Osaka University Knowledge Archive

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	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

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

目　次

総　論 ---------- 1

本　論 ---------- 6

第一章　水中での高効率的ラジカル閉環反応の開発 ---------- 6

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 ---------- 10

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 ---------- 13

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 ---------- 18

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 ---------- 21

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 ---------- 23

第二節　活性チオエステル体を用いた各種変換反応 ---------- 29

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 ---------- 30

結　論 ---------- 32

謝　辞 ---------- 33

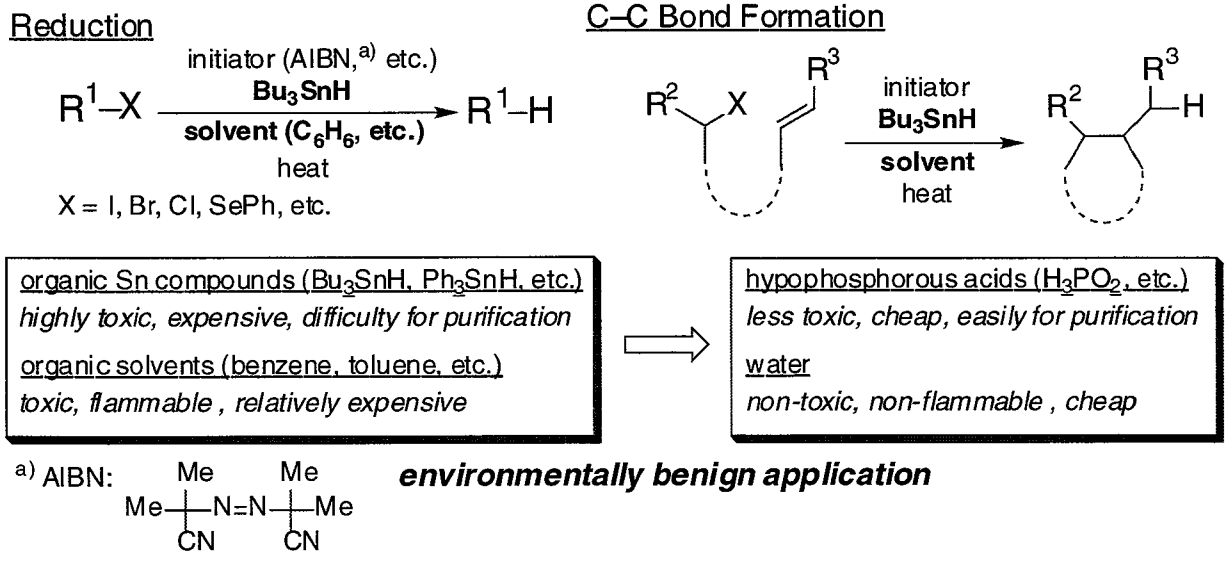
実験の部 ---------- 34

第一章第一節の実験 ---------- 35
第一章第二節の実験 ---------- 37
第一章第三節の実験 ---------- 40
第二章第一節の実験 ---------- 47
第二章第二節の実験 ---------- 52
第二章第三節の実験 ---------- 54

引用文献 ---------- 56

総　論

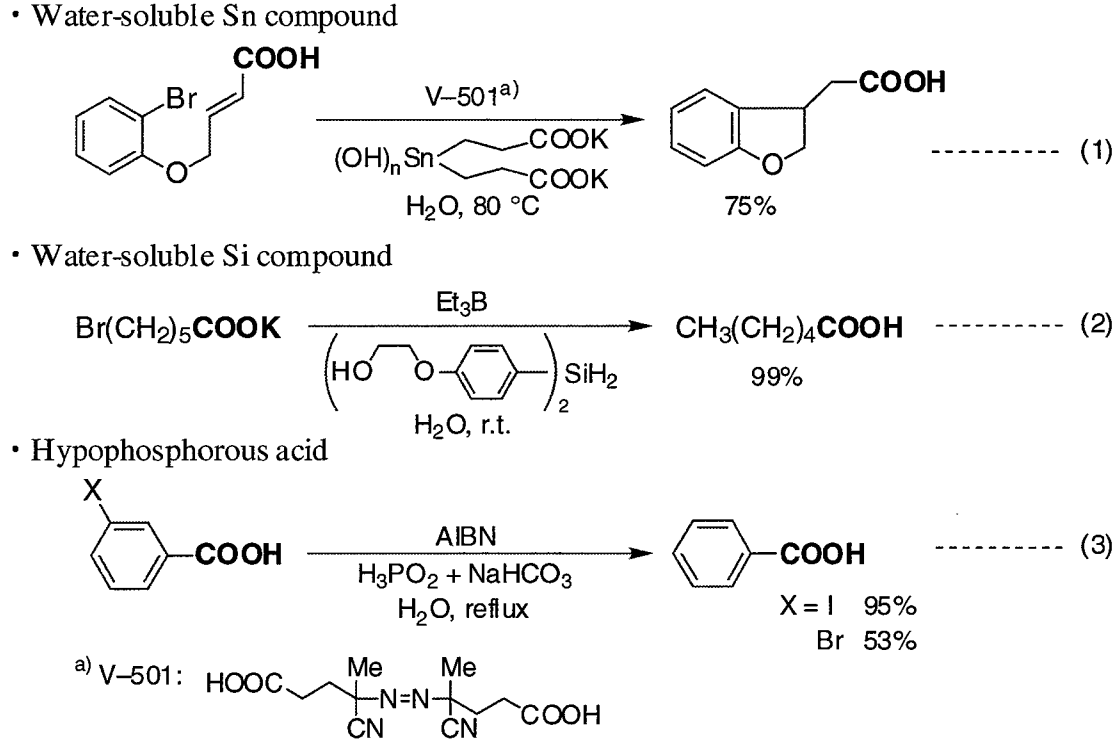
近年、ラジカル反応の発展は目覚ましく、反応の精密化が進み、問題点であった二量化や不均化などの副反応を抑え、目的の反応を効率良く行えるようになった。こうして最近では、ラジカル反応が有機合成反応に多数用いられており、様々な反応例が報告されている。[1] 中でも、頻繁に用いられている反応として、還元反応や炭素ー炭素結合形成反応があり、特に炭素ー炭素結合を形成するラジカル反応は合成化学的見地から興味深く、炭素ー炭素不飽和結合等への炭素ラジカル付加反応が活発に研究されている。これらのラジカル反応は、ラジカル開始剤として 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) を用い、ラジカル連鎖担体 (水素化剤) として $BuSn_3H$、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 (Bu_3SnH, Ph_3SnH 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 (H_3PO_2 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)。



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

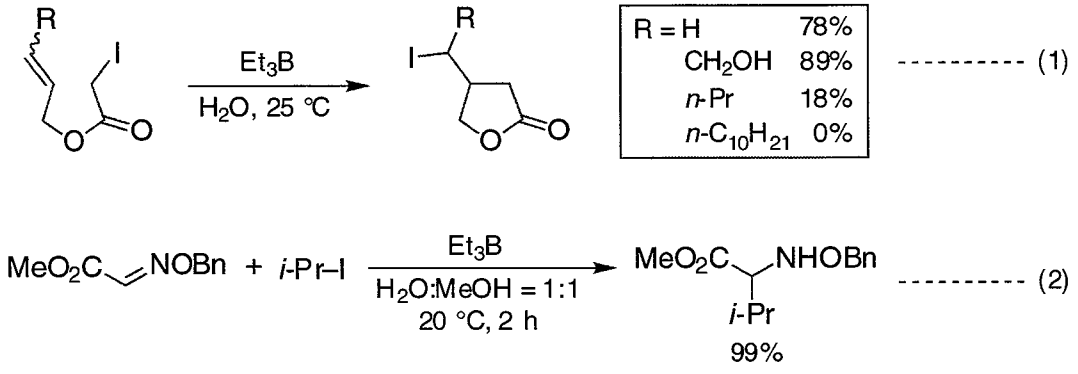
意すべき事項があり、その一つとして反応活性種が水と反応しないことが必要である。この観点から考えると、水に対する反応性に富んでいるカルボカチオンやカルボアニオンのような電荷を有する中間体とは異なり、炭素ラジカルは溶媒和しないで水中で安定に存在できることから、ラジカル反応は水中での有機合成反応に適応できる有用な手法である。従って、このような炭素ラジカル特有の性質を活かした、水中でのラジカル機構を用いた反応例が最近報告されている。[4,6-10] この際、多くの有機基質は脂溶性が高く、反応場である水に溶け難いことが問題となることから、水中で反応を行うには基質の水に対する溶解性が重要な要素となる。実際、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]



Scheme 2. Radical reaction of hydrophilic substrates in water

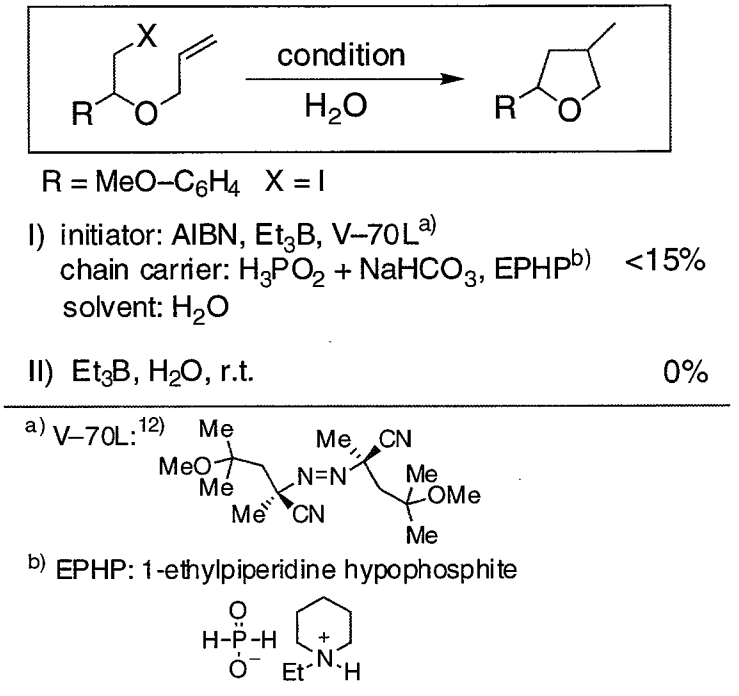
また、Et_3B[11] を用いた水中でのラジカル反応が大嶌らにより報告されている。ここで用いられている基質は、主にカルボニル基の α 位にハロゲン基を有するような反応活性な化合物であるため、ラジカル連鎖担体を必要とせず Et_3B のみを用いた分子内及び分子間炭素ー炭素結合形成反応の開発に成功している (Scheme 3、eq. 1)。[8] この反応で用いている基質においても、脂溶性を高めると反応が進行しないことから、適応できる基質に制限があった。内藤らもまた、水中でのオキシム類に対するアルキルラジカルの分子間付加反応を見出し、様々なアミノ酸類縁体の合成を報告している (Scheme 3、eq. 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。



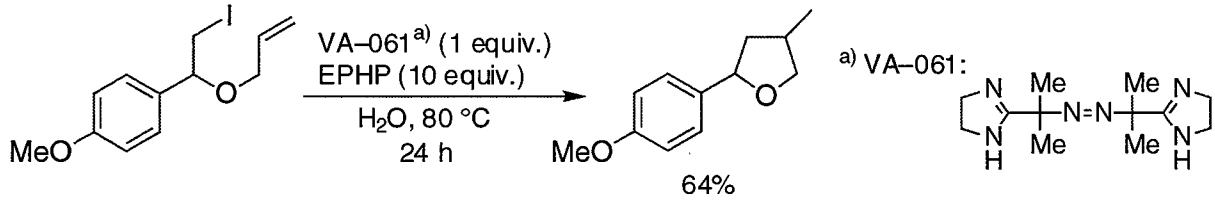
Scheme 3. Radical reaction using Et_3B in water

