

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/8197053>

Oxidative Rearrangement of Cyclic Tertiary Allylic Alcohols with IBX in DMSO

ARTICLE *in* ORGANIC LETTERS · DECEMBER 2004

Impact Factor: 6.36 · DOI: 10.1021/ol048210u · Source: PubMed

CITATIONS

48

READS

728

4 AUTHORS, INCLUDING:



Masatoshi Shibuya

Nagoya University

62 PUBLICATIONS 1,227 CITATIONS

SEE PROFILE

精密有機合成への適用を指向した環境調和型
アルコール酸化プロセスの開発

東北大学大学院薬学研究科

澁谷 正俊

本学位論文は、下記の原著論文を基に作成され、東北大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

発表論文リスト

1. Oxidative Rearrangement of Cyclic Tertiary Allylic Alcohols with IBX in DMSO
Shibuya, M.; Ito, S.; Takahashi, M.; Iwabuchi, Y.
Org. Lett. **2004**, 6, 4303-4306.
2. Oxidative Rearrangement of Tertiary Allylic Alcohols Employing Oxoammonium Salts
Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y.
J. Org. Chem. **2008**, 73, 4750-4752.
3. TEMPO/NaIO₄-SiO₂: A Catalytic Oxidative Rearrangement of Tertiary Allylic Alcohols to β -Substituted α,β -Unsaturated Ketones
Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y.
Org. Lett. **2008**, 10, 4715-4718.
4. Oxoammonium Salt/NaClO₂: An Expedient, Catalytic System for One-Pot Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids with Broad Substrate Applicability
Shibuya, M.; Sato, T.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y.
Chem. Commun. **2009**, DOI: 10.1039/b822944a..

参考論文

5. Chiral Modification of Adamantane

Shibuya, M.; Taniguchi, T.; Takahashi, M.; Ogasawara, K.

Tetrahedron Lett. **2002**, *43*, 4145-4147.

6. 2-Azaadamantane *N*-Oxyl (AZADO) and 1-Me-AZADO: Highly Efficient Organocatalysts for Oxidation of Alcohols

Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y.

J. Am. Chem. Soc. **2006**, *128*, 8412-8413.

Abbreviations

Ac	acetyl
AcOEt	ethyl acetate
aq.	aqueous
AZADO	2-azaadamantane <i>N</i> -oxyl
bmim	3-butyl-1-methylimidazolium
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
BuLi	butyllithium
CAN	ammonium cerium(IV) nitrate
cat.	catalyst or catalytic amount
Cbz	benzyloxycarbonyl
CE	counter electrode
CSA	camphor-10-sulfonic acid
CV	cyclic voltammetry
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
DCE	dichloroethane
eq.	equivalent
Et	ethyl
Et ₃ N	triethylamine
Et ₂ O	diethyl ether
EtOH	ethanol
FAB	fast atom bombardment
GMP	good manufacturing practice
h	hour (s)
HRMS	high resolution mass spectrometry
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
IR	infrared spectroscopy
<i>m</i> CPBA	3-chloroperbenzoic acid
LiAlH ₄	lithium aluminum hydride
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
MeO	methoxy
MeOH	methanol
min	minutes
MOM	methoxymethyl
mp	melting point
MS	mass spectrometry
<i>n</i> -	normal-
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>o</i> -	ortho-
<i>p</i> -	para-

PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
quant.	quantitative yield
RE	reference electrode
RT	room temperature
sat.	saturated
SET	single electron transfer
<i>t</i> -, <i>tert</i> -	tertiary-
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS, TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TCCA	trichloroisocyanuric acid
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidine <i>N</i> -oxyl
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TON	turnover number
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
UHP	urea hydrogen peroxide
v/v	volume per volume

目 次

総論	1
各論	
第一章	
IBX を用いた 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応の開発	34
第二章	
オキシアンモニウムイオンを活性種とする 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応の開発	
第一節 オキシアンモニウム塩を用いた 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応の開発	42
第二節 3 級アリルアルコールの触媒的酸化的転位反応の開発	54
第三章	
1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応の開発	
第一節 NaOCl および PhI(OAc) ₂ を共酸化剤とする検討	59
第二節 AZADO ⁺ X ⁻ と NaClO ₂ を用いたワンポット酸化反応の開発	62
結論	72
謝辞	75
Experimental Section	76
反応別分類	115
参考文献	133

総論

20 世紀後半から現代にかけて、溝呂木–Heck 反応、右田–小杉–Stille カップリング、鈴木–宮浦カップリングを始めとする有機ハロゲン化物とオレフィンあるいは典型金属化合物とのクロスカップリング反応、オレフィンメタセシス反応、有機分子触媒を用いる反応など数多くの優れた有機合成手法が開発され、複雑な構造を持つ有機化合物のより精密かつ迅速な合成が可能となってきた。これによって、創薬の分野の少量スケールで行われる試験研究においては、複雑な構造を有する化合物も供給することが可能となってきた。しかしながら、安全性、環境への負荷、人体に対する影響が重要視される現代において、探索研究から見出された候補化合物について前臨床試験、臨床試験を行うための量的供給を目的とした製造プロセスや市販医薬品の製造プロセスに適用可能な手法の数は限られている。¹ 従って、スケールアップを可能とする安全性、環境調和性、経済性に優れた手法の開発は、現代有機化学に課せられた重要な任務の 1 つであるといえる。

始めに、現代の合成化学が抱える化学反応の量的適用性に関する問題点を指摘したファイザー社の Ripin らによる論文の概要を抜粋して示す。^{1a} その論文において Ripin らは、1985 年から 2002 年の間に自社で行われた約 2400 例の GMP バルク合成と大学等の研究機関で行われた FK506 (全合成 3 例、形式合成 3 例) と reserpine (全合成 3 例、形式合成 2 例) の合成を分類、比較して両者の質的相違を示し、その要因について考察を与えた。Figure 1 にファイザー社の GMP バルク合成、Figure 2 に FK506 の合成、Figure 3 に reserpine の合成についてそれぞれ用いられた反応を種類別に分類した結果を示す。このグラフから採用される反応の種類に差があるのが見て取れるが、その中でも、酸化還元反応は、FK506 の合成では全工程の 28%、reserpine の合成では 36% に相当する工

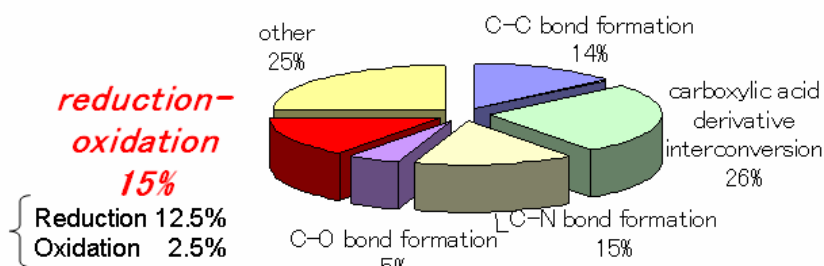


Figure 1 ファイザー社の GMP バルク合成における反応別分類

程で採用されているのに対し、ファイザー社の GMP バルク合成においては 15%にとどまっている。特に、酸化反応の実施割合は、全工程の 2.5%と非常に限定的なものとなっていることを報告している。

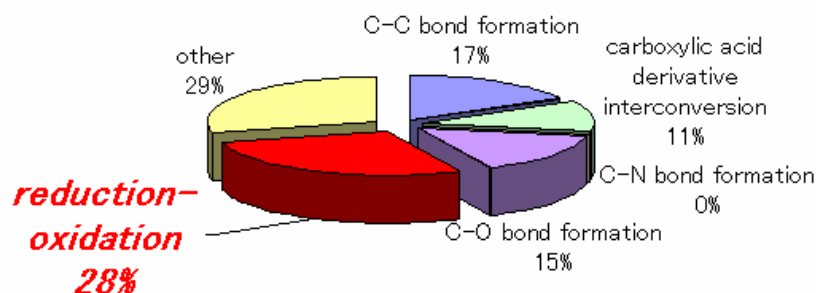


Figure 2 Ripin らによる FK506 の合成反応別分類

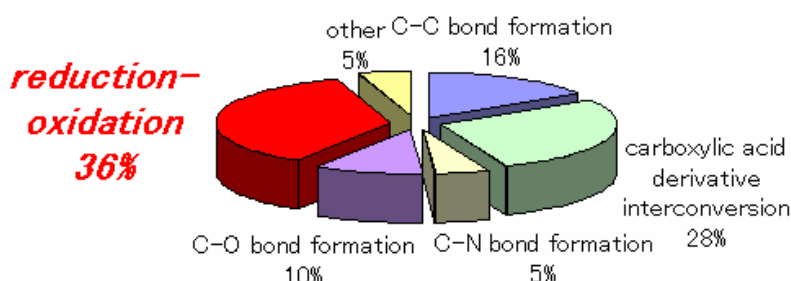


Figure 3 Ripin らによる reserpine の合成反応別分類

Ripin らによる先駆的な統計的反応解析において、大学等の学術研究機関における合成の解析が FK506 と reserpine に限られたものであったため、Ripin らの論拠の検証と現状のより正確な把握を目的として著者は、2007 年に発表された天然物の初の全合成を中心とした 15 例の合成²について、Ripin らの分類法に従い独自に反応別分類を行った (Figure 4)。その結果、この解析においても酸化還元反応は、全工程の 31%と比較的实施割合が高く Ripin らの報告の妥当性を確認した。特に、酸化反応は、還元反応の実施割合を上回り、ファイザー社の GMP バルク合成の解析とは対照的な結果となった。

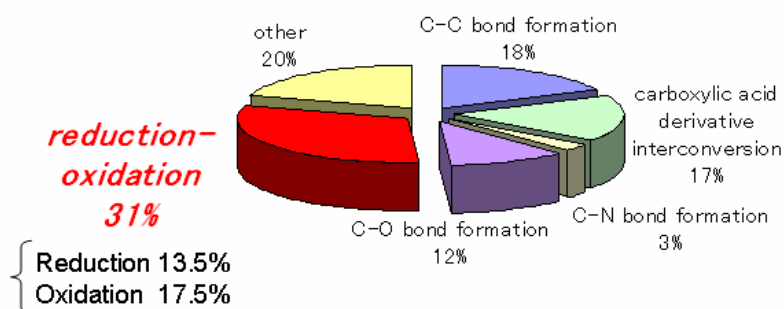
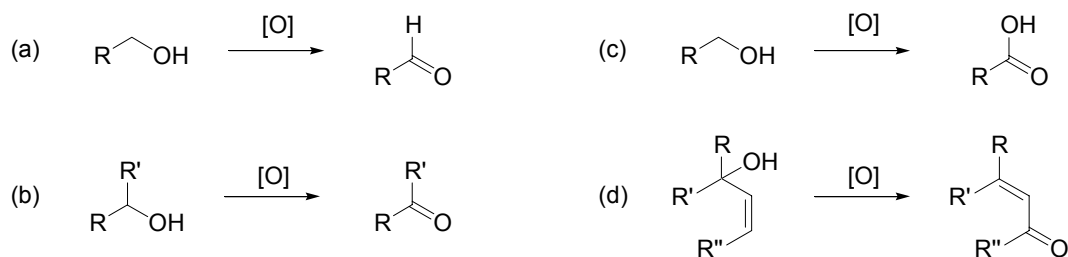


Figure 4 大学等の学術研究機関における合成（15 例）の反応別分類

アルコール類のカルボニル化合物への酸化反応は、生成物であるカルボニル基が天然物自体に含まれる構造単位であるだけでなく、精密有機合成における炭素—炭素結合形成や官能基変換の拠点となることから、最も重要な反応の一つに位置づけられる。そのため、これまで膨大な研究のもと、数多くの優れた手法が開発されてきた。アルコールの酸化は、Scheme 1 に示したように基質アルコールの級数と目的物の種類によって 4 種に大別することができる。すなわち、(a) 1 級アルコールからアルデヒドへの酸化反応、(b) 2 級アルコールからケトンへの酸化反応、(c) 1 級アルコールからカルボン酸へのワンボット酸化反応、(d) 3 級アリルアルコールから 1,3-アリル転位を含むβ-置換 α,β-不飽和カルボニル化合物への酸化反応の 4 種である。



Scheme 1 アルコールの酸化反応

これらそれぞれの反応について、重金属に依存せず、効率性、選択性の面で一般性の高い反応をあげて、その適用性を分析すると以下の問題点を指摘することができる。

(a) 1 級アルコールからアルデヒドへの酸化反応

TEMPO (1) (2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxyl) 酸化³…NaOCl を用いる手法は経済性、安全性、環境調和性に優れ、医薬品製造プロセスへも適用可能。

(b) 2 級アルコールのケトンへの酸化反応

TEMPO 酸化…嵩高い基質に対して適用できない。

超原子価ヨウ素試薬⁴…大量合成への適用が難しく、官能基選択性にも問題を残している。

(c) 1 級アルコールからカルボン酸への酸化反応

TEMPO 酸化…電子豊富なπ電子を有する基質に適用できない。

超原子価ヨウ素試薬…基質適用性に問題がある。

(d) 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応

環境調和性に優れた手法の報告はない。

このように、(a) 1 級アルコールからアルデヒドの酸化に関しては、有機ニトロキシラジカルである TEMPO (1) を用いる酸化反応が、次亜塩素酸ナトリウムを共酸化剤として用いて安価、安全な環境調和性の高いアルコール酸化反応プロセスを実現することから工業プロセスへも適用可能な手法をして位置づけられている。³ これに対し、(b) 2 級アルコールからケトンの酸化においては、TEMPO 酸化は、触媒である TEMPO の構造上の問題の為に、立体的に混み合った 2 級アルコールではしばしば反応が進行しない。実験室スケールの天然物合成では Dess-Martin 酸化や IBX (*o*-iodobenzoic acid) 酸化といった 5 価超原子価ヨウ素試薬を用いる手法が、有効な手法として知られているが、これらの手法は、化学量論量の有機酸化剤を用いる為に大量合成への適用性に関しては問題を抱えている。⁴ また、官能基選択性に関しても更なる改善の余地を残している。さらに、3 価超原子価ヨウ素試薬も安全で環境調和性に優れた酸化剤として近年注目を集めており活発な研究が展開されているが、精密有機合成に求められる効率性と選択性という観点では未だ改善の余地を残している。(c) 1 級アルコールからカルボン酸への酸化反応に関しても、TEMPO (1) を用いた手法、超原子価ヨウ素試薬を用いた手法のいずれも活発な研究がなされているが、電子豊富な π 電子を有する基質等に対する適用性に問題を残している。さらに (d) 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応については、毒性の高い 6 価のクロム酸誘導体を用いる手法のみが独占的に用いられてきており、環境調和条件での報告例はない。そこで、著者らは、課題を残している (b) , (c) , (d) の 3 種の反応に関して、環境調和性、効率性、大量合成への適用性に優れ簡便で基質適用性の広い反応が開発できれば、有機合成戦略の適用性を向上させ、創薬研究、医薬合成プロセス研究に活力を与えることができるものと考え研究を行ってきた。

はじめに, TEMPO 酸化反応の歴史的背景とともに上記のアルコール酸化反応の分類における (b) 2 級アルコールからケトンへの酸化反応の問題点であった立体的に混み合った 2 級アルコールの酸化に対し解決を与えた, 著者らによるアザアダマンタン型有機ニトロキシラジカル酸化触媒 2-azaadamantane *N*-oxyls (**2**) (AZADOs)の開発研究の経緯について概説する.

TEMPO (**1**) は 1960 年に Lebedev および Kazarnovskii によって初めて合成された.⁵ ニトロキシラジカル類は, ラジカルであるにもかかわらず空気中でも安定に存在できる (Figure 5). これは Scheme 2 に示すように酸素原子と窒素原子上で電子の共鳴があるためとされている.^{3a, 3j}

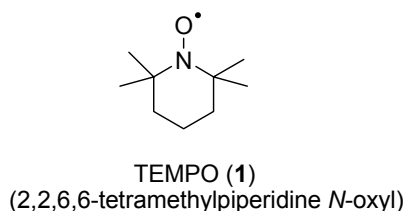
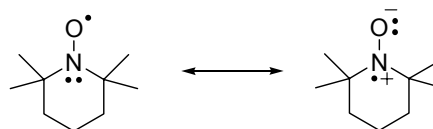
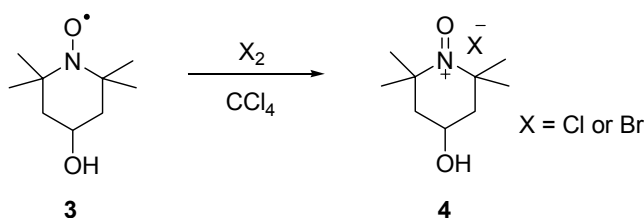


Figure 5

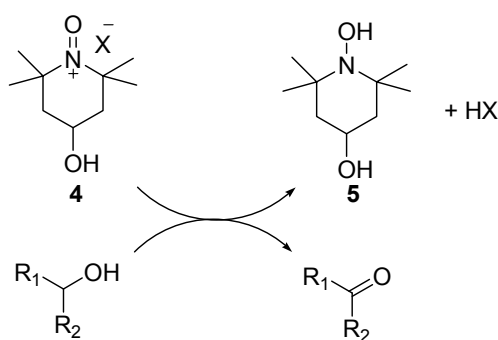


Scheme 2 TEMPO (**1**) の共鳴構造

その後, 1965 年には, Golubev らによって 4-hydroxy-TEMPO (**3**) を塩素あるいは臭素で処理するとさらに酸化段階の高いオキソアンモニウム塩 (4-hydroxy-TEMPO⁺X⁻ (**4**)) が得られることが報告された (Scheme 3).⁶ また, 同時に, 彼らはオキソアンモニウム塩 **4** をアルコールで処理するとヒドロキシルアミン **5** とカルボニル化合物を与えることも見出し, オキソアンモニウム塩のアルコールに対する酸化活性を始めて報告した (Scheme 4).⁶



Scheme 3 オキソアンモニウム塩 **4** の合成



Scheme 4 オキシアンモニウム塩 **4** の反応性

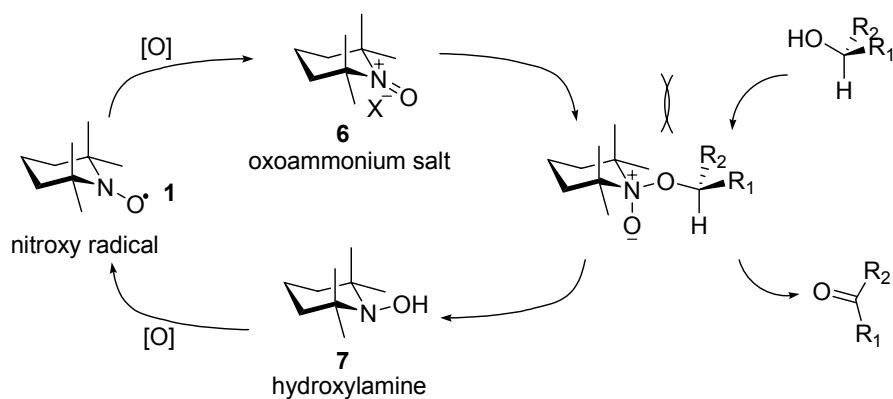
1975 年には, Cella らが, *m*CPBA を共酸化剤として初の TEMPO (**1**) を用いた触媒的酸化手法を報告した.⁷ この報告を契機として, その後に触媒的酸化が可能な様々な共酸化剤が見出された (Table 1). 中でも, 1987 年の Anelli らが開発した NaOCl を用いた条件は, 安価で環境調和性も高く反応速度も速いことから医薬品製造プロセスにおいても実施可能な手法として認識され TEMPO (**1**) を用いた触媒的酸化手法が脚光を浴びる端緒となった.⁹ 1997 年, Margarita らによって報告された超原子価ヨウ素試薬 PhI(OAc)₂ を共酸化剤とする手法は, NaOCl を用いた手法が適

Table 1 触媒的 TEMPO 酸化の歴史

年	発表者	共酸化剤	その他
1975 ⁷	J. A. Cella <i>et al.</i>	<i>m</i> CPBA	初の触媒的酸化手法
1984 ⁸	M. F. Semmelhack <i>et al.</i>	CuCl, O ₂	TEMPO を用いた初の酸素酸化
1987 ⁹	P. L. Anelli <i>et al.</i>	NaOCl	安価, 環境調和性
1990 ¹⁰	T. Endo <i>et al.</i>	Cl ₂	
1996 ¹¹	J. Einhorn <i>et al.</i>	NCS, Bu ₄ NCl	
1997 ¹²	R. Margarita <i>et al.</i>	PhI(OAc) ₂	オレフィン基質に適用可能
1999 ¹³	M. M. Zhao <i>et al.</i>	NaOCl/NaClO ₂	カルボン酸への酸化に対して有効
2000 ¹⁴	C. Bolm <i>et al.</i>	Oxone	
2001 ¹⁵	G. Giacomelli <i>et al.</i>	TCCA	2003 年カルボン酸への酸化に応用
2003 ¹⁶	R. A. Miller <i>et al.</i>	I ₂	複素環基質に適用可能
2005 ¹⁷	A. J. Ragauskas <i>et al.</i>	H ₂ O ₂ , HBr, [bmim]PF ₆	
2006 ¹⁸	Y.-G Wang <i>et al.</i>	NaIO ₄ , NaBr	
2006 ¹⁹	J.-M. Vatéle	PhIO, Yb(OTf) ₃	

用できなかったオレフィン基質へも有効であり、この手法の開発によって複雑な構造を有する天然物の合成にも応用されることとなった。¹² 以上のように、TEMPO (**1**) を触媒としてアルコールの酸化に有効な様々な手法が開発されてきた (Table 1).

