

博士論文

安定分子からの有機金属種生成を基盤とした触媒反応開発

金子 敬一

Contents

- I. 序論
- II. コバルト触媒による単純アルケンとイミンの還元的カップリング反応の開発
 1. 背景
 2. コバルト触媒による単純アルケンとイミンの還元的カップリング反応の検討
 - 2.1 研究の戦略
 - 2.2 条件検討
 - 2.3 基質一般性の検討
 - 2.4 反応機構についての考察
 3. 立体選択性の検討
 4. 総括
- III. イリジウム-*N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)共役型ラジカル錯体の創製とその触媒応用研究
 1. 背景
 2. イリジウム-*N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)共役型ラジカル錯体の合成
 - 2.1 研究の背景
 - 2.2 金属錯体の合成
 3. イリジウム NHC 錯体を用いたベンジル位の酸素酸化反応の開発
 - 3.1 条件検討
 - 3.2 反応機構についての考察
 - 3.3 反応機構解析実験
 4. 総括
- IV. 実験項

略語

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
Am	amyl
Ar	aryl
BDE	bond dissociation energy
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
box	bis(oxazoline)
Bz	benzoyl
CAN	ceric ammonium nitrate
cod	1,5-cyclooctadiene
conc.	concentration
DCE	1,2-dichloroethane
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
2,6-di- <i>t</i> -Bupy	2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
dmp	dipivaloylmethanato
DMSO	dimethylsulfoxide
dppb	1,2-bis(diphenylphosphino)benzene
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
hfacac	1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetylacetonate
LP	less polar
MP	more polar
MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
MS	molecular sieves
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide

NMI	1-methylimidazole
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
PG	protecting group
phen.	1,10-phenanthroline
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl
PT	proton transfer
py	pyridine
pybox	bis(oxazoliny)pyridine
rt	room temperature
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TC	thiophene-2-carboxylate
temp.	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine- <i>N</i> -oxyl free radical
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TM	target molecule
TMDSO	1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane
TMS	trimethylsilyl
tol	toluene
Ts	4-toluenesulfonyl
SET	single electron transfer
SM	starting molecule
Sphos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
Xphos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

I. 序論

反応開発は物質創製を根底から革新する潜在性を秘めている学問である。20 世紀には、野依不斉還元、クロスカップリング、メタセシスなどがこの領域の優れたアウトプットとして幅広く研究されてきた。21 世紀になり、C-H 活性化反応が革新的な合成手法として全世界で精力的に研究されるに至っている。これら合成手法の発達により、生物活性天然物をはじめとする機能性分子の合成は飛躍的に効率化される可能性があり、実際にこれらの手法を用いることで複雑化合物の合成工程数を大幅に短縮した報告が多数なされつつある。

ところで次なる革新的反応形式は如何なるものかと考えた。クロスカップリング反応や C-H 活性化反応の発展により化合物の合成効率は格段の改善を見せつつあるが、これらの形式で合成的に有用な水準で実施可能になったものは、主に sp^2 炭素を標的とした反応に限られる。 sp^3 炭素間でのカップリング反応は、十分に発達したとは言い難い。さらに sp^3 炭素間でのカップリングを実現した後は、 sp^2 炭素とは異なり不斉点の制御が課題となることが想像できる。

そこで私は、これら sp^3 炭素間でのカップリングの開発に伴って付随する課題点の包括的な解決策として、 sp^3 炭素ラジカル種と有機金属種の相互変換過程を通じ、ラジカル反応を立体選択的に行わせることを考えた。活性種をラジカルとした反応様式は、触媒的な $C(sp^3)$ -H 結合の活性化でも散見される。また、現在の有機遷移金属化学では、基質の様々な位置に選択的にラジカルを発生させることが可能となりつつある。しかし炭素ラジカル種はその立体化学が消失しやすいため、立体選択的反応の実現は長きにわたる課題として知られてきた。

私はまず、コバルトアルキル種から発生したアルキルラジカルを鍵活性種とし、求電子剤（イミン）への不斉付加により光学活性なビルディングブロックを与える、触媒的不斉還元的カップリング反応の開発に挑戦した。これについては第 II 章で述べる。

続いて、 $C(sp^3)$ -H 結合の均等開裂によって発生させた炭素ラジカルを一旦金属で捕捉して生じた有機金属種による変換を実現できれば、有機合成手法を革新する 1 つのブレークスルーとなると考え、まったく新しい *N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)錯体触媒の開発を進めた。これについては第 III 章で述べる。

II. コバルト触媒による単純アルケンとイミンの還元的カップリング反応の開発

1. 背景

炭素-炭素結合は医薬品など機能性分子の基本骨格を形成しており、その新たな結合形成反応は革新的な合成戦略を立案する礎となる。1980年代までは、合成戦略を立てる上で、redox neutral な反応形式が利用される傾向にあった¹。酸化度の上下を伴う反応様式は過酷な反応条件が必須であり、工程数の増加に繋がる基質官能基の保護・脱保護が避けられなかったためである。しかしながら、有機合成化学が急速に発展するにつれ、穏和な条件下にて「non-redox-neutral な反応」が進行するようになった。このような反応形式は、構造変換により化合物骨格の複雑化を行うと同時に、酸化度の調整を可能とする。これまで酸化・還元反応と構造変換反応の2つを独立して行わざるを得なかった

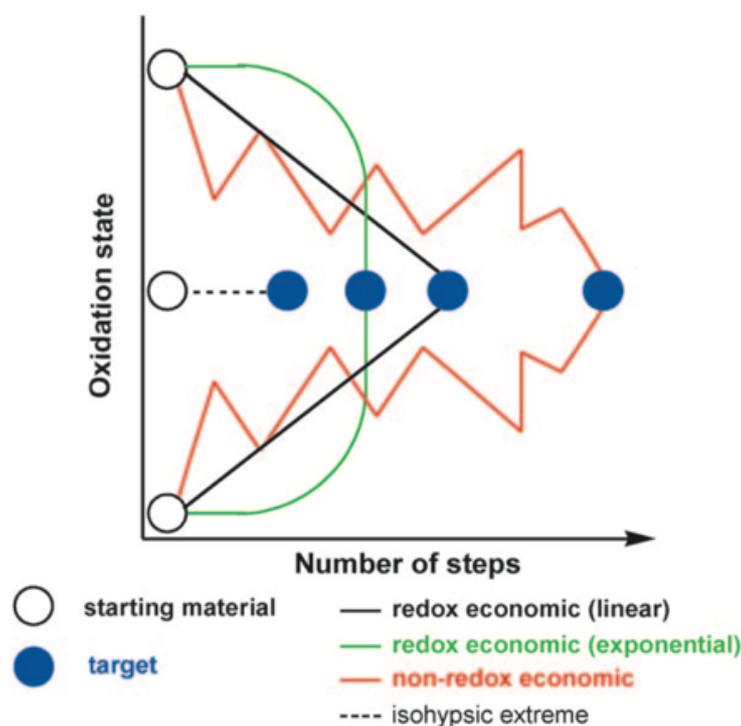


Figure 1-1 A schematic view of redox economy

従来戦略と比較して、この活用によって化合物合成は格段に効率化される可能性がある。換言すれば Non-redox-neutral な反応は、従来よりも幅広い酸化度をもつ多様な出発原料を、短工程で目的構造に変換することを可能とする (Figure 1-1)²。

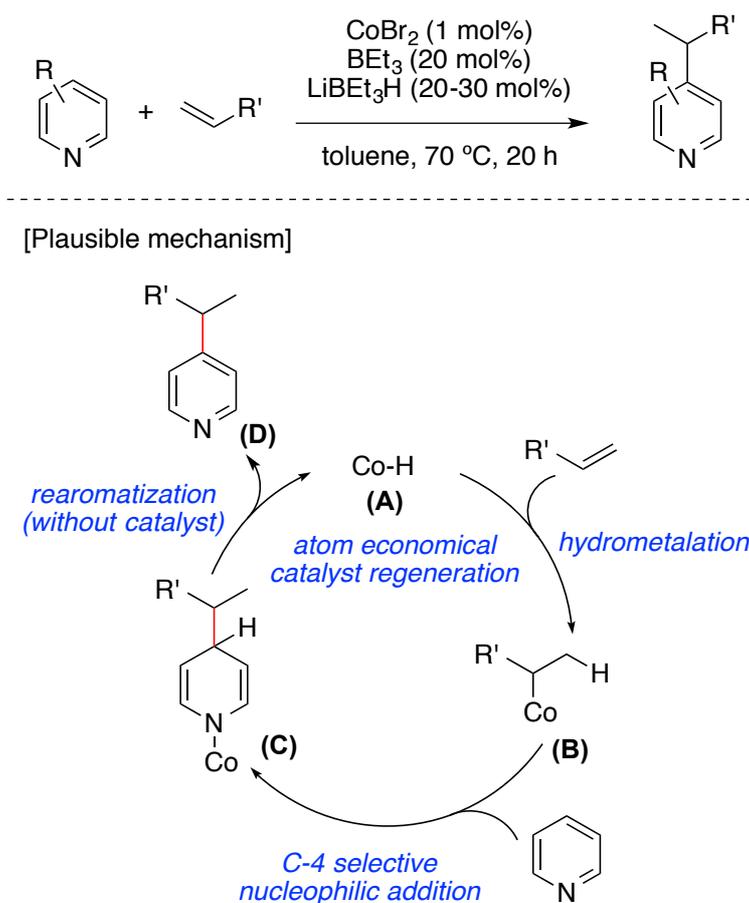
[短絡的な酸化還元工程を減る経路：赤色、戦略的な酸化還元工程を減る経路：青色、(Figure 1-1)]

¹ Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784.

² Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854.

このように、出発原料の酸化度の調節と複雑化を同時に達成できる基質適用範囲の広い炭素-炭素結合形成反応は、機能性分子の合成戦略の革新に大きく寄与すると考えられる。私はそのような反応開発を目指し、研究に取り組むこととした。

まず私は、当研究室で開発された低原子価のコバルト触媒を用いたアルケンのピリジン 4 位選択的な付加反応に着目した(Scheme 1-1)³。本反応では、コバルトヒドリド(A)から触媒活性種であるコバルトアルキル種(B)を還元的に発生させ、これがピリジンへ求核付加する反応機構(C)が示唆されていた。

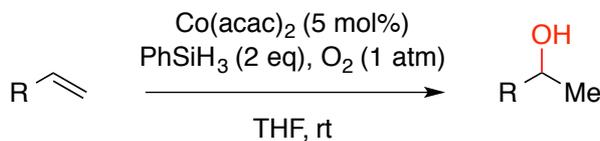


Scheme 1-1 Cobalt-catalyzed C-4 selective alkylation

しかしながら、本反応では触媒活性種である低原子価のコバルトヒドリドを発生させるためにスーパーヒドリド(LiHBEt₃)を用いた強い還元条件に伏しているため、官能基許容性が低いという問題も残っていた。そこで私は、穏和な条件で発生可能な高原子価コバルトヒドリドを触媒に用いる反応設計に基づき、単純アルケンを効率的にアルキルコバルト種へと変換し、低原子価コバルト触媒系では実現不可能だったイミンに対する官能基許容性の高い炭素-炭素結合形成法を開発すべく本研究に着手した。

³ Andou, T.; Saga, Y.; Komai, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3213.

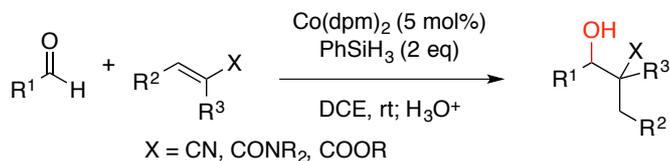
穏和な条件で発生可能な高原子価コバルトヒドリドを活用した触媒反応の先行研究代表例を示す。



Scheme 1-2 Cobalt-catalyzed hydration of olefin

1989年、向山らはコバルト触媒と分子酸素、PhSiH₃を用いてオレフィンからアルコールを合成する反応を報告した(Scheme 1-2)^{4, 5}。還元剤にEt₃SiHを用いるとアルケンはトリエチルシリルパーオキシドに変換されるが、向山らはシラン系還元剤を精査し、PhSiH₃がアルケンを効率的にアルコールへ変換することを見出した。

さらに、同年に向山らはコバルト触媒とPhSiH₃を用いたα,β-不飽和カルボニル等価化合物とアルデヒドとのカップリング反応を報告している(Scheme 1-3)⁶。本反応系は電子求引基が共役するアルケン求核剤に適用が限られており、基質適用範囲に改善の余地を残している。



Scheme 1-3 Cobalt-catalyzed reductive cross coupling reaction between aldehydes and electron-deficient alkenes

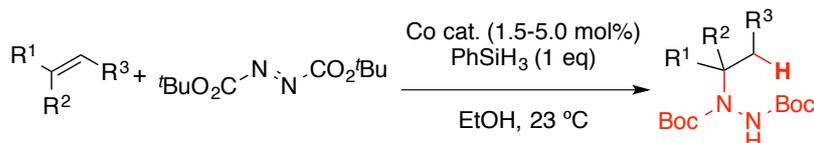
一方で、2004~2009年にかけて、コバルト触媒とPhSiH₃を用いたアルケンのヒドロ官能基化反応がCarreiraらの研究グループから報告されている。以下にその報告例を示す。

⁴ Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1071.

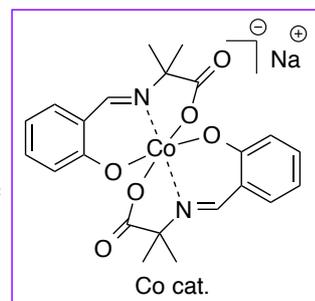
⁵ Hamilton, D. E.; Drago, R. S.; Zombeck, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 374.

⁶ Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1989.

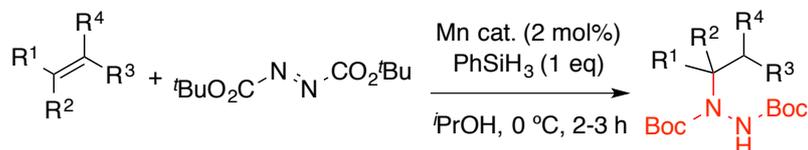
最初に Carreira らは、コバルト触媒と PhSiH_3 を用いて、アゾジカルボン酸エステルによる単純アルケンの初となるヒドロヒドラジン化を報告した(Scheme 1-4)⁷。彼らは向山らの反応系に着目し、反応剤を無極性分子である分子酸素から、同様に無極性分子であるアゾジカルボン酸エステルに拡張できないかと考えて研究に着手した。



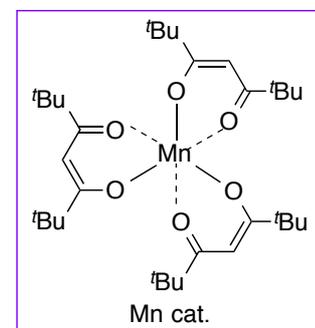
Scheme 1-4 Cobalt-catalyzed hydrohydrazination of olefin



またマンガン触媒を用いたヒドロヒドラジン化も報告している(Scheme 1-5)⁸。マンガン触媒系では、コバルト触媒系では低収率に留まるアルケン（二置換アルケン、三置換アルケン、官能基含有アルケン）に対しても高い収率にて幅広く同反応が進行することを見出している(Table 1-1)。



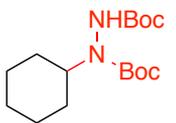
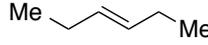
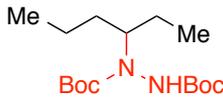
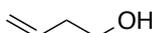
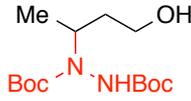
Scheme 1-5 Manganese-catalyzed hydrohydrazination of olefin



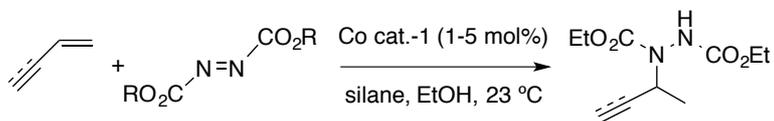
⁷ Waser, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5676.

⁸ Waser, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4099.

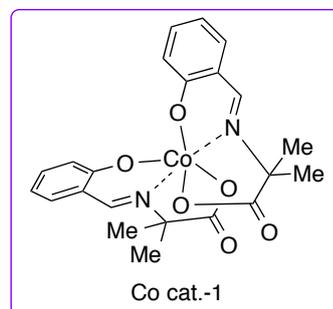
Table 1-1 Comparison with Mn cat. and Co cat. in hydrohydrazination reaction

entry	substrate (alkene)	product	Co cat.	Mn cat.
1			24	90
2			16	66
3			22	72

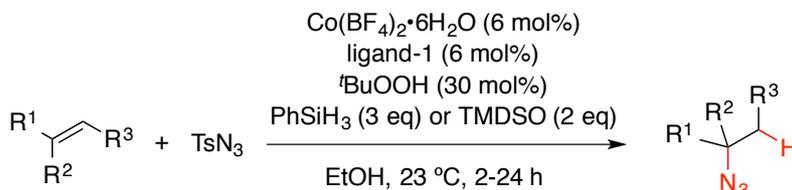
また Scheme 1-4 と同一のコバルト触媒を用いて、ジエンやエンインのヒドロヒドラジン化も可能であり、二重結合に対する基質適用範囲の広さを示している(Scheme 1-6)⁹。



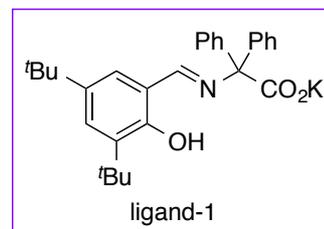
Scheme 1-6 Cobalt-Catalyzed Hydrohydrazination of Dienes and Enynes



続いて、高原子価コバルトヒドリド触媒を用いたヒドロヒドラジン化以外の反応様式を示す。Carreira らは TsN₃ を用いたヒドロアジド化を報告した(Scheme 1-6)¹⁰。



Scheme 1-6 Cobalt-catalyzed hydroazidation of olefins

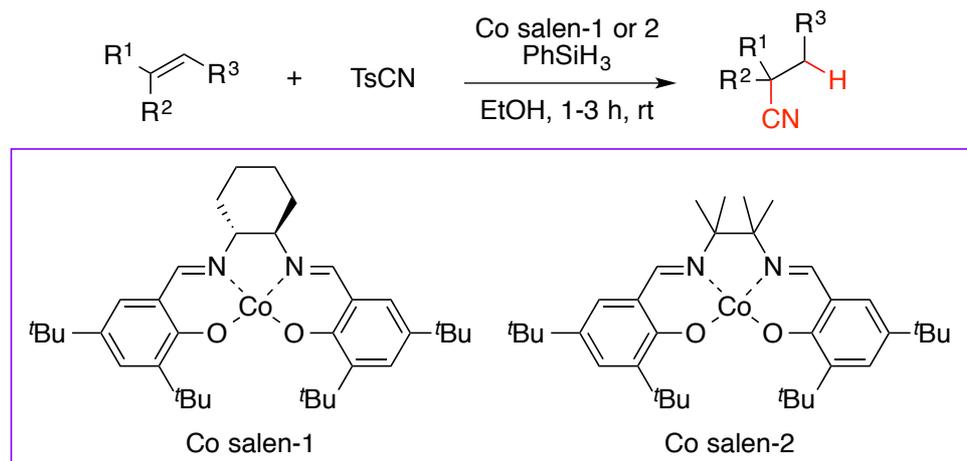


⁹ Waser, J.; González-Gómez, J. C.; Nambu, H.; Huber, P.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4249.

¹⁰ Waser, J.; Nambu, H.; Huber, P.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8294.

彼らは $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ とシッフ塩基より系中調製したコバルト触媒を用いて、単純アルケンに対して容易にアジド基を導入することを可能にした。導入したアジド基を足がかりとすれば、医薬骨格として有望な含窒素化合物の変換や、Staudinger リグレーション¹¹ やクリックケミストリー¹² を利用したケミカルバイオロジーへの展開も可能となる。

また Carreira らは TsCN を用いた単純アルケンのヒドロシアノ化も報告している (Scheme 1-8)¹³。



シアノ基はカルボン酸、アミド、アルデヒドやアミンなど様々な官能基へ構造変換が可能であり、Scheme 1-7 のアジド基と同様に高い汎用性を有する官能基である。アルケンのヒドロシアノ化は、アリールアルケン¹⁴やジエン¹⁵において穏和な条件下で進行するものの、単純アルケンにおいてはルイス酸の添加や高い反応温度で反応を行うことが必須であった¹⁶。そのため、Carreira らのヒドロシアノ化は穏和な条件にて単純アルケンに対しても目的の反応を達成できる貴重な報告と言える。

¹¹ Kohn, M.; Breinbauer, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3106.

¹² Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128.

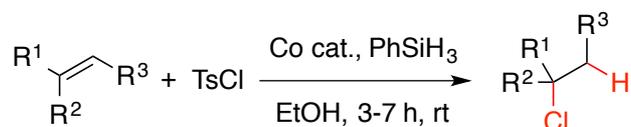
¹³ Gaspar, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4519.

¹⁴ (a) Nugent, W. A.; McKinney, R. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5370. (b) Casalnuovo, A. L.; RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869. (c) Kranenburg, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D.; Keim, W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2177.

¹⁵ Keim, W.; Behr, A.; Lühr, H.-O.; Weisser, J.; *J. Catal.* **1982**, *78*, 209.

¹⁶ Goertz, W.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D. *Chem. Commun.* **1997**, 1521.

同様の戦略により、TsCl を用いたヒドロクロ化も報告している(Scheme 1-9)¹⁷。



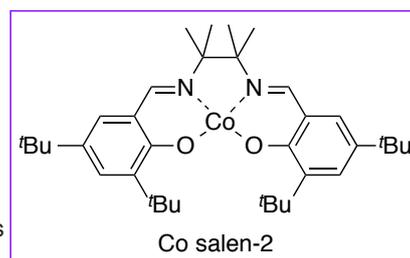
Scheme 1-9 Cobalt-catalyzed Hydrochlorination

アルケンのヒドロクロ化は、アルケンの変換反応において基本的な反応形式である。一般的なアルケンのヒドロクロ化は安定化されたカルボカチオン中間体を鍵活性種¹⁸としているため、多置換アルケンでは満足に行く収率で進行するものの¹⁹、一置換アルケンや多くの官能基を有するアルケンでは合成に有用な収率にて進行させるに至らなかった。一方で、Carreira らによって開発されたコバルト触媒の系では、TsCl を求電子剤として用いて一置換アルケンに対しても穏和な条件下で良好な収率にてヒドロクロ化を進行させることが可能となった。

最後に、同様のコバルト触媒系を用いたアルケンとフェニルスルホニルオキシム間の炭素-炭素結合形成反応を示す(Scheme 1-10)²⁰。



Scheme 1-10 Regioselective reductive C-C bond forming reactions



Scheme 1-10 の報告により、アルケンから簡便にオキシム骨格の導入が可能になった。

¹⁷ Gaspar, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5758.

¹⁸ (a) Dewar, M. J. S.; Fahey, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2245. (b) Brown, H. C.; Rei, M.-H.; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1090.

¹⁹ (a) Whitmore, F. C.; Johnston, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 5020. (b) Schmerling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 195. (c) Stille, J. K.; Sonnenberg, F. M.; Kinstle, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4922. (d) Fahey, R. C.; McPherson, C. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2445. (e) Becker, K. B.; Grob, C. A. *Synthesis* **1973**, 789. (f) Becker, K.B.; Grob, C.A. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2723.

²⁰ Gaspar, B.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13214.

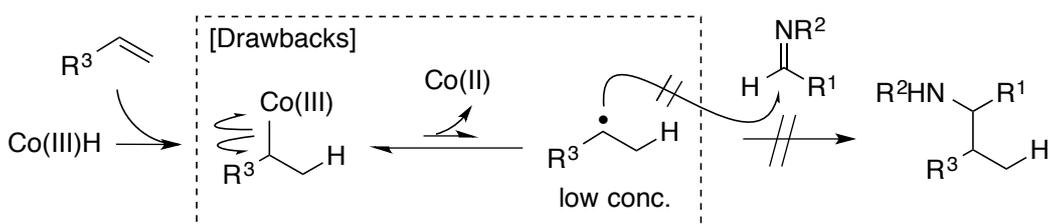
総じて、高原子価コバルトヒドリド触媒によるアルケンのヒドロ官能基化反応は、炭素ラジカル種と反応しやすい特殊な求電子剤との反応に限定されている。そのため、求核剤となるアルケン側の基質適用範囲は広いものの、求電子剤側の基質適用範囲は未だに限定的であり、実際に機能性分子などの合成に用いるためには更なる反応条件の改良が必要である。次節以降では、高原子価コバルト触媒の求電子剤側の基質適用範囲を拡張するために、実際に行った実験結果を示す。

2. コバルト触媒による単純アルケンとイミンの還元的カップリング反応の検討

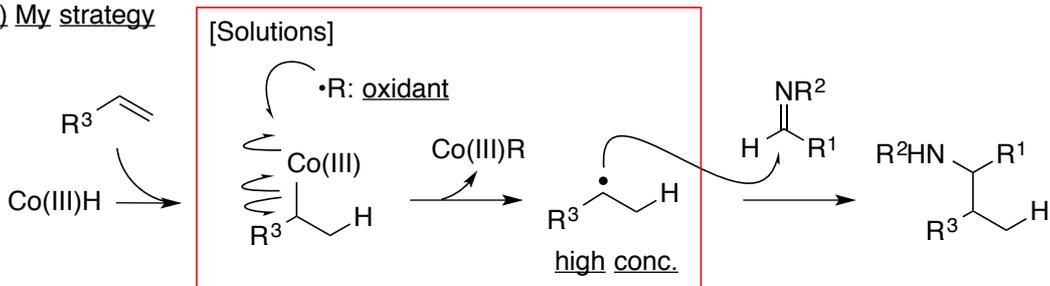
2-1. 研究の戦略

第1節の背景で述べた通り、高原子価コバルトヒドリド触媒とアルケンによる還元的求核付加は、従来は特殊な求電子剤との反応に限定されていた。その理由として、系中で発生したコバルトアルキル種が均等開裂を伴い反応活性種であるアルキルラジカルへと変換される経路が進行しづらいことが考えられた(Scheme 2-1a)^{21, 22, 23}。そのため、系中のアルキルラジカルの濃度が低く、ラジカルと反応性の高い基質への付加に限定されてしまうのではないかと仮説を立てた(Scheme 2-1b)。そこで私は、コバルト-炭素結合の開裂を促すことを目的に酸化剤を添加し、コバルトアルキル種を不可逆的にアルキルラジカルへと変換することで反応系中でのアルキルラジカル濃度が高まり、所望の付加反応を実現できると考えた。

a) Conventional method



b) My strategy



Scheme 2-1 My strategy to facilitate the homolytic cleavage of C-Co(III) bond

以下に反応条件の検討結果を示す。

²¹ Liao, C.-M.; Hsu, C. -C.; Wang, F.-S.; Wayland, B. B.; Peng, C.-H. *Polym. Chem.*, **2013**, *4*, 3098.

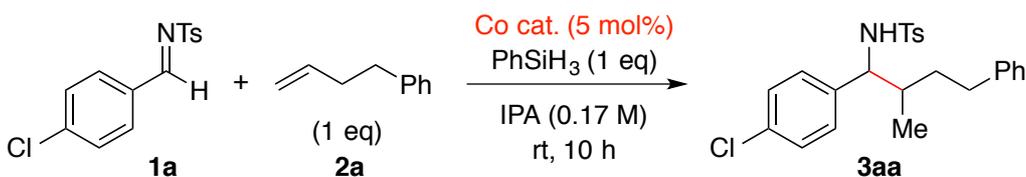
²² Debuigne, A.; Caille, J.-R.; Detrembleur, C.; Jérôme, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3439.

²³ Zhao, Y.; Yu, M.; Fu, X. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 5186.