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。



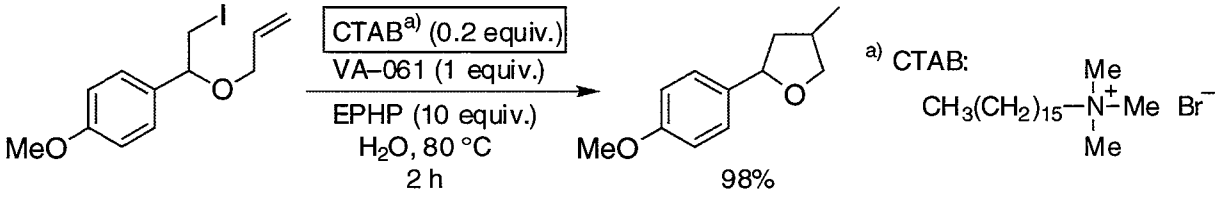
Scheme 4. Radical cyclization reaction using reported methods in water

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)。



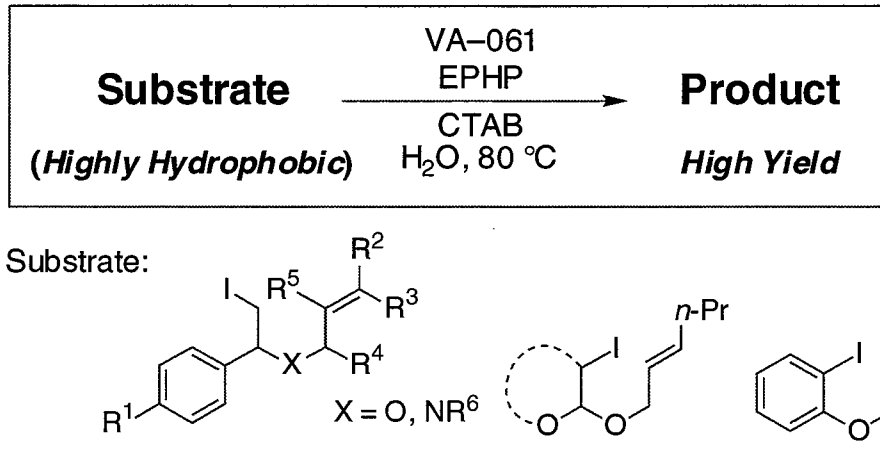
Scheme 5. Radical cyclization reaction using VA–061 and EPHP in water

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)。



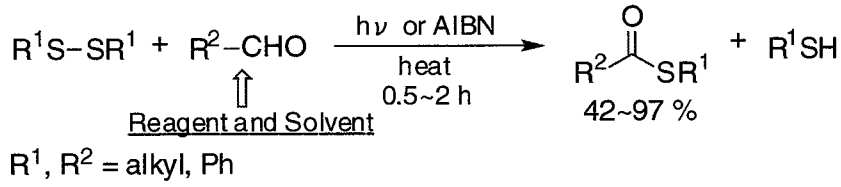
Scheme 6. Radical cyclization reaction using VA–061, EPHP and CTAB in water

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]



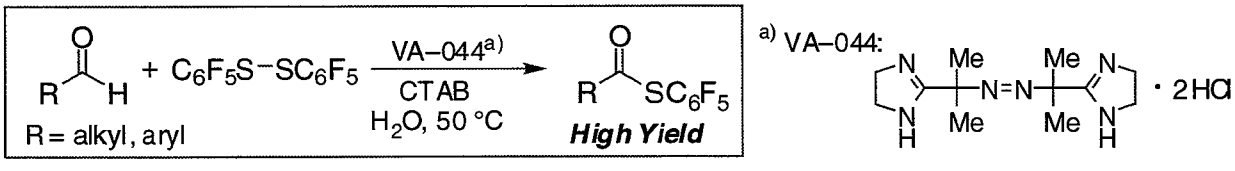
Scheme 7. Radical cyclization reaction of hydrophobic substrates in water

更に著者は、上記水中でのラジカル反応条件を応用し、新規炭素ー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。



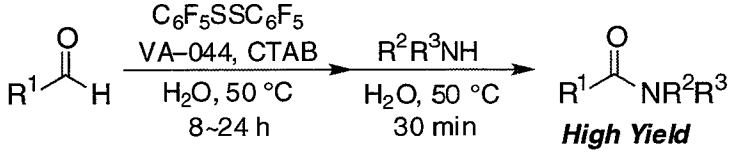
Scheme 8. Synthesis of thioesters from aldehydes using thiyl radicals

そこで著者は、水中でのラジカル的炭素ー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]



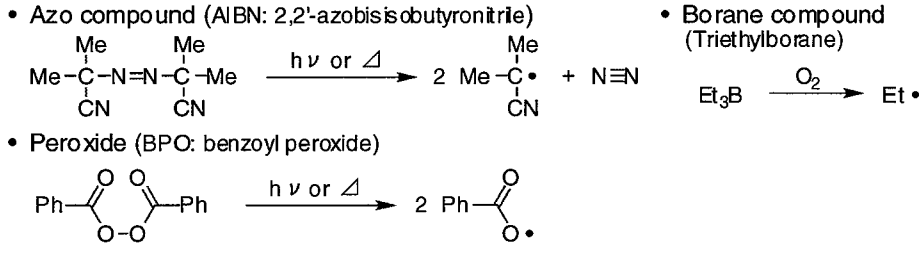
Scheme 10. Direct amidation of aldehydes in water

本　論

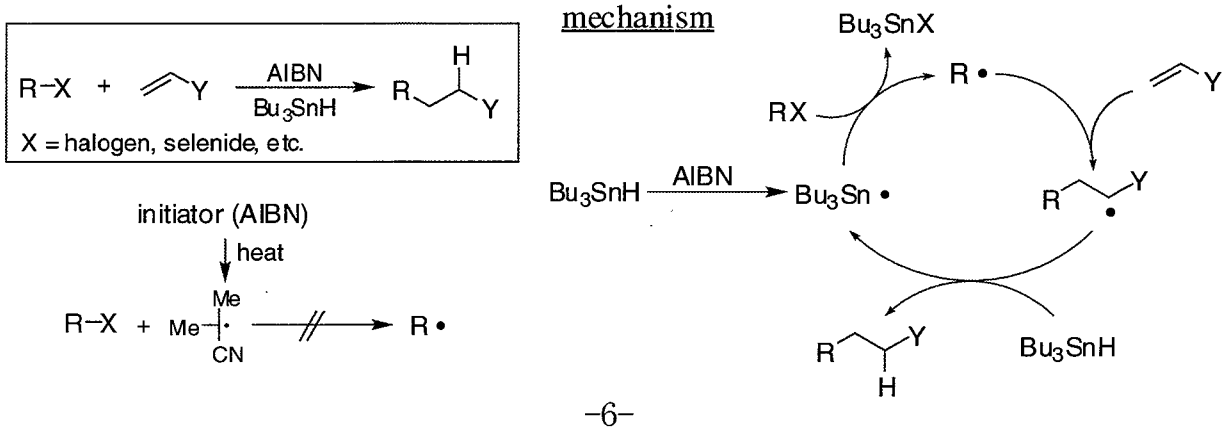
第一章　水中での高効率的ラジカル閉環反応の開発

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Bu_3SnH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

注1 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(Et_3B)[11]を用いたラジカル発生法もある。



注2 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Bu_3SnHである。AIBN–Bu_3SnH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。

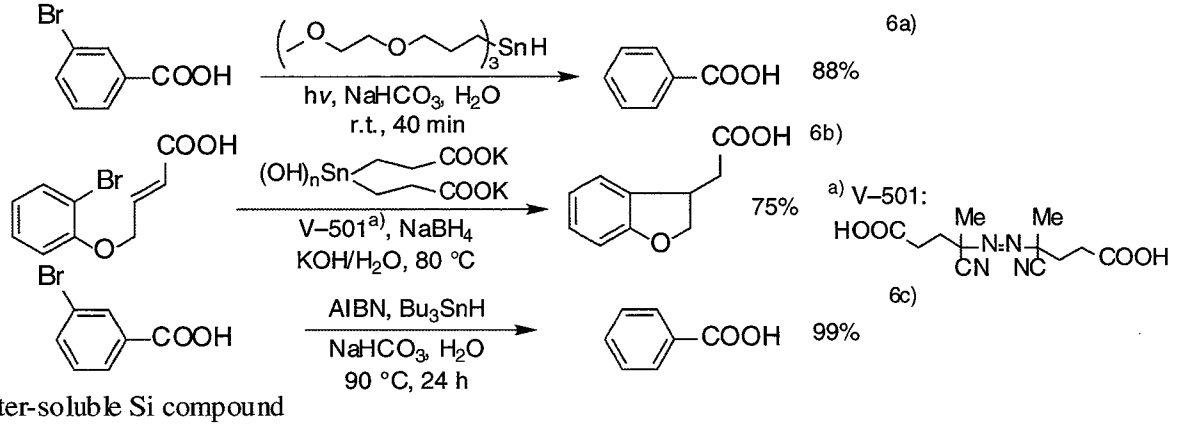


れていた。更に、用いられているベンゼン、トルエン等の有機溶媒は、可燃性の液体であるので取り扱いに注意を要し、また毒性を有することから生体や環境に悪影響を与える可能性が懸念される。一方、水は安価で毒性が無く、且つ不燃であるため安全性が高く、グリーンケミストリーの観点からも理想的な溶媒である。[5] ここで、水を溶媒として用いる有機合成反応では、特に反応活性種が水と反応しないことが必要である。この観点から考えると、水との反応性に富んでいるカルボカチオンやカルボアニオンのような電荷を有する中間体とは異なり、炭素ラジカルは溶媒和しないで水中で安定に存在できるため、ラジカル反応は水中での有機合成反応に適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。

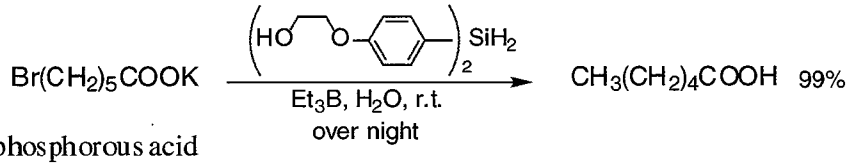
従って、このような炭素ラジカルの特性を活かした、水中でのラジカル機構を用いた反応例が最近報告されている。[4,6–10] この際、基質や試薬の水に対する溶解性の観点から、基質としては親水性の官能基を有する水溶性の高いものを用い、試薬としても水溶性のものが用いられていた。[注3] 即ち、水溶性のラジカル連鎖担体として水溶性官能基を有する Sn 化合物[6] や Si 化合物[7] が合成され、反応に用いられた。その後、水溶性化合物である次亜リン酸化合物[3,4] が連鎖担体として用いられるようになった。

