

シクロプロパン誘導体の特性を利用した
新規合成反応の開発と創薬への応用

2017

薬品化学

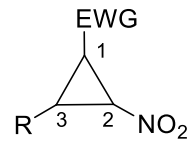
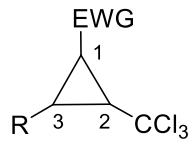
土井 信佳

略語表

| | |
|------------|---|
| Ac | acetyl |
| acac | acetylacetone |
| AIBN | azobisisobutyronitrile |
| aq | aqueous |
| Ar | aromatic, aryl |
| Bn | benzyl |
| bpy | 2,2'-bipyridyl |
| br | broad |
| Bu | butyl |
| Bz | benzoyl |
| c | cyclo |
| conc. | concentrated |
| cod | 1,5-cyclooctadiene |
| d | doublet |
| dba | dibenzylideneacetone |
| DBU | diazabicycloundecene |
| dd | doublet of doublets |
| ddd | doublet of doublets of doublets |
| dpephos | 2,2'-bis(diphenylphosphino)diphenyl ether |
| dppf | 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene |
| 6-DPPon | 6-diphenylphosphanylpyridone |
| dq | doublet of quartets |
| DMF | <i>N,N</i> -dimethylformamide |
| DTBHN | di- <i>tert</i> -butylhydronitrite |
| eq. | equivalent |
| ESI | electrospray ionization |
| Et | ethyl |
| EWG | electron withdrawing group |
| <i>gem</i> | geminal |
| hexane | <i>n</i> -hexane |
| HRMS | high resolution mass spectrum |
| <i>i</i> | iso |
| IR | infrared |

| | |
|----------|--|
| L | leaving group |
| LDA | lithium diisopropylamide |
| m | multiplet |
| Me | methyl |
| Mp | melting point |
| MPM | <i>p</i> -methoxyphenylmethyl |
| MS | mass spectrum |
| <i>n</i> | normal |
| NMR | nuclear magnetic resonance |
| NOESY | nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy |
| NR | no reaction |
| Nu | nucleophile |
| Ph | phenyl |
| Pr | propyl |
| q | quartet |
| qt | quartet of triplets |
| quant. | quantitative |
| rt | room temperature |
| s | singlet |
| <i>s</i> | secondary |
| t | triplet |
| <i>t</i> | tertiary |
| td | triplet of doublets |
| TBS | <i>tert</i> -butyldimethylsilyl group |
| temp. | temperature |
| TEMPO | 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy |
| Tf | trifluoromethanesulfonyl |
| THF | tetrahydrofuran |
| TLC | thin layer chromatography |
| Ts | <i>p</i> -toluenesulfonyl |

- 各化合物の命名は、原則として **Chemical Abstracts** の命名法に従ったが、スペクトルデータの記載や立体化学は、慣用的なものを使用した。
- なお、シクロプロパン環炭素の **Numbering** が化合物によって異なるため、混乱を避けるために、本論文中の化合物の **Numbering** は下記のように統一した。



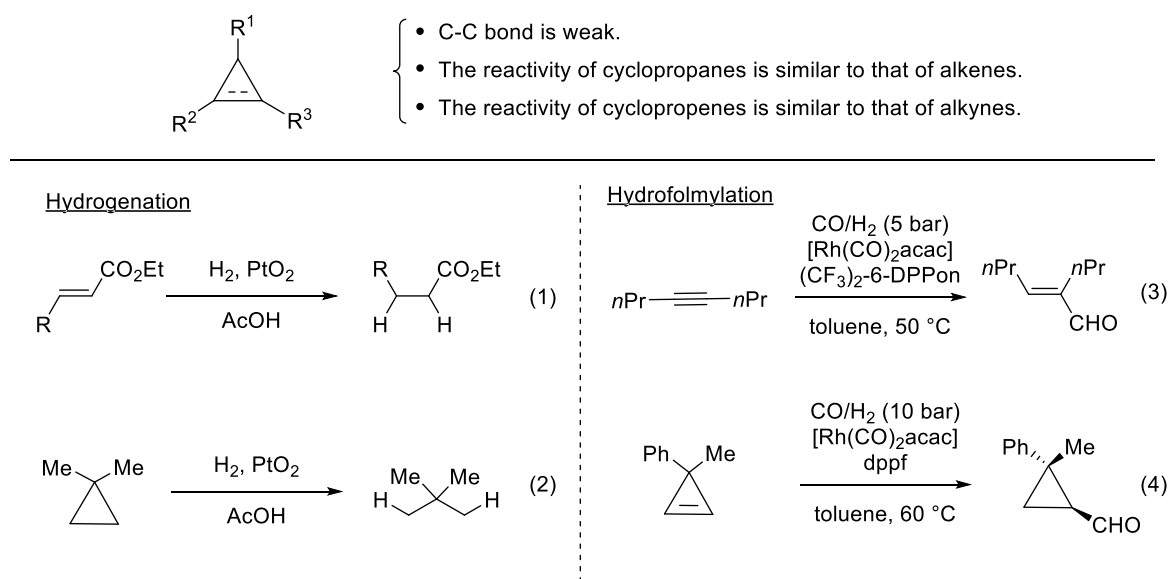
目次

| | |
|-------------------------------------|----|
| 総論 | 1 |
| 本論 | 10 |
| 第1章 トリクロロメチルシクロプロパン類の位置選択的開環反応 | 10 |
| 第1節 トリクロロメチルシクロプロパン類のフッ素化を伴う開環反応 | 15 |
| 第1項 最適条件の検討 | 15 |
| 第2項 反応経路の考察 | 19 |
| 第3項 置換基効果の検討 | 21 |
| 第2節 トリクロロメチルシクロプロパン類の還元的ラジカル開環反応 | 25 |
| 第1項 最適条件の検討 | 25 |
| 第2項 反応経路の考察 | 27 |
| 第3項 基質一般性の検討 | 32 |
| 第3節 Permethrin の形式全合成 | 35 |
| 第2章 トリクロロメチルシクロプロパン類の塩素原子の導入を伴う開環反応 | 37 |
| 第1節 ジメチル亜鉛を用いた開環反応 | 39 |
| 第1項 最適条件の検討 | 39 |
| 第2項 反応経路の考察 | 42 |
| 第3項 置換基効果の検討 | 43 |
| 第2節 塩化銅(I)を用いた開環反応 | 45 |
| 第3章 シクロプロペン類のニトロ化反応 | 47 |
| 第1節 亜硝酸エステル類によるニトロ化反応 | 51 |
| 第1項 最適条件の検討 | 51 |
| 第2項 反応経路の考察 | 53 |
| 第3項 置換基効果の検討 | 58 |
| 第2節 ニトロシクロプロパン類の還元反応 | 60 |
| 結論 | 62 |
| 謝辞 | 64 |
| 実験 | |
| 第4章 実験の部 | 65 |
| 第1節 第1章第1節第1項の実験 | 66 |

| | |
|------------------------|-----|
| 第2節 第1章第1節第3項の実験----- | 70 |
| 第3節 第1章第2節第1項の実験----- | 75 |
| 第4節 第1章第2節第2項の実験----- | 77 |
| 第5節 第1章第2節第3項の実験----- | 79 |
| 第6節 第1章第3節の実験----- | 84 |
| 第7節 第2章第1節第1項の実験----- | 86 |
| 第8節 第2章第1節第3項の実験----- | 89 |
| 第9節 第2章第2節の実験----- | 95 |
| 第10節 第3章第1節第1項の実験----- | 98 |
| 第11節 第3章第1節第2項の実験----- | 100 |
| 第12節 第3章第1節第3項の実験----- | 101 |
| 第13節 第3章第2節の実験----- | 106 |
| 文献----- | 107 |

総論

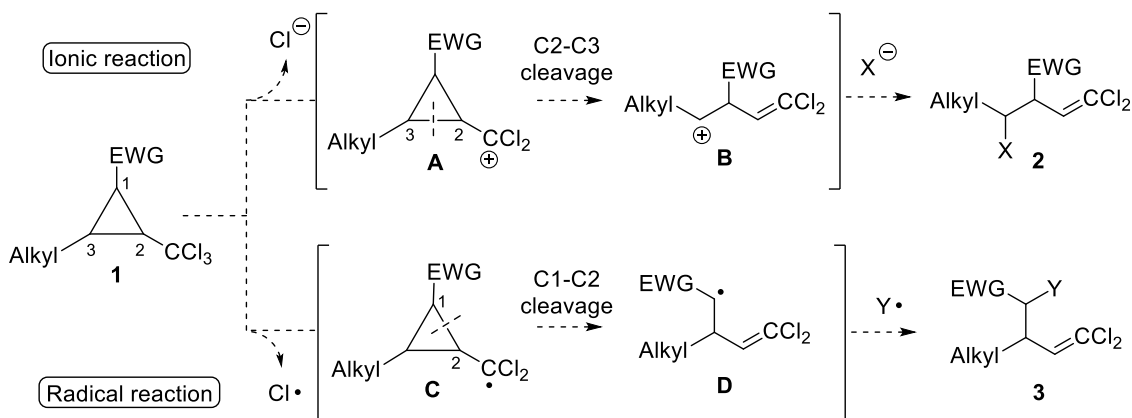
シクロプロパン類¹⁾やシクロプロペン類²⁾は、医薬品をはじめとする生物活性化合物の合成において有用な合成素子として利用されている化合物群である。その理由として、2つの特異な性質が考えられる。1つは異常な結合角に起因する高い反応性をもつため、通常困難な炭素-炭素結合の開裂が進行しやすい点である。³⁾もう1つは、シクロプロパン類が二重結合性、^{3,4)}シクロプロペン類が三重結合性^{3,5)}を帯びている点であり、実際にこれらの化合物はアルケンおよびアルキンと類似の反応性をそれぞれ示すことが知られている (Scheme 1)。例えば、アルケンが水素雰囲気下、酸化白金で処理すること (式 1) によって、水素化されるのと同様に、シクロプロパン類は炭素-炭素結合の開裂を伴って還元体を与える (式 2)。⁴⁾ また、シクロプロペン類のヒドロホルミル化反応は、アルキンとほぼ同じ反応条件で進行することが報告されている (式 3 および 4)。⁵⁾ これらの特異な性質を利用すれば、これまで合成が困難であった化合物の合成を可能とすることが期待できるため、シクロプロパン類やシクロプロペン類を用いた様々な反応の開発が盛んに行われている。しかし、シクロプロパン環の炭素-炭素結合の開裂位置を反応条件によって制御すること^{6,7)} や、シクロプロペン類とラジカル種との反応⁸⁻¹⁰⁾ などは、十分に研究がなされていない分野であり、それらの分野の新しい手法や反応の開発は、シクロプロパン類およびシクロプロペン類の有用性をさらに拡大できると考えられる。



Scheme 1. Cyclopropanes and cyclopropenes.

以上のような背景から、著者は反応条件によって異なる位置選択性で進行するシクロプロパン環の開環反応の開発及びシクロプロペン類の新規ラジカル付加反応の開発研究を行った。

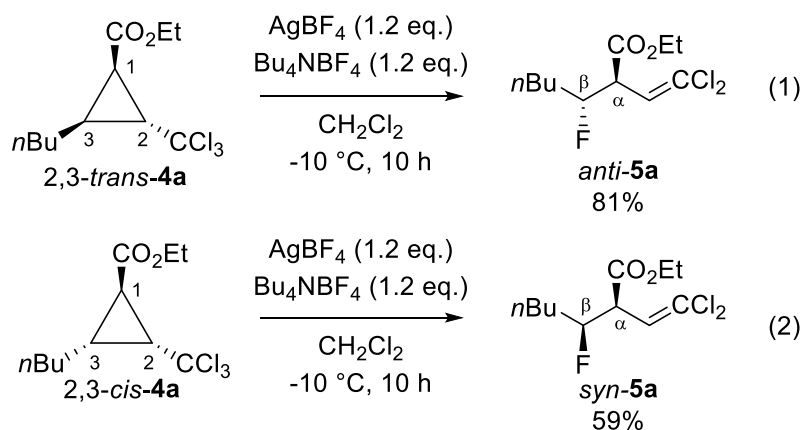
まず著者は、反応条件によって異なる位置選択性で進行するシクロプロパン環の開環反応の開発を目指し、トリクロロメチル基をもつシクロプロパン類に着目した。トリクロロメチル基は、種々の金属塩との反応により、塩化物イオンの脱離または塩素ラジカルの脱離による様々な反応が進行することが知られている。¹¹⁾したがって、トリクロロメチルシクロプロパン類を種々の金属塩で処理すれば、反応条件によって異なる位置選択性で進行する開環反応が開発できると期待した (Scheme 2)。すなわち、アルキル基と電子求引基をもつトリクロロメチルシクロプロパン **1** から塩化物イオンを脱離させると、ジクロロメチルカチオン **A** が生成する。次に、より安定であると考えられるカルボカチオン **B** が生成するように C2-C3 結合の開裂が進行する。最後に、カルボカチオン **B** に求核剤が付加することで開環体 **2** が得られると考えられる。一方、塩素原子を一電子還元すると、塩素ラジカルが脱離し、ジクロロメチルラジカル **C** が生成する。続いて、電子求引基による共鳴効果によって安定化されたラジカル **D** が生成するように C1-C2 結合が開裂する。最後に、このラジカルを捕捉することで、開環体 **3** が得られると考えた。



Scheme 2. Strategy for regiodivergent ring-opening reaction of trichloromethylcyclopropanes.

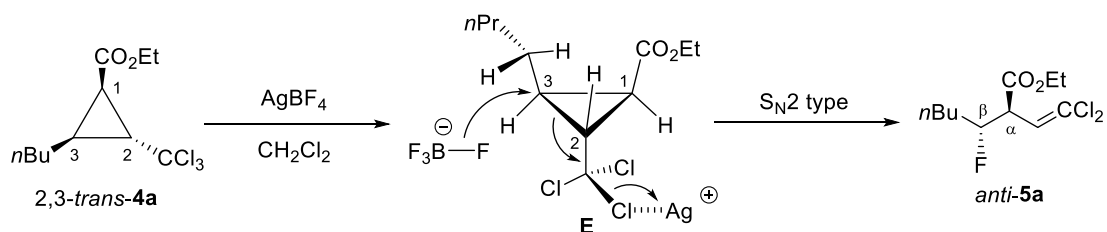
はじめにトリクロロメチルシクロプロパン類のテトラフルオロホウ酸銀を用いたフッ素化を伴う開環反応について検討した (Scheme 3)。*¹⁾まず、*n*-ブチル基とエチルエステルを有するトリクロロメチルシクロプロパン **4a** の 2,3-*trans* 体 (以下、2,3-*trans*-**4a**) を基質として用いて、テトラフルオロホウ酸テトラブチルアンモニウム存在下、テトラフルオロホウ酸銀との反応を -10 °C で検討した。その結果、期待通り塩化物イオン

*1) 本論文では立体化学の表記 (*trans*、*cis*、*anti* および *syn*)は、すべて相対配置を表す。の脱離、C2-C3 結合の開裂、フッ素原子の導入が進行し、 β 位にフッ素原子および α 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル **5a** の *anti* 体 (以下、*anti-5a*)が 81%の収率で立体選択的に得られた。次に、3 位の立体配置が異なる **4a** の 2,3-*cis* 体 (以下、2,3-*cis-4a*)を用いて同条件下で反応を行った結果、*syn* の立体配置をもつ **5a** (以下、*syn-5a*)が 59%の収率で得られた。したがって、本反応は立体特異的に進行していると考えられる (第 1 章第 1 節第 1 項)。¹²⁾



Scheme 3. Ring-opening fluorination of trichloromethylcyclopropanes.

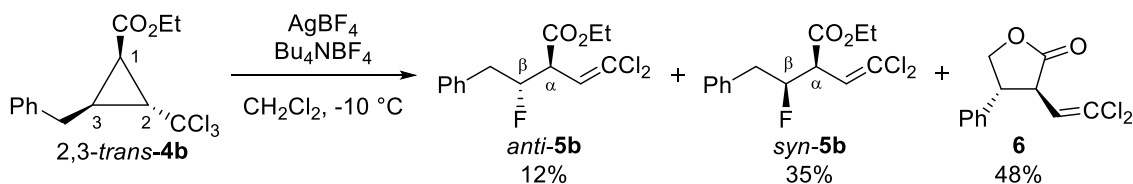
本開環反応の反応経路について考察した (Scheme 4)。まず、テトラフルオロホウ酸銀から発生した銀イオンが 2,3-*trans-4a* のトリクロロメチル基の塩素原子に配位した後、3 位炭素へのフッ化物イオンの求核攻撃、C2-C3 結合の開裂および塩素原子の脱離が連続して進行し *anti-5a* が生成したと考えられる。なお、本反応は立体特異的に進行したことから、 S_N2 型で進行していると考えられる (第 1 章第 1 節第 2 項)。¹²⁾



Scheme 4. Possible reaction pathway of ring-opening fluorination.

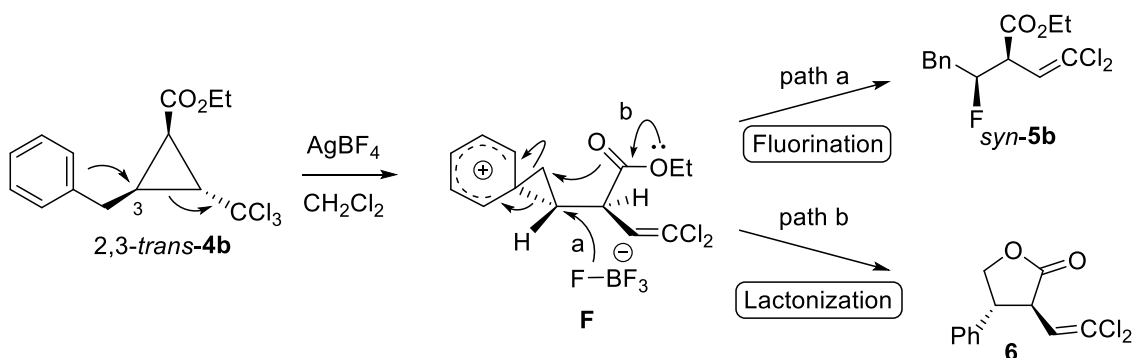
シクロプロパン環の 3 位の置換基効果について検討した (Scheme 5)。その結果、ベンジル基を有する 2,3-*trans-4b* を用いた場合には、上述の反応の立体選択性とは異なり *syn-5b* が優先して得られた。また興味深いことに、主生成物としてフェニル基の転位が進行したと考えられるラクトン **6** が単一の立体異性体として 48%の収率で生成する

ことが明らかとなった。



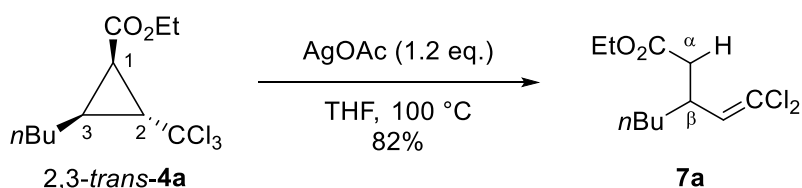
Scheme 5. Substituent effects of ring-opening fluorination.

syn-5b およびラクトン **6** は、フェノニウムイオン中間体 **F** を経由して反応が進行することで生成したと考えられる (Scheme 6)(第 1 章第 1 節第 3 項)。¹²⁾



Scheme 6. Possible reaction pathway via the phenonium ion intermediate.

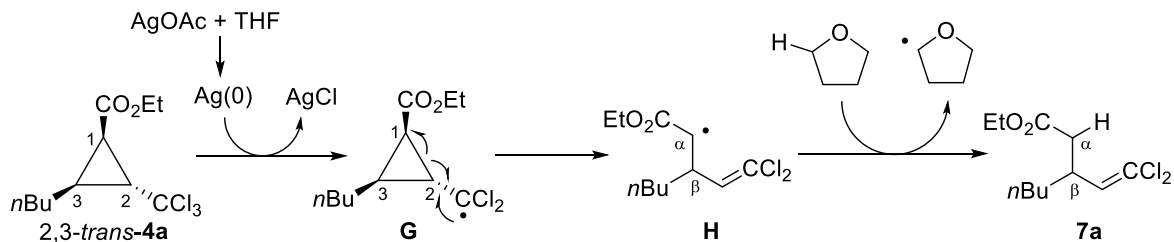
次に、2,3-*trans*-4a を THF 溶液中、酢酸銀との反応を封管中、100 °C で検討した (Scheme 7)。その結果、興味深いことに、テトラフルオロホウ酸銀を用いた場合とは対照的に、シクロプロパン環の C1-C2 結合が開裂し、さらにエステルの α 位に水素原子が導入されたと考えられる β 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル 7a が 82% の収率で得られることが明らかとなった (第 1 章第 2 節第 1 項)。¹²⁾



Scheme 7. Reductive ring-opening reaction of trichloromethylcyclopropane.

酢酸銀を用いた開環反応の反応経路について考察した (Scheme 8)。まず、銀イオンが溶媒の THF に還元され、0 価の銀が生成する。¹³⁾ 次に生成した 0 価の銀が 2,3-*trans*-4a のトリクロロメチル基の塩素原子を一電子還元し、塩化銀とジクロロメチルラジカル **G** が生成した後、シクロプロパン環の C1-C2 結合が開裂し、α-カルボニルラジカル **H**

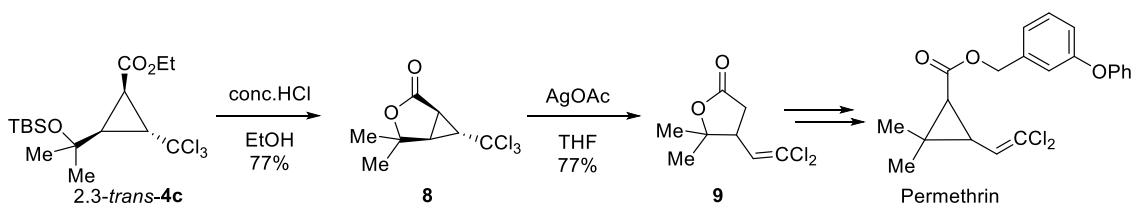
が生成する。最後に、**H** が THF から水素原子を引き抜くことで *gem*-ジクロロビニル化合物 **7a** が得られたと考えられる (第 1 章第 2 節第 2 項)。¹²⁾



Scheme 8. Possible reaction pathway of reductive ring-opening reaction.

還元的ラジカル開環反応における基質一般性について検討した結果、3 位の立体配置が異なる基質やアルキル基が異なる基質を用いた場合でも同様に反応が進行することが明らかとなった (第 1 章第 2 節第 3 項)。¹²⁾

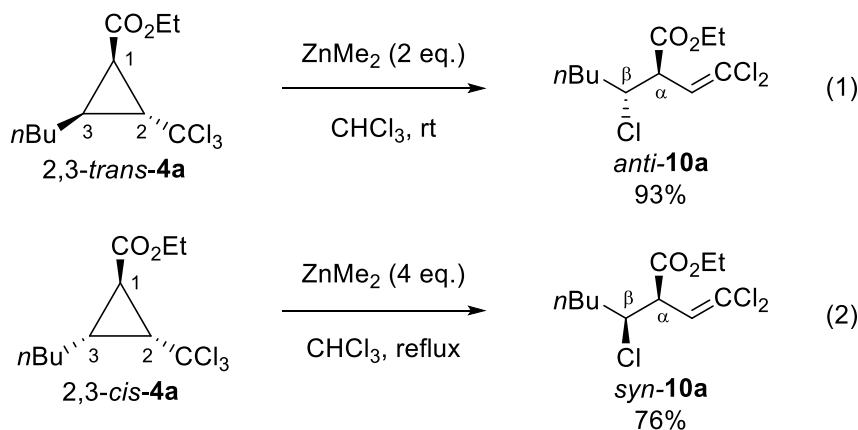
還元的ラジカル反応を用いて疥癬治療薬である Permethrin¹⁴⁾ の合成に着手した (Scheme 9)。トリクロロメチルシクロプロパンカルボン酸エステル **2,3-trans-4c** をエタノール中、濃塩酸で処理すると、TBS 基の脱保護と環化反応が進行し、ビシクロラクトン **8** が 77% の収率で得られた。次に **8** の THF 溶液を酢酸銀存在下、封管中、100 °C で加熱すると還元的ラジカル開環反応が進行し、*gem*-ジクロロビニル基を有するラクトン **9** が 77% の収率で得られた。**9** は文献の方法に従って¹⁵⁾ Permethrin へと誘導できることから、Permethrin の形式全合成を達成した (第 1 章第 3 節)。¹²⁾



Scheme 9. Formal total synthesis of Permethrin.

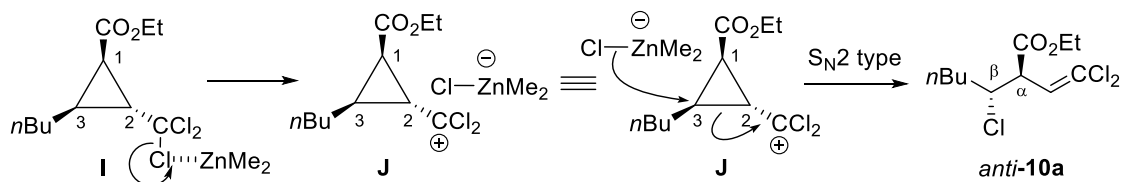
次に、塩素原子の導入を伴うシクロプロパン環の開環反応を開発するために、トリクロロメチルシクロプロパン類とジメチル亜鉛との反応を検討した (Scheme 10)。トリクロロメチルシクロプロパン **2,3-trans-4a** をクロロホルム中、室温でジメチル亜鉛で処理したところ、シクロプロパン環の C2-C3 結合の開裂が進行し、 β 位に塩素原子および α 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル **10a** の *anti* 体 (以下、*anti*-**10a**) が 93% の収率で立体選択的に得られた。また、3 位の立体配置が異なる **2,3-cis-4a** を用いて還元条件下で反応を行った結果、*syn* の立体配置をもつ **10a** (以下、*syn*-**10a**) が単一の立体異

性体として 76%の収率で得られた。このことから、本反応は立体特異的に進行していることが明らかとなった (第 2 章第 1 節第 1 項)。



Scheme 10. ZnMe_2 -mediated ring-opening reaction.

本開環反応の反応経路を推定した (Scheme 11)。まず、ジメチル亜鉛がトリクロロメチル基の塩素原子に配位した後、塩化物イオンを引き抜き、ジクロロメチルカチオン **J** が生成する。次に、塩化物イオンのシクロプロパン環 3 位への求核攻撃と C2-C3 結合の開裂が進行し、**anti-10a** が得られたと考えている。なお、溶媒のクロロホルムが塩素源となる可能性も考えられる。また、本反応は立体特異的に進行したことから、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 型で進行していると考えられる (第 2 章第 1 節第 2 項)。

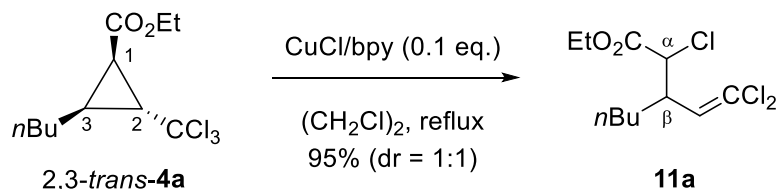


Scheme 11. Possible reaction pathway of ZnMe_2 -mediated ring-opening reaction.

また、アルキル基の置換基効果について検討した結果、直鎖状のアルキル基やフェネチル基を有する基質を用いた場合でも反応は進行し、高収率かつ高立体選択的に目的の開環体を得られることが分かった (第 2 章第 1 節第 3 項)。

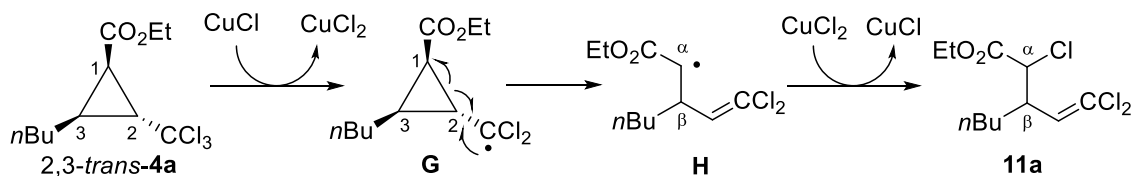
イオン機構による塩素原子導入反応の開発に成功したので、次にラジカル機構による塩素原子導入反応の開発を目指し、1 価の塩化銅との反応を検討した (Scheme 12)。2,3-trans-4a の 1,2-ジクロロエタン溶液を 0.1 当量の塩化銅および 2,2'-ビピリジル存在下、還流すると、期待通りシクロプロパン環の C1-C2 結合の開裂による開環反応が進

行し、 α 位に塩素原子および β 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル **11a** が 1 : 1 のジアステレオマー混合物として 95%の収率で得られた。



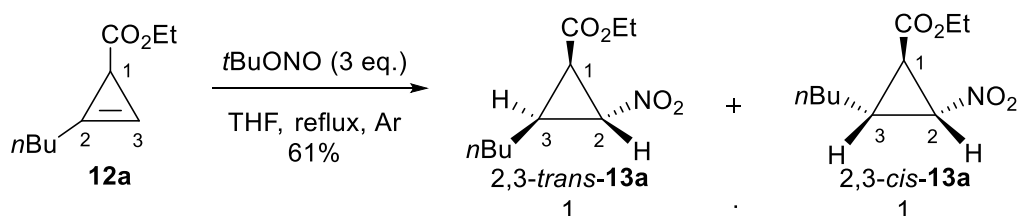
Scheme 12. CuCl-catalyzed atom-transfer ring-opening reaction.

本反応の反応経路について考察した (Scheme 13)。はじめに、1 価の塩化銅がトリクロロメチル基の塩素原子を一電子還元し、ジクロロメチルラジカル **G** と 2 価の塩化銅が生成する。次に、安定な α -カルボニルラジカル **H** が生成するようにシクロプロパン環の C1-C2 結合が位置選択的に開裂する。最後に 2 価の塩化銅から塩素ラジカルが供与され、**11a** が得られたと考えている (第 2 章第 2 節)。



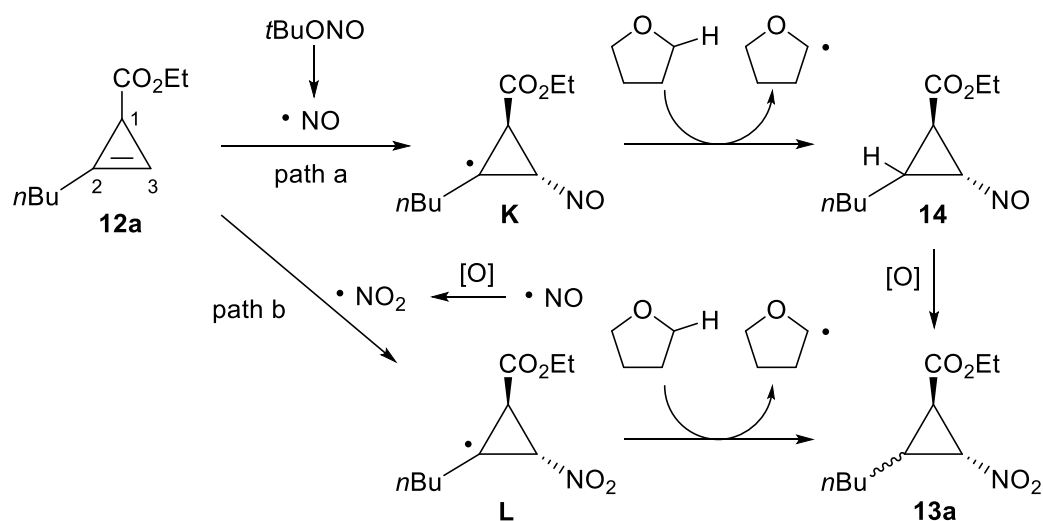
Scheme 13. Possible reaction pathway of CuCl-catalyzed atom-transfer ring-opening reaction.

次に、著者はシクロプロペン類の新規ラジカル付加反応の開発を目指し、フリーラジカル的一种である一酸化窒素および二酸化窒素を発生させることができる亜硝酸エステル類とシクロプロペン類との反応を検討した (Scheme 14)。*n*-ブチル基とエチルエステルを有するシクロプロペン **12a** を THF 溶液中、還流条件下で 3 当量の亜硝酸 *t*-ブチルとの反応を検討した。その結果、ニトロ化反応が進行しニトロシクロプロパン **13a** が 1 : 1 のジアステレオマー混合物として得られた (第 3 章第 1 節第 1 項)。



Scheme 14. Nitration of cyclopropene with *t*-butyl nitrite.

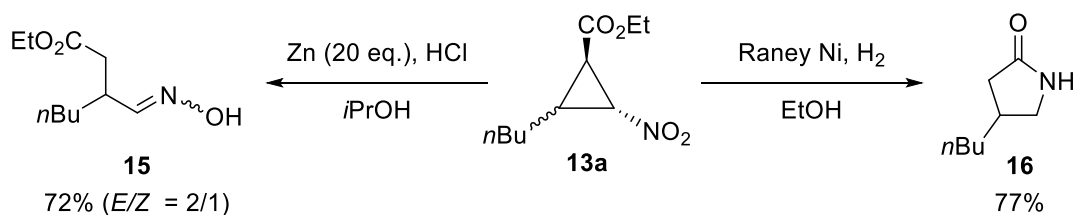
本反応の反応経路を考察した (Scheme 15)。本ニトロ化反応は2つの経路により進行していると考えられる。1つは、まず亜硝酸エステルの熱分解によって生成した一酸化窒素がより安定な三級の炭素ラジカルを生成するように、シクロプロペンの3位に位置選択的に付加し、シクロプロピルラジカル **K** が生成する。次に、**K** が THF から水素ラジカルを引き抜き中間体 **14** が生成した後、**14** が酸化されることで **13a** が生成する経路が考えられる (path a)。もう1つの経路は、まず系内で発生した一酸化窒素が酸化され、二酸化窒素が生成する。次にこの二酸化窒素がシクロプロペンの3位に位置選択的に付加し、中間体 **L** を経由して **13a** が生成すると考えられる (第3章第1節第2項)。



Scheme 15. Possible reaction pathway of nitration reaction.

ニトロ化反応の置換基効果について検討した結果、*i*-ブチル基を有する基質や側鎖にベンゼン環を有する基質、シクロヘキシル基をもつ基質を用いた場合でも、反応が進行することが分かった。(第3章第1節第3項)。

得られたニトロシクロプロパン類の合成素子としての有用性を示すために、還元反応を行った (Scheme 16)。ニトロシクロプロパン **13a** を亜鉛粉末および塩酸で処理すると、オキシム **15** が *E/Z*=2:1 の混合物として72%の収率で得られた。一方、**13a** を水素雰囲気下、Raney Ni で処理すると、 γ -ラクタム **16** が77%の収率で得られることが明らかとなった (第3章第2節)。



Scheme 16. Reduction of nitrocyclopropane.