2-2. 条件検討

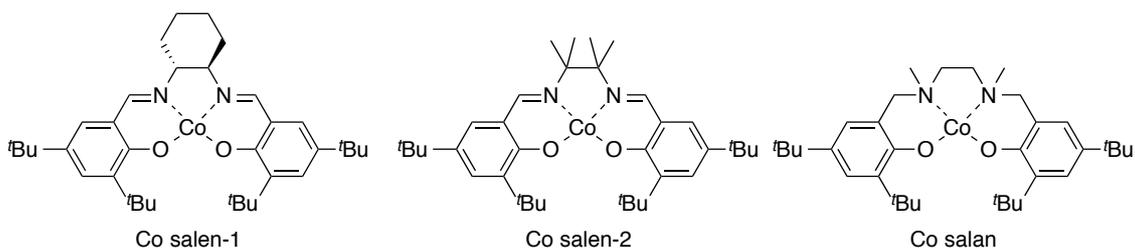
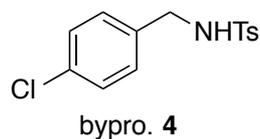
初めに触媒の検討を行った。初期検討基質として、4-phenyl-1-butene とイミンの Ts 保護体を用いることとした。Carreira らによる高原子価コバルト触媒(Table 2-1)の系を参考に反応条件の検討を行った。

Table 2-1 Initial trial of cobalt catalysts



entry	catalyst	TM	SM (aldimine)	bypro. 4
1	Co salen-1	7	65	8
2 *	Co salen-2	trace	69	60
3 *	Co salan	-	45	74
4	CoCl ₂	-	56	-
5	Co(OAc) ₂	-	32	trace
6	Co(acac) ₃	-	26	56
7	Co(OBz) ₂	-	100	-

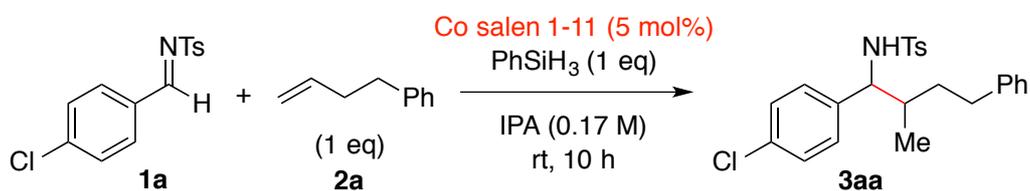
* EtOH was used as solvent



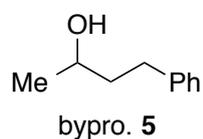
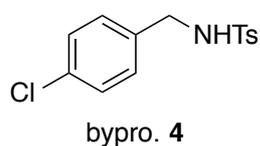
コバルト触媒の検討の結果、少量～多量のイミン還元体が副生するものの、コバルトサレン錯体が低収率ながら目的の反応を進行させることが分かった(entry 1, 2)。配位子中の窒素原子の α 位が sp^3 炭素となっているコバルトサラン錯体も検討したが、目的の反応は進行しなかった(entry 3)。また、サレン配位子を持たない2価や3価のコバルト塩では目的の反応は全く進行しなかった(entry 4-7)。

続いて様々な骨格を持つコバルトサレン錯体を合成し(Scheme 2-2)、適切なコバルトサレンの骨格を精査した(Table 2-2)。

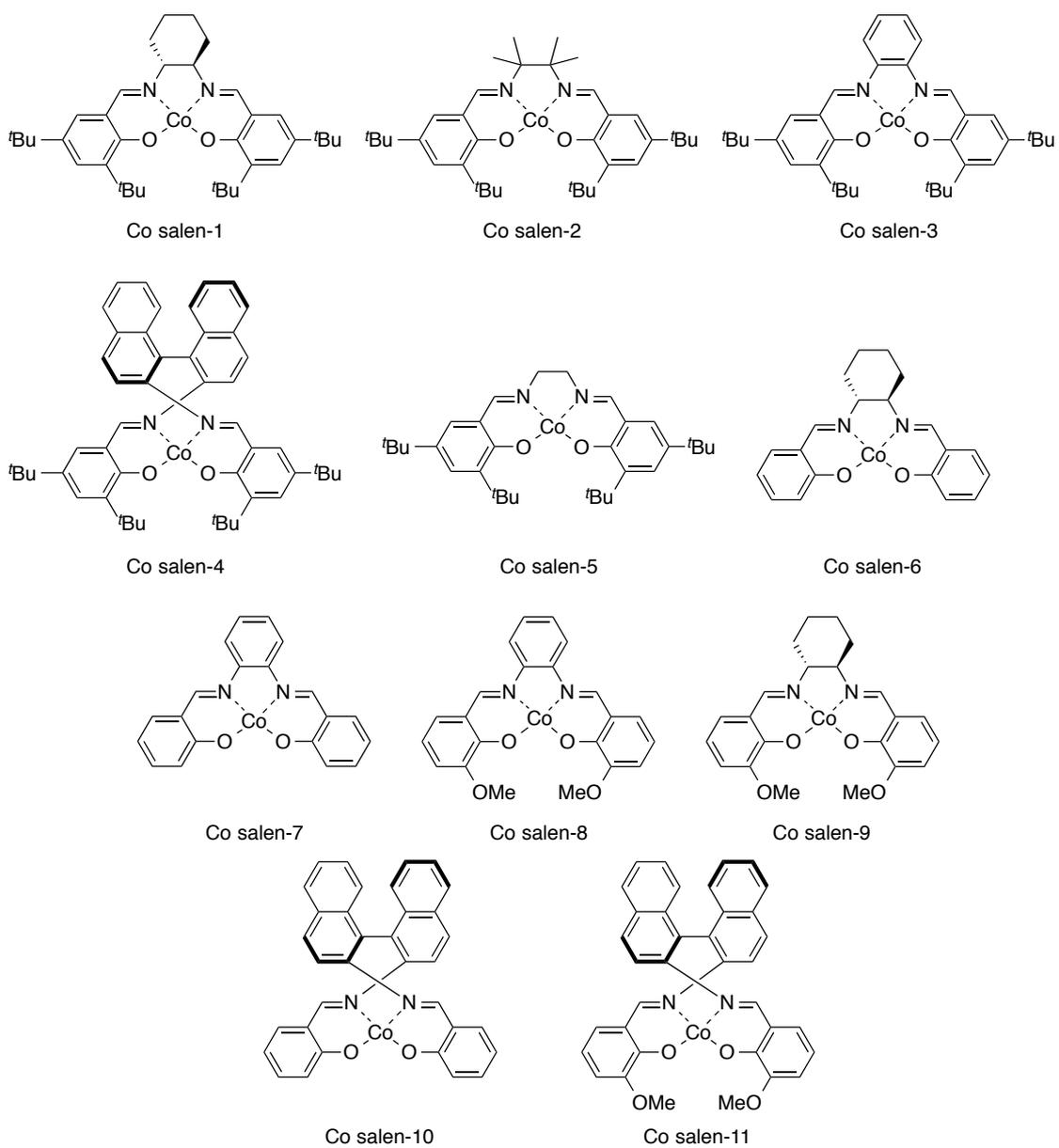
Table 2-2 Investigation on the structure of Co salen catalysts



entry	Co salen	TM	SM (aldimine)	bypro. 4	bypro. 5
1	1	7	65	8	
2	2	trace	quant.	60	trace
3	3	-	100		
4	4	-	54		trace
5	5	-	60	trace	20
6	6	-	quant.		
7	7	-	quant.		
8	8	-	49	10	15
9	9	-	22	32	
10	10	-	90		
11	11	-	quant.		trace



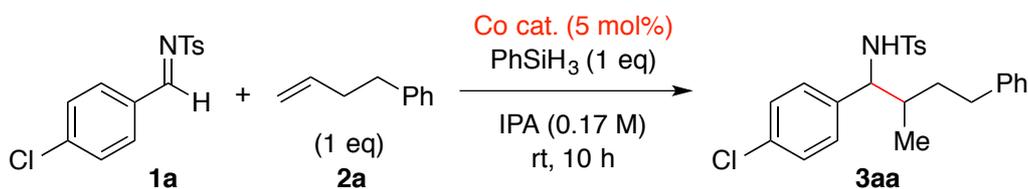
検討の結果、フェノール環の *o,p*-位は 'Bu 基に置換されており、触媒の窒素原子に隣接する炭素は 3 級もしくは 4 級炭素であることが必須であった。以上の構造的な条件を満たすコバルトサレン錯体の中でも Co salen-1 (entry 1)が最良の結果を与えた。



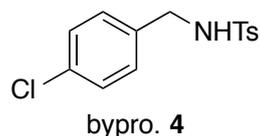
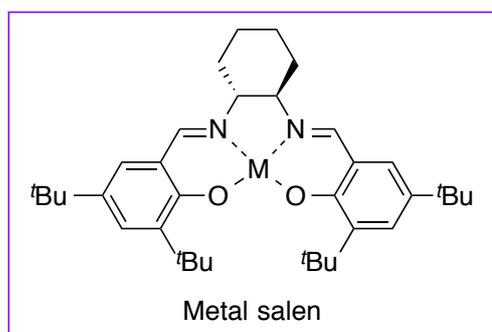
Scheme 2-2 The structure of Co salen catalyst 1-11

一方で、コバルト触媒だけでなく、Carreira らのマンガン触媒⁸や Boger²⁴、Baran²⁵らによる鉄触媒の系も参考にし、マンガンと鉄触媒もそれぞれ検討した(Table 2-3)。

Table 2-3 Initial trial of Mn or Fe catalysts



entry	catalyst	TM	SM (aldimine)	bypro. 4
1	Mn salen	-	-	68
2	Mn(OAc) ₃	-	100	
3	Mn(dpm) ₃	-	96	trace
4	Fe salen	-	80	20
5	Fe(OAc) ₂	-	-	
6	FeCl ₂	-	-	
7	Fe(acac) ₂	-	-	
8	Fe(ClO ₄) ₂ ·xH ₂ O	-	-	
9	FeCl ₃	-	-	
10	Fe(OTf) ₃	-	-	
11	Fe(acac) ₃	trace	~5	



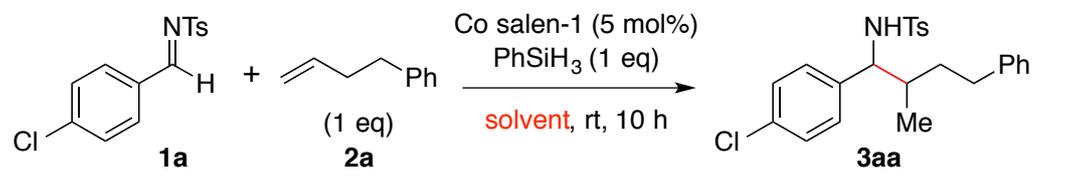
金属サレン錯体は Table 2-3 の検討で有望であった構造を採用して検討を行った(entry 1,4)。マンガンや鉄触媒の系では総じて全く目的の反応は進行せず、Fe(acac)₃ を用いたときのみわずかに反応は進行した(entry 11)。しかしながら、反応収率の点で Table 2-1, entry 1 の反応系の方が有望であると判断し、コバルト触媒を用いて更なる反応収率の改善を行うこととした。

²⁴ Barker, T. J.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588

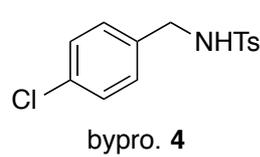
²⁵ Lo, J. C.; Yabe, Y.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1304.

続いて反応溶媒の検討を行った(Table 2-4)。

Table 2-4 Effect of solvent



entry	solvent	TM	SM (aldimine)	bypro. 4
1	IPA	7	65	8
2	1-propanol	-	66	18
3	EtOH	trace		51
4	MeOH	-	61	
5	<i>t</i> AmOH	-	25	70
6	DMSO	-		
7	DMF	-		
8	CH ₃ CN	6	50	37
9	THF	-	84	11
10	DCE	-	82	11

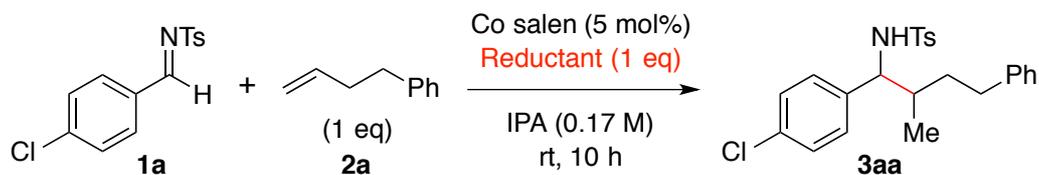


bypro. 4

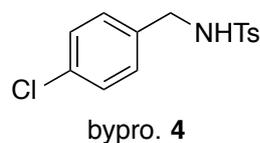
アルコール系溶媒の中でも IPA もしくは EtOH の時に目的の反応が進行することが示された。中でも IPA が最も高い収率を与えた(entry 1)。極性非プロトン性溶媒では CH₃CN を用いた時に目的の反応が進行した(entry 8)。エーテル系溶媒やハロゲン系溶媒では、目的物は全く得られずに、原料のイミンが回収された(entry 9-10)。

続いて還元剤の検討を行った(Table 2-5)。種々検討を行った結果、PhSiH₃のみが目的の反応を進行させた(entry 1)。フェニル基を1つ有する PhSiH₃がコバルト触媒と選択的に反応し、高原子価コバルトヒドリドを発生させるのに適切な反応性を有していると考えられる。Si 中心に炭素や酸素などの電気陰性基を複数持つシラン還元剤では、還元力が弱く、触媒活性種であるコバルトヒドリドを発生させることはできず、コバルトサレン錯体がルイス酸として活性化したイミンを直接還元したと推察される(entry 2-6)。また Si 中心が炭素で三置換されたシランでは、立体障害によりコバルト触媒とイミンの双方に対して反応性が低い傾向にあった(entry 7-10)。

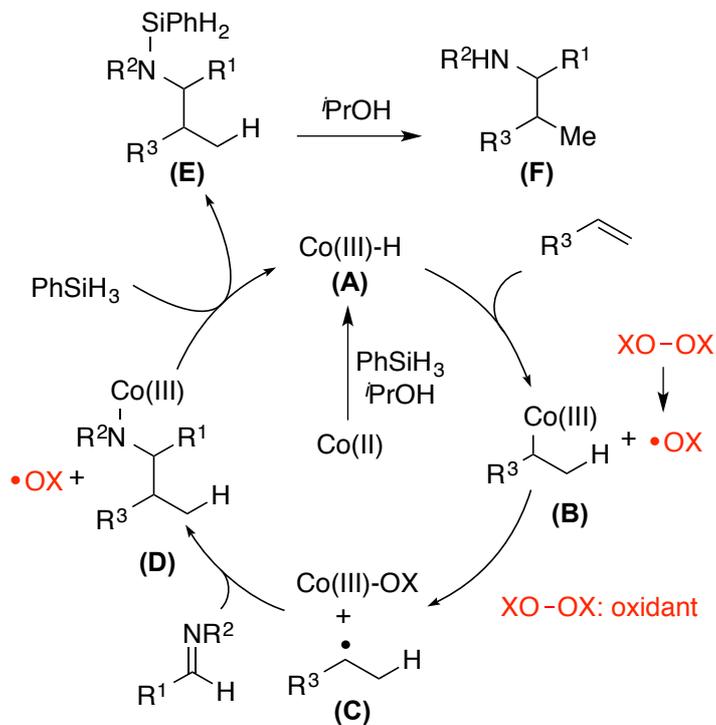
Table 2-5 Effect of reductant



entry	reductant	TM	SM (aldimine)	bypro. 4
1	PhSiH ₃	7	65	8
2	Ph ₂ SiH ₂	-	-	-
3	(Me ₂ SiH) ₂ O	-	25	70
4	Et ₃ SiH	-	61	45
5	(MeO) ₃ SiH	-	66	18
6	(EtO) ₂ MeSiH	-	50	37
7	ⁱ Pr ₃ SiH	-	82	11
8	^t BuPh ₂ SiH	-	100	-
9	MePh ₂ SiH	-	100	-
10	Me ₂ PhSiH	-	100	-



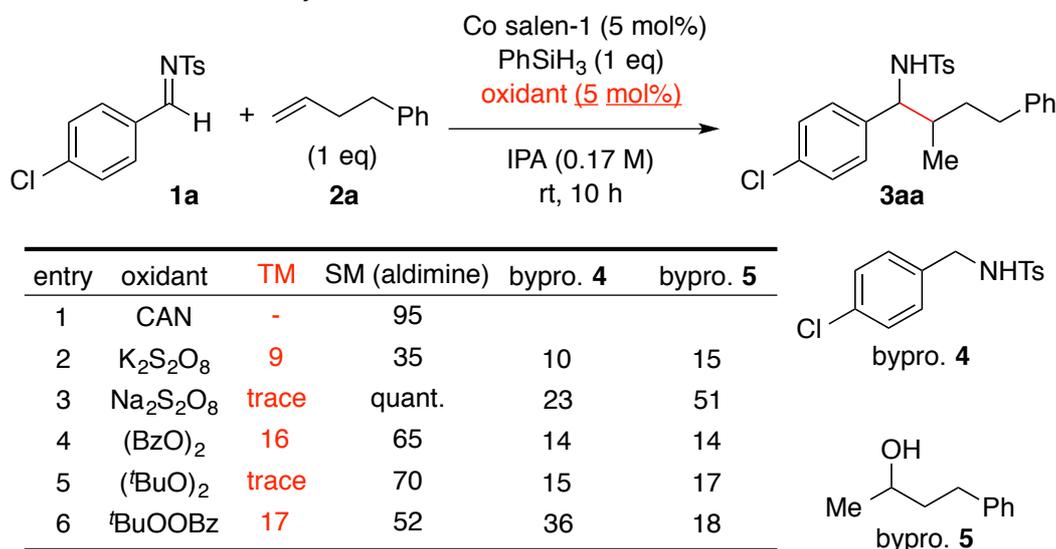
続いて Table 2-1, 2-4, 2-5 の最適条件下において、系中で発生したコバルトアルキル種を、酸化剤を加えることで、均等開裂を伴い反応活性種であるアルキルラジカルへと変換し、収率の改善を試みた(2-1. 研究の戦略参照)。



Scheme 2-3 Hypothetical catalytic cycle

想定している反応機構を示す(Scheme 2-3)。まずコバルトサレン錯体と PhSiH_3 から高原子価のコバルトヒドリド(A)が生じる。続いて、アルケンがコバルトヒドリド(A)に挿入し、コバルトアルキル種(B)が形成される。コバルトアルキル種(B)は比較的安定な 2 級ラジカルを発生するように、コバルトがアルケン内部に位置する Scheme 2-3 の選択性で形成される。このコバルトアルキル種(B)を酸化剤と反応させて、アルキルラジカル(C)の形成を促進させることを試みた。反応機構上において酸化剤はコバルトと同量存在していれば良く、触媒量で反応は進行すると考えられる。そのため、初期検討は酸化剤の量を 5 mol% として行った(Table 2-7)。

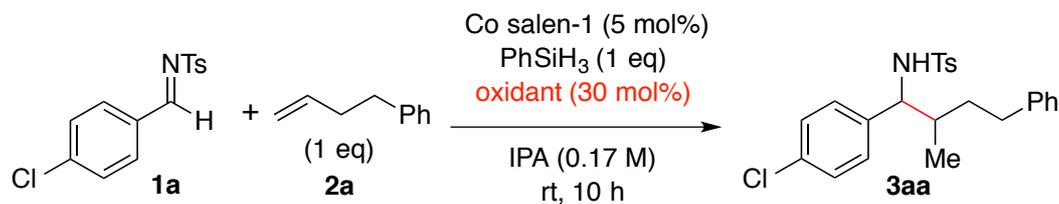
Table 2-7 Effect of catalytic amount of oxidant



CAN では全く反応は進行しなかったが(entry 1)、ペルオキシ二硫酸カリウムでは反応系は複雑化したものの、わずかに収率の改善が見られた(entry 2)。また、有機過酸化物も酸化剤として検討したところ、 $(\text{BzO})_2$ と $^t\text{BuOOBz}$ を用いた時に収率が改善された(entry 4,6)。

しかしながら、依然として収率は低いままに留まっていた。酸化剤の添加による収率の改善が十分に達成できていない理由として、2 価のコバルトサレン錯体を 3 価に酸化するために酸化剤が消費され、コバルトアルキル種のアシルラジカルへの変換に酸化剤が十分寄与していないことが考えられた。そこで、当量を 30 mol% とした過剰の酸化剤を用いて条件検討を行った(Table 2-8)。

Table 2-8 Effect of excess amount of oxidant



entry	oxidant	TM	SM (aldimine)	bypro. 4	bypro. 5
1	CAN	-	-	-	42
2	K ₂ S ₂ O ₈	21	<50	15	22
3	PhI(OAc) ₂	-	82	-	15
4	^t BuOOH	-	28	31	-
5	(BzO) ₂	17	55	17	14
6	(^t BuO) ₂	-	66	22	16
7	^t BuOOBz	12	70	-	8

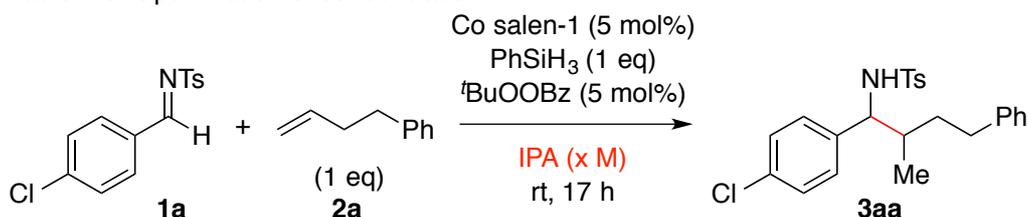
bypro. 4

bypro. 5

Table 2-7 において、収率の改善が見られた酸化剤を中心に検討した。ペルオキシ二硫酸カリウムや(BzO)₂では更なる収率の改善が見られた(entry 2, 5)。また ^tBuOOBz においても Table 2-6 と同程度の収率で反応は進行した(entry 7)。

酸化剤を添加するとイミン還元体(副生成物 4)とアルケン水和体(副生成物 5)の生成量が増加した。副生成物 4 はコバルトヒドリドによりイミンが直接還元されて生じていると考えられ、副生成物 5 は、反応系中に残存する酸素とアルキルラジカルが反応して生じていると考えられた。そこで、副生成物 4 と副生成物 5 の低減を目指して、反応溶媒の濃度を検討した(Table 2-9)。

Table 2-9 Optimization of concentration

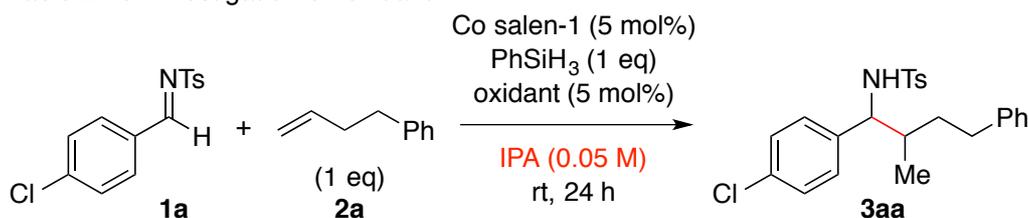


entry	concentration (x M)	TM	SM (aldimine)	bypro. 4	bypro. 5
1	0.025	18	32	15	13
2	0.05	24	66	16	16
3	0.1	18	75	10	11
4	0.17	18	52	36	18
5	0.3	17	30	37	21
6	0.5	7	75	10	trace

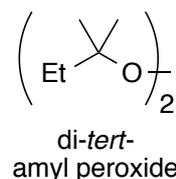
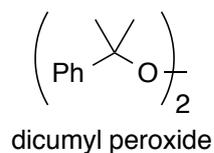
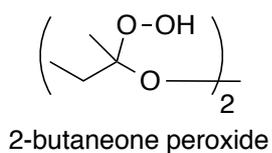
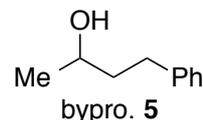
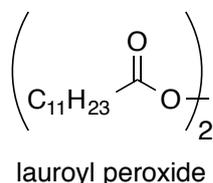
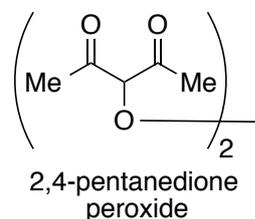
検討の結果、0.025~0.1 M の濃度において、収率のわずかな改善と副生成物 **4** と副生成物 **5** の減少が見られた(entry 1-3)。収率の面から entry 2 を最適条件とした。

続いて、反応溶媒の濃度を 0.05 M として再び酸化剤の検討を行った。酸化剤を 5 mol% 添加して行った検討において、有機過酸化物が良好な収率を示す傾向にあったため、有機過酸化物を中心に検討を行った(Table 2-10)。

Table 2-10 Investigation on oxidant



entry	oxidant	ΔE (kJ/mol)	TM	SM (aldimine)	bypro. 5
1	^t BuOOBz	141	24	66	16
2	2,4-pentanedione peroxide		31	40	46
3	lauroyl peroxide	127	39	53	56
4	2-butaneone peroxide		15		
5	dicumyl peroxide	158	29	7	33
6	di- <i>tert</i> -amyl peroxide		8	12	28



酸化剤検討の結果、entry 3 の dilauroyl peroxide が最良の結果を与えた。Dilauroyl peroxide は、均等開裂によってラジカルを発生する活性化エネルギー(ΔE)が 127 kJ/mol であり、他の酸化剤と比較して低く、室温下における反応系で効率良くラジカルを発生させるため、収率の改善が見られたと考えている。^tBuOOBz ($\Delta E = 141$ kJ/mol)や dicumyl peroxide ($\Delta E = 158$ kJ/mol)も中程度の収率を示したが(entry 1, 5)、わずかに dilauroyl peroxide よりも高い活性化エネルギーを持つため、収率のわずかな改善に留まった。

Table 2-10 では酸化剤の添加により、15%程度の収率の改善に成功した。しかしながら、同時に副生成物の生成量も増加した。そのため、副生成物 **5** の生成を防ぐべく条件検討を進めることとした。

副生成物 **5** は生成したアルキルラジカルが分子酸素に捕捉される事によって生じていると考えられた⁴。そこで、分子酸素による副反応を防ぐべく封管を用いた脱酸素条件で反応を行うこととした(Table 2-11)。

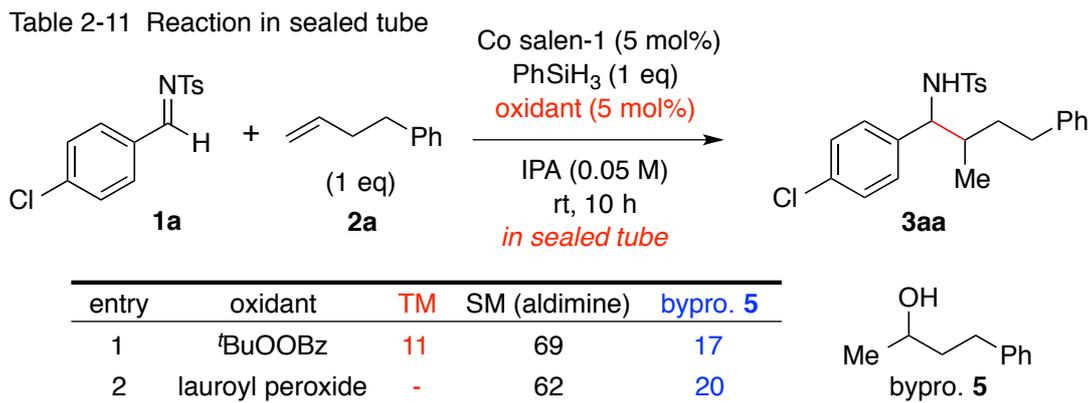
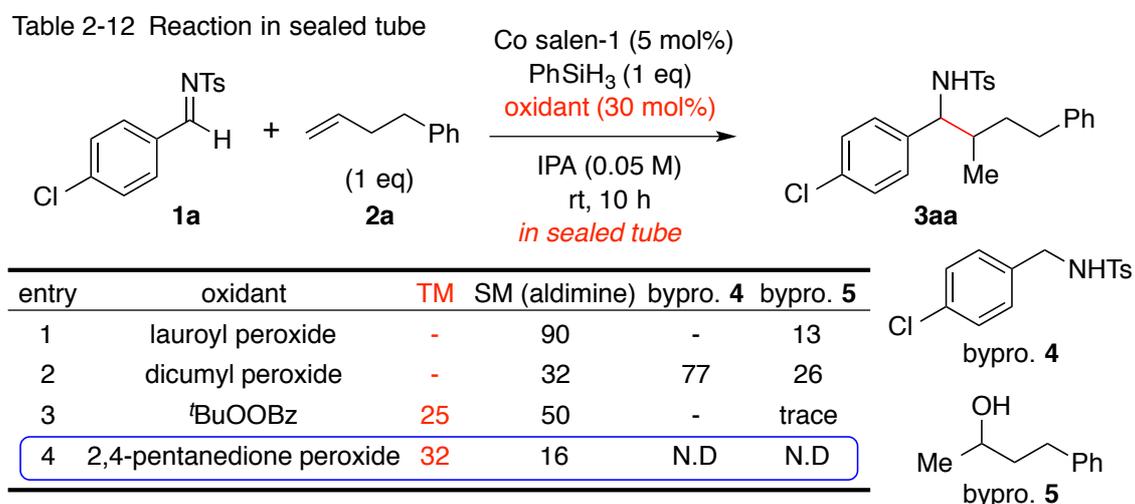
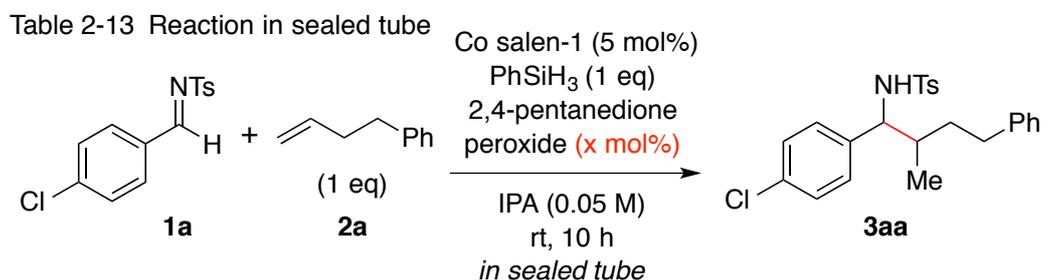


Table 2-10 で良好な収率を示した酸化剤を用いて、封管中にて条件検討を行ったところ、副生成物 **5** の減少だけでなく、目的物の収率も低下した(entry 1,2)。試験管を用いて同反応条件に伏した場合は、試験管のすりから混入した酸素がアルキルコバルト種と反応することで、ラジカルが発生していると考えられる。そのため、封管を用いた条件下では、試験管を用いた条件下とはラジカルが発生しやすさが大きく異なると推察された。そこで、封管を用いて再び酸化剤の検討を行った。酸素の存在しない条件では、ラジカルが発生しづらいと推測されるので、酸化剤を 30 mol%として条件検討を行った(Table 2-12)。

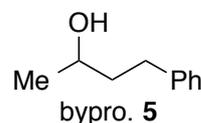
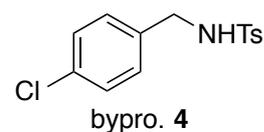


検討の結果、lauroyl peroxide や dicumyl peroxide は、酸素の存在しない条件下では、反応は全く進行しなかった(entry 1, 2)。一般に、活性化エネルギーの低い酸化剤は半減期も短い傾向にある。脱酸素条件では、lauroyl peroxide のような活性化エネルギーの低い酸化剤は、短い半減期が要因で反応系中での十分なラジカルの濃度が保たれないため目的の反応が進行しなかったと考えている。また、dicumyl peroxide は Table 2-10 の結果と同様に高い活性化エネルギーのため反応は進行しなかった。一方で、*t*-BuOOBz や 2,4-pentanedione peroxide では、穏和な条件下でも効率的にラジカルを発生する適度な活性化エネルギーを持ち、且つ反応系中で十分な半減期を持つため反応を加速したと考えられる(entry 3, 4)。収率の点から、entry 4 の 2,4-pentanedione peroxide を最適な酸化剤として更なる検討を行った。

酸化剤の検討を行った後も、合成に有用と言える程度までの収率の改善が達成できていなかった。その理由として、酸化剤がコバルトサレン錯体を 2 価から 3 価へ酸化するために消費され、コバルトアルキル種のアシルラジカルへの変換に十分寄与していないことが考えられた。そこで、Table 2-13 では酸化剤の当量を検討した。



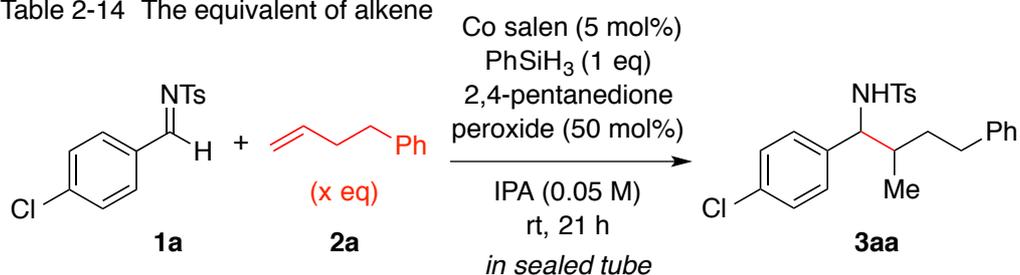
entry	x	TM	SM (aldimine)	bypro. 4	bypro. 5
1	10	11	66	10	23
2	20	18	42	10	28
3	30	32	16	N.D	N.D
4	50	44	8	11	47
5	75	39	6	8	~58
6	100	39	trace	N.D	N.D



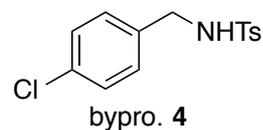
検討の結果、2,4-pentanedione peroxide を 50 mol% 添加した時に、最良の結果が得られた(entry 4)。酸化剤の当量を増加させると、反応剤由来の酸素とアルキルラジカルが反応した副生成物 **5** が増加する傾向が見られ、酸化剤を 50 mol% 以上添加すると顕著な副生成物 **5** の増加が見られた(entry 5, 6)。

