

鉄試薬を用いた活性メチレン誘導体の
ラジカル閉環反応の研究

**Study on Radical Cyclization Reactions of
Active Methylene Derivatives Using Iron Reagents**

井 元 勇 希

Yuuki Imoto

目次

要旨	1
本論	2
第一章 塩化鉄(Ⅲ)を用いた酸化的ラジカル閉環反応	2
第一節 α 位にメチル基を有する活性メチレン誘導体の閉環反応	3
第二節 α 置換の活性メチレン誘導体の酸化的ラジカル閉環反応	4
第二章 塩化鉄(Ⅲ)や塩化鉄(Ⅱ)を用いたラジカルーイオン融合型反応	8
第一節 塩化鉄(Ⅲ)を用いた酸化的シクロプロパン化反応	9
第二節 Redox ラジカル反応を経由したシクロプロパン化反応	11
結論	16
謝辞	16
Experimental Section	17
引用文献	26

要旨

酸化ラジカル反応は、ラジカル種を発生させるために、毒性が強い酢酸マンガニン(III)や硝酸セリウム(IV)アンモニウムのような重金属酸化剤を化学量論量以上用いることが多い。酸化ラジカル反応を環境調和型反応にするためには、酸化力が低下しても、毒性が低い酸化剤を用いて酸化ラジカル反応を行う必要がある。そこで、著者は、安価な鉄試薬である塩化鉄(III)の活用に興味を持ち、活性メチレン化合物の酸化ラジカル閉環反応の開発に着手した。

はじめに、 α 位にメチル基を有する活性メチレン誘導体の **Conia-ene** 型ラジカル閉環反応を検討したところ、2 当量の塩化鉄(III)を用いて 1,2-ジクロロエタン中で加熱還流したところ、目的の酸化ラジカル反応が進行し、 γ -ラクタムが得られた。本反応は、活性メチレン誘導体のアニオンから始まり、そのアニオンが塩化鉄(III)で酸化されることにより、酸化ラジカルが発生する。続いて、ラジカル中間体が、塩化鉄(III)により酸化的に塩素化されて γ -ラクタムになることから、2 当量の塩化鉄(III)が必要であると考えられる。さらに、 α 位に異なる置換基を有する活性メチレン誘導体の酸化ラジカル閉環反応も検討した結果、スピロ化合物の合成、連続反応によるビスクロ化合物の合成にも成功した。共酸化剤として 2 当量の *N*-クロロスクシンイミドを用いることにより、10 mol%の塩化鉄(III)でも反応が進行することを確認した。

次に、塩化鉄(III)を用いた酸化ラジカル反応を、ラジカル-イオン融合型反応に基づくシクロプロパン化反応に展開した。2 当量の塩化鉄(III)存在下、活性メチレン化合物の 1,2-ジクロロエタン溶液を加熱還流したところ、目的のシクロプロパン体が得られた。本融合型反応は、酸化ラジカル反応と、それに続くイオニックなシクロプロパン化反応を経て進行している。本反応では、酸化過程で塩化水素が発生するので、塩基として K_2HPO_4 を用いると、収率が向上した。続いて、 α 位に塩素原子を有する活性メチレン誘導体を基質にし、**Redox** ラジカル反応を経由する触媒的ラジカル-イオン融合型反応を検討した。触媒的ラジカル反応を経由する融合型反応には、塩化鉄(II)が適しており、 K_2HPO_4 存在下、塩化鉄(II) (20 mol%) と配位子 (20 mol%) を併用すると、触媒的にシクロプロパン化反応が進行した。

本論

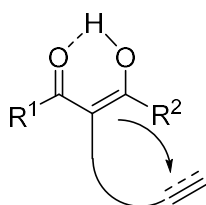
第一章 塩化鉄(III)を用いた酸化的ラジカル閉環反応

有機合成化学は、医薬品などの生物活性物質を供給するための重要な基盤技術である。環境問題としても指摘されるように、次世代の有機合成化学は、環境に調和適合した合成法に進化する必要がある。中性炭素ラジカル種は水に対して安定であり、ラジカル反応は、厳密な無水および脱酸素条件を必要としない場合も多いことから、近年、環境調和型反応として注目されている。

しかし、酸化的ラジカル反応は、ラジカル種を発生させるために、酸化力と毒性が強い酢酸マンガン(III) [$\text{Mn}(\text{OAc})_3$: 酸化還元電位: 1.54 V] や硝酸セリウム(IV)アンモニウム [CAN: 酸化還元電位: 1.62 V] のような重金属酸化剤を化学量論量以上用いることが多い[1-5]。そのため、酸化力が低下しても、これらの重金属酸化剤を毒性が低い酸化剤に置き換えることが重要になっている[6]。近年、鉄試薬は、ラジカル反応を誘起できる温和な酸化剤として注目されており[7]、鉄試薬を用いた触媒的なラジカル反応系も開発されている[8]。そこで、著者らは、安価な鉄試薬である塩化鉄(III) FeCl_3 の活用に興味を持ち、活性メチレン化合物の酸化的ラジカル閉環反応の開発に着手した[9]。塩化鉄(III)の毒性は低いが、酢酸マンガン(III)や硝酸セリウム(IV)アンモニウムと比べると、塩化鉄(III) [FeCl_3 : 酸化還元電位: 0.77 V] の酸化力は弱い[10]。

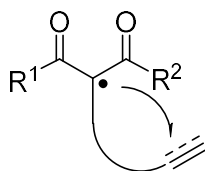
Conia-ene 反応は、エノールが分子内のアルケンやアルキンに付加する反応(Type 1)であり、環状化合物を合成する有用な方法である(Figure 1) [11]。Conia-ene 反応に、酸化剤を使用すると、エノラートが酸化されてラジカルが発生し、ラジカル的な閉環反応が進行する。このラジカル閉環反応は、ラジカル受容体であるアルケンやアルキンの結合位置により、Type 2 と Type 3 に分類できる。これまで報告されている Conia-ene 型ラジカル閉環反応の多くは Type 2 の反応であり[12]、Type 3 の反応例は少なかった[13]。そこで、著者らは、塩化鉄(III)を用いた Type 3 の Conia-ene 型ラジカル閉環反応の開発を行った[9]。

Conia-ene reaction

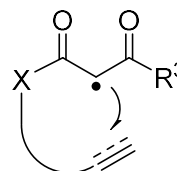


Type 1

Related radical reactions



Type 2

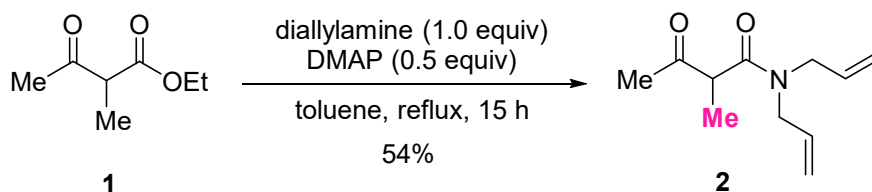


Type 3

Figure 1. Conia-ene reaction and the related radical reactions.

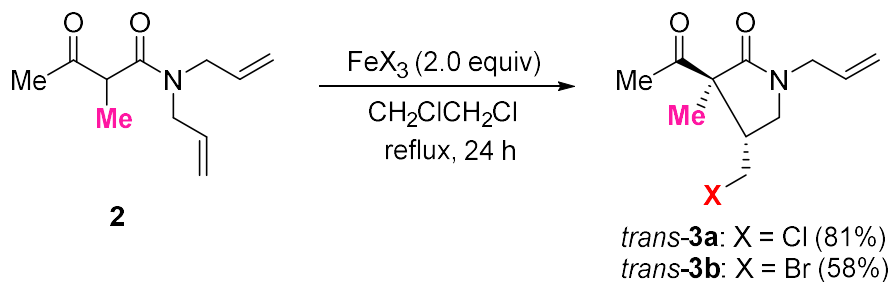
第一節 α 位にメチル基を有する活性メチレン誘導体の閉環反応

はじめに、 α 位にメチル基を有する活性メチレン誘導体 **2** の Conia-ene 型ラジカル閉環反応を検討することにした。活性メチレン誘導体 **2** は、2-メチルアセト酢酸エチル **1** から合成した(Scheme 1)。*N,N*-ジメチルアミノピリジン(DMAP)存在下、ジアリルアミンを加えてトルエン中で 5 時間加熱還流させたところ、目的の活性メチレン誘導体 (活性メチン化合物) **2** が 54% の収率で得られた。



Scheme 1. Preparation of substrate **2**.

鉄試薬を用いて、活性メチレン誘導体 **2** の酸化的ラジカル閉環反応を検討した (Scheme 2)。この酸化反応は 2 段階の酸化を伴うため、2 当量の塩化鉄(III) FeCl_3 が必要であると考えられる。最初に、2 当量の塩化鉄(III) FeCl_3 存在下、基質 **2** の 1,2-ジクロロエタン溶液を 24 時間加熱還流したところ、目的の γ -ラクタム *trans*-**3a** が収率 81% で得られた。次に、臭化鉄(III) FeBr_3 を用いたところ、臭素化された γ -ラクタム *trans*-**3b** が収率 58% で得られた。なお、この閉環反応はトランス選択的に進行し、シス異性体を単離することはできなかった。



Scheme 2. Oxidative radical cyclization of **2**.

塩化鉄(III) FeCl_3 を酸化剤に用いた場合の反応機構を考えた(Figure 2)。本反応では、はじめに、活性メチレン誘導体 **2** のアニオン **A** が生成して(Step 1)、そのアニオンが Fe(III) で酸化されることにより(Step 2)、酸化的にラジカル **B** が発生する。アニオン **A** の生成は、 FeCl_3 のルイス酸性により促進され、アニオン **A** は enolate- Fe(III) complex を形成していると推察している。そのため、アニオン **A** の酸化反応は、enolate- Fe(III) complex 内の一電子移動(SET)により進行していると考えている。ラジカル **B** の閉環反応は、5-*exo-trig* 型で進行してラジカル **C** を与える。最後に、ラジカル **C** は、 FeCl_3 により酸化的に塩素化されて[14]、 γ -ラクタム *trans*-**3a** になる。

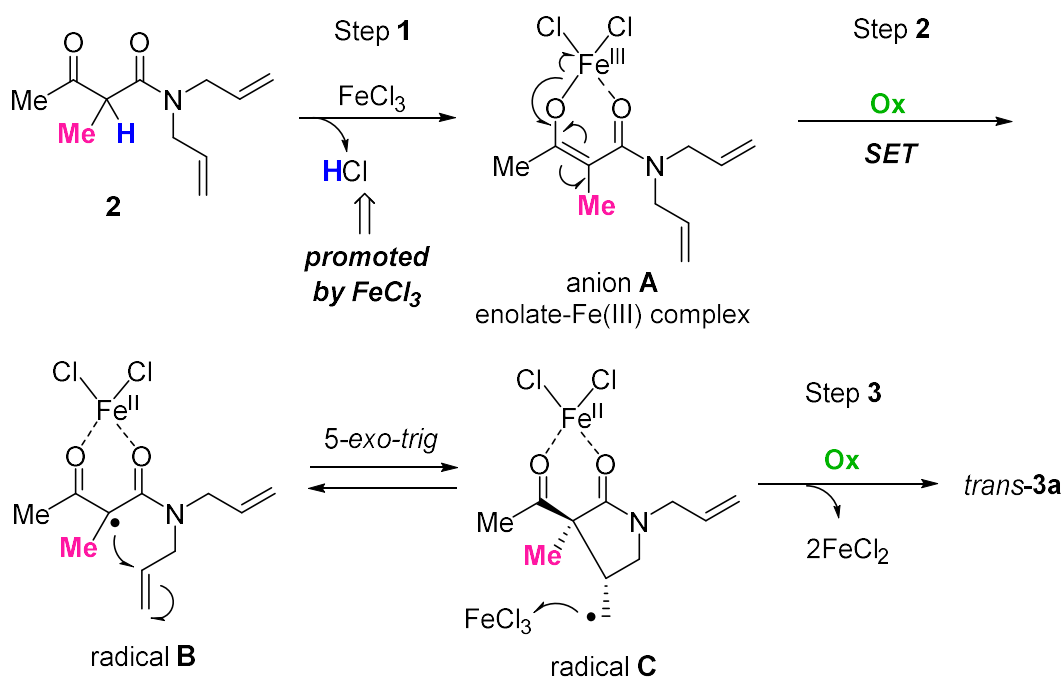
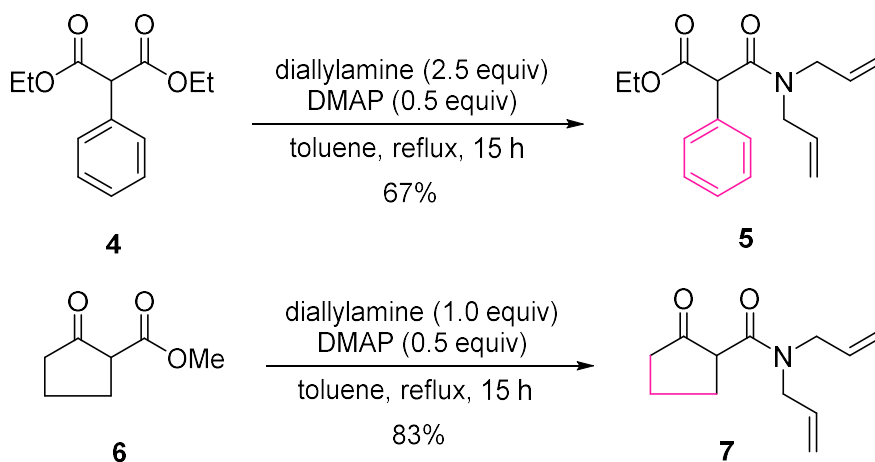


Figure 2. Possible reaction pathway.

