

可視光あるいは近紫外光による新規遷移金属フリー化学選択的酸化法に関する研究

2018

長澤圭倫

目次

理論の部

第一章 緒論	…1
第二章 研究背景	
第一節 カチオン性ハロゲン試薬を利用する酸化反応の現状と課題	…3
第二節 有機分子光触媒による酸化還元反応の現状と課題	…8
第三章 ヨウ素を利用する光酸化的複素環形成反応の開発	
第一節 触媒量のヨウ化マグネシウムを用いるベンゾイミダゾール類の合成	…11
第一項 最適条件の探索及び基質適用範囲の調査	…13
第二項 比較対照実験と反応機構の考察	…17
第二節 触媒量の分子状ヨウ素を用いるキナゾリノン類の合成	…19
第一項 最適条件の探索及び基質適用範囲の調査	…20
第二項 比較対照実験と反応機構の考察	…22
第三節 分子状ヨウ素を利用するアジリジン類の合成	…24
第一項 最適条件の探索及び基質適用範囲の調査	…26
第二項 比較対照実験と反応機構の考察	…28
第四章 sp^3 C-H 結合の新規酸化法の開発	
第一節 芳香族複素環上メチル基の選択的光酸素酸化反応の開発	…30
第一項 最適条件の探索及び基質適用範囲の調査	…33
第二項 比較対照実験と反応機構の考察	…38
第二節 化学工業原料の選択的過酸化物化反応の開発	…44
第一項 スチレン類のアルコキシモノヒドロペルオキシ化反応の開発	…45
第二項 ベンジル位の酸化的モノヒドロペルオキシ化反応の開発	…52
第三節 トルエン類の光酸素酸化反応の大量化に関する研究	…60
第一項 最適条件の探索及び基質適用範囲の調査	…62
第二項 インダンの選択的酸化条件の探索	…66
第五章 結語	…68
謝辞	…71

実験の部

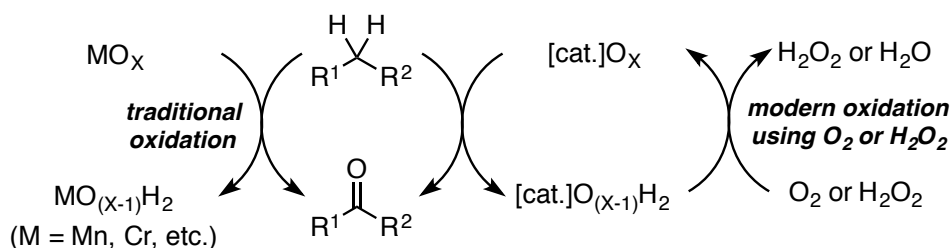
第三章	第一節に関する実験	…73
	第二節に関する実験	…76
	第三節に関する実験	…79
第四章	第一節に関する実験	…81
	第二節に関する実験	…87
	第三節に関する実験	…101
引用文献		…102

理論の部

第一章 緒論

様々な化合物の評価や安定供給が必要になる医薬品開発において、有機合成化学は所望の化合物を効率良く得るための重要な分野である。とりわけ酸化反応は、石油由来炭化水素の変換や、化合物合成の終盤段階における炭素-水素結合の官能基化の足がかりとなり、医薬品化合物の合成戦略を組み立てるためには欠かせない手段といえる。^{1,2} それゆえ、有機合成化学において新規酸化法の開発は古くから関心を集めているテーマである。古典的な例としてはマンガンやクロムなどを含む遷移金属酸化剤を化学量論量利用する方法が知られている (Scheme 1.1, left)。また分子状塩素や分子状臭素による熱的あるいは光化学的な酸化により、炭素-水素結合に対し ハロゲンを導入する方法も古典的酸化法の代表例である。しかしながら環境に調和した持続可能な化学技術の発展が期待される昨今、廃棄物が多く、試薬が高毒性なため取り扱いに注意の必要なこれら古典的酸化法の利用は好ましくない。³

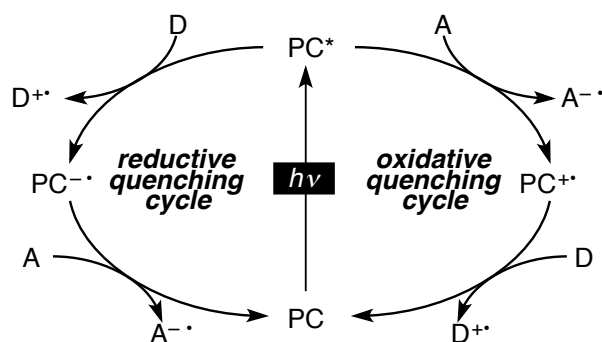
このような背景から、触媒的な酸化反応の開発が盛んに研究されるようになった。⁴ とりわけ、分子状酸素や過酸化水素を最終酸化剤として利用する手法は、安価で、原子効率が高く、また主廃棄物が水のみであるため、環境負荷の少ない酸化法として発展が期待されている (Scheme 1.1, right)。^{5,6} しかしながら従来型の酸化剤と比較して反応性に乏しい分子状酸素の利用には、高温・高圧条件といった過酷な反応条件あるいは高価な遷移金属触媒を使用するのが一般的である。そのため、分子状酸素を利用する酸化法においてはより温和な環境下での反応が望まれている。



Scheme 1.1. Traditional oxidation method vs. modern oxidation method using O_2 or H_2O_2

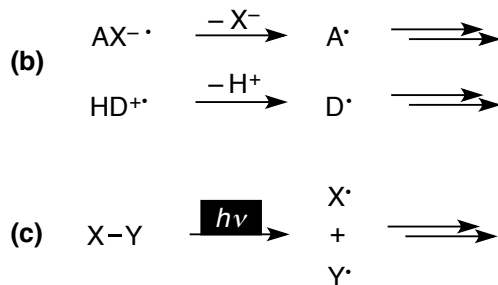
一方、光反応に関する研究は環境負荷の低い新たな合成手法として注目されている分野である。^{7,8} 光反応は質量を持たない光エネルギーが試薬として振る舞うため、廃棄物の削減が期待できる。特に、光触媒存在下、可視光あるいはそれに近い近紫外光の照射による光酸化還元反応は、温和な条件下一電子移動を起こし、反応系中において一電子的な酸化と還元を同時に行うことができる有用な手法である (Scheme 1.2, a, b)。また条件や基質によって光は均等開裂を引き起こすため、これをラジカル開始剤として反応を起こすことも可能である (Scheme 1.2, c)。

(a) Single electron transfer (SET) with PC



PC = photocatalyst, D = electron donor, A = electron acceptor

(b), (c) Radical reactions by SET or homolysis



Scheme 1.2. Photo-driven reaction

特にラジカル反応の場合、従来型の反応では毒性や爆発性の高いラジカル反応開始剤の使用や人体に有害な短波長の紫外光の照射が必須であり、これらの試薬や手法の利用は副反応の併発を招くことがある。可視光あるいは近紫外光を利用する光反応ではそのような試薬や手法を用いる必要がないため、従来のラジカル反応と比較して官能基許容性の高い、選択的な分子変換を達成することが可能である。

また、光反応は精密な化学変換が求められる医薬品合成分野においても十分な力を発揮できると期待されている。光による SET あるいは均等開裂から生成されるラジカル (Scheme 1.2, b, c) は分子状酸素とも容易に反応するため、前述の課題を克服できる酸素酸化手段となり得る。しかしながら、光反応に汎用されるルテニウムやイリジウムなどの均一系遷移金属光触媒は他の触媒と比較して非常に高価なことが問題である。⁹ 一方で、安価な不均一系遷移金属触媒である二酸化チタン、硫化カドミウム、タングステン酸化物を利用する光酸化反応も開発されているが、これらの金属は環境生物に対する発癌性が懸念されている。¹⁰

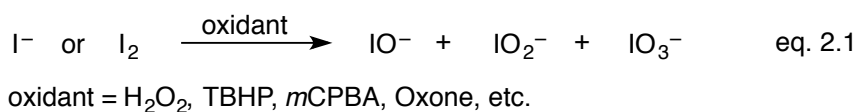
以上のことから、安価で毒性の低い試薬による温和な光酸化法を確立できれば、経済的で安全な医薬品合成法の開発に繋がり、「人と環境に優しい薬学」の実現に寄与できるものと考ええる。

第二章 研究背景

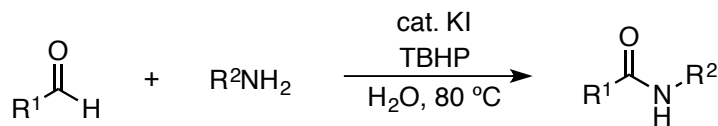
高価な遷移金属触媒や毒性の高い酸化剤を使用しない近代的な酸化手法の開発は広く研究が進められている。本章ではその中でも比較的安価で入手あるいは合成の容易な、カチオン性ハロゲン試薬、および有機分子光触媒を利用する反応の現状と課題について述べる。

第一節 カチオン性ハロゲン試薬を利用する酸化反応の現状と課題

分子状塩素あるいは臭素による酸化はユビキタスな炭素-水素結合を直接官能基化できる有用な手法であるが、前章で述べたように試薬自身の毒性が高いことに加え、大量の廃棄物を副生してしまうという問題点がある。そこで共酸化剤存在下、系中で触媒的にハロゲン化物からカチオン性ハロゲン源を発生させ酸化を起こす手法の開発が進められている。とりわけ、過酸化水素、*tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP)、ペルオキシ-硫酸カリウム (Oxone)、メタクロ過安息香酸 (*m*CPBA) などの過酸化物とヨウ素源を利用する系は、簡便で信頼性の高い酸化法である。^{11, 12} ヨウ素原子は有機化学に頻出の塩素や臭素などの他のハロゲンよりも電気陰性度が低く、過酸化物存在下容易にヨウ素酸化物 (IO^- , IO_2^- , IO_3^-) へと酸化できる (eq. 2.1)。^{12a} このヨウ素酸化物は酸化剤として働くことができるため、ヨウ素の酸化による触媒的な酸化反応系を構築することができる。また、前述の他のハロゲンと比較して低毒性であることもヨウ素の重要な利点だと言える。

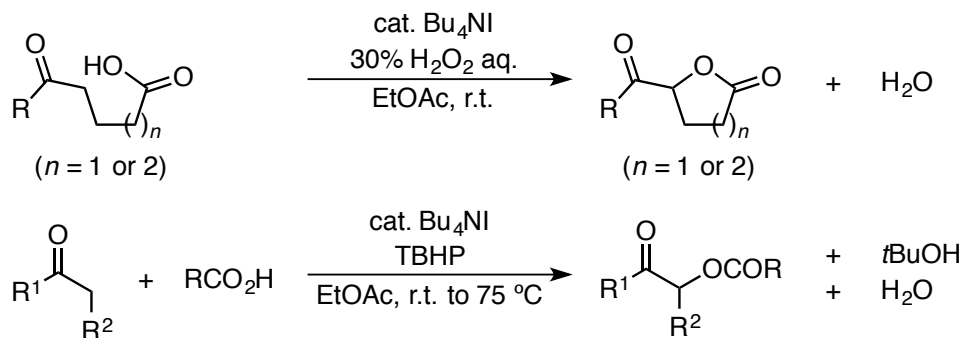


例えば、2008 年 Reddy らはアルデヒドとアミンに対してこのヨウ化物と過酸化物を利用する系を適用することにより、酸化的にアミドを合成できることを見出している (Scheme 2.1)。^{12b} また同様にエステルへの変換も可能である。^{12c} アルデヒドが空気酸化によりカルボン酸へと変換されやすいことは周知のことであるが、これらの例ではそのような副反応を起こすことなく、選択的にアミドあるいはエステルへと変換している。これはヨウ素と過酸化物を利用する系の優れた官能基選択性を示唆している。



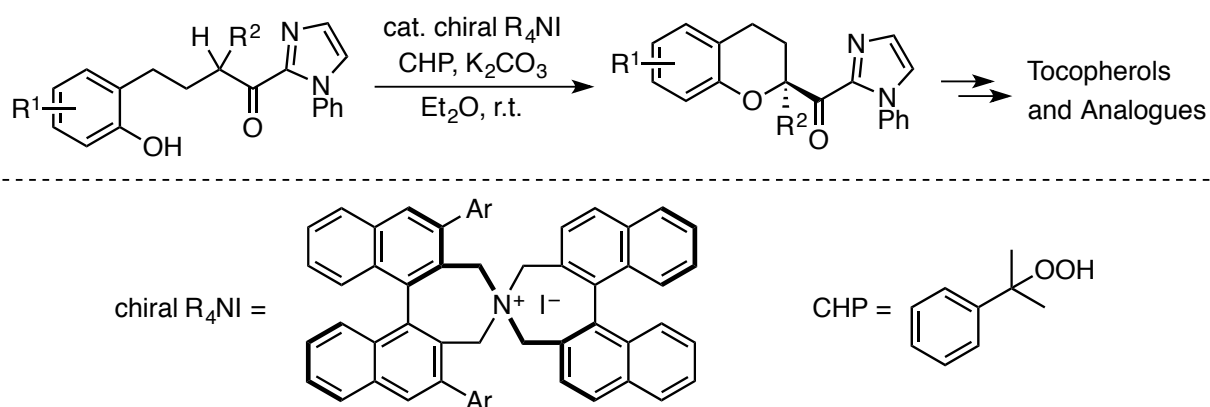
Scheme 2.1. Oxidative amination using iodide/peroxide catalysis

また本反応系は sp^3 C-H 結合の酸化的な変換にも適用可能である。2011 年石原らはヨウ化物触媒と TBHP を利用することにより、カルボニルの α 位を選択的に酸化し、カルボキシル基を付加させることで分子内あるいは分子間アシロキシ化を起こすことに成功した (Scheme 2.2)。^{12d}



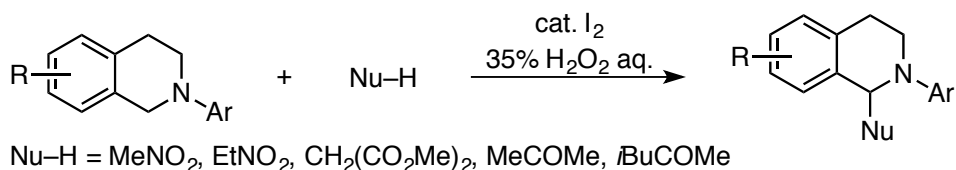
Scheme 2.2. Intra or intermolecular oxidative acyloxylation using the iodine catalysis

さらに同研究グループは、ヨウ素と過酸化物の系がトコフェロール（ビタミンE）前駆体の不斉合成に適用できることも報告している (Scheme 2.3)。^{12a} この報告では、系中において次亜ヨウ素酸 (IO^-) あるいは亜ヨウ素酸 (IO_2^-) が生成し、それらが炭素-水素結合を酸化するという機構が提案されている。



Scheme 2.3. Enantioselective cyclization using a chiral iodide catalyst

また伊藤らは分子状ヨウ素と過酸化物を利用することで、テトラヒドロイソキノリンを足場とする脱水素型 sp^3 C-C 結合形成反応を達成し、報告している (Scheme 2.4)。^{12e}

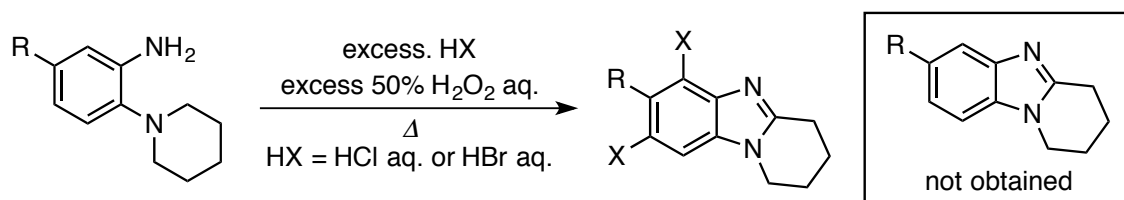


Scheme 2.4. Cross dehydrogenative coupling using iodine catalysis

このようにヨウ素と過酸化物を利用する系は多様な分子変換に適用することができる。また酸化剤の性質上、反応の主な副生成物は水またはアルコールであり余剰の過酸化物は容易に分解できることから、廃棄の面でも取り扱いやすいという利点もある。しかしながら、これらの反応の基質は酸化されやすいものに限定されており、基質適用性の面で改善の余地がある。

一方で、より強力な酸化力を持った活性種の生成を期待した、臭素化水素酸や塩素化水素酸と過酸化物を利用する例も報告されている。実際にこの系は、ヨウ素では酸化の難しいピペリジンやピロリジン誘導体を酸化できる (Scheme 2.5)。¹³ しかし高温かつ強酸性条件といった、より過酷な反応条件が必須

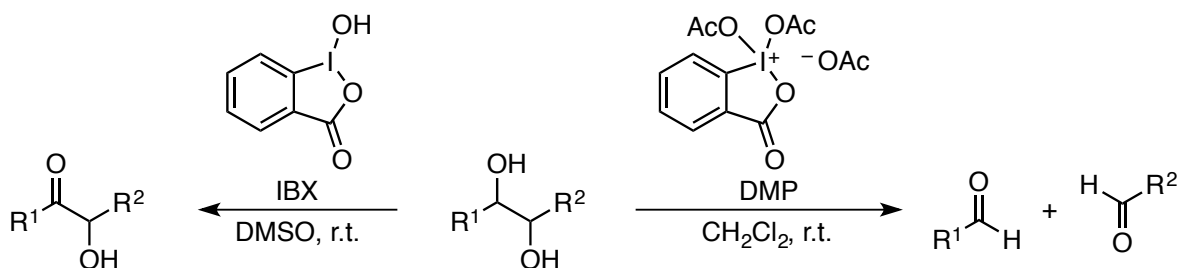
な上、過剰量のハロゲン源と過酸化物を必要とするため、芳香環などのハロゲン化反応も競合してしまうことが分かっている。そのため臭化物や塩化物と過酸化物による反応選択性の制御は現状容易ではない。



Scheme 2.5. Oxidative cyclization and functionalization using halogen sources with peroxides

そこでより強力かつ官能基許容性の高い反応を達成すべく、有機超原子価ヨウ素試薬を利用する方法が注目されている。^{14, 15} 前述の反応は主に一価の次亜ヨウ素酸 (IO^-) によるものだったが、超原子価ヨウ素は三価、あるいは五価であり、高いカチオン性を持ったヨウ素原子を有する。さらに配位子交換が可能でヨウ素原子上の電子密度を配位子により調整できるため、強力な反応性がありながら反応次第では高い官能基許容性を持つ。また超原子価ヨウ素の配位子をアジド基やトリフルオロメチル基などに変更することで、これらの酸化的な官能基導入も可能であり、医薬品合成への応用が期待されている試薬である。^{15a-c}

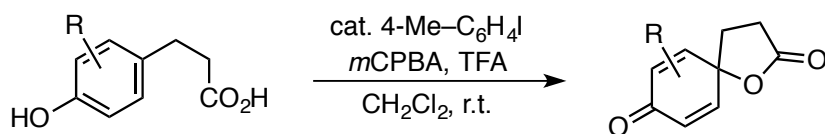
超原子価ヨウ素試薬を利用する酸化の代表例として 2-ヨードキシ安息香酸 (IBX) と Dess-Martin ペルヨージナン (DMP) によるアルコール類の酸化を紹介する (Scheme 2.6)。¹⁴ 同じ 1,2-ジオールを基質にしているが、三価の IBX と五価の DMP とで得られる生成物が異なっており、超原子価ヨウ素化合物の選択性の高さを示す好例だと言える。



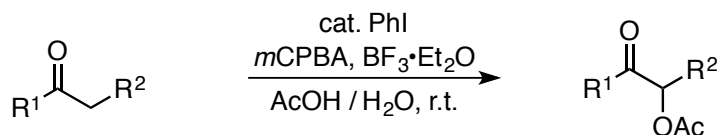
Scheme 2.6. Traditional oxidation process using hypervalent iodine compounds

また前述の背景から *m*CPBA や Oxone などの過酸化物存在下、超原子価ヨウ素を触媒的に生成し反応に用いる手法が開発されている。例えば、2005 年、北ら、^{15a} 落合らの研究グループ^{15b} により別々に超原子価ヨウ素化合物を触媒的に発生させ酸化的カップリングを起こす方法が報告された (Scheme 2.7)。しかしこれらの過酸化物自体の反応性も高いため、多くの場合には超原子価ヨウ素試薬を最終酸化剤とし、これを過剰量使うため、対応するヨウ化アレーンが副生する。前述の触媒反応でもヨードアレーンの代わりに *m*CPBA や Oxone が廃棄物になるため、多量の廃棄物の生成は避けられない。加えて超原子価ヨウ素化合物やこれらの過酸化物は熱、衝撃、摩擦などにより、激しく分解する危険性もあるため、貯蔵には注意が必要である。

2005, Kita *et al.*

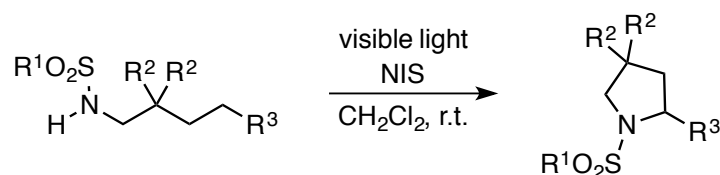


2005, Ochiai *et al.*



Scheme 2.7. Oxidative coupling using aryl iodide / peroxide catalysis

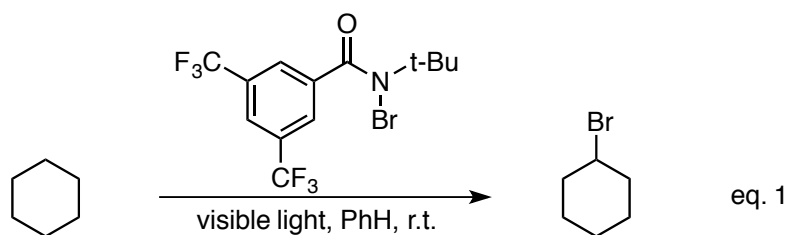
このような背景から、超原子価ヨウ素化合物や過酸化物よりも安定なハロゲン源と光を利用し、酸化的な官能基導入を達成するという方法も報告されている。^{16, 17} 例えば、2015 年 Muñiz らはハロゲン化アミンに対する光照射により引き起こされる古典的なアミノ化反応である Hofmann-Löffler 反応をヒントに、*N*-ヨードスクシンイミド (NIS) を用いた分子内酸化的アミノ化反応を見出し報告した (Scheme 2.8)。^{16a} この反応はカチオン性ヨウ素源である NIS がアミンを酸化し、それにより得られた窒素-ヨウ素結合が光によって均等開裂することでアミニルラジカルが生じ、1,5-水素移動プロセスを介して炭素-水素結合をアミノ化するという機構で進んでいると考えられている。



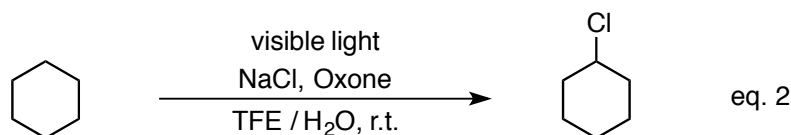
Scheme 2.8. NIS-promoted Hofmann-Löffler reaction

窒素-ハロゲン結合を光により活性化し分子変換へと応用する手法は、これまでは主に分子内反応に限定されていたが、近年では分子間反応への適用も進んでおり炭素-水素結合をハロゲン化する反応が報告されている。^{17a} この方法は *N*-ハロゲン化アミド試薬に可視光照射すること生じるハロゲンラジカルあるいはアミジラジカルにより不活性な炭素-水素結合を活性化するというものである (Scheme 2.9, eq. 1)。しかしながら、合成に手間のかかる *N*-ハロゲン化アミド試薬を化学量論量以上用いる必要があるため、廃棄物や反応コストの点で改善の余地がある。また、塩化ナトリウムを Oxone で酸化し光によってアルカンを塩素化する方法が近年になって報告されたが、依然として反応選択性に課題が見られる上に、効果的な反応性を得るためには Oxone に対して過剰量の塩素源および基質が必要である (Scheme 2.9, eq. 2)。^{17b} 一方、ヨウ素酸 (HIO₃) を最終酸化剤とする手法も開発されているが、前章で述べたような分子状酸素あるいは過酸化水素を最終酸化剤として利用する環境負荷の低い酸化反応系の開発には至っていない。¹⁸

2014, Alexanian *et al.*

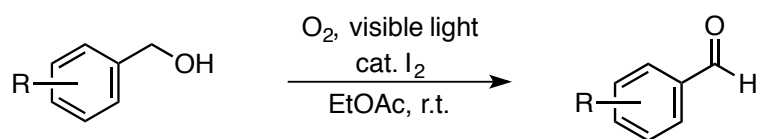


2017, Lu *et al.*



Scheme 2.9. C–H halogenation using halogen sources and visible light

一方で伊藤らは、酸素雰囲気下、光と臭化物あるいはヨウ化物を利用する光酸素酸化反応を報告している。¹⁹ 例えば、ベンジルアルコールを対応するアルデヒドへと変換する反応は、カルボン酸への過剰酸化を起こすことのない、官能基許容性の高い酸化手法である。^{19a} しかしまだ適用できる反応の調査は十分でなく、この反応系を利用した新しい酸化法の開発が期待される。

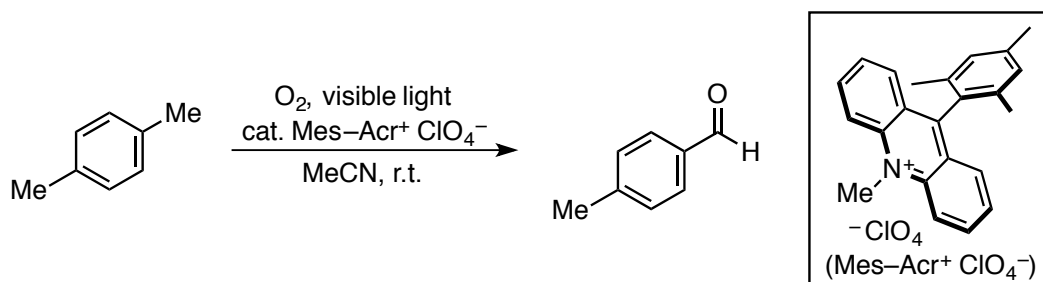


Scheme 2.10. A selected example of aerobic photooxidation using iodine

以上のように、ハロゲンを利用する酸化は様々な方法が開発されており、かつての欠点であった反応性および選択性も超原子価ヨウ素やハロゲン光反応の登場により解決されつつある。一方で、原子効率の高い触媒的な反応系の構築は難しく、大量の廃棄物が副生されるという問題を抱えている。以上のことから、触媒的かつ温和で高い反応性を持った新規ハロゲン酸化法の開発が期待される。

第二節 有機分子光触媒による酸化還元反応の現状と課題

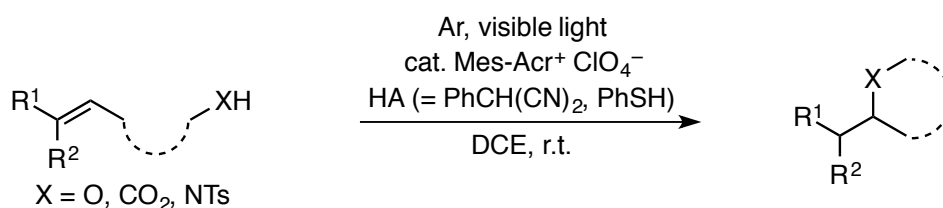
一方、有機分子光触媒もまた優れた酸化能を持つ触媒として注目を集めている。^{20, 21} 例えば、福住・大久保らにより開発されたメシチルアクリジニウム触媒 (Mes-Acr⁺) は、電子豊富なアレーンやオレフィンであれば容易に酸化できる能力を有し、これを利用したキシレンの光酸素酸化反応も報告されている (Scheme 2.11)。^{20a}



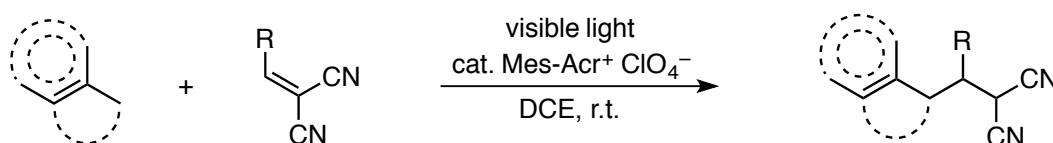
Scheme 2.11. Aerobic photooxidation of xylene using acridinium catalyst

近年では、このアクリジニウム触媒を利用するアルケンやアレーンの高度な酸化的官能基化が達成されている。^{20b-d} 例えば、アルケンのアンチマルコフニコフ型官能基化や炭素-炭素結合形成、あるいはアレーンのシアノ化反応などである (Scheme 2.12)。

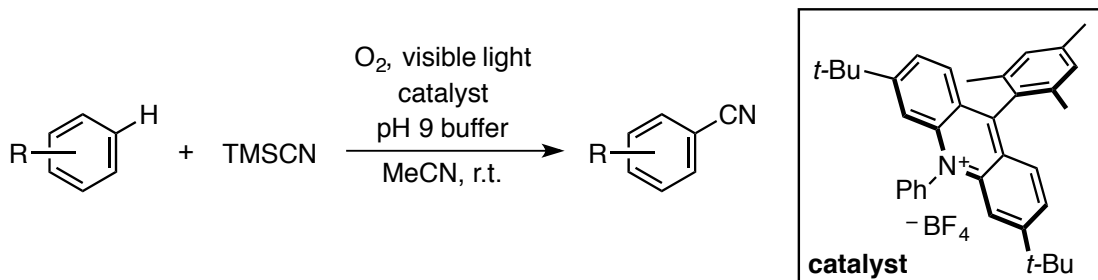
2014, Nicewicz *et al.*



2017, Wu *et al.*

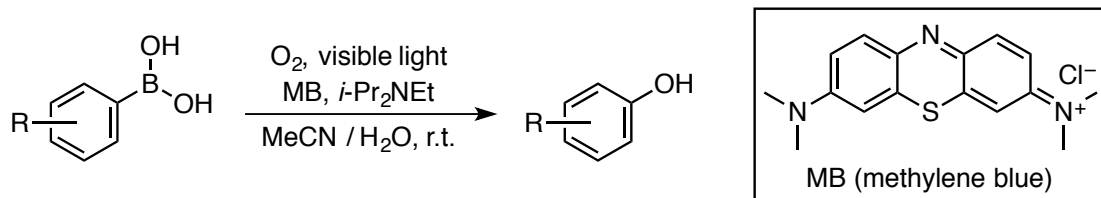


2017, Nicewicz *et al.*



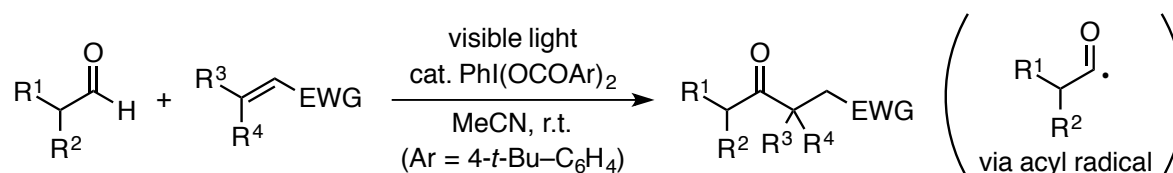
Scheme 2.12. Photoredox reactions using Mes-Acr⁺ catalysis

また、我々の身近に存在する酸素は三重項状態 ($^3\text{O}_2$) が基底状態であるが、これにエネルギーを与えられた一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) は三重項酸素よりも反応性が高いことが知られている。一般に一重項酸素は紫外光により生成可能であるが、メチレンブルーのような色素系可視光増感剤からのエネルギー移動により、一重項酸素を生成させ反応に用いる簡便な手法が報告されている (Scheme 2.13)。^{20e}



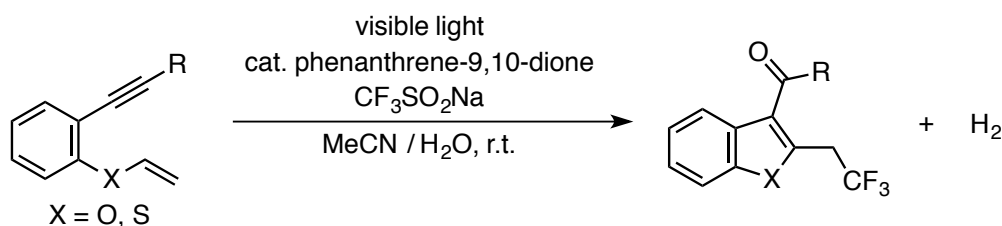
Scheme 2.13. Aerobic photooxidation of boronic acids using singlet oxygen

また前節で述べた超原子価ヨウ素試薬を光触媒として利用し、アルデヒドから酸化的にアシルラジカルを発生させ炭素-炭素結合形成反応を行う手法も開発されている (Scheme 2.14)。^{20f}



Scheme 2.14. C-C bond formation via acyl radical addition using a hypervalent iodine catalyst

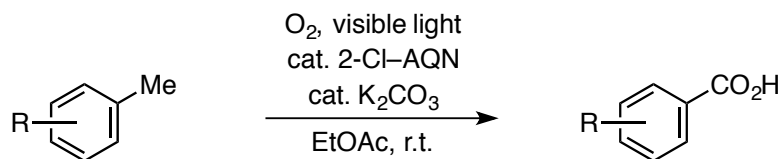
さらに、分子状酸素による酸化だけでなく脱分子状水素型炭素-炭素結合形成反応も一部の基質で達成されている (Scheme 2.15)。^{20g} 2017年、Kumar らは有機分子光触媒であるフェナントレン-9,10-ジオンを利用する脱分子状水素型反応を報告した。この反応は遷移金属や過剰量の強塩基、電気の印加などを必要とせず光酸化還元反応により脱水素を行う、優れた反応だと言える。



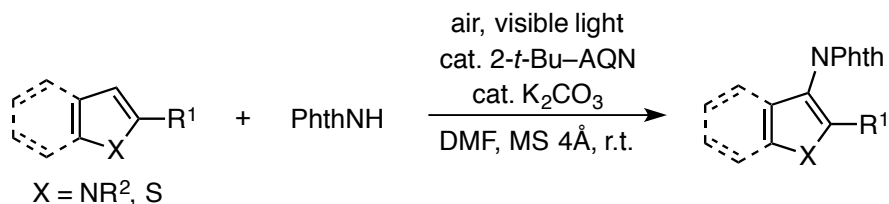
Scheme 2.15. Dehydrogenative C-C bond formation using phenanthrene-9,10-dione

一方、伊藤らもアントラキノン（AQN）誘導体を触媒にすることで光酸素酸化反応を起こせることを見出しており、これを応用した新規酸化的窒素導入反応も達成している（Scheme 2.16）。²²

2011, Tada *et al.*



2017, Yamaguchi *et al.*



Scheme 2.16. Photooxidation reported by our laboratory

以上のような有機分子光触媒を用いる反応は優れた反応選択性を持っており、廃棄物も比較的少ないことから今後ますます開発が進むものと予想される。しかしながら光の透過性の観点から、大量合成への適用は困難であることが課題となっている。また、電子豊富な基質と好んで反応する傾向があるため反応できる基質の制限が大きい。以上のことから、より汎用性が高く、大量合成にも適用できる有機分子光反応の開発が求められている。

ここで一度、カチオン性ハロゲン試薬を利用する酸化反応および有機分子光触媒による酸化還元反応の現状における利点と欠点を整理しておく（Figure 2.1）。両者とも優れた反応選択性を持っているが、反応条件や適用性において改善すべき点が見られる。

Figure 2.1. Advantages and disadvantages of the reactions described above

	メリット	デメリット
ハロゲン	<ul style="list-style-type: none"> 安定な不活性炭素-水素の活性化が可能 優れた反応選択性 	<ul style="list-style-type: none"> 過酷な反応条件（温度、不安定な試薬） 大量の廃棄物の副生
有機分子触媒	<ul style="list-style-type: none"> 温和な条件下進行 比較的少ない廃棄物量 優れた反応選択性 	<ul style="list-style-type: none"> 酸化できる基質が限定的 触媒の大量合成には不向き

筆者はこれらの課題を克服できるような新しい光酸化反応系の構築を目指し、安価で処理が簡便なハロゲン及び有機分子光触媒を利用する反応の開発研究を進めることとした。次章よりその詳細について述べる。

第三章 ヨウ素を利用する光酸化的複素環形成反応の開発

芳香族複素環化合物は医薬、農薬、機能性材料の探索および合成に欠かせない化合物である。今日までにこの化合物に対する様々な合成法が提案されてきたが、遷移金属フリーかつ分子状酸素を利用した酸化的な合成手法は未だ限られている。そこで筆者は芳香族複素環化合物の光酸化的形成反応の開発を行った。

第一節 触媒量のヨウ化マグネシウムを用いるベンゾイミダゾール類の合成

ベンゾイミダゾールは芳香族複素環化合物の中でも医薬品や農薬に頻出の構造である。例えば、高血圧治療薬であるカンデサルタンや抗がん作用を示すベリパリブ、防カビ剤であるチオベンダゾールに含まれている (Figure 3.1)。²³

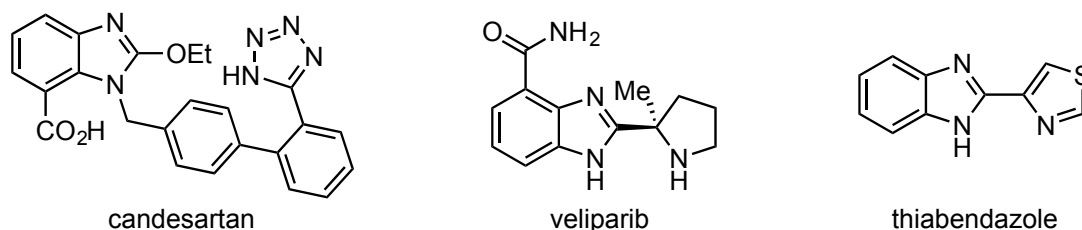
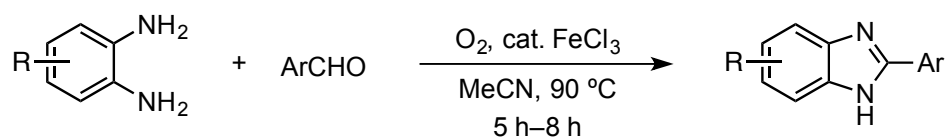


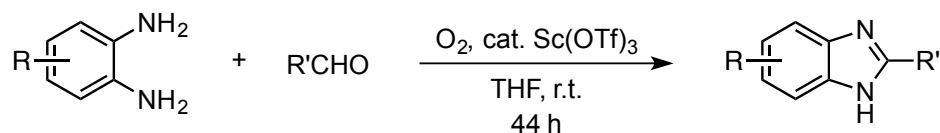
Figure 3.1. Medicinal compounds involving benzimidazole

これらの信頼性の高い合成手法として、ジアミン類とアルデヒド類を酸化的環化することでベンゾイミダゾールを得る方法が知られている。しかしほとんどの方法は化学量論量以上の酸化剤を必要とし、分子状酸素を最終酸化剤として利用する例は少ない (Scheme 3.1)。²⁴ 例えば、塩化鉄触媒存在下、加熱することによりベンゾイミダゾールを合成する手法や、室温条件下、レアメタルであるスカンジウム触媒を利用する合成法などが報告されている。^{24a, b} また、ジメチルホルムアミド (DMF) と水との混合溶媒中、加熱することで、無触媒でのベンゾイミダゾール合成も達成されている。^{24c} しかしながら、加熱条件が必須である上、長い反応時間を要するといった改善すべき点が見られた。