続いて、酸化剤を 50 mol%としてアルケンの当量を検討した(Table 2-14)。

Table 2-14 The equivalent of alkene



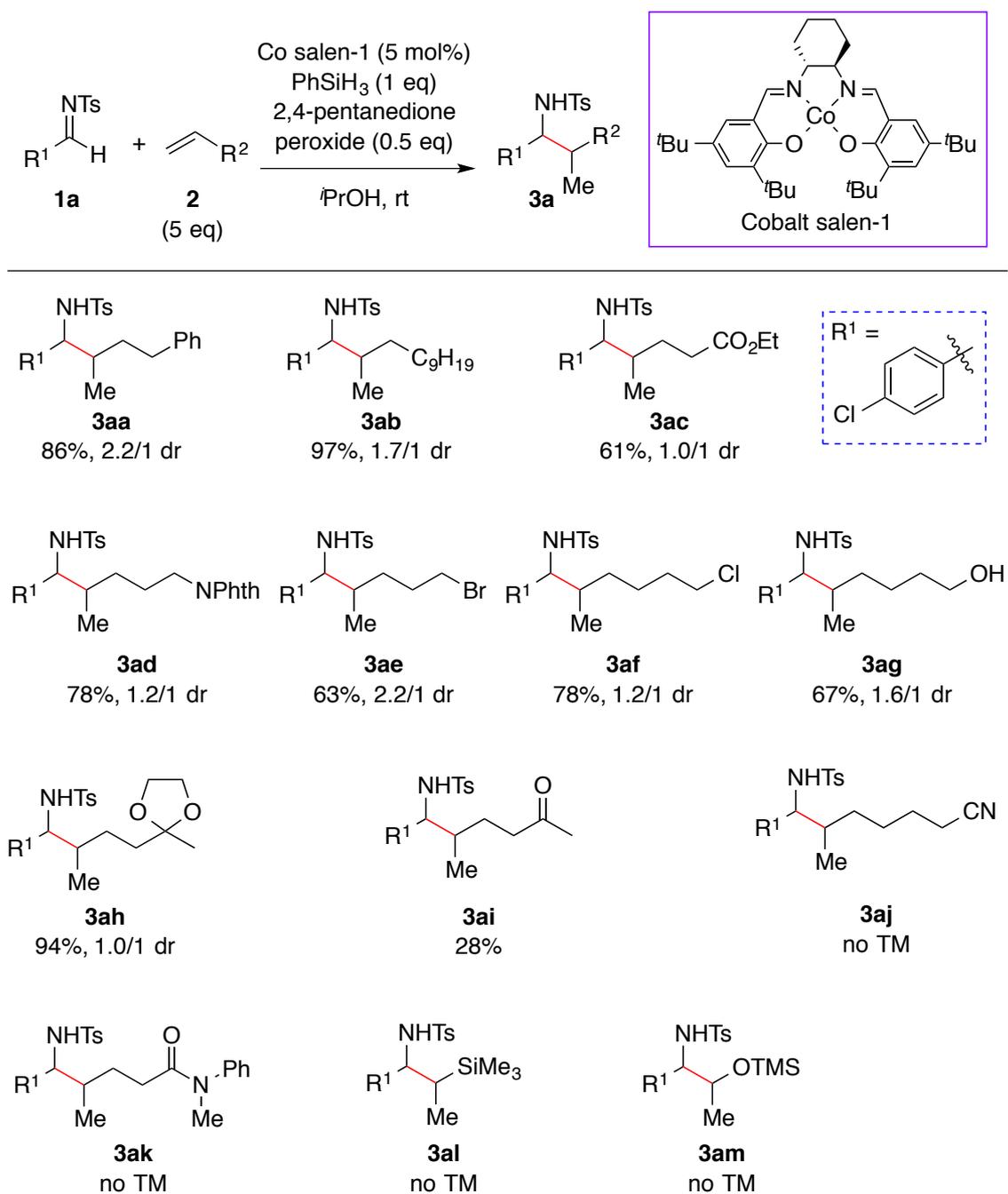
entry	alkene (x eq)	TM	SM (aldimine)	bypro. 4
1	1	44	8	<10
2	2	54	4	<10
3	3	44	6	<10
4	4	71	6	<10
5	5	86	11	<10



コバルトヒドリドと反応することでアルキルラジカル源となるアルケンは、当量を増加させればさせる程、収率の改善が見られた(entry 3-5)。ここで、5当量のアルケンを用いることで収率の十分な改善が達成されたので、entry 5 の条件を最適条件として基質一般性の検討を行うこととした。

2-3 基質一般性の検討

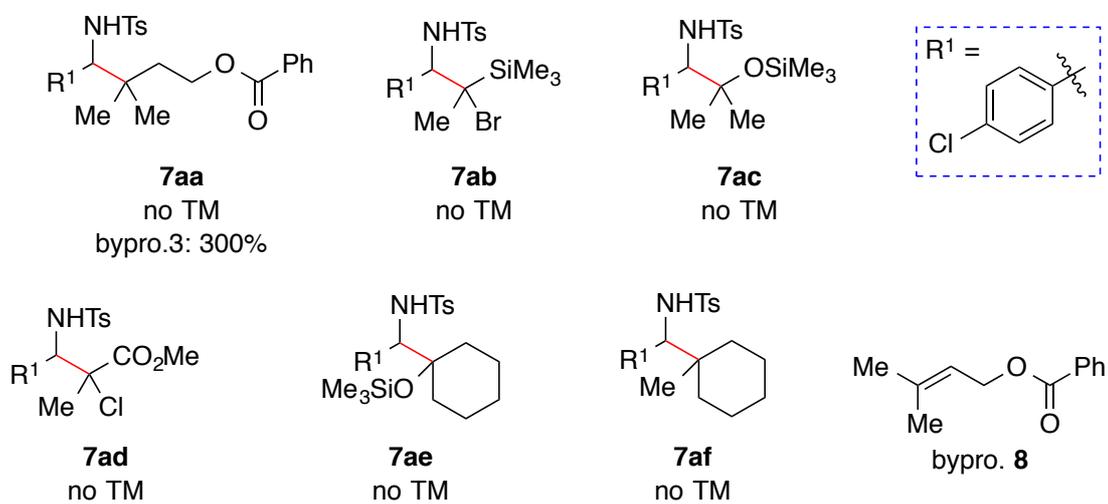
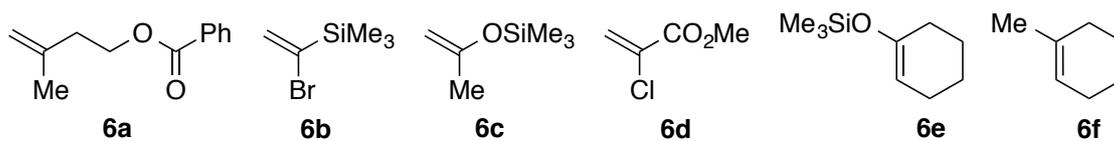
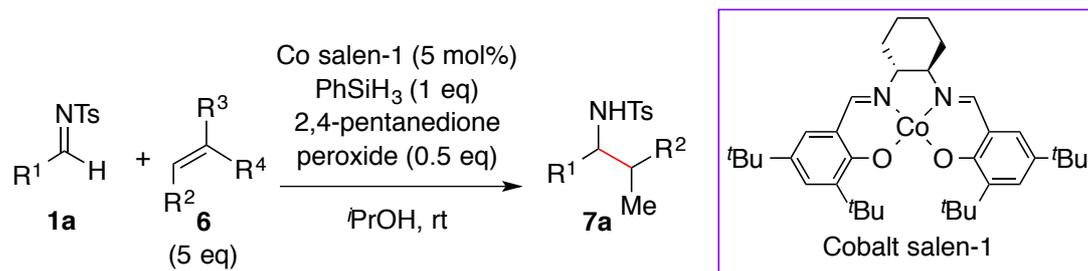
2-2 節の Table 2-13 を最適条件として基質一般性の検討に移った。始めにアルケン基質の検討を行った(Scheme 2-4)。



Scheme 2-4 Substrate scope of alkenes

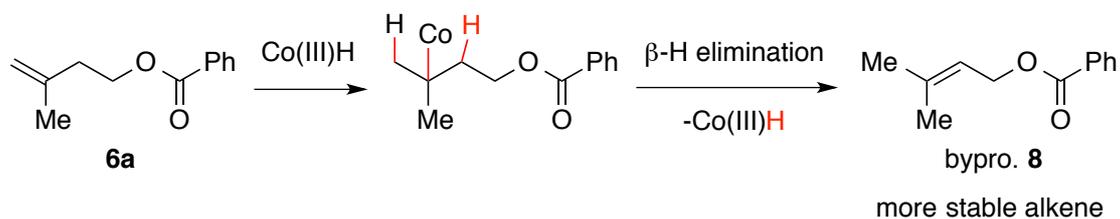
極性官能基を持たない dodecene や 4-phenyl-1-butene では極めて高い収率で目的の反応は進行した(**3aa**, **3ab**)。また、低原子価コバルト触媒の系では適用困難だった極性官能基を持つ基質での検討も行った(**3ac~3am**)。末端に極性官能基であるエステル(**3ac**)やフタルイミド(**3ad**)を持つアルケンに対しても、若干収率は低下したが、中程度から高い収率で目的の反応は進行した。続いて、末端にクロロ基(**3ae**)やブロモ基(**3af**)を持つアルケンにおいても中程度から高い収率で目的の反応は進行した。さらに、末端に無保護のヒドロキシ基(**3ag**)を持つアルケンでも遜色ない収率で目的の反応は進行した。アセタールを持つアルケン(**3ah**)では極めて高い収率で目的の反応は進行した。しかしながら、無保護のケトンを持つアルケン(**3ai**)では収率は低下した。末端にシアノ基(**3aj**)、アミド(**3ak**)、TMS 基(**3al**)やシリルエーテル(**3am**)を持つアルケンでは全く目的の反応は進行しなかった。

続いて、多置換アルケンに対しても基質一般性の検討を行った(Scheme 2-5)。



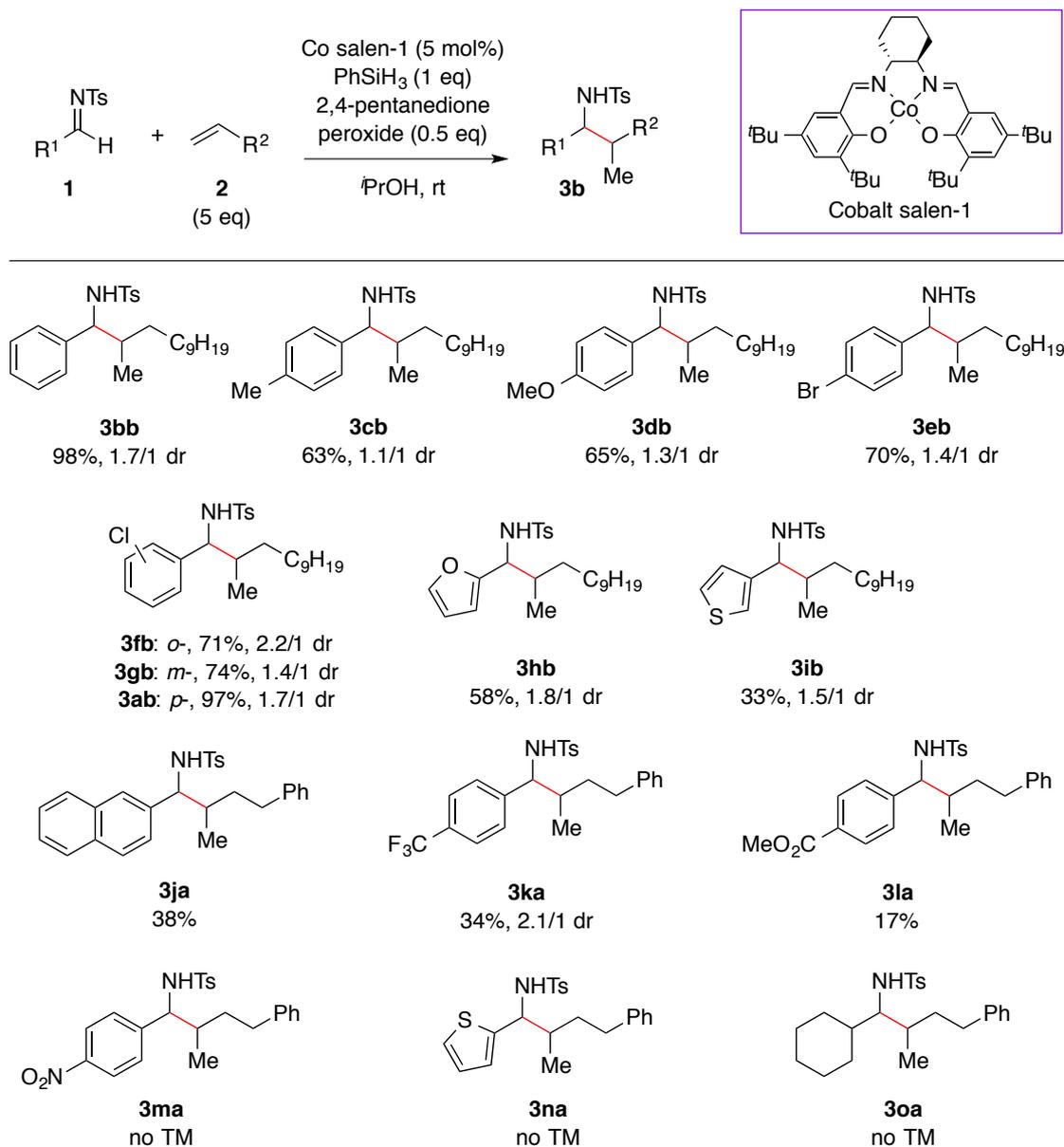
Scheme 2-5 Substrate scope of multi-substituted alkenes

多置換アルケンを用いた検討では、目的の反応は全く進行しなかった(7aa~7af)。目的の反応が進行しない理由として、コバルトアルキル種生成過程の問題ではなく、コバルトヒドリドと多置換アルケンから生じた 3 級アルキルラジカルの反応性が低いために、イミンの Ts 保護体に対する付加が進行しなかったと考えられる。6a を基質に用いた時に、副生成物 8 が生じるという実験結果からもそれは裏付けられる。多置換アルケンのコバルトヒドリドに対する挿入は問題なく進行し、その後の付加が進行せずに β -H 脱離によって副生成物 8 に変換されたと考えている (Scheme 2-6)。



Scheme 2-6 Reaction mechanism to yield bypro. 8

続いて、イミン側の基質一般性の検討を行った(Scheme 2-7)。

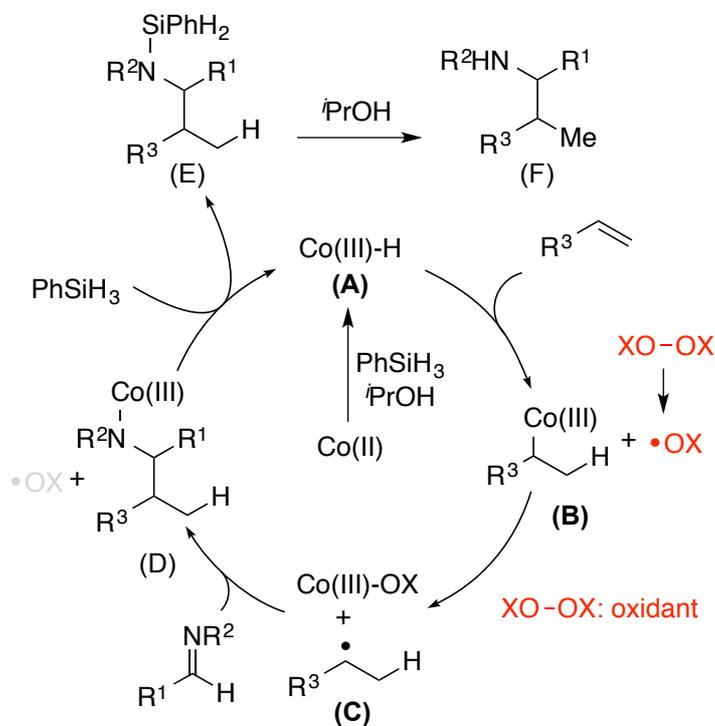


Scheme 2-7 Substrate scopes of imine

ベンゼン環に置換基の存在しないフェニルメタンイミン(**3bb**)では極めて高い収率で反応は進行した。また、ベンゼン環の *p*-位が電子供与基であるメチル基(**3cb**)やメトキシ基(**3db**)、電子求引基であるブロモ基(**3eb**)で置換されたフェニルメタンイミンにおいても中程度の収率で反応は進行した。続いて、ベンゼン環の置換位置の検討も行い、それぞれのフェニル基が *o*-(**3fb**)、*m*-(**3gb**)、*p*-(**3ab**)位でクロロ基置換されたイミンにおいても中程度から高い収率で目的の反応は進行した。複素環を含む 2-フリルメタンイミン

(3hb)や3-チエニルメタンイミン(3ib)においても低収率ながら、目的の反応は進行した。また、2-チエニルメタンイミン(3na)では全く目的の反応は進行しなかった。2-ナフチルメタンイミン(3ja)では目的の反応は進行するが低い収率に留まった。ベンゼン環の *p*-位が強い電子求引基で置換されたフェニルメタンイミンでは、目的の反応は進行しづらい傾向にあり、電子求引性が強い程その傾向は顕著であった。*p*-位が CF₃ 基(3ka)やエステル(3la)で置換されたフェニルメタンイミンでは低収率で目的の反応は進行するものの、ニトロ基(3ma)で置換されたフェニルメタンイミンでは全く目的の反応は進行しなかった。最後に脂肪族イミンに対する検討も行った。シクロヘキシルメタンイミン(3oa)を用いると、イミンのコバルトヒドリドによる還元が優先し、目的の反応は全く進行しなかった。

2-4 反応機構についての考察



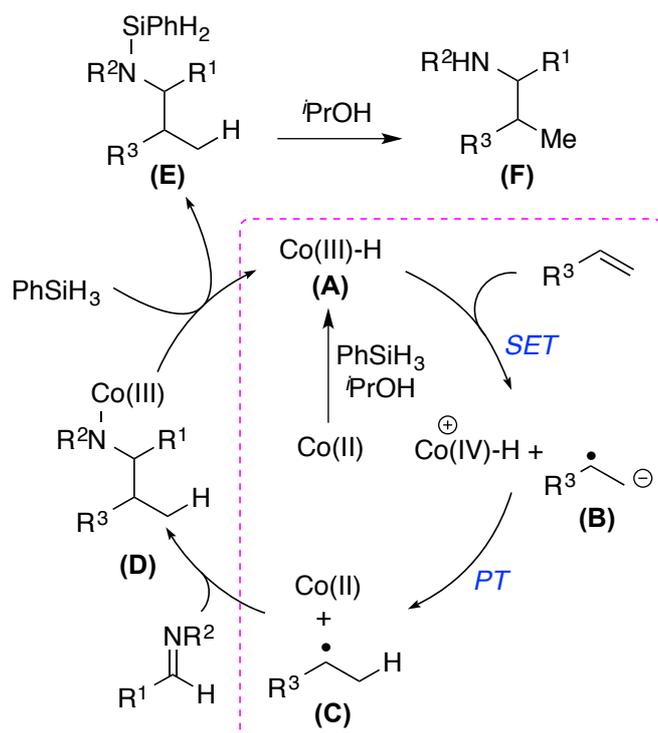
Scheme 2-8 Hypothetical catalytic cycle

想定される反応機構についての考察を以下に示す(Scheme 2-8)²⁶。2 価のコバルトサレン錯体から、コバルトヒドリド(A)が生じ、コバルトアルキル種(B)を経て、アルキルラジカル(C)を生じるまでの反応機構は Scheme 2-3 で想定した機構で進行していると考えられる。最適条件において当量の酸化剤が必須であったことから、アルキルラジカル(C)がイミンに付加した後に再生すると考えられる酸化剤(•OX)は溶媒のアルコールもしくは PhSiH₃ といった水素源により捕捉され、失活すると考えた。中間体(D)から中間体(E)が形成される反応機構は、2 電子機構もしくは σ -bond メタセシス機構を経て進行していると考えた。

また本反応は Shenvi らによって報告²⁷された HAT を経て、アルキルラジカルを発生させる反応機構も適用できると考えた(Scheme 2-9)。

²⁶ Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.

²⁷ (a) Iwasaki, K.; Wan, K. K.; Oppedisano, A.; Crossley, S. W. M.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1300. (b) Crossley, S. W. M.; Barabe, F.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16788.



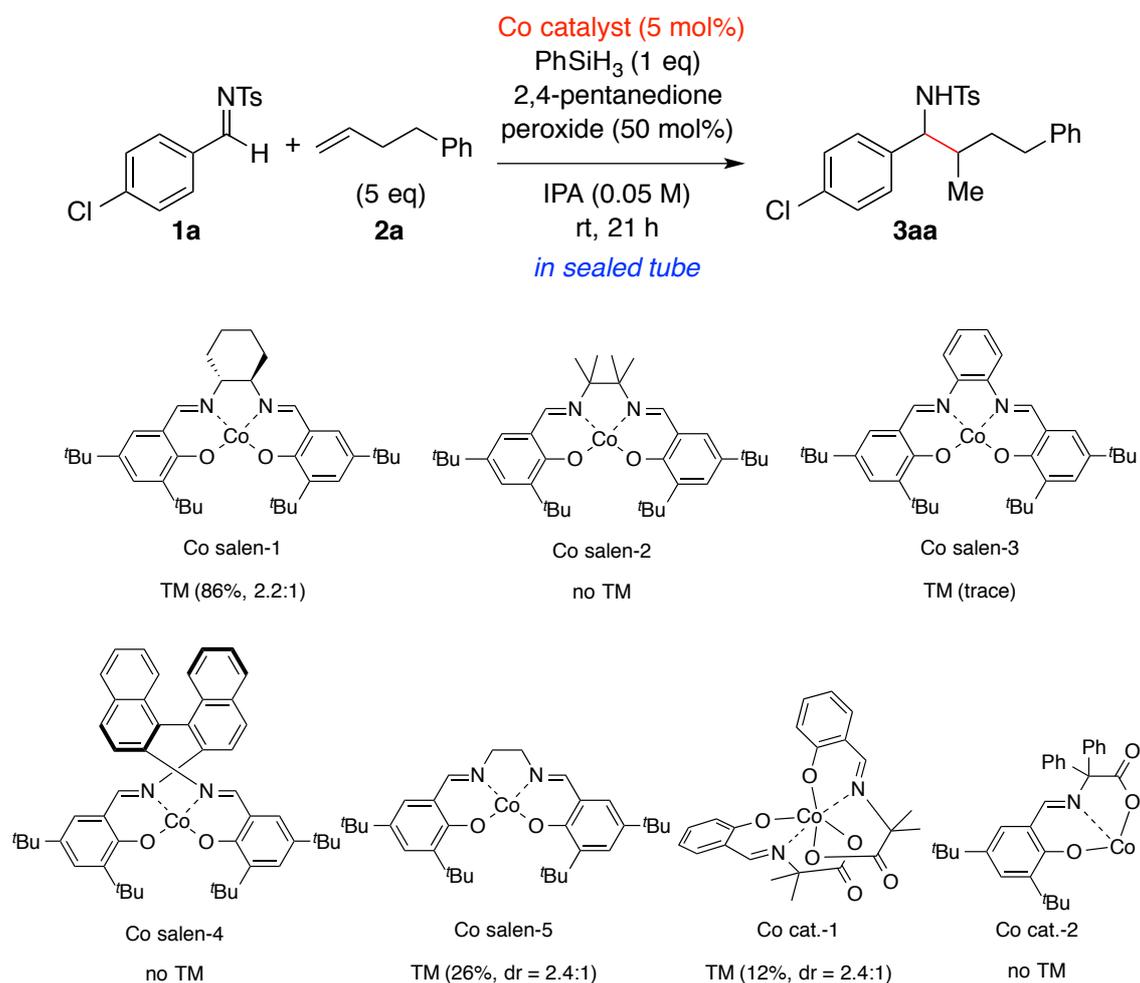
Scheme 2-9 Hypothetical catalytic cycle (2)

HAT を経由する反応機構では、まずコバルトヒドリド(A)から SET 機構によって、エネルギー準位の高い不安定中間体(B)を生じる。続いて中間体(B)からプロトントランスファー機構によって 2 価のコバルトとアルキルラジカル(C)が発生する。発生したアルキルラジカルはイミンに付加し、発生したイミンの窒素由来のアミニルラジカルと 2 価のコバルトが再び反応して中間体(D)を形成する。その後は Scheme 2-3 や Scheme 2-8 と同様の反応機構によって目的物へと変換されると考えた。

3. 立体選択的反応条件の検討

私は、触媒量のコバルトサレン錯体と当量の PhSiH_3 を用いて、単純アルケンとイミンの Ts 保護体との還元的カップリング反応の開発に成功した。本反応は最大 97% 収率で進行するものの、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性に難を残していた(第 2 節)。そこで、本節では、立体選択性の発現を目指して行った実験結果を示す。

初めに、酸化剤として 2,4-pentandione peroxide を添加した時に、より良い収率やジアステレオ選択性を示すコバルト触媒を再び精査した(Scheme 3-1)。



Scheme 3-1 Investigation on Co catalyst

検討の結果、2-2 節の Co salen-1 よりも優れたもしくは同等の収率とジアステレオ選択性を示す触媒は存在しなかった。そこで、Co salen-1 を用いて今後の検討を進めていくこととした。

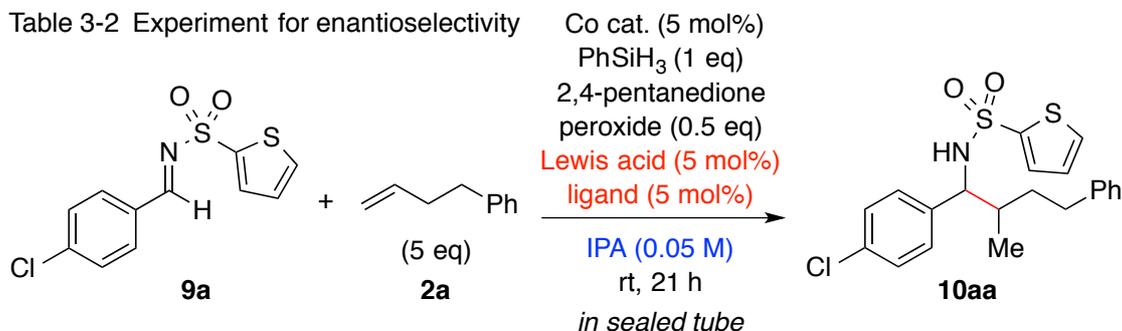
続いて、イミンの保護基を再検討することとした。求電子剤が金属に不斉配位子と共に配位することを意図し、金属と2座配位しうる保護基を中心に検討を行った(Table 3-1)。

Table 3-1 Investigation on protecting group

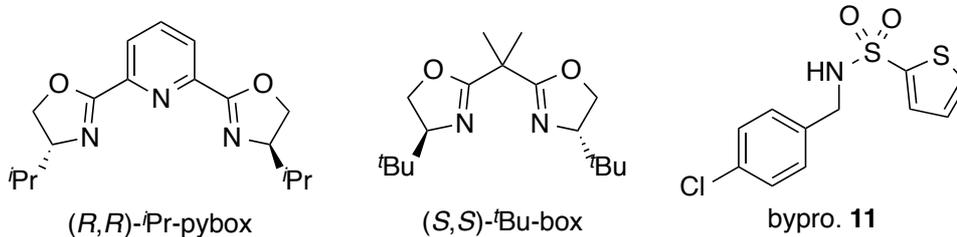
entry	R	TM	dr	comment
0		86	2.2 : 1.0	SM (aldimine): 11% bypro. 4: <10%
1		48	1.2 : 1.0	SM (aldimine): 5% bypro. 5: 93%
2		-	-	SM (aldimine): 38%
3		-	-	SM (aldimine): 43%

検討の結果、2-thienylsulfonamide基で保護されたイミン(entry 1)を用いた時に、中程度の収率で目的の反応が進行した。そこで、保護基を2-thienylsulfonamide基としてルイス酸と不斉配位子を添加し、実際に立体選択性が発現するかを検討した。

まず、2-thienylsulfonyl 基で保護されたイミンに対する付加反応を参考に^{28, 29, 30}、ルイス酸と不斉配位子を検討した(Table 3-2)。



entry	L.A.	ligand	TM	dr	ee	SM (aldimine)	bypro. 11
0	-	-	48	1.2 : 1	-	5	-
1	Y(OTf) ₃	(<i>R,R</i>)- <i>i</i> Pr-pybox	33	1.7 : 1	<5	42	-
2	Zn(OTf) ₂	(<i>S,S</i>)- <i>t</i> Bu-box	14	2.0 : 1	<5	8	48
3	MgBr ₂	(<i>S,S</i>)- <i>t</i> Bu-box	20	2.0 : 1	<5	17	23
4	Mg(ClO ₄) ₂	(<i>S,S</i>)- <i>t</i> Bu-box	16	2.5 : 1	<5	10	12
5	MgI ₂	(<i>S,S</i>)- <i>t</i> Bu-box	27	2.0 : 1	<5	17	-



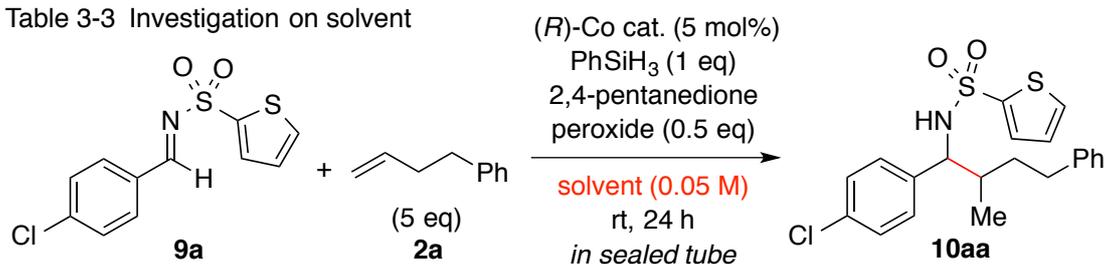
反応系中にルイス酸と不斉配位子を添加したが、ジアステレオ選択性の改善やエナンチオ選択性の発現は見られなかった。また、収率の低下も確認された。立体選択性が発現しない原因として、配位性の強いアルコールを溶媒に用いているため、ルイス酸や不斉配位子が想定通りに 2-thienylsulfonyl 基に配位していないことが考えられた。そこで、反応溶媒をアルコール系以外の低配位性溶媒に代替することを目的に溶媒の検討を行った(Table 3-3)。

²⁸ Morimoto, H.; Lu, G.; Aoyama, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9588.

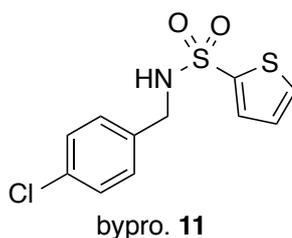
²⁹ Lu, G.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6847.

³⁰ Nakamura, S.; Nakashima, H.; Sugimoto, H.; Sano, H.; Hattori, M.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2145.