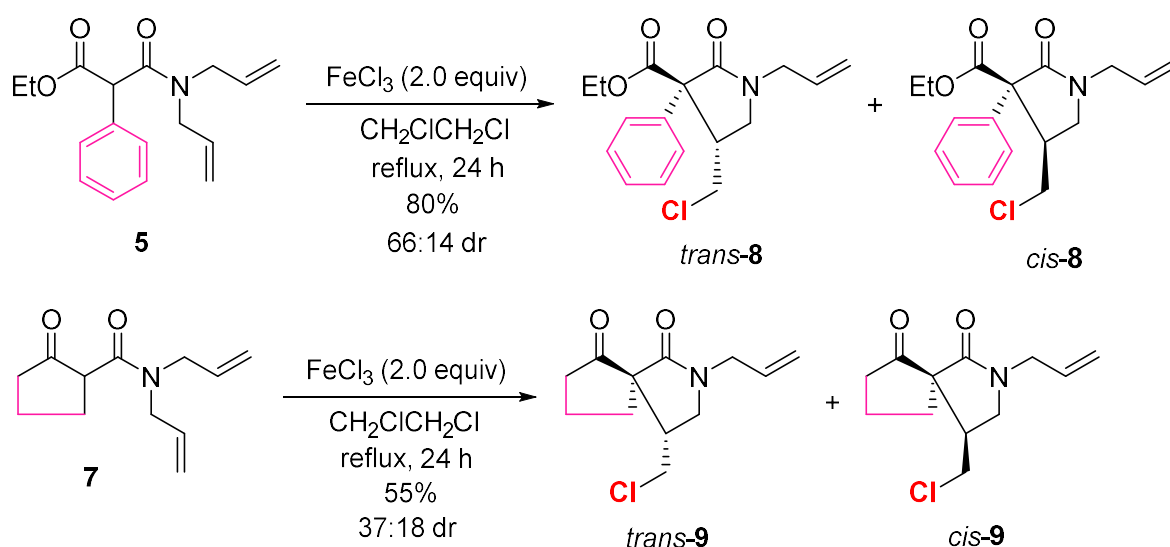
第二節 α 置換の活性メチレン誘導体の酸化的ラジカル閉環反応

本反応の適応範囲を調べるために、 α 位に異なる置換基を有する活性メチレン誘導体の酸化的ラジカル閉環反応を検討することにした。はじめに、 α 位に弱い電子求引性基であるフェニル基を有する活性メチレン誘導体 **5** とスピロ化合物の合成にも適応できる活性メチレン誘導体 **7** を基質に選んだ(Scheme 3)。基質 **5** と **7** は、フェニルマロン酸ジエステル **4** およびシクロペンタノン-2-カルボン酸メチル **6** とジアリルアミンを反応させて合成した。



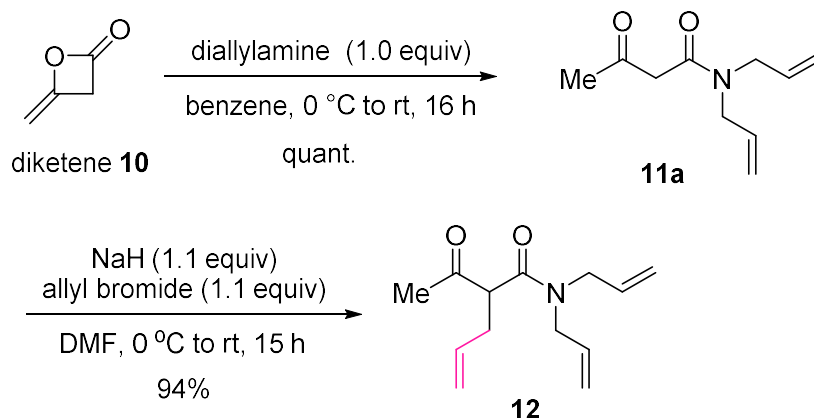
Scheme 3. Preparation of substrates **5** and **7**.

基質 **5** のフェニル基は、かさ高いだけでなく、共鳴効果により中間体のアニオンやラジカルを安定化する効果もあるため、目的の反応が進行しにくいと予想される。フェニル基による立体障害や共鳴効果の増大にもかかわらず、 FeCl_3 を用いた基質 **5** の酸化的ラジカル閉環反応は効率よく進行し、高収率で目的の γ -ラクタム *trans*-**8** と *cis*-**8** を与えた(Scheme 4)。 α 位にメチル基を有する活性メチレン誘導体 **2** の反応では、*trans*-**3a** のみが選択的に得られたが(Scheme 2)、 α 位にフェニル基を有する活性メチレン誘導体 **5** の反応では、ジアステレオ選択性が低下した。さらに、環状構造をもつ基質 **7** の酸化的ラジカル閉環反応も進行し、目的のスピロ化合物 **9** が 37 : 18 のジアステレオ選択性で得られた。



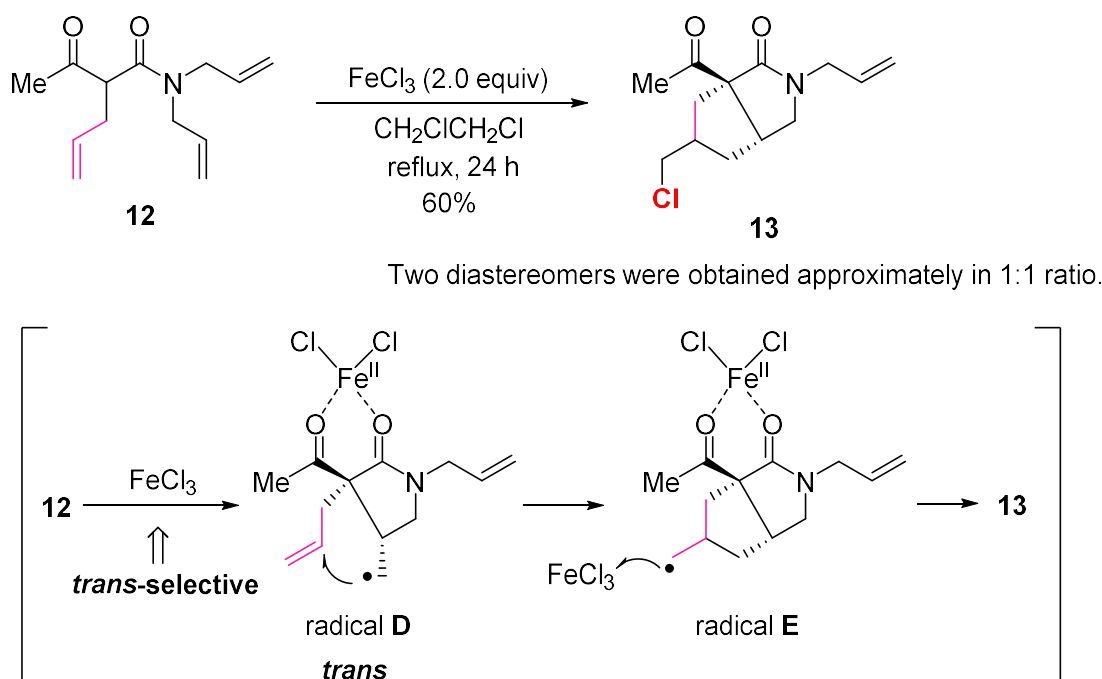
Scheme 4. FeCl_3 -promoted oxidative radical cyclization of **5** and **7**.

次に、本ラジカル閉環反応を連続反応に応用することを目指して、ラジカル受容体として働くアリル基を α 位に有する基質 **12** を選んだ(Scheme 5)。はじめに、ジケテン **10** とジアリルアミンから、活性メチレン化合物 **11a** を合成した。続いて、水素化ナトリウム NaH と臭化アリルを用い、活性メチレン化合物 **11a** の α 位をアリル化して、基質 **12** を合成した。



Scheme 5. Preparation of substrate **12**.

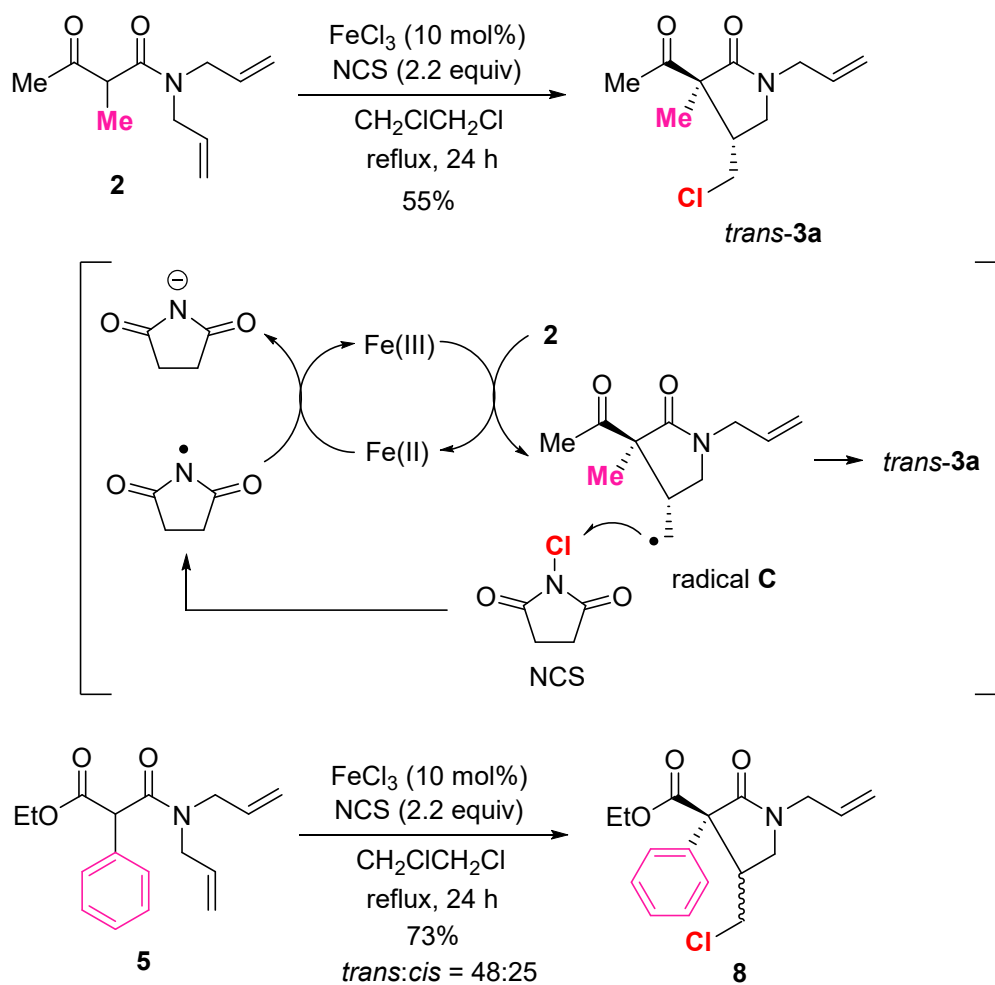
FeCl_3 を用いて、基質 **12** のラジカル反応を検討したところ、期待通りに、カスケード反応が進行し、ビスクロ化合物 **13** の 2 個のジアステレオマーが約 1:1 の比率で生成した(Scheme 6)。本カスケード反応では、はじめに、 FeCl_3 による酸化的ラジカル閉環反応が、トランス選択的に進行し、ラジカル **D** が生成する。次に、ラジカル **D** が α 位のアリル基に分子内付加した後、ラジカル **E** が FeCl_3 により塩素化されると、ビスクロ化合物 **13** になる。二段階目のラジカル **D** の閉環反応が進行するためには、ラジカル **D** がトランス体である必要がある。一段階目のラジカル閉環反応は可逆的であると推測すると、ラジカル **D** のトランス体のみが、二段階目のラジカル閉環反応を起こしてラジカル **E** になり、ラジカル **D** のシス体は閉環前のラジカルに戻ったと考えられる。



Scheme 6. Oxidative cascade radical cyclization of **12**.

