

汎用蛍光灯を用いる光増感反応を起点とした炭素-炭素結合形成反応に関する研究

2018

藤谷明敏

目次

理論の部

第一章 緒論	…1
第二章 研究背景と研究方針	
第一節 分子状酸素を用いる酸化反応	…3
第二節 光を活用する炭素-炭素結合形成反応	…4
第三節 分子状酸素と光とを組み合わせる反応	…6
第三章 ベンジルアルコール類を基質として用いる直接的な不斉 aldol 反応	…8
第一節 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…9
第二節 反応機構	…12
第四章 タンデム型反応によるピロロイソキノリン骨格の構築法	…13
第一節 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…13
第二節 反応機構	…17
第五章 ラジカル開裂を鍵段階とする環形成反応	
第一節 炭素-ヨウ素結合の還元的開裂を起点とする中員環構築法	…19
第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…20
第二項 反応機構	…22
第二節 炭素-硫黄結合の開裂を介するジヒドロチオピラン環構築法	…24
第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…24
第二項 反応機構	…26
第六章 結語	…28
謝辞	…30

実験の部

第三章に関する実験	…32
第四章に関する実験	…35
第五章 第一節に関する実験	…41
第二節に関する実験	…45
引用文献	…50

理論の部

第一章 緒論

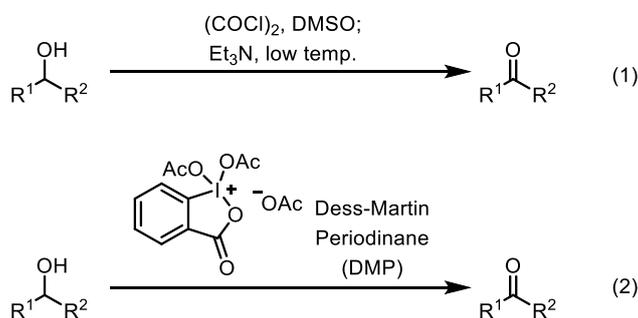
近年における創薬研究の発展には目覚ましいものがあり、従来の低分子医薬品と比較して特異性が高く副作用が少ないという特長を有する抗体医薬品に代表されるような高分子医薬品が盛んに研究されている。しかしながら、高分子医薬品は経口投与すると消化酵素により分解され、人体に取り込まれないことから、現状では侵襲的な注射製剤として利用されている。また、製造における均一性の維持や品質管理上の難しさが課題として挙げられ、一般に製造コストを低く抑えることが難しい。特に超高齢社会にありながら、国民皆保険制度を敷いている現代の日本において、医療費の高騰は看過できない問題である。一方、低分子医薬品は化学技術の活用次第で製造コストを比較的安く抑えることができ、また多様な投与ルートへの提案が可能である。そのため、今後の社会における医療費削減、及び患者の QOL 向上が志向される中で、化学を利用した低分子医薬品の研究開発が再び見直されつつある。

低分子医薬品の研究開発において、化学が果たす役割は大きく二つに分けられる。一つは有用な医薬品を効率的に作ることであり、そしてもう一つは活性の高い医薬品を創ることである。前者はプロセスケミストリー、後者はメディシナルケミストリーと呼ばれ、それぞれが創薬研究を推進させるための両輪である。この両輪の駆動力とも言える化学が大いに存在感を発揮する場合は創薬研究に止まることなく、現代社会における我々の快適な生活は化学の発展なくしては語るができないと言っても過言ではない。身の回りには、合成繊維やプラスチック加工製品があふれており、前述した低分子医薬品以外にも合成着色料・合成甘味料など、私達が経口摂取するものにさえも化学の産物が含まれている。つまり、我々の暮らしと化学は切っても切り離せない関係にある。

その一方で、人類が生活水準の向上のみを追い求めた結果、地球温暖化、酸性雨、オゾン層破壊などに代表される深刻な環境汚染が問題となった。これを受けて、化学物質の合成において有機物の使用、及び排出を極力避けるべきであるというグリーンケミストリーの概念が P. A. Anastas と J. C. Warner によって提唱された。^[1] さて、このような我々の暮らしに欠かすことのできない化学物質を合成する上で、酸化反応は最も基本的かつ重要な反応の一つである。なぜなら我々の生活に欠かせない多くの化学製品は、高度に還元された炭化水素である石油を酸化して生み出されたものであり、また種々の有用な化合物の合成経路には分子中のヒドロキシル基をカルボニル基、あるいはカルボキシル基などへと変換するような酸化反応がほぼ確実に組み込まれている。これらの内、古典的な酸化反応の代表例として、Jones 試薬や Collins 試薬、PCC 等を用いるクロム酸酸化が挙げられる。^[2] また、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン、四酸化オスミウムといった重金属試薬を利用する手法も知られているが、これらは高い毒性を持つ廃棄物を大量に排出するという観点から積極的な利用は推奨されない。当然のことながら、人体に用いる医薬品の研究領域においても、目的とする化合物中に高い毒性を持つ廃棄物が混入するリスクは低く抑えられるべきである。絶え間なく精製技術が進歩し続けている現状に甘んじることなく、重金属試薬を用いずとも同等以上の結果を与える手法を目標にすることこそ、現代から未来における化学のあるべき姿であろう。

重金属試薬を用いない酸化法の一つとしてジメチルスルホキシド (DMSO) を活性化して用いる手法の一種である Swern 酸化 (Scheme 1.1, eq. 1)^[3] が挙げられる。本法は反応系中で生成する中間体の不安定さゆえに、低温で反応を行う必要があるという制約はあるものの信頼性は高いと言える。また 1983 年には超原子価ヨウ素試薬である Dess-Martin 試薬 (DMP) を用いる Dess-Martin 酸化が報告された (Scheme

1.1, eq. 2)。^[4] この手法は穏和な条件で反応が進行する点、高い化学選択性を有する点などの特長があり有機合成において幅広く用いられている。



Scheme 1.1. Examples of metal-free oxidation.

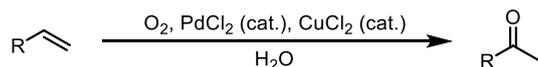
上述した以外にも、多種多様な酸化反応が世界中の化学者によって報告されてきた。しかしながら、従来法の多くは有害な廃棄物を副生する点、煩雑な操作が求められる点、原子効率の低い複雑な酸化剤を化学量論量以上必要とする点などといった改善の余地を残している。従って、環境に優しくグリーンケミストリーの概念に適った酸化手法の開発は現代の化学者に課せられた使命であると言っても過言ではない。

この挑戦的な課題を解決するための革新的なアプローチとして、「分子状酸素」を酸化剤とする手法の開発が注目を集めている。分子状酸素は原子効率が高く、反応終了後には理論上水のみを副生することから非常にクリーンな酸化剤であると言える。そしてまた、大気中に約 20% 含まれる分子状酸素は植物の光合成により再生可能であるため、その活用法が大いに期待される。ところが分子状酸素の酸化力は比較的 low、反応に利用するためには酸化力の低さを補う工夫が必要である。そこで著者は反応後に残渣を排出せず、クリーンな試剤としてみなせる「光」に着目した。すなわち、「分子状酸素」、及び「光」を組み合わせる構築される反応系は従来法とは一線を画した環境調和型プロセスとして期待され、これからの化学分野において持続可能な発展を牽引する必要不可欠なツールになると考えられる。

第二章 研究背景と研究方針

第一節 分子状酸素を用いる酸化反応

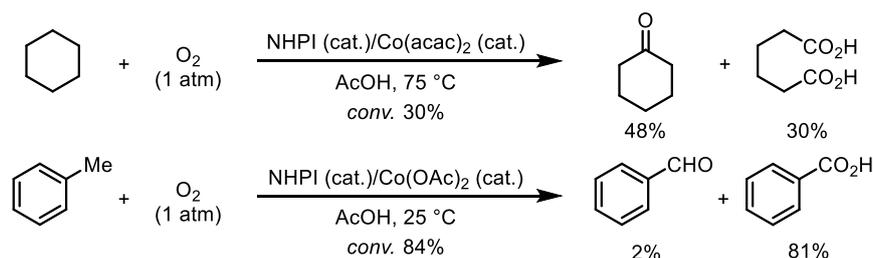
酸化剤として分子状酸素を利用することにより、優れた環境調和型プロセスが現実のものとなることは前章で述べた通りである。酸化力の低い分子状酸素を効率的に反応に利用するため、古くから様々な手法が開発されてきた。例えば、エチレンからアセトアルデヒドを合成するための Wacker 酸化においては Pd を触媒として用いることで円滑な反応の進行を達成している (Scheme 2.1)。^[5]



Scheme 2.1. Wacker oxidation.

酸化反応の代表例であるアルコール類の酸化も様々な遷移金属触媒存在下において分子状酸素を活用することで達成されており、Pt、Ru、Co、Pd、Cu などを利用する方法が知られている。^[6]

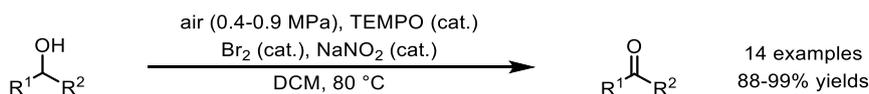
分子状酸素による酸化反応の適用範囲はアルコール類に限定されるものではない。例えば Y. Ishii らは Co 触媒と *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) とを用いる触媒系において、炭素-水素結合の直接的な酸化による酸素原子の導入に成功している (Scheme 2.2)。^[7]



Scheme 2.2. Cobalt/NHPI catalyzed aerobic oxidation.

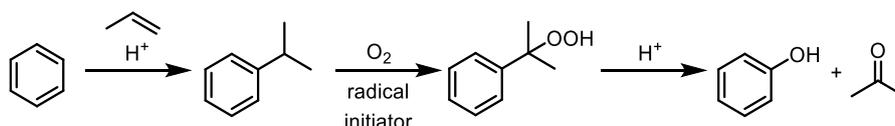
遷移金属触媒を利用した分子状酸素による酸化反応は現在でも盛んに研究されており、ここで紹介した反応は世界中の化学者によって見出された研究成果のごく一部である。近年では研究開発の持続可能性がより重視されているため、Fe や Cu などの比較的安価な金属を用いる触媒・反応開発に注目が集まるようになったことも当然であると言える。^[6],8]

一方、遷移金属触媒を用いない手法も数多く報告されている。その中でも安定なニトロキシラジカルとして知られている 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) を利用する反応があり、2004 年に X. Hu らによって TEMPO/Br₂/NaNO₂ の触媒系を利用したアルコール類の酸素酸化反応が報告された (Scheme 2.3)。^[9] この手法は特に第一級アルコールを選択的にアルデヒドに変換できることから、有機合成における有用性が高いと言える。また、Y. Iwabuchi らはニトロキシラジカルの構造と置換基を変更すると酸化還元電位が大きく変化することを見出し、^[10a] 更に様々なアルコール類の酸化に適用できることも明らかにしている。^[10b]



Scheme 2.3. Transition-metal-free aerobic oxidation process with TEMPO.

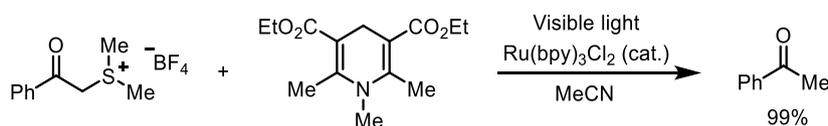
分子状酸素を利用する酸化反応は工業的にも重要であり、フェノールとアセトンの合成に用いられるクメン法が最も良く知られた手法の一つであると言える (Scheme 2.4)。触媒量のラジカル開始剤存在下、クメンに対して分子状酸素を反応させることでクメンヒドロペルオキシドを生成させ、酸触媒による転位反応を経てフェノール類が生成する。クメン法は現代におけるフェノール合成の主流であるが、エネルギー消費や副生物が多いという課題を抱えているため、実用的な改良法が今なお望まれている。^[11]



Scheme 2.4. Cumene Process.

第二節 光を活用する分子変換反応

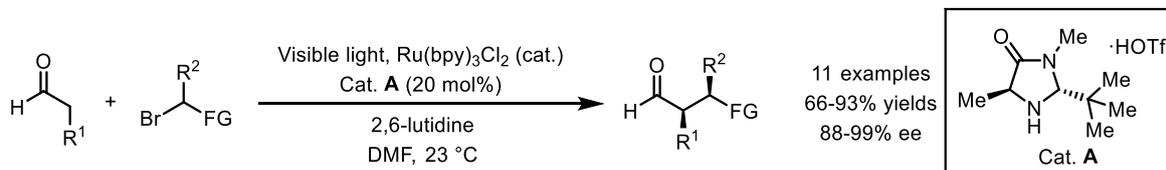
一般に化学反応を進行させるためには何らかのエネルギー供給が必要となる。長い化学の歴史においては熱を加える手法がしばしば用いられてきた。一方、光の照射による分子の活性化 (励起) を行うと熱的反応とは異なる反応性を示すことが知られており、熱的反応を補完する重要な手法であると言える。光特有の反応についての歴史は古く、これまでに多くの研究者によってほぼ体系化されてきた。代表例としては、1) カルボニル基の $n-\pi^*$ 励起による Norrish I、あるいは II 開裂反応や光 Fries 転位、2) 炭素-炭素二重結合の *E-Z* 異性化や分子内、または分子間[2+2]環化付加、3) 芳香族メタ環化、 6π 電子環化などが挙げられる。しかしながら、上記の反応に適用可能である基質は紫外光領域に吸収を持つ化合物にほぼ限定されている。紫外光は人体に有害である上、紫外光を照射するためには特殊な装置が必要であるため、汎用の蛍光灯からの可視光を利用する反応の開発が望まれる。実際、可視光が有するエネルギーの効率的な利用を目指し、可視光照射によって励起される光増感剤を用いる反応開発が注目を集めている。その中でも、基質の一電子酸化と一電子還元の間方に対して活性を示す光レドックス触媒を利用する反応は、1978年に R. M. Kellogg らによるスルホニウム塩の還元 (Scheme 2.5)^[12a] を皮切りに数々の報告がなされてきた。^[12]



Scheme 2.5. Photomediated reduction of sulfonium ion.

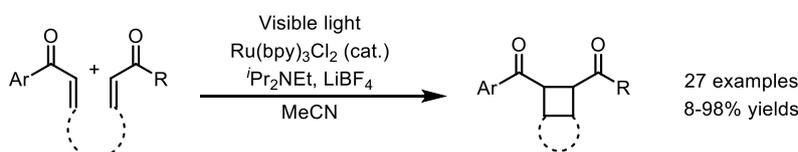
近年においては、光レドックス触媒とキラルアミン触媒とを組み合わせる例が D. W. C. MacMillan らによって報告され、不斉合成におけるブレイクスルーとなった (Scheme 2.5)^[13]。この反応では、光触媒によって系中で還元的に生成した電子不足なアルキルラジカルが電子豊富なエナミン中間体へと付加する

機構が提唱されている。更に Ir 錯体を用いることで、同様の反応系を用いる不斉トリフルオロメチル化やベンジル化についても報告されており、カルボニル基の α 位に対してエナンチオ選択的に炭素-炭素結合を形成できる手法として高く評価されている。^[14]



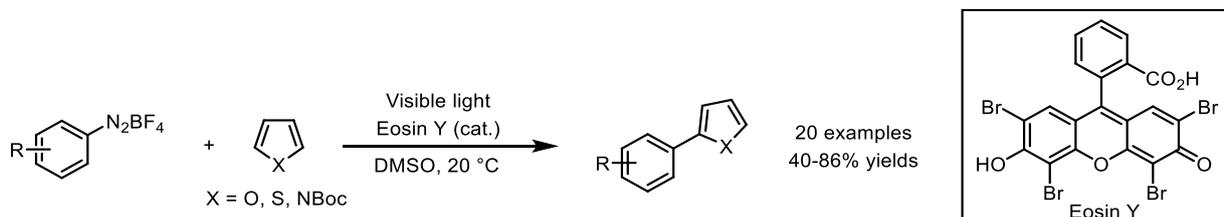
Scheme 2.5. Direct asymmetric alkylation of aldehydes with photocatalytic method.

また T. P. Yoon らによって、分子内、及び分子間[2+2]環化付加が報告されている (Scheme 2.6)。^[15] 興味深いことに、この反応で用いられた不飽和ケトン類に対して紫外光を直接照射しても[2+2]環化付加は進行せず、報告された反応が光レドックス触媒に特有であることが示唆されている。

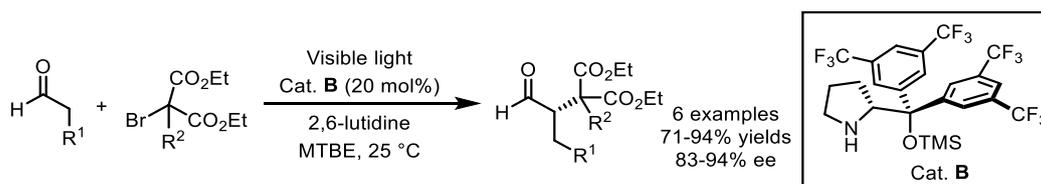


Scheme 2.6. [2+2] Cycloadditions *via* visible light photocatalysis.

ここまで Ru 錯体を利用する光レドックス反応を中心に紹介してきたが、このような形式の反応はレアメタルフリーの条件下においても行うことができる。2012年に B. König らは有機光触媒を用いることで、ジアゾニウム化合物とヘテロ環のカップリング反応を報告している (Scheme 2.7)。^[16] この反応では安価で入手容易な eosin Y を用いており、遷移金属触媒や配位子などが不要である上、室温付近の穏和な条件の下で反応が進行するという利点も有している。一方、2015年に P. Melchiorre らは、系中で生じるエナミン中間体が可視光を吸収できる有機光触媒として働くことを見出し、アルキルハライドから還元的にアルキルラジカルを生じさせ、エナンチオ選択的に炭素-炭素結合を形成させることに成功している (Scheme 2.8)。^[17]



Scheme 2.7. Direct C-H arylation of heteroarenes with aryl diazonium salts under photoirradiation.

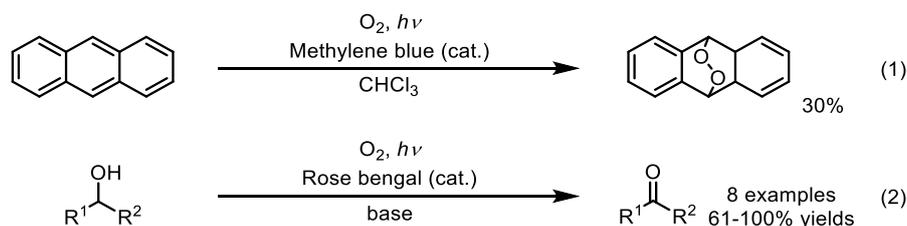


Scheme 2.8. Direct photoexcitation of enamines for enantioselective C-C bond formation.

第三節 分子状酸素と光とを組み合わせる反応

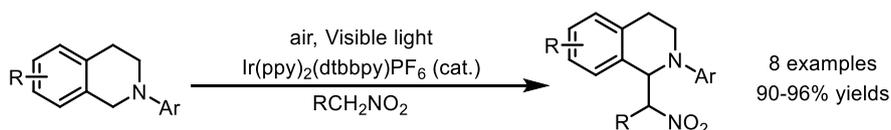
前節までは分子状酸素を用いる反応、そして光を用いる反応についてそれぞれ別個に取り上げたが、それぞれが化学分野において大きな可能性を秘めていることは明らかである。従って、これらの組み合わせによって更に優れたアプローチが生み出されることが大いに期待される。

分子状酸素と光とを組み合わせる反応としては、有機光触媒存在下において発生した一重項酸素を利用するものが古くから研究され、アントラセンへの酸素付加 (Scheme 2.9, eq. 1)^[18a] やアルコキシド類のケトン類への酸化 (Scheme 2.9, eq. 2)^[18b] などが報告されている。一重項酸素を発生させるために有機光触媒としてはメチレンブルーやローズベンガルなどの色素系増感剤が、光源としてはタングステンランプやハロゲンランプが用いられることが多い。

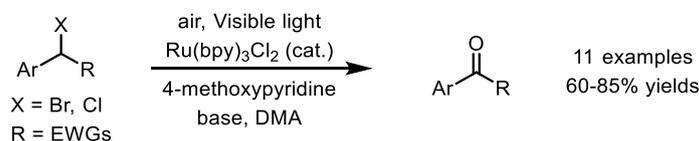


Scheme 2.9. Examples of reactions employing singlet oxygen with photosensitizers.