Table 3-3 Investigation on solvent



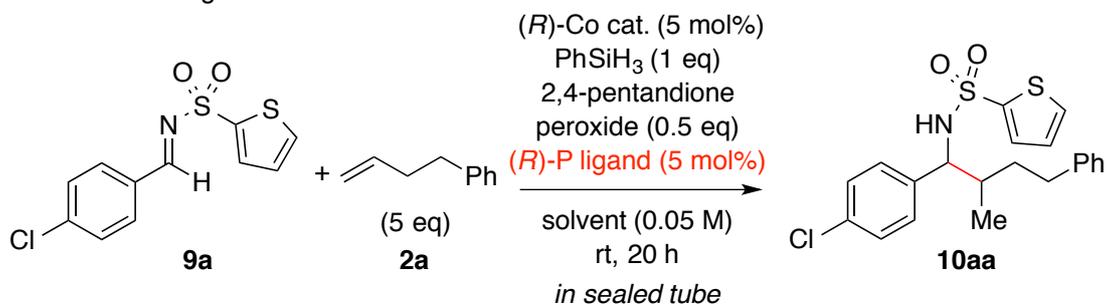
entry	solvent	TM	dr	SM (aldimine)	bypro. 11
1	CH ₃ CN	52	1.9 : 1.0	trace	32
2	DCE	9		26	10
3	CH ₂ Cl ₂	8		18	11
4	toluene	trace		38	13
5	THF	14	1.6 : 1	46	13
6	Et ₂ O	13		67	6
7	dioxane	trace		54	9
8	MTBE	13		56	8
9	1,2-dimethoxy ether	no TM		34	19
10	cyclopentylmethy ether	no TM		21	-



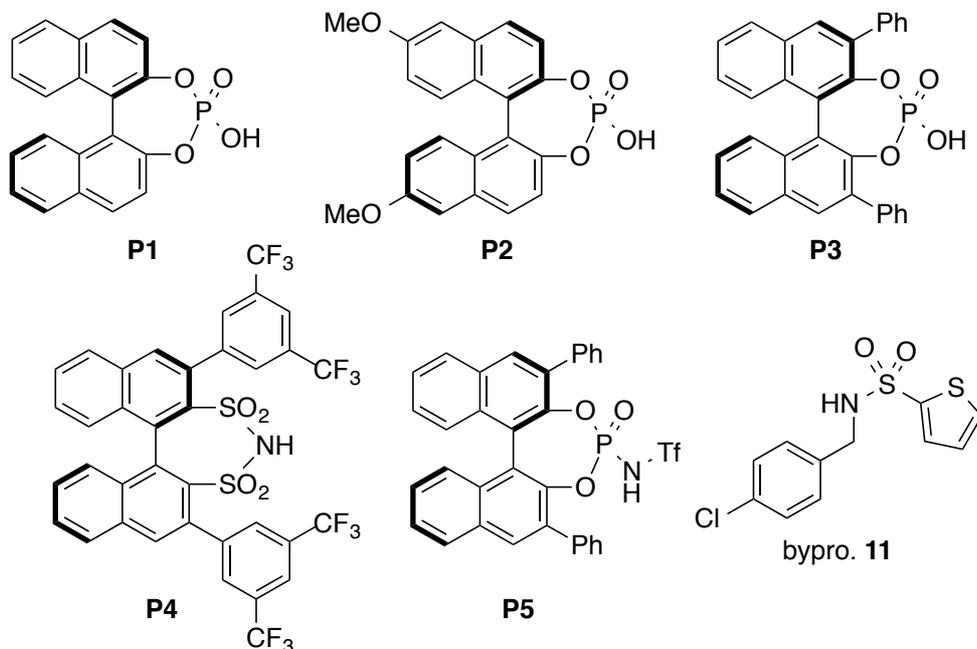
まず配位性を有するアルコール系以外の溶媒で検討を行った。CH₃CN を用いると IPA と比較して収率とジアステレオ選択性がわずかに改善した(entry 1)。続いて、配位性の低い溶媒を中心に検討を行った。ハロゲン系溶媒や非極性溶媒では収率が著しく低下した(entry 2-4)。またエーテル系溶媒では、低い収率ではあるものの THF、Et₂O や MTBE を用いると目的の反応が進行した(entry 5, 6, 8)。これらの結果から、CH₃CN と THF を用いて、立体選択性発現に向けた検討を進めた。

続いて、CH₃CN と THF を溶媒として、ビナフチル骨格を持つキラルブレンステッド酸を用いた条件検討を行った(Table 3-4)。

Table 3-4 Investigation on chiral Brønsted acid



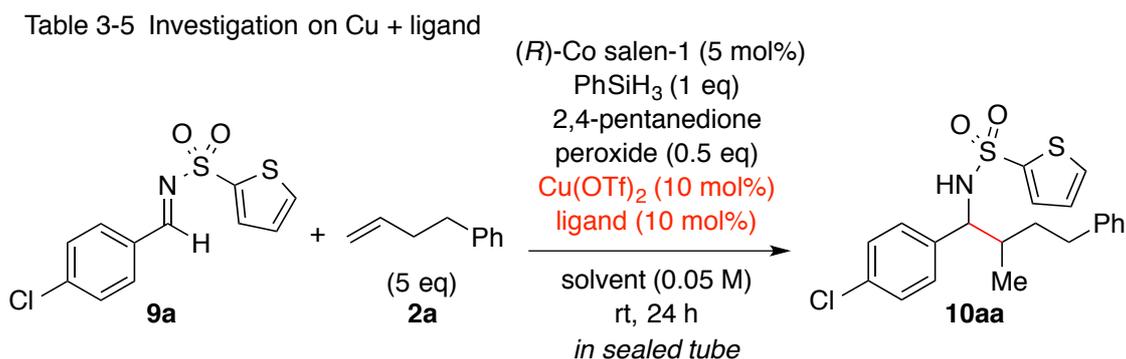
entry	chiral Brønsted acid	solvent	TM	dr	ee	SM (aldimine)	bypro. 11
1	P1	CH ₃ CN	43	1.9 : 1	<5	9	12
2	P2	CH ₃ CN	44	1.9 : 1	<5	20	14
3	P3	CH ₃ CN	57	2.0 : 1	<5	6	12
4	P4	CH ₃ CN	18	2.3 : 1	<5	21	7
5	P5	CH ₃ CN	51	2.2 : 1	<5	17	17
6	P3	THF	24	1.4 : 1	<5	42	<5
7	P4	THF	11	1.7 : 1	<5	46	10
8	P5	THF	60	1.7 : 1	<5	15	22



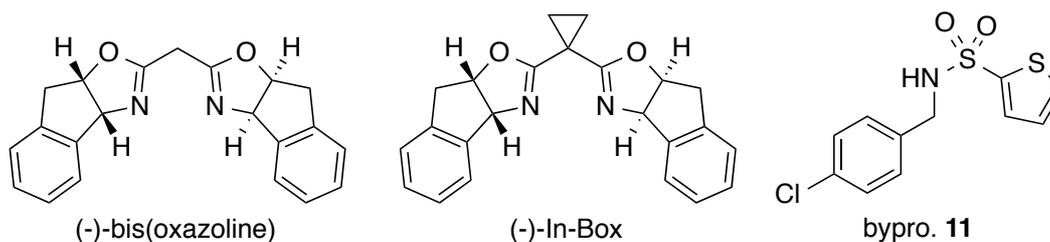
検討の結果、酸性度の高い P4 を用いた条件では、CH₃CN、THF それぞれの溶媒で収率の大幅な低下が見られ、立体選択性の改善も見られなかった(entry 4, 7)。またブレン

ステッド酸 P1, P2, P3 を用いた条件では、収率と立体選択性において大きな変化は見られなかった(entry 1-3, 6)。溶媒に THF を用いた entry 8 の反応条件では、ブレンステッド酸を添加しない条件と比較して、収率の向上が見られた。しかしながら、立体選択性は全く改善されなかった。

続いて、ルイス酸として $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を、不斉源として box 系の配位子を用いて検討を行った(Table 3-5)。



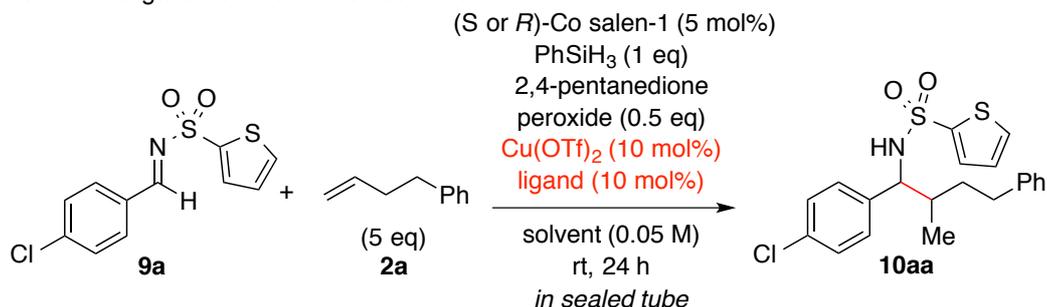
entry	solvent	ligand	TM	dr	ee (LP, MP)	SM (aldimine)	bypro. 11
1	CH ₃ CN	(<i>S,S</i>)- <i>t</i> -Bu-Box	58	2.1 : 1	<10, 4.0	23	<10
2	CH ₃ CN	(-)-bis(oxazoline)	31	2.5 : 1	0.3, 0.4	12	9
3	CH ₃ CN	(-)-ln-Box	31	3.4 : 1	8.8, 18	35	15
4	THF	(<i>S,S</i>)- <i>t</i> -Bu-Box	20	1.9 : 1	<4.4, 3.5	trace	12
5	THF	(-)-bis(oxazoline)	13	1.6 : 1	0.8, 2.8	21	5
6	THF	(-)-ln-Box	19	2.1 : 1	1.1, 6.2	23	20



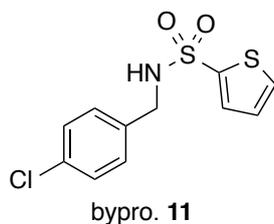
検討の結果、CH₃CN と THF のどちらの溶媒を用いた場合も収率と立体選択性に大きな改善は見られなかった(entry 1-6)。

続いてコバルトサレン錯体と不斉配位子の match-mismatch による立体選択性への影響を調査した(Table 3-6)。

Table 3-6 Investigation on much-mismatch effect



entry	solvent	Co salen-1	ligand	TM	dr	ee (LP, MP)	SM (aldimine)	bypro. 11
1	CH ₃ CN	R	(S,S)- ^t Bu-box	58	2.1 : 1	<10, 4.0	23	<10
2	CH ₃ CN	S	(S,S)- ^t Bu-box	19	2.2 : 1	<10, 6.4	9	12
3	THF	R	(S,S)- ^t Bu-box	20	1.9 : 1	<4.4, 3.5	35	9
4	THF	S	(S,S)- ^t Bu-box	12	1.8 : 1	0.1, 1.4	13	21



コバルトサレン錯体の R 体と S 体を合成し、それぞれの触媒を用いて Table 3-5 と同様の条件下にて検討を行った。溶媒に CH₃CN を用いた条件では、収率が大きく異なる値を示したが、不斉配位子を添加しない条件以上の改善は見られなかった(entry 1, 2)。また、溶媒に THF を用いた条件では、R 体と S 体の触媒で変化は見られなかった(entry 3, 4)。Table 3-4, 3-5, 3-6 の結果から、窒素原子に電子求引性の保護基を持つイミンに対する付加反応では、アルキルラジカルが付加する速度が早すぎるため、立体選択的な反応への適用が困難であると考えた。そこで、ラジカルが付加が進行しづらいと推測される窒素原子に電子供与性の保護基を持つイミンを用いて検討を行うこととした。

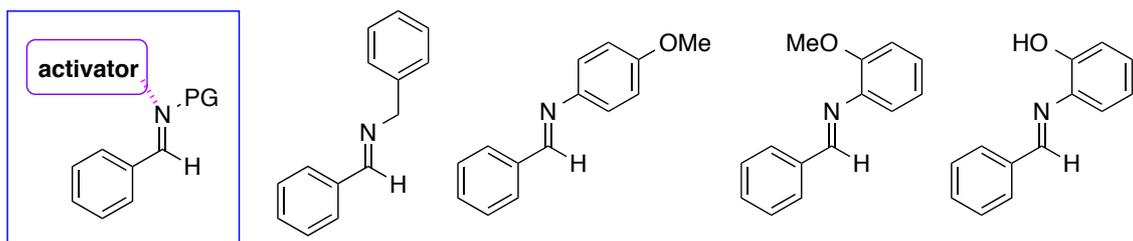
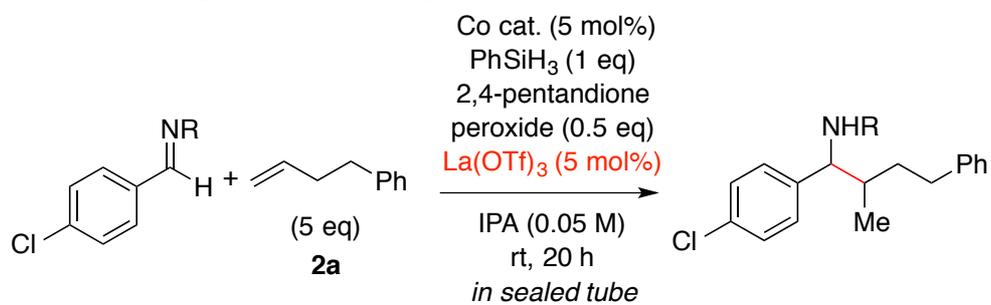
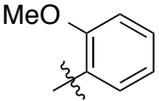
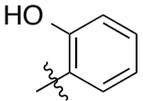


Figure 3-1 Candidates for protecting group

まず、Figure 3-1 の保護基を用いて、ルイス酸を添加した反応条件において目的の還元的カップリング反応が進行するかを調査した(Table 3-7)。

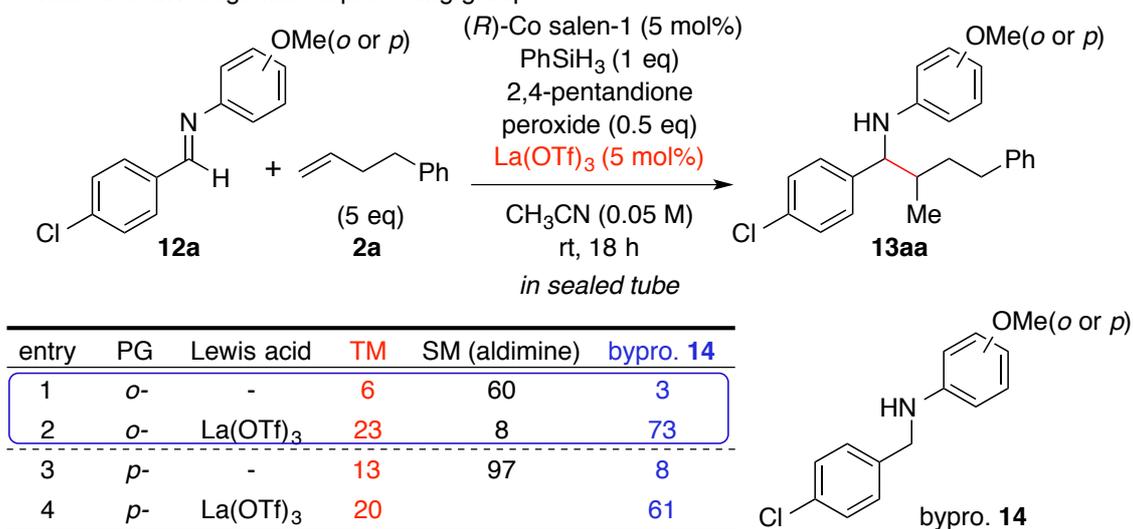
Table 3-7 Investigation on protecting group



entry	R	TM	dr
1	Bn	-	
2	PMP	13	1.0 : 1
3		6	1.0 : 1
4		-	

検討の結果、entry 2 の PMP 基と entry 3 の *o*-methoxyphenyl 基を用いた時に目的の反応が進行した。続いて、ルイス酸添加時の付加反応の加速効果を確認すべく、ルイス酸の存在しない条件において目的に反応が進行するかを検討した(Table 3-8)。

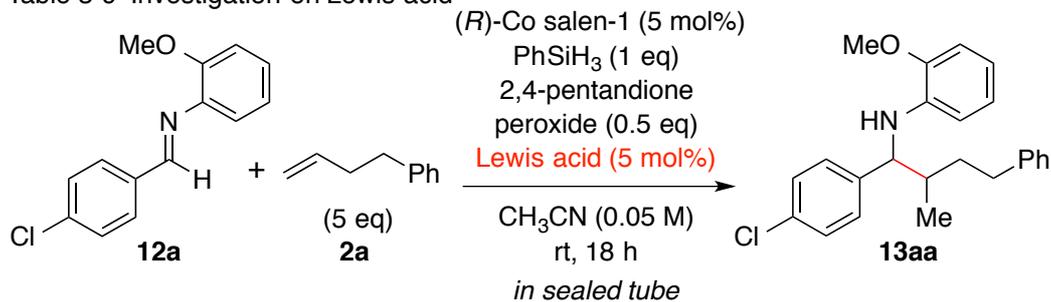
Table 3-8 Investigation on protecting group



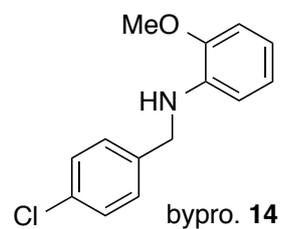
PMP 基と *o*-methoxyphenyl 基の双方で付加反応の加速効果が見られた。中でも、特に収率の上昇が見られた *o*-methoxyphenyl 基を用いて今後の検討を進めることとした(entry 1, 2)。

続いて、イミンを強く活性化するルイス酸を調査することとした(Table 3-9)。

Table 3-9 Investigation on Lewis acid



entry	Lewis acid	TM	SM (aldimine)	bypro.14
0	-	6	60	3
1	In(OTf) ₃	7	-	94
2	Bi(OTf) ₃	trace	-	95
3	FeCl ₃	-	-	64
4	CoCl ₂	26	<10	38
5	Cu(OTf) ₂	20	9	65
6	MgI ₂	8	50	4
7	Ti(OiPr) ₄	-	17	36
8	BF ₃ ·OEt ₂	23	12	12
9	La(OTf) ₃	23	8	73
10	Y(OTf) ₃	27	trace	68
11	Eu(OTf) ₃	27	6	75
12	Yb(OTf) ₃	25	trace	67
13	Sc(OTf) ₃	trace	12	82

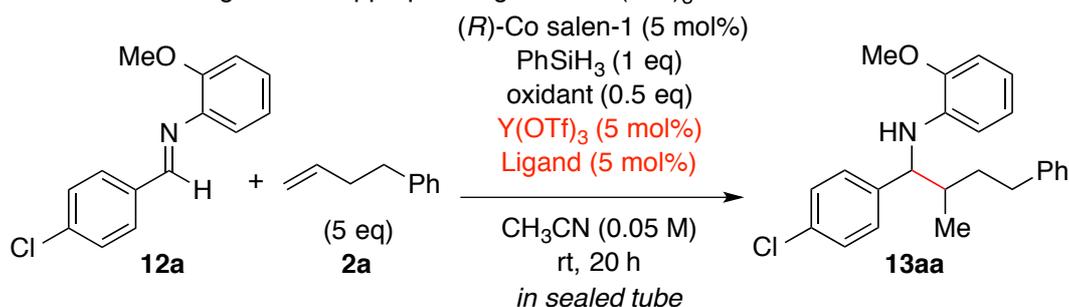


アザフィリシティの強いルイス酸³¹を中心にルイス酸の検討を行った。種々検討の結果、softなルイス酸やランタノイド系のルイス酸を用いた時に、収率の加速効果が見られることが分かった(entry 4-5, 9-12)。中でも最良の収率を示し、比較的副生成物 **14** の生成量の少ない entry 10 の Y(OTf)₃ を最適条件として更なる検討を進めた。

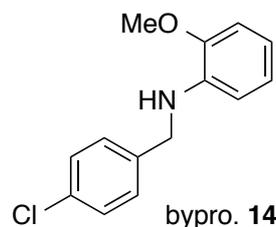
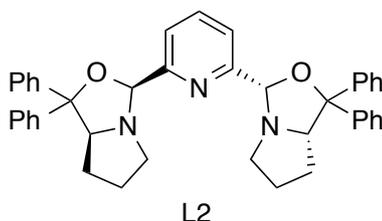
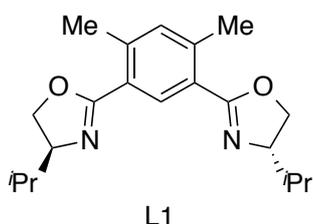
³¹ Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491.

続いて、 $Y(OTf)_3$ をルイス酸として用いて、反応系中に適切な不斉配位子を添加し、立体選択性とイミンがアルキルラジカルのみと反応するような化学選択性の発現を目指した(Table 3-10)。

Table 3-10 Investigation on appropriate ligand for $Y(OTf)_3$



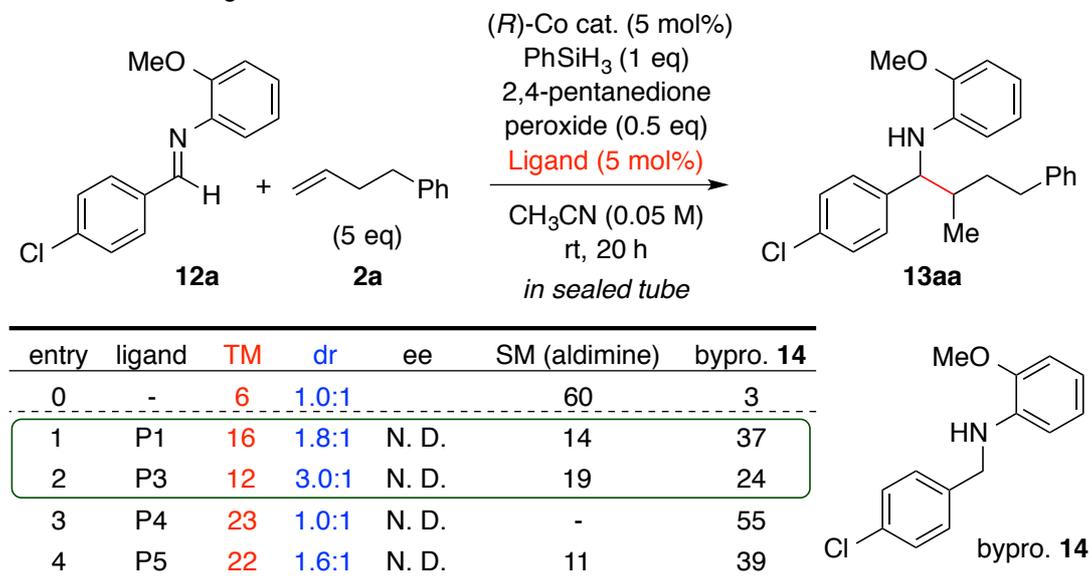
entry	ligand	TM	dr	ee*	SM (aldimine)	bypro. 14
0	-	6	1.0:1		60	3
1	(R,R) -Pr-pybox	26	1.4:1	N. D.	9	59
2	(S,S) -tBu-box	25	1.0:1	N. D.	5	61
3	(-)-Inbox	31	1.0:1	N. D.	trace	64
4	(R,R) -Ph-box	27	1.0:1	N. D.	-	79
5	(S,S) -L1	45	1.0:1	N. D.	23	110
6	(S,S,S,S) -L2	21	1.0:1	N. D.	-	58



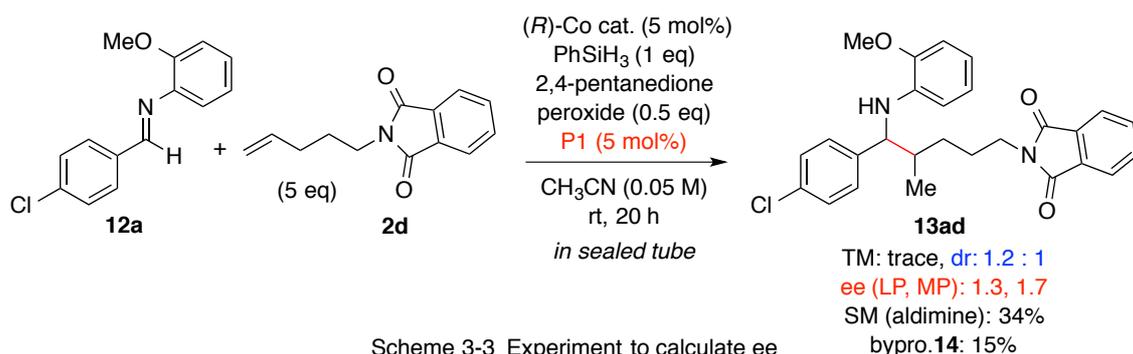
種々検討の結果、entry 1 の配位子を用いることでわずかにジアステレオ比の改善が見られた。ルイス酸として用いているランタノイドは金属の原子半径が大きいため、三座配位を取る配位子が強くルイス酸と配位し、立体選択性の向上に寄与したと考えられる。また、二座配位子では全く立体選択性の発現は見られなかった(entry 2-5)。しかしながら、entry 1 の結果も収率やジアステレオ選択性において満足の行く値が得られなかったため、キラルブレンステッド酸を用いた検討に移ることとした(Table 3-11)。

Table 3-4 と同様に BINOL 骨格を持つキラルブレンステッド酸を用いた条件検討を行った(Table 3-11)。

Table 3-11 Investigation on chiral Brønsted acid



比較的酸性度の低い P1 や P3 を用いるとジアルテレオ比の改善が見られた(entry 1-2, 4)。酸性度の高い P3 では立体選択性の改善は全く見られなかった(entry 3)。Table 3-10, 11 の生成物のエナンチオ選択性の有無を調査したところ、生成物の極性が極めて低く、HPLC での分離が困難であったため正確なエナンチオ比が決定できなかった。そのため、4-phenyl-1-butene よりも極性の高いアルケン(2d)を用いて条件検討を行った(Scheme 3-3)。



Scheme 3-3 Experiment to calculate ee

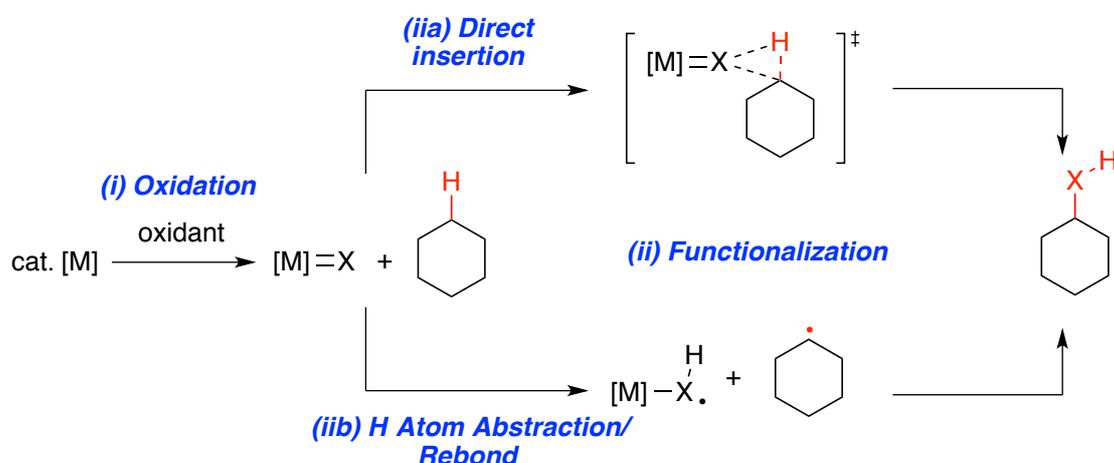
Scheme 3-3 の結果から、アルケン側の基質は異なるもののエナンチオ選択性は全く発現していないことがわかった。すなわち、キラルな活性化剤によってイミン側に不斉環境を持たせてもラジカルの反応性の高さ故に立体選択的な反応系には応用できなかった。そのため、立体選択性の検討を断念した。

4. 総括

第II章では、触媒量のコバルトサレン錯体と当量の PhSiH_3 を用いた単純アルケンとイミンのトシル保護体との還元的カップリング反応の開発について示した。まず第2節では、目的の反応系を実現するために想定通り、酸化剤の添加が必須であることを実証した。実験結果から、0.5 当量の酸化剤は反応系中で十分量のアルキルラジカルを発生させる上で、重要であることが示唆された。本反応は、ジアステレオ選択性に難を残すものの、様々な官能基(無保護のヒドロキシ基など)を持つ基質に対しても良好な収率で目的物を与えた。

続く第3節では開発した反応系の立体選択性を改善するために行った実験結果を示した。本反応はアルキルラジカルがイミンに付加していると考えられるため、アルキルラジカルの反応性の高さを考慮すると、目的の達成は困難を極めると予想された。第3節では、主に求電子剤であるイミンに不斉源を導入することで、立体選択的な付加反応へと昇華させるべく検討を行ったが、目的は達成できなかった。第3節での実験結果から、ラジカルを用いて剛直な立体選択的反応を開発するのは困難であると感じ、求核的ラジカルに不斉源を導入するような革新的なアイデアが必要不可欠であると結論した。

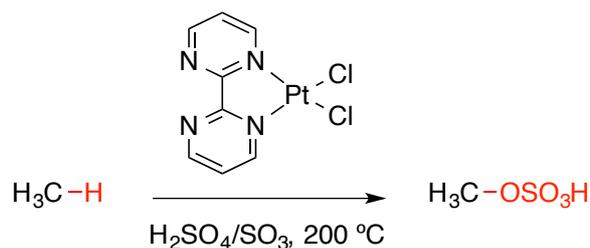
続く(ii)配位子 X と C-H 結合の反応によって構成されている。配位子 X と C-H 結合の反応は、配位子 X の C-H 結合に対する(iiia)挿入もしくは(iiib)水素ラジカルの引き抜きから炭素ラジカルとの反応によって完了する(Scheme 1-2)。outer-sphere 型活性化のメカニズムの特徴は、アルカン/アレーンなどの反応剤が直接的に金属中心と反応せずに、錯体の配位子が反応することである。Scheme 1-2 に示す通り、これらの変換反応は炭素ラジカル/カルボカチオンなどを中間体として生成することが多く、そのためベンジル位、3級C(sp^3)-Hやヘテロ原子の α 位などのBDEの低いC-H結合に対して高い選択性を示す。



Scheme 1-2 Outer-sphere mechanism for C-H functionalization

続いて後述する研究と関連して、C(sp^3)-H 結合の直截的な酸素化反応の先行研究例を示す。C(sp^3)-H 結合の直截的な酸素化反応は、C(sp^3)-H 結合をアルコールやケトンに効率的に変換する画期的な方法である。これらの官能基は合成中間体として様々に応用可能である。そのため、これらの変換反応が穏和な条件で且つ高い選択性をもって可能となれば、機能性分子の合成法に新たな戦略を与える。

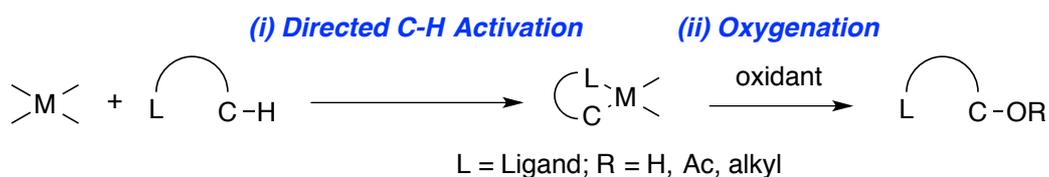
以下にこれら変換反応が、inner-sphere 型機構によるもの、もしくは outer-sphere 型機構によるものかに焦点をあてて紹介する。最初に inner-sphere 型機構の触媒について示す。



Scheme 1-3 Conversion CH_4 to $\text{CH}_3\text{OSO}_3\text{H}$

Inner-sphere 型機構による $\text{C}(sp^3)\text{-H}$ 結合の酸素化反応の初期の研究は、液体燃料への適用を見据えてメタンのメタノールへの変換に焦点があてられていた。その背景ものと白金触媒を用いたメタンのオキシスルホニル化が報告された³⁵ (Scheme 1-3)。メタンのオキシスルホニル化は、電子求引性のオキシスルホニル基が導入されるため、生成物の C-H 結合の反応性がメタン C-H 結合の反応性と比較して大きく低下し、一置換体で反応の進行を抑えることが可能である。しかしながら、高い化学選択性は実現したものの、本反応系は高温条件下(200 $^\circ\text{C}$)、さらに酸性条件下にて進行するため、官能基を持つ複雑化合物には適用できない。さらに、*n*-アルケンなどの単純な炭化水素では中程度の位置選択性や化学選択性に留まるという問題を抱えていた。

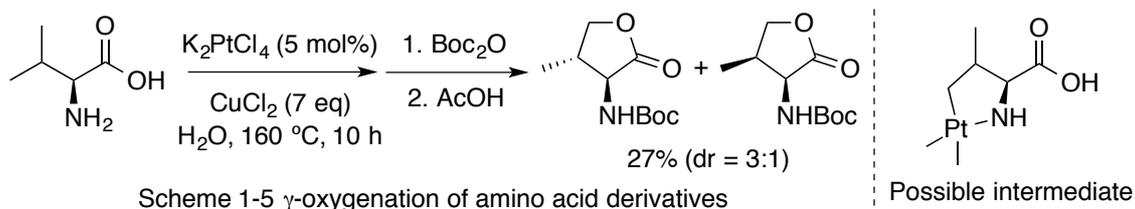
そこで、基質自身に含まれる配位性の官能基を活用し、触媒を反応点付近に固定することで高い位置選択性を発現する配向基を用いた研究が近年盛んである(Scheme 1-4)。



Scheme 1-4 C-H bond oxygenation of substrates with coordinating functional groups

³⁵ Periana, R. A.; Taube, D. J.; Gamble, S.; Taube, H.; Satoh, T.; Fujii, H. *Science* **1998**, 280, 560.

