学位論文

分子内 [3+2] 環化付加反応によるトランス縮環 2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1*H*-ピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格の不斉構築

岩手医科大学大学院薬学研究科医療薬学専攻

創薬基盤薬学専攻分野

佐藤 圭悟

目次

序論

緒言
触媒的不斉合成

引用文献

第一章 研究背景

第一節 様々な 1,3-双極子
第二節 1,3-双極子を用いた環化付加反応
第三節 アゾメチンイリドを用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応
第四節 分子内不斉 [3+2] 環化付加反応
第五節 様々な生物活性を持つ含窒素多環式化合物
第六節 研究目的

引用文献

第二章 結果と考察

第一節 イミンの最適な調製方法
第二節 分子内不斉 [3+2] 環化付加反応における不斉配位子と銅塩の効果
第三節 分子内不斉 [3+2] 環化付加反応における溶媒効果及び塩基の影響
第四節 分子内不斉 [3+2] 環化付加反応における反応温度の効果
第五節 基質適用範囲の検討及び反応機構についての考察
第六節 環化付加体の化学変換
第七節 まとめ

引用文献

第三章 結論

第四章 実験項

第一節 実験装置
第二節 出発原料の合成、溶媒及び試薬
第三節 合成法
第四節 X 線結晶構造解析データ、HPLC チャート及び NMR チャート

引用文献

謝辞

序論

<緒言>

生物を構成する炭素は、4 つの異なる原子や原子団が結合している不斉炭素を有する。この不斉炭素を有する化合物には、右手と左手の関係と同様に重ね合わせることができない 2 つの立体異性体が存在する。その関係を鏡像異性体 (エナンチオマー) と呼ぶ。鏡像異性体の特徴は、沸点や融点、分子量などの物理的性質や反応性などの化学的性質は変わらない。しかしながら、鏡像異性体は、旋光度の絶対値における符号や生物の酵素や受容体などの認識挙動は異なる。この鏡像異性体は、様々な形で表記される。例えば、置換基に対して Cahn-Ingold-Prelog 則に従い 1 から 4 番目までの優先順位をつける (Figure 1)。その順位の内、4 番目の原子を奥に配置し、1 番目から 3 番目にたどる時に時計回りなら *R*、反時計回りなら *S* と表記する。また、平面偏光が右回転なら＋、あるいは右という意味から dextro (*d*) 呼ばれ、左回転なら–、または levo (*l*) と表記される [1]。

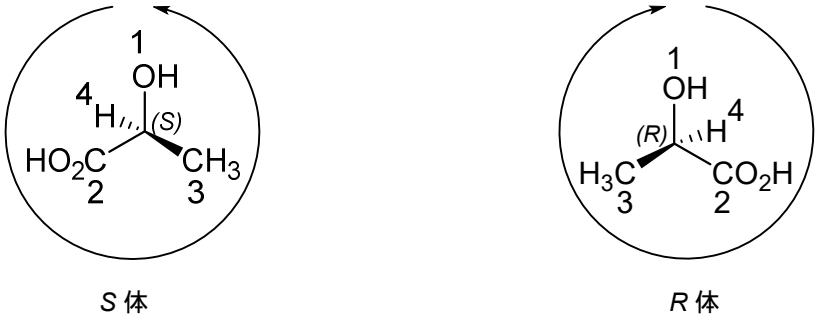


Figure 1. 鏡像異性体の *R*/*S* 表記方法

鏡像異性体間で生物活性の異なる例として glucose を挙げる (Figure 2)。Glucose は、鏡の関係にある異性体をもち、生体内で使用されるのはどちらか一方である。(*d*)-glucose は生体内で吸収されて、解糖系の hexokinase により代謝され、最終的にエネルギーとして用いられる。それに対して、(*l*)-glucose は、hexokinase により代謝されないため、そのまま体外に出される。このように、生体は鏡像異性体の立体構造を区別できる。同様に、生体内で用いられるアミノ酸は、*l* 体であり、*d* 体は用いられない。その他に生体は、においや味を区別することができる。柑橘類に存在する (*R*)-(+)-limonene はオレンジの香りを、(*S*)-(–)-limonene はレモンの香りをもつ [2]。また、(*l*)-glutamic acid は、料理のうまみ成分として用いられる一方で、鏡像異性体の (*d*)-glutamic acid は味がほとんどない [2]。

このように、気づかないところで生物は、天然物に存在する鏡像異性体を区別している。

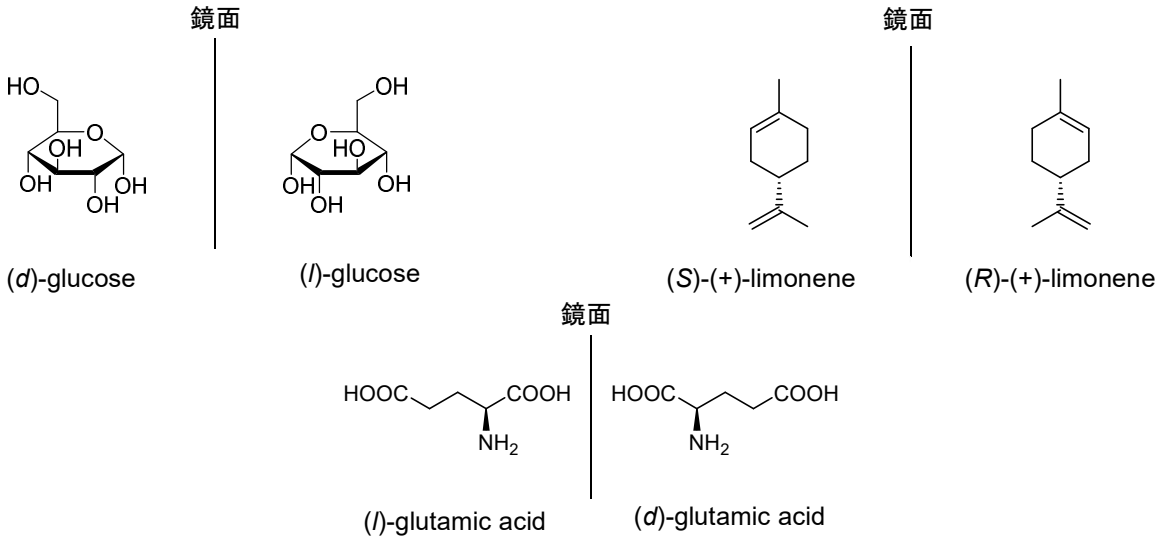


Figure 2. 鏡像異性の関係にある生理活性物質や天然物

次に医薬品の観点から、鏡像異性体について考えてみる。thalidomide は、1960 年代に睡眠導入剤として妊婦に処方された (Figure 3)。しかし、thalidomide を服用した妊婦から生まれた乳幼児にアザラシ四肢症と呼ばれる催奇形性が起こった。その後の調査研究で、(*S*)-thalidomide が催奇形性を示し、それを服用した妊婦によって、薬害を引き起こすことが分かった [3a]。さらに、生体内で *R* 体の thalidomide も α 位の水素が引き抜かれ、再度 α 位に水素が結合する際に *S* 体の thalidomide へ変換されることが報告され [3b),3c)]、妊婦への使用は禁止された。このことをきっかけに鏡像異性体を分割した医薬品を使用することは、非常に重要であることが強調された。他の医薬品では、例えば (*l*)-dopa はパーキンソン病治療薬として広く用いられているが、その鏡像異性体の (*d*)-dopa は、その薬理効果を持たない [3d)]。抗うつ薬 citalopram は、*S* 体は抗うつ作用を有しているのに対して、*R* 体は抗うつ作用を 1%ほどしか持たない [3d)]。

従って、ラセミ体の医薬品では、一方が薬理効果を示し、もう一方が活性のないケースが存在する。鏡像異性体を分けた医薬品を使用することは、安全な医療を提供するために重要である。

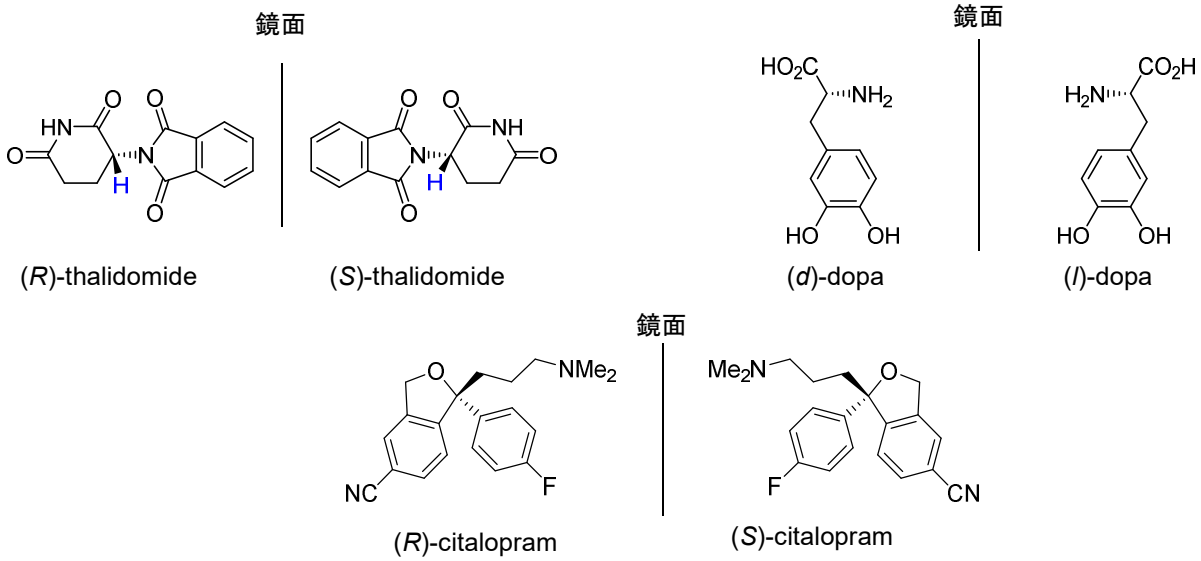
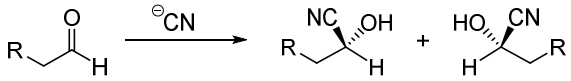


Figure 3. 鏡像異性の関係のある医薬品 [3)]

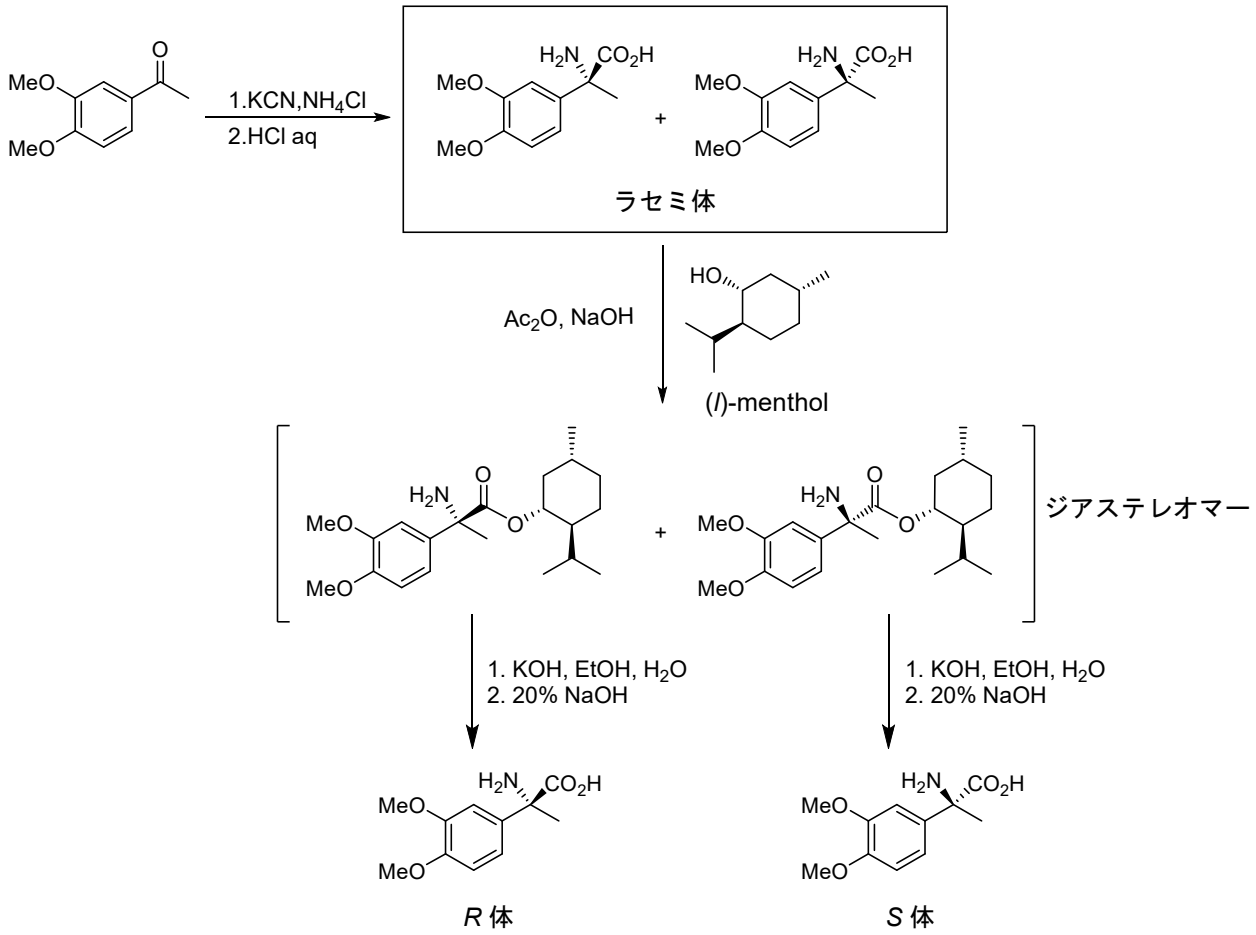
それでは、いかにして一方の鏡像異性体を得るかが次の課題となる。1848 年に Pasteur は、結晶化した sodium ammonium tartrate の結晶を顕微鏡下で分割した。しかし、この方法は職人技であり、再現性に乏しかった。そのため、研究者は実験を工夫して鏡像異性体を分割する開発研究を進めてきた。鏡像異性体を得るために、光学活性な化合物を使用せずに反応を行うとラセミ体が得られ、純粋な鏡像異性体は得られない。例えば、アルデヒドに対して cyanide イオンを用いたシアノヒドリンの合成反応は、アルデヒドのカルボニル基が、sp^2 混成軌道を持ち平面上に存在するため、cyanide イオンは、平面上のカルボニル炭素に対して、上からまたは下から近づく (Scheme 1)[1)]。近づく確率は、1 : 1 であるため、ラセミ体が得られる。従って、常法ではどちらか一方の鏡像異性体を得ることは難しい。そこで、光学活性な生成物を得る方法として、次の 3 つの方法がよく用いられる。



Scheme 1. シアノヒドリンのラセミ体合成 [1)]

[1] 光学分割法

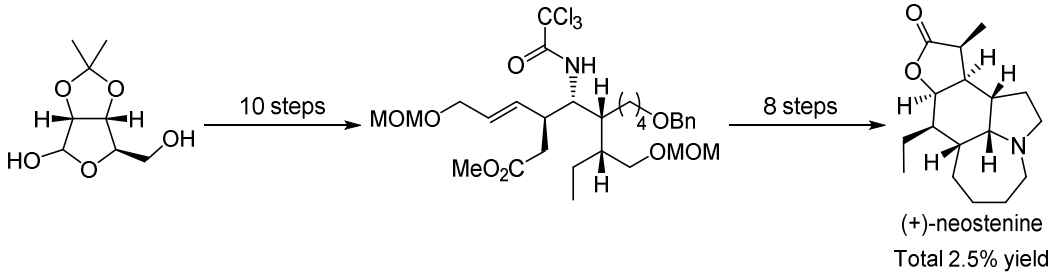
鏡像異性体を得る最も古典的な方法である。例えば、アミノ酸のラセミ体を分割する時に、天然物に存在する一方の鏡像異性体である (*l*)-menthol を用いて反応させると、ジアステレオマー混合物が得られる (Scheme 2)。ジアステレオマーは、溶解性や結晶性が異なるため、再結晶等により分離が可能となる。また、糖類などを担持したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接ラセミ体を分割する方法なども存在する。しかし、ラセミ体の光学分割では、得られる目的化合物は最高でも 50%である。従って、必要のない生成物が必ず 50%得られてしまうため、アトムエコノミーが低く効率も悪くなり、工業生産において損失も生まれてしまう。



Scheme 2. ジアステレオマーへの誘導を用いる光学分割 [1)]

[2] キラルプール法

目的化合物の一方の鏡像異性体を得るために、天然物由来のアミノ酸などの純粋な鏡像異性体を原料として用いる方法をキラルプール法という。例えば、殺虫、駆虫作用や鎮咳作用などの生物活性を有する (+)-neostenine と呼ばれる化合物には 7 個の不斉炭素がある [4]。Chida 及び Sato らは、出発原料として (*d*)-リボース誘導体を用いて、(+)-neostenine を 18 工程、総収率 2.5% で合成した (Scheme 3)。



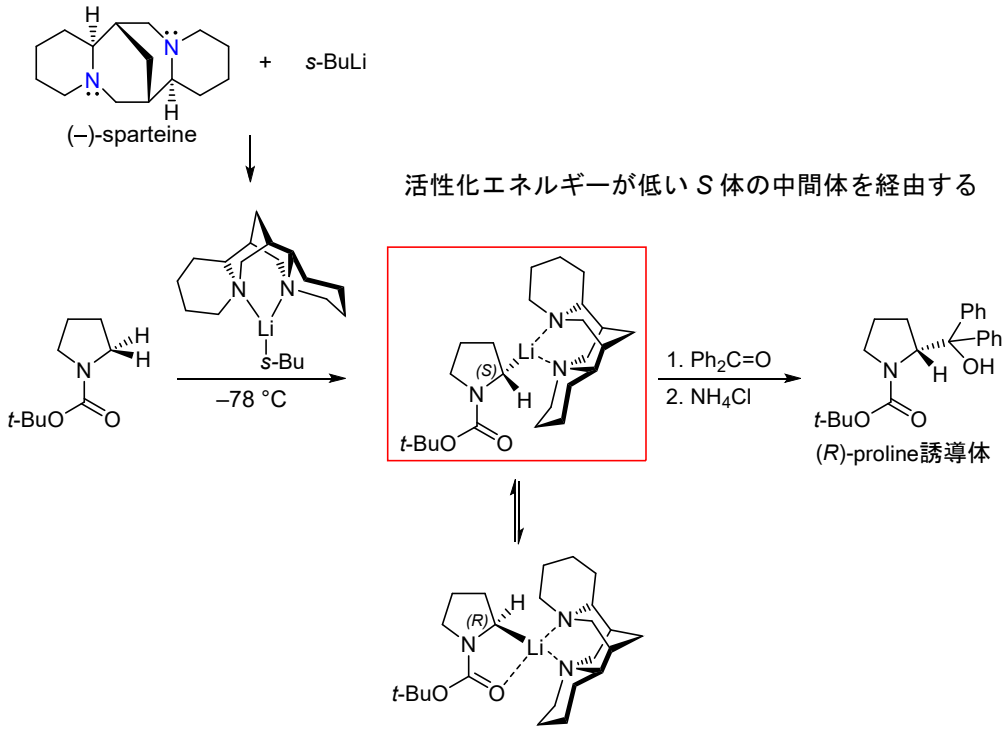
Scheme 3. キラルプール法を用いた (+)-neostenine の合成 [4]

キラルプール法は、彼らの目的化合物のように複雑な鏡像異性体であると合成する工程が増えてしまう。このような複雑な鏡像異性体を工業的に合成するためには、工程数はより少ないほうが望ましい。加えて、用いる原料が糖類やアミノ酸などの天然物に限られてしまうため、キラルプール法の使用には制限があるという欠点がある。

[3] 不斉合成法

不斉合成反応の基質は、反応後に不斉炭素を持つようなものにする必要があるものの、不斉反応剤によって、反応の一方の立体を制御することによって目的の鏡像異性体のみを得る方法である。

例えば、(*R*)-proline 誘導体を合成する有用な手段として、アルキルリチウムと (–)-sparteine を用いる方法がある (Scheme 4)[5a]。アルキルリチウムは、水素をプロトンとして引き抜く塩基性を持つ。このアルキルリチウムと(–)-sparteine からキラルなアルキルリチウム錯体が形成される [5]。この錯体は、pyrrolidine 誘導体のプロトンを引き抜き、*S* 体と *R* 体の pyrrolidine-Li-(–)-sparteine 中間体が生じる。−78 ℃のような低温では、より活性化エネルギーが低い pyrrolidine-Li-(–)-sparteine 中間体を経由する。そこへ、benzophenone を反応させると、(*R*)-proline 誘導体のみが生成する。しかし、用いる反応剤は、基質 1 分子に対して同等量もしくはそれ以上必要であるため、大量合成には向いていない。そのため、少ない量の反応剤である方が環境に優しく、反応としてもより効率的である。



Scheme 4 Sparteine を用いたキラルな proline 誘導体の不斉合成 [5a]

<触媒的不斉合成>

そこで、触媒量の反応剤を用いて大量の純粋な鏡像異性体を合成する触媒的不斉反応が開発された。1980 年に Sharpless と共同研究者の Katsuki らは、アルケンの不斉エポキシ化反応を達成した [6a]。彼らは、titanium(IV) tetraisopropoxide (Ti(O*i*-Pr)$_4$) に (*l*)-(+)-tartaric acid diethyl ester (DET) を不斉配位子として使用し、酒石酸チタン錯体を用いた (Figure 4)[6]。2 分子の Ti(O*i*-Pr)$_4$ と DET が錯体を形成し、二量体の錯体となる。その二量体に酸化剤の *tert*-butyl hydroperoxid (*t*-BuOOH) を用いると、チタン原子に配位している 1 つの isopropoxide と *tert*-butyl hydroperoxide イオンが置き換わる。そこに出発物質のアリル型アルコールが 1 つの isopropoxide と置き換わり、さらにチタン原子に配位する。その後、*t*-BuOOH の酸素がアルケンの下から近づき高い ee (enantiomeric excess (エナンチオマー過剰率) : ee → 一方の鏡像異性体が過剰に存在するということ。エナンチオマーの評価値。) のエポキシドが得られる。

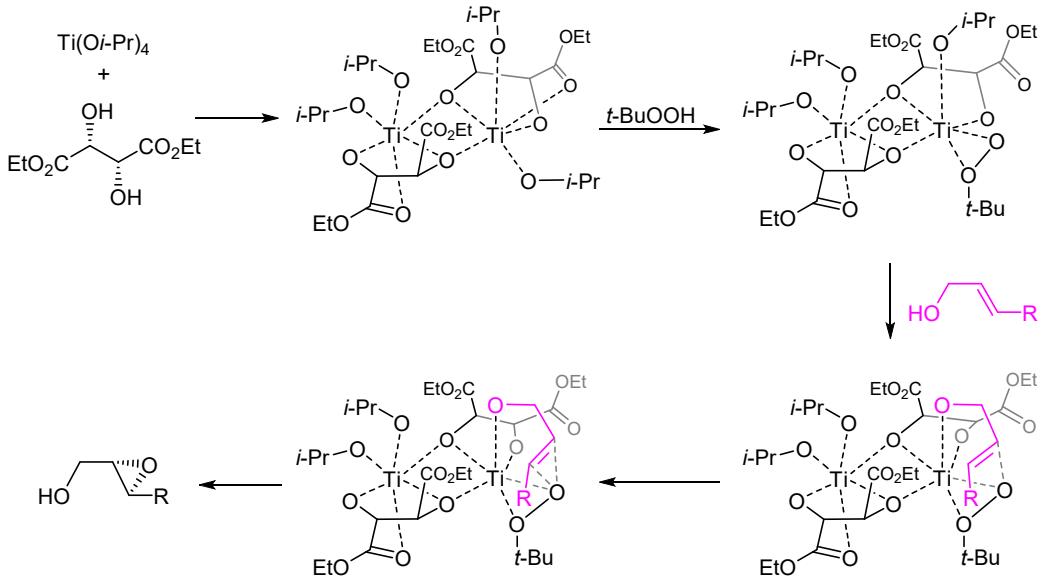
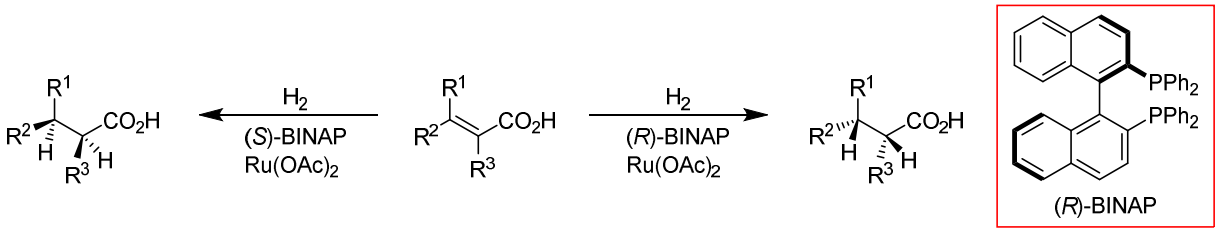


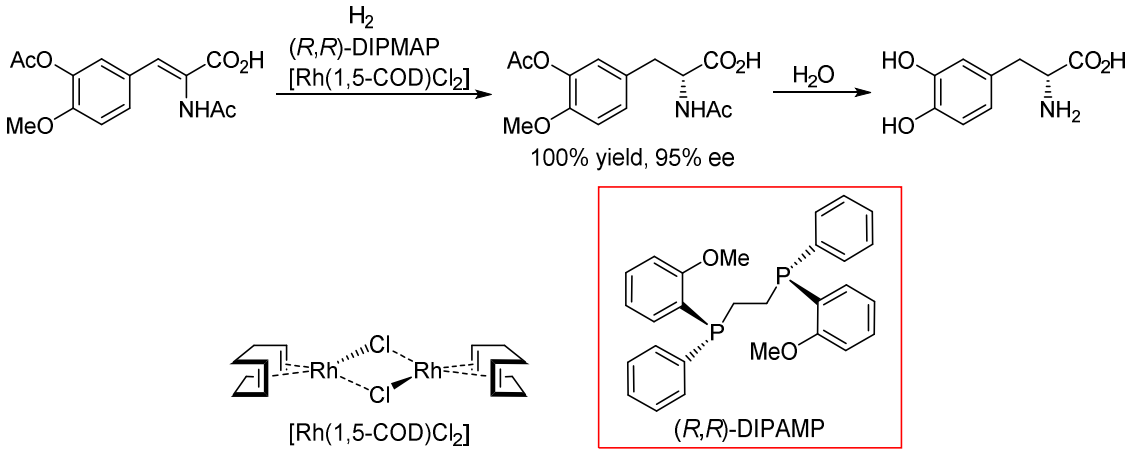
Figure 4. Sharpless の不斉エポキシ化 [6]

Noyori らは 1987 年、アルケンに対して面選択的に水素を付加する不斉水素化を達成した (Scheme 5)。彼らは金属塩として ruthenium(II) acetate (Ru(OAc)$_2$) と軸不斉ホスフィン配位子である 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) を用いた [7]。BINAP は、二つのナフタレンが 1 位で結合した 1,1'-ビナフチル構造を有しており、それぞれの 2,2'位にナフタレンにジフェニルホスフィノ基が結合している化合物である。この化合物は、ナフタレンの 8,8'位の水素同士がぶつかるため、回転できない。従って BINAP は、キラルな分子 (アトロプ異性体) である。この BINAP とルテニウムが錯体を形成し、その錯体がアルケンに配位する。錯体が形成している逆側から水素が近づき、高い ee を示す水素付加体が得られる。



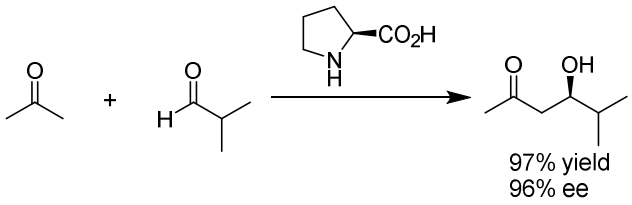
Scheme 5. Noyori らの不斉水素化 [7)]

さらに、Knowles は不斉配位子として(*R*,*R*)-1,2-bis-[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethane (DIPAMP) と金属塩の chloro(1,5-cyclooctadiene)rhodium(I) dimer (Rh(1,5-COD)Cl_2) を用いて不斉水素化を行い、dopa の不斉合成を達成した (Scheme 6)[8)]。この方法を基に、Knowles らは、levodopa の工業生産へ発展させた。この方法は、不斉触媒を用いた初めての医薬品合成である。Sharpless、Noyori と Knowles らは、2001 年不斉触媒反応を達成した功績により、ノーベル化学賞を受賞している。



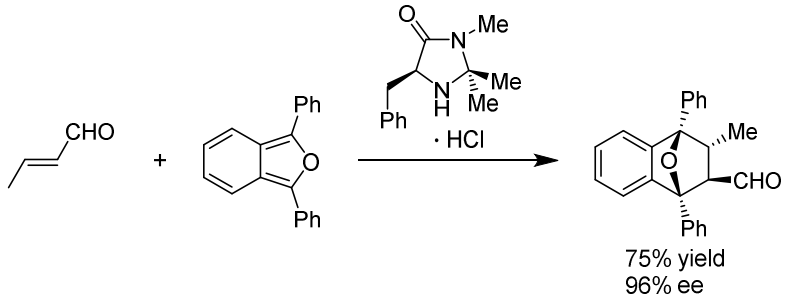
Scheme 6. 不斉金属錯体を用いた dopa の不斉合成 [8)]

彼らが報告した不斉金属触媒反応を基に、List と MacMillan は、より環境に配慮した有機分子触媒を用いた不斉合成を報告した。List らは L-proline を触媒とした不斉アルドール反応を達成した (Scheme 7)[9)]。



Scheme 7. List らの有機分子触媒を用いた不斉合成 [9)]

MacMillan らは、imidazolidinone 誘導体を触媒とする不斉 Diels-Alder 反応を開発した(Scheme 8)[10]。彼らの不斉合成の最大の特徴は、金属を含まない有機分子触媒を用いることでより環境に配慮した不斉合成となっている点である。



Scheme 8. MacMillan らの有機分子触媒を用いた不斉合成 [10]

自然界に多く存在する鏡像異性体を得る方法は、Pasteur が 1848 年に sodium ammonium tartrate の結晶を顕微鏡で分けた時代に始まり、Sharpless や Noyori、Knowles の金属塩を用いた不斉合成の発見によって急速に発展してきた。しかし、反応基質の構成する原子の位置や結合する官能基の違いなどによって反応性が異なることがあるため、いまだに開発されていない触媒的不斉合成法も存在するはずである。そこで私は、不斉触媒を用いる新たな不斉合成法の開発を目指した。

【引用文献】

1) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. ‘Organic Chemistry (2nd edition): asymmetric synthesis’ Vol. 2, 野依良治・奥山格・柴崎正勝・檜山爲次郎（監訳）（2012）ウォーレン有機化学 上巻 14 章 立体化学 p 307-332, 下巻 41 章 不斉合成 p 1179-1215.

2) Bentley, R. *Chem*. *Rev*. **2006**, *106*, 4099.

3) (a) Blaschke, G.; Kraft, H.; Fickentscher, K.; Koehler, F. *Arzneim*.-*Forsch*. **1979**, *29*, 1640. (b) Knoche, B.; Blaschke, G. *J*, *Chromatogr*. A **1994**, *666*, 235. (c) Nishimura, K.; Hashimoto, Y. *Chem*. *Pharm*, *Bull*, **1994**, *42*, 1157. (d) Kasprzyk-Hordern, B. *Chem*. *Soc*. *Rev*. **2010**, *39*, 4466.

4) Nakayama, Y.; Maeda, Y.; Kotatsu, M.; Sekiya, R.; Ichiki, M.; Sato, T.; Chida, N. *Chem*. *Eur*. *J*. **2016**, *22*, 3300.

5) (a) Gelardi, G.; Barker, G.; O’Brien, P.; Blakemore, D. C. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 5424. (b) Hoppe, D.; Hense, T. *Angew*. *Chem*., *Int*. *Ed*. **1997**, *36*, 2282.

6) (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1980**, *102*, 5974. (b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem*. *Rev*. **1994**, *94*, 2483.

7) (a) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1987**, *109*, 5856. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew*. *Chem*., *Int*. *Ed*. **2001**, *40*, 40. (c) Krische, M, J.; Sun, Y. *Acc*. *Chem*. *Res*. **2007**, *40*, 1237.

8) (a) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1977**, *99*, 5946. (b) Knowles, W. S. *Angew*. *Chem*., *Int*. *Ed*. **2002**, *41*, 1998.

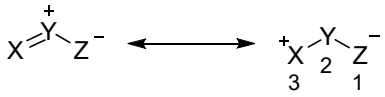
9) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2000**, *122*, 2395.

10) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2000**, *122*, 4243.

第一章 研究背景

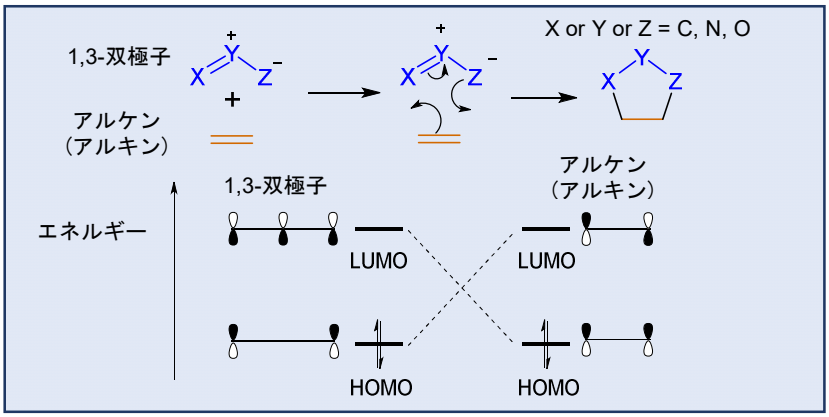
第一節 様々な 1,3-双極子

1,3-双極子は、炭素、窒素や酸素などの 3 原子から成り、$X=Y^{+}-Z^{-}$の構造式で表される化学種である (Scheme 1-1)[1)]。この化学種は全部で 4 つの π 電子を有していることから 4 電子 (4π) 成分とも称される。構造式から分かるように、一つの化学種に正電荷を有する原子と負電荷を有する原子が共存する双極子である。この化学種は、負電荷の位置から数えた際、正電荷のところは 3 番目になる関係が 1,3-位である特徴から 1,3-双極子と呼ばれる [1b)]。



Scheme 1-1. 1,3-双極子の構造式、および共鳴構造 [1b)]

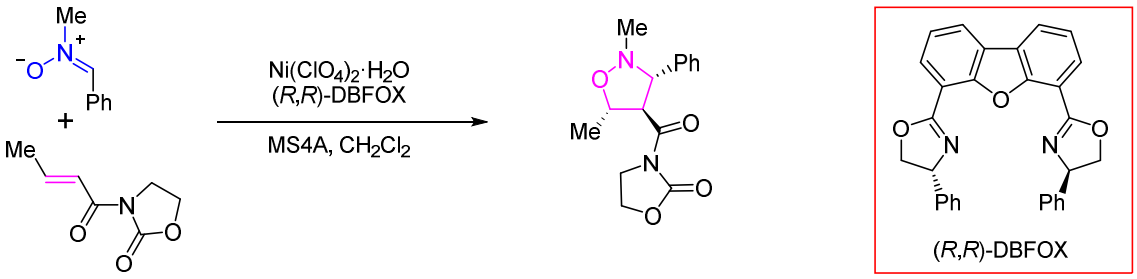
このような 1,3-双極子と電子豊富あるいは電子不足なアルケンやアルキンが反応することで五員環が生成することが古くから知られている (Scheme 1-2)[1)]。この反応は、1,3-双極子環化付加反応と呼ばれ、1,3-双極子を構成する 3 原子とアルケンやアルキンなどの 2 原子から五員環を形成することから [3+2] 環化付加反応とも称される。反応で用いられるアルケンやアルキンは、双極子と反応することから求双極子体と呼ばれる。この反応において 1,3-双極子は、求双極子体の電子状態によって性質を使い分ける。例えば、電子豊富な求双極子体は、1,3-双極子と求核的に反応し、電子不足な求双極子体は、1,3-双極子と求電子的に反応する。この 1,3-双極子がこのような性質を持つのは、HOMO と LUMO の両方を兼ね備えているからである。HOMO とは、最高被占軌道と呼ばれ、分子軌道に電子が占める軌道の中で最もエネルギーが高い状態である。LUMO は、最低空軌道と呼ばれ、分子軌道の空軌道が有するエネルギー状態が最も低い状態を表す。この 2 つの状態間で、反応が進行する。そのため、1,3-双極子は、求双極子体の電子的な性質に対応して HOMO と LUMO を使い分けて環化付加を行い、アルケンを求双極子とする反応では、五員環を形成することができる [1b), 1c), 1d)]。従って、求双極子体の LUMO に対しては 1,3-双極子の HOMO が反応し、求双極子体の HOMO に対しては双極子の LUMO が反応する。



Scheme 1-2. 1,3-双極子環化付加反応 [1)]

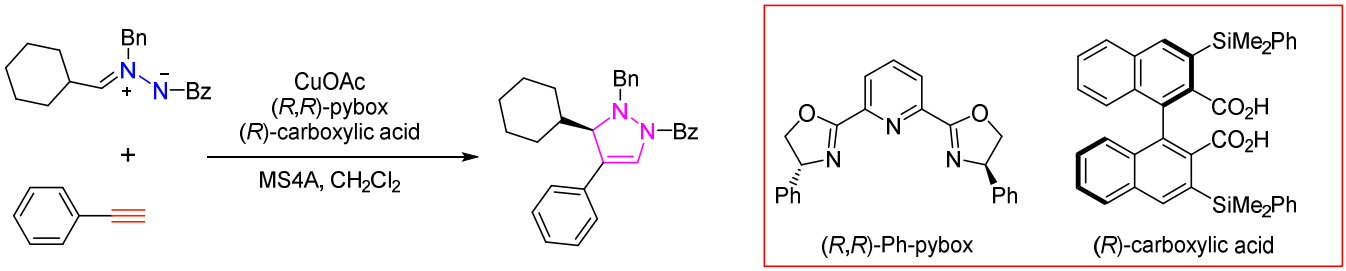
第二節 1,3-双極子を用いた環化付加反応

3 つの原子から構成される 1,3-双極子は、様々な種類が存在する。そのため、幅広く五員環を合成することができる [1a]。例えば、ケトンやアルデヒドとヒドロキシルアミン誘導体から調製されるニトロン (C = N $^{+}$– O^{-}) は、求双極子との環化付加反応により五員環のイソオキサゾリジンを合成できる。通常、イミンは、アミンとアルデヒドから調製するものの、加水分解により分解する可能性がある。それに対してニトロンは、イミンとは異なり、安定性が高く、加水分解しづらいため、市販もされている [1a]。この安定性の高さから多くの環化付加反応が報告されている [1a), 1e)]。例えば、Kanemasa らは、配位子として (*R*,*R*)-4,6-dibenzofurandiyl-2,2'-bis(4-phenyloxazoline) (DBFOX) と金属塩として nickel(II) perchlorate hexahydrate ($Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$) を用いて、ニトロンと電子不足なアルケンから高 *endo* (*endo* とは、二重結合の位置関係を表す。ここでは、1,3-双極子と求双極子体の位置関係を表す。内側を向いて結合すれば、*endo* と呼ばれ、外側を向いて結合すれば *exo* と呼ぶ。) 選択的かつ高エナンチオ選択的に isoxazolidine 誘導体を得た (Scheme 1-3)[2b)]。



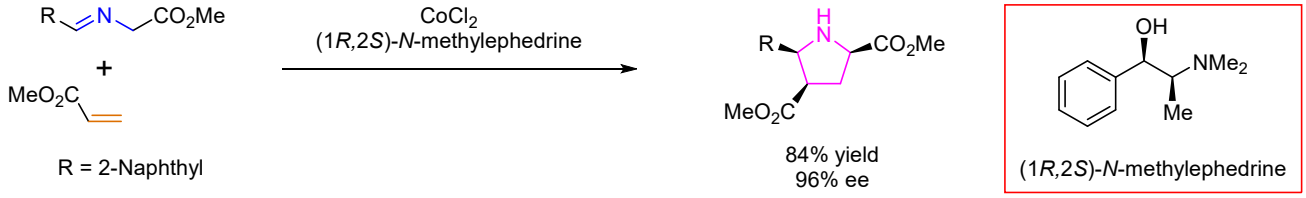
Scheme 1-3. Kanemasa らのニトロンを用いた 1,3-双極子環化付加 [2b)]

Maruoka らは aldehyde 誘導体とベンゾイル (Bz) 基を有する hydrazide より調製した 1,3-双極子のアゾメチンイミン (C = N $^{+}$– N^{-}) と phenylacetylene との反応によって pyrazolidine 誘導体を合成している (Scheme 1-4)[2c)]。彼らは銅塩の copper acetate(I) (CuOAc)と配位子としてフェニル (Ph) 基を有する bis(oxazolinyl)pyridine ((*R*,*R*)-Ph-pybox) から調製した金属錯体触媒を用いた。さらに、アゾメチンイミンとの水素結合を介する相互作用を期待して軸不斉ジカルボン酸を助触媒として用いたところ、99% ee を超える高エナンチオ選択的な五員環合成を実現した。



Scheme 1-4. Maruoka らのアゾメチンイミンを用いた 1,3-双極子環化付加反応 [2c)]

一方、アルデヒドとアミノ酸エステルから調製したイミンから発生させる、1,3-双極子のアゾメチンイリド (C＝N^{+}–C^{-}) と求双極子体を用いる 1,3-双極子付加反応は、pyrrolidine 誘導体を合成できる。ピロリジン骨格には、最大で不斉炭素が 4 つ存在する。この骨格を 1,3-双極子環化付加反応によって立体選択的に構築する先駆けとして、Grigg らは、アゾメチンイリドを用いて報告した (Scheme 1-5)[2d]。彼らは、アルデヒドとアミノ酸エステルからイミン形成を行い、調製したイミンを用いて金属塩として cobalt(II) chloride ($CoCl_2$) と配位子として(1*R*, 2*S*)-*N*-methylephedrine を用いて pyrrolidine 誘導体を収率 84%、96% ee で得た。

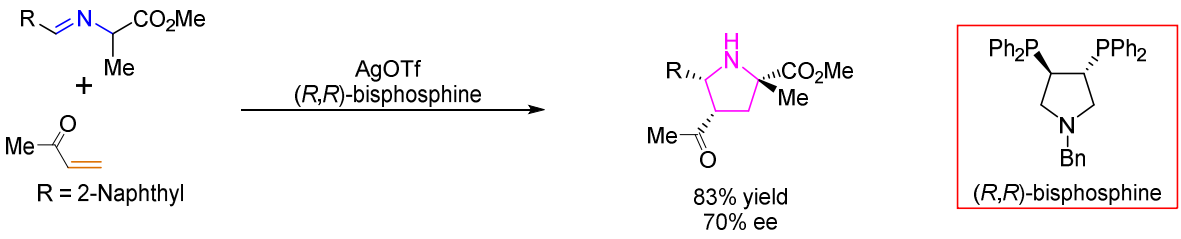


Scheme 1-5. Grigg らのアゾメチンイリドを用いた 1,3-環化付加反応 [2d]

このように、1,3-双極子環化付加は、様々な五員環について立体を制御して構築することができる。多くの官能基を有する五員環構築について、立体を制御するために多種多様な金属塩及び配位子による 1,3-環化付加反応の報告がされてきた [1a]。これらの報告の中で、複数の不斉炭素が存在するピロリジン環の立体制御合成法に興味を抱いた。そこで、1,3-双極子であるアゾメチンイリドを用いた環化付加反応の詳細について調べた。

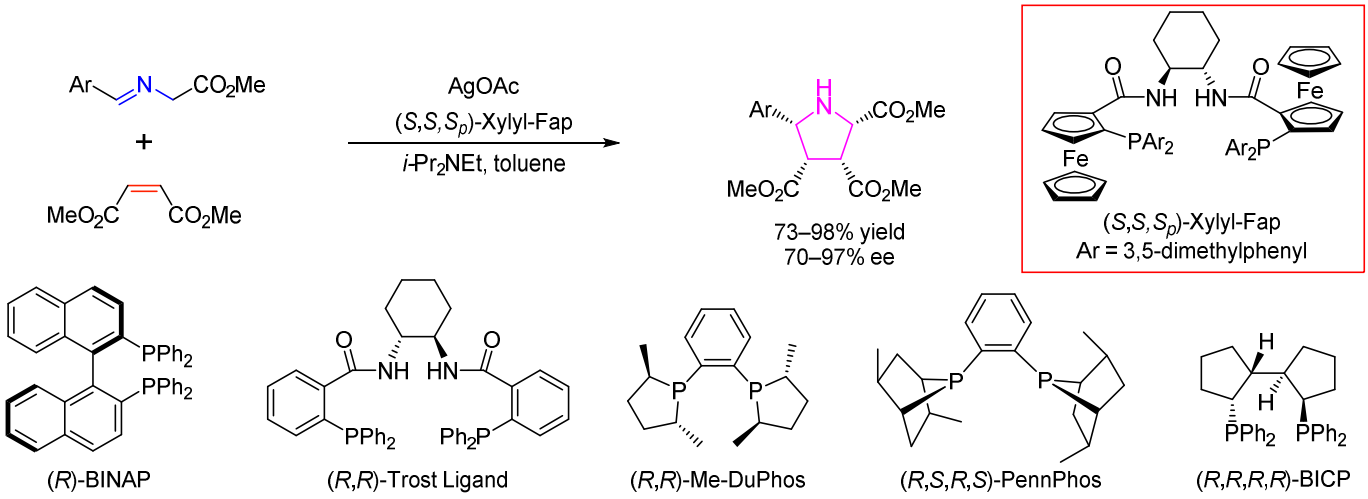
第三節 アゾメチンイリドを用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応

Pyrrolidine は、アミノ酸の Proline の中心骨格であり、多くの天然物に存在する [1c),3)]。そのため、ピロリジン骨格を中心とする天然物や化合物が多種多様な方法で合成され様々な生物活性が見つかった [3)]。アゾメチンイリドと求双極子体を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応は、前節で紹介した Grigg らが初めて開発した。彼らは 1991 年に $CoCl_2$ と (1*R*, 2*S*)-*N*-dimethylephedrine より調製した錯体を用いて合成を達成した (Scheme 1-5)[2c)]。さらに、1995 年に金属塩として silver(I) triflate (AgOTf) 及び (*R*,*R*)-bisphosphine 配位子を用いて収率 83%、70% ee で多置換 pyrrolidine を合成している (Scheme 1-6)[4a)]。しかし、反応条件の詳細については報告されていない。



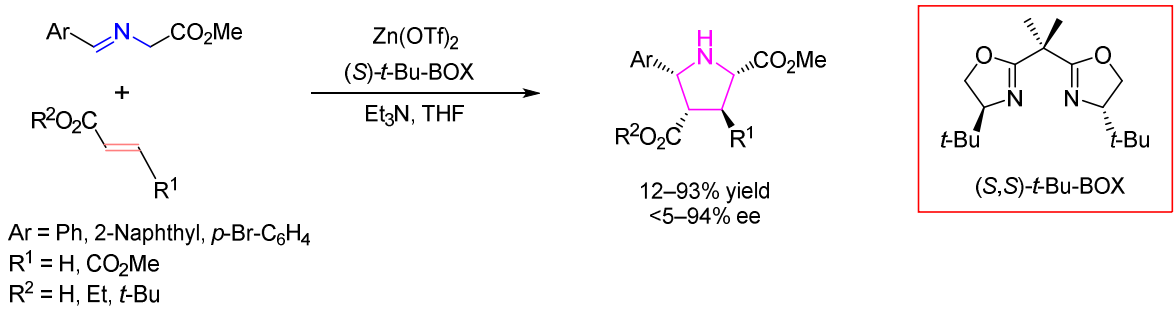
Scheme 1-6. 銀触媒を用いたアゾメチンイリドの分子間不斉 [3+2] 環化付加反応の最初の報告 [4a)]

Zang らは、この反応の詳細を明らかにするために、2002 年に銀塩と不斉配位子を用いてアゾメチンイリドの分子間不斉 [3+2] 環化付加反応を報告した。彼らは、benzaldehyde と glycine methyl ester hydrochloride から調製したアゾメチンイリドと求双極子体として dimethyl maleate を用いて銀塩と BINAP をはじめとする様々な配位子を検討したところ、(*S*,*S*,*S*)-bis-ferrocenyl amide phosphine ((*S*,*S*,S_p)-Xylyl-Fap) 配位子を用いることで pyrrolidine 誘導体を収率 94%、76% ee で得た (Scheme 1-7)[4b)]。この条件を用いて、様々な官能基を有するアゾメチンイリドの基質適用範囲を詳細に検討し、収率 73–98%、70–97% ee で様々な pyrrolidine 誘導体を得ることに成功した。



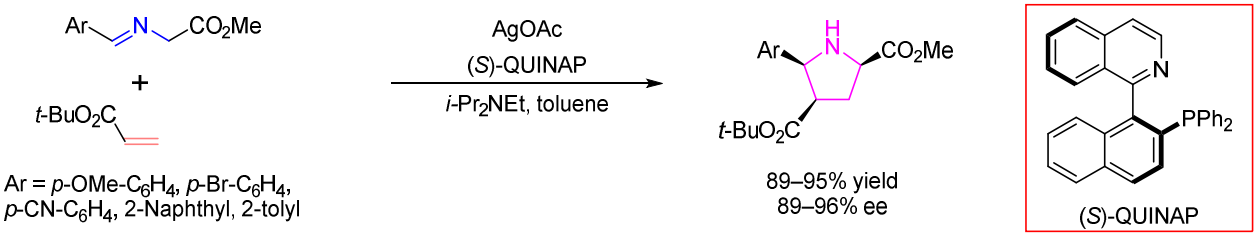
Scheme 1-7. Zang らが開発した分子間不斉 [3+2] 環化付加反応 [4b)]

さらに同年、Jørgensen らは、金属塩として zinc(II) triflate ($Zn(OTf)_2$)、配位子として(*S*,*S*)-*t*-Bu-bisoxazoline ((*S*,*S*)-*t*-Bu-BOX) を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応を報告した (Scheme 1-8)[4c]。彼らは、官能基の異なる 3 種のアゾメチンイリドと 4 種の求双極子体を組み合わせて様々な pyrrolidine 誘導体を最高で収率 93%、94% ee で合成した。しかしながら、彼らの報告では、かさ高い *tert*-butyl acrylate を求双極子体として用いたところ、収率 12%、ee は 5%以下であった。



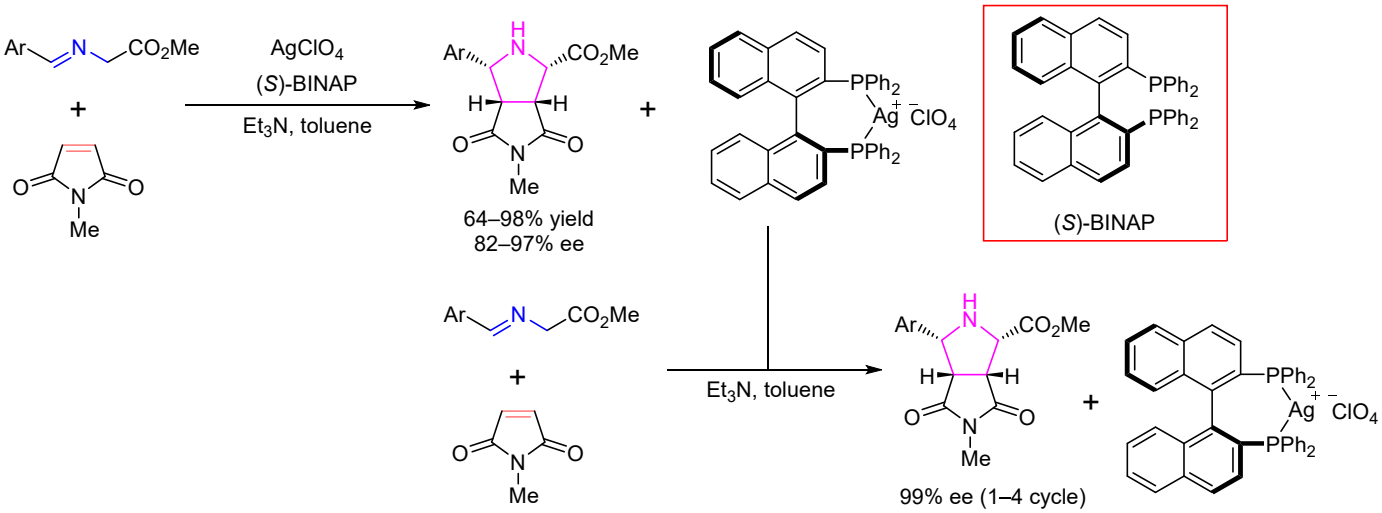
Scheme 1-8. Jørgensen らの亜鉛触媒を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応 [4c]

Schreiber らは、銀塩として silver(I) acetate (AgOAc) と配位子として (*S*)-1-(2-diphenylphosphino-1-naphthyl)isoquinoline ((*S*)-QUINAP)を用いた方法を報告した (Scheme 1-9)[4d]。彼らは、(*S*)-QUINAP から調製した金属錯体を用いて Jørgensen らが用いた 2-ナフチル基を有するアゾメチンイリドから調製した 1,3-双極子と求双極子体の *tert*- butyl acrylate からのエナンチオ選択的なピロリジン合成を達成し、さらに基質適用範囲を拡大した。



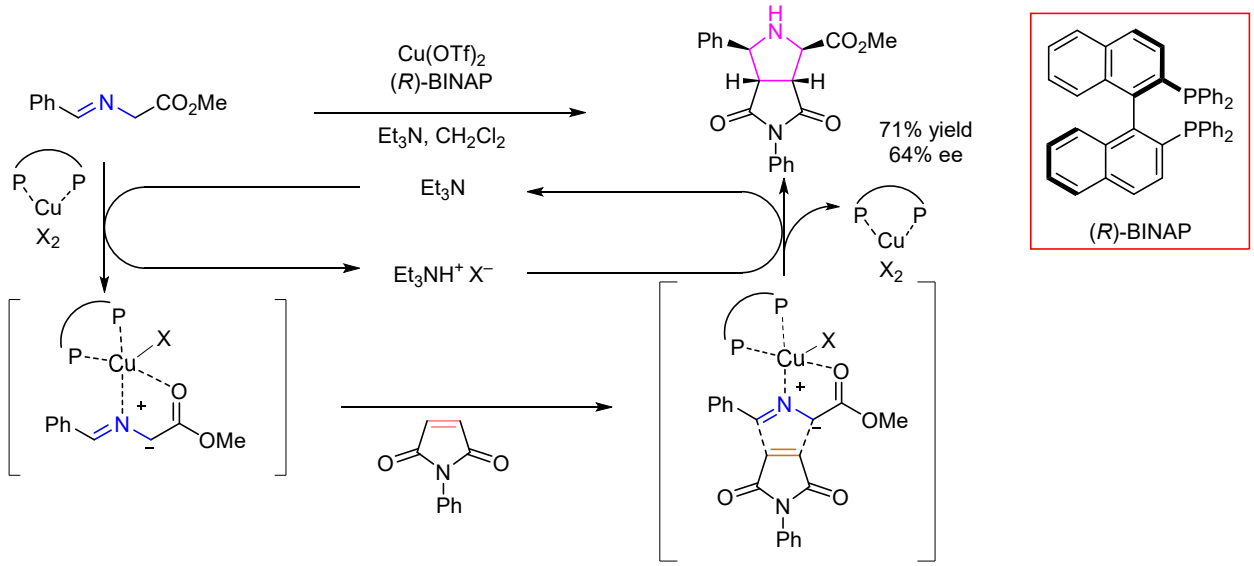
Scheme 1-9. Schreiber らの銀触媒を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応 [4d]

Nájera 及び Sansano らは、銀塩として silver(I) perchlorate ($AgClO_4$) と軸不斉ホスフィン配位子である BINAP を用いた錯体触媒によって pyrrolidine 誘導体を収率 90%、99% ee で得た (Scheme 1-10)[4e]。彼らは、用いた Ag-BINAP 錯体触媒のリサイクルも検討した。反応後に回収した Ag-BINAP 錯体を用い、4 回のリサイクルでは、99%以上の生成物が得られ、ee の低下は見られなかった。金属錯体触媒を再利用する彼らの方法は、環境に配慮ができる有効な方法である。



Scheme 1-10. Nájera 及び Sansano ら Ag-BINAP 触媒をリサイクルした分子間不斉 [3+2] 環化付加反応 [4e)]

Komatsu らは、銅触媒を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応を報告した (Scheme 1-11)[4f)]。彼らは、銅塩として copper(II) triflate ($Cu(OTf)_2$)、不斉配位子として BINAP を用いて *exo* 選択的に pyrrolidine 誘導体を合成した。この反応では、まず、イミンの窒素とカルボニル酸素が Cu-BINAP 錯体へ配位する。続いて、Et_3N がイミン-Cu-BINAP 錯体の α 水素を引き抜き、アゾメチンイリドが生じる。その後、*N*-phenylmaleimide と反応し、pyrrolidine 誘導体が生成する。



Scheme 1-11. Komatsu らの銅触媒を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応の反応機構 [4f)]

彼らは、銅錯体触媒による *exo* 選択性の発現機構について提案した (Figure 1-1)。*exo* 体が得られるメカニズムについては、*N*-phenylmaleimide の Ph 基がイミン-Cu-BINAP 錯体から離れる方向に配置された中間体の方が安定であることを計算化学によって確認した。そのため、この反応では *exo* 選択的に pyrrolidine 誘導体が得られたと結論づけた。

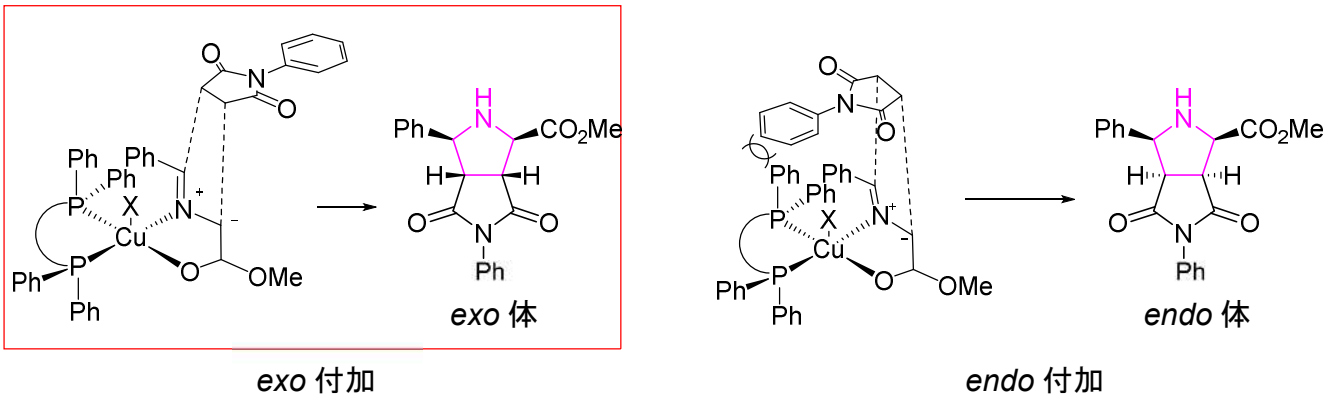
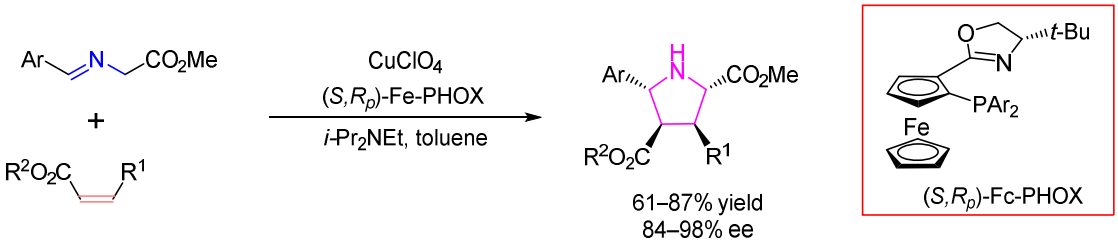


