

パラジウム触媒を用いた第四級炭素構築と
官能基化の連続反応に関する研究

Research on the Cascade Reaction for Quaternary Carbon
Construction and Functionalization Using Palladium
Catalyst

2022年2月

細谷 洋介
Yosuke HOSOYA

パラジウム触媒を用いた第四級炭素構築と
官能基化の連続反応に関する研究

Research on the Cascade Reaction for Quaternary Carbon
Construction and Functionalization Using Palladium
Catalyst

2022年2月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科
化学・生命化学専攻 化学合成法研究

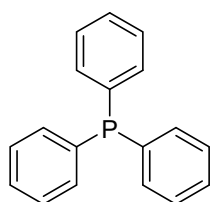
細谷 洋介
Yosuke HOSOYA

略語表

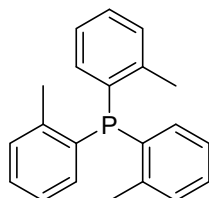
Ac	:	acetyl
AmPhos	:	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)phenyl]di- <i>tert</i> -butylphosphine
aq.	:	aqueous
Ar	:	aryl
BINAP	:	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	:	benzyl
Bu	:	butyl
Cs	:	cesium
Cy	:	cyclohexyl
dba	:	dibenzylideneacetone
DEAD	:	diethyl azodicarboxylate
DMAP	:	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	:	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	:	dimethyl sulfoxide
DPEphos	:	2,2'-(diphenylphosphino)diphenyl ether
DPPB	:	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
DPPF	:	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
equiv	:	equivalent
ESI	:	electrospray ionization
Et	:	ethyl
h	:	hour
Hex	:	hexane
<i>i</i> -Pr	:	isopropyl
<i>m</i> CPBA	:	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	:	methyl
min	:	minute
mp	:	melting point
NaHMDS	:	sodium hexamethyldisilazide
NHC	:	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMP	:	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone
NMR	:	nuclear magnetic resonance
Nu	:	nucleophile
N.R.	:	no reaction
ovn	:	overnight
Ph	:	phenyl
Py	:	pyridine
QPhos	:	di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocene
R_f	:	retention factor
r.t.	:	room temperature
TBS	:	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Bu	:	<i>tert</i> -butyl
temp	:	temperature
Tf	:	trifluoromethanesulfonyl

THF	:	tetrahydrofuran
TIPS	:	triisopropylsilyl
TLC	:	thin-layer chromatography
TMS	:	trimethylsilyl
tol	:	tolyl
Ts	:	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Xantphos	:	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene

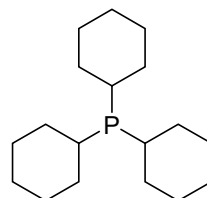
配位子一覽



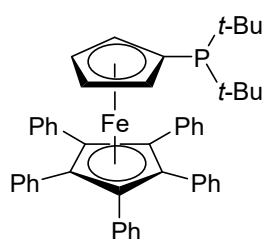
PPh₃



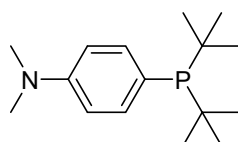
P(o-tol)₃



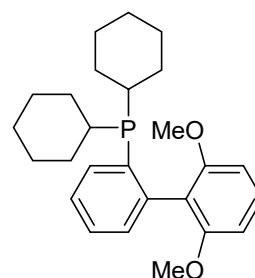
PCy₃



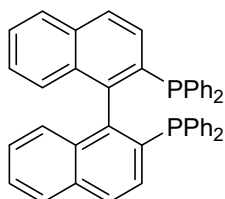
QPhos



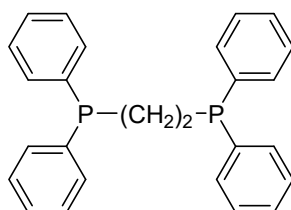
Amphos



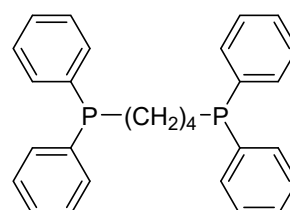
SPhos



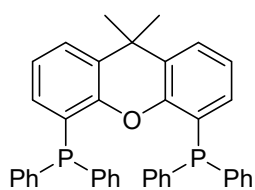
BINAP



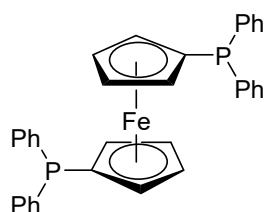
DPPE



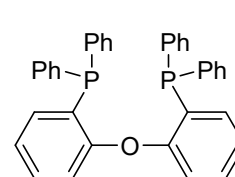
DPPB



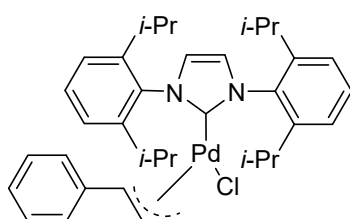
Xantphos



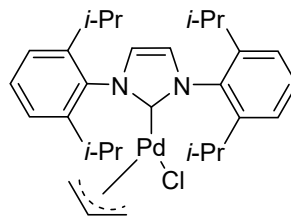
DPPF



DPEphos



(IPr)Pd(cinnamyl)Cl



(IPr)Pd(allyl)Cl

目次

第 1 章 序論	… 1
第 2 章 パラジウム触媒を用いたカルボチオレーション反応の開発	
第 1 節 研究背景	… 3
第 2 節 反応条件の最適化	… 5
第 3 節 基質適用性の検討	… 9
第 4 節 反応機構の考察	… 13
第 3 章 ジヒドロベンゾチオフェン誘導体の合成研究	
第 1 節 研究背景	… 15
第 2 節 反応条件の最適化	… 17
第 3 節 基質適用性の検討	… 21
第 4 章 アザヘック反応を起点とする連続反応	
第 1 節 研究背景	… 23
第 2 節 四環式骨格形成反応の発見と反応条件の最適化	… 25
第 3 節 反応機構の考察	… 28
第 5 章 パラジウム触媒を用いたチオカルボニレーション反応の開発	
第 1 節 研究背景	… 29
第 2 節 反応条件の最適化	… 30
第 3 節 基質適用性の検討	… 33
第 4 節 反応機構の考察	… 38

第 6 章	テルペン類の立体選択的骨格構築法の開発	
第 1 節	研究背景	… 41
第 2 節	パラジウム触媒を用いたカルボチオレーション反応の適用	… 42
第 3 節	パラジウム触媒を用いたカルボポリレーション/カルボヨーデーション反応の適用	… 45
第 7 章	総括	… 47
第 8 章	実験項	… 49
	参考文献	… 93

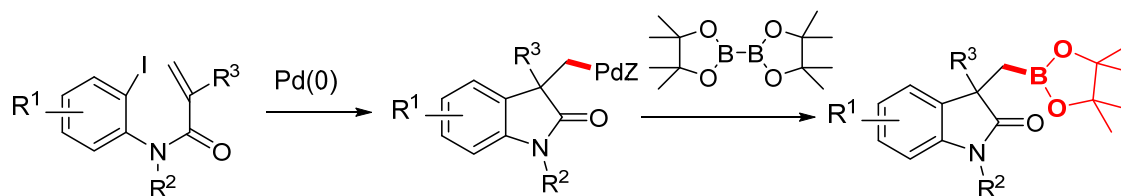
第1章 序論

有機合成化学の幕開け以降、これまで様々な有機化合物が人工的に合成できるようになり、人間の暮らしを豊かなものにしてきた。代表的な例として医薬品の開発が挙げられる。それまで天然品に頼っていた希少で高価であった有機化合物が、有機合成化学の発展により安価かつ大量に供給出来るようになり、人類の生活は飛躍的に豊かなものになった。しかし昨今の医薬品の開発は、リード化合物の発見から上市するまでに10年以上の期間を要し、その開発コストは年々増加傾向にある。また、低分子医薬品の構造複雑化と分子量の増加に伴いこれら医薬品の上市までの成功確率は年々減少傾向にあり、特にがん領域でこれらの傾向は顕著に見られる。一方、世界に目を向けると2015年に「Sustainable Development Goals」が国連で採択され、2030年までに持続可能かつ、より良い世界を作るための17の目標と169のターゲットが設定された。これは人々の基本的な生活保障と社会経済の発展だけでなく、資源の持続可能な使用、地球環境の保全を柱とするものである。これを受けて製薬企業および医薬品の研究機関は、これまで以上に迅速かつ効率的で環境負荷低減を考慮した化合物合成手法の開発に力を入れている。

全合成研究における化合物の骨格構築手法として、連続反応は重要な反応の一つとして挙げられる。一般的に連続反応は、一度の反応操作で複数の結合形成（もしくは切断）が起こり、不斉中心や環構造を構築し、複雑な構造を一挙に構築することが可能である。さらに、後処理操作や精製操作、官能基の保護。脱保護工程を省略することが可能であることから、骨格構築合成に使用する有機溶媒や試薬の削減にも期待できる。また昨今では連続反応で使用する試薬を触媒化する例も報告されており、今後環境負荷低減を考慮した化合物合成手法として益々注目される反応である。

近年、パラジウム触媒を用いた環化反応を起点とする連続反応による効率的骨格構築が多く報告されている (Scheme 1)^{1),2)}。

Scheme 1. Palladium-Catalyzed Cascade Reaction



これらのパラジウムを用いた触媒的かつ連続的な反応は工程数削減に効果的であるため、医薬品の合成手法として非常に強力かつ魅力的である。特に、第四級炭素の構

築とその α 位における官能基化の連続反応の開発は、第四級炭素に起因する立体障害を受け進行しにくいため難易度が高いと考えられる。また多数の化学種が反応系中に混在した状況であることから、異なる化学反応の制御が極めて重要である。しかし第四級炭素の構築とその α 位における官能基化の連続反応を開発できれば様々な生物活性化合物の効率的合成が可能となり、新たな医薬品の開発に繋がると期待できる。こうした背景を踏まえて、筆者はパラジウム触媒を用いた第四級炭素の構築とその α 位における官能基導入の連続反応開発を研究の目的とした。

第2章 パラジウム触媒を用いたカルボチオレーション反応の開発

第1節 研究背景

全炭素四級中心を有し、四級炭素の α 位に硫黄原子を有する化合物として、抗腫瘍活性剤³⁾、骨粗鬆症阻害剤⁴⁾、抗糖尿病薬⁵⁾、脂質低下剤⁶⁾などが知られており (Figure 1)、医薬品の候補化合物として期待されている。

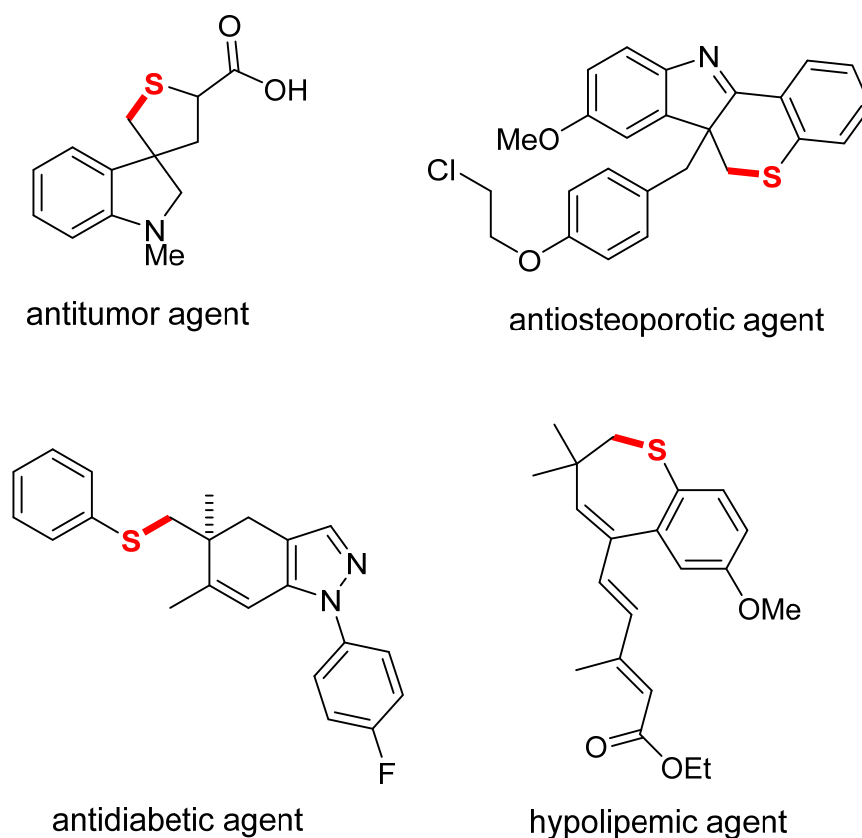
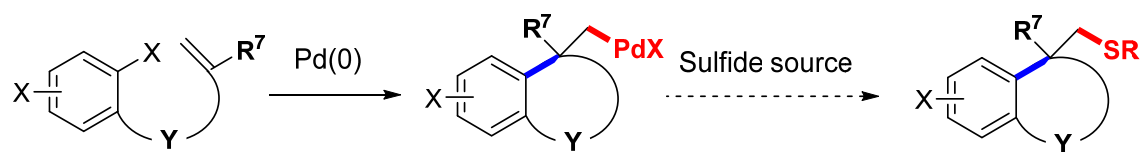


Figure 1. Candidate compounds for pharmaceutical products.

筆者はこれらの化合物群、すなわち全炭素四級中心を有し、且つ四級炭素の α 位に硫黄原子を有する化合物群を短工程で構築する反応があれば、これらの化合物群を網羅的に合成する手法として非常に有用であると考えた。そこで着目したのが金属触媒を用いた環化反応を起点とする連続反応による骨格構築法である。筆者は Scheme 1 で述べた先行研究を基にパラジウム触媒を用いた環化反応に続き、スルフィドソースを添加することで全炭素四級中心の構築とスルフィド結合の構築を連続的に一工程で容易に達成できるのではないかと考え研究に着手した (Scheme 2)。

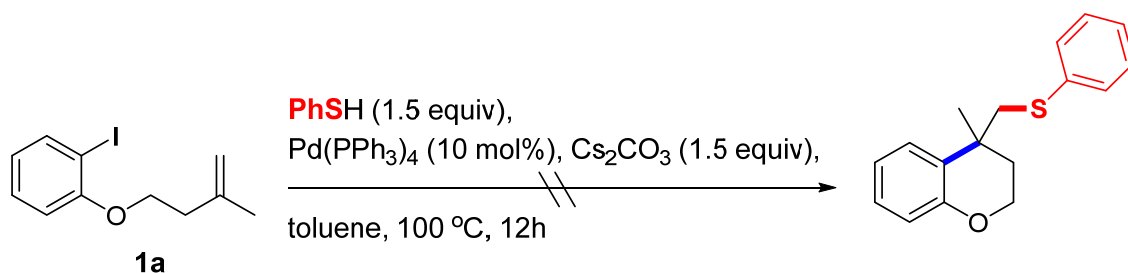
Scheme 2. Concept for Palladium-Catalyzed Carbothiolation



第2節 反応条件の最適化

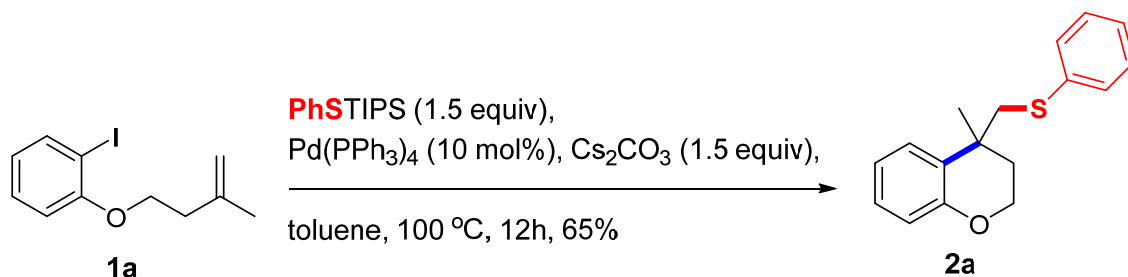
本研究を始めるにあたり、環化後に β 脱離が進行しない基質を合成する必要があるがあった。そこで文献既知⁷⁾の環化前駆体として基質 **1a** を合成し検討を行った。まず、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 10 mol%存在下、炭酸セシウムを 1.5 当量加え、ベンゼンチオールを 1.5 当量添加し、反応を行った。その結果、反応は全く進行せず原料である基質 **1a** を回収する結果となった (Scheme 3)。

Scheme 3. Palladium-Catalyzed Carbothiolation with Thiol



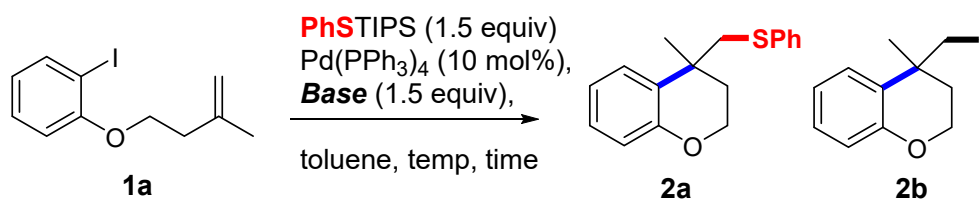
この原因は、ベンゼンチオールに存在する硫黄原子がパラジウムに対して強い親和性を示すことで触媒毒として働き、パラジウムの触媒活性が低下したためではないかと考えた⁸⁾。そこで、筆者は嵩高いシリル基で保護したベンゼンチオールを用いることで硫黄原子のパラジウムへの配位を抑え、反応が進行するのではないかと期待した。実際にベンゼンチオールを嵩高いトリイソプロピルシリル(TIPS)基で保護したトリイソプロピルシリルチオエーテル⁹⁾を用いて本反応を試みた結果、収率 65%で目的のスルフィド **2a** が得られた (Scheme 4)。

Scheme 4. Palladium-Catalyzed Carbothiolation with PhSTIPS



本反応の最適条件を見出すため、塩基による影響を調査した。その結果、炭酸セシウムが最も良い結果を与えた (entry 3)。炭酸ナトリウムや炭酸カリウム (entries 1, 2)、トリエチルアミン (entry 5) やフッ化セシウム (entry 6) を用いた場合には、反応は進行するものの、副生成物であるヨード体 **2b** が生成した。また反応時間を 24 時間 (entry 7) とすることで目的物であるスルフィド体 **2a** を収率 77 % で得ることに成功した (Table 1)。したがって、炭酸セシウムが本反応に最適な塩基であると判断した。

Table 1. Optimization of Base for the Carbothiolation of **1a**



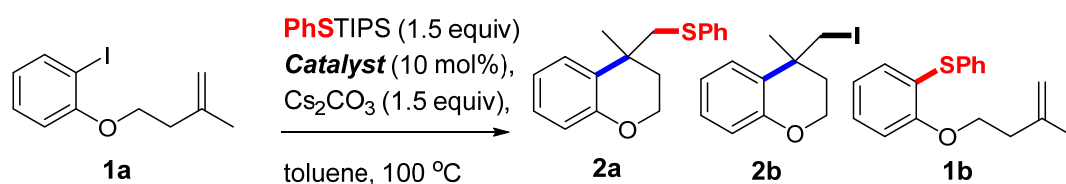
Entry	Base	temp (°C)	time (h)	2a (%) ^a	2b (%) ^a
1	Na ₂ CO ₃	100	10	7	21
2	K ₂ CO ₃	100	10	48	25
3	Cs ₂ CO ₃	100	10	65	0
4	Cs ₂ CO ₃	80	10	43	0
5	Et ₃ N	80	10	13	9
6	CsF	100	10	50	16
7	Cs ₂ CO ₃	100	24	77	0

^aIsolated yield.

続いてパラジウム及び配位子の効果について検証した (Table 2)。検討で使用する塩基は Table 1 の結果から炭酸セシウムに固定した。単座配位子であるトリフェニルホスフィンを用いた場合、**2a** は収率 15% に低下し、副生成物 **2b** が 19% 得られた (entry 1)。ジフェニルホスフィノフェロセンを用いた場合、収率 74% で所望の環化体 **2a** が得られ、僅かながら基質の芳香環上の sp² 炭素原子に硫黄原子が結合した **1b** が確認された (entry 2)。また二座配位子である BINAP を用いた場合、**1b** が 39% の収率で得られた (entry 3)、DPPB を用いた場合、**1b** が収率 6% で得られる結果であった (entry 4)。二座配位子の場合のみで **1b** が得られた理由は、Pd(0) にアリールハライド **1a** が酸化的付加した後にパラジウム上の空きの配位座が二座ホスフィン配位子により埋まり分子内アルケンの挿入反応が阻害されたためと考えている。興味深いことに、二座配位子であ

る Xantphos (entry 5)や単座配位子である QPhos (entry 6), Amphos (entry 7)を用いた場合、副生成物ヨード体 **2b** が主生成物として得られた。一方、市販されている *N*-ヘテロ環状カルベン(NHC) 錯体である (IPr)Pd(cinnamyl)Cl¹⁰ 10 mol%を用いた場合、76%の収率で所望の環化体 **2a** が得られた(entry 8)。また炭酸セシウムを 1.5 当量から 3 当量に増加したところ、収率は 85%まで向上した(entry 9)。さらに、(IPr)Pd(allyl)Cl¹¹ 10 mol%を用いたところ、91%の収率で所望の環化体 **2a** が得られた(entry 10)。炭酸セシウムを添加しない場合、収率は 14%まで低下した(entry 11)。また、基質を臭化アリールで実施した場合も 90%収率であり、ヨウ化アリールとほぼ同程度の収率で得られることが分かった(entry 10)。また PhSTIPS の代わりに PhSTBS を用いた場合でも収率 79%で所望の環化体 **2a** が得られることが分かった(entry 11)。以上の結果から、(IPr)Pd(allyl)Cl が本反応に最適なパラジウム触媒であると判断した。

Table 2. Optimization of Palladium Catalyst for the Carbothiolation of **1a**

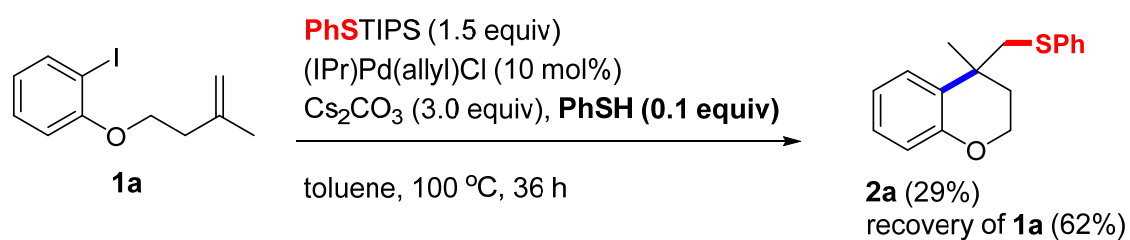


Entry	Catalyst	time (h)	2a (%) ^a	2b (%) ^a
1	Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃ (20 mol%)	21	15	19
2 ^b	Pd ₂ (dba) ₃ , DPPF (10 mol%)	22	74	0
3 ^g	Pd ₂ (dba) ₃ , BINAP (10 mol%)	24	36	0
4 ^h	Pd ₂ (dba) ₃ , DPPB (10 mol%)	24	7	0
5	Pd ₂ (dba) ₃ , Xantphos (10 mol%)	8	0	82
6	Pd ₂ (dba) ₃ , QPhos (20 mol%)	24	0	54
7	Pd ₂ (dba) ₃ , Amphos (20 mol%)	24	12	65
8 ^b	(IPr)Pd(cinnamyl)Cl	24	76	0
9 ^{b,c}	(IPr)Pd(cinnamyl)Cl	23	85	0
10 ^c	(IPr)Pd(allyl)Cl	36	91 (90) ^d	0
11 ^e	(IPr)Pd(allyl)Cl	36	14	0
12 ^{c,f}	(IPr)Pd(allyl)Cl	36	79	0

^aIsolated yield. ^b**1b** was formed (trace). ^cCs₂CO₃ (3.0 equiv) was used. ^dThe yield using the corresponding bromide is given in parentheses. ^eThe reaction in the absence of Cs₂CO₃. ^fPhSTBS was used. ^g**1b** was formed (39%). ^h**1b** was formed (6%).

さらに本反応におけるチオールの影響を検証した(Scheme 5)。これまで見出した最適条件にベンゼンチオールを 0.1 当量添加し、カルボチオレーション反応を実施した。その結果、反応は著しく阻害され原料である **1a** が 62%回収され、生成物 **2a** は収率 29%であった。これらの結果から、本反応に用いるトリイソプロピルシリルチオエーテルの純度は極めて重要であり、微量のチオールの混入によりパラジウムの触媒活性が著しく低下することが判明した。

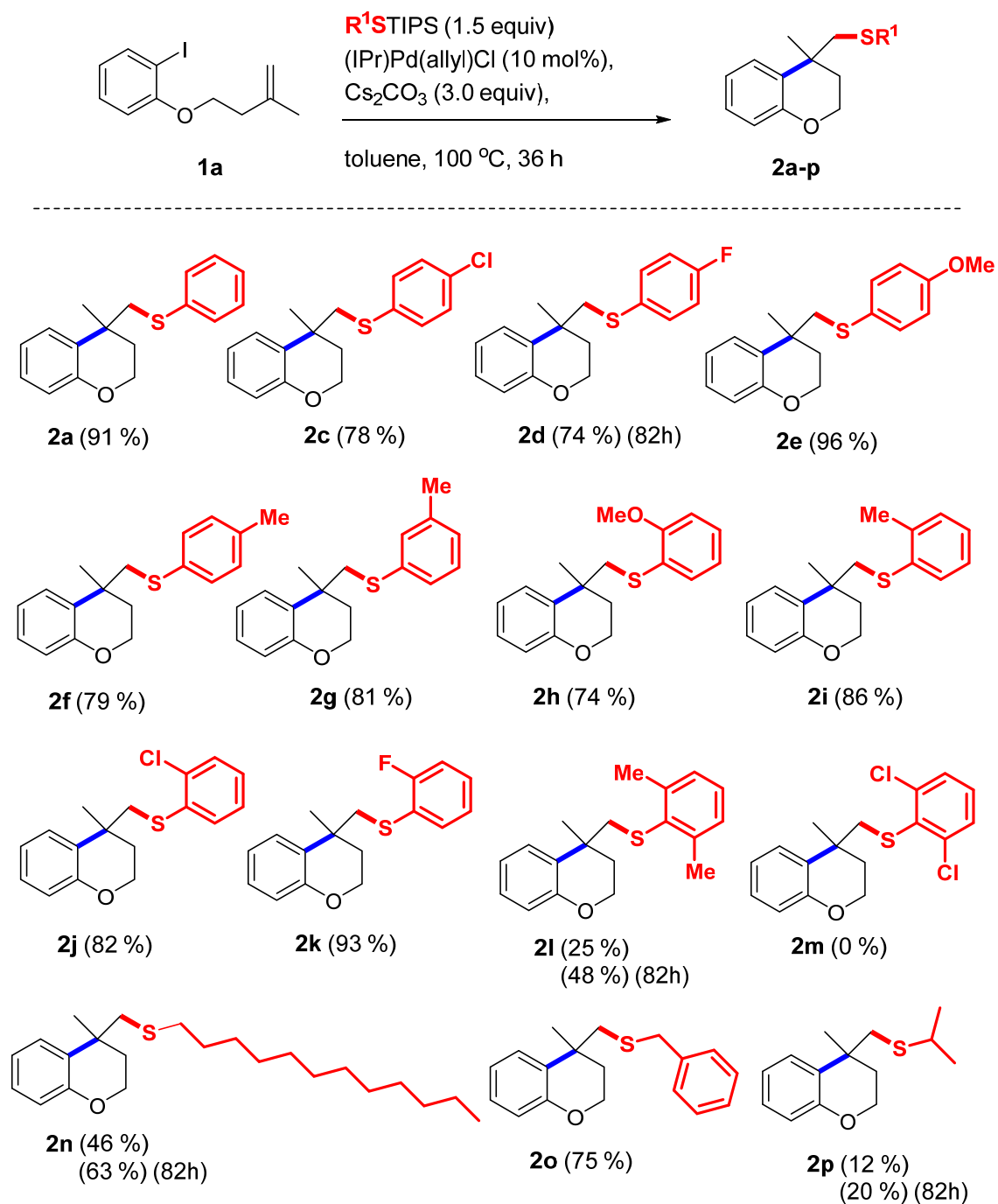
Scheme 5. Thiol Effect on Palladium-Catalyzed Carbothiolation



