イミンへのラジカル付加反応と

中間体窒素ラジカルを用いた連続反応への展開

2015

藤井 晋太郎

目次

第1章 序論

第1節	イミンに対するラジカル付加反応	. 5
第2節	当研究室での研究	. 8

第2章 イミンへのアミノメチルラジカルの付加反応による1,2-ジアミン合成法の開発

第1節	1,2-ジアミン合成法の背景	. 11
第2節	α位に窒素原子を持つアルキルラジカルの反応	12
第3節	反応条件の最適化	16
第4節	基質一般性の検討	. 17
第5節	窒素上の電子密度の効果	18
第6節	脱保護反応及び ICI-199,441 の合成	20
第7節	まとめ	21

第3章 イミンへのラジカル付加に続く連続的不活性 C(sp³)-H 活性化反応の開発

第1節	C(sp ³)-H 活性化反応の背景	22
第2節	窒素ラジカルの反応	22
第3節	当研究室の以前の報告と反応設計	24
第4節	反応条件の最適化	25
第5節	立体化学の決定	27
第6節	基質一般性の検討	27
第7節	立体選択性の考察	31
第8節	まとめ	33

第4章 連続的ラジカル付加反応を用いた複素環構築反応

第1節	アルキンに対するラジカル付加反応の背景と反応設計	34
第2節	反応条件の検討	37
第3節	添加剤の検討	39
第4節	その他のアルキル基の導入	43
第5節	反応機構の検討	44
第6節	まとめ	46

実験項	
DFT 計算	
参考文献	

略語表

Ac	acetyl
AIBN	azobisisobutyroniterile
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
bpy	2, 2'-bipyridine
Cbz	benzyloxycarbonyl
DFT	density functional theory
dtbbpy	4,4' -di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-biyridine
Et	ethyl
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
LG	leaving group
Me	methyl
Ms	methanesulfonyl
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
рру	pyridiyl phenyl
Pr	propyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofurane
Ts	toluenesulfonyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
18-C-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecane

第1章 序論

第1節 イミンに対するラジカル付加反応

アミン化合物は医薬品や、機能性分子に欠かせない重要な化合物群であり、そ の合成法の開発は重要な研究課題である。炭素窒素二重結合対する炭素求核種 の付加反応は炭素–炭素結合を形成しつつアミン化合物を得る強力な手法であ る。炭素アニオンを求核種として用いる反応は古くから幅広く研究されてきた¹。 しかし、炭素ラジカルを求核種として用いる付加反応の歴史はイオン反応に比 べ浅い。しかも、その多くは分子内環化反応であり、分子間反応はまだまだ発展 途上の分野といえる²。

1907 年に炭素窒素二重結合に対するラジカル付加反応が初めて報告された³。 アリールジアゾニウム塩を用いたオキシムのアリール化である。後に、銅塩を用 いると反応がより円滑に進行することが分かった⁴。ラジカル付加後に生じた窒 素ラジカルは系中で酸化された後に異性化してオキシムが生じる。これを加水 分解するとケトンが得られる (Scheme 1)。この反応のようにイミンへのラジカ ル反応では、ラジカル付加後に酸素原子によって安定化された窒素ラジカルが 生じ、反応が進行しやすいためかラジカル受容体としてオキシムが多く用いら れてきた。



Hart と Seely は 1988 年、立体障害の少ないホルムルデヒドから誘導したオキ シムエーテルに対するアルキルラジカルの付加反応を報告した⁵ (Scheme 2)。ア ルキルラジカルはスズ試薬を用いてハロゲン化物、セレン化合物から発生させ た。



内藤らは1998年、ルイス酸として BF₃·OEt₂を用いると、ホルムアルデヒド以 外のアルデヒドから誘導したオキシムエーテルでもラジカル付加反応が進行す ることを見出した(Scheme 3)⁶。ラジカル開始剤としてトリエチルホウ素を用 いて様々な第二級、第三級アルキルラジカルの導入に成功した。



Scheme 3

トリエチルホウ素と酸素から生じるエチルラジカルも様々なオキシムエーテ ルへ導入することが可能であった(Scheme 4)。しかしながら、エチルラジカル の付加が競合するため、ヨウ化アルキルから発生させた第一級アルキルラジカ ルの導入は困難であった。

$$Et - I + R \swarrow N_{OBn} \xrightarrow{BF_3 \cdot OEt_2}_{CH_2Cl_2, 25 \circ C} R \xrightarrow{H}_{Et} OBn R = Et 95\%_{Ph} 98\%$$

Scheme 4

また、Bertrand らはジエチル亜鉛をラジカル発生剤として用いるアルキルラジ カルの C=N 結合への付加反応を報告した。グリオキシル酢酸エチルから誘導し たオキシムエーテル、ヒドラゾン、ベンズアルジミンへの付加反応が進行する (Scheme 5)⁷。



Scheme 5

内藤らによって、*N*-スルホニルイミンもラジカル受容体として用いることが 可能であることが報告された(Scheme 6)⁸。



Scheme 6

近年、光酸化還元触媒を用いたラジカル反応が盛んに研究されている⁹。大 井、浦口らはキラルアミノホスホニウムイオンと光酸化還元触媒を用いるエナ ンチオ選択的な 1,2-ジアミン化合物の合成法を報告している(Scheme 7)¹⁰。 本反応は二つの反応機構が提唱されている。第一はメチルアミンが酸化されて 生じたアミノメチルラジカルとイミンが還元されて生じたラジカルアニオンと ラジカルのカップリング(Scheme 7、左)、もう一つは同様にして生じたアミ ノメチルラジカルのイミンに対する付加である(Scheme 7、右)。どちらの反 応機構で進行しているかは明らかになっていない。



Scheme 7

Li, Zhu らはヒドラゾンに対するジフルオロアルキルラジカルの付加、続く窒素 ラジカルの酸化によるケチミン合成反応を報告している(Scheme 8)¹¹。



Scheme 8

第2節 当研究室における関連研究12

当研究室ではこれまでイミンに対するラジカル付加反応を開発してきた。特に、極性転換型の結合形成に用いることができることから、α位にヘテロ原子を持つアルキルラジカルに着目し、その発生法と反応を研究してきた。例えば、ジメチル亜鉛を用いるイミンに対するエーテル類の付加反応を報告している¹³。本

反応ではジメチル亜鉛と空気中の酸素から発生したメチルラジカル、もしくは メチルオキシルラジカルが THF のα位水素原子を引き抜き、生じた THF ラジカ ルがイミンへ付加する (Scheme 9)。





酸素原子のα位の水素のみではなく単純な環状アルカンからも水素原子引き 抜きが進行し、イミンへ付加する事も報告している(Scheme 10)¹⁴。α位に酸素 原子を持つラジカルと比べ単純なアルキルラジカルは求核性が低いため、 BF₃·OEt₂を加えイミンのLUMOのエネルギーレベルを低下させることが重要で あった。





ラジカル前駆体としてヨウ化物を用いる第一級アルキル基の導入も開発した (Scheme 11)¹⁵。BF₃·OEt₂だけでなく、さらに Cu(OTf)₂を添加することによっ て、環状アルキルラジカルと比べて求核性がさらに低い第一級アルキルラジカ ルのスルホニルイミンへの付加を達成した。ジエチル亜鉛やトリエチルホウ素 を用いるとエチル付加が競合する。ジメチル亜鉛を用いると、メチルラジカルの 求核性が第一級アルキルラジカルよりも低いため付加が競合しない。



Scheme 11

ヨードメチルエステルをラジカル前駆体として用いるアシロキシメチル基の 導入も開発した。アシロキシメチルラジカルは高い求核性を持つため、ルイス酸 の添加が必要なく、N-スルホニルイミンや N-PMP イミンへ収率よく付加した (Scheme 12)¹⁶。更にN-アルコキシカルボニルイミンがN-スルホニルイミンや N-PMP イミンよりも優れたラジカルアクセプターであることも報告している¹⁷。 これはアルコキシカルボニル基が中程度の電子求引性を持つため、イミンに対 するラジカル付加、生じるアミジルラジカルのトリエチルホウ素による捕捉の

いずれの段階も円滑に進むためだと考えられる。



Scheme 12

上記の研究背景を受け、今回筆者は α 位にヘテロ原子を持つラジカルの付加反応を更に発展させることを計画した。

第2章 イミンへのアミノメチルラジカルの付加反応による 1,2-ジアミン合成 法の開発¹⁸

第1節 1,2-ジアミン合成法

1,2-ジアミンは天然物19、医薬品20や金属イオンのリガンド21として広くみられ る基本構造の一つであり、その合成法は広く研究されている²²。α-アミノアルキ ル基等価体のイミンに対する付加反応は、炭素–炭素結合を形成しつつ 1.2-ジア ミン骨格を合成できる魅力的な手法である。例えば、ニトロ-Mannich 法²³や Strecker 法²⁴はそれぞれニトロナート、シアン化物イオンをアミノメチル基等価 体として用いている。これらの手法で生成物から1.2-ジアミン誘導体を得るため には、ニトロ基やシアノ基を還元処理によって第一級アミンへと変換した後、窒 素原子上の修飾を行う必要がある。一方、ラジカル反応ではアミノメチル基等価 体として α-アミノアルキルラジカルを用いることができる。このラジカルは求 核的ラジカルであり、アニオン種と同様に求核的な性質を持つことが予想され る。また、原理的にはあらかじめ窒素原子上に望みの置換基を導入しておくこと が可能なので、1.2-ジアミン化合物合成の短工程化が可能になると期待される。 しかし、アニオン反応が古くから知られているのとは対照的に、α-アミノアルキ ルラジカルのイミンへの付加は研究開始時には知られていなかった^{10,25}。次節で は、これまでに報告された α-アミノアルキルラジカルの発生法と反応を概説す る。



Scheme 13

α-アミノアルキルラジカルは窒素原子により安定化されたラジカルで含窒素 化合物の合成素子として用いられてきた²⁶。その発生法は、大きく分けて5つあ る (Scheme 13)。最も一般的な手法は、比較的弱い炭素-ヘテロ原子結合の均等 開裂である。ハロゲン化物²⁷、窒素硫黄アセタール²⁷、窒素セレンアセタール²⁷、 アミノアルキルキサンテート²⁸などが前駆体として利用される。また、酸化還元 によっても発生させることが可能である。イミニウム²⁹及びイミン³⁰の一電子還 元や窒素原子の一電子酸化に続く隣接した炭素上の脱プロトン化³¹や脱トリメ チルシリル化³²によって発生させる。ラジカル的に水素原子を引き抜く直接的な 手法も知られている³³。また、アミノ酸誘導体の脱炭酸によって発生させること も可能である ^{25,34}。

生じたアミノアルキルラジカルのアルケンとの反応は多く報告されている。 以下に代表的な二例だけ紹介する。先駆的な例は 1952 年、Urry らによって報告 された。過酸化物存在下、ピペリジンとプロピレンを反応させると、窒素原子の α 位の水素引き抜かれて α -アミノアルキルラジカルが発生し、少量ではあるも ののアルケンに付加した生成物が得られた³⁵ (Scheme 14)。



Scheme 14

アミノメチルラジカルの付加反応の例として、Zard らの報告を紹介する。ア ミノメチルラジカルの前駆体としてアミノメチルキサンテートを利用し、アル ケンへの付加反応を収率良く達成した。(Scheme 15)³⁶。



Scheme 15

しかしながら、アルケン以外のラジカル受容体への反応例は少ない。その一例 として、好光、長岡らはアルデヒドを受容体とする反応を報告している。トリエ チルホウ素から発生したエチルラジカル、もしくはエチルオキシルラジカルが アミンやアミドから直接的に水素を引き抜き、α-アミノアルキルラジカルが発 生することを報告した。発生したラジカルはアルデヒドに付加する (Scheme 16) ³⁷。また本反応を用いて aphanorphine の全合成を達成した³⁸。



Scheme 16

イソシアナートをラジカル受容体とする反応も進行する。この反応は mepivacaine の1段階合成に利用できる (Scheme 17)³⁹。



Scheme 17

好光らは光増感剤を用いた α-アミノアルキルラジカルの発生法も報告している。本反応を用いて kainic acid を合成した(Scheme 18)⁴⁰。



Scheme 18

芳香環をα-アミノアルキルラジカルのラジカル受容体として用いる反応も近 年報告されている。これらの反応では光酸化還元触媒を用いてアミン類からα-アミノアルキルラジカルを発生している。例えば Rueping らはグリシン誘導体 から発生したα-アミノアルキルラジカルのインドールへの付加反応を報告した (Scheme 19)⁴¹。



Scheme 19

MacMillan らは同様に発生させた α -アミノアルキルラジカルの複素環への付加反応を報告している(Scheme 20)⁴²。



Stephenson らは *N*-メチルモルホリンから発生させたアミノメチルラジカルが 複素環へ付加する事を報告している(Scheme 21)⁴³。





このように、アミノアルキルラジカルの不飽和二重結合の付加反応は多く報告されているものの、研究開始時には α-アミノアルキルラジカルのイミンへの付加反応は存在しなかった^{11,25}。我々による論文発表¹⁸後に、井上らはアシルテルライドの脱カルボニル化による α-アミノアルキルラジカルの発生と、オキシムエーテルへの付加を報告した(Scheme 22)²⁵。



Scheme 22

第3節 反応条件の最適化

ヨードメチルフタルイミド(1a)と N-Boc イミン 2a のジクロロメタン溶液に トリエチルホウ素を-20 °C で加えて 6 時間反応させると、期待した付加体 5 が 48%収率で得られた(Table 1, entry 1)。1a の代わりにヨードメチルスクシンイミ ド(1b)を用いて反応を行うと、溶解度が向上したためか収率が向上し 59%収 率で付加体 6a を与えた(entry 2)。ヨウ化物の代わりにキサンテート 1c を用い ると、逆反応の影響で反応系中にイミドメチルラジカルが高濃度で発生しない⁴⁴ ためか、大幅な収率の低下を招いた(entry 3)。反応を 0 °C で行うとイソシアナ ートが生成し¹⁷、収率が低下した(entry 4)。-78 °C でも反応は円滑に進行し同 程度の収率で 6a を与えた(entry 5)。トリエチルホウ素の代わりにジメチル亜鉛 を用いると、-78 °C に冷却しても複雑な混合物が生じた(entry 6)。本反応では *N*-Boc イミンが優れたラジカル受容体であった。2a の代わりに*N*-Ts イミン 3 を 用いた場合、反応は室温でも進行が遅く、主生成物としてエチル付加体を与えた (entry 7)。オキシムエーテル 4 は BF₃·OEt₂存在下反応させても付加体は全く得 られなかった(entry 8)。

O N	∕_ı õ	or N O	$X_{+} \bigvee_{Ph}^{R} N = \frac{1}{N}$	radical nediator CH ₂ Cl ₂	N Ph	Boc O NH or	N N Ph
1a	3	1b : X=I 1c : X=SCS eq	2a: R=Boc OEt 3 : R=Ts 4 : R=OBn		5	6a 7 8	: R=Boc : R=Ts : R=OBn
entry	1	Imine	mediator	temp	time	adduct	yield
			(equiv)		h		%
1	1 a	2a	Et ₃ B (5)	−20 °C	6	5	48
2	1b	2a	Et ₃ B (6)	−20 °C	8	6a	59
3	1c	2a	Et ₃ B (7)	−78 °C	10	6a	11
4	1b	2a	Et ₃ B (5)	0 °C	6	6a	46
5	1b	2a	Et ₃ B (7)	−78 °C	10	6a	58
6	1b	2a	Me_2Zn (4)	−78 °C	4	6a	0
7	1b	3	Et ₃ B (6)	rt	8	7	16 ^{<i>a</i>}
8^b	1b	4	Et ₃ B (8)	rt	12	8	0

Table 1. Optimization of Reaction Conditions^a

^{*a*} The reactions were run on a 0.5 mmol scale.^{*b*} *N*-(1-Phenylpropyl)-*p*-tosylamide was obtained in 61% yield. ^{*c*} In the presence of BF₃·OEt₂ (2 equiv).

第4節 基質一般性の検討

イミンについて基質一般性の検討を行った(Table 2)。*N*-Cbz イミンに対して も反応は同程度の収率で進行した(entry 2)。オルト位に立体障害になるメチル 基が存在するイミン 2c でも反応は円滑に進行した(entry 3)。電子豊富な芳香環 を持つイミン 2d, 2e に対しても同様に付加反応は進行した(entries 4 and 5)。芳 香環上に電子求引性の置換基である臭素原子、シアノ基を持つイミン 2f, 2g に対 しても同様に付加反応は進行した(entries 6 and 7)。塩基性に弱い臭素原子、シ アノ基をもつ基質でも反応を行える点は本反応の利点である。

Table 2. Substrate Scope ^a									
			$ \begin{array}{c} O \\ + \\ R^2 \end{array} O R^1 $	$\xrightarrow{\text{Et}_3\text{B}}_{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$		O NH R ²			
		1b 3 eq	2		6				
entry	2	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	Et ₃ B	temp	time	6	yield	
				equiv	°C	h		%	
1	2a	<i>t</i> -Bu	Ph	6	-20	8	6a	59	
2	2b	Bn	Ph	8	-78	12	6b	58	
3	2c	<i>t</i> -Bu	2-MeC ₆ H ₄	7	-20	10	6c	62	
4	2d	<i>t</i> -Bu	4-MeC ₆ H ₄	7	-20	10	6d	59	
5	2e	<i>t</i> -Bu	4-MeOC ₆ H ₄	7	0	10	6e	58	
6	2f	<i>t</i> -Bu	$4-BrC_6H_4$	7	-20	10	6f	64	
7	2g	<i>t</i> -Bu	4-CNC ₆ H ₄	8	-20	12	6g	59	

^aThe reactions were run on a 0.5 mmol scale.