次に、 FeCl_3 と *N*-クロスクシンイミド(NCS)を用いた触媒的な方法を検討した(Scheme 7) [15]。共酸化剤として 2 当量の NCS を用いると、 FeCl_3 (10 mol%)の存在下で反応が進行し、*trans*-**3a** が収率 55%で得られた。NCS から発生する塩化物カチオンによるイオンの機構で閉環反応が進行したことも考えられる。そこで、 FeCl_3 の非存在下で、2 当量の NCS だけを用いて反応を検討したが、反応は効果的に進行しなかった。このことから、 FeCl_3 が関与した酸化的なラジカル機構で閉環反応が進行していると考えている。反応機構としては、NCS がラジカル中間体 **C** と反応して *trans*-**3a** を与えると同時に、スクシンイミドラジカルが発生する。このスクシンイミドラジカルが、 Fe(II) を Fe(III) に酸化して、触媒的に反応が進行していると考えている。イミドラジカルの一電子還元電位 [+2.22 V vs. SHE in water] は[16]、 FeCl_3 の酸化還元電位 [+0.77 V] に比べて[10]、十分に大きいので、スクシンイミドラジカルは Fe(II)

を酸化できると思われる。さらに、フェニル基を有する基質 **5** の反応も効率よく進行し、良好な収率で γ -ラクタム *trans*-**8** と *cis*-**8** が得られた。



Scheme 7. Catalytic method for oxidative radical cyclization.

第二章 塩化鉄(III)や塩化鉄(II)を用いたラジカルーイオン融合型反応

ラジカル反応をイオン反応のような異なる反応と融合させれば、ラジカル反応の有機合成的価値が高まる[17]。近年、ラジカルーイオン融合型反応に基づくシクロプロパン化研究は、特に光触媒によって大きな進歩を遂げている[18]。しかし、活性メチレン誘導体を基質に用いたラジカルのシクロプロパン化反応の成功は少ない[19]。そこで、著者は、 α 位に置換基が無い活性メチレン化合物 **11a** や α 位に Cl を有する活性メチレン誘導体 **14a** を基質として、ラジカルーイオン融合型反応に基づく分子内シクロプロパン化反応の開発に着手した(Figure 3) [20]。活性メチレン化合物 **11a** からシクロプロパン体 **15a** への変換反応は、脱水素化反応であり、塩化鉄(III) FeCl_3 を用いた酸化的ラジカル閉環反応を経由して進行する。すなわち、**11a** から酸化的にラジカル **F** が生成した後、ラジカル閉環反応が進行して、 γ -ラクタム中間体 **16a** が生成する。続いて、中間体 **16a** が、アニオン **H** となり、イオンの閉環反応を起こすことにより、目的の **15a** が生成すると考えられる。一方、Cl を有する活性メチレン誘導体 **14a** を用いた場合は、ラジカル **F** あるいはラジカル **G** を経由する Redox 反応となり、触媒的な反応の開発に結びつく可能性がある。

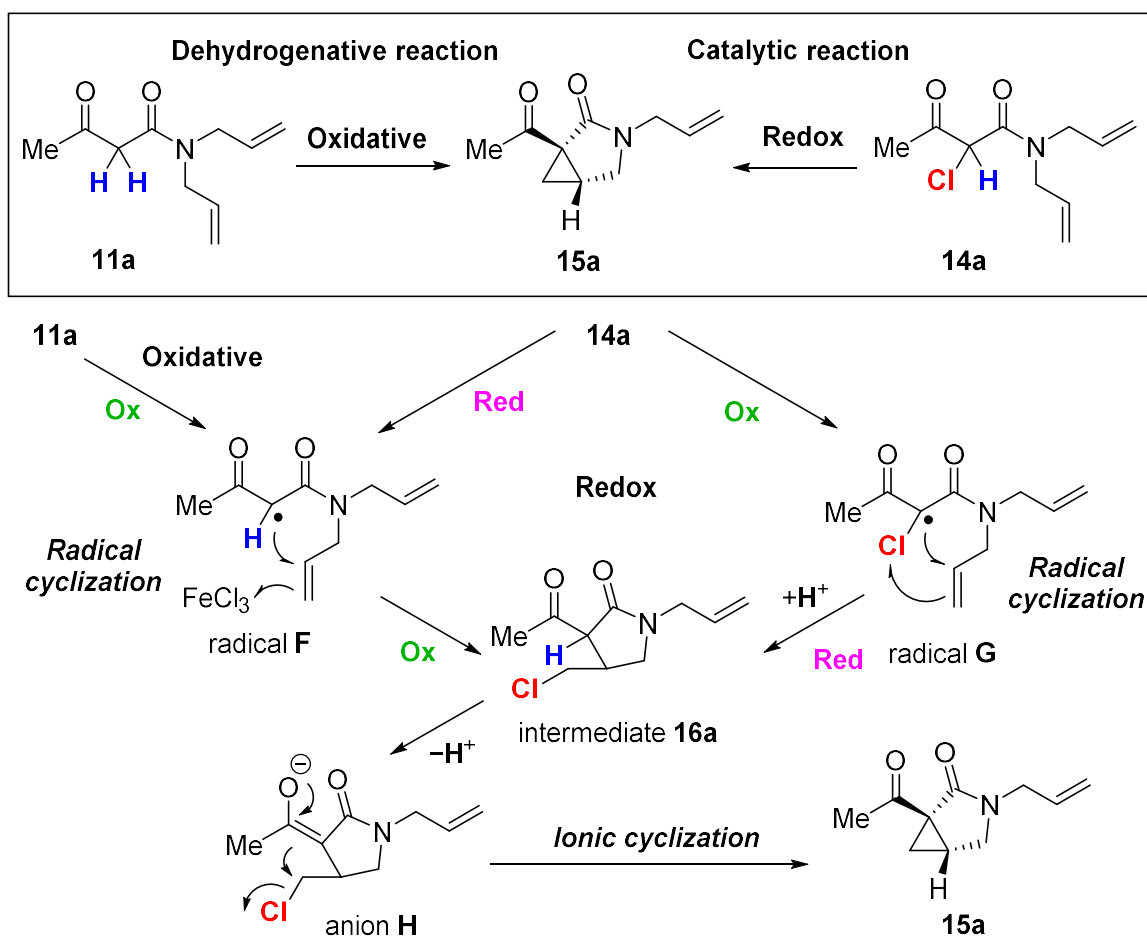
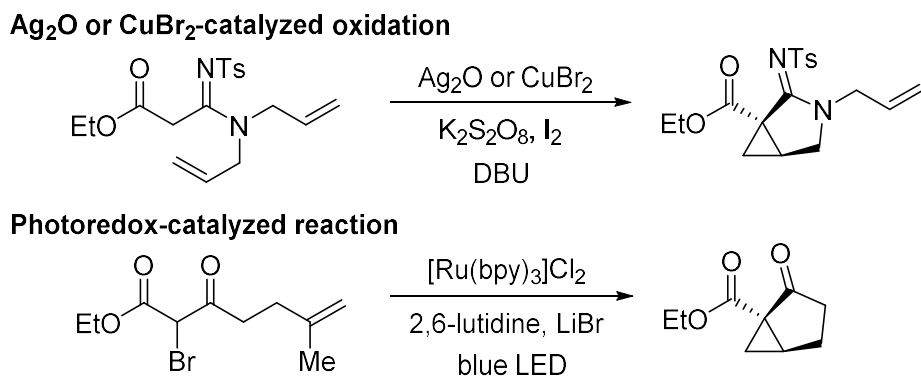


Figure 3. Radical-polar crossover reactions.

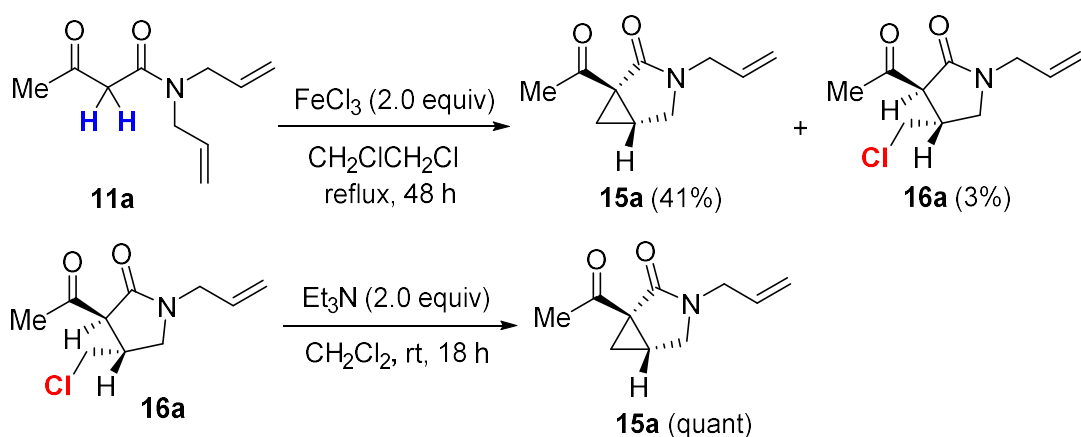
本研究に関連する反応として、 Ag_2O あるいは CuBr_2 触媒を用いた酸化的シクロプロパン化反応や Ru 光触媒を用いたシクロプロパン化反応などが報告されている(Scheme 8) [21]。



Scheme 8. Intramolecular cyclopropanation of active methylene derivatives.

第一節 塩化鉄(Ⅲ)を用いた酸化的シクロプロパン化反応

脱水素化的シクロプロパン化反応として、活性メチレン化合物 **11a** の酸化的ラジカル閉環反応を検討した(Scheme 9)。この酸化反応は2段階の酸化を伴うため、2当量の塩化鉄(Ⅲ) FeCl_3 が必要であると考えられる。塩化鉄(Ⅲ) FeCl_3 存在下、基質 **11a** の 1,2-ジクロロエタン溶液を 48 時間加熱還流したところ、目的のシクロプロパン体 **15a** が収率 41% で得られ、 γ -ラクタム **16a** も収率 3% で得られた。 γ -ラクタム **16a** からシクロプロパン体 **15a** がイオン的な環化反応によって生成したことを確認するために、 γ -ラクタム **16a** をジクロロメタン溶液中で、トリエチルアミンで処理したところ、シクロプロパン体 **15a** がほぼ定量的に得られた。なお、第二章で使用する基質の合成は、原著論文に報告しているので説明は省略する[20]。



Scheme 9. Dehydrogenative cyclopropanation via oxidative radical cyclization.

反応機構としては、はじめに、活性メチレン化合物 **11a** に FeCl_3 が作用して、アニオン **I** が enolate-Fe(III) complex として生成する(**Figure 4**)。次に、enolate-Fe(III) complex 内で、一電子移動(*SET*)が進行して、アニオン **I** はラジカル **F** に酸化される。その後、ラジカル **F** のラジカル閉環反応、1 級ラジカル **J** の酸化的な塩素化反応を経て、 γ -ラクタム中間体 **16a** が生成する。続いて、 FeCl_3 によりアニオン **H** が enolate-Fe(III) complex として形成され、イオンの環化反応が進行してシクロプロパン体 **15a** になる。

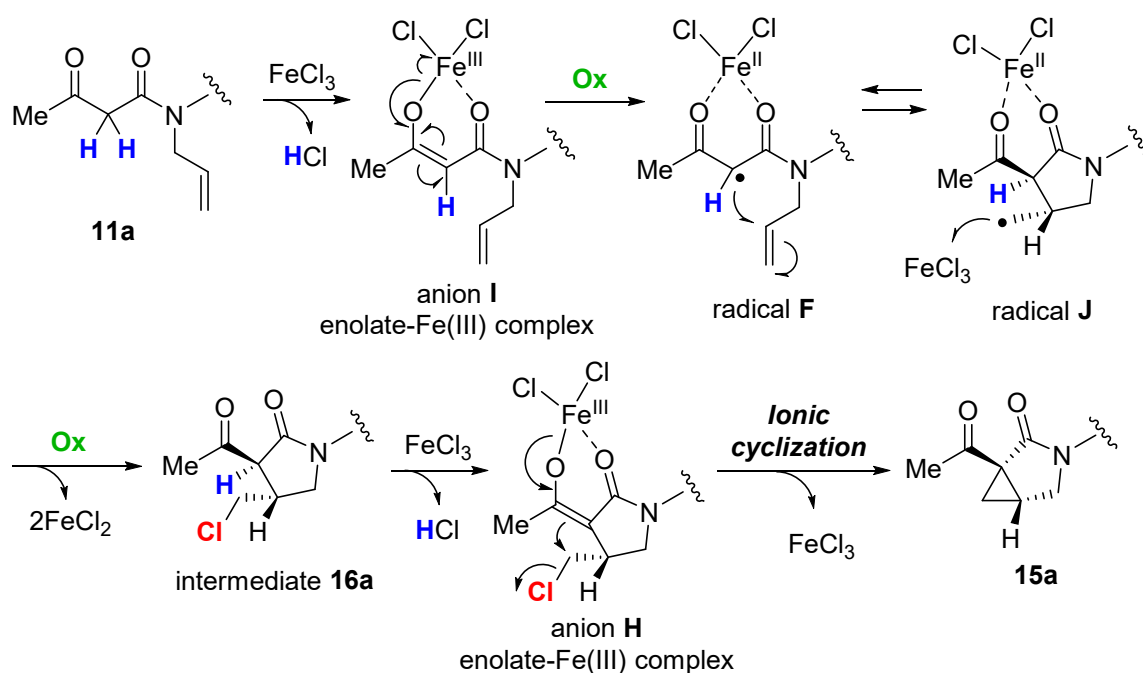
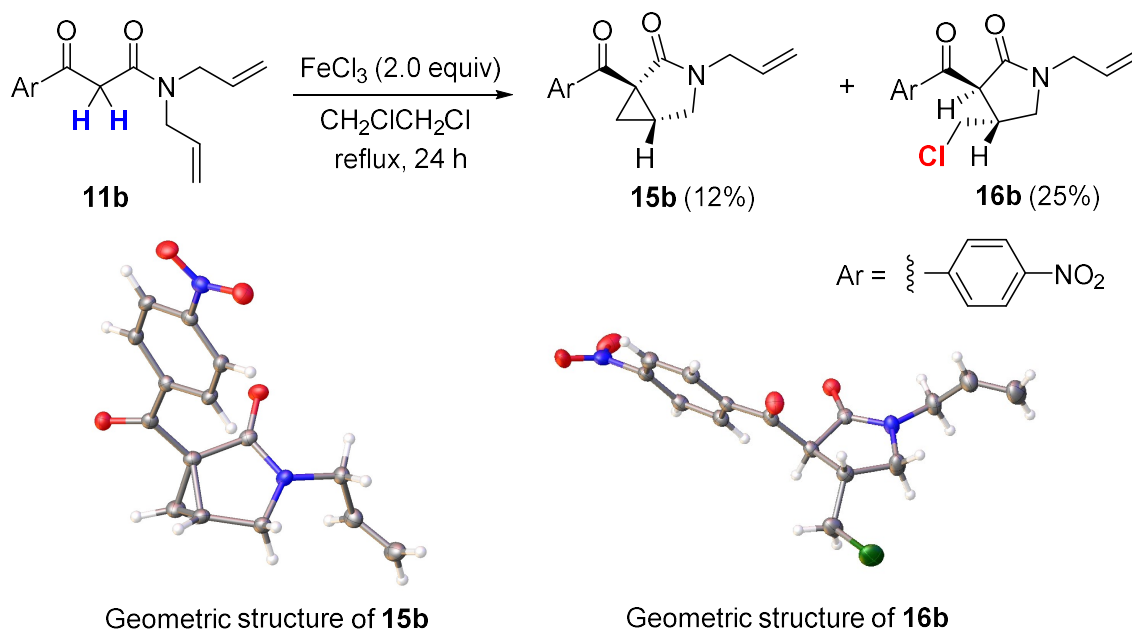