第3節 基質適用性の検討

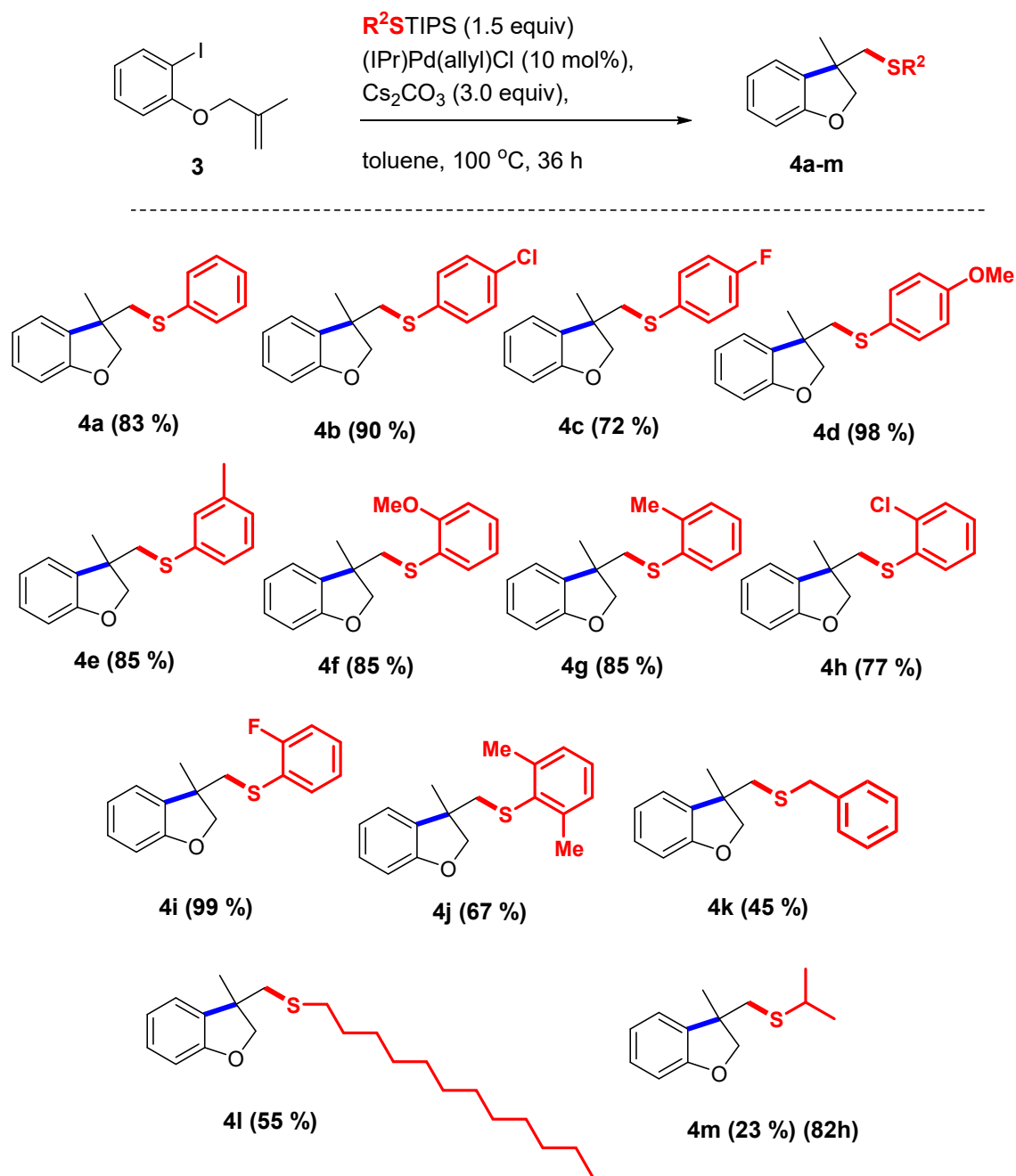
第2節までの検討で最適化された反応条件で基質の適用範囲を調査した(Scheme 6)。フェニルチオエーテルの芳香環上に電子求引性置換基をもつ基質 (**2c**, **2d**, **2j**, **2k**)、電子供与性基をもつ基質(**2e**, **2f**, **2g**, **2h**, **2i**)は、ともに良好な収率を与えた。一方でフェニルチオエーテルの芳香環上のオルト位にメチル基を有する 2,6-ジメチルチオエーテル(**2l**)の場合、反応速度は著しく低下し、82 時間で 48%の収率であった。また 2,6-ジクロロフェニルチオエーテル(**2m**)の場合、反応は全く進行しなかった。これらの結果から、本反応はトリイソプロピルシリルチオエーテルの立体障害の影響を大きく受けることが示唆された。次に、アルキルスルフィドへの適用を試みた結果、ベンジルチオエーテル(**2o**) は 72%の収率で得られ、ドデカンチオエーテル(**2n**) は 63%の収率で得られた。一方、イソプロピルチオエーテル(**2p**) の場合は 20%程度の低収率に留まった。この理由は、アルキル基の電子的な影響によりトリイソプロピルシリルチオエーテルの安定性が増加し、パラジウム上の炭酸セシウムイオンとの交換が遅くなっているため、或いは還元的脱離の過程が遅いためではないかと考えている。

Scheme 6. Palladium-Catalyzed Carbothiolation Using Various TIPSthioethers (1)



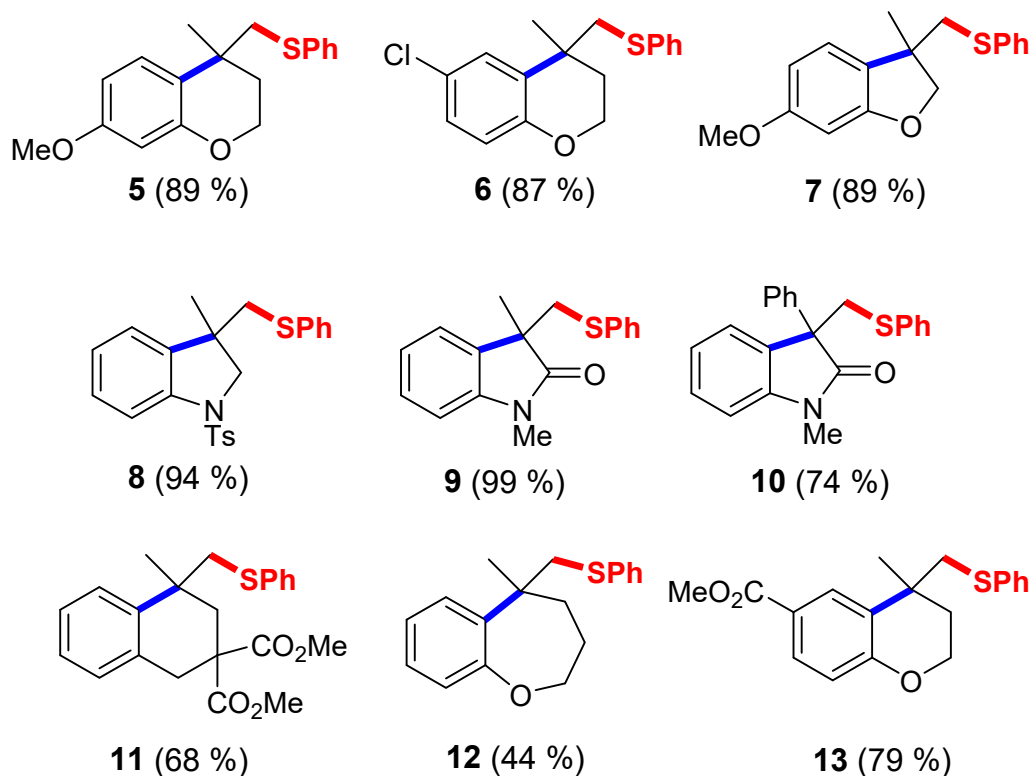
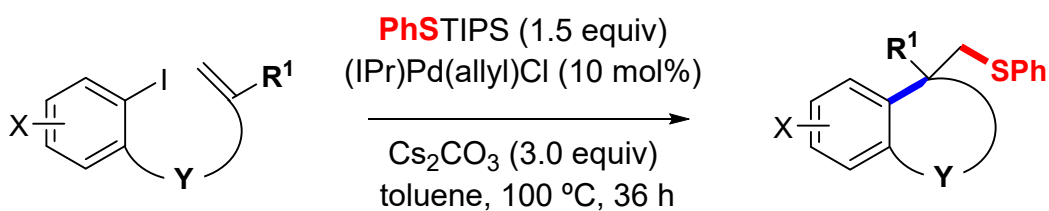
5員環を形成する基質 **3** についても同様に、本反応の適用範囲を調査した(Scheme 7)。6員環形成反応と同様に、芳香環上の置換基の電子的な影響は受けず、いずれも生成物であるスルフィド(**4a-m**)を良好な収率で得ることが出来た。一方で2,6-ジメチルフェニルチオエーテル(**4j**) の場合は収率が僅かながら低下したことから、芳香環上の置換基の立体的な影響は受けているものと考えている。なおアルキルチオシリルエーテルを用いた場合は6員環形成反応時と同様、中程度の収率に留まる結果であった(**4k-m**)。

Scheme 7. Palladium-Catalyzed Carbothiolation Using Various TIPSthioethers (2)



次にアリールハライド側の基質適用範囲を調査した(Scheme 8)。電子求引性置換基をもつ基質、電子供与性基をもつ基質のいずれも良好な収率で生成物(6, 13)、(5, 7)をそれぞれ得ることに成功した。また含窒素化合物であるインドリン誘導体の合成(8, 9, 10)にも良好な収率で本反応は適用可能であった。さらに炭素環形成(11) や7員環形成(12)の場合でも中程度の収率ながら本反応は適用可能であった。

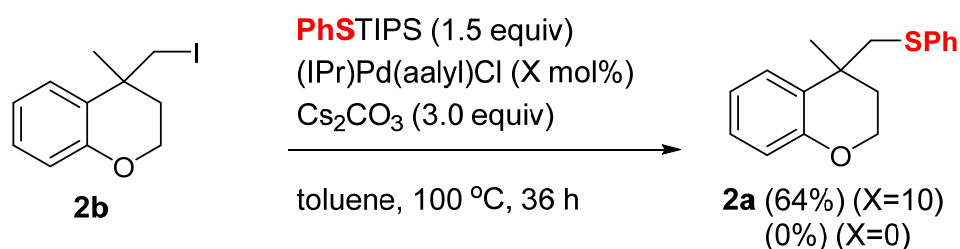
Scheme 8. Palladium-Catalyzed Carbothiolation Using Various Substrates



第4節 反応機構の考察

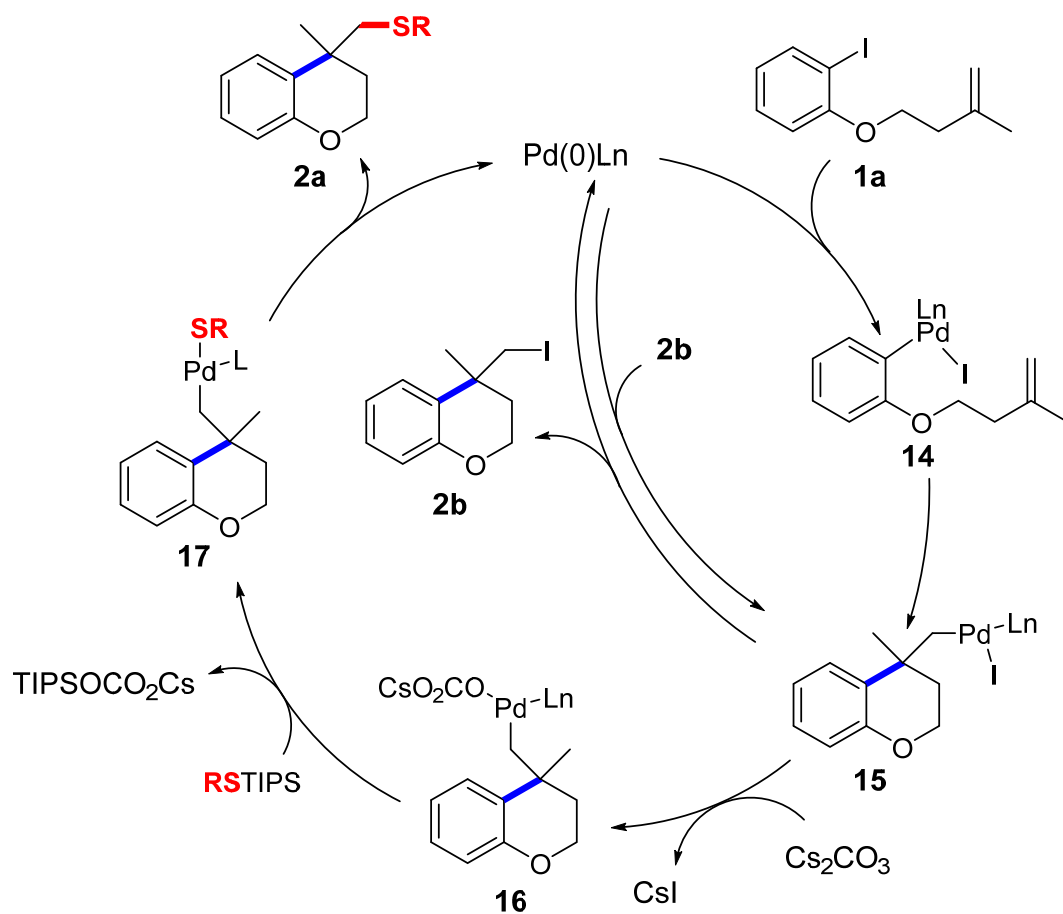
反応機構を考察するにあたり、副生成物であるアルキルヨウ素体を経由する反応経路の可能性を検証した。これまでにアルキルヨウ素体が Pd(0)に酸化的付加し σ -アルキルパラジウムが生成する例が報告されている。そこで本反応の最適化条件の過程で得られたアルキルヨウ素体 **2b** を用い最適条件にて反応を行った。その結果、収率 64%で所望の環化体スルフィド **2a** が得られた(Scheme 9)。したがって、前述の通り **1a** を最適条件で反応させると 91%の収率で環化スルフィド **2a** が得られており、また TLC で反応を追跡するとアルキルヨウ素体 **2b** は反応途中で確認されないものの、本反応においてはアルキルヨウ素体 **2b** を経由した反応経路でも目的物 **2a** が得られている可能性は否定できないと考えている。

Scheme 9. Reaction of **2b** with PhSTIPS



これまでの実験結果から推定反応機構を Scheme 10 に示す。まず、アリールハライド **1a** の Pd(0)に対する酸化的付加により **14** が生成する。続いて分子内環化反応が進行し σ -アルキルパラジウム **15** が生成する。ここで還元的脱離が進行する場合は副生成物であるヨウ素体 **2b** が得られる。一方で炭酸セシウムを添加することによりパラジウム上のヨウ素と炭酸イオンの交換反応により **16** が生成する。続いてトリイソプロピルシリルチオエーテルと炭酸イオンとの交換反応により **17** が生成し、最後に還元的脱離反応を経て目的物 **2a** が得られると考えている。

Scheme 10. Plausible Mechanism for the Pd-Catalyzed Carbothiolation



第3章 ジヒドロベンゾチオフェン誘導体の合成研究

第1節 研究背景

ベンゾチオフェン類は生物活性を示すものが多く、これまで医薬品としての化合物合成が活発に研究されている(**Figure 2**)。中でも、**Raloxifene**¹²⁾は選択的エストロゲン受容体調節薬であり、その塩酸塩は骨粗鬆症治療剤として2004年に日本で承認され現在でも多くの患者が使用している。また**NSC-380292**¹³⁾は逆転写酵素阻害剤であり、抗HIV薬としての開発が期待されている。さらに、化合物**18-20**¹⁴⁾はアデノシン2リン酸阻害、及びコラーゲン誘発血小板凝集阻害を有する化合物であることが知られている。また、**physostigmine**の硫黄類縁体である化合物**21**は**physostigmine**と同等の活性を示しながらも安全性は向上する結果が報告されてる¹⁵⁾。これらの医薬品や医薬品候補化合物は現在でもその誘導体合成を含めて活発に研究されている。

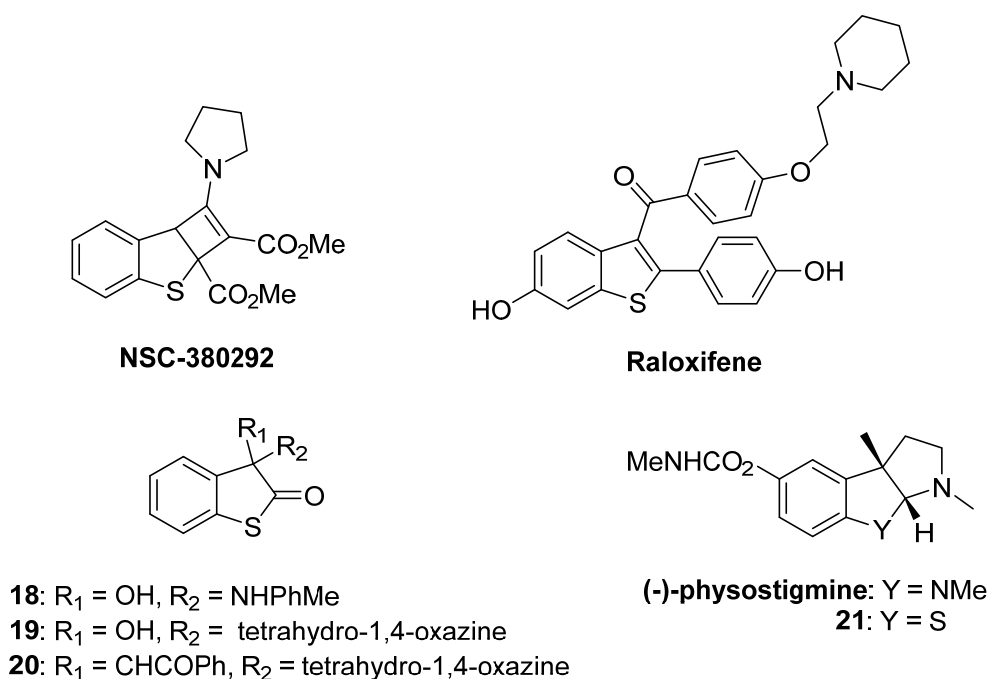


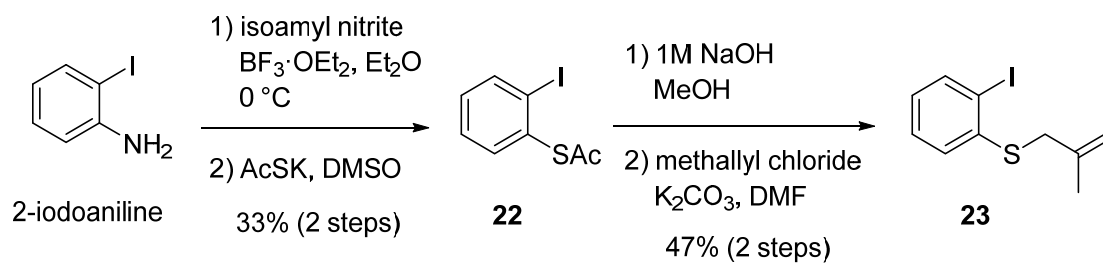
Figure 2. Structures of bioactive compounds including a benzothiophene scaffold.

これまでの研究結果から、第2章で述べたカルボチオレーション反応は幅広い基質適用範囲を示すことが明らかになった。そこで筆者はスルフィドを有する化合物を基質として用いることで、ベンゾチオフェンの類縁体であるジヒドロベンゾチオフェン類の合成にも本カルボチオレーション反応が適用可能であり、新たな合成手法の開発に

貢献できるのではないかと考えた。そこで、分子内にスルフィドを有する新たな基質 **23** を合成し検討を行うこととした。

基質 **23** の合成は、市販されている 2-ヨードアニリンを出発物質とし、亜硝酸イソアミルによるジアゾ化、続くチオ酢酸カリウムを用いたチオアセチル化により化合物 **22** を 33%の収率(2 工程)で合成した¹⁶⁾。続いてアセチル基のメタノールと水酸化ナトリウムによる脱アセチル化とメタリルクロリドによる分子内側鎖の導入により、所望のスルフィド基質 **23** を 47%の収率(2 工程)で合成することが出来た(Scheme 11)。

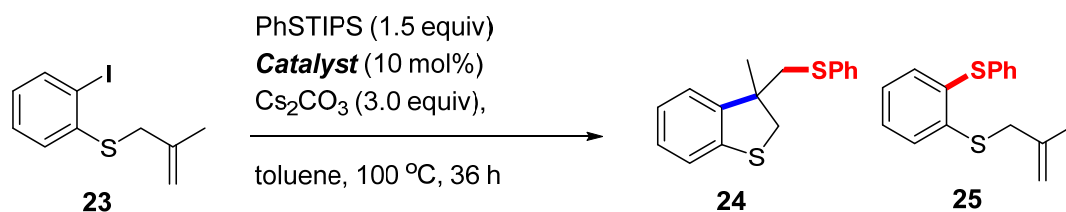
Scheme 11. Synthetic Route of Sulfide Substrate **23**



第2節 反応条件の最適化

スルフィドを有する基質 **23** を合成できたため、種々の条件検討を行った(**Table 3**)。まず、第2章で見出した最適条件で環化反応を試みた(entry 1)。すると環化体は収率36%で得られたものの、副生成物である芳香環上に直接、硫黄原子が結合した化合物 **25** も得られた。またその混合比率を $^1\text{H-NMR}$ で算出した結果、64/36の比率で所望の環化体が多く得られたことが分かった。次に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 錯体を 10 mol%用い、種々の配位子を用いて検討した。トリフェニルホスフィン配位子として用いた場合、副生成物 **25** のみが得られた(entry 2)。また単座配位子である SPhos を用いた場合、反応は僅かに進行し、副生成物である **25** が主として得られた(entry 3)。二座配位子である Xantphos, DPPF を用いた場合でも **25** が主生成物として得られる結果となった(entries 4-5)。またテトラキストリフェニルホスフィン錯体を用いた場合でも副生成物である **25** が主として得られる結果となった(entry 6)。芳香環上に直接、硫黄原子が結合した副生成物の生成抑制には単座配位子が効果的であると2章で述べたが、この結果は単座配位子でも副生成物の生成が抑制できない結果であった。この結果は分子内に存在する硫黄原子によるパラジウムへの配位が強固であるため、単座配位子の場合でもオレフィンの配位よりも硫黄原子の配位が優先して起こり、結果として分子内環化反応よりも硫黄原子との配位子交換及び還元的脱離が優先的に進行したものと考えている。

Table 3. Optimization of Palladium Catalyst for the Carbothiolation of **23**

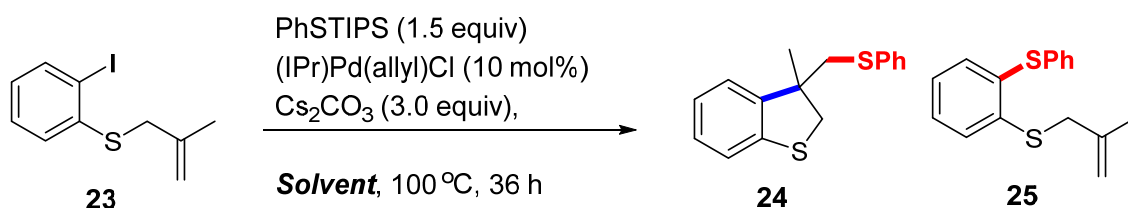


Entry	Catalyst	Yield (%) ^a	Ratio (24/25) ^b
1	(IPr)Pd(allyl)Cl	36	64/36
2	Pd_2dba_3 , PPh_3 (20 mol%)	15	0/100
3	Pd_2dba_3 , SPhos (20 mol%)	5	24/76
4	Pd_2dba_3 , Xantphos	45	44/56
5	Pd_2dba_3 , DPPF	13	0/100
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	48	19/81

^aIsolated yield of a mixture of **24** and **25**. ^bRatio determined by $^1\text{H-NMR}$.

次にパラジウム触媒を NHC 錯体に固定し、反応溶媒を検討した(**Table 4.**)。ベンゼンを用いた場合、トルエンと同じ収率であったが、選択性はトルエンと比較し若干ながら低下する結果であった(entry 2)。一方で興味深いことに THF やアセトニトリル、DMSO、NMP を用いた場合に反応は全く進行しなかった(entries 3-6)。本反応におけるこれらの溶媒効果については現時点で未だ明らかになっていない。

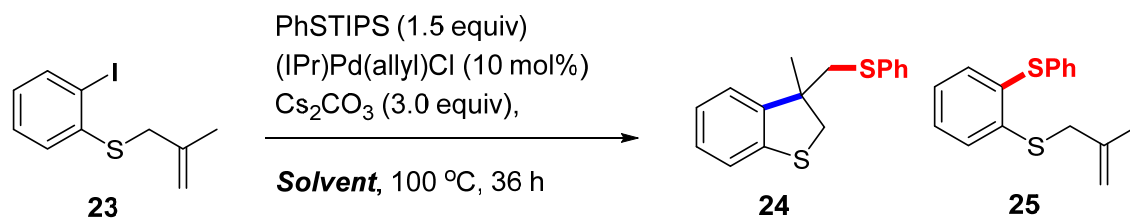
Table 4. Optimization of Solvent for the Carbothiolation of **23**



Entry	Solvent	Yield (%) ^a	Ratio (24/25) ^b
1	toluene	36	64/36
2	benzene ^c	36	47/53
3	THF ^d	0	-
4	CH ₃ CN ^c	0	-
5	DMSO	0	-
6	NMP	0	-

^aIsolated yield of a mixture of **24** and **25**. ^bRatio determined by ¹H-NMR. ^cReaction at 80 °C. ^dReaction at 65 °C.

次に種々の塩基を検討した(**Table 5**)。炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムと種々の炭酸塩を検討した結果、炭酸塩の金属種の原子番号が大きくなるにつれて収率が向上した(entries 1-4)。これは炭酸塩のカチオン金属の原子半径が大きくなることで塩基の溶解度が向上したためと考えている。炭酸銀、フッ化セシウムを用いた場合、収率は向上しなかった(entries 5-6)。またリン酸三カリウムを用いた場合、選択性は向上した一方で原料が残り、また構造を特定できない副生成物が生成し収率は 14%に留まる結果であった(entry 7)。トリエチルアミンを用いた場合には反応は進行しなかった(entry 8)。これらの結果から炭酸セシウムを塩基として用いた場合に 36% (生成物 / 副生成物 = 66 / 34)と最も良い収率と選択性で所望の環化体が得られ、炭酸セシウムが最適な塩基であると判断した(entry 1)。

Table 5. Optimization of Base for the Carbothiolation of **23**

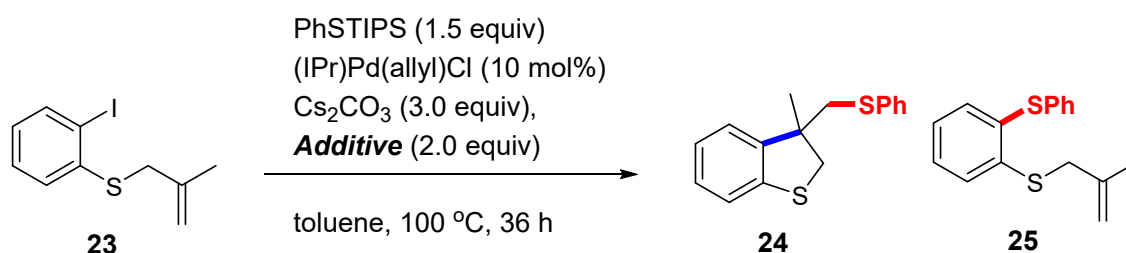
Entry	Base	Yield (%) ^a	Ratio (24 / 25) ^b
1	Cs ₂ CO ₃	36	64/36
2	Li ₂ CO ₃	4	34/66
3	Na ₂ CO ₃	8	29/71
4	K ₂ CO ₃	19	69/31
5	Ag ₂ CO ₃	7	2/98
6	CsF	28	66/34
7	K ₃ PO ₄	14	100/0
8	Et ₃ N	0	-

^aIsolated yield of a mixture of **24** and **25**. ^bRatio determined by ¹H-NMR.