第5節 アミノメチルラジカル窒素上の電子密度の効果

当研究室で以前報告したアシロキシメチルラジカルの付加反応(1 章 3 節参 照)と比べ、本反応の収率は中程度にとどまった。これは、イミドメチルラジカ ルの持つ二つの電子求引性のカルボニル基によって窒素上の電子密度が低下し、 ラジカルの求核性が低下したためではないかと推測した。そこで窒素上の電子 密度の反応に与える影響を調べることとした。

イミド窒素と比べてより電子密度の高いアミド窒素を有するヨウ化物1dは不 安定で取り扱いが困難であった。実際に1dとイミン2aを反応させると1dの分 解が進行し、9を10%収率で生成したものの、複雑な混合物を与えた(Scheme 23)。ヨウ化物イオンと比べてイミニウムカチオンが生じにくいと考えられるキ サンテート1eを用いると反応は円滑に進行し、付加体の収率は75%まで向上し た。電子豊富な窒素原子を持つ 1e から生じるラジカルの求核性が予想した通り 向上していることを支持する結果である。



Scheme 23

Zard らはキサンテート1c から発生したラジカルはアルケンへの付加反応が円 滑に進行するのに対し、1e から生じるラジカルはその不安定さから低調な収率 を与える事を報告している(Scheme 24)⁴⁵。この一見矛盾した二つの実験結果 (Table 1 and Scheme 23 vs Scheme 24)はラジカル受容体の電子状態を考えれば 理解できる。すなわち、Zard らの用いたアルケンは電子豊富なラジカル受容体 であるため1c から生じた SOMO エネルギーレベルが低いより求電子的なラジ カルと円滑に反応する。一方、イミンは電子不足なラジカル受容体であるため1e から生じた SOMO エネルギーレベルの高いより求核的なラジカルと円滑に反応 する。



Scheme 24

オキサゾリジノン由来のキサンテートは更に優れたラジカル前駆体であった。 窒素上の電子密度のより高いラジカルが発生するためか、付加体 10 を 86% 収率 で与えた(Scheme 25)。以上の結果は、α-アミノメチルラジカルの反応性は窒素 上の電子密度に大きく影響を受け、より窒素原子が電子豊富になると生じるラ ジカルの求核性が向上する事を示している。



Scheme 25

なお、興味深いことに六員環を持つキサンテート 1g や非環状のキサンテート 1h を用いると付加体は全く得られず、2a の加水分解をまねくのみだった (Scheme 26)。



第6節 脱保護反応及び ICI-199,441 の合成

得られた付加体は選択的に脱保護を行うことが可能であった。6a を TFA と反応させると Boc 基が選択的に脱保護された (Scheme 27)。また、ヒドラジンを用いるとスクシノイル基を選択的に脱保護することが可能であった。ジアミン 14の Cbz 化を行い、ジカーバーマート 15 として単離した。



Scheme 27

本反応はあらかじめ窒素上に置換基を導入しておくことが出来る点が特徴で ある。この特徴を生かし、κ-オピオイドアゴニスト ICI-199,441⁴⁶の合成を行った (Scheme 28)。アミドメチル付加体 9 のアミド部位と Boc 基を LiAlH4 で還元し 16 を得た。16 は文献⁴⁷に従い ICI-199,441 へと変換することが可能である。



第7節 まとめ

アルジミンに対するα-アミノメチルラジカルの付加反応を開発した。アルケンとの反応と異なり、電子豊富なラジカルの方が円滑に反応する事を明らかにした(5節参照)。α-アミノメチルラジカルの求核性はその窒素上の電子密度に影響を受け、窒素上の電子密度の高いラジカルの方が高い求核性を有することを見出した(5節参照)。

第2章 イミンへのラジカル付加に続く連続的不活性 C(sp³)-H 活性化反応の開 発⁴⁸

第1節 C(sp³)-H活性化反応の背景

近年、配向基を利用した炭素-水素結合の開裂に続く C-H 官能基化は最も活 発に研究されている分野の一つである。特に C(sp²)-H 結合やアリル位及びベン ジル位の炭素-水素結合の活性化は遷移金属の得意とするところであり、多くの 報告例が存在する⁴⁹。一方、ラジカル反応を用いる C(sp³)-H 結合の官能基化は古 くから研究されてきた50。例えば、炭化水素のラジカル的なハロゲン化やクメン の自動酸化によるフェノール合成は工業的に非常に重要なプロセスである。ラ ジカル反応を用いる C(sp³)-H 結合活性化の位置選択性は結合解離エネルギーに 依存し、分子の中でもっとも弱い炭素-水素結合が開裂し官能基化される。それ ゆえ比較的弱い結合エネルギーを持つベンジル位、アリル位、ヘテロ原子のα位 の炭素-水素結合はラジカル反応によってしばしば位置選択的な修飾をうける ^{13,33,51}。しかしながら、同一分子内に同じような結合解離エネルギーを持つ炭素 -水素結合が複数ある場合、位置選択的な反応は困難である^{31,33,52}。このような 場合、配向基を利用した位置選択性の制御が有効である。例えば、Barton 反応53 や Hofmann-Löffler-Freytag 反応54はよく知られている例である。これらの反応で は酸素-ヘテロ原子及び窒素-ヘテロ原子の結合の開裂により酸素及び窒素ラジ カルが発生し、1.6の関係にある水素を位置選択的に引き抜く。

ところで、酸素及び窒素ラジカルを発生させる別の手法として、C=O及び C=N 結合への炭素ラジカルの付加反応がある。本手法は炭素–炭素結合を形成すると 同時に酸素、窒素ラジカルを発生させることが出来るため魅力的な方法である。 次節ではこの手法で発生させた窒素ラジカルを利用する連続反応について概説 する。

第2節 窒素ラジカルの反応

窒素ラジカルは古くは Hoffman-Löffler-Freytag⁵⁵反応等に見られる有用な合成 中間体である⁵⁶。その代表的な発生法は比較的弱い窒素-ヘテロ原子結合の開裂 である。これまで、窒素-ハロゲン結合⁵⁷、窒素-窒素結合⁵⁸、窒素-酸素結合⁵⁹、 窒素-硫黄⁶⁰結合の開裂が利用されてきた。

22

一方で報告例は少ないが、含窒素不飽和結合、例えばニトリル、イミン、アジ ドに対するラジカル付加反応によって生じる窒素ラジカルを中間体として利用 した報告もある。Bowman らはセレニドから発生した炭素ラジカルの連続環化反 応を報告している (Scheme 29)⁶¹。この反応ではイミンに対するラジカル付加反 応によって生じる窒素ラジカルが分子内のアルケンと反応する事で二環性化合 物が得られている。



Scheme 29

またニトリルを用いる同様の反応も報告された(Scheme 30)⁶²。



Scheme 30

Leardini らはスズラジカルのアジドに対するラジカル付加反応で窒素ラジカ ルが発生することを報告している(Scheme 31)⁶³。発生した窒素ラジカルはニト リルへ付加してイミジルラジカルが生じる。イミジルラジカルは分子内のアル ケンへ付加し、最終的に二環性の化合物が得られる。



Scheme 31

生じた窒素ラジカルが芳香環と反応する例も報告されている。Leardini らは塩

基存在下、アリールジアゾニウム塩とアリールチオイソシアナートを反応させると、生じたアリールラジカルがチオイソシアナートと反応した後にシアノ基、芳香環への付加が連続的に進行し、四環性の化合物を与えることを報告している(Scheme 32)⁶⁴。



Scheme 32

このように含窒素不飽和結合に対するラジカル付加反応によって生じる窒素 ラジカルは、アルケンや芳香環への付加反応には用いられてきたが水素引き抜 き反応に用いた例はほとんど存在しなかった。

第3節 当研究室の以前の報告と反応設計

当研究室ではこれまでにアシロキシメチルラジカルのイミンの付加反応によるアミノアルコールの合成法を報告してきた^{16,17}。この反応においてヨードメチルエステルと *N*-Ts-*o*-tolualdimine (17a)を用いて反応を行うと、期待した付加体 18a が 33%収率で得られとともに、副生成物としてジピバル酸エステル 19 が 12%収率で得られる¹⁷。19はアミニルラジカル I の 1,5 水素引き抜きにより生じ るベンジルラジカル II とアシロキシメチルラジカルの反応によって得られたと 考えられる (Scheme 33)。



Scheme 33

この知見を基にイミンへのラジカル付加に続く C(sp³)-H ヨウ素化反応を計画 した(Scheme 34)。アルキルラジカルの C=N 二重結合への付加によって窒素ラ ジカル I'が生じる。もし、生じた窒素ラジカルが分子内 1,5-水素引き抜きを起こ せば、アルキルラジカル II'が生成する。続いてヨウ素移動が起きアルキルラジ カルが再生すればラジカル連鎖反応が成立すると期待した。



第4節 反応条件の最適化

まず初めにγ位に引き抜く事の出来る水素を持つ N-Ts-pentaldimine (17b)を 用いて反応を行った (Scheme 35)。17b とヨードメチルエステル 21a のジクロロ メタン溶液にトリエチルホウ素を加え室温で 6 時間反応させたが、ヨウ素化さ れた化合物は得られず単純な付加体 2b が 68%収率で得られるのみであった。こ れは生じる窒素ラジカルが水素引き抜きに適した配座を取りにくいためだと考 えた。



2-Butylpentanal から誘導したイミン 17c を用いれば生じる窒素ラジカルが 1,5-水素引き抜きに適した配座を取りやすくなりヨウ素化体が得られる事を期待し 反応を行った(Scheme 36)。しかし、エナミド 22 への異性化が起こるのみでラ ジカル付加は全く進行しなかった。



Scheme 36

一方、シクロヘキサン環を持つイミン 17d を用いると、エナミドへの異性化 が抑えられ、ヨウ素化された化合物 20d が 65%収率で得られた (Scheme 37)。 ヨウ化物はヨウ素が結合した炭素上での 63:37 のジステレオマー混合物であっ た。



Scheme 37

20d のジアステレオマーの立体化学は誘導化によって決定した(Scheme 38)。 ヨウ化物 20d のジアステレオマー混合物を THF 中 KOtBu と 40 °C で反応させた ところ、マイナージアステレオマーのみ環化反応が進行し、二環性化合物 22 へ と変換された。22 と回収された主ジアステレオマーを加溶媒分解によってアル コール 23 および 24 へ変換した。Scheme 37 に示す NOESY 相関が観測されたこ とから 23 の相対配置、および 20d のマイナージアステレオマーの相対配置を決 定した。20d の主ジアステレオマーの相対配置はアルコール 24 の X 線構造解析 によって決定した。



Scheme 38

第6節 基質一般性の検討

本反応が進行するためには *N*-Ts イミンを用いることが重要であった。アルキ ルラジカルの付加反応では *N*-Boc イミンの方が *N*-Ts イミンよりも高い収率で付 加体を与えた¹⁷。しかしながら本反応では複雑な混合物を与えるのみであった

(Scheme 39)。中間体窒素ラジカルの水素引き抜きが円滑に進行するために、強い電子求引性を持つ Ts 基が必要なのであろう。



また用いるヨウ素供与体となるヨウ化アルキルも同様に重要であった。ヨウ 化エチルやヨウ化イソプロピルを用いた場合には複雑な混合物を与えた (Scheme 40)。エチルラジカル、イソプロピルラジカルは N-Ts イミンへ付加す ることが知られている⁸。従ってこの結果は、ピバル酸ヨードメチルと比べてヨ ウ化エチル、ヨウ化イソプロピルのヨウ素供与能が低いため、窒素ラジカルの水 素引き抜きによって炭素ラジカルは生じるものの、ヨウ素化が進行しなかった ためと考えられる。



また、環状アルジミンの環の大きさも重要な影響を与えることがわかった (Table 3)。5 員環を持つ 17h はヨウ素化された化合物 20h を 75%収率で与える が 3-、4-、7-員環を持つイミンでは単純な付加体 19f、19g、19i を与えるのみで あった (entries 1, 2, and 5)。また、20d の場合には二つのメチン炭素の相対配置 は完璧に制御されていたが、興味深いことに 20h の場合にはすべてのジアステ レオマーの混合物が得られた。

28

	Ts N N n-	OPiv + I -3 21a 3 eq	Et ₃ B 3 eq air CH ₂ Cl ₂ 6 h	OPiv Ts NH + n-3 20	OPiv Ts NH) n-3	
entry	17	п	20	yield %	19	yield %
1	17f	3	20f	0	19f	68
2	17g	4	20g	0	19g	72
3	17h	5	$20h^b$	75	19h	15
4	17d	6	20d ^{<i>c</i>}	65	19d	10
5	1 7 i	7	20i	0	19i	68

Table 3. Effect of the Ring Size of Imines^a

^{*a*} The reactions were run on a 0.2 mmol scale. ^{*b*} A 38:38:18:6 mixture of diastereomers. ^{*c*} A 63:37 mixture of diastereomers.

次に、イミンの配座の影響を調べた。1,5-水素引き抜きの遷移状態において、 窒素原子を有する置換基はシクロヘキサン環のアキシアル位を占める必要があ る。そこで、置換基がエクアトリアル位を占めるように配座を固定すれば1,4-水 素引き⁶⁵が進行するのではないかと期待した。*trans-4-tert-ブチルシクロヘキサン* カルボルジミン 17j を用いて反応を行ったが、単純な付加体 19j が得られるのみ で、1,4-水素引き抜きが進行した 20j は得られなかった(Scheme 41)。



Scheme 41

ヨウ化体 20d は連続する二つのメチン炭素の相対配置が制御されており、ヨウ 素が結合した炭素上でのジアステレオマー混合物として得られた。この選択性 についての知見を得るためモデル化合物 A を用いて水素引き抜きの遷移状態に ついて DFT 計算を行った。その計算によると遷移状態においてスルホニル基は、 窒素が結合した炭素上の水素と重なり型の配座を取った時に最小のエネルギー を取る事が明らかになった。計算結果から推測した遷移状態の模式図を Figure 1 に示す。この際、赤で示した水素を引く抜く場合と青で示した水素を引く抜く場 合が存在する。青の場合ではスルホニル基とアキシアル水素の立体反発が生じ、 これを避けるように赤で示した水素が優先的に引き抜かれ一方のジアステレオ マーが選択的に生じていると考えられる。実際、B3LYP/6-31G**レベルにおける 赤と青の水素を引き抜く際の遷移状態のエネルギー差は 1.61 kcal/mol であった。 これは 25 °C での選択性 94:6 に相当する。



Figure 1. Rationalization of Diastereoselectivity for 20d

生じた炭素ラジカルはエカトリアル方向から優先してヨードメチルエステル からヨウ素を引き抜き 20d になる。もしも、この中間体炭素ラジカル (Scheme 34,II')のヨウ素化が速度論支配であるとするなら、置換されたシクロヘキシル ラジカルはアキシアル方向から選択的にハロゲン化されるという報告⁶⁶と矛盾 する。また、ヨウ素原子がエカトリアル位を占める異性体の生成比 (63%)がヨ ウ化シクロヘキサンのエカトリアル配座の存在比 (68%)⁶⁷と良い一致を示す。 以上から、ヨウ素が結合した炭素上での立体化学は熱力学制御で決定されていることが示唆される。実際、主ジアステレオマーを反応条件に1時間さらしたところ、マイナージアステレオマーへの異性化が確認された(Scheme 42)。生成物の異性化は20dに対してヨウ素引き抜き、再ヨウ素化が進行しエピメリ化が進行したと考えられる。



Scheme 42

一方、20hの場合では連続したメチン炭素の相対配置は制御されておらず、す べてのジアステレオマー混合物として得られた。モデル分子 B についても水素 引き抜きの遷移状態について DFT 計算を行った(Figure 2)。5 員環を持つ基質の 反応の場合、水素引き抜きは封筒形配座を取って進行すると考えられる。この場 合は、どちらの水素を引き抜くときにも 1,3 ジアキシアル反発を起こす水素は存 在しないため赤と青の水素の引き抜きのエネルギー差が小さく、B3LYP/6-31G** レベルにおける遷移状態 TS Bred と TS Bblue のエネルギー差は 0.37 kcal/mol であ った。これは 25 °C での選択性 65:35 に相当する。この結果により 17d では水素 引き抜きの際に、二つの遷移状態に優位なエネルギー差が存在するため片方の 水素が選択的に引き抜かれる。一方、17h では水素引き抜きの際に優位なエネル ギー差が生じないため相対配置の異なる 2 種類の炭素ラジカルが生じ、それぞ れがエカトリアル、アキシアル方向からヨウ素化された 4 種類のジアステレオ マーが得られたと理解できる。

32



Figure 2. Rationalization of Diastereoselectivity for 20h

第7節 まとめ

五員環や六員環を持つシクロアルカンカルボアルジミンに対するラジカル付 加反応によって生じた窒素ラジカルによる 1,5 水素引き抜き反応が進行するこ とを見出した。水素引き抜きによって生じた炭素ラジカルはヨウ素供与能の高 いヨウ化物によってヨウ素化することができる。この反応を達成するためには、 生じる窒素ラジカルの水素引き抜き能、窒素ラジカルと引き抜く水素の位置関 係、用いるヨウ化物のヨウ素供与能を考慮して反応設計する必要があることが 分かった。

第4章 連続的ラジカル付加反応を用いた複素環構築反応

第1節 アルキンに対するラジカル付加反応の背景と反応設計

アセチレンに対するラジカル付加反応を含むカスケード反応は、一工程で複 雑な骨格を構築することが出来るため、これまで多く研究されてきた⁶⁸。アセチ レンに対するラジカル付加で生じるビニルラジカルは高活性であるため更なる 連続反応に適用可能である。しかしながら、逆反応が進行しやすいためか、窒素 ラジカルのアセチレンへの付加反応は例が非常に少ない⁶⁹。

1999年に Wille らは N-ブロモフタルイミドから発生したイミジルラジカルの アルケンに対する付加反応を報告している (Scheme 43)。ラジカル付加によって 生じた不安定なビニルラジカルは分子内の水素により捕捉されるように基質設 計されている。続くアルケンに対するラジカル付加反応を経て二環性の化合物 が生成する^{69a}。続く 2007年にはニトロソアミンから発生させたアミニウムラジ カルの同様の反応も報告している^{69b}。



