

Title	水溶性ラジカル開始剤を用いた水中でのラジカル反応 の開発
Author(s)	南部, 寿則
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/44804
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

水溶性ラジカル開始剤を用いた 水中でのラジカル反応の開発

2004年

南部 寿則

水溶性ラジカル開始剤を用いた 水中でのラジカル反応の開発

2004年

南部 寿則

総 論	
本 論	
第一章 水中での)高効率的ラジカル閉環反応の開発
第一節 水溶性 用いた水	ラジカル開始剤と水溶性ラジカル連鎖担体の組み合わせを 、中でのラジカル閉環反応
第二節 水溶性 組み合わ	ラジカル開始剤、水溶性ラジカル連鎖担体及び界面活性剤の かせを用いた水中での高効率的ラジカル閉環反応
第三節 VA-00 ラジカル	61、EPHP、CTAB を組み合わせた水中での高効率的 /閉環反応
第二章 水中での)ラジカル的炭素ー硫黄結合形成反応の開発
第一節 水中で チオエス	の分子間ラジカル付加反応を用いたアルデヒド類から 、テル類の直接合成
第二節 活性チ	オエステル体を用いた各種変換反応
第三節 水中で	のアルデヒド類からアミド類への直接合成
結 論	
謝 辞	
実験の部	
第一章第一節の実	ミ験
第一章第二節の実	ミ験
第一章第三節の実	ミ験
第二章第一節の実	ミ験
第二章第二節の実	ミ験

総論

近年、ラジカル反応の発展は目覚ましく、反応の精密化が進み、問題点であった二量 化や不均化などの副反応を抑え、目的の反応を効率良く行えるようになった。こうして 最近では、ラジカル反応が有機合成反応に多数用いられており、様々な反応例が報告さ れている。¹⁾中でも、頻繁に用いられている反応として、還元反応や炭素一炭素結合形 成反応があり、特に炭素一炭素結合を形成するラジカル反応は合成化学的見地から興味 深く、炭素一炭素不飽和結合等への炭素ラジカル付加反応が活発に研究されている。こ れらのラジカル反応は、ラジカル開始剤として 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN)を用い、 ラジカル連鎖担体 (水素化剤)として BuSn₃H、溶媒としてベンゼン、トルエン、ジオキ サン等を用いた加熱条件下での反応が最も汎用されていた。ここで用いられている有機 スズ化合物 (Bu₃SnH, Ph₃SnH 等) は、非常に毒性が高く、且つ目的の化合物の精製過程 において、有機スズ化合物由来の副生成物との分離精製が困難な場合が多いため、これ に代わる連鎖担体の開発が望まれていた。これまでに、この代用物として Si 化合物 ((TMS)₃SiH 等)²⁾や次亜リン酸化合物 (H₃PO₂ 等)^{3,4)}などの連鎖担体が開発された。特に 次亜リン酸化合物は、毒性が低いことに加え、安価で且つ水溶性を有しているので、分 液操作による除去が可能であることから、注目を集めている連鎖担体である (Scheme 1)。



Me N=N=N=Me CN CN

Scheme 1. Environmentally benign radical reaction

また、ラジカル反応媒体としてこれまでに汎用されてきたベンゼンやトルエン等の有 機溶媒は、生体や環境に悪影響を与える可能性が懸念される。一方、水は地球上で最も 豊富に存在する揮発性分子であり、有機溶媒に比べて安価で毒性が無く、且つ不燃性で あることから安全性が高い。従って、グリーンケミストリーの観点から考えると、水は 理想的な溶媒である。⁵⁾ ここで、水を溶媒として用いる有機合成反応では、幾つかの注 意すべき事項があり、その一つとして反応活性種が水と反応しないことが必要である。 この観点から考えると、水に対する反応性に富んでいるカルボカチオンやカルボアニオ ンのような電荷を有する中間体とは異なり、炭素ラジカルは溶媒和しないで水中で安定 に存在できることから、ラジカル反応は水中での有機合成反応に適応できる有用な手法 である。従って、このような炭素ラジカル特有の性質を活かした、水中でのラジカル機 構を用いた反応例が最近報告されている。⁴⁶⁻¹⁰⁾ この際、多くの有機基質は脂溶性が高く、 反応場である水に溶け難いことが問題となることから、水中で反応を行うには基質の水 に対する溶解性が重要な要素となる。実際、これまでに報告されている水中でのラジカ ル反応では、親水性の官能基を有する水溶性の高い基質を用いて反応を行っていた。ま た、試薬の水溶性も問題になることから、当初水溶性の Sn 化合物⁶⁾や Si 化合物⁷⁾が合 成され、反応に用いられた (Scheme 2、eq. 1, 2)。その後、水溶性のラジカル連鎖担体と して、次亜リン酸化合物を用いた反応例も報告された (Scheme 2、eq. 3)。⁴⁾

• Water-soluble Sn compound



· Water-soluble Si compound



• Hypophosphorous acid



Scheme 2. Radical reaction of hydrophilic substrates in water

また、Et₃B¹¹⁾を用いた水中でのラジカル反応が大嶌らにより報告されている。ここで 用いられている基質は、主にカルボニル基のα位にハロゲン基を有するような反応活性 な化合物であるため、ラジカル連鎖担体を必要とせず Et₃Bのみを用いた分子内及び分 子間炭素一炭素結合形成反応の開発に成功している (Scheme 3、eq. 1)。⁸⁾ この反応で用い ている基質においても、脂溶性を高めると反応が進行しないことから、適応できる基質 に制限があった。内藤らもまた、水中でのオキシム類に対するアルキルラジカルの分子 間付加反応を見出し、様々なアミノ酸類縁体の合成を報告している (Scheme 3、eq. 2)。⁹⁾ 彼らも水溶性の高い基質を用いたり、脂溶性の高いものを用いる場合には、溶媒の水に アルコールを添加して基質の溶媒に対する溶解性を上げて反応を行っている。このよう に、これまでに行われている水中でのラジカル反応では、基質が水溶性であるもののみ に限られているか、水に難溶性の基質の反応においては、アルコール等の有機溶媒を添 加した条件下での報告例しかなかった。



Scheme 3. Radical reaction using Et₃B in water

このような背景下著者は、様々な基質に適応できる水中でのラジカル反応の開発を目 的とし、脂溶性の高い基質を用いたラジカル閉環反応の開発を試みた。まず初めに、こ れまでに報告されている水中でのラジカル反応条件を今回用いる脂溶性の高い基質に適 応したところ、Iの条件では反応が進行し難く、目的の環化体はほとんど得られなかっ た (Scheme 4)。また、大嶌らや内藤らが用いていた II の条件では、反応が全く進行しな かった。





このように、これまでに報告されている水中でのラジカル反応条件では、脂溶性の高い基質には適応が困難であったため、より汎用性の高い水中でのラジカル反応の開発を目的として、脂溶性の高い基質を用いて種々検討した結果、水溶性ラジカル開始剤 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane] (VA-061)¹³⁾ と、水溶性ラジカル連鎖担体(水素化剤) 1-ethylpiperidine hypophosphite (EPHP)^{3,4)} との組み合わせを用いれば、ラジカル閉環反応 が比較的収率良く進行することを見出した(Scheme 5、第一章第一節)。



Scheme 5. Radical cyclization reaction using VA-061 and EPHP in water

しかし、上記反応条件では目的の環化体が得られたものの、24 時間反応を行った際に も反応が完結しなかったため、更に効率的に反応を行うべく様々な添加剤の効果を検討 したところ、界面活性剤が良好な結果を与え、中でも cetyltrimethylammonium bromide (CTAB)¹⁴⁾が最も効果的な添加剤であることを見出した (Scheme 6、第一章第二節)。



Scheme 6. Radical cyclization reaction using VA-061, EPHP and CTAB in water

水中でのラジカル反応の条件として、VA-061、EPHP、CTABという組み合わせが最 適であることが分かったので、この反応系を用いて種々の脂溶性の高い基質に対して検 討した結果、いずれの場合にも目的の環化体が高収率で得られることを見出した (Scheme 7、第一章第三節)。¹⁵⁾

Substrate (<i>Highly Hydrophobic</i>)	VA–061 EPHP CTAB H₂O, 80 ℃	- Product High Yield
Substrate: R $I R^{5}$ X R R^{1} $X =$	² R ³ 4 = O, NR ⁶	n-Pr

Scheme 7. Radical cyclization reaction of hydrophobic substrates in water

-4-

更に著者は、上記水中でのラジカル反応条件を応用し、新規炭素一ヘテロ原子結合形 成反応の開発を目的とし、合成中間体としての利用価値の高いチオエステル体の合成法 の開発に取り組んだ。反応活性なチオエステル体の合成法として、これまでは主にカル ボン酸とチオール体を活性化試薬存在下反応させる方法により得ていた。¹⁶⁾一方、アル デヒド体からの直接的チオエステル化法は、これまでにほとんど報告例が無く、¹⁷⁾特に ラジカル機構を利用した合成法は、高木らによるものだけが知られていた (Scheme 8)。¹⁸⁾ しかしながら、この方法ではアルデヒドを試薬兼溶媒として大過剰用いているため、効 率の良い合成法ではなかった。

 $R^{1}S-SR^{1} + R^{2}-CHO \xrightarrow[h\nu \text{ or AIBN}]{heat} \xrightarrow[0.5\sim2h]{heat} R^{2}-SR^{1} + R^{1}SH$ <u>Reagent and Solvent</u> 42~97 % $R^{1}, R^{2} = alkyl, Ph$

Scheme 8. Synthesis of thioesters from aldehydes using thiyl radicals

そこで著者は、水中でのラジカル的炭素一硫黄結合形成反応を利用したチオエステル体の合成に取り組んだところ、アルデヒド体とペンタフルオロフェニルジスルフィド体に対して、水溶性ラジカル開始剤 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane] dihydrochloride (VA-044) と界面活性剤 CTAB との組み合わせ試薬を作用させると、一挙にチオエステル体が収率良く合成できることを見出した (Scheme 9、第二章第一節)。¹⁹⁾



Scheme 9. Radical thioesterification of aldehydes and disulfides in water

また、今回得られたペンタフルオロフェニルチオエステル体を用いた種々の官能基変 換反応により、アミド体、エステル体、カルボン酸、ケトン体がそれぞれ収率良く得ら れることを明らかにした(第二章第二節)。更に、アルデヒド体からアミド化合物へ one-pot 合成を検討し、水中でのチオエステル化反応の系中にアミンを加えると、収率 良く対応するアミド体が得られることを見出した(Scheme 10、第二章第三節)。²⁰⁾

$$R^{1} \xrightarrow{H} H \xrightarrow{C_{6}F_{5}SSC_{6}F_{5}}{H_{2}O, 50 \ ^{\circ}C} \xrightarrow{H_{2}O, 50 \ ^{\circ}C} R^{1} \xrightarrow{O} R^{1} \xrightarrow{O} R^{2}R^{3}NH \xrightarrow{O} R^{1} \xrightarrow{O} R^{2}R^{3}NH \xrightarrow{O} R^{1} \xrightarrow{O} R^{2}R^{3}$$

Scheme 10. Direct amidation of aldehydes in water

第一章 水中での高効率的ラジカル閉環反応の開発

ラジカル反応は、官能基保護や厳密な無水条件を必要とせず、穏和な反応条件下で進行するので、多くの注目を集めている有機合成法の一つである。中でも、頻繁に用いられている反応として、還元反応や炭素ー炭素結合形成反応があり、特に炭素ー炭素結合を形成するラジカル反応は合成化学的見地から興味深く、炭素ー炭素不飽和結合や炭素ー ヘテロ原子不飽和結合への炭素ラジカル付加反応が活発に研究されている。¹⁾これまでの一般的なラジカル反応条件としては、ラジカル開始剤^{注1}として AIBN を用い、ラジカル連鎖担体(水素化剤)^{注2}として有機スズ化合物である Bu₃SnH 等を用いて、ベンゼンやトルエン等の有機溶媒中加熱還流下で反応が行われてきた。ここで用いられている有機スズ化合物は、毒性が非常に高く、且つ化合物の精製過程において、有機スズ化合物 由来の副生成物との分離精製が困難な場合が多く、これに代わる連鎖担体の開発が望ま

⁴¹ ラジカル開始剤の中で、最も使用頻度が高いものとして AIBN が挙げられる。AIBN は、中性且つ加熱 条件下で C-N 共有結合をホモリシスさせ、窒素分子を放出することによりラジカル種を発生できる。こ れと同タイプの開始剤としてベンゾイルパーオキシド (BPO) 等の過酸化物がある。これらは通常、ベンゼ ン還流以上の加熱条件下が必要である。また、光照射法やトリエチルボラン (Et₃B)¹¹⁾を用いたラジカル発 生法もある。



⁴² ラジカル反応を行う際、ラジカル開始剤のみで反応を行える基質も存在するが、この場合は脱離基で あるハロゲン部位が反応活性な場合(カルボニル基、シアノ基のα位等)のみに限られており、その他の多 くの基質に対しては、直接ラジカル開始剤のアルキルラジカル等によるラジカル発生が困難である。その ため、ラジカル発生を効率良く行うためにラジカル連鎖担体の添加が有効である。この際、このラジカル 連鎖担体は水素化剤を兼ねている場合が多く、代表的なものとして最も汎用されているのが Bu₃SnH であ る。AIBN-Bu₃SnH 組み合わせ条件でのラジカル反応のメカニズムを以下に示す。



れていた。更に、用いられているベンゼン、トルエン等の有機溶媒は、可燃性の液体で あるので取り扱いに注意を要し、また毒性を有することから生体や環境に悪影響を与え る可能性が懸念される。一方、水は安価で毒性が無く、且つ不燃であるため安全性が高 く、グリーンケミストリーの観点からも理想的な溶媒である。⁵⁾ ここで、水を溶媒とし て用いる有機合成反応では、特に反応活性種が水と反応しないことが必要である。この 観点から考えると、水との反応性に富んでいるカルボカチオンやカルボアニオンのよう な電荷を有する中間体とは異なり、炭素ラジカルは溶媒和しないで水中で安定に存在で きるため、ラジカル反応は水中での有機合成反応に適応できる有用な手法である。即ち、 水の H-O 結合の解離エネルギーは 119 kcal/mol⁻¹ と、メタンの C-H 解離エネルギー105 kcal/mol⁻¹ よりも大きい。²¹⁾ 換言すれば、水の H-O 結合はヘテロシス開裂は容易に起こ すが、ホモリシス開裂は非常に起こしにくい。従って、炭素ラジカルは、水からプロト ンを引き抜き・OH ラジカルを与える反応は不利であるため、水中で安定に存在するこ とができる。つまり、水はラジカル反応にとって良好な溶媒である。

従って、このような炭素ラジカルの特性を活かした、水中でのラジカル機構を用いた 反応例が最近報告されている。^{4,6-10)} この際、基質や試薬の水に対する溶解性の観点から、 基質としては親水性の官能基を有する水溶性の高いものを用い、試薬としても水溶性の ものが用いられていた。^{推3} 即ち、水溶性のラジカル連鎖担体として水溶性官能基を有 する Sn 化合物⁶⁾ や Si 化合物⁷⁾ が合成され、反応に用いられた。その後、水溶性化合物 である次亜リン酸化合物^{3,4)} が連鎖担体として用いられるようになった。

^{注3} これまでに報告されている、水溶性のラジカル連鎖担体を用いた水中でのラジカル反応の例を以下に 示す。 • Water-soluble Sn compound

water soluble on compo	41.64	
Br COOH	$(-0 \rightarrow 0 \rightarrow)_3 SnH$ hv, NaHCO ₃ , H ₂ O	6a) ► COOH 88%
COOH	(OH) _n Sn COOK V–501 ^{a)} , NaBH ₄ KOH/H ₂ O, 80 °C	СООН ^{6b)} 75% ^{a)} V–501: НООС Ме Ме НООС СООН
• Water-soluble Si compo	AIBN, Bu ₃ SnH NaHCO ₃ , H ₂ O 90 °C, 24 h 1nd	бс) СООН 99%
Br(CH ₂) ₅ COOK	$ \begin{array}{c} $	7) CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH 99%
X COOH	AIBN H_3PO_2 , NaHCO ₃ H_2O , reflux -7-	4a) ∕COOH X=I 1 h 95% Br 5 h 53%

また、大嶌らによって、Et₃B¹¹⁾を用いた水中でのラジカル反応が報告されている。²⁴ ここで用いられている基質は、主にカルボニル基のα位にハロゲン基を有するような反 応活性な化合物であるため、ラジカル連鎖担体を必要とせず Et₃Bのみを用いた分子内 及び分子間炭素一炭素結合形成反応の開発に成功している。ここで用いられている基質 も、脂溶性を高めると反応が進行しないことから、適応できる基質に制限があった。

^{準4} ここには、これまでに大嶌らにより報告されている水中でのラジカル反応の例を示す。⁸⁾ これらの反応 では、基質として反応活性なハロゲン体を用いているため、ラジカル連鎖担体を必要としない。

• Et₃B-induced iodine atom transfer radical cyclization in water



• Et₃B-induced atom transfer radical addition of halogenated compound in water

• Radical addition of benzenethiol with a water-soluble radical initiator in water

NAc + PhSH
$$\xrightarrow{V-50^{a)}}_{H_2O, 60 \ \circ C}$$
 PhS NAc 96% $\xrightarrow{8c) a)}_{H_2N} V-50: HN \xrightarrow{Me}_{Me} NH + 2HCI + 2$

20

0 L)

• Radical addition with a water-soluble radical initiator in water to yield γ -lactones

$$HO HO H + OH H_{2}O, 75 °C H_{2}O H 93\%$$

$$HO HO H_{2}O, 75 °C H_{2}O H 93\%$$

$$HO H_{2}O, 75 °C H_{3}OH H_{2}O H_{3}OH H_{2}O H_{3}OH H_{2}O H_{3}OH H_{3}OH H_{2}O H_{3}OH H_$$

• Et₃B-induced radical allylation with allylgallium reagent in aqueous media

BnO
$$X$$
 $GaLn$ BnO $X = Br$ 78% BnO I 89%

• Et₃B-induced bromine atom transfer radical addition in water

$$EtO \xrightarrow{Br} + n C_{6}H_{13} \xrightarrow{Et_{3}B/air}_{H_{2}O, r.t.} EtO \xrightarrow{n - C_{6}H_{13}}_{Br} Br \xrightarrow{Br}_{-8-}$$

最近内藤らは、水中でのオキシムエーテル類に対するアルキルラジカルの付加反応を 見出し、様々なアミノ酸類縁体等の合成を報告している。^{注5} 彼らもまた、水溶性の高い 基質を用いたり、脂溶性の高いものを用いる場合には、溶媒の水にアルコール等の有機 溶媒を添加して、基質の溶媒に対する溶解性を上げて反応を行っている。

このような背景下著者は、脂溶性の高い基質にも適応できる、より汎用性の高い水中でのラジカル反応の開発を目的とし、検討した。

^{往5} ここには、これまでに報告されている内藤らによる水中でのラジカル反応の例を示す。⁹⁾ この際、用いる基質が水溶性の場合は水のみで反応を行っているが、脂溶性の高い基質の場合はアルコール等の有機溶 媒を添加して、反応を行っている。

• Et₃B-mediated alkyl radical addition of oxime ether derivatives in aqueous media



· Zn-mediated alkyl radical addition of imine derivatives in aqueous media

$$Ph \bigvee NTs + i-Pr-I \xrightarrow{Zn} Ph \bigvee NHTs$$

$$= 10:1, 25 \ ^{\circ}C, 15 \ min i i -Pr$$

• Diastereoselective alkyl radical addition of oxime ether derivatives in water



9b)

· Radical addition of benzenethiol with a water-soluble radical initiator in aqueous media



第一節 水溶性ラジカル開始剤と水溶性ラジカル連鎖担体の組み合わせを用いた水中 でのラジカル閉環反応

初めに、脂溶性の閉環前駆体 (1a) に対して、これまでに報告されている水中でのラジ カル反応条件^{4a,8,9)} を用いて検討したところ、I の条件では、反応が進行し難く、目的の 環化体 (2a) はほとんど得られなかった (Scheme 11)。また、 II の条件では反応が全く進 行しなかった。即ち、これまでに報告されている反応条件は、脂溶性の高い基質には適 応できないことが明らかとなった。



chain carrier: $H_3PO_2 + NaHCO_3$, EPHP <15% solvent: H_2O

II) Et₃B, H₂O, r.t.