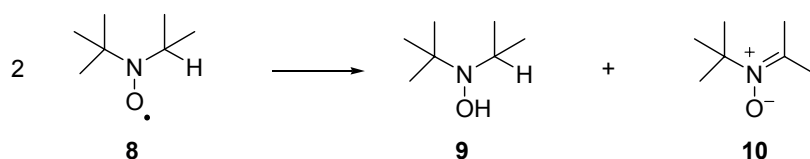
TEMPO 酸化は、1 級アルコールと 2 級アルコールを有する基質において 1 級アルコール選択的酸化が進行する特異な性質をもっていることが、Semmelhack や Skarżewski らによって報告され、この反応性を利用した適用例も数多く報告されている。²⁰ しかしながら、その一方で嵩高い 2 級アルコールの酸化には問題を抱えていた。この点に対し著者らは、TEMPO 酸化の反応機構に着目して嵩高い 2 級アルコールにも有効な新規有機ニトロキシラジカル型酸化触媒の開発を行った。TEMPO 酸化は、Scheme 5 に示したような触媒サイクルを形成して進行することが提唱されている。²¹ すなわち、安定有機ニトロキシラジカルである TEMPO (**1**) が共酸化剤によって酸化されオキシアンモニウム塩 **6** となり、ここに基質のアルコールが付加した後、oxy-Cope 型に分解してヒドロキシラミン **7** とカルボニル化合物を与え、最後にヒドロキシラミン **7** が共酸化剤によって酸化されると TEMPO (**1**) が再生して触媒サイクルが完成する。



Scheme 5 TEMPO 酸化の提唱反応機構

ここで、基質のアルコールがオキシアンモニウムに付加して oxy-Cope 型分解が起こる際に TEMPO (**1**) の 4 つのメチル基との間に立体反発が生じる。これが 1 級アルコール選択的な酸化を可能とする一方で、立体的に嵩高い基質の酸化の進行を妨げる原因となっている。従って、この 4 つのメチル基の立体障害を軽減することができれば、嵩高い 2 級アルコールの酸化が容易に進行すると期待

できる．しかしながら，ニトロキシラジカル α 位に水素原子を持つ分子は，Scheme 6 のような速やかな不均化を起こすことから，²²ニトロキシラジカル α 位の 4 つのメチル基は，TEMPO (**1**) が安定に存在するための必須の構造単位といえる．そこで，著者らは α 位水素が Bredt 則によって安定に存在することが期待できる AZADO (**11**) を設計した (Figure 6)．立体障害が緩和された本触媒を用いれば嵩高い二級アルコールの酸化も容易に進行することが期待された．



Scheme 6 α 位に水素原子を有するニトロキシラジカルの分解機構

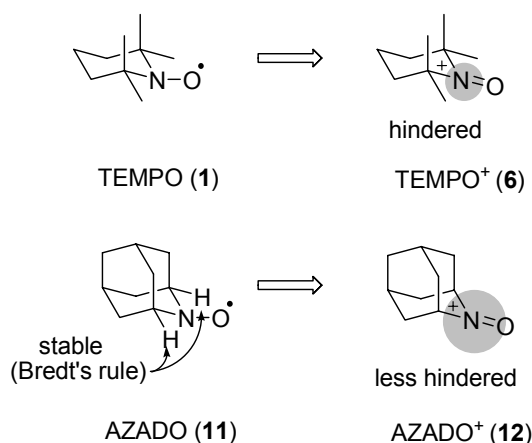
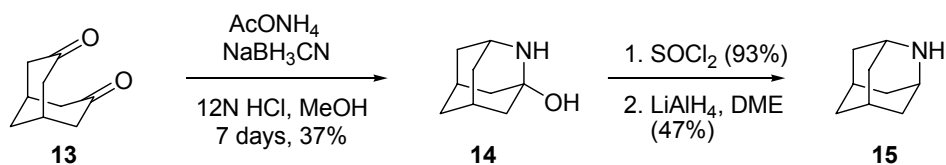


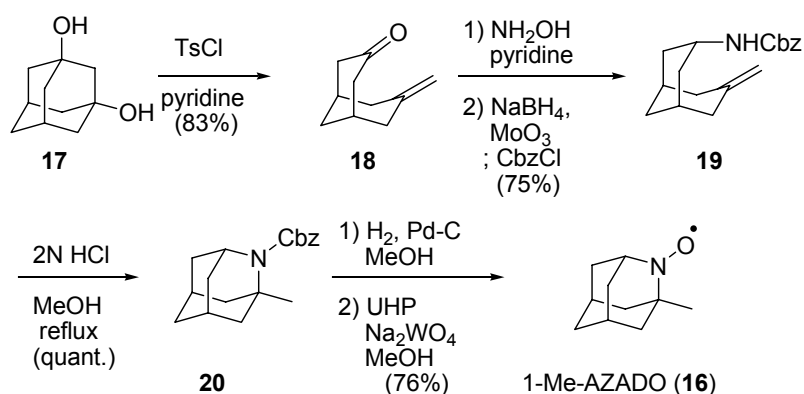
Figure 6 TEMPO (**1**) と AZADO (**11**)

文献調査の結果，AZADO (**11**) は既知物質であったが，Dupeyre と Rassat によって一度合成されラジカルの安定性と物理的性質が報告されたのみで，酸化触媒としての検討は全くなされていなかった．²³ そこで，はじめに，その報告あるいは Henkel らによって改良されたジケトン **13** からの還元的アミノ化を経る手法に従って合成を試みた (Scheme 7)．^{24,25} しかしながら，ジケトン **13** からヒドロキシアザアダマンタン **14** への還元的アミノ化を再現することができなかった．そこで AZADO (**11**) に比べ，メチル基一つ分嵩高さが増す 1-Me-AZADO (**16**) を合成した (Scheme 8)．²⁶

Henkel *et al.*



Scheme 7 Henkel らによる 2-アザアダマンタン (15) の合成法



Scheme 8 1-Me-AZADO (16) の調製法

合成した 1-Me-AZADO (16) と TEMPO (1) の触媒活性について, Anelli らの NaOCl を用いる条件下⁹と Margarita らの PhI(OAc)₂を用いた条件下¹²に検討を行った. その結果, Anelli らの条件下では 3-phenyl propanol (21) を基質とした場合に, 0.1 mol%の触媒量ではいずれの触媒を用いた場合も収率良くアルデヒド **22** を与えるのに対し, 0.01 mol%では 1-Me-AZADO (16) のみが収率良くアルデヒドを与えた (Table 2). 1-Me-AZADO (16) は 0.004 mol%でも有効であったことから, TEMPO (1) の約 20 倍以上の活性を有することを明らかとした.

Table 2 Anelli らの条件下の触媒活性の比較

$ \begin{array}{ccc} \text{cat.} & & \\ \text{NaOCl (1.3 eq.)} & & \\ \text{KBr (10 mol\%)} & & \\ \text{Bu}_4\text{NBr (5 mol\%)} & & \\ \text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} & \xrightarrow[\text{sat. NaHCO}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C, 20 min}]{\text{}} & \text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO} \\ \mathbf{21} & & \mathbf{22} \end{array} $		
loading amount (mol%)	yield (%) / time (h)	
	TEMPO (1)	1-Me-AZADO (16)
0.1	96	95
0.01	23	91
0.004	ND	88 ^a
0.001	ND	62 ^b

^a The run time was 30 min. ^b The run time was 60 min.

Margarita らの条件でも, cinnamyl alcohol (**23**) をモデル基質として用いて検討を行うと TEMPO (**1**) は 10 mol%の触媒量を要するのに対して 1-Me-AZADO (**16**) は 1 mol%の触媒量で速やかに酸化が進行した (Table 3).

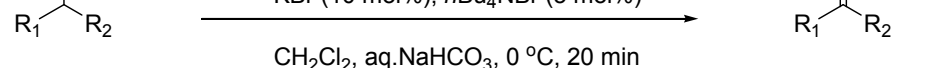
Table 3 Margarita らの条件下の触媒活性の比較

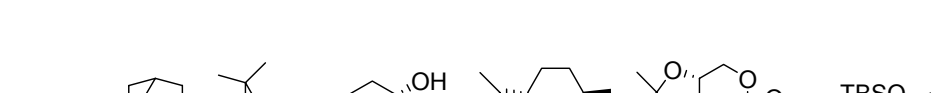
$ \begin{array}{ccc} \text{cat.} & & \\ \text{PhI(OAc)}_2 & & \\ \text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (1 M), rt} & & \\ \text{Ph-CH=CH-OH} & \xrightarrow{\text{}} & \text{Ph-CH=CH-CHO} \\ \mathbf{23} & & \mathbf{24} \end{array} $		
loading amount (mol%)	yield (%) / time (h)	
	TEMPO (1)	1-Me-AZADO (16)
10	95 / 1.5	96 / 0.1
1	42 / 6	93 / 0.7
0.1	ND	39 / 3

つぎに, TEMPO (**1**) あるいは 1-Me-AZADO (**16**) を 1 mol%用いて NaOCl を用いる Anelli らの条件下,²⁵ 様々な 2 級アルコール基質の酸化を検討した (Table 4). その結果, 比較的立体障害の比較的少ない 2-adamantanol (**25**) ではどちらの触媒を用いた場合でも高収率で目的の成績体が得られた. これに対し, 嵩高い 2 級アルコール **26** - **29** は TEMPO (**6**) を用いた場合にはほとんど反応が進行しなかったが, 1-Me-AZADO (**16**) を用いた場合には速やかに反応が進行した. 核酸誘導体 **30** を

用いた場合は、NaOCl を用いる条件では多くの副生物が生じ低収率にとどまったが、超原子価ヨウ素試薬 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた条件²⁸で 1-Me-AZADO (**16**) を用いた場合に定量的に目的の成績体が得られることを確認した。

Table 4 TEMPO (1) と 1-Me-AZADO (16) の基質適用性



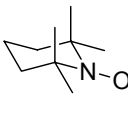
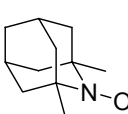
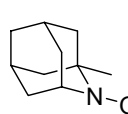
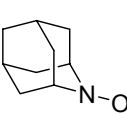
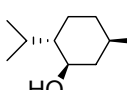


	25	26	27	28	29	30
Yield (%)	83	0	16	5	8	n.d. ^a (12 ^b)
Yield (%)	94	94	99	95	99	19 (100 ^b)

^a not determined. ^b Reaction was run using 3.3 eq. of PhI(OAc)₂ for 14 h at RT.

さらに, 1-MeAZADO (**16**) が示す高い触媒活性が当初計画したように触媒活性部近傍の嵩高さが軽減されたことによることを確認するため, TEMPO (**1**) と同様の嵩高さを有する 1,3-DiMe-AZADO (**31**) とより立体障害を軽減した AZADO (**11**) を合成しその触媒活性を比較した. 1 mol%の触媒量で NaOCl を用いる Anelli らの条件下検討した結果, 3-phenyl propanol (**21**) では, いずれの触媒でも反応が進行するのに対し, menthol (**28**) では, 1,3-DiMe-AZADO (**31**) は TEMPO (**1**) と同様にほとんど反応が進行しなかった (Table 5). この検討によって, 1-Me-AZADO (**16**) の示す高い触媒活性は当初の計画通り触媒活性部位近傍の嵩高さが軽減されたことによることを示唆する結果を得た.

Table 5 TEMPO (1) と AZADOs の反応性の比較

$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}_1\text{---CH---R}_2 \end{array} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{aq. NaHCO}_3, 0^\circ\text{C}, 20 \text{ min}]{\text{cat. (1 mol\%), NaOCl (1.5 eq.)}, \text{KBr (10 mol\%), } n\text{Bu}_4\text{NBr (5 mol\%)}} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}_1\text{---C---R}_2 \end{array} $				
	 1	 31	 16	 11
PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH 21	90	92	91	89
 28	trace	trace	95	94

また、AZADO (11) と 1-Me-AZADO (16) の触媒活性についてより詳細に比較する為、2級アルコール **32** を用いて Anelli らの条件下、NaOCl の滴下時間を 1.5 分として反応速度を比較した。その結果、AZADO (11) は、1-Me-AZADO (16) を上回る触媒活性を有することも明らかとなった (Figure 7)。

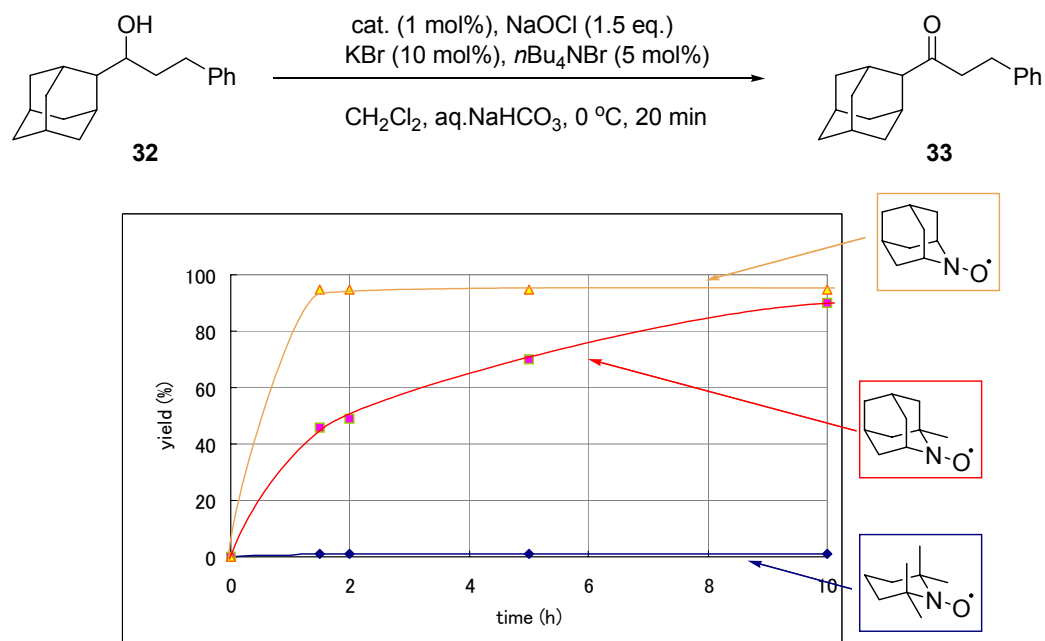
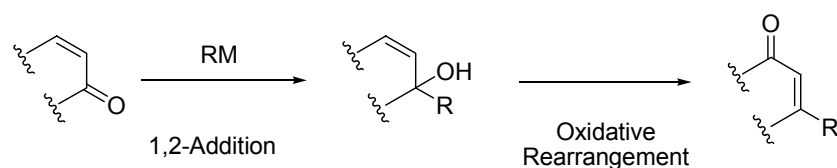


Figure 7 AZADO (11) と 1-Me-AZADO (16) の反応速度の比較

以上述べてきたように、著者らは新規ニトロキシラジカル型酸化触媒 AZADOs を開発したことにより Scheme 1 の (b) 2 級アルコールからケトンへの酸化反応の問題点に対して、根本的な解決を与えることに成功した。そこで、本研究では、近年毒性の高い重金属を必要としないことから環境調和性の高い手法として注目を集めている超原子価ヨウ素試薬と有機ニトロキシラジカルの潜在的活用性に着目して、課題の残されている (c) 1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応と (d) 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応に対して有効な手法を開発することを目指し研究を行った。

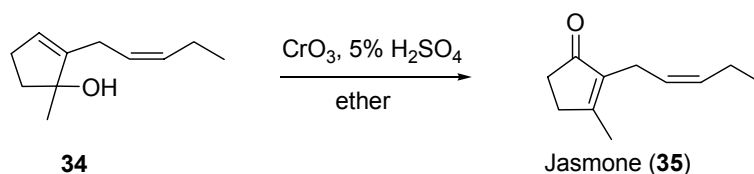
IBX を用いた 3 級アリルアルコールの β -置換 α, β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応の開発

3 級アリルアルコールから α, β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応は、有機金属試薬の 1,2-付加反応と組み合わせることで合成化学上有用な "1,3-alkylative carbonyl transposition" を可能とする重要な反応である (Scheme 9).²⁷



Scheme 9 1,3-alkylative carbonyl transposition

本反応は、Büchi らによって **jasmone (35)** の合成の際に Jones 試薬を用いて初めて行われた反応であるが、^{28a} Jones 試薬を用いた場合には、強酸性条件である為に収率には問題を残していた (Scheme 10).²⁸ 1970 年後半になって、より温和な PCC や PDC を用いると様々な基質に対して収率良く反応が進行することが Babler, Dauben, Hertz らによって報告された。²⁹⁻³¹ これ以来、3 級アリルアルコールの酸化的転位反応は天然物合成で広く利用され、その有用性が実証されてきた。しかし、本反応には現代に至るまで毒性の高い 6 価クロムを用いる方法のみが独占的に適用されてきた。



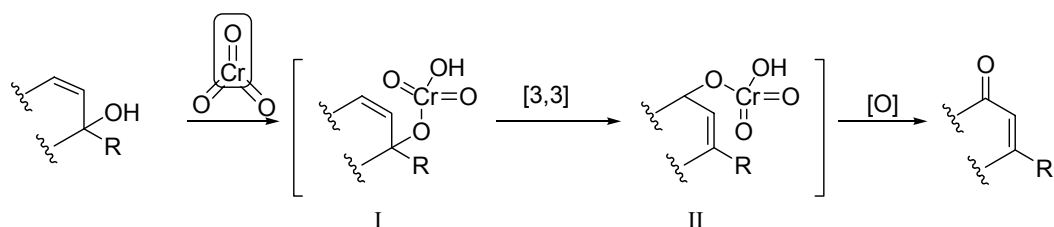
Scheme 10 Büchi らによる初の 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応

クロム酸は、発がん性や催奇形性を有するだけでなく、皮膚に付着すると皮膚炎、クロム潰瘍を引き起こし、また、粉塵やミストなどを吸入すると鼻中隔穿孔を引き起こすことが指摘され、近年ついに法的規制の対象とされた。そのため、クロム酸は、大量スケールでの使用は言うまでもないが研究者、従事者の健康管理の観点と毒性廃棄物の問題から実験室レベルでの使用も避けられるよ

うになってきている．そこで，上述の背景を踏まえ著者は，本反応を環境調和条件下に実現する手法の開発を目的に研究を行った．

はじめにクロム酸を用いた酸化的転位反応の反応機構に着目した (Scheme 11).^{29b} 本反応はクロム酸が3級アリルアルコールとクロメートエステル (I) を形成した後に[3,3]シグマトロピー転位を経て3位に炭素-酸素結合を形成し，最後に2級アリルアルコールが酸化される機構で進行する．

ここで，著者は，本反応の進行にはクロム酸の持つオキシメタル (M=O) 単位が重要であり，超原子価ヨウ素試薬の持つヨードオキシ (I=O) 単位も同様の役割を果たすものと期待した (Figure 7)．



Scheme 11 クロム酸による酸化的転位反応の反応機構

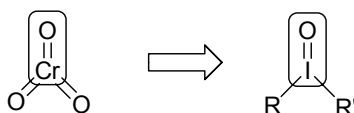
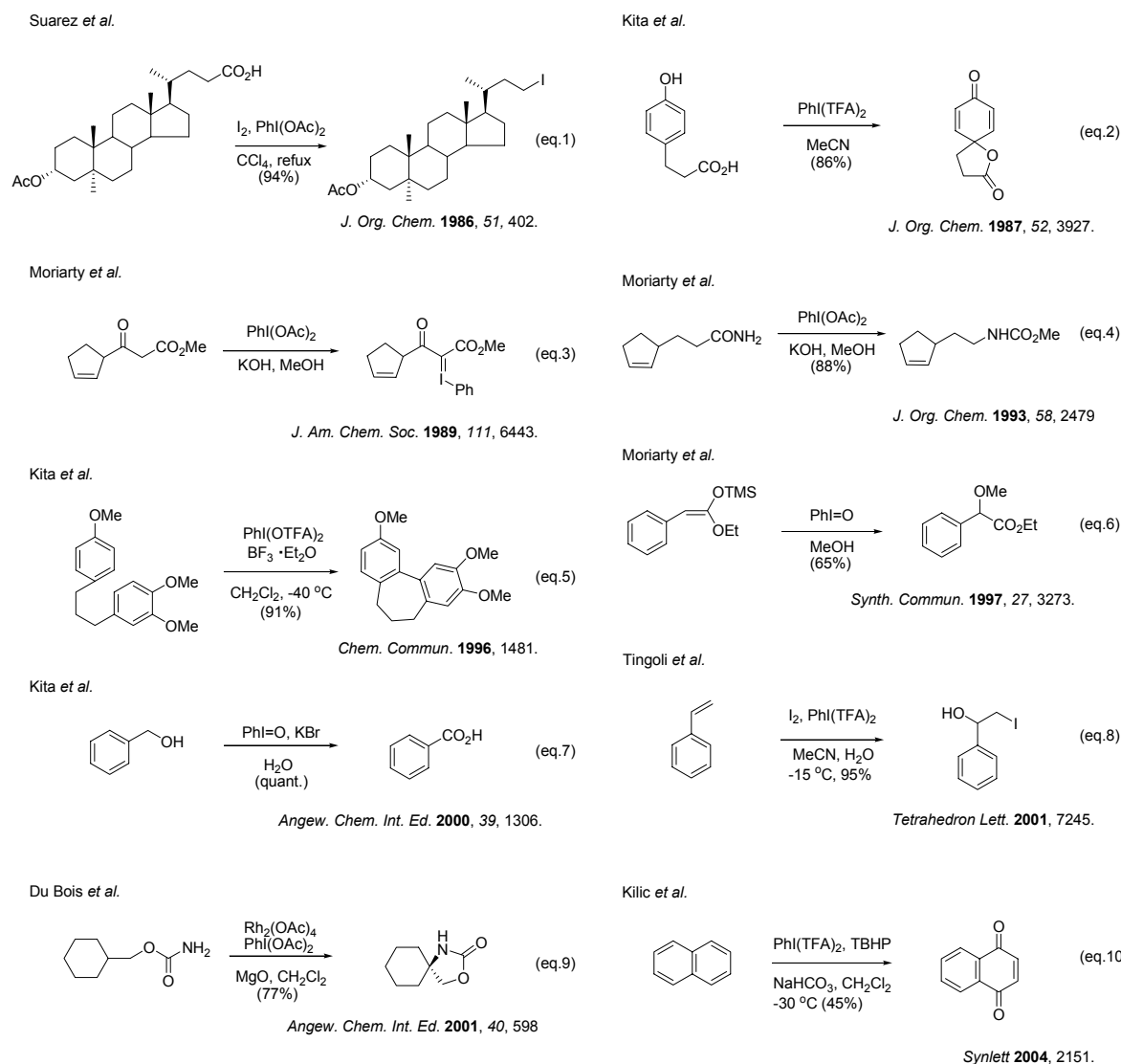


Figure 7 クロム酸と超原子価ヨウ素の構造的相同性

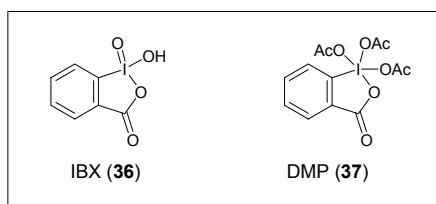
超原子価ヨウ素化合物は，1886年に Willgerodt によって (dichloroiodo)benzene (PhICl_2) がオクテット則を越える原子価を有する化合物³²として初めて見出されて以来，様々な超原子価ヨウ素化合物が報告されてきた．特に3価の超原子価ヨウ素試薬である $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, PhIO , $\text{PhI}(\text{TFA})_2$ では，Scheme 12 に示すように，ラジカル的反応性を利用した脱炭酸反応 (eq. 1)，芳香環の酸化 (eq. 2, 5, 10)，カルボニル α 位酸化 (eq. 3, 6)，1級アミド窒素原子の酸化 (eq. 4, 9)，オレフィンへの酸化的修飾 (eq. 8) をはじめ，特異な反応性を有することから天然物合成においても盛んに活用されている．³³



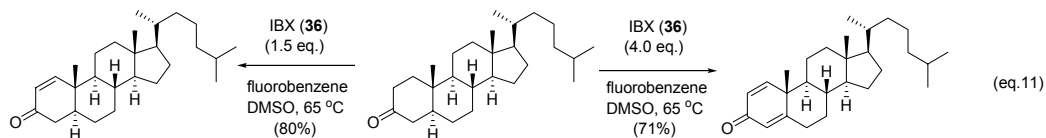
Scheme 12 3 価超原子価ヨウ素試薬を用いた反応例

また、5 価の超原子価ヨウ素試薬である IBX (**36**) (*o*-iodobenzoic acid, 10-I-4 iodine oxide, 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one 1-oxide, 1898 年 Hartman と Meyer によって始めて合成された。³⁴⁾³⁵⁾ や Dess-Martin periodinane (**37**) (DMP, 12-I-5 triacetoxyperiodinane, 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one, 1983 年 Dess と Martin によって始めて合成された。³⁶⁾ も、温和な条件下に様々なアルコール基質を対応するカルボニル化合物へ酸化することから合成化学において広く用いられている。さらに、2000 年に Nicolaou らによって IBX (**36**) を用いたカルボニル化合物から α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化反応 (eq. 11) が見出されるとその興味深い酸化反

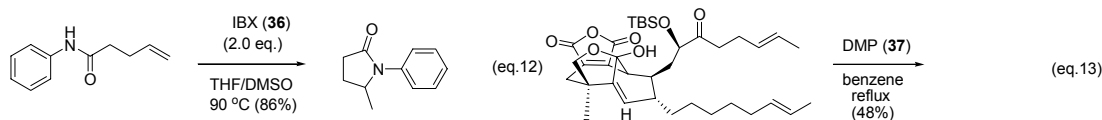
応特性が注目を集めるようになった。^{37a} その結果, Scheme 13 に示すようにアニリン単位に対する酸化反応性を利用した方法 (eq. 12, 13, 14, 15, 17), ベンジル位の酸化 (eq. 16), フェノールの酸化的脱芳香化 (eq. 18), ジチアンの酸化的脱保護 (eq. 20), 脱シリル化 (eq. 19) など様々な興味深い反応が報告された。³⁷ これら 5 価超原子価ヨウ素試薬は, 毒性がなく重金属フリーである点で user-friendly であることから注目を集めた。ところで Dess-Martin 試薬 (37) は IBX (36) のアセチル化によって調製^{36,38} されるが, IBX (36) は, 以前は 1936 年 Greenbaum によって報告された *o*-iodobenzoic acid (38) を硫酸水溶液中 KBrO_3 で処理する方法が標準的な調製法³⁹ とされていた。しかしながら, この調製法は KBrO_3 が発癌性物質であるという点や反応中に大量の臭素の蒸気 (62 g/mol of IBX (36)) が発生する点で問題を抱えていた。⁴⁰ さらには, 1990 年に Pumb らが, IBX に爆発性があることを報告したことからの取り扱いに関する注意の必要性が喚起された。⁴¹ それに対し, その翌年, Dess と Martin によって爆発性は認められなかったとされる報告がなされ,^{36b} 試薬に混入した KBrO_3 由来の不純物がこの爆発の原因だった可能性が指摘されるようになった。^{36b,37g} さらに, 1999 年に Santagostino らによって安価で取り扱いの容易な Oxone ($2\text{KHSO}_5\text{-KHSO}_4\text{-K}_2\text{SO}_4$) を用いる方法が報告されたことで, IBX (36) は, より user-friendly な試薬となった (Scheme 14)。⁴⁰ 今日では, これらの試薬は市販もされるようになり現代の有機合成に必須の試薬の一つとなっている。



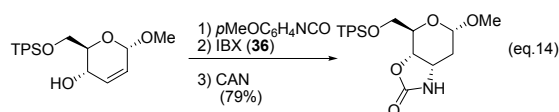
Nicolaou *et al.*



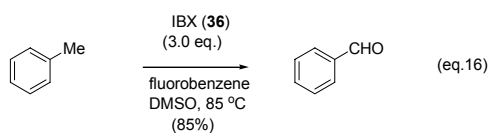
J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 7596.