前節で取り上げた光レドックス触媒を利用する反応として、C. R. J. Stephenson らは 2010 年に Ir 錯体を利用し、空気雰囲気下において aza-Henry 反応が進行することを報告している (Scheme 2.10)^[19] この反応系においては Ir 錯体の代わりに Ru 錯体も利用可能であること、分子状酸素の代わりにニトロアルカン類が末端酸化剤となりうることも明らかにされている。また、N. Jiao らは 2011 年に光源として太陽光を用いることで、 α -ハロエステル類を光酸素酸化的に α -ケトエステル類へと変換することに成功している (Scheme 2.11)^[20]



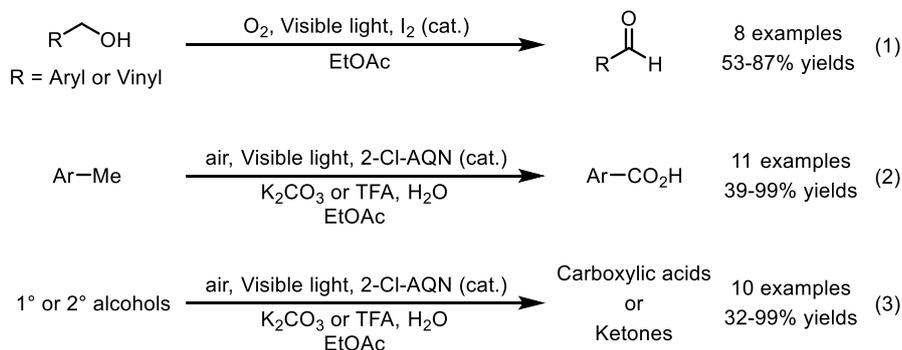
Scheme 2.10. Photooxidative aza-Henry reaction.



Scheme 2.11. Aerobic oxidation of benzyl halide under photooxidative condition.

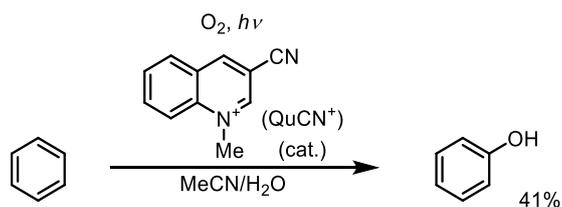
遷移金属触媒を利用しない例としては、A. Itoh らによって報告された様々なハロゲンソース、及び有機光触媒を用いる光酸素酸化反応が挙げられる。例えば単体ヨウ素を用いた反応では種々のベンジル、及びアリルアルコール類が対応するアルデヒド類へと選択的に酸化される (Scheme 2.12, eq. 1)^[21a] また、有機光触媒であるアントラキノン類を触媒として用いる光酸素酸化反応においては、芳香環上のメチル

基や一級、または二級アルコール類を高収率で対応するカルボン酸、あるいはケトン類へと変換することに成功している (Scheme 2.12, eq. 2 and eq. 3)。^[21b,c]



Scheme 2.12. Aerobic photooxidation with molecular iodine or a derivative of anthraquinone.

更に T. Fukuzumi らは有機光触媒を用い、ベンゼンを酸化することで直接的にフェノールを得ることに成功している (Scheme 2.13)。^[22] この手法では 3-cyano-1-methylquinolinium ion (QuCN⁺) が触媒として働き、ベンゼンの選択的な酸化を可能にしている。汎用の蛍光灯を光源として利用することはできないが、前述したクメン法の代替となり得るフェノール合成法であり、実用化も含め今後の研究に興味を持たれる。

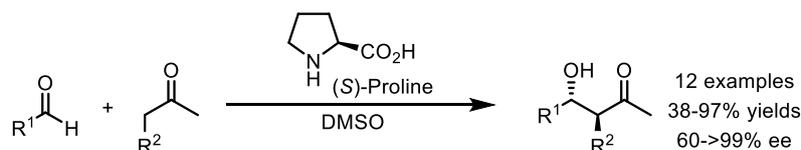


Scheme 2.13. Direct oxygenation of benzene to phenol employing photooxidative method.

以上のように、分子状酸素と光を利用する反応のポテンシャルは計り知れず、これからの化学分野において果たす役割に大きな期待がかかる。特に汎用の蛍光灯からの照射光、及び安価かつ入手容易で廃棄物の毒性も低い有機光触媒を用いる反応はグリーンケミストリーの概念を体現していると言え、更なる研究を通じて知見を集めつつ適用範囲を拡大していく必要があると考える。このような背景から、著者は有機合成化学において分子を構築する上で、重要な位置を占める炭素-炭素結合を形成する新規手法の確立を目標として検討を行い、不斉 aldol 反応 (第三章)、1,3-双極子環化付加反応 (第四章)、及びラジカル開裂を鍵段階とする環形成反応 (第五章) の利用により、様々な化合物を構築する手法を見出すことに成功したため、以下にその詳細について説明する。

第三章 ベンジルアルコール類を基質として用いる直接的な不斉 aldol 反応

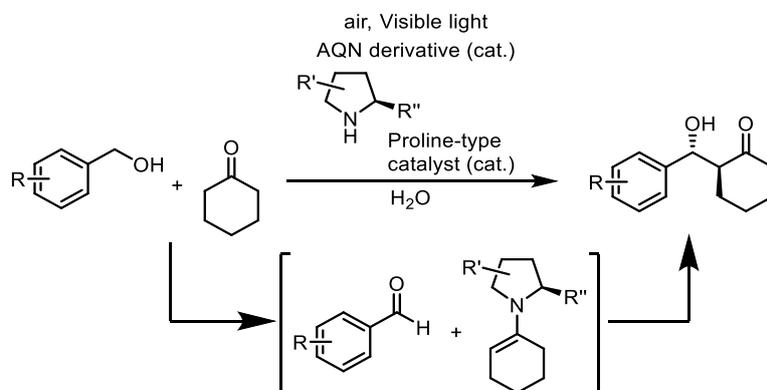
炭素-炭素結合を形成する反応として、aldol 反応は基本的かつ信頼できる手法であると言える。1971 年における (*S*)-proline を触媒として用いる先駆的な報告の後、^[23] B. List らは 2000 年にこの小分子が不斉 aldol 反応に対しても適用できることを見出した (Scheme 3.1)。^[24] この報告が多くの人々を有機分子触媒の開発研究に駆り立て、aldol 反応をはじめとして、Diels-Alder 反応、Michael 反応、Mannich 反応などに各々適用できる多彩な有機分子触媒が開発されたことは広く認知されている。有機分子触媒は金属を活性中心とする触媒に比べ空気や水に安定であり、安価で環境に優しいなどのメリットを有しているため、現在においても従来法より優れた反応、あるいは従来法では未達であった反応を目標として世界中で研究が行われている。



Scheme 3.1. Asymmetric aldol reaction catalyzed by proline.

また、グリーンケミストリーの概念に適った反応を行う上で、安全・安価で環境に無害である水を溶媒として用いる反応が注目を集めている。^[25] A. Itoh らは反応溶媒として水、または飽和食塩水を用い、有機分子触媒を利用する不斉 aldol 反応について検討し既に報告している。^[26]

更に、複数の段階を有する反応を同一容器内で行う触媒的なタンデム型反応は、エネルギーと廃棄物を抑えられるという点で優れた手法であると言える。例えば、アルコール類は比較的容易に得られ、低コストで扱いやすいため、系中でアルデヒド類を生成するための出発物質としてアルコール類を用いる手法が報告されている。^[27] アルコール類を出発物質として用いる反応を行うためには、以下に示すようないくつかの課題がある。すなわち、(1) アルコール類はアルデヒド類に選択的に酸化される必要があり、(2) 有機分子触媒、最終生成物などが安定に存在できるような反応条件でなければならない。そこで、著者は A. Itoh らによって見出されたアントラキノン類を用いるベンジルアルコール類の光酸素酸化反応に着目し、^[21c] 穏和な反応条件で酸化反応を進行させる能力を有するアントラキノン類を有機光触媒として利用することで、目的とする直接的な不斉 aldol 反応を達成できると考え検討を行った (Scheme 3.2)。



Scheme 3.2. Oxidative direct asymmetric aldol reaction from benzyl alcohol.

第一節 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

まず、反応条件を最適化するために 4-bromobenzyl alcohol (**1a**) と cyclohexanone (**2a**) とをテスト基質として選択した。反応溶媒には水を用い、水溶性の AQN-2-SO₃Na·H₂O (主に 300–400 nm の光を吸収^[28])、及び種々のプロリン型触媒存在下、空気雰囲気下で蛍光灯を 12 時間照射するという条件で検討を行った (Table 3.1)。検討したプロリン型触媒の中では、Y. Hayashi らによって報告された不斉 aldol 反応^[29] で最適な触媒であった *trans*-4-*tert*-butyldiphenylsiloxy L-proline (**4a**) を用いた場合にのみ 28% の収率、及び高いエナンチオ選択性で目的とする β-ヒドロキシケトン体 **3a** を与えた (entry 1)。なお、本文中に示されている生成物の絶対配置は、過去の報告に基づき、用いるキラルカラムの種類、HPLC の測定条件を同一にすることでそれぞれのエナンチオマーを同定し ee を算出している。

Table 3.1. Study of proline-type catalyst.

Entry	Proline-type catalyst	Yield (%) ^[a]	anti : syn ^[b]	% ee ^[c]
1		28	17 : 1	>99
2		0	-	-
3		0	-	-
4		0	-	-
5	-	0	-	-

^[a] Isolated yields. ^[b] Determined by ¹H NMR spectroscopic analysis. ^[c] Determined by HPLC.

種々の溶媒や AQN 誘導体の組み合わせを用いた結果は、Table 3.2 に示す通りであり、H₂O と AQN-2-SO₃Na·H₂O の組み合わせが最も良い結果を与えている (entry 5)。その一方で、有機光触媒を AQN-2-SO₃Na·H₂O に固定し、H₂O 以外を溶媒として用いた場合には目的の aldol 付加物が全く得られなかった。Y. Hayashi は用いる H₂O の量によって収率や選択性が大きく変化しなかったことから、「H₂O の存在下において」濃縮された有機層中で反応が進行すると言うよりはむしろ、「H₂O 中において」均一の反応混合物となることで反応が進行するという仮説を提唱しており、^[29,30] 本反応においてもこの仮説と一致する結

果が得られたと言える。更に、添加物や基質の当量などを含めた種々の検討の結果、反応時間を 48 時間に延長し、プロリン型触媒とケトン体とのエナミン形成を促進させることを目的として AcOH を加えると最も良い結果を与えることが分かった (entry 12)。

Table 3.2. Optimization of the reaction condition.

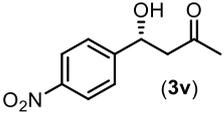
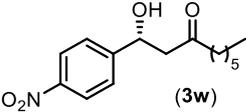
Entry	AQN-derivative	Solvent	Yield (%) ^[a]	anti : syn ^[b]	% ee ^[c]
1	AQN-2-CO ₂ H	H ₂ O	13	14 : 1	>99
2	AQN-2,7-diSO ₃ Na	H ₂ O	24	14 : 1	>99
3	AQN-1,8-diSO ₃ K	H ₂ O	6	18 : 1	>99
4	AQN-2-Cl	H ₂ O	10	>20 : 1	>99
5	AQN-2-SO ₃ Na·H ₂ O	H ₂ O	28	17 : 1	>99
6	AQN-2-SO ₃ Na·H ₂ O	Hexane	0	-	-
7	AQN-2-SO ₃ Na·H ₂ O	PhCl	0	-	-
8	AQN-2-SO ₃ Na·H ₂ O	EtOAc	0	-	-
9	AQN-2-SO ₃ Na·H ₂ O	MeOH	0	-	-
10	AQN-2-SO ₃ Na·H ₂ O	CHCl ₃	0	-	-
11 ^[d]	AQN-2-SO ₃ Na·H ₂ O	H ₂ O	62	16 : 1	94
12 ^{[d],[e]}	AQN-2-SO ₃ Na·H ₂ O	H ₂ O	71	13 : 1	94
13 ^{[d],[f]}	AQN-2-SO ₃ Na·H ₂ O	H ₂ O	53	14 : 1	94

^[a] Isolated yields. ^[b] Determined by ¹H NMR spectroscopic analysis. ^[c] Determined by HPLC.

^[d] The reaction was conducted for 48 hours. ^[e] AcOH (0.5 equiv) was added. ^[f] **2a** (10 equiv) was employed.

次に最適化された反応条件を用いて、基質の適用範囲を調査した。Table 3.3 に示すように、対応する aldol 付加物が中程度から良好な収率、及び優れたエナンチオ選択性で得られた。ベンジルアルコール類の芳香環上の *p* 位、または *m* 位にニトロ基を有する基質を用いた場合には、アルコール類の酸化を促進するため、酸素雰囲気下で行い、中程度の収率で目的の化合物が得られた (entries 8 and 9)。しかしながら、芳香環上 *o* 位に置換基を有する基質 (entries 10 and 11)、あるいは電子求引性基を持たない基質 (entries 12 and 13)、ヘテロ環化合物 (entries 14 and 15) では良い結果は得られなかった。ベンゼン環上の電子求引性基は対応するベンズアルデヒド類のカルボニル炭素を電子不足にすることで、aldol 反応を促進していると考えられる。また、シクロヘキサノン以外のケトン類でも検討を行い、本反応にシクロペンタノンが適用できることが明らかとなった (entries 16–18) が、シクロヘプタノン (entries 19–21)、あるいは非環状ケトン類 (entries 22 and 23) では目的とする付加体をほとんど得ることができなかった。

Table 3.3. Scope and limitation.

$\text{Ar}-\text{CH}_2\text{OH} \quad (1 \text{ (0.3 mmol)}) + \text{ketone} \quad (2 \text{ (5 equiv)}) \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, Time (h)}]{\text{air, Visible light, AQN-2-SO}_3\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O (0.1 equiv), 4a (0.1 equiv), AcOH (0.5 equiv)}} \text{product} \quad (3)$						
Entry	Product	H ₂ O (mL)	Time (h)	Yield (%) ^[a]	anti : syn ^[b]	% ee ^[c]
1	4-BrC ₆ H ₄ (3a)	3	48	71	13 : 1	94
2	3-BrC ₆ H ₄ (3b)	3	48	60	16 : 1	>99
3 ^[d]	4-ClC ₆ H ₄ (3c)	2	48	63	14 : 1	95
4	3-ClC ₆ H ₄ (3d)	3	48	65	17 : 1	97
5	4-CF ₃ C ₆ H ₄ (3e)	3	60	62	12 : 1	98
6	4-CNC ₆ H ₄ (3f)	3	60	58	7.4 : 1	>99
7 ^{[d],[e]}	4-CO ₂ MeC ₆ H ₄ (3g)	2	48	73	15 : 1	>99
8 ^{[d],[f]}	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (3h)	0.5	120	61	9.7 : 1	94
9 ^{[d],[f]}	3-NO ₂ C ₆ H ₄ (3i)	0.5	120	54	8.5 : 1	>99
10 ^{[d],[f]}	2-NO ₂ C ₆ H ₄ (3j)	1	120	(14)	-	-
11 ^{[d],[f]}	C ₆ F ₅ (3k)	0.5	120	(0)	-	-
12 ^[f]	4-OMeC ₆ H ₄ (3l)	0.5	120	(7)	-	-
13	2-Naphthyl (3m)	0.5	48	(4)	-	-
14	4-Pyridyl (3n)	3	48	(7)	-	-
15	2-Furyl (3o)	3	48	(0)	-	-
16 ^[d]	4-ClC ₆ H ₄ (3p)	2	48	50	2.4 : 1	>99
17	4-CNC ₆ H ₄ (3q)	3	60	53	2.2 : 1	>99
18 ^{[e],[f]}	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (3r)	0.5	120	55	3.2 : 1	>99
19 ^[d]	4-ClC ₆ H ₄ (3s)	2	48	(2)	-	-
20	4-CNC ₆ H ₄ (3t)	3	60	(7)	-	-
21 ^{[e],[f]}	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (3u)	0.5	120	(8)	-	-
22 ^{[d],[f],[g]}	 (3v)	0.5	120	(5)	-	-
23 ^{[d],[f],[g]}	 (3w)	0.5	120	(trace)	-	-

^[a] Isolated yields. Numbers in parentheses are yields determined by ¹H NMR. ^[b] Determined by ¹H NMR spectroscopic analysis. ^[c] Determined by HPLC. ^[d] Without AcOH. ^[e] Ketone (10 equiv) was employed. ^[f] Reactions were conducted under O₂ atmosphere. ^[g] Ketone (27 equiv) was employed.

第二節 反応機構

反応機構を明らかにするために行ったコントロール実験の結果を Table 3.4 に示した。アルゴン雰囲気下、暗条件での結果より、本反応には分子状酸素と可視光の照射が必要であることが示唆された (entries 2 and 3)。またラジカル阻害剤として知られる L-アスコルビン酸ナトリウムを加えると、ベンジルアルコール類の酸化が一部抑制された (entry 4)。これより、アントラキノン類を用いるベンジルアルコール類の

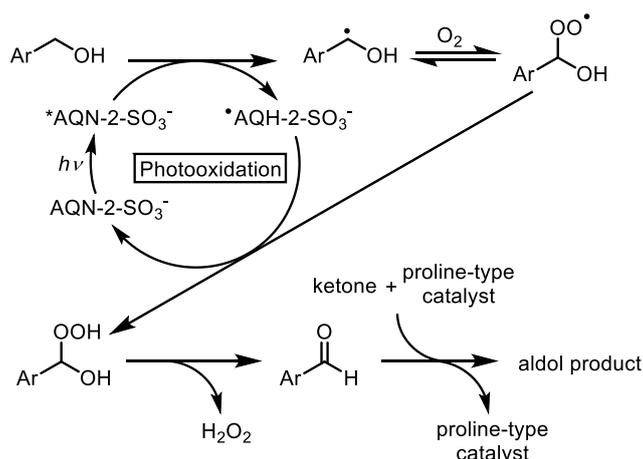
光酸素酸化反応にはラジカルが関与していると考えられる。

Table 3.4. Control experiments.

Entry	Change from the standard conditions	Yield (%) ^[a]
1	-	(28)
2	Under argon atmosphere	7
3	In the dark	0
4	With sodium L-ascorbate (1 equiv)	14

^[a] Yields were determined by ¹H NMR. Number in parentheses is isolated yield.

以上の結果を基に、本反応が進行する反応機構を Scheme 3.3 に示した。まず AQN-2-SO₃ が蛍光灯の光照射によって励起され、ベンジルアルコール類のベンジル位の水素を引き抜き、ベンジルラジカルを生成する。このラジカル種は分子状酸素をトラップし、ペルオキシラジカル、及びヒドロペルオキシドの形成を介して、過酸化水素の副生を伴いベンズアルデヒド類を与える。光酸素酸化条件を用いる過去の報告においても、系中で過酸化物が生じていることが見出されているが、^[21b,c] 大量スケールへの応用上では、マイクロリアクターの利用など、系中で生じる過酸化物の取り扱いに工夫が求められると考えている。最後にプロリン型触媒によって活性化されたケトン類がベンズアルデヒド類と速やかに反応し、目的とする aldol 付加物が生成する。なお、本反応における立体選択性の発現については、B. List らによって提唱された、水素結合が関与する Zimmerman-Traxler 型の遷移状態により合理的に説明される。^[24]

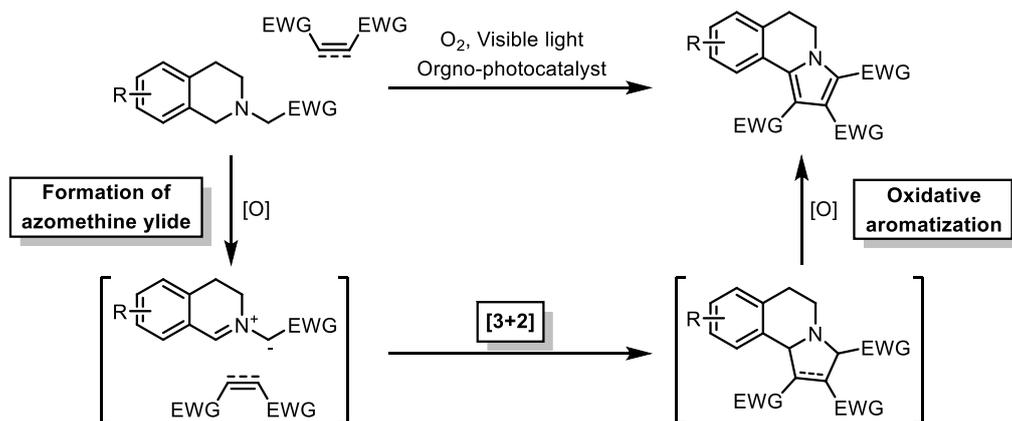


Scheme 3.3. Plausible reaction mechanism.