さらなる反応条件の改良を目指し、添加剤を検討することとした(**Table 6**)。まず、Heck 反応の反応性を向上させることが報告されている¹⁷⁾相間移動触媒であるテトラブチルアンモニウムクロリド(TBAC)の添加を検討した(entry 1)。しかしながら、反応は全く進行しなかった。一方、本反応は 2 章で述べた通りベンゼンチオールによる反応阻害の影響を大きく受けることが分かっている。そのため本反応の収率が向上しない原因として、基質 **23** の π -アリル錯体形成等により発生した系中に存在するチオールがパラジウムの触媒活性を低下させている可能性を考えた。そこで筆者は、チオールを捕捉する添加剤を加えることで反応系中に存在する微量のチオールが捕捉されパラジウムの触媒サイクルが回転し収率が向上するのではないかと考えた。チオールを捕捉する添加剤は、一般的にシリル化剤として知られている 2-メチル-2-オキサゾリン、*N,O*-ビストリメチルシリルアセトアミド(BSA)、*N*-メチル-*N*-トリメチルシリルトリフルオロアセトアミド (MSTFA)、*N*-ビストリメチルシリルウレア(BSU)を選択し、検討を実施した (entry 3-6)。その結果、いずれのシリル化剤を添加した場合でも収率は

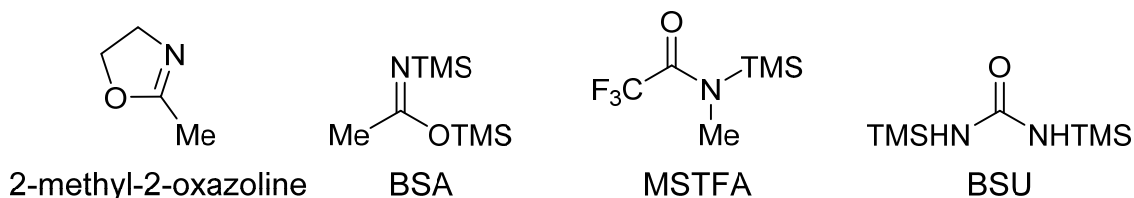
大きく向上し、特に BSA を添加した場合に収率 96%、**7a/8a** の比率は 97/3 の選択性で所望の環化体を得ることに成功した。BSA の効果が BSA の分子内に存在するイミンによるパラジウムへの配位効果であるかを検証すべく、2-メチル-2-オキサゾリンを添加剤として加える実験も実施した(entry 7)。しかしながら収率 11%であり、反応性は向上しなかった。以上の結果から、BSA は反応系中に生成した微量のチオールを捕捉する効果により収率が向上したものと考察した。

Table 6. Optimization of Additive for the Carbothiolation of **23**



Entry	Additive	Yield (%) ^a	Ratio (24/25) ^b
1	-	36	64/36
2	TBAC	0	-
3	TMSCl	80	65/35
4	BSA	96	97/3
5	MSTFA	68	91/9
6	BSU	82	83/17
7	2-methyl-2-oxazoline	11	75/25

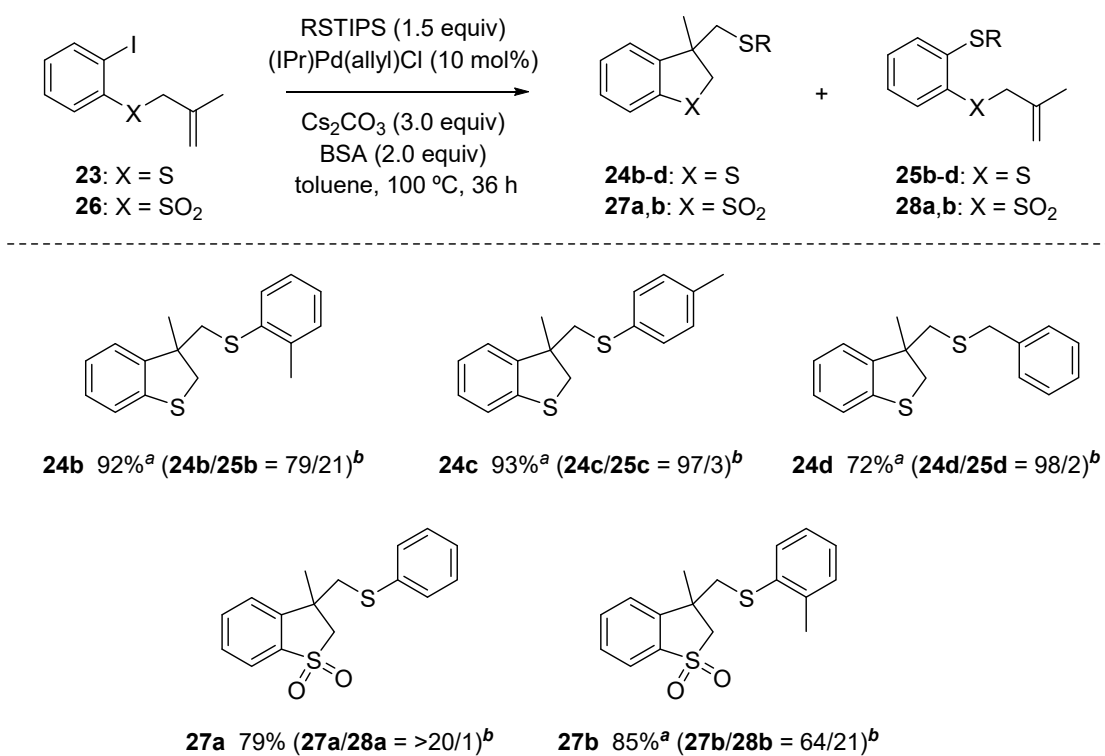
^aIsolated yield of a mixture of **24** and **25**. ^bRatio determined by ¹H-NMR.



第3節 基質適用性の検討

これまでの結果から BSA を添加剤として加える条件を本反応の最適条件とし、基質適用範囲を検証した(Scheme 12)。トリイソプロピルシリルチオエーテルの芳香環上の置換基は2-メチルフェニルチオエーテル(24b), 4-メチルフェニルチオエーテル(24c)の場合でも良好な収率で本反応は適用可能であった。また、トリイソプロピルシリルベンジルチオエーテル(24d)の場合でも 72%と中程度の収率で所望の環化体を得ることに成功した。さらに、分子内にスルフィドではなくスルホン有する 2,3-ジヒドロベンゾチオフェン 1,1-ジオキソドの基質を用いた場合でも良好な収率で環化体を得ることに成功した(27a, 27b)

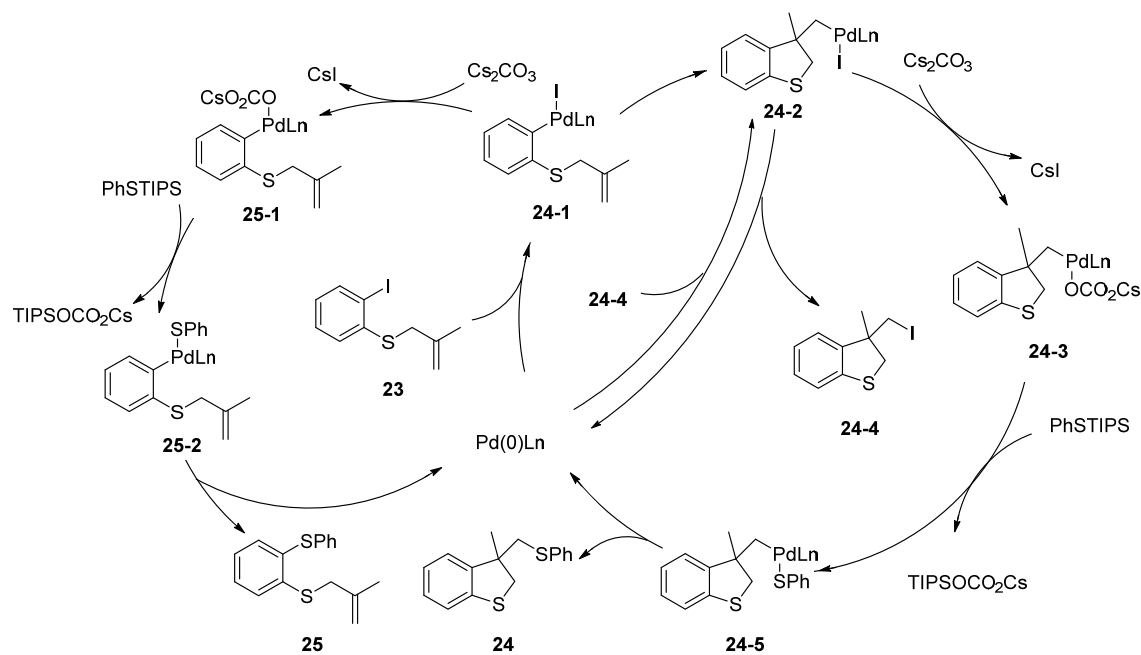
Scheme 12. Scope Investigation of 2,3-Dihydrobenzothiophene Scaffold



^aIsolated yield of a mixture of 7a and 8a. ^bRatio determined by ¹H-NMR.

第 2 節までの検討結果から本反応の反応機構は次のように考えている(Scheme 13)。化合物 **23** の Pd(0)への酸化的付加により中間体 **24-1** が生成する。次に分子内アルケンへの挿入により中間体 **24-2** が生成する。中間体 **24-2** は β 位に水素が存在せず β 脱離することが出来ないため、炭酸セシウムと反応し中間体 **24-3** が生成する。ケイ素原子と酸素原子との高い親和性によりトリイソプロピルシリルエーテルとのトランスメタル化が進行し中間体 **24-5** が生成する。最終的に中間体 **24-5** の還元的脱離反応により所望の環化体 **24** が得られ、同時に Pd(0)が再生する。一方で中間体 **24-1** は炭酸セシウムとも反応し中間体 **25-1** に変換される反応経路も存在する。中間体 **25-1** はトリイソプロピルシリルエーテルとのトランスメタル化により中間体 **25-2** を経由し還元的脱離により副生成物である **25** が得られる。

Scheme 13. Plausible Mechanism

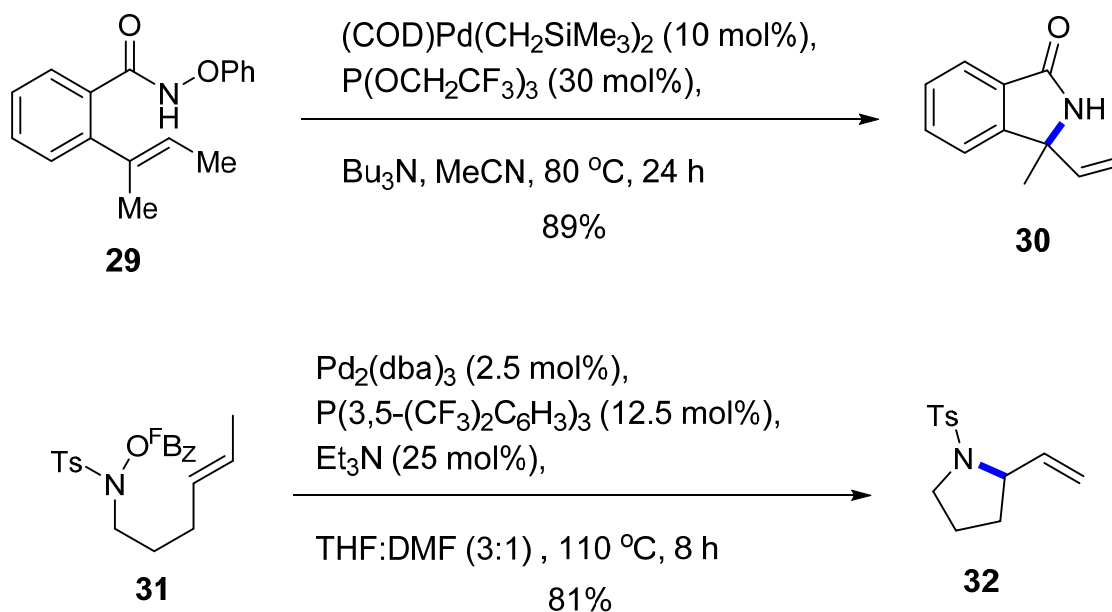


第4章 アザヘック反応を起点とする連続反応

第1節 研究背景

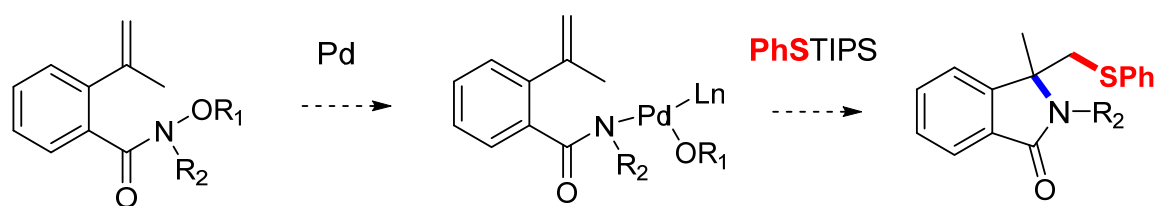
芳香族ハロゲン化物を用いた全炭素四級中心の構築、続く連続的な炭素-硫黄結合の構築に成功したため、本反応のコンセプトは窒素原子を有する四級炭素の構築にも適用できるのではないかと考えた。近年、反応基質として化合物**29**を用いた窒素原子と酸素原子の開裂を伴う分子内アザヘック反応がWatsonらにより報告されている¹⁸。また同時期にペンタフルオロベンゾイル基をもつ基質**31**からアザヘック反応と続くβ脱離反応によるオレフィンの構築がBowerらにより報告されている¹⁹(Scheme 14)。

Scheme 14. Palladium-Catalyzed Aza-Heck Reaction



筆者はこれらの先行研究から、窒素原子上にパラジウムに酸化的付加する置換基と分子内にパラジウムに挿入可能なアルケンを有し、分子内環化反応が進行した後にσ-パラジウムがβ脱離しない中間体を形成する基質であれば、第2章で開発した手法と同様のコンセプトによりアザヘック反応と続く連続的なスルフィド結合の構築が可能になるのではないかと考え本研究に着手した(Scheme 15)。

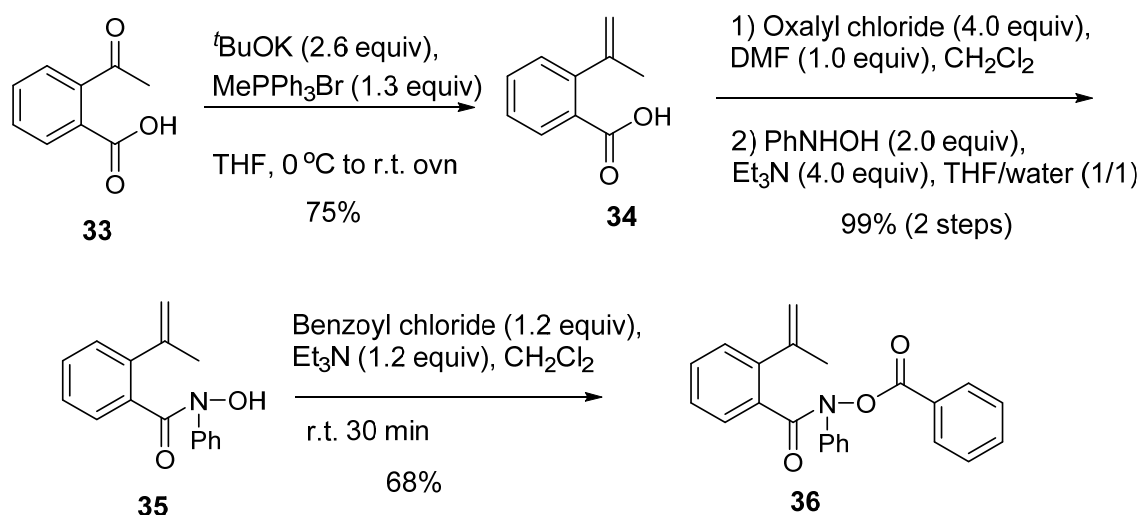
Scheme 15. Concept for Palladium-Catalyzed Azathiolation Reaction with PhSTIPS



第2節 四環式骨格形成反応の発見と反応条件の最適化

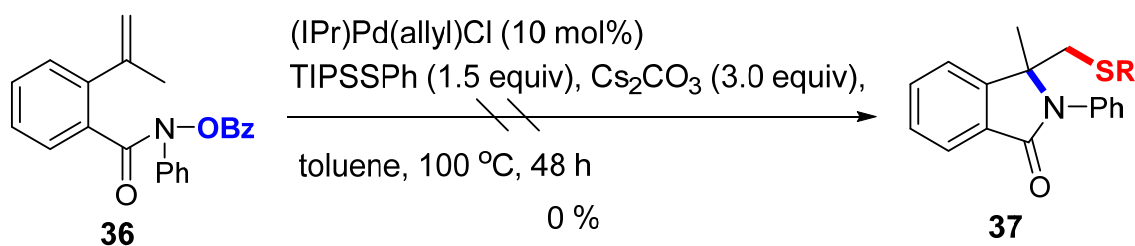
本研究を開始するにあたり、新たな基質を合成する必要があった。先行研究から、パラジウムに酸化的付加を起こすための窒素原子上の置換基としては*O*-ベンゾイル基が有効であることが知られている¹⁹⁾。よって、筆者は窒素原子上に*O*-ベンゾイル基を有するヒドロキサム酸誘導体を環化前駆体として選択し、合成することとした。合成法としては市販されている2-アセチル安息香酸**33**を出発物質として用い、Wittig反応により化合物**34**を合成した。塩化オキサリルにより酸クロライドへ変換、続く*N*-フェニルヒドロキシアミンと反応させることで化合物**35**を合成した。最後に化合物**35**の水酸基をベンゾイル化することで環化前駆体**36**を合成した(Scheme 16)。

Scheme 16. Preparation of Hydroxamic Acid Derivative **36**



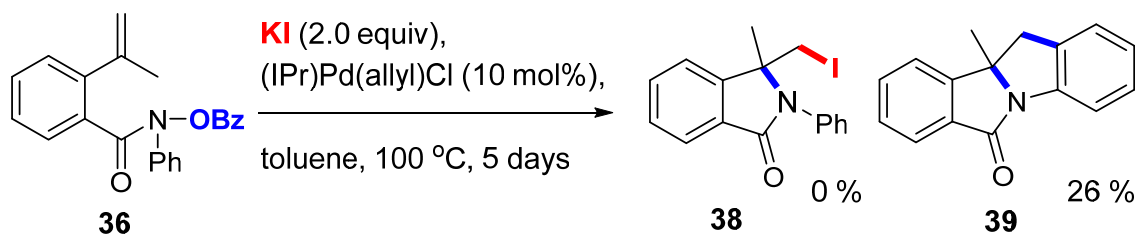
環化前駆体**36**が合成できたため、アザヘック反応を起点とするカルボチオレーション反応を検討した。しかしながら、これまで見出した最適条件での反応を試みたところ、反応基質**36**は徐々に分解し残念ながら目的物**37**は得られなかった(Scheme 17)。

Scheme 17. Palladium-Catalyzed Azathiolation with PhSTIPS



次に、ヨウ素源としてヨウ化カリウムを添加しヨウ素体が得られるかを検証した。その結果、目的物であるヨウ素体**38**は得られなかったものの、興味深いことに四環式骨格を有する化合物**39**が収率26%で得られた(Scheme 18)。

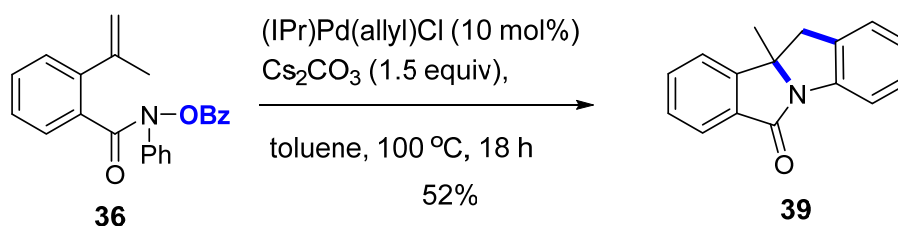
Scheme 18. Palladium-Catalyzed Aza-Cyclization with KI



本結果は想定通り窒素-酸素原子がPd(0)に酸化的付加し、分子内環化反応が進行して低収率ながら四環式化合物**39**が得られたものと思われるが、アザヘック反応を起点とする環化及び分子内のC-H活性化を伴う四環式骨格の合成はこれまでに報告されておらず²⁰、新しい骨格構築法として有効であると考えた。そこで筆者は四環式骨格化合物**39**を新たな目的物に設定し、条件の最適化を検討することとした。

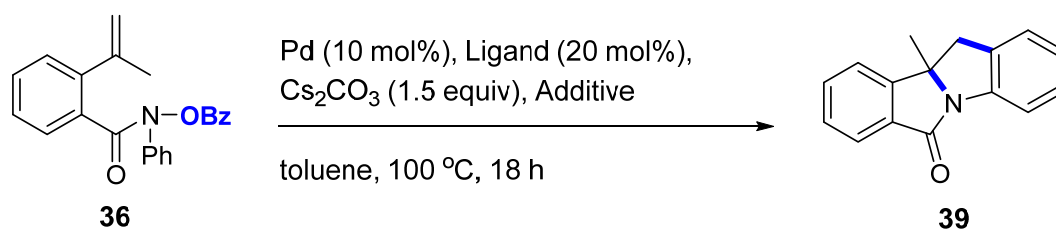
本反応の反応機構を考えた際に本反応はヨウ素源を必要としない可能性が考えられたため、ヨウ素源を添加せずに反応を試みた。その結果、収率52%で四級炭素を有する四環式骨格の化合物**39**を得ることが出来た(Scheme 19)。

Scheme 19. Palladium-Catalyzed Aza-Cyclization



さらに反応条件を最適化すべく、種々のパラジウム触媒及び配位子を検討した (Table 7)。酢酸パラジウム(entry 1)や塩化パラジウム(entry 2)では基質が分解する結果となった一方で、ジベンジリデンアセトンパラジウム錯体(entry 3)やテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム錯体(entry 4)を用いたところ低収率ながら目的の四環式骨格の化合物**39**を得ることが出来た。パラジウムのNHC錯体を用いたところ、収率は52%まで向上した(entry 5)。また、ベンゾイル基のカルボニル上の酸素原子に配位することで酸化的付加が促進されるのではないかと期待し、ルイス酸添加剤としてビスピナコラートジボロンを2当量加えたところ、収率は83%まで向上した(entry 7)。

Table 7. Optimization of Catalyst for the Aza-Cyclization



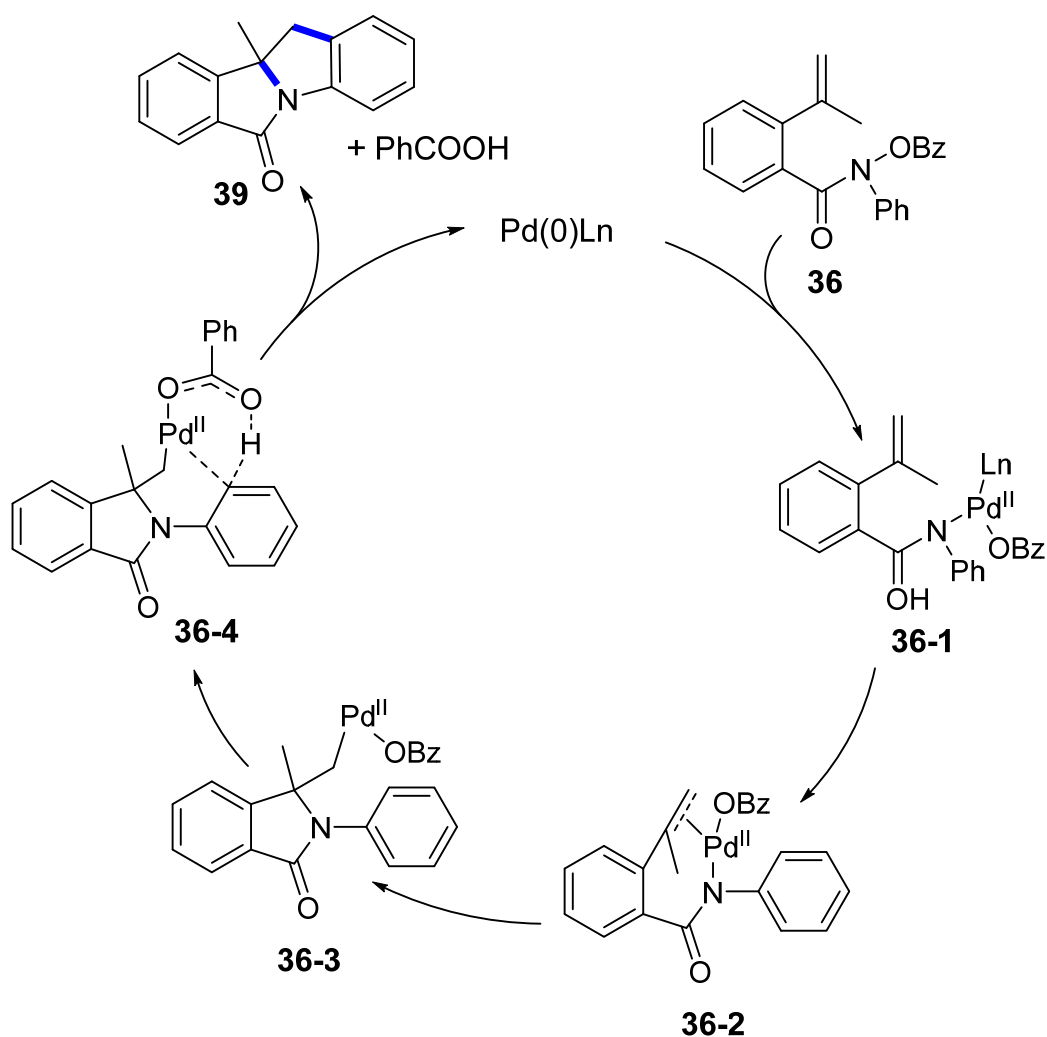
Entry	Pd	Ligand	Additive	39 (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	-	decomposed
2	PdCl ₂	PPh ₃	-	decomposed
3	Pd(dba) ₂	-	-	5
4	Pd(PPh ₃) ₄	-	-	16
5	(IPr)Pd(allyl)Cl	-	-	52
6	(IPr)Pd(allyl)Cl	-	B ₂ Pin ₂ (1.0 equiv)	75
7	(IPr)Pd(allyl)Cl	-	B₂Pin₂ (2.0 equiv)	83

^aIsolated yield.

