

アレニルエステルのチア-マイケル付加反応を起点とする  
多置換チオフェン誘導体の合成研究

2020

戸口 宗尚



アレニルエステルのチア-マイケル付加反応を起点とする  
多置換チオフエン誘導体の合成研究

目次

【理論の部】

緒言 .....	1
第一章 ケテンのHWE反応によるアレニルエステル誘導体の合成.....	6
第二章 アレニルエステルとメルカプト酢酸メチルのチア- マイケル/ディークマン反応による三置換チオフエンの合成.....	8
第三章 アレニルエステル類縁体とメルカプト酢酸メチルのチア- マイケル付加反応を起点とする三置換チオフエンの合成.....	19
第四章 アレニルエステルおよびその類縁体とメルカプトアセトアルデヒドの チア-マイケル/アルドール反応による二置換チオフエンの合成.....	25
結語 .....	34
謝辞 .....	35

【実験の部】

実験の部.....	36
第一章に関する実験.....	37
第二章に関する実験.....	41
第三章に関する実験.....	47
第四章に関する実験.....	52
参考文献.....	65



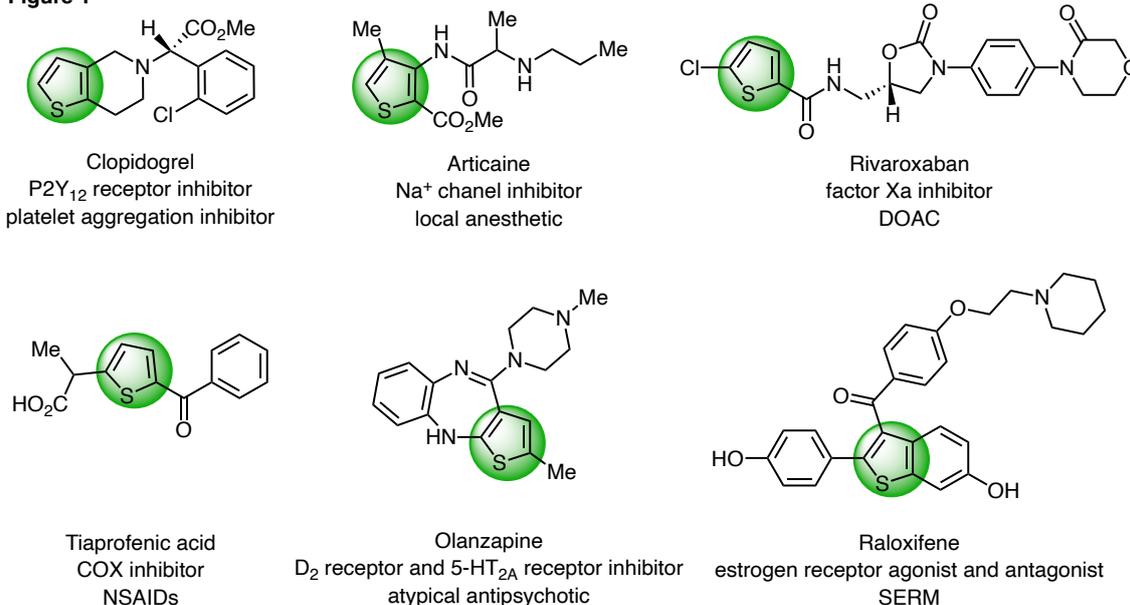
## 理論の部



## 緒言

含イオウヘテロ環化合物であるチオフエンは、医薬品や農薬をはじめ様々な生物活性化合物の構造単位として知られる<sup>1,2)</sup>。例えば、抗血小板薬クロピドグレル<sup>3)</sup>や歯科局所麻酔薬のアーティカイン塩酸塩<sup>4)</sup>、直接経口抗凝固薬であるリバーロキサバン<sup>5)</sup>、非ステロイド系抗炎症薬であるチアプロフェン酸<sup>6)</sup>、非定型抗精神病薬であるオランザピン<sup>7)</sup>、選択的エストロゲン受容体調節薬であるラロキシフェン<sup>8)</sup>などの医薬品はいずれも多置換チオフエン構造を有している (Figure 1)。また、チオフエン誘導体は医薬品としてのみならず、近年は有機半導体<sup>9)</sup>としての重要性も注目されている。したがって、多置換チオフエンの新規な効率的合成法の開発は、有機合成化学分野および創薬化学分野において極めて重要な研究課題である<sup>10-24)</sup>。

Figure 1

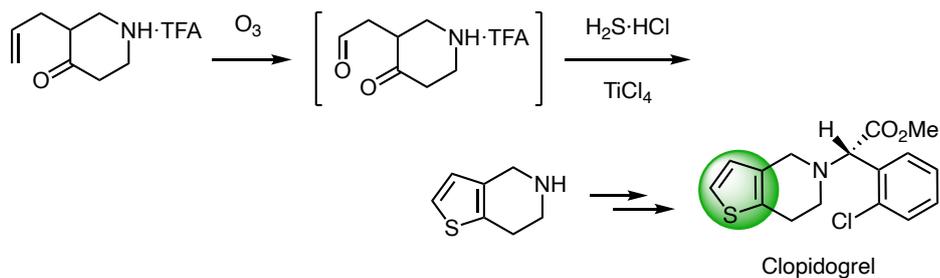


チオフエンの古典的な合成法として、パール-クノール反応ならびにゲヴァルド反応が知られている (Scheme 1)。クロピドグレルの合成中間体であるチエノピリジン環は、1,4-ジケトンと硫化水素のパール-クノール反応によって得られる [Scheme 1-(1)]<sup>25)</sup>。一方、オランザピンの合成中間体である三置換チオフエンは、塩基条件下、活性メチレンを持つニトリル、アルデヒド、分子状硫黄のゲヴァルド反応によって得られる [Scheme 1-(2)]<sup>7)</sup>。しかしながら、これらの反

応は、毒性の強い硫化水素が必要であることや、活性メチレン化合物が必須で基質適用範囲の制限があるなどの問題点を抱えており、さらなる効率的なチオフェン環合成法の開発が求められている。

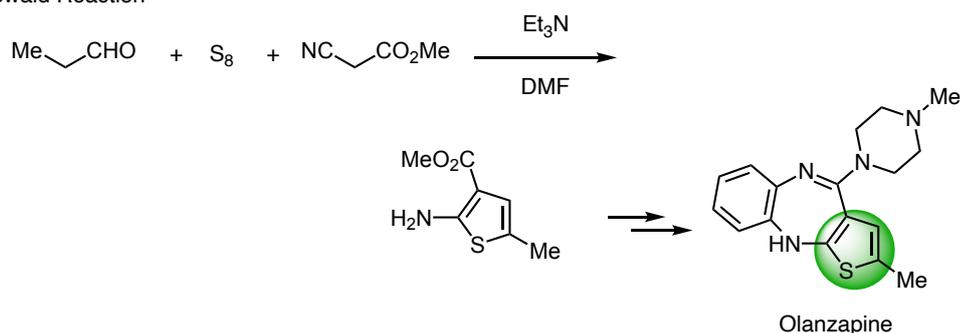
### Scheme 1

#### (1) Paal-Knorr Reaction



A. Warm, *Heterocycles*, **1992**, 34, 2263.

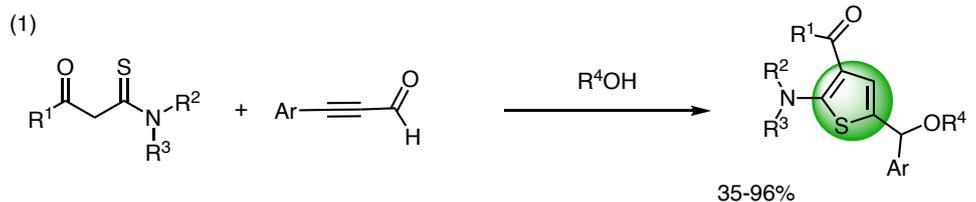
#### (2) Gewald Reaction



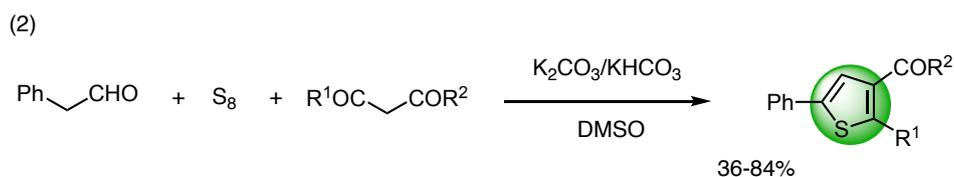
J. K. Chakrabati, T. M. Hotten, D. E. Tupper, U. S. Patent 5,229,382, July 20, 1993.

2,3,5-三置換チオフェンの合成はいくつかの報告例があり、例えば、Deng らはアルコール溶媒中、2-イナールとチオアミドを反応させることで、アルドール反応に続く分子内環化反応により、2,3,5-三置換チオフェンの合成を報告している [Scheme 2-(1)]<sup>15)</sup>。また、Deng らはアリアルアセトアルデヒド、1,3-ジケトン、分子状硫黄の反応により 2,3,5-三置換チオフェンを合成している [Scheme 2-(2)]<sup>17)</sup>。しかしながら、2,3,4-三置換チオフェンの効率的合成法は報告されておらず、さらに、共通の反応基質を用いる三置換チオフェンの位置選択的合成についても報告例はない。

**Scheme 2**



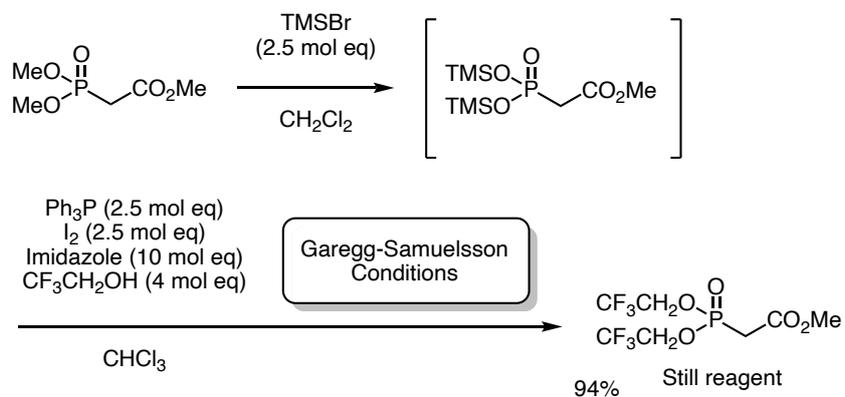
X. Luo, L.-S. Ge, X.-L. An, J.-H. Jin, Y. Wang, P.-P. Sun, W.-P. Deng, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 4611.



Z. Wang, Z. Qu, F. Xiao, H. Huang, J. Deng, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 796.

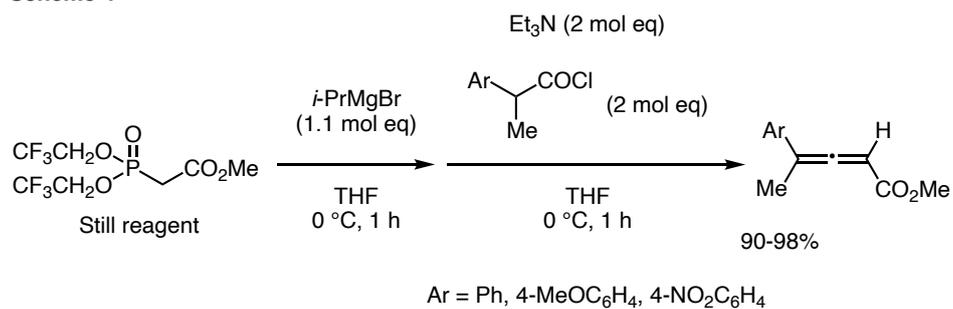
このような背景のもと、著者の所属する分子創薬化学研究室では、ガレッジ-サミュエルソン反応条件下に Z 選択的 HWE 試薬として知られるビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホノ酢酸メチル (スティール試薬) の効率的な二工程の合成を達成している (Scheme 3)<sup>26)</sup>。すなわち、ジメチルホスホノ酢酸メチルと臭化トリメチルシリルの反応で得られたビス(トリメチルシリル)ホスホノ酢酸メチルに対し、トリフェニルホスフィン、ヨウ素、イミダゾール条件下、2,2,2-トリフルオロエタノールを加えると、スティール試薬が高い収率で得られる。

**Scheme 3**



さらに、スティール試薬に塩基としてグリニャール試薬を加えた後、酸クロリドおよびトリエチルアミンを加えると、反応系中で生成したケテンとスティール試薬のホーナー・ワズワース・エモンズ (HWE) 反応が進行し、アレニルエステルが良好な収率で得られることも報告している (Scheme 4)<sup>27)</sup>。

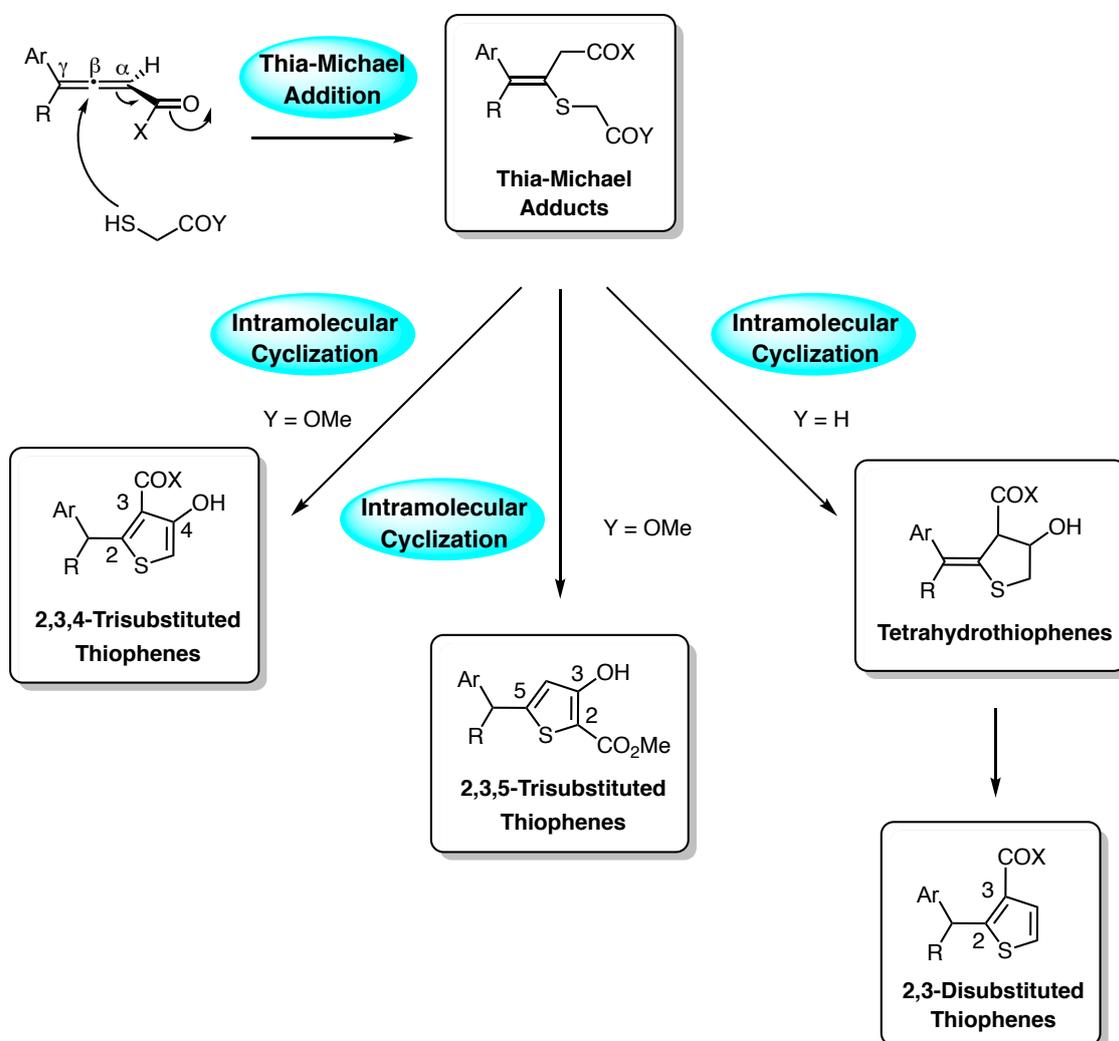
Scheme 4



アレニルエステルはチオール類と容易にマイケル付加反応を起こすことから<sup>28-32)</sup>、著者は求電子部位を有するチオールとアレニルエステルのマイケル付加反応の後、タンデム型の分子内環化反応が進行すれば、多置換チオフエン誘導体が生成すると予測した (Scheme 5)。そこで著者は、アレニルエステルのチア-マイケル付加反応を起点とする多置換チオフエン誘導体の合成研究に着手した。

以下、一連の研究結果について詳述する。

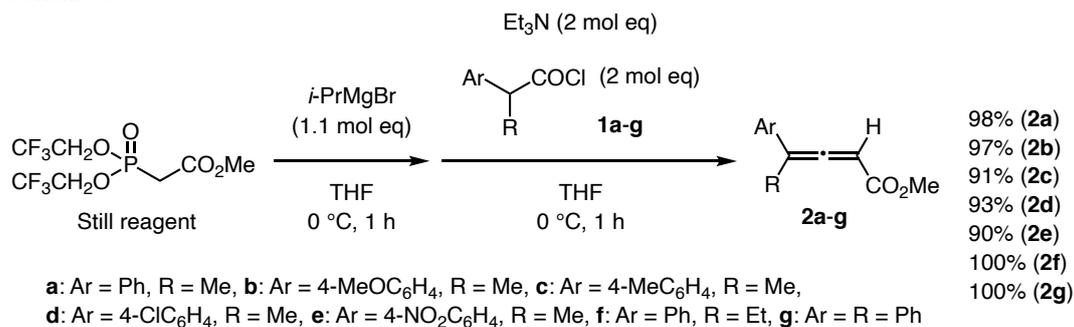
Scheme 5



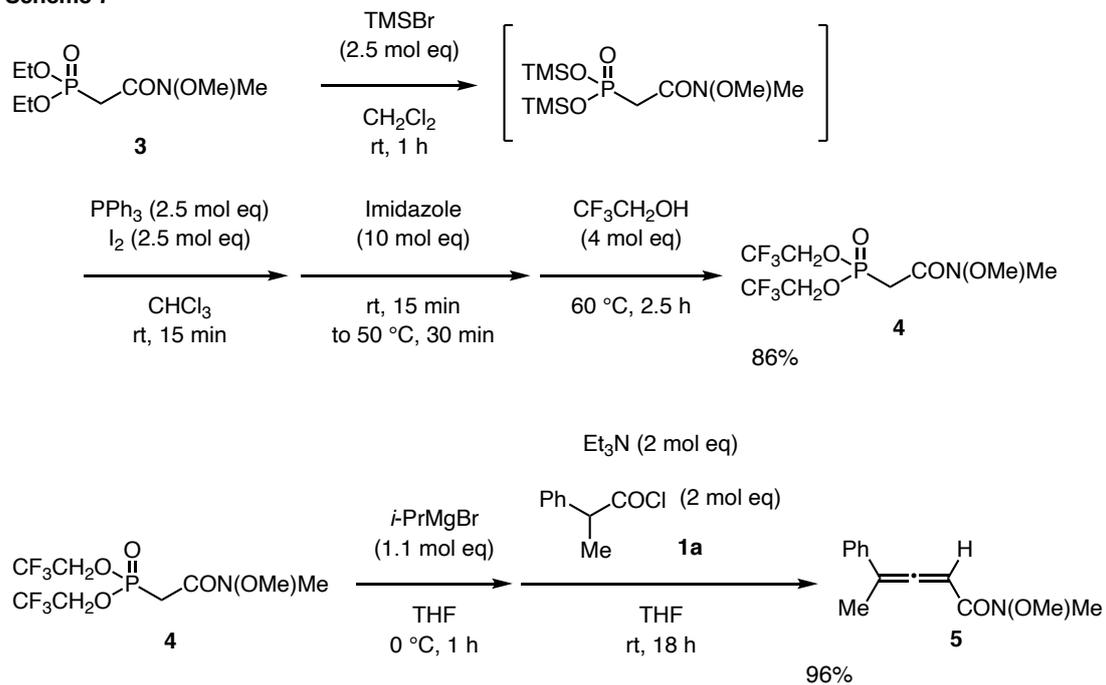
## 第一章 ケテンの HWE 反応によるアレニルエステル誘導体の合成

はじめに、ケテンの HWE 反応によるアレニルエステル誘導体の合成を検討した (Scheme 6)。すなわち、Z 選択的 HWE 試薬であるスティル試薬と臭化イソプロピルマグネシウムの THF 溶液に 0 °C にて種々の酸クロリド **1a-g** およびトリエチルアミンを加えると、反応系中で生成したケテンとスティル試薬の HWE 反応が進行し、アレニルエステル **2a-g** が収率 90-100% で得られた。次に、化合物 **3** に 2.5 当量の臭化トリメチルシリルを加えホスホン酸ビストリメチルシリルとした後、クロロホルム溶媒中、2.5 当量のトリフェニルホスフィンおよびヨウ素を加え 15 分間攪拌後、さらに 10 当量のイミダゾールを加え室温にて 15 分、50 °C にて 30 分間攪拌した。その後、一度室温に戻してから 4 当量の 2,2,2-トリフルオロエタノールを加え、60 °C に昇温して 2.5 時間攪拌した結果、リン原子上に 2 つのトリフルオロエトキシ基が導入された化合物 **4** が収率 86% で得られた。化合物 **4** と酸クロリド **1a** 由来のケテンの HWE 反応を検討した結果、アレニルアミド **5** が収率 96% で得られた (Scheme 7)。一方、酸クロリド **1a** 由来のケテンとホスホニウムイリド **6** のウィッティヒ反応により、アレニルケトン **7** を収率 63% で合成した (Scheme 8)。