以上のように、著者はシクロプロパン類およびシクロプロペン類の特異な性質に着目し、反応条件によって異なる位置選択性で進行するシクロプロパン環の開環反応の開発及びシクロプロペン類の新規ラジカル付加反応の開発研究を行った。その結果、アルキル基と電子求引基をもつトリクロロメチルシクロプロパン類の開環反応では、用いる金属塩によって塩素原子の脱離様式が異なり、同一基質から開環位置の異なる2種類の化合物が得られることを見出し、ジクロロビニル化合物の新規合成法を開発した。また、シクロプロペン類への新規ラジカル付加反応の開発研究では、ラジカル機構による炭素-窒素結合形成反応の開発に成功し、ニトロシクロプロパンの新規合成法を開発した。

本論

第1章 トリクロロメチルシクロプロパン類の位置選択的開環反応

gem-ジクロロアルケニル基は、医薬品をはじめとする様々な生物活性化合物の構造中に含まれている。例えば、**Sigillin A** は摂食抑制作用を有する化合物である。¹⁶⁾ また、**Permethrin** および **Cypermethrin** は、人に対する毒性が低く、高い殺虫活性をもつことから、農薬や医薬品などの用途に広く用いられている (**Figure 1**)。¹⁴⁾

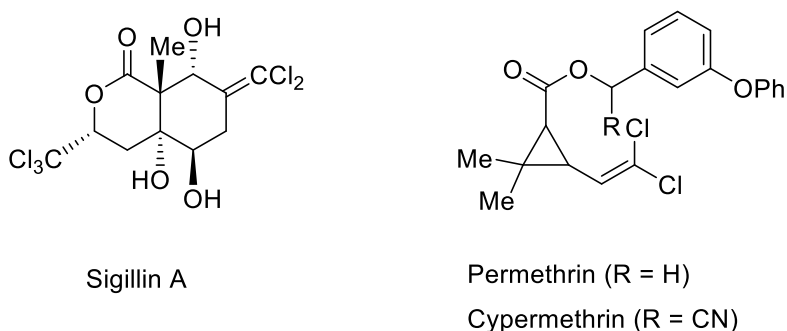
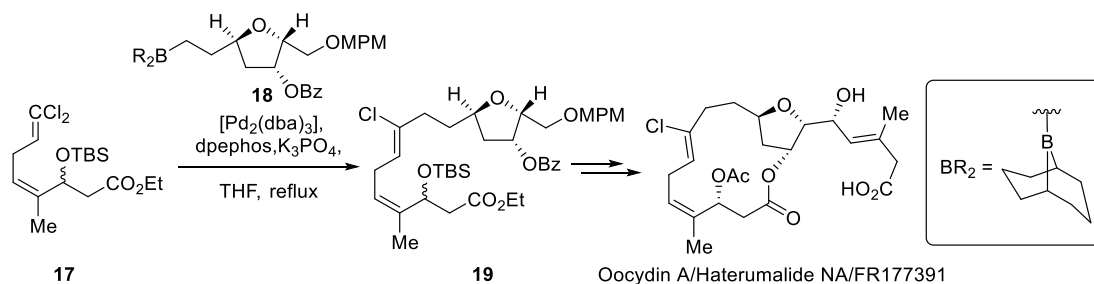


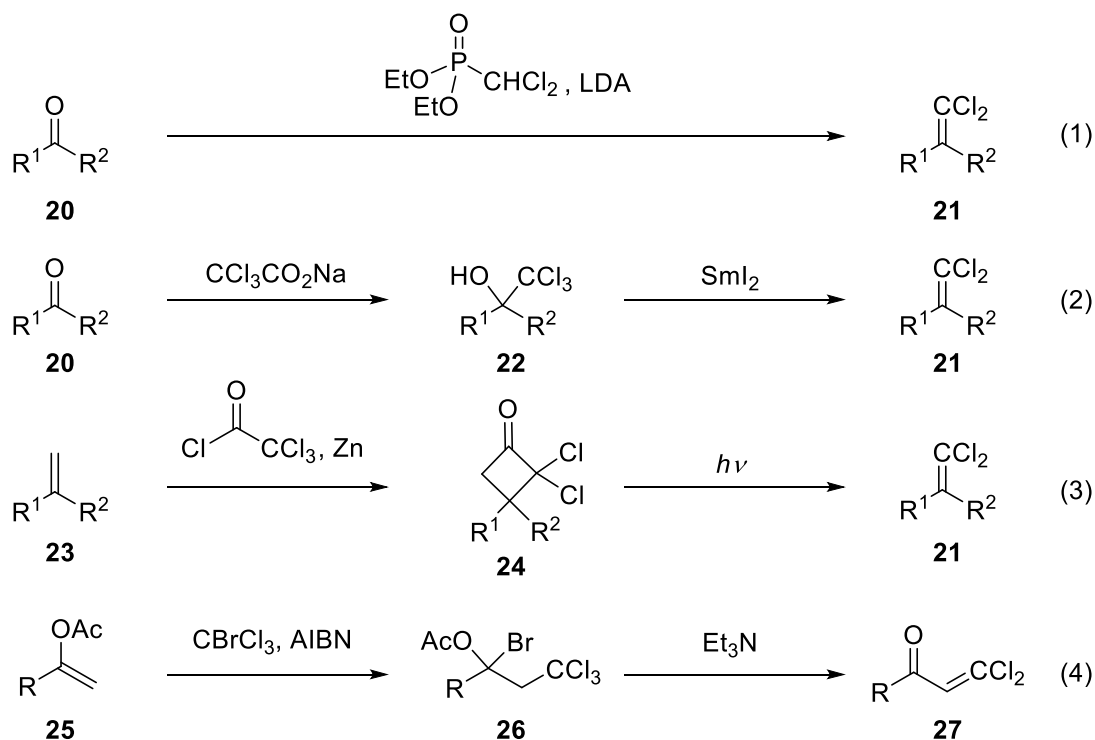
Figure 1. Biologically active compounds containing *gem*-dichloroalkenyl group.

また、*gem*-ジクロロアルケニル基を有する化合物は合成化学的に重要な中間体としても知られている。例えば、**Roulland** は脂質異常症治療薬候補化合物である **Oocydin A** (**Haterumalide NA** または **FR177391**)¹⁷⁾ の合成のために、*gem*-ジクロロアルケニル化合物 **17** とテトラヒドロフラン環をもつアルキルボラン **18** との鈴木-宮浦カップリングを利用して (**Scheme 17**)。¹⁸⁾ 以上のように、*gem*-ジクロロアルケニル化合物は有機合成化学および創薬の観点から重要な化合物群の 1 つであるので、その新規合成法の開発が強く望まれている。



Scheme 17. Synthesis of Oocydin A using *gem*-dichloroalkenyl compounds.

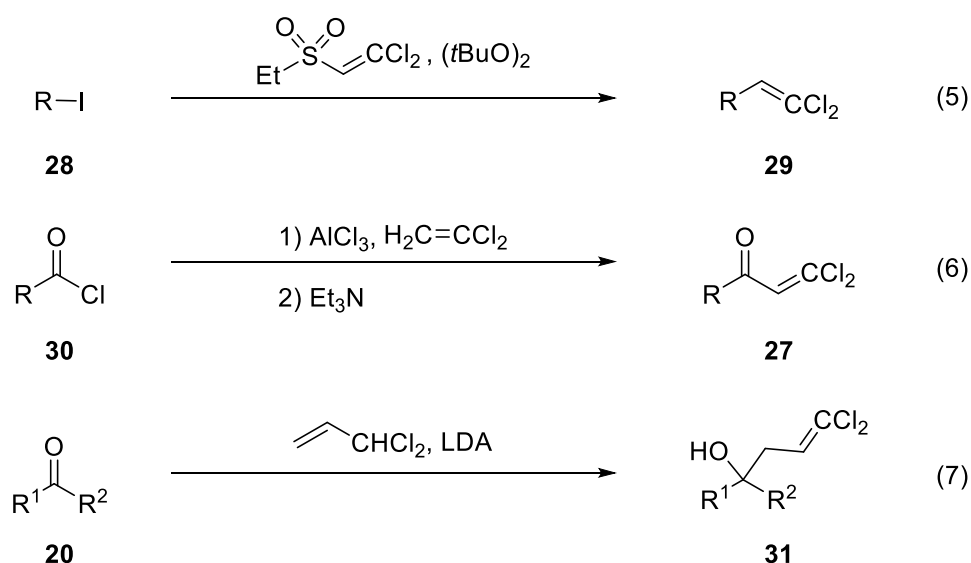
これまでに報告されている *gem*-ジクロロアルケニル化合物の合成法は、主に 2 つに分類される。1 つは、C1 炭素ユニットとしてジクロロメチレン部分を形式的に導入し合成する方法である (Scheme 18)。¹⁹⁻²²⁾ 特に、アルデヒドまたはケトン **20** を基質とした Horner-Wadsworth-Emmons タイプの反応は、*gem*-ジクロロアルケニル化合物 **21** を合成する最も直接的で一般的な方法である (式 1)。¹⁹⁾ また、トリクロロメチルアニオンをカルボニル基に付加させ、トリクロロメチルカルビノール **22** とした後、脱離反応によって段階的に合成する方法も報告されている (式 2)。²⁰⁾ その他の方法としては、末端アルケン **23** とジクロロケテンとの [2+2] 付加環化によってシクロブタノン **24** を得た後、光分解によって *gem*-ジクロロビニル化合物を得る方法 (式 3)²¹⁾ やアルケンにトリクロロメチルラジカルを付加させた後、塩基で処理することで得る方法 (式 4)²²⁾ などが報告されている。



Scheme 18. Synthesis of *gem*-dichloroalkenyl compounds by introduction of one carbon unit.

もう 1 つは C2 または C3 ユニットとして、*gem*-ジクロロアルケニル基を直接導入する方法である (Scheme 19)。²²⁻²⁴⁾ C2 ユニットの導入としては、ヨウ化アルキル **28** とジクロロビニルエチルスルホンを用いたラジカル付加-脱離反応 (式 5)²³⁾ や、アシリウムイオンに *gem*-ジクロロエチレンを付加させた後、塩基で処理する方法 (式 6)²²⁾ が報告されている。また、C3 ユニットの導入としては、*gem*-ジクロロアリルアニオンをケ

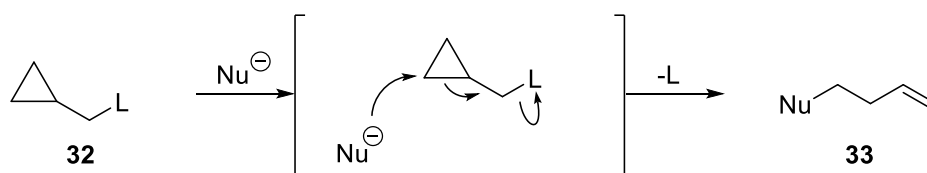
トン **20** に直接付加させる反応などが報告されている (式 7)。²⁴⁾



Scheme 19. Synthesis of *gem*-dichloroalkenyl compounds by introduction of two or three carbon units.

このように *gem*-ジクロロアルケニル化合物の合成法は様々な手法が開発されているが、これらの反応を用いて天然物や医薬品の合成を行う場合には、*gem*-ジクロロアルケニル基の導入とは別工程で他の官能基の導入や骨格構築を行う必要があり、実用性や効率性の観点から課題を残していた。それゆえ、*gem*-ジクロロアルケニル基の生成と同時に他の官能基の導入や骨格構築を行うことができれば、合成工程数を減らすことができ、これらの課題を解決できると考えられる。またその結果、有機溶媒の使用量の削減や精製過程の省略化も実現できるため、グリーンケミストリーの観点からも重要な反応になると考えられる。

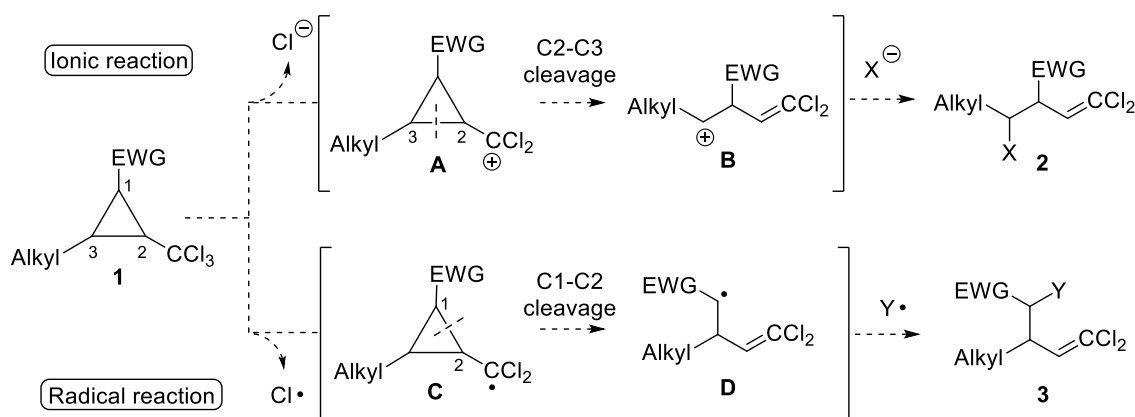
そこで著者は、*gem*-ジクロロアルケニル基の生成と他の官能基の導入や骨格構築を同時に行うことができる新規 *gem*-ジクロロアルケニル化合物合成法の確立を目指して、シクロプロパン類の開環反応に着目した。高いひずみエネルギーを有するシクロプロパン類は、開環反応に伴って種々の官能基を導入できることから、医薬品をはじめとする生物活性化合物の合成において合成素子として用いられる化合物である。¹⁾ 特に、脱離基を有するメチルシクロプロパン類 **32** と求核種との反応では、シクロプロパン環の炭素への求核種の攻撃とシクロプロパン環の炭素-炭素結合の開裂が進行し、ホモアリル位に求核種が導入された鎖状のアルケン **33** を合成することができる (Scheme 20)。^{1,3)}



Scheme 20. Cyclopropane ring-opening reaction.

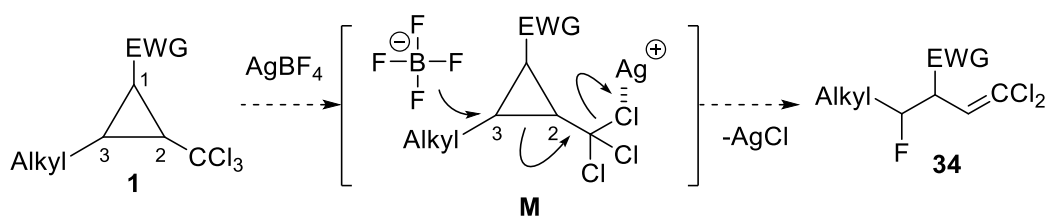
そこで、著者はトリクロロメチル基に着目した。トリクロロメチル基は、種々の金属塩との反応により、塩化物イオンの脱離または塩素ラジカルの脱離による様々な反応が進行することが知られている。¹¹⁾したがって、トリクロロメチル基をもつシクロプロパン類を種々の金属塩で処理すれば、反応条件によって異なる位置選択性で進行する開環反応が開発できると期待した(Scheme 21)。すなわち、アルキル基と電子求引基をもつトリクロロメチルシクロプロパン **1** から塩化物イオンを脱離させると、ジクロロメチルカチオン **A** が生成する。次に、より安定なカルボカチオン **B** が生成するように C2-C3 結合の開裂が進行する。最後に、カルボカチオン **B** に求核剤が付加することで開環体 **2** が得られると考えられる。一方、トリクロロメチル基から塩素ラジカルが脱離すれば、ジクロロメチルラジカル **C** が生成する。続いて、電子求引基による共鳴効果によって安定化されたラジカル **D** が生成するように C1-C2 結合が開裂する。最後に、このラジカルを捕捉することで、開環体 **3** が得られると考えられる。

このように塩素原子の脱離様式によってシクロプロパン環の開環位置を制御することができれば、同一基質からより多様な *gem*-ジクロロアルケニル化合物が得られるため、有用な手法になると期待した。



Scheme 21. Strategy for regiodivergent ring-opening reaction of trichloromethylcyclopropanes.

まず著者は、塩化物イオンの脱離による C2-C3 結合開裂反応として、創薬において重要なフッ素原子導入反応の開発に着目した。フッ素原子は、原子半径が小さく強い電気陰性度を有するため、医薬品に導入することにより、生物学的利用能や脂溶性、代謝的安定性の向上、さらには、標的タンパク質に強く結合できるなどの効果が期待できるため、その新規導入法の開発は創薬において重要である。²⁵⁾ そこでシクロプロパン環の開環を伴うフッ素原子導入反応を検討した。すなわち、トリクロロメチルシクロプロパン **1** をテトラフルオロホウ酸銀と反応させると、銀イオンによる塩素原子の引き抜きとテトラフルオロホウ酸イオンからのフッ素原子の導入が進行し、²⁶⁻²⁸⁾ ホモアリル位にフッ素原子が導入された *gem*-ジクロロアルケニル化合物 **34** が得られると考えた (Scheme 22)。



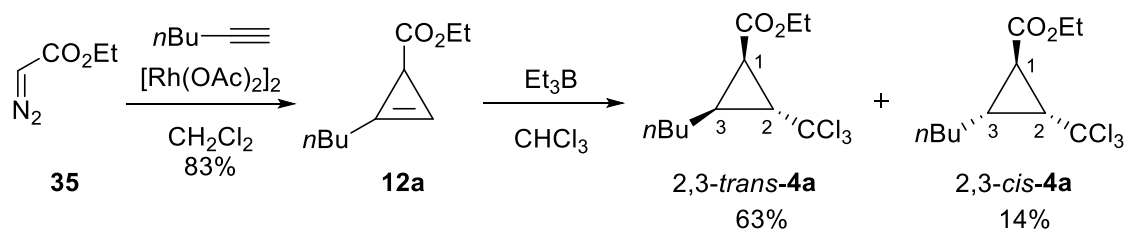
Scheme 22. Strategy for ring-opening fluorination.

第1節 トリクロロメチルシクロプロパン類のフッ素化反応を伴う開環反応

第1項 最適条件の検討

はじめに、基質となるトリクロロメチルシクロプロパン類の合成を行った。

文献の方法に従って、²⁹⁾ 酢酸ロジウムを触媒として1-ヘキシンをジアゾ酢酸エチル (**35**)でシクロプロペン化し、シクロプロペンカルボン酸エステル **12a** を83%の収率で得た。続いて、**12a** をクロロホルムとトリエチルボランを用いたトリクロロメチルラジカル付加反応¹²⁾に付すことにより、目的のトリクロロメチルシクロプロパン **2,3-trans-4a** を63%、**2,3-cis-4a** を14%の収率でそれぞれ得た (Scheme 23)。

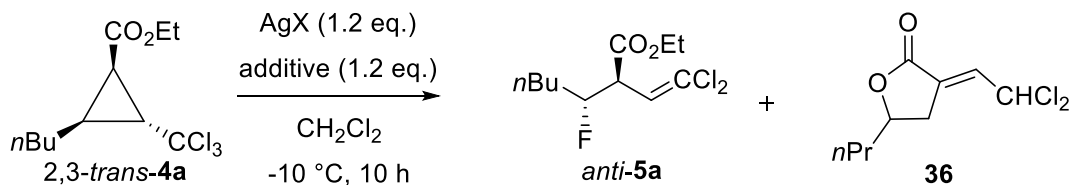


Scheme 23. Preparation of trichloromethylcyclopropane **4a**.

次に、主生成物として得られたトリクロロメチルシクロプロパン **2,3-trans-4a** を用いてテトラフルオロホウ酸銀による開環反応を検討した (Table 1)。まず、ジクロロメタン溶液中、室温で1.2当量のテトラフルオロホウ酸銀で処理すると、期待通り目的の開環反応が進行し、ホモアリル位にフッ素原子をもつ *gem*-ジクロロビニル化合物 *anti-5a* が49%の収率で立体選択的に得られた (entry 1)。また副生成物としてラクトン **36** も12%の収率で得られた。なお、ラクトン **36** は二重結合の位置異性体 **37** との混合物として得られたため、その混合物をトリエチルアミンで **36** へと異性化させた (Scheme 24)。また、本反応条件下では構造決定できない副生成物が多く生成しており、反応が複雑化していたため、次に低温条件下で検討した。その結果、 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ で反応を行った場合に、収率が向上し、60%の収率で *anti-5a* が得られた (entry 2)。また他の銀塩として、ヘキサフルオロリン酸銀やヘキサフルオロアンチモン酸銀を用いて反応を行ったところ、³⁰⁾ フッ素化体 *anti-5a* はほとんど得られず、ラクトン **36** が主生成物として得られた (entries 3 and 4)。これらの結果から本反応では、テトラフルオロホウ酸イオンがフッ素源として適していることが明らかとなった。次にフッ素化の効率を向上させるため、種々のフッ化物イオン源となりうる試薬を添加して反応を検討した。その結果、テトラフルオロホウ酸テトラブチルアンモニウムを加えた場合に最も効率よく進行し、

anti-**5a** が 81% の収率で得られた (entry 7)。なお、テトラフルオロホウ酸テトラブチルアンモニウムのみで反応を行った場合には開環反応が進行しなかったことから、本反応には銀イオンが必須であることが明らかとなった (entry 8)。

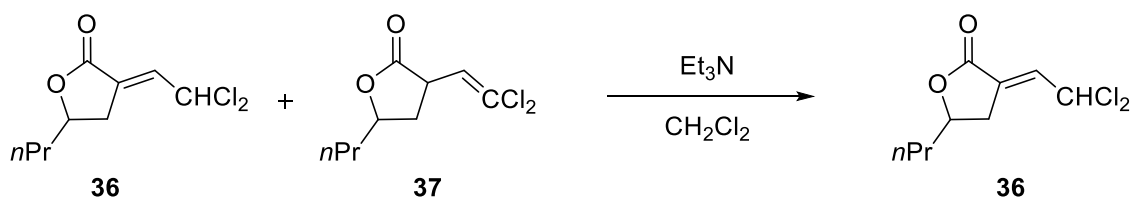
Table 1. Optimization of the ring-opening fluorination.



| entry | Ag reagent | additive | temp. (°C) | time (h) | yield (%) ^{a)} | |
|-------|--------------------|----------------------------------|------------|----------|-------------------------|-------------------------|
| | | | | | <i>anti</i> - 5a | 36 ^{b)} |
| 1 | AgBF ₄ | — | rt | 3 | 49 | 12 |
| 2 | AgBF ₄ | — | -10 | 10 | 60 | 5 |
| 3 | AgPF ₆ | — | -10 | 10 | trace | 32 |
| 4 | AgSbF ₆ | — | -10 | 10 | ND (19) | 43 |
| 5 | AgBF ₄ | KF | -10 | 10 | 59 (10) | 7 |
| 6 | AgBF ₄ | LiBF ₄ | -10 | 10 | 64 | 8 |
| 7 | AgBF ₄ | Bu ₄ NBF ₄ | -10 | 10 | 81 | ND |
| 8 | — | Bu ₄ NBF ₄ | -10 | 10 | ND | ND |

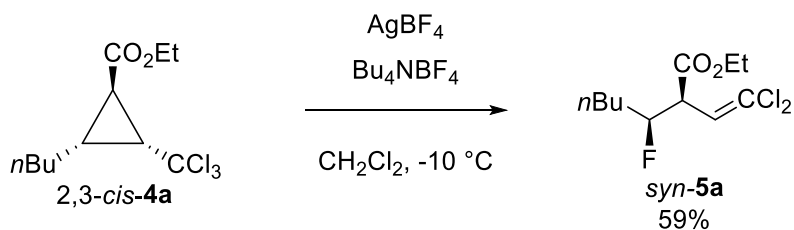
a) Yields in parentheses are for recovered starting material.

b) Lactone **36** was exclusively obtained after the treatment of the mixture of **36** and its double-bond regioisomer **37** with Et₃N.



Scheme 24. Isomerization of lactone **37**.

続いて、3位の立体配置が異なる 2,3-*cis*-**4a** を用いて、最適条件下 (Table 1, entry 7) で反応を行った。その結果、*syn*-**5a** が 59% の収率で立体選択的に得られた。この結果から、本反応は立体特異的に進行していることが明らかとなった (Scheme 25)。



Scheme 25. Stereochemistry of ring-opening fluorination.

なお、*anti*-および *syn-5a* の立体構造は次のように推定した。Ayi らは、 β -フルオロエステル *anti-38* とそのジアステレオマーである *syn-38* の立体選択的合成に成功している。³¹⁾ これらの化合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、2位水素と3位フッ素のビシナルカップリング定数を比較すると、*anti-38* のカップリング定数 ($^3J_{\text{HF}} = 21.48\text{ Hz}$)の方が *syn-38* のカップリング定数 ($^3J_{\text{HF}} = 9.60\text{ Hz}$)よりも十分に大きい値を示すことが報告されている。この報告を参考にして、今回合成した *anti*-および *syn-5a* の2位水素と3位フッ素のビシナルカップリング定数を比較すると、*anti-5a* のカップリング定数 ($^3J_{\text{HF}} = 28.0\text{ Hz}$)の方が *syn-5a* のカップリング定数 ($^3J_{\text{HF}} = 12.0\text{ Hz}$)よりも十分に大きい値を示している。したがって、より大きいカップリング定数を示した方を *anti* 体、より小さいカップリング定数を示した方を *syn* 体とそれらの構造を推定した (Figure 2)。

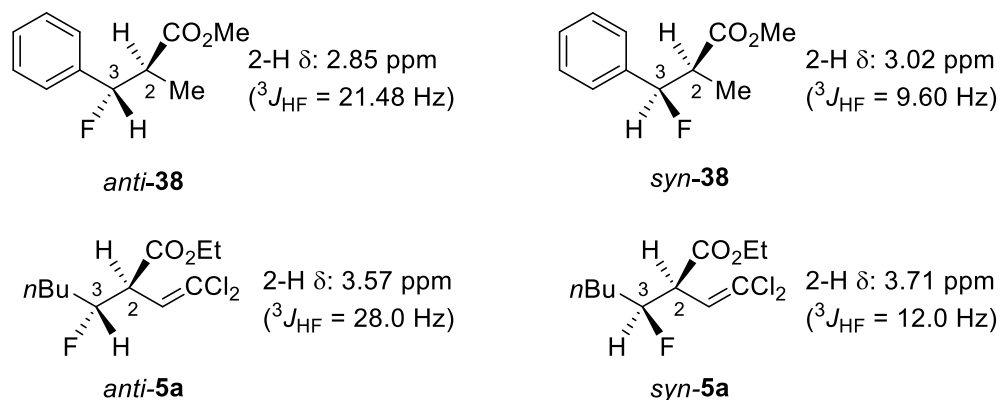


Figure 2. Stereochemistry of **5a**.

また、ラクトン **36** の立体構造に関しては NOESY スペクトルにより確認した。すなわち、ジクロロメチル基の水素と4位の水素間にクロスピークが認められたため、*E* 配置であると推定した (Figure 3)。

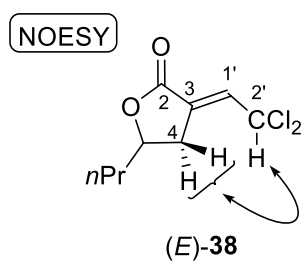
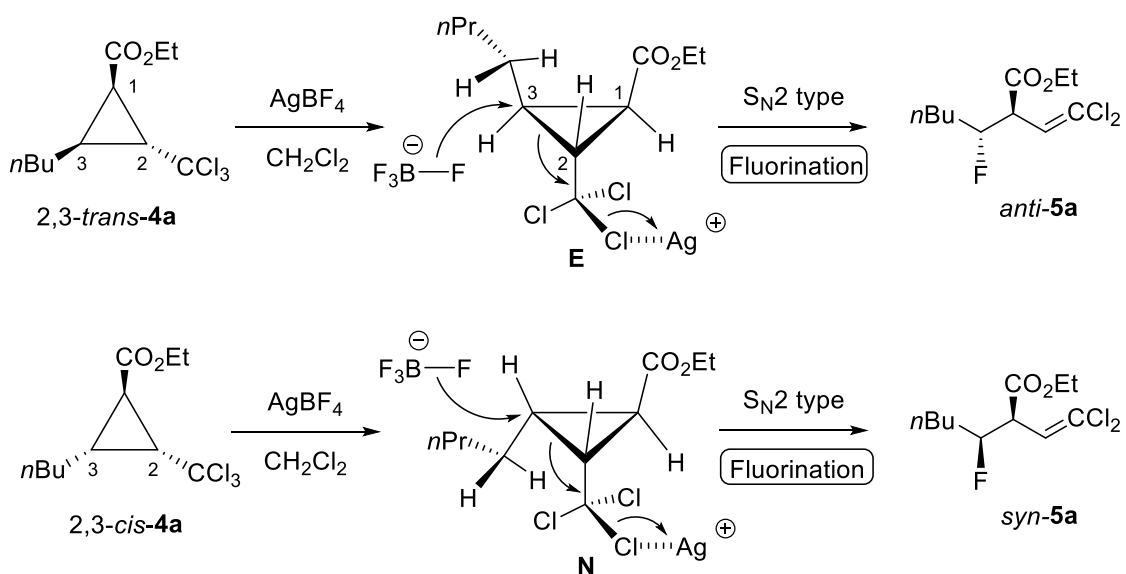


Figure 3. Stereochemistry of lactone **38**.

以上のように、トリクロロメチルシクロプロパン **4a** をジクロロメタン溶液中、 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ でテトラフルオロホウ酸銀およびテトラフルオロホウ酸テトラブチルアンモニウムで処理すると、フッ素化を伴う開環が進行し、ホモアリル位にフッ素原子をもつ *gem*-ジクロロビニル化合物が高収率かつ高立体選択的に得られることを見いだした。

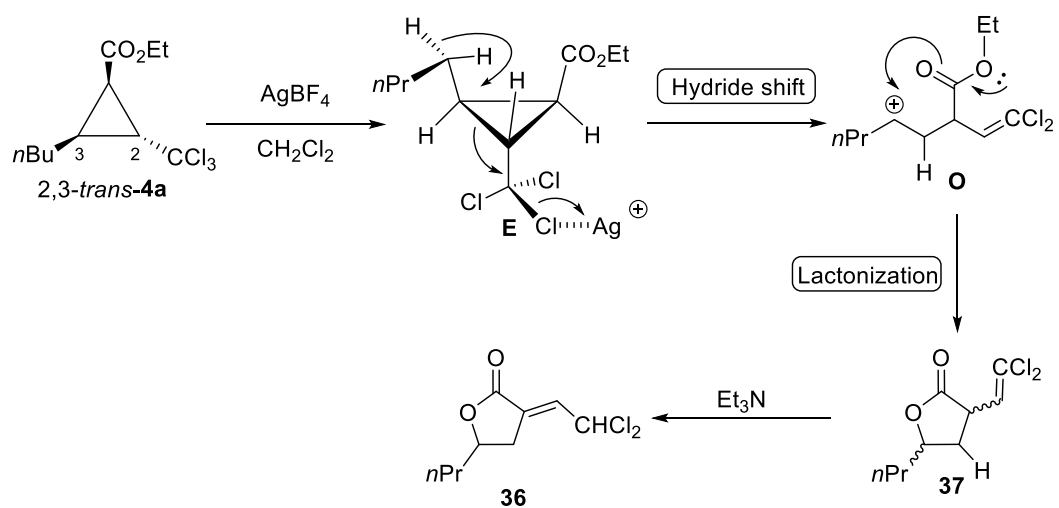
第 2 項 反応経路の考察

本反応の反応経路について考察した。*gem*-ジクロロビニル化合物 *anti*-および *syn*-**5a** の推定生成経路を Scheme 26 に示す。はじめに、テトラフルオロホウ酸銀から発生した銀イオンが 2,3-*trans*-**4a** のトリクロロメチル基の塩素原子に配位した後、3 位炭素へのフッ化物イオンの求核攻撃、C2-C3 結合の開裂および塩素原子の脱離が連続して進行し *anti*-**5a** が生成したと考えられる。また、2,3-*cis*-**4a** から *syn*-**5a** への変換も同様の反応経路で進行していると考えられる。なお、本反応は立体特異的に進行したことから、S_N2 型で進行していると考えられる。



Scheme 26. Plausible reaction pathway of the ring-opening fluorination.

一方、ラクトン **36** の生成経路は次のように考えられる (Scheme 27)。まず、上記と同様にテトラフルオロホウ酸銀から発生した銀イオンが 2,3-*trans*-**4a** のトリクロロメチル基の塩素原子に配位する。次に、シクロプロパン環の開環に伴い、側鎖の *n*-ブチル基の水素原子がヒドリドシフトし、カルボカチオン **O** が生成した後、ラクトン化と二重結合の異性化が進行することで **36** が得られたと考えている。



Scheme 27. Possible reaction pathway of ring-opening lactonization.

第3項 置換基効果の検討

置換基効果について検討するために、3位に異なる置換基を有するトリクロロメチルシクロプロパン類の合成を行った。すなわち、酢酸ロジウムを触媒として、ジアゾ酢酸エチル(**35**)による様々な置換基を有する末端アルキンのシクロプロペン化を行い、シクロプロペンカルボン酸エステル **12b,d-f** を得た (Table 2)。

Table 2. Preparation of cyclopropene **12b,d-f**.

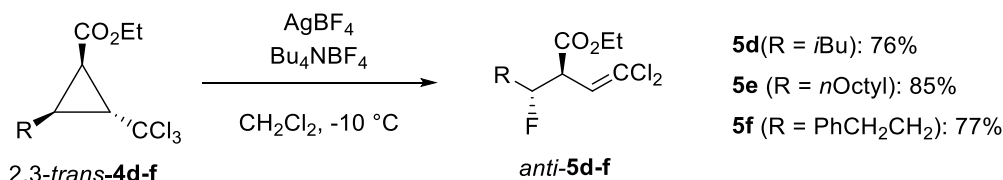
| entry | R | product | yield (%) |
|-------|-----------------------------------|------------|-----------|
| 1 | Bn | 12b | 54 |
| 2 | <i>i</i> Bu | 12d | 59 |
| 3 | <i>n</i> Octyl | 12e | 43 |
| 4 | PhCH ₂ CH ₂ | 12f | 62 |

続いて、得られた **12b,d-f** へのトリクロロメチルラジカル付加反応をクロロホルム中、トリエチルボランによって行うことにより、トリクロロメチルシクロプロパン **4b,d-f** を合成した (Table 3)。

Table 3. Preparation of trichloromethylcyclopropanes.

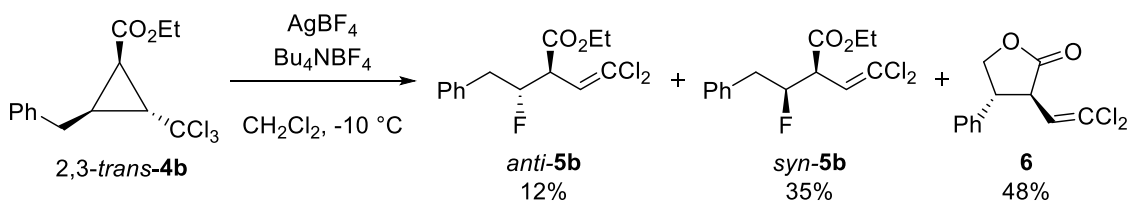
| entry | R | yield (%) | |
|-------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| | | 2,3- <i>trans</i> - 4b,d-f | 2,3- <i>cis</i> - 4b,d-f |
| 1 | Bn | 34 | 17 |
| 2 | <i>i</i> Bu | 33 | 28 |
| 3 | <i>n</i> Octyl | 43 | 22 |
| 4 | PhCH ₂ CH ₂ | 44 | 30 |

合成したトリクロロメチルシクロプロパン 2,3-*trans*-**4d-f** のフッ素化を伴う開環反応を検討した (Scheme 28)。*i*-ブチル基を有する **4d** や *n*-オクチル基を有する **4e**、フェネチル基を有する **4f** を用いて反応を行った結果、*n*-ブチル基を有する **4a** を用いた場合と同様に反応は進行し、良好な収率かつ高立体選択的に目的の開環体 *anti*-**5d-f** が得られた。



Scheme 28. Substituent effects of ring-opening fluorination.

次に、ベンジル基を有する 2,3-*trans*-**4b** とテトラフルオロホウ酸銀との反応を検討した (Scheme 29)。その結果、上述の反応の立体選択性とは異なり *syn*-**5b** が優先して得られた。また、興味深いことに、主生成物としてフェニル基の転位が進行したと考えられるラクトン **6** が、単一の立体異性体として 48%の収率で生成した。



Scheme 29. Ring-opening fluorination of 2,3-*trans*-**4b**.

ここで得られた生成物 *anti*-**5b,d-f** および *syn*-**5b** の立体構造は次のように推測した (Figure 4)。まず、*anti*-**5d-f** は *anti*-**5a** の ¹H-NMR スペクトルにおける 2 位水素と 3 位フッ素のビシナルカップリング定数との類似性により推測した。すなわち、これらの 2 位水素の HF カップリング定数は、それぞれ 28.0 Hz、28.0 Hz、27.5 Hz と十分に大きい値を示したことから、*anti* 体と推定した。

anti-および *syn*-**5b** の立体構造は、それぞれの ¹H-NMR スペクトルにおける 2 位水素と 3 位フッ素のビシナルカップリング定数の比較により確認した。すなわち、*anti*-**5b** のカップリング定数 (³*J*_{HF} = 28.0 Hz)の方が *syn*-**5b** のカップリング定数 (³*J*_{HF} = 13.0 Hz)よりも十分に大きい値を示していることから、より大きなカップリング定数を示した方を *anti* 体、より小さなカップリング定数を示した方を *syn* 体とそれらの構造を推定した。

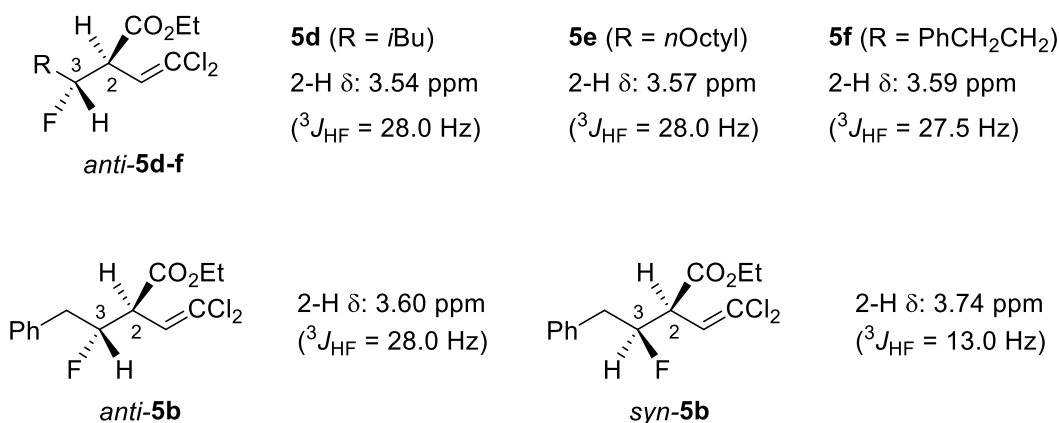


Figure 4. Stereochemistry of *anti-5b,d-f* and *syn-5b*.