第3節 反応機構の考察

本反応の反応機構としては次のように考えている(Scheme 20)。まず、**36**がPd(0)に対して酸化的付加し中間体**36-1**が生成する。その後、分子内に存在するアルケンへの挿入反応により中間体**36-3**が生成する。ここで中間体**36-3**のパラジウム上のベンゾイル基が窒素原子上のベンゼン環のオルト位水素原子を活性化することで安息香酸と四環式環化体**39**が得られ、Pd(0)が再生すると考えている^{21),22)}。

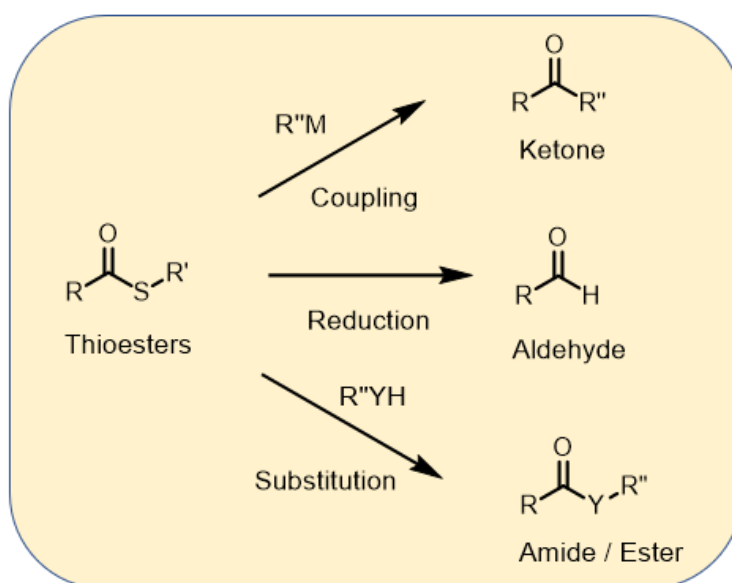
Scheme 20. Plausible Mechanism of Palladium-Catalyzed Aza-Cyclization



第5章 パラジウム触媒を用いたチオカルボニレーション反応の開発

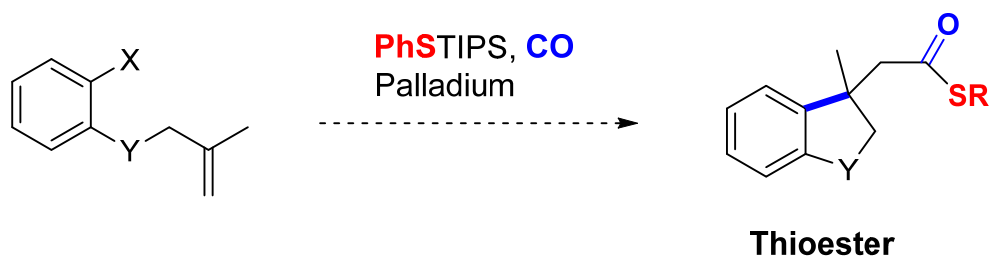
第1節 研究背景

チオエステルは様々な官能基に変換することが可能であり、金属触媒を用いたカップリング反応により容易にケトンへ変換することが出来る。また還元反応によりアルデヒドへ、アミンやアルコールと反応させてアミドやエステルへ誘導することも可能である。



筆者はこれまでの研究結果から、トリイソプロピルシリルエーテルとのカルボチオレーション反応を応用したチオエステルの合成が可能ではないかと考えた。すなわち、一酸化炭素雰囲気下でトリイソプロピルシリルエーテルとパラジウム触媒を加えることで全炭素四級中心の構築及び連続的なチオエステルの構築が可能ではないかと考え、本チオエステル反応開発に着手した(Scheme 21)。

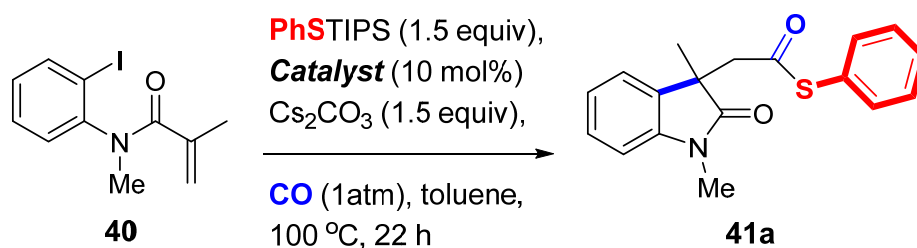
Scheme 21. Concept for Thiocarbonylation



第2節 反応条件の最適化

まず、触媒の最適化を検討した(**Table 8**)。これまでカルボチオレーション反応で最適なパラジウムとして見出した NHC 錯体(IPr)Pd(allyl)Cl を用いて一酸化炭素雰囲気下で反応を試みたところ、収率 49%で所望のチオエステル **41a** が得られた(entry 1)。次に Pd₂(dba)₃ を 5 mol%用い、種々のホスフィン配位子を検討した。配位子としてトリフェニルホスフィン(entry 2)、BINAP(entry 6)、DPPF(entry 7)、DPEphos(entry 8)を用いた場合、原料は消失するものの、構造を特定できない副生成物が確認された。またトリ(オルトトリル)トリフェニルホスフィンを配位子として用いた場合、反応は進行せず(entry 3)、トリシクロヘキシルホスフィンを配位子として用いた場合、収率 45%で所望のチオエステル **41a** が得られた(entry 4)。第2章での検討結果同様、本反応においても単座配位子が有効であるものと考えている。

Table 8. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of **40** Using Various Catalysts

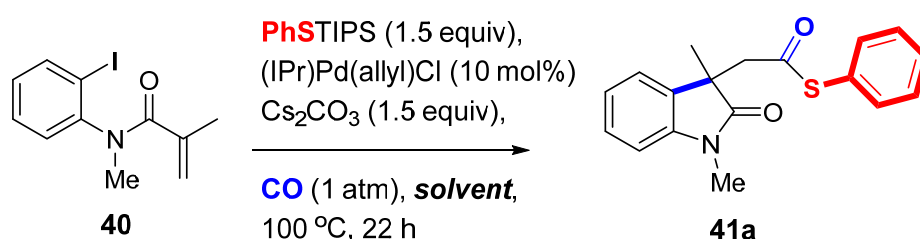


Entry	Catalyst	Yield (%) ^a
1	(IPr)Pd(allyl)Cl	49
2	Pd ₂ dba ₃ , PPh ₃ (20 mol%)	0
3	Pd ₂ dba ₃ , P(<i>o</i> -tol) ₃ (20 mol%)	NR ^b
4	Pd ₂ dba ₃ , PCy ₃ (20 mol%)	45
5	Pd ₂ dba ₃ , DPPE	12
6	Pd ₂ dba ₃ , BINAP	0
7	Pd ₂ dba ₃ , DPPF	0
8	Pd ₂ dba ₃ , DPEphos	0

^aIsolated yield. **40** disappeared except entry 3 and low yields are ascribable to the formation of unidentified by-products. ^bNo reaction.

次に溶媒の最適化を検討した(**Table 9**)。NMP を溶媒として用いると反応は全く進行しなかった(**entry 2**)。1,4-ジオキサンを溶媒として用いた場合、31%の収率でチオエステルが得られたが、基質 **40** を 29%回収する結果であった(**entry 3**)。ベンゼンを溶媒として用いると原料は消失するものの、収率 16%に留まる結果であった(**entry 4**)。THF を溶媒として用いると収率は 67%まで向上した(**entry 5**)。したがって本反応における最適溶媒は THF であると判断した。

Table 9. Effect of Solvent on the Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of **40**

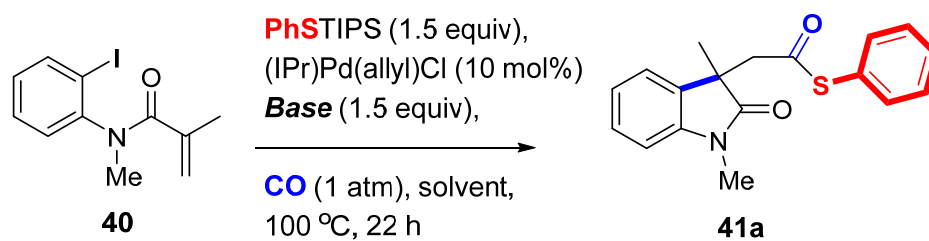


Entry	Solvent	Yield (%) ^a
1	toluene	49
2	NMP	NR ^b
3	1,4-dioxane	31 ^c
4	benzene ^d	16
5	THF ^e	67

^aIsolated yield. ^bNo reaction. ^c29% of **40** remained. ^dReaction at 80 °C. **40** disappeared. ^eReaction at 65 °C. **40** disappeared.

最後に塩基の最適化を検討した(**Table 10**)。炭酸カリウム(**entry 2**)、炭酸銀(**entry 3**)、トリエチルアミン(**entry 5**)を用いた場合、反応は進行するものの原料である基質 **40** は消失せず、収率は 50%未満に留まった。一方でリン酸三カリウムを用いた場合、原料である基質 **40** は消失するものの、チオエステルの収率は 60%であり炭酸セシウムの収率を超えなかった(**entry 4**)。興味深いことにフッ化セシウムを塩基として用いた場合、反応性は飛躍的に向上し、収率 94%で所望のチオエステルを得ることに成功した(**entry 6**)。したがって本反応における最適な塩基はフッ化セシウムであると判断した。

Table 10. Effect of Base on the Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of **40**



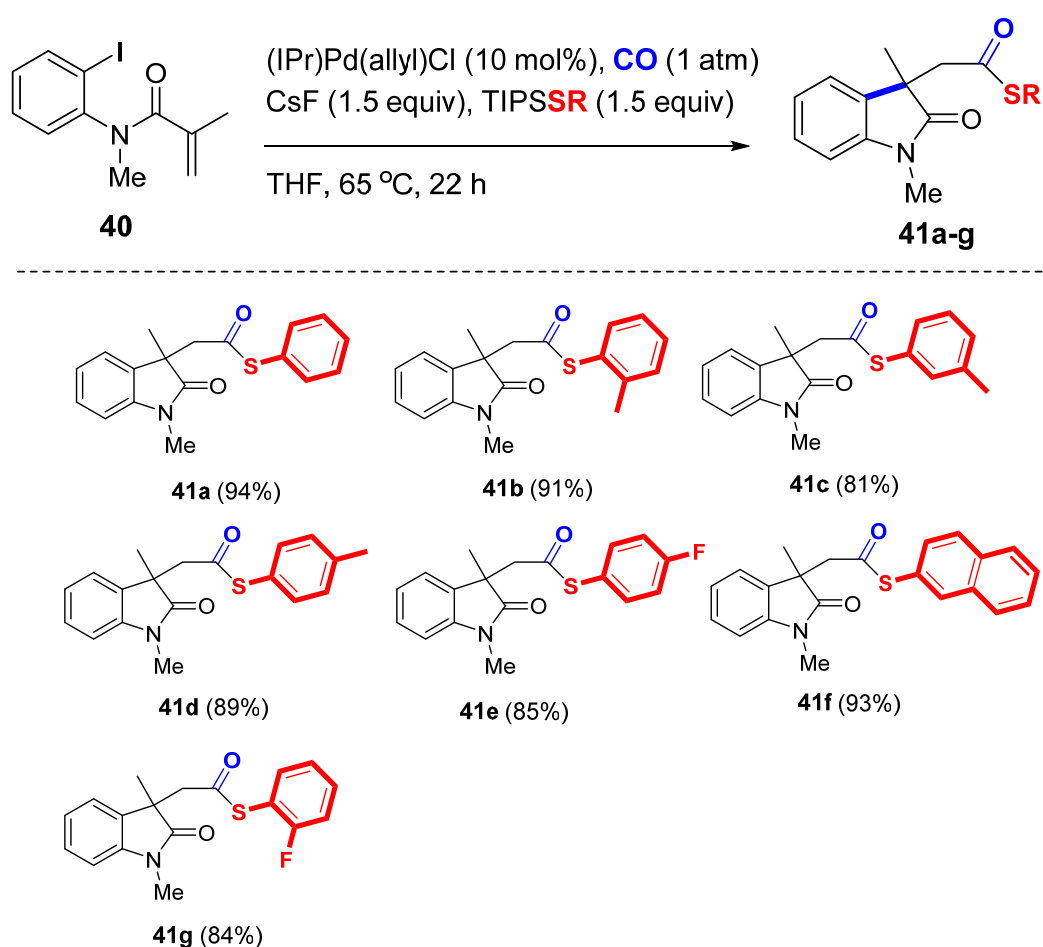
Entry	Base	Yield (%) ^a
1	Cs ₂ CO ₃	67
2	K ₂ CO ₃	37 ^b
3	Ag ₂ CO ₃	18 ^c
4	K ₃ PO ₄	60 ^d
5	Et ₃ N	49 ^e
6	CsF	94^d

^aIsolated yield. ^b24% of **40** remained. ^c34% of **40** remained. ^d**40** disappeared. ^e37% of **40** remained.

第 3 節 基質適用性の検討

第 2 節において見出された最適な反応条件を用い、本反応の基質適用範囲を調査した。トリイソプロピルシリルチオエーテルの芳香環上の置換基は電子求引性基(**41e**, **41g**)、電子供与性基(**41b**, **41c**, **41d**)ともに良好な収率を与えた(**Scheme 22**)。またナフチルチオエステルの構築にも適用可能であった(**41f**)。

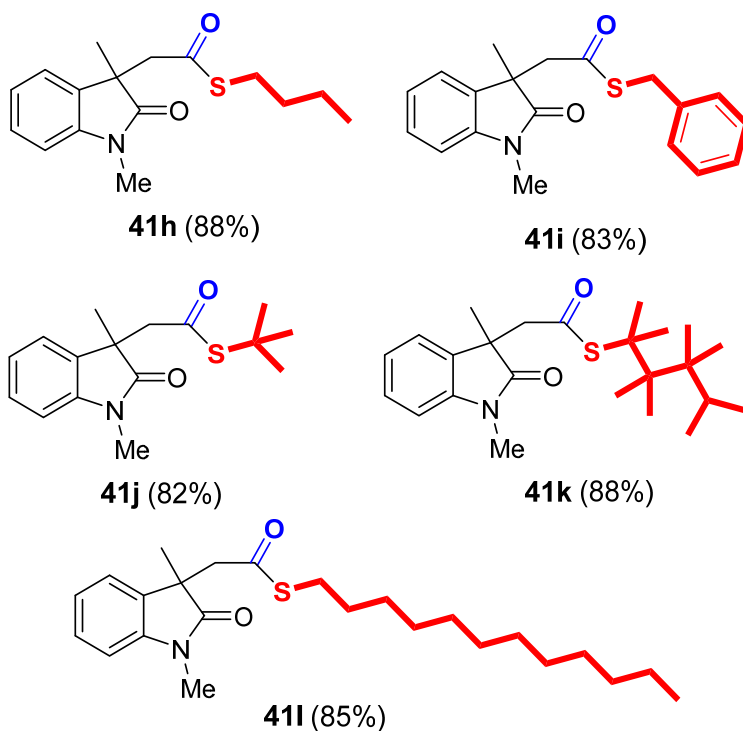
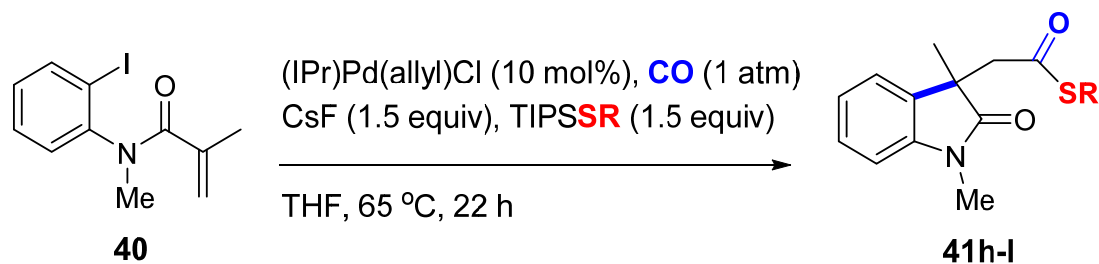
Scheme 22. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of **40** Using Various TIPS Thioethers



また非常に興味深いことに本チオエステル化反応はトリイソプロピルシリルアルキルチオエーテルとも反応し、良好な収率で目的物のチオエステルを得た(**Scheme 23**)。特に、2,3,3,4,4,5-ヘキサメチルヘキサン-2-チオールのトリイソプロピルシリルチオエーテルを用いた場合でも収率 88%で生成物を与えたことは第 2 章で述べたカルボチオレーションではチオエーテルの立体的な要因を大きく受けたことを考えると特筆すべき点である(**41k**)。第 2 章で見出したカルボチオレーション反応と比較し、トリイソプ

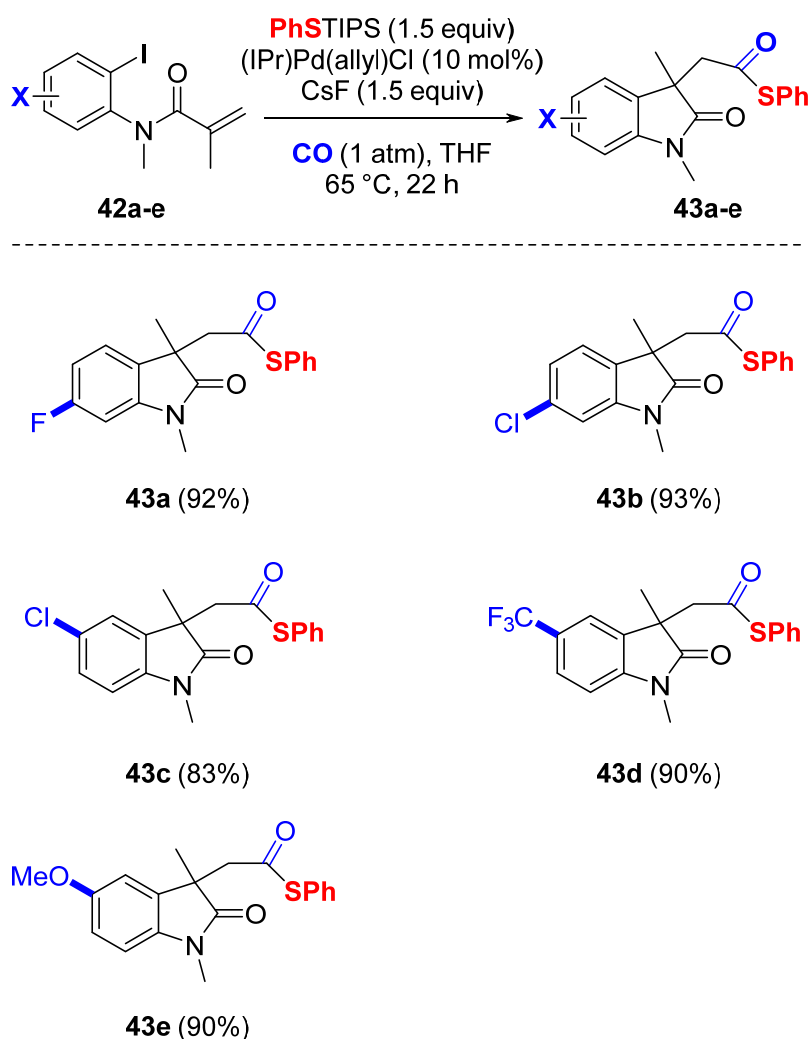
ロピルシリルアルキルチオエーテルとのチオカルボニレーション反応が良好に進行した理由として、アルキルパラジウム錯体とアシルパラジウム錯体の反応性の差によるものと考えている。また、本反応はアシルパラジウム中間体を経由する反応であり、環化反応により生成した第四級炭素と離れた位置で炭素-硫黄結合が形成することから、立体障害が緩和され嵩高いトリイソプロピルシリルチオエーテルと効率的に反応したことも一因と考えている。

Scheme 23. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of **40** Using Various TIPS Thioethers of Alkylthiols



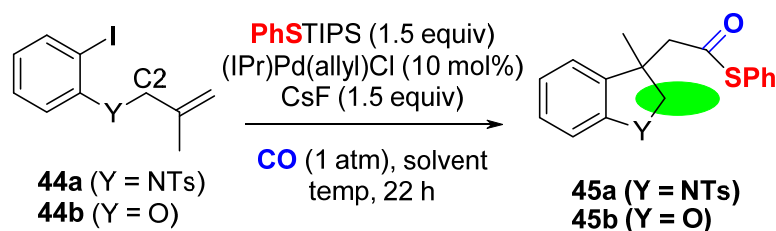
さらに、アリールハライドの芳香環上の置換基による反応への影響を調査した。第2章のカルボチオレーション反応同様、電子不足な置換基(**43a**, **43b**, **43c**, **43d**)、電子豊富な置換基(**43e**)、いずれの場合でもトリイソプロピルシリルチオエーテルと速やかに反応し良好な収率で生成物を得ることに成功した(**Scheme 24**)。これらの結果から、アリールハライドの芳香環上の置換基は本反応に影響を及ぼさないことが判明した。

Scheme 24. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of **42a-e** with PhSTIPS



次に基質の C2 位にカルボニル基を持たない基質で本チオカルボニレーション反応を試みた(**Table 25**)。すると興味深いことに、カルボニル基を持たない基質を用いた場合、見出した最適条件では反応は全く進行しなかった(entries 1, 2)。そこで、溶媒を THF からキシレンへと変更し 140°C で反応させたところ、28%から 41%と低収率ながら目的の生成物を得ることに成功した(entries 3, 4)。

Scheme 25. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of **44a** and **44b** with PhSTIPS

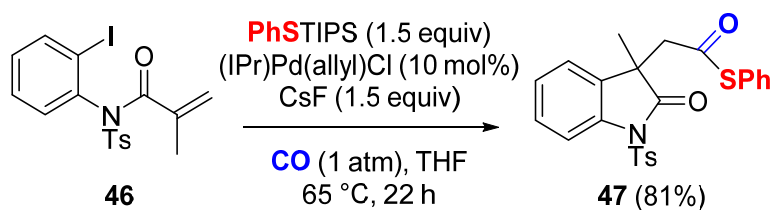


Entry	Substrate	solvent	temp (°C)	Yield (%) ^a
1	44a	THF	65	45a (0)
2	44b	THF	65	45b (0)
3	44a	xylene	140	45a (41)
4	44b	xylene	140	45b (28)

^aIsolated yield.

Heck カルボニル化反応において σ -アルキルパラジウム中間体はカルボニル基による安定化を受けることが知られている²³⁾。本チオカルボニレーション反応において観測された基質による反応性の違いが C2 位のカルボニル基による影響であることを確認するため、基質 **46** を合成し反応を行った(**Scheme 26**)。その結果、THF 溶媒中 65°C で基質 **46** は消失し、81%の収率で所望のチオエステルを得ることが出来た。これらの結果から、分子内のカルボニル基による σ -アルキルパラジウムの安定化、もしくはアシルパラジウムの安定化が反応性に寄与していることが示唆された (**Figure 3**)。

Scheme 26. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of **46** with PhSTIPS



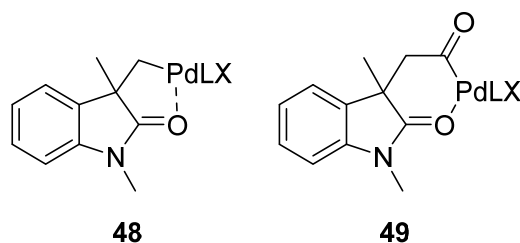
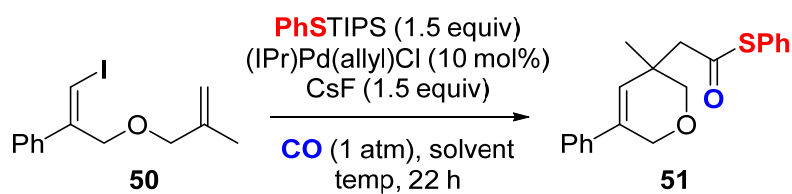


Figure 3. Structures of chelated **48** and **49**. L = ligand, X = I or F.

また、6員環形成反応においても本チオカルボニレーション反応が適用可能であるかを確認するため、基質 **50** を合成し反応を試みた(Scheme 27)。その結果、THF 中、65°C で反応は進行し、50%の収率で環化体を得ることが出来た。溶媒を xylene に変更し、140°C で反応を実施した結果、収率は向上せず 50%であった。**44a** や **44b** を基質に用いた場合、THF 溶媒では反応が進行しなかったこと(Scheme 25, entries 1, 2)から、6員環形成の場合は環形成におけるねじれひずみが小さいため環化が進行し易くなったのではないか、と考えている。以上の結果から、本チオカルボニレーション反応はアルケニルヨードを基質とした場合でも中程度の収率ながら適用可能であることが明らかとなった。

Scheme 27. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of **50** with PhSTIPS



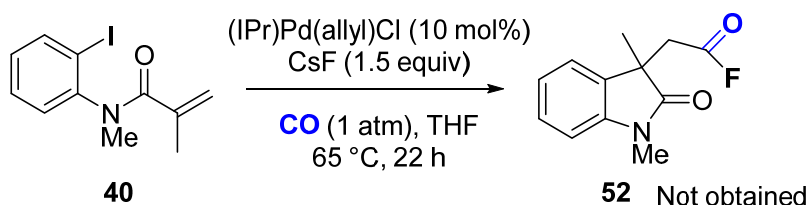
Entry	solvent	temp (°C)	Yield (%) ^a
1	THF	65	50
2	xylene	140	50

^aIsolated yield. A small amount of **50** remained.

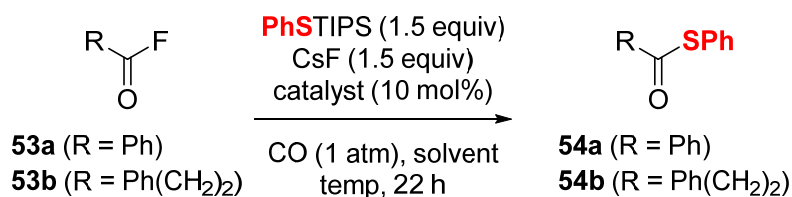
第4節 反応機構の考察

アリール及びアルキルハライドはフッ化セシウムと一酸化炭素雰囲気下で酸フッ化物を形成することが知られている²⁴⁾。そのため、本反応においても反応系中で形成された酸フッ化物とトリイソプロピルシリルチオエーテルが反応してチオエステルが生成している可能性を考えた。そこで、トリイソプロピルシリルチオエーテルを添加せず基質 **40** を一酸化炭素雰囲気下でパラジウムと反応させアシルフロリドが得られるかどうかを検証した(Scheme 28)。その結果、アシルフロリドは得られず、また原料を回収する結果となった。

Scheme 28. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of **40** without PhSTIPS



また、酸フッ化物は本チオカルボニレーションの反応条件でチオエステルに変換され得るのかを検証するため、酸フッ化物を調製しチオエステルへの変換反応を実施した(Table 12)。酸フッ化物 **53a**、**53b**、いずれの場合にも THF 中で反応は良好に進行し、それぞれチオエステル **54a**、**54b** を与えた(entries 1, 5)。またパラジウム触媒を添加しない場合でも反応は良好に進行した(entries 2, 6)。一方で xylene 中でも同様の傾向で反応は進行することを確認した(entries 3, 4, 7, 8)。これらの結果は反応系中で微量ながらアシルフロリドが形成した場合、チオエステルへと変換される可能性を示唆している。

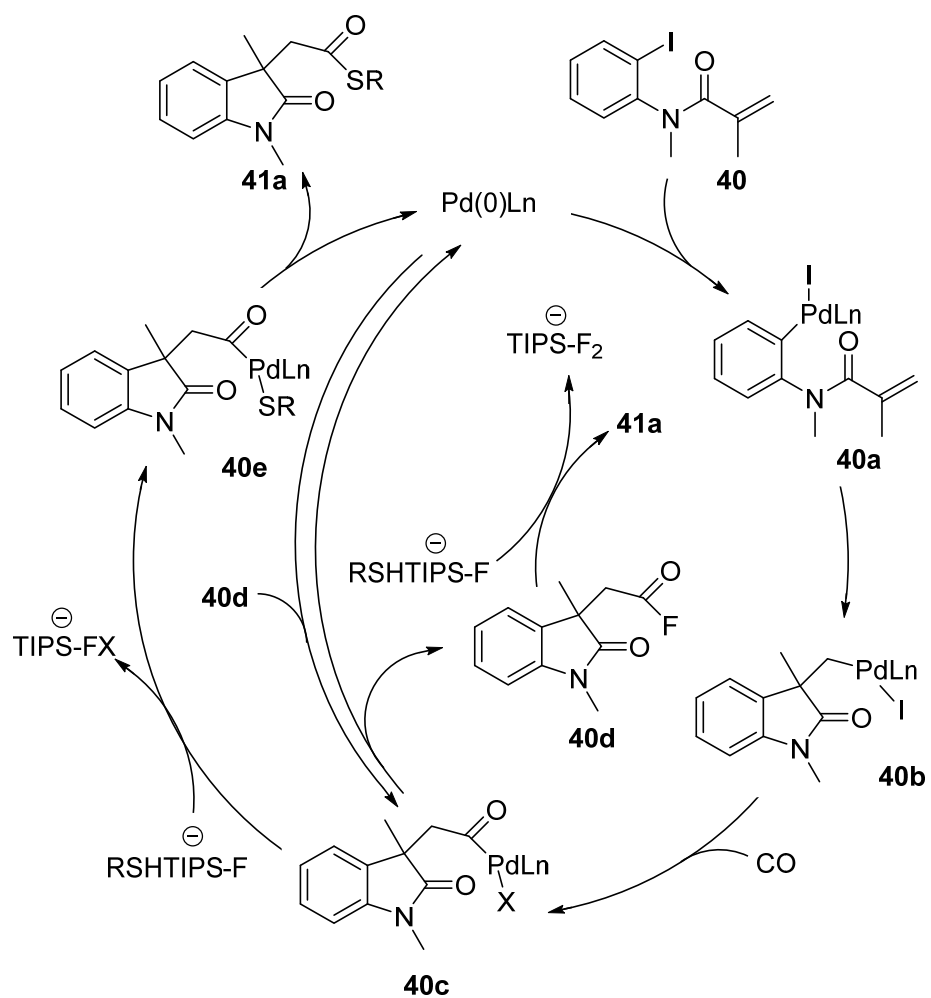
Table 12. Reaction of **53** with PhSTIPS and CsF

Entry	substrate	catalyst	solvent	temp (°C)	Yield (%) ^a
1	53a	(IPr)Pd(allyl)Cl	THF	65	85
2	53a	- ^b	THF	65	83
3	53a	(IPr)Pd(allyl)Cl	xylene	140	52
4	53a	- ^b	xylene	140	81
5	53b	(IPr)Pd(allyl)Cl	THF	65	50
6	53b	- ^b	THF	65	79
7	53b	(IPr)Pd(allyl)Cl	xylene	140	14
8	53b	- ^b	xylene	140	74

^aIsolated yield. ^bNo catalyst.