第四章 タンデム型反応によるピロロイソキノリン骨格の構築法

多くの医薬品や天然物は窒素を含む複素環構造を有することから、窒素含有複素環についての研究は化学をはじめとする幅広い研究分野において重要な位置を占めている。その中でも、pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline 骨格は多環性海洋天然物である lamellarin 類によく見られる構造であり、この構造を有する化合物のユニークな生物活性が注目を集めている。^[31] 例えば、ヒトのトポイソメラーゼ I 阻害作用、^[32a] または選択的な HIV インテグラーゼ阻害作用 ^[32b,c] などを示す化合物が知られており、更なる研究の進展により新たな生物活性を示す化合物の登場が期待されている。

上述するような pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline 骨格を含む化合物の有用性から、これらの化合物群の合成が複数研究されてきたが、^[33] 多くの工程を必要とする点、基質の適用範囲が限定される点などの改善の余地を残していた。このような背景において、1,3-双極子環化付加は従来法と比較して少ない工程、そして柔軟性のある構築法であると言える。Cu、Rh、Ru、Bodipy 錯体などの金属触媒を用いる反応系 ^[34] 以外にも、有機光触媒を用いる手法 ^[35] も報告されているが、これらの手法の多くは環化付加の後に形成されたピロリジン環を芳香族化するために、NBS のような酸化剤を化学量論量以上添加する必要がある。従って、pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline 骨格を構築可能なより簡便、かつ原子効率の高い手法の開発が望まれる。タンデム型反応によってこの複雑な骨格を構築する手法は Cu/TBHP、^[34a] I₂/H₂O₂、^[36a] TBAI/TBHP ^[36b] を用いる反応系で達成されているが、分子状酸素を末端酸化剤とする例は報告されていない。一方、A. Itoh らはテトラヒドロイソキノリン類のイミニウムイオン中間体への変換を通じて、Cross Dehydrogenative Coupling 反応を達成している。^[37] そこで1,3-双極子環化付加を起こし得るアゾメチンイリド類を系中で生成させる足掛かりとして光酸素酸化反応を利用することを考え、種々の検討に着手した (Scheme 4.1)。



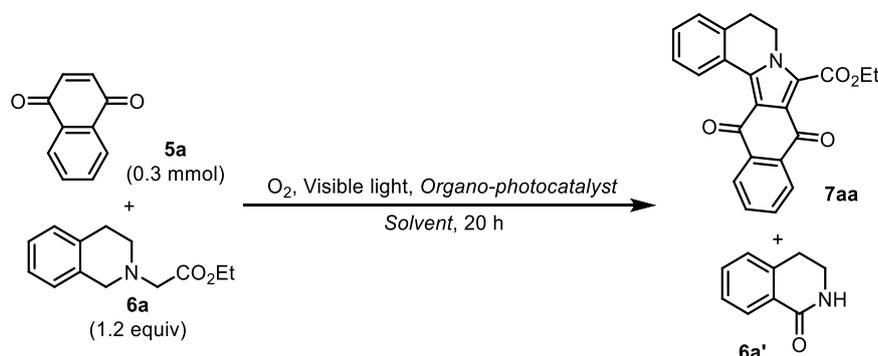
Scheme 4.1. Sequential 1,3-dipolar cycloaddition/aromatization reactions.

第一節 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

反応条件の最適化には、1,4-naphthoquinone (**5a**) と ethyl 2-(3,4-dihydroisoquinolin-2-(1*H*)-yl)acetate (**6a**) を用いた。これらの出発物質と各種有機光触媒とを溶媒中に混合して、酸素雰囲気下、蛍光灯を20時間照射するという条件により行った検討の結果についてTable 4.1に示す。検討の結果、*i*PrOH中、methylene blue

(MB) を有機光触媒とすると目的の化合物**7aa**が比較的良い収率で得られることが分かった (entry 5)。その後の検討において、溶媒としてMeCNを用いると**7aa**の収率は低いものの、**6a**がアミド体**6a'**へと酸化される望まない副反応が抑制されることが見出された (entry 6)。そこで、*i*PrOHとMeCNとの混合溶媒とすることで**7aa**が75%の単離収率で得られたため、これを最適条件とした (entry 8)。本反応の進行に必要な照射光の波長を確認するために、405 nm、610 nm、660 nm の波長の光をそれぞれ照射したところ、660 nm の照射光を用いた場合に最も高い収率で**7aa**が得られた (entry 11)。MBの極大吸収波長は 660 nm 付近であるため、^[38] 光励起されたMBがこの反応を触媒していることが示唆される。なお、有機光触媒が存在しない場合にも**7aa**が得られることが確認されており (entry 12)、その条件下では基質**5a** (主に480 nm 以下の波長を吸収 ^[39]) が光励起され、MBの代わりに**6a**を酸化していると考えられる。

Table 4.1. Optimization of the reaction condition.



Entry	Organo-photocatalyst (mol%)	Solvent (mL)	Yield of 7aa (%) ^[a]
1	2- ^t Bu-AQN (10)	<i>i</i> PrOH (5)	35
2	9,10-Dicyanoanthracene (10)	<i>i</i> PrOH (5)	24
3	Rose bengal (10)	<i>i</i> PrOH (5)	47
4	Eosin Y (1)	<i>i</i> PrOH (5)	28
5	Methylene blue (MB) (1)	<i>i</i> PrOH (5)	62
6	MB (1)	MeCN (5)	34
7	MB (1)	<i>i</i> PrOH/MeCN (4/1)	64
8	MB (1)	<i>i</i> PrOH/MeCN (2/1)	69 (75)
9 ^[b]	MB (1)	<i>i</i> PrOH/MeCN (2/1)	14
10 ^[c]	MB (1)	<i>i</i> PrOH/MeCN (2/1)	17
11 ^[d]	MB (1)	<i>i</i> PrOH/MeCN (2/1)	54
12	-	<i>i</i> PrOH/MeCN (2/1)	38

^[a] Yields were determined by ¹H NMR. The number in parentheses is the isolated yield. ^[b] Irradiation with a 300 W Xe lamp at 405 nm. ^[c] Irradiation with a 300 W Xe lamp at 610 nm. ^[d] Irradiation with a 300 W Xe lamp at 660 nm.

反応条件の最適化後に基質の適用範囲を調べるため、1,4-naphthoquinone類とテトラヒドロイソキノリン類との反応について検討した (Table 4.2)。テトラヒドロイソキノリン類のエステル部を変更した基質、そして芳香環へ置換基を導入した基質を用いると目的とする生成物が中程度から良好な収率で得られることが明らかとなった。

Table 4.2. Substrate scope 1.

Reaction scheme: Alkene **5** (0.3 mmol) + Tetrahydroisoquinoline **6** (1.2 equiv) $\xrightarrow[\text{iPrOH/MeCN (2 mL/1 mL), Time (h)}]{\text{O}_2, \text{Visible light, MB (1 mol\%)}}$ Product **7**

Entry	Product	Time (h)	Yield (%) ^[a]		Entry	Product	Time (h)	Yield (%) ^[a]
1		20	75		5		50	73
2		20	74		6		20	34
3		20	58		7		20	61
		20	58					
4		30	61					

^[a] Isolated yields.

Table 4.3、及びTable 4.4ではアルキン類やマレイミド類、アルケン類などとテトラヒドロイソキノリン類との反応について検討している。これまでに用いてきた反応条件を適用しても目的物の収率は低かったため、*i*PrOHの代わりにTHF、*i*Pr₂O、またはCHCl₃を用いると、収率の向上が見られる基質もあった。しかしながら、系中で基質が分解してしまうためか、ethyl acrylate、アミドやケトンを含むアルキン、*N*-methylmaleimide、acrylonitrile、を用いた場合には目的物の収率はあまり改善されず (Table 4.3, entries 4–7、及びTable 4.4, entries 2–4)、maleic anhydrideを用いた検討では目的物は全く得られなかった (Table 4.4, entry 5)。またテトラヒドロイソキノリン類にシアノ基を有する基質を用いた場合には、30%の単離収率ながら目的とする化合物が得られることが分かった (Table 4.4, entry 6)。

Table 4.3. Substrate scope 2.

Entry	5	6	7 (Product)	Solvent	Time (h)	Yield (%) ^[a]
1				THF	100	48
2				<i>i</i> Pr ₂ O	20	69
3				<i>i</i> Pr ₂ O	20	66
			7ea: R = Et or 7fa: R = Me			
4				THF	20	21
5				THF	70	18
6				THF	70	12
7				THF	50	10

^[a] Isolated yields.

Table 4.4. Substrate scope 3.

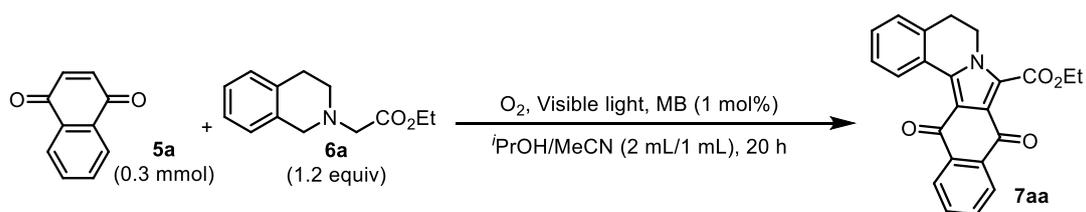
Entry	5	6	7 (Product)	Solvent	Time (h)	Yield (%) ^[a]
1				7ia: CHCl ₃	120	49
2	5i or 5j	6a		7ia: R = Ph or 7ja: R = Me	40	17
3	5k	6a		CHCl ₃	20	24
4	5k			CHCl ₃	20	19
5	5l	6a		<i>i</i> PrOH	20	0
6	5a	6e		THF	120	30

^[a] Isolated yields.

第二節 反応機構

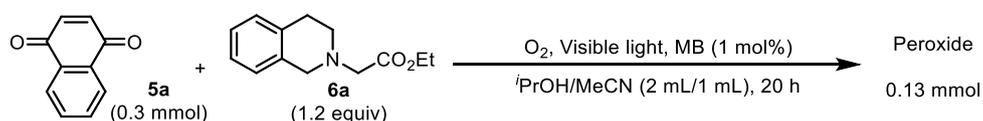
本反応の反応機構を明らかにするため複数のコントロール実験を行った (Table 4.5)。アルゴン雰囲気下、及び暗条件においては目的とする反応が大幅に抑制されたことから、本反応に可視光の照射、分子状酸素が必要であることが示唆される (entries 2 and 3)。また、一重項酸素捕捉剤として知られる1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) を加えた場合には、目的物の収率がほとんど変化しなかったことから、本反応における一重項酸素の関与は小さいと考えられる (entry 4)。更に反応終了後の反応混合物を用いて、ヨードメトリーを行うと 0.13 mmol の過酸化物が検出されるという結果が得られた (Scheme 4.2)。

Table 4.5. Control experiments.



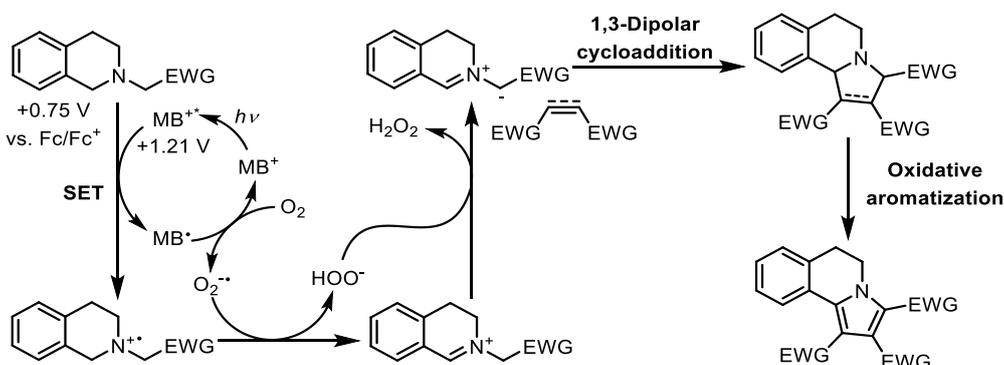
Entry	Change from the standard conditions	Yield (%) ^[a]
1	-	69 (75)
2	Under argon atmosphere	trace
3	In the dark	0
4	With DABCO (1 equiv)	54

^[a] Yields were determined by ¹H NMR. Number in parentheses is isolated yield.



Scheme 4.2. Iodometry analysis.

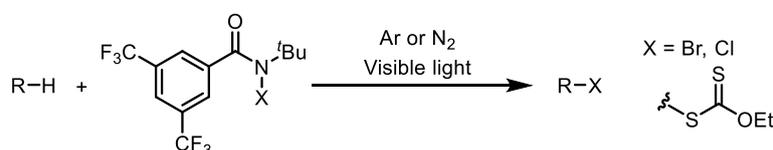
以上の検討結果、及びメチレンブルーが一電子移動を介して三級アミン類を酸化するという過去の報告^[40]を基に、本反応の推定反応機構を Scheme 4.3 に示した。はじめに、蛍光灯の照射によりメチレンブルー分子が励起され、これがテトラヒドロイソキノリン類をラジカルカチオンへと酸化する。この段階が進行することは、過去の報告で算出された励起状態におけるメチレンブルーの酸化能力 (+1.21 V)、^[41]及び **6a** の酸化電位 (+0.75 V vs. Fc/Fc⁺ in MeCN)^[42]からも支持される。生じたラジカルカチオンは分子状酸素が還元されて生じたスーパーオキシドラジカルアニオン、及びペルオキシアニオンによる水素引き抜きを経てアゾメチンイリドへと変換され、この時、最大 1 当量の過酸化水素が生成する。次にアゾメチンイリドと求双極子剤との間で 1,3-双極子環化付加、及び酸化芳香族化が進行し、pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline 骨格が構築される。酸化芳香族化は光励起されたメチレンブルー分子の一電子移動によると推察しているが、系中で生じていると考えられる一重項酸素や過酸化物の関与も否定できない。



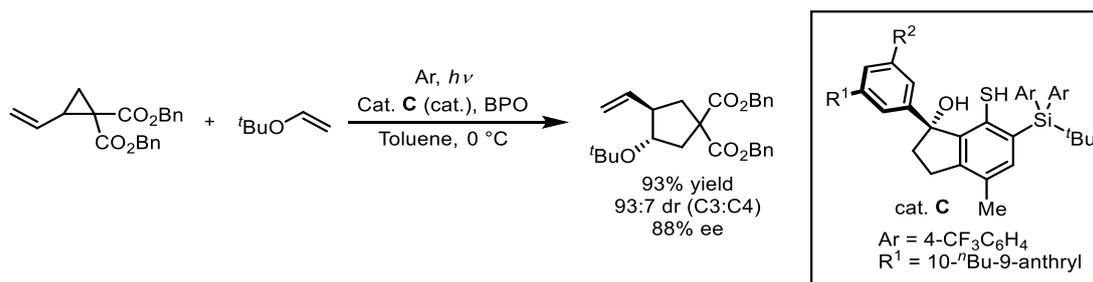
Scheme 4.3. Plausible reaction mechanism.

第五章 ラジカル開裂を鍵段階とする環形成反応

ラジカル反応が新しい結合を形成する上で効果的なツールとなり得ることは第二章第二節で述べた通りである。高反応性のラジカルの発生方法は、D. W. C. MacMillan らによる報告のような光レドックス触媒を利用する炭素-ハロゲン結合の還元的開裂に限られるものではない。例えば、E. J. Alexanian らは、窒素とヘテロ原子との結合が可視光照射によって容易に開裂することに着目し、嵩高く電子不足なアミジルラジカルを生成させることで、不活性な炭素-水素結合を官能基化することに成功している (Scheme 5.1)。^[43] また、K. Maruoka らは嵩高いジスルフィドの硫黄-硫黄結合を開裂させることでチイルラジカルを生じさせ、これを有機不斉触媒として用いることにより、興味深い環拡大反応を報告している (Scheme 5.2)。^[44] このようにラジカル反応によるアプローチは非常にユニークなものが多く、今後もフレキシブルな骨格構築の実現のために更なる応用が期待される分野であると言える。



Scheme 5.1. C-H functionalization starting from *N*-hetero bond cleavage.



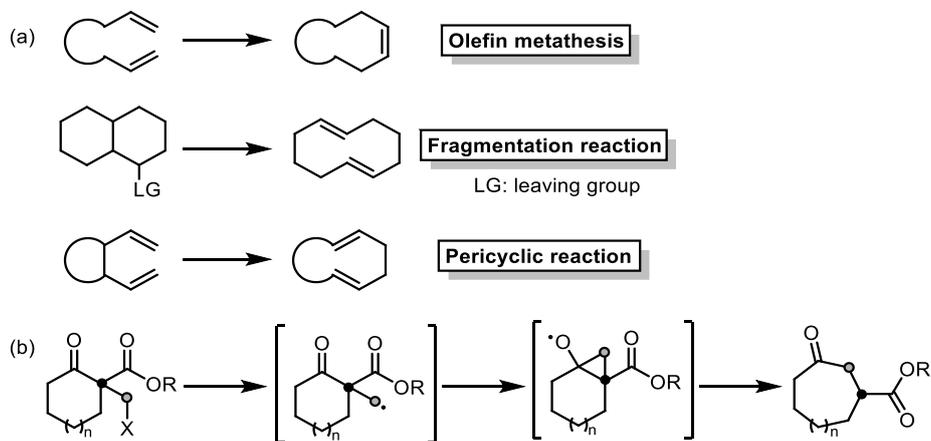
Scheme 5.2. Enantioselective cyclization catalyzed by organic thiyl radical catalyst.

第一節 炭素-ヨウ素結合の還元的開裂を起点とする中員環構築法

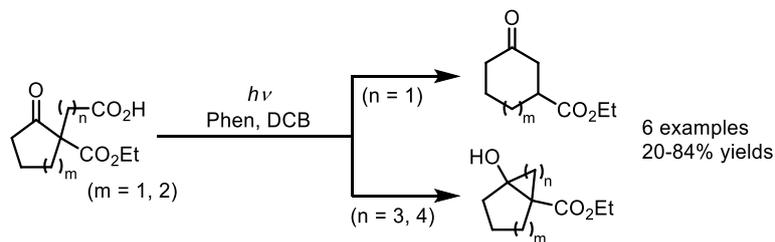
ラジカル反応はその独特な反応性のため、従来法とは異なる角度からのアプローチを実現することもできる。例えば、中員環を構築するための主流であると言えるオレフィンメタセシス、^[45] 開裂反応、^[46] ペリ環状反応 ^[47] などに対する代替法として、ラジカルを利用する手法として知られる Beckwith-Dowd 環拡大反応 ^[48] がある (Scheme 5.3)。

Beckwith-Dowd 環拡大反応はシクロプロパン環の形成とそれに続く迅速な開裂反応によって目的とする環拡大生成物を与える興味深い手法であるが、原報においては AIBN や ⁿBu₃SnH などの取り扱いにくい試薬を用いる必要があった。その後、同様の反応機構で進行する反応が様々な研究者によって開発され、^[49] 2013 年には Y. Yoshimi らによって α -(ω -carboxyalkyl) β -keto esters を基質として用いる手法も見出された (Scheme 5.4)。^[50] このような背景において、環境に優しい手法を利用することで幅広い適用範囲を有する中員環合成法を確立できないかと考えた。さて、A. Itoh らによって行われた検討の結果から、

光増感反応条件において、基質のアミン類から分子状酸素への電子移動が示唆されている。^[37,51] また近年においては、犠牲的なアミン類の存在下、触媒量の有機光触媒により炭素-ハロゲン結合を開裂させ、炭素-炭素結合を形成する手法が見出されている。^[52] そこで、著者は光増感反応を利用するメタルフリーな Beckwith-Dowd 環拡大反応によって効率的な中員環構築を目標として検討に着手した。



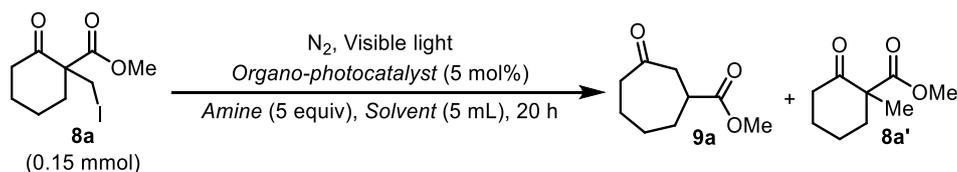
Scheme 5.3. Approaches to medium-sized rings. (a) Olefin metathesis, fragmentation reaction, pericyclic reaction; (b) Beckwith-Dowd ring expansion reaction.



Scheme 5.4. Radical ring expansion and cyclization reactions of α - $(\omega$ -carboxyalkyl) β -keto esters.

第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

反応条件の最適化においては、テスト基質として methyl 1-(iodomethyl)-2-oxocyclohexane-1-carboxylate (**8a**) を選んだ。**8a**、種々のアミン類、及び有機光触媒の混合物を DMSO 中、窒素雰囲気下において 4 つの蛍光灯を用いて 20 時間照射するという条件の下で検討を行った。検討の結果は Table 5.1 に示す通りであり、erythrosine B (EB) と ${}^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ の組み合わせがこの変換において最も有効な組み合わせであり、目的の生成物 **9a** を 83% の収率で与えることが見出された (entry 1)。この結果は EB の極大吸収波長 (532 nm)^[53] と蛍光灯の照射波長との重なりが大きいこと、 ${}^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ の還元的消光剤としての能力が比較的高いこと ($E_{\text{ox}}({}^i\text{Pr}_2\text{NEt}^{\bullet+}/{}^i\text{Pr}_2\text{NEt}) = +0.68 \text{ V vs SCE}$; e.g.: $E_{\text{ox}}(\text{NEt}_3^{\bullet+}/\text{NEt}_3) = +0.99 \text{ V vs. SCE}$)^[52a,54] によって説明される。他の有機光触媒、アミン類や溶媒の組み合わせを用いると **9a** の収率は低くなり、その一方で **8a** の回収や望まない **8a'** への水素化が優先した (entries 2-9)。

Table 5.1. Optimization of the reaction condition.