また、ラクトン **6** の立体構造に関しては、NOESY スペクトルにおいて、3 位の水素のシグナルと芳香族オルト位の水素のシグナルとの間でクロスピークが観測されたこと、さらにジクロロビニル基の水素と 4 位の水素との間でクロスピークが観測されたことから 3,4-*trans* 配置であると推定した (Figure 5)。

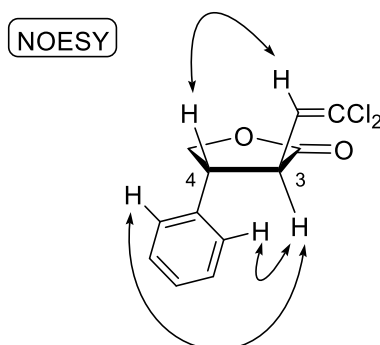


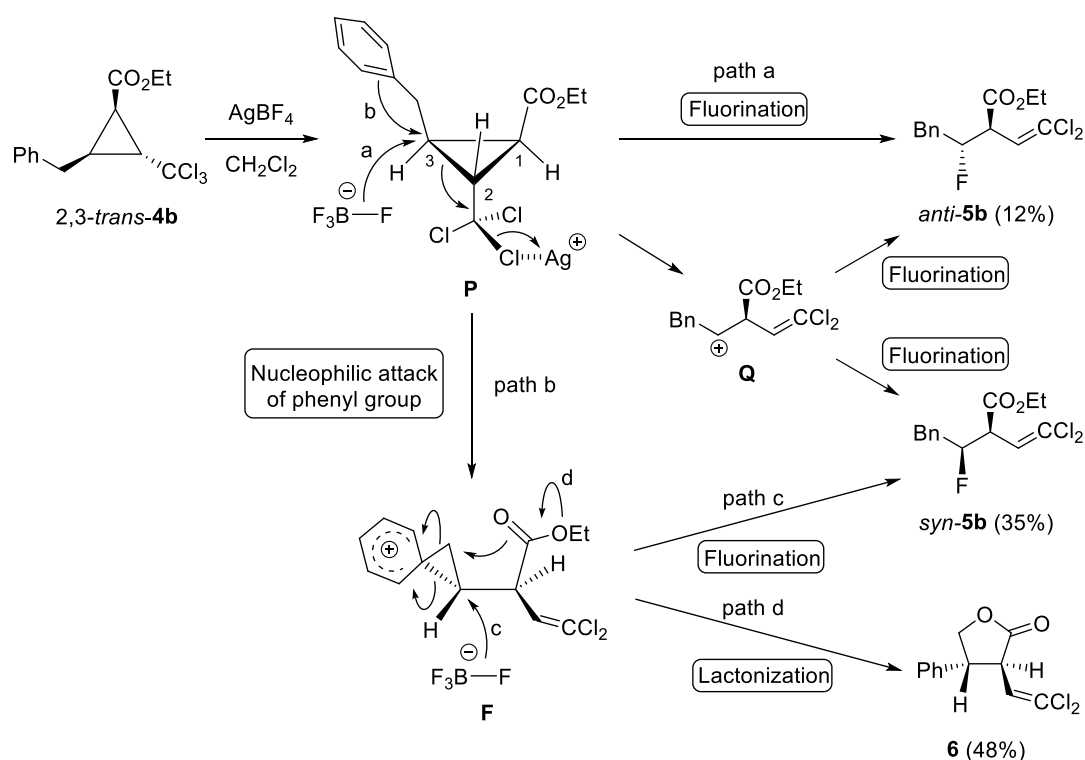
Figure 5. Stereochemistry of lactone **6**.

そこで、ベンジル基を有する基質 2,3-*trans-4b* のテトラフルオロホウ酸銀との反応の反応経路について考察した (Scheme 30)。まず、*anti-5b* は、テトラフルオロホウ酸銀から発生した銀イオンが 2,3-*trans-4b* のトリクロロメチル基の塩素原子に配位した後、3 位炭素へのフッ化物イオンの求核攻撃、C2-C3 結合の開裂および塩素原子の脱離が連続して進行し生成したと考えられる (path a)。

一方、*syn-5b* の生成経路に関しては、はじめにシクロプロパン環の開環に伴いベンゼン環からの求核攻撃が進行し、フェノニウムイオン中間体 **F** が生成する (path b)^{32,33} 次に、フッ化物イオンの求核攻撃とシクロプロパン環の開環反応が進行して得られたと考えられる (path c)。

また、ラクトン **6** はフェノニウムイオン中間体 **F** が生成した後、エステルカルボニル酸素がシクロプロパン環炭素へ求核攻撃することで生成したと考えられる (path d)。

得られた化合物 *anti*-**5b**、*syn*-**5b** およびラクトン **6** の収率を比較すると、フェノニウムイオン中間体を經由する反応が主経路であると考えられる。これは、一般的に分子間反応であるフッ素原子の導入よりも分子内反応であるベンゼン環からの求核攻撃の方が十分に速いためと考えられる。³⁴⁾ また、*anti*-および *syn*-**5b** は、塩素原子の脱離とシクロプロパン環の開環反応が進行し、ホモアリルカチオン中間体 **Q** が生成した後、フッ素化が進行して得られた可能性も考えられる。



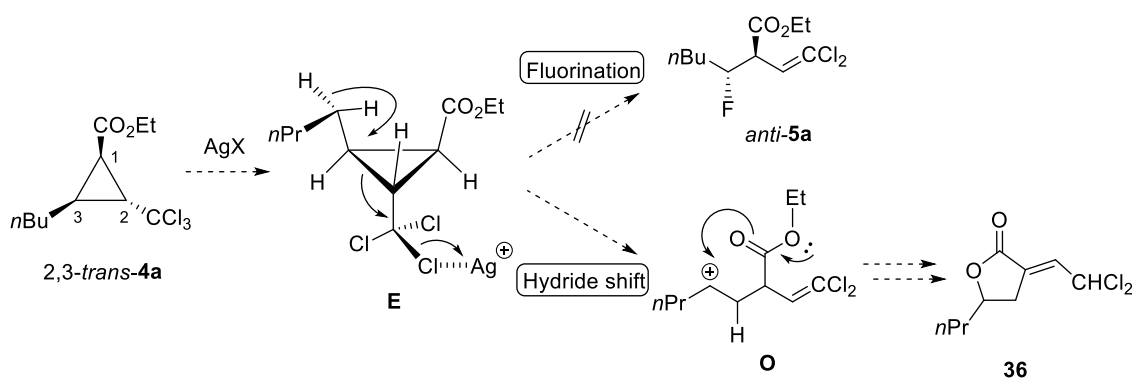
Scheme 30. Possible reaction pathway via the phenonium ion intermediate.

以上のように、フッ素化を伴う開環反応における置換基効果について検討した結果、*i*-ブチル基や *n*-オクチル基、フェネチル基を有するトリクロロメチルシクロプロパンを用いて反応を行った場合には、*n*-ブチル基を有する場合と同様に、高収率で目的のフッ素化体が得られた。一方、ベンジル基を有する基質では、主にフェノニウムイオン中間体を經由してフェニル基が転位したラクトンが主生成物として得られることが明らかとなった。

第2節 トリクロロメチルシクロプロパン類の還元的ラジカル開環反応

第1項 最適条件の検討

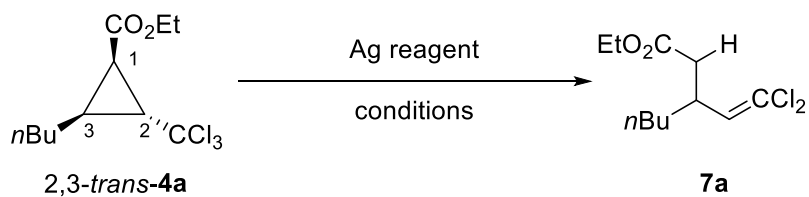
前節で、銀塩としてヘキサフルオロリン酸銀やヘキサフルオロアンチモン酸銀を用いた場合にはフッ素化体 *anti-5a* はほとんど得られず、ラクトン **36** が主生成物として得られた。したがって、求核性を有するフッ素原子をもたない銀塩を用いて反応を行えばラクトン **36** が選択的に得られると考えられる (Scheme 31)。



Scheme 31. Strategy for synthesis of lactone **36**.

そこで著者は、ラクトン **36** を選択的に得るためにフッ素原子をもたない銀塩である酢酸銀とトリクロロメチルシクロプロパン *2,3-trans-4a* の反応を検討した (Table 4)。はじめに、*2,3-trans-4a* を 2.4 当量の酢酸銀存在下、溶媒としてジクロロメタンと THF を用いて、室温で反応を行った。しかし、目的の反応は全く進行せず、原料が回収されるのみであった (entries 1 and 2)。そこで次に、反応温度を上げるため、THF 還流条件で反応を検討した。その結果、ラクトン **36** は得られなかったものの、*gem*-ジクロロビニル化合物 **7a** が 25% の収率で得られた (entry 3)。前節で述べたテトラフルオロホウ酸銀を用いた場合とは対照的に、**7a** はシクロプロパン環の C1-C2 結合が開裂し、さらにエステルを α 位に水素原子が導入されることによって生成したと考えられる。前節とは異なる位置選択性で開環反応が進行したことから、この反応の詳細な反応機構およびその一般性に興味を持たれた。そこで次に **7a** を収率よく得るための反応条件の最適化を行った。まず原料をすべて消費させるため、封管中、100 °C で反応を行ったところ、**7a** の収率は 90% にまで向上した (entry 4)。また、酢酸銀を 1.2 当量まで減らしても高収率で **7a** が得られた (entry 5)。次に、種々の銀塩を用いて反応を検討したが、収率の向上は見られなかった (entries 6-11)。

Table 4. Optimization of the reductive ring-opening reaction.



| entry | Ag reagent (eq.) | solvent | temp. (°C) | yield (%) ^{a)} |
|------------------|-------------------------|---------------------------------|------------|-------------------------|
| 1 | AgOAc (2.4) | CH ₂ Cl ₂ | rt | NR |
| 2 | AgOAc (2.4) | THF | rt | NR |
| 3 | AgOAc (2.4) | THF | reflux | 25 (51) |
| 4 ^{b)} | AgOAc (2.4) | THF | 100 | 90 |
| 5 ^{b)} | AgOAc (1.2) | THF | 100 | 82 |
| 6 ^{b)} | AgCN (2.4) | THF | 100 | 51 (39) |
| 7 ^{b)} | Ag ₂ O (1.2) | THF | 100 | 26 (54) |
| 8 ^{b)} | AgF (2.4) | THF | 100 | 68 |
| 9 ^{b)} | AgCl (2.4) | THF | 100 | 50 (33) |
| 10 ^{b)} | AgBr (2.4) | THF | 100 | 16 (73) |
| 11 ^{b)} | AgI (2.4) | THF | 100 | trace (95) |

a) Yields in parentheses are for recovered starting materials.

b) The reactions were performed in a sealed tube.

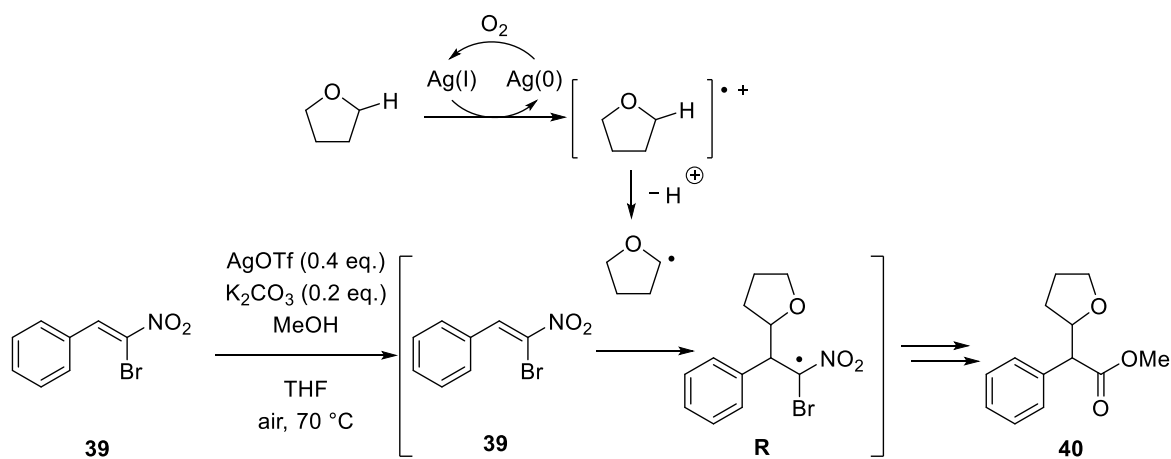
以上のように、トリクロロメチルシクロプロパン **2,3-trans-4a** の THF 溶液を酢酸銀存在下、封管中、100 °C で反応を行うと、テトラフルオロホウ酸銀を用いた場合とは異なり、シクロプロパン環の C1-C2 結合の開裂が進行した *gem*-ジクロロビニル化合物 **7a** が高収率で得られることが明らかとなった。

第 2 項 反応経路の考察

本開環反応の反応経路を解明するために以下のような実験を行った。

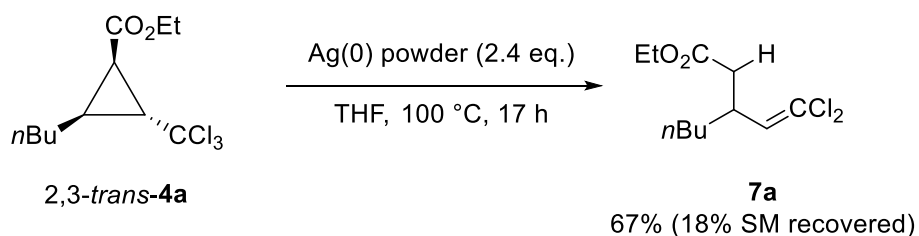
1. 反応開始剤の特定

最近、Liu らによって次のような反応が見出されている。¹³⁾ すなわち、 β -ブロモニトロスチレン(**39**)を THF 溶液中、空気存在下、70 °C でトリフルオロメタンスルホン酸銀、炭酸カリウムおよびメタノールで処理すると、スチレン **39** への THF ラジカル付加反応が進行し、**40** が得られることが報告されている (Scheme 32)。この反応では、1 価の銀塩が溶媒の THF に還元されることで、0 価の銀が生成すると考えられている。



Scheme 32. Generation of Ag(0) by redox reaction between Ag(I) and THF.

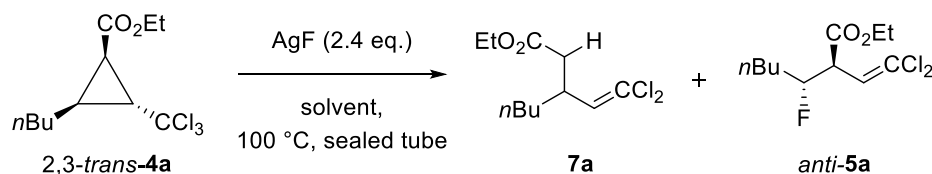
上記の報告と同様に、本反応においても 0 価の銀の析出が認められたことから、本開環反応が系中で生成する 0 価の銀によって進行している可能性が考えられる。そこで 0 価の銀を用いて本反応を行ったところ、*gem*-ジクロロビニル化合物 **7a** が 67% の収率で得られた (Scheme 33)。



Scheme 33. The reductive ring-opening reaction with Ag(0).

また、THF の重要性を確かめる目的で、フッ化銀存在下、溶媒効果について検討した。その結果、クロロホルムやベンゼンを用いた場合には *gem*-ジクロロビニル化合物 **7a** は得られず、フッ素化体 *anti*-**5a** が低収率ながら生成した (Table 5)。

Table 5. Solvent effects of the reductive ring-opening reaction with AgF.



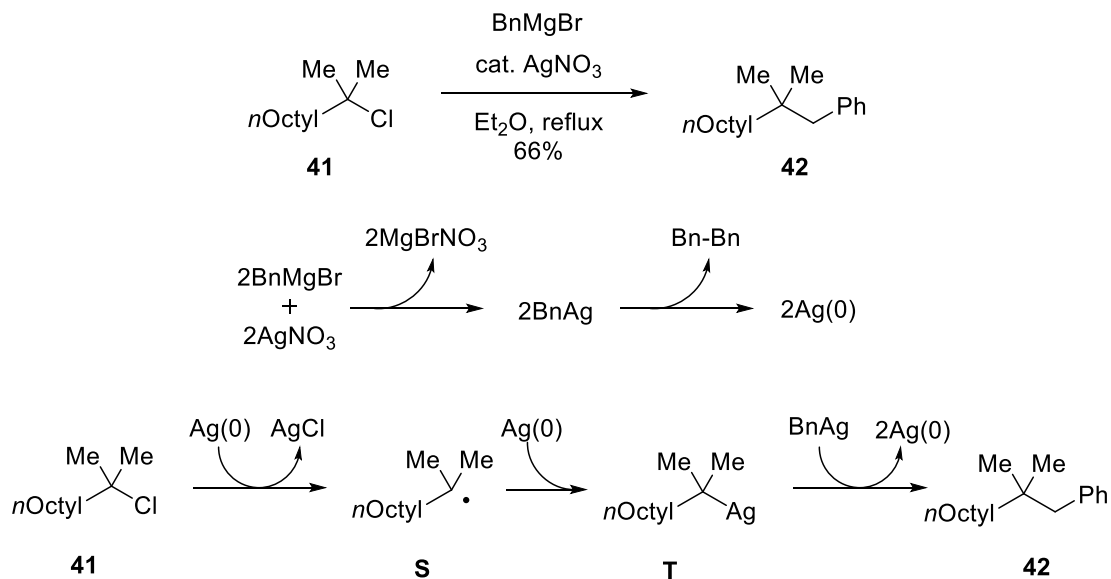
| entry | solvent | yield (%) ^{a)} | |
|-------|-------------------|-------------------------|-----------|
| | | 7a | 5a |
| 1 | THF | 68 | 2 |
| 2 | CHCl ₃ | – (5) | 27 |
| 3 | benzene | – (67) | 17 |

a) Yields in parentheses are for recovered starting material.

以上の結果から、本開環反応は THF による 1 価の銀の還元によって生成した 0 価の銀によって進行していると考えられる。

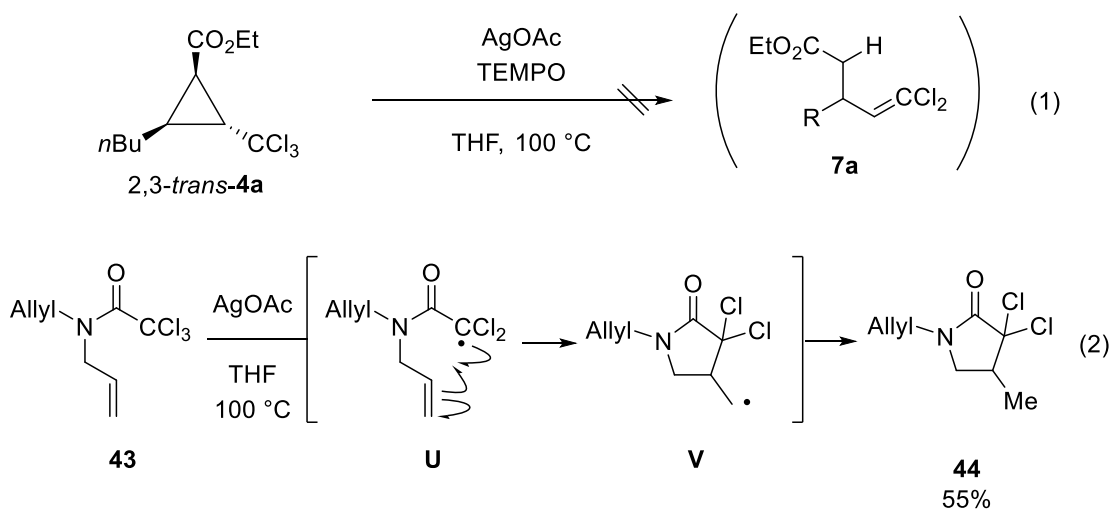
2. ラジカルの発生の証明

0 価の銀はハロゲン原子を一電子還元することが知られている。³³⁾ 例えば、大畠らは硝酸銀を触媒とした塩化アルキル **41** と臭化ベンジルマグネシウムとのカップリング反応が、0 価の銀による塩化アルキルの一電子還元を経由して進行することを報告している (Scheme 34)。^{35c)} この反応では、はじめに硝酸銀が臭化ベンジルマグネシウムに還元され、0 価の銀が生成する。続いて、0 価の銀が塩化アルキル **41** の塩素原子を一電子還元し、アルキルラジカル **S** が生成した後、**S** がもう 1 分子の 0 価の銀に捕捉されアルキル銀 **T** が生成する。さらに、ベンジル銀との還元的カップリングによって、ベンジル化された生成物 **42** を与えると考えられている。この報告を参考にすると、本開環反応においてもラジカルの発生の発現を経由して進行していることが示唆される。



Scheme 34. Silver catalyzed benzylation reaction of alkyl halide.

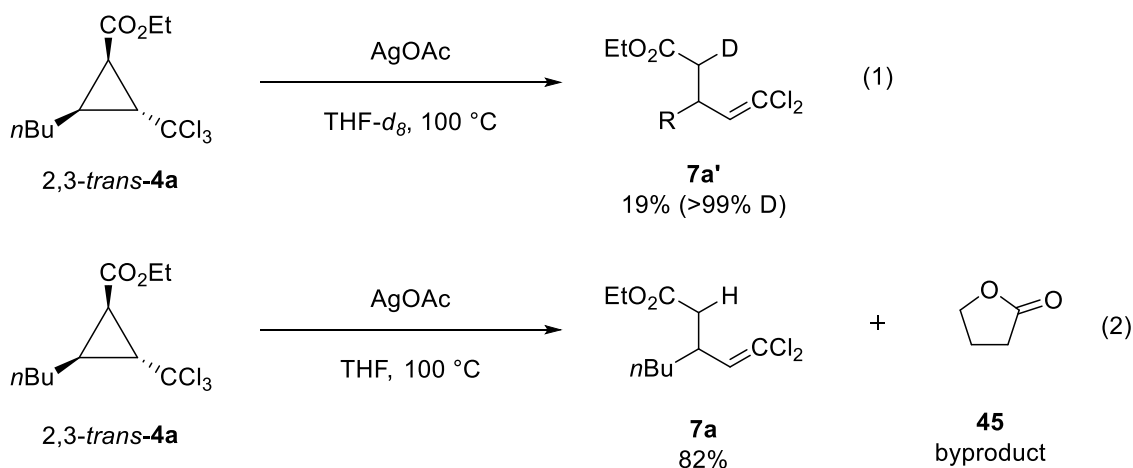
そこで、本開環反応がラジカル機構で進行しているかを明らかにするために、下記の実験を行った (Scheme 35)。まず、ラジカル捕捉剤である TEMPO を加えて検討したところ、ジクロロビニル化合物 **7a** は得られなかった (式 1)。また、種々の金属塩と反応しラジカル環化反応が進行することが知られている *N,N*-ジアリルトリクロロアセトアミド(**43**)³⁶⁾ を基質として酢酸銀による反応を行ったところ、5員環ラクタム **44** が 55% の収率で得られた (式 2)。**44** はジクロロメチルラジカル **U** が生成した後、5-*exo-trig* 様式の環化反応が進行し、第 1 級ラジカル **V** を経由して生成したと考えられる。以上の結果より、本反応はラジカルの発生を経由して進行していることが明らかとなった。



Scheme 35. Control experiments for determining the radical process.

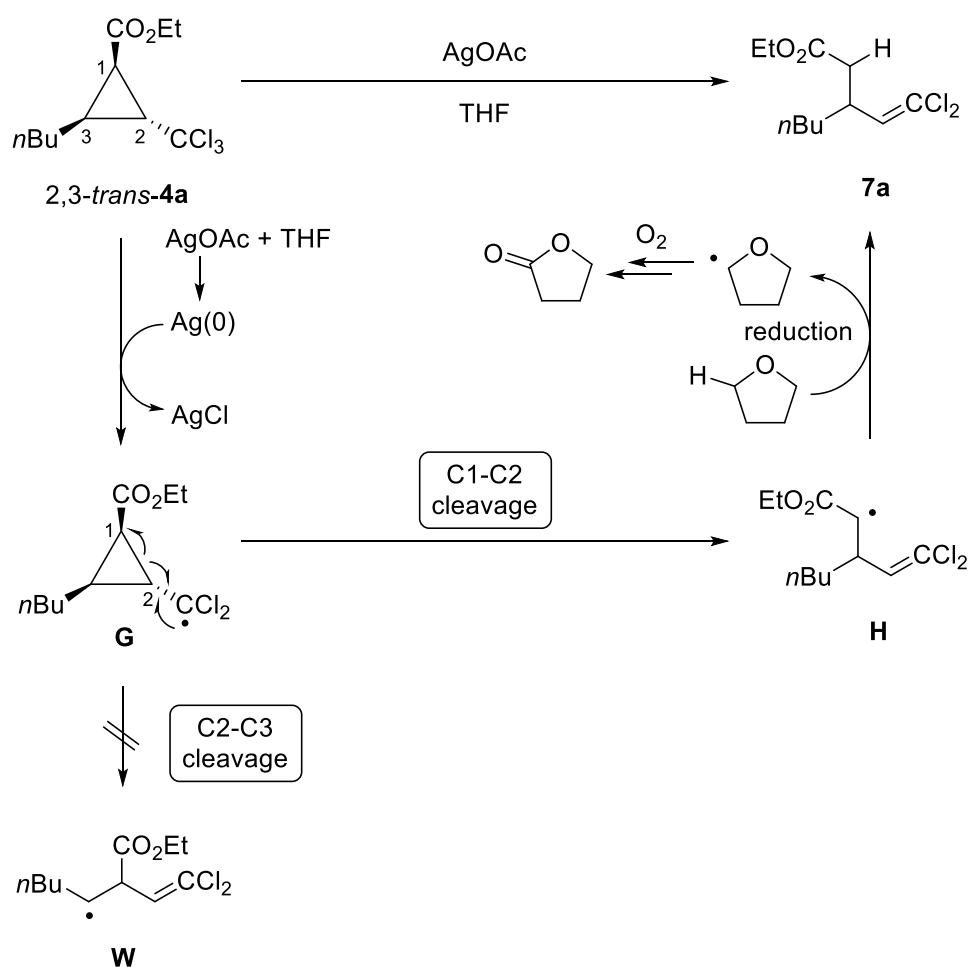
3. 水素源の特定

7a のエステル α 位の水素源を明らかにする目的で重水素化実験を行った。重 THF 溶液中で反応を行った結果、低収率ではあったものの、エステルの α 位が重水素化された *gem*-ジクロロビニル化合物 **7a'** が重水素化率 99% 以上で得られた (Scheme 36)。また、本開環反応において副生成物として THF 由来であると考えられるラクトン **45** の生成が確認された。以上の結果より、 α 位の水素源は溶媒の THF であると考えられる。



Scheme 36. Deuterium labeling reaction.

以上の結果を基に、本反応の反応経路を考察した (Scheme 37)。まず、銀イオンが溶媒の THF に還元され、0 価の銀が生成する。次に生成した 0 価の銀が 2,3-*trans*-**4a** のトリクロロメチル基の塩素原子を一電子還元し、塩化銀とジクロロメチルラジカル **G** が生成した後、シクロプロパン環の C1-C2 結合が開裂し、 α -カルボニルラジカル **H** が生成する。最後に、**H** が THF から水素原子を引き抜くことで *gem*-ジクロロビニル化合物 **7a** が得られたと考えられる。³⁷⁾



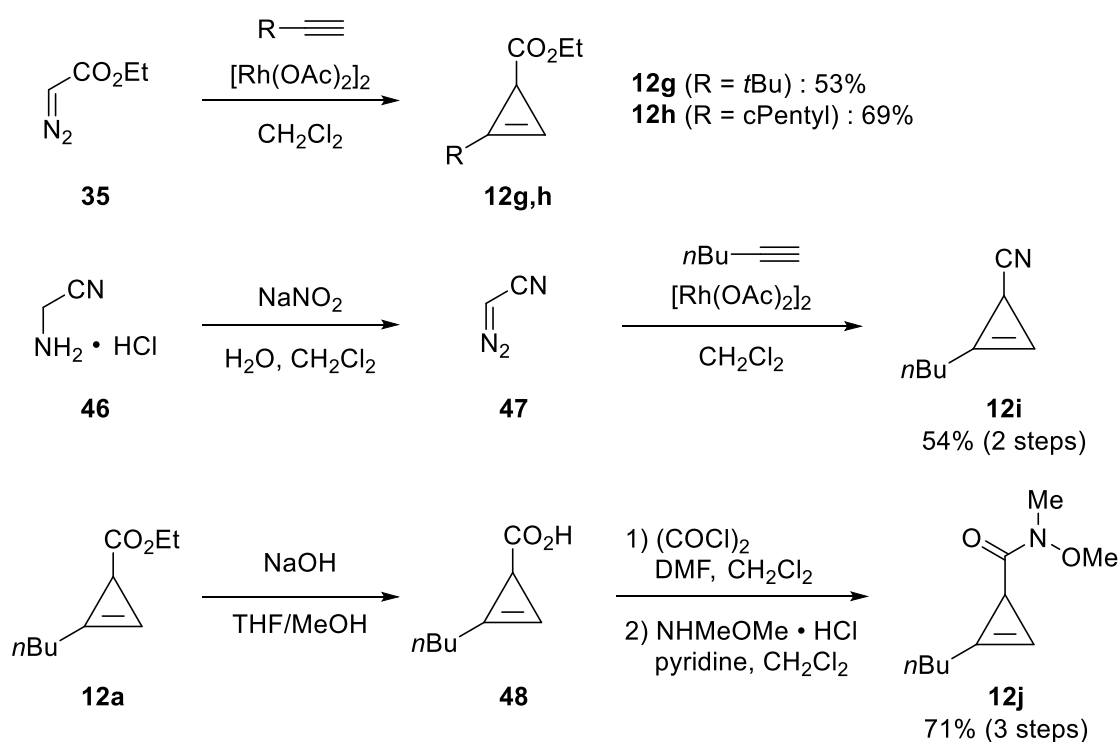
Scheme 37. Possible reaction pathway of reductive ring-opening reaction.

なお、シクロプロパン環が開環する際に、C1-C2結合が開裂して **H** が生成する経路と C2-C3結合が開裂して **W** が生成する経路が考えられるが、開環して生成するラジカル中間体の安定性を比較した場合、 α -カルボニルラジカル **H** の方がラジカル **W** よりもカルボニル基による共鳴効果によって安定であるために、C1-C2結合が選択的に開裂したと考えられる。

以上のように、トリクロロメチルシクロプロパン類を THF 溶液中、酢酸銀で処理すると、還元的ラジカル開環反応が進行し、エステルの β 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ化合物が得られることが明らかとなった。

第3項 基質一般性の検討

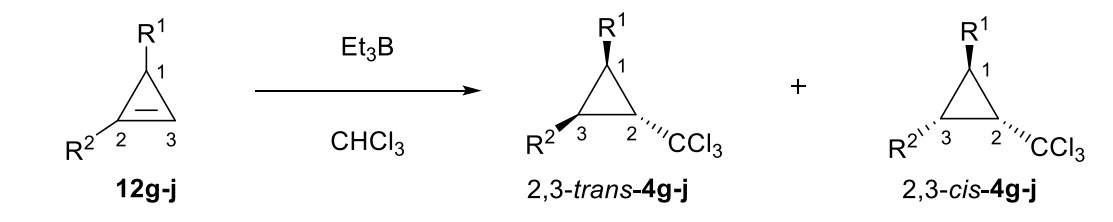
還元的ラジカル開環反応における置換基効果について検討するためにトリクロロメチルシクロプロパン **4g-j** の合成を行った。まず、シクロプロペン **12g,h** は酢酸ロジウムを触媒として、ジアゾ酢酸エチル(**35**)によるアルキンのシクロプロペン化により合成した。また、ニトリルを有するシクロプロペン **12i** は、2-アミノアセトニトリル **46** を亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾ化し、ジアゾアセトニトリル(**47**)とした後、³⁸⁾ 酢酸ロジウムを触媒として1-へキシンのシクロプロペン化によって調製した。Weinreb アミドを有するシクロプロペン **12j** は、シクロプロペン **12a** のエステル部分を加水分解し、続いて塩化オキサリルによって酸塩化物とした後、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンと縮合することで合成した。



Scheme 38. Preparation of cyclopropenes **12g-j**.

上記で得られたシクロプロペン **12g-j** は、クロロホルムとトリエチルボランを用いたトリクロロメチルラジカル付加反応を行うことでトリクロロメチルシクロプロパン **4g-j** へと誘導した (Table 6)。

Table 6. Preparation of trichloromethylcyclopropanes.

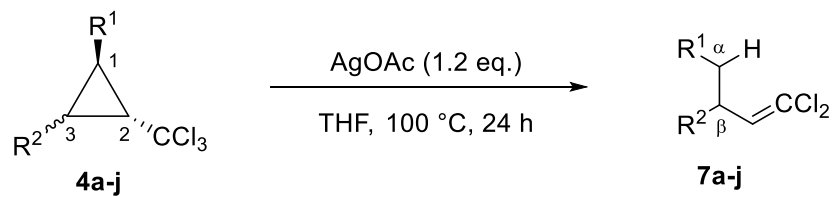


| entry | R ¹ | R ² | yield (%) | |
|-------|--------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|
| | | | 2,3- <i>trans</i> -4g-j | 2,3- <i>cis</i> -4g-j |
| 1 | CO ₂ Et | <i>t</i> Bu | 83 | 0 |
| 2 | CO ₂ Et | <i>c</i> Pentyl | 46 | 16 |
| 3 | CN | <i>n</i> Bu | 51 | 10 |
| 4 | CONMeOMe | <i>n</i> Bu | 49 | 9 |

本開環反応の基質一般性について検討した (Table 7)。まず、3 位の立体配置が異なる 2,3-*cis*-4a を用いて反応を行った結果、*trans* 体を用いた場合と同様に高収率で目的の開環体が得られた (entry 1)。したがって、本反応では 3 位の立体配置は影響しないことが分かった。

次に置換基効果について検討した。まず、3 位の置換基について検討した結果、分岐鎖をもつ 4d や 4g、側鎖の伸長した 4e、シクロペンチル基を有する 4h においても効率よく反応は進行した (entries 3-6)。一方、芳香環を有する 4b を用いた場合では、開環体は中程度の収率で得られた (entry 2)。次に、1 位の置換基効果について検討した結果、ニトリルを有する 4i や Weinreb アミドを有する 4j を用いた場合でも効率よく反応が進行することが明らかとなった (entries 7 and 8)。

Table 7. Stereochemistry and substituent effects of reductive ring-opening reaction.



| entry | substrate | R ¹ | R ² | yield (%) ^{a)} |
|-------|---------------------|--------------------|-----------------|-------------------------|
| 1 | <i>2,3-cis-4a</i> | CO ₂ Et | <i>n</i> Bu | 84 |
| 2 | <i>2,3-trans-4b</i> | CO ₂ Et | Bn | 56 (38) |
| 3 | <i>2,3-trans-4d</i> | CO ₂ Et | <i>i</i> Bu | 81 |
| 4 | <i>2,3-trans-4e</i> | CO ₂ Et | <i>n</i> Octyl | 76 |
| 5 | <i>2,3-trans-4g</i> | CO ₂ Et | <i>t</i> Bu | 80 |
| 6 | <i>2,3-trans-4h</i> | CO ₂ Et | <i>c</i> Pentyl | 88 |
| 7 | <i>2,3-trans-4i</i> | CN | <i>n</i> Bu | 84 |
| 8 | <i>2,3-trans-4j</i> | CONMeOMe | <i>n</i> Bu | 74 |

a) Yield in parentheses is for recovered starting materials.

第3節 Permethrin の形式全合成

除虫菊から単離された天然殺虫成分である Pyrethrin は構造の類似した 6 種類のエステルの混合物であり、その中で最も殺虫活性の高い Pyrethrin I の構造を Figure 6 に示す。Pyrethrin は、幅広い昆虫種に対して高い殺虫活性を示し、かつ哺乳動物に対して高い安全性を有することから、新たな殺虫剤として注目されてきた。しかし、空気や光に対する安定性の欠如により、その用途は限られていた。そのため、Pyrethrin の構造を簡略化または改変して天然物にはない光安定性を付与し、優れた安全性は維持したまま殺虫活性を高め、工場で安定生産できる化合物を創る試みが多く研究者によって行われてきた。^{14b)} このような Pyrethrin の構造をもとにデザインされた化合物はピレスロイドと呼ばれ、これまでに様々なピレスロイドが開発されている。1972 年に Elliott らによって開発された *gem*-ジクロロビニル基を有するピレスロイドである Permethrin および Cypermethrin は、優れた殺虫活性や安全性は維持したままに高い光安定性をもつことから、農薬や医薬品など広い範囲で用いられている。¹⁴⁾ 特に Permethrin は、ヒゼンダニが媒介する皮膚感染症である疥癬の治療薬としても用いられている。

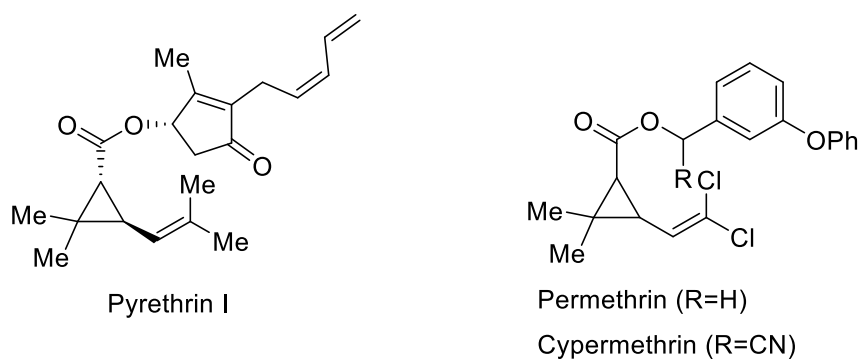
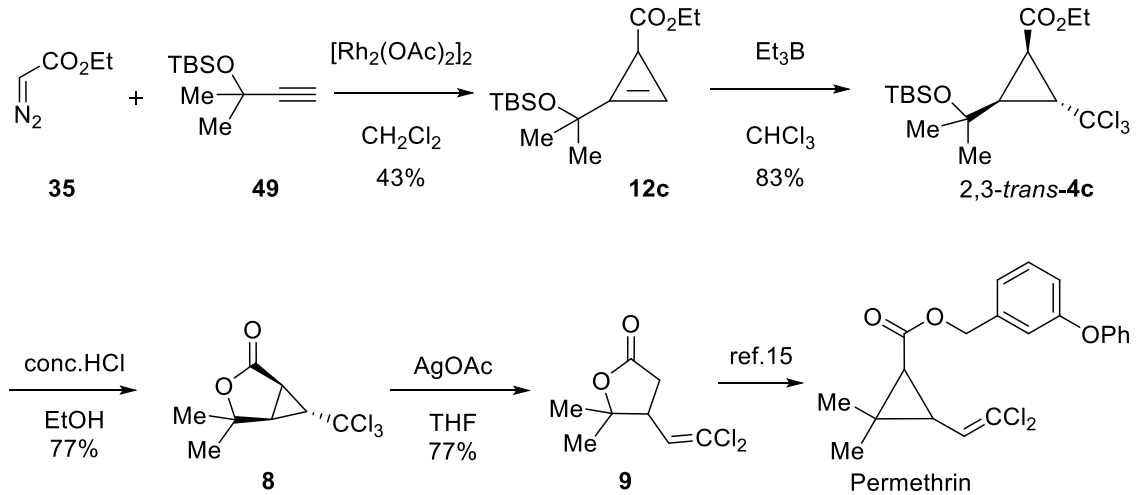


Figure 6. Natural and synthetic pyrethroids.