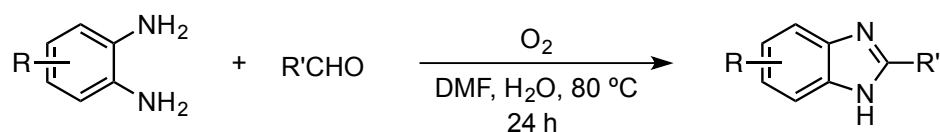
2000, Singh *et al.*



2003, Ohsawa *et al.*

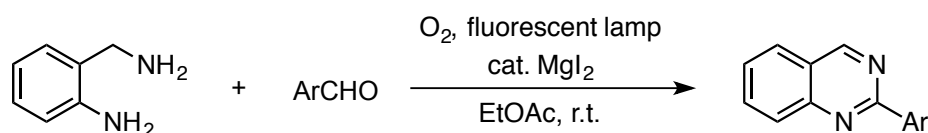


2015, Lee *et al.*



Scheme 3.1. Previous reports for catalytic syntheses of benzimidazoles using molecular oxygen

一方、化学量論量以上の分子状ヨウ素による酸化的ベンゾイミダゾール合成あるいはベンゾチアゾール合成もいくつかの研究グループより報告されている。²⁵ そのため、分子状ヨウ素を酸素雰囲気下反応させることで触媒的なベンゾチアゾール合成が達成できることが予想される。実際に伊藤らはこのようなコンセプトを基に、ヨウ化マグネシウム存在下芳香族アルデヒド類と 2-アミノベンジルアミンを酸化的環化することでキナゾリン類を合成できることを見出し、すでに報告している (Scheme 3.2)。²⁶ そこで筆者はベンズイミダゾールの合成に本手法が適用できるのではないかと考え以下の検討に着手した。

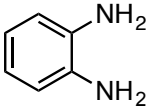
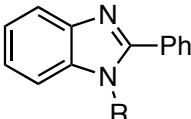


Scheme 3.2. The previous work reported by our laboratory

第一項 最適条件の探索及び基質適用範囲の調査

はじめに反応条件の最適化を行った (Table 3.1)。調査基質として 1,2-フェニレンジアミン (**1a**) とベンズアルデヒド (**2a**) を用い、汎用の蛍光灯照射下、ヨウ素源と溶媒の検討を行った。その結果、ヨウ素源はヨウ化マグネシウム、溶媒は酢酸エチルが最適であることが明らかとなった (entry 1)。本反応は酢酸エチル以外の極性溶媒中においても概ね良好な反応性を示したが (entries 2–5)、低極性溶媒であるヘキサン中においては基質溶解性が低く、低収率となった (entry 6)。さらに、ジメチルホルムアミド (DMF) およびテトラヒドロフラン (THF) 中では反応性が著しく低下し、原料が回収された (entries 7, 8)。これは溶媒自身がヨウ素源と反応し、目的の反応が進行しなかったためと考える。ヨウ化マグネシウム以外のヨウ素源については、分子状ヨウ素、四ヨウ化炭素、ヨウ化カルシウムにおいて良好な収率で目的物が得られたが、ヨウ化マグネシウムを超える結果は得られなかった (entries 9–11)。一方、ヨウ化リチウムあるいはヨウ化ナトリウムでは収率の低下が確認された (entries 12, 13)。これはヨウ素源の溶解性の違いによるものと考えている。*N*-ヨードスクシンイミド (NIS) でも反応は進行したが、*N*-ベンジル化された副生成物 (**4aa**) も得られることが分かった (entry 14)。この副生成物生成のメカニズムについては次項の反応機構考察の際に述べる。

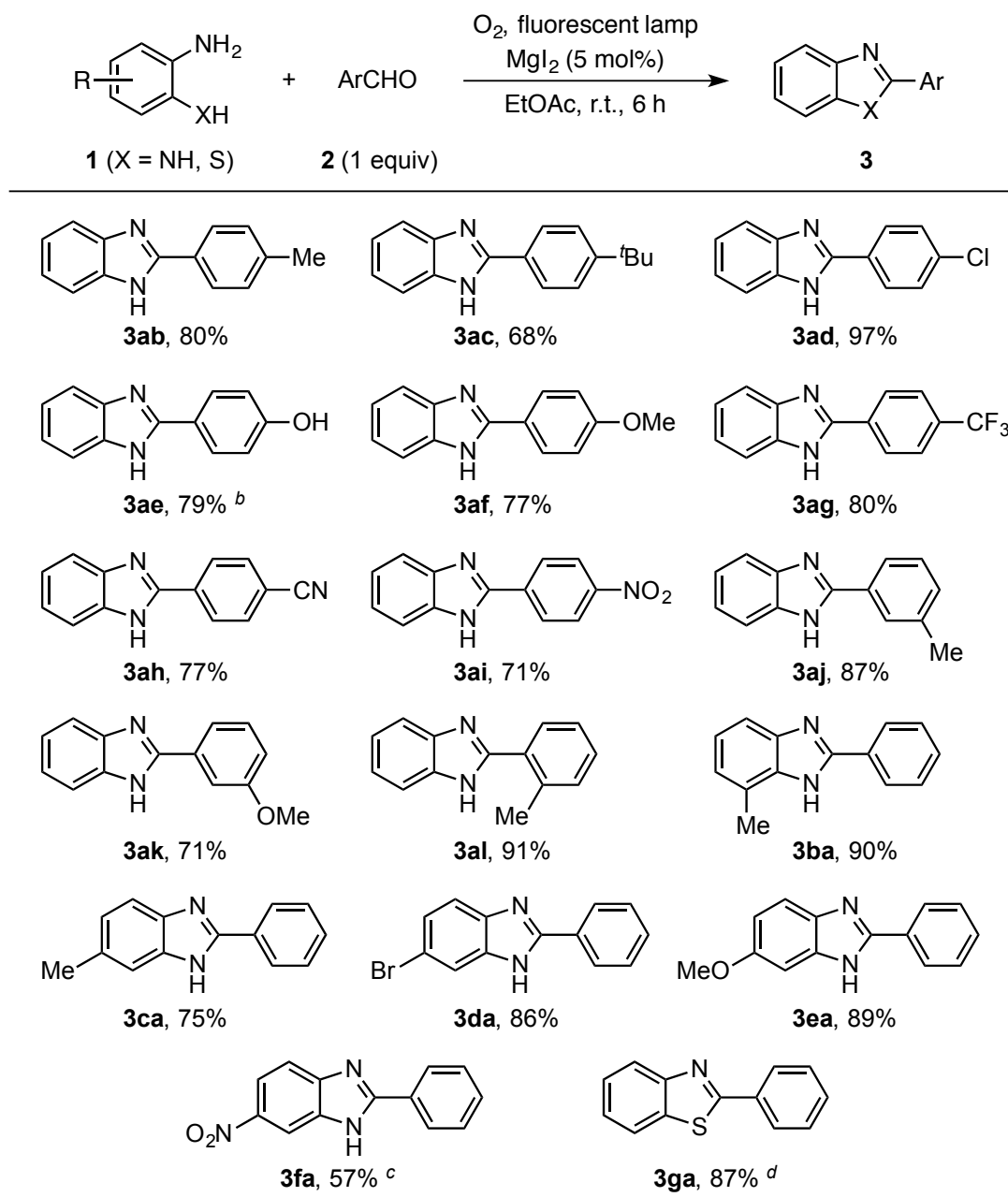
Table 3.1. Optimization of the reaction condition for the benzimidazole synthesis ^a

	+	PhCHO	$\xrightarrow[\text{solvent, r.t., 6 h}]{\text{O}_2, \text{ fluorescent lamp} \\ \text{iodine source (5 mol\%)}}$		
1a		2a (1 equiv)			3aa: R = H 4aa: R = CH ₂ Ph
entry	iodine source	solvent	yield (%) ^b		
			3aa	4aa	
1	MgI ₂	EtOAc	(93)	2	
2	MgI ₂	MeCN	(86)	trace	
3	MgI ₂	PhMe	84	trace	
4	MgI ₂	MeOH	72	4	
5	MgI ₂	CHCl ₃	70	3	
6	MgI ₂	hexane	40	trace	
7	MgI ₂	DMF	9	trace	
8	MgI ₂	THF	trace	0	
9	I ₂	EtOAc	86	2	
10	Cl ₄	EtOAc	85	7	
11	CaI ₂	EtOAc	79	trace	
12	LiI	EtOAc	33	8	
13	NaI	EtOAc	8	trace	
14	NIS	EtOAc	49	25	

^a Reaction conditions: a solution of **1a** (0.15 mmol) and **2a** (1.0 equiv) in solvent (3 mL) was stirred under an argon atmosphere for 30 min. Then it was added to iodine source (5 mol%) in solvent (2 mL), and the reaction mixture was stirred for 6 h at a room temperature with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. Numbers in parentheses are the isolated yields.

続いて最適化された条件を用いて、本反応の適用範囲を調査した (Table 3.2)。種々のパラ置換芳香族アルデヒド **2** について 2-アリールベンズイミダゾール **3** の合成を試みたところ、電子供与基、求引基を有するいずれのアルデヒドについても、良好な収率で対応する目的物 **3** を得ることに成功した。また芳香族アルデヒド上の置換基はメタ位やオルト位にあっても反応が進行することが分かった (**3aj–3al**)。

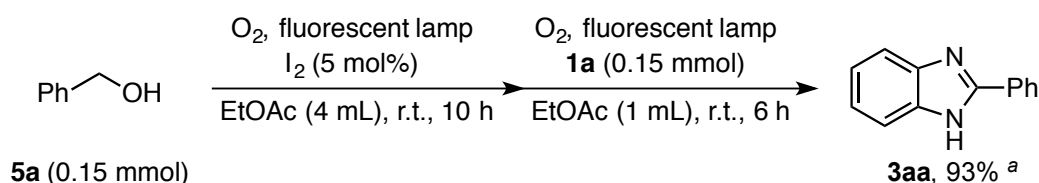
Table 3.2. Substrate scope of the benzimidazole synthesis ^a



^a Reaction conditions: a solution of **1** (0.15 mmol) and **2** (1.0 equiv) in EtOAc (3 mL) was stirred for 30 min under an argon atmosphere. Then it was added to MgI₂ (5 mol%) in EtOAc (2 mL), and the reaction mixture was stirred for 6 h at a room temperature with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. Isolated yields. ^b The yield was determined by ¹H NMR analysis of the isolated mixture (31.3 mg, **3ae** : **4ae** : **1a** = 200 : 7 : 10). ^c The reaction was performed with I₂ (0.2 equiv) for 20 h. ^d The reaction was performed with I₂ (5 mol%) for 20 h.

一方、ジアミン **1** 上の置換基の影響について調査を行ったところ、高い収率で対応するベンズイミダゾール **3ba–3fa** を与えた。ただし、ニトロ基のように強い電子求引性を持つ基質では環化の段階が遅く、触媒としてよりルイス酸性の高い分子状ヨウ素を 0.2 当量用い、反応時間の延長を行うことで中程度の収率で目的物 **3fa** が得られる結果となった。また本反応は、ベンゾチアゾール (**3ga**) の合成にも適用可能である。脂肪族ジアミンおよび脂肪族アルデヒドについては酸化反応が進行せず、酸化前駆体であるイミダゾリンが得られた。

芳香族アルデヒド類は空気中の酸素による自動酸化を起こしやすく、保存は一般に不活性ガス下で行う必要がある。一方、伊藤らは前章で述べたようにベンジルアルコール類の酸化を分子状酸素存在下ヨウ素触媒によりアルデヒドへと変換できる方法を開発している。^{19a} そこで筆者はこの酸化法を本手法に組み合わせることにより、ベンジルアルコール類とフェニレンジアミン類からワンポットでベンズイミダゾールを合成できるのではないかと考えた。ベンジルアルコール (**5a**) を基質として光酸素酸化を行い、その後フェニレンジアミン (**1a**) を加えて、そのまま反応を続けた結果、2-フェニルベンズイミダゾール (**3aa**) を 93% の収率で得ることに成功した (Scheme 3.3)。



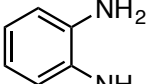
Scheme 3.3. One-pot synthesis of 2-phenylbenzimidazole (**3aa**) from benzyl alcohol (**5a**)

^a The yield was determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

第二項 比較対照実験と反応機構の考察

本反応の反応機構を考察するため、以下の対照実験を行った (Table 3.3)。ヨウ素源がない場合、目的物 **3aa** は全く得られず、原料が回収された (entry 1)。空気中でも本反応は良好に進行することが確認されたが、アルゴン雰囲気中や暗室条件下では反応性が著しく抑制されることが分かった (entries 2-4)。また、アルゴン雰囲気中あるいは暗室条件下で 1 当量の分子状ヨウ素を加え反応を行ったところ、77% の収率で目的物 **3aa** が得られた (entry 5)。この結果は本基質が化学量論量の分子状ヨウ素によって酸化され得ることを示している。²⁵ しかしながら、ベンゾイミダゾールが *N*-ベンジル化された副生成物 **4aa** が可視光とヨウ化マグネシウムを用いる本最適条件よりも多く得られたことから、可視光と分子状酸素により発生するヨウ素ラジカルが本反応の選択性向上に関与しているものと考えている

Table 3.3. Control experiments of the benzimidazole synthesis ^a

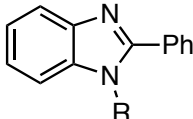


1a

+

2a (1 equiv)

$\xrightarrow[\text{EtOAc, r.t., 6 h}]{\text{O}_2, \text{ fluorescent lamp}} \text{MgI}_2 \text{ (5 mol\%)}$



3aa: R = H
4aa: R = CH₂Ph

entry	changed condition	yield (%) ^b	
		3aa	4aa
1	Without MgI ₂	0	0
2	Under air	81	trace
3	Under Ar	36	6
4	In the dark	29	7
5	Under Ar, in the dark, and with I ₂ (1 equiv)	77	11

^a Standard condition: a solution of **1a** (0.15 mmol) and **2a** (1.0 equiv) in EtOAc (3 mL) was stirred under an argon atmosphere for 30 min. Then it was added MgI₂ (5 mol%) in EtOAc (2 mL) and was stirred for 6 h at a room temperature with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

以上の結果と前例の反応機構考察から、本反応の反応機構を次のように考える (Figure 3.2)。はじめに、アミン **1** とアルデヒド **2** がイミン **6** を形成し、続く環化により酸化前駆体 **7** が得られる。ヨウ素源が無い場合原料回収だったことから、このイミン形成と環化の段階はヨウ素源のルイス酸性により制御されていると予想される。次に酸化前駆体 **7** は酸素と光により生じた分子状ヨウ素あるいはヨウ素ラジカルにより酸化を受けることで、目的物 **3** へと変換される。ここで発生するヨウ化水素は分子状酸素により容易に再酸化を受けることが知られており、分子状ヨウ素へと変換され触媒サイクルを構成する。なお、ベンゾイミダゾール合成の対照実験において *N*-ベンジル体 **4** が得られたことについては、イミン **6** が酸化前駆体 **7** と酸化還元反応を起こすことで *N*-ベンジルフエニレンジアミン **8** が生成されることに由来し、これがさらにアルデヒド **2** と反応することで、本副生成物を与えているものと考えている。このイミン **6** と酸化前駆体 **7** との酸化還元反応は、同様にルイス酸を使う前例においても提案されて

いる反応機構である。^{24b} また、Table 3.1 のヨウ素源検討において NIS 存在下では副生成物 **4aa** が多く得られたのは、NIS のルイス酸性によるものと予想される。

なお、本反応においてヨウ素源はヨウ化物であれば進行すると予想される。その中でも、ヨウ化マグネシウム存在下が最適であった理由については、マグネシウムイオンと系中で発生するスーパーオキシドアニオンラジカルとが錯体を形成することにより、ヨウ素ラジカルの生成を促進したためと考えている。²⁷

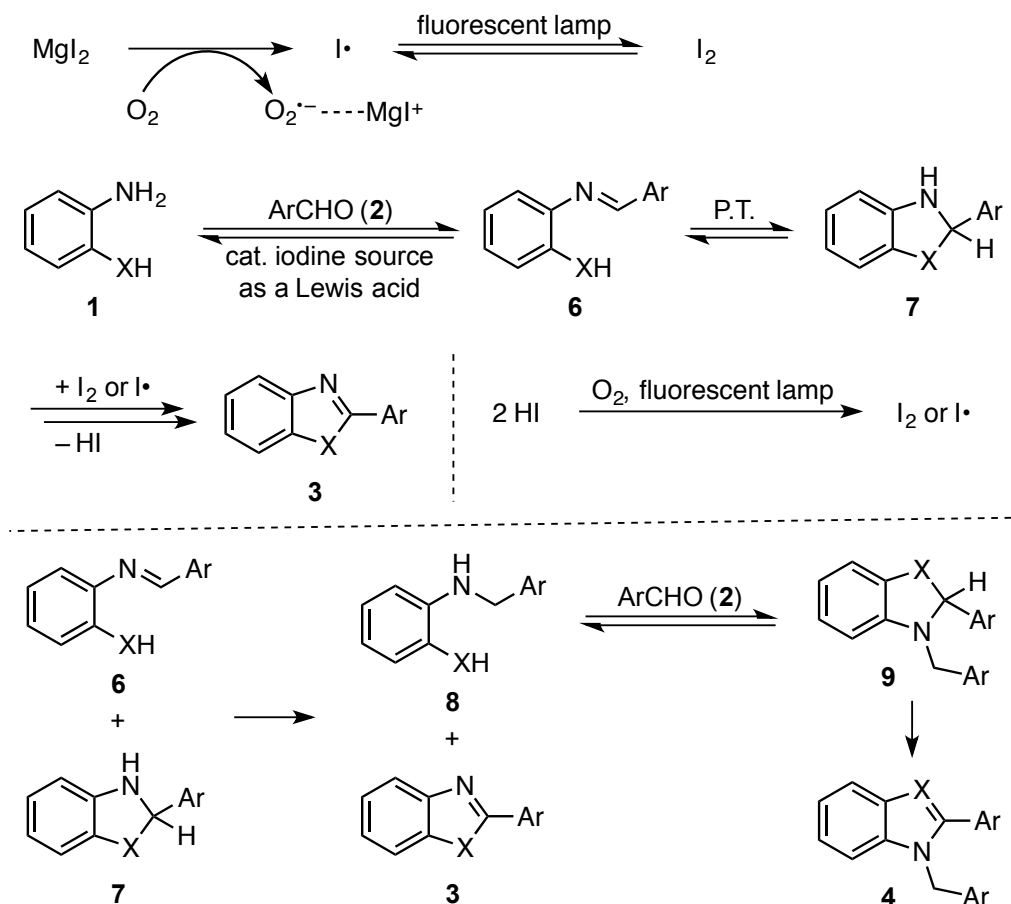


Figure 3.2. Plausible reaction mechanism of the benzimidazole synthesis

P.T. = Proton transfer

以上のように、筆者はヨウ素を利用する光酸素酸化により、入手容易なジアミン類と芳香族アルデヒド類から 2-アリールベンゾイミダゾール類を合成できることを見出した。本反応は温和な条件下、分子状酸素を最終酸化剤として利用できる。また触媒の除去も単純な分液操作により容易に行えるという利点を有していることから、環境に優しい新規酸化手法としての応用が期待される。

なお、筆者らが本研究について学術雑誌に報告した後、ブチレンジアンモニウムヘキサフルオロシリケート ($\text{NH}_3(\text{CH}_2)_4\text{NH}_3\text{SiF}_6$) を不均一系触媒として利用する、より簡便なベンゾイミダゾール合成法が報告された。²⁸ ジアミン **1** と アルデヒド **2** が暗室条件下において酸化された結果を踏まえると (Table 3.3, entry 4)、酸化触媒を加えない単純な酸触媒のみの条件においても、酸化反応が進行することは容易に想像できる。そこで筆者はヨウ素と光を利用する本反応系がより酸化の難しい基質に対しても適用できることを期待し、他の複素環合成についても調査を行なった。詳細を次節より述べる。

第二節 触媒量の分子状ヨウ素を用いるキナゾリノン類の合成

4-キナゾリノンはベンゾイミダゾールと同様に医薬品によく見られる構造である。例えば、抗がん作用を持つフルオトニン A や、抗マラリア作用があるフェブリフギン、精神安定剤のメタカロンなどに含まれている (Figure 3.3.)。²⁹ そのため、これらの化合物の簡便かつ効率的な合成法の開発は医薬品の迅速合成を考える上で重要な課題だと言える。4-キナゾリノン類の合成においても、前節のベンゾイミダゾール合成と同様に 2-アミノベンズアミド類とアルデヒド類を酸化的環化する方法が信頼性の高い合成法として知られている。しかしながら、分子状酸素を利用するキナゾリノン合成はベンゾイミダゾール合成よりも厳しい条件が必要である (Scheme 3.4)。³⁰ 例えば、臭化物塩存在下、加熱しながらマイクロウェーブを照射する方法や、無触媒で高温条件下、長時間攪拌することでこれを得る方法が報告されている。

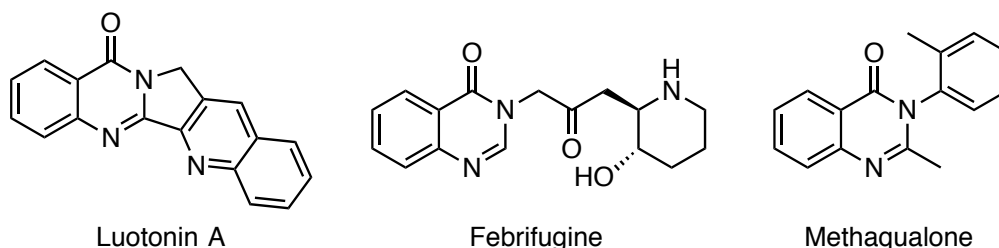
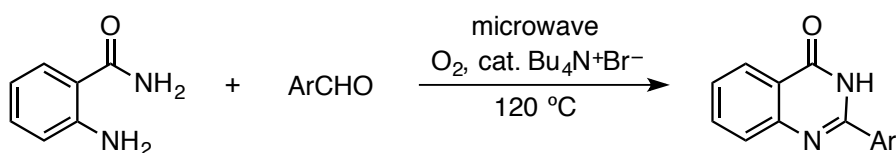
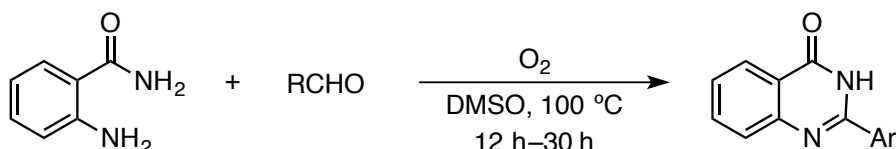


Figure 3.3. Medicinal compounds involving 4-quinazolinone

2010, Davoodnia, A. et al.



2014, Kim, N. Y. et al.



Scheme 3.4. Previous reports for synthesis of 2-aryl-4-quinazolinone

そこで筆者は前節で述べたヨウ素を利用する光酸素酸化により、より温和な条件下、触媒的な酸化的 4-キナゾリノン合成が達成できるのではないかと考え、以下の検討に着手した。

第一項 最適条件の探索及び基質適用範囲の調査

2-アミノベンズアミド (**10**) とベンズアルデヒド (**2a**) を調査基質とし、先ほどのベンゾイミダゾール合成で最適であった酢酸エチルを溶媒としてヨウ素源の検討を行った (Table 3.4)。その結果、分子状ヨウ素が本合成において最適であることが明らかになった (entry 1)。興味深いことに、ヨウ化マグネシウムやそれ以外のヨウ素源については劇的に反応性が低下し、目的物 **11a** はほとんど得られなかった (entries 2–6)。さらなる検討の結果、反応時間を 1 時間とすることで、必要なベンズアルデヒド (**2a**) の量を減らすことができたため、これを最適条件に決定した (entry 7)。

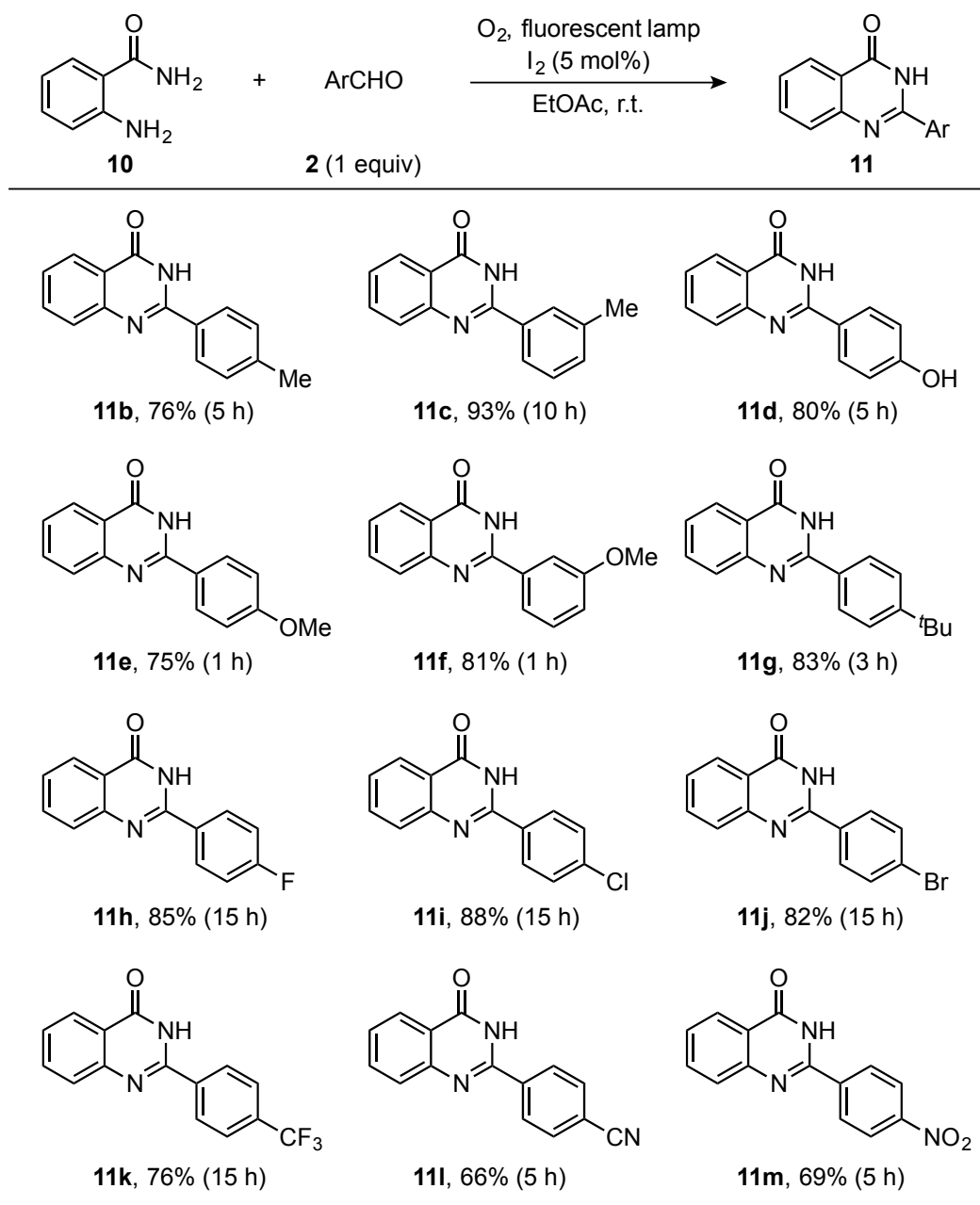
Table 3.4. Screening of iodine sources for 4-quinazolinone synthesis ^a

10	2a (1.5 equiv)	11a
entry	iodine source	yield (%) ^b
1	I ₂	86
2	MgI ₂	0
3	CaI ₂	0
4	ZnI ₂	0
5	KI	0
6	LiI	8
7	I ₂ ^c	85 (86)

^a Reaction condition: a solution of **10** (0.3 mmol), **2a** (1.5 equiv) and iodine source (5 mol%) in EtOAc (5 mL) was stirred for 30 min at a room temperature with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The number in parentheses is the isolated yield. ^c The reaction was performed with benzaldehyde (1.0 equiv) for 1 h.

以上の最適条件を用いて、適用できる芳香族アルデヒドについて調査を行った (Table 3.5)。電子供与基の影響について検討を行ったところ、基質によって反応時間の延長が必要としたが、いずれも良好な収率で目的物を与えた (**11d–f**)。電子求引基を持つ基質については電子供与基よりも反応性が低下するものの、中程度から良好な収率で対応するキナゾリノン類を得ることに成功した (**11h–m**)。これは反応中間体及び生成物の溶解性が低く、光の透過性が低下したためと考えている。しかしながら脂肪族アルデヒドでは、前述のベンゾイミダゾール合成と同様に環化のみが進行する結果となった。

Table 3.5. Substrate scope of the 4-quinazolinone synthesis ^a



^a Reaction condition: a solution of **10** (0.3 mmol), **2** (1 equiv) and I₂ (5 mol%) in EtOAc (5 mL) was stirred for a period of indicated reaction time at a room temperature with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. Isolated yields.

第二項 比較対照実験と反応機構の考察

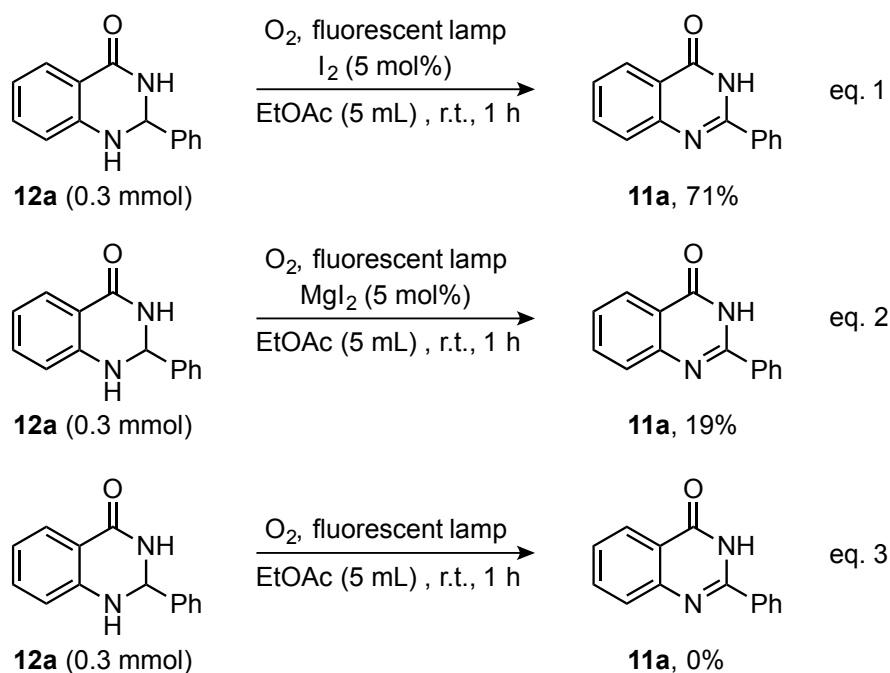
本反応の反応機構を考察すべくいくつかの対照実験を行った (Table 3.6)。無触媒では反応は進行せず、原料回収となった (entry 1)。空気中では反応性の低下が見られたものの、中程度の収率でキナゾリノン **11a** を与えた (entry 2)。またほぼ同量のジヒドロキナゾリノン **12a** の生成も確認された。アルゴン雰囲気中や暗室条件下では目的物は全く得られず、ジヒドロキナゾリノン **12a** が得られる結果となった (entries 3, 4)。Entry 3 の条件においては可視光と分子状ヨウ素により生成されるヨウ素ラジカルがカチオン性のヨウ素源へと変換され、これがルイス酸として働いたと予想される。また、entry 4 の条件においては分子状ヨウ素と分子状酸素により得られるヨウ素酸化物がルイス酸として働き環化を促進したと考えられる。さらにアルゴン雰囲気中、暗室条件下で 1 当量の分子状ヨウ素を加えてみると、目的物 **11a** およびジヒドロキナゾリノン **12a** はわずかししか得られなかった (entry 5)。この結果より本反応は分子状ヨウ素のみではほとんど進行しないことが明らかとなった。

Table 3.6. Control experiments of the 4-quinazolinone synthesis ^a

<p>Reaction scheme: 2-aminobenzamide (10) + PhCHO (2a, 1.5 equiv) $\xrightarrow[\text{EtOAc, r.t., 30 min}]{\text{O}_2, \text{ fluorescent lamp, I}_2 (5 \text{ mol\%})}$ 4-quinazolinone (11a) + dihydroquinazolinone (12a)</p>			
entry	changed condition	yield (%) ^b	
		11a	12a
1	Without I ₂	0	0
2	Under air	44	47
3	Under Ar	0	94
4	In the dark	0	72
5	Under Ar, in the dark and with I ₂ (1 equiv)	5	9

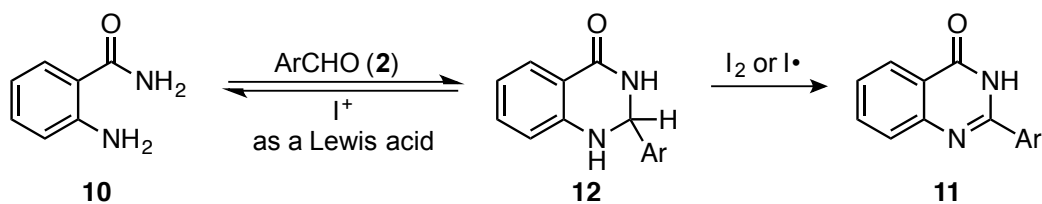
^a Standard condition: a solution of **10** (0.3 mmol), **2a** (1.5 equiv) and I₂ (5 mol%) in EtOAc (5 mL) was stirred for 30 min at a room temperature with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

続いて、ジヒドロキナゾリノン **12a** について分子状酸素と触媒量の分子状ヨウ素存在下、蛍光灯からの光を照射したところ、対応するキナゾリノン **11a** へと変換されることが明らかとなった (Scheme 3.5, eq. 1)。このことから、このジヒドロキナゾリノン **12a** が本反応の中間体であることが示唆された。さらに本反応はヨウ化マグネシウム存在下では全くの無反応であったが (Table 3.4, entry 2)、中間体から同様の条件にて反応を行うと低収率ながらキナゾリノン **11a** が得られることが分かった (Scheme 3.5, eq. 2)。以上の結果からヨウ素源の種類における反応性の差は始めの環化段階の促進に関係しており、比較的ルイス酸性の低いヨウ化物塩では環化を起こせなかったことが原因と考えている。また、ジヒドロキナゾリノン **12a** に対して酸素雰囲気中、ヨウ素源を加えずに反応を行なったところ、原料回収となった (Scheme 3.5, eq. 3)。この結果は酸化段階にはヨウ素源の存在が必須であることを示している。



Scheme 3.5. Control experiments from dihydroquinazolinone **12a**

以上の検討結果を基にした本反応における想定反応機構を次に示す (Scheme 3.6)。Table 3.6, entry 5 の結果より始めの環化段階は、分子状ヨウ素そのものが触媒として働くのではなく、系中で発生しているヨウ素ラジカル由来の化合物あるいはヨウ素酸化物及びその等価体が環化を活性化していると予想される。ヨウ素酸化物である次亜ヨウ素酸 (IOH) が強いルイス酸性を持っていることが他の研究例より示唆されており、本反応においてもこのようなヨウ素酸化物及びその等価体がルイス酸として働くことにより環化が促進されていると考える。³¹ そして環化体であるシヒドロキナゾリノン **12** は前述のベンゾイミダゾール合成と同様に、ヨウ素ラジカルあるいは分子状ヨウ素によって酸化されることで、目的物であるキナゾリノン **11** へと導かれるという機構を想定している。



Scheme 3.6. Plausible pathway of the 4-quinazolinone synthesis

以上のように筆者はヨウ素を利用する光酸素酸化反応系の適用拡大を目指し検討を進めた結果、2-アリール-4-キナゾリノンの合成にも適用可能であることを見出した。本法は前例と比較して短時間で反応が簡潔し、条件も温和である。また前節で述べた通り、操作が簡便で廃棄物も少ないことから、酸化的複素環合成法の新手法として今後の応用が期待される。

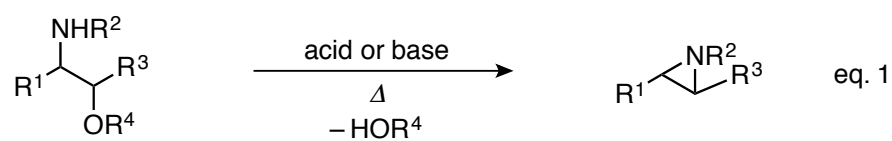
第三節 分子状ヨウ素を利用するアジリジン類の合成

これらのヨウ素と光による酸化は加熱や過剰量の酸化剤の添加を必要としないことから、より不安定な複素環の合成にも適用できる可能性がある。そこで筆者は比較的不安定な複素環として知られる、アジリジン類の酸化的合成法の開発を試みた。

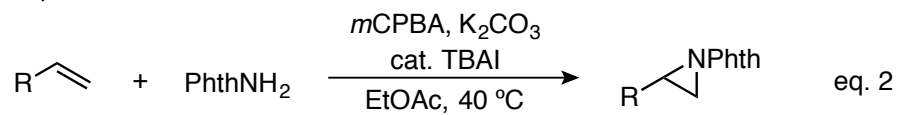
アジリジンは大きい環歪みを持つ含窒素複素環であり、優秀な求電子剤として利用される。例えば、マイトマイシン C は生体内においてアジリジンの開環に伴う DNA アルキル化により抗腫瘍作用を発現することが知られている。³² さらに合成中間体としても利用価値が高く、アジリジンを合成した後、求核剤と反応させることで、窒素官能基と求核剤の両方により置換された化合物を得ることができる。^{32a} このようにアジリジンは用途の広い重要な含窒素複素環化合物であり、アジリジン類の効率的かつ安全な合成法の開発は重要な課題であると言える。

最も単純なアジリジン合成法は β -アミノアルコールおよびその等価体から分子内環化を起こす Wenker 合成法である (Scheme 3.7, eq. 1)。しかしながら、この方法はあらかじめ基質を官能基化しておく必要があり、環化反応条件も強酸・強塩基や加熱のような過激な条件、あるいは化学量論量以上のアルコール活性化試薬が必要である。³³ このような制限を克服するため、窒素原子を導入しつつ直接アジリジンを合成する、分子間アジリジン合成反応の開発が進められるようになった。分子間でアジリジンを合成する方法としては、イミンの増炭反応とアルケンへの窒素導入反応の二通りがある。前者としては、イミノ-コーリー-チャイコフスキー反応や、アザ-ダルツェンス反応、イミンへのカルベン付加反応が報告されている。³⁴ しかしながらイミンは高価かつ不安定なものが多く、長期の保存には向かない。一方、アルケンへの窒素導入はアルケンへのナイトレンおよびその等価体の付加反応が一般的である。³⁵ 近年は、先に述べた超原子価ヨウ素を酸化剤とすることにより、アミンとアルケンから酸化的にアジリジンを合成する方法が報告された (Scheme 3.7, eq. 2)。³¹ また、超原子価ヨウ素試薬自体を窒素源として利用しアジリジンを合成する方法も開発されている (Scheme 3.7, eq. 3)。³⁶ しかし前章で述べたように、これらの試薬は爆発性があり取り扱いには注意が必要である。以上の背景より、より温和な条件下、安価かつ安全な試薬を利用する酸化的アジリジン合成法の開発が求められる。そこで筆者は、光とヨウ素を利用するアジリジン合成反応の開発に着手した。

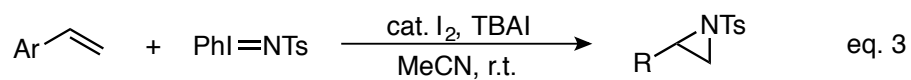
Wender synthesis



2012, Zhdankin *et al.*



2013, Minakata *et al.*

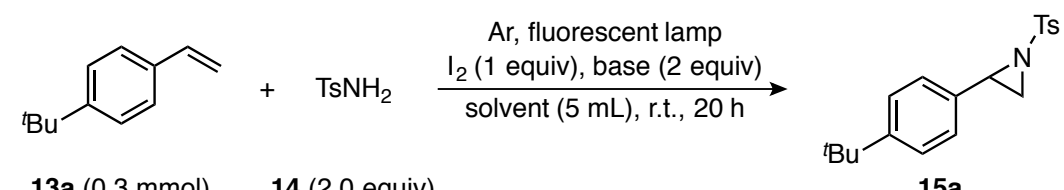


Scheme 3.7. Selected examples for previously reported aziridine syntheses

第一項 最適条件の探索及び基質適用範囲の調査

伊藤らの報告している光とヨウ素を利用する酸化的シクロプロパン化反応の最適条件を参考に、調査基質として 4-ターシャリーブチルスチレン (**13a**) とパラトルエンスルホンアミド (**14**) を用い、1 当量の分子状ヨウ素存在下、アルゴン雰囲気中光照射をすることで検討を行った (Table 3.7)。³⁷ 始めに溶媒検討を行った結果、ハロゲン系溶媒中、特にジクロロメタンが最適なことが分かった (entries 1–7)。またヨウ素源は *N*-ヨードスクシンイミド (NIS) でも反応の進行が確認されたが、高価であったため、より安価な分子状ヨウ素を以降の検討でも用いることにした (entry 8)。加える分子状ヨウ素の量は 1 当量が適切であり、これよりも量を減らした場合は収率の低下が確認された (entry 9)。続いて添加剤の検討を行ったところ、水酸化カリウムを添加した場合は収率の低下が見られ、有機塩基や炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウムでは原料回収となった (entries 10–14)。さらなる反応性の向上を期待して、クロロホルム中、反応温度を 60 °C まで昇温したところ、86% の収率で目的物を得た (entry 15)。

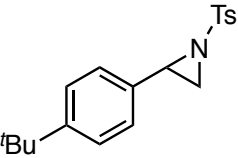
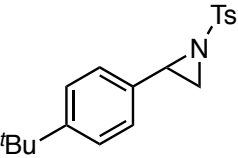
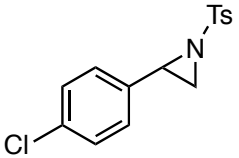
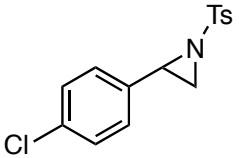
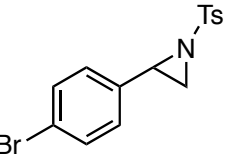
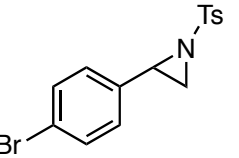
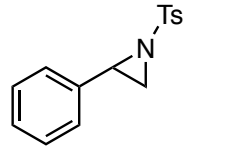
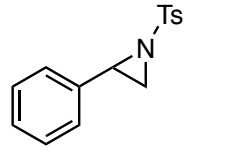
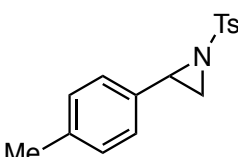
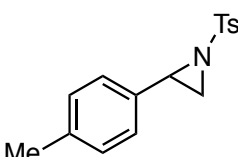
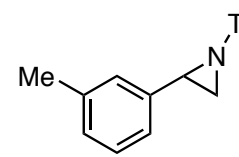
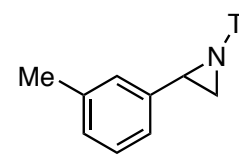
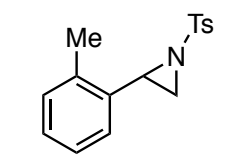
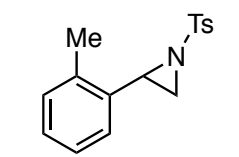
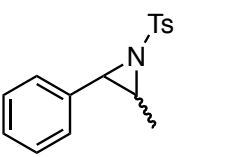
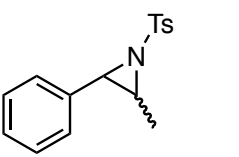
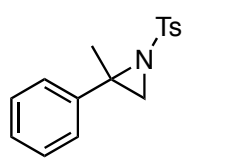
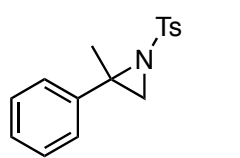
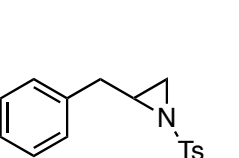
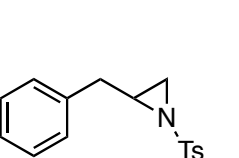
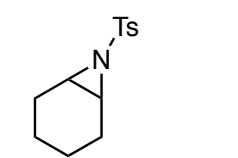
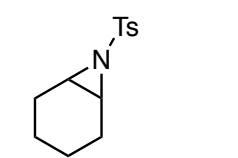
Table 3.7. Optimization of the reaction condition for the aziridine synthesis ^a

			
13a (0.3 mmol)	14 (2.0 equiv)		15a
entry	base	solvent	yield (%) ^b
1	K ₂ CO ₃	MeCN	0
2	K ₂ CO ₃	EtOAc	trace
3	K ₂ CO ₃	DMF	trace
4	K ₂ CO ₃	DMSO	trace
5	K ₂ CO ₃	THF	6
6	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	81
7	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	83
8 ^c	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	81
9 ^d	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	23
10	Li ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	trace
11	Na ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	0
12	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	0
13	NaOH	CH ₂ Cl ₂	10
14	KOH	CH ₂ Cl ₂	45
15 ^e	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	87

^a General procedure: a solution of 4-*tert*-butylstyrene (**13a**, 0.3 mmol), TsNH₂ (**14**, 2.0 equiv), I₂ (1.0 equiv), and base (2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (5 mL) was stirred for 20 h at a room temperature with irradiation using two of fluorescent lamps under an argon atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. ^c With NIS (1.0 equiv) as an iodine source. ^d With I₂ (0.5 equiv). ^e At 60 °C.