これまでの実験結果から推定反応機構を **Scheme 29** に示す。まず、Pd(0)に対するアリールハライド **40** の酸化的付加が起こり **40a** を生成する。続いて分子内環化反応により **40b** が生成する。その後、一酸化炭素との挿入反応によりアシルパラジウム **40c** が形成される。**40c** はトリイソプロピルシリルシリケートとの配位子交換反応を経て **40e** が生成する。最後に **40e** の還元的脱離によりチオエステル **41a** が生成し、Pd(0)が再生する。なお、**40c** とフッ化セシウムとの配位子交換反応により酸フッ化物 **40d** が生成する可能性もあり、その場合は酸フッ化物 **40d** からトリイソプロピルシリルシリケートと反応し **41a** が生成すると考えている。

Scheme 29. Plausible Mechanism for the Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation



第6章 テルペン類の立体選択的骨格構築法の開発

第1節 研究背景

血液増長作用を示すコブシン²⁵⁾、抗酸化作用を示すカルノシク酸²⁶⁾、細胞増殖阻害活性を示すゼロフィルシン²⁷⁾などはトランスデカリン骨格の縮環部位に第4級炭素を持つ。また、抗腫瘍活性を示すカンノゲノール²⁸⁾やウアバイン²⁹⁾はシスデカリン骨格の縮環部位に第4級炭素を含む構造を有しており、医薬品の候補化合物として期待されている。これらの化合物に共通する構造的特徴として、酸素原子や窒素原子などのヘテロ原子を有するメチル基の結合した第4級炭素がデカリン骨格の縮環部位に存在する点が挙げられる。そして、そのヘテロ原子が立体障害のために導入困難であることに加え、隣接する縮環部位第3級炭素との2連続不斉中心の構築が困難であることは、これらの化合物の合成における解決すべき課題となっている。そこで、筆者は第2章に記載のカルボチオレーション反応を活用したデカリン骨格の構築を検討することとした (Figure 4)。

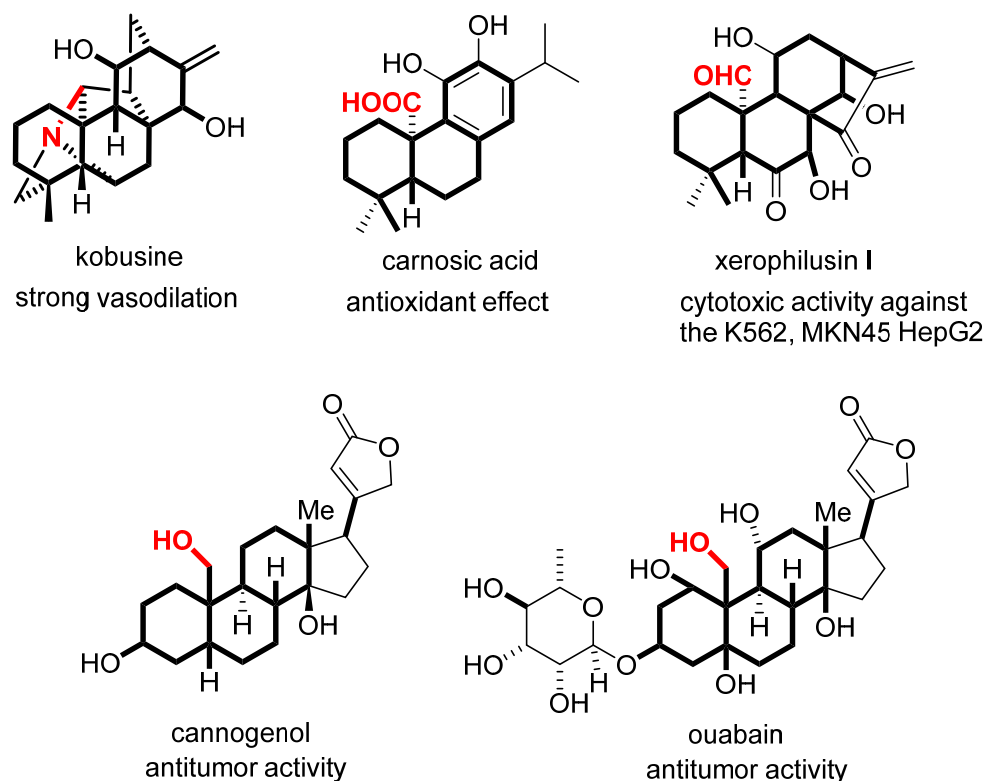
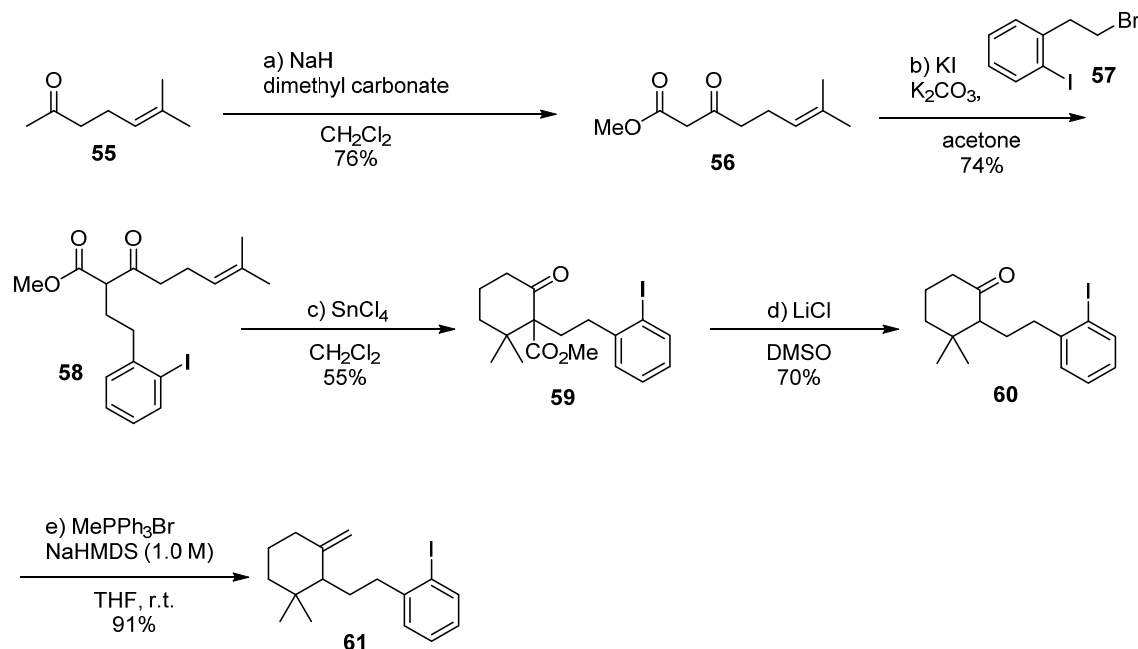


Figure 4. Structures of drug candidates.

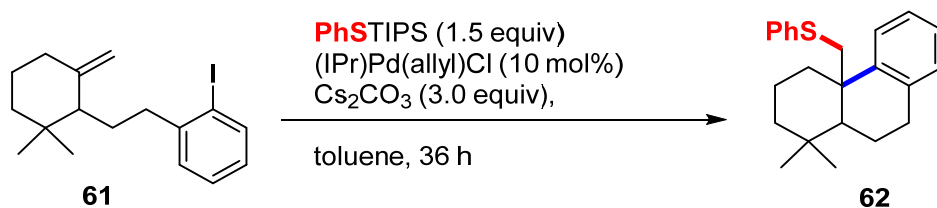
第2節 パラジウム触媒を用いたカルボチオレーション反応の適用

本検討を開始するにあたり、テルペン類合成を目指した炭素環形成に適した基質を合成する必要があった。また、縮環部位の立体選択性も考慮し、A環部位にジメチルを有する環化前駆体 **61** を反応基質として設定し合成することとした。市販されている化合物 **55** を炭酸ジメチルとのアルキル化によってメチルエステル **56** へと変換し、続く **57** とのアルキル化によりアリールエーゾド **58** へと誘導した。続いて四塩化スズを用いた環化反応により、ケトン **59** へと変換した。Krapcho 脱炭酸反応によりメチルエステルを除去し、メチルトリフェニルホスフィンブロミドとカリウムヘキサメチルジシラジドを用いた Wittig 反応により、**61** を得た(Scheme 29)。

Scheme 29. Synthesis of **61**



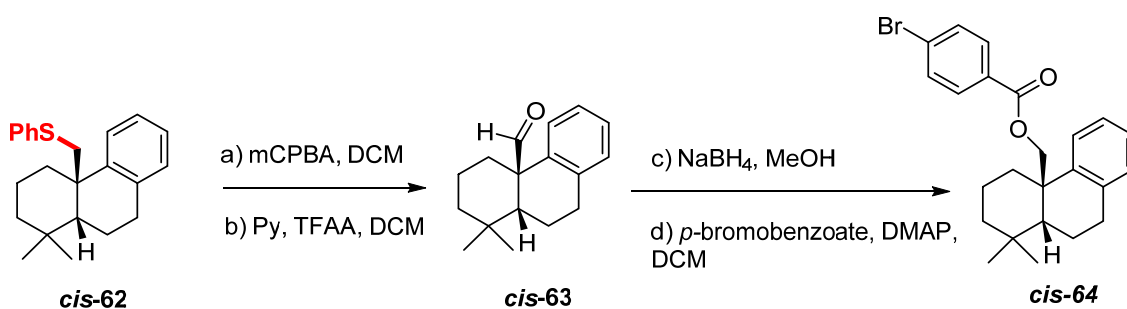
環化基質 **61** が得られたので第2章で見出したカルボチオレーション反応の最適条件で本反応を試みた。その結果、 50°C では反応が進行しなかったものの、 100°C に加熱することで収率29%ながらも生成物を得ることに成功した。さらに添加剤としBSAを用いたところ、生成物が収率53%(シス/トランス = 1/1)で見出された(Table 13)。

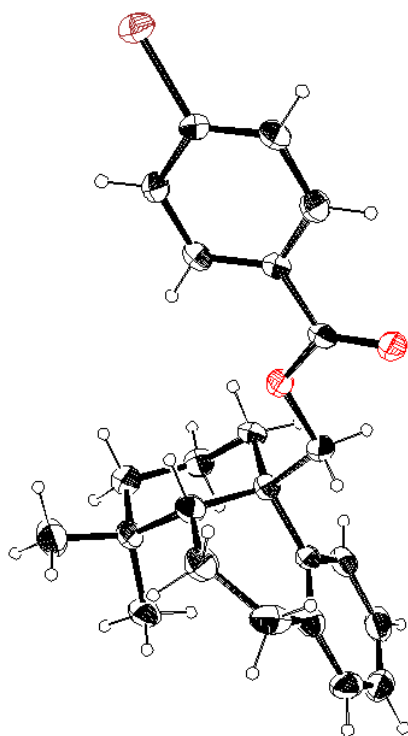
Table 13. Palladium-Catalyzed Carbothiolation

Entry	Base	BSA (equiv)	temp (°C)	62 (%) ^a	cis / trans
1	K ₃ PO ₄	-	50	No Reaction	-
2	Cs ₂ CO ₃	-	50	No Reaction	-
3	Cs ₂ CO ₃	-	100	29	- ^b
4	Cs ₂ CO ₃	2.0	100	53	1 / 1

^aIsolated yield. ^bFormation of trans was not observed.

縮環部位の相対立体配置を確認するため、得られた四級炭素の α 位にスルフィド結合を有する環化体のシス体のみを単離し、プメラー転位によりアルデヒドへと誘導した。続く還元反応、パラブロモベンゾイル化により結晶性誘導体へと変換した(Scheme 30)。単結晶 X 線結晶構造解析の結果、*cis* の相対立体配置を有する環化体であることを確認した(Figure 5)。

Scheme 30. Synthesis of *cis*-64



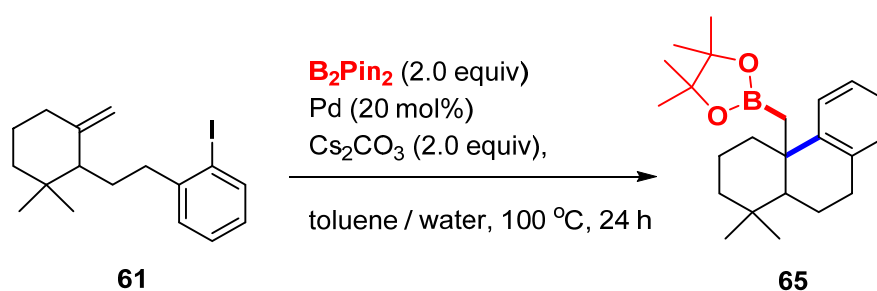
cis-64

Figure 5. X-ray crystal structure of *cis*-64.

第 3 節 パラジウム触媒を用いたカルボボリレーション/カルボヨードーション反応の適用

次に、本連続反応をトリイソプロピルシリルチオエーテル以外の求核剤を用いて検討を実施した。ビスピナコラートジボロンを求核剤とし、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)を用いた場合に収率 91% (シス/トランス = 1/8) で四級炭素の α 位にホウ素が結合した環化体 **65** が得られた (Table 14)。

Table 14. Palladium-Catalyzed Carboborylation

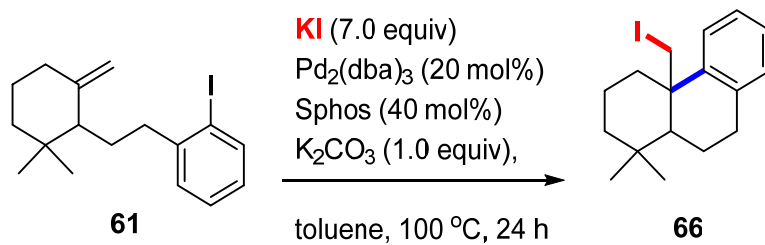


Entry	Pd	65 (%) ^a	cis / trans
1	(IPr)Pd(allyl)Cl	58	1 / 5
2	Pd(PPh ₃) ₄	91	1 / 8

^aIsolated yield.

また、ヨウ化カリウムを求核剤とし、ジベンジリデンアセトンパラジウム(0)を用いた場合に収率 52% (シス/トランス = 1/7) で四級炭素の α 位にヨウ素が結合した環化体 **66** が得られた (Table 15)。

Table 15. Palladium-Catalyzed Carboiodation



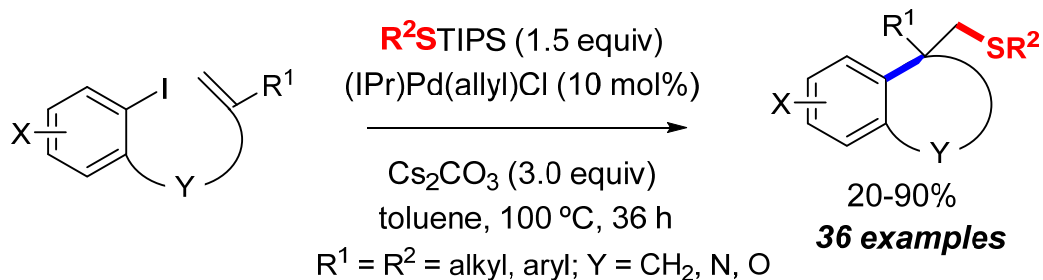
Entry	Pd	Pd	66 (%) ^a	<i>cis</i> / <i>trans</i>
1	(IPr)Pd(allyl)Cl	-	trace	-
2	Pd ₂ (dba) ₃	Sphos	52	1 / 7

^aIsolated yield.

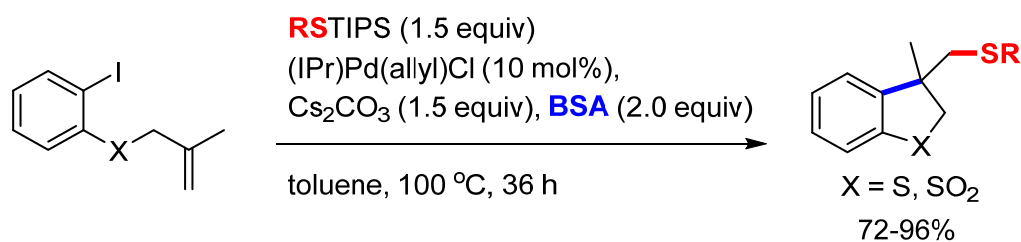
第7章 総括

本論文を以下のように総括する。

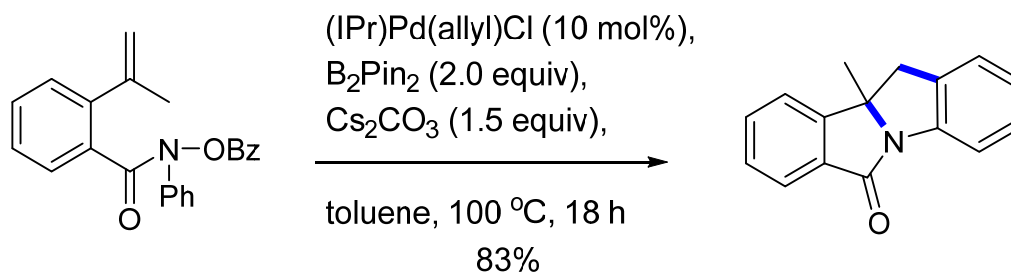
1. トリイソプロピルシリルチオエーテルとパラジウム触媒を用いたカルボチオレーション反応の開発に成功した。



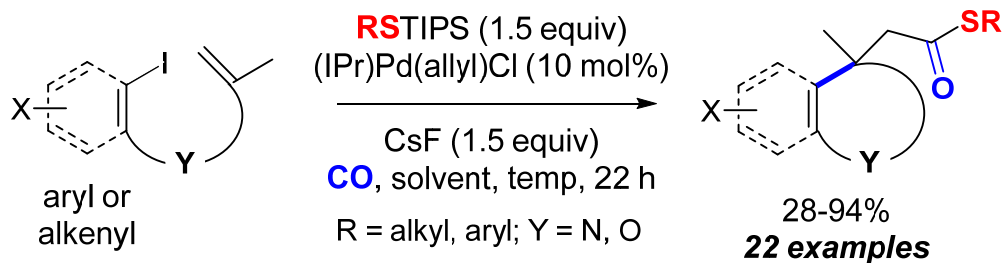
2. BSA を添加剤として加えることでパラジウム触媒を用いたカルボチオレーション反応のジヒドロベンゾチオフエン誘導体合成への適用に成功した。



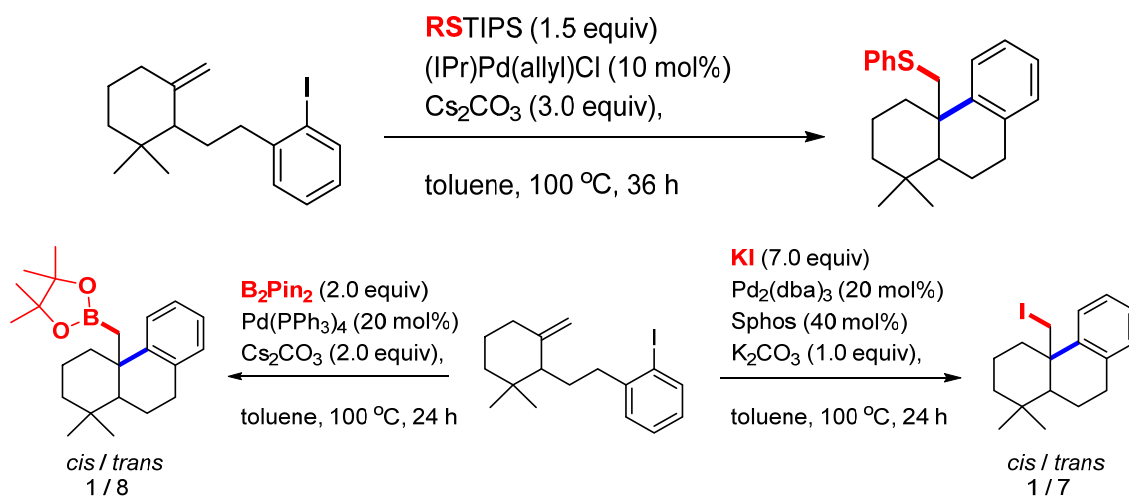
3. ヒドロキサム酸誘導体からアザヘック反応を起点とした四環式骨格の構築に成功した。



4. トリイソプロピルシリルチオエーテルとパラジウム触媒を用いたチオカルボニレーション反応の開発に成功した。



5. パラジウム触媒を用いた連続反応をテルペン類の立体選択的骨格構築へ適用することに成功した。



第 8 章 実験項

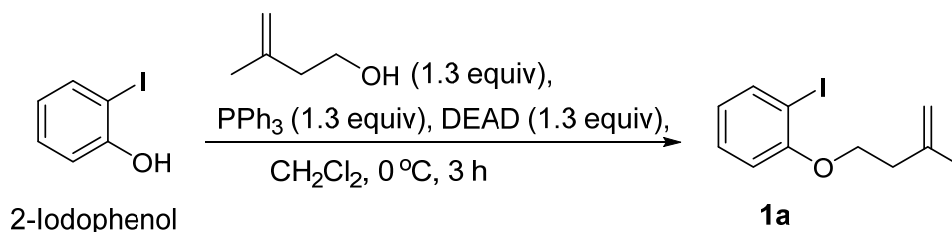
General Information.

^1H NMR, ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-ECX500 spectrometer and a JEOL JNM-ECZR500 spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm with the residual solvent resonance as internal standard (CDCl_3 ^1H , = 7.26 ppm, ^{13}C , = 77.16 ppm, CD_2Cl_2 ^1H , = 5.32 ppm, ^{13}C , = 53.84 ppm, CD_3OD ^1H , = 3.31 ppm, ^{13}C , = 49.00 ppm). The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. Mass spectral analyses were provided at the Materials Characterization Central Laboratory, Waseda University. X-ray crystallographic analysis was performed with Rigaku R-Axis RAPID-F. All the reactions were carried out under argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. All the reactions were monitored by TLC carried out on 0.25 mm E. Merck silica gel plates (60F-254) using UV light as visualizing agent, and phosphomolybdic acid and heat as developing agents. Kanto Chemical Silica Gel 60N (spherical, neutral, 62-210 μm or 40-50 μm partial size) was used for flash silica gel column chromatography. Preparative TLC (PTLC) separations were carried out on 0.3 mm E. Merck silica gel plates (60F-254). TLC R_f value of the purified compounds are included in this section.

Materials

THF, Et_2O were distilled from sodium/ benzophenone ketyl, and methylene chloride, CH_3CN , and hexane from calcium hydride. DMF was distilled from CaH_2 under reduced pressure. Toluene was distilled from sodium. All the reagents were purchased from Aldrich, TCI, Merck, or Kanto Chemical Co. Ltd.

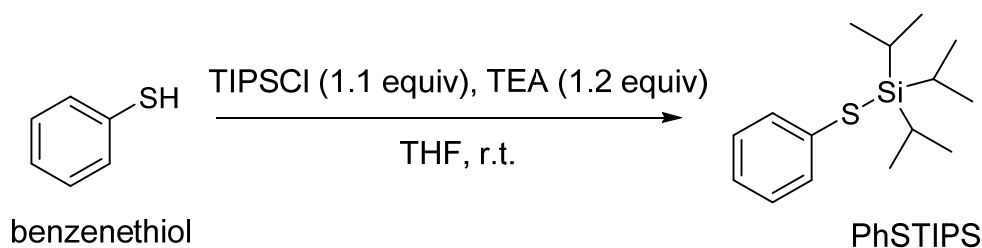
Preparation of Compound 1a



A 300 mL round bottom flask was charged with 2-iodophenol (1.9 g 8.72 mmol, 1.0 equiv), 2-methylbut-3-en-1-ol (973 mg, 11.3 mmol, 1.3 equiv), triphenylphosphine (2.97 g, 11.3 mmol, 1.3 equiv), and anhydrous CH_2Cl_2 (80 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C under argon atmosphere, then DEAD (2.2 M solution in toluene, 11.3 mmol, 1.3 equiv) was added to the reaction mixture. After 3 hours, to the reaction mixture were added Et_2O (100 mL) and brine (100 mL), and the separated organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane / ethyl acetate = 30/1) to afford **1a** (2.43 g, 97%) as a colorless oil. ^[1] $R_f = 0.7$ (hexane/ethyl acetate = 4/1).

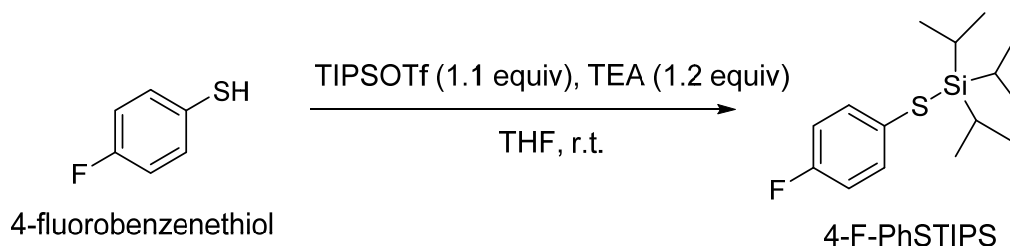
Preparation of Silyl thioether

Procedure-A



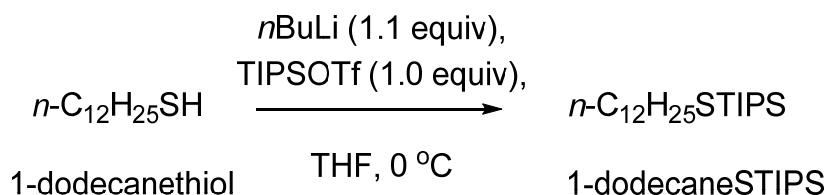
A 100 mL round bottom flask was charged with benzenethiol (3.9 g, 35.6 mmol, 1.0 equiv), TIPSCl (8.3 ml, 39.2 mmol, 1.1 equiv), Et_3N (6.0 ml, 43 mmol, 1.2 equiv), and anhydrous THF (36 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere. After 22 hours, the slurry was filtered and the filtrate was washed with 10% KOH (20 mL). The aqueous layer was extracted with hexane (10 mL \times 3) and the combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by activated alumina column (hexane) to afford PhSTIPS (9.4 g, 99%) as a colorless oil ^[2].

Procedure-B



A 30 mL round bottom flask was charged with 4-fluorobenzenethiol (500 mg, 3.90 mmol, 1.0 equiv), Et₃N (1.15 ml, 4.29 mmol, 1.2 equiv), and anhydrous THF (7.8 ml) at room temperature. To the reaction mixture was added TIPSOTf (1.15 ml, 4.29 mmol, 1.1 equiv) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere. After one hour, 10% KOH (5 mL) was added to reaction mixture. The aqueous layer was extracted with hexane (3 mL×3) and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane) to afford 4-F-PhSTIPS (752.8 mg, 68%) as a white solid. mp 39.9-42.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.46 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 1.17-1.28 (m, 3H), 1.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (d, *J* = 246.3 Hz), 161.3, 137.1 (d, *J* = 7.2 Hz), 126.6 (d, *J* = 2.4 Hz), 115.8 (d, *J* = 21.7 Hz), 18.5, 13.1; HRMS (DART) [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₂₆FSSi: 285.1503, found: 285.1497.

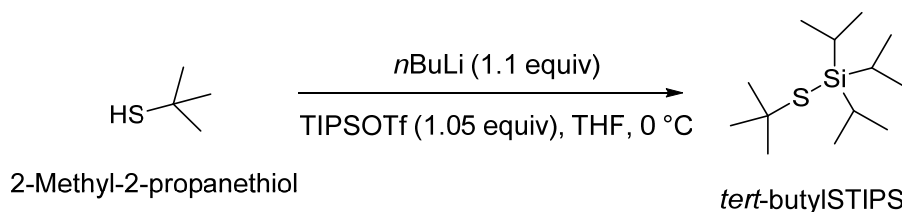
Procedure-C



A 30 mL flask was charged with 1-dodecanethiol (250 mg, 1.24 mmol, 1.0 equiv), anhydrous THF (2.5 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere. To the reaction mixture was added *n*-butyllithium (2.67 M solution in hexanes, 0.51 ml, 1.36 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. After one hour, TIPSOTf (380 mg, 1.24 mmol, 1.0 equiv) was added to the reaction mixture and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. 10% KOH (2 mL) was added to reaction mixture and the aqueous layer was extracted with hexane (1 mL×3) and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane) to afford 1-dodecaneSTIPS (426.3 mg, 96%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.57-1.63 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 1.20-1.33 (m, 21H), 1.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H), 0.88 (t, *J* =

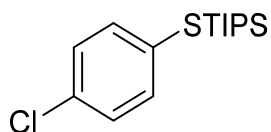
6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 33.3, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.4, 29.0, 26.1, 22.8, 18.7, 18.7, 14.3, 12.9; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{47}\text{SSi}$ 359.3162, found: 359.3156.

Procedure-D



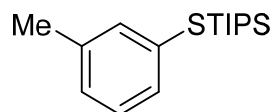
A 30 mL flask was charged with 2-methyl-2-propanethiol (249 mg, 2.76 mmol, 1.0 equiv), anhydrous THF (9.2 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere. To the reaction mixture was added *n*-butyllithium (2.69 M solution in hexanes, 1.13 mL, 3.03 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. After one hour, TIPSOTf (779 μL , 2.90 mmol, 1.05 equiv) was added to the reaction mixture and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. 10% KOH (2mL) was added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with hexane (5 mL \times 3). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane) to afford title compound (569.8 mg, 84%) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.24-1.31 (m, 3H), 1.15 (d, $J = 6.80$ Hz, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 44.7, 35.9, 19.2, 14.0; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{SSi}$: 247.1916, found: 247.1910.