0%

Scheme 11. Radical cyclization reaction using reported methods in water

そこで著者は、水中で効率的にラジカルの発生及び伝播を行うためには、水溶性のラジカル開始剤と水溶性のラジカル連鎖担体(水素化剤)の組み合わせを用いればよいのではないかと考え、それらの使用を試みた(Scheme 12)。

Hydrophobic	water-soluble initiator water-soluble chain carrier	Product
Substrates	H ₂ O	

Scheme 12. Strategy of radical reaction in water

今回、水溶性ラジカル開始剤として以下に示したようなアゾタイプの化合物を用いた (Figure 1)。^{13) 注6} これらの化合物は、それぞれ水溶性官能基を有していることから、水に 溶け易い化合物である。これらのアゾ化合物は、従来はポリマーの重合剤として用いら れていたものであり、すべてラジカル発生能を有しているため水中でのラジカル反応の 開始剤に適用可能なものである。また、Figure 1 中に示した温度は、10 時間半減期温度 であり、ラジカル反応を行う際に目安となる温度である。即ち、この温度以上で反応を 行うと、これらアゾ化合物が効率的なラジカル発生能を有するため、ラジカル開始剤と して利用できる。

^{注6} 掲載されている水溶性ラジカル開始剤の名称 (VA-061, VA-044, V-50, V-501, VA-080, VA-082) は、和 光純薬工業(株)から市販されている商品名である。



Figure 1. Various water-soluble azo-type radical initiators

Figure 2 に、水溶性ラジカル連鎖担体の一覧を示した。まず、水溶性スズ化合物⁶⁾や 水溶性シリル化合物⁷⁾の使用も考えられたが、どちらの試薬も水溶性官能基を導入する 過程が必要であり、^{注7}コストもかかるため、より安価で毒性が低く市販されている次亜



リン酸化合物^{3,4)}を用いて検討した。この次亜リン酸化合物の活性種は、塩基によって プロトンが引き抜かれて生成するヒドロキシアニオンの状態(A)であるため、次亜リン 酸化合物と塩基の組み合わせを用いて反応を行う必要がある。特に、次亜リン酸と 1-ethylpiperidine の塩である 1-ethylpiperidine hypophosphite (EPHP)は、結晶化しているた め取り扱い易く、市販されている試薬である。そこで著者は、これら水溶性ラジカル開 始剤と次亜リン酸化合物を組み合わせた条件での水中でのラジカル閉環反応を検討した。



Figure 2. Various water-soluble chain carriers

これまでに報告されている水中でのラジカル反応条件下 (ラジカル開始剤として AIBN や Et₃B を用い、次亜リン酸化合物との組み合わせ条件)では、ほとんど閉環反応が進行 しなかった脂溶性の高い基質 (1a) に対して、上記の水溶性ラジカル開始剤の中から、 VA-061、V-501、V-50 を用いて検討したところ、次亜リン酸化合物と組み合わせた条 件下において、環化体 (2a) が比較的収率良く得られることを見出した (Table 1)。特に、 次亜リン酸化合物の中では、EPHP を用いた際に最も効率良く目的の環化体 (2a) が得ら れた (Table 1、entries 1, 4, 5)。

Ме	0	1 0 1a	initiator <u>chain carrier</u> H ₂ O, 80 °C 24 h	2a
	entry	initiator	chain carrier	yield (%) ^a
	1	VA-061	EPHP	64 [24]
	2	VA-061	H ₃ PO ₂ + NaHCO ₃ ^b	33 [37]
	3	VA-061	NaH ₂ PO ₂	41 [43]
	4	V501	EPHP	62 [3]
	5	V–50	EPHP	63 [13]

Table 1. Radical cyclization reaction of **1a** using water-soluble initiators (1 equiv.) and chain carriers (10 equiv.) in water

^a The cyclization product is a mixture of diastereomers. The ratio is described in page 36. The recovered yield of starting material is shown in brackets. ^b The ratio of the reagent: $H_3PO_2/NaHCO_3 = 1:1$.

第二節 水溶性ラジカル開始剤、水溶性ラジカル連鎖担体及び界面活性剤の組み合わ せを用いた水中での高効率的ラジカル閉環反応

第一節の水中でのラジカル反応条件では、基質(1a)に対して、閉環反応は進行したが 満足しうる収率を得ることはできなかった。そこで著者は、収率の向上を目的として系 内に添加剤を加えることを試みた。この際、VA-061 と EPHP の組み合わせ (Table 1、 entry 1)が最も収率が良かったので、この条件を用いて検討した。初めに、添加剤とし て無機塩である塩化ナトリウム ('salting out' salt)^{注8}を用いて検討したところ、1 から 10 当量用いた際に反応性の向上が見られたが、更に当量を増やしていくと、かえって収率 が低下した (Table 2、entries 2-6)。これは、ある程度の無機塩を添加した場合、塩析効果 ('salting out' effect) が働いて系内の内圧が上昇することにより、基質のアリルエーテル体 (1a) がコンパクトな閉環しやすいコンホメーションを取り易くなり、閉環反応が促進さ

Table 2.	Effect of the various	'salting out' salts: radical cyclization reaction of 1a us	ing
VA-061	(1 equiv.) and EPHP	(10 equiv.) in water at 80 °C for 24 h	-

			additive A-061 (1 equ PHP (10 equi	iiv.) v.) ►		
	MeO	1a	H ₂ O, 80 °C 24 h		MeO 2a	
entry	additive (equiv.)	concentration (M)	yield (%) ^a	entry	additive (1 equiv.)	yield (%) ^a
1		0	64 [24]	7	NaX (X = F, Br, I, ClO ₄ ,	85~92
2	NaCl(1)	0.05	85 [9]		HCO_3 , HSO_4 , NO_3)	
3	NaCl (5)	0.25	85 [12]	8	Na ₂ CO ₃	90 [9]
4	NaCI (10)	0.5	88 [10]	9	Na ₂ SO ₄	75 [22]
5	NaCl (50)	2.5	55 [44]	10	KBr	89 [9]
6	sat. NaCl	>6	26 [74]	11	LiCI	88 [8]

^a The cyclization product is a mixture of diastereomers. The ratio is described in page 37. The recovered yield of starting material is shown in brackets.

²⁴⁸ Breslow らは、水中での Diels-Alder 反応において添加剤を用いており、LiCl の様な塩を 'salting out' salt と呼び、塩析効果により内圧が高められ Diels-Alder 反応を効率良く進行させる塩とし、一方、グアニジン の塩酸塩は、'salting in' material と呼ばれ、可溶化効果により Diels-Alder 反応を進行しにくくさせる塩とし ている。²²⁾

CH ₂ OH + N-Et -	HOH ₂ C	N O	22f)
solvent + additive	<i>k</i> ₂ x 10 ³ , M ^{−1} S ^{−1}	k _{rel}	- 3)
methanol	3.4 ± 0.3	0.015	" guanidine • HCI:
water	230 ± 2	1.000	NH
water + LiCI (4.0 M)	498 ± 28	2.2	
water + guanidine • HCI (2.0 M) ^{a)}	129 ± 6	0.56	ζ ζ

れ収率の向上が見られたと考えている (Scheme 13)。^{注9} しかし、添加量を増加し過ぎると 基質 (1a) が反応場である水中に溶け難くなるため、収率の低下が観測されたと考えてい る。更に、様々な無機塩を1当量用いて検討した結果、どの塩を用いた際にも収率の向 上が見られた (Table 2、entries 7–11)。しかしながら、いずれの場合にも24 時間経過して も反応は完結することなく、原料 (1a) が残る結果となった。



Scheme 13. The effect of the 'salting out' salt

次に、添加剤として可溶化効果を有する無機塩 ('salting in' salt) であるグアニジン塩酸 塩を用いて検討したところ、収率の向上が見られ、50 当量以上加えることによって反応 が完結し、高収率で環化体を得ることに成功した (Table 3、entries 1–5)。これは、基質が

Table 3. Effect of the various 'salting in' salts: radical cyclization reaction of **1a** using VA-061 (1 equiv.) and EPHP (10 equiv.) in water at 80 °C for 24 h

entry	additive (equiv.)	concentration (M)	yield of $2a (\%)^a$	entry	additive (1 equiv.)	yield of 2a (%) ^a
1	guanidine • HCl (1)	0.05	.93 [5]	6	Et ₄ N ⁺ Br ⁻	91 [7]
2	guanidine • HCl (10)) 0.5	94 [3]	7	NH₄CI	90 [6]
3p	guanidine • HCl (50)) 2.5	96	8	LiClO ₄	88 [9]
4 ^c	guanidine • HCl (10	0) 5	97	9	NaCIO ₄	91 [7]
5 ^d	sat. guanidine • HCl	>20	97	10	Urea	82 [13]

^a The cyclization product is a mixture of diastereomers. The ratio is described in page 37. The recovered yield of starting material is shown in brackets. ^b Reaction time: 20 h. ^c Reaction time: 5 h. ^d Reaction time: 1 h, VA-061 (0.5 equiv.) was used.

^{往9} Breslow らは、水中での Diels-Alder 反応において、溶媒や添加剤による endo/exo 比の変化について考察 している。^{22b,e)} 塩析効果を有する塩である LiClを用いた際は、水中より更に系内の内圧が上昇する効果 (疎水性効果: hydrophobic effect) のため、よりコンパクトなコンホメーションである endo 体の比率が上昇し、 一方、可溶化効果の塩であるグアニジンの塩酸塩を用いた際は、endo 比が減少することを明らかにしてい る。今回の著者による、閉環反応におけるコンホメーションの変化も同様の効果に由来するものと考えて いる。



また、'salting out' salt の濃度が低いときには、塩析効果ではなく塩溶効果が現れ、収率の向上が見られ た可能性も考えられるため、塩溶効果ではなく塩析効果が働いていることを実験データにより確認してい る。即ち、基質(1a)における水及び濃度0.05 Mの食塩水(1aに対して1当量の食塩を用いた際の濃度)に 対する溶解度を測定している。測定法は、大嶌らが用いた方法⁸⁰⁾を参考にした。詳細は実験の部に記載 した。その結果、水中での1aの溶解度は5.9×10⁻³ M、0.05 Mの食塩水では2.2×10⁻³ Mであったため、 塩溶効果ではなく塩析効果による内圧の上昇が見られ、収率の向上が現れたと考えている。 可溶化効果によって、より水中に分散され易くなったため、水中にあるリンラジカルとの反応効率が改善され、収率が向上したと考えている。更に、様々な可溶化効果を有する無機塩を1当量用いて検討した結果、どの塩を用いた際にも収率の向上が見られた (Table 3、entries 6–10)。これらの塩効果は非常に有用であるが、用いる添加剤が当量以上必要であるため、より効率的な添加剤として界面活性剤¹⁴⁾の適応を試みた。

そこで、種々の界面活性剤を用いて検討したところ、CTAB、CTAC、SDS、Triton X-100を用いると反応は短時間で完結し、目的の環化体 (2a) が高収率で得られることを 見出した (Table 4)。^{注10} この際、界面活性剤の添加は触媒量で良いことから、前述の無機 塩に比べると効率的な添加剤である。また、これらの反応条件で用いた界面活性剤の量 は臨界ミセル濃度にどれも達しているので、系内にミセルが形成されていると考えてい る。^{注11} 以上の結果から、水中でのラジカル反応において界面活性剤の添加は非常に有効 であり、特に CTAB が最も効果的な添加剤であることを見出した (Table 4、entry 2)。

Table 4. Effect of various surfactants: radical cyclization reaction of **1a** using VA–061 (1 equiv.) and EPHP (10 equiv.) in water at 80 °C

entry	surfactant (0.2 equiv.)	time (h)	yield of 2a (%) ^a
1		24	64 [24]
2	CTAB	2	98
3	CTAC	2	98
4	SDS	3.5	98
5	Triton X-100	4	98

^a The cyclization product is a mixture of diastereomers. The ratio is described in page 38. The recovered yield of starting material is shown in brackets.

^{進10} 今回用いた界面活性剤の構造式等を以下に示す。界面活性剤は、陽イオン性、陰イオン性、両性、非 イオン性に分類される。今回は、両性以外のものを用いて検討した。

cationic surfactant: cetyltrimethylammonium bromide (CTAB)	C ₁₆ H ₃₃ N ⁺ Me ₃ Br ⁻
cetyltrimethylammonium chloride (CTAC)	$C_{16}H_{33}N^{+}Me_{3}Cl^{-}$
anionic surfactant sodium dodecyl sulfate (SDS)	C ₁₂ H ₂₅ SO ₄ ⁻ Na ⁺
n an ionia auréa atantu nalyayu athulan a(10) iao aatulah amul athay (

• nonionic surfactant: polyoxyethylene(10) isooctylphenyl ether (Triton X–100) 4- $(C_8H_{17})C_6H_4(OCH_2CH_2)_nOH_n~10$

^{注11} 界面活性剤の濃度が、臨界ミセル濃度 (critical micelle concentration: CMC) 以上に達すると、ミセルを形 成する。以下にそれぞれの界面活性剤の蒸留水中、25℃での CMC 値を示す。^{14b)}

• CTAB: 0.92 mmol dm⁻³ • SDS: 8.2 mmol dm⁻³ • Triton X-100: 0.13-0.28 mmol dm⁻³

今回の反応で用いた界面活性剤の濃度は、 $0.01 \text{ M} = 10 \text{ mmol dm}^{-3}$ であるので、どれも CMC 値以上の濃度に達しているため、反応系内にミセルが形成されていると考えられる。



-15-

次に、この CTAB と EPHP の組み合わせを用いて、再度ラジカル開始剤の種類による 反応性の違いについて検討した (Table 5)。その結果、水溶性のラジカル開始剤を用いた 場合には、比較的収率良く目的の環化体 (2a) が得られた (Table 5、entries 1–6)。中でも 特に反応活性が高かったものが VA–061 であった (Table 5、entry 1)。一方、一般的に有 機溶媒中で用いられている AIBN やルイス酸性を有する Et₃B を用いて本条件下で検討し たところ、どちらも反応が進行し難く、低収率に留まった (Table 5、entries 7,8)。このよ うに、この反応条件下において、水溶性ラジカル開始剤 VA–061 が最も効果的な開始剤 であることが明らかになった。

Table 5. Study of various initiators: radical cyclization reaction of 1a using EPHP (10 equiv.) and CTAB (0.2 equiv.) in water at 80 °C

entry	initiator (1 equiv.)	time (h)	yield of 2a (%) ^a
1	VA-061	2	98
2	VA044	2.5	95
З	V50	4	92
4	V501	24	72
5	VA-080	5	76
6	VA-082	24	71
7	AIBN	24	19 [56]
8 ^b	Et ₃ B	24	50 [46]

^a The cyclization product is a mixture of diastereomers. The ratio is described in page 38. The recovered yield of starting material is shown in brackets. ^b Reaction temperature: r.t.

更に VA-061、CTAB の組み合わせを用い、種々のラジカル連鎖担体 (水素化剤) につ いて検討した (Table 6)。その結果、次亜リン酸化合物である EPHP、及び次亜リン酸水 溶液と Et₃N の組み合わせを用いた際に、収率良く環化体 (**2a**) を与えることが分かった (Table 6、entries 2, 4)。これは、1-ethylpiperidine や Et₃N といったような有機塩基を用いた 場合、ミセル内への次亜リン酸の取り込みが効率良く起こるため、収率良く反応が進行 したと考えている。^{注12} また、entry 3 の様に連鎖担体の当量を減らすと、反応が進行し にくく、収率の低下が見られたので、10 当量用いる方がより効率的に反応が進行するこ とも明らかになった。一方、entry 7 のような (TMS)₃SiH²⁰ を連鎖担体として用いても反

^{*12} 有機塩基である 1-ethylpiperidine や Et₃N は比較的脂溶性が高いため、ミセル内の脂溶性領域に効率良く 取り込まれる。その際、塩基と塩を作る次亜リン酸は、水溶性のため本来はミセルの外側である水中に存 在しているが、ミセル内に取り込まれている有機塩基との反応性が高いため、次亜リン酸と塩基との塩 (即ち、次亜リン酸の活性種であるヒドロキシアニオンの状態の分子)が、ミセル内に効率良く取り込まれ ると思われる。また、今回の閉環反応の反応場は、基質が取り込まれているミセル内で行われていると考 えられることから、有機塩基を用いることで活性種と基質との反応効率が向上し、収率良く環化体が得ら れたと考えている。一方、無機塩基を用いた際は、水中で次亜リン酸と塩を形成することによりミセル内 への次亜リン酸の取り込みが比較的行われ難いため、収率の低下が見られたと考えている。

応は円滑に進行し、収率良く目的の環化体 (2a) が得られるが、このシリル化合物 ((TMS)₃SiH) は次亜リン酸化合物に比べ非常に高価であり、大量合成に適応するには困難である。^{注13} 加えて、分液、カラム精製等の分離操作の際、次亜リン酸化合物は水溶性であるため、分液操作によって容易に分離できるが、シリル化合物は分液操作では除けず、カラム精製の際にも目的の化合物とシリル化合物由来の副生成物との分離が困難な場合があるため、次亜リン酸化合物を用いる方が有利である。また、次亜リン酸化合物の中でも特に EPHP は、試薬が結晶状態で取り扱いが容易であることから、水中でのラジカル反応に最も適した連鎖担体であると考えている。以上より、水中でのラジカル反応の条件として、VA-061、EPHP、CTAB という組み合わせが最良であることを明らかにした。

Table 6. Study of various chain carriers: radical cyclization of **1a** using VA–061 (1 equiv.) and CTAB (0.2 equiv.) in water at 80 °C

entry	chain carrier (equiv.)	time (h)	yield of 2a (%) ^a
1		24	No reaction
2	EPHP (10)	2	98
3	EPHP (5)	4	87
4	H ₃ PO ₂ (10) + Et ₃ N (10)	2	98
5	H ₃ PO ₂ (10) + NaHCO ₃ (10)	6	84
6	NaH ₂ PO ₂ (10)	24	58 [8]
7 ^b	(TMS) ₃ SiH (2)	0.5	94

^a The cyclization product is a mixture of diastereomers. The ratio is described in page 39. The recovered yield of starting material is shown in brackets. ^b VA–061 (0.5 equiv.) was used.

^{注13} ラジカル連鎖担体であるシリル化合物の中で、特に使用頻度が高い (TMS)₃SiH と、次亜リン酸水溶液 及びその塩として販売されている EPHP (1-ethylpiperidine hypophosphite)の市販価格を以下に示す。

(TMS)₃SiH: 5g 13,100 円、25g 37,000 円 (aldrich)
H₃PO₂ aq (50 wt % in water): 100g 5,000 円、500g 9,800 円 (aldrich)
EPHP: 5g 3,200 円、25g 10,200 円 (aldrich)

以上のように、(TMS)₃SiH は次亜リン酸水溶液に比べて非常に高価であることから、大量合成の際に用いることは困難である。また、EPHP は次亜リン酸水溶液に比べると高価であるが、この試薬は次亜リン酸水溶液と 1-ethylpiperidine を作用させることにより容易に調整できる。

第三節 VA-061、EPHP、CTAB を組み合わせた水中での高効率的ラジカル閉環反応

次に著者は、前節で見出した VA-061、EPHP、CTAB の組み合わせを用いて、種々の 脂溶性の高い基質 (**1a-g**) に対して検討した (Table 7)。その結果、**1b-f** のような 2 置換又 は 3 置換オレフィンを有する基質においても首尾良く反応が進行し、収率良く目的とす る環化体 (**2a-f**) を得ることに成功した (Table 7、entries 2-6)。また、メトキシ基を除いた 基質 (**1g**) を用いても首尾良く反応が進行し、目的とする環化体 (**2g**) を収率良く得るこ とに成功した (Table 7、entry 7)。^{注14}



Í	\ \	R ⁵ O R	2 `R ³ 4	VA-0 EPHP CTAB H ₂ C	61 (1 e (10 eq (0.2 e), 80 °C	quiv.) luiv.) quiv.) C			$R^5 R^2$ R^3 R^4
R ¹		1a–g					R ¹	🧷 2a-	g
entry	1	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	2	time (h)	yield (%) ^a
1	1a	MeO	Н	Н	Н	Н	2a	2	98
2	1b	MeO	Me	н	н	н	2b	4	88
3	1c	MeO	Me	Me	Н	Н	2c	3	94
4	1d	MeO	Н	Н	Н	Me	2d	4	86
5	1e	MeO	н	–(Cł	H₂) ₃ −	Н	2e	3	94
6	1f	MeO	CO ₂ Et	Н	н	Н	2f	2	96
7	1g	Н	Н	Н	Н	Н	2g	2	87

^a The cyclization product is a mixture of diastereomers. The ratio is described in page 46.

更に他の脂溶性の高い基質 (**1h-j**) に対して、VA-061、EPHP、CTAB の組み合わせ試 薬を用いて検討した (Table 8)。Entry 1 の基質 (**1h**) では、首尾良く反応が進行し目的の環 化体 (**2h**) が定量的に得られた。また、entry 2 のような酸に敏感なアセタール骨格を有す

^{注14} これまで用いてきた基質はすべてヨウ素体であったので、臭素体について検討した。即ち、基質 (1a) に対応する臭素体を合成し、閉環反応を行ったが、目的の環化体 (2a) の収率は 4%、原料回収 25% という 結果になった。今回の水中でのラジカル反応の基質として、臭素体を適応することは困難であった。



る基質(1i)であっても、炭酸水素ナトリウムを加えて反応を行うことで、目的の環化体(2i)が定量的に得られた。また、entry3のような基質(1j)を用いたところ、まずまずの 収率で環化体(2j)が得られた。これらの基質においてもCTABを加えない場合は、非常 に収率が低いことから、CTABの添加による反応促進効果は明らかである。

	Subst 1h-	rate ·j	VA-(EPHP (10 CTAB (0.2 H ₂ O, 8	061 9 equiv.) 2 equiv.) 30 °C	Produ 2h-j	ct	none CTAB
entry	substrate	Ĭ	product	VA-061 (equiv.)	time (h)) yield (%)	yield (%)
1	h - Pr	\bigcirc	n-Pr 2ł	0.5 1	0.5	98 ^a	21 ^{a,b}
2 ^c	n-Pr	<i>n-</i> BuO ²	n-Pr	1	2	99 ^a	9 ^{a,d}
3				1.5	5	64	22 ^d

Table 8. Application to other hydrophobic substrates (1h-j) using the combination of VA-061, EPHP and CTAB at 80 °C

^a The cyclization product is a mixture of diastereomers. The ratio is described in page 46. ^b Reaction time: 0.5 h. ^c NaHCO₃ (10 equiv.) was added. ^d Reaction time: 24 h.