Entry	Organo-photocatalyst	Solvent	Amine	Yield of 9a (%) ^[a]	Yield of 8a' (%) ^[a]	Yield of 8a (%) ^[a]
1	Erythrosine B (EB)	DMSO	<i>i</i> Pr ₂ NEt	78 (83)	5	10
2	Eosin Y	DMSO	<i>i</i> Pr ₂ NEt	50	18	0
3	AQN-2-Cl	DMSO	<i>i</i> Pr ₂ NEt	12	10	63
4	EB	DMSO	Et ₃ N	51	26	22
5	EB	DMSO	1-Methyl imidazole	11	15	74
6	EB	DMSO	<i>i</i> Pr ₂ NH	36	21	40
7	EB	MeCN	<i>i</i> Pr ₂ NEt	70	0	26
8	EB	DMF	<i>i</i> Pr ₂ NEt	18	15	18
9	EB	CHCl ₃	<i>i</i> Pr ₂ NEt	0	79	14

^[a] Yields are determined by ¹H NMR spectroscopy using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The number in parentheses is isolated yield.

最適化された条件を基に、本反応の基質の適用範囲について調査した (Table 5.2)。検討の結果、五から八員環の基質においては、良好な収率で対応する生成物を与えることが見出された (entries 1–5)。1,2,3,4-Tetrahydro naphthalene 型の基質を用いた場合には目的の反応は円滑に進行したが、(entry 6) 一方、indane 型の基質を用いた場合には目的物と芳香族化された生成物の混合物が得られた。そこで、3 当量の LiOH を加える条件を用いると芳香族化された生成物のみが中程度の収率で得られた (entry 7)。次に炭素–臭素結合を有する基質に対しても検討を行ったが、最適条件を用いると対応する生成物の収率は 10%前後となった。しかしながら、反応系中に触媒量の Ag₂CO₃ を添加し、反応時間を延長すると収率の向上が見られた。この結果は、銀原子の存在により炭素–ハロゲン結合の還元的開裂が促進されるという過去の報告と矛盾しない結果である。^[55] 以上の検討結果に加え、本反応が空気雰囲気下においても円滑に進行し、収率をほとんど落とすことなく目的物を与えることは注目すべきである。この結果から、系中で生成するラジカルが空気中に含まれる酸素や水に対してほとんど影響を受けないことが分かる。

Scheme 5.5 では、基質の適用範囲について更に調査した結果を示している。側鎖として iodopropyl 基を有する基質を用いた場合には、銀塩の添加と反応時間の延長により、三炭素分が環拡大した生成物の代わりに縮合環構造を持つ三級アルコールが中程度の収率で得られた (eq. 1)。これは穏和な本反応条件において、三員環よりも環歪みが小さく安定な五員環を含む縮環中間体で反応が停止した結果である。また、非環状部位にケトンを有する基質についても反応が円滑に進行することが見出され、対応する生成物が良好な収率で得られた (eq. 2 and 3)。

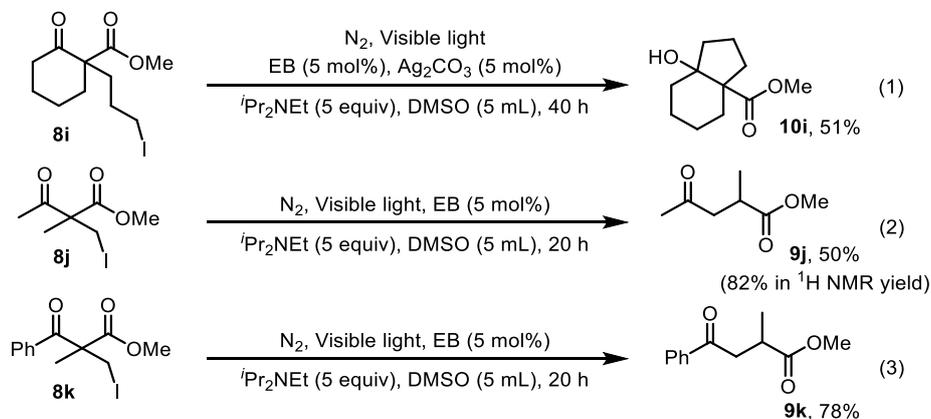
Table 5.2. Substrate scope 1.

$$\text{Substrate } \mathbf{8} \xrightarrow[\text{DMSO (5 mL), 20 h}]{\text{N}_2, \text{ Visible light, EB (5 mol\%)}, \text{ } ^i\text{Pr}_2\text{NEt (5 equiv)}} \text{Ring expanded product } \mathbf{9}$$
 (0.15 mmol)

Entry	Substrate	Product	Yield (%) ^[a]	Entry	Substrate	Product	Yield (%) ^[a]
1			83% <u>83%</u>	5			64% <u>62%</u>
2			82% <u>81%</u>	6			67%
3			77% <u>74%</u>	7 ^[b]			71%
4			67% <u>76%</u>	8 ^[c]			71%

^[a] Isolated yields. Numbers with underline are yields when the reactions were carried out under air atmosphere.

^[b] 3 equiv of LiOH was added. ^[c] 5 mol% of Ag₂CO₃ was added, 40 h.

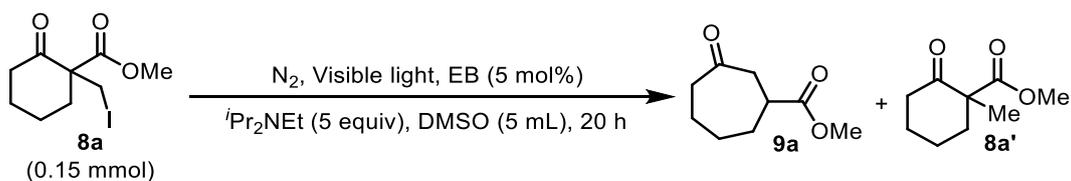


Scheme 5.5. Substrate scope 2.

第二項 反応機構

反応機構を明らかにするために行ったコントロール実験の結果を Table 5.3 に示した。光を照射しない条件、EB、あるいは ⁱPr₂NEt が存在しない条件においては、生成物が得られないことが分かった (entries 2–4)。1 当量の TEMPO を加えた場合には、環拡大した生成物の収率は低下する一方で、TEMPO 付加体も観察された (entry 5)。^[56] この結果は、本反応がラジカル機構で進行することを強く支持していると言える。

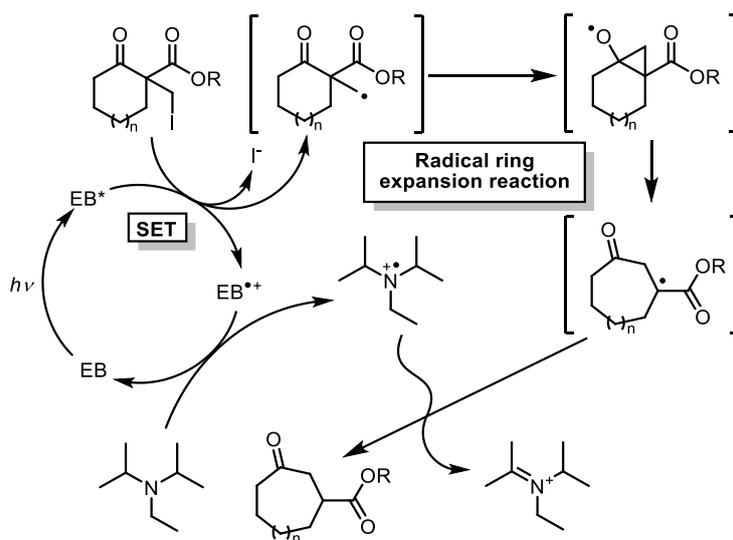
Table 5.4. Control experiments.



Entry	Change from the standard conditions	Yield of 9a (%) ^[a]	Yield of 8a' (%) ^[a]	Yield of 8a (%) ^[a]
1	-	78 (83)	5	10
2	In the dark	0	4	91
3	Without EB	0	trace	66
4	Without iPr_2NEt	0	trace	72
5	With TEMPO (1 equiv)	34	10	23

^[a] Yields were determined by 1H NMR. Number in parentheses is isolated yield.

上述の検討で得られた結果と Beckwith-Dowd 環拡大反応の前例、及び炭素-ハロゲン結合開裂から開始するラジカル反応の近年の報告 ^[52] を基に、Scheme 5.6 に本反応の推定メカニズムを示した。はじめに EB が蛍光灯からの照射により励起され、励起された EB から基質に対して一電子移動が起こると同時に炭素-ヨウ素結合が開裂し、対応するアルキルラジカルが生じる。この段階は過去の報告において算出された励起状態における EB の還元能力 (-1.29 V) ^[57] とほとんどの炭素-ヨウ素結合の還元電位が-0.4 から -1.0 V の範囲にあるという計算結果からも支持される。 ^[58] このアルキルラジカルがケトンに攻撃することでシクロプロパン中間体が生じ、これが速やかに開裂することで環拡大反応が進行する。本反応においては、特別な水素供与体を加えていないが、過去の報告で示されたように、生成物中の水素原子はトリアルキルアンモニウムラジカルカチオンに由来すると考えている。 ^[59]

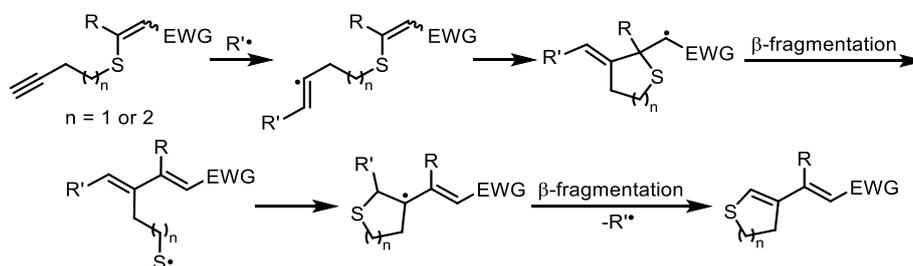


Scheme 5.6. Plausible reaction mechanism.

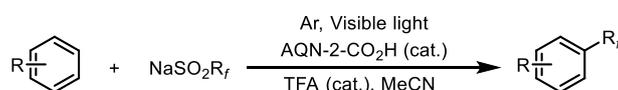
第二節 炭素-硫黄結合の開裂を介するジヒドロチオピラン環構築法

窒素含有複素環類の秘めるポテンシャルが高いことは第四章で述べた通りだが、酸素含有複素環類も人類の生活に欠かせない糖類をはじめとする化合物に含まれる構造であるため、その研究には大きな意義があり、多くの研究者によってその合成法・利用法が開発されてきた。更に、酸素の同族元素である硫黄は共通する性質も有しているものの、各々を含む化合物は似て非なるものであると言える。例えば、Diels-Alder 環化付加反応において、酸素含有芳香族化合物であるフランはジエンとして適した基質である一方で、フランの硫黄類縁体であるチオフェンを用いる場合には、その高い芳香族性のため、高温・高圧条件を必要とする。^[60] これは酸素原子と硫黄原子が置換することで化合物の性質が顕著に変化した例の一つであり、酸素含有複素環類の酸素原子を硫黄原子に置き換えた化合物に固有の特性に興味を持たれる。しかしながら、硫黄含有複素環類は自然界において、酸素含有複素環類と比較するとあまり見られないことから、その研究は相対的に進んでいないと言える。^[61] 近年においては、硫黄含有複素環類の一種であるチオピラン類などが強力な生物活性を有することが明らかとなり、これらを利用する治療薬の開発に注目が集まっている。^[62]

硫黄含有複素環類を合成する手法は Pummerer 転位^[63] や thia-Prins 環化、^[64] Michael/aldol 反応を用いる手法^[65] 以外にも複数知られているが、^[66] よりフレキシブルな骨格構築を実現するためには新たな方法論の確立が期待される。一方、1997年に M. Journet らは、分子内にアルキン部とアルケン部を有する基質を用い、二度のラジカル的な環化と β -開裂を経由する反応により、ジヒドロチオフェン類、またはジヒドロチオピラン類を合成する興味深い手法を報告している (Scheme 5.7)。^[67] しかしながら、この手法は反応を進行させるためのラジカル源として有毒なスズ化合物を利用している点、基質が限定的である点などの改善の余地を残している。ところで、A. Itoh らはアントラキノン類を有機光触媒として利用しスルフィン酸塩の一電子酸化によりパーフルオロアルキルラジカルを系中で発生させることで、パーフルオロアルキル基を芳香環上に導入する反応を既に報告している (Scheme 5.8)。^[68] そこで著者は光酸化反応を利用することにより、硫黄含有複素環類を効率的に構築する手法を確立すべく以下に示す種々の検討を行った。



Scheme 5.7. Double radical cyclization/ β -fragmentation of acyclic ω -yne vinyl sulfides.



Scheme 5.8. Direct C-H perfluoroalkylation of arenes and heteroarenes employing photoredox method.

第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

はじめに基質として methyl (2*E*)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenoate (**E-11a**)、ラジカル源として sodium *p*-toluenesulfinate を用いて反応条件の最適化を行った。予備的な検討において、反応系に基質の当量以上の pyridine を加えることで基質由来の化合物の回収率が向上し、また 500 μL の水と 0.5 当量の TFA の添加により目的物 **12a** が中程度の収率で得られることが見出された。その上で改めて反応条件を精査した結果を以下の Table 5.5 に示す。種々の有機光触媒を検討すると、蛍光灯からの照射光の波長と極大吸収波長との重なりが大きい EB が最も有効であり、溶媒としては水層と完全に分離する DCM を用いた場合に最も良い結果を与えた (entry 4)。

Table 5.5. Optimization of the reaction condition.

Entry	Organo-photocatalyst	Solvent	Yield of 12a (%) ^[a]	Yield of E-11a (%) ^[a]	Yield of Z-11a (%) ^[a]
1	AQN-2-CO ₂ H	DCM	44	31	5
2	Rhodamine B	DCM	58	10	3
3	Eosin Y	DCM	59	3	trace
4	Erythrosine B (EB)	DCM	83 (81)	trace	0
5	EB	CHCl ₃	77	6	trace
6	EB	THF	29	28	6
7	EB	MeCN	64	12	trace
8	EB	EtOAc	57	16	trace
9	EB	DMF	43	6	trace

^[a] Yields are determined by ¹H NMR spectroscopy using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The number in parentheses is isolated yield.

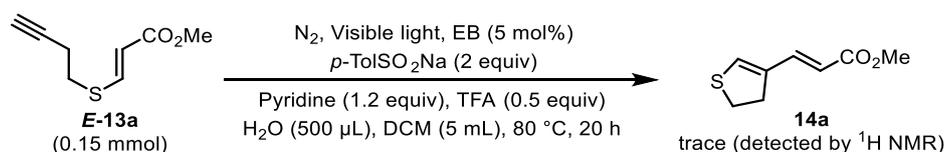
最適化された条件を用いて基質の適用範囲を調査した (Table 5.6)。エステル以外の電子求引性基としてニトリル、スルホン、ケトンをもつ基質においても本反応は適用できることが見出された (entries 3–6)。またニトリルをもつ基質では、基質を調製する際に *Z* 体が *E* 体と同程度得られたため、これを用いて検討を行ったところ、興味深いことに *E* 体を用いた場合と同一の生成物を与えることが見出された (entries 3 and 4)。

しかしながら、アルキン側の炭素鎖が一つ短い基質を用いた場合には、加熱条件を検討してみたものの目的の反応はほとんど進行せず、生成物であると予想されるピークが ¹H NMR でわずかに確認されるのみであった (Scheme 5.9)。

Table 5.6. Substrate scope.

Entry	Substrate	Product	Time (h)	Yield (%) ^[a]
1			20	81
2			20	77
3			20	85
4			20	84
5			40	63
6 ^[b]			60	57

^[a] Isolated yields. ^[b] The reaction was carried out at 60 °C.



Scheme 5.9. Further substrate scope.

第二項 反応機構

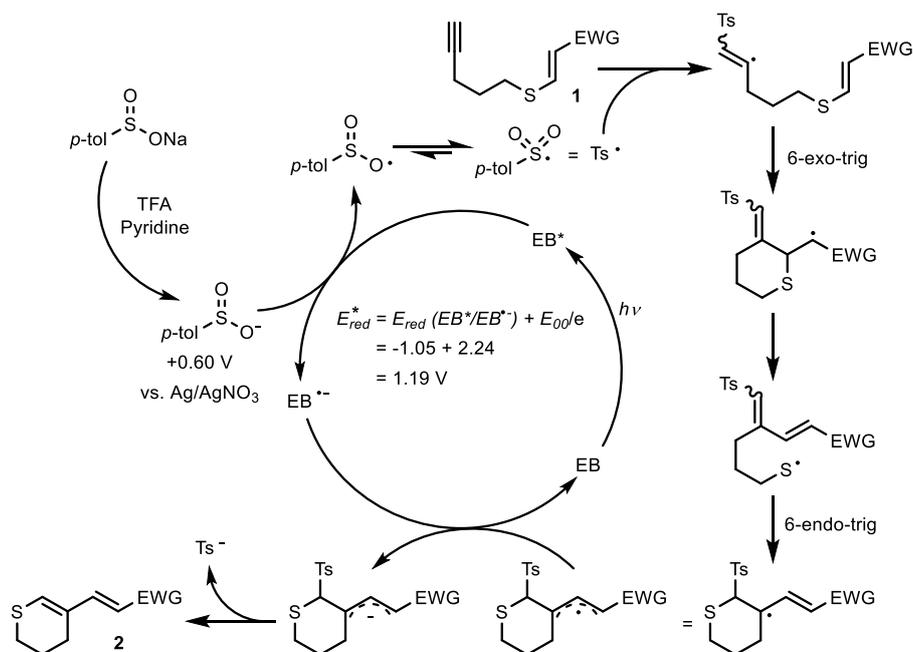
本反応の反応機構を明らかにするため複数のコントロール実験を行った (Table 5.7)。暗条件、及び EB が存在しない条件においては、目的とする化合物の収率は大幅に低下し、本反応が主に光酸化反応を介する経路で進行していることが明らかとなった (entries 2 and 3)。また 1 当量の TEMPO を加えた場合には、目的とする化合物がほとんど得られなかったことから、本反応がラジカル機構で進行していると推察される (entry 4)。

Table 5.7. Control experiments.

Entry	Change from the standard conditions	Yield of 12a (%) ^[a]	Yield of E-11a (%) ^[a]	Yield of Z-11a (%) ^[a]
1	-	83 (81)	trace	0
2	In the dark	trace	86	6
3	Without EB	11	78	8
4	With TEMPO (1 equiv)	trace	74	7

^[a] Yields were determined by ¹H NMR. Number in parentheses is isolated yield.

上述の結果と M. Journet らによる報告^[67]に基づき、本反応が進行する反応機構を Scheme 5.10 に示すように考えている。既に報告された基底状態における EB の還元電位 (-1.05 V vs. Ag/AgCl)^[69] と EB の三重項励起エネルギーの値 ($E_{00}=2.24$ eV)^[57] を、Rehm-Weller 式から導かれる関係式 (Scheme 5.10 中央) に適用することで励起状態における EB の酸化能力 (+1.19 V) が大まかに算出される。^[70] この値と sodium *p*-toluenesulfinate の酸化電位 (+0.60 V vs. Ag/AgNO₃)^[71] から、励起状態の EB とスルフィン酸イオン間における一電子移動の段階は支持される。光酸化的条件によって生じたスルホンラジカルは基質のアルキン末端に付加し、これが分子内 6-exo-trig 環化を起こした後に、炭素-硫黄結合が開裂することで対応するチルラジカルが生じる。このチルラジカルは安定な三級アリルラジカルを生成するように 6-endo-trig 環化を起こす。その後、還元された EB からの一電子移動とスルフィン酸イオンの脱離を経て、目的の化合物が生成する。

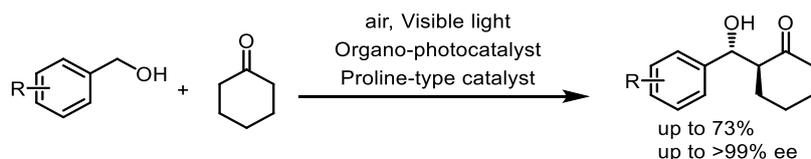


Scheme 5.10. Plausible reaction mechanism.

