

博士論文

論文題目 酸化的 sp^3C-H 結合官能基化反応に関する研究：
新規触媒開発研究及び天然物合成への展開

氏 名 橋詰 祥伍

博士論文

酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化反応に関する研究：

新規触媒開発研究及び天然物合成への展開

Oxidative sp^3 C-H Functionalizations:

Development of Novel Catalysis and Application to Natural Product Synthesis

東京大学大学院 薬学系研究科 薬科学専攻
博士後期課程 平成 24 年度進学

橋詰 祥伍

(指導教員：金井求)

Contents

I. 序論	5
II. sp^3 C-H 結合酸素酸化に向けた新規触媒系の開発研究	12
II-1. 背景	12
II-2. 触媒設計概念及び指針	16
II-3. ヒドロキノン誘導体を用いた初期検討	21
II-4. アミドの酸化促進機構の解明	26
II-5. アミド触媒の創製に向けた検討	28
II-6. アミド溶媒中でのベンジル位 C-H 結合酸化反応	31
II-7. 想定反応機構	33
II-8. 本章のまとめ及び今後の展望	35
III. 抗腫瘍活性天然物インドキサマイシン類の合成研究	36
III-1. 背景	36
III-2. インドキサマイシン類の全合成例	39
III-3. 合成計画	43
III-4. 2 環性コア骨格の合成	45
III-5. コア骨格における THF 環 α 位 C-H 結合の酸化の検討	46
III-6. モデル求核剤による THF 環 α 位アルキル化の検討	49
III-7. C-C 結合形成部位に置換基を持つ求核種での C-C 結合形成の検討	53
III-8. Peterson 反応成績体 123 から分子内環化の基質 128 への合成	57
III-9. 酸化的分子内 C-C 結合形成による環化の検討	58
II-10. 本章のまとめ及び今後の展望	65
IV. 結語	66
Experimental Section	67

Abbreviations

本文中では便宜上以下の略語を用いた。

<i>keto</i> -ABNO	9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-one <i>N</i> -oxyl
acac	acetylacetonato
AIBN	azobisisobutyronitrile
aq.	aqueous
<i>nor</i> -AZADO	9-azanoradamantane <i>N</i> -oxyl
Bn	benzyl
BQ	benzoquinone
2,2'-bipy.	2,2'-bipyridyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
CAN	ceric ammonium nitrate
cat.	catalyst <i>or</i> catalytic
cod	1,5-cyclooctadiene
conv.	conversion
Cp	cyclopentadienyl
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
decomp.	decomposition
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
diox.	1,4-dioxane
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMA	dimethylacetamide
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMBQ	2,6-dimethyl- <i>para</i> -benzoquinone
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimethylethylenediamine
DMF	dimethylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethylsulfoxide
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane

dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
eq.	equivalent
esp	α , α , α' , α' -tetramethyl-1,3-benzenedipropionate
EWG	electron-withdrawing group
HMDS	hexamethyldisilazane
HPMA	hexamethylphosphoric triamide
HTS	high-throughput screening
IBX	2-iodoxybenzoic acid
imid.	imidazole
intermol.	intermolecular
intramol.	intramolecular
Ile	isoleucine
IPA	isopropanol
LAH	lithium aluminum hydride
LDA	lithium diisopropylamide
MS	molecular sieves
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone
NOE	nuclear overhauser effect
NR	no reaction
PDP	[<i>N,N'</i> -bis(2-pyridylmethyl)]-2,2'-bipyrrlidine
1,10-phen.	1,10-phenanthroline
Pin	pinacolato
PINO	phthalimide- <i>N</i> -oxyl
Piv	pivaloyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
Py.	pyridyl
rt	room temperature
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxide
TBP	di- <i>tert</i> -butylperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl

TDCPP	tetra(2,6-dichlorophenyl)porphinato
temp.	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid <i>or</i> trifluoroacetate
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMP	tetramesitylporphinato
TMS	trimethylsilyl
<i>o</i> -tol	<i>ortho</i> -tolyl
TPP	tetraphenylporphinato
<i>p</i> -Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl

I. 序論

医薬品に代表される構造的複雑性を持つ機能性有機分子は、古くから我々人類の生活水準を向上させてきた。これに付随し、このような機能性分子をデザインし合成する有機合成化学という学問分野もこれまで発展を遂げてきたが、創薬という観点から見ると現在主に 2 つの課題に直面していると著者は考えている。すなわち、①複雑分子を実用目的で合成する際に既存の合成手法及び方法論には限界が見えていること、及び②有望な機能が期待できる有機分子の構造的 **chemical space** の拡充、が現代及び今後の有機合成化学の課題といえる。前者の課題が顕在化されている例として、新規低分子医薬創出数の減少傾向がある。生命科学や天然物化学などの発展による医薬ターゲット及び化合物候補の増加傾向に相反するこの傾向の裏には、有用な機能を持つ分子が見出されても、その構造的複雑性ゆえ効率的に合成及び構造的に修飾する(=採算に見合うだけの効率性をもった)手法がなく、そもそも研究開発の対象から外されてしまっているという現状がある。これは取りも直さず有機合成化学の未熟さを端的に示しており、複雑分子の実用合成に向けた方法論や各々の素反応の開発研究が求められている。後者の課題については、無限の構造的多様性を持った有機分子のなかから、生体分子との親和性を発現しやすい(=生物活性を発現しやすいと期待できる)官能基密集型骨格や sp^3 炭素豊富な骨格などの天然物様複雑分子骨格を持つ化合物群を開拓し、その **chemical space** を拡充する(=現実的に合成しうる分子構造の選択肢を増やす)ことが望まれる¹。しかし、このような化合物群を効率的にかつ信頼性高く供給できる方法論はいまだ未発達であり、我々がアクセスしうる分子の選択肢が限られているために新規の機能性有機分子を見出すことが難しくなっている。

すなわち、複雑分子の効率的合成を実現する方法論の開発と、有望な機能が期待できる複雑分子群の新規方法論による実用的合成とが、相互に発展していく必要性が以前にも増して高まってきていると著者は考えている。数ある分子変換反応の中でも「酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化反応」は、後述する理由によりこのような方法論として重要であり、研究対象とする価値の高い反応形式である。

酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化反応の重要性

近年精力的な研究対象となっている領域のひとつに、炭素－水素(C-H)結合の直截的な変換反応²がある。なかでも「 sp^3 C-H 結合」に対する「酸化的な」直截的変換反応は、主に以

¹ (a) Barker, A.; Kettle, J. G.; Nowak, T.; Pease, J. E. *Drug Discov. Today* **2013**, 18, 293. (b) Lachance, H.; Wetzel, S.; Kumar, K.; Waldmann, H. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5989.

² For reviews of C-H bond functionalization: (a) *Topics in Current Chemistry*; Yu, J.-Q.; Shi, Z.-J., Eds.; Springer, 2010; Vol. 292. (b) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2439. (c) Davies, H. M. L.; Du Bois, J.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1855.

下の 3 つの理由により重要な研究課題である。第一に、本反応形式が分子合成を効率化する一般概念である 3 つのエコノミー(アトムエコノミー³、ステップエコノミー⁴、及びレドックスエコノミー⁵)を全て実現する理想的な反応形式となる点である。基質の前官能基化を必要とせず C-H 結合から直接的に官能基導入や骨格構築を可能にする点は直截的 C-H 結合変換反応本来の利点であるが、これに加え基質の酸化度を C-H 結合変換反応と同時に上昇させることになるので、高酸化状態(生体高分子との相互作用を担う極性官能基密集型構造)をとることの多い医薬候補化合物の合成効率化に寄与する可能性の高い反応形式でもある。第二に、 sp^2 C-H 結合に対する変換反応と比較し sp^3 C-H 結合に対する変換反応の例は報告数が少なく、より未発達となっている点である。第三に、 sp^3 炭素を多く持つ化合物ほど医薬候補として有望である点が挙げられる。これは、医薬開発の各段階における医薬候補化合物の全炭素に対する sp^3 炭素の割合の平均値が開発のフェーズが進むにつれ増加する傾向にある、というデータ(**Figure 1**)⁶からも裏付けられるものである。これはおそらく、 sp^3 炭素が豊富なほど分子の配座自由度が高く生体分子との相互作用が容易になり活性が出やすいといった特性や、 sp^2 炭素豊富な分子に比べ sp^3 炭素豊富な分子は酸化などの代謝に対する安定性が高いことや結晶性が低く溶解性に優れるといった特性によるものであると推察される。

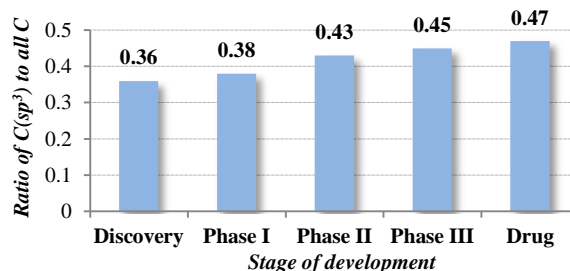


Figure 1: C(sp^3)/C(all) and stage of development

酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化反応の先例研究

当反応形式は現在までに様々な基質・触媒系に対して報告がなされてきた。その C-H 結合切断・官能基化様式は主に、①切断される C-H 結合に対し触媒金属の酸化的付加や CMD 機構により C-メタル化が進行しこれが官能基化される反応様式(*type A*)、②活性種であるメタルオキソ錯体やメタルカルベノイドなどが C-H 結合に挿入し官能基化される反応様式(*type B*)、③ラジカル的 C-H 結合切断などにより炭素ラジカルやカチオンなどの活性中間体が生成しこれが官能基化されることで生成物を与える反応様式(*type C*)、の 3 つに大別できると言える。酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化反応の代表例を、変換により形成される結合ごとに以下に概観し **Table 1** にまとめる。

³ Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.

⁴ Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 40.

⁵ Discussion of the benefit of constant escalation of the oxidation level in complex molecule synthesis: (a) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Ritcher, J. M. *Nature* **2007**, 446, 404. (b) Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2854. (c) Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Synlett* **2010**, 1733.

⁶ Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752.

C-H 結合の酸素官能基化及び窒素官能基化は、天然物や生物活性化合物に頻出する種々の官能基を合成終盤に導入できる手法として有用である。酸素官能基化反応⁷は *type A, B, C* それぞれに対し、Shilov らの報告^{7b}、Groves らの報告^{7c}、Kharasch, Sosnovsky の報告^{7a} など、古くから報告がなされてきた。アリル位・ベンジル位など活性化された C-H 結合だけでなく、単純アルカンの C-H 結合に対しても反応例が存在するが、これら古典的な例は単純な基質に対する反応がほとんどであるうえに選択性に乏しいため、実際の複雑分子合成に適用するレベルにはなかったが、2000 年代頃から実際の合成に適用しうる触媒系・反応系が開発されてきた。これらは主に、(a)配向基(*directing group: D.G.*)や分子認識部位を基質に組み込み触媒または活性種を反応する C-H 結合に近づける^{7f, 7h, 7j}、(b)穏和な反応条件での C-H 酸化を実現し基質の電子的・立体的特性から反応すべき C-H 結合とその他の C-H 結合を差別化する^{7g, 7k}、(c)活性種の発生する部位(*directing activator: D.A.*)があらかじめ基質内にあり C-H 結合切断が分子内反応により起こる^{7l, 7m}、といったアプローチで位置選択的な C-H 結合の酸素官能基化反応を実現している。

窒素官能基化反応⁸も同様に多数報告されている。古くから知られている Barton 反応などラジカル条件による C-H 結合切断を介した C-H 窒素官能基化^{8a, 8i}の例もあるが、多くの例は要時調製もしくは系中で発生するメタルナイトレニド種が活性種となり C-H 結合に挿入する反応様式をとっている。例えば末端カーバメート・スルホンアミドなどの電子不足窒素官能基は超原子価ヨウ素試薬による酸化などでナイトレニド等価体を系中発生させるこ

⁷ (a) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756. (b) Gol'dshleger, N. F.; Es'kova, V. V.; Shilov, A. E.; Shteinman, A. A. *Zh. Fiz. Khim.* **1972**, *46*, 1353. (c) Groves, J. T.; Nemo, T. E.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032. (d) Heumann, A.; Åkermark, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 453. (e) Battioni, P.; Renaud, J. P.; Bartoli, J. F.; Reina-Artiles, M.; Fort, M.; Mansuy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8462. (f) Dangel, B. D.; Johnson, J. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8149. (g) Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346. (h) Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542. (i) Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15391. (j) Das, S.; Incarvito, C. D.; Crabtree, R. H.; Brudvig, G. W. *Science* **2006**, *312*, 1941. (k) Chen, M. S.; White, M. C. *Science* **2007**, *318*, 783. (l) Chen, K.; Richter, J. M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247. (m) Kasuya, S.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3630.

⁸ (a) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2640. (b) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400. (c) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598. (d) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378. (e) Liang, C.; Robert-Peillard, F.; Fruit, C.; Müller, P.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4641. (f) Rice, G. T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11707. (g) Wiese, S.; Badiei, Y. M.; Gephart, R. T.; Mossin, S.; Varonka, M. S.; Melzer, M. M.; Meyer, K.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8850. (h) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Kaneaki, T.; Hayashi, S.; Nakanishi, W. *Science* **2011**, *332*, 448. (i) Amaoka, Y.; Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9959.

とができ、これをロジウム・鉄・マンガンなどの金属触媒を用いて C-H 結合へと挿入させる反応が実現されている。酸素官能基化と同様、単純な基質に限定されていることや選択性に乏しいことなどが初期の報告例^{8b}における欠点であったが、近年になって(a)反応条件を穏和にすることで反応点をベンジル位やアリル位など活性な C-H 結合に収束させる、(b)アミド基をあらかじめ基質に組み込み分子内反応により反応点を制御する、(c)触媒のチューニングにより反応点を制御する、などのアプローチにより選択性などの問題が解決されている。また、他のナイトレニド等価体として、超原子価臭素試薬を用いる反応系^{8h}も報告されている。

C-C 結合形成反応は分子合成において最も難しくかつ極めて重要度の高いプロセスであるが、 sp^3 C-H 結合を酸化的に C-C 結合へと変換する反応形式が発展すれば、例えば合成終盤における C-H 結合活性化を経たフラグメントカップリングによる収束的炭素骨格構築などが実現可能となり、複雑分子合成を大きく効率化するものと期待できる。このような C-C 結合形成反応⁹は、*type A* の C-H 結合メタル化を経る炭素反応剤との反応^{9f, 9g, 9h, 9i}、*type B* の金属カルベノイド種の sp^3 C-H 結合への挿入反応^{9a, 9b}、及び *type C* の sp^3 C-H 結合酸化により生じるカチオンなど反応活性種の炭素求核種との結合形成^{9c, 9d, 9e}、により実現されている。このうち、*type A* または *C* の反応様式による 2 つの C-H 結合から直接 C-C 結合が形成される(=炭素求核種側も C-H 結合から生成する)反応は、脱水素型クロスカップリング反応(Cross-Dehydrogenative Coupling: CDC 反応)¹⁰と呼ばれ、基質由来の当量廃棄物の生成など従来のクロスカップリング反応に付随する欠点を補う次世代型のカップリング反応として注目を集めている。

その他にも、フッ素化反応¹¹や、飽和アルカンの不飽和化¹²、不飽和結合を利用した更な

⁹ (a) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 688. (b) Davies, H. M. L.; Hansen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075. (c) Li, Z.-P.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11810. (d) Li, Z.-P.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 56. (e) Li, Z.-P.; Yu, R.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7497. (f) Lin, S.; Song, C.-X.; Cai, G.-X.; Wang, W.-H.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901. (g) Young, A. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090. (h) Wasa, M.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680. (i) Chan, K. S. L.; Wasa, M.; Chu, L.; Laforteza, B. N.; Miura, M.; Yu, J.-Q. *Nature Chem.* **2014**, *6*, 146.

¹⁰ For reviews on CDC reactions: (a) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335. (b) Scheuermann, C. J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 436. (c) Klussmann, M.; Sureshkumar, D. *Synthesis* **2011**, 353. (d) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.

¹¹ (a) Hull, K. L.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134. (b) Liu, W.; Huang, X.; Cheng, M.-J.; Nielsen, R. J.; Goddard III, W. A.; Groves, J. T. *Science* **2012**, *337*, 1322. (c) Bloom, S. B.; Pitts, C. R.; Miller, D. C.; Haselton, N.; Holl, M. G.; Urheim, E.; Lectka, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10580. (d) Amaoka, Y.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2160.

¹² (a) Breslow, R.; Baldwin, S.; Flechtner, T.; Kalicky, P.; Liu, S.; Washburn, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3251.

る分子変換反応¹³なども酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化としてあげられる。

このような高い化学選択性を実現する直截的 C-H 結合変換反応の開発を受けて、近年 late-stage functionalization¹⁴の概念が提唱されており、ある程度のサイズを持った分子に対し C-H 結合変換反応を施し機能性分子を効率的に合成/構造的修飾する手法が現実的になりつつある。

酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化反応の今後の課題

以上概観してきたように、様々な基質・触媒系に対して本形式の反応が報告されてきた。しかし、複雑分子の実用的合成やより環境負荷の少ない未来型の分子合成という観点からは、いまだ解決すべき課題が残っていると言える。例えば、①高価で希少な貴金属触媒を用いない方法論の開発が挙げられる。このような希少金属をベースとした触媒は有用な化学変換を可能としてきたが、より安価で埋蔵量の多いベースメタルの使用が元素戦略の観点¹⁵から見ても理想的である。また、②酸素や過酸化水素などの環境負荷の少ない酸化剤を当量酸化剤として用いることや、③目的骨格に不要な構造となる配向基の使用を最小限に抑える、といった課題も残されている。さらに、実際の複雑分子合成に用いる際に大きなハードルとなっているのが、高温など過酷な反応条件がしばしば必要となるため化学選択性や官能基許容性が実現しがたい現状であり、④多官能基性複雑基質への適用に耐えうる穏和かつ高選択性を実現する反応条件の実現も課題である。

著者はここまで述べてきたような問題意識を念頭に、修士・博士課程を通して分子合成に適用する方法論としての酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化反応に関する研究に取り組んできた。修士課程において行った新規反応開発(後述)を通じて、本反応形式の新たな反応性を開拓する新規触媒系の必要性や、本反応形式を実際の分子合成に適用する必要性を感じてきた。そこで博士課程においては、素反応の根幹となる新規触媒系の開発によって反応性を開拓する研究、及び実際の分子合成に適用することで本反応形式を利用した生物活性分子骨格の合成研究として、① sp^3 C-H 結合酸素酸化に向けた新規触媒系の開発研究、及び②抗腫瘍活性天然物インドキサマイシン類の合成研究、の2つの研究課題に取り組んできた。

(b) Čeković, Ž.; Dimttruević, Lj.; Djokić, G.; Srnić, T. *Tetrahedron* **1979**, 35, 2021. (c) Johnson, J. A.; Li, N.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6900. (d) Göttker-Schnetmann, I.; White, P.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1804. (e) Voica, A.-F.; Mendoza, A.; Gutekunst, W. R.; Fraga, J. O.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2012**, 4, 629.

¹³ Dehydrogenative Diels-Alder reaction via allylic C-H oxidation to afford diene as an example: Stang, E. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14892.

¹⁴ (a) White, M. C. *Science* **2012**, 335, 807. (b) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nature Chem.* **2013**, 5, 369.

¹⁵ Nakamura, E.; Sato, K. *Nature Mater.* **2011**, 10, 158.

	C-O bond formation	C-N bond formation
before 1990	<p>Allylic oxidation of simple subst. Cu cat.-<i>t</i>-BuOOBz 1958 Kharasch, Sosnovsky (Ref.7a)</p> <p>Methane oxidation to methanol Pt(II) cat.-Pt(IV) oxid. 1972 Shilov (Ref.7b)</p> <p>Oxidation of simple alkane Fe(TPP) cat.-PhIO 1979 Groves (Ref.7c) Mn(TDCPP) cat.-H₂O₂ 1988 Mansuy (Ref.7e)</p>	<p>Barton reaction nitrite ester-<i>hν</i> 1960 Barton (Ref.8a)</p>
1990	<p>Allylic oxidation Pd cat.-BQ cat.-MnO₂ 1984 Heumann, Åkermark (Ref.7d)</p>	<p>Insertion of (imidoiodo)benzene to unactivated C-H bonds Fe(TPP), Mn(TPP), or Rh cat. 1982 Breslow (Ref.8b)</p>
2000	<p>Intramol. trapping by -CO₂H Pt cat.-Cu(II)-CO₂H as D.G. 2001 Sames (Ref.7f)</p> <p>Allylic acetoxylation Pd cat.-BQ 2004 White (Ref.7g)</p> <p>Acetoxylation of terminal C-H via directed metallation Pd cat.-PhI(OAc)₂-oxime ether as D.G. 2004 Sanford (Ref.7h)</p> <p>Predictable site-selectivity by electric & steric factors of subst. oxaziridine cat.-H₂O₂ 2005 Du Bois (Ref.7i) Fe(PDP) cat.-H₂O₂ 2007 White (Ref.7k)</p> <p>Site-selectivity by molecular recognition Mn cat.-Oxone 2006 Crabtree (Ref.7j)</p> <p>1,3-Diol synthesis from alcohol utilizing HLF reaction AcOBr-carbamate as D.A. 2008 Baran (Ref.7l)</p> <p>Regioselective hydroxylation by intramol. dioxirane Oxone-CF₃ ketone as D.A. 2009 Inoue (Ref.7m)</p>	<p>Intramol. C-H amination Rh cat.-PhI(OAc)₂ 2001 Du Bois (Ref.8c)</p> <p>Intra/intermol. C-H amination high performance by cat. development Rh₂(esp)₂ cat.-PhI(OAc)₂ 2004 Du Bois (Ref.8d)</p> <p>Efficient C-H amination even for inert C-Hs Rh cat.-PhI(OPiv)₂ 2006 Müller, Dodd, Dauban (Ref.8e)</p>
2010	<p>Green-colored : type A transformations Blue-colored : type B transformations Purple-colored : type C transformations</p>	<p>Allylic amination Pd cat.-BQ 2009 White (Ref.8f)</p> <p>Benzylic/allylic amination Cu cat.-TBP 2010 Warren (Ref.8g)</p> <p>C-H amination hypervalent Br reagent 2011 Ochiai (Ref.8h)</p> <p>Benzylic C-H amination NHPI-DEAD 2012 Inoue (Ref.8i)</p>

Table 1-a: Representative precedents of oxidative C(*sp*³)-H functionalization (continued)

	C-C bond formation	other transformation
before 1990	<p>Intermol. insertion of carbenoid into simple alkane C-Hs Rh cat.-diazooester 1981 Noels (Ref.9a)</p>	<p>Remote desaturation of steroids intramol.-attached benzophenone as D.A.-hv 1973 Breslow (Ref.12a)</p> <p>Remote desaturation of alkane intramol.-attached peroxide as D.A.-Cu salt 1979 Čeković (Ref.12b)</p>
1990	<p>Intermol. asymmetric insertion of carbenoid into alkane/THF C-Hs chiral Rh cat.-diazooester 1997 Davies (Ref.9b)</p>	
2000		<p>Asymmetric desaturation Pt-chiral D.G. 2002 Sames (Ref.12c)</p>
	<p>α-Alkynylation of amines Cu cat.-TBHP 2004 C.-J. Li (Ref.9c)</p> <p>Allylic C-H alkylation Cu & Co cat.-TBHP 2006 C. J. Li (Ref.9d)</p> <p>α-Alkylation of (thio)ethers Fe cat.-TBP 2008 Z.-P. Li (Ref.9e)</p> <p>Allylic C-H alkylation Pd cat.-BQ 2008 Shi (Ref.9f) 2008 White (Ref.9g)</p>	<p>Transfer dehydrogenation Ir-pincer cat. 2004 Brookhart (Ref.12d)</p>
2010	<p>Olefination & arylation Pd cat.-Cu(II) or Ag(I) 2010, 2014 Yu (Ref.9h, 9i)</p>	<p>Dehydrogenative Diels-Alder Pd cat.-BQ 2011 White (Ref.13)</p> <p>Fluorination Mn(TMP) cat.-AgF-PhIO 2012 Groves (Ref.11b)</p> <p>D.A.-guided desaturation TEMPO-Tz^o moiety as D.A. 2012 Baran (Ref.12e)</p>

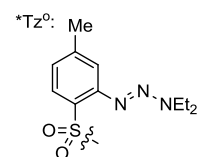


Table 1-b: Representative precedents of oxidative C(sp³)-H functionalization

II. sp^3 C-H 結合酸素酸化に向けた新規触媒系の開発研究

II-1. 背景

有機合成における酸化剤としての分子状酸素

酸化反応は有機合成反応の基本的かつ重要な反応様式であり、その研究によって数多くの酸化剤が開発されてきた。その中でも分子状酸素は、①大気の約 20%は酸素であり大気中に豊富に存在する、②反応後の副生成物として当量的に生成するのは水のみである、③自然界で光合成により半永久的に再生し続ける、といった利点から究極的に理想の酸化剤である¹⁶。しかし、分子状酸素は通常安定化された三重項状態で存在していて、基質からの電子移動には高いエネルギー障壁が存在する。酸化剤として酸素を用いている自然界は、複雑な触媒系の連鎖によってこのハードルを乗り越えているが、合成化学的にはこのハードルによって実際の反応への適用が大きく制限されているのが現状である。

分子状酸素を用いた酸化反応

C-H 結合官能基化ではない酸化反応に分子状酸素を用いる例は多く存在し、例えば Wacker 酸化や光励起などによる一重項酸素の反応¹⁷のような古典的な反応もこれに当たる。一方で、分子状酸素の積極的利用のために近年開発が行われてきた均一系触媒系の代表例として、アルコールやアミンの酸化反応が挙げられる。例えば、銅-*N*-オキシラジカル(主に TEMPO)系¹⁸、ルテニウム-TEMPO 系¹⁹、銅-アザジカルボキシレート系²⁰、パラジウム触媒系²¹、*N*-オキシラジカル系²²などが、分子状酸素を当量酸化剤としてアルコールをカル

¹⁶ For selected reviews of use of molecular oxygen for organic synthesis: (a) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329. (b) Piera, J.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506. (c) Shi, Z.-Z.; Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381.

¹⁷ For reviews: (a) Clennan, E. L.; Pace, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665. (b) Margaros, I.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Pavlakos, E.; Vassilikogiannakis, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5308.

¹⁸ (a) Blackman, W.; Gaasbeek, C. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, *85*, 257. (b) Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortes D. A.; Chou, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374. (c) Ragagnin, G.; Betzemeier, B.; Quichi, S.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3985. (d) Jessica, M. H.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901.

¹⁹ Dijkman, A.; Marino-González, A.; i Payeras, A. M.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6826.

²⁰ (a) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science* **1996**, *274*, 2044. (b) Markó, I. E.; Gautier, A.; Doda, K.; Philippart, F.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1588.

²¹ (a) Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *Chem. Commun.* **1977**, 157. (b) Peterson, K. B.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3185. (c) Nishimura, T.; Ohe, K.; Onoue, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6750. (d) Jensen, D. R.;

ボニル化合物へと酸化する触媒系として報告されている。同様にアミンに対する反応にもアルコール酸化触媒系が応用される例が多くなってきており²³、銅-*N*-オキシラジカル系²⁴、キノン誘導体系(一部は遷移金属触媒との共触媒系)²⁵、その他種々の遷移金属錯体を用いる系²⁶などがアミン酸素酸化触媒系として報告されている。アルコールやアミンの酸化の他にも、分子状酸素の酸素原子を導入するカルボニル α 位のヒドロキシル化反応²⁷などの例がある。

分子状酸素を用いた酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化反応

序論で述べたように、 sp^3 C-H 結合の酸化的変換反応は長らく研究対象になっており C-O 結合や C-C 結合などへと変換する手法が数多く開発されてきたが、分子状酸素を当量酸化剤とする例は極めて限られている。Ishii らにより開発された *N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) を触媒とする反応系²⁸はその代表例としてあげられ、NHPI の 1 電子酸化により生じた PINO ラジカルが sp^3 C-H 結合をラジカル的に切断することで活性中間体である炭素ラジカルを発生させ、C-H 結合の酸素官能基化を行っている。また、 sp^3 C-H 結合からの直接的な C-C 結合形成反応への応用例²⁹も報告されている (*Scheme 1*)。

Schultz, M. J.; Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3810.

²² (a) Liu, R.; Liang, X.; Dong, C.-Y.; Hu, X.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4112. (b) Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6497.

²³ For a recent review: Schümperli, M. T.; Hammond, C.; Hermans, I. *ACS Catal.* **2012**, 2, 1108.

²⁴ (a) Hua, Z.-Z.; Kerton, F.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1618. (b) Sonobe, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3249. (c) Kim, J.; Stahl, S. S. *ACS Catal.* **2013**, 3, 1652. (d) Huang, B.; Tian, H.-W.; Lina, S.-S.; Xie, M.; Yua, X.-C.; Xu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2861.

²⁵ (a) Wendlandt, A. E.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2850. (b) Largeron, M.; Fleury, M.-B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5409. (c) Wendlandt, A. E.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 506. (d) Wendlandt, A. E.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11910.

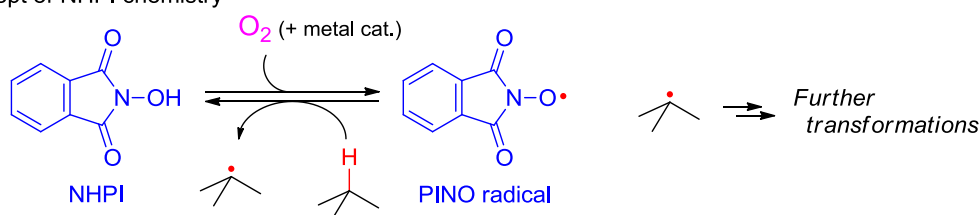
²⁶ (a) Nishinaga, A.; Yamazaki, S.; Matsuura, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4115 (b) Porta, F.; Crotti, C.; Cenini, S.; Palmisano, G. *J. Mol. Catal.* **1989**, 50, 333. (c) Minakata, S.; Ohshima, Y.; Takemiya, A.; Ryu, I.-H.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. *Chem. Lett.* **1997**, 26, 311. (d) Samec, J. S. M.; Éll, A. H.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2327. (e) Wang, J.-R.; Fu, Y.; Zhang, B.-B.; Cui, X.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8293. (f) Murahashi, S.-i.; Okano, Y.; Sato, H.; Nakae, T.; Komiya, N. *Synlett* **2007**, 1675.

²⁷ For selected examples: (a) Chuang, G. J.; Wang, W.; Lee, E.-S.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1760. (b) Yang, Y.-Y.; Moinodeen, F.; Chin, W.; Ma, T.; Jiang, Z.-Y.; Tan, C.-H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4762.

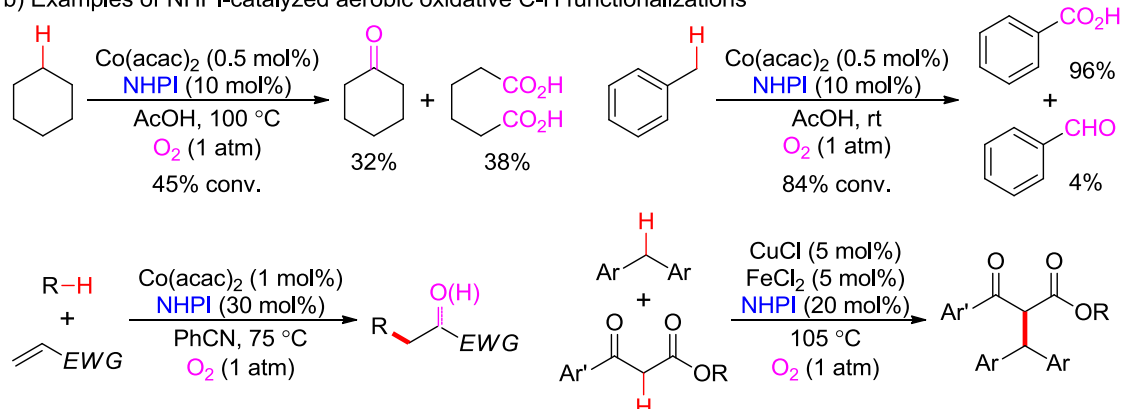
²⁸ For reviews of NHPI chemistry: (a) Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 393. (b) Recupero, F.; Punta, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3800. (c) Melone, L.; Punta, C. *Beil. J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1296.