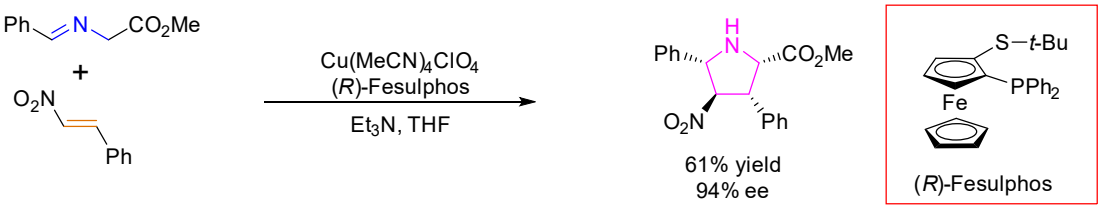
Figure 1-1. Komatsu らの *exo* 体が得られるメカニズム [4f)]

さらに、Zang らは銅塩の copper(I) perchlorate ($CuClO_4$) と (S,R_p)-Fc-PHOX を用いて、様々な官能基を有するアゾメチンイリドとアクリレートから *exo* 選択的に pyrrolidine 誘導体を合成する方法を報告した (Scheme 1-12)[4g)]。



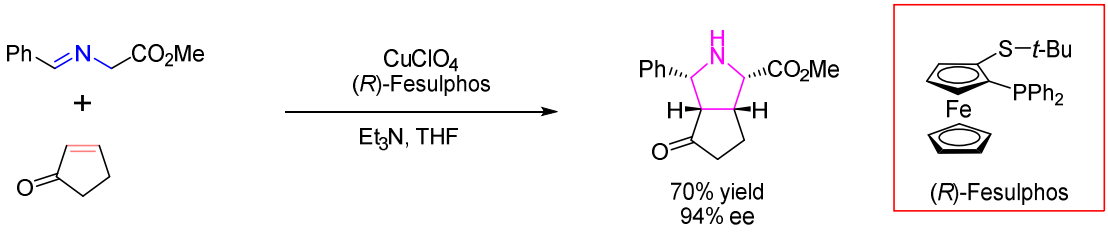
Scheme 1-12. Zang らの銅触媒を用いた *exo* 選択的な pyrrolidine 誘導体の合成 [4g)]

また、Carretero らは、銅塩と不斉ホスフィン配位子を用いてアゾメチンイリドとニトロアルケンから高エナンチオ選択的に多置換の pyrrolidine 誘導体を合成した (Scheme 1-13)[4h)]。



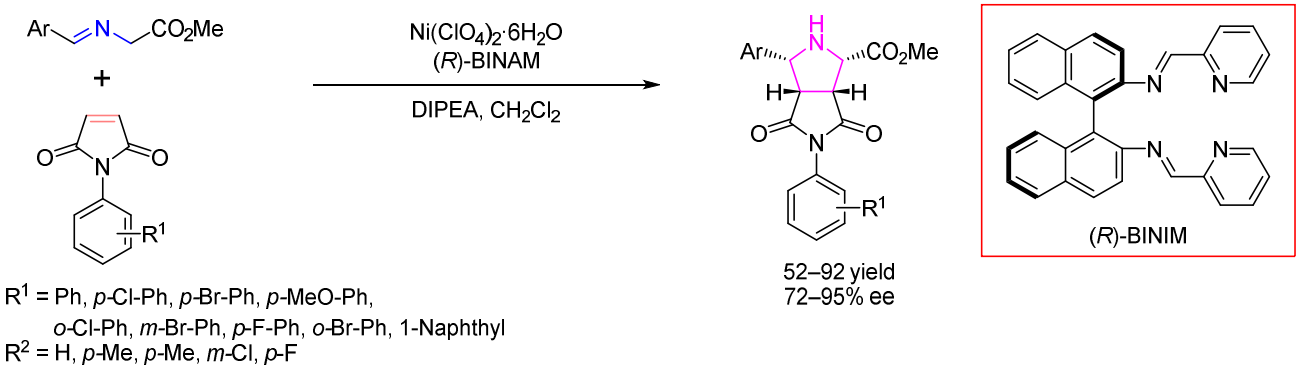
Scheme 1-13. Carettero らの銅触媒を用いた *exo* 選択的な pyrrolidine 誘導体の合成 [4h)]

さらに Carettero らの報告では、$CuClO_4$ と Fesulphos 配位子から調製した金属錯体を使用し、求双極子体として *N*- phenylmaleimide や五員環の α,β-不飽和ケトンを用いて、Komatsu らの結果 (Scheme 1-11) とは異なる *endo* 選択的に pyrrolidine 誘導体を合成した (Scheme 1-14)[4i]。彼らの報告からは、用いる配位子や求双極子体によって *endo*/*exo* の選択性が異なることが明らかになった [4i), 2a)]。



Scheme 1-14. Carettero らが報告した *endo* 選択的な反応 [4i)]

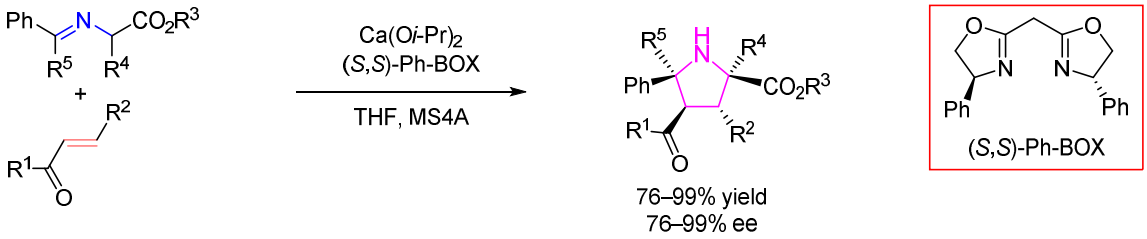
さらに Shi らは、金属塩として $Ni(ClO_4)_2{\cdot}6H_2O$ と(*R*)-2,2'-binaphthyldiimine ((*R*)-BINIM)から調製した錯体を用いて pyrrolidine 誘導体の不斉合成を達成した (Scheme 1-15)[4j]。



R^1 = Ph, *p*-Cl-Ph, *p*-Br-Ph, *p*-MeO-Ph, *o*-Cl-Ph, *m*-Br-Ph, *p*-F-Ph, *o*-Br-Ph, 1-Naphthyl
R^2 = H, *p*-Me, *p*-Me, *m*-Cl, *p*-F

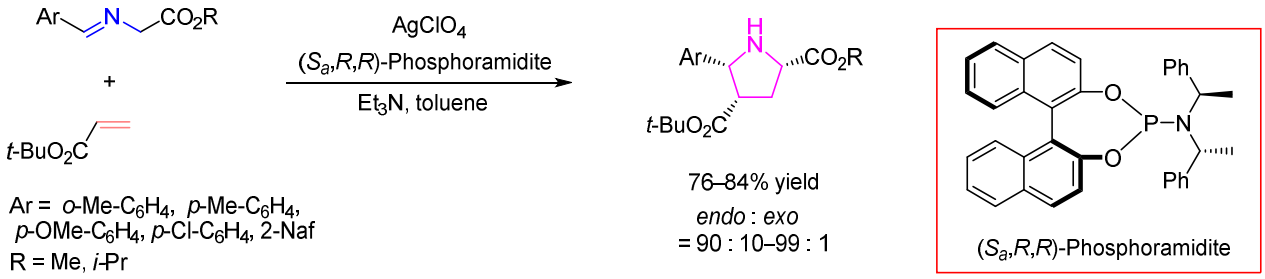
Scheme 1-15. Shi らのニッケル触媒を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応 [4j)]

また、Kobayashi らは、calcium(II) diisopropoxide ($Ca(O\textit{i}\text{-}Pr)_2$) と (*S*,*S*)-Ph-BOX から調製した錯体を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応を報告した (Scheme 1-16)[4k]。



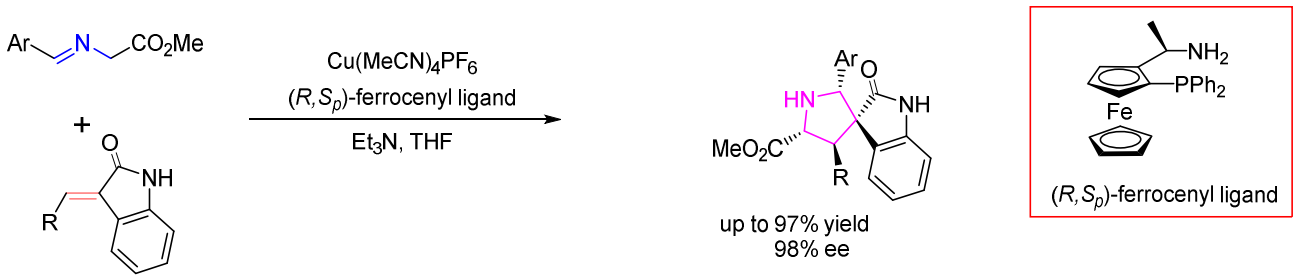
Scheme 1-16. Kobayashi らのカルシウム触媒を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応 [4k)]

これらの金属塩の中で銀塩や銅塩を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応が多い傾向にある。さらに、*endo* と *exo* の選択性は、配位子と双極子による立体障害と電子的性質によって分けられる。このことについて、Nájera 及び Sansano らは、求双極子体のカルボニル基と銀錯体との間で安定性の高い中間体を形成することによって *endo* 選択的に pyrrolidine 誘導体が生成することを報告した (Scheme 1-17)[1c), 4l)]。



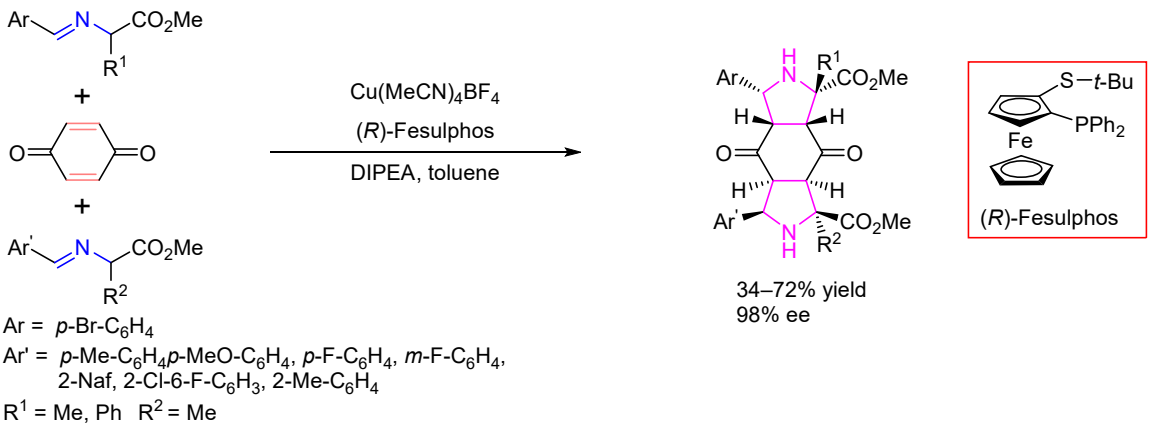
Scheme 1-17. Nájera 及び Sansano らが提案した *endo* 選択的な反応 [4l)]

求双極子体の構造によっては、特殊な骨格を構築可能であることが報告されている。例えば、Waldmann らは、アゾメチンイリドと求双極子体として (*E*)-3-アルキリデンオキシドールから１つの炭素を介して２つの環が結合するスピロ構造を有した化合物を初めて構築した (Scheme 1-18)[4m)]。



Scheme 1-18. 分子間不斉 [3+2] 環化付加反応を用いたスピロ化合物の合成 [4m)]

また、彼らは、2 分子のアゾメチンイリドを用いて分子間 [3+2] 環化付加反応にて多環式骨格を一挙に構築することにも成功した (Scheme 1-19)[4n]。



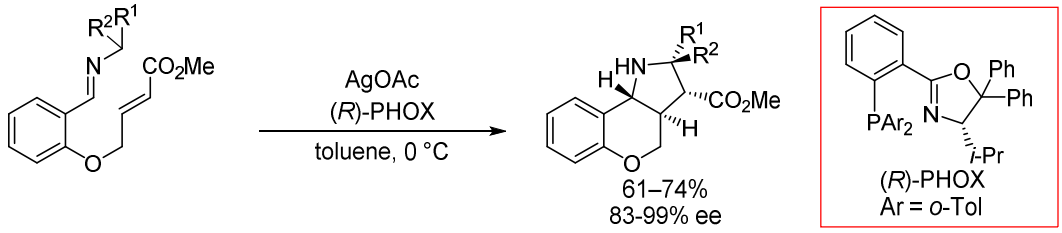
Scheme 1-19. 2 分子のアゾメチンイリドを用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応 [4n]

これまで述べてきたように、様々なアゾメチンイリドと求双極子体であるアルケンからピロリジン環を構築するために、様々な金属塩や不斉配位子を用いた分子間不斉 [3+2] 環化付加反応が報告された。これらの報告では、金属塩では銀塩や銅塩などが多く用いられ、銀塩を用いた反応では、*endo* 選択的に反応が進行する傾向があり、銅塩は、*exo* 選択的に反応が進行する傾向があることが分かった [2a]。また、分子間不斉 [3+2] 環化付加反応では、スピロ環のような複雑な構造を有する pyrrolidine 誘導体や 2 分子のアゾメチンイリドを用いることでピロリジン環を有する含窒素多環式骨格を簡便に、そしてエナンチオ選択的に構築することができる。また、これまでの報告から、分子間不斉 [3+2] 環化付加反応は、pyrrolidine 誘導体をアゾメチンイリドと求双極子体から一工程で構築することができた。そこで、アゾメチンイリドと求双極子を分子内に合わせもつ反応基質を用いて不斉 [3+2] 環化付加反応を行えば、一工程で異なる構造の多環式骨格を構築できるのではないかと考えた。

第四節 分子内不斉 [3+2] 環化付加反応

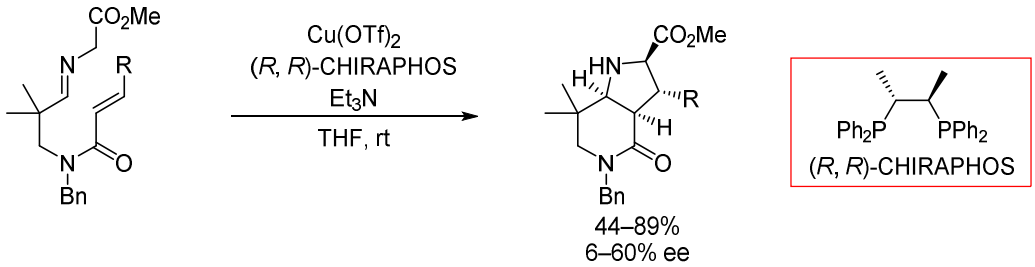
分子内不斉 [3+2] 環化付加反応は、分子内にアゾメチンイリドと電子不足の求双極子を合わせもつ反応基質から含窒素多環式骨格を立体制御して構築することができる。そのため、天然物や生物活性物質に存在する複雑な含窒素多環式化合物の合成が可能となる。しかしながら、多くの報告例がある分子間不斉 [3+2] 環化付加反応[4),5)]と比べて分子内反応は報告例が限られている。

Pfaltz らは、2005 年に銀塩として AgOAc とホスフィンとオキサゾリンからなる phosphinooxazoline (PHOX) 配位子を用いる分子内不斉 [3+2] 環化付加反応を初めて報告した (Scheme 1-20)[6a)]。彼らは、*o*-hydroxybenzaldehyde から合成したアルデヒド誘導体から様々なグリシンエステルやピリジン誘導体を用いてイミンを調製した。そして、リン原子に *o*-トリル基、オキサゾリン環に Ph 基をそれぞれ導入した(*R*)-PHOX 配位子を用いて、最高 99% ee で含窒素多環式骨格を有する化合物の合成に成功した。



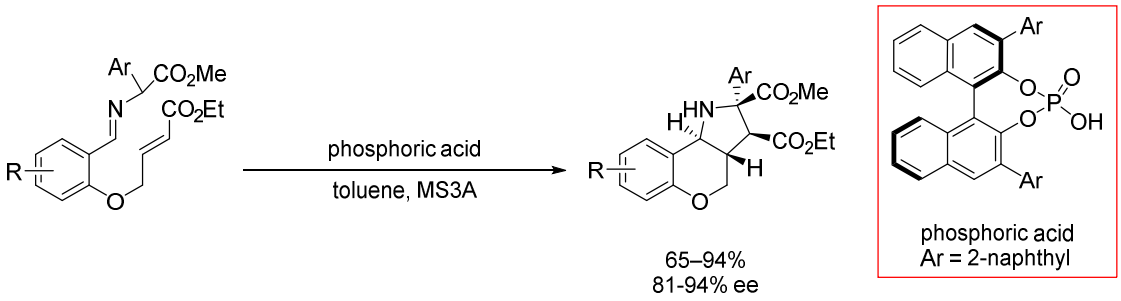
Scheme 1-20. Pfaltz らの分子内不斉 [3+2] 環化付加反応 [6a)]

Komatsu らは、分子内不斉 [3+2] 環化付加反応の基質適用範囲の拡大を目指し、芳香環を含まない含窒素多環式化合物の構築を目指した [6b)]。彼らは、*N*-alkylidene glycine methyl ester から $Cu(OTf)_2$ と (2*R*,3*R*)-(–)-bis(diphenylphosphino)butane ((*R*,*R*)-CHIRAPHOS) を用いて 60% ee にてシス縮環のオクタヒドロピロロ [3,2-*c*] ピリジン骨格を構築した (Scheme 1-21)。



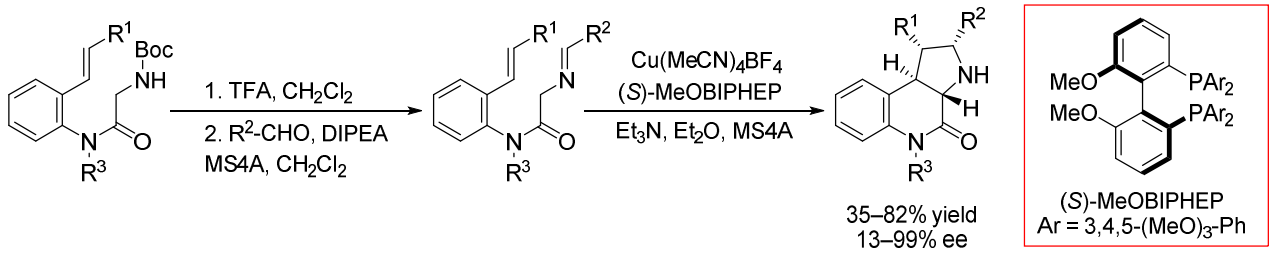
Scheme 1-21. Komatsu らの分子内不斉 [3+2] 環化付加反応 [6b)]

Gong らは、リン酸を利用した分子内不斉 [3+2] 環化付加反応を開発した (Scheme 1-22) [6c]。彼らは、アルデヒドに対して phenylalanine ester を用い、軸不斉を有するキラルなリン酸を有機分子触媒とし、収率 94%、91% ee で含窒素多環式骨格を有する化合物を構築した。さらに、アルデヒドの芳香環部分、アミノ酸エステルのアリール (Ar) 基に様々な官能基を導入し、最高で収率 94%、94% ee で目的の生成物の合成に成功した。



Scheme 1-22. Gong らのリン酸を利用した分子内不斉 [3+2] 環化付加反応 [6c]

Waldmann らは、銅塩と配位子から分子内不斉 [3+2] 環化付加反応により多環式化合物を合成した (Scheme 1-23)[6d]。彼らは、銅塩として tetrakis(acetonitrile)copper(I) tetrafluoroborate ($Cu(MeCN)_4BF_4$)と軸不斉ホスフィン配位子の (*S*)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-6,6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (BIPHEP) のリン原子上にトリメトキシフェニル ($(3,4,5\text{-}(MeO)_3C_6H_2)$) 基を有する配位子を用いて、様々な基質から対応する含窒素多環式化合物を最高で収率 82%、99% ee で合成することに成功した。



Scheme 1-23. Waldmann らの分子内不斉 [3+2] 環化付加反応 [6d]

さらに、X 線結晶構造解析から環化付加体の絶対立体配置を決定し、それを基に立体を制御するメカニズムを提唱している (Figure 1-2)。まず、銅と配位子が金属錯体を形成した後に、イミンの窒素とカルボニル酸素が銅錯体に配位する。この銅錯体リン原子上の Ar 基に対してオレフィンが立体障害を避けながら紙面手前からアゾメチンイリドに接近して反応が進行すると報告した。

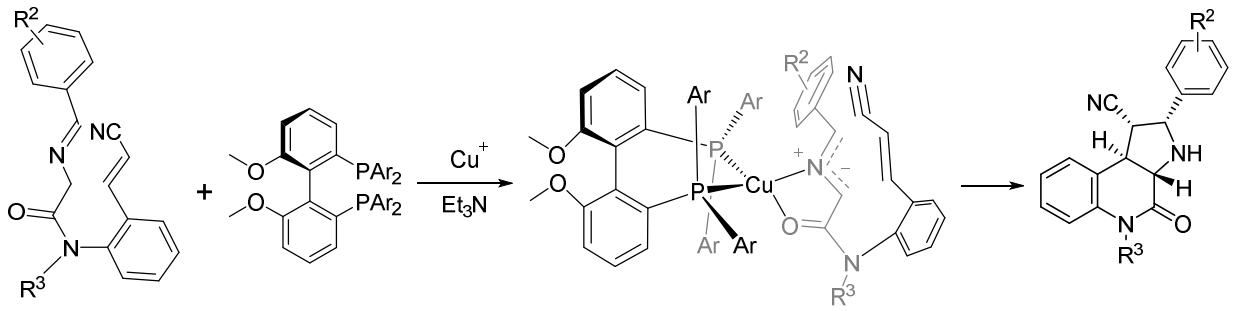
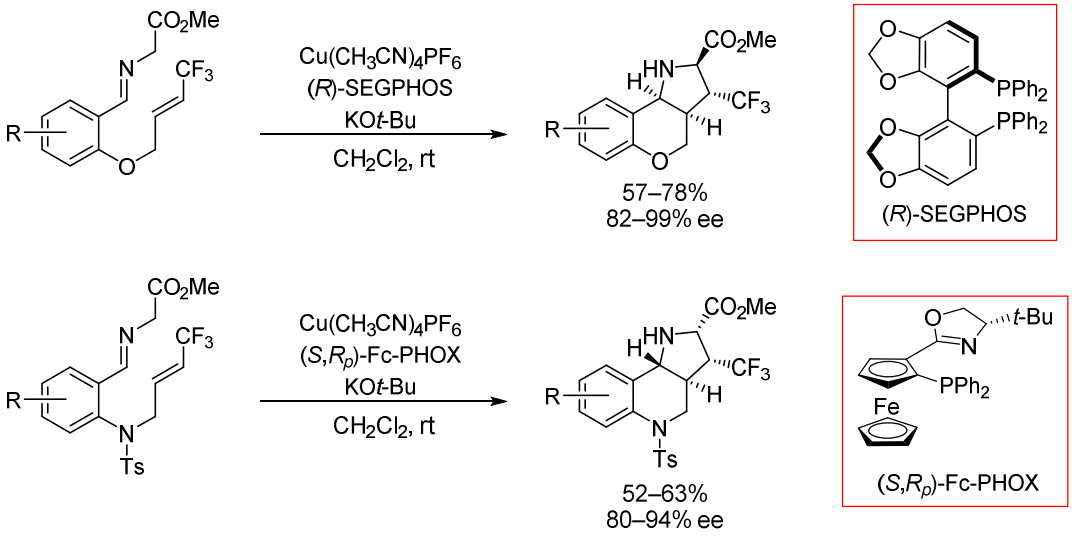


Figure 1-2. Waldmann らが提唱した分子内不斉 [3+2] 環化付加反応のメカニズム [6d)]

最近、Adrio 及び del Pozo らは、アゾメチンイリドと求双極子部分をつなぐ部分の違いで縮環様式の異なる生成物を与えることを報告した (Scheme 1-24)[6e)]。彼らは、アルケン上にトリフルオロメチル基を導入し、芳香族アルデヒドとアルケン部位の連結部分に酸素リンカーや *N*-トシルリンカーを有する基質を用いて含窒素多環式化合物を合成した。酸素リンカーを有する基質では、5,5'-bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole (SEGPHOS) を用いた結果、収率 57–78%、82–99% ee でシス縮環の含窒素多環式化合物を合成することに成功した。*N*-トシルリンカーを有する基質の検討では、Fc-PHOX を使用し、収率 52–63%、80–94% ee でトランス縮環の含窒素多環式化合物を合成することに成功した。



Scheme 1-24. Adrio 及び del Pozo らの分子内不斉 [3+2] 環化付加反応 [6e)]

彼らは、酸素リンカーと *N*-トシルリンカーで得られた生成物の絶対立体配置を決定した。これらの縮環様式を持つ環化付加体の生成メカニズムについて、配位子として(*R*)-SEGPHOS を用いた計算化学的な手法によって説明した (Figure 1-3)。酸素リンカーを有する基質では、アルケン上の CF_3 基がリン原子上の Ph 基との立体障害を避けるように反応が進行し、*N*-トシルリンカーを有する基質では、Ts 基がリン原子上の Ph 基を避けて反応が進行すると説明している。

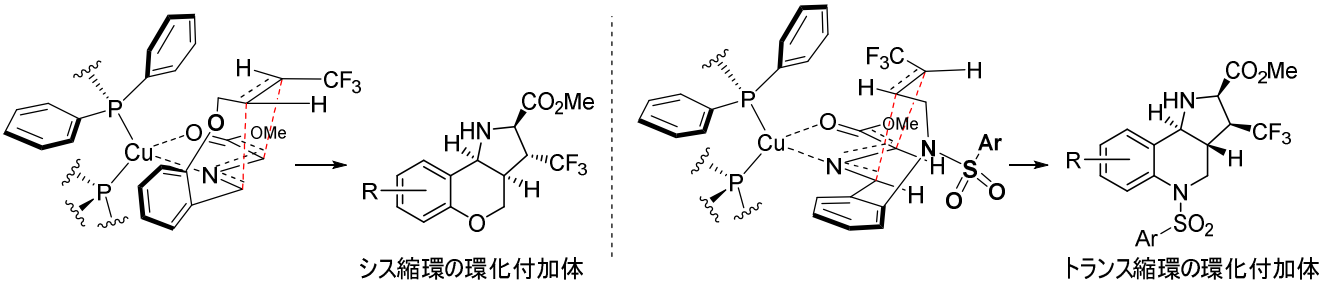
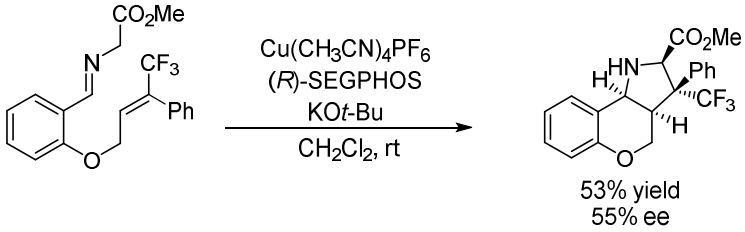


Figure 1-3. Adrio 及び del Pozo らの分子内不斉 [3+2] 環化付加反応のメカニズム [6e)]

彼らの検討では、主な反応基質として二置換アルケンを用いていた。さらに、三置換アルケンでも反応が進行するかを検証している (Scheme 1-25)[6e)]。三置換アルケンを有する基質を用いたところ、二置換アルケンをもつ基質を用いた場合とは異なり、収率は 53%、ee は 55% ee に低下した。彼らは明確な理由を述べていないものの、Figure 1-3 を基に考察すると、アルケン上の Ph 基と錯体のリン原子上の Ph 基との間に立体障害が生じると考えられる。その結果、アゾメチンイリドとアルケン部位が近づきにくくなり、[3+2] 環化付加が進行しづらくなった可能性が考えられる。



Scheme 1-25. 三置換アルケンを有する基質を用いた反応 [6e)]

Gregg らの報告から約 30 年が経ち、アゾメチンイリドを用いた数多くの不斉 [3+2] 環化付加反応が報告されている [5)]。しかしながら、そのほとんどは分子間反応の報告であり、分子内不斉 [3+2] 環化付加反応は、わずか 5 例しか報告されていない [6)]。それらほとんどの例が、求双極子として二置換アルケンを有する基質を用いて検討しており、三置換アルケンは Adrio 及び del Pozo らが検証実験で報告した 1 例のみであった。さらに、反応機構については、Waldmann らや Adrio 及び del Pozo らが言及している 2 例のみであった。そこで、三置換アルケンを有する基質で分子内不斉 [3+2] 環化付加反応の検討に報告すれば、この分野の更なる発展に繋がると考えた。

第五節 様々な生物活性を持つ含窒素多環式化合物

含窒素多環式化合物は、窒素が含まれる環が縮環した化合物である。その化合物の中に、含窒素 5 員環とキノリンが縮環したピロロキノリン骨格を有する天然物が存在する。この骨格を含む天然物や化合物は、様々な生物活性を示す (Figure 1-4)。例えば、天然物である martinelline は、抗菌活性を示し、adrenaline や炎症性メディエータである bradykinin を阻害する [7]。また、異なる環様式を持つ ピロロ [3,2,1-*ij*] キノリン誘導体は、血小板活性化因子や histamine に対して阻害活性を示す [8]。さらに、間葉上皮転換因子の tyrosine kinase を阻害する tivantinib[9]、ヒト大腸癌細胞である HCT116、HT29 や LoVo の成長を阻害する dehaloperophoramidine[10]や kinesin spindle protein を阻害する pyrroloquinoline 誘導体 [11]などが知られている。これらの化合物の中で、様々な生物活性が報告されている martinelline について中心骨格を構成している含窒素多環式骨格の 3 つの不斉炭素が連続している点に興味を抱いた。

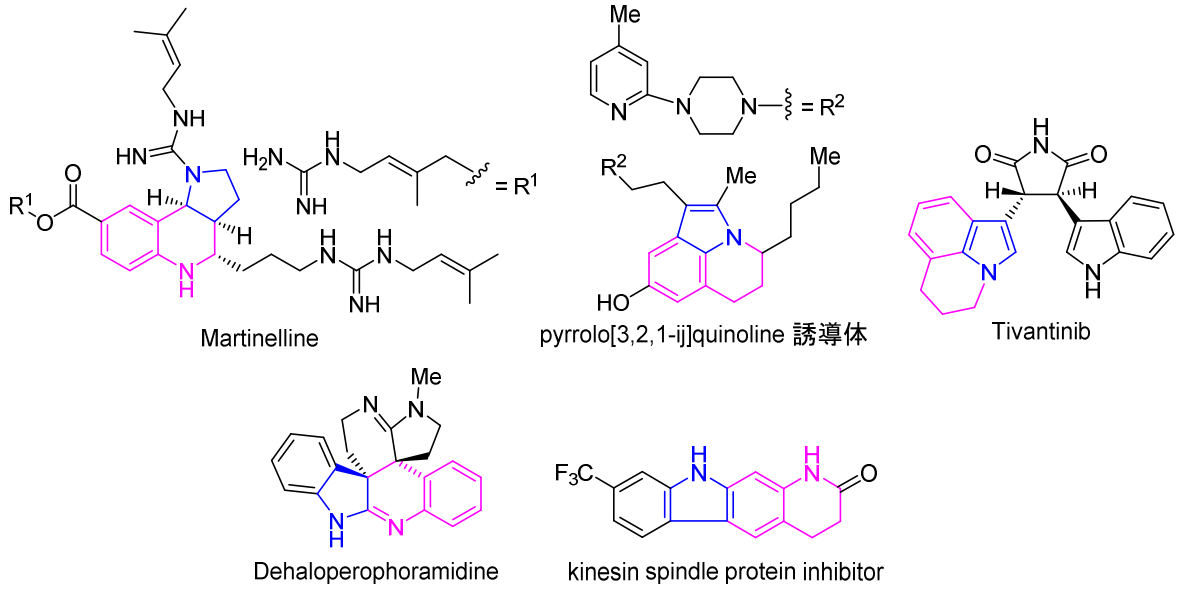
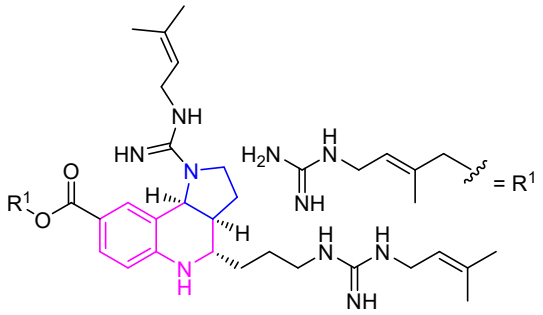
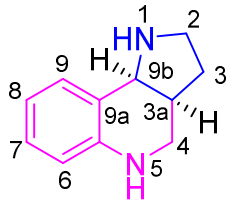


Figure 1-4. 生物活性を有する pyrroloquinoline 誘導体

Martinelline は、中心骨格として 3 つの不斉炭素が連続するシス縮環の 2,3,3a,4,5,9*b* ヘキサヒドロ-1*H*-ピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格 (以下ピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格と略す) を有する天然物である (Figure 1-5)[12]。これまでこの骨格は、これまでに多くの研究者によって構築方法が検討された [13), 14)]。



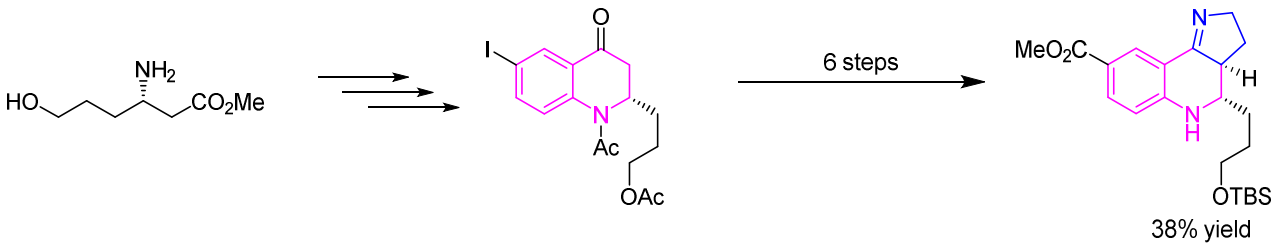
Martinelline



2,3,3a,4,5,9*b* ヘキサヒドロ-1*H*-ピロロ [3,2-*c*] キノリン

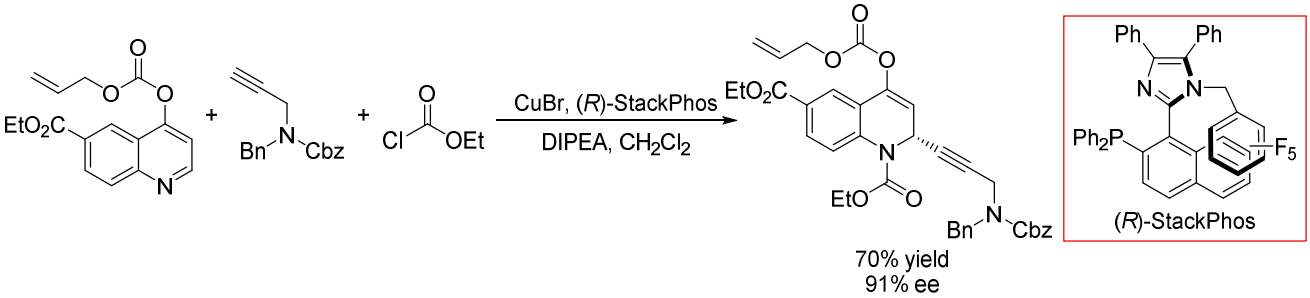
Figure 1-5. Martinelline とシス縮環の 2,3,3a,4,5,9*b* ヘキサヒドロ-1*H*-ピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格

Ma らは、β-アミノエステルを用いるキラルプール法にて martinellic acid (Figure 1-5 に示した martinelline の R^1 が H の化合物) の最初の不斉合成を達成した (Scheme 1-26)[14a]。彼らは、1,2,3,4-tetrahydroquinoline 誘導体から 6 工程かけてピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を 38%の総収率で構築した。



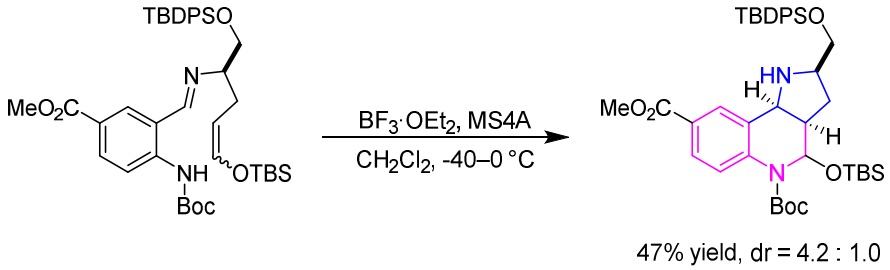
Scheme 1-26. Ma らのキラルプール法による骨格構築 [14a]

Aponick らは、触媒的不斉合成にて、段階的に martinelline を合成した。彼らは allyl carbonate 誘導体から(*R*)-Stackphos を用いたキノリン環 2 位へのアルキニル化を行い、目的の合成中間体を収率 70%、91% ee で合成した (Scheme 1-27)[14b]。この中間体を用いて 4 工程かけてシス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を構築した。



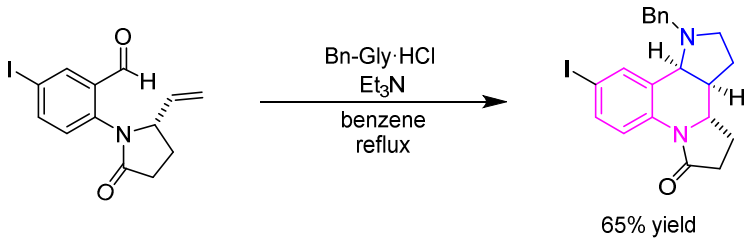
Scheme 1-27. Aponick らの触媒的不斉合成による骨格構築 [14b]

これまで述べてきた骨格構築法は、目的の骨格を段階的に構築していた。しかしながら、この骨格を少ない工程数で構築できれば、時間や労力がかからないため、より望ましい。例えば、Iwabuchi らは、[4+2] 環化付加反応による骨格構築を報告した (Scheme 1-28)[14c]。彼らは適切な位置に必要な官能基を配置したイミンから収率 47%、dr (diastereomeric ratio (ジアステレオマー比) は 4.2 : 1.0 でピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を 1 工程で構築した。彼らの骨格構築法は、鍵段階の収率は高くないものの、1 工程で済むことによる時間の短縮、また排出する化学薬品を少なくすることができるため、環境への配慮も可能である。



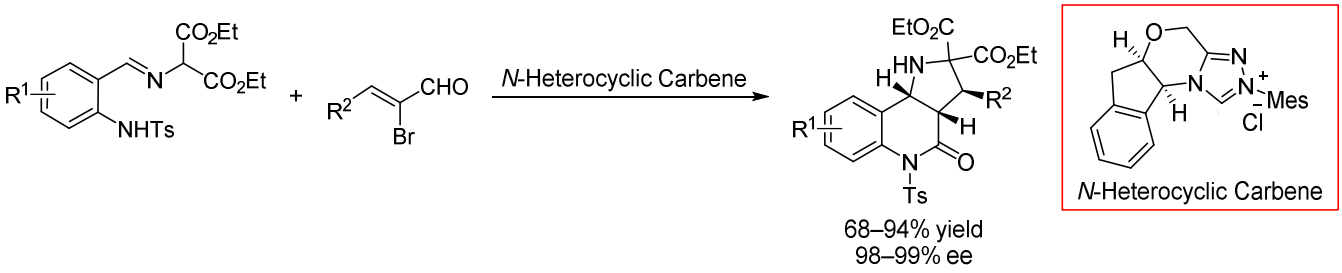
Scheme 1-28. Iwabuchi らの[4+2] 環化付加反応による骨格構築 [14c]

Lovely らは、2 位にピロリドン部位を有する benzaldehyde 誘導体と Bn-Gly·HCl から iminium イオン中間体を形成した後、加熱による分子内 [3+2] 環化付加反応を行い、1 工程で pyrrolo[3,2-*c*]quinoline 誘導体を収率 65%にて合成した (Scheme 1-29)[14d]。



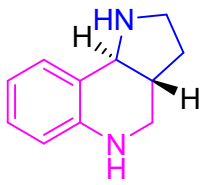
Scheme 1-29. Lovely らの分子内 [3+2] 環化付加反応による骨格構築 [14d]

Hui らは、*N*-tosylamide 誘導体と 2-bromoenal 誘導体から *N*-Heterocyclic Carbene を有機分子触媒に用いる合成法を報告した (Scheme 1-30)[14e]。彼らは、*N*-Heterocyclic Carbene 触媒によるマイケル付加、マンニッヒ反応、ラクタム化を経由する連続反応によって立体制御したピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を構築した。

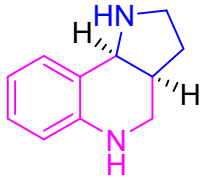


Scheme 1-30. Hui らのマイケル付加、マンニッヒ反応、ラクタム化を経由する骨格構築 [14e)]

これまで、シス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格の構築方法について述べてきた。次に、縮環様式の異なるトランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格がどのように構築されているのかに興味を持った (Figure 1-6)。このトランス縮環の骨格構築法として、前節の Scheme 1-24 にて Adrio 及び del Pozo の Cu 錯体触媒を用いた分子内不斉 [3+2] 環化付加反応を紹介した [6e)]。



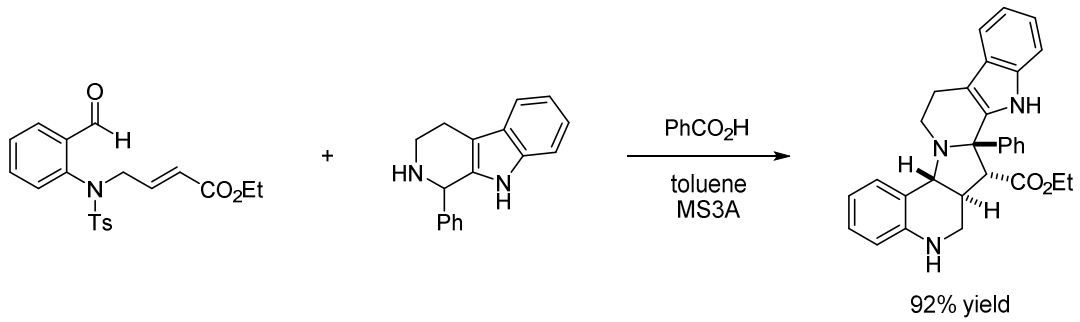
トランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン



シス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン

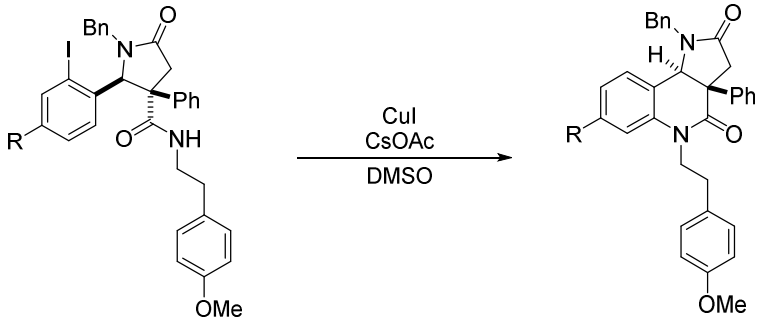
Figure 1-6. トランス縮環及びシス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格

このほかにも Mantelingu 及び Rangappa らや Shaw ら、Waldmann らがトランス縮環の骨格構築法を報告した。Mantelingu 及び Rangappa らは、benzoic acid ($PhCO_2H$) を触媒として用い、トランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を含む六環式の生成物を合成した (Schemes 1-31)[15a)]。



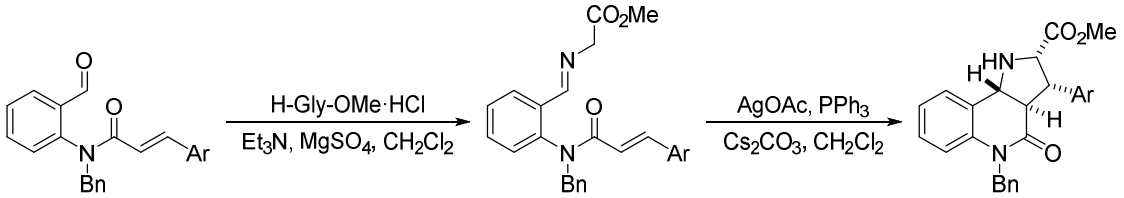
Scheme 1-31. Mantelingu らのトランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格の構築 [15a)]

Shaw らは、copper(I) iodide (CuI) 及び cesium acetate (CsOAc) よりトランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を構築した (Scheme 1-32)[15b]。



Scheme 1-32. Shaw らのトランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格の構築 [15b]

Waldmann らは、glycine methyl ester hydrochloride からイミンを調製後、AgOAc、triphenylphosphine (PPh_3) 及び cesium carbonate (Cs_2CO_3) を用いる分子内 [3+2] 環化付加反応により、トランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を構築した (Scheme 1-33)[15c]。



Scheme 1-33. Waldmann らのトランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格の構築 [15c]

本節で述べてきたように、工程数が少なく、ピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を一挙に構築できる方法は、時間や労力がかからないため効率的である。ただし、用いる出発原料は、目的骨格の合成を実現するために、複数の工程を必要とする反応基質を用いている場合が多い。また、多くの研究者によってピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格の合成法が報告されているものの [13),14)]、ほとんどは martinelline に見られるシス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格の合成法であり、トランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格の構築方法は限られていた [6e),15)]。さらに、トランス縮環の骨格構築について、触媒的不斉合成は Adrio 及び del Pozo らの報告のみであった。

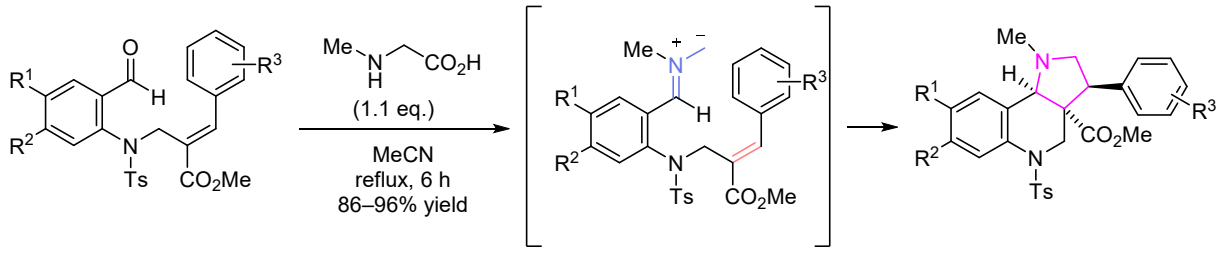
第六節 研究目的

これまで述べてきたことを基に、分子内不斉 [3+2] 環化付加反応や含窒素多環式骨格を持つ化合物を合成する方法の課題点を以下にまとめる。

- 三置換アルケンを分子内不斉 [3+2] 環化付加反応に用いた詳細な検討が必要である。
- 三置換アルケンをもつ反応基質の分子内不斉 [3+2] 環化付加反応の反応機構については、言及されていない。
- 多環式骨格を一挙に構築できれば効率的であるものの、反応基質の合成は複数の工程を必要とする。

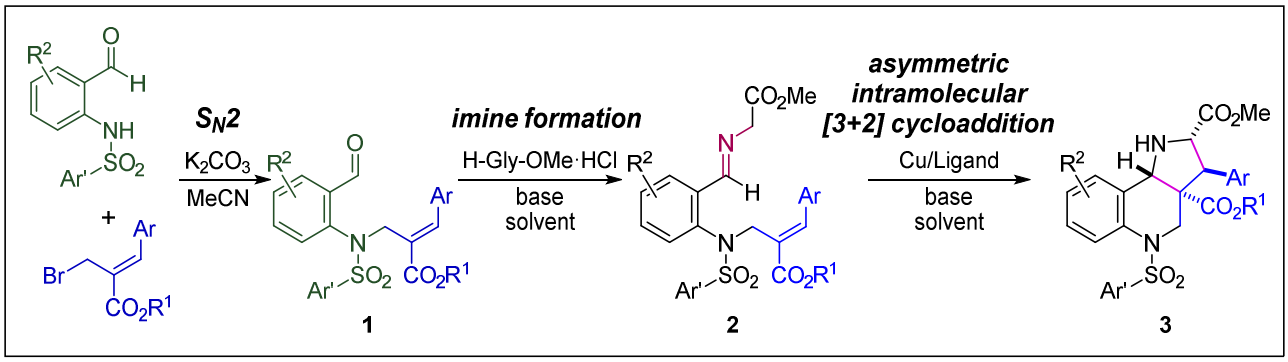
以上の背景より、私は、簡便な方法で三置換アルケンを有する基質を合成し、分子内不斉 [3+2] 環化付加反応によりトランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を構築できれば、これらの課題は解決可能と考えた。

なお Bakthadoss らは、トシルアミド誘導体からアゾメチンイリドを経由する分子内 [3+2] 環化付加反応によりラセミ体の pyrrolo[3,2-*c*]quinoline 誘導体を合成した(Scheme 1-34)[16]。Bakthadoss らの報告を踏まえると、私の仮説は、十分に実現可能であると考えた。



Scheme 1-34. Bakthadoss らの分子内 [3+2] 環化付加反応による pyrrolo[3,2-*c*]quinoline 誘導体の合成 [17]

その作業仮説を Scheme 1-35 に示す。Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反応[17]より得られる生成物から容易に合成可能な allyl bromide 誘導体と既知の tosylamide 誘導体から S_N2 反応によってアルデヒド **1** を 1 工程で合成する。**1** と Glycine methyl ester hydrochloride を用いてイミン **2** を調製し、銅錯体触媒を用いる分子内不斉 [3+2] 環化付加反応を行い、ピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を一挙に構築する。**2** は、*N*-トシルリンカーを持つことから、得られる **3** はトランス縮環となることが期待される。



Scheme 1-35. 分子内不斉 [3+2] 環化付加反応の作業仮説

この反応を開発することができれば、トランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格を簡便に、立体選択的に合成することができる。さらに得られた環化付加体 **3** の化学変換を検討することで、様々な含窒素多環式化合物の合成や新規な生物活性を有する化合物の創製に寄与すると期待できる。

【引用文献】

1) (a) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366. (b) Breugst, M.; Reissig, H.-U. *Angew*. *Chem*., *Int*. *Ed*. **2020**, *59*, 12293. (c) Houk, K. N. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1972**, *94*, 8953. (d) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1973**, *95*, 7301. (e) Murahashi, S.-I.; Imada, Y. *Chem. Rev*. **2019**, *119*, 4684.

2) (a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun*. **2019**, *55*, 11979. (b) Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Tanaka, J.; Wada, E. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **1998**, *120*, 12355. (c) Hashimoto, T.; Takiguchi, Y.; Maruoka, K. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2013**, *135*, 11473. (d) Allway, P.; Grigg, R. *Tetrahedron Lett*. **1991**, *32*, 5817.

3) (a) Pyne, S. G.; Davis, A. S.; Gates, N. J.; Hartley, J. P.; Lindsay, K. B.; Machan, T.; Tang, M. *Synlett* **2004**, *2004*, 2670. (b) Michael, J. P. *Nat*. *Prod*. *Rep*. **2008**, *25*, 139.

4) (a) Grigg, R. *Tetrahedron*: *Asymmetry* **1995**, *6*, 2475. (b) Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400. (c) Gothelf, A. S.; Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew*. *Chem*., *Int. Ed*. **2002**, *41*, 4236. (d) Chuo, C.; Li, X.; Schreiber, S. L. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2003**, *125*, 10174. (e) Nájera, C.; Retamosa, M, d, G.; Sansano, M. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 4025. (f) Oderaotoshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 5043. (g) Gao, W.; Zhang, X.; Raghunath, M. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 4241. (h) Cabrera, S.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2005**, *127*, 16394. (i) Hernández-Toribio, J.; Arrayás, R. G.; Martìn-Matute, B.; Carretero, J. C. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 393. (j) Shi, J.-W.; Zhao, M.-X.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. *J*. *Org*. *Chem*. **2008**, *73*, 305. (k) Saito, S.; Tsubogo, T.; Kobayashi, S. *J*. *Am*. *Chem*. *Soc*. **2007**, *129*, 5364. (l) Nájera, C.; de Gracia Retamosa, M.; Martín-Rodríguez, M.; Sansano, J. M.; de Cózar, A.; Cossío, F. P. *Eur*. *J*. *Org*. *Chem*. **2009**, 5622. (m) Antonchick, A. P.; Gerding-Reimers, C.; Catarinella, M.; Schürmann, M.; Preut, H.; Ziegler, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Nat*. *Chem*. **2010**, *2*, 735. (n) Potowski, M.; Schürmann, M.; Preut, H.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Nat*. *Chem*. *Biol*. **2012**, *8*, 428.

5) For recent reviews, see: (a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 12434. (b) Narayan, R.; Potowski, M.; Jia, Z.-J.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Acc. Chem. Res*. **2014**, *47*, 1296. (c) Bdiri, B.; Zhao, B.-J.; Zhou, Z.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 876. (d) X. Fang, Wang, C.-J. *Org. Biomol. Chem*. **2018**, *16*, 2591. (e) Wei, L.; Chang, X.; Wang, C.-J. *Acc. Chem. Res*. **2020**, *53*, 1084.

6) (a) Stohler, R.; Wahl, F.; Pfaltz, A. *Synthesis* **2005**, 1431. (b) Oderaotoshi, Y.; Miyata, H.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2465. (c) Li, N.; Song, J.; Tu, X.-F., Liu, B.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *Org*. *Biomol*. *Chem*. **2010**, *8*, 2016. (d) Vidadala, S. R.; Golz, C.; Strohmann, C.; Daniliuc,

C.-G.; Waldmann, H. *Angew*. *Chem*., *Int. Ed*. **2015**, *54*, 651. (e) Cristóbal C.; Gaviña, D.; Alonso, I.; Ribagorda, M.; Carretero, J. C.; del Pozo, C.; Adrio, J. *Chem. Commun*. **2022**, *58*, 7805.

7) Witherup, K. M.; Ransom, R. W.; Graham, A. C.; Bernard, A. M.; Salvatore, M. J.; Lumma, W. C.; Anderson, P. S.; Pitzenberger, S. M.; Varga, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682.

8) Paris, D.; Cottin, M.; Demonchaux, P.; Augert, G.; Dupassieux, P.; Lenoir, P.; Peck, M. J.; Jasserand, D. *J. Med. Chem*. **1995**, *38*, 669.

9) Remsing Rix, L. L.; Kuenzi, B. M.; Luo, Y.; Remily-Wood, E.; Kinose, F.; Wright, G.; Li, J.; Koomen, J. M.; Haura, E. B.; Lawrence, H. R.; Rix, U. *ACS Chem. Biol*. **2014**, *9*, 353.

10) Wilkie, P. R.; Neal, A. R.; Johnston, C. A.; Voute, N.; Lancefield, C. S.; Stell, M. D.; Makiyi, E. F.; Turner, E. M.; Ojo, S. O.; Slawin, A. M. Z.; Lebl, T.; Mullen, P.; Harrison, D. J.; Ireland, C. M.; Westwood, N. J. *Chem*. *Commun*. **2016**, *52*, 10747.

11) Takeuchi, T.; Oishi, S.; Kaneda, M.; Ohno, H.; Nakamura, S.; Nakanishi, I.; Yamane, M.; Sawada, J.; Asai, A.; Fujii, N. *ACS Med*. *Chem*. *Lett*. **2014**, *5*, 566.

12) Recent review: Haarr, M. B.; Sydnes, M. O. *Molecules* **2021**, *26*, 341.

13) Selected reports: (a) Chen, Z.; Wang, B.; Wang, Z.; Zhu, G.; Sun, J. *Angew*. *Chem*., *Int. Ed*. **2013**, *52*, 2027. (b) Wang, H.; Wang, C.; Huang, K.; Liu, L.; Chang, W.; Li, J. *Org. Lett*. **2016**, *18*, 2367. (c) Yu, X.-L.; Kuang, L.; Chen, S.; Zhu, X.-L.; Li, Z.-L.; Tan, X.-Y.; Liu, X.-Y. *ACS Catal*. **2016**, *6*, 6182. (d) Wang, J.; Li, Y.; Sun, J.; Wang, H.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *ACS Catal*. **2018**, *8*, 9859.

14) (a) Ma, D.; Xia C.; Jiang, J.; Zhang, J. *Org*. *Lett*. **2001**, *3*, 2189. (b) Pappoppula, M.; Aponick, A. *Angew*. *Chem*., *Int. Ed*. **2015**, *54*, 15827. (c). Ikeda, S.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Chem*. *Commun*. **2007**, *5*, 504. (d) Badarinarayana, V.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 2607. (e) Yang, Y.-J.; Zhang, H.-R.; Zhu, S.-Y.; Zhu, P.; Hui, X.-P. *Org. Lett*. **2014**, *16*, 5048.

15) (a) Pavan Kumar C. S.; Harsha, K. B.; Sandhya, N. C.; Ramesha, A. B.; Mantelingu, K.; Rangappa, K. S. *New J. Chem*. **2015**, *39*, 8397. (b) Masse, C. E.; Ng, P. Y.; Fukase, Y.; Sánchez-Roselló, M.; Shaw J. T. *J. Comb. Chem*. **2006**, *8*, 293. (c) Liu, J.; Cremosnik, G. S.; Otte, F.; Pahl, A.; Sievers, S.; Strohmann, C.; Waldmann, H. *Angew*. *Chem*., *Int. Ed*. **2021**, *60*, 4648.

16) Bakthadoss, M.; Kannan, D.; Srinivasan, J.; Vinayagam, V. *Org. Biomol. Chem*. **2015**, *13*, 2870.

17) (a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull*. *Chem*. *Soc*. *Jpn*. **1968**, *41*, 2815. (b) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 811.

