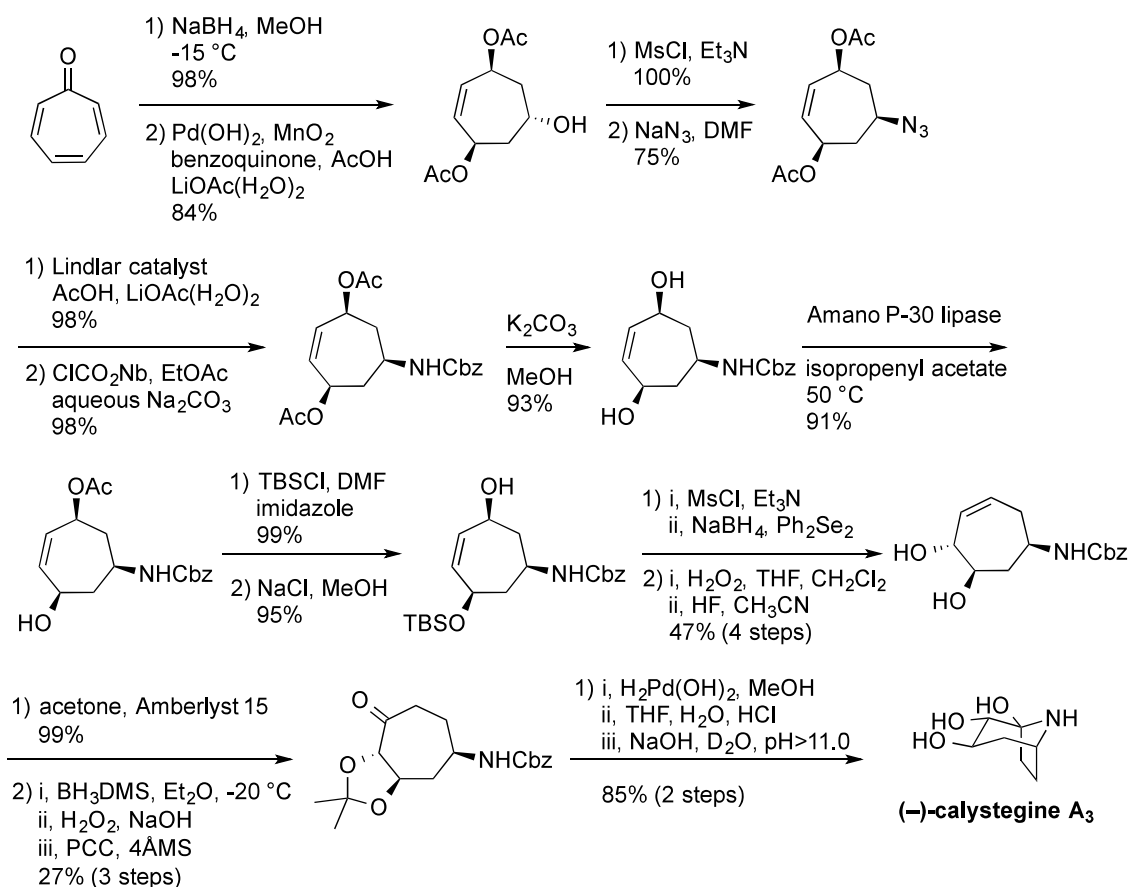
Scheme 2-1

1996年に Lallemand らは、ヘテロ Diels-Alder 反応を用いた(±)-calystegine B<sub>2</sub>の合成を報告している (Scheme 2-2)<sup>28</sup>。彼らは原料にトロポン-カルボニル鉄(III)錯体を用いて、これに水酸基を導入してジオールを得ている。ジオールのアルコールをベンジル基で保護してから鍵反応である。N-カルボベンゾキシヒドロキシルアミンとのヘテロ Diels-Alder 反応を行い、立体選択的にシクロヘプテンを合成している。得られたシクロヘプテンの酸素-窒素結合をヘキサカルボニルモリブデン錯体を用いて切断することでシクロヘプタノールを合成し、アルコールを酸化しケトンに変換している。ベンジル基をフッ化水素と接触水素化で除去することで(±)-calystegine B<sub>2</sub>を合成している。1994年の報告に比べて合成段階の短縮化には成功しているが、1996年の報告はラセミ合成である。



Scheme 2-2

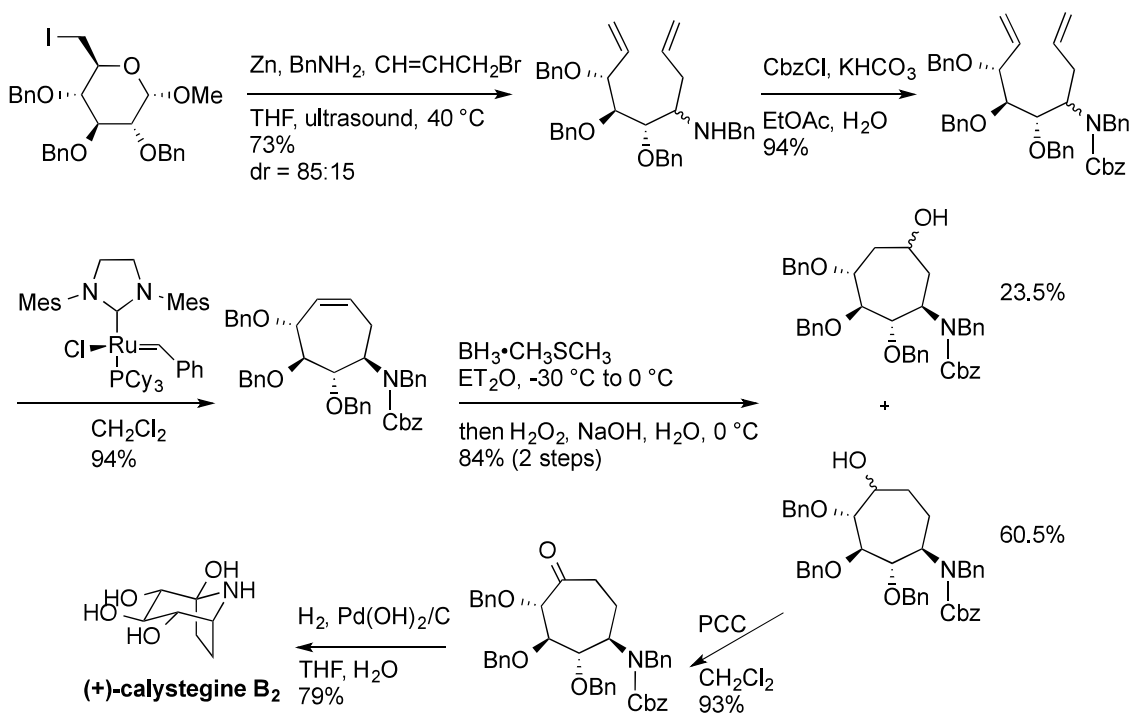
Johnson らはシクロヘプタトリエンを出発原料として(-)-calystegine A<sub>3</sub> の合成を報告している(Scheme 2-3)<sup>29</sup>。シクロヘプタトリエンのカルボニル基を水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元した後に、アルコールを水酸化パラジウム、二酸化マンガン、ベンゾキノンを用いて作用させた後に、残った水酸基をメシラートを経由してアジドに変換している。アジド化合物に対して、Lindlar 触媒を用いた接触水素化反応を行いアミン上に Cbz 基を導入している。ジオールに酵素であるリパーゼを作用させることで、アルコールのアシル化を経由して、光学分割を行っている。アセチル化が進行していないアルコールを TBS で保護した後に、アセチル基を除去している。アルコールをメシラート化してフェニルセレニルアニオンを作用させ、セレニドに変換している。このセレニドを過酸化水素水で酸化し、トランスのジオールを合成している。ジオールをアセタール保護し、二重結合をヒドロホウ素化、酸化して水酸基を導入した後に PCC 酸化して保護基を除去している。Johnson らは置換基変換を利用して立体選択的に(-)-calystegine A<sub>3</sub> を合成している。



Scheme 2-3

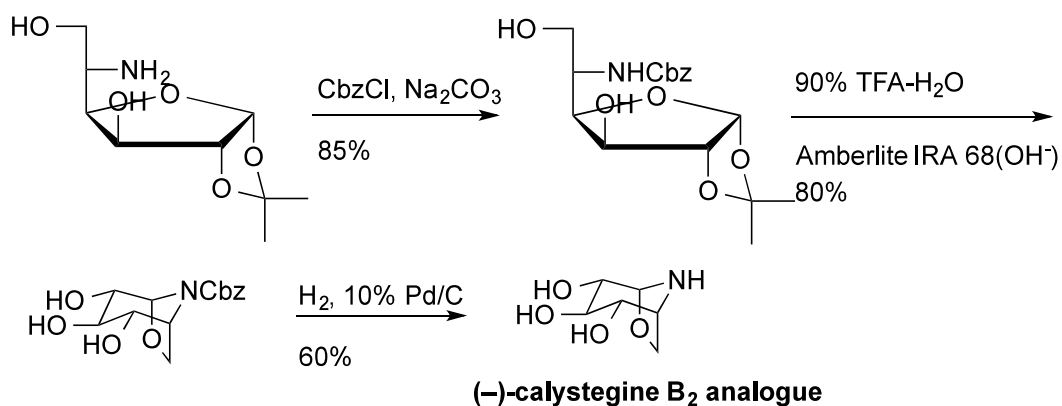
Hanna や Madsen らは、閉環メタセシス反応によるシクロヘプタトリエノンの構築を利用して、5 ステップで(+)-calystegine B<sub>2</sub>の合成を報告している(Scheme 2-4)<sup>30</sup>。彼女らは calystegine B<sub>3</sub>および calystegine B<sub>4</sub>も同様の条件で合成している。この合成は非常に合成経路が短いのが特徴である。閉環メタセシス反応は官能基に影響されない閉環反応なので、水酸基の数を変化させてもシクロヘプタンが得ることができる利点がある。しかし、二重結合のボラン-ジメチルスルフィド錯体を用いたヒドロホウ素化の際に位置選択性が 72:28 であり、高い選択性は得られていないことが欠点である。





Scheme 2-4

Fernandez らは、アミノ糖の縮合による方法を用いて、(-)-calystegine B 類縁体の合成を報告している(Scheme 2-5)<sup>31</sup>。calystegine が糖類の構造と類似していることを利用してステップ数の大幅な短縮を可能にしている。出発物質のアミノ糖のアミノ基を Cbz 保護し、酸性条件下でアセタールの除去を行うことでアミノ基とアルデヒド間の分子内縮合反応を進行させている。接触水素還元で Cbz 基を除去して、(-)-calystegine B 類縁体を合成している。 Fernandez らは異なるアミノ糖を用いることで異なる立体の calystegine 類を合成可能としている。

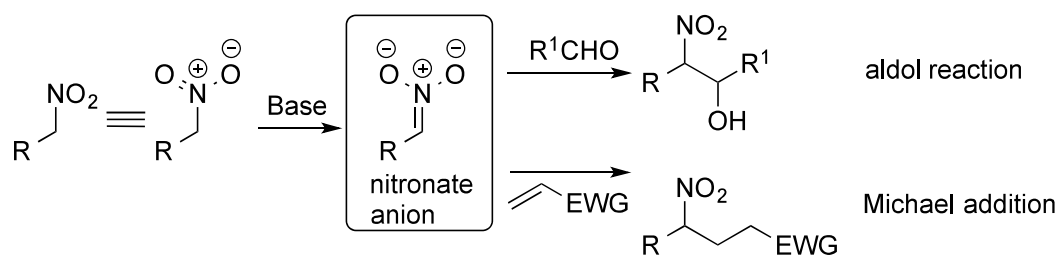


Scheme 2-5

以上に示した **calystegine** の合成例からわかるように、ピロリジン環の構築はアミンとカルボニル基との分子内還元的環化反応によって最後に構築している例がほとんどである。よって、**calystegine** の全合成において炭素 7 員環であるシクロヘプタノンの立体選択的な構築方法の開発が課題であると考えられる。

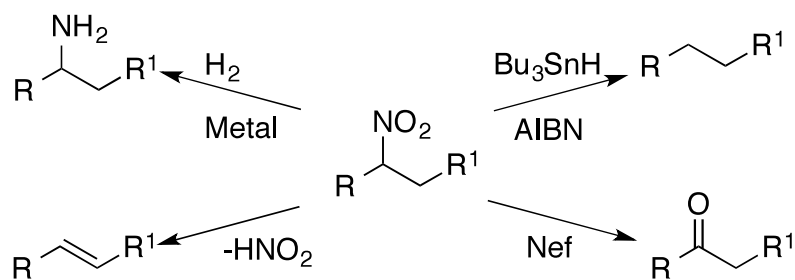
## 1.2 逆合成解析

我々はニトロ化合物の強力な活性化力を利用した新しい有機合成の手法を開発してきた<sup>14</sup>。ニトロ基は電子求引性基であり、ニトロアルカンの  $\alpha$  位の水素は高い酸性度を有する ( $\text{pKa}; \text{CH}_3\text{NO}_2 = 10$ )<sup>32</sup>。ニトロアルカンから変換されたニトロナートアニオンはアルデヒドを作用させれば  $\beta$ -ニトロアルコールや、電子求引基を有する二重結合を作用させればマイケル付加体が得られてくるため、炭素-炭素結合構築を可能とする化学種である (Scheme 2-6)<sup>33</sup>。



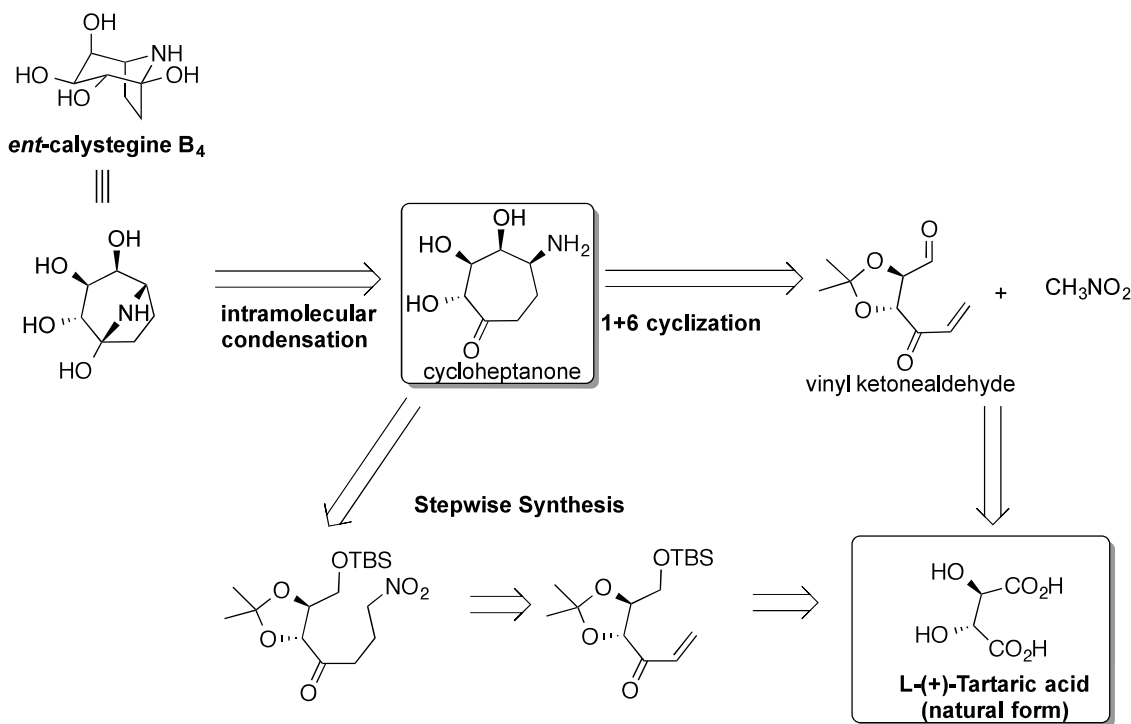
Scheme 2-6

ニトロ化合物におけるニトロ基の変換例を示した (Scheme 2-7)。ニトロアルカンを接触環元法などにより還元すればアミンに変換できる<sup>34</sup>。2,2-アゾビスイソブチルジニトリル (AIBN)、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  を用いてラジカル反応を行い、ニトロ基を除去することも可能である<sup>35</sup>。電子求引基を発生させニトロアルカンの  $\beta$  位の水素を引き抜くことでアルケンを合成することもできる<sup>36</sup>。ニトロ基は Nef 反応によりカルボニル化合物に変換することができる<sup>37</sup>。以上のように、ニトロ化合物は多彩な基質の合成に適している。



Scheme 2-7

そこで、calystegine の合成においてもニトロ化合物の特性を活かせば簡便な合成方法が開発できると考え、calystegine 類の逆合成解析を行った(Scheme 2-8)



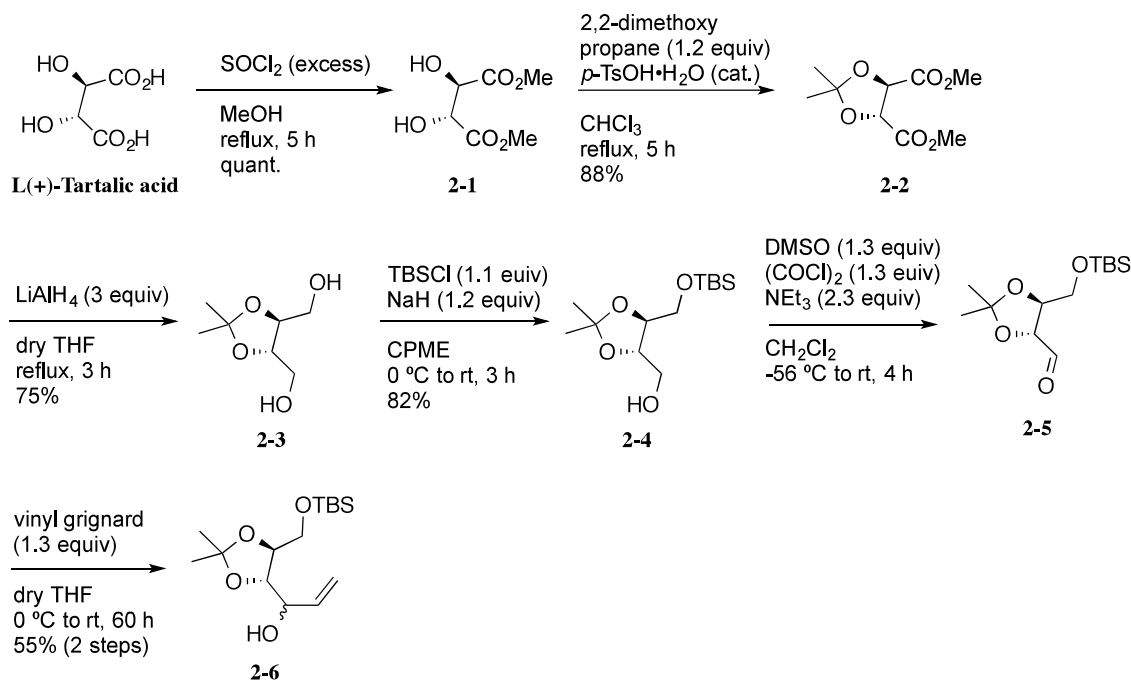
Scheme 2-8

calystegine の架橋ヘテロ環の構築のためには、アミノシクロヘプタノンがあれば良い事が Lallemand らの研究によって示されている<sup>28</sup>。シクロヘプタノン骨格の構築には種々の方法が考えられるが、ここではニトロメタンを用いたニトロアルドール反応とニトロマイケル反応を行って7員環を構築する形式的な 1+6 環化反応を考えた。過去の calystegine の合成例から分かるように炭素7員環を鎖状化合物から高い立体選択性で選択性で得ることは容易ではない。このような 1+6 環化反応は興味深い合成手法を提案できるばかりではなく、比較的構築困難な7員環ケトンを一気に構築する便利な手法となりうる事が期待できる。そのために必要な不飽和ケトンアルデヒドは酒石酸から合成できると考えられる。光学活性な原料も入手容易であり、calystegine 骨格の一般的合成法の開発になることが期待できる。また、立体選択的にニトロシクロヘプタノンが構築できれば、ニトロ基を還元することでアミノ基に変換が可能である。よってアミノ基を用いた縮環したピロリジン化合物の立体選択的な構築の足がかりとなりうる。

## 第2節 ピロリジンを含むアルカロイドである calystegine 類の合成

### 2.1 環化前駆体の合成

calystegine 合成の出発原料 L(+)-酒石酸からアリルアルコール **2-6** までの工程を示した (Scheme 2-9)。



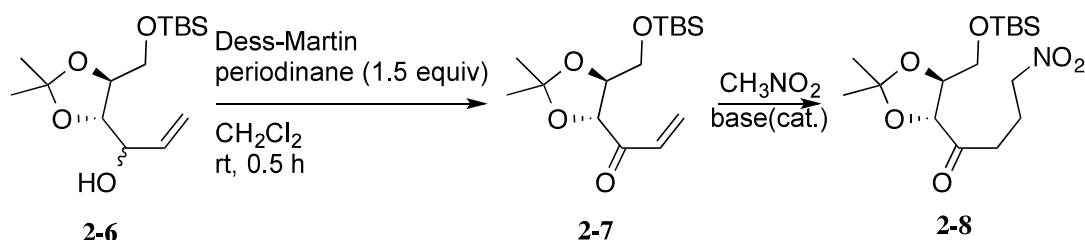
Scheme 2-9

L(+)-酒石酸に対してメタノール溶液中、塩化チオニルを作用させてカルボン酸からメチルエステル **2-1** を定量的に得た。メチルエステル **2-1** に 2,2-ジメトキシプロパンを作用させジオールを保護し、環状アセタール **2-2** を 88%の収率で得た。化合物 **2-2** を水素化アルミニウムリチウムで還元し、ジオール **2-3** を 75%の収率で得た<sup>38</sup>。ジオール **2-3** に水素化ナトリウムと *tert*-ブチルジメチルクロロシラン(TBSCl)を溶媒としてシクロペンチルメチルエーテル(CPME)を用いて作用させて、モノシリル体 **2-4** を収率 82%で得た<sup>39</sup>。モノシリルアルコール **2-4** に対してスワーン酸化を行うとアルデヒド **2-5** を定量的に得た。アルデヒド **2-5** はエバポレーターで濃縮後にすぐさま重合化が観測されたので精製することなく、vinyl Grignard 試薬を反応させてアリルアルコール **2-6** へ変換した。アリルアルコール **2-6** は 2 つのジアステレオマーの 1 : 1 の混合物として 2 段階で 55%の収率で得られた。

アリルアルコール **2-6** に Dess-Martin 酸化試薬を作用させたところ、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **2-7** に変換が可能であった<sup>40</sup>。 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **2-7** は室温下ですぐさま重合化の進行が

観測されたので、組成生物のまますぐに次の Michael 付加反応に用いた。α,β-不飽和ケトン **2-7** に対して触媒量の塩基を用いてニトロメタンの Michael 付加反応を行った。アセトニトリル中、Et<sub>3</sub>N を塩基として作用させたところ Michael 付加体 **2-8** は 18% の収率で得られた。この反応では α, β-不飽和ケトン **2-8** を溶媒に加えたとともに溶液が白濁するのが観察された。原料 **2-7** は 2 時間で消失したが、目的生成物 **2-8** の量が少ないので、α, β-不飽和ケトン **2-8** がポリマー化したと考えられた。塩基としてジエザビシクロウンデセン(DBU)を用いた場合もこの白濁がみられたが、付加体 **2-8** が収率 35% で得られた。DMF 溶媒中、塩基としてテトラメチルグアニジン(TMG)を用いた場合では付加体 **2-8** の収率は 63% に向上した(Table 2-1)<sup>41</sup>。

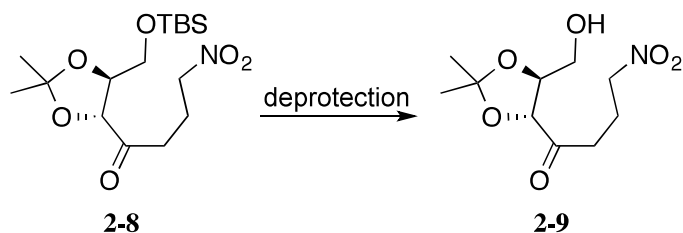
**Table 2-1. The examination of nitro-Michael addition**



entry	base	solvent	time (h)	yield ( <b>2-8</b> , 2 steps) (%)
1	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN	2	16
2	DBU	DMF	24	35
3	TMG	DMF	36	63

付加体 **2-8** の TBS 基の除去の検討を行った(Table 2-2)。HF・pyridine を用いた場合は、化合物 **2-9** の収率は 52% であった。カンファースルホン酸(CSA)を用いた場合では化合物 **2-9** の収率は 49% 程度であり、収率の向上はみられなかった。酢酸/THF/水がそれぞれ 3:1:1 の混合溶媒を用いたところ、反応終了までの時間は長時間必要であったが、収率は 62% に向上した<sup>42</sup>。

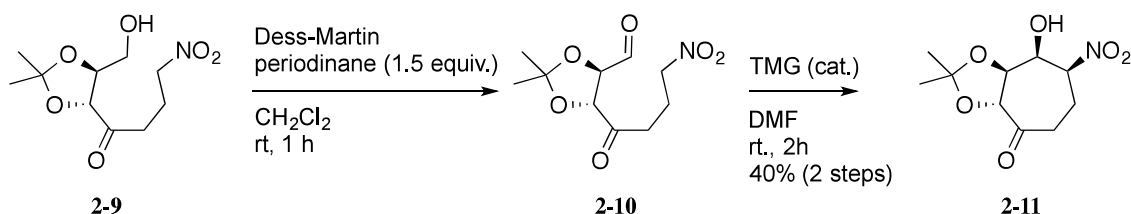
Table 2-2. Deprotection of alcohol



entry	Reagent	time (hr)	yield ( <b>2-9</b> , %)
1	HF·pyridine	1	52
2	CSA	0.5	49
3	AcOH	14	62

## 2.2 環化反応の検討

得られたアルコール **2-9** を Dess-Martin 酸化し、分子内ニトロアルドール反応前駆体アルデヒド **2-10** を合成した(Scheme 2-10)。環化前駆体 **2-10** はポリマー化しやすかったため精製を行わずに次の反応に使用した。分子間での反応を抑制するためにアルデヒド **2-10** の濃度は  $2.5 \times 10^{-3}$  M として、TMG を触媒量作用させて分子内ニトロアルドール反応を行った。TLC により反応の追跡をしたところ、2 時間で **2-10** の消失が見られた。反応の粗生成物の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、化合物 **2-11** を 2 段階で収率 40% で無色透明な結晶体として得ることに成功したため、**2-11** の X 線結晶構造解析を行った。



Scheme 2-10

X 線結晶構造解析の結果、化合物 **2-11** はヒドロキシル基とニトロ基が *cis* の立体配置をとる 7 員環の構造が確認された(Figure 2-3)。

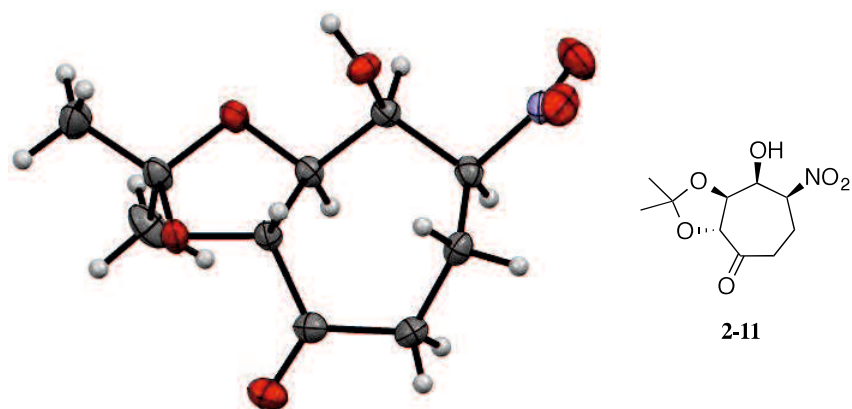
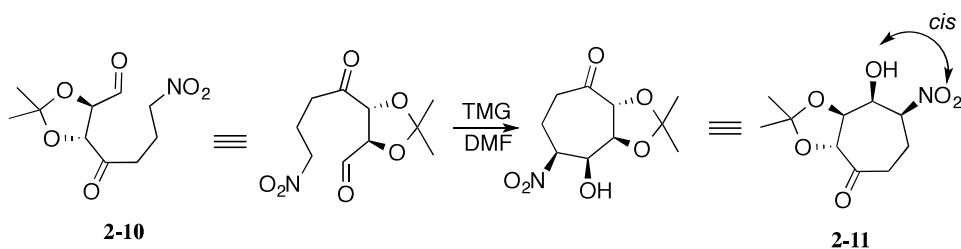


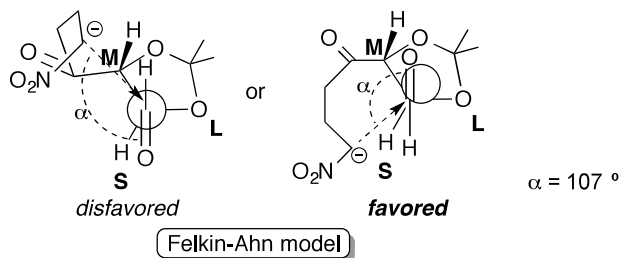
Figure 2-3. X-ray structure of 2-11

環化体が *cis* 体で得られた理由はニトロナートアニオンによる求核攻撃が Felkin-Ahn 型で進行したと考えることで説明できる (Scheme 2-11)<sup>43</sup>。まず、ヘテロ原子である酸素原子をラージ、炭素原子をミドル、水素原子をスモールとして、カルボニル基をラージの置換基と直角に位置させる。次に、ニトロナートアニオンが接近してくる方向を考える。一般的に求核攻撃はカルボニル基から Bürgi-Dunitz 角度である約 107° の方向から接近してくる<sup>44</sup>。ニトロナートアニオンはラージである酸素原子と同じ方向からは立体障害のため接近できないため、Scheme 2-11 の二つの遷移状態が考えられる。この二つにおいてはミディアムである炭素とスモールの水素を比べたときに立体障害の小さいスモールの側からニトロナートアニオンが反応するため、アルコールが隣接するアセタール酸素と *cis* に位置することになる。

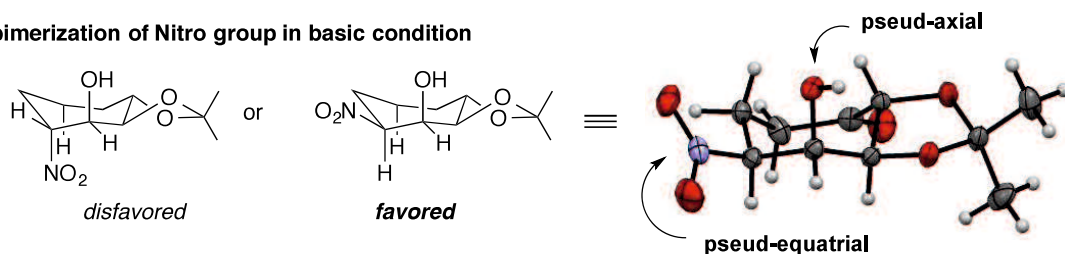
ニトロ基の立体は生成物のエピメリ化が進行して、ニトロ基が熱力学的に安定な擬エクアトリアル位を占めると推測される。よって環化体 **2-11** のアルコールとニトロ基が *cis* の立体配置で得られたと考えられる。



• stereochemistry of alcohol



• Epimerization of Nitro group in basic condition



Scheme 2-11

2.3 ニトロ基の還元

ニトロ基の還元反応を不均一系接触水素化反応によって行なった。触媒として活性炭に保持したパラジウム(Pd/C)を用い、メタノール中で5 MPa 下で水素化環元反応を行った。しかし、目的のアミン **2-12** は得られなかった(Scheme 2-12)。

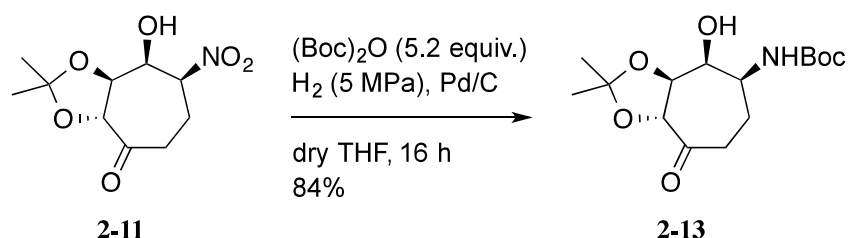


Scheme 2-12

この原因として、環化体 **2-11** のニトロ基が還元されて生じた第一級アミンが分子間でカルボニル基を求核攻撃してしまったために複雑な混合物を与えたと考えられた。そこで、還元反応にて生じたアミンの反応性を低下させるために生じたアミンを系中で



*tert*-ブトキシカルボニル(Boc)保護することを考えた。テトラヒドロフラン中で二炭酸ジ-*tert*-ブチル共存下、5 MPa 下で水素化還元反応を行った。すると、反応は速やかに進行し、*N*-Boc アミン **2-13** を収率 84%で得ることができた(Scheme 2-13)<sup>45</sup>。



Scheme 2-13

またこの時 *N*-Boc アミン **2-13** は X 線結晶構造解析より構造を決定した。*N*-Boc アミン **2-13** の *N*-Boc アミノ基とアルコールは *cis* の立体配置を取ることが明らかになった (Figure 2-4)。