Scheme 43

Nevado らは種々のラジカルのアルケンへの付加反応を契機とするアミジルラ ジカルの発生及び続くアルキンへの付加反応を報告している(Scheme 44)⁶⁹。 アルケンへのラジカル付加によって生じた炭素ラジカルが、芳香環への付加に 続く二酸化硫黄の脱離を経てアミジルラジカルが生じる。アミジルラジカルの アルキンへのラジカル付加によって生じたビニルラジカルは、分子内の芳香環 により捕捉され、続く再芳香化を経て四環性の化合物を与えるように基質設計 されている。



Zheng らは *N*-フルオロアリールスルホンアミドから発生したアミジルラジカ ルのアルキンへの付加反応を契機とするカスケード反応を用い、α-アミノケト ンを合成した (Scheme 45)^{69d}。この反応では、アルキンに対するラジカル付加 によって生じた不安定なビニルラジカルはスルホニル基上の芳香環によって即 座に捕捉されるように設計されている。続く二酸化硫黄の脱離を経て二つの芳 香環により安定化された炭素ラジカルへと変換される。



以上の背景のもと、イミンへのラジカル付加反応に続く分子内連続環化付加 反応を検討した(Scheme 46)。すなわち、オルト位にアルキンを持つイミン 25 に対してラジカル付加反応を行えば、生じた窒素ラジカルの 5-exo-dig 型もしく は 6-endo-dig 型環化が進行しビニルラジカル IV、V が生じる。不安定なビニル ラジカル中間体はヨウ素引き抜き反応により捕捉できると期待した。ヨウ素引 き抜き反応は、10⁷~10⁹ M⁻¹s⁻¹程度の反応速度定数を持つ速い反応である⁷⁰。生じ た IV、V がヨウ化物からヨウ素を引き抜けばヨウ素化されたエナミン 27、28 が 得られる。イミンとアルキンを持つ基質に対する遷移金属を用いた連続環化反 応は広く研究されており⁷¹、山本らは同様のイミンに対し銀触媒を用いたアセチ レンの付加反応を行うと 6-endo-dig 型環化体が得られることを報告している (Scheme 47)⁷²。ラジカル環化では一般的に 5-exo-dig 型環化反応が進行する⁷³ ため遷移金属を用いる手法と相補的な手法になると期待した。



Scheme 46


Scheme 47

第2節 反応条件の検討

まず窒素上の置換基として Ts 基を持つイミン 25a に対してヨウ素供与能の高 いピバル酸ヨードメチル 26a (3 章 5 節参照)を用いて連続反応を試みた (Scheme 48)。しかしながら、期待したヨウ化体 27 は全く得られず、四環性の化合物 29a が低収率ながら得られた。29a は中間体の窒素ラジカル III がアルキンに対し 5exo-dig 型の環化反応を起こし、ビニルラジカル IV が生じた後、ヨウ素引き抜き ではなく芳香環への付加反応が進行し、生じた VI が酸化を受けて得られたと考 えられる。窒素上の保護基として、水素供与体となりうるメチル基を有するトル エンスルホニル基ではなくベンゼンスルホニル基を有するイミン 25b を用いた ところ、29b の収率は 38%まで向上した。なお、構造は X 線構造解析によって 確認した。本反応では高活性なビニルラジカル V が分子内反応である芳香環へ の付加反応によって捕捉されたため、分子間のヨウ素引き抜き反応が進行しな かったと考えた。



Scheme 48

次に芳香環を持たない窒素保護基を用いればヨウ素化が進行すると期待し、 Msを持つイミン 25cを用いて反応を行った(Scheme 49)。しかしこの反応でも ヨウ化体 27cは全く得られなかったものの、ビニルラジカル中間体が水素化さ れたと考えられるエナミド 30c が 29%収率で得られた。



Scheme 49

次に溶媒効果を検討した(Table 4)。極性溶媒や非極性溶媒を用いて反応を行ったが、27cは生成せず 30cの収率向上も観測されなかった(entries 1-5)。水素結合によるイミンの活性化を期待し酸性度の高いヘキサフルオロイソプロパノールを用いたがジクロロメタンと同程度の収率を与えた(entry 6)。ビニルラジ

Table 4. Solvent Screening^a

Ms N Ph	PivOCH ₂ I Et ₃ B, air CH ₂ Cl ₂	PivO Ms N I Ph	+ N +	-ر Ph
25c		27c	30c	
entry	solvent	27c (% yield)	30c (% yield)	_
1	CH_2Cl_2	0	29	_
2	MeCN	0	25	
3	EtOAc	0	16	
4	Benzene	0	25	
5	CF ₃ C ₆ H ₅	0	12	
6	HFIP	0	29	
7	THF	0	13	
8	Toluene	0	14	
9	CHCl ₃	0	15	

^a The reactions were run on a 0.2 mmol scale.

カル中間体に対する水素ドナーとなりうる THF (entry 7)、トルエン (entry 8)、 クロロホルム (entry 9) を用いて反応を行ったが収率の向上は見られなかった。

第3節 添加剤の検討

イミンやアルキンの活性化を期待して、ルイス酸の添加を行った(Table 5)。 トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)や、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛(II) を 20 mol%添加して反応を行うと、収率がそれぞれ 51%、43%に向上した(entries 2 and 3)。アルキンを活性化することが知られている塩化金(entry 4)やトリフ ルオロメタンスルホン酸銀(entry 5)を添加しても収率は向上しなかった。ニッ ケル(entry 7)、イッテルビウム(entry 6)の塩を用いた場合も収率は向上せず、 ボロントリフルオリドジエチルエーテル錯体を用いた場合は(entry 8)、生成物 のエナミドが酸に不安定なためか複雑な混合物を与えた。 最も良い結果を与えた銅塩について、カウンターアニオンを検討した。酢酸銅 を用いた場合に最もよい収率を与え収率が73%まで向上した(entry 11)。また、 興味深いことに一価(entries 12 and 13)、二価(entries 9–11)いずれの銅塩を用 いた場合も収率の向上が見られた。最後に触媒量の検討を行った(entries 11, 14 and 15)。検討の結果、酢酸銅 20 mol%を添加した場合に最もよい収率を与える ことが分かった。

Table 5. Screening of Additive^a



entry	Lewis Acids (mol%)	22c (% yield)
1	None	29
2	Cu(OTf) ₂ (20)	51
3	Zn(OTf) ₂ (20)	43
4	Ag(OTf) (20)	13
5	AuCl (20)	32
6	Yb(OTf) ₃ (20)	26
7	NiCl ₂ (20)	21
8	BF ₃ ·OEt ₂ (100)	0
9	CuCl ₂ (20)	40
10	CuBr ₂ (20)	66
11	Cu(OAc) ₂ (20)	73
12	Cu(OTf)·benzene (20)	56
13	CuCl (20)	44
14	Cu(OAc) ₂ (10)	61
15	Cu(OAc) ₂ (30)	58

^{*a*} The reactions were run on a 0.2 mmol scale.

酢酸銅の添加はベンゼンスルホニル基を持つイミンに対しても効果的で、64% まで収率が向上した(Scheme 50)。これは、酢酸銅の添加によってビニルラジカ ル中間体 IV の反応以前の段階が促進されていることを示す結果である。すなわ ち、イミンへのラジカル付加と、続くアセチレンへの窒素ラジカルの付加反応の どちらか、もしくはどちらにも影響していると考えられる。



Scheme 50

銅塩の効果をさらに調べるため、イミン 31 へのラジカル付加反応を酢酸銅の 存在下で行った(Table 6)。まず反応を 4 時間で反応を停止した。酢酸銅の有無 にかかわらずイミン 31 が回収されたものの、得られた付加体 32 の収率から、 酢酸銅を添加するとわずかながら反応が加速することが分かった(entries 1 and 2)。次にイミン 27 が消失するまでにかかる時間を調べた。その結果、酢酸銅を 添加した方が 2 時間ほど早く 31 が消失し、添加しない場合と同程度の収率で 32 が得られた。以上の結果から、酢酸銅はイミンに対する付加反応を加速すること が分かった。しかしながら、この程度の加速効果では連続反応で見られる顕著な 収率の向上(Tables 5 and 6)を説明することはできない。すなわち、酢酸銅が窒 素ラジカルのアルキンへの付加反応の促進にも寄与していることが強く示唆さ れる。

[Ms N + PivO I 3 eq 31	Et ₃ B, air Cu(OAc) ₂ CH ₂ Cl ₂	→ OPiv Ms NH 32	+ Ns N 31
entry	$Cu(OAc)_2 (mol\%)$	time (h)	yield 32 (%)	recovered 31 (%)
1	20	4	34	59
2	0	4	26	68
3	20	12	82	0
4	0	14	84	0

Table 6. Effect of Cu(OAc)₂ on the Reaction of 31 with Iodomethyl Pivalate.^a

^{*a*} The reactions were run on a 0.2 mmol scale.

第4節 その他のアルキル基の導入

この反応では生じるビニルラジカルを分子内の芳香環で捕捉する。従って、当 初の計画のようにヨウ素供与能の高いヨウ化物を必ずしも用いる必要はなく、 様々なアルキル基を導入できると期待した。そこで、第3節での最適条件を用 いてその他のアルキル基の導入を試みた(Scheme 51)。しかし、25bに対するエ チルラジカルの付加反応はほとんど進行せず、大部分のイミンが回収された。溶 媒効果を検討したところ、THF中ではラジカル付加反応が円滑に進行し、第一 級アルキル基であるエチル基が導入された四環性化合物33が55%収率で得られ た。ヨウ化イソプロピルを用いると第二級アルキル基であるイソプロピル基の 導入も可能であり、34が48%収率で得られた。



Scheme 51

一方で Ms 基を持つイミン 25c の場合、ジクロロメタン中でエチル化反応を 行うと大部分の原料が回収された。また THF 中での反応では複雑な混合物を与 えた (Scheme 52)。



Scheme 52

第5節 エナミド 30c の生成機構

エナミド 30c の生成機構を調べるため、各段階の反応が想定される中間体か

ら進行するかどうかを検証した(Scheme 53)。すなわち、別途合成した 36 を 8 時間前述のラジカル反応条件にさらした。しかしながら、エナミド 30c は全く生成せず、36 がほぼ定量的に回収された。以上から 36 は反応中間体ではないことが分り、アミジルラジカルが中間であると分かった。。





次に、イミン 25c とヨードメチルエステル 26a を重ジクロロメタン中で反応 させた (Scheme 54)。得られた 30c の¹H NMR から、ビニル位は全く重水素化さ れておらず、メシル基のメチル炭素と窒素原子の結合したメチン炭素に重水素 が導入されていることがわかった。このことは、イミン 25c へのピバロイロキシ メチルラジカルの付加と続く窒素ラジカルのアルキンへの付加反応によって生 じた中間体 IV が、メシル基から水素を引き抜き VII を生成することを示してい る。VII は溶媒から水素原子を引き抜いて 30c を与える一方、その一部はさらに ベンジル位の水素引き抜きによる VIII の生成を経由して 30c を与える。



Scheme 54

第6節 まとめ

イミンへのラジカル付加によって生じる窒素ラジカルを連続環化反応へと適 用した。窒素ラジカルのアルキンに対する付加反応によって生じるビニルラジ カルは、分子間ヨウ素引き抜き反応で捕捉することは出来なかったが、分子内 のベンゼン環や水素原子により捕捉することができた。また、分子内のメシル 基が水素供与体として機能しうること、銅塩の添加によりイミンへのラジカル 付加だけでなく、アミジルラジカルのアセチレンへの付加も促進されることを 見いだした。

第5章 結論

イミンに対する α-アミノメチルラジカルの付加反応を開発した。アミノメチ ルラジカルは窒素上の電子密度が高いほど求核性が向上することを見出した。 窒素上の電子密度が比較的低いイミドメチルラジカルの前駆体にはヨウ化物を 用いることができたが、窒素上の電子密度が比較的高いアミドメチルラジカル の前駆体にはキサンテートを用いる必要があった(第2章)。



イミンに対するラジカル付加反応によって生じる窒素ラジカルが活性化学種 であることに着目し連続反応へと展開した。生じる窒素ラジカルによる水素引 き抜き反応を利用し、炭素-水素結合の位置選択的ヨウ素化反応を開発した。イ ミンに対するラジカル付加反応によって生じる窒素ラジカルを水素引き抜き反 応に用いるためには、生じる窒素ラジカルの水素引き抜き能、窒素ラジカルと引 き抜く水素の位置関係、用いるヨウ化物のヨウ素供与能を考慮して反応設計す る必要があることが分かった。(第3章)。



生じる窒素ラジカルの分子内の炭素-炭素三重結合への付加反応を開発した。 窒素ラジカルを連続反応に用いるためには、二段階目のラジカル付加により生 じる不安定なビニルラジカルを分子内のベンゼン環や水素原子で捕捉すること が重要であった(第4章)。



General

All melting points are uncorrected. Silica gel was used for column chromatography. NMR (500 and 125 MHz for ¹H and ¹³C, respectively) was measured in CDCl₃ unless otherwise mentioned. Chemical shifts (δ) and coupling constants (*J*) are presented in parts per million relative to tetramethylsilane and hertz, respectively. Abbreviations are as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; br, broad. ¹³C peak multiplicity assignments were made based on DEPT data. Assignment of ¹H and ¹³C NMR peaks is based on COSY, HMQC, TOCSY, and NOESY correlations. The wave numbers of maximum absorption peaks of IR spectroscopy are presented in cm⁻¹. TOF mass spectrometers were used for ESIMS. Commercially available solvents and reagents were purchased and used without purification. Anhydrous dichloromethane and THF were used for the reactions.

第二章

Starting Materials. Imines 2a,⁷⁴ 2b,⁷⁵ 2c–f,⁷⁶ 2g,⁷⁷ 3,⁷⁸ 4,⁷⁹ 17b,⁸⁰ 17d,⁸¹ 17e,⁸² 25a;⁸³ iodides 1a,⁸⁴ 21a;⁸⁵ and xanthates 1c and 1e⁴⁴ were prepared according to literature procedures.



N-Iodomethylsuccinimide (1b): A solution of *N*-chloromethylsuccinimide⁸⁶ (6.86 g, 46.0 mmol) and NaI (13.7 g, 103 mmol) in acetone (46 mL) was stirred at rt in the dark for 4 h and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CHCl₃ (46 mL) and filtered through an Al₂O₃ column (150 g). The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by recrystallization from EtOAc (2.5 mL) to afford the title compound (4.35 g, 40%) as white solidsof mp 98.0–98.5 °C (EtOAc); ¹H NMR: 2.75 (s, 4H), 5.20 (s, 2H). ¹³C NMR: 28.2 (CH₂), 174.5 (C). IR (KBr) 1750, 1141. EIMS *m/z*: 239 (M⁺), 112 (M – I)⁺. Anal. Calcd for C₅H₆NO₂I: C, 25.13; H, 2.53; N, 5.86. Found: C, 25.17; H, 2.65; N, 5.83. ¹H NMR data were identical to those reported previously.⁸⁷



1f

O-Ethyl S-[(2-Oxooxazolidin-3-yl)methyl]dithiocarbonate (1f): 1f was prepared according to the reported procedure⁸⁸ as follows. A stirred solution of oxazolidin-2-one (4.35 g, 50.0 mmol), paraformaldehyde (1.65 g, 55.0 mmol), and freshly distillated TMSCl (2.7 g, 0.25 mol) in acetonitrile (50 mL) was heated under reflux. After 16 h, volatile materials were removed by evaporation, and the residue was dissolved in acetone (50 mL). To the solution cooled in an ice-water bath was added potassium O-ethyl dithiocarbonate (8.80 g, 55.0 mmol) in one portion, and after 10 min, the cooling bath was removed. After 30 min, volatile materials were removed by evaporation, and the resulting solids were partitioned between water and CH₂Cl₂. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography (CHCl₃) afforded the title compound (9.50 g, 86%) as a yellow oil: ¹H NMR: 1.45 (t, J = 7.0, 3H), 3.67 (t, J = 8.0, 2H), 4.34 (t, J = 8.0, 2H) 2H), 4.69 (q, J = 7.0, 2H), 5.17 (s, 2H). ¹³C NMR: 13.7 (CH₃), 43.8 (CH₂), 50.4 (CH), 62.2 (CH₂), 70.8 (CH₂), 157.6 (C), 213.3 (C). IR (neat) 2985, 2901, 2885, 1759. ESIMS m/z 244 (M + Na), 192 (M - Et). HRMS-ESI (m/z) [M + Na]⁺ calcd for C₇H₁₁NNaO₃S₂ 244.0073, found 244.0069.



1g

O-Ethyl *S*-[(2-Oxopiperidin-1-yl)methyl]dithiocarbonate (1g): The same procedure as that for 1f with piperidin-2-one (4.23 g, 50.0 mmol) in place of oxazolidin-2-one gave the title compound (9.09 g, 78%) as a yellow oil: ¹H NMR: 1.44 (t, J = 7.0, 3H), 1.77–1.86 (m, 4H), 2.40 (t, J = 6.5, 2H), 3.46 (t, J = 6.0, 2H), 4.68 (q, J = 7.0, 2H), 5.24 (s, 2H). ¹³C NMR: 13.7 (CH₃), 21.1 (CH₂), 23.0 (CH₂), 32.3 (CH₂), 48.2 (CH₂), 52.7 (CH₂), 70.4 (CH₂), 170.5 (C), 214.7 (C). IR (neat) 2986, 1639, 1489. ESIMS *m*/*z* 256 (M + Na), 244 (M + H). HRMS-ESI (*m*/*z*) [M + Na]⁺ calcd for C₉H₁₅NNaO₂S₂ 256.0436, found

256.0438.