4-chlorophenylthiotriisopropylsilane



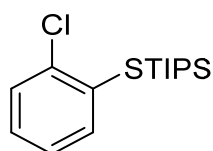
Procedure-A: Purification by activated alumina column (hexane) afforded title compound (943.9 mg, 91%) as a white solid; mp 27.8-28.6 °C ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.18-1.28 (m, 3H), 1.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 136.7, 133.1, 130.4, 128.8, 18.6, 13.2; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{ClSSi}$: 301.1208, found: 301.1202.

triisopropyl(m-tolylthio)silane



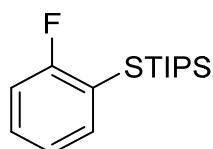
Procedure-A: Purification by activated alumina column (hexane) afforded title compound (1.14 g, 80%) as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.20-1.30 (m, 3H), 1.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 136.3, 132.5, 131.2, 128.5, 127.6, 21.4, 18.6, 13.2; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{SSi}$: 281.1754, found: 281.1748.

2-chlorophenylthiotriisopropylsilane



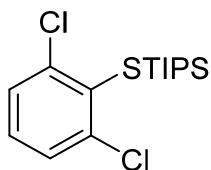
Procedure-A: Purification by activated alumina column (hexane) afforded title compound (1.41 g, 69%) as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 1.26-1.36 (m, 3H), 1.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 139.1, 137.3, 131.7, 130.2, 128.1, 126.7, 18.5, 13.5; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{ClSi}$: 301.1208, found: 301.1206.

2-fluorophenylthiotriisopropylsilane



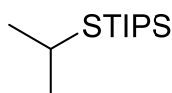
Procedure-A: Purification by activated alumina column (hexane) afforded title compound (1.13 g, 49%) as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 1.19-1.31 (m, 3H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163.6 (d, $J = 245.1$ Hz), 138.0, 129.0 (d, $J = 8.5$ Hz), 124.2 (d, $J = 4.8$ Hz), 118.8 (d, $J = 19.3$ Hz), 116.0 (d, $J = 24.1$ Hz), 18.7, 13.2; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{FSSi}$: 285.1503, found: 285.1496.

2,6-dichlorophenylthiotriisopropylsilane



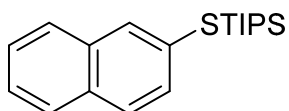
Procedure-A : Purification by flash silica gel column chromatography (2.5 % Et₃N in hexane) afforded title compound (263 mg, 28%) as a colorless oil: $R_f = 0.61$ (2.5 % Et₃N in hexane); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 1.33-1.41 (m, 3H), 1.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 141.0, 131.6, 128.4, 18.5, 17.8, 14.0; HRMS (DART) [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₂₅Cl₂SSi: 335.0818, found: 335.0811.

triisopropyl(isopropylthio)silane



Procedure-C: Purification by flash silica gel column chromatography (hexane) afforded title compound (410 mg, 60%) as a colorless oil: $R_f = 0.49$ (hexane); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.07-3.17 (m, 1H), 1.35-1.37 (m, 6H), 1.21-1.29 (m, 3H), 1.11-1.13 (m, 18H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 31.5, 28.6, 18.8, 13.2; HRMS (DART) [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₂₉SSi: 233.1754, found: 233.1751.

triisopropyl(naphthalen-2-ylthio)silane



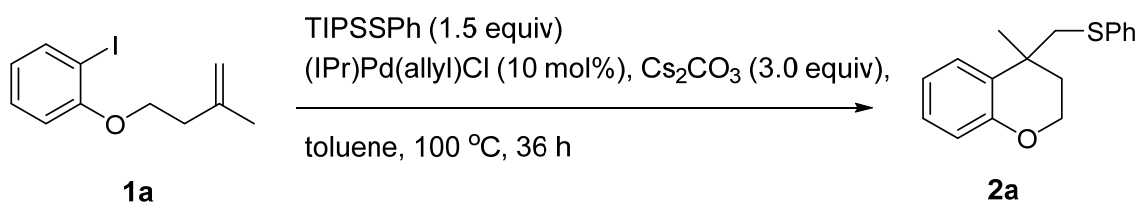
Procedure-D: Purified by flash silica gel column chromatography (hexane with 3% Et₃N) to afford title compound (594.9 mg, 72%) as a white solid: mp 89.1-90.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 3H), 1.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 18 H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 134.4, 133.8, 133.1, 132.2, 129.2, 128.0, 127.8, 127.3, 126.4, 126.0, 18.7, 13.3; HRMS (DART) [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₂₉SSi: 317.1759, found: 317.1753.

((2,3,3,4,4,5-hexamethylhexan-2-yl)thio)triisopropylsilane



Procedure-D: Purification by activated alumina column (hexane) afforded title compound (610.5 mg, 88%) as a colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.93 (m, 15H), 1.14 (d, $J = 6.80$ Hz, 18H), 0.77-1.05 (m, 13H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 29.6, 27.6, 22.9, 19.3, 18.2, 14.7, 14.4, 14.3, 14.2, 9.2; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{47}\text{SSi}$: 359.3162, found: 359.3159.

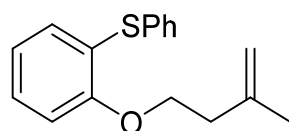
Typical Procedure of Palladium- Catalyzed Carbothiolation



A 50 mL flask was charged with **1a** (344 mg, 1.19 mmol, 1.0 equiv), Cs_2CO_3 (1.17 g, 3.58 mmol, 3.0 equiv), $(\text{IPr})\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}$ (68.2 mg, 0.119 mmol, 0.1 equiv), TIPSSPh (477 mg, 1.79 mmol, 1.5 equiv), and anhydrous toluene (24 ml, 0.05 mol/L). The reaction mixture was well degassed then stirred at 100 °C under argon atmosphere. After 36 hours, to the reaction mixture was added water (20 mL) at room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL \times 3). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane / DCM = 40/1) to afford **2a** (295.1 mg, 91%) as a colorless oil: $R_f = 0.46$ (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 154.6, 138.1, 129.8, 129.7, 129.3, 128.1, 127.4, 126.3, 120.8, 117.4, 63.1, 47.4, 35.4, 34.0, 28.6; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{OS}$: 271.1145, found: 271.1151.

Characterization of the Title Products

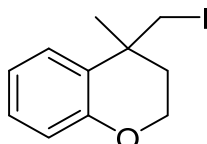
2-(3-methylbut-3-en-1-yloxy)phenyl phenyl sulfone (**1b**)



Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **1b** (18.1 mg, 56 %) as a colorless oil: $R_f = 0.66$ (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.37 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.21 (ddd, $J = 8.2, 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.86 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H),

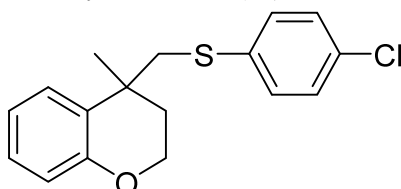
4.80 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.7, 142.3, 134.8, 131.8, 131.5, 129.2, 128.2, 127.2, 125.0, 121.3, 112.3, 112.1, 67.7, 37.2, 23.0; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ONS}$: 288.1417, found: 288.1411.

4-iodomethyl-4-methylchromane (2b)



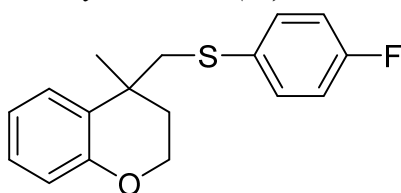
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2b** (17 mg, 82 %) as a colorless oil: $R_f = 0.63$ (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.23 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 154.6, 128.5, 127.3, 126.9, 120.9, 117.5, 63.0, 35.6, 34.1, 28.5, 22.6 HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ONI}$: 306.0349, found: 306.0344.

4-(4-chlorophenylthiomethyl)-4-methylchromane (2c)



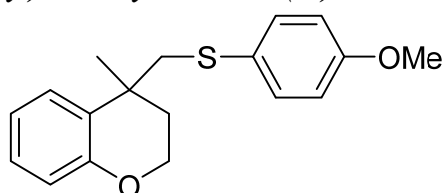
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2c** (12.2 mg, 78%) as a colorless oil: $R_f = 0.55$ (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.22-7.28 (m, 5H), 7.09 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 154.6, 136.8, 132.2, 131.2, 129.4, 129.3, 128.1, 127.4, 120.8, 117.4, 63.1, 47.7, 35.5, 34.1, 28.6; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ONClS}$: 322.1027, found: 322.1021.

4-(4-fluorophenylthiomethyl)-4-methylchromane (2d)



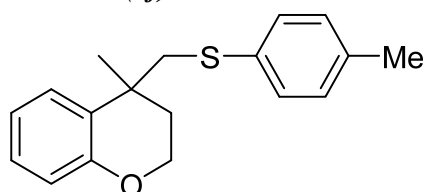
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2d** (20.3 mg, 74% (82 h)) as a colorless oil: R_f = 0.50 (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.35 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz 1H), 4.04-4.14 (m, 2H), 3.35 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 1.73-1.78 (m, 1H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 163.1 (d, J = 244.4 Hz), 155.6, 134.3 (d, J = 3.6 Hz), 133.6 (d, J = 8.3 Hz), 130.3, 128.4 (d, J = 38.2 Hz), 128.3, 121.5, 118.0, 116.8 (d, J = 22.7 Hz), 63.6, 49.2, 36.4, 34.9, 28.9; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ONFS}$: 306.1322, found: 306.1317.

4-(4-methoxyphenylthiomethyl)-4-methylchromane (2e)



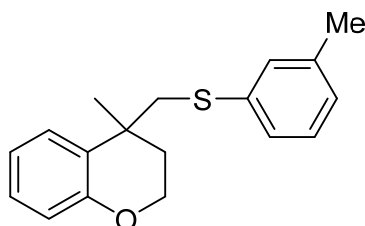
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2e** (32.6 mg, 96%) as a colorless oil: R_f = 0.55 (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.4 Hz 1H), 6.79-6.82 (m, 3H), 4.10-4.15 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 154.1, 133.2, 129.5, 127.9, 127.8, 127.0, 120.1, 117.2, 114.7, 62.8, 55.4, 49.6, 35.3, 33.5, 28.0; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NS}$: 318.1522, found: 318.1516.

4-methyl-4-p-tolylthiomethylchromane (2f)



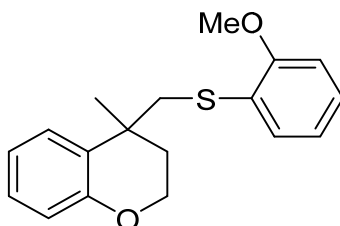
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2f** (20.2 mg, 79%) as a colorless oil: R_f = 0.54 (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.26 (m, 3H), 7.06-7.11 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 3.31 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.29 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 136.4, 134.0, 130.5, 129.9, 129.5, 127.9, 127.1, 120.6, 117.3 62.9, 48.2, 35.3, 33.6, 28.1, 21.1; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ONS}$: 302.1573, found: 302.1569.

4-methyl-4-m-tolylthiomethylchromane (2g)



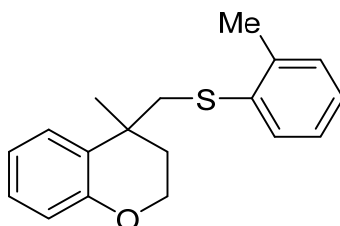
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2g** (30.1 mg, 81%) as a colorless oil: $R_f = 0.51$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.26 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 7.10 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 3.34 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.29 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.44 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 138.8, 137.3, 130.3, 129.5, 128.9, 127.9, 127.1, 127.1, 126.7, 120.7, 117.3, 62.9, 47.3, 35.2, 33.6, 28.2, 21.5 ; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ONS}$: 302.1573, found: 302.1566.

4-(2-methoxyphenylthiomethyl)-4-methylchromane (2h)



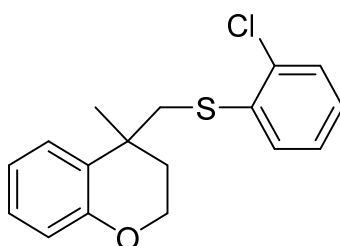
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2h** (16.4 mg, 74%) as a colorless oil: $R_f = 0.41$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.30 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz 1H), 6.79-6.90 (m, 4H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.28 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.36 (m, 1H), 1.83-1.88 (m, 1H), 1.47 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 154.1, 130.5, 129.8, 127.9, 127.6, 127.1, 125.2, 121.2, 120.6, 117.3, 110.7, 62.9, 56.0, 45.4, 34.9, 33.6, 28.0; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NS}$: 318.1522, found: 318.1515.

4-methyl-4-o-tolylthiomethylchromane (2i)



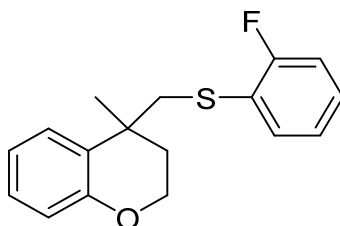
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2i** (15.2 mg, 86%) as a colorless oil: $R_f = 0.52$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 4H), 6.88 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.13-4.21 (m, 2H), 3.30 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 1.48 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 138.2, 136.7, 130.2, 129.4, 129.2, 127.9, 127.0, 126.6, 126.1, 120.6, 117.3, 62.8, 46.8, 35.0, 33.7, 28.2, 20.7; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ONS}$: 302.1573, found: 302.1569.

4-(2-chlorophenylthiomethyl)-4-methylchromane (2j)



Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2j** (76.2 mg, 82%) as a colorless oil: $R_f = 0.53$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.14-4.21 (m, 2H), 3.31 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.30-2.35 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.49 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 136.4, 134.5, 129.9, 129.8, 129.2, 128.0, 127.2, 127.0, 127.0, 120.7, 117.4, 62.8, 46.1, 34.9, 33.7, 28.1; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ONClS}$: 322.1027, found: 322.1022.

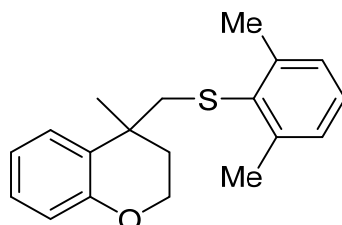
4-(2-fluorophenylthiomethyl)-4-methylchromane (2k)



Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2k** (21.7 mg, 93%) as a colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.36-7.39 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 3H), 6.84 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 3.34 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.43 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 161.7 (d, $J = 245.6$ Hz), 154.1, 132.8, 129.1,

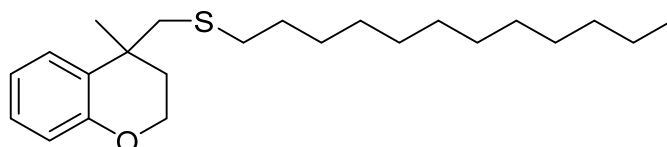
128.7 (d, $J=7.2$ Hz), 127.9, 127.0, 124.6 (d, $J=3.6$ Hz), 120.6, 117.3, 115.9, 115.7, 62.8, 46.8, 35.1, 33.5, 28.0; HRMS (DART) $[M+Na]^+$ calculated for $C_{17}H_{17}FOS$: 311.0876, found: 311.0873.

4-(2,6-dimethylphenylthiomethyl)-4-methylchromane (2l)



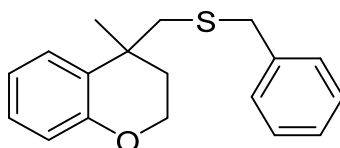
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2l** (15.1 mg, 48% (82 h)) as a colorless oil: $R_f = 0.50$ (hexane/DCM = 1/1); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 4H), 6.78-6.85 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34-2.39 (m, 1H), 1.82-1.87 (m, 1H), 1.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.1, 142.8, 134.5, 129.4, 128.2, 128.1, 127.8, 126.9, 120.5, 117.2, 62.9, 48.4, 35.0, 33.6, 28.2, 22.1; HRMS (DART) $[M+NH_4]^+$ calculated for $C_{19}H_{26}ONS$: 316.1730, found: 316.1741.

4-dodecylthiomethyl-4-methylchromane (2n)



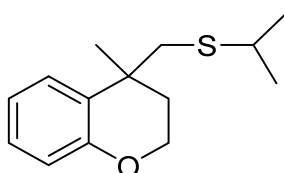
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2n** (32.7 mg, 63%) as a colorless oil: $R_f = 0.61$ (hexane/DCM = 1/1); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.26 (m, 1H), 7.09 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 7.9, 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.13-4.22 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.19-2.24 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.25-1.34 (m, 18H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0, 129.8, 127.7, 127.0, 120.5, 117.2, 62.9, 45.7, 34.79, 34.3, 32.0, 33.7, 32.0, 30.0, 29.7, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 28.9, 28.1, 22.8, 14.2; HRMS (DART) $[M+NH_4]^+$ calculated for $C_{23}H_{42}ONS$: 380.2982, found: 380.2975.

4-benzylthiomethyl-4-methylchromane (2o)



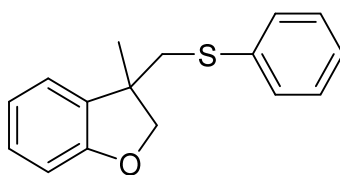
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2o** (21.4 mg, 75%) as a colorless oil: $R_f = 0.38$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.32 (m, 5H), 7.19 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 7.9, 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.36 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 138.4, 129.5, 129.0, 128.6, 127.7, 127.2, 127.1, 120.5, 117.2, 62.7, 44.2, 37.9, 34.6, 33.7, 28.1; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ONS}$: 302.1573, found: 302.1569.

4-isopropylthiomethyl-4-methylchromane (2p)



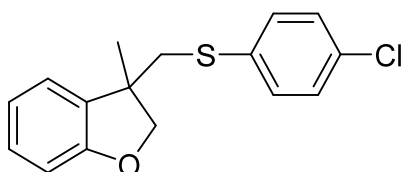
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **2p** (6.4 mg, 20% (82 h)) as a colorless oil: $R_f = 0.51$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.27 (m, 1H), 7.10 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.89 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.14-4.22 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.77-2.85 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 1H), 1.77-1.83 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.24-1.26 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 129.9, 127.7, 127.0, 120.5, 117.2, 62.9, 43.6, 36.5, 34.5, 33.6, 28.1, 23.7, 23.7; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{OS}$: 237.1308, found: 237.1304.

3-phenylthiomethyl-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4a)



Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4a** (16.3 mg, 83%) as a colorless oil: $R_f = 0.49$ (hexane/DCM = 1/1).^[3]

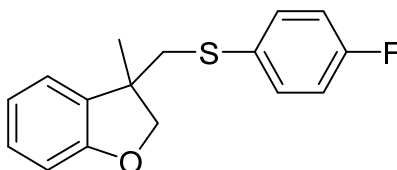
3-(4-chlorophenylthiomethyl)-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4b)



Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4b** (30.2

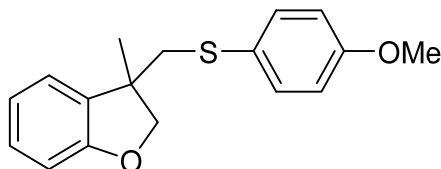
mg, 90%) as a colorless oil: $R_f = 0.60$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.12-7.21 (m, 6H), 6.87 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.16-3.22 (m, 2H), 1.47 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 137.4, 135.4, 134.1, 132.8, 131.0, 130.8, 124.9, 122.6, 111.9, 83.5, 48.5, 47.3, 26.3; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{OClS}$: 291.0605, found: 291.0598.

3-(4-fluorophenylthiomethyl)-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4c)



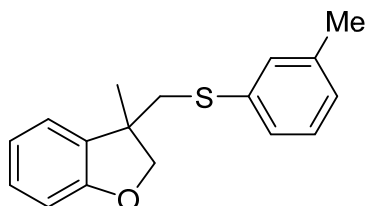
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4c** (14.6 mg, 72%) as a colorless oil: $R_f = 0.38$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.30 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 1.45 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 161.9 (d, $J = 246.8$ Hz), 159.5, 133.7, 132.6 (d, $J = 8.3$ Hz), 131.9 (d, $J = 2.4$ Hz), 128.9, 123.1, 120.7, 116.1 (d, $J = 22.7$ Hz), 110.0, 81.6, 46.8, 46.7, 24.5; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ONFS}$: 292.1166, found: 292.1163.

3-(4-methoxyphenylthiomethyl)-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4d)



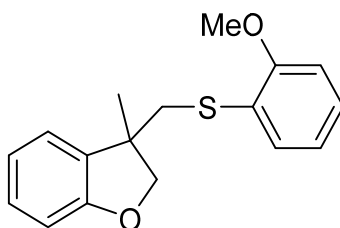
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4d** (30.7 mg, 98%) as a colorless oil: $R_f = 0.55$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.32 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.79-6.81 (m, 3H), 4.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 2H), 1.45 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 159.0, 134.1, 133.3, 128.7, 127.3, 123.0, 120.7, 114.7, 110.0, 81.7, 55.4, 47.4, 46.9, 24.6; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}$: 287.1100, found: 287.1097.

3-methyl-3-m-tolylthiomethyl-2,3-dihydrobenzofuran (4e)



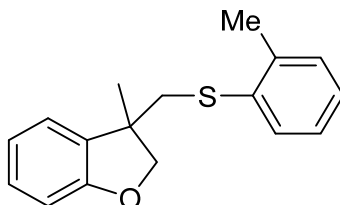
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4e** (33.2 mg, 85%) as a colorless oil: $R_f = 0.59$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.11-7.18 (m, 5H), 6.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 138.8, 136.8, 134.0, 130.3, 128.9, 128.8, 127.2, 126.7, 123.1, 120.7, 110.4, 81.8, 46.7, 45.2, 24.5, 21.4; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ONS}$: 288.1417, found: 288.1413.

3-(2-methoxyphenylthiomethyl)-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4f)



Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4f** (34.3 mg, 85%) as a colorless oil: $R_f = 0.46$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.27 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 6.79-6.89 (m, 4H), 4.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 157.7, 134.3, 130.5, 128.7, 127.8, 124.6, 123.0, 121.1, 120.7, 110.7, 110.0, 81.8, 55.9, 46.5, 43.4, 24.6; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NS}$: 304.1366, found: 304.1361.

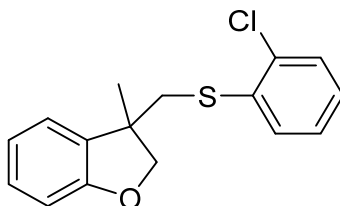
3-methyl-3-o-tolylthiomethyl-2,3-dihydrobenzofuran (4g)



Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4g** (25.6 mg, 85%) as a colorless oil: $R_f = 0.68$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.27 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 5H), 6.88 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.60 (d,

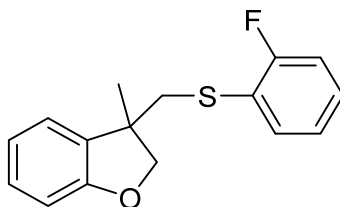
$J = 9.1$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 138.1, 136.2, 134.0, 130.2, 129.1, 128.8, 126.6, 126.2, 123.0, 120.7, 110.1, 81.7, 46.5, 44.6, 24.6, 20.6; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{OS}$: 271.1151, found: 271.1149.

3-(2-chlorophenylthiomethyl)-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4h)



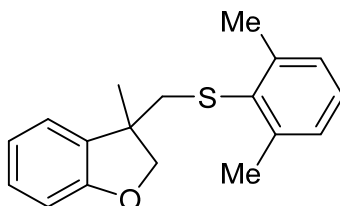
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4h** (67.0 mg, 77%) as a colorless oil: $R_f = 0.45$ (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 4H), 6.88 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 135.9, 134.4, 133.8, 129.9, 129.8, 128.9, 127.2, 127.2, 123.1, 120.8, 110.1, 81.7, 46.4, 43.9, 24.4; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ONaS}$: 313.0424, found: 313.0420.

3-(2-fluorophenylthiomethyl)-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4i)



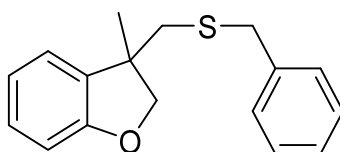
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4i** (11.7 mg, 99%) as a colorless oil: $R_f = 0.58$ (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 6.85 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.17-3.22 (m, 2H), 1.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.66 (d, $J = 245.6$ Hz), 159.6, 133.7, 132.7, 128.9 (d, $J = 3.6$ Hz), 128.8, 124.6 (d, $J = 3.6$ Hz), 123.7 (d, $J = 16.7$ Hz), 123.1, 120.8, 115.9 (d, $J = 22.7$ Hz), 110.1, 81.7, 46.7, 44.7, 24.5; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ONFS}$: 292.1166, found: 292.1161.

3-(2,6-dimethylphenylthiomethyl)-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4j)



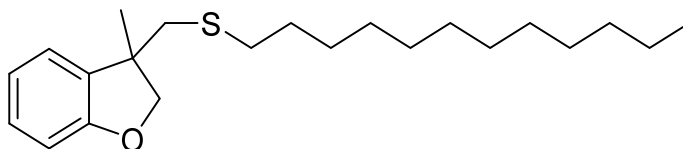
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4j** (10.6 mg, 67%) as a colorless oil: $R_f = 0.60$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05-7.15 (m, 5H), 6.86 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.50 (s, 6H), 1.49 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 142.7, 142.7, 134.2, 134.1, 128.7, 128.3, 122.9, 120.7, 110.0, 81.7, 46.6, 46.1, 24.7, 22.0; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{OS}$: 285.1308, found: 285.1303.

3-benzylthiomethyl-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4k)



Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4k** (16.2 mg, 45%) as a colorless oil: $R_f = 0.58$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.30 (m, 5H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.88 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.73 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.39 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 138.2, 134.0, 129.0, 128.7, 128.6, 127.2, 123.2, 120.6, 110.0, 82.1, 46.3, 42.4, 37.9, 24.6; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ONS}$: 288.1417, found: 288.1411.

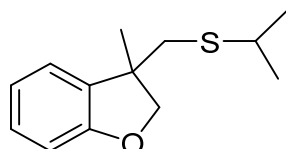
3-dodecylthiomethyl-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4l)



Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4l** (16.8 mg, 55%) as a colorless oil: $R_f = 0.59$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.17 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 7.9$ Hz,

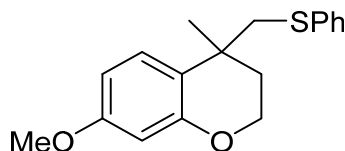
2H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.25-1.31 (m, 18H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 134.3, 128.7, 123.0, 120.6, 109.9, 82.0, 46.5, 43.6, 34.2, 32.0, 29.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 28.9, 24.5, 22.8, 14.2; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{ONS}$: 366.2825, found: 366.2819.

3-isobutylthiomethyl-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (4m)



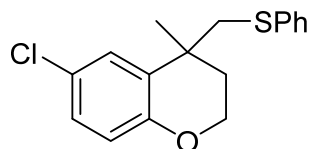
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **4m** (6.6 mg, 23% (82 h)) as a colorless oil: $R_f = 0.60$ (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.17 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.73-2.84 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 134.4, 128.7, 123.0, 120.6, 109.9, 82.0, 46.2, 41.6, 36.6, 24.5, 23.6, 23.6; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OS}$: 223.1351, found: 223.1148.

7-methoxy-4-methyl-4-phenylthiomethylchromane (5)



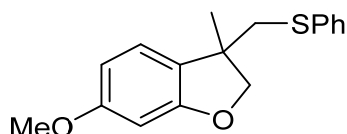
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **5** (17.6 mg, 89%) as a colorless oil: $R_f = 0.58$ (hexane/DCM = 1/1); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.33 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 6.42 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.03-4.13 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.33 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 160.6, 156.4, 139.1, 130.1, 129.9, 128.9, 126.7, 122.7, 108.5, 102.6, 63.9, 55.6, 48.1, 35.8, 34.9, 28.7; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{S}$: 301.1257, found: 301.1256.

6-chloro-4-methyl-4-phenylthiomethylchromane (6)



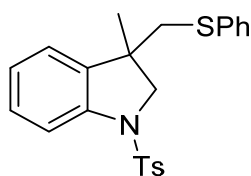
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **6** (17.3 mg, 87%) as a colorless oil: $R_f = 0.51$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.06-4.17 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.40 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ 154.4, 138.7, 132.1, 131.0, 130.0, 128.6, 128.2, 127.3, 126.2, 119.6, 63.8, 47.8, 36.7, 34.5, 28.9; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ONCIS}$: 322.1027, found: 322.1021.

6-methoxy-3-methyl-3-phenylthiomethyl-2,3-dihydrobenzofuran (7)



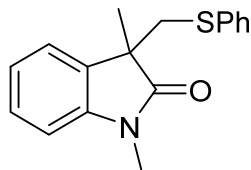
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **7** (17.0 mg, 89%) as a colorless oil: $R_f = 0.46$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.32 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 1.44 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 160.9, 160.8, 137.1, 129.6, 129.0, 126.2, 126.0, 123.2, 106.4, 96.6, 82.5, 55.6, 46.2, 45.4, 24.7; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}$: 287.1100, found: 287.1099.