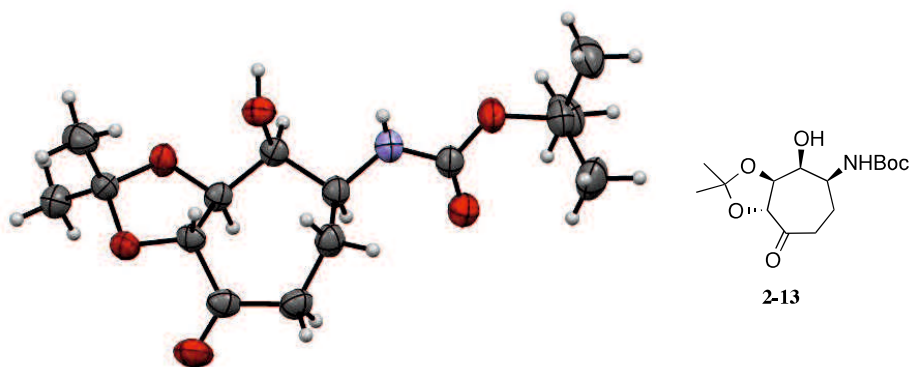
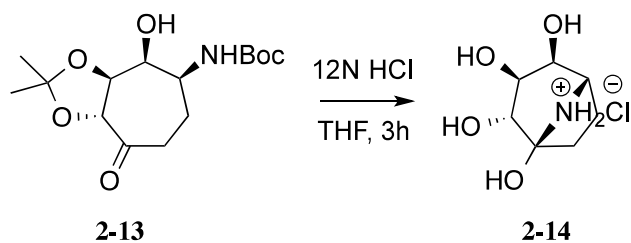


Figure 2-4. X-ray structure of **2-13**

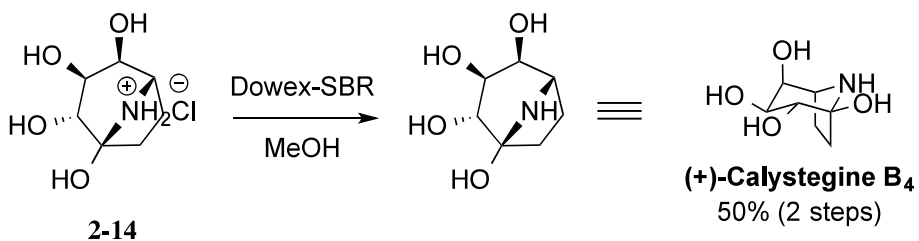
#### 2.4 (+)-calystegine B<sub>4</sub> の合成

*N*-Boc アミン **2-13** から (+)-calystegine B<sub>4</sub> への変換を行った。テトラヒドロフラン中、*N*-Boc アミン **2-13** に 12N 塩酸を作用させることで Boc 基とアセタールを同時に除去することに成功した(Scheme 2-14)。このとき窒素原子は 8-ビジクロ[3.2.1]オクタン骨格の架橋位に結合しているため、窒素と結合している炭素は平面構造を取ることができない。そのため、ヘミアミナルからのイミン及びエナミンへの変換反応は進行しない。



**Scheme 2-14**

得られた塩酸塩 **2-14** を塩基性イオン交換樹脂(Dowex SBR-P)と反応させることで (+)-calystegine B<sub>4</sub> を 2 段階、収率 50% で得ることができた。同定は <sup>13</sup>CNMR、α<sub>D</sub>、HRMS から行った(Scheme 2-15, Figure 2-5)<sup>9</sup>。



**Scheme 2-15**

**Compound reported by us**

**(+)-Calystegine B<sub>4</sub>**

**HRFABMS: m/z 176.0926 [M+H]<sup>+</sup>**

**(C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> require 176.0923)**

**[α]<sub>D</sub> +81.2 (c 0.39, H<sub>2</sub>O)**

**<sup>13</sup>C spectrum ( 125 MHz, D<sub>2</sub>O)**

**24.9 (C-6), 29.6 (C-7), 59.0 (C-5),**

**73.6 (C-3), 74.7 (C-4), 79.3 (C-2), 92.4 (C-1)**

**Compound reported by Naoki Asano**

**(-)-Calystegine B<sub>4</sub>**

**HRFABMS: m/z 176.0923 [M+H]<sup>+</sup>**

**(C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> require 176.0923)**

**[α]<sub>D</sub> -63.0 (c 0.65, H<sub>2</sub>O)**

**<sup>13</sup>C spectrum ( 100 MHz, D<sub>2</sub>O)**

**25.1 (C-6), 29.8 (C-7), 59.1 (C-5),**

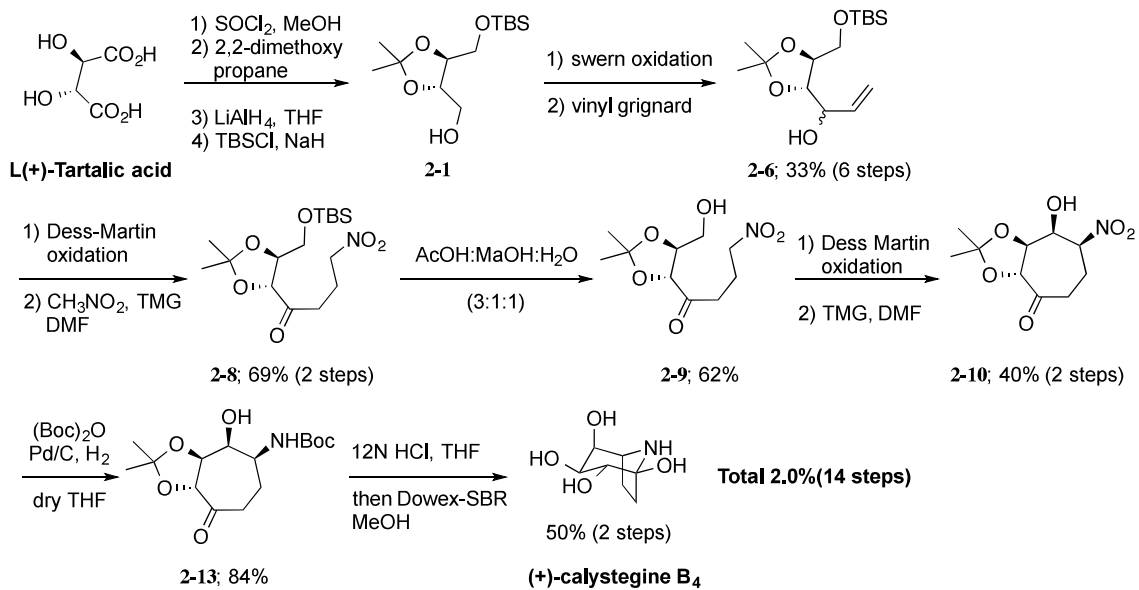
**73.8 (C-3), 74.8 (C-4), 79.6 (C-2), 92.5 (C-1)**

**Asano, N. et al. Carbohydr. Res. 1996, 293, 195-204.**

**Figure 2-5. Comparison data of calystegine B<sub>4</sub>**

我々の合成した(+)-calystegine B<sub>4</sub>のデータと Asano らの報告している(-)-calystegine B<sub>4</sub>のデータを比較すると、<sup>13</sup>CNMR、HRMS の値は一致している。Asano らが天然から採取した(-)-calystegine B<sub>4</sub>のデータの旋光度 α<sub>D</sub>なので符号はマイナスになる。我々が合成した calystegine B<sub>4</sub>の旋光度 α<sub>D</sub>の値は逆の符号を示しているので(+)-calystegine B<sub>4</sub>であると決定された。以上のようなデータの比較から(+)-calystegine B<sub>4</sub>を確かに合成できていることを示すことが可能であった。

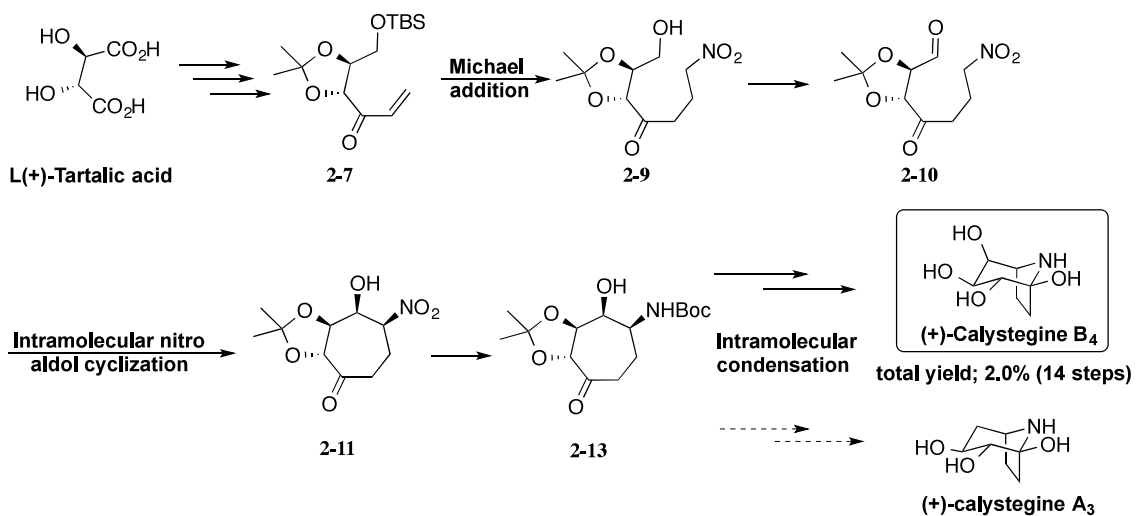
よって、ここに総 step 数 14 段階、総収率 2.0%で(+)-calystegine B<sub>4</sub>の全合成を達成した(Scheme 2-16)。



Scheme 2-16

### 第3節 まとめ (第2章)

第二章ではニトロアルドール反応を鍵反応とした立体選択的7員環構法に成功した。続く、ピロリジン骨格の形成を行うことで、(+)-calystegine B<sub>4</sub>の合成に成功した。ニトロメタンの Michael 付加反応に関しては良い収率を得たため、ニトロアルドールでの環構築反応時の条件検討を行いたいと考えている。また、今回用いた7員環構築は他の calystegine 類や 8-アザビシクロ[3.3.1]オクタン骨格を持つ生理活性物質への応用も期待できる (Scheme 2-17)。



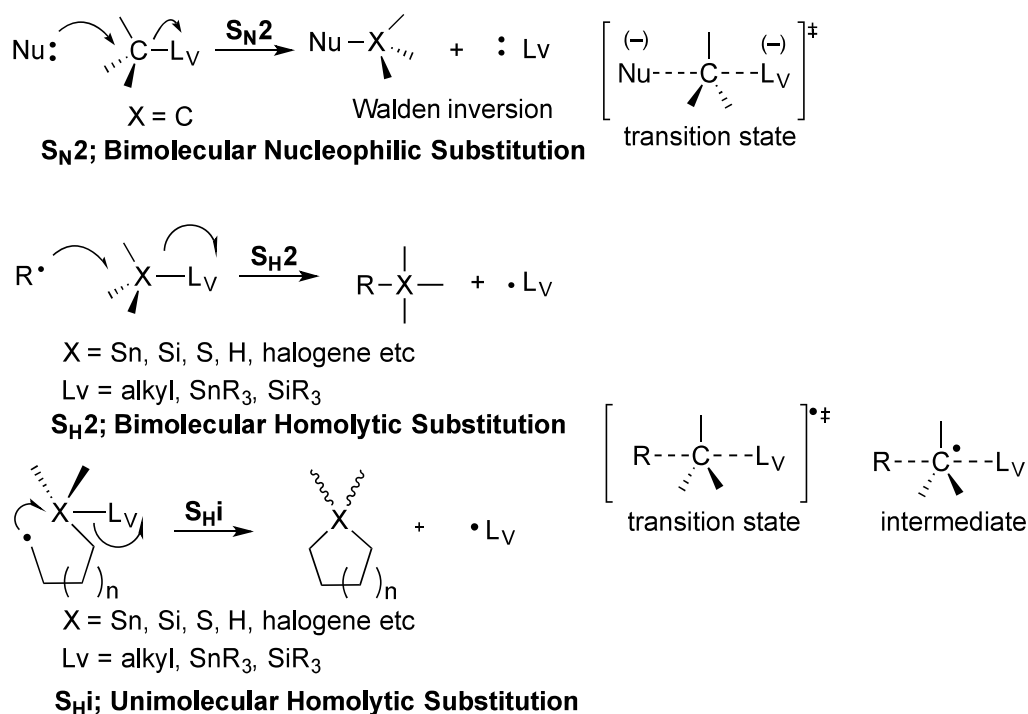
Scheme 2-17

### 第3章 ラジカルカスケード反応によるピロリジノジヒドロシロールの合成

#### 第1節 分子内ラジカル置換反応について

第3及び4章では光学活性な1,6-エンイン体を用いたラジカルカスケード反応による縮環したピロリジン化合物へのアプローチを示す。この節ではラジカルカスケード反応を検討するにあたり必要となる、分子内ラジカル置換反応について紹介する。

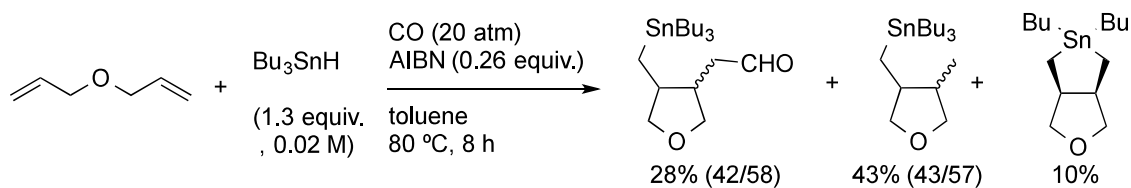
ラジカル求核置換反応はラジカル反応の一つであり、主にスズやケイ素及び、硫黄などのヘテロ原子上で進行することが知られている。二分子間でのラジカル求核置換反応は Bimolecular Nucleophilic Substitution reaction ( $S_N2$  反応)のラジカル版であり、Bimolecular Homolytic Substitution reaction ( $S_H2$  反応)であり、分子内でのラジカル求核置換反応は Unimolecular Homolytic Substitution reaction ( $S_{Hi}$  反応)となる<sup>46</sup>。 $S_N2$  反応は求核攻撃と脱離反応が競争的に進行して、Walden 反転を伴う反応である。それに対して、 $S_H2$  反応および、 $S_{Hi}$  反応は機構の詳細は明らかにされておらず、 $S_N2$  反応と同様な遷移状態を経由する場合と 5 配位型の間接体を経由する場合が提唱されている(Scheme 3-1)<sup>47</sup>。



Scheme 3-1

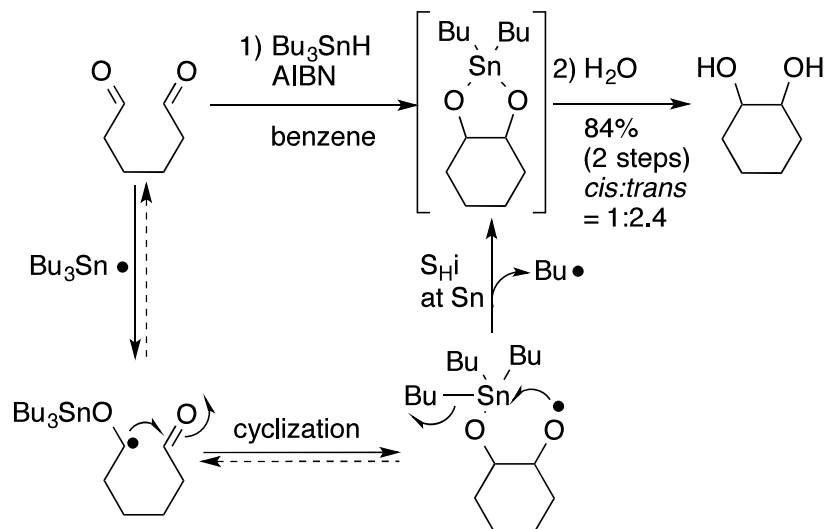
最初にスズ原子上での  $S_{Hi}$  反応の報告例を示す。

1994年に Ryu および Sonoda らが  $Bu_3SnH$  を用いたスズ原子上での  $S_{Hi}$  反応を報告している(Scheme 3-2)<sup>48</sup>。ジエン化合物に対してトリブチルスズラジカルを作用させることで、スズラジカルが二重結合に付加する。生じた炭素ラジカルがもう一方の二重結合と 5-*exo-trig* 環化する。ここから炭素ラジカルが一酸化炭素と反応して得られるアルデヒドと水素化された化合物が中程度の収率で得られている。 $S_{Hi}$  反応が進行した生成物は 10%と低収率であり、副生成物として報告されている。



Scheme 3-2

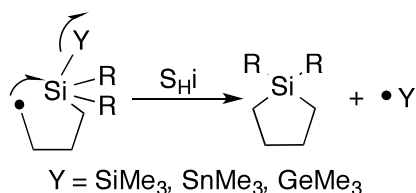
1998年に Fu らは 1,5 および 1,6-ジカルボニル化合物から 1,2-ジオールシクロペンタンおよび 1,2-ジオールシクロヘキサンを合成する際に、スズ原子上での  $S_{Hi}$  反応が進行することを報告している(Scheme 3-3)<sup>49</sup>。スズラジカルが酸素原子への付加反応、続くカルボニル炭素との環化反応により生じた酸素ラジカルがスズ原子を攻撃することでブチルラジカルが追い出され、1,3-ジオキサ-2-スタノランが中間体として得られている。得られたスタノランを加水分解することで、目的のジオールを 84%で合成している。



Scheme 3-3

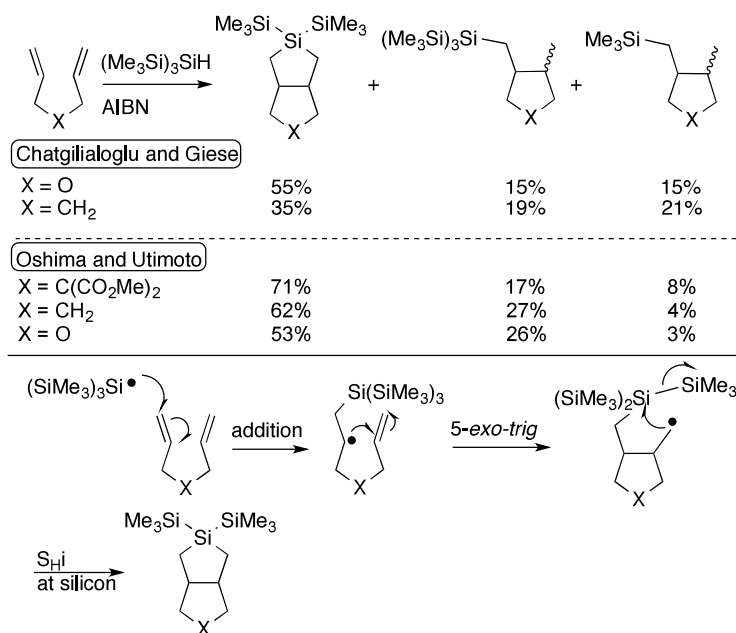
スズ原子と同族のケイ素原子上でも  $S_{Hi}$  反応を紹介する。ケイ素原子上でのラジカル

置換反応は、ケイ素-ケイ素結合やケイ素-スズ結合、ケイ素-ゲルマニウム結合などを有する場合に進行することが知られている(Scheme 3-4)<sup>50</sup>。



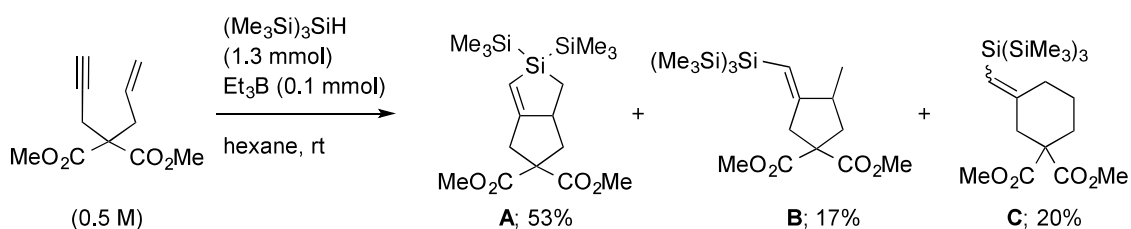
**Scheme 3-4**

1992年に Chatgialloglu および Giese らはケイ素原子上での S<sub>Hi</sub> 反応を用いて、ケイ素原子を含むビシクロ骨格を初めて合成している(Scheme 3-5)<sup>51</sup>。ジエン化合物が X = O の場合は 55%と中程度の収率で S<sub>Hi</sub> 反応が進行しているが、X = CH<sub>2</sub> の場合は 35%と収率の低下がみられた。また、このときの報告では中間体の炭素ラジカルと (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH および Me<sub>3</sub>Si が付加反応した化合物が副生成物として得られている。反応機構として、ジエン化合物の片方の二重結合に(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si ラジカルが付加する。生じた炭素ラジカルがもう片方の二重結合と 5-*exo-trig* 環化して、生じた炭素ラジカルがケイ素原子を求核付加して Me<sub>3</sub>Si ラジカルが脱離するカスケード反応である。ジエンまたはエンイン化合物と (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH を用いたラジカルカスケード反応は他にも報告されている。同様の反応が 1992年に Oshima および Utimoto らはケイ素原子上での S<sub>Hi</sub> 反応を報告している<sup>52</sup>。1,6-ジエンと (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH を用いてラジカル環化反応を行っている。彼らの例では X = CH<sub>2</sub> および O の場合での収率の向上がみられ、X = C(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub> の場合でも良好な収率で S<sub>Hi</sub> 反応が進行している。

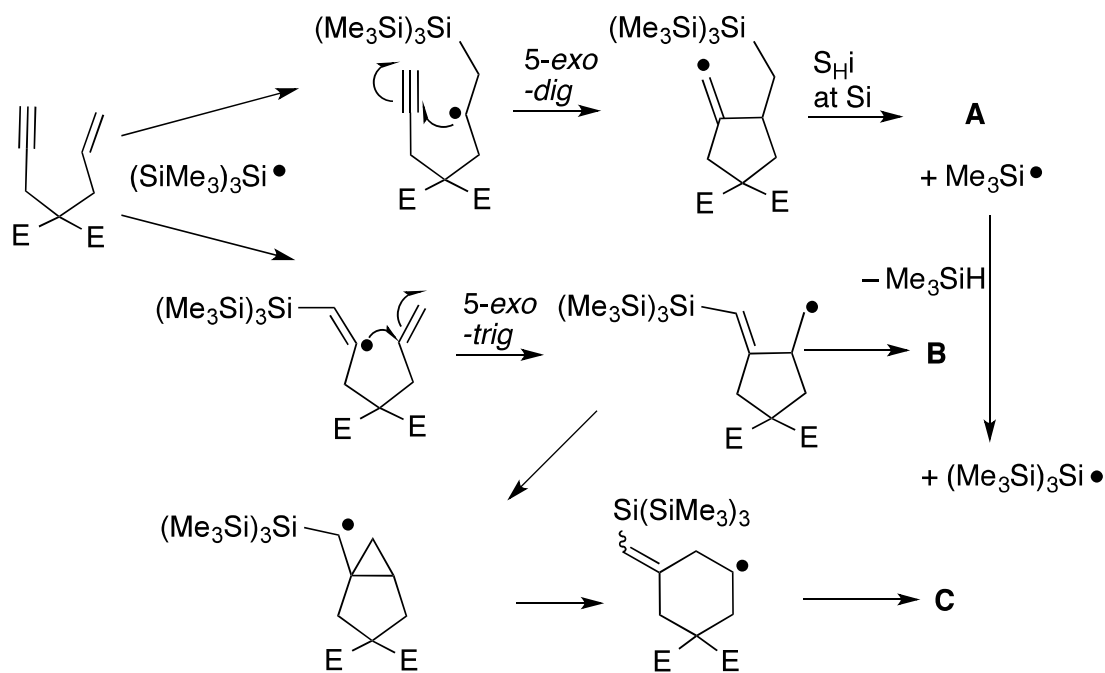


**Scheme 3-5**

1,6-エンイン体と $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ を用いた $\text{S}_{\text{H}}\text{i}$ 反応は1993年にOshimaおよびUtimotoらによって報告されている(Scheme 3-6)<sup>53</sup>。推定されている反応機構としては、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}$ ラジカルがアルケンもしくはアルキンへの付加反応が進行する。アルケンに付加した場合は生じた炭素ラジカルが5-*exo-dig*環化してビニルラジカルが生じる。生じたビニルラジカルがケイ素原子を攻撃して、 $\text{Me}_3\text{Si}$ ラジカルを追い出すことでビシクロジヒドロシロール **A** が得られる。一方、アルキンへの付加が進行した場合は、アルケンと5-*exo-trig*環化が進行する。生じた1級炭素ラジカルからは水素化された化合物 **B** とシクロプロパンの形成と開裂を伴ったシクロヘキシル化合物 **C** の構築が副反応として進行している。また、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}$ ラジカルがアルキン側から付加した場合は二重結合に結合した $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}$ 基が立体障害をさけるために、メチルラジカルとの距離が遠くなるため $\text{S}_{\text{H}}\text{i}$ 反応は進行しないとされている(Scheme 3-7)。



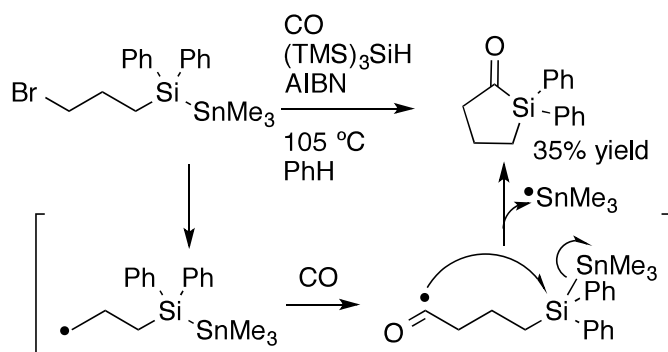
Scheme 3-6



Scheme 3-7

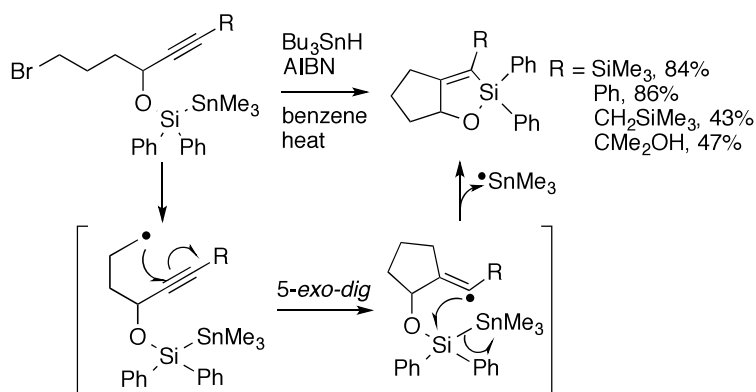


2003年に Studer および Schiesser, Ryu らはアシルラジカルによるケイ素原子上での  $S_{Hi}$  反応を低収率ではあるものの初めて報告している(Scheme 3-8)<sup>54</sup>。ハロゲン化アルキルに対して  $(TMS)_3SiH$  と AIBN を作用させることで、炭素ラジカルが生じた後に一酸化炭素挿入反応が進行する。生じたアシルラジカルがケイ素原子に攻撃して、トリメチルスズラジカルが追い出されることで、ケイ素を含む五員環が得られている。



Scheme 3-8

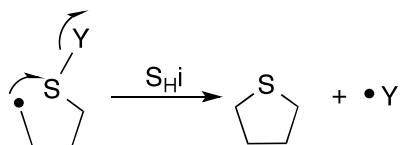
Studer らはさらに 2004 年にビニルラジカルによる  $S_{Hi}$  反応を進行させて、二環性のジヒドロシロールを合成している(Scheme 3-9)<sup>55</sup>。炭素ラジカルがアルキンと 5-*exo-dig* 環化した後に、生じたビニルラジカルがケイ素原子と  $S_{Hi}$  反応することで  $Me_3Sn$  ラジカルが脱離することで生成物が得られている。



Scheme 3-9

スズ原子やケイ素原子以上に  $S_{Hi}$  反応の報告例が多い元素として硫黄が知られている(Scheme 3-10)<sup>56</sup>。硫黄原子上での  $S_{Hi}$  反応の脱離基としてはアルキル基やベンジル基だけでなく、芳香環やアシル基、リン酸エステルなど様々な置換基が用いられている。こ

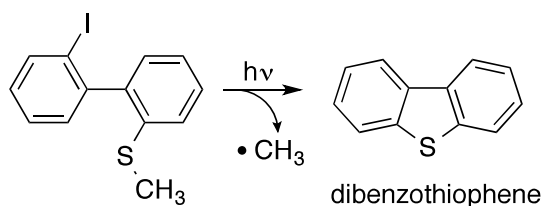
れまでに報告されている、硫黄原子上での  $S_{Hi}$  反応を報告する。



Y = alkyl, benzyl, aryl, acyl, phosphoester etc

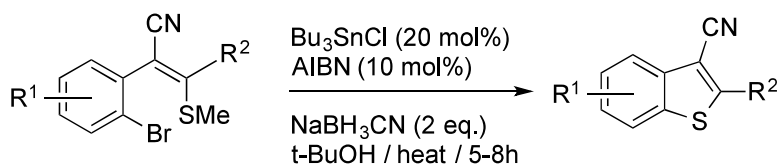
**Scheme 3-10**

1966年にKampmeierらはアリールラジカルとメチルスルフィドによる  $S_{Hi}$  反応を用いた導電性材料として用いられるジベンゾチオフェンの合成を報告している(Scheme 3-11)<sup>57</sup>。ハロゲン化アリールから光励起によってアリールラジカルが生じる。このアリールラジカルが硫黄原子を攻撃して、メチルラジカルが追い出されることでジベンゾチオフェンが得られる反応である。硫黄原子上での  $S_{Hi}$  反応では、ケイ素原子上での反応では見られなかった様々な置換基が脱離基として機能している。



**Scheme 3-11**

2009年にIlaらは分子内ラジカル求核置換反応を用いたベンゾチオフェンの合成を報告している(Scheme 3-12)<sup>58</sup>。トリブチルスズラジカルが芳香環上の臭素を引き抜き、生じたアリールラジカルがメチルスルフィドを攻撃してメチルラジカルが追い出されることで機能性材料の原料として用いられるベンゾ[b]チオフェン誘導体が良好な収率で得られることを報告している。



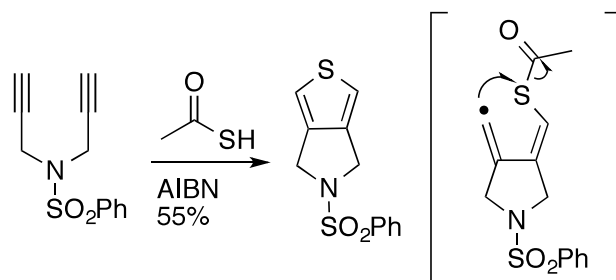
$R^1 = \text{H, OCH}_3, \text{F}$

$R^2 = \text{SMe, Alkyl, Aryl, heteroaryl, N-amino}$

52-81%

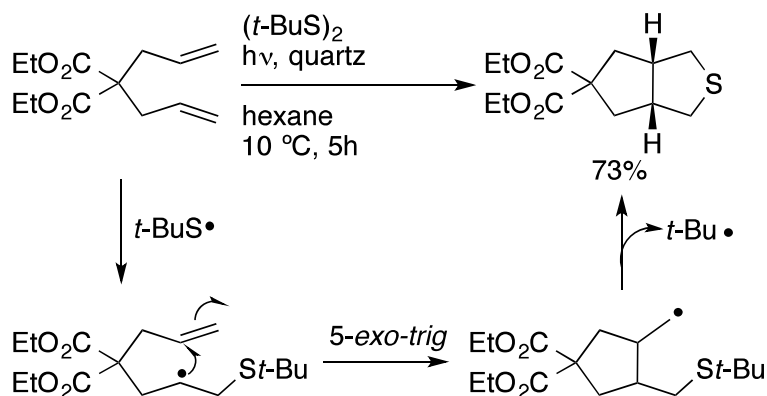
**Scheme 3-12**

1985年に Padwa らはジアルキン化合物とチオ酢酸を用いて 5-フェニルスルフォニル-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3.4.c]ピロールを良好な収率で合成している(Scheme 3-13)<sup>59</sup>。反応はチオ酢酸ラジカルのアルキンへの付加反応からの 5-*exo-dig* 環化が進行した後に、アセチルラジカルが脱離するラジカルカスケード反応である。得られる生成物はチオフェン骨格を含んでおり、導電性ポリマーへの応用が期待できる。