1h

O-Ethyl *S*-[(*N*-Benzyloxycarbonyl-*N*-methylamino)methyl]-dithiocarbonate (1h): The same procedure as that for 1f with benzyl *N*-methylcarbamate⁸⁹ (8.26 g, 50.0 mmol) in place of oxazolidin-2-one gave the title compound (9.28 g, 62%) as a yellow oil: ¹H NMR: 1.43 (t, J = 7.0, 3H), 3.02 (s, 3H), 4.63–4.69 (m, 2H), 5.12–5.23 (m, 4H), 7.25–7.37 (m, 5H). ¹³C NMR: 13.7 (CH₃), 34.2 and 34.8 (CH₃, rotamers), 55.5 and 55.9 (CH₂, rotamers), 67.7 (CH₂), 70.3 (CH₂), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 136.1 and 136.2 (C, rotamers), 155.4 and 156.0 (C, rotamers), 213.4 and 214.0 (C, rotamers). IR (neat) 3012, 1705, 1454, 1396. ESIMS m/z 322 (M + Na). HRMSESI (m/z) [M + Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₇NNaO₃S₂ 322.0542, found 322.0540.



Typical Procedure for the Radical Aminomethylation. *tert*-Butyl *N*-(1-Phenyl-2-succinimidoethyl)carbamate (6a): Imine 2a (102 mg, 0.500 mmol) and iodide 1b (365 mg, 1.50 mmol) in a dried 50 mL round-bottom flask capped with an argon balloon were dissolved in CH₂Cl₂ (2.5 mL). To the stirred solution cooled at -20 °C was added a 1.0 M hexane solution of Et₃B (1.5 mL, 1.5 mmol), and the argon balloon was replaced with a NaOH drying tube. The solution of Et₃B (0.5 mL, 0.5 mmol each) was added every 2 h. After the addition of 3 mmol of triethylborane in total, the mixture was stirred for an additional 2 h (total of 8 h) and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography (from 9/1 to 1/1 toluene/EtOAc) to give the title compound (94 mg, 59%) as a white solids of mp 161.0–161.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 1.46 (s, 9H), 2.62–2.77 (m, 4H), 3.69 (dd, *J* = 3.5, 13.5, 1H), 3.85 (dd, *J* = 13.5, 13.5, 1H), 5.00 (m,

1H), 5.15 (d, J = 9.0, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H). ¹³C NMR: 28.0 (CH₃), 28.2 (CH₂), 44.0 (CH), 53.3 (CH₂), 79.4 (C), 126.2 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 139.2 (C), 155.3 (C), 177.1 (C); IR (KBr) 3317, 2970, 1767, 1697, 1535, 1435, 1404, 1319, 1250, 1173, 1080. FABMS m/z 319 (M + H), 202 (M – BocNH). HRMS-FAB (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₂₃N₂O₄ 319.1658, found 319.1654.



tert-Butyl *N*-(1-Phenyl-2-phthalimidoethyl)carbamate (5): The typical procedure using 1a (431 mg, 1.50 mmol) in place of 1b under the conditions indicated in Table 1 and purification by column chromatography (from 19/1 to 1/1 toluene/EtOAc) gave the title compound (88 mg, 48%) as a white solid of mp 148.0–148.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 1.25 (s, 9H), 3.85–4.05 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.32 (d, J = 8.0, 1H), 7.27–7.42 (m, 5H), 7.70–7.76 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 3.0, 5.3, 2H). ¹³C NMR: 28.1 (CH₃), 43.2 (CH), 54.0 (CH₂), 79.5 (C), 123.4 (CH), 126.3 (CH), 127.9 (C), 128.8 (CH), 131.9 (C), 134.0 (CH), 139.2 (C), 155.3 (C), 168.4 (C); IR (neat) 3371, 3062, 1775, 1708, 1681, 1519, 1400, 1366, 1250, 1169. ESIMS *m*/*z* 389 (M + Na), 333 (M + Na – isobutene); HRMS-ESI (*m*/*z*): [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₂N₂NaO₄ 389.1472, found 389.1466.





Benzyl *N*-(**1-Phenyl-2-succinimidoethyl**)**carbamate** (**6b**)**:** The typical procedure using **2b** (120 mg, 0.50 mmol) in place of **2a** under the conditions indicated in Table 2 gave the title compound (102 mg, 58%) as a white solid of mp 123.0–123.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 2.48–2.65 (m, 4H), 3.71 (dd, J = 3.0, 14.0, 1H), 3.85 (dd, J = 10.5, 14.0, 1H), 4.98 (d, J = 12.5, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.09 (d, J = 12.5, 1H), 5.58 (br s, 1H), 7.29–7.38 (m, 10H).

¹³C NMR: 27.9 (CH₃), 43.7 (CH), 54.0 (CH₂), 66.7 (CH₂), 126.3 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 136.4 (C), 138.6 (C), 155.9 (C), 177.5 (C). IR (neat) 3341, 3017, 2974, 2943, 1775, 1697, 1516, 1400, 1327, 1234, 1215, 1169, 1042. ESIMS *m/z* 375 (M + Na), 202 (M – CbzNH), 236 (M – succinimidomethyl), 235 (M – NHBoc). HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₀N₂NaO₄ 375.1315, found 375.1299.



tert-Butyl *N*-(2-Succinimido-1-*o*-tolylethyl)carbamate (6c): The typical procedure using 2c (110 mg, 0.50 mmol) in place of 2a under the conditions indicated in Table 2 gave the title compound (103 mg, 62%) as a white solid of mp 164.0–164.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 1.39 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 2.63–2.77 (m, 4H), 3.61 (d, J = 13.0, 1H), 3.86 (m, 1H), 5.16–5.28 (br s, 2H), 7.18–7.24 (m, 4H). ¹³C NMR: 19.1 (CH₃), 28.1 (CH₃), 28.2 (CH₂), 43.3 (CH), 49.7 (CH₂), 79.6 (C), 124.6 (CH), 126.3 (CH), 127.9 (CH), 131.0 (CH), 136.1 (C), 137.2 (C), 155.5 (C), 177.6 (C). IR (neat) 3394, 2978, 2935, 1705, 1504, 1400, 1366, 1250, 1173. ESIMS *m/z* 355 (M + Na), 234 (M – succinimido), 216 (M – NHBoc). HRMS-ESI (*m/z*) [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₄N₂NaO₄ 355.1628, found 355.1619.



tert-Butyl *N*-(2-Succinimido-1-*p*-tolylethyl)carbamate (6d): The typical procedure using 2d (110 mg, 0.50 mmol) in place of 2a under the conditions indicated in Table 2 gave the title compound (98 mg, 59%) as a white solid of mp 167.0–167.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 1.39 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.62–2.76 (m, 4H), 3.67 (dd, J = 3.0, 12.5, 1H), 3.84 (dd, J = 12.0, 12.5, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.15 (br d, J = 7.5, 1H), 7.17 (d, J = 8.0, 2H), 7.22 (d, J = 8.0, 2H). ¹³C NMR: 21.0 (CH₃), 28.1 (CH₃), 28.2 (CH₂), 44.2 (CH), 52.9 (CH₂),

79.5 (C), 126.2 (CH), 129.5 (CH), 135.9 (C), 137.7(C), 155.4 (C), 177.4 (C). IR (neat) 3363, 2978, 2947, 1775, 1701, 1508, 1400, 1172. ESIMS m/z 355 (M + Na), 234 (M – succinimido), 216 (M – NHBoc). HRMSESI (m/z) [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₄N₂NaO₄ 355.1628, found 355.1628.



tert-Butyl *N*-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-succinimidoethyl]-carbamate (6e): The typical procedure using 2e (118 mg, 0.50 mmol) in place of 2a under the conditions indicated in Table 2 gave the title compound (101 mg, 58%) as a white solid of mp 150.0–150.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 1.39 (s, 9H), 2.62–2.76 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 3.0, 13.5, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 10.5, 13.5, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.13 (br d, J = 7.0, 1H), 6.89 (d, J = 8.5, 2H), 7.25 (d, J = 8.5, 2H). ¹³C NMR: 28.1 (CH₃), 28.2 (CH₂), 44.2 (CH), 52.6 (CH₂), 55.3 (CH₃), 79.5 (C), 114.2 (CH), 127.5 (CH), 131.0 (C), 155.5 (C), 159.2 (C), 177.5 (C). IR (neat) 3371, 2974, 2897, 1701, 1400, 1049. ESIMS m/z 371 (M + Na), 250 (M – succinimido), 232 (M – NHBoc). HRMS-ESI (m/z) [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₄N₂NaO₅ 371.1577, found 371.1570.



tert-Butyl *N*-[1-(4-Bromophenyl)-2-succinimidoethyl]carbamate (6f): The typical procedure using 2f (142 mg, 0.50 mmol) in place of 2a under the conditions indicated in Table 2 gave the title compound (127 mg, 64%) as a white solid of mp 201.0–201.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 1.39 (s, 9H), 2.64–2.77 (m, 4H), 3.67 (d, J = 11.5, 1H), 3.81 (dd, J = 11.5, 1H), 4.95 (dd, J = 6.5, 12.5, 1H), 5.31 (d, J = 6.5, 1H), 7.22 (d, J = 8.5, 2H),

7.49 (d, J = 8.5, 2H). ¹³C NMR: 28.1 (CH₃), 28.2 (CH₂), 43.7 (CH), 53.1 (CH₂), 79.9 (C), 121.9 (C), 128.0 (CH), 131.9 (CH), 138.1 (C), 155.3 (C), 177.4 (C). IR (neat) 3345, 2974, 1775, 1697, 1512, 1400, 1169, 1072, 1045. ESIMS m/z 419 (M + Na), 299 (M – succinimido), 280 (M – NHBoc). HRMS-ESI (m/z) [M + Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₁BrN₂NaO₄ 419.0577, found 419.0575.



tert-Butyl *N*-[1-(4-Cyanophenyl)-2-succinimidoethyl]carbamate (6g): The typical procedure using 2g (115 mg, 0.50 mmol) in place of 2a under the conditions indicated in Table 2 gave the title compound (101 mg, 59%) as a white solid of mp 198.0–198.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 1.39 (s, 9H), 2.68–2.77 (m, 4H), 3.70 (d, J = 13.5, 1H), 3.81 (dd, J = 10.5, 13.5, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.51 (d, J = 7.0, 1H), 7.46 (d, J = 8.0, 2H), 7.66 (d, J = 8.0, 2H). ¹³C NMR: 28.1 (CH₃), 28.2 (CH₂), 43.4 (CH), 53.9 (CH₂), 80.2 (C), 111.9 (C), 118.5 (C), 127.0 (CH), 132.6 (CH), 144.6 (C), 155.2 (C), 177.3 (C). IR (neat) 3391, 2974, 2230, 1701, 1508, 1404, 1215, 1169, 1049. ESIMS *m*/*z* 366 (M + Na), 227 (M – NHBoc). HRMS-ESI (*m*/*z*) [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₁N₃NaO₄ 366.1424, found 366.1415.



N-(1-Phenyl-2-succinimidoethyl)-*p*-toluenesulfonamide (7): The typical procedure using 3 (130 mg, 0.50 mmol) in place of 2a under the conditions indicated in Table 1 and purification by column chromatography (from 19/1 to 1/1 toluene/EtOAc) gave the title compound (30 mg, 16%) as a white solid of mp 190.0–190.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 2.37 (s, 3H), 2.63 (s, 4H), 3.59 (dd, J = 4.0, 14.0, 1H), 3.88 (dd, J = 11.0, 14.0, 1H), 4.63 (ddd, J = 4.0, 8.5, 11.0, 1H), 5.57 (d, J = 8.5, 1H), 7.13–7.25 (m, 7H), 7.58 (d, J = 8.0, 2H). ¹³C

NMR: 21.4 (CH₃), 28.1 (CH₂), 43.6 (CH), 55.9 (CH₂), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 137.4 (C), 137.7 (C), 143.2 (C), 177.8 (C). IR (KBr) 3209, 1689, 1404, 1335, 1157, 1096. FABMS *m*/*z* 373 (M + H), 202 (M – TsNH). HRMSFAB (*m*/*z*) [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₂₁N₂O₄S 373.1217. found 373.1244.



tert-Butyl *N*-[2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)-1-phenylethyl]carbamate (9): 1-(Iodomethyl)pyrrolidin-2-one (1d) was prepared as follows. 1-(Chloromethyl)pyrrolidin-2-one⁹⁰ (268 mg, 2.01 mmol) and NaI (630 mg, 4.20 mmol) were dissolved in acetone (2 mL). The mixture was stirred at rt in the dark for 4 h and concentrated in vacuo. The residue was suspended in CH₂Cl₂ (1.3 mL), and the supernatant (1.0 mL) was used as a solution of 1.5 mmol of 1d in the following reaction without purification. ¹H NMR indicated the supernatant mainly contained **1d**: ¹H NMR δ 2.11 (tt, J = 7.0, 8.0, 2H), 2.29 (t, J = 8.0, 2H), 3.34 (t, J = 7.0, 2H), 5.26 (s, 2H). The typical procedure using 1d (the solution described above) and 1e (329 mg, 1.50 mmol) in place of 1b under the conditions indicated in Scheme 25 and purification by column chromatography (9/1 hexane/EtOAc) gave the title compound (15 mg, 10%; 114 mg, 75%) as a white solid of mp 168.0-168.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 1.40 (s, 9H), 1.93–2.02 (m, 2H), 2.38 (t, J = 8.0, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 4.0, 14.0, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 10.0, 14.0, 1H),4.90 (m, 1H), 5.64 (d, J = 7.0, 1H), 7.27–7.36 (m, 5H). ¹³C NMR: 18.1 (CH₂), 28.3 (CH₃), 30.8 (CH₂), 47.9 (CH₂), 48.3 (CH₂), 53.6 (CH), 79.5 (C), 126.2 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 140.0 (C), 155.5 (C), 176.4 (C). IR (neat) 3302, 2974, 2908, 2839, 1701, 1674, 1546, 1362, 1273, 1173, 1045. ESIMS *m/z* 327 (M + Na), 271 (M + Na - isobutene). HRMS-ESI (m/z) [M + Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₄N₂NaO₃ 327.1679, found 327.1673.



tert-Butyl *N*-[2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-1-phenylethyl]carbamate (10): The typical procedure using 1f (332 mg, 1.50 mmol) in place of 1b under the conditions indicated in Scheme 28 and purification by column chromatography (9/1 hexane/EtOAc) gave the title compound (132 mg, 86%) as a white solid of mp 202.0–202.5 °C (EtOAc): ¹H NMR: 1.42 (s, 9H), 3.33–3.39 (m, 2H), 3.70–3.79 (m, 2H), 4.27–4.31 (m, 2H), 4.94 (br m, 1H), 5.29 (br d, J = 7.0, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H). ¹³C NMR: 28.2 (CH₃), 44.7 (CH), 49.5 (CH₂), 52.9 (CH), 62.1 (CH₂), 79.8 (C), 126.3 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 139.3 (C), 155.6 (C), 159.2 (C). IR (neat) 3323, 2978, 1735, 1701, 1520, 1489, 1442, 1366, 1265, 1250, 1165, 1049. ESIMS *m*/*z* 307 (M + H), 251 (M + H – isobutene). HRMS-ESI (*m*/*z*) [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₃N₂O₄ 307.1652, found 307.1649.

Deprotection of 6a.



N-(2-Amino-2-phenylethyl)succinimide (13): To a solution of **6a** (64 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL) was added TFA (0.4 mL) at rt. The mixture was stirred for 30 min and concentrated *in vacuo*. The remaining TFA was removed by three-time azeotropic distillation with toluene. The residue, containing a TFA salt of the title compound, was dissolved in Et₂O (2 mL) and poured into stirred aqueous 10% NaOH cooled in an ice–water bath. The whole was extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over K₂CO₃, and concentrated *in vacuo* to give the title compound (40 mg, 94%) as a colorless oil: ¹H NMR: 2.68 (s, 4H), 3.02 (br s, 2H), 3.67 (dd, J = 4.5, 14.0, 1H), 3.82 (dd, J = 10.0, 14.0, 1H), 4.38 (br m, 1H), 7.30–7.42 (m, 5H). ¹³C NMR: 28.1 (CH₂), 45.9 (CH), 54.1 (CH₂), 126.2 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 142.9 (C), 177.4 (C). IR (neat) 3352, 2360, 2337, 1697, 1651. ESIMS *m/z* 219 (M + H).

HRMS-ESI (m/z) [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₅N₂O₂ 219.1128, found 219.1109.



Benzyl N-(2-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-phenylethyl)-carbamate (15): To a solution of **6a** (64 mg, 0.20 mmol) in EtOH (1 mL) was added hydrazine monohydrate (58 μ L, 1.2 mmol) at rt. The solution was heated under reflux for 48 h and cooled to rt. After the addition of water (1 mL), the whole was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in Et₂O (1 mL), and saturated aqueous NaHCO₃ and ClCO₂Bn (43 µL, 0.30 mmol) were added. The mixture was stirred for 30 min and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The resulting crude material was purified by column chromatography to afford the title compound (45 mg, 61%) as a colorless oil: ¹H NMR : 1.40 (s, 9H), 3.51 (br s, 2H), 4.78 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 5.10 (d, J = 12.5, 1H), 5.11 (d, J = 12.5, 1H), 5.30 (br s, 1H), 7.22-7.40 (m, 10H). ¹³C NMR: 28.3 (CH₃), 46.4 (CH), 55.3 (CH₂), 66.9 (CH₂), 79.8 (C), 126.3 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 136.3 (C), 139.8 (C), 155.7 (C), 157.0 (C). IR (neat) 3365, 2978, 2886, 1775, 1709, 1519, 1219, 1138. ESIMS m/z 393 (M + Na), 313 (M - t-Bu). HRMS-ESI (m/z) [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₆N₂NaO₄ 393.1785, found 393.1785.

Formal Synthesis of ICI-199,441.