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。

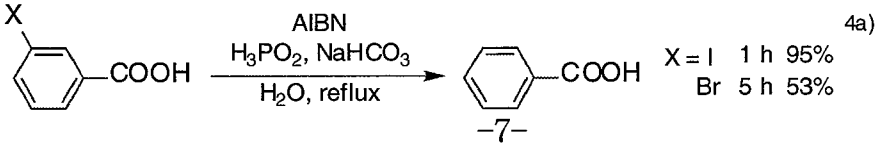
• Water-soluble Sn compound



• Water-soluble Si compound



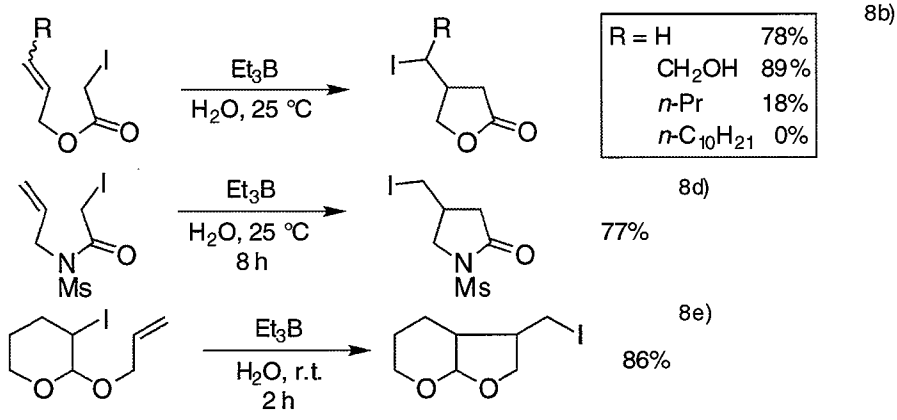
• Hypophosphorous acid



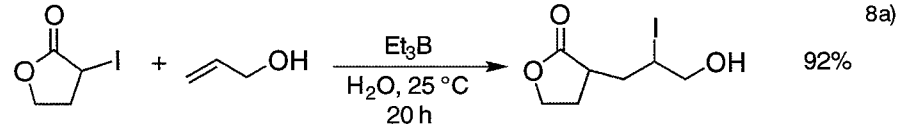
また、大嶌らによって、Et_3B[11] を用いた水中でのラジカル反応が報告されている。[注4] ここで用いられている基質は、主にカルボニル基の α 位にハロゲン基を有するような反応活性な化合物であるため、ラジカル連鎖担体を必要とせず Et_3B のみを用いた分子内及び分子間炭素ー炭素結合形成反応の開発に成功している。ここで用いられている基質も、脂溶性を高めると反応が進行しないことから、適応できる基質に制限があった。

[注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。

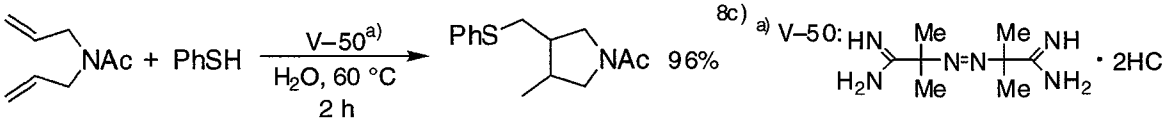
・Et_3B-induced iodine atom transfer radical cyclization in water



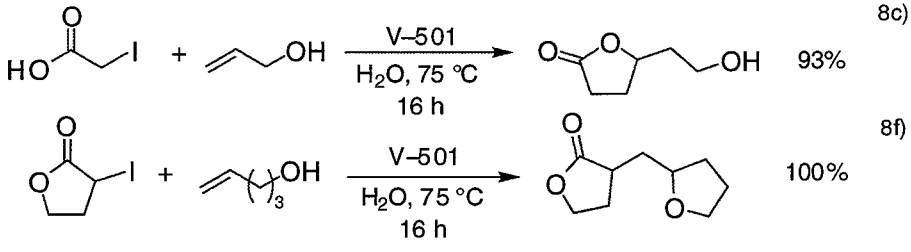
・Et_3B-induced atom transfer radical addition of halogenated compound in water



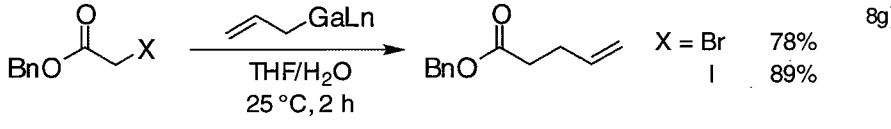
・Radical addition of benzenethiol with a water-soluble radical initiator in water



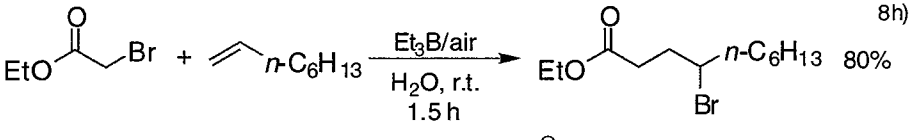
・Radical addition with a water-soluble radical initiator in water to yield γ-lactones



・Et_3B-induced radical allylation with allylgallium reagent in aqueous media



・Et_3B-induced bromine atom transfer radical addition in water

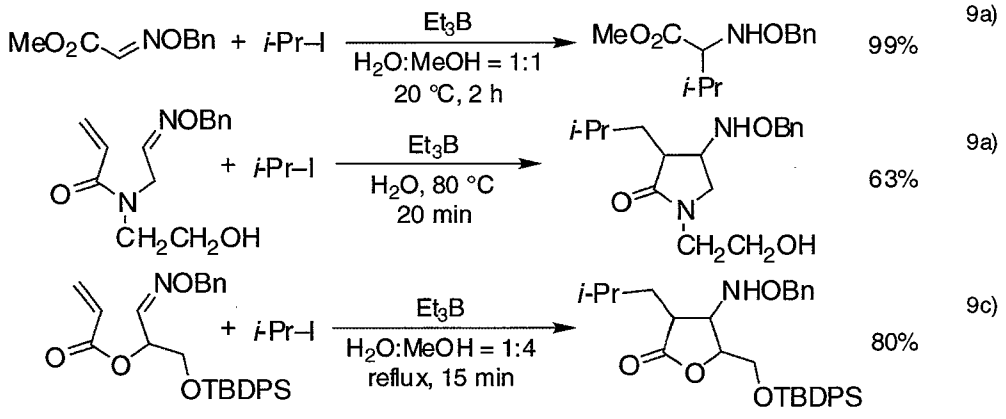


最近内藤らは、水中でのオキシムエーテル類に対するアルキルラジカルの付加反応を見出し、様々なアミノ酸類縁体等の合成を報告している。[注5] 彼らもまた、水溶性の高い基質を用いたり、脂溶性の高いものを用いる場合には、溶媒の水にアルコール等の有機溶媒を添加して、基質の溶媒に対する溶解性を上げて反応を行っている。

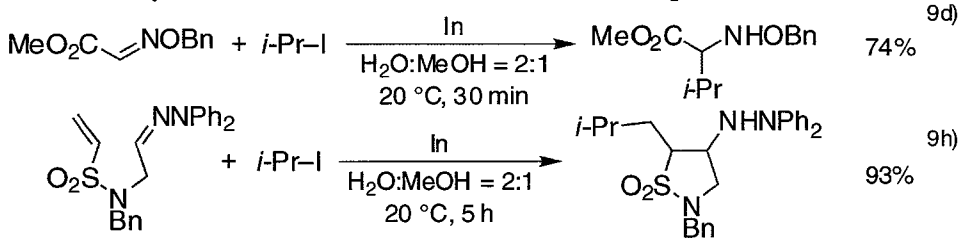
このような背景下著者は、脂溶性の高い基質にも適応できる、より汎用性の高い水中でのラジカル反応の開発を目的とし、検討した。

注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。

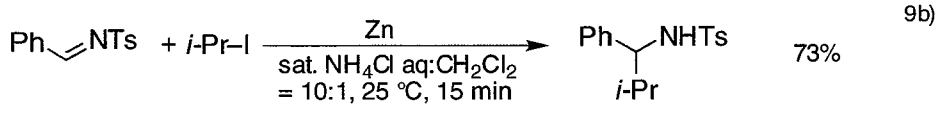
・Et_3B-mediated alkyl radical addition of oxime ether derivatives in aqueous media



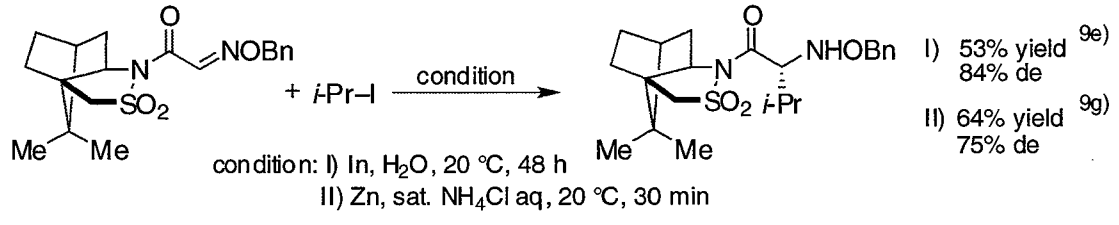
・In-mediated alkyl radical addition of imine derivatives in aqueous media



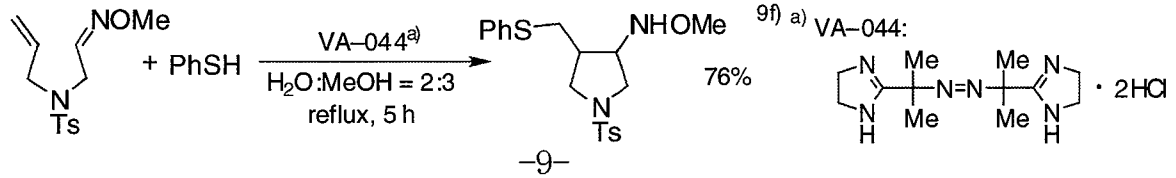
・Zn-mediated alkyl radical addition of imine derivatives in aqueous media



・Diastereoselective alkyl radical addition of oxime ether derivatives in water

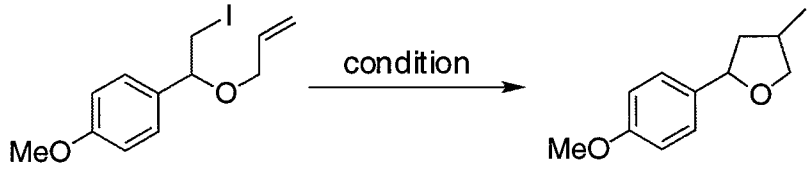


・Radical addition of benzenethiol with a water-soluble radical initiator in aqueous media



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。



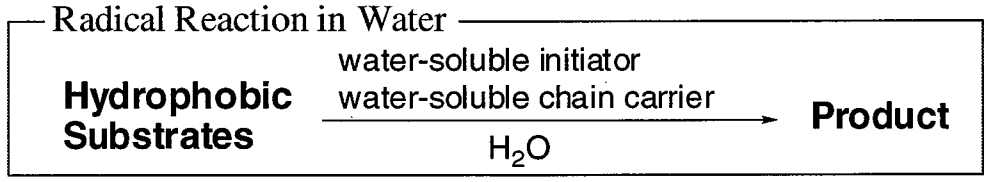
1a　　**2a**

I) initiator: AIBN, Et_3B, V–70L[12]
chain carrier: H_3PO_2 + $NaHCO_3$, EPHP　　<15%
solvent: H_2O