これまでの基質はすべてフラン環誘導体の合成であったので、次にこの組み合わせ試 薬 (VA-061、EPHP、CTAB)の汎用性の拡張を図るべく、ピロリジン環誘導体の合成を 検討した (Table 9)。基質として、アリルアミンのアミノ基をメシル基及びトシル基で保 護したものを合成し、水中でのラジカル閉環反応の検討を行った。^{注15} Entries 1,2 のよ うに窒素原子をメシル基で保護した基質 (1k)においては、反応が円滑に進行し、目的の 環化体 (2k)が定量的に得られた。しかし、トシル基で保護した基質 (11)においては、 entries 3,4 のように CTAB の効果は反映されたが、環化体 (21)の収率は良くなかった。 即ち、11 の脂溶性が非常に高く、水中で反応を行うには大変困難な基質であった。この 問題を解決すべく、entries 5,6 のように添加剤である CTAB の当量を増やして反応させ たところ、2 当量用いることで反応が完結し、収率良く環化体 (21)が得られた。一方、 11 に対して entries 7,8 のように他の界面活性剤である SDS や Triton X-100 を用いて検討

^{往15} 無保護のアミノ基を有する基質の合成も試みたが、化合物自体が非常に不安定であったため基質とし て用いることが出来なかった。

したが、CTABに比べると収率が良くなかったため、CTABが最も効果的な添加剤であることが再確認できた。

M	eO	R = Ms Ts	1k 11	VA–061 (1 equiv.) EPHP (10 equiv.) surfactant H ₂ O, 80 °C	MeO	N R R = Ms 2k Ts 2i
-	entry	R	s	urfactant (equiv.)	time (h)	yield (%) ^a
-	1	Ms	n	one	24	90
	2	Ms	C	CTAB (0.2)	8	99
-	3	Ts	n	one	24	8 [23]
	4	Ts	C	CTAB (0.2)	24	46 [21]
	5	Ts	C	CTAB (1)	24	65 [14]
	6	Ts	C	CTAB (2)	6	87
	7	Ts	S	SDS (2)	24	33[11]
	8	Ts	T	riton X-100 (2)	24	49 [39]

Table 9. Application to highly hydrophobic substrates (1k, l)

^a The cyclization product is a mixture of diastereomers. The ratio is described in page 46. The recovered yield of starting material is shown in brackets.

以上のように、著者は水中でのラジカル反応において、水溶性ラジカル開始剤 VA-061、水溶性ラジカル連鎖担体 EPHP 及び界面活性剤 CTAB 組み合わせ試薬を用い ることで、脂溶性の基質にも適応できる汎用性の高い合成法の開発に成功した。^{注16}

^{在16} ごく最近 (2002 年以降)、著者が開発した水溶性ラジカル開始剤、水溶性ラジカル連鎖担体 (次亜リン酸 化合物)、界面活性剤 (CTAB) 組み合わせ試薬を用いた水中でのラジカル反応が、他の研究グループによっ ても報告されている。^{46-e)}



第二章 水中でのラジカル的炭素ー硫黄結合形成反応の開発

チオエステル類は、有機合成化学及び生化学上有用な活性中間体である。²³⁾例えば、 求核種としてアミンを作用させるとアミド体 (ラクタム環、ペプチド)²⁴⁾が、アルコール を用いるとエステル体 (ラクトン環)²⁵⁾が、金属触媒を用いたカップリング法によりケト ン体²⁶⁾が、加水分解することによりカルボン酸²⁷⁾が、水素化剤による還元反応により アルデヒド体²⁸⁾やスルフィド体²⁹⁾がそれぞれ得られる。また、立体選択的なアルドー ル反応³⁰⁾や、ヘテロ環合成のビルデイングブロック³¹⁾などにも用いられており、様々 な化合物への変換反応が効率良く行われている (Scheme 14)。



Scheme 14. Thioesters: the useful synthetic intermediates in organic synthesis

このように、様々な化合物の鍵中間体であるチオエステル体は、数多くの天然物の合成ルートに用いられているため、³²⁾ その合成法もまた多くの研究者らによって開発されてきた。これまでのチオエステルの合成法としては、カルボン酸とチオール体を活性化試薬存在下反応させたり (Scheme 15、eq. 1)、¹⁶⁾酸クロリド体や酸無水物に対して、I) チオールと重金属試薬を用いてカップリングさせたり、II) 重金属チオラートを用いてカップリングさせる方法等が用いられている (Scheme 15、eq. 2)。³³⁾他に、チオール等価体としてジスルフィド³⁴⁾やチオシアネート³⁵⁾を用いた方法も報告されている。また、チオエステル体を種々のチオールや含硫黄化合物の前駆体として利用する際は、アルカリ金属チオカルボキシレートとアレンジアゾニウム塩³⁶⁾やジアリルヨードニウム塩³⁷⁾とのカップリング法等が用いられている。

$$R^{1} \xrightarrow{O} OH + R^{2}-SH \xrightarrow{activating reagents} OH \xrightarrow{O} R^{1} \xrightarrow{O} SR^{2} \xrightarrow{(1)} SR^{3} \xrightarrow{(1)} SR^{3} \xrightarrow{(1)} SR^{3} \xrightarrow{(1)} SR^{3} \xrightarrow{(1)} SR^{3} \xrightarrow{(1)} SR^{3} \xrightarrow{(1)} SR^{4} \xrightarrow{(1)} SR^$$

Scheme 15. General syntheses of thioesters from carboxylic acids or its derivatives

一方、アルデヒドに直接チオアニオン又はチイルラジカルを反応させて、チオエステル類を直接合成することが出来れば簡便であるが、これまでにこのような合成法はほとんどない。^{注17}中でも、チイルラジカルをアルデヒドに反応させてチオエステルを得る方法は、高木らの報告例のみである (Scheme 16)。¹⁸⁾しかしながら、この方法ではアルデヒドを試薬兼溶媒として大過剰用いているため、効率の良い合成法ではなかった。

$$R^{1}S-SR^{1} + R^{2}-CHO \xrightarrow[h \nu \text{ or AlBN}]{heat} O + R^{1}SH$$

$$Reagent and Solvent + R^{1}SH$$

$$R^{1}, R^{2} = alkyl, Ph$$



このような背景下著者は、効率的なアルデヒド体からの直接的なチオエステル化反応 を開発するべく、水中での水溶性ラジカル開始剤¹³⁾と界面活性剤¹⁴⁾との組み合わせに よるミセル系でのラジカル的炭素一硫黄結合形成反応を用いて、目的のチオエステル体 の合成に取り組んだ。

^{注17} アルミ試薬を用いたアルデヒド体からの直接的なチオエステル化法が、園田らによって報告されている。¹⁷⁾ この方法論では、アルデヒド体2当量用いてチオエステル体を1当量得ており、アルデヒド体由来の副生成物が生じるため、効率的な方法とは言い難い。

$$\begin{array}{c} O \\ R^{1} \stackrel{}{\longrightarrow} H \\ (2 \text{ equiv.}) \\ R^{1} = aryl, alkyl \\ R^{2} = {}^{n}\text{Bu}, \text{Ph, Bn} \end{array} \xrightarrow{THF/hexane} R^{1} \stackrel{O}{\longrightarrow} R^{2} + R^{1} \stackrel{O}{\longrightarrow} OAl^{i}\text{Bu}_{2} \\ R^{1} = aryl, alkyl \\ -22- \end{array}$$

第一節 水中での分子間ラジカル付加反応を用いたアルデヒド類からチオエステル類 の直接合成

まず、3-phenylpropionaldehyde (3a) と dipentafluorophenyl disulfide (4a) を用いた、水中で のチオエステル化反応を検討した。第一章で述べてきたように、水中でラジカル反応を 効率的に行うためには、界面活性剤である CTAB の添加が非常に有効であったので、初 めに CTAB を用いた条件下で、種々の水溶性ラジカル開始剤を用いて検討した結果、 VA-044 が最も良好な開始剤であることが明らかとなった (Table 10、entries 1, 3-5)。即ち、 水溶性ラジカル開始剤の中でも特に中性条件下に近い開始剤(VA-044)が、今回のチオ エステル化反応においては良好な結果を与えた。一方、AIBN を用いた場合は副反応が 進行し、Et₄Bではほとんど目的の反応が進行しなかった (Table 10、entries 6, 7)。また、 galvinoxyl^{注18}を添加した際に反応が全く進行しなかったことから、このチオエステル化 反応はラジカル機構で進行していることが示唆される (Table 10、entry 2)。

using	CTAB (0	.2 equiv.) in w	vater.			0
	CHO	+ CcErS-SC	Er initiato	r(1 equiv.)		, Ŭ
Pn ⁻ (1-	3a equiv.)	4a (1 equiv.)	°' ° CTAB)	(0.2 equiv.) H ₂ O	Ph	\sim SC ₆ F ₅ 5aa
-	entry	initiator	temp. (°C)	time (h)	yield (%	%)
	1	VA-044	50	18	73	
	2 ^a	VA-044	50	24	No rea	ction
	3	VA-061	80	2	decom	position
	4	V-501	70	24	32	
	5	V50	60	24	45	
	6	AIBN	80	12	37	

Table 10. Effect of various initiators: radical thioesterification of **3a** and **4a**

^a Reaction was carried out with galvinoxyl free radical (2 equiv.).

r.t.~50

そこで、ラジカル開始剤として VA-044 を用い、他の界面活性剤類についても検討し た結果、陽イオン性界面活性剤 (CTAB、CTAC、CTAHSO,) を用いた場合は良好な収率 を与え (Table 11、entries 2-4)、陰イオン性界面活性剤 (SDS) や非イオン性界面活性剤 (Triton X-100) や相間移動触媒 (Et, N⁺Br⁻) を用いた場合、低収率か、反応がほとんど進行

24

trace

^{注18} galvinoxyl, free radical (右に構造式を示した)は、安定に存在できるラジカル分 子である。一般的に、ラジカル機構で進行する反応系中にこのような free radical 分子を存在させると、ラジカル連鎖反応がこの free radical によって阻害される。 このような試薬を radical scavenger と呼ぶ。

6

7

AIBN

Et₃B

今回のチオエステル化反応においても、この試薬を添加することによって反 応が進行しなかったことから、この反応はラジカル機構で進行していることが示 唆される。



しなかった (Table 11、entries 5–7)。更に、添加剤を加えない条件下では、反応が全く進行しなかった (Table 11、entry 1)。このように、今回の水中でのチオエステル化反応においては、陽イオン性の界面活性剤の添加が必須条件であり、特に CTAB が有効に働く添加剤であることがわかった。^{注19}

30	+ /a	VA-044 (*	l equiv.)	599
Ja	· •••CI	additive (0 H ₂ O, 50	Jaa	
entry	additive (0.2 equiv.)	time (h)	yield (%)
1	nc	one	24	No reaction
2	CI	- AB	18	73
3	CT	AC	24	67
4	CTA	HSO4 ^a	24	63
5	S	SDS		18
6	Triton	Triton X-100		16
7	Et ₄ N	N ⁺ Br ⁻	24	trace

Table 11. Effect of various additives: radical thioesterification of **3a** and **4a** using VA–044 (1 equiv.) in water at 50 °C

^a CTAHSO₄: cetyltrimethylammonium hydrogen sulfate.

次に、VA-044 を用いる 3a と 4a の反応について、無溶媒、ベンゼン中との比較検討 を行った (Table 12)。その結果、水中での反応が最も収率良く進行し、ベンゼン及び溶 媒を用いない条件下では、反応が進行しなかった (Table 12、entries 1-3)。また、ラジカ ル開始剤として AIBN や V-70L、¹²⁾ Et₃B を用いてベンゼン中で反応させた場合には、チ オエステル化は低収率であった (Table 12、entries 4-6)。以上より、このチオエステル化 反応は水中で効率良く進行することが分かった。これは、水中での濃縮効果による分子 間での反応効率の向上が、効果的に働いたためだと考えている。

Table 12. Effect of various solvents and initiators: radical thioesterification of **3a** (1 equiv.) and **4a** (1 equiv.) using initiator (1 equiv.) and surfactant (0.2 equiv.)

entry	initiator	solvent	additive	temp. (°C)	time (h)	yield of 5aa (%)
1	VA044	H ₂ O	CTAB	50	18	73
2	VA-044	neat	CTAB	50	24	trace
3	VA044	C_6H_6	CTAB	50	24	No reaction
4	AIBN	C_6H_6	none	80	24	32
5	V70L	C_6H_6	none	50	24	29
6	Et ₃ B	C_6H_6	none	r.t.	24	trace

^{注19} 今回の陽イオン性界面活性剤の添加による反応促進効果については、この界面活性剤によるアルデヒ ド体のカルボニル基の活性化が関与していると考えている。即ち、カチオン性のミセルを形成することに よって、反応場であるミセル内の疎水性領域はカチオン性を帯びていると思われる。この中に取り込まれ るアルデヒド体は、このカチオン性の効果により活性化され、目的のチオエステル化反応が促進されたと 考えている。陰イオン性や非イオン性の界面活性剤では低収率に留まり、界面活性剤を用いないと反応が 進行しない結果となったのは、この活性化効果が得られないことによるものと考えられる。 続いて、最も効率的にチオエステル化反応が進行した水中での VA-044 と CTAB との 組み合わせを用いて、基質の汎用性を調べた。まず、脂肪族アルデヒド (3a-d) を用い、 ジスルフィドとしてジペンタフルオロフェニル体 (4a)、ジフェニル体 (4b)、ジベンジル 体 (4c) を用いて、チオエステル化反応を検討した (Table 13)。その結果、4a を用いた際 には、どのアルデヒド体 (3a-d) に対しても収率良く目的のペンタフルオロフェニルチオ エステル体 (5aa-da) が得られた (Table 13、entries 1a, 2a, 3, 4)。しかし、ジスルフィドと して 4b、4c を用いた際には、対応するチオエステル体 (5ab, 5ac, 5bb, 5bc) が得られた ものの、収率はあまり良くなかった (Table 13、entries 1b, 1c, 2b, 2c)。これらの結果は、ジ スルフィドの均等開裂に伴うエネルギーの差が、収率に影響したと考えている。

R ¹	O 从 _H + R ² S-SF Sa−d 4a−c	{ ² _ V, C	A-04 TAB (H ₂ O,	4 (1 equiv. (0.2 equiv. 50 °C	$\stackrel{)}{\longrightarrow} \mathbb{R}^{1}$) SR ² 5
entry	R ¹ CHO	R ²		time (h)	product	yield (%)
1a	Dh CHO	C_6F_5	4a	18	5aa	73
b	3a	Ph	4b	24	5ab	44
С		Bn	4c	24	5ac	41
2a	CH ₃ (CH ₂) ₉ CHO	C_6F_5	4a	8	5ba	88
b	3b	Ph	4b	24	5bb	26
С		Bn	4c	24	5bc	24
3	CHO 3c	C ₆ F ₅	4a	3	5ca	75
4	EtO ₂ C(CH ₂) ₅ CHO 3d	C_6F_5	4a	12	5da	86

Table 13. Application to various aliphatic aldehydes (1 equiv.)

 and disulfides (1 equiv.)

更に、芳香族アルデヒド (3e-j) を用い、種々のジスルフィド体 (4a-c) に対してのチオ エステル化反応を検討した (Table 14)。その結果、4a を用いた場合、電子豊富な芳香族 アルデヒド体 (3g-i) においては、収率良く目的のペンタフルオロフェニルチオエステル 体 (5ga-ia) が得られたが、3e、3f においては、まずまずの収率で対応するチオエステル 体 (5ea, 5fa) が得られた (Table 14、entries 1a, 2a, 3–5)。これらの基質 (3e, 3f) においては、 開始剤の当量を増やして (1.5 当量) 反応を行ったところ、チオエステル体 (5ea, 5fa) の収 率の改善が見られた (Table 14、entries 1a, 2a)。また、4a の代わりにジフェニル体 (4b) 及 びジベンジル体 (4c) を用いた場合、脂肪族アルデヒド体を用いた際と同様に、対応する チオエステル体は低収率に留まった (Table 14、entries 1b, 1c, 2b, 2c)。一方、電子求引性基 を有するアルデヒド体 (3j) においては、4a を用いた際にも目的のチオエステル体は全く 得られず、原料が回収されるのみとなった (Table 14、entry 6)。これらの反応性は、アル デヒド体から生じるアシルラジカル³⁸⁾の安定性を反映しているように思われる。^{注20}

R ¹⁻ 3	O ∭ H ⊯_j	+ R ² S-SR ² 4a-c	VA CT	-044 AB (0 ₂ O, 5	(1 equiv.)).2 equiv.) 50 °C	→ 0 R ¹ /	SR ²
entry		R ¹ CHO	R ²		time (h)	product	yield (%)
1a		СНО	C_6F_5	4a	24	5ea	47 [54] ^a
b			Ph	4b	24	5eb	35
С		3e	Bn	4c	24	5ec	32
2a		СНО	C_6F_5	4a	24	5fa	56 [68] ^a
b	MaO		Ph	4b	24	5fb	47
С	MeO	٦3f	Bn	4c	24	5fc	38
3	MeO MeO	CHO 3g	C_6F_5	4a	24	5ga	72
4	MeO	OMe CHO OMe 3h	C_6F_5	4a	8	5ha	95
5		СНО 3і	C ₆ F ₅	4a	24	5ia	90
6	HO ₂ C	СНО зј	C ₆ F ₅	4a	24		No reaction

Table 14. Application to various aromatic aldehydes (1 equiv.)

 and disulfides (1 equiv.)

^a VA-044 (1.5 equiv.) was used.

^{#20} アルデヒド体の置換基が有する電子密度の差異による、チオエステル化反応の収率への影響について は、アルデヒド体から生じるアシルラジカルの安定性が関与していると思われる。即ち、電子豊富な置換 基を有するアルデヒド体(脂肪族アルデヒドや、電子豊富な芳香族アルデヒド)から生じるアシルラジカル (反応機構については Scheme 17 を参照)は、captodative 効果³⁹⁾ により安定化されるため、チオエステル化 反応が効率良く進行し、一方、電子求引性基を有するアルデヒド体から生じるアシルラジカルは、このよ うな安定化効果は得られないため、チオエステル化反応が進行しなかったと考えている。 <captodative 効果について>³⁹⁾

ある炭素原子上に生成したアルキルラジカルは、この炭素原子と結合している2種類の置換基が、一方 は電子供与性を有し、もう一方が電子求引性を有する場合に、安定化されることが分かっている。アシル ラジカルについての議論は今まで行われていないが、著者はこれと同様な効果がアシルラジカルについて も得られたと考えている。

> <u>captodative effect</u> _____R^a _____R^b

↓O stable acyl radical?