Scheme 3-13

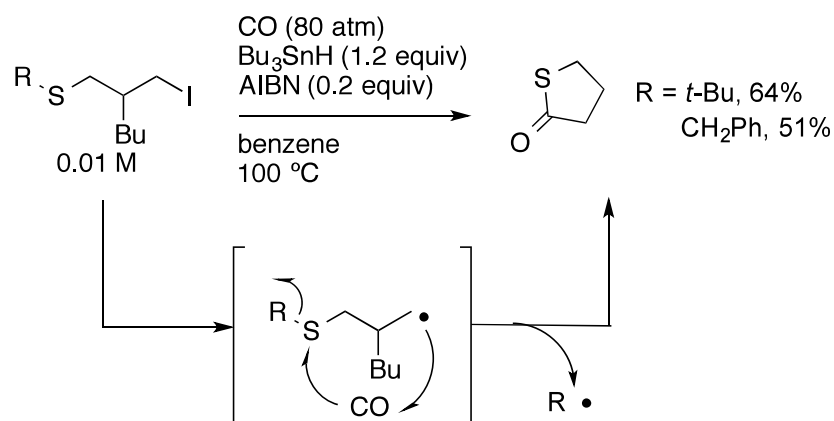
2000年に Harrowven らは硫黄原子上でのラジカル求核置換反応を含む連続反応によってチアビシクロ[3,3,0]オクタン骨格の合成を報告している(Scheme 3-14)<sup>60</sup>。ジ-*tert*-ブチルジスルフィドが光励起によってホモリシスして、生じたチイルラジカルが片方の二重結合にする。生じた炭素ラジカルが 5-*exo-trig* 環化が進行する。生じた炭素ラジカルが硫黄原子を攻撃して *tert*-ブチルラジカルが脱離することで二環性のテトラヒドロチオフェンが得られる反応である。



Scheme 3-14

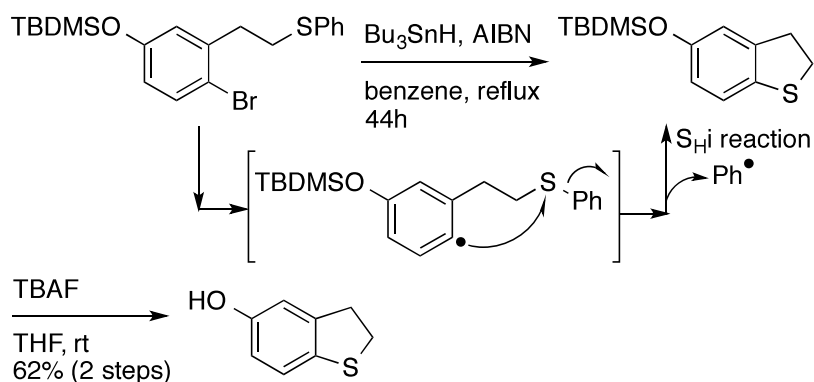
Ryu および Sonoda らは一酸化炭素を用いたアシルラジカルによる硫黄原子上での  $S_Hi$  反応を進行させて  $\gamma$ -チオラク톤を合成している(Scheme 3-15)<sup>61</sup>。硫黄原子からの脱離基としては *t*-ブチル基の他にラジカルが安定化されるベンジル基が用いられている。著

者らはベンジル基を用いた場合では、炭素ラジカルによる 1,5-水素移動が進行してカルボニル化が進行しにくくなり、*t*-ブチル基を用いた場合よりも収率が低下しているのではないかと推測している。



Scheme 3-15

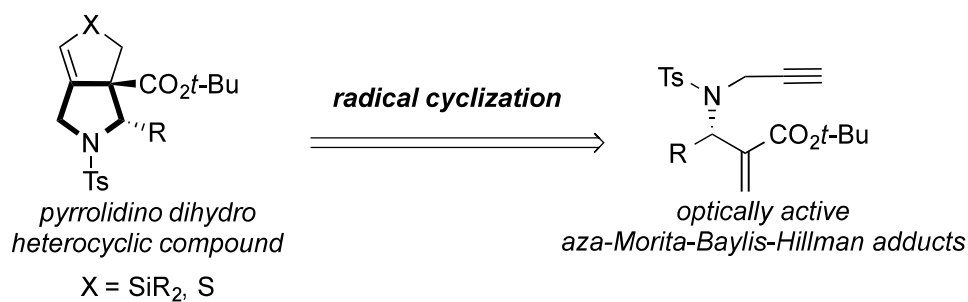
2001 年に Jonsson および Engman らはアリールラジカルによる硫黄原子上での  $S_{Hi}$  反応を報告している(Scheme 3-16)<sup>62</sup>。生成物の 2,3-ジヒドロベンゾ[*b*]チオフェンは抗酸化剤として作用する事が知られている。 $S_{Hi}$  反応において非常に不安定なフェニルラジカルが脱離基として追い出されている。



Scheme 3-16

以上に示したように、分子内ラジカル置換反応は炭素-ヘテロ原子結合を構築する際に非常に有効な反応であることがわかる。我々の開発したラジカルカスケード反応においてもケイ素原子や硫黄原子上でも進行することが期待できた。これまで、 $S_{Hi}$  反応において光学活性な原料を用いた報告例はなかった。光学活性な aza-Morita-Baylis-Hillman

付加体を用いて  $S_{Hi}$  反応を鍵とするジアステレオ選択的な反応を開発することができれば、光学活性な二環性の複素環化合物が得られてくることが期待できるため、これらについて検討を行った(Scheme 3-17)。



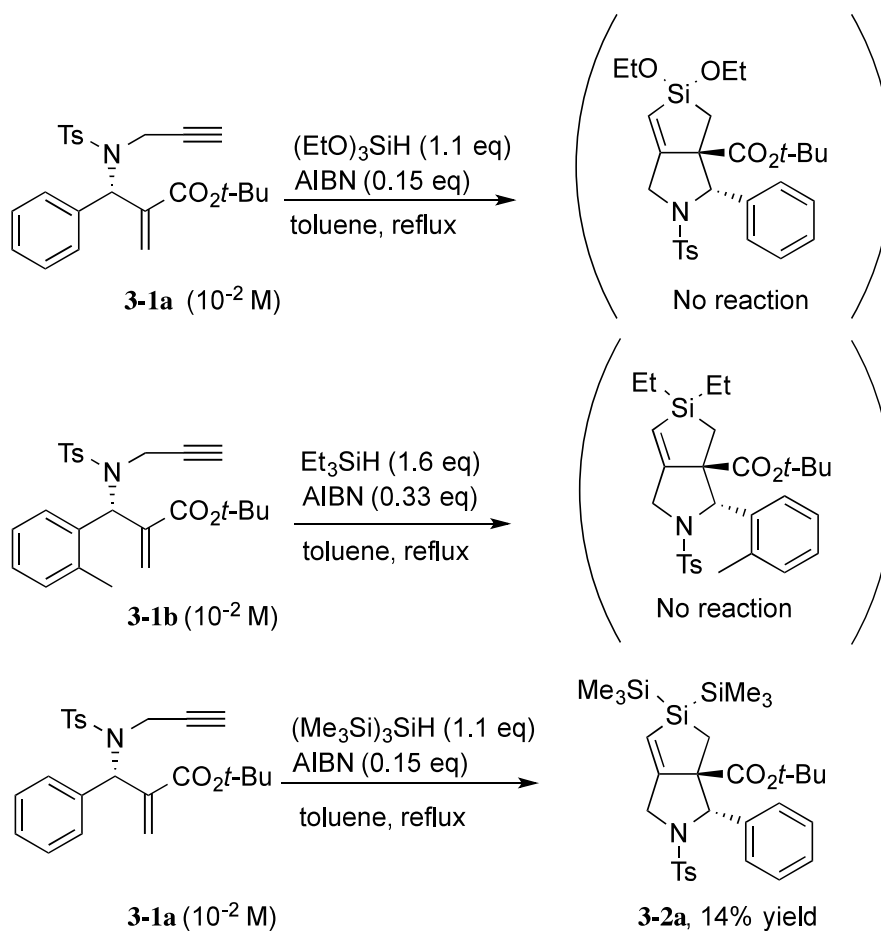
Scheme 3-17

## 第2節 1,6-エンイン体を用いたピロリジノジヒドロシロールの合成

### 2.1 反応条件の検討

ケイ素原子上でのラジカルカスケード反応を検討した。

光学活性な 1,6-エンイン体 **3-1** に対して、ラジカル開始剤と有機シラン試薬を作用させ、ラジカルカスケード反応の検討を行った (Scheme 3-18)。



**Scheme 3-18**

エンイン体 **3-1a** に対して、トルエン溶媒中にて  $(\text{EtO})_3\text{SiH}$  もしくは  $\text{Et}_3\text{SiH}$  と AIBN を作用させたが、反応は進行せず原料が回収された。ラジカル反応に一般的に用いられる有機シラン試薬である  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  と触媒量の AIBN をエンイン体 **3-1a** に作用させたところ、目的のジヒドロシロール **3-2a** が 14% の収率で得られた。このことからエンイン体に対して  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  と AIBN を作用させるラジカル反応条件にて、目的のラジカルカスケード反応が進行する事が明らかになった。反応によって得られたジアステレオマー混合物 **3-2a** を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって分離して、主異性体の構造決定を X 線構造解析を用いて行った。ORTEP 図を以下に示す(Figure 3-1)。

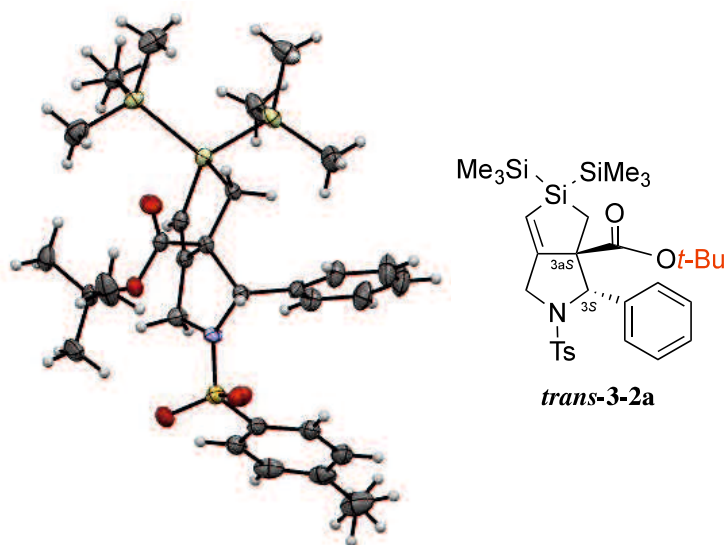


Figure 3-1

その結果、主異性体は *tert*-ブチルエステル基と側鎖の芳香環が *trans* の配置を取ることが明らかになった。よって主異性体の立体は *3S, 3aS-trans* と決定した。

副異性体は淡黄色液体として得られたので、その構造決定は  $^1\text{H NMR}$  の解析により行った。*trans* 体および副異性体の  $^1\text{H NMR}$  チャートを以下に示す(Figure 3-2)。

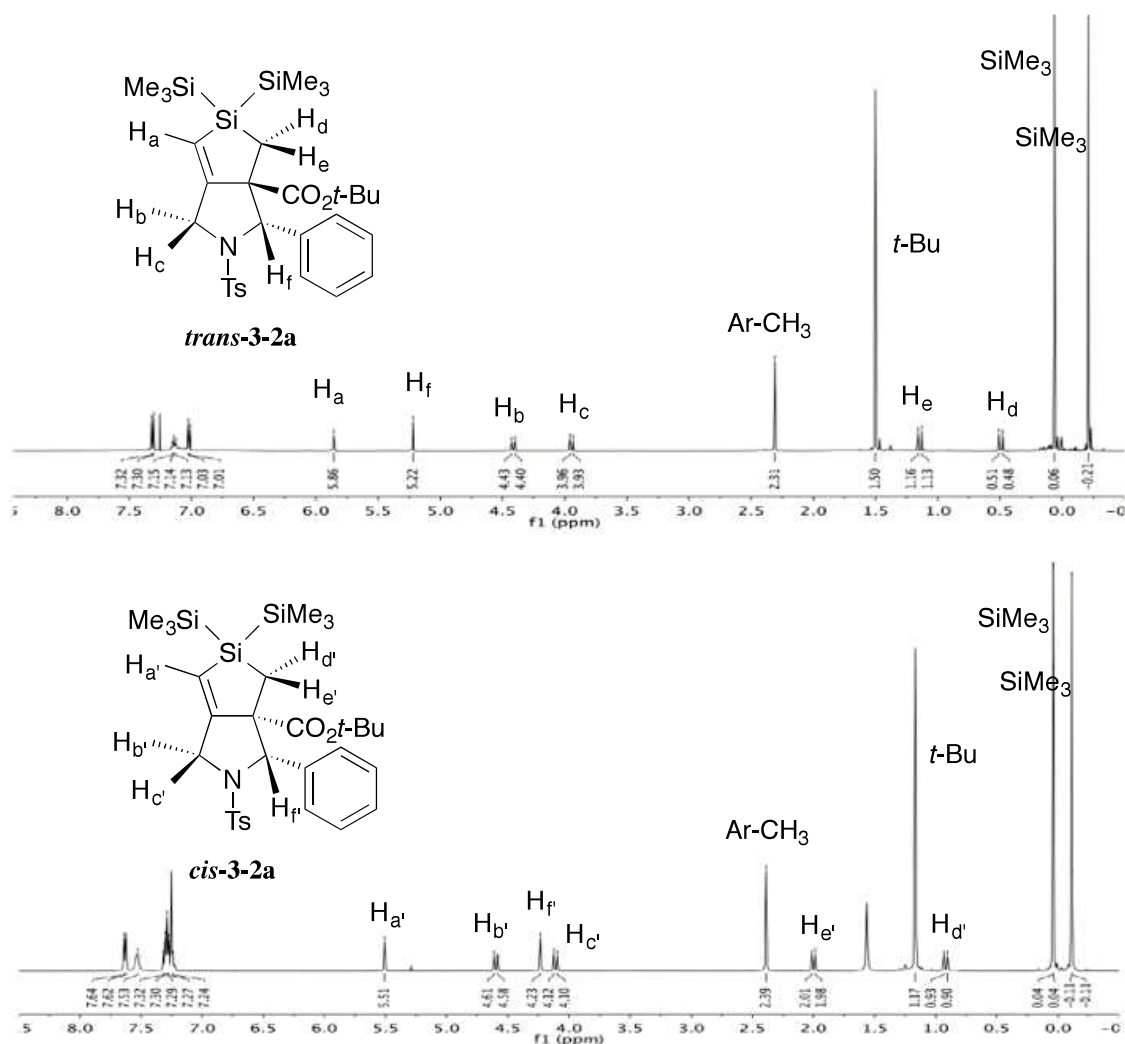


Figure 3-2

*trans* 体の場合と同様の NMR チャートが得られたことから、副異性体はジヒドロシロール骨格を有していることが示唆された。*trans* 体の場合と比べ、*tert*-ブチル基がおよそ 1.50 ppm から 1.17 ppm へと高磁場シフトしており、ベンゼン環上にエステル基がスタッキングしていることが示唆された。また、ケイ素原子に隣接するメチレン基の水素を比較した。*trans* 体では  $H_d$  および  $H_e$  が 0.49 及び 1.14 ppm であるのに対して、*cis* 体では  $H_d'$  および  $H_e'$  が 0.92 及び 2.00 ppm にそれぞれ低磁場シフトしている事が確認できた。これらのことから副異性体の立体は *cis* 体、すなわち *3S, 3aR-cis* と決定した。

## 2.2 反応条件の最適化

$(Me_3Si)_3SiH$  を用いた場合に、目的のラジカルカスケード反応が進行する事がわかったので、次にラジカル開始剤及び、反応温度や溶媒などの条件を変更し、反応条件の最



適化を行った (Table 3-1)に示す。

Table 3-1. ラジカルカスケード反応の最適化

Reaction scheme: **3-1a** ( $10^{-2}$  M) +  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (1.1 eq) under conditions  $\rightarrow$  **3-2a**

Entry	Conditions	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>b</sup>
1	AIBN (0.15 eq), toluene, reflux	14	nd <sup>c</sup>
2	AIBN (1.0 eq), toluene, reflux	39	69/31
3	Et <sub>3</sub> B (0.19 eq), toluene, rt	0 <sup>d</sup>	nd <sup>c</sup>
4	Et <sub>3</sub> B (3.0 eq), toluene, rt	58	80/20
5	Et <sub>3</sub> B (3.0 eq), toluene, 0 °C	48	86/14
6	Et <sub>3</sub> B (3.0 eq), benzene, rt	50	78/22

a: Isolated yield. b: Determined by HPLC analyses. c: not determined  
d: **3-1** was recovered in 95% from determining by crude NMR.

トルエン加熱還流条件で触媒量の AIBN を作用させたところ、ジヒドロシロール **3-2a** が 14%の収率で得られた (Entry 1)。この時 TLC 上で原料が残存していることが確認できたので、ラジカルカスケード反応の触媒サイクルが十分に機能していない事が示唆された。そこで AIBN を 1.0 当量に増加させて反応を行うと、TLC で原料の消失が確認できた。この時収率は 39%で立体選択性は HPLC 分析により決定し、69:31 であった (Entry 2)。収率とジアステレオ選択性の向上を目指して、ラジカル開始剤を温度適用範囲の広い Et<sub>3</sub>B に変更した。室温にて触媒量の Et<sub>3</sub>B を用いたが反応は進行しなかった (Entry 3)。Et<sub>3</sub>B を 3 当量まで増加させたところ、原料は消失して収率は 58%に向上して立体選択性は 80:20 であった (Entry 4)。さらなる選択性の改善のために、0 °C条件で反応を行ったところ、立体選択性は 86:14 まで向上したものの、収率は 48%と低下が見られた (Entry 5)。次に溶媒をトルエンからベンゼンに変更し、Entry 3 と同様の条件で反応を行った (Entry 6)。その結果、収率は 50%でジアステレオ選択性は 78:22 であった。以上の結果からトルエン溶媒中、室温にて 3 当量の Et<sub>3</sub>B を作用させる条件が最適条件と決定した。

### 2.3 基質検討

反応条件の最適化が完了したので、様々な置換基を持つエンイン体 **3-1** を用いて、ラジカルカスケード反応の検討を行った (Table 3-2)。

**Table 3-2.** 様々な置換基に対するケイ素ラジカルカスケード反応の検討

Reaction scheme: **3-1** ( $10^{-2}$  M) reacts with  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (1.0 eq),  $\text{Et}_3\text{B}$  (3.0 eq, 1.0 mol/L in Hexane) / trace  $\text{O}_2$  in toluene at rt to form **3-2**.

Entry	Ar	Product	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup> ( <b>3-2</b> ( <b>3-1</b> ))
1	Ph	<b>3-2a</b>	58	80/20	95 (98)
2	2-Tol	<b>3-2b</b>	60	84/16	nd <sup>d</sup>
3	4-Tol	<b>3-2c</b>	53	91/9	nd <sup>d</sup>
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3-2d</b>	42	86/14	97 (98)
5	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3-2e</b>	42	71/29	nd <sup>d</sup>
6	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3-2f</b>	61	80/20	97 (95)
7	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3-2g</b>	51	81/19	90 (95)
8	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3-2h</b>	52	80/20	68 (86)
9 <sup>e</sup>	2-naphthyl	<b>3-2i</b>	56	81/19	99 (95)

a: Isolated yield. b: Determined by HPLC analyses.

c: Determined by HPLC with chiral column

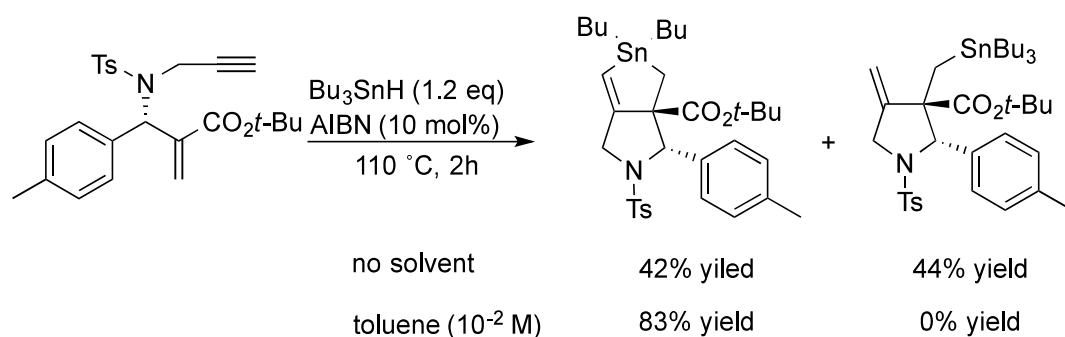
d: not determined. e: Using 0.9 eq of  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ .

オルト位やパラ位にメチル基やメトキシ基といった電子供与基を持つ場合は収率 42-60%であり、ジアステレオ選択性は 85:15 前後でジヒドロシロール **3-2** が得られた (Entries 2-4)。メタ位及びパラ位に塩素などの電子求引基を有する場合も収率は 42-61%であり、立体選択性は 7:3-8:2 で反応は進行した (Entries 5-8)。2-naphthyl 基の場合も同様に収率 56%及び立体選択性は 81:19 で生成物 **3-2i** が得られた (Entry 9)。主異性体である *trans* 体の光学純度をキラル HPLC 分析によって決定したところ、測定ができたものについては、約 90%ee 以上を示した。この事から反応の前後で著しい光学純度の低下がないことが明らかになった。しかし芳香環にトリフルオロメチル基のような電子求引基を持つ場合では環化前駆体の光学純度が 86%ee であったのに対して、生成物は 68%ee

と反応においてエピマー化が観測された。以上の結果から芳香環の立体や電子的な効果によらず、*trans* 選択的かつ光学活性なジヒドロシロール **3-2** が得られることが明らかになった。

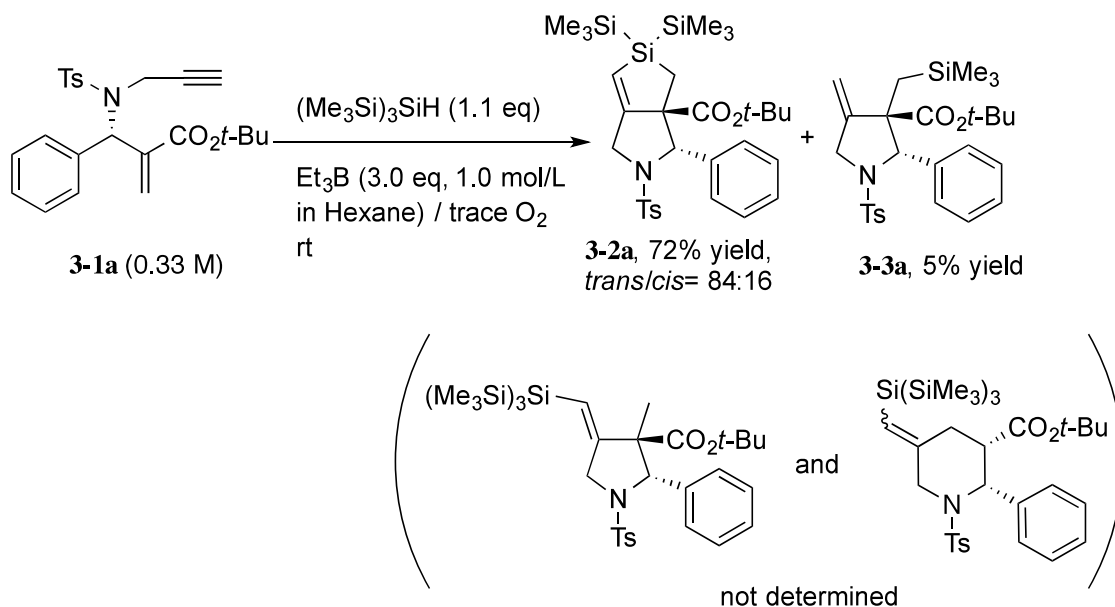
#### 2.4 高濃度条件下(0.33 M)でのラジカルカスケード反応の検討

スズ原子上でのラジカルカスケード反応の結果から、ラジカルカスケード反応は高濃度条件下においてはラジカル置換反応と水素引き抜き反応が競合することが示されている (Scheme 3-19)<sup>18</sup>。そのため、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH を用いた反応でも高希釈条件で反応を行っていた。



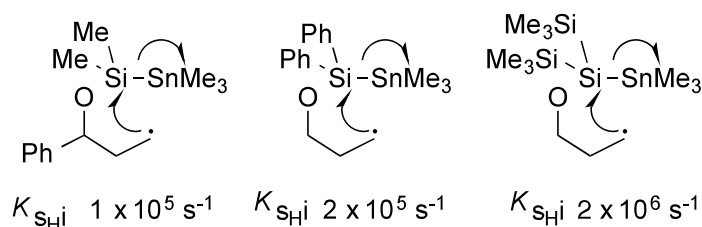
Scheme 3-19

高濃度条件で 1,6-エンイン体と (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH を用いた反応として Scheme 3-6 に示したように Oshima および Utimoto らの報告では S<sub>Hi</sub> 反応を経由したジヒドロシロール以外の生成物として、アルキン側から (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si ラジカルが付加した化合物が副生成物として得られている。我々が用いている 1,6-エンイン体 **3-1** を用いた場合にも同様の結果が得られるかどうかを調べた。1,6-エンイン体 **3-1a** と (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH を Et<sub>3</sub>B (1.0 M in Hexane) を 3 当量用いて反応させたところ、ジヒドロシロール **3-2a** が収率 72% で得られた。また副生成物として得られたのは、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si ラジカルがアルキン側から付加したのではなく、Me<sub>3</sub>Si ラジカルが付加したエキソメチレン **3-3a** のみが収率 5% で得られた。(Scheme 3-20)。



Scheme 3-20

高濃度条件下で $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ と $\text{Bu}_3\text{SnH}$ を用いた場合のラジカスカスケード反応の結果の相違は水素原子の供与能力と、スズ-アルキル結合とケイ素-ケイ素結合の切断の容易さにあると考えられる。例えば、第1級アルキルラジカルによる $\text{Bu}_3\text{SnH}$ からの水素引き抜き反応の速度定数は $2.4 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (25 °C)であり<sup>63</sup>、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ からの水素引き抜き反応の速度定数は $3.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  (25 °C)であることが知られている<sup>64</sup>。よって、水素原子のドナー性は $\text{Bu}_3\text{SnH}$ のほうが高いため、より還元反応が進行しやすいといえる。スズおよびケイ素上の置換基の効果に注目すると、スズの場合は3つともアルキル基であるのに対して、ケイ素では3つともTMS基である。Studerはこれら置換基の効果によってラジカル置換反応の速度定数( $K_{\text{SHi}}$ )が変化することを報告している (Scheme 3-21)<sup>54</sup>。

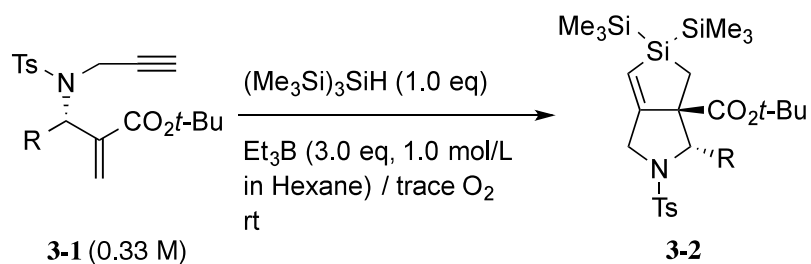


Scheme 3-21

$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ を用いた場合ではラジカル置換反応が選択的に進行したので、ケイ素-ケイ素結合の開裂反応が容易に進行したと考えられる。

(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH を用いたラジカルカスケード反応では高濃度条件下での方が高希釈条件下(Table 9, Entry 1)よりも、収率と立体選択性共に改善が見られた。そこで種々のエンイン体 **3-1** を用いて高濃度条件下でのラジカルカスケード反応を行った(Table 3-3)。

Table 3-3. 様々な置換基に対するラジカルカスケード反応の検討(高濃度条件)



Entry	R	Product	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup> ( <b>3-2</b> ( <b>3-1</b> ))
1	Ph	<b>3-2a</b>	73	84/16	93 (98)
2	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3-2d</b>	52	78/22	>99 (99)
3	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3-2f</b>	76	79/21	95 (95)
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3-2g</b>	74	82/18	91 (95)
5	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3-2h</b>	55	71/29	79 (86)
6	c-Hex	<b>3-2k</b>	57	67/33	nd <sup>d</sup>

a: Isolated yield. b: Determined by HPLC analyses.

c: Determined by chiral HPLC analyses.

d: not determined.

パラ位にメトキシ基といった電子供与基を持つ場合は収率 52%及び、立体選択性は 78:22 でジヒドロシロール **3-2d** が得られた(Entry 2)。パラ位にフッ素や塩素などの電子求引基を有する場合には、収率は 5-7 割、立体選択性は約 8:2 でジヒドロシロール **3-2** が得られた(Entries 3-5)。いずれの場合も希釈条件(Table 9)と比較して収率は向上した。高濃度下では置換基 R がシクロヘキシル基のような環状アルキル基の場合でも反応は進行してジヒドロシロール **3-2k** が収率 57%で得られ、立体選択性は 67:33 であった(Entry 6)。主異性体(*trans* 体)の光学純度をキラル HPLC 分析によって決定したところ、おおむね 90%ee 以上を示した。この結果から高濃度条件においても、反応の前後で著しい光学純度の低下が無い事が明らかになった。しかし、芳香環にトリフルオロメチル基のような電子求引基を持つ場合では、高濃度条件においても前駆体の光学純度が 86%ee であったのに対して、生成物は 79%ee とエピマー化が観測された。以上の結果

から高濃度条件下でラジカルカスケード反応を行っても、置換基によらず *trans* 選択的かつ光学活性なジヒドロシロール **3-2** が得られた。Bu<sub>3</sub>SnH を用いたラジカルカスケード反応では、1,6-エンイン体 **3-1** の置換基 R が脂肪族の場合では収率と立体選択性の低下から、生成物の構造決定は行われていなかった。(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH を用いたラジカルカスケード反応において高濃度条件下での反応から得られたジアステレオマー混合物 **3-2k** は白色固体であったので、主異性体を再結晶により分離して得られた結晶の X 線構造解析を行った。ORTEP 図を以下に示す(Figure 3-3)。

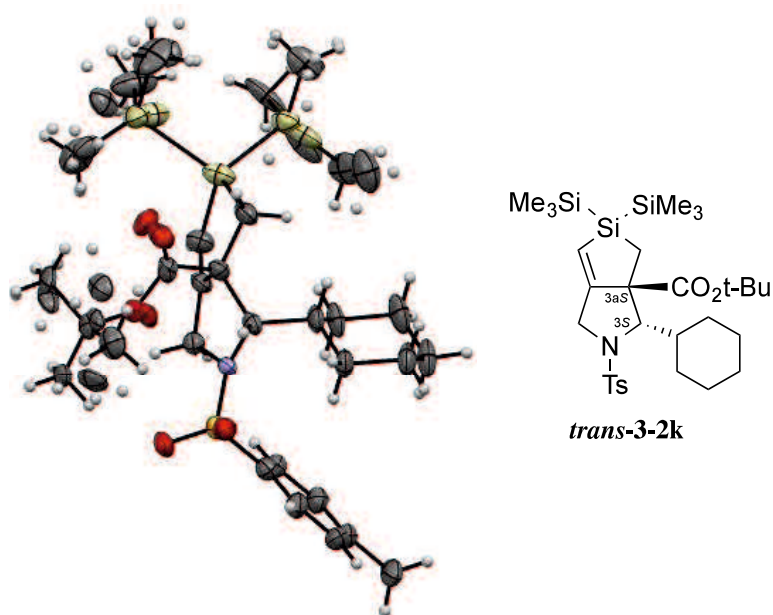
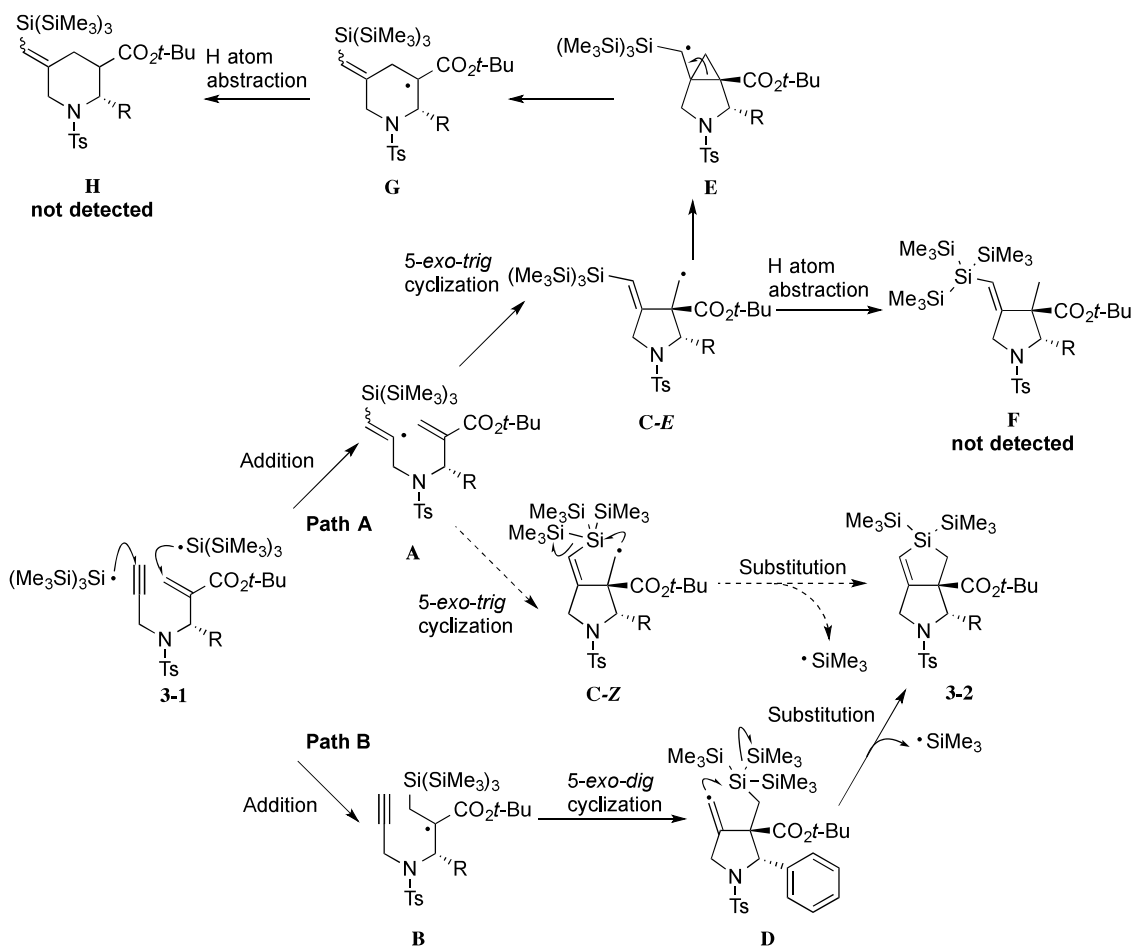