N-Methyl-1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-amine (16): To a stirred solution of 9 (244 mg, 0.80 mmol) in anhydrous THF (1 mL) was added lithium aluminum hydride (128 mg, 3.20 mmol) portion-wise. The mixture was heated under reflux for 36 h and

cooled to rt. After the addition of water (0.13 mL), 15% aqueous NaOH (0.13 mL), and then water (0.38 mL), the mixture was filtered through a Celite pad, which was washed successively with Et₂O. The combined filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (EtOAc) to afford the title compound (150 mg, 92%) as a colorless oil: ¹H NMR: 1.75–1.78 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.42–2.48 (m, 3H), 2.60–2.64 (m, 2H), 2.83 (dd, J = 11.0, 12.0, 1H), 3.58 (dd, J = 3.5, 11.0, 1H), 7.22–7.36 (m, 5H). ¹³C NMR: 23.5 (CH₂), 34.8 (CH₃), 54.1 (CH₂), 63.8 (CH), 64.3 (CH₂), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.3 (CH), 142.7 (C). IR (neat) 3325, 2966, 2785, 1492, 1439, 1350, 1219, 1142, 1119, 1049. ESIMS *m*/*z* 227 (M + Na), 205 (M + H). HRMS-ESI (*m*/*z*) [M + Na]⁺ calcd for C₁₃H₂₀N₂Na 227.1519, found 227.1521. ¹H and ¹³C NMR data were identical to those reported previously⁴⁷.

第三章



Typical Procedure for Preparation of Imines. *N*-(2-Propylpentylidene)-*p*-toluenesulfonamide (17c): Prepared according to the reported procedure⁹¹ as follows: A mixture of 2-propylpentanal (1.28 g, 10 mmol), *p*-toluenesulfonamide (1.72 g, 10 mmol) and sodium *p*-toluenesulfinate (1.96 g, 11mmol) in formic acid (15 mL) and H₂O (20 mL) was stirred for 48 h at rt. The resulting white precipitate was collected by filtration, washed with pentane (10 mL), and dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL). The solution was washed rapidly with sat. aq NaHCO₃ (70 mL). The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (70 mL). The combined organic layers were dried rapidly (Na₂SO₄) and filtered, and the solvent was removed *in vacuo* to yield imine **17c** (1.9 g, 62%) as a colorless oil: ¹H NMR: 0.85 (d, *J* = 7.5, 6H), 1.22–1.27 (m, 6H), 1.48–1.54 (m, 6H), 2.40 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0, 2H), 8.42 (d, *J* = 6.5, 1H).



17e

N-Cyclopropylmethylene-*p*-toluenesulfonamide (17e): White solids (2.12 g, 95%) of mp 80.0–82.0 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 1.11–1.14 (m, 2H), 1.23–1.29 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.5, 1H). ¹³C NMR: 10.6 (CH), 17.9 (CH₂), 21.6 (CH₃), 127.8 (CH), 129.7 (CH), 139.1 (C), 144.4 (C), 181.2 (CH).



N-Cyclobutylmethylene-*p*-toluenesulfonamide (17f): White solids (2.18 g, 92%) of mp 86.5–87.0 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.18–2.25 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.0, 2H), 7.82 (d, J = 8.0, 2H), 8.61 (d, J = 6.0, 1H). ¹³C NMR: 18.5 (CH₂), 21.6 (CH₃), 24.8 (CH₂), 39.8 (CH), 128.1 (CH), 129.8 (CH), 134.7 (C), 144.6 (C), 179.2 (CH).



N-Cyclopentylmethylene-*p*-toluenesulfonamide (17g): White solids (2.21 g, 88%) of mp 90.0–91.5 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 1.16–1.71 (m, 6H), 1.86–1.91 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.5, 2H), 8.51 (d, *J* = 6.0, 1H). ¹³C NMR: 21.6 (CH₃), 25.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 45.2 (CH), 128.0 (CH), 129.7 (CH), 134.7 (C), 144.6 (C), 180.9 (CH).



N-Cycloheptylmethylene-*p*-toluenesulfonamide (17h): White solids (2.01 g, 72%) of mp 98.0–98.5 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 1.44–1.58 (m, 8H), 1.65–1.72 (m, 2H), 1.86–1.91 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.0, 2H), 7.80 (d, J = 8.0, 2H), 8.51 (d, J = 5.0, 1H). ¹³C NMR: 21.6 (CH₃), 26.1 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 45.2 (CH), 128.0 (CH), 129.7 (CH), 134.7 (C), 144.5 (C), 181.4 (CH).

Ts N *t*Bu

trans-N-(**4***-tert***-Butylcyclohexylmethylene**)*-p***-toluenesulfonamide** (**17i**)**:** White solids (1.54 g, 48%) of mp 128–130 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 0.84 (s, 9H), 0.91–1.10 (m, 3H), 1.22–1.30 (m, 2H), 1.86–1.96 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0, 2H), 8.47 (d, *J* = 6.0, 1H). ¹³C NMR: 21.6 (CH₃), 26.2 (CH₂), 27.4 (CH₃), 28.9 (CH₂), 32.4 (C), 44.0 (CH), 47.3 (CH), 128.0 (CH), 129.8 (CH), 134.8 (C), 144.6 (C), 181.0 (CH).

Typical Procedure for Radical Addition Reaction. 2-Cyclohexyl-2-*p*-toluenesulfonamidoethyl pivalate (20d), and (1*RS*,3*SR*)-2-((*SR*)-3-iodocyclohexyl)- and (1*RS*,3*SR*)- 2-((*RS*)-3-iodocyclohexyl)-2-*p*-toluenesulfonamidoethyl pivalate (19d): A stirring bar and 17d (53mg, 0.2 mmol) were placed in a dry 10-mL test-tube, which was filled with argon by three-time evacuation-and-refill using an argon balloon. To the flask were added CH_2Cl_2 (0.4 mL), iodomethyl pivalate 21a (0.10 mL, 0.6 mmol), and a 1.0 M hexane solution of Et₃B (0.6 mL, 0.6 mmol). The argon balloon was replaced with a NaOH drying tube. The mixture was stirred for 6 h and then concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 19/1) to afford 19d (7.6 mg, 10%) and a 63:37 mixture of the diastereomers of 20d (66.0 mg, 65%) as white solids.



19d: mp 89.0–90.0 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 0.85–1.12 (m, 5H), 1.15 (s, 9H), 1.39– 1.76 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 4.5, 11.5, 1H), 4.01 (dd, J = 4.5, 11.5, 1H), 5.33 (d, J = 9.0, 1H), 7.28 (d, J = 8.0, 1H), 7.76 (d, J = 8.0, 1H). ¹³C NMR: 21.4 (CH₃), 25.9 (CH₂), 26.9 (CH₃), 28.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 38.6 (CH), 39.3 (C), 57.2 (CH), 63.6 (CH₂), 126.7 (CH), 129.5 (CH), 138.2 (C), 143.1 (C), 178.1 (C). IR (neat): 3290, 2974, 2924, 1713, 1450, 1400, 1327, 1285, 1157, 1088, 1049, 988, 880, 756. ESIMS m/z: 382 (M + H), 280 (M – PivO). HRMS–ESI (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₃₂NO₄S, 382.2047; found, 382.2040.



20d (the diastereomeric mixture): IR (neat): 3282, 2970, 2932, 2900, 1724, 1447, 1327, 1285, 1157, 1092, 910, 729. ESIMS m/z: 508 (M + H), 380 (M – I). Anal. Calcd for C₂₀H₃₀NO₄SI: C, 47.34; H, 5.96; N, 2.76. Found: C, 47.39; H, 5.83; N, 2.81. The diastereomeric ratio of **20d** was determined by the integral areas of ¹H NMR signals at 3.85 and 3.77 ppm. The diastereomers were partially separated by preparative TLC (hexane/EtOAc 4/1) for further characterization.

major **20d**: a white solid of mp 107–108 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 0.97 (m, 1H, *H6*), 1.16 (s, 9H, *Piv*), 1.25 (m, 1H, *H5*), 1.54–1.58 (m, 2H, *H1* & *H2*), 1.66 (m, 1H, *H5*), 1.77 (m, 1H, *H4*), 1.86 (m, 1H, *H6*), 2.15 (m, 1H, *H2*), 2.32 (m, 1H, *H4*), 2.43 (s, 3H, *Ts*), 3.33 (m, 1H, *Ha*), 3.85 (dd, J = 5.0, 11.5, 1H, *Hβ*), 3.93 (m, 1H, *H3*), 3.96 (dd, J = 5.0, 11.5, 1H, *Hβ*), 5.27 (brs, 1H, *NH*), 7.32 (d, J = 8.0, 2H, *Ts*), 7.77 (d, J = 8.0, 2H, *Ts*). ¹³C NMR: 21.5 (CH₃, *Ts*), 26.5 (CH₂, *C6*), 27.0 (CH₃, *Piv*), 27.3 (CH, *C3*), 27.8 (CH₂, *C5*), 38.7 (C, *Piv*), 39.9 (CH₂, *C4*), 41.9 (CH, *C1*), 42.8 (CH₂, *C2*), 56.2 (CH, *Ca*), 63.4 (CH₂, *Cβ*), 126.9 (CH, *Ts*), 129.9 (CH, *Ts*), 137.9 (C, *Ts*), 143.7 (C, *Ts*), 178.2 (C, *Piv*).

minor **20d**: a white solid of mp 95.5–96.0 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 0.98 (m, 1H, *H6*), 1.20 (s, 9H, *Piv*), 1.34 (m, 1H, *H2*), 1.41 (m, H, *H4*), 1.65 (m, 1H, *H5*), 1.72 (m, 1H, *H5*), 1.83 (m, 1H, *H6*), 1.93 (m, 1H, *H2*), 2.00 (m, 1H, *H4*), 2.07 (m, 1H, *H1*), 2.43 (s, 3H, *Ts*), 3.36 (m, 1H, *Ha*), 3.77 (dd, J = 5.0, 11.5, 1H, *Hβ*), 3.93 (dd, J = 4.0, 11.5, 1H, *Hβ*), 4.69 (br m, 1H, *NH*), 4.84 (br m, 1H, *H3*), 7.31 (d, J = 8.0, 2H, *Ts*), 7.74 (d, J = 8.0, 2H, *Ts*). ¹³C NMR: 21.5 (CH₃, *Ts*), 22.1 (CH₂, *C5*), 27.2 (CH₃, *Piv*), 27.8 (CH₂, *C6*), 34.8 (CH, *C3*), 35.4 (CH, *C1*), 35.9 (CH₂, *C4*), 38.9 (C, *Piv*), 39.2 (CH₂, *C2*), 56.6 (CH, *Ca*), 63.3 (CH₂, *Cβ*), 126.9 (CH, *Ts*), 129.8 (CH, *Ts*), 138.0 (C, *Ts*), 143.6 (C, *Ts*), 178.2 (C,

Piv).

2-(*p***-Toluenesulfonamido)hexyl pivalate (19b):** The typical procedure using **17b** in place of **17d** afforded the title compound (48.3 mg, 68%) as a yellow oil: ¹H NMR: 0.78 (t, J = 7.0, 3H), 1.06–1.14 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.18–1.27 (m, 2H), 1.35–1.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 4.5, 11.5, 1H), 4.00 (dd, J = 4.5, 11.5, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.5, 2H), 7.76 (d, J = 8.5, 2H). ¹³C NMR: 13.7 (CH₃), 21.5 (CH₃), 22.2 (CH₂), 27.1 (CH₃), 27.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 38.8 (C), 52.8 (CH), 65.6 (CH₂), 126.9 (CH), 129.7 (CH), 138.0 (C), 143.4 (C), 178.2 (C). IR (neat): 3282, 2962, 1732, 1331, 1285, 1161. ESIMS *m*/*z*: 356 (M + H). HRMS–ESI (*m*/*z*): [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₃₀NO₄S, 356.1890; found, 356.1890.



2-Cyclopropyl-2-(*p***-toluenesulfonamido**)ethyl pivalate (19e): The typical procedure using 17e in place of 17d afforded the title compound (46.2 mg, 68%) as a yellow oil: ¹H NMR: 0.02 (m, 1H), 0.21 (m, 1H), 0.35 (m, 1H), 0.49 (m, 1H), 0.81 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 5.0, 11.5, 1H), 4.10 (dd, J = 5.0, 11.5, 1H), 4.81 (brs, 1H), 7.31 (d, J = 8.5, 2H), 7.75 (d, J = 8.0, 2H). ¹³C NMR: 3.4 (CH₂), 3.7 (CH₂), 13.6 (CH), 21.5 (CH₃), 27.1 (CH₃), 40.0 (C), 57.6 (CH), 66.2 (CH₂), 127.0 (CH), 129.7 (CH), 138.9 (C), 143.4 (C), 178.3 (C). IR (neat): 3672, 3283, 2974, 2901, 1728, 1396, 1330, 1284, 1215, 1161, 1049. ESIMS *m*/*z*: 340 (M + H). HRMS–ESI (*m*/*z*): [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₂₆NO₄S, 340.1577; found, 340.1572.



2-Cyclobutyl-2-(*p*-toluenesulfonamido)ethyl pivalate (19f): The typical procedure using 17f in place of 17d afforded the title compound (50.9 mg, 72%) as a yellow oil: ¹H NMR: 1.17 (s, 9H), 1.54–1.90 (m, 6H), 2.38 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 4.0, 11.5, 1H), 3.94 (dd, J = 4.0, 11.5, 1H), 4.54 (d, J = 8.5, 1H), 7.29 (d, J = 8.5, 2H), 7.75 (d, J = 8.5, 2H). ¹³C NMR: 17.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), 25.3 (CH₂), 27.1 (CH₃), 37.0 (CH), 38.8 (C), 57.3 (CH), 64.0 (CH₂), 126.9 (CH), 129.6 (CH), 138.2 (C), 143.3 (C), 178.2 (C). IR (neat): 3282, 2978, 1735, 1443, 1373, 1334, 1238, 1157, 1045, 756. ESIMS m/z: 354 (M + H), 252 (M – PivO). HRMS–ESI (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₂₈NO₄S, 354.1734; found, 354.1730.

2-Cyclopentyl-2-*p*-toluenesulfonamidoethyl pivalate (19g) and 2-(3-iodocyclopentyl)-2-*p*-toluenesulfonamidoethyl pivalate (20g): The typical procedure using 17g in place of 17d afforded 19g (11.0 mg, 15%) and 20g (74.0 mg, 75%) containing four diastereomers (dr 38:38:18:6) as colorless oils.



19g: ¹H NMR: 1.11–1.13 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.47–1.67 (m, 6H), 1.92 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 3.5, 11.5, 1H), 4.00 (dd, J = 3.5, 11.5, 1H), 4.80 (d, J = 9.0, 1H), 7.29 (d, J = 6.5, 2H), 7.75 (d, J = 6.5, 2H). ¹³C NMR: 21.5 (CH₃), 25.2 (CH₂), 27.1 (CH₃), 29.4 (CH₂), 38.8 (C), 42.0 (CH), 57.1 (CH), 65.3 (CH₂), 126.9 (CH), 129.7 (CH), 138.2 (C), 143.4 (C), 178.2 (C). IR (neat): 3286, 2970, 1724, 1450, 1400, 1327, 1285, 1153, 1092, 752. ESIMS m/z: 368 (M + H), 266 (M – PivO). HRMS–ESI (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₃₀NO₄S, 368.1890; found, 368.1885.



20g (the diastereomeric mixture): IR (neat): 3287, 2974, 2901, 1728, 1331, 1161, 1057, 907, 733. ESIMS m/z: 494 (M + H), 366 (M – I). HRMS–ESI (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₂₉INO₄S, 494.0857; found, 494.0853. The diastereomers were separated to a 62:38 mixture of two less polar diastereomers and an 85:15 mixture of two more polar diastereomers by preparative TLC (hexane/EtOAc 4/1).

The less polar diastereomers of **20g** (dr 62:38): ¹H NMR: 1.19 (s, 9H, *Piv*), 1.26–1.43 (m, 1H, *H5*), 1.69 (m, 1H, *H2*), 1.85–2.00 (m, 1H, *H5*), 2.05–2.20 (m, 3H, *H2* & *H4*₂), 2.43 (s, 3H, *Ts*), 2.54 (m, 1H, *H1*), 3.46 (m, 1H, *Ha*), 3.74 (dd, *J* = 4.0, 12.0, 1H, *Hβ*), 3.94 (dd, *J* = 3.5, 12.0, 0.62H, major *Hβ*), 3.99 (dd, *J* = 3.5, 12.0, 0.38H, minor *Hβ*), 4.36 (m, 0.38H, minor *H3*), 4.40 (m, 0.62H, major *H3*), 4.84 (m, 1H, *NH*), 7.30 (d, *J* = 8.0, 2H, *Ts*), 7.74 (d, *J* = 8.0, 2H, *Ts*). ¹³C NMR: 21.7 (CH₃, *Ts*), 27.3 (CH₃ & CH₂, *Piv* & *C5*), 27.78 (CH, major *C3*), 27.82 (CH, minor *C3*), 39.0 (C, *Piv*), 39.2 (CH₂, major *C4*), 39.4 (CH₂, major *C2*), 56.3 (CH, major *Ca*), 56.5 (CH, minor *Ca*), 65.2 (CH₂, *Cβ*), 126.9 (CH, *Ts*), 130.0 (CH, *Ts*), 138.1 (C, *Ts*), 143.8 (C, *Ts*), 178.4 (C, *Piv*). The diastereomeric ratio was determined by the integral areas of ¹H NMR signals at 3.94 and 3.99 ppm.