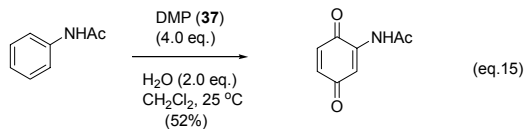
Angew. Chem. Int. Ed. **2000**, 39, 625.



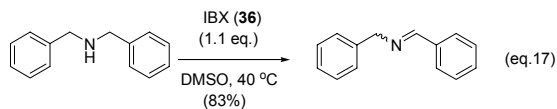
Angew. Chem. Int. Ed. **2000**, 39, 2525.



J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 3183.

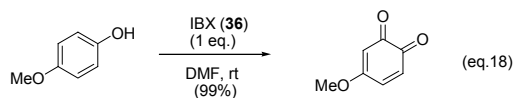


Angew. Chem. Int. Ed. **2001**, 40, 207.



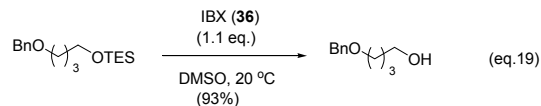
Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 4079.

Pettus *et al.*



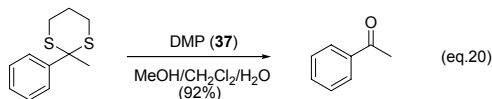
Org. Lett. **2002**, 4, 285

Wu *et al.*



Org. Lett. **2002**, 4, 2141.

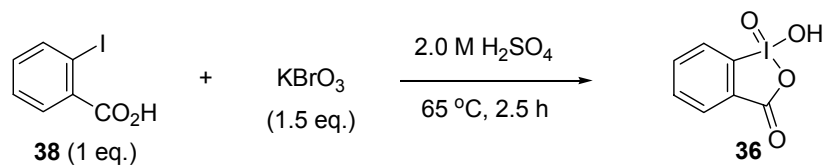
Panek *et al.*



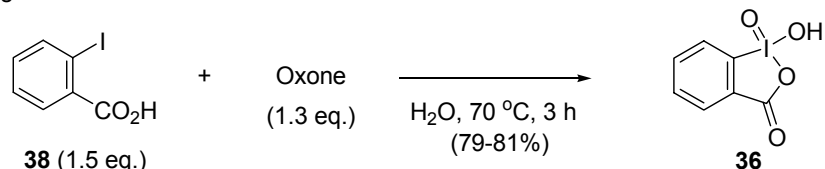
Org. Lett. **2003**, 5, 575.

Scheme 13 IBX (36) や DMP (37) を用いた反応例

Greenbaum *et al.*

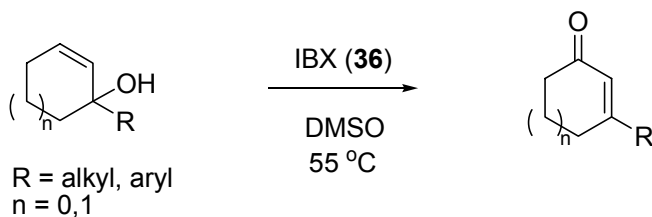


Santagostino *et al.*



Scheme 14 IBX (36) の調製法

著者は、超原子価ヨウ素試薬を用いた条件下に 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応を実現するため、本反応を効率的に進行させる 3 価もしくは 5 価の超原子価ヨウ素試薬を探索した。その結果、55 °C に加温した DMSO 溶媒中 IBX (36) を用いると 5 員環および 6 員環上で所期の酸化的転位反応が進行することを見出した (Scheme 15)。本反応は、毒性の高いクロム酸を用いない環境調和性に優れた 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応の初めての例である。この間の詳細ならびに反応機構の考察等について各論第一章で述べる。



Scheme 15 IBX (36)/DMSO 条件下の 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応

オキソアンモニウムイオンを活性種とする 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応の開発

前述したように、3 級アリルアルコールの酸化的転位反応は有機合成化学的に有用な反応である一方、PCC 等の毒性の高い 6 価のクロム酸誘導体を用いる手法のみが天然物合成においては独占的に用いられてきた。²⁹⁻³¹ 著者が開発した DMSO 溶媒中 IBX (36) を用いる条件は、初めてのメタルフリーで non-toxic な条件と位置づけることができるが、IBX (36) の爆発性に関する懸念⁴¹や化学量論量の IBX (36) を用いるために当モル量以上の有機廃棄物が生じる点、5 員環および 6 員環基質のみに適用が限られている点など問題を残していた。IBX (36) を用いる条件は、クロム酸による酸化的転位反応の反応機構に着目し、クロム酸の持つオキソメタル (M=O) 単位が重要であることから IBX (36) のもつヨードオキソ (I=O) 単位も同様の働きを担うであろうという推測のもと検討を開始し、所期の目的を達成することができた。ここで、ニトロキシラジカルの酸化活性種として知られるオキソアンモニウムイオン (6, 39) も、クロム酸の持つ Cr=O や IBX (36) のもつ I=O と構造的類似したオキソアンモニウム (+N=O) 単位を持つことに着目し、ニトロキシラジカルあるいはオキソアンモニウム塩を用いる条件下での本反応の実現を目的として検討を行った (Figure 8)。ニトロキシラジカルを用いる条件は、前述のように多様な共酸化剤を用いて触媒的アルコール酸化条件が見出されているため、触媒化への展開も期待できた。

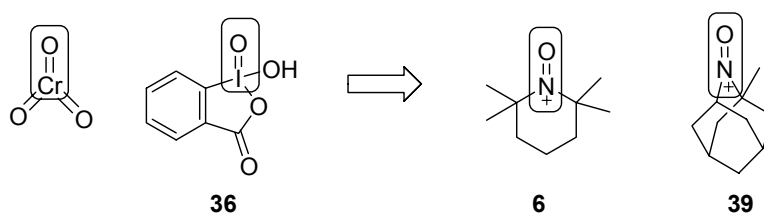
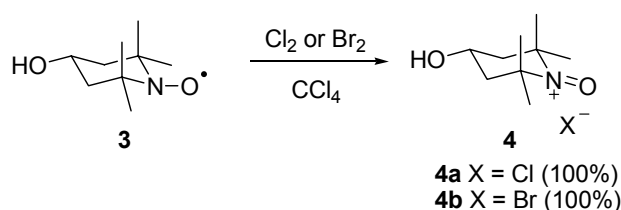


Figure 8 クロム酸, IBX (36) とオキソアンモニウムの構造的相同性

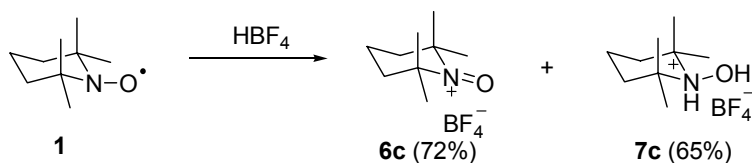
はじめに TEMPO (1) あるいは 1-Me-AZADO (16) を用いて NaOCl を用いる条件,⁹ PhI(OAc)₂ を用いる条件,¹² Oxone を用いる条件,¹⁴ ヨウ素を用いる条件¹⁶等アルコールの触媒的酸化反応条件として知られていた条件を種々検討したが、これらの条件下では収率良く反応を進行させるには至らなかった。そこで、オキソアンモニウム塩が安定に単離可能であることを述べた Golubev や

Bobbitt らの報告に着目し、⁴²⁻⁴⁴ ニトロキシラジカルを用いた触媒的条件の開発に先立ち、予め別途調製したオキソアンモニウム塩を化学量論量用いて本反応性の実現の可能性を追求することとした (Scheme 16). この時点では、著者らが開発した 1-Me-AZADO (**16**) は、化学量論量用いた検討に耐える量的供給が困難であったため、はじめに TEMPO (**1**) のオキソアンモニウム塩 **6** を用いて検討した.

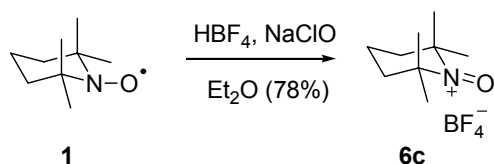
Golubev *et al.* (1965)



Golubev *et al.* (1971)



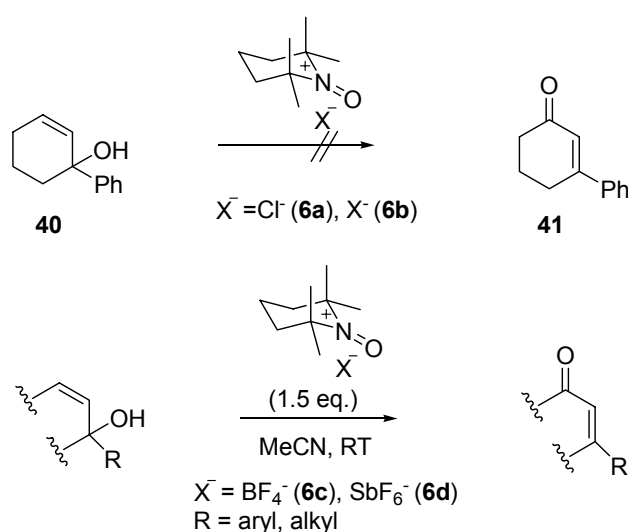
Bobbitt *et al.* (1998)



Scheme 16 オキソアンモニウムイオンの調製法

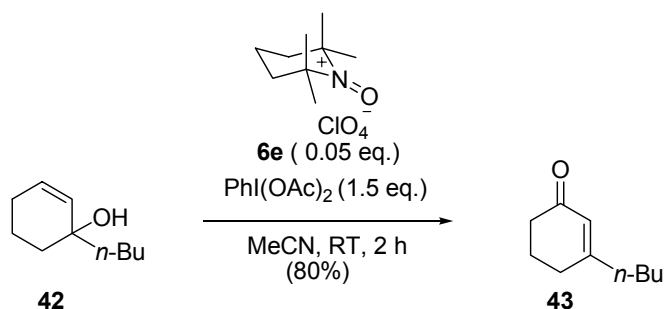
その結果、Cl⁻, Br₃⁻をカウンターイオンとするオキソアンモニウム塩 (**6a**, **6b**)⁴² を用いた場合にはほとんど目的の成績体を得られなかったが、BF₄⁻, SbF₆⁻をカウンターイオンとするオキソアンモニウム塩 (**6c**, **6d**)⁴³ を用いた場合には速やかに反応が進行し高収率で目的の成績体が見出された (Scheme 17). さらに、オキソアンモニウム塩 (**6c**, **6d**) を用いた場合には、IBX (**36**)/DMSO 条件よりも広い基質適用性を示し、5 員環および 6 員環の基質に限らず IBX (**36**) を用いた条件では問題を残していた中員環やマクロ環基質、鎖状基質でも収率良く反応が進行した. より高い反応性

の発現を期待して、1-Me-AZADO (16) のオキソアンモニウム塩についても検討を行ったが、反応活性は TEMPO (1) とほぼ同程度で、鎖状基質においては、 TEMPO^+X^- (6) が 1-Me-AZADO $^+\text{X}^-$ (12) よりも反応時間、収率、共にわずかに優位であった。本反応は、毒性の高いクロム酸を用いない方法で中員環、マクロ環、鎖状基質へも適用可能な広い基質適用性を有する 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応の初めての例である。この間の詳細については、各論第二章第一節で述べる。



Scheme 17 化学量論量のオキソアンモニウム塩を用いた酸化的転位反応

化学量論量のオキソアンモニウム塩 6 を用いた検討からカウンターイオンの種類が反応性に大きな影響を与えることがわかった。そこで、オキソアンモニウム塩のカウンターイオンの制御に着目し触媒的条件の開発を再び試みた。触媒は、化学量論量の反応でより良い結果を与えた TEMPO (1) あるいは TEMPO^+X^- (6) を用いることとした。始めに、嵩高く、求核性、塩基性の低いカウンターイオンを有するオキソアンモニウム塩 TEMPO^+X^- (6) を活性種とすることができれば、触媒的な酸化的転位反応が可能となるものと期待して検討を行った。その結果、10 mol% の $\text{TEMPO}^+\text{ClO}_4^-$ (6e) と $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を共酸化剤として用い、3 当量の水を添加すると触媒的反応が進行し 42 では 80% で目的の酸化的転位体 43 が得られた (Scheme 18)。



Scheme 18 $\text{TEMPO}^+\text{ClO}_4^-$ (**6e**) を用いた触媒的な酸化的転位反応

しかしながら、この $\text{TEMPO}^+\text{ClO}_4^-$ (**6e**) を触媒として用いる条件は中員環基質で収率が中程度であった。そこで、更に検討を重ねた結果、共酸化剤を過ヨウ素酸ナトリウムとすると **TEMPO** (**1**) を用いても触媒的に反応が進行することが明らかとなった。さらにシリカゲルに吸着させた過ヨウ素酸ナトリウム⁴⁵を用いると副生成物の生成が抑制され収率が向上した。シリカゲルに吸着させた過ヨウ素酸ナトリウムを用いる条件下、基質適用性の検討を行うと末端ビニル基質では反応が進行しなかったが、中員環、マクロ環、鎖状のいずれの基質を用いた場合も高収率で目的の成績体が得られた (Scheme 19)。本反応の開発によって、3 級アリルアルコールの酸化的転位反応の触媒化に成功した。本反応に関する論文の作成の途上で Vatéle によって **TEMPO** (**1**)/ $\text{PhIO}/\text{Bi}(\text{OTf})_3$ or Re_2O_7 条件が触媒的な酸化的転位反応条件として報告された。¹⁹ しかしながら、この報告では、3 級アリルアルコールから 2 級アリルアルコールへの転位反応にはオキソアンモニウムは関与せずルイス酸が触媒していることが報告されているため、著者らの **TEMPO** (**1**)/ $\text{NaIO}_4\text{-SiO}_2$ 条件はオキソアンモニウムが転位反応を触媒する例として、初めての報告である。この間の詳細については、各論第二章第二節で述べる。



Scheme 19 触媒的な 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応

1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応の開発

1 級アルコールからの酸化によってカルボン酸を得る手法は、精密有機合成における様々な局面で適用される重要な反応である。この変換を 1 工程で実現するワンポット酸化反応は、天然物合成において効率性を向上させる重要な反応であり、古くから活発な研究がなされてきた。最も古典的には過マンガン酸を用いる方法、⁴⁶ 濃硝酸を用いる方法、⁴⁷ Jones 酸化を代表とするクロム酸を用いる方法⁴⁸ が 1950 年以前より用いられてきた。1970 年代以降に研究が活発になり、特に 1979 年に Corey らによって報告された PDC/DMF は、マイルドな条件下に反応が進行することから標準的手法の 1 つとして今日に至るまで広く活用されている。⁴⁹ また、毒性の高い重金属の使用量の削減という観点からも改善がなされ、 $\text{RuCl}_3/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$,⁵⁰ $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$,⁵¹ $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$,⁵² $\text{PCC}/\text{H}_5\text{IO}_6$,⁵³ $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{NaIO}_4$,⁵⁴ $\text{RuCl}_3/\text{TCCA}$ ⁵⁵ といった触媒的条件が開発された。近年になるとグリーンケミストリーに対する関心の高まりから、より安全な金属と過酸化水素を用いた Cu(II) complex **44** / H_2O_2 (Figure 9),⁵⁶ $\text{Na}_2\text{WO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ ⁵⁷ 等^{58,59} が eco-friendly な条件として報告された。さらに、金属を用いない酸化反応も簡便性、安全性の面から関心を集め、TEMPO (**1**)/co-oxidant,^{9,12b,15b,60-62} $\text{NaBrO}_3/\text{HBr}$,⁶³ PhIO/KBr ,^{33g} IBX (**36**)/pyridine-2-ol or *N*-hydroxysuccinimide⁶⁴ 等の条件が報告された。中でも、TEMPO (**1**) を用いる条件は、ニトロキシラジカルの化学的性質に対する興味のみならず簡便かつ安全、安価な条件である為に 1987 年 Anelli らによって NaOCl を用いた条件が初めて報告されて以来,^{9a} 強い関心を集め様々な改良がなされてきた。以下に、TEMPO (**1**) を用いた 1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化の今日までの発展の経緯について述べる。

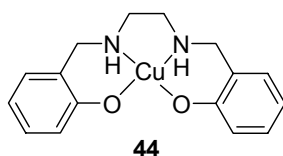
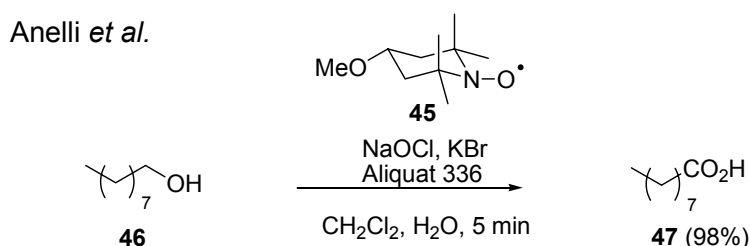


Figure 9 銅錯体 **44**

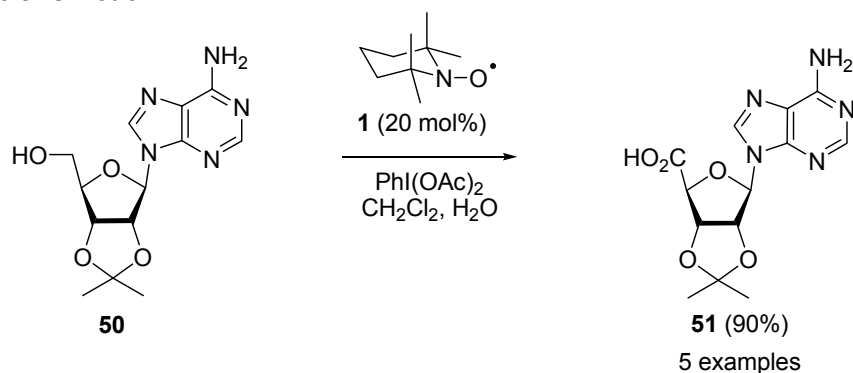
TEMPO (**1**) を用いたワンポット酸化反応は、前述したように 1987 年に Anelli らによって 4-MeO-TEMPO (**45**) と NaOCl を用いる条件が、1 級アルコールからアルデヒドへの酸化反応と 2 級アルコールのケトンへの酸化反応と共に初めて報告された (Scheme 20).^{9a} しかしながら、本条件は適用例が単純な直鎖炭化水素の脂肪族アルコールに限られており、*p*-nitrobenzyl alcohol (**48**) や *p*-methoxybenzyl alcohol (**49**) には適用できないなど基質適用性の面で問題を残していた。



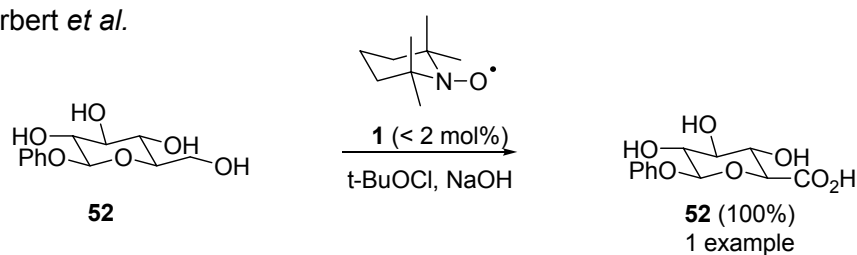
Scheme 20 NaOCl を用いたワンポット酸化反応

その後 1999 年に Widlanski らによって TEMPO (**1**)/PhI(OAc)₂ が核酸誘導体の酸化に有効であること、^{12b} Herbert らによって TEMPO (**1**)/*t*BuOCl/NaOH が糖誘導体の酸化に有効であること、⁶⁰ Merck の Zhao らによって TEMPO (**1**)/NaOCl/NaClO₂ が Anelli らの手法の基質適用性を改善できること^{13a} などが相次いで報告された (Scheme 21). その間の 1990 年に鳥居らによって TEMPO (**1**)/NaBrO₂ を用いた手法も報告されたがワンポット酸化への適用例は 1-undecanol の 1 例のみでありこの条件の有効性は不明である。⁶¹