Figure 3-3

置換基が芳香環の場合と同様に、*tert*-ブチルエステル基とシクロヘキシル基が *trans* の配置をとる事が明らかになった。よって脂肪族側鎖を有する場合の主異性体の立体も *3S, 3aS-trans* と決定した。

## 2.5 反応機構の考察

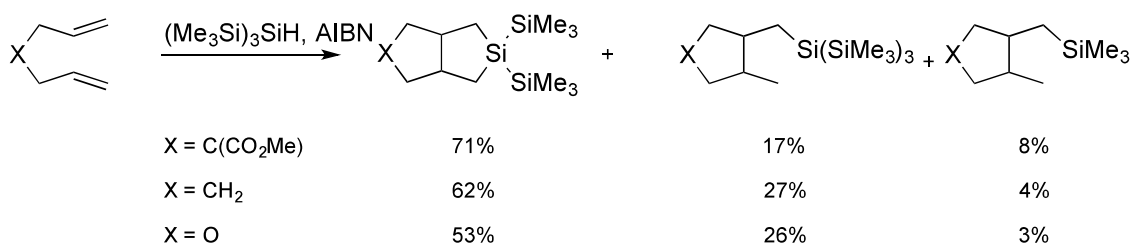
ジヒドロシロール **3-2** を与える反応機構を以下のように考察した (Scheme 3-22)。Path A は (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si ラジカルがアルキン側から付加する場合である。Path B は  $\alpha$ - $\beta$ -不飽和エステル側から付加する場合である。



Scheme 3-22

$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}$  ラジカルの付加によって得られるビニルラジカル A は、6-endo-trig 環化もしくは 5-exo-trig 環化が進行する事が考えられる。ここでは速度論的に有利な 5-exo-trig 環化を経て、メチルラジカル C を与えると考えた。

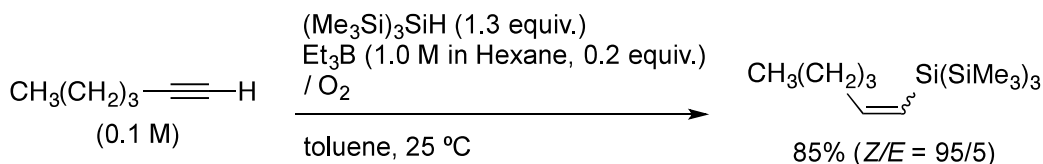
1992 年に Utimoto らはジアルシル体に対して  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  を作用させると、ラジカル付加環化置換反応が進行してビシクロシロールと  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}$  ラジカルもしくは  $\text{Me}_3\text{Si}$  ラジカルが付加したモノ環化体が 2 種類得られることを報告している (Scheme 3-23)<sup>52</sup>。



Scheme 3-23

この報告例から第 1 級アルキルラジカルからケイ素原子へのラジカル置換反応は主反応として進行することが分かる。しかし、エンイン体を用いた場合はケイ素ラジカルのアルキンへの付加によって *E/Z* 異性体が生じると考えられる。

アルキンへの (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH と Et<sub>3</sub>B を用いた (Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si ラジカルの付加反応の *E/Z* 選択性が Giese らによって検討されている (Scheme 3-24)<sup>65</sup>。(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si ラジカルがアルキンに付加した生成物は *Z*-アルケンが 95/5 と高い選択性で得られている。よって、我々のラジカル反応においてもビニルラジカル **C-Z** は生じにくいことが示唆されるため、**C-Z** からの S<sub>ii</sub> 反応は進行していないと考えられる。



Scheme 3-24

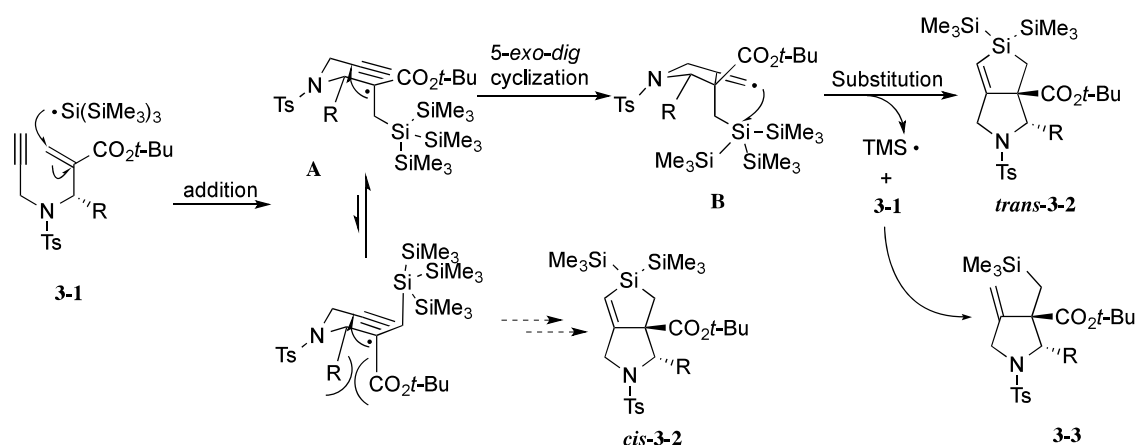
またアルキン側から付加反応が進行した場合、**C-E** 体由来と考えられるモノ環化体 **F** と Neophyl 転位を経由したピペリジン環 **H** の生成も考えられる。しかし本反応では粗生成物の <sup>1</sup>H NMR からどちらの化合物も検出されなかった。従って、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si ラジカルのアルキン末端への付加を第一段階とする Path A は、反応機構を推定する上で不十分であると考えた。

次に、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>Si ラジカルが α, β-不飽和エステル側から付加をする Path B を開始反応と考えた。α, β-不飽和エステル側への付加で生じる α-カルボニルラジカル **B** は、速度論的に有利なアルキンへの 5-*exo-dig* 環化反応が進行し、ビニルラジカル **D** を与える。副生成物として Me<sub>3</sub>Si ラジカルが付加したエキソメチレン体 **3-3** が得られたことから、α-カルボニルラジカル **B** からビニルラジカル中間体 **D** への反応は可能であることが推測される。さらに、Path A の場合とは異なり、sp<sup>3</sup>炭素-ケイ素結合が自由に回転できる



ことから中間体 **D** には *E/Z* 異性体の問題がない。よって、 $S_{\text{H}}\text{i}$  反応による反応パスが示唆される。ビニルラジカル **D** が分子内のケイ素原子と  $S_{\text{H}}\text{i}$  反応が進行して  $\text{Me}_3\text{Si}$  ラジカルを脱離させ、ジヒドロシロール **3-2** が得られたと考えられる。ラジカル置換反応による  $\text{Me}_3\text{Si}$  ラジカルの発生は、そのラジカルが未反応のエンイン体 **3-1** に付加した化合物が単離されたことから確からしいと言える。

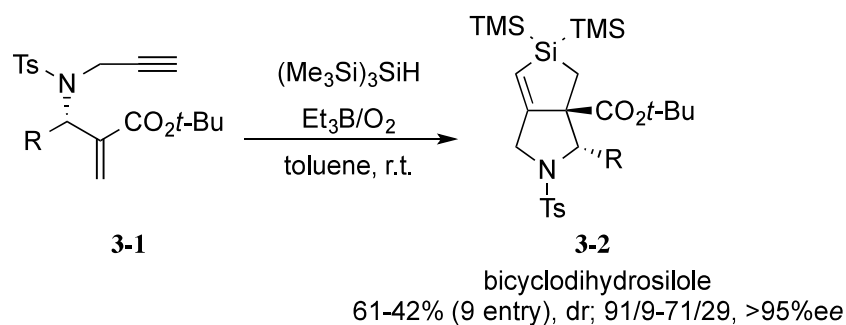
以上の考察からまとめたラジカルカスケード反応の推定反応機構を以下に示す (Scheme 3-25)。 *trans*-**3-2** と *cis*-**3-2** の選択性は  $\alpha$ -カルボニルラジカルの 5-*exo-dig* 環化の際の置換基 R とエステルとの立体障害を避けるようにして環化が進行する。その結果、*trans*-**3-2** が選択的に得られたと考えられる。



Scheme 3-25

### 第3節 まとめ (第3章)

光学活性な 1,6-エンイン化合物に対して、シリルラジカルを作用させると二環性のジヒドロシロールが良好な収率と立体選択性で得られることが明らかになった。(Scheme 3-26)。

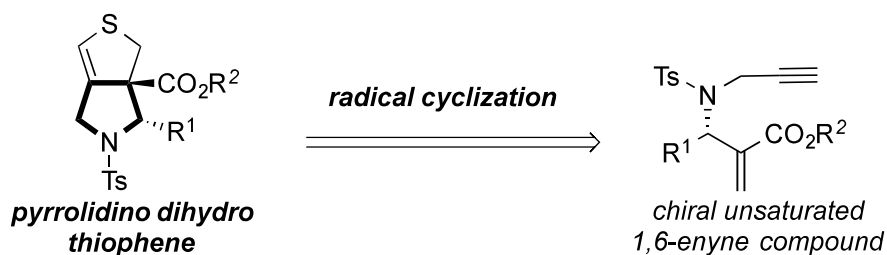


Scheme 3-26

## 第4章 ラジカルカスケード反応によるピロリジノジヒドロチオフェンの合成

### 第1節 研究の目的

第3章ではケイ素原子上での  $S_{Hi}$  反応を検討した。第4章では硫黄原子上での  $S_{Hi}$  反応の検討を行った。さらに得られる化合物の有用性についても検討を行った(Scheme 4-1)。

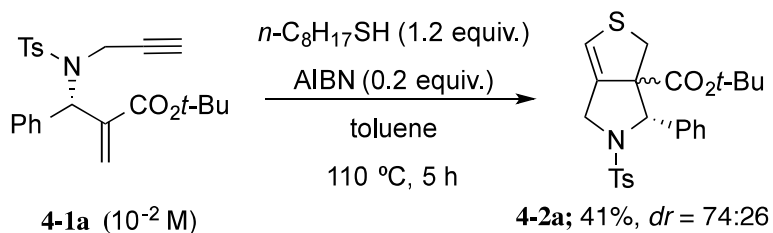


Scheme 4-1

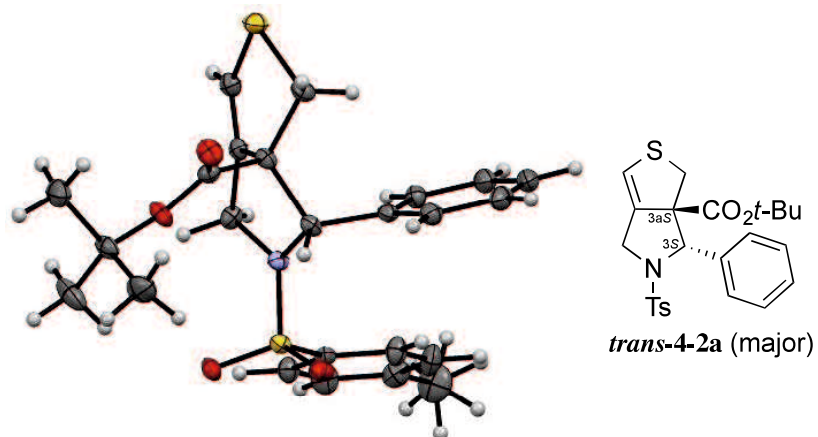
### 第2節 1,6-エンイン体を用いたピロリジノジヒドロチオフェンの合成

#### 2.1 初期検討

まず、AIBN をラジカル開始剤として用い 1,6-エンイン体 **4-1a** に対して、*n*-オクチルメルカプタンをトルエン還流条件下で作用させた(Scheme 4-2)。反応終了後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離を行うと2種類の生成物が得られた。2種の生成物はそれぞれ単結晶 X 線構造解析により同定した結果、目的であるピロリジノジヒドロチオフェンの *trans* 体および *cis* 体であった(Figure 4-1, Figure 4-2)。なお、*trans* 体および *cis* 体の比は 74:26 であった。

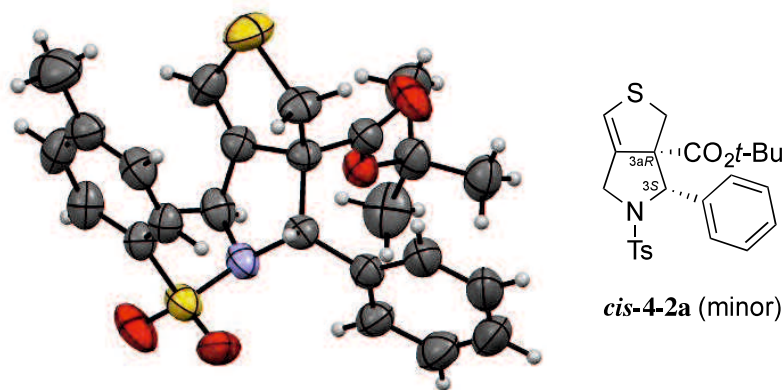


Scheme 4-2



**X-ray of *trans*-4-2a**

**Figure 4-1**



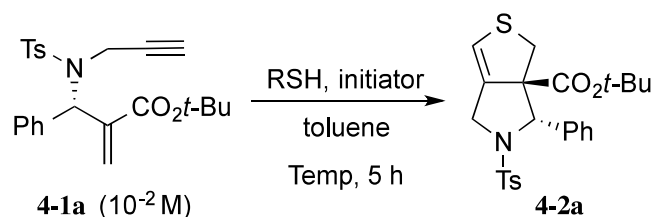
**X-ray of *cis*-4-2a**

**Figure 4-2**

## 2.2 反応条件の最適化

種々のチオールを用い、反応条件の最適化を行った(Table 4-1)。Scheme 4-2 の条件から用いる *n*-オクチルメルカプタンを 5 および 10 当量に増加させて反応を行ったが、収率の向上はみられなかった(Entry 2, 3)。ラジカル開始剤として、トリエチルボランを用いたところ、複雑な混合物を与え **4-2a** は得られなかった(Entry 4)。*iso*-プロピルメルカプタン及び、*tert*-ブチルメルカプタンを用いた場合、**4-2a** が 66%, 53%の収率で得られた(Entry 5, 6)。ベンジルメルカプタンを用いると、91%という高い収率で **4-2a** が得られたが、立体選択性は 6:4 程度であった。加熱条件であるため、立体選択性が低下していることが示唆された。

Table 4-1. チオールを用いたラジカルカスケード反応の条件検討



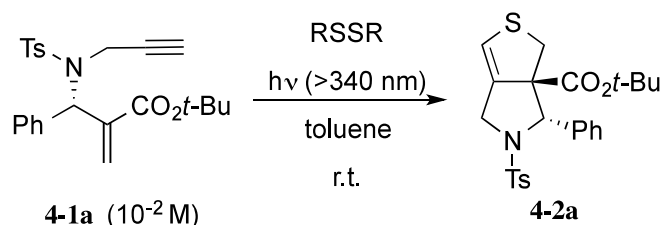
Entry	R	eq	Initiator (eq)	Temp (°C)	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>b</sup>
1	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	1.2	AIBN (0.25)	110	41	74/26
2	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	5.0	AIBN (0.25)	110	43	80/20
3	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	10.0	AIBN (0.25)	110	49	54/46
4	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	10.0	Et <sub>3</sub> B (1.0) /O <sub>2</sub>	25	complex mixture	-
5	<i>i</i> -Pr	10.0	AIBN (0.25)	85	66	58/42
6	<i>t</i> -Bu	10.0	AIBN (0.25)	85	53	58/42
7	PhCH <sub>2</sub>	10.0	AIBN (0.25)	110	95	60/40

a. Isolated yield. b. Determined by HPLC analysis.

反応温度がジアステレオ選択性に起因していると考え、室温及び光照射下で反応を検討した (Table 4-2)。なお、ジスルフィドに対し 300 nm 以上の波長の光を照射することでホモリシスが起こり、チールラジカルが生成することが知られている<sup>66</sup>。光源として高圧水銀ランプを用いてパイレックスガラスによって 340 nm 以下の光を遮って反応を行った。1,6-エンイン体 **4-1a** とジプロピルジスルフィドを 340 nm 以上の光を照射させてトルエン中、室温で反応させたところ、20 時間後に化合物 **4-2a** が 27% の収率で得られた。チオールを用いて加熱条件で反応を行った場合に比べてジアステレオ選択性は 83/17 に向上した (Entry 1)。しかし、1,6-エンイン体 **4-1a** を 65% 回収した。これ以上、反応時間を長くしても原料の消失はみられなかったため、反応時間を 20 時間に固定して、各種ジスルフィドを用いて光照射下での反応を検討した。ジ-*iso*-プロピルジスルフィド、及びジ-*tert*-ブチルジスルフィドを用いた場合は、**4-2a** を 19%、15% と収率の低下がみられた (Entries 2, 3)。ジアリルジスルフィドを用いたが複雑な混合物が得られた (Entry 4)。ジベンジルジスルフィドを用いた場合では化合物 **4-2a** を 31%、原料を 67% で回収した (Entry 5)。Entries 1~3 及び 5 ではいずれも原料が回収された。次に、ジメチルジスルフィドを用いて反応を行った。ジメチルジスルフィドが 2 当量では 5 時間後に反応は進行していなかった (Entry 6)。5 当量では化合物 **4-2a** が 63% で得られ、立体選択性は 62/38 程度であった (Entry 7)。ジメチルジスルフィドを 10 当量及び、20 当量と過剰量用いると、72% と 78% と高収率で **4-2a** が得られた。立体選択性も 83/17 及び、90/10

に向上した(Entry 8, 9)。チイルラジカルを用いたラジカルカスケード反応の最適条件はジメチルジスルフィドを 10 当量用いる条件とした。

**Table 4-2.** ジスルフィドを用いたラジカルカスケード反応の条件検討



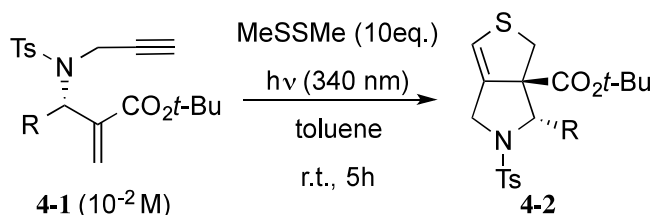
Entry	R (equiv.)	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>c</sup>	Recovery of <b>4-1a</b> (%) <sup>a</sup>
1	Pr (10)	20	27 <sup>b</sup>	83/17	65 <sup>b</sup>
2	<i>i</i> -Pr (10)	20	19 <sup>b</sup>	66/34	45 <sup>b</sup>
3	<i>t</i> -Bu (10)	20	15 <sup>b</sup>	77/23	16 <sup>b</sup>
4	allyl (10)	20	complex mixture	-	-
5	Bn (10)	20	31 <sup>b</sup>	85/15	67 <sup>b</sup>
6	Me (2)	5	0	-	-
7	Me (5)	5	63	62/38	0
8	Me (10)	5	72	83/17	0
9	Me (20)	5	78	90/10	0

a. Isolated yields. b. LC yields. c. Determined by HPLC analyses.

### 2.3 基質検討

チイルラジカルによるラジカルカスケード反応の最適条件を用いて、エンイン体 **4-1** の置換基 R の検討を行った(Table 4-2)。置換基 R がメチル基などの電子供与基やメトキシ基ハロゲンなどの電子求引基を有する芳香環の場合では 43-93%の収率、立体選択性は 73:27-90:10 と良好な収率と選択性で反応は進行した。それぞれの化合物 **4-2** の光学純度を測定したところ、いずれの場合もエンイン体 **4-1** からの光学純度の大幅な低下は観測されなかった(Entry 1-10)。置換基 R が脂肪族の場合では収率の大幅な低下がみられた。スズラジカルのラジカルカスケード反応でも観測された(Entry 11)。

Table 4-3. 様々な置換基に対するチイルラジカルカスケード反応の検討

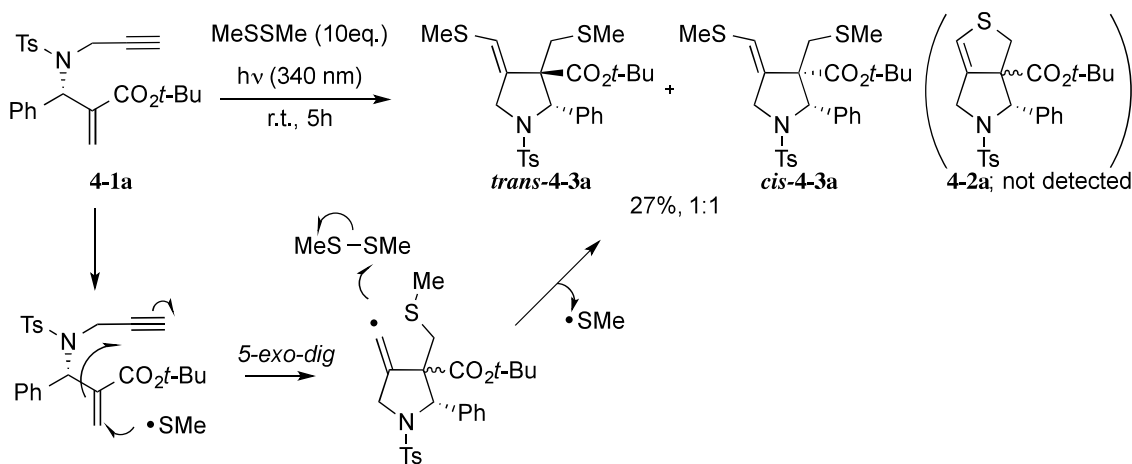


Entry	R	Product	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>b</sup>	ee <sup>c</sup>
					( <i>trans</i> - <b>4-2</b> ( <b>4-1</b> ))
1	Ph	<b>4-2a</b>	72	83/17	93 (98)
2	2-Tol	<b>4-2b</b>	64	90/10	91 (97)
3	3-Tol	<b>4-2c</b>	68	74/26	98 (97)
4	4-Tol	<b>4-2d</b>	93	81/19	91 (98)
5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4-2e</b>	76	83/17	97 (99)
6	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4-2f</b>	43	83/17	93 (95)
7	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4-2g</b>	63	86/14	95 (95)
8	2-furyl	<b>4-2h</b>	62	80/20	90 (92)
9	2-naphthyl	<b>4-2i</b>	76	78/22	93 (95)
10	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4-2j</b>	49	77/23	94 (93)
11	Pr	<b>4-2k</b>	29	50/50	-

a. Isolated yield. b. Determined by HPLC  
 c. Determined by HPLC with chiral column

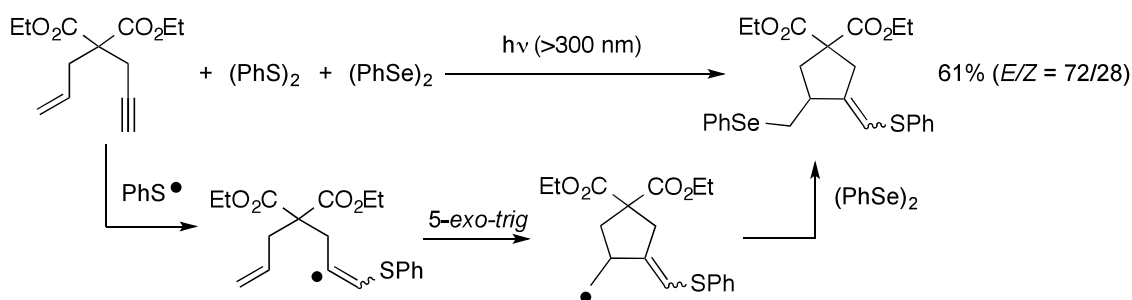
#### 2.4 反応機構の検討

反応機構の詳細を調べるために、光照射下での反応を溶媒を用いないで行った。エンイン体 **4-1a** とジメチルジスルフィドを光照射下で 5 時間反応させた (Scheme 4-3)。すると、得られたものは化合物 **4-2a** ではなく、メチルスルフィドが二つ付加した化合物 **4-3a** が 1:1 のジアステレオマー混合物として得られた。化合物 **4-3a** は中間体のビニルラジカルが分子間でジメチルジスルフィドと反応したものであると考えられた。



Scheme 4-3

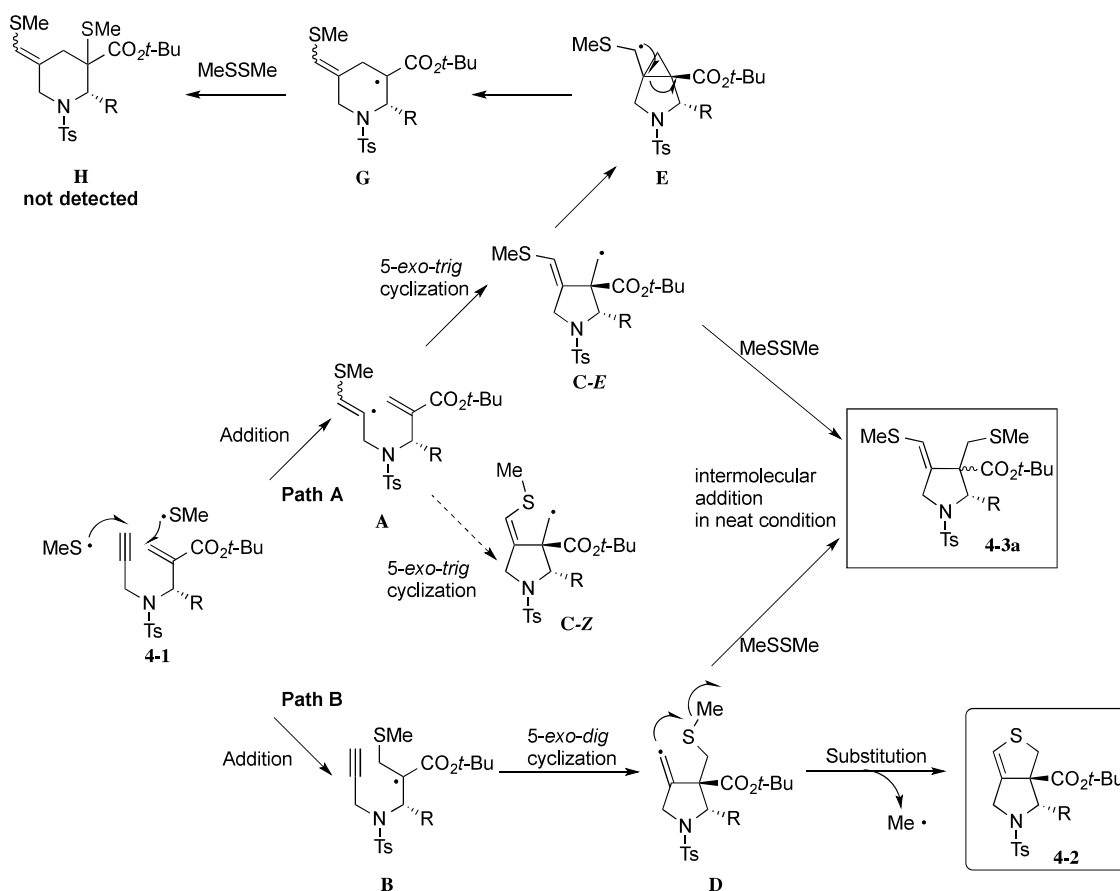
ケイ素のときと同様にジヒドロチオフェン及び付加体 **4-3a** への反応機構を以下のよ  
うに考察した(Scheme 4-5)。化合物 **4-1** への MeS ラジカルの付加はアルキンへの付加の  
Path A と不飽和エステルへの付加の Path B が考えられる。MeS ラジカルの付加によっ  
て得られるビニルラジカル A が 5-*exo-trig* 環化を経て、メチルラジカル C を与えると考  
えた。**C-Z** の生成を考えた場合、1998 年に Ogawa 及び Sonoda らが 1,6-エンイン体  
に対するジフェニルジスルフィドとジフェニルジセレニドの光照射化での反応において、  
*E* 体が選択的に生成することを報告している(Scheme 4-4)<sup>67</sup>。よって、メチルラジカル  
**C-Z** は生じにくいと考えられるため、**C-Z** からの  $S_{\text{H}}\text{i}$  反応のパスの可能性は低いといえ  
る。



Scheme 4-4

またアルキン側から付加反応が進行した場合、**C-E** 体由来と考えられる Neophyl 転  
位を経由したピペリジン環 **H** の生成も考えられる。しかし本反応では粗生成物の  $^1\text{H}$   
NMR からどちらの化合物も検出されなかった。従って、MeS ラジカルのアルキン末端  
への付加を第一段階とする Path A は、反応機構を推定する上で不十分であると考えた。

次に、PathB を考える。 $\alpha, \beta$ -不飽和エステル側への付加で生じる  $\alpha$ -カルボニルラジカル **B** は、アルキンへの *5-exo-dig* 環化反応が進行して、ビニルラジカル **D** を与える。副生成物として MeS ラジカルが付加したエキソメチレン体 **4-3** が得られたことから、 $\alpha$ -カルボニルラジカル **B** からビニルラジカル中間体 **D** への反応は可能であることが推測される。さらに、Path A の場合とは異なり、 $sp^3$ 炭素-ケイ素結合が自由に回転できることから中間体 **D** には *E/Z* 異性体の問題がない。よって、 $S_{Hi}$  反応による反応パスが示唆される。ビニルラジカル **D** が分子内の硫黄と  $S_{Hi}$  反応が進行してメチルラジカルを脱離させ、ジヒドロチオフェン **4-2** が得られたと考えられる。また、高濃度条件で反応を行った場合にビニルラジカル **D** 及びメチルラジカル **C-E** 体がジメチルジスルフィドと分子間で反応したと考えられる付加体 **4-3** が生成する。

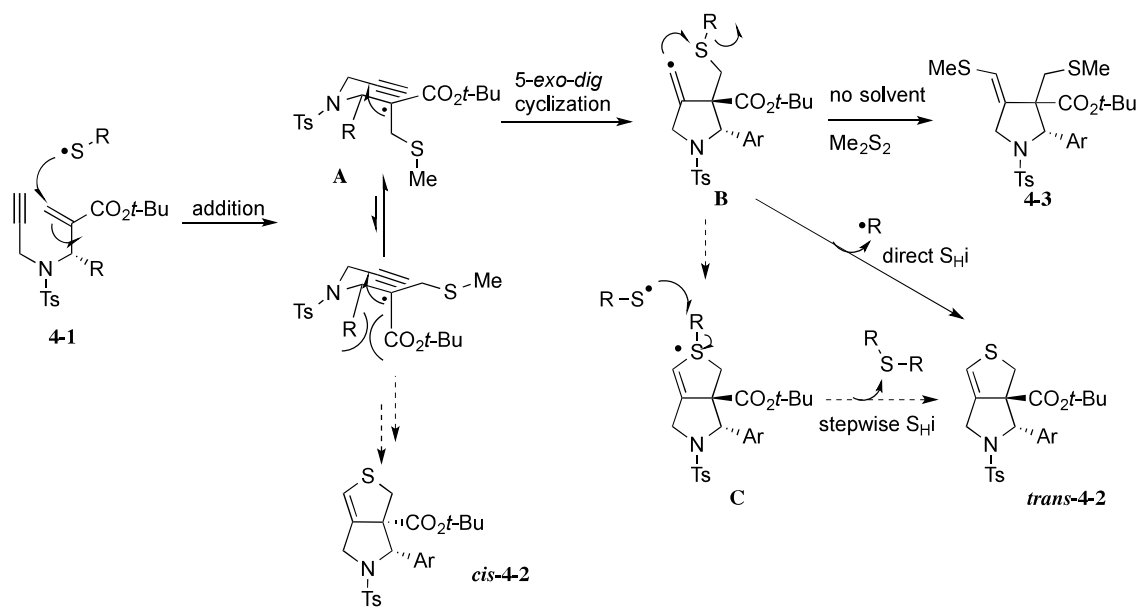


Scheme 4-5

チルラジカルが不飽和エステルから付加する反応機構を Scheme 4-6 に示した。チルラジカルがエンイン体 **4-1** の不飽和エステル炭素に付加してラジカル中間体 **A** を与える。ラジカル中間体 **A** はケイ素の時と同様に、Ar 基とエステル基の立体障害から *trans*