The more polar diastereomers of **20g** (dr 85:15): ¹H NMR: 1.19 (s, 9H, *Piv*), 1.54 (m, 1H, *H5*), 1.68–1.75 (m, 2H, *H4* & *H5*), 2.02–2.10 (m, 3H, *H1* & *H2*₂), 2.32 (m, 1H, *H4*), 2.43 (s, 3H, *Ts*), 3.46 (m, 1H, *Ha*), 3.80 (dd, *J* = 4.5, 12.0, 0.85H, major *Hβ*), 3.84 (dd, *J* = 4.0, 12.0, 0.15H, minor *Hβ*), 3.99–4.13 (m, 2H, *Hβ* and *H3*), 4.75 (m, 1H, *NH*), 7.31 (d, *J* = 8.5, 2H, *Ts*), 7.76 (d, *J* = 8.5, 2H, *Ts*). ¹³C NMR: 21.6 (CH₃, *Ts*), 22.5 (CH, *C3*), 27.2 (CH₃, *Piv*), 28.0 (CH₂, *C5*), 38.9 (C, minor *Piv*), 39.0 (CH₂, *C4*), 39.3 (C, major *Piv*), 41.1 (CH, major *C1*), 41.2 (CH, minor *C1*), 42.8 (CH₂, minor *C2*), 42.9 (CH₂, major *C2*), 56.2 (CH, *Ts*), 129.9 (CH, *Ts*), 137.8 (C, *Ts*), 143.7 (C, Ts), 178.2 (C, Piv). The diastereomeric ratio was determined by the integral areas of ¹H NMR signals at 3.80 and 3.84 ppm.



2-Cycloheptyl-2*-p***-toluenesulfonamidoethyl pivalate** (**19h**): The typical procedure using **17h** in place of **17d** afforded the title compound (54 mg, 68%) as a colorless oil: ¹H NMR: 1.15 (s, 9H), 1.25–1.64 (m, 13H), 2.42 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 5.0, 12.0, 1H), 3.99 (dd, J = 5.5, 12.0, 1H), 4.63 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.0, 2H), 7.75 (d, J = 8.0, 2H). ¹³C NMR: 21.5 (CH₃), 26.5 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.1 (CH₃), 27.8 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 38.7 (C), 40.8 (CH), 57.9 (CH), 63.6 (CH₂), 126.9 (CH), 129.7 (CH), 138.1 (C), 143.4 (C), 178.3 (C). IR (neat): 2985, 1732, 1373, 1242, 1045, 910, 729. ESIMS *m*/*z*: 396 (M + H), 294 (M – PivO). HRMS–ESI (*m*/*z*): [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₄₀NO₄S, 396.2203; found, 396.2208.



trans-2-(4-*tert*-Butylcyclohexyl)-2-*p*-toluenesulfonamidoethyl pivalate (19i): The typical procedure using 1i in place of 1d afforded the title compound (55 mg, 63%) as a white solids of mp 122.5–123.0 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 0.81 (s, 9H), 0.82–0.98 (m, 6H), 1.16 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 1.73–1.78 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 4.5, 11.5, 1H), 4.02 (dd, J = 4.5, 11.5, 1H), 4.63 (d, J = 8.0, 1H), 7.29 (d, J = 8.0, 2H), 7.84 (d, J = 8.0, 2H). ¹³C NMR: 21.5 (CH₃), 26.9 (CH₂), 27.0 (CH₂), 27.1 (CH₃), 27.5 (CH₃), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 32.3 (CH), 38.8 (C), 39.7 (C), 47.7 (CH), 57.4 (CH), 63.8 (CH₂), 126.9 (CH), 129.7 (CH), 138.1 (C), 143.4 (C), 178.2 (C). IR (neat): 3664, 2996, 2885, 1743, 1337. ESIMS *m/z*: 438 (M + H), 336 (M – PivO). HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₄₀NO₄S, 438.2673; found, 438.2670.



6-*p*-**Toluenesulfonyl-6**-*azabicyclo*[**3**.2.1]*octan*-**7**-*y***Imethyl pivalate** (**22**): To a solution of **20d** (253 mg, 0.5 mmol, dr 63:37) in anhydrous THF (2 mL), was added a 1.0 M THF solution of KO*t*-Bu (0.5 mL, 0.5 mmol), and the mixture was heated at 40 °C for 4 h. After cooling to rt, EtOAc and water were added, and the separated aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. Purification of the resulting residue by column chromatography (hexane/EtOAc 19/1) gave major **20d** (152 mg, 60%) as a white solid of mp 107–108 °C and the title compound (67 mg, 35%) as a colorless oil: ¹H NMR: 1.20 (s, 9H), 1.56–1.87 (m, 8H), 2.25 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.61 (ddd, *J* = 5.0, 10.5, 10.5, 1H), 4.08 (dd, *J* = 5.0, 5.0), 4.36 (dd, *J* = 10.5, 10.5, 1H), 4.83 (dd, *J* = 5.0, 10.5, 10.5, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0, 2H). ¹³C NMR: 18.7 (CH₂), 21.5 (CH₃), 25.6 (CH₂), 27.1 (CH₃), 31.4 (CH₂), 36.5 (CH₂), 36.7 (CH), 38.7 (C), 59.8 (CH), 61.5 (CH), 63.1 (CH₂), 127.7 (CH), 129.7 (CH), 134.2 (C), 143.5 (C), 177.9 (C). IR (neat): 3383, 2974, 2901, 1728, 1335, 1157, 1053, 760. ESIMS *m*/*z*: 380 (M + H), 278 (M – PivO). HRMS–ESI (*m*/*z*): [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₃₀NO₄S, 380.1890; found, 380.1885.



(1RS,5SR,7SR)-6-*p*-Toluenesulfonyl-6-azabicyclo[3.2.1]octane-7-methanol (23): To a stirred solution of 22 (190 mg, 0.50 mmol) in MeOH (0.5 mL), was added 2 M aq KOH (0.5 mL) at rt. After 18 h, the mixture was diluted with water (5 mL) and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography (hexane/EtOAc 4/1) to give the title compound (130 mg, 88%) as a colorless oil: ¹H NMR: 0.99 (m, 1H, $H8_{eq}$), 1.26 (m, 1H, $H8_{ax}$), 1.40–1.47 (m, 2H, $H2 \& H4_{ax}$), 1.60–1.67 (m, 2H, $H2 \& H3_{eq}$), 1.79 (m, 1H, $H3_{ax}$), 1.88 (m, 1H, $H4_{eq}$), 2.26 (brs,

1H, *H1*), 2.44 (s, 3H, *Ts*), 3.47 (dd, J = 5.0, 5.0, 1H, H7), 3.79 (dd, $J = 2.0, 12.5, 1H, H\alpha$), 4.10 (dd, J = 5.0, 5.0, 1H, H5), 4.21 (dd, $J = 7.5, 12.5, 1H, H\alpha$), 7.33 (d, J = 8.0, 2H, Ts), 7.74 (d, J = 8.0, 2H, Ts). ¹³C NMR: 19.0 (CH₂, *C3*), 21.5 (CH₃, *Ts*), 25.7 (CH₂, *C2*), 31.7 (CH₂, *C4*), 36.8 (CH₂, *C8*), 38.6 (CH, *C1*), 60.7 (CH, *C5*), 63.1 (CH₂, *Cα*), 67.3 (CH, *C7*), 127.6 (CH, *Ts*), 129.8 (CH, *Ts*), 133.8 (C, *Ts*), 143.7 (C, *Ts*). IR (neat): 3468, 2970, 2924, 2901, 1339, 1153, 1045, 756. ESIMS m/z: 296 (M + H). HRMS–ESI (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₂NO₃S, 296.1315; found, 296.1310. The relative configuration was determined by NOESY correlation between the H at the 7-position and the equatorial H at the 8-position (3.47 and 0.99 ppm, respectively).



(RS)-N-(2-Hydroxy-1-((1SR,3RS)-3-iodocyclohexyl)ethyl)-p-toluenesulfonamide

(24): To a stirred solution of major 4d (253 mg, 0.5 mmol) in MeOH (0.5 mL) was added 2 M aq KOH (0.5 mL) at rt. After 18 h, the mixture was diluted with water (5 mL) and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography (hexane/EtOAc 4/1) to give the title compound (195 mg, 92%) as a white solid of mp 138–139 °C: ¹H NMR: 0.87 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 12.0, 1H), 2.34 (d, *J* = 12.0, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 8.5, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0, 2H). ¹³C NMR: 21.6 (CH₃), 26.9 (CH), 27.8 (CH₂), 27.9 (CH₂), 40.0 (CH), 41.4 (CH₂), 43.1 (CH₂), 59.0 (CH), 62.3 (CH₂), 127.1 (CH), 129.8 (CH), 137.4 (C), 143.8 (C). IR (neat): 3498, 3275, 2932, 2855, 1447, 1323, 1157, 1092, 760. ESIMS *m/z*: 424 (M + H), 290 (M – I). HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₃INO₃S, 424.0438; found, 424.0430.

Recrystallization from hexane–ethyl acetate gave colorless platelets suitable for X-ray crystal structural analysis: monoclinic, *C* 2/c; a = 27.018(3), b = 12.3139(11), c = 10.8335(12); a = 90.0, $\beta = 108.789(3)$, $\gamma = 90.0$; V = 3412.2(6), Z = 8, Dx = 1.648. CCDC-1029136 contains the supplementary crystallographic data. These data can be obtained

free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre *via* www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



ORTEP drawing of **24** (50% probability).



General Procedure for Preparation of Imines. N-(2-(Phenylethynyl)benzylidene)**benzenesulfonamide (25b)**: Prepared according to the reported procedure⁸¹ as follows: To a solution of ortho-alkynylbenzaldehyde⁹² (10 mmol) in THF (25 mL), were added PhSO₂NH₂ (2.04 g, 13.0 mmol) and Ti(OEt)₄ (3.42 g, 15.0 mmol). The mixture was stirred for 12 h at room temperature. Then, the reaction was quenched by the addition of H₂O (5 mL), and the whole was filtered through a pad of celite. After the volatiles were removed under reduced pressure, the residue was diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃) to give the title compound (3.18 g, 92%) as a white solid of mp 138-139 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 7.38-7.43 (m, 4H), 7.52-7.64 (m, 7H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.17 (dd, J = 1.5, 8.0, 1H), 9.68 (s, 1H). ¹³C NMR: 97.7 (C), 122.0 (C), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.51 (CH), 128.55 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 131.8 (CH), 132.7 (C), 132.8 (C), 133.6 (C), 133.4 (CH), 169.0 (CH). IR (neat): 1743, 1446, 1373, 1246. ESIMS m/z: 346 (M + H). HRMS-ESI (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₆NO₂S, 346.0896; found, 346.0883.





N-(2-(phenylethynyl)benzylidene)methanesulfonamide (25c): General Procedure, using MsNH₂ (1.24 g, 13.1 mmol) in place of PhSO₂NH₂, gave the title compound (1.95 g, 69%) as a white solid of mp 60–64 °C: ¹H NMR: 3.17 (s, 3H), 7.38–7.40 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.58–7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 1.5, 7.5, 1H), 7.67 (dd, J = 1.0, 8.0, 1H), 8.22

(dd, J = 2.5, 8.0, 1H), 9.74 (s, 1H). ¹³C NMR: 40.3 (CH₃), 97.9 (C), 121.9 (C), 128.3 (CH), 128.55 (CH), 128.62 (CH), 128.70 (CH), 129.3 (CH), 131.82 (CH), 132.8 (CH), 132.4 (C), 132.9 (C), 134.6 (C), 170.5 (CH). IR (neat): 1610, 1585, 1492, 1315, 1276, 1143. ESIMS m/z: 284 (M + H). HRMS–ESI (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄NO₂S, 284.0740; found, 284.0729.



Typical Procedure for Radical Addition Reaction. (5,5-Dioxido-12-phenyl-7Hwbenzo[5,6][1,2]thiazino[3,2-a]isoindol-7-yl)methyl pivalate (29b): A stirring bar and 25b (69 mg, 0.20 mmol) were placed in a dry 10-mL test-tube, which was filled with argon by three-time evacuation-and-refill using an argon balloon. To the flask were added CH₂Cl₂ (1 mL), iodomethyl pivalate (0.10 mL, 0.60 mmol), Cu(OAc)₂ (7.2 mg 0.040 mmol), and a 1.0 M hexane solution of Et₃B (0.60 mL, 0.60 mmol). The argon balloon was replaced with a NaOH drying tube. The solution of Et₃B (0.20 mL, 0.20 mmol each) was added every 2 h. After the addition of 1.6 mmol of triethylborane in total, the mixture was stirred for an additional 3 h (total of 15 h) and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc 9/1) to afford the title compound (59 mg, 64%) as white solids of mp 204–206 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 0.95 (s, 9H), 4.54 (dd, J = 4.0, 11.5, 1H), 4.83 (dd, J = 3.0, 11.5, 1H), 5.91 (dd, J = 3.0, 4.0, 1H), 6.19(d, J = 8.0, 1H), 7.01–7.60 (m, 10H), 8.06 (d, J = 7.5, 1H). ¹³C NMR: 26.8 (CH₃), 38.7 (C), 60.5 (CH), 64.4 (CH₂), 114.9 (C), 121.8 (CH), 123.1 (CH), 124.4(CH), 126.4(CH), 127.0 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (CH), 130.0 (CH), 131.0 (CH), 131.1 (CH), 132.1(CH), 134.1 (C), 135.0 (C), 135.9 (C), 140.3 (C), 177.6 (C). IR (neat): 1732, 1620, 1585, 1469, 1442, 1327. ESIMS *m*/*z*: 460 (M + H), 358 (M – PivO). HRMS–ESI (*m*/*z*): $[M + H]^+$ calcd for C₂₇H₂₆NO₄S, 460.1577; found, 460.1585. Recrystallization from hexane-ethyl acetate gave colorless platelets suitable for X-ray crystal structural analysis: monoclinic, C 2/c; $a = 8.451(8), b = 16.265(12), c = 16.746(13); a = 90.0, \beta = 90.000, \gamma$ = 90.0; V = 2302(3), Z = 4, Dx = 1326.


ORTEP drawing of 29b (50% probability).





(2-Methyl-5,5-dioxido-12-phenyl-7H-benzo[5,6][1,2]thiazino[3,2-a]isoindol-7-

yl)methyl pivalate (29a): The typical procedure using 25a (72 mg, 0.20 mmol) in place of 25b afforded the title compound as white solids (9.5 mg, 10%) of mp 207–210 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 0.96 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 4.52 (dd, J = 4.5, 11.5, 1H), 4.83 (dd, J = 3.5, 11.5, 1H), 5.88 (dd, J = 3.5, 4.5, 1H), 6.14 (d, J = 8.0, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 8.0, 1H), 7.23–7.59 (m, 8H), 7.94 (d, J = 8.0, 1H). ¹³C NMR: 21.8 (CH₃), 26.8 (CH₃), 36.6 (C), 60.4 (CH), 64.4 (CH₂), 114.9 (C), 121.9 (CH), 123.2 (CH), 124.4 (CH), 126.6 (CH), 127.8 (C), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 130.0 (CH), 131.13 (CH), 131.18 (CH), 134.2 (C), 135.2 (C), 136.0 (C), 139.3 (C), 142.9 (C), 187.6 (C). IR (neat): 1743, 1446, 1373, 1246, 1049. ESIMS *m/z*: 474 (M + H). HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₂₈H₂₇NO₄S, 474.1734; found, 474.1726.



(*E*)-(3-Benzylidene-2-(methanesulfonyl)isoindolin-1-yl)methyl pivalate (30c): The typical procedure using 25c (57 mg, 0.20 mmol) in place of 25b afforded the title

compound as a pale yellow oil (58 mg, 73%): ¹H NMR: 1.04 (s, 9H), 2.99 (s, 3H), 4.43 (dd, J = 4.0, 11.5, 1H), 4.61 (dd, J = 3.5, 11.5, 1H), 5.38 (dd, J = 3.5, 4.0, 1H), 7.02–7.06 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.30–7.42 (m, 7H). ¹³C NMR: 26.9 (CH₃), 35.7 (CH₃), 38.7 (C), 64.8 (CH), 66.1 (CH₂), 112.6 (CH), 122.9 (CH), 123.9 (CH), 127.4 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 134.1 (C), 135.8 (C), 137.8 (C), 138.8 (C), 177.9 (C). IR (neat): 1734, 1718, 1701, 1465, 1375, 1319, 1242. ESIMS *m*/*z*: 422 (M + Na). HRMS–ESI (*m*/*z*): [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₅NNaO₄S, 422.1397; found, 422.1398. The geometrical configuration was determined by NOESY correlation between the vinylic proton and the methyl proton of the Ms group (7.10 and 2.99 ppm, respectively).



2-(Methanesulfonamido)-2-phenylethyl pivalate (32): The typical procedure using **25c** (37 mg, 0.20 mmol) in place of **25b** followed by column chromatography (hexane/EtOAc 4/1) afforded the title compound as a pale yellow oil (58 mg, 73%): ¹H NMR: 1.18 (s, 9H), 2.67 (s, 3H), 4.23 (dd, J = 5.0, 11.5, 1H), 4.34 (dd, J = 7.5, 11.5, 1H), 4.82 (dd, J = 5.0, 7.5, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.36–7.41 (m, 5H). ¹³C NMR: 27.1 (CH₃), 38.7 (C), 42.0 (CH₃), 57.1 (CH), 66.3 (CH₂), 127.0 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 137.4 (C), 178.6 (C). IR (neat): 3587, 1732, 1716, 1458, 1377, 1242. ESIMS *m*/*z*: 300 (M + H), 205 (M – NHMs). HRMS–ESI (*m*/*z*): [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₂NO₄S, 300.1264; found, 300.1267.



7-Ethyl-12-phenyl-7H-benzo[5,6][1,2]thiazino[3,2-a]isoindole 5,5-dioxide (33): The typical procedure in THF, instead of CH₂Cl₂, without addition of iodomethyl pivalate gave the title compound as a white solids (41 mg, 55%) of mp 184 – 186 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 0.71 (t, J = 7.0, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 5.85 (dd, J

= 3.0, 4.5, 1H), 6.17 (d, J = 8.0, 1H), 7.00–7.04 (m, 2H), 7.31–7.04 (m, 9H), 8.04 (d, J = 7.5, 1H). ¹³C NMR: 7.0 (CH₃), 27.3 (CH₂), 62.7 (CH), 114.1 (C), 121.8 (CH), 122.4 (CH), 124.5 (CH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 131.2 (CH), 131.3 (CH), 132.0 (C), 133.8 (C), 135.2 (C), 136.0 (C), 141.0 (C), 141.9 (C). IR (neat): 1620, 1585, 1469, 1442, 1323, 1176. ESIMS *m/z*: 374 (M + H). HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₂₃H₂₀NO₂S, 374.1209; found, 374.1193.