以上の結果を元に Table 3.7, entry 15 の条件を最適条件として、基質一般性の調査を行った (Table 3.8)。スチレンのpara位にハロゲン基を持つ基質 **13b** 及び **13c** に対しては良好な収率で対応するアジリジン **15b** 及び **15c** を得た。しかし、para位にメトキシ基を持つスチレンに対しては重合反応が起こり、ニトロ基を持つスチレンに対しては無反応であった。本反応は無置換のスチレン **13d** に対しても良好に進行し、10倍スケールでも円滑に進むことが明らかとなった。メチルスチレンはpara位、メタ位、オルト位置置換体 **13e–g** それぞれについて検討を行ったが、いずれも同程度の収率で対応するアジリジンが得られた。加えて、メチル基の酸化等の副反応も確認されなかった。また β -メチルスチレン (**13h**) に対して反応を行ったところ、得られたアジリジンのジアステレオマー比 (*d.r.*) はほぼ 1:1 であった。この結果より、本反応はナイトレンあるいはその等価体を経由するような協奏的な反応ではないことが示唆された。 α -メチルスチレン (**13i**) を基質とした際は収率の低下が確認された。これは閉環段階における立体障害が反応を阻害しているものと考えられる。一方で、脂肪族アルケン **13j** 及び **13k** に対しては無反応であった。

Table 3.8. Scope and limitation of the aziridine synthesis ^a

substrate + TsNH ₂		Ar, fluorescent lamp I ₂ (1 equiv), K ₂ CO ₃ (2 equiv) CHCl ₃ (5 mL), 60 °C, 20 h	product
13 (0.3 mmol)	14 (2.0 equiv)		15
			 15a , 86%
			 15b , 85%
			 15c , 77%
			 15d , 81% (73%) ^b
			 15e , 83%
			 15f , 76%
			 15g , 82%
			 15h , 73% ^c
			 15j , 17%
			 15k , 0%
			 15l , 0%

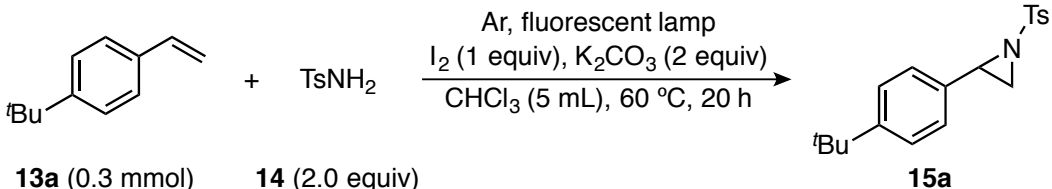
^a General procedure: a solution of substrate (**13**, 0.3 mmol), TsNH₂ (**14**, 2.0 equiv), I₂ (1.0 equiv) and K₂CO₃ (2.0 equiv) in CHCl₃ (5 mL) was stirred for 20 h at 60 °C with irradiation using two of fluorescent lamps under an argon atmosphere. Isolated yields. ^b The reaction was performed with 3.0 mmol scale of **13d**. ^c *d.r.* = 47:53. The diastereomer ratio was determined by ¹H NMR analysis.

第二項 比較対照実験と反応機構の考察

続いて反応機構を考察するため、以下の比較対照実験を行った (Table 3.9)。ラジカル捕捉剤である 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド (TEMPO) を添加したところ、目的物 **15a** の収率は著しく低下することが分かった (entry 1)。

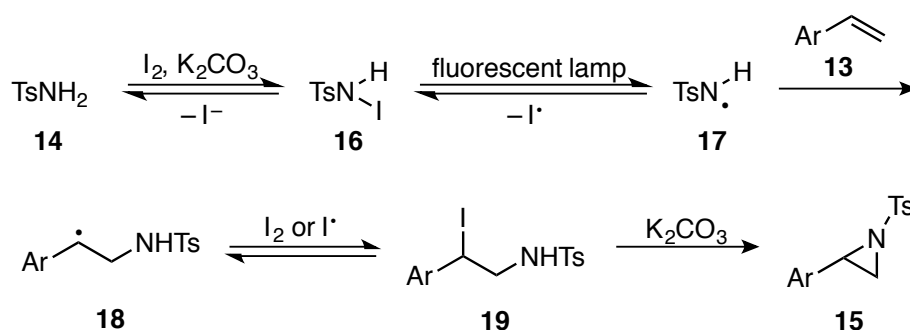
また、空気雰囲気下では反応が抑制された (entry 2)。これはスチレン **13a** のベンジル位がヨウ素と酸素により酸化され、アセトフェノンあるいはその誘導体へと変換されてしまうためであると考えられる。³⁸ 一方、ヨウ素と酸素のみを加える条件ではヨウ素ラジカルのスチレンへの付加により、フェナシルヨードへと変換されることも前例により明らかとなっているが、本反応条件においてフェナシルヨードはほとんど生成されなかった。この結果より、本反応はヨウ素ラジカルのスチレンへの付加を経由していないことが示唆される。暗室条件下においても反応性の低下が確認されたことから、本反応は光が促進する一電子的な反応であることが示唆された (entry 3)。カリウムイオン捕捉剤である 18-crown 6-ether を加えたカリウム源と同量添加すると反応は完全に阻害された (entry 4)。この結果と、塩基検討の際にカリウム塩の相性が良かったことを踏まえると (Table 3.7, entries 7, 10–14)、カリウムイオンは反応の初期段階から関与しているものと思われる。

Table 3.9. Control experiments of the aziridine synthesis ^a

		
13a (0.3 mmol)	14 (2.0 equiv)	15a
entry	changed conditions	yield (%) ^b
1	Added TEMPO (1.0 equiv)	3
2	Under air	30
3	In the dark	27
4	Added 18-crown 6-ether (4.0 equiv)	0

^a Standard condition: a solution of 4-*tert*-butylstyrene (**13a**, 0.3 mmol), TsNH₂ (**14**, 2.0 equiv), I₂ (1.0 equiv), and K₂CO₃ (2.0 equiv) in CHCl₃ (5 mL) was stirred for 20 h at 60 °C with irradiation using two of fluorescent lamps under an argon atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

以上の検討結果および先行研究から、本反応の反応機構を次のように考えている (Scheme 3.8)。¹⁶ 始めにパラトルエンスルホンアミド (**14**) が塩基存在下ヨウ素化されることにより、ヨウ素化体 **16** が得られる。続いて光による窒素-ヨウ素結合開裂が起き、スルホンアミジルラジカル **17** が生成した後、スチレン **13** に付加することでベンジルラジカル **18** が得られる。ベンジルラジカル **18** はヨウ素あるいはヨウ素ラジカルと反応することで環化前駆体 **19** となり、最後に塩基による分子内環化を経てアジリジン **15** が生成される。またカリウムイオンは、系中にて副生するヨウ化物イオンと塩を形成し溶解性の低いヨウ化カリウムとなり、ヨウ化物イオンを反応系外に役割を担うことで、始めのパラトルエンスルホンアミド (**14**) からヨウ素化体 **16** が得られる反応を促進していると考えている。



Scheme 3.8. Plausible mechanism of the aziridine synthesis

以上のように筆者は、ヨウ素と光を用いる酸化反応系を応用することにより、入手容易なスチレン類を用いる新規光酸化的アジリジン合成法を開発し、比較的不安定な化合物の合成にも本光酸化反応が適用できることを示した。触媒的な反応にはならなかったものの、安価かつ安定な分子状ヨウ素が最終酸化剤であり、既存の方法よりも安価で温和な反応系だといえる。

これらの複素環の光酸化的環化法は特別な装置や環境負荷の大きい遷移金属試薬を必要とせず、用いる試薬も安価かつ入手容易である。これらの手法は「人と環境に優しい薬学」を目指す上で新たな合成選択肢を提案する、有用な知見になると考える。

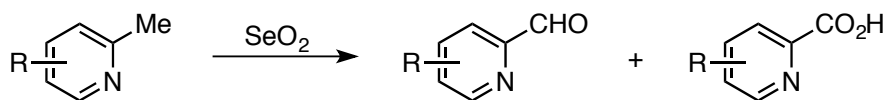
第四章 sp^3 C-H 結合の新規光酸化法の開発

前章で述べた複素環形成反応は反応性の高いアルデヒドあるいはアルケンを基質にしており、前例に対する代替的な手法の開発に留まっている。そこで筆者は光酸化反応の利便性、反応選択性を活用できるような新しい反応への応用を考え、より難易度の高い sp^3 C-H 結合の酸化手法の開発に焦点を当てた。本章では筆者が開発してきたハロゲンあるいは有機分子光触媒による sp^3 C-H 結合の新規光酸化法について詳細を述べる。

第一節 芳香族複素環上メチル基の選択的光酸素酸化反応の開発

sp^3 C-H 結合の酸化は石油由来化合物を変換する上で基礎的な反応であり、古くから研究されてきた分野である。これらの反応により得られる酸化体は医薬品を始めとするファインケミカル材料として有用である。中でもアルデヒドは優れた求電子剤であり、これを合成する様々な方法が提案されている。例えば、アルコールから脱水素型反応を起こすことでアルデヒドへと変換する方法や、^{5a-f, 19a} Kornbulm 酸化に代表されるようなハロゲン化物からアルデヒドを得る手法などがある。³⁹

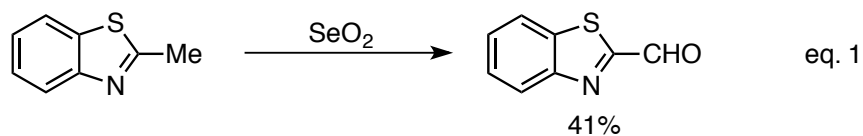
一方、トルエン誘導体のような基質に対しては、芳香環上メチル基から直接的かつ選択的にアルデヒドへと酸化する方法が一般的な酸化手法として知られている。¹ 第一章で述べた背景から、この酸化反応についても触媒的な改良法の開発が様々な研究グループより達成されたが、^{20a, 22a, 40} 芳香族複素環上メチル基を酸化する方法は未だ限られている。例えば、ピリジン上のメチル基を酸化するには先に述べた重金属酸化剤に加えて、二酸化セレンを用いる方法が一般的である (Scheme 4.1)。⁴¹ しかしこの方法では、カルボン酸の生成は免れず、また二酸化セレンの毒性も大きな欠点であった。



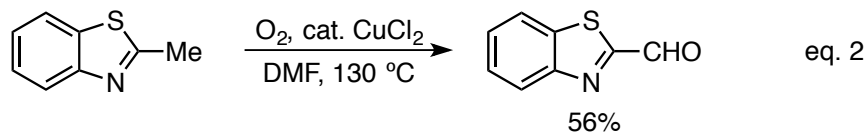
Scheme 4.1. Direct oxidation from picolines to the corresponding aldehyde using selenium dioxide

更に、2-メチルベンゾチアゾールの酸化はより困難であり、前述の方法を持ってしても低収率となる (Scheme 4.2, eq. 1)。^{42a} 近年、銅触媒存在下、酸素雰囲気中加熱することによって触媒的 2-メチルベンゾチアゾールを酸化し、対応するアルデヒドを得るという反応も報告されたが、依然として収率に改善の余地がある (Scheme 4.2, eq. 2)。^{42b} これ以外に、入手容易な原料からベンゾチアゾール-2-カルボキシアルデヒド類を合成する一般的な方法はベンゾチアゾール類を有機リチウム試薬によりリチオ化し、DMFを反応させてホルミル化する方法のみである (Scheme 4.2, eq. 3)。^{42c} しかしこの方法は、この基質に限って言えば先ほどの酸化的合成法と同様に中程度である。加えて、反応性の高い有機リチウム試薬を必要とするため、臭素やエステルのような置換基を有する基質への適応は難しい。そのため、これらのアルデヒドを効率良く得られる新規合成法の開発が望まれる。

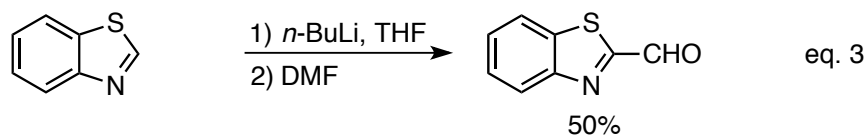
2010, Finn, P. W. *et al.*



2016, Wang, M. *et al.*

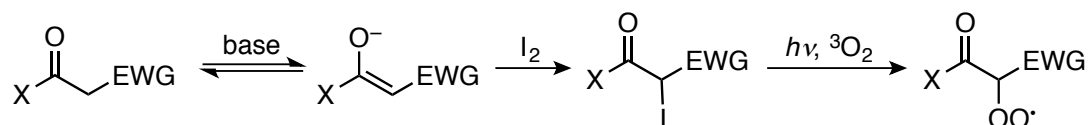


2017, Weaver, J. D. *et al.*



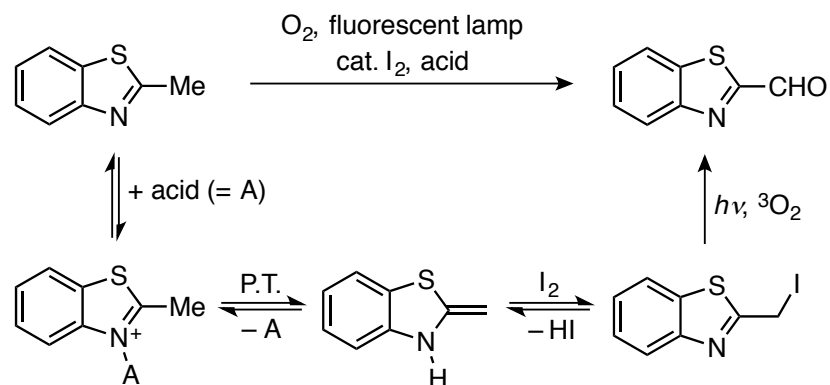
Scheme 4.2. General methods for synthesis of benzothiazole-2-carboxaldehyde

ところで、伊藤らは β -ケトエステルのような活性メチレンに対し光酸化を応用することで、活性メチレン部位の酸化及び転位反応が起きることを見出し報告している。⁴³ この反応では、塩基により活性化された基質がヨウ素に攻撃し、それが光照射下変換されることで、生成物が得られるという機構が推定されている (Scheme 4.3)。



Scheme 4.3. Oxidation of active methylene species reported by Itoh *et al.*

以上の前例を踏まえて筆者は、芳香族複素環上メチル基をエナミンとして活性化しヨウ素化した後、可視光による酸化を起こすことができれば、目的のアルデヒド体が得られるという仮説を立てた (Scheme 4.4)。なお、このエナミンへの異性化はいくつかの複素環官能基変換法の開発研究により報告されているものである。⁴⁴



Scheme 4.4. Working hypothesis for the oxidation of methyl groups on aromatic heterocycles

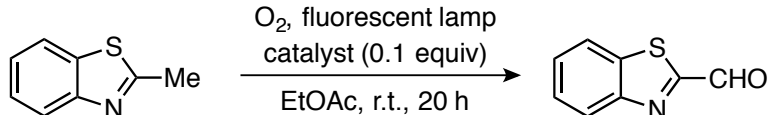
P.T. = Proton transfer

この作業仮説のもと研究を行い、ヨウ素を触媒とし可視光酸素酸化条件で芳香族複素環上のメチル基を選択的にアルデヒドへと酸化することを明らかにした。以下、その詳細について述べる。

第一項 最適条件の探索及び基質適用範囲の調査

基質として 2-メチルベンゾチアゾール (**20a**) を用い、種々の条件において ベンゾチアゾール-2-カルボキシアルデヒド (**21a**) の合成を試みた。まず始めに、触媒の検討を行った (Table 4.1)。その結果、従来法ではトルエン類のベンジル位の酸化が可能な臭素源やアントラキノ (AQN) 類では目的物はほとんど確認されず原料回収であった (entries 1–4)。^{22a, 45} しかし、分子状ヨウ素とブレンステッド酸であるトリフルオロ酢酸 (TFA) を用いた際に目的物の生成が微量ではあるが確認された (entries 5, 6)。さらに、反応温度を 50 °C まで加温することで収率が向上した (entry 7)。

Table 4.1. Starting experiments for the oxidation of the heterocycles ^a



Cc1nc2ccccc2s1
 $\xrightarrow[\text{EtOAc, r.t., 20 h}]{\text{O}_2, \text{ fluorescent lamp catalyst (0.1 equiv)}}$
O=Cc1nc2ccccc2s1

20a **21a**

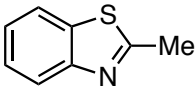
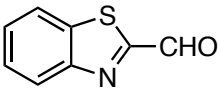
entry	catalyst	yield (%) ^b
1	AQN-2-CO ₂ H	trace
2	2-Cl-AQN	trace
3	MgBr ₂ •OEt ₂	0
4	I ₂	0
5 ^c	I ₂	trace
6 ^{cd}	I ₂	trace
7 ^{cde}	I ₂	13

^a Reaction conditions: a mixture of 2-methylbenzothiazole (**20a**) (0.3 mmol) and catalyst (0.1 equiv) in EtOAc (5 mL) was stirred for 20 h at a room temperature with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. ^c TFA (0.1 equiv) was added. ^d 0.2 equiv of catalyst was used. ^e The reaction was performed at 50 °C.

以上の結果から触媒として分子状ヨウ素と酸の組み合わせを採用し、加熱条件下、更なる反応条件の精査を行った (Table 4.2)。ルイス酸や他のブレンステッド酸を検討したが TFA を超える結果は得られなかった (entries 1–6)。TFAの添加量を検討したところ、収率は TFA の添加量に伴い増加し、TFA を 1 当量用いた際に収率 78% で目的物 **21a** が得られた (entries 7–9)。また、前述の複素環形成反応において良好なヨウ素源であったヨウ化マグネシウム (MgI₂) や、求電子的なヨウ素化剤として知られる *N*-ヨードスクシンイミド (NIS) をヨウ素源として反応させたところ、収率は劇的に減少した (entries 10, 11)。また、強いブレンステッド酸である塩酸やトルエンスルホン酸、硫酸 1 当量を TFA の代わりに添加した (entries 12–14)。塩酸及びトルエンスルホン酸では反応の進行が確認されたが、TFAの場合よりは低い収率で目的物が得られた。硫酸を用いた場合、反応はほとんど進行しなかった。最終的に反応温度を 70 °C まで昇温させることで、81% の単離収率でアルデヒド **21a** が得られた (entry 15)。興味深いことに、加熱還流条件下において反応は進行せず、原料が回収された (entry 16)。本反応は分子状酸素が溶解し進行するか、気液界面にて反応が進行していることが予想されるが、いずれの場合においても還

流条件下では分子状酸素が反応できなくなるため、このような結果となったと考える。また、若干の収率の低下は見られたものの、本反応は空気雰囲気下でも良好に進行した (entry 17)。

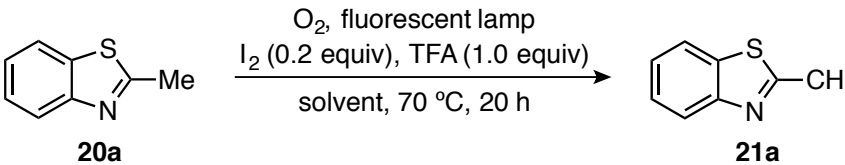
Table 4.2. Optimization of the reaction conditions ^a

$ \begin{array}{ccc} \text{O}_2, \text{ fluorescent lamp} \\ \text{iodine source (0.2 equiv), acid} \\ \text{EtOAc, 50 }^\circ\text{C, 20 h} \end{array} $				
 20a			 21a	
entry	acid	(equiv)	iodine source	yield (%) ^b
1	AlCl ₃	0.1	I ₂	trace
2	AgOTf	0.1	I ₂	trace
3	Yb(OTf) ₃	0.1	I ₂	trace
4	AcOH	0.1	I ₂	0
5	HCl	0.1	I ₂	6
6	TFA	0.1	I ₂	13
7	TFA	0.2	I ₂	21
8	TFA	0.5	I ₂	49
9	TFA	1.0	I ₂	80 (78)
10	TFA	1.0	MgI ₂	0
11	TFA	1.0	NIS	15
12	35% HCl aq.	1.0	I ₂	64
13	TsOH·H ₂ O	1.0	I ₂	26
14	H ₂ SO ₄	1.0	I ₂	trace
15 ^c	TFA	1.0	I ₂	80 (81)
16 ^d	TFA	1.0	I ₂	0
17 ^{ee}	TFA	1.0	I ₂	66 (74)

^a Reaction conditions: a mixture of 2-methylbenzothiazole (**20a**) (0.3 mmol), iodine source (0.2 equiv), and acid in EtOAc (5 mL) was stirred for 20 h at 50 °C with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The numbers in parentheses are the isolated yields. ^c The reaction was performed at 70 °C. ^d The reaction was performed under reflux. ^e The reaction was performed under an air atmosphere.

続いて、反応溶媒の最適化を行った (Table 4.3)。反応溶媒は酢酸エチルが最適であったが、アセトニトリルやトルエン、酢酸プロピルを用いた場合においても良好な収率で目的物を与えた (entries 7-9)。以上の結果から、Table 4.3, entry 10 の条件を最適条件に決定し、一般性の検討を行った。

Table 4.3. Screening of solvent for the oxidation of the heterocycles ^a



Cc1nc2ccccc2s1
 $\xrightarrow[\text{solvent, 70 } ^\circ\text{C, 20 h}]{\text{O}_2, \text{ fluorescent lamp, I}_2 (0.2 \text{ equiv}), \text{ TFA} (1.0 \text{ equiv})}$
O=Cc1nc2ccccc2s1

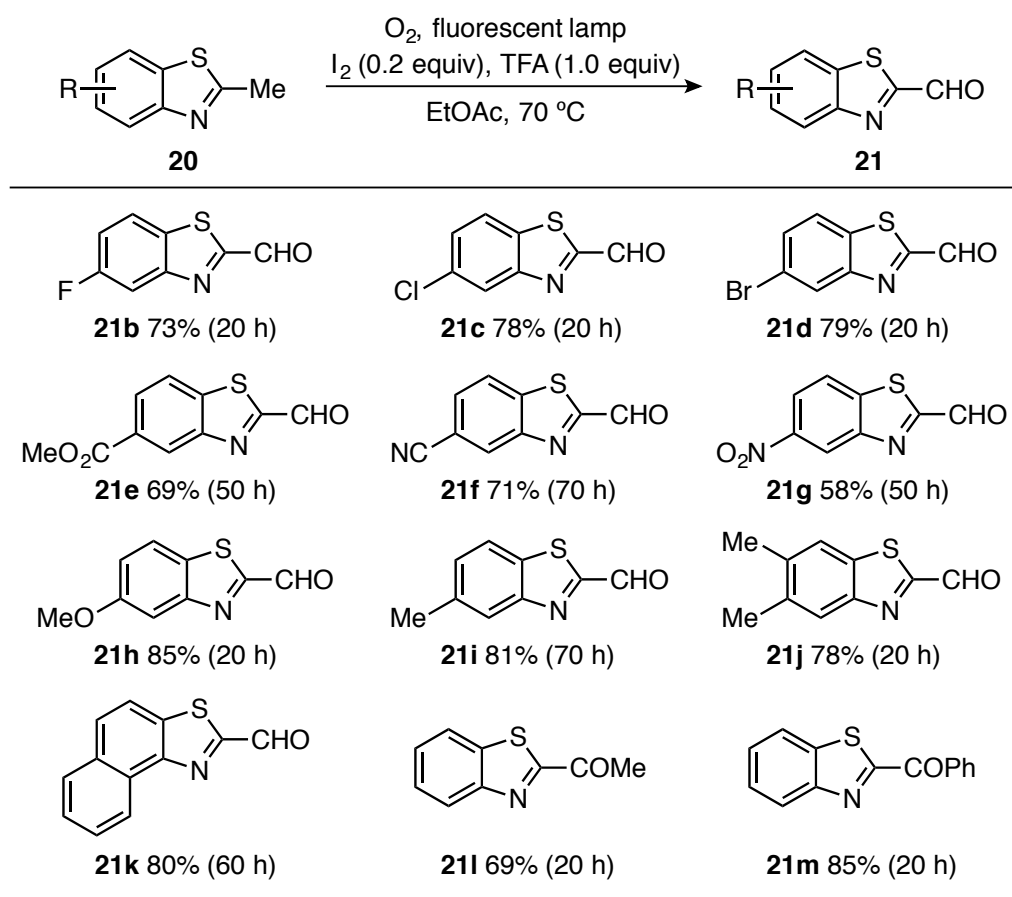
20a **21a**

entry	solvent	yield (%) ^b
1	H ₂ O	0
2	DMF	0
3	CHCl ₃	0
4	MeOH	trace
5	MeCN / MeOH (3 : 2)	0
6	THF	7
7	MeCN	61
8	PhMe	65
9	ⁿ PrOAc	71
10	EtOAc	80 (81)

^a Reaction conditions: a mixture of 2-methylbenzothiazole (**20a**) (0.3 mmol), I₂ (0.2 equiv), and TFA (1.0 equiv) in solvent (5 mL) was stirred for 20 h at 70 °C with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The number in parentheses is the isolated yield.

まず 2-メチルベンゾチアゾール誘導体について一般性を調査した (Table 4.4)。電子求引基および供与基を持たいずれの基質に対しても、本反応は中程度から良好に進行することが確認された。クロロ基 **20c** やブロモ基 **20d**、エステル **20e** など金属反応等に敏感な置換基を有する 2-メチルベンゾチアゾール誘導体に対しても適用でき、置換基の変化等の副反応は確認されなかった。また、エステル **20e** やシアノ基 **20f**、ニトロ基 **20g** などの強い電子求引基を持つ基質では、長い反応時間を必要とし、中程度の収率で生成物を与えた。対象的に、強い電子供与基であるメトキシ基を持つ基質では 85% の高収率で対応するアルデヒド **21h** が得られた。またベンゾチアゾール **20i** 及び **20j** のような 2 位以外にもメチル基を有する基質については、2 位のメチル基のみが選択的に酸化され、ベンゼン環上のメチル基の酸化は確認されなかった。このことから、本反応はベンゾチアゾールの2位のメチル基選択的な酸化反応であることが示唆された。本反応はナフトチアゾール (**20k**) にも適用可能であり、さらに 2-エチルベンゾチアゾール (**20l**) や 2-ベンジルベンゾチアゾール (**20m**) を基質として本反応を行うと、対応するケトン体 (**21l**, **21m**) が得られた。

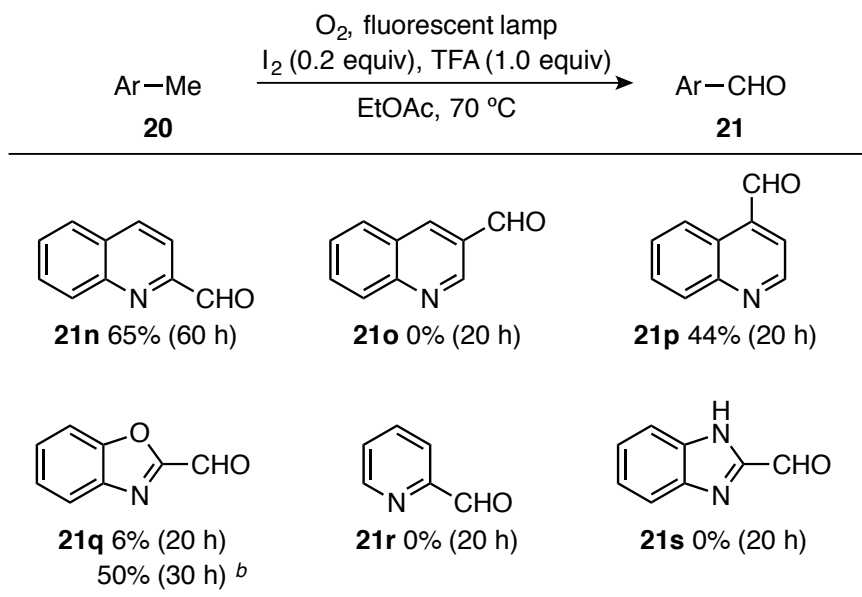
Table 4.4. Substrate scope for the oxidation of the benzothiazoles ^a



^a Reaction conditions: a mixture of a methyl heterocycle (**20**) (0.3 mmol), I₂ (0.2 equiv), and TFA (1.0 equiv) in EtOAc (5 mL) was stirred for a period of indicated reaction time at 70 °C with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. Isolated yield.

続いて、2-メチルベンゾチアゾール誘導体以外の複素環についても検討を行った (Table 4.5)。メチルキノリン類について本反応を検討した結果、2 位 **20n** と 4 位 **20p** のメチル基が選択的に酸化され、対応するアルデヒド **21n** 及び **21p** をそれぞれ与えた。3 位にあるメチル基 **20o** は酸化されないことが分かった。これらの結果から作業仮説で述べたような、エナミン型の間体を経由して反応していることが予想される。2-メチルベンゾオキサゾール (**20q**) を用いた際は、Table 4.3 の最適条件では低収率であった。そこで溶媒検討でエステル系溶媒の次に最適だったトルエンを溶媒に用い (Table 4.3, entry 8)、反応温度を 100 °C まで昇温することで中程度の収率で目的物 **21q** が得られた。2-メチルピリジン (**20r**) については反応後には何も得られない結果となった。これは強酸条件下でのエナミン形成によりピリジンの芳香族性が崩れ、分解が起きたためと考えられる。また、2-メチルベンズイミダゾール (**21s**) では反応は全く進行しなかった。これはエナミンの形成よりも、二つの窒素間でのプロトン移動の方が優先されたためと考えている。

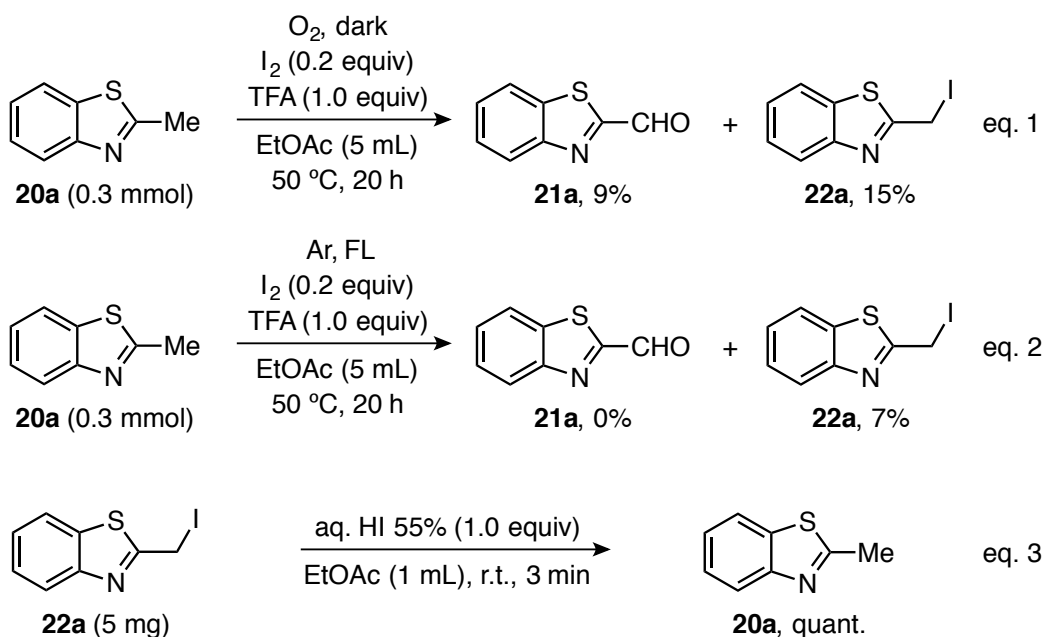
Table 4.5. Substrate scope for the oxidation of the other heterocycles ^a



^a Reaction conditions: a mixture of substrate (**20**) (0.3 mmol), TFA (1.0 equiv), I₂ (0.2 equiv), and EtOAc (5 mL) was stirred for a period of indicated reaction time at 70 °C with irradiation using a fluorescent lamp under an oxygen atmosphere. Isolated yields. ^b PhMe was used as a solvent and reaction was performed at 100 °C.

第二項 比較実験および反応機構の考察

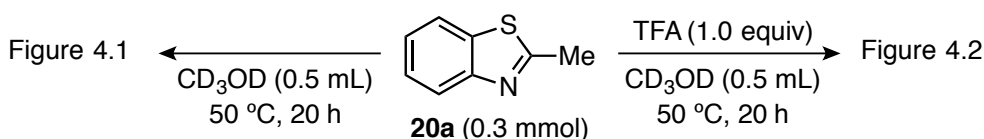
本反応の反応機構を調査するために、次に示す比較実験を行った (Scheme 4.5)。暗室条件下では、本反応は著しく抑制され、ヨウ素化された生成物 **22a** が得られた (eq. 1)。このことから本反応には可視光照射が必要であることが示唆された。また、アルゴン雰囲気下では目的物は全く得られず、先ほどと同様にヨウ素化体 **22a** が得られた (eq. 2)。この結果から、本反応には分子状酸素が必須であり、これが反応機構に積極的に関与していることが判明した。また、どちらの条件においてもヨウ素化体 **22a** の生成が確認されたことから、このヨウ素化体 **22a** が反応中間体であると予想した。このヨウ素化体 **22a** に対してヨウ化水素酸を加えると、短時間で原料である 2-メチルベンゾチアゾール (**20a**) が得られた (eq. 3)。



Scheme 4.5. Control experiments to investigate the reaction mechanism (1) ^a

^a Yields were determined by ^1H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. FL = fluorescent lamp.