 R^{a} : electron-withdrawing substituents R^{b} : electron-releasing substituents

チオエステル化反応のメカニズムとしては、以下のように考えている (Scheme 17)。 まず、ジスルフィド (4) がラジカル開始剤 VA-044 により開裂し、チイルラジカル (A) を発生させ、これがアルデヒド (3) の水素をトラップし、アシルラジカル (B) が生成す る。このアシルラジカルがジスルフィド (4) 及びチイルラジカル (A) と反応し、チオエ ステル (5) の合成が達成される。^{推21} また、生成したチオール (4') は開始剤によりチイル ラジカル (A) を発生させ、同様にチオエステル (5) の生成に関与している。一方、開始 剤から生じるアルキルラジカルは、アルデヒド (3) の水素原子を引き抜きにくいことが 既に報告されていることから、³⁸⁾ アシルラジカルの生成についてはチイルラジカルによ るものと考えている。



Scheme 17. The plausible reaction mechanism of thioesterification

⁴²¹ 今回の反応機構に関しては、以下に示したようなチイルラジカルの求核的な付加反応による機構も考 えられる。即ち、ジスルフィドから生じたチイルラジカルが、アルデヒドの炭素原子に求核攻撃し、アル コキシラジカルを経由した後、ヒドリドラジカルの脱離により、チオエステル化反応が完結する。しかし、 この機構の場合では、3jのような電子求引性基を有するアルデヒド体は、より求核反応を受けやすい基 質であるため、反応が進行すると思われるが、今回の反応条件下では全くチオエステル化反応が進行しな かったことからも、Scheme 17 で示したようなアシルラジカルを経由する機構でチオエステル化反応が進 行していると考えている。

> • <u>other mechanism</u> $R \rightarrow H \rightarrow SR' \rightarrow R \rightarrow SR' \rightarrow H$ $HO_2C \rightarrow 3j \rightarrow CHO + C_6F_5S-SC_6F_5 \rightarrow VA-044 - CTAB + H_2O$ -27

この反応機構は、以下の実験結果によりよく支持される (Scheme 18)。まず、4a と 4b により、非対称なジスルフィド体 (4d) が生成したことから、ジスルフィドがラジカル開始剤 (VA-044) により均等開裂されることにより、チイルラジカルを形成することが明らかである (eq. 1)。更に、チオール体 (4a') と開始剤によりジスルフィド体 (4a) が生成し (eq. 2)、チオール体 (4a') とアルデヒド体 (3a) からチオエステル体 (5aa) が低収率ながら生成したことから (eq. 3)、チオールがチイルラジカルの生成に関与していることも明らかである。^{注22}



Scheme 18. The experimental results supporting the mechanism

^{#22} チオールがチイルラジカルの生成に関与するならば、このチオエステル化反応におけるジスルフィド 体の理論当量は、アルデヒド体1当量に対して0.5当量である。このことから、用いるジスルフィド体の 当量を減らしてチオエステル化反応を検討した。その結果を以下に示したが、用いるアルデヒド体によっ ては、ジスルフィド体を0.5当量用いた際にも収率良くチオエステル体が得られたが、基質による収率の ばらつきが見られた。よって、今回のチオエステル化反応では、様々なアルデヒド体に対して収率良く反 応を進行させるために、ジスルフィド体を1当量用いて行った。

R H 3a,b,g- (1 equiv	+ C ₆ F ₅ S−SC ₆ F ₅ ⁻ i 4a .)	VA–044 (1 equ CTAB (0.2 equ H₂O, 50 ℃	uiv.) uiv.) R	0 SC ₆ F ₅ 5
entry	aldehyde	4a (equiv.)	time (h)	yield (%)
1a	СНО	1	18	73
b	3a	0.6	24	48
2a	CH ₃ (CH ₂) ₉ CHO	1	8	88
b	3b	0.6	8	85
С		0.5	18	78
За	MeO	1	24	72
b	MeO 3g	0.5	24	51
4a		1	8	95
b	MeO OMe 3h	0.5	24	81
5a	СНО	1	24	90
b	<u> </u>	0.5	24	87

第二節 活性チオエステル体を用いた各種変換反応

今回得られた反応活性なペンタフルオロフェニルチオエステル体 (5aa, 5da, 5fa) を利 用した、様々な化合物への変換反応を行った(Scheme 19)。その結果、求核種として 1 級、 2 級アミン (6a, 6b) を作用させるとそれぞれ対応するアミド体 (7aa, 7db)、^{往23} アルコー ルを作用させるとエステル体 (8a)、加水分解することでカルボン酸 (9a) がそれぞれ定量 的に得られた。特に、エステル基と共存しているチオエステル体 (5da) に対するアミド 化反応も、選択的にチオエステル基のみがアミド化されることが明らかとなった。更に、 Pd 触媒存在下、Liebeskind らによるボラン酸とのカップリング法^{26h)}や、福山らによる Zn 試薬 とのカップリング法²⁶¹ により、それぞれ対応するケトン体 (10a, 10f) も収率良 く得られた。このように、今回得られたペンタフルオロフェニルチオエステル体は、非 常に反応活性であり、様々な変換反応が可能な有用な合成中間体であることが分かった。



Scheme 19. The synthetic method of various useful compounds from pentafluorophenylthioesters

^{#23} 最近 Davis らによって、アミド化におけるペンタフルオロフェニルチオエステル体の有用性が明らか にされている。^{24a)} 即ち、以下に示したような基質に対して、様々な活性エステル基を用いてシクロヘキ シルアミンとのアミド化反応について検討したところ、ペンタフルオロフェニルチオエステル基を有する ものが、最も収率良くアミド体を与えたことを報告している。

	\bigwedge NH ₂	1		_# 0	XR	time	yield
ССНО ОСНО ОСНО	Et ₃ N, r.t.		осно осно		OCO <i>i</i> -Bu SPh OC ₆ F ₅ SC ₆ F ₅	2 days	Not detected No reaction 70–80% 85%
		00110			00615	011	0070

第三節 水中でのアルデヒド類からアミド類への直接合成

今回得られたペンタフルオロフェニルチオエステル体 (5) は、特にアミンを求核種として用いたアミド化反応において効率良く進行したので、アルデヒド体 (3) からアミド体 (7) への one-pot 合成が可能ではないかと考えた。

これまでに、アミド体を合成する一般的な方法としては、カルボン酸を活性なエステ ル等に変換し、これにアミンを作用させることによりアミド体を合成している。⁴⁰⁾ 一方、 アルデヒド体から直接的にアミド体を得る合成法は数少なく、これまでに金属触媒を用 いた酸化法による報告例がある。^{注24} 唯一、Markó らによってラジカル的酸化法を利用 したアルデヒド体からアミド体への one-pot 合成が報告されている (Scheme 20)。⁴²⁾ 今回 の方法論も、アルデヒド体からのラジカル機構による酸化的チオエステル化を経由した アミド体の合成であるが、特に水中で行った例は無いため、水中で効率良くアミド化反 応を行うことができれば非常に興味深い方法論になると考えられる。



Scheme 20. Preparation of amides from aldehydes using NBS and AIBN

^{注24} これまでに報告されている、アルデヒド体に対する金属触媒を用いた酸化的アミド化反応の例を以下 に示す。⁴¹⁾ Pd, Ru, Rh 触媒下行われているアミド化については、2級アミンのみを用いている。

• Ni catalyst 41 a) Ni peroxide ether. -20 °C. 4 h X = H, p-Cl, m-NO₂, p-CN, p-MeO, etc. 58~89% $Pd(OAc)_{2}$ (5 mol%) Pd catalyst ^{41b} Ph₃P (0.15 equiv.) K₂CO₃ (1.1 equiv.) (1.1 equiv.) (1.1 equiv.) (1 equiv.) 10~91% DME, reflux, 24 h R^1 = aryl, alkyl; R^2_2NH : morpholine, piperidine, *n*-Pr₂NH Ar-Br: bromobenzene, mesityl bromide • Ru catalyst ^{41c)} (1 equiv.) (1 equiv.) 43~77% X = H, p-MeO, -OCH₂O-; R₂NH: piperidine, pyrrolidine, morpholine • Rh catalyst 41d) [Rh(COD)2]BF4 (2.5 mol%) N-methylmorpholine N-oxide (1 equiv.) K₂CO₃ (0.1 equiv.), toluene or THF (2 equiv.) (1 equiv.) pressure tube, 100-140 °C, 8-20 h 56~100% $R^{1} = Ph, o-tolyl, p-F-C_{6}H_{4}, p-MeO-C_{6}H_{4}, c-hexyl, n-C_{7}H_{15}$ R²R³NH: morpholine, piperidine, methyl-n-butylamine

著者は、まずアルデヒド体(3)とジスルフィド体(4)を水中でのチオエステル化条件 (VA-044、CTAB の組み合わせ)によって反応させ、チオエステル体(5)を合成し、続い てこの反応系中にアミン(6)を加えると、アミド体(7)を one-pot で得られるのではない かと考え、検討した結果、1級、2級アミン(6a, 6b)共に、3当量加えると目的のアミド 化が首尾良く進行し、高収率でアミド体(7)を得ることに成功した(Table 15)。^{注25}これら の収率は、チオエステル化反応の収率を良く反映していることから、アミド化自体の収 率は、ほぼ定量的である。

C	C ₆ F ₅ SSC ₆ VA-044, 0	₃ F ₅ 4a R ² CTAB (3	R ³ NH 6a, 3 equiv.)	6b O			
R ¹ 3	H H ₂ O, 50 8 8~24 h)°C H₂ ו	₂O, 50 °C 30 min	R ^{1//} I	NR ² R ³	_	
entry	aldehyde	thioester yield (%)	amine	product	amide yield (%)	- -	
1a	РЬ СНО	(73)	6a	7aa	71	amine [.]	NHa
b	3a		6b	7ab	70		<u> </u>
2a	CH ₃ (CH ₂) ₉ CHO	(88)	6a	7ba	82	\sim	ba
b	3b		6b	7bb	76	\bigcap	
3a	EtO₂C{,}CHO	(86)	6a	7da	84	ν_N_	6b
b	¹ 5 3d		6b	7db	75	Н	•••
4a	OMe	(95)	6a	7ha	83 [93] ^a		
b		3h	6b	7hb	87 [91] ^a		
<u>۱</u>	MeO OM e					-	

Table 15. Direct amidation of aldehydes in water

^a Amine (5 equiv.) was used.

以上、著者は水溶性ラジカル開始剤 VA-044 と界面活性剤 CTAB との組み合わせが、 水中での炭素一硫黄結合形成反応に有効であることを明らかにした。本法は非常にマイ ルドな条件下でのチオエステル合成法であるため、様々なアルデヒド体に適応できるも のと思われる。更に、水中でのチオエステル化反応の応用として、one-pot でのアルデ ヒド体からアミド化合物への簡便な合成法を確立した。今回得られた知見は、環境に対 する配慮がなされた水中での緩和な条件下での反応であることから、今後実用的な手法 としての利用が期待される。

^{#25} 求核種としてアミンの代わりにアルコールを用いて、アルデヒド体からエステル体への one-pot 合成に ついても検討を行ったが、メタノール及びベンジルアルコールをチオエステル化反応の系中に過剰量添加 しても、目的のエステル体は得られなかった。

結論

著者は脂溶性の高い基質にも適応できる、水溶性ラジカル開始剤を用いた水中でのラジカル反応を検討し、以下に示す知見を得た。

- 1) 水溶性ラジカル開始剤と水溶性ラジカル連鎖担体 (水素化剤)の組み合わせを用いた ところ、これまでに報告されている水中でのラジカル反応条件下 (ラジカル開始剤と して AIBN や Et₃B を用い、次亜リン酸化合物との組み合わせ条件)では、ほとんど閉 環反応が進行しなかった脂溶性の高い基質に対しても、ラジカル閉環反応が首尾良く 進行することを見出した。
- 2) 1) で見出した水溶性ラジカル開始剤と水溶性ラジカル連鎖担体とを組み合わせた条件に、界面活性剤を添加することによって、より効率的に閉環反応が進行することを明らかにした。特に、水溶性ラジカル開始剤 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane] (VA-061)、水溶性ラジカル連鎖担体 1-ethylpiperidine hypophosphite (EPHP) 及び界面活性剤 cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) という組み合わせが最良であることを見出し、本手法が種々の脂溶性の高い基質にも適応可能であることを明らかにした。
- 3) 水中での炭素一硫黄結合形成反応の開発を目的として、アルデヒド体をジスルフィ ド体を用いたチオエステル化反応の検討を行ったところ、水中で水溶性ラジカル開始 剤 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane] dihydrochloride (VA-044) と陽イオン性界面活 性剤 CTAB との組み合わせを用いることで、アルデヒド体からの直接的チオエステル 化反応の開発に成功した。
- 4) 今回得られた反応活性なペンタフルオロフェニルチオエステル体を用いた各種変換 反応を検討したところ、様々な求核種と首尾良く反応し、目的のアミド体、エステル 体、カルボン酸、ケトン体を収率良く得ることに成功した。更に、チオエステル化反 応の系中にアミンを加えることで、アルデヒド体からアミド体への one-pot 合成に成 功した。

謝辞

本稿を終えるにあたり、終始御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師、大阪大学大学院薬学研究科 北 泰行教授に心より感謝致します。

本研究を進めるにあたり、有益な御助言と御指導を頂きました 松儀真人 博士に深く 感謝致します。

種々御討論、御便宜を頂きました 藤岡弘道 助教授、赤井周司 博士、当麻博文 博士、 五反田建徳 博士、村田健司 博士に感謝致します。

実験に際し、御協力頂きました Namakkal G. Ramesh 博士、Gopinathan Anilkumar 博士、 畑 佳世子 修士、潮崎由輝子 学士他、終始暖かい御激励を頂きました大阪大学大学院薬 学研究科 分子合成化学教室の皆様に感謝致します。

各種ラジカル開始剤を御提供下さいました、和光純薬工業株式会社 佐野淳典 博士に 感謝致します。

本研究に関する元素分析及び質量分析を施行して頂きました、大阪大学大学院薬学研 究科 元井律子 技官、千原容子 技官、藤原久美子 技官、竹内美由紀 技官に感謝致します。

博士課程4年間において、経済的援助を賜りました日本育英会に感謝致します。

博士課程1年間において、科学研究費補助金 (特別研究員奨励費) を支給して頂きました日本学術振興会に感謝致します。

最後に、長い学生生活をあらゆる面から支援してくれた家族、そして友人に感謝致し ます。

実験の部

融点 (mp) は全て未補正であり、柳本微量融点測定器及び Büchi 自動融点測定器 (B-545型)を用いて測定した。赤外線吸収 (IR) スペクトルは、島津 FTIR-8100 型及び FTIR-8400型を用いて測定した。核磁気共鳴 (¹H-NMR、¹³C-NMR) スペクトルは、JEOL JNM-GX 500型 (500 MHz、125.6 MHz)、JEOL JNM-AL 300型 (300 MHz、75.5 MHz)、 JEOL JNM-EX 270型 (270 MHz、67.8 MHz)、VARIAN VXR-200型 (200 MHz、50.3 MHz)を用いて測定し、テトラメチルシラン (0 ppm) またはクロロホルム (7.26 ppm、 77.0 ppm) を内部標準物質として用いた。核磁気共鳴 (¹⁹F-NMR) スペクトルは、VARIAN VXR-200型 (188 MHz、50.3 MHz)を用いて測定し、ヘキサフルオロベンゼン (-162.9 ppm)を内部標準物質として用いた。質量分析 (MS) スペクトル、及び高分解能質量分析 (HRMS) スペクトルは、JEOL JMS-D 300 型または ESCO EMD-05A 型を用い、20 eV 又 は 70 eV の電子衝撃イオン化法 (EI) 又は高速原子衝撃質量分析法 (FAB) で測定した。カ ラム及びフラッシュカラムクロマトグラフィーの吸着剤は、各々 Merck Kieselgel 60 (70—230 mesh ASTM)、Fuji Silysia Chemical silica gel BW-300 を使用した。分取薄層クロ マトグラフィー (Prep. TLC) は Merck Pre-coated TLC plates, silica gel 60 F₂₅₄ を使用した。

反応溶媒 (塩化メチレン、THF、ベンゼン、メタノール、トルエン)は、蒸留精製 (脱水) したものを使用した。

反応試薬として用いたオレフィン類、アリルアルコール類、NIS、各種ラジカル開始 剤、各種次亜リン酸化合物、(TMS)₃SiH、無機塩、界面活性剤、チオール類、精製水等 は市販品を、再精製を行わずそのまま使用した。

また、環化体 (**2a-l**) の立体配置の同定は、NOE 差スペクトルの測定結果から推察した。立体選択比 (*cis:trans* 又は *exo:endo* 比) については、ジアステレオ混合物の¹H-NMR の積分値から算出した。

なお、本文中では以下の略字を用いた。

AIBN 2,2'-azobisisobutyronitrile

CTAB cetyltrimethylammonium bromide

CTAC cetyltrimethylammonium chloride

DEAD diethyl azodicarboxylate

EPHP 1-ethylpiperidine hypophosphite

NIS N-iodosuccinimide

SDS sodium dodecyl sulfate

Triton X–100 polyoxyethylene(10) isooctylphenyl ether

VA-044 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane] dihydrochloride

VA-061 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane]

V-501 4,4'-azobis(4-cyanovaleric acid)

V–50 2,2'-azobis(2-methylpropionamidine) dihydrochloride

V-70L 2,2'-azobis(2,4-dimethyl-4-methoxyvaleronitrile) (*racemic*-form)

-34-

第一章第一節の実験

反応基質のアリルエーテル体 (1a) の合成法

窒素雰囲気下、4-vinylanisole (2.0 ml, 15.0 mmol) と allylalcohol (5.1 ml, 75.0 mmol) の塩化 メチレン溶液 (40 ml) に、0 ℃ 下で NIS (4.05 g, 18.0 mmol) を加えて、1.5 時間撹拌した。 反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽 和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカ ラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 20:1) により精製し、1a (4.69 g, 14.7 mmol) を収 率 98%で得た。

2-Iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1-prop-2-enyloxyethane (1a)

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 1611, 1510. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.27—3.41 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.81 (1H, dd, J = 12.5, 5.0 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 12.5, 5.0 Hz), 4.43 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 5.18 (1H, dd, J = 10.0, 1.0 Hz), 5.27 (1H, dd, J = 17.0, 1.0 Hz), 5.85—5.98 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 10.9, 55.3, 69.9, 80.5, 114.0 (2C), 117.4, 127.8 (2C), 131.9, 134.4, 159.6. HRMS (EI) Calcd for C₁₂H₁₅O₂I (M⁺): 318.0117. Found: 318.0113. *Anal.* Calcd for C₁₂H₁₅O₂I: C, 45.30; H, 4.75; I, 39.89. Found: C, 45.50; H, 4.74; I, 39.73.

<u>文献既知法 ^{4a.8.9)} によるアリルエーテル体 (1a) を用いたラジカル閉環反応の一般的操</u> <u>作法</u>

[Scheme 11, method I による方法]

1a (63.6 mg, 0.20 mmol) に水 (2 ml) を加えた後、次亜リン酸化合物の水溶液 $[H_3PO_2$ 水 溶液 + NaHCO₃, EPHP] (2.0 mmol; H_2O solution, 2 ml)、 ラジカル開始剤 [AIBN, Et₃B, V–70L] (0.20 mmol) を順次加えて、室温下 [Et₃B, V–70L] 又は 80 °C [AIBN] 下で 24 時間 撹拌した。反応終了後、反応液を AcOEt で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸 ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:Et₂O = 5:1) により精製し、**2a** を得た。各組み合わせ条件での収率を Table 16 に 示す。

entry	initiator (1 equiv.)	chain carrier (10 equiv.)	temp. (°C)	yield (%)
1	AIBN	$H_3PO_2aq + NaHCO_3^a$	80	15
2	Et₃B	$H_3PO_2aq + NaHCO_3^a$	r.t.	12
3	Et₃B	EPHP	r.t.	trace
4	V-70L	$H_3PO_2aq + NaHCO_3^a$	r.t.	trace

Table 16. Radical cyclization reaction using reported methods in water

^a The ratio of the reagent: $H_3PO_2aq/NaHCO_3 = 1:1$

[Scheme 11, method II による方法]

1a (63.6 mg, 0.20 mmol) に水 (4 ml) を加えた後、Et₃B (1.0 M in hexane, 0.20 ml, 0.20 mmol) を滴下し、室温下撹拌した。24 時間後、TLC プレートにより反応を追尾した結果、目的の環化体 (**2a**) の生成を確認することができなかった。

水溶性ラジカル開始剤と次亜リン酸化合物を用いたアリルエーテル体 (1a) のラジカル 閉環反応の一般的操作法

1a (95.4 mg, 0.30 mmol) に水 (3 ml) を加えた後、次亜リン酸化合物の水溶液 [EPHP, H₃PO₂ 水溶液 + NaHCO₃, NaH₂PO₂] (3.0 mmol; H₂O solution, 3 ml)、水溶性ラジカル開始剤 [VA-061, V-501, V-50] (0.15 mmol) を順次加えて、撹拌させながら 80 ℃ まで昇温させた。12 時間後、水溶性ラジカル開始剤 (0.15 mmol) を追加した。24 時間後、反応液をAcOEt で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:Et₂O = 5:1) により精製し、2a を得た。各組み合わせ条件での収率は、Table 1 に示した。ジアステレオ選択比 (*cis:trans*) は、Table 17 に示す。

1-Methoxy-4-(4-methyl-2-oxolanyl)benzene (2a)

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であった ため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色油状物. ¹H-NMR *cis*-**2a** δ : 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.38—1.49 (1H, m), 2.37—2.54 (2H, m), 3.56 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.85 (1H, dd, J = 10.0, 5.5 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *cis*-**2a** δ : 17.5, 34.9, 43.8, 55.3, 75.3, 81.4, 113.7 (2C), 127.0 (2C), 135.3, 158.8. ¹H-NMR (CDCl₃) *trans*-**2a** δ : 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.86—2.01 (2H, m), 2.37—2.54 (1H, m), 3.44 (1H, dd, J = 8.0, 7.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.20 (1H, dd, J = 8.0, 7.0 Hz), 4.97 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *trans*-**2a** δ : 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.86—2.01 (2H, m), 2.37—2.54 (1H, m), 3.44 (1H, dd, J = 8.0, 7.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.20 (1H, dd, J = 8.0, 7.0 Hz), 4.97 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *trans*-**2a** δ : 17.8, 33.3, 42.6, 55.3, 75.6, 79.8, 113.6 (2C), 126.8 (2C), 135.8, 158.7. HRMS (EI) Calcd for C₁₂H₁₆O₂ (M⁺): 192.1150. Found: 192.1166.

ref.ª	ratio (cis:trans)	ref.ª	ratio (cis:trans)	ref.ª	ratio (cis:trans)	ref.ª	ratio (cis:trans)	ref. ^a	ratio (cis:trans)
1–1	26:74	1–2	48:52	1–3	24:76	1–4	49:51	1–5	49:51

Table 17. Cis-trans ratios in Table 1

a ref.: Table No.-entry No.