配向基によって C(sp³)-H 結合の酸化反応を高い位置選択性にて実現した初期の研究例を示す。Sames らは 2 価の白金触媒と当量の酸化剤を用いてアミノ酸の触媒的酸化反応を報告した(Scheme 1-5)³⁶。



これらの反応は極めて高い γ 位選択性の発現と中程度のジアステレオ選択性を示したが、触媒回転数の低さや 160 °C と過酷な条件を用いており、依然として課題を残していた。

白金触媒での問題点を克服すべく、パラジウム触媒と配向基を用いた C(sp³)-H 結合の変換反応が Sanford らによって報告されている³⁷。パラジウム触媒による反応系では、穏和な条件(100 °C 以下)、高い触媒回転数(TON>50)、幅広い基質適用性が達成された。さらに、様々な官能基を配向基として用いた研究例が報告される(Table 1-1)と共に、これら inner-sphere 型機構の C(sp³)-H 酸化反応を機能性分子の初期の合成中間体に適用した報告³⁸もされており、実用的な C(sp³)-H 酸化反応の開発が実現しつつあると言える。

³⁶ Dangel, B. D.; Johnson, J. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8149.

³⁷ (a) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300. (b) Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542.

³⁸ Fraunhoffer, K. J.; Bachovchin, D. A.; White, M. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 223.

Table 1-1 Pd(OAc)₂-catalyzed oxygenation fo C-H bonds with PhI(OAc)₂

$$\text{L} \text{---} \text{C-H} \xrightarrow[\text{solvent}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ cat.}, \text{PhI(OAc)}_2} \text{L} \text{---} \text{C-OAc}$$

entry	SM	major product	yield (%)
1			R = Ac; 88 R = Me; 77
2			78
3			75
4			81
5			66
6			61

一方で、これより outer-sphere 型機構による C(sp³)-H 酸化反応の研究例を示す。Outer-sphere 型機構を取る触媒としてマンガン、鉄、レニウムを中心金属としたポルフィリン錯体が汎用されている(Figure 1-1)。ポルフィリン環は Figure 1-1 に示すとおり、電子求引基を持つものが多い。これらの触媒は様々な C-H 結合変換反応に用いられているが、ベンジル位の C(sp³)-H 結合などの低い BDE を持つ C-H 結合に対して高い選択性を発現する。Outer-sphere 型機構の課題点としては、中程度の化学選択性に留まる点、活性化された C-H 結合に限定されている点、位置選択性や立体選択性が低い点などが挙げられる。

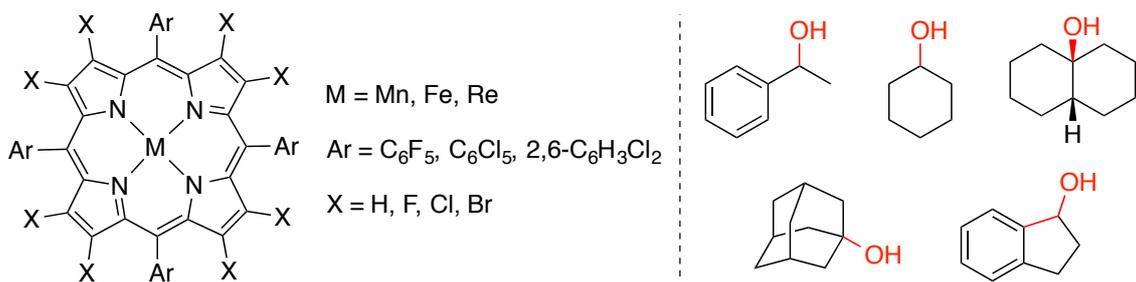


Figure 1-1 Porphyrin-based coordination catalyst and representative alcohol products

近年、キラルな金属ポルフィリン触媒(Figure 1-2)を用いた立体選択的な C(sp³)-H 結合の酸化反応が報告されている(Table 1-2)。

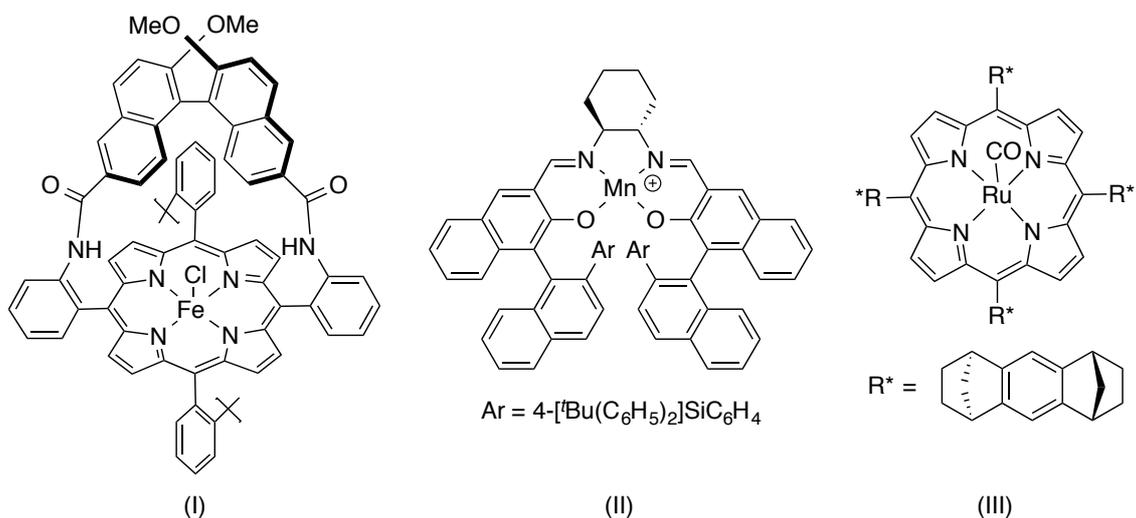
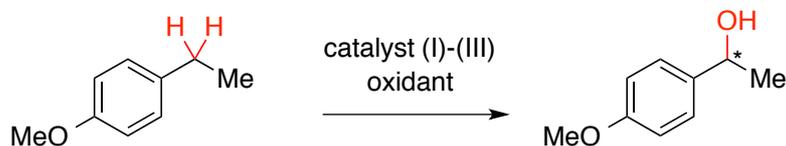


Figure 1-2 Chiral catalysts for asymmetric C-H bond hydroxylation

Table 1-2 Asymmetric hydroxylation



entry	catalyst	oxidant	yield (%)	ee (%)
1	cat. (I)	Ph-I=O	20	66 (<i>R</i>)
2	cat. (II)	Ph-I=O	13	87 (<i>R</i>)
3	cat. (III)	Cl ₂ pyNO	65	62 (<i>S</i>)

まず、キラルなC(sp^3)-H結合の酸化反応の先駆的な研究として、Grovesらはビナフチル骨格がポルフィリン環に結合したFeポルフィリン錯体を用いたエチルベンゼンベンジル位の不斉酸素化反応を報告した³⁹。その後、Mnサレン錯体⁴⁰やRuポルフィリン錯体⁴¹を用いて、エナンチオ選択性や収率の向上を類似の基質で達成した報告がなされている。収率や立体選択性、基質一般性に改善の余地を残すものの、これらの研究例はouter-sphere型機構による立体選択的なC(sp^3)-H結合変換反応を開発する上で重要な研究例と言える。

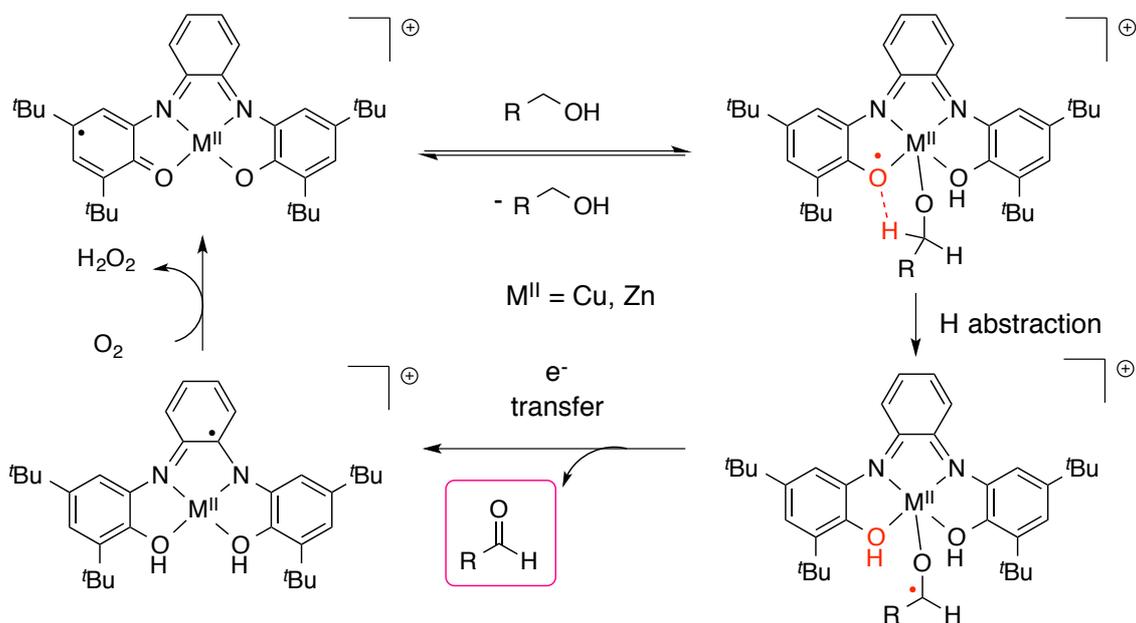
総括すると、inner-sphere型活性化は貴金属触媒と配向基を用いることでC(sp^3)-H結合の位置選択的な変換が可能となってきた。しかしながら、不斉反応への展開が見込める2級・3級C(sp^3)-H結合の変換には、立体障害、 β ヒドリド脱離の併発、遅いトランスメタル化などが原因となり依然として困難である。一方で、outer-sphere型活性化過程では、BDEの強さによって反応の進行しやすさが決定されるため、2級・3級C(sp^3)-H結合の変換反応への適用が比較的容易である。しかしながら、配位子を介して金属触媒から離れた位置で活性化が起こるため、立体制御や有機金属反応形式への展開という面で制限が大きい。これら反応形式に依る限り、立体選択的なC(sp^3)-H結合変換反応や安価な卑金属C(sp^3)-H活性化触媒の開発には限度があると考えられた。

³⁹ Groves, J. T.; Viski, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3628.

⁴⁰ Hamada, T.; Irie, R.; Mihara, J.; Hamachi, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10017.

⁴¹ Zhang, R.; Yu, W. Y.; Lai, T. S.; Che, C.-M. M. *Chem. Commun.* **1999**, 1791.

この問題を解決すべく、配位子自体が酸化還元活性を持つ、いわゆる redox active 配位子錯体を用いた触媒反応に着目した⁴²。Redox active 配位子は金属と協奏的に作用することで金属に本来備わっていない化学的性質を持たせることが可能である。



Scheme 1-6 Oxidation by redox active ligand

redox active ligand 錯体を用いた触媒反応の一例としては、Wieghardt らによる酸化反応が挙げられる⁴³。この報告では、酸化還元活性を持たない亜鉛を redox active 配位子と錯形成させることで、錯体に酸化還元活性を持たせることが可能となっている。そこで、独自に設計した redox active 配位子を持つ錯体を用いて、従来の枠組みを越えた $C(sp^3)$ -H 結合の変換反応を開発することとした。

$C(sp^3)$ -H 結合の活性化に有用な NHPI⁴⁴の構造から着想を得て設計した電子不足アシル N -OH 部位を持つ redox active 配位子を合成し、金属と錯形成させることで、配位子主導の $C(sp^3)$ -H 結合の活性化を行うこととした。本戦略によって、金属触媒単独では達成できない $C(sp^3)$ -H 結合の活性化へと応用できると考え、本研究に着手した。

⁴² (a) Lyaskovskyy, V.; de Bruin, B. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 270. (b) Luca, O. R.; Crabtree, R. H. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 1440.

⁴³ Chaudhuri, P.; Hess, M.; Müller, J.; Hildenbrand, K.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9599.

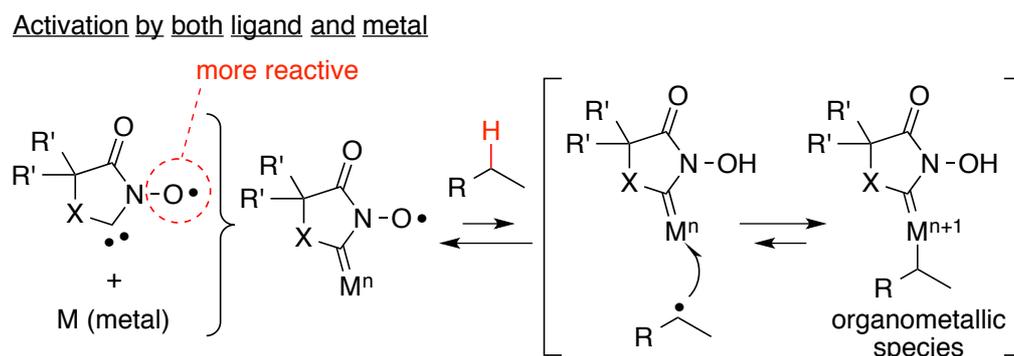
⁴⁴ (a) Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, 393. (b) Recupero, F.; Punta, C. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 3800.

2. イリジウム-*N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)共役型ラジカル錯体の合成

2.1 研究の背景

私は、独自に設計した redox active 配位子を持つ錯体を用いて、従来の反応様式とは一線を画する $C(sp^3)$ -H 結合の変換反応を開発することとした。Redox active 配位子として、 $C(sp^3)$ -H 結合の活性化に有用な NHPI の構造から着想を得ることで、電子不足アシル *N*-OH 部位を持つ NHC 配位子を設計した(Scheme 2-1)。

強力な C-H 引き抜き能を有する電子不足ニトロキシラジカルを、NHC 型配位子を介して金属近傍で機能させ、発生した炭素ラジカルを即座に錯体の中心金属と反応させ、有機金属種を生成させることを考えた。想定される反応機構を経ることで、反応系中で発生した炭素ラジカルを有機金属の反応形式へと展開することが可能となり、立体制御などの炭素ラジカル化学の枠組みを越えた反応形式を実現できると考えた。



Scheme 2-1 $C(sp^3)$ -H bond activation led by redox active ligand with metal complex

2-2 金属錯体の合成

続いて、電子不足ニトロキシラジカルの前駆体部(acyl-N-OH 部位)を有する NHC 配位子の合成を試みた。前述の通り(第 1 節 背景)、ニトロキシラジカルを持つ NHC 配位子は、物質科学の分野での研究が盛んに進められている。しかしながら、分子磁石応用を主眼とする背景事情から触媒応用への展開例に乏しく、主として安定ラジカル構造が採用される傾向にあった(Figure 2-1)⁴⁵。

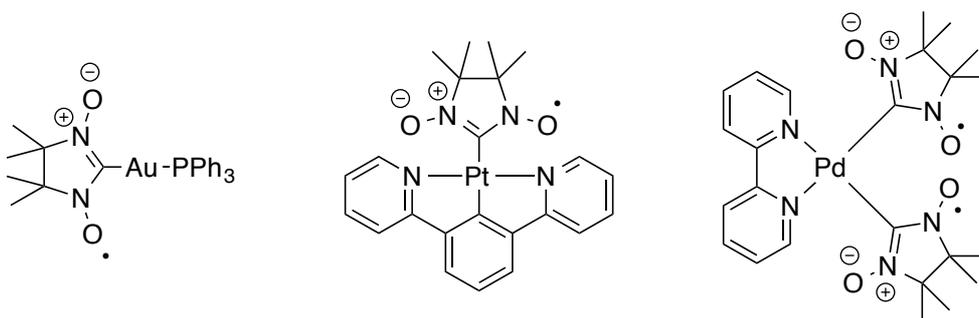
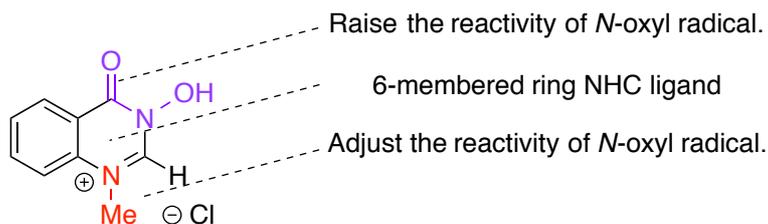


Figure 2-1 Precedent of NHC radical metal complex

そのため、電子不足ニトロキシラジカルを有した NHC 配位子や金属錯体の合成研究、ひいては触媒応用を目的した研究は全く存在せず、未開拓な領域であった。そこで、これらの安定錯体の構造や合成経路を元に、実際に合成する NHC 配位子を設計した(Scheme 2-2)。

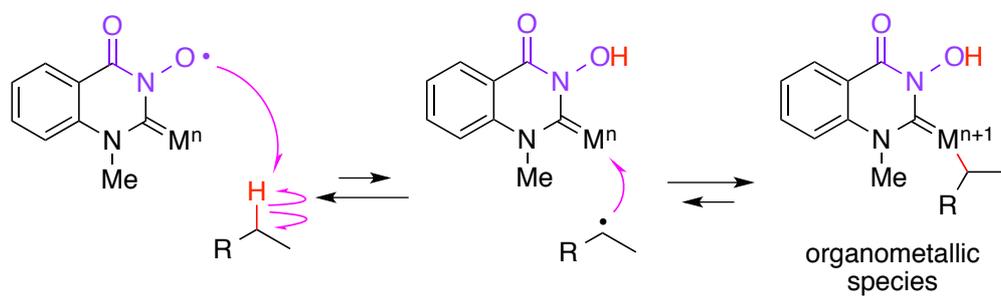


Scheme 2-2 Design of NHC ligand with acyl N-oxyl radical

NHC 配位子は、合成の容易さから 6 員環構造を採用することとした。ベンゼン環のベンジル位にはカルボニル基を導入し、N-オキシラジカルの反応性の向上を意図した。続いて、設計した NHC 配位子は金属と錯形成させることで、電子不足ニトロキシラジ

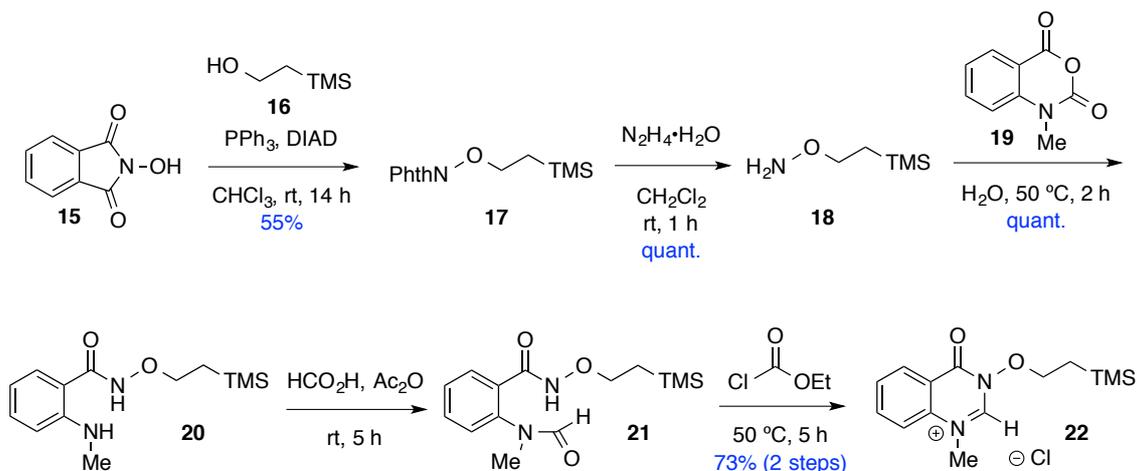
⁴⁵ (a) Tanimoto, R.; Suzuki, S.; Kozaki, M.; Okada, K. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 678. (b) Zhang, X.; Suzuki, A.; Kozaki, M.; Okada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17866. (c) Suzuki, S.; Yokoi, H.; Kozaki, M.; Kanzaki, Y.; Shiomi, D.; Sato, K.; Takui, T.; Okada, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *28*, 4740.

カルを金属近傍で協働させ、炭素ラジカルを発生させると同時に錯体の金属と反応し、有機金属種を発生させることを計画した。



Scheme 2-3 Proposed mechanisms of NHC ligand complex with acyl *N*-oxyl radical

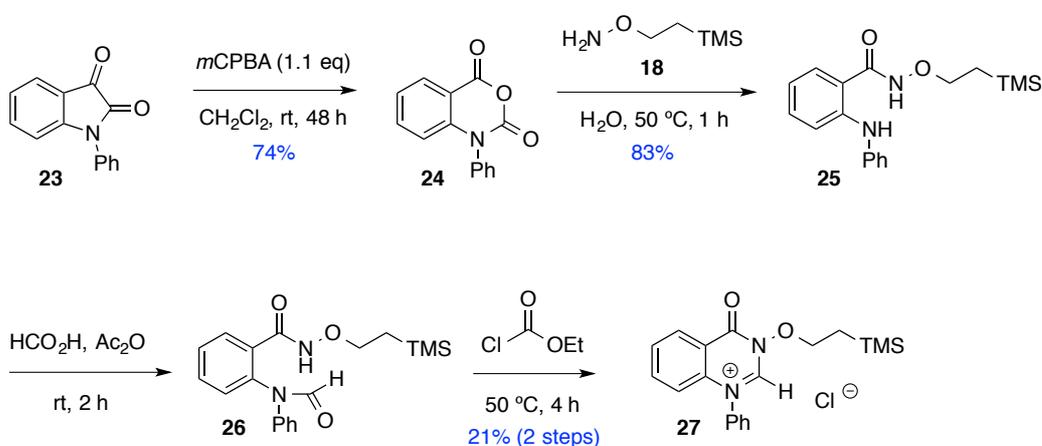
実際に、アシル N-OH 部位を持つ NHC 錯体の合成を行った(Scheme 2-4)。



Scheme 2-4 Synthesis of NHC ligand with acyl N-OH moiety

N-ヒドロキシフタルイミド(**15**)を出発物質として、2-(トリメチルシリル)エタノール(**16**)を用いた光延反応を行った。得られたアミノアルコール保護体(**17**)のフタロイル基を除去し、アルコールが TMS エチル基で保護された化合物 **18** を得た。続いて、N-メチルイサト酸無水物(**19**)を用いてアミノアルコール **18** の N-アシル化を行い、化合物 **20** を合成した。続いて、合成した化合物 **20** の 2 級アミンを蟻酸と無水酢酸によってホルミル化して、化合物 **21** を合成した。最後に、クロロ蟻酸エチルを用いて、6 員環を形成させ、2-(トリメチルシリル)エチル基で保護された電子不足 NO 部位を持つ NHC 配位子前駆体(**22**)を合成した。

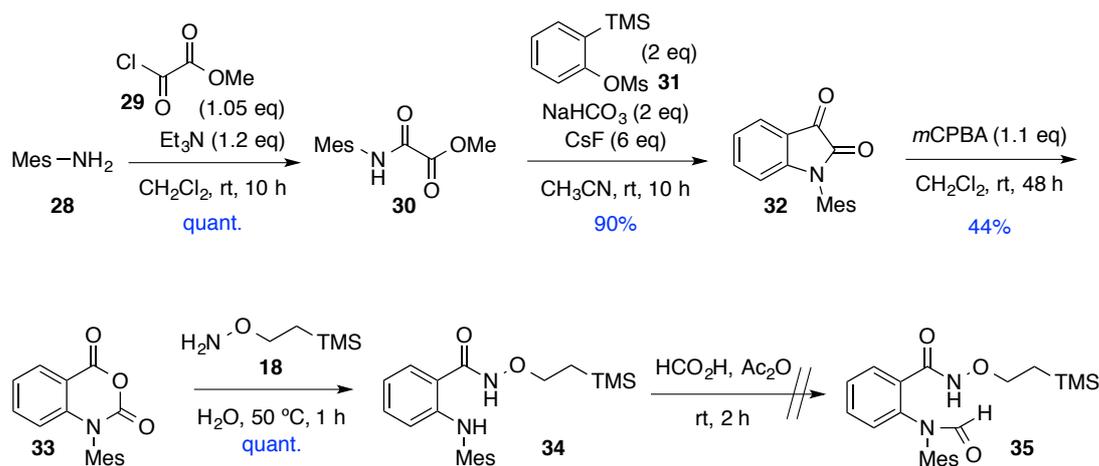
また電子不足 NO 部位を持つ NHC 配位子の窒素上の置換基は Scheme 2-5 に示す合成経路に従い、イサト酸無水物を鍵合成中間体とすることで容易にアリール基に変更可能である。



Scheme 2-5 Synthesis of NHC ligand with N-phenyl group

N-フェニルイサチン(**23**)を Baeyer-Villiger 酸化することで、*N*-フェニルイサト酸無水物(**24**)を合成した。合成した **24** を Scheme 2-4 と同様の反応条件に伏すことで3段階にて NHC 配位子の窒素上の置換基を Ph 基とした目的の NHC 配位子前駆体を合成した (Scheme 2-5)。

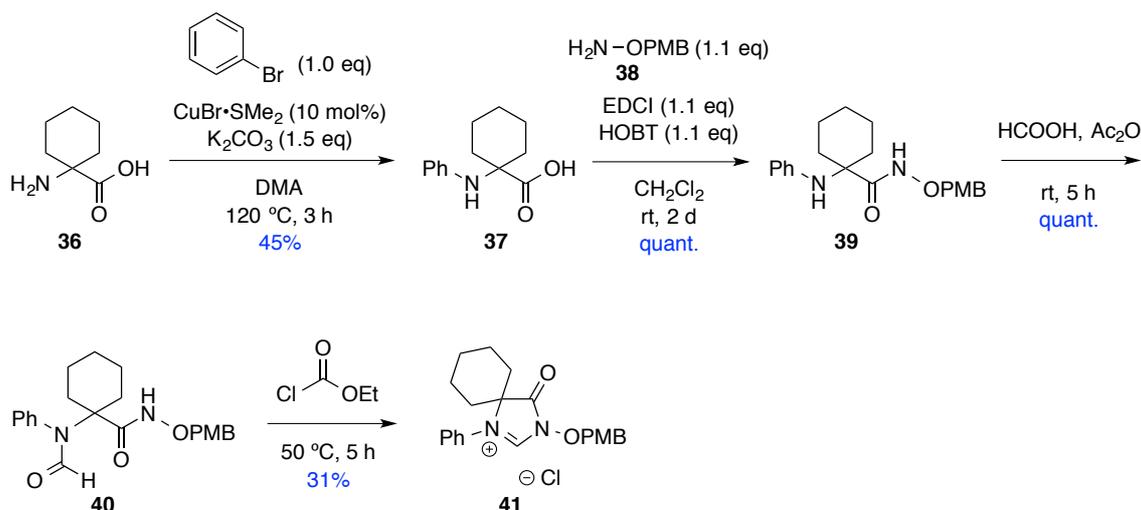
NHC 配位子の窒素上の置換基を Mes 基とした配位子の合成も試みた (Scheme 2-6)。



Scheme 2-6 Synthesis of NHC ligand with *N*-mesityl group

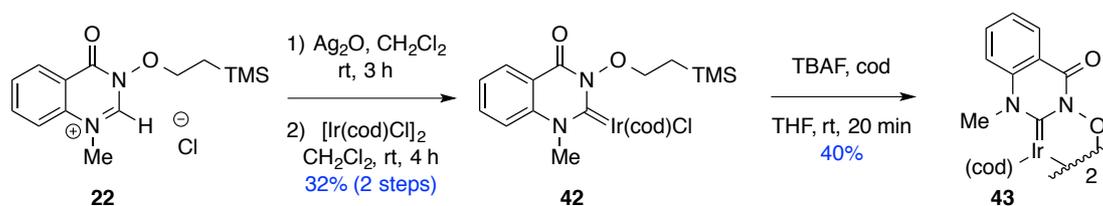
まずメシチルアミン(**28**)をクロログリオキシル酸メチル(**29**)によりオキシエステル化を行い、**30** を合成した。続いて、合成した **30** をベンザイン等価体となる **31** と反応させることで *N*-メシチルイサチン(**32**)を合成した。Scheme 2-5 と同様に **32** を Baeyer-Villiger 酸化し、イサト酸無水物 **33** を得た。得られた **33** に対して **18** を用いて求核置換反応を行い、**34** を合成した。しかしながら、**34** の 2 級アミンはメシチル基の立体障害と求核性の低さ故に蟻酸と無水酢酸による条件下ではホルミル化が進行しなかった。現在 **35** を合成すべく条件検討を行っている。

続いて、電子不足ニトロキシラジカルの前駆体部を有する 5 員環 NHC 配位子の合成を試みた (Scheme 2-7)。



Scheme 2-7 Synthesis of 5-membered NHC ligand

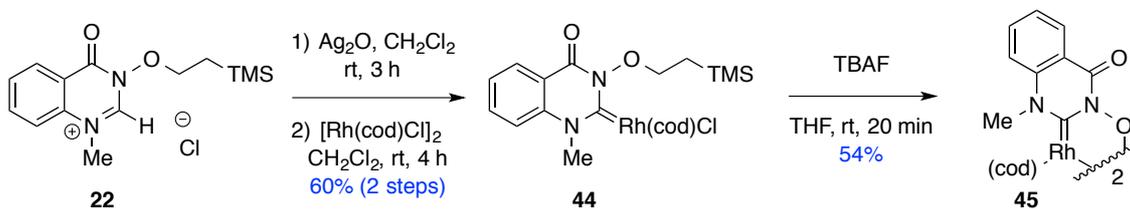
まず、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸(**36**)を出発原料とした銅触媒によるブロムベンゼンとのカップリング反応を行い、2級アミンをアリール化した。続いて、アルコールが PMB で保護されたアミノアルコール(**38**)を先程合成したカルボン酸 **37** と縮合させて化合物 **39** へと変換した。その後は、Scheme 2-4 に示した合成経路に従って2級アミンのホルミル化と分子内環化を行い、目的の5員環構造を持つ NHC 配位子前駆体 **41** の合成を達成した。



Scheme 2-8 Synthesis of NHC iridium complex

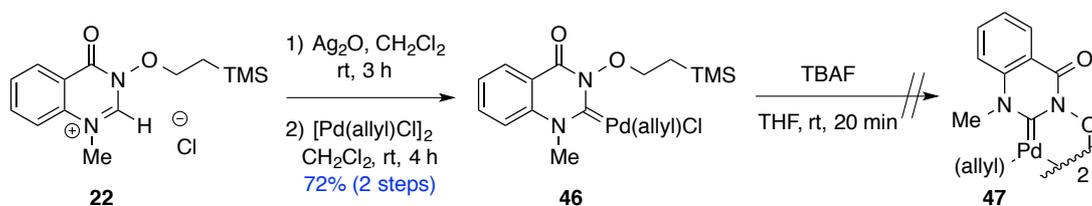
合成した NHC 配位子前駆体(**22**)を酸化銀と反応させることで錯形成させ、続いて、 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ の二量体とトランスメタル化させることによってイリジウム NHC 錯体(**42**)を合成した。最後に、トリメチルシリルエチル基を除去する事で、ラジカル部の前駆体となるアシル N-OH 部位を備えた NHC 錯体(**43**)の合成に成功した。本錯体は酸素原子を配位子とする二量体構造として得られる(後述、Scheme 2-8)。

さらにイリジウム以外の NHC 金属錯体の合成も試みた。まずイリジウムと同じ第 9 族の金属であるロジウムについて検討を行った(Scheme 2-9)。



Scheme 2-9 Synthesis of NHC rhodium complex

ロジウム錯体は Scheme 2-8 の反応条件により容易に二量体として合成可能であった。続いて、第 10 族のパラジウムについて検討を進めた(Scheme 2-10)。



Scheme 2-10 Synthesis of NHC palladium complex

NHC 配位子を酸化銀と反応させることで錯形成させ、Pd(allyl)Cl の二量体とトランスメタル化させることによってパラジウム NHC 錯体(46)の合成に成功した。しかしながら、TBAF を用いてトリメチルシリルエチル基の除去を行うとパラジウムブラックの生成を伴って反応系は複雑化し、目的の錯体 47 は得られなかった。

続いて、合成したイリジウム NHC 錯体の X 線結晶構造解析を行った。X 線結晶構造解析の結果から、N-OH 基の酸素が異なる錯体のイリジウムと結合を形成した二量体構造を取る事が明らかになった。また、芳香環同士の距離は 4.5 Å と遠く離れており、 π - π 相互作用^{46, 47}などの存在は認められなかった(Figure 2-2)。

⁴⁶ Janiak, C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 3885.