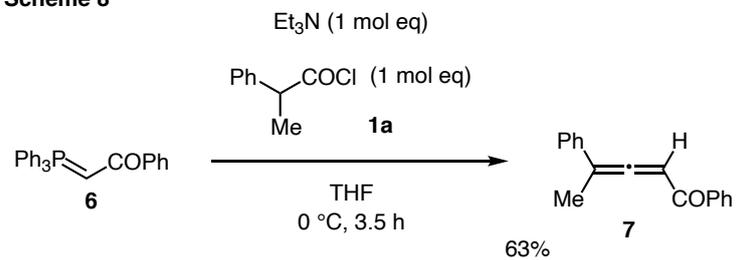
Scheme 6



**Scheme 7**



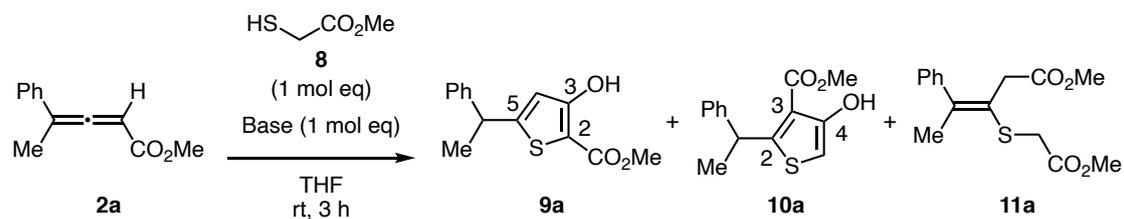
**Scheme 8**



## 第二章 アレニルエステルとメルカプト酢酸メチルのチア- マイケル/ディークマン反応による三置換チオフエンの合成

著者は、種々の塩基存在下、アレニルエステル**2a**とメルカプト酢酸メチル(**8**)のチア-マイケル/ディークマン反応による三置換チオフエンの合成を検討した (Table 1)。はじめに、1当量のトリエチルアミンあるいは*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを用いて、アレニルエステル**2a**と**8**をTHF中室温で3時間攪拌したが、反応はほとんど進行せず、目的とする2,3,5-三置換チオフエン**9a**あるいは2,3,4-三置換チオフエン**10a**は得られなかった (Entries 1, 2)。次に、塩基として1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO) を用いて検討した結果、チア-マイケル付加体**11a**が収率72%で生成した (Entry 3)。一方、塩基として1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (TMG) あるいは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) を用いた結果、チア-マイケル/ディークマン反応が進行し、2,3,5-三置換チオフエン**9a**と2,3,4-三置換チオフエン**10a**の混合物が収率72% (**9a** : **10a** = 96 : 4) および99% (**9a** : **10a** = 97 : 3) で**9a**選択的に得られた (Entries 4, 5)。さらに、塩基として*n*-ブチルリチウムや臭化イソプロピルマグネシウムを用いて検討した結果、2,3,4-三置換チオフエン**10a**が単一の生成物として収率66-69%で得られた (Entries 6, 7)。また、著者の所属する分子創薬化学研究室では、ルイス酸-アミン条件下に化学選択的なディークマン反応を報告している<sup>33, 34</sup>。そこで、1当量の臭化マグネシウムおよびトリエチルアミンを用いた結果、2,3,4-三置換チオフエン**10a**が単一の生成物として収率78%で得られた (Entry 8)。

**Table 1**



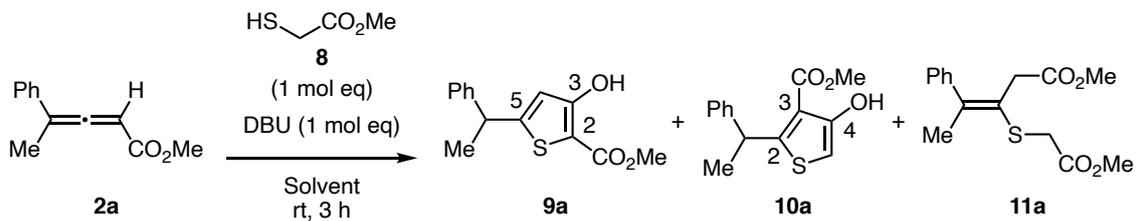
Entry	Base	Yield of <b>9a</b> + <b>10a</b> (%)	<b>9a</b> / <b>10a</b>	Yield of <b>11a</b> (%)	Recovery of <b>2a</b> (%)
1	Et <sub>3</sub> N	0	–	0	84
2	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	0	–	trace	86
3	DABCO	2	0 : 100 <sup>a)</sup>	72	17
4	TMG	72	96 : 4 <sup>b)</sup>	26	0
5	DBU	99	97 : 3 <sup>b)</sup>	0	0
6	<i>n</i> -BuLi	66	0 : 100 <sup>b)</sup>	0	0
7	<i>i</i> -PrMgBr	69	0 : 100 <sup>b)</sup>	0	0
8	MgBr <sub>2</sub> /Et <sub>3</sub> N	78	0 : 100 <sup>b)</sup>	0	8

a) Determined by <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

b) Determined by <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

2,3,5-三置換チオフエン **9a** が主生成物として得られる DBU 条件下に反応溶媒を検討した (Table 2)。1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、メタノール、アセトニトリル、DMSO などを検討したが、THF と比較して 2,3,5-三置換チオフエン **9a** の収率および選択性の向上は見られなかった (Entries 1-6)。

**Table 2**



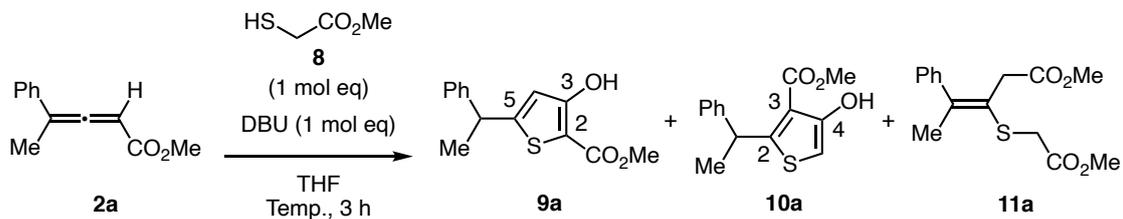
Entry	Solvent	Yield of <b>9a</b> + <b>10a</b> (%)	<b>9a</b> / <b>10a</b>	Yield of <b>11a</b> (%)	Recovery of <b>2a</b> (%)
1	THF	99	97 : 3 <sup>a)</sup>	0	0
2	1,4-dioxane	68	97 : 3 <sup>b)</sup>	29	2
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	81	93 : 7 <sup>a)</sup>	15	4
4	MeOH	79	91 : 9 <sup>b)</sup>	0	0
5	MeCN	80	96 : 4 <sup>b)</sup>	0	0
6	DMSO	94	88 : 12 <sup>b)</sup>	0	0

a) Determined by <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

b) Determined by <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

次に、反応温度を検討した (Table 3)。加熱還流条件を検討した結果、室温条件と比較して 2,3,5-三置換チオフェン **9a** の収率および選択性の向上は見られなかった (Entries 1, 2)。一方、-40 °C から -78 °C の低温条件を検討した結果、チア-マイケル付加体 **11a** が主生成物として得られた (Entries 3-5)。また、低温ほど 2,3,4-三置換チオフェン **10a** の比率が向上し、-78 °C においては化合物 **10a** のみが得られた (Entry 5)。

Table 3



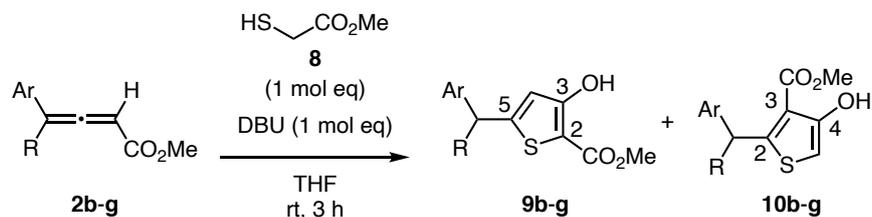
Entry	Temp.	Yield of <b>9a</b> + <b>10a</b> (%)	<b>9a</b> / <b>10a</b>	Yield of <b>11a</b> (%)	Recovery of <b>2a</b> (%)
1	rt	99	97 : 3 <sup>a)</sup>	0	0
2	reflux	91	95 : 5 <sup>b)</sup>	0	0
3	-40 °C	18	76 : 24 <sup>b)</sup>	75	0
4	-60 °C	6	22 : 78 <sup>b)</sup>	83	0
5	-78 °C	6	0 : 100 <sup>b)</sup>	91	3

a) Determined by <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

b) Determined by <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

そこで、塩基として DBU を用い、THF 中室温条件下にアレニルエステル **2b-g** とメルカプト酢酸メチル (**8**) のチア-マイケル/ディークマン反応を検討した (Table 4)。その結果、アレニルエステル **2a** と同様、種々のパラ置換フェニル基を有するアレニルエステル **2b-e** や γ 位にエチル基やフェニル基を有するアレニルエステル **2f,g** の反応においても、高い収率 (79-95%) および位置選択性 (**9** : **10** = 95 : 5 – 100 : 0) で 2,3,5-三置換チオフェン **9** が得られた (Entries 1-6)。

Table 4

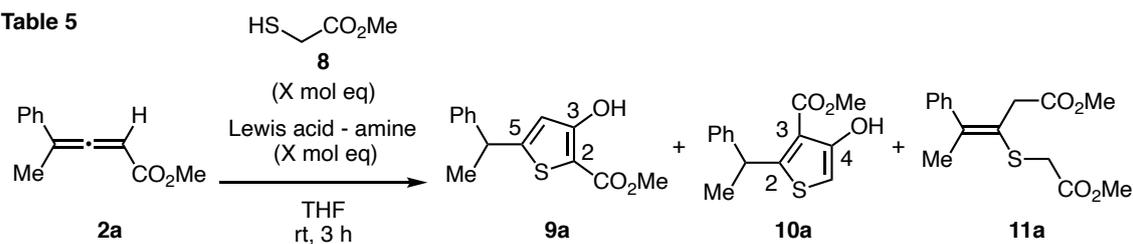


Entry	2	Ar	R	Yield of 9 + 10 (%)	9 / 10
1	2b	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	93 (9b + 10b)	95 : 5 <sup>a)</sup>
2	2c	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	91 (9c + 10c)	98 : 2 <sup>b)</sup>
3	2d	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	92 (9d + 10d)	98 : 2 <sup>b)</sup>
4	2e	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	95 (9e + 10e)	97 : 3 <sup>a)</sup>
5	2f	Ph	Et	92 (9f + 10f)	98 : 2 <sup>b)</sup>
6	2g	Ph	Ph	79 (9g + 10g)	100 : 0 <sup>a)</sup>

a) Determined by <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

b) Determined by <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

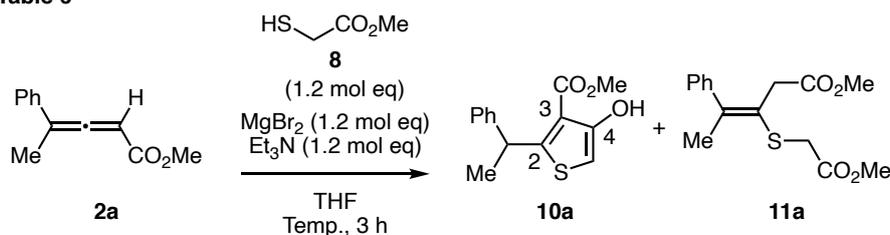
次に、2,3,4-三置換チオフェン **10a** が主生成物として得られる臭化マグネシウム-トリエチルアミン条件を基盤として、反応条件の最適化を検討した (Table 5)。臭化マグネシウム-トリエチルアミンを 1.2 当量として検討した結果、化合物 **10a** の収率は 85% に向上した (Entries 1, 2)。また、1.2 当量の臭化マグネシウム-DBU を用いた結果、化合物 **10a** が収率 80% で生成した (Entry 3)。一方、ルイス酸として塩化リチウムを用いて反応を検討した結果、塩化リチウム-トリエチルアミン条件ではチア-マイケル付加体 **11a** が副生し、臭化マグネシウム-トリエチルアミン条件と比較して 2,3,4-三置換チオフェン **10a** の収率は 74-77% へ低下した (Entries 4, 5)。また、塩化リチウム-DBU 条件では、三置換チオフェンの混合物が収率 91% (**9a** : **10a** = 31 : 69) で得られ、2,3,4-三置換チオフェン **10a** の比率は大きく低下した (Entry 6)。

**Table 5**

Entry	Lewis acid - amine (1 : 1)	X mol eq	Yield of <b>9a</b> + <b>10a</b> (%)	<b>9a</b> / <b>10a</b> *	Yield of <b>11a</b> (%)	Recovery of <b>2a</b> (%)
1	MgBr <sub>2</sub> /Et <sub>3</sub> N	1	78	0 : 100	0	8
2	MgBr <sub>2</sub> /Et <sub>3</sub> N	1.2	85	0 : 100	0	0
3	MgBr <sub>2</sub> /DBU	1.2	80	0 : 100	0	0
4	LiCl/Et <sub>3</sub> N	1	74	0 : 100	14	0
5	LiCl/Et <sub>3</sub> N	1.2	77	0 : 100	8	0
6	LiCl/DBU	1.2	91	31 : 69	0	0

\* Determined by <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

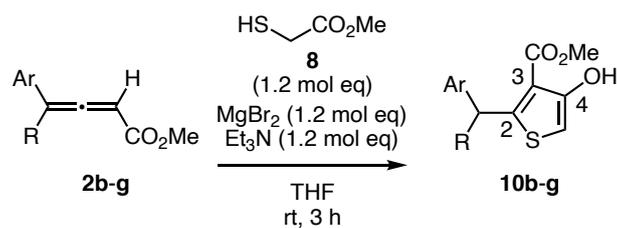
次に、1.2 当量の臭化マグネシウム-トリエチルアミン条件下に、反応温度を検討した (Table 6)。その結果、加熱還流条件および-78 °C 条件いずれにおいても、2,3,4-三置換チオフェン **10a** の収率は低下した (Entries 1-3)。

**Table 6**

Entry	Temp.	Yield of <b>10a</b> (%)	Yield of <b>11a</b> (%)	Recovery of <b>2a</b> (%)
1	rt	85	0	0
2	reflux	69	0	0
3	-78 °C	46	0	2

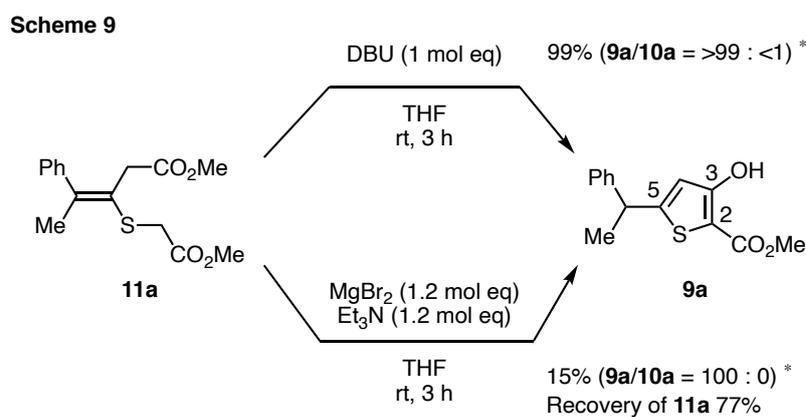
そこで、1.2 当量の臭化マグネシウム-トリエチルアミン条件下に、THF 中室温にてアレニルエステル **2b-g** とメルカプト酢酸メチル (**8**) のチア-マイケル/ディークマン反応を検討した結果、2,3,4-三置換チオフエン **10b-g** が収率 77-92% で得られた (Table 7)。

**Table 7**

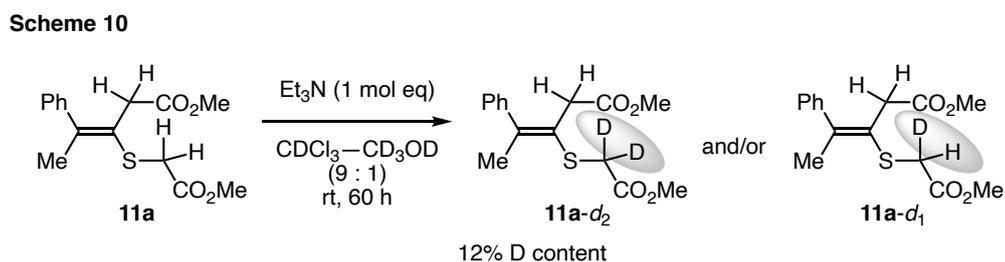


Entry	<b>2</b>	Ar	R	Yield of <b>10</b> (%)
1	<b>2b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	80 ( <b>10b</b> )
2	<b>2c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	92 ( <b>10c</b> )
3	<b>2d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	80 ( <b>10d</b> )
4	<b>2e</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	89 ( <b>10e</b> )
5	<b>2f</b>	Ph	Et	86 ( <b>10f</b> )
6	<b>2g</b>	Ph	Ph	77 ( <b>10g</b> )

チア-マイケル/ディークマン反応の条件下に、チア-マイケル付加体 **11a** の分子内環化反応を検討した (Scheme 9)。その結果、DBU 条件ならびに臭化マグネシウム-トリエチルアミン条件いずれにおいても 2,3,5-三置換チオフェン **9a** のみが生成した。また、チア-マイケル付加体 **11a** を重クロロホルム : 重メタノール (9 : 1) 中に溶解し、1 当量のトリエチルアミンを加えて室温 60 時間後に  $^1\text{H NMR}$  を測定した結果、イオウ原子に隣接する  $\alpha$  水素が 12% 重水素化されたが、二重結合に隣接する  $\alpha$  水素は全く重水素化されなかった (Scheme 10)。したがって、チア-マイケル付加体 **11a** の二種類の  $\alpha$  水素のうち、イオウ原子に隣接する  $\alpha$  水素の酸性度がより高いことが示唆された。



\* Determined by  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) analysis.