第一章第二節の実験

<u>VA-061、EPHP 及び無機塩を用いたアリルエーテル体 (1a) のラジカル閉環反応の一</u> 般的操作法

1a (95.4 mg, 0.30 mmol) に水 (3 ml) を加えた後、無機塩 (0.30 mmol—saturation)、EPHP 水溶液 (538 mg, 3.0 mmol; H₂O solution, 3 ml)、VA-061 (37.6 mg, 0.15 mmol) を順次加えて、 撹拌させながら 80 °C まで昇温させた。反応が終了しない場合、3—12 時間後に VA-061 (37.6 mg, 0.15 mmol) を追加した。反応終了後、反応液を AcOEt で抽出し、有機層を飽和 食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラ ムクロマトグラフィー (hexane:Et₂O = 5:1) により精製し、**2a** を得た。各組み合わせ条件 での無機塩の添加量及び収率は、Table 2, 3 に示した。ジアステレオ選択比 (*cis:trans*) は Table 18 に示す。(Table 2、entry 7 での様々な無機塩を添加した条件での各々の収率も、 Table 18 に示す。)

ref. ^a	ratio (cis:trans)	ref.ª	additive (1 equiv.)	yield (%) ^b	ratio (cis:trans)	ref. ^a	ratio (cis:trans)	ref.ª	ratio (cis:trans)
2–1	26:74	2–7	NaF	89 [6]	35:65	2–8	42:58	3–4	46:54
2–2	40:60	2–7	NaBr	84 [10]	40:60	2–9	36:64	3–5	48:52
2–3	42:58	2–7	Nal	92 [8]	32:68	2–10	43:57	3–6	44:56
2–4	40:60	2–7	NaClO₄	91 [7]	42:58	2–11	42:58	3–7	40:60
2–5	33:67	2–7	NaHCO₃	85 [12]	26:74	3–1	38:62	3–8	42:58
2–6	30:70	2–7	NaHSO₄	89 [10]	48:52	3–2	41:59	3–9	42:58
		2–7	NaNO ₃	89 [10]	37:63	3–3	45:55	3–10	36:64

 Table 18. Cis-trans ratios in Table 2, 3 and yields in Table 2, entry 7

^a ref.: Table No.-entry No. ^b The recovered yield of starting material is shown in brackets.

反応基質(1a)における水及び濃度0.05 Mの食塩水に対する溶解度の測定^{8b)}

1a (318 mg, 1.0 mmol) に水 (20 ml) 又は 0.05 M 食塩水 (20 ml) を加えた後、80 ℃ 下で 30 分間撹拌し、その後 30 分間静置した。反応液を 10 ml シリンジを用いて静かに採取 した (この際、反応容器の底と液面にある **1a** を取らないように反応液の中心部を採取す る)。採取した反応液を 10 ml の AcOEt で 3 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、 硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで **1a** (水: 18.7 mg; 食塩水: 7.1 mg) が 得られた。得られた量から溶解度を算出した。

溶解度 水: 5.9×10⁻³ M 食塩水: 2.2×10⁻³ M <u>VA-061、EPHP 及び界面活性剤を用いたアリルエーテル体 (1a) のラジカル閉環反応</u>の一般的操作法

1a (95.4 mg, 0.30 mmol) に水 (3 ml) を加えた後、界面活性剤 [CTAB, CTAC, SDS, Triton X-100] (0.060 mmol)、EPHP 水溶液 (538 mg, 3.0 mmol; H₂O solution, 3 ml)、VA-061 (37.6 mg, 0.15 mmol) を順次加えて、撹拌させながら 80 °C まで昇温させた。1—2.5 時間後、VA-061 (37.6 mg, 0.15 mmol) を追加した。反応終了後、反応液を AcOEt で抽出し、有機 層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残 渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:Et₂O = 5:1) により精製し、**2a** を得た。各組み合 わせ条件での収率は、Table 4 に示した。ジアステレオ選択比 (*cis:trans*) は、Table 19 に 示す。

Table 19. Cis-trans ratios in Table 4

ref. ^a	ratio	ref. ^a	ratio	ref. ^a	ratio	ref.ª	ratio	ref. ^a	ratio
	(cistrans)		(cistruns)		(cistrans)		(cistrans)		(cistruns)
4–1	26:74	4–2	45:55	4–3	38:62	4–4	49:51	4–5	38:62

^a ref.: Table No.-entry No.

<u>ラジカル開始剤、EPHP 及び CTAB を用いたアリルエーテル体 (1a) のラジカル閉環反</u>応の一般的操作法

1a (95.4 mg, 0.30 mmol) に水 (3 ml) を加えた後、CTAB (21.9 mg, 0.060 mmol)、EPHP 水 溶液 (538 mg, 3.0 mmol; H₂O solution, 3 ml)、ラジカル開始剤 (0.15 mmol) を順次加えて、 撹拌させながら 80 ℃ まで昇温させた (Et₃B を用いた際は室温で撹拌した)。1—12 時間 後、ラジカル開始剤 (0.15 mmol) を追加した。反応終了後、反応液を AcOEt で抽出し、 有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られ た残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:Et₂O = 5:1) により精製し、**2a** を得た。各組 み合わせ条件での収率は、Table 5 に示した。ジアステレオ選択比 (*cis:trans*) は、Table 20 に示す。

Table 20. Cis-trans ratios in Table 5

ref.ª	ratio (cis:trans)	ref. ^a	ratio (cis:trans)	ref.ª	ratio (cis:trans)	ref.ª	ratio (cis:trans)
5–1	45:55	5–3	49:51	5–5	50:50	5–7	43:57
5–2	50:50	5–4	49:51	5–6	50:50	5–8	33:67

^a ref.: Table No.-entry No.

<u>VA-061、ラジカル連鎖担体及び CTAB を用いたアリルエーテル体 (1a) のラジカル閉</u> 環反応の一般的操作法

1a (95.4 mg, 0.30 mmol) に水 (3 ml) を加えた後、CTAB (21.9 mg, 0.060 mmol)、ラジカル 連鎖担体の水溶液 (次亜リン酸化合物: 3.0 mmol 又は 1.5 mmol; H₂O solution, 3 ml; (TMS)₃SiH: 0.60 mmol)、VA-061 (37.6 mg, 0.15 mmol) を順次加え、撹拌させながら 80 ℃ まで昇温させた。反応が終了しない場合、1—12 時間後に VA-061 (37.6 mg, 0.15 mmol) を追加した。反応終了後、反応液を AcOEt で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫 酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:Et₂O = 5:1) により精製し、**2a** を得た。各組み合わせ条件での収率は、Table 6 に 示した。ジアステレオ選択比 (*cis:trans*) は、Table 21 に示す。

Table 21. Cis-trans ratios in Table 6

ref.ª	ratio (cis:trans)						
6–1	No reaction	6–3	36:64	6–5	22:78	6–7	33:67
6–2	45:55	6–4	48:52	6–6	22:78		

^a ref.: Table No.-entry No.

第一章第三節の実験

反応基質のアリルエーテル体 (1b-i) の一般的合成法

窒素雰囲気下、オレフィン類 (3.76 mmol) とアリルアルコール類 (7.52 mmol) の塩化メ チレン溶液 (25 ml) に、−78 °C 下で NIS (1.27 g, 5.64 mmol) を加えて、徐々に昇温しなが ら 1—6 時間撹拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレン で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留 去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 10:1—20:1 又は hexane:Et₂O = 20:1) により精製し、1b-i を得た。各々の収率は Table 22 に示す。

Table 22. Yields of 1b-i

substrate	1 b	1 c	1 d	1 e	1 f	1 g	1 h	1i
yield (%)	86	99	70	75	56	14	98	99

1-But-2-enyloxy-2-iodo-1-(4-methoxyphenyl)ethane (1b)

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70 (3H, d, J = 6.0 Hz), 3.26—3.40 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.72—3.98 (2H, m), 4.41 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 5.53—5.71 (2H, m), 6.85—6.92 (2H, m), 7.22—7.25 (2H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 11.1, 17.8, 55.2, 69.7, 80.3, 114.0 (2C), 127.2, 127.9 (2C), 129.9, 132.1, 159.5. HRMS (EI) Calcd for C_{1.3}H_{1.7}O₂I (M⁺): 332.0273. Found: 332.0268.

2-Iodo-1-(3-methylbut-2-enyloxy)-1-(4-methoxyphenyl)ethane (1c)

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) & 1.57 (3H, s), 1.74 (3H, s), 3.25—3.39 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.87 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 5.38 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) & 11.2, 18.1, 25.8, 55.3, 65.5, 80.5, 114.0 (2C), 120.6, 127.9 (2C), 132.3, 137.9, 159.6. HRMS (EI) Calcd for C₁₄H₁₉O₂I (M⁺): 346.0430. Found: 346.0432.

2-Iodo-1-(4-methoxyphenyl)-1-(2-methylprop-2-enyloxy)ethane (1d)

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (3H, s), 3.27—3.42 (2H, m), 3.69 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.82 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 12.5 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 8.5, 4.5 Hz), 4.90 (1H, s), 4.95 (1H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 10.8, 19.9, 55.3, 72.9, 80.3, 112.9, 114.0 (2C), 127.9 (2C), 132.0, 141.8, 159.6. HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₇O₂I (M⁺): 332.0273. Found: 332.0292.

1-Cyclohex-2-enyloxy-2-iodo-1-(4-methoxyphenyl)ethane (1e)

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であったため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色油状物. ¹H-NMR δ : 1.39—1.75 (3H, m), 1.87—2.13 (3H, m), 3.25—3.35 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.68—3.76, 3.82—3.93 (total 1H, each m), 4.52—4.57 (1H, m), 5.56—5.59, 5.84—5.87 (total 1H, each m), 5.87—5.89 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 11.7. 12.0, 18.8, 19.3, 25.2, 27.2, 29.6, 55.3, 70.4, 72.5, 79.5, 79.9, 113.9 (2C), 114.0 (2C), 127.2, 127.6, 127.7 (2C), 127.8 (2C), 131.0, 131.5, 133.1, 133.4, 159.4. HRMS (EI) Calcd for C_{1.5}H₁₉O₂I (M⁺): 358.0430. Found: 358.0436.

Ethyl 4-[2-iodo-1-(4-methoxyphenyl)ethoxy]but-2-enoate (1f)

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 1717, 1611, 1512. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.31 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz), 3.39 (1H, dd, *J* = 10.0, 8.5 Hz), 3.82 (3H, s), 3.96—4.12 (2H, m), 4.21 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.43 (1H, dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz), 6.19 (1H, dt, *J* = 15.5, 2.0 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.92 (1H, dt, *J* = 15.5, 4.0 Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 10.3, 14.3, 55.3, 60.4, 67.5, 81.5, 114.2 (2C), 121.5, 127.8 (2C), 131.3, 143.8, 159.8, 166.3. HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₉O₄I (M⁺): 390.0328. Found: 390.0323.

2-Iodo-1-phenyl-1-prop-2-enyloxyethane (1g)⁴³⁾

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.30—3.42 (2H, m), 3.85 (1H, dd, J = 12.5, 6.0 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 12.5, 5.5 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 8.0, 5.0 Hz), 5.20 (1H, dd, J = 10.0, 1.5 Hz), 5.29 (1H, dd, J = 17.0, 1.5 Hz), 5.88—5.94 (1H, m), 7.30—7.40 (5H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 10.6, 70.1, 80.9, 117.5, 126.6 (2C), 128.4, 128.7 (2C), 134.3, 140.0.

2-Hex-2-enyloxy-3-iodooxane (1h)

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.35—1.48 (2H, m), 1.52—1.64 (1H, m), 1.71—1.83 (1H, m), 1.96—2.08 (3H, m), 2.33—2.43 (1H, m), 3.58 (1H, ddd, *J* = 11.0, 7.0, 3.5 Hz), 3.95—4.03 (2H, m), 4.08—4.14 (1H, m), 4.20 (1H, dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz), 4.68 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 5.52—5.61 (1H, m), 5.69—5.78 (1H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 13.7, 22.1, 25.5, 29.5, 32.7, 34.3, 63.4, 68.9, 101.2, 125.4, 135.3. HRMS (FAB) Calcd for C₁₁H₁₉O₂NaI (M⁺+Na): 333.0327. Found: 333.0329.

1-Butoxy-1-hex-2-enyloxy-2-iodoethane (1i)

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.93 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.35—1.47 (4H, m), 1.53—1.63 (2H, m), 2.03 (2H, dt, *J* = 7.0, 6.5 Hz), 3.23 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 3.48 (1H, dt, *J* = 9.0, 6.5 Hz), 3.60 (1H, dt, *J* = 9.0, 6.5 Hz), 4.00 (1H, ddd, *J* = 11.5, 6.5, 2.0 Hz), 4.10 (1H, ddd, *J* = 11.5, 6.5, 2.0 Hz), 4.64 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.53—5.60 (1H, m), 5.68—5.75 (1H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 5.5, 13.7, 13.9, 19.3, 22.2, 31.7, 34.3, 66.2, 67.4, 101.0, 125.7, 135.2. HRMS (FAB) Calcd for C₁₂H₂₃O₂NaI (M⁺+Na): 349.0640. Found: 349.0648.

反応基質のアリルエーテル体 (1j) の合成法

窒素雰囲気下、2-iodophenol (500 mg, 2.27 mmol) と Ph₃P (1.25 g, 4.77 mmol) と crotylalcohol (0.407 ml, 4.77 mmol) の THF 溶液 (20 ml) に DEAD (40% toluene solution, 2.16 ml, 4.77 mmol) を滴下し、室温下で3時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留 去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 20:1) により精製し、 **1j** (615 mg, 2.24 mmol) を収率 99%で得た。

1-But-2-enyloxy-2-iodobenzene (1j)

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76 (3H, d, J = 5.0 Hz), 4.52 (2H, d, J = 4.0 Hz), 5.70—5.94 (2H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.24—7.30 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 17.9, 69.8, 86.8, 112.6, 122.5, 125.5, 129.3, 130.1, 139.5, 157.3. HRMS (EI) Calcd for C₁₀H₁₁OI (M⁺): 273.9855. Found: 273.9830.

反応基質のアリルアミン体 (1k, 1l) の合成法

窒素雰囲気下、4-vinylanisole (0.50 ml, 3.76 mmol) と *N*-allylmethanesulfonamide [1k] (1.02 g, 7.52 mmol) 又は *N*-allyl-*p*-tolylsulfonamide [1l] (1.59 g, 7.52 mmol) の塩化メチレン溶液 (25 ml) に、0 °C 下で NIS (1.27 g, 5.64 mmol) を加えて、1.5 時間撹拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 3:1 [1k]、hexane:AcOEt = 5:1 [11]) により精製し、1k (500 mg, 1.26 mmol) を収率 34%、1l (530 mg, 1.12 mmol) を収率 30%で得た。

[2-Iodo-1-(4-methoxyphenyl)ethyl](methylsulfonyl)prop-2-enylamine (1k)

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 1609, 1584, 1516, 1329, 1254, 1183, 1150. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.79 (3H, s), 3.64 (1H, dd, J = 16.0, 7.0 Hz), 3.72—3.89 (3H, m), 3.83 (3H, s), 5.11 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.18—5.28 (2H, m), 5.72—5.85 (1H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 6.1, 41.1, 48.0, 55.3, 62.9, 114.1 (2C), 118.9, 127.8, 129.7 (2C), 134.7, 159.7. HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₈NO₃SI (M⁺): 395.0052. Found: 395.0066. *Anal.* Calcd for C₁₃H₁₈NO₃SI: C, 39.50; H, 4.59; N, 3.54. Found: C, 39.62; H, 4.54; N, 3.51.

[2-Iodo-1-(4-methoxyphenyl)ethyl][(4-methylphenyl)sulfonyl]prop-2-enylamine (11)

無色桂状晶. mp 104—105 °C (AcOEt-hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 1611, 1514, 1337, 1254, 1181, 1159. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.44 (3H, s), 3.35 (1H, dd, J = 16.5, 8.0 Hz), 3.59—3.71 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.89 (1H, dd, J = 16.5, 4.0 Hz), 5.05 (2H, d, J = 12.0 Hz), 5.14 (1H, dd, J = 10.5, 5.5 Hz), 5.58—5.72 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 5.1, 21.6, 47.1, 55.2, 62.0, 113.8 (2C), 117.7, 126.8, 127.2 (2C), 129.7 (2C), 130.0 (2C), 135.8, 137.7, 143.5, 159.5. HRMS (EI) Calcd for

C₁₉H₂₂NO₃SI (M⁺): 471.0365. Found: 471.0377. *Anal.* Calcd for C₁₉H₂₂NO₃SI: C, 48.41; H, 4.70; N, 2.97. Found: C, 48.32; H, 4.69; N, 2.95.

<u>VA-061、EPHP 及び CTAB を用いたアリルエーテル体 (1b-j) 及びアリルアミン体 (1k,</u> 11) のラジカル閉環反応の一般的操作法

1b-l (0.30 mmol) に水 (3 ml) を加えた後、CTAB (21.9 mg, 0.060 mmol)、EPHP 水溶液 (538 mg, 3.0 mmol; H₂O solution, 3 ml)、VA-061 (37.6 mg, 0.15 mmol) を順次加えて、撹拌さ せながら 80 °C まで昇温させた。反応が終了しない場合、1—6 時間後に VA-061 (37.6 mg, 0.15 mmol) を追加した。反応終了後、反応液を AcOEt で抽出し、有機層を飽和食塩 水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムク ロマトグラフィー (hexane:Et₂O = 5:1—10:1 [**1b-j**]、hexane:AcOEt = 2:1 [**1k**]、hexane:AcOEt = 5:1 [**1l**]) により精製し、**2b-l** を得た。各基質における収率は、Table 7—9 に示した。 ジアステレオ選択比 (*cis:trans*) は、Table 23 に示す。

4-(4-Ethyl-2-oxolanyl)-1-methoxybenzene (2b)

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であった ため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) *cis*-**2b** δ : 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40—1.50 (3H, m), 2.19—2.47 (2H, m), 3.64 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.79 (3H, s), 4.07 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 10.5, 5.5 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *cis*-**2b** δ : 12.9, 26.1, 41.7, 42.2, 55.2, 73.7, 81.2, 113.7 (2C), 127.0 (2C), 135.1, 158.8. ¹H-NMR (CDCl₃) *trans*-**2b** δ : 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.40—1.50 (2H, m), 1.93—1.99 (2H, m), 2.19—2.47 (1H, m), 3.50 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.21 (1H, dd, J = 8.0, 7.0 Hz), 4.93 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *trans*-**2b** δ : 12.8, 26.4, 40.5, 40.8, 55.2, 73.9, 79.8, 113.6 (2C), 126.8 (2C), 135.9, 158.7. HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₈O₂ (M⁺): 206.1307. Found: 206.1309.

1-Methoxy-4-[4-(methylethyl)-2-oxolanyl]benzene (2c)

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であった ため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) *cis*-2c δ : 0.89—0.96 (6H, m), 1.41—1.60 (2H, m), 1.93—2.20 (1H, m), 2.31—2.40 (1H, m), 3.71 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.80 (3H, s), 4.08 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 10.5, 5.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *cis*-2c δ : 21.5, 32.1, 40.6, 48.1, 55.2, 72.7, 81.5, 113.7 (2C), 126.9 (2C), 135.1, 158.8. ¹H-NMR (CDCl₃) *trans*-2c δ : 0.89—0.96 (6H, m), 1.41—1.60 (1H, m), 1.93—2.20 (3H, m), 3.52 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.80 (3H, s), 4.21 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.96 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *trans*-2c δ : 21.6, 31.7, 39.1, 46.3, 55.2, 73.0, 80.2, 113.6 (2C), 126.7 (2C), 136.1, 158.6. HRMS (EI) Calcd for C₁₄H₂₀O₂ (M⁺): 220.1463. Found: 220.1463.

1-Methoxy-4-(4,4-dimethyl-2-oxolanyl)benzene (2d)

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.67 (1H, dd, J = 12.5, 9.5 Hz), 2.07 (1H, dd, J = 12.5, 6.5 Hz), 3.63 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.98 (1H, dd, J = 9.5, 6.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 26.5, 26.7, 40.1, 49.7, 55.2, 80.5, 80.8, 113.7 (2C), 126.9 (2C), 135.6, 158.7. HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₈O₂ (M⁺): 206.1307. Found: 206.1316.

1-Methoxy-4-(7-oxabicyclo[4.3.0]non-8-yl)benzene (2e)

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であった ため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) *exo-***2e** δ : 1.22—1.79 (8H, m), 1.86—2.30 (2H, m), 2.33—2.42 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.90 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.84—6.89 (2H, m), 7.24—7.33 (2H, m). ¹H-NMR (CDCl₃) *endo-***2e** δ : 1.22—1.79 (7H, m), 1.86—2.30 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.23 (1H, d, J = 3.5 Hz), 5.13 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.84—6.89 (2H, m), 7.24—7.33 (2H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) *exo+endo-***2e** δ : 20.5, 21.5, 23.8, 24.1, 27.3, 28.5, 28.6, 28.9, 38.1, 38.7, 40.4, 41.9, 55.2, 77.8, 78.5, 79.3, 113.6 (2C), 113.7 (2C), 126.7 (2C), 126.9 (2C), 136.3, 137.3, 158.5, 158.6. HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₂₀O₂ (M⁺): 232.1463. Found: 232.1465.