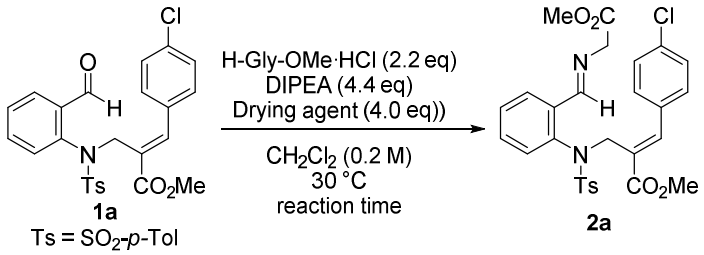
第二章 結果と考察

第一節 イミンの最適な調製方法

検討を始めるにあたり、モデル基質として三置換アルケン部位に *p*-クロロフェニル (*p*-Cl-Ph) 基を有するアルデヒド **1a** を用いた。*p*-Cl-Ph 基を持つ **1a** をモデル基質として用いた理由は、^{1}H NMR を測定した際に芳香族領域に特徴的なピークが観測されること、さらにマススペクトルにおいて Cl 基を持つ化合物は ^{35}Cl : ^{37}Cl = 3 : 1 の特徴的なシグナルを示すためである。エステル部分に関しては、最も立体障害の小さいメチルエステルとした。*N* 上に *p*-トリルスルホニル (Ts) 基を導入した点に関しては、化合物が結晶化しやすくなる点と *N*-トシルリンカーによってトランス縮環のピロロ [3,2-*c*] キノリン骨格の構築が可能となると考えた。

まず、[3+2] 環化付加反応の出発基質であるイミン **2a** を収率よく合成可能な反応条件を探索した (Table 2-1)。用いる脱水剤や反応時間を調べた結果、dichloromethane (CH_2Cl_2) 中 **1a** に glycine methyl ester hydrochloride (H-Gly-OMe·HCl) と脱水剤の magnesium sulfate anhydrous ($MgSO_4$) を加えた反応溶液に diisopropylethylamine (DIPEA) を加えて、16 時間反応させる条件により、NMR の積分比で **2a** : **1a** = > 20 : 1 の割合でイミン **2a** を得ることができた (entry 5)。

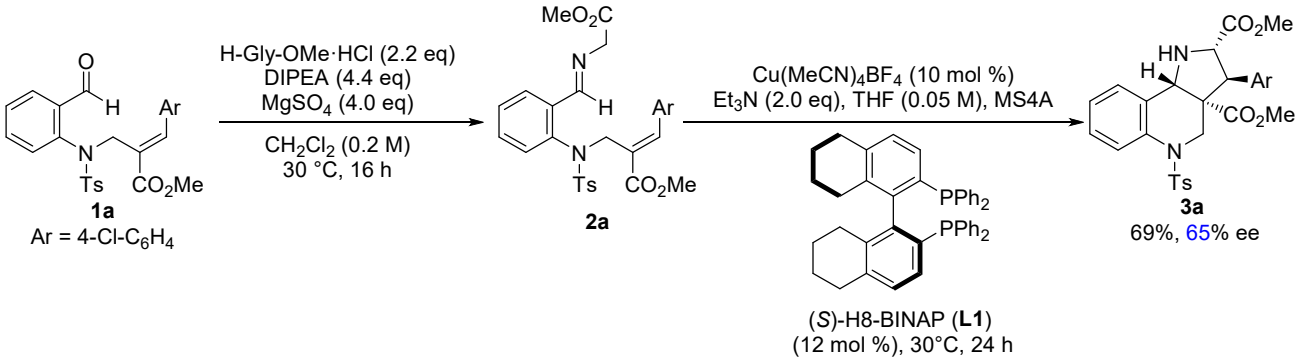
Table 2-1. イミン **2a** を調製する反応条件の検討



Entry	Drying agent	Reaction time/h	**2a** : **1a**[a]
1	Na_2SO_4	4	1.7 : 1.0
2	MS4A[b]	4	2.4 : 1.0
3	$MgSO_4$	4	>20.0 : 1.0
4	$MgSO_4$	5	>20.0 : 1.0
5	**$MgSO_4$**	**16**	**>20.0 : 1.0**

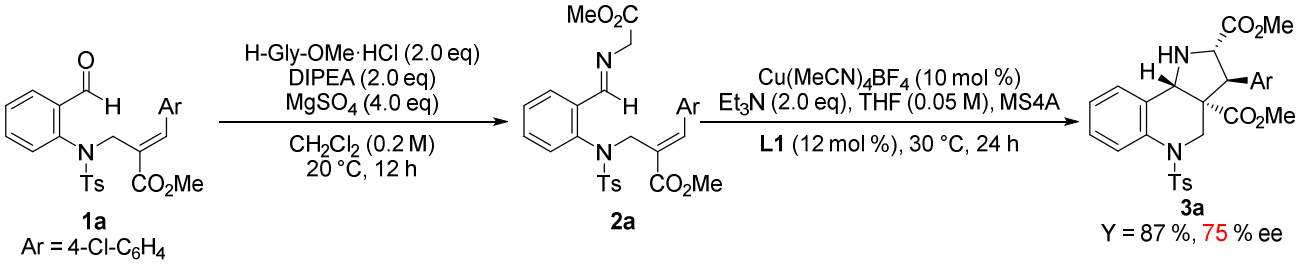
[a] Determined by ^{1}H NMR analysis. [b] 120 mg of MS4A was used.

得られたイミン **2a** を単離せずに分子内不斉 [3+2] 環化付加反応を行った (Scheme 2-1)。Tetrahydrofuran (THF) 中ホスフィン配位子として 5,5',6,6',7,7',8,8'-オクタヒドロビナフチル骨格を有する(*S*)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl (H8-BINAP) (**L1**)、銅塩として $Cu(MeCN)_4BF_4$、塩基として triethylamine (Et_3N) や脱水剤の molecular sieve (MS) 4A を用いて [3+2] 環化付加反応を行ったところ、目的の環化付加体 **3a** は収率 69%で単一のジアステレオマーとして得られ、ee は 65% ee であった。しかしながら、イミン **2a** の調製段階の NMR チャートを確認した際、**3a** の生成が確認できた。ラセミ体の **3a** がイミン調製段階で生成することによる **3a** の ee の低下を回避するために、再度イミン **2a** の合成方法を検討することとした。



Scheme 2-1. イミン **2a** の分子内不斉 [3+2] 環化付加反応の初期検討

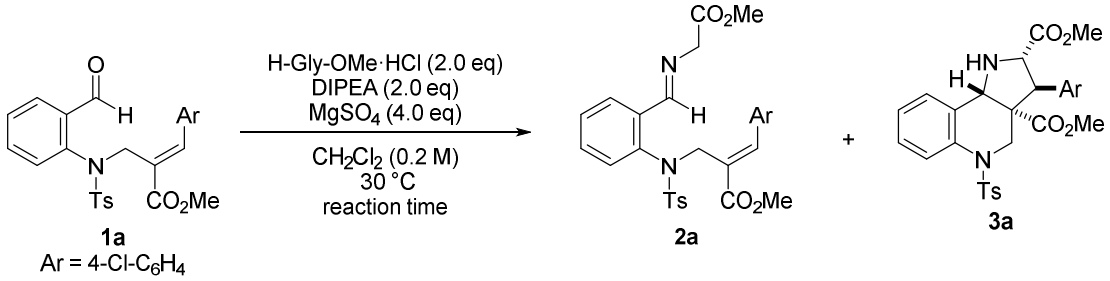
2a の調製段階における熱による **3a** の生成を妨げるために、反応温度を 30 °C から 20 °C にし、反応時間についても 16 時間から 12 時間に変更した。その結果 **3a** は収率 87%で得られ、ee は 75% ee に向上した (Scheme 2-2)。この結果から、イミン調製の段階における **2a** の分子内 [3+2] 環化付加反応によるラセミ体の **3a** の生成を抑制することが重要であることが示唆された。



Scheme 2-2. 改良したイミン調製条件を用いる分子内不斉 [3+2] 環化付加反応

Schemes 2-1 及び 2-2 では、調製したイミン **2a** を単離せずに分子内不斉 [3+2] 環化付加反応に用いていた。そのため、イミン **2a** の正確な収率が不明であった。そこで、1,4-dimethoxybenzene を内部標準物質として用いる NMR 収率にて、**2a** の調製を詳細に評価することにした (Table 2-2)。まず、30 °C で反応時間を精査したところ、反応時間が短くするほど環化付加体 **3a** の NMR 収率は低下した。この中で、4 時間の検討において、イミン **2a** が NMR 収率 91%で得られ、イミン調製時に生じる環化付加体 **3a** を 3%に抑えることができた (entry 2)。さらに、4 時間の条件で 5 回調製を行い、再現性を調べたところ、収率 90%以上でイミン **2a** が得られ、環化付加体は 3%以下に抑えることができることを確認した。

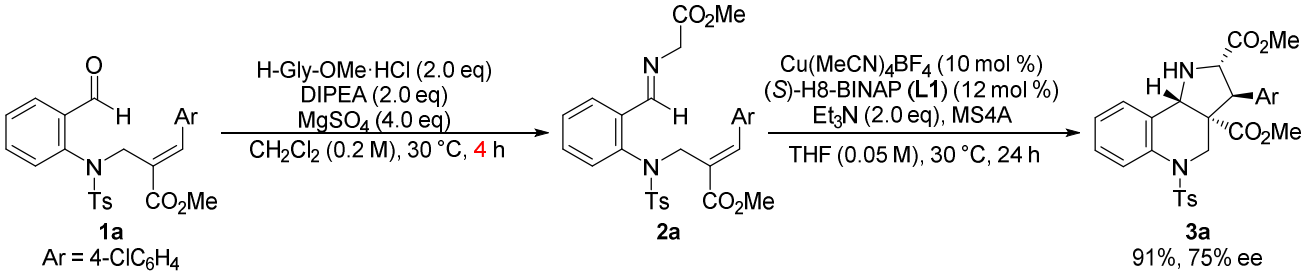
Table 2-2. 30 °C でのイミン **2a** の調製



Entry	Reaction time/h	Yield of **1a**/%[a]	Yield of **2a**/%[a]	Yield of **3a** /%[a]
1	9.0	1	85	6
2	**4.0**	**4**	**91**	**3**
3	3.0	9	79	1
4	1.5	33	69	0

[a] Determined by ^{1}H NMR analysis using 1,4-dimethoxybenzene as an internal standard.

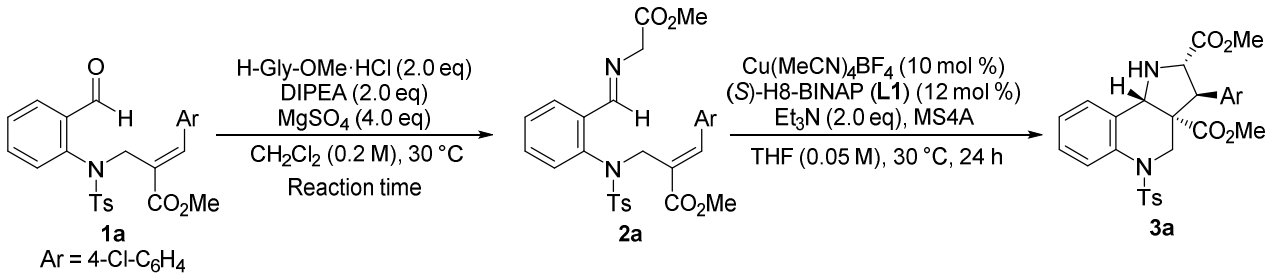
見い出した **2a** の調製条件を用いて、(*S*)-H8-BINAP (**L1**) を用いる分子内不斉 [3+2] 環化付加反応を行ったところ、**3a** の収率は 91%、ee は 75% ee であった (Scheme 2-3)。



Scheme 2-3. 4 時間で調製したイミン **2a** を用いる分子内不斉 [3+2] 環化付加反応

次にイミン調製の反応時間について、5 時間や 6 時間に延長することによる **3a** の ee への影響を調べたところ、大きな差は見られなかった (Table 2-3)。これらの検討結果から、CH_2Cl_2 中、**1a** に対して 2.0 当量の H-Gly-OMe·HCl と脱水剤として 4.0 当量の $MgSO_4$ を用いて撹拌し、塩基として 2.0 当量の DIPEA を加えて、4 時間で調製したイミン **2a** を分子内不斉 [3+2] 環化付加反応に用いることとした。

Table 2-3. イミン調製の反応時間が環化付加体 **3a** の ee に及ぼす影響

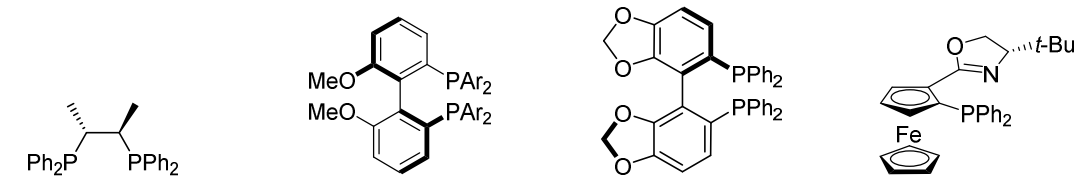


Entry	Reaction time/h	Yield of **3a**/%[a]	ee/%[b]
1	4	91	75
2	5	90	75
3	6	93	74

[a]Isolated yield from **1a**. [b] Determined by HPLC analysis.

第二節 分子内不斉 [3+2] 環化付加反応における不斉配位子と銅塩の効果

前節で収率良く得ることができるようになったイミン **2a** を用いて分子内不斉 [3+2] 環化付加反応を実施することにした。これまでに報告されている分子内不斉 [3+2] 環化付加反応に有効なホスフィン配位子や銅塩を Figure 2-1 に示す [1]。これらを基に **2a** の分子内不斉 [3+2] 環化付加反応について、配位子や銅塩の効果を調べることにした。



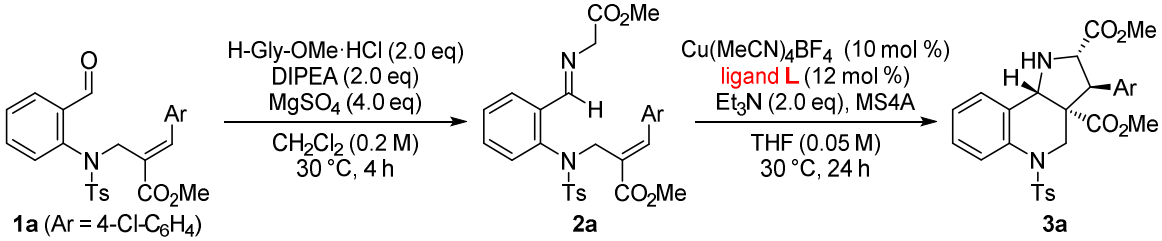
(*R*, *R*)-CHIRAPHOS	(*S*)-MeOBIPHEP Ar = 3,4,5-$(MeO)_3$-Ph	(*R*)-SEGPHOS	(*S*,R_p)-Fc-PHOX
$Cu(OTf)_2$	$Cu(MeCN)_4BF_4$	$Cu(MeCN)_4PF_6$	$Cu(MeCN)_4PF_6$
Komatsu	Waldmann	Adrio and del Pozo	Adrio and del Pozo

Figure 2-1. 報告された分子内不斉 [3+2] 環化付加反応に有効な配位子と銅塩

THF 中に銅塩として 10 mol %の $Cu(MeCN)_4BF_4$、塩基として 2.0 当量の Et_3N、脱水剤として MS4A を用い、不斉配位子が **2a** の分子内不斉 [3+2] 環化付加反応のエナンチオ選択性に及ぼす影響を調べた (Table 2-4)。Figure 2-1 で示したように、軸不斉ホスフィン配位子が用いられているため、まず触媒的不斉合成に汎用されている (*S*)-BINAP (**L2**) を用いた。その結果、**3a** は収率 89%、68% ee で得られた (entry 1)。BINAP の 2 つのナフタレン環がなす二面角は 86.7° であることが計算化学により報告されている [2]。軸不斉ホスフィン配位子の二面角とエナンチオ選択性への影響に着目し、次に二面角が 67.2 °と報告されている SEGPHOS (**L3**) を用いた。その結果、**3a** は収率 79%で得られ、ee は 31% ee に低下した (entry 2)。続いて、二面角が 72.3° と報告されている BIPHEP (**L4**) を用いたところ、**3a** の収率は 68%であり、ee は 10% ee に低下した (entry 3)。これらの結果から二面角の大きさがエナンチオ選択性に関わる可能性が示唆された。8,8'位に水素が二つ結合しているため、BINAP よりも二面角が大きいと予想される 5,5',6,6',7,7',8,8'-オクタヒドロビナフチル骨格を有する H8-BINAP (**L1**) を用いたところ、**3a** は収率 91%、75% ee で得られ、ee はこれまでに使用した配位子に比べて向上した (entry 4)。次に、Waldmann らが分子内不斉 [3+2] 環化付加反応に用いたリン原子上に 3,4,5-トリメトキシフェニル基を持つ BIPHEP (**L5**) を用いたところ、**3a** は収率 89%、23% ee で得られた (entry 5)。これらの結果、軸不斉ホスフィン配位子の中で、最も良好な ee を示した配位子は、H8-BINAP (**L1**) であった。

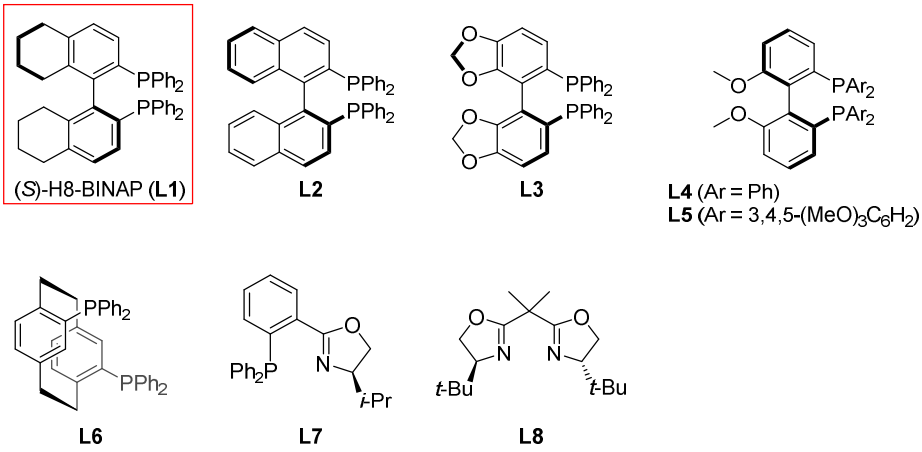
続いて、軸不斉ホスフィン配位子以外の配位子の効果を調べた (entries 6–8)。まず、[2,2] パラシクロファン骨格による面不斉を有する (*R*)-4,12-bis(diphenylphosphino)-[2.2]-paracyclophane ((*R*)-PHANEPHOS (**L6**)) を用いたところ、**3a** は収率 86%、6% ee で得られた (entry 6)。次に、ホスフィンとオキサゾリンからなる P,N-配位子の(*R*)-PHOX (**L7**)を用いたところ、**3a** は収率 86%、1% ee で得られた (entry 7)。最後に、ビスオキサゾリン配位子の (*S*,*S*)-BOX (**L8**) では、**3a** は収率 89%、1% ee で得られた (entry 8)。以上の結果から、現在のところ本反応における最適な配位子は、(*S*)-H8-BINAP (**L1**) である事を明らかにした。

Table 2-4. 本反応における様々な配位子の効果



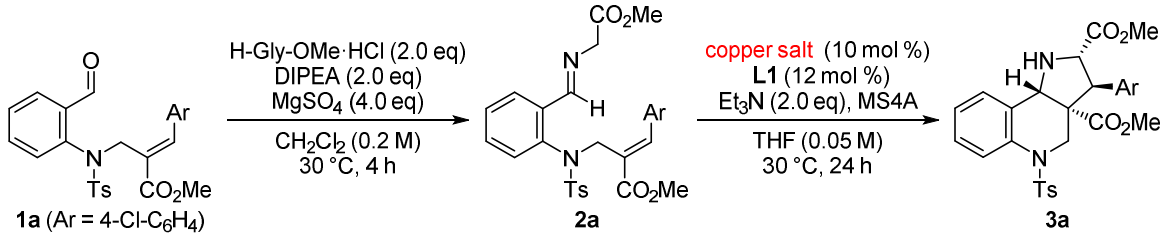
Entry	L	Yield of **3a**/%[a]	ee/%[b]
1	**L2**	89	68
2	**L3**	79	31
3	**L4**	68	10
4	**L1**	**91**	**75**
5	**L5**	89	23
6	**L6**	86	6
7	**L7**	86	1
8	**L8**	89	1

[a]Isolated yield from **1a**. [b] Determined by HPLC analysis.



続いて、(*S*)-H8-BINAP (**L1**) を用いて銅塩の効果を調べた (Table 2-5)。これまで、銅塩として $Cu(MeCN)_4BF_4$ を用いてきたため、同様に 1 価の銅塩を用いた。Tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate ($Cu(MeCN)_4PF_6$) では、**3a** は収率 81%、63% ee で得られ、terakis(acetonitrile)copper(I) triflate ($Cu(MeCN)_4OTf$)を用いた場合は、**3a** は収率 86%、77% ee で得られた (entries 2 and 3)。銅のカウンターアニオンとして triflate (OTf) を持つ $Cu(MeCN)_4OTf$ を用いたところ、この中で最も良好なエナンチオ選択性を示した。一方、アセトニリル錯体ではなくトルエン錯体 CuOTf·toluene を用いると ee は 36% ee に低下した (entry 4)。2 価の銅塩の $Cu(OTf)_2$ を用いた場合も、**3a** の ee は 27% ee に低下した (entry 5)。以上の結果より、調べた中では $Cu(MeCN)_4OTf$ が最も高い ee を示す銅塩であったため、今後の検討に用いることにした。

Table 2-5. 本反応における銅塩の効果



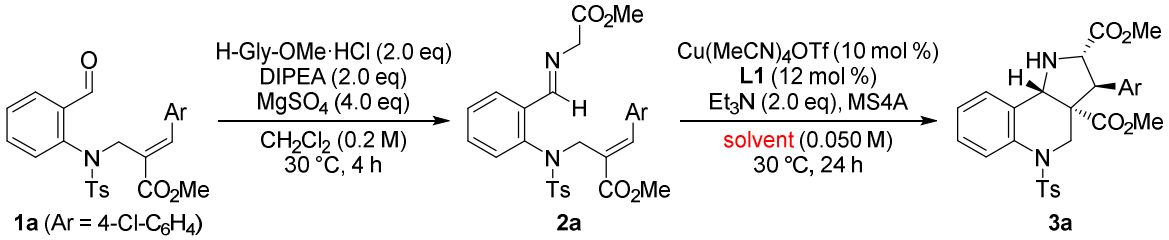
Entry	Copper salt	Yield of **3a**/%[a]	ee/%[b]
1	$Cu(MeCN)_4BF_4$	91	75
2	$Cu(MeCN)_4PF_6$	81	63
3	**$Cu(MeCN)_4OTf$**	**86**	**77**
4	CuOTf·toluene	90	36
5	$Cu(OTf)_2$	90	27

[a] Isolated yield from **1a**. [b] Determined by HPLC analysis.

第三節 分子内不斉 [3+2] 環化付加反応における溶媒効果及び塩基の影響

[3+2] 環化付加反応のさらなる ee の向上を目指し、反応溶媒がエナンチオ選択性に及ぼす影響を調べた (Table 2-6)。これまでのところ、THF 中で 24 時間反応を行うことで **3a** を収率 86%、77% ee にて得ている (entry 1)。反応に用いられる一般的な溶媒の効果を調べたところ、1,4-dioxane や toluene を用いた際に、**3a** の ee はそれぞれ 83% ee、80% ee に向上した (entries 3 and 5)。一方、diethyl ether (Et_2O) や CH_2Cl_2、methanol (MeOH)、そして acetonitrile (MeCN) では、ee は低下した (entries 2, 4, 6 ,7)。これらの検討より、反応溶媒として 1,4-dioxane を用いることにした。

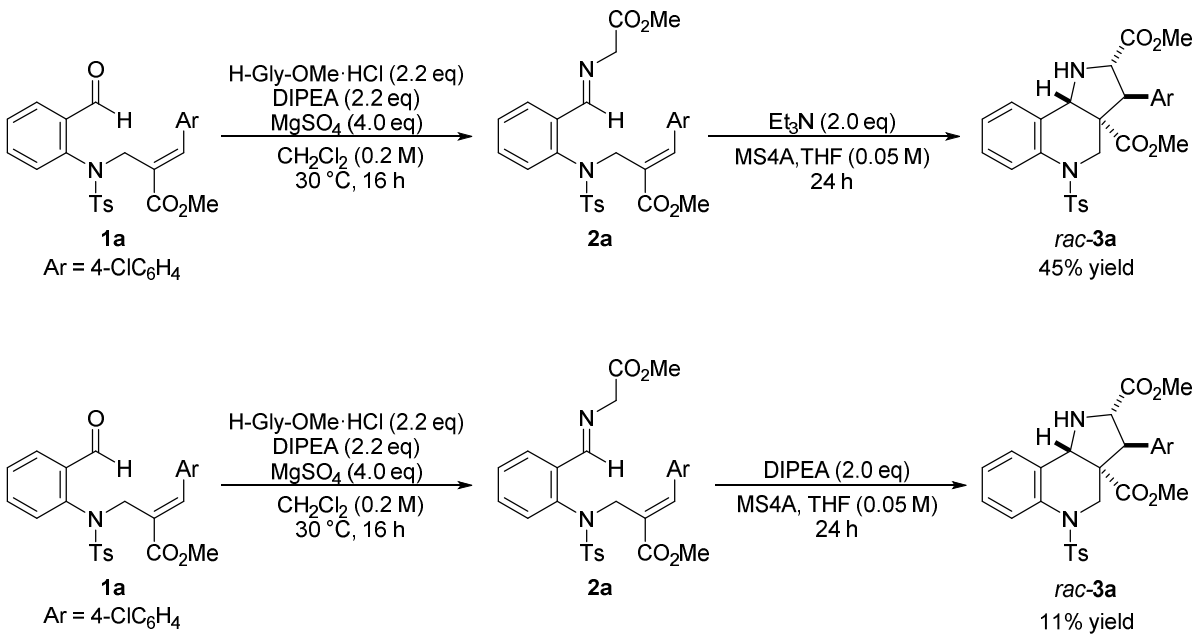
Table 2-6. 本反応における反応溶媒の効果



Entry	Solvent	Yield of **3a**/%[a]	ee/%[b]
1	THF	86	77
2	Et_2O	75	70
3	**1,4-dioxane**	**87**	**83**
4	CH_2Cl_2	30	32
5	toluene	85	80
6	MeOH	33	6
7	MeCN	13	2

[a] Isolated yield from **1a**. [b] Determined by HPLC analysis.

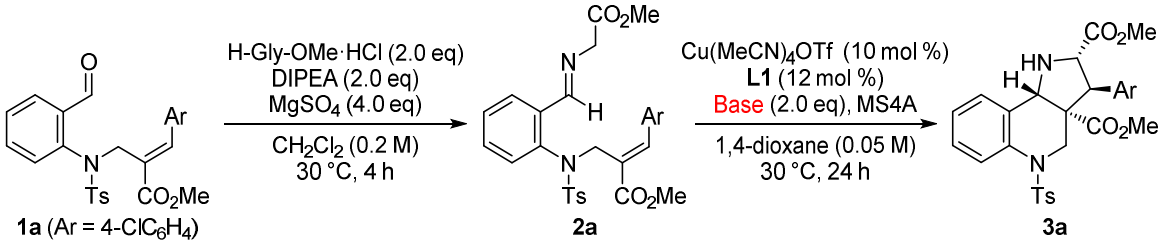
第一節で述べたイミン **2a** の調製時にラセミ体の **3a** が生成することを受けて、[3+2] 環化付加反応に用いる塩基の影響に着目した。塩基によってイミン **2a** の α 位の水素が引き抜かれ、熱による反応が進行してラセミ体 **3a** が生成し、ee が低下している可能性が考えられたためである。そこで、調製したイミン **2a** に対して、THF 中で Et_3N あるいは DIPEA のみを加えて [3+2] 環化付加反応が進行するかどうかを調べた。その結果、Et_3N ではラセミ体の **3a** が収率 45%で生成し、DIPEA では、ラセミ体の **3a** が収率 11%で生成した (Scheme 2-4)。これらの結果から、Cu-H8-BINAP 錯体触媒存在下の反応においても、塩基及び熱により [3+2] 環化付加反応が進行し、ラセミ体の **3a** が生成して **3a** の ee が低下している可能性が示唆された。



Scheme 2-4. 銅錯体触媒非存在下での **2a** の分子内 [3+2] 環化付加反応

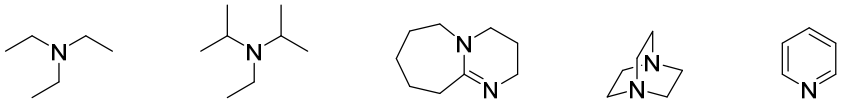
Scheme 2-4 の実験結果を踏まえて、**2a** の分子内不斉 [3+2] 環化付加反応における塩基の影響を調べた (Table 2-7)。ラセミ体の **3a** を与える反応の進行が Et_3N と比べて遅いと考えられる DIPEA を用いた検討では、**3a** は収率 82%、83% ee で得られ、Et_3N と比べて収率が低下し、ee は変わらなかった (entries 1 and 2)。続いて、塩基性の異なる塩基を用いて反応を検討した (entries 3-5)。Et_3N や DIPEA に比べて塩基性の強い 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU) を用いて検討したところ、ラセミ体の **3a** が得られた (entry 3)。その要因として、過剰に存在する DBU が Cu-H8-BINAP 錯体の H8-BINAP と配位子交換することで、Cu-DBU 錯体となり、ラセミ体の **3a** を与える [3+2] 環化付加反応が進行した可能性と、錯体とは関係なく熱で反応が進行した可能性が考えられた。次に Et_3N や DIPEA に比べて塩基性の弱い 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO) を検討した (entry 4)。その結果、**3a** の ee は、40% ee であった。ee が低下した原因は、DBU と同様に、一部 Cu-DABCO 錯体が生じた結果、ラセミ体が生成した可能性が考えられる。最後に、DABCO よりも塩基性が低い pyridine を用いて検討したところ、**3a** は痕跡量しか得られなかった (entry 5)。pyridine は、塩基性が弱く **2a** の α 位の水素が引き抜けないため、反応が進行しにくいと明らかになった。以上の結果から、錯体存在下で塩基と熱によって生成するラセミ体 **3a** の影響は大きくないことが明らかになった (entries 1 and 2)。この中で最も収率が良く、高い ee で **3a** を与えた Et_3N を最適な塩基として用いることにした。

Table 2-7. 本反応における塩基の影響



Entry	Base	Yield of **3a**/%[a]	ee/%[b]
1	**Et_3N**	**87**	**83**
2	DIPEA	82	83
3	DBU	83	0
4	DABCO	53	40
5	Pyridine	trace	ND[c]

[a] Isolated yield from **1a**. [b] Determined by HPLC analysis. [c] Not determined.



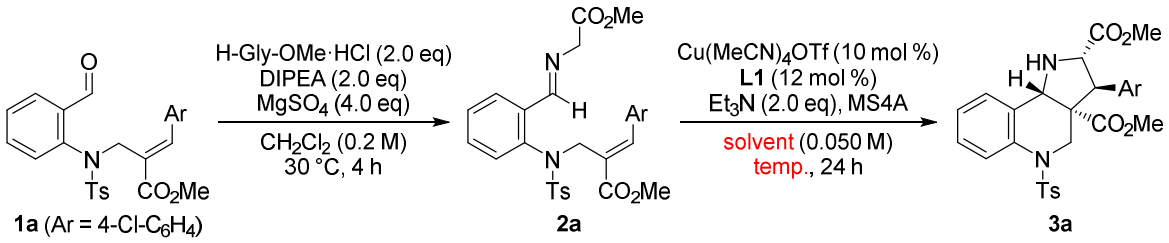
第四節 分子内不斉 [3+2] 環化付加反応における反応温度の効果

[3+2] 環化付加反応において反応温度がエナンチオ選択性に及ぼす効果を調べた (Table 2-8)。これまでのところ、1,4-dioxane 中で 30 ℃で 24 時間反応を行うことで **3a** を収率 87%、83% ee にて得ている (entry 1)。まず、1,4-dioxane を用いて反応温度 15 ℃で検討を行ったところ、**3a** の ee は 85%に向上した (entry 3)。しかし、さらに反応温度を 0 ℃、–10 ℃と低くすると、1,4-dioxane の凝固点が 15 ℃であるため、反応液は凍ってしまい、**2a** の分子内不斉 [3+2] 環化付加が進行しづらくなる。この問題に対して、凝固点が低い溶媒を 1,4-dioxane に混合すれば、反応液は凍らずに反応は進行するのではと考えた。そこで、凝固点が–90 ℃である toluene を選択した。Toluene を用いた結果については、**3a** の ee は 1,4-dioxane に次に良好である (entry 2)。Toluene と 1,4-dioxane を混合すれば、さらに温度を下げても反応液は凍らず、ee の向上が期待できると考え、検討を行った (entries 4–7)。

まず、0 °C で 1,4-dioxane と toluene の 1 : 1 混合溶媒で反応を行った結果、**3a** の収率は 83%、ee は 87% ee であり、ee は entry 3 の 15 ℃の場合の 85% ee よりも向上した (entry 4)。続いて、0 °C で 1,4-dioxane の比率を高くすることにより、さらに ee が向上するのではないかと考えた。4 : 1 の検討では、**3a** は、収率 83%、88% ee であり、entry 4 の 1 : 1 の場合よりも ee は向上した (entry 5)。6 : 1 の検討では、収率が 79%、87% ee であり、4 : 1 の混合比よりも収率が低下した (entry 6)。収率の低下は、1,4-dioxane の比率を高くした結果、溶媒の凍結が 4 : 1 の混合溶媒より進行し、反応が進行しづらくなったのではないかと考えた。

さらに、1 : 1 の混合比で、反応温度を–10 °C に下げて検討を行った。この検討では、反応温度の低下に伴い、反応の進行も緩慢になると考え、反応時間を 2 倍の 48 時間とした。その結果、**3a** の収率は 47%、ee は 89% ee であった (entry 7)。この条件検討では、ee は向上したものの、反応の進行が遅くなり、収率は 0 °C の結果と比べて低下した。以上の結果から、反応温度 0 °C で 1,4-dioxane と toluene の 4 : 1 混合溶媒が最も適していることが明らかになった。なお、entry 5 で得られた **3a** を CH_2Cl_2-Et_2O-hexane を用いて再結晶をすることで、光学的に純粋な **3a** を得ることに成功した。

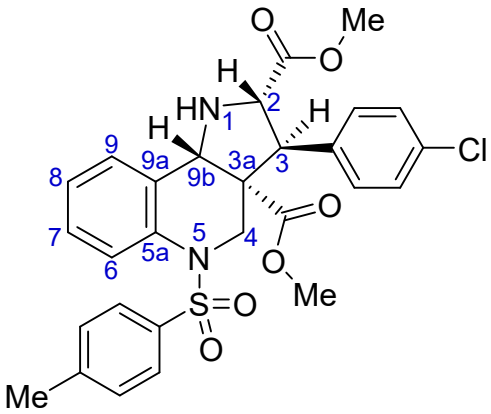
Table 2-8. 本反応における反応溶媒と反応温度の効果



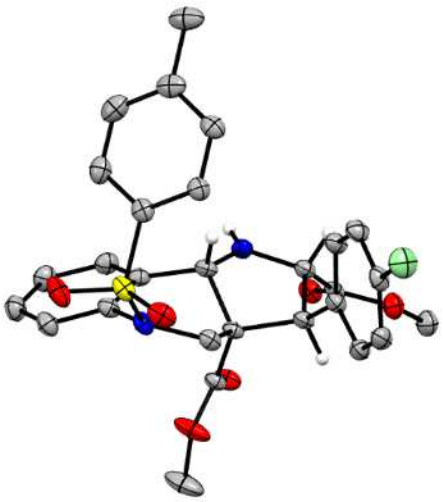
Entry	Solvent	Temp./°C	Yield of **3a**/%[a]	ee/%[b]
1	1,4-dioxane	30	87	83
2	toluene	30	85	80
3	1,4-dioxane	15	88	85
4	1,4-dioxane–toluene (1:1)	0	83	87
5	**1,4-dioxane–toluene (4:1)**	**0**	**83**	**88 (>99)[c]**
6	1,4-dioxane–toluene (6:1)	0	79	87
7[d]	1,4-dioxane–toluene (1:1)	–10	47	89

[a] Isolated yield from **1a**. [b] Determined by HPLC analysis. [c] After recrystallization. [d] Reaction time : 48 h.

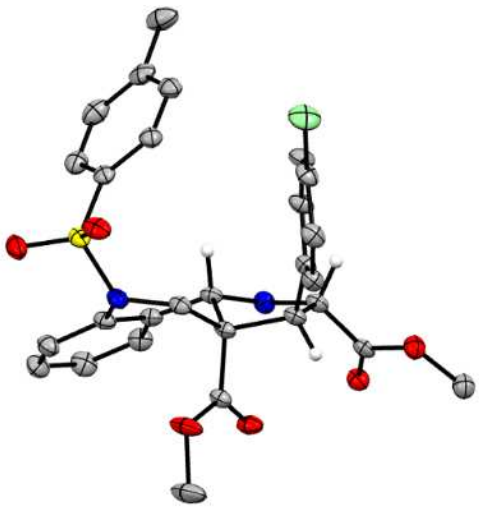
反応生成物 **3a** の絶対立体配置については、X線結晶構造解析にて決定した (Figure 2-2)。光学的に純粋な **3a** (>99% ee) を CH_2Cl_2-Et_2O-hexane から再結晶して単結晶を作製し、X線結晶構造解析を行った。その結果、炭素 (3a) に結合しているメチルエステルと炭素 (9b) に結合している水素は、トランス配置となっていることから、**2a** の分子内不斉 [3+2] 環化付加反応では、トランス縮環の **3a** が得られていると明らかになった。加えて、Flack parameter より (*S*)-H8-BINAP (**L1**) を用いた場合に得られる **3a** の絶対立体配置は、(2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-**3a** であることが明らかになった。



a)



b)

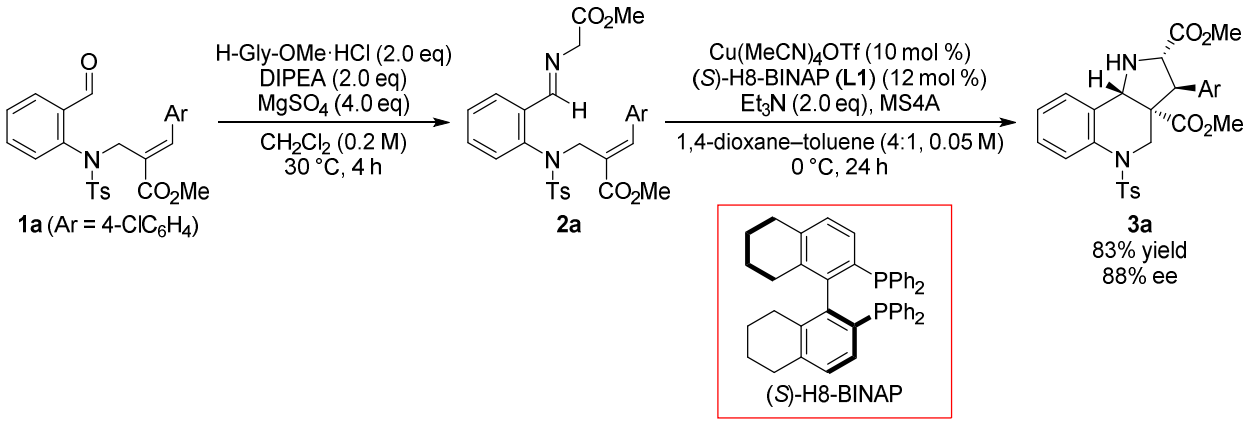


Crystel Data for **3a**

Crystal System	orthorhombic
a, Å	9.28230(10)
b, Å	10.48500(10)
c, Å	26.9650(2)
α, degree	90
β, degree	90
γ, degree	90
V, Å^3	2624.37(4)
Space Group	$P2_12_12_1$
Z	4
d_{calc}, g/cm^3	1.405
Flack parameter	0.000(2)
Final R indexes [all data] R_1	0.0301
Final R indexes [all data] wR_2	0.0809

Figure 2-2. 環化付加反応生成物 **3a** のX線結晶構造解析 a) 上から見た図 b) 横から見た図

ここまでの検討により、イミン **2a** に対して、1,4-dioxane と toluene の 4 : 1 混合溶媒中、ホスフィン配位子として 12 mol %の (*S*)-H8-BINAP (**L1**) を用い、銅塩として 10 mol %の $Cu(MeCN)_4OTf$、塩基として 2 当量の Et_3N を用いて 0 °C、24 時間で反応させると **3a** が収率 83%、88% ee にて得られることが明らかになった (Scheme 2-5)。この反応条件を用いて、基質適用範囲を検討することにした。

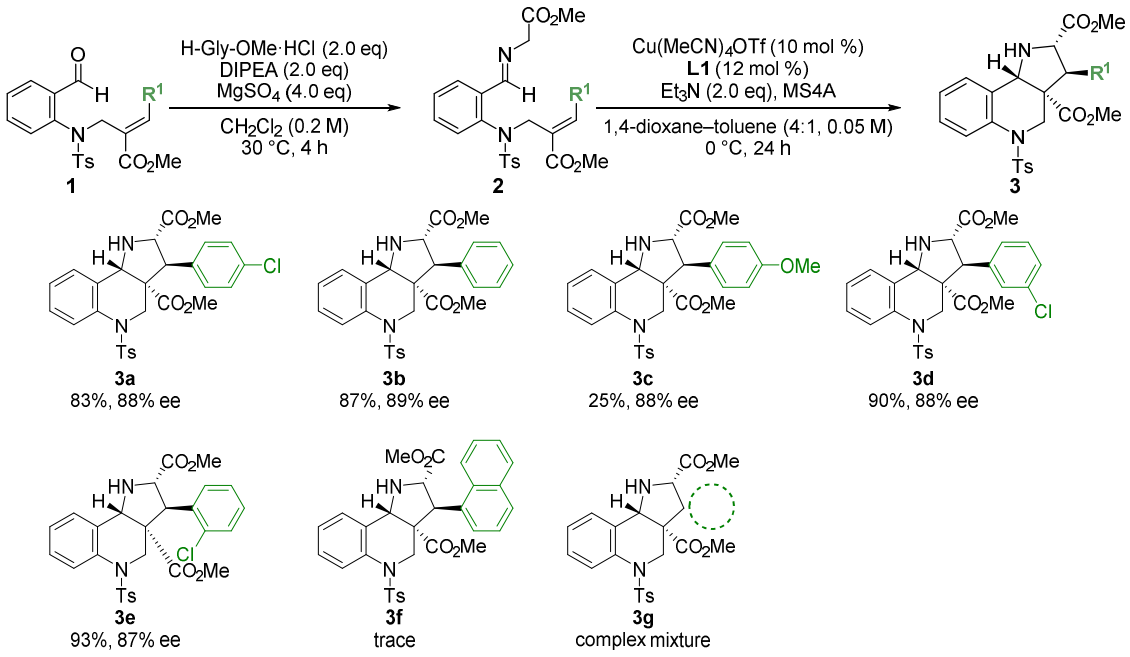


Scheme 2-5. 検討によって決定した分子内不斉 [3+2] 環化付加反応の反応条件

第五節 基質適用範囲の検討及び反応機構についての考察

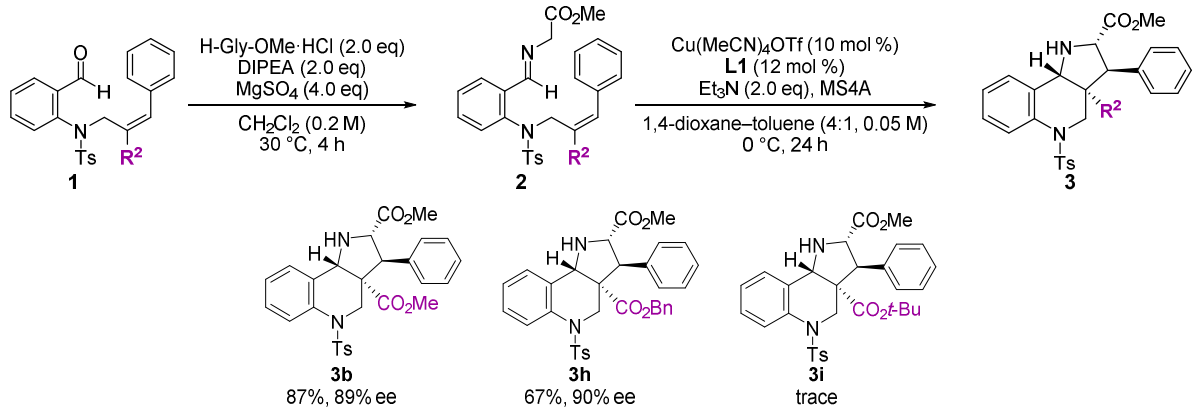
決定した反応条件を用いて、本反応における基質の適用範囲について検討した。これまでの条件検討で用いたイミン **2a** を基に骨格に必要な部分以外で変更できる 4 つの官能基 (R^1 ~ R^4) を変更したアルデヒド (**1b–1r**) から調製したイミン (**2b–2r**) を反応基質に用いた。

まず、アルケン上のアリール基について適用範囲を調べた (Scheme 2-6)。R^1 に Ph 基を有するイミン **2b** を用いて検討を行ったところ、収率は 87%、ee は 89% ee であった。電子供与基である *p*-メトキシフェニル基を有するイミン **2c** では、収率は 25%、ee は 88% ee であった。この結果から、電子が豊富な官能基を有する基質では、反応が進行しにくいことが分かった。続いて、*m*-クロロフェニル基および *o*-クロロフェニル基を有する **2d** 及び **2e** を用いて検討したところ、**3d** は収率 90%、ee は 88% ee であり、**3e** の収率は 93%、ee は 87% ee であった。この結果から、官能基の位置によって選択性は、ほぼ変わらなかった。次に、かさ高い 1-ナフチル基を有する **2f** とアルケン上にアリール基を持たない **2g** を用いた。1-ナフチル基を有する **2f** では、**3f** は痕跡量しか得られなかった。それに対して、アリール基を持たない **2g** では、複雑な混合物が確認できた。これらの結果から、この R^1 部分に芳香環があると反応は円滑に進行することが分かった。ただし、官能基が 1-ナフチル基のようにかさ高いと反応が進行しづらいことが分かった。



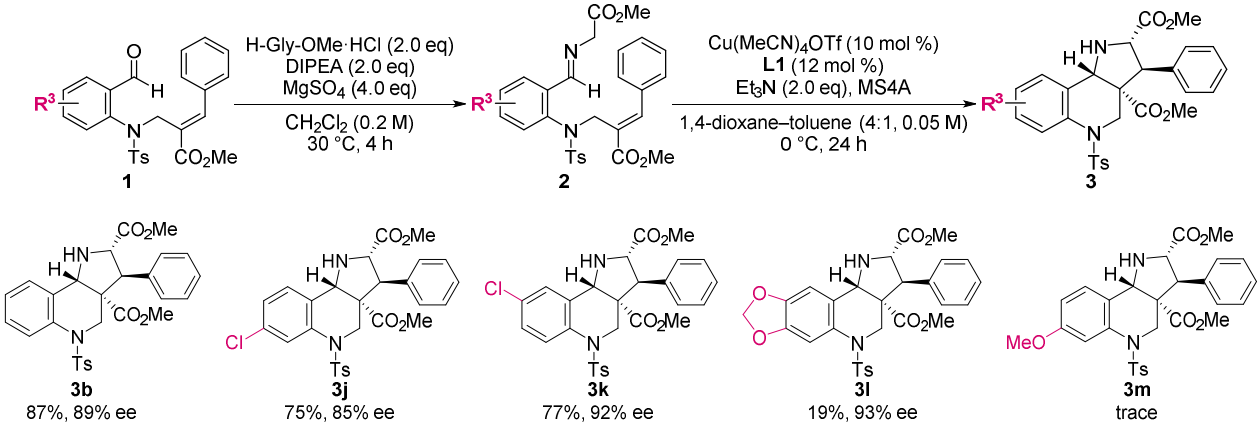
Scheme 2-6. アルケン上の Ar 基 (R^1) の適用範囲

次に、R^2 にメチルエステルよりもかさ高いベンジルエステルや *tert*-ブチルエステルを有するイミン **2** を用いて検討した (Scheme 2-7)。その結果、ベンジルエステルを有する **2h** では、**3h** の収率は 67%、ee は 90% ee で得られた。一方、*tert*-ブチルエステルを有する **2i** では、**3i** は痕跡量しか得られなかった。この結果から、R^2 がかさ高くなると、反応は進行しにくいことが確認された。



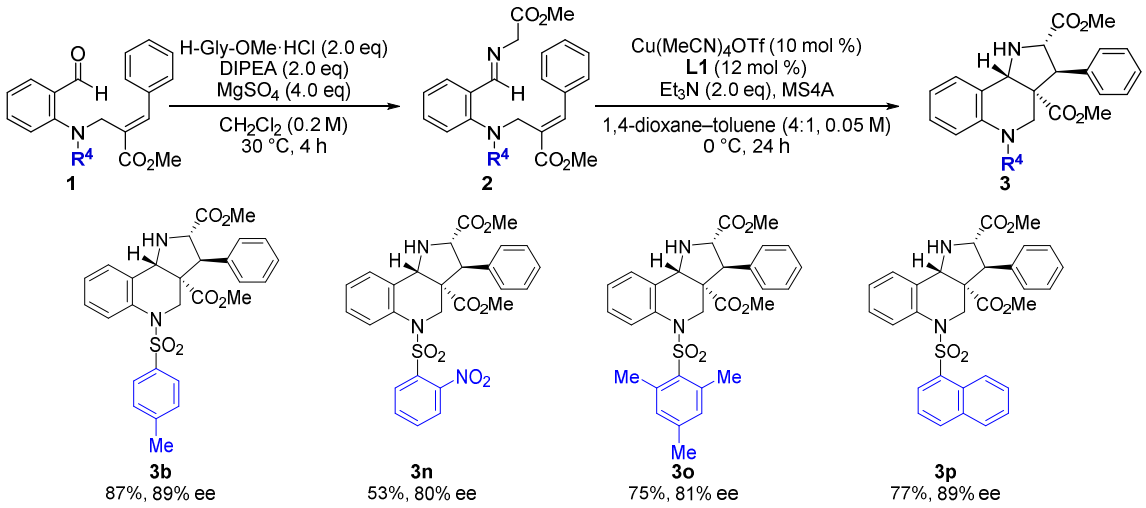
Scheme 2-7. アルケン上のエステル基 (R^2) の適用範囲

続いて、アルデヒド側の芳香環上に様々な官能基 (R^3) を有するイミン **2** で検討した (Scheme 2-8)。まず、4-クロロ基、5-クロロ基を有する **2j** と **2k** を用いて検討した。その結果、**3j** の収率は 75%、ee は 85% ee であり、**3k** の収率は 77%、ee は 92% ee であった。クロロ基を持つ基質では、いずれも良好な ee を示した。続いて、電子供与基であるメチレンジオキシ基を有する **2l** で検討したところ、ピロロ [3,2-*c*]キノリン骨格を中心骨格とする四環式の化合物 **3l** が収率 19%、93% ee で得られた。同様に 4 位に電子供与基であるメトキシ基を有する **2m** を用いて検討したところ、**3m** は痕跡量しか得られなかった。これらの結果より、分子内不斉 [3+2] 環化付加反応は、電子供与基を有するイミン **2** を用いると反応が進行しづらいことが分かった。



Scheme 2-8. アリールイミン **2** の芳香環上 R^3 の適用範囲

最後に、*N* 上のアリールスルホニル基 (R^4) の検討を行った (Scheme 2-9)。まず *o*-ニトロベンゼンスルホニル基を有する **2n** を用いたところ、**3n** は収率 53%、80% ee で得られた。続いて、メシチレンスルホニル基を有する **2o** を用いたところ、**3o** は収率 75%、ee は 81% ee であった。よりかさ高い 1-ナフタレンスルホニル基を有する **2p** を用いて反応を行ったところ、**3p** は収率 77%、89% ee で得られた。これらの検討結果から、R^4 においては、かさ高いアリールスルホニル基でも許容されることが分かった。



Scheme 2-9. *N* 上のアリールスルホニル基 (R^4) の適用範囲

これまでに得られた実験結果を基に、本反応の反応機構を Figure 2-3 に示す。まず、(*S*)-H8-BINAP が $Cu(MeCN)_4OTf$ に配位し、2 分子の acetonitrile が解離することで Cu(I)-H8-BINAP 錯体が生成する。次に、イミン **2** の Glycine methyl ester 由来の窒素とカルボニル酸素が Cu(I)-H8-BINAP 錯体へ配位することによって中間体 **I** が生じる。続いて、Et_3N によって α 位が脱プロトン化されてアゾメチンイリド中間体 **II** が生じる。その後、電子不足な三置換アルケンとアゾメチンイリドとの分子内不斉 [3+2] 環化付加反応が進行してアミド中間体 **III** が生成する。最後に、生じたアミド中間体のプロトン化により環化付加体 **3** が生成すると考えられる。Cu(I)-H8-BINAP 錯体は、MeCN の再配位、あるいは新たなイミン **2** の配位により触媒サイクルを回転させると考えられる。

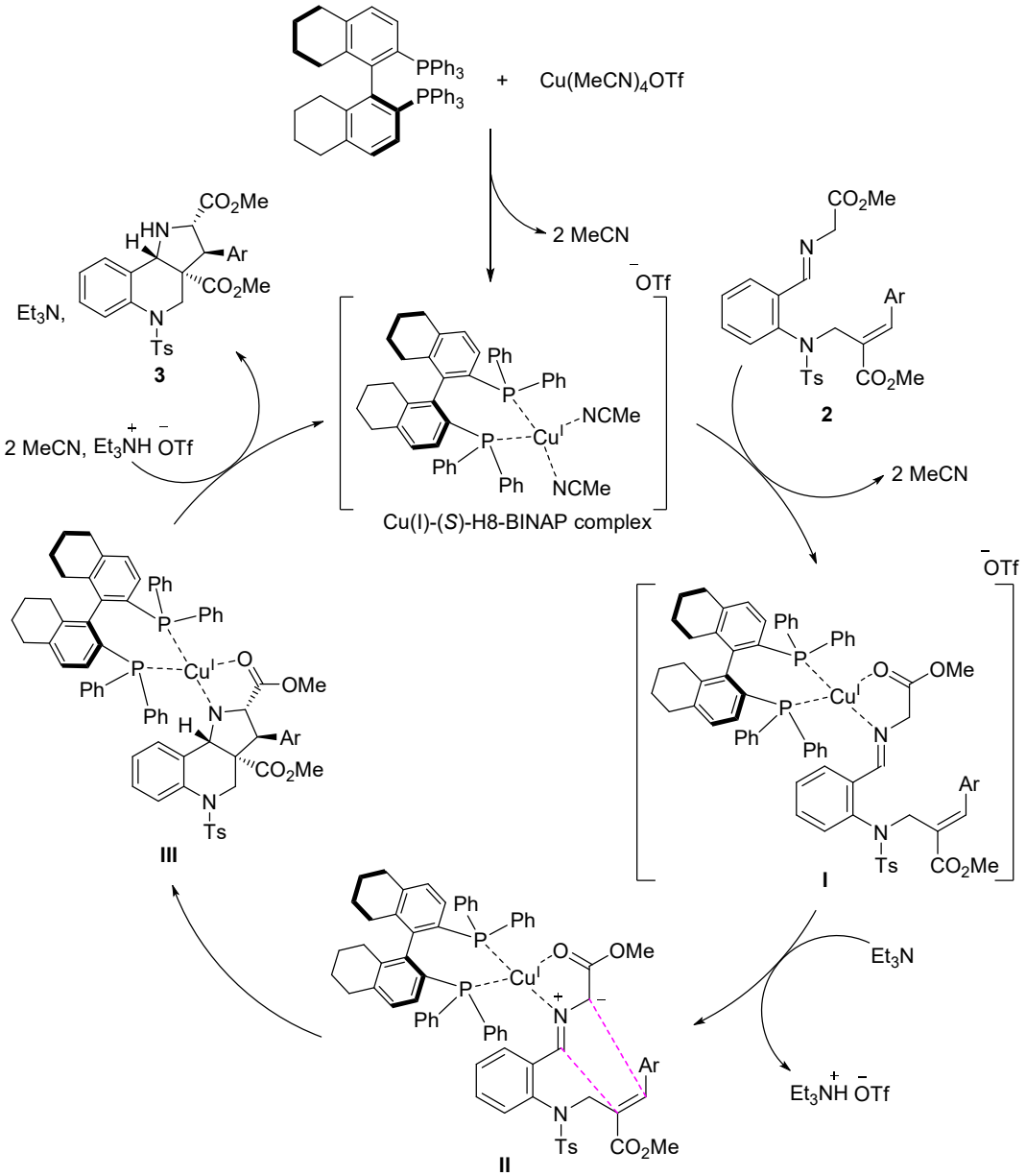


Figure 2-3. Cu(I)-(*S*)-H8-BINAP 触媒を用いる **2** の分子内不斉 [3+2] 環化付加反応の推定反応機構

本反応によって生成する含窒素多環式骨格は、イミン **2** から生じるアゾメチンイリドと分子内の電子不足な三置換アルケンとの反応の仕方から以下の 4 種の絶対立体配置の環化付加体 **3** が生成する可能性があった（Figure 2-4）。すなわち、Cu(I)-(*S*)-H8-BINAP 錯体に配位したアゾメチンイリドを紙面上で平面として捉え、電子不足なアルケンが紙面裏面（a および b）または紙面表面（c および d）から接近する合計 4 通りが考えられる。実際の触媒反応から得られた生成物の絶対立体配置は、(2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*) 配置であり、この立体配置をもつ環化付加体 **3** の立体選択性発現の機構についてより詳しく考察することとした。

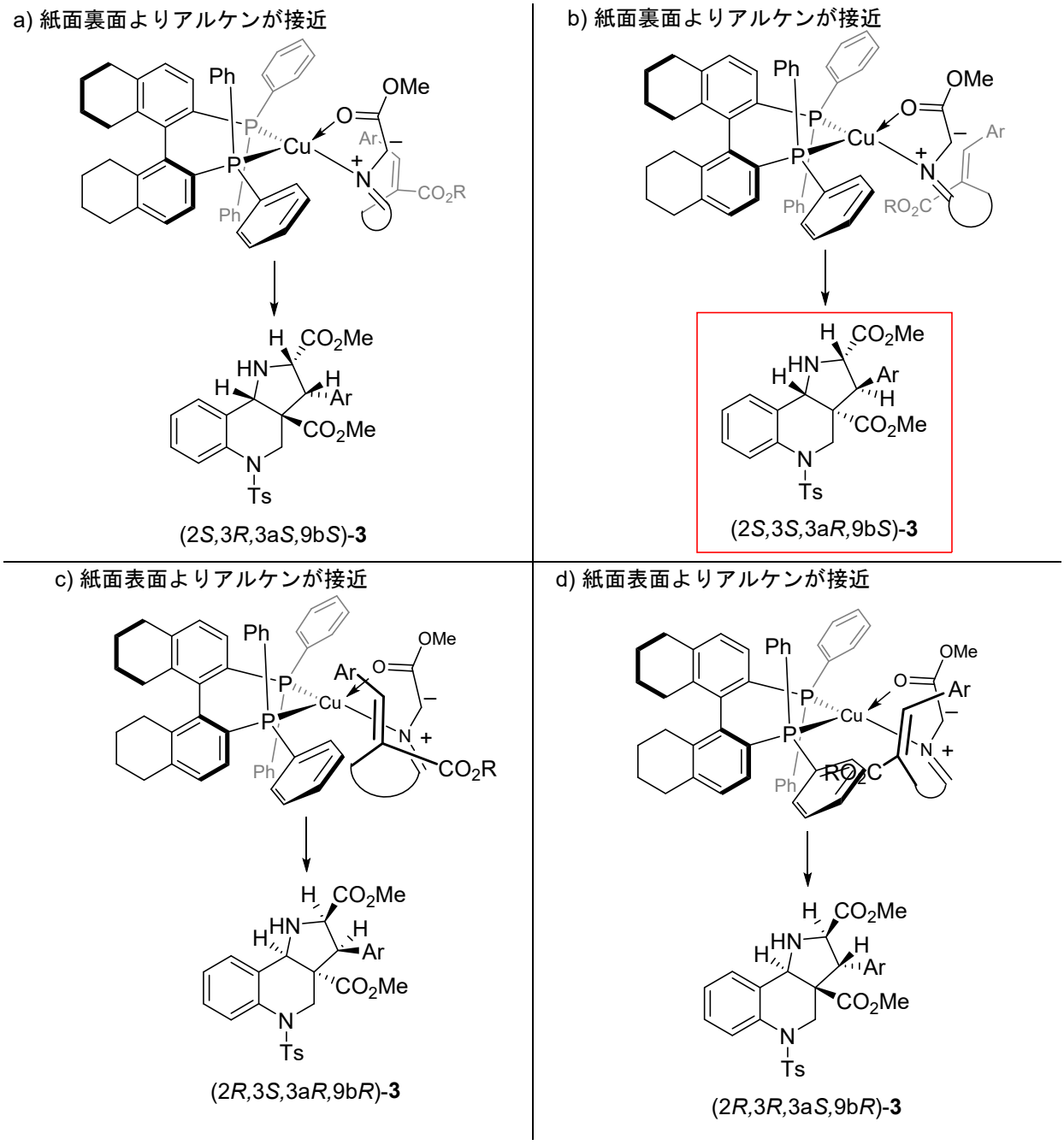


Figure 2-4. 本反応によって生成する可能性がある 4 つの立体異性体とその反応機構

続いて、イミン **2** から実際に得られた (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-**3** が生成する反応機構について考察した（Figure 2-5）。これまでに報告されている銅錯体触媒反応を基に、アゾメチンイリドの窒素およびカルボニル酸素と(*S*)-H8-BINAP の 2 つのリン原子は、銅を中心に四面体構造で配位していると考えられる [1b), 1c), 3)]。本反応では、(*S*)-H8-BINAP のリン原子上の Ph 基とトシルアミド部分との立体障害を避けるように、アゾメチンイリドの裏面から電子不足な三置換アルケンが接近する。さらに、アルケン上の Ar 基と(*S*)-H8-BINAP のリン原子上の奥側に張り出した Ph 基との立体障害を避けるように三置換アルケンの反応面が選択される。このように反応が進行することで、実際に得られた (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-**3** が生成すると考えられる。