II) Et_3B, H_2O, 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)。



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。

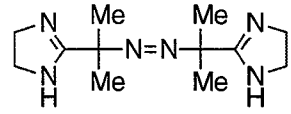
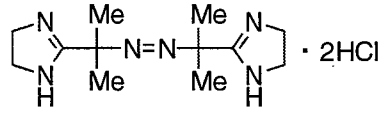
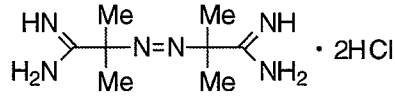
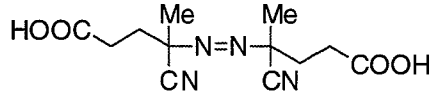
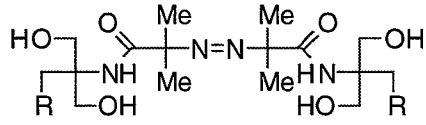
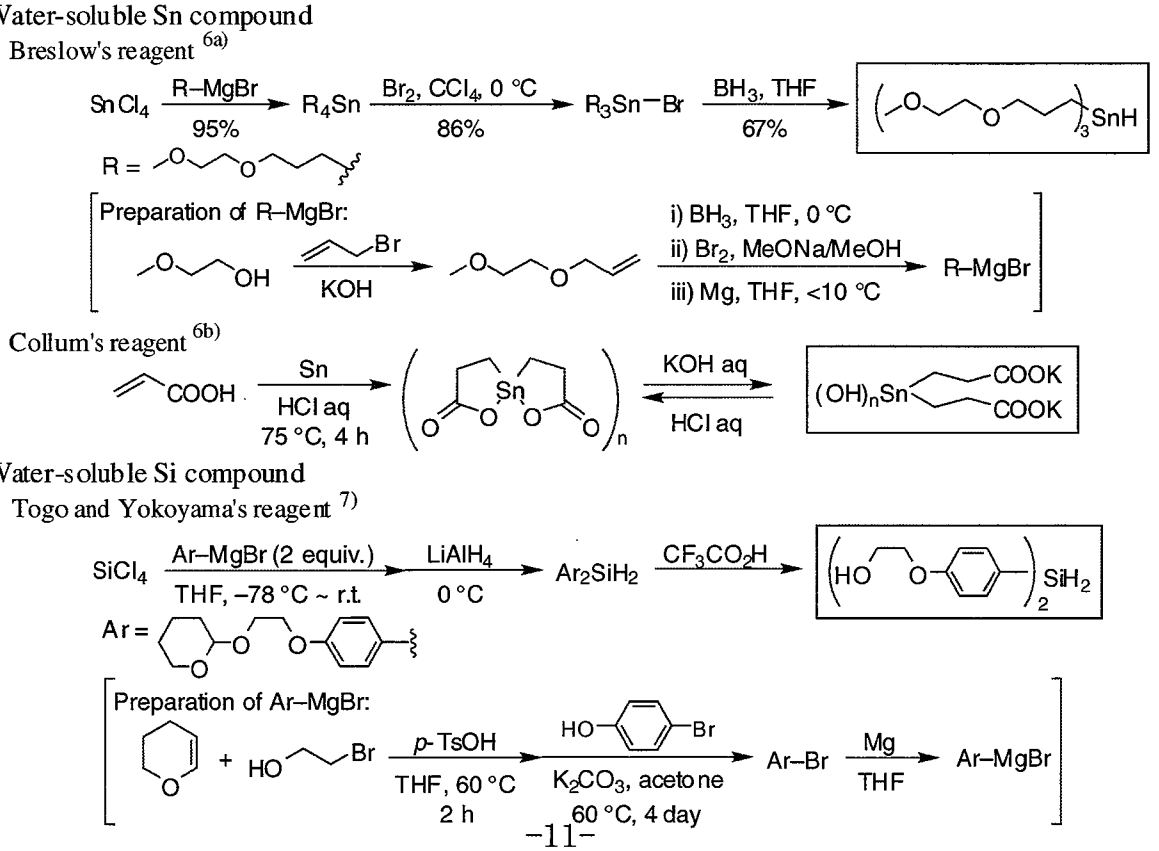
Name	Structure	10 hour half-life decomposition temperature
VA–061		61°C in MeOH
VA–044		44°C in H_2O
V–50		56°C in H_2O
V–501		69°C in H_2O
VA–080 (R = OH)		80°C in H_2O
VA–082 (R = H)		82°C in H_2O

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

注7 ここには、水溶性 Sn 及び Si 化合物の合成法を示す。



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。

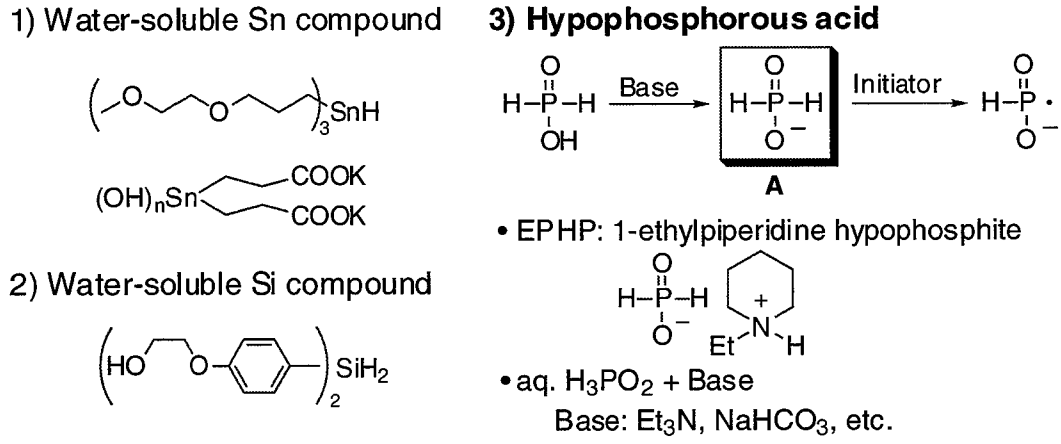
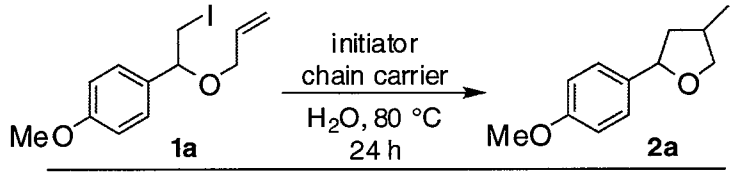


Figure 2. Various water-soluble chain carriers

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 Et_3B 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)。

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



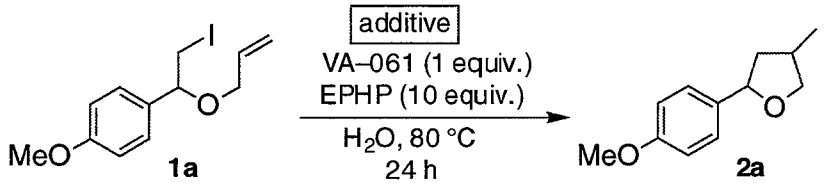
entry	initiator	chain carrier	yield (%)[a]
1	VA–061	EPHP	64 [24]
2	VA–061	H_3PO_2 + $NaHCO_3$[b]	33 [37]
3	VA–061	NaH_2PO_2	41 [43]
4	V–501	EPHP	62 [3]
5	V–50	EPHP	63 [13]

[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

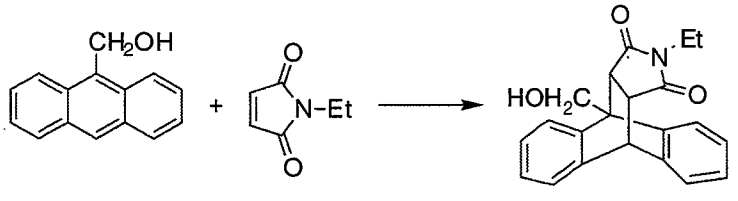
Table 2. Effect of the various 'salting out' salts: radical cyclization reaction of **1a** using VA–061 (1 equiv.) and EPHP (10 equiv.) in water at 80 °C for 24 h



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, HCO_3, HSO_4, NO_3)	85~92
2	NaCl (1)	0.05	85 [9]			
3	NaCl (5)	0.25	85 [12]	8	Na_2CO_3	90 [9]
4	NaCl (10)	0.5	88 [10]	9	Na_2SO_4	75 [22]
5	NaCl (50)	2.5	55 [44]	10	KBr	89 [9]
6	sat. NaCl	> 6	26 [74]	11	LiCl	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.

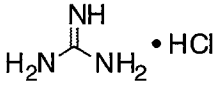
[注8] Breslow らは、水中での Diels-Alder 反応において添加剤を用いており、LiCl の様な塩を 'salting out' salt と呼び、塩析効果により内圧が高められ Diels-Alder 反応を効率良く進行させる塩とし、一方、グアニジンの塩酸塩は、'salting in' material と呼ばれ、可溶化効果により Diels-Alder 反応を進行しにくくさせる塩としている。[22)]



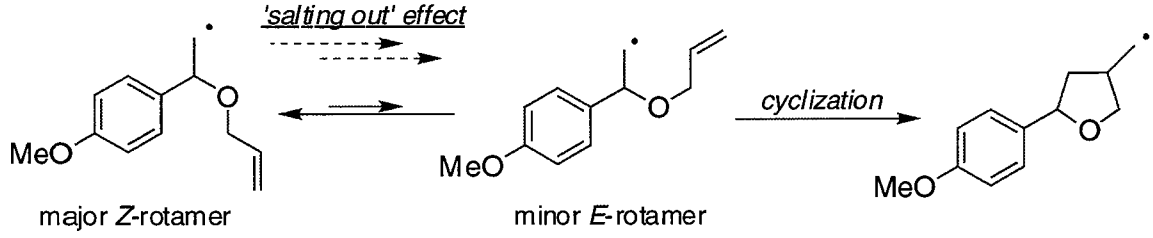
22f)

solvent + additive	$k_2 \times 10^3$, M^{-1} S^{-1}	k_{rel}
methanol	3.4 ± 0.3	0.015
water	230 ± 2	1.000
water + LiCl (4.0 M)	498 ± 28	2.2
water + guanidine • HCl (2.0 M)[a)]	129 ± 6	0.56

[a)] guanidine • HCl:



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

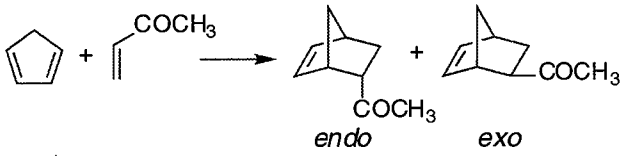
次に、添加剤として可溶化効果を有する無機塩 ('salting in' salt) であるグアニジン塩酸塩を用いて検討したところ、収率の向上が見られ、50 当量以上加えることによって反応が完結し、高収率で環化体を得ることに成功した (Table 3、entries 1–5)。これは、基質が

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	$Et_4N^+Br^-$	91 [7]
2	guanidine • HCl (10)	0.5	94 [3]	7	NH_4Cl	90 [6]
3[b]	guanidine • HCl (50)	2.5	96	8	$LiClO_4$	88 [9]
4[c]	guanidine • HCl (100)	5	97	9	$NaClO_4$	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.

[注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,c] 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。



solvent + additive	*endo/exo* ratio
neat	3.85
water	25.0 ± 0.5
water + LiCl (4.86 M)	28 ± 0.4
water + guanidine • HCl (4.86 M)	22 ± 0.8

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[8b] 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.