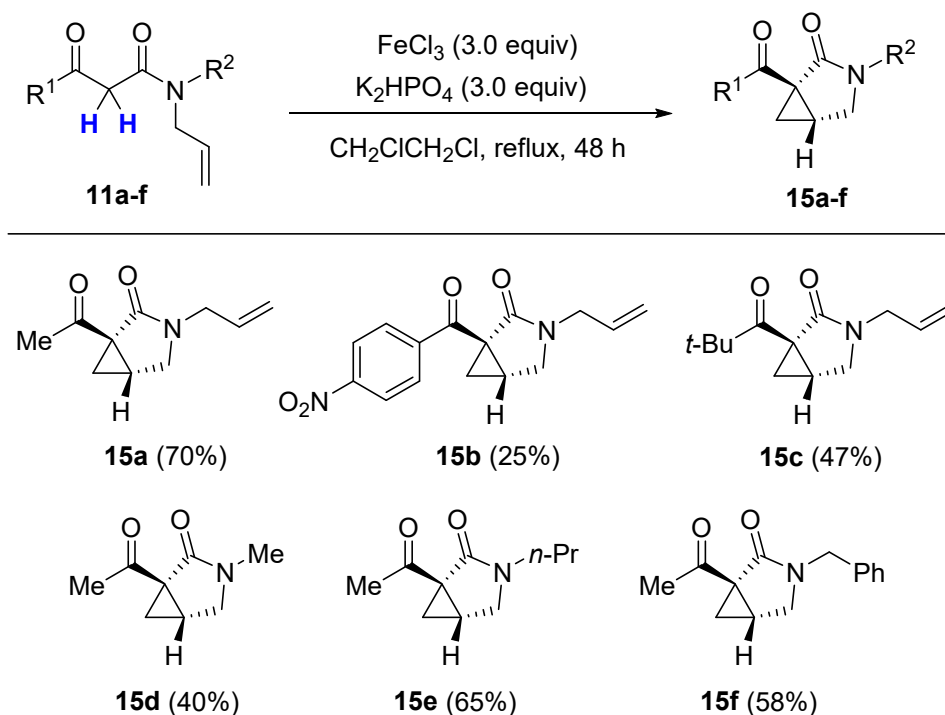
Figure 4. Possible reaction pathway.



Scheme 10. Reaction of **11b** and X-ray crystallography of **15b** and **16b**.

生成物の構造と立体を決定するために、4-ニトロフェニル基を有する活性メチレン化合物 **11b** を用いて、結晶性化合物 **15b** と γ -ラクタム **16b** を合成した(Scheme 10)。X 線構造解析により、シクロプロパン体 **15b** が二環性シクロプロパン構造を有すること、 γ -ラクタム **16b** がトランスの立体構造であることを確認した。

本反応では、 FeCl_3 による酸化過程で塩化水素が発生する。そこで、塩基として K_2HPO_4 を用いて再検討したところ、収率が向上することがわかった(Scheme 11)。3 当量の K_2HPO_4 と 3 当量の塩化鉄(III) FeCl_3 を用いて、活性メチレン化合物 **11a** の 1,2-ジクロロエタン溶液を 48 時間加熱還流したところ、シクロプロパン体 **15a** の収率は 70%まで上昇した。同様に、活性メチレン化合物 **11b** を反応させたところ、シクロプロパン体 **15b** の収率も 12%から 25%に向上した(Scheme 10 and 11)。第 3 級アルキル置換基を持つ活性メチレン化合物 **11c** を用いると、目的の生成物 **15c** が 47%の収率で得られた。次に、アミドの窒素原子上の置換基を調べたところ、メチル基、*n*-プロピル基またはベンジル基を有する基質 **11d-f** から、目的のシクロプロパン体 **15d-f** が得られた。



Scheme 11. FeCl_3 -promoted oxidative transformation.

第二節 Redox ラジカル反応を経由したシクロプロパン化反応

続いて、Redox ラジカル反応を経由するシクロプロパン化反応を検討するため、基質として α 位に塩素原子 Cl を有する活性メチレン誘導体 **14a** を用いた(Table 1)。はじめに、2 当量の塩化鉄(III) FeCl_3 を用いて反応を行ったところ、シクロプロパン体 **15a** が収率 15%で、 γ -ラクタム **16a** が収率 4%で得られた (Entry 1)。また、 FeCl_3 の量を 20 mol%に減らしても、類

似の結果が得られた(Entry 2)。次に、2 当量の塩化鉄(II) FeCl_2 を用いて反応を行ったところ、シクロプロパン体 **15a** の収率が 64%に増加した(Entry 3)。しかし、 FeCl_2 の量を 20 mol%に減らすと、**15a** の収率は 15%に減少し、出発原料である **14a** が収率 36%で回収された(Entry 4)。これらの結果から、Redox ラジカル反応は、塩化鉄(III) FeCl_3 と塩化鉄(II) FeCl_2 のいずれを用いても誘起できると思われるが、塩化鉄(II) FeCl_2 を用いた反応がより綺麗に進行したので、 α 位に Cl を有する活性メチレン誘導体 **14a** の反応には、塩化鉄(II) FeCl_2 を用いた方が良いように思われた。

Table 1. Cyclopropanation of **14a** via redox radical reaction.^[a]

Entry	Reagent	Product (% yield) ^[b]
1	FeCl_3 (2.0 equiv)	15a (15), 16a (4)
2	FeCl_3 (20 mol%)	15a (14), 16a (18)
3	FeCl_2 (2.0 equiv)	15a (64), 16a (6)
4	FeCl_2 (20 mol%)	15a (15) ^[c]

[a] Reactions of **14a** were carried out with FeCl_3 or FeCl_2 in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ under reflux conditions.

[b] Isolated yields.

[c] The starting material **14a** was recovered in 36% yield.

α 位に Cl を有する活性メチレン誘導体 **14a** の Redox ラジカル反応の反応機構としては、塩化鉄(II) FeCl_2 による還元反応から始まる経路(Path a)と塩化鉄(III) FeCl_3 による酸化反応から始まる経路(Path b)が考えられる(Figure 5)。塩化鉄(II) FeCl_2 による還元反応から始まる経路(Path a)は、**14a** に FeCl_2 が作用して配位体 **K** となり、 FeCl_2 による還元が進行してラジカル **L** が生成する[22]。その後、ラジカル **L** のラジカル閉環反応、1 級ラジカル **M** の酸化的な塩素化反応を経て、 γ -ラクタム中間体 **16a** が生成する。最後に、中間体 **16a** から生じたアニオン **H** のイオンの環化反応を経て、シクロプロパン体 **15a** が生成する。一方、塩化鉄(III) FeCl_3 による酸化反応から始まる経路(Path b)は、enolate- Fe(III) complex としてアニオン **N** が生成して、enolate- Fe(III) complex 内での一電子移動(SET)により、ラジカル **G** が酸化的に生成する。続いて、ラジカル **G** のラジカル閉環反応の後、ラジカル **O** からラジカル **P** への塩素原子の分子内移動が起こる。その後、塩化鉄(II) FeCl_2 によるラジカル **P** の還元反応を経てアニオン **H** が生成し、イオンの環化反応によってシクロプロパン体 **15a** が生成する。