3-methyl-3-phenylthiomethyl-1-tosylindoline (8)



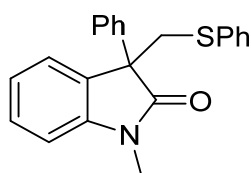
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ Et_2O = 20/1) afforded **8** (22.2 mg, 94%) as a colorless oil: $R_f = 0.33$ (hexane/ Et_2O = 2/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.68 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.13-7.18 (m, 5H), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 144.1, 141.2, 137.9, 136.8, 134.1, 129.8, 129.6, 129.0, 128.8, 127.4, 126.3, 123.9, 123.3, 114.9, 60.9, 45.2, 44.9, 25.2, 21.6; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NS}_2$: 410.1243, found: 410.1243.

1,3-dimethyl-3-phenylthiomethylindolin-2-one (9)



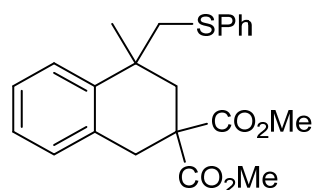
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) afforded **9** (18.5 mg, 99%) as a colorless oil: $R_f = 0.24$ (hexane/ethyl acetate = 4/1).^[4]

1-methyl-3-phenyl-3-phenylthiomethylindolin-2-one (10)



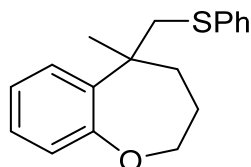
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) afforded **10** (13.5 mg, 74%) as a colorless oil: $R_f = 0.39$ (hexane/ethyl acetate = 4/1).^[5]

dimethyl 4-methyl-4-phenylthiomethyl-3,4-dihydronaphthalene-2,2(1H)-dicarboxylate (11)



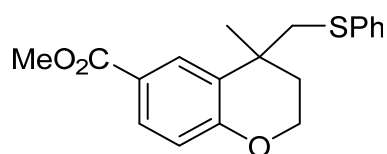
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) afforded **11** (14.6 mg, 68%) as a colorless oil: $R_f = 0.29$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.29 (m, 6H), 7.14-7.17 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.19-3.30 (m, 4H), 2.80 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 172.0, 140.6, 137.6, 133.6, 129.7, 129.1, 129.0, 127.0, 126.8, 126.3, 126.1, 52.9, 52.7, 52.6, 49.2, 39.1, 38.4, 35.6, 30.0; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{NS}$: 402.1734, found: 402.1727.

5-methyl-5-phenylthiomethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepine (12)



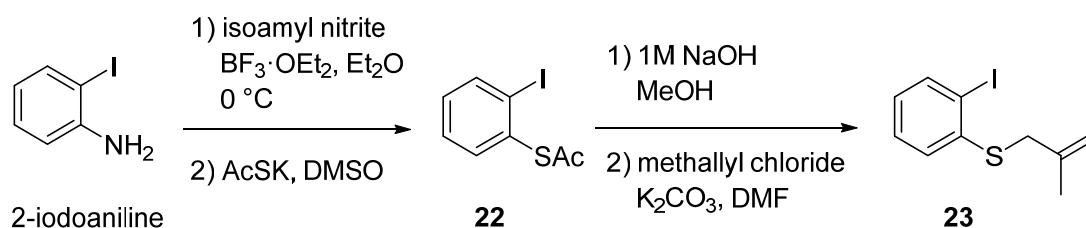
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **12** (7.8 mg, 44%) as a colorless oil: $R_f = 0.18$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.30 (m, 3H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.32 (dd, $J = 11.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.05-2.08 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.51 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 139.6, 137.9, 129.5, 128.9, 128.3, 127.7, 125.8, 124.0, 123.0, 73.1, 43.5, 42.5, 37.3, 27.8, 27.6; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ONS}$: 302.1573, found: 302.1569.

methyl 3-methyl-3-phenylthiomethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylate (13)



Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/DCM = 40/1) afforded **13** (32.1 mg, 79%) as a colorless oil: $R_f = 0.21$ (hexane/DCM = 1/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.33-7.34 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.15-4.23 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.27-3.36 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 2H), 1.46 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 158.3, 137.2, 130.2, 129.6, 129.4, 129.1, 126.4, 122.4, 117.4, 63.3, 52.0, 47.2, 35.3, 33.1, 28.1; HRMS (DART) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$: 329.1203, found: 329.1206.

Preparation of Compound 23

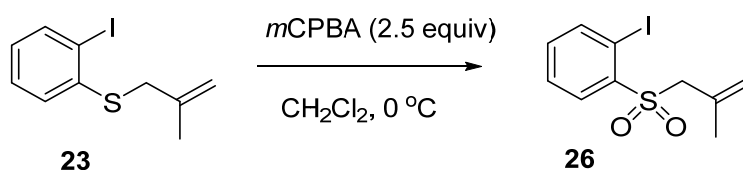


A 50 mL round bottom flask was charged with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.3 mL, 18.2 mmol, 4.0 equiv) and cooled to -20 °C under argon atmosphere. To the reaction flask was added a solution of the 2-iodoaniline (1 g, 4.57 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (5 mL) dropwise with stirring over 5 min, followed by addition of a solution of isoamyl nitrite (1.87 g, 16 mmol, 3.5 equiv) in dry Et_2O (5 mL) over 0.5 h. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 10 min after the end of addition and was warmed up to 5 °C. To the mixture was added 1.5 mL cold dry Et_2O and the resultant mixture was cooled at 0 °C for 15 min. The precipitated solid was collected by filtration,

washed with chilled dry Et₂O and dried to give the diazonium salt. After briefly drying, the diazonium salt dissolved in 5 mL of DMSO was added dropwise to a stirred solution of potassium thioacetate (626 mg, 5.48 mmol, 1.2 equiv) in 10 mL DMSO. The mixture was stirred at room temperature for 40 min, and then, brine (10 mL) was added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL×3), and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The solid residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 50/1) to afford **22** (406.3 mg, 33%, 2 steps) as a colorless oil:^[1] R_f = 0.52 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.9, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 7.7, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 192.5, 140.4, 136.3, 134.1, 131.1, 129.1, 106.8, 30.5; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₈H₈IOS: 278.9341, found: 278.9336.

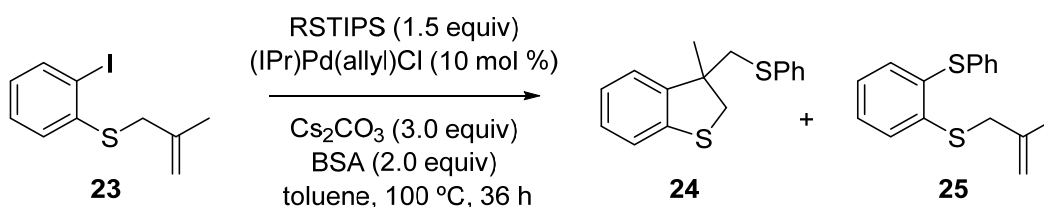
A 50 mL round bottom flask was charged with **5** (931 mg, 3.35 mmol, 1.0 equiv), MeOH (35 mL), and 1M NaOH (8.4 mL, 8.4 mmol, 2.5 equiv) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 30 min, and then, 2M HCl was added to the reaction mixture to maintain pH 5 and the mixture was concentrated under reduced pressure. The concentrate was extracted with Et₂O (10 mL×3) and the combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 50/1) to afford 2-iodo benzenethiol (394.5 mg, 50%) as a colorless oil: R_f = 0.47 (hexane). A 30 mL round bottom flask was charged with 2-iodo benzenethiol (139.5 mg, 0.591 mmol, 1.0 equiv), K₂CO₃ (163 mg, 1.18 mmol, 2.0 equiv), DMF (5.9 mL), and methallyl chloride (107 mg, 1.18 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was stirred at 80 °C under argon atmosphere for 2 days, and then, water (20 mL) was added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL×3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 50/1) to afford **23** (160.6 mg, 94%) as a colorless oil: R_f = 0.63 (hexane/ethyl acetate = 10/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.88 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 141.5, 140.0, 139.7, 128.8, 128.6, 127.2, 114.8, 100.7, 42.1, 21.7; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₁₀H₁₂IS: 290.9704, found: 290.9699.

Preparation of Compound 26



A 30 mL round bottom flask charged with **23** (241.7 mg, 0.8329 mmol, 1.0 equiv) and methylene chloride (8.3 mL) was cooled to 0 °C under argon atmosphere. Then, *m*CPBA (553 mg, 2.082 mmol, 2.5 equiv) was added to the stirred mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, and then, saturated aq. NaHCO₃ (5 mL) was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (5 mL×3) and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) to afford **26** (135.8 mg, 51%) as a white solid: *R*_f = 0.41 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 7.9, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 7.9, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 1.88 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 142.8, 141.0, 134.5, 133.1, 132.4, 128.7, 121.3, 93.2, 60.9, 22.9; HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calculated for C₁₀H₁₂IO₂S: 344.9422, found: 344.9417.

Typical Procedure of Palladium-Catalyzed Carbothiolation



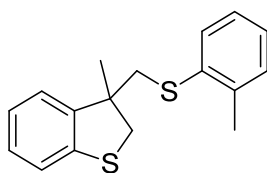
A 10 mL test tube was charged with **6** (12.7 mg, 0.044 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (43 mg, 0.132 mmol, 3.0 equiv), (IPr)Pd(allyl)Cl (2.5 mg, 0.0044 mmol, 0.1 equiv), PhSTIPS (17.5 mg, 0.066 mmol, 1.5 equiv), BSA (17.9 mg, 0.088 mmol, 2.0 equiv), and anhydrous toluene (880 μL, 0.05 mol/L). The reaction mixture was well degassed, and then, stirred at 100 °C under argon atmosphere. After 36 h, to the reaction mixture was added water (1 mL) at room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1 mL × 3). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/methylene chloride = 40/1) to afford a mixture of **24** and **25** (11.4 mg, 96%, **24/25** = 97/3). The mixture was further purified by preparative thin-layer chromatography (PTLC) (hexane/methylene chloride as the eluent) to afford the **24** (10.5 mg) as

a colorless oil: $R_f = 0.50$ (hexane/ methylene chloride = 3/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.34 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 145.3, 141.1, 137.4, 129.4, 129.1, 128.3, 126.2, 124.6, 123.7, 122.8, 52.0, 44.0, 43.6, 24.5; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{S}_2$: 273.0772, found: 273.0767.

25: a colorless oil; $R_f = 0.51$ (hexane/ methylene chloride = 3/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.31 (m, 5H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.17 (ddd, $J = 7.7, 6.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.86 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 140.6, 137.6, 137.4, 134.9, 131.8, 131.4, 130.4, 129.5, 127.5, 127.3, 126.9, 114.4, 41.4, 21.5; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{S}_2$: 273.0772, found: 273.0767.

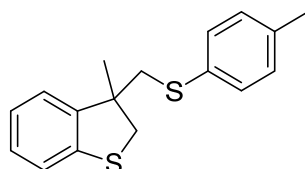
Characterization of the Title Products

3-methyl-3-(*o*-tolylthiomethyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophene (**24b**)



Purification by PTLC (hexane/methylene chloride as the eluent) afforded **24b** (11.3 mg) as a colorless oil: $R_f = 0.58$ (hexane/methylene chloride = 3/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 4H), 3.54 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 145.5, 141.1, 138.0, 136.4, 130.3, 128.9, 128.2, 126.6, 126.1, 124.6, 123.6, 122.8, 51.8, 44.0, 43.1, 24.6, 20.7; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{S}_2$: 287.0928, found: 287.0923.

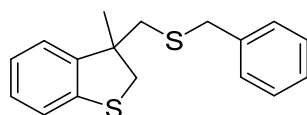
3-methyl-3-(*p*-tolylthiomethyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophene (**24c**)



Purification by PTLC (hexane/methylene chloride as the eluent) afforded **24c** (14.3 mg) as a colorless oil: $R_f = 0.67$ (hexane/methylene chloride = 3/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.14 (ddd, $J = 7.4, 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 4H),

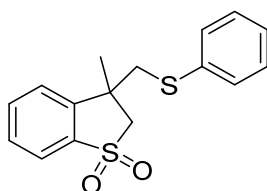
3.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 145.5, 141.1, 136.4, 133.7, 130.2, 129.9, 128.2, 124.6, 123.6, 122.8, 52.1, 44.4, 44.0, 24.5, 21.1; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{S}_2$: 287.0928, found: 287.0922.

3-benzylthiomethyl-3-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiophene (24d)



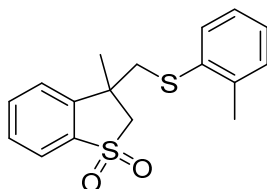
Purification by PTLC (hexane/methylene chloride as the eluent) afforded **24d** (12.8 mg) as a colorless oil: $R_f = 0.51$ (hexane/methylene chloride = 3/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.31 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 5.7, 5.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 145.4, 141.2, 138.4, 129.1, 128.6, 128.1, 127.2, 124.5, 123.8, 122.7, 51.6, 44.5, 40.8, 38.1, 24.5; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{S}_2$: 287.0928, found: 287.0923.

3-methyl-3-phenylthiomethyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiophene 1,1-dioxide (27a)



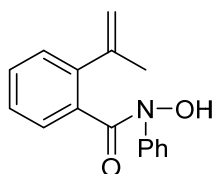
Purification by PTLC (hexane/methylene chloride as the eluent) afforded **27a** (3.6 mg, 79 %) as a colorless oil: $R_f = 0.14$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.9, 138.8, 135.8, 133.9, 130.4, 129.6, 129.3, 127.1, 124.7, 121.6, 60.8, 45.9, 44.2, 27.0; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}_2$: 305.0670, found: 305.0663.

3-methyl-3-(*o*-tolylthiomethyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophene 1,1-dioxide (27b)



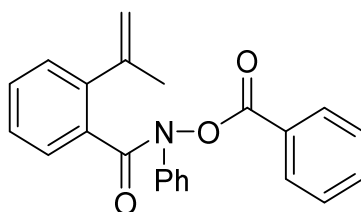
Purification by PTLC (hexane/methylene chloride as the eluent) afforded **27b** (10.4 mg, 64 %) as a colorless oil: $R_f = 0.24$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.65 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 144.0, 138.9, 138.8, 134.8, 133.9, 130.6, 130.4, 129.5, 127.1, 126.8, 124.6, 121.6, 60.8, 45.3, 44.1, 27.2, 20.8; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}_2$: 319.0826, found: 319.0820.

***N*-hydroxy-*N*-phenyl-2-(prop-1-en-2-yl)benzamide (35)**



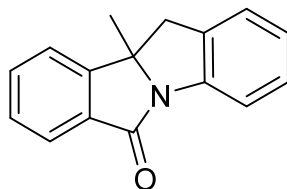
A 50 mL round bottom flask was charged with **34** (500 mg, 3.08 mmol, 1.0 equiv), anhydrous CH_2Cl_2 (6.2 mL, 0.5 mol/L) and DMF (2 drops), and oxalyl chloride (1.06 mL, 12.33 mmol, 4.0 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature. After 1h, hydroxylamine and Et_3N (1.72 mL, 12.32 mmol, 4 equiv) was added to the reaction mixture, then, 1M HCl was added to the reaction mixture to adjust to Ph 1-2 under argon atmosphere. After 10 min, to the reaction mixture was added water (1 mL) at room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1 mL \times 3). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane / $\text{AcOEt} = 40/1$) to afford **35** (8.4 mg, 83%) as a white solid: $R_f = 0.50$ (hexane/ $\text{AcOEt} = 1/1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.29- 7.37(m, 2H), 7.11- 7.19 (m, 4H), 6.97-7.01 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.86 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)

N-(benzoyloxy)-*N*-phenyl-2-(prop-1-en-2-yl)benzamide (**36**)



A 30 mL round bottom flask was charged with **35** (112 mg, 0.442 mmol, 1.0 equiv), Et₃N (731 μL, 0.530 mmol, 1.2 equiv), and anhydrous CH₂Cl₂ (2.2 ml, 0.2 mol/L). The reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere. To a reaction mixture was added Benzoyl chloride (61 μL, 0.530 mmol, 1.2 equiv), after 30 min, to the reaction mixture was added water (1 mL) at room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1 mL × 3). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane / AcOEt = 40/1) to afford **39** (108.2 mg, 68%) as a colorless oil: R_f = 0.35 (hexane/AcOEt = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.8-8.1 (br, 1H), 7.17- 7.61 (m, 13H), 6.97-7.01 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.14 (s, 3H), 1.90-2.10 (br, 3H)

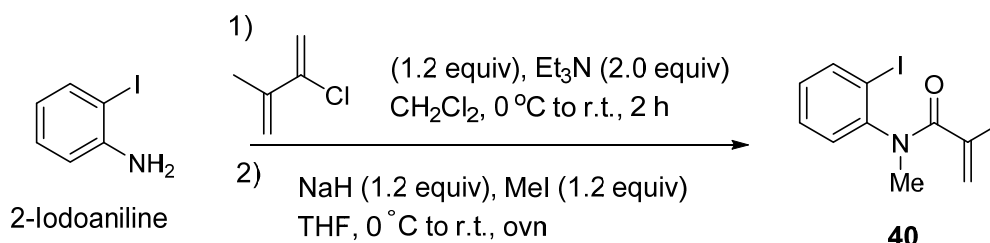
10b-methyl-*10b*,*11*-dihydro-*6H*-isoindolo[2,1-*a*]indol-*6-one* (**39**)



A 10 mL Test tube was charged with **36** (15.4 mg, 0.043 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (21 mg, 0.064 mmol, 1.5 equiv), (IPr)Pd(allyl)Cl (2.5 mg, 0.0043 mmol, 0.1 equiv), bis(pinacolato) diborane (22 mg, 0.086 mmol, 2.0 equiv), and anhydrous toluene (1.7 ml, 0.025 mol/L). The reaction mixture was well degassed then stirred at 100 °C under argon atmosphere. After 18 hours, to the reaction mixture was added water (1 mL) at room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1 mL × 3). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane / AcOEt = 40/1) to afford **39** (8.4 mg, 83%) as a colorless oil: R_f = 0.33 (hexane/AcOEt = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.24

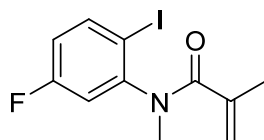
(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H).

Preparation of Compound 40



A 300 mL round bottom flask was charged with 2-iodoaniline (5 g, 22.8 mmol, 1.0 equiv), triethylamine (6.4 mL, 45.6 mmol, 2.0 equiv), and anhydrous CH₂Cl₂ (76 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C under argon atmosphere, and then 2-propenoyl chloride (2.65 mL, 27.4 mmol, 1.2 equiv) was added to the reaction mixture at the same temperature. The reaction mixture was warmed up to room temperature. After 2 h, water (20 mL) was added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL×3). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. To the residue was added THF (76 mL) and the reaction mixture was stirred at 0 °C under argon atmosphere. To the reaction mixture was added NaH (1.1 g, 27.4 mmol, 1.2 equiv) and the reaction mixture was stirred at 0 °C. After 15 min, MeI (1.7 mL, 27.4 mmol, 1.2 equiv) was added to the reaction mixture and stirring was continued for 12 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (200 mL), and the aqueous layer was extracted with Et₂O (20 mL×3). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane / ethyl acetate = 10/1) to afford **40** (4.56 g, 70%) as a white solid:^[2] $R_f = 0.22$ (hexane/ethyl acetate = 4/1).

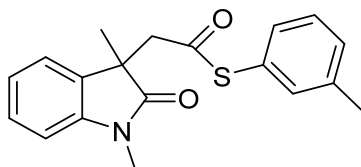
N-(5-fluoro-2-iodophenyl)-*N*-methylmethacrylamide



A 10 mL test tube was charged with 5-fluoro-2-iodoaniline (205 mg, 0.865 mmol, 1.0 equiv), triethylamine (0.32 mL, 2.34 mmol, 2.7 equiv), and anhydrous CH₂Cl₂ (1.7 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C under argon atmosphere, then to the reaction mixture was added 2-propenoyl chloride (0.12 mL, 1.21 mmol, 1.4 equiv) at the same temperature, and the

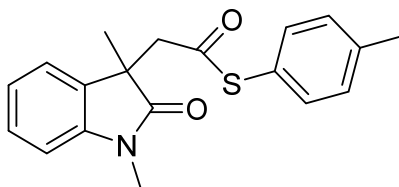
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **41b** (23.9 mg, 91%) as a colorless oil: $R_f = 0.22$ (hexane/ethyl acetate = 4/1).^[3]

***S*-(*m*-tolyl) 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (41c)**



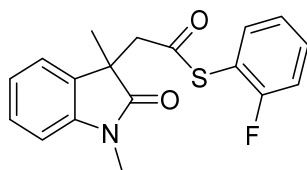
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **41c** (21.3 mg, 81%) as a colorless oil: $R_f = 0.18$ (hexane/ethyl acetate = 4/1).^[3]

***S*-(*p*-tolyl) 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (41d)**



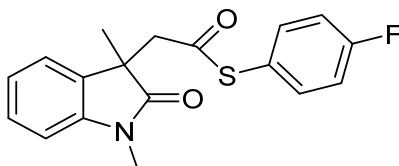
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **41d** (25.8 mg, 89%) as a colorless oil: $R_f = 0.14$ (hexane/ethyl acetate = 4/1).^[3]

***S*-(2-fluorophenyl) 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (41e)**



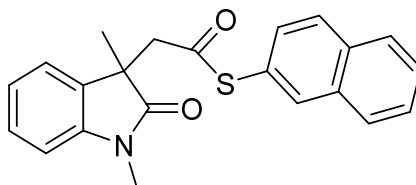
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **41e** (29.7 mg, 84%) as a colorless oil: $R_f = 0.16$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.38 (m, 1H) 7.27 (dd, $J = 7.4, 6.8$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 7.7, 6.8$ Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.25-3.26 (m, 2H), 3.22 (s, 3H) 1.42 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 191.7, 179.2, 162.0 (d, $J_{C-F} = 250.3$ Hz), 143.5, 136.7, 132.2 (d, $J_{C-F} = 7.8$ Hz), 132.1 (d, $J_{C-F} = 7.8$ Hz), 128.4, 124.7 (d, $J_{C-F} = 3.6$ Hz), 123.1, 122.6, 116.3 (d, $J_{C-F} = 22.7$ Hz), 114.8 (d, $J_{C-F} = 17.9$ Hz), 108.4, 49.9, 46.4, 26.6, 24.1; HRMS (ESI) $[M+Na]^+$ calculated for C₁₈H₁₆FNNaO₂S: 352.0783, found: 352.0776.

***S*-(4-fluorophenyl) 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (41f)**



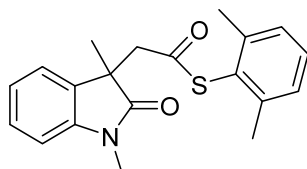
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **41f** (23.4 mg, 85%) as a colorless oil: $R_f = 0.18$ (hexane/ethyl acetate = 4/1).^[3]

***S*-(naphthalen-2-yl) 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (41g)**



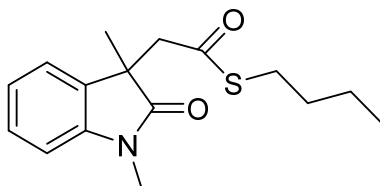
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **41g** (21.5 mg, 83%) as a colorless oil: $R_f = 0.15$ (hexane/ethyl acetate = 4/1).^[3]

***S*-(2,6-dimethylphenyl) 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (41h)**



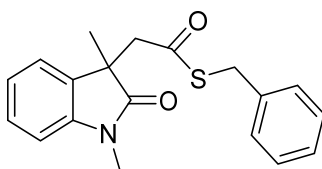
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **41h** (31.4 mg, 90%) as a white solid: mp 106.1-106.7 °C; $R_f = 0.18$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.06-7.02. (m, $J = 3\text{H}$), 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H) 1.70-2.30 (br, 6H), 1.41 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 192.5, 179.5, 143.8, 142.8, 132.2, 130.0, 128.4, 128.3, 126.7, 122.8, 122.5, 108.4, 50.3, 46.5, 26.6, 24.5, 21.5; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2\text{S}$: 362.1191, found: 362.1183.

***S*-butyl 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (41i)**



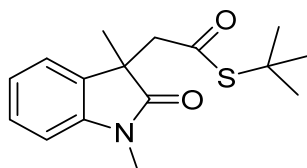
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **41i** (24.9 mg, 88%) as a colorless oil: $R_f = 0.21$ (hexane/ethyl acetate = 4/1).^[3]

***S*-benzyl 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (241j)**



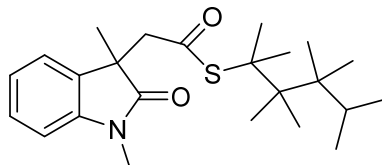
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **41j** (28.0 mg, 93%) as a colorless oil: $R_f = 0.16$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 4H), 7.01-7.04 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.39 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 194.7, 179.6, 143.6, 137.3, 132.2, 128.8, 128.7, 128.4, 127.3, 122.9, 122.5, 108.3, 50.3, 46.5, 33.2, 26.6, 24.3; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2\text{S}$: 348.1034, found: 348.1027.

***S*-(tert-butyl) 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (41k)**



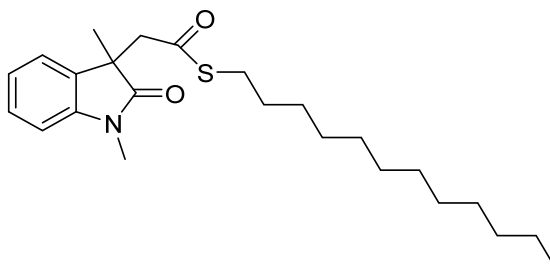
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) afforded **41k** (26.0 mg, 82%) as a colorless oil: $R_f = 0.25$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.23 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 196.1, 179.8, 143.6, 132.3, 128.2, 123.3, 122.3, 108.1, 51.0, 48.3, 46.6, 29.6, 26.6, 24.1; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2\text{S}$: 314.1191, found: 314.1184.

***S*-(2,3,3,4,4,5-hexamethylhexan-2-yl) 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (41l)**



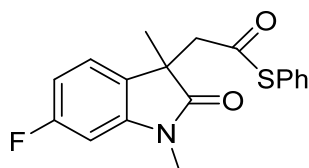
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) afforded **41l** (35.9 mg, 88%) as a colorless oil: $R_f = 0.40$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.26 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.92-3.10 (m, 2H), 0.60-1.90 (m, 28H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 196.0, 179.8, 143.7, 132.3, 128.2, 123.2, 122.3, 108.2, 51.4, 51.1, 46.6, 39.2, 32.6, 29.9, 26.6, 24.3, 14.6, 14.5, 14.3, 9.0; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{S}$: 404.2623, found: 404.2616.

***S*-dodecyl 2-(1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (41m)**



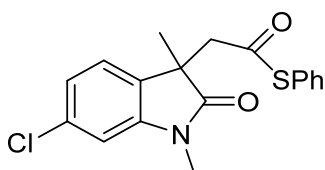
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) afforded **41m** (37.6 mg, 85%) as a colorless oil: $R_f = 0.38$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.28 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.9, 7.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.62-2.72 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.18-1.35 (m, 20H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 195.5, 179.7, 143.6, 132.5, 128.3, 122.8, 122.4, 108.3, 50.5, 46.3, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 28.8, 26.6, 24.3, 22.8, 14.3; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{S}$: 404.2623, found: 404.2619.

***S*-phenyl 2-(6-fluoro-1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (43a)**



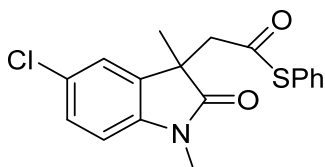
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **43a** (31.8 mg, 92%) as a white solid: mp 70.2-71.3 °C; R_f = 0.22 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.36 (m, 3H), 7.17-7.22 (m, 3H), 6.72 (ddd, J = 9.07, 9.07, 2.27 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 9.07, 2.27 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 193.6, 179.8, 163.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 245.0 Hz), 145.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 11.9 Hz), 134.5, 129.7, 129.3, 127.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.6 Hz), 127.2, 123.8 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 9.5 Hz), 108.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.7 Hz), 97.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 27.4 Hz), 50.0, 45.9, 26.7, 24.3; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNNaO}_2\text{S}$: 352.0783, found: 352.0776.

***S*-phenyl 2-(6-chloro-1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (43b)**



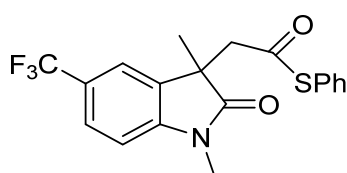
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **43b** (19.6 mg, 93%) as a colorless oil: R_f = 0.24 (hexane/ethyl acetate = 4/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.37 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.7, 1H), 7.02 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 193.5, 179.4, 144.8, 134.5, 134.1, 130.8, 129.7, 129.4, 127.1, 123.8, 122.3, 109.2, 49.9, 46.0, 26.7, 24.2; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNaO}_2\text{S}$: 368.0488, found: 368.0481.