²⁹ For representative examples: (a) Hara, T.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6425. (b)

a) Concept of NHPI chemistry



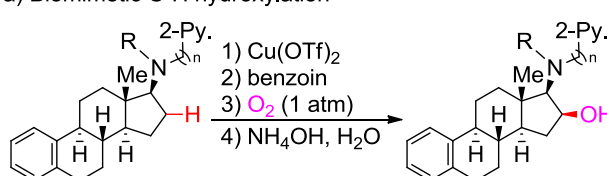
b) Examples of NHPI-catalyzed aerobic oxidative C-H functionalizations



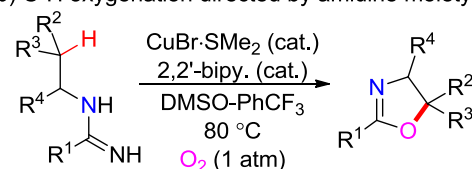
Scheme 1: NHPI chemistry and C-O/C-C forming reactions from C-H bonds

その他にも、配向基として働くピリジル基が銅と錯形成をした基質を用いて位置選択的に不活性 C-H 結合の酸素酸化を行っている例³⁰や、アミジンの酸素酸化により発生するアミジルラジカルによる分子内 C-H 結合開裂を経る C-H 結合酸化³¹などが報告されている。また、パラジウム触媒を用いるアリル位酸素酸化³²や、シクロヘキサノンの酸化的芳香環化に

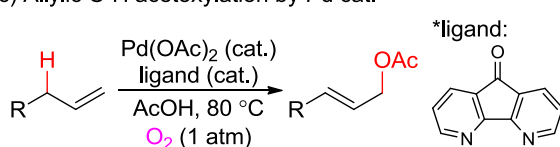
a) Biomimetic C-H hydroxylation



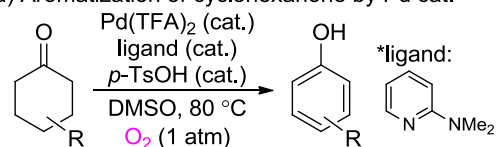
b) C-H oxygenation directed by amidine moiety



c) Allylic C-H acetoxylation by Pd cat.



d) Aromatization of cyclohexanone by Pd cat.



Scheme 2: Miscellaneous aerobic oxidative C(sp^3)-H functionalizations

Yooa, W.-J.; Correiaa, C. A.; Zhang, Y.; Li, C.-J. *Synlett* **2009**, 138. (c) Correiaa, C. A.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1172.

³⁰ Schönecker, B.; Zheldakova, T.; Liu, Y.; Kötteritzsch, M.; Günther, W.; Görls, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3240.

³¹ Wang, Y.-F.; Chen, H.; Zhu, X.; Chiba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11980.

³² Campbell, A. N.; White, P. B.; Guzei, I. A.; Stahl S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15116.

よるフェノール合成³³なども報告されている(**Scheme 2**)。さらには、光触媒系を C-H 結合酸素酸化反応³⁴に適用している例も報告されている。

しかしこれらの例を見てみると、高温や酸性条件など反応条件が過酷である点や、基質が単純なものに限定されている点、生成物の酸化状態が画一的でなく選択性に乏しい点など、改善の余地を多く残していると言える。

これらの事実を鑑み、分子状酸素を酸化剤とする sp^3 C-H 結合の酸化的官能基化反応を穏和な反応条件にて実現する新規触媒系を開発すれば、環境調和性の高い理想的な化学変換プロセスを可能にする価値の高いものになると考え、著者は新規触媒系の開発研究に着手することとした。

³³ Izawa, Y.; Pun, D.; Stahl, S. S. *Science* **2011**, 333, 209

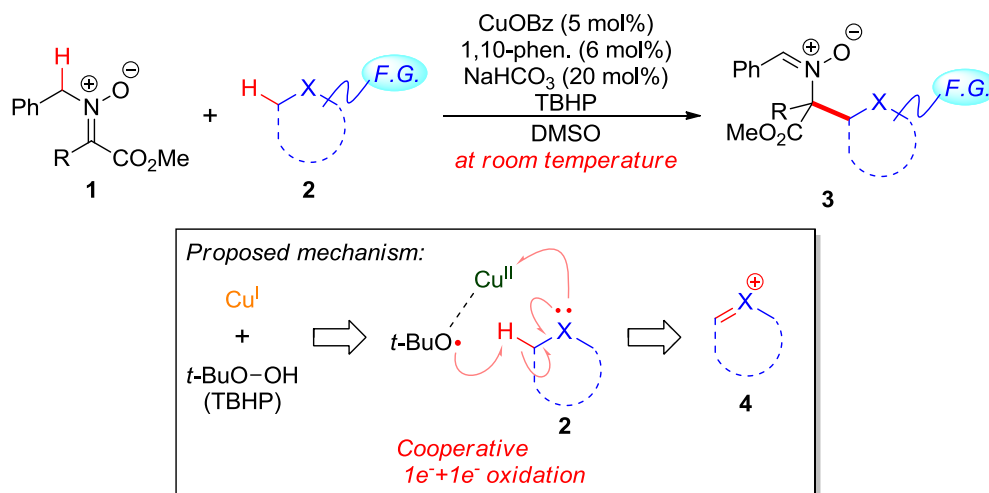
³⁴ For a representative example: Rosenthal, J.; Luckett, T. D.; Hodgkiss, J. M.; Nocera, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6546.

II-2. 触媒設計概念及び指針

ラジカル共役型レドックス触媒

分子状酸素を用いた C-H 結合酸化反応が、先述のように極めて価値の高いものであるにも関わらずいまだ未発達であることは、そのような触媒系の実現が困難であることを意味している。この原因として、多くの研究が既存の系の試行錯誤により最適化していくといういわば反応開発屋的視点からのアプローチに終始しているためではないかと著者は考えた。そこで、より踏み込んだアプローチとして、想定される反応機構を充足させるような触媒を根本から設計することでこのハードルをこえられないかと考え、検討を行うこととした。

著者は本学修士課程において、触媒的ニトロソ転移型酸化カップリング反応を開発した (Scheme 3)³⁵。本反応では、ニトロソ **1** と種々のエーテル・アミン類 **2** とから、穏和な反応条件下に極めて高い位置選択性をもってカップリング体 **3** が生成する。本条件の特徴として、種々の官能基を共存させた基質に対してもそれらを損なうことなくカップリング体が得られるという、高い官能基許容性が挙げられる。また、当反応に対して行った反応機構解析実験によって、一価銅と酸化剤 TBHP とから Fenton 型反応を経て生成する二価銅とオキシラジカル種とが、協奏的に基質 **2** を酸化し反応活性種であるカチオン中間体 **4** を与え、これにニトロソ **1** が求核付加する機構が示唆された^{35c, 35d, 36}。このように触媒金属と有機ラジカルが 2 種の 1 電子酸化剤として C-H 結合切断に協奏的に関与するという機構が、穏和



Scheme 3: Catalytic migratory oxidative coupling of nitrones

³⁵ (a) Hashizume, S.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4288. (b) Hashizume, S.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 236. (c) Hashizume, S.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Asian J.* **2012**, *11*, 236. (d) Hashizume, S. "Catalytic Migratory Oxidative Coupling of Nitrones" MSc Dissertation; The University of Tokyo, **2012**.

³⁶ For a related study on the mechanism of C-H transformations adjacent to heteroatom: Boess, E.; Sureshkumar, D.; Sud, A.; Wirtz, C.; Farès, C.; Klussmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8106.

な条件や高い官能基許容性の実現に寄与していると考えられた。著者らはこの想定反応機構を充足させる触媒系を表す概念として、ラジカル共役型レドックス触媒 (Radical-Conjugated Redox Catalysis : RCRC) を提唱した。

触媒設計概念

この概念を広く一般化することができれば、酸化反応系の更なる発展に寄与しうると期待し、分子状酸素を酸化剤とする RCRC 触媒系を実現できないかと考え、著者は想定触媒サイクルから逆算した **Figure 2** のような大まかな触媒設計を立案した。すなわち、一般的に 1 電子レドックス過程を取りやすいと考えられている銅・鉄などの第一列遷移金属と、1 電子酸化により有機ラジカル種の発生が期待できる有機官能基とを組み合わせることで、触媒全体で 2 電子レドックス活性を持つ触媒の創製を目指すこととした。基底状態にある触媒が分子状酸素によって酸化されることで、中心金属及び有機モジュールがそれぞれ 1 電子ずつ酸化された活性状態になり、その有機ラジカル種が基質の C-H 結合をラジカル的に切断するとともに、高酸化状態にある中心金属が炭素ラジカルを 1 電子酸化することで、反応性の高い中間体であるカチオンやその等価体を与えると想定される。この触媒設計概念の利点として、金属触媒として安価な第一列遷移金属を戦略的に活用できる点や、ラジカルという極性官能基に対して直交的な反応特性を持つ反応性の高い化学種を C-H 結合切断の活性種に用いることによって、穏和な反応条件と化学選択性の両立が期待できる点が挙げられる。

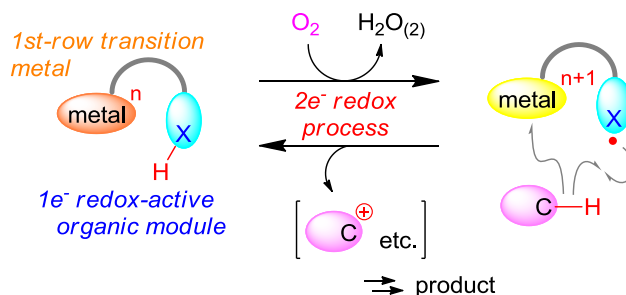


Figure 2: Concept of catalyst design


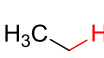

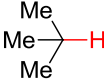
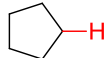
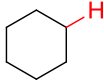
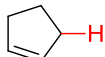
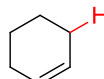

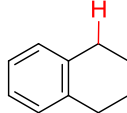
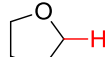
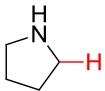

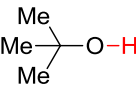
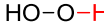
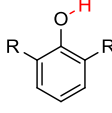
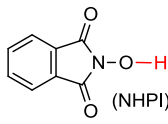
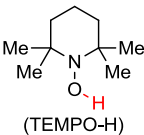
結合解離エネルギー(Bond Dissociation Energy : BDE)

有機ラジカル種が基質の C-H 結合をラジカル的に切断する反応機構を想定する際に有用となりえる指標に、結合解離エネルギー(Bond Dissociation Energy: 以下 BDE)が挙げられる。すなわち、C-H 結合切断に寄与すると想定される有機ラジカル種 X \cdot の前駆体 X-H の BDE と、標的とする C-H 結合の BDE とを比較し、前者が後者より大きい値をとればラジカル X \cdot が C-H 結合を切断する過程は熱力学的に有利であり、逆であれば熱力学的に不利であると大まかに見積もることができる。

代表的な C-H またはヘテロ原子-H 結合の BDE を **Table 2** にまとめる³⁷。例として先述し

³⁷ (a) McMillen, D. F.; Golden, D. M. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1982**, 33, 493. (b) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255. (c) Luo, Y.-R. *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*; CRC Press: Boca Raton, FL, 2003. (d) Tian, Z.; Fattahi, A.; Lis, L.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 17087. (e)

た Ishii らの NHPI による反応系において触媒や基質の BDE を比較すると、活性種である PINO ラジカルの前駆体 NHPI の BDE と同等の BDE を持つ C-H 結合までが、もしくは過酷な反応条件を用いれば $5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ほど大きい BDE を持つ C-H 結合までが酸化可能であることがわかる。このように、活性種の持つ C-H 結合切断能は BDE によってある程度見積ることができる。

 $\text{H}_3\text{C}-\text{H}$	 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$	 $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{H}$	 C_5H_{10}	 C_6H_{12}
104.99 ± 0.03 (Ref.37b)	101.1 ± 0.4 (Ref.37b)	98.2 ± 0.5 (Ref.37b)	96.5 ± 0.4 (Ref.37b)	94.5 ± 1.0 (Ref.37a) 95.6 ± 1.0 (Ref.37c)	95.5 ± 1.0 (Ref.37a) 99.5 ± 1.2 (Ref.37c)
 C_5H_8	 C_6H_{10}	 $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{H}$	 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}$	 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$	 $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}$
82.3 ± 1.1 (Ref.37d)	85 ± 1 (Ref.37d)	89.8 ± 0.6 (Ref.37b)	82.9 ± 1.2 (Ref.37e)	92.1 ± 1.6 (Ref.37e)	90.1 (Ref.37f)
 $\text{HO}-\text{H}$	 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OH}$	 $\text{HO}-\text{O}-\text{H}$	 $\text{R}=\text{t-Bu}$	 (NHPI)	 (TEMPO-H)
118.82 ± 0.07 (Ref.37b)	106.3 ± 0.7 (Ref.37b)	87.8 ± 0.5 (Ref.37b)	82.8 ± 0.21 (Ref.37g)	88.1 (Ref.28b)	69.8 (Ref.37h)

All values are in $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Table 2: BDE values of representative C-H or heteroatom-H bonds

以上のように、触媒設計に際してラジカル活性種の前駆体の BDE を考慮することで、C-H 結合切断に対する活性をある程度見積ることができる。著者はこれを考慮しながら有機モジュール部位の検討を行うこととした。

1 電子レドックス活性有機官能基の選択

1 電子レドックス活性を持つ有機官能基としては様々な官能基がある。*N*-ヒドロキシアミンやアミド、イミドは、その N-O 結合間でラジカルの不対電子が非局在化する形式で共鳴構造をとることができる。このような安定効果のため、1 電子酸化によるラジカル発生が比較的容易であることが知られており³⁸、先述した NHPI 触媒系が有効に機能することもこの原理で説明できる。しかし、N-O ラジカル化学は幅広く研究されており酸素酸化触媒に応用されている例³⁹もいくつかあるため、新規性に乏しいと考えられた。そこで、1 電子レ

Laarhoven, L. J. J.; Mulder, P. J. *Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 73. (f) Wayner, D. D. M.; Clark, K. B.; Rauk, A.; Yu, D.; Armstrong, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8925. (g) Lucarini, M.; Pedrielli, P.; Pedulli, G. F.; Cabiddu, S.; Fattuoni, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9259. (h) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051.

³⁸ Hicks, R. G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1321.

³⁹ For representative reviews: (a) Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8824. (b) Seki, Y.;

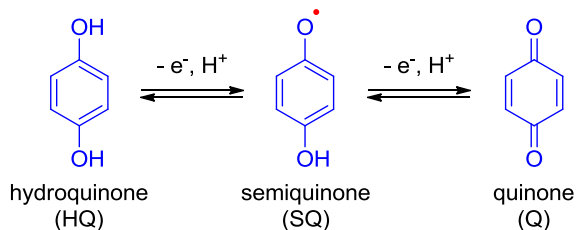
ドックス活性有機官能基としての機能を持ち新規性の高い(触媒として用いている例がほぼない)官能基として、著者はヒドロキノン-キノン誘導体を用いる触媒系を立案した。(Scheme 4)

ヒドロキノン-キノンは、1電子レドックス過程を介してヒドロキノン(HQ)、セミキノン(SQ)、キノン(Q)の3段階の酸化状態をとることができる。また、芳香環上での置

換基導入など構造変換によるレドックス特性の調節が比較的容易であることも利点としてあげられる。図中に挙げた例からも、置換基によってその酸化還元電位は大きく変化していることがわかる。

セミキノン-キノン間の酸化還元電位 $E^0(\text{Q/SQ})$ が -180 mV 以下のセミキノンラジカルは可逆的に分子状酸素と反応し、スーパーオキシラジカルを与え自身はキノンへと酸化されることが知られている⁴⁰。スーパーオキシラジカルがプロトン化されたラジカル $\text{HOO}\cdot$ は前駆

a) 3 oxidation states of hydroquinones-quinones

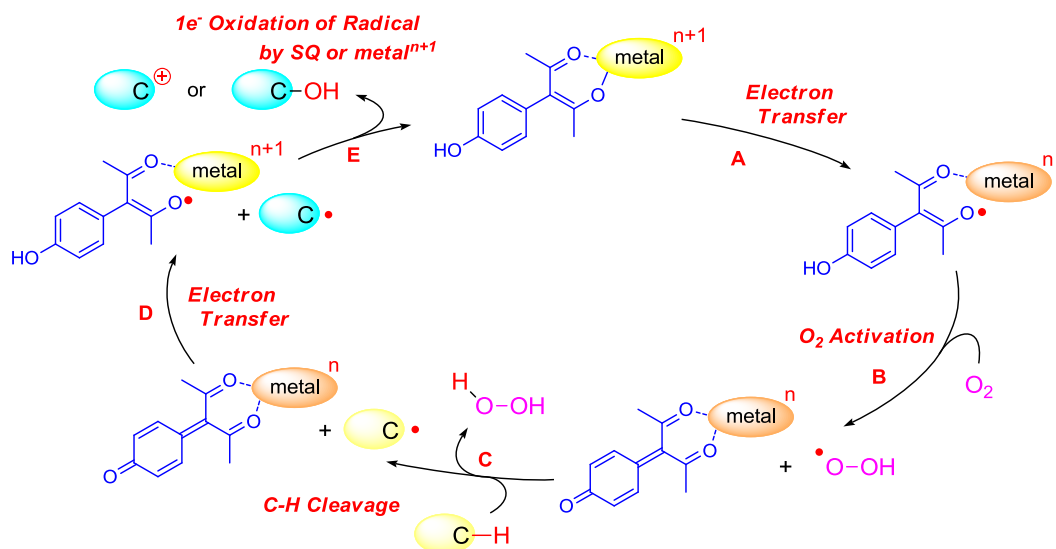


b) Examples of redox potentials of hydroquinones-quinones

$E^0(\text{Q/SQ})$	-264	-150	99	650
$E^0(\text{SQ/HQ})$	350	187	473	>650

*All values are in mV.

Scheme 4: Hydroquinones-quinones



Scheme 5: Working hypothesis of RCRC catalysis using HQ as redox-active organic module

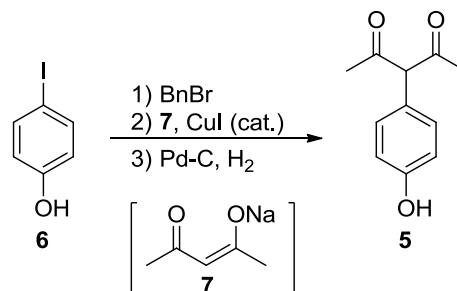
Oisaki, K.; Kanai, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3738.

⁴⁰ (a) Son, Y.; Buettner, G. R. *Free Radic. Biol. Med.* **2010**, 49, 919. (b) Samoilova, R. I.; Crofts, A. R.; Dikanov, S. A. *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 11589.

体の O-H 結合が約 $88 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ と比較的高い BDE を持ち、さらにはルイス酸などの配位によりそのラジカル状態が不安定化され、C-H 結合切断に対してより高い活性が実現可能と期待できる。これらを考慮し、レドックス活性有機官能基を酸素の活性化剤として機能させ、これにより生じたスーパーオキシラジカルを C-H 結合のラジカル的切断に用いることを狙い、**Scheme 5** に示す想定触媒サイクルを立案した(触媒分子については後述)。すなわち、中心金属との電子交換(step A)により生じるセミキノンラジカルが分子状酸素と反応し(step B)生じるスーパーオキシラジカルが基質の C-H 結合をラジカル的に切断する(step C)。酸素を 1 電子還元しキノンへと酸化された有機モジュールは、その後触媒金属と炭素ラジカルを 1 電子ずつ酸化し(step D, E)基底状態へと戻ると想定した。1 電子レドックス活性有機官能基部位が直接 C-H 結合を切断している機構でない点で厳密には先述した触媒設計(**Figure 2**)とは異なるが、酸素を活性化し C-H 結合切断に対する活性種を発生させるプロセスに生じる有機ラジカルを用いて、第一列遷移金属と 1 電子レドックス活性有機官能基を組み合わせることにより全体で 2 電子レドックス活性の触媒を設計している点では同じである。

触媒分子の設計

前項で示した想定触媒サイクルを実現するために、触媒金属とヒドロキノン-キノン部位との円滑な電子授受が必要となると著者は考えた。そこで、ヒドロキノン-キノン部位を金属結合部位と共役させたヒドロキノン-acac 共役型触媒 **5** を設計した。高酸化状態にある第一列遷移金属により 1 電子酸化を受け 1,3-ジカルボニル化合物からラジカルが発生する例は多く報告があり⁴¹、設計したこの触媒 **5** においてもこれが起こり電子交換によるセミキノンラジカルが容易に発生する(step A)と期待した。**5** は文献既知の化合物⁴²であり市販の 4-ヨードフェノール **6** より 3 段階で容易に合成可能である(**Scheme 6**)。なお、当文献ではそのレドックス特性については触れられていない。これらの点を鑑み、著者はこの **5** を検討の出発点とすることとした。



Scheme 6: Structure and synthesis of hydroquinone-acac catalyst **5**

⁴¹ For a review of Mn(III)-promoted oxidative generation of radicals: Melikyan, C. G. *Org. React.* **1997**, 49, 427.

⁴² Cativiela, C.; Serrano, J. L.; Zurbano, M. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3074.

II-3. ヒドロキノン誘導体を用いた初期検討

ヒドロキノン-acac 共役型触媒 **5** を用いた検討

設計・合成した触媒の機能評価を、以下の 2 種類の基質に対する単純な酸化反応をモデルとして用いることで行うこととした。5 位にヒドロキシ基をもつ環状アセタール **8** の α 位 C-H 結合酸化と続くスピロオルトエステル **9** 形成反応は、ヘテロ原子 2 つに挟まれた位置にあり比較的酸化されやすい C-H 結合を標的としており、また想定カチオン種が分子内反応で速やかに捕捉されるため副反応も起こりにくく、初期検討のモデルとして適切と考えた。また、アミンやエーテルの α 位 C-H 結合と比較し不活性であるベンジル位 C-H 結合の酸化をより高難度のモデルとして設定した。

まず初めに、基質 **8** の **9** への酸化反応をモデルに検討を行った(**Table 3**)。初めに、銅・鉄などを中心に金属触媒の検討を行ったところ、カチオン性の高い金属塩を用いた際により高い活性を示すことがわかり、Fe(OTf)₃ が最も高い活性を示した。次に、金属に配位していると考えられる **5** をアニオン性リガンドとする目的で塩基添加剤の検討を行ったところ、逆に活性を低下させてしまう結果となった。酸素酸化の副生成物である水を除く目的で用

Effect of metal (x: 10, y: 20)				Effect of additives (metal: Fe(OTf) ₃ , x: 10, y: 20)			
metal	yield [%]	metal	yield [%]	base (20 mol%)	yield [%]	MS (600 mg/mmol)	yield [%]
Cu(OAc) ₂	0	Fe(OTf) ₃	18	NaOMe	10	3A	9
Cu(OTf) ₂	5	Fe(OTf) ₃ *	7	K ₂ CO ₃	2	4A	7
Cu(OTf) ₂ *	0	Co(OTf) ₂ *	0	NaHCO ₃	8	5A	15
FeCl ₃	3	Ni(OTf) ₂ *	0	N-Me-imid.	11	13X	4
Fe(OH) ₃	2	none	0	2,6- <i>t</i> -Bu ₂ -Py.	19		
				DMAP	9		

*With 20 mol% of DIPEA

Other modif. (metal: Fe(OTf) ₃ , x: 10, y: 20)			Substituent effect on HQ-catalyst (metal: Fe(OTf) ₃ , x: 10, y: 20)		
modification	yield [%]		10	11	12
air instead of O ₂	14		 14% 8%*	 6% 3%*	 0% 0%*
rt	1				
1 eq. of 5	55				

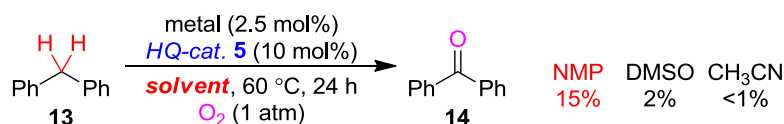
*With 20 mol% of NaOMe

Effect of cat. amount & ratio (metal: Fe(OTf) ₃)					
x	y	yield [%]	x	y	yield [%]
10	20	18	10	5	7
2.5	20	29	10	10	12
5	20	24	10	0	0
20	20	19	0	20	0

Effect of solvent (metal: Fe(OTf) ₃ , x: 2.5, y: 20)					
DMF	DMA	NMP	DMPU	HMPA	CH ₃ CN, AcOEt, toluene, benzene, CHCl ₃ , DCE, IPA
13%	31%	94%	36%	11%	all 0%

Table 3: Initial investigation using HQ-catalyst **5**

いた脱水剤も、良い結果は与えなかった。この時点で反応は触媒量以上進行していなかったため、触媒 **5** が酸化状態から初期状態に還元されず触媒サイクルが回っていないのではないかと推察し、この還元プロセスを容易にする目的で置換基を導入した **5** の誘導体 **10-12** を検討したが、逆に収率を低下させる結果となった。しかし、金属触媒と **5** の比率及び触媒量自体の検討を行ったところ、金属触媒量を低減させることで収率は向上し、触媒量以上反応は進行することが分かった。さらに溶媒の検討も行ったところ、CH₃CN やより極性の低い溶媒中では反応は全く進行しなかったものの、アミド系の溶媒で概ね良好な結果を示し、NMP を用いる場合に極めて高効率で酸化反応が進行した。また、基質を変更しより酸化不活性であるジフェニルメタン **13** のケトン **14** への酸化反応を用いる活性評価も行ったが、用いる溶媒によって大きく反応性が変化する傾向が同様に確認され(Scheme 7)、当触媒 **5** を用いる反応系が顕著な溶媒依存性を示すことがわかった。



Scheme 7: Solvent effect for oxidation of diphenylmethane **13**

NMP 溶媒中で高い酸化活性が示されることが分かったため、設計したヒドロキノン触媒 **5** 自体の機能を確認する目的で、コントロール触媒を用いた対照実験を行った(Table 4)。すなわち、ヒドロキノン型ではない **15** や **16** のような触媒を用いた際に酸化反応が進行するか否かを確認した。その結果、NMP 溶媒を用いると、**15** や **16** のようなダミーのヒドロキノン触媒を用いた場合ばかりでなく、金属触媒のみの場合でもそれほど活性を落とさず反応が進行することが分かった。しかし、注意深く反応を追跡すると、ヒドロキノン触媒 **5** 存在下では非存在下よりも反応初速度がかなり速く、実際に短時間で反応を停止する実験の結果からもこれが示された。すなわち、ヒドロキノン触媒 **5** 非存在下でも酸化反応は進行するが、**5** には少なくとも反応の加速効果があることがわかった。

8 → **9**

a) Control experiments (*catalyst*: 20 mol%)

Catalyst	Yield [%]
5	94%
15	92%
16	78%
Control	30%
none	85%

b) Short-time experiments (*catalyst*: 10 mol%)

<i>catalyst</i>	time	yield [%]
5	4 h	6
	24 h	94
none	4 h	1
	24 h	85

Table 4: Control experiments using redox-inert catalysts

Time-Course 実験

触媒 **5** が反応加速効果を持っていたことから、**5** 存在下及び非存在下での酸化反応の経時的な挙動を確認すべく、time-course 実験を行った。NMP 溶媒中でのアセタール **8** 及びジフェニルメタン **13** の酸化反応の経時的变化を、触媒 **5** の存在下と非存在下とで比較することで **5** の効果を検証した。

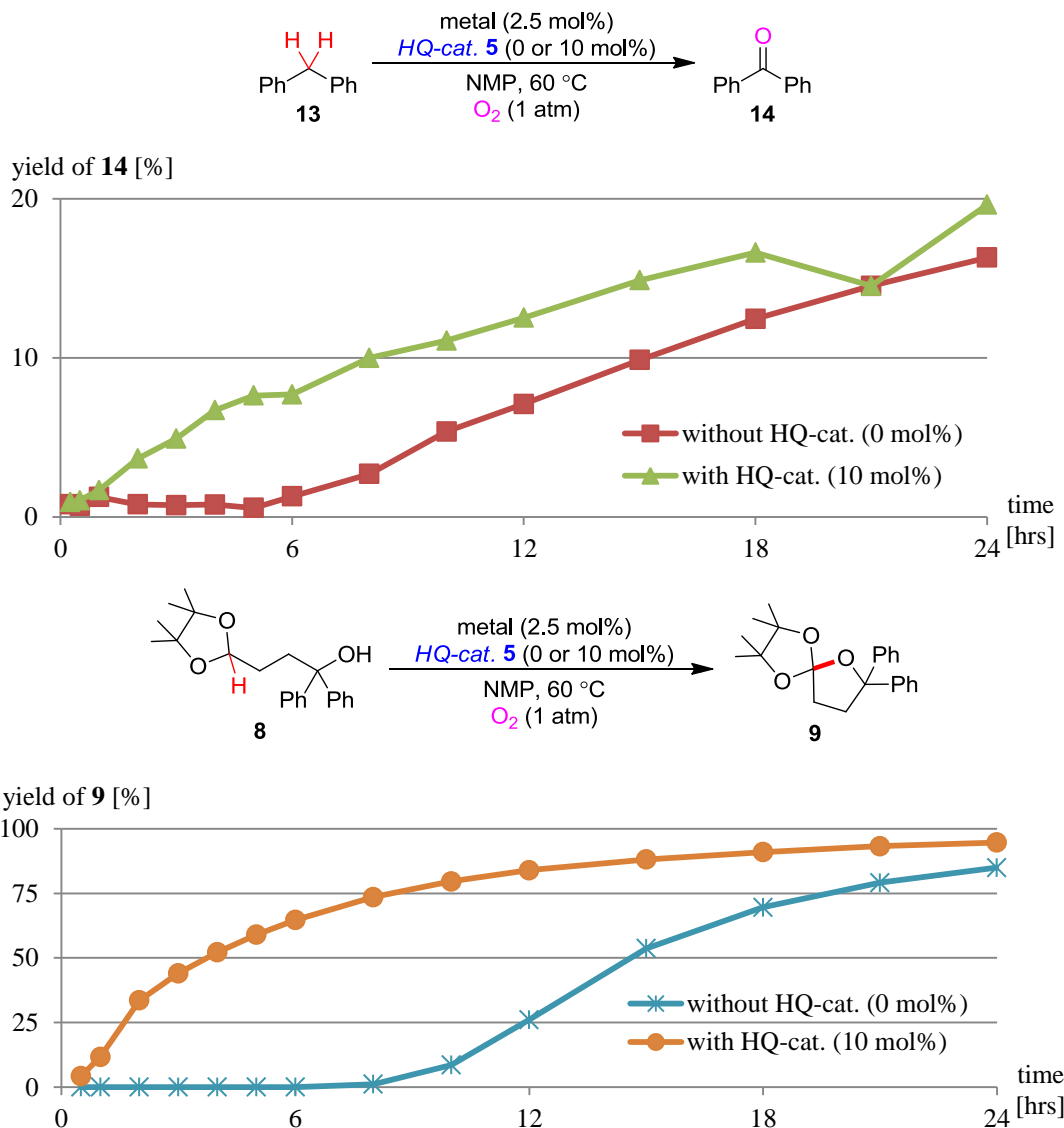


Table 5: Time-course experiments about oxidation of **8** and **13** in NMP-solvent