なお、三置換チオフエン **9a** および **10a** の 2 次元 NMR 測定を行った結果、2,3,5-三置換チオフエン **9a** においてはチオフエン環メチン水素と不斉炭素との間に HMBC 相関が確認された。一方、2,3,4-三置換チオフエン **10a** については、対応する HMBC 相関は確認されなかった。以上の結果より、三置換チオフエン **9a** および **10a** の化学構造を Figure 2 に示すように決定した。また、チア-マイケル付加体 **11a** の幾何異性体については、1 次元での NOE 差スペクトルの測定より *E* 体であると決定した (Figure 3)。

Figure 2

HMBC experiment (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

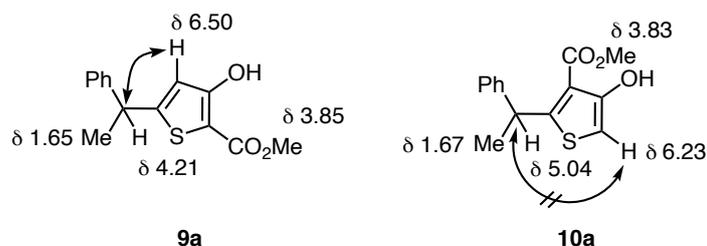
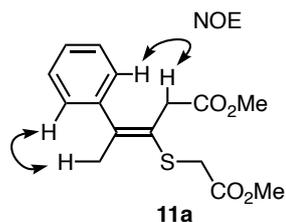


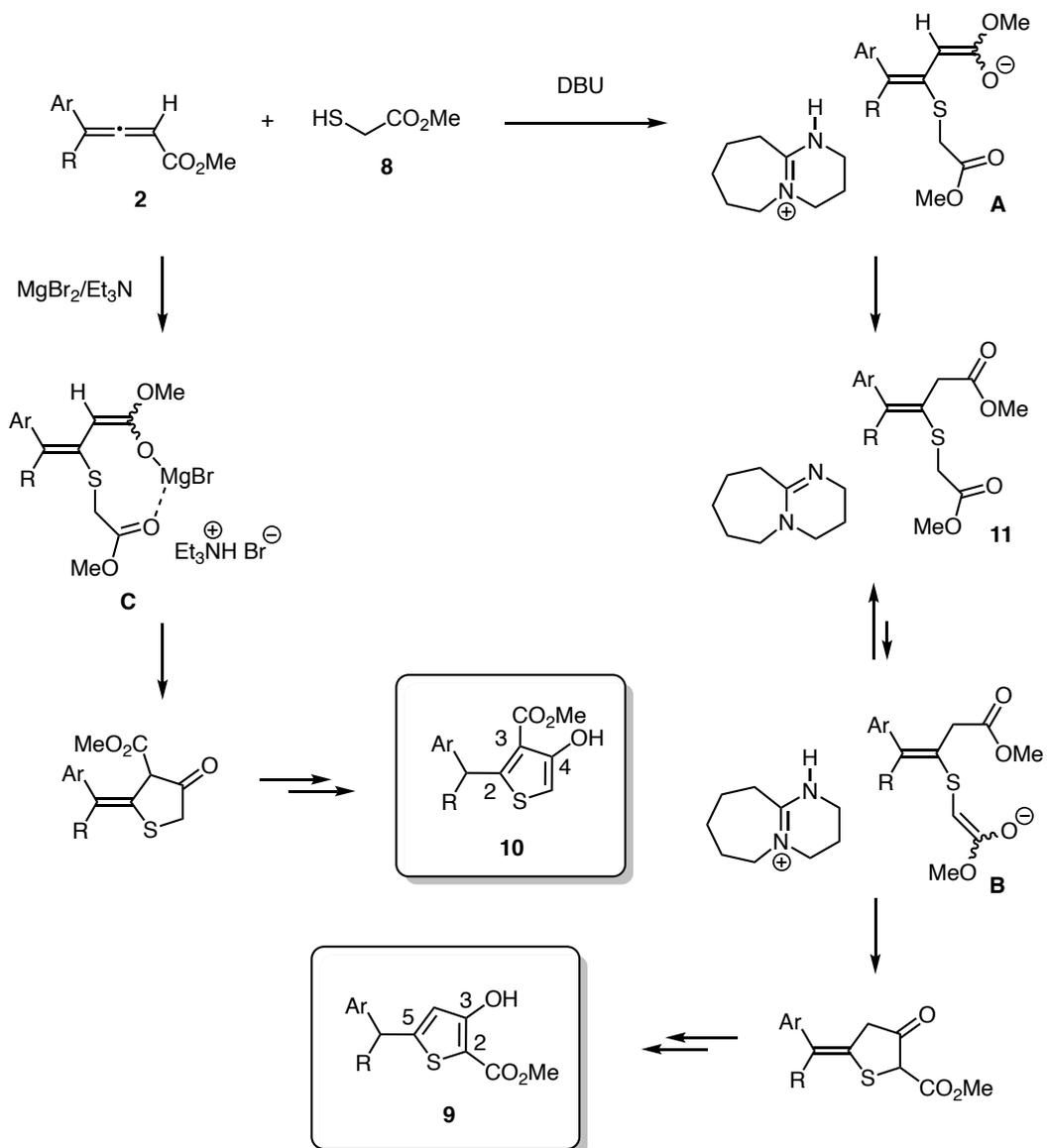
Figure 3

NOE experiment (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN)



アレニルエステル **2** とメルカプト酢酸メチル (**8**) のチア-マイケル/ディークマン反応の推定反応機構を Scheme 9 に示す。DBU 存在下、アレニルエステル **2** と **8** のチア-マイケル付加反応により速度論的エノラート **A** が形成すると考えられる。しかしながら、エノラート **A** は速やかにプロトン化を受けてチア-マイケル付加体 **11** に変換される。その後、DBU 存在下室温にて、チア-マイケル付加体 **11** と熱力学的エノラート **B** の間に早い平衡が生じると考えられる。その結果、エノラート **B** の分子内環化反応に続く互変異性化により、2,3,5-三置換チオフェン **9** が主生成物として得られたと考えられる。低温条件である $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ での反応においてはマイケル付加体 **11** の脱プロトン化によるエノラート **B** の生成が起きず、マイケル付加体 **11** が91%で得られたと考えられる (Table 3, entry 5)。また、わずかに生成する2,3,4-三置換チオフェン **10** については、エノラート **A** の環化反応に起因すると考えられる。一方、臭化マグネシウム-トリエチルアミン条件下においては、チア-マイケル付加反応の後、比較的安定なマグネシウムエノラート **C** が形成し、このものの分子内環化反応により2,3,4-三置換チオフェン **10** が単一の生成物として得られたと考えられる。

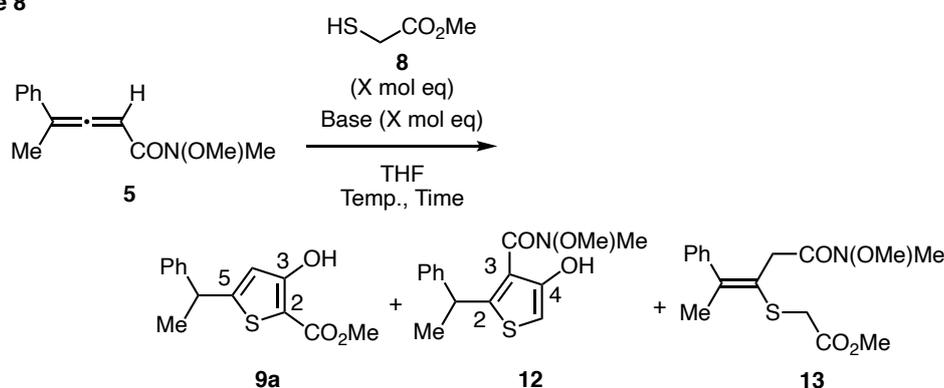
Scheme 11



### 第三章 アレニルエステル類縁体とメルカプト酢酸メチルのチア-マイケル付加反応を起点とする三置換チオフエンの合成

第二章までの検討結果を基盤として、アレニルエステル類縁体であるアレニルアミド **5** を用い、メルカプト酢酸メチル (**8**) のチア-マイケル/ディークマン反応について検討した (Table 8)。アレニルアミド **5** に対して DBU 条件を適用した結果、反応時間 3 時間では 2,3,5-三置換チオフエン **9a** の収率は約 32% であり、チア-マイケル付加体 **13** が 58% で得られた (Entry 1)。そこで、同条件下に反応時間を 24 時間とすると 2,3,5-三置換チオフエン **9a** の収率は 87% まで向上した (Entry 2)。一方、臭化マグネシウム-トリエチルアミン条件においては、目的とする 2,3,4-三置換チオフエン **12** が収率約 42% で得られたが、アレニルアミド **5** が約 33% 回収された (Entry 3)。そこで、塩基として臭化イソプロピルマグネシウムを用いて検討した結果、反応温度を 0 °C にすることで副生成物が抑制され、2,3,4-三置換チオフエン **12** が収率 88% で得られた (Entries 4, 5)。

Table 8



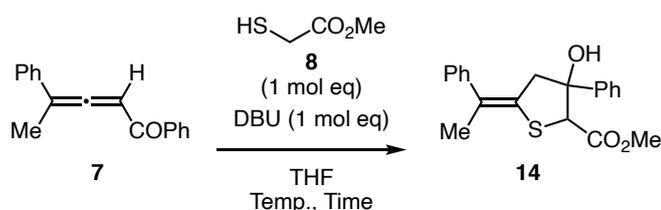
Entry	X	Base	Temp.	Time (h)	Yield of <b>9a</b> (%)	Yield of <b>12</b> (%)	Yield of <b>13</b> (%)
1	1	DBU	rt	3	ca. 32 <sup>a)</sup>	0	58
2	1	DBU	rt	24	87	0	0
3 <sup>b)</sup>	1.2	MgBr <sub>2</sub> /Et <sub>3</sub> N	rt	3	0	ca. 42 <sup>a)</sup>	0
4	1	<i>i</i> -PrMgBr	rt	3	0	ca. 92 <sup>a)</sup>	0
5	1	<i>i</i> -PrMgBr	0 °C	3	0	88	0

a) Small amounts of impurities were included.

b) **5** (ca. 33%) was recovered.

アレニルエステル類縁体であるアレニルケトン**7**についても、メルカプト酢酸メチル (**8**) とのチア-マイケル/付加反応を起点とした三置換チオフェンの合成を検討した (Table 9)。はじめに、アレニルケトン**7**に対して1当量の**8**およびDBUを加えTHF中室温で3時間攪拌すると、アレニルエステル**2**の反応と同様の化学選択性でチア-マイケル/アルドール反応が進行し、テトラヒドロチオフェン誘導体**14**が不斉炭素原子に起因する2種のジアステレオマー混合物として収率約99%で得られた (Entry 1)。室温の反応においては若干の副生成物が生じたことから、低温条件での反応を検討した結果、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ では収率が低下したが、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ において収率97%で化合物**14**が得られた (Entries 2-4)。

Table 9



Entry	Temp.	Time (h)	Yield of <b>14</b> (%) <sup>a)</sup>	Dr of <b>14</b> <sup>b)</sup>
1	rt	3	ca. 99 <sup>c)</sup>	49 : 51
2	$0\text{ }^{\circ}\text{C}$	3	97	35 : 65
3 <sup>d)</sup>	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	3	71	35 : 65
4	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	24	80	34 : 66

a) Mixture of diastereomers.

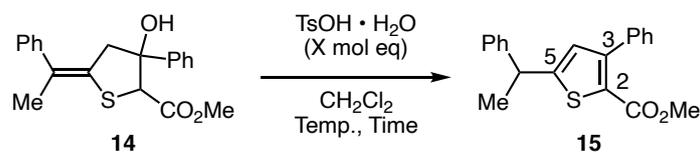
b) Determined by  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) analysis.

c) Small amounts of impurities were included.

d) **7** (20%) was recovered.

そこで、テトラヒドロチオフェン誘導体**14**の脱水反応による2,3,5-三置換チオフェン**15**への変換を検討した (Table 10)。化合物**14**に対して0.2当量のトシル酸一水和物を加え、ジクロロメタン中室温で48時間攪拌したが、脱水反応は進行せず目的の2,3,5-三置換チオフェン**15**は得られなかった (Entry 1)。そこで、1当量のトシル酸一水和物を加え反応温度も昇温した結果 (Entries 2, 3)、 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件で2,3,5-三置換チオフェン**15**が収率99%で得られた (Entry 3)。

**Table 10**

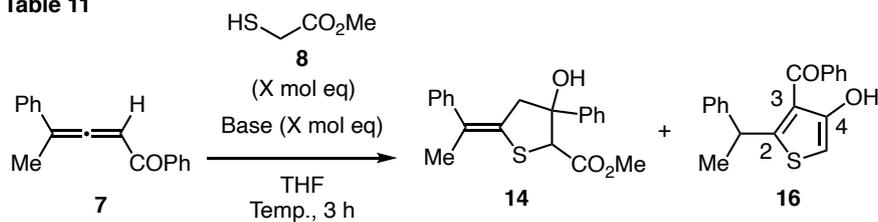


Entry	Dr of <b>14</b> <sup>a)</sup>	X mol eq	Temp.	Time (h)	Yield of <b>15</b> (%)	Recovery of <b>14</b> (%)	Dr of Recovered <b>14</b> <sup>a)</sup>
1	49 : 51	0.2	rt	48	0	ca. 76 <sup>b)</sup>	46 : 54
2	31 : 69	1	rt	48	54	ca. 43 <sup>b)</sup>	9 : 91
3	28 : 72	1	40 °C	24	99	0	–

a) Determined by <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.  
 b) Small amounts of impurities were included.

次に、ルイス酸-アミン条件によるアレニルケトン**7**のチア-マイケル/ディークマン反応を検討した (Table 11)。すなわち、アレニルケトン**7**に対して1.2当量の**8**、臭化マグネシウム、トリエチルアミンを加え THF 中室温で3時間攪拌すると、チア-マイケル/ディークマン反応が進行し、2,3,4-三置換チオフェン**16**が収率58%で得られた (Entry 1)。しかしながら、チア-マイケル/アルドール反応によるテトラヒドロチオフェン誘導体**14**も単一ジアステレオマーとして収率25%で生成した。反応温度の検討も行ったが、0 °C 条件、加熱還流条件いずれにおいても化合物**16**収率の向上は見られなかった (Entries 2,3)。また、塩基として臭化イソプロピルマグネシウムを用いて検討しても、化合物**16**収率の向上は見られなかった (Entry 4)。

**Table 11**

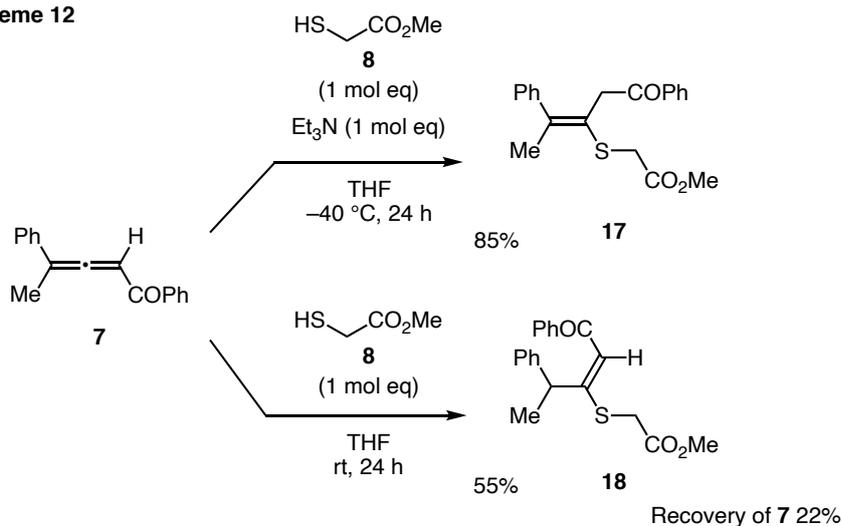


Entry	Base	X mol eq	Temp.	Yield of <b>14</b> (%) <sup>*</sup>	Dr of <b>14</b> <sup>*</sup>	Yield of <b>16</b> (%) <sup>*</sup>
1	MgBr <sub>2</sub> /Et <sub>3</sub> N	1.2	rt	25	0 : 100	58
2	MgBr <sub>2</sub> /Et <sub>3</sub> N	1.2	0 °C	45	0 : 100	43
3	MgBr <sub>2</sub> /Et <sub>3</sub> N	1.2	reflux	21	0 : 100	52
4	<i>i</i> -PrMgBr	1	0 °C	39	0 : 100	38

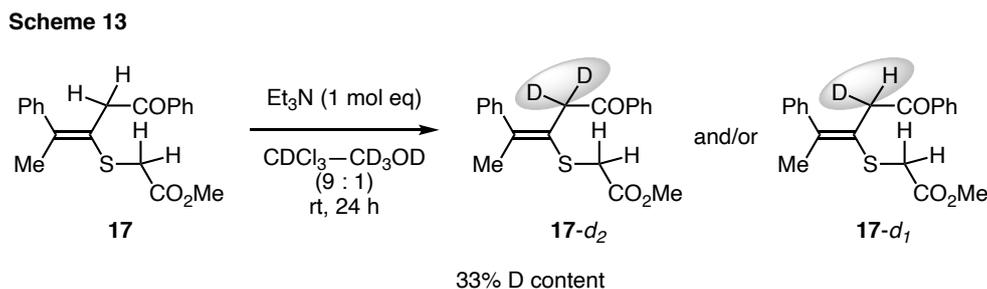
<sup>\*</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

そこで、反応中間体であるチア-マイケル付加体の合成を検討した(Scheme 12)。アレニルケトン **7** に対してメルカプト酢酸メチル (**8**)、トリエチルアミンを加え、THF 中-40 °C で 24 時間攪拌すると、チア-マイケル付加体 **17** (β, γ-不飽和ケトン) が収率 85% で得られた。一方、化合物 **7** に対してメルカプト酢酸メチル (**8**) のみを加え、THF 中室温で 24 時間攪拌すると、化合物 **17** の異性体であるチア-マイケル付加体 **18** (α, β-不飽和ケトン) が収率 55% で得られた。