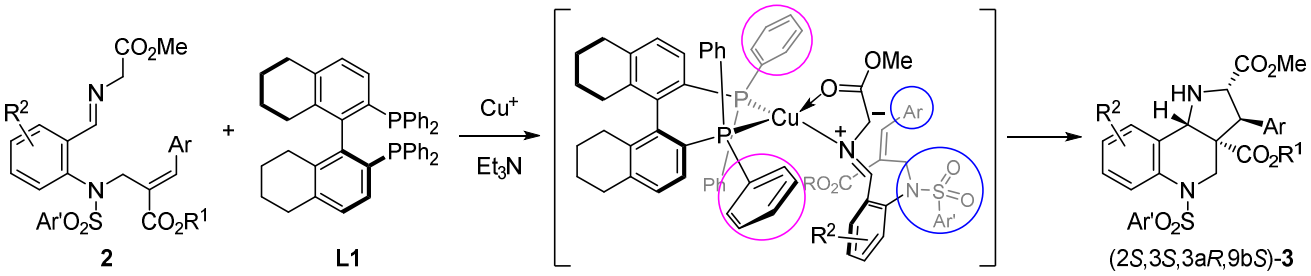
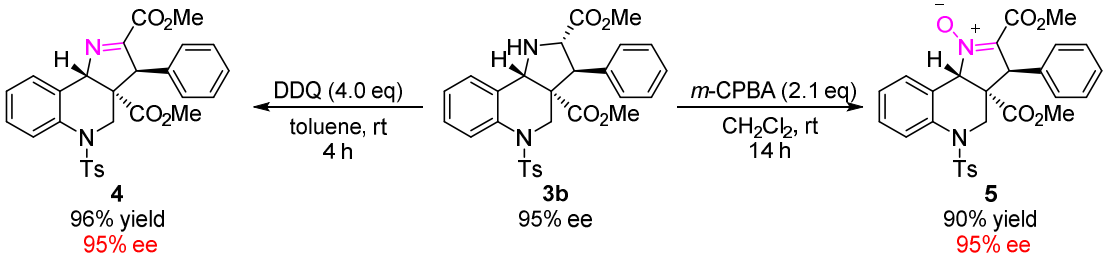


Figure 2-5. Cu(I)-(*S*)-H8-BINAP (**L1**) 錯体触媒による推定立体制御機構

第六節 環化付加体の化学変換

得られた環化付加体 **3b** について、さらなる化学変換を行った (Scheme 2-10)。再結晶によって得られた 95% ee の **3b** を用いて、2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) による脱水素化[4]を行った。その結果、ピロリジン環が部分的に脱水素化された環状のイミノエステル **4** が収率 96%で得られた。続いて、*m*-chloro peroxybenzoic acid (*m*-CPBA) を用いたところ、脱水素化及び酸化反応が進行してニトロン **5** が収率 90%で得られた[5]。この２つの検討結果において、どちらも光学純度に影響を与えずに生成物を得ることができた。これらの生成物は、さらなる化学変換が期待できる。例えば、生成物 **4** はイミノ基に対する付加反応によって官能基を導入することが期待でき、生成物 **5** は環化付加反応による環構造の増築や付加反応による官能基導入が期待できる[6),7)]。

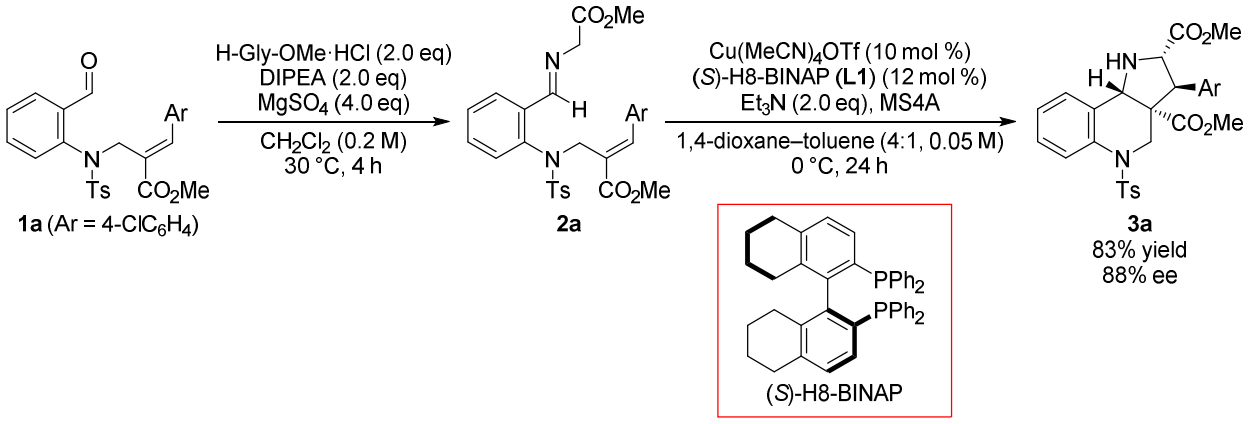


Scheme 2-10. 3b の化学変換

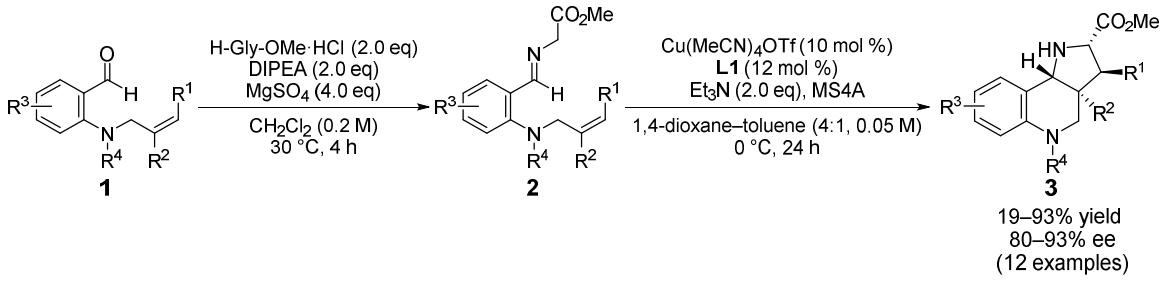
第七節 まとめ

第一節では、アルデヒド **1a** からイミン **2a** への最適な調製方法を検討した。イミン **2a** の調製段階において、熱により [3+2] 環化付加反応が進行してラセミ体 **3a** が生成し、**3a** の ee が低下していた。そこで、30 °C でのイミン調製の反応時間を短くした。その結果、CH_2Cl_2 中 **1a** に対して H-Gly-OMe·HCl と脱水剤として 4.0 eq の $MgSO_4$ を用い、2.0 eq の DIPEA を加えて 30 °C で 4 時間反応させたところ、イミン **2a** は NMR 収率 90%以上で得られ、ラセミ体 **3a** の収率を 3%に抑えることができた。

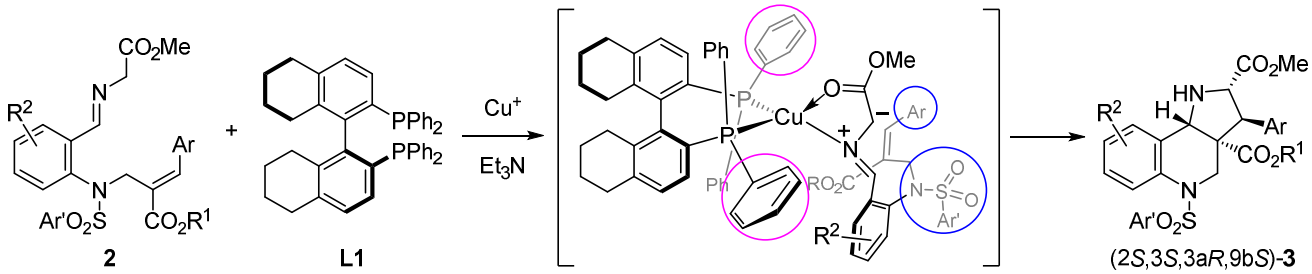
第二節から第四節では、調製したイミン **2a** を用いて、不斉配位子が本反応のエナンチオ選択性に及ぼす影響を調べた。その結果、軸不斉ホスフィン配位子である(*S*)-H8-BINAP を用いた際に、**3a** は、収率 91%、75% ee で得られ、最も良好な ee を示した。いくつかの軸不斉ホスフィン配位子の検討から軸不斉ホスフィン配位子の二面角がエナンチオ選択性に影響を与えている可能性が示唆された。次に、銅塩の効果を調べた。カウンターアニオンとして triflate を有する $Cu(MeCN)_4OTf$ を用いると **3a** は 77% ee で得られた。続いて、反応溶媒及び塩基の検討を行った。反応溶媒の検討では、1,4-dioxane がもっとも良好な ee を示した。この結果を基に、塩基の影響を調べた。塩基及び熱によりラセミ体 **3a** が生成し、**3a** の ee が低下している可能性があったため、様々な塩基を検討した。その結果、錯体存在下で塩基と熱により生成するラセミ体 **3a** は、錯体触媒により得られる **3a** の ee に対する影響は大きくないことが明らかになった。この反応溶媒及び塩基の検討では、反応溶媒として 1,4-dioxane を用い、塩基として Et_3N を用いた条件において、**3a** は収率 87%、83% ee にて得られた。最後に、反応温度を検討した。反応温度の検討では、1,4-dioxane の凝固点が 15 °C と低いため、凝固点の低い toluene との混合溶媒を用いた。その結果、0 °C で 1,4-dioxane と toluene の 4 : 1 混合溶媒で検討したところ、**3a** が収率 83%、88% ee で得られた。これらの検討により、イミン **2a** に対して、1,4-dioxane と toluene の 4 : 1 混合溶媒において、ホスフィン配位子として 12 mol %の (*S*)-H8-BINAP (**L1**) を用い、銅塩として 10 mol %の $Cu(MeCN)_4OTf$、塩基として 2 当量の Et_3N を用いて 0 °C、24 時間で反応させると **3a** が収率 83%、88% ee にて得られることを明らかにした。得られた環化付加体 **3a** を用いてX線結晶構造解析を行い、絶対立体配置を決定し、トランス縮環した (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-**3a** が得られていることを明らかにした。



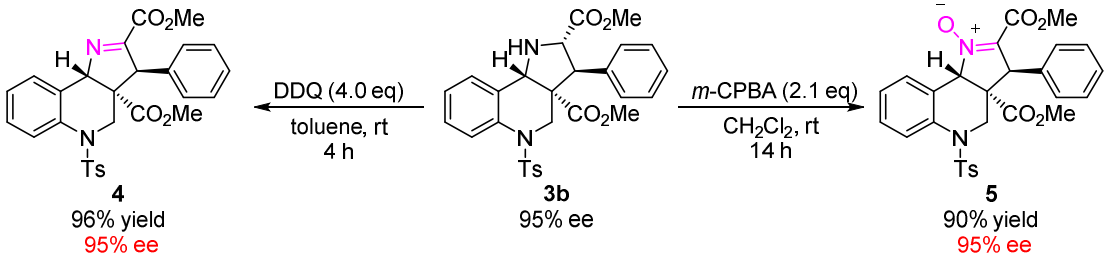
第五節では、最適な反応条件を用いて、4 つの官能基 (R^1~R^4) を変更したアルデヒドからイミンを調製し、本反応における基質適用範囲を検討した。R^1 部分に芳香環があると円滑に反応が進行した。R^4 では、かさ高い官能基を有するアリールスルホニル基でも許容される結果となった。ただし、R^1 あるいは R^3 では、電子豊富な官能基を持つイミン **2** では反応が進行しづらく、また、R^1 に 1-ナフチル基や R^2 に *tert*-ブチルエステルのようなかさ高い官能基を有するイミン **2** では反応が進行しづらいことが明らかになった。



実際に得られた環化付加体の絶対立体配置を基に、本反応の立体制御機構について考察した。本反応では、Cu(I)-(S)-H8-BINAP のリン原子上の Ph 基と基質のトシルアミド部分及びアルケン上の Ar 基が立体障害を避ける。これに伴い、アゾメチンイリドの裏面から電子不足な三置換アルケンが接近する。このように反応が進行することで、実際に得られた (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-**3** が生成すると考えられる。



第六節では、得られた環化付加体 **3b** を用いて DDQ 及び *m*-CPBA による化学変換を行ったところ、さらなる化学変換が期待できる環状のイミノエステル **4** とニトロン **5** がそれぞれ得られた。どちらも光学純度に影響を与えずに生成物を得ることができた。



【引用文献】

1) (a) Oderaotoshi, Y.; Miyata, H.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2465. (b) Vidadala, S. R.; Golz, C.; Strohmann, C.; Daniliuc, C.-G.; Waldmann, H. *Angew*. *Chem*., *Int. Ed*. **2015**, *54*, 651. (c) Cristóbal C.; Gaviña, D.; Alonso, I.; Ribagorda, M.; Carretero, J. C.; del Pozo, C.; Adrio, J. *Chem. Commun*. **2022**, *58*, 7805.

2) Genet, J.-P.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2824.

3) (a) Potowski, M.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 7800. (b) Corpas, J.; Ponce, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Org. Lett*. **2018**, *20*, 3179.

4) Satyanarayana, I.; Yang, D.-Y.; Liou, T.-J. *RSC Adv*. **2020**, *10*, 43168.

5) (a) Xu, B.; Zhang, Z.-M.; Liu, B.; Xu, S.; Zhou, L.-J.; Zhang, J. *Chem. Commun*. **2017**, *53*, 8152. (b) Liu, J.; Cremosnik, G. S.; Otte, F.; Pahl, A.; Sievers, S.; Strohmann, C.; Waldmann, H. *Angew*. *Chem*., *Int. Ed*. **2021**, *60*, 4648.

6) Yasukawa, N.; Yamanoue, A.; Takehara, T.; Suzuki, T.; Nakamura, S. *Chem. Commun*. **2022**, *58*, 1318.

7) Murahashi, S.-I.; Imada, Y. *Chem. Rev*. **2019**, *119*, 4684.

第三章　結論

本研究によって、三置換アルケンを有する基質から分子内不斉 [3+2] 環化付加反応によりトランス縮環の pyrrolo[3,2-*c*]quinoline 誘導体を構築する反応開発を達成した。これにより、三置換アルケンを有する基質を用いた不斉配位子や銅塩を含む反応条件や基質適用範囲を明らかにした。基質適用範囲の検討においては、pyrrolo[3,2-*c*]quinoline 誘導体は、80–93% ee と高エナンチオ選択的に得られた。さらに、pyrrolo[3,2-*c*]quinoline 誘導体の絶対立体配置を基に、Cu(I)-(*S*)-H8-BINAP 錯体触媒による立体制御機構を提案した。加えて、得られた生成物を用いたさらなる化学変換が可能であることを示した。本研究の成果を基に、キラルなヘテロ環化合物の合成反応のさらなる発展や、生物活性を有する化合物の合成、そして天然物の全合成への応用が期待される。

第四章 実験項

4-1. General methods.

Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4100 FT-IR spectrometer. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-ECZ500R (500 MHz for ^{1}H and 126 MHz for ^{13}C) spectrometer. Chemical shifts (δ) are reported in ppm referenced to tetramethylsilane as internal standard ($CDCl_3$: δ = 0 ppm for ^{1}H) and residual solvent signal ($CDCl_3$: δ = 77.0 ppm for $^{13}C\{^{1}H\}$). *J*-values are given in Hz. The high-resolution mass spectra (HRMS) were obtained with a Shimadzu LCMS-IT-TOF mass spectrometer. Optical rotations were measured on a HORIBA polarimeter SEPA-300. HPLC analyses were performed on JASCO HPLC system (JASCO PU-2086Plus preparative HPLC pump and UV-2075Plus UV/Vis detector). All melting points were determined on a BÜCHI melting apparatus B-540 and are uncorrected. All manipulations were carried out with standard Schlenk technique under an argon atmosphere. Reactions were monitored by TLC (silica gel 60 F_{254}, 0.25 mm) analysis. Flash column chromatography was performed on flash silica gel 60N (spherical neutral, particle size 40–50 μm).

4-2. Materials.

Anhydrous CH_2Cl_2, THF, Et_2O, 1,4-dioxane, toluene, MeOH, and MeCN were purchased and used without any purification. Aldehydes (*E*)-**1a–1f** and **1i** were prepared according to the procedure described in the literature.[1),2)] The following known compounds were prepared according to the procedure described in the literature.

Benzyl 2-[hydroxy(phenyl)methyl]prop-2-enoate[3)]

N-(2-Formylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide[4)]

N-(5-Chloro-2-formylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide[5)]

Methyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate[6)]

N-(4-Chloro-2-formylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide[5)]

N-(6-Formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-methylbenzenesulfonamide[7)]

N-(2-Formyl-5-methoxyphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide[8)]

N-(2-Formylphenyl)-2-nitrobenzenesulfonamide[9)]

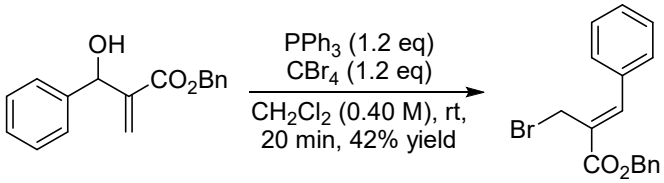
N-(2-Formylphenyl)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide[10)]

N-(2-Formylphenyl)-1-naphthalenesulfonamide [11)]

Racemic cycloadducts **3** were prepared according to the **general procedure B** in the presence of Cu complex prepared from $Cu(MeCN)_4OTf$ and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (dppp) instead of $Cu(MeCN)_4OTf$ and (*S*)-H8-BINAP (**L1**). All other chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received.

4-3. Experimental procedures.

Preparation of benzyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate.



Using the modified procedure in the literature,[6] benzyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate was prepared. To a solution of benzyl 2-[hydroxy(phenyl)methyl]prop-2-enoate[3] (1.590 g, 5.93 mmol) and (PPh_3) (1.940 g, 7.17 mmol) in CH_2Cl_2 (15.0 mL) was added carbon tetrabromide (CBr_4) (2.330 g, 6.96 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 20 min. The reaction mixture was filtered through a short plug of silica gel, which was rinsed with *n*-hexane and EtOAc (4:1) to give benzyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate (835.5 mg, 2.52 mmol, 42%) as pale yellow amorphous solid.

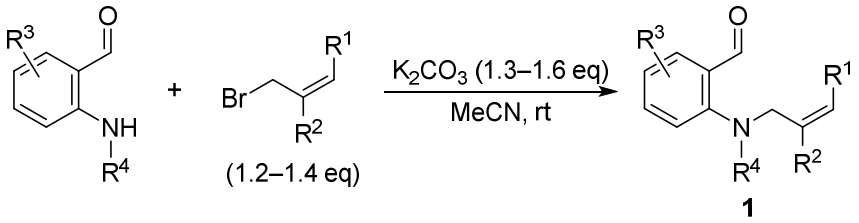
IR (KBr): 1707, 1621, 1258, 1217, 1161, 771, 758, 698 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ4.42 (s, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 7.33–7.36 (m, 1 H), 7.38–7.42 (m, 3 H), 7.44–7.47 (m, 4 H), 7.56–7.58 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ26.8, 67.2, 128.2, 128.3, 128.60, 128.64, 128.9, 129.6, 134.2, 135.7, 143.3, 166.0. (One carbon overlapped to others).

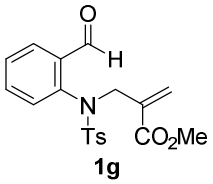
HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{17}H_{15}{}^{79}BrNaO_2$, 353.0148; found, 353.0153.

General procedure A for the preparation of aldehyde 1.



Using the modified procedure in the literature,[1)] aldehydes **1** were prepared. To a mixture of sulfonamide (1.0 eq) and potassium carbonate (K_2CO_3) (1.3–1.6 eq) in MeCN was added a solution of 2-(bromomethyl)acrylate derivative (1.2–1.4 eq) in MeCN. The reaction mixture was stirred at rt. The reaction was quenched by the addition of water. The mixture was extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give **1**.

Methyl 2-{[*N*-(2-formylphenyl)-*N*-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]methyl}prop-2-enoate (**1g**).



1g

According to the **general procedure A**, *N*-(2-formylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide[4)] (275.3 mg, 1.00 mmol), methyl 2-(bromomethyl)acrylate (258.4 mg, 1.40 mmol), K_2CO_3 (223.4 mg, 1.60 mmol), and MeCN (2.0 mL) were used. After a reaction time of 12 h, **1g** was obtained in 95% yield (352.8 mg, 0.945 mmol) as white solid.

Mp: 92.6–93.3 °C.

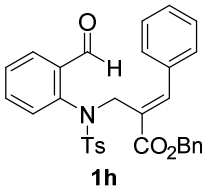
IR (KBr): 1721, 1685, 1637, 1597, 1353, 1216, 1164, 822 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.45 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.21 (br s, 1 H), 4.75 (br s, 1 H), 5.81 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 6.74–6.76 (m, 1 H), 7.28–7.30 (m, 2 H), 7.42–7.48 (m, 4 H), 7.97–7.99 (m, 1 H), 10.29 (d, J = 0.6 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 51.8, 52.1, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 129.7, 130.2, 133.8, 134.0, 134.9, 135.7, 141.6, 144.4, 165.9, 189.9.

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{19}NNaO_5S$, 396.0876; found, 396.0891.

Benzyl (2*E*)-{[*N*-(2-formylphenyl)-*N*-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]methyl}-3-phenylprop-2-enoate (1h)



1h

According to the **general procedure A**, *N*-(2-formylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide[4] (126.5 mg, 0.46 mmol), benzyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate (182.4 mg, 0.55 mmol), K_2CO_3 (84.9 mg, 0.61 mmol), and MeCN (1.0 mL) were used. After a reaction time of 14 h, **1h** was obtained in 97% yield (235.0 mg, 0.447 mmol) as white amorphous solid.

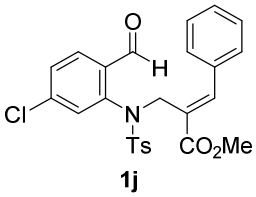
IR (KBr): 1694, 1632,1596, 1354, 1245, 1165, 818, 768, 718, 697 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ2.42 (s, 3 H), 4.57 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 5.08–5.14 (m, 3 H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.13–7.17 (m, 1 H), 7.18 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.25–7.36 (m, 10 H), 7.40–7.42 (m, 3 H), 7.75 (s, 1 H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ21.5, 46.2, 66.9, 126.0, 127.3, 127.8, 128.13, 128.14, 128.19, 128.20, 128.4, 128.6, 129.4, 129.5, 129.7, 132.6, 133.2, 133.8, 135.5, 136.0, 141.1, 144.2, 144.4, 166.7, 189.7.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{31}H_{27}NNaO_5S$, 548.1502; found; 548.1517.

Methyl (2*E*)-{[*N*-(5-chloro-2-formylphenyl)-*N*-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]methyl}-3-phenylprop-2-enoate (1j)



1j

According to the **general procedure A**, *N*-(5-chloro-2-formylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide[5] (142.5 mg, 0.46 mmol), methyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate[6] (140.8 mg, 0.55 mmol), K_2CO_3 (84.5 mg, 0.61 mmol), and MeCN (1.0 mL) were used. After a reaction time of 24 h, **1j** was obtained in 64% yield (142.7 mg, 0.295 mmol) as white solid.

Mp: 145.1–145.4 °C.

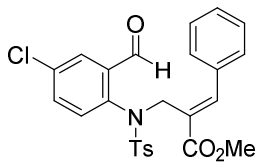
IR (KBr): 1709, 1692, 1641, 1587, 1358, 1259, 1167, 821, 755, 727, 702 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.44 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 4.44 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.23–7.34 (m, 7 H), 7.42–7.43 (m, 3 H), 7.76 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 9.81 (d, J = 0.8 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 46.3, 52.4, 126.0, 127.9, 128.2, 128.7, 128.8, 129.1, 129.4, 129.59, 129.65, 132.4, 133.8, 134.6, 139.3, 142.5, 144.70, 144.72, 167.3, 188.7.

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{25}H_{22}{}^{35}ClNNaO_5S$, 506.0799; found, 506.0818.

Methyl (2*E*)-2-{[*N*-(4-chloro-2-formylphenyl)-*N*-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]methyl}-3-phenylprop-2-enoate (1k)



1k

According to the **general procedure A**, *N*-(4-chloro-2-formylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide[5] (142.7 mg, 0.46 mmol), methyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate[6] (140.2 mg, 0.55 mmol), K_2CO_3 (83.5 mg, 0.60 mmol), and MeCN (1.0 mL) were used. After a reaction time of 32 h, **1k** was obtained in 97% yield (215.4 mg, 0.445 mmol) as white amorphous solid.

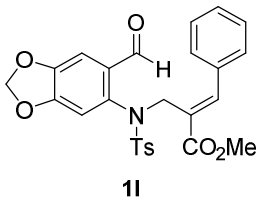
IR (KBr): 1703, 1692, 1638, 1487, 1354, 1254, 1166, 845, 819, 755, 725, 703 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.43 (s, 3 H) , 3.70 (s, 3 H) , 4.50 (d, J = 13.7 Hz, 1 H) , 5.06 (d, J = 13.7 Hz, 1 H) , 6.38 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1 H) , 7.23 (br d, J = 8.2 Hz, 2 H) , 7.27–7.29 (m, 2 H) , 7.31–7.33 (m, 2 H), 7.41–7.43 (m, 3 H) , 7.74 (s, 1 H) , 7.84 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 9.69 (d, J = 0.8 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 46.2, 52.4, 125.8, 127.9, 128.3, 128.7, 128.9, 129.6, 129.66, 129.68, 132.6, 133.1, 133.8, 134.7, 137.2, 139.6, 144.55, 144.61, 167.4, 188.4.

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{25}H_{22}{}^{35}ClNNaO_5S$, 506.0799; found, 506.0801.

Methyl (2*E*)-2-{[*N*-(6-formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]methyl}prop-2-enoate (1l)



1l

According to the **general procedure A**, *N*-(6-formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-4-methylbenzenesulfonamide[7] (147.0 mg, 0.46 mmol), methyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate[6] (140.8 mg, 0.55 mmol), K_2CO_3 (83.7 mg, 0.60 mmol), and MeCN (1.0 mL) were used. After a reaction time of 18 h, **1l** was obtained quantitatively (226.4 mg, 0.459 mmol) as white solid.

Mp: 130.1–130.4 °C.

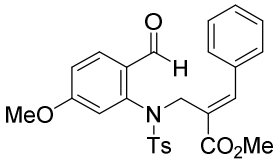
IR (KBr): 1720, 1685, 1612, 1480, 1353, 1249, 1167, 1039, 818, 752, 712 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.43 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.47 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 5.99 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2 H), 7.24–7.26 (m, 5 H), 7.38–7.40 (m, 5 H), 7.75 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 46.4, 52.3, 102.4, 106.2, 108.0, 126.1, 128.3, 128.6, 129.3, 129.4, 129.6, 131.6, 133.4, 134.0, 137.3, 144.4, 144.7, 147.9, 151.7, 167.3, 188.4.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{26}H_{23}NNaO_7S$, 516.1087; found, 516.1094.

Methyl (2*E*)-2-{[*N*-(2-formyl-4-methoxyphenyl)-*N*-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]methyl}-3-phenylprop-2-enoate (**1m**)



1m

According to the **general procedure A**, *N*-(2-formyl-5-methoxyphenyl)-4-methylbenzene-1-sulfonamide[8] (113.0 mg, 0.37 mmol), methyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate[6] (113.3 mg, 0.44 mmol), K_2CO_3 (67.1 mg, 0.48 mmol), and MeCN (0.80 mL) were used. After a reaction time of 23 h, **1m** was obtained quantitatively (176.5 mg, 0.368 mmol) as white solid.

Mp: 149.8–150.1 °C.

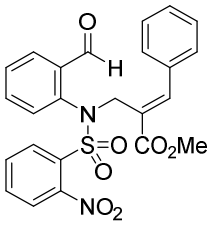
IR (KBr): 1718, 1681, 1622, 1599, 1352, 1250, 1165, 820, 768, 696 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.43 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 4.53 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 5.04 (dd, J = 13.4, 0.9 Hz, 1 H), 5.89 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, J = 8.7, 2.4, 0.8 Hz, 1 H), 7.23–7.27 (m, 4 H), 7.37–7.39 (m, 5 H), 7.71 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 9.71 (s, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 46.3, 52.3, 55.2, 112.3, 114.9, 126.0, 128.4, 128.6, 129.4, 129.48, 129.51, 129.59, 129.61, 133.2, 133.9, 143.0, 144.3, 144.5, 163.4, 167.5, 188.7.

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{26}H_{25}NNaO_6S$, 502.1295; found, 502.1311.

Methyl (2*E*)-2-{[*N*-(2-formylphenyl)-*N*-(2-nitrobenzene-1-sulfonyl)amino]methyl}-3-phenylprop-2-enoate (**1n**)



1n

According to the **general procedure A**, *N*-(2-formylphenyl)-2-nitrobenzenesulfonamide[9] (140.5 mg, 0.46 mmol), methyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate[6] (136.7 mg, 0.54 mmol), K_2CO_3 (87.8 mg, 0.63 mmol), and MeCN–CH_2Cl_2 (2:1, 1.5 mL) were used. After a reaction time of 26 h, **1n** was obtained in 53% yield (118.3 mg, 0.246 mmol) as pale yellow solid.

Mp: 149.6–150.0 °C.

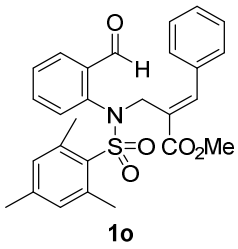
IR (KBr): 1717, 1689, 1621, 1594, 1545, 1373, 1361, 1272, 1170, 772, 747, 691 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.77 (s, 3 H), 5.05 (d, J = 13.9 Hz, 1 H), 5.18 (dd, J = 13.9, 0.6 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.03–7.05 (m, 2 H), 7.20–7.24 (m, 1 H), 7.26–7.31 (m, 4 H), 7.35–7.41 (m, 2 H), 7.60–7.66 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 9.83 (s, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 47.7, 52.3, 124.0, 126.1, 128.47, 128.53, 128.9, 129.1, 129.2, 130.5, 130.8, 131.1, 132.1, 133.7, 133.9, 134.1, 135.8, 138.8, 145.7, 148.2, 167.2, 189.2.

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{24}H_{20}N_2NaO_7S$, 503.0883; found, 503.0899.

Methyl (2*E*)-2-{[*N*-(2-formylphenyl)-*N*-(2,4,6-trimethylbenzene-1-sulfonyl)amino]methyl}-3-phenylprop-2-enoate (1o)



1o

According to the **general procedure A**, *N*-(2-formylphenyl)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide[10] (140.0 mg, 0.46 mmol), methyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate[6] (146.2 mg, 0.57 mmol), K_2CO_3 (103.2 mg, 0.74 mmol), and MeCN–CH_2Cl_2 (1:1, 2.0 mL) were used. After a reaction time of 24 h, **1o** was obtained in 95% yield (207.9 mg, 0.435 mmol) as white amorphous solid.

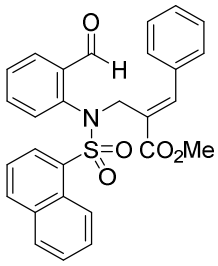
IR (KBr): 1697, 1628, 1597, 1342, 1256, 1209, 772, 724, 702 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.20 (s, 6 H), 2.25 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 4.88 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 5.24 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 6.83 (s, 2 H), 6.85 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.13–7.15 (m, 2 H), 7.24 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.30–7.35 (m, 4 H), 7.67 (s, 1 H), 7.72 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 9.59 (s, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 20.9, 23.1, 45.7, 52.2, 126.4, 127.6, 128.6, 128.7, 129.2, 129.3, 130.8, 130.9, 132.1, 133.7, 133.9, 136.0, 140.3, 140.4, 143.2, 145.0, 167.4, 189.4.

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{27}H_{27}NNaO_5S$, 500.1502; found, 500.1506.

Methyl (2*E*)-2-(*N*-(2-formylphenyl)-*N*-(naphthalene-1-sulfonyl)amino)methyl-3-phenylprop-2-enoate (1p)



1p

According to the **general procedure A**, *N*-(2-formylphenyl)-1-naphthalenesulfonamide[11] (138.7 mg, 0.45 mmol), methyl (2*Z*)-2-(bromomethyl)-3-phenylprop-2-enoate[6] (135.5 mg, 0.53 mmol), K_2CO_3 (88.4 mg, 0.63 mmol), and MeCN–CH_2Cl_2 (3.3:1, 1.3 mL) were used. After a reaction time of 24 h, **1p** was obtained in 91% yield (199.1 mg, 0.410 mmol) as white solid.

Mp: 116.7–117.2 °C.

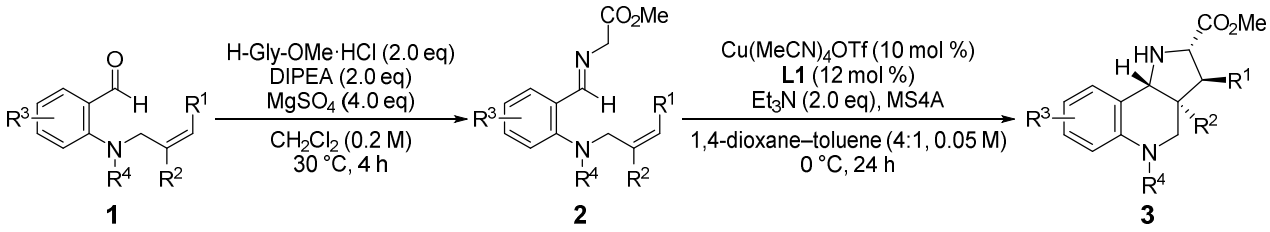
IR (KBr): 1695, 1622, 1595, 1352, 1254, 1162, 768, 729, 709 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.59 (s, 3 H), 4.62 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 5.14 (dd, J = 13.5, 0.9 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1 H), 7.02 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.18–7.20 (m, 2 H), 7.27–7.41 (m, 6 H), 7.49–7.52 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.84–7.89 (m, 3 H), 8.05 (br d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.16–8.17 (m, 1 H), 9.87 (d, J = 0.6 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ46.6, 52.2, 124.0, 125.1, 126.4, 126.9, 127.88 ,127.92, 128.4, 128.61, 128.65, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 131.4, 132.0, 133.3, 133.9, 134.1, 134.9, 136.0, 140.8, 144.5, 167.3, 189.8.

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{28}H_{23}NNaO_5S$, 508.1189; found, 508.1179.

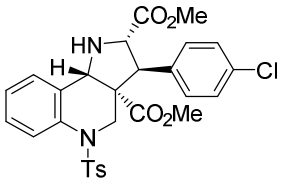
General procedure B for Cu-catalyzed asymmetric intramolecular [3+2] cycloaddition of 2.



1 **2** **3**

To a round bottom flask charged with aldehyde **1** (0.10 mmol), glycine methyl ester hydrochloride (25.6 mg, 0.20 mmol), and anhydrous $MgSO_4$ (50.7 mg, 0.40 mmol) under the Ar atmosphere, dry CH_2Cl_2 (0.50 mL, 0.20 M) and DIPEA (35.1 μL, 0.20 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 30 °C for 4 h. The reaction mixture was filtered and washed with water. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated in *vacuo* to give crude imine **2**. To a Schlenk flask charged with $Cu(MeCN)_4OTf$ (3.8 mg, 0.010 mmol), (*S*)-H8-BINAP **L1** (7.6 mg, 0.012 mol), and activated MS4A (80.0 mg) under the Ar atmosphere, dry 1,4-dioxane–toluene (4:1, 0.50 mL) were added. The reaction mixture was stirred at 30 °C for 30 min and cooled to 0 °C. To this mixture, the solution of crude imine **2** in dry 1,4-dioxane–toluene (4:1, 1.5 mL) was added. After addition of triethylamine (28.0 μL, 0.20 mmol), the entire mixture was stirred at 0 °C for 24 h. The reaction mixture was filtered through a short plug of silica gel, which was rinsed with *n*-hexane and EtOAc (1:1). The filtrate was evaporated in *vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc = 3:1 to 1:1) to afford **3**.

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3a)



3a

83% yield (46.3 mg, 0.083 mmol). Pale yellow amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +75.5 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 88% ee).

IR (KBr): 3310, 2953, 1740, 1599, 1492, 1354, 1218, 1167, 829, 814, 759 cm^{-1}.

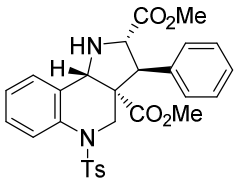
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.44 (s, 3 H), 2.83 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 3.25–3.27 (m, 4 H), 3.36–3.41 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.83 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J = 8.9 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 6.91 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.12 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.18 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.216–7.225 (m, 2 H), 7.31–7.35 (m, 3 H), 7.74 (br d, J = 8.0 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 50.2, 52.2, 52.6, 56.4, 60.1, 64.6, 69.7, 122.3, 125.8, 126.2, 126.8, 128.1, 129.5, 129.6, 129.9, 130.3, 134.0, 134.90, 134.92, 136.7, 143.9, 171.9, 173.1.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{28}H_{27}{}^{35}ClN_2NaO_6S$, 577.1171; found, 577.1172.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 88% ee, t_R = 26.6 min (minor), t_R = 42.9 min (major) (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 2/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-3-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3b)



3b

87% yield (45.2 mg, 0.087 mmol). White amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +67.9 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 89% ee).

IR (KBr): 3310, 2952, 1744, 1716, 1599, 1488, 1354, 1235, 1218, 1169, 812, 760, 724, 704 cm^{-1}.

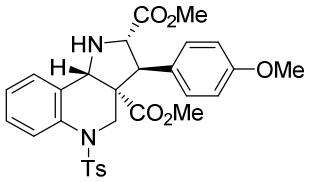
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.43 (s, 3 H), 2.88 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.21–3.31 (m, 4 H), 3.41 (br s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.85 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 3.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.28 (br s, 1 H), 6.97–6.98 (m, 2 H), 7.08 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.16 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.19–7.22 (m, 2 H), 7.29–7.33 (m, 1 H), 7.40–7.41 (m, 3 H), 7.74 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 50.4, 52.1, 52.5, 57.1, 60.3, 64.6, 69.5, 122.3, 125.7, 126.3, 126.8, 128.0, 128.2, 128.6, 129.3, 129.6, 130.7, 134.86, 134.89, 138.2, 143.8, 172.2, 173.3.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{28}H_{28}N_2NaO_6S$, 543.1560; found, 543.1572.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 89% ee, t_R = 19.9 min (minor), t_R = 30.1 min (major) (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 2/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-3-(4-methoxyphenyl)-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3c)



3c

25% yield (13.5 mg, 0.025 mmol). White amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +89.8 (*c* 0.250, $CHCl_3$, 88% ee).

IR (KBr): 3316, 2953, 1741, 1514, 1354, 1252, 1218, 1168, 832, 812, 761 cm^{-1}.

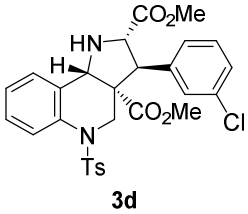
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.43 (s, 3 H), 2.93 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.24 (br s, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.38 (br s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.21 (br s, 1 H), 6.88–6.92 (m, 4 H), 7.13 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.17 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.20–7.22 (m, 2 H), 7.29–7.32 (m, 1 H), 7.74 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 50.5, 52.1, 52.5, 55.3, 56.5, 60.4, 64.6, 69.7, 114.6, 122.3, 125.7, 126.2, 126.8, 127.9, 129.5, 129.6, 130.0, 130.8, 134.9, 143.8, 159.2, 172.2, 173.4. (One carbon overlapped to others)

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{29}H_{30}N_2NaO_7S$, 573.1666; found, 573.1668.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 88% ee, t_R = 22.2 min (minor), t_R = 41.3 min (major) (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 1/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-3-(3-chlorophenyl)-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3d)



3d

90% yield (50.1 mg, 0.090 mmol). Pale yellow amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +59.9 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 88% ee).

IR (KBr): 3312, 2953, 1741, 1597, 1484, 1355, 1249, 1218, 1168, 811, 761 cm^{-1}.

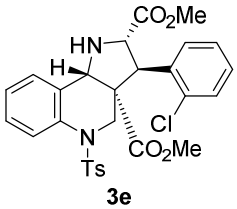
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.42 (s, 3 H), 2.91 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.18 (br s, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.39 (br s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.83 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 3.93 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.92 (br d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.03 (br s, 1 H), 7.10 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.19–7.23 (m, 4 H), 7.30–7.41 (m, 3 H), 7.76 (br d, J = 8.1 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 50.4, 52.2, 52.6, 56.7, 60.1, 64.7, 69.3, 122.3, 125.8, 126.3, 126.6, 127.4, 128.1, 128.2, 128.5, 129.7, 130.58, 130.62, 134.6, 134.8, 135.2, 140.2, 143.9, 171.8, 173.0.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{28}H_{27}{}^{35}ClN_2NaO_6S$, 577.1171; found, 577.1186.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 88% ee, t_R = 21.0 min (minor), t_R = 33.4 min (major) (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 2/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-3-(2-chlorophenyl)-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (**3e**)



3e

93% yield (51.6 mg, 0.093 mmol). White amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +73.2 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 87% ee).

IR (KBr): 3313, 2593, 1745, 1730, 1598, 1484, 1355, 1241, 1217, 1167, 812, 752 cm^{-1}.

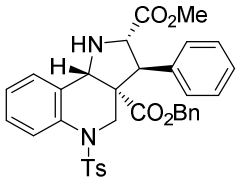
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.41 (s, 3 H), 2.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.11–3.13 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.42 (br s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.08 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.30 (br s, 1 H), 4.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 6.96 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.03 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.12 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.20–7.23 (m, 2 H), 7.30–7.33 (m, 2 H), 7.35–7.38 (m, 1 H), 7.53 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.72 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 49.5, 52.2, 52.6, 52.9, 60.0, 64.5, 67.9, 122.1, 125.8, 126.3, 126.7, 127.4, 128.0, 128.2, 129.1, 129.6, 130.3, 130.6, 134.91, 134.95, 135.3, 135.7, 143.7, 171.9, 173.1.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{28}H_{27}{}^{35}ClN_2NaO_6S$, 577.1171; found, 577.1187.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 87% ee, t_R = 16.9 min (minor), t_R = 21.6 min (major) (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 2/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Benzyl methyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-3-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3h)



3h

67% yield (39.8 mg, 0.067 mmol). White amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +32.5 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 90% ee).

IR (KBr): 3313, 2953, 1742, 1600, 1491, 1355, 1246, 1210, 1167, 756, 701 cm^{-1}.

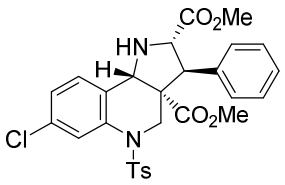
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.41 (s, 3 H), 2.88 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.24–3.26 (m, 1 H), 3.40 (br s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.28 (br s, 1 H), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 6.96–6.97 (m, 2 H), 7.02–7.07 (m, 4 H), 7.09–7.14 (m, 4 H), 7.18–7.21 (m, 1 H), 7.27–7.30 (m, 3 H), 7.38–7.40 (m, 3 H), 7.62 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 50.5, 52.4, 57.2, 60.3, 64.5, 67.1, 69.4, 122.2, 125.7, 126.3, 126.8, 127.9, 128.2, 128.4, 128.47, 128.55, 128.6, 129.3, 129.5, 130.6, 134.6, 134.7, 134.8, 138.1, 143.7, 172.0, 172.6.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{34}H_{32}N_2NaO_6S$, 619.1873; found, 619.1876.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 90% ee, t_R = 23.4 min (minor), t_R = 36.4 min (major) (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 2/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-7-chloro-5-(4-methylbenzenesulfonyl)-3-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3j)



3j

75% yield (41.6 mg, 0.075 mmol). White amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ –14.7 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 85% ee).

IR (KBr): 3303, 2953, 1740, 1601, 1488, 1357, 1217, 1168, 818, 760, 706 cm^{-1}.

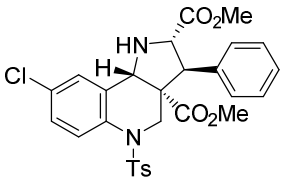
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.43 (s, 3 H), 2.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.24 (br s, 1 H), 3.30–3.43 (m, 4 H), 3.73 (s, 3 H), 3.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 3.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.28 (br s, 1 H), 6.97–6.99 (m, 2 H), 7.12 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.15–7.20 (m, 4 H), 7.39–7.41 (m, 3 H), 7.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 50.6, 52.3, 52.6, 57.1, 59.9, 64.1, 69.3, 123.3, 125.7, 125.9, 126.8, 128.2, 128.5, 129.0, 129.4, 129.7, 133.4, 134.7, 136.0, 137.9, 144.1, 172.0, 173.0.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{28}H_{27}{}^{35}ClN_2NaO_6S$, 577.1171; found, 577.1172.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 85% ee, t_R = 17.9 min (minor), t_R = 25.2 min (major) (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 2/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-8-chloro-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-3-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3k)



3k

77% yield (42.6 mg, 0.077 mmol). White amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +0.49 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 92% ee).

IR (KBr): 3308, 2953, 1741, 1479, 1356, 1218, 1168, 813, 755, 724, 706 cm^{-1}.

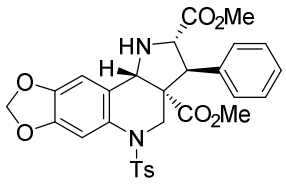
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.44 (s, 3 H), 2.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 3.21 (br s, 1 H), 3.30–3.39 (m, 4 H), 3.73 (s, 3 H), 3.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 3.89 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.27 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 6.96–6.98 (m, 2 H), 7.08 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.18 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1 H), 7.39–7.41 (m, 3 H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 50.4, 52.3, 52.6, 57.0, 60.0, 64.1, 69.2, 122.7, 126.8, 127.3, 128.0, 128.2, 128.5, 129.4, 129.7, 131.4, 132.4, 133.4, 134.6, 137.9, 144.0, 172.0, 173.0.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{28}H_{27}{}^{35}ClN_2NaO_6S$, 577.1171; found, 577.1180.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 92% ee, t_R = 19.9 min (minor), t_R = 34.2 min (major) (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 2/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,10b*S*)-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-3-phenyl-2,3,3a,4,5,10b-hexahydro-1*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3l)



3l

19% yield (10.9 mg, 0.019 mmol). Pale yellow amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ –48.9 (*c* 0.100, $CHCl_3$, 93% ee).

IR (KBr): 3317, 2953, 1742, 1721, 1598, 1503, 1354, 1283, 1230, 1167, 1038, 930, 818, 706 cm^{-1}.

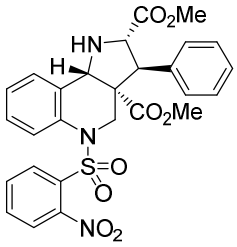
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.44 (s, 3 H), 2.83 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 3.04–3.06 (m, 1 H), 3.33 (br s, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 4.22 (br s, 1 H), 6.00 (d, *J* = 17.1 Hz, 1 H), 6.00 (d, *J* = 17.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* = 0.9 Hz, 1 H), 6.93–6.95 (m, 2 H), 7.11 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.19 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.39–7.40 (m, 3 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.7, 50.2, 52.3, 52.5, 57.1, 60.7, 64.5, 69.3, 101.5, 102.6, 108.7, 124.9, 127.0, 128.2, 128.5, 128.6, 129.3, 129.6, 134.5, 138.1, 143.8, 145.7, 146.9, 172.0, 173.3.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{29}H_{28}N_2NaO_8S$, 587.1459; found, 587.1468.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 93% ee, t_R = 24.9 min (minor), t_R = 46.4 min (major) (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 1/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-5-(2-nitorobenzene-1-sulfonyl)-3-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3n)



3n

53% yield (29.3 mg, 0.053 mmol). Yellow amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +48.0 (*c* 0.500, $CHCl_3$, 80% ee).

IR (KBr): 3313, 2953, 1739, 1589, 1545, 1367, 1216, 1171, 750, 704 cm^{-1}.

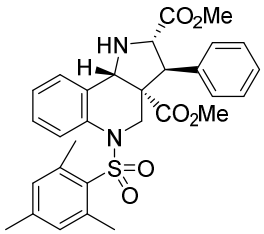
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.12 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.53 (br s, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.96 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 4.04 (br s, 1 H), 4.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 7.12–7.14 (m, 2 H), 7.19–7.25 (m, 2 H), 7.31–7.35 (m, 4 H), 7.48–7.49 (m, 1 H), 7.53–7.60 (m, 2 H), 7.65–7.70 (m, 2 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 50.8, 52.2, 52.5, 57.3, 60.0, 65.0, 69.5, 122.5, 123.9, 124.5, 125.5, 127.9, 128.1, 128.5, 129.4, 129.8, 130.9, 131.7, 132.0, 133.7, 134.6, 137.9, 148.0, 172.2, 173.3.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{27}H_{25}N_3NaO_8S$, 574.1255; found, 574.1260.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 80% ee, t_R = 25.0 min (minor), t_R = 40.4 min (major) (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 1/2, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-5-(2,4,6-trimethylbenzene-1-sulfonyl)-3-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3o)



3o

75% yield (41.1 mg, 0.075 mmol). White amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +132.3 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 81% ee).

IR (KBr): 3308, 2952, 1742, 1604, 1487, 1347, 1246, 1217, 1162, 758, 727, 704 cm^{-1}.

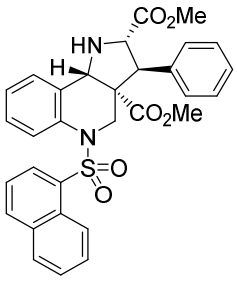
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.09 (s, 6 H), 2.33 (s, 3 H), 2.67 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.50 (br s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 3.82 (br s, 1 H), 3.88 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 4.37 (br s, 1 H), 6.82 (s, 2 H), 6.94 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.16 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.22–7.32 (m, 5 H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 20.9, 22.8, 48.5, 52.1, 52.5, 57.2, 60.2, 65.2, 69.5, 122.2, 124.8, 124.9, 127.70, 127.71, 128.1, 129.2, 129.7, 132.2, 133.0, 136.3, 138.2, 139.9, 142.2, 172.2, 173.4.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{30}H_{32}N_2NaO_6S$, 571.1873; found, 571.1881.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 81% ee, t_R = 14.6 min (minor), t_R = 35.0 min (major) (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 1/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (2*S*,3*S*,3a*R*,9b*S*)-5-(naphthalene-1-sulfonyl)-3-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (3p)



3p

77% yield (42.7 mg, 0.077 mmol). White amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +70.3 (*c* 1.00, $CHCl_3$, 89% ee).

IR (KBr): 3318, 2953, 1739, 1604, 1488, 1352, 1246, 1214, 1164, 806, 759, 724, 705 cm^{-1}.

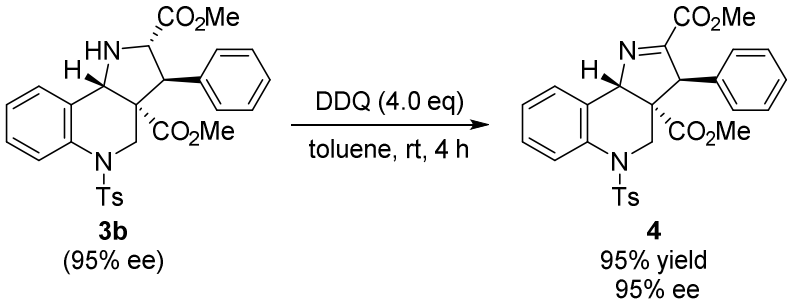
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.81 (d, *J* =11.6 Hz, 1 H), 3.20 (br s, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.32 (br s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 3.90 (d, *J* =11.6 Hz, 1 H), 4.12 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 6.72 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.11 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.15–7.25 (m, 4 H), 7.28–7.31 (m, 1 H), 7.34–7.37 (m, 1 H), 7.42–7.47 (m, 2 H), 7.71 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.77 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.86 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.88 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1 H), 8.05 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 49.9, 52.1, 52.4, 57.0, 60.5, 64.9, 69.5, 122.2, 124.0, 124.5, 125.5, 125.8, 127.0, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.6, 129.2, 130.2, 130.6, 133.6, 134.15, 134.17, 135.3, 138.0, 172.0, 173.3.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{31}H_{28}N_2NaO_6S$, 579.1560; found, 579.1567.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 89% ee, t_R = 26.9 min (minor), t_R = 40.4 min (major) (Chiralcel OJ-H, *n*-hexane/*i*-PrOH = 2/1, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm).

Dimethyl (3*S*,3a*R*,9b*S*)-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-3-phenyl-3a,4,5,9b-tetrahydro-3*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3a-dicarboxylate (**4**).



Using the procedure in the literature,[12] **4** was prepared. To a solution of **3b** (26.0 mg, 0.050 mmol) in toluene (0.50 mL) was added DDQ (46.8 mg, 0.20 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at rt. The reaction was quenched by the addition of sat. $NaHCO_3$ aq. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc : CH_2Cl_2 = 3 : 1 : 1) to give **4** (24.7 mg, 0.0476 mmol, 95%) as white amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +101.3 (*c* 0.500, $CHCl_3$, 95% ee).

IR (KBr): 2954, 1736, 1621, 1602, 1363, 1273, 1234, 1168, 814, 734, 705 cm^{-1}.

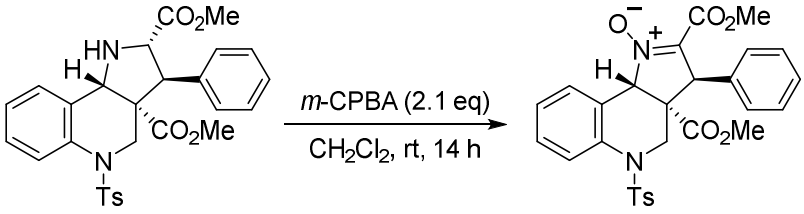
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.37 (s, 3 H), 2.66 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.46 (s, 1 H), 4.61 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 5.27 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.11–7.15 (m, 3 H), 7.24 (br d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.28–7.34 (m, 4 H), 7.46 (br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.60 (br d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.31 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.5, 51.1, 52.7, 53.1, 54.2, 62.0, 79.3, 119.1, 120.6, 123.5, 126.8, 127.75, 127.82, 128.1, 129.2, 129.9, 132.4, 137.1, 137.2, 139.1, 144.2, 168.5, 170.7, 171.3.

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{28}H_{26}N_2NaO_6S$, 541.1404; found, 541.1408.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 95% ee, t_R = 13.4 min (minor), t_R = 17.7 min (major) (Chiralpak AS-H, λ = 254 nm, *n*-hexane/*i*-PrOH = 1/1, flow rate = 0.5 mL/min).

(3*S*,3a*R*,9b*S*)-2,3a-Dimethoxycarbonyl-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-3-phenyl-3a,4,5,9b-tetrahydro-3*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline 1-oxide (**5**).



3b
(95% ee)

5
90% yield
95% ee

Using the procedure in the literature,[13] **5** was prepared. To a solution of **3b** (26.0 mg, 0.050 mmol) in CH_2Cl_2 (1.3 mL) was added *m*-CPBA (65%, 27.9 mg, 0.105 mmol). The reaction mixture was stirred for 14 h at rt. The reaction was quenched by the addition of sat. $NaHCO_3$ aq. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane : EtOAc : CH_2Cl_2 = 6 : 1 : 5) to give **5** (24.0 mg, 0.0449 mmol, 90%) as white amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22}$ +107.0 (*c* 0.500, $CHCl_3$, 95% ee).

IR (KBr): 2953, 1742, 1597, 1563, 1353, 1245, 1228, 1166, 803, 761, 732, 703 cm^{-1}.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.39 (s, 3 H), 2.59 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.49–4.52 (m, 2 H), 4.93 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.20–7.23 (m, 3 H), 7.25–7.27 (m, 2 H), 7.29–7.39 (m, 5 H), 7.61 (br d, J = 8.4 Hz, 2 H), 9.46 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 21.5, 48.6, 50.7, 53.5, 53.6, 57.2, 81.9, 117.9, 119.4, 124.0, 126.6, 127.3, 127.5, 128.8, 129.6, 130.0, 131.3, 135.2, 135.8, 136.1, 137.9, 144.2, 167.5, 171.1.

HRMS (ESI-TOF): *m*/*z* $[M + H]^+$ calcd for $C_{28}H_{27}N_2O_7S$, 535.1533; found, 535.1535.

The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis to be 95% ee, t_R = 17.1 min (minor), t_R = 30.4 min (major) (Chiralpak AS-H, λ = 254 nm, *n*-hexane/*i*-PrOH = 1/1, flow rate = 0.5 mL/min).

4-4.

X-ray crystallographic data for 3a

The single crystals of compound **3a** (>99% ee) suitable for X-ray diffraction study were obtained by recrystallization from hexane, Et_2O and CH_2Cl_2 at rt. The X-ray diffraction experiment of **3a** was conducted with CuKα radiation at 103.15 K. Using Olex2[14], the structure was solved with the SHELXT[15] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the SHELXL[16] refinement package using Least Squares minimization.

Table S1. Crystallographic Parameters for Compound **3a**

Formula	$C_{28}H_{27}ClN_2O_6S$	d_{calc}, g/cm^3	1.405
Formula Wight	555.02	μ, mm^{-1}	2.426
Crystal System	orthorhombic	F_{000}	1160.0
a, Å	9.28230(10)	Reflection collected	52731
b, Å	10.48500(10)	Data/restraints/parameters	5453/0/346
c, Å	26.9650(2)	Goodness-of-fit on F^2	1.049
α, degree	90	Final R indexes [I>=2σ (I)] R_1	0.0299
β, degree	90	Final R indexes [I>=2σ (I)] wR_2	0.0807
γ, degree	90	Final R indexes [all data] R_1	0.0301
V, Å^3	2624.37(4)	Final R indexes [all data] wR_2	0.0809
Space Group	$P2_12_12_1$	Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.54/ –0.47
Z	4	Flack parameter	0.000(2)

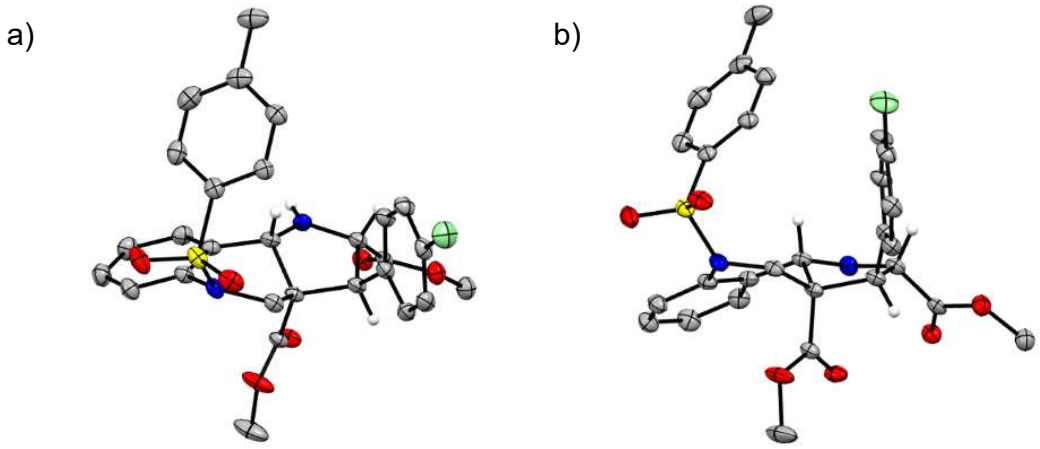
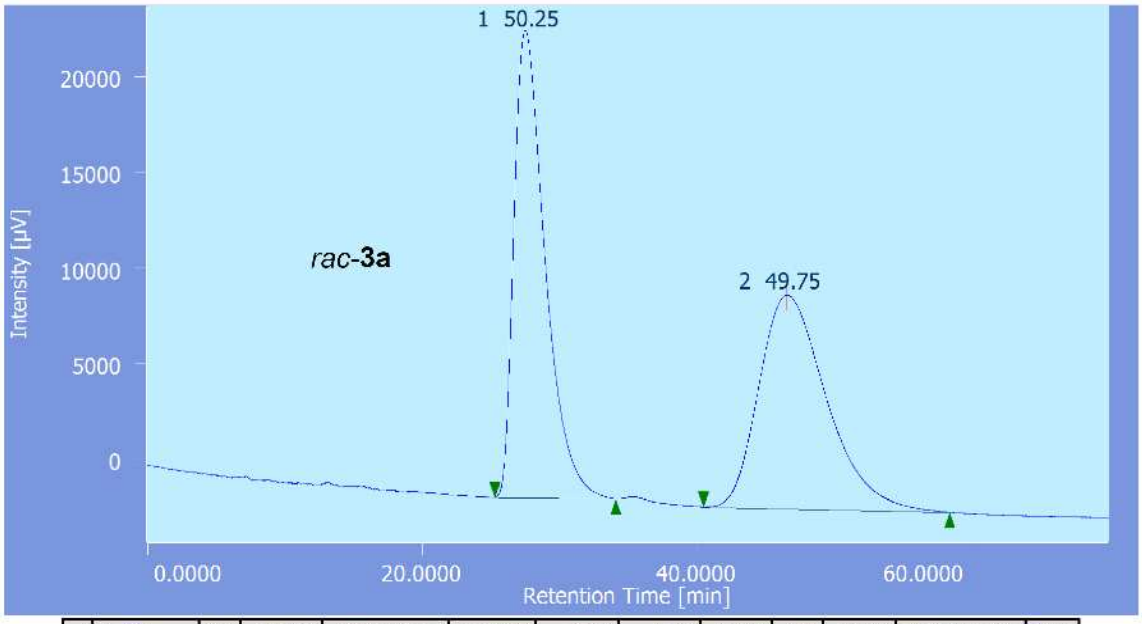


Figure S1. POV-Ray drawing of **3a** with 50% ellipsoid probability. Hydrogen atoms except for important ones are omitted for clarity. (a) Top view and (b) front view.