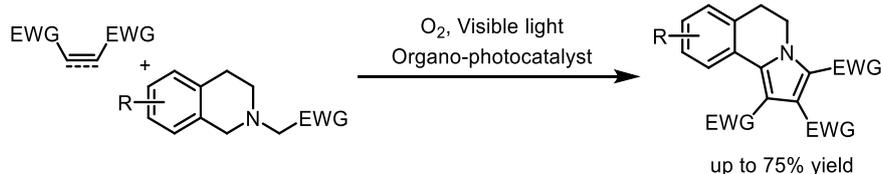
第六章 結語

以上のように、著者は分子状酸素と汎用の蛍光灯、そして有機光触媒を利用する反応により、複数の反応を見出すことに成功した。以下に得られた知見を要約する。

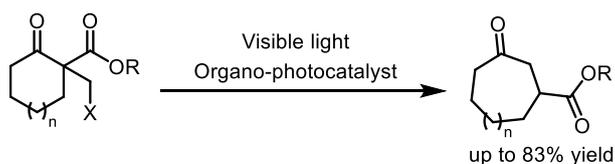
1) ベンジルアルコール類を基質として用い、光酸素酸化によって系中でベンズアルデヒド類を生成させた後に、直接的不斉 aldol 反応を進行させることに成功した。光酸素酸化条件下、プロリン型触媒の活性が保持されることが見出された。



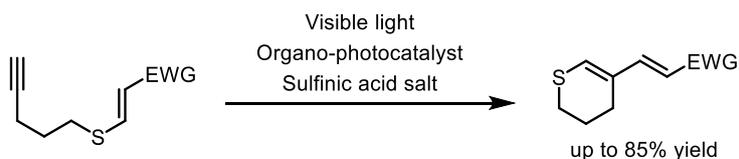
2) 連続的な 1,3-双極子環化付加、及び酸化的芳香族化反応によってピロロイソキノリン骨格を構築することに成功した。有機光触媒として用いられたメチレンブルーによる、テトラヒドロイソキノリン誘導体の一電子移動が本反応の起点となっていると考えている。



3) 環境負荷低減型の Beckwith-Dowd 反応により、炭素-ハロゲン結合の開裂、及び環拡大反応を経る中員環構築法の開発に成功した。本手法は、確立された方法論の少ない中員環構築における、有用な代替法であると言える。



4) ラジカル付加と炭素-硫黄結合の β-開裂をそれぞれ 2 回繰り返す機構により、ジヒドロチオピラン環を構築する手法の開発に成功した。ラジカル源として取扱い容易なスルフィン酸塩を用いられることも本手法の利点として挙げられる。



研究結果は以下の学術雑誌に報告した。

Fujiya, A.; Nobuta, T.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 39539–39543.

Fujiya, A.; Tanaka, M.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7262–7270.

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して実施並びに本論文の作成にあたり終始御懇意なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師岐阜薬科大学臨床薬剤学研究室・足立哲夫教授、合成薬品製造学研究室・伊藤彰近教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究の推進にあたり有益な御助言、御討論並びに御激励を頂きました東京薬科大学薬化学教室・三浦剛教授、岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室・多田教浩講師、同・山口英士助教に深甚なる感謝の意を表します。

本研究に際して有益な御助言、並びにサイクリックボルタンメトリーの測定を行って頂きました岐阜薬科大学薬品分析化学研究室・宇野文二教授に衷心より感謝の意を表します。

元素分析およびマススペクトルの測定をして頂きました岐阜薬科大学機器センター・林雅子氏、堀田美春氏に感謝致します。

加えて、実験に際し御協力、御討論頂きました山口友明博士、益田友麻修士、湯浅裕貴修士、増田美帆学士を始め、研究室諸氏に感謝致します。

実験の部

溶媒は市販の無水溶媒 (関東化学)、または乾燥蒸留したものを用いた。分取用 TLC は Kieselgel F-254 (Merck、0.5 mm) を、TLC 分析には silica gel 60 F₂₅₄ (Merck、0.25 mm) を用いた。カラムクロマトグラフィー用シリカゲルには、Silica Gel 60N (40–50 mm、球状、中性)、および YMC-GEL SIL 8 nm S-25 um (SLF 08S25) を用いた。¹H NMR, ¹³C NMR は JEOL ECA 500 spectrometer (500 MHz for ¹H NMR、125 MHz for ¹³C NMR) で測定した。化学シフト値は ¹H NMR では Me₄Si (0.00 ppm) を、¹³C NMR では溶媒のピーク (77.0 ppm/CDCl₃) を内部標準として ppm 単位で表示した。マススペクトルは JMS-T100TD AccuTOF TLC (DART-MS) で測定した。融点は Yanaco 微量融点測定装置で測定した (未補正值)。IR スペクトルは Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spectrometer を用いて測定した。光源は Philips 製 23 W 電球形蛍光灯 (EL/mdT2)、Panasonic 製 22 W 電球形蛍光灯 (EFR25ED/22-SP F)、または TOSHIBA 製 21 W 電球形蛍光灯 (EFD21EN) を用いた。なお、光照射と共に外部から熱を加える反応は、IKA 製の攪拌機 (RCT basic) を用いて行った。

第三章に関する実験

ベンジルアルコール類を基質として用いる直接的な不斉 aldol 反応の一般的手法

4-Bromobenzylalcohol (56.1 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv)、anthraquinone-2-sodiumsulfonate monohydrate (9.8 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) を pyrex 試験管に入れ、蒸留水 (3 mL) をシリンジで加えた後に、cyclohexanone (155 μ L, 1.5 mmol, 5.0 equiv)、*trans*-4-TBDPSO-L-proline (11.1 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv)、AcOH (8.6 μ L, 0.15 mmol, 0.5 equiv) を加える。その後、空気雰囲気下、攪拌しながら 23 W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を 48 時間外部照射する。飽和食塩水を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を ^1H NMR にて測定した後に、分取用 TLC (CHCl_3 : MeOH = 60 : 1) にて精製することで目的物 (2*S*, 1'*R*)-2-[hydroxy(4-bromophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (**3a**) を得た (60.2 mg, 71%)。なお、生成物の絶対配置は過去の報告に基づき、用いるキラルカラムの種類、HPLC の測定条件を同一にすることでそれぞれのエナンチオマーを同定し ee を算出している。[TBDPSO = *tert*-butyldiphenylsiloxy]

(2*S*, 1'*R*)-2-[Hydroxy(4-bromophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (3a) ^[26b,72,73,74,75]

HPLC analysis chiralpak AS-H ($^i\text{PrOH}$: hexane = 2 : 98, 0.5 mL/min, 217 nm) t_{major} = 56.3 min, t_{minor} = 60.9 min; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.49–7.46 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.74 (dd, J = 9.2 and 2.9 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.58–2.45 (m, 2H), 2.36–2.32 (m, 1H), 2.11–2.07 (m, 1H), 1.82–1.79 (m, 1H), 1.72–1.50 (m, 3H), 1.33–1.26 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 215.33, 139.93, 131.45, 128.71, 121.69, 74.16, 57.28, 42.64, 30.71, 27.69, 24.67.

(2*S*, 1'*R*)-2-[Hydroxy(3-bromophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (3b) ^[73]

HPLC analysis chiralpak AD-H ($^i\text{PrOH}$: hexane = 10 : 90, 0.5 mL/min, 210 nm) t_{major} = 27.9 min, t_{minor} = 28.3 min; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 4.74 (dd, J = 9.2 and 2.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.60–2.55 (m, 1H), 2.51–2.42 (m, 1H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.13–2.07 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 1H), 1.75–1.52 (m, 3H), 1.39–1.26 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 215.30, 143.22, 130.97, 129.99, 129.87, 125.75, 122.55, 74.21, 57.22, 42.65, 30.74, 27.70, 24.65.

(2*S*, 1'*R*)-2-[Hydroxy(4-chlorophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (3c) ^[72,73,75,76]

HPLC analysis chiralpak AD-H ($^i\text{PrOH}$: hexane = 10 : 90, 0.5 mL/min, 254 nm) t_{minor} = 25.4 min, t_{major} = 31.7 min; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 4.76 (dd, J = 8.6 and 2.3 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.59–2.53 (m, 1H), 2.50–2.46 (m, 1H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.12–2.06 (m, 1H), 1.82–1.78 (m, 1H), 1.70–1.50 (m, 3H), 1.33–1.24 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 215.49, 139.55, 131.66, 128.63, 121.49, 74.22, 57.45, 42.77, 30.84, 27.82, 24.80.

(2*S*, 1'*R*)-2-[Hydroxy(3-chlorophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (3d) ^[73]

HPLC analysis chiralpak AD-H ($^i\text{PrOH}$: hexane = 10 : 90, 0.5 mL/min, 210 nm) t_{major} = 26.4 min, t_{minor} = 29.0 min; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (br-s, 1H), 7.27–7.25 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 10.9 and 2.3 Hz,

1H), 4.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.61–2.55 (m, 1H), 2.50–2.45 (m, 1H), 2.41–2.32 (m, 1H), 2.13–2.06 (m, 1H), 1.87–1.73 (m, 1H), 1.72–1.51 (m, 3H), 1.35–1.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 215.24, 142.96, 134.24, 129.55, 127.98, 127.06, 125.25, 74.17, 57.18, 42.60, 30.69, 27.67, 24.61.

(2*S*, 1'*R*)-2-[Hydroxy(4-trifluoromethylphenyl)methyl]cyclohexan-1-one (3e) ^[26b,74,76]

HPLC analysis chiralpak OD-H ($^i\text{PrOH}$: hexane = 20 : 80, 0.5 mL/min, 210 nm) $t_{\text{major}} = 12.4$ min, $t_{\text{minor}} = 13.9$ min.; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.84 (dd, $J = 8.6$ and 2.9 Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.62–2.48 (m, 2H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.13–2.09 (m, 1H), 1.83–1.80 (m, 1H), 1.72–1.51 (m, 3H), 1.38–1.33 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 215.15, 144.90, 130.02, 127.33, 125.30, 125.27, 74.23, 57.22, 42.65, 30.72, 27.68, 24.66.

4-((*R*)-Hydroxy(*S*)-2-oxocyclohexyl)methyl)benzotrile (3f) ^[26b,72,74,75,76]

HPLC analysis chiralpak AD-H ($^i\text{PrOH}$: hexane = 10 : 90, 0.5 mL/min, 254 nm) $t_{\text{minor}} = 48.0$ min, $t_{\text{major}} = 61.7$ min.; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.84 (dd, $J = 8.6$ and 2.9 Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.59–2.50 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.14–2.09 (m, 1H), 1.84–1.78 (m, 1H), 1.71–1.51 (m, 3H), 1.39–1.31 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 214.81, 146.29, 132.09, 127.70, 118.80, 111.53, 74.07, 57.02, 42.57, 30.62, 27.56, 24.57.

Methyl 4-((*R*)-hydroxy(*S*)-2-oxocyclohexyl)methyl)benzoate (3g) ^[72,75]

HPLC analysis chiralpak AS-H ($^i\text{PrOH}$: hexane = 20 : 80, 0.5 mL/min, 254 nm) $t_{\text{major}} = 32.5$ min, $t_{\text{minor}} = 51.0$ min.; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.84 (dd, $J = 8.6$ and 2.9 Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.63–2.57 (m, 1H), 2.50–2.48 (m, 1H), 2.37–2.34 (m, 1H), 2.12–2.08 (m, 1H), 1.81–1.79 (m, 1H), 1.71–1.51 (m, 3H), 1.37–1.30 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 215.13, 166.80, 145.98, 129.60, 129.42, 126.95, 74.28, 57.20, 52.07, 42.60, 30.68, 27.65, 24.61.

(2*S*, 1'*R*)-2-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (3h) ^[26b,72,73,74,75,76]

HPLC analysis chiralpak OD-H ($^i\text{PrOH}$: hexane = 20 : 80, 0.5 mL/min, 254 nm) $t_{\text{major}} = 17.3$ min, $t_{\text{minor}} = 21.6$ min.; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.89 (dd, $J = 8.0$ and 2.9 Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.62–2.56 (m, 1H), 2.52–2.49 (m, 1H), 2.39–2.34 (m, 1H), 2.14–2.10 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.71–1.35 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 214.79, 148.30, 147.52, 127.83, 125.52, 73.95, 57.11, 42.62, 30.69, 27.59, 24.62.

(2*S*, 1'*R*)-2-[Hydroxy(3-nitrophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (3i) ^[26b,72,73,74,75,76]

HPLC analysis chiralpak AD-H ($^i\text{PrOH}$: hexane = 5 : 95, 0.8 mL/min, 254 nm) $t_{\text{major}} = 37.9$ min, $t_{\text{minor}} = 48.5$ min.; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.17–8.15 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 8.6$ and 2.9 Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.66–2.61 (m, 1H), 2.53–2.48 (m, 1H), 2.42–2.37 (m, 1H), 2.15–2.10 (m, 1H), 1.85–1.81 (m, 1H), 1.74–1.55 (m, 3H), 1.44–1.36 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 214.89, 148.16, 143.17, 133.18, 129.25, 122.80, 121.94, 73.93, 57.04, 42.59, 30.65, 27.56, 24.57.

(2*S*, 1'*R*)-2-[Hydroxy(4-chlorophenyl)methyl]cyclopentan-1-one (3p) [77,78]

The result of HPLC analysis and ¹H NMR data were referred to previous reports.

HPLC analysis chiralpak AD-H (ⁱPrOH : hexane = 5 : 95, 1 mL/min, 254 nm) $t_{\text{major}} = 13.9$ min, $t_{\text{minor}} = 15.6$ min; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33–7.31 (m, 2H), 7.30–7.27 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.47–2.36 (m, 2H), 2.29–2.21 (m, 1H), 2.01–1.95 (m, 1H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.53–1.44 (m, 1H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 222.87, 139.93, 133.65, 128.60, 127.89, 74.60, 52.26, 38.68, 29.91, 20.36.

4-((*R*)-Hydroxy((*S*)-2-oxocyclopentyl)methyl)benzotrile (3q) [77,78]

The result of HPLC analysis and ¹H NMR data were referred to previous reports.

HPLC analysis chiralpak AD-H (ⁱPrOH : hexane = 5 : 95, 1 mL/min, 254 nm) $t_{\text{major}} = 45.7$ min, $t_{\text{minor}} = 47.5$ min; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.51–2.40 (m, 1H), 2.37–2.12 (m, 2H), 2.07–1.92 (m, 2H), 1.78–1.67 (m, 2H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 222.37, 146.64, 132.32, 127.22, 118.69, 111.79, 74.63, 55.04, 38.59, 26.83, 20.34.

(2*S*, 1'*R*)-2-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]cyclopentan-1-one (3r) [26b,72,73,74,76]

HPLC analysis chiralpak AD-H (ⁱPrOH : hexane = 5 : 95, 1 mL/min, 265 nm) $t_{\text{major}} = 40.3$ min, $t_{\text{minor}} = 43.0$ min; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.23–8.21 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.6$ and 1.7 Hz, 2H), 4.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.42–2.36 (m, 1H), 2.32–2.24 (m, 1H), 2.05–2.00 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.60–1.53 (m, 1H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 222.24, 148.60, 147.52, 127.29, 123.65, 74.33, 55.00, 38.54, 26.75, 20.30.

Table 3.4, entry 2 に関する実験手法

4-Bromobenzylalcohol (56.1 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv)、anthraquinone-2-sodiumsulfonate monohydrate (9.8 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) をpyrex試験管に入れ、蒸留水 (3 mL) をシリンジで加えた後に、cyclohexanone (155 μ L, 1.5 mmol, 5.0 equiv)、*trans*-4-TBDPSO-L-proline (11.1 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) を加える。続けて凍結脱気を行った後、アルゴンで置換する。Ar-balloonによる不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を12時間外部照射する。飽和食塩水を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルを用いて3回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

Table 3.4, entry 3 に関する実験手法

4-Bromobenzylalcohol (56.1 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv)、anthraquinone-2-sodiumsulfonate monohydrate (9.8 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) をpyrex試験管に入れ、蒸留水 (3 mL) をシリンジで加えた後に、cyclohexanone (155 μ L, 1.5 mmol, 5.0 equiv)、*trans*-4-TBDPSO-L-proline (11.1 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) を加える。その後、試験管をアルミホイルで覆った状態で空気雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を12時間外部照射する。飽和食塩水を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルを用いて3回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

Table 3.4, entry 4 に関する実験手法

4-Bromobenzylalcohol (56.1 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv)、anthraquinone-2-sodiumsulfonate monohydrate (9.8 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) を pyrex 試験管に入れ、蒸留水 (3 mL) をシリンジで加えた後に、cyclohexanone (155 μ L, 1.5 mmol, 5.0 equiv)、*trans*-4-TBDPSO-L-proline (11.1 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv)、L-アスコルビン酸ナトリウム (59.4 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv) を加える。その後、空気雰囲気下、攪拌しながら 23 W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を 12 時間外部照射する。飽和食塩水を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を ^1H NMR にて測定した。

第四章に関する実験

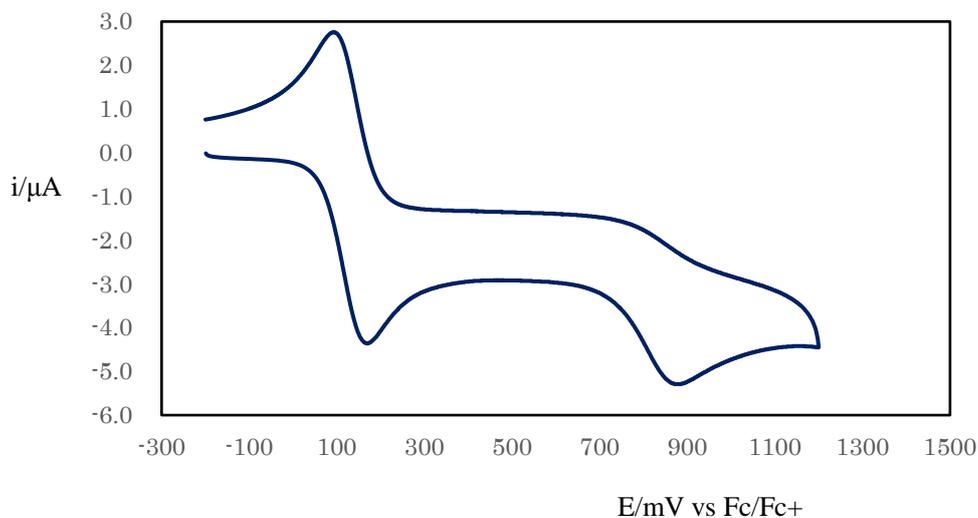
タンデム型反応によるピロロイソキノリン骨格の構築法の一般的手法

1,4-Naphthoquinone (47.4 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv)、ethyl 2-(3,4-dihydroisoquinolin-2-(1*H*)-yl)acetate (78.9 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv) を pyrex 試験管に入れ、methylene blue のアセトニトリル溶液 (0.003 mmol/mL, 1 mL, 1 mol%)、及びイソプロパノール (2 mL) をシリンジで加える。その後、 O_2 -balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 23 W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMR にて測定した。残渣の精製はカラムクロマトグラフィー (CHCl_3) によって行い、目的物である ethyl 9,14-dioxo-5,6,9,14-tetrahydrobenzo[5,6]isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline-8-carboxylate (**7aa**) を得た (83.3 mg, 75%)。

Ethyl 2-(3,4-dihydroisoquinolin-2-(1*H*)-yl)acetate (**2a**) の電気化学測定

電位測定のための電気化学測定は、BAS 100B 電気化学ワークステーションを用いて三電極系のサイクリックボルタンメトリーによって行った。作用電極はディスク型グラッシーカーボン電極 (直径 1.6 mm)、対極はコイル状の白金線、また参照電極は非水用 Ag/AgNO₃ 電極 (BAS RE-5) を用いた。ボルタモグラム測定は、窒素バブリングで除酸素の後、窒素気流下、100 mV/s の掃引速度で行い、セル部分の温度については定温のエタノールを循環させることによって 25 $^{\circ}\text{C}$ に制御した。測定溶媒は 0.1 M の過塩素酸テトラプロピルアンモニウム (TPAP) を支持電解質として含んだアセトニトリルを用いた。また、TPAP は使用前に高真空下で十分に乾燥させたものを使用した。更に IUPAC による勧告に従い、非プロトン性溶媒中における値の校正はフェロセンの酸化還元対 (Fc/Fc^+) を用いた。

サイクリックボルタモグラム



Ethyl 9,14-dioxo-5,6,9,14-tetrahydrobenzo[5,6]isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline-8-carboxylate (7aa) ^[36a]

Yellow solid, yield 75% (83.3 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.32–8.30 (m, 1H), 8.24–8.22 (m, 1H), 7.74–7.70 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29–7.26 (m, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 179.7, 179.5, 161.4, 135.6, 134.6, 133.6, 133.3, 132.9, 130.0, 128.8, 127.40 (2C), 127.38, 127.2, 126.6, 126.3, 123.2, 117.4, 62.5, 43.1, 29.1, 14.0 (the peak of 127.40 seems to be overlapped); *R*_f = 0.66 (CHCl₃); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 1702, 1658, 1511, 1464, 1413, 1383, 1309, 1263, 1225, 1140, 1107, 1047, 1009, 984, 790, 728, 710.

Methyl 9,14-dioxo-5,6,9,14-tetrahydrobenzo[5,6]isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline-8-carboxylate (7ab) ^[36a]

Orange solid, yield 74% (79.8 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.32–8.31 (m, 1H), 8.24–8.22 (m, 1H), 7.75–7.72 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30–7.28 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 179.6 (2C), 161.9, 135.8, 135.6, 134.6, 133.6, 133.4, 133.0, 130.1, 128.8, 127.4 (2C), 127.2, 126.6, 125.4, 123.4, 117.5, 53.1, 43.2, 29.1 (both of the peaks of 179.6 and 127.4 seem to be overlapped); *R*_f = 0.57 (CHCl₃); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 1710, 1655, 1465, 1412, 1386, 1313, 1263, 1216, 1139, 1113, 1060, 1011, 799, 730.