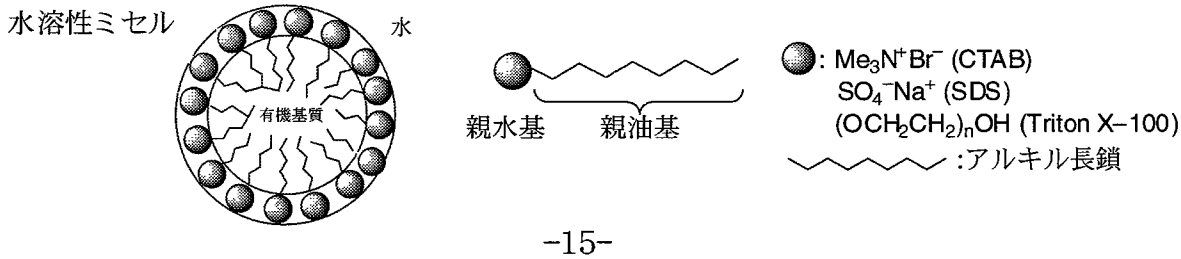
注10 今回用いた界面活性剤の構造式等を以下に示す。界面活性剤は、陽イオン性、陰イオン性、両性、非イオン性に分類される。今回は、両性以外のものを用いて検討した。

- cationic surfactant: cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) $C_{16}H_{33}N^+Me_3Br^-$
  cetyltrimethylammonium chloride (CTAC) $C_{16}H_{33}N^+Me_3Cl^-$
- anionic surfactant: sodium dodecyl sulfate (SDS) $C_{12}H_{25}SO_4^-Na^+$
- nonionic surfactant: polyoxyethylene(10) isooctylphenyl ether (Triton X–100)
  $4\text{-}(C_8H_{17})C_6H_4(OCH_2CH_2)_nOH$ 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 M = 10 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。



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 Et_3B 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	VA–044	2.5	95
3	V–50	4	92
4	V–501	24	72
5	VA–080	5	76
6	VA–082	24	71
7	AIBN	24	19 [56]
8[b]	Et_3B	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 Et_3N 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 Et_3N 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 $(TMS)_3SiH$ [2)] を連鎖担体として用いても反

[注12] 有機塩基である 1-ethylpiperidine や Et_3N 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_3PO_2 (10) + Et_3N (10)	2	98
5	H_3PO_2 (10) + $NaHCO_3$ (10)	6	84
6	NaH_2PO_2 (10)	24	58 [8]
7[b]	$(TMS)_3SiH$ (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。

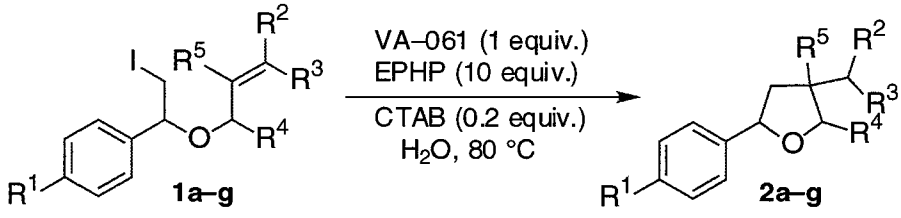
$(TMS)_3SiH$: 5g 13,100 円、25g 37,000 円 (aldrich)
H_3PO_2 aq (50 wt % in water): 100g 5,000 円、500g 9,800 円 (aldrich)
EPHP: 5g 3,200 円、25g 10,200 円 (aldrich)

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]

Table 7. Radical cyclization reaction of various hydrophobic substrates (**1a–g**) using VA–061 (1 equiv.), EPHP (10 equiv.) and CTAB (0.2 equiv.) in water at 80 °C

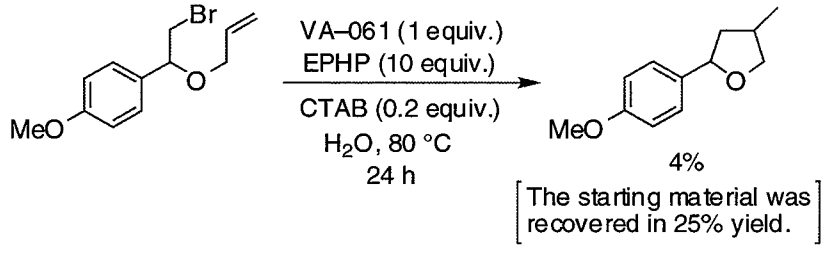


entry	1	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	2	time (h)	yield (%)[a]
1	**1a**	MeO	H	H	H	H	**2a**	2	98
2	**1b**	MeO	Me	H	H	H	**2b**	4	88
3	**1c**	MeO	Me	Me	H	H	**2c**	3	94
4	**1d**	MeO	H	H	H	Me	**2d**	4	86
5	**1e**	MeO	H	$-(CH_2)_3-$		H	**2e**	3	94
6	**1f**	MeO	CO_2Et	H	H	H	**2f**	2	96
7	**1g**	H	H	H	H	H	**2g**	2	87

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

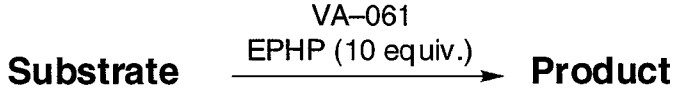
更に他の脂溶性の高い基質 (**1h–j**) に対して、VA–061、EPHP、CTAB の組み合わせ試薬を用いて検討した (Table 8)。Entry 1 の基質 (**1h**) では、首尾良く反応が進行し目的の環化体 (**2h**) が定量的に得られた。また、entry 2 のような酸に敏感なアセタール骨格を有す

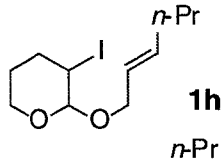
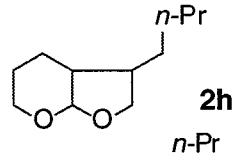
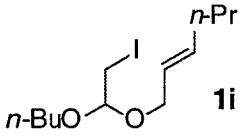
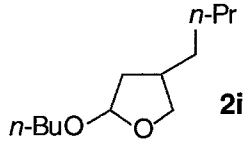
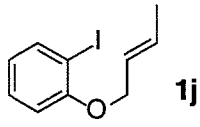
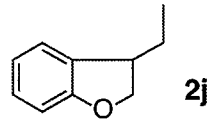
注14　これまで用いてきた基質はすべてヨウ素体であったので、臭素体について検討した。即ち、基質 (**1a**) に対応する臭素体を合成し、閉環反応を行ったが、目的の環化体 (**2a**) の収率は 4%、原料回収 25% という結果になった。今回の水中でのラジカル反応の基質として、臭素体を適応することは困難であった。



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、entry 3 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。

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



entry	substrate	product	VA–061 (equiv.)	time (h)	yield (%)	none CTAB yield (%)
1	 **1h**	 **2h**	0.5	0.5	98[a]	21[a,b]
2[c]	 **1i**	 **2i**	1	2	99[a]	9[a,d]
3	 **1j**	 **2j**	1.5	5	64	22[d]

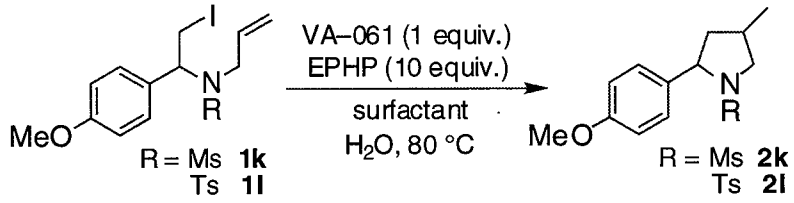
[a] The cyclization product is a mixture of diastereomers. The ratio is described in page 46. [b] Reaction time: 0.5 h. [c] $NaHCO_3$ (10 equiv.) was added. [d] Reaction time: 24 h.

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 (**1l**) 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 (**2l**) の収率は良くなかった。即ち、**1l** 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 (**2l**) が得られた。一方、**1l** 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

[注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。

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



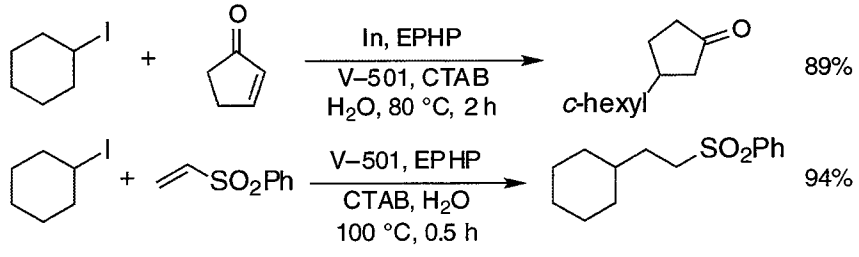
entry	R	surfactant (equiv.)	time (h)	yield (%)[a]
1	Ms	none	24	90
2	Ms	CTAB (0.2)	8	99
3	Ts	none	24	8 [23]
4	Ts	CTAB (0.2)	24	46 [21]
5	Ts	CTAB (1)	24	65 [14]
6	Ts	CTAB (2)	6	87
7	Ts	SDS (2)	24	33 [11]
8	Ts	Triton X–100 (2)	24	49 [39]

[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.

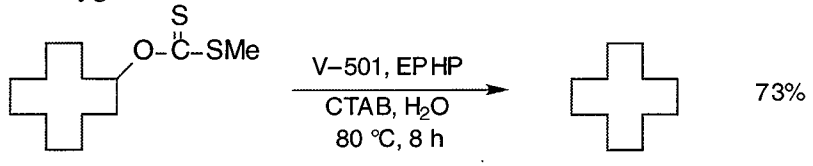
以上のように、著者は水中でのラジカル反応において、水溶性ラジカル開始剤 VA–061、水溶性ラジカル連鎖担体 EPHP 及び界面活性剤 CTAB 組み合わせ試薬を用いることで、脂溶性の基質にも適応できる汎用性の高い合成法の開発に成功した。[注16]

[注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。[4b–e)]

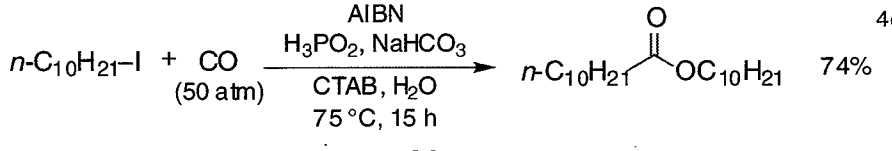
• Intermolecular radical addition in water