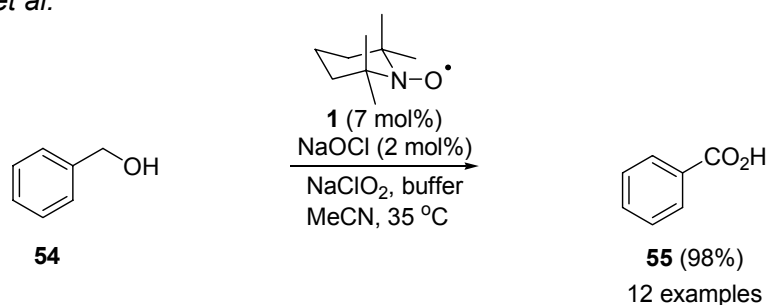
Widlanski *et al.*



Herbert *et al.*

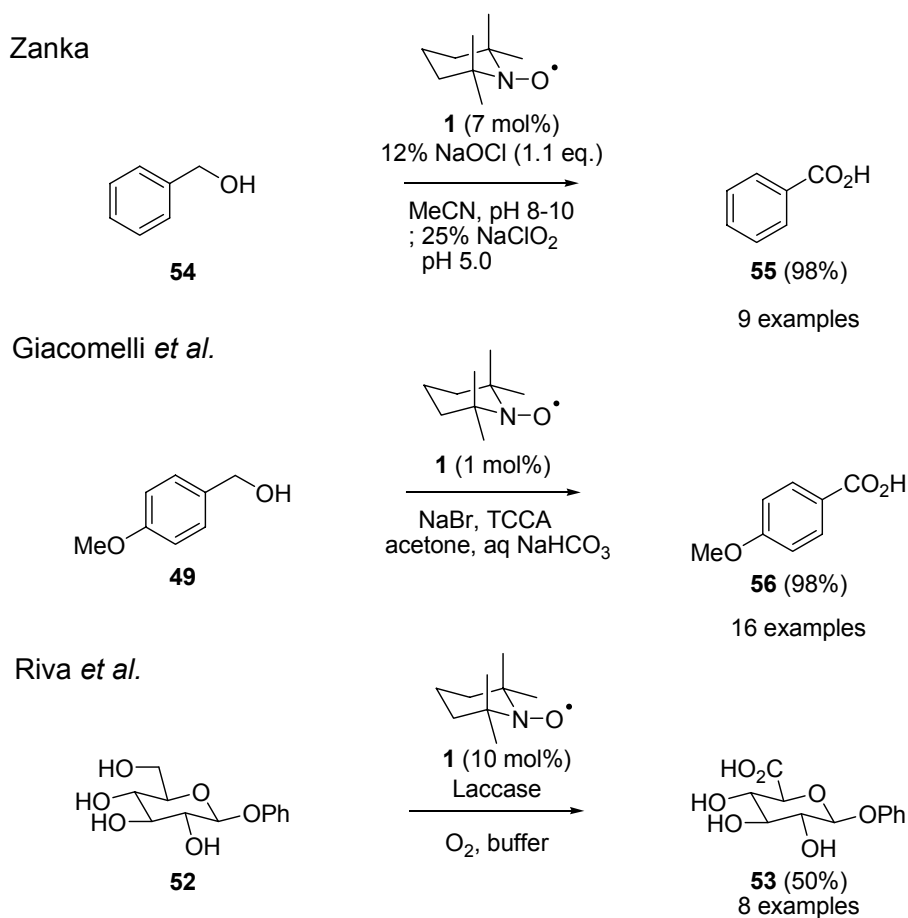


Zhao *et al.*



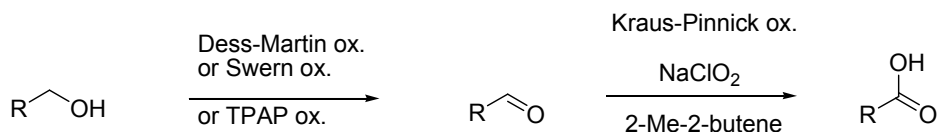
Scheme 21 ワンボット酸化反応の前例

また、2003年には、残華らによってキロスケールの酸化を可能とする Merck の手法の改良法が報告された。^{13b} 同年に Giacomelli らによって報告された TCCA を用いる手法は、cinnamyl alcohol (**23**) のような2重結合を有する基質には適用できないものの比較的広い基質適用性と操作が簡便である点で優れた手法である。^{15b} 2005年に Riva らによって酵素と組み合わせた TEMPO (**1**)/laccase/ O_2 が糖誘導体の酸化に有効であることが報告された (Scheme 22).⁶²



Scheme 22 ワンボット酸化反応の前例

以上述べてきたように、ワンボット酸化反応は TEMPO 酸化を中心として活発な研究が行われてきたが、電子豊富な π 電子を有する基質に有効な方法は依然として開発されてない。天然物合成においては Dess-Martin 酸化, Swern 酸化, TPAP 酸化等を適用した 1 級アルコールからアルデヒドへの酸化と Kraus-Pinnick 酸化⁶⁵ によるアルデヒドからカルボン酸への酸化を組み合わせた 2 段階の反応が未だ頻繁に用いられていることから、より広範な官能基適用性を有する 1 級アルコールからカルボン酸へのワンボット酸化反応の開発が望まれているとすることができる (Scheme 23)。そこで、著者は、大量スケールへ適用可能な温和で環境調和性の高い条件を用いて、基質適用性が広く、操作も簡便なワンボット酸化手法の開発を目指し研究を行った。

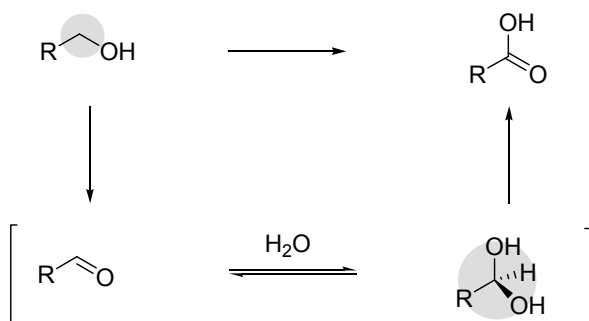


Scheme 23 1 級アルコールからカルボン酸への 2 段階酸化反応

1 級アルコールからカルボン酸までのワンポット酸化は一般には下記の 3 ステップを経て進行する (Scheme 24).

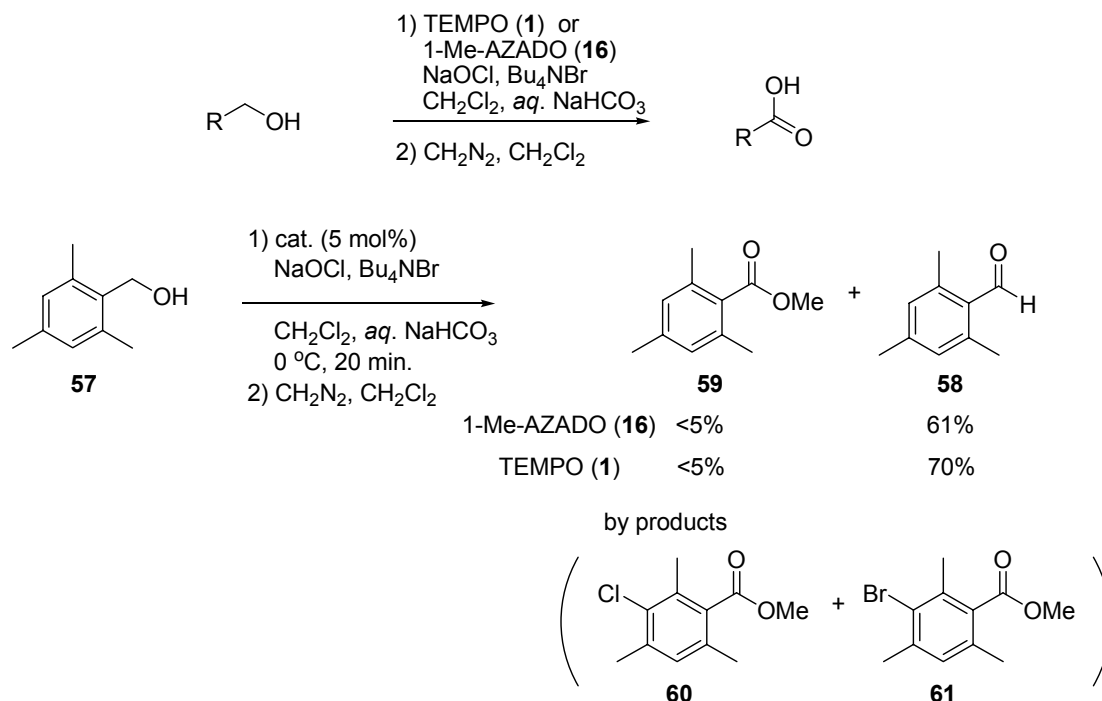
- 1) 1 級アルコールからアルデヒドの酸化
- 2) ハイドレートの形成
- 3) ハイドレートからカルボン酸への酸化

TEMPO (**1**) は嵩高い基質の酸化において問題を抱える場合が多いことから考察すると, TEMPO (**1**) を用いたワンポット酸化反応が良好に進行しない原因は, 2 段階目の酸化基質となるハイドレートが 1 段階目の酸化基質となる 1 級アルコールに比べ立体要求性が増大し酸化を受けにくいことのためであるという仮説を立てることができる. そこで, 先に開発した立体障害が緩和されたニトロキシラジカルである 1-Me-AZADO (**16**) を TEMPO (**1**) の代わりに用いれば, 基質適用性を拡張できるものと期待した. また, サイクリックボルタンメトリー測定から 1-Me-AZADO (**16**) は $E^{\circ'} = +186$ mV (Ag/AgCl) で TEMPO (**1**) の $E^{\circ'} = +294$ mV (Ag/AgCl) に比べ小さいことから電気化学的条件下では酸化を受けやすい.²⁶ この点からも 1-Me-AZADO (**16**) は優れた反応性を示すことが期待された.



Scheme 24 ワンポット酸化反応の反応経路

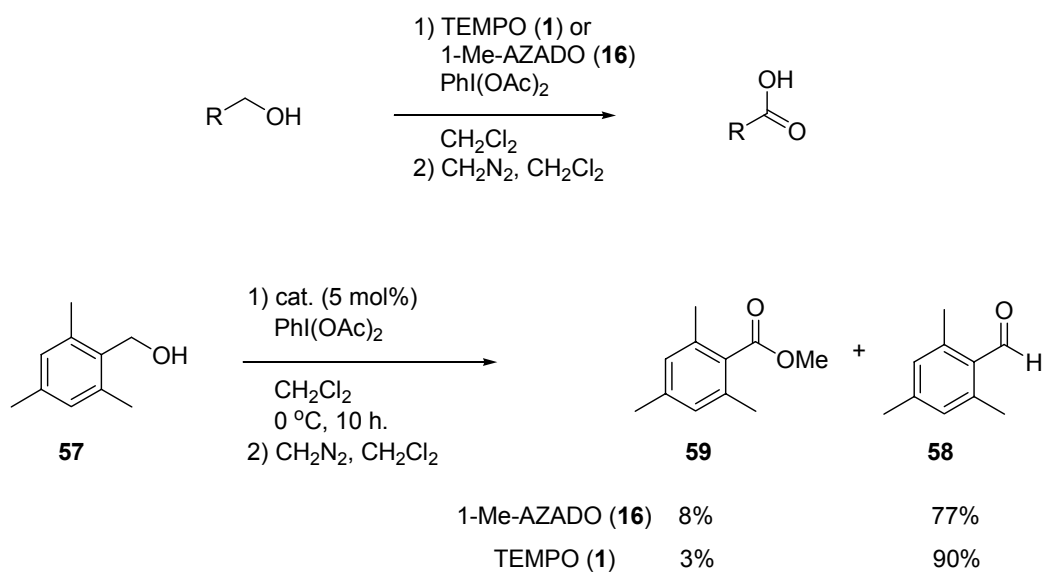
そこで、始めに NaOCl を用いる Anelli らの条件下検討を行った (Scheme 25).⁹ その結果, 1-Me-AZADO (**16**) は, TEMPO (**6**) に比べ高い反応性は示すものの mesitylenemethanol (**57**) ではほとんどがアルデヒド **58** として得られるという結果に終わった. また, 一部質量分析にて芳香環がハロゲン化された **60** や **61** の分子量に相当するピークを示す副生成物が得られた.



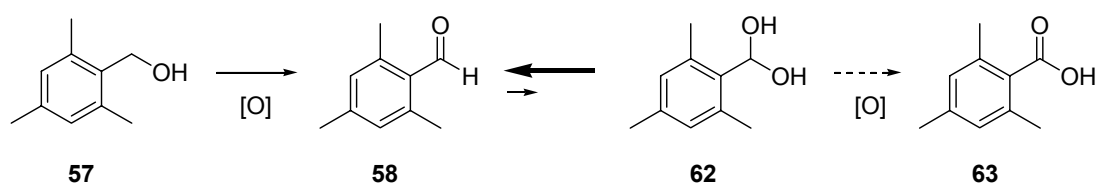
Scheme 25 NaOCl を用いたワンポット酸化反応

そこで、次に、ハロゲン化を回避する目的で PhI(OAc)₂ を用いる Widlanski らの条件下に検討を行った (Scheme 26).^{12b} その結果, 末端ビニル基質においては有効であったが, mesitylenemethanol (**57**) は, この場合も大部分がアルデヒド **58** として得られるという結果に終わった. ここで, mesitylenemethanol (**57**) の場合のようにアルデヒド **58** が大部分得られ, 2 段階目の酸化が進行しない原因は, アルデヒド **58** が電子豊富な芳香環に共役している為にハイドレート **62** との平衡がアルデヒド **58** に偏っていることにあると考察した (Scheme 27).

以上の Anelli らの NaOCl を用いた条件下の検討と Widlanski らの PhI(OAc)₂ を用いた条件下の検討の詳細については, 各論第三章第一節で述べる.

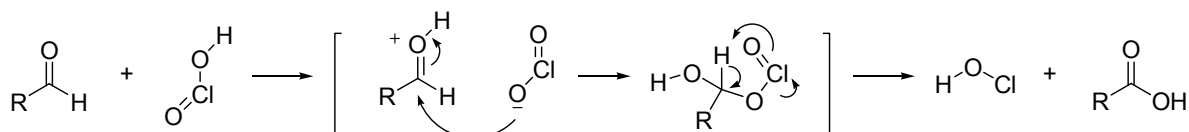


Scheme 26 PhI(OAc)_2 を用いたワンポット酸化反応



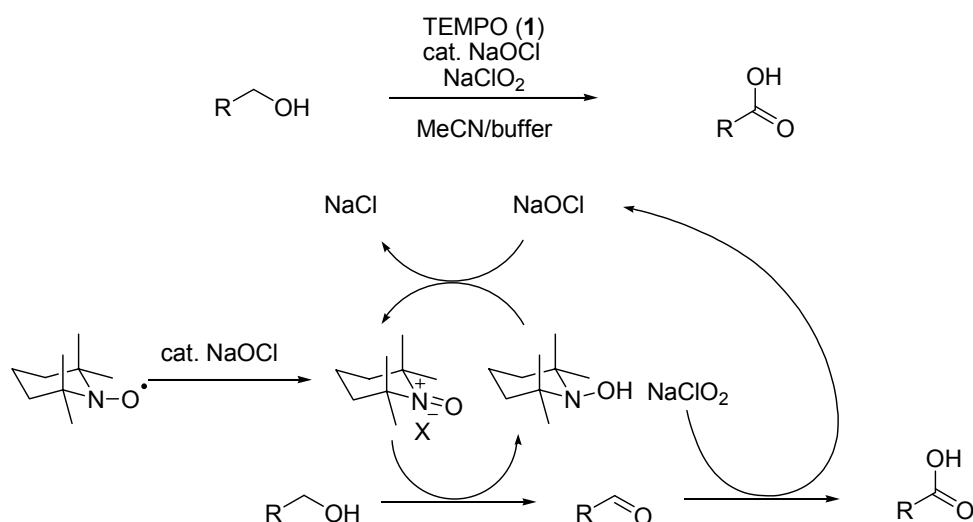
Scheme 27 Mesitylenemethanol (**57**) の反応性

つぎに、ハイドレートをほとんど形成しないアルデヒドを経由する基質に対しても有効な条件の開発を目的として、アルデヒドからカルボン酸への酸化に幅広い基質適用性を有する Kraus-Pinnick 酸化⁶⁵に着目した。この反応は、ハイドレートを経由することなく直接的に NaClO_2 由来の ClO_2^- がアルデヒドに対して付加する反応機構が提唱されている。⁶⁶ この NaClO_2 の反応性をアルデヒドからカルボン酸への反応に利用できれば、ハイドレートの形成しやすさに依存することなく様々なアルデヒドが速やかにカルボン酸に酸化され、Kraus-Pinnick 酸化と同様に幅広い基質適用性を持った反応が開発できると期待した (Scheme 28)。



Scheme 28 Kraus-Pinnick 酸化の反応機構

そこで、この NaClO_2 の反応性を利用したワンポット酸化反応である Merck の Zhao らの報告に着目した (Scheme 29).¹³ 彼らの手法は、 NaClO_2 の反応性を利用することによって化学量論量の NaOCl のみを用いる Anelli らの条件に比べ格段に高い基質適用性を獲得している。しかしながら、この条件においても Figure 10 に示したような電子豊富な芳香環やオレフィンを有する基質には適用できない点や NaOCl と NaClO_2 は両者の混合によって不安定となり暴走反応を引き起こす危険性があるためにこれらは別々にゆっくりと滴下する必要があるといった操作上の点で問題を抱えている。そこで、著者は、 π 電子との副反応を起こしやすい NaOCl の使用を回避した新たな反応条件を見出すとともに、立体障害の緩和された 1-Me-AZADO (**16**) の利用によって触媒と基質や反応剤との反応を促進し、これらの問題点に解決を与える新規ワンポット酸化反応の開発を目指した。



Scheme 29 Merck 法の反応機構

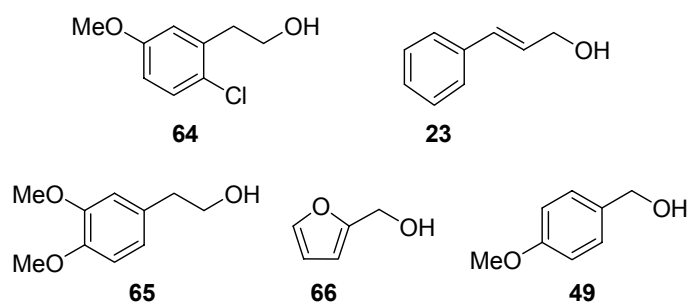
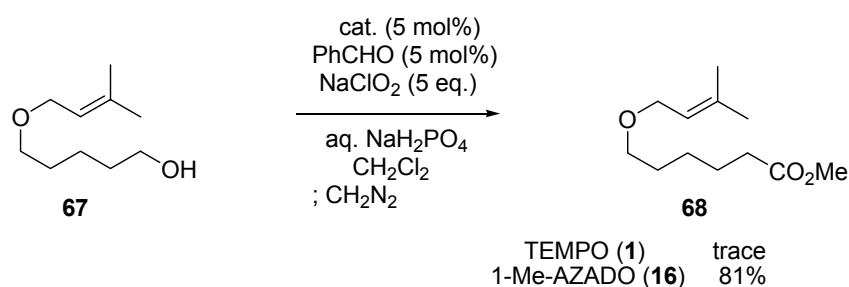


Figure 10 Merck 法が適用できない 1 級アルコール

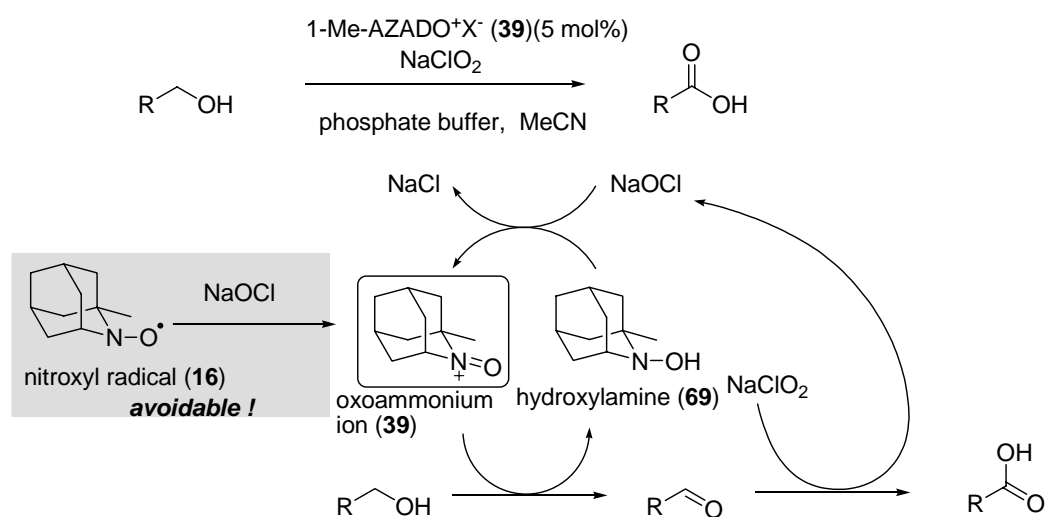
始めに、1-Me-AZADO (**16**)/PhCHO/NaClO₂ 条件を用いれば、上記の問題点を解決できるものと期待した (Scheme 30). Benzaldehyde は、NaClO₂ と反応して NaOCl を発生するために、⁶⁵ その添加によって NaOCl が不要となり危険性を回避できる. さらに、系中で発生した NaOCl であれば、基質に対する副反応より先に触媒を酸化するため基質適用性が広がる可能性がある. 検討の結果、期待通り取り扱い上の問題を回避でき、また、基質適用性においても改善され 3 置換オレフィン **67** も収率良く酸化が進行することを見出した. しかしながら、本反応は benzaldehyde から生成する安息香酸を生成物と分離する必要があるため、後処理が煩雑になるという問題点があった.