続いて芳香族複素環上メチル基が酸によってエナミンへと異性化することを確認するために、2-メチルベンゾチアゾールと TFA を重メタノール中で混合し、 50°C の反応温度で一晩反応させた後、 ^1H NMR を測定した (Scheme 4.6)。その結果、TFA を加えない条件では基質上のプロトン積分値に変化は見られなかったが (Figure 4.1)、TFA を加えた条件ではメチル基のプロトン積分値が減少することが確認された (Figure 4.2)。



Scheme 4.6. Enamine tautomerization

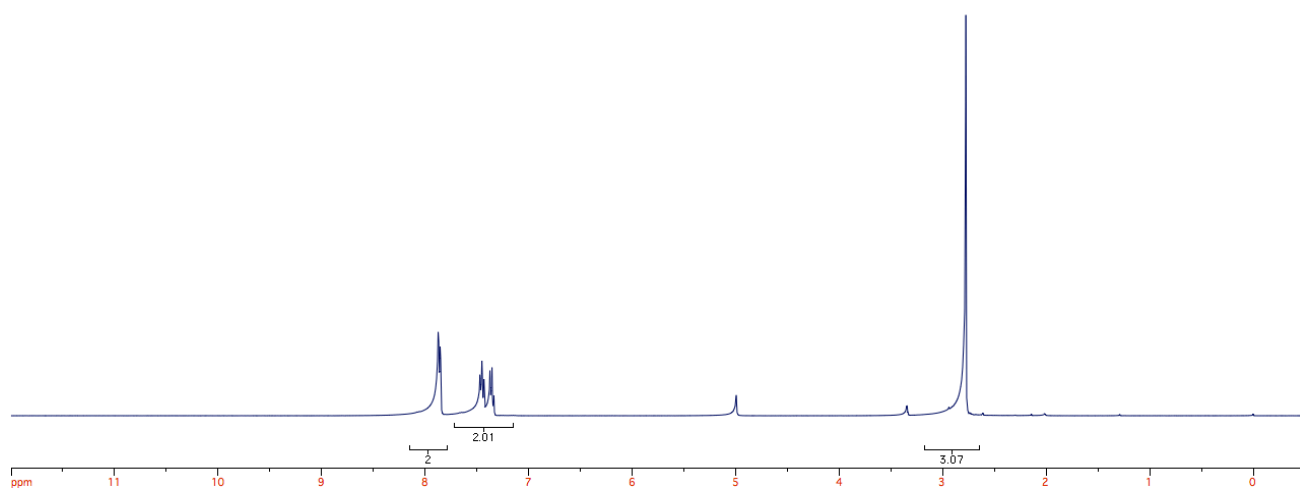


Figure 4.1. Without TFA

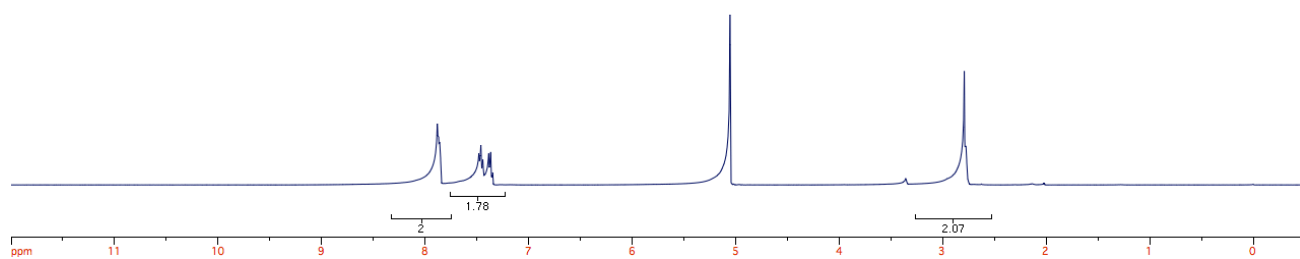
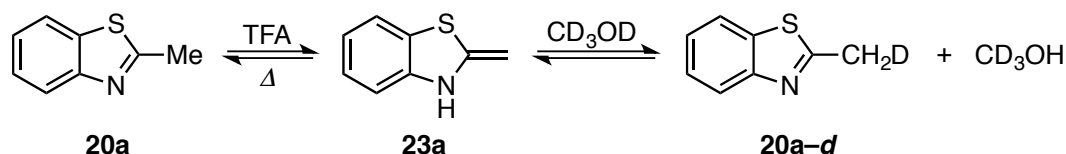


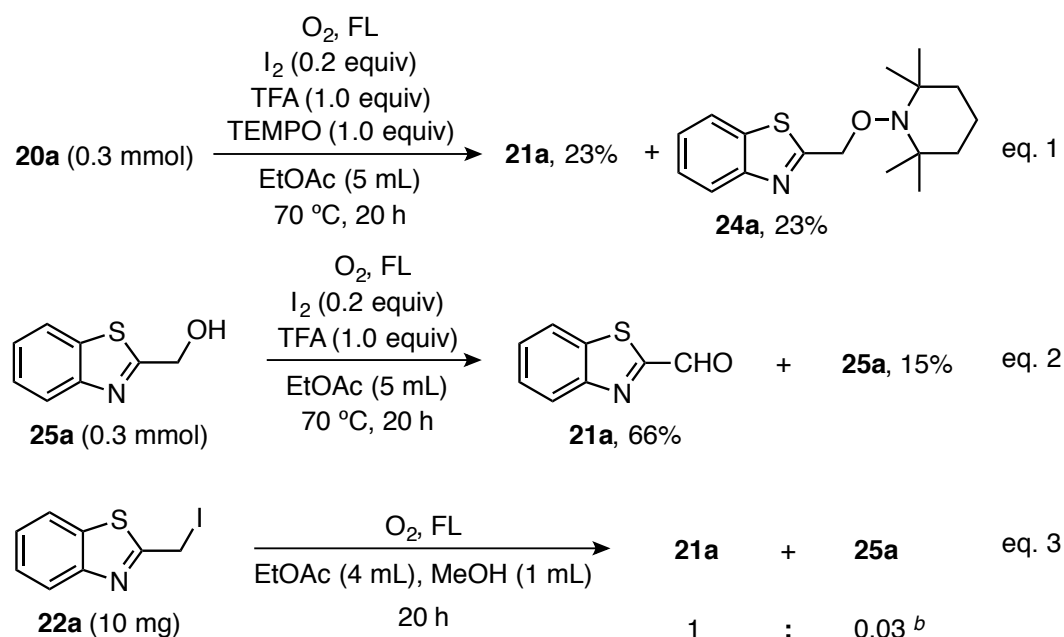
Figure 4.2. With TFA

この結果は 2-メチルベンゾチアゾールが酸によってエナミンへと異性化し、メチル基上のプロトンと重メタノールの重水素が交換されたことを示しており、本反応条件下においても同様に系中でエナミンが発生しているものとする (Scheme 4.7)。



Scheme 4.7. H-D exchange on 2-methylbenzothiazole through imine-enamine tautomerization

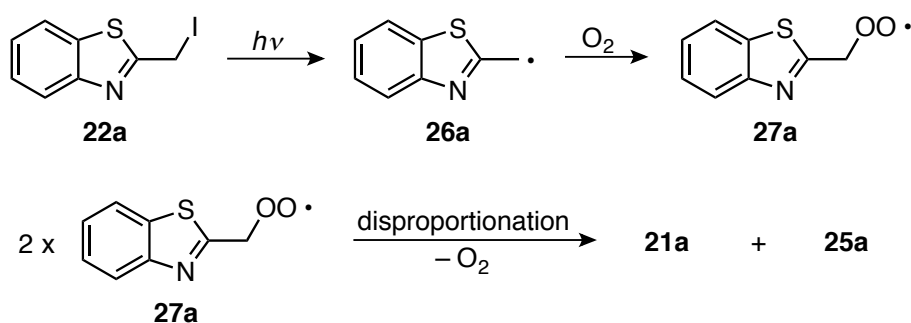
続いてエナミン **23a** から目的物までの反応機構を考察するために、以下の実験を行った (Scheme 4.8)。まず反応系に TEMPO を添加すると本反応の収率は著しく低下すると共に、基質と TEMPO が結合した副生成物 **24a** が得られた (eq. 1)。このことから本反応はラジカル機構を経由している可能性が示された。2-(ヒドロキシメチル)ベンゾチアゾール (**25a**) を基質として本反応を行うと、対応するアルデヒド **21a** が得られたが、未反応の原料 **25a** が 15% 回収された (eq. 2)。最適条件下での反応においてアルコール体の残留は確認されなかったことから、このアルコール体 **25a** は本反応の主な中間体でないと考えられる。またヨウ素化体 **22a** に酸素雰囲気中、可視光照射すると生成物としてアルデヒド体 **21a** が得られた (eq. 3)。



Scheme 4.8. Control experiments to investigate the reaction mechanism (2)^a

^a Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. FL = fluorescent lamp. ^b The ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude product.

このときアルコール体 **25a** も副生成物として得られたが、これはペルオキシラジカル **27a** の不均化によって生成されたものと考えられる (Scheme 4.9)。⁴⁶ なお Scheme 4.8, eq. 3 の検討において、反応溶媒を酢酸エチルのみにするるとより多くのアルコール体 **25a** が得られる。この結果はペルオキシラジカル **27a** の不均化を支持するものである。本検討ではメタノールを添加することでアルコール体 **25a** の生成が抑えられたが、本反応の最適条件においては系中で生成されるヨウ化水素酸がこの役割を担っているものと予想している。



Scheme 4.9. Plausible mechanism of production of the alcohol **25a**

ヨウ素化体 **22a** やアルコール体 **25a** の生成を確認するため、本反応のタイムコース検討を行った (Figure 4.3)。このグラフから、反応時間が経過するにつれて基質 **20a** が徐々に消失し、それに伴って生成物 **21a** が生成していることが分かった。また、ヨウ素化体 **22a** の生成もわずかであるが確認された。ごく微量にアルコール体 **25a** の副生も確認されたが、これは前述のペルオキシラジカル **27a** の不均化によるものであると考える。

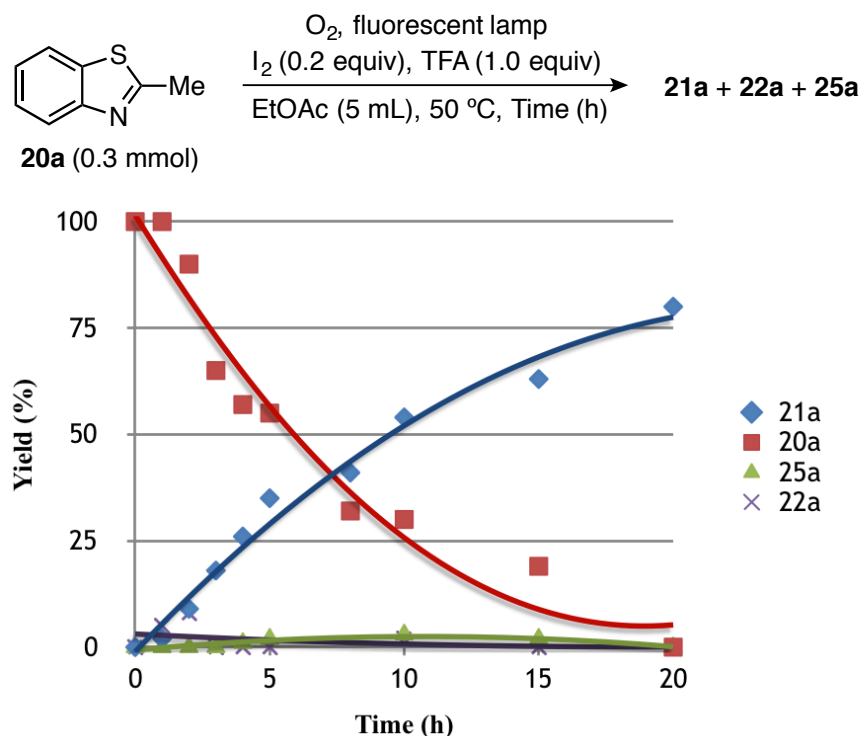
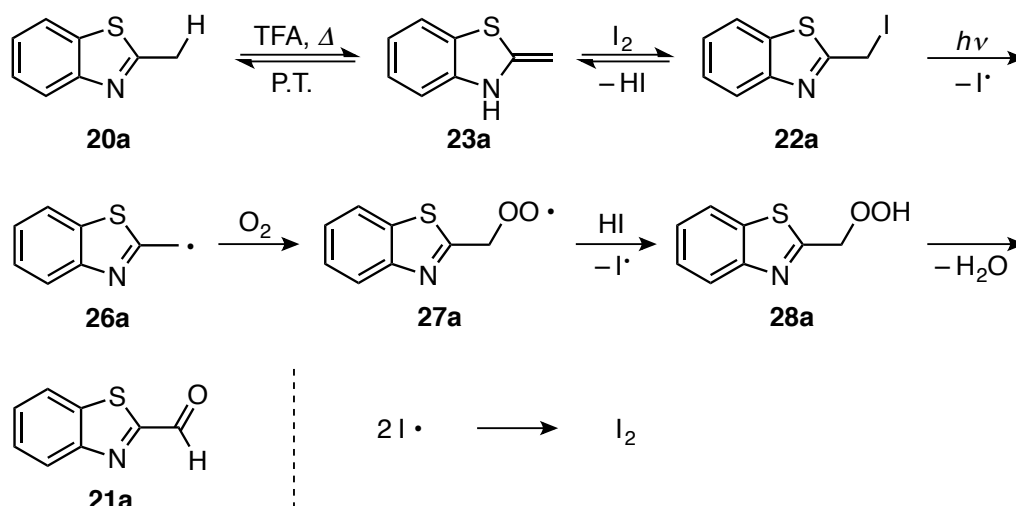


Figure 4.3. Time course determined by ^1H NMR analysis of the crude product

以上の検討結果から、想定される反応機構を次に示す (Scheme 4.10)。まず酸によって芳香族複素環の窒素原子が活性化され、エナミン **23a** が形成される。エナミン **23a** は分子状ヨウ素と反応し、ヨウ素化中間体 **22a** を生成する。ここで中間体 **22a** 上の炭素-ヨウ素結合が可視光により開裂し、アルキルラジカル **26a** が生成する。続いて、このアルキルラジカルが分子状酸素をトラップすることでペルオキシラジカル **27a** となり、これが系中で発生したヨウ化水素の水素をラジカル的に引き抜き、ヒドロペルオキシド体 **28a** となる。最後に酸性条件下で脱水反応を起こすことで、目的物であるアルデヒド体 **21a** が得られる。また、系中で生成したヨウ素ラジカルが再びヨウ素となることにより、本反応が触媒的に進行するものと考えている。

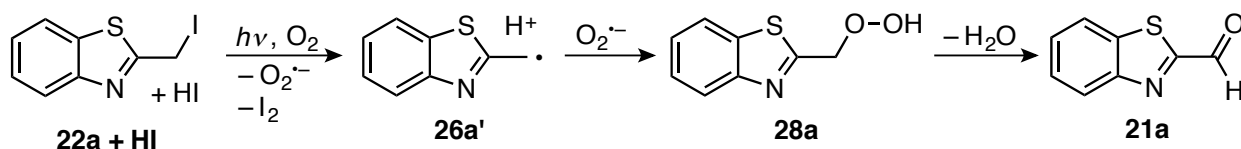


Scheme 4.10. Plausible pathway of the oxidation of heterocycles

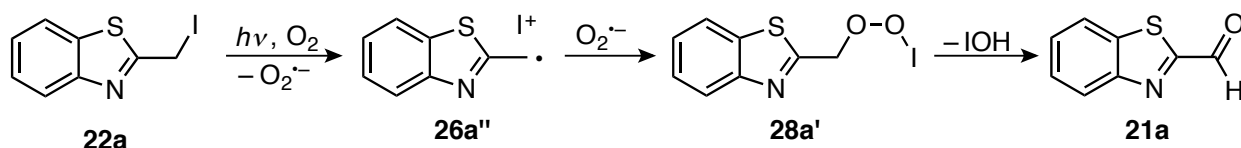
P.T. = Proton transfer

ヨウ素化体 **22a** からアルキルラジカル **26a** への変換は SET の関与も予想されるが、その場合は分子状酸素がスーパーオキシドアニオンラジカル ($O_2^{\cdot-}$) へと変換される (Scheme 4.11)。このスーパーオキシドアニオンラジカルは反応性が高く、直ちにアルキルラジカル **26a'** あるいは **26a''** と反応することが予想される。しかしその場合、ペルオキシラジカル **27a** を経由せずに直接ヒドロペルオキシド **28a** (route A) あるいはそのヨウ素化過酸化化物 **28a'** (route B) が生成されることになる。これらの機構は前述の不均化によるアルコール体副生の結果と矛盾するため、SET 機構は主経路ではないと考えている。

Plausible SET process: route A



Plausible SET process: route B



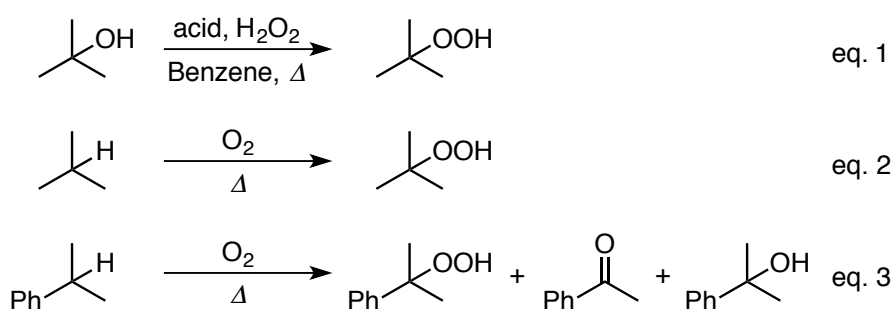
Scheme 4.11. Plausible SET processes

以上のように筆者は、分子状酸素と可視光を用いることにより、ベンゾチアゾール類の 2 位メチル基をアルデヒドへ触媒的に酸化する方法を見出した。本法は可視光照射による炭素-ヨウ素結合のラジカル開裂を経由して芳香族複素環上メチル基を酸化した初めての例である。また、他の芳香族複素環上メチル基の酸化法と比較して、特にベンゾチアゾール類に対し広い基質適応性を持っており、ベンゾチアゾール類の 2 位メチル基に対して選択的に酸化を行うことができる。大量化において課題が見られるものの、前例では中程度の収率だったベンゾチアゾール-2-カルボキシアルデヒド **21a** を高収率で合成できることから、芳香族複素環を含む医薬品化合物の合成および開発の一助となると考える。

第二節 化学工業原料の選択的過酸化物化反応の開発

さらに筆者は、前節の芳香環上メチル基の酸化反応の開発に関連して、有機過酸化物の選択的合成が可能なことを見出した。有機過酸化物は様々な生物活性を持つことで知られる化合物である。⁴⁷ また、有機合成化学分野においても有用な酸化剤であり、これらを利用する様々な反応が開発されている。⁴⁸ さらに還元や脱水により対応するアルコールやカルボニルへと変換できるため、合成中間体として使用されることもある。⁴⁹

これらの多彩な特性は不安定で反応性の高い酸素-酸素単結合に由来しており、それゆえにその合成法は限定されている。例えば、酸化反応でよく用いられる *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) は工業的に、*tert*-ブチルアルコールに対して強酸性条件下、高濃度過酸化水素を反応させる方法や、イソブタンに対して高温高压条件下、分子状酸素を反応させる方法により合成される (Scheme 4.12, eq. 1, 2)。^{50a, b} これらの方法は単純な炭化水素に対しては適用できるものの、しばしば副反応が起こることから、医薬品のようなファインケミカルの合成には向かない。またクメンを分子状酸素により酸化し、クメンヒドロペルオキシドを生成する反応もよく知られている方法ではあるが、このような基質に対しても反応条件が厳しすぎるため、アセトフェノンやクミルアルコールが副生してしまうという問題点がある (Scheme 4.12, eq. 3)。^{50c}



Scheme 4.12. Traditional syntheses for TBHP and cumenehydroperoxide

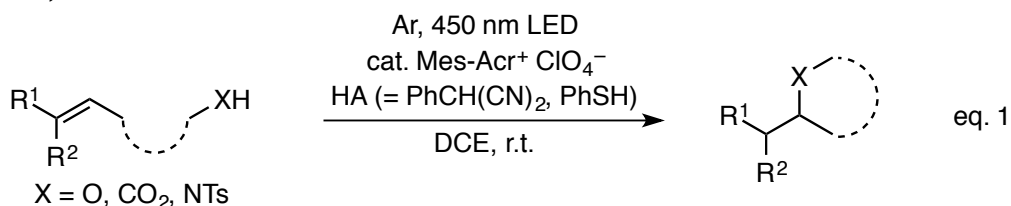
このような背景を受けて、より温和な条件下、多彩な有機過酸化物を合成する方法が相次いで開発されてきた。^{51, 52} 例えば、アリル基と一重項酸素によるエン反応によりヒドロペルオキシドを合成する方法、^{51a, b} ケトンに過酸化水素を作用させることでジェミナルジヒドロペルオキシドを得る方法、^{51c, d} 活性メチレン部位やシクロプロパン誘導体に対してラジカル反応を起こし分子状酸素を捕捉させることでヒドロペルオキシドを得る方法、^{51e-i} オゾン分解、^{51j} ジエンと分子状酸素の環化反応などが報告されている。^{51k, l} また近年では、アルケンへの過酸化物あるいは分子状酸素の付加も開発されている。⁵³

しかしながら、これらの合成を行える基質は未だ限定的であり、とりわけ温和な条件下でのヒドロペルオキシドの合成法は少ない。そこで筆者は前節の芳香環上メチル基の酸化で得られた知見を基に、ヒドロペルオキシドを選択的に合成することができれば、より多様な有機過酸化物が合成可能になると考え検討を行った結果、二種類の新規モノヒドロペルオキシド合成法を開発することに成功した。以下、その詳細について述べる。

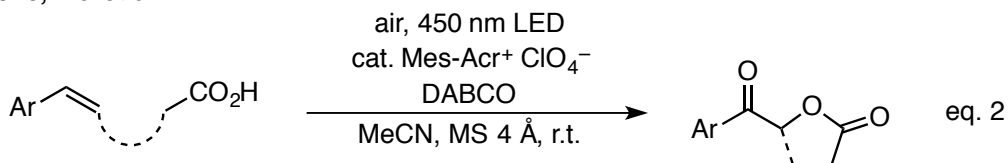
第一項 スチレン類のアルコキシモノヒドロペルオキシ化反応の開発

第二章第二節で述べたように、メシチルアクリジニウム触媒 (Mes-Acr^+) は電子豊富なアルケンを一電子酸化できるため、温和な条件下、様々な分子変換を行うことが可能である。例えば、Nicewicz らは、アルケンの一電子酸化により生じたカチオンラジカルを求核剤と反応させることでアンチマルコフニコフ型官能基化が進行することを報告している (Scheme 4.13, eq. 1)。^{20d} また、この手法はプロトン源 (HA) を分子状酸素に変更することで、 α -置換ケトン合成にも応用可能である (Scheme 4.13, eq. 2)。⁵⁴

2014, Nicewicz *et al.*

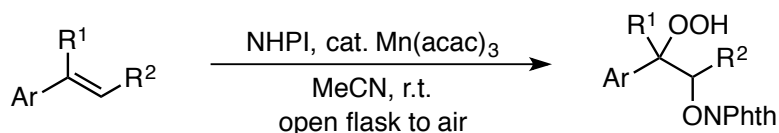


2016, Liu *et al.*



Scheme 4.13. Selected examples for alkene oxidation using Mes-Acr^+

一方、牧野らはスチレン類に対し、酸素雰囲気中、マンガン触媒存在下、*N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) や 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) などを付加させることで β -アルコキシモノヒドロペルオキシドが得られることを見出し報告している (Scheme 4.14)。^{53a} この方法は、高収率かつ高選択的にヒドロペルオキシドを得ることのできる優れた手法であるが、適用できるアルコール源は安定なアルコキシラジカルを生成できるものに限定されている。



Scheme 4.14. A previous report of β -alkoxy monohydroperoxide synthesis using Mn catalyst

これらの知見から筆者は、 Mes-Acr^+ により得られるカチオンラジカルにアルコールと分子状酸素を付加させることで β -アルコキシモノヒドロペルオキシドを合成できると考え、検討に着手した。

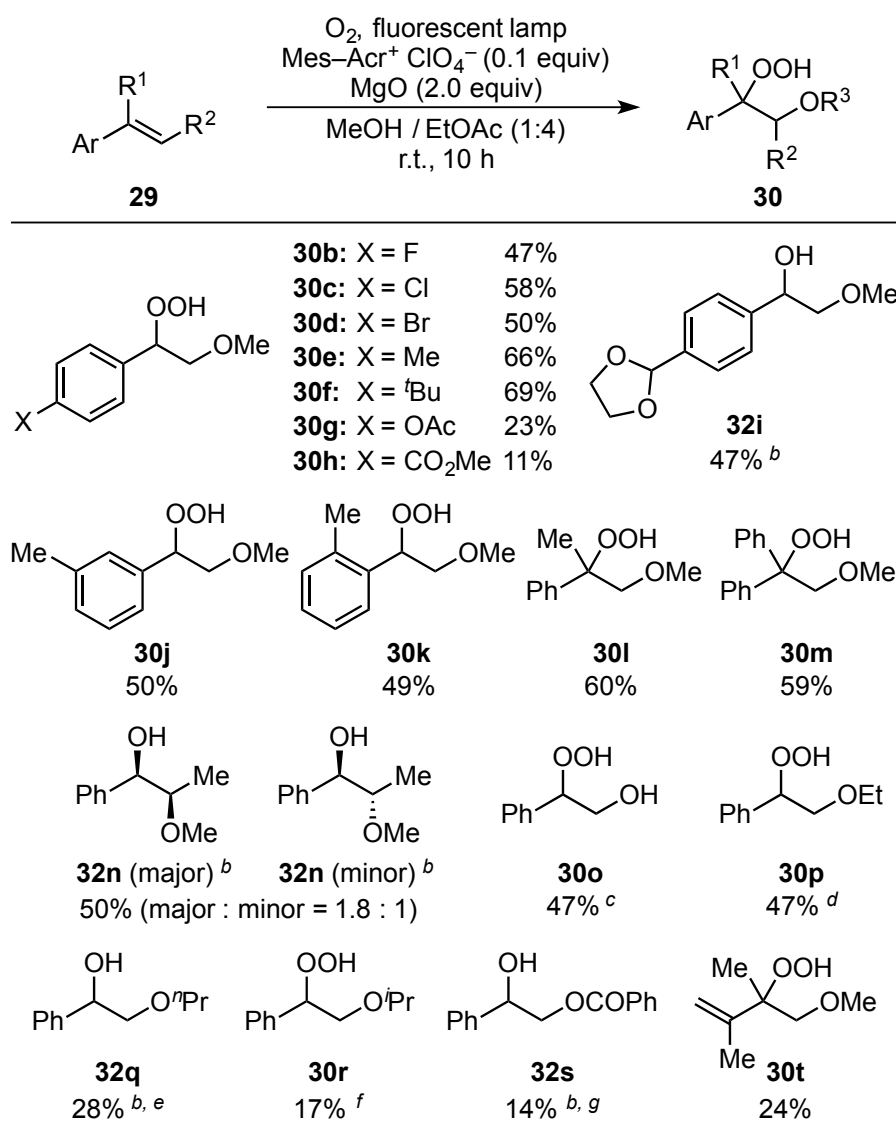
始めに、スチレン (**29a**) を調査基質とし、酸素雰囲気下、酢酸エチルとメタノールの混合溶媒中で最適条件の探索を行った (Table 4.6)。添加剤を加えない条件では、目的物 **30a** は低収率で得られ、 α -アルコキシケトン **31a** に加え、アルコール体やベンズアルデヒドなどの副生が確認された (entry 1)。続いていくつかの塩基について検討を行った結果、目的物 **30a** の収率の向上が確認され、特に 2 当量の酸化マグネシウムを加えた際に単離収率 63% で目的物 **30a** が得られた (entries 2–6)。一方、中性に近いマグネシウム塩を添加すると目的物は全く得られなかった (entries 7, 8)。また、マグネシウムイオンを捕捉することで知られる 15-crown 5-ether を添加しても反応の著しい抑制は起こらなかった (entry 9)。これらの結果から、酸化マグネシウムは塩基として本反応に関与しているものと考えている。なお、本検討には汎用の蛍光灯を光源として使用しているが、450 nm LED 照射下でも同様に反応することも明らかとなっている (The data wasn't shown.)。蛍光灯の方が安価かつ入手容易であったため、本項の実験においては専ら蛍光灯を光源として反応を行うこととした。

Table 4.6. Optimization of the reaction condition ^a

$ \begin{array}{c} \text{O}_2, \text{ fluorescent lamp} \\ \text{Mes-Acr}^+ \text{ClO}_4^- (0.1 \text{ equiv}) \\ \text{additive (X equiv)} \\ \hline \text{Ph-CH=CH}_2 \xrightarrow{\text{MeOH / EtOAc (1:4)}} \text{Ph-CH(OOH)-CH}_2\text{OMe} + \text{Ph-C(=O)-CH}_2\text{OMe} \\ \text{r.t., 10 h} \\ \textbf{29a} \qquad \qquad \qquad \textbf{30a} \qquad \qquad \qquad \textbf{31a} \end{array} $			
entry	additive (equiv)	yield (%) ^b	
		30a	31a
1	none	17	20
2	Li ₂ CO ₃ (1)	52	8
3	NaHCO ₃ (1)	47	3
4	Mg(OH) ₂ (1)	50	6
5	MgO (1)	(60)	8
6	MgO (2)	(63)	6
7	Mg(ClO ₄) ₂ (2)	0	0
8	MgCl ₂ (2)	0	10
9	MgO (2) ^c	51	3

^a Reaction conditions: a solution of styrene (**29a**) (0.3 mmol), Mes-Acr⁺ClO₄⁻ (0.1 equiv), and additive in MeOH/EtOAc (1 mL/4 mL) was stirred for 10 h under an oxygen atmosphere at room temperature during irradiation with a fluorescent lamp. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The numbers in the parentheses are the isolated yields. ^c Added 15-crown 5-ether (2.0 equiv).

Table 4.7. Scope and limitation of the hydroperoxidation ^a

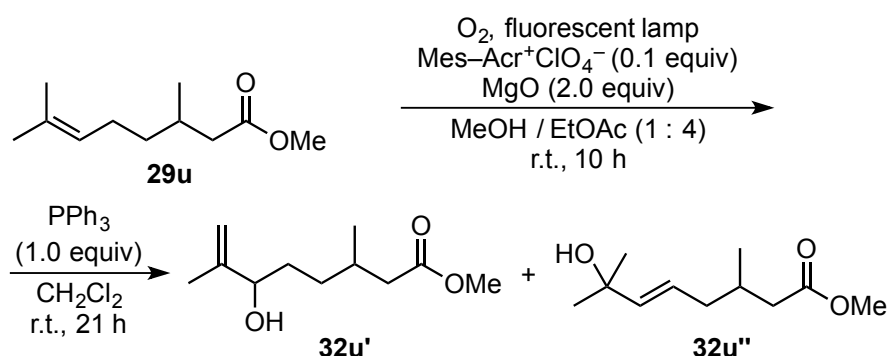


^a Reaction conditions: a solution of styrene **29** (0.3 mmol), Mes-Acr⁺ClO₄⁻ (0.1 equiv), and additive in MeOH/EtOAc (1 mL/4 mL) was stirred for 10 h under an oxygen atmosphere at room temperature during irradiation with a fluorescent lamp. Isolated yields. ^b Isolated yields of the corresponding alcohols **32**, which were prepared by reduction of the crude products with PPh₃ (1.0 equiv) in CH₂Cl₂. ^c H₂O/Acetone (1 mL/4 mL) was employed as a solvent. ^d EtOH (1 mL) was employed instead of MeOH. ^e ⁿPrOH (1 mL) was employed instead of MeOH. ^f ⁱPrOH (1 mL) was employed instead of MeOH. PhCO₂H (5 equiv) was added as a nucleophile, and CH₂Cl₂ (2 mL) was employed as a solvent.

最適化された条件を用いて、本反応の基質適用について調査を行った (Table 4.7)。精製が困難な目的物については還元処理を行い、それを精製することとした。パラ位がハロゲン、メチル基、あるいは *tert*-ブチル基で置換されたスチレン **29b–29f** について検討を行ったところ、いずれも中程度から良好な収率で対応する過酸化物 **30b–30f** を与えた。一方、弱い電子供与性の置換基を有するスチレン **29g** 及び電子不足の置換基を有するスチレン **29h** では収率の著しい低下が確認された。また、アセタール保護されたスチレン **29i** では、一部脱保護体を確認され、目的物の収率はやや低下することが明らかとなった。メタ位及びオルト位にメチル基を有するスチレン **29j** 及び **29k** でも中程度の収率で目的物が得られた。

α -メチルスチレン (**29l**) 及び α -フェニルスチレン (**29m**) については中程度の収率で目的物が得られたが、炭素-炭素二重結合の開裂によるアセトフェノンやベンゾフェノンの副生も確認された。 β -メチルスチレン (**29n**) も適用可能であり、対応するジアステオ混合物 **32n** を中程度の収率で与えた。

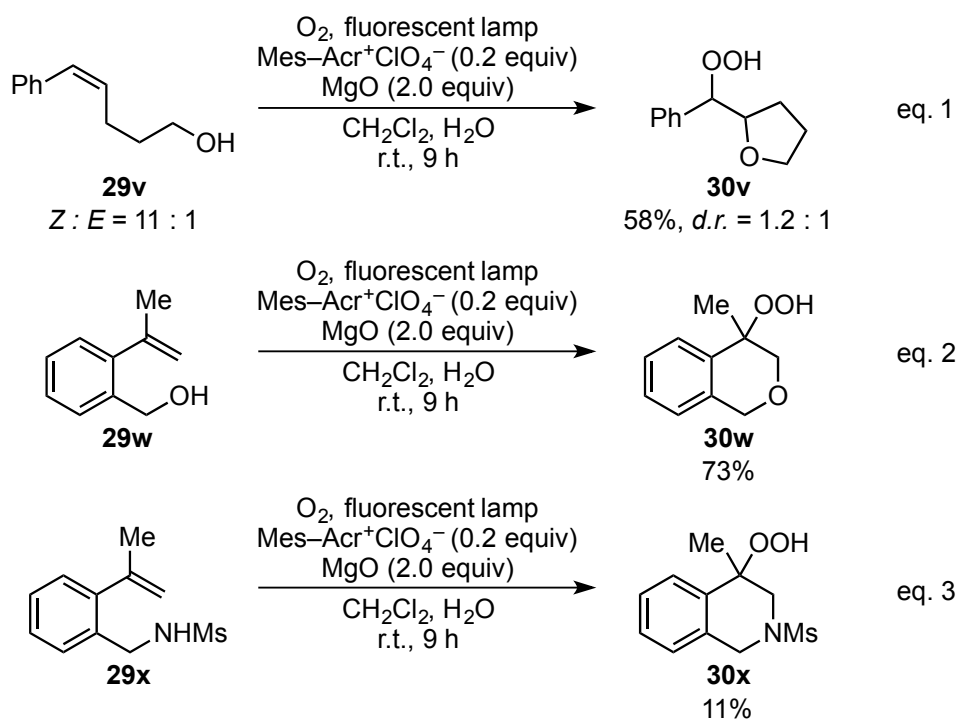
続いて、アルコールの検討を行ったところ、水やエタノールでは中程度の収率で対応する過酸化物 **30o** 及び **30p** が得られることが明らかとなったが、嵩高いアルコールあるいは安息香酸では低収率で対応する酸化体 **32q**, **30r**, 及び **32s** を与えた。多くの脂肪族アルケンに対して本反応系は無反応であったが、ジメチルブタジエン (**29t**) に対しては低収率ながら反応し、過酸化物 **30t** が得られた。また、脂肪族アルケン **29u** を基質とした場合は、一重項酸素と基質とのエン反応が優先的に進行することも明らかとなった (Scheme 4.15)。この結果は、一重項酸素の生成が本反応と競合していることを示唆している。スチレン類に対してはスチレン類への一電子酸化が優先するため、エン反応の併発が回避されていると考えられる。



Scheme 4.15. Ene reaction between singlet oxygen and aliphatic alkene **29u** ^a

^a Reaction conditions: A solution of the substrate **29u** (0.3 mmol), Mes-Acr⁺ClO₄[−] (0.1 equiv), and MgO (2.0 equiv) in MeOH/EtOAc (1 mL/4 mL) was stirred for 10 h under an oxygen atmosphere at room temperature during irradiation with a fluorescent lamp. The yields were the isolated yields of the corresponding alcohols, which were prepared via reduction of the isolated products with PPh₃ (1.0 equiv) in CH₂Cl₂.

また、本反応は分子内環化にも応用可能である。最適化検討の結果、0.2 当量の触媒を用い、ジクロロメタンと水の混合溶媒中で反応を行うことで、良好な収率で環化体が得られることが明らかとなった (Scheme 4.16)。アルケン **29v** では炭素-炭素二重結合の開裂によるベンズアルデヒドの副生が見られたものの、中程度の収率で対応する過酸化物 **30v** が得られた (Scheme 4.16, eq. 1)。また、アルケン **29w** については効率良く反応が進行することが明らかとなった (Scheme 4.16, eq. 2)。一方、アミンを含むアルケン **29x** でも反応は進行するが、過酸化物 **30x** の生成は低収率であり、多くの原料と共に炭素-炭素二重結合の開裂によるアセトフェノン誘導体の副生が確認された (Scheme 4.16, eq. 3)。

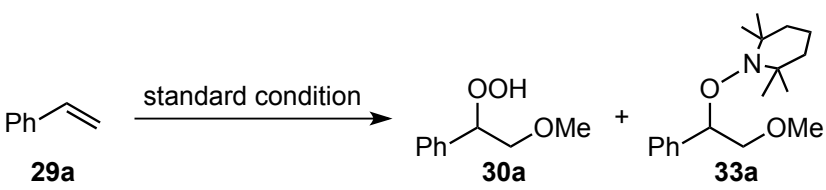


Scheme 4.16. Intramolecular β -alkoxy monohydroperoxide syntheses^a

^a Reaction conditions: a solution of the substrate **29** (0.15 mmol), Mes-Acr⁺ClO₄⁻ (0.2 equiv), and MgO (2.0 equiv) in CH₂Cl₂/H₂O (2.5 mL/10 μ L) was stirred for 10 h under an oxygen atmosphere at room temperature during irradiation with a fluorescent lamp. The yields were isolated yields.

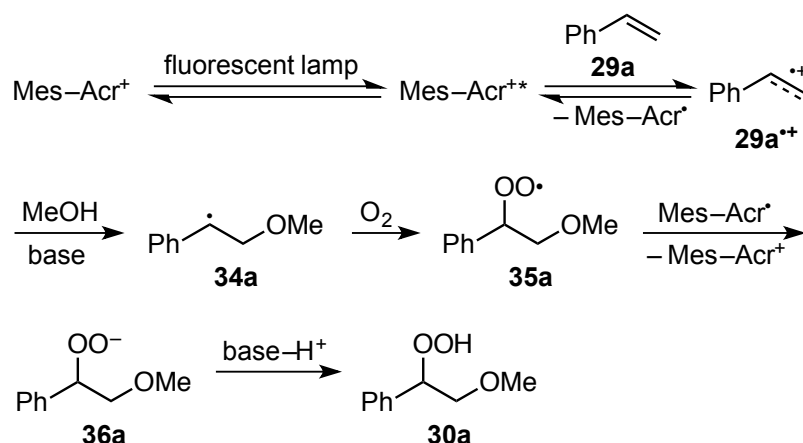
本反応の反応機構を考察すべく、以下の比較実験を行った (Table 4.8)。暗室条件下では目的物は全く得られず、原料が回収された (entry 1)。アルゴン雰囲気下でも目的物は得られなかったが、スチレン重合体を含む複雑な混合物が得られた (entry 2)。また本反応は空気雰囲気中でも進行し、酸素の積極的な添加は必須ではないことが明らかとなった (entry 3)。1 当量の TEMPO を添加すると、目的物の収率は著しく低下し、スチレンに TEMPO が付加した化合物 **33a** が得られた (entry 4)。これらの検討結果は、反応系中におけるベンジルラジカルの生成を示唆している。

Table 4.8. Control experiments ^a

		
entry	changed conditions	yield (%) ^b
1	Under dark condition	n.r.
2	Under an argon atmosphere	n.d.
3	Under an air atmosphere	53
4	Added TEMPO (1.0 equiv)	17 ^c

^a The standard conditions are shown in Table 4.6, entry 3. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The number in parentheses is the isolated yield. ^c TEMPO-adducted product (**33a**) was observed.