• Radical deoxygenation of alcohols in water

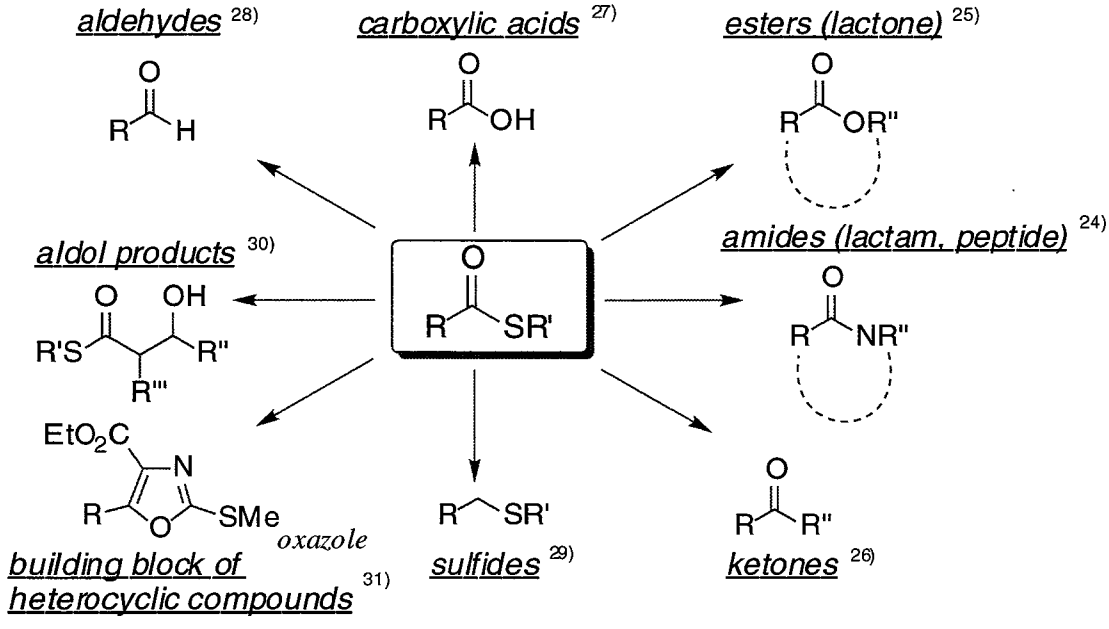


• Radical-mediated carbonylation of alkyl iodides in water



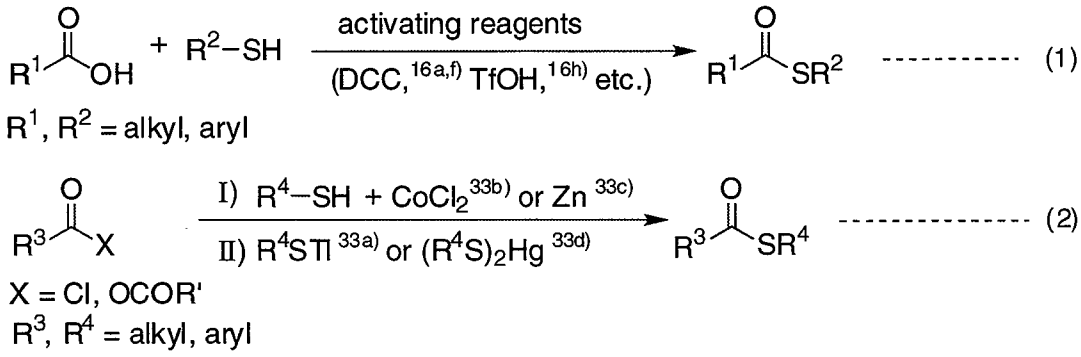
第二章　水中でのラジカル的炭素ー硫黄結合形成反応の開発

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ィングブロック [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)。



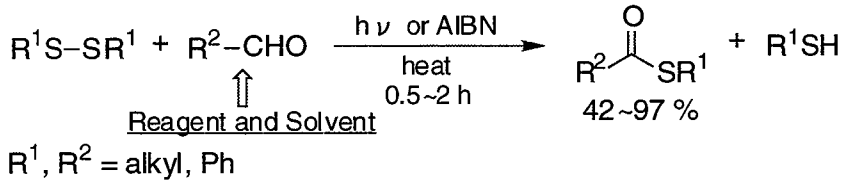
Scheme 14. Thioesters: the useful synthetic intermediates in organic synthesis

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。



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

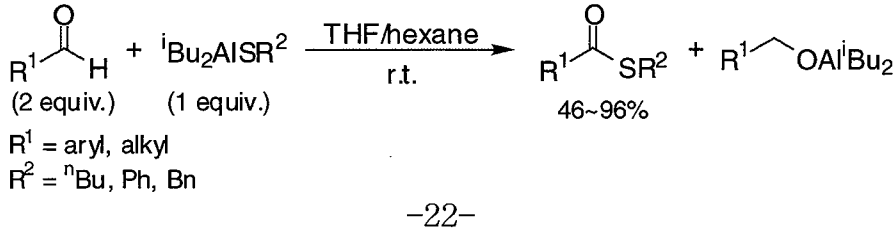
一方、アルデヒドに直接チオアニオン又はチイルラジカルを反応させて、チオエステル類を直接合成することが出来れば簡便であるが、これまでにこのような合成法はほとんどない。[注17] 中でも、チイルラジカルをアルデヒドに反応させてチオエステルを得る方法は、高木らの報告例のみである (Scheme 16)。[18] しかしながら、この方法ではアルデヒドを試薬兼溶媒として大過剰用いているため、効率の良い合成法ではなかった。



Scheme 16. Synthesis of thioesters from aldehydes using thiyl radicals

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。

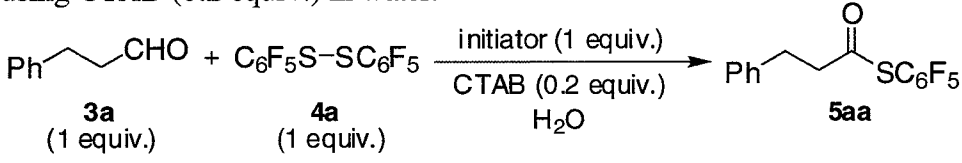
注17 アルミ試薬を用いたアルデヒド体からの直接的なチオエステル化法が、園田らによって報告されている。[17] この方法論では、アルデヒド体2当量用いてチオエステル体を1当量得ており、アルデヒド体由来の副生成物が生じるため、効率的な方法とは言い難い。



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、Et_3B 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)。

Table 10. Effect of various initiators: radical thioesterification of **3a** and **4a** using CTAB (0.2 equiv.) in water.



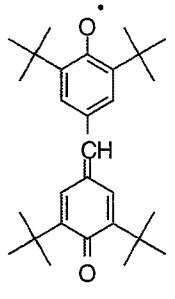
entry	initiator	temp. (°C)	time (h)	yield (%)
1	VA–044	50	18	73
2[a]	VA–044	50	24	No reaction
3	VA–061	80	2	decomposition
4	V–501	70	24	32
5	V–50	60	24	45
6	AIBN	80	12	37
7	Et_3B	r.t.~50	24	trace

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

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、$CTAHSO_4$) 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 ($Et_4N^+Br^-$) を用いた場合、低収率か、反応がほとんど進行

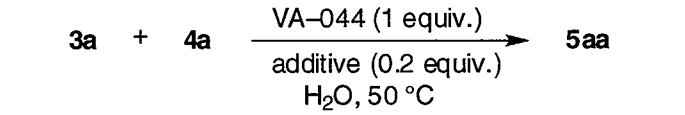
注18 galvinoxyl, free radical (右に構造式を示した) は、安定に存在できるラジカル分子である。一般的に、ラジカル機構で進行する反応系中にこのような free radical 分子を存在させると、ラジカル連鎖反応がこの free radical によって阻害される。このような試薬を radical scavenger と呼ぶ。

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]

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



entry	additive (0.2 equiv.)	time (h)	yield (%)
1	none	24	No reaction
2	CTAB	18	73
3	CTAC	24	67
4	$CTAHSO_4$[a]	24	63
5	SDS	24	18
6	Triton X–100	24	16
7	$Et_4N^+Br^-$	24	trace

[a] $CTAHSO_4$: 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] Et_3B 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。

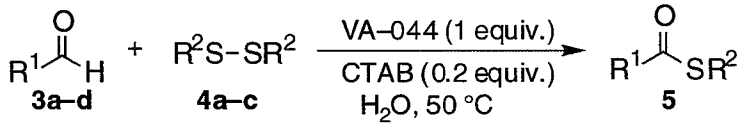
Table 12. Effect of various solvents and initiators: radical thioesterification of **3a** (1 equiv.) and **4a** (1 equiv.) using initiator (1 equiv.) and surfactant (0.2 equiv.)

entry	initiator	solvent	additive	temp. (°C)	time (h)	yield of **5aa** (%)
1	VA–044	H_2O	CTAB	50	18	73
2	VA–044	neat	CTAB	50	24	trace
3	VA–044	C_6H_6	CTAB	50	24	No reaction
4	AIBN	C_6H_6	none	80	24	32
5	V–70L	C_6H_6	none	50	24	29
6	Et_3B	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。

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

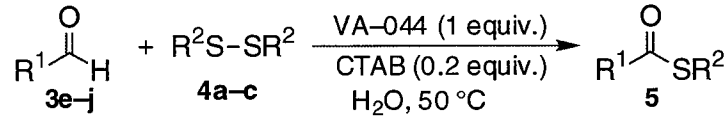


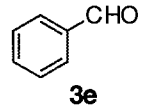
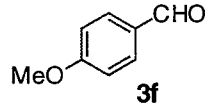
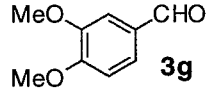
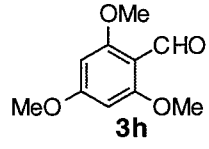
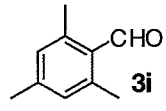
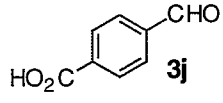
entry	R^1CHO	R^2		time (h)	product	yield (%)
1a	Ph CHO **3a**	C_6F_5	**4a**	18	**5aa**	**73**
b		Ph	**4b**	24	**5ab**	44
c		Bn	**4c**	24	**5ac**	41
2a	$CH_3(CH_2)_9CHO$ **3b**	C_6F_5	**4a**	8	**5ba**	**88**
b		Ph	**4b**	24	**5bb**	26
c		Bn	**4c**	24	**5bc**	24
3	CHO **3c**	C_6F_5	**4a**	3	**5ca**	**75**
4	$EtO_2C(CH_2)_5CHO$ **3d**	C_6F_5	**4a**	12	**5da**	**86**

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]

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



entry	R^1CHO	R^2	time (h)	product	yield (%)
1a	 **3e**	C_6F_5 **4a**	24	**5ea**	**47 [54]**[a]
b		Ph **4b**	24	**5eb**	35
c		Bn **4c**	24	**5ec**	32
2a	 **3f**	C_6F_5 **4a**	24	**5fa**	**56 [68]**[a]
b		Ph **4b**	24	**5fb**	47
c		Bn **4c**	24	**5fc**	38
3	 **3g**	C_6F_5 **4a**	24	**5ga**	**72**
4	 **3h**	C_6F_5 **4a**	8	**5ha**	**95**
5	 **3i**	C_6F_5 **4a**	24	**5ia**	**90**
6	 **3j**	C_6F_5 **4a**	24		No reaction

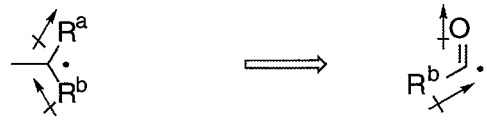
[a] VA–044 (1.5 equiv.) was used.