Ethyl 2-[4-(4-methoxyphenyl)-3-oxolanyl]acetate (2f)

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であったため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 1732, 1615, 1510. ¹H-NMR (CDCl₃) *cis*-2f δ : 1.26 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.43—1.55 (1H, m), 2.45—2.56 (3H, m), 2.72—2.85 (1H, m), 3.68—3.74 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.10—4.18 (1H, m), 4.84 (1H, dd, *J* = 6.5, 6.0 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *cis*-2f δ : 14.2, 36.4, 38.1, 41.3, 55.2, 60.5, 73.1, 80.9, 113.7 (2C), 127.0 (2C), 135.0, 158.8, 172.3. ¹H-NMR (CDCl₃) *trans*-2f δ : 1.26 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.97—2.12 (2H, m), 2.45—2.56 (2H, m), 2.72—2.85 (1H, m), 3.55 (1H, dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.28 (1H, dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz), 4.94 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *trans*-2f δ : 14.2, 35.4, 37.8, 40.2, 55.2, 60.5, 73.5, 79.6, 113.7 (2C), 126.8 (2C), 135.0, 158.8, 172.3. HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₂₀O₄ (M⁺): 264.1361. Found: 264.1368.

4-Methyl-2-phenyloxolane (2g)⁴⁴⁾

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であったため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) *cis*-**2g** δ : 1.09 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.45 (1H, dd, *J* = 9.5, 2.0 Hz), 2.40—2.55 (2H, m), 3.58 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.09 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.92 (1H, dd, *J* = 9.5, 6.0 Hz), 7.20—7.36 (5H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) *cis*-**2g** δ : 17.3, 35.0, 43.9, 75.4, 81.6, 125.9 (2C), 127.0, 128.3 (2C), 154.1. ¹H-NMR (CDCl₃) *trans*-**2g** δ : 1.09 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.90—2.05 (2H, m), 2.37—2.49 (1H, m), 3.47 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz), 4.22 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz), 5.03 (1H, t, *J*

= 7.0 Hz), 7.20–7.36 (5H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) *trans-***2g** δ : 17.7, 33.2, 42.6, 75.7, 80.0, 125.5 (2C), 127.0, 128.2 (2C), 154.1.

7-Butyl-2,9-dioxabicyclo[4.3.0]nonane (2h)

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であった ため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色油状物.¹H-NMR (CDCl₃) *exo*-2h δ: 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.10—1.50 (6H, m), 1.50—1.99 (5H, m), 2.20—2.39 (1H, m), 3.38—3.56 (1H, m), 3.57—3.79 (1H, m), 3.82—3.92 (1H, m), 4.28 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.99 (1H, d, J = 3.0 Hz).¹³C-NMR (CDCl₃) *exo*-2h δ: 14.0, 20.8, 22.4, 22.9, 30.8, 32.4, 37.8, 44.2, 64.5, 74.3, 102.2.¹H-NMR (CDCl₃) *endo*-2h δ: 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.10—1.50 (6H, m), 1.50—1.99 (5H, m), 2.20—2.39 (1H, m), 3.38—3.56 (1H, m), 3.57—3.79 (2H, m), 3.94 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.28 (1H, d, J = 3.0 Hz).¹³C-NMR (CDCl₃) *endo*-2h δ: 14.0, 2h δ: 14.0, 19.2, 22.9, 23.3, 26.7, 30.5, 36.5, 41.0, 61.0, 70.2, 102.1. HRMS (FAB) Calcd for C₁₁H₂₁O₂ (M⁺+H): 185.1542. Found: 185.1525.

3-Butyl-5-butoxyoxolane (2i)⁴⁵⁾

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であった ため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色油状物.¹H-NMR (CDCl₃) *cis*-**2i** δ : 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.21—1.60 (11H, m), 1.98—2.45 (2H, m), 3.31—3.47 (2H, m), 3.62—3.71 (1H, m), 4.04 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.10 (1H, dd, J = 5.5, 3.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *cis*-**2i** δ : 13.9, 14.0, 19.4, 22.8, 30.7, 31.8, 33.7, 37.0, 39.3, 67.0, 72.6, 104.1. ¹H-NMR (CDCl₃) *trans*-**2i** δ : 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.21—1.60 (11H, m), 1.98—2.45 (2H, m), 3.31—3.47 (2H, m), 3.62—3.71 (1H, m), 3.94 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.10 (1H, dd, J = 5.5, 3.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *trans*-**2i** δ : 13.9, 14.0, 19.4, 22.8, 30.9, 31.9, 32.8, 38.6, 39.1, 67.5, 71.9, 104.5.

3-Ethyloxaindane (2j)⁴⁶⁾

無色油状物.¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.56—1.69 (1H, m), 1.75—1.86 (1H, m), 3.33—3.43 (1H, m), 4.23 (1H, dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz), 4.64 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 6.78—6.89 (2H, m), 7.10—7.19 (2H, m).¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 11.4, 27.6, 43.3, 76.5, 109.4, 120.2, 124.3, 128.0, 130.9, 159.9.

1-(Methylsulfonyl)-4-methyl-2-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine (2k)

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であったため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色針状晶. mp 105—106 °C (AcOEt-hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 1615, 1586, 1514, 1464, 1456, 1337, 1244, 1149. ¹H-NMR (CDCl₃) *cis*-2k δ : 1.08 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.55—1.67 (1H, m), 2.24—2.38 (1H, m), 2.44—2.58 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.04 (1H, t, *J* = 10.5 Hz), 3.80 (3H, s), 3.97 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.5 Hz), 4.77 (1H, dd, *J* = 10.0, 7.0 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, *J* =

8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *cis*-**2k** δ: 16.4, 33.8, 39.2, 45.7, 55.2, 55.8, 63.9, 114.0 (2C), 128.0 (2C), 134.2, 159.0. ¹H-NMR (CDCl₃) *trans*-**2k** δ: 1.09 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.96—2.05 (2H, m), 2.44—2.58 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.15 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 9.0, 6.5 Hz), 3.80 (3H, s), 4.90 (1H, dd, J = 6.5, 4.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *trans*-**2k** δ: 17.1, 31.7, 38.1, 43.8, 55.2, 55.5, 62.3, 113.9 (2C), 127.4 (2C), 134.9, 158.8. HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₉NO₃S (M⁺): 269.1085. Found: 269.1091. *Anal.* Calcd for C₁₃H₁₉NO₃S: C, 57.97; H, 7.11; N, 5.20; S, 11.90. Found: C, 57.74; H, 6.96; N, 5.14; S, 11.80.

4-Methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-2-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine (21)

これらジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離精製が困難であった ため、ジアステレオ混合物として単離し同定した。

無色針状晶. mp 103—104 °C (AcOEt-hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 1615, 1599, 1514, 1464, 1456, 1346, 1248, 1159. ¹H-NMR (CDCl₃) *cis*-**21** δ : 0.95 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.41—1.52 (1H, m), 1.77—1.87 (1H, m), 2.29—2.36 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.07 (1H, t, *J* = 11.0 Hz), 3.78—3.84 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.58 (1H, dd, *J* = 9.5, 7.0 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.22 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.59 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *cis*-**21** δ : 16.5, 21.5, 33.2, 45.6, 55.3, 56.6, 64.2, 113.7 (2C), 127.4 (2C), 127.5 (2C), 129.5 (2C), 135.0, 135.7, 143.1, 158.7. ¹H-NMR (CDCl₃) *trans*-**21** δ : 0.87 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.48—1.60 (1H, m), 1.77—1.87 (1H, m), 2.29—2.36 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.85 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz), 3.79 (3H, s), 4.79 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.22 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.66 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) *trans*-**21** δ : 16.9, 21.5, 31.3, 43.5, 55.3, 55.8, 62.7, 113.6 (2C), 127.5 (2C), 127.5 (2C), 135.0, 135.5, 143.2, 158.6 HRMS (EI) Calcd for C₁₉H₂₃NO₃S (M⁺): 345.1398. Found: 345.1396. *Anal.* Calcd for C₁₉H₂₃NO₃S: C, 66.06; H, 6.72; N, 4.00; S, 9.21.

ref.ª	pro.	ratio	ref.ª	pro.	ratio	ref.ª	sub.	ratio
		(cis:trans)			(cis:trans)			(cis:trans)
7–1	2a	45:55	8–1	2 h	24:76 ^b	9–2	2 k	28:72
7–2	2 b	34:66	8–1°	2 h	25:75 ^b	9–3	21	47:53
7–3	2c	39:61	8–2	2 i	26:74	9–4	21	25:75
7–4	2 d	_	8–2°	2 i	33:67	9–5	21	25:75
7–5	2 e	47:53 ^b	8–3	2 j		9–6	21	25:75
7–6	2 f	25:75	8–3°	2j		9–7	21	25:75
7–7	2 g	22:78	9–1	2 k	28:72	9–8	21	25:75

Table 23. Cis-trans (or exo-endo) ratios in Table 7-9

^a ref.: Table No.-entry No. ^b Obtained as a mixture of *exo* and *endo*. ^c When CTAB was not used.

第二章第一節の実験

反応基質のアルデヒド体 (3a) は、市販品を再精製して用い、3b, 3c, 3e-j は、市販品を 再精製せずにそのまま用いた。3d に関しては、文献既知の方法に従い合成し、文献記 載の各種データと良い一致が得られた。⁴⁷⁾

反応試薬のジスルフィド体 (4a) は、文献既知の方法に従い合成した。480 4b, 4c は、市 販品を再精製せずにそのまま用いた。

反応試薬のジスルフィド体 (4a) の合成法^{48b)}

Sodium perborate monohydrate (5.0 g, 50.0 mmol)の酢酸水溶液 (AcOH: 62.5 ml + H₂O: 25 ml) に、室温下で pentafluorobenzenethiol (5.0 g, 25.0 mmol) を加えて、2 時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残渣に AcOEt を加え、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane only) により精製し、**4a** (5.0 g, 12.5 mmol) を定量的に得た。

Bis(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl) disulfide (4a)⁴⁸⁾

微黄色結晶. mp 52.6—52.7 °C (AcOEt-hexane) (lit.^{48a)} mp 50—51 °C). IR (KBr) cm⁻¹: 1638, 1514, 1489, 1094, 982. ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ : - 160.42 (4F, dt, *J* = 21.5, 4.5 Hz), - 148.78 (2F, t, *J* = 21.5 Hz), - 132.34 (4F, dt, *J* = 21.5, 4.5 Hz).

ラジカル開始剤と界面活性剤を用いたチオエステル体 (5aa) の一般的合成法

3a (40.3 mg, 0.30 mmol) に溶媒 [水又はベンゼン] (3 ml) を加えた後、4a (119 mg, 0.30 mmol)、界面活性剤 (0.060 mmol)、ラジカル開始剤 (0.15 mmol) を順次加えて、室温から 80 ℃下で撹拌した (各々の条件下での反応温度は Table 10—12 に記載)。3 時間後、ラジ カル開始剤 (0.15 mmol) を追加した。反応終了後、反応液を AcOEt で抽出し、有機層を 飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を カラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 50:1) により精製し、5aa を得た。各組み合 わせ条件での収率は、Table 10—12 に示した。

S-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl) 3-phenylpropanethioate (5aa)

無色結晶. mp 68.7—68.8 °C (AcOEt-hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 1736, 1514, 1495. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.05 (4H, s), 7.19—7.34 (5H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 31.2, 45.2, 102.8 (dt, *J* = 21.5, 4.4 Hz), 126.7, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 137.9 (2C, dm, *J* = 257 Hz), 139.2, 142.9 (dm, *J* = 258 Hz), 147.0 (2C, ddd, *J* = 250, 10.6, 4.4 Hz), 191.6. ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ : -161.55 (2F, t, *J* = 21.3 Hz), - 150.40 (1F, t, *J* = 21.3 Hz), - 131.55 (2F, d, *J* = 21.3 Hz). HRMS (FAB) Calcd for C₁₅H₉F₅OSNa (M⁺+Na): 355.0192. Found: 355.0206. *Anal*. Calcd for C₁₅H₉F₅OS: C, 54.22; H, 2.73. Found: C, 54.06; H, 2.91.

-47-

VA-044 と CTAB を用いたチオエステル体 (5) の一般的合成法

3a-i (0.30 mmol) に水 (3 ml) を加えた後、**4a-c** (0.30 mmol)、CTAB (21.9 mg, 0.060 mmol)、 VA-044 (48.5 mg, 0.15 mmol) を順次加えて、撹拌させながら 50 °C まで昇温させた。3 時 間後、VA-044 (48.5 mg, 0.15 mmol) を追加した。反応終了後、反応液を AcOEt で抽出し、 有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られ た残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 50:1—4:1) により精製し、**5** を得た。 各チオエステル体の収率は、Table 13, 14 に示した。

S-Phenyl 3-phenylpropanethioate (5ab)⁴⁹⁾

無色結晶. mp 48.4—48.5 °C (AcOEt-hexane) (lit.⁴⁹⁾ mp 49—50 °C). IR (KBr) cm⁻¹: 1707, 1477, 1441. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.93—3.06 (4H, m), 7.19—7.33 (5H, m), 7.35—7.42 (5H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 31.4, 45.1, 126.4, 127.6, 128.4 (2C), 128.6 (2C), 129.2 (2C), 129.4, 134.5 (2C), 139.9, 196.7.

S-Benzyl 3-phenylpropanethioate (5ac)

微黄色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 1688, 1495, 1454. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.84—2.90 (2H, m), 2.96—3.02 (2H, m), 4.12 (2H, s), 7.15—7.31 (10H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 31.4, 33.2, 45.2, 126.4, 127.2, 128.3 (2C), 128.5 (2C), 128.6 (2C), 128.8 (2C), 137.6, 139.9, 197.8. *Anal.* Calcd for C₁₆H₁₆OS: C, 74.96; H, 6.29; S, 12.51. Found: C, 75.23; H, 6.55; S, 12.34.

S-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl) undecanethioate (5ba)

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 2926, 2856, 1732, 1514, 1493. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, *J* = 6.5 Hz), 1.27 (14H, br s), 1.74 (2H, quint, *J* = 7.3 Hz), 2.73 (2H, t, *J* = 7.3 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 14.1, 22.7, 25.5, 28.8, 29.2, 29.3, 29.4, 29.6, 31.9, 43.8, 103.2 (dt, *J* = 21.5, 4.4 Hz), 137.9 (2C, dm, *J* = 256 Hz), 142.7 (dm, *J* = 257 Hz), 147.0 (2C, ddd, *J* = 249, 11.2, 4.4 Hz), 192.5. ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ : -161.67 (2F, t, *J* = 21.3 Hz), -150.60 (1F, t, *J* = 21.3 Hz), -132.06 (2F, d, *J* = 21.3 Hz). *Anal.* Calcd for C₁₇H₂₁F₅OS: C, 55.42; H, 5.75. Found: C, 55.50; H, 5.64.

S-Phenyl undecanethioate (5bb)

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 2924, 2853, 1711, 1477, 1466, 1441. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.27 (14H, br s), 1.71 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 2.64 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.40 (5H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 14.1, 22.7, 25.6, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 31.9, 43.7, 128.0, 129.1 (2C), 129.3, 134.5 (2C), 197.6. *Anal.* Calcd for C₁₇H₂₆OS: C, 73.33; H, 9.41; S, 11.52. Found: C, 73.59; H, 9.37; S, 11.24.

S-Benzyl undecanethioate (5bc)

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 2924, 2853, 1693, 1495, 1454. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz), 1.25 (14H, br s), 1.66 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 2.56 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 4.11 (2H, s), 7.21—7.32 (5H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 14.1, 22.7, 25.6, 28.9, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 31.9, 33.1,

43.8, 127.2, 128.6 (2C), 128.8 (2C), 137.7, 198.9. *Anal.* Calcd for C₁₈H₂₈OS: C, 73.92; H, 9.65; S, 10.96. Found: C, 74.22; H, 9,66; S, 10.74.

S-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl) cyclohexanecarbothioate (5ca)

無色結晶. mp 41.7—41.8 °C (hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 2936, 2858, 1730, 1514, 1493. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22—1.41 (3H, m), 1.49—1.62 (2H, m), 1.67—1.71 (1H, m), 1.81—1.87 (2H, m), 2.02—2.07 (2H, m), 2.68 (1H, tt, J = 11.1, 3.6 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 25.4 (2C), 25.6, 29.4 (2C), 52.7, 103.4 (dt, J = 21.5, 4.4 Hz), 137.9 (2C, dm, J = 255 Hz), 142.7 (dtt, J = 257, 13.7, 5.0 Hz), 147.1 (2C, ddd, J = 249, 10.6, 4.4 Hz), 195.8. ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ: -161.82 (2F, dt, J = 21.3, 4.6 Hz), -150.90 (1F, t, J = 21.3 Hz), -132.18 (2F, d, J = 21.3 Hz). Anal. Calcd for C₁₃H₁₁F₅OS: C, 50.32; H, 3.57. Found: C, 50.43; H, 3.67.

Ethyl 7-oxo-7-[(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)sulfanyl]heptanoate (5da)

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 2937, 2866, 1734, 1732, 1514, 1493. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.37—1.47 (2H, m), 1.67 (2H, quint, *J* = 7.3 Hz), 1.77 (2H, quint, *J* = 7.3 Hz), 2.32 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.75 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 4.13 (2H, q, *J* = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 14.3, 24.5, 25.1, 28.3, 34.0, 43.5, 60.4, 103.1 (dt, *J* = 21.2, 4.4 Hz), 137.9 (2C, dm, *J* = 255 Hz), 142.8 (dtt, *J* = 257, 13.4, 5.0 Hz), 147.0 (2C, ddd, *J* = 249, 11.2, 4.4 Hz), 173.5, 192.2. ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ : -161.58 (2F, dt, *J* = 21.5, 4.5 Hz), -150.43 (1F, t, *J* = 21.5 Hz), -132.10 (2F, d, *J* = 21.5 Hz). *Anal.* Calcd for C₁₅H₁₅F₅O₃S: C, 48.65; H, 4.08. Found: C, 48.91; H, 4.16.

S-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl) benzenecarbothioate (5ea)

無色結晶. mp 40.7—40.8 °C (hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 1697, 1514, 1495. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.53 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.68 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 8.03 (2H, d, *J* = 7.4 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 102.7 (dt, *J* = 21.2, 4.4 Hz), 127.9 (2C), 129.0 (2C), 134.6, 135.1, 137.9 (2C, dm, *J* = 256 Hz), 142.9 (dtt, *J* = 258, 13.4, 5.0 Hz), 147.4 (2C, ddd, *J* = 250, 11.2, 4.4 Hz), 185.0. ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ : -161.52 (2F, t, *J* = 21.5 Hz), -150.18 (1F, t, *J* = 21.5 Hz), -131.59 (2F, d, *J* = 21.5 Hz). *Anal.* Calcd for C₁₃H₅F₅OS: C, 51.32; H, 1.66. Found: C, 51.23; H, 1.85.

S-Phenyl benzenecarbothioate (5eb)^{17.35a.36b,37)}

無色結晶. mp 55.6—55.7 °C (hexane) (lit.^{36b,37)} mp 54—55 °C, lit.^{35a)} mp 55—56 °C). IR (KBr) cm⁻¹: 1680, 1580, 1477, 1441. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.44—7.54 (7H, m), 7.61 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 8.03 (2H, d, *J* = 7.3 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 127.3, 127.5 (2C), 128.8 (2C), 129.3 (2C), 129.5, 133.7, 135.1 (2C), 136.6, 190.2.

S-Benzyl benzenecarbothioate (5ec)^{17,50)}

無色結晶. mp 36.6—36.7 °C (hexane) (lit.^{50b)} mp 34.5—35.5 °C, lit.^{50c)} mp 38—39 °C). IR (KBr) cm⁻¹: 1661, 1580, 1495, 1448. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.32 (2H, s), 7.25—7.47 (7H, m), 7.56 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.97 (2H, d, *J* = 7.1 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 33.3, 127.3 (2C), 127.3, 128.6

(2C), 128.7 (2C), 129.0 (2C), 133.5, 136.7, 137.5, 191.3.

S-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl) 4-methoxybenzenecarbothioate (5fa)

無色結晶. mp 54.5—54.6 °C (AcOEt–hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 1697, 1601, 1514, 1495. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.90 (3H, s), 6.97 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.98 (2H, d, *J* = 9.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 55.7, 103.2 (dt, *J* = 21.2, 4.4 Hz), 114.3 (2C), 127.9, 130.4 (2C), 137.9 (2C, dm, *J* = 256 Hz), 142.8 (dt, *J* = 257, 13.7 Hz), 147.5 (2C, ddd, *J* = 249, 10.6, 4.4 Hz), 164.9, 183.4. ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ : -161.75 (2F, dt, *J* = 21.5, 6.0 Hz), -150.56 (1F, t, *J* = 21.5 Hz), -131.68 (2F, dt, *J* = 21.5, 4.5 Hz). *Anal.* Calcd for C₁₄H₇F₅O₂S: C, 50.30; H, 2.11. Found: C, 50.29; H, 2.24.