以上の検討結果より、本反応の反応機構を次のように考えている (Scheme 4.16)。始めに Mes-Acr⁺ が光により励起し、スチレン (29a) を一電子酸化することで、カチオンラジカル 29a^{•+} が得られる。このカチオンラジカル 29a^{•+} に塩基存在下、メタノールが付加することでベンジルラジカル 34a となり、分子状酸素の捕捉によりペルオキシラジカル 35a となる。ここで、スチレン (29a) と Mes-Acr^{•+} との一電子移動により得られた Mes-Acr[•] がペルオキシラジカル 35a に一電子を渡し、ペルオキシアニオン 36a が生成される。続いて、このペルオキシアニオン 36a が塩基からプロトンを受け取ることで目的のヒドロペルオキシド 30a へと変換されると考えている。また、塩基の添加によってヒドロペルオキシド 30a の収率が向上した点に理由については、カウンターカチオンによるペルオキシド 36a の安定化に伴う、ペルオキシラジカル 35a からペルオキシド 36a への一電子移動を促進しているためと考えている。



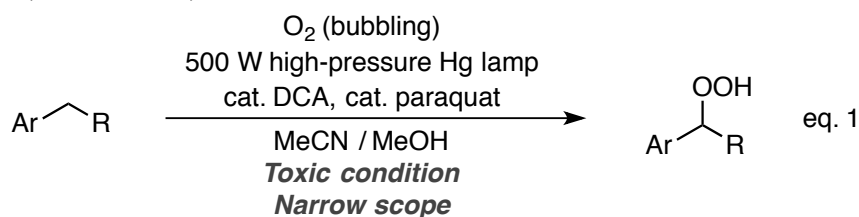
Scheme 4.16. Plausible pathway of the hydroperoxidation

以上のように筆者は、スチレン類を原料とする新規アルコキシモノヒドロペルオキシド合成法を開発した。本法は、従来法では合成できなかった様々なヒドロペルオキシドを合成することができる。加えて、分子状酸素をヒドロペルオキシ源とすることから、従来法よりも安全かつ安価な過酸化物合成法としての発展が期待される。また、本反応によって得られた β -アルコキシモノヒドロペルオキシドは、一般的なモノヒドロペルオキシドと比較して熱的に安定であるため、創薬化学分野における過酸化物キャリアーとしての応用が期待される。

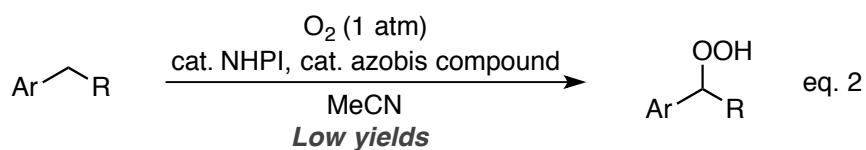
第二項 ベンジル位の酸化的モノヒドロペルオキシ化反応の開発

続いて筆者は、ベンジル位の酸化的モノヒドロペルオキシ化反応の開発に着手した。ベンジル位 sp^3 C-H 結合の光酸化的ヒドロペルオキシ化反応自体は既にいくつか報告されているが、その適用や収率には改善の余地がある (Scheme 4.17)。⁵⁵ 例えば、9,10-ジシアノアントラセン (9,10-DCA) とパラコート を触媒とする系では効率良くヒドロペルオキシド体 が得られているものの、毒性の高いパラコートの存在が必須であり、加えて、基質は単純な炭化水素に限定されている (Scheme 4.17, eq. 1)。^{55a} また、N-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) を利用する手法もあるが、爆発性の高いアゾ化合物をラジカル開始剤として用いる必要がある上に、エチルベンゼン類のような基質に対する二級ヒドロペルオキシドの合成に対しては収率が低い (Scheme 4.17, eq. 2)。^{55b}

1989, Santamaria, J. *et al.*



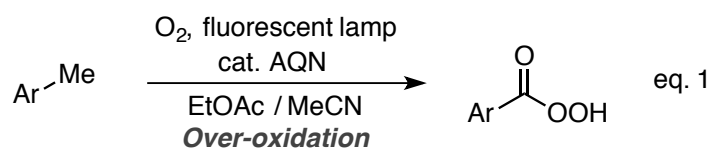
2005, Matsui, T. *et al.*



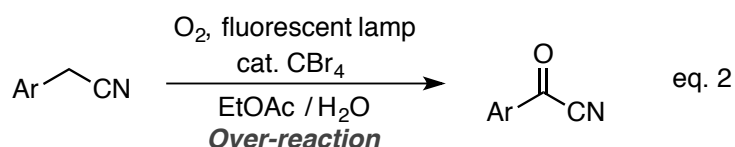
Scheme 4.17. Previous reports of C-H hydroperoxidation on aromatic rings

筆者を含む研究グループは、トルエン類に対してアントラキノン (AQN) 存在下過剰酸化を起こすことで、過カルボン酸を得る方法を開発している (Scheme 4.18, eq. 1)。^{56a} また、四臭化炭素を触媒とするベンジルシアニド類の酸化反応も発見しており、その反応としてヒドロペルオキシドを経由する機構が提案されている (Scheme 4.18, eq. 2)。^{56b} 一方、伊藤らはエチルベンゼン類に対して過剰量の臭化水素酸存在下、光酸素酸化を行うことでフェナシルブロミド類を得る方法を開発し、報告している (Scheme 4.18, eq. 3)。^{56c} これらは過剰酸化を起こす例ではあるが、これらの反応の条件を精査することにより ベンジル位 sp^3 C-H 結合の新規光酸化的ヒドロペルオキシ化反応が確立できるのではないかと考え、本研究に着手した。

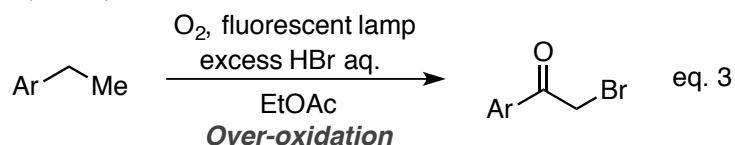
2016, Taguchi, M., Nagasawa, Y. *et al.*



2015, Sugiura, Y., Nagasawa, Y. *et al.*



2010, Tada, N. *et al.*



Scheme 4.18. Previous work of oxidation of aromatic rings using bromine source

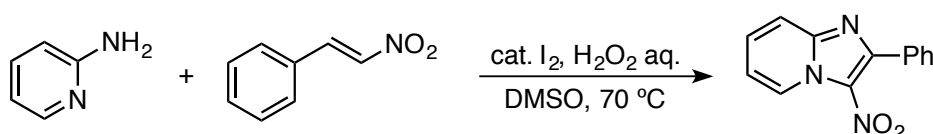
まず始めに当研究室が既に報告している臭素源を利用する光酸素酸化反応の条件を元に、エチルベンゼンを調査基質として最適条件の探索を行った (Table 4.9)。前例ではカルボン酸や α -ブロモケトンを得るため、高濃度分子状酸素存在下において酸化を行っていたが、過剰酸化を防ぐ目的で空気雰囲気中にて検討を行うこととした。その結果、検討したいずれの臭素源においてもケトンの副生が確認され、目的のヒドロペルオキシド **38a** の生成はわずかであった (entries 1–4)。しかしながら、触媒量の *N*-ブロモスクシンイミド (NBS) を用いた際にヒドロペルオキシド **38a** が主生成物として得られたことから、臭素源を触媒量の NBS に決定し、さらに様々な添加剤を加えることで反応性の向上を目指すこととした (entry 4)。

Table 4.9. Optimization of reaction conditions for the selective oxidation ^a

<p style="text-align: center;"> air, fluorescent lamp Br source (0.1 equiv) H₂O₂•Urea (X equiv) MeCN (Y mL), r.t., 20 h </p>					
<p style="text-align: center;"> <chem>CCc1ccccc1</chem> 37a (0.3 mmol) </p>			<p style="text-align: center;"> <chem>CC(OO)c1ccccc1</chem> + <chem>CC(=O)c1ccccc1</chem> 38a + 39a </p>		
entry	bromine source	H ₂ O ₂ •Urea (X equiv)	MeCN (Y mL)	¹ H NMR yield ^b	
				38a	39a
1	Br ₂	0	1	4	43
2	HBr aq.	0	1	0	39
3	MgBr ₂ •Et ₂ O	0	1	26	17
4	NBS	0	1	21	7
5	NBS	1	1	34	18
6	NBS	1	3	37	12
7	NBS	1	5	48	16
8 ^c	NBS	1	5	52	16
9 ^c	NBS	4	5	51	9
10 ^{cd}	NBS	4	5	63	10
11 ^e	NBS	1	5	trace	trace
12 ^f	NBS	1	5	15	1

^a Reaction condition: to a mixture of ethylbenzene (**37a**) (0.3 mmol) and additives in MeCN, bromine source (0.1 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for 20 h at a room temperature with irradiation using fluorescent lamps under an ambient atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. ^c With biphenyl (0.5 equiv). ^d Irradiated using 470 nm LED. ^e With MgO (1.0 equiv). ^f With Li₂CO₃ (1.0 equiv).

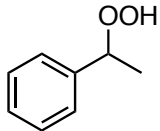
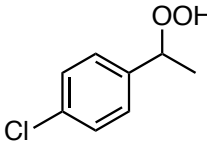
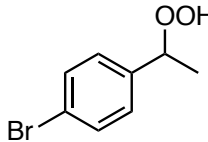
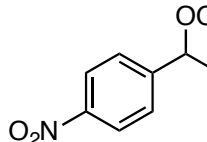
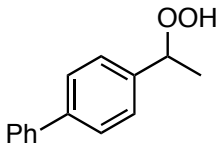
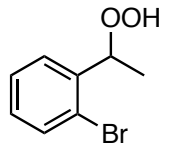
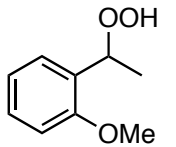
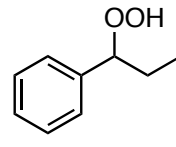
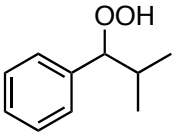
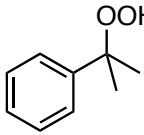
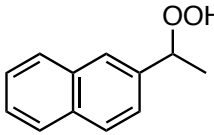
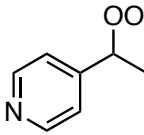
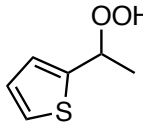
筆者は以前、カチオン性ハロゲンソースである分子状ヨウ素と過酸化水素を利用するイミダゾピリジン類の酸化的合成法を見出し報告している (Scheme 4.19)。⁵⁷ この反応は、分子状ヨウ素のみあるいは過酸化水素のみの条件では進行しなかったことから、研究背景にて述べたようなヨウ素酸化物が活性種として働いている可能性が示唆されている。そこで本反応条件においても、カチオン性臭素源である NBS に対して過酸化水素を添加することでより高い反応性を得られるのではないかと考え検討を行った。その結果、過酸化水素水よりも高濃度かつ取り扱い容易な過酸化水素尿素 ($\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{Urea}$, 97%) を加えることで反応性の向上が確認された (entry 5)。さらに光透過性の向上させる目的で、基質 0.3 mmol に対し、溶媒量を 3 mL、あるいは 5 mL まで増やすことで更に高い収率で目的物 **38a** を得た (entries 6, 7)。続いて、基質に対する一電子酸化の促進を期待し様々な添加剤を検討した結果、ビフェニルを 0.5 当量加え、過酸化水素尿素を 4 当量に増量することにより反応の選択性が向上することが明らかとなった (entries 8, 9)。⁵⁸ さらに、光源を汎用の蛍光灯 (主な波長は 450 nm および 550 nm 付近) から 470 nm LED に変更することで、NMR 収率 63% で目的物 **38a** を得ることに成功したが (entry 10)、より短い波長のものでは収率が低下することが明らかとなった。この理由については後ほど考察を述べる。一方、前述のアルケンに対する過酸化物化反応の際に最適であった塩基をいくつか添加してみると、反応性は劇的に低下することが明らかとなった (entries 11, 12)。



Scheme 4.19. Previous work using a cationic halogen source and hydrogen peroxide

以上の結果より、Table 4.9, entry 10 の条件を最適条件として、本反応の基質適用性について調査を行った (Table 4.10)。パラ位にハロゲンがある基質 **37b** 及び **37c** では反応の進行が確認されたものの、精製において分解が確認された。また、強い電子求引基であるニトロ基を持つ基質 **37d** でも低収率ながら目的物 **38d** が得られた。従来の方法では触媒の酸化力が弱く、ニトロ基のような強い電子求引基を持つ基質は適用できない。⁵⁵ このことから本反応は、前例よりも優れた酸化力を持っているものと思われる。パラ位にフェニル基を有する基質 **37e** についても中程度の収率で対応するヒドロペルオキシドが得られた。一方でオルト位に置換基を持つ基質 **37f** 及び **37g** では、反応性が低く臭素源の増量や反応時間の延長を必要としたが、良好な収率で目的物が得られた。また興味深いことにオルトブromoエチルベンゼン (**37f**) ではケトン体 **39f** の生成は確認されず、オルトエチルアニソール (**37g**) についても対応するケトン体 **39g** の生成はわずかであった。プロピルベンゼン (**37h**) やイソブチルベンゼン (**37i**) でもケトン体 **39h**, **39i** の生成が抑えられたことから、ヒドロペルオキシドの安定性はベンジル位の周囲の立体障害によるものと考えられる。前述の NHPI とアゾビス化合物を利用する系では立体障害の大きい基質における反応性が著しく低下しており、^{55b} 立体的に混み合ったヒドロペルオキシドの合成においても本手法は優位性を有すると考える。また、クメン (**37j**) や 2-エチルナフタレン (**37k**) も NBS の量を増やすことにより、良好な収率で目的物を得た。対照的に、エチルピリジン (**37q**) やエチルチオフェン (**37r**) では原料回収となった。この際、窒素あるいは硫黄原子が酸化された化合物も得られなかった。この原因として、これらの芳香族複素環が塩基として臭素源と反応してしまい、過酸化水素が臭素源と反応できなかったためと考えている。

Table 4.10. Scope and limitation

substrate 37		air, 470 nm LED NBS (0.1 equiv), H ₂ O ₂ •Urea (4.0 equiv) biphenyl (0.5 equiv), MeCN, r.t., 20 h		hydroperoxide 38		+	ketone 39	
								
38a 63% (44%) 38a : 39a = 6 : 1		38b 51% (n.d.) 38b : 39b = 5 : 1		38c 34% (n.d.) 38c : 39c = 8 : 1			38d 22% (17%) 38d : 39d = 5 : 1	
								
38e 54% (51%) 38e : 39e = 5 : 1		38f 73% (68%) ^b 38f only		38g 52% (52%) ^c 38g : 39g = 8 : 1			38h 53% (44%) 38h : 39h = 9 : 1	
								
38i 50% (50%) ^d 38i : 39i = 10 : 1		38j (79%) ^d 38j only		38k 62% (42%) ^d 38k : 39k = 4 : 1			38l n.r.	
								
							38m n.r.	

^a Reaction condition: to a mixture of ethylbenzene derivatives (**37**) (0.3 mmol), H₂O₂•Urea (4.0 equiv), and biphenyl (0.5 equiv) in MeCN (4 mL), a solution of NBS (0.1 equiv) in MeCN (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 20 h at a room temperature with irradiation using 470 nm LED under an ambient atmosphere. Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. The numbers in the parentheses are the isolated yields. The reaction ratios between **38** and **39** were determined by ¹H NMR analysis. ^b With NBS (0.3 equiv). ^c For 2 d. ^d With NBS (0.2 equiv).

本反応の反応機構を考察すべく、種々の比較実験を行った (Table 4.11)。最適条件に対し TEMPO を添加すると、反応は全く進行せず原料が回収された (entry 1)。この結果から本反応はラジカル機構を含むことが示唆された。また、やや収率は低下するものの不活性ガス雰囲気下においても本反応は進行することが分かった (entry 2)。このことから、空気中の酸素は本反応を促進するが、中心的な役割を担っていないものと考えられる。暗室条件下および NBS がいない条件では反応は全く進行しなかった (entries 3, 4)。更に、過酸化水素尿素有の代わりに過酸化水素水や尿素のみあるいは水のみを用いた場合でも反応の進行が確認されたが、ベンジル位がヒドロキシ化あるいは臭素化された化合物 **40a**, **41a** の副生が確認された (entries 5–7)。以上の結果から、本反応は光照射と NBS が必須であり、反応の選択性の向上に過酸化水素尿素が関与していることが明らかとなった。

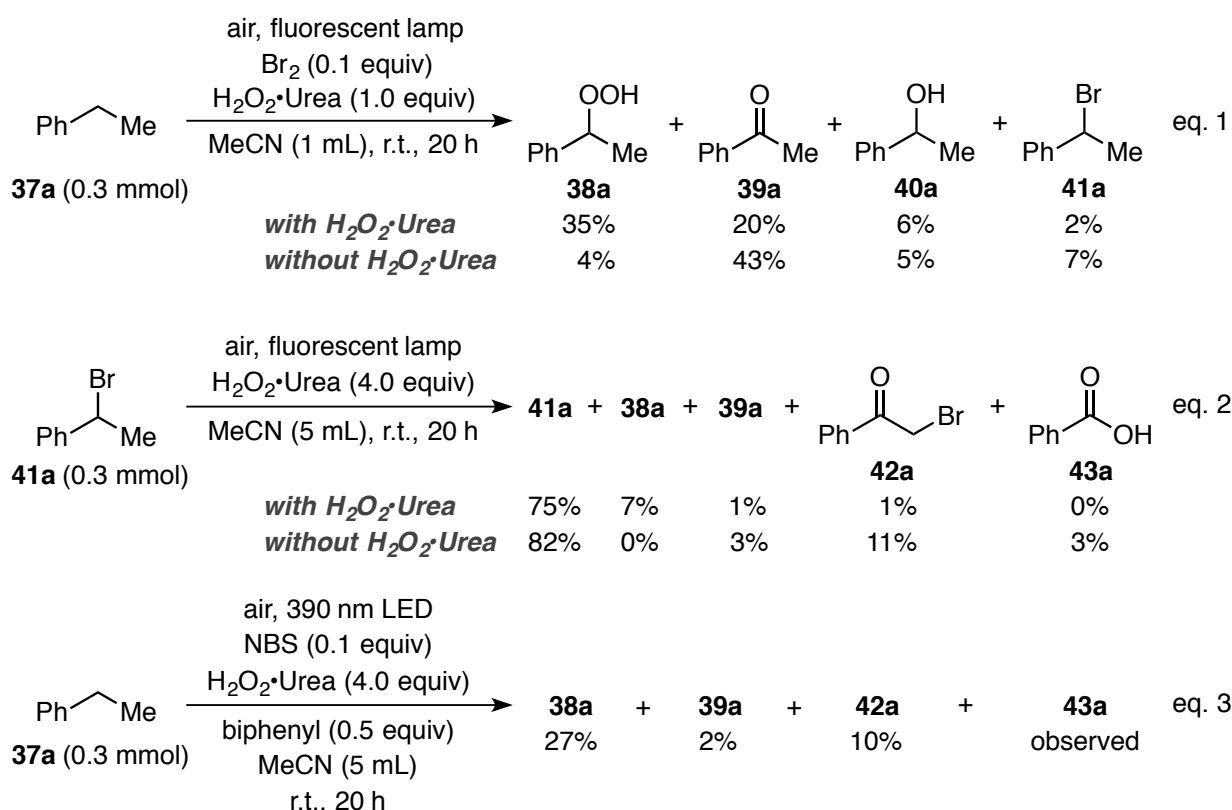
Table 4.11. Control experiments for the standard condition

air, fluorescent lamp NBS (0.1 equiv) $\text{H}_2\text{O}_2\cdot\text{Urea}$ (4.0 equiv) biphenyl (0.5 equiv), MeCN r.t., 20 h Standard condition					
$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{Me}$ 37a		$\text{Ph}-\text{CH}(\text{OOH})-\text{Me}$ 38a	$\text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{Me}$ 39a	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{OH})-\text{Me}$ 40a	$\text{Ph}-\text{CH}(\text{Br})-\text{Me}$ 41a
entry	changed conditions	¹ H NMR yield ^b			
		38a	39a	40a	41a
1	Added TEMPO (0.1 equiv)	0	0	0	0
2	Under Ar	46	11	0	0
3	In the dark	0	0	0	0
4	Without NBS	0	0	0	0
5	Added 30% H_2O_2 aq. (4.0 equiv) instead of $\text{H}_2\text{O}_2\cdot\text{Urea}$	38	12	0	3
6	Added Urea (4.0 equiv) instead of $\text{H}_2\text{O}_2\cdot\text{Urea}$	32	8	3	4
7	Added H_2O (120 μL) instead of $\text{H}_2\text{O}_2\cdot\text{Urea}$	35	30	2	8

^a Standard condition: to a mixture of ethylbenzene (**37a**) (0.3 mmol), $\text{H}_2\text{O}_2\cdot\text{Urea}$ (4.0 equiv), and biphenyl (0.5 equiv) in MeCN (4 mL), a solution of NBS (0.1 equiv) in MeCN (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 20 h at a room temperature with irradiation using fluorescent lamps under an ambient atmosphere. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

NBS と過酸化水素尿素はそれぞれ白色の結晶であるが、混ぜ合わせると黄色に変化する現象が確認されている。そのため、本反応においてはこの NBS と過酸化水素尿素有複合体が光触媒として反応に関与している可能性が考えられる。そこで、この活性種について知見を得るため以下の検討を行った (Scheme 4.20)。Table 4.9, entry 1 の条件とそこに過酸化水素尿素を加えた条件とで反応を行い、その生成物を詳細に確認したところ、少なくともヒドロペルオキシド **38a** およびケトン **39a** 以外にアルコール **40a** と臭素化体 **41a** が副生していることが分かった (eq. 1)。臭素化体 **41a** については過酸化水素との求核置換反応により過酸化物 **38a** を生成することが予想される。そこで臭素化体 **41a** を基質として用い、蛍光灯からの照射下、反応を行ったところ、過酸化水素の有無に関わらず、臭素化体 **41a** が回収された (eq. 2)。なお、これらの副生成物は本反応の最適条件においては得られていない。以上の検討結果から、分子状臭素は本反応系中において生成される可能性はあるものの、過酸化物化に直接的に関与しているものではないと考える。

また Table 4.9 において、光源を短波長 (390 nm) に変更すると収率が低下することを述べたが、この時フェナシルブロミド (**42a**) が 10% の収率で副生することも確認されている (Scheme 4.20, eq. 3)。これは加えた NBS の臭素原子が全て消費されたことを示しており、臭素原子が過酸化水素と反応できなくなることで、目的物の収率が低下したと考える。さらに、カルボン酸 **43a** の生成が観測されたことや分子状臭素が 390 nm 付近に光の極大吸収を有していることを踏まえると、分子状臭素の光吸収により生成した臭素ラジカルがこのような副反応を引き起こしたものと思われる。^{19b, 56c}



Scheme 4.20. Control experiments using molecular bromine and a brominated substrate ^a

^a Yields were determined by ¹H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

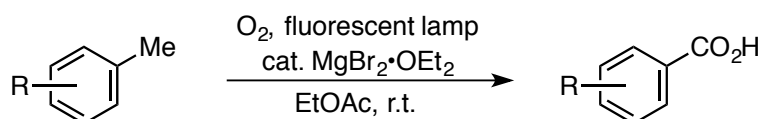
加えて、臭素化体 **41a** は分子状臭素以外では次亜臭素酸 (BrOH) が生成した場合に得られる化合物であり、最適条件において臭素化体 **41a** が生成されなかったことを踏まえると、次亜臭素酸がベンジル位を酸化しているとも考え難い。⁵⁹ すなわちこれらの結果は、カチオン性臭素源と過酸化水素尿素によって得られる BrOOH のような複合体が活性種となり、本反応を起こしていることを示唆している。また、Table 4.8, entries 5–7 の比較実験において過酸化水素尿素以外の添加剤を加えた際にアルコール体 **40a** と臭素化体 **41a** が副生された点については、反応系中で NBS と添加剤あるいは空気中に含まれる水が反応することで次亜臭素酸が生成し、この次亜臭素酸がエチルベンゼン (**37a**) と反応したことによるものと考えている。⁵⁹

以上のように筆者は NBS を触媒とした過酸化水素を用いる新規ベンジル位炭素-水素ヒドロペルオキシ化反応を見出した。本法は収率および基質適用性において前例よりも優れており、今までにない反応機構により進行していることも示唆されている。また、オルト置換エチルベンゼンはケトンをほとんど生成せず、シリカゲルカラム上での分解も確認されなかったことから、ヒドロペルオキシ基を持つ医薬品開発の一助となることが期待される。

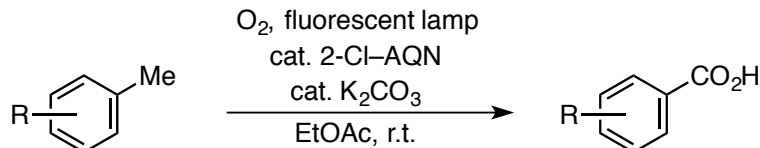
第三節 光酸素酸化反応のフローマイクロリアクターへの適用に関する研究

第一章、第二章で述べたように、光酸素酸化反応は温和な条件下、多様な酸化を達成できるとして、応用が期待されている手法である。例えば、伊藤らは前述の sp^3 C-H 酸化法を含め様々な芳香環上メチル基あるいはメチレン基に対する、可視光と触媒による光酸素酸化反応を開発し報告している (Scheme 4.21)。^{19, 22a} また、筆者も色素系有機分子光触媒であるメチレンブルーを利用する活性メチレン部位の酸化・転位反応の開発に成功している (Scheme 4.22)。⁶⁰ これらの反応は重金属試薬を用いる必要がないだけでなく、常温・常圧下でスムーズに反応が進行する。また従来法に比較して廃棄物が少なく、操作も簡便であることから有機合成化学の見地から興味深い新規酸化法といえる。

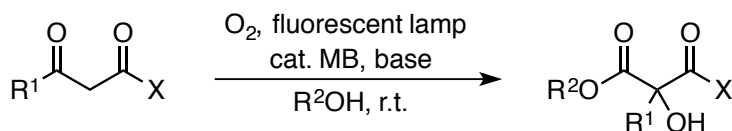
2007, Hirashima *et al.*



2011, Tada *et al.*



Scheme 4.21. Selected previous reports of oxidation of methyl groups on aromatic rings



Scheme 4.22. Previous work of oxidation of methylene groups using methylene blue

しかしながら光酸素酸化反応の大量化においては光エネルギーの効率的な利用が困難であり、反応速度が大幅に低下することも明らかとなっている。これは、一般的な合成の大量化に用いられるフラスコのような反応容器では光の当たる表面積が小さく、フラスコ内の試薬に光エネルギーが十分に行き渡らないこと、すなわち光透過性の低下が原因であると考えられる。さらに大量の分子状酸素が必要になるため、スケールアップに伴う爆発性の増大も問題である。

そこでこれを解決する手段として、筆者はフローケミストリーにおける光酸素酸化反応の適用に注目した。フローケミストリーとは、フラスコのような回分操作 (バッチ操作) による反応とは異なり、連続的な液体や気体の流れ (フロー操作) の中で反応させる化学のことである。フロー操作は化学合成において一般的に利用されている槽型反応器だけでなく、管型反応器を利用できるという特徴を持っている。管型反応器中での化学変換自体は Flash-Vacuum-Pyrolysis に代表されるように、1 世紀以上前の 1864 年時点で既に開発されており、現代においてもナフサの分解などに利用されている。⁶¹ この方法は反応の温度や時間の調整が容易で効率の良い化学変換を達成できるものの、その反応ごとに適した装置・設備が必要になるため、一部の化成品の大量合成への適用に限られていた。しかしながら近年、技術的な進歩に伴い複雑な流路をマイクロスケールで作ることが可能になり、また反応試薬を連続的かつ均一な速

度で流路に供給できるようになったことから、フロー技術は医薬品を始めとするファインケミカルの効率の良い合成法の開発に寄与できるとして再評価を受けている技術である。⁶² 実際にフローマイクロ（あるいはメソ）リアクターを利用した医薬品化合物の全合成が達成されている。^{63,64}

とりわけ、フローマイクロリアクターは反応容器自体が小さいため、熱、光、マイクロ波などの外部刺激を均一に与えやすくなる上、系中で危険物が発生した際の大事に至るリスクも低減される。⁶² そのため光吸収段階が律速な光反応にとっても理想的な反応装置となり、既に光を利用する有機合成反応の開発も進められている。⁶⁵ 加えて気液反応も効率良く行うことができるという知見から、前述の光酸素酸化反応のスケールアップにも十分適用可能であると予想される。⁶⁶ 気体と液体により得られる混層流（スラグ流）は層内で循環流が発生するため、試薬を効率良く攪拌することが可能である。さらに、気層と液層との接触面積がバッチ反応と比較して大きくなることも重要な利点である。

以上の背景から筆者は、光酸素酸化反応の大量化および反応選択性の向上を目的とし、ガラス製フローマイクロリアクターを利用する反応系の確立について研究を行なった。以下、その詳細について述べる。

第一項 最適条件の探索及び基質適用範囲の調査

検討にあたり、筆者はデクセリアルズ社製ガラスチップフローマイクロリアクターを反応装置として用いることにした (Figure 4.4)。反応チップはガラス製で、Figure 4.4 (a) に示すような形状 (全体は70 mm × 50 mm) であり、流路部分は 50 mm × 50 mm の大きさである。流路の形状は、幅 500 μ m、深さ 300 μ m、長さ 2400 mmである。光照射時の反応装置の様子は Figure 4.4 (b) の通りで、チップに対して上下から LED の光を照射している。また、Figure 4.4 (c) には酸素 0.1 MPa (長細い相)、反応溶液 5 μ L/min (短い相) の条件下、チップ内にて形成された気相と液相との混層流 (スラグ流) の様子を示している。

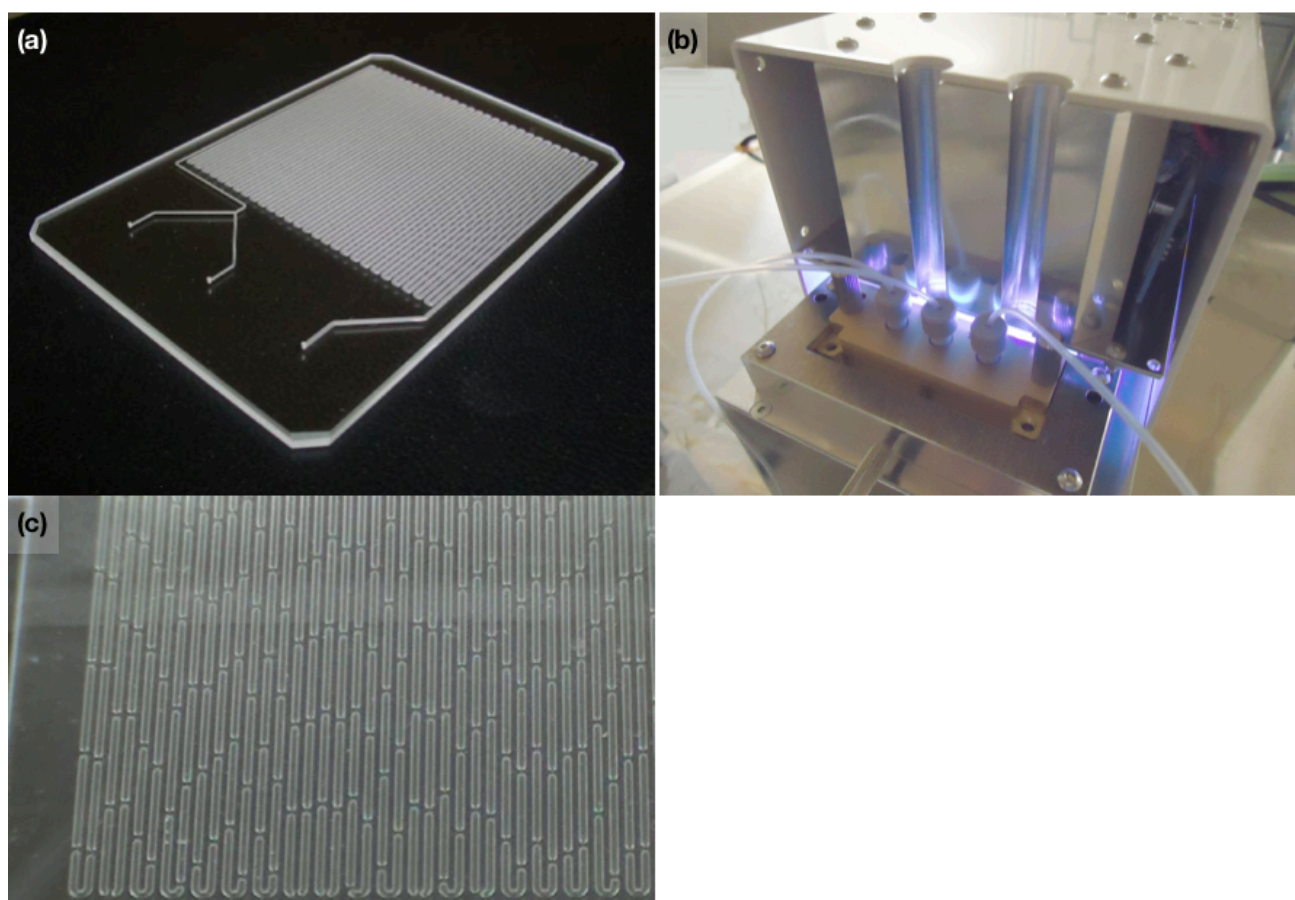


Figure 4.4. A 70 mm x 50 mm glass chip, a flow micro reactor, and a slug flow

このフローマイクロリアクターを用いて、トルエン類 **44** の酸化反応について検証を行った。調査基質に 4-ターシャリーブチルトルエン (**44a**) を用い、0.1 当量の 2-ターシャリーブチルアントラキノン (2-^tBu-AQN) を含む 0.5 mol/L の酢酸エチル溶液を調製した。なお、前例において最適な光触媒は 2-クロロアントラキノン (2-Cl-AQN) であったが、溶解性が低かったため、本検討においては 2-^tBu-AQN を触媒に用いることとした。^{22a} この反応溶液を精密シリンジポンプで導入速度を制御しながら、0.1 MPa の純酸素と共にフローマイクロリアクターのガラスチップ内の Y 字型流路に各々導入し、スラグ流を形成させた。このスラグ流に対して、ガラスチップ表面上 1 mm の距離から 375 nm LED の紫外光を照射 (総出力 11.4 W) し反応を行った (Table 4.12)。その結果、既存の反応容器 (以下バッチ反応器) 中では 0.3 mmol、濃度 0.06 mol/L のトルエン **44a** を酸化するのに 10 時間以上かかっていたが、本フローマイクロリアクターを用いた条件では同じ量の基質をより短時間で酸化できることが明らかとなった (entries 1-3)。またここに示した反応時間は全基質 (0.3 mmol) を消費するのに要する時間であり、チップ上流路内での滞留時間、すなわち実質の反応時間はわずか 1-2 分である。このように、バッチ型反応器と比較してフローマイクロリアクターを用いると大幅な反応性の向上が確認された。特に、流速 5 $\mu\text{L}/\text{min}$ で 2 時間かけて 0.3 mmol の基質を流す条件が最も効率良く対応する安息香酸 **45a** を得ることができたため、これを本フロー装置における最適条件とした (entry 2)。

Table 4.12. Optimization of the reaction condition ^a

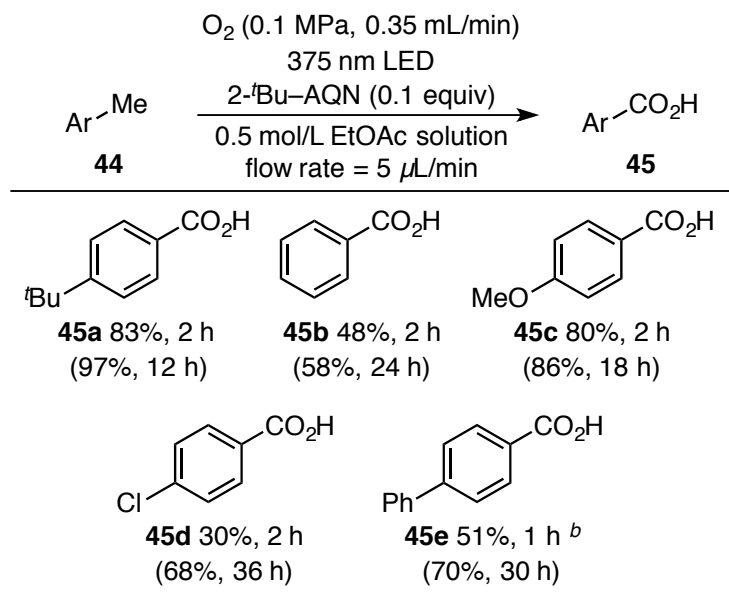
CC1=CC=C(C(C)(C)C)C=C1 (**44a**) $\xrightarrow[\text{0.5 mol/L EtOAc solution flow rate}]{\text{O}_2 (0.1 \text{ MPa, } 0.35 \text{ mL/min}), \text{ 375 nm LED, 2-}^t\text{Bu-AQN (0.1 equiv)}}$ CC1=CC=C(C(C)(C)C)C(=O)O1 (**45a**)

entry	flow rate ($\mu\text{L}/\text{min}$)	time (h)	yield (%) ^b
1	2	5	76
2	5	2	83
3	10	1	70
4 ^c	–	10	32

^a Reaction condition: a 0.5 mol/L solution of 4-*tert*-butyltoluene (**44a**) and 2-^tBu-AQN (0.1 equiv) in EtOAc was introduced into one of the channels by using a syringe pump. Simultaneously, molecular oxygen (0.1 MPa) was introduced into the second channel from a gas cylinder controlled by a mass flowmeter. Both streams were mixed in the channel of the glass chip to form a slug flow. Light (375 nm) from an LED array (sum: 11.4 W) was used to irradiate the slug flow from a distance of 1 mm from the chip surface. ^b ¹H NMR yields determined by 1,1,2,2-tetrachloroethane. ^c The reaction was performed under the batch condition reported by Tada *et al.* (ref. 22a)

この条件を基に本フローマイクロリアクターを用いた光酸素酸化反応の適用性について調査し、既に報告しているバッチ型反応での検討結果との比較を行った (Table 4.13)。基質によって収率のばらつきはあるものの、電子供与基、電子求引基の有無にかかわらずいずれのトルエン誘導体 **44** についても反応時間の短縮に成功した。

Table 4.13. Substrate scope of the oxidation using flow micro reactor ^a



^a Reaction condition: a 0.5 mol/L solution of toluene (**44**) and 2-^tBu-AQN (0.1 equiv) in EtOAc was introduced into one of the channels in 5 $\mu\text{L}/\text{min}$ flow rate by a syringe pump. Simultaneously, molecular oxygen (0.1 MPa, 0.35 mL/min) was introduced into the second channel from a gas cylinder controlled by a mass flowmeter. Both streams were mixed in the channel of the glass chip to form a slug flow. Light (375 nm) from an LED array (sum: 11.4 W) was used to irradiate the slug flow from a distance of 1 mm from the chip surface. ¹H NMR yields determined by 1,1,2,2-tetrachloroethane. The numbers in parentheses are ¹H NMR yields under a batch condition. ^b The flow rate was 10 $\mu\text{L}/\text{min}$.