⁴⁷ Karunaratna1, A. A. S.; Saebo, S. *Struct Chem*, **2015**, 26, 1689.

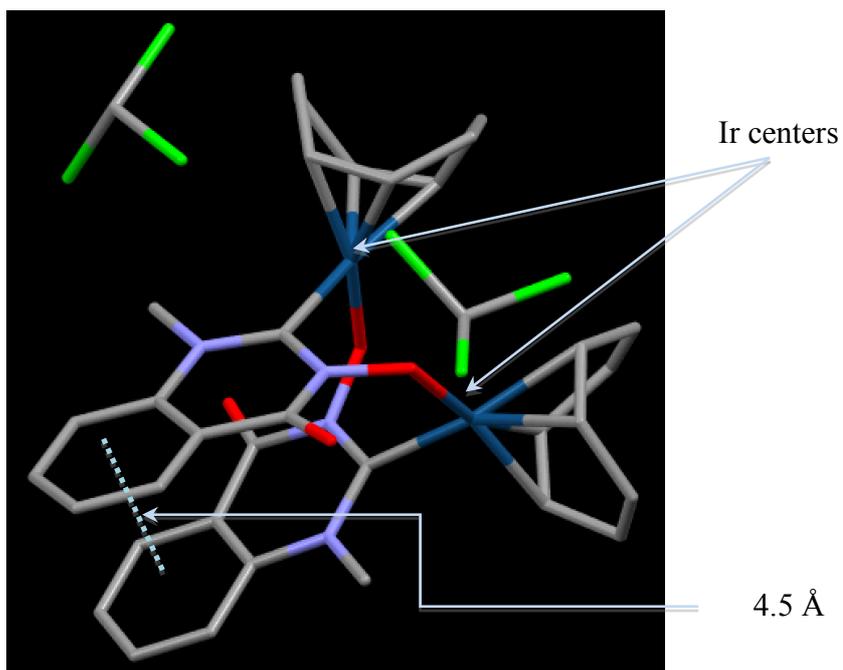


Figure 2-2 The result of X-ray structural analysis

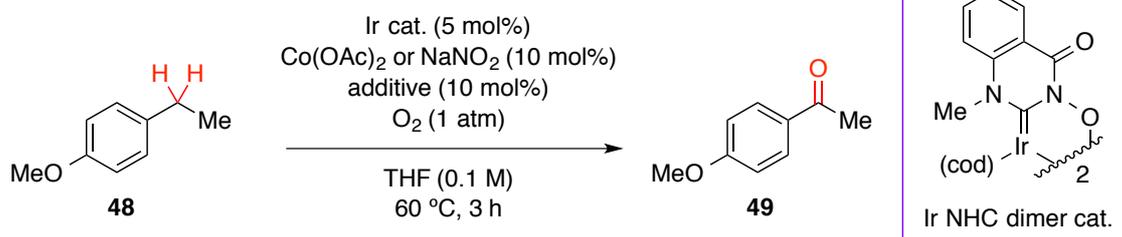
次節では合成した NHC イリジウム錯体を用いて、 $C(sp^3)$ -H 結合の変換反応の開発を行った検討の結果を示す。

3. イリジウム NHC 錯体を用いたベンジル位の酸素酸化反応の開発

3.1 条件検討

第2節で合成した NHC イリジウム錯体を触媒に用いて C(sp³)-H 結合変換反応を行うべく、ベンジル位の C(sp³)-H 結合の触媒的酸素酸化反応をモデル反応とし、前述の戦略の検証を行った(Table 3-1)。

Table 3-1 Investigation on co-oxidant and additive



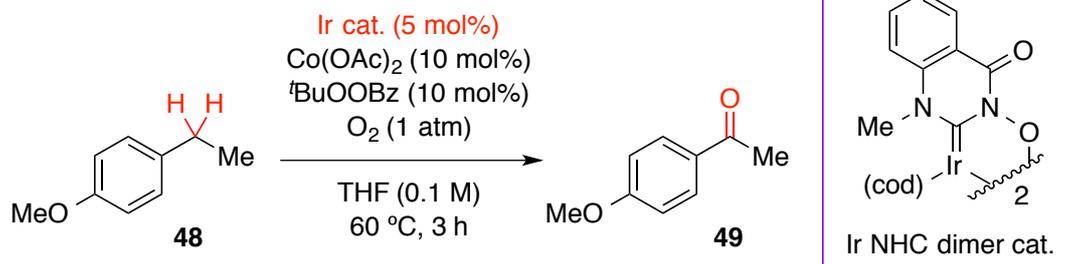
entry	co-oxi.	additive	TM	comment
1	-	-	trace	SM remained.
2	NaNO ₂	NaOH	-	SM remained.
3	Co(OAc) ₂	AcOH	6	messy
4	Co(OAc) ₂	P1	trace	messy
5	Co(OAc) ₂	DMAP	trace	
6	Co(OAc) ₂	NMI	trace	
7	Co(OAc) ₂	NaOH	trace	
8	Co(OAc) ₂	NaOEt	trace	SM remained.
9	Co(OAc) ₂	KO ^t Bu	-	
10	Co(OAc) ₂	^t BuOOBz	49	messy

最初に 2 量体のイリジウム錯体から、N-オキシラジカルを反応系中で発生させる条件を精査した。イリジウム錯体は安定な二量体構造を形成しており、添加剤の存在しない反応条件ではベンジル位の C(sp³)-H 結合に対して反応性を示さなかった(entry 1)。そこで、共酸化剤として NaNO₂ や Co(OAc)₂、添加材としてブレンステッド酸、ブレンステッド塩基、配位子などを網羅的に反応系中に添加して検討を行った(entry 2~10)。検討の結果、entry 2 の Co(OAc)₂ と AcOH の添加によって 6%ながら目的の酸化反応が進行した。ブレンステッド酸以外の添加剤では目的の反応はほとんど進行しなかった(entry 3-9)。一方で、^tBuOOBz を加えた時は、中程度の収率で目的の反応は進行した。

続いて、entry 2 と entry 10 の試薬の役割を確認すべく、対照実験を行った。Table 3-1

(entry 10)の対照実験の結果を Table 3-2 に示す。

Table 3-2 The role of ^tBuOOBz

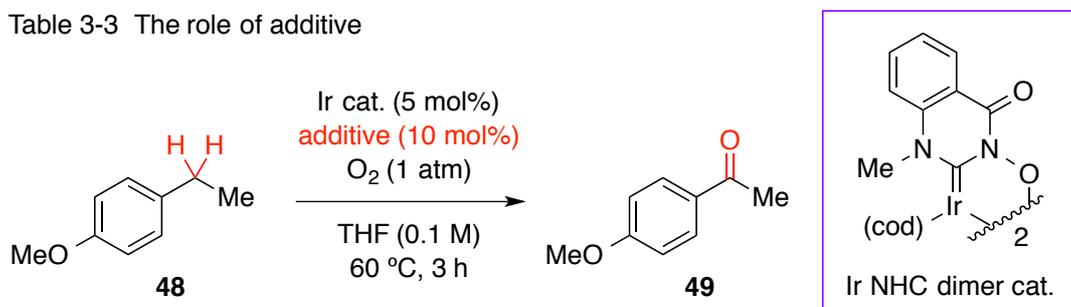


entry	catalyst	TM
0	Ir NHC dimer cat.	49
1	[Ir(cod)Cl] ₂	trace
2	(no Ir cat.)	62

Table 3-2 (entry 1)の結果から、イリジウム NHC 触媒以外の触媒を用いると収率の低下が見られたが(entry 1)、イリジウム触媒の存在しない条件でも酸化反応は進行した(entry 2)。entry 2 の反応条件では、Co(OAc)₂と^tBuOOBzによるFenton反応様機構⁴⁸を経て進行しており、イリジウム触媒が関与していないことが示唆された。

続いて、Table 3-1 (entry 3)の対照実験を行った(Table 3-3)。

Table 3-3 The role of additive



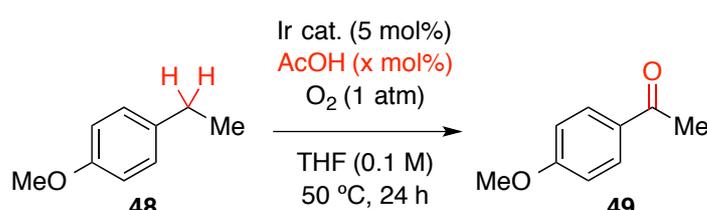
entry	additive	TM	comment
0	Co(OAc) ₂ + AcOH	6	messy
1	AcOH	19	messy
2	^t BuOOBz	15	messy

⁴⁸ Leonard, S.; Gannett, P. M.; Rojanasakul, Y.; Schwegler-Berry, D.; Castranova, V.; Vallyathan, V.; Shi, X. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *70*, 239.

検討の結果、 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ を添加した条件にて収率の低下が確認されたため、 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ は不要であることが判明した(entry 1)。また添加剤として $t\text{BuOOBz}$ を加えても AcOH と同様に収率が改善された(entry 2)。これらの結果から、最も収率の高い AcOH を加える条件を最適条件として検討を進めることとした。

続いて、 AcOH の当量を検討し、収率の改善を試みた(Table 3-4)。

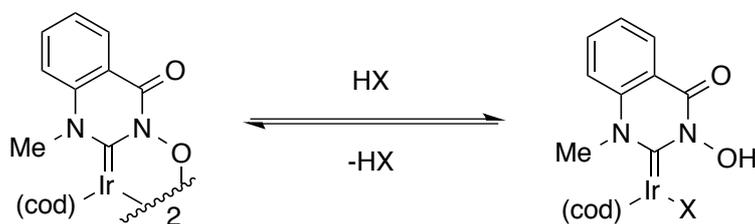
Table 3-4 The amount of AcOH



entry	AcOH (x mol%)	TM
0	10	19
1	20	trace
2	50	trace
3	100	trace

AcOH の当量を検討したところ、10 mol%が最適であることが分かった(entry 0)。当量が 20 mol%以上の条件では顕著な収率の低下が確認された(entry 1-3)。

ここで、 AcOH がどのような反応機構を経て収率の改善に寄与しているかを考察する (Scheme 3-1)。

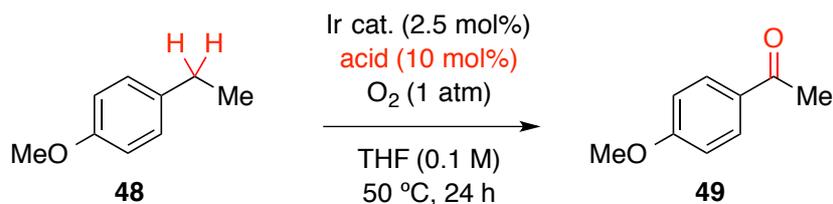


Scheme 3-1 Proposed mechanism

まずアシル N-O 部位の酸素原子がプロトン化される。プロトン化が駆動力となって Ir-O 結合が開裂し、それと同時に酸の共役塩基が金属と結合を形成すると考えた。すなわち Scheme 3-1 に示す反応機構を経由して、イリジウム二量体が単量体へと解離し、イリジウム単量体がベンジル位の $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合の酸化活性を示していると考えた。

続いて、Scheme 3-1 の反応機構を満たす最適なブレンステッド酸を調査すべく、様々な酸性度の酸を用いて検討を行った(Table 3-5)。これまでは、触媒量を 5 mol%として検討を行ってきたが、触媒量を 2.5 mol%に減じて同程度の収率を示したため、触媒量を 2.5 mol%として以下の検討を行った。

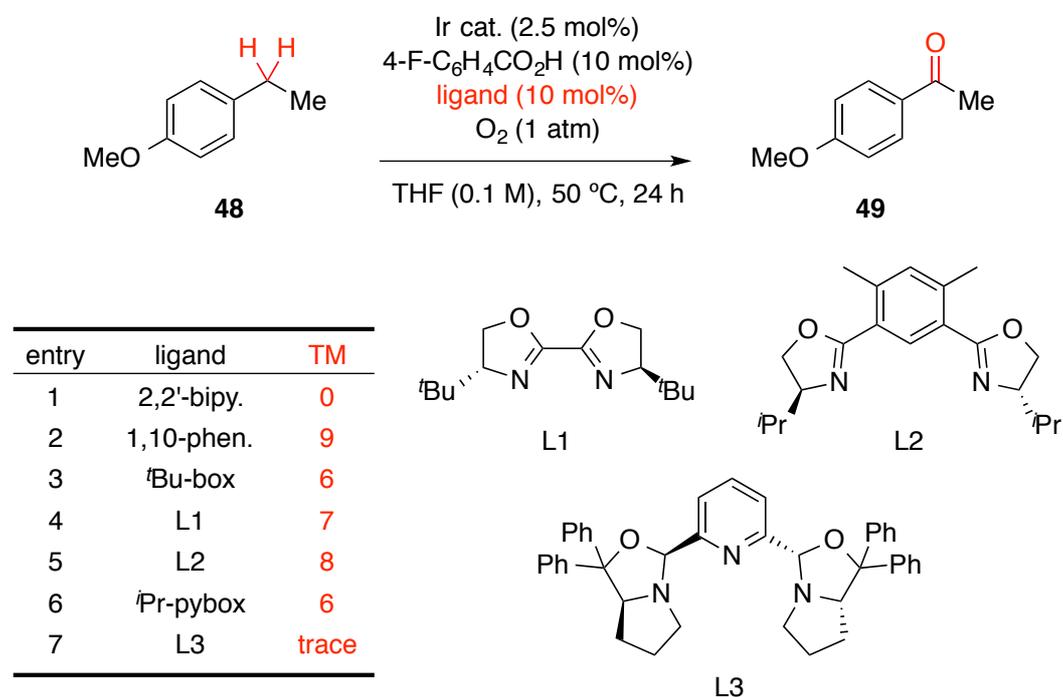
Table 3-5 Investigation on acid



entry	acid	pK _a	TM
1	AcOH	4.8	17
2	benzoic acid	4.2	8
3	4-fluorobenzoic acid	4.1	21
4	4-chlorobenzoic acid	4.0	13
5	3-chlorobenzoic acid	3.8	17
6	2-chlorobenzoic acid	3.0	5
7	2,3,4,5-tetrafluorobenzoic acid	1.7	13
8	4-nitroanthranilic acid	3.9	-
9	salicylic acid	3.0	20
10	TFA	0.2	9
11	TsOH · H ₂ O	-2.8	0

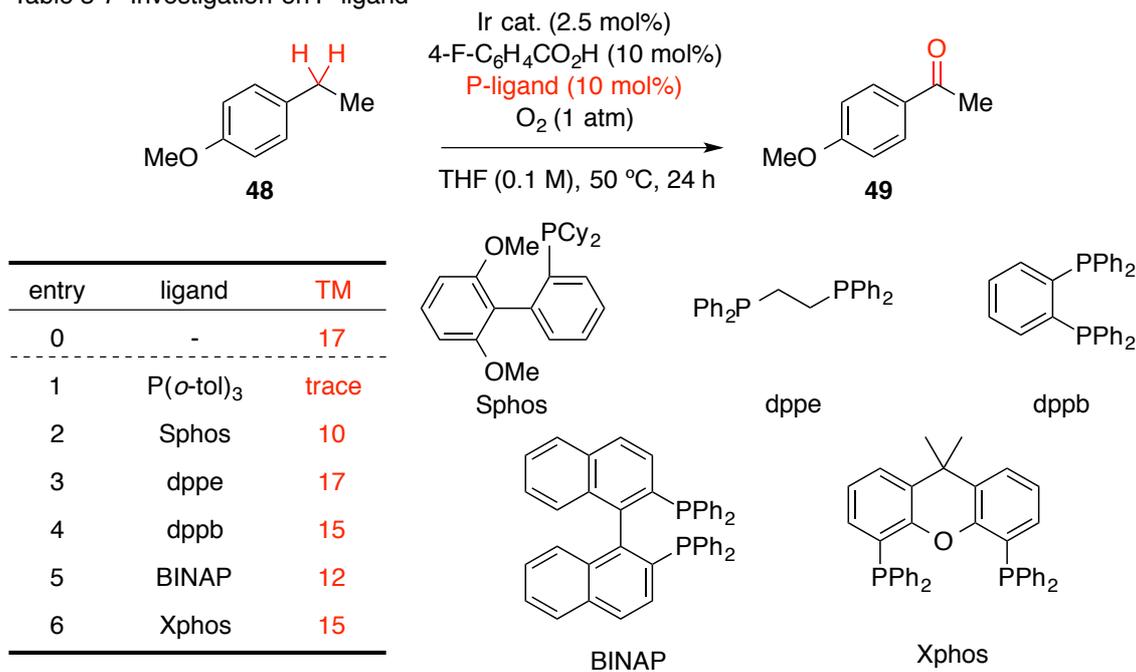
ブレンステッド酸を検討したところ、水中で pK_aが 4.0~5.0 付近の値を取る AcOH や安息香酸誘導体において良好な収率を示すことがわかった(entry 1-9)。しかしながら、AcOH や安息香酸より酸性度の強い TFA や TsOH を用いると収率が低下した(entry 10-11)。続いて、反応系中における触媒活性種の反応性の増大や触媒の安定化を意図して配位子を添加することとした。

Table 3-6 Investigation on ligand



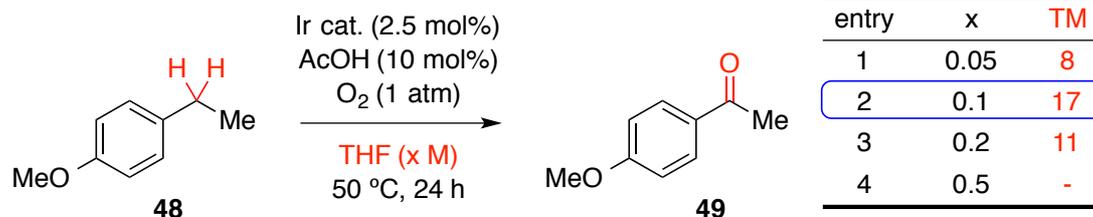
まず強い電子供与性の窒素系の配位子を検討した(Table 3-6)。2 座配位子や 3 座配位子を検討したが、どちらの配位子においても収率は 1 割以下であった。続いて、電子供与性のホスフィン系の配位子を検討した(Table 3-7)。

Table 3-7 Investigation on P-ligand



ホスフィン系配位子の添加によって、わずかに収率は低下した(entry 1-6)。Table 3-6, 7の結果から、配位子の添加による検討を中止し、溶媒の濃度を検討することとした(Table 3-8)。

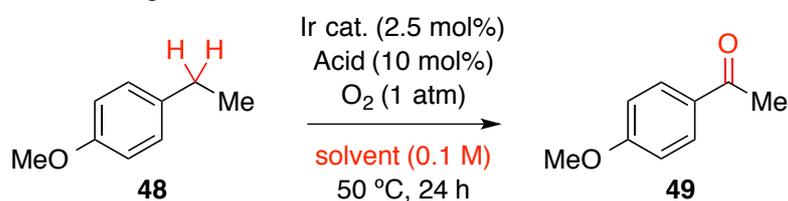
Table 3-8 Investigation on concentration



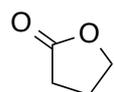
本反応はイリジウム NHC 触媒がベンジル位の C(sp³)-H 結合を均等開裂させて、反応系中でアルキルラジカルを発生しているとの仮説に基づいている。反応性の高いアルキルラジカルが高い収率にて分子酸素によって捕捉されるためには、基質に対する溶媒の濃度が重要であると推察された。そこで反応溶媒の濃度を検討したところ、これまで条件検討を行っていた 0.1 M が最適であることが分かった(entry 2)。そのため、今後の検討も 0.1 M で行うこととした。

これまで、反応溶媒に THF を用いて、イリジウム NHC 触媒によるベンジル位 C(sp³)-H 結合の酸素酸化反応を 17% 収率ながら達成した。本触媒は穏和な条件にて目的の酸化を達成できるものの酸化される C(sp³)-H 結合の選択性は低いという問題を抱えていた。すなわち、溶媒に THF を用いると、THF 酸素原子の α 位が酸化された副生成物 **50**, **51** も副生された。錯体が酸性条件にて分解することからも副生成物 **51** により、錯体の触媒活性が低下していることが考えられた。そこで、酸化条件に耐える THF 以外の適切な溶媒を調査すべく、混合溶媒系も含め、反応溶媒の検討を行った (Table 3-9)。

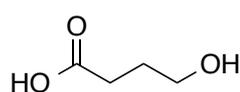
Table 3-9 Investigation on solvent



entry	solvent	TM	entry	solvent	TM
0	THF	17	6	THF/CH ₃ CN = 1/1	trace
1	DMF	-	7	THF/EtOH = 1/1	-
2	DMA	-	8	THF/BuOH = 1/1	trace
3	NMP	5	9	THF/BuOH = 4/1	13
4	DMSO	-	10	THF/BuOH = 9/1	trace
5	benzene	-	11	THF/BuOH = 100/1	16



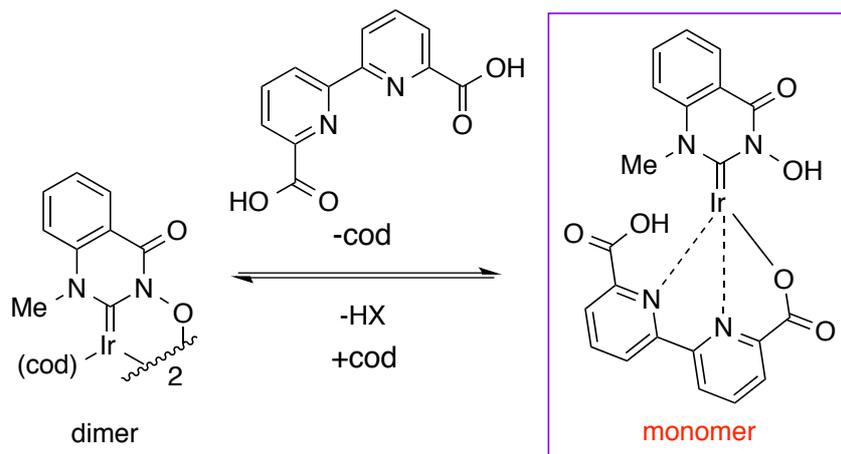
bypro. **50**



bypro. **51**

溶媒検討の結果、NMP を用いた時に目的の反応は進行したが、収率が大幅に低下した (entry 3)。NMP 以外の溶媒では全く目的の反応は進行しなかった (entry 1-2, 4-5)。続いて混合溶媒系も検討した (entry 6-11)。しかしながら、THF よりも高い収率を与える溶媒は見出せなかった。

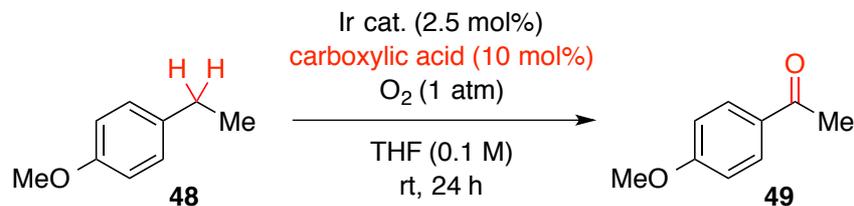
これまでの実験結果から、ブレンステッド酸の添加が効果的であることが示唆された。酸が錯体の単量体への解離を促すという仮説の元、Scheme 3-2 に示す指針でブレンステッド酸の検討を行うこととした。元マイリジウム錯体に配位している cod は金属に対する配位能が弱いため、二量体が解離する過程で失われることが考えられた。さらに錯体の cod が失われることで、反応系中で錯体が不安定化され、触媒活性の低下を招いていることも考えられる。



Scheme 3-2 Ir NHC monomer coordinated by dicarboxylic acid

そこで二量体の解離に加えて、配位子として触媒金属の安定化も可能なブレンステッド酸(Scheme 3-2)の検討を行った(Table 3-10)。加えた酸は、酸性官能基の隣接位にビピリジルなどの配位性の構造を持つ化合物である(Scheme 3-2)。

Table 3-10 Investigation on acid with ligand like structure

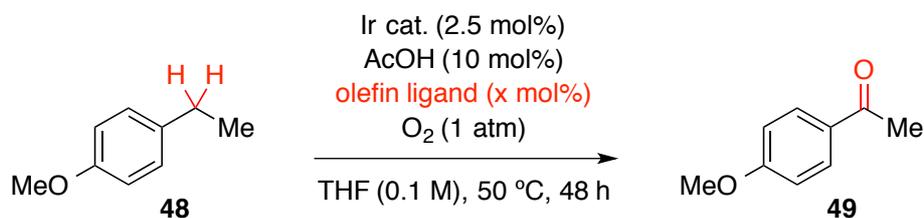


entry	carboxylic acid	pK_a	TM
1	pyridine-2-carboxylic acid	1.0	trace
2	2,2'-bipyridine-6,6'-dicarboxylic acid	3.0	30
3	2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylic acid	1.7	12
4	2,2'-bipyridine-5,5'-dicarboxylic acid	2.0	trace
5	2,2':6',2''-terpyridine-4'-carboxylic acid	1.9	8

検討の結果、二量体を解離する役割と金属中心を安定化する役割の両方を併せ持つブレンステッド酸の添加により、収率の改善に成功した(entry 2)。金属を安定化する配位子部位は2座の構造が適切であった(entry 1-2)。また、ブレンステッド酸の共役塩基は単量体の錯体のカウンターアニオンとなるため、ビピリジルの α 位にカルボン酸を有する構造が最良の収率を与えた(entry 2-4)。

続いて更なる収率の改善を行うべく、再び配位子の検討を行った(Table 3-11)。

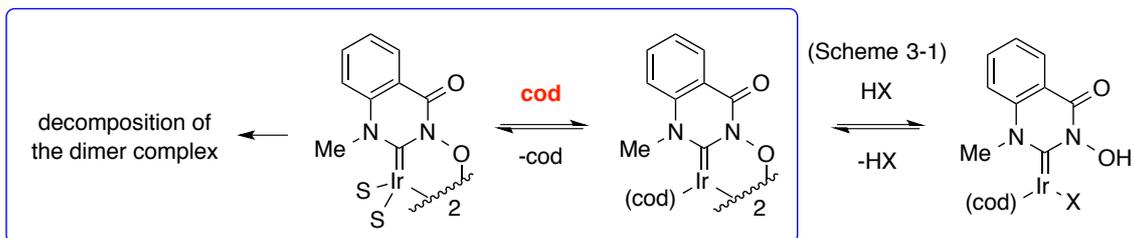
Table 3-11 Investigation on olefin ligand



entry	olefin ligand	TM
0	-	17
1	1,5-cyclooctadiene (10)	26
2	1,5-cyclooctadiene (50)	28
3	1,5-cyclooctadiene (100)	26
4	1,4-cyclohexadiene (50)	-
5	cyclohexene (50)	13
6	1,7-octadiene (50)	12
7	cyclooctene (50)	13
8	2,5-norbornadiene (50)	20

配位子として cod を添加したところ、収率が改善された(entry 1)。そこで、配位子の当量を検討したところ(entry 1-3)、0.5 当量が最適であることがわかった(entry 2)。そのため、配位子の添加量を 0.5 当量として、オレフィン配位子の検討を行った(entry 4-8)。種々検討の結果、配位子の構造的特徴と収率に相関は見出せなかったが、cod が最も高い収率を与えた。

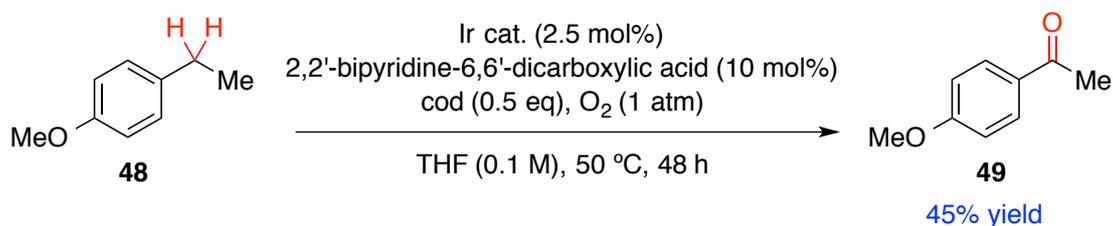
続いて、cod の役割について考察する(Scheme 3-3)。



Scheme 3-3 Speculated role of cod in this reaction

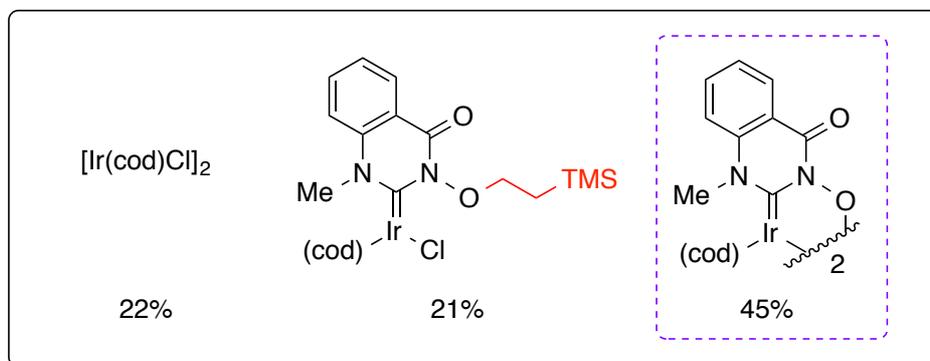
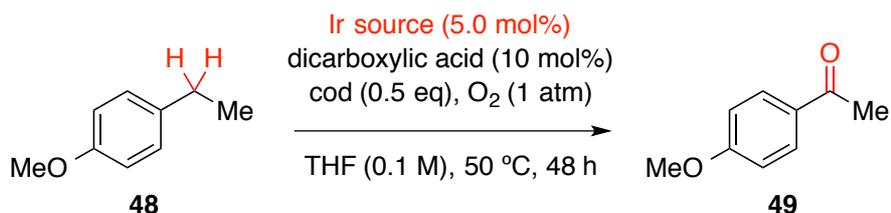
Scheme 3-1 で示した通り、2,2'-bipyridine-6,6'-dicarboxylic acid はイリジウム単量体を反応系中で安定化していると考えられる。一方で、cod はイリジウム二量体を安定化していると考えられる(Scheme 3-3)。元々イリジウム錯体に配位している cod は金属に対する配位能が弱いため、酸性条件下で容易に失われると推測された。cod 脱離の後、cod の配位場には溶媒が配位し、その後、触媒が分解すると考えられる。反応系中に cod を添加すると Scheme 3-3 に示す平衡が右側へと傾くため、触媒の寿命が長くなり、収率の向上に寄与したと考えている。