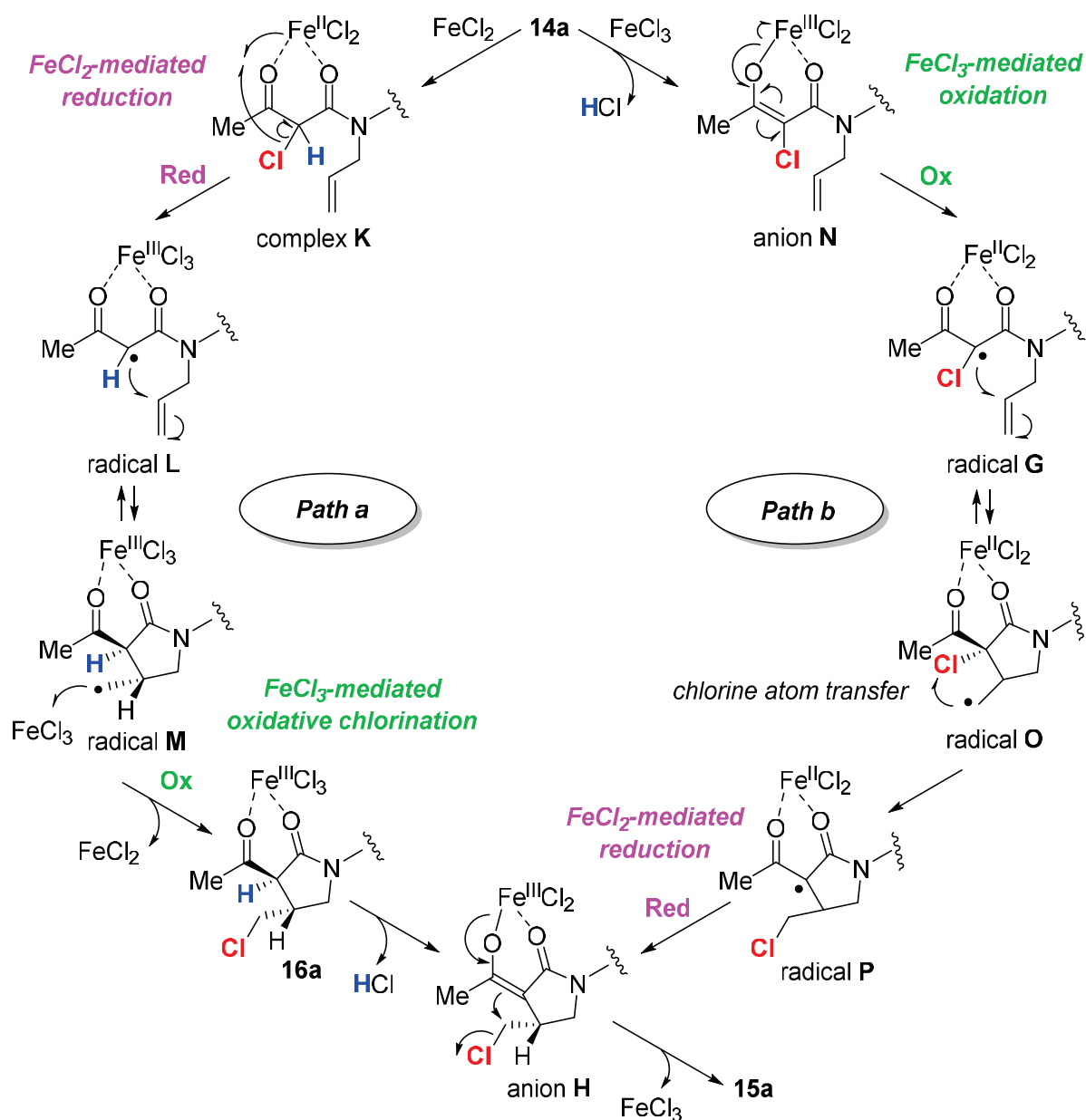
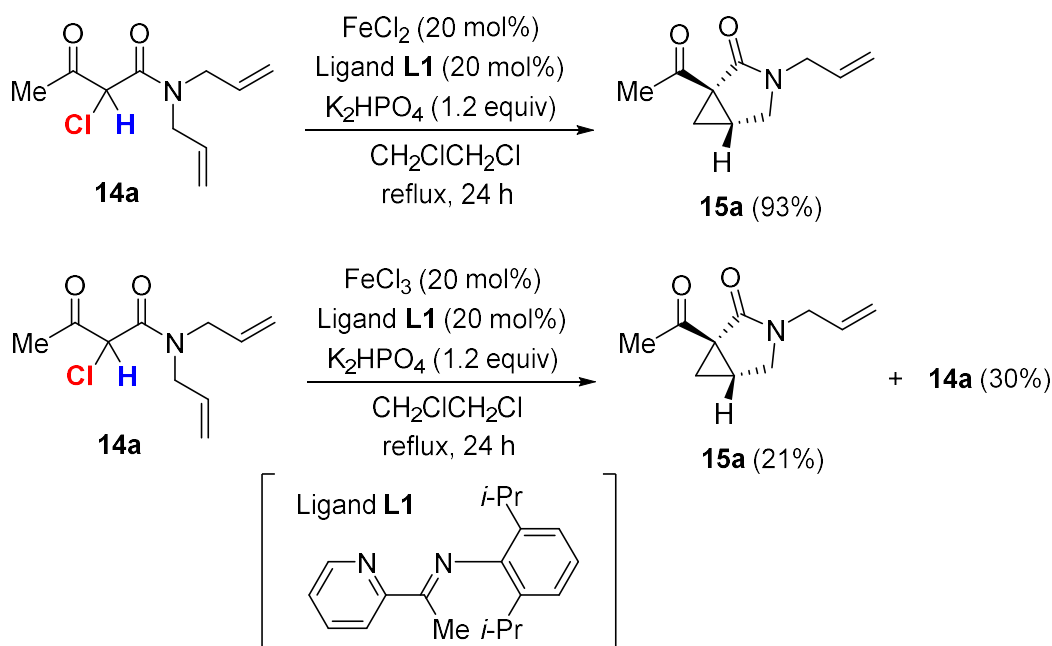
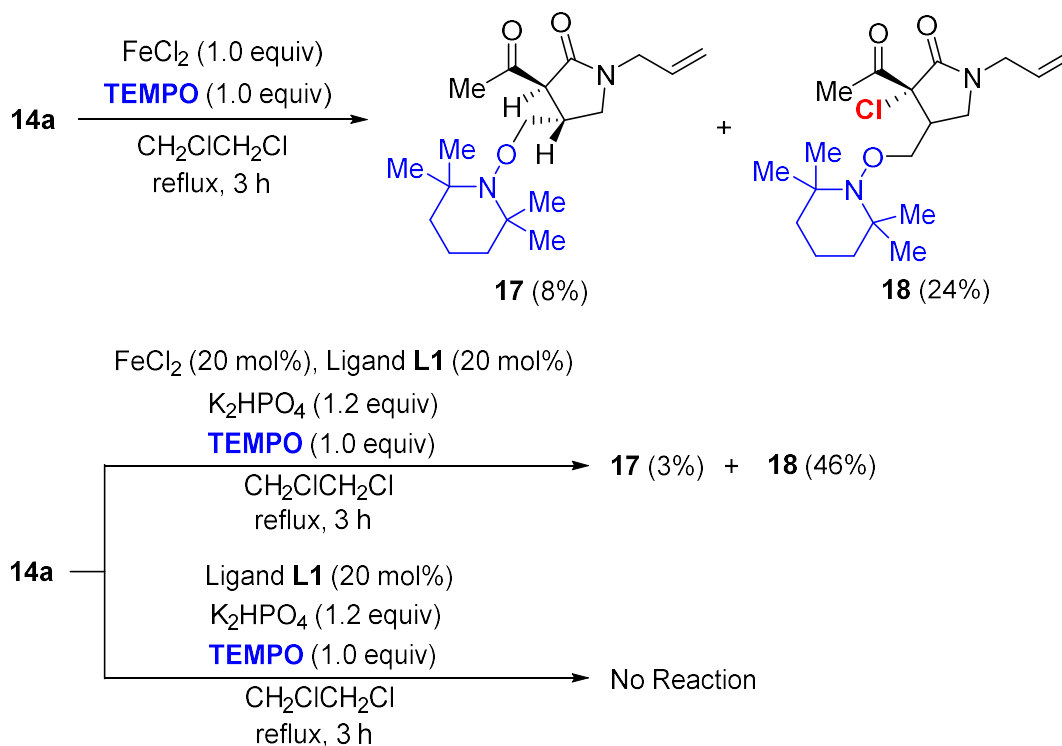


Figure 5. Two possible pathways for redox reaction.

次に、配位子 **L1** と塩基を用いて、 α 位に Cl を有する活性メチレン誘導体 **14a** の触媒的なシクロプロパン化反応を検討した[23]。その結果、塩基として K_2HPO_4 存在下、塩化鉄(II) FeCl_2 (20 mol%) と配位子 **L1** (20 mol%) を併用して反応を行うと、シクロプロパン体 **15a** が収率 93% で得られた(Scheme 12)。塩化鉄(II)とは対照的に、塩化鉄(III) FeCl_3 (20 mol%) と配位子 **L1** (20 mol%) を併用すると、反応はあまり上手く進行せず、シクロプロパン体 **15a** の収率は 21% に低下し、基質 **14a** も収率 30% で回収された。おそらく、塩化鉄(III) FeCl_3 を用いると、 FeCl_3 が窒素原子 N 含有配位子 **L1** を酸化する副反応が反応初期から進行し、目的のラジカル反応の進行が阻害されたものと考えられる。このことから、酸化されやすい窒素原子 N 含有配位子 **L1** は、塩化鉄(II) FeCl_2 と併用するのが良いと思われた。



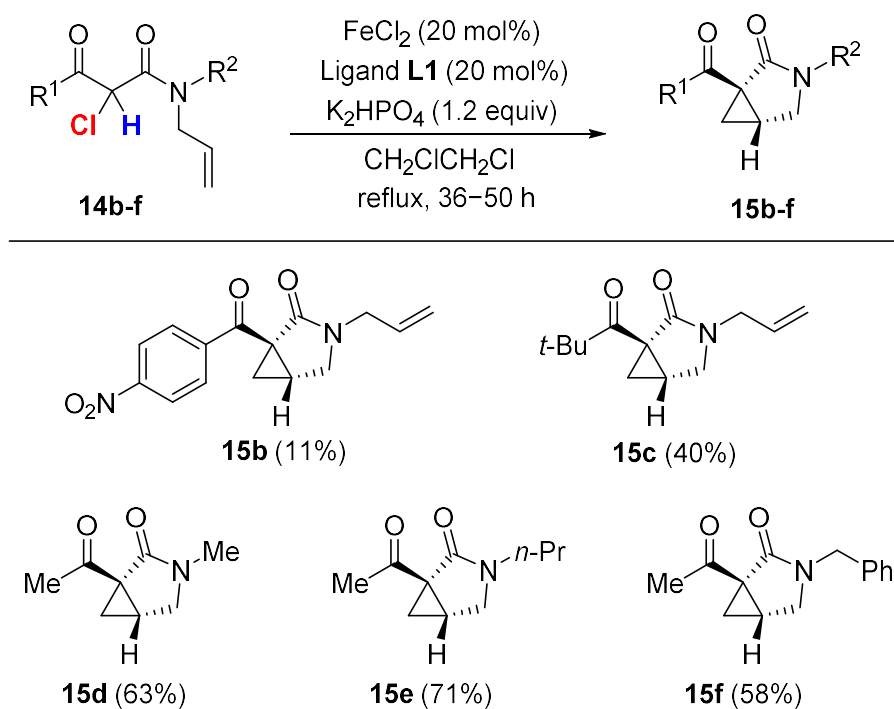
Scheme 12. Cyclopropanation reaction of **14a** using ligand **L1** and base.



Scheme 13. Trapping of intermediate radicals with TEMPO.

塩化鉄(II) FeCl_2 を用いた活性メチレン誘導体 **14a** の Redox ラジカル反応の反応経路 (Figure 5)を調べるために、ラジカル捕捉剤として TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl)を用いて反応を行った(Scheme 13) [24]。はじめに、 FeCl_2 (1.0 equiv)と TEMPO (1.0 equiv)を用いてラジカル中間体の捕捉を試みた。その結果、捕捉体 **17** が単一異性体として収率 8%

で、捕捉体 **18** が約 1 : 1 のジアステレオマー混合物として収率 24% で得られた。捕捉体 **17** は、塩化鉄(II) FeCl_2 による還元反応から始まる経路(Path a)の 1 級ラジカル **M** が TEMPO で捕捉された生成物である。一方、捕捉体 **18** は、塩化鉄(III) FeCl_3 による酸化反応から始まる経路(Path b)の 1 級ラジカル **O** が TEMPO で捕捉された生成物である。捕捉体 **17** と捕捉体 **18** が得られたことから、二つの推定経路(Path a)と(Path b)の存在が支持された。しかし、塩化鉄(II) FeCl_2 を用いた Redox ラジカル反応は、 FeCl_2 による還元反応から始まる経路(Path a)が優先されると推測されるのに、捕捉体 **18** が主生成物であったことは、矛盾した結果に思われた。そこで、さらなる実験を行った。次に、TEMPO (1.0 equiv) 存在下、 FeCl_2 (20 mol%) と配位子 **L1** (20 mol%) を用いて捕捉反応を行った。この場合も、主生成物が捕捉体 **18** であり、捕捉体 **18** の収率 46% に増加した。一方、 FeCl_2 非存在下では、TEMPO を用いた捕捉反応は進行しなかった。これらの結果は、 FeCl_2 と TEMPO を併用すると、TEMPO により FeCl_2 が Fe(III) に酸化され、 Fe(III) による酸化反応から始まる経路(Path b)を促進することを示唆している。



Scheme 14. Cyclopropanation reaction of **14b-f**.

最後に、 K_2HPO_4 塩基存在下、塩化鉄(II) FeCl_2 (20 mol%) と配位子 **L1** (20 mol%) を用いる方法で、活性メチレン誘導体 **14b-f** のシクロプロパン化反応を検討した(Scheme 14)。4-ニトロフェニル基を有する活性メチレン誘導体 **14b** の反応は効果的に進行しなかったが、目的のシクロプロパン体 **15b** が収率 11% で得られた。立体障害の大きい *tert*-ブチル基を有する基質 **14c** を用いた場合にも、対応するシクロプロパン体 **15c** が収率 40% で得られた。 R^2 置換基がメチル基、*n*-プロピル基、ベンジル基である基質 **14d-f** を用いた場合にも、対応するシクロプロパン体 **15d-f** が得られた。

結論

α 位に置換基を有する活性メチレン誘導体の酸化的ラジカル閉環反応を検討したところ、2 当量の塩化鉄(III)を用いると、目的の反応が進行することを見いだした。また、共酸化剤として 2 当量の *N*-クロロスクシンイミドを用いることにより、10 mol%の塩化鉄(III)でも酸化的ラジカル反応が進行することを確認した。次に、塩化鉄(III)を用いた酸化的ラジカル反応を、ラジカル-イオン融合型反応に基づくシクロプロパン化反応に応用した。さらに、 α 位に塩素原子を有する活性メチレン誘導体を基質に用いることにより、Redox ラジカル反応を経由する触媒的ラジカル-イオン融合型反応の開発に成功した。

謝辞

本研究に際して、終始、ご指導を賜りました宮部豪人教授、吉岡英斗准教授、山岡庸介講師に心より感謝いたします。有益なご助言とご指導を頂きました甲谷繁教授に感謝いたします。

また、実験に際し、ご協力頂きました吉川知宏学士、池田朋子学士、高橋弘季博士、田中涼介学士、林尚毅学士等、研究室内の共同研究者の方々に感謝いたします。

Experimental Section

General. Infrared spectra were measured on a JASCO FT/IR-4100. ^1H NMR spectra were measured on JEOL ECX-400 PSK (400 MHz), JEOL ECZS-400 (400 MHz) or Varian NMRS 600 (600 MHz) with the residual solvent peak of CDCl_3 as an internal standard (7.26 ppm). ^{13}C NMR spectra were measured on JEOL ECX-400 PSK (101 MHz), JEOL ECZS-400 (101 MHz) or Varian NMRS 600 (126 MHz) with the residual solvent peak of CDCl_3 as an internal standard (77.0 ppm). High-resolution mass spectra were recorded on a time-of-flight (TOF) mass spectrometer by use of microTOF-Q LC/ESI-TOF (Bruker Daltonics) and LCMSTTM-9030 LC/ESI(APCI)-TOF (Shimadzu) mass spectrometers. For silica gel column chromatography, SiliCycle Inc. SiliaFlash F60 was used. Preparative TLC separations were carried out on precoated silica gel plates (E. Merck 60F₂₅₄).