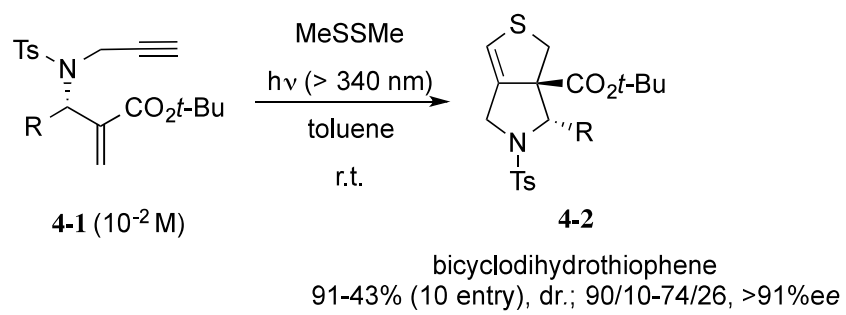
に優先して位置すると考えられる。ラジカル中間体 **A** が末端のアルキンを攻撃して中間体 **B** を生じる。中間体 **B** のビニルラジカルがメチルチオ基の硫黄原子を攻撃し分子内ラジカル置換反応して環化体 **4-2** を生成すると考えられる。このとき、以下の二つの反応機構が考えられる。一つはビニルラジカル **B** が硫黄原子を攻撃し、協奏的に **R** がメチルラジカルとして脱離する直接的  $S_{Hi}$  反応である。もう一つは中間体 **B** が硫黄原子を攻撃して、超原子価硫黄を有する中間体 **C** を生成し、ここから **R** が分子間的にチイルラジカルの攻撃を受けて、環化体 **4-2** に至る経路である。しかし、後者の反応経路で考えられている中間体 **C** から生成物 **4-2** を与えるため経路には、置換基 **R** 上（炭素原子上）でのラジカル的な置換反応である  $S_{H2}$  反応が起こる必要がある。しかし従来の知見では炭素原子上での直接的ラジカル置換反応は起こらないとされてきたので、後者の反応経路は起こりにくいものと考えられる<sup>68</sup>。よって、中間体 **B** から生成物 **4-2** への反応経路は中間体を経由しない直接的分子内ラジカル求核置換(直接的  $S_{Hi}$ )反応で進行することが強く示唆される。



Scheme 4-6

### 第3節 まとめ (第4章)

光学活性な 1,6-エンイン体とメチルチイルラジカルを反応させると、ラジカル置換反応を含むラジカルカスケード反応が進行して、二環性のジヒドロチオフェンが良好な収率と立体選択性で得ることを達成した(Scheme 4-7)。



**Scheme 4-7**

## 第5章 総括

我々は縮環したピロリジン化合物である8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格および3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格の立体選択的な合成方法の開発を試みた。

8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の合成においては、アミノ基とカルボニル炭素間の分子内還元的環化反応を用いた(第2章)。アミノ基は電子求引性部位に対して高い求核性を示す。そのため、反応は温和な条件で進行するが、アミノ基の反応性の高さから、分子内だけでなく分子間でも求核反応が進行する場合もある。しかし、分子内に水酸基などに対する官能基許容性が利点として挙げられる。我々はこの還元的環化反応を検討するにあたって、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を有する糖尿病薬として注目されている calystegine の合成に着手した。calystegine は多数のヒドロキシル基を有するノルトロパンアルカロイドの総称である。特徴としてはいずれの calystegine も架橋位にアミノ基を有していることが挙げられる。この炭素—窒素結合はアミノ基とカルボニル炭素を分子内に用意しておくことで可能であると考えられた。そこでまず炭素7員環の立体選択的な構築法を検討した。分子内に用意しておくべきアミノ基はニトロ基の還元によって得ることが可能である。そこでニトロメタンを用いた形式的な 1+6 環化反応を考えた。すなわち、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンとアルデヒドを持つビニルケトンアルデヒドに対して、ニトロメタンを作用させて nitro-Michael 付加反応と aldol 反応を用いた一段階もしくは段階的なシクロヘプタノン合成を検討した。出発原料として、L-(+)-酒石酸を用いてビニルアルコールを6段階で33%の収率で合成した。ビニルアルコールを酸化して得られる  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンに対して、ニトロメタンとテトラメチルグアニジン(TMG)を塩基として作用させて Michael 付加体を2段階で収率63%で得た。Michael 付加体の TBS 基を除去したニトロアルコールを酸化してアルデヒドに変換した後に、再び塩基として TMG を作用させてニトロアルドール反応を進行させて環化体を2段階で40%の収率で合成した。ニトロ基を二炭酸ジ-*tert*-ブチル共存下で接触水素化反応を行い *N*-Boc アミンに変換した。*N*-Boc アミンに塩酸を作用させた後に、塩基性イオン交換樹脂で処理して(+)-calystegine B<sub>4</sub>の全合成を総収率2% (14段階)で達成した。今回用いた7員環構築法は他の calystegine 類にも応用できると考えられるため、(+)-calystegine A<sub>3</sub>の合成も期待できる。

炭素—窒素結合の構築反応を達成したので、炭素—炭素結合の構築を伴ったピロリジン化合物の合成を検討した。炭素—炭素結合の構築を考えた場合、前述した電子環状反応では位置選択性の問題や、高価な遷移金属触媒を用いる必要がある。そこで我々はイオン反応とは異なる反応性を示すラジカル反応を検討した。ピロリジン化合物の合成に

において光学活性な 1,6-エンイン化合物を原料として用い、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  とラジカル開始剤として  $\text{Et}_3\text{B}$  を用いて空気存在下で反応させると、スズ原子上での分子内ラジカル置換反応( $\text{S}_{\text{H}}\text{i}$  反応)が高選択的に進行して、3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を有するピロリジノジヒドロスタノランが高収率かつ高選択的に得られた。 $\text{S}_{\text{H}}\text{i}$  反応は主に 14 族から 16 族元素上で進行するとされているため、同様の分子内ラジカル置換反応がスズよりも毒性の低いケイ素原子上や、16 族元素の硫黄原子上でも進行するかどうかを検討した (第三章、第四章)。

ケイ素原子上での反応は、光学活性な 1,6-エンイン体に対して、トリストリメチルシリルシランと  $\text{Et}_3\text{B}$  (1.0 M in Hexane) を空気存在下で反応させると光学活性なピロリジノジヒドロシロールが良好な収率(52-76%)と立体選択性(71:29-84:16)で得られた。得られたピロリジノジヒドロシロールは機能性材料への展開や、1,2-ジハロゲン化アリールとパラジウム触媒を用いた檜山クロスカップリング反応を用いて生物活性物質であるベンゾ[*f*]イソインドール誘導体への変換は更なる条件検討によって可能であると考えられる。

硫黄原子上での反応は光学活性な 1,6-エンイン体に対してトルエン中で  $\text{MeSSMe}$  を 340 nm 以上の波長の光照射の反応条件で光学活性なピロリジノジヒドロチオフエンが良好な収率(43-91%)と立体選択性(74:26-90:10)で得られた。硫黄原子上での  $\text{S}_{\text{H}}\text{i}$  反応において  $\text{MeSSMe}$  を用いた場合には  $\text{Me}$  ラジカルが脱離することで目的のピロリジノジヒドロチオフエンを得る反応であった。さらに、第 3 及び 4 章で紹介した  $\text{S}_{\text{H}}\text{i}$  反応は今回検討しきれなかつた他のヘテロ原子上でも進行することが示唆されるため、新たな 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を有する化合物への展開も期待できる。

第6章 関連論文

- (1) 著者氏名 : Akio Kamimura,\* **Koichiro Miyazaki**, Shuzo Suzuki, Shingo Ishikawa, and Hidemitsu Uno

論文題目 : Total synthesis of ent-calystegine B4 via nitro-Michael/aldol reaction

学術雑誌名 : Organic & Biomolecular Chemistry

巻、号、頁 : 10 巻、4362 — 4366 頁

発行年月 : 平成 24 年 4 月発行

(本文との関連 : 第二章に関連)

- (2) 著者氏名 : **Koichiro Miyazaki**, Yu Yamane, Ryuichiro Yo, Hidemitsu Uno, and Akio Kamimura\*

論文題目 : Preparation of optically active bicyclodihydrosiloles by radical cascade reaction

学術雑誌名 : Beilstein Journal of Organic Chemistry

巻、号、頁 : 9 巻、1326 — 1332 頁

発行年月 : 平成 25 年 4 月発行

(本文との関連 : 第三章に関連)

- (3) 著者氏名 : Akio Kamimura,\* **Koichiro Miyazaki**, Yu Yamane, Ryuichiro Yo, Shingo Ishikawa, Hidemitsu Uno, and Michinori Sumimoto

論文題目 : A Radical Cascade Cyclization to Prepare Dihydrothiophenes Induced by Thiyl Radicals as Sulfur Biradical Equivalents

学術雑誌名 : Journal of Organic Chemistry

巻、号、頁 : 78 巻、7816 — 7822 頁

発行年月 : 平成 25 年 7 月発行

(本文との関連 : 第四章に関連)

## 第7章 実験の部

### 使用した機器

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは、日本電子 DELTA-500 (500 MHz)核磁気共鳴測定装置で測定した。溶媒として重クロロホルムを用い、クロロホルム(7.26 ppm)を基準とした。

<sup>13</sup>C-NMR スペクトルは、日本電子 DELTA-500(126 MHz)核磁気共鳴測定装置で測定し、77.1 ppm を標準とした。

フラッシュカラムクロマトグラフィーにはワコーゲル C-300 を用いて行った。

HPLC は、JASCO HPLC systems (PU-2089 plus)を用い、SHIMADZU DIODE ARRAY DETECTOR で測定した。カラムには TOSOH, TSKgel ODS-80<sup>TM</sup> (46 x 150 mm)を用い、移動相には MeOH/H<sub>2</sub>O を使用した。

キラル HPLC は、JASCO HPLC systems (PU-2089 plus; detector, UV-2075 plus)を用い、カラムには ChiralPak IC、ChiralPak ID、ChiralPak AD、YMC Chiral Cellulose-C、YMC Chiral Amylose-C を用い、移動相には Hexane/*i*-PrOH を使用した。

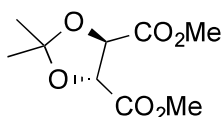
試薬は、特に表記しない限り、市販品をそのまま使用した。

Dess-Martin ペルヨージナンは合成したものを使用した<sup>69</sup>。

反応溶媒の塩化メチレンは水素化カルシウム上で、トルエンはナトリウム上で蒸留したものを直ちに使用した。乾燥 THF は関東化学製の安定剤無添加を用いた。

### (4R,5R)-dimethyl 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylate **2-2**の合成

500 mL三口丸底フラスコにジオール**2-1** (114.5 g, 0.643 mol)、クロロホルム (350 mL)、2,2-ジメトキシプロパン (81.47 g, 0.785 mol)、パラトルエンスルホン酸一水和物(1.227 g, 6.45 mmol)を加えた。モレキュラーシーブス4Åを加えたSoxhlet抽出器を用いて、加熱還流下5時間攪拌した。室温まで冷却し、炭酸カリウム (1.271 g) を加えた。ろ過し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧留去してアセタール**2-2**を収量118.8 g、収率88%で得た。



R<sub>f</sub> = 0.74 (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1)

無色透明液体

[α]<sub>D</sub> -37.46 (c 1.34, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.81 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 1.49 (s, 6H).

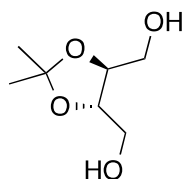
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.0, 113.8, 52.7, 26.3.

IR (neat) 2995, 1743, 1207, 1109 cm<sup>-1</sup>

ESI HRMS calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>6</sub> [M + Na]<sup>+</sup> *m/z* 241.0691, found *m/z* 241.0688.

### ((4S,5S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)dimethanol **2-3**の合成

窒素雰囲気下、100 mL三口丸底フラスコに水素化アルミニウムリチウム (5.693 g, 150 mmol)、乾燥THF (40 mL) を加えた。0 °C下、ジエステル**2-2** (10.91 g, 50 mmol)を乾燥THFに溶解し、滴下ロートを用いてゆっくり滴下した。滴下終了後、加熱還流下3時間攪拌した。0 °Cに冷却し、NN3N法を用いクエンチした。THF (50 mL) を加え加熱還流下3時間攪拌した。室温に昇温し、アスピレーターを用い吸引濾過、残渣をジエチルエーテルを用い洗浄した。濾液に無水硫酸ナトリウムを加え乾燥させ、濾過し、エバポレーター及び真空ポンプを用いて溶媒を減圧留去した。真空蒸留によって精製し、ジオール**2-3**を収量6.130 g、収率75%で得た。



R<sub>f</sub> = 0.14 (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1)

薄黄色透明液体

$[\alpha]_D +1.86$  (c 2.58,  $\text{CHCl}_3$ )

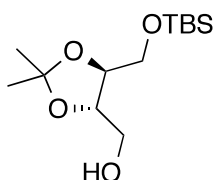
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.16 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.70 (ddd,  $J = 11.5, 7.6, 3.4$  Hz, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.57 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.3, 78.4, 62.2, 26.9

IR (neat) 3200-3600, 2987, 1045  $\text{cm}^{-1}$

1-((4S,5S)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-en-1-ol **2-4**の合成

窒素雰囲気下、500 mL三口丸底フラスコに水素化ナトリウム (40%オイル) (2.365 g, 59.13 mmol) を加え、ヘキサン (50 mL x 3) を用いデカンテーションした。真空ポンプを用い、ヘキサンを留去した。0 °C下、シクロペンチルメチルエーテル (CPME) (200 mL) を加えた。ジオール**3** (8.190 g, 53.20 mmol) のCPME溶液を滴下ロートを用い、ゆっくり滴下した。0 °Cで10分攪拌し、TBSCl (8.018 g, 53.20 mmol) をCPMEに溶解しゆっくり滴下した。0 °Cで10分攪拌し、室温で3時間攪拌した。0 °C下、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) をゆっくり加えた。エバポレーターを用いて溶媒を留去した。酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=50:1, 30:1, 10:1) を行うことでモノシリル体**2-4**を収量11.40 g、収率82%で得た。



Rf = 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル=4:1)

無色透明液体

$[\alpha]_D +16.90$  (c 1.28,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.06 - 3.74 (m, 3H), 3.76 - 3.51 (m, 3H), 2.79 - 2.58 (m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.36(s, 3H), 0.86(s, 9H), 0.04(s, 3H), 0.03(s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.1, 80.1, 78.0, 63.7, 62.7, 27.0, 26.9, 25.8, 18.3, -5.6, -5.6.

IR (neat) 3200 - 3600, 1371, 1251, 1080  $\text{cm}^{-1}$ .

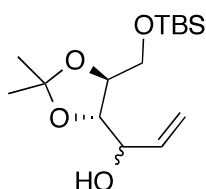
ESI HRMS calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{Si}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$   $m/z$  276.1757, found  $m/z$  277.1835.

1-((4S,5S)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-en-1



## -ol 2-6の合成

窒素雰囲気下、500 mL二口丸底フラスコに乾燥塩化メチレン(300 mL)を加え、 $-56\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下で塩化オキサリル (12.50 mL, 145.95 mmol) をゆっくり加えた。20分攪拌後、ジメチルスルホキシド (DMSO) (10.00 mL, 140.79 mmol) をゆっくり加えた。30分攪拌後、モノシリル体 **2-4** (29.78 g, 107.74 mmol) の乾燥塩化メチレン溶液をゆっくり加えた。30分攪拌し、トリエチルアミン (34.00 mL, 243.94 mmol) をゆっくり加えた。 $-56\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下で30分攪拌、室温に昇温し4時間攪拌した。 $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) をゆっくり加えクエンチした。水相を塩化メチレン (150 mL x 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧留去し、粗生成物アルデヒド**2-5** (33.84 g)を得た。窒素雰囲気下、1 L三口丸底フラスコに粗生成物 (33.76 g)、乾燥THF溶液 (350 mL) を加え、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下で臭化メチルマグネシウム-THF溶液 (1.0 mol/L in THF, 140 mL, 140 mmol)を加えた。室温に昇温し60時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (120 mL) を加え、10分間攪拌した。水相を酢酸エチル (150 mL x 3) で抽出した。有機相を水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=15:1, 10:1) を行うことでアリルアルコール**2-6**を収量18.05 g、収率55%で得た。



$R_f = 0.55$  (ヘキサン：酢酸エチル = 4:1)

黄色透明液体

$[\alpha]_D^{20} +24.20$  (c 0.99,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.93 (ddd,  $J = 16.5, 10.4, 5.7$  Hz, 1H), 5.41 (dt,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H for major isomer), 5.39 (dt,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H for major isomer), 5.26 (dt,  $J = 10.6, 1.5$  Hz, 1H), 4.25–4.18 (m, 1H), 4.01–3.94 (m, 1H), 3.82 (ddd,  $J = 17.1, 9.7, 3.7$  Hz, 2H), 3.74–3.66 (m, 1H), 3.12 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H for major isomer), 2.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H for major isomer), 1.42 (s, 3H for minor isomer), 1.41 (s, 3H for major isomer), 1.40 (s, 3H for minor isomer), 1.39 (s, 3H for major isomer), 0.91 (s, 9H for major isomer), 0.90 (s, 9H for minor isomer), 0.10 (s, 6H for major isomer), 0.08 (s, 6H for minor isomer).

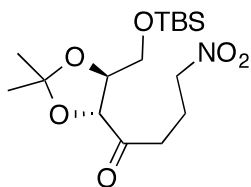
$^{13}\text{C NMR}$  (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.3, 136.6, 116.9, 116.7, 111.7, 109.5, 81.9, 81.6, 78.8, 77.3, 72.8, 71.9, 64.1, 63.8, 27.1, 27.0, 26.9, 26.8, 25.9, 18.4, 18.3,  $-5.5, -5.6$ .

IR (neat) 3600-3200, 1701, 1371, 1217, 1051  $\text{cm}^{-1}$

ESI HRMS calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{Si}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$   $m/z$  303.1990, found  $m/z$  303.1992.

1-((4R,5S)-5-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-nitrobutan-1-oneの**2-8**合成

100 mLナスフラスコにアリルアルコール**2-6** (1.507 g, 5.00 mmol)、塩化メチレン (50 mL) を加え攪拌した。DMP (3.180 g, 7.50 mmol) を加え、室温で0.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (55 mL) にチオ硫酸ナトリウム (12.0 g) を溶かしたものを加え、0.5時間攪拌した。水相をジエチルエーテル (50 mL x 3) で抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後に溶媒を減圧留去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1) を行うことで $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン**2-7**を92% (1.378 g, 4.59 mmol) の収率で得た。50 mLナスフラスコに $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン**2-7** (1.378 g, 4.59 mmol)、DMF (3 mL)、ニトロメタン (1.58 mL, 22.9 mmol) を加えた。テトラメチルグアニジン (0.1 g, 0.87 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え10分間攪拌した。水相をジエチルエーテル (50 mL x 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後に溶媒を減圧留去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30:1, 10:1, 5:1)を行うことでMichael付加体**2-8**を収量1.141 g、収率69%で得た。



$R_f = 0.28$  (ヘキサン : 酢酸エチル = 9:1)

橙色透明粘性液体

$[\alpha]_D^{25} +31.83$  (c 0.98,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.44 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.02 (dt,  $J = 7.4, 3.6$  Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 11.3, 3.5$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 11.3, 3.8$  Hz, 1H), 2.83 (dt,  $J = 19.7, 6.8$  Hz, 1H), 2.27 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

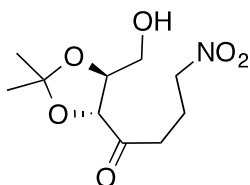
$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.8, 111.0, 81.1, 78.9, 74.5, 62.8, 34.9, 26.8, 26.4, 25.9, 25.7, 20.6, -3.6, -5.5.

IR (neat) 2929, 1722, 1554, 1373  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Si}$ : C, 53.16; H, 8.64; N, 3.87. Found: C, 53.32; H, 8.71; N, 3.89.

1-((4R,5S)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-nitrobutan-1-one **2-9**の合成

50 mLナスフラスコにMichael付加体**2-8** (688.8 mg, 1.90 mmol)、乾燥THF (0.6 mL)、水 (0.6 mL) を加え攪拌した。酢酸 (1.8 mL) を加え40 °C下で14時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、10分攪拌した後、THFを減圧留去した。水相を塩化メチレン (50 mL x 3) で抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)、飽和食塩水(30 mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後に溶媒を減圧留去した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10:1, 5:1, 1:1)を行うことでアルコール**2-9**を収量292.2 mg、収率62%で得た。



Rf = 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1)

薄黄色透明粘性液体

$[\alpha]_D^{25} +21.24$  (c 1.07, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (dt, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 12.0, 4.4, 3.4 Hz, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 13.4, 8.6, 3.8 Hz, 1H), 2.92 (dt, *J* = 18.3, 6.3 Hz, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.38 - 2.18 (m, 2H), 1.95 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.1, 110.8, 81.0, 78.1, 74.2, 61.9, 34.9, 26.5, 25.9, 20.3.

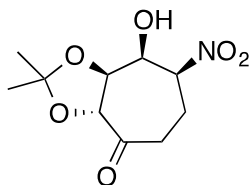
IR (neat) 3600-3200, 2924, 1717, 1552, 1373, 1091 cm<sup>-1</sup>

ESI HRMS calcd for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>: C, 48.58; H, 6.93; N, 5.67. Found: C, 48.30; H, 6.95; N, 5.41.

(3aR,7S,8S,8aS)-8-hydroxy-2,2-dimethyl-7-nitrotetrahydro-3aH-cyclohepta[d][1,3]dioxol-4(5H)-one **2-11**の合成

50 mLナスフラスコにアルコール**2-9** (211.6 mg, 1.31 mmol)、塩化メチレン (16 mL) を加え攪拌した。DMP (556.8 mg, 1.31 mmol) を加え、室温で0.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (11 mL) にチオ硫酸ナトリウム (2.2 g) を溶かしたものを加え、0.5時間攪拌した。水相をジエチルエーテル (30 mL x 3) で抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した後に溶媒を減圧留去した。粗生成物としてアルデヒド**2-10**を収量0.222 gで得た。1 Lナスフラスコに粗生成物であるアルデヒド**2-10** (221.5 mg)、DMF (400 mL) を

加えた。テトラメチルグアニジン(1 drop)を加え、室温で48時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10:1, 5:1, 0:1)を行うことで環化体**2-11**を収量86.2 mg、収率40% (2段階) で得た。



Rf = 0.11 (ヘキサン : 酢酸エチル= 1:1)

白色固体

mp 128-129 °C

$[\alpha]_D^{25} +53.58$  (c 1.18, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.14 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.08 - 5.05 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 19.5, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 14.3, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 16.3, 10.4, 2.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

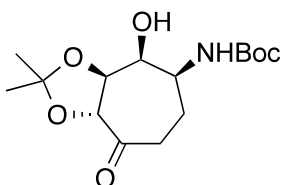
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.4, 111.8, 86.3, 78.1, 68.2, 37.7, 26.7, 26.6, 18.9, 0.1.

IR (neat) 3500-3200, 2985, 1722, 1556, 1357, 1165, 1084 cm<sup>-1</sup>

Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>: C, 48.96; H, 6.17; N, 5.71. Found: C, 49.00; H, 6.22; N, 5.68.

*tert*-butyl((3*aS*,4*S*,5*S*,8*aR*)-4-hydroxy-2,2-dimethyl-8-oxohexahydro-3*aH*-cyclohepta[*d*][1,3]dioxol-5-yl)carbamate **2-13**の合成

窒素雰囲気下、金属オートクレーブに10%パラジウムチャコール (98.6 mg)、環化体**2-11** (96.4 mg 0.39 mmol)、乾燥THF (17 mL)、(Boc)<sub>2</sub>O (0.441 g, 2.02 mmol)を加えた。水素加圧充填下(5.0 MPa)で16時間攪拌した。ハイフロスーパーセルを用いて吸引濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10:1, 5:1, 1:1)を行うことでアミン保護体**2-13**を収量103.7 mg、収率84%で得た。



白色固体

mp 186-187 °C

$[\alpha]_D^{25} -38.76$  (c 0.78, CHCl<sub>3</sub>)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.90 (dd,  $J = 10.0, 1.5$  Hz, 1H), 3.68 (t,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.65 (ddd,  $J = 20.0, 5.9, 2.1$  Hz, 1H), 2.44 (ddd,  $J = 19.7, 13.2, 2.5$  Hz, 1H), 2.25 (dd,  $J = 25.5, 12.4$  Hz, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 12H).

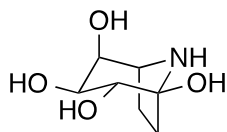
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.6, 155.1, 110.9, 80.0, 78.4, 77.8, 69.0, 52.6, 38.9, 28.5, 26.9, 26.5, 23.3.

IR (neat) 3500-3400, 2980, 1714, 1697, 1494, 1163  $\text{cm}^{-1}$

Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ : C, 57.13; H, 7.99; N, 4.44. Found: C, 57.15; H, 7.93; N, 4.26.

#### (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-1,2,3,4-tetraol ((+)-calystegine B<sub>4</sub>)の合成

窒素雰囲気下、30 mLナスフラスコにアミン保護体**2-13** (44.1 mg, 0.14 mmol)、乾燥THFを加え、攪拌した。12N塩酸を加え、室温下3時間攪拌した。室温下で溶媒を減圧留去し、塩酸塩を得た。塩酸塩をメタノール (3 mL) に溶かし、塩基性イオン交換樹脂DOWEX SBR-Pを用いて濾過し、濾液の溶媒を室温下で減圧留去し、(+)-calystegine B<sub>4</sub>を収量11.6 mg、収率50% (2段階)で得た。



無色透明粘性液体

$[\alpha]_D +81.21$  (c 0.39,  $\text{H}_2\text{O}$ )

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$

3.74 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.36 (dd,  $J = 7.8, 3.0$  Hz, 1H), 2.15–2.00 (m, 1H), 2.00–1.91 (m, 1H), 1.54–1.39 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  92.4, 79.4, 74.7, 73.7, 59.0, 29.6, 24.9.

ESI HRMS calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$   $m/z$  176.0923, found  $m/z$  176.0926.

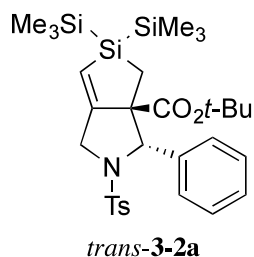
#### (3*S*)-*tert*-butyl 3-phenyl-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo

#### [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate **3-2a** の合成 (Table 3-1, entry 2)

窒素雰囲気下、室温にて 50 mL 二口ナスフラスコにエンイン体 **3-1a** (126.5 mg, 0.298 mmol)、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (0.10 mL, 0.326 mmol)、AIBN (51.5 mg, 0.326 mmol)、トルエン (30 mL)を加え、70 分間加熱還流を行った。室温にて放冷後、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン-酢酸エチル = 15/1 then 10/1, v/v)にて精製し、ジヒドロシロール **3-2a** を収量 68.7 mg (0.115 mmol)、収

率 39% で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 69/31 であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-phenyl-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-Hexahydro silolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate (*trans*-**3-2a**)



White solid

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 3H), 7.24–7.07 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.42 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 0.50 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 0.07 (s, 9H), -0.20 (s, 9H).

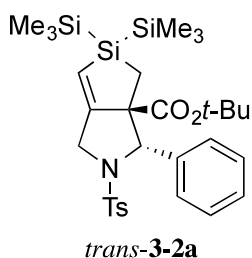
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9, 157.6, 142.6, 138.6, 137.1, 129.1 (2C), 128.3 (br, 4C), 127.5, 127.0 (2C), 124.2, 82.3, 71.1, 69.7, 50.5, 28.0 (3C), 21.5, 12.2, -0.3 (3C), -0.9 (3C).

トリエチルボランを用いたジヒドロシロール **3-2** の合成 (Table 3-2)

(3*S*)-*tert*-butyl 3-phenyl-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate **3-2a** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 50 mL 二口ナスフラスコにエンイン体 **3-1a** (85 mg, 0.200 mmol)、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH (0.07 mL, 0.228 mmol)、Et<sub>3</sub>B (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)、トルエン (20 mL) を加え、空気 (25 mL) をバブリングした。15 分間攪拌を行った後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 15/1 then 10/1, v/v) にて精製し、ジヒドロシロール **3-2a** を収量 70.2 mg (0.117 mmol)、収率 58% で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 80/20 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は 95% ee であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-phenyl-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-Hexahydro silolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate (*trans*-**3-2a**)



White solid

mp: 144-145 °C

$[\alpha]_D -31.3$  (*c* 0.68, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  10.0 min (major)

$t_R$  11.6 min (minor)

95% ee

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 3H), 7.24–7.07 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.42 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 0.50 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 0.07 (s, 9H), -0.20 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.9, 157.6, 142.6, 138.6, 137.1, 129.1 (2C), 128.3 (br, 4C), 127.5, 127.0 (2C), 124.2, 82.3, 71.1, 69.7, 50.5, 28.0 (3C), 21.5, 12.2, -0.3 (3C), -0.9 (3C).

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 622.2282, calcd for C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NNaO<sub>4</sub>SSi<sub>3</sub>, 622.2275.

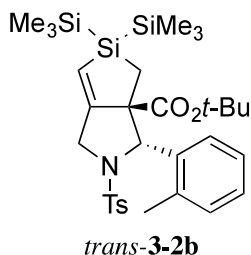
(3*S*)-*tert*-Butyl 3-(*o*-tolyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo

[3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate **3-2b** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 100 mL ニロナスフラスコにエンイン体 **3-1b** (218.2 mg, 0.496 mmol)、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH (0.18 mL, 0.228 mmol)、Et<sub>3</sub>B (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)、トルエン (20 mL)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。420 分間攪拌を行った後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 15/1 , 10/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒロドシロール **3-2b** を収量 183.3 mg (0.299 mmol)、収率 60%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3a*S*-*trans*/3*S*,3a*R*-*cis* = 84/16 であった。

(3*S*,3a*S*)- *tert*-Butyl 3-(*o*-tolyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydro

silolo [3,4-c] pyrrole-3a-carboxylate (*trans*-**3-2b**)



Brown solid

mp: 49-50 °C

$[\alpha]_D -53.3$  (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

Not determined

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12–7.00 (m, 5H), 6.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.41 (dd, *J* = 12.9, 2.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 12.7, 1.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 0.46 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 0.06 (s, 9H), -0.24 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1, 157.4, 142.8, 137.1, 137.0, 136.3, 129.9, 129.2 (2C), 127.3, 127.1 (2C), 126.7, 126.3, 124.6, 82.2, 70.8, 65.6, 50.5, 28.0 (3C), 21.5, 19.9, 11.7, -0.3 (3C), -1.0 (3C).

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 636.2409, calcd for C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NNaO<sub>4</sub>SSi<sub>3</sub>, 636.2431.

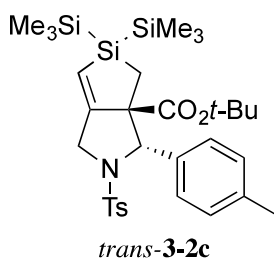
(3*S*)-*tert*-Butyl 3-(*p*-tolyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo

[3,4-c] pyrrole-3a-carboxylate **3-2c** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 50 mL 二ロナスフラスコにエンイン体 **3-1c** (83.7 mg, 0.191 mmol)、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH (0.07 mL, 0.228 mmol)、Et<sub>3</sub>B (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)、トルエン (20 mL)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。20 分間攪拌を行った後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 20/1, v/v)にて精製し、ジヒロドシロール **3-2c** を収量 62.3 mg (0.102 mmol)、収率 53%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 91/9 であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-(*p*-tolyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydro  
silolo [3,4-c] pyrrole-3a-carboxylate (*trans*-**3-2c**)





Colorless oil

$[\alpha]_D -81.6$  ( $c$  0.49,  $\text{CHCl}_3$ )

Chiral HPLC analysis

Not determined

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.00–6.61 (m, 4H), 5.85 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.12 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 0.53 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 0.06 (s, 9H), -0.20 (s, 9H).

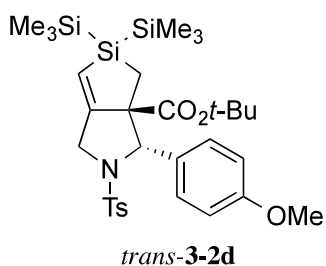
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.0, 157.7, 142.6, 137.2, 137.1, 135.6, 129.1 (2C), 129.0 (br, 4C), 127.1 (2C), 124.1, 82.1, 71.1, 69.5, 50.5, 28.0 (3C), 21.5, 21.1, 12.1, -0.3 (3C), -1.0 (3C).

HRMS–ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  636.2431, calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NNaO}_4\text{SSi}_3$ , 636.2431.

(3*S*)-*tert*-Butyl 3-(4-methoxyphenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate **3-2d** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 50 mL ニロナスフラスコにエンイン体 **3-1d** (90.9 mg, 0.200 mmol)、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (0.07 mL, 0.228 mmol)、 $\text{Et}_3\text{B}$  (1.0 M ヘキサン溶液, 0.80 mL, 0.80 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。60 分間攪拌を行った後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 30/1 then 20/1, v/v)にて精製し、ジヒドロシロール **3-2d** を収量 52.7 mg (0.080 mmol)、収率 42%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 86/14 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は 97% ee であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-(4-methoxyphenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate (*trans*-**3-2d**)



White solid

mp: 144-145 °C

$[\alpha]_D -84.3$  (*c* 0.77, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  12.9 min (major)

$t_R$  15.9 min (minor)

97% ee

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.83–6.42 (m, 4H), 5.84 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 12.9, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 13.8, 0.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.13 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 0.54 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 0.06 (s, 9H), –0.18 (s, 9H).