さらなる量産化を見据え、100 mm x 100 mm の大型ガラスチップ（流路幅 500 μ m、深さ 300 μ m、長さ 9600 mm）に対しても同様に検討を行った (Figure 4.5, Table 4.14)。大型チップ用の 375 nm LED 照射器については、より照射範囲の広いもの（総出力 18.1 W）を用意した。その結果、わずか 3 分の反応時間でも安息香酸を約 0.15 mmol 合成できることが明らかとなった (entry 4)。これは 1 日の生産量に換算すると約 70 mmol/day であり、本チップ 10 枚で並列合成を行えば約 700 mmol/day の生産が見込める。これは前述のフローリアクターを用いる医薬品合成の生産効率に匹敵する値であり、本反応装置は光酸素酸化の大量化における実用的な水準を満たしていると言える。^{62a}

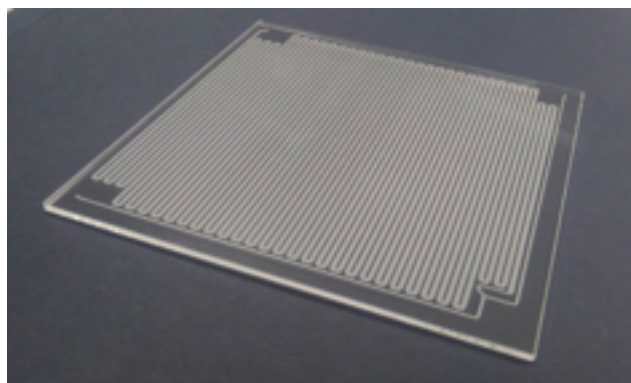
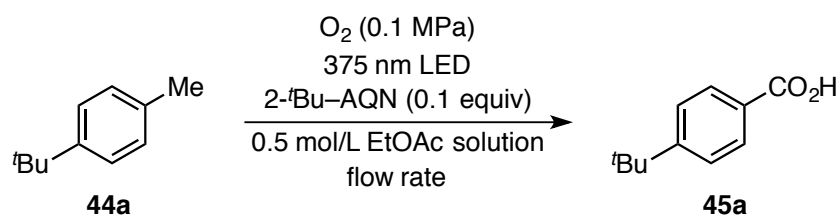


Figure 4.5. A 100 mm x 100 mm glass chip for the flow micro reactor

Table 4.14. Scale-up for the photo-oxidation ^a



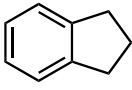
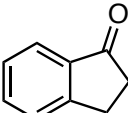
entry	flow rate of sol. (μ L/min)	flow rate of O ₂ (mL/min)	time (min)	yield (%) ^b
1	40	1.4	15	75
2	80	2.8	7.5	61
3	120	5.6	5	51
4	200	7.0	3	49

^a Reaction condition: a 0.5 mol/L solution of 4-*tert*-butyltoluene (44a) and 2-*t*-Bu-AQN (0.1 equiv) in EtOAc was introduced into one of the channels by a syringe pump. Simultaneously, molecular oxygen (0.1 MPa) was introduced into the second channel from a gas cylinder controlled by a mass flowmeter. Both streams were mixed in the channel of the glass chip to form a slug flow. Light (375 nm) from an LED array (sum: 18.1 W) was used to irradiate the slug flow from a distance of 1 mm from the chip surface. ^b GC yields determined by heptadecane as an internal standard.

第二項 インダンの選択的酸化条件の探索

前述の通り試験管を用いたバッチ型の光反応ではスケールアップ時に問題が生じやすいが、過剰反応の制御も一般的には困難である。例えば、AQN を用いるインダン (**44f**) から 1-インダノン (**45f**) への光酸素酸化反応において、反応自体は進行するものの様々な副生物の生成が確認され、最大 60% 程度の収率でしか目的物を得ることはできないことが筆者らの検討で明らかとなっている (The data wasn't shown.)。これは反応時間が長いために、反応系中で一旦生成した 1-インダノン (**44f**) が光酸素酸化反応条件に晒され続けた結果、1-インダノン (**45f**) の過剰酸化による 1,3-インダンジオンの生成や Baeyer-Villiger 酸化、さらには開環といった様々な副反応が起こるためと考えている。そこで筆者は、酸化反応によって生成した 1-インダノン (**45f**) を速やかに反応系外へ追い出すことができればこの問題を解決できると考え、フローマイクロリアクターを利用するインダン (**44f**) の酸化条件の精査を行った (Table 4.15)。なお、反応溶液の流速はシリンジポンプ、酸素流量はマスフローメーターにより調整を行った。

Table 4.15. Selective oxidation from indane to 1-indanone ^a

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>44f</p> </div> <div style="text-align: center; margin: 0 20px;"> $\xrightarrow[\text{EtOAc/MeOH (1:1)}]{\text{O}_2 (0.1 \text{ MPa})}$ $\xrightarrow[\text{0.4 mol/L, 80 min}]{\text{375 nm LED}}$ $\xrightarrow[\text{flow rate = 10 } \mu\text{L/min}]{\text{2-}^t\text{Bu-AQN}}$ </div> <div style="text-align: center;">  <p>45f</p> </div> </div>				
entry	2- ^t Bu-AQN (equiv)	O ₂ rate (mL/min)	yield of 1-indanone (%) ^b	recovery of indane (%) ^b
1	0.02	0.25	43	48
2	0.03	0.25	50	44
3	0.04	0.25	56	37
4	0.06	0.25	64	33
5	0.08	0.25	70	31
6	0.10	0.25	74	11
7	0.12	0.25	80	12
8	0.20	0.35	74	12
9 ^c	0.20	0.50	83	10

^a Reaction condition: a 0.4 mol/L solution of indane (**44f**) and 2-^tBu-AQN (0.1 equiv) in EtOAc was introduced into one of the channels in 10 $\mu\text{L/min}$ flow rate by a syringe pump. Simultaneously, molecular oxygen (0.1 MPa) was introduced into the second channel from a gas cylinder controlled by a mass flowmeter. Both streams were mixed in the channel of the glass chip to form a slug flow. Light (375 nm) from an LED array (sum: 18.1 W) was used to irradiate the slug flow from a distance of 1 mm from the chip surface. The total reaction time was 80 min. ^b GC yields determined by heptadecane as an internal standard. ^c Flow rate was 20 $\mu\text{L/min}$ and the total reaction time was 40 min.

始めに過剰反応の抑制を期待し、触媒の 2-*t*-BuAQN を 0.02 equiv に減らした条件から検討を行った。その結果副生成物の産生は抑えられたが、原料が多く回収された (entry 1)。その後の検討により、触媒量の増加に伴い 1-インダノン (**45f**) の収率が向上し、触媒量を 0.12 当量とした際に最も良好な 80% の収率で目的物が得られた (entries 2-7)。反応性の向上を期待し、触媒量を 0.20 当量、酸素流量を 0.35 mL/min まで増やしたところ、副反応が確認され収率の減少が見られた (entry 8)。さらなる反応の効率化を目指し検討した結果、entry 9 の条件において総反応時間 40 分、収率 83% で目的物を得ることに成功した。本反応条件では副生成物をほとんど生成することなく、高収率および良好なマテリアルバランスで目的物を得ることが可能である。

以上のように、筆者はアントラキノン触媒を用いるトルエン類 **44** の光酸素酸化反応について、フローマイクロリアクターへの適用を検討した。その結果、従来型のバッチ式反応と比較して遙かに効率的に、安息香酸類を得ることに成功した。本研究で使用した反応装置はコンパクトであり、これを複数枚用いることで、大型プラントに匹敵する生産が可能である。また、室内に設置できる設備規模のため、万が一地震や一部の設備不良による事故が発生しても被害規模を最小限に食い止められるメリットがある。

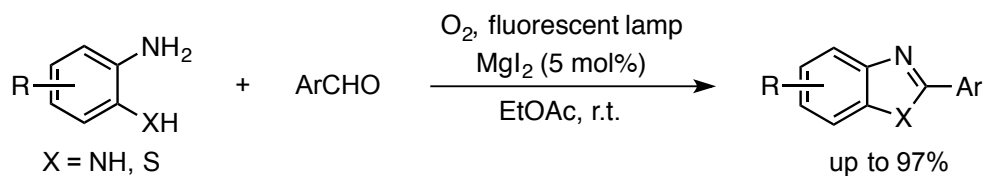
加えて、インダン (**44f**) から 1-インダノン (**45f**) への変換反応においては反応効率を向上させると同時に、目的生成物を速やかに反応系外に排出することで副生物の生成を抑えられることを見出した。この結果は、化学選択的な光反応系の発展研究に大きく寄与できるものと考えている。

以上、筆者はベンジル位 sp^3 C-H の光酸化法の開発と、それを応用した過酸化物合成、そしてベンジル位 sp^3 C-H の光酸素酸化法のフローリアクターへの適用に関する研究を行った。筆者の発見した、芳香族複素環上メチル基からの酸化的アルデヒド合成反応や芳香環上エチル基のヒドロペルオキシ化反応は、既存の方法では合成されていなかった多様な酸化体の合成を可能にするものである。加えて、光酸化反応とフローケミストリーとの融合により大量かつ安定的な供給への展望を開いた。これらの結果は、光酸化反応による医薬品合成技術の応用に向けた足がかりになるものと考えている。

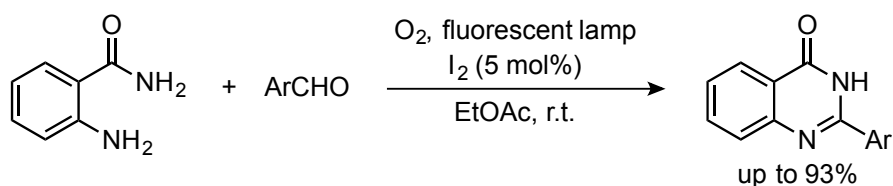
結語

本研究を通して筆者が開発してきた反応を以下にまとめる。

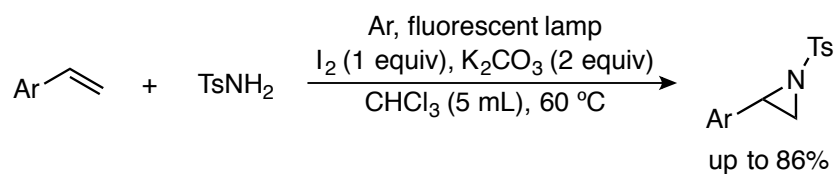
1) ヨウ化マグネシウムを触媒とする光酸素酸化的ベンゾイミダゾール合成法の開発



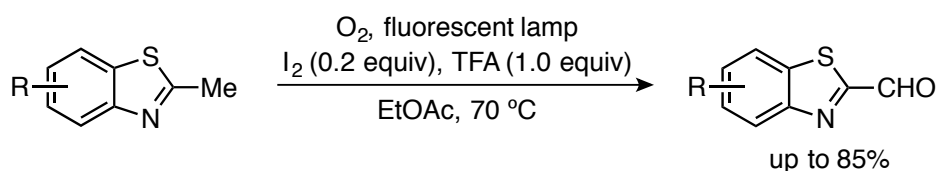
2) 分子状ヨウ素を触媒とする光酸素酸化的キナゾリノン合成法の開発



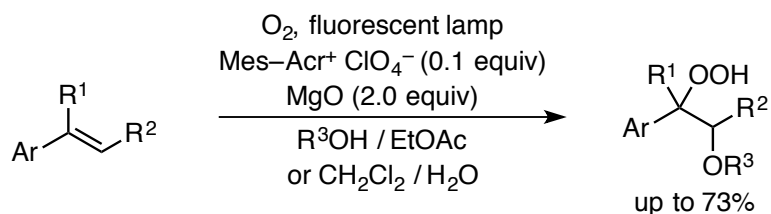
3) 分子状ヨウ素を酸化剤とする光酸化的分子間アジリジン合成法の開発



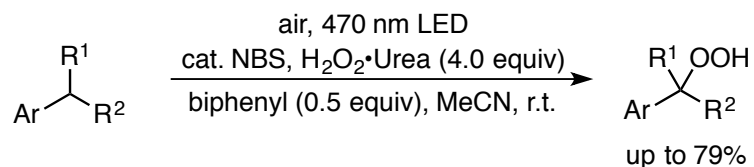
4) 芳香族複素環上メチル基の選択的酸化反応の開発



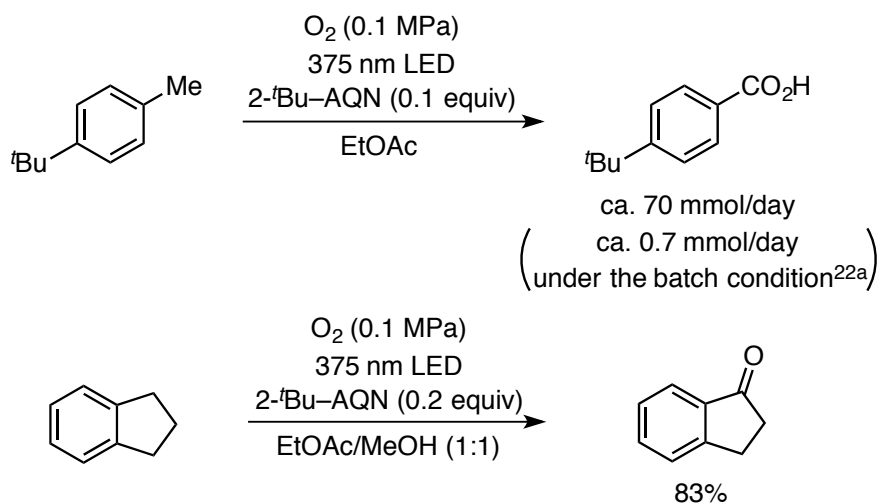
5) スチレン類のアルコキシモノヒドロペルオキシ化反応の開発



6) 芳香環上メチレン基の選択的ヒドロペルオキシ化反応の開発



7) ガラス製フローマイクロリアクターを用いる光酸素酸化反応の適用調査



以上のように筆者は、安価かつ取り扱いが容易なハロゲン試薬あるいは有機分子光触媒を利用する様々な選択的新規光酸化法を開発した。これらの反応は高価な試薬を必要としない上、従来法と比較して廃棄物が少なく、過剰の過酸化物やヨウ素化合物は分液操作により容易に除去が可能である。さらに入手容易な原料から温和な条件下において選択的に目的物を合成できる。また、光酸素酸化のフローマイクロリアクターへの適用にも成功したことから、これらの反応の大量合成への展望を開いたといえる。これらの研究を通して得られた知見はより効率的かつ環境負荷の低い合成手段を提案するものであり、「人と環境に優しい薬学」の実現に貢献できるものと考ええる。

なお、これらの研究成果は以下の学術雑誌に報告した。

主公表論文：

- **Nagasawa, Y.**; Matsusaki, Y.; Hotta, T.; Nobuta, T.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6543.
- **Nagasawa, Y.**; Matsusaki, Y.; Nobuta, T.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 63952.
- Matsuzawa, K.; **Nagasawa, Y.**; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *Synthesis* **2016**, *48*, 2845.
- **Nagasawa, Y.**; Tachikawa, Y.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 178.
- Asano, Y.; **Nagasawa, Y.**; Yamaguchi, E.; Itoh, A. *Chem. Asian J.* **2018**, DOI: 10.1002/asia.201701742.
- **Nagasawa, Y.**; Tanba, K.; Tada, N.; Yamaguchi, E.; Itoh, A. *Synlett* **2015**, *26*, 412.
- **長澤圭倫**, 山口英士, 多田教浩, 伊藤彰近, *有機合成化学協会誌* **2015**, *73*, 469.

参考論文：

- Taguchi, M.; **Nagasawa, Y.**; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 230.
- Sugiura, Y.; Tachikawa, Y.; **Nagasawa, Y.**; Tada, N.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 70883.
- Tachikawa, Y.; **Nagasawa, Y.**; Furuhashi, S.; Cui, L.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 9591.
- Okada, A.; **Nagasawa, Y.**; Yamaguchi, T.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 42596.

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翻意なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師岐阜薬科大学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科学教室・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、山口英士助教に深甚なる感謝の意を表します。

第四章第二節の研究は **JSPS 特別研究員奨励費 (17J06537)** による御支援を受けたものであり、関係者の皆様方に心より深謝いたします。

第四章第三節の研究に関連し、フローマイクロリアクターを貸与して頂きました、デクセリアルズ株式会社に感謝の意を表します。加えて、実験に際し御協力、御討論頂きました、同社・丹羽勝也氏に感謝致します。

元素分析およびマ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。

実験に際し御協力、御討論頂きました、信田智也博士、崔蕾博士、山口友明博士、松崎葉子修士、堀田敏行修士、立川友麻修士、宇佐美薫修士、松澤一樹修士、古橋草平学士、杉浦由奈学士、岡田彬史学士、浅野雄也学士を始め、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。カラムクロマトグラフィー用シリカゲルには、Silica Gel 60N（関東化学, 40–50 μm , 球状, 中性）、および YMC-GEL SIL 8 nm S-25 μm (SLF 08S25)を用いた。TLC 分析には silica gel 60 F₂₅₄ (Merck, 0.25 mm)を用いた。¹H NMR, ¹³C NMR 及び ¹⁹F NMR は JEOL ECA 500 spectrometer (500 MHz for ¹H NMR, 125 MHz for ¹³C NMR, 470 MHz for ¹⁹F NMR)、および JEOL AL 400 spectrometer (400 MHz for ¹H NMR, 100 MHz for ¹³C NMR)で測定した。¹H NMR の化学シフト値は重クロロホルム中においては Me₄Si (0.00 ppm) を、重 DMSO 中においては残存 DMSO (2.5 ppm) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。¹³C NMR では溶媒の吸収 (77.0 ppm/CDCl₃, 39.5 ppm/DMSO-*d*6) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。マススペクトル及び高分解マススペクトルは JEOL JMS-T100TD 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。元素分析は岐阜薬科大学機器センターに依頼した。

反応の光源には市販の蛍光灯あるいは LED を用いた。ただし、光源からの光の強さに関して正確な値が測定されていないため、反応に必要なエネルギーの厳密な値は示していない。

第三章 第一節に関する実験

基本手順：

ジアミン **1** (0.15 mmol) と芳香族アルデヒド **2** (0.15 mmol) の 3 mL 酢酸エチル溶液をアルゴン雰囲気中、30 分攪拌した。そこにヨウ化マグネシウム (0.050 equiv) の 2 mL 酢酸エチル溶液を加え、酸素雰囲気中、蛍光灯 (23 W Twist lamp from Osram Sylvania Inc.) からの光照射下、室温で 6 時間攪拌した。得られた反応混合物を約 20 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、分液した後、有機層を硫酸ナトリウムによって乾燥させ、濾過した。その後、ろ液をエバポレーターによって減圧下乾燥させることで粗生成物を得た。これを 1,1,2,2-テトラクロロエタンと混合し、¹H NMR 分析におけるプロトン比から NMR 収率を算出した。続いて、粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 98 : 2) により精製し、2-アリールベンゾアゾール (**3**) を得た。

2-Phenylbenzimidazole (**3aa**)^{67a} (Table 3.1)

基本手順により合成。収率 93%, $R_f = 0.4$ (CHCl₃ : MeOH = 98 : 2), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.58-7.43 (m, 4H), 7.22-7.14 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151.2, 143.8, 135.0, 130.2, 129.9, 129.0, 126.5, 122.6, 121.7, 118.9, 111.3.

1-Benzyl-2-phenylbenzimidazole (**4aa**)^{67b} (Table 3.1)

1,2-フェニレンジアミン (**1a**, 0.3 mmol) とベンズアルデヒド (**2a**, 0.3 mmol) の 3 mL 酢酸エチル溶液をアルゴン雰囲気中、30 分攪拌した。そこに分子状ヨウ素 (0.05 equiv) の 2 mL 酢酸エチル溶液を加え、酸素雰囲気中、蛍光灯からの光照射下、室温で 6 時間攪拌した。得られた反応混合物を約 20 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、分液した後、有機層を硫酸ナトリウムによって乾燥させ、濾過した。その後、ろ液をエバポレーターによって減圧下乾燥させることで粗生成物を得た。続いて、粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 99 : 1) により精製し、1-benzyl-2-phenylbenzimidazole (**4aa**) を得た。収率 7%, $R_f = 0.1$ (CHCl₃ : MeOH = 99 : 1), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74-7.72 (m, 3H), 7.54-7.52 (m, 3H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 5H), 6.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.58 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153.3, 142.7, 136.9, 135.9, 130.1, 129.8, 129.0, 128.8, 127.5, 126.1, 122.7, 122.2, 119.3, 111.1, 47.4.

2-(4-Methylphenyl)benzimidazole (**3ab**)^{67a} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 80%, $R_f = 0.5$ (CHCl₃ : MeOH = 98 : 2), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.69-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151.4, 143.5, 139.6, 129.5, 127.4, 126.4, 122.0, 121.9, 121.9, 110.8, 21.0.

2-(4-tert-Butylphenyl)benzimidazole (3ac)^{67c} (Table 3.2)

基本手順により合成。粗生成物は分取用薄層クロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 97 : 3) により精製。収率 68%, R_f = 0.5 (CHCl₃ : MeOH = 97 : 3), ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70-7.51 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 1.32 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.6, 151.3, 127.4, 126.2, 125.7, 122.0, 34.6, 31.0.

2-(4-Chlorophenyl)benzimidazole (3ad)^{67a} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 97%, R_f = 0.2 (CHCl₃ : MeOH = 98 : 2), ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.2, 143.7, 135.0, 134.5, 129.1, 128.2, 122.8, 121.9, 119.0, 111.5.

2-(4-Hydroxyphenyl)benzimidazole (3ae)^{67d} (Table 3.2)

基本手順により合成。精製は基本手順に従って行い、収率は得られた目的物を含む混合物の ¹H NMR 比から算出した。収率 79%, R_f = 0.1 (CHCl₃ : MeOH = 98 : 2), ¹H NMR (major, 500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (br, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (major, 125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.1, 151.8, 143.9, 128.1, 121.9, 121.3, 121.1, 118.3, 115.7, 110.9.

2-(4-Methoxyphenyl)benzimidazole (3af)^{67a} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 77%, R_f = 0.3 (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (br, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.6, 151.4, 146.1, 128.0, 122.7, 121.8, 114.4, 55.4.

2-(4-Trifluoromethylphenyl)benzimidazole (3ag)^{67e} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 80%, R_f = 0.4 (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 149.6, 143.7, 135.1, 134.0, 133.9, 129.5 (q, J = 32.1), 126.9, 126.0 (d, J = 3.6), 124.2 (q, J = 270.7), 123.2, 122.1, 119.3, 111.7.

2-(4-Cyanophenyl)benzimidazole (3ah)^{67f} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 77%, R_f = 0.2 (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76-7.53 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 149.4, 143.8, 135.2, 134.3, 133.0, 127.0, 123.4, 122.2, 119.4, 118.6, 111.9.

2-(4-Nitrophenyl)benzimidazole (3ai)^{67g} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 71%, R_f = 0.0 (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43-8.38 (m, 4H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 149.0, 147.8, 143.9, 136.0, 135.2, 127.4, 127.3, 124.3, 123.6, 122.4, 119.4, 111.8.

2-(3-Methylphenyl)benzimidazole (3aj)^{67g} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 87%, $R_f = 0.3$ (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20-7.19 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151.9, 144.3, 138.7, 135.5, 131.0, 130.6, 129.4, 127.5, 124.1, 123.0, 122.2, 119.3, 111.8, 21.6.

2-(3-Methoxyphenyl)benzimidazole (3ak)^{67h} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 71%, $R_f = 0.3$ (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.72-7.52 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 3.89 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.6, 151.1, 143.8, 134.9, 131.5, 130.1, 122.7, 121.7, 118.7, 115.9, 111.4, 55.3.

2-(2-Methylphenyl)benzimidazole (3al)^{67g} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 91%, $R_f = 0.8$ (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 2.60 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.3, 137.3, 131.7, 129.8, 129.6, 126.3, 122.2, 21.2.

4-Methyl-2-phenylbenzimidazole (3ba)⁶⁷ⁱ (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 90%, $R_f = 0.3$ (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.56-7.39 (m, 4H), 7.05 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154.1, 141.0, 130.96, 130.0, 129.2, 126.3, 122.4, 17.1.

5-Methyl-2-phenylbenzimidazole (3ca)^{67j} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 75%, $R_f = 0.8$ (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.9, 131.7, 130.4, 129.7, 129.0, 126.4, 123.6, 118.4, 111.1, 21.4.

5-Bromo-2-phenylbenzimidazole (3da)^{67k} (Table 3.2)

基本手順により合成。収率 86%, $R_f = 0.2$ (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.85-7.70 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.5, 145.3, 142.8, 136.3, 134.1, 130.3, 129.6, 129.0, 126.6, 125.0, 121.2, 120.6, 114.0, 113.2.

5-Methoxy-2-phenylbenzimidazole (3ea)^{67k} (Table 2)

基本手順により合成。収率 89%, $R_f = 0.4$ (CHCl₃ : MeOH 98 : 2), ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.55-7.46 (m, 4H), 7.08 (brs, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.8, 150.8, 130.3, 129.5, 128.9, 126.1, 111.5, 55.4.

Synthesis of 5-nitro-2-phenylbenzimidazole (3ea)^{67j} (Table 2): 4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (**1e**, 0.15 mmol) と芳香族アルデヒド (**2a**, 0.15 mmol) の 3 mL 酢酸エチル溶液をアルゴン雰囲気中、30 分攪拌した。そこに分子状ヨウ素 (0.20 equiv) の 2 mL 酢酸エチル溶液を加え、酸素雰囲気中、蛍光灯からの光照射下、室温で 20 時間攪拌した。得られた反応混合物を約 20 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、分液した後、有機層を硫酸ナトリウムによって乾燥させ、濾過した。その後、ろ液をエバポレーターによって減圧下乾燥させることで粗生成物を得た。続いて、粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 98 : 2) により精製し、5-nitro-2-phenylbenzimidazole (**3ea**) を得た。収率 57%, R_f = 0.1 (CHCl₃ : MeOH = 98 : 2), ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56-8.33 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.5, 142.7, 131.0, 129.2, 129.0, 127.0, 118.0, 114.7, 111.9.

Synthesis of 2-phenylbenzothiazole (3fa)^{67b} (Scheme 3): 2-アミノベンゼンチオール (**1e**, 0.15 mmol) とベンズアルデヒド (**2a**, 0.15 mmol) の 3 mL 酢酸エチル溶液をアルゴン雰囲気中、30 分攪拌した。そこに分子状ヨウ素 (0.050 equiv) の 2 mL 酢酸エチル溶液を加え、酸素雰囲気中、蛍光灯からの光照射下、室温で 20 時間攪拌した。得られた反応混合物を約 20 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、分液した後、有機層を硫酸ナトリウムによって乾燥させ、濾過した。その後、ろ液をエバポレーターによって減圧下乾燥させることで粗生成物を得た。続いて、粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 8 : 2) により精製し、2-phenylbenzothiazole (**3fa**) を得た。収率 87%, R_f = 0.6 (Hexane : EtOAc = 8 : 2), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.07 (m, 3H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 154.1, 135.2, 133.7, 131.1, 129.2, 127.7, 126.5, 125.3, 123.4, 121.8.

第三章 第二節に関する実験

基本手順 : 2-アミノベンズアミド (**10**, 0.3 mmol)、芳香族アルデヒド **2** (0.3 mmol)、分子状ヨウ素 (0.05 equiv) の 5 mL 酢酸エチル溶液を、酸素雰囲気中、蛍光灯 (23 W Twist lamp from Osram Sylvania Inc.) からの光照射下、室温で攪拌した。得られた反応混合物をエバポレーターによって減圧下乾燥させることで粗生成物を得た。これを 1,1,2,2-テトラクロロエタンと混合し、¹H NMR 分析におけるプロトン比から NMR 収率を算出した。続いて、粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1) により精製し、2-アリール-4-キナゾリノン **11** を得た。

2-phenyl-4-quinazolinone (11a)^{68a} (Table 3.4)

基本手順により合成。反応時間 1 時間。収率 86%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.55 (br, 1H), 8.19-8.15 (m, 3H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 4H).

2-(4-tolyl)-4-quinazolinone (11b)^{68b} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 5 時間。収率 76%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.47 (br, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

2-(3-tolyl)-4-quinazolinone (11c)^{68b} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 10 時間。収率 93%, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.79 (br, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 2.52 (s, 3H).

2-(4-hydroxyphenyl)-4-quinazolinone (11d)^{68c} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 5 時間。収率 80%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.31 (br, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 3H), 7.79 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H).

2-(4-methoxyphenyl)-4-quinazolinone (11e)^{68b} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 1 時間。収率 75%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.31 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

2-(3-methoxyphenyl)-4-quinazolinone (11f)^{68b} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 1 時間。収率 81%, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.72 (br, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

2-(4-*tert*-butylphenyl)-4-quinazolinone (11g)^{68a} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 3 時間。収率 83%, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.80 (br, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

2-(4-fluorophenyl)-4-quinazolinone (11h)^{68a} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 15 時間。再結晶により精製 (EtOAc : H₂O : Hexane = 1 : 1 : 5)。収率 85%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.58 (br, 1H), 8.25 (dd, *J* = 5.4 Hz, 8.6 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H).

2-(4-chlorophenyl)-4-quinazolinone (11i)^{68a} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 15 時間。再結晶により精製 (EtOAc : H₂O : Hexane = 1 : 1 : 5)。収率 88%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.61 (br, 1H), 8.21-8.15 (m, 3H), 7.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H).

2-(4-bromophenyl)-4-quinazolinone (11j)^{68a} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 15 時間。再結晶により精製 (EtOAc : H₂O : Hexane = 1 : 1 : 5)。収率 82%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.61 (br, 1H), 8.16-8.12 (m, 3H), 7.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).

2-(4-trifluoromethylphenyl)-4-quinazolinone (11k)^{68a} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 15 時間。再結晶により精製 (EtOAc : H₂O : Hexane = 1 : 1 : 5)。収率 76%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (br, 1H), 8.38-8.35 (m, 2H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H).

2-(4-cyanophenyl)-4-quinazolinone (11l)^{68b} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 15 時間。再結晶により精製 (EtOAc : H₂O : Hexane = 1 : 1 : 5)。収率 66%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (br, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H).

2-(4-nitrophenyl)-4-quinazolinone (11m)^{68b} (Table 3.5)

基本手順により合成。反応時間 5 時間。再結晶により精製 (EtOAc : H₂O : Hexane = 1 : 1 : 5)。収率 69%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (br, 1H), 8.41-8.40 (m, 4H), 8.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H).

Synthesis of 2-phenyl-2,3-dihydroquinazolin-4-one (12a)^{68d} (Table 3.6): 2-アミノベンズアミド (**10**, 0.3 mmol)、ベンズアルデヒド (**2a**, 0.3 mmol)、分子状ヨウ素 (0.05 equiv) の 5 mL 酢酸エチル溶液を、酸素雰囲気中、蛍光灯 (23 W Twist lamp from Osram Sylvania Inc.) からの光照射下、室温で攪拌した。得られた反応混合物をエバポレーターによって減圧下乾燥させることで粗生成物を得た。これを 1,1,2,2-テトラクロロエタンと混合し、¹H NMR 分析におけるプロトン比から NMR 収率を算出した。続いて、粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 20 : 1) により精製し、2-phenyl-2,3-dihydroquinazolin-4-one (**12a**) を得た。収率 49%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (br, 1H), 6.75 (d, 8.6 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H).

第三章 第三節に関する実験

基本手順: アルケン **13** (0.3 mmol)、パラトルエンスルホンアミド **14** (0.6 mmol)、分子状ヨウ素 (0.3 equiv)、炭酸カリウム (0.6 mmol) の 5 mL クロロホルム溶液を、アルゴン雰囲気中、蛍光灯 (22W lamp × 2, EFR25ED from Panasonic) からの光照射下、油浴中 60 °C で 20 時間攪拌した。得られた反応混合物を約 20 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、分液した後、水層を 5 mL のジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムによって乾燥させ、濾過した。エバポレーターによって減圧下乾燥させることで粗生成物を得た。これを 1,1,2,2-テトラクロロエタンと混合し、¹H NMR 分析におけるプロトン比から NMR 収率を算出した。続いて、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、対応するアジリジン化合物 **15** を得た。

***N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-2-(4-*tert*-butylphenyl)aziridine (**15a**)^{69a} (Table 3.8)**

基本手順により合成。黄色液体。収率 86%, $R_f = 0.3$ (hexane : EtOAc = 9 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.33-7.30 (m, 4 H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.76 (dd, $J = 7.2, 4.6$ Hz, 1 H), 2.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.37 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 1.27 (s, 9 H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 144.5, 134.9, 131.9, 129.7, 127.9, 126.2, 125.4, 40.9, 35.7, 34.5, 31.2, 21.6.

***N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-2-(4-chlorophenyl)aziridine (**15b**)^{69a} (Table 3.8)**

基本手順により合成。白色固体。収率 85%, $R_f = 0.3$ (hexane : EtOAc = 17 : 3), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.73 (dd, $J = 6.9, 4.5$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.8, 134.7, 134.1, 133.5, 129.7, 128.7, 127.9, 127.8, 40.2, 36.0, 21.6.

***N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-2-(4-bromophenyl)aziridine (**15c**)^{69a} (Table 3.8)**

基本手順により合成。白色固体。収率 77%, $R_f = 0.3$ (hexane : EtOAc = 17 : 3), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.71 (dd, $J = 7.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.7, 134.6, 134.1, 131.6, 129.7, 128.1, 127.8, 122.2, 40.2, 35.9, 21.6.

***N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-2-phenylaziridine (**15d**)^{69a} (Table 3.8)**

基本手順により合成。黄色液体。収率 81%, $R_f = 0.3$ (hexane : EtOAc = 9 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.31-7.26 (m, 3 H), 7.23-7.19 (m, 2 H), 3.77 (dd, $J = 7.4, 4.6$ Hz, 1 H), 2.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.38 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 134.9, 134.8, 129.7, 128.5, 128.26, 127.9, 126.5, 40.9, 35.9, 21.6.

***N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-2-(4-methylphenyl)aziridine (15e)^{69a} (Table 3.8)**

基本手順により合成。白色固体。収率 83%, $R_f = 0.3$ (hexane : EtOAc = 9 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.09 (br, 4H), 3.73 (dd, $J = 7.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.5, 138.1, 135.0, 131.9, 129.6, 129.2, 127.8, 126.4, 41.0, 35.7, 21.6, 21.1.

***N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-2-(3-methylphenyl)aziridine (15f)^{69a} (Table 3.8)**

基本手順により合成。白色固体。収率 76%, $R_f = 0.3$ (hexane : EtOAc = 17 : 3), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02-7.01 (m, 2H), 3.74 (dd, $J = 7.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 138.2, 134.8, 129.7, 129.0, 128.4, 127.9, 127.1, 123.6, 41.0, 35.8, 21.6, 21.2.

***N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-2-(2-methylphenyl)aziridine (15g)^{69b} (Table 3.8)**

基本手順により合成。白色固体。収率 82%, $R_f = 0.3$ (hexane : EtOAc = 17 : 3), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 3.86 (dd, $J = 7.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 136.6, 134.8, 133.1, 129.8, 129.7, 127.9, 126.0, 125.8, 39.4, 35.0, 21.6, 19.0.

***cis*- and *trans*-*N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-2-methyl-3-aziridine (15h)^{69c} (Table 3.8)**

基本手順により合成。白色固体。収率 72%, $R_f = 0.3$ (hexane : EtOAc = 17 : 3), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (*trans*-isomer) 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29-7.13 (m, 5H), 7.15-7.13 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.90 (dq, $J = 5.7, 4.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.84 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H); δ (*cis*-isomer) 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 5 H), 3.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.18 (dq, $J = 7.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 143.8, 137.8, 135.4, 135.2, 132.6, 129.6, 129.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.7, 127.4, 127.1, 126.2, 49.1, 49.0, 46.0, 41.75, 21.5, 21.5, 14.0, 11.8 (one carbon peak was overlapped).

***N*-(*p*-Tolylsulfonyl)-2-methyl-2-phenylaziridine (15i)^{69a} (Table 3.8)**

基本手順により合成。白色固体。収率 17%, $R_f = 0.1$ (hexane : EtOAc = 20 : 3), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 4H), 7.28-7.26 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.9, 140.9, 137.6, 129.5, 128.3, 127.7, 127.4, 126.5, 51.7, 41.8, 21.6, 20.9.

第四章 第一節に関する実験

基本手順：複素環 **20** (0.3 mmol)、ヨウ素 (0.06 mmol)、TFA (0.3 mmol) の 5 mL 酢酸エチル溶液を、酸素雰囲気中、蛍光灯 (Mini Twister 23 W from Philips Co., Ltd) 照射下、油浴中 70 °C で 20 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸 (TFA) はナカライテスク社のものを用いた。反応混合物を 30 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で分液し、水層に対し 10 mL の酢酸エチルで抽出を三回行った。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。その後、濾液をエバポレーターで濃縮することで粗生成物を得た。これを 1,1,2,2-テトラクロロエタンと混合し、¹H NMR 分析におけるプロトン比から NMR 収率を算出した。続いて、粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィーで分取することで対応するアルデヒド **21** を得た。

Benzothiazole-2-carboxaldehyde (**21a**)^{70a} (Table 4.2)

基本手順により合成。白色固体。収率 81%, R_f = 0.7 (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 185.4, 165.2, 153.5, 136.3, 128.4, 127.3, 125.7, 122.6.

5-Fluorobenzothiazole-2-carboxaldehyde (**21b**) (Table 4.4)

基本手順により合成。黄色固体。収率 73%, R_f = 0.5 (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 185.1, 167.4, 162.1 (d, J = 244 Hz), 154.3 (d, J = 11.9 Hz), 131.9, 123.5 (d, J = 9.5 Hz), 117.7 (d, J = 25.0 Hz), 111.2 (d, J = 23.9 Hz); ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -113.2. Anal. Calcd for: H: 2.23%, C: 53.03%, N: 7.73%. Found: H: 2.34%, C: 52.75%, N: 7.63%. IR (ATR): 3072, 2856, 1682 (cm⁻¹). m.p.: 113.8-114.8 °C.

5-Chlorobenzothiazole-2-carboxaldehyde (**21c**) (Table 4.4)

基本手順により合成。白色固体。収率 78%, R_f = 0.5 (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 185.1, 166.8, 154.2, 134.5, 133.5, 128.9, 125.2, 123.3. Anal. Calcd for: H: 2.04%, C: 48.62%, N: 7.09%. Found: H: 2.24%, C: 48.49%, N: 6.97%. IR (ATR): 2941, 1682 (cm⁻¹). m.p.: 151.2-152.2 °C.

5-Bromobenzothiazole-2-carboxaldehyde (**21d**) (Table 4.4)

基本手順により合成。緑色固体。収率 79%, R_f = 0.5 (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.9, 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 185.1, 166.5, 154.5, 135.0, 131.5, 128.3, 123.6, 121.0. Anal. Calcd for: H: 1.67%, C: 39.69%, N: 5.79%. Found: H: 1.77%, C: 39.51%, N: 5.74%. IR (ATR): 3053, 1686 (cm⁻¹). m.p.: 149.2-150.2 °C.

2-Formyl-5-benzothiazolecarboxylic acid methyl ester (21e) (Table 4.4)

基本手順により合成。反応時間 50 時間。黄色固体。収率 69%, $R_f = 0.4$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.2, 8.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.2, 166.6, 166.2, 153.3, 140.6, 129.7, 128.6, 127.4, 122.6, 52.5. Anal. Calcd for: H: 3.19%, C: 54.29%, N: 6.33. Found: H: 3.48%, C: 54.18%, N: 6.10%. IR (ATR): 3067, 2962, 1718, 1687. m.p.: 160.0-161.0 °C.

5-Cyanobenzothiazole-2-carboxaldehyde (21f) (Table 4.4)

基本手順により合成。反応時間 70 時間。黄色固体。収率 71%, $R_f = 0.5$ (Hexane : EtOAc = 1 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.8, 167.5, 152.9, 140.6, 130.2, 130.2, 124.0, 117.9, 111.4. Anal. Calcd for: H: 2.14%, C: 57.44%, N: 14.88%. Found: H: 2.50%, 57.54%, 14.46%. IR (ATR): 3101, 3071, 2924, 2857, 2231, 1694 (cm^{-1}). m.p.: 174.9-175.0 °C.