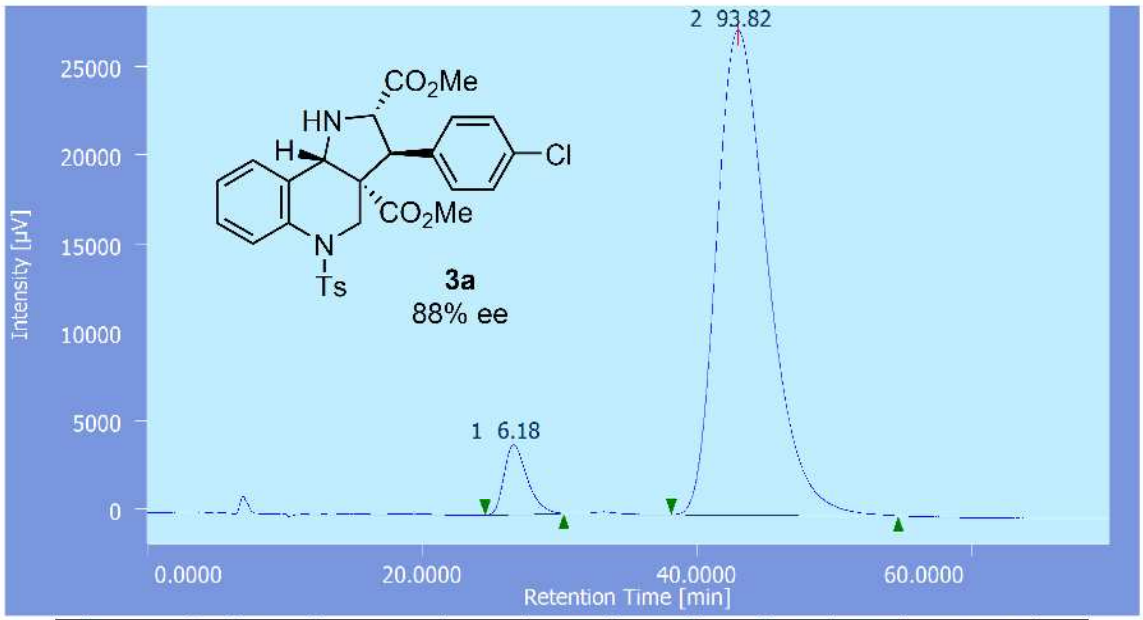
Crystallographic data have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication CCDC 2214513. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/.

HPLC

Cycloadduct **3a**



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	27.508	3856844	24387	50.254	68.593	N/A	730	2.950	1.725	
2 Unknown	1	46.567	3817924	11166	49.746	31.407	N/A	440	N/A	1.384	

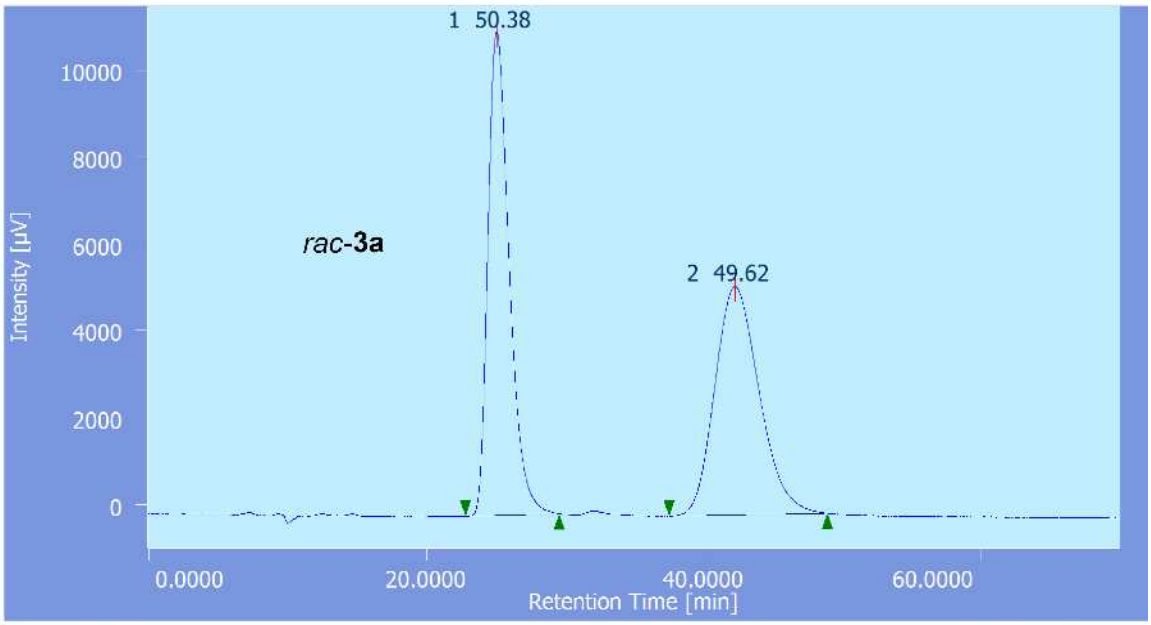


#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	26.617	467523	3968	6.175	12.673	N/A	1207	3.342	1.412	
2 Unknown	1	42.942	7103607	27343	93.825	87.327	N/A	651	N/A	1.378	

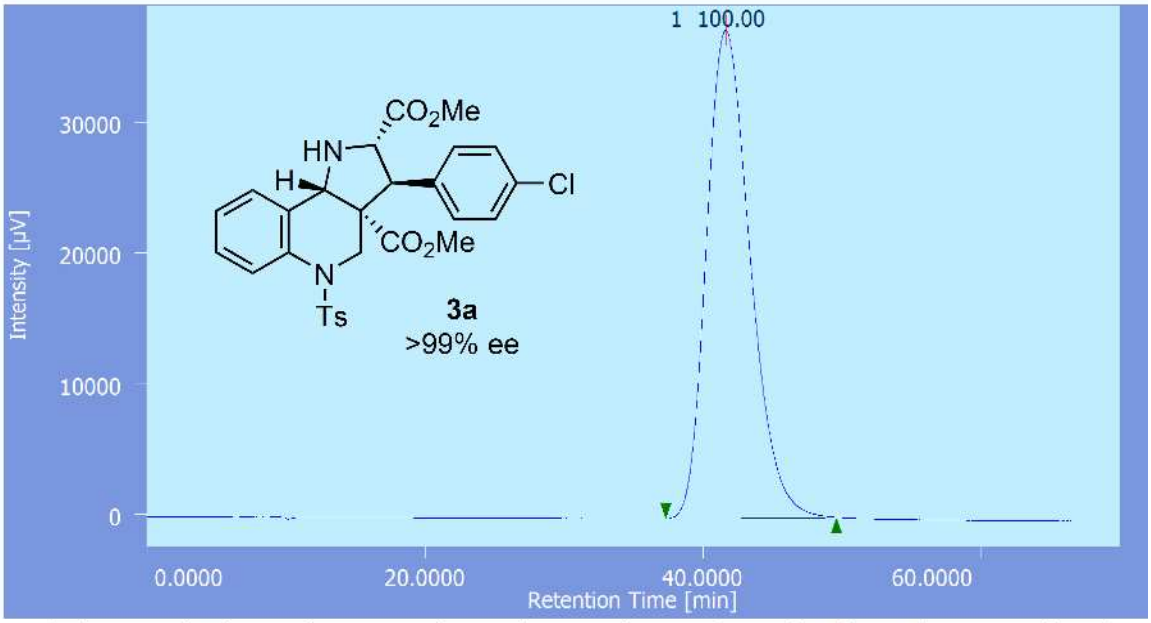
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 2/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 26.6 min, 42.9 min

Cycloadduct **3a** (after recrystallization)



#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	25.083	1180144	11092	50.379	67.961	N/A	1333	4.005	1.420	
2	Unknown	1	42.242	1162398	5229	49.621	32.039	N/A	836	N/A	1.205	

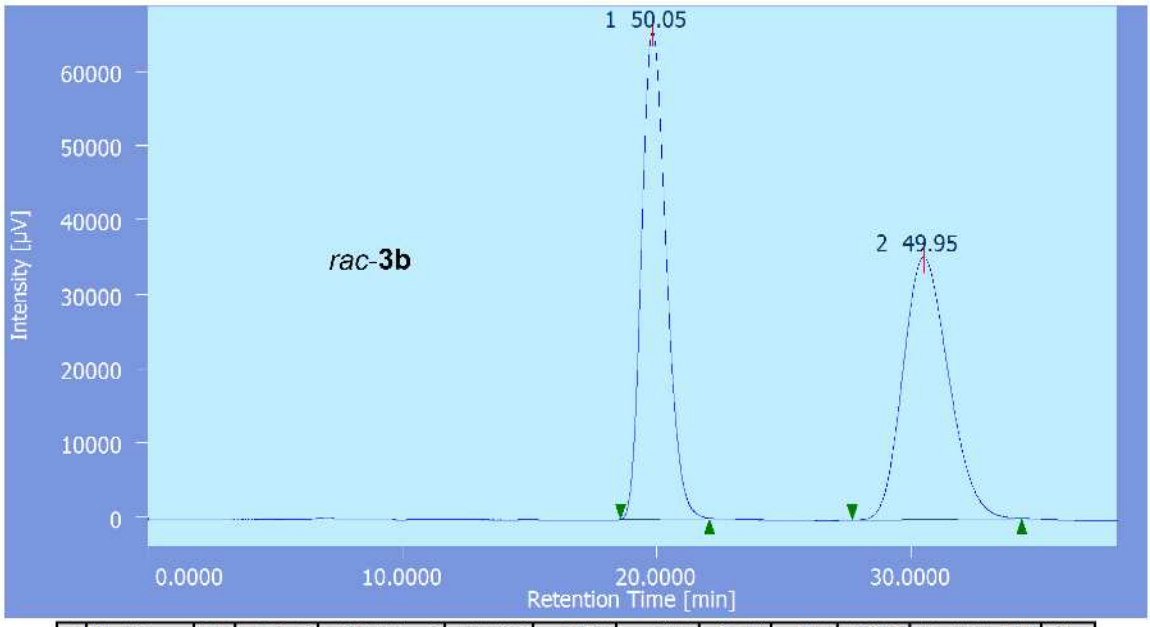


#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	41.625	8161118	37317	100.000	100.000	N/A	837	N/A	1.272	

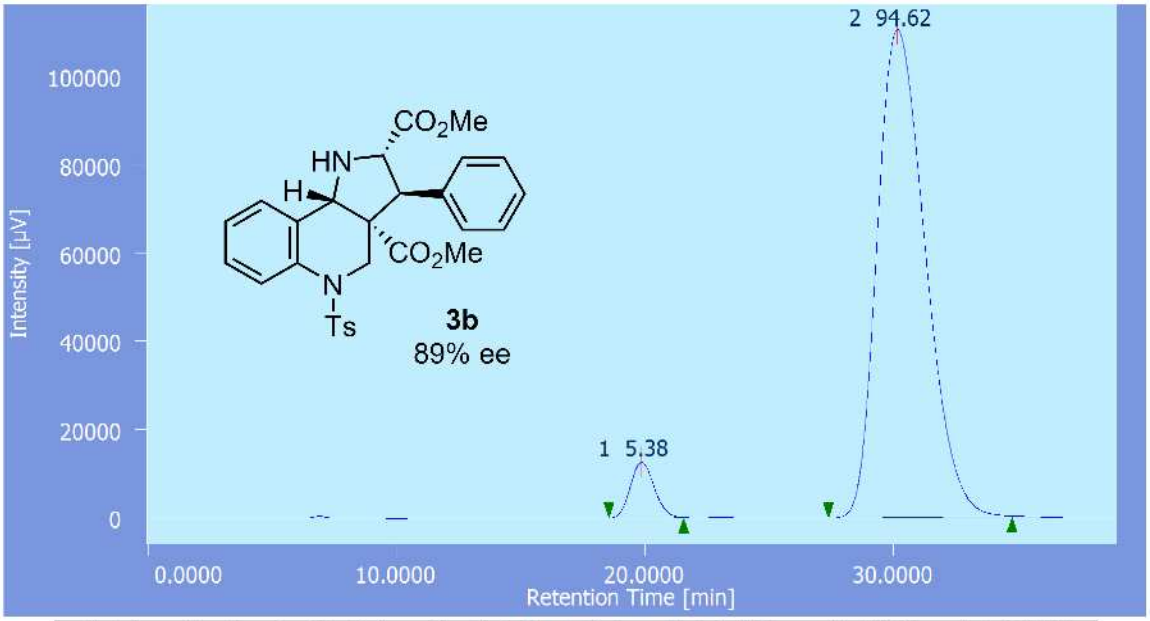
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 2/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 41.6 min

Cycloadduct **3b**



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	19.825	4405342	65492	50.054	65.038	N/A	1965	4.187	1.226	
2 Unknown	1	30.483	4395833	35206	49.946	34.962	N/A	1352	N/A	1.181	

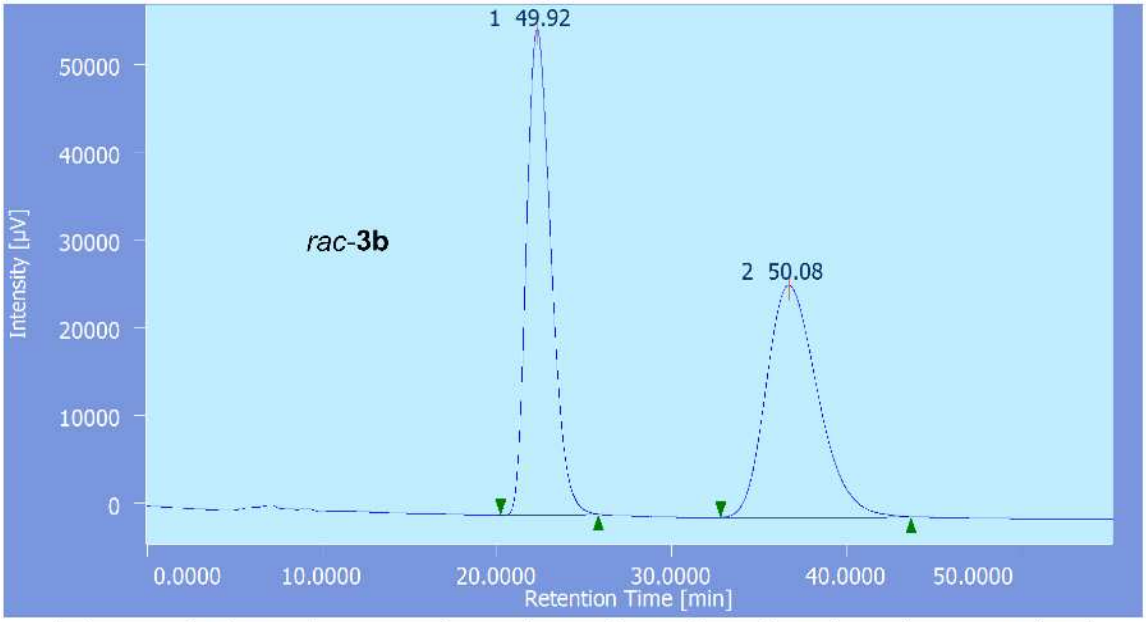


#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	19.858	844363	12722	5.384	10.328	N/A	2007	3.847	1.133	
2 Unknown	1	30.142	14838021	110460	94.616	89.672	N/A	1129	N/A	1.311	

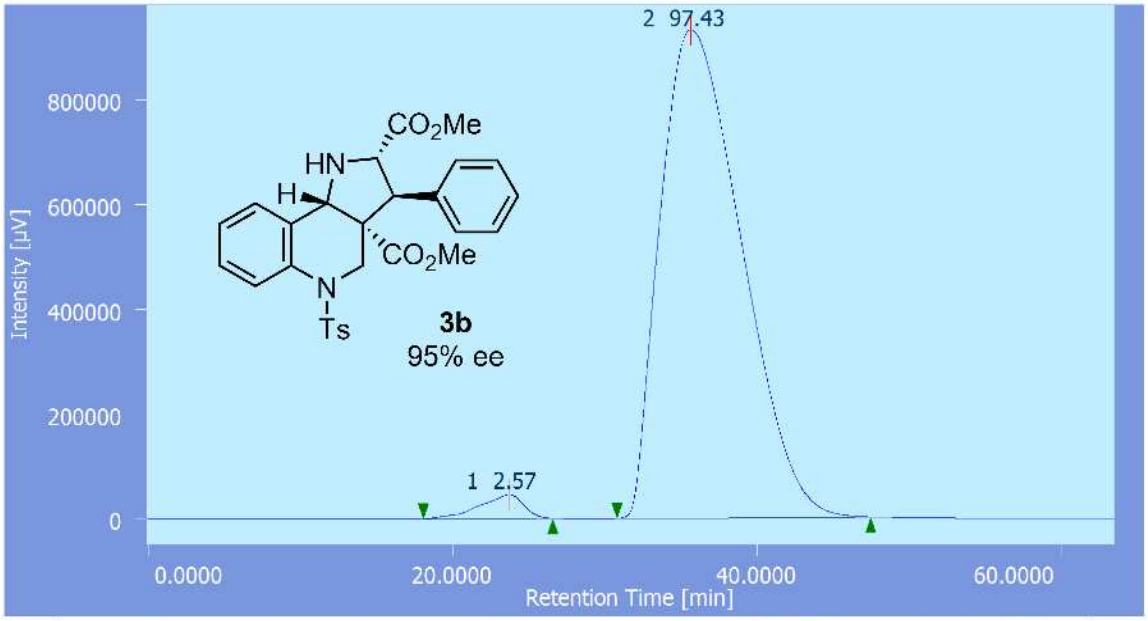
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 2/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 19.9 min, 30.1 min

Cycloadduct **3b** (after recrystallization)



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	22.308	5379983	55212	49.925	67.677	N/A	1202	3.625	1.297	
2 Unknown	1	36.700	5396219	26370	50.075	32.323	N/A	743	N/A	1.249	

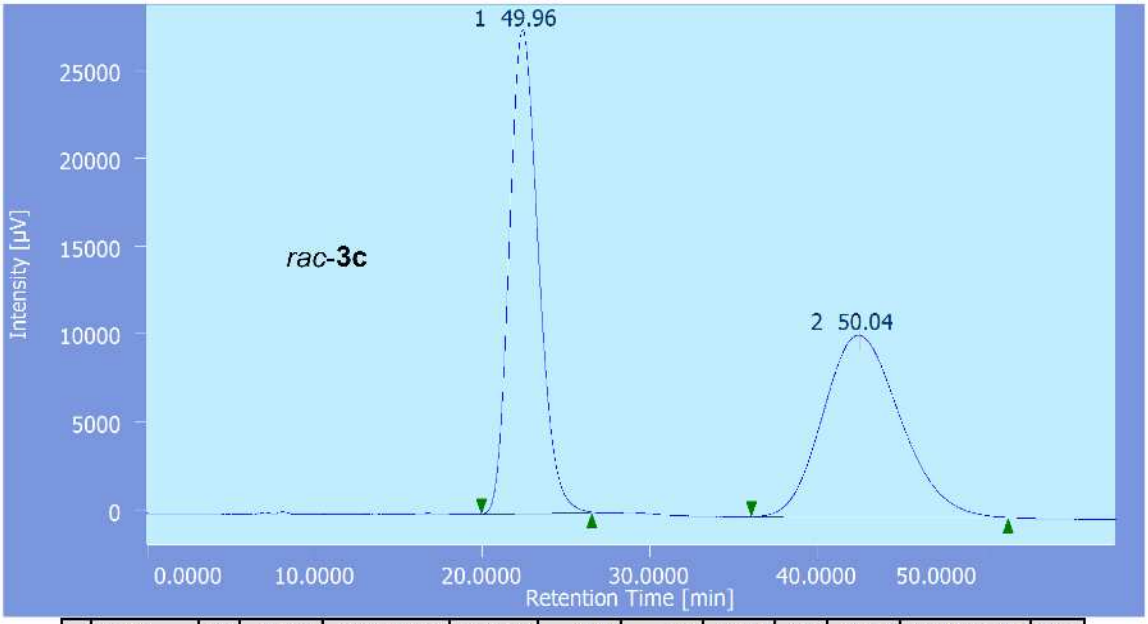


#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	23.717	9103129	45693	2.573	4.678	N/A	310	1.523	0.728	
2 Unknown	1	35.617	344725452	930975	97.427	95.322	N/A	192	N/A	1.524	

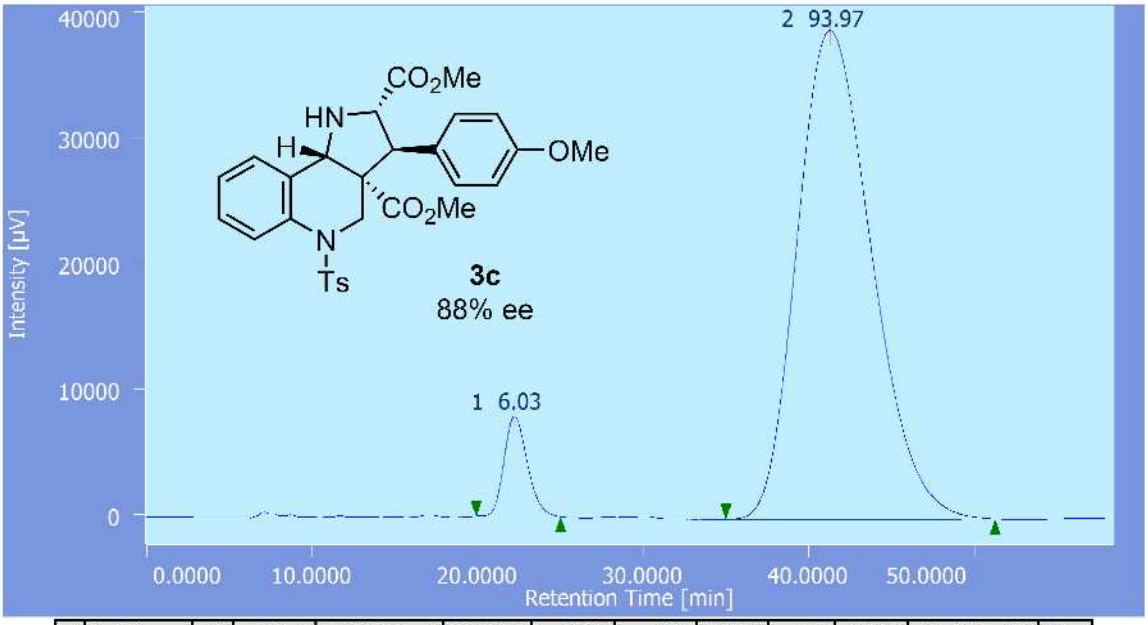
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 2/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 23.7 min, 35.6 min

Cycloadduct **3c**



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	22.408	3315637	27429	49.961	72.696	N/A	796	3.432	1.207	
2 Unknown	1	42.475	3320819	10302	50.039	27.304	N/A	395	N/A	1.162	

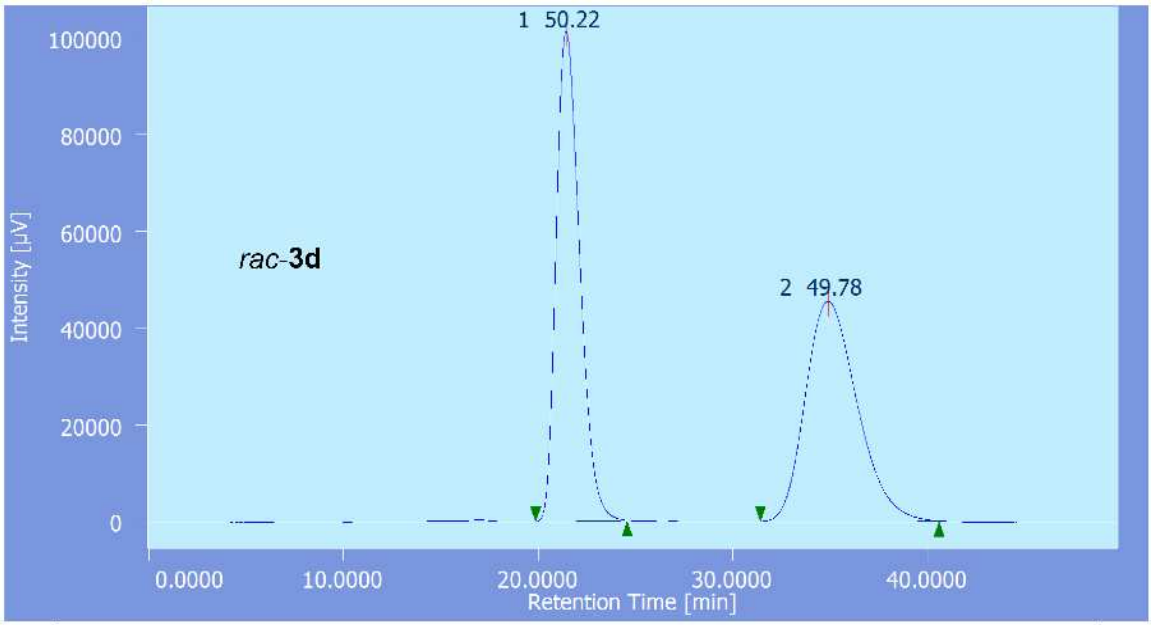


#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	22.225	777029	7989	6.030	17.069	N/A	1212	3.515	1.218	
2 Unknown	1	41.250	12109296	38814	93.970	82.931	N/A	395	N/A	1.245	

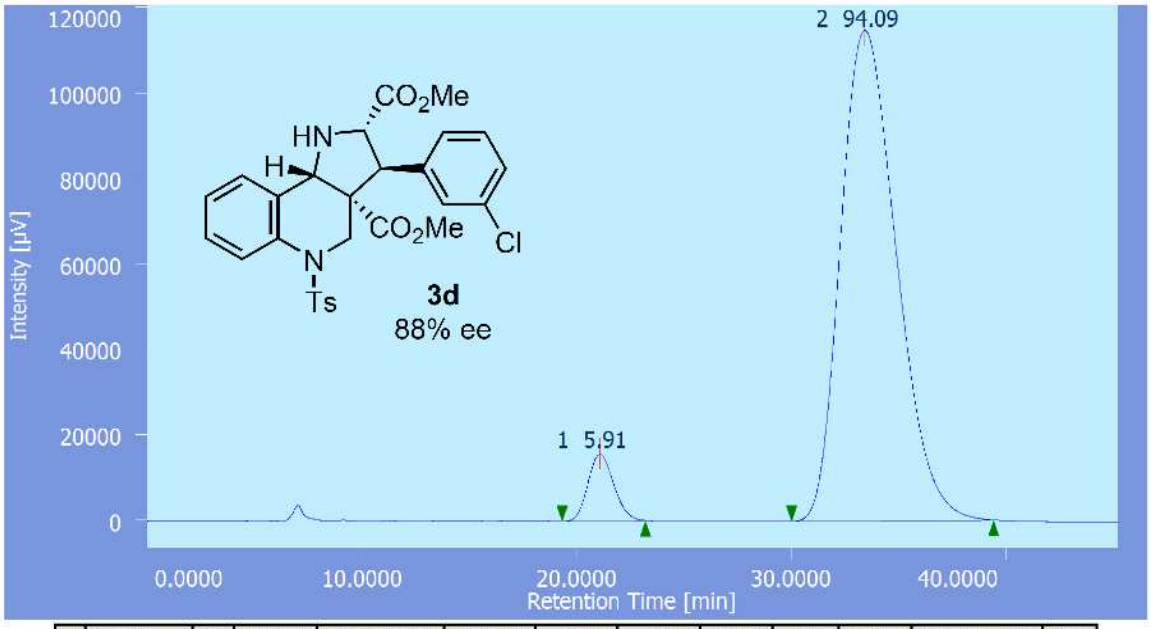
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 1/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 22.2 min, 41.3 min

Cycloadduct **3d**



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	21.425	8512419	101246	50.221	68.972	N/A	1487	3.786	1.326	
2 Unknown	1	34.867	8437425	45548	49.779	31.028	N/A	811	N/A	1.261	

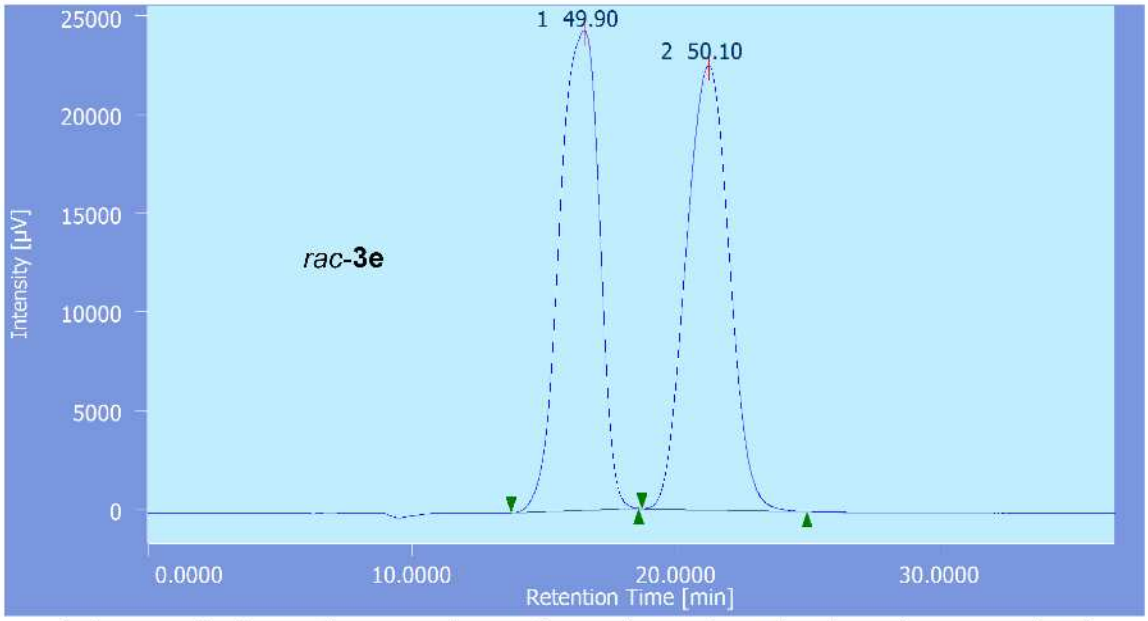


#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	21.042	1301840	15641	5.914	12.008	N/A	1447	3.517	1.150	
2 Unknown	1	33.367	20709419	114611	94.086	87.992	N/A	768	N/A	1.284	

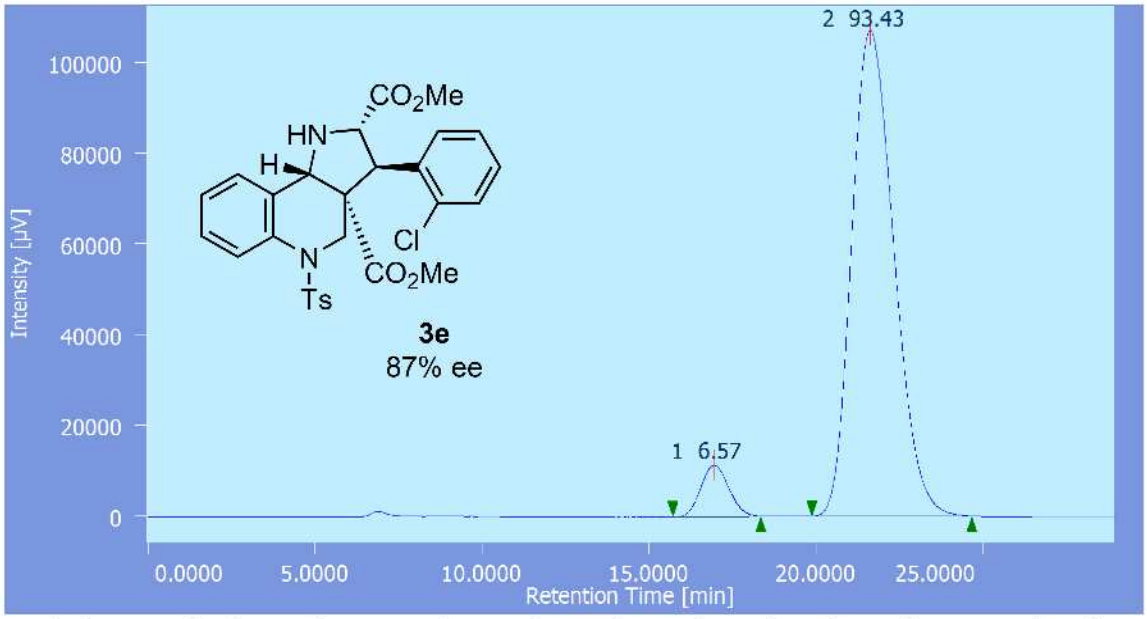
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 2/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 21.0 min, 33.4 min

Cycloadduct **3e**



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	16.525	2548068	24284	49.898	51.921	N/A	527	1.574	0.838	
2 Unknown	1	21.208	2558481	22487	50.102	48.079	N/A	754	N/A	1.017	

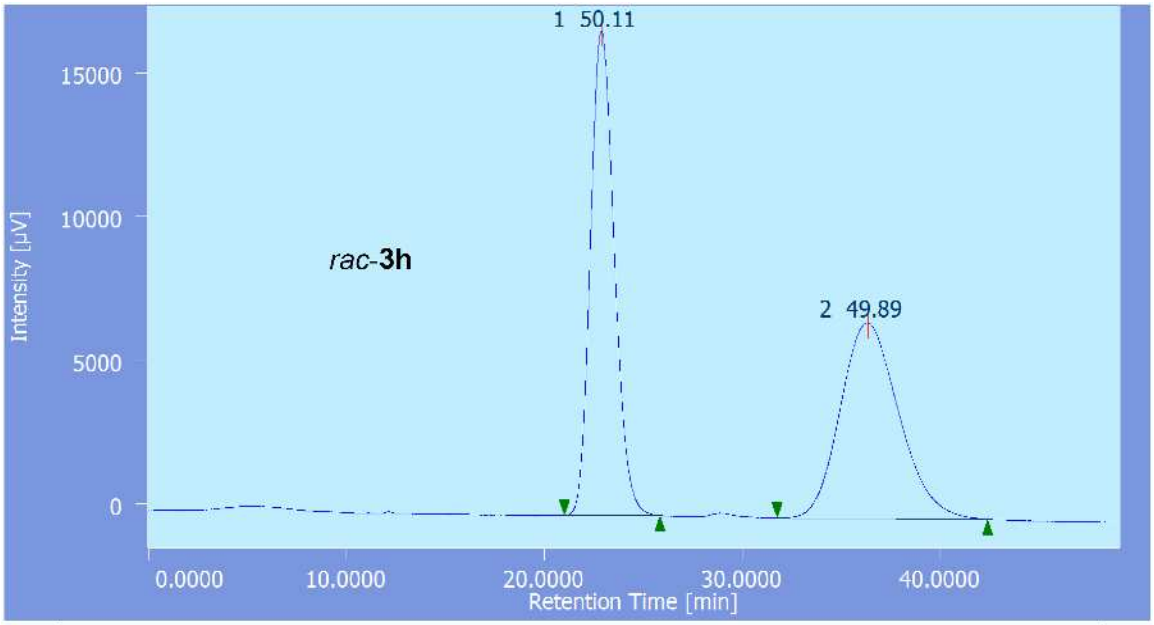


#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	16.933	660299	11396	6.572	9.627	N/A	1908	2.408	1.101	
2 Unknown	1	21.600	9386282	106981	93.428	90.373	N/A	1368	N/A	1.234	

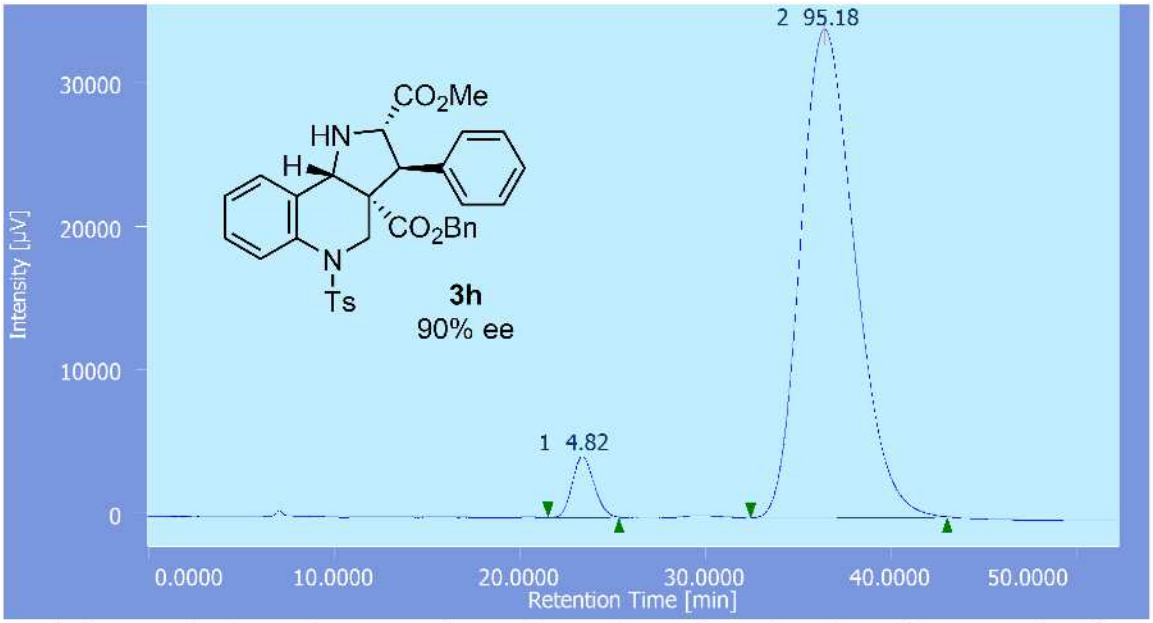
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 2/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 16.9 min, 21.6 min

Cycloadduct **3h**



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	22.875	1411124	16840	50.113	71.166	N/A	1715	3.525	1.176	
2 Unknown	1	36.317	1404766	6823	49.887	28.834	N/A	714	N/A	1.168	

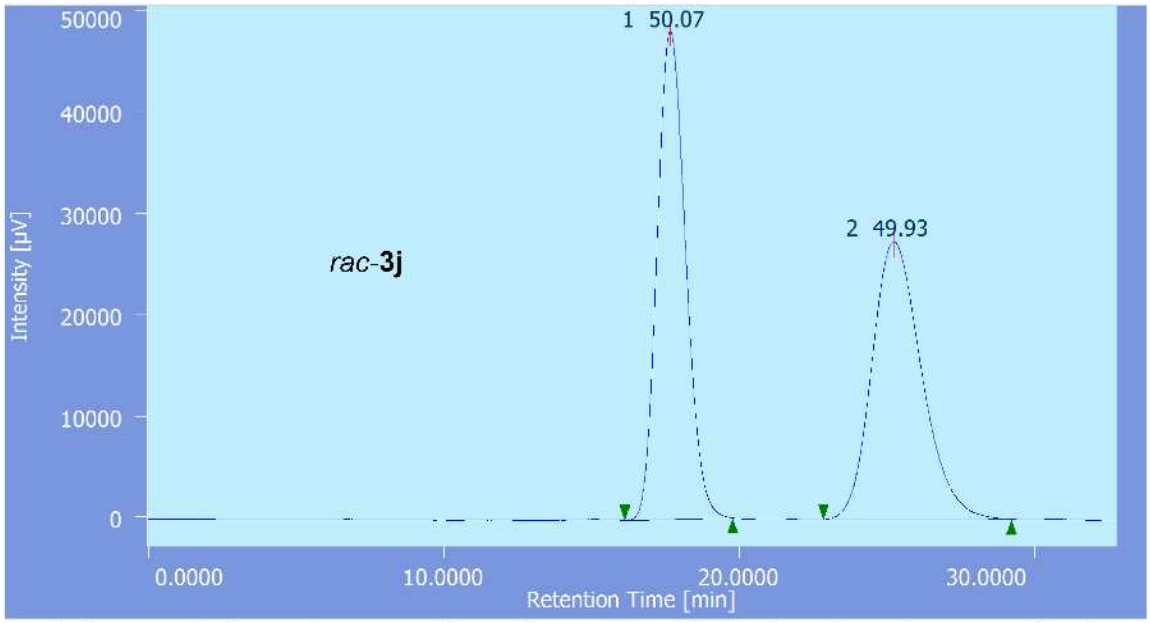


#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	23.367	348660	4257	4.820	11.146	N/A	1835	3.465	1.151	
2 Unknown	1	36.417	6884583	33940	95.180	88.854	N/A	736	N/A	1.240	

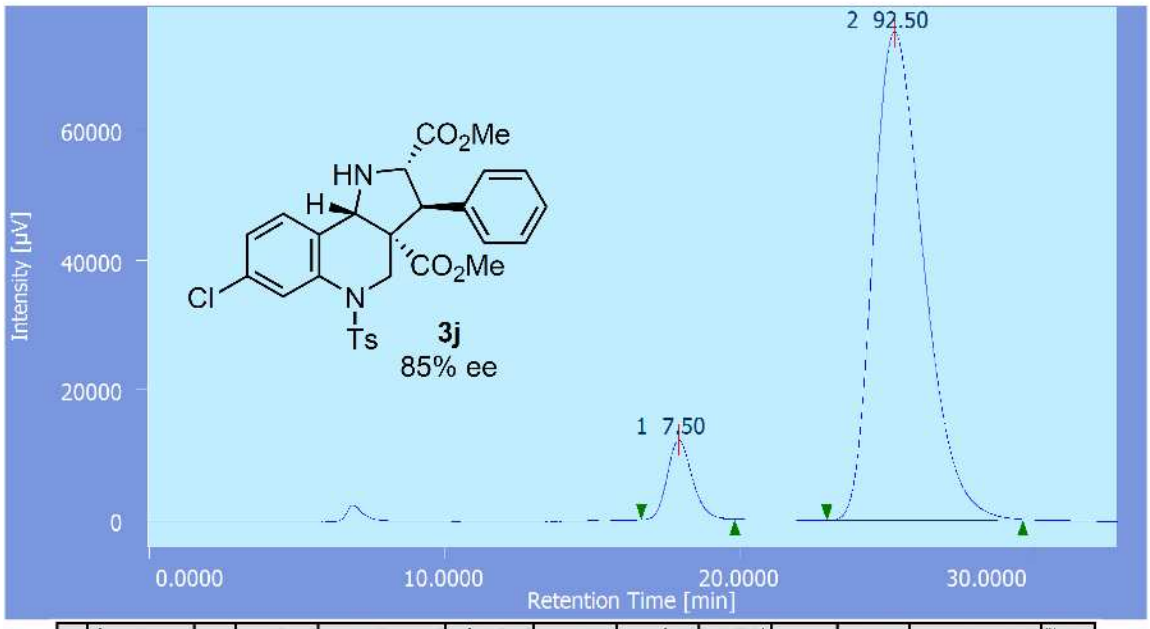
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 2/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 23.4 min, 36.4 min

Cycloadduct **3j**



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	17.658	3229490	48083	50.068	63.714	N/A	1565	3.120	1.156	
2 Unknown	1	25.217	3220780	27384	49.932	36.286	N/A	1077	N/A	1.227	

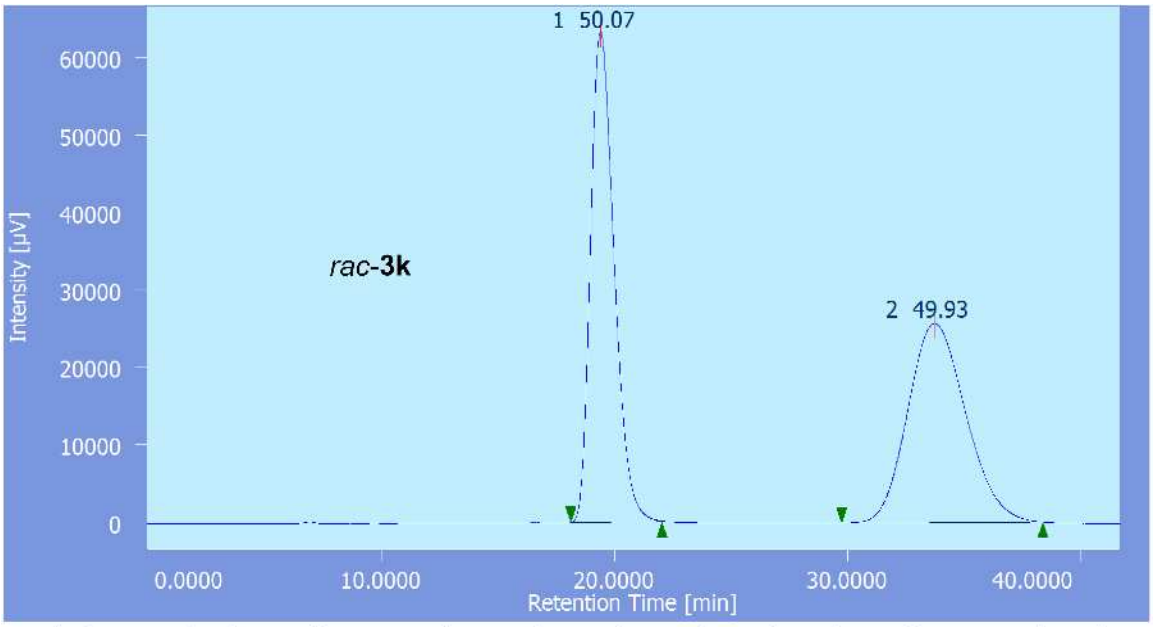


#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	17.933	720870	12204	7.495	13.988	N/A	2155	3.141	1.191	
2 Unknown	1	25.233	8897007	75047	92.505	86.012	N/A	1049	N/A	1.349	

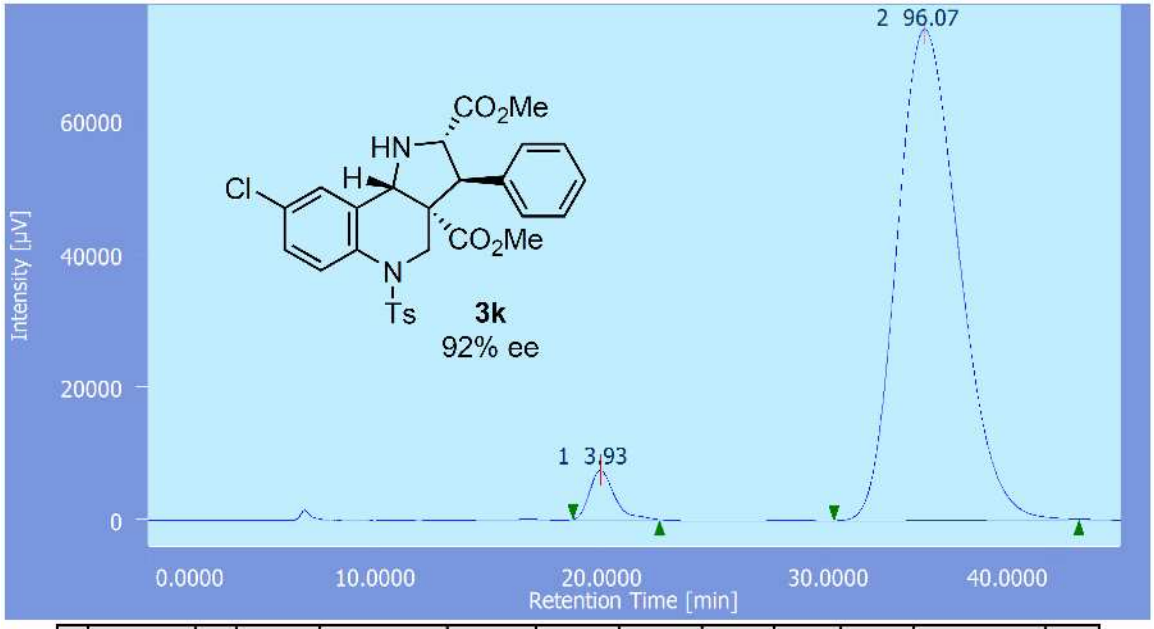
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 2/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 17.9 min, 25.2 min

Cycloadduct **3k**



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	19.392	4435667	63166	50.071	71.130	N/A	1769	4.462	1.327	
2 Unknown	1	33.692	4423023	25638	49.929	28.870	N/A	865	N/A	1.157	

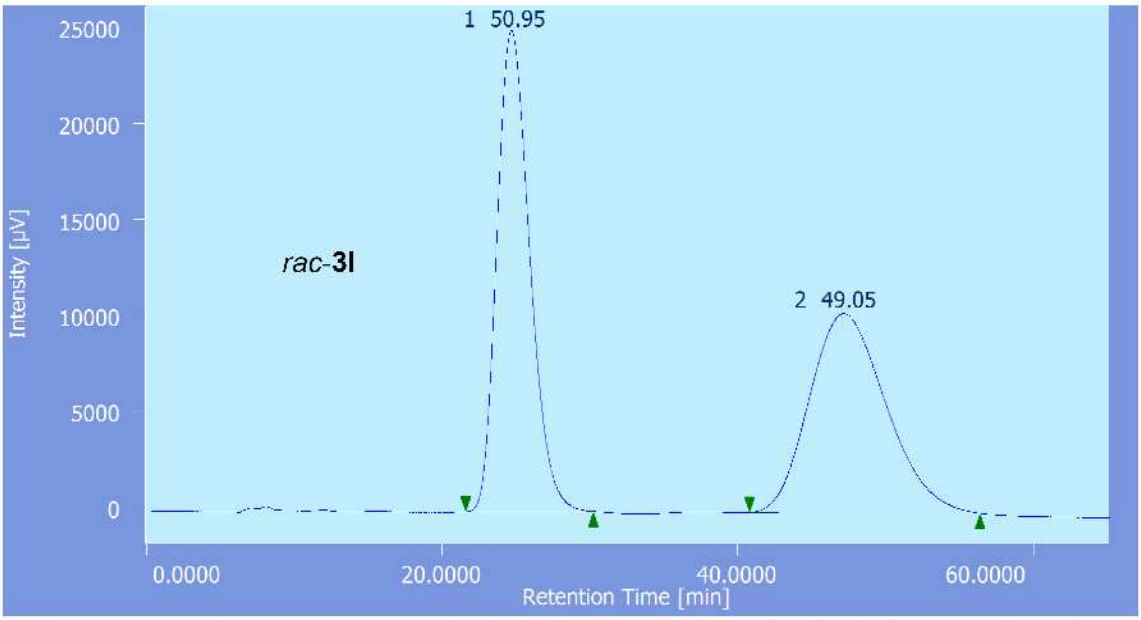


#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	19.917	571319	7484	3.927	9.209	N/A	1688	4.101	1.467	
2 Unknown	1	34.183	13976397	73786	96.073	90.791	N/A	737	N/A	1.215	

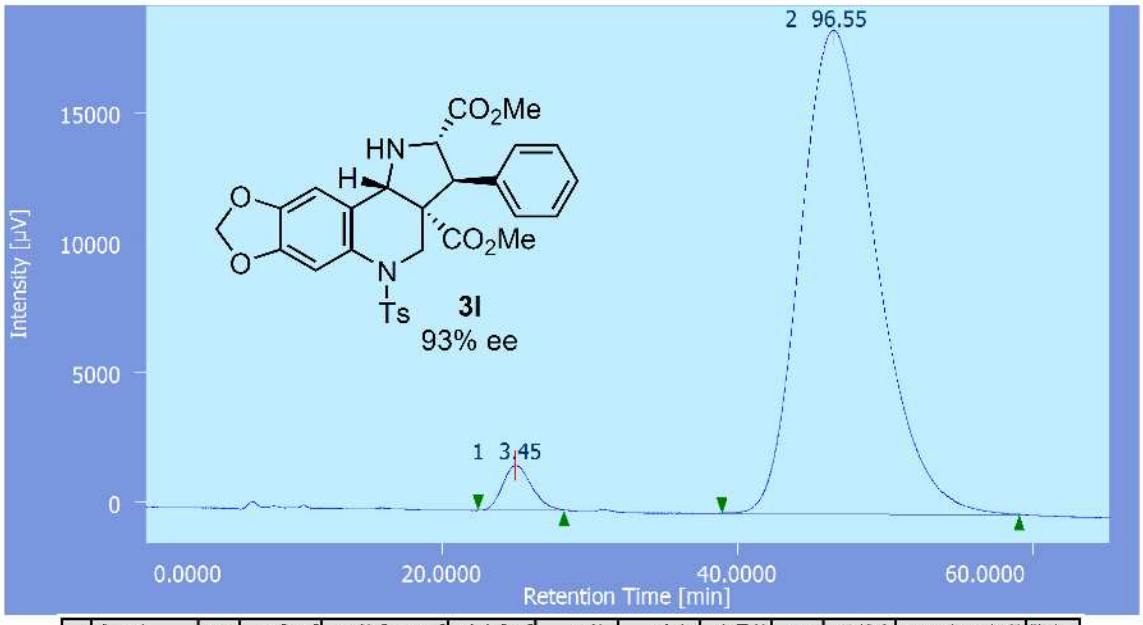
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 2/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 19.9 min, 34.2 min

Cycloadduct **3l**



#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	24.683	3873054	25050	50.954	70.724	N/A	583	3.282	1.254	
2	Unknown	1	47.075	3727961	10369	49.046	29.276	N/A	385	N/A	1.225	

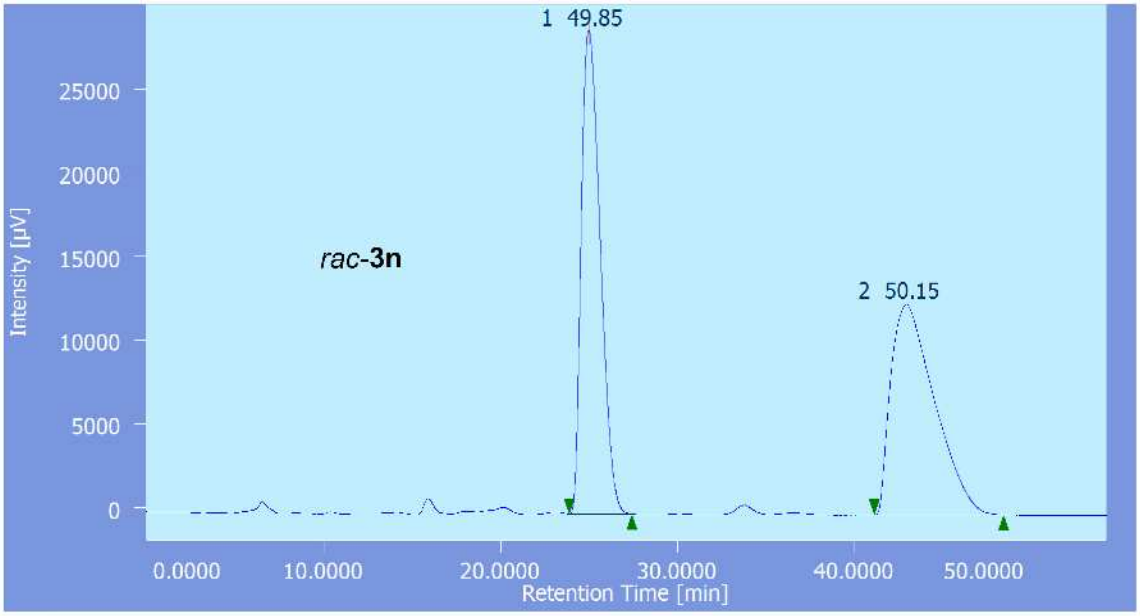


#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	24.925	236429	1742	3.453	8.589	N/A	767	3.321	1.213	
2	Unknown	1	46.425	6609697	18544	96.547	91.411	N/A	392	N/A	1.285	

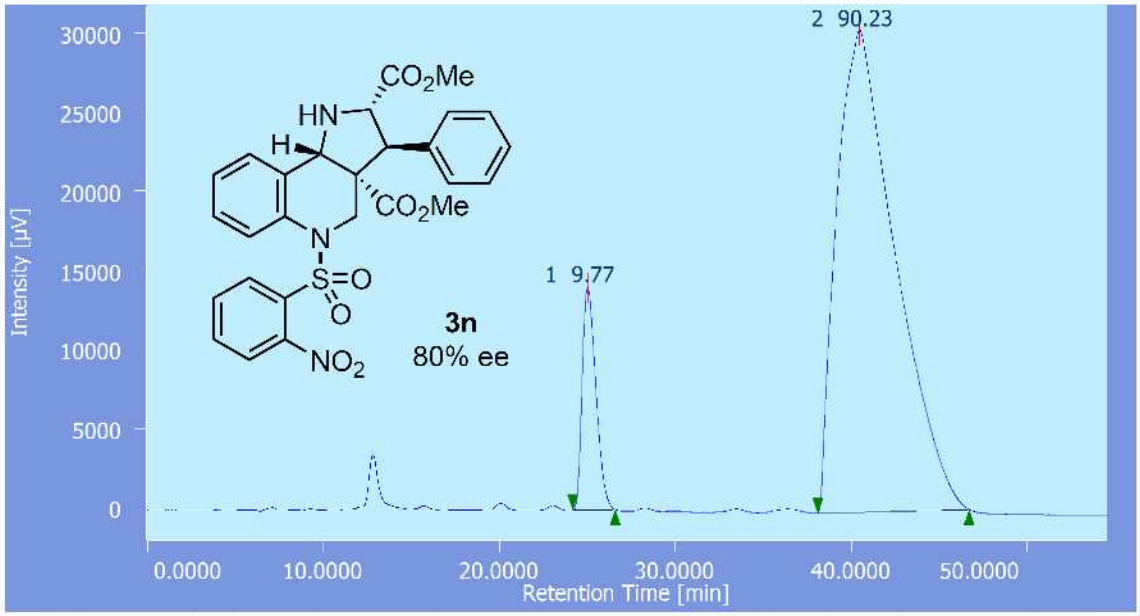
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 1/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 24.9 min, 46.4 min

Cycloadduct **3n**



#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	24.975	2140702	28850	49.855	69.692	N/A	2433	5.340	1.444	
2	Unknown	1	42.892	2153174	12547	50.145	30.308	N/A	1331	N/A	1.788	

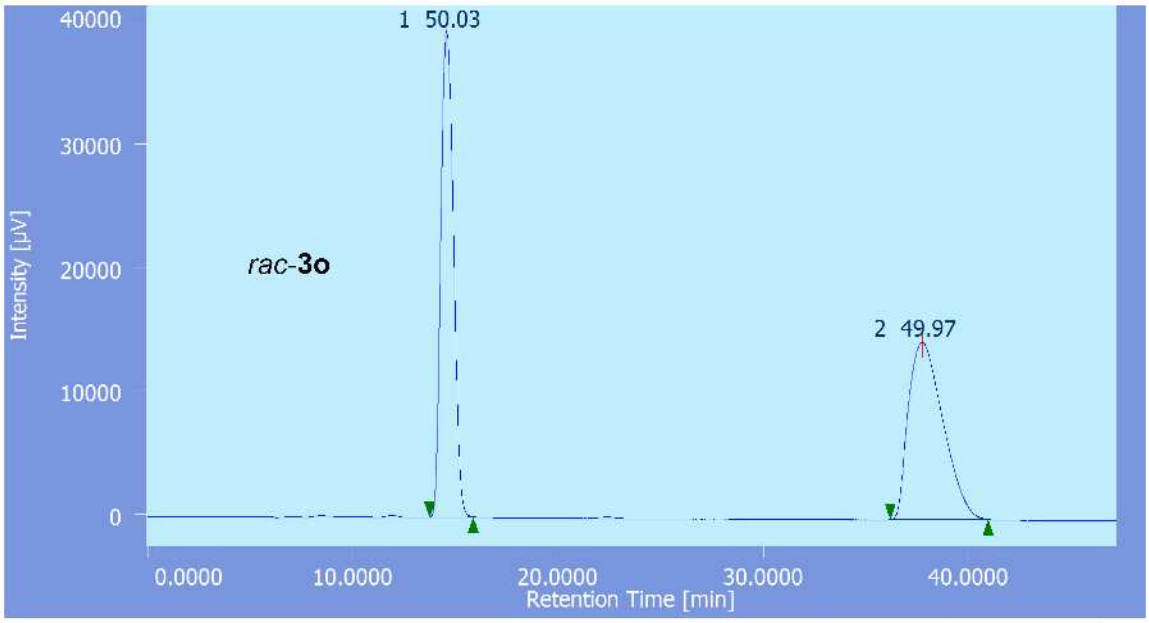


#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	25.000	758872	14031	9.769	31.548	N/A	4778	3.988	1.414	
2	Unknown	1	40.417	7009468	30444	90.231	68.452	N/A	658	N/A	1.697	