Scheme 30 benzaldehyde を用いたワンポット酸化反応

検討の途上で、benzaldehyde の添加の代わりに、ニトロキシルラジカルの酸化段階を上げたオキソアンモニウム⁴⁴を触媒として用いるという着想を得た (Scheme 31). 本触媒系は、オキソアンモニウムによって基質アルコールが酸化されアルデヒドが生成し、NaClO₂がこのアルデヒドを酸化しカルボン酸と NaOCl を生成するため benzaldehyde が不要となるはずである. 実際に検討を行った

結果，期待通り反応が進行し，Zhao らの条件では酸化できないことが報告されていた *p*-methoxybenzyl alcohol (**48**)，cinnamyl alcohol (**23**)，2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol (**65**) でも収率良く反応が進行した．本反応条件は TEMPO⁺X⁻ (**6**) を用いても *p*-methoxybenzyl alcohol (**48**)，cinnamyl alcohol (**23**) で反応が進行することから反応条件の改良によって基質適用性が広がったと言える．これに加え，1-Me-AZADO⁺X⁻ (**39**) の適用によって，基質適用性の拡張に拡張に成功した．本反応は，操作性，基質適用性に優れた前例のない実用的酸化反応であるばかりでなく，ニトロキシラジカルではなくオキソアンモニウム塩を触媒的に用いることの有用性を見出した初めて例である．この間の詳細については各論第三章第二節で述べる．



Scheme 31 1-Me-AZADO⁺X⁻ (**39**) 触媒を用いたワンポット酸化反応

各論

第一章 IBX を用いた 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への 酸化的転位反応の開発

3 級アリルアルコールの酸化的転位反応の開発を目的に、調製法が確立されている代表的な超原子価ヨウ素試薬を用いて、3 級アリルアルコールに対する反応性について網羅的に検討を行った。始めに 1-phenyl-2-cyclohexen-1-ol (**40**) をモデル基質とし、3 価超原子価ヨウ素試薬である $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ および PhIO ⁶⁷ について反応性を評価した (Table 6)。その結果、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた場合には原料が回収されるのみであったが (entry 1), DMSO 中 1.5 当量の PhIO を用いた場合に 55 °C まで加温するとアルコールの 1,3-転位反応のみが進行した 2 級アルコール **72** が 35% の収率で得られた (entry 2)。また、反応の促進を期待して PhIO に CSA を添加したところ中程度ながら目的の成績体を得られた (entry 3)。^{67b} CSA の効果は、以下のように考察している。 PhIO はポリマーとして存在し、 TsOH などの酸を添加すると高い求電子性を有するモノマーとなることが知られており、⁶⁸ 本反応においても CSA 添加によって通常 CH_2Cl_2 に不溶の PhIO が溶解したことからもポリマーをモノマー化して

Table 6 3 価超原子価試薬を用いた検討

entry	reagent	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield (%)					
					41	70	71	72	40	
1	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	CH_2Cl_2	rt	reflux	5	trace	—	trace	trace	95
2	PhIO	DMSO	55	5	—	trace	—	35	65	
3	PhIO / CSA	CH_2Cl_2	rt	5	38	trace	—	—	—	
4	PhIO / KBr	H_2O	rt	48	—	—	—	—	—	66

活性化したものと考えている．しかしながら，北らが PhIO をモノマー化して活性化するためにアルコールの酸化が進行することを報告していた 1 当量の KBr を添加する条件^{33g}では，反応は全く進行しなかった (entry 4)．ここまでの 3 価の超原子価ヨウ素試薬を用いた検討において，中程度ではあったが目的の反応の進行が確認され，超原子価ヨウ素試薬を用いた酸化的転位反応の実現可能性が示唆された．

次に，5 価超原子価ヨウ素試薬を用いて検討を行った (Table 7)．その結果，IBX (36) を用いると室温にて反応は徐々に進行し 24 時間後に 17%の原料回収と共に 78%で目的のエノン 41 が得られた．そこで，反応速度の加速を期待して 55 °C まで加温したところ，1 時間で反応は完結し 85%の

Table 7 5 価超原子価ヨウ素試薬を用いた検討

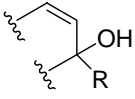
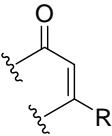
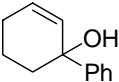
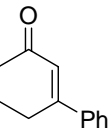
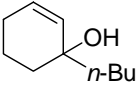
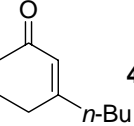
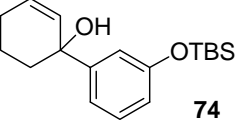
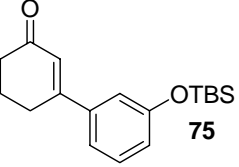
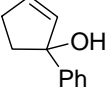
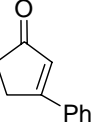
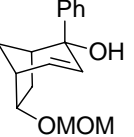
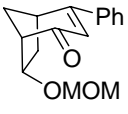
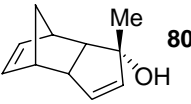
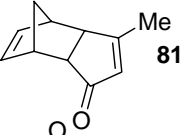
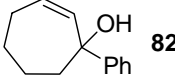
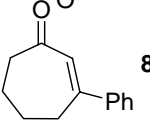
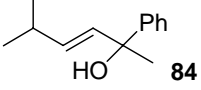
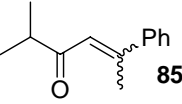
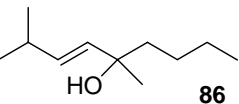
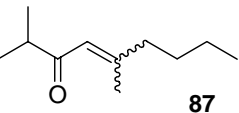
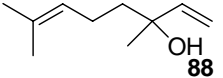
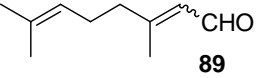
entry	reagent	solvent	temp.(°C)	time (h)	yield (%)				
					41	70	71	72	40
1	 36	DMSO	rt	24	78	—	—	—	17
2		DMSO	55	1	85	13	—	—	—
3	PhIO ₂	DMSO	90	1	87	—	—	—	—
4	HIO ₃	DMSO	rt	1	40	—	—	—	—
5	I ₂ O ₅	DMSO	rt	1	40	—	—	—	—
6	 37	CH ₂ Cl ₂	rt	0.2	25	—	46	16	—
7	PhIO ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	reflux	16	—	—	—	84
8	 73	DMSO	90	5	trace	—	—	—	95

収率で目的のエノン **41** が得られた。PhIO₂ を用いると、90 °C の加温によって反応が速やかに進行した。⁶⁹ 近年、Nicolaou らによってケトンから α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化を進行させる簡便な 5 価無機超原子価ヨウ素試薬として報告された I₂O₅ や HIO₃ を用いた場合には、⁷⁰ 分解反応が伴い収率は 40% にとどまった。Dess-Martin 試薬 (**37**) を用いた場合には、アセテート体 **71** が主成績体として得られた。IBX の溶解性の改善を目的として、Dess と Martin が報告していた IBX (**36**) のテトラブチルアンモニウム塩 **73** も調製し検討を行ったが、目的の成績体は低収率であった。^{36b} 以上の検討によって、DMSO 中 55 °C で IBX (**36**) を用いる条件を最適条件と定め、以下基質適用性を検討した (Table 8)。

始めに 1-butyl-2-cyclohexen-1-ol (**42**) で検討を行ったがこの場合には脱水体の混合物が副生成物として 33% 得られ、目的の成績体は中程度の収率であった (entry 2)。この脱水反応は IBX (**36**) の酸性⁷¹ によって引き起こされているものと仮定し、2 当量の pyridine を添加したところ 80% まで収率が向上した (entry 3)。その他のアリール基あるいはメチル基の置換した 5 員環および 6 員環アリールアルコール基質においては、ビスクロ化合物 **78**⁷² やトリシクロ化合物 **80**⁷³ においても収率良く反応は進行した (entries 4-7)。特にトリシクロ基質 **80** においては PCC を用いた報告^{73b} よりも 15% 程度収率良く目的の成績体 **84** が得られた (entry 7)。しかしながら、7 員環基質 **82** や鎖状基質 **84**, **86** では脱水体が多く得られ低収率にとどまった。これらの基質においては、ピリジンの添加によってもその生成は抑制されなかった。また、末端オレフィン基質 **88** は、全く反応が進行しなかった。以上の検討から本反応は 5 員環および 6 員環基質において収率良く進行することがわかった。

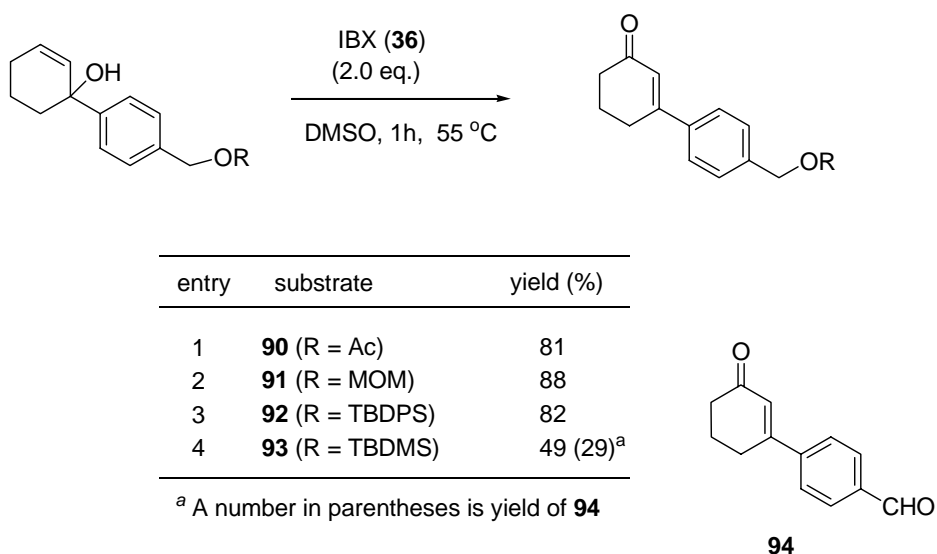
つぎに、天然物合成への応用を考え、種々の保護基を有する基質を合成して本反応への適用性について検討を行った (Table 9)。その結果、TBDMS 基を有する基質 **93** で一部酸化的転位反応に伴って TBDMS 基の脱離と生じたベンジル位アルコールの酸化が進行したホルミル **94** が得られたが、Ac 基、MOM 基、TBDPS 基を有する基質 **90**, **91**, **92** では脱保護が進行することなく高収率で目的の酸化的転位反応成績体を得られた。

Table 8 IBX (36)/DMSO の基質適用性の検討

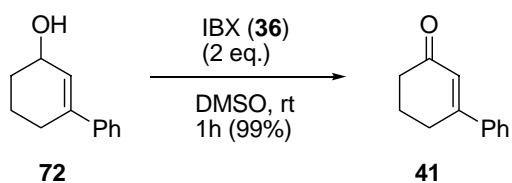
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;">  </div> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;"> $\xrightarrow[\text{DMSO, 55 } ^\circ\text{C}]{\text{IBX (36) (1.5 eq.)}}$ </div> <div style="text-align: center; margin-left: 10px;">  </div> </div>				
entry	substrate	product	time (h)	yield (%) ^a
1	 40	 41	1	85 (91 ^{29b})
2 3 ^c	 42	 43	2.5 3.5	56 ^b 80 ^c
4	 74	 75	4	84
5	 76	 77	0.5	80
6	 78	 79	10	79 ^d
7	 80	 81	2	79 ^e (63 ^{73b})
8	 82	 83	1	38 ^d
9	 84	 85	8	57 ^{d,e}
10	 86	 87	8	38 ^{d,g}
11	 88	 89	10	0 ^d (78 ^{29b})

^a Numbers in parentheses are reported yields using PCC, ^b 33% of dehydrated products are obtained. ^c Pyridine (2 eq.) was added. ^d 2 eq. of IBX (36) was used. ^e 5 eq. of IBX (36) was used. ^f E:Z = 98:2. ^g E:Z ratio was not determined.

Table 9 保護基を有する基質に対する適用性の検討

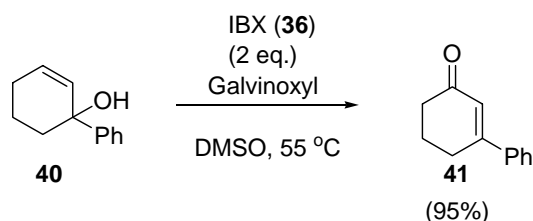


55 °C の加温が必要な段階を特定する目的で ,2 級アリルアルコール **72** を室温下に IBX (**36**) で処理した . その結果 , 反応は速やかに進行し , 1 時間で反応は完結した (Scheme 32) . 従って , 55 °C の加温は , 2 級アリルアルコールの酸化ではなく 1,3-アリル転位の過程に必要であるといえる .



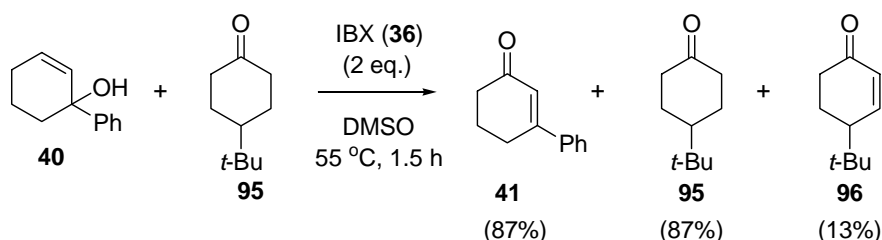
Scheme 32 2 級アリルアルコールの酸化

IBX (**36**) は , 総論で述べたようにケトンからエノンへの酸化 , 芳香族アミンの酸化 , ベンジル位の酸化 , TES 基の脱保護 , ジチアンの除去等の様々な反応を引き起こすことが知られている . また , ケトンからエノンへの酸化 , 芳香族アミンの酸化 , ベンジル位の酸化は , Nicolaou らによって SET (single electron transfer) 機構で進行するという興味深い報告がされている .³⁷ そこで , 本反応の SET 機構の可能性を検証するため 1-phenyl-2-cyclohexene-1-ol (**40**) を基質として系中にラジカル補足剤である Galvinoxyl を 0.1 当量添加し検討を行った (Scheme 33) .⁷⁴ その結果 , 反応は阻害されることなく進行した . このことから , 本反応は , SET 機構ではないことが示唆された .



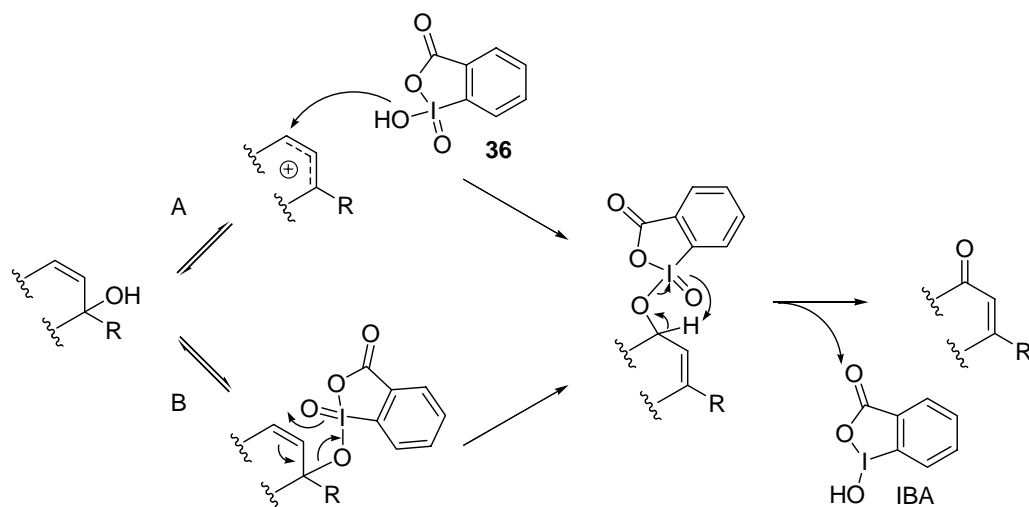
Scheme 33 Galvinoxyl を用いた検討

次に，反応の選択性について知見を得る目的で，ケトンからエノンの酸化を受ける 4-*tert*-butylcyclohexanone (**95**) との分子間競合実験を行った (Scheme 34)．すなわち，1 当量の 3 級アリルアルコール **40** と 4-*tert*-butylcyclohexanone (**95**) を 55 の DMSO 中 2 当量の IBX (**36**) で処理した．その結果，3 級アリルアルコール **40** は完全に消失し 87 %の酸化的転位反応成績体 **41** を与えると共に，未反応の 4-*tert*-butylcyclohexanone (**95**) が 87%の収率で回収された．この結果から本反応は，IBX (**36**) の代表的な反応であるケトンからエノンへの酸化反応に優先して起こる反応であることがわかった．^{37a,g,74d}



Scheme 34 分子間競合実験

本反応の反応機構は，PCC を用いる反応で Dauben らが提唱したものと同様に 2 種の機構の可能性があると考察している (Scheme 35)．^{29b,75} すなわち，IBX (**36**) の酸性によって 3 級アリルアルコールから水分子が脱離してアリルカチオンが生じ，そこに IBX (**36**) が付加し，最後に酸化が進行して生成物のエノンを与える段階的な機構 (A) と 3 級アリルアルコールが IBX (**36**) に付加した後，協奏的 1,3 転位を経て酸化が進行する機構 (B) の 2 種がいずれかの機構で進行すると考えている．



Scheme 35 IBX (36) を用いた酸化的転位反応の反応機構

Figure 11 に 1-methyl-2-cyclopenten-1-ol (97), 1-methyl-2-cyclohexen-1-ol (98), 1-methyl-2-cycloheptene-1-ol (99), 3-methylbut-1-en-2-ol (100) の構造を示したが, 5 員環および 6 員環基質である 97, 98 は, 開裂する C-O 結合とオレフィンの電子が平行に配置している. そのため, 5 員環および 6 員環基質は, 中員環基質や鎖状基質に比べ転位反応を起こしやすいと考えられ, 本反応はこのような理想的配置をとった 5 員環および 6 員環基質のみで反応が進行したものと考察できる.

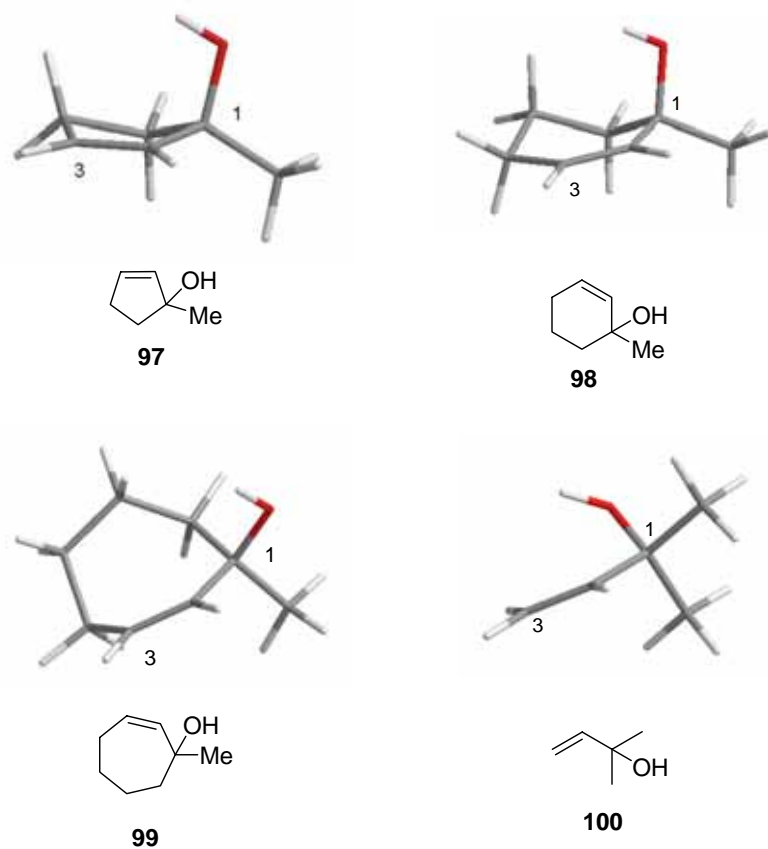


Figure 11 97, 98, 99, 100 の構造 (MM2 による最適化構造)

以上，著者は IBX (36)/DMSO/55 °C 条件下に 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応が進行することを見出した．本反応は，5 員環および 6 員環基質に適用が限定される点で改善の余地を残しているが，これまで毒性の高いクロム酸を用いる方法のみが実施されていた反応を，はじめて毒性がなく環境調和性に優れた条件下に実現した点で興味深い結果であると考えている．

第二章 オキソアンモニウムイオンを活性種とする 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応の開発

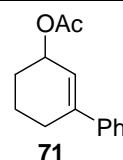
第一節 オキソアンモニウム塩を用いた 3 級アリルアルコールの酸化的転位反応の開発

有機ニトロキシラジカルあるいはその酸化活性種として知られるオキソアンモニウム塩に潜在する機能性開発という観点から, 報告例のなかった 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応の開発を目的として検討を行った。始めに, TEMPO (**1**) あるいは 1-Me-AZADO (**16**) を触媒的に用いる条件での実現を目指し, 1-phenyl-2-cyclohexene-1-ol (**40**) をモデル基質として触媒量のニトロキシラジカルと種々の共酸化剤を用いて検討を開始した (Table 10)。その結果, NaOCl を用いた場合には, TEMPO (**1**), 1-Me-AZADO (**16**) のいずれの触媒を用いた場合もほとんど反応は進行せず目的の成績体は TLC で生成物を確認できる程度であった。(entries 1, 2)。⁹ TEMPO (**1**) と PhI(OAc)₂ を用いた場合にもほとんど反応は進行しなかったが (entry 3),¹²

Table 10 触媒量のニトロキシラジカルを用いた検討

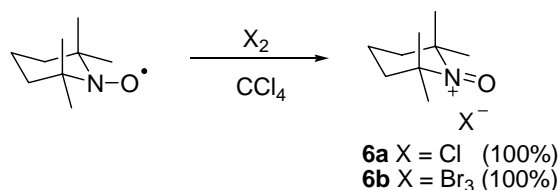
entry	condition	yield (%)
1	TEMPO (1) (0.1 eq.), NaOCl (1.5 eq.), Bu ₄ NBr (0.05eq.), KBr (0.1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , aq.NaHCO ₃ , rt	trace
2	1-Me-AZADO (16) (0.1 eq.), NaOCl (1.5 eq.), Bu ₄ NBr (0.05eq.), KBr (0.1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , aq.NaHCO ₃ , rt	trace
3	TEMPO (1) (0.1 0.7 eq.), PhI(OAc) ₂ (1.5 3 eq.), CH ₂ Cl ₂ , rt reflux	3
4	TEMPO (1) 0.2 eq.), PhI(OAc) ₂ (3.0 eq.), CSA (1eq.), CH ₂ Cl ₂ , rt	65 ^a
5	TEMPO (1) (0.2 eq.), PhIO (1.5 eq.), CSA (0.8 eq.), CH ₂ Cl ₂ , rt	75
6	1-Me-AZADO (16) (0.1 eq.), Oxone (2.0 eq.), Bu ₄ NBr (0.1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , rt	< 20 (78 ^b)
7	TEMPO (1) (0.2 eq.), I ₂ (2.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , rt	24

^a Acetate **71** was observed. ^b yield of dehydrates

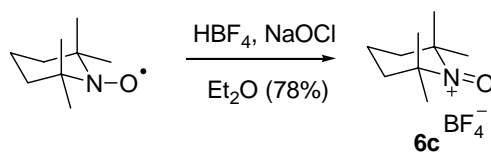


反応の促進を期待して CSA を 1 当量添加すると中程度の収率ながら目的の成績体を得られた (entry 4) . さらに , $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた場合にはアセテート **71** が得られたことから , 共酸化剤を PhIO とすると収率は 75% まで向上した (entry 5) .^{19b} 1-Me-AZADO (**16**) と Oxone を用いた条件 , TEMPO とヨウ素を用いた条件でも検討を行ったが , 目的の成績体は低収率であった (entries 6, 7) . ここまでの検討において , 比較的高い収率で反応を進行させることには成功したものの , IBX (**36**)/DMSO/55 °C を上回る結果を得ることはできなかった . 触媒的条件において効率的に本反応を実現するためには , 酸化活性本体であるオキソアンモニウムイオンの性質を理解し , 制御する必要がある . そこで , 触媒的条件の開発に先立ち別途調製したオキソアンモニウム塩を化学量論量用いて本反応の可能性を追求することとした . なお , ここまでの検討で TEMPO (**1**) での酸化的転位反応の可能性が見出せたことと , この検討を行った時点で 1-Me-AZADO (**16**) は , 化学量論量用いる検討という観点で十分量の合成には多くの労力が必要であったことから , 以下の検討では , TEMPO (**1**) から調製したオキソアンモニウム塩を主に用いた . (1-Me-AZADO (**16**) は , 現在では Scheme 8 の方法によって数十グラムの合成が可能である .²⁶)

文献既知の方法に従い , TEMPO (**1**) のオキソアンモニウムイオンの Cl^- 塩 , Br_3^- 塩は , CCl_4 中塩素または臭素で処理した後 , 析出してきた塩を濾取することで調製した .^{6,42} BF_4^- 塩も , 文献既知の方法にしたがって , HBF_4 処理による不均化と NaOCl によるヒドロキシルアミンの再酸化によって析出したオキソアンモニウム塩を濾取し調製した (Scheme 36) .⁴³



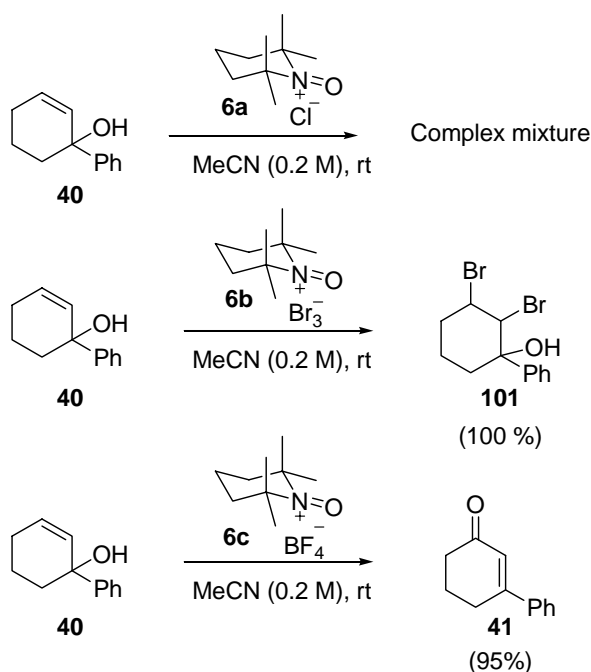
Golubev, V. A. *et al. Bull. Acad. Sci. U.S.S.R., Chem. Sci.* **1965**, 11, 1898.