第一章の実験

下記の実験操作および化合物データは、先に原著論文でも報告しており、原著論文の記載内容を改変して転記した[9]。

Preparation of *N,N*-diallyl-2-methyl-3-oxobutanamide (**2**)

To a solution of diallylamine (2.46 mL, 20 mmol) and ethyl 2-methylacetoacetate **1** (2.83 mL, 20 mmol) in toluene (20 mL) was added *N,N*-dimethylaminopyridine (1.22 g, 10 mmol) under argon atmosphere at room temperature. The stirring reaction mixture was heated at reflux for 15 h. The reaction mixture was diluted with water and then extracted with AcOEt. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and then concentrated at reduced pressure. The purification of the residue by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:10 to 1:2) afforded the product **2** (2.10 g, 54%). Colorless oil. IR (KBr) 2980, 2934, 1709, 1688, 1442 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.82-5.70 (2H, m), 5.25-5.11 (4H, m), 4.14-3.81 (4H, m), 3.58 (1H, q, J = 6.9 Hz), 2.16 (3H, s), 1.36 (3H, d, J = 6.9 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 205.3, 170.4, 132.7 (2C), 117.5, 116.9, 51.6, 49.3, 48.2, 27.1, 14.0. HRMS (ESI⁺) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 218.1152, Found: 218.1157.

Procedure for the reaction of substrate **2** using FeCl_3 or FeBr_3

The stirring suspension of FeCl_3 (127 mg, 1.0 mmol) or FeBr_3 (296 mg, 1.0 mmol) and substrate **1** (98 mg, 0.50 mmol) in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (5.0 mL) was heated at reflux under argon atmosphere for 24 h. The reaction mixture was diluted with saturated NaHCO_3 and then extracted with AcOEt. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and then concentrated at reduced pressure. The purification of the residue by preparative TLC (AcOEt:hexanes = 1:1) afforded *trans*-**3a** (93 mg, 81%) or *trans*-**3b** (79 mg, 58%).

3-Acetyl-4-(chloromethyl)-3-methyl-1-(2-propen-1-yl)-2-pyrrolidinone (**3**)

trans-**3a**: Colorless oil. IR (KBr) 2982, 2935, 1707, 1688, 1442 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.71 (1H, ddt,

$J = 17.0, 10.6, 6.3$ Hz), 5.26-5.18 (2H, m), 3.90 (2H, m), 3.63 (1H, dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 10.1, 7.3$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 11.0, 9.2$ Hz), 3.24 (1H, m), 3.11 (1H, dd, $J = 10.1, 7.4$ Hz), 2.34 (3H, s), 1.36 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 205.7, 172.5, 131.6, 118.7, 60.1, 47.9, 45.6, 43.5, 39.6, 26.2, 14.5. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}^{35}\text{ClNO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 252.0762, Found: 252.0760. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}^{37}\text{ClNO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 254.0735, Found: 254.0739.

trans-3b: Colorless oil. IR (KBr) 2980, 2934, 1709, 1688, 1442 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.71 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.1, 6.0$ Hz), 5.25-5.18 (2H, m), 3.98-3.82 (2H, m), 3.56 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.34 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 205.7, 172.6, 131.5, 118.8, 60.6, 49.0, 45.5, 39.7, 31.2, 26.3, 14.4. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 296.0257, Found: 296.0276. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}^{81}\text{BrNO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 298.0237, Found: 298.0259.

The assignment of **trans-3a** was achieved by NOESY study (**Figure 6**).

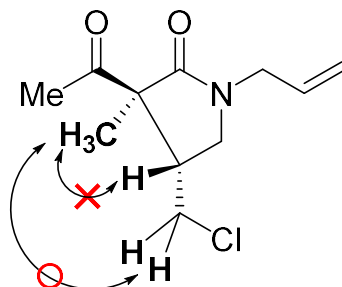


Figure 6. NOESY study of **trans-3a**.

Preparation of ethyl 3-(diallylamino)-3-oxo-2-phenylpropanoate (**5**)

To a solution of diallylamine (6.15 mL, 50 mmol) and diethyl phenylmalonate **4** (4.62 mL, 20 mmol) in toluene (20 mL) was added *N,N*-dimethylaminopyridine (1.22 g, 10 mmol) under argon atmosphere at room temperature. The stirring reaction mixture was heated at reflux for 15 h. The reaction mixture was diluted with water and then extracted with AcOEt. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and then concentrated at reduced pressure. The purification of the residue by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:6 to 1:1) afforded the product **5** (3.87 g, 67%). Colorless oil. IR (KBr) 2983, 2935, 1750, 1653, 1414 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37-7.28 (5H, m), 5.77-5.60 (2H, m), 5.24-5.03 (4H, m), 4.78 (1H, s), 4.24-4.16 (2H, m), 4.12 (1H, br dd, $J = 15.6, 5.5$ Hz), 3.87-3.72 (3H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 168.7, 167.9, 133.3, 132.4, 132.2, 129.2, 128.6, 128.0, 117.3, 117.1, 61.6, 56.0, 49.2, 48.1, 14.0. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 288.1594, Found: 288.1570.

Procedure for the FeCl_3 -promoted oxidative radical cyclization of substrate **5**

The stirring suspension of FeCl_3 (127 mg, 1.0 mmol) and substrate **5** (144 mg, 0.50 mmol) in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (5.0 mL) was heated at reflux under argon atmosphere for 24 h. The reaction mixture was diluted with saturated NaHCO_3 and then extracted with AcOEt. The organic phase was dried over

Na₂SO₄ and then concentrated at reduced pressure. Rough purification of the residue by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:1) afforded the products as a mixture of *trans*- and *cis*-isomers. Second purification by preparative TLC (AcOEt:benzene = 1:4) afforded **8** as major diastereomer (106 mg, 66%) and minor diastereomer (22 mg, 14%).

Ethyl 1-allyl-4-(chloromethyl)-2-oxo-3-phenylpyrrolidine-3-carboxylate (8)

major diastereomer: Colorless crystals 74-75 °C (hexane). IR (KBr) 2981, 1702, 1491, 1444 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38-7.29 (3H, m), 7.17-7.14 (2H, m), 5.81 (1H, m), 5.32-5.26 (2H, m), 4.36-4.23 (2H, m), 4.07 (2H, m), 3.66-3.55 (2H, m), 3.23 (1H, dd, *J* = 10.6, 4.6 Hz), 3.15 (1H, dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz), 2.78 (1H, t, *J* = 10.6 Hz), 1.25 (3H, t, *J* = 7.1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.8, 169.2, 133.7, 131.5, 128.8, 128.0, 127.9, 119.2, 64.5, 62.5, 47.5, 46.0, 44.4, 42.8, 14.0. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₇H₂₀³⁵ClNO₃Na (M+Na⁺): 344.1024, Found: 344.1021; calcd for C₁₇H₂₀³⁷ClNO₃Na (M+Na⁺): 346.0994, Found: 346.0983.

minor diastereomer: Colorless oil. IR (KBr) 2981, 1702, 1645, 1486, 1444 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.46-7.33 (5H, m), 5.78 (1H, m), 5.30-5.24 (2H, m), 4.23 (2H, br q, *J* = 7.1 Hz), 4.09 (1H, ddt, *J* = 15.1, 6.0, 1.4 Hz), 3.95 (1H, ddt, *J* = 15.1, 6.4, 1.4 Hz), 3.89 (1H, dd, *J* = 11.0, 3.7 Hz), 3.69 (1H, t, *J* = 11.0 Hz), 3.64 (1H, dd, *J* = 9.6, 7.3 Hz), 3.38 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 3.21-3.13 (1H, m), 1.25 (3H, t, *J* = 7.1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.0, 169.0, 136.3, 131.6, 128.4, 127.9, 127.6, 118.7, 63.4, 62.1, 48.7, 46.1, 45.6, 43.1, 14.0. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₇H₂₀³⁵ClNO₃Na (M+Na⁺): 344.1024, Found: 344.1027; calcd for C₁₇H₂₀³⁷ClNO₃Na (M+Na⁺): 346.0994, Found: 346.1009.

Preparation of *N,N*-diallyl-2-oxocyclopentane-1-carboxamide (7)

To a solution of diallylamine (2.46 mL, 20 mmol) and methyl cyclopentanone-2-carboxylate **6** (2.52 mL, 20 mmol) in toluene (20 mL) was added *N,N*-dimethylaminopyridine (1.22 g, 10 mmol) under argon atmosphere at room temperature. The stirring reaction mixture was heated at reflux for 15 h. The reaction mixture was diluted with water and then extracted with AcOEt. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and then concentrated at reduced pressure. The purification of the residue by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:10 to 1:2) afforded the product **7** (3.42 g, 83%). Colorless oil. IR (KBr) 3082, 2970, 1739, 1637, 1441, 1414 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.85-5.70 (2H, m), 5.21-5.12 (4H, m), 4.35-4.29 (2H, m), 3.81 (1H, m), 3.67 (1H, ddd, *J* = 15.4, 6.2, 1.4 Hz), 3.38 (1H, t, *J* = 8.7 Hz), 2.50 (1H, m), 2.32-2.28 (2H, m), 2.22-2.12 (2H, m), 1.84 (1H, m). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 214.7, 168.9, 133.2, 132.7, 116.9, 116.4, 52.0, 49.2, 48.3, 38.6, 27.5, 21.0. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₂H₁₇NO₂Na (M+Na⁺): 230.1152, Found: 230.1168.

Procedure for the synthesis of spiro compounds

The stirring suspension of FeCl₃ (127 mg, 1.0 mmol) and substrate **7** (104 mg, 0.50 mmol) in CH₂ClCH₂Cl (5.0 mL) was heated at reflux under argon atmosphere for 24 h. The reaction mixture was diluted with saturated NaHCO₃ and then extracted with AcOEt. The organic phase was dried over

Na₂SO₄ and then concentrated at reduced pressure. Rough purification of the residue by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:1) afforded the products as a mixture of *trans*- and *cis*-isomers. Second purification by preparative TLC (AcOEt:benzene = 1:4) afforded **9** as major diastereomer (45 mg, 37%) and minor diastereomer (22 mg, 18%).

4-(Chloromethyl)-2-(propen-1-yl)-2-azaspiro[4.4]nonane-1,6-dione (**9**)

major diastereomer: Colorless oil. IR (KBr) 2959, 1738, 1683, 1488, 1441 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.69 (1H, ddt, *J* = 16.9, 10.5, 6.0 Hz), 5.24-5.18 (2H, m), 3.97-3.80 (2H, m), 3.70 (1H, dd, *J* = 10.1, 7.8 Hz), 3.54 (1H, dd, *J* = 11.0, 5.7 Hz), 3.44 (1H, dd, *J* = 11.0, 7.8 Hz), 3.16 (1H, dd, *J* = 10.1, 4.6 Hz), 2.89 (1H, m), 2.52-2.22 (4H, m), 2.05-1.93 (2H, m). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 216.0, 171.6, 131.7, 118.3, 61.3, 48.3, 45.4, 44.0, 40.1, 37.1, 28.0, 19.5. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₂H₁₆³⁵ClNO₂Na (M+Na⁺): 264.0762, Found: 264.0786. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₂H₁₆³⁷ClNO₂Na (M+Na⁺): 266.0732, Found: 266.0771.

minor diastereomer: Colorless oil. IR (KBr) 2961, 1733, 1688, 1486, 1442 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.71 (1H, ddt, *J* = 14.9, 10.1, 6.0 Hz), 5.25-5.19 (2H, m), 3.96 (1H, ddt, *J* = 15.6, 6.0, 1.4 Hz), 3.86 (1H, ddt, *J* = 15.6, 6.0, 1.4 Hz), 3.69 (1H, dd, *J* = 11.0, 7.3 Hz), 3.61 (1H, dd, *J* = 11.0, 8.7 Hz), 3.41 (1H, br t, *J* = 9.4 Hz), 3.36 (1H, br t, *J* = 9.4 Hz), 2.73-2.57 (2H, m), 2.47-2.26 (3H, m), 2.13-1.96 (2H, m). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 216.4, 172.1, 131.6, 118.2, 61.2, 49.1, 45.6, 44.8, 42.4, 39.4, 33.4, 20.2. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₂H₁₆³⁵ClNO₂Na (M+Na⁺): 264.0762, Found: 264.0777. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₂H₁₆³⁷ClNO₂Na (M+Na⁺): 266.0732, Found: 266.0757.

Preparation of 2-acetyl-*N,N*-diallylpent-4-enamide (**12**)

To a solution of diallylamine (2.46 mL, 20 mmol) in benzene (40 mL) was added diketene **10** (1.53 mL, 20 mmol) under argon atmosphere at 0 °C. After being stirred at room temperature for 16 h, the reaction mixture was concentrated at reduced pressure. Purification of the residue by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:1) afforded the product **11a** (3.62 g, quant.). Pale yellow oil. IR (KBr) 3083, 2983, 2922, 1722, 1637, 1590, 1442, 1416 cm⁻¹. The presence of keto-enol isomers and amide bond rotamers precluded a comprehensive assignment of all proton and carbon resonances. ¹H NMR (CDCl₃) δ 14.6 (1/5H, s), 5.84–5.68 (2H, m), 5.27–5.11 (4H, m), 5.06 (1/5H, s), 3.99 (2H, br d, *J* = 5.5 Hz), 3.85 (2H, br d, *J* = 5.0 Hz), 3.53 (8/5H, s), 2.28 (12/5H, s), 1.95 (3/5H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 202.4, 175.0, 171.9, 166.6, 133.1, 132.5, 132.5, 117.5, 117.1, 116.9, 116.8, 87.0, 49.7 (2C), 49.0, 47.9, 47.5, 30.2, 21.9. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₀H₁₅NO₂Na (M+Na⁺): 204.0995, Found: 204.0995.