**Scheme 12**

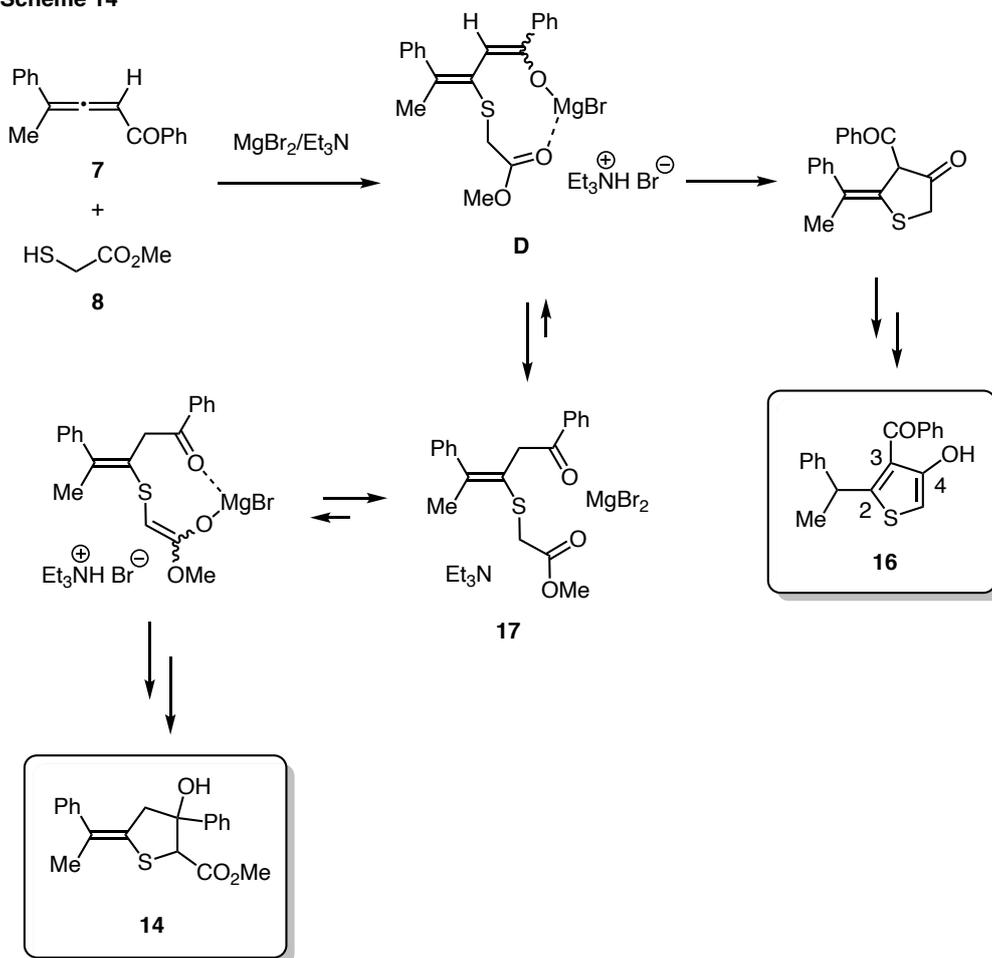


チア-マイケル付加体 **17** を重クロロホルム : 重メタノール (9 : 1) 中に溶解し、1 当量のトリエチルアミンを加えて室温 24 時間後に  $^1\text{H NMR}$  を測定した結果、二重結合に隣接する  $\alpha$  水素が 12% 重水素化された (Scheme 13)。したがって、チア-マイケル付加体 **17** の二種類の  $\alpha$  水素のうち、二重結合に隣接する  $\alpha$  水素の酸性度がより高いことが示唆された。



アレニルケトン **7** とメルカプト酢酸メチル (**8**) のチア-マイケル/ディークマン反応の推定反応機構を Scheme 14 に示す。臭化マグネシウム-トリエチルアミン条件下、アレニルケトン **7** と **8** のチア-マイケル付加反応により得られるエノラート **D** は速度論的エノラートかつ熱力学的エノラートであり、反応性が低下していると考えられる。したがって、一部のエノラート **D** からは分子内環化反応に続く互変異性化により 2,3,4-三置換チオフェン **16** が得られるが、一部のエノラート **D** はプロトン化を受けてチア-マイケル付加体 **17** に変換される。その後、DBU 存在下室温にて、チア-マイケル付加体 **17** のもう一方の  $\alpha$  水素が引き抜かれたエノラートからの分子内環化反応によりテトラヒドロチオフェン誘導体 **14** が得られると考えられる。

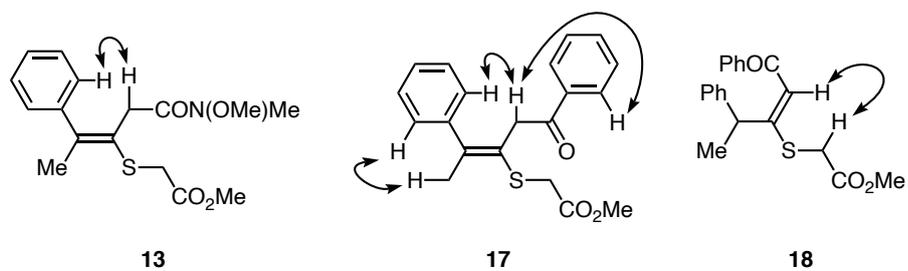
**Scheme 14**



なお、チア-マイケル付加体 **13**、**17** および **18** の幾何異性体については、1 次元での NOE 差スペクトルの測定より *E* 体であると決定した (Figure 4)。

**Figure 4**

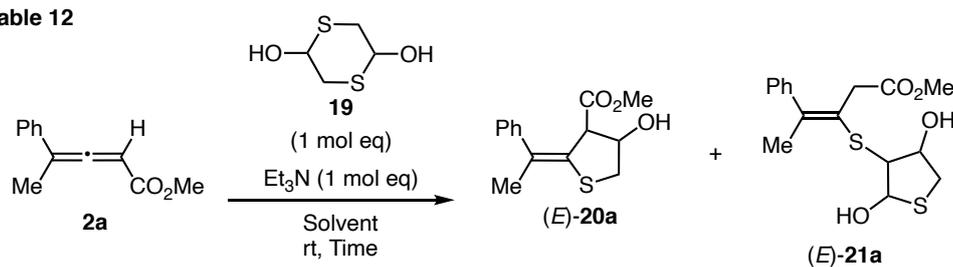
NOE experiment (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



#### 第四章 アレニルエステルおよびその類縁体とメルカプトアセトアルデヒドのチア-マイケル/アルドール反応による二置換チオフェンの合成

著者は、第二章および第三章の検討結果を基盤として、求電子部位を有するチオールとしてメルカプトアセトアルデヒドを用いたチア-マイケル/アルドール反応を検討した (Table 12)。メルカプトアセトアルデヒドはその二量体である1,4-ジチアン-2,5-ジオール (**19**) として安定に存在することが知られている。そこで、1当量の**19**およびトリエチルアミン存在下に、アレニルエステル**2a**をメタノール中室温で24時間攪拌すると、テトラヒドロチオフェン誘導体(*E*)-**20a**が不斉炭素に起因する2種のジアステレオマー混合物 (*syn/anti* = 54 : 46) として収率75%で生成した。その際、テトラヒドロチオフェン誘導体(*E*)-**21a**がジアステレオマー混合物として副生 (収率約11%) した (Entry 1)。次に、溶媒としてエタノールを用いて反応を検討したが(*E*)-**20a**の収率は若干低下した (Entry 2)。一方、ジクロロメタン中で反応を行うと、(*E*)-**21a**が主生成物 (収率約67%) として得られた (Entry 3)。クロロホルムや1,2-ジクロロエタンを用いた検討では、(*E*)-**20a**の収率は20%程度にとどまった (Entries 4, 5)。また、酢酸エチル、トルエン、*n*-ヘキサン、1,4-ジオキサン、*tert*-ブチルメチルエーテルを用いた検討においては、反応はほとんどあるいは全く進行せず、**2a**が81-95%の収率で回収された (Entries 6-10)。ところが、非プロトン性の高極性溶媒であるDMFやDMSOを用いて反応を行うと、それぞれ6時間および1時間で反応が完結し、(*E*)-**20a**が定量的 (*syn/anti* = 62 : 38) に得られた (Entries 11, 12)。

Table 12



Entry	Solvent	Time (h)	Yield of <b>(E)-20a</b> (%) <sup>a</sup>	<i>syn</i> / <i>anti</i> of <b>(E)-20a</b>	Yield of <b>(E)-21a</b> (%) <sup>a</sup>	Recovery of <b>2a</b> (%)
1	MeOH	24	75	54 : 46 <sup>b</sup>	ca. 11 <sup>d</sup>	0
2	EtOH	24	65	55 : 45 <sup>b</sup>	ca. 8 <sup>d</sup>	0
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	24	9	66 : 34 <sup>c</sup>	ca. 67 <sup>d</sup>	17
4	$\text{CHCl}_3$	24	15	76 : 24 <sup>c</sup>	ca. 20 <sup>d</sup>	65
5	1,2-dichloroethane	24	20	72 : 28 <sup>b</sup>	ca. 47 <sup>d</sup>	28
6	AcOEt	24	11	84 : 16 <sup>c</sup>	trace	81
7	toluene	24	trace	–	0	91
8	<i>n</i> -hexane	24	0	–	0	87
9	1,4-dioxane	24	trace	–	0	81
10	<i>t</i> -BuOMe	24	0	–	0	95
11	DMF	6	100	62 : 38 <sup>c</sup>	0	0
12	DMSO	1	100	62 : 38 <sup>c</sup>	0	0

a) Mixture of diastereomers.

b) Determined by  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) analysis.

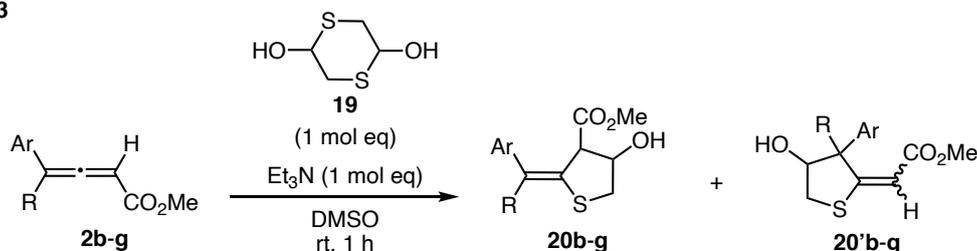
c) Determined by  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) analysis.

d) Small amounts of impurities were included.

そこで、反応溶媒として DMSO を選択し、アレニルエステル **2b-g** のチア-マイケル/アルドール反応を検討した (Table 13)。その結果、電子供与基であるメトキシ基あるいはメチル基を有するアレニルエステル **2b,c** を用いて反応を行うと、**2a** の場合と同様に **(E)-20b,c** が不斉炭素に起因する 2 種のジアステレオマー混合物として良好な収率 (92-94%) で生成した (Entries 1, 2)。一方、電子求引基であるクロロ基を有する **2d** からは、**(E)-20d** が収率 71% で生成するとともに、位置異性体である **20'd** が 2 種のジアステレオマー混合物 ( $\text{dr} = 54 : 46$ ) として副生 (収率 11%) した (Entry 3)。さらに、ニトロ基を有する **2e** を用いた場合は、4 種類のジアステレオマー混合物 ( $\text{dr} = 48 : 30 : 12 : 10$ ) である **20'e** が主生成物 (収率 74%) として得られた (Entry 4)。 $\gamma$  位にエチル基を有するアレニルエステル **2f** の反応においてはチア-マイケル付加反応における立体選択性が低下し、4 種類のジアステレオマー混合物である **20f** ( $E : Z = 92 : 8$ ) が収率 95% で得

られた (Entry 5)。γ位にフェニル基を有するアレニルエステル **2g** の反応においては **20g** が収率 56%で生成するとともに、位置異性体である **20'g** が単一のジアステレオマーとして副生 (収率 24%) した (Entry 6)。

Table 13



Entry	<b>2</b>	Ar	R	Yield of <b>20b-g</b> (%) <sup>a)</sup>	<i>E</i> / <i>Z</i> of <b>20b-g</b>	<i>syn</i> / <i>anti</i> of ( <i>E</i> )- <b>20b-g</b>	<i>syn</i> / <i>anti</i> of ( <i>Z</i> )- <b>20b-g</b>	Yield of <b>20'b-g</b> (%)
1	<b>2b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	94 ( <b>20b</b> )	100 : 0 <sup>b)</sup>	60 : 40 <sup>b)</sup>	–	0
2	<b>2c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	92 ( <b>20c</b> )	100 : 0 <sup>b)</sup>	61 : 39 <sup>b)</sup>	–	0
3	<b>2d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	71 ( <b>20d</b> )	100 : 0 <sup>c)</sup>	55 : 45 <sup>c)</sup>	–	11 ( <b>20'd</b> ) <sup>e)</sup>
4 <sup>d)</sup>	<b>2e</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	20 ( <b>20e</b> )	60 : 40 <sup>b)</sup>	79 : 21 <sup>b)</sup>	79 : 21 <sup>b)</sup>	74 ( <b>20'e</b> ) <sup>f)</sup>
5	<b>2f</b>	Ph	Et	95 ( <b>20f</b> )	92 : 8 <sup>c)</sup>	61 : 39 <sup>c)</sup>	55 : 45 <sup>c)</sup>	0
6	<b>2g</b>	Ph	Ph	56 ( <b>20g</b> )	–	68 : 32 <sup>c)</sup>	–	24 ( <b>20'g</b> )

a) Mixture of diastereomers.

b) Determined by <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

c) Determined by <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

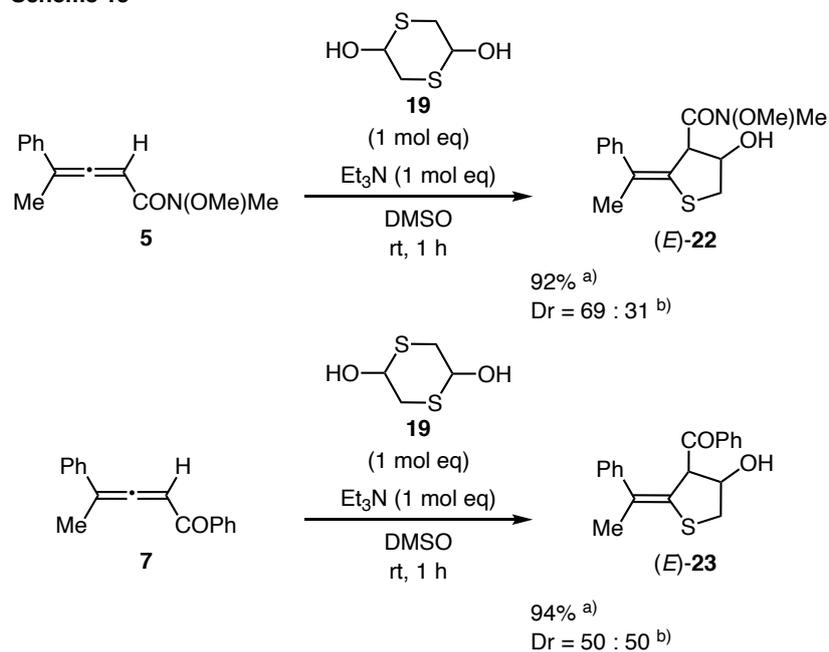
d) Reaction time was 0.5 h.

e) Mixture of diastereomers (dr = 54 : 46).

f) Mixture of diastereomers (dr = 48 : 30 : 12 : 10).

また、アレニルアミド **5** およびアレニルケトン **7** を用いてチア-マイケル/アルドール反応を検討した結果、テトラヒドロチオフェン誘導体 (*E*)-**22** および(*E*)-**23** が不斉炭素原子に起因する2種のジアステレオマー混合物として良好な収率(92-94%)で生成した (Scheme 15)。

Scheme 15

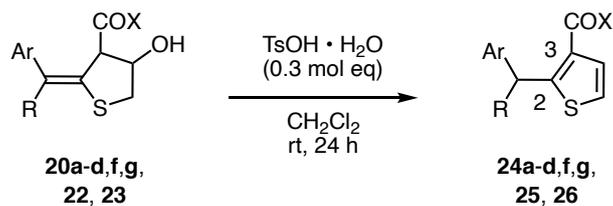


a) Mixture of diastereomers.

b) Determined by <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

次に、テトラヒドロチオフエン誘導体 **20a-d,f,g** および **22**、**23** の脱水反応による 2,3-二置換チオフエン **24a-d,f,g** および **25**、**26** への変換を検討した (Table 14)。テトラヒドロチオフエン誘導体 **20a-d,f** および **23** に対して 0.3 当量のトシル酸一水和物を加え、ジクロロメタン中室温で 24 時間攪拌したところ、脱水反応が進行し目的の 2,3-二置換チオフエン **24a-d,f** および **26** が収率 81-93% で得られた (Entries 1-5, 8)。テトラヒドロチオフエン誘導体 **20g** と **22** の脱水反応は、同条件下で進行しなかったため、1 当量のトシル酸一水和物を加え室温あるいは 40 °C において反応を行った結果、2,3-二置換チオフエン **24g** および **25** が収率 85-93% で得られた (Entries 6, 7)。

Table 14



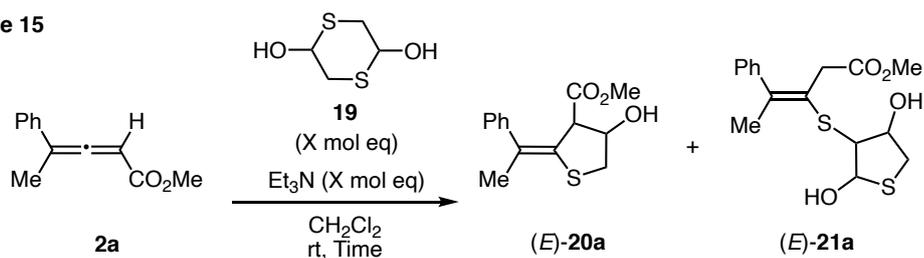
Entry	20a-d,f,g, 22, 23	Ar	R	X	Yield of 24a-d,f,g, 25, 26 (%)
1	20a ( <i>E</i> : <i>Z</i> = 100 : 0)	Ph	Me	OMe	82 (24a)
2	20b ( <i>E</i> : <i>Z</i> = 100 : 0)	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	OMe	89 (24b)
3	20c ( <i>E</i> : <i>Z</i> = 100 : 0)	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	OMe	93 (24c)
4	20d ( <i>E</i> : <i>Z</i> = 100 : 0)	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	OMe	90 (24d)
5	20f ( <i>E</i> : <i>Z</i> = 91 : 9)	Ph	Et	OMe	88 (24f)
6 <sup>a)</sup>	20g	Ph	Ph	OMe	93 (24g)
7 <sup>b)</sup>	22 ( <i>E</i> : <i>Z</i> = 100 : 0)	Ph	Me	N(OMe)Me	85 (25)
8	23 ( <i>E</i> : <i>Z</i> = 100 : 0)	Ph	Me	Ph	81 (26)

a) TsOH · H<sub>2</sub>O (1 mol eq) was used at 40 °C.

b) TsOH · H<sub>2</sub>O (1 mol eq) was used.

続いて、Table 1, Entry 5 の結果を基盤とし、(*E*)-21a を主生成物として与える反応条件の最適化を検討した (Table 17)。その結果、19 とトリエチルアミンの当量を検討したところ、当量の増加に伴い(*E*)-21a の収率が向上し、3 当量条件下において収率約 84%で(*E*)-21a が得られた (Entry 3)。

Table 15



Entry	X	Time (h)	Yield of <b>(E)-20a</b> (%) <sup>a)</sup>	<i>syn</i> : <i>anti</i> of <b>(E)-20a</b> <sup>b)</sup>	Yield of <b>(E)-21a</b> (%) <sup>a)</sup>	Recovery of <b>2a</b> (%)
1	1	24	18	68 : 32	ca. 32 <sup>c)</sup>	50
2	2	48	6	66 : 34	ca. 68 <sup>c)</sup>	17
3	3	48	11	68 : 32	ca. 84 <sup>c)</sup>	0

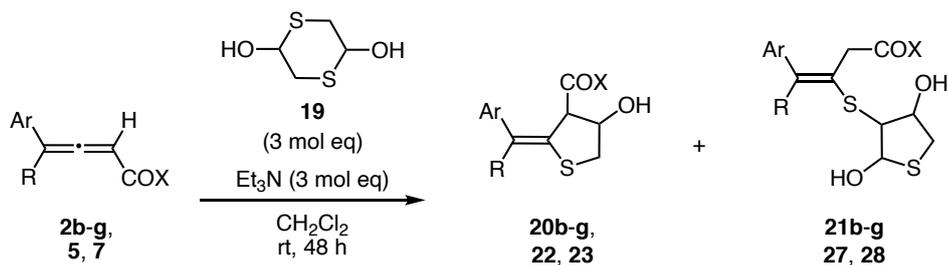
a) Mixture of diastereomers.

b) Determined by  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) analysis.

c) Small amounts of impurities were included.