Bobbitt, J. M. *et al. J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9367.

Scheme 36 オキソアンモニウム塩の調製

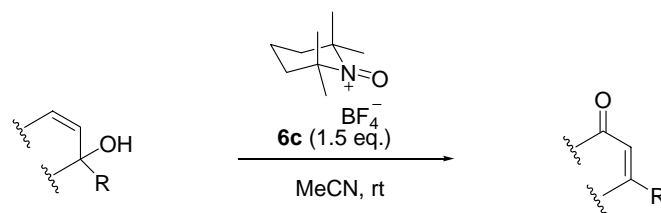
再び 1-phenyl-2-cyclohexene-1-ol (40) をモデル基質と設定し、調製した TEMPO^+X^- (6) を 1.5 当量用い、溶媒にオキソアンモニウム塩の溶解性が高い MeCN を用いて室温条件下に検討を行った。その結果、 $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (6a) では複雑な分解物が得られるのみであり、 $\text{TEMPO}^+\text{Br}_3^-$ (6b) では臭素付加体 101 が定量的に得られるのみであった。それに対し、 $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (6c) を用いた場合には、3 分で反応が完結し高収率で目的の酸化的転位反応成績体 41 が得られた (Scheme 37)。



Scheme 37 種々のカウンターアニオンを持つオキソアンモニウム塩の反応性

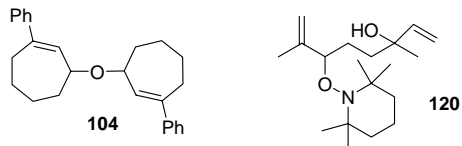
そこで、MeCN 中、室温下 $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (6b) を 1.5 当量用いて基質適用性について検討を行った (Table 11)。その結果、6 員環基質のみならず、IBX (36) では脱水体の生成が優先するために適用できなかった中員環基質においても高収率で目的の成績体を与えられた (entries 4, 5)。ここで、中員環基質の場合に、一部二量体 104 が副生成物として得られたことから、溶媒量の H_2O を添加したところ、二量体 104 の生成が有意に抑制された (entry 4)。大員環化合物 107, 109 やトリシクロ化合物 80 においても同様に水添加条件下に高収率で目的の成績体を与えられた (entries 6-8)。⁷⁶ ステロイド 111 では、おそらく立体障害のために酸化が進行せず転位のみが進行した 113 が中程度の収率で得られるものの目的のエノン 112 は低収率であった (entry 9)。114, 116 のような末端ビニル基質は、

Table 11 化学量論量のオキソアンモニウム塩を用いた酸化的転位反応の基質適用性の検討



entry	substrate	product	time (h)	yield (%) ^a	entry	substrate	product	time (h)	yield (%) ^a
1			0.1	94	8			0.3	80
2			0.1	93	9			7	17 (33 ^d)
3			0.1	83	10			6	75 ^{e,f}
4			0.2	88	11			4	76 ^g
5			0.2	93	12			6	58 ^c
6			6	78 ^{b,c}	13			1	73 ^{b,h}
7			10	80 ^{b,c}	14			6	trace ⁱ

^a Isolated yield. ^b MeCN and H₂O (1:1) solution was used as the solvent. ^c E:Z = 2:1 ^d Yield of allylic alcohol **113** ^e E:Z = 2.4:1 ^f Reaction performed at 40 °C. ^g Reaction performed at 50 °C. ^h E:Z = 3.5:1. ⁱ 67% of **120** was obtained.



IBX (**36**) では全く反応が進行しない基質であるが,オキソアンモニウム塩を用いる本反応条件では 40-50 °C 程度の加温を必要としたものの良好な収率で反応は進行した (entries 10, 11) . これら末端ビニル基質 **114**, **116** では 水の添加は反応速度を低下させるのみで収率の向上は認められなかった .

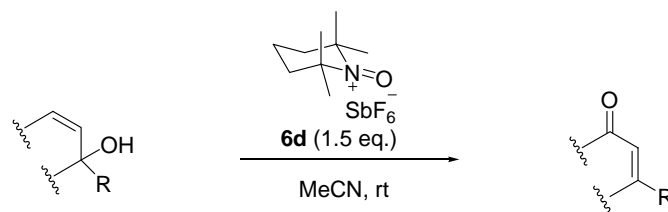
内部オレフィン **86** は水添加なしでは収率は 58%であったが、水添加によって高収率で目的の成績体 **87** が得られた (entry 12) . 同様に、**118** も水添加条件下に高収率で目的の成績体を与えた (entry 13) . 3 級オレフィン **88** では、Bobbitt らによって報告されたエンタイプの反応⁷⁷によって生成する **120** が優先して得られ、目的の成績体はほとんど得られなかった (entry 14) .

ついで、比較的長い反応時間を有した末端ビニル基質 **116** を用いて、オキソアンモニウム塩のカウンターアニオンの効果について、5 種のカウンターアニオンを有するオキソアンモニウム塩を新たに調製して検討した (Table 12) .^{43,44} その結果、差は顕著ではないものの BF_4^- , OTf^- , NTf_2^- 塩に比べ ClO_4^- ,^{78b} PF_6^- , SbF_6^- 塩が高い反応性を示した .

Table 12 カウンターアニオンの効果

entry	X ⁻	temp. (°C)	time	yield (%)
1	BF_4^- (6c)	50	4 h	78
2	NTf_2^- (6f)	50	7 h	74
3	OTf^- (6g)	50	12 h	78
4	ClO_4^- (6e)	40	5.5 h	85
5	PF_6^- (6h)	40	6 h	86
6	SbF_6^- (6d)	40	8 h	84

SbF_6^- 塩が BF_4^- 塩よりも高い反応性を示したことから、 $\text{TEMPO}^+\text{SbF}_6^-$ (**6d**) についても基質適用性を検討した (Table 13) . その結果、8 員環基質 **105** においては BF_4^- 塩と反応性にほとんど差は見られなかったが、大員環基質 **107**, **109** においては反応時間が短縮し、収率も 15%程度向上した (entries 2, 3) . しかしながら、ステロイド **111** は BF_4^- 塩と同様に転位反応のみが進行した **113** が主成績体であった (entry 4) . 鎖状基質も収率が、10%程度向上した (entries 5-8) . また、末端ビニル基質 **116** において 70 °C に加温すると反応速度が優位に加速され 1 時間以内に反応が完結した (entry 6) . 以上のように、 $\text{TEMPO}^+\text{SbF}_6^-$ (**6d**) 塩を用いた場合には、多くの基質において $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**6c**) 塩より反応時間の短縮と 10 ~ 20%程度の収率向上が観察された .

Table 13 TEMPO⁺SbF₆⁻ (**6b**) を用いた基質適用性の検討

entry	substrate	product	time (h)	yield (%) ^a	entry	substrate	product	time (h)	yield (%) ^a
1			0.2	95 ^b	5			4	80 ^e
2			0.1 multi spots 1.5 99 ^{b,c}		6			6 0.7	84 ^f 86 ^g
3			4	98 ^{b,c}	7			4	83 ^{b,c}
4		 	1	14 (60 ^d)	8			1	85 ^{b,h}

^a Isolated yield. ^b MeCN and H₂O (1:1) solution was used as the solvent. ^c E:Z = 2:1 ^d Yield of allylic alcohol **113**. ^e E:Z = 2.4:1 ^f Reaction was performed at 40 °C. ^g Reaction was performed at 70 °C ^h E:Z = 3.5:1.

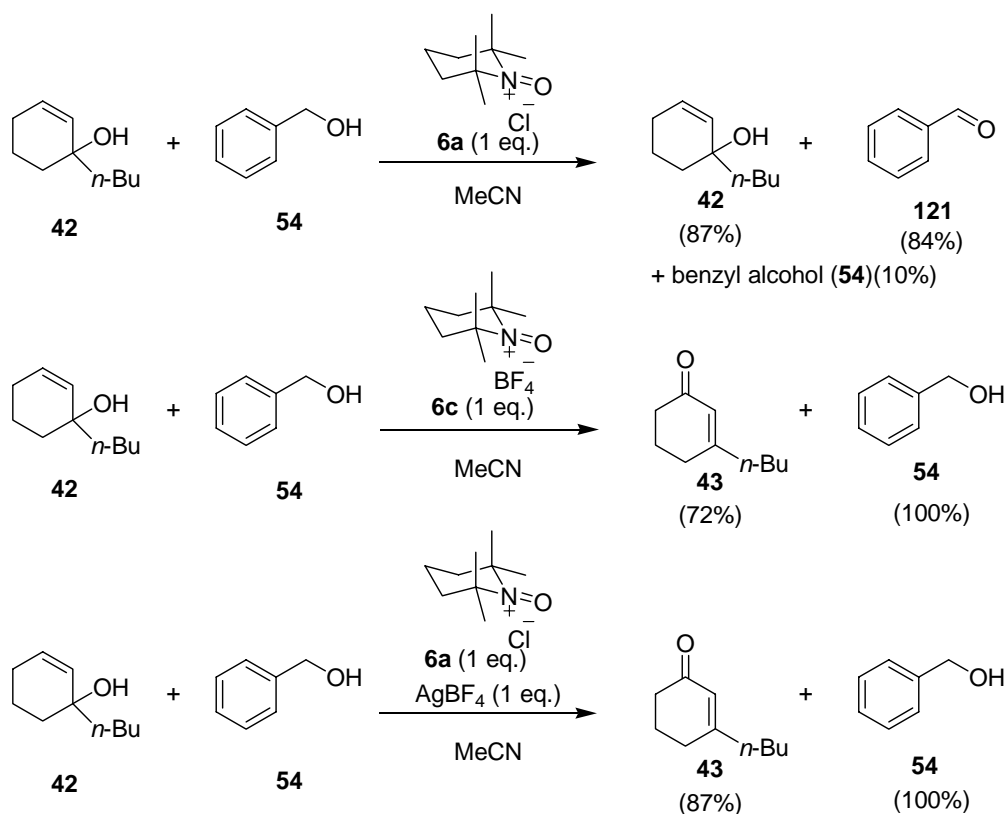
TEMPO (**1**) のオキソアンモニウム塩を用いた場合に目的の酸化的転位反応が進行する条件を見出すことに成功したため、ここで混み合った 2 級アルコールに対して高い酸化活性を示す 1-Me-AZADO (**16**) から調製した 1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (**39b**) を用いて検討を行った (Table 14) (調製法については、第三章第二節で述べる)。TEMPO⁺BF₄⁻ (**6b**) と同様に 1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (**39b**) を 1.5 当量用いて検討を行ったところ、6 員環基質においてはほぼ同等の活性を示したが (entries 1,2)、末端ビニル基質 **116** においては、予想に反して TEMPO⁺BF₄⁻ (**6b**) よりも 1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (**39b**) が長い反応時間を必要とした (entry 3)。同様の末端ビニル基質 **86** を用いて NTf₂⁻ 塩についても比較検討を行ったが、TEMPO⁺NTf₂⁻ (**6f**) よりも 1-Me-AZADO⁺NTf₂⁻ (**39f**) が長い反応時間を要し、カウンターアニオンの効果についても TEMPO⁺X⁻ (**6**) と同様の傾向が見られた (entry 4)。

Table 14 1-Me-AZADO (16) のオキソアンモニウム塩の反応性

entry	substrate	temp.	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (6b)	1-Me-AZADO ⁺ BF ₄ ⁻ (39b)
1	40	RT	96 / 3 min	96 / 3 min
2	42	RT	94 / 5 min	96 / 5 min
3	116	50 °C	76 / 4 h	61 / 10 h
4	116	50 °C	74 / 7 h ^a	61 / 28 h ^b

^a 1.5 eq. of TEMPO⁺NTf₂⁻ (**6f**) was used. ^b 1.5 eq. of 1-Me-AZADO⁺NTf₂⁻ (**39f**) was used.

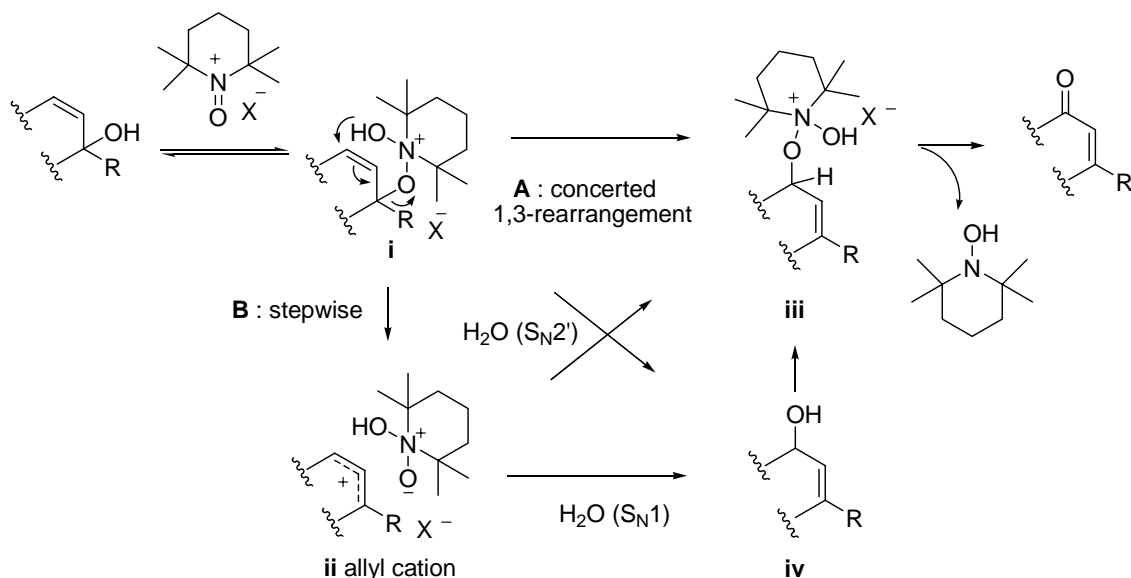
ついで、オキソアンモニウムイオンのカウンターイオンの種類による反応性の差についてより詳しく調べる目的で、3級アリルアルコール基質 **42** と benzyl alcohol (**54**) を用いて競合実験を行ったところ、興味深い結果が得られた (Scheme 38)。すなわち、TEMPO⁺Cl⁻ (**6a**) ではアルコールの酸化が選択的に進行するのに対し、TEMPO⁺BF₄⁻ (**6a**) では3級アリルアルコールの酸化的転位反応が選択的に進行した。TEMPO⁺Cl⁻ (**6a**) と AgBF₄ を用いて系中で TEMPO⁺BF₄⁻ (**6b**) を発生させた場合にも3級アリルアルコールの酸化的転位反応が選択的に進行した。⁷⁹ この結果は、カウンターアニオンの種類によってオキソアンモニウム塩の反応選択性が変わるということを示した初めての例であり、オキソアンモニウム塩の更なる有用性を示唆する結果であると考えている (考察は後述する)。



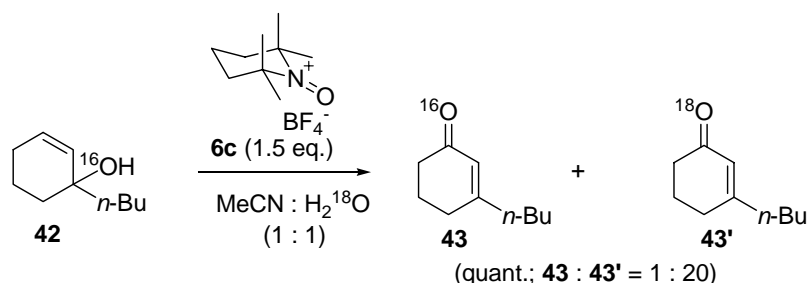
Scheme 38 分子間競合実験

反応機構は、PCC や IBX (36) と同様に、オキソアンモニウムに 3 級アリルアルコールが付加した後、協奏的 1,3 転位反応が起き、最後に酸化が進行する機構 (A) と一度アリルカチオンを生じた後に再びオキソアンモニウムが付加して酸化が進行する段階的な機構 (B) が想定される (Scheme 39)。^{29b} また、水の効果については、Scheme 40 に示す重酸素水 (H_2^{18}O) を用いた検討結果から以下のように考察している。すなわち、重酸素水 (H_2^{18}O) と MeCN の混合溶媒中で 1.5 当量の $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (6c) を用いて 3 級アリルアルコール 42 を本反応に付すと基質に重酸素 (^{18}O) が取り込まれたエノン 43' がほぼ選択的に得られた。この結果は、中間体 i に対して H_2O が $\text{S}_{\text{N}}2'$ 機構で付加するかもしれない、アリルカチオン ii に対して付加することによって目的の酸化的転位反応成績体が与えられていることを示唆している。水を添加しない場合の副生成物であった二量体は、同様に中間体 i もしくは ii に対してもう 1 分子の 2 級アリルアルコールが求核攻撃することにより生

成していると考察できるが、水を添加した場合に 2 級アリルアルコールの付加より競合する水の付加が優先することで副反応が抑制されたと説明することができる。



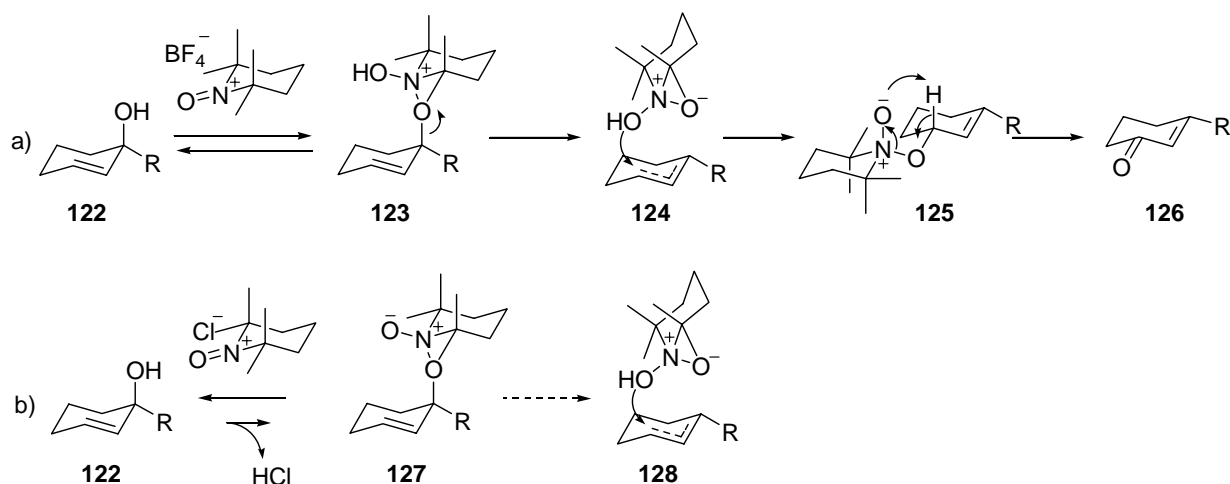
Scheme 39 想定される反応機構



Scheme 40 重酸素水を用いた検討

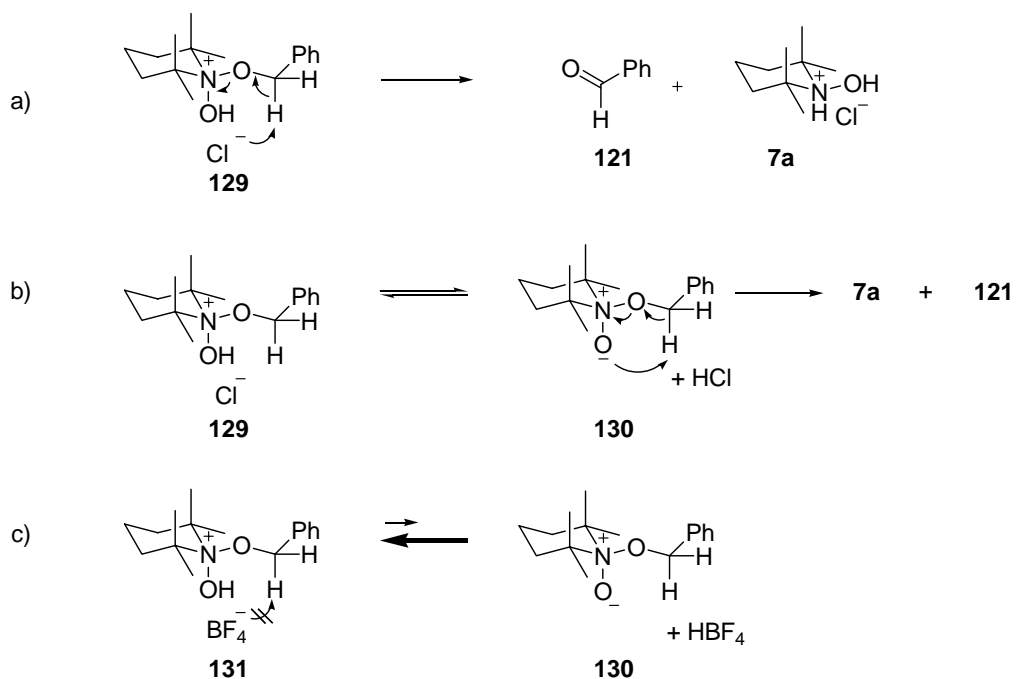
カウンターイオンの効果に関しては、オキソアンモニウムのカウンターアニオンの共役酸の酸性度の違いに着目すると以下のように説明できる (Scheme 41)。すなわち、超強酸の塩である BF_4^- 塩や SbF_6^- 塩は、嵩高く低い求核性と弱い配位性を有しオキソアンモニウムイオンと比較的離れた位置で相互作用しているため静電的安定化が弱い。⁸⁰ そのため、 $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (6c) のオキソアンモニウムは高い求電子性を有し、嵩高い 3 級アリルアルコールの付加が、触媒の 4 つのメチル基との立