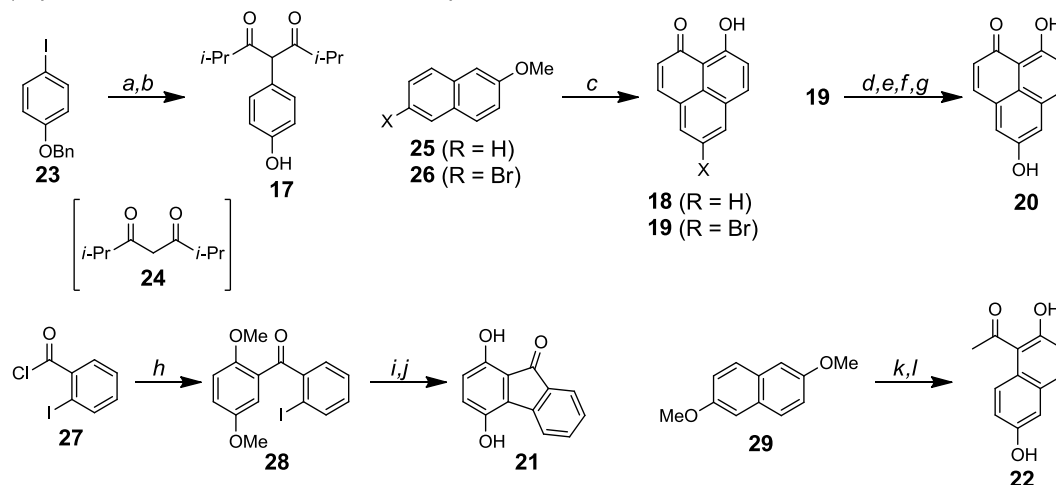
その結果、**8** と **13** どちらの基質を用いる反応も同様の挙動を示し、触媒 **5** 存在下では反応開始直後から酸化反応が進行していくのに対し、**5** 非存在下では反応開始後 6 時間ほど経過してから酸化が進行するという興味深いデータが得られた。この結果から、触媒 **5** にはやはり酸化反応を加速させる効果があることが示唆された(**Table 5**)。

誘導体化による検討

ヒドロキノン触媒 **5** は NMP 溶媒中である程度の活性を示したものの、より不活性な C-H 結合の酸化を目指した際に、基質の C-H 結合よりも溶媒として過剰量存在する NMP 自体の C-H 結合を優先的に酸化してしまうことが懸念された。実際に NMP 溶媒中の反応終了後には、NMP の窒素α位 C-H 結合酸化に由来すると思われる *N*-メチルスクシンイミドや、酸化的脱メチル化を経て生成したと思われる 2-ピロリドンが観察された。これを鑑み、酸化に対して不活性な溶媒中でも機能する系の確立を目指し、触媒 **5** の誘導体化によるアプローチを試みた。

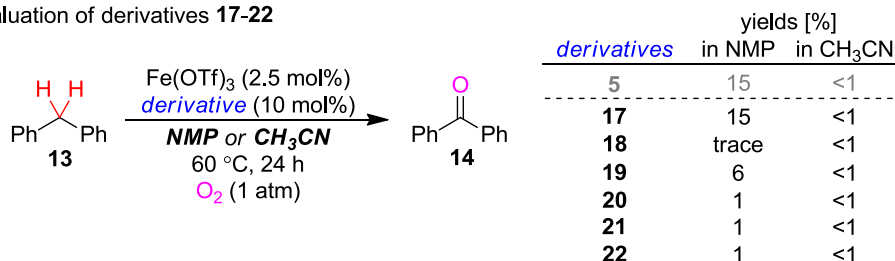
先の検討において、NMP 溶媒中で反応を行った場合は反応が進むにつれヒドロキノン触媒 **5** は徐々に損壊していったのに対し、CH₃CN 溶媒中では触媒自体の損壊が著しく速かった。これが CH₃CN 溶媒中で酸化反応系が機能しなかった原因のひとつではないかと考え、**5** と同様のレドックス挙動をとることができる構造を残しながらも、この問題点を解決する構造をとる誘導体 **17-22** を設計・合成した。

a) Synthesis of derivatives **17-22** of HQ-catalyst **5**



Reagents and conditions: (a) **24**, CuI (cat.), proline (cat.), DMSO, 120 °C (b) 10% Pd-C, CH₂Cl₂, rt, H₂ (1 atm), 10% (2 steps) (c) cinnamyl chloride, AlCl₃, DCE, 0 °C to reflux, 19-30% (d) BnBr, K₂CO₃, TBAl, DMF, rt, 90% (e) (BPin)₂, PdCl₂(dppf) (cat.), KOAc, DMSO, 80 °C, 80% (f) aq. H₂O₂, THF-H₂O, 0 °C (g) BBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 25% (2 steps) (h) 1,4-(MeO)₂-benzene, AlCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 87% (i) PdCl₂(PPh₃)₂ (cat.), NaOAc, DMA, 130 °C, 9% (j) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C to rt, 94% (k) AcCl, AlCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C, quant. (l) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C to rt, 95%

b) Evaluation of derivatives **17-22**



Scheme 8: Derivatization of hydroquinone-acac catalyst **5**

合成したこれら誘導体を、ベンジル位酸化反応をモデルにその機能評価を行った。しかしいずれの誘導体も、NMP 溶媒中では **5** と同等もしくはそれ以下の結果を与え、CH₃CN 溶媒中では **5** と同様酸化反応は進行しなかった(*Scheme 8*)。

初期検討からの考察

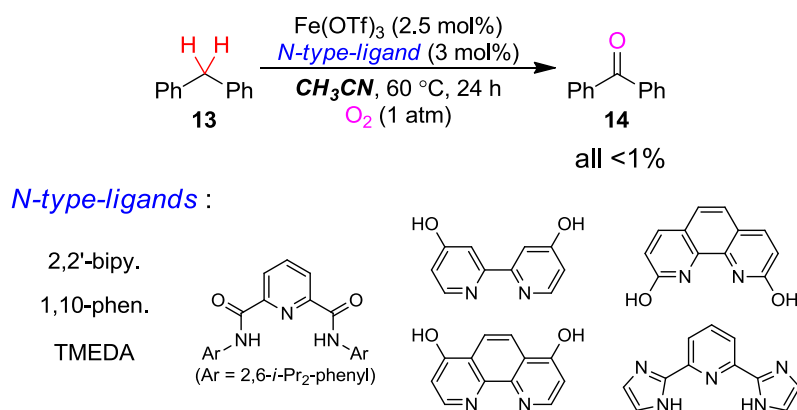
以上のように、ヒドロキノン触媒 **5** を出発点とし単純な酸化反応をモデル反応としてその触媒機能評価を行った。条件検討の段階で予想外に顕著な溶媒依存性を示したが、酸化に対し不活性な CH₃CN などの溶媒中では酸化はほとんど進行しなかった。また、**5** 非存在下においても、反応速度の低下が観測されるものの、NMP を溶媒として用いれば酸化反応は十分に進行した。さらには、種々誘導体を合成し検討したものの、酸化活性は溶媒依存的である傾向が強く見られた。これらのことから、設計した触媒 **5** ではなく、溶媒として用いた NMP が酸化活性の発現に必須であると推察された。

II-4. アミドの酸化促進機構の解明

前項までの検討より溶媒量の NMP が酸化反応を強く促進することがわかったが、それがどのように酸化を促進しているかといった NMP の役割を解明することは、その後の方針や発展に際して極めて重要である。この溶媒効果が観測された当初に考えられた可能性として、①NMP が触媒金属に対する適切な配位子となっていて金属を中心とする複合体が酸素酸化に対して強い活性を示している、②有機触媒の損壊が NMP 溶媒中では抑制されていて結果的にそれが高活性につながっている、③酸化活性種の発生に関わるレドックスメディエーターの働きをしている、の 3 つが挙げられる。②の可能性については、前項において述べたように触媒 **5** が損壊する速度が NMP 中では遅かったために考察されたが、**5** 非存在下やヒドロキノン型でない触媒を用いた際にも反応が進行することから、この可能性はそもそも考えにくい。よって、①及び③の可能性について考慮するための検討を種々行うこととした。

アミドタイプ配位子による検討

先述した①の妥当性を検討するため、触媒金属に対してアミドやその他窒素原子を配位部位に持つ配位子を添加したうえで非アミド溶媒中でも酸化が進行するか検討を行った。しかしながら、いずれの場合も反応はほとんど進行せず、NMP 溶媒が触媒金属に対する適切な配位子となっている可能性を支持する結果は得られなかった(Scheme 9)。



Scheme 9: Reaction with *N*-based ligands in CH_3CN solvent

アミド添加剤による対照実験

③の妥当性についても検討すべく、アミドを添加剤として系中に共存させることによって酸化反応が進行するか否か検討を行った。NMP そのものだけでなく、種々のアミン・アミド類を 2 当量の添加剤として検討した。その結果、トリフェニルアミンを除いたすべてのアミド添加時において、添加剤非存在下には進行しなかった酸化反応がわずかではあるが進行することが分かった。窒素原子のα位炭素に C-H 結合をもたない **30** や **33** においても

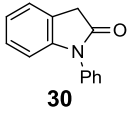
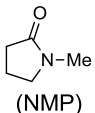
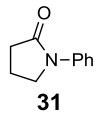
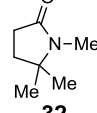
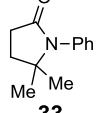
$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{Ph} - \text{C} - \text{Ph} \\ \mathbf{13} \end{array} \xrightarrow[\text{O}_2 (1 \text{ atm})]{\begin{array}{c} \text{Fe(OTf)}_3 (2.5 \text{ mol}\%) \\ \text{Hq-cat. } \mathbf{5} (0 \text{ or } 10 \text{ mol}\%) \\ \text{additive (2.0 eq.)} \\ \text{CH}_3\text{CN, } 60^\circ\text{C, } 24 \text{ h} \end{array}} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Ph} - \text{C} - \text{Ph} \\ \mathbf{14} \end{array} $							
additive	none	NPh ₃	 30	 (NMP)	 31	 32	 33
without 5	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
with 5	0%	0%	trace	1%	1%	1%	2%

Table 6: Control experiments using various amides as stoichiometric additive

同様に酸化を進行させたことから、窒素 α 位の C-H 結合開裂や炭素ラジカル、または酸化生成物のイミドなどがこの効果を持っていたのではなく、アミド基自体が酸化に対し重要な役割を果たしていることがわかる。また、ヒドロキノン触媒 **5** 非存在下においてはアミドの添加によって反応が進行しなかったことから、単独では酸化活性を示さないが **5** 自体にも反応の促進効果があることが示唆された(**Table 6**)。

以上の検討から、アミドは酸化活性種の発生に関わることによって酸化反応を促進していると著者は判断した。詳しい酸化活性種の発生様式は不明だが、これらの実験結果を鑑みるに、アミドという官能基そのものが酸化活性種に変化しているもしくは酸化活性種の発生に直接関わっていると考えるのが妥当といえる。NMP 溶媒中で高い酸化効率が示されたのは、この役割を果たすアミドが過剰量(=溶媒量)存在していたからである、と考えている。アミドが酸化活性種の発生に関わるといった知見はいまだ報告がなく⁴³、更なる検討を行うことで新規触媒系への発展性が期待されたため、次項以降の検討を行うこととした。

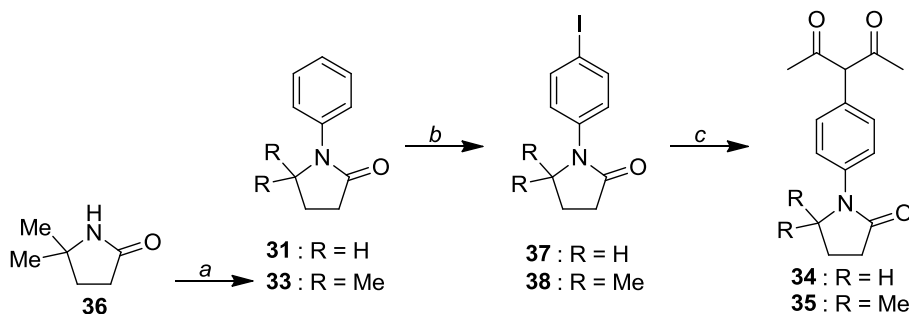
⁴³ Although no amide-catalyzed or -mediated aerobic oxidative process has been reported, aminyl radical-catalyzed aerobic oxidative C-H transformation was reported: Jia, X.-D.; Peng, F.-F.; Qing, C.; Huo, C.; Wang, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4030.

II-5. アミド触媒の創製に向けた検討

前項で述べたように、著者はアミドが何らかの形で酸化活性種に関わっていると判断した。これを鑑み、当初の設計とは異なるものの、アミドをベースとした触媒の設計を行うこととした。すなわち、1電子レドックス活性有機官能基としてアミドを用いることで、当初提唱したようなラジカル共役型レドックス触媒の想定反応機構が実現できるのではないかと期待し、アミドと中心金属間で円滑な電子授受が起こるような触媒を設計・合成し検討を行うこととした。

アミド共役型触媒 **34** 及び **35** の合成

酸化活性の発現に必須ではなかったもののヒドロキノン触媒 **5** が反応を加速させる効果を示したことを考慮し、**5** の構造にアミドを組み込み中心金属との結合部位と共役させることでこれらの間での円滑な電子授受が期待できると考え、アミド共役型触媒 **34** 及び **35** を設計した。これらは、市販の *N*-フェニル-2-ピロリドン **31**、及び合成法が文献既知⁴⁴であるアミド **36** の1位をフェニル化した **33** から、パラ位のヨード化と続くカップリング反応により合成することができた(*Scheme 10*)。



Reagents and conditions: (a) PhI, CuI (cat.), DMEDA, CsCO₃, diox., 90 °C, 84% (b) NIS, AcOH, 100 °C, 74-79% (c) acetylacetone, CuI (cat.), L-proline (cat.), K₂CO₃, DMSO, 90 °C, 36-42%

Scheme 10: Synthesis of amide-conjugated catalysts **34** and **35**

触媒 **34** 及び **35** の機能評価

合成した **34** 及び **35** の触媒機能の評価を、同様に **13** のベンジル位酸化反応をモデルに行った。いずれの触媒も、10 mol%、50 mol%、100 mol%の触媒量で検討を行ったところ、NMPのようなアミドを当量添加剤として加える条件と比較して酸化活性は大きく向上した。しかしながら、いずれも触媒量以上の酸化反応は進行せず、当量反応に留まってしまうことがわかった。より酸化されやすい基質である環状アセタール **8** の酸化反応も試みたが、この場合も当量反応に留まってしまった(*Table 7*)。

⁴⁴ Osby, J. O.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6413.

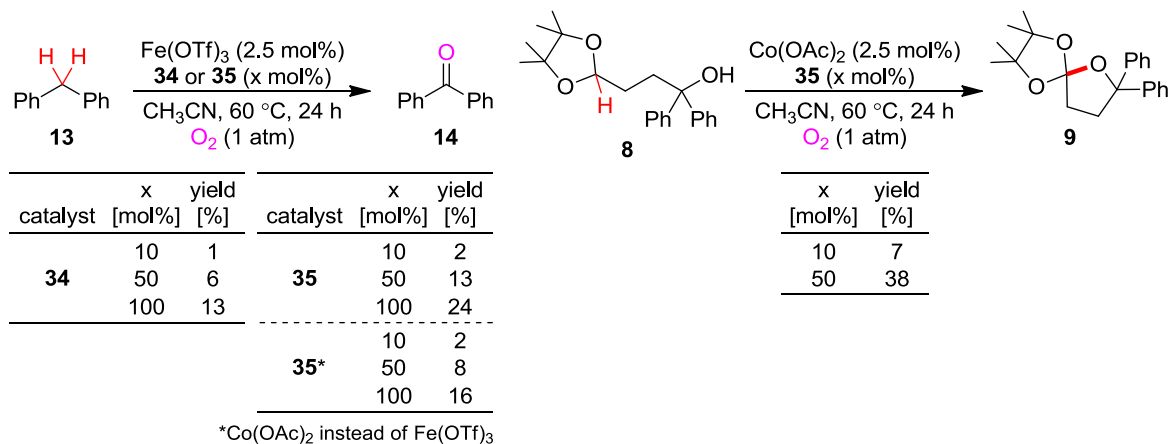
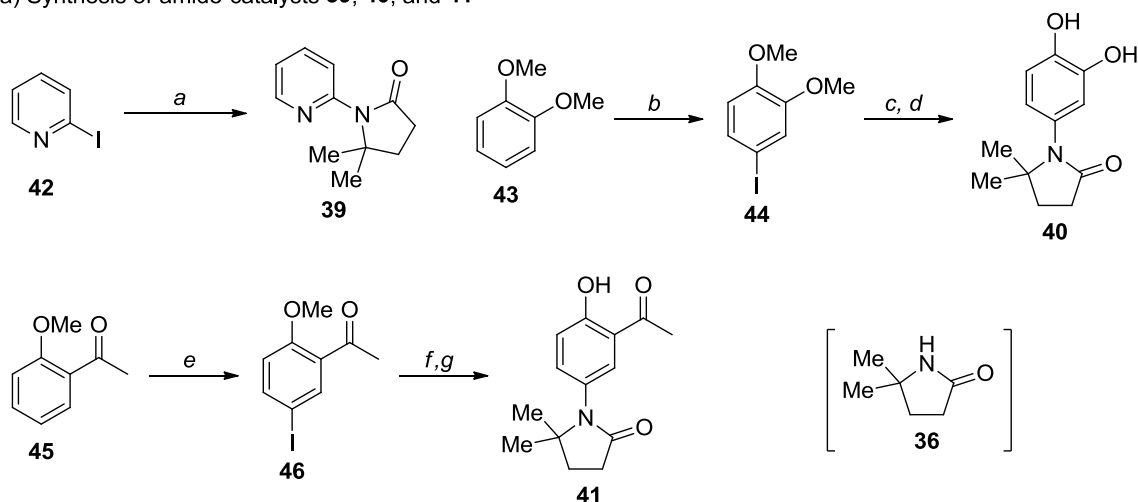


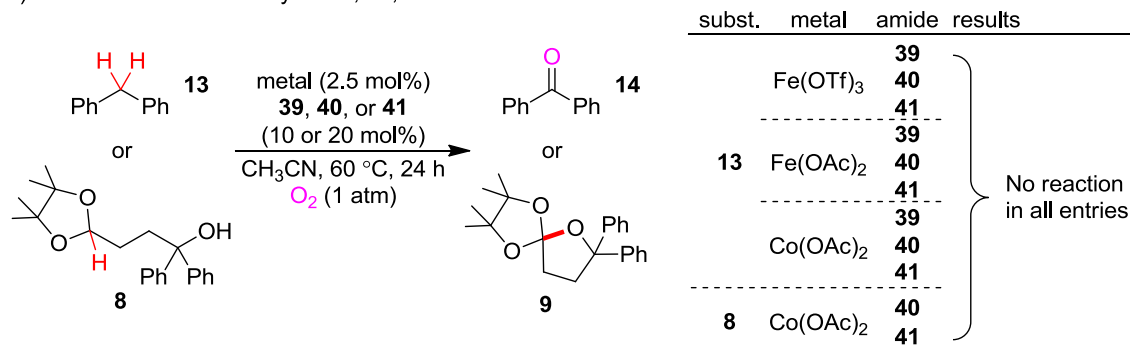
Table 7: Evaluation of reactivity of **34** and **35** as catalyst

a) Synthesis of amide-catalysts **39**, **40**, and **41**



Reagents and conditions: (a) **36**, CuI (cat.), DMEDA, CsCO_3 , diox., 90 °C, 34% (b) NIS, TFA, CH_3CN , 50 °C, 54% (c) **36**, CuI (cat.), glycine, K_3PO_4 , diox., 100 °C, 36% (d) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C to rt, 42% (e) I_2 , $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, CH_3CN , rt, 94% (f) **36**, CuI (cat.), DMEDA, K_2CO_3 , diox., 100 °C, ~20% (g) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C, 21%

b) Evaluation of amide-catalysts **39**, **40**, and **41**



Scheme 11: Derivatization of amide-catalyst **35** and their evaluation

誘導体アミド触媒 34-35 の合成及び機能評価

設計したアミド触媒 **34** 及び **35** は、触媒回転はしていないものの、金属結合部位とアミド部位とが共役するように設計したことで、単純アミドを当量添加剤とする系と比較し酸化に対する活性が大きく上昇したことが分かった。これを鑑み、同様な構造的特性を持つ触媒を設計し検討を行い、有機官能基であるアミドの触媒化を目指した。

著者は 3 種類のアミド触媒 **39**、**40** 及び **41** を設計し、その各々を合成した。これらの機能評価を、ベンジル位酸化反応及びアセタール α 位酸化反応をモデルに行ったが、いずれの場合にも酸化に対する活性はまったく示さなかった(*Scheme II*)。

以上の検討結果に対する考察

酸化活性種の発生にアミドが直接関わっていることが示唆されたので、アミドをレッドックス活性有機官能基として用いる触媒を数種検討したが、**34** 及び **35** のような acac 共役型の触媒のみ酸化活性を向上させた。しかし、より活性が高い **35** においても、酸化反応は触媒量以上進行せず当量反応に留まってしまった。この反応において酸化成績体以外の生成物を精査すると、反応終了後 **35** は主に **47** へと損壊していることがわかった。これは、**48** または **49** のようなパーオキシドが分解して生成したものと考えられ、**35** 自体は **47** へと酸化されることにより酸化活性種を発生させていると考えられ、犠牲還元剤の役割を果たしていると推察される。この酸化のプロセスが不可逆的であり **47** へと損壊していくため、**35** は触媒的に機能せず当量反応に留まってしまっていると考えられる(*Figure 3*)。

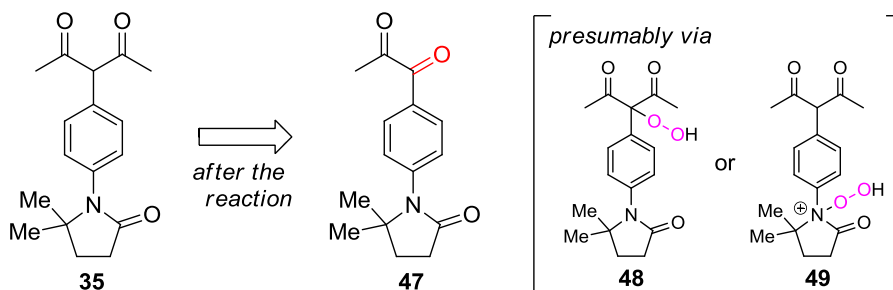


Figure 3: Decomposition of amide-catalyst **35** and hypothetical decomposing pathway

II-6. アミド溶媒中でのベンジル位 C-H 結合酸化反応

前項までの検討で、有機官能基の触媒化は達成されず当量反応に留まってしまっているものの、アミドと分子状酸素から酸化活性種を発生させていること自体は新規の反応性を開拓したといえる。そこで著者は、アミドを溶媒として用いるベンジル位酸化反応の汎用性を検討することとした。

反応条件の最適化

まず初めに、最適条件を見出すべくジフェニルメタン **13** のベンゾフェノン **14** への酸化反応をモデルとし、種々反応条件の検討を行った (**Table 8**)。NMP 溶媒中で種々の第一列遷移金属触媒を検討したところ、二価コバルトアセチルアセトナートを用いる条件において最も高い酸化効率を示すことが分かった (entry 1-9)。コントロールとして他の溶媒も検討してみたが、アミド溶媒である DMA では大きく収率が低下し、その他の溶媒では反応はほぼ進行しなかった (entry 10-13)。また、触媒量を低減させると収率は低下したが、増加させても収率にほぼ変化はなかった (entry 14, 15) ので、5 mol% を最適条件とすることとした。

$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{Ph} \xrightarrow[\text{solvent, 60 } ^\circ\text{C, 24 h, O}_2 (1 \text{ atm})]{\text{metal (x mol\%)}} \text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ph}$

13 **14**

entry	metal	x [mol%]	solvent	NMR yield [%]
1	CuCl ₂	5	NMP	trace
2	Cu(OAc) ₂	5	NMP	14
3	Fe(OAc) ₂	5	NMP	1
4	Fe(OTf) ₃	5	NMP	13
5	Fe(acac) ₂	5	NMP	6
6	Fe(acac) ₃	5	NMP	8
7	Co(OTf) ₂	5	NMP	2
8	Co(acac) ₂	5	NMP	60
9	Co(acac) ₃	5	NMP	58
10	Co(acac) ₂	5	DMA	9
11	Co(acac) ₂	5	DMSO	trace
12	Co(acac) ₂	5	CH ₃ CN	trace
13	Co(acac) ₂	5	DCE	trace
14	Co(acac) ₂	2.5	NMP	43
15	Co(acac) ₂	10	NMP	55

Table 8: Optimization of conditions

基質一般性の検討

前項の検討によって最適化された反応条件において、基質一般性を検討した。エチルベンゼンのような鎖状モノベンジル位 C-H 結合の酸化は低収率に留まったものの、その他の環状モノベンジル位やジベンジル位においては、種々の置換基をもつ基質に対しても、おおむね良好な収率で酸化が進行することがわかり、当酸化反応の基質一般性を示すことができた (**Table 9**)。

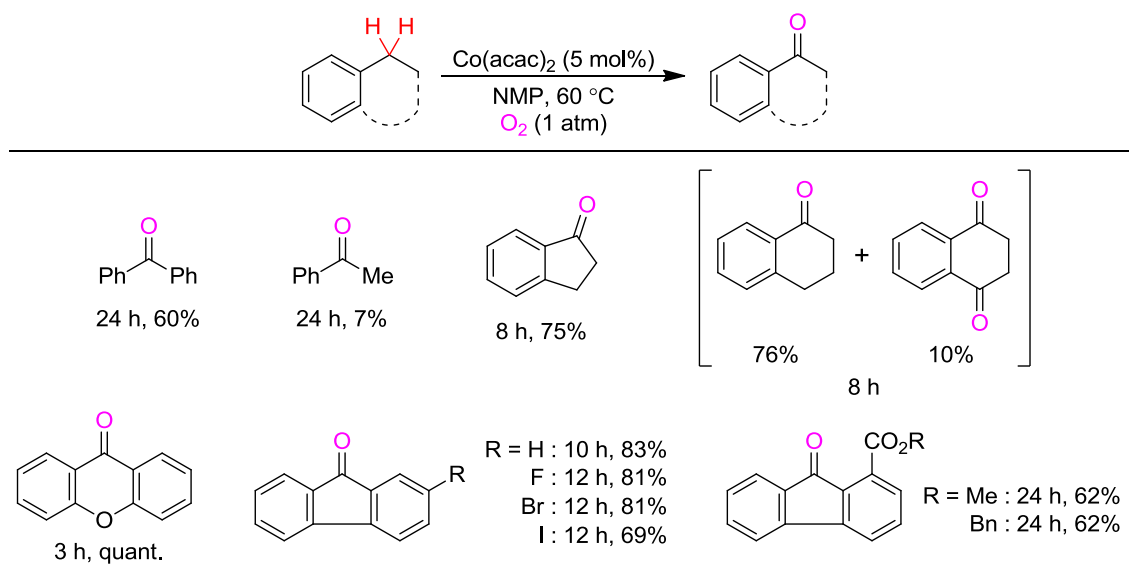


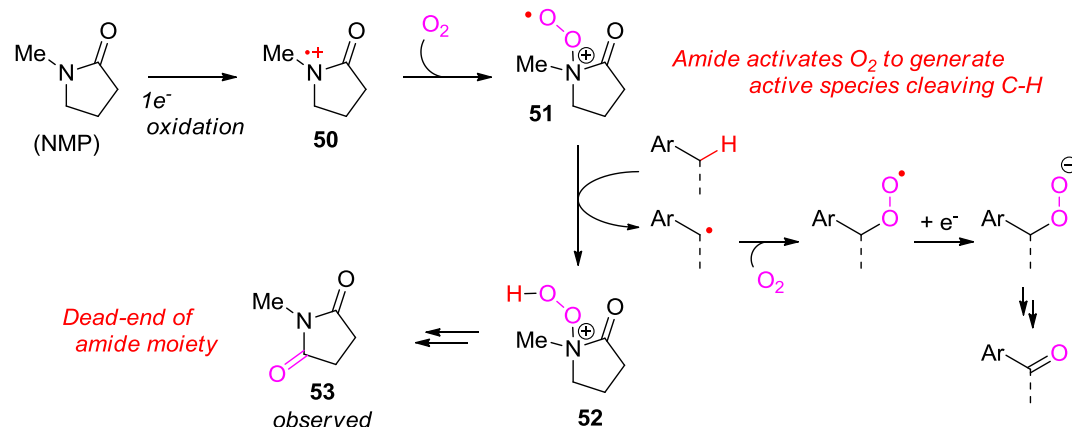
Table 9: Substrate scope of benzylic C-H oxidation in NMP-solvent

II-7. 想定反応機構

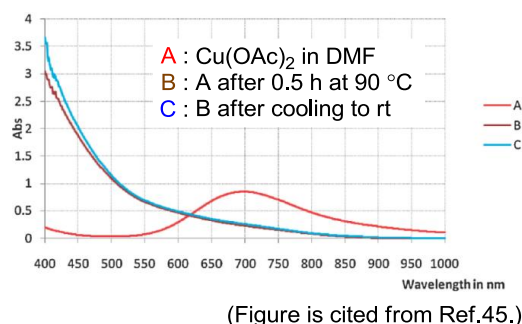
反応機構解析実験は行っておらず推測の域を出ないが、既報の類似反応なども参考に著者が想定している反応機構を **Scheme 12** に示す。溶媒として用いた NMP のアミド基が、分子状酸素と酸化活性種を生成しこれが基質の C-H 結合切断に関わっていると推測している。

まず、アミドが高酸化状態にある触媒金属によって 1 電子酸化を受け、アミドのラジカルカチオン **50** を生じる。これは、同じくアミド溶媒である DMF 中で二価銅が一価銅に還元されるというデータ⁴⁵(**Scheme 12, b**)からも、妥当性のあるものといえる。この生じたアミドのラジカルカチオン **50** は、分子状酸素と反応し C-H 結合切断活性をもつパーオキシラジカル **51** を生じる。窒素原子上のラジカルカチオンと分子状酸素からのパーオキシラジカルの発生は、アミニルラジカルを触媒とする酸化反応のメカニズム(**Scheme 12, c**)でも提唱されている⁴³。この活性種であるパーオキシラジカル **51** が基質の C-H 結合をラジカル的に切断したのち、生成した炭素ラジカルは酸素との反応、もう一分子の NMP または低酸化状態の触媒金属による 1 電子還元を経て、生成物を与えると想定される。水素を引き抜いたパーオキシラジカルはパーオキシド **52** となり、反応終了後観測されたイミド **53** はこのパー

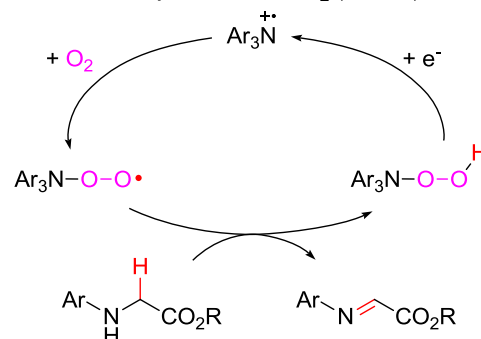
a) Speculative reaction mechanism



b) Reduction of Cu^{II} to Cu^I in DMF (Ref.45)



c) Reaction of aminyl radical with O₂ (Ref.43)



Scheme 12: Consideration on reaction mechanism

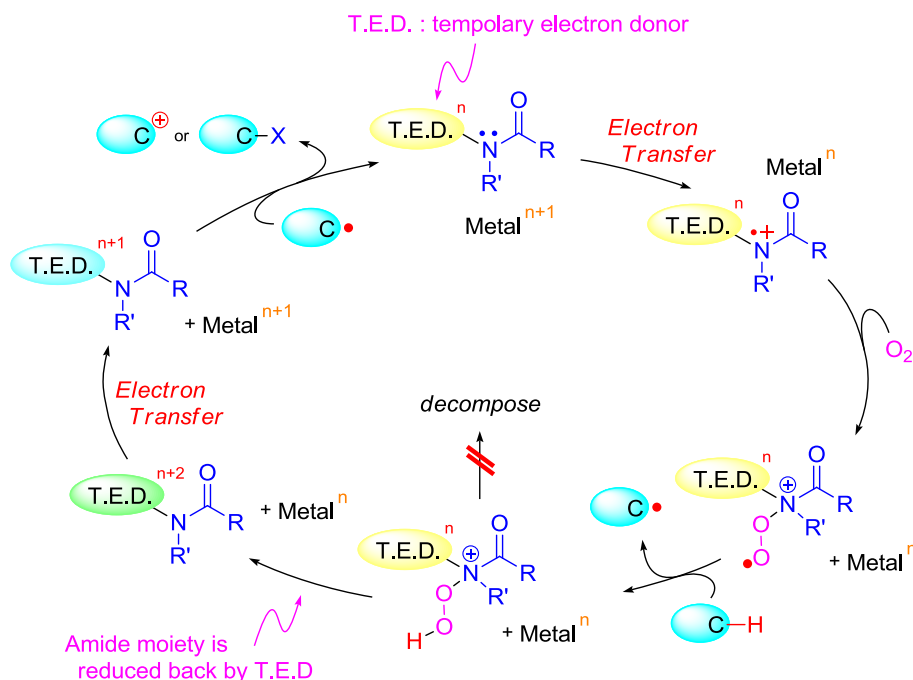
⁴⁵ Chiba, S. *Chem. Lett.* **2012**, 41, 1554.