7-Isopropyl-12-phenyl-7*H***-benzo[5,6][1,2]thiazino[3,2-a]isoindole 5,5-dioxide (34)**: The typical procedure in THF using *i*-PrI (170 mg, 1.00 mmol) in place of iodomethyl pivalate gave the title compound as a white solids (37 mg, 48%) of mp 190–192 °C (hexane/EtOAc): ¹H NMR: 0.67 (d, J = 7.0, 3H), 1.14 (d, J = 7.0, 3H), 2.72 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.99–7.04 (m, 2H), 7.36–7.59 (m, 10H), 8.04 (d, J = 7.5, 1H). ¹³C NMR: 16.1 (CH₃), 18.5 (CH₃), 33.2 (CH), 66.7 (CH), 114.5 (C), 121.7 (CH), 123.4 (CH), 124.5 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 131.0 (CH), 131.4 (C), 131.9 (C), 134.5 (C), 135.3 (C), 136.0 (C), 141.9 (C). IR (neat): 1743, 1454, 1377, 1242. ESIMS *m/z*: 388 (M + H). HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₂₂NO₂S, 388.1366; found, 388.1360.

Preparation of 36





2-(2-Bromophenyl)-2-(methanesulfonamido)ethyl pivalate (S2): A magnetic stirrer bar and imine S193 (262 mg, 1.0 mmol) were placed in a dried 30 mL round-bottomed flask that was capped with an argon balloon. Dichloromethane (1.0 mL) and iodomethyl pivalate (0.50 mL, 3.0 mmol) was added to the flask at room temperature. To the stirred solution, was added a 1.0 M hexane solution of triethylborane (3.0 mL, 3.0 mmol), and the argon balloon was replaced with a NaOH drying tube. The mixture was stirred at room temperature under ordinary atmosphere, while the soluton of triethylborane (1.0 mL, 1.0 mmol) was added every 2 h. After addition of a total amount of 8.0 mmol of triethylborane, the mixture was stirred for another 3 h and concentrated. The purification of the resulting crude material by column chromatography (hexane/ethyl acetate 9/1) gave adduct S2 (360 mg, 90%) as a yellow oil: ¹H NMR: 1.17 (s, 9H), 2.77 (s, 3H), 4.27 (dd, J = 4.5, 11.5, 1H), 4.41 (dd, *J* = 7.5, 11.5, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.52 (brs, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.5, 8.0, 1H), 7.37 (dd, J = 7.5, 8.0, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.0, 1H). ¹³C NMR: 27.1 (CH₃), 38.8 (C), 41.8 (CH₃), 56.4 (CH), 65.0 (CH₂), 122.8 (C), 127.9 (CH), 128.7 (CH), 130.0 (CH), 133.5 (CH), 136.6 (C), 178.6 (C). IR (neat): 2962, 1724, 1477, 1462, 1323, 1284, 1149. ESIMS m/z: 400 (M + Na), 283 (M – NHMs). HRMS–ESI (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₀BrNNaO₄S, 400.0189; found, 400.0182.



36

Prepared according to the reported procedure⁹⁴ as follows: $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (7.0 mg, 10 µmol) and CuI (1.0 mg, 5.3 µmol) were added to a solution of **S2** (189 mg, 0.50 mmol) and phenylacetylene (65 µl, 0.59 mmol) in triethylamine (1 mL). The resulting mixture was heated under an argon atmosphere at 50 °C for 14 h and then allowed to cool to room temperature. The ammonium salt formed was removed by filtration and the filtrate was

concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography (hexane/ethyl acetate 9/1) to give **36** (173 mg, 87%) as a yellow oil: ¹H NMR: 1.15 (s, 9H), 2.75 (s, 3H), 4.37 (dd, J = 5.5, 11.5, 1H), 4.54 (dd, J = 7.5, 11.5, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.68 (d, J = 8.0, 1H), 6.99–7.04 (m, 9H). ¹³C NMR: 27.0 (CH₃), 38.8 (C), 41.6 (CH₃), 55.7 (CH), 65.4 (CH₂), 86.2 (C), 95.6 (C), 122.3 (CH), 126.5 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 131.6 (CH), 138.9 (C), 139.9 (C), 141.5 (C), 178.6 (C). IR (neat): 2993, 1755, 1446, 1373, 1242, 1049. ESIMS *m*/*z*: 422 (M + Na), 305 (M – NHMs). HRMS–ESI (*m*/*z*): [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₅NNaO₄S, 422.1397; found, 422.1406.

DFT 計算

All the calculations were performed using Gaussian 09W program⁹⁵ at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. The transition state geometries were verified by vibrational frequency analysis.

The Transition State TS Ared	
Zero-point vibrational energy 83	2755.6 (Joules/Mol)
19	9.03337 (Kcal/Mol)
Zero-point correction =	0.317180 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy =	0.333758
Thermal correction to Enthalpy =	0.334702
Thermal correction to Gibbs Free Energy	= 0.271007
Sum of electronic and zero-point Energies	s = -1148.499426
Sum of electronic and thermal Energies =	-1148.482848
Sum of electronic and thermal Enthalpies	= -1148.481904
Sum of electronic and thermal Free Energ	ies = -1148.545599
Energies (UB3LYP) =	-1148.81660590



Atomic		Coordinates (Angstroms)	
Туре	Х	Y	Z
Н	-3.861759	-0.819771	0.571733
С	-3.011619	-0.187648	0.285441
С	-2.468051	1.859824	-1.202125
С	-1.413237	1.530031	1.066956
С	-1.829033	2.547455	0.020708
С	-2.521729	0.601194	1.518296
С	-3.507657	0.800900	-0.793551
Н	-1.674620	1.385582	-1.789587
Н	-0.727557	0.634511	0.380290
Н	-2.557168	3.238178	0.479207
Н	-3.357897	1.176341	1.945949
Н	-4.392868	1.307320	-0.384184
Н	-2.937157	2.608641	-1.850690
Н	-0.740932	1.891505	1.847820

Н	-0.975745	3.161143	-0.288887
Η	-2.160065	-0.079276	2.296519
Η	-3.854491	0.258566	-1.679724
С	-1.892616	-1.183126	-0.150878
Η	-1.833350	-1.924777	0.657155
Ν	-0.583271	-0.477492	-0.291974
S	0.688239	-1.300674	0.472601
Ο	0.543411	-1.290791	1.939570
Ο	0.840424	-2.588249	-0.223813
С	-2.201385	-1.922750	-1.458177
Н	-2.195721	-1.238791	-2.310842
Н	-3.185265	-2.401574	-1.398307
Н	-1.447224	-2.692731	-1.631823
С	2.067684	-0.235614	0.046626
С	4.230744	1.370023	-0.597207
С	2.693255	0.498300	1.053766
С	2.512822	-0.191235	-1.276695
С	3.598612	0.621737	-1.594696
С	3.781935	1.307000	0.722599
Η	2.331354	0.421683	2.072944
Η	2.017391	-0.787123	-2.035098
Η	3.955776	0.667755	-2.618886
Н	4.280632	1.882326	1.496589
Н	5.078720	1.999500	-0.850407

The Transition State TS Ablue

Zero-point vibrational energy	831675.4 (Joules/Mol)
	198.77519 (Kcal/Mol)
Zero-point correction =	0.316768 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy =	0.332479
Thermal correction to Enthalpy =	0.333423
Thermal correction to Gibbs Free Energy	gy = 0.272914
Sum of electronic and zero-point Energ	ies = -1148.497271
Sum of electronic and thermal Energies	= -1148.481560
Sum of electronic and thermal Enthalpie	es = -1148.480616
Sum of electronic and thermal Free Ene	ergies = -1148.541126
Energies (UB3LYP) =	-1148.81403916



Atomic		Coordinates (Angstroms)	
Туре	Х	Y	Ζ
Н	-3.595699	1.331525	-1.128910
С	-2.929387	0.567296	-0.712376
С	-2.940765	-1.413655	0.930473
С	-1.619925	-1.469064	-1.232771
С	-2.297141	-2.294962	-0.156664
С	-2.480827	-0.378870	-1.844075
С	-3.730208	-0.236874	0.334275
Н	-2.147454	-1.036916	1.583468
Н	-0.785515	-0.640809	-0.673668
Н	-3.072198	-2.911647	-0.643876
Н	-3.367845	-0.811870	-2.331072
Н	-4.640430	-0.613194	-0.153419
Н	-3.599786	-2.021220	1.561089
Н	-1.002238	-2.034047	-1.936327
Н	-1.587515	-2.995631	0.296466
Н	-1.924194	0.163261	-2.616195
Н	-4.065738	0.429965	1.138193
С	-1.709245	1.338996	-0.094486
Н	-1.912211	1.487198	0.973381
Ν	-0.441036	0.576895	-0.288982
S	0.577835	0.474281	1.050420
Ο	0.702257	1.837154	1.593427
Ο	0.213826	-0.629853	1.956748
С	-1.525434	2.716092	-0.745006
Н	-1.348302	2.615532	-1.820775
Н	-0.673413	3.232210	-0.297700
Н	-2.421125	3.328548	-0.593350
С	2.119056	0.019997	0.248142
С	4.516028	-0.669378	-0.959160
С	2.623588	-1.267777	0.423494
С	2.799704	0.974667	-0.511112
С	4.002930	0.621488	-1.117532
С	3.830489	-1.609893	-0.189636
Н	2.078120	-1.975839	1.037038
Н	2.392376	1.974020	-0.616426
Н	4.542747	1.353452	-1.710450
Н	4.235365	-2.609027	-0.060836
Н	5.455113	-0.939065	-1.433269

The Transition State TS Bred

Zero-point vibrational energy

754466.3 (Joules/Mol) 180.32177 (Kcal/Mol) 0.287361 (Hartree/Particle) 0.303136 0.304081

Zero-point correction = Thermal correction to Energy = Thermal correction to Enthalpy =

Thermal correction to Gibbs Free Energy =	0.241080
Sum of electronic and zero-point Energies =	-1109.205170
Sum of electronic and thermal Energies =	-1109.189394
Sum of electronic and thermal Enthalpies =	-1109.188450
Sum of electronic and thermal Free Energies =	-1109.251450
Energies (UB3LYP) =	-1109.49253058



Atomic		Coordinates (Angstroms)	
Туре	Х	Y	Z
Н	-2.343070	0.429289	2.107821
С	-2.705856	1.012510	1.255786
С	-1.629259	1.851248	0.601424
С	-2.182041	2.300020	-0.742170
С	-3.210780	1.185280	-1.105497
С	-3.134308	0.146609	0.050210
Н	-3.542789	1.638717	1.601291
Н	-0.870848	0.853023	0.190717
Н	-1.016676	2.530555	1.195043
Н	-2.668474	3.281118	-0.652274
Н	-1.394641	2.407432	-1.495602
Н	-3.006601	0.739856	-2.081874
Н	-4.222742	1.599649	-1.152850
Н	-4.098192	-0.348961	0.204610
С	-2.077460	-0.973712	-0.154237
Н	-2.112704	-1.592104	0.752958
Ν	-0.727605	-0.350698	-0.310699
S	0.460960	-1.111817	0.628865
Ο	0.263818	-0.854563	2.066668
0	0.554989	-2.501822	0.154455
С	-2.355722	-1.878960	-1.359720
Н	-2.284608	-1.324693	-2.299295
Н	-3.359823	-2.310498	-1.281593
Н	-1.626944	-2.691375	-1.386131
С	1.921513	-0.212894	0.102745
С	4.202439	1.143767	-0.689559
С	2.440904	-0.441456	-1.173659
С	2.530090	0.671507	0.992564
С	3.678576	1.353459	0.586764
С	3.586202	0.247192	-1.567451
Н	1.957149	-1.150026	-1.836677

Н	2.109083	0.806372	1.982556
Н	4.164915	2.043314	1.269622
Η	4.001789	0.080646	-2.556499
Н	5.096817	1.675293	-1.000961

The Transition State TS Bblue

_

Zero-point vibrational energy 7	54984.5 (Joules/Mol)
1	80.44564 (Kcal/Mol)
Zero-point correction =	0.287558 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy =	0.303167
Thermal correction to Enthalpy =	0.304111
Thermal correction to Gibbs Free Energy	= 0.242614
Sum of electronic and zero-point Energie	s = -1109.204376
Sum of electronic and thermal Energies =	-1109.188767
Sum of electronic and thermal Enthalpies	s = -1109.187823
Sum of electronic and thermal Free Energy	gies = -1109.249320
Energies (UB3LYP) =	-1109.49193417



Atomic		Coordinates (Angstroms)	
Туре	Х	Y	Z
Н	-2.440606	-0.073921	-2.470453
С	-2.753973	-0.724608	-1.648408
С	-1.650694	-1.628164	-1.130344
С	-2.145555	-2.199679	0.186959
С	-3.129159	-1.110444	0.712698
С	-3.113643	0.026745	-0.349297
Н	-3.611534	-1.317401	-2.001548
Н	-0.855838	-0.645123	-0.773690
Н	-1.091124	-2.262861	-1.819845
Н	-2.656228	-3.158041	0.017217
Н	-1.330211	-2.387619	0.890429
Н	-2.832715	-0.745905	1.699627
Н	-4.141939	-1.515254	0.805197
Н	-4.082899	0.532127	-0.406895
С	-2.042770	1.115785	-0.043113
Н	-2.134014	1.374199	1.018841
Ν	-0.673365	0.585391	-0.327621
S	0.358620	0.553705	1.005606
0	0.440680	1.939396	1.495454
0	0.028536	-0.515799	1.967050

С	-2.235200	2.394489	-0.863896
Н	-2.147553	2.196405	-1.936529
Н	-1.474465	3.129072	-0.589405
Н	-3.222200	2.828665	-0.669514
С	1.900094	0.105788	0.203390
С	4.326581	-0.550166	-0.962512
С	2.568814	-1.043126	0.623956
С	2.429629	0.940089	-0.784507
С	3.647441	0.602001	-1.370103
С	3.790572	-1.368896	0.031962
Н	2.131649	-1.659909	1.400989
Н	1.891255	1.830810	-1.088084
Н	4.069024	1.238247	-2.142207
Н	4.321720	-2.260765	0.349985
Н	5.276755	-0.807414	-1.421200

The Transition State for the 1,4-Hydrogen Abstraction of A

Zero-point vibrational energy 8	332754.3 (Joules/Mol)
1 1	99.03305 (Kcal/Mol)
Zero-point correction =	0.317179 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy =	0.334014
Thermal correction to Enthalpy =	0.334958
Thermal correction to Gibbs Free Energy	<i>y</i> = 0.270429
Sum of electronic and zero-point Energie	es = -1148.493491
Sum of electronic and thermal Energies	= -1148.476657
Sum of electronic and thermal Enthalpie	s = -1148.475712
Sum of electronic and thermal Free Ener	gies = -1148.540241
Energies (UB3LYP) =	-1148.81067017



Atomic		Coordinates (Angstroms)		
Туре	Х	Y	Z	
С	1.775442	-1.051621	-1.073802	
Н	0.577531	-0.520639	-0.816712	
С	2.405228	0.346966	-1.128744	
Н	2.251285	0.752718	-2.136701	
С	1.538480	1.207433	-0.169449	
Ν	0.166059	0.669683	-0.433248	
S	-0.820793	0.560572	0.934863	
Ο	-0.344667	-0.475129	1.870571	
Ο	-1.020321	1.933080	1.427962	
С	3.917298	0.338235	-0.824445	
Н	4.272274	1.365579	-0.674604	

Н	1.687547	-1.560893	-2.036855
Н	4.443465	-0.038412	-1.711610
С	4.291033	-0.544072	0.377292
Н	3.902243	-0.105946	1.306052
Н	5.381875	-0.571289	0.483699
С	2.196136	-1.941380	0.079488
Н	1.765622	-1.570874	1.018415
Н	1.807458	-2.955053	-0.064323
С	3.736258	-1.965593	0.219831
Η	4.181863	-2.437188	-0.666991
Η	4.012808	-2.585182	1.080740
Η	1.844003	1.008433	0.866730
С	1.592526	2.710039	-0.435246
Η	2.617130	3.079241	-0.316996
Η	0.949286	3.247548	0.264088
Η	1.258692	2.927555	-1.454585
С	-2.346067	-0.024344	0.195154
С	-4.716189	-0.917773	-0.924306
С	-2.744850	-1.342862	0.410872
С	-3.117602	0.860627	-0.561549
С	-4.307149	0.403870	-1.124722
С	-3.939857	-1.787594	-0.157300
Η	-2.128707	-1.994325	1.020336
Н	-2.790109	1.885437	-0.696660
Н	-4.917861	1.079509	-1.715649
Н	-4.264664	-2.810952	0.003671
Н	-5.645698	-1.267396	-1.363816

The Transition State for the 1,4-Hydrogen Abstraction of B

Zero-point vibrational energy 7.	54486.8 (Joules/Mol)
1	80.32666 (Kcal/Mol)
Zero-point correction =	0.287369 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy =	0.303317
Thermal correction to Enthalpy =	0.304261
Thermal correction to Gibbs Free Energy	= 0.240751
Sum of electronic and zero-point Energie	s = -1109.200681
Sum of electronic and thermal Energies =	-1109.184733
Sum of electronic and thermal Enthalpies	= -1109.183789
Sum of electronic and thermal Free Energy	gies = -1109.247299
Energies (UB3LYP) =	-1109.48805021



Atomic	Coord	linates (Angstroms)	ngstroms)	
Туре	Х	Y	Z	
С	1.987496	-1.081115	-1.285298	
Н	0.848634	-0.543199	-0.905233	
С	2.797632	0.201966	-1.011127	
Н	3.125757	0.686299	-1.936771	
С	1.847405	1.167613	-0.229167	
Ν	0.466857	0.637851	-0.484309	
S	-0.464262	0.459685	0.915841	
Ο	0.004791	-0.671236	1.737994	
Ο	-0.569846	1.796306	1.523112	
С	3.986570	-0.286695	-0.155507	
Н	4.398169	0.502566	0.483569	
Н	1.775101	-1.345648	-2.323114	
Н	4.797071	-0.629989	-0.810272	
С	3.412113	-1.474803	0.641343	
Н	2.817117	-1.115054	1.487128	
С	2.486464	-2.188581	-0.366840	
Н	1.674021	-2.736456	0.122482	
Н	3.048282	-2.922976	-0.962211	
Н	4.189206	-2.132565	1.041881	
Н	2.094275	1.102643	0.837680	
С	1.932647	2.627558	-0.665486	
Н	2.954913	3.000390	-0.534699	
Н	1.259766	3.246451	-0.067500	
Н	1.657938	2.729081	-1.720213	
С	-2.049983	0.005610	0.212115	
С	-4.515542	-0.687203	-0.842125	
С	-2.512236	-1.300859	0.365940	
С	-2.804383	0.976718	-0.450287	
С	-4.042258	0.620886	-0.981102	
С	-3.755065	-1.644191	-0.168985	
Н	-1.906643	-2.021710	0.903521	
Н	-2.426536	1.989145	-0.539205	
Н	-4.640285	1.364368	-1.498979	
Н	-4.129000	-2.657060	-0.055107	
Н	-5.482320	-0.958203	-1.255951	

参考文献

¹ (a) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626. (b) Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874. (c) Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29. (d) Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647.