そこで、3 当量の **19** およびトリエチルアミンの存在下にジクロロメタン中室温にてアレニルエステルおよびその類縁体 **2b-g**、**5**、**7** のチア-マイケル/アルドール反応を検討した (Table 16)。その結果、アレニルエステル **2b-d,f,g** を用いた場合、テトラヒドロチオフェン誘導体 **21b-d,f,g** がジアステレオマー混合物として収率約 53-72%で生成した (Entries 1-3, 5, 6)。一方、ニトロ基を有する **2e** の反応においては、**20'e** が主生成物 (収率約 61%) として得られた (Entry 4)。また、アレニルアミド **5** を用いた場合、分子間アルドール反応による **27** のみが収率約 81%で得られたが、アレニルケトン **7** を用いた同様の反応では分子内アルドール反応による **(E)-23** が収率 74% (*syn* / *anti* = 71 : 29) で生成した (Entries 7, 8)。

Table 16



Entry	2b-g, 5, 7	Ar	R	X	Yield of 20b-g, 22, 23 (%) <sup>a)</sup>	<i>E</i> / <i>Z</i> of 20b-g, 22, 23	<i>syn</i> / <i>anti</i> of ( <i>E</i> )-20b-g, ( <i>E</i> )-22, ( <i>E</i> )-23	Yield of 21b-g 27, 28 (%) <sup>a)</sup>
1	2b	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	OMe	17 (20b)	100 : 0 <sup>b)</sup>	67 : 33 <sup>b)</sup>	ca. 67 (21b) <sup>d)</sup>
2	2c	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	OMe	15 (20c)	100 : 0 <sup>c)</sup>	68 : 32 <sup>c)</sup>	ca. 72 (21c) <sup>d)</sup>
3	2d	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	OMe	12 (20d)	100 : 0 <sup>b)</sup>	68 : 32 <sup>b)</sup>	ca. 67 (21d) <sup>d)</sup>
4 <sup>e)</sup>	2e	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	OMe	ca. 19 (20e) <sup>b)</sup>	– <sup>f)</sup>	– <sup>f)</sup>	ca. 20 (21e) <sup>b,d)</sup>
5 <sup>g)</sup>	2f	Ph	Et	OMe	7 (20f)	77 : 23 <sup>b)</sup>	69 : 31 <sup>b,h)</sup>	ca. 53 (21f) <sup>d)</sup>
6	2g	Ph	Ph	OMe	7 (20g)	–	68 : 32 <sup>b)</sup>	ca. 61 (21g) <sup>d)</sup>
7	5	Ph	Me	N(OMe)Me	0	–	–	ca. 81 (27) <sup>d)</sup>
8	7	Ph	Me	Ph	74 (23)	100 : 0 <sup>b)</sup>	71 : 29 <sup>b)</sup>	0

a) Mixture of diastereomers.

b) Determined by <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

c) Determined by <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) analysis.

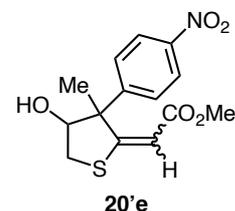
d) Small amounts of impurities were included.

e) 20'e (ca. 61%) was obtained.

f) Not determined.

g) 2f (33%) was recovered.

h) *syn* / *anti* of (*Z*)-20f is 52 : 48.



ジアステレオマー混合物である(*E*)-20a (*syn* / *anti* = 54 : 46) を *tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基で保護すると両ジアステレオマーの単離精製が可能となり、得られた 3,4-*syn*-29a および 3,4-*anti*-29a に対して NOE 差スペクトルの測定を行った。その結果、3,4-*syn*-29a および 3,4-*anti*-29a の 3 位のメチン水素とフェニル基のオルト位水素の間に NOE が観測されたことから、幾何異性はいずれも *E* 体であると決定した (Scheme 16)。また TBDPS 基を脱保護して得られた 3,4-*syn*-(*E*)-20a の化学構造は X 線結晶構造解析により決定した (Figure 5)<sup>35)</sup>。したがって、もう一方のジアステレオマーは 3,4-*anti*-(*E*)-20a であると決定した。

Scheme 16

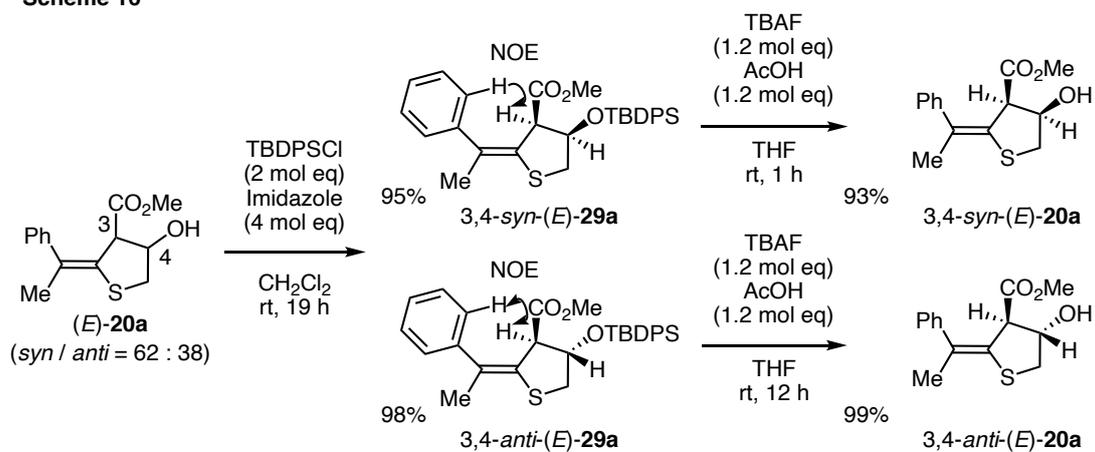
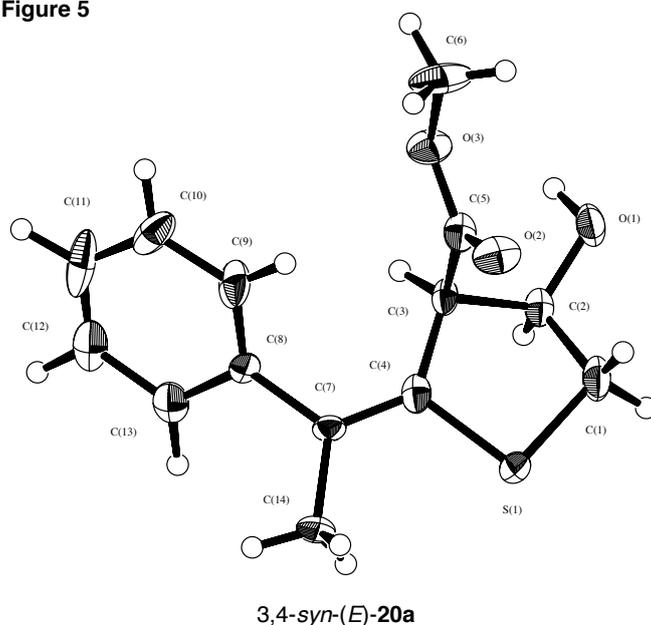
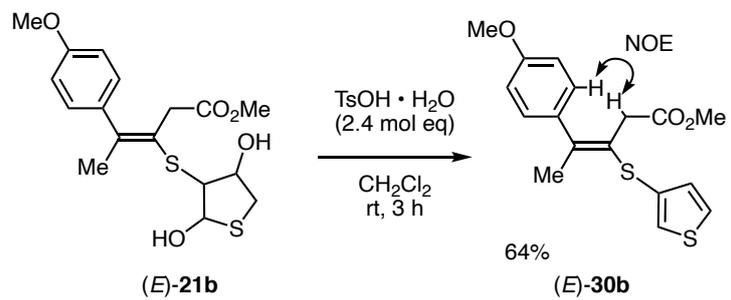


Figure 5



一方、ジアステレオマー混合物である **21b** はトシル酸一水和物を用いる脱水反応よりチオフェン **30b** へと変換された。したがって、**21b** はテトラヒドロチオフェン誘導体であると決定した。さらに、1次元での NOE 差スペクトルの測定より **30b** は *E* 体であると決定した (Scheme 17)。

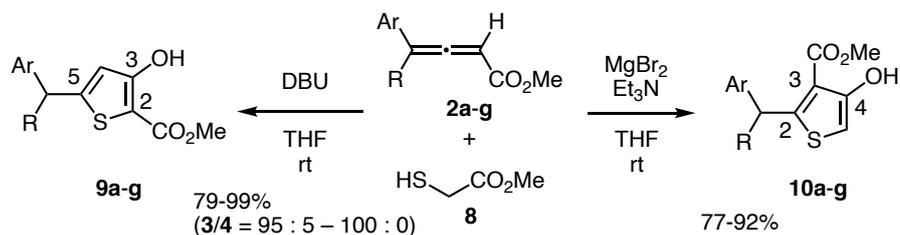
**Scheme 17**



## 結語

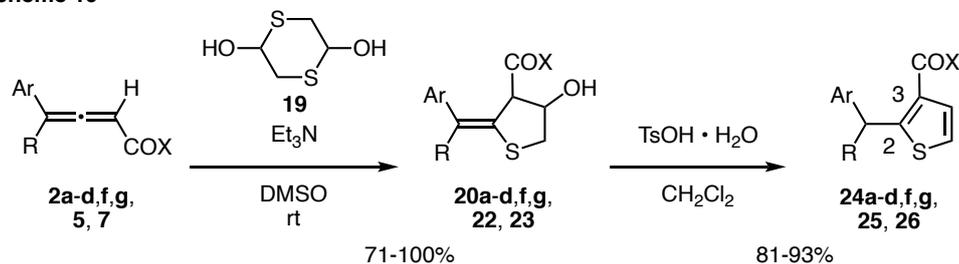
著者は、アレニルエステルのチア-マイケル付加反応を起点とする多置換チオフエン誘導体の合成について詳細に検討した。その結果、アレニルエステル **2** とメルカプト酢酸メチル (**8**) のチア-マイケル/ディークマン反応により 2,3,5-三置換チオフエン **9** と 2,3,4-三置換チオフエン **10** の位置選択的な合成に成功した (Scheme 18) <sup>36</sup>。また、メルカプトアセトアルデヒドの二量体である 1,4-ジチアン-2,5-ジオール (**19**) を用いたチア-マイケル/アルドール反応により、テトラヒドロチオフエン誘導体 **20a-d,f,g** および **22, 23** を得た後、続く脱水反応により 2,3-二置換チオフエン **24a-d,f,g** および **25, 26** の合成にも成功した (Scheme 19)。本反応は、生物活性化合物として期待されるチオフエンの多置換誘導体の新規合成法として有用であり、有機合成化学分野および創薬化学分野において大きく貢献することが期待される。

Scheme 18



**a:** Ar = Ph, R = Me, **b:** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Me,  
**c:** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Me, **d:** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Me,  
**e:** Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Me, **f:** Ar = Ph, R = Et,  
**g:** Ar = R = Ph

Scheme 19



**2, 20, 24** : X = OMe  
**a:** Ar = Ph, R = Me, **b:** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Me,  
**c:** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Me, **d:** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Me,  
**f:** Ar = Ph, R = Et, **g:** Ar = R = Ph

**5, 22, 25** : Ar = Ph, X = N(OMe)Me, R = Me  
**7, 23, 26** : Ar = X = Ph, R = Me

## 謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました徳島大学大学院医歯薬学研究部 分子創薬化学分野、佐野 茂樹 教授に衷心より感謝の意を表します。

深甚なる御指導を賜りました徳島大学大学院医歯薬学研究部 分子創薬化学分野、中尾 允泰 助教に心より感謝の意を表します。

また、元素分析の実施やその他各種機器分析測定に御協力をしていただいた徳島大学薬学部中央機器室、北池 秀次 副技術部門長に心より感謝いたします。

本研究を展開するにあたり貴重な御助言、御討議、御協力をしていただいた島袋 友岐 修士ならびに徳島大学薬学部分子創薬化学研究室の方々に深く感謝いたします。

折にふれ、激励していただいた仲村 明人 修士に深く感謝の意を表します。

最後に、終始御支援していただいた家族をはじめ友人、周囲の方々に深く感謝いたします。



## 実験の部



## 実験の部

融点は Yanagimoto micro melting point apparatus にて測定し、未補正值である。IR スペクトルは JASCO FT/IR-6200 Fourier Transform Spectrometer にて測定し、 $\text{cm}^{-1}$  で示した。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) は JEOL JNM-AL300 にて測定した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz) は Bruker AV 400N にて測定した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz)、 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz) は Bruker AV 500 にて測定した。化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準物質として ppm で表示した。質量スペクトル (ESI-MS) は Waters LCT Premier Spectrometer にて測定した。元素分析は J-SCIENCE LAB JM10 を用いて測定し、理論値と測定値を%で表した。X 線結晶構造解析は Rigaku RAXIS-RAPID diffractometer により測定した。すべての反応は 0.25 mm シリカゲルプレート (Merck 5715, 60 F<sub>254</sub>) を用い、薄層クロマトグラフィー (TLC) にてモニタリングした。フラッシュカラムクロマトグラフィーは Silica Gel PSQ 60B (富士シリシア化学、球状) を用いた。分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) は 0.5 mm シリカゲルプレート (Merck 5744, 60 F<sub>254</sub>) を用いた。フラッシュ自動精製装置は Biotage ISOLERA ISO-1SV を用いた。溶出溶媒の混合比は容量比で表した。テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、アセトニトリル、メタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、トルエン、*n*-ヘキサン、1,4-ジオキサン、*tert*-ブチルメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) は関東化学から購入した脱水溶媒を使用した。エタノール、ジメチルスルホキシド (DMSO) は和光純薬から購入した脱水溶媒を使用した。1,2-ジクロロエタンはアルドリッチから購入した脱水溶媒を使用した。その他の溶媒、試薬は、アルゴン雰囲気下常法に従い精製した。

## 第一章に関する実験

### Scheme 6 の実験

#### アレニルエステル誘導体 **2** の一般的合成法

ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホノ酢酸メチル (630 mg, 1.98 mmol) の THF (20 mL) 溶液に 0 °C にて臭化イソプロピルマグネシウム (2.83 mL, 2.18 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌したのち、トリエチルアミン (554  $\mu$ L, 3.96 mmol)、酸クロリド **1d** (634  $\mu$ L, 3.96 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えクロロホルム (30 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (20 : 1)] により精製し化合物 **2d** (410 mg, 93%) を得た。

#### Methyl 4-(4-Chlorophenyl)penta-2,3-dienoate (**2d**)

黄色固体; mp 37-39 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.18 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.91 (q, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 7.31 (s, 4 H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.2, 52.2, 89.8, 104.7, 127.5, 128.8, 132.8, 133.7, 165.9, 213.8; IR (KBr) 2999, 2953, 1946, 1717, 1588, 1489, 1438, 1263 cm<sup>-1</sup>.

#### Methyl 4-Phenylpenta-2,3-dienoate (**2a**)

淡黄色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.90 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.27–7.28 (m, 1H), 7.33–7.40 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.2, 52.0, 89.5, 105.5, 126.2, 127.9, 128.6, 134.2, 166.1, 214.0; IR (neat) 2951, 1948, 1722, 1495, 1437, 1392, 1263, 1209, 1151 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Na: 211.0735; found: 211.0732. Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: C, 76.57; H, 6.43. Found: C, 76.27; H, 6.54%.

#### Methyl 4-(4-Methoxyphenyl)penta-2,3-dienoate (**2b**)

淡黄色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.18 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.89 (q, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.87–6.90 (m, 2H), 7.30–7.33 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.3, 52.1, 55.3, 89.4, 105.0, 114.0, 126.2, 127.4, 159.3, 166.3,

214.0; IR (neat) 2952, 2838, 2551, 2052, 1946, 1715, 1606, 1513, 1437, 1390, 1255, 1113  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ : 241.0841; found: 241.0824.

**Methyl 4-(4-Methylphenyl)penta-2,3-dienoate (2c)**

黄色油状物质;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18 (d,  $J = 2.9$  Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.88 (q,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 7.14–7.17 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.2, 21.2, 52.0, 89.4, 105.3, 126.1, 129.3, 131.2, 137.8, 166.2, 214.0; IR (neat) 2952, 1947, 1721, 1512, 1437, 1260, 1210, 1152  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ : 225.0891; found: 225.0889.

**Methyl 4-(4-Nitrophenyl)penta-2,3-dienoate (2e)**

淡黄色油状物质;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.00 (q,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1, 52.3, 90.5, 104.5, 123.9, 126.9, 141.3, 147.2, 165.3, 214.5; IR (neat) 2953, 1948, 1721, 1593, 1518, 1437, 1346, 1297, 1262  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}$ : 256.0586; found: 256.0577.

**Methyl 4-Phenylhexa-2,3-dienoate (2f)**

淡黄色油状物质;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.50–2.63 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.97 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.25–7.38 (m, 1H), 7.33–7.40 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.2, 23.0, 52.0, 91.3, 112.4, 126.4, 127.8, 128.6, 134.1, 166.3, 213.7; IR (neat) 2970, 1945, 1720, 1592, 1495, 1453, 1436, 1398, 1258, 1209, 1151, 1032  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ : 225.0891; found: 225.0889.

**Methyl 4,4-Diphenylbuta-2,3-dienoate (2g)**

淡黄色油状物质;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.78 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 7.33–7.38 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  52.2, 90.4, 114.2, 128.3, 128.7, 128.8, 134.2, 165.8, 214.7; IR (neat) 3420, 3058, 2950, 1942, 1723, 1493, 1435, 1386  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ : 273.0891; found: 273.0871.

## Scheme 7 の実験

### Bis(2,2,2-trifluoroethyl) [2-(Methoxy(methyl)amino)]2-oxoethylphosphonate (**4**)

*N*-メトキシ-*N*-メチル-2-ジエチルホスホノアセトアミド(**3**) (880 mg, 3.68 mmol) のジクロロメタン溶液 (8 mL) に、アルゴン雰囲気下室温にて臭化トリメチルシリル (1.20 mL, 9.20 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮してホスホン酸ビスメチルトリメチルシリルを得た。続いて、ホスホン酸ビスメチルトリメチルシリルの無水クロロホルム (25 mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (2.41 g, 9.20 mmol)、ヨウ素 (2.33 mg, 9.20 mmol) を加え同温にて 15 分攪拌し、さらにイミダゾール (2.50 g, 36.8 mmol) を加え室温にて 15 分攪拌した後 50 °C で 30 分攪拌した。その後、2,2,2-トリフルオロエタノール (1.06 mL, 14.7 mmol) を加え 60 °C で 2.5 時間攪拌した。反応溶液をろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮して粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 2)] および [ジエチルエーテル-酢酸エチル (2 : 1)] により精製し、化合物 **4** (1.10 g, 86%) を得た。無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.22 (s, 3H), 3.35 (d, <sup>2</sup>J<sub>H,P</sub> = 20.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.44–4.53 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,P</sub> = 144.7 Hz, 1H), 32.1, 61.6, 62.6 (qd, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 37.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 5.3 Hz, 1H), 122.7 (qd, <sup>1</sup>J<sub>C,P</sub> = 227.3 Hz, 1H, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 8.5 Hz, 1H), 165.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 3.4 Hz, 1H); IR (neat) 2977, 1663, 1423, 1295, 1265, 1171, 1071, 962, 887, 657 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>O<sub>5</sub>P: 348.0436; found: 348.0403.

### *N*-Methoxy-*N*-methyl-4-phenylpenta-2,3-dienamide (**5**)

化合物 **4** (553 mg, 1.59 mmol) の THF (8 mL) 溶液に 0 °C にて臭化イソプロピルマグネシウム (2.62 mL, 1.75 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌したのち、トリエチルアミン (445 μL, 3.19 mmol)、酸クロリド **1a** (472 μL, 3.19 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加えクロロホルム (40 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1)] により精製し化合物 **5** (331 mg, 96%) を得た。淡黄色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.71–3.73 (m, 3H), 6.41 (q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.22–7.27 (m, 1H), 7.30–7.36 (m, 2H), 7.39–7.43 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.3, 32.7,

61.7, 88.1, 105.2, 126.1, 127.6, 128.5, 134.8, 165.5, 213.6; IR (neat) 2963, 1946, 1642, 1596, 1442, 1170, 999, 761  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ : 218.1181; found: 218.1177.