オキシド由来のものであると考えられる。以上のサイクルでアミドは、酸素を活性化して酸化活性種を生成する犠牲還元剤の役割を果たしていて、一度酸化されると初期状態に戻ることができない点が、アミドの触媒化に際してのハードルとなっていると考えている。

II-8. 本章のまとめ及び今後の展望

以上のように著者は、ラジカル共役型レドックス触媒という独自に提唱した概念に基づき、根本となる分子合成に立脚した触媒の開発研究に取り組んできた。初期検討において見出された溶媒依存性という予想外の結果から、アミドが酸化活性種の鍵になっていることを見出し、当初の設計とは異なる設計とはなったが、アミドをベースとした触媒デザインに切り替え検討を行った。設計・合成したアミド触媒では、単純なアミドと比較し酸化反応に対する活性は大きく上昇したものの、反応は触媒量以上進行せず当量反応に留まってしまうことがわかった。しかし、種々の対照実験からアミド基が酸化活性種の発生に直接関わっていることは間違いなく、アミドと分子状酸素から酸化活性種が発生するという新規の知見が得られた。

今後の課題としては、まず反応機構の検証、特に酸化活性種の同定が挙げられる。前項で反応機構についての考察を述べたが、いまだ推測の域を出ずさらなる実験的検証が必要である。仮に前項の反応機構が正しいならば、酸化されたアミド触媒を還元して初期の酸化状態に戻すプロセスが触媒化に向けて必要となる。直接 N-O 結合を還元的に切断する化学種を系中に共存させるのは難しいと想定されるので、一時的な電子ドナーとなりうるレドックス活性部位をアミド部位に結合させ、酸化状態にあるアミドに一時的に電子供与をし、その後基質と触媒金属を 1 電子ずつ酸化することでこのレドックス活性部位も初期の酸化状態に戻る。このような想定サイクル(**Scheme 13**)に基づいた触媒がうまく働けば、アミドを触媒化することも可能となるだろう。



Scheme 13: Strategy for realization of amide-catalyst

Ⅲ. 抗腫瘍活性天然物インドキサマイシン類の合成研究

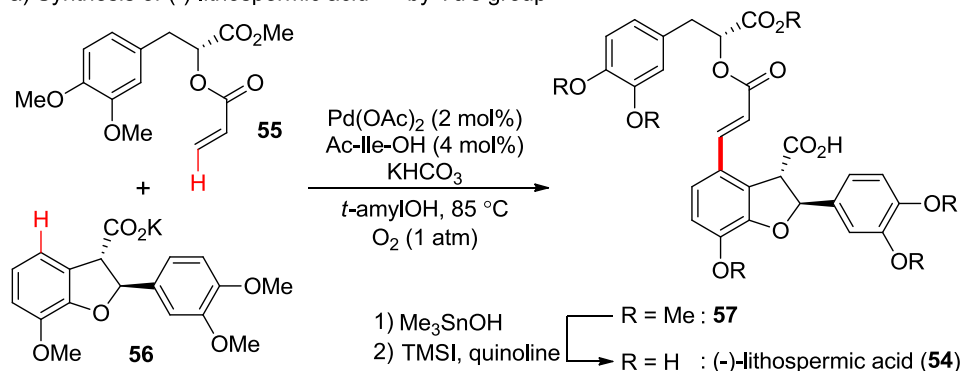
Ⅲ-1. 背景

C-H 結合官能基化を経る天然物合成

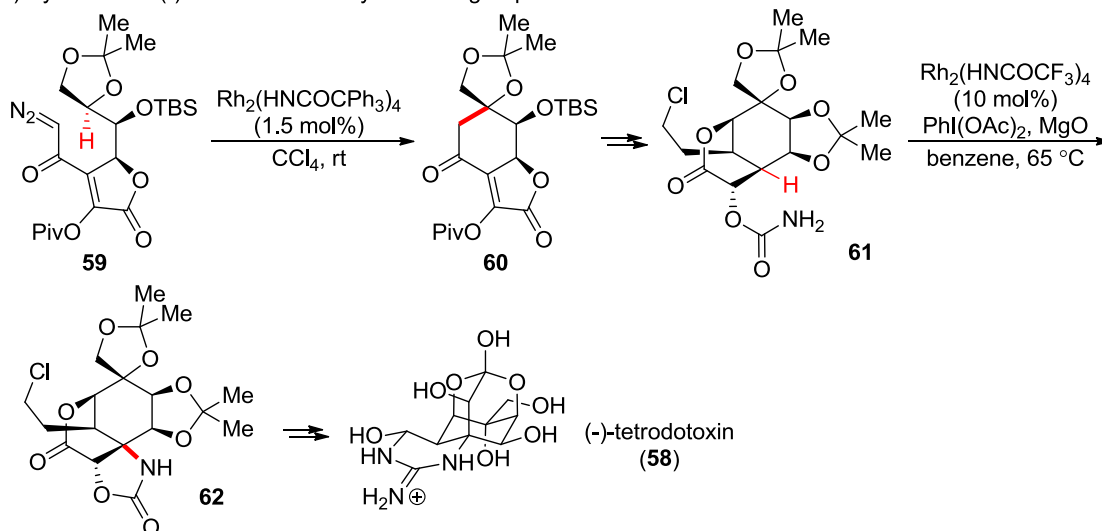
序論にて述べたように、近年多くの研究者の研究対象となっている直截的な C-H 結合官能基化反応は、その有用性を応用例として示すべく天然物合成など実際の分子合成にも適用される例が多くなっている⁴⁶。以下に、その有用性が顕著に示された代表例をその合成概略とともに簡潔に述べる(Scheme 14)。

Yu らは、抗 HIV 活性などを持つ天然物(-)-lithospermic acid (**54**)の全合成を 2011 年に報告している⁴⁷。彼らは独自に開発したパラジウム触媒系による sp^2 C-H 結合活性化を経るオレ

a) Synthesis of (-)-lithospermic acid **54** by Yu's group



b) Synthesis of (-)-tetrodotoxin **58** by Du Bois' group



Scheme 14: Examples of total synthesis utilizing C-H functionalization

⁴⁶ For reviews: (a) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960. (b) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885.

⁴⁷ Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767.

フィン化反応によって、合成終盤において **55** と **56** とのフラグメントカップリングを行うことで高度に収束的な合成経路を確立している。

Du Bois らは、フグ毒である(-)-tetrodotoxin (**58**)の全合成を 2003 年に報告している⁴⁸。官能基密集型かつ sp^3 炭素豊富なこの天然物を、彼らはロジウム触媒による sp^3 C-H 結合へのロジウムカルベノイド及びロジウムナイトレナイドの挿入反応を用いることで効率的に構築している。

これらの例を俯瞰してみると、 sp^2 炭素が多く含まれる分子は sp^2 C-H 結合官能基化反応を、同様に sp^3 炭素が多く含まれる分子は sp^3 C-H 結合官能基化反応を鍵反応として用いることで、その合成効率を向上させているといえる。これは直截的 C-H 結合官能基化反応が、分子合成に適用する方法論としての有用性を持っていることを意味している。

インドキサマイシン類

新規医薬発見などに向けた新規化合物群のライブラリー拡充に際して、天然物は古くから多様性に富む化合物ライブラリーを我々に提供してきた。新規医薬創出に向けた *in silico* デザインや HTS などの技術が発達した現在においてもなお、天然資源からの新規化合物の探索は高い重要性を持っている⁴⁹。1981-2010 年の 30 年間に承認された医薬のうち 6 割以上が天然物もしくはその mimetic であるというデータからも、この重要性は明らかであると言える。

数ある天然資源のなかでも、放線菌類は actinomycin の発見⁵⁰以来半世紀以上にわたり多数の生物活性天然物の供給源となっており、その数は現在までに 13000 を超える。その多くは陸上で採集された菌類から単離されてきたが、陸上では新しい菌種が発見されにくくなりつつあることや、採集手法の発達などにより、近年海洋性放線菌から新規化合物が単離される例が多くなってきている⁵¹。

このような背景の中で、日本水産株式会社の Sato らのグループは海底堆積物サンプルより放線菌類の新たな菌種 NPS-643 を単離した⁵²。類縁菌種 *Streptomyces cacaoi* と 16S rRNA 遺伝子配列が 96.0% のホモロジーを持っていたことから、NPS-643 は新たな *Streptomyces* 属に属する菌種であるとされた。インドキサマイシン類 **63-68** は、この NPS-643 から単離された新規ポリケタイド類天然物群である(**Figure 4**)。インドキサマイシン B-E はインドキサマイシン A のそれぞれ別のメチル基がヒドロキシメチル基に置き換わった構造をとっていて、インドキサマイシン F はインドキサマイシン C のヒドロキシル基が C6 位に転位した構

⁴⁸ Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510.

⁴⁹ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311.

⁵⁰ Waksman, S. A.; Woodruff, H. B. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **1940**, *45*, 609.

⁵¹ Fenical, W.; Jensen, P. R. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 666.

⁵² Sato, S.; Iwata, F.; Mukai, T.; Yamada, S.; Takeo, J.; Abe, A.; Kawahara, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5502.

造をとっている。なお、現在までに報告されている全合成研究(後述)⁵³により当初彼らが提唱した構造は訂正されたので、訂正後の構造を図中には示してある(当初は C2 位の立体が反転し C1''位- C2''位のオレフィンが *E* 体である構造が提唱されていた)。

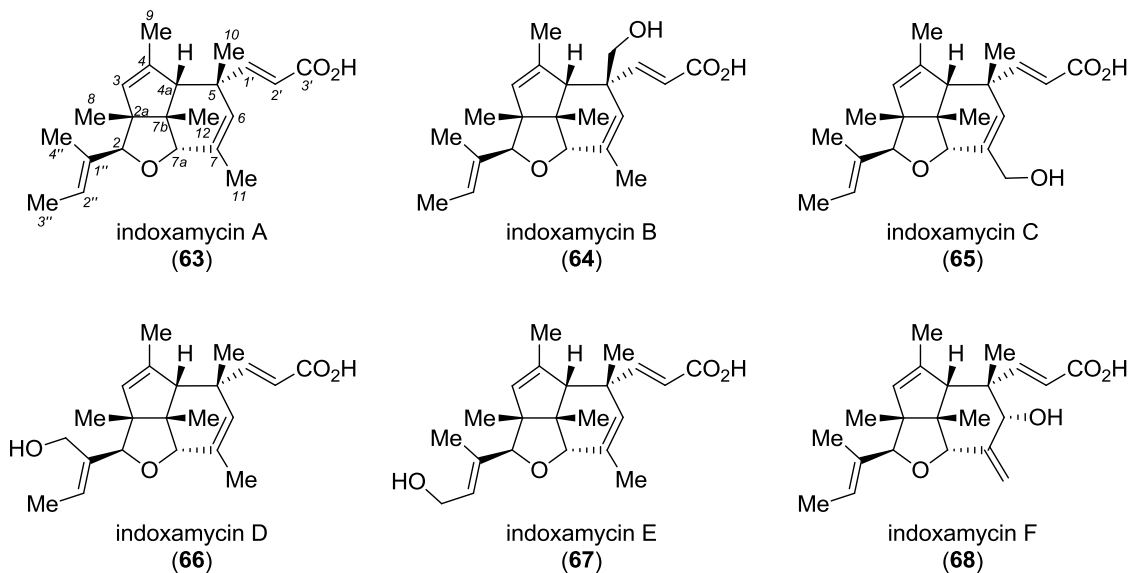


Figure 4: Structures of indoxamycins A-F (63-68)

Sato らはインドキサマイシン類の生物活性についても報告している。HT-29 ヒト結腸腺癌腫瘍細胞に対して 0.03 μM から 3 μM の間で本化合物群のアッセイを行ったところ、インドキサマイシン A 及び F が、それぞれ IC_{50} 値 0.59 μM 、0.31 μM で抗増殖活性を示すことが分かった。インドキサマイシン B-E と比較し水酸基を欠くインドキサマイシン A 及び F が活性を持つことから、活性には疎水性骨格が重要なのではないかと彼らは推察している。その後 Ding らにより合成品を用いた同様の実験がなされ再現性が得られなかったことも報告されている⁵³ が、本化合物群がある程度の抗腫瘍活性を示し、誘導体化などによりさらに強力な活性を示す可能性は十分にあり、医薬リードとして有望であると考えられる。

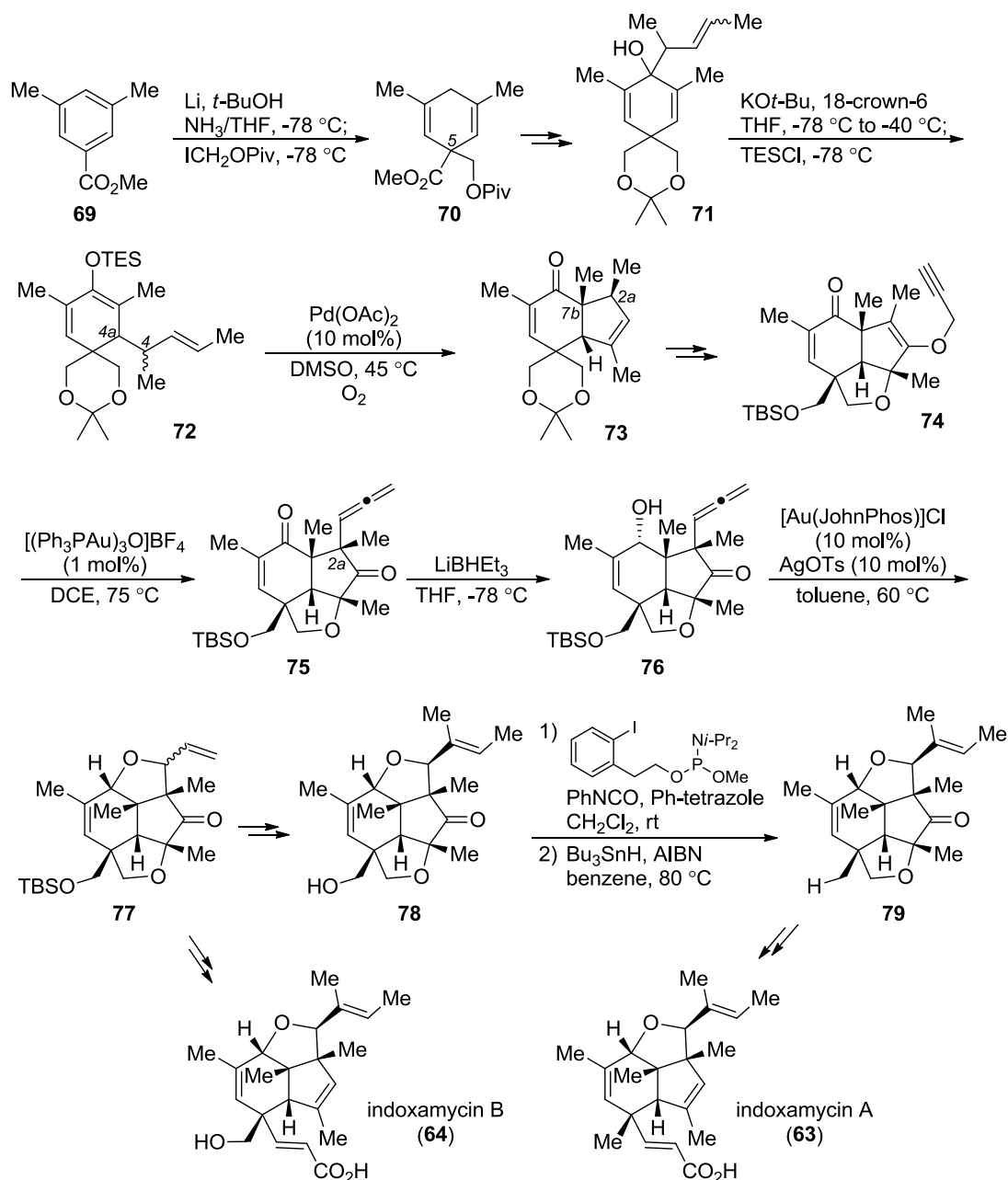
本化合物群に共通して見られる 6 つの連続する不斉中心や、独特な 3 環骨格といった分子構造上の特徴は、合成化学的観点から見ても興味深いものであり、その化学合成はチャレンジングであることが予想される。また、全炭素に対する sp^3 炭素の割合が 55%と比較的高いことや、合成における一番の難関と思われる縮環骨格部位に sp^3 炭素が密集していることから、前項で示した代表例と同様に $sp^3\text{C-H}$ 結合官能基化反応を適用しその有用性を示すターゲット分子として適していると考えられる。

⁵³ He, C.; Zhu, C.-L.; Wang, B.-N.; Ding, H.-F. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15053.

III-2. インドキサマイシン類の全合成例

インドキサマイシン類は現在までに2つのグループによりその全合成が報告されている。以下にその概略をそれぞれ述べる。

Carreira らによるインドキサマイシン A, B の全合成⁵⁴



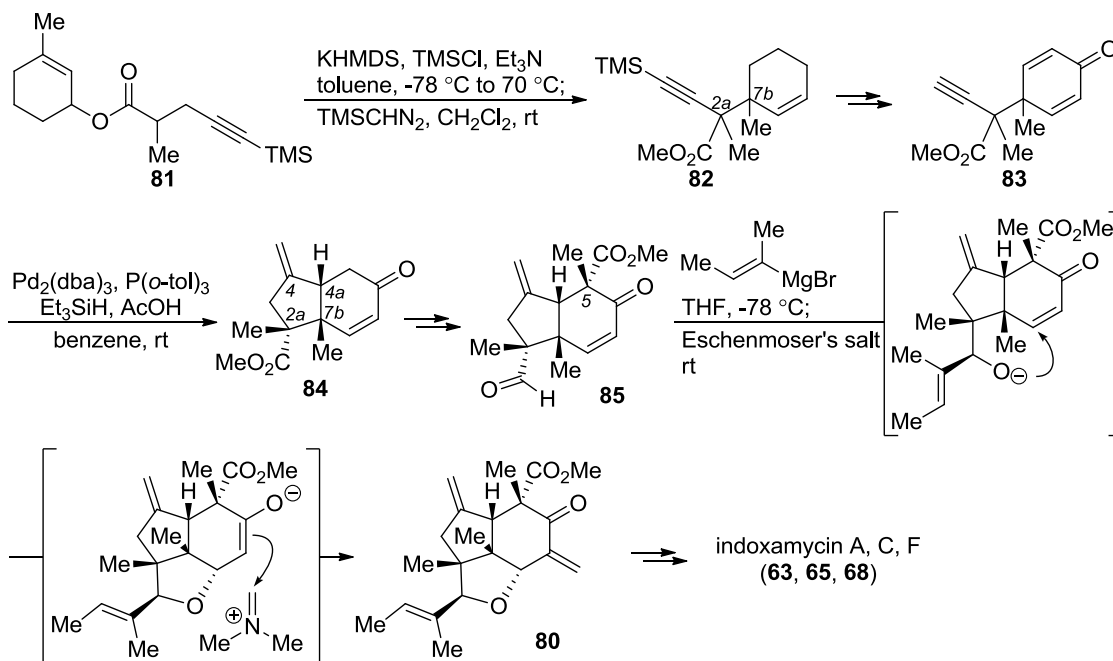
Scheme 15: Total synthesis of indoxamycins A and B by Carreira's group

⁵⁴ (a) Jeker, O. F.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3474. (b) Jeker, O. F. *PhD Dissertation*; ETH Zurich: Switzerland, **2013**.

Carreira らは、C5 位の四級炭素を原料合成の段階で導入し、構築困難と思われる C4 位-C4a 位の C-C 結合を合成序盤で形成すべく、アニオン性オキシ Cope 転位を用いることで **72** へ変換し構築している。続いて C2a 位-C7b 位間の C-C 結合形成及び C7b 位四級炭素の構築を、パラジウム触媒を用いる分子内酸化的環化反応を適用し達成している。その後種々の変換を行いビニルプロパルギルエーテル **74** に導いたのち、金触媒を用いる Saucy-Marbet 転位によって C2a 位の四級炭素を構築してアレン **75** を得ている。このアレンに対する金触媒を用いた分子内ヒドロキシル化により THF 環を構築し **77** へと導いたのち、続く種々の官能基変換によりインドキサマイシン A 及び B (**63**, **64**)の全合成を達成している(Scheme 15)。

Ding らによるインドキサマイシン A-F の全合成⁵⁵

Ding らは、Carreira らと同様に転位反応や金属触媒反応を駆使することでインドキサマイシン類の骨格構築を達成している。彼らは 2013 年に、まず共通中間体である **80** からの分岐合成経路によるインドキサマイシン A, C, F (**63**, **65**, **68**)の合成を報告している(Scheme 16)^{55a, 55b}。初めに、C2a 位-C7b 位の隣接する四級炭素同士の C-C 結合形成を、エステル **81** からの Ireland-Claisen 転位によって行い **82** へと導いている。6 員環部をエノンへと変換したのち、パラジウム触媒を用いた分子内還元的カップリング反応を用いることで炭素 5 員環を立体選択的に構築している。C5 位の四級炭素構築は隣接するカルボニル基を利用したエノラートケミストリーを用いて行っている。エノン-アルデヒド体 **85** を、鍵反応である 1,2-



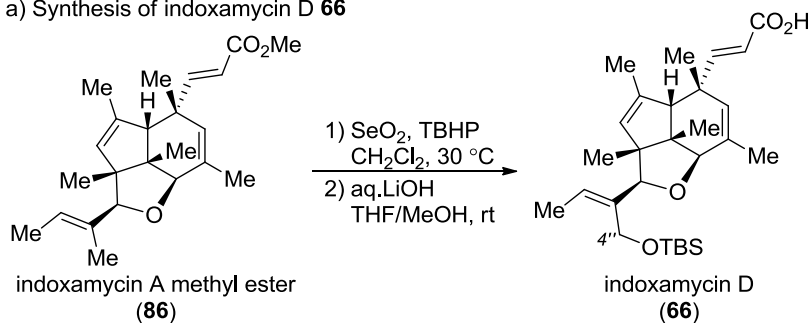
Scheme 16: Total synthesis of indoxamycins A, C and F by Ding's group

⁵⁵ (a) He, C.; Zhu, C.-L.; Dai, Z.-F.; Tseng, C.-C.; Ding, H.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13256. (b) He, C.; Zhu, C.-L.; Ding, H.-F. *Synlett* **2014**, 25, 1487. and Ref.53.

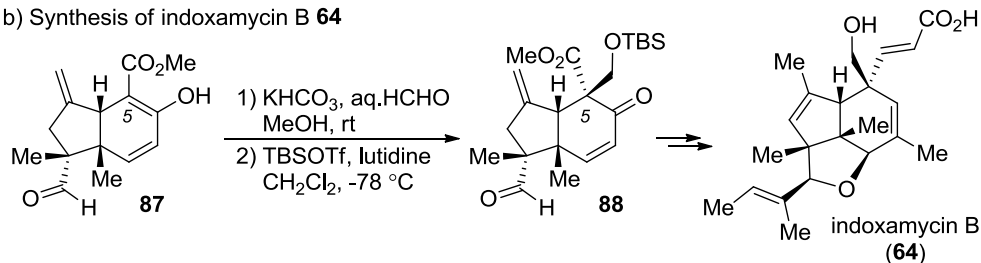
付加・オキシマイケル付加・エキソメチレン化のタンデム反応を駆使することで、4 炭素ユニット導入とエーテル環構築を一挙に行い共通中間体である **80** へと導いている。この **80** から種々の官能基変換を施すことでインドキサマイシン A, C, F (**63**, **65**, **68**)の合成を達成している。

その後 2014 年に彼らは、同様の合成経路によって残りの類縁体であるインドキサマイシン B, D, E (**64**, **66**, **67**)の合成を報告している(*Scheme 17*)⁵³。インドキサマイシン D (**66**)の合成は、インドキサマイシン A メチルエステル **86** をアリル位酸化の条件に付すと C4''位が優先的に酸化されることを利用し達成している。インドキサマイシン B (**64**)は、C5 位の四級炭素構築の際にメチル求電子剤の代わりにホルムアルデヒドを用いることで C10 位のヒドロキシメチル基を導入し、同様の合成経路を経ることで合成されている。インドキサマイシン E (**67**)の合成に際して、C3''位に酸素官能基が導入された有機リチウム試薬 **87** を用い

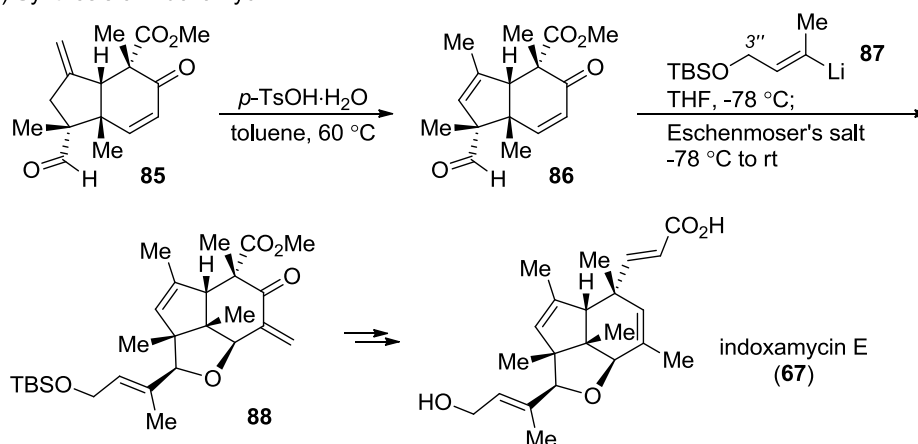
a) Synthesis of indoxamycin D **66**



b) Synthesis of indoxamycin B **64**



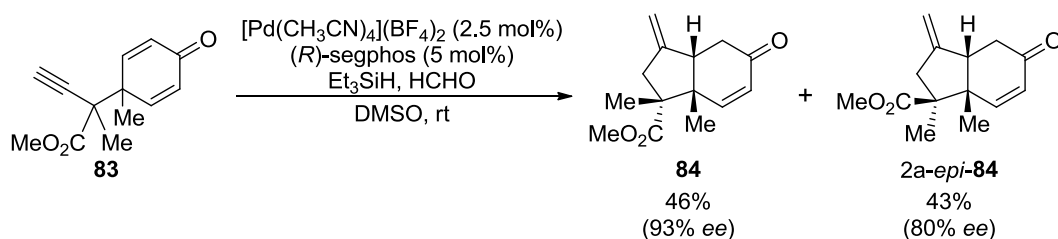
c) Synthesis of indoxamycin E **67**



Scheme 17: Total synthesis of indoxamycins B, D, and E by Ding's group

た **85** への 1,2-付加が十分なジアステレオ選択性を発現しなかったことから、**85** のエキソオレフィンを C3 位-C4 位の内部オレフィンへと先に異性化させたのち、**84** へのタンデム反応を行うことでこの問題を解決し **67** の合成を達成している。

また彼らは、当化合物群の不斉合成を目指すべく、還元的カップリング反応を不斉化し *regiodivergent* な反応とすることに成功している。**83** のラセミ体を図中のような条件下で行うことで両ジアステレオマーを高エナンチオ選択性で得ている (*Scheme 18*)。



Scheme 18: Regiodivergent intramolecular reductive coupling of **83**

以上の全合成 2 例に対する概観

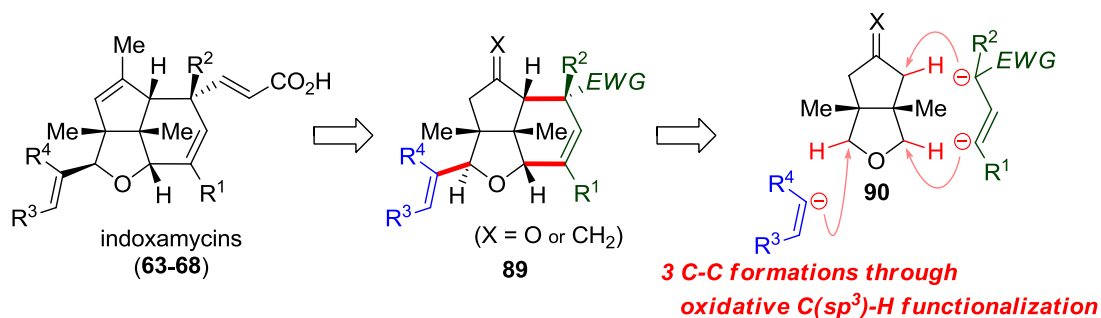
以上のように、本化合物群はこれまでに 2 例その全合成が報告されているが、いずれも古典的汎用法から近年開発された金属触媒反応などを駆使して、効率的に骨格を構築している合成経路であることがわかる。これらを俯瞰すると、両合成経路に以下のような共通点を見出すことができるといえる。

- ① 中心骨格かつ独特な 3 環骨格である 2-oxatricyclo[5.3.1.0^{4,11}]undeca-5,9-diene 骨格を構築する順序として、スタートの化合物にもともと 6 員環を含む化合物を設定し、次に炭素 5 員環骨格構築、最後に THF 環を構築している。
- ② 立体的に混み合った炭素骨格構築、特に C2a 位、C4a 位、C5 位付近の合成上最も困難と予想される部位の構築に対して、主に転位反応を駆使することでその課題を解決している。
- ③ 先に述べた①のような特徴から、結果的に炭素ユニットを段階的に導入し骨格を構築していく直線的合成経路となっている。

III-3. 合成計画

前項で 2 例の本化合物の全合成例の概略を示しそれらに共通する特徴を述べたが、有望な生物活性を持つ本化合物を医薬リードとする観点からその量的供給や効率的な誘導体合成といった発展を目指す際に、既報の直線的合成経路にはいまだ改善の余地が残っているともいえる。そこで著者は、本化合物を収束的な経路によって合成することで、誘導体・類縁体合成を簡便化し本化合物をリードとした医薬化学的研究に発展できる可能性を示せば、前例の合成とは異なる価値をアピールできるのではないかと考えた。