***tert*-Butyl 9,14-dioxo-5,6,9,14-tetrahydrobenzo[5,6]isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline-8-carboxylate (7ac)** ^[36a]

Orange solid, yield 58% (69.5 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.31–8.29 (m, 1H), 8.24–8.22 (m, 1H), 7.73–7.70 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.38–7.26 (m, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.71 (s, 9H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 179.8, 179.4, 160.6, 135.7, 135.0, 134.8, 133.5, 133.2, 132.9, 129.9, 128.7, 127.7, 127.43, 127.40, 126.2, 126.5 (2C), 122.4, 117.1, 84.1, 43.0, 29.1, 28.0 (the peak of 126.5 seems to be overlapped); *R*_f = 0.74 (CHCl₃); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 1719, 1668, 1467, 1421, 1369, 1266, 1228, 1140, 1010, 982, 712.

Ethyl 11,12-dimethoxy-9,16-dioxo-5,6,9,16-tetrahydrobenzo[5,6]isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline-8-carboxylate (7ca)

Yellow solid, yield 73% (94.0 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 179.3, 179.0, 161.6, 153.0, 152.8, 135.5, 133.7, 130.4, 130.0, 129.4, 128.8, 127.4, 127.3, 126.4, 126.0, 123.2, 117.4, 108.6, 108.0, 62.5, 56.4 (2C), 43.1, 29.1, 14.1 (the peak of 56.4 seems to be overlapped); *R*_f = 0.51 (CHCl₃); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 1695, 1662, 1582, 1506, 1464, 1421, 1364, 1276, 1207, 1189, 1086, 1015, 886, 803, 773, 743; HRMS (DART): Found 432.1435, Calcd. for C₂₅H₂₂NO₆ [M + H]⁺: 432.1447; m.p.: 212–213 °C.

Ethyl 2,3-dimethoxy-9,14-dioxo-5,6,9,14-tetrahydrobenzo[5,6]isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline-8-carboxylate (7ad) [36a]

Orange solid, yield 34% (44.0 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.71–7.68 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.1 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 179.7, 179.6, 161.6, 150.2, 147.7, 136.3, 135.9, 134.7, 133.2, 132.8, 127.3, 127.0, 126.6, 126.0, 123.0, 119.1, 116.4, 112.4, 110.2, 62.5, 56.3, 56.0, 43.3, 28.6, 14.0; *R*_f = 0.23 (CHCl₃); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 1717, 1654, 1531, 1470, 1385, 1280, 1253, 1204, 1152, 1127, 1043, 1015, 995, 722, 702.

Ethyl 2,3-dimethoxy-9,16-dioxo-5,6,9,16-tetrahydronaphtho[5,6]isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline-8-carboxylate (7bd) [36a]

Orange solid, yield 61% (87.4 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.09–8.05 (m, 2H), 7.66–7.64 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.57 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 179.7, 179.5, 161.8, 150.1, 147.7, 136.3, 134.9, 134.6, 132.3, 131.3, 129.8 (2C), 129.3, 128.9, 128.8, 128.5, 126.9, 126.1, 123.8, 119.2, 117.2, 112.4, 110.1, 62.5, 56.3, 55.9, 43.3, 28.6, 14.0 (the peak of 129.8 seems to be overlapped); *R*_f = 0.37 (CHCl₃); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 1717, 1660, 1530, 1482, 1382, 1256, 1238, 1234, 1184, 1132, 1036, 915, 761.

Triethyl 5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1,2,3-tricarboxylate (7da) [34b]

White solid, yield 48% (55.5 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.19–8.17 (m, 1H), 7.32–7.31 (m, 2H), 7.26–7.25 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.34–4.29 (m, 4H), 3.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.36–1.32 (m, 6H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 166.1, 163.4, 159.9, 136.7, 134.3, 129.2, 128.5, 127.3, 126.9 (2C), 126.4, 118.9, 110.7, 61.5, 61.0, 60.7, 42.5, 29.3, 14.10, 14.08, 14.03 (the peak of 126.9 seems to be overlapped); *R*_f = 0.29 (hexane : EtOAc = 4 : 1); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 1704, 1661, 1532, 1464, 1426, 1384, 1253, 1186, 1109, 1028, 760.

Diethyl 2,3-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1,3-dicarboxylate (7ea) [36a]

Yellow solid, yield 69% (64.8 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35–7.27

(m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.35–4.30 (m, 4H), 3.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.40–1.37 (m, 6H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 164.5, 160.9, 137.7, 134.0, 128.8, 128.5, 127.2, 127.0, 126.8, 121.3, 121.0, 112.3, 60.3, 60.2, 42.3, 42.2, 29.4, 14.4; $R_f = 0.66$ (hexane : EtOAc = 4 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 1702, 1538, 1452, 1417, 1252, 1206, 1156, 1078, 1028, 768, 753, 744.

3-Ethyl 1-methyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-1,3-dicarboxylate (7fa) ^[34a]

Yellow solid, yield 66% (59.2 mg); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35–7.28 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 164.9, 160.9, 137.8, 134.0, 128.9, 128.4, 127.2, 127.0, 126.9, 121.3, 121.1, 111.8, 60.3, 51.4, 42.2, 29.4, 14.3; $R_f = 0.57$ (hexane : EtOAc = 4 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 1698, 1540, 1458, 1407, 1252, 1205, 1164, 1079, 1015, 771, 755, 741.

Ethyl 1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3-carboxylate (7ga)

Yellow gum, yield 18% (18.3 mg); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.65–7.63 (m, 1H), 7.25–7.22 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 4.61 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 4.30 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.93 (quint, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.80 (quint, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 166.5, 161.1, 132.6, 132.2, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 124.8, 121.2, 117.2 (2C), 60.1, 48.5, 45.8, 42.2, 29.1, 25.9, 24.6, 14.4 (the peak of 117.2 seems to be overlapped); $R_f = 0.31$ (hexane : EtOAc = 1 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 1696, 1615, 1549, 1455, 1401, 1241, 1185, 1082, 846, 757; HRMS (DART): Found 339.1698, Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 339.1709.

Ethyl 1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-2,3-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3-carboxylate (7gd)

Yellow gum, yield 12% (14.3 mg); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.92 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80 (quint, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 166.8, 161.1, 148.8, 148.0, 132.5, 125.6, 120.8, 120.4, 117.4, 116.2, 110.7, 108.0, 60.1, 55.93, 55.88, 48.6, 45.9, 42.3, 28.8, 26.0, 24.7, 14.4; $R_f = 0.23$ (hexane : EtOAc = 1 : 2); IR ν/cm^{-1} (ATR): 1691, 1609, 1463, 1399, 1241, 1215, 1190, 1145, 1077, 859, 759; HRMS (DART): Found 399.1908, Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 399.1920.

Ethyl 1-benzoyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3-carboxylate (7ha)

White gum, yield 10% (10.4 mg); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25–7.24 (m, 2H), 7.19–7.17 (m, 2H), 4.66 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.30 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ 192.3, 161.0, 139.1, 137.5, 133.6, 132.4, 129.9, 128.8, 128.3, 127.5 (2C), 127.0 (2C), 122.2, 120.9, 120.0, 60.4, 42.4, 29.3, 14.4 (both of the peaks of 127.5 and 127.0 seem to be overlapped); $R_f = 0.32$ (hexane : EtOAc = 5 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 1698, 1645, 1449, 1410, 1247, 1214, 1184, 1082, 888, 731; HRMS (DART): Found 346.1445, Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 346.1443.

Ethyl 9,11-dioxo-10-phenyl-6,9,10,11-tetrahydro-5H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-8-carboxylate (7ia) ^[34a]

White solid, yield 49% (56.7 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42–7.37 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.44 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 163.1, 161.6, 159.7, 133.5, 132.5, 132.4, 130.3, 128.9, 128.0, 127.8, 127.7, 127.1, 125.5, 125.2, 118.6, 116.2, 61.7, 43.4, 28.3, 14.2; *R*_f = 0.37 (hexane : EtOAc = 3 : 1); IR *v*/cm⁻¹ (ATR): 1756, 1699, 1547, 1472, 1418, 1383, 1345, 1276, 1196, 1155, 1111, 1089, 1049, 945, 894, 861, 822, 755, 724.

Ethyl 9,11-dioxo-10-methyl-6,9,10,11-tetrahydro-5H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-8-carboxylate (7ja) ^[34b]

White solid, yield 17% (16.8 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41–7.39 (m, 1H), 7.38–7.36 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.41 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 164.1, 162.8, 159.6, 132.8, 132.3, 130.1, 127.9, 127.8, 127.6, 125.8, 125.6, 118.1, 116.6, 61.5, 43.2, 28.3, 24.2, 14.1; *R*_f = 0.34 (hexane : EtOAc = 3 : 1); IR *v*/cm⁻¹ (ATR): 1753, 1690, 1546, 1475, 1380, 1349, 1270, 1192, 980, 774, 738; HRMS (DART): Found 325.1217, Calcd. for C₁₈H₁₇N₂O₄ [M + H]⁺: 325.1189.

Ethyl 1-cyano-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3-carboxylate (7ka)

White solid, yield 24% (19.2 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 7.29–7.28 (1H, m), 4.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 160.2, 139.3, 132.6, 129.6, 128.0, 127.8, 126.0, 124.8, 122.5, 121.5, 116.7, 88.8, 60.7, 42.6, 28.6, 14.3; *R*_f = 0.31 (hexane : EtOAc = 5 : 1); IR *v*/cm⁻¹ (ATR): 2224, 1706, 1457, 1410, 1251, 1190, 1101, 836, 768, 722, 689; HRMS (DART): Found 267.1130, Calcd. for C₁₆H₁₅N₂O₂ [M + H]⁺: 267.1134; m.p.: 105–106 °C.

Ethyl 1-cyano-2,3-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3-carboxylate (7kd)

White solid, yield 19% (18.6 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 160.3, 150.0, 148.4, 140.0, 125.8, 122.1, 121.3, 118.5, 117.2, 110.7, 107.5, 87.6, 60.6, 56.1, 56.0, 42.7, 28.2, 14.3; *R*_f = 0.31 (hexane : EtOAc = 1 : 1); IR *v*/cm⁻¹ (ATR): 2213, 1697, 1612, 1546, 1466, 1251, 1217, 1196, 1151, 1015, 850, 721; HRMS (DART): Found 327.1352, Calcd. for C₁₈H₁₉N₂O₄ [M + H]⁺: 327.1345; m.p.: 133–134 °C.

9,14-Dioxo-5,6,9,14-tetrahydrobenzo[5,6]isoindolo[1,2-*a*]isoquinoline-8-carbonitrile (7ae)

Yellow solid, yield 30% (28.9 mg); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.80–7.77 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35–7.33 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 Hz, CDCl₃): δ 178.7 (2C), 137.9, 135.7, 134.1, 133.6, 133.4, 133.3, 131.1,

129.8, 129.1, 127.9 (2C), 127.7, 126.8, 125.7, 117.9, 111.1, 104.7, 43.8, 28.7 (both of the peaks of 178.7 and 127.9 seem to be overlapped); $R_f = 0.51$ (CHCl_3); IR ν/cm^{-1} (ATR): 2222, 1657, 1588, 1546, 1504, 1463, 1420, 1267, 1245, 1197, 1186, 1156, 1061, 1008, 985, 745, 730, 717, 689; HRMS (DART): Found 325.0982, Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 325.0977; m.p.: >295 °C.

Table 4.5, entry 2 に関する実験手法

1,4-Naphthoquinone (47.4 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv)、ethyl 2-(3,4-dihydroisoquinolin-2-(1*H*)-yl)acetate (78.9 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv) をpyrex試験管に入れ、methylene blueのアセトニトリル溶液 (0.003 mmol/mL, 1 mL, 1 mol%)、及びイソプロパノール (2 mL) をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、アルゴンで置換する。Ar-balloonによる不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

Table 4.5, entry 3 に関する実験手法

1,4-Naphthoquinone (47.4 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv)、ethyl 2-(3,4-dihydroisoquinolin-2-(1*H*)-yl)acetate (78.9 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv) をpyrex試験管に入れ、methylene blueのアセトニトリル溶液 (0.003 mmol/mL, 1 mL, 1 mol%)、及びイソプロパノール (2 mL) をシリンジで加える。その後、試験管をアルミホイルで覆った状態で O_2 -balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

Table 4.5, entry 4 に関する実験手法

1,4-Naphthoquinone (47.4 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv)、ethyl 2-(3,4-dihydroisoquinolin-2-(1*H*)-yl)acetate (78.9 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv)、DABCO (33.7 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、methylene blueのアセトニトリル溶液 (0.003 mmol/mL, 1 mL, 1 mol%)、及びイソプロパノール (2 mL) をシリンジで加える。その後、 O_2 -balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

Scheme 4.2 に関する実験手法

1,4-Naphthoquinone (47.4 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv)、ethyl 2-(3,4-dihydroisoquinolin-2-(1*H*)-yl)acetate (78.9 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv) をpyrex試験管に入れ、methylene blueのアセトニトリル溶液 (0.003 mmol/mL, 1 mL, 1 mol%)、及びイソプロパノール (2 mL) をシリンジで加える。その後、 O_2 -balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液にイソプロパノール (10 mL)、AcOH (1 mL)、飽和ヨウ化カリウム水溶液 (3 mL) を加えて湯浴にて5分間加熱する。その後、室温に冷却した反応溶液を0.1 M チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定した。結果として、2.6 mLの0.1 M チオ硫酸ナトリウム溶液を要したことから、反応後の溶液には0.13 mmolの過酸化物が存在していると判明した。

第五章 第一節に関する実験

Methyl 1-iodomethyl-2-oxocyclopentanoate (8d) の合成法

Hexamethylphosphoric triamide (2.15 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv) と NaH (0.48 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv, 60%, 流動パラフィンに分散、ヘキサン 50 mL によって 2 回洗浄) とのテトラヒドロフラン懸濁液 (12 mL) に、methyl 2-oxocyclopentanoate (1.42 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) のテトラヒドロフラン溶液 (8 mL) をアルゴン雰囲気下、室温においてゆっくりと加える。反応混合物を室温において 1 時間攪拌した後、diiodomethane (13.4 g, 50.0 mmol, 5.0 equiv) を加え、80 °C において 10 時間加熱還流を行う。蒸留水を加えることで反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。炭酸カリウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 9 : 1) にて精製することで目的物 methyl 1-iodomethyl-2-oxocyclopentanoate (8d) を得た。

Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.76 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.70–2.60 (m, 1H), 2.53–2.45 (m, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.16–1.97 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 211.0, 168.8, 61.0, 53.1, 38.1, 34.6, 19.1, 7.0; $R_f = 0.35$ (hexane : EtOAc = 9 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 2955, 1753, 1726, 1435, 1277, 1205, 1168, 1123, 968, 919, 826; HRMS (DART): Found 282.9831, Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{IO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 282.9826.

Benzyl 1-iodomethyl-2-oxocyclohexanecarboxylate (8e) の合成法

Hexamethylphosphoric triamide (2.15 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv) と NaH (0.48 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv, 60%, 流動パラフィンに分散、ヘキサン 50 mL によって 2 回洗浄) とのテトラヒドロフラン懸濁液 (12 mL) に、benzyl 2-oxocyclohexanecarboxylate (2.32 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) のテトラヒドロフラン溶液 (8 mL) をアルゴン雰囲気下、室温においてゆっくりと加える。反応混合物を室温において 1 時間攪拌した後、diiodomethane (13.4 g, 50.0 mmol, 5.0 equiv) を加え、80 °C において 10 時間加熱還流を行う。蒸留水を加えることで反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。炭酸カリウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl_3) にて精製することで目的物 benzyl 1-iodomethyl-2-oxocyclohexanecarboxylate (8e) を得た。

Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.40–7.33 (m, 5H), 5.24–5.18 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.70–2.65 (m, 1H), 2.46–2.33 (m, 2H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.88–1.75 (m, 2H), 1.71–1.55 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 205.0, 168.8, 135.0, 128.7, 128.6, 128.5, 67.7, 60.9, 40.8, 37.3, 27.4, 22.2, 8.4; $R_f = 0.28$ (CHCl_3); IR ν/cm^{-1} (ATR): 2945, 1710, 1455, 1263, 1212, 1155, 1101, 975, 750, 697; HRMS (DART): Found 373.0301, Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{IO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 373.0295.

Methyl 2,3-dihydro-2-(iodomethyl)-1-oxo-1H-indene-2-carboxylate (8g) の合成法

Hexamethylphosphoric triamide (2.15 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv) と NaH (0.48 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv, 60%, 流動パラフィンに分散、ヘキサン 50 mL によって 2 回洗浄) とのテトラヒドロフラン懸濁液 (12 mL) に、methyl 2,3-dihydro-1-oxo-1H-Indene-2-carboxylate (1.90 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) のテトラヒドロフラン溶液 (8 mL) をアルゴン雰囲気下、室温においてゆっくりと加える。反応混合物を室温において 1 時間攪拌した後、diiodomethane (13.4 g, 50.0 mmol, 5.0 equiv) を加え、80 °C において 10 時間加熱還流を行う。蒸留水を加えることで反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。炭酸カリウムによ

る乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1) にて精製することで目的物 methyl 2,3-dihydro-2-(iodomethyl)-1-oxo-1*H*-indene-2-carboxylate (**8g**) を得た。

Light brown solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.84–3.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 199.1, 169.1, 153.0, 136.2, 134.7, 128.3, 126.7, 125.5, 61.4, 53.5, 39.2, 7.7; *R*_f = 0.35 (hexane : EtOAc = 5 : 1); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 2953, 1736, 1710, 1607, 1589, 1465, 1435, 1253, 1209, 1172, 1043, 1004, 954, 921, 891, 865, 824, 801, 752, 693; HRMS (DART): Found 330.9834, Calcd. for C₁₂H₁₂O₃I, [M + H]⁺: 330.9826; m.p.: 64–65 °C.

Methyl 1-bromomethyl-2-oxocyclohexane-1-carboxylate (**8h**) の合成法

Hexamethylphosphoric triamide (2.15 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv) と NaH (0.48 g, 12.0 mmol, 1.2 equiv, 60%, 流動パラフィンに分散、ヘキサン 50 mL によって 2 回洗浄) とのテトラヒドロフラン懸濁液 (12 mL) に、methyl 2,3-dihydro-1-oxo-1*H*-indene-2-carboxylate (1.90 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) のテトラヒドロフラン溶液 (8 mL) をアルゴン雰囲気下、室温においてゆっくりと加える。反応混合物を室温において 1 時間攪拌した後、diiodomethane (13.4 g, 50.0 mmol, 5.0 equiv) を加え、80 °C において 10 時間加熱還流を行う。蒸留水を加えることで反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。炭酸カリウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 9 : 1) にて精製することで目的物 methyl 1-bromomethyl-2-oxocyclohexane-1-carboxylate (**8h**) を得た。

Colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.85 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.75–2.69 (m, 1H), 2.51–2.40 (m, 2H), 2.10–2.01 (m, 1H), 1.91–1.78 (m, 2H), 1.74–1.55 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 205.5, 169.5, 61.5, 52.9, 40.9, 35.4, 35.3, 27.3, 22.2; *R*_f = 0.28 (hexane : EtOAc = 9 : 1); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 2952, 1711, 1437, 1267, 1196, 1174, 1126, 1108, 1059, 996, 817; HRMS (DART): Found 249.0130, Calcd. for C₉H₁₄O₃Br, [M + H]⁺: 249.0121.

Methyl 1-(3-iodopropyl)-2-oxocyclohexanoate (**8i**) の合成法

Hexamethylphosphoric triamide (430 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv) と NaH (96.0 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv, 60%, 流動パラフィンに分散、ヘキサン 10 mL によって 2 回洗浄) とのテトラヒドロフラン懸濁液 (9 mL) に、methyl 2-oxocyclohexanoate (0.31 g, 2.0 mmol, 1.0 equiv) のテトラヒドロフラン溶液 (6 mL) をアルゴン雰囲気下、室温においてゆっくりと加える。反応混合物を室温において 1 時間攪拌した後、1,3-diiodopropane (2.96 g, 10.0 mmol, 5.0 equiv) を加え、80 °C において 20 時間加熱還流を行う。蒸留水を加えることで反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。炭酸カリウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 7 : 1) にて精製することで目的物 methyl 1-(3-iodopropyl)-2-oxocyclohexanoate (**8i**) を得た。

Colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (s, 3H), 3.21–3.11 (m, 2H), 2.52–2.42 (m, 3H), 2.05–1.64 (m, 8H), 1.50–1.44 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 207.6, 172.3, 60.3, 52.4, 41.0, 36.2, 35.7, 28.6, 27.5, 22.5, 6.3; *R*_f = 0.40 (hexane : EtOAc = 7 : 1); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 2946, 1712, 1449, 1209, 1164; HRMS (DART): Found 325.0311, Calcd. for C₁₁H₁₈O₃I, [M + H]⁺: 325.0295.