***S*-phenyl 2-(5-chloro-1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (43c)**



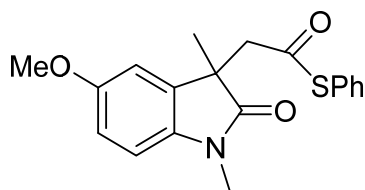
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **43c** (26.5 mg, 83%) as a colorless oil: R_f = 0.20 (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.36 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 4H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 193.5, 179.0, 142.2, 134.6, 134.2, 129.7, 129.4, 128.3, 127.9, 127.1, 123.4, 109.4, 49.8, 46.4, 26.7, 24.2; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2\text{S}$: 346.0669, found: 346.0666.

***S*-phenyl 2-(1,3-dimethyl-2-oxo-5-(trifluoromethyl)indolin-3-yl)ethanethioate (43d)**



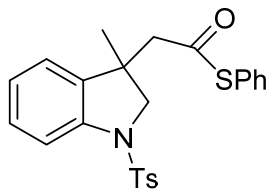
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 10/1) afforded **43d** (27.2 mg, 90%) as a colorless oil: R_f = 0.19 (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.19-7.21 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.42 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 193.6, 179.4, 146.7, 134.6, 133.0, 129.8, 129.4, 127.0, 126.2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.6 Hz), 124.7 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 32.2 Hz), 124.6 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 271.8 Hz), 119.8 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.6 Hz), 108.2, 49.8, 46.2, 26.8, 24.3; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: 380.0932, found: 380.0926.

***S*-phenyl 2-(5-methoxy-1,3-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)ethanethioate (43e)**



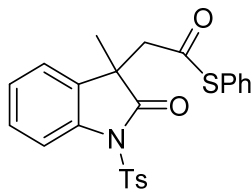
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) afforded **43e** (21.0 mg, 90%) as a colorless oil: R_f = 0.11 (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.34 (m, 3H), 7.21-7.22 (m, 2H), 6.88-6.89 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 193.5, 179.1, 156.1, 137.1, 134.6, 133.8, 129.6, 129.3, 127.4, 112.3, 110.8, 108.7, 56.0, 50.0, 46.7, 26.7, 24.4; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$: 342.1164, found: 342.1159.

***S*-phenyl 2-(3-methyl-1-tosylindolin-3-yl)ethanethioate (45a)**



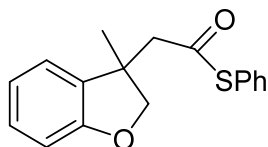
Xylene was used as the solvent. Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) afforded **45a** (12.4 mg, 41%) as a pale yellow solid: mp 32.6-32.9 °C: R_f = 0.38 (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.72 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42-7.43 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.00-7.06 (m, 2H), 4.10 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 195.0, 144.3, 141.0, 138.2, 134.5, 134.3, 129.9, 129.8, 129.4, 128.8, 127.5, 127.5, 123.9, 123.1, 115.0, 61.5, 52.5, 43.2, 25.4, 21.7; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}_2$: 438.1198, found: 438.1190.

***S*-phenyl 2-(3-methyl-2-oxo-1-tosylindolin-3-yl)ethanethioate (47)**



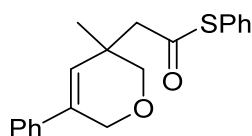
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) afforded **47** (15.7 mg, 81%) as a colorless oil: R_f = 0.24 (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.93 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.14-7.17 (m, 4H), 6.99-7.01 (m, 2H), 3.29 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 192.6, 177.8, 145.3, 139.0, 134.9, 134.3, 131.3, 129.5, 129.4, 129.1, 129.0, 128.3, 127.0, 124.9, 122.7, 113.9, 50.4, 46.7, 25.4, 21.9.; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2$: 452.0990, found: 452.0984.

***S*-phenyl 2-(3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)ethanethioate (45b)**



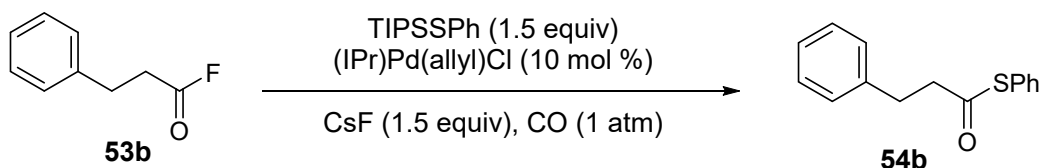
Xylene was used as the solvent. Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 30/1) afforded **45b** (6.9 mg, 28%) as a colorless oil: $R_f = 0.51$ (hexane/ethyl acetate = 10/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.43 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 159.3, 134.6, 134.0, 129.8, 129.4, 128.9, 127.6, 123.0, 120.9, 110.2, 82.4, 52.7, 45.0, 25.0 ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NaO}_2\text{S}$: 307.0769, found: 307.0763.

***S*-phenyl 2-(3-methyl-5-phenyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)ethanethioate (51)**



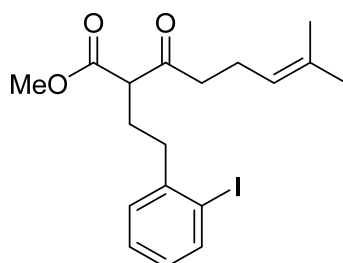
Purification by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 4/1) afforded **51** (10.2 mg, 50%) as a colorless oil: $R_f = 0.44$ (hexane/ethyl acetate = 4/1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.44 (m, 5H), 7.27-7.35 (m, 5H), 6.10 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 195.5, 137.8, 135.2, 134.5, 129.6, 129.4, 129.3, 128.7, 128.2, 127.9, 125.1, 73.8, 67.2, 52.1, 35.6, 23.1; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NaO}_2\text{S}$: 347.1082, found: 347.1076.

Typical Procedure for the reaction of acyl fluoride with PhSTIPS and CsF



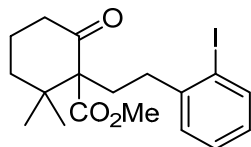
A 10 mL test tube was charged with **53b** (18.4 mg, 0.121 mmol, 1.0 equiv), CsF (28 mg, 0.182 mmol, 1.5 equiv), (IPr)Pd(allyl)Cl (6.9 mg, 0.0121 mmol, 0.1 equiv), TIPSSPh (49 mg, 0.182 mmol, 1.5 equiv), and anhydrous THF (2.4 mL, 0.05 mol/L). The reaction mixture was well degassed and then stirred at 65 °C under CO atmosphere. After 22 h, to the reaction mixture was added water (2 mL) at room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 mL×3). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 20/1) to afford **54b** (14.7 mg, 50%) as a solid: R_f = 0.62 (hexane/ethyl acetate = 4/1).

methyl 2-(2-iodophenethyl)-7-methyl-3-oxooct-6-enoate (58)



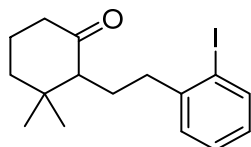
To a stirred solution of **56** (2.21 g, 11.9 mmol, 1.0 equiv) in acetone (177 mL, 0.1 M) were added potassium iodide (9.91 g, 59.7 mmol, 5.0 equiv), potassium carbonate (8.25 g, 59.7 mmol, 5.0 equiv), and Aryl iodide **57** (15.0 g, 41.8 mmol, 3.5 equiv) at room temperature, and the reaction mixture was stirred reflux for 15 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (150 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (150 mL x3). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane / ethyl acetate = 200/1) to afford **58** (3.65 g, 74%) as a colorless oil: R_f = 0.6 (hexane / ethyl acetate = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 7.9, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 7.4, 6.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 7.4, 6.8 Hz, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.43-2.60 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 2H), 2.08~2.15 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

methyl 2-(2-iodophenethyl)-7-methyl-3-oxooct-6-enoate (59)



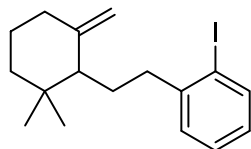
To a stirred solution of **58** (2.94 g, 7.01 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (70.9 mL) was added tin (IV) chloride (2.72 g, 10.6 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C and the resultant mixture was stirred for 10 h. The reaction mixture was slowly quenched with 1N HCl (30 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (100 mL x3). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (benzene) to afford product **59** (1.67 g, 55%) as a yellow oil: R_f = 0.6 (benzene / acetone = 50:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 7.8, 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.76 (dt, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.40 (dt, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H), 1.71-1.90 (m, 3H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

methyl 2-(2-iodophenethyl)-7-methyl-3-oxooct-6-enoate (60)



To a stirred solution of **59** (2.12 g, 5.10 mmol, 1.0 equiv) in DMSO (63 mL, 0.08 M) was added LiCl (1.73g, 40.9 mmol, 8.0 equiv) at room temperature, and the reaction mixture was stirred at 160 °C for 8 h. The reaction mixture was quenched with H₂O (50 mL), and the aqueous layer was extracted with hexane/ ethyl acetate (4/1) (50 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (benzene) to afford product **60** (1.38 g, 70%) as a yellow oil: R_f = 0.5 (benzene / acetone = 50:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.0, 7.8, 2.3 Hz, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.16 (br, 1H), 1.95-1.75 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

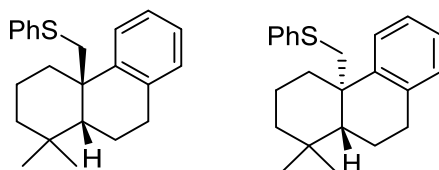
methyl 2-(2-iodophenethyl)-7-methyl-3-oxooct-6-enoate (61)



To a stirred solution of methyl triphenylphosphonium bromide (4.01 g, 11.2 mmol, 4.0 equiv) in THF (30 mL, 0.09 M) was added 1 M solution of sodium bis(trimethylsilyl) amide in THF (2.57 g, 14.1 mL, 5.0 equiv) at 0 °C and the resultant solution was stirred for 30 min. Then, to the reaction mixture was added **60** (1.01 g, 2.81 mmol, 1.0 equiv.) in THF (25 mL, 0.1 M), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was quenched with H₂O (50 mL), and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane) to afford product **61** (0.901 g, 91%) as a colorless oil: R_f = 0.7 (hexane) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 7.8, 7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 7.8, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.68 (dt, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 2.43 (dt, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.84 (dd, 11.5, 3.2 Hz, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 5H).

(((4aR,10aR)-1,1-dimethyl-1,3,4,9,10,10a-hexahydrophenanthren-4a(2H)-yl)methyl)(phenyl)sulfane (cis-62)

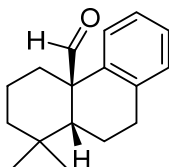
(((4aS,10aS)-1,1-dimethyl-1,3,4,9,10,10a-hexahydrophenanthren-4a(2H)-yl)methyl)(phenyl)sulfane (trans-62)



A 10 mL test tube was charged with **61** (12.5 mg, 0.0353 mmol, 1.0 equiv), Cs₂CO₃ (35 mg, 0.106 mmol, 3.0 equiv), (IPr)Pd(allyl)Cl (2.0 mg, 0.0035 mmol, 0.1 equiv), TIPSSPh (14 mg, 0.053 mmol, 1.5 equiv), and anhydrous toluene (710 μL, 0.05 mol/L). The reaction mixture was well degassed then stirred at 100 °C under argon atmosphere. After 36 hours, to the reaction mixture was added water (1 mL) at room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1 mL x 3). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography

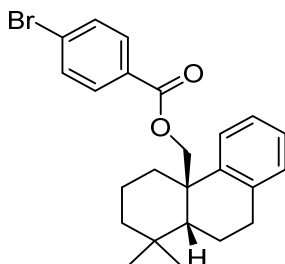
(hexane / EtOAc = 40/1) to afford **cis-62** (3.1 mg, 26%) as a colorless oil and **trans-62** (3.2 mg, 53%): $R_f = 0.81$ (**cis-62**, hexane / EtOAc = 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.33 (m, 1H), 7.09-7.24 (m, 7H), 7.01-7.04 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.44-2.47 (m, 1H), 1.94-2.12 (m, 2H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.26-1.36 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.35 (s, 3H); $R_f = 0.70$ (**trans-62**, hexane / EtOAc = 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.39 (m, 1H), 7.01-7.17 (m, 8H), 3.49 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.81-3.04 (m, 3H), 1.83-2.01 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.22-1.41 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

(4aR,10aR)-1,1-dimethyl-1,3,4,9,10,10a-hexahydrophenanthrene-4a(2H)-carbaldehyde (cis-63)



A 10 mL test tube was charged with **cis-62** (11.4 mg, 0.034 mmol, 1.0 equiv), CH_2Cl_2 (1.0 mL) and cooled to -78°C . To the reaction mixture was added *m*CPBA (10.8 mg, 0.041 mmol, 1.2 equiv) and warm to -20°C over 1h, then $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{aq}$ was charged and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was extracted with NaHCO_3aq and the combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with CH_2Cl_2 (1.0 mL) and cooled to 0°C . To a reaction mixture a pyridine (8.2 μL , 0.102 mmol, 3.0 equiv), TFAA (14.3 μL , 0.102 mmol, 3.0 equiv) were added at 0°C . After 30 min, the reaction mixture is warmed to room temperature and stirred additional 30 min, then quenched with NaHCO_3aq and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane / EtOAc = 40/1) to afford **cis-63** (3.1 mg, 26%) as a colorless oil and **cis-63** (3.2 mg, 53%): $R_f = 0.73$ (hexane / EtOAc = 10/1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s, 1H) 7.09-7.17 (m, 3H), 6.93-6.97 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 2H), 2.31 (br, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.93 (br, 1H), 1.61-1.77 (m, 2H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.37 (dt, $J = 13.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.13 (br, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

(4aR,10aR)-1,1-dimethyl-1,3,4,9,10,10a-hexahydrophenanthren-4a(2H)-yl)methyl-4-bromobenzoate (cis-64)

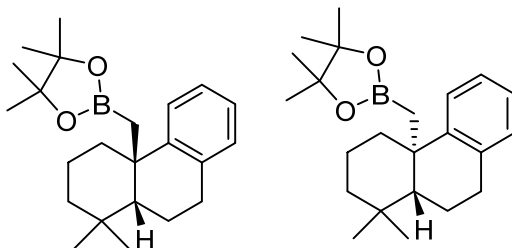


To a stirred solution of *cis-63* (11.2 mg, 0.0462 mmol, 1.0 equiv) in methanol (1.0 mL, 0.05 M) was sodium borohydride (3.5 mg, 0.0924 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (1.0 mL) solution, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2.0 mL x3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel chromatography (hexane / ethyl acetate = 20/1) to afford *cis*-alcohol (9.0 mg, 80%) as a white solid: *R_f* = 0.3 (hexane / ethyl acetate = 10/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.30 (m, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.53 (br, 1H), 1.96-2.17 (m, 2H), 1.69 (dd, *J* = 7.3, 2.3, 2H), 1.10-1.51 (m, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.40 (s, 3H).

To a stirred solution of *cis*-alcohol (3.0 mg, 0.0123 mmol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (1.0 mL, 0.02 M) was added *p*-bromobenzoyl chloride (4.1 mg, 0.0184 mmol, 1.5 equiv), and DMAP (3.0 mg, 0.0246 mmol, 2.0 equiv) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with 1M HCl (1.0 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2.0 mL x3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane / ethyl acetate = 20/1) to afford *cis-64* (5.1 mg, 98%) as a white solid: *R_f* = 0.5 (hexane / ethyl acetate = 20/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.02~7.08 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 1.98-2.20 (m, 2H), 1.78 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.28-1.35 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.34 (s, 3H); The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) has assigned crystallographic information file deposition number 2143651 for compound (*cis-64*).

2-(((4aS,10aR)-1,1-dimethyl-1,3,4,9,10,10a-hexahydrophenanthren-4a(2H)-yl)methyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (cis-65)

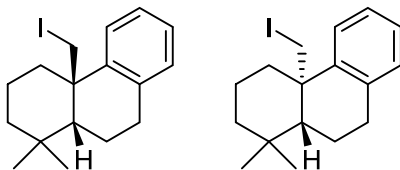
2-(((4aR,10aR)-1,1-dimethyl-1,3,4,9,10,10a-hexahydrophenanthren-4a(2H)-yl)methyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (trans-65)



To a stirred solution of **61** (12.3 mg, 0.0347 mmol, 1.0 equiv) in toluene/water (10/1) (1.74 mL, 0.02M) was added bis(pinacolato)diborane (17.6 mg, 0.0694 mmol, 2.0 equiv), Pd(PPh₃)₄ (8.03 mg, 0.00694 mmol, 20 mol%), and cesium carbonate (22.6 mg, 0.0694 mmol, 2.0 equiv) at room temperature, the reaction mixture was stirred at 100 °C for 24 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate 30/1) to afford an inseparable mixture of *trans*-**65** and *cis*-**65** (11.4 mg, 93%, *trans* : *cis* = 0.89 : 0.11) as a white solid: R_f = 0.5 (hexane /ethyl acetate 10/1). An inseparable mixture of *trans*-**65** and *cis*-**65**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.37 (m, 0.89H), 7.25-7.27 (m, 0.11H), 6.95-7.09 (m, 3.00H), 2.70-3.02 (m, 2.89H), 2.59 (m, 0.11H), 2.19-2.31 (m, 0.11H), 1.78-1.90 (m, 2.00H), 1.73 (dt, *J* = 13.7, 3.2 Hz, 0.89H), 1.57-1.67 (m, 1.00H), 1.38-1.47 (m, 1.00H), 1.05-1.38 (m, 1.11H), 1.23-1.26 (m, 2.88 H), 1.15-1.21 (m, 2.22H), 1.05-1.12 (br, 5.45H), 0.95-1.03 (br, 8.01H), 0.85-0.91 (br, 3.00H), 0.29 (s, 0.33H).

(4aR,10aR)-4a-(iodomethyl)-1,1-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene (*cis*-**66**)

(4aS,10aR)-4a-(iodomethyl)-1,1-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene (*trans*-**66**)



To a stirred solution of **61** (14.0 mg, 0.0395 mmol, 1.0 equiv) in toluene (0.02 M) was added potassium iodide (45.9 mg, 0.277 mmol, 7.0 equiv), Pd₂(dba)₃ (7.2 mg, 0.00790 mmol, 20 mol%), SPhos (6.5 mg, 0.0158 mmol, 40 mol%) and potassium carbonate (5.4 mg, 0.0395 mmol, 1.0 equiv) at room temperature, the reaction mixture was stirred at 100 °C for 24 h. The reaction mixture was quenched with pure water, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2.0 mL x3). The organic layer was washed with brine (2.0 mL), and dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel chromatography (hexane) to afford inseparable mixture of *cis*-**66** and *trans*-**66** (*trans* : *cis* = 7 : 1,

7.2 mg, 52%) as a white solid: $R_f = 0.5$ (hexane).; **cis-66** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01-7.21 (m, 4H), 3.92 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.83-3.07 (m, 2H), 2.67 (br, 1H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.74 (dd, $J = 13.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.48-1.68 (m, 2H), 1.40 (br, 1H), 1.22-1.29 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).; **trans-66** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.26 (m, 1H), 7.01-7.16 (m, 3H), 3.76 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H), 2.81-3.01 (m, 2H), 2.36 (br, 1H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.68-1.87 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H) 1.40-1.50 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01-1.21 (m, 1H).

参考文献

- 1) (a) Vachhani, D. D.; Butani, H. H.; Sharma, N.; Bhoya, U. C. K.; Shah, A. K.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14862. (b) Wei, F.; Wei, L.; Zhou, L.; Tung, C.-H.; Ma, Y.; Xu, Z. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 971.
- 2) (a) Lu, A.; Ji, X.; Zhou, B.; Wu, Z.; Zhang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3233. (b) Xiao, G.; Chen, L.; Deng, G.; Liu, J.; Liang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1836.
- 3) Mario, M.; Firos, J.; Agnieszka, M-F.; Tanay, K.; Jesse, W. WO2009073620.
- 4) Sui, Z.; Zhang, X.; Li, X. WO2006047017.
- 5) Duan, J.; Lu, Z.; Weinstein, D. S.; Jiang, B. U.S. Patent No. US 7,888,381 B2, Feb. 15, 2011.
- 6) Michel, B.; Jean Jaques, Z.; Jean Jaques, B.; Francis, C.; Guy, A. WO2000039113.
- 7) Gao, Y.; Xiong, W.; Chen, H.; Wu, W.; Peng, J.; Gao, Y.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7456.
- 8) (a) Hegedus, L. L.; McCabe, R. W. In *Catalyst Poisoning*; Marcel Dekker: New York, 1984. (b) Hutton, A. T. In *Comprehensive Coordination Chemistry*; Wilkinson, G., Gillard, R. D., McCleverty, J. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1984; Vol.5, p1151. For deactivation of Pd catalyst by PhSH, see: (c) Mori, A.; Mizusaki, T.; Miyakawa, Y.; Ohashi, E.; Haga, T.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11925.
- 9) (a) Lechuga-Eduardo, H.; Zarza-Acuna, E.; Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3234. For the use of TIPS thioethers for the formation of aryl thioethers, see: (b) Fernandez-Rodriguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180.
- 10) Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101.
- 11) Viciu, M. S.; Germaneau, R. F.; Navarro-Fernandez, O.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 5470.
- 12) Glasebrook, A. L.; Misner, J. W.; Stephenson, G. A.; Schmid, C. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1137.
- 13) Krajewski, K.; Zhang, Y.; Parrish, D.; Deschamps, J.; Rollera, P. P.; Pathak, V. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3034.
- 14) Kikugawa, K.; Ichino, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 1151.
- 15) An-naka, M.; Yasuda, K.; Yamada, M.; Kawai, A.; Takamura, N.; Sugawara, S.; Matsuoka, Y.; Iwata, H.; Fukushima, T. *Heterocycles* **1994**, *39*, 251.
- 16) Liu, R.; Li, Y.-H.; Chang, J.; Xiao, Q.; Zhu, H.-J. *Asian. J. Chem.* **2010**, *22*, 3059.
- 17) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.
- 18) Shuler, S. A.; Yin, G.; Krause, S. B.; Vesper, C. M.; Watson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13830.

- 19) Haselden, I. R.; Ma, X.; Langer, T.; Bower, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11198.
- 20) Palladium-catalyzed intramolecular oxidative aminoarylation of alkene has been reported:
Zhang, W.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5336.
- 21) Ping, Y.; Li, Y.; Zhu, J.; Kong, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1562.
- 22) Hirano, M.; Kawazu, S.; Komine, N. *Organometallics* **2014**, *33*, 1921.
- 23) (a) Zhang, Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3454. (b) Copéret, C.; Negishi, E. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 165.
- 24) (a) Sakakura, T.; Chaisupakitsin, M.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 205. (b) Okano, T.; Harada, N.; Kiji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1741. For selected recent reviews, see: (c) Gonay, M.; Batisse, C.; Paquin, J.-F. *Synthesis* **2021**, *53*, 653. (d) Ogiwara, Y.; Sakai, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 574.
- 25) Wade, K.; Ishizuki, S.; Mori, T.; Bando, H.; Murayama, M.; Kawahara, N. *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, *20*, 978.
- 26) Martin, D.; Rojo, A.; Salinas, M.; Diaz, R.; Gallardo, G.; Alam, J.; Ruiz de Galarreta, C.-M.; Cuadrado, A. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 8919.
- 27) Li, L.-M.; Weng, Z.-Y.; Huang, S.-X.; Pu, J.-X.; Li, S.-H.; Huang, H.; Yang, H.; Yang, B.-B.; Han, Y.; Xiao, W.-L.; Li, M.-L.; Han, Q.-B.; Sun, H.-D. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1295.
- 28) Khatri, H.-R.; Bhattarai, B.; Kaplan, W.; Li, Z.; Curtis Long, M.-J.; Aye, Y.; Nagorny, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4849.
- 29) Huang, Y.-T.; Chueh, S.-C.; Teng, C.-M.; Guh, J.-H. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 727.

謝辞

本論文の執筆にあたり、長きに渡り熱心なご指導を賜りました早稲田大学理工学術院 中田雅久教授に心より厚く御礼申し上げます。

本論文を査読していただき、貴重なご助言を頂きました早稲田大学理工学術院 鹿又宣弘教授、柴田高範教授、山本佳奈准教授に深く感謝いたします。

機器測定に関して大変お世話になりました杉村夏彦氏をはじめとする物性計測センターの皆様に深く感謝いたします。

社会人として博士後期課程に進学するにあたり、深くご理解いただき、後押しをして下さった内尾尚博士（中外製薬株式会社製薬企画部 部長）、前田賢二博士（中外製薬株式会社製薬研究部長）をはじめとする職場の皆様に心より感謝いたします。

研究室配属以来、有機化学の基礎、実験する楽しさやテクニックを長きに渡りご指導していただいた鈴木孝洋博士（現 北海道大学総合化学院准教授）に深く感謝いたします。

博士後期課程の共同研究者として様々な面でご支援いただいた小林育美修士（旭化成株式会社）、溝口滉太修士、安河内萌霞学士に深く感謝いたします。

これまでの研究生活に関わった諸先輩方、並びにご支援いただいた後輩諸氏の方々のお陰で本論文を作成することが出来ました。心より感謝申し上げます。

最後に、社会人ドクターとして学位を取得することを理解し最後まで応援し続けてくれた父 弘美、母 直美、そして家族を支えてくれた妻 桃子、研究活動に活力を与えてくれた子 花、樹一に深く感謝いたします。

2022年2月

早稲田大学 博士 (理学) 学位申請 研究業績書

氏名： 細谷 洋介

(2022年 2月 現在)

種類別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者 (申請者含む)
論文	<p>○“Preparation of 2,3-Dihydrobenzo[<i>b</i>]thiophen Bearing Benzylic Quaternary Carbon by Palladium-Catalyzed Cascade Reaction” <u>Hosoya, Y.</u>; Yasukochi, H.; Mizoguchi, K.; Nakada, M. <i>Heterocycles, in press.</i> DOI : 10.3987/COM-21-14611</p> <p>○“Palladium-Catalyzed Thiocarbonylations with TIPS Thioethers” <u>Hosoya, Y.</u>; Mizoguchi, K.; Yasukochi, H.; Nakada, M. <i>Synlett, in press.</i> DOI: 10.1055/a-1733-6073</p> <p>○“Palladium-Catalyzed Carbothiolation via Trapping of the σ-Alkyl Palladium Intermediate with RSTIPS” <u>Hosoya, Y.</u>; Kobayashi, I.; Mizoguchi, K.; Nakada, M. <i>Org. Lett.</i> 2019, <i>21</i>, 8280-8284.</p> <p>“Preparation of a Chiral Building Block by an Organocatalytic Asymmetric Intramolecular Michael Reaction” Sato, Y.; <u>Hosoya, Y.</u>; Kobayashi, I.; Adachi, K.; Nakada, M. <i>Asian J. Org. Chem.</i> 2019, <i>8</i>, 1033-1036.</p> <p>“Total synthesis of (–)-FR182877 through Tandem IMDA–IMHDA Reactions and Stereoselective Transition-Metal-Mediated Transformations” Tanaka, N.; Suzuki, T.; Matsumura, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2009, <i>48</i>, 2580-2583.</p> <p>“Synthetic studies on (–)-FR182877: construction of the ABCD ring system via the intramolecular cycloadditions(2)” Tanaka, N.; Suzuki, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2007, <i>48</i>, 6488-6492.</p> <p>“Synthetic studies on (–)-FR182877: construction of the ABCD ring system via the intramolecular cycloadditions(1)” Suzuki, T.; Tanaka, N.; Matsumura, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2007, <i>48</i>, 6483-6487.</p> <p>“Studies on the diastereoselectivity in the IMDA reactions of terminally activated (<i>E, E, E</i>)-nona-1,6,8-trienes” Suzuki, T.; Tanaka, N.; Matsumura, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2006, <i>47</i>, 1593-1598.</p>
講演	<p>“σ-アルキルパラジウムを中間体とした触媒的カルボチオレーション” 日本化学会第101春季年会, オンライン, 2021年3月 細谷 洋介, 小林 育美, 溝口 滉太, 中田 雅久</p> <p>“(–)-FR182877の全合成研究(2)” 日本化学会第88春季年会, 東京, 2008年3月 田中 奈津美, 細谷 洋介, 中田 雅久</p> <p>“(–)-FR182877の全合成研究(1)” 日本化学会第88春季年会, 東京, 2008年3月 細谷 洋介, 田中 奈津美, 中田 雅久</p> <p>“(–)-FR182877の全合成研究” 日本化学会第87春季年会, 大阪, 2007年3月 田中 奈津美, 細谷 洋介, 中田 雅久</p> <p>“FR182877の全合成研究” 日本化学会第86春季年会, 千葉, 2006年3月 田中 奈津美, 鈴木 孝洋, 細谷 洋介, 中田 雅久</p>