本化合物の中心骨格を、3 環骨格ではなく偽対称である 3-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-ene 骨格から 3 つの置換基が伸びていると考えれば、3 つのフラグメントに逆合成できこれらの収束的カップリング反応を行うことで合成できるのではないかと考えた(**Scheme 19**)。すなわち、目的骨格を図中の赤で示した結合において逆合成し、3-oxabicyclo[3.3.0]octane 骨格をもつ 2 環性メソ体エーテル **90** (以降、これを「コア骨格」と呼ぶ)と、2 つの求核種フラグメントとを組み合わせることによる合成計画を立案した。具体的には、コア骨格中の THF 環 α 位 C-H 結合、及びアリル位またはケトン α 位の sp^3 C-H 結合の酸化的官能基化によって生じるカチオンやその等価体に対して、カップリングパートナーとなる求核種フラグメントを順次作用させることで、3 つの酸化的 C-C 結合形成を行うこととした。 sp^3 炭素が多く含まれる本化合物の合成に対して、酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化を駆使することで、極めて単純な対称構造をとるコア骨格から合成をスタートさせることができ、当方法論の有用性を活用した合成経路となることが期待できる。



Scheme 19: Synthetic strategy toward convergent synthesis of indoxamycins

これら 3 つの鍵反応にそのまま適用できるような反応例そのものは報告されていないため、これらを実現する方法論開発、または類似の報告を参考にしたモディフィケーションが必要となると想定される。しかし、これら 3 つの酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化は既報の報告を参考にすると十分に実現可能であると考えられた。詳細な前例は各項で後述するが、ヘテロ原子 α 位 C-H 結合やアリル位 C-H 結合はその酸化によるヘテロ原子導入反応のみならず C-C 結合形成反応なども報告されており、ケトン α 位から発生させたエノラートの酸化カップリング反応も報告されている。

一方で、設計したこの合成経路には困難も予想される。3 つの鍵反応を行う位置は、すべ

てコア骨格のネオペンチル位にあたり、また、6員環構築に向けた C-C 結合形成は2環性コア骨格の *concave* 面側へと行う必要がある。しかし、このような困難が伴うものの、上述した①収束的合成経路による医薬化学的研究への発展性、及び②分子合成に適用する方法論としての酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化の有用性を端的に示すという合成化学的価値の提供、といった大きな利点をアピールできると期待できたため、著者はこの合成計画に基づいたインドキサマイシン類の合成研究に着手することとした。

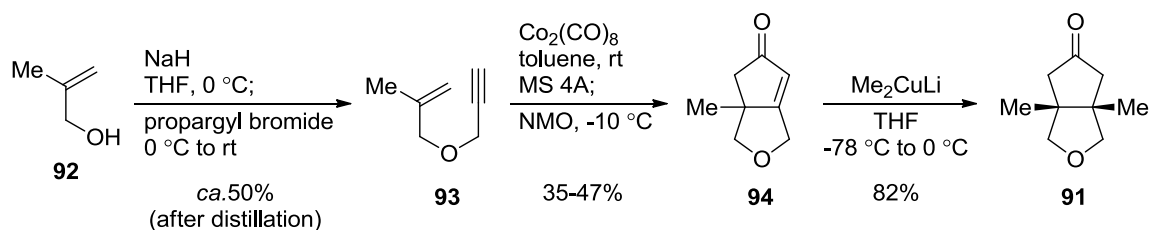
III-4. 2 環性コア骨格の合成

合成のスタートとして、著者はまずコア骨格となる 2 環性メソ体エーテルを合成することとした。想定する $sp^3\text{C-H}$ 結合酸化反応条件においてはオレフィンよりもケトンの方がより酸化に不活性であると予想されたことや、エキソメチレン体はケトンよりオレフィン化反応により容易に合成できると予想されたことから、まずはケトン体 **91** をターゲット分子として設定した。

91 の隣接する 2 つの 4 級炭素を構築するのは困難であることが予想されたが、前駆体となるエノン **94** が文献既知の化合物であり、これに対しメチル求核剤を 1,4-付加させることができれば、ターゲットへと導けるのではないかと考えた。5 員環エノン **94** は、その合成の常套法である Pauson-Khand 反応を用いることにより、単純エンイン **93** から合成できることがすでに報告されていた⁵⁶。

そこで、エンイン **93** を市販のアリルアルコール **92** とプロパルギルブロミドより合成し、Pauson-Khand 反応を文献の手法によってエノン **94** の合成を検討したが、再現性に乏しく収率も低収率に留まってしまうことが分かった。しかし、エンインのオレフィンが α,α -二置換である基質に適用している反応系の例が乏しいことから、本手法によってエノンを合成することとした。

エノン **94** に対するメチル求核剤の 1,4-付加として、まずはメチルキュープレートの付加を検討した。かさ高い α,β,β -三置換エノンであり β 位の立体障害が大きいことから、Yamamoto らにより報告された活性化剤として TMSCl を用いる条件⁵⁷も検討したが、活性化剤の有無にかかわらず高収率でメチル基を導入することができ、目的のケトン体 **91** を得ることができた(Scheme 20)。



Scheme 20: Synthesis of bicyclic meso-ether **91**

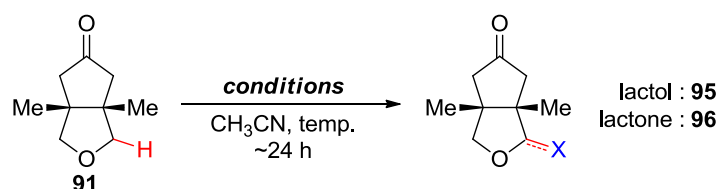
⁵⁶ Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1187.

⁵⁷ Asao, N.; Lee, S.-Y.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4265.

III-5. コア骨格における THF 環 α 位 C-H 結合の酸化の検討

THF 環 α 位 C-H 結合からの直接的な酸化的カップリング反応として、銅または鉄触媒及び酸化剤としてパーオキシドを用いる、Li らの C-C 結合及び C-N 結合形成反応⁵⁸や著者が本学修士課程において開発した C-C 結合形成反応³⁵が挙げられる。しかしこれらの反応条件を適用すると、合成した 2 環性メソ体エーテル **91** を過剰量用いる必要があり、現実的ではないと考えられた。そのため、C-C 結合形成反応だけでなく単純な C-H 結合酸化や C-ヘテロ原子結合形成反応に用いられている反応系も参考に、幅広く初期検討を行うこととした。

初期検討として、鉄-TBHP 系⁵⁸、NHPI-CAN 系⁵⁹、銅-NFSI 系⁶⁰、マンガンサレン錯体-ヨードソベンゼン系⁶¹を用いた 2 環性メソ体エーテル **91** の THF 環 α 位 C-H 結合酸化反応を検討することとした。その結果、銅-NFSI 系及びマンガンサレン錯体-ヨードソベンゼン系において反応があまり複雑化することなく効率的に酸化生成体を与えたことから(*Table 10*)、これら 2 つの反応系において更なる検討を行うこととした。



entry	catalyst(s) (mol%)	oxidant (eq.)	temp. [°C]	results & comments
1	FeCl ₃ ·6H ₂ O (5)	TBHP (3.0)	rt	reacted with 3.0 eq. of imidazole 40% conv., 11% lactone, no 2e ⁻ -oxidized product
2	NHPI (20)	CAN (3.0)	rt	messy reaction
3	CuBr (10)	NFSI (2.0)	0 to rt	>95% conv. (= no 91 remained), lactol 8%, lactone 21% other unknown products observed, slightly messy
4	CuBr (10)	NFSI (2.0)	0 to rt	stopped @ 4h, 71% conv., lactol 17%, lactone 9% other unknown products observed
5	CuBr (10)	NFSI (2.0)	0	NR
6	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O (5) salen-ligand 97 (5)	PhIO (2.0)	0 to rt	63% conv. lactol 32%, lactone 12%
7	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O (5) salen-ligand 97 (5)	PhIO (2.0)	0	70% conv. lactol 37%, lactone 7%

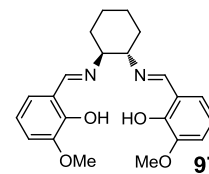


Table 10: Initial investigation on α C-H oxidation of THF ring

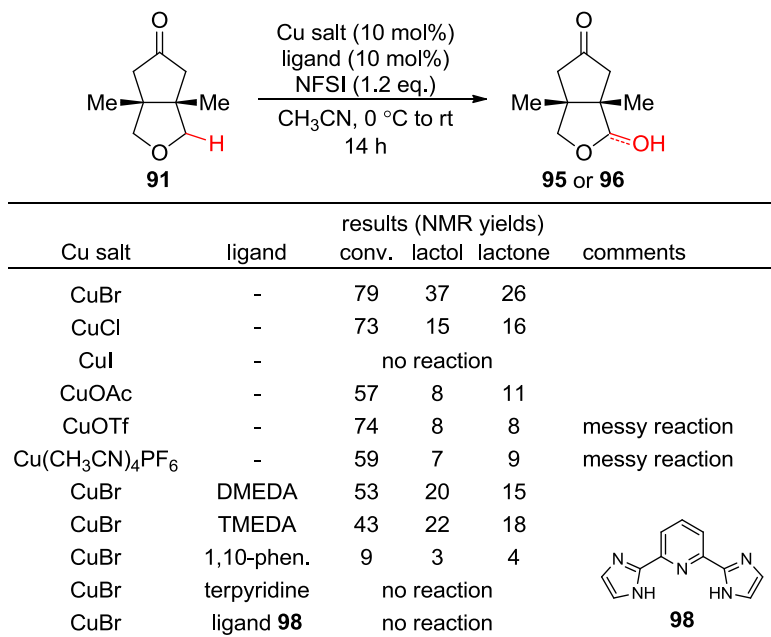
⁵⁸ Ref.9e and Pan, S.-G.; Liu, J.-H.; Li, H.-R.; Wang, Z.-Y.; Guo, X.-W.; Li, Z.-P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1932.

⁵⁹ Sakaguchi, S.; Hirabayashi, T.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 516.

⁶⁰ (a) Ni, Z.-K.; Zhang, Q.; Xiong, T.; Zheng, Y.; Li, Y.; Zhang, H.W.; Zhang, J.-P.; Liu, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1244. (b) Kaneko, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2502.

⁶¹ Suematsu, H.; Tamura, Y.; Shitama, H.; Katsuki, T. *Heterocycles* **2007**, *71*, 2587.

a) Optimization of C-H oxidation using Cu-NFSI system



b) Optimization of C-H oxidation using Mn(salen)-PhIO system

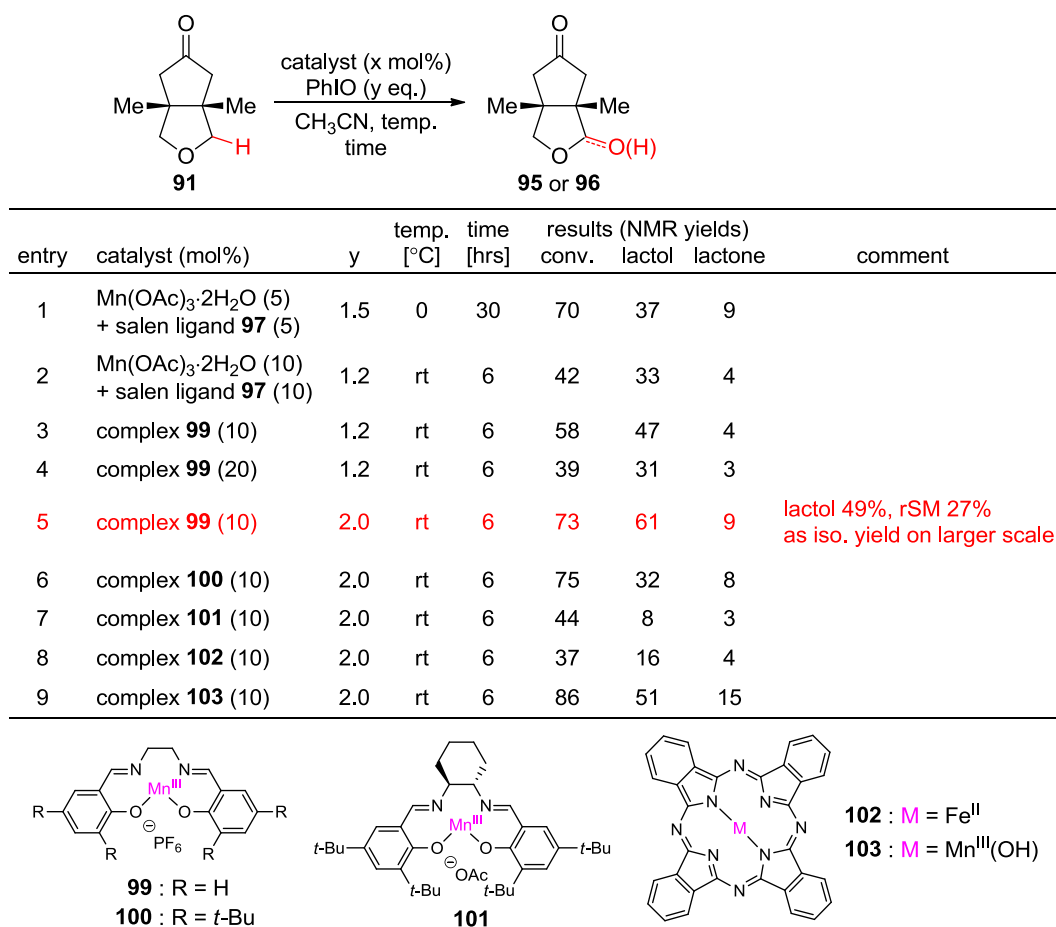


Table 11: Further optimization of Cu-NFSI and Mn(salen)-PhIO systems

まず、銅-NFSI 系を用いる反応の最適化より検討を行った(**Table 11, a**)。その結果、銅塩のカウンターアニオンや配位子によって反応性は大きく変化することが分かったものの、概ね反応性が高くなるにつれ過剰酸化体であるラクトンも多く生成してしまうという傾向が観察され、当反応系においては酸化を 2 電子酸化体であるラクトールでストップさせるのは難しいことが示唆された。

次に、マンガンサレン錯体-ヨードソベンゼン系を用いる反応系の最適化を行った(**Table 11, b**)。まず、反応温度を室温まで昇温しても反応時間を短縮し酸化剤の量を低減することで、ラクトール体の収率をほぼ減らすことなく副生成物の生成を抑制することができた(entry 1, 2)。また、系中でマンガン塩とサレンリガンドを混合し錯体を形成させる条件から、別途調製した高カチオン性のマンガンサレン錯体 **99** を用いた際に良好な結果を与えることが分かった(entry 2, 3)。触媒量を増加させると逆に反応効率は下がってしまったが、酸化剤の量を増やすと過剰酸化体がわずかに多く生成するものの良好な収率でラクトールを得ることができることが分かった(entry 3-5)。また、その他のマンガンサレン錯体 **100, 101** や、同様に想定活性種である μ -オキソ錯体を生成すると考えられるフタロシアニン錯体 **102, 103** も検討したが **99** が最も良好な結果を与えることがわかり(entry 5-9)、収率に改善の余地を残しているものの、ひとまず entry 5 に示す条件をエーテル **91** のラクトール **95** への酸化反応の現段階での最適条件とした。

最終的には酸化と C-C 結合形成を 1 段階で進行させる、C-H 結合からの直接的 C-C 結合形成反応を行うのが理想的だが、コア骨格の THF 環 α 位 C-H 結合を酸化的に官能基化できることが分かったので、ひとまず生成したこのラクトール **95** を単離し次のステップを検討することとした。

III-6. モデル求核剤による THF 環 α 位アルキル化の検討

オキソニウムカチオン中間体を経由する C-C 結合形成の検討

まず初めに、ラクトールを酸条件に付すことで求電子性の高いオキソニウムカチオンを発生させることで、C-C 結合形成が進行するのではないかと考え検討を行うこととした。

ラクトール **95** を用いる前により単純なラクトール **104** をモデル基質として用いて、既報の例⁶²などを参考に、モデル求核剤としてビニルアセテート及びアリルシラン、活性化剤としてブレンステッド酸(TFA)及びルイス酸(FeBr_3 または $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)を検討した。その結果、アリルシラン及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いる条件において望みのアルキル化が進行したので、当条件をコア骨格の酸化により得られたラクトール **95** に対して適用した。求電子部位はネオペンチル位にあたるため、**104** に比べ求核付加による結合形成が困難となることも想定されたが、オキソニウムカチオンの反応性の高さからか望みの求核付加はスムーズに進行し、高収率・高立体選択性で THF 環 α 位がアリル化された生成物 **105** を与えた(Scheme 21)。

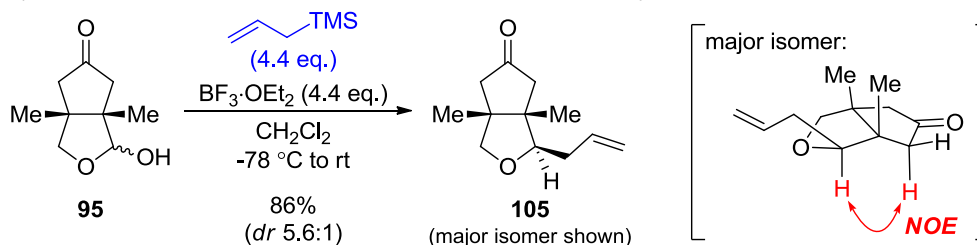
実際の合成に適用する際にはこの C-C 結合形成の立体が重要となるので、生成物 **105** の立体選択性を精査した。**105** のジアステレオ混合物は分離困難であったので、そのまま

a) Investigation of C-C formation using lactol **104**

104 + Nucleophile (2.0 eq.) $\xrightarrow{\text{conditions}}$ Nuc.

nucleophile	conditions	results
	FeBr_3 (0.1 eq.), DCE, rt	Messy mixture
	TFA (0.1 eq.), DCE, rt	Only acetal exchange (Messy mixture @ 60 °C)
	TFA (0.1 eq.), DCE, rt	Only acetal exchange
	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 eq.)	Messy mixture
	CH_2Cl_2 , -78 °C to rt	TM main

b) Application to lactol **95** and confirmation of stereochemistry of product **105**



Scheme 21: Investigation of C-C formation from lactol **95** via cation intermediate

⁶² (a) Nishimoto, Y.; Onishi, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9131. (b) Schmitt, A.; Reißig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3893.

NOESY 測定を行うことで立体を確認した。その結果、**105** の主生成物は 2 環骨格の convex 面側へと炭素鎖が伸長したものであることが分かった。この立体選択性は、オキシニウムカチオン中間体に対するアリルシランの求核付加において立体的により空いている convex 面からの付加が優先したためであると考察している。

この立体選択性は、indoxamycin の 3 環骨格構築に向けた立体とは逆であり、C2 位の C-H 結合からの side-chain (C1''位-C4''位の 4 炭素ユニット)導入に用いることとした。この side-chain 導入をこの段階ではなく 3 環骨格構築後に行えば、縮環構造によって convex/concave 面間の立体的要請の差がより大きくなるため、さらに高い選択性が実現できると期待できる。ゆえに、まずは 3 環骨格構築に向けた逆の立体選択性を実現するために、別の方法を模索することとした。

連続する開環・オレフィン形成・オキシマイケル付加による C-C 結合形成の検討

次に著者は、異なる反応機構で進行する反応を適用することで、立体選択性を変化させることができないかと考えた。そこで、ラクトールの開環により生じるアルデヒドに対して電子求引基をもつオレフィン形成を行い、続く分子内オキシマイケル付加が起これば、形式的に THF 環 α 位がアルキル化された生成物が得られるのではないかと考えた。この形式で進行するアノマー位のアルキル化反応は、主に糖骨格などに対する反応としていくつか反応例が報告されている⁶³ため、十分進行しうるものと考え検討を行うこととした。

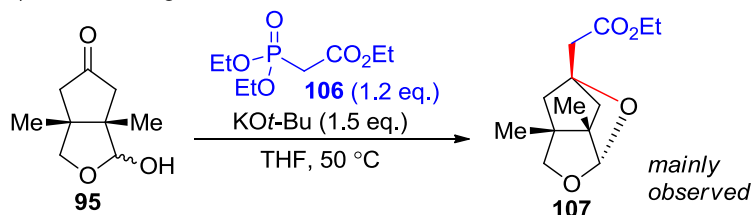
初めに、ケトン無保護のラクトール **95** に対してホスホネート **106** との塩基性条件下での検討を行ったところ、ケトンに対してのオレフィン形成ののちラクトールの水酸基がオキシマイケル付加した生成物 **107** を与えた。このことから当反応形式による C-C 結合形成実現のためにはケトンを保護する必要があると判断し、ケトン部位をピナコールケタールへと変換したラクトール **109** を合成し、検討を行うこととした(Scheme 22, a, b)。

ラクトール **109** からの C-C 結合形成を、ホスホラン **110** 及びホスホネート **106** を用いることで検討した(Scheme 22, c)。ホスホラン **110** を用いた際には、entry 1, 2 に示すように塩基共存下/非共存下どちらにおいても出発物であるラクトール **109** には変化が見られなかった。一方で、entry 3 に示すようにホスホネート **106** を用いた際には塩基性条件において狙いのアルキル化体 **111** が痕跡量観測された。立体選択性を決定することはできなかったため、本反応の収率向上を狙い、ラクトールの開環がこの基質においては起こりにくいのではないかと考え、ラクトール開環を促進させる添加剤を検討することとした。Swain と Brown Jr. は、2 位に水素結合ドナーとなりうるヒドロキシル基などを持つピリジン類がラクトールの開環を促進することを報告している⁶⁴。これを参考にして、entry 4-7 に示すように 2 位に水

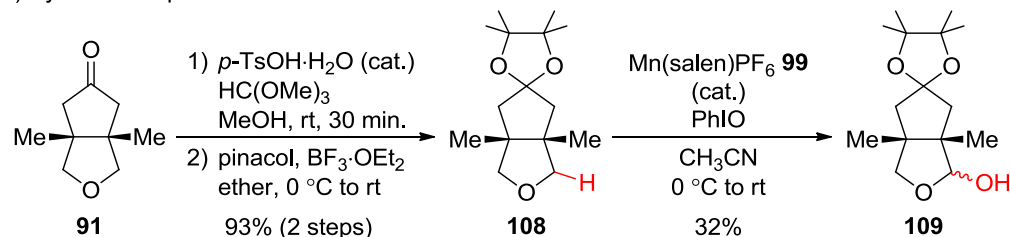
⁶³ For an example of anomeric alkylation of sugar using phosphate and base: Ranoux, A.; Lemiègre, L.; Benoit, M.; Guégan J.-P.; Benvegnu, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1314.

⁶⁴ Swain, C. G.; Brown Jr., J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2538.

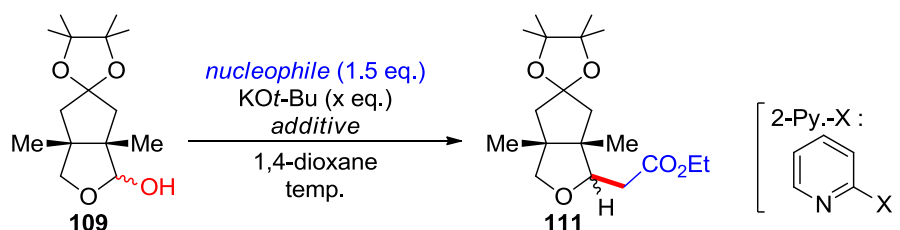
a) Initial investigation of C-C formation from lactol **95**



b) Synthesis of pinacol-ketal adduct **109**

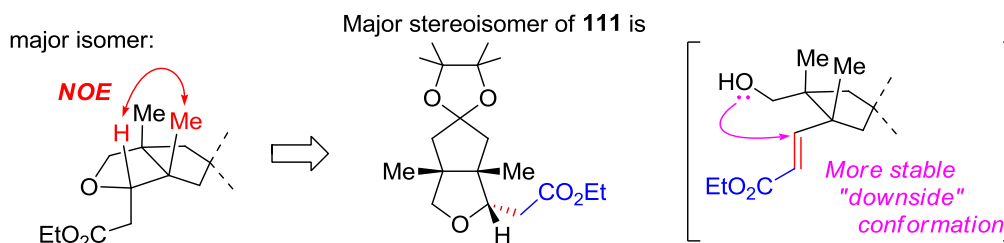


c) Investigation of C-C formation from protected-lactol **109**



entry	nucleophile	eq. of KOt-Bu (x)	additive (eq.)	temp. [°C]	results
1	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	0	-	50 to 90	NR
2	110	1.0	-	50 to 90	NR
3		2.5	-	50	TM trace
4		3.0	2-Py.-OH (0.2)	50	NR
5	$\text{EtO}-\text{P}(=\text{O})(\text{Et})-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$	3.0	2-Py.-SH (0.2)	50	TM ca.10%
6		3.0	2-Py.-NH ₂ (0.2)	50	TM trace
7	106	3.0	2-Py.-CO ₂ H (0.2)	50	TM <10%, less than entry 5
8		3.5	2-Py.-SH (0.5)	50	TM 17% (iso.), dr 3.1:1

d) Determination of stereochemistry of alkylated product **111**



Scheme 22: Investigation toward C-C formation from lactol **109** via ring-opening of lactol

素結合ドナーとなりうる置換基を持つピリジンを添加剤として加えたところ、このうちいくつかで反応の促進が観測され、2-メルカプトピリジンを添加した際に最もその効果が高かった (entry 5)。更なる検討の結果、entry 8 に示すように反応は低収率に留まったものの、

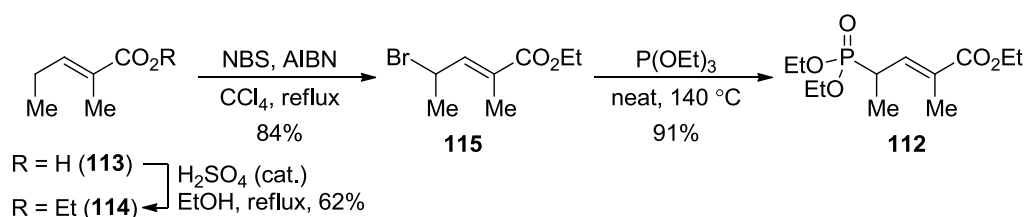
中程度の立体選択性を示すことがわかった。この生成物 **111** の立体を先ほどと同様に NOESY 測定をすることで確認したところ、**111** の主生成物は 2 環骨格の concave 面側へと炭素鎖が伸長したものであり、先ほどとは逆の立体選択性を示すことが分かった(*Scheme 22, d*)。この立体選択性は、オレフィン形成直後の中間体においてオレフィンが下側を向いた配座がより安定であり、ここにヒドロキシル基がオキシマイケル付加したためと考察している。ラクトール開環・オレフィン形成・オキシマイケル付加の連続反応によって、高選択性とはいえないものの、先述の酸条件とは逆の立体選択性が得られたことで、3 環骨格に向けて望みの立体を保持した生成物を得ることができた。

III-7. C-C 結合形成部位に置換基を持つ求核種での C-C 結合形成の検討

多置換ホスホネートを用いた検討

前項でラクトール開環・オレフィン形成・オキシマイケル付加の連続反応が 3 環骨格構築に向け望みの立体選択性を示すことが分かったので、目的骨格に相当するより複雑な骨格を持つ求核剤の適用を検討することとした。まずは、インドキサマイシン A, D, E に相当するホスホネート **112** の適用性を検討することとした。

ホスホネート **112** は、市販化合物より 3 段階にて合成することができた。2-メチル-2-ペンテン酸 **113** をメチルエステル **114** に変換したのち、アリル位をブロモ化し得られる **115** に対し Arbuzov 反応を行うことで、目的のホスホネート **112** を得ることができた(*Scheme 23*)。



Scheme 23: Synthesis of phosphonate **112**

合成した **112** とより単純な多置換ホスホネート **116** に対して、先ほどと同様の条件において検討を行った。しかしながら、反応温度を昇温しても望みの C-C 結合形成は進行せず、出発物 **109** の回収もしくはこれが損壊したものを与えるのみであった(*Table 12*)。

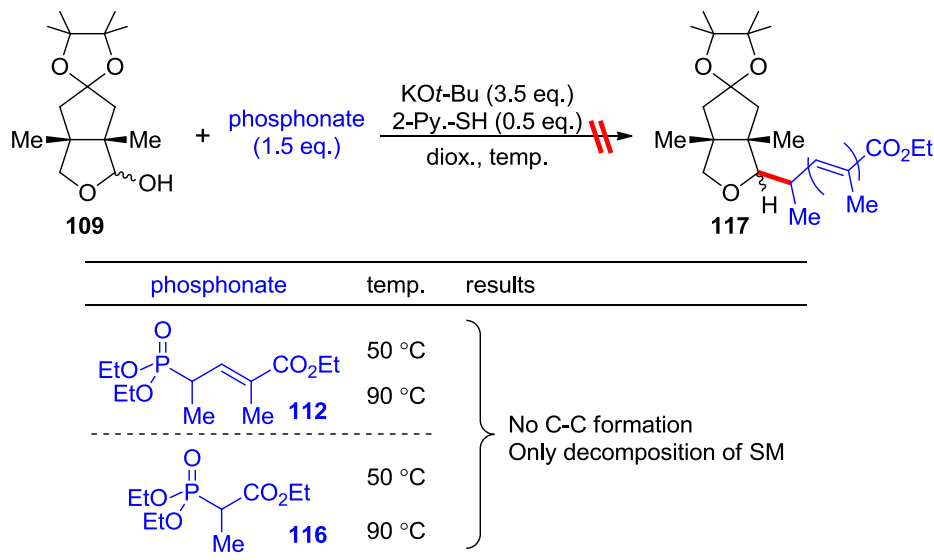


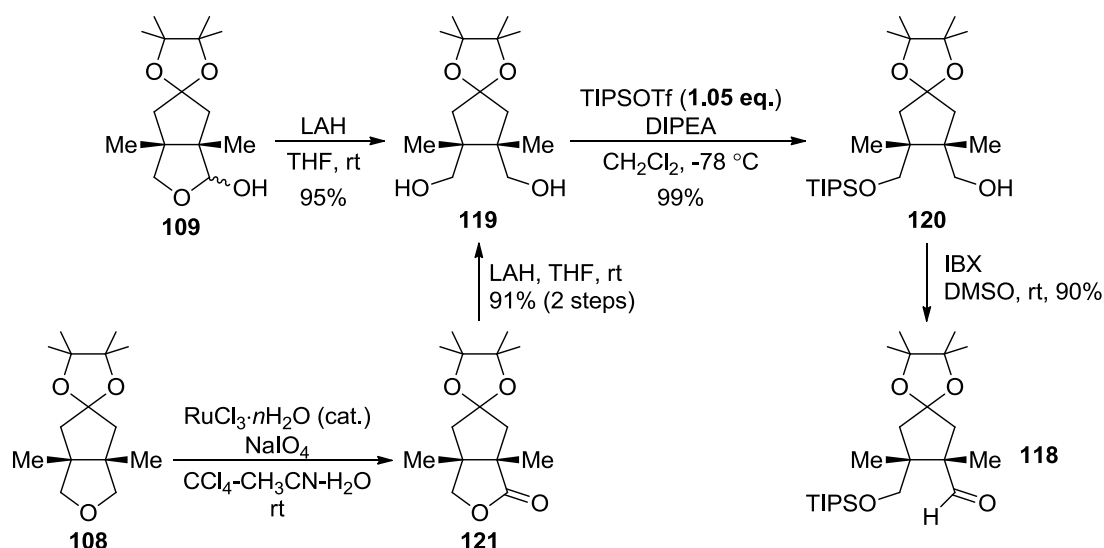
Table 12: Application of multi-substituted phosphonate **112** and **116** to C-C forming reaction

開環体アルデヒドを固定化した基質 **118** の合成

多置換ホスホネート **112** や **116** からの連続反応は全く進行しなかった原因として、以下のいずれかまたは両方の可能性が考えられた。すなわち、①低反応性の多置換ホスホネート