炭素-ヨウ素結合の還元的開裂を起点とする中員環構築法の一般的手法

Methyl 1-(iodomethyl)-2-oxocyclohexane-1-carboxylate (44.4 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv)、erythrosine B (6.6 mg, 0.0075 mmol, 5 mol%)、¹Pr₂NEt (131 μL, 0.75 mmol, 5.0 equiv) を pyrex 試験管に入れ、ジメチルスルホキシド (5 mL) をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、窒素で置換する。N₂-balloon による不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら 22 W 電球形蛍光灯 4 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水を用いて 3 回洗浄する。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を ¹H NMR にて測定した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 4 : 1) にて精製することで目的物 methyl 3-oxocycloheptane-1-carboxylate (**9a**) を得た (21.2 mg, 83%)。

Methyl 3-oxocycloheptane-1-carboxylate (9a) ^[48e]

Light brown oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.70 (s, 3H), 2.84–2.67 (m, 3H), 2.58–2.45 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 1H), 1.96–1.53 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 212.1, 175.0, 52.0, 45.5, 43.9, 41.1, 33.2, 28.2, 23.9; *R*_f = 0.27 (hexane : EtOAc = 4 : 1).

Methyl 3-oxocyclooctane-1-carboxylate (9b) ^[48e]

Light brown oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.70 (s, 3H), 2.96–2.91 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.58–2.38 (m, 3 H), 2.03–1.37 (m, 8H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 214.8, 175.0, 52.0, 42.9 (2C), 42.7, 29.7, 27.2, 24.7, 23.3 (the peak of 42.9 seems to be overlapped); *R*_f = 0.34 (hexane : EtOAc = 4 : 1).

Methyl 3-oxocyclononane-1-carboxylate (9c) ^[48e]

Light brown oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.70 (s, 3H), 3.05–2.99 (m, 1H), 2.87–2.82 (m, 1H), 2.65–2.62 (m, 1H), 2.54–2.43 (m, 2H), 1.93–1.20 (m, 10H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.1, 175.8, 52.0, 44.3, 43.8, 41.3, 29.7, 25.6, 25.5, 24.1, 22.9; *R*_f = 0.34 (hexane : EtOAc = 7 : 1).

Methyl 3-oxocyclohexane-1-carboxylate (9d) ^[48g]

Light brown oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.71 (s, 3H), 2.85–2.79 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.42–2.30 (m, 2H), 2.16–2.04 (m, 2H), 1.89–1.69 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 209.3, 174.2, 52.1, 43.10, 43.07, 40.9, 27.7, 24.5; *R*_f = 0.29 (hexane : EtOAc = 4 : 1).

Benzyl 3-oxocycloheptane-1-carboxylate (9e)

Light brown oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39–7.32 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.85–2.69 (m, 3H), 2.55–2.44 (m, 2H), 2.15–2.10 (m, 1H), 1.94–1.76 (m, 3H), 1.69–1.61 (m, 1H), 1.56–1.49 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 212.3, 174.4, 135.8, 128.7, 128.5, 128.4, 66.8, 45.6, 44.0, 41.4, 33.3, 28.4, 24.0; *R*_f = 0.36 (hexane : EtOAc = 4 : 1); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 2929, 1731, 1700, 1456, 1276, 1155, 1011, 751, 698; HRMS (DART): Found 247.1344, Calcd. for C₁₅H₁₉O₃, [M + H]⁺: 247.1329.

Methyl 6,7,8,9-tetrahydro-5-oxo-5H-benzocycloheptene-7-carboxylate (9f)

Colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10–2.85 (m, 5H), 2.32–2.25 (m, 1H), 2.18–2.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 203.0, 175.0, 141.0, 138.4, 132.8, 130.0, 129.0, 127.3, 52.4, 43.0, 38.4, 31.3, 28.8; $R_f = 0.42$ (hexane : EtOAc = 3 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 2952, 1731, 1676, 1599, 1449, 1435, 1294, 1254, 1198, 1171, 1092, 1065, 1028, 956, 922, 888, 830, 771; HRMS (DART): Found 219.1018, Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 219.1016.

Methyl 4-hydroxy-2-naphthoate (10g) ^[79]

Light brown solid, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63–7.54 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 4.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.6, 152.0, 133.8, 129.1, 127.6, 127.3, 127.2, 126.9, 123.6, 122.0, 107.5, 52.4; $R_f = 0.38$ (hexane : EtOAc = 3 : 1).

Methyl 7a-hydroxy-octahydro-1H-indene-3a-carboxylate (10i)

Colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.77 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 2H), 1.92–1.82 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 3H), 1.68–1.65 (m, 1H), 1.62–1.51 (m, 2H), 1.42–1.33 (m, 2H), 1.20–1.12 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 178.1, 81.4, 56.1, 51.8, 34.5, 34.2, 34.1, 33.2, 23.8, 22.8, 19.0; $R_f = 0.59$ (hexane : EtOAc = 3 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 2936, 2862, 1710, 1453, 1326, 1293, 1233, 1194, 1164, 1142, 1084, 1046, 1026, 985, 888, 851; HRMS (DART): Found 199.1324, Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 199.1329.

Methyl 2-methyl-4-oxopentanoate (9j) ^[48e]

Colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.68 (s, 3H), 2.99–2.89 (m, 2H), 2.51–2.45 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 206.7, 176.3, 51.9, 46.6, 34.6, 30.0, 17.1; $R_f = 0.27$ (hexane : EtOAc = 3 : 1).

Ethyl 2-methyl-4-oxo-4-phenylbutanoate (9k) ^[80]

Light brown oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.99–7.96 (m, 2H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.49 (dd, $J = 17.8$ and 8.0 Hz, 1H), 3.16–3.08 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 17.8$ and 8.0 Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 198.3, 176.2, 136.9, 133.4, 128.8, 128.2, 60.8, 42.1, 35.2, 17.5, 14.3; $R_f = 0.27$ (hexane : EtOAc = 3 : 1).

Methyl 1-[(2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy)methyl]-2-oxocyclopentanoate

Colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.80–2.74 (m, 1H), 2.42–2.35 (m, 2H), 2.06–1.98 (m, 1H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.71–1.59 (m, 2H), 1.55–1.35 (m, 5H), 1.33–1.25 (m, 1H), 1.15–1.00 (m, 12H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 206.2, 170.5, 77.6, 61.3, 60.0, 52.3, 41.1, 39.7, 34.3, 32.8, 32.6, 27.4, 22.1, 20.1, 20.0, 16.9; $R_f = 0.39$ (hexane : EtOAc = 9 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 2931, 1714, 1452, 1375, 1360, 1266, 1200, 1147, 1133, 1103, 1083, 1046, 960, 847, 808, 713; HRMS (DART): Found 326.2345, Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 326.2326.

Table 5.4, entry 2 に関する実験手法

Methyl 1-(iodomethyl)-2-oxocyclohexane-1-carboxylate (44.4 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv)、erythrosine B (6.6 mg, 0.0075 mmol, 5 mol%)、¹Pr₂NEt (131 μL, 0.75 mmol, 5.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、ジメチルスルホキシド (5 mL) をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、窒素で置換する。試験管をアルミホイルで覆った状態でN₂-balloonによる不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら22 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水を用いて3回洗浄する。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

Table 5.4, entry 3 に関する実験手法

Methyl 1-(iodomethyl)-2-oxocyclohexane-1-carboxylate (44.4 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv)、¹Pr₂NEt (131 μL, 0.75 mmol, 5.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、ジメチルスルホキシド (5 mL) をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、窒素で置換する。N₂-balloonによる不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら22 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水を用いて3回洗浄する。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

Table 5.4, entry 4 に関する実験手法

Methyl 1-(iodomethyl)-2-oxocyclohexane-1-carboxylate (44.4 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv)、erythrosine B (6.6 mg, 0.0075 mmol, 5 mol%) をpyrex試験管に入れ、ジメチルスルホキシド (5 mL) をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、窒素で置換する。N₂-balloonによる不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら22 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水を用いて3回洗浄する。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

Table 5.4, entry 5 に関する実験手法

Methyl 1-(iodomethyl)-2-oxocyclohexane-1-carboxylate (44.4 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv)、erythrosine B (6.6 mg, 0.0075 mmol, 5 mol%)、¹Pr₂NEt (131 μL, 0.75 mmol, 5.0 equiv)、TEMPO (23.4 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) をpyrex試験管に入れ、ジメチルスルホキシド (5 mL) をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、窒素で置換する。N₂-balloonによる不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら22 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水を用いて3回洗浄する。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

第五章 第二節に関する実験

Methyl (2E)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenoate (**E-11a**) の合成法

窒素雰囲気下、氷浴中において 4-pentyn-1-thiol (500.9 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv) と methyl propiolate (417 μL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) のジクロロメタン溶液 (20 mL) に、N-methylmorpholine (605 μL, 5.5 mmol, 1.1 equiv) を加え、反応混合物を室温に戻して2時間攪拌する。その後、ジクロロメタン (50 mL)、及び飽和塩化ア

ンモニウム溶液 (50 mL) を加え、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄する。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) にて精製することで目的物 methyl (2*E*)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenoate (**E-11a**) を得た。

Colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (td, *J* = 6.9 and 2.9 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.91 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 165.6, 146.5, 113.6, 82.5, 69.6, 51.4, 30.5, 27.2, 17.4; *R*_f = 0.40 (hexane : EtOAc = 10 : 1); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 3293, 2949, 1704, 1579, 1434, 1250, 1163, 948, 826; HRMS (DART): Found 185.0635, Calcd. for C₉H₁₃O₂S, [M + H]⁺: 185.0636.

Ethyl (2*E*)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenoate (**E-11b**)^[67] の合成法

窒素雰囲気下、氷浴中において 4-pentyn-1-thiol (500.9 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv) と ethyl propiolate (508 μL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) のジクロロメタン溶液 (20 mL) に、*N*-methylmorpholine (605 μL, 5.5 mmol, 1.1 equiv) を加え、反応混合物を室温に戻して 2 時間攪拌する。その後、ジクロロメタン (50 mL)、及び飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) を加え、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄する。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) にて精製することで目的物 ethyl (2*E*)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenoate (**E-11b**) を得た。

Colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (td, *J* = 6.9 and 2.9 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.91 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 165.2, 146.1, 114.1, 82.5, 69.6, 60.2, 30.5, 27.2, 17.4, 14.3; *R*_f = 0.43 (hexane : EtOAc = 10 : 1); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 3294, 2981, 1699, 1578, 1301, 1248, 1160, 1036, 947, 830; HRMS (DART): Found 199.0797, Calcd. for C₁₀H₁₅O₂S, [M + H]⁺: 199.0793.

(2*E*)、及び(2*Z*)-3-(4-Pentyn-1-ylthio)-2-propenenitrile (**E**、及び**Z-11c**) の合成法

窒素雰囲気下、氷浴中において 4-pentyn-1-thiol (200.4 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) と propionitrile (102.1 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) のジクロロメタン溶液 (8 mL) に、*N*-methylmorpholine (242 μL, 2.2 mmol, 1.1 equiv) を加え、反応混合物を室温に戻して 1 時間攪拌する。その後、ジクロロメタン (20 mL)、及び飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) を加え、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄する。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 9 : 1) にて精製することで目的物 (2*E*)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenenitrile (**E-11c**)、及び (2*Z*)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenenitrile (**Z-11c**) を得た。

(E-11c) Colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.38–2.34 (m, 2H), 2.04 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.88 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 151.5, 117.4, 91.7, 82.2, 70.0, 30.5, 27.1, 17.3; *R*_f = 0.34 (hexane : EtOAc = 9 : 1); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 3293, 2927, 2211, 1559, 1431, 1283, 1261, 955; HRMS (DART): Found 152.0533, Calcd. For C₈H₁₀NS, [M + H]⁺: 152.0534.

(Z-11c) Colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.38–2.35 (m, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.90 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 152.7, 115.9, 93.1, 82.4, 69.9, 32.9, 28.9, 16.9; *R*_f = 0.29 (hexane : EtOAc = 9 : 1); IR ν/cm⁻¹ (ATR): 3293, 2934, 2212, 1564, 1431, 1259, 930, 848; HRMS (DART): Found 152.0543, Calcd. for C₈H₁₀NS, [M + H]⁺: 152.0534.

4-Methyl-1-[[*E*]-2-(4-pentyn-1-ylthio)ethenyl]sulfonyl]-benzene (**E-11d**) の合成法

窒素雰囲気下、氷浴中において 4-pentyn-1-thiol (200.4 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) と ethynyl *p*-tolyl sulfone (360.4 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) のジクロロメタン溶液 (8 mL) に、*N*-methylmorpholine (242 μ L, 2.2 mmol, 1.1 equiv) を加え、反応混合物を室温に戻して 1 時間攪拌する。その後、ジクロロメタン (20 mL)、及び飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) を加え、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄する。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 4 : 1) にて精製することで目的物 4-methyl-1-[[*E*]-2-(4-pentyn-1-ylthio)ethenyl]sulfonyl]-benzene (**E-11d**) を得た。

White solid; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.20 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34–2.31 (m, 2H), 2.00 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.87 (quint, $J = 6.9$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 144.6, 144.1, 138.2, 129.9, 127.4, 122.3, 82.3, 69.9, 30.9, 27.0, 21.6, 17.4; $R_f = 0.29$ (hexane : EtOAc = 4 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 3281, 3053, 2926, 1596, 1550, 1302, 1139, 1083, 937, 809; HRMS (DART): Found 281.0669, Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 281.0670; m.p.: 93–94 $^\circ\text{C}$.

(2*E*)-5,5-Dimethyl-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-cyclohexen-1-one (**E-11e**) の合成法

氷浴中において 4-pentyn-1-thiol (200.4 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) のジエチルエーテル溶液 (10 mL) に、水素化ナトリウム (144 mg, 3.6 mmol, 1.2 equiv, 60%, 流動パラフィンに分散、ヘキサン 10 mL によって 2 回洗浄) を加え攪拌する。30 分後、この反応混合物に 5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl methanesulfonate (720.3 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv) のジエチルエーテル溶液 (2 mL) を加え、室温に戻して 24 時間攪拌する。その後、氷浴中において、飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) を加えることで反応を停止させる。酢酸エチルを用いて 3 回抽出を行い、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 5 : 1) にて精製することで目的物 5,5-dimethyl-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-cyclohexen-1-one (**E-11e**) を得た。

Light yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.89 (s, 1H), 2.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.35 (td, $J = 6.9$ and 2.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.03–2.02 (m, 1H), 1.90 (quint, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.06 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 195.8, 163.1, 118.3, 82.4, 69.7, 51.0, 44.5, 34.0, 29.5, 27.8, 26.5, 17.7; $R_f = 0.30$ (hexane : EtOAc = 5 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 3294, 2958, 1648, 1574, 1304, 1278, 1244, 1145, 1025, 730; HRMS (DART): Found 223.1157, Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OS}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 223.1157.

Methyl (2*E*)-3-(3-butyn-1-ylthio)-2-propenoate (**E-13a**) の合成法

窒素雰囲気下、氷浴中において 3-butyn-1-thiol (430.8 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv) と methyl propiolate (417 μ L, 5.0 mmol, 1.0 equiv) のジクロロメタン溶液 (20 mL) に、*N*-methylmorpholine (605 μ L, 5.5 mmol, 1.1 equiv) を加え、反応混合物を室温に戻して 2 時間攪拌する。その後、ジクロロメタン (50 mL)、及び飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) を加え、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄する。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) にて精製することで目的物 methyl (2*E*)-3-(3-butyn-1-ylthio)-2-propenoate (**E-13a**) を得た。

Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.99

(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.58 (td, $J = 6.9$ and 2.3 Hz, 2H), 2.09 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 165.6, 146.0, 114.0, 81.1, 70.4, 51.5, 30.8, 18.9; $R_f = 0.38$ (hexane : EtOAc = 10 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 3293, 2951, 1705, 1580, 1435, 1254, 1159, 947, 828; HRMS (DART): Found 171.0476, Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 171.0480.

炭素–硫黄結合の開裂を介するジヒドロチオピラン環構築法の一般的手法

Sodium *p*-toluenesulfinate (53.5 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv)、pyridine (14.6 μL , 0.18 mmol, 1.2 equiv)、erythrosine B (6.6 mg, 0.0075 mmol, 5 mol%)、蒸留水 (500 μL) をガラス製試験管に入れ、この反応混合物に methyl (2*E*)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenoate (27.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) のジクロロメタン溶液 (5 mL)、及び TFA (5.7 μL , 0.075 mmol, 0.5 equiv) を加える。続けて凍結脱気を行った後、窒素で置換する。 N_2 -balloon による不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら 21 W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることで反応を停止させる。酢酸エチルで 3 回抽出を行い、硫酸マグネシウムによって乾燥させた後に、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を ^1H NMR にて測定した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10 : 1) にて精製することで目的物 methyl (2*E*)-3-(3,4-dihydro-2*H*-thiopyran-5-yl)-2-propenoate (**12a**) を得た (22.4 mg, 81%)。

Methyl (2*E*)-3-(3,4-dihydro-2*H*-thiopyran-5-yl)-2-propenoate (12a)

Colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.90–2.88 (m, 2H), 2.28 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.12–2.08 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 168.2, 146.6, 132.2, 128.8, 110.9, 51.4, 26.3, 22.8, 21.7; $R_f = 0.40$ (hexane : EtOAc = 10 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 2946, 1702, 1606, 1565, 1432, 1306, 1152, 974, 819; HRMS (DART): Found 185.0635, Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 185.0636.

Ethyl (2*E*)-3-(3,4-dihydro-2*H*-thiopyran-5-yl)-2-propenoate (12b)^[67]

Colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90–2.87 (m, 2H), 2.29 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.12–2.08 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 146.3, 132.0, 128.8, 111.4, 60.1, 26.3, 22.9, 21.7, 14.3; $R_f = 0.43$ (hexane : EtOAc = 10 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 2929, 1698, 1607, 1565, 1365, 1303, 1149, 1036, 974, 820; HRMS (DART): Found 199.0798, Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 199.0793.

(2*E*)-3-(3,4-Dihydro-2*H*-thiopyran-5-yl)-2-propenenitrile (12c)

Light yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.92 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.91–2.88 (m, 2H), 2.22 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.12–2.07 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 151.4, 133.7, 128.3, 119.3, 88.6, 26.3, 22.1, 21.4; $R_f = 0.34$ (hexane : EtOAc = 9 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 3056, 2924, 2206, 1587, 1561, 1283, 1176, 957, 767; HRMS (DART): Found 152.0536, Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NS}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 152.0534.

3,4-Dihydro-5-[(*E*)-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]ethenyl]-2*H*-thiopyran (12d)

Yellow gum; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.04 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.06–2.85 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.07–2.04 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.8, 143.7, 138.6, 135.1, 129.8, 127.3, 126.9, 120.5, 26.2, 22.9, 21.6, 21.4;

$R_f = 0.26$ (hexane : EtOAc = 4 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 3051, 2923, 1580, 1139, 1083, 848, 700; HRMS (DART): Found 281.0670, Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 281.0670.

(2E)-3-(3,4-Dihydro-2H-thiopyran-5-yl)-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-one (12e)

White solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.80 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 2.89–2.86 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.35–2.33 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.13–2.11 (m, 2H), 1.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 200.8, 154.9, 129.4, 126.4, 118.9, 50.9, 39.5, 33.1, 28.5, 25.9, 23.9, 22.3; $R_f = 0.30$ (hexane : EtOAc = 5 : 1); IR ν/cm^{-1} (ATR): 2955, 1651, 1575, 1312, 1281, 871, 814; HRMS (DART): Found 223.1157, Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OS}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 223.1158; m.p.: 73–74 °C.