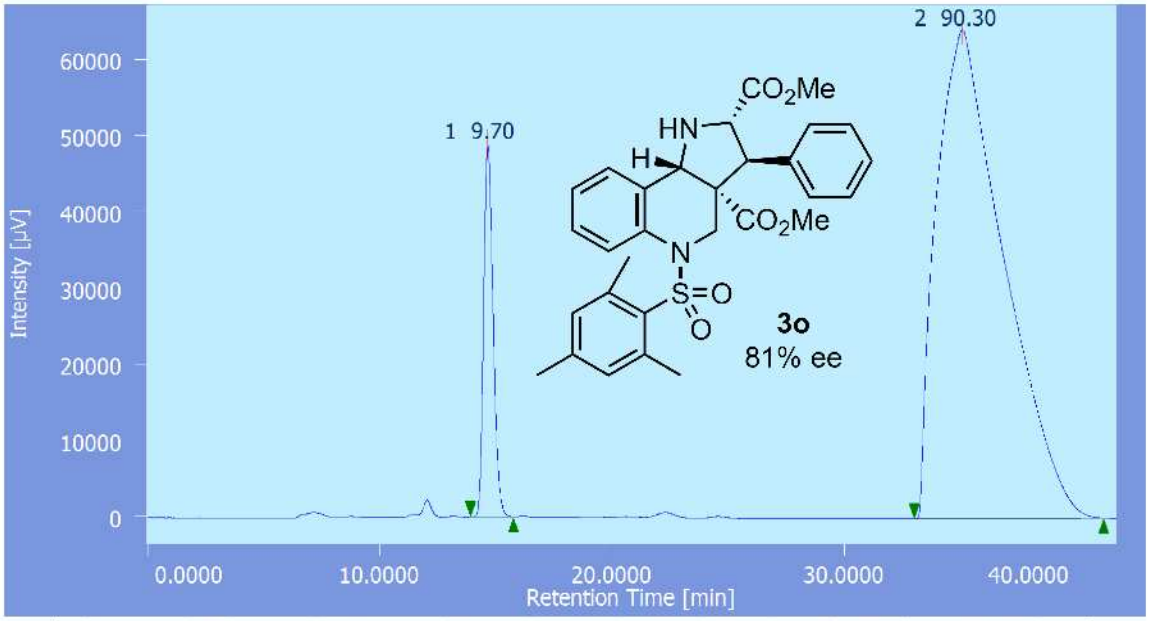
Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH = 1/2, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 25.0 min, 40.4 min

Cycloadduct **3o**



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	14.542	1674164	39231	50.029	73.259	N/A	2461	10.550	1.166	
2 Unknown	1	37.683	1672247	14320	49.971	26.741	N/A	2183	N/A	1.495	

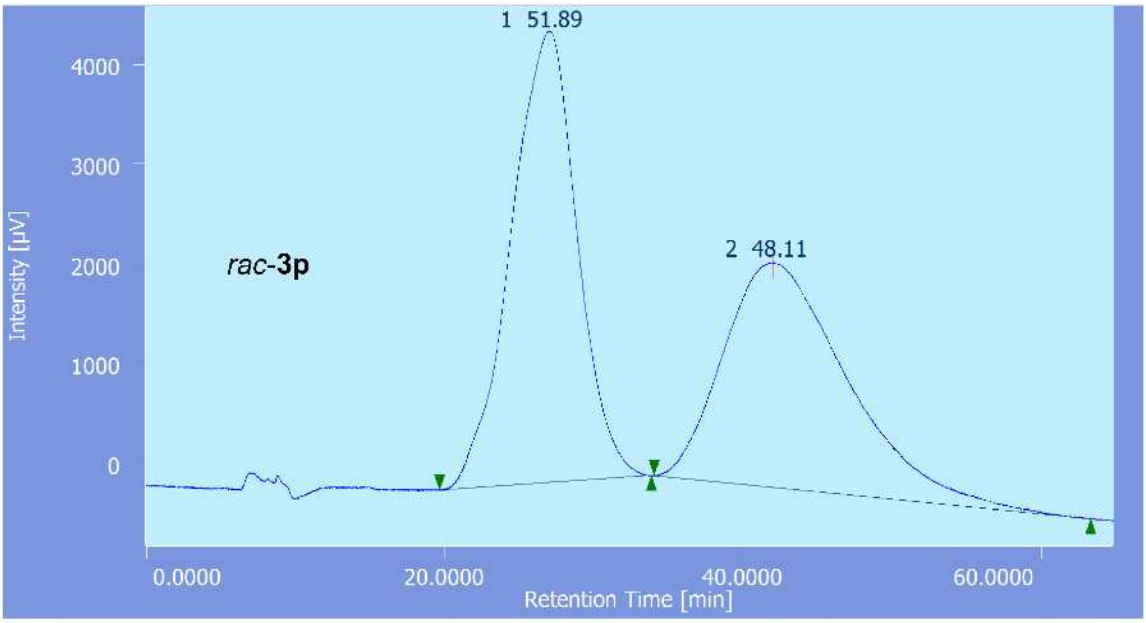


#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	14.633	1378468	48703	9.702	43.177	N/A	6188	6.446	1.237	
2 Unknown	1	35.033	12829537	64096	90.298	56.823	N/A	626	N/A	1.754	

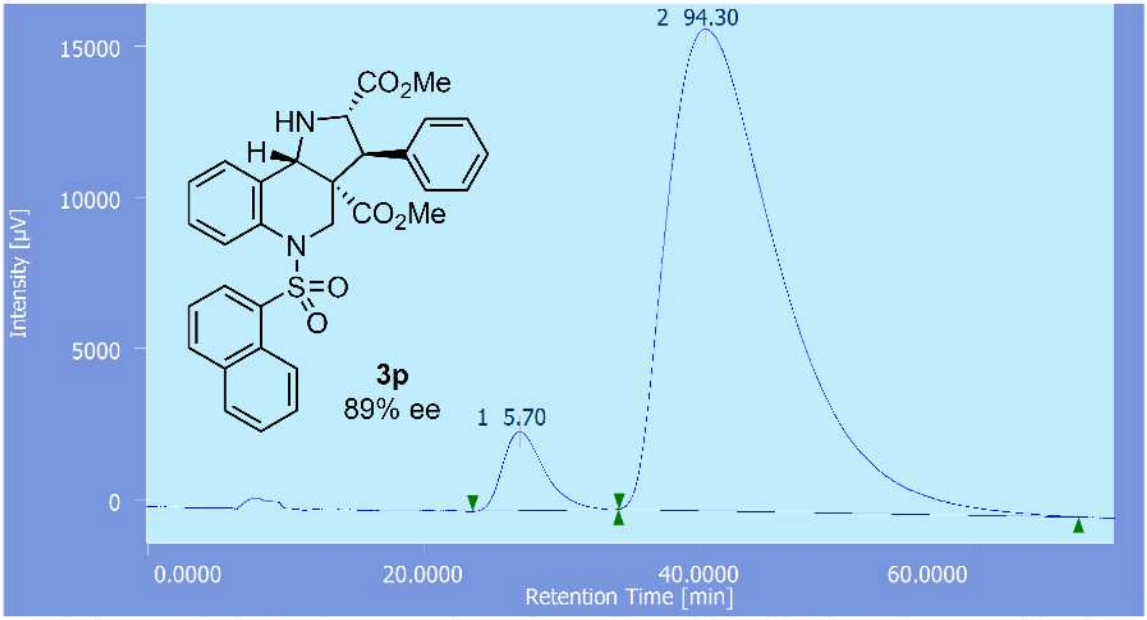
Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH = 1/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 14.6 min, 35.0 min

Cycloadduct **3p**



#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	26.933	1392561	4518	51.886	66.791	N/A	176	1.306	0.926	
2	Unknown	1	41.983	1291347	2247	48.114	33.209	N/A	126	N/A	1.483	

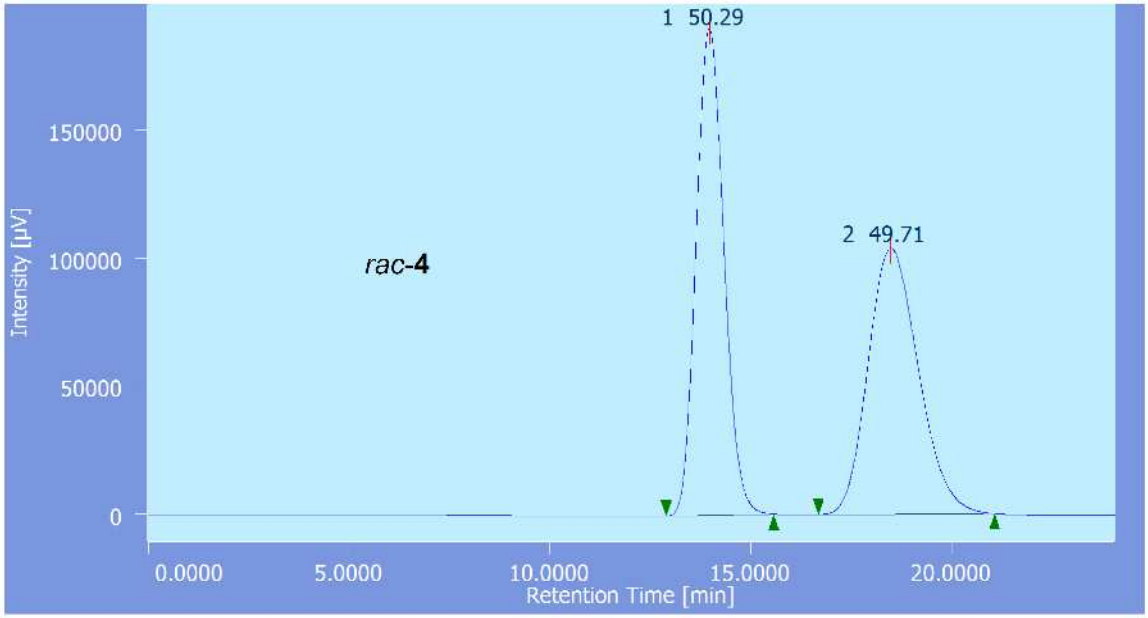


#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	26.942	550257	2634	5.697	14.210	N/A	396	1.336	1.460	
2	Unknown	1	40.358	9108272	15905	94.303	85.790	N/A	120	N/A	1.992	

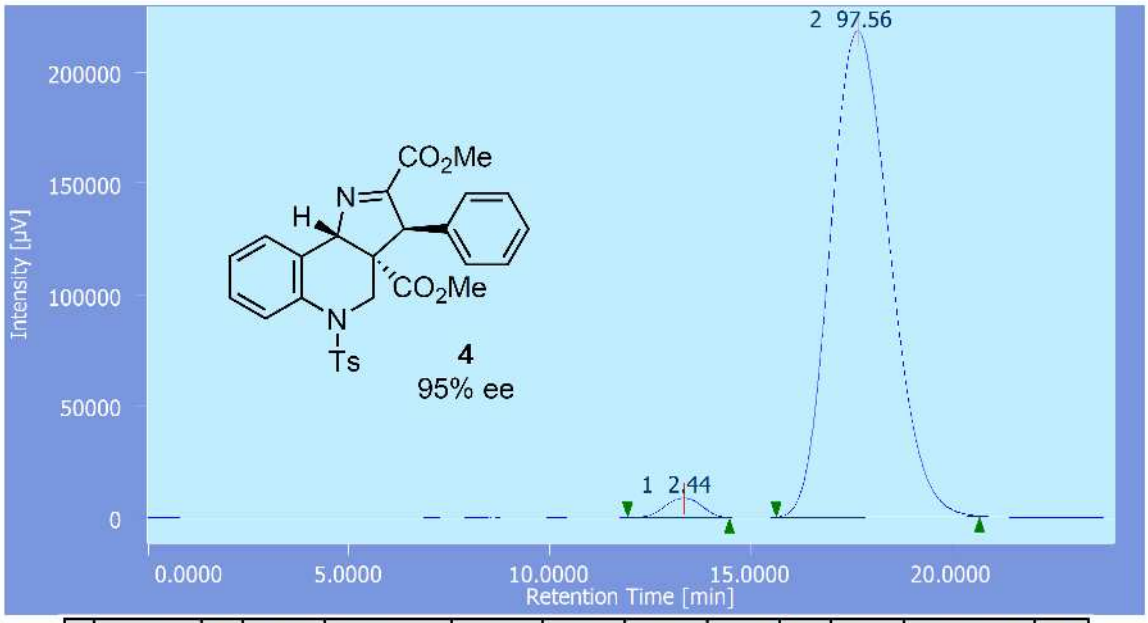
Chiralcel OJ-H, Hexane/*i*-PrOH = 2/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 26.9 min, 40.4 min

Cyclic iminoester **4** from dehydrogenation of **3b** (95% ee)



#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	13.958	9145620	189552	50.290	64.631	N/A	1884	2.515	1.121	
2	Unknown	1	18.467	9040080	103733	49.710	35.369	N/A	1024	N/A	1.198	

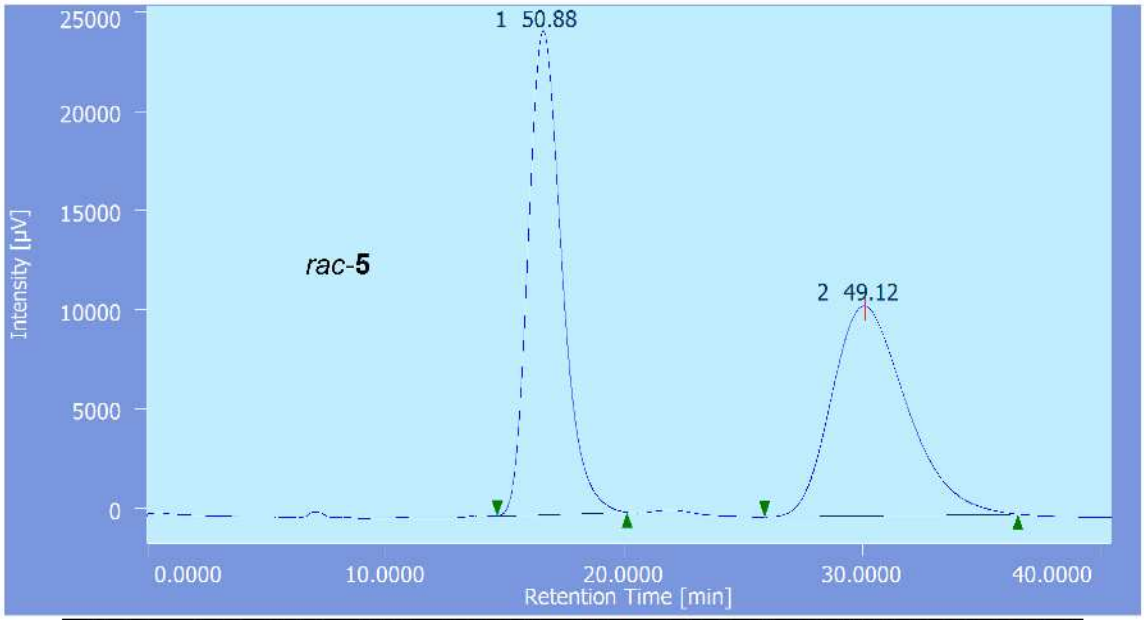


#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	13.350	561123	8686	2.438	3.834	N/A	906	1.905	0.951	
2	Unknown	1	17.658	22453891	217873	97.562	96.166	N/A	654	N/A	1.166	

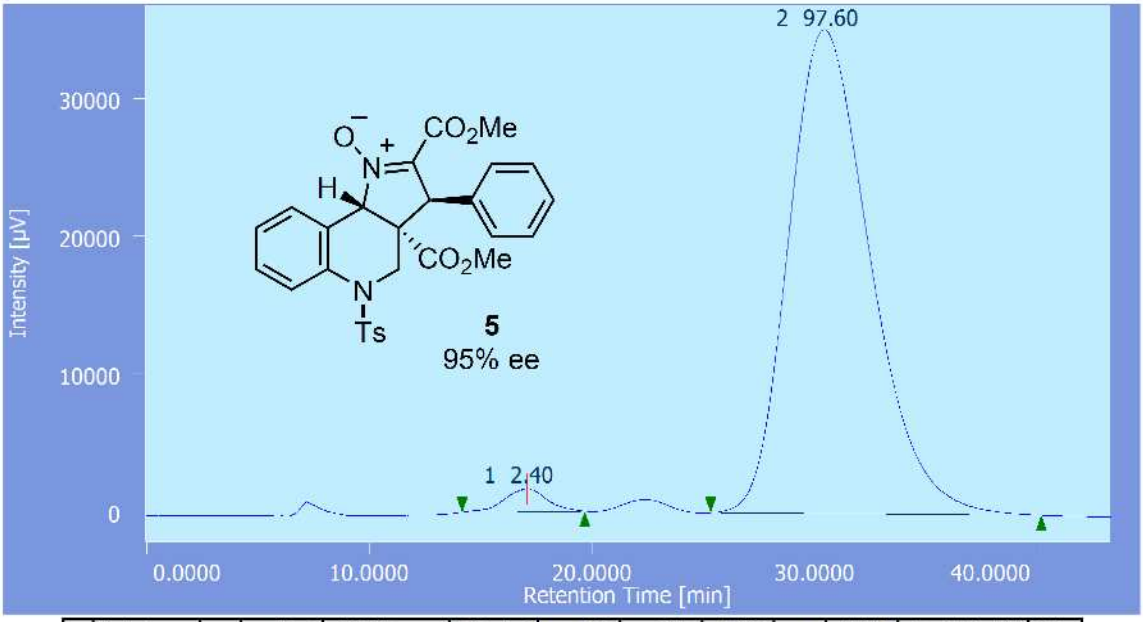
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 1/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

t_R: 13.4 min, 17.7 min

Nitrone **5** from cycloadduct **3b** (95% ee)



#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	16.608	2388553	24327	50.879	69.728	N/A	683	3.276	1.279	
2 Unknown	1	30.083	2306009	10562	49.121	30.272	N/A	445	N/A	1.302	



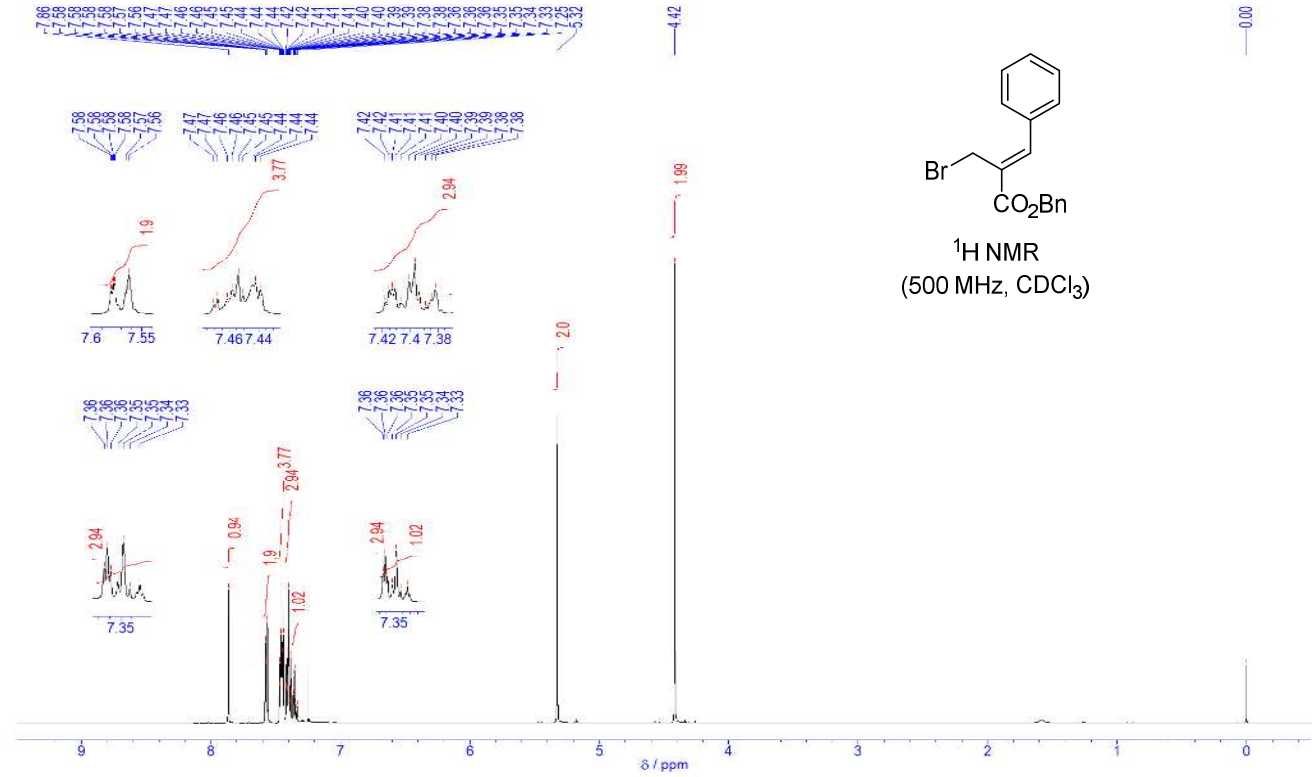
#ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1 Unknown	1	17.050	219498	1672	2.400	4.548	N/A	403	2.661	0.944	
2 Unknown	1	30.375	8927473	35088	97.600	95.452	N/A	334	N/A	1.279	

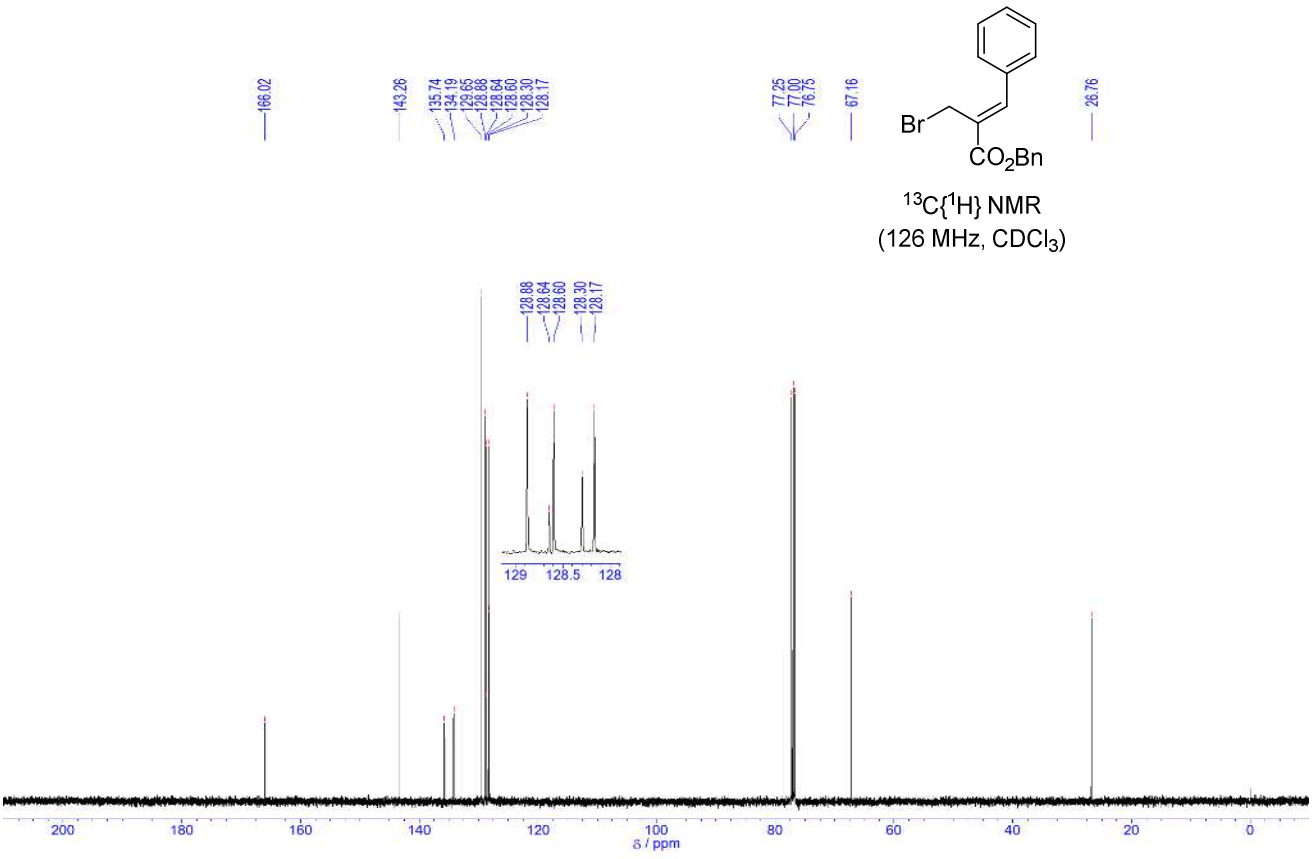
Chiralpak AS-H, Hexane/*i*-PrOH = 1/1, Flow rate = 0.5 mL/min, Wave length = 254 nm

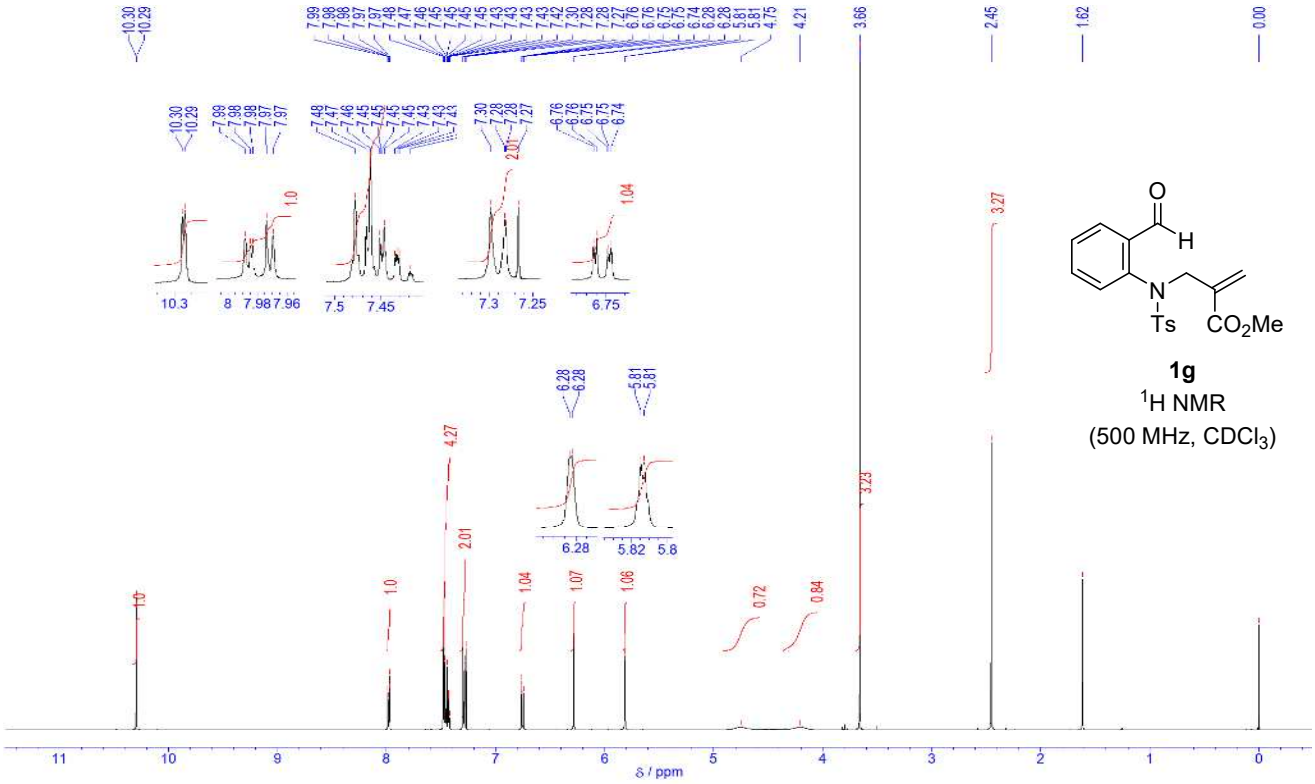
t_R: 17.1 min, 30.4 min

^{1}H and ^{13}C NMR spectra

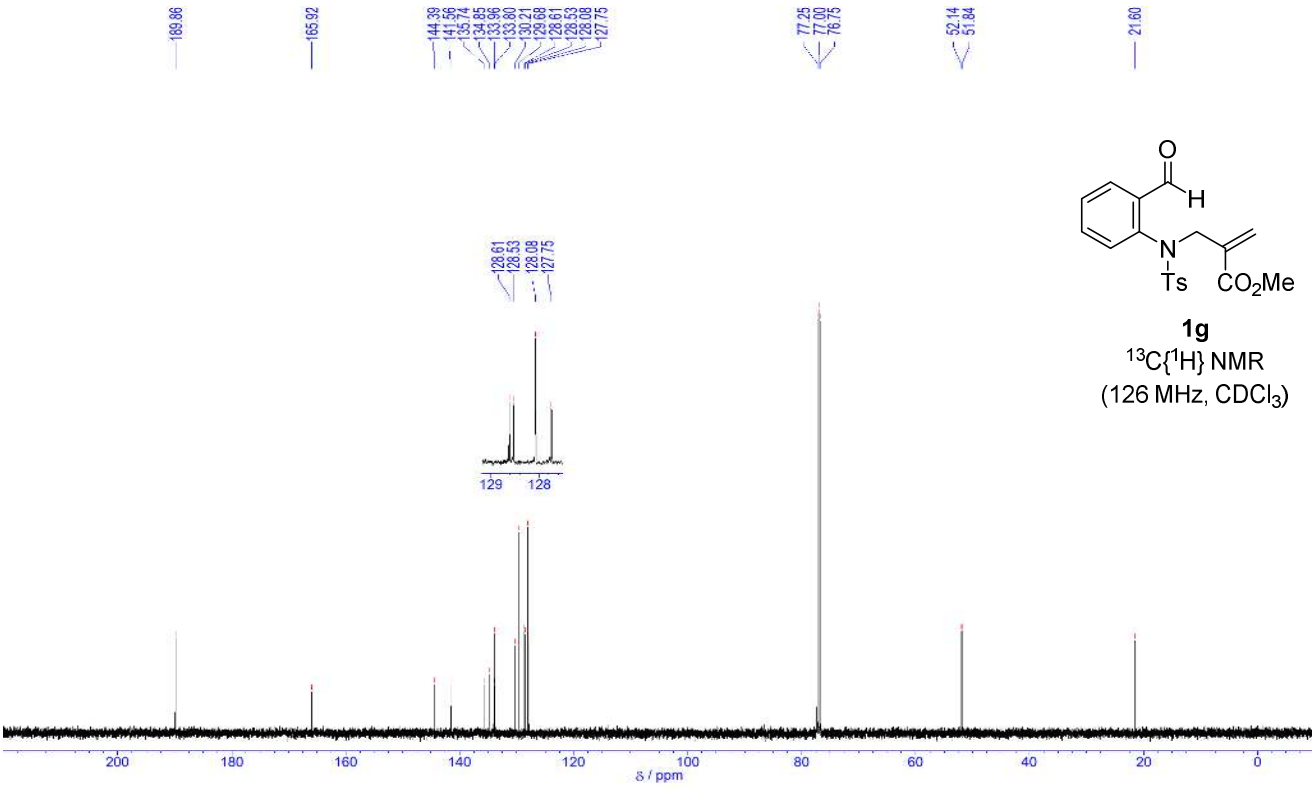
bromide and aldehydes **1**



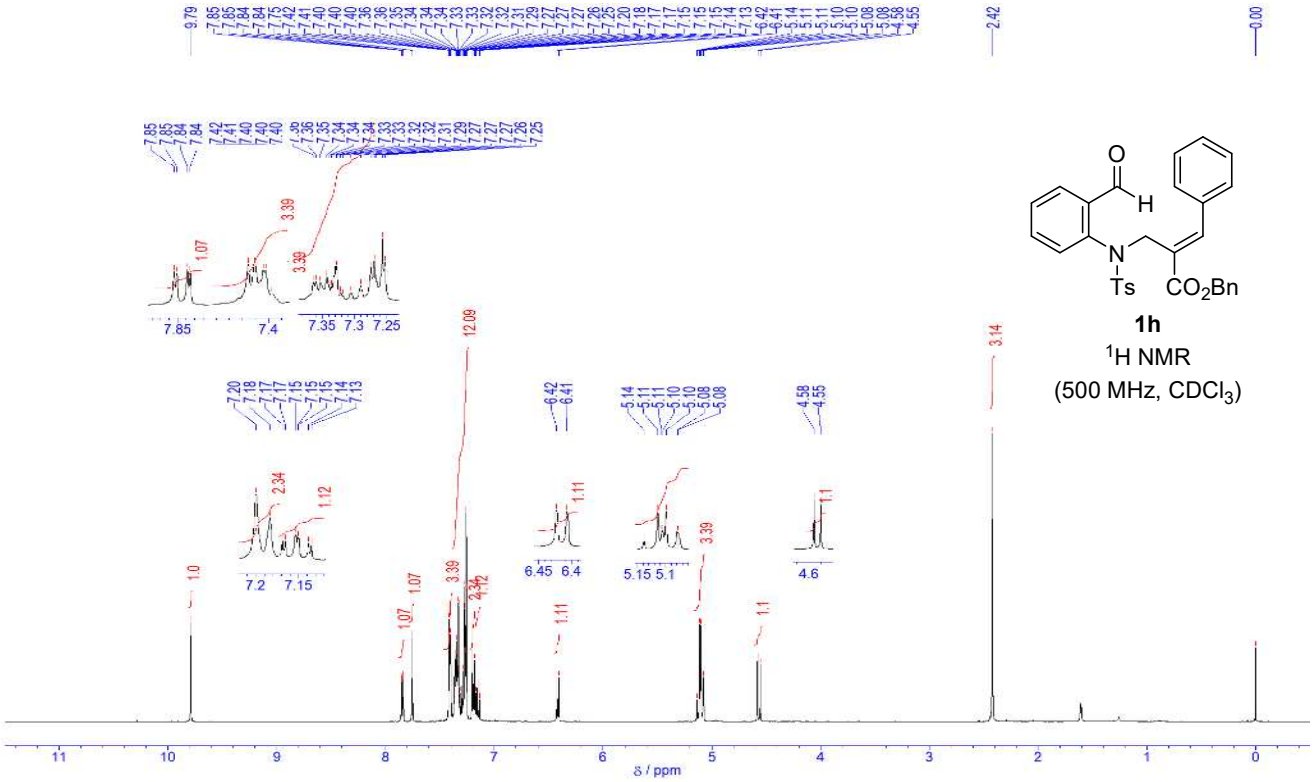


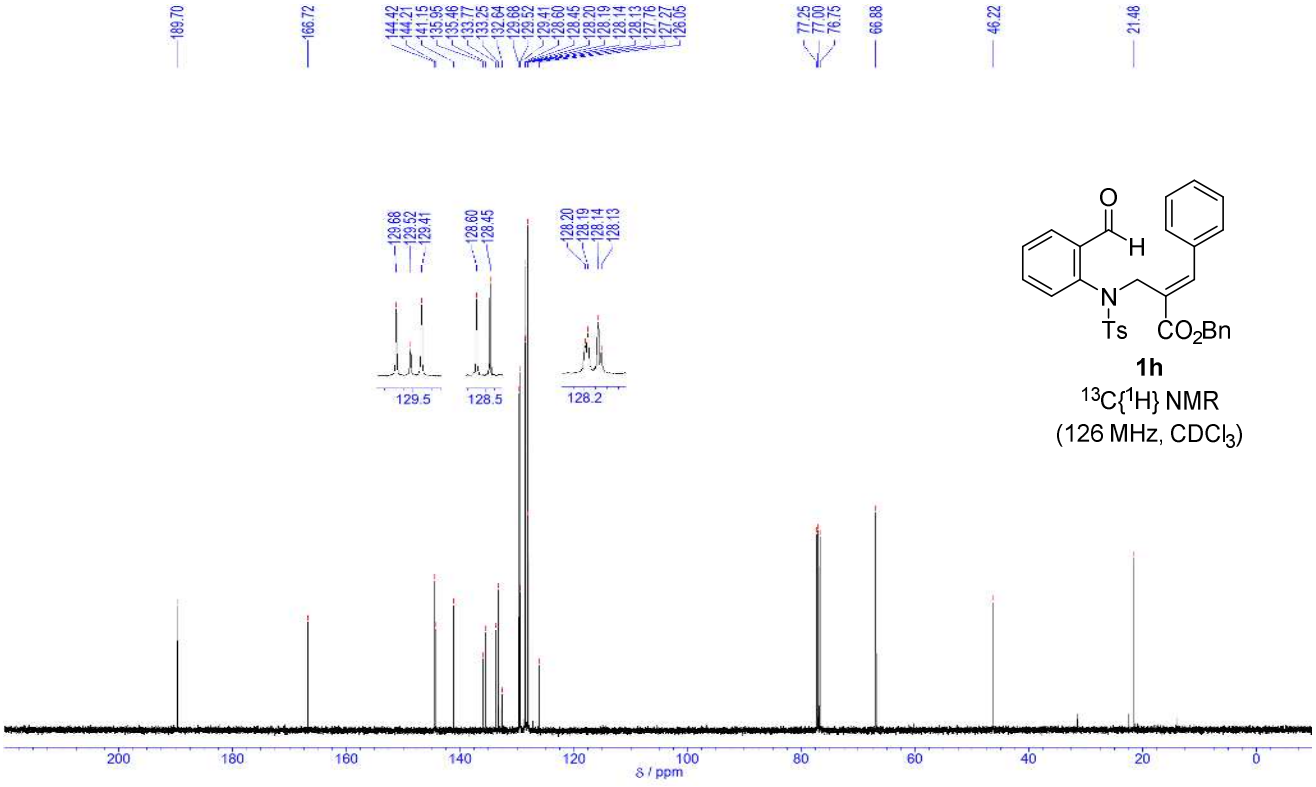


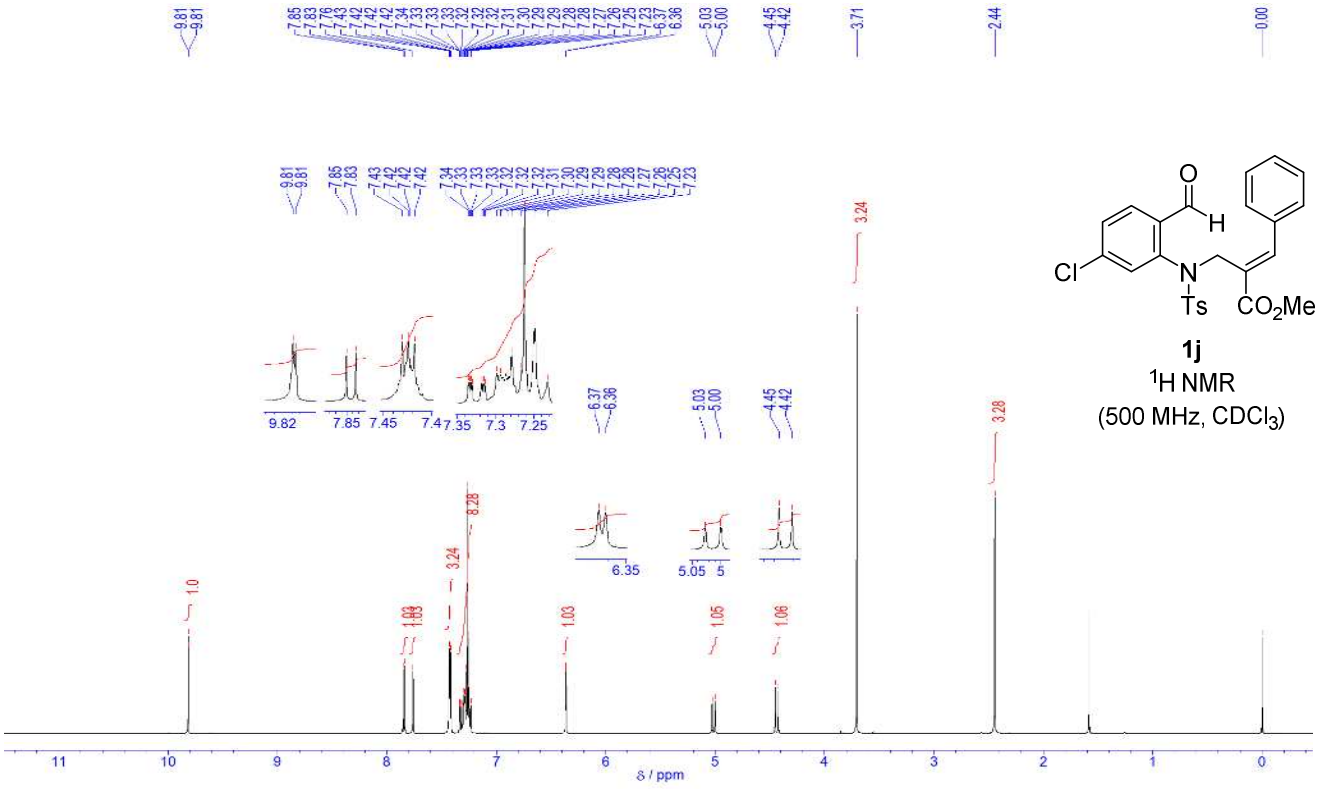
1g
^{1}H NMR
(500 MHz, $CDCl_3$)

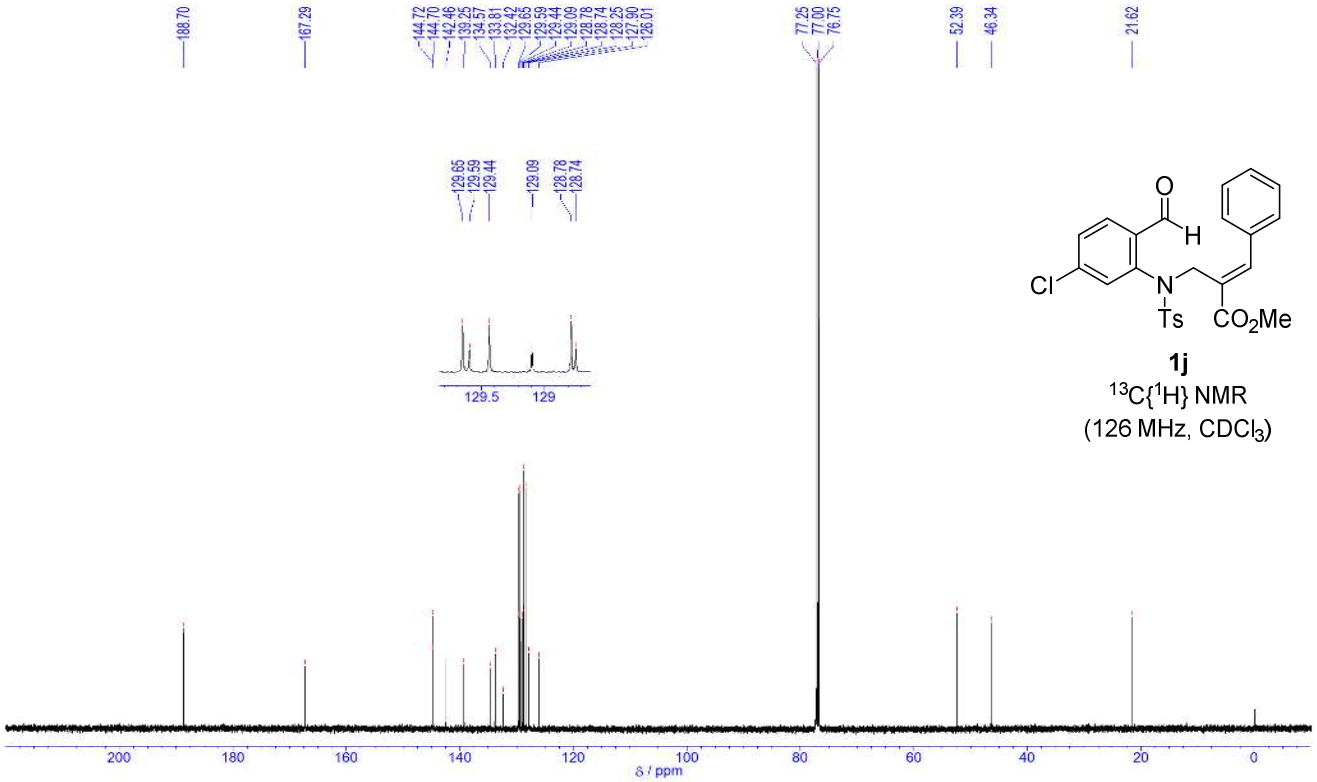


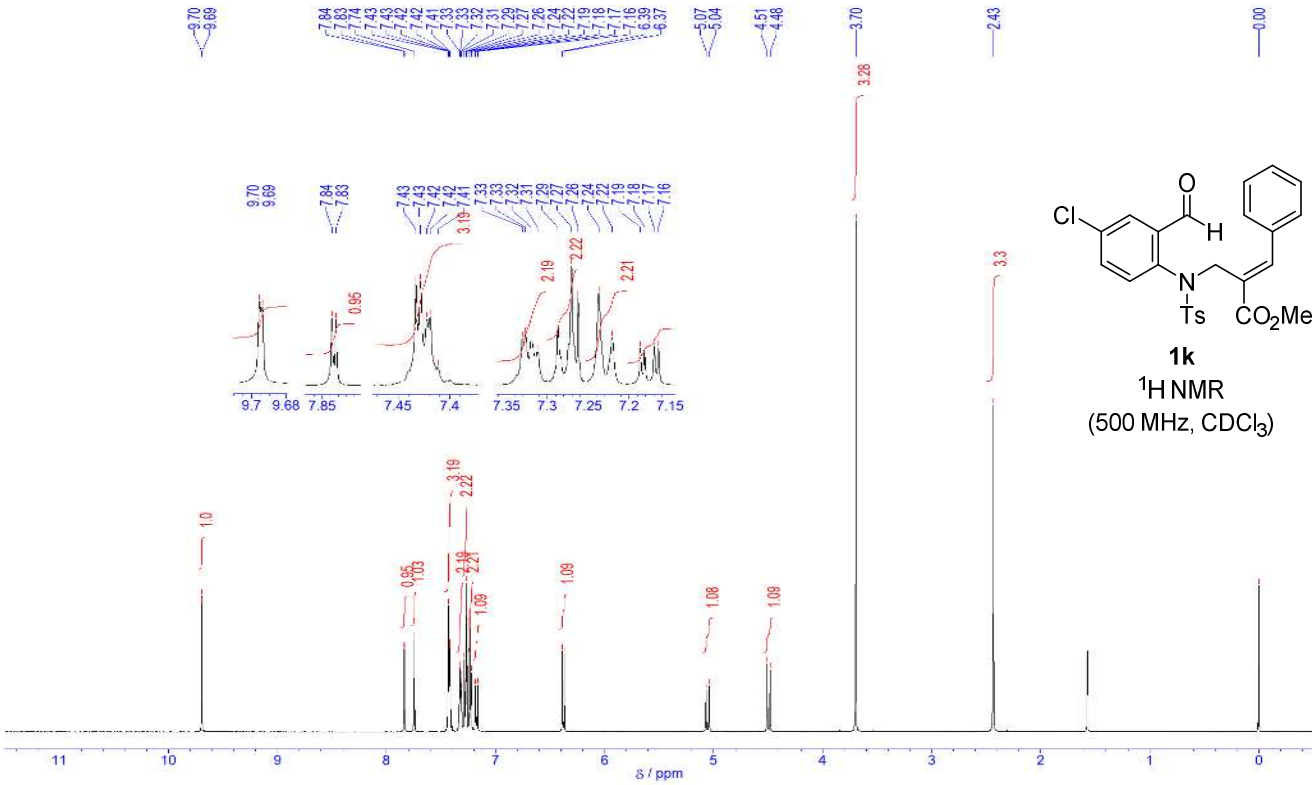
1g
$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR
(126 MHz, $CDCl_3$)

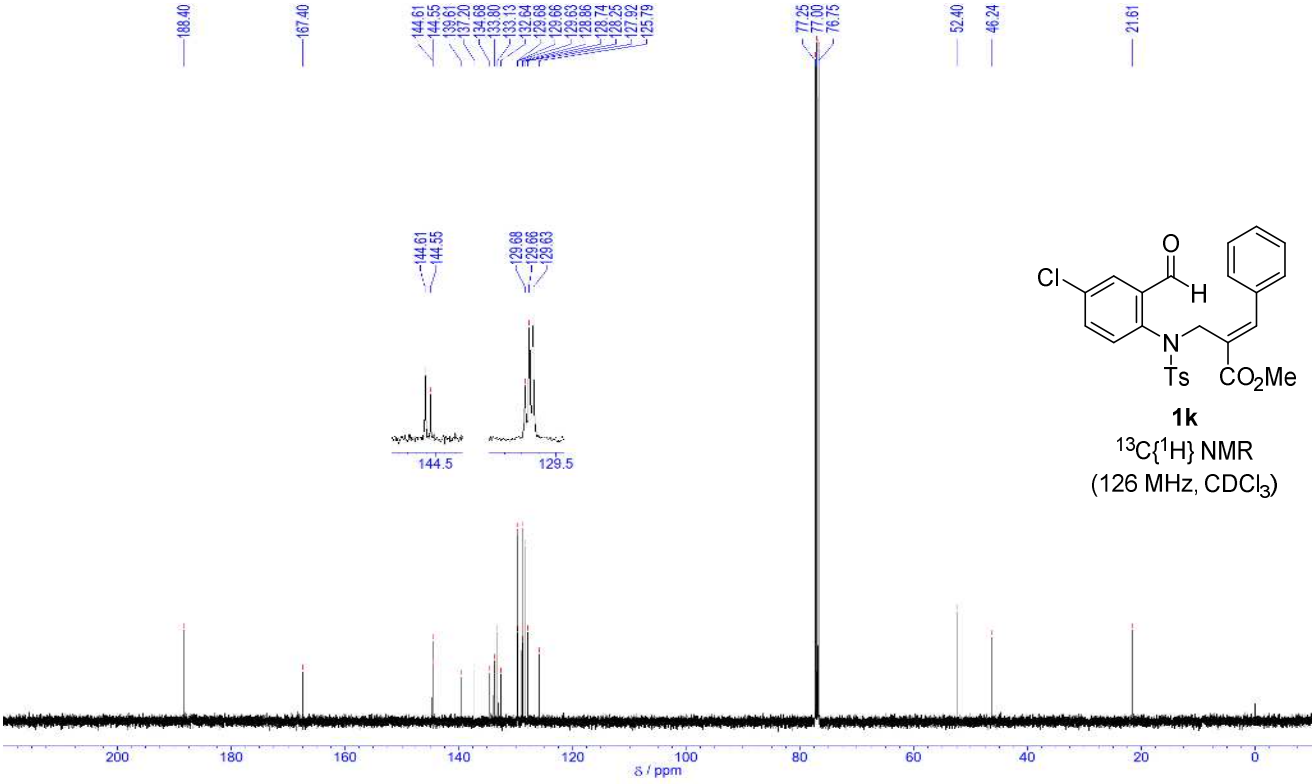

O
H
N
Ts
CO2Bn
1h
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm

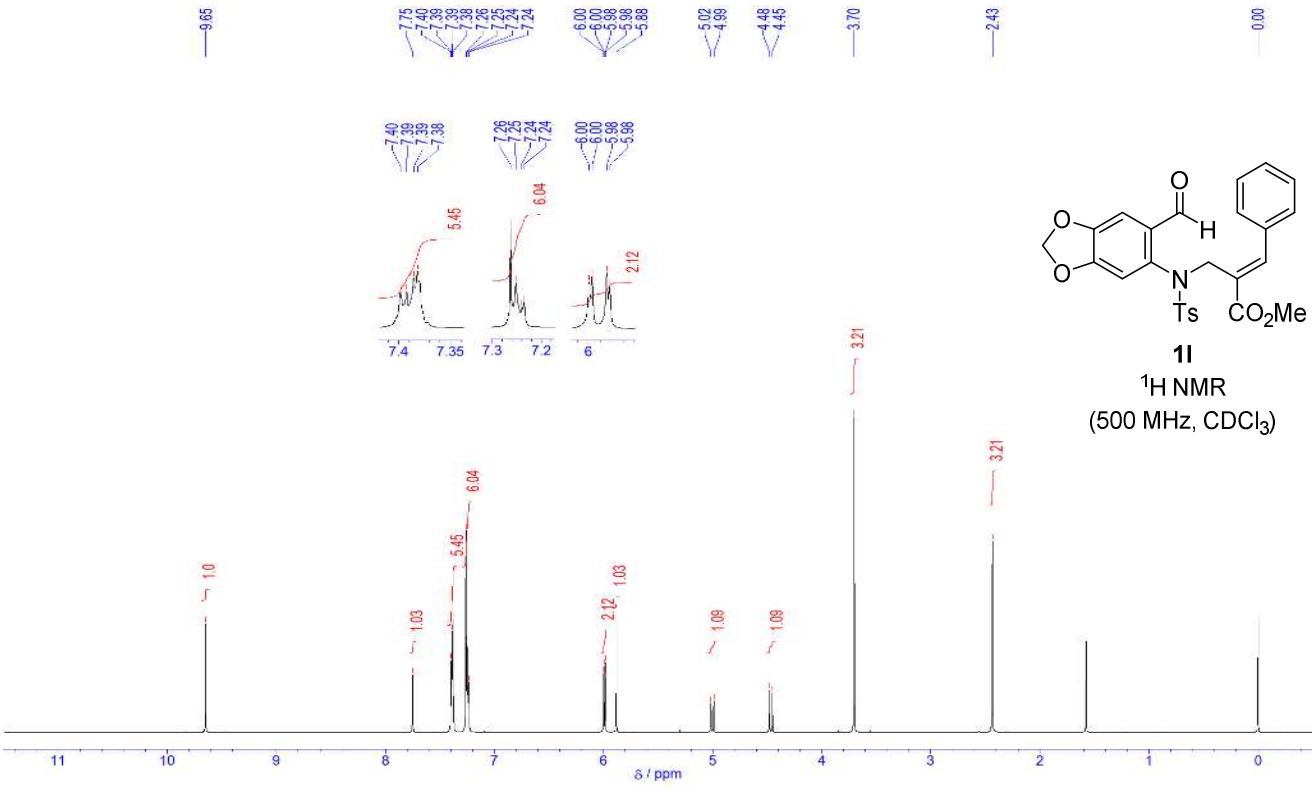

O
H
N
Ts
CO2Bn
1h
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm


1j
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm


1j
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm


Cl
O
H
N
Ts
CO2Me
1k
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm

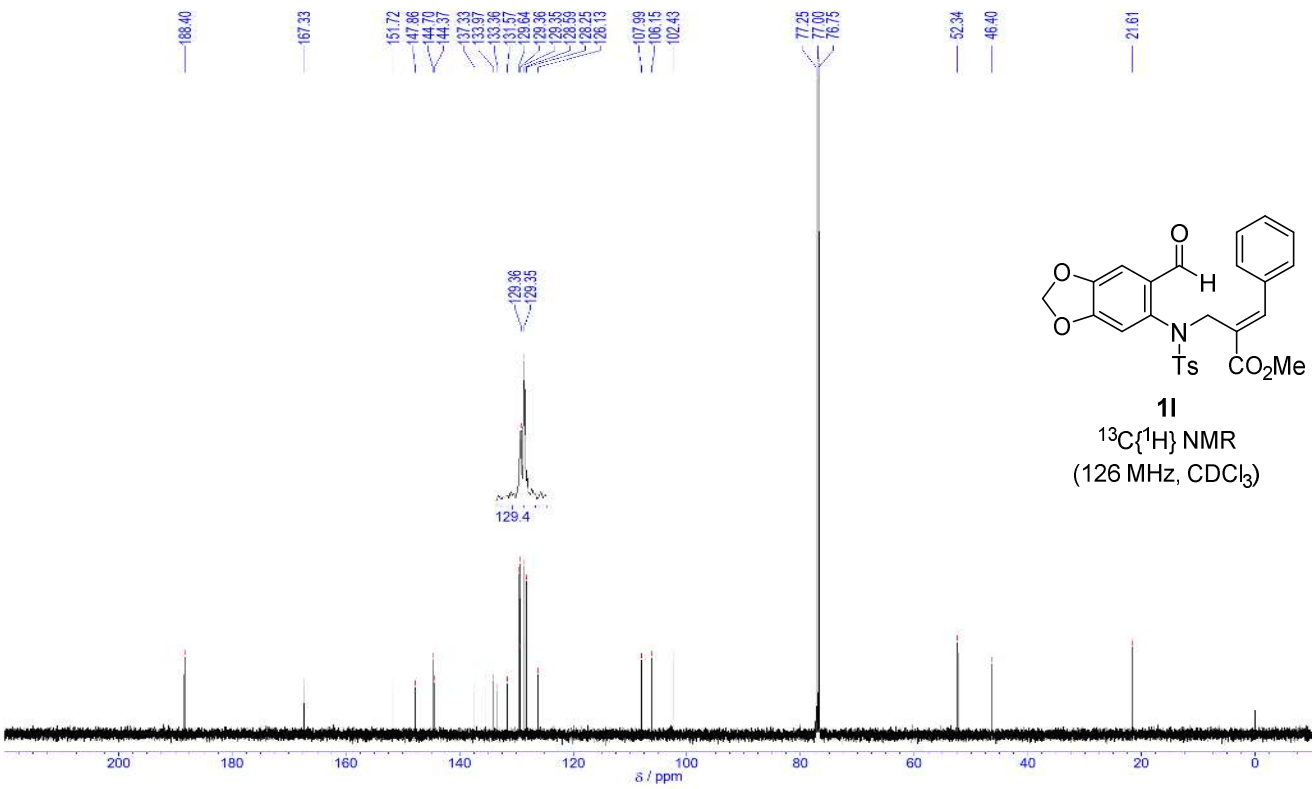

Cl
O
H
N
Ts
CO2Me
1k
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm



1l

^{1}H NMR

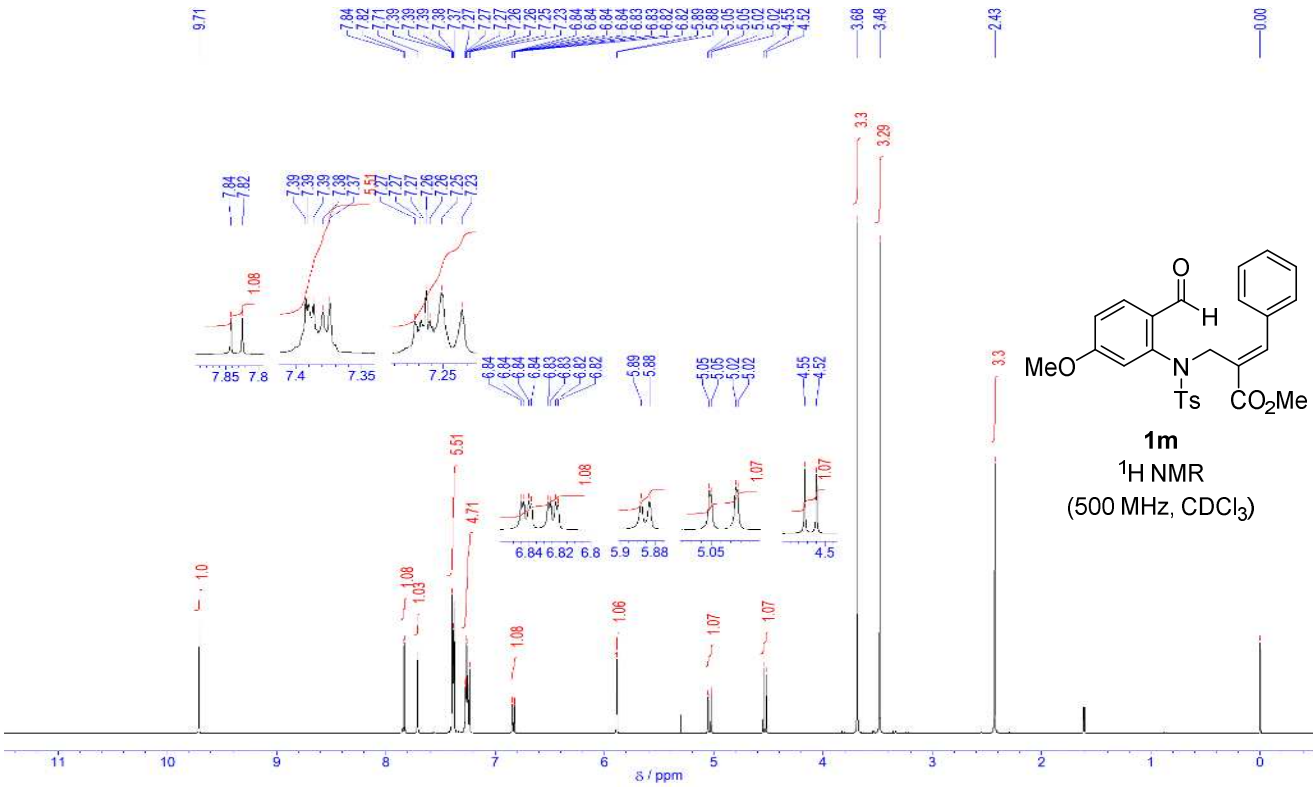
(500 MHz, $CDCl_3$)