[注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]

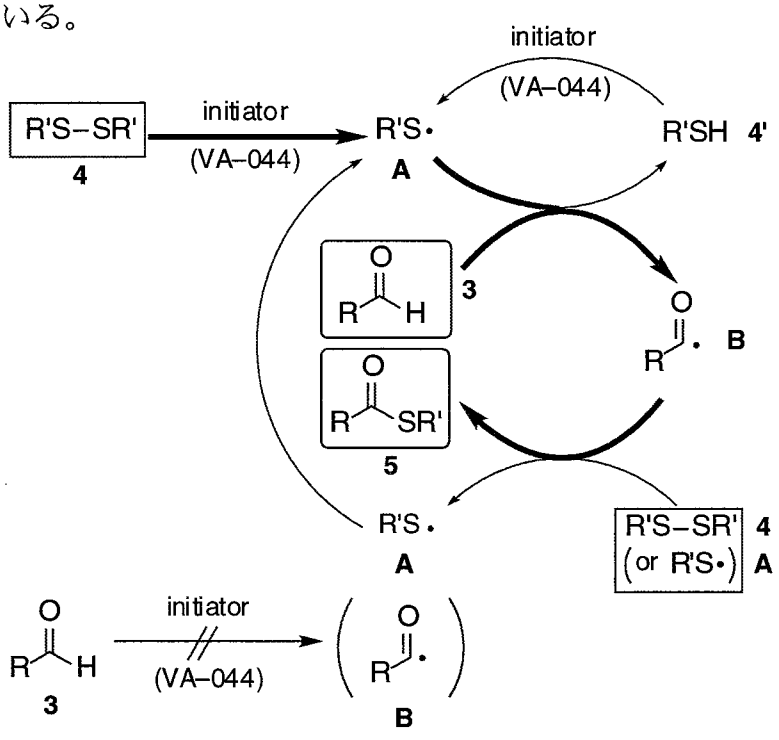
ある炭素原子上に生成したアルキルラジカルは、この炭素原子と結合している2種類の置換基が、一方は電子供与性を有し、もう一方が電子求引性を有する場合に、安定化されることが分かっている。アシルラジカルについての議論は今まで行われていないが、著者はこれと同様な効果がアシルラジカルについても得られたと考えている。

captodative effect



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。[注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。

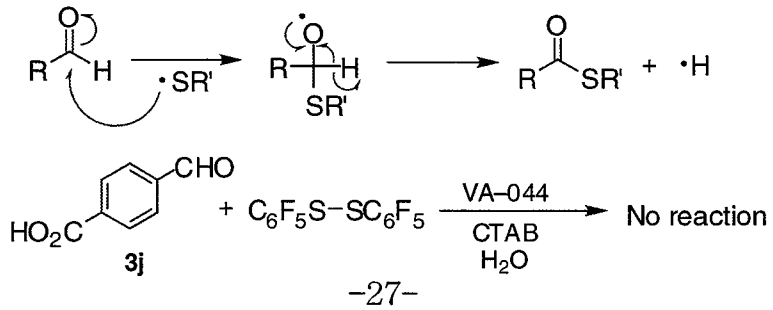


Scheme 17. The plausible reaction mechanism of thioesterification

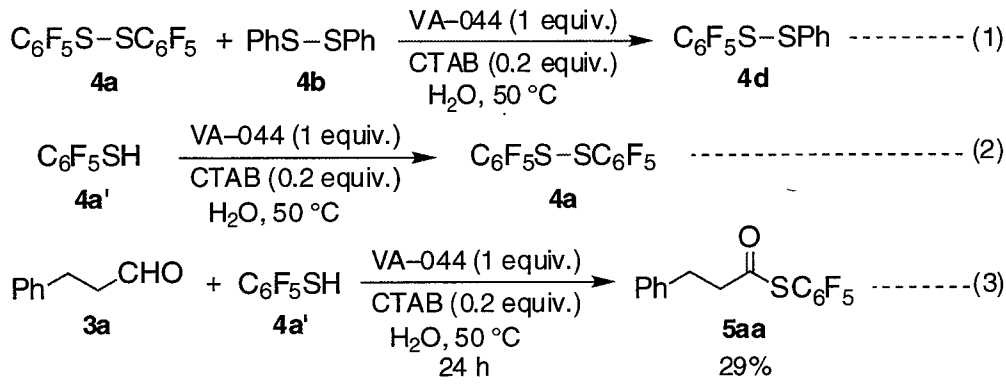
---

注21 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。

• other mechanism

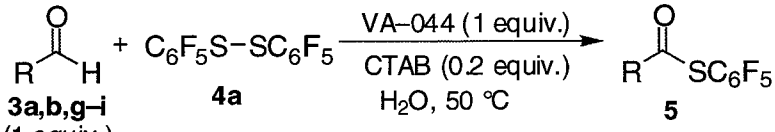


この反応機構は、以下の実験結果によりよく支持される (Scheme 18)。まず、**4a** と **4b** により、非対称なジスルフィド体 (**4d**) が生成したことから、ジスルフィドがラジカル開始剤 (VA–044) により均等開裂されることにより、チイルラジカルを形成することが明らかである (eq. 1)。更に、チオール体 (**4a'**) と開始剤によりジスルフィド体 (**4a**) が生成し (eq. 2)、チオール体 (**4a'**) とアルデヒド体 (**3a**) からチオエステル体 (**5aa**) が低収率ながら生成したことから (eq. 3)、チオールが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

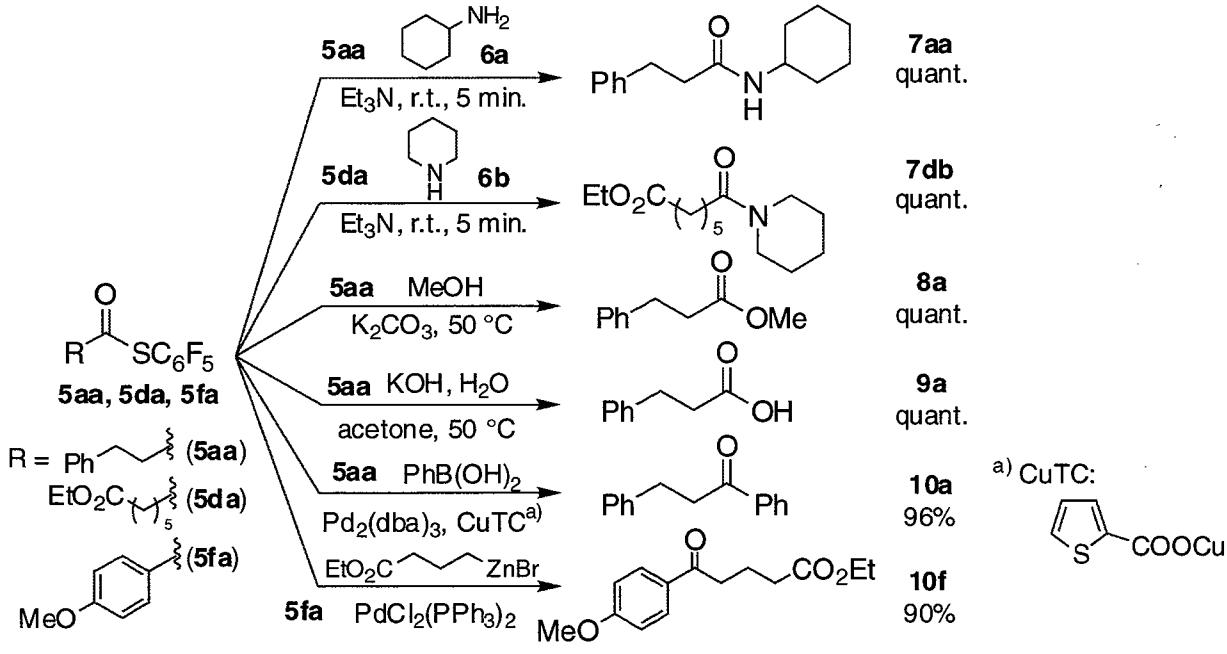
[注22] チオールがチイルラジカルの生成に関与するならば、このチオエステル化反応におけるジスルフィド体の理論当量は、アルデヒド体1当量に対して0.5当量である。このことから、用いるジスルフィド体の当量を減らしてチオエステル化反応を検討した。その結果を以下に示したが、用いるアルデヒド体によっては、ジスルフィド体を0.5当量用いた際にも収率良くチオエステル体が得られたが、基質による収率のばらつきが見られた。よって、今回のチオエステル化反応では、様々なアルデヒド体に対して収率良く反応を進行させるために、ジスルフィド体を1当量用いて行った。



entry	aldehyde	**4a** (equiv.)	time (h)	yield (%)
1a	Ph CHO **3a**	1	18	73
b		0.6	24	48
2a	$CH_3(CH_2)_9CHO$ **3b**	1	8	88
b		0.6	8	85
c		0.5	18	78
3a	MeO CHO MeO **3g**	1	24	72
b		0.5	24	51
4a	OMe CHO MeO OMe **3h**	1	8	95
b		0.5	24	81
5a	CHO **3i**	1	24	90
b		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

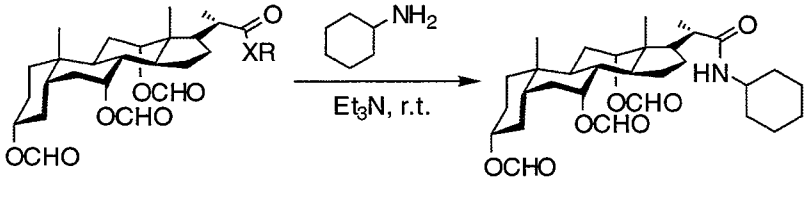
今回得られた反応活性なペンタフルオロフェニルチオエステル体 (**5aa, 5da, 5fa**) を利用した、様々な化合物への変換反応を行った(Scheme 19)。その結果、求核種として 1 級、2 級アミン (**6a, 6b**) を作用させるとそれぞれ対応するアミド体 (**7aa, 7db**)、[注23] アルコールを作用させるとエステル体 (**8a**)、加水分解することでカルボン酸 (**9a**) がそれぞれ定量的に得られた。特に、エステル基と共存しているチオエステル体 (**5da**) に対するアミド化反応も、選択的にチオエステル基のみがアミド化されることが明らかとなった。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 [26f] 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

---

注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。

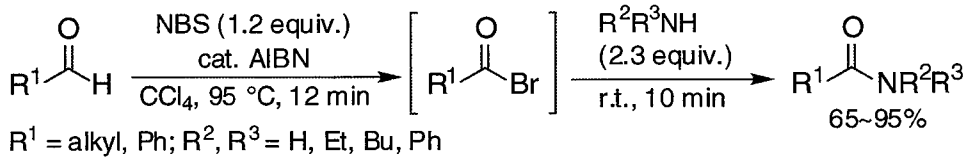


XR	time	yield
OCO*i*-Bu		Not detected
SPh		No reaction
OC_6F_5	2 days	70–80%
SC_6F_5	8 h	85%

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。

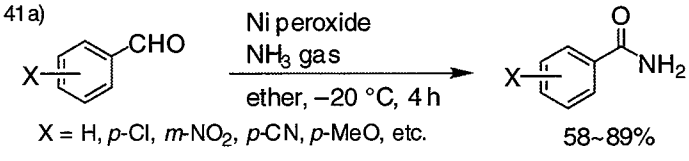
これまでに、アミド体を合成する一般的な方法としては、カルボン酸を活性なエステル等に変換し、これにアミンを作用させることによりアミド体を合成している。[40] 一方、アルデヒド体から直接的にアミド体を得る合成法は数少なく、これまでに金属触媒を用いた酸化法による報告例がある。[注24] 唯一、Markó らによってラジカル的酸化法を利用したアルデヒド体からアミド体への one-pot 合成が報告されている (Scheme 20)。[42] 今回の方法論も、アルデヒド体からのラジカル機構による酸化的チオエステル化を経由したアミド体の合成であるが、特に水中で行った例は無いため、水中で効率良くアミド化反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



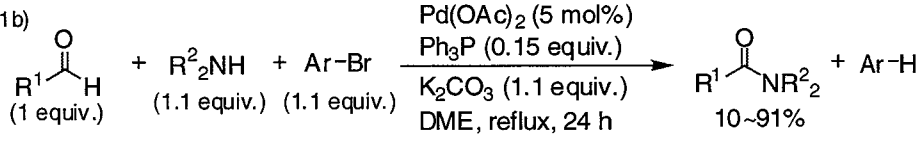
Scheme 20. Preparation of amides from aldehydes using NBS and AIBN

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。

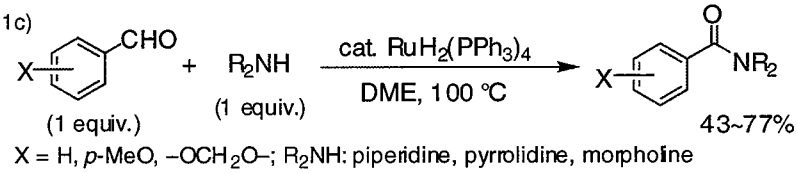
・Ni catalyst [41a)]