Table 5.7, entry 2 に関する実験手法

Sodium *p*-toluenesulfinate (53.5 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv)、pyridine (14.6 μL , 0.18 mmol, 1.2 equiv)、erythrosine B (6.6 mg, 0.0075 mmol, 5 mol%)、蒸留水 (500 μL) をガラス製試験管に入れ、この反応混合物に methyl (2E)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenoate (27.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) のジクロロメタン溶液 (5 mL)、及び TFA (5.7 μL , 0.075 mmol, 0.5 equiv) を加える。続けて凍結脱気を行った後、窒素で置換する。その後、試験管をアルミホイルで覆った状態で N_2 -balloon による窒素雰囲気下、攪拌しながら 21 W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることで反応を停止させる。酢酸エチルで 3 回抽出を行い、硫酸マグネシウムによって乾燥させた後に、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を ^1H NMR にて測定した。

Table 5.7, entry 3 に関する実験手法

Sodium *p*-toluenesulfinate (53.5 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv)、pyridine (14.6 μL , 0.18 mmol, 1.2 equiv)、蒸留水 (500 μL) をガラス製試験管に入れ、この反応混合物に methyl (2E)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenoate (27.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) のジクロロメタン溶液 (5 mL)、及び TFA (5.7 μL , 0.075 mmol, 0.5 equiv) を加える。続けて凍結脱気を行った後、窒素で置換する。 N_2 -balloon による不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら 21 W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることで反応を停止させる。酢酸エチルで 3 回抽出を行い、硫酸マグネシウムによって乾燥させた後に、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を ^1H NMR にて測定した。

Table 5.7, entry 4 に関する実験手法

Sodium *p*-toluenesulfinate (53.5 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv)、pyridine (14.6 μL , 0.18 mmol, 1.2 equiv)、erythrosine B (6.6 mg, 0.0075 mmol, 5 mol%)、蒸留水 (500 μL) をガラス製試験管に入れ、この反応混合物に methyl (2E)-3-(4-pentyn-1-ylthio)-2-propenoate (27.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) のジクロロメタン溶液 (5 mL)、TEMPO (23.4 mg, 0.15 mmol, 1 equiv)、及び TFA (5.7 μL , 0.075 mmol, 0.5 equiv) を加える。続けて凍結脱気を行った後、窒素で置換する。 N_2 -balloon による不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら 21 W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることで反応を停止させる。酢酸エチルで 3 回抽出を行い、硫酸マグネシウムによって乾燥させた後に、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を ^1H NMR にて測定した。

引用文献

- [1] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998. (渡辺正、北島昌夫訳、グリーンケミストリー、丸善、1999.)
- [2] (a) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45. (b) Poos, G. I.; Arth, G. E.; Beyler, R. E.; Sarett, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 422–429. (c) Collins, J. C.; Hess, W. W.; Frank, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3363–3366. (d) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650. (e) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399–402.
- [3] (a) Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329–3331. (b) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
- [4] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [5] (a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182. (b) Stille, J. K.; Divakaruni, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1303–1304. (c) Bäckvall, J. E.; Åkermark, B.; Ljunggren, S. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411–2416.
- [6] (a) Heyns, K.; Blazefewicz, L. *Tetrahedron*, **1960**, *9*, 67–75. (b) Tang, R.; Diamond, S. E.; Neary, N.; Mares, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 562–562. (c) Bilgrien, C.; Davis, S.; Drago, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3786–3787. (d) Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Hirai, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7318–7319. (e) Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6923–6926. (f) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science* **1996**, *274*, 2044–2046. (g) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chellé-Regnaut, I.; Urch, C. J.; Brown, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12661–12662. (h) Peterson, K. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3185–3189. (i) Iwasawa, T.; Tokunaga, M.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6554–6555. (j) Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.
- [7] (a) Ishii, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4520–4526. (b) Yoshino, Y.; Hayashi, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6810–6813.
- [8] (a) Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835. (b) Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082–6083. (c) Gao, Y.; Wang, G.; Chen, L.; Xu, P.; Zhao, Y.; Zhou, Y.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7956–7957. (d) Zhang, C.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 28–29. (e) Zhang, C.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6174–6177. (f) Taniguchi, T.; Sugiura, Y.; Zaimoku, H.; Ishibashi, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 10154–10157. (g) Kunisu, T.; Oguma, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12937–12939. (h) Hirose, D.; Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4613–4617. (i) Gonzalez-de-Castro, A.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8206–8218. (j) Liu, B.; Jin, F.; Wang, T.; Yuan, X.; Han, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12712–12717.
- [9] Liu, R.; Liang, X.; Dong, C.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4112–4113.
- [10] (a) Shibuya, M.; Pichierri, F.; Tomizawa, M.; Nagasawa, S.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2070–2073. (b) Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497–6500.
- [11] Schmidt, R. J. *Appl. Catal. A* **2005**, *280*, 89–103.
- [12] (a) Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255–1258. (b) van Bergen,

- T. J.; Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4953–4962. (c) Hironaka, K.; Fukuzumi, S.; Tanaka, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 1705–1709. (d) Fukuzumi, S.; Koumitsu, S.; Hironaka, K.; Tanaka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 305–316. (e) Pac, C.; Ihama, M.; Yasuda, M.; Miyauchi, Y.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6495–6497. (f) Pac, C.; Miyauchi, Y.; Ishitani, O.; Ihama, M.; Yasuda, M.; Sakurai, H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 26–34. (g) Ishitani, O.; Yanagida, S.; Takamuku, S.; Pac, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2790–2796.
- [13] Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [14] (a) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877. (b) Shih, H.-W.; Wal, M. N. V.; Grange, R. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600–13603.
- [15] (a) Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887. (b) Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14604–14605.
- [16] Hari, D. P.; Schroll, P.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958–2961.
- [17] Silvi, M.; Arceo, E.; Jurberg, I. D.; Cassani, C.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6120–6123.
- [18] (a) Foote, C. S.; Wexler, S.; Ando, W.; Higgins, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 975–981. (b) Wasserman, H. H.; Van Verth, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 585–586.
- [19] Condie, A. G.; González-Gómez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464–1465.
- [20] Su, Y.; Zhang, L.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2168–2171.
- [21] (a) Nakayama, H.; Itoh, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1620–1621. (b) Tada, N.; Hattori, K.; Nobuta, T.; Miura, T.; Itoh, A. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1669–1671. (c) Shimada, Y.; Hattori, K.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *Synthesis* **2013**, *45*, 2684–2688.
- [22] Okubo, K.; Kobayashi, T.; Fukuzumi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8652–8655.
- [23] Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497.
- [24] (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396. (b) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.
- [25] For reviews on organic synthesis in water, see: (a) Grieco, P. A. *Organic Synthesis in Water*, Blackie A&P, London, 1998. (b) Kobayashi, S.; Manabe, K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 209–217. (c) Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751–2772. (d) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3166. (e) Raj, M.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2009**, 6687–6703. (f) Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4228–4297. (g) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 33–57. (h) Mase, N.; Barbas, C. F., III *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4043–4050.
- [26] (a) Miura, T.; Yasaku, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2632–2635. (b) Miura, T.; Ina, M.; Imai, K.; Nakashima, K.; Yasaku, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N.; Tada, N.; Itoh, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1028–1034. (c) Miura, T.; Kasuga, H.; Imai, K.; Ina, M.; Tada, N.; Imai, N.; Itoh, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2209–2213.
- [27] The aldol-type reactions using alcohols as starting materials have been achieved, though the products resulted in achiral or racemic: (a) Shabany, H.; Abel, E.; Evans, J. P.; McRobbie, I. M.; Gokel, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6705–6708. (b) Tanaka, K.; Motomatsu, S.; Koyama, K.; Fukase, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2010–2012. (c) Shimizu, K.; Sato, R.; Satsuma, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3982–3986. (d) Kim, S.; Bae, S. W.; Lee, J. S.;

- Park, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1461–1466. (e) Denichoux, A.; Fukuyama, T.; Doi, T.; Horiguchi, J.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1–3. (f) Kose, O.; Saito, S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 896–900. (g) Fan, H.; Yang, Y.; Song, J.; Ding, G.; Wu, C.; Yang, G.; Han, B. *Green Chem.* **2014**, *16*, 600–604.
- [28] König, B.; Petzold, D. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 626–630.
- [29] Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 958–961.
- [30] Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103–8104.
- [31] For recent reviews on lamellarins and related alkaloids, see: (a) Bailly, C. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2004**, *4*, 363–378. (b) Handy, S. T.; Zhang, Y. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 411–445. (c) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264–287. (d) Pla, D.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 746–760. (e) Pla, D.; Albericio, F.; Álvarez, M. *MedChemComm* **2011**, *2*, 689–697. (f) Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Heterocycles* **2011**, *83*, 491–529.
- [32] (a) Marco, E.; Laine, W.; Tardy, C.; Lansiaux, A.; Iwao, M.; Ishibashi, F.; Bailly, C.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3796–3807. (b) Reddy, M. V. R.; Rao, M. R.; Rhodes, D.; Hansen, M. S. T.; Rubins, K.; Bushman, F. D.; Venkateswarlu, Y.; Faulkner, D. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1901–1907. (c) Aubry, A.; Pan, X.-S.; Fisher, L. M.; Jarlier, V.; Cambau, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 1281–1288.
- [33] (a) Ishibashi, F.; Miyazaki, Y.; Iwao, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5951–5962. (b) Banwell, M.; Hockless, D. *Chem. Commun.* **1997**, 2259–2260. (c) Banwell, M. G.; Flynn, B. L.; Stewart, S. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9139–9144. (d) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54–62. (e) Banwell, M. G.; Hockless, D. C. R.; Flynn, B. L.; Longmore, R. W.; Rae, D. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 755–765. (f) Ruchirawat, S.; Mutarapat, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1205–1208. (g) Cironi, P.; Manzanares, I.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2959–2962. (h) Ploypradith, P.; Petchmanee, T.; Sahakitpichan, P.; Litvinas, N. D.; Ruchirawat, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9440–9448. (i) Tóth, J.; Nedves, A.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; Tőke, L.; Nyerges, M. *Synthesis* **2007**, 2007, 1003–1014. (j) Chen, L.; Xu, M.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2005–2012.
- [34] (a) Yu, C.; Zhang, Y.; Zhang, S.; Li, H.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1036–1038. (b) Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Fu, L.; Chang, N.-J.; Rong, J.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7171–7175. (c) Rueping, M.; Leonori, D.; Poisson, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9615–9617. (d) Huang, L.; Zhao, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3751–3753. (e) Wang, H.-T.; Lu, C.-D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3015–3018. (f) Guo, S.; Zhang, H.; Huang, L.; Guo, Z.; Xiong, G.; Zhao, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8689–8691.
- [35] Vila, C.; Lau, J.; Rueping, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1233–1238.
- [36] (a) Huang, H.-M.; Li, Y.-J.; Ye, Q.; Yu, W.-B.; Han, L.; Jia, J.-H.; Gao, J.-R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1084–1092. (b) Nekkanti, S.; Kumar, N. P.; Sharma, P.; Kamal, A.; Nachtigall, F. M.; Forero-Doria, O.; Santos, L. S.; Shankaraiah, N. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 2671–2677.
- [37] Yamaguchi, T.; Nobuta, T.; Tada, N.; Miura, T.; Nakayama, T.; Uno, B.; Itoh, A. *Synlett* **2014**, *25*, 1453–1457.
- [38] (a) Huang, L.; St. Denis, T. G.; Xuan, Y.; Huang, Y.-Y.; Tanaka, M.; Zadlo, A.; Sarna, T.; Hamblin, M. R. *Free Radical Biol. Med.* **2012**, *53*, 2062–2071. (b) Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283–6287.
- [39] Kuboyama, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1960**, *33*, 1027–1030.

- [40] (a) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286–13289. (b) Aguirre-Soto, A.; Lim, C.-H.; Hwang, A. T.; Musgrave, C. B.; Stansbury, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7418–7427.
- [41] Ohno, T.; Lichtin, N. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4636–4643.
- [42] A detailed result of the cyclic voltammetry of **6a** is shown in the Experimental Section.
- [43] (a) Schmidt, V. A.; Quinn, R. K.; Brusoe, A. T.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14389–14392. (b) Quinn, R. K.; Könst, Z. A.; Michalak, S. E.; Schmidt, Y.; Szklarski, A. R.; Flores, A. R.; Nam, S.; Horne, D. A.; Vanderwal, C. D.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 696–702. (c) Czaplyski, W. L.; Na, C. G.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13854–13857.
- [44] Hashimoto, T.; Kawamata, Y.; Maruoka, K. *Nature Chem.* **2014**, *6*, 702–705.
- [45] For selected reviews, see: (a) Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C. *Metathesis in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2010. (b) Maier, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073–2077. (c) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527. (d) Schrock, R. R. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3211–3226. (e) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.
- [46] For recent examples of fragmentation reaction for construction of medium-sized rings, see: (a) Tummatorn, J.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1572–1575. (b) Kitsiou, C.; Hindes, J. J.; P'Anson, P.; Jackson, P.; Wilson, T. C.; Daly, E. K.; Felstead, H. R.; Hearnshaw, P.; Unsworth, W. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15794–15798. (c) Hall, J. E.; Matlock, J. V.; Ward, J. W.; Clayden, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11153–11157. (d) Koo, J.; Kim, J.; Park, S. B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 344–347.
- [47] For recent examples of pericyclic reaction for construction of medium-sized rings, see: (a) Lee, Y.-S.; Jung, J.-W.; Kim, S.-H.; Jung, J.-K.; Peak, S.-M.; Kim, N.-J.; Chang, D.-J.; Lee, J.; Suh, Y.-G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2040–2043. (b) Zou, Y.; Zhou, L.; Li, Z.; Wang, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5647–5651. (c) Zhou, L.; Li, Z.; Zou, Y.; Wang, Q.; Sanhueza, I. A.; Schoenebeck, F.; Goeke, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20009–20012. (d) Osler, J. D.; Unsworth, W. P.; Taylor, R. J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7587–7594. (e) Orejarena Pacheco, J. C.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5182–5192. (f) Zhou, B.; Li, L.; Zhu, X.-Q.; Yan, J.-Z.; Guo, Y.-L.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4015–4019.
- [48] (a) Beckwith, A. L. J.; Kazlauskas, R.; Syner-Lyons, M. R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4718–4722. (b) Dowd, P.; Choi, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6548–6549. (c) Dowd, P.; Choi, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3493–3494. (d) Beckwith, A. L. J.; O'Shea, D. M.; Gerba, S.; Westwood, S. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 666–667. (e) Beckwith, A. L. J.; O'Shea, D. M.; Westwood, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2565–2575. (f) Dowd, P.; Choi, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6129–6132. (g) Dowd, P.; Choi, S. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 77–90. (h) Dowd, P.; Choi, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 565–568. (i) Zhang, W.; Dowd, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3285–3288; for reviews, see: (j) Dowd, P.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2091–2115. (k) Yet, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9349–9403. (l) Oh, H.-S.; Lee, H. I.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3707–3709. (m) Hierold, J.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3412–3415.
- [49] (a) Hasegawa, E.; Tamura, Y.; Tosaka, E. *Chem. Commun.* **1997**, 1895–1896. (b) Hasegawa, E.; Kitazume, T.; Suzuki, K.; Tosaka, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4059–4062. (c) Hasegawa, E.; Yoneoka, A.; Suzuki, K.; Kato, T.; Kitazume, T.; Yanagi, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12957–12968. (d) Chung, S. H.; Cho, M. S.; Choi, Y.; Kwon, D. W.;

Kim, Y. H. *Synlett* **2001**, 1266–1268. (e) Hasegawa, E.; Takizawa, S.; Iwaya, K.; Kurokawa, M.; Chiba, N.; Yamamichi, K. *Chem. Commun.* **2002**, 1966–1967. (f) Sugi, M.; Togo, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3171–3175. (g) Sugi, M.; Sakuma, D.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7629–7633. (h) Hasegawa, E.; Ogawa, Y.; Kakinuma, K.; Tsuchida, H.; Tosaka, E.; Takizawa, S.; Muraoka, H.; Saikawa, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7724–7728. (i) Tsuchida, H.; Tamura, M.; Hasegawa, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2467–2475. (j) Shimakoshi, H.; Abiru, M.; Izumi, S.; Hisaeda, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 6427–6429. (k) Izumi, S.; Shimakoshi, H.; Abe, M.; Hisaeda, Y. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3302–3307. (l) Hasegawa, E.; Ohta, T.; Tsuji, S.; Mori, K.; Uchida, K.; Miura, T.; Ikoma, T.; Tayama, E.; Iwamoto, H.; Takizawa, S.; Murata, S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5494–5505.

[50] Nishikawa, K.; Ando, T.; Maeda, K.; Morita, T.; Yoshimi, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 636–638.

[51] Fujiya, A.; Tanaka, M.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7262–7270.

[52] (a) Esumi, N.; Suzuki, K.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5704–5707. (b) Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Jichu, T.; Fukazawa, T.; Nagai, T.; Kawashima, A.; Takemoto, Y.; Miyabe, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7217–7229.

[53] Sharifzade, G.; Asghari, A.; Rajabi, M. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 5362–5371.

[54] Pischel, U.; Zhang, X.; Hellrung, B.; Haselbach, E.; Muller, P.-A.; Nau, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2027–2034.

[55] (a) Isse, A. A.; Falciola, L.; Mussini, P. R.; Gennaro, A. *Chem. Commun.* **2006**, 344–346. (b) Li, Y.; Chen, T.; Wang, H.; Zhang, R.; Jin, K.; Wang, X.; Duan, C. *Synlett* **2011**, 1713–1716.

[56] The detailed data of the TEMPO-adduct is shown in the Experimental Section.

[57] Jhonsi, M. A.; Kathiravan, A.; Renganathan, R. *J. Mol. Struct.* **2009**, *921*, 279–284.

[58] (a) Lin, C. Y.; Coote, M. L.; Gennaro, A.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12762–12774. (b) Isse, A. A.; Lin, C. Y.; Coote, M. L.; Gennaro, A. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 678–684.

[59] (a) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757. (b) Condie, A. G.; González-Gómez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464–1465. (c) Zou, Y. Q.; Chen, J. R.; Liu, X. P.; Lu, L. Q.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A.; Xiao, W. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 784–788. (d) Ratnikov, M. O.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1549–1557. (e) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286–13289.

[60] (a) Woodward, R. B.; Baer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1161–1166. (b) Kotsuki, H.; Nishizawa, H.; Kitagawa, S.; Ochi, M.; Yamasaki, N.; Matsuoka, K.; Tokoroyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 544–548.

[61] *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, ed. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon Press, Oxford, 1996, vol. 5.

[62] (a) Woodward, R. B.; Heusler, K.; Gosteli, J.; Naegeli, P.; Oppolzer, W.; Ramage, R.; Ranganathan, S.; Vorbrüggen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852–853. (b) Ohuchida, S.; Hamanaka, N.; Hayashi, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 4273–4278. (c) Casy, G.; Lane, S.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1986**, 1397–1404. (d) Nakib, T. A.; Bezjak, V.; Meegan, M. J.; Chandy, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 455–462. (e) Nakib, T. A.; Bezjak, V.; Rashid, S.; Fullam, B.; Meegan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 221–230. (f) Mehta, S.; Andrews, J. S.; Johnston, B. D.; Svensson, B.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9783–9790. (g) van Vliet, L. A.; Rodenhuis, N.; Dijkstra, D.; Wikstroem, H.; Pugsley, T. A.; Serpa, K. A.; Meltzer, L. T.; Heffner, T. G.; Wise, L. D.; Lajiness, M. E.; Huff, R. M.; Svensson, K.; Sundell, S.; Lundmark, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2871–2882.

- [63] Tamura, Y.; Choi, H.-D.; Shindo, H.; Uenishi, J.; Ishibashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 81–84.
- [64] (a) Yang, X.-F.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1321–1325. (b) Yang, X.-F.; Mague, J. T.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 739–747. (c) Reddy, B. V. S.; Venkateswarlu, A.; Borkar, P.; Yadav, J. S.; Sridhar, B.; Grée, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7677–7690. (d) Reddy, B. V. S.; Venkateswarlu, A.; Borkar, P.; Yadav, J. S.; Sridhar, B.; Grée, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2716–2722.
- [65] (a) Brandau, S.; Maerten, E.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14986–14991. (b) Li, H.; Zu, L.; Xie, H.; Wang, J.; Jiang, W.; Wang, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1833–1835. (c) Ling, J.-B.; Su, Y.; Zhu, H.-L.; Wang, G.-Y.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1090–1093. (d) Baricordi, N.; Benneti, S.; Bertolasi, V.; Risi, C. D.; Pollini, G. P.; Zamberlan, F.; Zanirato, V. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 208–213.
- [66] (a) Kondo, K.; Ojima, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, *1*, 63–64. (b) Kondo, K.; Ojima, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, *1*, 860–861. (c) Achiwa, K.; Terao, Y.; Hyodo, C.; Aono, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *34*, 4039–4042. (d) Ohno, M.; Ishida, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1543–1546. (e) Ozaki, S.; Matsui, E.; Yoshinaga, H.; Kitagawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2621–2624. (f) Nair, V.; Nair, S. M.; Mathai, S.; Liebscher, J.; Ziemer, B.; Narsimulu, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5759–5762. (g) Weïwer, M.; Coulombel, L.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2006**, 332–334. (h) Rosiak, A.; Frey, W.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4044–4054. (i) Weïwer, M.; Chaminade, X.; Bayón, J. C.; Duñach, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2464–2469. (j) Lee, H. S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6480–6483. (k) Cui, Y.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1720–1723. (l) Bondalapati, S.; Gogoi, P.; Indukuri, K.; Saikia, A. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2508–2512.
- [67] Journet, M.; Rouillard, A.; Cai, D.; Larsen, R. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8630–8631.
- [68] Cui, L.; Matusaki, Y.; Tada, N.; Miura, T.; Uno, B.; Itoh, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2203–2207.
- [69] Lee, S. H.; Nam, D. H.; Park, C. B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2589–2594.
- [70] Rehm, D.; Weller, A. *Isr. J. Chem.* **1970**, *8*, 259–271.
- [71] Jiang, Y.-Y.; Wang, Q.-Q.; Liang, S.; Hu, L.-M.; Little, R. D.; Zeng, C.-C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4713–4719.
- [72] Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734–735.
- [73] Hernández, J. G.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 1464–1467.
- [74] Miura, T.; Kasuga, H.; Imai, K.; Ina, M.; Tada, N.; Imai, N.; Itoh, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2209–2213.
- [75] Daka, P.; Xu, Z.; Alexa, A.; Wang, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 224–226.
- [76] Kanemitsu, T.; Umehara, A.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 993–997.
- [77] Zheng, X.; Zhang, L.; Li, J.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12325–12327.
- [78] Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Marculescu, A. M.; Meo, P. L.; Riela, S.; Noto, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688–4698.
- [79] Feierfeil, J.; Grossmann, A.; Magauer, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11835–11838.
- [80] Hu, B.; Chen, H.; Liu, Y.; Dong, W.; Ren, K.; Xie, X.; Xu, H.; Zhang, Z. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13547–13550.