と反応できる十分な量のアルデヒド中間体が系中に存在しない(=ラクトールの開環が難しい)、②ネオペンチル位にあたるアルデヒド炭素と多置換ホスホネートとの結合形成が立体的に混み合いすぎていて不可能、もしくは結合形成が進行したとしても続くリン酸の *syn* 脱離よりも逆反応による C-C 結合開裂の方が速い、という可能性である。そこで、ラクトール開環状態を固定化したアルデヒド基質を用いて検討を行えば、①のようにラクトール開環の困難さがハードルとなっているのか、②のようにそもそもオレフィン形成が難しいのかを判断しその後の指針決定の材料になると考え、この検討を行うこととした。

このアルデヒド **118** を、煩雑な合成経路になってしまうものの、ラクトール **109** をジオール **119** へと還元し保護ののち酸化を行うことで合成した。ジオール **119** のモノオール **120** への変換は、低温下シリル化剤の当量を調節することにより高収率で達成することができた。また、**108** のラクトール **109** への酸化効率が悪いので、より強力なルテニウム酸化触媒系においてラクトン **121** へと一度過剰酸化し **119** へと還元する迂回経路も開発している (Scheme 24)。



Scheme 24: Synthesis aldehyde-fixed substrate **118**

アルデヒド **118** を用いた HWE 反応の検討

合成したアルデヒド **118** に対する HWE 反応を、単純な多置換ホスホネート **116** やより求核性が高いと想定される Weinreb アミドタイプ of ホスホネート **119** を用いて検討することとした。また、比較対象として置換基を持たないホスホネート **106** 及び **120** を用いる反応についても、同様に検討を行った。

その結果、置換基を有さない **106** 及び **120** からのオレフィン形成はスムーズに進行し、特にアミドタイプの **120** を用いた際にはクラウンエーテルを共存させることで室温においてもオレフィン化がスムーズに進行した。これに対し多置換型の **116** や **119** を用いた際には、種々の反応条件を検討したものの、オレフィン形成反応は全く進行せず、原料回収または

アルデヒド **118** の損壊を招くのみであった(**Table 13**)。

無置換ホスホネート **106** や **120** からアルデヒド **118** に対する反応が円滑に進行し、多置換ホスホネート **116** や **119** を用いた際に全く C-C 結合形成が進行しなかったことから、前項で述べたような可能性については、ラクトール **109** の開環の困難さはある程度あるものの支配的ではなく、メチル基が与える立体障害や逆反応の影響が予想以上に大きいことが分かった。

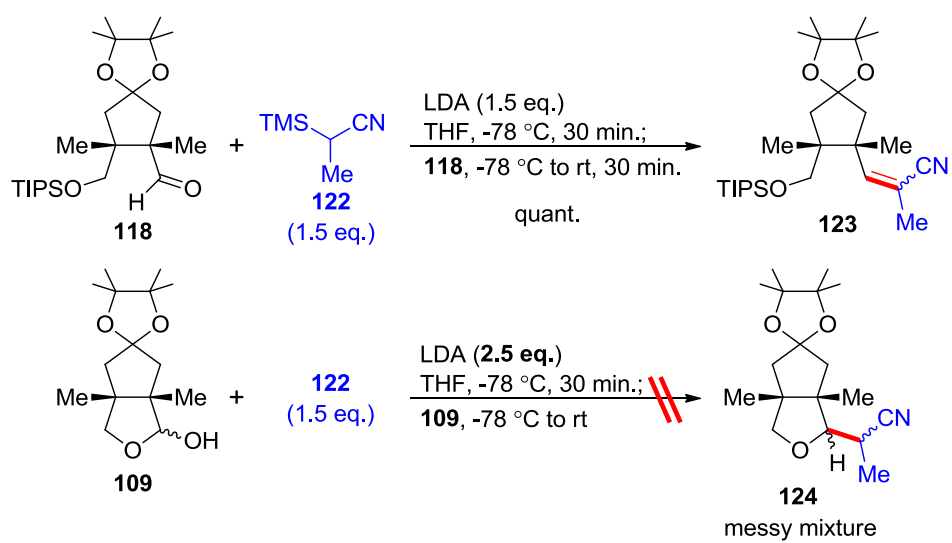
R	EWG	temp.	additive (eq.)	results
H	106	50 °C	-	TM ca.60%
		50 °C	18-crown-6 (2.0)	TM ca.60%
H	120	50 °C	-	TM ca.90%
		50 °C	18-crown-6 (2.0)	TM >90%
		rt	18-crown-6 (2.0)	TM ca.90%
	116	50 °C	-	NR
		90 °C	-	Decomp.
Me	119	50 °C	-	} Slightly decomp. but almost NR
		90 °C	-	
		50 °C	18-crown-6 (2.0)	} Slightly decomp. but almost NR
		90 °C	18-crown-6 (2.0)	

Table 13: Investigation of C-C formation from aldehyde **118**

α-シリルニトリルを用いた Peterson 反応の適用

前項の結果より著者は、多置換型求核剤を用いる C-C 結合形成実現のためには、より強い求核能を有する求核種の検討を行う必要があると判断した。そこで、α位に求電子性置換基を持つアルキルシランを用いた Peterson 反応を検討することとした。ホスホネートに比べ α位の pK_a が高いため脱プロトン化の際に強塩基を用いる必要があるが、その分アニオン種の求核性が高く一度結合を形成すると逆反応は非常に起こりにくいと期待できる。

その後の変換反応を見据え、α-シリルニトリル **122** と強塩基として LDA を用いる条件を初めに検討した。**122** を脱プロトン化しアニオンを発生させたのち、アルデヒド **118** を加えると、オレフィン化がスムーズに進行し低温下短時間で定量的に生成物 **123** を与えることが分かった。また、ラクトール **109** からの直接的な C-C 結合形成を狙ったが、反応は複雑混合物を与えるのみであった。アルデヒド **118** へと一度変換する必要があるものの、狙い通り立体的に混み合った位置において望みの C-C 結合形成を達成することができた(**Scheme 25**)。

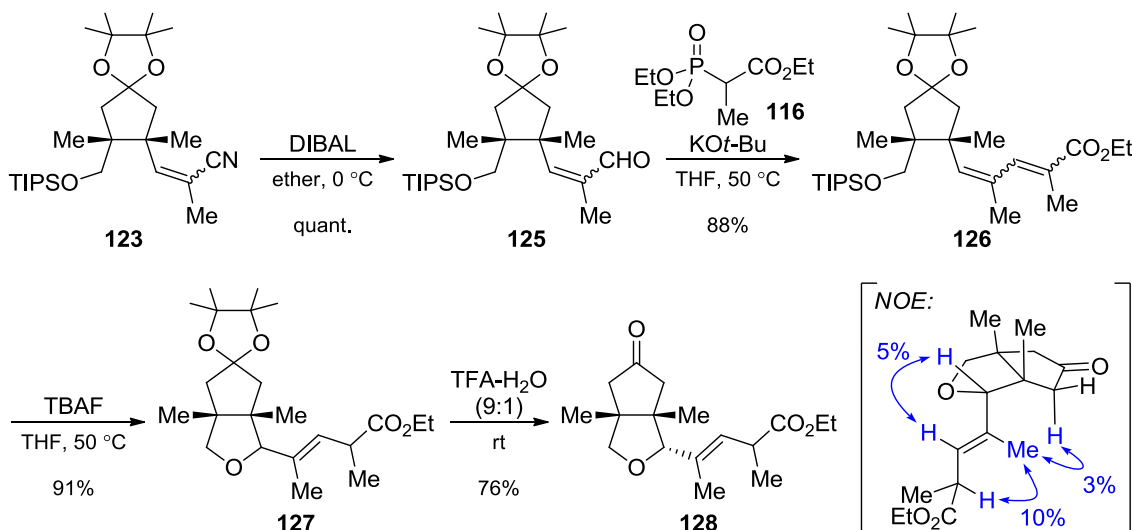


Scheme 25: Utilization of Peterson-type olefination

III-8. Peterson 反応成績体 **123** から分子内環化の基質 **128** への合成

開環体を固定化する必要がある点で改善の余地があるものの、目的の位置での C-C 結合形成を達成したので、次なる鍵反応である分子内環化反応へと合成を進めることとした。Peterson 反応成績体 **123** のニトリルを DIBAL によって還元しアルデヒド **125** へと変換したのち、ホスホネート **116** を用いた HWE 反応にて目的物の炭素ユニットがすべて導入されたジエン **126** へと導いた。続いて、TBAF 条件において TIPS 基の除去とこれにより生成する 1 級アルコールの分子内オキシマイケル付加が同時に進行し、エーテル環が再構築された生成物 **127** を得た。なお、この 1,6-付加生成物 **127** の不飽和結合は β - γ 位に収束することが分かった。こののち、含水 TFA 溶媒条件に付すことでピナコールケタールの加水分解を行いケトンへと変換し、分子内環化の基質 **128** へと導いた(Scheme 26)。

この生成物 **128** の立体を NOE 測定によって確認した。**128** は分離困難な 1:1 の異性体混合物であったため、混合物の状態での NOE 測定を行った。その結果、狙い通り THF 環 α 位において炭素鎖は concave 側へと伸びていて、オレフィンはトランス体であり、混合物はエステル α 位の立体によるジアステレオ混合物であると考察された。モデル基質を用いた検討の際と同様に、分子内オキシマイケル付加の際にオレフィンが 5 員環の 2 つのメチル基と逆側へと向くような配座が安定であったためと推察され、分子内環化による 3 環骨格構築に向けて **128** が望みの立体を保持していることが分かった。



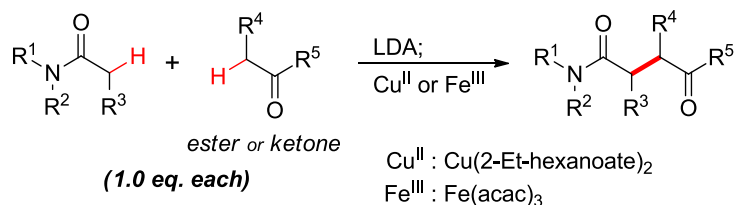
Scheme 26: Synthesis of substrate **128** for 2nd key reaction from Peterson adduct **123**

III-9. 酸化的分子内 C-C 結合形成による環化の検討

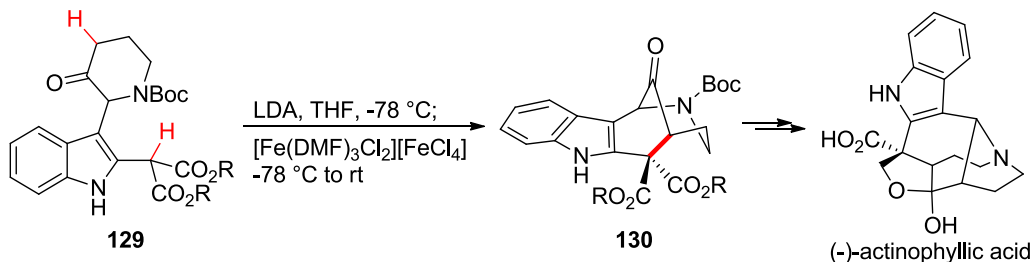
エノラートの酸化的クロスカップリング反応

カルボニル化合物から発生させたエノラートの α 位における酸化的カップリング反応は、同一エノラートのホモカップリング反応に対しては古くからその報告がなされてきた⁶⁵。しかし、異種エノレート間におけるクロスカップリング反応は、一方のエノラートを過剰量用いてホモカップリングを抑制する手法⁶⁶以外は長らく報告がなかった。Baran らは 2006 年にこの課題を解決する条件を見出し、1 当量ずつの異種エノレートからクロスカップリング体を優先的に与える反応を報告している⁶⁷。当反応は、彼ら自身による *stephacidin A* などの全合成^{67b, 68}や、Overman らによる (-)-*actinophyllic acid* の全合成⁶⁹にも適用されその有用性が示されている (*Scheme 27*)。

a) Oxidative cross-coupling of two different enolates reported by Baran's group



b) Oxidative coupling of enolates in synthesis of (-)-*actinophyllic acid* by Overman's group



Scheme 27: Oxidative cross-coupling of enolates and its application to total synthesis

⁶⁵ For representative examples: (a) Ivanoff, D.; Spassoff, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1935**, 2, 76. (b) Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4605.

⁶⁶ For a representative example: Ito, Y.; Konoike, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2912.

⁶⁷ (a) Baran, P. S.; DeMartino, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7083. (b) DeMartino, M. P.; Chen, K.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11546.

⁶⁸ (a) Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Ambhaikar, N. B.; Hafensteiner, B. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 606. (b) Baran, P. S.; Hafensteiner, B. D.; Ambhaikar, N. B.; Guerrero, C. A.; Gallagher, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8678.

⁶⁹ (a) Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7568. (b) Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4894.

重水素化実験による適用性の検討

前項で述べたエノラートの酸化的クロスカップリング反応を分子内反応として実現するためには、基質 **128** のケトン、エステル両側の α 位脱プロトン化を経てビスエノラートを生成させる必要がある。酸化剤を添加する前に、想定反応中間体であるビスエノラートが確実に生成していることを確認するため、重水素化実験によりその確認を行うこととした (Table 14)。

しかしながら、強塩基条件に **128** を付し重メタノールでクエンチしたところ、ケトン α 位は重水素化されるのに対し、エステル α 位は全く重水素化されないという結果を与えた (entry 1, 4)。さらなる検討を行ったが、昇温や反応濃度の上昇など脱プロトン化条件を強くすると基質の損壊を招いてしまうことがわかった (entry 6, 8, 9)。また、低温下 KHMDS を用いて脱プロトン化を試みた際には、エステル α 位に酸素が挿入されたパーオキシド **131-d** が得られることが分かった (entry 2)⁷⁰。反応前に溶媒を脱気する脱酸素条件においてはこの反応が進行しなかったことから (entry 7)、**131-d** は溶媒中に残留していた酸素が反応し生成したものと考えられる。なお、この脱酸素条件における KHMDS を用いる条件においても、エステル α 位の重水素化は確認されなかった。以上の検討で、本基質 **128** からのビスエノラートの生成は難しく、先述の酸化カップリング反応を適用するのは困難であると判断した。

entry	base	temp. [°C]	conc. [M]	time [h]	results & comments
1	LHMDS	-78	0.02	1	Only ketone-side deuterated, not at ester-side
2	KHMDS	-78	0.02	1	Formation of peroxide 131-d , clean conversion
3	NaHMDS	-78	0.02	1	~20% converted to 131-d
4	LDA	-78	0.02	1	Similar to entry 1, slightly decomposed
5	NaH	-78	0.02	1	No deuteration at all
6	LHMDS	0	0.02	1	Messy mixture
7	KHMDS	-78	0.02	1	Degassed, no 131 formation but same as entry 1
8	LDA	-78	0.1	1	Messy mixture
9	NaHMDS	-78	0.1	1	Messy mixture

Table 14: Deuteration experiment of substrate **128**

Tsuji-Trost 型反応の検討

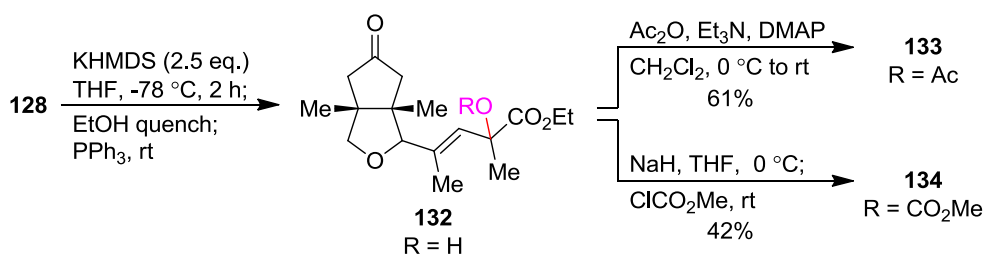
先述の重水素化実験において、強塩基として KHMDS を用いる条件下でエステル α 位に溶媒中の残留酸素が挿入されたパーオキシド **131-d** が生成した。この予想外の反応を、アリル

⁷⁰ Chen, B.-C.; Zhou, P.; Davis, A.; Ciganek, E. *Org. React.* **2003**, 62, 1.

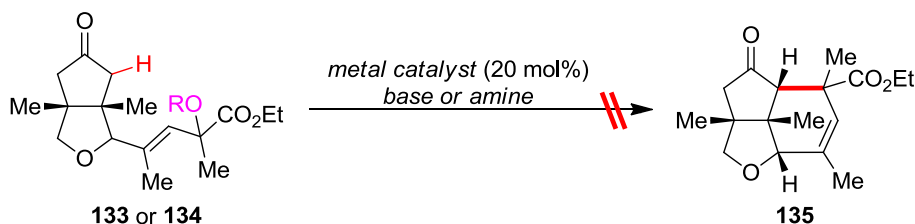
位でもあるエステル α 位に酸素官能基が導入されたと考えれば、これを脱離基に変えたのちケトン由来の求核種(エノラートやエナミン)との分子内 Tsuji-Trost 型反応を行うことで C-C 結合形成を達成できないかと考え、検討を行うこととした。

基質 **128** を KHMDS 条件に付し還元的後処理をすることでヒドロキシ基が導入された **132** を得た。この **132** をアセテート **133**、カーボネート **134** にそれぞれ変換することで、目標反応の基質を合成した。しかしながら、これらの基質に対し既報の触媒系⁷¹を参考に種々反応

a) Synthesis of allyl acetate **133** and allyl carbonate **134**



b) Trials for Tsuji-Trost-type cyclization using allyl acetate **133** and allyl carbonate **134**



subst.	catalyst	base or amine	conditions	results
133	Pd(PPh ₃) ₄ -dppe (1:2)	pyrrolidine	DMSO, rt to 100 °C	Unknown byproduct observed
133		proline		Unknown byproduct observed
134		pyrrolidine		β -Elimination to afford diene
134		proline		NR
133	Pd(PPh ₃) ₄ -dppe (1:2)	LHMDS	THF, rt to 60 °C	NR
134		LHMDS		NR
133	Mo(CO) ₆	LHMDS	THF, rt to 60 °C	NR
134				NR
133	[Ir(cod)Cl] ₂ -P(OPh) ₃ (0.5:1)	LHMDS	THF, rt to 60 °C	NR
134				NR
133	RhCl(PPh ₃) ₃ -P(OEt) ₃ (1:4)	LHMDS	THF, rt to 60 °C	NR
134				Unknown byproduct observed

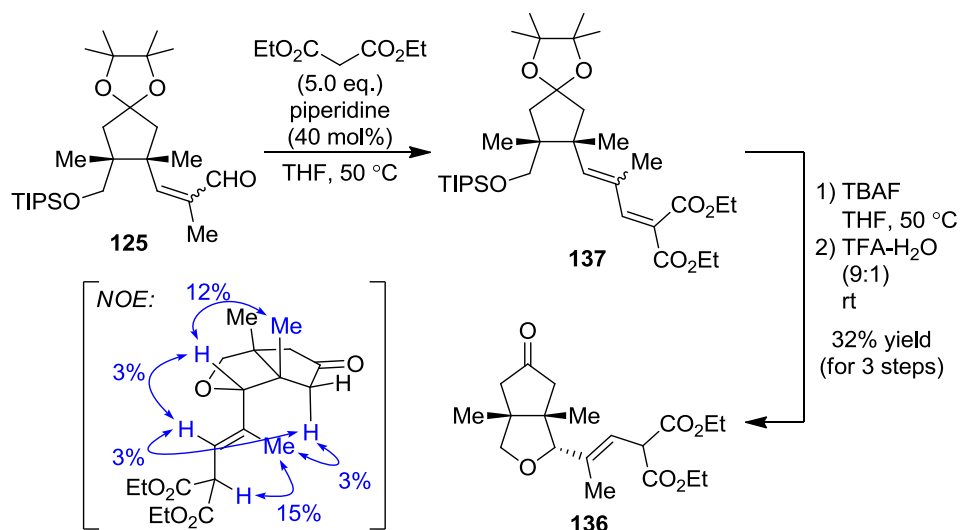
Table 15: Investigation toward Tsuji-Trost-type C-C formation

⁷¹ For reaction using Pd catalysis: (a) Ibrahim, I; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1952. (b) Braun, M.; Meier, T.; Laicher, F.; Meletis P.; Fidan, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 303. Mo catalysis: (c) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1469. Ir catalysis: (d) Takeuchi, R.; Kashio, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 263. (e) Takeuchi, R.; kashio, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8647. (f) Weix, D. J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7720. Rh catalysis: (g) Evans, P. A.; Lawler, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8642.

条件に付したものの、いずれの場合においても望みの C-C 結合形成は全く進行しなかった (Table 15)。これは、立体的に混み合った位置における π -アリル錯体の生成が困難であったためと考えている。

マロネートタイプの基質 **136** を用いた検討

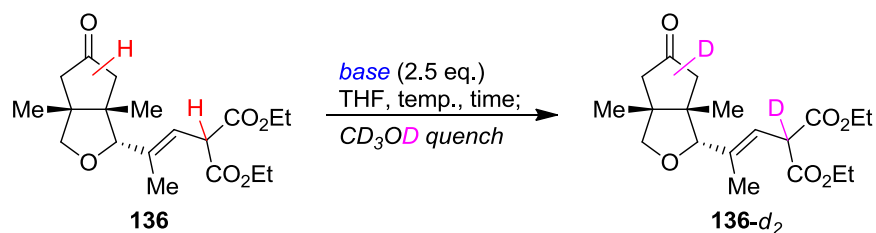
次に著者は、基質を変更することにより当反応を達成することを目指した。先ほどの基質においてエステル α 位の脱プロトン化が困難であったことを踏まえて、マロネートタイプの基質 **136** に変更することでエステル側からのエノラート生成が容易になり、望みのビスエノラートが生成するのではないかと考えた。**136** は、アルデヒド **125** に対する Knoevenagel 縮合ののち、同様の条件において脱保護を行うことで合成することができた (Scheme 28)。なお、**136** が望みの立体を保持していることも先ほどと同様に NOE 測定により確認している。



Scheme 28: Synthesis of malonate-type substrate **136**

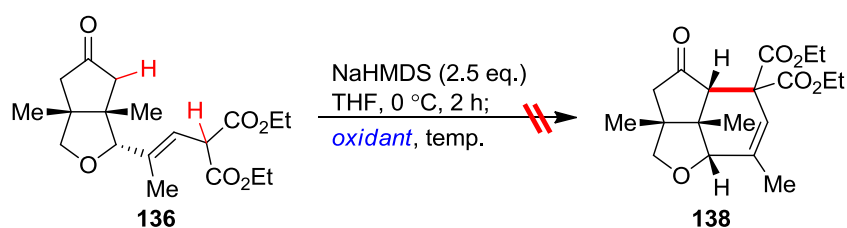
まずはビスエノラートが狙い通り生成していることを確認すべく、先ほどと同様に **136** に対する重水素化実験を行った。低温下・低濃度の条件下では重水素化が確認できなかったものの、強塩基として NaHMDS、0 °C、0.05 M、2 時間の条件においてケトン・エステル両側における重水素化が確認され、狙い通りビスエノラートが生成しているものと考察された (Table 16)。

ビスエノラートの生成が確認できたので、酸化的 C-C 結合形成反応を達成すべく酸化剤の検討を行うこととした。既報の反応系では二価銅または三価鉄を酸化剤として用いているが、検討の範囲として種々の 1 電子酸化剤から 2 電子酸化剤まで幅広く検討することとした。種々検討を行ったが、いずれの場合にも反応の複雑化や単純な酸化が進んだ副生成物の生成、原料回収などの結果のみが得られ、望みの生成物 **138** は観測されなかった (Table 17)。全体的な傾向として、比較的強力な酸化剤を用いた際には系が複雑化し、比較的マイルドな酸化剤を用いた際には反応が起こりにくい傾向にあった。



base	temp. [°C]	conc. [M]	time [h]	results & comments
LHMDS	-78	0.01	1	No deuteration at all
LDA	-78	0.01	1	
NaHMDS	-78	0.01	1	
LHMDS	0	0.01	1	No deuteration at ketone-side
LDA	0	0.01	1	No deuteration at ketone-side, and slightly decomp.
NaHMDS	0	0.01	1	No deuteration at ketone-side
NaHMDS	0	0.05	2	Deuterated at ketone-side but not at ester-side
NaHMDS	0	0.05	2	CH ₃ CO ₂ D quench, deuterated at both sides

Table 16: Deuteration experiments of malonate-type substrate **136**



oxidant	(eq.)	temp. [°C]	time [h]	results
CuCl ₂	2.5	rt	4	~25% C-C cleavage to afford byproduct 95
Cu(OAc) ₂	2.5	rt	24	Unknown byproduct mainly
Cu(acac) ₂	2.5	rt	4	No reaction
FeBr ₃	2.5	rt	4	>80% C-C cleavage to afford 95
[Cp ₂ Fe]BF ₄	2.5	0	0.33	Severely messy reaction, SM consumed
Fe(acac) ₃	2.5	rt	4	No reaction
Mn(acac) ₃	2.5	0	0.33	Similar pattern to [Cp ₂ Fe]BF ₄
AgOTf	2.5	rt	0.5	Messy mixture, byproducts having dimer's mass
AgOAc	2.5	50	14	Unknown byproduct observed, SM remained
TEMPO	2.5	50	15	Tiny amount of several byproducts, much SM remained, NR @ rt
nor-AZADO	2.5	50	15	
keto-ABNO	2.5	50	15	
I ₂	1.25	rt	4	Similar pattern to [Cp ₂ Fe]BF ₄
PhI(OAc) ₂	1.25	rt	0.5	Messy reaction
PhI(OTFA) ₂	1.25	rt	0.5	Desaturation products 139 main, slightly messy
DDQ	1.25	rt	20	No reaction

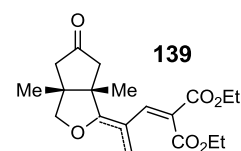
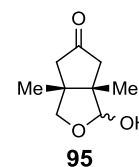


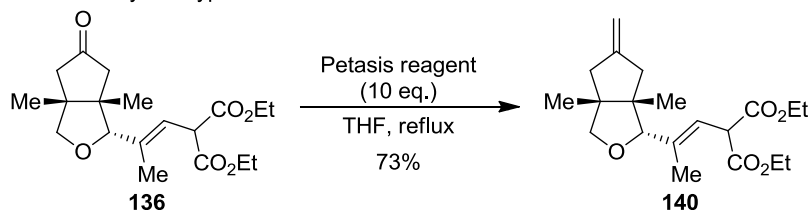
Table 17: Investigation toward oxidative C-C formation from **136**

エキソメチレン型基質 **140** を用いるアリル位アルキル化反応の検討

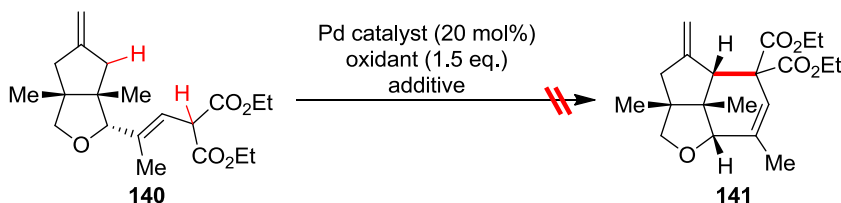
基質 **136** に対する検討と並行して、酸化的アリル位アルキル化反応の適用性を検討した。アリル位 C-H 結合からの直接的な酸化的 C-C 結合形成反応は、Shi らや White らによりパラジウム触媒を用いる系⁷²が、Li らにより銅・コバルト共触媒系を用いる系^{9d}がそれぞれ報告されている。後者が単純な基質に限定されていることや、求電子前駆体側の基質を過剰量必要とすること、高反応温度を必要とすることなどを加味し、パラジウム触媒系を用いる反応の当基質に対する適用性について検討を行うこととした。なお、基質 **140** は **136** に対し Petasis 試薬を作用させることで容易に合成することができた(**Table 18**, a)。

この **140** に対し、Shi ら(entry 1)や White ら(entry 3)の条件を参考に検討を行った(**Table 18**, b)。Entry 1, 2 の条件ではほぼ反応が起らなかったが、entry 4 の条件においてオレフィン

a) Synthesis of exo-methylene-type substrate **140** via olefination



b) Trial for intramolecular oxidative C-C formation from allylic C-H



entry	Pd cat.	oxidant	additive (eq.)	solvent	temp. [°C]	results
1	Pd(OAc) ₂	BQ	-	toluene	60	No reaction
2	Pd(OAc) ₂	BQ	DBU (2.0)	toluene	60	Trace acetoxyated adduct & isomerized one Other bypros (reacted with BQ) also observed
3	Pd-complex 142	DMBQ	AcOH (0.5)	diox.-DMSO (4:1)	60	Trace acetoxyated adduct, almost no reaction
4	Pd-complex 142	DMBQ	DBU (2.0)	diox.-DMSO (4:1)	60	SM remained, but byproduct 143 major
5	Pd(OAc) ₂	BQ	-	DMSO	60	Acetoxyated adduct & unknown byproduct major
6	Pd(OAc) ₂	BQ	DBU (2.0)	DMSO	rt	Immediately Pd-black appeared and SM consumed, messy reaction

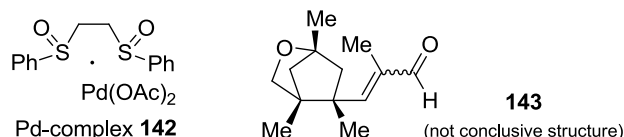


Table 18: Synthesis of **140** and investigation toward allylic C-H alkylation from **140**

⁷² For their first reports, see Ref.9f and 9g. For additional developments of this reaction: (a) Young, A. J.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6824. (b) Osberger, T. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11176.