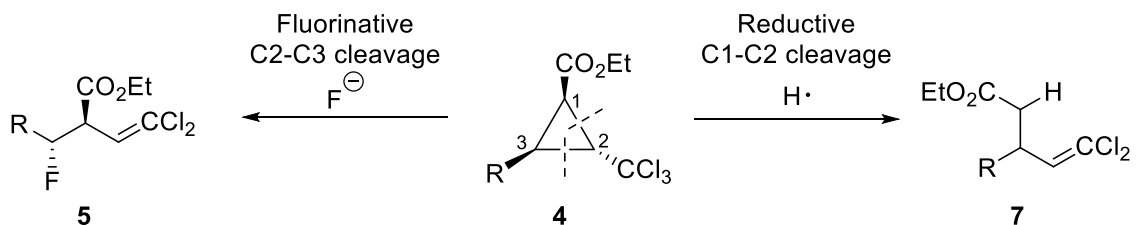
そこで著者は前節で開発した還元的ラジカル反応を用いて疥癬治療薬である Permethrin の合成に着手した (Scheme 39)。はじめに、酢酸ロジウムを触媒としてジアゾ酢酸エチル(35)によってブチン 49 をシクロプロペン化し、シクロプロペン 12c を合成した後、クロロホルムとトリエチルボランを用いたトリクロロメチルラジカル付加反応により、トリクロロメチルシクロプロパンカルボン酸エステル 2,3-*trans*-4c を単一のジアステレオマーとして 83% の収率で得た。次に、4c をエタノール中、濃塩酸で処理すると、TBS 基の脱保護と環化反応が進行し、ビスクロラクトン 8 が 77% の収率で得られた。続いて 8 の THF 溶液を酢酸銀存在下、封管中、100 °C で加熱すると還元的ラジカル開環反応が進行し、ジクロロビニル基を有するラクトン 9 が 77% の収率で得

られた。**9**は Permethrin 合成の鍵中間体として用いられている化合物であり、文献の方法に従って、¹⁵⁾ Permethrin へと合成できる。



Scheme 39. Formal total synthesis of Permethrin.

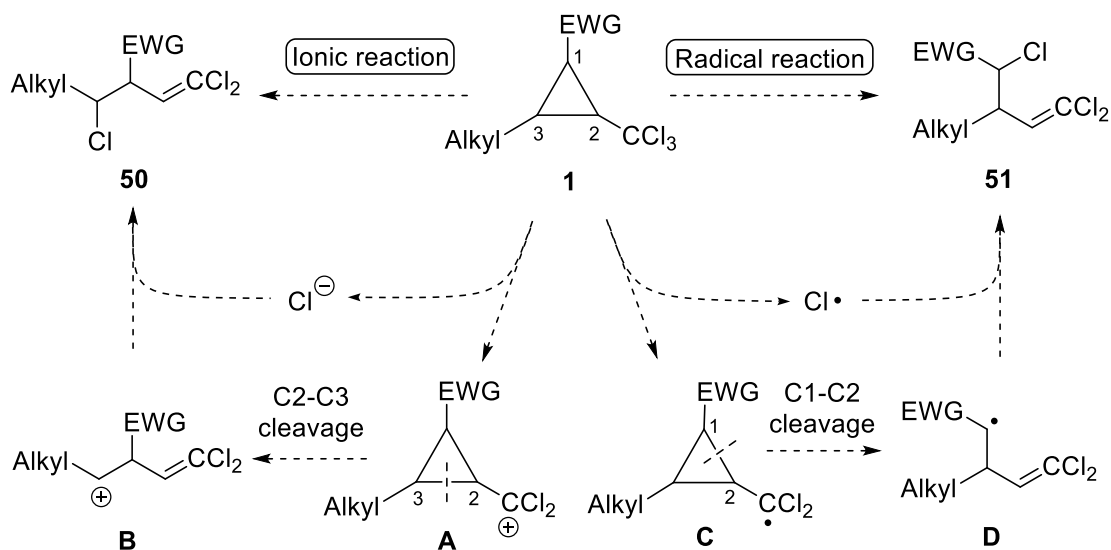
以上のように、著者は新規 *gem*-ジクロロビニル化合物合成法の開発を目指し、銀塩を用いたトリクロロメチルシクロプロパン類の塩素原子の脱離を伴う開環反応を検討した。その結果、用いる銀塩によって塩素原子の脱離様式が異なり、開環位置の異なる 2 種類の *gem*-ジクロロビニル化合物が得られることを見出した。すなわち、トリクロロメチルシクロプロパン **4** をテトラフルオロホウ酸銀で処理すると、塩化物イオンの脱離、C2-C3 結合の開裂およびフッ素化が進行し、 β 位にフッ素原子および α 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル **5** が得られる。一方、**4** を THF 溶液中、酢酸銀で処理すると、塩素ラジカルの脱離、C1-C2 結合の開裂および還元が進行し、 β 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル **7** が得られることを見出した (Scheme 40)。さらに、還元的ラジカル開環反応を用いて、Permethrin の形式全合成も達成した。



Scheme 40. Regiodivergent ring-opening reaction of trichloromethylcyclopropanes.

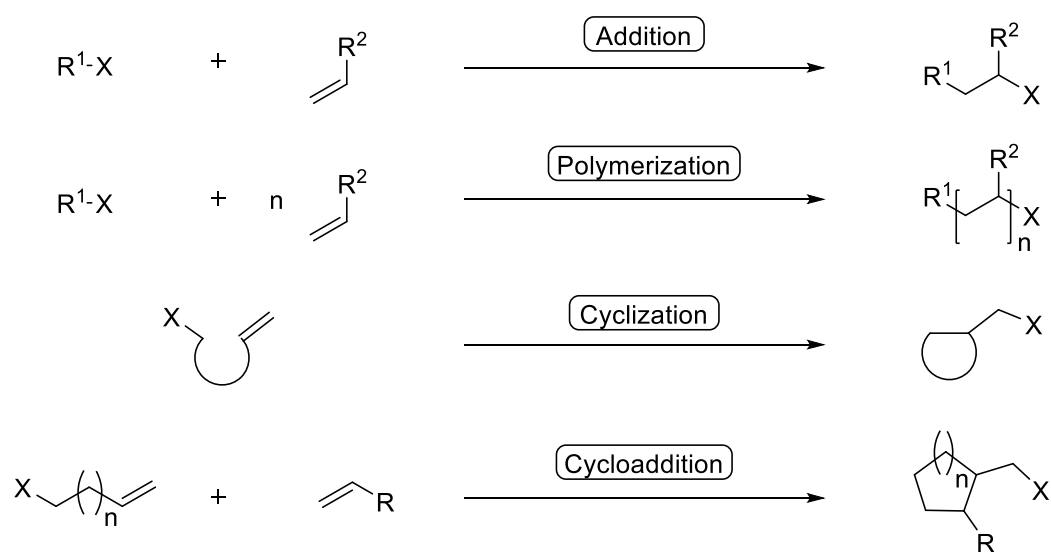
第2章 トリクロロメチルシクロプロパン類の塩素原子の導入を伴う開環反応

前章で示したように、シクロプロパン環上に電子求引基とアルキル基を有するトリクロロメチルシクロプロパン **1** の銀塩を用いる開環反応では、塩素原子の脱離様式によってシクロプロパン環の開環位置が異なり、フッ素原子または水素原子が導入された開環体が得られることが明らかとなった。これらの原子の代わりに様々な変換反応の起点として利用できる塩素原子を導入することができれば、生成物の更なる変換を容易にするため、有機合成において重要な反応が開発できると考えられる。そこで著者は、トリクロロメチルシクロプロパン類の塩素原子の導入を伴う開環反応の開発を目指し、トリクロロメチル基から脱離する塩素原子に着目した。前章では金属塩として銀塩を用いているため、脱離した塩素原子は塩化銀として沈殿し、回収・再利用は困難であった。そこで著者は、この脱離する塩素原子を開環中間体 **B** および **D** に再び導入することができれば、反応基質に含まれる原子を無駄にしないグリーンケミストリーに適した反応が開発できると考えた (Scheme 41)。



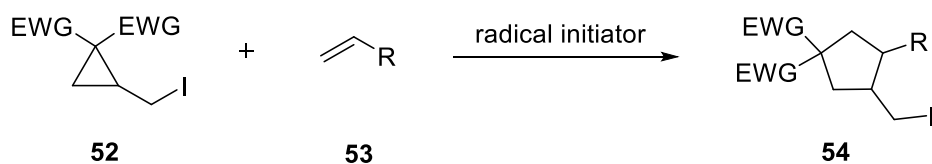
Scheme 41. Strategy for atom-transfer ring-opening reaction.

このような様式の反応は原子移動型反応と呼ばれ、有機合成において最重要反応群の1つとして認識されている。³⁹⁻⁴¹⁾ 特に、有機ハロゲン化物を用いた原子移動型反応は多くの医薬品をはじめとする生物活性化合物の合成にも用いられており、これまでに様々な様式の反応が報告されている。^{40,41)} 例えば、付加反応や重合反応、環化反応、付加環化反応などが報告されている (Scheme 42)。



Scheme 42. Various atom-transfer reactions.

しかしながら、著者が知る限り、シクロプロパン環の開環反応を伴う原子移動型反応はほとんど報告例がなく、ヨウ化メチルシクロプロパン類を用いたラジカル付加環化反応の例のみである。⁴⁰⁾ すなわち、シクロプロパン環上に2つの電子求引基をもつヨウ化メチルシクロプロパン **52** をラジカル開始剤存在下、アルケンと反応させるとシクロプロパン環の開環と[3+2]付加環化反応が進行し、官能基化されたシクロペンタン **54** が得られている (Scheme 43)。このようなシクロプロパン環の開環を伴う原子移動型反応の有用性の更なる拡大のために、新しいタイプの原子移動型開環反応の開発が重要であると考えられる。以上の背景から、著者はトリクロロメチルシクロプロパン類の原子移動型開環反応の開発に着手した。

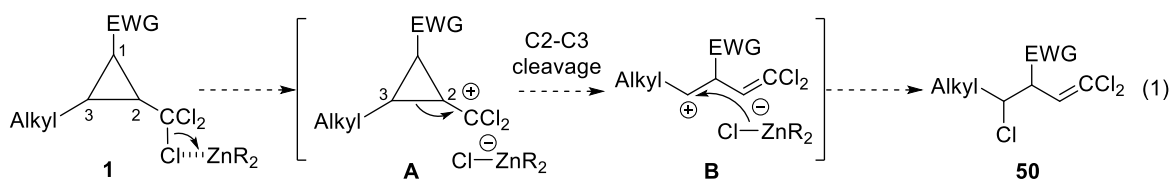


Scheme 43. Atom-transfer reaction involving cyclopropane ring-opening.

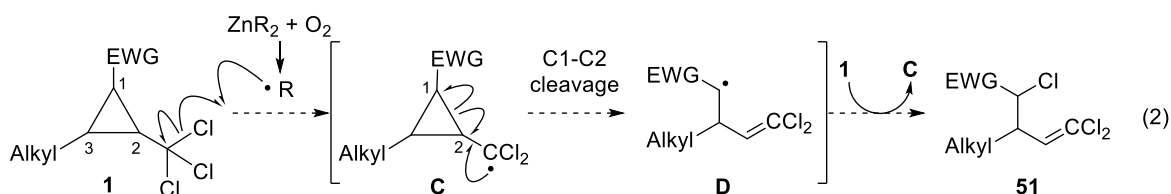
第 1 節 ジメチル亜鉛を用いた開環反応

ジアルキル亜鉛試薬⁴²⁾はルイス酸としての性質をもちながらラジカル開始剤としても利用できる特異な試薬であるため、トリクロロメチル基との反応に興味を持たれた。すなわち、ジアルキル亜鉛がルイス酸として働けば、はじめにジアルキル亜鉛がトリクロロメチル基から塩化物イオンを引き抜き、ジクロロメチルカチオン **A** が生成した後、C2-C3 結合が開裂し、カルボカチオン **B** を与える。次に、塩化物イオンが **B** に付加することで **50** が生成すれば、塩化物イオンの脱離を経由した原子移動型開環反応が開発できると考えられる (Scheme 44、式 1)。一方、ジアルキル亜鉛がラジカル開始剤として働けば、はじめにジアルキル亜鉛と酸素から発生したアルキルラジカルがトリクロロメチル基から塩素ラジカルを引き抜き、ジクロロメチルラジカル **C** が生成する。次に、C1-C2 結合が開裂し、ラジカル **D** が生成した後、**D** が **1** から塩素ラジカルを引き抜くことができれば、**51** が得られ、塩素ラジカルの脱離による原子移動型開環反応が開発できると考えた (Scheme 44、式 2)。そこで著者は、ジアルキル亜鉛とトリクロロメチルシクロプロパン類との反応を検討した。

Ionic reaction



Radical reaction



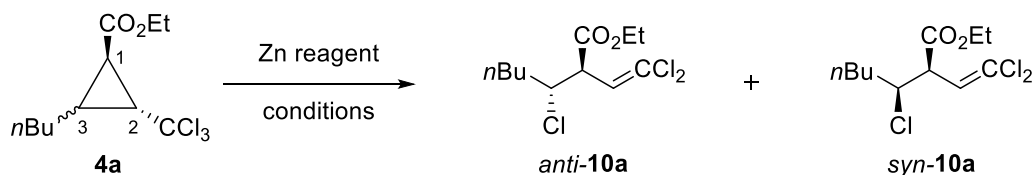
Scheme 44. Strategy for ZnR_2 -mediated atom-transfer ring-opening reaction.

第 1 項 最適条件の検討

はじめに、トリクロロメチルシクロプロパン **2,3-trans-4a** をトルエン中、室温でジメチル亜鉛で処理したところ、目的の開環反応は進行しなかった (Table 8, entry 1)。次に、還流条件で反応を行ったところ、シクロプロパン環の C2-C3 結合の開裂が進行し、 β 位に塩素原子および α 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル *anti-10a* が 41% の収率で立体選択的に得られた (entry 2)。溶媒や試薬には塩素原子が含まれていない

ことから、開環体 *anti*-**10a** のエステルβ位の塩素原子は、基質のトリクロロメチル基由来であると考えられる。このように期待したトリクロロメチルシクロプロパン類の塩素原子移動型開環反応の開発に成功した。そこで次に、収率の向上を目指して溶媒効果について検討した結果、ベンゼンを用いた場合には収率の向上が見られなかったが、クロロホルムを用いた場合に反応は室温でも進行し、93%の収率で *anti*-**10a** が得られた (entry 4)。なお、本反応条件では、エステルのβ位の塩素原子が溶媒のクロロホルム由来である可能性が考えられるため、本開環反応が原子移動型で進行しているかは現在のところ明らかになっていない。しかし、塩素原子が導入された開環体が高収率で得られたことから、クロロホルムを最適溶媒として、以下の検討を行うこととした。次に亜鉛試薬について検討した結果、ジエチル亜鉛を用いた場合には収率の低下がみられた (entry 5)。また、塩化亜鉛を用いて検討した結果、低収率ながら開環反応が進行することが明らかとなった (entry 6)。塩化亜鉛がラジカル開始剤として機能することはないため、本反応条件において低収率ながら *anti*-**10a** が得られたことは、本反応がイオン機構で進行していることを示唆している。次に、3位の立体配置が異なる 2,3-*cis*-**4a** を用いて反応を行った結果、室温下では反応が進行しなかったが、還流条件下で行うと、*anti*-**10a** とは立体配置の異なる *syn*-**10a** が単一の立体異性体として76%の収率で得られた。このことから、本反応は立体特異的に進行していることが明らかとなった。

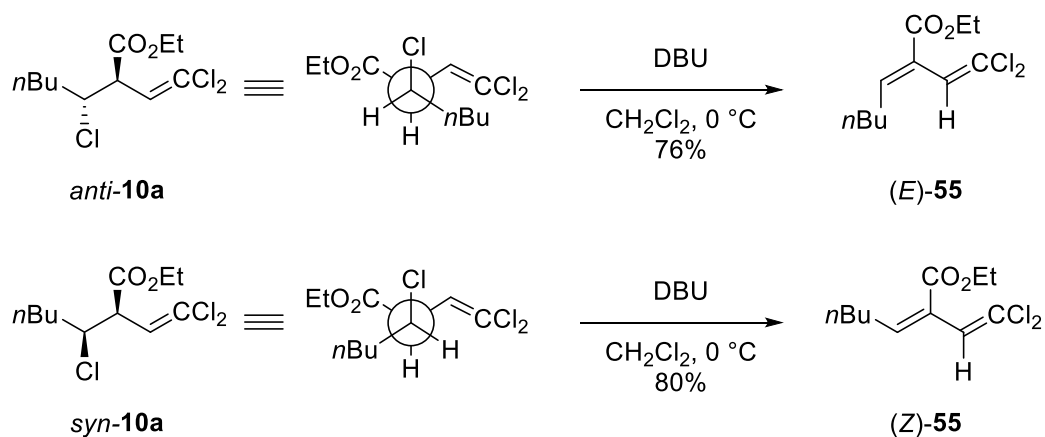
Table 8. Optimization of ZnMe₂-mediated ring-opening reaction.



| entry | substrate | Zn reagent (eq.) | solvent | temp. | time (h) | yield (%) ^{a)} | ratio |
|-------|-------------------------------|-----------------------|-------------------|--------|----------|-------------------------|--------------------------|
| | | | | | | | <i>anti</i> : <i>syn</i> |
| 1 | 2,3- <i>trans</i> - 4a | ZnMe ₂ (2) | toluene | rt | 6 | NR | – |
| 2 | 2,3- <i>trans</i> - 4a | ZnMe ₂ (2) | toluene | reflux | 6 | 41 (21) | >10 : 1 |
| 3 | 2,3- <i>trans</i> - 4a | ZnMe ₂ (2) | benzene | reflux | 6.5 | 37 (9) | >10 : 1 |
| 4 | 2,3- <i>trans</i> - 4a | ZnMe ₂ (2) | CHCl ₃ | rt | 2 | 93 | >10 : 1 |
| 5 | 2,3- <i>trans</i> - 4a | ZnEt ₂ (2) | CHCl ₃ | rt | 5 | 44 (44) | >10 : 1 |
| 6 | 2,3- <i>trans</i> - 4a | ZnCl ₂ (2) | CHCl ₃ | reflux | 48 | 12 (64) | >10 : 1 |
| 7 | 2,3- <i>cis</i> - 4a | ZnMe ₂ (2) | CHCl ₃ | rt | 24 | NR | – |
| 8 | 2,3- <i>cis</i> - 4a | ZnMe ₂ (4) | CHCl ₃ | reflux | 13 | 76 | 1 : >10 |

a) Yields in parentheses are for recovered starting materials.

得られた2種類の開環体の相対立体配置を確認するために、*anti*-および *syn*-**10a** の化学変換を行った (Scheme 45)。*anti*-**10a** をジクロロメタン溶液中、DBU で処理すると、塩化水素の脱離が進行し、共役ジエン(*E*)-**55** が単一の生成物として76%の収率で得られた。一方、*syn*-**10a** を同条件下で反応させると(*Z*)-**55** が選択的に得られた。この脱離反応は立体特異的にアンチ脱離で進行していると考えられる。したがって、*E* 体を得られた方の立体配置を *anti* 体、*Z* 体を得られた方の立体配置を *syn* 体と推定した。



Scheme 45. Conversion of *anti*- and *syn*-**10a** into conjugated diene (*E*)- and (*Z*)-**55**.

また、共役ジエン(*E*)-および(*Z*)-**55** の立体構造は、NOESY スペクトルにより確認した (Figure 7)。まず、(*E*)-**55** は1'位のオレフィン水素と4位のメチレン水素間にクロスピークが観測されたことから、*E* 体であると確認した。一方、(*Z*)-**55** は、3位のオレフィン水素と1'位のオレフィン水素間にクロスピークが確認されたことから *Z* 体であると確認した。

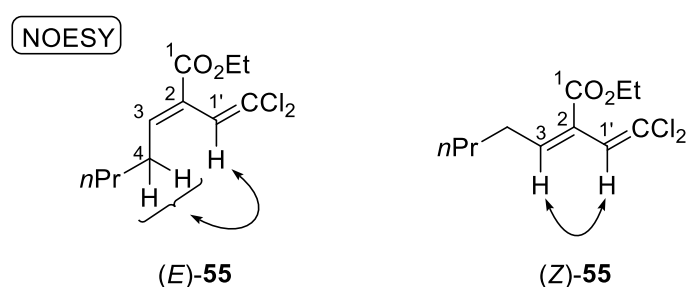
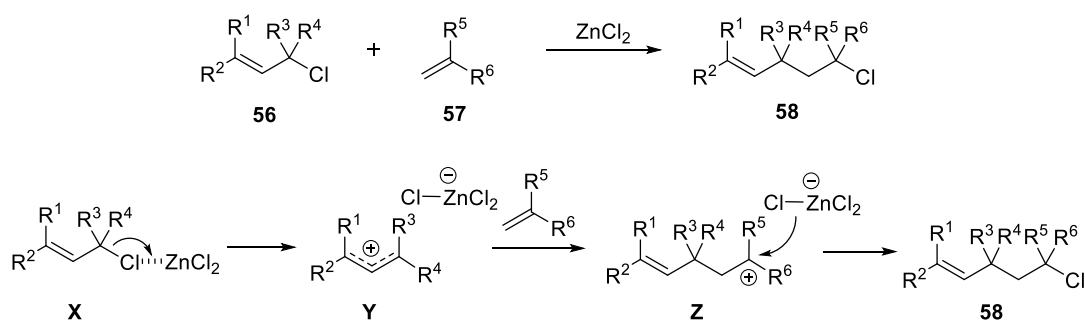


Figure 7. Stereochemistry of conjugated diene (*E*)- and (*Z*)-**55**.

以上のように、トリクロロメチルシクロプロパンをクロロホルム中、ジメチル亜鉛で処理すると、C2-C3 結合の開裂が進行し、β位に塩素原子およびα位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが高収率かつ高立体選択性で得られることが明らかとなった。

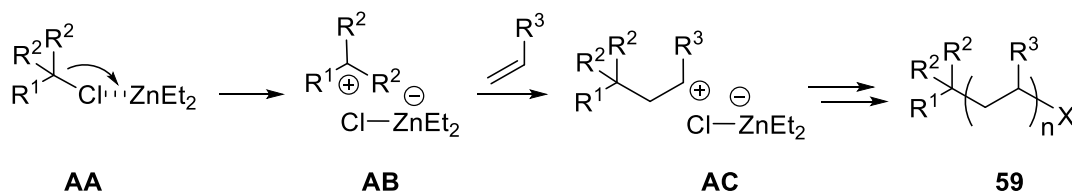
第 2 項 反応経路の考察

本開環反応の反応経路について考察した。これまでに Mayr らによって次のような類似反応が報告されている。⁴³⁾ すなわち、塩化アリル **56** とアルケン **57** を塩化亜鉛で処理すると、原子移動型付加反応が進行し、塩化アルキル **58** が得られることが報告されている (Scheme 46)。この反応では、はじめに塩化亜鉛が塩化アリルから塩化物イオンを引き抜き、アリルカチオン **Y** が生成する。次に、アリルカチオンがアルケンに付加し、カルボカチオン **Z** が生成した後、塩化物イオンが付加することで、**58** が生成したと考えられている。



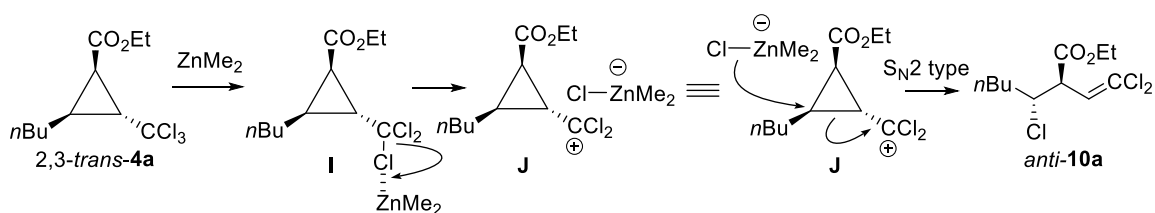
Scheme 46. ZnCl₂-mediated addition reaction.

また、ジアルキル亜鉛がルイス酸として機能し、塩化アルキルと反応する例として、古川らによるカチオン重合反応が報告されている (Scheme 47)。⁴⁴⁾



Scheme 47. ZnEt₂-mediated polymerization.

以上の文献を参考にして、本開環反応の反応経路を推定した (Scheme 48)。まず、ジメチル亜鉛がトリクロロメチル基の塩素原子に配位した後、塩化物イオンを引き抜き、ジクロロメチルカチオン **J** が生成する。⁴⁵⁾ 次に、塩化物イオンのシクロプロパン環 3 位への求核攻撃と C2-C3 結合の開裂が進行し、*anti*-**10a** が得られたと考えている。また、本反応は立体特異的に進行したことから、S_N2 型で進行していると考えられる。



Scheme 48. Possible reaction pathway of ZnMe_2 -mediated ring-opening reaction.

第3項 置換基効果の検討

本開環反応の置換基効果について検討するために、トリクロロメチルシクロプロパン **4k-o** の合成を行った。酢酸ロジウムを触媒として、ジアゾ酢酸エチル(**35**)による様々な置換基を有する末端アルキンのシクロプロペン化によって、シクロプロペンカルボン酸エステル **12k-o** を得た (Table 9)。

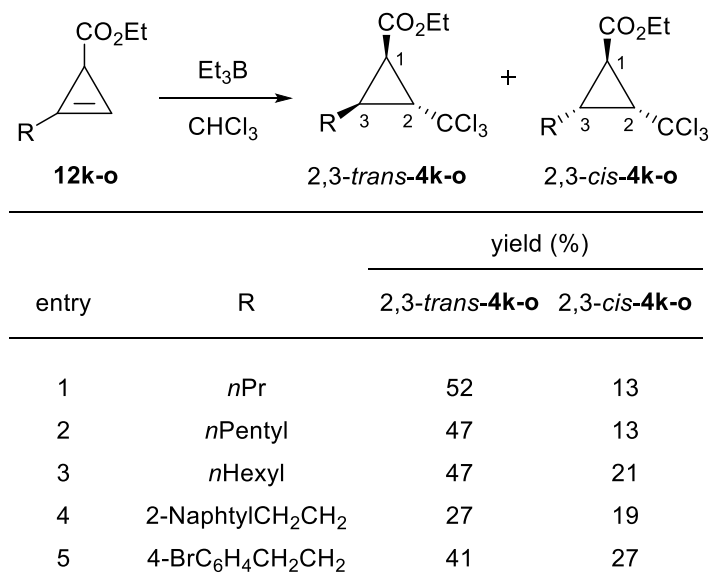
Table 9. Preparation of cyclopropenes **12k-o**.

$$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2} \text{Cyclopropene}(\text{CO}_2\text{Et}, \text{R})$$

| entry | R | product | yield (%) |
|-------|---|------------|-----------|
| 1 | <i>n</i> Pr | 12k | 73 |
| 2 | <i>n</i> Pentyl | 12l | 67 |
| 3 | <i>n</i> Hexyl | 12m | 36 |
| 4 | 2-NaphtylCH ₂ CH ₂ | 12n | 39 |
| 5 | 4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ | 12o | 49 |

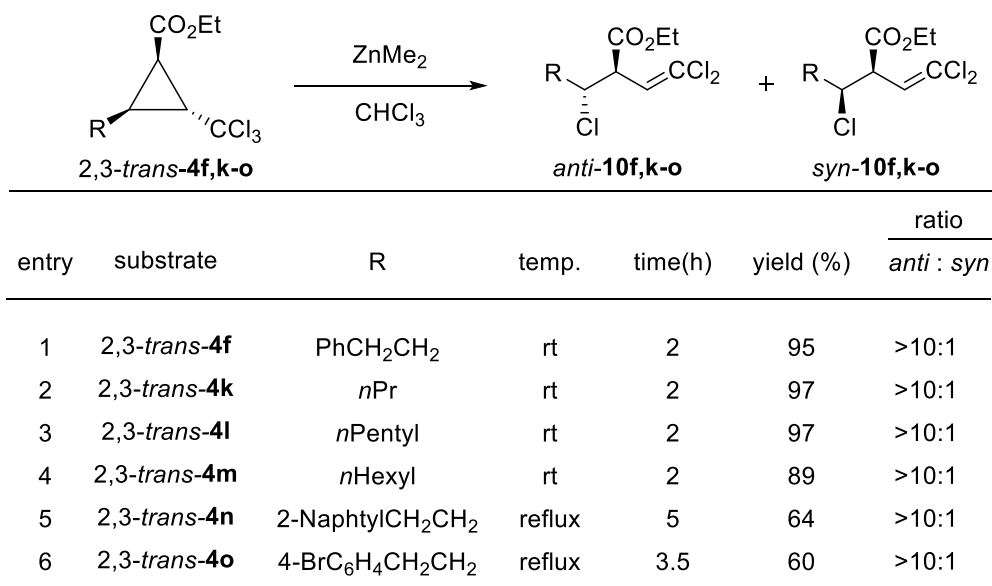
得られた **12k-o** へのトリクロロメチルラジカル付加反応をクロロホルム中、トリエチルボランによって行うことにより、トリクロロメチルシクロプロパン **4k-o** を合成した (Table 10)。

Table 10. Preparation of trichloromethylcyclopropanes **4k-o**.



次に、置換基効果について検討した (Table 11)。直鎖状のアルキル基を有する基質 **2,3-*trans*-4k-m** を用いた場合、室温でも反応は進行し、高収率かつ高立体選択的に目的の開環体 ***anti*-10k-m** が得られた (entries 2-4)。続いてアリールエチル基を有する基質 **2,3-*trans*-4f,n,o** の反応を検討した。その結果、フェネチル基の場合は室温で反応は進行し、***anti*-10f** が高立体選択的に得られた (entry 1)。これに対して、ナフチルエチル基および4-ブロモフェネチル基を有する基質 **2,3-*trans*-4n,o** の反応はやや進行しにくく、加熱条件が必要であったが、いずれも高立体選択的に ***anti*-10n** および ***anti*-10o** が得られた (entries 5 and 6)。

Table 11. Substituent effects of ZnMe₂-mediated ring-opening reaction.



第2節 塩化銅(I)を用いた開環反応

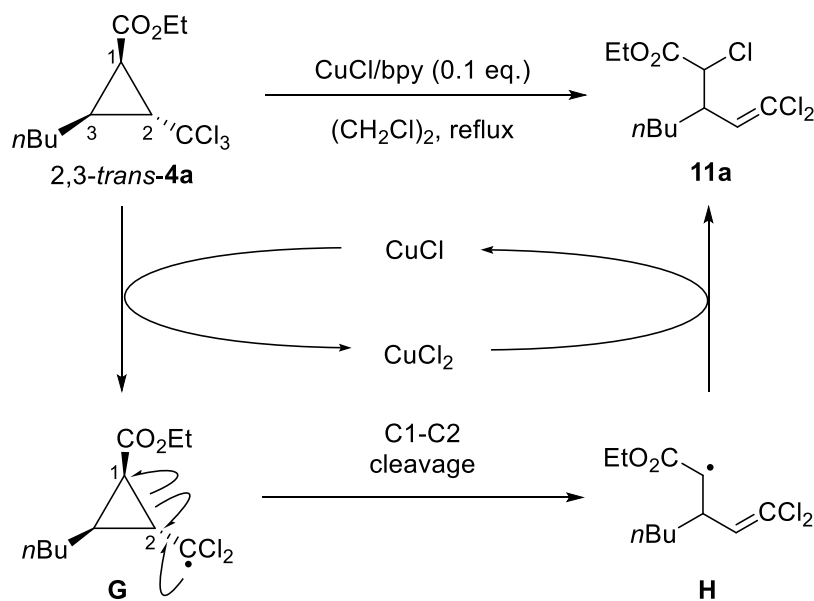
イオン機構による塩素原子の導入を伴う開環反応の開発に成功したので、次にラジカル機構による塩素原子の導入を伴う開環反応の開発に着手した。1 価の塩化銅とアミン配位子を組み合わせた触媒系は、有機ハロゲン化物と反応し、ラジカル機構により種々の原子移動型反応が進行することが知られている。⁴¹⁾ この触媒系は触媒を添加して加熱するのみという操作の簡便さから、生物活性化合物の合成にも広く用いられている。そこで、著者はこの触媒系をトリクロロメチルシクロプロパン環の開環反応に適用することとした。

2,3-*trans*-**4a** の 1,2-ジクロロエタン溶液を 0.1 当量の塩化銅および 2,2'-ビピリジル存在下、還流すると、期待通りシクロプロパン環の C1-C2 結合の開裂による開環反応が進行し、 α 位に塩素原子および β 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル **11a** が 1:1 のジアステレオマー混合物として 95%の収率で得られた (Table 12, entry 1)。次に、3 位の立体配置が異なる 2,3-*cis*-**4a** を用いて本反応を行った結果、高収率で目的の開環体 **11a** が 2,3-*trans*-**4a** を用いた場合と同様に 1:1 のジアステレオマー混合物として得られた (entry 2)。したがって、本反応において 3 位の立体配置は影響を及ぼさないことが分かった。続いて、3 位の置換基効果について検討した結果、*n*-オクチル基や *i*-ブチル基を有する基質では同様に高収率で目的の開環体 **11d,e** が得られた (entries 3 and 4)。一方、*t*-ブチル基を有する基質では、反応の進行が遅く、反応時間の延長が見られたが、高収率で目的の開環体 **11g** が得られた (entry 5)。

Table 12. CuCl-catalyzed chlorine atom-transfer ring-opening reaction.

| entry | substrate | R | time (h) | yield (%) | dr |
|-------|-------------------------------|----------------|----------|-----------|-----|
| 1 | 2,3- <i>trans</i> - 4a | <i>n</i> Bu | 4 | 95 | 1:1 |
| 2 | 2,3- <i>cis</i> - 4a | <i>n</i> Bu | 4 | 84 | 1:1 |
| 3 | 2,3- <i>trans</i> - 4d | <i>i</i> Bu | 4 | 83 | 1:1 |
| 4 | 2,3- <i>trans</i> - 4e | <i>n</i> Octyl | 4 | 89 | 1:1 |
| 5 | 2,3- <i>trans</i> - 4g | <i>t</i> Bu | 8 | 92 | 1:3 |

本反応の反応経路について検討した (Scheme 49)。はじめに、1 価の塩化銅がトリクロロメチル基の塩素原子を一電子還元し、ジクロロメチルラジカル **G** と 2 価の塩化銅が生成する。次に、安定な α -カルボニルラジカル **H** が生成するようにシクロプロパン環の C1-C2 結合が位置選択的に開裂する。最後に 2 価の塩化銅から塩素ラジカルが供与され、**11a** が得られたと考えている。



Scheme 49. Possible reaction pathway of CuCl-catalyzed chlorine atom-transfer ring-opening reaction.