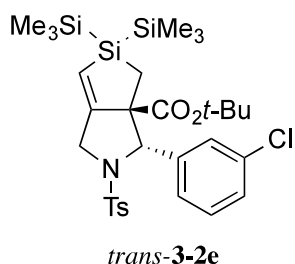
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.0, 159.0, 157.7, 142.5, 137.1, 130.9, 129.1 (2C), 128.7 (br, 2C), 127.1 (2C), 124.1, 113.8 (br, 2C), 82.2, 71.2, 69.3, 55.4, 50.4, 28.0 (3C), 21.5, 12.1, –0.3 (3C), –0.9 (3C)

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 652.2377, calcd for C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NNaO<sub>5</sub>SSi<sub>3</sub>, 652.2381.

(3*S*)-*tert*-Buty 3-(3-chlorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate **3-2e** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 50 mL ニロナスフラスコにエンイン体 **3-1e** (94.0 mg, 0.205 mmol)、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH (0.07 mL, 0.228 mmol)、Et<sub>3</sub>B (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。20 分間攪拌を行った後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 20/1 then 15/1, v/v)にて精製し、ジヒドロシロール **3-2e** を収量 54.2 mg (0.0855 mmol)、収率 42%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 71/29 であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-(4-methoxyphenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate (*trans*-**3-2d**)



Color:ess oil

$[\alpha]_D -54.1$  (*c* 0.68, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

Not determined

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.02–6.08 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.17 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 0.44 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 0.07 (s, 9H), -0.19 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

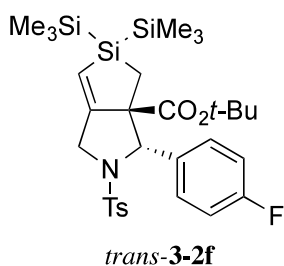
173.5, 156.9, 143.1, 140.6 (br), 136.8, 134.4 (br), 129.5, 129.3 (br, 3C), 127.7, 126.8 (br, 3C), 124.9, 82.5, 71.0, 69.0, 50.5, 28.0 (3C), 21.5, 12.1, -0.3 (3C), -1.1 (3C).

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 656.1901, calcd for C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>ClNNaO<sub>4</sub>SSi<sub>3</sub>, 656.1885.

(3*S*)-*tert*-Buty 3-(4-fluorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate **3-2f** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 50 mL ニロナスフラスコにエンイン体 **3-1f** (87.8 mg, 0.198 mmol)、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH (0.07 mL, 0.228 mmol)、Et<sub>3</sub>B (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。60 分間攪拌を行った後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 30/1 then 20/1, v/v)にて精製し、ジヒドロシロール **3-2f** を収量 74.6 mg (0.121 mmol)、収率 61%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 80/20 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は 97% ee であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-(4-fluorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo[3,4-*c*]pyrrole-3*a*-carboxylate (*trans*-**3-2f**)



Colorless oil

$[\alpha]_D -21.2$  ( $c$  0.52,  $\text{CHCl}_3$ )

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  8.1 min (major)

$t_R$  9.9 min (minor)

95% ee

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.98–6.62 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.40 (dd,  $J = 12.9, 2.2$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 12.9, 1.3$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.14 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 0.46 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 0.07 (s, 9H), –0.19 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7, 162.2 (d,  $J = 245.9$  Hz), 157.2, 142.9, 137.0, 134.7 (2C, d,  $J = 3.3$  Hz), 129.2 (2C), 128.0, 127.0 (2C), 124.6, 115.3 (br, 2C), 82.4, 71.1, 68.9, 50.4, 28.0 (3C), 21.5, 12.2, –0.3 (3C), –1.0(3C).

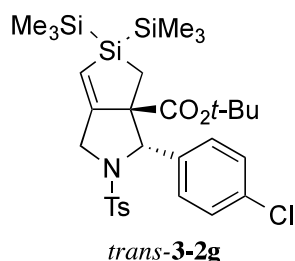
HRMS–ESI (positive mode;  $M + \text{Na}$ )  $m/z$  640.2182, calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{FNNaO}_4\text{SSi}_3$ , 640.2181.

(3*S*)-*tert*-Butyl 3-(4-chlorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexa

hydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate **3-2g** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 50 mL 二口ナスフラスコにエンイン体 **3-1g** (92.4 mg, 0.201 mmol)、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (0.07 mL, 0.228 mmol)、 $\text{Et}_3\text{B}$  (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。15 分間攪拌を行った後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 30/1 then 20/1, v/v)にて精製し、ジヒドロシロール **3-2g** を収量 65.4 mg (0.103 mmol)、収率 51%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3a*S*-*trans*/3*S*,3a*R*-*cis* = 81/19 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は 90% ee であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-(4-chlorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate (*trans*-**3-2g**)



Colorless oil

$[\alpha]_D -51.5$  (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  8.0 min (major)

$t_R$  9.8 min (minor)

90% ee.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18–6.42 (br, 4H), 5.87 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 13.3, 1.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.14 (dd, *J* = 15.0, 1.0 Hz, 1H), 0.46 (dd, *J* = 14.8, 1.0 Hz, 1H), 0.06 (s, 9H), -0.19 (s, 9H)

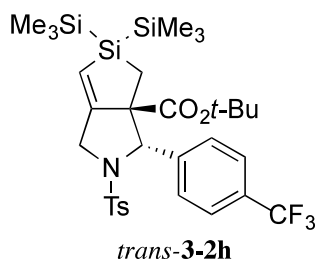
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.6, 157.0, 143.0, 137.4, 136.9, 133.4, 129.3 (2C), 128.4 (br, 4C), 127.0 (2C), 124.8, 82.4, 71.0, 68.9, 50.4, 28.0 (3C), 21.5, 12.2, -0.3 (3C), -1.0 (3C)

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 656.1898, calcd for C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>ClNNaO<sub>4</sub>SSi<sub>3</sub>, 656.1885.

(3*S*)-*tert*-Butyl 2-tosyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo[3,4-*c*]pyrrole-3*a*-carboxylate **3-2h** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 50 mL ニロナスフラスコにエンイン体 **3-1f** (95 mg, 0.201 mmol)、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH (0.07 mL, 0.228 mmol)、Et<sub>3</sub>B (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。15 分間攪拌を行った後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 30/1, 25/1 then 20/1, v/v)にて精製し、ジヒドロシロール **3-2h** を収量 70.8 mg (0.103 mmol)、収率 53%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 80/20 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は 68% ee であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo[3,4-*c*]pyrrole-3*a*-carboxylate (*trans*-**3-2h**)



Colorless oil

$[\alpha]_D - 33.6$  (*c* 0.28, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 0.90 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  7.0 min (major)

$t_R$  8.4 min (minor)

68% ee.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70–7.27 (m, 4H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 0.38 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 0.07 (s, 9H), -0.23 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.4, 156.7, 143.1, 142.8, 136.9, 130.0, 129.7 (q, *J* = 32.4 Hz), 129.3 (2C), 127.5 (q, *J* = 134.2 Hz), 126.9 (2C), 125.2 (br, 2C), 125.1, 124.5, 82.6, 71.0, 68.9, 50.6, 28.0 (3C), 21.4, 12.2, -0.3 (3C), -1.1 (3C).

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 690.2168, calcd for C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>4</sub>SSi<sub>3</sub>, 690.2149.

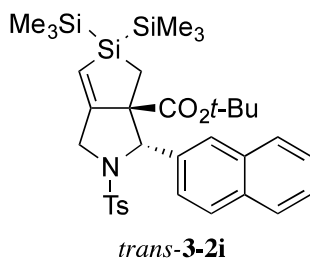
(3*S*)-*tert*-Butyl 3-(naphthalen-2-yl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate **3-2i** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 50 mL ニロナスフラスコにエンイン体 **3-1j** (95 mg, 0.215 mmol)、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH (0.06 mL, 0.195 mmol)、Et<sub>3</sub>B (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。10 分間攪拌を行った後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 20/1, v/v)にて精製し、ジヒドロシロール **3-2j** を収量 71.0 mg (0.109 mmol)、収率 56% で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は

3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 81/19 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は 99% ee であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl

3-(naphthalen-2-yl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo[3,4-*c*]pyrrole-3*a*-carboxylate (*trans*-**3-2i**)



White solid

mp: 150-151 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -100.5 (*c* 0.68, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

*t*<sub>R</sub> 10.5 min (major)

*t*<sub>R</sub> 12.5 min (minor)

99% ee.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80–7.68 (m, 1H), 7.48–7.34 (m, 2H), 7.99–7.04 (br, 6H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.19 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 0.52 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 0.06 (s, 9H), -0.15 to -0.60 (br, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.9, 157.6 (br), 150.3 (br), 142.6, 137.0, 135.6 (br), 133.1, 132.8 (br), 129.0 (2C), 128.1, 127.5 (2C), 126.9, 125.9 (br, 3C), 124.4 (br, 2C), 82.4, 71.2, 69.8, 50.7, 28.1 (3C), 21.3, 12.3, -0.3 (3C), -1.1 (3C).

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 672.2453, calcd for C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>NNaO<sub>4</sub>SSi<sub>3</sub>, 672.2431.

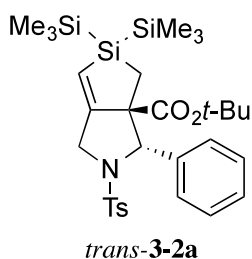
高濃度条件でのラジカルカスケード反応の検討(**Table 3-3**)

(3*S*)-*tert*-butyl 3-phenyl-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*]pyrrole-3*a*-carboxylate **3-2a** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 10 mL ニロナスプラスチックにエンイン体 **3-1a** (85 mg, 0.200

mmol)、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH (0.07 mL, 0.228 mmol)、Et<sub>3</sub>B (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。15 分間攪拌を行った後に、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 30/1, 25/1 then 20/1, v/v)および GPC にて精製し、ジヒドロシロール **3-2a** を収量 85.6 mg (0.143 mmol)、収率 72%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 84/16 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は 93% ee であった。またピロリジン **3-3a** を収量 5 mg (0.011 mmol)、収率 5%で得た。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-phenyl-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-Hexahydro silolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate (*trans*-**3-2a**)



White solid

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

*t*<sub>R</sub> 10.6 min (major)

*t*<sub>R</sub> 12.5 min (minor)

93% ee

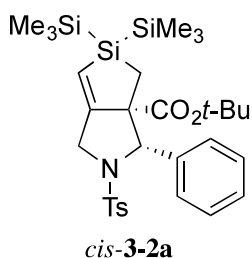
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 3H), 7.24–7.07 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.42 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 0.50 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 0.07 (s, 9H), -0.20 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9, 157.6, 142.6, 138.6, 137.1, 129.1 (2C), 128.3 (br, 4C), 127.5, 127.0 (2C), 124.2, 82.3, 71.1, 69.7, 50.5, 28.0 (3C), 21.5, 12.2, -0.3 (3C), -0.9 (3C).

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 622.2282, calcd for C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NNaO<sub>4</sub>SSi<sub>3</sub>, 622.2275.

(3*S*,3*aR*)-*tert*-Butyl 3-phenyl-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5- Hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate (*cis*-**3-2a**)





Pale yellow oil

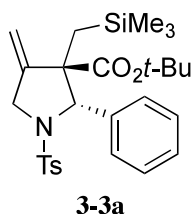
$[\alpha]_D^{25} +97.3$  (*c* 0.27, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.33–7.22 (m, 5H), 5.51 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.11 (dd, *J* = 14.3, 1.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 0.04 (s, 9H), -0.11 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 157.8, 143.8, 138.1, 133.1, 129.9 (2C), 128.0 (2C), 127.7 (2C), 127.7, 127.1 (br, 2C), 122.8, 82.1, 75.2, 72.5, 53.7, 27.9 (3C), 21.6, 17.4, 0.3 (3C), -1.4 (3C).

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 622.2292, calcd for C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>NNaO<sub>4</sub>SSi<sub>3</sub>, 622.2275.

(2*S*,3*S*)-*tert*-Butyl 3-((trimethylsilyl)methyl)-4-methylene-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine-3-carboxylate (**3-3a**).



Pale yellow oil

$[\alpha]_D^{25} +3.0$  (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.20–7.09 (m, 5H), 7.00–6.94 (m, 4H), 5.36 (s, 1H), 5.21 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 4.36 (dt, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 13.0, 1.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 0.48 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), -0.13 (s, 9H).

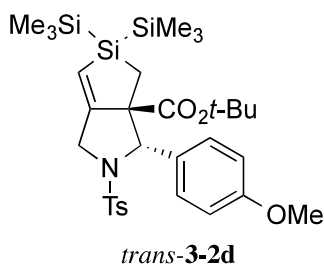
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.4, 148.8, 142.4, 138.2, 136.7, 129.0 (4C), 128.1 (2C), 127.8, 127.0 (2C), 110.0, 82.4, 70.2, 61.0, 51.5, 27.9 (3C), 21.5, 19.6, 0.7 (3C).

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 522.2108, calcd for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NNaO<sub>4</sub>SSi, 522.2110.

(3*S*)-*tert*-Butyl 3-(4-methoxyphenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate **3-2d** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 10 mL ニロナスフラスコにエンイン体 **3-1a** (272 mg, 0.598 mmol)、(Me<sub>3</sub>Si)<sub>3</sub>SiH (0.19 mL, 0.619 mmol)、Et<sub>3</sub>B (1.0 M ヘキサン溶液, 1.80 mL, 1.80 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。20 分間攪拌を行った後に、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 25/1, 20/1, 15/1 then 10/1, v/v)および GPC にて精製し、ジヒドロシロール **3-2d** を収量 195.3 mg (0.310 mmol)、収率 52%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3a*S*-*trans*/3*S*,3a*R*-*cis* = 78/22 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は >99% ee であった。またピロリジン **3-3d** を収量 39 mg (0.0737 mmol)、収率 12%で得た。

(3*S*,3a*S*)-*tert*-Butyl 3-(4-methoxyphenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate (*trans*-**3-2d**)



White solid

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

*t*<sub>R</sub> 13.8 min (major)

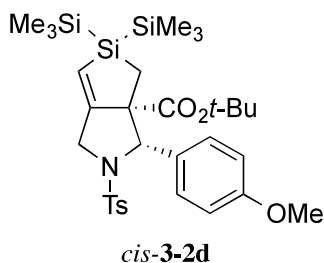
*t*<sub>R</sub> 15.8 min (minor)

>99% ee

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.83–6.42 (m, 4H), 5.84 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 12.9, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 13.8, 0.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.13 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 0.54 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 0.06 (s, 9H), -0.18 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.0, 159.0, 157.7, 142.5, 137.1, 130.9, 129.1 (2C), 128.7 (br, 2C), 127.1 (2C), 124.1, 113.8 (br, 2C), 82.2, 71.2, 69.3, 55.4, 50.4, 28.0 (3C), 21.5, 12.1, -0.3 (3C), -0.9 (3C).

(3*S*,3*aR*)-*tert*-Butyl 3-(4-methoxyphenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo[3,4-*c*]pyrrole-3*a*-carboxylate (*cis*-**3-2d**)



Colorless oil

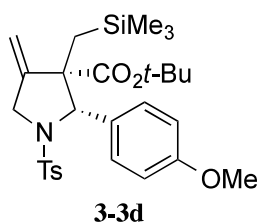
$[\alpha]_D^{25} +95.5$  (*c* 0.86, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.09 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 0.04 (s, 9H), -0.12 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.7, 159.2, 157.8, 143.8, 133.0, 130.0, 129.8 (2C), 128.2 (br, 2C), 128.0 (2C), 122.7, 113.2 (2C), 82.0, 74.9, 72.5, 55.3, 53.8, 28.0 (3C), 21.6, 16.9, -0.3 (3C), -1.4 (3C).

HRMS–ESI (positive mode; M + H) *m/z* 630.2563, calcd for C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>5</sub>SSi<sub>3</sub>, 630.2561.

(2*S*,3*S*)-*tert*-Butyl 3-((trimethylsilyl)methyl)-4-methylene-2-(4-methoxyphenyl)-1-tosylpyrrolidine-3-carboxylate (**3-3d**).



Colorless oil

$[\alpha]_D^{25} -12.6$  (*c* 1.30, CHCl<sub>3</sub>)

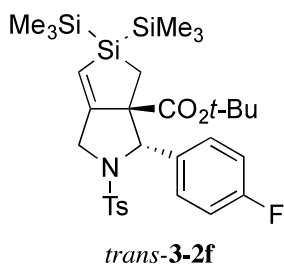
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 34.9 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 0.50 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), -0.12 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.5, 159.2, 148.8, 142.3, 136.7, 130.4, 130.1 (br, 2C), 128.9 (2C), 127.0 (2C), 113.4 (2C), 109.9, 82.3, 69.8, 61.0, 55.3, 51.4, 27.9 (3C), 21.4, 19.6, 0.7 (3C).  
HRMS–ESI (positive mode; M + H)  $m/z$  530.2410, calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{SSi}$ , 530.2396.

(3*S*)-*tert*-Butyl 3-(4-fluorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate **3-2f** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 10 mL ニロナスフラスコにエンイン体 **3-1f** (442.5 mg, 0.999 mmol)、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (0.31 mL, 1.01 mmol)、 $\text{Et}_3\text{B}$  (1.0 M ヘキサン溶液, 3.00 mL, 3.00 mmol) を加え、空気 (25 mL) をバブリングした。20 分間攪拌を行った後に、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 30/1, 25/1 then 20/1, v/v) にて精製し、ジヒドロシロール **3-2f** を収量 466.5 mg (0.756 mmol)、収率 76% で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 79/21 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は 95% ee であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-(4-fluorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate (*trans*-**3-2f**)



Colorless oil

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  11.0 min (major)

$t_R$  13.4 min (minor)

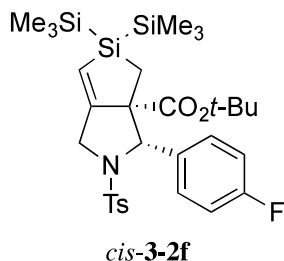
95% ee

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.98–6.62 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.40 (dd,  $J$  = 12.9, 2.2 Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J$  = 12.9, 1.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.14 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H), 0.46 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H), 0.07 (s, 9H), –0.19 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7, 162.2 (d,  $J$  = 245.9 Hz), 157.2, 142.9, 137.0, 134.7 (2C, d,

$J = 3.3$  Hz), 129.2 (2C), 128.0, 127.0 (2C), 124.6, 115.3 (Br, 2C), 82.4, 71.1, 68.9, 50.4, 28.0 (3C), 21.5, 12.2, -0.3 (3C), -1.0(3C).

(3*S*,3*aR*)-*tert*-Butyl 3-(4-fluorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo[3,4-*c*]pyrrole-3*a*-carboxylate (*cis*-**3-2f**)



Colorless oil

$[\alpha]_D^{25} +86.2$  ( $c$  1.85,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.29 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.01 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.60 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 26.8$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.97 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.89 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 0.05 (s, 9H), -0.11 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 162.4 (d,  $J = 245.0$  Hz), 161.4, 157.5, 144.0, 133.8 (d,  $J = 2.8$  Hz), 133.8, 132.8, 129.9 (2C), 128.7 (br, 2C), 128.0 (2C), 123.1, 114.7, 114.6 (d,  $J = 21.6$  Hz, 2C), 82.2, 74.6, 72.4, 53.7, 28.0 (3C), 21.6, 17.1, -0.3 (3C), -1.4 (3C).

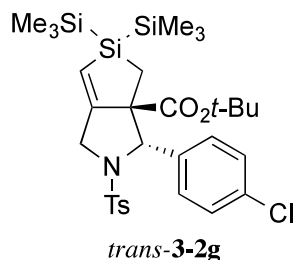
HRMS-ESI (positive mode;  $M + H$ )  $m/z$  618.2370, calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{FNO}_4\text{SSi}_3$ , 618.2361.

(3*S*)-*tert*-Butyl 3-(4-chlorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate **3-2g** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 10 mL ニロナスフラスコにエンイン体 **3-1g** (92.2 mg, 0.201 mmol)、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (0.07 mL, 0.228 mmol)、 $\text{Et}_3\text{B}$  (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。30 分間攪拌を行った後に、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 25/1 then 20/1, v/v)にて精製し、ジヒドロシロール **3-2g** を収量 94.5 mg (0.149 mmol)、収率 74% で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 82/18 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は 91% ee であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-(4-chlorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-

hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate (*trans*-**3-2g**)



Colorless oil

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  8.4 min (major)

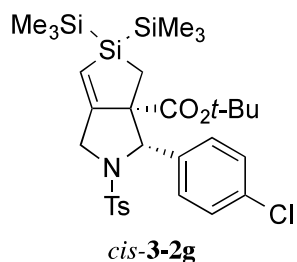
$t_R$  10.7 min (minor)

91% ee.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.18 to 6.42 (br, 4H), 5.87 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.39 (dd,  $J = 13.3, 1.8$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.14 (dd,  $J = 15.0, 1.0$  Hz, 1H), 0.46 (dd,  $J = 14.8, 1.0$  Hz, 1H), 0.06 (s, 9H), -0.19 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 157.0, 143.0, 137.4, 136.9, 133.4, 129.3 (2C), 128.4 (br, 4C), 127.0 (2C), 124.8, 82.4, 71.0, 68.9, 50.4, 28.0 (3C), 21.5, 12.2, -0.3 (3C), -1.0 (3C).

(3*S*,3*aR*)-*tert*-Butyl 3-(4-chlorophenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate (*cis*-**3-2g**)



Colorless oil

$[\alpha]_D +55.7$  ( $c$  1.12,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.59 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.11 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.97 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.89 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 0.05 (s, 9H), -0.10 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.4, 157.4, 144.0, 136.7, 133.4, 132.8, 129.9 (2C), 128.5 (br, 2C), 128.0 (2C), 127.9 (2C), 123.2, 82.3, 74.6, 72.4, 53.7, 28.0 (3C), 21.6, 17.2, -0.3 (3C), -1.4 (3C).

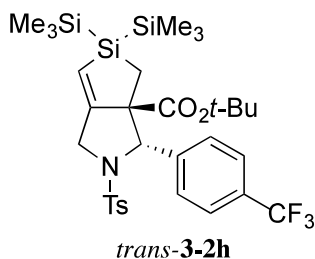
HRMS-ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{H}$ )  $m/z$  634.2063, calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{ClNO}_4\text{SSi}_3$ , 634.2066.

(3*S*)-*tert*-Butyl 2-tosyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5

-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate **3-2h** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 10 mL ニロナスフラスコにエンイン **3-1h** 体 (294 mg, 0.596 mmol)、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (0.19 mL, 0.619 mmol)、 $\text{Et}_3\text{B}$  (1.0 M ヘキサン溶液, 1.80 mL, 1.80 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。20 分間攪拌を行った後に、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 30/1 then 25/1, v/v)にて精製し、ジヒドロシロール **3-2h** を収量 218.7 mg (0.328 mmol)、収率 55%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 73/27 であった。キラル HPLC 分析により、主異性体の光学純度は 79% ee であった。

(3*S*,3*aS*)-*tert*-Butyl 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3a,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate (*trans*-**3-2h**)



Colorless oil

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  6.2 min (major)

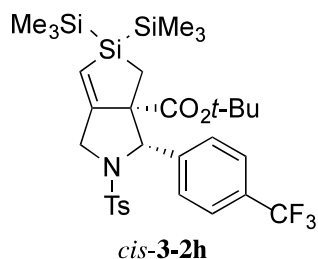
$t_R$  7.5 min (minor)

79% ee.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70–7.27 (m, 4H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.03 (dd,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.01 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.15 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 0.38 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 0.07 (s, 9H), -0.23 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 156.7, 143.1, 142.8, 136.9, 130.0, 129.7 (q,  $J = 32.4$  Hz), 129.3 (2C), 127.5 (q,  $J = 134.2$  Hz), 126.9 (2C), 125.2 (br, 2C), 125.1, 124.5, 82.6, 71.0, 68.9, 50.6, 28.0 (3C), 21.4, 12.2, -0.3 (3C), -1.1 (3C).

(3*S*,3*aR*)-*tert*-Butyl 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-hexahydrosilolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate (*cis*-**3-2h**)



Colorless oil

$[\alpha]_{\text{D}} +67.0$  ( $c$  1.18,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 to 7.66 (br, 2H), 7.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.60 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.13 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.01 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 1.15 (s, 9H), 0.94 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 0.06 (s, 9H), -0.09 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.2, 157.2, 144.2, 142.4, 132.8, 130.0 (2C), 128.0 (2C), 127.5 (br, 2C), 124.7 (dd,  $J = 6, 3.2.8$  Hz, 4C), 123.5, 82.4, 74.6, 72.4, 53.6, 27.9 (3C), 21.6, 17.5, -0.3 (3C), -1.4 (3C).

HRMS-ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  690.2158, calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{NNaO}_4\text{SSi}_3$ , 690.2149.

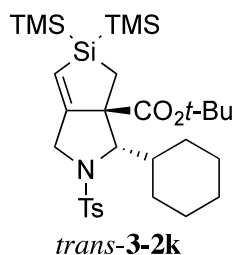
(3*S*)-*tert*-Butyl 3-cyclohexyl-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-Hexa hydro silolo [3,4-*c*] pyrrole-3*a*-carboxylate **3-2k** の合成

窒素雰囲気下、室温にて 10 mL ニロナスフラスコにエンイン体 **3-1k** (85.9 mg, 0.199 mmol)、 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (0.07 mL, 0.228 mmol)、 $\text{Et}_3\text{B}$  (1.0 M ヘキサン溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)を加え、空気 (25 mL)をバブリングした。15 分間攪拌を行った後に、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン - 酢酸エチル = 30/1, 25/1 then 20/1, v/v)にて精製し、ジヒドロシロール **3-2k** を収量 68.1 mg (0.113 mmol)、収率 57%で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 67/33 であった。

(3*S*,3*aR*)-*tert*-Butyl 3-cyclohexyl-2-tosyl-5,5-bis(trimethylsilyl)-1,2,3,3*a*,4,5-Hexahydro



silolo [3,4-*c*] pyrrole-3a-carboxylate (*trans*-**3-2k**)



White solid

mp: 168-169 °C

$[\alpha]_D -8.24$  (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

Not determined

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.33 – 7.08 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.66 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 – 1.00 (m, 7H), 0.96 – 0.82 (m, 2H), 0.12 (d, *J* = 4.0 Hz, 18H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9, 161.5, 142.8, 138.8, 129.4 (2C), 127.2 (2C), 120.6, 82.0, 70.4, 69.8, 50.3, 40.8, 32.6, 28.2, 28.1 (3C), 26.6, 26.4, 26.3, 21.6, 12.1, -0.0 (3C), -0.5 (3C).

HRMS–ESI (positive mode; M + H) *m/z* 606.2937, calcd for C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>4</sub>SSi<sub>3</sub>, 606.2925.

#### (6*S*)-*tert*-butyl 6-phenyl-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate **4-2a** の合成 (AIBNを使用)

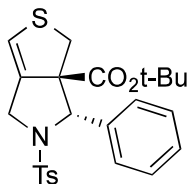
窒素雰囲気下、500 mL二口フラスコにエンイン体**4-1a** (1.2795 g, 3.01 mmol), *n*-オクタンチオール (5.3 mL, 30.4 mmol), and AIBN (0.1202 g, 0.73 mmol) をトルエン(300 mL)中、110 °Cで20 h攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン-酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロチオフエン*trans*-**4-2a**を収率27% (0.3701 g, 0.81 mmol)、*cis*-**4-2a**を収率22% (0.3030 g, 0.66 mmol)で得た。

#### (6*S*)-*tert*-butyl 6-phenyl-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate **4-2a** の合成 (光照射下)

窒素雰囲気下、100 mLパイレックスフラスコにエンイン体**4-1a** (211.8 mg, 0.50 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.45 mL, 5.06 mmol)をトルエン(50 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で5 h攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン-酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒド

ロチオフェン *trans*-**4-2a** を収率60% (135.7 mg, 0.30 mmol)、*cis*-**4-2a** を収率12% (27.3 mg, 0.060 mmol) で得た。

*trans*-**4-2a**



白色固体

mp. 117.0 -118.0 °C

$[\alpha]_D +60.8$  (*c* 0.87, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

*t*<sub>R</sub> 21.9 min (major)

*t*<sub>R</sub> 28.0 min (minor)

97% ee.

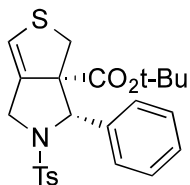
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.98 (br, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.8, 143.3, 138.6, 136.0, 133.8 (2C), 129.4 (2C), 128.8 (2C), 128.1, 127.3 (2C), 126.6, 120.9, 82.9, 73.2, 67.8, 47.7, 37.8, 27.8 (3C), 21.6

IR (neat)  $\nu$  1720, 1343, 1161, 1143, 1093, 912, 812 cm<sup>-1</sup>

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 480.1283, calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na *m/z* 480.1279.

*cis*-**4-2a**



白色固体

mp. 71.0 – 72.0 °C

$[\alpha]_D +133.5$  ( $c$  0.31,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 5H), 5.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.42 (dd,  $J = 14.2, 2.1$  Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 14.2, 0.9$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.25 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 144.2, 137.5, 135.7, 134.1, 129.8 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 127.8 (2C), 126.9 (2C), 119.1, 82.6, 75.2, 72.2, 50.1, 43.2, 27.5 (3C), 21.7.

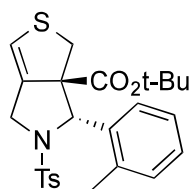
IR (neat)  $\nu$  1724, 1350, 1161, 1189  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  480.1291, calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  480.1279.

(6*S*)-*tert*-butyl 6-(*o*-tolyl)-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate **4-2b** の合成

窒素雰囲気下、30 mLパイレックスフラスコにエンイン体**4-1b** (90.0 mg, 0.20 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.17 mL, 1.91 mmol)をトルエン(20 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で5 h攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン–酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロチオフェン**4-2b**を収率64% (60.7 mg, 0.13 mmol) で得た。HPLC分析により、これらのジアステレオマー比は3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 90/10であった。

*trans*-**21b**



白色固体

mp 72.0 – 73.0 °C

$[\alpha]_D +80.2$  ( $c$  0.88,  $\text{CHCl}_3$ )

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  16.2 min (major)

$t_R$  18.6 min (minor)

91% ee.

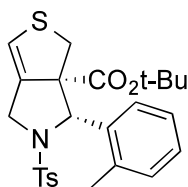
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 6.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.26 (dd,  $J = 12.6$ , 2.3 Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 12.6$ , 1.2 Hz, 1H), 3.15 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 2.58 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.44 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.0, 143.3, 136.8, 136.2, 135.1, 133.9, 130.4, 129.5 (2C), 127.8, 127.4 (2C), 127.2, 126.6, 121.0, 82.9, 73.0, 64.1, 47.6, 37.2, 27.8 (3C), 21.4, 19.4;

IR (neat)  $\nu$  1716, 1340, 1162, 1145, 1094, 906  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  494.1426, calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  494.1426.

#### *cis*-**4-2b**



無色透明液体

$[\alpha]_{\text{D}} +120.0$  ( $c$  0.12,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.46 (dd,  $J = 7.5$ , 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.19 – 7.04 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.43 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.22 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.02 (s, 9H)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 144.1, 137.5, 136.5, 135.1, 135.0, 130.1, 129.8 (2C), 128.2, 127.8, 127.6 (2C), 126.0, 118.6, 82.5, 74.9, 68.6, 50.2, 44.9, 27.4 (3C), 21.7, 19.9;

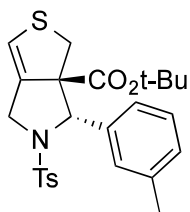
IR (neat)  $\nu$  1751, 1303, 1288, 1246, 1163, 912  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  494.1433, calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  494.1436.

#### (6*S*)-*tert*-butyl 6-(*m*-tolyl)-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate **4-2c**の合成

窒素雰囲気下、30 mLパイレックスフラスコにエンイン体**4-1c** (83.8 mg, 0.19 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.20 mL, 2.25 mmol)をトルエン(20 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で5 h攪拌した後、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン–酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロチオフェン**4-2c**を収率71% (63.8 mg, 0.14 mmol) で得た。HPLC分析により、これらのジアステレオマー比は3*S*,3a*S*-*trans*/3*S*,3a*R*-*cis* = 74/26であった。

**trans-4-2c**



白色固体

mp 119.0 – 120.0 °C

$[\alpha]_D +66.7$  (*c* 0.88, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  19.3 min (major)

$t_R$  27.2 min (minor)

98% ee.

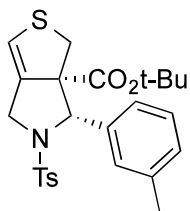
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 – 7.15 (br, 1 H), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.83 – 6.61 (br, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 12.6, 1.1 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 – 2.15 (br, 3H), 1.44 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9, 143.2, 138.4, 138.3, 136.1, 133.9, 129.3 (2C), 128.9 (2C), 128.7, 128.0, 127.3, 124.5, 120.8, 82.9, 73.1, 67.8, 47.7, 37.9, 27.8 (3C), 21.5;

IR (neat)  $\nu$  1719, 1341, 1159, 1144, 1094, 812 cm<sup>-1</sup>

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 494.1441, calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na *m/z* 494.1436.