また 2,2'-bipyridine-6,6'-dicarboxylic acid と cod の両方を反応系中に添加して反応を行うことによって、収率は最大 45%まで改善されることを見出した(Scheme 3-4)。



Scheme 3-4 Addition of both dicarboxylic acid and cod

続いて、対照実験を行った(Scheme 3-5)。NHC 配位子を持たない[Ir(cod)Cl]₂や N-OH 基が保護されたイリジウム NHC 錯体を用いても同様に収率の低下が見られた。そのため、アシル N-O 部位を持つことで、分子酸素によるベンジル位の C(sp³)-H 結合の酸化が加速されることが示されたと考えている。



Scheme 3-5 Reaction using control catalysts

一方で、これまで Crabtree らによって 3 価の Cp*イリジウム触媒を用いた C(sp³)-H 結合の酸化反応が報告されている(Table 3-12)⁴⁹。

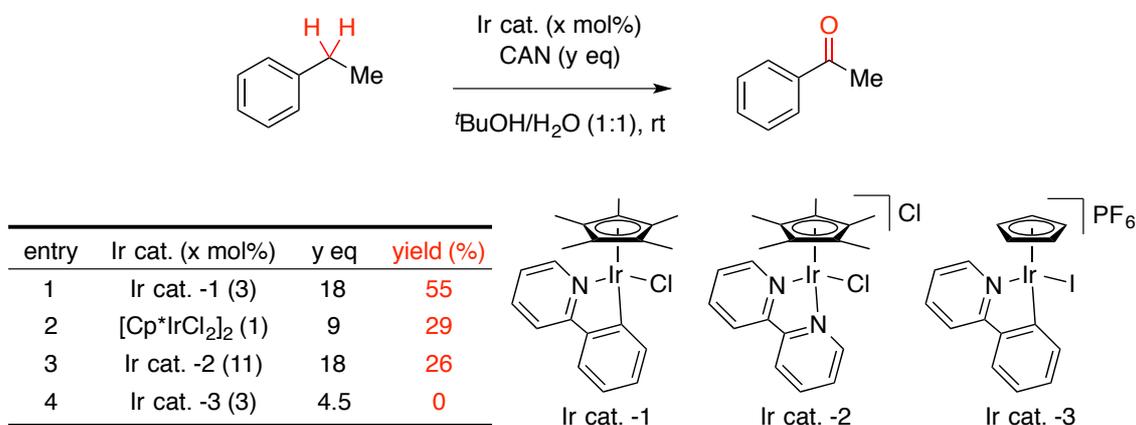


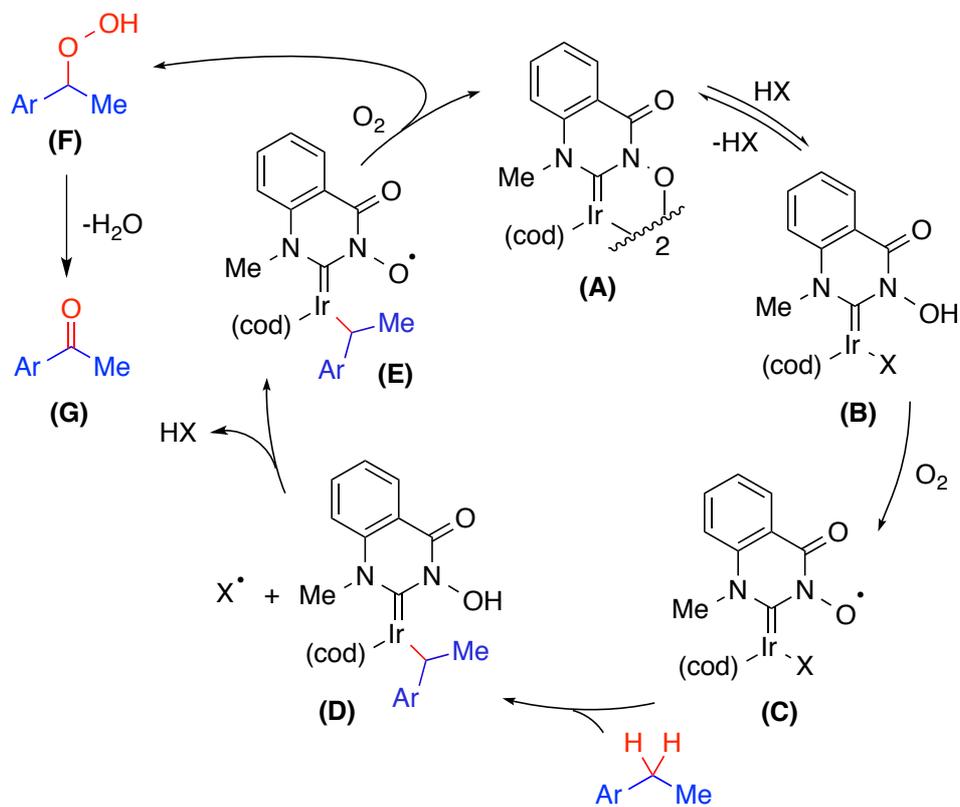
Table 3-12 Ir(III) Catalyzed C-H Oxidation

開発したイリジウム NHC 錯体によるベンジル位の C(sp³)-H 結合の酸素酸化反応と Cp*イリジウム錯体によるベンジル位の C(sp³)-H 結合の酸化と比較すると、本反応が比較的反応性の低い酸化剤を用いた極めて穏和な条件下で酸化が進行することがわかった。

⁴⁹ Zhou, M.; Schley, N. D.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12550.

3-2 反応機構についての考察

以下に想定される反応機構について示す(Scheme 3-6)。

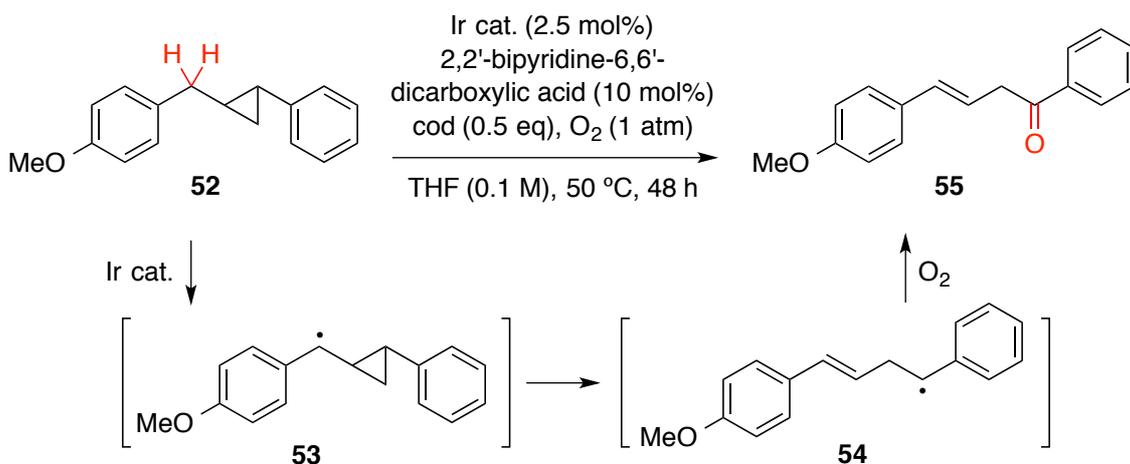


Scheme 3-6 Proposed catalytic cycle

まず、二量体のイリジウム触媒(A)がブレンステッド酸によって、イリジウム単量体(B)に解離する(Scheme 3-1)。続いて分子酸素が触媒(B)の N-OH 基の水素ラジカルを引き抜き、N-オキシルラジカル(C)が発生する。発生した N-オキシルラジカル(C)が基質のベンジル位の C-H 結合を開裂させると同時に、イリジウムとアルキルラジカルが反応し中間体(D)を形成する。続いて中間体(D)の N-OH 基の水素ラジカルが引き抜かれ、中間体(E)となる。最後に、中間体(E)は分子酸素と反応し、触媒(A)の再生と基質のヒドロペルオキシドを経由したケトンへの変換が達成されると考えた。

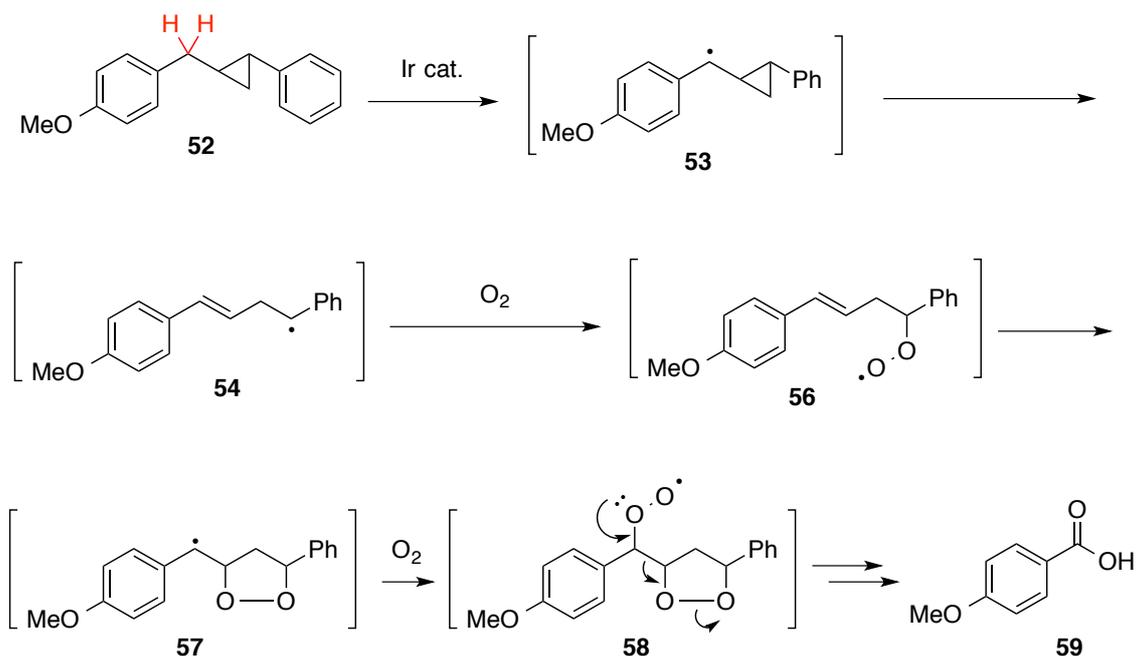
3.3 反応機構解析

以下に、反応機構解析の実験結果を示す。まず radical clock 実験を行った(Scheme 3-7)。ベンジル位に発生したラジカルがシクロプロパン環を開環させると同時にベンジルラジカルが発生するように基質 **52** を設計した。合成した化合物 **52** を用いて第 2 節の最適条件を用いてベンジル位 C(sp^3)-H 結合の酸素酸化反応を行った。



Scheme 3-7 Radical clock experiment

実験の結果、想定される目的物 **55** は生成せず、反応系が複雑化した。酸素雰囲気下では過剰量の酸化剤が存在するためだと考えられる。一方で、副生成物 **59** が確認された。副生成物 **59** は Scheme 3-8 の反応機構を経由して発生していると考えられる。



Scheme 3-8 Proposed mechanism of generating the bypro. **59**

すなわち、まずイリジウム NHC 触媒によって、ベンジル位の $C(sp^3)$ -H 結合が均等開裂してアルキルラジカル **53** を生じる。発生した **53** がシクロプロパン環の開環を経て **54** となり、ラジカルが分子酸素によって捕捉され **56** に変換される。**56** は 5 員環を形成する様にアルケンと反応して **57** へと変換され、発生したラジカル **57** が再び分子酸素と反応し、**58** へと変換される。最後に中間体 **58** のベンジル位の酸素からの電子の押し出しにより、炭素-炭素結合が開裂し、副生成物 **59** が生成していると想定した。そのため、本実験結果から、*N*-オキシルラジカルがベンジル位の C-H 結合を切断することで、ベンジルラジカルが発生していることを示唆していると考えられる。

4. 総括

第3章2節において、電子不足ニトロキシラジカルを有した NHC 配位子の設計・合成と、その NHC 配位子を有するイリジウム錯体の合成研究について報告した。電子不足ニトロキシラジカル前駆体(acyl-N-OH 構造)を有した NHC 配位子は、イリジウムだけでなくロジウムやパラジウムとも錯形成させることが可能であった。

さらに第3節では、これら錯体を触媒に用いた C(sp^3)-H 結合の酸素酸化反応の検討も行い、イリジウム NHC 錯体によりベンジル位の C(sp^3)-H 結合を酸化することに成功した。本反応は Cp*イリジウム錯体によるベンジル位の C(sp^3)-H 結合の酸化と比較すると、使用する酸化剤の反応性の点から極めて穏和な条件下で目的の酸化が進行することがわかった。今後は、配位子の構造を調節し、更なる触媒活性の向上を目指す予定である。

また、ベンジル位の C(sp^3)-H 結合に対して反応性を有するイリジウム NHC 錯体の X 線結晶構造解析を行った。X 線結晶構造解析の結果から、配位子の N-OH 基の酸素が異なる錯体のイリジウムと結合を形成した特徴的な二量体構造を取ることが明らかになった。

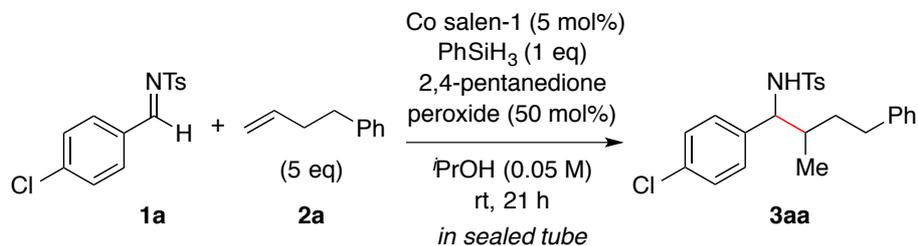
V. 実験項

1. General Method

^1H NMR spectra were recorded on a JEOL-LA500 spectrometer, a JNM-ECX500 spectrometer, and a JNM-ECA500 spectrometer, operating at 500 MHz for ^1H NMR and 125.65 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). In general, reactions were carried out under an argon atmosphere.

2. Experimental Information about Chapter 2

General Procedure for Cobalt-catalyzed Reductive Coupling of **1** and **2**



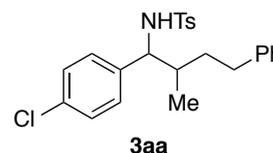
To a flame dried sealed tube under argon was charged with Co salen-1 (1.5 mg, 2.5 μmol), imine **1a** (15 mg, 0.05 mmol) and dry, degassed *i*PrOH (1.0 mL). To the sealed tube was further added 4-phenyl-1-butene **2a** (38 μL , 0.25 mmol), 2,4-pentanedione peroxide (17 μL , 0.025 mmol), phenylsilane (6.1 μL , 0.05 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 21 hours. The reaction was quenched with silica gel. The mixture was filtered through short pad column with AcOEt. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/acetone = 10:1) to afford **3aa** (18.4 mg, 0.043 mmol) in 86% yield.

All entries were performed with the same procedure except for purification process (varied eluent systems were used).

Characterization of New Compounds

***N*-(1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-phenylbutyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3aa)**

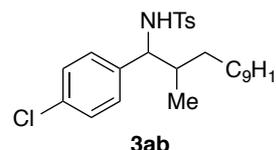
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.77 and 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.29-1.40 (m, 4 H), 1.70-1.85 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 4.11 and 4.25 (dd, J = 6.4, 8.7 Hz, 1 H), 4.81 and 4.84 (d, J = 8.2 Hz,



1 H), 6.81-6.89 (m, 2 H), 7.00-7.10 (m, 5 H), 7.18-7.23 (m, 4 H), 7.42-7.50 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.9, 16.0, 21.4, 32.9, 34.1, 34.7, 38.4, 38.6, 61.4, 62.2, 125.8, 127.0, 128.2, 128.3, 128.3, 128.4, 129.2, 129.3, 132.7, 137.4, 138.4, 141.6; IR (neat, v/cm^{-1}) 3254, 1496, 1457, 1320, 1163, 1090, 813, 668; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 450.1265, found: 450.1264.

***N*-(1-(4-chlorophenyl)-2-methyldodecyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3ab)**

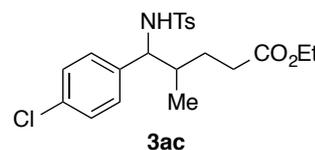
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.67 and 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.03-1.34 (m, 18 H), 2.36 (s, 3 H), 4.09 and 4.18 (dd, J = 6.9, 7.3 Hz, 1 H), 5.00 and 5.02 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.84-6.93 (m, 2 H), 7.01-7.13 (m, 4 H), 7.44-7.52 (m, 2 H);



^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.1, 14.9, 21.4, 22.7, 23.5, 26.9, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 33.2, 39.4, 61.6, 127.0, 128.1, 128.2, 128.5, 129.2, 129.2, 137.4, 138.8, 143.2; IR (neat, v/cm^{-1}) 3259, 2925, 2853, 1458, 1320, 1164, 1092, 812, 710, 668; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{ClNO}_2\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 486.2204, found: 486.2206.

ethyl 5-(4-chlorophenyl)-4-methyl-5-((4-methylphenyl)sulfonamido)pentanoate (3ac)

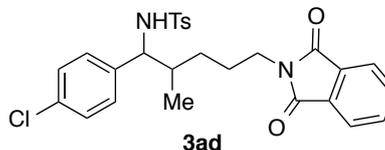
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.66 and 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.22 and 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.26-1.31 (m, 1 H), 1.58-1.80 and 1.91-1.99 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 4.05 and 4.12



(dd, J = 6.3, 7.5 Hz, 1 H), 4.09 and 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.21 and 5.49 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 6.86-6.90 (m, 2 H), 7.04-7.10 (m, 4 H), 7.43-7.50 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.2, 15.0, 16.3, 21.4, 27.7, 27.9, 31.5, 38.5, 60.4, 60.6, 61.3, 62.4, 127.0, 127.1, 128.2, 128.5, 129.2, 129.3, 129.8, 132.9, 138.0, 173.3, 173.7; IR (neat, v/cm^{-1}) 3278, 2976, 1733, 1493, 1456, 1329, 1161, 1092, 1014, 813; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 446.1163, found: 446.1152.

***N*-(1-(4-chlorophenyl)-5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2-methylpentyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3ad)**

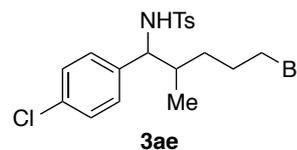
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.66 and 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.89-1.20 (m, 1 H), 1.49-1.90 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 3.49-3.52 and 3.60-3.64 (m, 2 H), 4.01 and 4.13 (dd, $J = 5.7, 8.1$ Hz, 1 H), 5.09 and 5.25 (d, $J =$



8.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.98-7.20 (m, 3 H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.68-7.72 (m, 3 H), 7.80-7.88 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 15.0, 16.0, 21.4, 25.5, 25.5, 29.0, 29.8, 37.0, 37.4, 37.6, 38.4, 61.7, 62.4, 123.2, 123.3, 126.9, 127.0, 128.2, 128.4, 129.1, 129.2, 129.7, 131.9, 132.0, 132.8, 134.0, 134.1, 137.3, 137.6, 168.4, 168.7; IR (neat, v/cm^{-1}) 3277, 2929, 1771, 1715, 1397, 1161, 1092, 813, 722, 665; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 533.1272, found: 533.1260.

***N*-(5-bromo-1-(4-chlorophenyl)-2-methylpentyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3ae)**

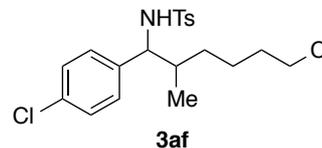
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.69 and 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.10-1.42 (m, 3 H), 1.59-1.83 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.18-3.35 (m, 2 H), 4.05 and 4.19 (dd, $J = 6.9, 8.0$ Hz, 1 H), 5.16 and 5.18 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 6.84-6.95 (m, 2 H), 7.00-7.20



(m, 4 H), 7.41-7.53 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.2, 21.4, 30.2, 31.8, 33.3, 33.5, 38.4, 38.8, 61.5, 127.0, 127.1, 128.2, 128.3, 128.4, 129.3, 129.3, 129.8, 132.9, 137.2; IR (neat, v/cm^{-1}) 3271, 2927, 1493, 1437, 1321, 1161, 1092, 813, 739, 666; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrClNO}_2\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 466.0214, found: 466.0233.

***N*-(6-chloro-1-(4-chlorophenyl)-2-methylhexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3af)**

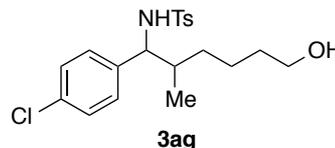
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.68 and 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.97-1.10 (m, 2 H), 1.15-1.34 (m, 2 H), 1.36-1.76 (m, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 3.42 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 4.09



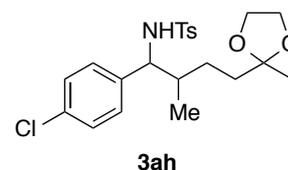
and 4.19 (dd, $J = 6.3, 8.6$ Hz, 1 H), 5.21 and 5.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 6.84-6.91 (m, 2 H), 7.04-7.11 (m, 4 H), 7.45-7.52 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.8, 16.0, 21.4, 24.2, 31.7, 32.4, 32.5, 35.5, 38.9, 39.3, 44.8, 61.6, 127.0, 127.0, 128.2, 128.4, 129.2, 129.3, 132.7, 137.3, 143.3; IR (neat, v/cm^{-1}) 3279, 2931, 1598, 1492, 1321, 1160, 1092, 813, 740, 666; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 436.0875, found: 436.0883.

***N*-(1-(4-chlorophenyl)-6-hydroxy-2-methylhexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3ag)**

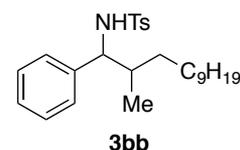
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.67 and 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.87-1.79 (m, 7 H), 2.35 (s, 3 H), 3.56 and 3.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 4.06 and 4.21 (dd, $J = 6.3, 8.1$ Hz, 1 H), 5.26 and 5.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.83-6.90 (m, 2 H), 7.05-7.10 (m, 4 H), 7.42-7.50 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.9, 16.1, 21.4, 22.7, 23.0, 32.0, 32.5, 32.5, 32.7, 38.8, 39.3, 61.4, 62.3, 62.5, 62.6, 127.0, 127.0, 128.1, 128.2, 128.4, 129.2, 129.2, 132.7, 137.3, 138.3, 143.1; IR (neat, v/cm^{-1}) 3281, 2932, 1492, 1457, 1266, 1160, 1092, 813, 741, 666; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 418.1214, found: 418.1224.

***N*-(1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)butyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3ah)**

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.67 and 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.00-1.20 and 1.27-1.38 (m, 2 H), 1.18 and 1.24 (s, 3 H), 1.42-1.53 (m, 1 H), 1.54-1.78 (m, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.78-3.94 (m, 4 H), 4.08 and 4.19 (dd, $J = 6.0, 8.2$ Hz, 1 H), 5.27 and 5.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.84-6.92 (m, 2 H), 7.02-7.10 (m, 4 H), 7.42-7.52 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 15.0, 16.1, 21.4, 23.6, 23.8, 26.7, 27.4, 36.1, 36.2, 39.0, 39.3, 46.5, 61.6, 62.2, 64.5, 64.6, 109.8, 109.9, 127.0, 127.1, 128.1, 128.2, 128.5, 128.7, 129.2, 129.3, 129.8, 138.5, 143.1; IR (neat, v/cm^{-1}) 3279, 2960, 1597, 1492, 1328, 1161, 1092, 814, 738, 665; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 460.1320, found: 460.1325.

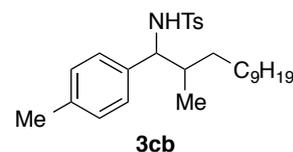
**4-methyl-*N*-(2-methyl-1-phenyldodecyl)benzenesulfonamide (3bb)**

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.69 and 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.84-0.93 (m, 3 H), 0.96-1.03 (m, 1 H), 1.08-1.38 (m, 17 H), 1.70-1.80 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 4.11 and 4.20 (dd, $J = 6.4, 8.1$ Hz, 1 H), 4.96 and 4.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.90-7.00 (m, 2 H), 7.04-7.16 (m, 4 H), 7.46-7.55 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.0, 14.1, 14.9, 16.0, 21.4, 22.7, 26.8, 26.9, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 32.5, 33.2, 38.7, 39.2, 62.2, 62.9, 126.8, 126.9, 127.0, 127.0, 128.0, 129.1, 137.6, 137.6, 140.3, 142.8; IR (neat, v/cm^{-1}) 3279, 2925, 2854, 1455, 1326, 1161, 1093, 812, 702, 670; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 452.2594, found: 452.2593.



4-methyl-*N*-(2-methyl-1-(*p*-tolyl)dodecyl)benzenesulfonamide (3cb)

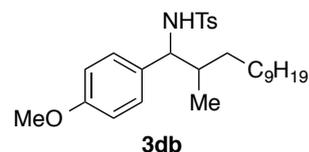
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.68 and 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.86-0.91 (m, 3 H), 1.07-1.39 (m, 18 H), 1.67-1.79 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 4.08 and 4.16 (dd, $J = 6.3, 8.0$ Hz, 1 H), 4.89 and 4.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.80-6.87 (m, 2 H), 6.90-6.95



(m, 2 H), 7.04-7.10 (m, 2 H), 7.47-7.55 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 10.9, 14.1, 15.0, 16.0, 21.4, 22.7, 23.0, 26.8, 26.9, 28.9, 29.3, 29.6, 31.9, 33.2, 38.7, 39.0, 62.1, 62.7, 126.7, 127.0, 127.0, 128.7, 129.1, 137.2, 137.7, 142.7; IR (neat, v/cm^{-1}) 3279, 2925, 1717, 1457, 1323, 1160, 688; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 466.2750, found: 466.2738.

***N*-(1-(4-methoxyphenyl)-2-methyldodecyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3db)**

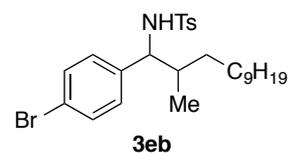
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.68 and 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.88-0.92 (m, 3 H), 1.07-1.39 (m, 18 H), 1.68-1.80 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.07 and 4.14 (dd, $J = 7.4, 8.1$ Hz, 1 H), 4.79 and 4.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.62-6.70 (m, 2 H),



6.83-6.90 (m, 2 H), 7.06-7.14 (m, 2 H), 7.47-7.54 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.1, 15.1, 16.0, 21.4, 22.7, 26.9, 29.3, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 31.9, 32.6, 33.1, 39.4, 55.2, 61.9, 62.4, 127.0, 127.1, 127.9, 128.1, 129.1, 129.1, 132.4, 137.7, 142.7; IR (neat, v/cm^{-1}) 3279, 2926, 2854, 1513, 1457, 1250, 1160, 1038, 758, 669; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 482.2699, found: 482.2698.

***N*-(1-(4-bromophenyl)-2-methyldodecyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3eb)**

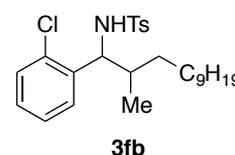
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.68 and 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.87-0.90 (m, 3 H), 1.08-1.34 (m, 18 H), 1.64-1.74 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 4.08 and 4.16 (dd, $J = 6.9, 8.1$ Hz, 1 H), 4.97 and 4.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.80-6.88 (m, 2 H), 7.07-7.13 (m, 2 H),



7.20-7.25 (m, 2 H), 7.45-7.51 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.1, 14.9, 21.4, 22.7, 26.7, 26.9, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.9, 33.1, 39.3, 61.7, 127.0, 127.0, 128.6, 128.9, 129.2, 129.2, 131.0, 131.0, 137.4, 143.2; IR (neat, v/cm^{-1}) 3275, 2925, 2854, 1457, 1328, 1161, 1010, 812, 759, 661; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{BrNO}_2\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 530.1699, found: 530.1690.

N-(1-(2-chlorophenyl)-2-methyldodecyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3fb)

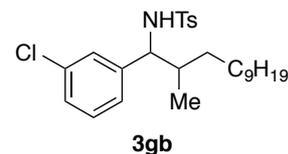
a colorless solid; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.69 and 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 1.05-1.33 (m, 18 H), 1.80-1.90 (m, 1 H), 4.40-4.54 and 4.59-4.69 (m, 1 H), 5.00-5.18 (m, 1 H), 7.00-7.10 (m, 6 H), 7.10-7.19 (m, 1 H), 7.48-7.56 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz)



δ 14.1, 21.4, 22.7, 26.1, 26.7, 26.8, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.9, 31.9, 33.7, 35.7, 37.2, 126.3, 126.5, 127.0, 127.0, 128.0, 128.0, 129.1, 129.2, 129.2, 129.6; IR (neat, v/cm⁻¹) 3280, 2925, 2853, 1443, 1332, 1161, 1093, 754, 707, 668; HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₂₆H₃₈ClNO₂S⁺[M+Na]⁺: 486.2204, found: 486.2206.

N-(1-(3-chlorophenyl)-2-methyldodecyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3gb)

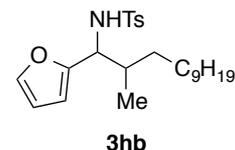
a colorless solid; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.69 and 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.86-0.91 (m, 3 H), 1.08-1.40 (m, 18 H), 1.65-1.78 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 4.07 and 4.18 (dd, *J* = 6.3, 8.0 Hz, 1 H), 4.93 and 4.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.78-6.83 (m, 1 H), 6.87-6.93 (m, 1 H),



7.05-7.13 (m, 4 H), 7.46-7.55 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 14.1, 14.7, 16.1, 21.4, 22.7, 26.7, 26.9, 29.3, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 32.3, 33.2, 39.3, 61.7, 62.5, 125.0, 125.2, 127.0, 127.0, 127.1, 127.4, 129.2, 129.4, 133.9, 137.3, 141.8, 142.4, 143.2; IR (neat, v/cm⁻¹) 3278, 2925, 2854, 1457, 1329, 1161, 1093, 813, 759, 668; HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₂₆H₃₈ClNO₂S⁺[M+Na]⁺: 486.2204, found: 486.2206.