#### Scheme 8 の実験

##### 1,4-Diphenylpenta-2,3-dien-1-one (7)

化合物 **6** (1.00 g, 2.63 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に 0 °C にてトリエチルアミン (367  $\mu\text{L}$ , 2.63 mmol)、酸クロリド **1a** (389  $\mu\text{L}$ , 2.63 mmol) を加え、同温で 3.5 時間攪拌した。反応溶液をフラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン–酢酸エチル (10 : 1)] により精製し化合物 **7** (389 mg, 63%) を得た。淡黄色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.23 (d,  $J = 3.0$  Hz, 3H), 6.61 (q,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H), 7.33–7.42 (m, 6H), 7.48–7.53 (m, 1H), 7.85–7.89 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.3, 95.9, 104.7, 126.1, 127.8, 128.3, 128.6, 128.7, 132.6, 134.2, 137.7, 191.7, 215.4; IR (neat) 3025, 2984, 1935, 1649, 1597, 1447, 1277, 1059, 1023, 845, 759, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}$ : 235.1123; found: 235.1104.

## 第二章に関する実験

### Table 1, 4 の実験

#### 2,3,5-三置換チオフェン **9** の一般的合成法

化合物 **2a** (53.8 mg, 0.286 mmol) およびメルカプト酢酸メチル (**8**) (26.0  $\mu$ L, 0.286 mmol) の THF (2 mL) 溶液に室温にて DBU (42.7  $\mu$ L, 0.286 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (8 : 1)] により精製し化合物 **9a** と **10a** の混合物 (74.0 mg, 99%, **9a/10a** = 97 : 3) を得た。**9a** の分析用試料は分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (15 : 1)] による精製で得た。

#### Methyl 3-Hydroxy-5-(1-phenylethyl)thiophene-2-carboxylate (**9a**)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.21–7.26 (m, 3H), 7.29–7.35 (m, 2H), 9.54 (brs, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.2, 41.5, 51.7, 101.9, 116.5, 127.1, 127.2, 128.7, 144.1, 157.7, 164.3, 166.7; IR (neat) 2955, 1657, 1560, 1442, 1352, 1174, 1104  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}$ : 285.0561; found: 285.0537.

#### Methyl 3-Hydroxy-5-[1-(4-methoxyphenyl)ethyl]thiophene-2-carboxylate (**9b**)

無色板状結晶 (クロロホルム-*n*-ヘキサン); mp 59-61  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.83–6.87 (m, 2H), 7.14–7.18 (m, 2H), 9.55 (brs, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.4, 40.7, 51.7, 55.3, 101.8, 114.0, 116.3, 128.3, 136.2, 158.4, 158.6, 164.3, 166.7; IR (KBr) 3325, 2950, 1675, 1562, 1509, 1335  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SNa}$ : 315.0667; found: 315.0638.

Methyl 3-Hydroxy-5-[1-(4-methylphenyl)ethyl]thiophene-2-carboxylate (**9c**)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.18 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.13 (s, 4H), 9.53 (brs, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 22.3, 41.2, 51.6, 101.8, 116.4, 127.1, 129.4, 136.7, 141.2, 158.1, 164.3, 166.7; IR (neat) 2953, 2926, 1656, 1560 1442, 1354, 1174, 1104  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{S}$ : 277.0898; found: 277.0887.

Methyl 5-[1-(4-Chlorophenyl)ethyl]-3-hydroxythiophene-2-carboxylate (**9d**)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.50 (q,  $J = 0.95$  Hz, 1H), 7.15–7.19 (m, 2H), 7.27–7.30 (m, 2H), 9.54 (brs, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.2, 40.9, 51.7, 102.1, 116.6, 128.6, 128.9, 132.9, 142.6, 156.8, 164.3, 166.6; IR (KBr) 2974, 1655, 1559, 1442, 1355, 1097  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_3\text{SNa}$ : 319.0172; found: 319.0145.

Methyl 3-Hydroxy-5-[1-(4-nitrophenyl)ethyl]thiophene-2-carboxylate (**9e**)

無色針状結晶 (クロロホルム-*n*-ヘキサン); mp 68-70 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.71 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.35 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.39–7.44 (m, 2H), 8.16–8.21 (m, 2H), 9.55 (brs, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.0, 41.3, 51.8, 102.4, 117.1, 124.0, 128.2, 147.0, 151.4, 154.9, 164.2, 166.4; IR (KBr) 3104, 3075, 1659, 1562, 1522, 1350, 1189  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 330.0412; found: 330.0441. Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$ : C, 54.72; H, 4.26; N, 4.56. Found: C, 54.42; H, 4.25; N 4.31%

Methyl 3-Hydroxy-5-(1-phenylpropyl)thiophene-2-carboxylate (**9f**)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.97–2.15 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.21–7.25 (m, 3H), 7.28–7.33 (m, 2H), 9.54 (brs, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.5, 29.5, 49.5, 51.6, 101.8, 116.6, 127.0, 127.7, 128.7, 142.7, 156.7, 164.3, 166.6; IR (neat) 2962, 2932, 2873, 1657, 1560, 1442, 1349  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SNa}$ : 299.0718; found: 299.0700.

Methyl 5-Benzhydryl-3-hydroxythiophene-2-carboxylate (**9g**)

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.81 (s, 3H), 5.54 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.16–7.35 (m, 10H), 9.55 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  51.7, 52.9, 102.9, 119.0, 127.2, 128.6, 128.8, 142.1, 155.0, 164.2, 166.6; IR (neat) 3322, 3027, 2952, 1657, 1559, 1443, 1355  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SNa}$ : 347.0718; found: 347.0725.

## Table 5, 7 の実験

### 2,3,4-三置換チオフェン **10** の一般的合成法

化合物 **2a** (44.0 mg, 0.234 mmol)、臭化マグネシウム (51.6 mg, 0.280 mmol)、およびメルカプト酢酸メチル (**8**) (25.5  $\mu$ L, 0.280 mmol) の THF (2 mL) 溶液に室温にてトリエチルアミン (39.2  $\mu$ L, 0.280 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (9 : 1)] により精製し化合物 **10a** (52.3 mg, 85%) を得た。

#### Methyl 4-Hydroxy-2-(1-phenylethyl)thiophene-3-carboxylate (**10a**)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.04 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.19–7.23 (m, 3H), 7.27–7.31 (m, 2H), 9.18 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.1, 40.6, 51.7, 96.5, 114.9, 126.6, 127.2, 128.4, 145.0, 156.1, 158.6, 166.5; IR (neat) 2958, 1672, 1448, 1423, 1357, 1085  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}$ : 285.0561; found: 285.0536. Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ : C, 64.10; H, 5.38. Found: C, 63.87; H, 5.44%.

#### Methyl 4-Hydroxy-2-[1-(4-methoxyphenyl)ethyl]thiophene-3-carboxylate (**10b**)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.62 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.00 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.81–6.84 (m, 2H), 7.12–7.16 (m, 2H), 9.17 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.2, 39.7, 51.7, 55.2, 96.5, 113.7, 114.7, 128.3, 137.1, 156.1, 158.3, 159.6, 166.5; IR (neat) 2954, 2836, 1946, 1719, 1672, 1512, 1249, 1032  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SNa}$ : 315.0667; found: 315.0636.

#### Methyl 4-Hydroxy-2-[1-(4-methylphenyl)ethyl]thiophene-3-carboxylate (**10c**)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.01 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.07–7.14 (m, 4H), 9.17 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 23.2, 40.2, 51.7, 96.5, 114.8, 127.1, 129.1, 136.2, 142.0, 156.1,

159.2, 166.5; IR (neat) 3261, 2954, 1732, 1673, 1447, 1424, 1357  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SNa}$ : 299.0718; found: 299.0691.

**Methyl 2-[1-(4-Chlorophenyl)ethyl]-4-hydroxythiophene-3-carboxylate (10d)**

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.62 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.01 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.11–7.15 (m, 2H), 7.23–7.27 (m, 2H), 9.13 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.0, 40.0, 51.8, 96.8, 115.1, 128.5, 132.3, 143.7, 156.2, 157.7, 166.2; IR (neat) 3269, 1673, 1491, 1448, 1424, 1013, 1092  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_3\text{SNa}$ : 319.0172; found: 319.0160.

**Methyl 4-Hydroxy-2-[1-(4-nitrophenyl)ethyl]thiophene-3-carboxylate (10e)**

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.33–7.37 (m, 2H), 8.12–8.16 (m, 2H), 9.08 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.9, 40.5, 51.9, 97.3, 115.5, 123.8, 128.0, 146.5, 152.8, 155.5, 156.3, 165.9; IR (neat) 3267, 3112, 2956, 1674, 1520, 1448, 1424, 1346  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 330.0412; found: 330.0413.

**Methyl 4-Hydroxy-2-(1-phenylpropyl)thiophene-3-carboxylate (10f)**

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.96–2.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.79 (dd,  $J = 6.8, 8.6$  Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.16–7.32 (m, 5H), 9.16 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.8, 30.4, 47.9, 51.8, 96.6, 115.0, 126.6, 127.9, 128.3, 143.1, 155.8, 157.9, 166.6; IR (neat) 3257, 3028, 2963, 2873, 1672, 1571, 1446, 1423, 1357, 1166, 795, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SNa}$ : 299.0718; found: 299.0701.

**Methyl 2-Benzhydryl-4-hydroxythiophene-3-carboxylate (10g)**

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.69 (s, 3H), 6.24–6.27 (m, 2H), 7.10–7.14 (m, 4H), 7.22–7.32 (m, 6H), 9.15 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  51.6, 52.1, 98.2, 115.7, 126.9, 128.3, 128.9, 142.6, 156.3, 156.6, 166.2; IR (neat) 3245, 3085, 3061, 3026, 2950, 1675, 1568, 1495, 1449, 1354, 1208, 955, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SNa}$ : 347.0718; found: 347.0707.

Table 3, Entry 5 の実験

化合物 **2a** (54.0 mg, 0.287 mmol) の THF (2 mL) 溶液に $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて DBU (42.9  $\mu\text{L}$ , 0.287 mmol)、メルカプト酢酸メチル (**8**) (26.1  $\mu\text{L}$ , 0.287 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (8:1)] により精製し化合物 **9a** (4.5 mg, 6%) および化合物 **11a** (77.3 mg, 91%) を得た。

Methyl (*E*)-3-[(2-Methoxy-2-oxoethyl)thio]-4-phenylpent-3-enoate (**11a**)

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31 (brt, 3H), 3.30 (brq, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.14–7.18 (m, 2H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.30–7.36 (m, 2H);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  2.26 (brt, 3H), 3.24 (brq, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 7.13–7.20 (m, 2H), 7.25–7.40 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.0, 34.3, 39.7, 52.0, 52.4, 122.0, 127.3, 128.5, 142.5, 147.8, 170.3, 171.6; IR (neat) 3020, 2952, 1735, 1436, 1276, 1011  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{SNa}$ : 317.0824; found: 317.0799. Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ : C, 61.20; H, 6.16. Found: C, 61.16; H, 6.12%.

### 第三章に関する実験

#### Table 8, Entry 5 の実験

化合物 **5** (45.0 mg, 0.207 mmol) およびメルカプト酢酸メチル (**8**) (18.9  $\mu$ L, 0.207 mmol) の THF (1 mL) 溶液に 0 °C にて臭化イソプロピルマグネシウム (52.4  $\mu$ L, 0.375 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (3:2)] により精製し化合物 **12** (53.2 mg, 88%) を得た。

#### 4-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-(1-phenylethyl)thiophene-3-carboxamide (**12**)

橙色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.61–1.67 (m, 3H), 2.80 (brs, 0.5H), 3.12 (s, 0.5H), 3.24 (brs, 2H), 3.33 (s, 0.5H), 3.44 (brs, 2H), 3.58–3.79 (m, 2.4H), 4.44–4.72 (m, 1H), 6.22 (s, 0.1 H), 7.13–7.38 (m, 5H);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.60 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.89 (brs, 3H), 3.45 (brs, 3H), 4.46 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.14–7.35 (m, 5H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.6, 22.4, 32.0, 33.2, 39.6, 40.0, 41.9, 58.3, 61.5, 98.8, 122.5, 126.5, 127.3, 127.6, 128.3, 128.7, 141.2, 145.2, 151.43, 151.44, 151.6, 151.7, 164.5, 165.0, 188.3, 197.8;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  20.2, 22.7, 34.7, 40.7, 61.2, 97.2, 125.4, 127.7, 128.4, 129.5, 146.3, 149.6, 153.0; IR (neat) 3188, 2971, 2933, 1632, 1565, 1453, 1383, 1295, 1179, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SNa}$ : 314.0827; found: 314.0814.

#### Table 8, Entry 1 の実験

化合物 **5** (21.5 mg, 0.0990 mmol) およびメルカプト酢酸メチル (**8**) (9.01  $\mu$ L, 0.0990 mmol) の THF (1 mL) 溶液に室温にて DBU (14.8  $\mu$ L, 0.0990 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラ

フイー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] により精製し化合物 **13** (56.1 mg, 58%) および化合物 **9a** (8.5 mg, 約 32%) を得た。

Methyl (*E*)-2-{{5-[Methoxy(methyl)amino]-5-oxo-2-phenylpent-2-en-3-yl}thio}acetate (**13**)

無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.32 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.16–7.20 (m, 2H), 7.22–7.25 (m, 1H), 7.29–7.34 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.8, 32.3, 34.6, 38.1, 52.3, 61.0, 123.0, 127.1, 127.4, 128.3, 142.9, 147.2, 170.6, 171.9; IR (neat) 2949, 1736, 1663, 1436, 1382, 1276, 1129, 999, 771, 705 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S: 324.1270; found: 324.1268.

Table 9, Entry 2 の実験

Methyl (*E*)-3-Hydroxy-3-phenyl-5-(1-phenylethylidene)tetrahydrothiophene-2-carboxylate (**14**) (mixture of diastereomers)

化合物 **7** (41.0 mg, 0.178 mmol) の THF (2 mL) 溶液に 0 °C にて DBU (26.6 μL, 0.178 mmol)、メルカプト酢酸メチル (**8**) (16.2 μL, 0.178 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (6:1)] により精製し化合物 **14** (58.8 mg, 97%, dr = 35:65) を得た。無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11 (t, *J* = 1.5 Hz, 1.6H), 2.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1.4H), 2.87 (brs, 0.5H), 2.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 0.5H), 3.04 (brq, 1H), 3.40 (s, 1.4H), 3.68 (s, 1.6H), 3.89 (dq, *J* = 2.2, 15.0 Hz, 0.5H), 4.30 (d, *J* = 0.9 Hz, 0.5H), 4.42 (brs, 0.5H), 4.69 (s, 0.5H), 7.10–7.36 (m, 8H), 7.45–7.50 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.8, 23.2, 44.1, 50.0, 52.3, 52.8, 56.9, 61.0, 82.6, 83.7, 125.1, 126.1, 126.5, 126.6, 126.9, 127.68, 127.71, 127.73, 128.15, 128.23, 128.3, 128.40, 128.43, 128.8, 132.3, 132.9, 139.2, 141.8, 142.5, 142.8, 171.2, 171.4; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>SNa: 363.1031; found: 363.1000.

Table 10, Entry 3 の実験

Methyl 3-Phenyl-5-(1-phenylethyl)thiophene-2-carboxylate (**15**)

化合物 **14** (128 mg, 0.377 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に室温にてトシル酸一水和物 (65.0 mg, 0.377 mmol) を加え 40 °C で 24 時間攪拌した。反応溶液に水 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (6:1)] により精製し化合物 **15** (210 mg, 99%) を得た。無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.21–7.44 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.8, 41.1, 51.7, 124.4, 127.0, 127.3, 127.7, 127.8, 128.6, 128.7, 129.1, 135.9, 144.7, 148.7, 156.0, 162.4; IR (neat) 3059, 3026, 2970, 1720, 1694, 1493, 1452, 1250, 1118, 1076, 755, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>SNa: 345.0925; found: 345.0902.

Table 11, Entry 1 の実験

[4-Hydroxy-2-(1-phenylethyl)thiophen-3-yl](phenyl)methanone (**16**)

化合物 **7** (73.2 mg, 0.312 mmol)、臭化マグネシウム (69.0 mg, 0.375 mmol)、およびトリエチルアミン (52.4 μL, 0.375 mmol) の THF (2 mL) 溶液に室温にてメルカプト酢酸メチル (**8**) (34.1 μL, 0.375 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (6:1)] により精製し化合物 **16** (56.1 mg, 58%) および化合物 **14** (26.6 mg, 25%, dr = 0:100) の分離困難な混合物を得た。化合物 **16** と化合物 **14** の混合物 (71.4 mg) に対しトシル酸一水和物 (16.1 mg) を用いた脱水反応により化合物 **14** を化合物 **15** に変換した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (5:1)] および分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) [クロロホルム-酢酸エチル (50:1)] により精製することで化合物 **16** (18.9 mg) の分析用試料を得た。

茶色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.7H), 1.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.3H), 3.70 (d, *J* = 19.3 Hz, 0.5H), 3.75 (d, *J* = 19.3 Hz, 0.6H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz,

0.6H), 4.62 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.5H), 6.34 (s, 0.5H), 6.74–6.79 (m, 1.1H), 7.10–7.17 (m, 1.6H), 7.26–7.30 (m, 1.8H), 7.40–7.48 (m, 2.1H), 7.54–7.62 (m, 2.3H), 7.72–7.76 (m, 0.9H), 8.71 (s, 0.5H);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.56 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.45 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.02–7.09 (m, 3H), 7.10–7.15 (m, 2H), 7.36–7.41 (m, 2H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.62–7.67 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.9, 23.3, 40.2, 40.4, 41.8, 97.6, 124.6, 126.6, 126.9, 127.6, 127.7, 128.37, 128.41, 128.5, 128.6, 128.7, 129.4, 131.4, 132.5, 133.7, 136.9, 139.4, 140.8, 144.6, 156.0, 157.8, 192.3, 193.5, 195.7, 198.8;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  23.0, 40.6, 97.6, 125.7, 127.5, 128.3, 129.3, 130.4, 130.7, 134.2, 139.4, 146.1, 153.2, 154.3, 196.0; IR (neat) 3351, 3061, 3027, 2971, 2930, 1657, 1596, 1449, 1320, 1231, 754, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SNa}$ : 331.0769; found: 331.0744.

#### Scheme 12 の実験

##### Methyl (*E*)-2-[(5-Oxo-2,5-diphenylpent-2-en-3-yl)thio]acetate (**17**)

化合物 **7** (41.1 mg, 0.175 mmol) およびトリエチルアミン (24.5  $\mu\text{L}$ , 0.175 mmol) の THF (2 mL) 溶液に  $-40^\circ\text{C}$  にてメルカプト酢酸メチル (**8**) (16.0  $\mu\text{L}$ , 0.175 mmol) を加え、同温で 24 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン–酢酸エチル (8: 1)] により精製し化合物 **17** (50.6 mg, 85%) を得た。無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.35 (brt, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.98 (brq, 2H), 7.12–7.16 (m, 2H), 7.20–7.25 (m, 1H), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.36–7.42 (m, 2H), 7.49–7.54 (m, 1H), 7.76–7.81 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.8, 34.7, 44.7, 52.4, 123.0, 127.2, 127.3, 128.1, 128.5, 128.8, 133.1, 136.6, 142.8, 147.3, 170.6, 197.5; IR (neat) 2949, 1737, 1687, 1596, 1447, 1276, 1210, 1129  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ : 363.1031; found: 363.1001.