5-Nitrobenzothiazole-2-carboxaldehyde (21g) (Table 4.4)

基本手順により合成。反応時間 50 時間、白色固体。収率 61%, $R_f = 0.4$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 2.3, 9.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.7, 168.4, 153.1, 147.4, 142.1, 123.5, 122.3, 121.2. Anal. Calcd for: H: 1.94%, C: 46.15%, N: 13.46%. Found: H: 2.24%, C: 46.13%, N: 13.08%. IR (ATR): 3074, 1691 (cm^{-1}). m.p.: 154.9-155.9 °C.

5-Methoxybenzothiazole-2-carboxaldehyde (21h) (Table 4.4)

基本手順により合成。黄色固体。収率 85%, $R_f = 0.5$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.13 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.3, 8.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.2, 166.1, 159.6, 154.9, 128.6, 122.7, 119.8, 106.2, 55.6. Anal. Calcd for: H: 3.58%, C: 55.76%, N: 7.06%. Found: H: 3.65%, C: 55.94%, N: 7.25%. IR (ATR): 2846, 1681 (cm^{-1}). m.p.: 100.1-101.1 °C.

5-Methylbenzothiazole-2-carboxaldehyde (21i) (Table 4.4)

基本手順により合成。黄色固体。収率 81%, $R_f = 0.6$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.14 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 185.4, 165.3, 153.9, 137.6, 133.4, 130.3, 125.3, 122.0, 21.4. Anal. Calcd for: H: 3.98%, C: 60.99%, N: 7.90%. Found: H: 4.03%, C: 60.76%, N: 7.86%. IR (ATR): 2913, 2850, 1689 (cm^{-1}). m.p.: 118.8-119.8 °C.

5,6-Dimethylbenzothiazole-2-carboxaldehyde (21j) (Table 4.4)

基本手順により合成。白色固体。収率 78%, $R_f = 0.5$ (Hexane:EtOAc = 4:1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 185.4, 164.2, 152.4, 138.9, 137.1, 134.1, 125.3, 122.1, 20.5, 20.2. Anal. Calcd for: H: 4.74%, C: 62.80%, N: 7.32%. Found: H: 4.70%, C: 62.56%, N: 7.17%. IR (ATR): 2941, 2918, 2836, 2805, 1687 (cm^{-1}). m.p.: 95.8-96.8 °C.

Naphtho[1,2-*d*]thiazole-2-carboxaldehyde (21k) (Table 4.4)

基本手順により合成。反応時間 60 時間、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離精製。黄色固体。収率 80%, $R_f = 0.3$ (Hexane : EtOAc = 20 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.26 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 3H), 7.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.0, 163.8, 150.4, 134.7, 132.0, 129.7, 129.3, 128.3, 127.9, 127.1, 123.5, 119.0. Anal. Calcd for: H: 3.31%, C: 67.58%, N: 6.57%. Found: H: 3.43%, 67.39%, 6.59%. IR (ATR): 2848, 1685 (cm^{-1}). m.p.: 126.0-127.0 °C.

1-(2-Benzothiazolyl)-ethanone (21l)^{70b} (Table 4.4)

基本手順により合成。褐色液体。収率 69%, $R_f = 0.4$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 2.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 193.1, 166.4, 153.5, 137.3, 127.6, 126.9, 125.4, 122.4, 26.1.

1,3-Benzothiazol-2-yl(phenyl)methanone (21m)^{70c} (Table 4.4)

基本手順により合成。黄色固体。収率 85%, $R_f = 0.5$ (Hexane : EtOAc = 20 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.2, 167.0, 153.8, 136.9, 134.8, 133.8, 131.2, 128.4, 127.5, 126.8, 125.6, 122.0.

2-Quinolinecarboxaldehyde (21n)^{70d} (Table 4.5)

基本手順により合成。反応時間 60 時間。黄色液体。収率 65% $R_f = 0.4$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.24 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (dd, $J = 6.9, 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 193.7, 152.5, 147.8, 137.3, 130.5, 130.3, 130.0, 129.2, 127.8, 117.3.

4-Quinolinecarboxaldehyde (21p)^{70e} (Table 4.5)

基本手順により合成。褐色液体。収率 44%, $R_f = 0.4$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.52 (s, 1H), 9.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 192.9, 150.4, 149.2, 136.7, 130.1, 130.0, 129.4, 125.8, 124.4, 123.8.

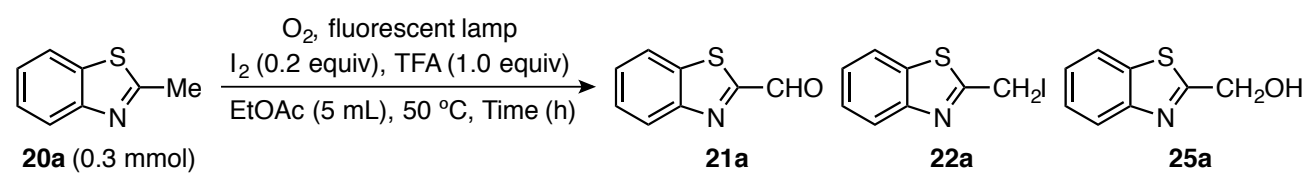
Synthesis of benzoxazole-2-carboxaldehyde (21q)^{70a} (Table 4.5): 2-メチルベンゾオキサゾール (**20q**, 0.3 mmol)、ヨウ素 (0.06 mmol)、TFA (0.3 mmol) の 5 mL トルエン溶液を、酸素雰囲気中、蛍光灯 (Mini Twister 23 W from Philips Co., Ltd) 照射下、油浴中 100 °C で 20 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸 (TFA) はナカライテスク社のものを用いた。反応混合物を 30 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で分液し、水層に対し 10 mL の酢酸エチルで抽出を三回行った。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。その後、濾液をエバポレーターで濃縮することで粗生成物を得た。これを 1,1,2,2-テトラクロロエタンと混合し、¹H NMR 分析におけるプロトン比から NMR 収率を算出した。続いて、粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (Hexane : CHCl₃ = 1 : 1, *R_f* = 0.3) で分取することで対応する benzoxazole-2-carboxaldehyde (**21q**) を得た。黄色液体。収率 63%, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 179.4, 157.3, 150.6, 140.6, 129.3, 126.1, 122.7, 112.1.

Synthesis of 2-(iodomethyl)benzothiazole (22a) (Scheme 4.5): 2-メチルベンゾチアゾール (**20a**, 0.3 mmol)、ヨウ素 (0.06 mmol)、TFA (0.3 mmol) の 5 mL 酢酸エチル溶液を、アルゴン雰囲気中、蛍光灯照射下、70 °C で 20 時間攪拌した。反応混合物を 30 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で分液し、水層に対し 10 mL の酢酸エチルで抽出を三回行った。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液をエバポレーターで濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分取することで 2-(ヨードメチル)ベンゾチアゾール (**3a**) が得られた。黄色固体。収率 7%, *R_f* = 0.4 (Hexane : EtOAc = 20 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 152.8, 136.1, 126.4, 125.6, 123.2, 121.7, -3.0. Anal. Calcd for: H: 2.20%, C: 34.93%, N: 5.09%. Found: H: 2.23%, C: 34.81%, N: 5.00%.

Synthesis of deuterated 2-methylbenzothiazole (20a-*d*) (Scheme 4.6): 2-メチルベンゾチアゾール (**20a**, 0.3 mmol) の 0.5 mL 重メタノール溶液に TFA (0.3 mmol) を加え、その混合液を NMR チューブに入れた。この NMR チューブを油浴中 50 °C で加熱し、20 時間反応させた。その後、¹H NMR を測定することで、重水素化された 2-メチルベンゾチアゾールの生成を確認した。

Synthesis of 1-(2-benzothiazolomethoxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (24a) (Scheme 4.8): 2-メチルベンゾチアゾール (**20a**, 0.3 mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド (TEMPO, 0.3 mmol)、ヨウ素 (0.06 mmol)、TFA (0.3 mmol) の 5 mL 酢酸エチル溶液を、酸素雰囲気中、蛍光灯照射下、70 °C で 20 時間攪拌した。反応混合物を 30 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で分液し、水層に対し 10 mL の酢酸エチルで抽出を三回行った。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液をエバポレーターで濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 20 : 1) で分取することで 1-(2-benzothiazolomethoxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (**24a**) が得られた。無色液体。収率 10%, *R_f* = 0.2 (Hexane : EtOAc = 20 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.26-1.22 (m, 12H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 152.8, 134.7, 125.9, 124.8, 122.8, 121.6, 60.3, 39.6, 32.9, 20.1, 17.0. HRMS *m/z* (ESI) calcd for C₁₇H₂₅N₂OS⁺ 305.1688, found 305.1668.

Time course determined by ^1H NMR analysis of the crude product (Figure 4.3):



Entry	Time (h)	^1H NMR yield (%)			
		20a	21a	22a	25a
1	1	93	1	4	0
2	2	84	8	7	0
3	3	65	18	trace	trace
4	4	57	26	trace	1
5	5	55	35	0	2
6	8	41	32	trace	2
7	10	30	54	2	3
8	15	19	63	0	2
9	20	0	80	0	0

基本手順により反応を行った。収率は 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内標に用い、 ^1H NMR におけるプロトン積分値の比から算出した。

原料合成：

Synthesis of 2-methyl-5-benzothiazolecarboxylic acid methyl ester (20e)^{70f} (Table 4.4): 4-クロロ-3-ニトロ安息香酸 (1 g) と硫化ナトリウム (4 g) の混合物を 120 °C の加熱条件下溶解させ、1 時間攪拌させた。その後冷却し、無水酢酸 (4 mL) と酢酸 (2 mL) の混合溶液を加え、1 時間攪拌した。続いて、酢酸 (5 mL) と水 (5 mL) を加え 30 分間攪拌し、反応を終了させた。反応混合物を 2 M 塩酸水溶液で分液し、水層に対し 10 mL の酢酸エチルで抽出を三回行った。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液をエバポレーターで濃縮後、濃硫酸 (5 mL) とメタノール (20 mL) を加え、70 °C で 20 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、エバポレーターでメタノールを除去した。残った水層に対し酢酸エチルで抽出を三回行った。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、エバポレーターで濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 4 : 1) で分取することで、2-メチル-5-ベンゾチアゾールカルボン酸メチル (20e) が得られた。白色固体。収率 20%, R_f = 0.3 (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 166.8, 153.1, 140.4, 128.1, 125.2, 123.7, 121.1, 52.2, 20.1. Anal. Calcd for: H: 4.38%, C: 57.95%, N: 6.76%. Found: H: 4.33%, C: 57.80%, N: 6.59%. m.p.: 96.2-97.2 °C.

5-Cyano-2-benzothiazole (20f)^{70g} (Table 4.4)

引用文献 70h に記載の方法により合成。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 152.7, 140.5, 126.9, 126.2, 122.3, 118.6, 109.3, 20.1.

Synthesis of 2-ethylbenzothiazole (20l)⁷⁰ⁱ (Table 4.4): 2-アミノフェノール (3.0 mmol)、3,5-ヘプタンジオン (4.5 mmol)、TsOH·H₂O (0.15 mmol) の混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 20 : 1) で分取することで 2-ethylbenzothiazole (20l) が得られた。黄色液体。収率 69%, R_f = 0.3 (Hexane : EtOAc = 20 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Synthesis of 2-(hydroxymethyl)benzothiazole (25a)^{70j} (Scheme 4.8): 基本手順により合成、精製されたベンゾチアゾール-2-カルボキシアルデヒド (21a, 0.3 mmol) と水素化ホウ素ナトリウム (0.33 mmol) の 3 mL エタノール混合溶液を 20 時間室温で攪拌した。反応混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層に対し酢酸エチルで抽出を三回行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で分取することで 2-(hydroxymethyl)benzothiazole (25a) が得られた。白色固体。収率 98%, R_f = 0.3 (Hexane : EtOAc = 3 : 1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.67 (br, 1H), 5.05 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 152.5, 134.4, 126.1, 125.0, 122.4, 121.8, 62.0.

第四章 第二節 第一項に関する実験

基本手順 A : アルケン **29** (0.30 mmol) 、過塩素化 9-メシチル-10-メチルアクリジニウム (0.10 equiv) 、酸化マグネシウム (2.0 equiv) の酢酸エチル (4 mL) とアルコール (1 mL) の混合溶液に対し、酸素雰囲気中、照射下 (EFD21EN from TOSHIBA) 、室温で 10 時間撹拌した。得られた反応混合物をエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を 1,1,2,2-テトラクロロエタンと混合し、¹H NMR 分析における目的物シグナルとのプロトン比から ¹H NMR 収率を算出した。続いて、粗生成物をシリカゲルカラム (Hexane / EtOAc) により精製し、ヒドロペルオキシド **30** を得た。

基本手順 B : アルケン **29** (0.15 mmol) 、過塩素化 9-メシチル-10-メチルアクリジニウム (0.20 equiv) 、酸化マグネシウム (2.0 equiv) の水 (10 μ L) とジクロロメタン (2.5 mL) の混合溶液に対し、酸素雰囲気中、照射下 (EFD21EN from TOSHIBA) 、室温で 9 時間撹拌した。得られた反応混合物をエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を 1,1,2,2-テトラクロロエタンと混合し、¹H NMR 分析における目的物シグナルとのプロトン比から ¹H NMR 収率を算出した。続いて、粗生成物をシリカゲルカラム (Hexane / EtOAc) により精製し、ヒドロペルオキシド **30** を得た。

基本手順 C : 基本手順 A によって得られた粗生成物にトリフェニルホスフィン (0.30 mmol) を加え、2 mL のジクロロメタンに溶解し、常温で 2 時間撹拌を行った。得られた反応混合物をエバポレーターで濃縮し、シリカゲルカラム (Hexane / EtOAc) により精製し、アルコール体 **32** を得た。

2-Methoxy-1-phenylethyl hydroperoxide (**30a**) (Table 4.6)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 63%, R_f = 0.2 (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (br, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 5.21 (dd, J = 2.9, 8.6 Hz, 1H), 3.70, (dd, J = 8.6, 10.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 2.9, 10.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.2, 128.6, 128.5, 126.9, 86.5, 74.8, 59.3.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for C₉H₁₂O₃: C, 64.27; H, 7.19, Found: C, 64.32; H, 7.14.; FTIR: (neat): 3315, 2903, 1475, 1455, 1408, 1378, 1353, 1204, 1194, 1116, 1094, 1068, 1056, 1027, 964, 921, 858, 818, 763, 704 (cm⁻¹).; m.p.: 58-59 °C.

2-Methoxy-1-(4-fluorophenyl)ethyl hydroperoxide (**30b**) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 47%, R_f = 0.2 (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 8.2 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 3.4, 8.2 Hz, 1H), 3.70, (dd, J = 8.2, 10.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 3.4, 10.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.9 (d, J = 246.6 Hz), 133.0 (d, J = 3.3 Hz), 128.8 (d, J = 8.2 Hz), 115.6 (d, J = 21.3 Hz), 85.8, 74.7, 59.3.; ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -113.1.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for C₉H₁₁FO₃: C, 58.06; H, 5.96, Found: C, 57.77; H, 5.87.; FTIR: (neat): 3374, 2990, 2919, 1851, 1603, 1508, 1471, 1447, 1418, 1397, 1348, 1218, 1196, 1159, 1105, 1084, 1060, 1016, 966, 939, 917, 864, 834, 777, 717 (cm⁻¹).; m.p.: 88-90 °C.

2-Methoxy-1-(4-chlorophenyl)ethyl hydroperoxide (30c) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 58%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.18 (dd, $J = 3.4, 8.2$ Hz, 1H), 3.67, (dd, $J = 8.2, 11.1$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 3.4, 11.1$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H); ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ 135.8, 134.4, 128.8, 128.4, 85.8, 74.5, 59.3.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_3$: C, 53.35; H, 5.47, Found: C, 53.21; H, 5.43.; FTIR: (neat): 3330, 2893, 1682, 1593, 1490, 1449, 1417, 1398, 1363, 1323, 1254, 1204, 1177, 1127, 1107, 1084, 1054, 1014, 962, 918, 863, 847, 822, 807, 761, 722, 696 (cm^{-1}); m.p.: 65-69 °C.

2-Methoxy-1-(4-bromophenyl)ethyl hydroperoxide (30d) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 50%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.17 (dd, $J = 3.4, 8.2$ Hz, 1H), 3.68, (dd, $J = 8.2, 11.1$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 3.4, 11.1$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H); ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ 136.2, 131.8, 128.7, 122.6, 86.0, 74.5, 59.4. Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3$: C, 43.75; H, 4.48, Found: C, 43.54; H, 4.49. FTIR: (neat): 3323, 2893, 2554, 1677, 1587, 1487, 1447, 1425, 1399, 1365, 1320, 1297, 1280, 1202, 1178, 1127, 1107, 1083, 1069, 1056, 1010, 962, 917, 862, 851, 820, 805, 757, 719, 698, 681 (cm^{-1}); m.p.: 74-77 °C.

2-Methoxy-1-(4-methylphenyl)ethyl hydroperoxide (30e) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 66%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.18 (dd, $J = 3.4, 8.7$ Hz, 1H), 3.71, (dd, $J = 8.7, 11.1$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 3.4, 11.1$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ 138.4, 134.1, 129.3, 127.0, 86.4, 74.9, 59.2, 21.1.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 65.92; H, 7.74, Found: C, 65.67; H, 7.70.; FTIR: (neat): 3326, 2983, 2897, 1516, 1478, 1446, 1403, 1375, 1345, 1311, 1260, 1202, 1181, 1112, 1092, 1056, 1022, 962, 920, 864, 813, 766, 723 (cm^{-1}); m.p.: 76-80 °C.

2-Methoxy-1-(4-tert-butylphenyl)ethyl hydroperoxide (30f) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。無色液体。収率 69%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.20 (dd, $J = 3.4, 8.7$ Hz, 1H), 3.73, (dd, $J = 8.7, 10.6$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 3.4, 10.6$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ 151.6, 134.0, 126.7, 125.6, 86.4, 74.9, 59.2, 34.5, 31.2. Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 69.61; H, 8.99, Found: C, 69.33; H, 9.07.; FTIR: (neat): 3332, 2962, 1513, 1462, 1364, 1270, 1197, 1108, 1084, 1018, 968, 912, 862, 829, 732, 701 (cm^{-1}).

2-Methoxy-1-(4-acetoxyphenyl)ethyl hydroperoxide (30g) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 23%, $R_f = 0.3$ (Hexane : EtOAc = 2 : 1), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (br, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.21 (dd, $J = 3.4, 8.2$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 8.2, 11.1$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 3.4, 11.1$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 150.8, 134.8, 128.2, 121.8, 86.0, 74.7, 59.3, 21.0.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C, 58.40; H, 6.24, Found: C, 58.29; H, 6.21.; FTIR: (neat): 3319, 2918, 1747, 1606, 1509, 1472, 1452, 1421, 1369, 1206, 1126, 1108, 1087, 1056, 4016, 960, 916, 853, 819, 728, 669 (cm^{-1}); m.p.: 109-111 °C.

2-Methoxy-1-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]ethyl hydroperoxide (30h) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 11%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 3 : 1), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.26 (dd, $J = 3.4, 8.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (dd, $J = 8.2, 10.9$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 3.4, 10.9$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 142.4, 130.3, 129.9, 126.9, 86.2, 74.5, 59.4, 52.2.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C, 58.40; H, 6.24, Found: C, 58.12; H, 6.20.; FTIR: (neat): 3309, 2891, 1716, 1613, 1578, 1451, 1440, 1420, 1311, 1275, 1194, 1175, 1127, 1102, 1087, 1058, 1018, 961, 916, 865, 831, 804, 770, 707, 679 (cm^{-1}); m.p.: 115-116 °C.

α -(Methoxymethyl)- 4-(1,3-dioxolan-2-yl)-benzenemethanol (32i) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。目的化合物 30i の $^1\text{H NMR}$ 収率は 5.18 ppm (dd, $J = 3.4, 8.2$ Hz, 1H) から算出。 $^1\text{H NMR}$ 収率 48%。粗生成物を粗生成物を基本手順 C により処理。無色液体。収率 47%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 2 : 1), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 4H), 3.52 (dd, $J = 3.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 4H), 2.95 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 138.2, 127.0, 126.8, 103.4, 86.4, 74.8, 65.3, 59.3.; HRMS: m/z (DART) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4$ (M+H) $^+$: 225.1121, Found: 225.1123.; FTIR: (neat): 3415, 2889, 1698, 1609, 1386, 1305, 1210, 1116, 1074, 1018, 969, 942, 905, 829, 729 (cm^{-1}).

2-Methoxy-1-(3-methylphenyl)ethyl hydroperoxide (30j) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 50%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.19 (dd, $J = 3.4, 8.7$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 8.7, 11.1$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 3.4, 11.1$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 137.0, 129.5, 128.6, 127.7, 124.0, 86.7, 75.1, 59.3, 21.4.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 65.92; H, 7.74, Found: C, 65.14; H, 7.78.; FTIR: (neat): 3309, 2898, 1609, 1476, 1449, 1407, 1383, 1345, 1192, 1157, 1117, 1100, 1078, 1051, 967, 933, 910, 839, 791, 748, 708 (cm^{-1}); m.p.: 64-66 °C.

2-Methoxy-1-(2-methylphenyl)ethyl hydroperoxide (30k) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 49%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ 9.06 (br, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 3H), 5.50 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 8.7, 11.1$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 2.4, 11.1$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ 135.9, 135.0, 130.7, 128.3, 126.3, 125.9, 83.3, 74.5, 59.3, 19.0.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 65.92; H, 7.74, Found: C, 65.72; H, 7.69.; FTIR: (neat): 3344, 2989, 2939, 1477, 1448, 1406, 1381, 1279, 1257, 1216, 1194, 1112, 1077, 1058, 966, 915, 874, 853, 819, 765, 727 (cm^{-1}); m.p.: 52-54 °C.

2-Methoxy-1-methyl-1-phenylethyl hydroperoxide (30l) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 60%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (br, 1H), 7.50-7.15 (m, 5H), 3.80 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ 141.8, 128.5, 127.8, 125.8, 85.5, 77.4, 59.6, 21.7.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 65.92; H, 7.74, Found: C, 65.79; H, 7.72.; FTIR: (neat): 3350, 2999, 2901, 1494, 1469, 1450, 1397, 1378, 1247, 1194, 1141, 1094, 1031, 975, 950, 932, 858, 770, 728, 704 (cm^{-1}); m.p.: 66-67 °C.

2-Methoxy-1,1-diphenylethyl hydroperoxide (30m) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。無色液体。収率 59%, $R_f = 0.3$ (Hexane : EtOAc = 10 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (br, 1H), 7.39-7.23 (m, 10H), 4.27 (s, 2H), 3.43 (s, 3H); ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ 140.9, 128.2, 127.8, 127.2, 88.5, 76.8, 59.5.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 73.75; H, 6.60, Found: C, 73.63; H, 6.60.; FTIR: (neat): 3356, 2925, 1599, 1493, 1448, 1279, 1193, 1120, 1091, 1060, 1029, 1002, 909, 841, 755, 731, 697 (cm^{-1}).

α -(1-Methoxyethyl)-benzenemethanol (32n)^{71a} (Table 4.7)

基本手順 A により合成。目的化合物 30n の ^1H NMR 収率は 5.02 ppm (dd, $J = 3.9$ Hz, 1H) 4.87 ppm (dd, $J = 7.7$ Hz, 1H) から算出。 ^1H NMR 収率 60% (d.r. = 1.7 : 1)。粗生成物を基本手順 C により処理。無色液体。収率 50%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) mixture of diastereomers δ 7.36-7.28 (m, 8H), 4.92 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.6H), 3.47-3.34 (m, 5.3H), 3.28 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 4.8H); ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3): mixture of diastereomers δ 140.5, 140.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.3, 126.3, 81.7, 80.7, 78.3, 74.4, 56.7, 56.6, 14.6, 12.5.

β -Hydroperoxy-benzeneethanol (30o)^{71b} (Table 4.7)

基本手順 A により合成。水/アセトンの混合溶媒を反応溶媒として使用。白色固体。収率 47%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 3 : 2), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (br, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 5.14 (dd, $J = 3.4, 8.0$ Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 2.57 (brs, 1H); ^{13}C NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ 136.7, 128.7, 127.0, 88.5, 64.8 (One carbon atom was overlapped.)

2-Ethoxy-1-phenylethyl hydroperoxide (30p) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。無色液体。収率 47%, $R_f = 0.3$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (br, 1H), 7.42-7.37 (m, 5H), 5.27 (dd, $J = 3.2, 8.7$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 8.7, 10.9$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 3.2, 10.9$ Hz, 1H), 3.61 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.3, 128.6, 128.5, 127.0, 86.7, 73.1, 67.1, 14.9.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 65.92; H, 7.74, Found: C, 65.95; H, 7.71.; FTIR: (neat): 3368, 2979, 2901, 2878, 1491, 1455, 1421, 1379, 1365, 1351, 1202, 1163, 1131, 1113, 1095, 1067, 1056, 1028, 919, 896, 853, 806, 762, 702 (cm^{-1}).

α -(*n*-Propoxymethyl)-benzenemethanol (32q) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。目的化合物 **30q** の ^1H NMR 収率は 5.21 ppm (dd, $J = 3.4, 8.7$ Hz, 1H) から算出。 ^1H NMR 収率 30%。粗生成物を基本手順 C により処理。無色液体。収率 28%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 7 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 4.90-4.89 (m, 1H), 3.59, (dd, $J = 2.9, 9.7$ Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 3H), 2.88 (br, 1H), 1.64 (septet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 128.3, 127.8, 126.1, 76.3, 73.0, 72.7, 22.8, 10.5.; HRMS: m/z (DART) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 181.1223, Found: 181.1228.; FTIR: (neat): 3427, 2962, 2876, 1495, 1453, 1198, 1107, 1064, 1028, 961, 912, 829, 756, 698 (cm^{-1}).

2-*i*-Propoxy-1-phenylethyl hydroperoxide (30r) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 17%, $R_f = 0.3$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (br, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 5.22 (dd, $J = 3.4, 8.7$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 8.7, 11.1$ Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.1, 128.6, 128.6, 127.0, 86.9, 72.8, 71.4, 21.9, 21.8.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 67.32; H, 8.22, Found: C, 67.05; H, 8.24.; FTIR: (neat): 3378, 2976, 2928, 1495, 1468, 1456, 1407, 1388, 1356, 1336, 1255, 1203, 1149, 1126, 1076, 1057, 1028, 930, 869, 831, 799, 763, 703 (cm^{-1}); m.p.: 44-46 °C.

2-Hydroxy-2-phenylethyl benzoate (32s)^{71c} (Table 4.7)

基本手順 A により合成。安息香酸は 5.0 当量添加。ジクロロメタン (2 mL) を反応溶媒として使用。目的化合物 **30s** の ^1H NMR 収率は 4.83 ppm (d, $J = 12.6$ Hz, 1H) から算出。 ^1H NMR 収率 21%。粗生成物を基本手順 C により処理。無色液体。収率 14%, $R_f = 0.3$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48-7.32, (m, 7H), 5.14-5.12 (m, 1H), 4.54 (dd, $J = 3.4, 11.6$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 8.2, 11.6$ Hz, 1H), 2.61 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 166.8, 139.9, 133.3, 129.8, 129.8, 128.7, 128.5, 128.3, 126.2, 72.6, 69.8.

1-(Methoxymethyl)-1,2-dimethyl-2-propenyl hydroperoxide (30t) (Table 4.7)

基本手順 A により合成。無色液体。収率 24%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 5.02 (dd, $J = 1.2, 10.1$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 145.4, 112.7, 85.6, 76.0, 59.5, 19.8, 19.0.; HRMS: m/z (DART) calcd for $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 147.1016, Found: 147.1012.; FTIR: (neat): 3351, 2926, 1645, 1450, 1375, 1200, 1097, 977, 902, 845 (cm^{-1}).

6-Hydroxy-3,7-dimethyl-7-octenoic acid methyl ester (32u') + 7-Hydroxy-3,7-dimethyl-5-octenoic acid methyl ester (32u'') (Scheme 4.15)

基本手順 A により合成。収率 76% ($30\text{u}' : 30\text{u}'' = 1 : 1.1$), $R_f = 0.3$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1)。これを基本手順 C により処理。反応時間 21 時間。無色液体。収率 33% ($32\text{u}'$) 及び 36% ($32\text{u}''$), $R_f(32\text{u}') = 0.33$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), $R_f(32\text{u}'') = 0.27$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $32\text{u}'$ mixture of diastereomers δ 4.94 (s, 2H), 4.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.72 (s, 9H), 1.64-1.12 (m, 11H), 0.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H); $32\text{u}''$ δ 5.64 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.58 (dt, $J = 5.7, 15.5$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.32 (dd, $J = 5.2, 14.9$ Hz, 1H), 2.13-1.94 (m, 4H), 1.53 (brs, 1H), 1.31 (s, 6H), 0.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR: (125 MHz, CDCl_3): $32\text{u}'$ mixture of diastereomers δ 173.7, 173.6, 147.4, 147.3, 111.3, 111.0, 76.1, 75.8, 51.4, 41.5, 41.5, 32.4, 32.3, 32.1, 32.0, 30.3, 30.1, 19.7, 19.7, 17.5, 17.3; $32\text{u}''$ δ 173.6, 140.2, 124.5, 70.6, 51.4, 40.9, 39.2, 30.4, 29.8, 29.8, 19.7.; HRMS: m/z (DART) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 201.1485, Found: 201.1483.; FTIR: (neat): 3427, 2956, 1736, 1437, 1367, 1204, 1154, 1094, 1008, 974, 898 (cm^{-1}).

Tetrahydro- α -phenyl-2-furanmethyl hydroperoxide (30v) (Scheme 4.16)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 58% ($d.r. = 1.2 : 1.0$), $R_f = 0.3$ (Hexane : EtOAc = 3 : 1), *Major* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 5H), 5.07 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.4, 128.5, 128.4, 127.4, 88.9, 80.4, 68.8, 26.9, 25.5. *Minor* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 4.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.25, (ddd, $J = 7.2, 7.7, 8.2$ Hz, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.71-1.50 (m, 2H); ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3): δ 136.9, 128.8, 128.7, 127.7, 90.4, 81.9, 68.8, 28.9, 25.4.; HRMS: m/z (DART) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 195.1016, Found: 195.1013.; FTIR: (neat): 3268, 2884, 11494, 1454, 1345, 1207, 1057, 1012, 954, 925, 867, 835, 798, 755, 694 (cm^{-1}); m.p.: 85-89 °C.

4-(4-Methyl-isochromanyl) hydroperoxide (30w) (Scheme 4.16)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 73%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 3.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.04, (dd, $J = 3.5, 8.0$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 135.6, 134.7, 128.2, 127.3, 126.3, 124.2, 79.0, 71.1, 68.5, 22.4.; Elemental Analysis: Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 66.65; H, 6.71, Found: C, 66.39; H, 6.62.; FTIR: (neat): 3294, 2982, 1723, 1490, 1468, 1456, 1380, 1365, 1306, 1280, 1261, 1215, 1159, 1126, 1086, 1034, 1014, 954, 931, 900, 855, 772, 733, 707, 657 cm^{-1} .; m.p.: 69-72 $^{\circ}\text{C}$.

4-[1,2,3,4-Tetrahydro-4-methyl-2-(methylsulfonyl)-isoquinolinyl] hydroperoxyde (30x) (Scheme 4.16)

基本手順 A により合成。白色固体。収率 11%, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 3 : 2), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 3.5, 5.5$ Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.15, (dd, $J = 3.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 134.4, 132.6, 129.0, 127.8, 127.6, 126.1, 79.9, 49.7, 47.6, 37.8, 21.9.; HRMS: m/z (DART) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 258.0795, Found: 258.0797. FTIR: (neat): 3401, 2931, 1705, 1496, 1450, 1373, 1356, 1312, 1265, 1145, 1133, 1047, 1036, 972, 947, 810, 767, 752, 722 (cm^{-1}).

Synthesis of 2,2,6,6-tetramethyl-1-[(2-methoxy-1-phenyl)ethoxy]-piperidine (33a) (Table 4.8): スチレン (29a, 0.30 mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル (1.0 equiv)、過塩素化 9-メシチル-10-メチルアクリジニウム (0.10 equiv)、酸化マグネシウム (2.0 equiv) の酢酸エチル (4 mL) とアルコール (1 mL) の混合溶液に対し、酸素雰囲気中、光照射下 (EFD21EN from TOSHIBA)、室温で 10 時間攪拌した。得られた反応混合物をエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。続いて、粗生成物をシリカゲルカラム (Hexane : EtOAc = 20 : 1) により精製し、TEMPO 付加体 33a を得た。無色液体。収率 10%, $R_f = 0.3$ (Hexane : EtOAc = 20 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.3 (m, 5H), 4.80 (dd, $J = 4.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 4.8, 10.1$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 6.8, 10.1$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.50-0.66 (m, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.8, 127.9, 127.7, 127.3, 85.2, 75.4, 59.1, 40.4, 29.7, 20.4, 17.2.; HRMS: m/z (DART) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 292.2271, Found: 292.2271.; FTIR: (neat): 2928, 1454, 1376, 1361, 1258, 1242, 1192, 1127, 1025, 958, 932, 883, 761, 698 (cm^{-1}).

原料合成：

Synthesis of 4-fluorostyrene (29b)^{71d} (Table 4.7): アルゴンを充填したフラスコに対し、 $\text{MeP}^+\text{Ph}_3\text{I}^-$ (6.0 mmol, 2.0 equiv) の 10 mL テトラヒドロフラン溶液を加えた。フラスコを -40°C まで冷却し、そこに $n\text{BuLi}$ (2.2 M in $n\text{Hexane}$, 1.4 mL, 4.6 mmol, 1.5 equiv) を滴下しつつ加えた。その後、反応混合物を室温まで昇温し、30 分間撹拌した。再びフラスコを -40°C まで冷却し、4-フルオロベンズアルデヒド (3.0 mmol, 1.0 equiv) を加えた。得られた反応混合物を室温下、中夜撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で処理し、分液した後、水層をジエチルエーテル (20 mL) にて三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮した。得られた粗生成物をクーゲルロールによって精製し、4-フルオロスチレン (**29b**) を収率 39% (0.14 g) で得た。無色液体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.35 (m, 2H), 7.04-6.99, (m, 2H), 6.69 (dd, $J=11.1$, 17.4 Hz, 1H), 5.67 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=11.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.5 (d, $J=246.6$ Hz), 135.7, 133.7 (d, $J=3.3$ Hz), 127.8 (d, $J=8.2$ Hz), 115.4 (d, $J=22.2$ Hz), 113.5 (d, $J=1.6$ Hz).

Synthesis of 4-acetoxystyrene (29g)^{71e} (Table 4.7): 窒素を充填したフラスコに対し、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (4.1 mmol, 1.0 equiv) 、トリエチルアミン (4.1 mmol, 1.0 equiv) の 12 mL ジクロロメタン溶液を加えた。フラスコを 0°C まで冷却し、そこに塩化アセチル (4.1 mmol, 1.0 equiv) を滴下しつつ加え、30 分撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で処理し、分液した後、水層をジエチルエーテル (20 mL) にて三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 1) によって精製し、4-アセトキシベンズアルデヒドを収率 90% (0.61 g) で得た。4-アセトキシベンズアルデヒド (3.0 mmol) 、 $\text{MeP}^+\text{Ph}_3\text{I}^-$ (1.2 equiv) 、炭酸カリウム (1.2 equiv) の 10 mL テトラヒドロフラン溶液をフラスコに加え、アルゴン置換した後、加熱還流条件下、中夜撹拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、得られた残渣に水 (10 mL) を加えた。そこにジエチルエーテルを加え、水層をジエチルエーテルで三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 10 : 1) によって精製し、4-アセトキシスチレン (**29g**) を収率 44% (0.22 g) で得た。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.03, (d, $J=8.5$ Hz 2H), 6.67 (dd, $J=11.1$, 17.9 Hz, 1H), 5.68 (d, $J=17.9$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 150.1, 135.8, 135.2, 127.1, 121.5, 113.9, 20.8.

Synthesis of methyl 4-ethenylbenzoate (29h)^{71f} (Table 4.7): 窒素を充填したフラスコに対し、テレフタルアルデヒド酸 (6.7 mmol, 1.0 equiv) 、濃硫酸 (0.26 mL) の 18 mL メタノール溶液を加えた。この反応混合物を加熱還流条件下、中夜撹拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) で処理し、分液した後、水層を酢酸エチル (10 mL) にて三回抽出した。有機層をエバポレーターで濃縮した後、0.5 M 塩酸 (10 mL) 加え、この混合物を常温で 2 時間撹拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) で中和し、分液した後、水層を酢酸エチル (10 mL) で三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮することで、粗 4-ホルミル安息香酸メチルを得た。続いて、 $\text{MeP}^+\text{Ph}_3\text{I}^-$ (3.3 mmol, 1.2 equiv) のテトラヒドロフラン (10 mL) と DMSO (2.6 mL)

との混合溶液をアルゴン置換したフラスコに加えた。フラスコを 0°C まで冷却した後、水素化ナトリウム (60%, dispersion in paraffin liquid, 0.13 g, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) を加え、混合液を室温で 30 分撹拌した。再度フラスコを 0°C まで冷却した後、粗 4-ホルミル安息香酸メチルを加え、反応混合物を室温で中夜撹拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、分液した後、ジエチルエーテル (20 mL) で三回抽出を行った。水層をジエチルエーテル (20 mL) で三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 40 : 1) によって精製し、4-エテニル安息香酸メチル (**29h**) を収率 73% (0.36 g) で得た。白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46, (d, *J* = 8.2 Hz 2H), 6.75 (dd, *J* = 11.1, 17.4 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 141.9, 136.0, 129.9, 129.3, 126.1, 116.5, 52.0.

Synthesis of 2-(4-ethenylphenyl)-1,3-dioxolane (29i**)**^{71g} (Table 4.7): 2-(4-ブロモフェニル)-1,3-ジオキソラン (25 mmol, 1.0 equiv) 、カリウムビニルトリフルオロボラート (38 mmol, 1.5 equiv) 、炭酸カリウム (38 mmol, 1.5 equiv) 、及び テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.43 mmol, 0.017 equiv) のテトラヒドロフラン (45 mL) と水 (5 mL) との混合溶液を凍結脱気、アルゴン置換した後、加熱還流条件下で中夜撹拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液をエバポレーターで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(4-エテニルフェニル)-1,3-ジオキソラン (**29i**) を収率 69% (3.0 g) で得た。無色液体。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 10.9, 17.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.5, 137.3, 136.4, 126.6, 126.2, 114.4, 103.5, 66.3.

Synthesis of 3,7-dimethyl-6-octenoic acid methyl ester (29u**)**^{71h} (Scheme 4.15): シトロネロール (5.0 mmol, 1.0 equiv) の 50 mL アセトン溶液にジョーンズ試薬 (8.0 M in H₂SO₄ aq. solution, 25 mL) を加え、室温で二時間撹拌した。反応混合物をイソプロピルアルコール (30 mL) で処理し、溶液をエバポレーターで濃縮した。残渣に 0.5 M 塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルに溶解させ、酢酸エチル (20 mL) で三回抽出した。有機層を硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮することで、対応するカルボン酸を得た。このカルボン酸をメタノール (30 mL) に溶解させ、濃硫酸 (1.0 mL) を加えた。この混合物を加熱還流条件下、中夜撹拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) で処理し、分液した後、水層を酢酸エチル (10 mL) で三回抽出した。有機層をエバポレーターで濃縮した後、残渣にパラトルエンスルホン酸一水和物 (0.30 g) とトルエン (30 mL) を加え、加熱還流条件下、1 時間撹拌した。反応混合物を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) で処理し、分液した後、酢酸エチル (10 mL) で三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 35 : 1) によって精製し、3,7-ジメチル-6-オクテン酸メチルエステル (**29u**) を収率 27% (0.25 g) で得た。無色液体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.08 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.66, (s, 3H), 2.32 (dd, *J* = 5.7, 14.9 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 8.6, 14.9 Hz, 1H), 2.01-1.94 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.37-1.18 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 131.6, 124.3, 51.3, 41.5, 36.7, 30.0, 25.6, 25.4, 19.6, 17.6.