After NaH (60% oil suspension, 243 mg 6.0 mmol) was washed with hexanes twice under argon atmosphere at room temperature, DMF (13.8 mL) was added. To this suspension of NaH in DMF was added a solution of *N,N*-diallyl-3-oxobutanamide **11a** (1.00 g, 5.5 mmol) in DMF (13.8 mL) at 0 °C. After being stirred at same temperature for 1 h, allyl bromide (0.53 mL, 6.0 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at the room temperature for 15 h. The reaction

mixture was diluted with saturated NaHCO₃ and then extracted with AcOEt. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and then concentrated at reduced pressure. The purification of the residue by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:8) afforded the product **12** (1.15 g, 94%). Colorless oil. IR (KBr) 2982, 2924, 1723, 1640, 1415 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.82-5.67 (3H, m), 5.25-5.03 (6H, m), 4.16-4.02 (2H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.60 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.69-2.61 (2H, m), 2.17 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 204.5, 168.6, 134.6, 132.7, 117.6, 117.5, 117.1, 57.7, 49.3, 48.3, 33.6, 27.1; One carbon peak was missing due to overlapping. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₃H₁₉NO₂Na (M+Na⁺): 244.1308, Found: 244.1308.

Procedure for the cascade reaction

The stirring suspension of FeCl₃ (127 mg, 1.0 mmol) and substrate **12** (121 mg, 0.50 mmol) in CH₂ClCH₂Cl (5.0 mL) was heated at reflux under argon atmosphere for 24 h. The reaction mixture was diluted with saturated NaHCO₃ and then extracted with AcOEt. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and then concentrated at reduced pressure. Rough purification of the residue by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:2) afforded the products as a mixture of two diastereomers. Second purification by preparative TLC (AcOEt:benzene = 1:4) afforded the products **13** as two diastereomers **13a** (40 mg, 31%) and **13b** (37 mg, 29%).

6a-Acetyl-5-(chloromethyl)-2-(propen-1-yl)-cyclopenta[c]pyrrolidin-1-one (**13**)

diastereomer **13a**: Colorless oil. IR (KBr) 2925, 1711, 1683, 1441 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.69 (1H, m), 5.24-5.16 (2H, m), 3.95-3.84 (2H, m), 3.63 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.7 Hz), 3.52 (1H, dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz), 3.47 (1H, dd, *J* = 11.0, 6.4 Hz), 3.17 (1H, m), 2.97 (1H, dd, *J* = 10.5, 2.8 Hz), 2.53 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.27 (1H, m), 1.85-1.76 (3H, m). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 204.6, 171.7, 131.6, 118.6, 70.6, 52.3, 47.1, 45.8, 41.3, 38.7, 38.1, 36.2, 27.1. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₃H₁₈³⁵ClNO₂Na (M+Na⁺): 278.0918, Found: 278.0939. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₃H₁₈³⁷ClNO₂Na (M+Na⁺): 280.0893, Found: 280.0885.

diastereomer **13b**: Colorless oil. IR (KBr) 2951, 1711, 1683, 1441 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.69 (1H, m), 5.24-5.17 (2H, m), 3.93-3.83 (2H, m), 3.54-3.50 (2H, m), 3.45 (1H, dd, *J* = 11.5, 6.4 Hz), 3.06-2.98 (2H, m), 2.45-2.27 (3H, m), 2.30 (3H, s), 1.95 (1H, dd, *J* = 13.0, 9.4 Hz), 1.26 (1H, m). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 204.6, 172.6, 131.6, 118.8, 70.1, 49.9, 47.3, 45.8, 42.8, 39.0, 38.2, 36.8, 26.8. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₃H₁₈³⁵ClNO₂Na (M+Na⁺): 278.0918, Found: 278.0921. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₃H₁₈³⁷ClNO₂Na (M+Na⁺): 280.0893, Found: 280.0883.

Typical procedure for the catalytic method using NCS

The stirring suspension of FeCl₃ (8.3 mg, 0.05 mmol), NCS (75 mg, 1.1 mmol) and substrate **1** (98 mg, 0.50 mmol) in CH₂ClCH₂Cl (5.0 mL) was heated at reflux under argon atmosphere for 24 h. The reaction mixture was diluted with saturated NaHCO₃ and then extracted with AcOEt. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and then concentrated at reduced pressure. The purification of the residue by preparative TLC (AcOEt:hexanes = 1:1) afforded *trans*-**3a** (63 mg, 55%).

第二章の実験

下記の実験操作および化合物データは、先に原著論文でも報告しており、原著論文の記載内容を改変して転記した[20]。また、基質合成と X-ray Crystallographic Data は、原著論文に報告しているので省略した。

Procedure for FeCl₃-promoted cyclopropanation in the absence of base.

The stirring solution of **11a** or **11b** (0.55 mmol) and FeCl₃ (177 mg, 1.1 mmol) in CH₂ClCH₂Cl (5.5 mL) was heated at reflux under argon atmosphere for 48 h. The reaction mixture was diluted with saturated NaHCO₃ and extracted with AcOEt. The combined organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (AcOEt:hexanes = 0:1–1:2) to afford the desired products **15a** or **15b**, accompanying with γ -lactam **16a** or **16b**.

1-Acetyl-3-allyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**15a**)

Yellow oil. IR (KBr) 2919, 1700, 1486, 1448 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.64 (1H, ddt, J = 16.9, 10.5, 6.0 Hz), 5.17–5.10 (2H, m), 3.79 (2H, br qd, J = 15.1, 6.0 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 10.5, 5.5 Hz), 3.18 (1H, d, J = 10.5 Hz), 2.53 (3H, s), 2.40–2.35 (1H, m), 1.89 (1H, dd, J = 4.1, 7.8 Hz), 1.07 (1H, dd, J = 4.1, 5.0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 203.2, 170.8, 132.1, 118.3, 46.7, 45.0, 39.1, 29.5, 25.0, 24.3. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₀H₁₃NO₂Na (M+Na⁺): 202.0839, Found: 202.0831.

trans-3-Acetyl-1-allyl-4-(chloromethyl)pyrrolidin-2-one (**16a**)

Colorless oil. IR (KBr) 3356 (br), 2927, 1711, 1688, 1490, 1443 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.74–5.64 (1H, m), 5.23–5.16 (2H, m), 3.88 (2H, dt, J = 6.0, 1.4 Hz), 3.62–3.53 (3H, m), 3.48 (1H, dd, J = 9.6, 8.2 Hz), 3.35–3.27 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J = 9.6, 6.0 Hz), 2.48 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 202.5, 168.0, 131.5, 118.6, 59.1, 47.9, 46.1, 45.6, 34.4, 30.2. HRMS (ESI⁺) calcd for C₁₀H₁₄³⁵ClNO₂Na (M+Na⁺): 238.0605, Found: 238.0604.

3-Allyl-1-(4-nitrobenzoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**15b**)

Colorless crystals. Mp 115–119 °C (CH₂Cl₂–hexanes). IR (KBr) 3081, 2915, 1683, 1604, 1525, 1486, 1449 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.30 (2H, dt, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.03 (2H, dt, J = 8.7, 2.1 Hz), 5.70 (1H, ddt, J = 17.0, 10.5, 6.4 Hz), 5.26–5.20 (2H, m), 3.84 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.73 (1H, dd, J = 10.5, 6.0 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.5 Hz), 2.61 (1H, dt, J = 8.2, 5.5 Hz), 2.04 (1H, dd, J = 8.2, 4.6 Hz), 1.29 (1H, t, J = 4.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 194.2, 170.2, 150.0, 141.5, 131.8, 130.0, 123.4, 119.0, 47.1, 45.2, 39.0, 22.9, 21.2. HRMS (DUIS) calcd for C₁₅H₁₄N₂O₄Na (M+Na⁺): 309.0846, Found: 309.0854.

trans-1-Allyl-4-(chloromethyl)-3-(4-nitrobenzoyl)pyrrolidin-2-one (**16b**)

Yellow crystals. Mp 57–60 °C (Et₂O–hexanes). IR (KBr) 3359 (br), 2948, 2911, 1681, 1603, 1525, 1489,

1444 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.35–8.29 (4H, m), 5.71 (1H, ddt, J = 17.0, 10.5, 6.0 Hz), 5.25–5.20 (2H, m), 4.49 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.89 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 9.6, 8.2 Hz), 3.65 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.59–3.52 (1H, m), 3.31 (1H, dd, J = 9.6, 5.5 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 193.5, 167.4, 150.5, 140.4, 131.2, 130.8, 123.6, 118.9, 55.2, 48.3, 45.9, 45.7, 36.1. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 345.0613, Found: 345.0590.

General Procedure for FeCl_3 -promoted dehydrogenative cyclopropanation of **11a-f**

The stirring solution of **11a-f** (0.55 mmol), FeCl_3 (268 mg, 1.65 mmol), and K_2HPO_4 (287 mg, 1.65 mmol) in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (5.5 mL) was heated at reflux under argon atmosphere for 48 h. The reaction mixture was diluted with saturated NaHCO_3 and extracted with AcOEt . The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography to afford the desired products **15a-f**.

3-Allyl-1-pivaloyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**15c**)

Colorless oil. IR (KBr) 2963, 1685, 1645, 1483, 1446, 1417 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.68 (1H, ddt, J = 17.0, 10.5, 6.4 Hz), 5.20–5.15 (2H, m), 3.87 (1H, br dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 3.77 (1H, br dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.6, 6.0 Hz), 3.24 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.09 (1H, m), 1.90 (1H, dd, J = 8.2, 4.6 Hz), 1.29 (9H, s), 0.90 (1H, t, J = 4.6 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 208.7, 171.3, 132.2, 118.4, 47.1, 45.2, 39.1, 26.5, 25.8, 23.3, 19.5. HRMS (DUIS) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 244.1308, Found: 244.1309.

1-Acetyl-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**15d**)

Colorless oil. IR (KBr) 2925, 1691, 1496, 1443 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.53 (1H, dd, J = 10.5, 6.0 Hz), 3.21 (1H, d, J = 10.5 Hz), 2.79 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.38 (1H, br dd, J = 13.3, 6.0 Hz), 1.91 (1H, br dd, J = 7.8, 3.7 Hz), 1.10 (1H, t, J = 4.6 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203.5, 171.1, 49.3, 39.0, 29.6, 25.0, 24.4. One methyl carbon peak was missing due to overlapping. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 176.0682, Found: 176.0685.

1-Acetyl-3-propyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**15e**)

Colorless oil. IR (KBr) 2965, 1693, 1450, 1374 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.52 (1H, dd, J = 10.5, 6.0 Hz), 3.25–3.11 (3H, m), 2.57 (3H, s), 2.40 (1H, dt, J = 7.8, 5.5 Hz), 1.93 (1H, dd, J = 7.8, 3.9 Hz), 1.50 (2H, m), 1.08 (1H, dd, J = 5.5, 3.9 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.6 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203.7, 171.1, 47.1, 44.0, 39.3, 29.7, 25.0, 24.4, 20.6, 11.2. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 204.0995, Found: 204.0995.

1-Acetyl-3-benzyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (**15f**)

Colorless oil. IR (KBr) 2921, 1692, 1445 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35–7.27 (3H, m), 7.19 (2H, br dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 4.46 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.30 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 10.5, 6.0 Hz),

3.11 (1H, d, J = 10.5 Hz), 2.61 (3H, s), 2.37 (1H, dt, J = 7.8, 6.0 Hz), 1.91 (1H, dd, J = 7.8, 4.1 Hz), 1.08 (1H, dd, J = 5.5, 4.1 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203.4, 171.0, 136.2, 128.8, 128.1, 127.8, 46.6, 46.5, 39.0, 29.7, 25.0, 24.2. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 252.0995, Found: 252.1006.

General procedure for FeCl_2 -subcatalyzed redox cyclopropanation

The stirring solution of **14a-f** (1 mmol) and FeCl_2 (25 mg, 0.2 mmol), ligand **L1** (56 mg, 0.2 mmol), and K_2HPO_4 (209 mg, 1.2 mmol) in dichloroethane (5 mL) was heated at reflux under argon atmosphere for 24-50 h. The reaction mixture was diluted with saturated NaHCO_3 and extracted with AcOEt. The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. Purification of the residue afforded the products **15a-f**.

Procedure for cyclopropanation using FeCl_3 and ligand

To a solution of **14a** (100 mg, 0.46 mmol) in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (5.5 mL) were added FeCl_3 (15 mg, 0.092 mmol), ligand **L1** (26 mg, 0.093 mmol) and K_2HPO_4 (98 mg, 0.56 mmol) under argon atmosphere at room temperature. After the stirring solution was heated at reflux for 24 h, the reaction mixture was diluted with saturated NaHCO_3 and extracted with AcOEt. The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (AcOEt:hexanes = 1:2) afforded **15a** (17 mg, 21%) and recovered **14a** (30 mg, 30%).