##### Methyl (*E*)-2-[(4-Methyl-1-oxo-1-phenylpent-2-en-3-yl)thio]acetate (**18**)

化合物 **7** (35.6 mg, 0.152 mmol) の THF (1 mL) 溶液に室温にてメルカプト酢酸メチル (**8**) (13.8  $\mu\text{L}$ , 0.152 mmol) を加え、同温で 24 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水

硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (6: 1)] により精製し化合物 **18** (28.5 mg, 55%) を得た。黄色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.56 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.45–7.51 (m, 2H), 7.53–7.58 (m, 1H), 7.96–8.01 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.1, 34.1, 40.8, 52.9, 114.8, 126.9, 128.1, 128.19, 128.25, 128.6, 132.5, 139.5, 142.0, 167.9, 168.9, 187.5; IR (neat) 3023, 1737, 1642, 1549, 1273, 1227, 1178, 756 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>SNa: 363.1031; found: 363.1009.

## 第四章に関する実験

### Table 12, 13、Scheme 15 の実験

#### テトラヒドロチオフェン誘導体(*E*)-**20** の一般的合成法

Methyl (*E*)-4-Hydroxy-2-(1-phenylethylidene)tetrahydrothiophene-3-carboxylate [(*E*)-**20a**] (mixture of diastereomers, *syn/anti* = 62 : 38)

化合物 **2a** (15.2 mg, 0.0808 mmol) の DMSO (1 mL) 溶液に室温にて 1,4-ジチアン-2,5-ジオール (**19**) (12.3 mg, 0.0808 mmol)、トリエチルアミン (11.3  $\mu$ L, 0.0808 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1)] により精製し化合物 (*E*)-**20a** (無色油状物質, 21.4 mg, 100%) を得た。

Methyl (*E*)-4-Hydroxy-2-[1-(4-methoxyphenyl)ethylidene]tetrahydrothiophene-3-carboxylate [(*E*)-**20b**] (mixture of diastereomers, *syn/anti* = 60 : 40)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.04 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1.8H), 2.11 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1.2H), 2.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 0.4H), 3.05–3.09 (m, 0.4H), 3.14 (d,  $J = 7.3$  Hz, 0.6H), 3.19–3.23 (m, 1.2H), 3.43 (dd,  $J = 3.8, 11.7$  Hz, 0.4H), 3.54–3.56 (m, 3H), 3.67–3.69 (m, 0.4H), 3.74–3.76 (m, 0.6H), 3.80 (s, 3H), 4.53 (quint,  $J = 6.5$  Hz, 0.6H), 4.57–4.62 (m, 0.4H), 6.81–6.89 (m, 2H), 7.01–7.07 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.5, 24.4, 36.9, 39.9, 52.1, 52.2, 53.9, 55.2, 55.3, 58.8, 75.0, 76.1, 113.59, 113.62, 128.62, 128.64, 129.5, 129.8, 130.8, 131.2, 135.28, 135.32, 158.30, 158.33, 171.1, 171.6; HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{SNa}$ : 317.0824; found: 317.0800.

Methyl (*E*)-4-Hydroxy-2-[1-(4-methylphenyl)ethylidene]tetrahydrothiophene-3-carboxylate [(*E*)-**20c**] (mixture of diastereomers, *syn/anti* = 61 : 39)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.04 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1.8H), 2.12 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1.2H), 2.30–2.35 (m, 3.6H), 3.05–3.12 (m, 0.8H), 3.18–3.25 (m, 1.2H), 3.44 (dd,  $J = 3.8, 11.7$  Hz, 0.4H), 3.50–3.55 (m, 3H), 3.66–3.70 (m, 0.4H), 3.75 (dd,  $J = 1.0, 6.1$  Hz, 0.6H), 4.48–4.55 (m, 0.6H), 4.56–4.72 (m, 0.4H), 6.95–7.02 (m, 2H), 7.08–7.15 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 23.4, 24.368, 24.370, 36.9, 40.0, 52.1, 52.2, 53.9, 58.8, 75.0, 76.1, 127.36, 127.38, 128.90, 128.94, 129.5, 130.2, 130.9, 131.6, 136.41, 136.44, 139.95, 139.99, 171.0, 171.6; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$ : 301.0874; found: 301.0849.

Methyl (*E*)-2-[1-(4-Chlorophenyl)ethylidene]-4-hydroxytetrahydrothiophene-3-carboxylate [(*E*)-**20d**] (mixture of diastereomers, *syn/anti* = 55 : 45)

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.04 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1.7H), 2.11 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1.3H), 2.30 (brs, 0.4H), 3.05–3.10 (m, 1H), 3.22 (dd,  $J = 3.8, 7.5$  Hz, 1.2H), 3.46 (dd,  $J = 3.8, 11.8$  Hz, 0.4H), 3.53–3.56 (m, 3H), 3.64–3.67 (m, 0.4H), 3.71–3.74 (m, 0.6H), 4.50–4.58 (m, 0.6H), 4.60–4.65 (m, 0.4H), 7.01–7.08 (m, 2H), 7.25–7.30 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.3, 24.2, 37.0, 40.0, 52.2, 52.3, 53.8, 58.7, 75.0, 76.0, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 129.0, 130.2, 130.9, 132.3, 132.59, 132.62, 141.2, 141.3, 170.7, 171.3; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{SNa}$ : 321.0328; found: 321.0316.

Methyl 2-[3-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxy-3-methyldihydrothiophen-2(3*H*)-ylidene]acetate (**20'd**) (mixture of diastereomers, *syn/anti* = 54 : 46)

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.68 (s, 1.5H), 1.85 (s, 1.5H), 2.29–2.32 (m, 0.5H), 2.94 (dd,  $J = 5.7, 11.3$  Hz, 0.5H), 3.04–3.15 (m, 1H), 3.27 (s, 1.5H), 3.32 (dd,  $J = 4.7, 11.4$  Hz, 0.5H), 3.37 (s, 1.5H), 3.64–3.69 (m, 0.5H), 4.07–4.14 (m, 0.5H), 4.28–4.34 (m, 0.5H), 5.91 (s, 0.5H), 6.02 (s, 0.5H), 7.28–7.34 (m, 4H); HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{SNa}$ : 321.0328; found: 321.0317.

Methyl 2-[4-Hydroxy-3-methyl-3-(4-nitrophenyl)dihydrothiophen-2(3*H*)-ylidene]acetate (**20'e**, one diastereomer)

黄色針状結晶 (クロロホルム-*n*-ヘキサン); mp 118–120 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.73 (s, 3H), 1.98 (brs, 1H), 3.10–3.19 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.33–4.39 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.45–7.51 (m, 2H), 8.13–8.16 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.6, 34.3, 50.895, 50.904, 56.4, 84.3, 109.5, 123.5, 126.9, 152.9, 163.4, 168.0; IR (KBr) 3515, 2949, 1720, 1605, 1508, 1351, 1178, 1078  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{SNa}$ : 332.0569; found: 332.0553.

Methyl 4-Hydroxy-2-(1-phenylpropylidene)tetrahydrothiophene-3-carboxylate (**20f**)  
(mixture of diastereomers)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85–1.00 (m, 3H), 2.16 (d,  $J = 9.8$  Hz, 0.4H), 2.25 (d,  $J = 9.1$  Hz, 0.2H), 2.37–2.53 (m, 2H), 2.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 0.5H), 3.06–3.10 (m, 0.4H), 3.17–3.25 (m, 1.3H), 3.43–3.47 (m, 0.4H), 3.48 (s, 1.5H), 3.51 (s, 0.9H), 3.58–3.61 (m, 0.3H), 3.69 (d,  $J = 6.1$  Hz, 0.5H), 3.77 (s, 0.1H), 3.82 (s, 0.1H), 3.98–4.01 (m, 0.1H), 4.06–4.09 (m, 0.1H), 4.49–4.59 (m, 1H), 4.67–4.73 (m, 0.2H), 7.04–7.10 (m, 2H), 7.20–7.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.6, 11.7, 12.7, 13.0, 29.3, 29.5, 30.5, 31.6, 36.1, 36.7, 39.8, 40.3, 52.0, 52.1, 52.4, 52.5, 52.7, 53.8, 57.9, 58.8, 74.77, 74.81, 75.4, 75.9, 126.8, 127.2, 128.1, 128.17, 128.19, 128.26, 128.30, 128.4, 128.9, 129.5, 130.8, 131.1, 136.6, 137.6, 137.8, 141.1, 141.38, 141.45, 142.1, 170.8, 171.1, 171.5, 171.6; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$ : 301.0874; found: 301.0874.

Methyl 2-(Diphenylmethylene)-4-hydroxytetrahydrothiophene-3-carboxylate (**20g**)  
(mixture of diastereomers, *syn/anti* = 68 : 32)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.32–2.39 (m, 0.6H), 3.02–3.07 (m, 0.7H), 3.14–3.23 (m, 1H), 3.45–3.49 (m, 0.7H), 3.50–3.54 (m, 3H), 3.92–3.94 (m, 0.7H), 3.97–3.99 (m, 0.3H), 4.61–4.68 (m, 1H), 7.10–7.17 (m, 2H), 7.20–7.27 (m, 2H), 7.28–7.34 (m, 4.6H), 7.35–7.39 (m, 1.4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  37.9, 40.6, 52.1, 52.2, 55.3, 59.9, 74.7, 75.3, 127.1, 127.29, 127.32, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.8, 129.1, 129.3, 133.4, 134.6, 135.4, 136.3, 141.6, 141.77, 141.84, 141.9, 170.7, 171.1; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$ : 349.0874; found: 349.0881.

Methyl 2-[4-Hydroxy-3,3-diphenyldihydrothiophen-2(3*H*)-ylidene]acetate (**20'g**)

無色板状結晶 (クロロホルム-*n*-ヘキサン) ; mp 97–99 °C;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (brd, 1H), 2.92 (dd,  $J = 4.6, 10.9$  Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.98 (dd,  $J = 4.1, 11.0$  Hz, 1H), 4.83–4.89 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.26–7.35 (m, 4H), 7.35–7.41 (m, 2H), 7.44–7.58 (m, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.4, 50.7, 67.8, 83.4, 112.6, 127.2, 127.4, 127.9, 128.3, 129.1, 129.6, 137.4, 138.6, 164.1, 164.5; IR (KBr) 3435, 2948, 1687, 1436, 1294, 1102, 1004, 826, 762, 701  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$ : 349.0874; found: 349.0873.

(*E*)-4-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-(1-phenylethylidene)tetrahydrothiophene-3-carboxamide [(*E*)-**22**] (mixture of diastereomers, *syn/anti* = 69 : 31)

無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.06 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.13, (s, 1H), 2.37 (d, *J* = 9.4 Hz, 0.3H), 2.92 (s, 2H), 3.00–3.08 (m, 1.3H), 3.14–3.32 (m, 5.1H), 3.41–3.48 (m, 0.4H), 3.93 (brs, 0.3H), 4.11–4.18 (m, 0.6H), 4.41–4.48 (m, 0.3H), 4.56–4.64 (m, 0.7H), 7.08–7.14 (m, 1.8H), 7.16–7.22 (m, 1H), 7.26–7.34 (m, 2.2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.7, 24.4, 32.0, 37.2, 39.8, 49.9, 56.0, 60.9, 75.6, 76.4, 126.6, 127.8, 127.9, 128.2, 128.7, 129.5, 132.3, 133.2, 143.4, 143.5, 171.3, 171.9; HRMS (ESI): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S: 294.1164; found: 294.1136.

(*E*)-[4-Hydroxy-2-(1-phenylethylidene)tetrahydrothiophen-3-yl](phenyl)methanone [(*E*)-**23**] (mixture of diastereomers, *syn/anti* = 50 : 50)

無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05 (d, *J* = 1.0 Hz, 1.5H), 2.16 (d, *J* = 0.7 Hz, 1.5H), 2.19–2.24 (m, 0.5H), 2.34–2.42 (m, 0.5H), 3.10 (dt, *J* = 1.3, 11.9 Hz, 0.5H), 3.30 (dd, *J* = 5.8, 10.5 Hz, 0.5H), 3.45 (dd, *J* = 7.9, 10.5 Hz, 0.5H), 3.52 (dd, *J* = 3.6, 11.8 Hz, 0.5H), 4.45–4.52 (m, 0.5H), 4.65–4.67 (m, 0.5H), 4.69–4.76 (m, 0.5H), 4.86–4.90 (m, 0.5H), 6.89–6.94 (m, 1H), 6.96–7.04 (m, 2.3H), 7.06–7.11 (m, 1.4H), 7.23–7.35 (m, 2.3H), 7.42–7.51 (m, 2H), 7.58–7.62 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.1, 24.2, 37.3, 40.3, 54.1, 61.2, 76.1, 76.2, 126.6, 126.8, 127.5, 127.6, 127.7, 128.1, 128.17, 128.24, 128.3, 128.4, 128.6, 129.1, 130.2, 132.7, 132.9, 133.2, 133.8, 135.8, 137.7, 143.2, 197.9, 200.0; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>SNa: 333.0925; found: 333.0907.

Table 14 の実験

2,3-二置換チオフェン **24-26** の一般的合成法

化合物 **20a** (51.2 mg, 0.194 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に室温にてトシル酸一水和物 (10.0 mg, 0.0581 mmol) を加え室温で 24 時間攪拌した。反応溶液に水 (3 mL) を加えクロロホルム (30 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (4:1)] により精製し化合物 **24a** (39.2 mg, 82%) を得た。

Methyl 2-(1-Phenylethyl)thiophene-3-carboxylate (**24a**)

無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.18–7.23 (m, 1H), 7.27–7.35 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.5, 38.4, 51.4, 122.0, 126.5, 127.1, 127.4, 128.4, 129.1, 145.3, 160.6, 163.7; IR (neat) 3026, 2968, 1711, 1528, 1443, 1253, 1151, 700 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>SNa, 269.0612; found: 269.0592.

Methyl 2-[1-(4-Methoxyphenyl)ethyl]thiophene-3-carboxylate (**24b**)

無色針状結晶 (クロロホルム-*n*-ヘキサン) ; mp 49–50 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81–6.86 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.23–7.27 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.6, 38.2, 51.4, 55.2, 113.7, 121.9, 126.9, 128.4, 129.1, 137.5, 158.6, 161.4, 163.8; IR (KBr) 3114, 2977, 1708, 1509, 1286, 1256, 1181, 1025, 828, 718 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>SNa: 299.0718; found: 299.0692.

Methyl 2-[1-(4-Methylphenyl)ethyl]thiophene-3-carboxylate (**24c**)

無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.08–7.12 (m, 2H), 7.20–7.24 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 23.5, 38.6, 51.4, 121.9, 127.0, 127.3, 129.08, 129.11, 136.0, 142.4, 161.0, 163.8; IR (neat) 2984, 1711,

1528, 1512, 1443, 1253, 1151, 1089  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SNa}$ : 283.0769; found: 283.0769. Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ : C, 69.20; H, 6.19. Found: C, 69.00; H, 6.22%.

**Methyl 2-[1-(4-Chlorophenyl)ethyl]thiophene-3-carboxylate (24d)**

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.36 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.25 (s, 4H), 7.39 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.5, 38.3, 51.5, 122.1, 127.3, 128.5, 128.7, 129.2, 132.2, 143.8, 159.7, 163.6; IR (neat) 2946, 1711, 1529, 1492, 1442, 1255, 1152, 1091  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{SNa}$ : 303.0222; found: 303.0249. Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{S}$ : C, 59.89; H, 4.67. Found: C, 59.89; H, 4.76%.

**Methyl 2-(1-Phenylpropyl)thiophene-3-carboxylate (24f)**

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.03–2.15 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.06–7.09 (m, 1H), 7.12–7.22 (m, 1H), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.34–7.39 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.7, 31.1, 46.3, 51.4, 122.1, 126.5, 127.5, 128.0, 128.4, 129.0, 143.7, 159.5, 163.9; IR (neat) 3026, 2963, 2873, 1712, 1528, 1443, 1271, 1251  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SNa}$ : 283.0769; found: 283.0786. Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ : C, 69.20; H, 6.19. Found: C, 69.06; H, 6.20%.

**Methyl 2-Benzhydrylthiophene-3-carboxylate (24g)**

無色針状結晶 (クロロホルム-*n*-ヘキサン) ; mp 82–84 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.10–7.13 (m, 1H), 7.15–7.19 (m, 4H), 7.21–7.25 (m, 2H), 7.27–7.32 (m, 4H), 7.45–7.48 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  50.5, 51.4, 123.3, 126.7, 128.2, 128.3, 128.9, 129.3, 143.5, 157.8, 163.4; IR (KBr) 3415, 3025, 1716, 1529, 1268, 1255, 1148, 1009  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SNa}$ : 331.0769; found: 331.0783.

***N*-Methoxy-*N*-methyl-2-(1-phenylethyl)thiophene-3-carboxamide (25)**

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.85 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.14–7.19 (m, 1H), 7.24–7.32 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.2, 33.4, 38.7, 60.8,

121.8, 126.4, 127.2, 127.4, 128.3, 130.6, 145.5, 153.2, 166.1; IR (neat) 2967, 2931, 1641, 1451, 1379, 1350, 1226, 1163  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}$ : 298.0878; found: 298.0858. Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ : C, 65.43; H, 6.22; N, 5.09. Found: C, 65.13; H, 6.24; N, 4.83%.

Phenyl[2-(1-phenylethyl)thiophen-3-yl]methanone (**26**)

無色油状物質;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.73 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 5.08 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.14–7.20 (m, 1H), 7.24–7.33 (m, 4H), 7.41–7.46 (m, 2H), 7.52–7.58 (m, 1H), 7.72–7.76 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.6, 38.8, 121.9, 126.5, 127.3, 128.2, 128.4, 129.5, 129.7, 132.4, 135.5, 139.2, 145.2, 158.8, 192.2; IR (neat) 3059, 3026, 2968, 1650, 1597, 1512, 1447, 1255, 1175, 699  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{OSK}$ : 331.0559; found: 331.0531. Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{OS}$ : C, 78.05; H, 5.52. Found: C, 77.76; H, 5.54%.

Table 15, 16 の実験

テトラヒドロチオフェン誘導体(*E*)-**21** の一般的合成法

化合物 **2a** (17.6 mg, 0.0935 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に室温にて 1,4-ジチアン-2,5-ジオール (**19**) (42.7 mg, 0.281 mmol)、トリエチルアミン (39.2  $\mu$ L, 0.281 mmol) を加え、同温で 2 日間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (3 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュ自動精製装置 (ISOLERA ISO-1SV : Biotage) [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (80 : 20  $\rightarrow$  66 : 33)] により精製し若干の不純物を含む化合物(*E*)-**21a** (26.7 mg, 約 84%) を得た。

Methyl (*E*)-3-[(2,4-Dihydroxytetrahydrothiophen-3-yl)thio]-4-phenylpent-3-enoate [(*E*)-**21a**] (mixture of diastereomers)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30–2.40 (m, 3H), 3.11–3.16 (m, 0.5H), 3.23–3.26 (m, 3H), 3.38–3.45 (m, 0.5H), 3.48–3.53 (m, 0.5H), 3.65–3.73 (m, 4H), 3.76–3.83 (m, 0.7H), 3.85–3.90 (m, 0.3H), 3.95–4.05 (m, 0.5H), 4.60–4.70 (m, 1H), 5.38–5.50 (m, 1H), 7.13–7.20 (m, 2H), 7.25–7.30 (m, 1H), 7.31–7.38 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.6, 24.7, 34.3, 37.8, 39.1, 41.0, 41.3, 41.6, 41.9, 52.2, 52.3, 52.4, 60.4, 61.2, 62.6, 62.9, 74.5, 76.0, 76.1, 78.2, 79.1, 82.2, 83.7, 86.8, 86.9, 121.2, 121.5, 121.7, 121.8, 127.2, 127.42, 127.44, 127.5, 128.53, 128.56, 128.61, 142.35, 142.38, 148.1, 148.6, 149.1, 172.2, 172.5, 172.6, 172.8; HRMS (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ : 363.0701; found: 363.0672.