N-(1-(furan-2-yl)-2-methyldodecyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3hb)

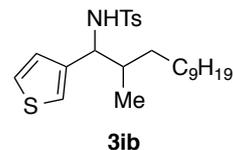
a colorless solid; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.76 and 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 3 H), 1.10-1.32 (m, 16 H), 1.40-1.70 (m, 2 H), 1.80-1.89 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 4.22 and 4.27 (dd, *J* = 6.4, 10.1 Hz,



1 H), 4.83 and 4.87 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 5.78-5.81 (m, 1 H), 6.05-6.10 (m, 1 H), 7.10-7.1 (m, 2 H), 7.53-7.59 (m, 2 H), 7.68-7.73 (m, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 14.1, 15.4, 15.7, 21.4, 22.7, 26.8, 26.9, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 31.9, 32.6, 32.8, 37.7, 37.8, 53.7, 56.3, 56.4, 99.9, 107.0, 107.3, 109.8, 109.9, 126.9, 126.9, 129.2, 137.6, 141.4, 141.5, 142.9, 142.9; IR (neat, v/cm⁻¹) 3265, 2925, 1703, 1457, 1324, 1162, 1011, 813, 757, 667; HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₂₄H₃₇NO₃S⁺[M+Na]⁺: 442.2386, found: 442.2399.

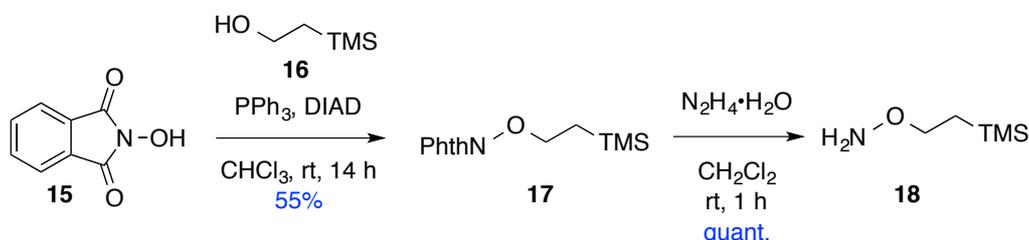
4-methyl-*N*-(2-methyl-1-(thiophen-3-yl)dodecyl)benzenesulfonamide (3ib)

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.73 and 0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.83-0.89 (m, 3 H), 1.14-1.31 (m, 18 H), 1.71-1.80 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 4.27 and 4.34 (dd, $J = 6.5, 8.6$ Hz, 1 H), 4.60 and 4.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 6.66-6.70 (m, 1 H), 6.70-6.74 (m, 1 H), 7.06-7.13 (m, 2 H), 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.67-7.69 (m, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 10.9, 14.0, 14.1, 15.2, 15.8, 21.4, 22.7, 23.0, 28.9, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 30.3, 31.9, 32.5, 33.0, 38.7, 38.8, 58.4, 68.1, 125.7, 126.9, 126.9, 128.8, 129.2, 129.2, 130.9, 132.4, 137.7; IR (neat, v/cm^{-1}) 3272, 2925, 1731, 1457, 1288, 1160, 757, 669; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{S}_2^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 458.2158, found: 458.2151.



3. Experimental Information about Chapter 3

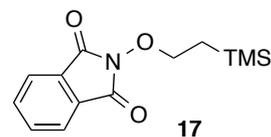
Synthesis of 2-(trimethylsilyl)ethoxyamine **18** from NHPI **15**



Compound **17** was prepared following a reported procedure⁵⁰ and purified by flash column chromatography. To a solution of **17** (1.78 g, 6.8 mmol) in CH_2Cl_2 (23 mL) was added hydrazine monohydrate (0.6 mL, 20 mmol), then the mixture was stirred for 30 minutes. After 30 minutes, colorless precipitates appeared and the precipitate was removed by filtration. The filtrate was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated to afford a crude mixture containing **18**, which was used for the next step without purification.

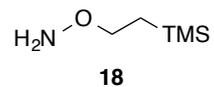
2-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)isoindoline-1,3-dione (**17**)

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.06 (s, 9 H), 1.21 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 4.28 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.71-7.74 (m, 2 H), 7.83-7.86 (m, 2 H).



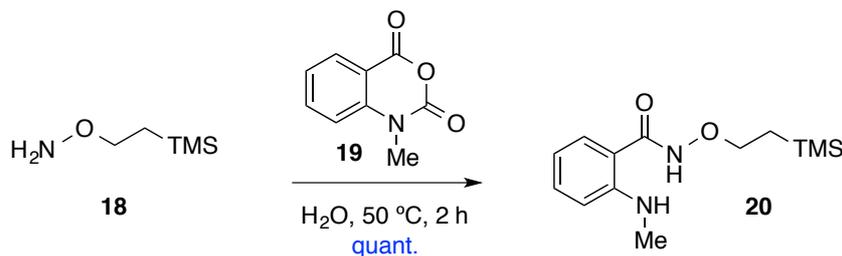
O-(2-(trimethylsilyl)ethyl)hydroxylamine (**18**)

a colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.02 (s, 9 H), 0.90-0.94 (m, 2 H), 3.70-3.74 (m, 2 H).



⁵⁰ Canham, S. M.; France, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9.

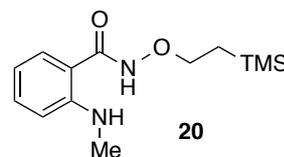
Synthesis of **20** from compound **18**



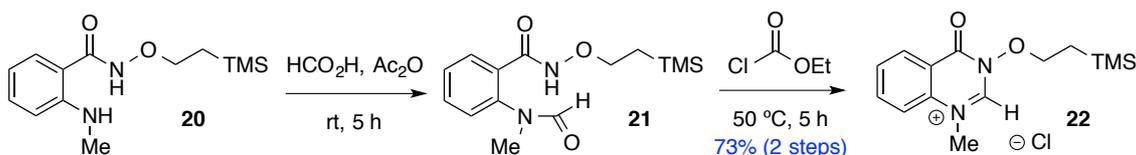
To a solution of *N*-methylisatoic anhydride **19** (800 mg, 4.5 mmol) in H₂O (2.4 mL), aq. **18** (1.1 mL, 40% w/w., 6.8 mmol) was added and the reaction was stirred at 50 °C for 2 hour. The reaction was cooled, diluted with H₂O and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to yield **20**, which was used for the next step without purification.

2-(methylamino)-*N*-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)benzamide (**20**)

a colorless solid; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.05 (s, 9 H), 1.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 2.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 3 H), 4.00 (t, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H).



Synthesis of NHC ligand with acyl *N*-OH moiety (**22**)



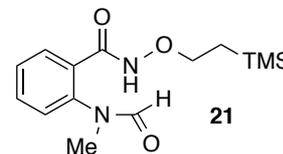
Formic acid (3.6 mL, 94.7 mmol) and acetic anhydride (8.1 mL, 85.7 mmol) were heated together for 2 hours at 55 °C. After the reaction mixture was cooled to 0 °C, **20** (1.2 g, 4.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to yield **21** as a colorless solid, which was used for the next step without purification.

Under inert atmosphere, **21** (1.3 g, 4.5 mmol) was suspended in ethyl chloroformate (17.2 mL, 180 mmol) and stirred for 5 hours at 50 °C. After 5 hour, the reaction was concentrated under reduced pressure and the resulting solid was rinsed with EtOAc. Appeared colorless solid **22**

was collected by filtration (1.0 g, 3.3 mmol, 73% overall yield from **20**).

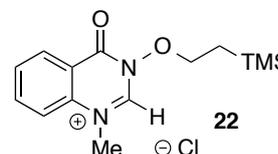
2-(*N*-methylformamido)-*N*-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)benzamide (21**)**

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.05 (s, 9 H), 0.99-1.16 (m, 2 H), 2.22 and 2.35 (s, 3 H), 3.98-4.18 (m, 2 H), 7.16-7.24 (m, 2 H), 7.40-7.45 (m, 1 H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H).



1-methyl-4-oxo-3-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-1-ium chloride (22**)**

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.10 (s, 9 H), 1.31-1.37 (m, 2 H), 4.49 (s, 3 H), 4.77-4.82 (m, 2 H), 7.75 (d, $J = 10.9$ Hz, 2 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 8.08-8.13 (m, 1 H), 8.52-8.55 (m, 1 H), 12.2 (s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -1.6, 16.7, 40.6, 79.2, 118.2, 120.3, 128.7, 129.8, 137.1, 137.7, 153.2, 154.5; IR (neat, v/cm^{-1}) 2820, 1717, 1486, 1356, 1250, 1177, 1067, 953, 867, 766.



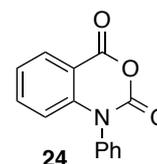
Synthesis of *N*-phenylisatoic anhydride **24**



N-phenylisatoic anhydride **24** was prepared following a reported procedure⁵¹ and purified by column chromatography.

1-phenyl-2*H*-benzo[*d*][1,3]oxazine-2,4(1*H*)-dione (24**)**

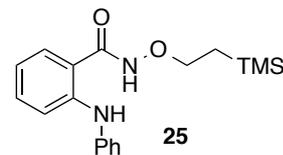
a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.34-7.39 (m, 3 H), 7.53-7.64 (m, 4 H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H).



⁵¹ Coppola, G. M. *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, *24*, 1249.

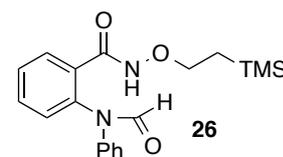
2-(phenylamino)-*N*-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)benzamide (25)

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.05 (s, 9 H), 1.08-1.14 (m, 2 H), 4.05-4.10 (m, 2 H), 6.72-6.78 (m, 1 H), 7.00-7.04 (m, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.28-7.40 (m, 6 H), 8.62 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H).



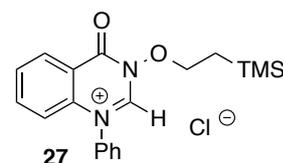
2-(*N*-phenylformamido)-*N*-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)benzamide (26)

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.02 (s, 9 H), 1.00-1.15 (m, 2 H), 4.00-4.08 (m, 2 H), 6.67-6.70 (m, 1 H), 6.91-6.97 (m, 1 H), 8.06-8.11 (m, 6 H), 8.62-8.65 (m, 1 H).

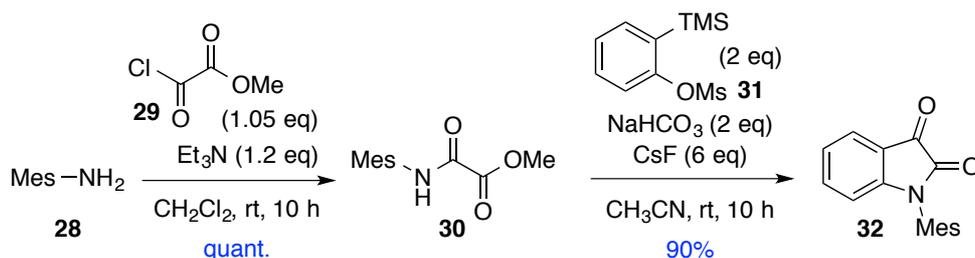


4-oxo-1-phenyl-3-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-1-ium chloride (27)

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.11 (s, 9 H), 1.27 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.19 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.68-7.72 (m, 3 H), 7.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.83-7.88 (m, 1 H), 8.04-8.08 (m, 2 H), 8.51-8.54 (m, 1 H), 10.5 (s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -1.4, 17.0, 79.1, 119.3, 120.4, 127.6, 129.0, 129.9, 130.6, 131.9, 135.2, 136.6, 138.8, 151.7, 154.5; IR (neat, v/cm^{-1}) 3431, 1726, 1636, 1482, 1293, 1254, 936, 844, 765, 686.



Synthesis of *N*-mesitylisatin 32

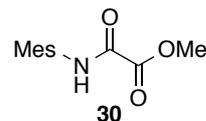


N-mesitylisatin **32** was prepared from **28** following a reported procedure⁵².

⁵² Rogness, D. C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4980.

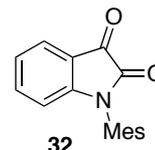
methyl 2-(mesitylamino)-2-oxoacetate (**30**)

a colorless solid; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.20 (s, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 6.92 (s, 2 H), 8.34 (br, 1 H).



1-mesitylindoline-2,3-dione (**32**)

a colorless solid; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.13 (s, 6 H), 2.35 (s, 3 H), 6.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 7.14-7.17 (m, 1 H), 7.49-7.51 (m, 1 H), 7.68-7.71 (m, 1 H).



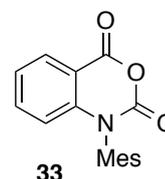
Synthesis of *N*-mesitylisatoic anhydride **33**



To a solution of *m*CPBA (820 mg, 4.8 mmol) in CH_2Cl_2 (57 ml) was added **32** (1.2 g, 4.5 mmol) and the mixture was allowed to stir at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was washed with sat. NaHCO_3 solution, 10% aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and brine. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/diethyl ether = 10/1 to hexane/AcOEt = 3/1) to afford **33** (560 mg, 2.0 mmol) as a colorless solid in 44% yield.

1-mesityl-2*H*-benzo[*d*][1,3]oxazine-2,4(1*H*)-dione (**33**)

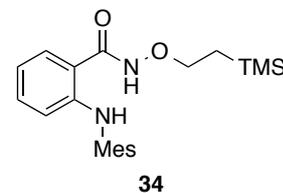
a colorless solid; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.07 (s, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 6.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.54-7.59 (m, 1 H), 8.19-8.22 (m, 1 H).



Compound **34** was prepared following the procedure (**18** to **20**).

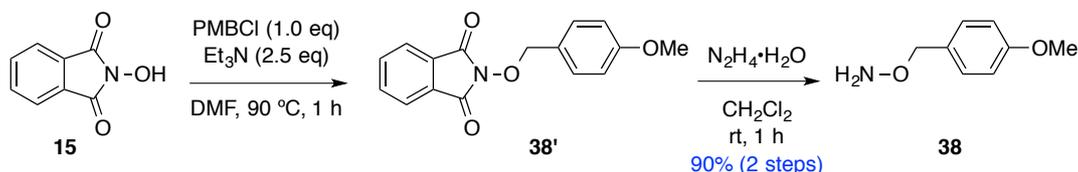
2-(mesitylamino)-*N*-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)benzamide (**34**)

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.06 (s, 9 H), 1.11-1.16 (m, 2 H), 2.15 (s, 6 H), 2.30 (s, 3 H), 4.08-4.14 (m, 2 H), 6.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 7.13-7.17 (m, 1 H), 7.34-7.36 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H);



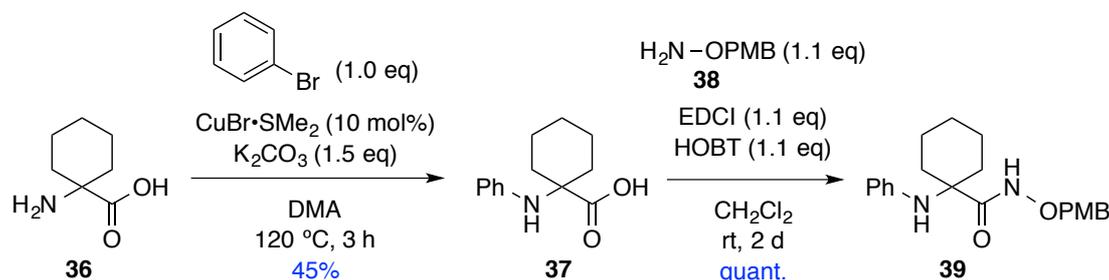
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -1.6, 16.7, 18.1, 20.8, 74.4, 111.9, 112.9, 115.3, 127.1, 129.0, 133.0, 134.6, 135.6, 136.1, 148.6, 169.1; IR (neat, v/cm^{-1}) 3230, 2915, 1636, 1597, 1506, 1448, 1248, 1155, 835, 750; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}^+[\text{M}+\text{Na}]^+$: 393.1969, found: 393.1968.

Synthesis of **38** from NHPI **15**



To a solution of PMBCl (5.5 mL, 30.5 mmol) in DMF (94 mL) was added NHPI (4.9 g, 36.2 mmol) and Et_3N (10.3 mL, 74.1 mmol). The mixture was stirred at 90 $^\circ\text{C}$ for an hour. After an hour, the mixture was cooled to 45 $^\circ\text{C}$, and poured over ice/water. And then, colorless precipitates **38'** appeared and the precipitates were collected by filtration. The precipitate **38'** was used for the next step without purification. And compound **38** was prepared following the procedure (**17** to **18**) to get **38** (4.2 g, 27.3 mmol, 90% overall yield from **15**).

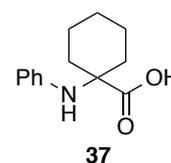
Synthesis of **39** from compound **36**



Carboxylic acid **37** was prepared following a reported procedure⁵³ and purified by flash column chromatography. To a solution of **37** (219 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (7.7 ml) was added **38** (150 μL , 1.1 mmol), HOBT (150 mg, 1.1 mmol) and EDCI (210 mg, 1.1 mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature for 48 hours. After water was added to the mixture, the organic layer was extracted with CHCl_3 three times, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated to afford a crude mixture containing **39**. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 10/1 to 3/1) to afford **39** (350 mg, 1.0 mmol) as a colorless solid in quantitative yield.

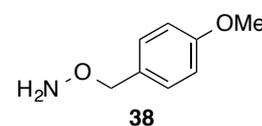
1-(phenylamino)cyclohexane-1-carboxylic acid (**36**)

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.33-1.46 (m, 3 H), 1.60-1.72 (m, 3 H), 1.96-2.06 (m, 4 H), 6.76-6.79 (m, 2 H), 6.96-7.00 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 2 H).



O-(4-methoxybenzyl)hydroxylamine (**25**)

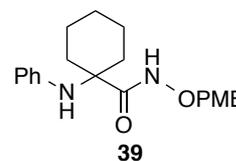
a colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3.81 (s, 3 H), 4.62 (s, 2 H), 5.34 (br, 2 H), 6.89-6.91 (m, 2 H), 7.29-7.31 (m, 2 H).



⁵³ Shinozuka, T.; Shimada, K.; Matsui, S.; Yamane, T.; Ama, M.; Fukuda, T. Taki, M.; Takeda, Y.; Otsuka, E.; Yamato, M.; Naito, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6807.

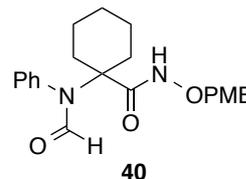
***N*-((4-methoxybenzyl)oxy)-1-(phenylamino)cyclohexane-1-carboxamide (26)**

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.44-1.60 (m, 5 H), 1.88-1.98 (m, 5 H), 3.78 (s, 3 H), 4.75 (s, 2 H), 6.62-6.68 (m, 3 H), 6.84-6.88 (m, 2 H), 7.08-7.12 (m, 2 H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H).



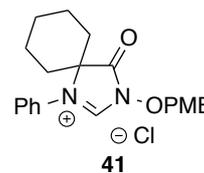
***N*-((4-methoxybenzyl)oxy)-1-(*N*-phenylformamido)cyclohexane-1-carboxamide (27)**

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.39-1.48 (m, 5 H), 1.66-1.74 (m, 2 H), 2.22-2.30 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.90 (s, 2 H), 6.88-6.92 (m, 2 H), 7.20-7.24 (m, 2 H), 7.36-7.42 (m, 5 H), 8.14 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H).



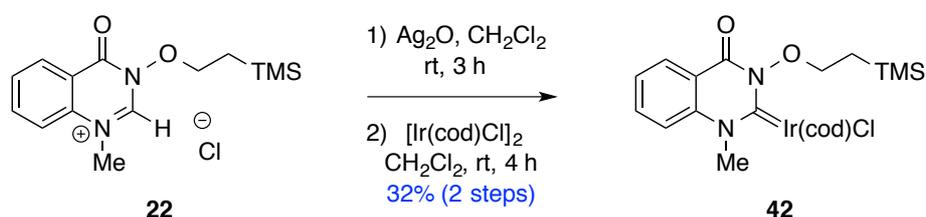
3-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-oxo-1-phenyl-1,3-diazaspiro[4.5]dec-1-en-1-ium chloride (28)

a colorless solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.68-1.78 (m, 4 H), 1.92-2.00 (m, 2 H), 2.20-2.25 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 5.80 (s, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.56-7.64 (m, 4 H), 7.75-7.78 (m, 2 H), 10.5 (s, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 18.1, 20.9, 23.4, 29.9, 55.1, 70.5, 81.2,



113.7, 124.6, 128.4, 129.6, 131.1, 131.2, 132.4, 160.4, 161.4, 169.6, 173.8; IR (neat, v/cm^{-1}) 2949, 1786, 1720, 1612, 1514, 1250, 1181, 1153, 1029, 822; HRMS (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+[\text{M}]^+$: 365.1860, found: 365.1868.

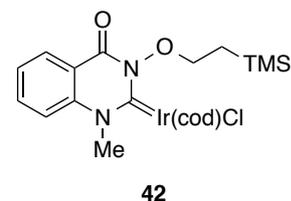
Synthesis of NHC iridium complex **42**



NHC precursor with acyl *N*-O(TMSethyl) moiety **22** (159 mg, 0.50 mmol) and Ag_2O (63 mg, 0.27 mmol) were dissolved in 10 mL of CH_2Cl_2 and stirred for 3 h at room temperature in darkness. Bis(1,5-cyclooctadiene)diiridium(I) dichloride (336 mg, 0.50 mmol) was added and the mixture was stirred for 4 hours at room temperature in darkness before filtering through a Celite pad to remove the AgCl byproduct. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/ AcOEt = 8/1 to 4/1) to afford **42** (98 mg, 0.16 mmol) as a yellow solid in 32% yield.

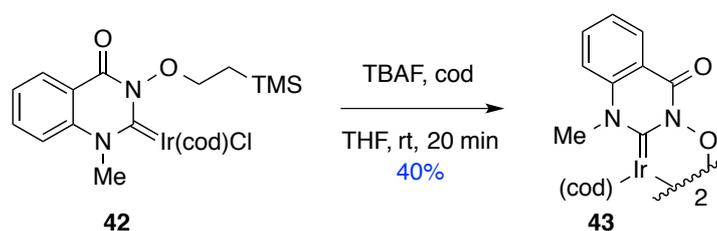
(1-methyl-4-oxo-3-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-2(1*H*)-ylidene)(1,5-cyclooctadiene)iridium(I) chloride (**42**)

a yellow solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.11 (s, 9 H), 1.38-1.48 (m, 2 H), 1.67-1.84 (m, 3 H), 1.88-1.94 (m, 1 H), 2.20-2.28 (m, 2 H), 2.30-2.38 (m, 2 H), 3.08-3.12 (m, 1 H), 3.48-3.52 (m, 1 H), 4.49-4.54 (m, 1 H), 4.69 (s, 3 H), 4.72-4.78 (m, 2 H), 4.74-4.80 (m, 1 H), 7.46-7.52 (m, 2 H), 7.78-7.83 (m, 1 H),



8.31-8.35 (m, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ -1.3, 17.1, 29.2, 29.4, 32.8, 33.5, 43.8, 54.7, 56.1, 75.8, 85.2, 85.3, 115.2, 119.0, 126.2, 128.6, 135.2, 141.0, 155.7, 207.1; IR (neat, v/cm^{-1}) 2952, 1712, 1607, 1480, 1392, 1325, 1181, 1104, 838, 761.

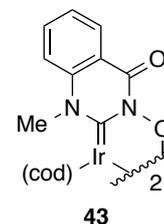
Synthesis of NHC iridium complex **43**



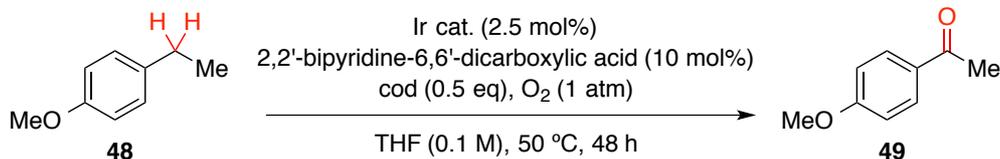
To a solution of **42** (267 mg, 0.43 mmol) in THF (3.0 mL) was added 1,5-cyclooctadiene (161 μL , 1.3 mmol) and TBAF (1.0 M solution in THF, 1.3 mL, 1.3 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was quenched with water. The organic layer was extracted with CH_2Cl_2 three times, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated to afford a crude mixture containing **43**. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1 to hexane/acetone = 6/1) to afford **43** (134 mg, 0.17 mmol) as a red solid in 40% yield.

NHC iridium complex (**43**)

a red solid; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.57-1.63 (m, 1 H), 1.73-1.79 (m, 1 H), 1.88-2.00 (m, 2 H), 2.12-2.21 (m, 1 H), 2.48-2.58 (m, 2 H), 2.60-2.65 (m, 1 H), 2.68-2.78 (m, 1 H), 3.61-3.66 (m, 1 H), 4.61 (s, 3 H), 4.79-4.85 (m, 1 H), 5.10-5.16 (m, 1 H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 8.11-8.14 (m, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 27.2, 30.8, 31.9, 34.5, 38.9, 42.1, 51.0, 52.2, 76.2, 86.8, 114.5, 118.0, 124.9, 127.6, 133.3, 139.6, 156.0, 202.0; IR (neat, v/cm^{-1}) 3430, 2871, 1685, 1606, 1479, 1389, 1330, 1179, 1095, 751.



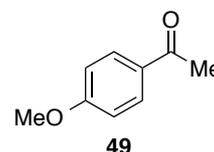
General Procedure for Ir-NHC-catalyzed Oxidation of Benzylic C(sp³)-H bond of 4-ethylanisole (**48**) with O₂



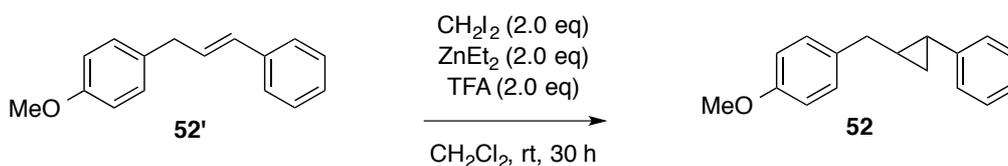
To a flame dried test tube under argon was charged with Ir cat. (1.2 mg, 0.13 μmol), 2,2'-bipyridine-6,6'-dicarboxylic acid (1.2 mg, 0.005 mmol) and dry, degassed THF (0.5 mL). To the test tube was further added 1,5-cyclooctadiene (3.1 μL, 0.025 mmol), 4-ethylanisole **48** (7.1 μL, 0.05 mmol). After replacing the air inside the tube with O₂ (1 atm, balloon), the reaction mixture was stirred at 50 °C for 48 hours. The reaction was quenched with silica gel. The mixture was filtered through short pad silica gel column and eluted with AcOEt. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 10:1) to afford **49** (3.1 mg, 0.023 mmol) in 45% yield.

1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one (**49**)

a colorless solid; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.56 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.91-6.95 (m, 2 H), 7.92-7.96 (m, 2 H).



Synthesis of compound **52** for radical clock experiment



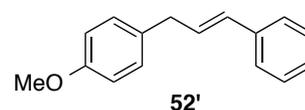
1-methoxy-4-(3-phenyl-2-propen-1-yl)-benzene **52'** was prepared following a reported procedure⁵⁴. And succeeding synthetic method of **52** is shown below. To dry CH₂Cl₂ (5 mL) was added Et₂Zn (1.0 M in hexanes, 5.0 mL, 5.0 mmol) under Ar. The solution was cooled in an ice bath and a solution of trifluoroacetic acid (0.39 mL, 5.0 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) was

⁵⁴ Ueda, M.; Nishimura, K.; Kashima, R.; Ryu, I. *Synlett* **2012**, 23, 1085.

added very slowly into the reaction mixture via syringe. Upon stirring for 20 min, a solution of CH_2I_2 (0.4 mL, 5.0 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added. After an additional 20 min of stirring, a solution of **52'** (560 mg, 2.5 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added, and the ice bath was removed. After an additional 30 min of stirring, the reaction mixture was quenched with 0.1 M HCl and the aqueous layer was extracted with hexanes. The combined organic layers were washed with sat. NaHCO_3 , H_2O , and brine and then dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and purified by flash column chromatography (only hexane) to afford **52** (350 mg, 1.5 mmol) as a colorless oil in 59% yield.

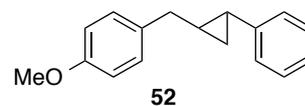
1-cinnamyl-4-methoxybenzene (**52'**)

a colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.34 (dt, $J = 6.8, 16.0$ Hz, 1 H), 6.43 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.84-6.88 (m, 2 H), 7.14-7.19 (m, 2 H), 7.19-7.23 (m, 1 H), 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.37-7.40 (m, 1 H).



1-methoxy-4-((2-phenylcyclopropyl)methyl)benzene (**52**)

a colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.89-0.94 (m, 1 H), 0.94-1.00 (m, 1 H), 1.26-1.36 (m, 1 H), 1.76-1.80 (m, 1 H), 2.63 (dd, $J = 6.9, 14.9$ Hz, 1 H), 2.74 (dd, $J = 6.9, 14.9$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 6.82-6.86 (m, 2 H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.22-7.26 (m, 2 H).



謝辞

本研究を遂行するにあたり、熱心に御指導していただきました東京大学大学院薬学系研究科 金井求教授に深く感謝致します。

研究テーマの立案や方針だけでなく研究者としての将来設計など様々な面で細部渡り、直接御指導いただきました北海道大学大学院薬学研究院 松永茂樹教授に深く感謝致します。

研究テーマの立案や方針、実験方法など頻繁に有意義なディスカッションをして頂いた生長幸之助助教に深く感謝致します。

実験的な御助言から有機合成に関する基礎的な内容まで、幅広くご指導して下さいました清水洋平助教に深く感謝致します。

博士論文を執筆するにあたり、副査を務めて頂き、有意義なディスカッションや適切な御助言を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 大和田智彦教授、浦野泰照教授、占部大介講師、宮本和範講師に深く感謝致します。

学部4年生時に、研究方針の立て方や実験操作、実験資料の作成方法などの研究を遂行する上で必要な技術をご指導して下さいました東京理科大学薬学部 生命創薬科学科 望月正隆教授、稲見圭子講師に深く感謝致します。

研究者としての考え方や研究に取り組む姿勢などの様々な面において、切磋琢磨し合った同期の阿部純平氏、加藤将太氏、菅野廉太郎氏、鈴木雄大氏、松本拓也氏、山本久美子氏、山本倫広氏に深く感謝致します。

研究生生活に際して、様々な御助言を頂きました東京大学薬学系研究科 有機合成化学教室、JST-ERATO 金井触媒分子生命プロジェクトの皆様に深く感謝致します。

本研究を遂行するにあたり、様々な御助力を頂きました秘書 師尾佐由利氏、石神美和氏、内藤由紀子氏に深く感謝致します。

研究生生活を送るにあたり、日々支えて下さった父 伸輔、母 佳子、妻 沙織、妹 しおり、萌に深く感謝致します。