に対する酸素求核種の付加と C-C 結合切断を経て生成したと思われる副生成物 **143** が観察された。このことから、アリル位酸化よりも Wacker タイプの反応が優先して起こっていると考えた。そこで、DMSO 溶媒中において Wacker タイプの反応よりもアリル位酸化が優先するという White らの報告⁷³を参考に、DMSO 溶媒中での反応の検討を行った。しかし望みの反応は進行せず、基質のアセトキシ化が進行するのみであった(entry 5, 6)。

酸化的分子内 C-C 結合形成反応の検討に対する考察と今後の展望

以上のように 2 つ目の鍵反応の達成を目指し種々検討を行ってきたが、望みの環化体を得ることはできなかった。特に **136** からのビスエノラートの分子内酸化カップリング反応の試みでは、ビスエノラートの生成を重水素化実験で確認しているものの所望の反応が進行しなかったため、その後の酸化的カップリングのステップが何らかの原因で進行していないものと考えられる。この原因として、①電子的要因により反応が進行しない、または②立体的要因により進行しない可能性が考えられる。①はすなわち、どちらかまたは両方のエノラートに対する酸化が検討した酸化剤では起こらないために反応が進行しないことであるが、**139** のように単純に酸化が進行した副生成物の生成や、比較的強い酸化剤を用いると系が複雑化することから、この可能性についてはあまり考えにくいと著者は推察している。むしろ考えられる可能性としては、②の立体的要因により結合を形成すべき反応点同士が近づきにくく、結合形成が進行しないという可能性である。例えば、6 員環を形成するにはエステルβ-γ位のオレフィンが *cis* になる必要があるが、*trans* 体である **136** のエノラートでの異性化が容易でない可能性が考えられる。また、エノラートが発生するとこのオレフィンと共役することとなり、2 つのカルボニルとγ位の炭素までがすべて同一平面上に存在し、平面性が高すぎるゆえケトン側のエノラート炭素と近づく配座をとりにくくなっている可能性も考えられる。この問題に対して、**144** のようにこのオレフィンの sp^2 炭素を sp^3 炭素へと変更し環化後にオレフィンに戻すといった方法や、**145** のようなタイプの基質に変更するといった方法により、配座の自由度を高くするといった解決策が考えられ、今後の検討の選択肢でもある(**Figure 5**)。

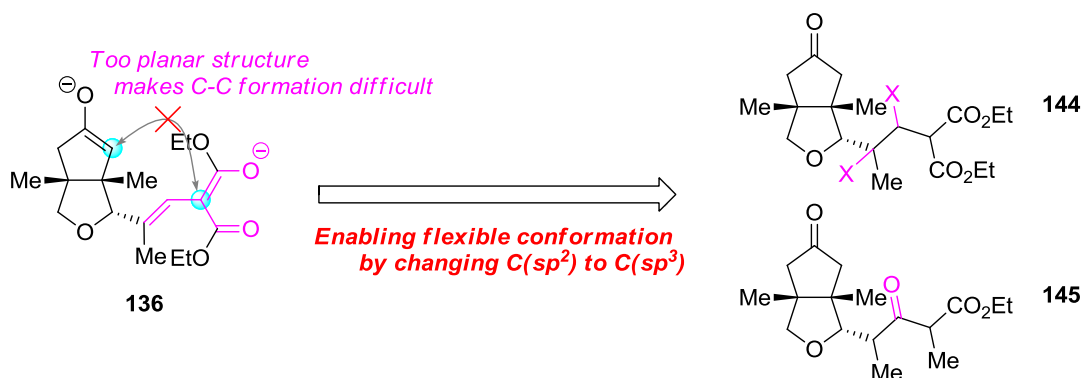


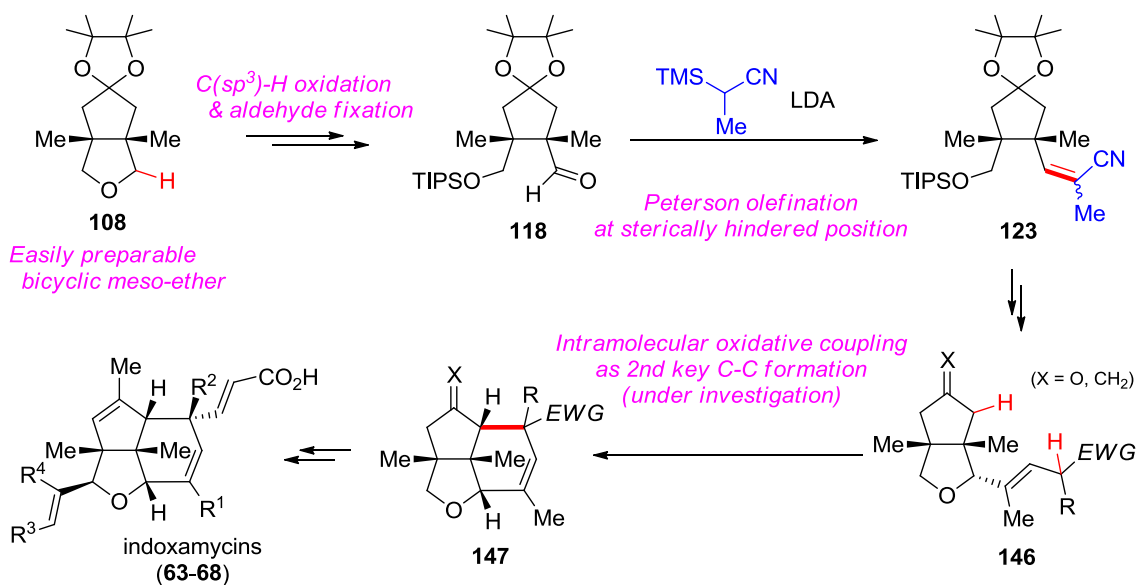
Figure 5: Future perspective for realization of 2nd key C-C formation

⁷³ Ref.7g and Chen, M. S.; Prabakaran, N.; Labenz, N. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970.

III-10. 本章のまとめ及び今後の展望

以上のように著者は、抗腫瘍活性天然物インドキサマイシン類の合成研究に着手し、本化合物群を有望な医薬リードととらえ医薬化学的研究への発展性も考慮し、前例とは異なる着想に基づいた収束的合成経路による合成計画を立案し実際の合成を目指した。容易に合成可能な2環性メソ体エーテル **108** の THF 環 α 位 sp^3 C-H 結合の酸化的官能基化を足掛かりとして、立体的に混み合った位置において炭素骨格を構築することに成功した。更なる変換により2つ目の鍵反応である分子内酸化的 C-C 結合形成反応の基質 **146** へと導き、当反応の検討を種々行ったが、望みの環化体 **147** を得ることはできなかった(*Scheme 29*)。

今後の課題としては、1つ目の鍵反応である Peterson 型の C-C 結合形成反応を、開環体アルデヒドの固定を経由せずラクトールから直接的に進行させる方法論の開発や、2つ目の鍵反応である分子内環化反応の達成が挙げられる。後者の反応を進行させ3環骨格構築を達成すれば、逆側の C2 位における THF 環 α 位 sp^3 C-H 結合酸化を足掛かりとした side-chain 導入や、C4 位におけるメチル基の導入、炭素鎖伸長による2炭素ユニット(C2'位-C3'位)導入を行うことでインドキサマイシン類の全合成が達成できると想定される。



Scheme 29: Summary of results so far

IV. 結語

著者は、酸化的 sp^3 C-H 結合官能基化反応が複雑分子合成の効率化という現代の合成化学の課題解決に大きく寄与すると考え、博士課程を通して新規触媒系の開発研究による反応性の開拓、及び本反応形式の適用による分子合成に取り組んできた。

前者の研究では、当初設計した触媒とは異なるものの、分子状酸素を用いた酸化反応においてアミドが C-H 結合酸化的開裂の活性種を発生させることを見出した。この知見から当初の計画を変更し、アミドを触媒に組み込み新規触媒の創製を狙ったが、当量反応に留まってしまい触媒化は断念せざるを得なかった。今後はその活性種や活性化様式など反応機構に関する更なる解析実験・考察が望まれ、その結果次第ではアミドを触媒化することも可能となるかもしれない。

後者の研究では、抗腫瘍活性を持ち医薬リードとして有望であるインドキサマイシン類の合成研究を行った。従来の合成法とは異なり、その後の医薬化学的研究を見据えた収束的合成法による合成計画を立案し、検討を行った。3つ設定した鍵 C-C 結合形成反応のうち、1つ目の立体的に混み合った位置での C-C 結合形成を、煩雑な迂回法ではあるものの達成することができた。現在2つ目の鍵反応を検討段階であり、この達成が望まれる。また、1つ目の鍵反応のモデル求核剤を用いた検討結果より、3つ目の鍵反応の実現も有望であると見込まれる。

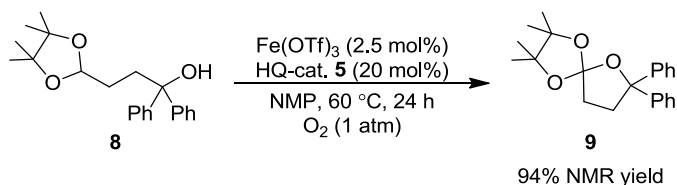
Experimental Section

1. General

^1H NMR spectra were recorded on a JNM-ECX500 spectrometer (operating at 500 MHz for ^1H NMR and 125.65 MHz for ^{13}C NMR) and a JNM-ECS400 spectrometer (operating at 400 MHz for ^1H NMR and 100 MHz for ^{13}C NMR). Chemical shifts were reported downfield from TMS ($\delta = 0$ ppm) for ^1H NMR. For ^{13}C NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to the solvent used as an internal reference. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR 410 Fourier transform infrared spectrophotometer. ESI-mass spectra were measured on a Waters ZQ4000 spectrometer (for LRMS), and a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer (for HRMS). Column chromatographies were performed with silica gel Merck 60 (230-400 mesh ASTM) unless otherwise noted. In general, reactions were carried out under an argon atmosphere. Commercially available reagents were all purchased from Aldrich, TCI (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), Kanto Chemical Co., Inc., and Wako Pure Chemical Industries, Ltd. and used without further purification.

2. Experimental Information about Chapter 2

2-1. General procedure for oxidation of **8** or **13** to evaluate catalyst abilities (Scheme 8)

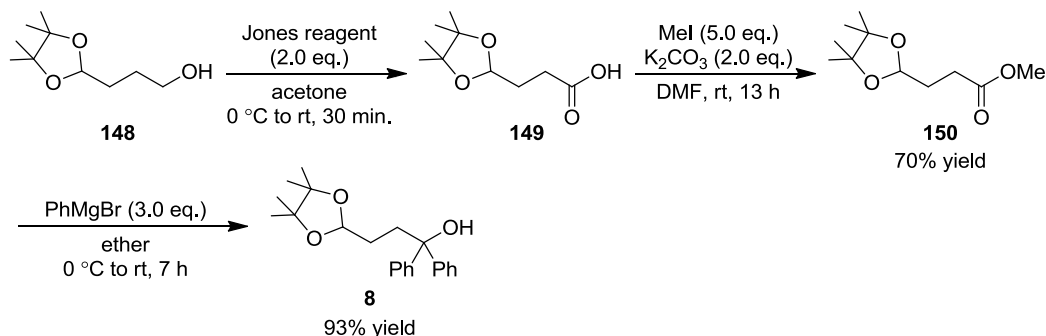


To a flame-dried test tube charged with $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (1.3 mg, 0.0025 mmol, weighed in a glove-box) and HQ-catalyst **5** (3.8 mg, 0.020 mmol) was added dry NMP (0.5 mL). After stirring for a couple of minutes, substrate **8** (34.0 mg, 0.10 mmol) was added in one portion. Then, internal atmosphere of test tube was exchanged to oxygen (1 atm, balloon) and the reaction mixture was heated to 60 $^\circ\text{C}$ with vigorous stirring for 24 hours. After that, reaction was cooled to room temperature and diluted with ether-water. Extraction with ether twice, drying over Na_2SO_4 , filtration, and evaporation afforded a crude mixture. NMR yield of **9** was determined by analysis of ^1H NMR of the crude mixture with 1,1,2,2-tetrachloroethane (21.1 μL , 33.6 mg, 0.20 mmol) as internal standard.

2,2,3,3-Tetramethyl-7,7-diphenyl-1,4,6-trioxaspiro[4.4]nonane (**9**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.49 (d, 4H, J = 7.8 Hz), 7.29 (dd, 4H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.19 (dd, 2H, J = 7.8, 7.8 Hz), 2.66 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.11 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.44 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 146.33, 127.92, 126.86, 126.57, 125.96, 87.11, 82.91, 37.85, 36.02, 23.39, 23.18; IR (neat): 2978, 1598, 1492, 1368, 1333, 1160, 1039, 972, 916, 874, 824, 745, 701 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 361 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.1774. Found 361.1763.

2-2. Synthesis of model substrate 8



Alcohol **148** was prepared following a reported procedure⁷⁴ and purified by distillation (83-84 °C, 0.5 kPa). To a solution of the alcohol **148** (3.77 g, 20.0 mmol) in acetone (65 mL) cooled to 0 °C was added Jones reagent (2.5 M solution, 16.0 mL, 40.0 mmol) dropwise. After completion of the addition, the reaction temperature was raised up to room temperature and the mixture was stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with *i*-PrOH followed by addition of AcOEt-H₂O and the organic compounds were extracted with AcOEt twice. The combined organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated to afford a crude mixture containing carboxylic acid **149**, which was used for the next step without purification.

Crude **149**, MeI (6.23 mL, 14.2 g, 100 mmol), and K₂CO₃ (5.53 g, 40.0 mmol) were dissolved in DMF (20 mL). After stirring for 13 hours, water was added to the mixture, which was extracted with AcOEt twice. The combined organic phase was washed with 1 N aq.HCl and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated to afford a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:6) afforded ester **150** (3.03 g, 14.0 mmol) as colorless oil in 70% yield for 2 steps.

To a solution of ester **150** (3.03 g, 14.0 mmol) in ether (28 mL) cooled to 0 °C was added PhMgBr (1.08 M solution in THF, 38.9 mL, 42.0 mmol) slowly via a syringe. After completion of the addition, the reaction temperature was raised up to room temperature and the mixture was stirred for 7 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution. Extraction with AcOEt twice, drying over Na₂SO₄, filtration, and evaporation afforded a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, ether/*n*-hexane = 1:3) afforded alcohol **8** (4.42 g, 13.0 mmol) as white solid in 93% yield.

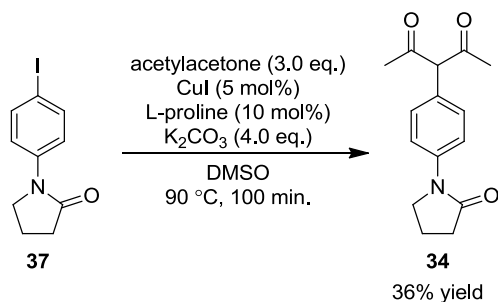
1,1-Diphenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-ol (**8**)

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.45 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (dd, 4H, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.19 (dd, 2H, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 5.10 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz), 3.48 (s, 1H), 2.45 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.67 (dt, 2H, *J* = 5.2, 7.5 Hz), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 147.20, 128.03, 126.59, 126.09, 100.85, 82.13,

⁷⁴ Stowell, J. C.; Polito, M. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2195.

77.71, 36.22, 30.76, 24.10, 22.08; IR (KBr): 3435, 3087, 3050, 2928, 2772, 2656, 2332, 1969, 1894, 1816, 1599, 1582, 1369, 1150, 982, 857, 760 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 363 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.1931. Found 303.1933.

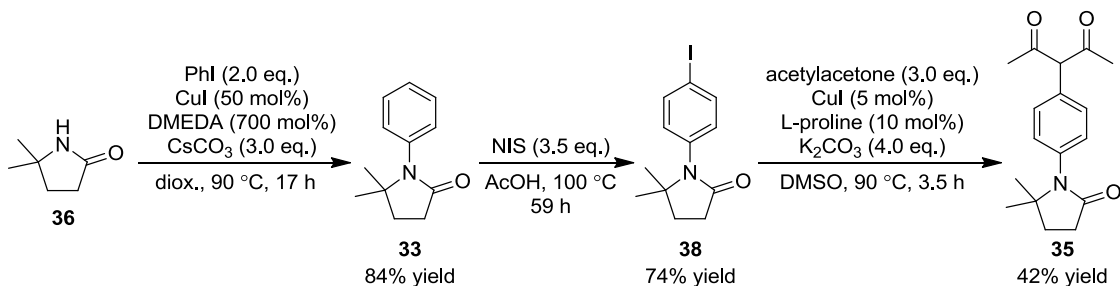
2-3. Synthesis of amide catalyst **34** and **35** (Scheme 15)



Aryl iodide **37** was prepared following a reported procedure.⁷⁵ A mixture of aryl iodide **37** (1.14 g, 3.97 mmol), acetylacetone (1.22 mL, 1.19 g, 11.9 mmol), CuI (37.8 mg, 0.199 mmol), L-proline (45.7 mg, 0.397 mmol), and K_2CO_3 (2.19 g, 15.9 mmol) in dry DMSO (16 mL) was heated to 90 °C. After stirring at the same temperature for 100 minutes, the reaction mixture was cooled to room temperature followed by quenching with 1 N aq.HCl. Extraction with ether twice, drying over Na_2SO_4 , filtration, and evaporation afforded a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:19$ to $1:4$) afforded **34** (367 mg, 1.42 mmol) as slightly reddish white solid in 36% yield.

3-(4-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)phenyl)pentane-2,4-dione (**34**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.64 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 3.89 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.63 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.18 (tt, 2H, J = 7.2, 8.0 Hz), 1.88 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 191.02, 174.28, 138.75, 132.81, 131.48, 119.93, 114.54, 48.65, 32.76, 24.16, 18.00; IR (KBr): 2972, 2878, 1695, 1606, 1517, 1486, 1460, 1387, 1306, 1220, 1124, 981, 838, 815, 734, 642 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 282 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 282.1101. Found 282.1090.



Amide **36** was prepared following a reported procedure.⁴⁴ A mixture of amide **36** (326 mg, 2.88

⁷⁵ Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11483.

mmol), PhI (642 μ L, 1.18 g, 5.76 mmol), CuI (274 mg, 1.44 mmol), DMEDA (2.17 mL, 1.78 g, 20.2 mmol), and Cs_2CO_3 (2.82 g, 8.64 mmol) in dry 1,4-dioxane (14 mL) was heated to 90 $^\circ\text{C}$. After stirring at the same temperature for 17 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature followed by dilution with AcOEt. The organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated to afford a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:1 to 3:2) afforded **33** (457 mg, 2.41 mmol) as white crystalline solid in 84% yield.

A solution of amide **33** (284 mg, 1.50 mmol) and NIS (506 mg, 2.25 mmol) in AcOH (10 mL) was heated to 100 $^\circ\text{C}$. After stirring at the same temperature for 18 hours, additional NIS (675 mg, 3.00 mmol) was added to the reaction mixture followed by stirring for additional 41 hours at 100 $^\circ\text{C}$. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature followed by evaporation of AcOH. The residue was diluted with CH_2Cl_2 , washed by saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution, saturated aqueous Na_2HCO_3 solution and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated to afford a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:1) afforded **38** (350 mg, 1.11 mmol) as white crystalline solid in 74% yield.

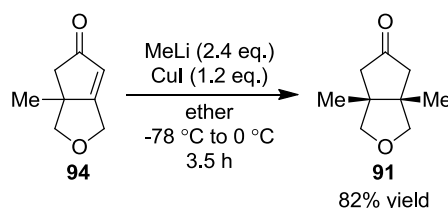
A mixture of aryl iodide **38** (350 mg, 1.11 mmol), acetylacetone (342 μ L, 333 mg, 3.33 mmol), CuI (10.6 mg, 0.0555 mmol), L-proline (12.8 mg, 0.111 mmol), K_2CO_3 (614 mg, 4.44 mmol) in dry DMSO (4.5 mL) was heated to 90 $^\circ\text{C}$. After stirring at the same temperature for 3.5 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature followed by quenching with 1 N aq.HCl. The mixture was extracted with ether for three times and the combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtrated, and evaporated to afford crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:1 to 3:2) afforded **35** (133 mg, 0.463 mmol) as white solid in 42% yield.

3-(4-(2,2-Dimethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl)pentane-2,4-dione (35)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.22 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.07 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 1.91 (s, 6H), 1.28 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 190.95, 174.73, 136.38, 135.78, 131.81, 129.59, 114.49, 62.53, 34.90, 30.17, 27.70, 24.26; IR (KBr): 2969, 1691, 1515, 1375, 1200, 994, 913, 874, 833, 778, 654 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 310 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 310.1414. Found 310.1421.

3. Experimental Information about Chapter 3

Synthesis of **91** from **94** (Scheme 29)

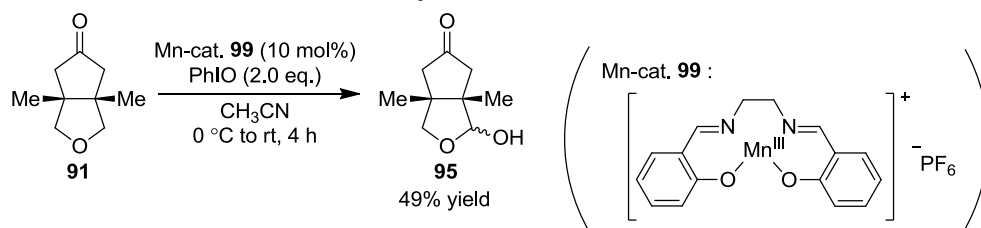


Enone **94** was prepared following reported procedure.⁵⁶ To a slurry of CuI (6.53 g, 34.3 mmol) in ether (100 mL) cooled to -78 °C (dry ice-acetone bath) was added MeLi (1.13 M solution in ether, 60.7 mL, 68.6 mmol) dropwise followed by warming up to 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes and then cooled to -78 °C again. To the cooled mixture, a solution of enone **94** (3.95 g, 28.6 mmol) in ether (50 mL) was added slowly via a syringe and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution followed by vigorous stirring at room temperature under open air. Then, extraction with AcOEt twice, drying over Na₂SO₄, filtration, and evaporation provided a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:4 to 1:2) afforded **91** (3.63 g, 23.5 mmol) as white solid in 82% yield.

3a,6a-Dimethyltetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-5(3*H*)-one (**91**)

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.79 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 3.73 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 2.46 (d, 2H, *J* = 19.5 Hz), 2.24 (d, 2H, *J* = 19.5 Hz), 1.14 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 216.61, 79.44, 49.99, 48.43, 19.67; IR (KBr): 2966, 1745, 1449, 1403, 1247, 1196, 1095, 1059, 958, 917 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* 177 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₉H₁₄O₂Na [M+Na]⁺ 177.0886. Found 177.0087.

Oxidation of **91** to lactol **95** (Scheme 31, b, entry 5)



Mn^{III} catalyst **99** was prepared following the reported procedure.⁷⁶ **91** (77.1 mg, 0.500 mmol) and Mn^{III} catalyst **99** (26.3 mg, 0.0500 mmol) were dissolved in dry CH₃CN (2.5 mL). After cooling to 0 °C (ice-water bath), iodosobenzene (220 mg, 1.00 mmol) was added in one portion. Then, the reaction temperature was raised up to room temperature followed by stirring for 4 hours. After that, the reaction was diluted with AcOEt, and treated with silica gel. After stirring for 5 minutes, the

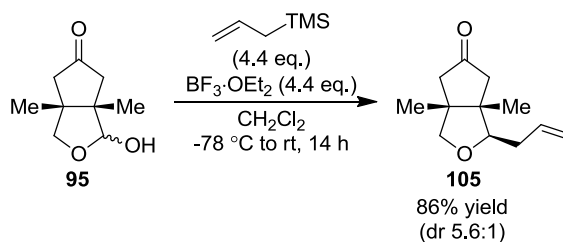
⁷⁶ Dailey, G. C.; Horwitz, C. P.; Lisek, C. A. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5325.

mixture was filtrated through a pad of silica gel. Evaporation the filtrate afforded a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:2) afforded recovered starting cyclic ether **91** (20.6 mg, 0.134 mmol) as white solid in 27% yield and lactol **95** (41.6 mg, 0.244 mmol) as white solid in 49% yield.

1-Hydroxy-3a,6a-dimethyltetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-5(3*H*)-one (**95**)

95 was obtained as 1.9:1 mixture of diastereomers. ¹H NMR chemical shifts of the major isomer are underlined. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 5.22 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.05 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 4.03 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 3.80 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 3.78 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 3.15 (s br, 1H), 2.92 (s br, 1H), 2.74 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz), 2.72 (d, 1H, *J* = 18.9 Hz), 2.45 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz), 2.41 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz), 2.24 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz), 2.22 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz), 2.17 (dd, 1H, *J* = 1.5, 18.9 Hz), 2.04 (dd, 1H, *J* = 1.5, 18.3 Hz), 1.30 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 217.04, 216.43, 105.39, 104.52, 79.56, 78.73, 52.22, 52.17, 51.58, 50.72, 50.54, 47.49, 47.23, 45.54, 22.49, 20.72, 19.36, 16.29; IR (KBr): 3420, 2926, 1745, 1459, 1398, 1205, 1022, 924, 690 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* 193 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₉H₁₄O₃Na [M+Na]⁺ 193.0835. Found 193.0832.

Allylation of lactol **95** to **105** (Scheme 32, b)



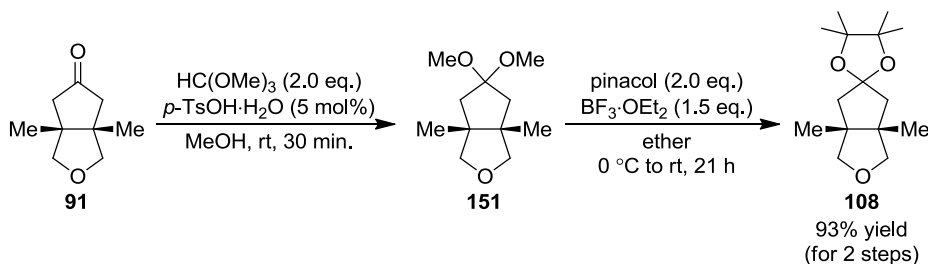
Lactol **95** (32.1 mg, 0.189 mmol) and allyltrimethylsilane (131 μL, 94.3 mg, 0.825 mmol) were dissolved in dry CH₂Cl₂ (1.7 mL). After cooling to -78 °C (dry ice-acetone bath), borontrifluoride etherate (104 μL, 117 mg, 0.825 mmol) was added via a syringe. Then, the reaction temperature was gradually raised up to room temperature, followed by stirring for 14 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution, followed by extraction with AcOEt twice. The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated to afford a crude mixture. Diastereoselectivity was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture to be 5.6:1. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:6) afforded diastereo-mixture of **105** (31.6 mg, 0.163 mmol) as pale-yellow oil in 86% yield.

1-Allyl-3a,6a-dimethyltetrahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-5(3*H*)-one (**105**)

¹H NMR chemical shifts of the major isomer are underlined. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 5.76-5.90 (m, 1H+1H), 5.05-5.16 (m, 2H+2H), 3.83 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.76 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.69-3.77 (m, 1H+3H), 2.49-2.58 (m, 1H+1H), 2.40 (d, 1H, *J* = 18.9 Hz), 2.16-2.34 (m, 4H+3H), 2.13 (dd, 1H, *J* = 1.4, 18.4 Hz), 2.00 (dd, 1H, *J* = 1.7, 18.3 Hz), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 216.65, 135.05, 134.98, 117.08, 116.85, 85.84, 84.55, 78.96, 77.52, 51.41, 50.89, 49.97, 49.31, 48.90, 48.80, 47.82, 46.77, 35.79, 35.58, 21.40, 20.00, 18.45, 15.41; IR (neat): 2970, 1744, 1641, 1408, 1180, 1056, 913 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 217 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 217.1199. Found 217.1194.

Synthesis of pinacol ketal **108** from ketone **91** (Scheme 33, b)



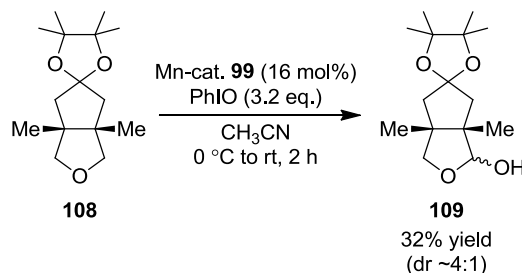
A mixture of ketone **91** (3.63 g, 23.5 mmol), trimethyl orthoformate (5.15 mL, 5.00 g, 47.1 mmol), and *p*-TsOH monohydrate (224 mg, 1.18 mmol) in MeOH (60 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. Then, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and filtered through a pad of basic alumina. Evaporation of the filtrate afforded dimethyl-ketal **151** as pale-yellow oil, which was directly used for the next step without further purification.

The solution of dimethyl-ketal **151** and pinacol (5.56 g, 47.1 mmol) in dry ether (235 mL) in 500 mL round-bottom flask was cooled to 0 $^\circ\text{C}$, followed by addition of $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (4.43 mL, 5.01 g, 35.3 mmol). After stirring at room temperature for 21 hours, the reaction was diluted with ether and washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution. The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to afford the crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, $\text{AcOEt}/n\text{-hexane}$ = 1:6) afforded pinacol-ketal **108** (5.56 g, 21.9 mmol) as white solid in 93% yield for 2 steps.

3a,4',4',5',5',6a-Hexamethylhexahydrospiro[cyclopenta[c]furan-5,2'-[1,3]dioxolane] (**108**)

^1H NMR (CDCl_3): δ = 3.81 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 3.44 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 2.09 (d, 2H, J = 13.8 Hz), 1.86 (d, 2H, J = 13.8 Hz), 1.16 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 113.59, 82.09, 81.97, 80.67, 52.57, 49.41, 23.47, 23.41, 20.46; IR (KBr): 2970, 2871, 1460, 1365, 1326, 1159, 1048, 970, 888, 739 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 277 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 277.1774. Found 277.1771.

Oxidation of **108** to lactol **109** (Scheme 33, b)

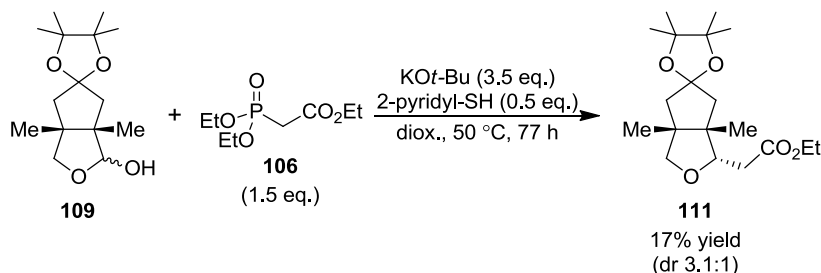


Lactol **99** was prepared following the same procedure for the preparation of lactol **95**, using cyclic ether **108** (21.9 mg, 0.086 mmol), Mn^{III} catalyst **99** (7.4 mg, 0.014 mmol), iodosobenzene (61.6 mg, 0.280 mmol), and dry CH₃CN (0.70 mL). Reaction for 2 hours and succeeding purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:4 to 1:3) afforded lactol **109** (7.5 mg, 0.028 mmol) as white solid in 32% yield.

3a,4',4',5',5',6a-Hexamethylhexahydrospiro[cyclopenta[*c*]furan-5,2'-[1,3]dioxolan]-1-ol (**109**)

109 was obtained as 1.7:1 mixture of diastereomers. ¹H NMR chemical shifts of the major isomer are underlined. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 5.22 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 5.13(d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 4.88 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 3.88 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.87 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 3.78 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.50 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 2.47 (br, 1H), 2.32 (dd, 1H, *J* = 1.7, 14.3 Hz), 2.03-2.12 (m, 2H+1H), 1.91 (dd, 1H, *J* = 1.2, 13.8 Hz), 1.84-1.89 (m, 1H+1H), 1.79 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz), 1.24 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 113.56, 112.87, 107.85, 105.17, 84.17, 82.24, 82.21, 82.06, 79.28, 76.92, 53.25, 53.06, 52.71, 52.24, 48.41, 48.28, 48.02, 23.47, 23.45, 23.37, 23.34, 23.25, 22.28, 22.26, 22.15, 16.53; IR (KBr): 3377, 2975, 1458, 1366, 1329, 1161, 1080, 1005, 971 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* 293 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₆O₃Na [M+Na]⁺ 293.1723. Found 293.1727.

Tandem lactol-opening-HWE olefination-*oxy*-Michael addition affording **111** (Scheme 33, c)



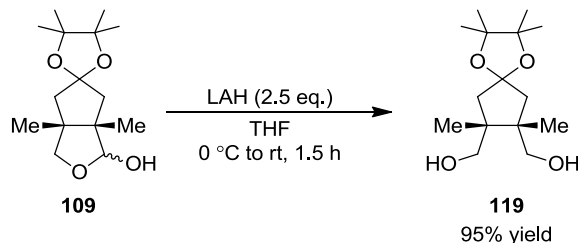
Lactol **109** (8.1 mg, 0.030 mmol), phosphonate **106** (9.0 μL, 10.1 mg, 0.045 mmol), KO^tBu (11.8 mg, 0.105 mmol), and 2-mercaptopyridine (1.7 mg, 0.015 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane (0.3 mL), and the mixture was stirred for 77 hours at 50 °C. Then, the mixture was cooled to room temperature and diluted with water. Extraction with ether twice, drying over Na₂SO₄, filtration, and evaporation afforded a crude mixture. Diastereoselectivity was determined by ¹H NMR analysis of

the crude mixture to be 3.1:1. Purification by flash column chromatography twice (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:9, then AcOEt/CH₂Cl₂ = 1:19) afforded diastereo-mixture of **111** (1.7 mg, 0.0050 mmol) as green oil in 17% yield.