Methyl (*E*)-3-[(2,4-Dihydroxytetrahydrothiophen-3-yl)thio]-4-(4-methoxyphenyl)pent-3-enoate [(*E*)-**21b**] (mixture of diastereomers)

無色油状物質;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31–2.37 (m, 3H), 3.11–3.16 (m, 0.5H), 3.22–3.26 (m, 0.5H), 3.38–3.39 (m, 3H), 3.40–3.45 (m, 0.5H), 3.48–3.51 (m, 0.5H), 3.58–3.62 (m, 0.5H), 3.68–3.69 (m, 3H), 3.74–3.78 (m, 1H), 3.79–3.83 (m, 3.5H), 4.60–4.76 (m, 1H), 5.37–5.50 (m, 1H), 6.82–6.95 (m, 2H), 7.02–7.16 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.6, 24.7, 34.3, 35.8, 37.7, 39.2, 41.0, 41.4, 41.6, 42.0, 52.25, 52.28, 52.3, 52.4, 55.3, 60.4, 61.1, 62.6, 63.0, 74.5, 75.9, 76.0, 78.2, 79.1, 82.2, 83.7, 86.9, 111.9,

113.9, 120.8, 121.2, 128.41, 128.44, 134.52, 148.9, 158.8, 158.9, 172.3, 172.7; HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{17}H_{22}O_5S_2Na$ : 393.0806; found: 393.0814.

Methyl (*E*)-3-[(2,4-Dihydroxytetrahydrothiophen-3-yl)thio]-4-(4-methylphenyl)pent-3-enoate [(*E*)-**21c**] (mixture of diastereomers)

無色油状物質;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.30–2.37 (m, 6.4H), 3.12–3.15 (m, 0.6H), 3.12–3.36 (m, 3.4H), 3.41–3.46 (m, 0.4H), 3.49–3.57 (m, 1H), 3.63–3.70 (m, 3.6H), 3.75–3.80 (m, 0.6H), 4.60–4.76 (m, 1H), 5.40–5.50 (m, 1H), 7.01–7.06 (m, 2H), 7.12–7.20 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  21.2, 24.61, 24.66, 24.68, 34.3, 35.8, 37.7, 39.2, 41.1, 42.0, 52.19, 52.24, 52.3, 60.5, 61.2, 62.8, 74.5, 75.9, 78.2, 79.2, 82.2, 83.8, 86.9, 120.9, 121.2, 121.3, 127.0, 127.1, 127.3, 129.21, 129.24, 129.3, 135.7, 137.16, 137.22, 137.3, 139.35, 139.40, 148.5, 149.3, 172.3, 172.6; HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{17}H_{22}O_4S_2Na$ : 377.0857; found: 377.0822.

Methyl (*E*)-4-(4-Chlorophenyl)-3-[(2,4-dihydroxytetrahydrothiophen-3-yl)thio]pent-3-enoate [(*E*)-**21d**] (mixture of diastereomers)

無色油状物質;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.29–2.37 (m, 3H), 3.12–3.18 (m, 0.5H), 3.22–3.38 (m, 3.5H), 3.40–3.44 (m, 0.5H), 3.47–3.50 (m, 0.5H), 3.54–3.61 (m, 0.5H), 3.67–3.70 (m, 3H), 3.74–3.82 (m, 1.5H), 4.60–4.79 (m, 1H), 5.36–5.48 (m, 1H), 7.06–7.15 (m, 2H), 7.30–7.35 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  24.48, 24.54, 24.6, 34.2, 35.8, 37.6, 37.7, 39.1, 40.8, 41.2, 41.5, 41.8, 51.8, 52.36, 52.38, 52.4, 52.5, 60.3, 61.0, 62.4, 62.7, 74.5, 76.0, 76.1, 78.2, 79.1, 82.1, 83.7, 86.8, 121.9, 122.3, 122.5, 122.8, 126.0, 128.63, 128.65, 128.80, 128.85, 133.36, 133.45, 140.65, 140.67, 140.7, 146.6, 147.0, 147.1, 147.6, 172.0, 172.3; HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + Na]^+$  calcd for  $C_{16}H_{19}ClO_4S_2Na$ : 397.0311; found: 397.0273.

Methyl 3-[(2,4-Dihydroxytetrahydrothiophen-3-yl)thio]-4-phenylhex-3-enoate (**21f**) (mixture of diastereomers)

無色油状物質;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.86–0.97 (m, 3H), 2.41–2.50 (m, 0.3H), 2.60–2.90 (m, 2.1H), 2.92–2.99 (m, 0.2H), 3.08–3.60 (m, 5.5H), 3.61–3.67 (m, 2.7H), 3.74–3.82 (s, 1.1H), 3.90–3.97 (m, 0.3H), 4.24–4.37 (m, 0.1H), 4.60–4.78 (m, 0.8H), 5.03–5.16 (m, 0.1H), 5.38–5.48 (m, 0.8H), 7.06–7.15 (m, 1.5H), 7.20–7.40 (m, 3.5H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.4, 12.5, 12.57, 12.59, 12.7, 14.2, 21.1, 29.3, 29.7, 30.5,

30.56, 30.63, 34.4, 35.4, 35.7, 36.9, 37.8, 38.3, 39.2, 40.4, 40.7, 40.9, 41.1, 41.4, 41.7, 52.2, 52.28, 52.33, 52.5, 59.9, 60.49, 60.51, 60.7, 61.8, 62.3, 62.7, 63.7, 73.7, 74.5, 74.8, 77.1, 77.3, 78.2, 78.6, 79.1, 81.7, 82.2, 83.0, 83.7, 86.9, 120.4, 120.5, 120.86, 120.90, 121.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.3, 128.40, 128.45, 128.5, 128.6, 140.8, 140.88, 140.90, 141.4, 141.5, 152.6, 153.1, 153.7, 154.2, 154.5, 154.7, 154.9, 171.4, 171.9, 172.1, 172.19, 172.24, 172.3, 172.6, 172.7; HRMS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na: 377.0857; found: 377.0829.

Methyl 3-[(2,4-Dihydroxytetrahydrothiophen-3-yl)thio]-4,4-diphenylbut-3-enoate (**21g**)  
(mixture of diastereomers)

無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57–2.62 (m, 0.3H), 2.65–2.73 (m, 0.4H), 2.94–3.08 (m, 2.5H), 3.11–3.21 (m, 0.4H), 3.31–3.37 (m, 0.7 H), 3.45–3.52 (m, 2.5H), 3.73–3.77 (m, 3H), 4.15–4.18 (m, 0.1H), 4.22–4.34 (m, 1H), 4.42–4.52 (m, 0.1H), 4.63–4.68 (m, 0.2H), 5.04–5.19 (m, 0.8H), 7.10–7.16 (m, 0.6H), 7.18–7.22 (m, 1.4H), 7.24–7.38 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33.7, 36.9, 38.1, 42.1, 42.7, 42.8, 52.4, 52.58, 52.61, 58.7, 62.2, 63.4, 75.8, 77.4, 78.8, 81.6, 86.0, 124.5, 124.6, 124.8, 127.66, 127.75, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.51, 128.55, 128.6, 128.68, 128.72, 129.3, 129.6, 141.4, 141.5, 141.66, 141.67, 141.7, 141.8, 148.2, 149.5, 150.6, 172.2, 173.2, 173.9; HRMS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na: 425.0857; found: 425.0842.

(*E*)-3-[(2,4-Dihydroxytetrahydrothiophen-3-yl)thio]-*N*-methoxy-*N*-methyl-4-phenylpent-3-enamide [(*E*)-**27**] (mixture of diastereomers)

無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81 (s, 0.2H), 1.94–2.07 (m, 0.8H), 2.30–2.40 (m, 2.5H), 2.77–2.84 (m, 0.1H), 2.93 (s, 0.2H), 2.97–3.03 (m, 0.4H), 3.08–3.51 (m, 9.2H), 3.59–3.62 (m, 0.3H), 3.65 (s, 0.1H), 3.67–3.71 (m, 0.2H), 3.76–3.80 (m, 0.5H), 3.92–4.26 (m, 1.1H), 4.35–4.41 (m, 0.3H), 4.44–4.65 (m, 0.5H), 4.67–4.82 (m, 0.8H), 5.39–5.54 (m, 0.8H), 7.06–7.21 (m, 2H), 7.24–7.38 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.4, 24.6, 24.7, 24.8, 32.1, 32.26, 32.33, 32.35, 32.4, 34.6, 35.5, 35.8, 37.3, 37.8, 38.5, 39.7, 40.1, 40.3, 40.8, 50.0, 60.1, 60.89, 60.94, 61.0, 61.4, 61.7, 62.30, 62.34, 74.7, 75.3, 75.6, 78.3, 78.9, 79.3, 82.2, 83.9, 86.3, 92.2, 121.7, 122.2, 122.3, 122.5, 124.6, 126.6, 127.20, 127.23, 127.3, 127.4, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.46, 128.54, 128.8, 132.2, 142.7, 142.8, 142.9, 143.4, 147.1, 147.7, 148.6, 172.3, 172.7, 172.8, 178.5; HRMS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na, 392.0966; found: 392.0956.

## Scheme 16 の実験

化合物(*E*)-**20a** (*syn* / *anti* = 62 : 38) (340 mg, 1.29 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に室温にてイミダゾール (350 mg, 5.15 mmol)、*tert*-ブチルジフェニルクロロシラン (658  $\mu$ L, 2.57 mmol) を加え、同温で 24 時間攪拌した。反応溶液に水 (10 mL) を加えクロロホルム (30 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (19 : 1)] により精製し化合物 3,4-*syn*-(*E*)-**29a** (381 mg, 95%) および化合物 3,4-*anti*-(*E*)-**29a** (240 mg, 98%) を得た。

Methyl (3*R*\*,4*R*\*,*E*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(1-phenylethylidene)tetrahydrothiophene-3-carboxylate [3,4-*syn*-(*E*)-**29a**]

無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.99 (s, 9H), 1.94 (s, 3H), 2.76 (dd, *J* = 6.4, 10.1 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.39 (ddd, *J* = 6.5, 7.2, 10.1 Hz, 1H), 6.92–6.97 (m, 2H), 7.21–7.46 (m, 9H), 7.57–7.64 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  18.0, 21.6, 25.6, 34.6, 50.5, 52.7, 75.1, 125.6, 126.4, 126.66, 126.72, 127.1, 128.3, 128.95, 128.98, 129.4, 131.6, 132.1, 134.66, 134.68, 141.9, 170.1; IR (neat) 2948, 2894, 2858, 1738, 1428 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>SSiNa: 525.1896; found: 525.1899.

Methyl (3*R*\*,4*S*\*,*E*)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(1-phenylethylidene)tetrahydrothiophene-3-carboxylate [3,4-*anti*-(*E*)-**29a**]

無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.02 (s, 9H), 2.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.97 (dd, *J* = 4.3, 11.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 4.3, 11.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.61–3.66 (m, 1H), 4.64 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.06–7.11 (m, 2H), 7.18–7.46 (m, 9H), 7.51–7.55 (m, 2H), 7.59–7.64 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  19.2, 23.8, 26.7, 39.1, 51.7, 58.9, 76.8, 78.1, 126.5, 127.70, 127.72, 127.8, 128.1, 129.4, 129.86, 129.87, 132.1, 132.9, 133.5, 135.7, 143.0, 171.2; IR (neat) 2931, 2895, 2857, 1739, 1428 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>SSi: 503.2076; found: 503.2084. Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>SSi: C, 71.67; H, 6.82. Found: C, 71.38; H, 6.84%.

Methyl (3*R*\*,4*R*\*,*E*)-4-Hydroxy-2-(1-phenylethylidene)tetrahydrothiophene-3-carboxylate [3,4-*syn*-(*E*)-**20a**]

化合物 3,4-*syn*-(*E*)-**29a** (377 mg, 0.750 mmol) の THF (3 mL) 溶液に室温にて酢酸 (51.5  $\mu$ L, 0.900 mmol)、フッ化テトラ *n*-ブチルアンモニウム (900  $\mu$ L, 0.900 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水 (5 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] により精製し化合物 3,4-*syn*-(*E*)-**20a** (185 mg, 93%) を得た。無色針状結晶 (クロロホルム-*n*-ヘキサン) ; mp 79-80 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 1.1, 6.0 Hz, 1H), 4.53–4.58 (m, 1H), 7.11–7.14 (m, 2H), 7.22–7.27 (m, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23.4, 37.0, 52.0, 53.8, 75.0, 126.8, 127.5, 128.2, 130.0, 130.2, 142.8, 171.4; IR (KBr) 2948, 2895, 1712, 1439, 1360, 1208, 1176 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>SNa: 287.0718; found: 287.0706. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S: C, 63.61; H, 6.10. Found: C, 63.45; H, 6.09%.

Methyl (3*R*\*,4*S*\*,*E*)-4-Hydroxy-2-(1-phenylethylidene)tetrahydrothiophene-3-carboxylate [3,4-*anti*-(*E*)-**20a**]

化合物 3,4-*anti*-(*E*)-**29a** (237 mg, 0.471 mmol) の THF (2 mL) 溶液に室温にて酢酸 (32.4  $\mu$ L, 0.566 mmol)、フッ化テトラ *n*-ブチルアンモニウム (566  $\mu$ L, 0.566 mmol) を加え、同温で 12 時間攪拌した。反応溶液に水 (5 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] により精製し化合物 3,4-*anti*-(*E*)-**20a** (123 mg, 99%) を得た。無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.13 (s, 3H), 2.54 (brs, 1H), 3.07 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 3.6, 11.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.68 (brs, 1H), 4.58 (brs, 1H), 7.07–7.15 (m, 2H), 7.18–7.40 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  24.3, 39.9, 52.1, 58.8, 76.2, 126.8, 127.6, 128.3, 131.4, 131.5, 142.9, 171.1; IR (neat) 2949, 2850, 1727, 1434 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>SNa: 287.0718; found: 287.0741. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S: C, 63.61; H, 6.10. Found: C, 63.32; H, 6.25%.

## Scheme 17 の実験

### Methyl (*E*)-4-(4-Methoxyphenyl)-3-(thiophen-3-ylthio)pent-3-enoate [(*E*)-**30b**]

化合物(*E*)-**21b** (20.6mg, 0.056 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に室温にてトシル酸一水和物 (23.1 mg, 0.134 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水 (1 mL) を加えクロロホルム (20 mL x 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] により精製し化合物(*E*)-**30b** (11.9 mg, 64%) を得た。無色油状物質; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.33 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.84–6.89 (m, 2H), 7.02–7.05 (m, 1H), 7.14–7.18 (m, 2H), 7.24–7.26 (m, 1H), 7.30–7.33 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.7, 39.5, 51.8, 55.3, 113.8, 123.5, 126.1, 126.2, 128.7, 129.7, 130.7, 135.0, 143.7, 158.7, 171.7; IR (neat) 3102, 2949, 1736, 1606, 1509, 1244, 1172, 1028 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Na: 357.0595; found: 357.0590.

## 参考文献

- 1) Pathania, S.; Narang, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *189*, 486-508.
- 2) Singh, A.; Singh, G.; Bedi, P. M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 2658-2703.
- 3) Coukell, A. J.; Markham, A. *Drugs* **1997**, *54*, 745-750.
- 4) Schulze, K. E.; Cohen, P. R.; Nelson, B. R. *Dermatol. Surg.* **2006**, *32*, 407-410.
- 5) Fattah, T. A.; Saeed, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 485-504.
- 6) Zhang, S.; Huang, S.; Feng, C.; Cai, J.; Chen, J.; Ji, M. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 385-443.
- 7) Chakrabati, J. K.; Hotten, T. M.; Tupper, D. E. U. S. Patent 5,229,382, 1993-7-20.
- 8) Dadiboyena, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 17-34.
- 9) Murphy, A. R.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1066-1096.
- 10) Hergué, N.; Mallet, C.; Touvron, J.; Allain, M.; Leriche, P.; Frère, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2425-2428.
- 11) Chen, Q. *Pharm. Chem. J.* **2010**, *48*, 252-255.
- 12) Gadais, C.; Hesse, S.; Kirsch, G. *Synthesis* **2012**, *44*, 2964-2968.
- 13) Hung, T. Q.; Dang, T. T.; Villinger, A.; Sung, T. Van; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9041-9044.
- 14) Pham, N. N.; Parpart, S.; Grigoryan, S.; Ngo, T. N.; Dang, T. T.; Ghochikyan, T. V.; Saghyan, A. S.; Ehlers, P.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 538-550.
- 15) Luo, X.; Ge, L.-S.; An, X.-L.; Jin, J.-H.; Wang, Y.; Sun, P.-P.; Deng, W.-P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4611-4617.
- 16) Bharathiraja, G.; Sathishkannan, G.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2670-2674.
- 17) Wang, Z.; Qu, Z.; Xiao, F.; Huang, H.; Deng, J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 796-800.
- 18) Liu, Z.; Wu, P.; He, Y.; Yang, T.; Yu, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4381-4392.
- 19) Jiang, H.; Bellomo, A.; Zhang, M.; Carroll, P. J.; Manor, B. C.; Jia, T.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2522-2525.
- 20) Irgashev, R. A.; Steparuk, A. S.; Rusinov, G. L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4821-4832.
- 21) Kesharwani, T.; Kornman, C.; Tonnaer, A.; Hayes, A.; Kim, S.; Dahal, N.; Romero, R.; Royappa, A. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2973-2984.

- 22) Adib, M.; Rajai-Daryasarei, S.; Pashazadeh, R.; Jahani, M.; Amanlou, M. *Synlett* **2018**, *29*, 1583-1588.
- 23) Demina, N. S.; Kazin, N. A.; Rasputin, N. A.; Irgashev, R. A.; Rusinov, G. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2678-2683.
- 24) Irgashev, R. A.; Steparuk, A. S.; Rusinov, G. L. *Tetrahedron Lett.* **60** (43), 151185. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151185>.
- 25) Warm, A. *Heterocycles*, **1992**, *34*, 2263-2267.
- 26) Sano, S.; Matsumoto, T.; Toguchi, M.; Nakao, M. *Synlett* **2018**, *29*, 1461-1464.
- 27) Sano, S.; Matsumoto, T.; Yano, T.; Toguchi, M.; Nakao, M. *Synlett* **2015**, *26*, 2135-2138.
- 28) Tamura, Y.; Tsugoshi, T.; Mohri, S.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1542-1544.
- 29) Naruse, Y.; Kakita, S.; Tsunekawa, A. *Synlett* **1995**, 711-713.
- 30) Sano, S.; Shimizu, H.; Kim, K.; Lee, W. S.; Shiro, M.; Nagao, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 196-203.
- 31) Reddy, A. S.; Laali, K. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1641-1648.
- 32) Wang, X.; Wu, Z.; Wang, J. *J. Org. Lett.* **2016**, *18*, 576-579.
- 33) Tamai, S.; Ushiroguchi, H.; Sano, S.; Nagao, Y. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 295-296.
- 34) Sano, S.; Ushiroguchi, H.; Morimoto, K.; Tamai, S.; Nagao, Y. *Chem. Commun.* **1996**, 1775-1776.
- 35) Crystal data for 3,4-*syn*-(*E*)-**20a**: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S, *M* = 264.34, monoclinic, P2<sub>1</sub>/c (No. 14), *a* = 14.3417(7) Å, *b* = 9.5516(5) Å, *c* = 9.9422(4) Å, β = 94.589(1) °, *V* = 1357.6(2) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *D*<sub>calc</sub> = 1.293 g/cm<sup>3</sup>, μ(Mo-Kα) = 2.357 cm<sup>-1</sup>, *R*<sub>1</sub> = 0.0905, *wR*<sub>2</sub> = 0.2963.
- 36) Nakao, M.; Toguchi, M.; Shimabukuro, Y.; Sano, S. *Tetrahedron Lett.* **61** (36), 152271. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152271>.