体反発に打ち勝って進行する．さらに， HBF_4 は超強酸であるためにプロトン化された中間体 123 をとる．そのため，中性イリド種としてオキソアンモニウム部が脱離しアリルカチオン 124 を生じた後に，立体障害の小さい 3 位での負荷が進行し中間体 125 を経て酸化が進行する．これに対し， $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (6c) の場合には，求核性を有する塩化物イオンがオキソアンモニウムイオンと近傍で相互作用し静電的により強く安定化しているために，嵩高い 3 級アリルアルコールのオキソアンモニウム塩への付加が進行しない．付加が進行した場合にも， HCl が脱離して中性イリド中間体 127 となる．そのため，脱離してアリルカチオンを生じることなく再び 122 がオキソアンモニウムから脱離するものと考察している．



Scheme 41 酸化的転位反応におけるカウンターアニオンの効果

つぎに benzyl alcohol (54) の酸化について，カウンターアニオンの効果について考察する (Scheme 42)．Benzyl alcohol (54) は立体障害が小さい為に $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (6a) に容易に付加する．さらに塩化物イオンがアルコール 1 位の水素を引き抜くかもしくは 127 が脱プロトン化して中性のイリド 130 を経た後に oxy-Cope 型の分解によって酸化が進行する．²¹ 一方， $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (6c) では，benzyl alcohol (54) が付加した後に， BF_4^- の塩基性が乏しいため酸化に必要なアンモニウム中間体 131 のベンジルアルコール 1 位の水素を引き抜きや脱プロトン化を起こしにくい．このため benzyl alcohol (54) の酸化が遅いものと考察している．



Scheme 42 オキシアンモニウム塩のカウンターアニオンの種類による反応性の違い

TEMPO⁺X⁻ (6) が 1-Me-AZADO⁺X⁻ (39) に比べ高い反応活性を示したことについては以下の様に考察している．TEMPO⁺BF₄⁻ (6b) では 3 級アリルアルコールが付加した際に，付加中間体 132 は Figure 12 に示す様にオキシアンモニウム 位のメチル基との間に立体反発が生じるため立体障害の少ないオレフィン末端への転位が促進されると考えることができる．これに対し，1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (39b) は，付加中間体 133 において生じる立体反発が小さいために転位速度が遅くなるものと考えている．

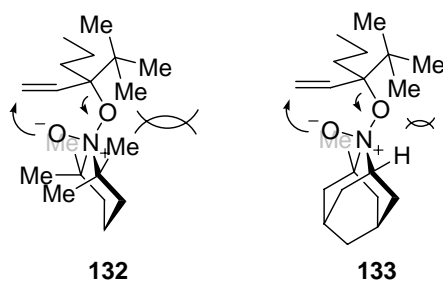


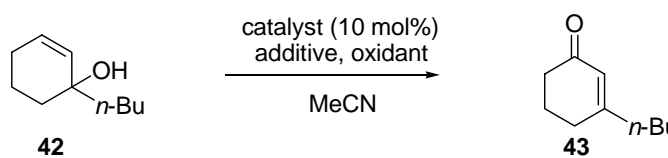
Figure 12 TEMPO⁺BF₄⁻ (6c)と AZADO⁺BF₄⁻ (39c) の反応性についての考察

以上のように，著者は化学量論量のオキソアンモニウム塩を用いて 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応を開発することに成功した．本反応は，IBX (36)/DMSO 条件では課題を残していた中員環基質，大員環基質，鎖状基質においても収率良く目的の成績体を与えた．また，この過程で，カウンターアニオンの種類がオキソアンモニウム塩の反応性を決定する上で重要な役割を果たしていることを見出した．

第二節 3級アリルアルコールの触媒的酸化的転位反応の開発

第一節で述べたように，化学量論量のオキソアンモニウム塩を用いた検討からカウンターアニオンの性質が本反応に本質的な影響を及ぼすことがわかった．そこで，ニトロキシラジカルあるいはヒドロキシラミンの酸化によって系内で発生するオキソアンモニウムイオンが適切なカウンターアニオンを保持する触媒システムの構築を企図して，触媒的な3級アリルアルコールからβ-置換α,β-不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応を検討した (Table 15)．PhI(OAc)₂を共酸化剤として用いた場合には，系中で生ずるオキソアンモニウム塩のカウンターアニオンはAcO⁻であると推測できる．そこで，カウンターイオンをBF₄⁻へ置換することを目的として，始めにLiBF₄を系中に共存させて検討を行ったところ，27%と低収率ながら反応が進行した (entry 2)．⁸¹ つぎにTEMPO (1) の代わりにTEMPO⁺BF₄⁻ (6c) を用いてより積極的なカウンターアニオンの置換を試みた (entry 3)．その結果，収率は64%まで向上した．化学量論量のオキソアンモニウムを用いた場合に，H₂Oの添加が収率を向上させたことから，3当量のH₂Oを添加したところ反応時間は延長したが収率は80%まで向上した (entry 4)．しかしながら，10当量の水の添加は逆に反応速度と収率が共に低下した (entry 5)．TEMPO⁺ClO₄⁻を用いた場合も同様に3当量の水を添加した場合に最も収

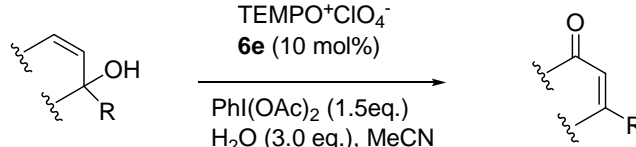
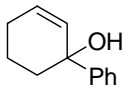
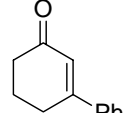
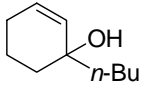
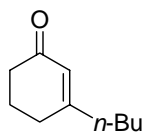
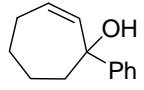
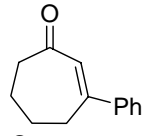
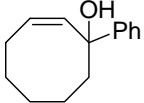
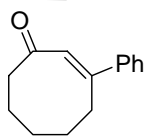
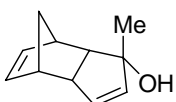
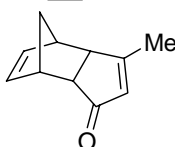
Table 15 触媒的な酸化的転位反応条件の探索

					
entry	catalyst	additive (eq.)	oxidant (eq.)	time (h)	yield (%)
1	TEMPO (1)	none	PhI(OAc) ₂ (1.5)	24	5
2	TEMPO (1)	LiBF ₄ (1.5)	PhI(OAc) ₂ (1.5)	1	27
3	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (6c)	none	PhI(OAc) ₂ (1.5)	0.1	64
4	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (6c)	H ₂ O (3.0)	PhI(OAc) ₂ (1.5)	2	80
5	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (6c)	H ₂ O (10.0)	PhI(OAc) ₂ (1.5)	7	60
6	TEMPO ⁺ ClO ₄ ⁻ (6e)	none	PhI(OAc) ₂ (1.5)	0.1	62
7	TEMPO ⁺ ClO ₄ ⁻ (6e)	H ₂ O (3.0)	PhI(OAc) ₂ (1.5)	1	85
8	TEMPO ⁺ ClO ₄ ⁻ (6e)	H ₂ O (10.0)	PhI(OAc) ₂ (1.5)	7	60
9	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (6c)	none	PhI(TFA) ₂ (1.5)	1	42

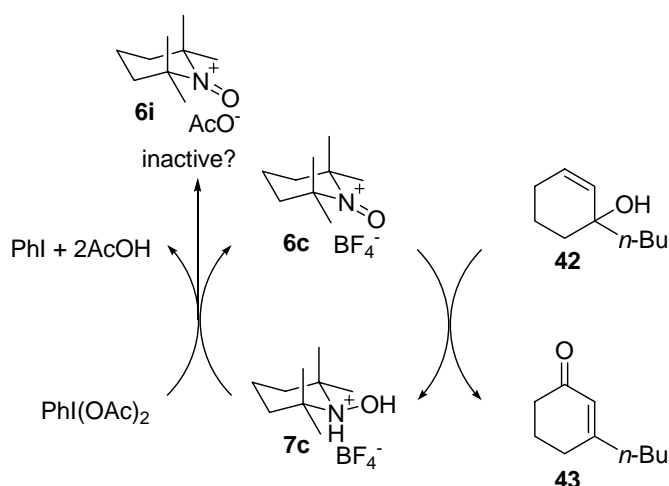
率良く 85%で目的の成績体を与えた (entries 6-8) . また , $\text{PhI}(\text{TFA})_2$ についても検討を行ったが , 分解反応が伴い収率は中程度であった (entry 9) . 以上の検討において最も良い結果を与えた $\text{TEMPO}^+\text{ClO}_4^-$ (**6e**) を 10 mol% と H_2O を 3 当量用いる条件下に基質適用性を調べた .

その結果 , 6 員環基質においては収率良く反応が進行したものの , 中員環基質 **82**, **83** やトリシクロ化合物 **80** においては , 収率は中程度であった (Table 16) . この主な原因は , $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ から生成する酢酸が 3 位に置換した 2 級アリルアルコールのアセテート体得られてくることであった . また , この条件では触媒量が 10 mol% 必要であり , これ以上触媒量を低減すると反応が途中で停止し , 原料が回収されてしまう . これは , 発生したオキソアンモニウムのカウンターアニオンが $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 由来の AcO^- に置き換わっているためであると考察した (Scheme 43) . これらの事から $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ は , 本反応を成立させるが最適な共酸化剤として位置付けることはできなかった .

Table 16 $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**6c**)/ $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{H}_2\text{O}$ の基質適用性の検討

<div style="text-align: center;">  </div>				
entry	substrate	product	time (h)	yield (%) ^a
1	 40	 41	1	91
2	 42	 43	0.3	85
3	 82	 83	9	68
4	 105	 106	10	68
5	 80	 81	0.4	61

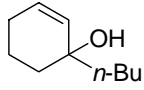
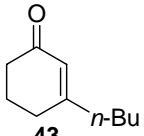
^a Isolated yield.



Scheme 43 TEMPO⁺BF₄⁻ (**6c**)/PhI(OAc)₂の反応機構

そこで更なる共酸化剤の探索を行った結果，NaIO₄ を用いた場合にも反応は収率良く進行した (Table 17) . NaIO₄ を用いた場合には，TEMPO⁺BF₄⁻ (**6c**) の代わりに TEMPO (**1**) を用いても反応が触媒的に進行することを見出した．さらに，シリカゲルに吸着させた NaIO₄⁴⁵ を用いると TEMPO (**1**) を 1 mol% としても収率良く反応が進行することを見出した．

Table 17 触媒的な酸化的転位反応の条件検討

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>42</p> </div> <div style="text-align: center; margin: 0 20px;"> <p>catalyst (10 mol%) additive, oxidant</p> <p>→</p> <p>solvent</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>43</p> </div> </div>						
entry	catalyst	additive (eq.)	oxidant (eq.)	solvent	time (h)	yield (%)
1	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (6c)	H ₂ O (3.0)	PhI(OAc) ₂ (1.5)	MeCN	2	80
2	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (6c)	none	NaIO ₄ (1.5)	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O	2	85
3	TEMPO (1)	none	NaIO ₄ (1.5)	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O	1	70
4	TEMPO ⁺ BF ₄ ⁻ (6c)	none	NaIO ₄ -SiO ₂ (2.0)	CH ₂ Cl ₂	0.5	90
5	TEMPO (1) (1 mol%)	none	NaIO ₄ -SiO ₂ (2.0)	CH ₂ Cl ₂	2	92

そこで，TEMPO (**1**) を 1 mol%，NaIO₄-SiO₂ を 2 当量用いて基質適用性の検討を行った (Table 18) . その結果，6 員環，中員環において収率良く反応が進行した (entries 1-5) . 10 mol% の触媒量を必要としたものの，大員環やトリシクロ環，内部オレフィンを有する鎖状基質においても収率良く反応が進行した (entries 6-8, 10-11) . しかしながら，ステロイド **111** は，化学量論量のオキソアンモニウム

ムを用いた場合と同様に，1,3-アリル転位のみが起きた 2 級アリルアルコール 113 は生成するもの
 酸化が進行した目的の成績体 112 は低収率であった (entry 9) . 末端ビニル基質 114 は反応が全く進
 行しなかった . 化学量論量の TEMPO⁺X (6) を用いた検討においても，水の添加が末端ビニル基質
 114 の反応速度を低下させることから，この原因はシリカゲル中に含まれる水であると考えている .

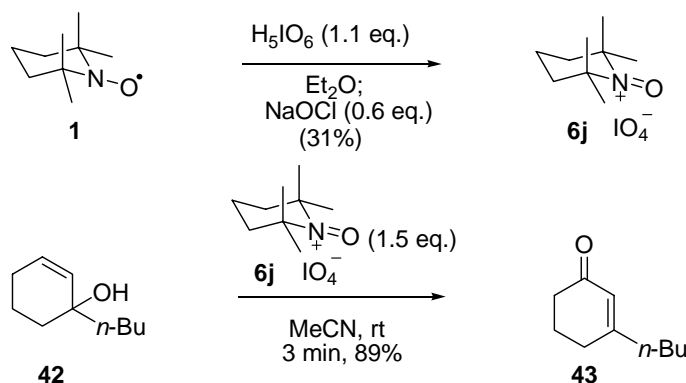
Table 18 TEMPO (1)/NaIO₄-SiO₂ の基質適用性の検討

CC1(C)CC2(C)CC(C1)N2[O] (1, 1 mol%)
[Na+].[O-]I(O)(O)O[Si](O)(O)O[Si](O)(O)O (NaIO₄-SiO₂, 2.0 eq.)
CH2Cl2, rt

entry	substrate	product	time (h)	yield (%) ^a	entry	substrate	product	time (h)	yield (%) ^a
1			2	92	7			24	92 ^{b,c}
			2	96	8			12	81 ^c
2		92, 102 : R = TBDPS	2	96	9			4	9(78) ^c
3		93, 103 : R = TBDMS	2	83	10			20	76 ^{b,c}
4			8	94	11			15	84 ^{c,d}
5			14	92	12			24	0 ^c
6			24	89 ^{b,c}					

^a Isolated yield. ^b E:Z = 2:1. ^c The reaction performed with 10 mol% of TEMPO (1) and 4 eq. of NaIO₄, on silica gel. ^d E:Z = 3.6:1.

本反応の反応機構について知見を得る目的で，本反応の活性種と考えられる $\text{TEMPO}^+\text{IO}_x^-$ の単離を試みた (Scheme 44)．始めに $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**6c**) の合成法^{43b} に準じて， Et_2O 中 HIO_4 によって不均化後， NaOCl を添加して還元体を再酸化すると $\text{TEMPO}^+\text{IO}_4^-$ (**6j**) が析出したため濾取し，水からの再結晶によって単離に成功した． $\text{TEMPO}^+\text{IO}_4^-$ (**6j**) の構造は，IR 測定でオキソアンモニウムに特徴的な 1620 cm^{-1} の吸収を持つこと，ESI-MS 測定において，陽イオンの $m/z = 156.1$ ($[\text{TEMPO}]^+$) と陰イオンの $m/z = 190.7$ ($[\text{IO}_4]^-$) のピークが観測されたことにより決定した．単離した $\text{TEMPO}^+\text{IO}_4^-$ (**6j**) 1.5 当量を 3 級アリルアルコール **42** と混合すると反応は速やかに進行した．次に $\text{TEMPO}^+\text{IO}_3^-$ (**6k**) の合成も $\text{TEMPO}^+\text{IO}_4^-$ (**6j**) と同様に HIO_3 と NaOCl で処理して試みたが， $\text{TEMPO}^+\text{IO}_3^-$ (**6k**) は析出せず，単離には至らなかった．そのため， $\text{TEMPO}^+\text{IO}_3^-$ (**6k**) の反応性については不明であるが，活性種としての可能性が考えられる $\text{TEMPO}^+\text{IO}_4^-$ (**6j**) は本反応を進行させることを確認した．



Scheme 44 $\text{TEMPO}^+\text{IO}_4^-$ (**6j**) の調製と反応性

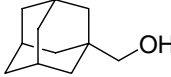
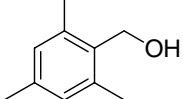
以上，著者は，化学量論量のオキソアンモニウム塩を用いた検討から明らかとなったカウンターアニオンの種類と反応性の関係から，カウンターアニオンの制御に焦点を当てて触媒的条件の開発を検討した．その結果， NaIO_4 を共酸化剤として用いて初めてのオキソアンモニウムを転位反応活性種とする触媒的な 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応を開発することに成功した．また，シリカゲルに吸着させた NaIO_4 を用いるとより効果的に進行することも見出した．本反応は，化学量論量のオキソアンモニウム塩を用いた手法は適用可能であった末端ビニル基質には適用できなかったが，内部オレフィン鎖状基質，大員環基質，中員環基質の様々な基質に対して有効な広い基質適用性を示した．

第三章 1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応の開発

第一節 NaOCl および PhI(OAc)₂ を共酸化剤とする検討

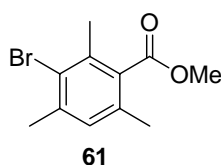
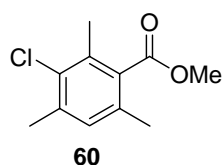
1 級アルコールからカルボン酸への実用的なワンポット酸化反応の開発を目的として，著者らが開発した 1-Me-AZADO (**16**) を，TEMPO (**1**) を触媒として開発された条件に適用して検討を開始した．始めに，Anelli らの条件下，⁹ NaOCl を 3 当量，*n*-Bu₄NBr を 5 mol%，TEMPO (**1**) あるいは 1-Me-AZADO (**16**) をそれぞれ 5 mol% 用いて 1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応に対する触媒活性を比較した (Table 15)．なお，TEMPO (**1**) と 1-Me-AZADO (**16**) のいずれかの反応が完結した時間でもう一方の反応も停止させ反応性を比較した．また，収率は CH₂N₂ 処理によってメチルエステルとし，シリカゲルカラムクロマトグラフィーを経て単離した生成物の収量より算出した．その結果，3-phenylpropanol (**21**) は TEMPO (**1**) と 1-Me-AZADO (**16**) のいずれの触媒

Table 19 NaOCl を用いた検討

$\text{R-OH} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{aq. NaHCO}_3, 0^\circ\text{C}; \text{CH}_2\text{N}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{cat. (5 mol\%), NaOCl (3.0 eq.)}, n\text{-Bu}_4\text{NBr (5 mol\%)}} \text{R-C(=O)OMe}$					
entry	alcohol	time	yield(%) ^a		
			TEMPO (1)	1-Me-AZADO (16)	
1	Ph-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH 21	15 min	91	93 ^b	
2 ^c	(CH ₂) ₅ -OH 134	20 min	42 (12)	84	
3	 135	1 h	46 (13)	84	
4	 57	1 h	< 5 ^d (70)	< 5 ^d (61)	

^a Numbers in parentheses are yield of aldehyde. ^b Isolated as a carboxylic acid.

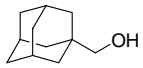
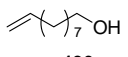
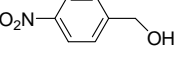
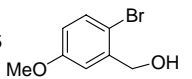
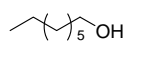
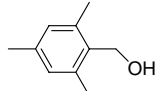
^c 0.1 eq. of KBr was added. ^d **60** and **61** were obtained.



を用いた場合も 20 分で反応は完結し、収率良くカルボン酸が得られた。1-Octanol (134) や adamantylmethanol (135) では、1-Me-AZADO (16) を用いると 20 分もしくは 1 時間で反応が完結するのに対して、TEMPO (1) を用いた場合にカルボン酸の生成量は中程度であった。これに対し、mesitylenemethanol (57) はいずれの触媒を用いた場合もアルデヒド 58 は得られるもののカルボン酸 63 まで反応が進行した成績体はほとんど得られなかった。これらの検討から、1-Me-AZADO (16) は TEMPO (1) よりも高い反応性を有することが示されたものの、1-Me-AZADO (16) を用いた場合も基質適用性は十分ではないことも示された。そこで、基質適用性の拡張を目的としてさらに検討を続けることとした。Mesitylenemethanol (57) を用いた検討でベンゼン環がハロゲン化された副生成物 60, 61 が得られたことから、それらを回避する目的で、次に、超原子価ヨウ素試薬 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を共酸化剤として用いる Widlanski らの条件を適用して検討を行った。^{28b}

溶媒を塩化メチレンと水の混合溶媒とし $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を 3 当量、触媒を 5 mol% 用いて基質適用性の検討を行った (Table 20)。その結果、この条件下でも 1-Me-AZADO (16) は TEMPO (1) よりも高い反応性を示し、末端オレフィン 136 へも適用可能であることが示された。しかしながら、この条件も mesitylenemethanol (57) に適用した場合には、アルデヒド 58 が主成績体として得られ目的のカルボン酸は 10% 未満であった。また、Figure 13 に示した基質においても複雑な分解物を与えるのみで目的のカルボン酸はほとんど得られなかった。ここで、このように適用できない基質が多い原因の 1 つとして、mesitylenemethanol (57) のように中間体として経由するアルデヒド 58 が電子豊富な芳香環に共役する基質においてはハイドレート 62 との平衡がほぼ完全にアルデヒド側に偏っているために二段階目の酸化が起こりにくいことが考えられた (Scheme 45)。そこで、有機層に水を効率的に混合する目的で相間移動触媒であるステアリン酸ナトリウムを添加し検討を行った。その結果、137 で 89%、mesitylenemethanol (57) で 54% と収率は向上したが、満足のいくものではなかった。

Table 20 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた Widlanski らの条件下の基質適用性の検討

$\text{R-CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O} (1:2, 0.33 \text{ M}), \text{rt}]{\text{cat. (5 mol\%), PhI(OAc)}_2 (3 \text{ eq.})} \text{R-CO}_2\text{Me}$									
entry	alcohol	time (h)	yield(%) ^a		entry	alcohol	time (h)	yield(%) ^a	
			TEMPO (1)	1-Me-AZADO (16)				TEMPO (1)	1-Me-AZADO (16)
1	 135	1	76	85	4	 136	20	15 ^b	84 ^b
2	 48	20	80	97	5	 137	23	46 (46) 85 ^c	69 (22) 89 ^c
3	 134	8	22 ^b	70	6	 57	10	3 (90) 32 ^c	8 (77) 54 ^c

^a Numbers in parentheses are yield of aldehyde. ^b Aldehyde remained. ^c 10 mol% of sodium stearate was added.