Ethyl 2-(3a,4',4',5',5',6a-hexamethylhexahydrospiro[cyclopenta[c]furan-5,2'-[1,3]dioxolan]-1-yl)acetate (111**)**

¹H NMR chemical shifts of the major isomer are underlined. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 4.35 (dd, 1H, *J* = 4.6, 9.2 Hz), 4.13-4.19 (m, 2H+2H), 3.86 (dd, 1H, *J* = 3.5, 9.8 Hz), 3.84 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.79 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.58 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 3.44 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 2.47 (dd, 1H, *J* = 9.2, 14.9 Hz), 2.47 (dd, 1H, *J* = 9.8, 15.5 Hz), 2.38 (dd, 1H, *J* = 4.6, 14.9 Hz), 2.36 (dd, 1H, *J* = 3.5, 15.5 Hz), 2.18 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 2.03-2.12 (m, 2H+1H), 1.84-1.90 (m, 1H+1H), 1.82 (dd, 1H, *J* = 1.2, 14.3 Hz), 1.53 (dd, 1H, *J* = 2.3, 13.8 Hz), 1.24-1.29 (m, 3H+3H), 1.13-1.17 (m, 12H+15H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 171.91, 113.66, 83.37, 82.91, 82.51, 82.04, 81.76, 80.27, 78.96, 60.61, 60.52, 52.80, 52.72, 51.69, 51.59, 51.20, 50.54, 49.69, 48.00, 36.68, 36.27, 23.54, 23.48, 23.45, 23.42, 23.40, 23.36, 23.32, 21.58, 21.40, 18.67, 18.18; IR (neat): 2972, 1737, 1365, 1326, 1159 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* 363 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₃₂O₅Na [M+Na]⁺ 363.2142. Found 363.2148.

Reduction of lactol **109 to diol **119** (Scheme 36)**



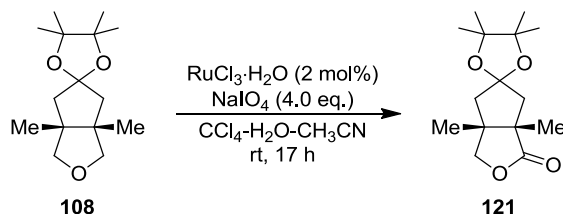
To a solution of lithium aluminum hydride (8.3 mg, 0.219 mmol) in dry THF (2.2 mL) cooled to 0 °C, lactol **109** (59.2 mg, 0.219 mmol) was added in one portion. After stirring at 0 °C for 30 minutes, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for additional 30 minutes. Additional lithium aluminum hydride (12.5 mg, 0.329 mmol) was added to the reaction mixture in one portion and the reaction was stirred for further additional 30 minutes. The reaction was quenched by water carefully followed by addition of saturated aqueous solution of Rochelle salt. Extraction with AcOEt twice, drying over Na₂SO₄, filtration, and evaporation afforded a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, ether/*n*-hexane = 1:1) afforded diol **119** (56.8 mg, 0.209 mmol) as white solid in 95% yield.

(2,2,3,3,7,8-Hexamethyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-7,8-diyl)dimethanol (119**)**

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.64 (dd, 2H, *J* = 5.2, 11.8 Hz), 3.48 (dd, 2H, *J* = 6.3, 11.8 Hz), 3.30 (br, 2H), 2.10 (d, 2H, *J* = 14.3 Hz), 1.94 (d, 2H, *J* = 14.3 Hz), 1.16 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 0.98 (s, 6H); ¹³C

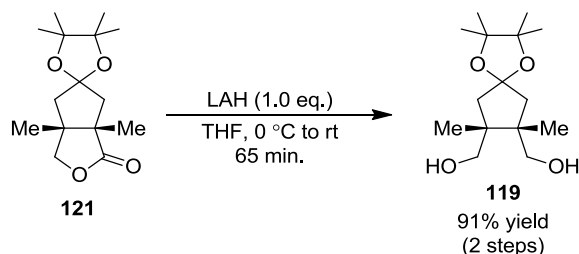
NMR (CDCl₃): δ = 112.69, 82.70, 82.55, 68.81, 51.98, 46.26, 23.26, 23.20, 21.28; IR (KBr): 3324, 2972, 1465, 1388, 1365, 1326, 1162, 1038, 1015, 972, 885 cm⁻¹; MS (ESI): m/z 295 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₅H₂₈O₄Na [M+Na]⁺ 295.1880. Found 295.1889.

Oxidation of **108** to lactone **121** (Scheme 36)



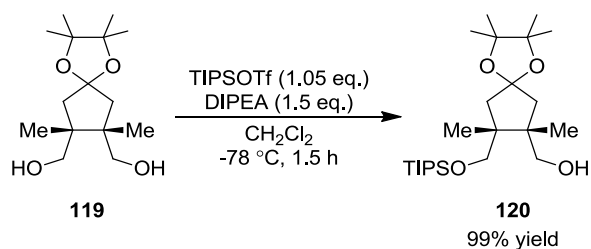
To a solution of ether **108** (5.56 g, 21.9 mmol) and RuCl₃·H₂O (98.6 mg, 0.437 mmol) in CCl₄ (45 mL), CH₃CN (45 mL), and water (65 mL) was added NaIO₄ (18.7 g, 87.4 mmol) in one portion. After vigorous stirring at room temperature for 17 hours, the reaction was diluted with AcOEt, and the organic phase was washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution. The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated to afford lactone **121**, which was used for the next step without further purification.

Reduction of lactone **121** to diol **119** (Scheme 36)



To a solution of lithium aluminum hydride (830 mg, 21.9 mmol) in dry THF (200 mL) cooled to 0 °C was added lactone **121** (all amount of the oxidation product) in one portion. After stirring at 0 °C for 25 minutes, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for additional 40 minutes. The reaction was quenched by water carefully followed by addition of saturated aqueous solution of Rochelle salt. Extraction with AcOEt twice, drying over Na₂SO₄, filtration, and evaporation afforded a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, ether/*n*-hexane = 2:3 to 1:1) to afford diol **119** (5.40 g, 19.8 mmol) as white solid in 91% yield for 2 steps.

Mono-protection of diol **119** to alcohol **120** (Scheme 36)

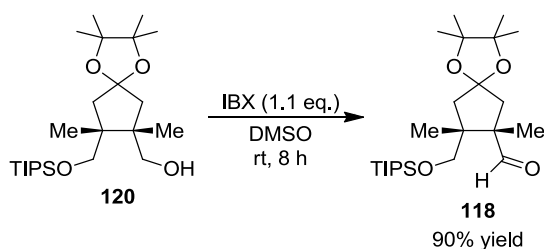


A solution of diol **119** (3.27 g, 12.0 mmol) and DIPEA (3.14 mL, 2.33 g, 18.0 mmol) in CH₂Cl₂ (120 mL) was cooled to -78 °C (dry ice-acetone bath). After cooling, TIPSOTf (3.39 mL, 3.86 g, 12.6 mmol) was slowly added to the solution via syringe. After stirring at the same temperature for 1.5 hours, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution. The mixture was extracted with AcOEt twice. The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was evaporated to afford a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:6 to 1:4) afforded alcohol **120** (5.09 g, 11.9 mmol) as colorless viscous oil in 99% yield.

(2,2,3,3,7,8-Hexamethyl-8-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)methanol (**120**)

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.88 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 3.64 (dd, 1H, *J* = 2.9, 10.3 Hz), 3.46 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 3.31-3.41 (m, 2H), 1.99 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz), 1.99 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz), 1.87 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz), 1.86 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz), 1.01-1.17 (m, 39H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 112.59, 82.29, 82.17, 69.38, 69.05, 52.61, 51.75, 46.47, 46.33, 23.26, 23.22, 21.77, 20.99, 18.02, 18.01, 11.94; IR (neat): 3481, 2942, 1464, 1365, 1329, 1161, 1065, 970, 883, 802, 682 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* 451 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₄H₄₈O₄SiNa [M+Na]⁺ 451.3214. Found 451.3210.

Oxidation of alcohol **120** to aldehyde **118** (Scheme 36)



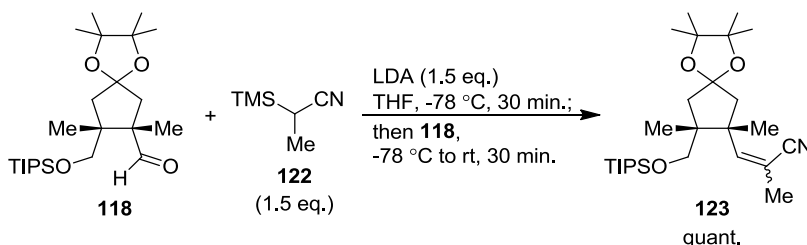
To a solution of alcohol **120** (5.09 g, 11.9 mmol) in DMSO (40 mL), IBX (3.66 g, 13.1 mmol) was added in one portion. After stirring at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution. The mixture was extracted with ether 2 times. The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was evaporated to afford a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:9 to 1:6) afforded

aldehyde **118** (4.57 g, 10.7 mmol) as white crystalline in 90% yield.

2,2,3,3,7,8-Hexamethyl-8-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-7-carbaldehyde (118**)**

^1H NMR (CDCl_3): δ = 9.71 (s, 1H), 3.65 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 3.46 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 2.56 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 2.17 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 1.88 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 1.87 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 1.02-1.16 (m, 39H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 204.18, 112.44, 82.52, 82.22, 67.71, 55.84, 50.43, 49.63, 48.78, 23.29, 23.21, 20.18, 18.01, 17.09, 11.91; IR (neat): 2943, 2867, 1721, 1464, 1365, 1327, 1161, 1095, 970, 883, 805 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 449 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 449.3058. Found 449.3078.

Peterson olefination of aldehyde **118 to afford **123** (Scheme 38)**



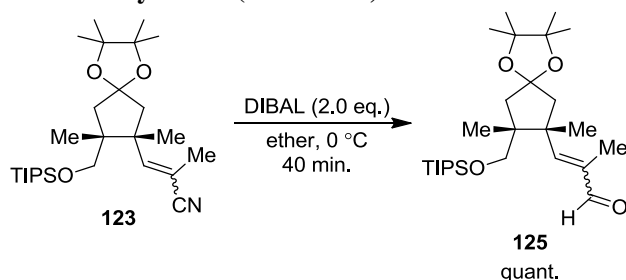
To a solution of diisopropylamine (3.53 mL, 2.55 g, 25.2 mmol) in THF (170 mL) cooled to -78 °C (dry ice-acetone bath) was added n -BuLi (2.65 M solution in hexane, 9.51 mL, 25.2 mmol), and the mixture was stirred for 20 minutes at 0 °C (ice-water bath). This prepared LDA solution was cooled to -78 °C again, and then α -silylnitrile **122** (3.86 mL, 3.21 g, 25.2 mmol) was added via a syringe. After the solution was stirred at the same temperature for 30 minutes, aldehyde **118** (7.17 g, 16.8 mmol) was added in one portion. After stirring at -78 °C for 5 minutes, the reaction temperature was gradually raised up to room temperature for 30 minutes followed by quenching with saturated aqueous NH_4Cl solution. Extraction with ether, drying over Na_2SO_4 , filtration, and evaporation afforded a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/n -hexane = 1:9) afforded E/Z mixture of α,β -unsaturated nitrile **123** (7.66 g, 17.0 mmol) as pale yellow oil in quantitative yield.

3-(2,2,3,3,7,8-Hexamethyl-8-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-methylacrylonitrile (123**)**

123 was obtained as 2.8:1 mixture of olefin isomers. ^1H NMR chemical shifts of the major isomer are underlined. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 6.54 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 3.48-3.52 (m, 1H+2H), 3.45 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 2.50 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 2.38 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 2.33 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 2.22 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 2.12-2.19 (m, 1H+1H), 1.95 (d, 3H, J = 1.2 Hz), 1.91 (d, 3H, J = 1.2 Hz), 1.84 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 1.77 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 1.24 (s, 3H), 1.00-1.17 (m, 36H+39H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 152.70, 152.33, 121.73, 119.18, 112.55, 108.10, 105.36, 82.29,

82.20, 68.01, 67.39, 53.55, 52.83, 49.55, 49.39, 49.27, 48.23, 47.83, 47.75, 23.41, 23.31, 23.19, 23.14, 23.05, 22.80, 22.68, 18.19, 18.08, 18.06, 18.03, 17.81, 16.45, 11.94; IR (neat): 2943, 2216, 1463, 1366, 1328, 1160, 1122, 970, 883, 819, 682 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 486 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 486.3374. Found 486.3359.

Reduction of nitrile **123** to aldehyde **125** (Scheme 39)

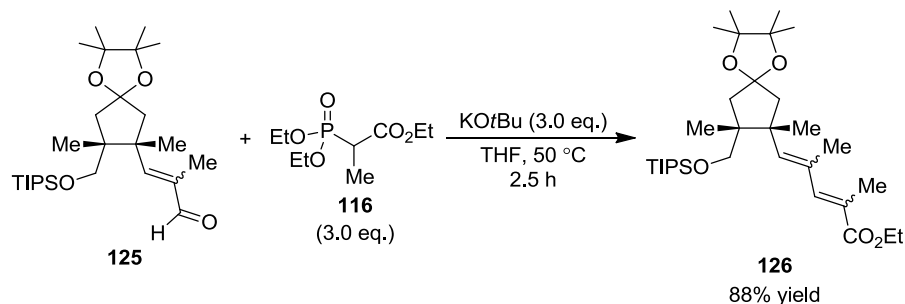


To a solution of nitrile **123** (1.95 g, 4.34 mmol) in ether (22 mL) cooled to 0 °C was added DIBAL (1.01 M solution in ether, 8.68 mL, 8.68 mmol). The mixture was stirred for 40 minutes at the same temperature followed by quenching with MeOH. Then, 1 N aqueous HCl was added to the mixture, and the whole was stirred for over 15 minutes at room temperature. After that, the mixture was diluted with water and extracted with ether twice. The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated to afford the crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:9) afforded *E/Z* mixture of aldehyde **125** (2.03 g, 4.49 mmol) as yellow oil in quantitative yield.

3-(2,2,3,3,7,8-Hexamethyl-8-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2-methylacrylaldehyde (**125**)

125 was obtained as 1.1:1 mixture of olefin isomers. ^1H NMR chemical shifts of the major isomer are underlined. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 10.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.45-3.58 (m, 2H+2H), 2.56 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 2.47 (d, 1H, J = 14.3 Hz), 2.22-2.31 (m, 2H+2H), 1.76-1.86 (m, 4H+4H), 1.26 (s, 3H), 1.02-1.21 (m, 36H+39H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 196.47, 193.14, 159.45, 153.05, 137.44, 134.55, 112.61, 112.59, 82.27, 82.21, 82.15, 67.57, 67.31, 56.79, 53.55, 50.00, 49.54, 48.59, 47.84, 47.75, 23.43, 23.18, 23.09, 23.06, 22.62, 18.06, 18.03, 17.95, 17.59, 17.38, 11.96, 10.15; IR (neat): 2943, 1691, 1463, 1365, 1327, 1161, 1121, 1030, 970, 883, 816, 735, 683 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 489 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489.3371. Found 489.3365.

HWE olefination of aldehyde **125** to afford **126** (Scheme 39)

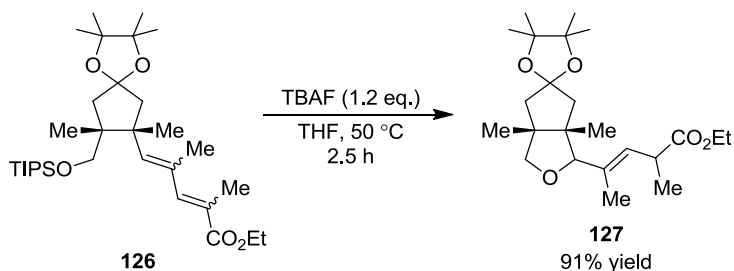


Aldehyde **125** (1.99 g, 4.40 mmol), phosphate **116** (2.83 mL, 3.14 g, 13.2 mmol), and KO t -Bu (1.48 g, 13.2 mmol) were dissolved in THF (22 mL). The solution was heated to 50 °C and stirred for 2.5 hours. Then, the mixture was cooled to room temperature and diluted with water and saturated aqueous NaHCO₃ solution. Extraction with ether twice, drying over Na₂SO₄, filtration, and evaporation gave a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/ n -hexane = 1:19 to 1:9) afforded ester **126** (2.14 g, 3.88 mmol) as colorless oil in 88% yield.

Ethyl 5-(2,2,3,3,7,8-hexamethyl-8-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-2,4-dimethylpenta-2,4-dienoate (**126**)

126 was obtained as 47:45:7:1 mixture of four olefin isomers. ¹H NMR chemical shifts of each isomer are underline-italicized, underlined, *italicized*, or unmodified, respectively. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.33 (s, *1H*), 7.06 (s, *1H*), 6.50 (s, *1H*), 6.07 (s, *1H*), 5.62 (s, *1H*), 5.53 (s, *1H*), 5.47 (s, *1H*), 5.25 (s, *1H*), 4.12-4.25 (m, *2H*+*2H*+*2H*+*2H*), 3.52-3.64 (m, *1H*+*1H*+*1H*+*1H*), 3.38-3.50 (m, *1H*+*1H*+*1H*+*1H*), 2.22-2.44 (m, *3H*+*2H*+*2H*+*2H*), 1.68-1.99 (m, *7H*+*8H*+*8H*+*8H*), 1.24-1.33 (m, *2H*+*2H*+*2H*+*2H*), 0.94-1.19 (m, *39H*+*39H*+*39H*+*39H*); ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 169.11, 168.21, 144.80, 141.40, 138.61, 133.97, 130.89, 129.23, 127.50, 125.32, 113.08, 112.99, 82.02, 81.99, 81.79, 67.04, 66.72, 60.56, 60.45, 54.67, 53.94, 49.79, 49.32, 48.00, 47.30, 46.51, 46.44, 24.33, 23.61, 23.52, 23.31, 23.24, 23.19, 23.12, 23.05, 23.01, 24.33, 23.61, 23.52, 23.31, 23.24, 23.19, 23.11, 23.08, 23.05, 23.01, 18.11, 18.09, 17.86, 17.49, 17.42; IR (neat): 2943, 1713, 1464, 1365, 1327, 1254, 1161, 1114, 970, 918, 883, 818, 736, 682 cm⁻¹; MS (ESI): m/z 537 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): m/z calcd for C₃₂H₅₈O₅SiNa [M+Na]⁺ 573.3946. Found 573.3946.

Removal of TIPS group and oxy-Michael addition to afford **127** (Scheme 39)

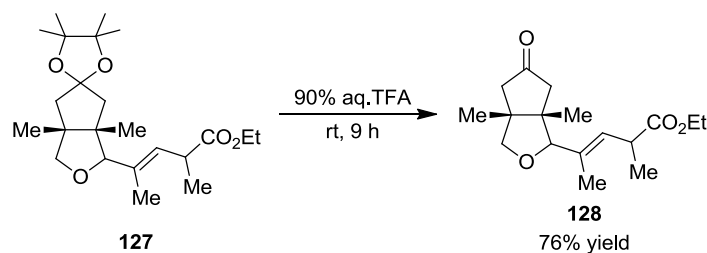


To a solution of TIPS-protected alcohol **126** (2.12 g, 3.85 mmol) in THF (40 mL) was added TBAF (1.0 M solution in THF, 4.62 mL, 4.62 mmol), followed by heating up to 50 °C. After stirring for 2.5 hours, the mixture was cooled to room temperature and diluted with water. After extraction with AcOEt twice, the combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated to afford a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:9 to 1:6) afforded bicyclic ether **127** (1.38 g, 3.50 mmol) as colorless oil in 91% yield.

Ethyl 4-(3a,4',4',5',5',6a-hexamethylhexahydrospiro[cyclopenta[c]furan-5,2'-[1,3]dioxolan]-1-yl)-2-methylpent-3-enoate (127**)**

127 was obtained as 46:46:8 mixture of three isomers. ¹H NMR chemical shifts of each isomer are underlined, *italicized*, or unmodified, respectively. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 5.51-5.57 (m, 1H+1*H*), 5.46-5.49 (m, 1H), 4.38 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 4.05-4.13 (m, 2H+2*H*+2H), 3.81-3.87 (m, 2H+2*H*+1H), 3.77 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.61 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.32-3.42 (m, 2H+2*H*+1H), 2.08-2.20 (m, 1H+1*H*+2H), 1.97-2.04 (m, 1H+1*H*), 1.74-1.87 (m, 1H+1*H*+2H), 1.64-1.68 (m, 3H+3*H*+3H), 1.32-1.42 (m, 1H+1*H*), 1.20-1.25 (m, 6H+6*H*+6H), 0.98-1.17 (m, 18H+18*H*+18H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 175.04, 174.95, 135.07, 134.90, 125.00, 124.61, 113.81, 113.79, 90.17, 82.37, 82.34, 81.56, 81.45, 79.28, 79.18, 60.35, 60.31, 52.11, 51.90, 50.51, 50.36, 48.10, 47.95, 38.59, 38.54, 23.59, 23.54, 23.49, 23.44, 23.39, 23.31, 23.27, 21.36, 21.30, 20.97, 20.70, 17.79, 17.67, 17.53, 14.94, 14.40, 14.28, 14.20, 12.26; IR (neat): 2974, 1735, 1448, 1366, 1327, 1160, 1085, 970, 890, 743 cm⁻¹; MS (ESI): *m/z* 417 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₃H₃₈O₅Na [M+Na]⁺ 417.2612. Found 417.2599.

Removal of pinacol-ketal to afford **128 (Scheme 39)**

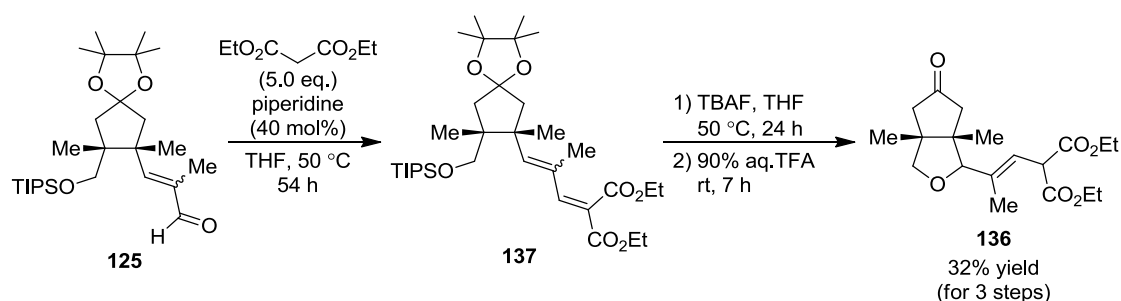


Pinacol ketal **127** (1.66 g, 4.21 mmol) was dissolved in a 9:1 mixture of TFA-H₂O (4.2 mL). After stirring for 9 hours at room temperature, the mixture was diluted with AcOEt followed by neutralization with saturated aqueous NaHCO₃ solution. Extraction with AcOEt twice, drying over Na₂SO₄, filtration, and evaporation afforded a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:4 to 1:3) afforded ketone **128** (944 mg, 3.21 mmol) as colorless oil in 76% yield.

Ethyl 4-(3a,6a-dimethyl-5-oxohexahydro-1*H*-cyclopenta[c]furan-1-yl)-2-methylpent-3-enoate (128**)**

128 was obtained as 1:1 mixture of two isomers. ^1H in ^1H NMR chemical shifts means one proton of one isomer. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 5.56-5.61 (m, 1H+1H), 4.15 (s, 1H+1H), 4.08-4.14 (m, 2H+2H), 3.74-3.78 (m, 1H+1H), 3.68-3.72 (m, 1H+1H), 3.32-3.40 (m, 1H+1H), 2.37-2.53 (m, 2H+2H), 2.13-2.20 (m, 1H+1H), 1.83-1.92 (m, 1H+1H), 1.65 (s, 3H+3H), 1.20-1.25 (m, 6H+6H), 1.18 (s, 3H+3H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 216.63, 216.39, 174.45, 174.71, 134.80, 125.83, 125.27, 89.21, 89.07, 78.09, 78.05, 60.57, 60.50, 51.36, 51.33, 49.58, 49.37, 49.06, 48.90, 47.33, 47.22, 38.51, 38.44, 21.21, 21.02, 20.71, 20.68, 17.78, 17.60, 14.76, 14.32, 14.23; IR (neat): 2973, 2359, 1735, 1451, 1387, 1249, 1178, 1064, 959, 862, 820, 681 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 317.1723. Found 317.1727.

Synthesis of malonate-type substrate **136** (Scheme 43)



A solution of aldehyde **125** (1.35 g, 2.89 mmol), diethyl malonate (2.18 mL, 2.31 g, 14.5 mmol), and piperidine (114 μL , 98.4 mg, 1.16 mmol) in EtOH (7.2 mL) was heated up to 50 °C and stirred for 54 hours. Then, the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated to afford the crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, ether/*n*-hexane = 1:9 to 1:6) afforded an inseparable 1:6.3 (calculated by ^1H NMR) mixture of **137** and diethyl malonate as colorless oil.

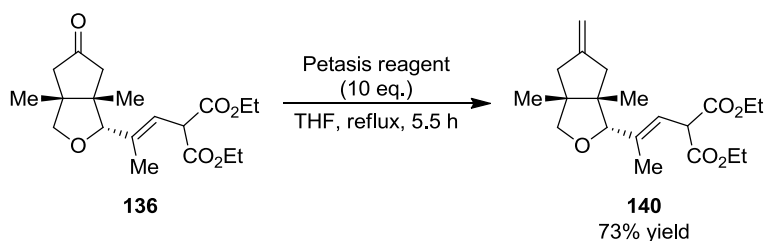
To a solution of this mixture containing **137** (*ca.* 1.7 mmol) in THF (17 mL) was added TBAF (1.0 M solution in THF, 6.6 mL, 6.60 mmol). The mixture was stirred for 24 hours at 50 °C, followed by dilution with AcOEt. This organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated to afford a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:9 to 1:6) afforded an inseparable mixture of the product and unknown byproduct as colorless oil.

This mixture containing the pinacol ketal was dissolved in a 9:1 mixture of TFA- H_2O (3.0 mL). After stirring for 7 hours at room temperature, the mixture was diluted with AcOEt followed by neutralization with saturated aqueous NaHCO_3 solution. Extraction with AcOEt twice, drying over Na_2SO_4 , filtration, and evaporation afforded the crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, AcOEt/*n*-hexane = 1:3 to 1:2) afforded ketone **136** (330 mg, 0.94 mmol) as colorless oil in 32% yield for 3 steps.

Diethyl 2-(2-(3a,6a-dimethyl-5-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1-yl)prop-1-en-1-yl)malonate (136**)**

136 was obtained as 9:1 mixture of two isomers. ^1H NMR chemical shifts of the major isomer are underlined. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 5.84-5.92 (m, 1H+1H), 4.23-4.29 (m, 1H+1H), 4.13-4.23 (m, 5H+5H), 3.88 (d, 1H, J = 18.9 Hz), 3.83 (d, 1H, J = 18.9 Hz), 3.77 (d, 1H, J = 18.9 Hz), 3.72 (d, 1H, J = 18.9 Hz), 2.57, (d, 1H, J = 18.9 Hz), 2.51 (d, 1H, J = 18.9 Hz), 2.50 (d, 1H, J = 18.9 Hz), 2.41 (d, 1H, J = 18.9 Hz), 2.26 (d, 1H, J = 18.9 Hz), 2.19 (d, 1H, J = 18.9 Hz), 2.15 (dd, 1H, J = 1.8, 18.9 Hz), 1.86 (dd, 1H, J = 1.8, 18.9 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.21-1.28 (m, 6H+6H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 216.23, 168.08, 168.00, 138.79, 117.79, 88.86, 78.17, 61.68, 61.61, 51.55, 51.18, 49.52, 48.98, 48.67, 47.18, 20.96, 20.71, 14.73, 14.04; IR (neat): 2977, 1733, 1448, 1368, 1201, 1032, 859, 735 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 375 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375.1778. Found 375.1773.

Olefination to synthesize *exo*-methylene substrate **140 (Scheme 46, a)**



To a suspension of titanocene dichloride (398 mg, 1.60 mmol) in ether (16 mL) was added MeLi (1.13 M solution in ether, 4.25 mL, 4.80 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. This mixture was quenched with ice block, extracted with ether for twice, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated to afford Petasis reagent as orange crystalline solid, which was immediately used for olefination. To a solution of all amount of thus prepared Petasis reagent in dry THF (1.0 mL) was added ketone **136** (56.6 mg, 0.160 mmol) using dry THF (0.6 mL). The reaction mixture was refluxed for 5.5 hours, followed by cooling to room temperature. The mixture was diluted with ether and treated with silica gel, followed by filtration through a pad of silica gel. The filtrate was evaporated to afford a crude mixture. Purification by flash column chromatography (silica gel, $\text{AcOEt}/n\text{-hexane}$ = 1:9) afforded olefin **140** (41.0 mg, 0.117 mmol) as yellow oil in 73% yield.

Diethyl 2-(2-(3a,6a-dimethyl-5-methylenehexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1-yl)prop-1-en-1-yl)malonate (140**)**

140 was obtained as 6.3:1 mixture of two isomers. ^1H NMR chemical shifts of the major isomer are underlined. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 5.86 (dt, 1H, J = 9.8, 1.2 Hz), 5.80 (dt, 1H, J = 9.8, 1.2 Hz), 4.71-4.79 (m, 2H+2H), 4.30 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.29 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.16-4.24 (m, 2H+2H),

4.11 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.86 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.81 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.75 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 3.55 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.55 (dd, 1H, $J = 2.3, 16.3$ Hz), 2.49 (d, 1H, $J = 19.2$ Hz), 2.40 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz), 2.26 (d, 1H, $J = 19.2$ Hz), 2.20 (dd, 1H, $J = 2.3, 16.3$ Hz), 1.76-1.94 (m, 1H+2H), 1.70 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz), 1.68 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz), 1.24-1.28 (m, 6H+6H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 168.34, 168.32, 149.60, 139.45, 116.90, 106.19, 89.44, 78.86, 61.53, 61.50, 53.92, 52.29, 51.34, 45.77, 44.21, 41.70, 20.91, 20.65, 14.85, 14.07$; IR (neat): 3440, 2967, 1734, 1447, 1368, 1148, 1033, 877 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z 373 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.1986. Found 373.1977.

Acknowledgements

本研究の遂行にあたり、直接ご指導・ご鞭撻を頂きました東京大学薬学系研究科 金井求教授、同研究科 生長幸之助助教に深く感謝致します。

また、金井研究室のスタッフとして日々有意義な助言やディスカッションをして頂いた同研究科 松永茂樹准教授、清水洋平助教に感謝致します。

同研究科有機合成化学教室の皆様に感謝致します。特に同期である駒井宏友氏、齋藤健太氏、園部敏亮氏、三ツ沼治信氏の四氏には、共に励ましあいながら研究生活を送った仲間として深く感謝しています。

また学部生時代、柴崎正勝 東京大学名誉教授(現微生物化学研究所所長・常務理事)には指導教員としてご指導頂き、また先輩である坂岡俊祐氏(現中外製薬株式会社)には実験手技などを直接教えて頂き、研究者としての私の基礎を作って頂きました。共にこの場を借りて深く感謝致します。

研究関連の庶務を一手に引き受け滞りなく研究を遂行できる環境を作って頂いた、金井研究室秘書 師尾佐由利氏、同前秘書 石神美和氏、内藤由紀子氏に感謝致します。

博士課程在学中に経済的な面で援助を頂いた、独立行政法人 日本学術振興会及び東京大学ライフイノベーション・リーディング大学院プログラム(GPLLI)にこの場を借りて感謝致します。

最後に、研究にあたり私を支えて見守って頂いた家族、父 邦弘、母 久恵、妹 彩季に心から感謝致します。