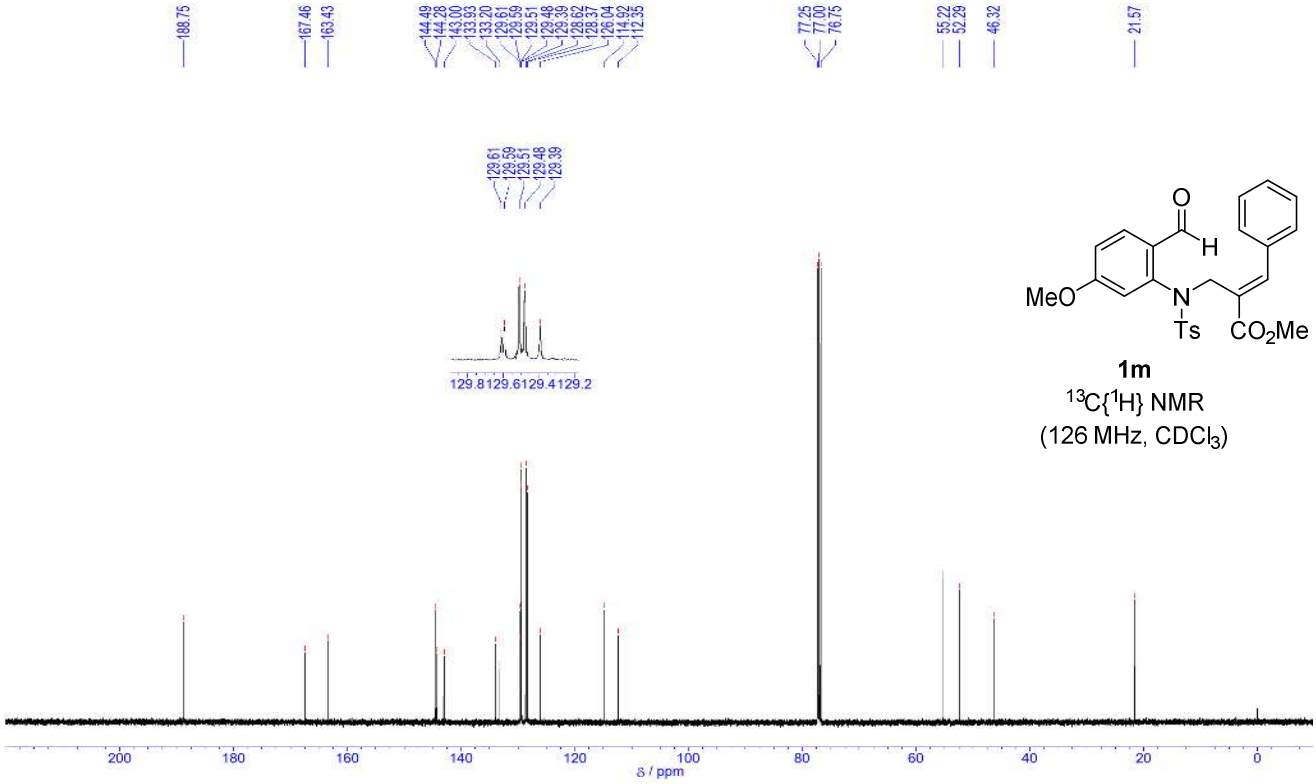


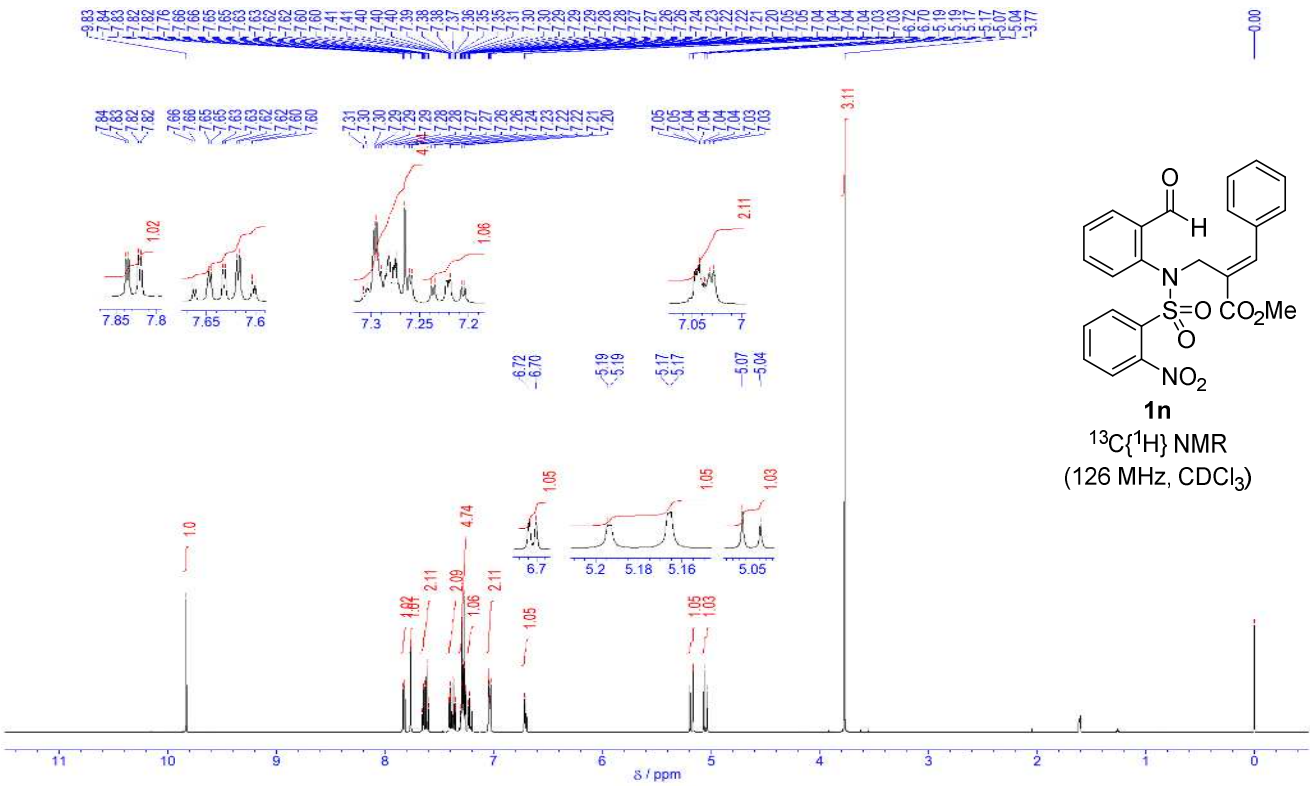
1l

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR

(126 MHz, $CDCl_3$)


MeO
N
Ts
CO2Me
1m
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm

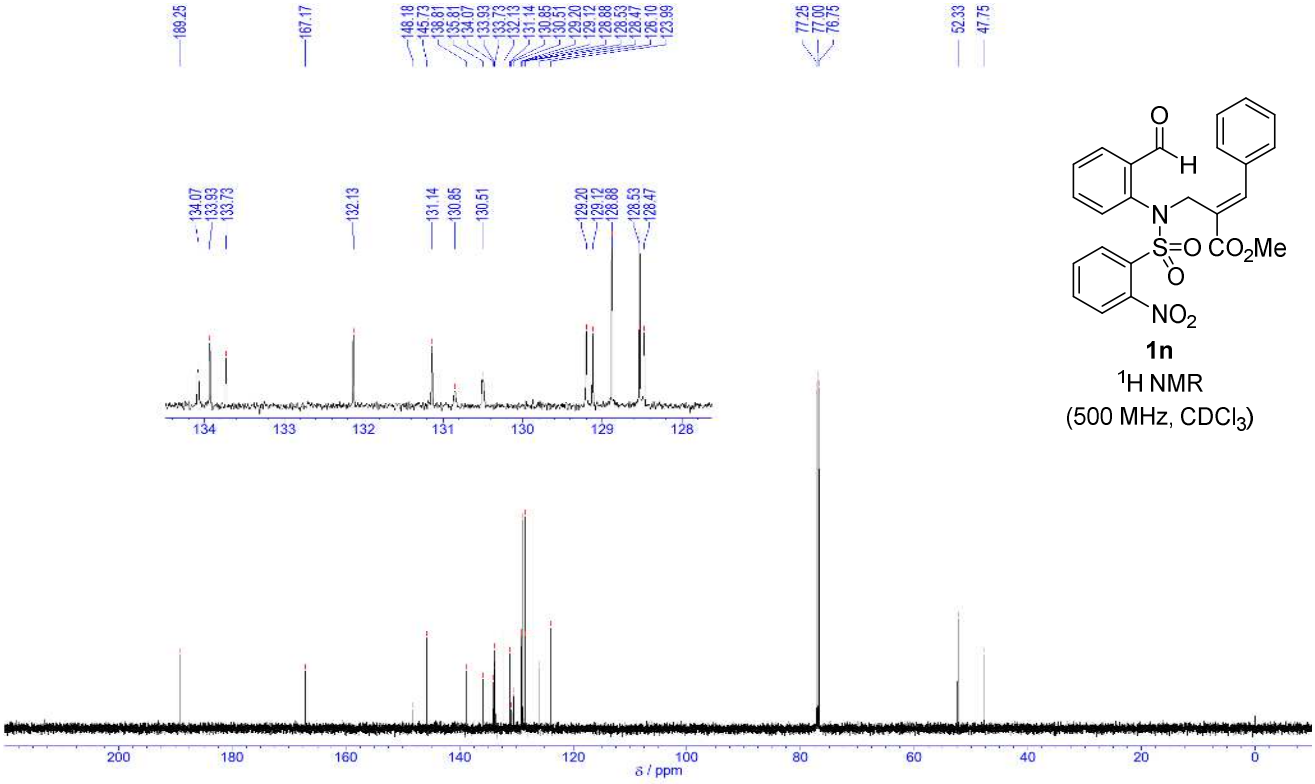

MeO
N
Ts
CO2Me
1m
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm



1n

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR

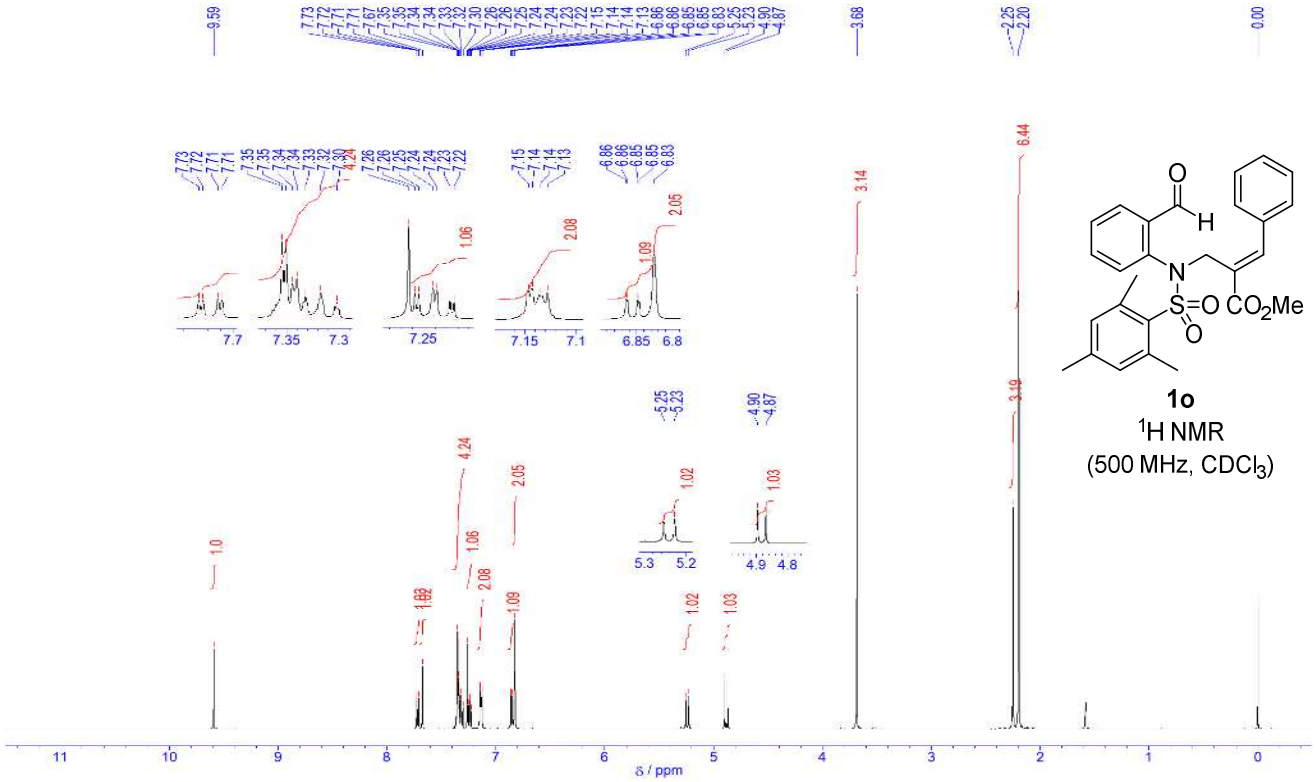
(126 MHz, $CDCl_3$)

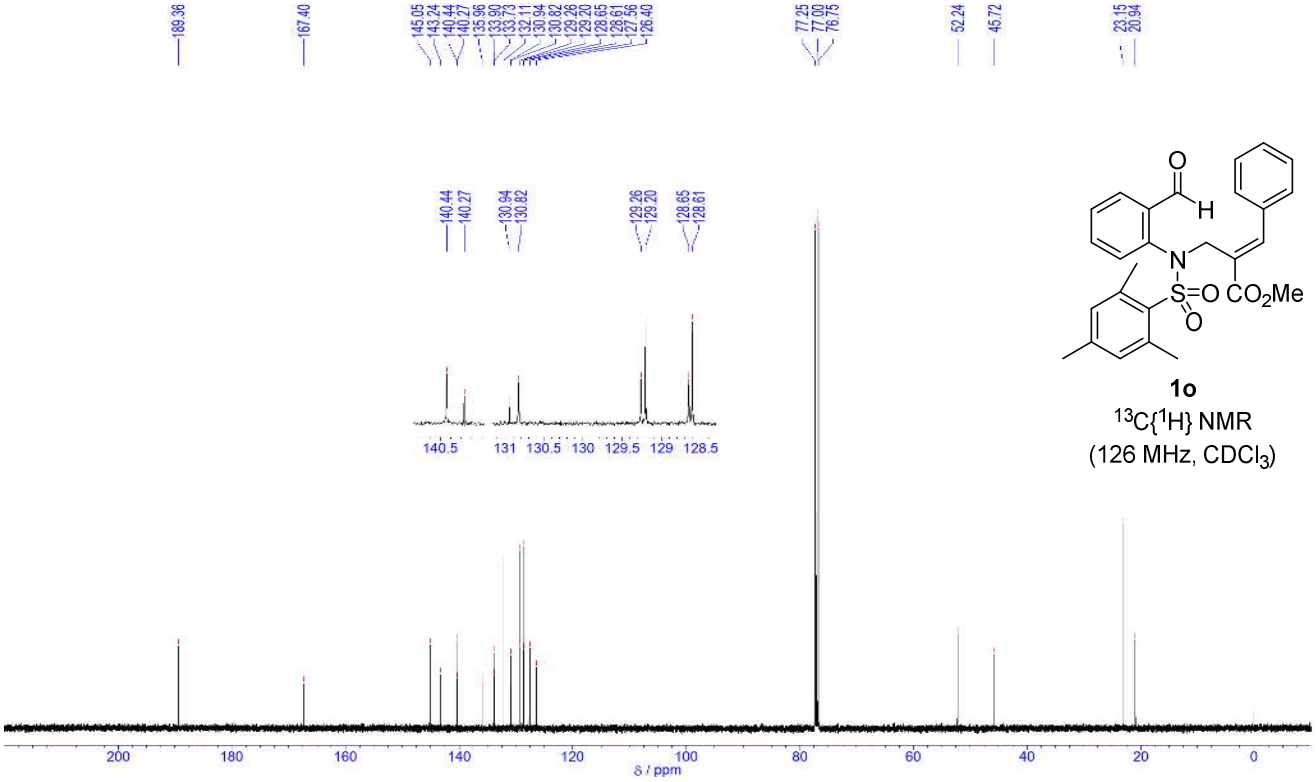


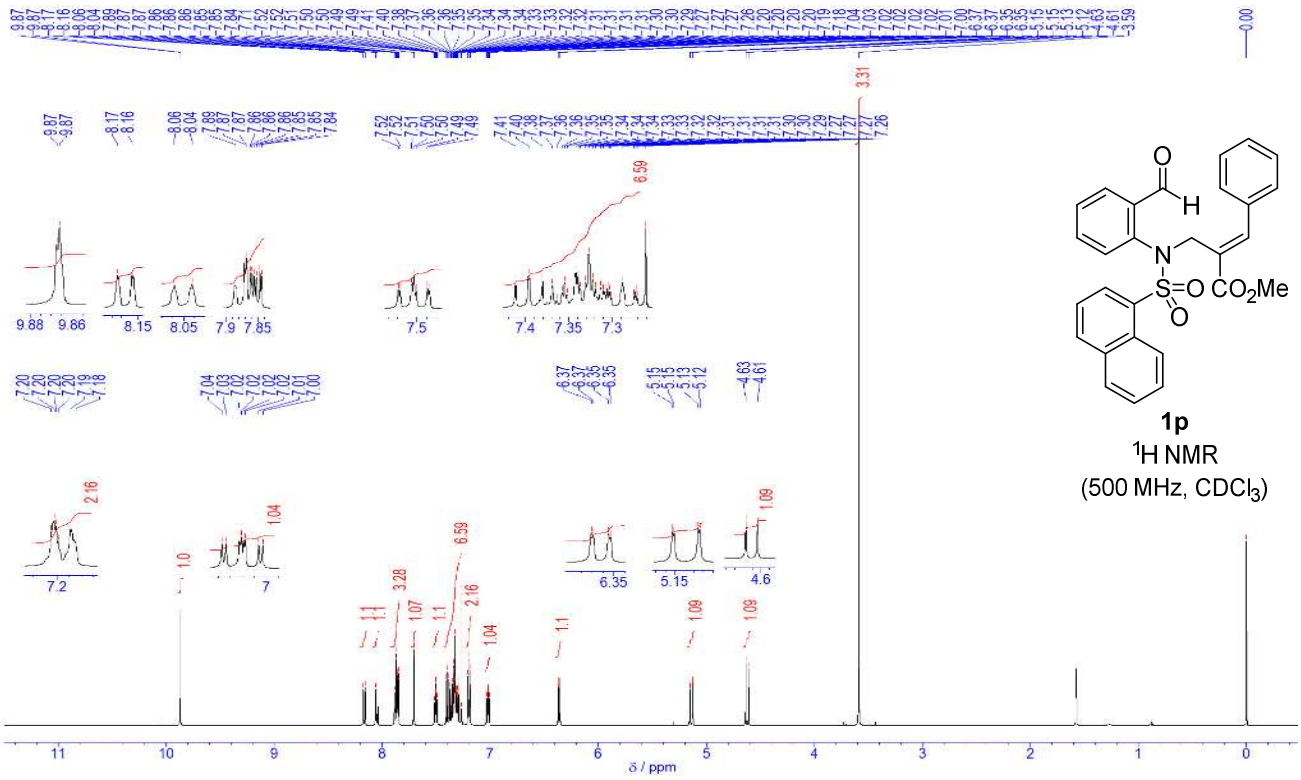
1n

^{1}H NMR

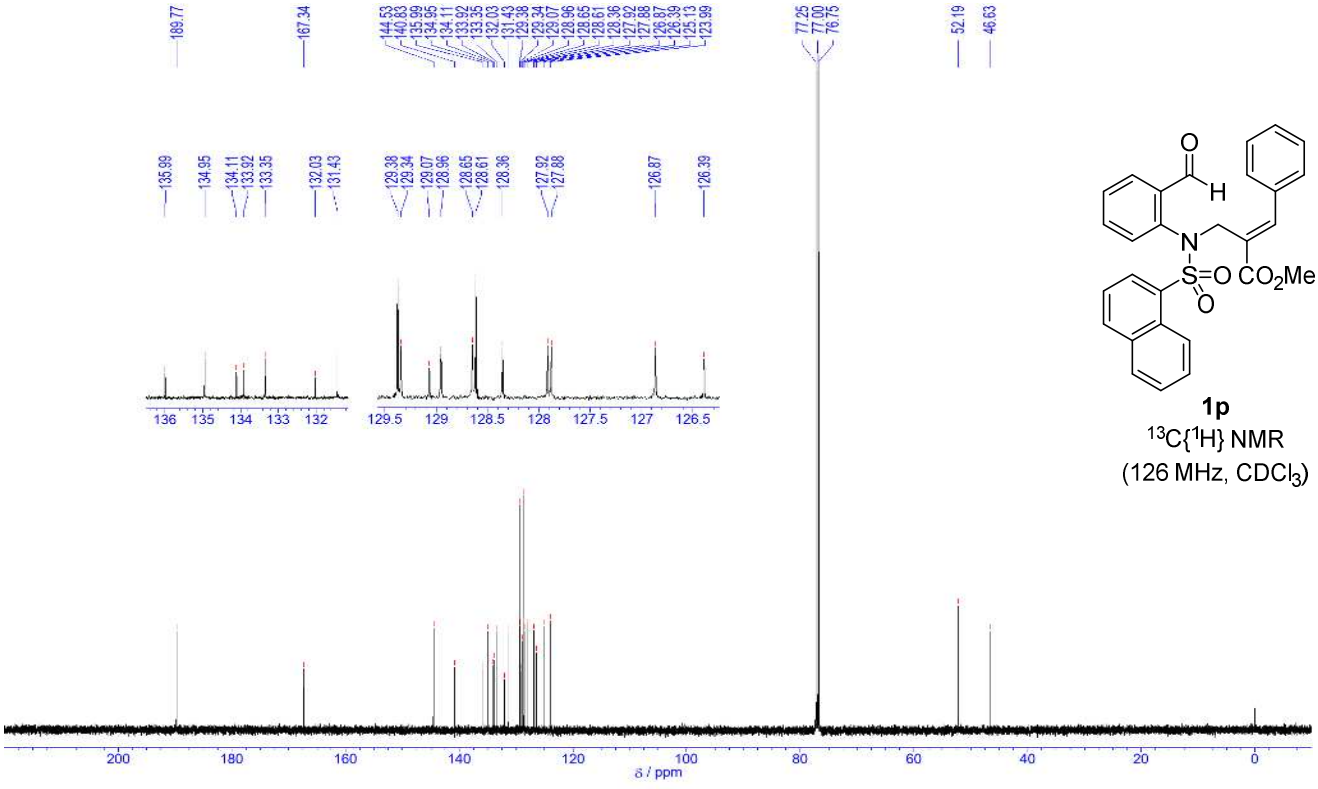
(500 MHz, $CDCl_3$)


1o
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm


1o
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm

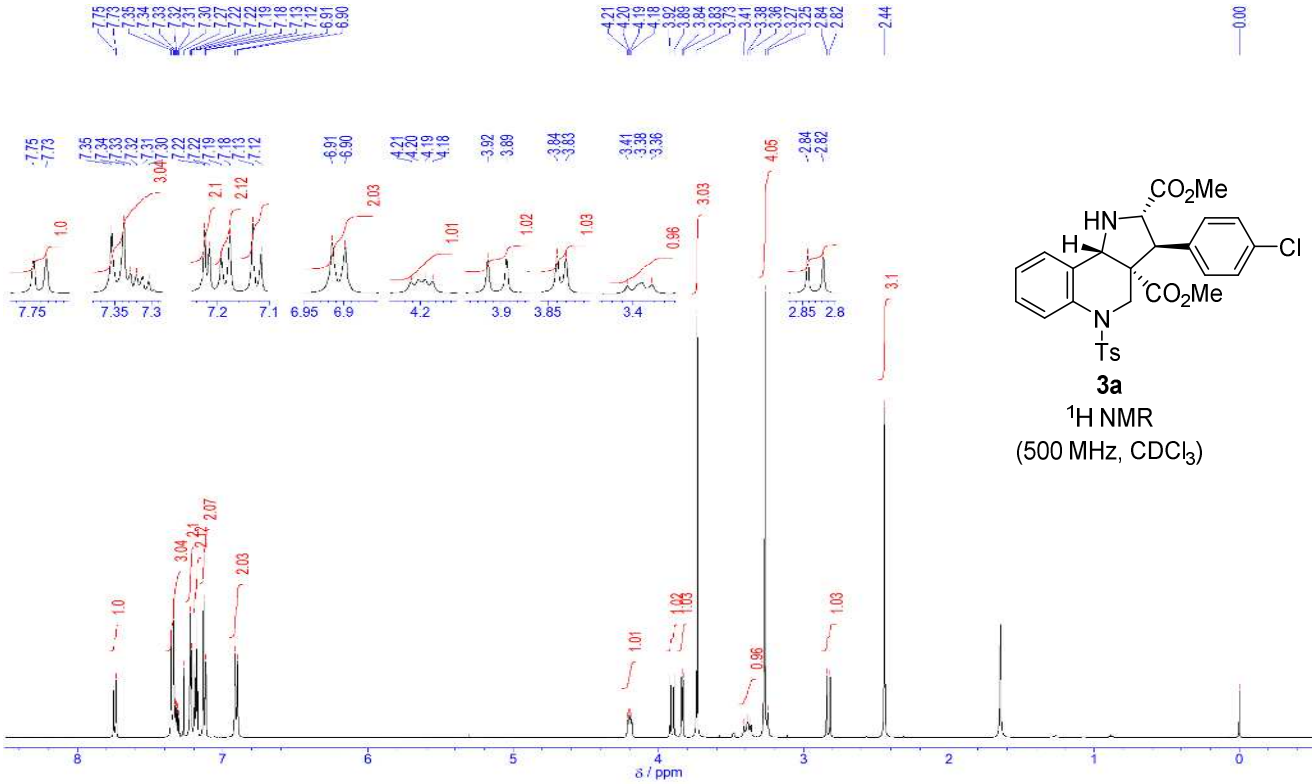


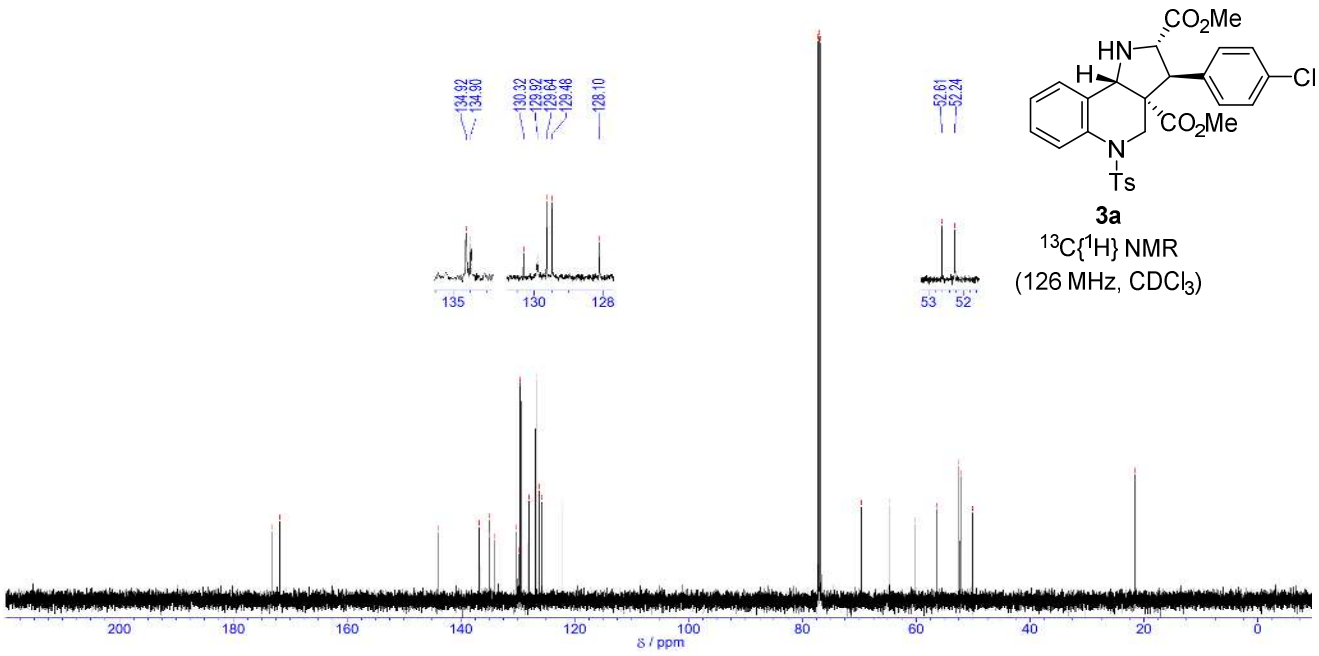
1p
^{1}H NMR
(500 MHz, $CDCl_3$)

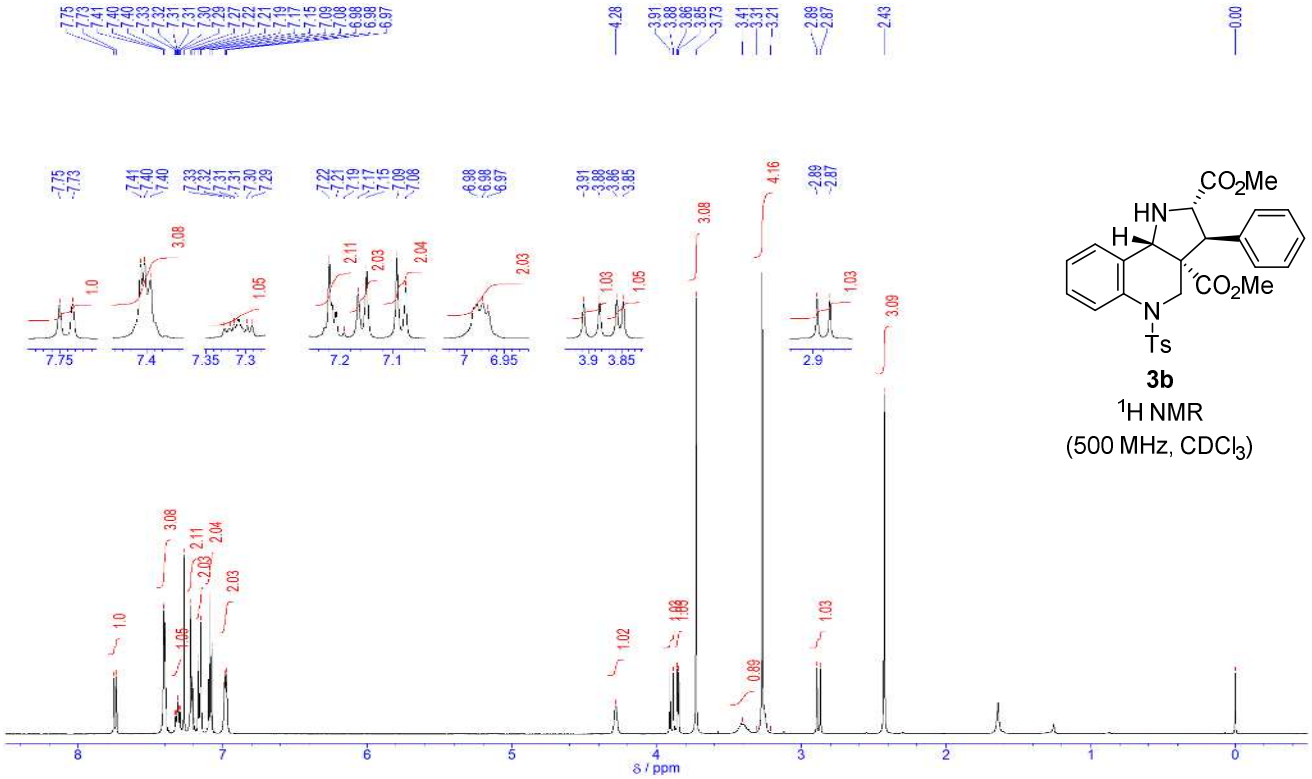


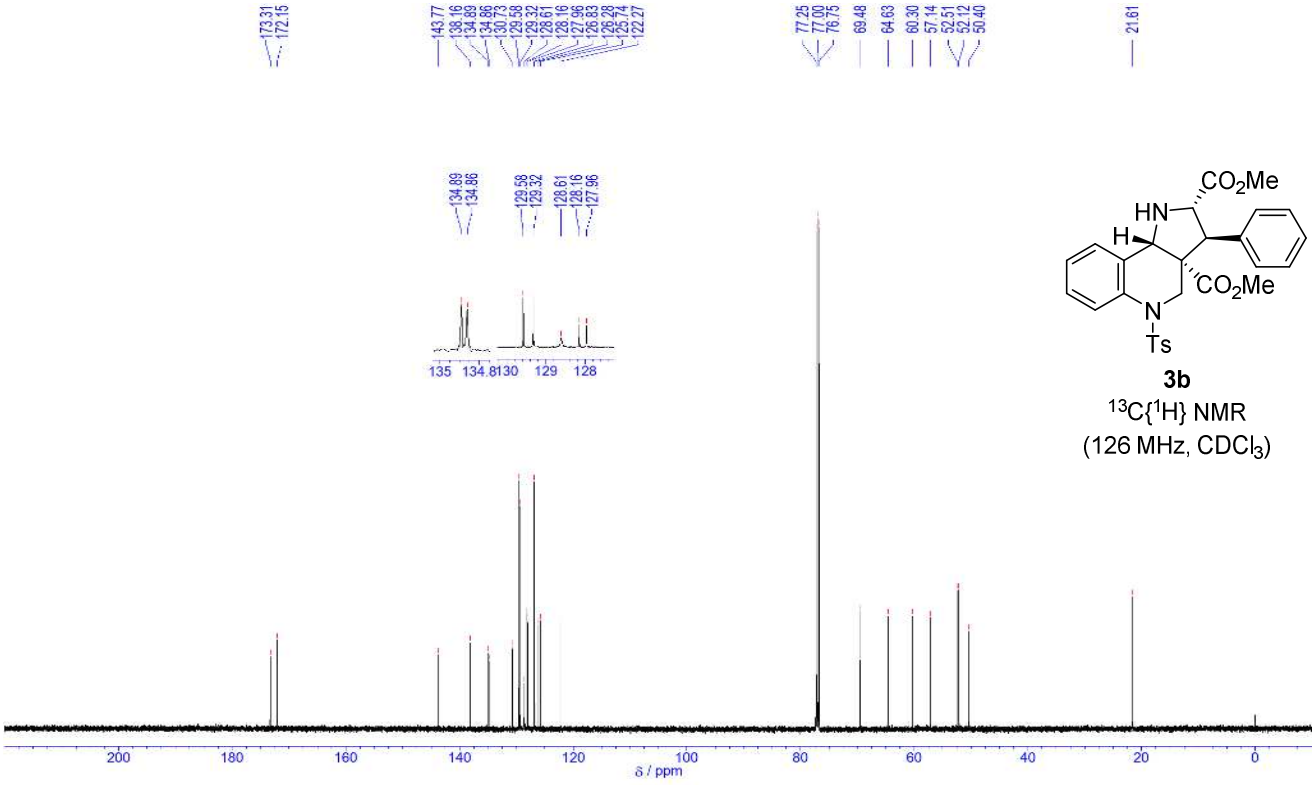
1p
$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR
(126 MHz, $CDCl_3$)

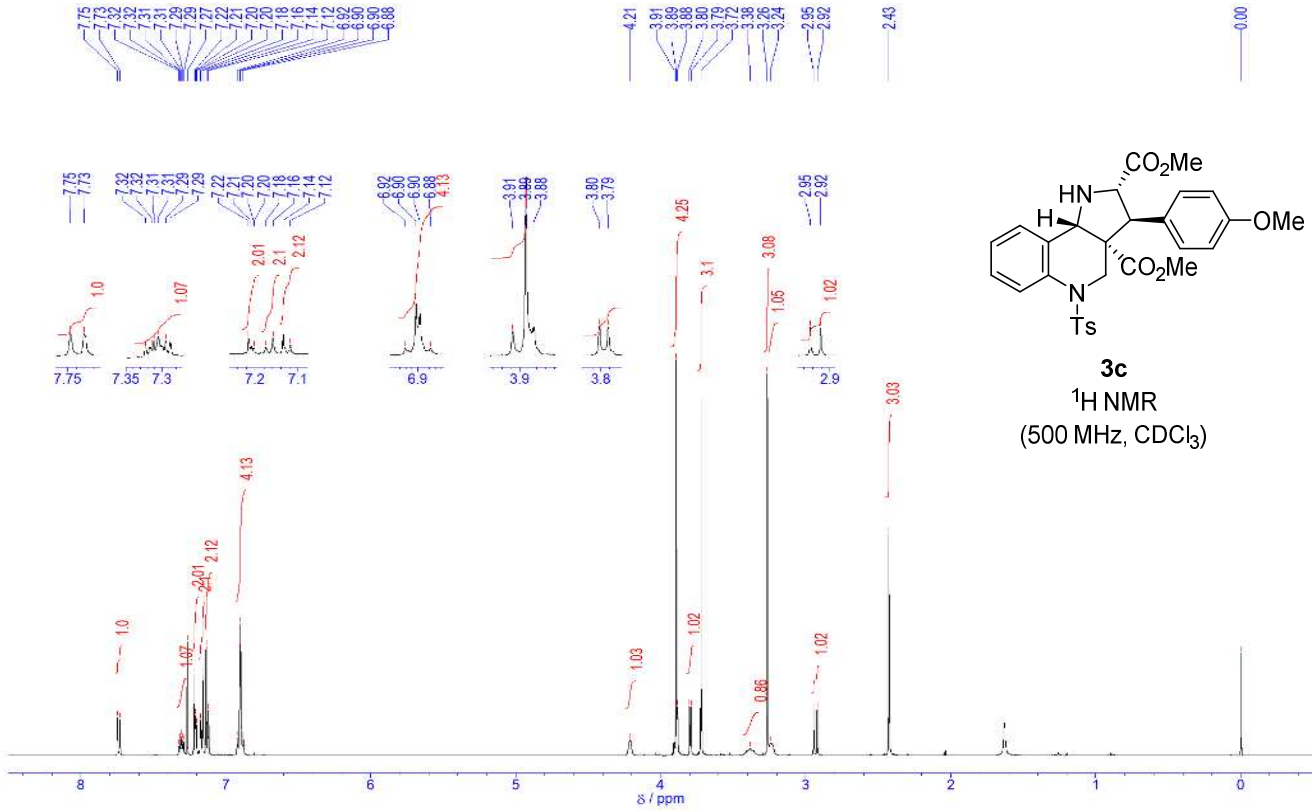
[3+2] cycloadducts **3**






CO2Me
HN
H
CO2Me
N
Ts
3b
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm

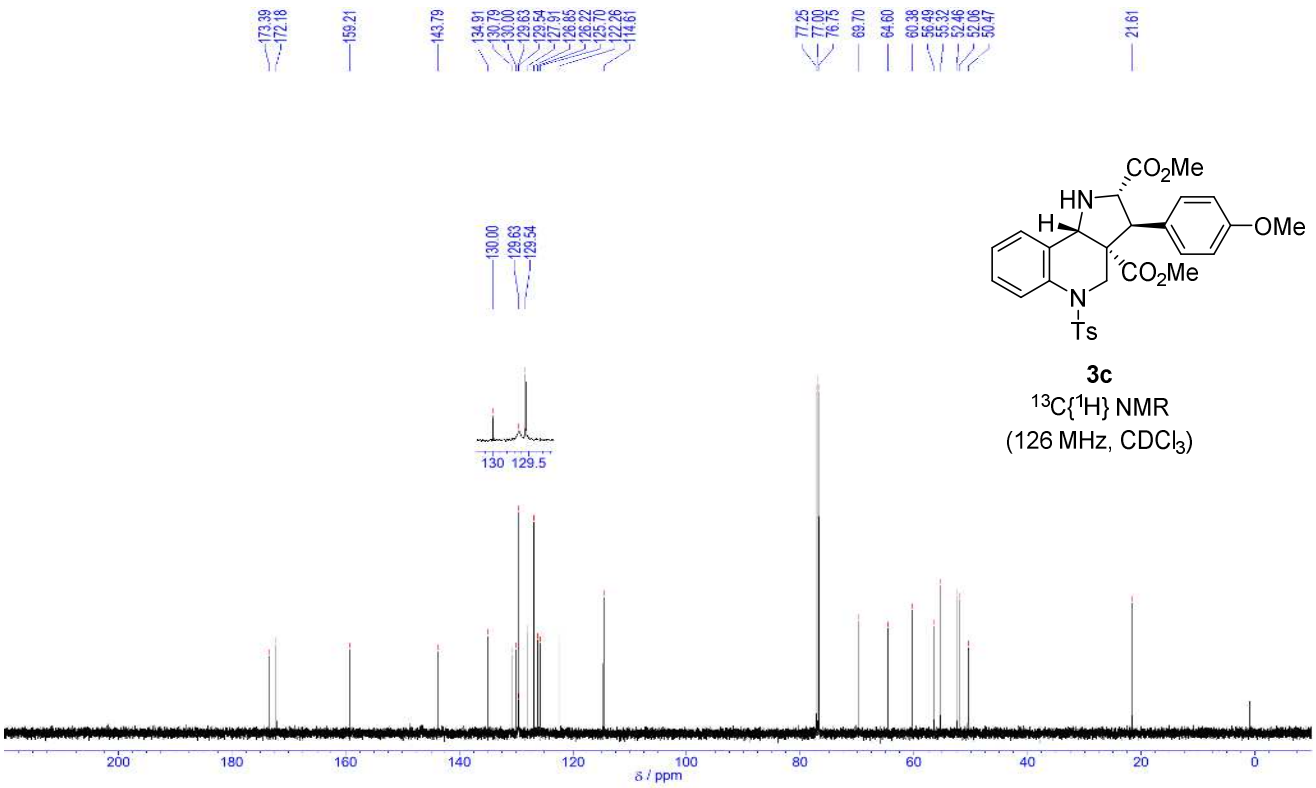

CO2Me
HN
H
CO2Me
N
Ts
3b
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm



3c

^{1}H NMR

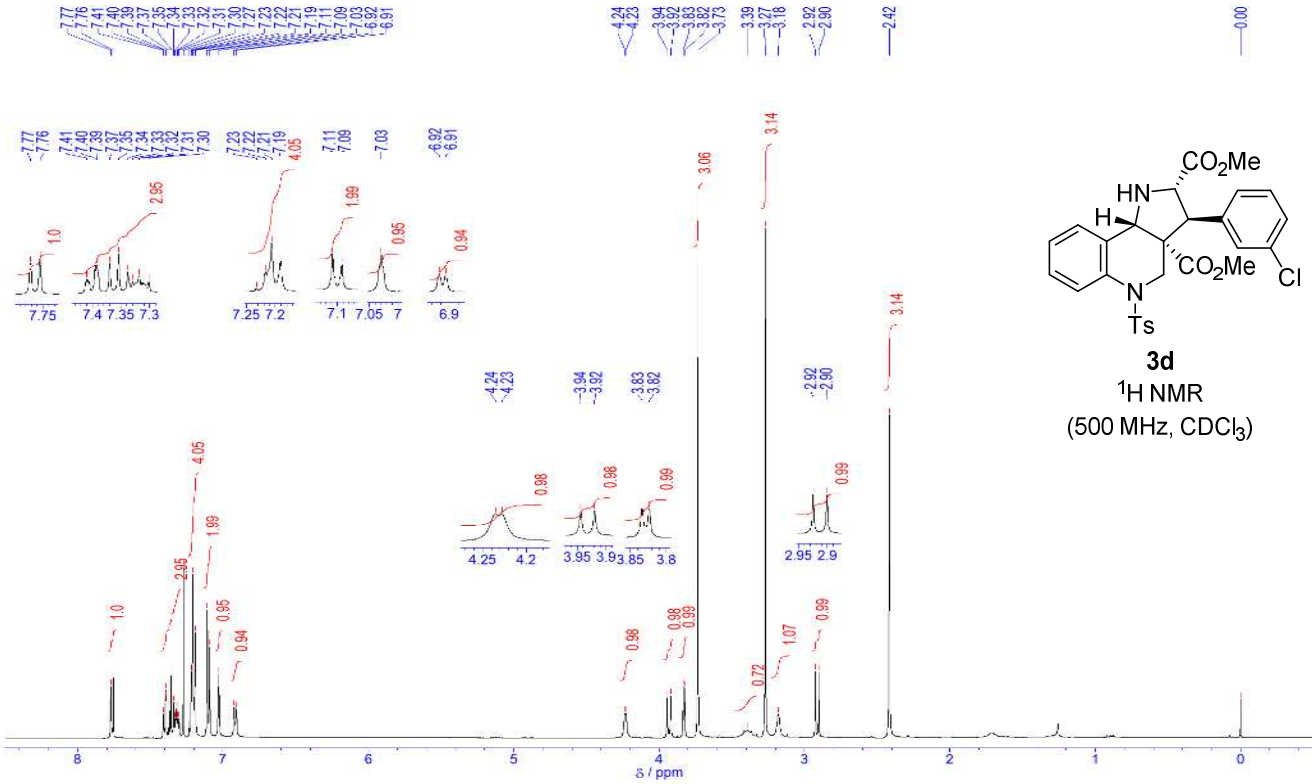
(500 MHz, $CDCl_3$)

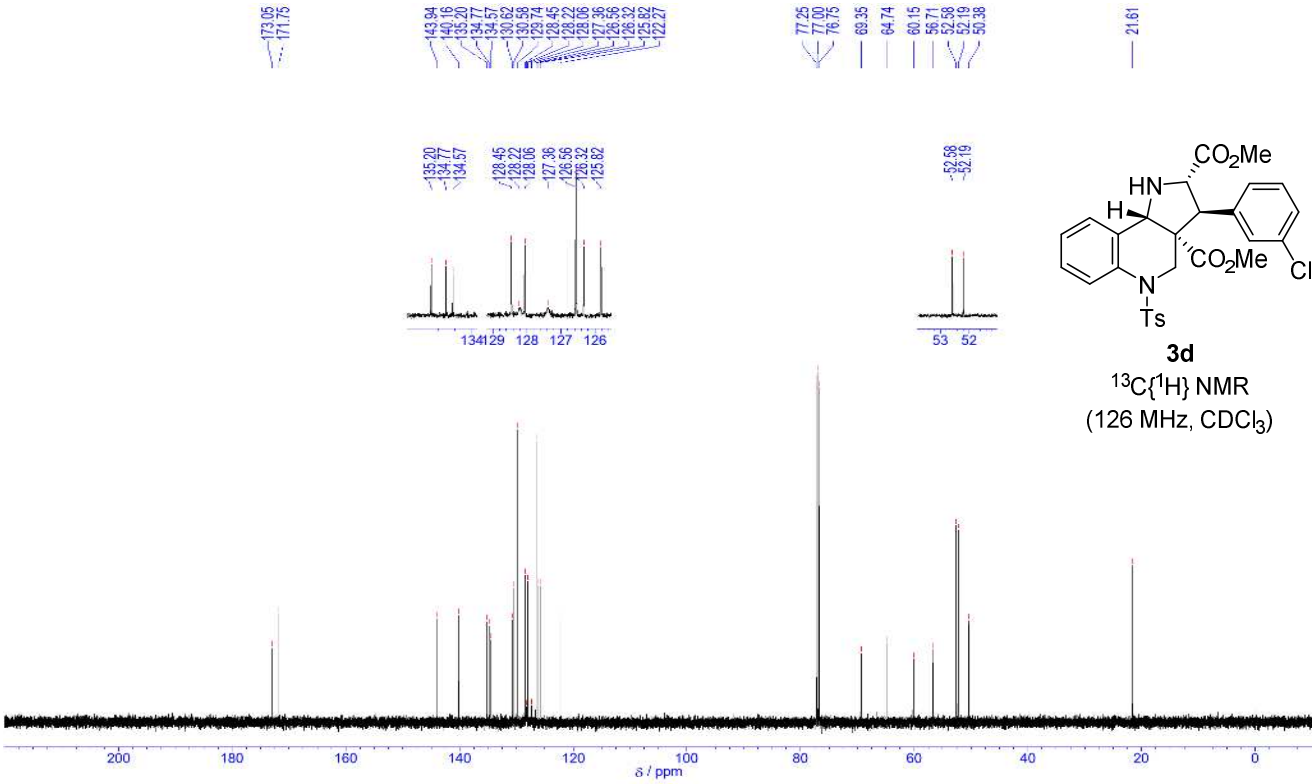


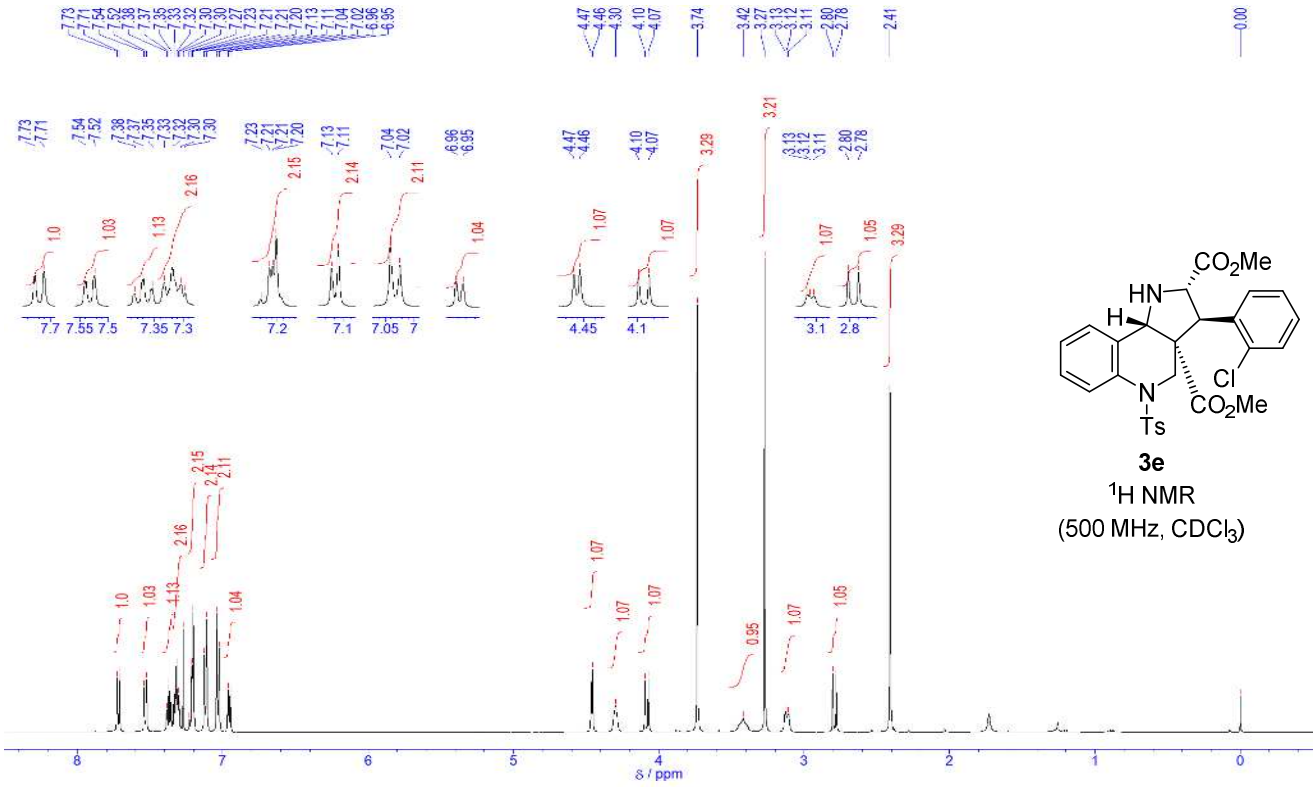
3c

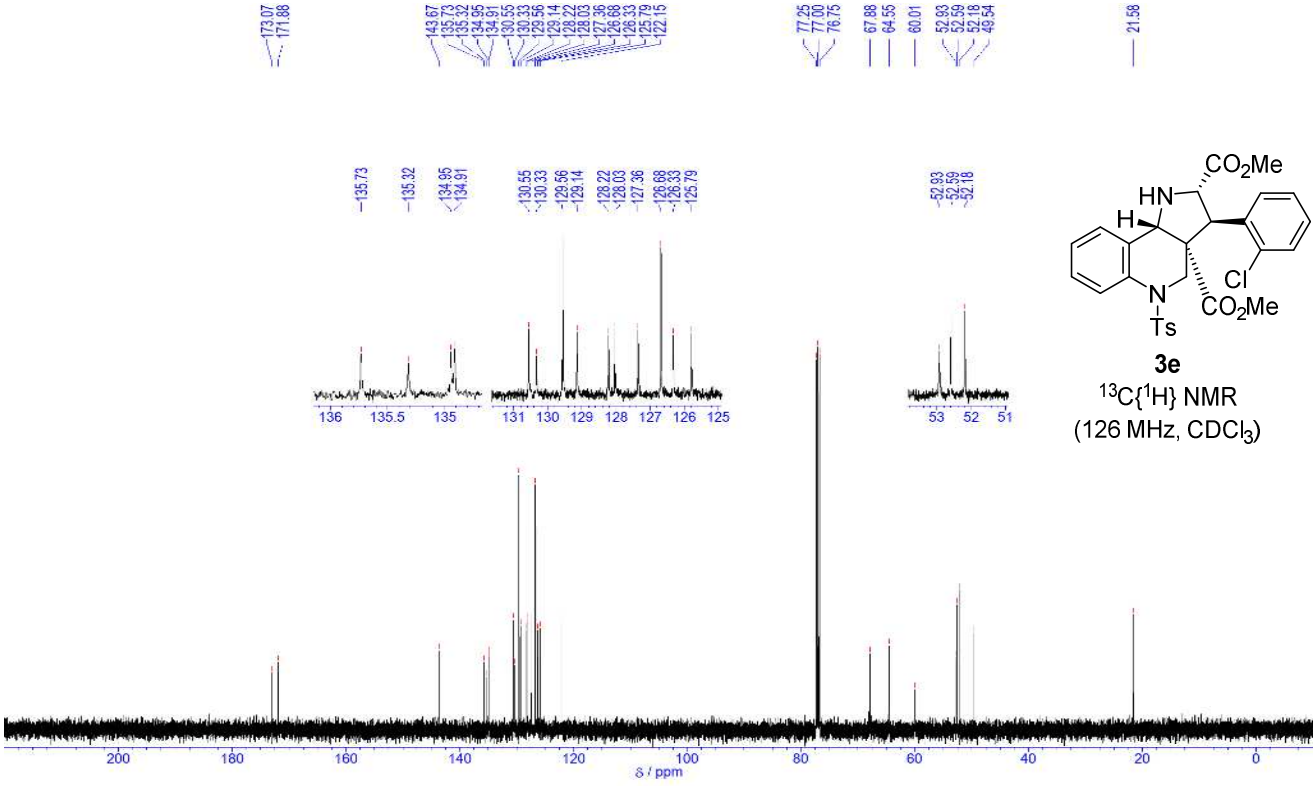
$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR

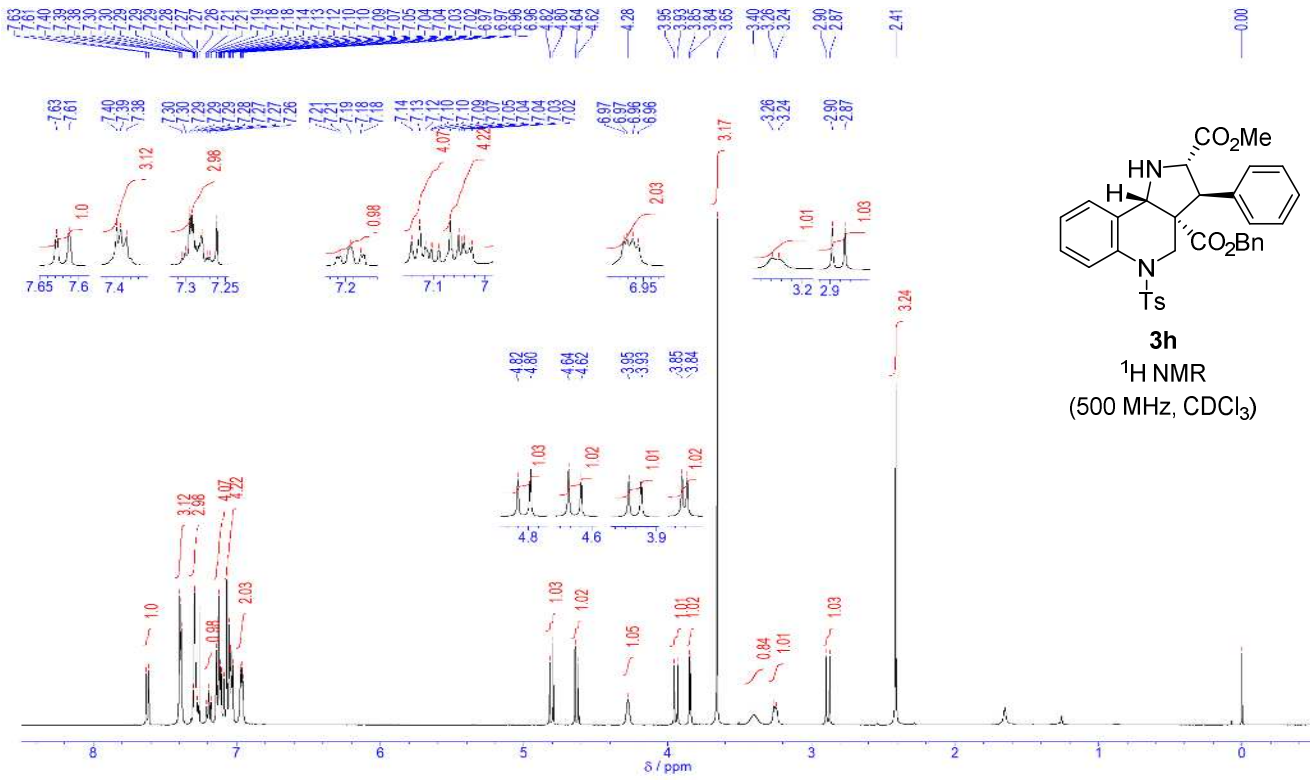
(126 MHz, $CDCl_3$)


CO2Me
HN
H
CO2Me
Cl
N
Ts
3d
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm

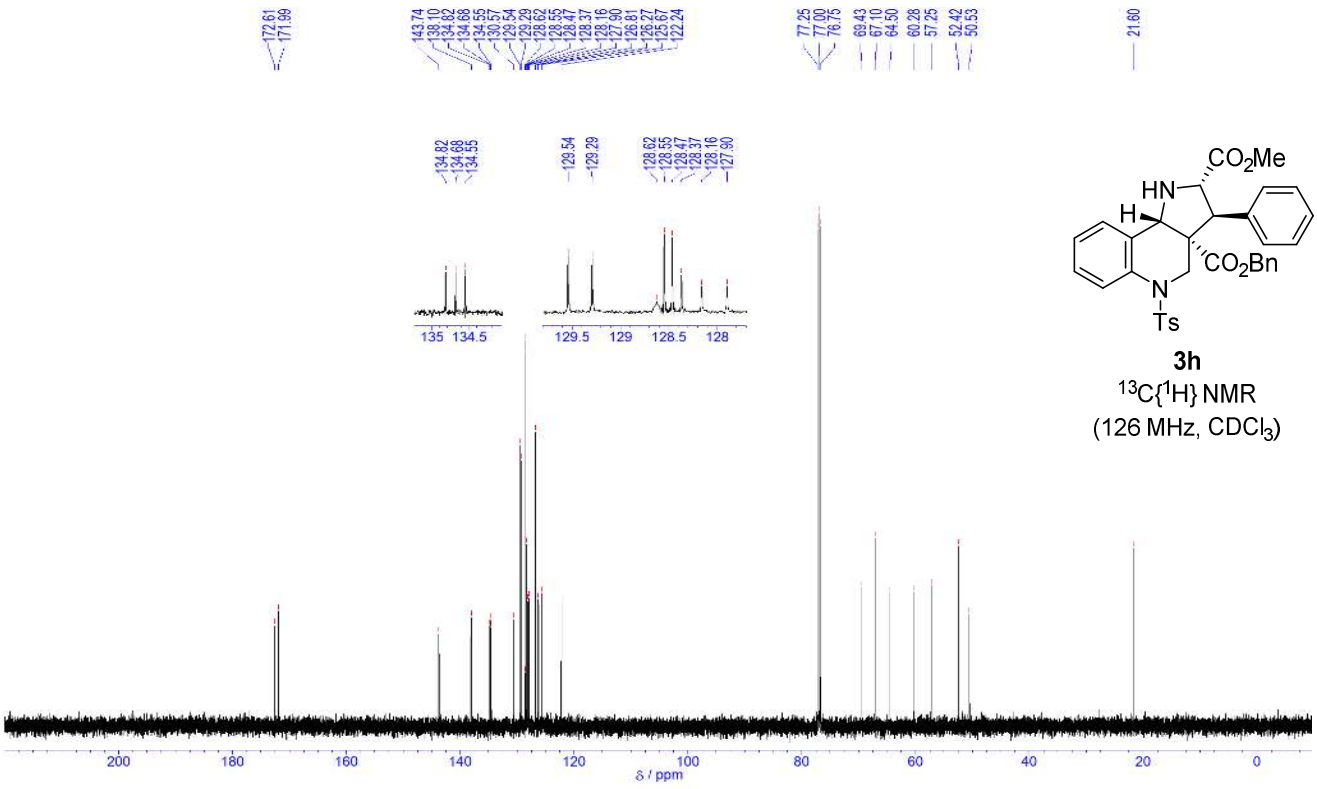

CO2Me
HN
H
CO2Me
Cl
N
Ts
3d
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm


CO2Me
HN
H
Cl
N
CO2Me
Ts
3e
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm

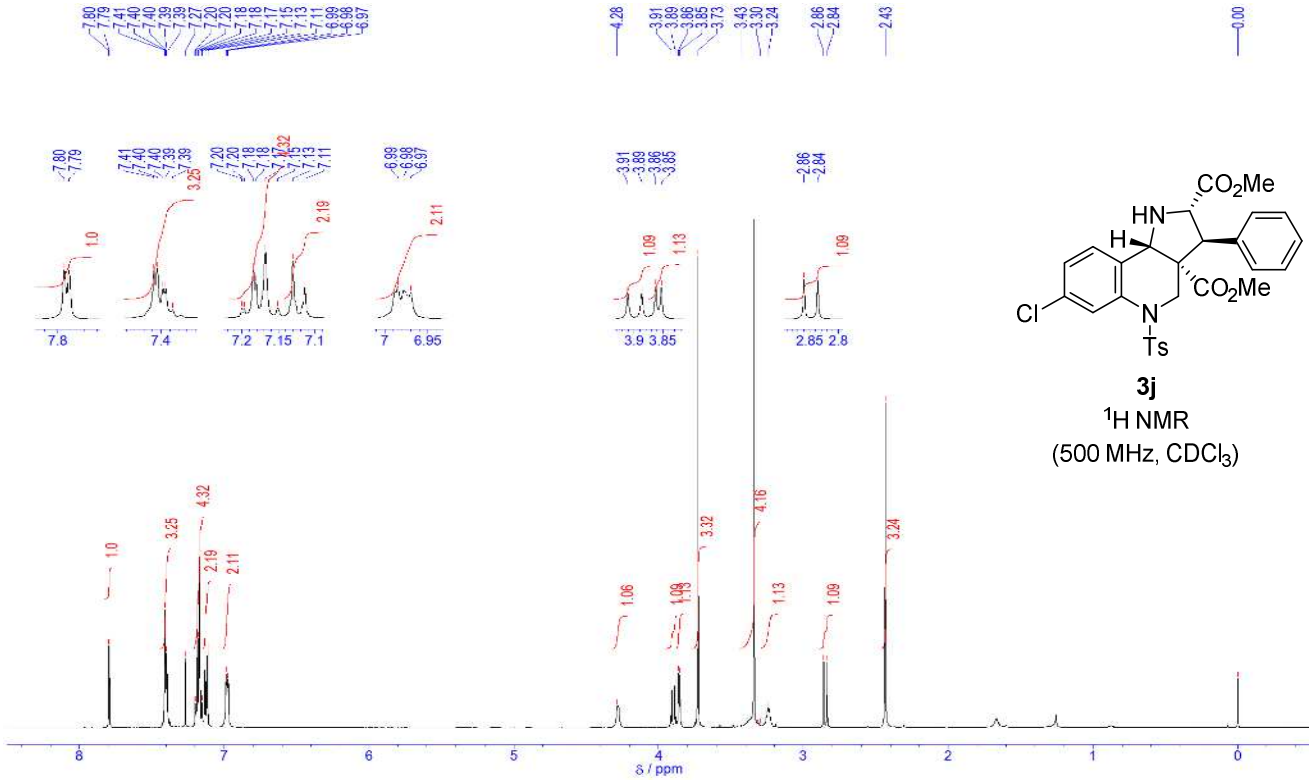

CO2Me
HN
H
Cl
N
CO2Me
Ts
3e
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm



3h
^{1}H NMR
(500 MHz, $CDCl_3$)



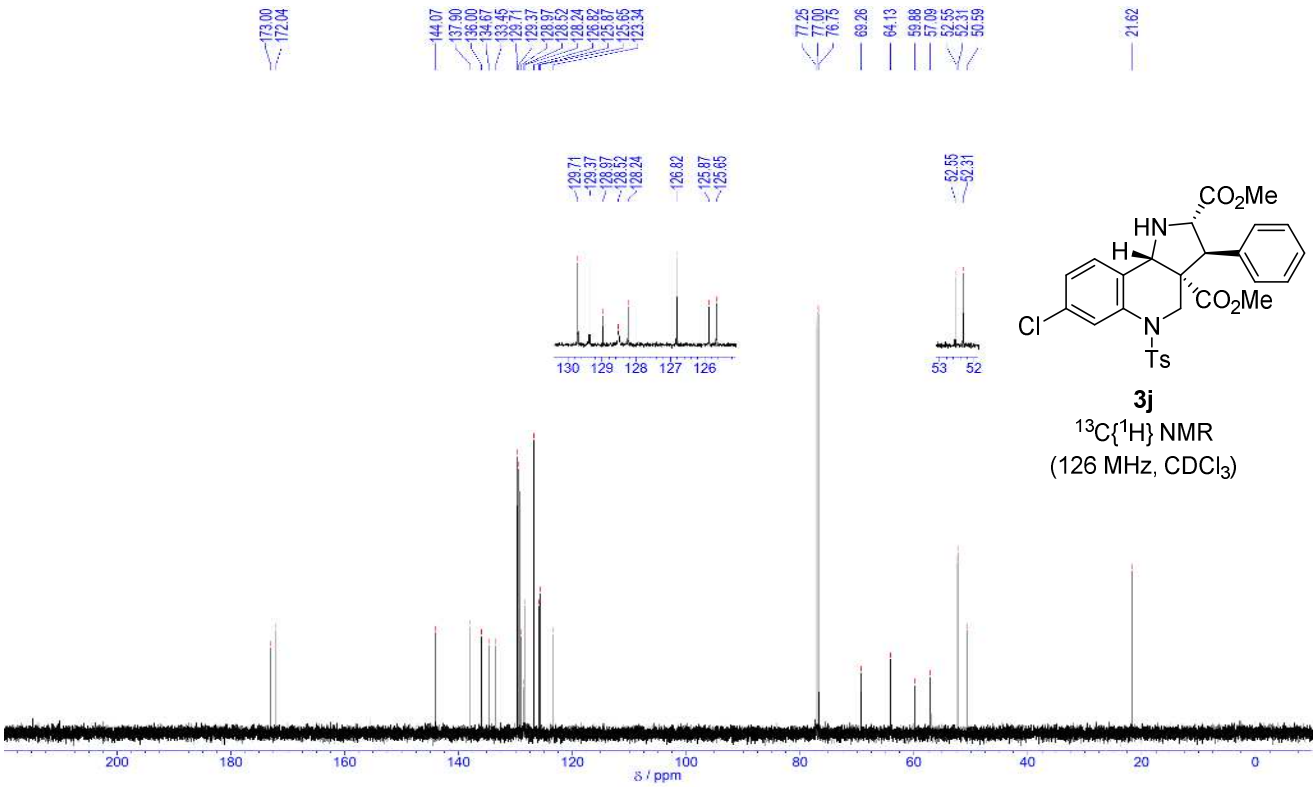
3h
$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR
(126 MHz, $CDCl_3$)



3j

^{1}H NMR

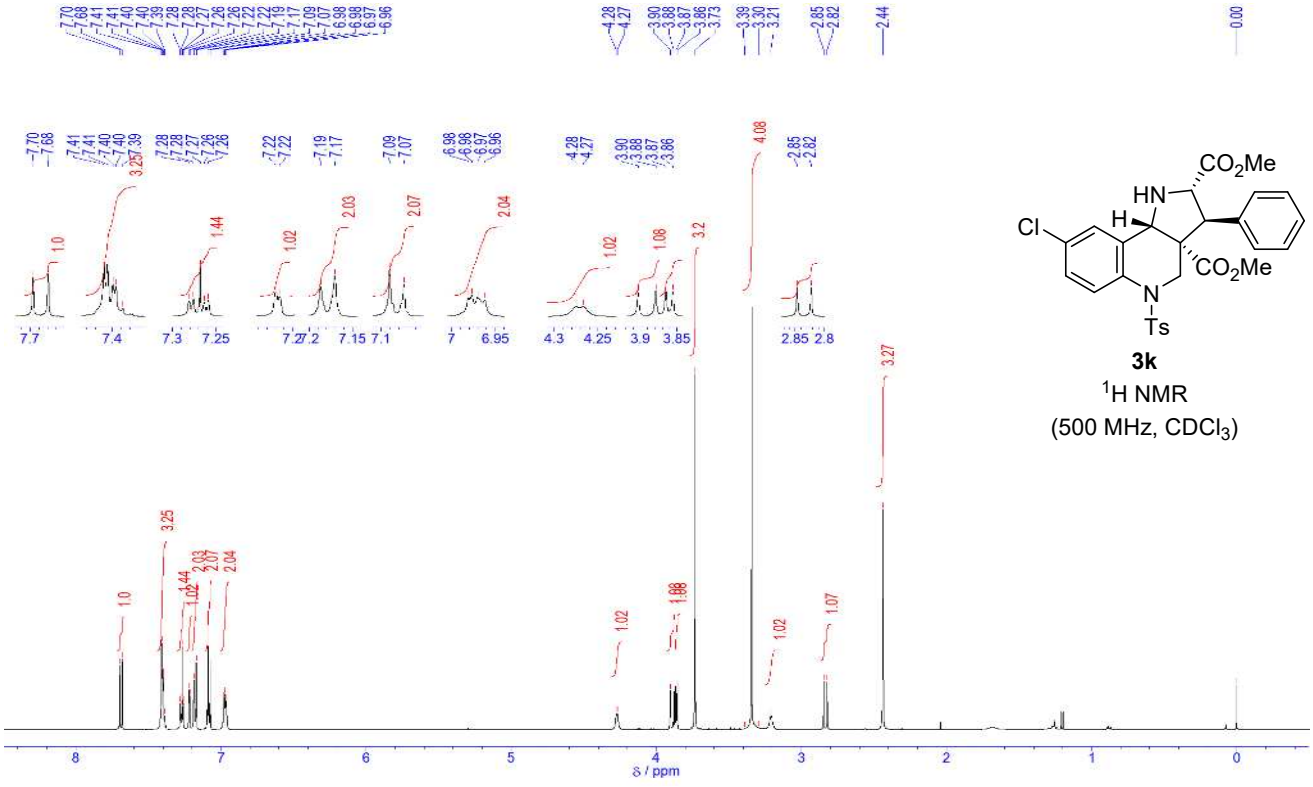
(500 MHz, $CDCl_3$)



3j

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR

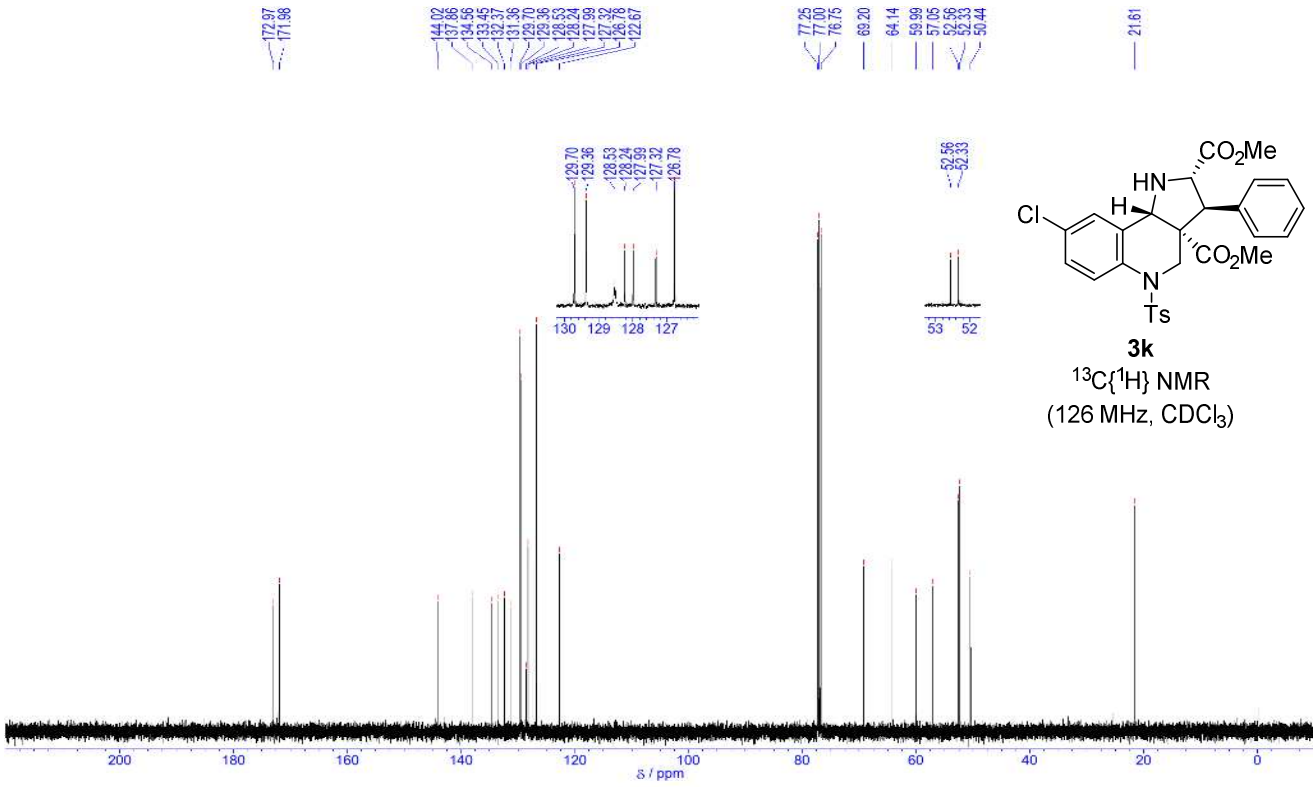
(126 MHz, $CDCl_3$)



3k

^{1}H NMR

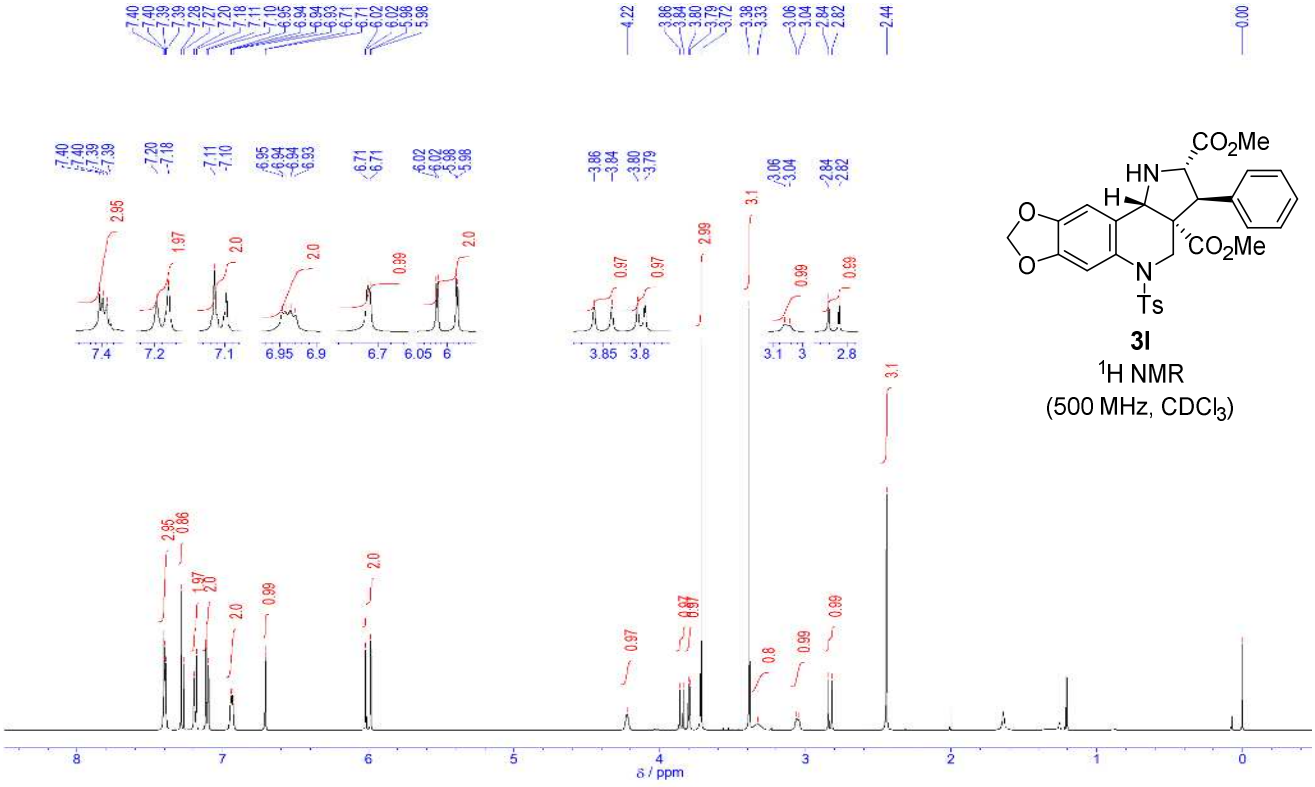
(500 MHz, $CDCl_3$)



3k

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR

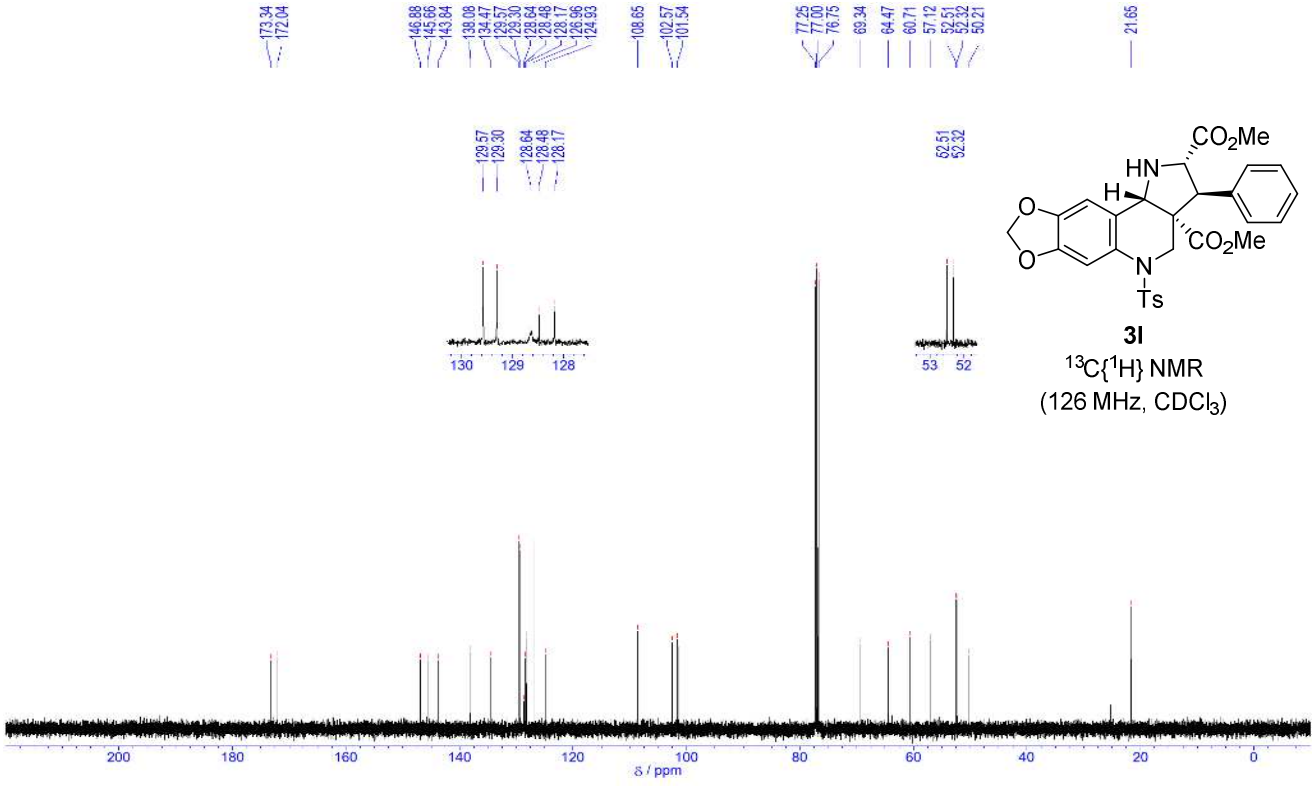
(126 MHz, $CDCl_3$)



3l

^{1}H NMR

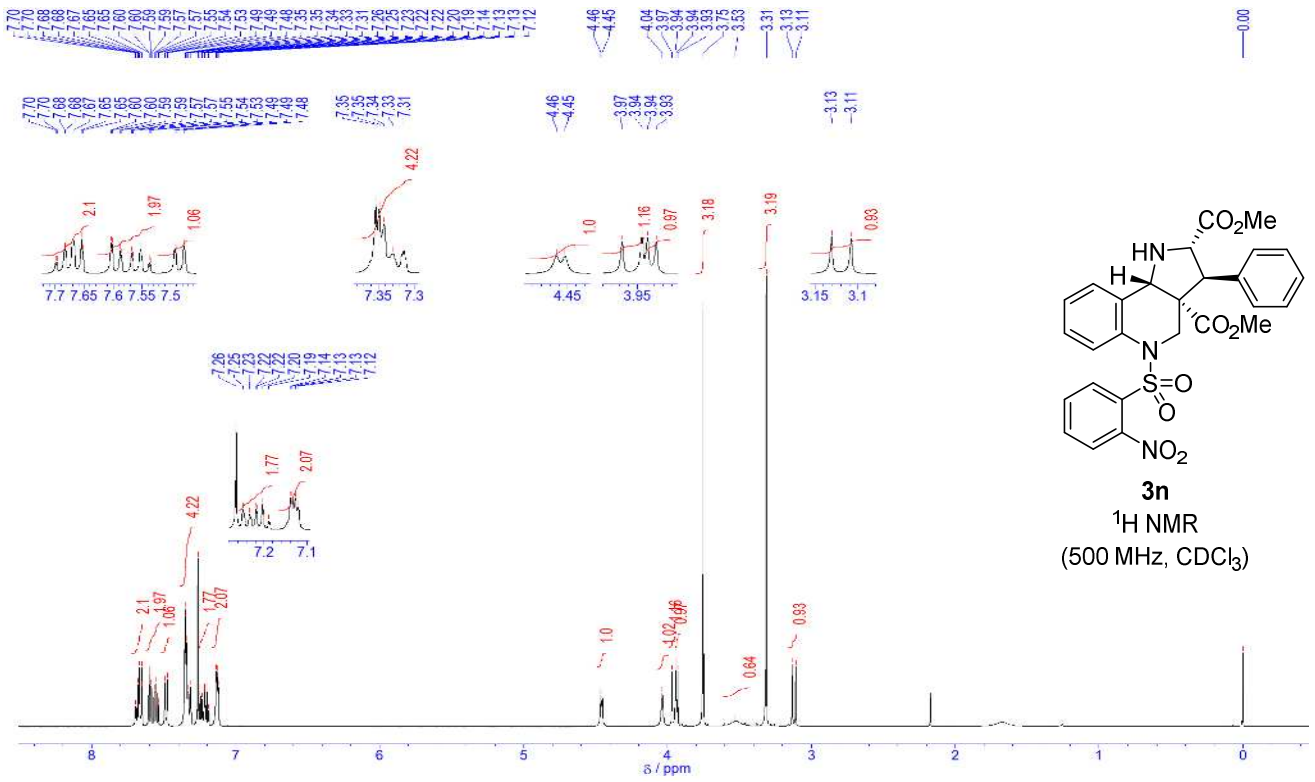
(500 MHz, $CDCl_3$)

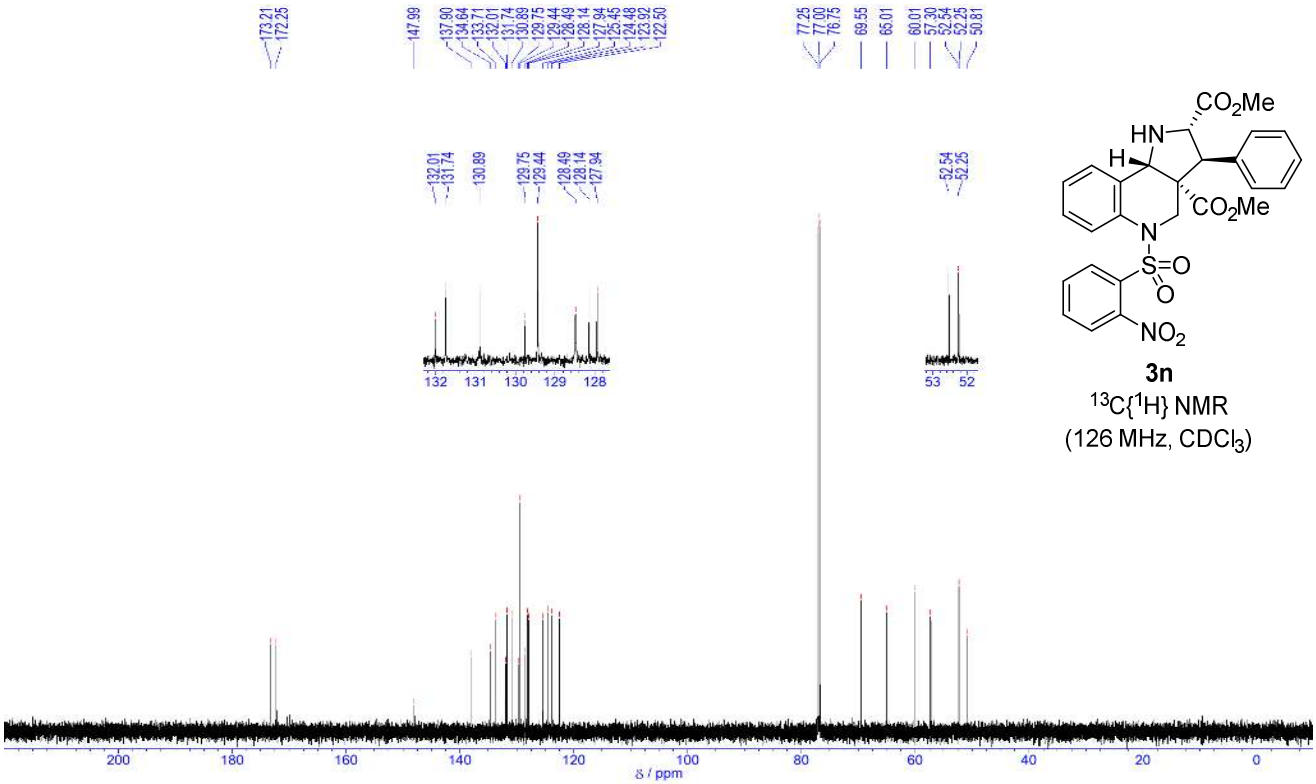


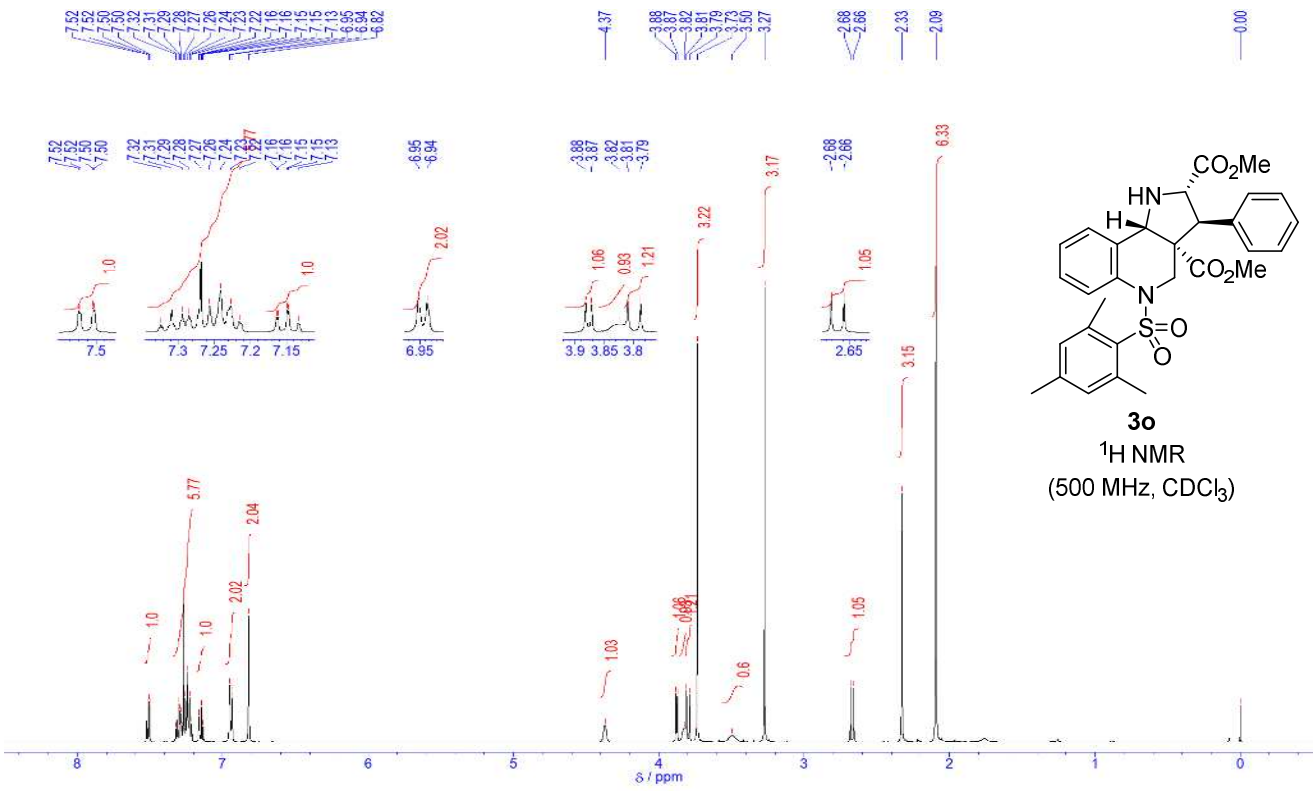
3l

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR

(126 MHz, $CDCl_3$)


CO2Me
HN
H
CO2Me
N
S=O
O
NO2
3n
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm

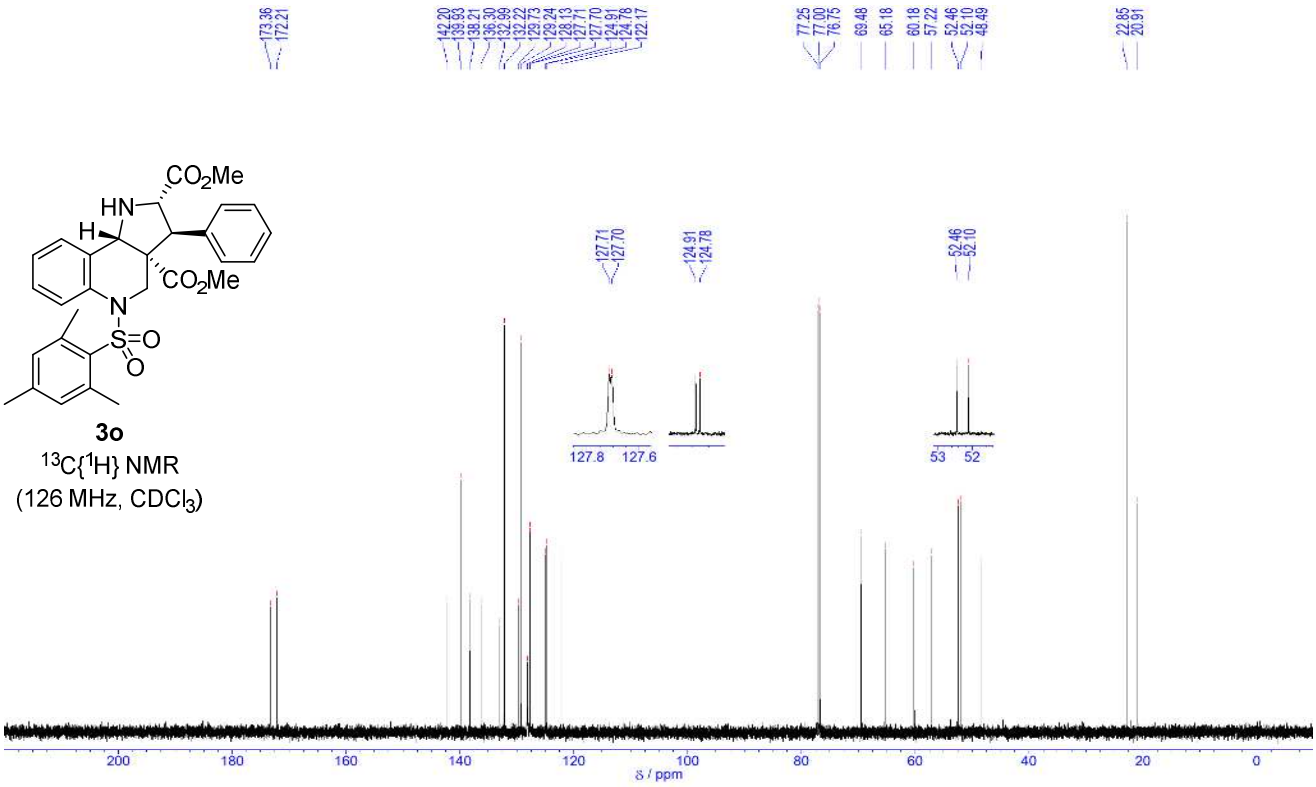

CO2Me
HN
H
CO2Me
N
S=O
O
NO2
3n
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm



3o

^{1}H NMR

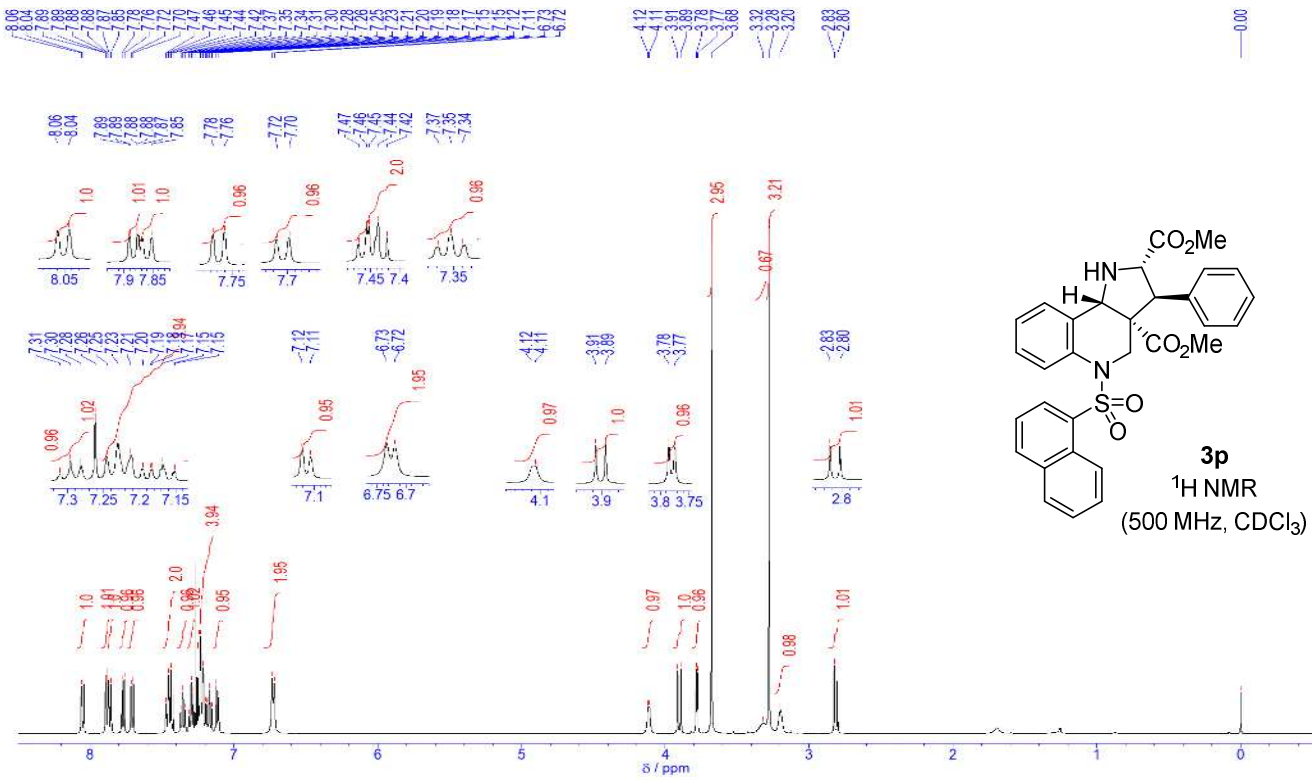
(500 MHz, $CDCl_3$)

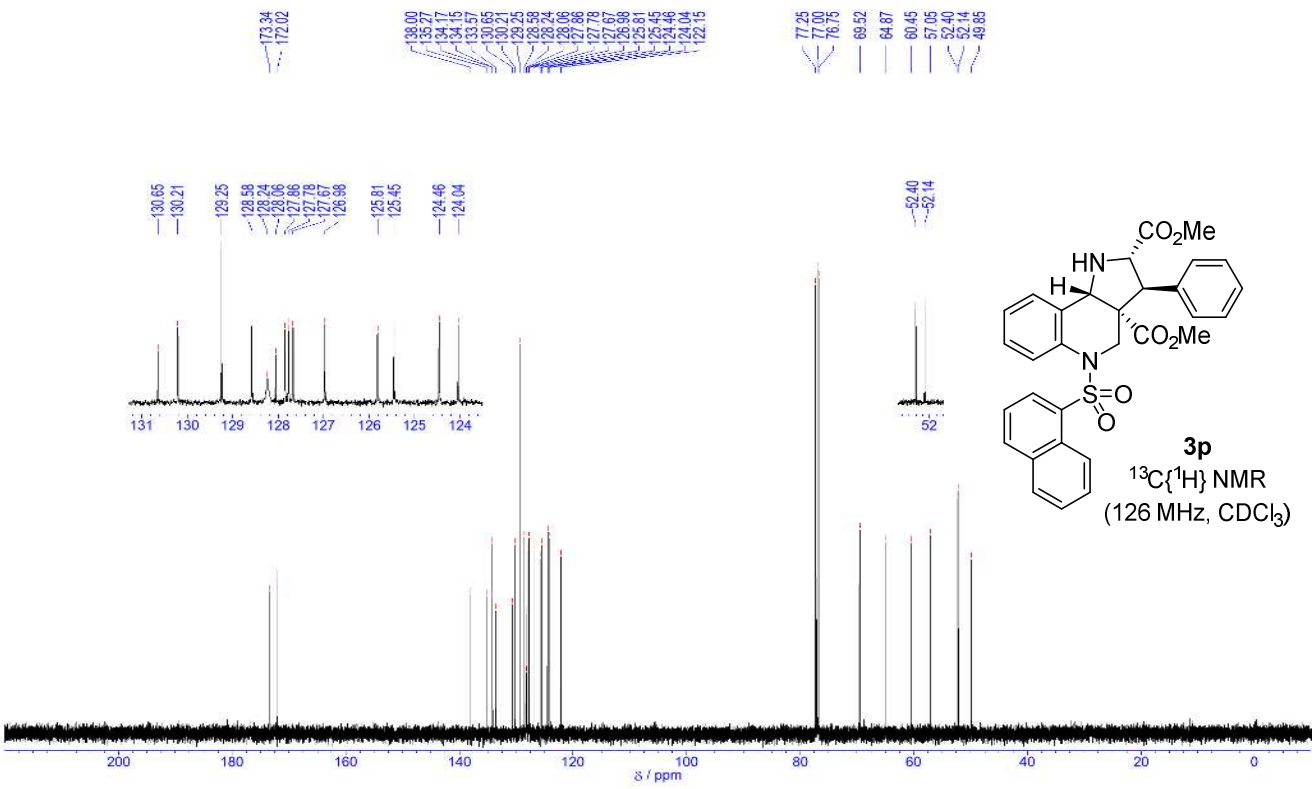


3o

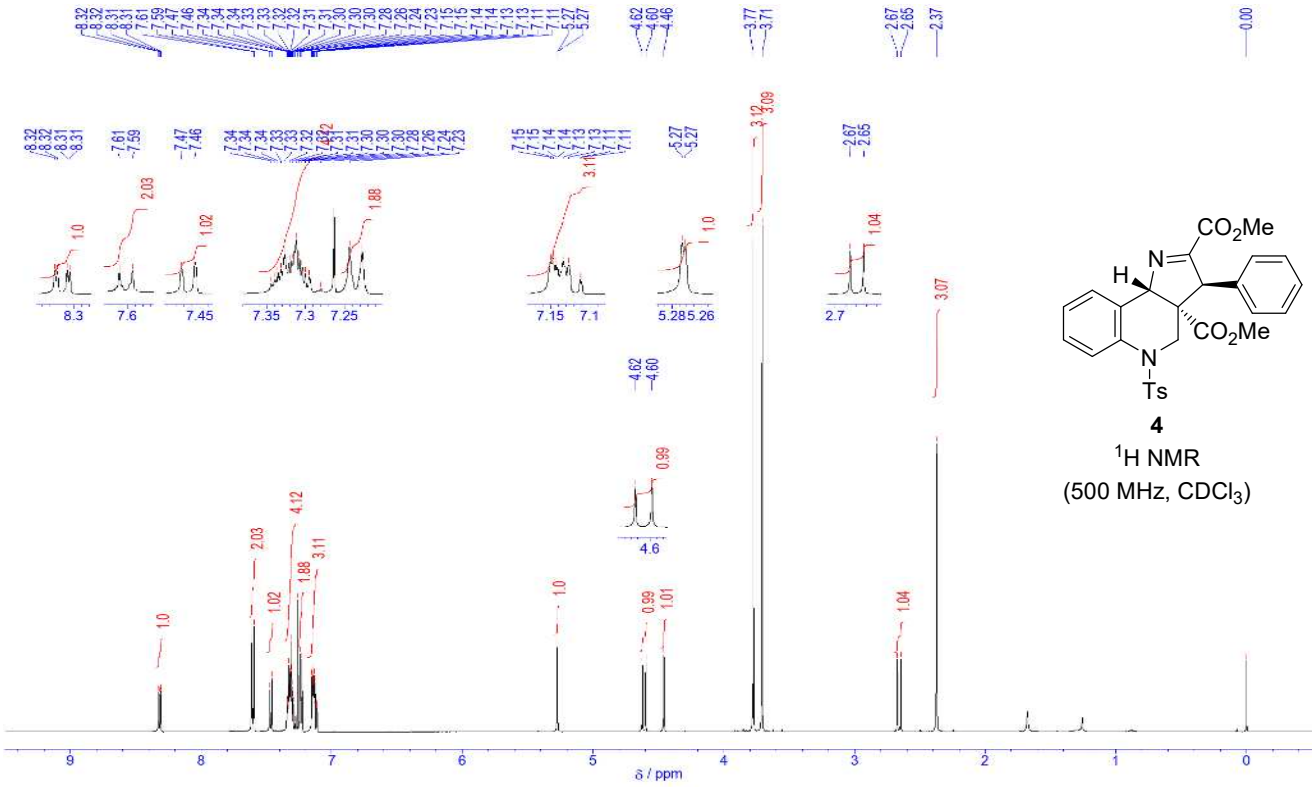
$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR

(126 MHz, $CDCl_3$)


CO2Me
HN
H
CO2Me
N
S=O
O
3p
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm


CO2Me
HN
H
CO2Me
N
S=O
O
3p
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm

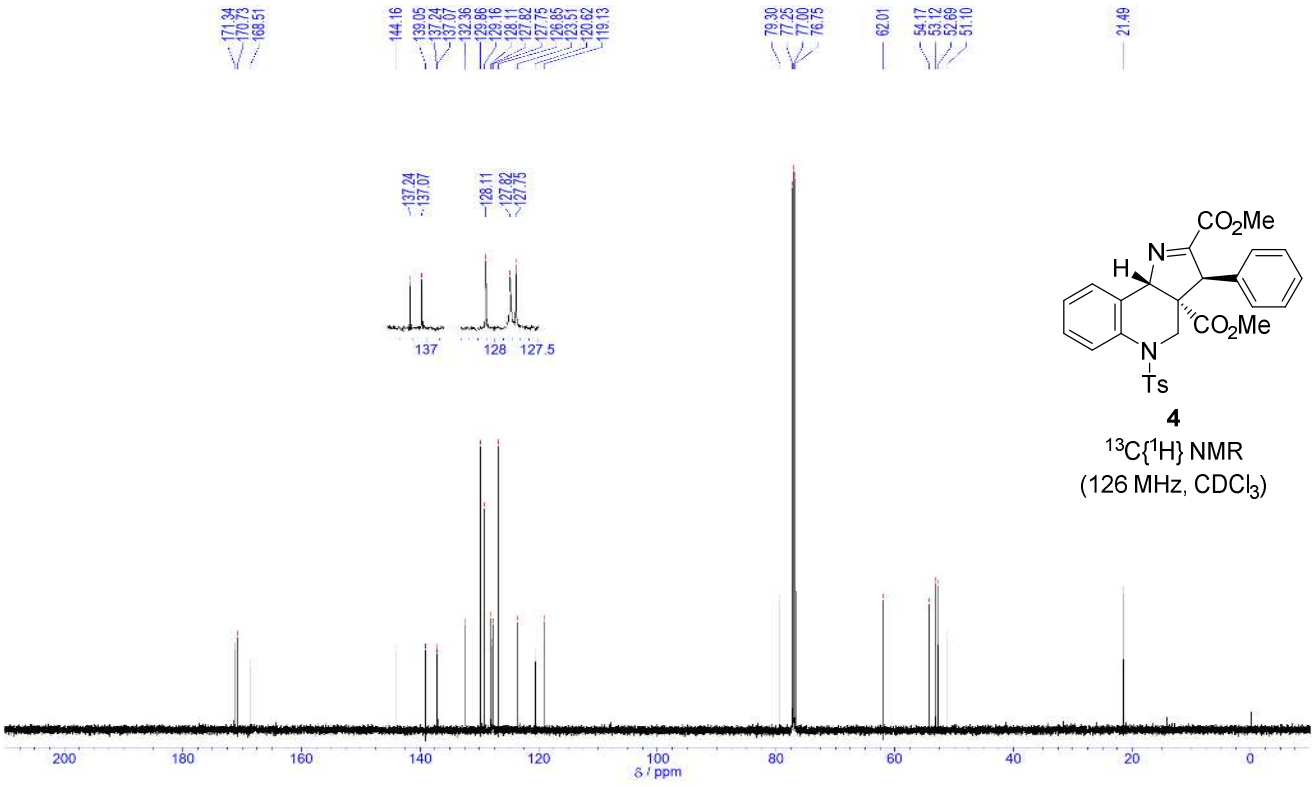
transformations of **3b**



4

^{1}H NMR

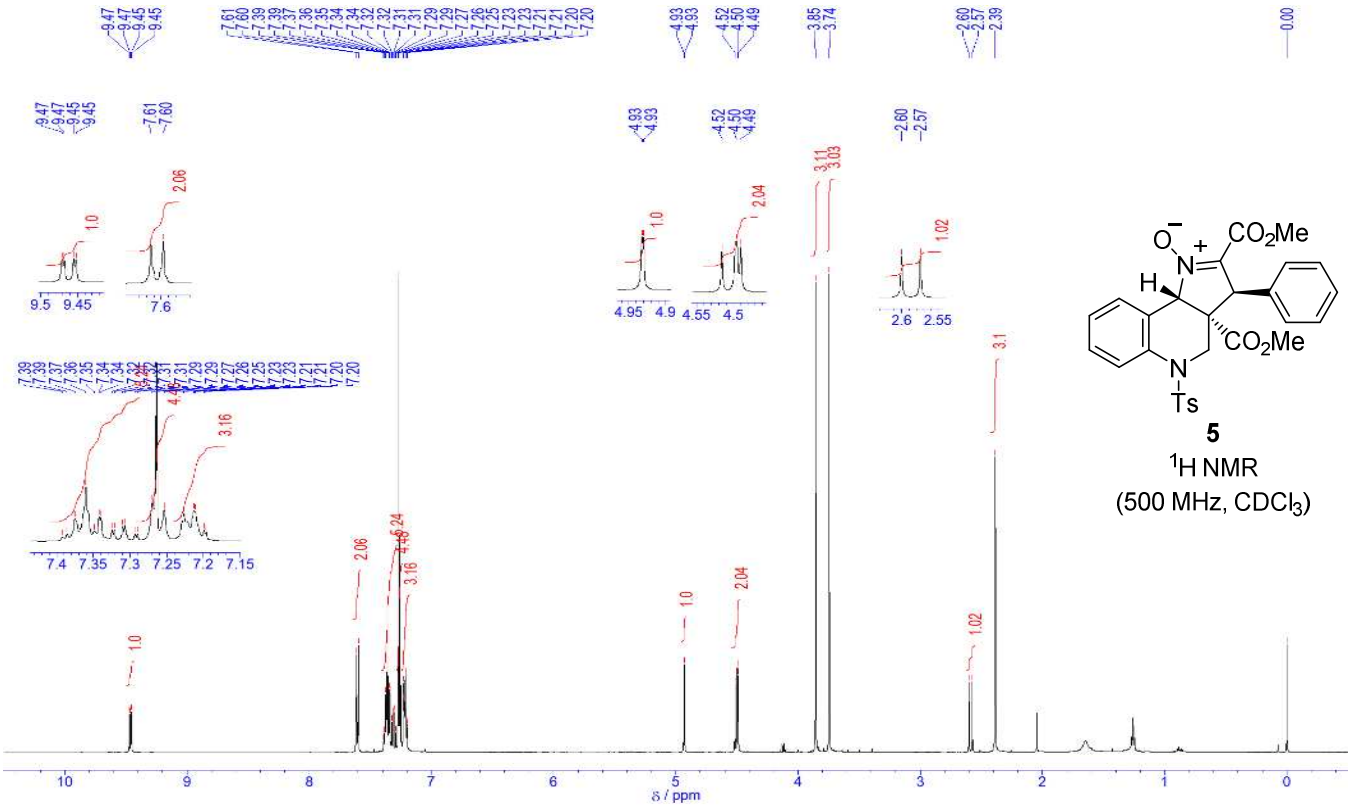
(500 MHz, $CDCl_3$)

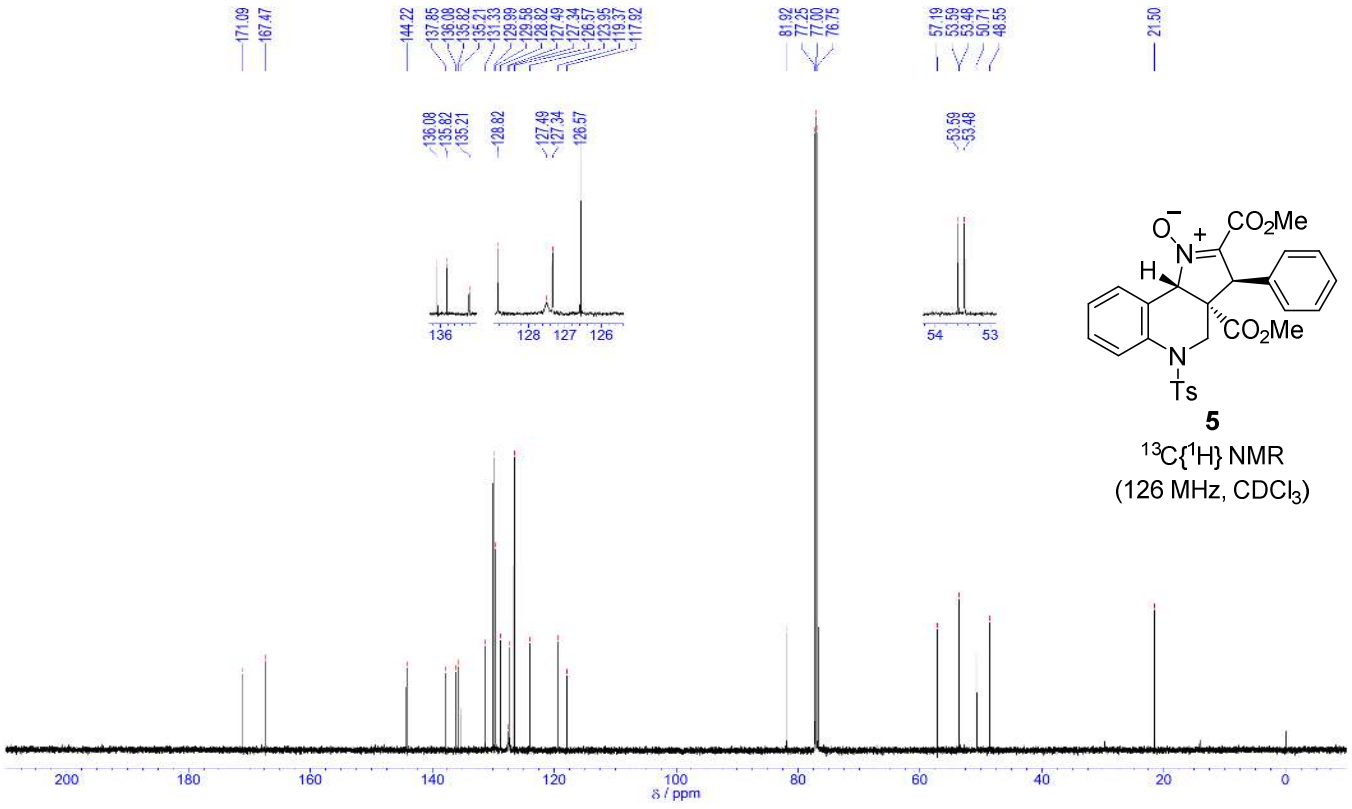


4

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR

(126 MHz, $CDCl_3$)


CO2Me
CO2Me
Ts
5
1H NMR
(500 MHz, CDCl3)
δ / ppm


CO2Me
CO2Me
Ts
5
13C{1H} NMR
(126 MHz, CDCl3)
δ / ppm

References

1) Bakthadoss, M.; Vinayagam, V. *Org. Biomol. Chem*. **2015**, *13*, 10007.

2) Bakthadoss, M.; Devaraj, A. *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56*, 3954.

3) Dočekal, V.; Šimek, M.; Dračínský, M.; Veselý, J. *Chem. Eur. J*. **2018**, *24*, 13441.

4) Hirano, K.; Biju, A. T.; Piel, I.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 14190.

5) Wales, S. M.; Rivinoja, D. J.; Gardiner, M. G.; Bird, M. J.; Meyer, A. G.; Ryan, J. H.; Hyland, C. J. T. *Org. Lett*. **2019**, *21*, 4703.

6) Das, B.; Damodar, K.; Bhunia, N.; Shashikanth, B. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 2072.

7) Kang, K.-T.; Kim, S.-G. *Synthesis* **2014**, *46*, 3365.

8) Dhiman, S.; Ramasastry, S. S. V. *Org. Lett*. **2015**, *17*, 5116.

9) Kawase, A.; Omura, H.; Doi, T.; Tsukamoto, H. *Chem. Lett*. **2019**, *48*, 1402.

10) Zhang, Q.; Jin, H.; Feng, J.; Zhu, Y.; Jia, P.; Wu, C.; Huang, Y. *Org. Lett*. **2019**, *21*, 1407.

11) Zhao, Q.-Q.; Li, M.; Xue, X.-S.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Lett*. **2019**, *21*, 3861.

12) (a) Satyanarayana, I.; Yang, D.-Y.; Liou, T.-J. *RSC Adv*. **2020**, *10*, 43168. (b) Liu, J.; Cremosnik, G. S.; Otte, F.; Pahl, A.; Sievers, S.; Strohmann, C.; Waldmann, H. *Angew*. *Chem*., *Int. Ed*. **2021**, *60*, 4648.

13) Xu, B.; Zhang, Z.-M.; Liu, B.; Xu, S.; Zhou, L.-J.; Zhang, J. *Chem. Commun*. **2017**, *53*, 8152.

14) Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J; Howard, J.A.K.; Puschmann, H. *J. Appl*. *Cryst*. **2009**, *42*, 339.

15) Sheldrick, G.M. *Acta Cryst*. **2015**, A71, 3.

16) Sheldrick, G.M. *Acta Cryst*. **2015**, C71, 3.

謝　辞

本研究は、岩手医科大学薬学部薬科学講座創薬有機化学分野において行われました。大学院生活に関わったすべての方々に心より感謝致します。

本研究を遂行するにあたり終始御指導と御鞭撻賜りました岩手医科大学薬学部薬科学講座創薬有機化学分野　河野　富一　教授に心より感謝申し上げます。

本研究において博士課程における終始御指導と御鞭撻賜りました岩手医科大学薬学部薬科学講座創薬有機化学分野　辻原　哲也　准教授に心より感謝申し上げます。

本研究においてご助力いただきました大阪大学産業科学研究所　総合解析センター　鈴木　健之　准教授、技術職員の嵩原　綱吉　様に心より感謝申し上げます。

本研究を審査していただきました主査の小澤　正吾　教授、副査の中西　真弓　教授、杉山　晶規　教授に心より感謝申し上げます。

本研究における終始御指導と御鞭撻賜りました岩手医科大学臨床薬学講座情報薬科学分野西谷　直之　教授に心より感謝致します。

著者の研究に御理解と御支援を頂きました岩手医科大学薬学部薬科学講座創薬有機化学分野稲垣　祥　助教、菅原　葵　博士、創薬有機化学分野の皆様、和歌山県立医科大学物理・化学薬学部門生薬・天然物化学研究室　田村　理准　教授に感謝致します。

最後に長きに渡る学生生活及び研究生活をあらゆる面で支援してくれた家族、そして友人に心から感謝致します。

令和 5 年 1 月