S-Phenyl 4-methoxybenzenecarbothioate (5fb)^{35a,51)}

無色結晶. mp 93.6—93.7 °C (AcOEt-hexane) (lit.⁵¹⁾ mp 93—95 °C, lit.^{35a)} mp 94—95 °C). IR (KBr) cm⁻¹: 1666, 1599, 1506, 1477, 1439. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.87 (3H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.43—7.52 (5H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.7 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 55.5, 113.9 (2C), 127.6, 129.2 (2C), 129.3, 129.4, 129.7 (2C), 135.2 (2C), 164.0, 188.6. *Anal.* Calcd for C₁₄H₁₂O₂S: C, 68.83; H, 4.95; S, 13.13. Found: C, 68.94; H, 5.07; S, 12.92.

S-Benzyl 4-methoxybenzenecarbothioate (5fc)⁵²⁾

無色結晶. mp 51.0—51.1 °C (AcOEt–hexane) (lit.⁵²⁾ mp 51—52 °C). IR (KBr) cm⁻¹: 1657, 1601, 1508, 1495, 1454. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.24—7.39 (5H, m), 7.94 (2H, d, J = 8.9 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 33.2, 55.5, 113.8 (2C), 127.2, 128.6 (2C), 129.0 (2C), 129.5 (2C), 129.6, 137.7, 163.8, 189.8.

S-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl) 3,4-dimethoxybenzenecarbothioate (5ga)

無色結晶. mp 116.0—116.1 °C (AcOEt-hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 1692, 1593, 1514, 1493. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 56.0, 56.2, 103.0 (t, J = 21.5 Hz), 109.7, 110.4, 122.9, 127.9, 137.8 (2C, dm, J = 256 Hz), 142.7 (dm, J = 257 Hz), 147.4 (2C, ddd, J = 249, 11.2, 4.4 Hz), 149.2, 154.5, 183.5. ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ : - 161.70 (2F, t, J = 20.0 Hz), - 150.44 (1F, t, J = 20.0 Hz), - 131.69 (2F, d, J = 20.0 Hz). *Anal*. Calcd for C₁₅H₉F₅O₃S: C, 49.46; H, 2.49. Found: C, 49.46; H, 2.55.

S-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl) 2,4,6-trimethoxybenzenecarbothioate (5ha)

無色結晶. mp 154.3—154.4 °C (AcOEt–hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 1663, 1612, 1578, 1510, 1487, 1475. ¹H-NMR (CDCl₃) & 3.85 (3H, s), 3.87 (6H, s), 6.11 (2H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) & 55.6, 56.1 (2C), 90.7 (2C), 104.7 (dt, J = 21.2, 4.4 Hz), 109.1, 137.7 (2C, dm, J = 255 Hz), 142.5 (dtt, J = 257, 13.7, 5.0 Hz), 147.2 (2C, ddd, J = 249, 10.6, 4.4 Hz), 159.8 (2C), 164.3, 183.5. ¹⁹F-NMR (CDCl₃) & -162.31 (2F, t, J = 21.5 Hz), -151.66 (1F, t, J = 21.5 Hz), -131.79 (2F, d, J = 21.5 Hz). *Anal.* Calcd for C₁₆H₁₁F₅O₄S: C, 48.74; H, 2.81. Found: C, 48.66; H, 2.84.

S-(2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl) 2,4,6-trimethylbenzenecarbothioate (5ia)

無色結晶. mp 160.5—160.6 °C (AcOEt–hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 1692, 1514, 1497. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.31 (3H, s), 2.38 (6H, s), 6.90 (2H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 18.9 (2C), 21.2, 103.1 (t, J = 21.8 Hz), 128.7 (2C), 134.2 (2C), 135.7, 138.0 (2C, dm, J = 257 Hz), 140.7, 143.0 (dm, J = 258 Hz), 147.2 (2C, ddd, J = 250, 11.0, 4.4 Hz), 191.1. ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ : – 161.38 (2F, t, J = 20.5 Hz), –150.21 (1F, t, J = 20.5 Hz), –131.97 (2F, d, J = 20.5 Hz). *Anal.* Calcd for C₁₆H₁₁F₅OS: C, 55.49; H, 3.20. Found: C, 55.33; H, 3.20.

4a と 4b を用いたジスルフィド体 (4d) の合成法

4a (50.0 mg, 0.126 mmol) と **4b** (27.4 mg, 0.126 mmol) に水 (1.5 ml) を加えた後、CTAB (9.2 mg, 0.025 mmol)、VA-044 (40.6 mg, 0.126 mmol) を順次加えて、撹拌させながら 50 ℃ まで昇温させた。6 時間撹拌後、反応液を AcOEt で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄 後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグ ラフィー (hexane:benzene = 100:1) により 精製し、**4d** (13.0 mg, 0.042 mmol) を収率 34% で 得た。

2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl phenyl disulfide (4d)

微黄色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 1514, 1487, 1091, 982, 772. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.31—7.38 (3H, m), 7.51 (2H, d, *J* = 7.5 Hz). ¹⁹F-NMR (CDCl₃) δ : - 161.11 (2F, t, *J* = 21.3 Hz), - 150.97 (1F, t, *J* = 21.3 Hz), - 131.90 (2F, d, *J* = 21.3 Hz). MS *m*/*z* (%): 308 (M⁺, 96), 109 (100). HRMS (EI) Calcd for C₁₂H₅F₅S₂ (M⁺): 307.9753. Found: 303.9749.

<u>チオール体 (4a') を用いたジスルフィド体 (4a) の合成法</u>

4a' (80.0 mg, 0.40 mmol) に水 (4 ml) を加えた後、CTAB (29.3 mg, 0.080 mmol)、VA-044 (65.0 mg, 0.20 mmol) を順次加えて、撹拌させながら 50 ℃ まで昇温させた。20 分間撹拌 後、反応液を AcOEt で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane only) により 精製し、**4a** (68.5 mg, 0.17 mmol) を収率 86%で得た。

チオール体 (4a') を用いたチオエステル体 (5aa) の合成法

3a (40.3 mg, 0.30 mmol) に水 (3 ml) を加えた後、**4a'** (120 mg, 0.60 mmol)、CTAB (21.9 mg, 0.060 mmol)、VA-044 (48.5 mg, 0.15 mmol) を順次加えて、撹拌させながら 50 ℃ まで 昇温させた。3 時間後、VA-044 (48.5 mg, 0.15 mmol) を追加した。24 時間撹拌後、反応 液を AcOEt で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒 を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 50:1) により 精製し、**5aa** (28.9 mg, 0.087 mmol) を収率 29%で得た。

第二章第二節の実験

反応試薬の cyclohexylamine (**6a**)、 piperidine (**6b**)、 Et_3N 、 K_2CO_3 、 KOH、 acetone、 phenylboronic acid [PhB(OH)₂]、 bis(dibenzylideneacetone)palladium [Pd₂(dba)₃]、 tri-2-furyl-phosphine、 copper(I) thiophene-2-carboxylate [CuTC]、 dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) [PdCl₂(PPh₃)₂] は、市販品を再精製せずにそのまま用いた。

<u>チオエステル体 (5aa, 5da) を用いたアミド体 (7aa, 7db) の合成法</u>

窒素雰囲気下、**5aa**, **5da** (0.15 mmol) の塩化メチレン溶液 (1.5 ml) に、**6a**, **6b** (0.165 mmol)、Et₃N (23.0 µl, 0.165 mmol) を加え、室温下で5分間撹拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 2:1 [**5aa**]、hexane:AcOEt = 1:1 [**5da**]) により精製し、**7aa**, **7db** (0.15 mmol) を定量的に得た。

N-Cyclohexyl 3-phenylpropanamide (7aa)⁵³⁾

無色結晶. mp 111.9—112.0 °C (AcOEt-hexane) (lit.⁵³⁾ mp 110—111 °C). IR (KBr) cm⁻¹: 3302, 2934, 2853, 1636, 1543. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94—1.18 (3H, m), 1.23—1.40 (2H, m), 1.55—1.68 (3H, m), 1.80—1.85 (2H, m), 2.43 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.95 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.67—3.79 (1H, m), 5.19 (1H, br d), 7.17—7.30 (5H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 24.8 (2C), 25.5, 31.9, 33.1 (2C), 38.8, 48.0, 126.2, 128.4 (2C), 128.5 (2C), 140.9, 171.0. *Anal*. Calcd for C₁₅H₂₁NO: C, 77.88; H, 9.15; N, 6.05. Found: C, 77.59; H, 9.05; N, 5.96.

Ethyl 7-oxo-7-tetrahydropyridin-1(2H)-yl heptanoate (7db)

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 2936, 2856, 1732, 1643, 1443. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.33—1.43 (2H, m), 1.49—1.71 (10H, m), 2.28—2.34 (4H, m), 3.39 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.54 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 14.2, 24.6, 24.8, 25.1, 25.6, 26.6, 29.0, 33.2, 34.2, 42.7, 46.7, 60.2, 171.3, 173.8. *Anal.* Calcd for C₁₄H₂₅NO₃: C, 65.85; H, 9.87; N, 5.49. Found: C, 65.42; H, 9.71; N, 5.22.

チオエステル体 (5aa) を用いたエステル体 (8a) の合成法

窒素雰囲気下、**5aa** (66.5 mg, 0.20 mmol) のメタノール溶液 (1 ml) に、K₂CO₃ (27.6 mg, 0.20 mmol) を加え、50 °C 下で 30 分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 を加え、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。 溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 2:1) によ り精製し、**8a** (32.8 mg, 0.20 mmol) を定量的に得た。

Methyl 3-phenylpropionate (8a)⁵⁴⁾

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 3028, 2952, 2928, 2858, 1740, 1497, 1437. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.63 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.95 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 3.66 (3H, s), 7.18—7.21 (3H, m), 7.24—7.31 (2H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 31.0, 35.7, 51.6, 126.3, 128.3 (2C), 128.5 (2C), 140.5, 173.3.

チオエステル体 (5aa) を用いたカルボン酸 (9a) の合成法

5aa (66.5 mg, 0.20 mmol) のアセトン水溶液 (acetone: 1 ml+H₂O: 1 ml) に、KOH (16.8 mg, 0.30 mmol) を加え、50 °C 下で 1 時間撹拌した。反応液に 1N 塩酸水溶液を加え、AcOEt で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留 去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt:AcOH = 75:25:1) により 精製し、**9a** (30.0 mg, 0.20 mmol) を定量的に得た。

3-Phenyl-1-propionic acid (9a)⁵⁵⁾

無色結晶. mp 47.6—47.7 °C (AcOEt–hexane) (lit.^{55a)} mp 47—48 °C, lit.^{55b)} mp 47—49 °C). IR (KBr) cm⁻¹: 3028, 2932, 1709, 1454, 1413, 1219. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.69 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.96 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.20—7.32 (5H, m), 11.6 (1H, br s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 30.6, 35.6, 126.4, 128.3 (2C), 128.6 (2C), 140.1, 179.1.

ボラン酸試薬を用いたチオエステル体 (5aa) からケトン体 (10a) への合成法^{26h)}

5aa (66.5 mg, 0.20 mmol)、CuTC (61.0 mg, 0.32 mmol)、PhB(OH)₂ (26.8 mg, 0.22 mmol)、 Pd₂(dba)₃ (1.2 mg, 0.002 mmol)、tri-2-furylphosphine (2.3 mg, 0.010 mmol)の混合物をアルゴ ン置換する。THF (2 ml)を滴下し、50 °C 下で 3 時間撹拌した。反応液に Et₂O を加え、 5%塩酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留 去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 20:1)により精製し、 **10a** (40.4 mg, 0.192 mmol)を収率 96%で得た。

1,3-Diphenylpropan-1-one (10a)⁵⁶⁾

無色結晶. mp 66.6—66.7 °C (AcOEt-hexane) (lit.^{56a)} mp 67—69 °C, lit.^{56b)} mp 70—71 °C). IR (KBr) cm⁻¹: 2927, 1686, 1597, 1495, 1448, 1205. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.07 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.30 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.18—7.32 (5H, m), 7.41—7.57 (3H, m), 7.95 (2H, d, J = 7.3 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 30.1, 40.4, 126.1, 128.0 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.5 (2C), 128.6 (2C), 133.0, 136.8, 141.3, 199.2.

亜鉛試薬を用いたチオエステル体 (5fa) からケトン体 (10f) への合成法^{26f)}

窒素雰囲気下、**5fa** (66.9 mg, 0.20 mmol) と PdCl₂(PPh₃)₂ (14.0 mg, 0.020 mmol) のトルエ ン溶液 (0.8 ml) に、室温下で 4-ethoxy-4-oxobutylzinc bromide (0.5 M in THF, 0.60 ml, 0.30 mmol) を滴下し、4 時間撹拌した。反応液に Et₂O を加え、1N 塩酸水溶液、飽和重曹水、 飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を カラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 5:1) により精製し、**10f** (45.0 mg, 0.18 mmol) を収率 90%で得た。

Ethyl 4-(4-methoxybenzoyl)butanoate (10f)⁵⁷⁾

無色結晶. mp 56.5—56.6 °C (AcOEt-hexane) (lit.^{57b)} mp 56—58 °C, lit.^{57a)} mp 58.5—59 °C). IR (KBr) cm⁻¹: 2982, 2960, 1734, 1668, 1602, 1281, 1259, 1186, 1175. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.06 (2H, quint, *J* = 7.2 Hz), 2.42 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.00 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.87 (3H, s), 4.14 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.93 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.95 (2H, d, *J* = 8.9 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 14.2, 19.6, 33.4, 37.1, 55.4, 60.3, 113.6 (2C), 129.9, 130.2 (2C), 163.4, 173.3, 198.0.

第二章第三節の実験

アルデヒド体(3)からアミド体(7)への一般的合成法

アルデヒド体 (3a, 3b, 3d, 3h: 0.30 mmol) に水 (3 ml) を加えた後、4a (119 mg, 0.30 mmol)、 CTAB (21.9 mg, 0.060 mmol)、VA-044 (48.5 mg, 0.15 mmol) を順次加えて、撹拌させなが ら 50 ℃ まで昇温させた。3 時間後、VA-044 (48.5 mg, 0.15 mmol) を追加した。チオエス テル化反応終了後、反応液に 6a 又は 6b (0.90 mmol) を加えて、50 ℃ 下で 30 分間撹拌 した。反応終了後、反応液を AcOEt で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナト リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 3:1—AcOEt only) により精製し、7 を得た。各アミド体の収率は Table 15 に示した。

3-Phenyl-1-tetrahydropyridin-1(2H)-yl propan-1-one (7ab)⁵⁸⁾

微黄色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 2936, 2855, 1643, 1441. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40—1.65 (6H, m), 2.61 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 2.96 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.33 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.55 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 7.16—7.31 (5H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 24.5, 25.5, 26.4, 31.6, 35.2, 42.8, 46.7, 126.1, 128.4 (2C), 128.5 (2C), 141.4, 170.6.

N-Cyclohexyl undecanamide (7ba)

無色結晶. mp 81.2—81.3 °C (AcOEt-hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 3298, 2920, 2851, 1638, 1551. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.03—1.44 (19H, m), 1.58—1.73 (5H, m), 1.88—1.94 (2H, m), 2.13 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.71—3.83 (1H, m), 5.26 (1H, br d). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 14.1, 22.7, 24.9 (2C), 25.6, 25.9, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 33.3 (2C), 37.2, 48.0, 172.2. *Anal.* Calcd for C₁₇H₃₃NO: C, 76.34; H, 12.44; N, 5.24. Found: C, 76.05; H, 12.25; N, 5.17.

1-Tetrahydropyridin-1(2H)-yl undecan-1-one (7bb)

無色油状物. IR (KBr) cm⁻¹: 2924, 2853, 1649, 1433. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, *J* = 6.5 Hz), 1.26 (14H, br s), 1.53—1.64 (8H, m), 2.31 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 3.39 (2H, t, *J* = 5.3 Hz), 3.54 (2H, t, *J* = 5.3 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 14.1, 22.7, 24.6, 25.5, 25.6, 26.6, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 31.9, 33.5, 42.6, 46.8, 171.6. *Anal.* Calcd for C₁₆H₃₁NO: C, 75.83; H, 12.33; N, 5.53. Found: C, 75.34; H, 12.15; N, 5.25.

Ethyl 7-(cyclohexylamino)-7-oxoheptanoate (7da)

無色結晶. mp 69.9—70.0 °C (AcOEt–hexane). IR (KBr) cm⁻¹: 3296, 2932, 2855, 1736, 1638, 1541. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04—1.43 (7H, m), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.57—1.74 (7H, m), 1.88—1.93 (2H, m), 2.14 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.30 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.69—3.82 (1H, m), 4.12 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.46 (1H, br d). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 14.2, 24.5, 24.8 (2C), 25.4, 25.5, 28.6, 33.2 (2C), 34.0, 36.6, 48.0, 60.2, 171.8, 173.6. *Anal*. Calcd for C₁₅H₂₇NO₃: C, 66.88; H, 10.10; N, 5.20. Found: C, 66.71; H, 9.98; N, 5.15.

N-Cyclohexyl 2,4,6-trimethoxybenzamide (7ha)

無色結晶. mp 147.1—147.2 °C (AcOEt). IR (KBr) cm⁻¹: 3287, 2932, 2851, 1649, 1607, 1589, 1454. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15—1.26 (3H, m), 1.35—1.48 (2H, m), 1.59—1.75 (3H, m), 1.99—2.04 (2H, m), 3.79 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.93—4.05 (1H, m), 5.63 (1H, br d), 6.09 (2H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 24.8 (2C), 25.7, 33.0 (2C), 48.2, 55.4, 56.0 (2C), 90.8 (2C), 109.5, 158.5 (2C), 161.9, 164.7. *Anal.* Calcd for C₁₆H₂₃NO₄: C, 65.51; H, 7.90; N, 4.77. Found: C, 65.35; H, 7.77; N, 4.76.

Tetrahydropyridin-1(2H)-yl (2,4,6-trimethoxyphenyl)methanone (7hb)

無色結晶. mp 122.3—122.4 °C (AcOEt). IR (KBr) cm⁻¹: 2936, 2853, 1632, 1607, 1589, 1435. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (2H, br s), 1.61—1.64 (4H, m), 3.19 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.74 (2H, br s), 3.78 (6H, s), 3.81 (3H, s), 6.11 (2H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 24.8, 25.7, 26.4, 42.4, 47.7, 55.4, 55.8 (2C), 90.6 (2C), 108.0, 157.4 (2C), 161.7, 165.2. *Anal.* Calcd for C₁₅H₂₁NO₄: C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01. Found: C, 64.36; H, 7.57; N, 4.94.

引用文献

1) For review see: a) Giese, B., Angew. Chem., Int. Ed., 22, 753-764 (1983); b) Giese, B., "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds," Pergamon, Oxford, 1986. c) Ramaiah M., Tetrahedron, 43, 3541-3676 (1987); d) Pattenden G., Chem. Soc. Rev., 17, 361-382 (1988); e) Curran D. P., Synthesis, 1988, 417-439, 489-513; f) Curran D. P., "Comprehensive Organic Synthesis," Vol. 4, eds. by Trost B. M., Fleming I., Semmelhack M. F., Pergamon, Oxford, 1991, pp. 715-831; g) Motherwell W. B., Crich D., "Free-Radical Reactions in Organic Synthesis," Academic Press, London, 1992; h) Beckwith A. L. J., Chem. Soc. Rev., 1993, 143-151; i) Melikyan G. G., Synthesis, 1993, 833-850; j) Molander G. A., Harris C. R., Chem. Rev., 96, 307-338 (1996); k) Snider B. B., Chem. Rev., 96, 339-363 (1996); l) Curran D. P., Porter N. A., Giese B., "Stereochemistry of Radical Reactions: Concepts, Guidelines, and Synthetic Applications," VCH Verlagsgesellschaft GmbH., Weinheim, 1996; m) Giese B., Kopping B., Göbel T., Dickhaut J., Thoma G., Kulicke K. J., Trach F., Org. React., 48, 301-856 (1996); n) Zard S. Z., Angew. Chem., Int. Ed., 36, 673-685 (1997); o) Baguley P. A., Walton J. C., Angew. Chem., Int. Ed., 37, 3072-3082 (1998); p) Sibi M. P., Porter N. A., Acc. Chem. Res., 32, 163-171 (1999); q) Bowman W. R., Bridge C. F., Brookes P., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 1–14; r) Curran D. P., Aldrichimica Acta, 33, 104–110 (2000); s) Robertson J., Pillai J., Lush R. K., Chem. Soc. Rev., 30, 94-103 (2001); t) Renaud P., Sibi M. P., "Radicals in Organic Synthesis" Wiley-VCH, Weinheim, 2001; u) Gilbert B. C., Parsons A. F., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 2002, 367-387; v) Studer A., Amrein S., Synthesis, 2002, 835-849; w) Sibi M. P., Manyem S., Zimmerman J., Chem. Rev., 103, 3263-3295 (2003).