以上のように、著者はトリクロロメチルシクロプロパン類を 1,2-ジクロロエタン溶液中、触媒量の 1 価の塩化銅および 2,2'-ビピリジルで処理すると、ラジカル機構による塩素原子の導入を伴う開環反応が進行し、 α 位に塩素原子および β 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られることを見出した。

第3章 シクロプロペン類のニトロ化反応

ニトロシクロプロパン類は、抗マラリア活性を有する天然物である **Hormaomycin** に含まれている重要な部分構造である。⁴⁶⁾ また、ニトロ基は容易にアミノ基へと変換できることから、抗癌活性を有する **Belactosin A**⁴⁷⁾ や C 型肝炎治療薬である **Simeprevir**⁴⁸⁾ をはじめとする多くの生物活性化合物の構造中に含まれるアミノシクロプロパンの前駆体としてしばしば用いられている。

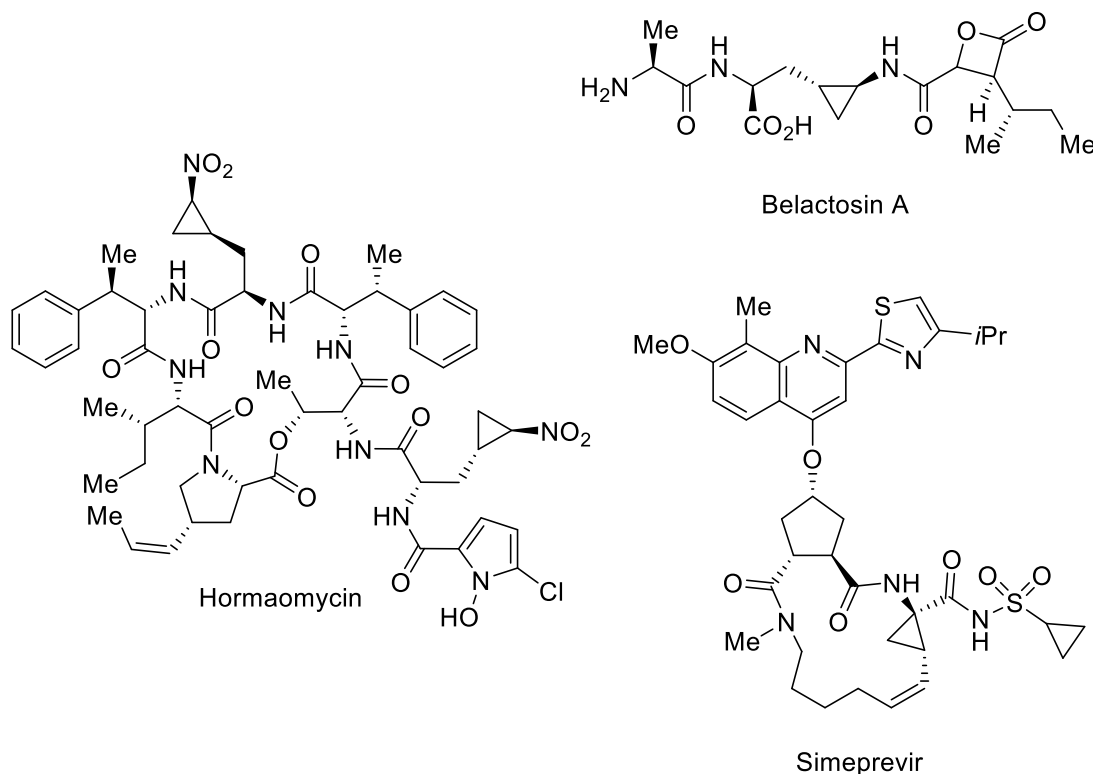
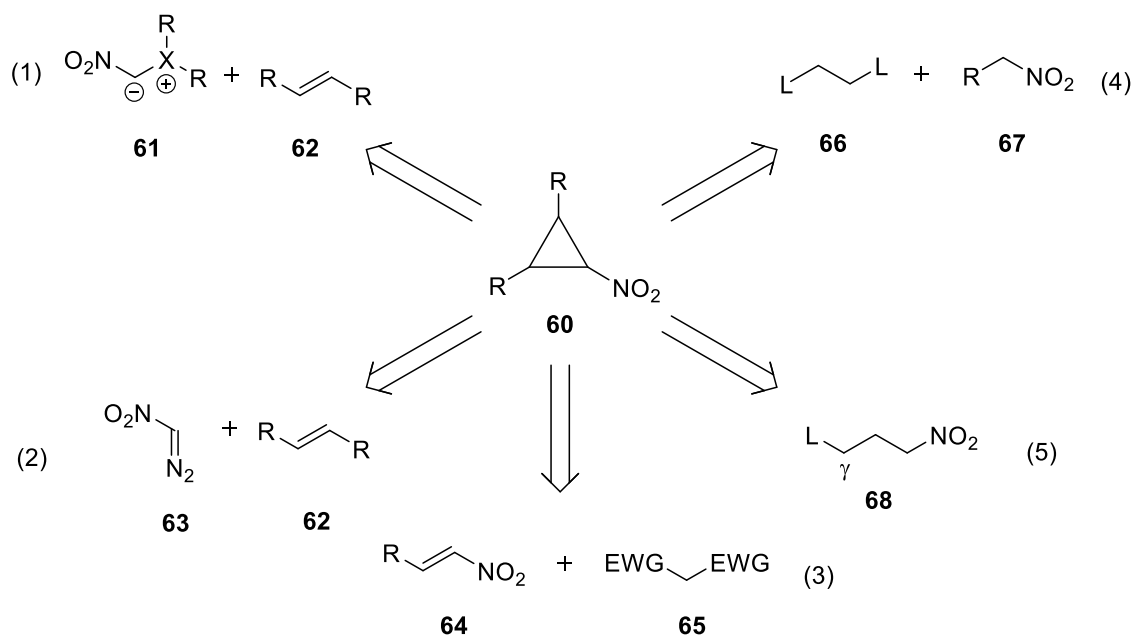


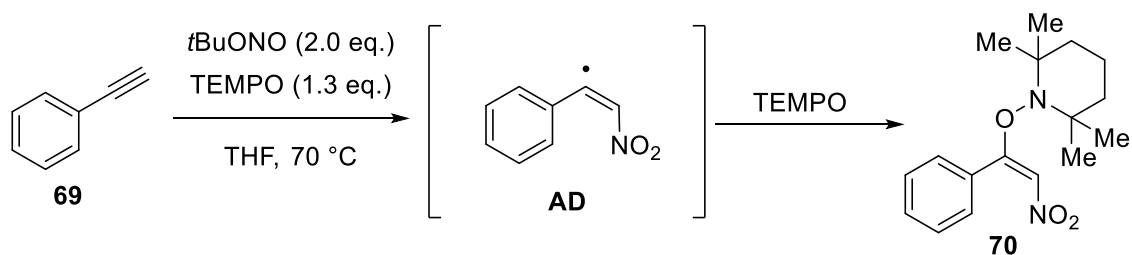
Figure 8. Biologically active compounds containing nitrocyclopropane and aminocyclopropanes.

このようにニトロシクロプロパン類は、創薬において重要な化合物であるため、これまでに様々な合成法が開発されている (Scheme 50)。⁴⁹⁻⁵⁵⁾ 例えば、イリド **61** またはジアゾニトロメタン **63** とアルケン **62** との付加反応で得る方法 (式 1 および式 2)^{49,50)} やニトロアルケン **64** と炭素求核剤 **65** との Michael 付加反応と酸化的環化反応によって合成する方法 (式 3)、⁵¹⁾ 隣接する炭素上に 2 つの脱離基を有するアルカン **66** とニトロメタン **67** の求核置換反応によって合成する方法 (式 4)、⁵²⁾ また分子内反応では γ 位に脱離基を有するニトロアルカン **68** の環化反応によって合成する方法 (式 5)^{53,54)} などが報告されている。このようにニトロシクロプロパン類は様々な合成法が報告されているが、創薬において非常に重要な化合物であることから、新規合成法の開発が未だ強く望まれている。



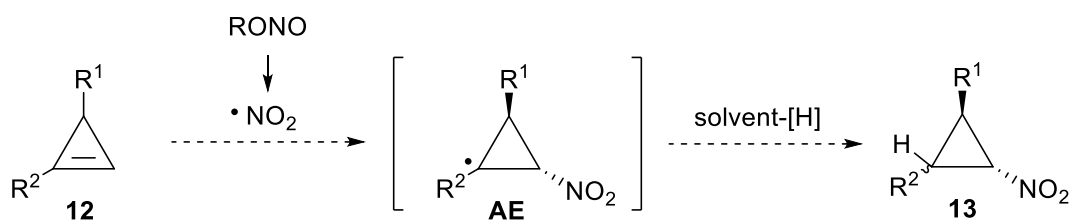
Scheme 50. Known synthetic methods for nitrocyclopropanes.

そこで著者はニトロシクロプロパン類の新規合成法の開発を目指し、様々なオレフィン類のニトロ化反応に用いられている亜硝酸エステル類に着目した。⁵⁶⁻⁵⁹⁾ Mao らはフェニルアセチレン(69)を THF 溶液中、TEMPO 存在下、亜硝酸 *t*-ブチルで処理すると、ニトロスチレン 70 が得られることを報告している (Scheme 51)。⁵⁷⁾ この反応では、系内で発生した二酸化窒素が 69 に付加しビニルラジカル AD が生成した後、TEMPO によって捕捉されることで 70 が得られたと考えられている。



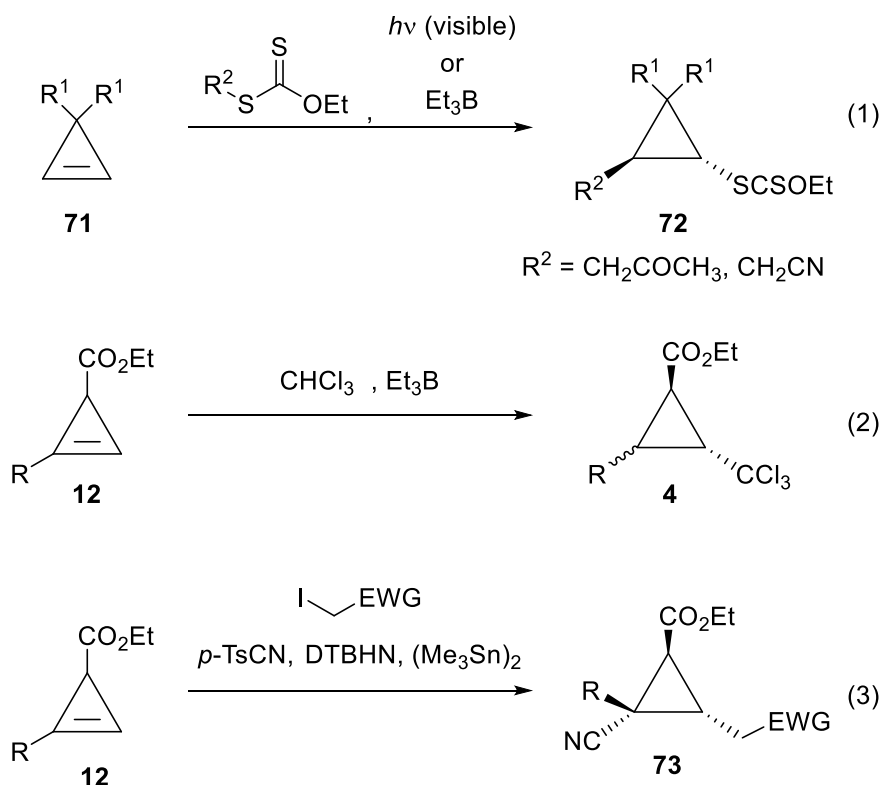
Scheme 51. Radical addition reaction to phenylacetylene.

そこで、シクロプロペン 12 を亜硝酸エステル類で処理すれば、系内で発生した二酸化窒素がシクロプロペンに付加し、シクロプロピルラジカル AE が生成すると考えられる (Scheme 52)。さらに、生成した AE を溶媒の水素原子で捕捉することができれば、ニトロシクロプロパン 13 が得られると考えた。



Scheme 52. Strategy for nitration of cyclopropenes with alkyl nitrite.

これまでに、シクロプロペン類へのラジカル付加反応については著者が知る限り、数例しか報告されていない (Scheme 53)。すなわち、Zard ら Zaičić らによって報告されたキサンテートをラジカル前駆体として用いた例 (式 1)⁸⁾ や、著者の研究室において開発されたクロロホルムとトリエチルボランを用いたトリクロロメチルラジカル付加反応の例 (式 2)、⁹⁾ Landais らによって報告されたヨウ化アルキルを用いる例のみである (式 3)。¹⁰⁾



Scheme 53. Radical addition reaction to cyclopropenes.

これらの反応は、ラジカル付加反応により炭素-炭素結合または炭素-硫黄結合が形成される反応である。しかし、ラジカル付加反応による炭素-窒素結合形成反応に関してはこれまでに報告例はなく、本手法はシクロプロペン類と新たなラジカル種と

の反応性を開拓する興味深い研究になると考えられる。

以上の背景から、著者はニトロシクロプロパンの新規合成法の開発を目指し、シクロプロペンと亜硝酸エステルとの反応を試みた。

第1節 亜硝酸エステル類によるニトロ化反応

第1項 最適条件の検討

第1章、第2節、第2項で THF がラジカル反応において水素ラジカル供与体となりうる事が明らかとなったので、溶媒として THF を選択し、亜硝酸エステル類との反応を検討した (Table 13)。シクロプロペン **12a** の THF 溶液を、封管中、100 °C で 2 当量の亜硝酸 *t*-ブチルで処理すると、期待したニトロ化反応が進行し、ニトロシクロプロペン **2,3-trans-13a** とそのジアステレオマーである **2,3-cis-13a** が 1:1 の混合物として 27% の収率で得られ、また同時に原料である **12a** も 22% 回収された (entry 1)。**13a** は、シクロプロペン **12a** の 3 位にニトロ基、2 位に水素原子が付加し生成したと考えられる。次に、原料をすべて消費させるために、4 当量の亜硝酸 *t*-ブチルを用いて反応を行ったところ、収率が向上し、49% の収率で **13a** が得られた (entry 2)。また、溶媒について検討した結果、ジオキサンやクロロホルムを用いた場合では収率の向上は見られなかった (entry 3)。続いて、加熱による基質の分解の可能性が考えられたため、還流条件で反応を行った。その結果、収率は向上し、62% の収率で **13a** が得られた (entry 5)。さらに、亜硝酸 *t*-ブチルの当量について再検討した結果、3 当量を用いた場合でも同程度の収率で **13a** が得られることが明らかとなった (entry 6)。また、基質濃度や他の亜硝酸エステルについても検討を行ったが収率の向上は見られなかった (entries 8 and 9)。

Table 13. Optimization of nitration reaction of cyclopropenes with *t*-butyl nitrite.

| entry | RONO (eq.) | solvent (M) | temp. | yield (%) ^{a)} | ratio |
|-----------------|--------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|---------------------------|
| | | | | | <i>trans</i> : <i>cis</i> |
| 1 ^{b)} | <i>t</i> BuONO (2) | THF (0.2) | 100 °C | 27 (22) | 1 : 1 |
| 2 ^{b)} | <i>t</i> BuONO (4) | THF (0.2) | 100 °C | 49 | 1 : 1 |
| 3 ^{b)} | <i>t</i> BuONO (4) | dioxane (0.2) | 100 °C | 37 | 1 : 1 |
| 4 ^{b)} | <i>t</i> BuONO (4) | CHCl ₃ (0.2) | 100 °C | 5 | 1 : 1 |
| 5 | <i>t</i> BuONO (4) | THF (0.2) | reflux (70 °C) | 62 | 1 : 1 |
| 6 | <i>t</i> BuONO (3) | THF (0.2) | reflux (70 °C) | 61 | 1 : 1 |
| 7 | <i>t</i> BuONO (2) | THF (0.2) | reflux (70 °C) | 43 | 1 : 1 |
| 8 | <i>t</i> BuONO (3) | THF (0.1) | reflux (70 °C) | 56 | 1 : 1 |
| 9 | <i>i</i> AmONO (3) | THF (0.2) | reflux (70 °C) | 50 | 1 : 1 |

a) Yield in parentheses is for recovered starting material.

b) The reactions were performed in a sealed tube.

なお、ニトロシクロプロパン *2,3-trans*-および *2,3-cis-13a* 立体構造は、NOESY スペクトルにより確認した (Figure 9)。まず、*2,3-trans-13a* に関しては 2 位の水素と 3 位のメチレン水素間にクロスピークが確認され、また 1 位の水素と 3 位のメチレン水素間にクロスピークが観測されなかったことから、*1,2-trans-2,3-trans* 配置であると確認した。

一方、立体異性体である *2,3-cis-13a* は、1 位の水素と 3 位のメチレン水素間にクロスピークが確認され、また、2 位の水素と 3 位のメチレン水素間にクロスピークが確認されなかったことから、*1,2-trans-2,3-cis* 配置であると確認した。

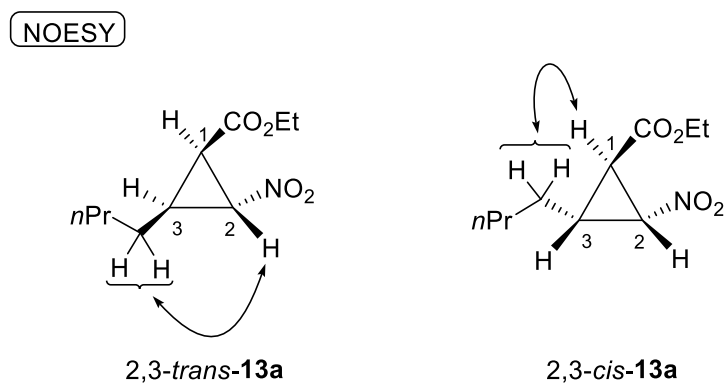


Figure 9. Stereochemistry of nitrocyclopropane **13a**.

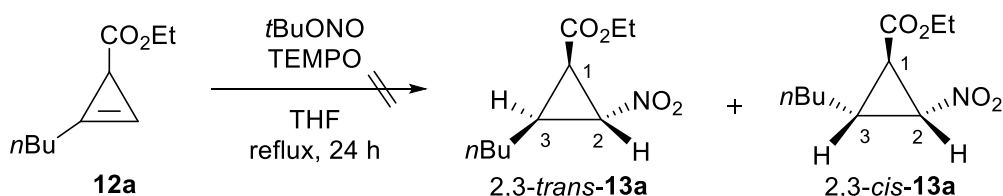
以上のように、シクロプロペン **12a** の THF 溶液を 3 当量の亜硝酸 *t*-ブチル存在下、還流条件で反応させると、ニトロ化反応が進行し、ニトロシクロプロパン **13a** が 1 : 1 のジアステレオマー混合物として得られることを見出した。

第 2 項 反応経路の考察

本開環反応の反応経路を解明するために次のような実験および考察を行った。

1. ラジカルの発生の証明

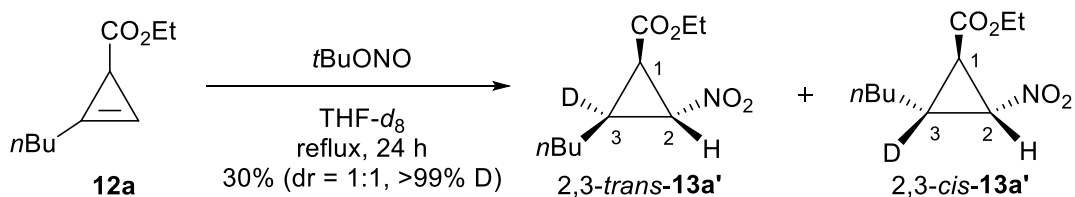
本章の冒頭でも述べたように、本ニトロ化反応はラジカル機構で進行していると考えられる。そこで、ラジカルの発生を確認する目的で本反応をラジカル捕捉剤である TEMPO を加えて行ったところ、ニトロシクロプロパン **13a** は得られなかった (Scheme 54)。したがって、本反応はラジカルの発生を経由して進行していることが明らかとなった。



Scheme 54. Control experiments for determining the radical process.

2. 水素源の特定

本ニトロ化反応の水素源を確かめる目的で重水素化実験を行った。重 THF 溶液中で反応を行った結果、3 位が重水素化されたニトロシクロプロパン **13a'** が 1:1 の混合物として 30% の収率で得られた (Scheme 55)。したがって、本反応では溶媒の THF が水素源であることが明らかとなった。

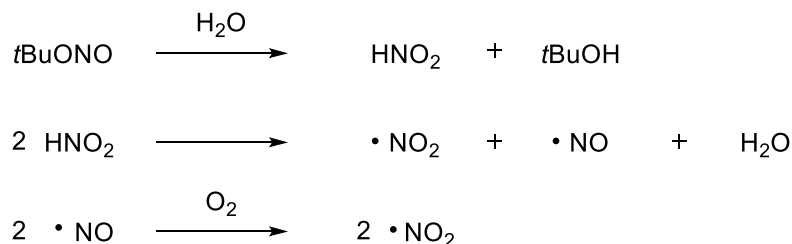


Scheme 55. Deuterium labeling reaction.

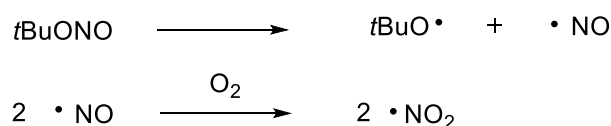
3. ニトロ基の酸素源の考察

亜硝酸エステル類を用いたニトロ化反応は、一般に酸素または水存在下で行われる。これは、亜硝酸エステル類を Scheme 56 に示したような経路で分解させ、二酸化窒素を生成させるためであると考えられる。⁵⁸⁾

In the presence of water



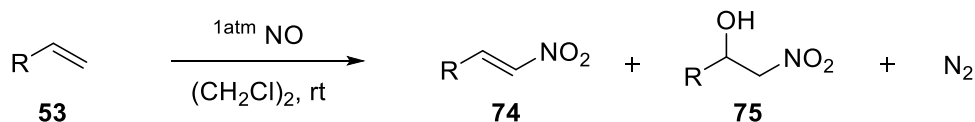
In the absence of water



Scheme 56. Generation of nitrogen dioxide in the presence of water or oxygen.

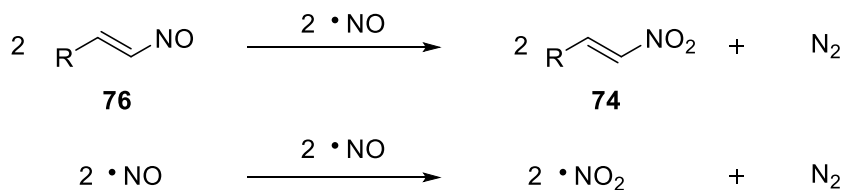
したがって、上記の条件下ではニトロ基の酸素原子の 1 つは、水および酸素由来であると考えられる。しかしながら、本反応では脱水・脱酸素条件であるにも関わらず、ニトロ基が付加した化合物が得られたことから、その生成機構に興味を持たれる。そこで次に、ニトロ基の生成機構について考察した。

向山らは、一酸化窒素によるアルケン **53** のニトロ化反応において、もう 1 分子の一酸化窒素がニトロ基の酸素源になりうることを報告している (Scheme 57)。⁶⁰⁾ すなわち、ニトロ化反応終了後の気相を採取し分析した結果、系内で窒素が生成していることが確認されている。この窒素はニトロアルケン **74** が生成するにつれて生成が始まり、アルケン **53** が消失し反応が完了すると同時に、窒素の生成も停止すると報告されている。



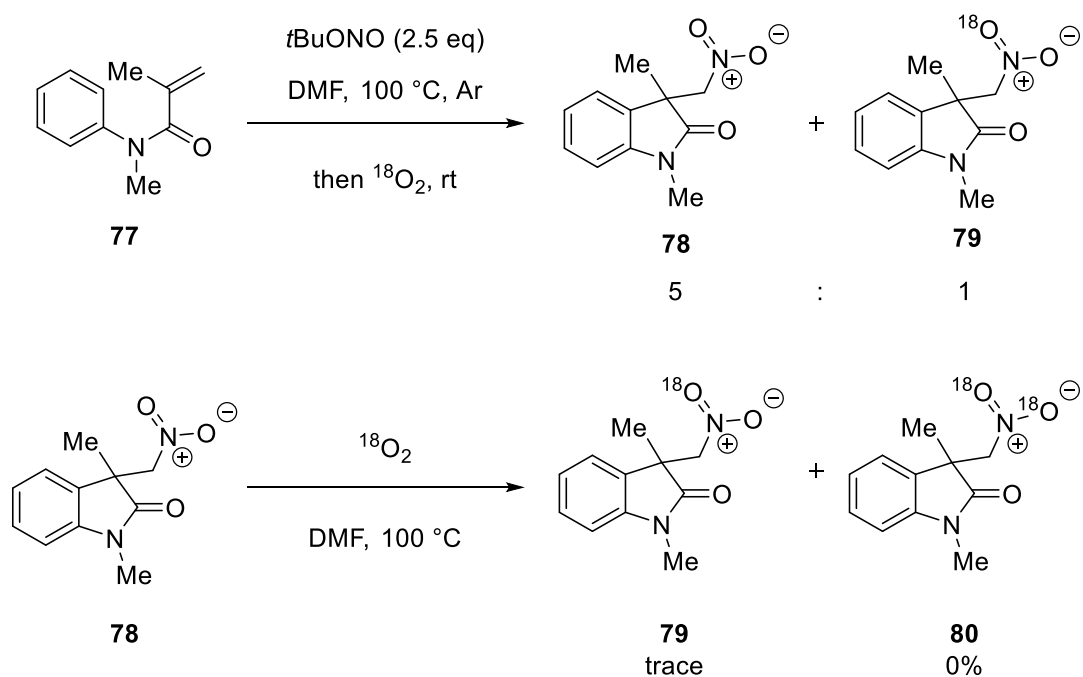
Scheme 57. Nitration of alkene with NO gas.

これらの結果は、一酸化窒素がニトロ基の酸素源となることを示唆している。すなわち、窒素は、一酸化窒素によるニトロ基またはもう 1 分子の一酸化窒素の酸化によって生成したと考えられる (Scheme 58)。



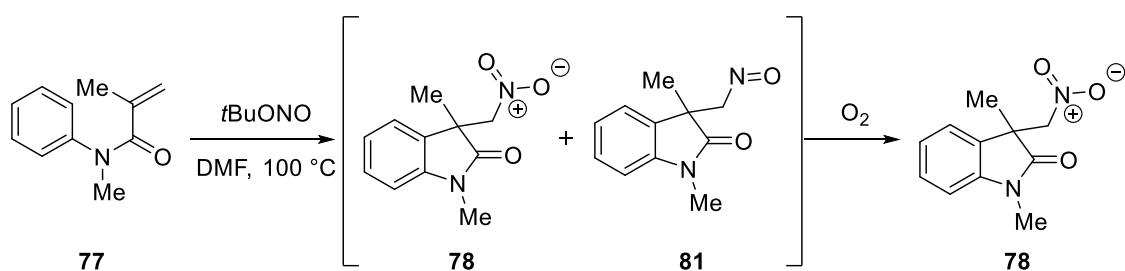
Scheme 58. Generation of N₂ gas.

また、Jio らは *N*-メチル *N*-メタクリルアミド **77** を DMF 溶液中、亜硝酸 *t*-ブチル存在下、100 °C で反応させると、脱酸素条件であるにも関わらず、ニトロ化された化合物 **78** が得られている。⁵⁸⁾ 彼らは、ニトロ基の酸素源を明らかにするために重酸素を用いた同位体標識実験を行っている。すなわち、反応終了後に反応溶液を重酸素雰囲気下、室温で処理すると **78** と重酸素化された化合物 **79** が 5 : 1 の比率で得られている。また、ニトロ化合物 **78** を DMF 溶液中、重酸素雰囲気下で加熱しても重酸素標識体 **79** および **80** は得られなかったことも示されている (Scheme 59)。



Scheme 59. Labeled experiment with ¹⁸O₂.

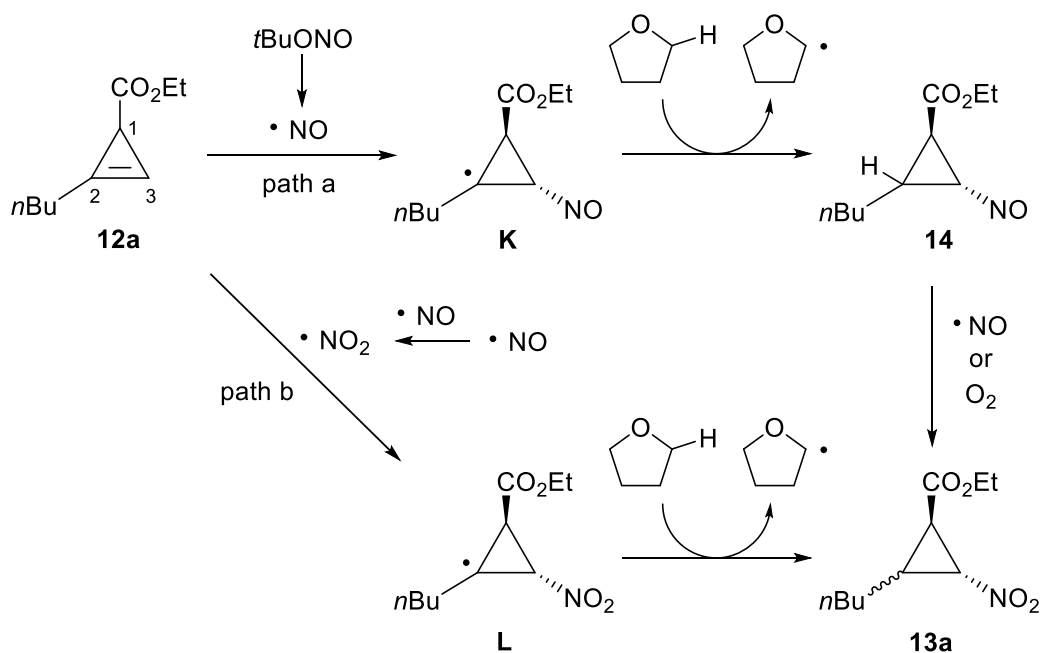
これらの結果は、**77** を脱水・脱酸素条件下、亜硝酸エステルで処理すると、ニトロ化合物 **78** とニトロソ化合物 **81** が混合物として生成し、反応終了後、後処理の際に **81** のニトロソ基が空気中の酸素によって酸化されることで、ニトロ化合物 **78** のみが得られたことを示している (Scheme 60)。



Scheme 60. Possible reaction pathway of nitration reaction of **77**.

以上の2つの報告を参考にすると、脱水・脱酸素条件下で進行する亜硝酸エステルによるニトロ化反応では、生成物のニトロ基の酸素源は主に系内に過剰に存在する一酸化窒素が由来であると考えられる。また、一部は後処理の際に触れる空気中の酸素であると考えられる。

以上の結果と報告に基づいて、本反応の反応経路を考察した (Scheme 61)。本ニトロ化反応は2つの経路により進行していると考えられる。1つは、まず亜硝酸エステルの熱分解によって生成した一酸化窒素がより安定な3級の炭素ラジカルを生成するように、シクロプロペンの3位に位置選択的に付加し、シクロプロピルラジカル **K** が生成する。次に、**K** が THF から水素ラジカルを引き抜き中間体 **14** が生成した後、**14** が系内の一酸化窒素または、後処理の際に空気中の酸素に触れることによって酸化されることで **13a** が生成する経路が考えられる (path a)。もう1つの経路は、まず系内で発生した一酸化窒素がもう1分子の一酸化窒素によって酸化され、二酸化窒素が生成する。次にこの二酸化窒素がシクロプロペンの3位に位置選択的に付加し、中間体 **L** を経由して **13a** が生成すると考えられる。現在のところ、どちらの経路が主経路であるかは明らかになっていない。



Scheme 61. Possible reaction pathway of nitration reaction.

以上のように、本ニトロ化反応はラジカル機構で進行しており、またニトロシクロプロパン **13a** の3位の水素源は溶媒の THF であることが明らかとなった。また、ニトロ基の2つの酸素原子のうち一方は、系内に過剰に存在する一酸化窒素または空気中の酸素由来であると考えられる。

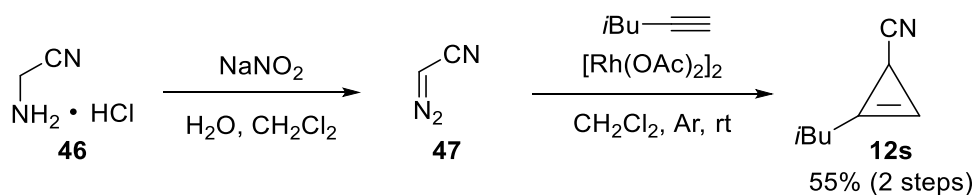
第3項 置換基効果の検討

本ニトロ化反応の置換基効果について検討するために、シクロプロペン **12p-s** の合成を行った。まず、シクロプロペンカルボン酸エステル **12p-r** は酢酸ロジウムを触媒として、ジアゾ酢酸エステルによる様々な置換基を有する末端アルキンのシクロプロペン化によって得た (Table 14)。

Table 14. Preparation of cyclopropenes **12p-r**.

| entry | R ¹ | R ² | product | yield (%) |
|-------|-----------------------------|----------------|------------|-----------|
| 1 | CO ₂ Et | cHexyl | 12p | 73 |
| 2 | CO ₂ <i>t</i> Bu | <i>i</i> Bu | 12q | 58 |
| 3 | CO ₂ Bn | <i>i</i> Bu | 12r | 52 |

また、ニトリルを有するシクロプロペン **12s** は、2-アミノアセトニトリル **46** を亜硝酸ナトリウムでジアゾ化し、ジアゾアセトニトリル (**47**) を合成した後、酢酸ロジウムを触媒として 4-メチル-1-ペンチンをシクロプロペン化することにより調製した (Scheme 62)。



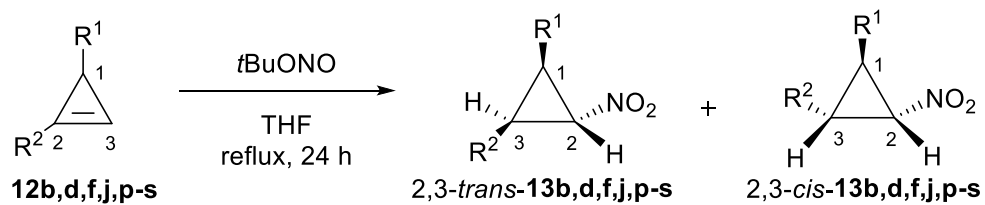
Scheme 62. Preparation of cyclopropenes **12s**.

次に、本ニトロ化反応の置換基効果について検討した。まず、シクロプロペンの 2 位の置換基効果について検討した結果、*i*-ブチル基をもつ **12d** や側鎖にベンゼン環を有する **12b** および **12f**、シクロヘキシル基をもつ **12p** を基質として用いても、*n*-ブチル基を用いた場合と同様に反応が進行することが分かった (Table 15, entries 1-3,5)。

次に、1 位の置換基効果について検討を行った結果、Weinreb アミドを有する **12j** や *t*-ブチルエステルを有する **12q**、ベンジルエステルを有する **12r**、ニトリルを有する **12s**

においても同様に反応が進行することが明らかとなった (Table 15, entries 4, 6-7)。

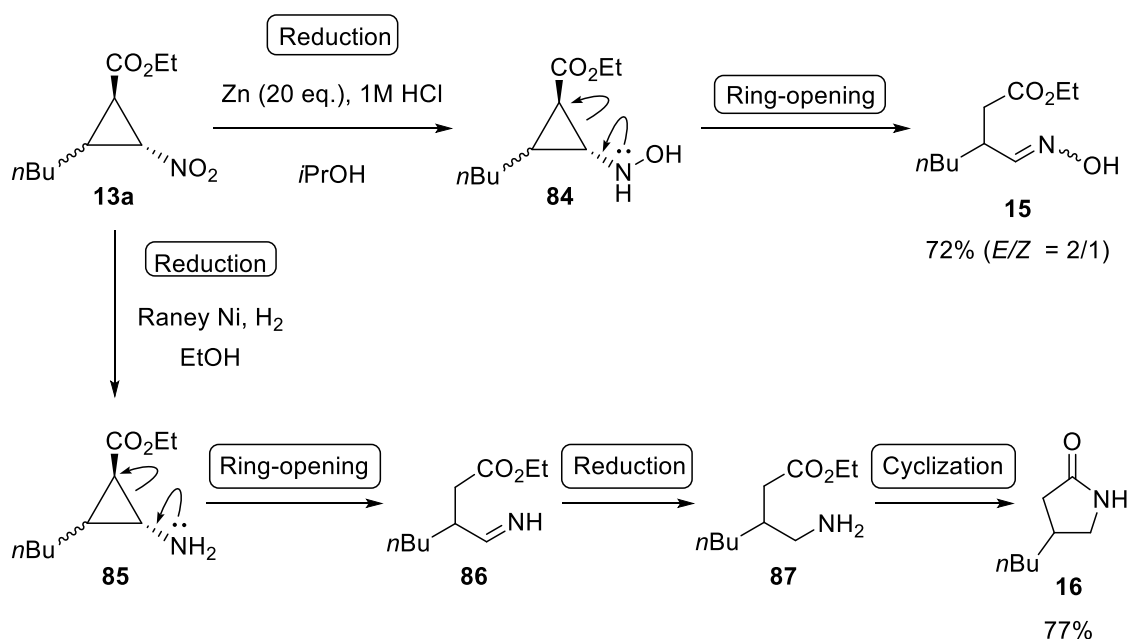
Table 15. Substituent effects of nitration.



| entry | substrate | R ¹ | R ² | yield (%) | ratio |
|-------|------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|---------------------------|
| | | | | | <i>trans</i> : <i>cis</i> |
| 1 | 12b | CO ₂ Et | Bn | 42 | 1 : 1 |
| 2 | 12d | CO ₂ Et | <i>i</i> Bu | 42 | 1 : 1 |
| 3 | 12f | CO ₂ Et | PhCH ₂ CH ₂ | 59 | 1 : 1 |
| 4 | 12j | CONMeOMe | <i>n</i> Bu | 44 | 1 : 1 |
| 5 | 12p | CO ₂ Et | <i>c</i> Hexyl | 53 | 1 : 1 |
| 6 | 12q | CO ₂ <i>t</i> Bu | <i>i</i> Bu | 50 | 1 : 1 |
| 7 | 12r | CO ₂ Bn | <i>i</i> Bu | 55 | 1 : 1 |
| 8 | 12s | CN | <i>i</i> Bu | 60 | 1 : 1 |

第2節 ニトロシクロプロパン類の還元反応

ニトロシクロプロパン類は、生物活性化合物の構造中に含まれるだけでなく、有用な合成素子としても用いられる興味深い化合物である。⁴⁹⁾そこで次に、著者は第1節で得られたニトロシクロプロパン類の合成素子としての有用性を示すために、得られたニトロシクロプロパン類の還元反応を行った (Scheme 63)。ニトロシクロプロパン **13a** をイソプロパノール溶液中、20 当量の亜鉛粉末および塩酸で処理すると、ニトロ基のヒドロキシルアミノ基への還元とシクロプロパン環の開環反応が進行したと考えられるオキシム **15** が、*E/Z*=2:1 の混合物として 72% の収率で得られた。一方、**13a** をエタノール中、水素雰囲気下、Raney Ni で処理すると、ニトロ基のアミノ基への変換、シクロプロパン環の開環、イミンの還元、環化反応が連続して、進行したと考えられる γ -ラクタム **16** が 77% の収率で得られた。



Scheme 63. Reduction of nitrocyclopropane **13a**.