**cis-21c**



無色透明液体

$[\alpha]_D +264.4$  (*c* 0.09, CHCl<sub>3</sub>)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.15 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.09 – 7.01 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.42 (dd,  $J = 14.1, 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.31 (d,  $J = 14.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.81 (d,  $J = 10.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.26 (d,  $J = 10.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.09 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 144.0, 137.5, 137.2, 135.8, 134.5, 129.7 (2C), 128.7, 128.1, 127.8 (2C), 127.6, 124.1, 119.0, 82.4, 75.2, 72.3, 50.1, 43.2, 27.5 (3C), 21.7, 21.5;

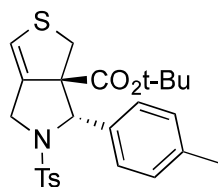
IR (neat)  $\nu$  1722, 1350, 1163, 912  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  494.1426, calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  494.1436.

(6*S*)-*tert*-butyl 6-(*p*-tolyl)-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate **4-2d** の合成

窒素雰囲気下、30 mLパイレックスフラスコにエンイン体**4-1d** (87.0 mg, 0.20 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.19 mL, 2.14 mmol)をトルエン(20 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で5 h攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン–酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロチオフェン**4-2d**を収率93% (89.2 mg, 0.19 mmol) で得た。HPLC分析により、これらのジアステレオマー比は3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 81/19であった。

*trans*-**4-2d**



白色固体

mp 93.0 – 94.0 °C

$[\alpha]_{\text{D}} +58.2$  ( $c$  0.91,  $\text{CHCl}_3$ )

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_{\text{R}}$  19.5 min (major)

$t_{\text{R}}$  24.5 min (minor)

91% ee.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.12 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 6.07 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.18 (dd,  $J = 12.6, 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.08

(dd,  $J = 12.5, 1.2$  Hz, 1H), 3.08 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 2.63 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.41 (s, 9H);

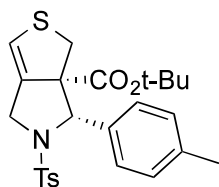
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

171.9, 143.2, 137.9, 136.0, 135.6, 133.9, 129.5 (2C), 129.4 (2C), 127.3 (2C), 127.3 (2C), 120.8, 82.8, 73.2, 67.6, 47.7, 37.9, 27.8 (3C), 21.6, 21.3;

IR (neat)  $\nu$  1718, 1342, 1161, 1143, 1094, 912  $\text{cm}^{-1}$

HRMS-ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  494.1433, calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  494.1436.

#### *cis*-4-2d



無色透明液体

$[\alpha]_{\text{D}} +123.8$  ( $c$  0.24,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J=8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19 (d,  $J=7.2$ Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.42 (dd,  $J = 14.2, 2.1$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 14.2, 0.9$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.23 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.12 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 144.1, 137.6, 135.7, 134.3, 134.1, 129.8 (2C), 128.8 (2C), 127.8 (2C), 126.9 (2C), 118.9, 82.5, 75.2, 72.2, 50.2, 43.1, 27.6 (3C), 21.7, 21.2;

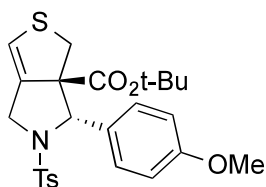
IR (neat)  $\nu$  1722, 1350, 1163, 912  $\text{cm}^{-1}$

HRMS-ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  494.1435. calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  494.1436.

#### (6*S*)-*tert*-butyl 6-(*p*-methoxyphenyl)-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate 4-2e の合成

窒素雰囲気下、30 mLパイレックスフラスコにエンイン体4-1e (93.7 mg, 0.21 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.18 mL, 2.03 mmol)をトルエン(20 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で5 h攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン-酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロチオフェン4-2eを収率76% (77.9 mg, 0.16 mmol) で得た。HPLC分析により、これらのジアステレオマー比は3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 87/13であった。

#### *trans*-4-2e



無職透明液体

$[\alpha]_D +34.0$  ( $c$  0.96,  $\text{CHCl}_3$ )

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  21.9 min (major)

$t_R$  28.4 min (minor)

97% ee.

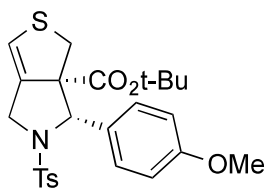
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.12 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.89 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 6.75 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2H), 6.07 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.19 (dd,  $J=12.6, 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.06 (dd,  $J=12.5, 1.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (d,  $J=11.8\text{ Hz}$ , 1H), 2.66 (d,  $J=11.8\text{ Hz}$ , 1H), 2.34 (s, 3H), 1.43 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 159.4, 143.2, 136.2, 133.9, 130.7, 129.4 (2C), 128.6, 127.3 (2C), 120.8, 114.1 (2C), 82.9, 73.3, 67.4, 55.4, 47.6, 37.7, 27.9 (3C), 27.8, 21.5;

IR (neat)  $\nu$  1719, 1512, 1367, 1341, 1247, 1161, 1143, 1033, 839, 750  $\text{cm}^{-1}$

HRMS-ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  510.1385, calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  510.1385.

*cis*-**4-2e**



無色透明液体

$[\alpha]_D +48.9$  ( $c$  0.36,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (dd,  $J=8.1, 1.1\text{ Hz}$ , 2H), 7.30 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.22 (d,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 2H), 6.80 (dd,  $J=8.9, 1.3\text{ Hz}$ , 2H), 5.78 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.42 (d,  $J=14.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.26 (d,  $J=14.1\text{ Hz}$ , 1H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (d,  $J=10.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.44 (s, 3H), 1.14 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 159.4, 144.1, 135.7, 134.1, 129.8 (2C), 129.3, 128.2 (2C),



127.8 (2C), 118.9, 113.6 (2C), 82.6, 75.3, 72.0, 55.4, 50.2, 43.0, 27.6 (3C), 21.7;

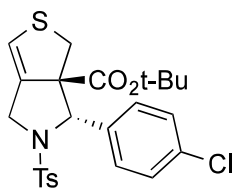
IR (neat)  $\nu$  1719, 1514, 1249, 1163, 912  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode; M + Na)  $m/z$  510.1385. calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  510.1385.

(6*S*)-*tert*-butyl 6-(*p*-chlorophenyl)-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate **4-2f** の合成

窒素雰囲気下、30 mLパイレックスフラスコにエンイン体**4-1f** (96.2 mg, 0.21 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.17 mL, 1.91 mmol)をトルエン(20 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で5 h攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン–酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロチオフェン**4-2f**を収率42% (44.0 mg, 0.089 mmol) で得た。HPLC分析により、これらのジアステレオマー比は3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 83/17であった。

*trans*-**4-2f**



無職透明液体

$[\alpha]_{\text{D}} +38.7$  ( $c$  0.69,  $\text{CHCl}_3$ )

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_{\text{R}}$  19.1 min (major)

$t_{\text{R}}$  24.1 min (minor)

93% ee.

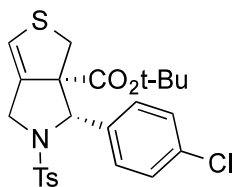
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.10 (dd,  $J$  = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.17 (dd,  $J$  = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J$  = 12.5, 1.2 Hz, 1H), 3.10 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 2.60 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.41 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 143.6, 137.3, 135.8, 134.1, 133.3, 129.5 (2C), 129.0 (2C), 128.8, 127.3 (2C), 121.4 (2C), 83.1, 73.1, 67.1, 47.6, 37.8, 27.8 (3C), 21.5;

IR (neat)  $\nu$  1742, 1370, 1350, 1228, 1163, 1091, 840  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode; M + Na)  $m/z$  514.0903, calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  514.0890.

*cis*-**4-2f**



無色透明液体

$[\alpha]_D +96.6$  (*c* 0.41, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 4H), 5.80 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.41 (dd, *J* = 14.2, 2.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 14.2, 1.1 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.0, 144.4, 136.1, 135.3, 133.9, 133.8, 129.9 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 127.8 (2C), 119.3 (2C), 82.9, 75.2, 71.6, 50.1, 43.0, 27.6 (3C), 21.7;

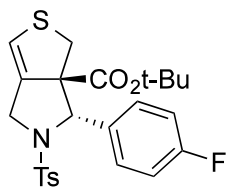
IR (neat)  $\nu$  1722, 1491, 1346, 1163, 1089 cm<sup>-1</sup>

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 514.0901. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na *m/z* 514.0890.

(6*S*)-*tert*-butyl 6-(*p*-fluorophenyl)-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate **4-2g** の合成

窒素雰囲気下、100 mLパイレックスフラスコにエンイン体**4-1g** (271.0 mg, 0.61 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.54 mL, 6.08 mmol)をトルエン(60 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で5 h攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン–酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロチオフェン**4-2g**を収率63% (182.1 mg, 0.38 mmol) で得た。HPLC分析により、これらのジアステレオマー比は3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 86/14であった。

*trans*-**4-2g**



白色個体

mp 62.0 – 63.0 °C

$[\alpha]_D +51.5$  (*c* 0.84, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  19.9 min (major)

$t_R$  25.9 min (minor)

95% ee.

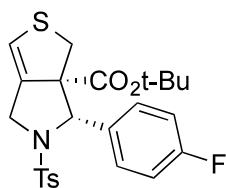
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J = 7.9, 0.6$  Hz, 2H), 7.04 – 6.85 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.18 (dd,  $J = 12.5, 2.3$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 12.5, 1.2$  Hz, 1H), 3.10 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.59 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.41 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.6, 162.5 (d,  $J = 247.2$  Hz), 143.5, 135.8, 134.6 (d,  $J = 3.3$  Hz), 133.4, 129.5 (2C), 129.1 (2C, d,  $J = 8.2$  Hz), 127.3 (2C), 121.3, 115.8 (2C, d,  $J = 21.6$  Hz), 83.1, 73.1, 67.0, 47.6, 37.8, 27.8 (3C), 21.6;

IR (neat)  $\nu$  1718, 1508, 1341, 1225, 1155, 1093, 842  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode; M + Na)  $m/z$  494.1184, calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FNO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  494.1185.

*cis*-**4-2g**



無色透明液体

$[\alpha]_D^{25} +82.4$  ( $c$  0.52,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.42 (dd,  $J = 14.1, 2.1$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 14.2, 1.1$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.23 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 162.5 (d,  $J = 246.5$  Hz), 144.3, 135.4, 134.0, 133.2 (d,  $J = 3.0$  Hz), 129.9 (2C), 128.7 (2C, d,  $J = 8.0$  Hz), 127.8 (2C), 119.2, 115.1 (2C, d,  $J = 21.7$  Hz), 82.8, 75.2, 71.6, 50.1, 43.0, 27.6 (3C), 21.7;

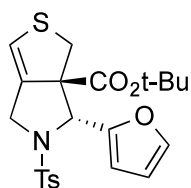
IR (neat)  $\nu$  1722, 1508, 1350, 1161, 1089  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode; M + Na)  $m/z$  494.1179, calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FNO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  494.1185.

6-(2-Furyl)-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate **4-2h** の合成

窒素雰囲気下、100 mLパイレックスフラスコにエンイン体**4-1h** (250.1 mg, 0.60 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.54 mL, 6.08 mmol)をトルエン(60 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で5 h攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン-酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロチオフェン**4-2h**を収率62% (166.8 mg, 0.37 mmol) で得た。HPLC分析により、これらのジアステレオマー比は3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 80/20であった。

***trans*-4-2h**



黄色透明液体

$[\alpha]_D +22.8$  (*c* 0.49, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

*t*<sub>R</sub> 17.1 min (major)

*t*<sub>R</sub> 26.7 min (minor)

90% ee.

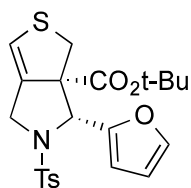
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.13–7.12 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.25–6.22 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.18 (dd, *J* = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 12.5, 1.3 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.49 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1, 150.8, 143.2, 143.0, 136.0, 134.4, 129.4 (2C), 127.0 (2C), 119.8, 110.3 (2C), 83.2, 72.9, 61.3, 46.8, 36.9, 27.9 (3C), 21.4;

IR (neat)  $\nu$  1718, 1344, 1276, 1247, 1159, 1094, 813 cm<sup>-1</sup>

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 470.1068, calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na *m/z* 470.1072.

***cis*-4-2h**



黄色透明液体

$[\alpha]_D +16.2$  ( $c$  0.30,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.22 – 7.21(m, 1H), 6.33 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.35 (dd,  $J = 13.8, 2.1$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.23 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.31 (s, 9H);

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 149.8, 143.9, 142.3 (2C), 134.8, 129.7 (2C), 127.7 (2C), 119.4, 110.6, 109.3, 82.6, 73.9, 65.9, 49.6, 42.4, 27.7 (3C), 21.7

IR (neat)  $\nu$  1719, 1344, 1276, 1159, 1093  $\text{cm}^{-1}$

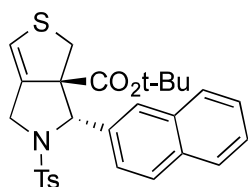
HRMS–ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  470.1068. calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  470.1072.

(6*S*)-*tert*-butyl 6-(2-naphthyl)-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-

thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate **4-2i** の合成

窒素雰囲気下、30 mLパイレックスフラスコにエンイン体 **4-1i** (77.7 mg, 0.16 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.18 mL, 2.02 mmol)をトルエン(20 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で5 h攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン–酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロチオフェン **4-2i**を収率62% (62.1 mg, 0.13 mmol) で得た。HPLC分析により、これらのジアステレオマー比は3*S*,3a*S*-*trans*/3*S*,3a*R*-*cis* = 78/22であった。

*trans*-**4-2i**



白色個体

mp 94.0–95.0 °C;

$[\alpha]_D +40.4$  ( $c$  0.88,  $\text{CHCl}_3$ )

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

$t_R$  30.8 min (major)

$t_R$  38.0 min (minor)

93% ee.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 6.1, 3.2$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.47 (dd,

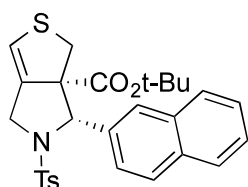
$J = 6.1, 3.1$  Hz, 3H), 7.41 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.05 (br, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.12 1819 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.30 (dd,  $J = 12.6, 1.9$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.14 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.63 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.48 (d,  $J = 0.7$  Hz, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8, 143.3, 136.0, 135.8, 133.9, 133.2, 133.0, 129.4 (2C), 128.7, 128.2, 127.7, 127.3 (2C), 126.8, 126.5, 126.4, 124.9, 121.0, 83.1, 73.2, 68.0, 47.9, 37.9, 27.9 (3C), 21.5;

IR (neat)  $\nu$  1718, 1340, 1273, 1161, 1093, 910  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  530.1431, calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  530.1436.

#### *cis*-4-2i



白色個体

mp 92.0–93.0 °C;

$[\alpha]_{\text{D}} +108.5$  ( $c$  0.39,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 – 7.70 (m, 4H), 7.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.84 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.50 (dd,  $J = 14.1, 2.1$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.37 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 0.96 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 144.2, 135.7, 134.7, 134.4, 133.2, 133.0, 129.8 (2C), 128.1, 127.9, 127.8 (2C), 127.7, 126.2, 126.1, 126.0, 124.9, 119.1, 82.6, 75.4, 72.5, 50.2, 43.2, 27.5 (3C), 21.7;

IR (neat)  $\nu$  1751, 1340, 1163, 912  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  530.1428, calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  530.1436.

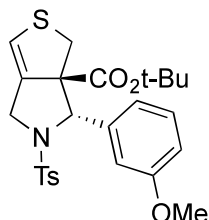
#### (6*S*)-*tert*-butyl 6-(*m*-methoxyphenyl)-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro- 5354

##### 1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6*a*-carboxylate 4-2j の合成

窒素雰囲気下、30 mL パイレックスフラスコにエンイン体 4-1j (83.9 mg, 0.18 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.20 mL, 2.25 mmol)をトルエン(20 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で 5 h 攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン–酢酸エチル = 20/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロ

チオフエン **4-2j** を収率 49% (44.5 mg, 0.09 mmol) で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3*aS*-*trans*/3*S*,3*aR*-*cis* = 77:23 であった。

*trans*-**4-2j**



無色透明液体

$[\alpha]_D +47.3$  (*c* 0.63, CHCl<sub>3</sub>)

Chiral HPLC analysis

DAICEL CHIRALPAK ID (0.46 cm x 25 cm) (from Daicel Chemical Ind., Ltd.)

hexane/*i*-PrOH, 95/5, 1.00 mL/min, 230 nm, 40 °C

*t*<sub>R</sub> 35.8 min (major)

*t*<sub>R</sub> 53.8 min (minor)

94% ee.

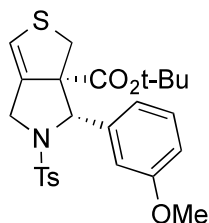
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.76 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (br, 1H), 6.48 – 6.39 (br, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.73 – 3.64 (br, 3H), 3.12 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.44 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9, 159.4, 143.2, 136.2, 133.9, 130.7, 129.4 (2C), 128.6, 127.3 (2C), 120.8, 114.1 (2C), 82.9, 73.3, 67.4, 55.4, 47.6, 37.7, 27.9 (3C), 27.8, 21.5;

IR (neat)  $\nu$  1718, 1601, 1489, 1340, 1284, 1161, 1093, 1039, 914, 842 cm<sup>-1</sup>

HRMS–ESI (positive mode; M + Na) *m/z* 510.1385, calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na *m/z* 510.1385.

*cis*-**4-2j**



無色透明液体

$[\alpha]_D +110.5$  ( $c$  0.19,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.19 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.89 – 6.82 (br, 2H), 6.77 (dd,  $J = 8.1, 2.6$  Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.41 (d,  $J = 14.1$ , 1H), 4.29 (d,  $J = 14.2$ , 1H), 3.82 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.11 (s, 9H);

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 159.4, 144.2, 138.9, 135.7, 134.3, 129.8 (2C), 129.2, 127.8 (2C), 119.3, 119.0, 113.3, 113.0, 82.5, 75.2, 72.1, 55.3, 50.1, 43.2, 27.5 (3C), 21.7;

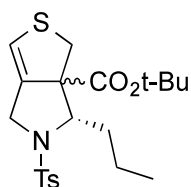
IR (neat)  $\nu$  1742, 1587, 1350, 1163, 912  $\text{cm}^{-1}$

HRMS–ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  510.1391, calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}_2\text{Na}$   $m/z$  510.1385.

(6*S*)-*tert*-butyl 6-propyl-5-tosyl-4,5,6,6a-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]pyrrole-6a-carboxylate  
**4-2k** の合成

窒素雰囲気下、50 mL パイレックスフラスコにエンイン体 **4-1k** (117.6 mg, 0.30 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.30 mL, 3.38 mmol)をトルエン(30 mL)中で紫外光(>340 nm)照射下で 5 h 攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン-酢酸エチル = 15/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ジヒドロチオフェン **4-2k** を収率 29% (36.5 mg, 0.09 mmol) で得た。HPLC 分析により、これらのジアステレオマー比は 3*S*,3a*S*-*trans*/3*S*,3a*R*-*cis* = 50:50 であった。

#### **4-2k**



無色透明液体

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H for one isomer), 7.68 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H for another isomer), 7.32 (dd,  $J = 8.5, 0.5$  Hz, 2H for one isomer), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H for another isomer), 5.99 (s, 1H for one isomer), 5.72 (s, 1H for one isomer), 4.21 (dd,  $J = 14.1, 2.1$  Hz, 1H for one isomer), 4.05 (dd,  $J = 14.1, 1.1$  Hz, 1H for one isomer), 4.00 – 3.95 (m, 1H for one isomer), 3.93 (dd,  $J = 12.9, 2.3$  Hz, 1H for another isomer), 3.88 (dd,  $J = 12.9, 1.4$  Hz, 1H for another isomer), 3.74 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H for one isomer), 3.45 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H for another isomer), 3.37 (dd,  $J = 9.9, 3.3$  Hz, 1H for one isomer), 3.35 (dd,  $J = 7.9, 6.2$  Hz, 1H for another isomer), 3.05 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H for another isomer), 2.44 (s, 3H for one isomer), 2.40 (s, 3H for another isomer), 1.47 (s, 9H for one isomer), 1.77 – 1.19 (m, 4H for both isomers),



1.29 (s, 9H for another isomer), 0.90 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H for one isomer), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H for another isomer);

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 169.2, 143.9, 143.5, 136.0, 135.9, 135.2, 134.9, 130.0, 129.9, 129.8 (2C for one isomer), 129.7, 127.8, 127.6 (2C for one isomer), 127.5 (2C for another isomer), 127.1, 119.1, 118.2, 82.9, 82.5, 72.7, 71.7, 69.4, 63.6, 49.8, 46.9, 42.6, 37.5, 35.7, 34.5, 28.0 (3C for one isomer), 27.7 (3C for another isomer), 21.7, 21.6, 19.3, 18.3, 14.2, 14.0;

HRMS-ESI (positive mode;  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  446.1428, calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NaNO}_4\text{S}_2$   $m/z$  446.1736.

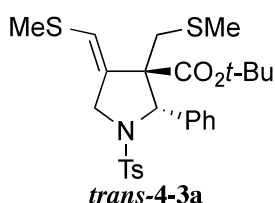
(2*S*,*Z*)-*tert*-Butyl 3-((Methylthio)methyl)-4-

((methylthio)-methylene)-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine-3-carboxylate **4-3a**の合成

窒素雰囲気下、50 mLパイレックスフラスコにエンイン体**4-1a** (45.0 mg, 0.11 mmol)、ジメチルジスルフィド(0.1 mL, 1.13 mmol)を加え、紫外光(>340 nm)照射下で5 h攪拌した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン-酢酸エチル = 8/1 then 5/1, v/v)にて精製し、**4-3a**を収率27% (15.0 mg, 0.03 mmol) で得た。これらのジアステレオ混合物をリサイクルHPLCで分離したところこれらのジアステレオマー比は2*S*,3*S*,*Z*-*trans*/2*S*,3*R*,*Z*-*cis* = 50:50であった。

(2*S*,3*S*,*Z*)-*tert*-Butyl

3-((Methylthio)methyl)-4-((methylthio)-methylene)-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine-3-carboxylate *trans*-**4-3a**.



無色透明液体

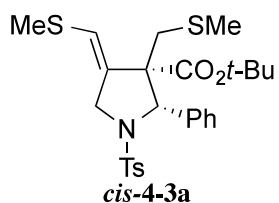
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.17–7.10 (br, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90–7.05 (br, 2H), 6.11 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.66 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2, 142.7, 137.7, 136.3, 133.4, 129.2, 129.1 (2C), 128.2 (2C), 128.0 (2C), 127.2 (2C), 123.8, 82.9, 68.9, 63.4, 50.2, 37.4, 27.9 (3C), 21.5, 18.1, 17.7; HRMS (ESI TOF  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  542.1462. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}_3\text{Na}$   $m/z$  542.1469.

(2*S*,3*R*,*Z*)-*tert*-Butyl

3-((Methylthio)methyl)-4-((methylthio)-methylene)-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine-3-carboxylate

***cis*-4-3a**.



無色透明液体

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.17–7.14 (m, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.70 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.10 (dd,  $J = 14.4, 2.6$  Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J = 14.4, 2.1$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 2.76 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.41 (d,  $J = 0.4$  Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (d,  $J = 0.5$  Hz, 3H), 1.00 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0, 143.0, 142.4, 138.0, 129.2 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 127.2 (2C), 126.8, 126.4, 81.9, 72.0, 62.8, 50.0, 44.0, 27.4 (3C), 21.5, 18.0, 17.6.

HRMS (ESI TOF  $\text{M} + \text{Na}$ )  $m/z$  542.1456. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}_3\text{Na}$   $m/z$  542.1469.

## 第8章 謝辞

本研究を遂行するにあたり、暖かい励ましと御指導、御鞭撻を賜りました山口大学大学院医学系研究科上村明男教授に深く感謝致します。

本審査の副査をお願い致しました同大学院医学系研究科村藤俊宏教授、川本拓治助教、同大学院理工学研究科鬼村謙二郎教授、上條真准教授、西形孝司准教授には有益な御助言を頂き、心からお礼申し上げます。

さらにX線構造解析、元素分析、質量分析でお世話になりました愛媛大学総合科学研究支援センター宇野英満教授、分子軌道計算でお世話になりました隅本倫徳准教授に深く感謝いたします。

## 第9章 参考文献

- 1 (a) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435; (b) Hanessian, S. *ChemMedChem.* **2006**, *1*, 1300; (c) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748; (d) Donohoe, T. J.; Bataille, C. J. R.; Churchill, G. W. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B* **2006**, *102*, 98; (e) Hensler, M. E.; Bernstein, G.; Nizet, V.; Nefzi, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5073; (f) Li, X.; Li, J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 794; (g) Lexa, K. W. *Proteins* **2011**, *79*, 2282.
- 2 (a) Sardina, F. J.; Rapoport, H.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825; (b) Akiyama, T.; Ishida, Y. Kagoshima, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4219.
- 3 Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. G.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.
- 4 (a) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765; (b) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484; (c) Nair, V.; Suja, T. D. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 12247.
- 5 Felpin, F-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693.
- 6 (a) Zimmerman, J.; Halloway, A.; Sibi, M. P. In *Handbook of Cyclization Reactions*; Ma, S., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2010; Vol. 2, pp 1099–1148; (b) Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Miyabe, H. *Heterocycles*, **2009**, *79*, 229; (c) Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1593.
- 7 (a) Parsons, A. F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4149; (b) Hodgson, D. M.; Hachisu, S.; Andrews, M. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 815; (c) Martinez, M. M.; Hoppe, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3743; (d) Anderson, J. C.; Whiting, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6160; (e) Trost, B. M.; Rudd, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1467; (f) Clayden, J.; Menet, C. J.; Mansfield, D. J. *Chem. Commun.* **2002**, *1*, 38; (g) Clayden, J.; Menet, C. J.; Tchabanenko, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4727; (h) Hirasawa, H.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7587; (i) Xia, Q.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485; (j) Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, *19*, 3194; (k) Nakagawa, H.; Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3181; (l) Miyata, O.; Ozawa, Y.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6199; (m) Clayden, J.; Tchabanenko, K. *Chem. Commun.* **2000**, *4*, 317; (n) Cossy, J.; Cases, M.; Pardo, D. G. *Synlett* **1998**, 507; (o) Bachi, M. D.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1896.
- 8 Tufariello, J. J.; Mullen, G. B.; Tegeler, J. J.; Trybulski, E. J. Wong, S. C.; Asrof Ali, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2435–.
- 9 Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *Carbohydr. Res.* **1996**,

293, 195.

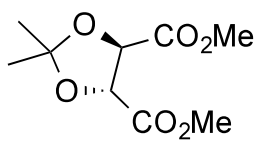
- 10 (a) Cassayre, J.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6072-6073; (b) Cassayre, J.; Zard, S. Z. *J. Organometallic Chem.* **2001**, *624*, 316-326.
- 11 Jiang, B.; Xu, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2543-2546.
- 12 Yarmolchuk, V. S.; Mukan, I. L.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *2*, 7010-7016.
- 13 Pollini, G. P.; Benetti, S.; Risi, C. D.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2434-2454.
- 14 (a) Kadowaki, A.; Nagata, Y.; Uno, H.; Kamimura, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1823; (b) Kamimura, A.; Nagata, Y.; Kadowaki, A.; Uno, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11856; (c) Kamimura, A.; Kadowaki, A.; Nagata, Y.; Uno, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2471; (d) Kadowaki, A.; Nagata, Y.; Uno, H.; Kamimura, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *48*, 1823.
- 15 Kamimura, A.; Okawa, H. Morisaki, Y.; Isikawa, S.; Uno, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3569
- 16 Shanmugam, P.; Rajasingh, P. *Synlett.* **2005**, 939.
- 17 Gowrisankar, S.; Lee, K. Y.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5785.
- 18 Kamimura, A.; Ishikawa, S.; Noguchi, F.; Moriyama, T.; So, M.; Murafuji, T.; Uno, H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6592.
- 19 (a) Middlemiss, D. Ger. Pat. 2259498; *Chem. Abstr.* **1973**, *79*, 66171u; (b) Achini, R.; Oppolzer, W. Ger. Pat. 2348593; *Chem. Abstr.* **1974**, *81*, 13386c; (c) Achini, A.; Oppolzer, W.; Pfenninger, E. Swiss Pat. 611886, 1979; *Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 140720p; (d) Achini, A.; Oppolzer, W.; Pfenninger, E. Swiss Pat. 611884, 1979; *Chem. Abstr.* **1980**, *92*, 41756u; (e) Debernardis, J. F.; Meyer, M. D.; Sippy, K. B. U.S. Pat. WO 9006927, 1990; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 815704; (f) Bowman, R. M.; Gschwend, H. W. U.S. Pat. 4014899, 1977; *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 53077h.
- 20 Kamimura, A.; So, M.; Ishikawa, S.; Uno, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1402-1405.
- 21 Chen, X.; Usrey, M.; Peña-Hueso, A.; West, R.; Hamers, R. J. *Journal. Power Sources* **2013**, *241*, 311-319.
- 22 Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, 1141-1276.
- 23 Tepfer, D.; Goldman, A.; Panmboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Dénarié, J.; Rosenberg, C. *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153.
- 24 (a) Dräger, B. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211; (b) Asano, N.; Yokoyama, K.; Sakurai, M.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kato, A.; Arisawa, M.; Höke, D.; Dräger, B.; Watoson, A. A.; Nash, R. J.

- Phytochemistry*. **2001**, *57*, 721; (c) Watson, A. A.; Davis, D. R.; Asano, N.; Winchester, B.; Kato, A.; Molyneux, R. J.; Stegelmeier, B. L.; Nash, R. J. In *ACS Symposium Series 745: Natural and Selected Synthetic Toxins-Biological Implications*; (d) Tu, A. T.; Gaffield, W.; Eds.; American Chemistry Society: Washington, DC, **2000**; p 129; (e) Asano, N.; Kato, A.; Yokoyama, Y.; Miyauchi, M.; Yamamoto, M.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1996**, *284*, 169.
- 25 (a) School, Y.; Asano, N.; Dräger, B. *J. Chromatogr. A.* **2001**, *928*, 217; (b) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1645; (c) Stutz, A. E.; Ed.; *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors-Nojirimycin and Beyond*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1999**; (d) Asano, N.; Kato, A.; Yokoyama, Y.; Miyauchi, M.; Yamamoto, M.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1996**, *284*, 195.
- 26 Jocković, N.; Fischer, W.; Brandsch, M.; Brandt, W.; Dräger, B. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 5550–5557.
- 27 (a) Ducrot, P-H.; Henryon, V.; Soulié, J.; Lallemand, J-Y. *Synlett*, **1992**, 357; (b) Boyer, F-D.; Lallemand, J. Y. *Synlett*, **1992**, 969; (c) Boyer, F. D.; Lallemand, J-Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10443.
- 28 Soulie, J.; Faitg, T.; Beter, J-F.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15137.
- 29 Johnson, C. H.; Bis, S. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 615.
- 30 (a) Moosophon, P.; Baird, M. C.; Kanokmedhakul, S.; Pyne, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3337; (b) Monrad, R. N.; Pipper, C. B.; Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3387; (c) Skaaderup, P. R.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2115; (d) Skaanderup, P. R.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7604; (e) Boyer, F,-D.; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1275.
- 31 (a) García-Moreno, M. I.; Mellet, C. O.; Garcia Fernández, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1803; (b) García-Moreno, M. I.; Benito, J. M.; Mellet, C. O.; Fernandez, J. M. G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7604.
- 32 Ono, N. *The nitro group in organic synthesis*; Wiley-VCH: New York, 2001.
33. Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 1017.
- 34 Hass, H. B.; Susie, A. G.; Heider, R. L. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 8–14.
- 35 Ono, N.; Miyake, H.; Tamura, R.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1705.
- 36 Ballini, R.; Bosica, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4213.
- 37 Noland, W. E. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 137.