Synthesis of 5-phenyl-4-penten-1-ol (29v)⁷ⁱ (Scheme 4.16): γ -ブチロラクトン (23 mmol, 1.0 equiv) と 臭化水素酸 (30% in acetic acid, 5.0 mL, 26 mmol, 1.1 equiv) を混合し、加熱還流条件下、4 時間撹拌を行った。反応混合物を室温まで冷却し、メタノール (8.0 mL) を加えた後、室温で中夜撹拌した。反応液をエバポレーターで濃縮してから、飽和水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチルに溶解させ、水層を酢酸エチル (30 mL) で三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮することで、粗メチル-4-ブロモブタノエートを収率 62% (2.6 g) で得た。粗メチル-4-ブロモブタノエート (14 mmol, 1.0 equiv) とトリフェニルホスフィン (1.0 equiv) をフラスコに加え、窒素置換した後、加熱還流条件下で中夜撹拌した。反応混合物を 17 °C まで下げ、出現した沈殿物を濾過し、ジエチルエーテル (100 mL) ですすぐことで、対応するホスホニウムブロミドが収率 68% (4.4 g) で得られた。ホスホニウムブロミド (3.3 mmol, 1.1 equiv) をテトラヒドロフラン (9.0 mL) と DMSO (2.3 mL) の混合溶液と共にフラスコに加え、アルゴンで置換した。フラスコを 0 °C まで冷却した後、水素化ナトリウム (60%, dispersion in paraffin liquid, 3.3 mmol, 1.1 equiv) を加え、室温で 30 分撹拌した。再びフラスコを 0 °C まで冷却し、そこにベンズアルデヒド (3.0 mmol, 1.0 equiv) を加え、反応混合物を室温で中夜撹拌した。得られた反応液を水 (10 mL) で処理し、クロロホルム (20 mL) で三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 20 : 1) によって精製し、対応するアルケンを収率 84% (0.48 g) で得た。このアルケンの 5 mL ジクロロメタン溶液に DIBAL-H (0.98 M in nHexane, 5.7 mL, 5.5 mmol, 2.2 equiv.) を、0 °C、アルゴン雰囲気下、滴下しながら加えた。反応混合物を室温に戻し、中夜撹拌を行った。反応混合物をメタノール (5 mL) で処理し、飽和タルトロン酸ナトリウムカリウム水溶液を加えた。この混合物を酢酸エチル (20 mL) で三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) によって精製し、5-フェニル-4-ペンテン-1-オールを収率 82% (0.34 g, *E/Z* = 1 : 12) で得た。無色液体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *major* δ 7.32-7.17 (m, 5H), 6.43, (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.64 (dt, *J* = 7.2, 11.8 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.44-2.35 (m, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *major* δ 137.4, 132.0, 129.3, 128.6, 128.1, 126.5, 62.0, 32.6, 24.7.

Synthesis of 2-(1-methylethenyl)-benzenemethanol (29w)^{7j} (Scheme 4.16): 無水フタル酸 (58 mmol, 1.0 equiv) とトリエチルアミン (4.3 mL) を混合し、80 °C で撹拌した。撹拌中の混合物に対しマロン酸 (70 mmol, 1.2 equiv) を十回に分けて四時間かけて加えた。その後、反応混合物を同じ温度で中夜撹拌した。反応液に水 (30 mL) を加え、30 分間撹拌した。そこへ 1 M 水酸化ナトリウムを反応溶液の pH が 13 になるまで加えた。その後、水層をクロロホルム (20 mL) で三回抽出した。その後、水層に 1 M 塩酸を反応溶液の pH が 1 になるまで加えた。得られた水溶液を酢酸エチル (30 mL) で三回抽出した。この有機層を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮することで、対応するケトン収率 52% (4.9 g) で得た。続いて、MeP⁺Ph₃I⁻ (11 mmol, 1.1 equiv) のテトラヒドロフラン (30 mL) と DMSO (7.6 mL) との混合溶液をアルゴン置換したフラスコに加えた。フラスコを 0 °C まで冷却した後、水素化ナトリウム (60%, dispersion in paraffin liquid, 22 mmol, 2.2 equiv.) を加え、混合液を室温で 30 分撹拌した。再度フラスコを 0 °C まで冷却した後、合成しておいたケトン体

(10 mmol, 1.0 equiv) を加え、反応混合物を室温で中夜撹拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、水層をクロロホルム (20 mL) で三回洗浄した後、水層に 1 M 塩酸を pH が 1 になるまで加えた。得られた水溶液を酢酸エチル (20 mL) で三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮することで、対応するアルケンを収率 72% (1.2 g) で得た。このアルケンの 15 mL ジクロロメタン溶液に DIBAL-H (0.98 M in hexane, 24 mmol, 3.3 equiv.) を、0 °C、アルゴン雰囲気下、滴下しながら加えた。反応混合物を室温に戻し、中夜撹拌を行った。反応混合物をメタノール (10 mL) で処理し、飽和タルトロン酸ナトリウムカリウム水溶液 (20 mL) を加えた。この混合物を酢酸エチル (30 mL) で三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄した後、硫化マグネシウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 4 : 1) によって精製し、2-(1-メチルエテニル)-ベンゼンメタノール (**29w**) を収率 90% (0.98 g) で得た。無色液体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.38 (m, 1H), 7.24-7.19, (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.77 (br, 1H), 2.02 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 142.8, 137.2, 128.0, 127.8, 127.2, 127.1, 115.3, 62.6, 24.8.

Synthesis N-[2-(1-methylethenyl)phenyl]-methanesulfonamide (29x) (Scheme 4.16): アルゴン置換したフラスコの中にある、2-(1-メチルエテニル)-ベンゼンメタノール (**29w**, 1.0 mmol)、フタルイミド (1.5 equiv)、トリフェニルホスフィン (2.0 equiv) の 14 mL テトラヒドロフラン溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) (40% in toluene, ca. 1.9 M, 2.0 equiv) を加え、その混合液を室温で中夜撹拌した。その後、反応混合物をエバポレーターで濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで (Hexane : EtOAc = 10 : 1) 精製することで、原料 **29w** のフタルイミド付加体を得た。このフタルイミド付加体を 10 mL のメタノールに溶解させ、そこにヒドラジーン水和物 (2.5 mmol 2.5 equiv) を加え、加熱還流条件下、2 時間撹拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、その残渣に水 (20 mL) を加えた。これをジクロロメタン (10 mL) 三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫化ナトリウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮することで、ベンジルアミン誘導体を得た。このアミン (0.80 mmol) とピリジン (1.1 equiv) の 3 mL ジクロロメタン溶液にメタンスルホンクロリド (1.0 equiv) をアルゴン雰囲気中、0 °C にて加えた。反応混合物を室温に戻し、中夜撹拌を行った。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) で処理し、水層をジクロロメタン (10 mL) で三回抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫化ナトリウムで乾燥、濾過し、エバポレーターで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane/EtOAc=3:1) で精製し、2-(1-メチルエテニル)-ベンゼンメタンスルホンアミド (**29x**) を収率 64% (0.13 g) で得た。無色液体。*R*_f = 0.2 (Hexane : EtOAc = 5 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.20 (m, 1H), 7.31-7.28, (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.56 (br, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 143.6, 132.9, 129.0, 128.5, 128.1, 127.5, 116.0, 45.1, 40.9, 25.1.; HRMS: *m/z* (DART) calcd for C₁₁H₁₆NO₂S (M+H)⁺: 226.0896, Found: 226.0898.; FTIR: (neat): 3261, 3022, 1639, 1491, 1422, 1373, 1336, 1306, 1199, 1151, 1093, 1046, 992, 911, 868, 840, 764 (cm⁻¹).

第四章 第二節 第二項に関する実験

基本手順：アルキルアレーン **37** (0.3 mmol)、ビフェニル (0.5 equiv)、97% 過酸化水素尿素 (4 equiv) の 4 mL アセトニトリル溶液に対し、N-ブロモスクシンイミド (NBS, 0.1 equiv) の 4 mL アセトニトリル溶液を加え、この反応溶液を光照射下 (470 nm LED)、室温で 20 h 撹拌した。得られた反応混合物をエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を 1,1,2,2-テトラクロロエタンと混合し、¹H NMR 分析における目的物シグナルとのプロトン比から ¹H NMR 収率を算出した。

精製手順 A：粗生成物を、Biotage 社製 Isolera の 10 g シリカゲルカラム (Hexane : EtOAc = 10 : 0 to 4 : 1, gradient) で精製し、対応するヒドロペルオキシド **38** を得た。

精製手順 B：粗生成物にトリフェニルホスフィン (1.2 mmol) を加え、5 mL のジクロロメタンに溶解し、常温で 4 時間撹拌を行った。得られた反応混合物をエバポレーターで濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 4 : 1) で精製することで対応するアルコール体 **40** を得た。

精製手順 C：精製手順 A によって精製された化合物 **38** にトリフェニルホスフィン (0.3 mmol) を加え、1 mL のジクロロメタンに溶解し、常温で 1 時間撹拌を行った。得られた反応混合物をエバポレーターで濃縮し、Biotage 社製 Isolera の 10 g シリカゲルカラム (Hexane : EtOAc = 10 : 0 to 4 : 1, gradient) で精製することで対応するアルコール体 **40** を得た。

1-Phenyleth-1-yl hydroperoxide (**38a**)^{72a} (Table 4.10)

基本手順により合成。精製手順 A により精製。黄色液体。収率 44%, $R_f = 0.6$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.40-4.32 (m, 5H), 5.08 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 141.4, 128.7, 128.3, 126.5, 83.8, 20.1.

1-(4-Chlorophenyl)ethanol (**40b**)^{70e} (Table 4.10)

基本手順により合成。1-(4-Chlorophenyl)eth-1-yl hydroperoxid (**38b**) の ¹H NMR 収率は 5.02 ppm (q, $J = 6.5$ Hz, 1H) から算出。精製手順 B により精製。白色固体。収量 17.8 mg, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ¹H NMR (500 MHz) δ 7.30 (s, 4H), 4.86 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.06 (brs, 1H), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz) δ 144.3, 133.0, 128.5, 126.8, 69.7, 25.2.

1-(4-Bromophenyl)ethanol (**40c**)^{70e} (Table 4.10)

基本手順により合成。1-(4-Bromophenyl)eth-1-yl hydroperoxid (**38c**) の ¹H NMR 収率は 5.01 ppm (q, $J = 7.0$ Hz, 1H) から算出。精製手順 B により精製。白色固体。収量 28.0 mg, $R_f = 0.2$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ¹H NMR (500 MHz) δ 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.86 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.01 (brs, 1H), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz) δ 144.7, 131.5, 127.1, 121.1, 69.7, 25.2.

1-(4-Nitrophenyl)eth-1-yl hydorperoxide (38d)^{72b} (Table 4.10)

基本手順により合成。精製手順 A により精製。白色固体。収率 22%, $R_f = 0.5$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.19 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.2, 147.7, 127.1, 123.9, 82.7, 20.3.; 精製手順 C により処理。収量 5.6 mg, $R_f = 0.1$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.03 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.02 (brs, 1H), 1.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153.0, 147.2, 126.1, 123.8, 69.5, 25.5.

1-(4-Biphenyl)eth-1-yl hydorperoxide (38e)^{70e} (Table 4.10)

基本手順により合成。精製手順 A により精製。白色固体。収率 51%, $R_f = 0.6$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (brs, 1H), 7.61-7.58 (m, 4H), 7.45-7.42 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 1H), 5.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.2, 140.7, 140.3, 128.8, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 83.5, 20.0.; 精製手順 C により処理。収量 15.7 mg, $R_f = 0.3$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 2.5, 7.5$ Hz, 4H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.34 (t, $J = 7.5$, 1H), 4.94 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.96 (brs, 1H), 1.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.8, 140.8, 140.4, 128.7, 127.2, 127.0, 125.8, 70.1, 25.1.

1-(2-Bromophenyl)eth-1-yl hydorperoxide (38f)^{72c} (Table 4.10)

基本手順により合成。精製手順 A により精製。黄色液体。収率 68%, $R_f = 0.6$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (brs, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (dt, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 5.50 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.0, 133.0, 129.2, 127.9, 126.5, 122.6, 82.6, 19.3.; 精製手順 C により処理。収量 33.3 mg, $R_f = 0.5$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (dt, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 5.22 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.23 (brs, 1H), 1.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 132.6, 128.7, 127.8, 126.6, 121.7, 69.1, 23.5.

1-(2-Methoxyphenyl)eth-1-yl hydorperoxide (38g)^{70e} (Table 4.10)

基本手順により合成。精製手順 A により精製。黄色液体。収率 52%, $R_f = 0.5$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (brs, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.55 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.8, 129.8, 128.8, 125.9, 120.8, 110.7, 77.8, 55.4, 19.2.; 精製手順 C により処理。収量 10.8 mg, $R_f = 0.4$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.09 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.67 (brs, 1H), 1.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 133.4, 128.3, 126.1, 120.8, 110.4, 66.5, 55.2, 22.8.

1-Phenylprop-1-yl hydorperoxide (38h)^{72a} (Table 4.10)

基本手順により合成。精製手順 A により精製。無色液体。収率 44%, $R_f = 0.4$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (brs, 1H), 7.40-7.33 (m, 5H), 4.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.90 (septet, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.68 (septet, $J = 7.2$ Hz, 1H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 128.6, 128.2, 126.9, 89.6, 27.4, 10.2.

2-Methyl-1-phenylprop-1-yl hydorperoxide (38i)^{72a} (Table 4.10)

基本手順により合成。精製手順 A により精製。無色液体。収率 50%, $R_f = 0.6$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (brs, 1H), 7.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 4.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.98 (octet, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 139.7, 128.4, 128.1, 127.3, 93.6, 32.4, 19.2, 19.0.

Cumene hydorperoxide (38j)^{72b} (Table 4.10)

基本手順により合成。精製手順 A により精製。黄色液体。収率 79%, $R_f = 0.6$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.46 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 1.60 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.5, 128.5, 127.4, 125.4, 83.9, 26.0.

1-(2-Naphthyl)eth-1-yl hydorperoxide (38k)^{72d} (Table 4.10)

基本手順により合成。精製手順 A により精製。黄色液体。収率 42%, $R_f = 0.6$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.81 (m, 5H), 7.51-7.48 (m, 3H), 5.24 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.7, 133.3, 133.2, 128.6, 127.9, 127.7, 126.3, 126.1, 125.8, 124.0, 83.9, 20.1.; 精製手順 C により処理。収量 12.8 mg, $R_f = 0.4$ (Hexane : EtOAc = 4 : 1), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.79 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 3H), 5.05 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.00 (brs, 1H), 1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.1, 133.3, 132.9, 128.3, 127.9, 127.6, 126.1, 125.8, 123.8, 123.8, 70.5, 25.1.

第四章 第三節に関する実験

基本手順：基質 **44** と光触媒 (0.1 equiv) の 0.5 mol/L 酢酸エチル溶液あるいは 0.4 mol/L 酢酸エチル/メタノール (1:1) 混合溶液をガラスチップの流路へ、シリンジポンプを用いて導入した。同時に、もう一方の流路へガスシリンダーから分子状酸素 (0.1 MPa) を導入し、マスフローメーターによって圧力を調整した。流路内でこれらの試薬が混合され、均一な気液混層流が形成されたことを確認してから、ガラスチップに対し 1 mm の距離から、LED (375 nm) の光を照射した。光照射の後に流路から出てくる気液混層流が均一になっていることを確かめてから、時間を計測しながら反応混合物集めた。得られた反応混合物をエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を 1,1,2,2-テトラクロロエタンと混合し、¹H NMR 分析におけるプロトン比から ¹H NMR 収率を算出した。^{22a} GC 収率は反応溶液にあらかじめヘプタデカンを加えておき、得られた反応混合物の GC MS の結果から算出した。

引用文献

1. For selected books for classical oxidation, see: (a) Carey F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Reactions and Synthesis*, Plenum Pub Corp., New York, **1990**. (b) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed. Wiley- VCH, New York, **1999**. (c) Ahluwalia V. K. *Oxidation in Organic Synthesis*, CRC Press, Delhi, **2012**.
2. For selected reviews for utility of selective and oxidative functionalization, see: (a) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67. (b) Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010. (c) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Mangel, N.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242. (d) Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362. (e) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976. (f) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885. (g) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960. (h) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369. (i) Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2.
3. (a) Clark, J. *Green Chem.* **1999**, *1*, 1. (b) Trost, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 259. (c) Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2008**, *0*, 3352.
4. Bäckvall, J.-E. *Modern Oxidation Methods*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
5. For selected reviews for catalytic oxidation methods using molecular oxygen, see: (a) Sheldon, R. A.; Arends, I. W.; Brink, G.-J. ten; Dijkstra, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774. (b) Mallat, T.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3037. (c) Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400. (d) Piera, J.; Bäckvall, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506. (e) Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381. (f) Wendlandt, A.; Stahl, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14638. (g) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329. (h) Sahu, S.; Goldberg, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11410. (i) Fabry, D. C.; Rueping, M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1969.
6. For selected reviews for oxidation methods using hydrogen peroxide, see: (a) Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K. *Chem. Commun.* **2003**, *0*, 1977. (b) Taliansky, S. *Synlett* **2005**, *2005*, 1962. and references cited therein. (c) Chen, M. S.; White, M. C. *Science* **2007**, *318*, 783. and references cited therein. (d) Wang, C.; Yamamoto, H. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2056.
7. For selected reviews for photoredox catalysis, see: (a) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052. (b) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102. (c) Prier, C. K.; Rankic, D. R.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322. (d) Schultz, D. M.; Yoon, T. P. *Science* **2014**, *343*, 985. (e) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898.
8. For recent reports of photoredox reaction, see: Beatty, J. W.; Douglas, J. J.; Miller, R.; McAtee, R. C.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. *Chem* **2016**, *1*, 456.
9. Ru(bpy)₃(PF₆)₂: 15,730 JPY/mmol, Ir(ppy)₃: 75,170 JPY/mmol by Aldrich.
10. (a) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Titaniumdioxide*, **2010**, *93*, 193–276. (b) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Cadmium and cadmium compounds*, **2012**, *100C*, 121–145.

11. For selected reviews for oxidation method using iodide/peroxide catalysis, see: (a) Uyanik, M.; Ishihara, K. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 177. (b) Finkbeiner, P.; Nachtsheim, B. *Synthesis* **2013**, *45*, 979. (c) Wu, X.-F.; Gong, J.-L.; Qi, X. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5807.
12. For selected examples on oxidation method using iodide/peroxide catalysis, see: (a) Uyanik, M.; Hayashi, H.; Ishihara, K. *Science* **2014**, *345*, 291. (b) Reddy, R. K.; Maheswari, U. C.; Venkateshwar, M.; Kantam, L. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3619. (c) Reddy, K. R.; Venkateshwar, M.; Maheswari, C. U.; Prashanthi, S. *Synth. Commun.* **2009**, *40*, 186. (d) Uyanik, M.; Suzuki, D.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5331. (e) Nobuta, T.; Tada, N.; Fujiya, A.; Kariya, A.; Miura, T.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 574. (f) Uyanik, M.; Okamoto, H.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Science* **2010**, *328*, 1376. (g) Froehr, T.; Sindlinger, C. P.; Kloeckner, U.; Finkbeiner, P.; Nachtsheim, B. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 3754. (h) Liu, Z.; Zhang, J.; Chen, S.; Shi, E.; Xu, Y.; Wan, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3231. (i) Tian, J.-S.; Ng, K. W. J.; Wong, J.-R.; Loh, T.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9105. (j) Yoshimura, A.; Middleton, K. R.; Zhu, C.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8059. (k) B. Tan, N. Toda, C. F. Barbas, III, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12538. (l) Moriyama, K.; Takemura, M.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6094. (m) Tang, S.; Liu, K.; Long, Y.; Gao, X.; Gao, M.; Lei, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2404. (n) Uyanik, M.; Hayashi, H.; Iwata, H.; Ishihara, K. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 353. (o) Gao, W.-C.; Hu, F.; Tian, J.; Li, X.; Wei, W.-L.; Chang, H.-H. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13097.
13. Gurry, M.; Sweeney, M.; McArdle, P.; Aldabbagh, F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2856. and references cited therein.
14. For selected reviews for hypervalent iodine oxidation, see: (a) Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 2086. (b) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 2073. (c) Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185. (d) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328. (e) Yoshimura, A.; Yusubov, M.; Zhdankin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4771. (f) Kohlhepp, S.; Gulder, T. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6270. (g) Wang, L.; Liu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1813.
15. For selected examples for recent application of hypervalent iodine(III) reagents, see: (a) Dohi, T.; Maruyama, A.; Yoshimura, M.; Morimoto, K.; Tohma, H.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193. (b) Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244. (c) Wang, Y.; Li, G.-X.; Yang, G.; He, G.; Chen, G. *A Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2679. (d) Karimov, R. R.; Sharma, A.; Hartwig, J. F. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 715. (e) Beniazza, R.; Douarre, M.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3547. (f) R. Sakamoto, T. Inada, S. Selmadurai, S. A. Moteki, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3758. (g) Xu, P.; Wang, F.; Fan, G.; Xu, X.; Tang, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1101. (h) Wu, Z.; Wang, D.; Liu, Y.; Huan, L.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1388. (i) Lonca, G.; Ong, D.; Tran, T.; Tejo, C.; Chiba, S.; Gagosz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11440. (j) Kiyokawa, K.; Watanabe, T.; Fra, L.; Kojima, T.; Minakata, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11711. (k) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11946.
16. (a) C. Martínez, K. Muñiz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8287. (b) Chen, K.; Richter, J. M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247. (c) Becker, P.; Duhamel, T.; Stein, C. J.; Reiher, M.; Muñiz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8004. (d) Wappes, E. A.; Fosu, S. C.; Chopko, T. C.; Nagib, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9974.

17. (a) Schmidt, V. A.; Quinn, R. K.; Brusoe, A. T.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14389. (b) Zhao, M.; Lu, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4560. (c) 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.
18. Kiyokawa, K.; Takemoto, K.; Minakata, S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13082.
19. (a) Nakayama, H.; Itoh, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1620. (b) Hirashima, S.-I.; Itoh, A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, *6*, 521. (c) Nakayama, H.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2792. (d) Nakayama, H.; Itoh, A. *Synlett* **2008**, 675. (e) Kanai, N.; Nakayama, H.; Tada, N.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1948. (f) Tada, N.; Ishigami, T.; Cui, L.; Ban, K.; Miura, T.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 256.
20. For selected reactions involving organocatalyzed photooxidation, see: (a) Ohkubo, K.; Mizushima, K.; Iwata, R.; Souma, K.; Suzuki, N.; Fukuzumi, S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 601. (b) Zhou, R.; Liu, H.; Tao, H.; Yu, X.; Wu, J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4654. (c) McManus, J. B.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2880. (d) Nicewicz, D. A.; Hamilton, D. S. *Synlett* **2014**, *25*, 1191. (e) Pitre, S.; McTiernan, C.; Ismaili, H.; Scaiano, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286. (f) Moteki, S. A.; Usui, A.; Selvakumar, S.; Zhang, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11060. (g) Jana, S.; Verma, A.; Kadu, R.; Kumar, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6633. (h) Zhang, G.; Hu, X.; Chiang, C.-W. W.; Yi, H.; Pei, P.; Singh, A. K.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12037. (i) Hu, X.; Zhang, G.; Bu, F.; Lei, A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1432. (j) Griffin, J. D.; Cavanaugh, C. L.; Nicewicz, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2097. (k) Pitzer, L.; Sandfort, F.; Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13652.
21. For selected reviews on organo photocatalysis, see: (a) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059. (b) Nicewicz, D.; Nguyen, T. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355. (c) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
22. (a) Tada, N.; Hattori, K.; Nobuta, T.; Miura, T.; Itoh, A. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1669. (b) Yamaguchi, T.; Yamaguchi, E.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1282.
23. (a) Pfeffer, M. A.; Swedberg, K.; Granger, C. B.; Held, P.; McMurray, J. J.; Michelson, E. L.; Olofsson, B.; Östergren, J.; Yusuf, S. *The Lancet* **2003**, *362*, 759. (b) Donawho, C. K.; Luo, Y.; Luo, Y.; Penning, T. D.; Bauch, J. L.; Bouska, J. J.; Bontcheva-Diaz, V. D.; Cox, B. F.; DeWeese, T. L.; Dillehay, L. E.; Ferguson, D. C.; Ghoreishi-Haack, N. S.; Grimm, D. R.; Guan, R.; Han, E. K.; Holley-Shanks, R. R.; Hristov, B.; Idler, K. B.; Jarvis, K.; Johnson, E. F.; Kleinberg, L. R.; Klinghofer, V.; Lasko, L. M.; Liu, X.; Marsh, K. C.; McGonigal, T. P.; Meulbroek, J. A.; Olson, A. M.; Palma, J. P.; Rodriguez, L. E.; Shi, Y.; Stavropoulos, J. A.; Alan C. Tsurutani; Zhu, G.-D.; Rosenberg, S. H.; Giranda, V. L.; Frost, D. J. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 2728. (c) Upadhyay, M. P.; West, E. P.; Sharma, A. P. *Br. J. Ophthalmol.* **1980**, *64*, 30.
24. (a) Singh, M. P.; Sasmal, S.; Lu, W.; Chatterjee, M. N. *Synthesis* **2000**, *2000*, 1380. (b) Ohsawa, A.; Nagata, K.; Itoh, T.; Ishikawa, H. *HETEROCYCLES* **2003**, *61*, 93. (c) Lee, Y.-S.; Cho, Y.-H.; Lee, S.; Bin, J.-K.; Yang, J.; Chae, G.; Cheon, C.-H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 532.
25. (a) Ponnala, S.; Sahu, D. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2189. (b) Li, Y.; Wang, Y.-L.; Wang, J.-Y. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 460. (c) Ren, Y.-M.; Cai, C. *Org. Prep. Proc. Int.* **2008**, *40*, 101.
26. Yamaguchi, T.; Sakairi, K.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 56892.

27. Benzekri, Z.; Serrar, H.; Sibous, S.; Boukhris, S.; Ouasri, A.; Rhandour, A.; Souizi, A. *Green Chem. Lett. Rev.* **2016**, *9*, 223.
28. (a) Hirashima, S.; Itoh, A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 318. (b) Maeda, H.; Miyamoto, H.; Mizuno, K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 462.
29. (a) Kwon, S.; Seo, H.-A.; Cheon, C.-H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5280. (b) McLaughlin, N.; Evans, P. J. *Org. Chem.* **2010**, *75*, 518. (c) Ager, I. R.; Harrison, D. R.; Kennewell, P. D.; Taylor, J. B. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 379.
30. (a) Davoodnia, A.; Allameh, S.; Fakhari, A. R.; Tavakoli-Hoseini, N. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 550. (b) Kim, N. Y.; Cheon, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2340.
31. Yoshimura, A.; Middleton, K.; Zhu, C.; Nemykin, V.; Zhdankin, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8059.
32. (a) Sweeney, J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247. (b) Ismail, F.; Levitsky, D. O.; Dembitsky, V. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3373. (c) Cabourne, E.; Clarke, J.; Schlottmann, P.; Evans, J. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *11*. Art. No.: CD006259. DOI: 10.1002/14651858.CD006259.pub2.
33. (a) Wenker, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2328. (b) Li, X.; Chen, N.; Xu, J. *Synthesis* **2010**, 3315. (c) Buckley, B. R.; Patel, A. P.; Wijayantha, K. G. U. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1289. (d) Hsueh, N.; Clarkson, G. J.; Shipman, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3632.
34. (a) Huang, M.-T.; Wu, H.-Y.; Chein, R.-J. *Chem. Commun.* **2013**, *50*, 1101. and references cited therein. (b) Sweeney, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4911. (c) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905.
35. (a) Driver, T. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3831. (b) Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Chan, P. W. H. *Chem. Record.* **2011**, *11*, 331. (c) Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Record.* **2014**, *14*, 117. (d) Degennaro, L.; Trinchera, P.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7881.
36. Kiyokawa, K.; Kosaka, T.; Minakata, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4858.
37. Usami, K.; Nagasawa, Y.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 8.
38. Nobuta, T.; Hirashima, S.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2576.
39. Itoh, A.; Miura, T.; Tada, N. *Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., 7.24 Oxidation of Carbon–Halogen Bonds*, Elsevier, Amsterdam, **2014**, 744.
40. (a) Funabiki, T.; Kashiba, K.; Toyoda, T.; Yoshida, S. *Chem. Lett.* **1992**, 2303. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245. (c) Barton, B.; Logie, C. G.; Schoonees, B. M.; Zeelie, B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 70. (d) Jin, C.; Zhang, L.; Su, W. *Synlett* **2011**, *10*, 1435. (e) Sun, H.; Chen, S.; Wang, P.; Quan, X. *Chem. Eng. J.* **2011**, *178*, 191. (f) Akhlaghinia, B.; Ebrahimabadi, H.; Goharshadi, E. K.; Samiee, S.; Rezazadeh, S. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *357*, 67.
41. (a) Oliveri, V.; Attanasio, F.; Puglisi, A.; Spencer, J.; Sgarlata, C.; Vecchio, G. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 8954. (b) Xu, M.; Wagerle, T.; Long, J. K.; Lahm, G. P.; Barry, J. D.; Smith, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4026. (c) Tseng, C. H.; Lin, C. K.; Chen, Y. L.; Hsu, C. Y.; Wu, H. N.; Tseng, C. K.; Lee, J. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *79*, 66. (d) 園田昇, 有機合成化学, 第30巻, 第8号 (1972).
42. (a) Finn, P. W.; Kalvinsh, I.; Loza, E.; Andrianov, V.; Habarova, O.; Lolya, D.; Piskunova, I. *U.S. Patent No. 7,652,036*. **2010**, Washington, DC. (b) Zheng, G.; Liu, H.; Wang, M. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 519. (c) Senaweera, S.; Weaver, J. D. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7545.
43. Kanai, N.; Nakayama, H.; Tada, N.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1948.

44. (a) Guan, B. T.; Wang, B.; Nishiura, M.; Hou, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4418. (b) Li, Q.; Huang, Y.; Chen, T.; Zhou, Y.; Xu, Q.; Yin, S. F.; Han, L. B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3672. (c) Wang, F. F.; Luo, C. P.; Deng, G.; Yang, L. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2428.
45. Hirashima, S.; Itoh, A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, *6*, 521.
46. Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 1.
47. (a) Casteel, D. A. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 55. (b) Dembitsky, V. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 223. (c) Meshnick, S. R.; Taylor, T. E.; Kamchonwongpaisan, S. *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 301.
48. (a) Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 431. (b) Wu, X.-F.; Gong, J.-L.; Qi, X. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5807. (c) Yaremenko, I. A.; Vil, V. A.; Demchuk, D. V.; Terent'ev, A. O. *J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1647.
49. Dang, H. S.; Davies, A. G.; Davison, I. G. E.; Schiesser, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1432.
50. (a) Luo, Y. J.; Liu, Z. Y. *Adv. Mater. Res.* **2013**, *690*, 1256. (b) Ghanta, M.; Fahey, D. R.; Busch, D. H.; Subramaniam, B. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 268. (c) Minisci, F.; Porta, O.; Recupero, F.; Punta, C.; Gambarotti, C.; Pierini, M. Process for the preparation of phenol by means of new catalytic systems. WO2008037435A1, April 3 2008. and references cited therein.
51. (a) Griesbeck, A. G.; El-Idreesy, T. T.; Fiege, M.; Brun, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4193. (b) Griesbeck, A.; Cho, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 611. (c) Tada, N.; Cui, L.; Okubo, H.; Miura, T.; Itoh, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1772. (d) Renar, K.; Pečar, S.; Iskra, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9369. (e) Rahman, T.; Haque, A.; Igarashi, H.; Nishino, H. *Molecules* **2011**, *16*, 9562. (f) Yang, Y.; Moinodeen, F.; Chin, W.; Ma, T.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4762. (g) Krabbe, S. W.; Do, D. T.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5932. (h) Kulinkovich, O. G.; Astashko, D. A.; Tyvorskii, V. I.; Ilyina, N. A. *Synthesis* **2001**, 1453. (i) Ikeda, H.; Akiyama, K.; Takahashi, Y.; Nakamura, T.; Ishizaki, S.; Shiratori, Y.; Ohaku, H.; Goodman, J. L.; Houmam, A.; Wayner, D. D.; Tero-Kubota S.; Miyashi T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9147. (j) Criegee, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 745. (k) Tokuyasu, T.; Kunikawa, S.; McCullough, K.; Masuyama, A.; Nojima, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 251. (l) Gesmundo, N.; Nicewicz, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1272.
52. For a review on synthesis of endo-peroxides, see: Terent'ev, A.; Borisov, D.; Vil', V.; Dembitsky, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 34.
53. (a) Yamamoto, D.; Soga, M.; Ansai, H.; Makino, K. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1420. (b) Schweitzer-Chaput, B.; Demaerel, J.; Engler, H.; Klusmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8737. (c) Miner, M. R.; Woerpel K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1860. (d) Bag, R.; Sar, D.; Punniyamurthy, T. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3246. (e) Samanta, S.; Ravi, C.; Joshi, A.; Pappula, V.; Adimurthy, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 721. (f) Bag, R.; De, P. B.; Pradhan, S.; Punniyamurthy, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 5424.
54. Zhang, Q.-B.; Ban, Y.-L.; Zhou, D.-G.; Zhou P.-P. Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5256.
55. (a) Santamaria, J.; Jroundi, R.; Rigaudy, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4677. (b) Sugamoto, K.; Matsushita, Y.; Yamamoto, T.; Matsui, T. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1865.
56. (a) Taguchi, M.; Nagasawa, Y.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 230. (b) Sugiura, Y.; Tachikawa, Y.; Nagasawa, Y.; Tada, N.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 70883. (c) Tada, N.; Ban, K.; Yoshida, M.; Hirashima, S.; Miura, T.; Itoh, A. *Tetrahedron* **2010**, *51*, 6098.

57. Tachikawa, Y.; Nagasawa, Y.; Furuhashi, S.; Cui, L.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 9591.
58. Mizuno, K.; Tamai, T.; Nakanishi, I.; Ichinose, N.; Otsuji, Y. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 2065.
59. (a) Mestres, R.; Palenzuela, J. *Green Chem.* **2002**, *4*, 314. (b) Moriuchi, T.; Fukui, Y.; Sakuramoto, T.; Hirao, T. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1708.
60. Okada, A.; Nagasawa, Y.; Yamaguchi, T.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 42596.
61. (a) Wentrup, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14808. (b) 小宮山宏, 反応工学, 培風館 (1995).
62. (a) Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675. (b) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583. (c) Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502. (d) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, O. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688.
63. (a) Lévesque, F.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706. (b) Ingham, R. J.; Battilocchio, C.; Fitzpatrick, D. E.; Sliwinski, E.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 144. (c) Tsubogo, T.; Oyamada, H.; Kobayashi, S. *Nature*, **2015**, *520*, 329.
64. (a) Malet-Sanz, L.; Susanne, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062. (b) Poechlauer, P.; Manley, J.; Broxterman, R.; Gregertsen, B.; Ridemark, M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1586. (c) Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849. (d) Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2.
65. Su, Y.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562.
66. (a) Gemoets, H. P. L.; Su, Y.; Shang, M.; Hessel, V.; Luque, R.; Noël, T. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *45*, 83. (b) Mallia, C. J.; Baxendale, I. R. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 327.
67. (a) Kim, Y.; Kumar, M. R.; Park, N.; Heo, Y.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9577. (b) Itoh, T.; Nagata, K.; Ishikawa, H.; A. Ohsawa, *HETEROCYCLES* **2004**, *63*, 2769. (c) Du, L.-H.; Luo, X.-P. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2880. (d) Wesołowska, A.; Groś, Ł.; Westerlich, S.; Jagodziński, T. S. *ARKIVOC* **2008**, 239. (e) Blacker, A. J.; Farah, M. M.; Hall, M. I.; Marsden, S. P.; Saidi, O.; Williams, J. M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2039. (f) Peng, J.; Ye, M.; Zong, C.; Hu, F.; Feng, L.; Wang, X.; Wang, Y.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 716. (g) Shen, M.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3367. (h) Yu, C.; Guo, P.; Jin, C.; Su, W. *J. Chem. Res.* **2009**, *2009*, 333. (i) Yamamoto, Y.; Mizuno, H.; Tsuritani, T.; Mase, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1394. (j) Chari, M. A.; Shobha, D.; Sasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5575. (k) Kim, J.; Kim, J.; Lee, H.; Lee, B. M.; Kim, B. H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8027. (l) Lee, C. K.; Lee, I. –S. *HETEROCYCLES* **2009**, *78*, 425.
68. (a) Sharif, M.; Opalach, J.; Langer, P.; Beller, M.; Wu, X.-F. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8. (b) Zhou, J.; Fang, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7730. (c) Wang, G.-W.; Miao, C.-B.; Kang, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1426. (d) Wu, X.-F.; Oschatz, S.; Block, A.; Spannenberg, A.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1865.
69. (a) Guang-Yao, G.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191. (b) Chung-Yang, H.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9541. (c) Minakata, S.; Morino, Y.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Chem. Commun.* **2006**, *0*, 3337.
70. (a) Chen, L. Y.; Conn, G. (Pfizer Inc., USA). 6-(Substituted)methylene-penicillanic and 6-(substituted)hydroxymethylpenicillanic acids and derivatives thereof, 892,011, July 30, 1986. (b) Toşa, M. I.; Podea, V.; Paizs, C.; Irimie, F. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2068. (c) Boga, C.; Stengel, R.; Abdayem, R.; Vecchio, E. D.; Forlani, L.; Todesco, P. E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8903. (d) Mamane, V.; Aubert, E.; Fort,

- Y. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7294. (e) AIST: Integrated Spectral Database System of Organic Compounds. (Data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan)). (f) Klar, U.; Buchmann, B.; Schwede, W.; Skuballa, W.; Hoffmann, J.; Lichtner, R. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7942. (g) Yeung, P. Y.; So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8918. (h) Beller, M.; Sundermeier, M.; Zapf, A.; Sans, J. Production of (hetero)aromatic nitriles, e.g. for pharmaceutical synthesis, involves reacting aryl halide with cyanide in presence of palladium compound, chelating di- or amino-phosphane ligand and chelating diamine, DE10113976 A1, September 26, 2002. (i) Mayo, M. S.; Yu, X.; Zhou, X.; Feng, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 764. (j) Sun, Y.; Jiang, H.; Wu, W.; Zeng, W.; Wu, X. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1598. (k) He, T.; Yu, L.; Zhang, L.; Wang, L.; Wang, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5016.
71. (a) Ooka, H.; Arai, N.; Azuma, K.; Kurono, N.; Ohkuma, T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9084. (b) Li, P.; Li, B.; An, Z.; Mo, L.; Cui, Z.; Zhang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2952. (c) Talwar, D.; Wu, X.; Saidi, O.; Salguero, N. P.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12835. (d) Chen, W.; Tao, H.; Huang, W.; Wang, G.; Li, S.; Cheng, X.; Li, G. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9546. (e) Schmidt, B.; Elizarov, N.; Berger, R.; Hölter, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 3674. (f) Su, W.; Urgaonkar, S.; McLaughlin, P. A.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16433. (g) Kumpf, J.; Freudenberg, J.; Fletcher, K.; Dreuw, A.; Bunz, U. H. F. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6634. (h) Whittaker, A. M.; Dong, V. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1312. (i) Wang, Y.; Jiang, M.; Liu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1322. (j) Ha, T. M.; Wang, Q.; Zhu, J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 11100.
72. (a) Driver, T. G.; Harris, J. R.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3836. (b) ACD: Spectral data were obtained from Advanced Chemistry Development, Inc. (c) Vogl, M.; Kratzer, R.; Nidetzky, Bernd; Brecker, L.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5863. (d) Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9998.