Trapping reaction with TEMPO in FeCl_2 -promoted cyclopropanation

To a solution of **14a** (100 mg, 0.46 mmol) in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (5.5 mL) were added FeCl_2 (59 mg, 0.46 mmol) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, 72 mg, 0.46 mmol) under argon atmosphere at room temperature. After the stirring solution was heated at reflux for 3 h, the reaction mixture was diluted with saturated NaHCO_3 and extracted with AcOEt. The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (AcOEt:hexanes = 1:3) afforded the products **17** (12 mg, 8%) and **18** (30 mg, 24%) as a mixture of diastereomers in ca. 1:1 ratio. The diastereomers of **18** could be separated to **18A** and **18B** by repeating the preparative TLC (AcOEt:benzene = 1:10, 2-fold development).

3-Acetyl-1-allyl-4-[(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy]methylpyrrolidin-2-one (**17**)

Colorless oil. IR (KBr) 2931, 1691, 1440, 1359, 1260 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.70 (1H, ddt, J = 16.5, 10.3, 6.0 Hz), 5.21–5.16 (2H, m), 3.90 (1H, dd, J = 15.1, 6.0 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 15.1, 6.0 Hz), 3.77–3.71 (2H, m), 3.57 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.44 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.17–3.05 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.64–1.25 (6H, m), 1.13 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.06 (6H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203.4, 169.0, 131.8, 118.3, 76.5, 60.0, 58.7, 47.7, 45.5, 39.5, 33.2, 33.1, 32.7, 30.5, 20.1, 16.9. Three carbon peaks were missing due to overlapping. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 337.2486, Found: 337.2498.

3-Acetyl-1-allyl-3-chloro-4-[(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy]methylpyrrolidin-2-one (**18**)

Diastereomer **18A**: Colorless oil. IR (KBr) 2930, 1707, 1357 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.73 (1H, ddt, J = 17.4, 10.1, 6.0 Hz), 5.26 (1H, dq, J = 17.4, 1.4 Hz), 5.25 (1H, dq, J = 17.4, 10.1 Hz), 4.02–3.84 (4H, m), 3.42 (1H, dd, J = 9.6, 8.2 Hz), 3.29 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.04 (1H, qd, J = 8.2, 6.9 Hz), 2.50 (3H, s), 1.56–1.25 (6H, m), 1.13 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.07 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203.2, 168.0, 131.1, 118.8, 75.3, 73.8, 60.0, 59.9, 48.0, 47.4, 46.3, 39.6 (2C), 33.1, 32.9, 29.2, 20.1, 20.0, 17.0. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 393.1915, Found: 393.1918. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 395.1893, Found: 395.1894.

Diastereomer **18B**: Colorless oil. IR (KBr) 2930, 1707, 1358 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.72 (1H, ddt, J = 17.4, 10.5, 6.0 Hz), 5.24 (1H, dq, J = 10.5, 0.9 Hz), 5.23 (1H, dq, J = 17.4, 0.9 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 9.2, 7.8 Hz), 3.92 (1H, ddt, J = 15.3, 6.0, 1.4 Hz), 3.87 (1H, ddt, J = 15.3, 6.0, 1.4 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 9.2, 6.4 Hz), 3.47 (1H, br m), 3.36 (1H, dd, J = 9.6, 7.1 Hz), 3.14 (1H, br t, J = 9.6 Hz), 2.59 (3H, s), 1.60–1.25 (6H, m), 1.19 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.00 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 201.3, 168.3, 131.1, 118.8, 75.4, 74.1, 59.9, 46.3, 45.8, 40.4, 39.7, 39.5, 33.1, 32.8, 29.7, 27.7, 20.1, 19.9, 17.0. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 393.1915, Found: 393.1917. HRMS (ESI^+) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 395.1893, Found: 395.1883.

Trapping reaction with TEMPO in FeCl_2 -subcatalyzed redox cyclopropanation

To a solution of **14a** (100 mg, 0.46 mmol) in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (5.5 mL) were added FeCl_2 (15 mg, 0.093 mmol), ligand **L1** (26 mg, 0.093 mmol), K_2HPO_4 (98 mg, 0.56 mmol) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, 72 mg, 0.46 mmol) under argon atmosphere at room temperature. After the stirring solution was heated at reflux for 3 h, the reaction mixture was diluted with saturated NaHCO_3 and extracted with AcOEt. The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated at reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (AcOEt;hexanes = 1:3, two developments) afforded **17** (5.0 mg, 3%) and **18** (80 mg, 46%, **18A**:**18B**=2:3).

引用文献

- [1] For reviews, see: (a) Mondal, M.; Bora, U. *RSC Advances* **2013**, *3*, 18716. (b) Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3805. (c) Snider, B. B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10738. (d) Nair, V.; Deepthi, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10745. (e) Demir, A. S.; Emrullahoglu, M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 321. (f) Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862. (g) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339.
- [2] For examples of Mn(III)–promoted reactions, see: (a) Liu, Y.; Li, S.-J.; Chen, X.-L.; Fan, L.-L.; Li, X.-Y.; Zhu, S.-S.; Qu, L.-B.; Yu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 688. (b) Ryzhakov, D.; Jarret, M.; Baltaze, J.-P.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4986. (c) Yang, W.-C.; Wei, K.; Sun, X.; Zhu, J.; Wu, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3144. (d) Xiong, Y.-S.; Weng, J.; Lu, G. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1611. (e) Liu, X.; Chen, X.; Mohr, J. T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3182.
- [3] For examples of CAN–promoted reactions, see: (a) Yang, Q.; Yang, Z.; Tan, Y.; Zhao, J.; Sun, Q.; Zhang, H.-Y.; Zhang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1662. (b) Yang, B.; Hou, S.-M.; Ding, S.-Y.; Zhao, X.-N.; Gao, Y.; Wang, X.; Yang, S.-D. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4470. (c) Ryzhakov, D.; Jarret, M.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Guillaume Vincent, G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6336. (d) Zeng, H.; Pan, P.; Chen, J.; Gong, H.; Li, C.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1070.
- [4] Redox potential of Mn(OAc)₃: 1.54 V, see: (a) Sjödin, M.; Gätjens, J.; Tabares, L. C.; Thuéry, P.; Pecoraro, V. L.; Un, S. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 2897. (b) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 87th ed.; Lide, D. R., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2006; p 2007.
- [5] Redox potential of CAN: 1.62 V, see: (a) Nair, V.; Panicker, S. B.; Augustine, A.; George, T. G.; Thomas, S.; Vairamani, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7417. (b) Balaji, S.; Chung, S. J.; Thiruvengkatachari, R.; Moon, I. S. *Chem. Eng. J.* **2007**, *126*, 51.
- [6] For recent reviews, see: (a) Li, Y.; Pan, G.-A.; Luo, M.-J.; Li, J.-H. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 6907. (b) Li, Z.-L.; Fang, G.-C.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 32. (c) Grzybowski, M.; Sadowski, B.; Butenschön, H.; Gryko, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2998. (d) Chemler, S. R.; Karyakarte, S. D.; Khoder, Z. M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11311.
- [7] For selective examples of Fe(III)–mediated radical reactions, see: (a) Wu, H.-R.; Cheng, L.; Kong, D.-L.; Huang, H.-Y.; Gu, C.-L.; Liu, L.; Wang, D.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1382. (b) Barker, T. J.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588. (c) Tang, L.; Pang, Y.; Yan, Q.; Shi, L.; Huang, J.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2744. (d) Taniguchi, T.; Sugiura, Y.; Zaimoku, H.; Ishibashi, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10154. (e) Conrad, J. C.; Kong, J.; Laforteza, B. N.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640.
- [8] For recent reviews, see: (a) Kyne, S. H.; Lefèvre, G.; Ollivier, C.; Petit, M.; Cladera, V.-A. R.; Fensterbank, L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8501. (b) Sreedevi, R.; Saranya, S.; Rohit, K. R.; Anilkumar, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2236. (c) Shalit, H.; Dyadyuk, A.; Pappo, D. *J. Org.*

- Chem.* **2019**, *84*, 1677. (d) Gualandi, A.; Mengozzi, L.; Cozzi, P. G. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1160. (e) Crossley, S. W. M.; Obradors, C.; Martinez, R. M.; Shenvi, R. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912. (f) Jia F.; Li, Z. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 194.
- [9] Yoshioka, E.; Imoto, Y.; Yoshikawa, T.; Kohtani, S.; Miyabe, H. *Synlett* **2017**, *28*, 863.
- [10] Redox potential of FeCl₃: 0.77 V, see: (a) Yasuda, A.; Shimizu, T. *Polymer J.* **1993**, *25*, 329. (b) Shiigi, H.; Kishimoto, M.; Yakabe, H.; Deore, B.; Nagaoka, T. *Anal. Sci.* **2002**, *18*, 41.
- [11] Hack, D.; Blümel, M.; Chauhan, P.; Philipps, A. R.; Enders, D. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6059.
- [12] For examples of Conia-ene type radical reaction (Type **2**), see: (a) Wong, Y.-C.; Kao, T.-T.; Huang, J.-K.; Jhang, Y.-W.; Chou, M.-C.; Shia, K.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3025. (b) Logan, A. W. J.; Sprague, S. J.; Foster, R. W.; Marx, L. B.; Garzya, V.; Hallside, M. S.; Thompson, A. L.; Burton, J. W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4078. (c) Keane, H. A.; Hess, W.; Burton, J. W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6496.
- [13] For examples of Conia-ene type radical reaction (Type **3**), see: (a) Yamashita, S.; Suda, N.; Hayashi, Y.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1389. (b) Wang, X.; Wang, X.; Tan, X.; Lu, J.; Cormier, K. W.; Ma, Z.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18834. (c) Snider, B. B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10738.
- [14] Examples of chlorination by FeCl₃, see: (a) Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 124. (b) Li, X.; Shi, X.; Fang, M.; Xu, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9499.
- [15] The combination of FeCl₃ and NCS was used in radical oxidative coupling reaction. See: Du, W.; Tian, L.; Lai, J.; Huo, X.; Xie, X.; She, X.; Tang, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2470.
- [16] Lind, J.; Jonsson, M.; Eriksen, T. E.; Merényi, G.; Ebersson, L. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 1610.
- [17] (a) Wiles, R. J.; Molander, G. A. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 281. (b) Pitzer, L.; Schwarz, J. L.; Glorius, F. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8285. (c) Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Badir, S. O.; Molander, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6152.
- [18] (a) Huang, X.-L.; Cheng, Y.-Z.; You, S.-L. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5463. (b) Yang, N.; Fang, Y.; Xu, F.; Zhou, R.; Jin, X.; Zhang, L.; Shi, J.; Fang, J.; Wu, H.; Zhang, Z. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5303. (c) Milligan, J. A.; Burns, K. L.; Le, A. V.; Polites, V. C.; Wang, Z.-J.; Molander, G. A.; Kelly, C. B. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 242. (d) Zhang, C.; Chen, S.; Ye, C.-X.; Harms, K.; Zhang, L.; Houk, K. N.; Meggers, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14462. (e) Tappin, N. D. C.; Michalska, W.; Rohrbach, S.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14240. (f) Shu, C.; Mega, R. S.; Andreassen, B. J.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15430. (g) Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8037. (h) Ye, L.; Gu, Q.-S.; Tian, Y.; Meng, X.; Chen, G.-C.; Liu, X.-Y. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 227.
- [19] (a) Li, J.; Lear, M. J.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 5901. (b) Chidley, T.; Jameel, I.; Rizwan, S.; Peixoto, P. A.; Pouységu, L.; Quideau, S.; Hopkins, W. S.; Murphy, G. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16959. (c) Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Ishikawa, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12843. (d) Qian, P.; Du, B.; Song, R.; Wu, X.; Mei, H.; Han, J.; Pan, Y. *J.*

- Org. Chem.* **2016**, *81*, 6546. (e) Usami, K.; Nagasawa, Y.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 8. (f) Tőke, L.; Hell, Z.; Szabó, G. T.; Tóth, G.; Bihari, M.; Rockenbauer, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5133. (g) Snider, B. B.; McCarthy, B. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9447.
- [20] Yoshioka, E.; Imoto, Y.; Yamaoka, Y.; Ikeda, T.; Takahashi, H.; Tanaka, R.; Hayashi, N.; Miyabe, H. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202400602.
- [21] (a) Veeranna, K. D.; Das, K. K.; Baskaran, S. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7647. (b) Veeranna, K. D.; Das, K. K.; Baskaran, S. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4054. (c) Ide, K.; Furuta, M.; Tokuyama, H. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9172.
- [22] FeCl₂-promoted reductive generation of radicals from organohalogen compounds, see: (a) Ekomié, A.; Lefèvre, G.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Ollivier, C.; Jutand, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6942. (b) Yamane, Y.; Yoshinaga, K.; Sumimoto, M.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1757.
- [23] The combination of ligand with FeCl₂ was reported. See: Lin, A.; Zhang, Z.-W.; Yang, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 386.
- [24] The use of TEMPO in iron-mediated radical reactions, see: (a) Sibi, M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124. (b) Taniguchi, T.; Sugiura, Y.; Zaimoku, H.; Ishibashi, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10154. (c) Shimbayashi, T.; Nakamoto, D.; Okamoto, K.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3044.