- 2) a) Chatgilialoglu C., Acc. Chem. Res., 25, 188—194 (1992); b) Chatgilialoglu C., Chem. Rev., 95, 1229—1251 (1995); c) Baguley P. A., Walton J. C., Angew. Chem., Int. Ed., 37, 3072—3082 (1998); d) Chatgilialoglu C., Ferreri C., Gimisis T., "The Chemistry of Organic Silicon Compounds," Vol. 2, eds. by Rappoport Z., Apeloig Y., Wiley, London, 1998, pp. 1539—1579; e) Chatgilialoglu C., Schiesser C. H., "The Chemistry of Organic Silicon Compounds," Vol. 3, eds. by Rappoport Z., Apeloig Y., Wiley, London, 2001, pp. 341—390.
- 3) a) Barton D. H. R., Jang D. O., Jaszberenyi J. C., *Tetrahedron Lett.*, 33, 5709—5712 (1992); b) Barton D. H. R., Jang D. O., Jaszberenyi J. C., J. Org. Chem., 58, 6838—6842 (1993); c) Jang D. O., Cho D. H., Barton D. H. R., Synlett, 1998, 39—40; d) McCague R., Pritchard R. G., Stoodley R. J., Williamson D. S., Chem. Commun., 1998, 2691—2692; e) Reding M. T., Fukuyama T., Org. Lett., 1, 973—976 (1999); f) Tokuyama H., Yamashita T., Reding M. T., Kaburagi Y., Fukuyama T., J. Am. Chem. Soc., 121, 3791—3792 (1999); g) Graham S. R., Murphy J. A., Coates D., Tetrahedron Lett., 40, 2415—2416 (1999); h) Graham S. R., Murphy J. A., Kennedy A. R., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 3071—3073; i) Jang D. O., Song S.

H., Tetrahedron Lett., 41, 247—249 (2000); j) Martin C. G., Murphy J. A., Smith C. R., Tetrahedron Lett., 41, 1833—1836 (2000); k) Yorimitsu H., Shinokubo H., Oshima K., Chem. Lett., 2000, 104—105; l) Barks J. M., Gilbert B. C., Parsons A. F., Upeandran B., Synlett, 2001, 1719—1722; m) Jang D. O., Cho D. H., Chung C.-M., Synlett, 2001, 1923—1924; n) Barks J. M., Gilbert B. C., Parsons A. F., Upeandran B., Tetrahedron Lett., 42, 3137—3140 (2001); o) Deprèle S., Montchamp J.-L., J. Org. Chem., 66, 6745—6755 (2001); p) Takamatsu S., Katayama S., Hirose N., Naito M., Izawa K., Tetrahedron Lett., 42, 7605—7608 (2001); q) Dubert O., Gautier A., Condamine E., Piettre S. R., Org. Lett., 4, 359—362 (2002); r) Roy S. C., Guin C., Rana K. K., Maiti G., Tetrahedron, 58, 2435—2439 (2002); s) Lee E., Han H. O., Tetrahedron Lett., 43, 7295—7296 (2002); t) Jessop C. M., Parsons A. F., Routledge A., Irvine D., Tetrahedron Lett., 44, 479—483 (2003).

- 4) a) Jang D. O., Tetrahedron Lett., 37, 5367—5368 (1996); b) Jang D. O., Cho D. H., Synlett, 2002, 631—633; c) Jang D. O., Cho D. H., Synlett, 2002, 1523—1525; d) Jang D. O., Cho D. H., Tetrahedron Lett., 43, 5921—5924 (2002); e) Sugiura M., Hagio H., Kobayashi S., Chem. Lett., 2003, 898—899; f) Khan T. A., Tripoli R., Crawford J. J., Martin C. G., Murphy J. A., Org. Lett., 5, 2971—2974 (2003).
- 5) a) Li C.-J., Chan T.-H., "Organic Reactions in Aqueous Media," John Wiley, New York, 1997; b) Grieco P. A., "Organic Synthesis in Water," Blackie Academic, London, 1998; c) Cornils B., Herrmann W. A., "Aqueous-Phase Organometallic Catalysis," Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- 6) a) Light J., Breslow R., Tetrahedron Lett., 31, 2957—2958 (1990); b) Rai R., Collum D. B., Tetrahedron Lett., 35, 6221—6224 (1994); c) Maitra U., Sarma K. D., Tetrahedron Lett., 35, 7861—7862 (1994).
- 7) Yamazaki O., Togo H., Nogami G., Yokoyama M., Bull. Chem. Soc. Jpn., 70, 2519-2523 (1997).
- 8) a) Nakamura T., Yorimitsu H., Shinokubo H., Oshima K., Synlett, 1998, 1351—1352; b) Yorimitsu H., Nakamura T., Shinokubo H., Oshima K., J. Org. Chem., 63, 8604—8605 (1998); c) Yorimitsu H., Wakabayashi K., Shinokubo H., Oshima K., Tetrahedron Lett., 40, 519—522 (1999); d) Wakabayashi K., Yorimitsu H., Shinokubo H., Oshima K., Bull. Chem. Soc. Jpn., 73, 2377—2378 (2000); e) Yorimitsu H., Nakamura T., Shinokubo H., Oshima K., Omoto K., Fujimoto H., J. Am. Chem. Soc., 122, 11041—11047 (2000); f) Yorimitsu H., Wakabayashi K., Shinokubo H., Oshima K., Bull. Chem. Soc. Jpn., 74, 1963—1970 (2001); g) Usugi S., Yorimitsu H., Oshima K., Tetrahedron Lett., 42, 4535—4538 (2001); h) Yorimitsu H., Shinokubo H., Matsubara S., Oshima K., J. Org. Chem., 66, 7776—7785 (2001); i) Yorimitsu H., Shinokubo H., Oshima K., Synlett, 2002, 674—686.
- 9) a) Miyabe H., Ueda M., Naito T., J. Org. Chem., 65, 5043—5047 (2000); b) Miyabe H., Ueda M., Naito T., Chem. Commun., 2000, 2059—2060; c) Miyabe H., Fujii K., Goto T., Naito T., Org. Lett., 2, 4071—4074 (2000); d) Miyabe H., Ueda M., Nishimura A., Naito T., Org. Lett., 4,

131—134 (2002); e) Miyabe H., Nishimura A., Ueda M., Naito T., Chem. Commun., 2002, 1454—1455; f) Miyata O., Muroya K., Kobayashi T., Yamanaka R., Kajisa S., Koide J., Naito T., Tetrahedron, 58, 4459—4479 (2002); g) Ueda M., Miyabe H., Nishimura A., Sugino H., Naito T., Tetrahedron: Asymmetry, 14, 2857—2859 (2003); h) Ueda M., Miyabe H., Nishimura A., Miyata O., Takemoto Y., Naito T., Org. Lett., 5, 3835—3838 (2003).

10) Culbertson S. M., Porter N. A., J. Am. Chem. Soc., 122, 4032-4038 (2000).

- 11) a) Oshima K., Utimoto K., J. Synth. Org. Chem. Jpn., 47, 40-52 (1989); b) Nozaki K., Oshima K., Utimoto K., Bull. Chem. Soc. Jpn., 64, 403-409 (1991); c) Yorimitsu H., Oshima K., "Radicals in Organic Synthesis," Vol. 1, eds. by Renaud P., Sibi M. P., Wiley-VCH, Weinheim, 2001, pp. 11-27.
- 12) a) Kita Y., Sano A., Yamaguchi T., Oka M., Gotanda K., Matsugi M., *Tetrahedron Lett.*, 38, 3549—3552 (1997); b) Kita Y., Gotanda K., Sano A., Oka M., Murata K., Suemura M., Matsugi M., *Tetrahedron Lett.*, 38, 8345—8348 (1997); c) Kita Y., Gotanda K., Murata K., Suemura M., Sano A., Yamaguchi T., Oka M., Matsugi M., Org. Process Res. Dev., 2, 250—254 (1998); d) Kita Y., Sano A., Yamaguchi T., Oka M., Gotanda K., Matsugi M., J. Org. Chem., 64, 675—678 (1999); e) Matsugi M., Gotanda K., Ohira C., Suemura M., Sano A., Kita Y., J. Org. Chem., 64, 6928—6930 (1999); f) Gotanda K., Matsugi M., Suemura M., Ohira C., Sano A., Oka M., Kita Y., *Tetrahedron*, 55, 10315—10324 (1999).
- 13) Kita Y., Matsugi M., "Radicals in Organic Synthesis," Vol. 1, eds. by Renaud P., Sibi M. P., Wiley-VCH, Weinheim, 2001, pp. 1—10, The water-soluble azo type radical initiators used in our studies are available from Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Osaka, Japan.
- 14) a) Fendler J. H., "Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems," Academic Press, New York, 1975; b) Rosen M. J., "Surfactants and Interfacial Phenomena," 2nd Ed., Wiley, New York, 1989; c) Tascioglu S., *Tetrahedron*, **52**, 11113—11152 (1996); d) Tohma H., Takizawa S., Watanabe H., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4547—4550 (1998); e) Tohma H., Takizawa S., Watanabe H., Fukuoka Y., Maegawa T., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **64**, 3519—3523 (1999).
- 15) a) Kita Y., Nambu H., Ramesh N. G., Anilkumar G., Matsugi M., Org. Lett., 3, 1157—1160 (2001); b) Nambu H., Anilkumar G., Matsugi M., Kita Y., Tetrahedron, 59, 77—85 (2003).
- 16) a) Grunwell J. R., Foerst D. L., Synth. Commun., 6, 453—455 (1976); b) Liu H.-J., Sabesan S. I., Can. J. Chem., 58, 2645—2648 (1980); c) Imamoto T., Kodera M., Yokoyama M., Synthesis, 1982, 134—136; d) Sucheta K., Reddy G. S. R., Ravi D., Rao N. R., Tetrahedron Lett., 35, 4415—4416 (1994); e) Kim M. H., Patel D. V., Tetrahedron Lett., 35, 5603—5606 (1994); f) Seki M., Kondo K., Iwasaki T., Synlett, 1995, 315—316; g) Adamczyk M., Fishpaugh J. R., Tetrahedron Lett., 37, 4305—4308 (1996); h) Iimura S., Manabe K., Kobayashi S., Chem. Commun., 2002, 94—95.
- 17) Inoue T., Takeda T., Kambe N., Ogawa A., Ryu I., Sonoda N., J. Org. Chem., **59**, 5824---5827 (1994).

- 18) a) Takagi M., Goto S., Matsuda T., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1976, 92–93; b) Takagi M., Goto S., Tazaki M., Matsuda T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 1982–1987 (1980).
- 19) Nambu H., Hata K., Matsugi M., Kita Y., Chem. Commun., 2002, 1082-1083.
- 20) Nambu H., Hata K., Matsugi M., Kita Y., in preparation.
- 21) Blanksby S. J., Ellison G. B., Acc. Chem. Res., 36, 255-263 (2003).
- 22) a) Rideout D. C., Breslow R., J. Am. Chem. Soc., 102, 7816—7817 (1980); b) Breslow R., Maitra U., Rideout D., Tetrahedron Lett., 24, 1901—1904 (1983); c) Breslow R., Maitra U., Tetrahedron Lett., 25, 1239—1240 (1984); d) Kool E. T., Breslow R., J. Am. Chem. Soc., 110, 1596—1597 (1988); e) Breslow R., Guo T., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 167—169 (1990); f) Breslow R., Rizzo C. J., J. Am. Chem. Soc., 113, 4340—4341 (1991).
- 23) a) Field L., Synthesis, 1972, 101–133; b) Haslam E., Tetrahedron, 36, 2409–2433 (1980).
- 24) Amide: a) Davis A. P., Walsh J. J., Tetrahedron Lett., 35, 4865—4868 (1994); b) Davis A. P., Walsh J. J., Chem. Commun., 1996, 449—451; c) Davis A. P., Menzer S., Walsh J. J., Williams D. J., Chem. Commun., 1996, 453—455; d) Huang Z.-H., Wu J., Roth K. D. W., Yang Y., Gage D. A., Watson J. T., Anal. Chem., 69, 137—144 (1997); e) Kurosu M., Tetrahedron Lett., 41, 591—594 (2000); β-Lactam: f) Annunziata R., Benaglia M., Cinquini M., Cozzi F., Tetrahedron Lett., 36, 613—616 (1995); g) Benaglia M., Cinquini M., Cozzi F., Eur. J. Org. Chem., 2000, 563—572.
- 25) Ester: a) Masamune S., Hayase Y., Schilling W., Chan W. K., Bates G. S., J. Am. Chem. Soc.,
 99, 6756—6758 (1977); β-Lactone: b) Danheiser R. L., Nowick J. S., J. Org. Chem., 56, 1176—1185 (1991).
- 26) a) Mukaiyama T., Araki M., Takei H., J. Am. Chem. Soc., 95, 4763—4765 (1973); b) Anderson R. J., Henrick C. A., Rosenblum L. D., J. Am. Chem. Soc., 96, 3654—3655 (1974); c) Kawanami Y., Katsuki T., Yamaguchi M., Tetrahedron Lett., 24, 5131—5132 (1983); d) Conrow R., Portoghese P. S., J. Org. Chem., 51, 938—940 (1986); e) McGarvey G. J., Williams J. M., Hiner R. N., Matsubara Y., Oh T., J. Am. Chem. Soc., 108, 4943—4952 (1986); f) Tokuyama H., Yokoshima S., Yamashita T., Fukuyama T., Tetrahedron Lett., 39, 3189—3192 (1998); g) Savarin C., Srogl J., Liebeskind L. S., Org. Lett., 2, 3229—3231 (2000); h) Liebeskind L. S., Srogl J., J. Am. Chem. Soc., 11261 (2000); i) Shimizu T., Seki M., Tetrahedron Lett., 43, 1039—1042 (2002).
- 27) Iimura S., Manabe K., Kobayashi S., Org. Lett., 5, 101-103 (2003); and references cited therein.
- 28) *a*) Fukuyama T., Lin S.-C., Li L., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7050—7051 (1990); *b*) Tokuyama T., Yokoshima S., Lin S.-C., Li L., Fukuyama T., *Synthesis*, **2002**, 1121—1123.
- 29) a) Eliel E. L., Daignault R. A., J. Org. Chem., 29, 1630—1631 (1964); b) Bublitz D. E., J. Org. Chem., 32, 1630—1631 (1967).
- 30) Diastereoselective aldol reaction: a) Annunziata R., Cinquini M., Cozzi F., Cozzi P. G.,

Consolandi E., *Tetrahedron*, **47**, 7897—7910 (1991); *b*) Suh K.-H., Choo D.-J., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6109—6112 (1995); *c*) Lalic G., Aloise A. D., Shair M. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2852—2853 (2003); Asymmetric aldol reaction: *d*) Mukaiyama T., Uchiro H., Shiina I., Kobayashi S., *Chem. Lett.*, **1990**, 1019—1022; *e*) Kobayashi S., Uchiro H., Fujishita Y., Shiina I., Mukaiyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4247—4252 (1991).

- 31) Alvarez-Ibarra C., Mendoza M., Orellana G., Quiroga M. L., Synthesis, 1989, 560-562.
- 32) Some recent reports: a) Boeckman R. K., Jr., Clark T. J., Shook B. C., Org. Lett., 4, 2109—2112 (2002); b) Longbottom D. A., Morrison A. J., Dixon D. J., Ley S. V., Angew. Chem., Int. Ed., 41, 2786—2790 (2002); c) Bu X., Wu X., Xie G., Guo Z., Org. Lett., 4, 2893—2895 (2002); d) Evans D. A., Rajapakse H. A., Chiu A., Stenkamp D., Angew. Chem., Int. Ed., 41, 4573—4576 (2002); e) Endo A., Yanagisawa A., Abe M., Tohma S., Kan T., Fukuyama T., J. Am. Chem. Soc., 124, 6552—6554 (2002); f) Aggarwal V. K., Esquivel-Zamora B. N., J. Org. Chem., 67, 8618—8621 (2002); g) Agapiou K., Krische M. J., Org. Lett., 5, 1737—1740 (2003).
- 33) a) Spessard G. O., Chan W. K., Masamune S., Org. Synth., 61, 134—141 (1982); b) Ahmad S., Iqbal J., Tetrahedron Lett., 27, 3791—3794 (1986); c) Meshram H. M., Reddy G. S., Bindu K. H., Yadav J. S., Synlett, 1998, 877—878; d) Silveira C. C., Braga A. L., Larghi E. L., Organometallics, 18, 5183—5186 (1999).
- 34) a) Endo T., Ikenaga S., Mukaiyama T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 43, 2632—2633 (1970); b)
 Lakouraj M. M., Movassagh B., Fadaei Z., Monatsh. Chem., 133, 1085—1088 (2002).
- 35) a) Grieco P. A., Yokoyama Y., Williams E., J. Org. Chem., 43, 1283—1285 (1978); b)
 Kurauchi M., Imamoto T., Yokoyama M., Tetrahedron Lett., 22, 4985—4986 (1981); c) Jia X.,
 Zhang Y., Zhou X., Tetrahedron Lett., 35, 8833—8834 (1994).
- 36) a) Petrillo G., Novi M., Garbariono G., Filiberti M., *Tetrahedron*, 45, 7411—7420 (1989); b)
 Barbero M., Degani I., Dughera S., Fochi R., *Synthesis*, 2003, 1225—1230.
- 37) You J.-Z., Chen Z.-C., Synthesis, 1992, 521-522.
- 38) Chatgilialoglu C., Crich D., Komatsu M., Ryu I., Chem. Rev., 99, 1991-2069 (1991).
- 39) Stella L., Harvey J. N., "Radicals in Organic Synthesis," Vol. 1, eds. by Renaud P., Sibi M. P., Wiley-VCH, Weinheim, 2001, pp. 360—380.
- 40) Some recent reports: a) Shiina I., Kawakita Y., *Tetrahedron Lett.*, 44, 1951—1955 (2003); b)
 Wakasugi K., Nakamura A., Iida A., Nishii Y., Nakatani N., Fukushima S., Tanabe Y., *Tetrahedron*, 59, 5337—5345 (2003); and references cited therein.
- 41) a) Nakagawa K., Onoue H., Minami K., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1966, 17–18; b) Tamaru Y., Yamada Y., Yoshida Z., Synthesis, 1983, 474–476; c) Naota T., Murahashi S.-I., Synlett, 1991, 693–694; d) Tillack A., Rudloff I., Beller M., Eur. J. Org. Chem., 2001, 523–528.
- 42) Markó I. E., Mekhalfia A., Tetrahedron Lett., 31, 7237-7240 (1990).

- 43) a) Okabe M., Tada M., Bull. Chem. Soc. Jpn., 55, 1498—1503 (1982); b) Nakamura E., Machii D., Inubushi T., J. Am. Chem. Soc., 111, 6849—6850 (1989).
- 44) Rawal V. H., Singh S. P., Dufour C., Michoud C., J. Org. Chem., 58, 7718-7727 (1993).
- 45) Ueno Y., Moriya O., Chino K., Watanabe M., Okawara M., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1986**, 1351–1356.
- 46) Curran D. P., Totleben M. J., J. Am. Chem. Soc., 114, 6050-6058 (1992).
- 47) Ballini R., Marcantoni E., Petrini M., Synth. Commun., 21, 1075-1081 (1991).
- 48) a) Kitazume T., Shreeve J. M., J. Am. Chem. Soc., 100, 492—496 (1978); b) Mckillop A.,
 Koyuncu D., Tetrahedron Lett., 35, 5007—5010 (1990).
- 49) Tomas S. E., Tustin G. J., Tetrahedron, 48, 7629-7640 (1992).
- 50) a) Nowicki T., Markowska A., Kielbasinski P., Mikolajczyk M., Synthesis, 1986, 305—308; b)
 Ohmori H., Maeda H., Konomoto K., Sakai K., Masui M., Chem. Pharm. Bull., 35, 4473—4481 (1987); c) Takido T., Toriyama M., Itabashi K., Synthesis, 1988, 404—406.
- 51) Cilento G., J. Am. Chem. Soc., 75, 3748-3750 (1953).
- 52) Barton D. H. R., Manly D. P., Widdowson D. A., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1975, 1568-1574.
- 53) Kametani T., Umezawa O., Chem. Pharm. Bull., 14, 369-375 (1966).
- 54) a) Kunishima M., Kawachi C., Morita J., Terao K., Iwasaki F., Tani S., *Tetrahedron*, 55, 13159—13170 (1999); b) Oi S., Moro M., Ito H., Honma Y., Miyano S., Inoue Y., *Tetrahedron*, 58, 91—97 (2002).
- 55) a) Robinson C. N., Li P. K., Addison J. F., J. Org. Chem., **61**, 5400—5405 (1996); b) Kawabata H., Hayashi M., Tetrahedron Lett., **43**, 5645—5647 (2002).
- 56) a) Fukuzawa S., Mutoh K., Tsuchimoto T., Hiyama T., J. Org. Chem., 61, 5400—5405 (1996);
 b) Pitts M. R., Harrison J. R., Moody C. J., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 955—977; c)
 Gooßen L. J., Ghosh K., Eur. J. Org. Chem., 2002, 3254—3267.
- 57) a) Sakuragi H., Tokumaru K., Itoh H., Terakawa K., Kikuchi K., Caldwell R. A., Hsu C.-C., Bull. Chem. Soc. Jpn., 63, 1049—1057 (1990); b) Senda Y., Kanto H., Itoh H., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1997, 1143—1146.
- 58) Banerji A., Jana S., Sur K. R., J. Indian Chem. Soc., 66, 664-672 (1989).