なお、オキシム **15** の幾何異性については次のように推定した (Figure 10)。Ustinov らは、オキシム(*E*)-および(*Z*)-**88** の ¹H-NMR スペクトルにおいて、イミン水素の化学シフトを比較すると、(*E*)-**88** の方が(*Z*)-**88** よりも低磁場に観測されることを報告している。⁶¹⁾ この報告を参考にして、今回合成したオキシム(*E*)-および(*Z*)-**15** のイミン水素の化学シフトを比較することで、それらの構造を推定した。すなわち、低磁場側に化学シフト (δ :7.42 ppm)を示した方を *E* 配置、高磁場側に化学シフト (δ :6.62 ppm)を示した方を *Z* 配置と推定した。

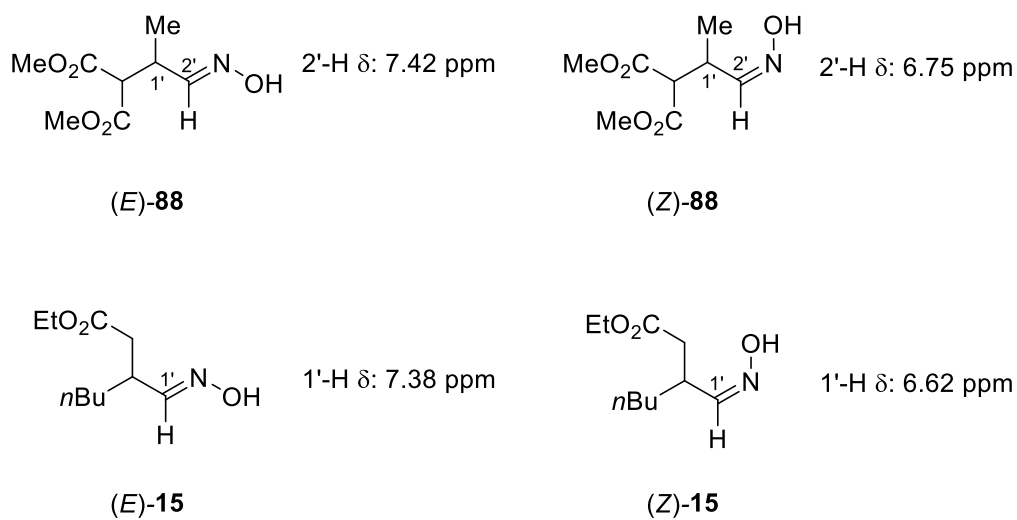


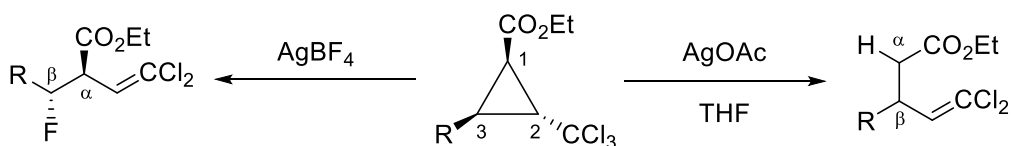
Figure 10. Stereochemistry of oxime (*E*)- and (*Z*)-**15**.

以上のように、著者はシクロプロペン類へのニトロ化反応によって得られたニトロシクロプロパン類の還元反応について検討し、還元条件によって異なる還元体が得られることを見出した。

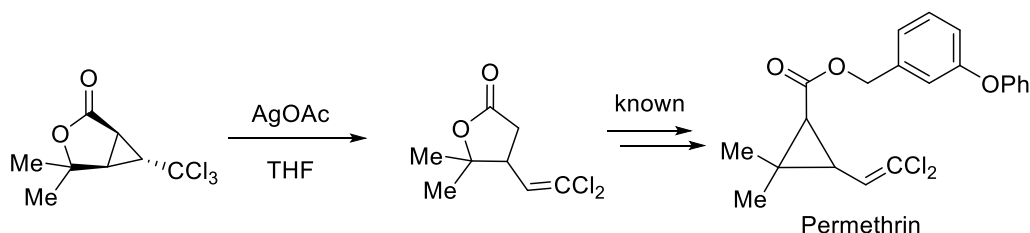
結論

著者は、シクロプロパン誘導体の特性を利用した新規合成反応の開発研究を行い、トリクロロメチルシクロプロパン類の開環反応によるジクロロビニル化合物の新規合成法の開発及び亜硝酸エステル類を用いたシクロプロパン類のニトロ化反応によるニトロシクロプロパン類の新規合成法の開発に成功した。また、この反応を利用して医薬品の形式全合成にも成功した。

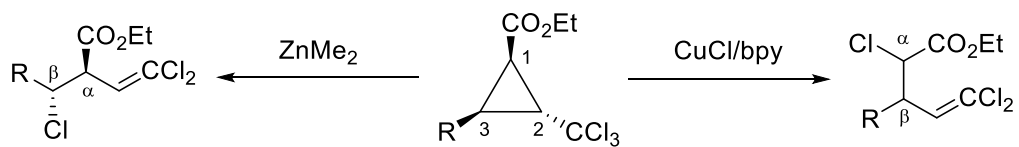
- ① 電子求引基とアルキル基をもつトリクロロメチルシクロプロパン類を銀塩で処理すると、用いる銀塩によって開環位置の異なる 2 種類のジクロロビニル化合物が得られることを見出した。すなわち、テトラフルオロホウ酸銀と反応させると、塩素原子の脱離、フッ素原子の導入、C2-C3 結合の開裂が進行し、β位にフッ素原子およびα位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られる。一方、THF 溶液中、酢酸銀と反応させると塩素原子の脱離、C1-C2 結合の開裂、水素原子の導入が進行し、β位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られることを見出した。



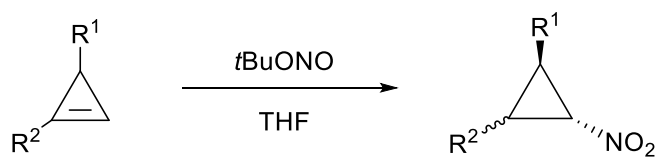
- ② 酢酸銀を用いた開環反応を応用して疥癬治療薬である Permethrin の形式全合成を達成した。



- ③ トリクロロメチルシクロプロパン類の塩素原子の導入を伴う開環反応の開発に成功した。すなわち、ジメチル亜鉛との反応では、C2-C3 結合が開裂する塩素原子の導入を伴う開環反応が進行し、β位に塩素原子およびα位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られる。一方、1 価の塩化銅との反応では C1-C2 結合が開裂する塩素原子の導入を伴う開環反応が進行し、α位に塩素原子およびβ位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られることを見出した。



- ④ 亜硝酸エステルを用いたシクロプロペン類へのニトロ化反応を開発し、ニトロシクロプロパンの合成に成功した。



謝辞

本研究に際して終始ご懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました恩師、宮田興子特別教授に衷心より感謝致します。また、本論文をまとめるにあたり、御指導、御鞭撻を賜りました北河修治教授に厚く御礼申し上げます。また、種々有益な御助言と御指導を直接頂きました上田昌史准教授に厚く深謝致します。実験に際し種々の御協力を頂きました武田紀彦講師に厚く深謝致します。

本研究の論文審査にあたり、有益な御助言と御指導を賜りました和田昭盛教授、小林典裕教授に深謝致します。

さらに本研究に際し、多大な御協力を頂きました宮川仁紀修士、高橋大輔修士、山本拓学士、横山玲奈学士、種茂いずみさんならびに神戸薬科大学薬品化学研究室の諸氏に感謝致します。

MS および NMR を測定して下さいました中央分析室、竹内敦子准教授、都出千里講師に感謝致します。

末筆ながら、博士課程において経済的援助を賜りました独立行政法人日本学生支援機構に感謝致します。

第 4 章 実験の部

NMR spectra were recorded at 300 MHz/75 MHz (^1H NMR/ ^{13}C NMR), 500 MHz/125 MHz (^1H NMR/ ^{13}C NMR) or 600 MHz/150 MHz (^1H NMR/ ^{13}C NMR) using Varian Gemini-300 (300 MHz), Varian MERCURY plus 300 (300 MHz), Varian NMR system AS 500 (500 MHz) or Bruker AVANCE III HD (600 MHz) spectrometers. IR spectra were obtained on a Perkin Elmer SpectrumOne A spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained by ESI, EI, CI or APCI methods on Thermo Fisher Scientific Exactive. Melting points (uncorrected) were determined on BÜCHI M-565 apparatus. Preparative TLC separations (PTLC) were carried out on precoated silica gel plates (E. Merck 60F254). Medium-pressure column chromatography was performed using Lobar gröÙe B (E. Merck 310-25, Lichroprep Si60).

第 1 節 第 1 章第 1 節第 1 項の実験

2-Butyl-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12a). To a solution of 1-hexyne (2.1 g, 25 mmol) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (17.6 mg 0.04 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added a solution of ethyl diazoacetate (2.0 g, 17.5 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) by a syringe pump at rate of 1.0 mL/h under argon atmosphere at RT. After being stirred for overnight, the reaction mixture was filtered through a thin pad of silica gel. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **12a** (2.4 g, 83%). A colorless oil; IR (neat): 1725 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.32 (1H, q, $J = 1.5\text{ Hz}$), 4.18-4.07 (2H, m), 2.50 (2H, td, $J = 7.5, 1.0\text{ Hz}$), 2.12 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 1.63-1.52 (2H, m), 1.45-1.29 (2H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 0.98 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.5, 115.4, 93.8, 60.0, 28.6, 24.5, 22.1, 19.6, 14.2, 13.6; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 191.1043, found: 191.1043.

Triethylborane-mediated Trichloromethyl Radical Addition to Cyclopropenes. To a solution of **12a** (168 mg, 1.0 mmol) in CHCl_3 (10 mL) was added Et_3B (1.0 M in hexane, 1.0 mL, 1.0 mmol) under nitrogen atmosphere at rt. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated at reduced pressure. The crude product was purified by medium-pressure column chromatography (hexane) to afford **2,3-trans-4a** (181 mg, 63%) and **2,3-cis-4a** (40 mg, 14%)

(1R*,2S*,3R*)-2-Butyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-4a). A colorless oil; IR (neat): 1732 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.21-4.16 (2H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 6.5, 5.0\text{ Hz}$), 2.29 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0\text{ Hz}$), 1.86 (1H, ddt, $J = 10.0, 7.0, 6.5\text{ Hz}$), 1.67-1.54 (2H, m), 1.44-1.32 (4H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 0.96 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 98.3, 61.1, 45.7, 31.2, 29.5, 27.1, 25.3, 22.2, 14.2, 14.0; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 287.0372, found: 287.0362.

(1R*,2R*,3R*)-2-Butyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4a). A colorless oil; IR (neat): 1732 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.18 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0\text{ Hz}$), 2.25 (1H, t, $J = 5.0\text{ Hz}$), 1.96-1.89 (1H, m), 1.81-1.69 (2H, m), 1.49-1.44 (2H, m), 1.38-1.33 (2H, m), 1.30 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 0.91 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 97.3, 61.2, 45.8, 31.9, 31.1, 28.6, 24.5, 22.3, 14.2, 13.9; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 287.0371, found: 287.0364.

[Table 1, entry 1]. A two-neck flask was charged with AgBF₄ (42 mg, 0.21 mmol) in a glovebox at nitrogen atmosphere, evacuated and backfilled with argon, and added CH₂Cl₂ (3 mL). A solution of 2,3-*trans*-**4a** (52.6 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added at rt. After being stirred at the same temperature for 3 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was extracted with CHCl₃, dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford *anti*-**5a** (23.9 mg, 49%) and lactone **36** (4.8 mg, 12%).

(2*R,3*R**)-2-(2,2-Dichloroethenyl)-3-fluoroheptanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-**5a**)**. A colorless oil; IR (neat): 1739 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.10 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.93 (1H, ddt, *J* = 48.0, 9.0, 3.5 Hz), 4.22 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.57 (1H, ddd, *J* = 28.0, 10.0, 3.5 Hz), 1.76-1.28 (6H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.3 (d, *J* = 4.0 Hz), 124.6, 122.7 (d, *J* = 5.0 Hz), 93.2 (d, *J* = 176.0 Hz), 61.7, 51.2 (d, *J* = 22.0 Hz), 32.4 (d, *J* = 20.0 Hz), 27.2 (d, *J* = 4.0 Hz), 22.3, 14.1, 13.9; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₇O₂FNa³⁵Cl₂ [M + Na]⁺ 293.0482, found: 293.0477.

(3*E*)-3-(2,2-Dichloroethylidene)-dihydro-5-propyl-2(3*H*)-furanone (36**)**. A colorless oil; IR (neat): 1761 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.90 (1H, dt, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 6.24 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.62 (1H, tt, *J* = 7.5, 5.5 Hz), 3.14 (1H, ddd, *J* = 18.0, 7.5, 2.5 Hz), 2.62 (1H, ddd, *J* = 18.0, 6.0, 3.0 Hz), 1.82-1.38 (4H, m), 0.98 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.4, 134.5, 128.7, 77.9, 66.0, 38.4, 31.1, 18.1, 13.7; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₉H₁₃O₂³⁵Cl₂ [M + H]⁺ 222.0890, found: 223.0292.

[Table 1, entry 2]. A two-neck flask was charged with AgBF₄ (42 mg, 0.21 mmol) and Bu₄NBF₄ (71 mg, 0.21 mmol) in a glovebox at nitrogen atmosphere, evacuated and backfilled with argon, and added CH₂Cl₂ (3 mL). A solution of 2,3-*trans*-**4a** (52.6 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added at -10 °C. After being stirred at the same temperature for 10 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was extracted with CHCl₃, dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford *anti*-**5a** (29.3 mg, 60%) and lactone **36** (2.0 mg, 5%).

[Table 1, entry 3]. A two-neck flask was charged with AgPF₆ (53 mg, 0.21 mmol) in a glovebox at nitrogen atmosphere, evacuated and backfilled with argon, and added CH₂Cl₂ (3 mL). A solution of 2,3-*trans*-**4a** (52.6 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added at -10 °C. After being stirred at the same temperature for 10 h, the reaction mixture was diluted with H₂O

and filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was extracted with CHCl_3 , dried over MgSO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the mixture of **36** and the regioisomer **37**. To a solution of the mixture in CH_2Cl_2 (1 mL) was added Et_3N (42 μL , 0.3 mmol) under nitrogen atmosphere at rt. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl_3 . The organic layer was dried over MgSO_4 , and the solvents were removed under vacuum to afford exclusively lactone **36** (12.7 mg, 32%).

[Table 1, entry 4]. A two-neck flask was charged with AgSbF_6 (74 mg, 0.21 mmol) in a glovebox at nitrogen atmosphere, evacuated and backfilled with argon, and added CH_2Cl_2 (3 mL). A solution of 2,3-*trans*-**4a** (52.6 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added at -10°C . After being stirred at the same temperature for 10 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was extracted with CHCl_3 , dried over MgSO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the mixture of **36** and the regioisomer **37**. To a solution of the mixture in CH_2Cl_2 (1 mL) was added Et_3N (42 μL , 0.3 mmol) under nitrogen atmosphere at rt. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl_3 . The organic layer was dried over MgSO_4 , and the solvents were removed under vacuum to afford exclusively lactone **36** (17.4 mg, 43%).

[Table 1, entry 5]. A two-neck flask was charged with AgBF_4 (42 mg, 0.21 mmol) and KF (12.5 mg, 0.21 mmol) in a glovebox at nitrogen atmosphere, evacuated and backfilled with argon, and added CH_2Cl_2 (3 mL). A solution of 2,3-*trans*-**4a** (52.6 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added at -10°C . After being stirred at the same temperature for 10 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was extracted with CHCl_3 , dried over MgSO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford *anti*-**5a** (28.6 mg, 59%) and lactone **36** (2.9 mg, 7%).

[Table 1, entry 6]. A two-neck flask was charged with AgBF_4 (42 mg, 0.21 mmol) and LiBF_4 (20.3 mg, 0.21 mmol) in a glovebox at nitrogen atmosphere, evacuated and backfilled with argon, and added CH_2Cl_2 (3 mL). A solution of 2,3-*trans*-**4a** (52.6 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added at -10°C . After being stirred at the same temperature for 10 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was extracted with CHCl_3 , dried over MgSO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford *anti*-**5a** (31.2 mg, 64%)

and lactone **36** (3.2 mg, 8%).

[Table 1, entry 7]. A two-neck flask was charged with AgBF₄ (42 mg, 0.21 mmol) and Bu₄NBF₄ (71 mg, 0.21 mmol) in a glovebox at nitrogen atmosphere, evacuated and backfilled with argon, and added CH₂Cl₂ (3 mL). A solution of 2,3-*trans*-**4a** (52.6 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added at -10 °C. After being stirred at the same temperature for 10 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was extracted with CHCl₃, dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford *anti*-**5a** (39.3 mg, 81%).

(2*R,3*S**)-2-(2,2-Dichloroethenyl)-3-fluoroheptanoic Acid Ethyl Ester (*syn*-**5a**).** A two-neck flask was charged with AgBF₄ (42 mg, 0.21 mmol) and Bu₄NBF₄ (71 mg, 0.21 mmol) in a glovebox at nitrogen atmosphere, evacuated and backfilled with argon, and added CH₂Cl₂ (3 mL). A solution of 2,3-*cis*-**4a** (52.6 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added at -10 °C. After being stirred at the same temperature for 10 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was extracted with CHCl₃, dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford *syn*-**5a** (29.0 mg, 59%). A colorless oil; IR (neat): 1743 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.97 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.72 (1H, dtd, *J* = 47.0, 7.5, 5.0 Hz), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.71 (1H, ddd, *J* = 12.0, 10.0, 7.5 Hz), 1.72-1.22 (6H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.1 (d, *J* = 4.0 Hz), 124.9, 123.1 (d, *J* = 8.5 Hz), 93.2 (d, *J* = 175.0 Hz), 61.6, 51.9 (d, *J* = 24.0 Hz), 32.2 (d, *J* = 20.0 Hz), 27.1 (d, *J* = 3.0 Hz), 22.3, 14.1, 13.9; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₇O₂FN³⁵Cl₂ [M + Na]⁺ 293.0482, found: 293.0477.

第 2 節 第 1 章第 1 節第 3 項の実験

General Procedure for Preparation of Cyclopropenes [Table 2, entries 1-4]. To a solution of alkyne (25 mmol) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.04 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added a solution of ethyl diazoacetate (17.5 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) by a syringe pump at rate of 1.0 mL/h under argon atmosphere at RT. After being stirred for overnight, the reaction mixture was filtered through a thin pad of silica gel. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford corresponding cyclopropenes **12b,d-f** in yield shown in Table 2.

2-(2-Phenylmethyl)-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12b). A light yellow oil; IR (neat): 1721 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-7.24 (5H, m), 6.67 (1H, q, $J = 1.5\text{ Hz}$), 4.13-4.05 (2H, m), 3.89 (1H, dd, $J = 17.5, 1.5\text{ Hz}$), 3.79 (1H, dd, $J = 17.5, 1.5\text{ Hz}$), 2.22 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 1.25 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.4, 140.7, 128.4, 128.3, 126.2, 114.9, 94.9, 60.2, 32.9, 26.7, 19.8, 14.4; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 225.0886, found: 225.0889.

2-(2-Methylpropyl)-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12d). A colorless oil; IR (neat): 1712 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.38-6.34 (1H, m), 4.15-4.09 (2H, m), 2.41-2.36 (2H, m), 2.13-2.11 (1H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 0.98 (6H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.7, 114.7, 94.5, 60.1, 33.9, 26.8, 22.3, 19.7, 14.4; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 169.1223, found: 169.1218.

2-Octyl-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12e). A colorless oil; IR (neat): 1727 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.33 (1H, q, $J=1.5\text{ Hz}$), 4.19-4.08 (2H, m), 2.49 (2H, td, $J = 7.5, 1.5\text{ Hz}$), 2.12 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 1.63-1.49 (2H, m), 1.40-1.23 (13H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.7, 115.6, 93.8, 60.1, 31.8, 29.2, 29.15, 29.10, 26.6, 24.9, 22.6, 19.7, 14.3, 14.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 247.1669, found: 247.1671.

2-(2-Phenylethyl)-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12f). A colorless oil; IR (neat): 1722 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.20 (5H, m), 6.35 (1H, q, $J = 1.5\text{ Hz}$), 4.18-4.07 (2H, m), 2.95-2.79 (4H, m), 2.14 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 1.25 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.4, 140.7, 128.4, 128.3, 126.2, 114.9, 94.9, 60.2, 32.9, 26.7, 19.8, 14.4, HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 239.1043, found: 239.1044.

General Procedure for Triethylborane-mediated Trichloromethyl Radical Addition to Cyclopropenes [Table 3, entries 1-4]. To a solution of cyclopropene (1.0 mmol) in CHCl_3 (10 mL) was added Et_3B (1.0 M in hexane, 0.5-2.0 mL, 0.5-2.0 mmol) under nitrogen atmosphere at RT. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated at reduced pressure. The crude product was purified by medium-pressure column chromatography (hexane) to afford the corresponding cyclopropanes **4b,d-f** in yield shown in Table 3.

(1R*,2S*,3R*)-2-(2-Phenylmethyl)-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-4b). A colorless oil; IR (neat): 1721 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.31-7.27 (2H, m), 7.22-7.20 (3H, m), 4.20-4.16 (2H, m), 3.05 (1H, dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz), 2.89-2.94 (2H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz), 2.16 (1H, ddt, $J = 10.0, 8.0, 6.5$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 139.5, 128.5, 128.4, 126.4, 97.9, 61.2, 45.7, 31.6, 30.1, 27.0, 14.2; HRMS (EI) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M}]^+$ 320.0137, found: 320.0129.

(1R*,2R*,3R*)-2-(2-Phenylmethyl)-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4b). A colorless oil; IR (neat): 1723 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.29 (2H, m), 7.26-7.21 (3H, m), 4.19-4.14 (2H, m), 3.25 (1H, dd, $J = 15.0, 5.0$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 15.0, 9.5$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz), 2.47 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.10-2.00 (1H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.3, 139.9, 128.6, 128.4, 126.4, 96.9, 61.3, 45.6, 31.2, 30.6, 28.8, 14.1; HRMS (EI) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M}]^+$ 320.0137, found : 320.0133.

(1R*,2S*,3R*)-2-(2-methylpropyl)-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-4d). A colorless oil; IR (neat) 1722 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.71 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz), 1.91 (1H, dq, $J = 10.0, 7.0$ Hz), 1.70-1.53 (2H, m), 1.48-1.39 (1H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 98.4, 61.0, 45.5, 34.4, 28.2, 27.1, 22.6, 22.0, 14.2; HRMS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 309.0186, found: 309.0183.

(1R*,2R*,3R*)-2-(2-methylpropyl)-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4d). A colorless oil; IR (neat) 1721 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz), 2.26 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 1.91-1.84 (1H,

m), 1.81-1.68 (2H, m), 1.54-1.64 (1H, m), 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 97.3, 61.2, 45.2, 33.6, 29.7, 29.0, 28.8, 22.6, 21.9, 14.2; HRMS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 309.0186, found: 309.0179.

(1R*,2S*,3R*)-2-Octyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-4e). A colorless oil; IR (neat): 1724 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz), 2.29 (1H, ddd, $J = 10.0, 5.0, 1.0$ Hz), 1.91-1.81 (1H, m), 1.68-1.49 (2H, m), 1.47-1.20 (14H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.88 (3H, t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 98.3, 61.0, 45.7, 31.8, 29.50, 29.45, 29.2, 29.1, 29.0, 27.1, 25.6, 22.6, 14.2, 14.1; HRMS (APCI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 343.0993, found: 343.0992.

(1R*,2R*,3R*)-2-Octyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4e). A colorless oil; IR (neat): 1722 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz), 2.25 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 1.95-1.88 (1H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.52-1.44 (2H, m), 1.34-1.26 (10H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.88 (3H, t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 97.3, 61.2, 45.7, 31.8, 31.2, 29.8, 29.4, 29.24, 29.18, 28.6, 24.8, 22.7, 14.2, 14.1; HRMS (APCI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 343.0993, found: 343.0992.

(1R*,2S*,3R*)-2-(2-Phenylethyl)-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-4f). A colorless oil; IR (neat): 1728 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.30-7.26 (2H, m), 7.21-7.18 (3H, m), 4.18-4.14 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 5.0, 4.5$ Hz), 2.76-2.72 (1H, m), 2.68-2.62 (1H, m), 2.30 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz), 2.03-1.98 (1H, m), 1.93-1.87 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.6, 141.0, 128.5, 128.4, 98.1, 61.2, 45.8, 35.2, 28.9, 27.6, 27.0, 14.2; HRMS (EI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M}]^+$ 334.0293, found: 334.0298.

(1R*,2R*,3R*)-2-(2-Phenylethyl)-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4f). A colorless oil; IR (neat): 1729 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.30-7.25 (2H, m), 7.21-7.17 (3H, m), 4.18-4.12 (2H, m), 2.88-2.82 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz), 2.79-2.73 (1H, m), 2.30-2.22 (1H, m), 2.20 (1H, dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz), 2.16-2.00 (1H, m), 1.75 (1H, tt, $J = 9.5, 6.0$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.6, 141.0, 128.5, 128.4, 126.1, 97.1, 61.2, 45.6, 35.8, 30.4, 28.5, 26.7, 14.2; HRMS (EI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M}]^+$ 343.0293, found: 334.0309.

General Procedure for AgBF₄-mediated Fluorination/Ring opening Reaction of Cyclopropane bearing Trichloromethyl group [Scheme 28]. A two-neck flask was charged with AgBF₄ (42 mg, 0.21 mmol) and Bu₄NBF₄ (71 mg, 0.21 mmol) in a glovebox at nitrogen atmosphere, evacuated and backfilled with argon, and added CH₂Cl₂ (3 mL). A solution of cyclopropane (52.6 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added at -10 °C. After being stirred at the same temperature for 10 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was extracted with CHCl₃, dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford *anti*-**5d-f** in yield shown in Scheme 27.

(2*R,3*S**)-2-(2,2-Dichloroethenyl)-3-fluoro-5-methylhexanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-**5d**).**

A colorless oil; IR (neat): 1740 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.10 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 5.03 (1H, ddt, *J* = 48.0, 10.0, 3.5 Hz), 4.22 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.54 (1H, ddd, *J* = 28.0, 10.0, 3.5 Hz), 1.87-1.59 (2H, m), 1.37-1.17 (1H, m), 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.96 (6H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.3 (d, *J* = 4.0 Hz), 124.6, 122.7 (d, *J* = 4.5 Hz), 91.7 (d, *J* = 176.0 Hz), 61.7, 51.5 (d, *J* = 22.0 Hz), 41.5 (d, *J* = 20.0 Hz), 24.5 (d, *J* = 3.5 Hz), 23.1, 21.9, 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₇O₂FNa³⁵Cl₂ [M + Na]⁺ 293.0482, found: 293.0485.

(2*R,3*S**)-2-(2,2-Dichloroethenyl)-3-fluoroundecanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-**5e**).**

A colorless oil; IR (neat): 1740 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.10 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.93 (1H, ddt, *J* = 48.0, 8.5, 4.0 Hz), 4.22 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.57 (1H, ddd, *J* = 28.0, 10.0, 4.0 Hz), 1.74-1.21 (14H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.88 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.3 (d, *J* = 4.0 Hz), 124.6, 122.7 (d, *J* = 4.5 Hz), 93.2 (d, *J* = 176.0 Hz), 61.7, 57.1 (d, *J* = 21.0 Hz), 32.7 (d, *J* = 20.0 Hz), 31.8, 29.4, 29.2, 29.1, 25.0 (d, *J* = 4.5 Hz), 22.6 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₅H₂₅O₂FNa³⁵Cl₂ [M + Na]⁺ 349.1108, found: 349.1107.

(2*R,3*S**)-2-(2,2-Dichloroethenyl)-3-fluorobenzenepentanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-**5f**).**

A colorless oil; IR (neat) 1738 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.35-7.16 (5H, m), 6.11 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.95 (1H, ddt, *J* = 48.0, 9.5, 3.5 Hz), 4.21 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.59 (1H, ddd, *J* = 27.5, 10.0, 3.5 Hz), 2.96-2.64 (2H, m), 2.13-1.94 (2H, m), 1.28 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.1 (d, *J* = 4.0 Hz), 140.5, 128.6, 128.4, 126.3, 124.9, 122.6 (d, *J* = 4.5 Hz), 92.2 (d, *J* = 177.0 Hz), 61.8, 51.1 (d, *J* = 21.0 Hz), 34.6 (d, *J* = 20.0 Hz), 31.3 (d, *J* = 4.5 Hz), 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₅H₁₈O₂F³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 319.0662, found: 319.0657.

AgBF₄-mediated Fluorination/Ring opening Reaction of Trichloromethylcyclopropane carboxylate (2,3-*trans*-4b). A two-neck flask was charged with AgBF₄ (42 mg, 0.21 mmol) and Bu₄NBF₄ (71 mg, 0.21 mmol) in a glovebox at nitrogen atmosphere, evacuated and backfilled with argon, and added CH₂Cl₂ (3 mL). A solution of 2,3-*trans*-4b (57.9 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added at -10 °C. After being stirred at the same temperature for 10 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was extracted with CHCl₃, dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the mixture *anti*-5b and *syn*-5b (25.8 mg, 47%, *anti* : *syn* = 1:3) and lactone 6 (22.2 mg, 48%).

(2*R,3*S**)-2-(2,2-Dichloroethenyl)-3-fluorobenzenebutanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-5b).** A colorless oil; IR (neat): 1738 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.36-7.21 (5H, m), 6.16 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 5.18 (1H, dddd, *J* = 47.0, 8.0, 5.0, 3.5 Hz), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.60 (1H, ddd, *J* = 28.0, 10.0, 3.5 Hz), 3.11-2.76 (2H, m), 1.28 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 169.1 (d, *J* = 3.5 Hz), 135.7 (d, *J* = 5.0 Hz), 129.3, 128.7, 127.1, 125.3, 122.3 (d, *J* = 4.5 Hz), 93.3 (d, *J* = 179 Hz), 61.8, 50.6 (d, *J* = 21.0 Hz), 39.2 (d, *J* = 22.0 Hz), 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₆O₂F³⁵Cl₂ [M + H]⁺ 305.0506, found: 305.0501.

(2*R,3*R**)-2-(2,2-Dichloroethenyl)-3-fluorobenzenebutanoic Acid Ethyl Ester (*syn*-5b).** A colorless oil; IR (neat): 1738 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.20 (5H, m), 6.00 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.93 (1H, dtd, *J* = 47.0, 13.0, 6.0 Hz), 4.20 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.74 (1H, ddd, *J* = 13.0, 10.0, 7.0 Hz), 3.06-2.92 (2H, m), 1.28 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 168.8 (d, *J* = 4.5 Hz), 136.0 (d, *J* = 2.5 Hz), 129.4, 128.6, 127.0, 125.3, 122.9 (d, *J* = 8.0 Hz), 93.5 (d, *J* = 180.0 Hz), 61.7, 51.4 (d, *J* = 24.0 Hz), 38.9 (d, *J* = 21.0 Hz), 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₆O₂F³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 305.0506, found: 305.0506.

(3*R,4*R**)-3-(2,2-Dichloroethenyl)dihydro-4-pheny-2(3*H*)-furanone (6).** White crystals; Mp: 102-103 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1770 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.43-7.26 (5H, m), 5.86 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.64 (1H, dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz), 4.26 (1H, dd, *J* = 10.5, 9.0 Hz), 3.88 (1H, dd, *J* = 11.5, 9.5 Hz), 3.63 (1H, ddd, *J* = 11.5, 10.5, 8.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 173.8, 135.8, 129.3, 128.3, 127.2, 123.3, 72.0, 48.5, 48.2; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₂H₁₀O₂Na³⁵Cl₂ [M + Na]⁺ 278.9950, found: 278.9949.

第 3 節 第 1 章第 2 節第 1 項の実験

AgOAc-mediated Ring-opening Reaction of trichlorocyclopropane [Table 4, entry 3]. A solution of 2,3-*trans*-**4a** (50 mg, 0.17 mmol) and AgOAc (70 mg, 0.4 mmol) in THF (5 mL) was added to a round bottom flask. After being stirred at reflux for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **7a** (10.7 mg, 25%).

3-(2,2-Dichloroethenyl)heptanoic Acid Ethyl Ester (7a). A colorless oil; IR (neat): 1737 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.70 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.14 (2H, qd, $J = 7.0, 1.0$ Hz), 2.97-2.89 (1H, m), 2.40 (1H, dd, $J = 15.0, 6.0$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 15.0, 7.5$ Hz), 1.50-1.44 (1H, m), 1.40-1.23 (5H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.6, 132.6, 120.9, 60.5, 39.3, 37.2, 34.0, 29.1, 22.6, 14.2, 13.9; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 253.0757, found: 253.0754.

[Table 4, entry 4]. A solution of 2,3-*trans*-**4a** (50 mg, 0.17 mmol) and AgOAc (70 mg, 0.4 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **7a** (38.7 mg, 90%).

[Table 4, entry 5]. A solution of 2,3-*trans*-**4a** (50 mg, 0.17 mmol) and AgOAc (35 mg, 0.2 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **7a** (36.2 mg, 82%).

[Table 4, entry 6]. A solution of 2,3-*trans*-**4a** (50 mg, 0.17 mmol) and AgCN (56 mg, 0.42 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **7a** (21.9 mg, 51%).

[Table 4, entry 7]. A solution of 2,3-*trans*-**4a** (50 mg, 0.17 mmol) and Ag_2O (48 mg, 0.20 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the

reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **7a** (11.2 mg, 26%).

[Table 4, entry 8]. A solution of 2,3-*trans*-**4a** (50 mg, 0.17 mmol) and AgF (53 mg, 0.42 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **7a** (29.3 mg, 68%).

[Table 4, entry 9]. A solution of 2,3-*trans*-**4a** (50 mg, 0.17 mmol) and AgCl (60 mg, 0.42 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **7a** (21.5 mg, 50%).

[Table 4, entry 10]. A solution of 2,3-*trans*-**4a** (50 mg, 0.17 mmol) and AgBr (79 mg, 0.42 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **7a** (6.9 mg, 16%).

第 4 節 第 1 章第 2 節第 2 項の実験

Procedure for Ag(0) powder-mediated ring-opening reaction of 2,3-*trans*-4a [Scheme 33].

A solution of 2,3-*trans*-4a (50 mg, 0.17 mmol) and Ag powder (45 mg, 0.42 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **7a** (28.8 mg, 67%).

[Table 5, entry 2]. A solution of 2,3-*trans*-4a (50 mg, 0.17 mmol) and AgF (53 mg, 0.42 mmol) in CHCl₃ (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford *anti*-5a (12.4 mg, 27%).

[Table 5, entry 3]. A solution of 2,3-*trans*-4a (50 mg, 0.17 mmol) and AgF (53 mg, 0.42 mmol) in benzene (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford *anti*-5a (7.8 mg, 17%).

[Scheme 35, eq. 1]. A solution of 2,3-*trans*-4a (50 mg, 0.17 mmol), AgOAc (35 mg, 0.21 mmol) and TEMPO (33 mg 1.2 eq.) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford no desired products.

Procedure for preparation of trichloroacetamide 43. To a solution of diallylamine (1.23 mL, 10.0 mmol) and pyridine (1.21 mL, 15.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) at 0 °C, trichloroacetyl chloride (1.34 mL, 12.0 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was warmed to room temperature over 2 hours. The reaction was poured into water, washed with 1 M HCl, and the aqueous layer extracted with CHCl₃. The combined organics were washed with sat. NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Et₂O/pentane = 2 : 3) to afford **43** (2.75 g, quant.).

2,2,2-Trichloro-*N,N*-di-2-propenylacetamide (43). A yellow oil; IR (neat): 1679 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.80 (2H, br s), 5.33-5.17 (4H, m), 4.33 (2H, br s), 4.01 (2H, br s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 160.2, 132.0, 131.0, 119.3, 118.1, 92.9, 51.6, 49.7; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NONa}^{35}\text{Cl}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 263.9720, found: 263.9722.

3,3-Dichloro-4-methyl-1-(2-propenyl)-2-pyrrolidinone (44) [Scheme 35, eq 2]. A solution of trichloroacetamide **43** (42 mg, 0.17 mmol) and AgOAc (35 mg, 0.21 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 $^\circ\text{C}$ for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **44** (20 mg, 55%), a colorless oil (20 mg, 55% yield). A colorless oil; IR (neat): 1725 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.72 (1H, ddt, J = 17.0, 10.5, 6.0 Hz), 5.26 (1H, ddt, J = 10.5, 2.5, 1.0 Hz), 5.24 (1H, ddt, J = 17.0, 2.5, 1.5 Hz), 3.95 (2H, dt, J = 6.0, 1.0 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 10.0, 7.0 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 10.0, 8.5 Hz), 2.79 (1H, ddq, J = 8.5, 7.0, 6.5 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.8, 130.8, 119.1, 87.1, 49.6, 46.2, 45.4, 11.8; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}^{35}\text{Cl}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 208.0290, found: 208.0287.

3-(2,2-Dichloroethenyl)heptanoic-2-*d* Acid Ethyl Ester (7a') [Scheme 36]. A solution of 2,3-*trans*-**4a** (31 mg, 0.11 mmol) and AgOAc (22 mg, 0.13 mmol) in $\text{THF-}d_8$ (3 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 $^\circ\text{C}$ for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **7a'** (4.1 mg, 18%). A colorless oil (4.1 mg, 18% yield); IR (neat): 1729 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.70 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0, Hz), 2.98-2.88 (1H, m), 2.38 (1/2H, d, J = 6.0 Hz), 2.28 (1/2H, d, J = 8.0 Hz), 1.51-1.41 (1H, m), 1.36-1.21 (5H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.7, 132.5, 120.9, 60.5, 39.0 (t, J = 20.0 Hz), 37.2, 33.9, 29.1, 22.5, 14.2, 14.0. HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}^2\text{HO}_2^{35}\text{Cl}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 254.0819, found: 254.0821.