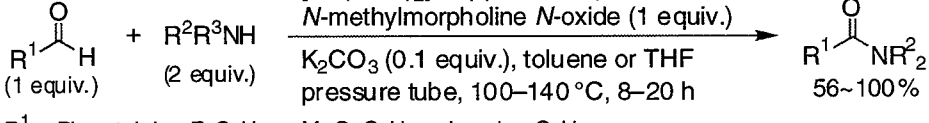
・Pd catalyst [41b)]



・Ru catalyst [41c)]

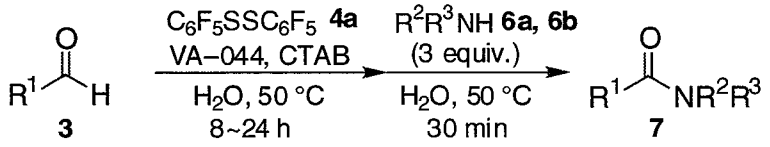


・Rh catalyst [41d)]

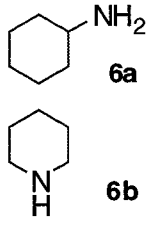


著者は、まずアルデヒド体 (**3**) とジスルフィド体 (**4**) を水中でのチオエステル化条件 (VA–044、CTAB の組み合わせ) によって反応させ、チオエステル体 (**5**) を合成し、続いてこの反応系中にアミン (**6**) を加えると、アミド体 (**7**) を one–pot で得られるのではないかと考え、検討した結果、1 級、2 級アミン (**6a, 6b**) 共に、3 当量加えると目的のアミド化が首尾良く進行し、高収率でアミド体 (**7**) を得ることに成功した (Table 15)。[注25] これらの収率は、チオエステル化反応の収率を良く反映して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

Table 15. Direct amidation of aldehydes in water



entry	aldehyde	thioester yield (%)	amine	product	amide yield (%)
1a	Ph CHO	(73)	**6a**	**7aa**	71
b	**3a**		**6b**	**7ab**	70
2a	$CH_3(CH_2)_9CHO$	(88)	**6a**	**7ba**	82
b	**3b**		**6b**	**7bb**	76
3a	EtO_2C ( )$_5$ CHO	(86)	**6a**	**7da**	84
b	**3d**		**6b**	**7db**	75
4a	OMe CHO	(95)	**6a**	**7ha**	83 [93][a]
b	MeO OMe **3h**		**6b**	**7hb**	87 [91][a]

amine: 

[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。

[注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 Et_3B 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) 水中での炭素ー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 (^{1}H-NMR、^{13}C-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 (^{19}F-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 F_{254} 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 ^{1}H-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)

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 °C 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{12}H_{15}O_2I$ (M^+): 318.0117. Found: 318.0113. *Anal.* Calcd for $C_{12}H_{15}O_2I$: C, 45.30; H, 4.75; I, 39.89. Found: C, 45.50; H, 4.74; I, 39.73.

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作法

[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 + $NaHCO_3$, EPHP] (2.0 mmol; H_2O solution, 2 ml)、ラジカル開始剤 [AIBN, Et_3B, V–70L] (0.20 mmol) を順次加えて、室温下 [Et_3B, 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:Et_2O = 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。

Table 16. Radical cyclization reaction using reported methods in water

entry	initiator (1 equiv.)	chain carrier (10 equiv.)	temp. (°C)	yield (%)
1	AIBN	H_3PO_2aq + $NaHCO_3$[a]	80	15
2	Et_3B	H_3PO_2aq + $NaHCO_3$[a]	r.t.	12
3	Et_3B	EPHP	r.t.	trace
4	V–70L	H_3PO_2aq + $NaHCO_3$[a]	r.t.	trace

[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、Et_3B (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, H_3PO_2 水溶液 + $NaHCO_3$, NaH_2PO_2] (3.0 mmol; H_2O 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 °C 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:Et_2O = 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. ^{1}H-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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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 $C_{12}H_{16}O_2$ (M^+): 192.1150. Found: 192.1166.

Table 17. *Cis–trans* ratios in Table 1

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

[a] ref.: Table No.–entry No.

第一章第二節の実験

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; H_2O 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:Et_2O = 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。)

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

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	NaI	92 [8]	32:68	2–10	43:57	3–6	44:56
2–4	40:60	2–7	$NaClO_4$	91 [7]	42:58	2–11	42:58	3–7	40:60
2–5	33:67	2–7	$NaHCO_3$	85 [12]	26:74	3–1	38:62	3–8	42:58
2–6	30:70	2–7	$NaHSO_4$	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

[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

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; H_2O 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:Et_2O = 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 (*cis:trans*)	ref.[a]	ratio (*cis:trans*)	ref.[a]	ratio (*cis:trans*)	ref.[a]	ratio (*cis:trans*)	ref.[a]	ratio (*cis:trans*)
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.

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; H_2O 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 °C まで昇温させた (Et_3B 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:Et_2O = 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.

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; H_2O 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:Et_2O = 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*)	ref.[a]	ratio (*cis:trans*)	ref.[a]	ratio (*cis:trans*)	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:Et_2O = 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	**1b**	**1c**	**1d**	**1e**	**1f**	**1g**	**1h**	**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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{13}H_{17}O_2I$ (M^+): 332.0273. Found: 332.0268.

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

無色油状物. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 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 $C_{14}H_{19}O_2I$ (M^+): 346.0430. Found: 346.0432.

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

無色油状物. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{13}H_{17}O_2I$ (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. ^{1}H-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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{15}H_{19}O_2I$ (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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{15}H_{19}O_4I$ (M^+): 390.0328. Found: 390.0323.

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

無色油状物. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{11}H_{19}O_2NaI$ (M^++Na): 333.0327. Found: 333.0329.

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

無色油状物. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{12}H_{23}O_2NaI$ (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 Ph_3P (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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{10}H_{11}OI$ (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 [**1l**]) 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{13}H_{18}NO_3SI$ (M^+): 395.0052. Found: 395.0066. *Anal.* Calcd for $C_{13}H_{18}NO_3SI$: 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 (1l)

無色柱状晶. mp 104—105 °C (AcOEt–hexane). IR (KBr) cm^{-1}: 1611, 1514, 1337, 1254, 1181, 1159. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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

$C_{19}H_{22}NO_3SI$ (M^+): 471.0365. Found: 471.0377. *Anal.* Calcd for $C_{19}H_{22}NO_3SI$: C, 48.41; H, 4.70; N, 2.97. Found: C, 48.32; H, 4.69; N, 2.95.

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, 1l**) 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; H_2O 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:Et_2O = 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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), 7.27 (2H, d, *J* = 8.5 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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 $C_{13}H_{18}O_2$ (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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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 $C_{14}H_{20}O_2$ (M^+): 220.1463. Found: 220.1463.

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

無色油状物. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{13}H_{18}O_2$ (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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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 $C_{15}H_{20}O_2$ (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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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 $C_{15}H_{20}O_4$ (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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *cis*-**2g** δ: 17.3, 35.0, 43.9, 75.4, 81.6, 125.9 (2C), 127.0, 128.3 (2C), 154.1. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *endo*-**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 $C_{11}H_{21}O_2$ (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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *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 $C_{13}H_{19}NO_3S$ (M^+): 269.1085. Found: 269.1091. *Anal.* Calcd for $C_{13}H_{19}NO_3S$: 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 (2l)

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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *cis*-**2l** 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *cis*-**2l** 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) *trans*-**2l** 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) *trans*-**2l** δ: 16.9, 21.5, 31.3, 43.5, 55.3, 55.8, 62.7, 113.6 (2C), 127.2 (2C), 127.5 (2C), 129.5 (2C), 135.0, 135.5, 143.2, 158.6. HRMS (EI) Calcd for $C_{19}H_{23}NO_3S$ (M^+): 345.1398. Found: 345.1396. *Anal.* Calcd for $C_{19}H_{23}NO_3S$: C, 66.06; H, 6.71; N, 4.05; S, 9.28. Found: C, 66.06; H, 6.72; N, 4.00; S, 9.21.

Table 23. *Cis–trans* (or *exo–endo*) ratios in Table 7—9

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

[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。[48b)] **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＋H_2O: 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. ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) 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 °C 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.05 (4H, s), 7.19—7.34 (5H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{15}H_9F_5OSNa$ (M^++Na): 355.0192. Found: 355.0206. *Anal.* Calcd for $C_{15}H_9F_5OS$: C, 54.22; H, 2.73. Found: C, 54.06; H, 2.91.

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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.93—3.06 (4H, m), 7.19—7.33 (5H, m), 7.35—7.42 (5H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.84—2.90 (2H, m), 2.96—3.02 (2H, m), 4.12 (2H, s), 7.15—7.31 (10H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{16}H_{16}OS$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{17}H_{21}F_5OS$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{17}H_{26}OS$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{18}H_{28}OS$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{13}H_{11}F_5OS$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{15}H_{15}F_5O_3S$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{13}H_5F_5OS$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.44—7.54 (7H, m), 7.61 (1H, t, J = 7.3 Hz), 8.03 (2H, d, J = 7.3 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.90 (3H, s), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{14}H_7F_5O_2S$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{14}H_{12}O_2S$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{15}H_9F_5O_3S$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.85 (3H, s), 3.87 (6H, s), 6.11 (2H, s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 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. ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) δ: −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 $C_{16}H_{11}F_5O_4S$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.31 (3H, s), 2.38 (6H, s), 6.90 (2H, s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{16}H_{11}F_5OS$: C, 55.49; H, 3.20. Found: C, 55.33; H, 3.20.

<u>**4a** と **4b** を用いたジスルフィド体 (**4d**) の合成法</u>

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 °C 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.31—7.38 (3H, m), 7.51 (2H, d, J = 7.5 Hz). ^{19}F-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{12}H_5F_5S_2$ (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 °C 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。

<u>チオール体 (**4a'**) を用いたチオエステル体 (**5aa**) の合成法</u>

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 °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。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 [$Pd_2(dba)_3$]、tri-2-furylphosphine、copper(I) thiophene-2-carboxylate [CuTC]、dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) [$PdCl_2(PPh_3)_2$] は、市販品を再精製せずにそのまま用いた。

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

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)、Et_3N (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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{15}H_{21}NO$: 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(2*H*)-yl heptanoate (7db)

無色油状物. IR (KBr) cm^{-1}: 2936, 2856, 1732, 1643, 1443. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{14}H_{25}NO_3$: 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、K_2CO_3 (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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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＋H_2O: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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)、$Pd_2(dba)_3$ (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 Et_2O 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (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 Et_2O 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 °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。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 °C 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(2*H*)-yl propan-1-one (7ab)[58)]

微黄色油状物. IR (KBr) cm^{-1}: 2936, 2855, 1643, 1441. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{17}H_{33}NO$: C, 76.34; H, 12.44; N, 5.24. Found: C, 76.05; H, 12.25; N, 5.17.

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

無色油状物. IR (KBr) cm^{-1}: 2924, 2853, 1649, 1433. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{16}H_{31}NO$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{15}H_{27}NO_3$: 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{16}H_{23}NO_4$: C, 65.51; H, 7.90; N, 4.77. Found: C, 65.35; H, 7.77; N, 4.76.

Tetrahydropyridin-1(2*H*)-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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) 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 $C_{15}H_{21}NO_4$: 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.*, **122**, 11260—11261 (2000); *i*) Shimizu T., Seki M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 429—432 (2001); *j*) 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).