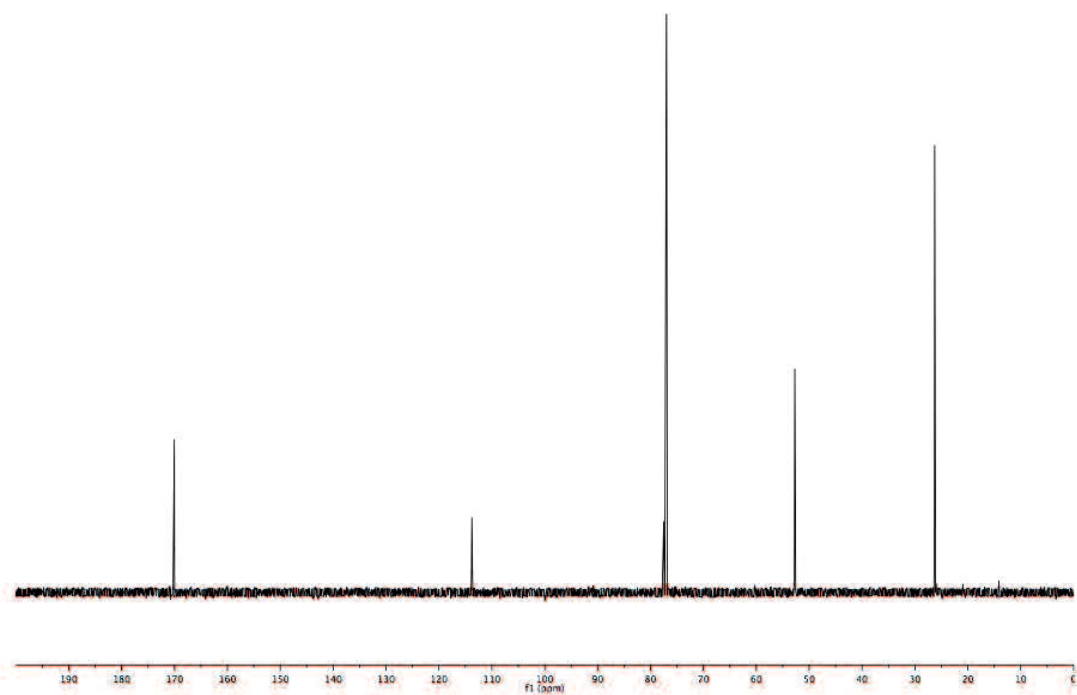
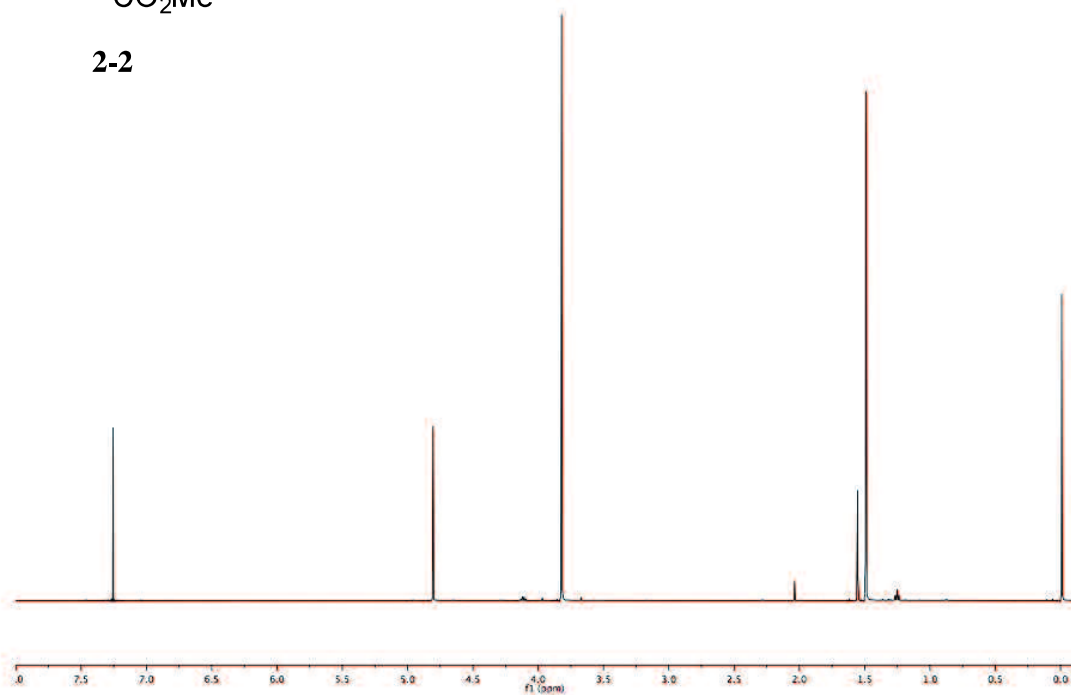
- 38 (a) Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Deussen, S. V.; Hemperly, S. B. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 92; (b) Kim, B. M.; Bae, S. J.; So, S. M.; Yoo, H. T.; Chang, S. K.; Lee, J. H.; Kang, J.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2349.
- 39 (a) Uemura, D.; Araki, K.; Suenaga, K.; Sengoku, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1983; (b) Mash, E. A.; Hemperly, S. B.; Nelson, K. A.; Heidt, P. C.; Deussen, S. V. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2045.
- 40 Boeckman, R. K.; Shao, Jr. P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.
- 41 Simoni, D.; Invidiata, F. P.; Manfredini, S.; Ferroni, R.; Lampronti, I.; Roberti, M.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2749.
- 42 (a) Kende, A. S.; Liu, K.; Kaldor, I.; Dorey, G.; Koch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8258–8270; (b) Kawahara, S.; Wada, T.; Sekine, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9461–9468.
- 43 Misumi, Y.; Matsumoto, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1031.
- 44 Gung, B. W. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1377–1386.
- 45 Bégis, G.; Sheppard, T. D.; Cladingboel, D. E.; Motherwell, W. B.; Tocher, D. A. *Synthesis* **2005**, 3186.
- 46 Walton, J. C. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 99–107.
- 47 Lobachevsky, S.; Schiesser, C. H.; Lin, C. Y.; Coote, M. L. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 13622–13627.
- 48 Ryu, I.; Kurihara, A.; Muraoka, H.; Tsunoi, S.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7570.
- 49 (a) Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7283; (b) Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6375.
- 50 Chrysostomos, C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1229.
- 51 Kulicke, K. J.; Chatgililoglu, C.; Kopping, B.; Giese, B. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 935.
- 52 Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1992**, 2477.
- 53 Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2348.
- 54 Studer, A.; Amrein, S.; Matsubara, H.; Schiesser, C. H.; Doi, T.; Kawamura, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Chem. Commun.* **2003**, 1190–1191.
- 55 Blum, A.; Hess, W.; Studer, A. *Synthesis* **2004**, 2226–2235.
- 56 (a) Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587–2693; (b) J. C. Walton, *Acc. Chem. Res.*, 1998, **31**, 99; (c) D. Crich, *Helv. Chim. Acta*, 2006, **89**, 2167.
- 57 Kampmeier, J. A.; Evans, T. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4096–4097.

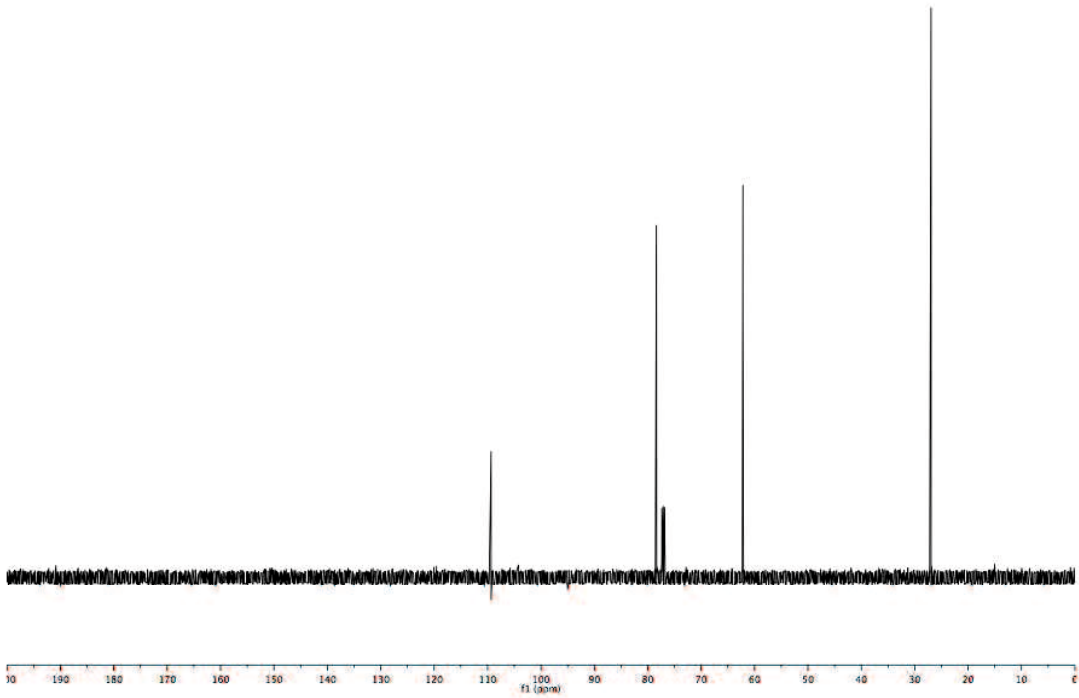
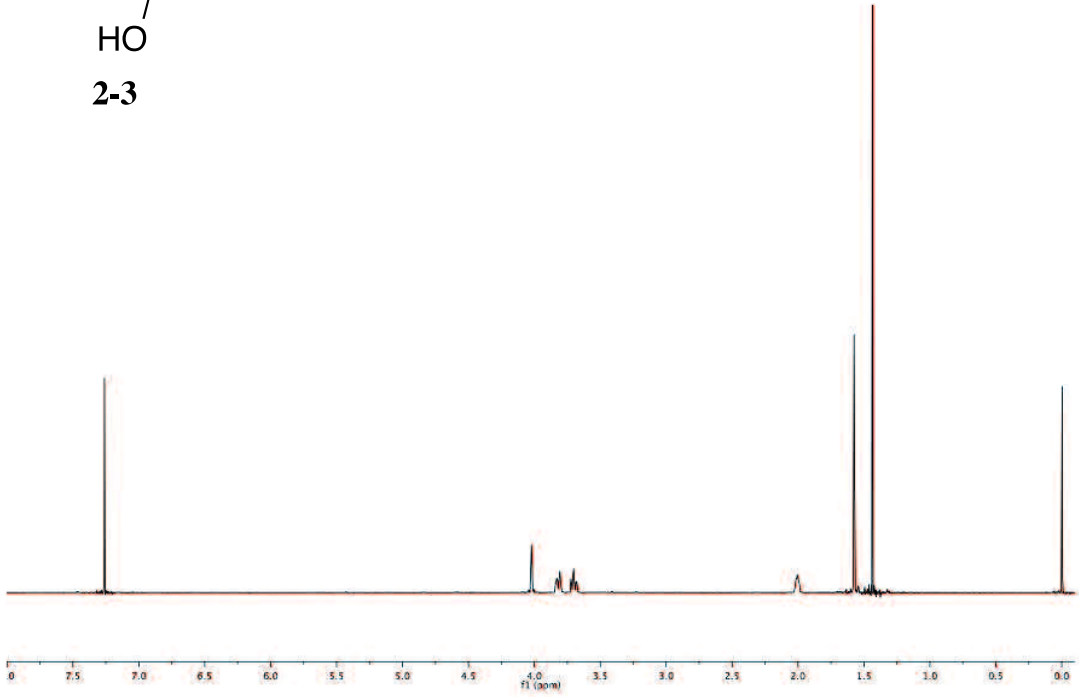
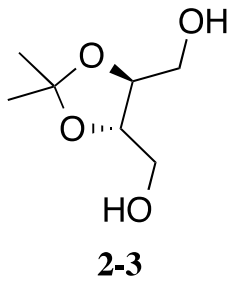
- 58 Singh, P. P.; Yadav, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5496–5501.
- 59 Padwa, A.; Nimmegern, H.; Wong, G. S. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5620–5627.
- 60 Harrowven, D. C.; Hannam, J. C.; Lucas, M. C.; Newman, N. A.; Howes, P. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9345–9349.
- 61 Ryu, I.; Okuda, T.; Nagahara, K.; Kambe, N.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7550–7551.
- 62 Malmström, J.; Jonsson, M.; Cotgreave, I. A.; Hammarström, L.; Sjödin, M.; Engman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3434–3440.
- 63 Chatgililoglu, C.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7739–7742.
- 64 Chatgililoglu, C.; Dickhaut, J.; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6399–6403.
- 65 Kopping, B.; Chatgililoglu, C.; Zehnder, M.; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3994–4000.
- 66 (a) Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587; (b) Parker, A. J.; Kharasch, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3071.
- 67 Ogawa, A.; Obayashi, R.; Ine, H.; Tsuboi, Y.; Sonoda, N.; Hirao, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 881–884.
- 68 (a) Jackson, R. A.; Townson, M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 193; (b) Jackson, R. A.; Townson, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 1452; (c) Anpo, M.; Chatgililoglu, C.; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4104.
- 69 Boeckman, Jr., R. K.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.

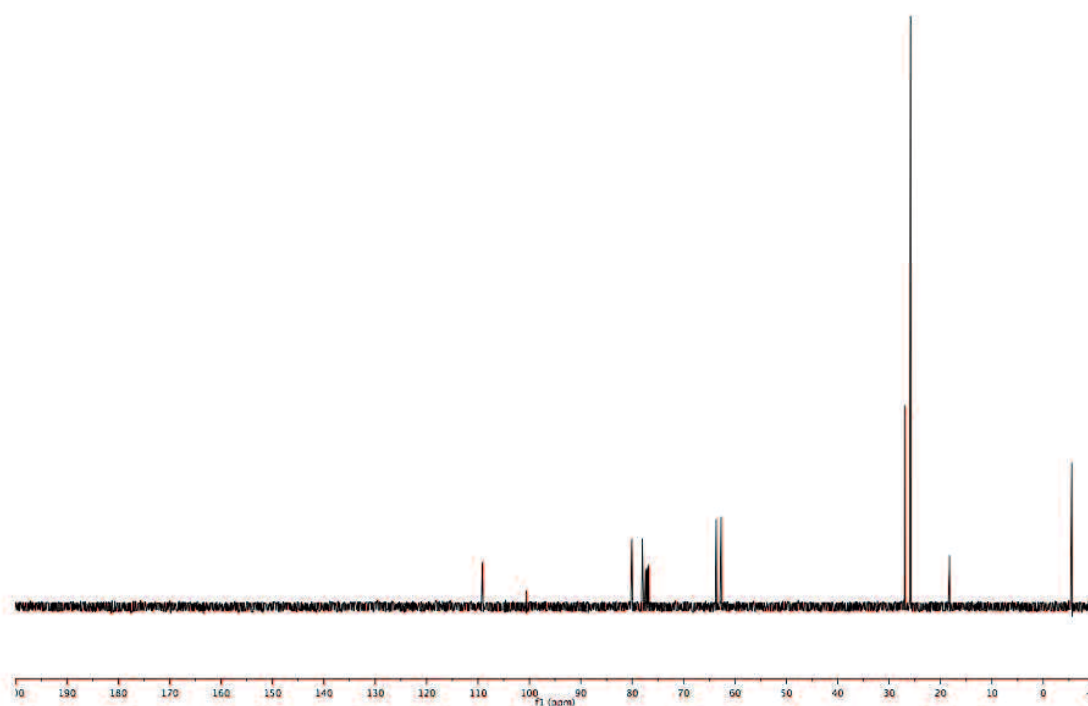
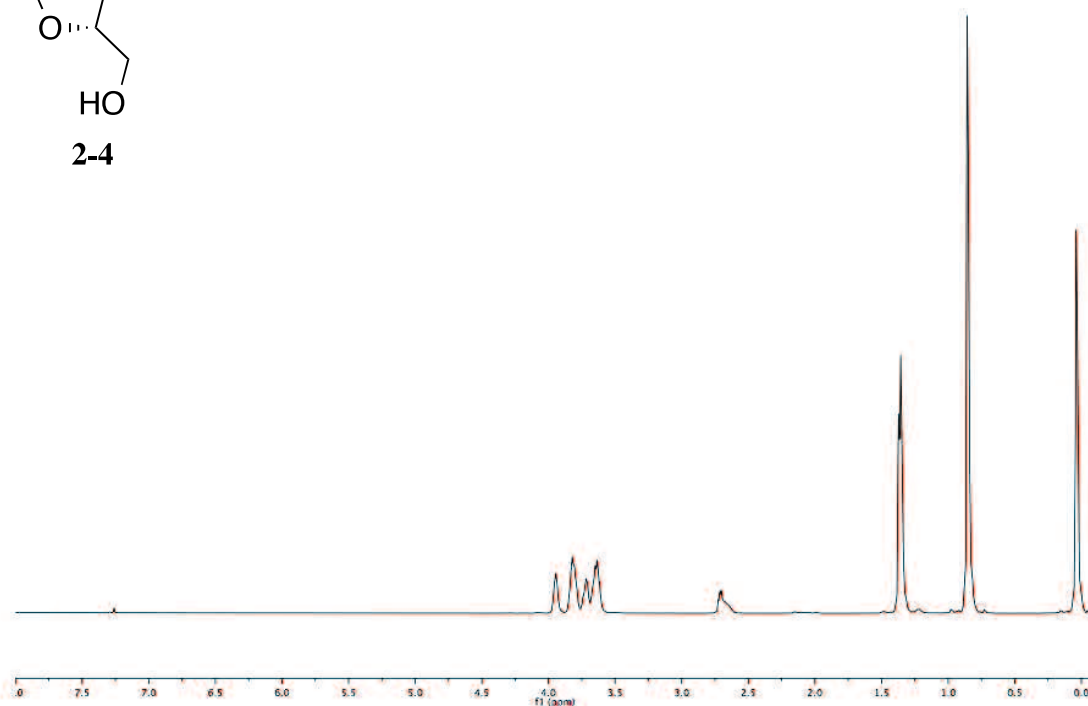
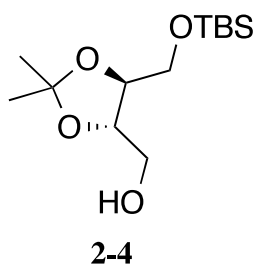


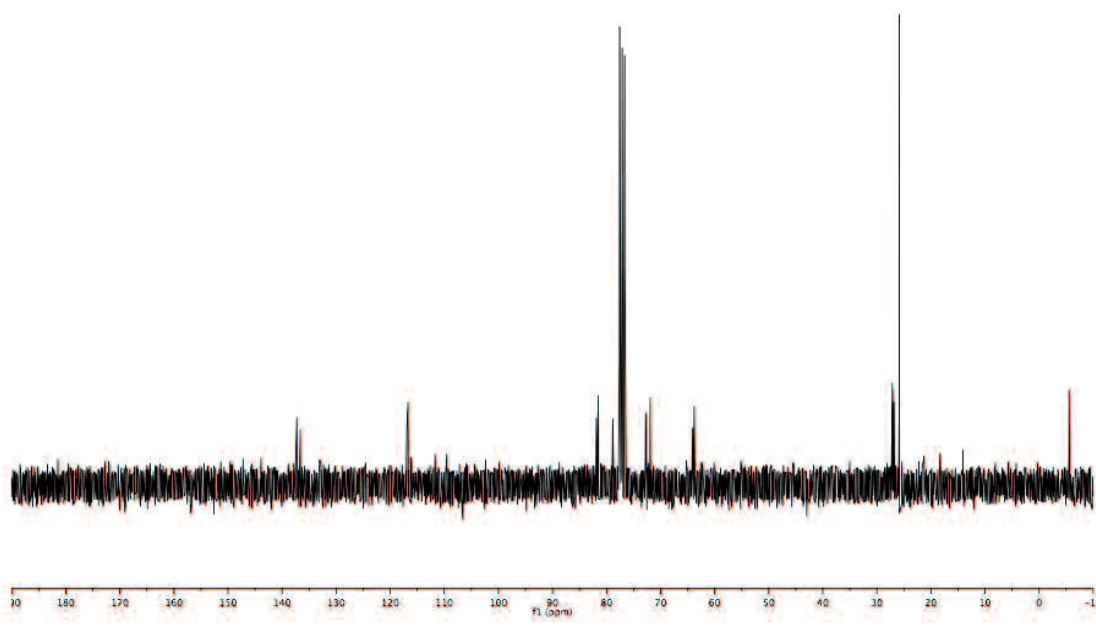
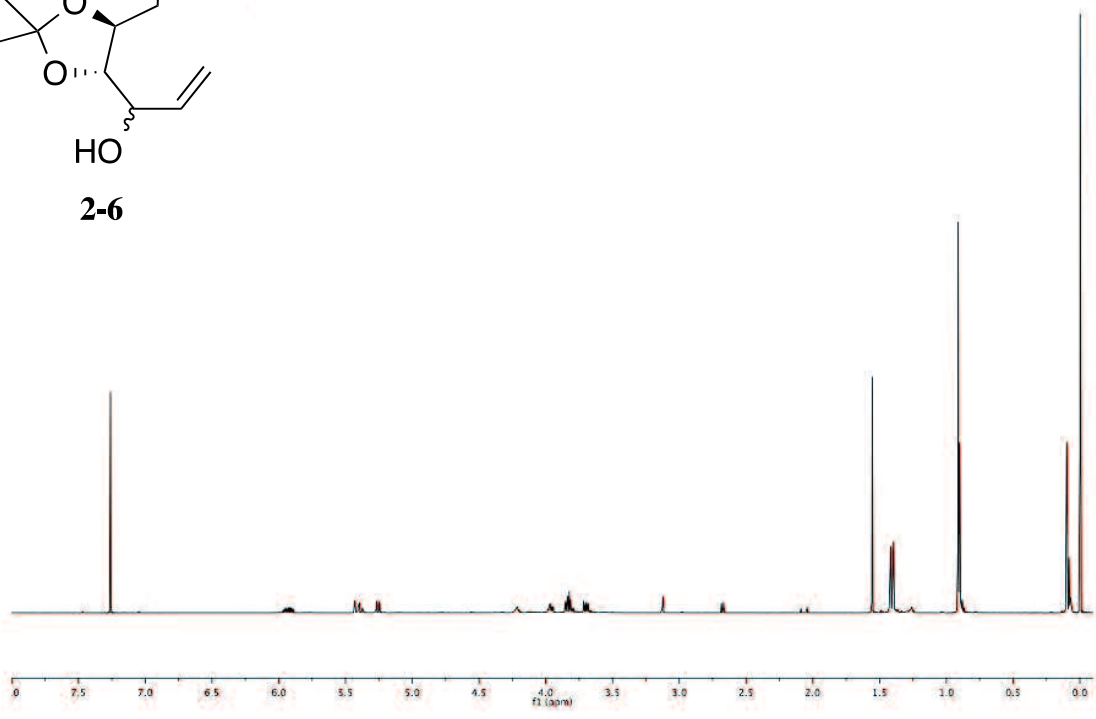
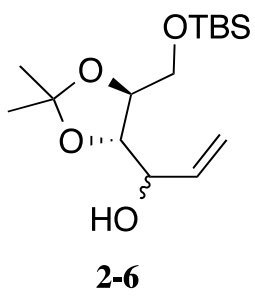


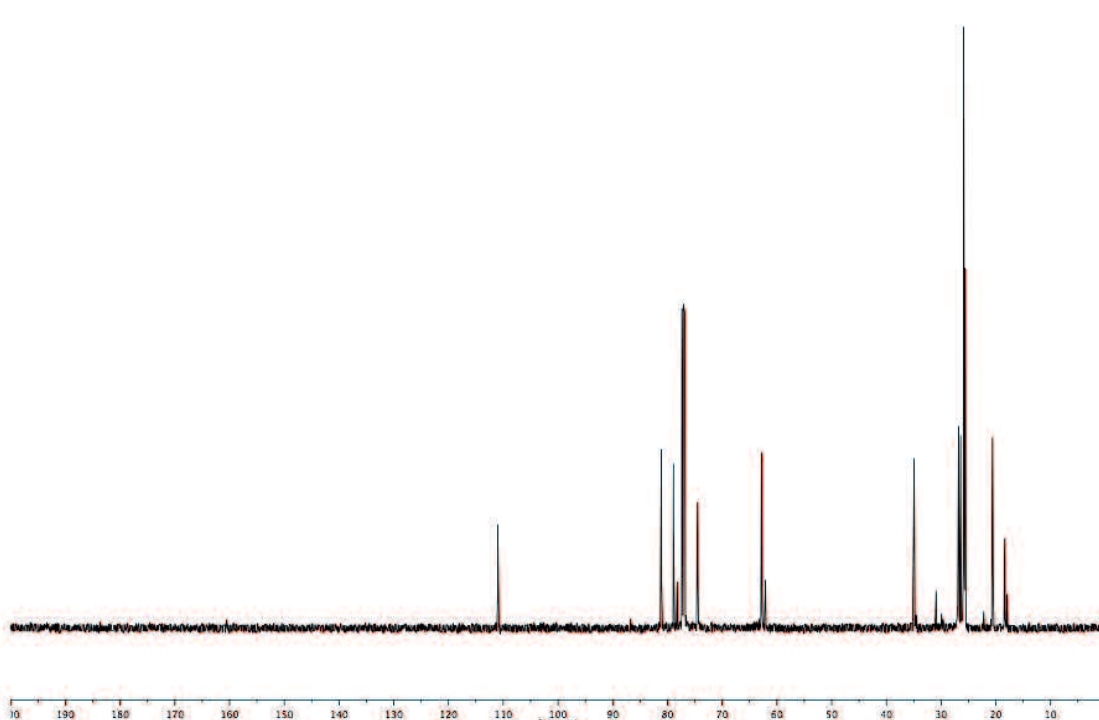
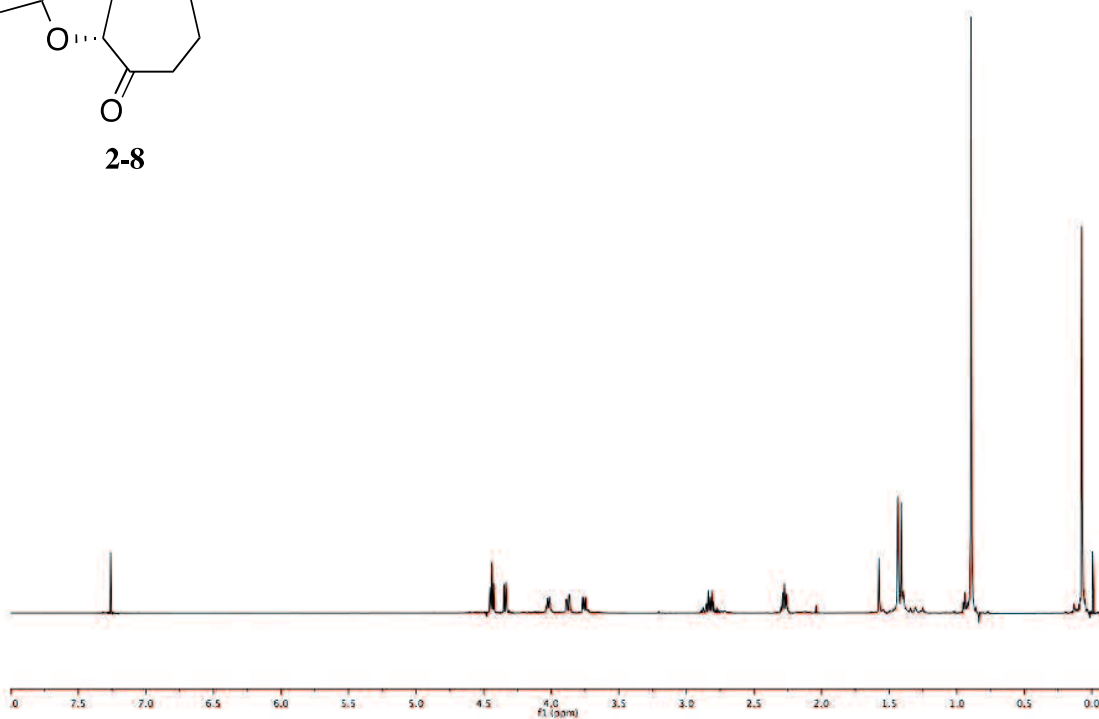
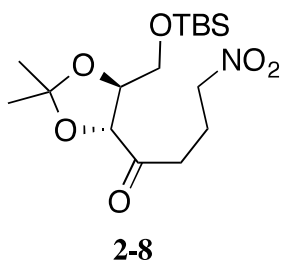
2-2

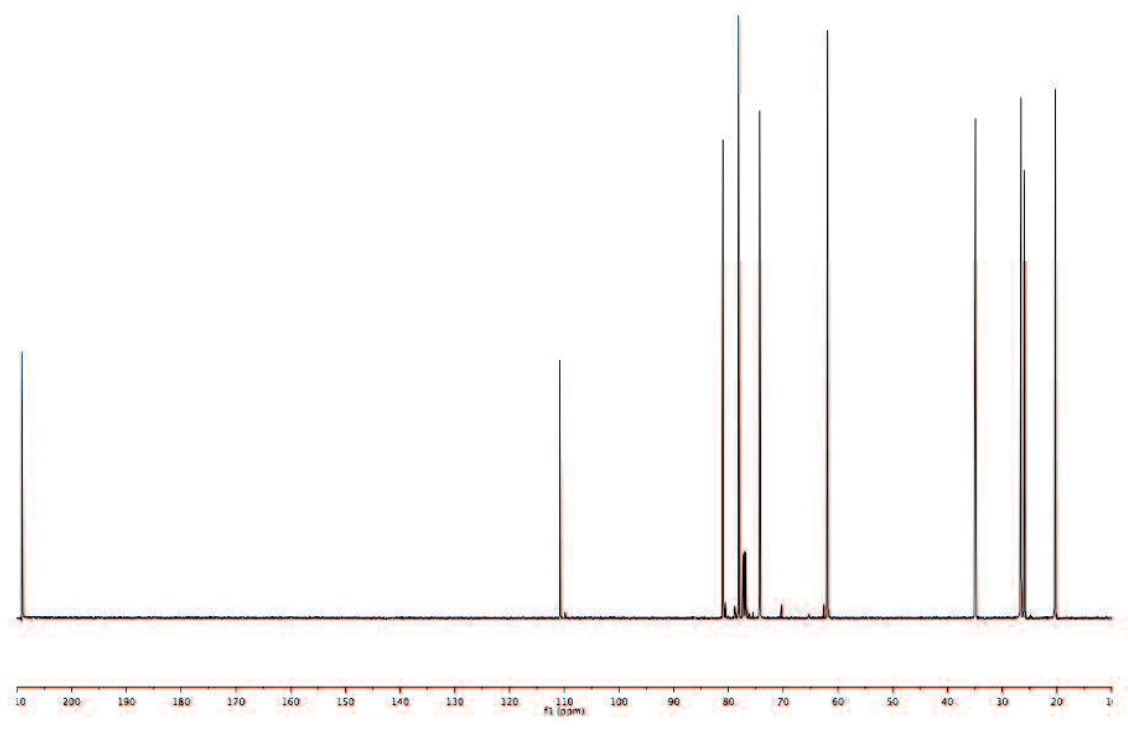
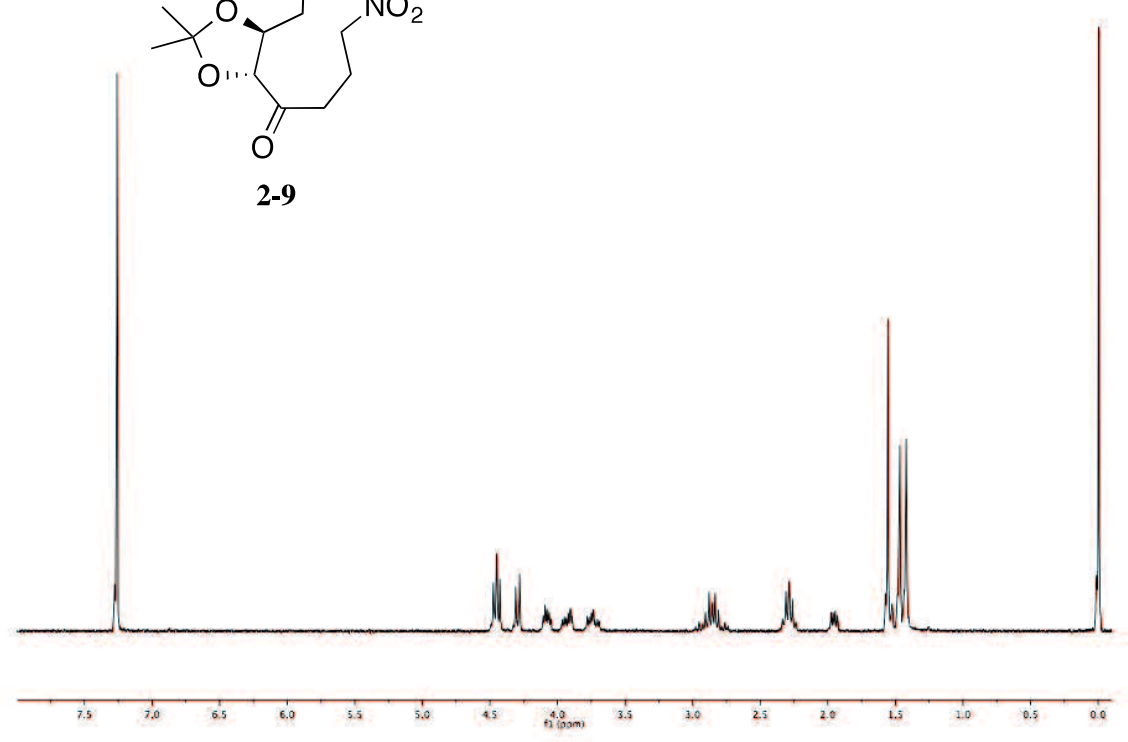
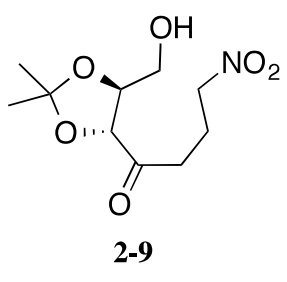


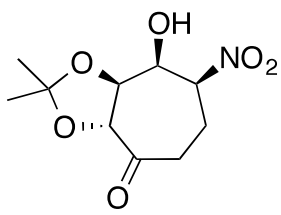












2-11