第5節 第1章第2節第3項の実験

General Procedure for Preparation of Cyclopropenes [Scheme 38]. To a solution of alkyne (25 mmol) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.04 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added a solution of ethyl diazoacetate (17.5 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) by a syringe pump at rate of 1.0 mL/h under argon atmosphere at room temperature. After being stirred for overnight, the reaction mixture was filtered through a thin pad of silica gel. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to afford corresponding cyclopropenes **12g,h** in yield shown in Scheme 38.

2-(1,1-Dimethylethyl)-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12g). A colorless oil; IR (neat): 1726 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.21 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 4.30-4.06 (2H, m), 2.17 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 1.24 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.18 (9H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.6, 123.3, 91.9, 60.0, 31.2, 27.7, 19.8, 14.3; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 191.1043, found: 191.1044.

2-Cyclopentyl-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12h). A colorless oil; IR (neat): 1724 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.26 (1H, t, $J = 1.0\text{ Hz}$), 4.19-4.07 (2H, m), 3.06-2.98 (1H, m), 2.15 (1H, d, $J = 1.0\text{ Hz}$), 1.93-1.83 (2H, m), 1.70-1.57 (6H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 175.9, 118.4, 91.9, 59.4, 34.9, 30.4, 30.0, 24.6, 19.2, 13.7; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 203.1043, found: 203.1045.

2-Butyl-2-cyclopropene-1-carbonitrile (12i). **46** (4.63 g, 50 mmol) was dissolved in water (10 mL) in a 50 mL round-bottomed flask immersed in an ice-water bath, and then CH_2Cl_2 (20 mL) was added. The mixture was stirred vigorously, and NaNO_2 (3.45 g, 50 mmol) was added over 5 min. After stirring for another 15 min, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (80 mL). Washing with saturated aqueous NaHCO_3 solution and drying with Na_2SO_4 gave a solution of **47** (100 mL). To a solution of 1-hexyne (1.23 g, 15 mmol) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (8.8 mg, 0.02 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added a solution of diazoacetonitrile (20 mL, 10 mmol, 0.5 M in CH_2Cl_2) by a syringe pump at rate of 1.0 mL/h under argon atmosphere at room temperature. After being stirred for overnight, the reaction mixture was filtered through a thin pad of silica gel. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to afford **12i** (651 mg, 54%). A colorless oil; IR (neat): 2225 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.46 (1H, q, $J = 1.5\text{ Hz}$), 2.57 (2H, td, $J = 7.0, 1.5\text{ Hz}$), 1.83 (2H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 1.69-1.58 (2H, m), 1.47-1.35 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 123.5, 115.7, 93.8, 28.1, 24.4, 22.1, 13.6, 2.7;

HRMS (ESI) m/z : calcd for $C_8H_{11}NNa$ $[M + Na]^+$ 144.0784, found: 144.0781.

2-Butyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-cyclopropene-1-carboxamide (12j). To a solution of **12a** (420 mg, 3 mmol) in CH_2Cl_2 (18 mL) was added DMF (1 drop) and oxalyl chloride (762 mg, 6 mmol) under nitrogen atmosphere at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated at reduced pressure. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (18 mL) and added *N,O*-dimethylhydroxylamine (322 mg, 3.3 mmol) and pyridine (1.5 mL). The reaction mixture was stirred for 22 h at room temperature and then diluted with H_2O and extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (AcOEt) to afford **12j** (393 mg, 71%). A colorless oil; IR (neat): 1656 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.28 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.22 (3H, s), 2.64 (1H, s), 2.59-2.42 (2H, m), 1.64-1.54 (2H, m), 1.45-1.34 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 176.4, 114.4, 92.7, 61.3, 32.8, 28.8, 24.6, 22.1, 17.2, 13.7; HRMS (ESI) m/z : calcd for $C_{10}H_{17}NO_2Na$ $[M + Na]^+$ 206.1152, found: 206.1149.

General Procedure for Triethylborane-mediated Trichloromethyl Radical Addition to Cyclopropenes [Table 6, entries 1-4]. To a solution of cyclopropene (1.0 mmol) in $CHCl_3$ (10 mL) was added Et_3B (1.0 M in hexane, 0.5-2.0 mL, 0.5-2.0 mmol) under nitrogen atmosphere at RT. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated at reduced pressure. The crude product was purified by medium-pressure column chromatography (hexane) to afford the corresponding cyclopropanes **4g-j** in yield shown in Table 6.

(1R*,2S*,3R*)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*trans*-4g). A colorless oil; IR (neat): 1732 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.24-4.12 (2H, m), 3.00 (1H, dd, $J = 7.0, 5.5$ Hz), 2.22 (1H, dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz), 1.73 (1H, dd, $J = 11.0, 7.0$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.02 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.5, 99.0, 61.1, 42.0, 40.4, 30.6, 29.4, 27.7, 14.1; HRMS (EI) m/z : calcd for $C_{11}H_{18}O_2^{35}Cl_3$ $[M + H]^+$ 287.0371, found : 287.0370.

(1R*,2S*,3R*)-2-Cyclopentyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*trans*-4h). A colorless oil; IR (neat) 1731 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.24-4.13 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz), 2.00-1.84 (2H, m), 1.75-1.42 (8H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (125

MHz, CDCl₃) δ: 169.8, 98.2, 61.0, 45.8, 36.9, 34.7, 32.4, 31.9, 27.3, 25.1, 25.0, 14.2; HRMS (CI) *m/z*: calcd for C₁₂H₁₈O₂³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 299.0371, found: 299.0364.

(1R*,2R*,3R*)-2-Cyclopentyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4h). A colorless oil; IR (neat): 1731 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.18 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.86 (1H, dd, *J* = 9.5, 5.0 Hz), 2.36 (1H, dt, *J* = 11.0, 8.0 Hz), 2.26 (1H, dd, *J* = 6.0, 5.0 Hz), 2.03-1.84 (2H, m), 1.74-1.27 (7H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.9, 97.3, 61.2, 46.5, 37.3, 35.8, 33.9, 32.9, 28.1, 25.6, 25.0, 14.2; HRMS (CI) *m/z*: calcd for C₁₂H₁₈O₂³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 299.0372, found: 299.0360.

(1R*,2S*,3R*)-2-Butyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carbonitrile (2,3-trans-4i). A colorless oil; IR (neat): 2244 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.50 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 1.89-1.36 (m, 7H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃); δ: 117.2, 96.4, 45.5, 30.4, 28.6, 26.4, 22.2, 13.9, 11.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₉H₁₂NNa³⁵Cl₃ [M + Na]⁺ 261.9928, found: 261.9931.

(1R*,2R*,3R*)-2-Butyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carbonitrile (2,3-cis-4i) A colorless oil; IR (neat): 2244 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.87 (1H, dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz), 2.03 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 1.98-1.89 (1H, m), 1.85-1.70 (2H, m), 1.54-1.33 (4H, m), 0.94 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 119.1, 95.6, 44.3, 31.5, 30.3, 24.2, 22.2, 13.9, 11.4; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₉H₁₂NNa³⁵Cl₃ [M + Na]⁺ 261.9928, found: 261.9926.

(1R*,2S*,3R*)-2-Butyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxamide (2,3-trans-4j). A colorless oil; IR (neat): 1660 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.77 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.83 (dd, *J* = 6.0, 5.0 Hz, 1H), 2.78-2.70 (br s, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.47-1.25 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.1, 98.9, 61.6, 44.8, 32.6, 31.4, 29.7, 25.3, 25.1, 22.3, 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₈NO₂Na³⁵Cl₃ [M + Na]⁺ 324.0295, found: 324.0295.

(1R*,2R*,3R*)-2-Butyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxamide (2,3-cis-4j). A colorless oil; IR (neat): 1661 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.80 (3H, s), 3.25 (3H, s), 2.82 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.01-1.88 (1H, m), 1.85-1.72 (2H, m), 1.53-1.29 (4H, m), 0.91 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.1, 97.9, 61.9, 45.9, 32.5, 31.4, 30.3, 25.9, 24.6, 22.3, 13.9; HRMS (ESI) *m/s*: calcd for C₁₁H₁₉NO₂³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 302.0476,

found: 302.0478.

AgOAc-mediated Ring-opening Reaction of Cyclopropane 2,3-*cis*-4a [Table 7, entry 1]. A solution of 2,3-*cis*-4a (50 mg, 0.17 mmol) and AgOAc (35 mg, 0.2 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford 7a (36.0 mg, 84%).

General Procedure for AgOAc-mediated Ring-opening Reaction of Cyclopropane [Table 7]. A solution of 4 (0.17 mmol) and AgOAc (35 mg, 0.2 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford 7 in yield shown in Table 7.

3-(2,2-Dichloroethenyl)-benzenebutanoic Acid Ethyl Ester (7b). A colorless oil; IR (neat): 1734 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.15 (5H, m), 5.78 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.12 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.29-3.16 (1H, m), 2.73 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.43 (1H, dd, *J* = 15.5, 5.5 Hz), 2.29 (1H, dd, *J* = 15.5, 8.0 Hz), 1.25 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.5, 138.2, 129.2, 128.4, 126.5, 121.3, 60.6, 39.9, 38.7, 38.0, 14.2; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₇O₂³⁵Cl₂ [M + H]⁺ 287.0600; found: 287.0600.

3-(2,2-Dichloroethenyl)-5-methylhexanoic Acid Ethyl Ester (7d). A colorless oil; IR (neat): 1737 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.68 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.14 (2H, qd, *J* = 7.0, 2.5 Hz), 3.09-2.96 (1H, m), 2.38 (1H, dd, *J* = 15.0, 6.0 Hz), 2.27 (1H, dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz), 1.62-1.48 (1H, m), 1.35-1.19 (2H, m), 1.27 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.90 (3H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.6, 132.7, 120.7, 60.5, 43.6, 39.6, 35.4, 25.7, 23.2, 22.0, 14.2; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₈O₂Na³⁵Cl₂ [M + Na]⁺ 275.0576, found: 275.0577.

3-(2,2-Dichloroethenyl)undecanoic Acid Ethyl Ester (7e). A colorless oil; IR (neat): 1737 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.70 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.14 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.99-2.87 (1H, m), 2.44 (1H, dd, *J* = 15.0, 6.5 Hz), 2.29 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.0 Hz), 1.52-1.40 (1H, m), 1.36-1.19 (13H, m), 1.26 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.88 (3H, t, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.7, 132.6, 120.9, 60.5, 39.3, 37.2, 34.3, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 26.9, 22.6, 14.2, 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₅H₂₆O₂Na³⁵Cl₂ [M + Na]⁺ 331.1202, found: 331.1203.

3-(2,2-Dichloroethenyl)-4,4-dimethylpentanoic Acid Ethyl Ester (7g). A colorless oil; IR (neat): 1737 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.74 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.13 (1H, qd, $J = 7.0, 1.0$ Hz), 2.81 (1H, td, $J = 11.0, 4.0$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz), 2.15 (1H, dd, $J = 14.0, 11.0$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.93 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.4, 130.3, 121.5, 60.6, 47.3, 35.3, 34.1, 27.2, 14.2; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 275.0576, found: 275.0574.

3-(2,2-Dichloroethenyl)-cyclopentanepropanoic Acid Ethyl Ester (7h). A colorless oil; IR (neat): 1737 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.76 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.89-2.78 (1H, m), 2.52 (1H, dd, $J = 15.0, 5.0$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 15.0, 9.0$ Hz), 1.89-1.49 (8H, m), 1.32-1.14 (1H, m), 1.26 (3H, d, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 132.0, 121.0, 60.8, 44.3, 42.6, 38.8, 30.8, 30.2, 25.4, 25.3, 14.4; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 265.0757, found : 265.0758.

3-(2,2-Dichloroethenyl)heptanenitrile (7i). A colorless oil; IR (neat): 2249 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.76 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 2.83 (1H, dt, $J = 9.5, 6.0, 5.5$ Hz), 2.44 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.67-1.24 (6H, m), 0.92 (3H, d, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 130.2, 123.1, 117.5, 36.7, 33.3, 28.9, 22.4, 22.2, 13.9; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NNa}^{35}\text{Cl}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 228.0317, found: 228.0317.

3-(2,2-Dichloroethenyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-heptanamide (7j). A colorless oil. IR (neat): 1667 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.74 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.06-2.94 (1H, m), 2.51 (1H, dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz), 1.60-1.47 (1H, m), 1.40-1.21 (5H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.4, 133.2, 120.4, 61.2, 36.8, 36.6, 34.1, 32.1, 29.2, 22.6, 14.0; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}^{35}\text{Cl}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 268.0866; found: 268.0867.

第 6 節 第 1 章第 3 節の実験

(1,1-Dimethylethyl)[(1,1-dimethyl-2-propynyl)oxy]dimethylsilane (49). To a solution of 2-Methyl-3-butyn-2-ol (1.7 g, 20 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) was added 2,6-lutidine (5.8 mL, 50 mmol) and TBSOTf (5.5 mL, 24 mmol) at room temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane) to afford **49** (3.7 g, 93%). A colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.39 (1H, s), 1.47 (6H, m), 0.86 (9H, s), 0.17 (6H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 89.2, 70.7, 66.1, 32.9, 25.7, 18.0, -2.9, -3.0; HRMS (ESI) *m/z*: Calcd for C₁₁H₂₃OSi [M + H]⁺ 199.1513, found: 199.1512.

2-[1-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1-methylethyl]-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12c). To a solution of **49** (3.6 g, 18 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (5.3 mg, 0.012 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added a solution of ethyl diazoacetate (684 mg, 6 mmol) by a syringe pump at rate of 1.0 mL/h under argon atmosphere at rt. After being stirred for overnight, the reaction mixture was filtered through a thin pad of silica gel. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **12c** (740.9 mg, 43%). A pale yellow oil; IR (neat): 1728 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.36 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 4.20-4.05 (2H, m), 2.28 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 1.46 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.24 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.87 (9H, s), 0.09 (6H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 175.7, 120.9, 93.6, 71.2, 60.2, 29.5, 29.2, 25.6, 21.6, 18.0, 14.3, -2.5, -2.6; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₅H₂₉O₃Si [M + H]⁺ 285.1881, found: 285.1879.

(1R*,2S*,3R*)-2-[1-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1-methylethyl]-3-(trichloromethyl)-cyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*trans*-4c). To a solution of **12c** (1.0 g, 3.5 mmol) in CHCl₃ (35 mL) was added Et₃B (1.0 M in hexane, 7.0 mL, 7.0 mmol) under nitrogen atmosphere at rt. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was concentrated at reduced pressure. The crude product was purified by medium-pressure column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford 2,3-*trans*-**4c** (1.17 g, 83%). White crystals; Mp: 65 °C (hexane); IR (neat): 1743 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.16 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.08 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.24 (1H, dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz), 1.79 (1H, dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz), 1.41 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.28 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.88 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.03 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.9, 99.0, 71.4, 60.9, 40.38, 40.36, 30.9, 29.2, 27.2, 25.9, 18.2, 14.1, -2.0, -2.3; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₆H₃₀O₃Si³⁵Cl₃ [M +

H]⁺ 403.1024, found: 403.0025.

(1 α ,5 α ,6 α)-4,4-Dimethyl-6-trichloromethyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (8). To a solution of **4i** (1.2 g, 3 mmol) in EtOH (100 mL) was added conc. HCl (30 mL) under nitrogen atmosphere at 40 °C. After being stirred at the same temperature for 17 h, the reaction mixture was poured sat. NaHCO₃ and extracted with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford **8** (560 mg, 77%). A colorless oil; IR (neat): 1772 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.70 (1H, t, J = 4.5 Hz), 2.56-2.53 (2H, m), 1.55 (3H, s), 1.49 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.5, 95.5, 82.9, 41.6, 34.3, 28.7, 27.5, 23.6; HRMS (ESI) m/z : calcd for C₈H₁₀O₂³⁵Cl₂ [M + H]⁺ 242.9741, found: 242.9743.

4-(2,2-Dichloroethenyl)dihydro-5,5-dimethyl-2(3H)-furanone (9).⁶²⁾ A solution of **8** (97 mg, 0.4 mmol) and AgOAc (35 mg, 0.2 mmol) in THF (5 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **9** (64.7 mg, 77%). White crystals. Mp: 115-117 °C; IR (KBr): 1768 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.81 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.33 (1H, td, J = 10.0, 8.5 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 17.5, 8.5 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 17.5, 10.5 Hz), 1.50 (3H, s), 1.33 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 173.8, 126.0, 124.1, 86.2, 46.1, 34.7, 27.8, 23.0; HRMS (ESI) m/z : calcd for C₈H₁₁O³⁵Cl₂ [M + H]⁺ 209.0131, found : 209.0131.

第 7 節 第 2 章第 1 節第 1 項の実験

ZnMe₂-mediated Ring-opening Reaction of trichlorocyclopropane 2,3-*trans*-4a [Table 8, entry 2]. To a solution of cyclopropane 2,3-*trans*-4a (30 mg, 0.10 mmol) in toluene (5 mL) was added ZnMe₂ (1.0 M in hexane, 0.2 mL, 0.2 mmol) under nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at reflux for 6 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH₄Cl and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. Purification by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded *anti*-10a (12.3 mg, 41%) .

(2*R,3*R**)-3-Chloro-2-(2,2-dichloroethenyl)heptanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-10a)**. A colorless oil; IR (neat): 1738 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.16 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.42-4.38 (1H, m), 4.22 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz), 1.73-1.69 (2H, m), 1.55-1.52 (2H, m), 1.40-1.27 (2H, m), 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 169.2, 124.7, 123.4, 62.4, 61.8, 52.6, 35.8, 28.7, 22.0, 14.1, 13.9; HRMS (CI) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₈O₂³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 287.0372, found: 287.0369.

[Table 8, entry 3]. To a solution of cyclopropane 2,3-*trans*-4a (30 mg, 0.10 mmol) in benzene (5 mL) was added ZnMe₂ (1.0 M in hexane, 0.2 mL, 0.2 mmol) under nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the reflux for 6.5 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH₄Cl and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. Purification by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded *anti*-10a (11.1 mg, 37%).

[Table 8, entry 4]. To a solution of cyclopropane 2,3-*trans*-4a (287 mg, 1.0 mmol) in CHCl₃ (10 mL) was added ZnMe₂ (1.0 M in hexane, 2.0 mL, 2.0 mmol) under nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH₄Cl and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. Purification by flash column chromatography (hexane) afforded *anti*-10a (266 mg, 93%) .

[Table 8, entry 5]. To a solution of cyclopropane 2,3-*trans*-4a (85 mg, 0.3 mmol) in CHCl₃ (3 mL) was added ZnEt₂ (1.0 M in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol) under nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 5 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH₄Cl and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. Purification by preparative TLC (hexane : AcOEt

= 20 : 1) afforded *anti*-**10a** (37.4 mg, 44%) .

[Table 8, entry 6]. To a solution of cyclopropane 2,3-*trans*-**4a** (58 mg, 0.2 mmol) in CHCl₃ (5 mL) was added ZnCl₂ (55 mg, 0.4 mmol) under nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at reflux for 48 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over Mg₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. Purification by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded *anti*-**10a** (7.0 mg, 12%) .

[Table 8, entry 8]. To a solution of cyclopropane 2,3-*cis*-**4a** (37 mg, 0.13 mmol) in CHCl₃ (10 mL) was added ZnMe₂ (1.0 M in hexane, 0.52 mL, 0.52 mmol) under nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the reflux for 13 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH₄Cl and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. Purification by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded *syn*-**10a** (28.1 mg, 76%).

(2R*,3S*)-3-Chloro-2-(2,2-dichloroethenyl)heptanoic Acid Ethyl Ester (*syn*-10a**).** A colorless oil; IR (neat): 1739 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.96 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.26-4.10 (3H, m), 3.75 (1H, dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz), 1.85-1.50 (4H, m), 1.48-1.27 (2H, m), 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 169.2, 125.2, 124.3, 61.7, 61.6, 54.2, 34.8, 28.3, 22.0, 14.1, 13.9; HRMS (CI) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₈O₂³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 287.0372, found: 287.0365.

Elimination of *anti*- and *syn*-10a** with DBU [Scheme 45].**

(*E*)-2-(2,2-Dichloroethenyl)-2-heptenoic Acid Ethyl Ester (*E*)-55**.** To a solution of *anti*-**10a** (30 mg, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added DBU (15 mg, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) under nitrogen atmosphere at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH₄Cl and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. Purification by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded (*E*)-**55** (19 mg, 76%). A colorless oil; IR (neat): 1708 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.92 (1H, td, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 6.48 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 4.22 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.18 (2H, qd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 1.58-1.43 (2H, m), 1.37-1.33 (2H, m), 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.6, 147.7, 126.5, 124.2, 123.5, 61.1, 30.3, 29.7, 22.4, 14.2, 13.8; HRMS (EI) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₆O₂³⁵Cl₂ [M]⁺ 250.0526, found: 250.0538.

(Z)-2-(2,2-Dichloroethenyl)-2-heptenoic Acid Ethyl Ester ((Z)-55). To a solution of *syn*-**10a** (10 mg, 0.035 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added DBU (11 mg, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) under nitrogen atmosphere at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH₄Cl and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. Purification by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded (Z)-**55** (7.0 mg, 80%). A colorless oil; IR (neat): 1718 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.51 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 6.29 (1H, dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 4.24 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.48 (2H, qd, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 1.46-1.42 (2H, m), 1.39-1.33 (2H, m), 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.91 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.9, 147.5, 127.2, 126.4, 61.0, 31.1, 29.7, 29.4, 22.4, 14.2, 13.9; HRMS (EI) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₆O₂³⁵Cl₂ [M]⁺ 250.0526, found: 250.0527.

第 8 節 第 2 章第 1 節第 3 項の実験

General Procedure for Preparation of Cyclopropenes [Table 9, entries 1-5]. To a solution of alkyne (25 mmol) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.04 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added a solution of ethyl diazoacetate (17.5 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) by a syringe pump at rate of 1.0 mL/h under argon atmosphere at RT. After being stirred for overnight, the reaction mixture was filtered through a thin pad of silica gel. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford corresponding cyclopropenes **12k-o** in yield shown in Table 4.

2-Propyl-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12k). A colorless oil; IR (neat): 1724 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.34 (1H, q, $J = 1.5\text{ Hz}$), 4.18-4.07 (2H, m), 2.48 (2H, td, $J = 7.0, 1.5\text{ Hz}$), 2.13 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 1.68-1.58 (2H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 0.98 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.4, 115.5, 94.1, 60.1, 27.0, 20.2, 19.8, 14.5, 13.8; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 177.0886, found: 177.0884.

2-Pentyl-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12l). A colorless oil; IR (neat): 1727 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.32 (1H, q, $J = 1.5\text{ Hz}$), 4.18-4.08 (2H, m), 2.49 (2H, td, $J = 7.0, 1.5\text{ Hz}$), 2.12 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 1.64-1.55 (2H, m), 1.37-1.23 (4H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 0.89 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.4, 115.6, 93.9, 60.1, 31.4, 26.4, 25.0, 22.4, 19.8, 14.5, 14.0; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 205.1199, found: 205.1198.

2-Hexyl-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12m). A colorless oil; IR (neat): 1726 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.32 (1H, q, $J = 1.5\text{ Hz}$), 4.18-4.07 (2H, m), 2.49 (2H, td, $J = 7.5, 1.5\text{ Hz}$), 2.12 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 1.57 (2H, m), 1.38-1.24 (6H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 0.89 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.7, 115.6, 93.9, 60.1, 31.5, 28.8, 26.6, 24.9, 22.5, 19.7, 14.4, 14.0; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 219.1356; found: 219.1358.

2-[2-(2-Naphthalenyl)ethyl]-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12n). A colorless oil; IR (neat): 1720 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (1H, br d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.79 (2H, br d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.65 (1H, br s), 7.46 (1H, br td, $J = 8.0, 1.5\text{ Hz}$), 7.43 (1H, br td, $J = 8.0, 1.5\text{ Hz}$), 7.35 (1H, br dd, $J = 8.0, 1.5\text{ Hz}$), 6.36 (1H, q, $J = 1.0\text{ Hz}$), 4.15-4.04 (2H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 2.97-2.88 (2H, m), 2.15 (1H, d, $J = 1.0\text{ Hz}$), 1.22 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.4, 138.1, 133.6, 132.1, 128.0, 127.6, 127.5, 126.9, 126.5, 126.0, 125.4, 114.9, 95.0, 60.2, 33.0, 26.6, 19.9, 14.3; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 267.1380; found: 267.1376.

2-[2-(4-Bromophenyl)ethyl]-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12o). A colorless oil; IR (neat): 1720 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (2H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (2H, br d, $J = 8.0$ Hz) 6.36 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 4.17-4.06 (2H, m), 2.90-2.76 (4H, m), 2.12 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.3, 139.5, 131.5, 130.1, 120.0, 114.5, 95.2, 60.2, 32.2, 26.4, 19.8, 14.3; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Na}^{79}\text{Br}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 317.0148, found: 317.0151.

General Procedure for Triethylborane-mediated Trichloromethyl Radical Addition to Cyclopropenes [Table 10, entries 1-5]. To a solution of cyclopropene (1.0 mmol) in CHCl_3 (10 mL) was added Et_3B (1.0 M in hexane, 0.5-2.0 mL, 0.5-2.0 mmol) under nitrogen atmosphere at RT. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated at reduced pressure. The crude product was purified by medium-pressure column chromatography (hexane) to afford the corresponding cyclopropanes **4k-o** in yield shown in Table 12.

(1R*,2S*,3R*)-2-Propyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-4k). A colorless oil; IR (neat): 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz), 1.86 (1H, ddt, $J = 10.0, 7.0, 6.0$ Hz), 1.70-1.25 (4H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.7, 98.3, 61.0, 45.6, 29.3, 27.6, 27.1, 22.2, 14.2, 13.7; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 273.0215, found: 273.0208.

(1R*,2R*,3R*)-2-Propyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4k). A colorless oil; IR (neat): 1722 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz), 2.25 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 1.93-1.88 (1H, m), 1.78-1.70 (2H, m), 1.58-1.42 (2H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.95 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 97.3, 61.2, 45.6, 30.9, 28.6, 26.8, 22.9, 14.2, 13.7; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 273.0215, found : 273.0200.

(1R*,2S*,3R*)-2-Pentyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-4l). A colorless oil. IR (neat): 1731 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.18 (2H,

q, $J = 7.0$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 6.5, 5.0$ Hz), 2.28 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz), 1.86 (1H, ddt, $J = 10.0, 7.5, 6.5$ Hz), 1.70-1.48 (2H, m), 1.45-1.26 (6H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.3, 98.3, 61.0, 45.7, 31.3, 29.5, 28.7, 27.1, 25.4, 22.5, 14.2, 13.9; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 301.0527, found: 301.0521.

(1R*,2R*,3R*)-2-Pentyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4l). A colorless oil; IR (neat): 1722 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz), 2.25 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 1.95-1.89 (1H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.52-1.42 (2H, m), 1.34-1.25 (4H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 97.3, 61.2, 45.7, 31.4, 31.1, 29.4, 28.6, 24.7, 22.5, 14.2, 14.0; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 301.0527, found: 301.0524.

(1R*,2S*,3R*)-2-Hexyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-4m). A colorless oil; IR (neat): 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz), 2.28 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz), 1.86 (1H, ddt, $J = 10.0, 7.5, 6.0$ Hz), 1.68-1.49 (2H, m), 1.45-1.20 (8H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.6, 98.3, 61.0, 45.7, 31.7, 29.5, 29.0, 28.8, 27.1, 25.6, 22.5, 14.2, 14.0; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 315.0684, found: 315.0662.

(1R*,2R*,3R*)-2-Hexyl-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4m). A colorless oil; IR (neat): 1722 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz), 2.25 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 1.98-1.85 (1H, m), 1.80-1.66 (2H, m), 1.51-1.40 (2H, m), 1.40-1.23 (6H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 97.3, 61.2, 45.7, 31.6, 31.1, 29.7, 28.8, 28.6, 24.8, 22.6, 14.2, 14.0; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 315.0684, found: 315.0663.

(1R*,2S*,3R*)-2-[2-(2-Naphthalenyl)ethyl]-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-4n). A colorless oil; IR (neat): 1739 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.81-7.77 (3H, m), 7.63 (1H, br s), 7.47-7.40 (2H, m), 7.32 (1H, br dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 4.16-4.05 (2H, m), 2.92 (1H, ddd, $J = 14.5, 8.5, 6.0$ Hz), 2.85-2.79 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz), 2.12-2.06 (1H, m), 2.04-1.90 (2H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.6, 138.5, 133.6, 132.1, 128.0, 127.6,

127.4, 127.2, 126.6, 125.9, 125.3, 98.1, 61.7, 45.8, 35.4, 28.9, 27.5, 27.0, 14.1; HRMS (EI) m/z : calcd for $C_{19}H_{19}O_2^{35}Cl_3 [M]^+$ 384.0450, found: 384.0455.

(1R*,2R*,3R*)-2-[2-(2-Naphthalenyl)ethyl]-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4n). A colorless oil; IR (neat): 1728 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.81-7.75 (3H, m), 7.60 (1H, br s), 7.47-7.41 (2H, m), 7.32 (1H, br dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 4.11-3.92 (2H, m), 3.03 (1H, ddd, $J = 14.0, 8.5, 6.0$ Hz), 2.91 (1H, dt, $J = 14.0, 8.0$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz), 2.35 (1H, ddt, $J = 14.0, 8.0, 6.0$ Hz), 2.25-2.18 (1H, m), 2.16 (1H, dd, $J = 6.0, 5.0$ Hz), 1.77 (1H, tt, $J = 9.5, 6.0$ Hz), 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.5, 138.4, 133.6, 132.1, 128.1, 127.6, 127.4, 127.0, 126.7, 126.0, 125.3, 91.1, 61.2, 45.5, 36.0, 30.4, 28.6, 26.5, 14.0; HRMS (EI) m/z : calcd for $C_{19}H_{19}O_2^{35}Cl_3 [M]^+$ 384.0450, found: 384.0457.

(1R*,2S*,3R*)-2-[2-(4-Bromophenyl)ethyl]-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-4o). A colorless oil; IR (neat): 1728 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40 (2H, br d, $J = 8.5$ Hz), 7.06 (2H, br d, $J = 8.0$ Hz), 4.20-4.09 (2H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 5.5, 5.0$ Hz), 2.74-2.68 (1H, m), 2.64-2.58 (1H, m), 2.28 (1H, dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz), 2.01-1.96 (1H, m), 1.91-1.84 (1H, m), 1.80-1.74 (1H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.6, 139.9, 131.5, 130.2, 119.8, 98.0, 61.2, 45.8, 34.6, 28.7, 27.3, 27.0, 14.2; HRMS (EI) m/z : calcd for $C_{15}H_{16}O_2^{35}Cl_3^{79}Br [M]^+$ 411.9398, found: 411.9410.

(1R*,2R*,3R*)-2-[2-(4-Bromophenyl)ethyl]-3-trichloromethylcyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-4o). A colorless oil; IR (neat): 1729 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40 (2H, br d, $J = 8.5$ Hz), 7.04 (2H, br d, $J = 8.5$ Hz), 4.18-4.09 (2H, m), 2.83 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz), 2.83-2.79 (1H, m), 2.73-2.67 (1H, m), 2.25 (1H, ddt, $J = 14.5, 8.5, 5.0$ Hz), 2.16 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.13-2.05 (1H, m), 1.70 (1H, tt, $J = 9.5, 5.0$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.4, 139.9, 131.5, 130.2, 119.1, 97.0, 61.3, 45.4, 35.2, 30.1, 28.5, 26.5, 14.2; HRMS (EI) m/z : calcd for $C_{15}H_{16}O_2^{35}Cl_3^{79}Br [M]^+$ 411.9399, found: 411.9402.

General Procedure for $ZnMe_2$ -mediated Ring-opening Reaction of Cyclopropane [Table 11]. To a solution of cyclopropane **4** (0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added $ZnMe_2$ (1.0 M in hexane, 0.2 mL, 0.2 mmol) under nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at reflux for 6 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH_4Cl and extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. Purification by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded *anti*-**10** in yield shown in

Table 11.

(2R*,3R*)-3-Chloro-2-(2,2-dichloroethenyl)benzenepentanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-10f) [entry 1]. A colorless oil. IR (neat): 1738 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.34-7.19 (5H, m), 6.16 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.41-4.35 (1H, m), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.73 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz), 2.95-2.86 (1H, m), 2.74 (1H, dt, *J* = 14.0, 8.5 Hz), 2.05-1.98 (2H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.9, 140.2, 128.6, 128.5, 126.3, 124.9, 123.3, 61.8, 61.5, 52.7, 37.8, 32.7, 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₅H₁₈O₂³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 335.0360, found : 335.0368.

(2R*,3R*)-3-Chloro-2-(2,2-dichloroethenyl)hexanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-10k) [entry 2]. A colorless oil; IR (neat): 1738 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.16 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.45-4.39 (1H, m), 4.22 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz), 1.74-1.54 (3H, m), 1.50-1.39 (1H, m), 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.95 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.1, 124.7, 123.4, 62.1, 61.8, 52.6, 38.1, 19.8, 14.1, 13.3; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₀H₁₆O₂³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 273.0215, found: 273.0200.

(2R*,3R*)-3-Chloro-2-(2,2-dichloroethenyl)octanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-10l) [entry 3]. A colorless oil; IR (neat): 1738 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.16 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.42 (1H, m), 4.22 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz), 1.74-1.67 (2H, m), 1.60-1.25 (6H, m), 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.1, 124.7, 123.4, 62.4, 61.8, 52.6, 36.1, 31.0, 26.2, 22.4, 14.1, 13.9; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₂H₂₀O₂³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 301.0527, found: 301.0544.

(2R*,3R*)-3-Chloro-2-(2,2-dichloroethenyl)nonanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-10m) [entry 4]. A colorless oil; IR (neat): 1738 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.16 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.43-4.37 (1H, m), 4.22 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz), 1.74-1.67 (2H, m), 1.62-1.50 (1H, m), 1.43-1.26 (7H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.89 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.2, 124.7, 123.4, 62.4, 61.8, 52.6, 36.1, 31.6, 28.6, 26.5, 22.5, 14.1, 14.0; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₃H₂₂O₂³⁵Cl₃ [M + H]⁺ 315.0684; found: 315.0655.

(2R*,3R*)-3-Chloro-2-(2,2-dichloroethenyl)-2-naphthalenepentanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-10n) [entry 5]. A colorless oil; IR (neat): 1732 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.83-7.78 (3H, m), 7.64 (1H, br s), 7.47 (1H, br td, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.44 (1H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.32 (1H, br dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 6.17 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.43-4.37 (1H, m), 4.19 (2H, q, *J* =

7.0 Hz), 3.75 (1H, dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz), 3.07 (1H, dt, $J = 13.5, 7.0$ Hz), 2.90 (1H, dt, $J = 13.5, 8.0$ Hz), 2.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.9, 137.7, 133.6, 132.2, 128.3, 127.6, 127.5, 127.0, 126.8, 126.1, 125.4, 124.9, 123.3, 61.9, 61.5, 52.7, 37.7, 32.8, 14.1; HRMS (EI) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M}]^+$ 384.0450, found : 384.0453.

(2*R,3*R**)-5-(4-Bromophenyl)-3-chloro-2-(2,2-dichloroethenyl)pentanoic Acid Ethyl Ester (*anti*-10o) [entry 6].** A colorless oil. IR (neat): 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (2H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (2H, br d, $J = 8.0$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.33 (1H, dt, $J = 9.0, 4.5$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz), 2.91-2.81 (1H, m), 2.70 (1H, dt, $J = 14.0, 8.5$ Hz), 2.02-1.94 (2H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.8, 139.1, 131.7, 130.2, 125.0, 123.2, 120.2, 61.9, 61.2, 52.7, 37.5, 32.0, 14.1; HRMS (EI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3^{78}\text{Br}$ $[\text{M}]^+$ 411.9399, found: 411.9402.

第 9 節 第 2 章第 2 節の実験

Procedure for CuCl/bpy-catalyzed Ring-opening Reaction of Cyclopropane 2,3-*trans*-4a [Table 12, entry 1]. A two-neck flask was charged with CuCl (1.7 mg, 0.017 mmol) and bpy (2.7 mg, 0.017 mmol), evacuated and backfilled with argon. A solution of 2,3-*trans*-4a (50 mg, 0.17 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was added. After being stirred at reflux for 4 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane) to afford **11a** (47.5 mg, 95%) as a 1:1 mixture of diastereomers. Each diastereomer was separated by preparative TLC (hexane). The stereostructure was not determined.

2-Chloro-3-(2,2-dichloroethenyl)heptanoic Acid Ethyl Ester (11a).

[Less polar product]. A colorless oil; IR (neat): 1743 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.79 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.28-4.22 (3H, m), 3.19-3.09 (1H, m), 1.70-1.64 (1H, m), 1.46-1.39 (1H, m), 1.38-1.20 (4H, m), 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (3H, br t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 128.7, 123.4, 62.3, 60.8, 44.3, 30.1, 28.7, 22.5, 14.1, 13.9; HRMS (EI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M}]^+$ 286.0293, found: 286.0305.

[More polar product]. A colorless oil; IR (neat): 1735 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.84 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.28-4.21 (2H, m), 3.20 (1H, tt, $J = 10.0, 5.0$ Hz), 1.60-1.45 (2H, m), 1.38-1.25 (4H, m), 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.91 (3H, br t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.3, 128.0, 123.0, 64.4, 60.6, 44.1, 31.5, 28.8, 22.5, 14.1, 13.9; HRMS (EI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M}]^+$ 286.0293, found: 286.0292.