² (a) Miyabe, H.; Yoshioka, E.; Kohtani, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1254. (b) Ishibashi, H.; Sato, T.; Ikeda, M. *Synthesis* **2002**, 695. (c) Friestad, G. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5461. (d) Naito, T. *Heterocycles* **1999**, *50*, 505.

³ Borsche, W. Ber. Deutsch Chem. Ges. **1907**, 40, 737.

- ⁴ Beech, W. F. J. Chem. Soc. 1954, 1297.
- ⁵ Hart, D. J.; Seely, F. L. J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 1631.
- ⁶ Miyabe, H.; Shibata, R.; Sagawa, M.; Ushiro, C.; Naito, T. Tetrahedron 1998, 54, 11431.
- ⁷ Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nouguier, R.; Perfetti, P. J. Org. Chem. **1999**, 64, 9189.
- ⁸ Miyabe, H.; Ueda, M.; Nito, T. Chem. Commun. 2000, 2059.
- ⁹ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Chem. Rev. 2013, 113, 5322.
- ¹⁰ Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Kizu, T.; Ooi, T. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 13768.
- ¹¹ Xu, P.; Wang, G.; Zhu, Y.; Li, W.; Chen, Y.; Li, S.; Zhu, C. Angew. Chem. Int. Ed. 2015,

54, Early View. DOI: 10.1002/anie.201508698

¹² (a) Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Rec.* 2015, *15*, 854. (b) Akindele, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Acc. Chem. Res.* 2009, *42*, 345.

¹³ (a) Yamada, K.; Fujihara, Y.; Yamamoto, Y.; Miwa, T.; Taga, K.; Tomioka, K. *Org. Lett.* 2002, *4*, 3509. (b) Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 1531.

¹⁴ Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Chen, J.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6595.

¹⁵ Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Akindele, M.; Umeki, H.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 87.

¹⁶ Yamada, K.; Nakano, M.; Maekawa, M.; Akindele, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3805.

- ¹⁷ Yamada, K.; Konishi, T.; Nakano, M.; Fujii, S.; Cadou, R.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1547.
- ¹⁸ Fujii, S.; Konishi, T.; Matsumoto, Y.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Yamada, K. J. Org.

Chem. 2014, 79, 8128.

¹⁹ (a) Hettinger, T. P.; Craig, L. C. *Biochemistry* **1970**, *9*, 1224. (b) Yoshioka, H.; Aoki, T.; Goko, H.; Nakatsu, K.; Noda, T.; Sakakibara, H.; Take, T.; Nagata, A.; Abe, J.; Wakamiya, T.; Shiba, T.; Kaneko, T. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2043. (c) Umezawa, H.; Maeda, K.; Takeuchi, T.; Okami, Y. J. *Antibiot., Ser. A* **1966**, *19*, 200. (d) Otsuka, M.; Masuda, T.; Haupt, A.; Ohno, M.; Shiraki, T.; Sugiura, Y.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 838. (e) Hecht, S. M. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 383. (f) Stubbe, J.; Kozarich, J. W. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1107. (g) Spencer, P. S.; Nunn, P. B.; Hugon, J.; Ludolph, A. C.; Ross, S. M.; Roy, D. N.; Roberston, R. C. *Science* **1987**, *237*, 517. (h) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Birch, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 256.

²⁰ (a) Michalson, E. T.; Szmuszkovicz, *J. Prog. Drug Res.* **1989**, *33*, 135. (b) Szmuszkovicz, J.; VonVoigtlander, P. F.; Kane, M. P. J. Med. Chem. **1981**, *24*, 1230.

²¹ (a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* 2010, *1*, 13. (b) Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.*2008, *108*, 140. (c) Hems, W. P.; Groarke, M.; Zanotti-Gerosa, A.; Grasa, G. A. *Acc. Chem. Res.* 2007, *40*, 1340.

²² (a) De Jong, S.; Nosal, D. G.; Wardrop, D. J. *Tetrahedron* 2012, 68, 4067. (b) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, *37*, 2580. (c) Li, M.; Ji, N.; Lan, T.; He, W.; Liu, R. *RSC Adv.* 2014, *4*, 20346. (d) Amarasinghe, N. R.; Turner, P.; Todd, M. H. *Adv. Synth. Catal.* 2012, *354*, 2954. (e) Iacobini, G. P.; Porter, D. W.; Shipman, M. *Chem. Commun.* 2012, *48*, 9852. (f) Graët, A.; Sinault, L.; Fusaro, M. B.; Vallet, A.-L.; Seu, C.; Kilgore, J. L.; Baum, M. M. *Organometallics* 2010, *29*, 1997.

²³ Noble, A.; Anderson, J. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887.

²⁴ (a) Strecker, A. Ann. Chem. Pharm. 1850, 75, 27. (b) Gröger, H. Chem. Rev. 2003, 103, 2795.

²⁵ Nagatomo, M.; Nishiyama, H.; Fujino, H.; Inoue, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 1537.

²⁶ Renaud, P.; Giraud, L. *Synthesis* **1996**, 913.

²⁷ (a) Bachi, M. D.; Hoornaert, C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2693. (b) Bachi, M. D.; Hoornaert, C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2689.

²⁸ Gagosz, F.; Zard, S. Z. Org. Lett. **2003**, *5*, 2655.

²⁹ Martin, S. F.; Yang, C.-P.; Laswell, W. L.; Rüeger, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6685.

³⁰ (a) Imamoto, T.; Nishimura, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1141. (b) Enholm, E. J.; Forbes, D.
C.; Holub, D. P. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 981.

- ³¹ Lewis, F. D.; Ho, T.-I. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 1751.
- ³² Hasegawa, E.; Xu, W.; Mariano, P. S.; Yoon, U.-C.; Kim, J.-U. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8099.
- ³³ Urry, W. H.; Juveland, O. O.; Stacey, F. W. J. Am. Chem. Soc. **1952**, 74, 6155.
- ³⁴ (a) Davies, M. J.; Gilbert, B. C.; Norman, R. O. C. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1983,
- 731. (b) Barton, D. H. R.; Hervé, Y.; Potier, P.; Thierry, J. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 1298.
- ³⁵ Urry, W. H.; Juveland, O. O. J. Am. Chem. Soc. **1952**, 74, 829.
- ³⁶ Lebreux, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. Org. Lett. 2009, 11, 2844.
- ³⁷ Yoshimitsu, T.; Arano, Y.; Nagaoka, H. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 11610.
- ³⁸ Yoshimitsu, T.; Atsumi, C.; Iimori, E.; Nagaoka, H.; Tanaka, T. *Tetraheron Lett.* **2008**, *49*, 4473.
- ³⁹ Yoshimitsu, T.; Matsuda, K.; Nagaoka, H.; Tsukamoto, K.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5115.
- ⁴⁰ Kamon, T.; Irifune, Y.; Tanaka, T.; Yoshimitsu, T. Org. Lett. **2011**, *13*, 2674.
- ⁴¹ Zhu, S.; Rueping, M. Chem. Commun. 2012, 48, 11960.
- ⁴² Prier, C.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4173.
- ⁴³ Douglas, J. J.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. J. Org. Chem. **2014**, 79, 11631.
- ⁴⁴ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. Pure Appl. Chem. 2011, 83, 519.
- ⁴⁵ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. Org. Lett. 2008, 10, 3279.

⁴⁶ (a) Costello, G. F.; James, R.; Shaw, J. S.; Slater, A. M.; Stutchbury, N. C. J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 181. (b) Weerawarna, S. A.; Davis, R. D.; Nelson, W. L. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2856.

⁴⁷ Tsuritani, N.; Yamada, K.; Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. Chem. Lett. 2002, 276.

⁴⁸ Fujii, S.; Nakano, M.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron*. *Lett.* **2015**, *56*, 3086.

⁴⁹ (a) Ryabov, A. D. *Synthesis* 1985, 233. (b) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka,
Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* 1993, *366*, 529. (c) *Activation and Functionalization of C–H Bonds;* Goldberg, K. I.; Goldman, A. S. Eds.; ACS Symposium Series 885; American Chemical Society: Washington, DC, 2002. (d) *Directed Metallation;* Chatani, N. Ed.; Topics in Organometallic Chemistry 24; Springer-Verlag: Berlin, 2007. (e) *C–H Activation;* Yu, J.-Q. Shi, Z. Eds.; Topics in Current Chemistry 292; Springer-Verlag: Berlin, 2010.

⁵⁰ (a) Egloff, G.; Schaad, R. E.; Lowry, C. D. Jr. *Chem. Rev.* **1930**, 8, 1. (b) *Free Radicals, Vol. 1 & 2;* Kochi, J. K. Ed.; Wiley: New York, **1973**. (c) Hill, C. L. *Activation and Functionalization of Alkanes;* Wiley: New York, **1989**.

⁵¹ (a) Chen, M. S.; White, M. C. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1346. (b) Sonobe, T.;
Oisaki, K.; Kanai, M. Chem. Sci. 2012, 3, 3249. (c) Bergonzini, G.; Schindler, C. S.;
Wallentin, C.-J.; Jacobsen, E. N.; Stephenson, C. R. J. Chem. Sci. 2014, 5, 112. (d)
Amaoka, Y.; Nagatomo, M.; Inoue, M. Org. Lett. 2013, 15, 2160. (e) Takasu, K.; Ohsato,
H.; Ihara, M. Org. Lett. 2003, 5, 3017.

⁵² Chen, M. S.; White, M. C. Science **2007**, *318*, 783.

⁵³ (a) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. J. Am. Chem. Soc. **1961**, 83, 4076. (b) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 2640.

⁵⁴ (a) Hofmann, A. W. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1883, 16, 558. (b) Hofmann, A. W. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1885, 18, 5. (c) Hofmann, A. W. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1885, 18, 109.

⁵⁵ (a) Hofmann, A. W. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1883, 16, 558. (b) Hofmann, A. W. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1885, 18, 5. (c) Hofmann, A. W. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1885, 18, 109.

⁵⁶ (a) Neale, R. S. Synthesis 1971, 1. (b) Mackiewicz, P.; Furstoss, R. Tetrahedron 1978, 34, 3241. (c) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. Tetrahedron 1997, 53, 17543. (d) Stella, L. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1983, 22, 337. (d) Esker, J. L.; Newcomb, M. Adv. Heterocycl. Chem. 1993, 58, 1. (e) Zard, S. Z. Synlett 1996, 1148. (e) Zard, S. Z. Chem. Soc. Rev. 2008, 37, 1603.

⁵⁷ Barton, D. H. R.; Beckwith, A. L. J.; Goosen, A. J. Chem. Soc. **1965**, 181.

⁵⁸ (a) Chow, Y. L.; Perry, R. A. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2203. (b) Edwards, O. E.; Rosich,

R. S. Can. J. Chem. 1967, 45, 1287. (c) Kim, S.; Joe, G. H.; Do, J. Y. J. Am. Chem. Soc.

1993, 115, 3328. (d) Kim, S.; Joe, G. H.; Do, J. Y. J. Am. Chem. Soc. 1994, 165, 5521.

⁵⁹ Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1769.

⁶⁰ (a) Bowman, W. R; Clark, D. N.; Marmon, R. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1295. (b) Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.

- ⁶¹ Bowman, W. R.; Stephenson, P. T.; Young, A. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11445.
- ⁶² Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8989.
- ⁶³ Benati, L.; Bencivenni, G.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Scialpi, R.; Spagnolo,

- P.; Zanardi, G.; Rizzoli, C. Org. Lett. 2004, 6, 417.
- ⁶⁴ Leardini, R.; Nanni, D.; Pareschi, P.; Tundo, A.; Zanardi, G. J. Org. Chem. **1997**, 62, 8394.
- ⁶⁵ (a) Nikishin, G. I.; Troyansky, E. I.; Lazareva, M. I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3743.
- (b) Crich, D.; Sun, S.; Brunckova, J. J. Org. Chem. 1996, 61, 605. (c) Montevecchi, P. C.;

Navacchia, M. L. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6583. (d) Gulea, M.; López-Romero, J. M.;

Fensterbank, L.; Malacria, M. Org. Lett. 2000, 2, 2591. (e) Ryu, I.; Fukuyama, T.; Tojino,

M.; Uenoyama, Y.; Yonamine, Y.; Terasoma, N.; Matsubara, H. Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 3780.

- ⁶⁶ Damm, W.; Giese, B.; Hartung, J.; Hasskerl, H.; Houk, K. N.; Hüter, O.; Zipse, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4067.
- ⁶⁷ Jensen, F. R.; Bushweller, C. H. Adv. Alicyclic Chem. 1971, 3, 139.
- ⁶⁸ (a) Wille, U. *Chem. Rev.* 2013, *113*, 813. (b) Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* 2011, *111*, 6513.
- ⁶⁹ (a) Wille, U.; Krüger, O.; Kirsch, A.; Lüning, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3185. (b)
 Wille, U.; Heuger, G.; Jargstorff, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1413. (c) Fuentes, N.; Kong,
 W.; Fernández-Sánchez, L.; Merino, E.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964.
 (d) Zheng, G.; Li, Y.; Han, J.; Xiong, T.; Zhang, Q. Nat. Commun. **2015**, *6*, 7011, DOI:10.1038/ncomms8011.
- ⁷⁰ Curran, D. P.; Bosch, E.; Kaplan, J.; Newcomb, M. J. Org. Chem. **1989**, 54, 1826.
- ⁷¹ Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. J. Chem. Rev. **2015**, 115, 2596.
- ⁷² Asao, N.; Yudha, S.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5526.
- ⁷³ Gilmore, K.; Alabugin, I. V. Chem. Rev. 2011, 111, 6513.
- ⁷⁴ Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124,12964.
- ⁷⁵ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. Angew. Chem., Int. Ed. 2006, 45, 117.
- ⁷⁶ Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 12964.
- ⁷⁷ Tsai, A. S.; Tauchert, M. E.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1248.
- ⁷⁸ Love, B. E.; Raje, P. S.; Williams, T. C., II Synlett **1994**, 493.
- ⁷⁹ Bhat, J. I.; Clegg, W.; Maskill, H.; Elsegood, M. R. J.; Menneer, I. D.; Miatt, P. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2 **2000**, 1435.

- ⁸⁰ Cui, Z.; Yu, H.-J.; Yang, R.-F.; Gao, W.-Y.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12394.
- ⁸¹ Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. Synthesis 2000, 75.
- 82 Huang, L.; Wulff, W. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 8892.
- ⁸³ Zhang, J.-W.; Xu, Z.; Gu, Q.; Shi, X.-X.; Leng, X.-B.; You, S.-L. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 5263.
- ⁸⁴ Maury, J.; Mouysset, D.; Feray, L.; Marque, S. R. A.; Siri, D.; Bertrand, M. P. *Chem.* —*Eur. J.* **2012**, *18*, 3241.
- ⁸⁵ Knochel, P.; Chou, T. S.; Jubert, C.; Rajagopal, D. J. Org. Chem. **1993**, 58, 588.
- ⁸⁶ Getz, J. J.; Prankerd, R. J.; Sloan, K. B. J. Org. Chem. **1993**, 58, 4913.
- ⁸⁷ Orlova, N. A.; Shipov, A. G.; Savostyanova, I. A.; Baukov, Y. I. J. *Russ. J. Gen. Chem.* **1991**, *61*, 2024.
- ⁸⁸ Lebreux, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. Org. Lett. 2009, 11, 2844.
- ⁸⁹ Ben-Ishai, D.; Katchalski, E. J. Org. Chem. **1951**, 16, 1025.
- ⁹⁰ Alkan, S. S.; Dinerstein, R. J.; Hrilb, N. J.; Subramaniam, A.; Jurcak, J. G. Interleukin4 Gene Expression Inhibitors. U.S. Patent 0006123 A1, 2004.
- ⁹¹ Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. Synthesis 2000, 75.
- ⁹² Malkov, A. V.; Westwater, M.; Gutnov, A.; Ramírez-López P.; Friscourta, F.; Kadlčíková, A.; Hodačová, J.; Rankovic, Z.; Kotora, M.; Kočovský, P. *Tetrahedron* 2008, 64, 11335.
- 93 Shaghafi, M.; Grote, R. E.; Jarvo, E. R. Org. Lett. 2011, 13, 5188.
- ⁹⁴ Malkov, A. V.; Westwater, M.; Gutnov, A.; Ramírez-López P.; Friscourta, F.; Kadlčíková, A.; Hodačová, J.; Rankovic, Z.; Kotora, M.; Kočovský, P. *Tetrahedron* 2008, 64, 11335.
- ⁹⁵ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.;

Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al–Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.