CuCl/bpy-catalyzed Ring-opening Reaction of 2,3-*cis*-4a [Table 12, entry 2]. A two-neck flask was charged with CuCl (1.7 mg, 0.017 mmol) and bpy (2.7 mg, 0.017 mmol), evacuated and backfilled with argon. A solution of 2,3-*cis*-4a (50 mg, 0.17 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was added. After being stirred at reflux for 4 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane) to afford **11a** (47.5 mg, 95%) as a 1:1 mixture of diastereomers.

General Procedure for CuCl/bpy-catalyzed Ring-opening Reaction of Cyclopropane 2,3-*trans*-4 [Table 12, entries 3,4]. A two-neck flask was charged with CuCl (1.7 mg, 0.017 mmol) and bpy (2.7 mg, 0.017 mmol), evacuated and backfilled with argon. A solution of 2,3-*trans*-4 (0.17 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was added. After being stirred at reflux

for 4 h, the reaction mixture was filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane) to afford **11** as a 1:1 mixture of diastereomers in yield shown in Table 14. Each diastereomer was separated by preparative TLC (hexane). The stereostructure was not determined.

2-Chloro-3-(2,2-dichloroethenyl)-5-methylhexanoic Acid Ethyl Ester (11d) [entry 3].

[Less polar product]. A colorless oil; IR (neat): 1744 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.79 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.32-4.20 (3H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 1.59-1.51 (1H, m), 1.42-1.39 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.1, 129.2, 123.2, 62.3, 60.6, 42.5, 39.6, 25.5, 23.7, 21.6, 14.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 309.0186. found: 309.0184.

[More polar product]. A colorless oil; IR (neat): 1746 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.82 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.31-4.20 (2H, m), 3.32-3.26 (1H, m), 1.62-1.52 (2H, m), 1.47-1.41 (1H, m), 1.33-1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 128.3, 122.9, 62.4, 60.8, 42.2, 40.8, 25.5, 23.0, 22.2, 14.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 309.0186; found: 309.0184.

2-Chloro-3-(2,2-dichloroethenyl)undecanoic Acid Ethyl Ester (11e) [entry 4].

[Less polar product]. A colorless oil; IR (neat): 1743 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.79 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.28-4.22 (3H, m), 3.19-3.09 (1H, m), 1.70-1.64 (1H, m), 1.46-1.39 (1H, m), 1.38-1.20 (12H, m), 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.90 (3H, br t, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.2, 128.8, 123.4, 62.3, 60.1, 44.4, 31.8, 30.4, 29.40, 29.37, 29.2, 26.5, 22.7, 14.10, 14.07; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 365.0812, found: 365.0810.

[More polar product]. A colorless oil; IR (neat): 1746 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.83 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.30-4.20 (2H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.33-1.26 (12H, m), 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.88 (3H, br t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.3, 128.0, 123.0, 62.4, 60.6, 44.1, 31.82, 31.79, 29.37, 29.35, 29.2, 26.6, 22.6, 14.10, 14.05; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 365.0812; found: 365.0810.

2-Chloro-3-(2,2-dichloroethenyl)-4,4-dimethylpentanoic Acid Ethyl Ester (11g) [Table 12, entry 5]. A two-neck flask was charged with CuCl (1.7 mg, 0.017 mmol) and bpy (2.7 mg, 0.017 mmol), evacuated and backfilled with argon. A solution of 2,3-*trans*-**4g** (50.0 mg, 0.174 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was added. After being stirred at reflux for 8 h, the

reaction mixture was filtered through a thin pad of Celite. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane) to afford **11g** (45.8 mg, 92%, dr = 1:3). Each diastereomer was separated by preparative TLC (hexane). The stereostructure was not determined.

[Less polar product (minor isomer)]. A colorless oil; IR (neat): 1746 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.18 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.28-4.17 (2H, m), 2.95 (1H, dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.00 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.9, 126.3, 123.7, 62.1, 56.5, 55.2, 35.2, 28.1, 13.9; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 309.0186, found: 309.0181.

[More polar product (major isomer)]. A colorless oil; IR (neat): 1750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.06 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 4.32-4.15 (2H, m), 3.07 (1H, dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz), 1.60-1.45 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.04 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.3, 126.7, 123.3, 63.0, 58.7, 52.5, 35.7, 28.5, 14.4; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 309.0186; found: 309.0185.

第 1 0 節 第 3 章第 1 節第 1 項の実験

Alkyl nitrite-mediated nitration reaction of cyclopropene 12a [Table 13, entry 1]. A solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) and *t*BuONO (82.5 mg, 0.8 mmol) in THF (2 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford 2,3-*trans*-**13a** (11.8 mg, 14%) and 2,3-*cis*-**13a** (11.5 mg, 13%).

(1*R,2*S**,3*R**)-2-Butyl-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*trans*-13a).** A colorless oil; IR (neat): 1733, 1550 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.56 (1H, dd, *J* = 4.5, 3.5 Hz), 4.20 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.89 (1H, dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz), 2.36 (1H, dtd, *J* = 11.0, 7.5, 4.5 Hz), 1.76-1.50 (2H, m), 1.43-1.25 (4H, m), 1.30 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.90 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 167.5, 64.0, 61.6, 32.0, 30.8, 30.3, 24.3, 22.1, 14.2, 13.9; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₀H₁₇NO₄Na [M + Na]⁺ 238.1050, found: 238.1055.

(1*R,2*R**,3*R**)-2-Butyl-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*cis*-13a).** A colorless oil; IR (neat): 1733, 1547 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.67 (1H, dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz), 4.18 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.74 (1H, dd, *J* = 7.5, 3.5 Hz), 1.99 (1H, dq, *J* = 8.5, 7.5 Hz), 1.79-1.57 (2H, m), 1.47-1.22 (4H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 169.3, 64.4, 61.7, 31.3, 30.7, 29.3, 24.7, 22.1, 14.1, 13.8; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₀H₁₇NO₄Na [M + Na]⁺ 238.1050, found: 238.1053.

[Table 13, entry 2]. A solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) and *t*BuONO (165 mg, 1.6 mmol) in THF (2 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford 2,3-*trans*-**13a** (21.2 mg, 25%) and 2,3-*cis*-**13a** (21.0 mg, 24%).

[Table 13, entry 3]. A solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) and *t*BuONO (165 mg, 1.6 mmol) in dioxane (2 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford 2,3-*trans*-**13a** (15.8 mg, 18%) and 2,3-*cis*-**13a** (16.2 mg, 19%).

[Table 13, entry 4]. A solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) and *t*BuONO (165 mg, 1.6 mmol) in CHCl₃ (2 mL) was added to a sealed tube. After being stirred at 100 °C for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford 2,3-*trans*-**13a** (2.3 mg, 3%) and 2,3-*cis*-**13a** (2.0 mg, 2%).

[Table 13, entry 5]. To a solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) in THF (2 mL) was added to *t*BuONO (165 mg, 1.6 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford 2,3-*trans*-**13a** (26.7 mg, 31%) and 2,3-*cis*-**13a** (26.8 mg, 31%).

[Table 13, entry 6]. To a solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) in THF (2 mL) was added to *t*BuONO (123.8 mg, 1.2 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford 2,3-*trans*-**13a** (26.2 mg, 30%) and 2,3-*cis*-**13a** (26.5 mg, 31%).

[Table 13, entry 7]. To a solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) in THF (2 mL) was added to *t*BuONO (82.5 mg, 0.8 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford 2,3-*trans*-**13a** (18.7 mg, 22%) and 2,3-*cis*-**13a** (18.3 mg, 21%).

[Table 13, entry 8]. To a solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) in THF (4 mL) was added to *t*BuONO (123.8 mg, 1.2 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford 2,3-*trans*-**13a** (24.1 mg, 28%) and 2,3-*cis*-**13a** (24.3 mg, 28%).

[Table 13, entry 9]. To a solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) in THF (2 mL) was added to *i*AmONO (140.6 mg, 1.2 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford 2,3-*trans*-**13a** (21.3 mg, 25%) and 2,3-*cis*-**13a** (21.2 mg, 25%).

第 1 1 節 第 3 章第 1 節第 2 項の実験

Control experiments for determining the radical process [Scheme 54]. To a solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) and TEMPO (93.8 mg, 0.6 mmol) in THF (2 mL) was added to *t*BuONO (165 mg, 1.6 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford no desired products.

Deuterium labeling reaction [Scheme 55]. To a solution of **12a** (67.2 mg, 0.4 mmol) in THF-*d*₈ (2 mL) was added to *t*BuONO (123.8 mg, 1.2 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford 2,3-*trans*-**13a'** (13.0 mg, 15%) and 2,3-*cis*-**13a'** (12.8 mg, 15%).

(1R*,2S*,3R*)-2-Butyl-3-nitorocyclopropane-2-*d*-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*trans*-13a'). A colorless oil; IR (neat): 1733, 1550 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.55 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.88 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 1.71-1.51 (4H, m), 1.47-1.25 (2H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.90 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.5, 63.9, 61.6, 31.7 (t, *J* = 24.5 Hz), 30.7, 30.2, 24.2, 22.0, 14.2, 13.8; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₀H₁₆²HNO₄Na [M + Na]⁺ 239.1113, found: 239.1115.

(1R*,2R*,3R*)-2-Butyl-3-nitorocyclopropane-2-*d*-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*cis*-13a'). A colorless oil; IR (neat): 1733, 1547 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.67 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 4.18 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.74 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 1.76-1.58 (4H, m), 1.44-1.30 (2H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.89 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.3, 64.3, 61.7, 31.7, 30.6, 29.7, 24.5, 22.1, 14.1, 13.8; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₀H₁₆²HNO₄Na [M + Na]⁺ 239.1113, found: 239.1116.

第 1 2 節 第 3 章第 1 節第 3 項の実験

General Procedure for Preparation of Cyclopropenes [Table 14, entries 1-3]. To a solution of alkyne (25 mmol) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.04 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added a solution of diazoesters (17.5 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) by a syringe pump at rate of 1.0 mL/h under argon atmosphere at RT. After being stirred for overnight, the reaction mixture was filtered through a thin pad of silica gel. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford corresponding cyclopropenes **12p-r** in yield shown in Table 14.

2-Cyclohexyl-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (12p) [entry 1]. A colorless oil; IR (neat): 1724 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.29 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 4.12-4.07 (2H, m), 2.59-2.53 (1H, m), 2.13 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.92-1.82 (2H, m), 1.73-1.59 (3H, m), 1.28-1.42 (5H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.6, 118.9, 92.6, 59.9, 34.1, 30.1, 30.0, 25.8, 25.0, 24.9, 19.0, 14.2; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 195.1380, found: 195.1384.

2-(2-Methylpropyl)-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid 1,1-Dimethylethyl Ester (12q) [entry 2]. A colorless oil; IR (neat): 1723 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.34 (1H, q, $J = 1.5$ Hz), 2.38 (2H, dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz), 2.03 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.00-1.86 (1H, m), 1.44 (9H, s), 0.99 (3H, t, $J = 6.5$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 6.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 175.8, 114.9, 94.8, 79.6, 34.0, 28.3, 27.0, 22.50, 22.47, 20.9; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 219.1356, found: 219.1350.

2-(2-Methylpropyl)-2-cyclopropene-1-carboxylic Acid Phenylmethyl Ester (12r) [entry 3]. A colorless oil; IR (neat): 1726 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.37-7.30 (5H, m), 6.37 (1H, q, $J = 1.5\text{Hz}$), 5.15 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 2.39 (2H, dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz), 2.19 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.99-1.86 (1H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.5, 136.6, 128.6, 128.3, 128.2, 114.9, 94.7, 66.3, 34.3, 27.2, 22.73, 22.70, 20.2; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 253.1199, found: 253.1195.

2-(2-Methylpropyl)-2-cyclopropene-1-carbonitrile (12s) [Scheme 62]. **46** (4.63 g, 50 mmol) was dissolved in water (10 mL) in a 50 mL round-bottomed flask immersed in an ice-water

bath, and then CH₂Cl₂ (20 mL) was added. The mixture was stirred vigorously, and NaNO₂ (3.45 g, 50 mmol) was added over 5 min. After stirring for another 15 min, the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (80 mL). Washing with saturated aqueous NaHCO₃ solution and drying with Na₂SO₄ gave a solution of **47** (100 mL). To a solution of 4-Methyl-1-pentyne (1.23 g, 15 mmol) and Rh₂(OAc)₄ (8.8 mg, 0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added a solution of **47** (20 mL, 10 mmol, 0.5 M in CH₂Cl₂) by a syringe pump at rate of 1.0 mL/h under argon atmosphere at rt. After being stirred for overnight, the reaction mixture was filtered through a thin pad of silica gel. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10:1) to afford the title compound (651 mg, 54%). A colorless oil; IR (neat): 2225 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.48 (1H, q, *J* = 1.5 Hz), 2.46 (2H, dd, *J* = 7.0 Hz), 2.09-1.96 (1H, m), 1.82 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 1.02 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.00 (3H, t, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 123.4, 115.0, 94.5, 33.7, 26.7, 22.40, 22.36, 3.0; HRMS (APCI) *m/z*: calcd for C₈H₁₂NNa [M + H]⁺ 122.0964, found: 122.0973.

General procedure for alkyl nitrite-mediated nitration reaction of cyclopropene 12 [Table 15, entry 1-8]. To a solution of **12** (0.4 mmol) in THF (2 mL) was added to *t*BuONO (123.8 mg, 1.2 mmol) at room temperature. After being stirred at reflux for 24 h, the reaction mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford **13** in yield shown in Table 15.

(1*R,2*R**,3*S**)-2-Nitro-3-(phenylmethyl)-cyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*trans*-13b) [Table 15, entry 1].** A colorless oil; IR (neat): 1730, 1549 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.34-7.15 (5H, m), 4.73 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 4.19 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.08 (1H, dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz), 2.98-2.86 (2H, m), 2.73-2.63 (1H, m), 1.26 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.2, 138.0, 128.6, 128.0, 126.7, 63.9, 61.7, 32.1, 30.4, 30.2, 14.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₃H₁₅NO₄Na [M + Na]⁺ 272.0893, found: 272.0901.

(1*R,2*R**,3*R**)-2-Nitro-3-(phenylmethyl)-cyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*cis*-13b) [Table 15, entry 1].** A colorless oil; IR (neat): 1732, 1547 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.35-7.14 (5H, m), 4.73 (1H, dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz), 4.18 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.13 (1H, dd, *J* = 15.5, 7.0 Hz), 3.01-2.92 (1H, m), 2.35-2.24 (1H, m), 1.28 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.6, 137.9, 128.8, 128.1, 126.8, 64.1, 61.9, 31.8, 31.0, 29.8, 14.2; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₃H₁₅NO₄Na [M + Na]⁺ 272.0893; found: 27.0900.

(1R*,2S*,3R*)-2-(2-Methylpropyl)-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-13d) [Table 15, entry 2]. A colorless oil; IR (neat): 1732, 1549 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.55 (1H, dd, $J = 4.5, 3.5$ Hz), 4.24-4.14 (2H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz), 2.41-2.31 (1H, m), 1.73-1.41 (2H, m), 1.31-1.26 (1H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 64.0, 61.6, 33.1, 30.6, 30.1, 28.0, 22.2, 22.0, 14.2; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 238.1050, found: 238.1052.

(1R*,2R*,3R*)-2-(2-Methylpropyl)-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-13d) [Table 15, entry 2]. A colorless oil; IR (neat): 1733, 1547 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.67 (1H, dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz), 1.99 (1H, dq, $J = 9.0, 7.5$ Hz), 1.74-1.50 (2H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.28-1.26 (1H, m), 0.96 (3H, t, $J = 6.5$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.1, 64.3, 61.7, 33.6, 30.1, 29.4, 28.0, 22.3, 22.2, 14.2; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 238.1050, found: 238.1052.

(1R*,2R*,3S*)-2-Nitro-3-(phenylethyl)-cyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-13f) [Table 15, entry 3]. A colorless oil; IR (neat): 1732, 1550 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.26 (2H, m), 7.24-7.13 (3H, m), 4.48 (1H, dd, $J = 4.5, 3.5$ Hz), 4.24-4.08 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.35 (1H, dtd, $J = 11.0, 7.5, 4.5$ Hz), 2.03 (1H, dq, $J = 14.5, 7.5$ Hz), 1.91 (1H, dq, $J = 14.5, 7.5$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 140.1, 128.6, 128.4, 126.4, 63.8, 61.7, 34.8, 31.2, 30.0, 26.3, 14.1. HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 286.1050, found: 286.1049.

(1R*,2R*,3R*)-2-Nitro-3-(phenylethyl)-cyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-cis-13f) [Table 15, entry 3]. A colorless oil; IR (neat): 1732, 1547 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.29-7.11 (5H, m), 4.62 (1H, dd, $J = 8.0, 3.5$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.74-2.66 (3H, m), 2.11-1.91 (3H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.8, 139.9, 128.4, 128.2, 126.2, 64.1, 61.7, 34.6, 30.5, 29.3, 26.8, 14.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 286.1050, found: 286.1050.

(1R*,2S*,3R*)-2-Butyl-N-methoxy-N-methyl-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-trans-13j) [Table 15, entry 4]. A colorless oil; IR (neat): 1662, 1547 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.64 (1H, dd, $J = 4.5, 3.5$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.34-3.31 (1H, m), 3.21 (3H, s), 2.39 (1H, dtd, $J = 11.5, 7.0, 4.0$ Hz), 1.65-1.50 (2H, m), 1.41-1.25 (4H, m), 0.89

(3H, d, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.9, 63.7, 61.8, 32.4, 30.9, 28.9, 24.3, 22.0, 13.9; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 253.1159, found: 253.1160.

(1*R,2*R**,3*R**)-2-Butyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*cis*-13j)** [Table 15, entry 4]. A colorless oil; IR (neat): 1659, 1542 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.66 (1H, dd, $J = 8.5, 3.5$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.26-3.22 (1H, m), 3.21 (3H, s), 2.02 (1H, m), 1.81-1.60 (2H, m), 1.47-1.25 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.5, 64.9, 62.0, 32.5, 31.1, 30.8, 29.7, 24.8, 22.2, 13.9; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 253.1159, found: 253.1159.

(1*R,2*S**,3*R**)-2-Cyclohexyl-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*trans*-13p)** [Table 15, entry 5]. A colorless oil; IR (neat): 1733, 1550 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.58 (1H, dd, $J = 4.5, 3.5$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz), 2.17 (1H, td, $J = 11.0, 4.5$ Hz), 1.84-1.36 (6H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.25-1.04 (5H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 63.3, 61.6, 38.1, 34.0, 32.5, 32.2, 30.1, 26.0, 25.61, 25.59, 14.2; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 264.1206, found: 264.1205.

(1*R,2*R**,3*R**)-2-Cyclohexyl-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid Ethyl Ester (2,3-*cis*-13p)** [Table 15, entry 5]. A colorless oil; IR (neat): 1732, 1548 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.69 (1H, dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz), 4.25-4.01 (2H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz), 1.87-1.42 (7H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.25-1.09 (5H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.3, 64.2, 61.7, 37.3, 34.5, 32.7, 32.1, 28.5, 25.9, 25.7, 25.4, 14.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 264.1206, found: 264.1206.

(1*R,2*S**,3*R**)-2-(2-Methylpropyl)-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid 1,1-Dimethylethyl Ester (2,3-*trans*-13q)** [Table 15, entry 6]. A colorless oil; IR (neat): 1727, 1548 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.49 (1H, dd, $J = 5.0, 3.5$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz), 2.37-2.27 (1H, m), 1.73-1.48 (3H, m), 1.47 (9H, s), 0.96 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.4, 82.5, 64.0, 33.2, 31.3, 30.7, 28.1, 22.4, 22.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 266.2922; found: 266.1362.

(1*R,2*R**,3*R**)-2-(2-Methylpropyl)-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid 1,1-Dimethylethyl Ester (2,3-*cis*-13q)** [Table 15, entry 6]. A colorless oil. IR (neat): 1720, 1544 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.60 (1H, dd, $J = 8.5, 3.5$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 7.5,$

3.5 Hz), 1.92 (1H, dq, $J = 8.5, 7.5$ Hz), 1.76-1.50 (3H, m), 1.46 (9H, s), 0.95 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.4, 82.4, 64.2, 33.6, 30.5, 30.0, 28.1, 22.3, 22.1; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 266.2922, found: 266.1359.

(1R*,2S*,3R*)-2-(2-Methylpropyl)-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid Phenylmethyl Ester (2,3-trans-13r) [Table 15, entry 7]. A colorless oil; IR (neat): 1736, 1547 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.41-7.34 (5H, m), 5.18 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 4.5, 3.5$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 8.0, 3.5$ Hz), 2.41-2.31 (1H, m), 1.70-1.39 (3H, m), 0.91 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.84 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.2, 134.9, 128.6, 128.5, 67.4, 64.1, 33.2, 30.8, 30.1, 28.0, 22.3, 22.0; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 300.1260, found: 300.1204.

(1R*,2R*,3R*)-2-(2-Methylpropyl)-3-nitorocyclopropane-1-carboxylic Acid Phenylmethyl Ester (2,3-cis-13r) [Table 15, entry 7]. A colorless oil; IR (neat): 1732, 1548 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.30 (5H, m), 5.14 (2H, s), 4.68 (1H, dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz), 2.01 (1H, dq, $J = 9.0, 7.5$ Hz), 1.75-1.48 (3H, m), 0.94 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.89 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.0, 134.9, 128.6, 128.5, 67.5, 64.3, 33.6, 30.2, 29.3, 28.0, 22.2, 22.1; HRMS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 300.1206, found: 300.1202.

(1R*,2S*,3R*)-2-(2-Methylpropyl)-3-nitorocyclopropane-1-carbonitrile (2,3-trans-13s) [Table 15, entry 8]. A colorless oil; IR (neat): 1728 1556 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.38 (1H, dd, $J = 4.5, 3.5$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz), 2.33 (1H, dtd, $J = 10.0, 7.5, 4.5$ Hz), 1.92-1.79 (1H, m), 1.65-1.47 (2H, m), 1.01 (6H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 114.7, 62.6, 36.2, 27.9, 27.7, 22.4, 22.0, 14.7; HRMS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 191.0791, found: 191.0794.

(1R*,2R*,3R*)-2-(2-Methylpropyl)-3-nitorocyclopropane-1-carbonitrile (2,3-cis-13s) [Table 15, entry 8]. A colorless oil; IR (neat): 1727, 1552 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.75 (1H, dd, $J = 8.5, 3.5$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz), 2.05 (1H, dq, $J = 8.5, 7.5$ Hz), 1.80-1.47 (3H, m), 0.99 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.94 (3H, t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 116.3, 62.2, 33.5, 29.3, 27.7, 22.1, 22.0, 12.6; HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 191.0791; found: 191.0793.

第 1 3 節 第 3 章第 2 節の実験

Reduction of **13a** [Scheme 63].

(E/Z)-3-(Hydroxyiminomethyl)heptanoic acid ethyl ester (15). To a solution of **13a** (86 mg, 0.4 mmol) in MeOH (8 mL) and 1M HCl (4 mL) was added Zn powder (523 mg, 8 mmol) in small portions over 10-15 min at room temperature. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was poured sat. NaHCO₃ and extracted with CHCl₃, The organic phase was dried over MgSO₄, and the solvents were removed under vacuum. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **15** (58.0 mg, 72%). A colorless oil; IR (neat): 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 (2/3H, d, *J* = 4.2 Hz), 6.62 (1/3H, d, *J* = 7.5 Hz), 4.14 (6/3H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.51-3.40 (1/3H, m), 2.83-2.72 (2/3H, m), 2.54-2.37 (6/3H, m), 1.52-1.43 (6/3H, m), 1.37-1.22 (12/3H, m), 1.25 (9/3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.89 (9/3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.0, 171.9, 154.7, 153.8, 60.6, 37.3, 37.0, 36.4, 32.3, 32.0, 29.3, 28.8, 22.5, 14.2, 13.9; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₀H₂₀NO₃ [M + H]⁺ 202.1438, found: 202.1437.

4-Butyl-2-pyrrolidinone (16).⁶³⁾ To a solution of the 1:1 mixture of **13a** (43 mg, 0.2 mmol) in EtOH (2 mL) was added Raney Ni under H₂ atmosphere at room temperature. After being stirred for 18 h, the reaction mixture filtered through a thin pad of Celite, and the solvent were removed under vacuum. The residue was dissolved in toluene and the solution was heated at reflux to assure complete cyclization. After the removal solvent, the residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **16** (21.7 mg, 77%). A colorless oil; IR (neat): 1692 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.34 (1H, br s), 3.48 (1H, t, *J* = 8.5 Hz), 3.01 (1H, dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz), 2.49-2.38 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (6H, m), 0.90 (3H, t, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.6, 48.1, 36.7, 34.9, 34.3, 29.6, 22.6, 14.0; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₈H₁₆NO [M + H]⁺ 142.1226, found: 142.1228.

文献

- (1) (a) Jiao, L.; Yu, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6842-6848; (b) Cavitt, M. A.; Phun, L. H.; France, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804-818; (c) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. *B. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504-5523.
- (2) (a) Zhu, Z.-B.; Wei, Y.; Shi, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5534-5563; (b) Ma, S. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 695-706; (c) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179; (d) Marek, I.; Simaan, S.; Masarwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7364-7376; (e) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Synthesis* **2006**, 1221-1245; (f) Komatsu, K.; Kitagawa, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1371-1427.
- (3) a) *The Chemistry of the Cyclopropyl Group; Vol. 1*; Rappoport, Z., Ed.; Jhon Wiley: New York, **1987**; b) *The Chemistry of the Cyclopropyl Group; Vol. 2*; Rappoport, Z., Ed.; Jhon Wiley: New York, **1995**.
- (4) (a) de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 809-826; (b) Zacuto, M. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5525-5527; (c) Murakami, M.; Nishida, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1983**, *41*, 22-37.
- (5) Muller, D. S.; Marek, I. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4552-4566.
- (6) (a) Xu, W.; Ghiviriga, I.; Chen, Q.-Y.; Dolbier, W. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 958-963. (b) Yang, T.-P.; Li, Q.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1077-1079.
- (7) (a) Kulinkovich, O. G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597-2632; (b) Nithiy, N.; Orellana, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5854-5859; (c) Bloom, S.; Bume, D. D.; Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8060-8063.
- (8) (a) Ferjančić, Z.; Čeković, Ž.; Saičić, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2979-2982; (b) Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815-9818.
- (9) Ueda, M.; Doi, N.; Miyagawa, H.; Sugita, S.; Takeda, N.; Shinada, T.; Miyata, O. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4204-4207.
- (10) Dange, N. S.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6156-6159.
- (11) (a) Karatholuvhu, M. S.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14314-14315; (b) Ram, N. R.; Manoj, T. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2243-2246; (c) Koch, F. M.; Peters, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3679-3692.
- (12) Doi, N.; Takeda, N.; Miyata, O.; Ueda, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7855-7861.
- (13) Ge, X.; Hoang, K. L. M.; Leow, M. L.; Liu, X.-W. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 45191-45197.
- (14) (a) Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A.; Stevenson, J. H. *Nature* **1973**, *246*, 169-170; (b) Elliot, M. *Environ. Health Perspect.* **1976**, *14*, 3-13.
- (15) Heine, H.-G.; Hübner, A.; Hartmann, W. U.S. Patent 4288370, September 8, **1981**.
- (16) Schmidt, W.; Schulze, T. M.; Brasse, G.; Nagrodzka, E.; Maczka, M.; Zettel, J.; Jones, P. G.; Grunenberg, J.; Hilker, M.; Trauer-Kizilelma, U.; Braun, U.; Schulz, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7698-7702.

- (17) (a) Takada, N.; Sato, H.; Suenaga, K.; Arimoto, H.; Yamada, K.; Ueda, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6309-6312; (b) Thaning, C.; Welch, J. C.; Borowicz, J. J.; Hedman, R.; Gerhardson, B. *Soil Biol. Chem.* **2001**, *33*, 1817-1826; (c) Sato, H.; Nakajima, H.; Fujita, T.; Takase, S.; Yoshimura, S.; Kinoshita, T.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 634-639.
- (18) Roulland, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3762-3765.
- (19) (a) Speziale, A. J.; Ratts, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 854-859; (b) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772. (c) Bandzouzi, A.; Lakhri, M.; Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1471-1473. (d) Chaplerur, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 449-450. (e) Carran, J.; Waschbüsch, R.; Marinetti, A.; Savignac, P. *Synthesis* **1996**, 1494-1498.
- (20) (a) Wang, Z.; Campagna, S.; Yang, K.; Xu, G.; Pierce, M. E.; Fourtunak, J. M.; Confalone, P. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1889-1891. (b) Tanaka, H.; Yamashita, S.; Yamamoue, M.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 444-450; (c) Wang, Z.; Campagna, S.; Xu, G.; Pierce, M. E.; Fortuna, J. M.; Confalone, P. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4007-4009; (d) Calvet, F.; Mejuto, M. N. *J. Chem. Soc.* **1936**, 554-556; (e) Kiehlmann, E.; Bianchi, R. J.; Reeve, W. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1521-1527; (f) Gajewski, R. P.; Jackson, J. L.; Jones, N. D.; Swartzendruber, J. K.; Deeter, J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3311-3317; (g) Li, J.; Xu, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *41*, 9349-9351.
- (21) Ramnauth, J.; Lee-Ruff, E. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 1245-1248.
- (22) Wilson, B. D. *Synthesis* **1991**, 283-284.
- (23) Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1943-1946.
- (24) Canepa, C.; Prandi, C.; Venturello, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8161-8168.
- (25) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 637-643.
- (26) (a) Griesbaum, K.; Keul, H.; Kibar, R.; Pfeffer, B.; Spraul, M. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1858-1870; (b) Griesbaum, K.; Lie, G. O.; Raupp, E. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3273-3280; (c) Keul, H.; Pfeffer, B.; Griesbaum, K. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2193-2204.
- (27) Bloodworth, A. J.; Bowyer, K. J.; Mitchell, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5347-5350.
- (28) Cresswell, A. J.; Davies, S. G.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 566-611.
- (29) Müller, P.; Gränicher, C.; *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 521-534.
- (30) Sellers, C.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2317-2319.
- (31) Ayi, A. I.; Remli, M.; Guedj, R. *J. Fluorine Chem.* **1981**, *17*, 127-144.
- (32) (a) Durie, A. J.; Fujiwara, T.; Al-Maharik, N.; Slawin, A. M. Z.; O'Hagan, D.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8228-8233; (b) Ilchenko, N. O.; Tasch, B. O. A.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12897-12901; (c) Kitamura, T.; Muta, K.; Oyamada, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10431-10436; (d) Bykova, T.; Al-Maharik, N.; Slawin, A. M. Z.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 188-192; (e) Geary, G. C.; Hope, E. G.; Stuart,

- A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14911-14913.
- (33) (a) Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3863-3870; (b) Brookhart, M.; Anet, F. A. L.; Cram, D. J.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5659-5660; (c) Olah, G. A.; Pittman, C. U., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3509-3510; (d) del Río, E.; Menéndez, M. I.; López, R.; Sordo, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5064; (e) Tsuji, Y.; Ogawa, S.; Richard, J. P. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 970-976; (f) Kumar, M. A.; Swamy, P.; Naresh, M.; Reddy, M. M.; Rohitha, C. N.; Prabhakar, S.; Sarma, A. V. S.; Kumar, J. R. P.; Narender, N. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1711-1713.
- (34) Bruice, P. Y. *Organic Chemistry*, 7th ed.; Prentice Hall: New Jersey, 2010.
- (35) (a) Edwards, O. E.; Vocelle, D., ApSimon, J. W. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1167-1180; (b) Edwards, O. E.; Paskovich, D. H. Reddoch, A. H. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 978-980; (c) Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 969-971; (d) Mitamura, Y.; Asada, Y.; Murakami, K.; Someya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1487-1493.
- (36) (a) Motoyama, Y.; Kamo, K.; Yuasa, A.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2256-2258; (b) Pattarozzi, M.; Roncaglia, F.; Giangiordano, V.; Davoli, P.; Prati, F.; Ghelfi, F. *Synthesis* **2010**, 694-700; (c) Nagashima, H.; Ozaki, N.; Ishii, M.; Seki, K.; Washiyama, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 464-470; (d) Faulkner, J.; Edlin, C. D.; Fengas, D.; Preece, I.; Quayle, P.; Richards, S. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2381-2385; (e) Huther, N.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2535-2538.
- (37) (a) Lin, Q.-Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8740-8749; (b) Kong, D.-L.; Cheng, L.; Wu, H.-R.; Li, Y.-X.; Wang, D.; Liu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2210-2217; (c) Jing, J.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7901-7905; (d) Paradás, M.; Campaña, A. G.; Jiménez, T.; Robles, R.; Oltra, J. E.; Buñuel, E.; Justicia, J.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12748-12756.
- (38) Yang, Z.; Son, K.-I.; Siqi, Li.; Zhou, B.; Xu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6380-6384.
- (39) (a) Salamone, M.; Bietti, M. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2895-2903; (b) Schwarz, H. *Chem. Phys. Lett.* **2015**, *629*, 91-101; (c) Dietl, N.; Schlangen, M.; Schwarz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5544-5555.
- (40) (a) Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Fujiwara, H.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 922-927; (b) Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Sugawara, A.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1011-1013; (c) Kitagawa, O.; Fujiwara, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2165-2167; (d) Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Fujiwara, H.; Taguchi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3865-3867; (e) Kitagawa, O.; Miyaji, S.; Sakuma, C.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2607-2610. (f) Gu, X.; Li, X.; Qu, Y.; Li, P.; Yao, T. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11878-11882.
- (41) (a) Sebren, L. J.; Devery III, J. J.; Stephenson, C. R. J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 703-716; (b) Nagashima, H.; Itoh, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1995**, *53*, 298-307; (c) Clark, A. J.

- Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1–11; (d) Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3155–3164; (e) De Paoli, P.; Isse, A. A.; Bortolamei, N.; Gennaro, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3580–3582; (f) Clark, A. J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2231–2243.
- (42) (a) Akindele, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 345–355. (b) Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2004**, *62*, 1158–1165.
- (43) Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1371–1522.
- (44) (a) Saegusa, T.; Imai, H.; Furukawa, J. *Makromol. Chem.* **1964**, *79*, 207–220; (b) Imai, H.; Saegusa, T.; Furukawa, J. *Makromol. Chem.* **1965**, *81*, 92–99.
- (45) Olah, G. A.; Rasul, G.; Yudin, A. K.; Burrichter, A.; Pakash, G. K. S.; Chistyakov, A. L.; Stankevich, I. V.; Akhrem, I. S.; Gambaryan, N. P.; Vol'pin, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1446–1451.
- (46) Zlatopolskiy, B. D.; Radzom, M.; Zeeck, A.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1525–15534.
- (47) (a) Asai, A.; Hasegawa, A.; Ochiai, K.; Yamashita, Y.; Mizukami, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 81–83. (b) Asai, A.; Tsujita, T.; Sharma, S. V.; Yamashita, Y.; Akinaga, S.; Funakoshi, M.; Kobayashi, H.; Mizukami, T. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 227–234. (c) Vanier, S. F.; Laroughche, G.; Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 672–675.
- (48) Rosenquist, A.; Samuelsson, B.; Johansson, P. O.; Cummings, M. D.; Lenz, O.; Raboisson, P.; Simmen, K.; Vendeville, S.; Kock, H. K.; Nilsson, M.; Horvath, A.; Kalmeijer, R.; de la Rosa, G.; Beumont-Mauviel, M. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1673–1693.
- (49) (a) Bonge, H. T.; Hansen, T. *Synlett* **2007**, 55–58; (b) Hübner, J.; Liebscher, J.; Pätzelt, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10485–10500; (c) Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Hynd, G.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R.; Spey, S. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3267–3276; (d) Galley, G. Hübner, J.; Anklam, S.; Jones, P. G.; Pätzelt, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6307–6310; (e) Kumaran, G.; Kulkarni, G. H. *Synthesis* **1995**, 1545–1548; (f) Johnson, C. R.; Lockard, J. P.; Kennedy, E. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 264–271; (g) Asunskis, J.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1164–1168.
- (50) (a) Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014–18015; (b) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262–1269.
- (51) Fan, R.; Ye, Y.; Li, W.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2488–2492.
- (52) Rabasso, N.; Fadel, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6068–6071.
- (53) Wade, P. A.; Dailey, W. P.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5452–5456.
- (54) (a) Yu, J.; Falck, J. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3757; (b) Radatus, B.; Williams, U.; Baer, H. H. *Carbohydr. Res.* **1986**, *157*, 242 – 250.
- (55) (a) Ballini, R.; Palmieri, A.; Fiorini, D. *ARKIVOC* **2007**, *7*, 172–194. (b) Das, U.; Tsai, Y.-L.; Lin, W. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 44–47.

- (56) Manna, S.; Jana, S.; Saboo, T.; Maji, A.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5286-5288.
- (57) Yan, H.; Rong, G.; Liu, D. Zheng, Y.; Chen, J.; Mao, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6306-6309.
- (58) Taniguchi, T.; Yajima, A.; Ishibashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2643-2647.
- (59) Shen, T.; Yuan, Y.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 554-556.
- (60) (a) Mukaiyama, T.; Hata, E.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **1995**, 505-506. (b) Hata, E.; Yamada, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3629-3636.
- (61) Ustinov, A. V.; Dilman, A. D.; Ioffe, S. L.; Belyakov, P. A.; Strelenko, Y. A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2002**, *51*, 1455-1459.
- (62) (a) Tsuboi, S.; Amano, E.; Takeda, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 802; (b) Klemmensen, P. D.; Kolind-Andersen, H.; Madsen, H. B.; Svendsen, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 416.
- (63) Meyers, A. I.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3.