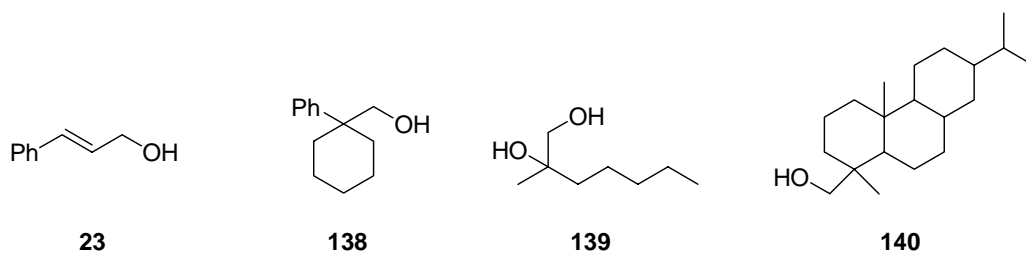
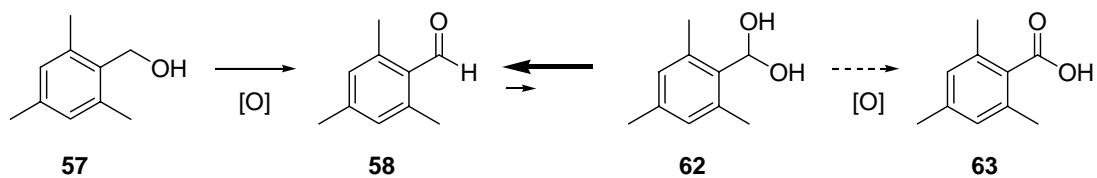


Figure 13 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いる条件下に酸化が進行しなかった基質

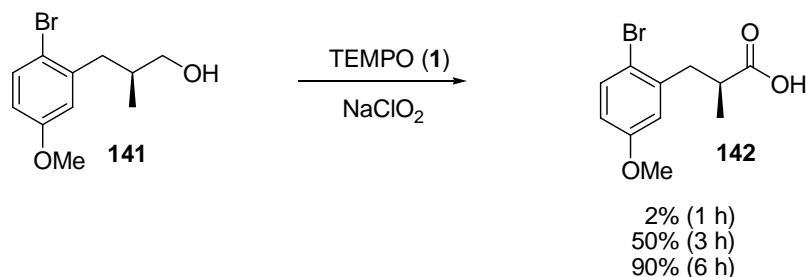


Scheme 45 Mesitylenemethanol (**57**) の反応性

第二節 AZADO⁺X⁻と NaClO₂ を用いたワンポット酸化反応の開発

第一節で述べた検討において, 1-Me-AZADO が TEMPO にくらべ高い触媒活性を示すことが明らかとなると同時に, ハイドレートをほとんど作らないアルデヒドを経る基質への適用性に問題を残すことが判明した. ここで, 著者は NaClO₂ を用いてアルデヒドからカルボン酸を与える Kraus-Pinnick 酸化においては, ClO₂⁻ はハイドレートを經由することなくアルデヒドに直接的に求核攻撃をして反応が進行するとされていることに着目し, NaClO₂ の反応性をワンポット酸化反応に利用できれば上記の問題点が解決できるものと期待した.^{65,66} このような観点から, 次に, アルデヒドからカルボン酸までの酸化に NaClO₂ の反応性を利用している Merck の Zhao らが報告した TEMPO (1)/NaOCl/NaClO₂ 条件^{13a,c} に着目した. Zhao らは, 1 級アルコール **141** を cat.TEMPO (1)/NaClO₂ に付すと, 最初の 1 時間はほとんど反応が進まないが, その後反応が進行し始め 3 時間で 50%, 6 時間で 90% と反応が進行することを報告している (Scheme 46). この誘導時間は, NaClO₂ は直接 TEMPO (1) をオキシアンモニウムに酸化せず, NaClO₂ から自己崩壊によって触媒量の NaOCl が生じ, これによって TEMPO (1) がオキシアンモニウムに酸化され反応が進行するために生じると彼らは考察している. このような考察に基づき, 彼らは TEMPO (1) と触媒量の NaOCl と化学量論量の NaClO₂ を用いる条件を見出し, この条件が, Anelli らの TEMPO (1) と化学量論量の NaOCl を用いる条件にくらべ広い基質一般性を持つことを報告した.

Zhao's report



Scheme 46 TEMPO (1)/NaClO₂ を用いた Zhao らの報告

その一方で，Zhao らは Figure 14 に示す電子豊富な芳香環やオレフィンを含む基質には適用できないという基質適用性の問題点も報告していた．さらに，NaOCl と NaClO₂ は混合するとしばしば爆発的な反応が起こることが知られていることから，彼らの手法はそれぞれを希薄水溶液として別々に滴下する必要があり，この実験操作上の煩雑さが Giacomelli^{15b} や残華^{13b} らによって指摘されていた．

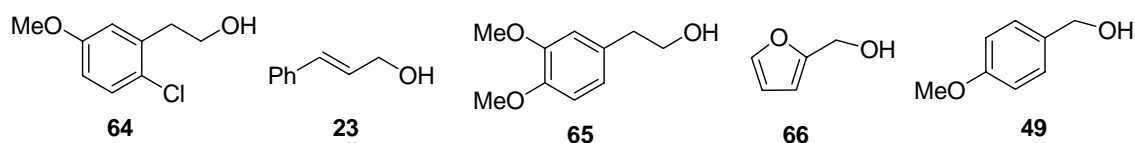
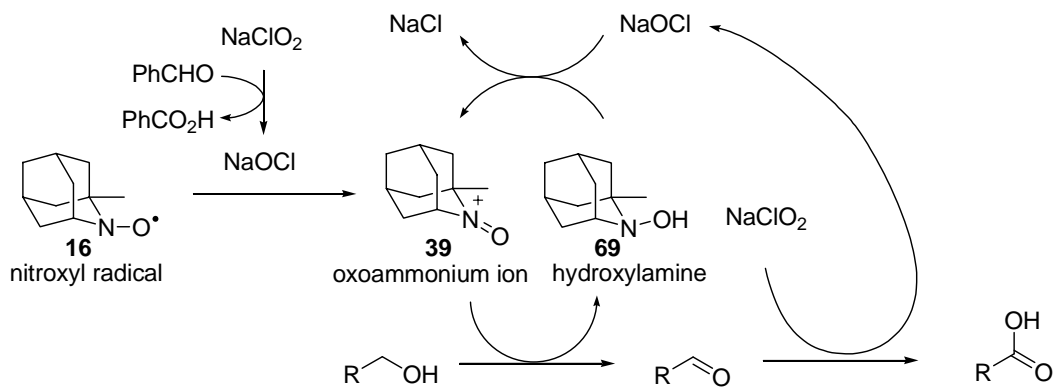


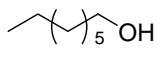
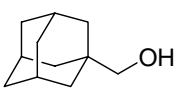
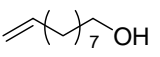
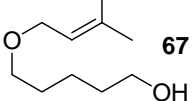
Figure 14 Merck の手法が適用できない基質

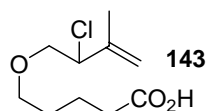
著者は，高活性アルコール酸化触媒 1-Me-AZADO (**16**) を本反応に適用して，基質適用性の拡張を図るとともに，オレフィンに対して高い反応性を持つ NaOCl の使用を避けることで，操作が簡便で基質適用性の広いワンポット酸化反応の開発を目指し，以下検討を行った．始めに，NaOCl ではなく benzaldehyde を添加すれば，NaClO₂ が系中で還元され NaOCl が発生するため，NaOCl と NaClO₂ の直接の混合による危険性を回避できるものと期待した (Scheme 47)．また，TEMPO (**1**) の代わりに 1-Me-AZADO (**16**) を使用すれば，基質適用性も拡張できるものと期待し検討を行った (Table 17)．その結果，1-Me-AZADO (**16**) を用いた場合には，末端オレフィン **136** だけでなく 3 置換オレフィン **67** も効率よく酸化が進行した．



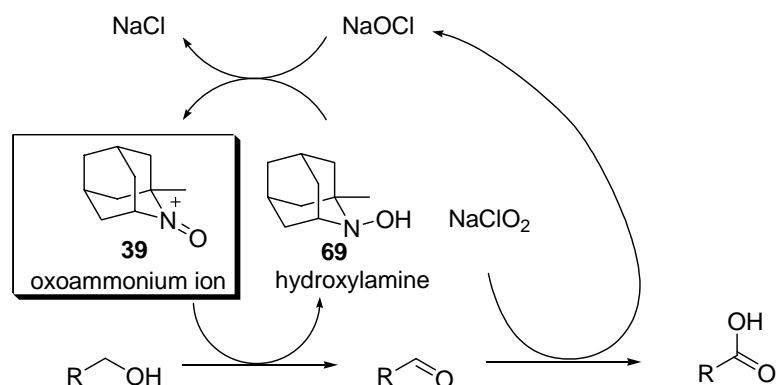
Scheme 47 Benzaldehyde を用いた反応の触媒サイクル

Table 21 Benzaldehyde を用いる条件の基質適用性の検討

$\text{R}-\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{aq. NaH}_2\text{PO}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}]{\text{cat. (5 mol\%), NaClO}_2 \text{ (5.0 eq.)}, \text{PhCHO (5 mol\%)}} \text{R}-\text{COOH}$		yield (%) ^a / time	
entry	alcohol	TEMPO (1)	1-Me-AZADO (16)
1	 134	98 / 4 h	87 / 2 h
2	 135	85 / 5 h	94 / 3.5 h
3	 136	16 / 4 h	85 / 3 h
4	 67	trace / 20 h	81 ^b / 6 h

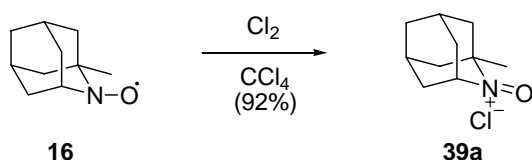
^a Isolated yield^b 4% of chlorinated products **143** was obtained.

以上の検討によって、系中で NaOCl を発生させる条件の有用性を確認することができた。しかしながら、benzaldehyde を用いた場合には、反応終了後に、生成する安息香酸と目的のカルボン酸を分離精製する必要があり、後処理が煩雑になる。そこで、著者はオキシアンモニウム塩を触媒として用いる方法を着想した。すなわち、オキシアンモニウム塩を触媒として用いれば、基質がオキシアンモニウム塩によって酸化されアルデヒドが生成し Scheme 48 のような機構で触媒サイクルが完成するため、benzaldehyde や次亜塩素酸ナトリウムを用いた場合に伴う煩雑な操作を一切必要とせず、触媒と NaClO₂ のみを用いて 1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化を実現することができることを期待した。



Scheme 48 オキソアンモニウムを用いた反応のメカニズム

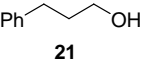
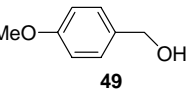
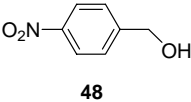
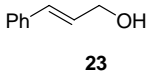
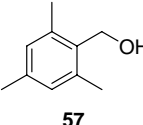
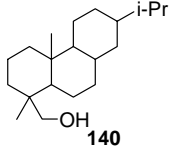
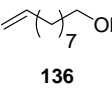
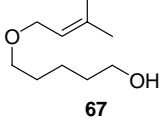
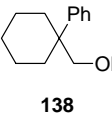
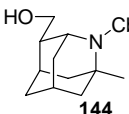
はじめに, $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (**6a**) の調製法⁴² に倣い, 1-Me-AZADO $^+\text{Cl}^-$ (**39a**) を調製した (Scheme 49) .



Scheme 49 1-Me-AZADO $^+\text{Cl}^-$ (**39a**) の調製法

塩化メチレンと水の混合溶媒中, $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ (**6a**) 又は 1-Me-AZADO $^+\text{Cl}^-$ (**39a**) を 5 mol% , NaClO_2 を 5 当量用い, pH 調整を目的として NaH_2PO_4 を 1 当量添加して検討を行った (Table 22) . 反応のクエンチは始め Na_2SO_3 を用いて行っていたが, NaClO_2 の還元によって生じる NaOCl は, NaClO_2 よりも高い求電子性を示すためにしばしば基質の分解を引き起こした . そのため entry 5 以降では, 還元剤を加えず 2-methyl-2-butene を添加後, 水を加え後処理を行った . その結果, 1-Me-AZADO $^+\text{Cl}^-$ (**39a**) を用いた場合には, NaOCl を用いた Anelli らの条件下や $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた Widlanski らの条件下では収率良く反応を進行させることはできなかった mesitylenemethanol (**57**) においても速やかに反応が進行することを見出した (entry 3) . また, Zhao らの条件で反応が進行しないと報告されていた 4-methoxybenzyl alcohol (**49**) や 20 mol% の触媒量を要したが cinnamyl alcohol (**23**) も収率良く目的の成績体が得られた (entry 7) . 3 置換オレフィンを含むプレニルエーテル **67** においても少量のクロル化体 **143** は得られるものの収率良く反応は進行した .

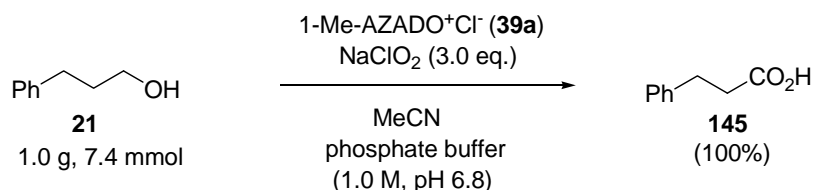
Table 22 オキソアンモニウム塩触媒を用いた基質適用性の検討

$\text{R-CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{2. CH}_2\text{N}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2]{\begin{array}{l} \text{1. oxoammonium salt (5 mol\%),} \\ \text{NaClO}_2 \text{ (5.0 eq.), NaH}_2\text{PO}_4 \text{ (1.0 eq.)} \\ \text{H}_2\text{O, CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (0.3 M), 25 }^\circ\text{C} \\ \text{2-methyl-2-butene;} \end{array}} \text{R-C(=O)OMe}$									
entry	alcohol	time (h)	yield (%)		entry	alcohol	time (h)	yield (%)	
			TEMPO ⁺ Cl ⁻ (6a)	1-Me-AZADO ⁺ Cl ⁻ (39a)				TEMPO ⁺ Cl ⁻ (6a)	1-Me-AZADO ⁺ Cl ⁻ (39a)
1 ^a	 21	1.5	77	97	6	 49	10	25	90
2 ^a	 48	1.5	63	93	7	 23	3	13 ^c	92 ^c
3 ^a	 57	4.5	20	91	8	 140	32	<20	86
4 ^a	 136	1.5	trace	83	9	 67	24	12 ^c	72 ^c
5 ^b	 138	10	trace	84	10	 144	5	ND	84

^a the reaction mixture was quenched by Na₂SO₃. ^b 20 mol% cat. was used. ^c slightly chlorination was observed.

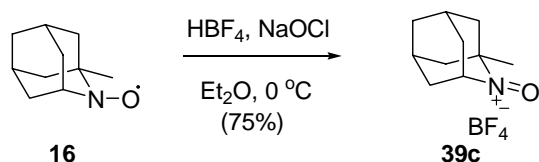
以上の検討から本条件は、広い基質適用性を持つことが示された。そこで、これまでの検討は約 1 mmol の基質を用いて行っていたが、グラムスケールでも本反応が適用できることを確認するため、これまでの基質量の約 10 倍にあたる 10 mmol の 3-phenylpropanol (21) を用いて検討を行った (Scheme 49)。その結果、発熱を伴い反応が途中で停止してしまった。塩素のオキソ酸塩の安定性は pH の影響を受けやすく、pH バランスが崩れると反応が暴走することが知られていることから、本反応系においても pH バランスが崩れたことがその原因と考えられる。実際に反応が停止した場合に反応液は強酸性を呈していた。そこで、イオン濃度の高い 1.0 M のリン酸緩衝液 (pH = 6.8) を

用いてスケールアップ時の再現性を再度確認した。また，ここからの検討は環境調和の観点からハロゲン系溶媒である塩化メチレンではなくアセトニトリルを用いて行うこととした。その結果，1.0 g (7.4 mmol) の 3-phenylpropanol (**21**) を用いて検討を行った場合にも途中で反応が停止することなく目的のカルボン酸を与えた。



Scheme 50 グラムスケールでの再現性

オキソアンモニウム塩の Cl 塩は酸素等に安定で空気中での取り扱いが可能であるものの吸湿性を有している。そこで，TEMPO (**6**) においてより安定で吸湿性がない塩として Bobbitt らによって報告されている BF₄ 塩に着目した。この安定で吸湿性のない BF₄ 塩が，本反応に適用できればより操作性に優れた反応になると考え，1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (**39c**) を TEMPO⁺BF₄⁻ (**6c**)^{43b} と同様に調製し合わせて検討することとした (Scheme 51)。⁷⁸

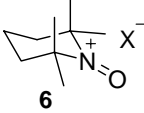
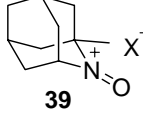
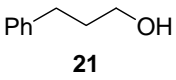
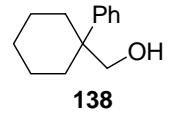
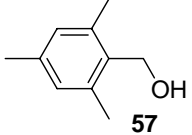
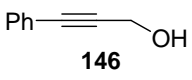
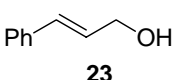
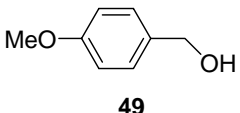
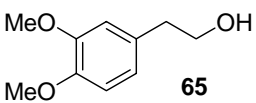


Scheme 51 1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (**39c**) の調製法

検討の結果，Table 23 の entry 1-4 においては，TEMPO (**1**) あるいは 1-Me-AZADO (**16**) の Cl 塩および BF₄ 塩のいずれの触媒を用いた場合も収率良く反応は進行した。次に Zhao らの条件では酸化できないと報告されていた基質について検討を行った。^{13a,c} Cinnamyl alcohol (**23**) の場合には，50 °C 程度の加温を必要としたが 4 種の触媒すべてで収率良く反応が進行した (entry 5)。4-Methoxybenzyl alcohol (**49**) や 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol (**65**) においても，1-Me-AZADO⁺X⁻ (**39**) はいずれも収率良く反応は進行した。これに対し TEMPO⁺X⁻ (**6**) は，4-methoxybenzyl alcohol

(49) においては、収率は高いものの長い反応時間を要し、2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol (65) を基質とした場合にはベンジル位の酸化的開裂が起きた副生成物 147 が 10% 得られた 139, 136, 148 は、1-Me-AZADO⁺X⁻ (39) では比較的短時間で収率良く反応が進行するのに対し、TEMPO⁺X⁻ (6) を用いた場合には長い反応時間を要した (entries 8, 9, 12)。さらに、プレニルエーテル 67 とフェニルアラニノール誘導体 149 は、1-Me-AZADO⁺X⁻ (39) のみ収率良く反応が進行し、TEMPO⁺X⁻ (6) では反応速度が非常に遅く目的の成績体はほとんど得られなかった (entries 10, 13)。プレニルエーテル 67 を基質とした場合に 1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (39a) を用いると約 20%のクロル体 143 が伴うものの、1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (39c) を用いた場合には 5%以下にクロル体 143 は抑制された (entry 10)。また、本条件下では、アミノアルコール 148, 149 から得られるメチルエステルはいずれもエピ化を起こしていないことをキラルカラムを用いた HPLC 分析によって確認した。テルペン 140 では、1-Me-AZADO⁺X⁻ (39) を用いた場合も収率は中程度であったが、溶解性の問題から CH₂Cl₂ を溶媒とし pH 4.0 の酢酸/酢酸ナトリウム緩衝液を用いることで改善された (entry 11, Method C)。同様に pH 4.0 の酢酸/酢酸ナトリウム緩衝液を用いると、比較的長い反応時間を要していた 4-methoxybenzyl alcohol (49) においても反応時間が有意に短縮した (entry 6, Method C)。また、entry 9,10 を除く反応では、触媒添加後数分間濃赤色を呈し、その後、一度その色が消失し、再び反応終了時に濃赤色を呈するという興味深い現象が見られた。ただし、entry 2 と反応が 30 分以内に完結する反応においては反応中に色が消失することはなく常時濃赤色であった。

Table 23 オキソアンモニウム塩触媒を用いた基質適用性の検討

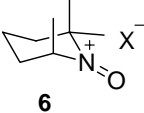
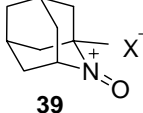
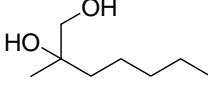
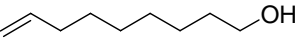
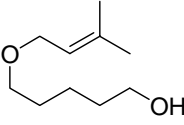
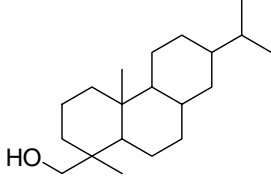
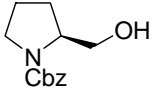
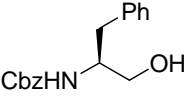
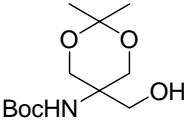
$\text{R-CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{MeCN, buffer; 2-methyl-2-butene; CH}_2\text{N}_2, \text{Et}_2\text{O}]{\text{oxoammonium salt (5 mol\%); NaClO}_2 \text{ (3 eq.)}} \text{R-C(=O)OMe}$				
entry	substrate	method	yield(%) ^a / time	
			 6	 39
1	 21	A B	98 / 30 min 98 / 1.5 h	98 / 30 min 93 / 30 min
2	 138	A B	79 / 10 h 97 / 10 h	93 / 10 h 97 / 10 h
3	 57	A B	100 / 9.5 h 83 / 8 h	98 / 7 h 98 / 7 h
4	 146	A	86 / 4 h	100 / 4 h
5	 23	A B	79 / 5 h ^b 82 / 8 h ^b	82 / 6 h ^b 97 / 5 h ^b
6	 49	A B C	92 / 40 h ^c 96 / 40 h ^c 86 / 3 h	92 / 23.5 h ^c 97 / 26 h ^c 99 / 2 h
7	 65	A	64 / 7 h ^d	92 / 10 min

Method A: Reactions were catalyzed by TEMPO⁺Cl⁻ (**6a**) (5 mol%) or 1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (**39a**) (5 mol%) with NaClO₂ (3 eq.) in sodium phosphate buffer (1.0M, pH 6.8; 0.3M) and MeCN (0.3 M) at 25 °C.

Method B: Reactions were catalyzed by TEMPO⁺BF₄⁻ (**6c**) (5 mol%) or 1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (**39c**) (5 mol%) with NaClO₂ (3 eq.) in sodium phosphate buffer (1.0M, pH 6.8; 0.3M) and MeCN (0.3 M) at 25 °C.

Method C: Reactions were catalyzed by TEMPO⁺Cl⁻ (**6a**) (5 mol%) or 1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (**39a**) (5 mol%) with NaClO₂ (3 eq.) in CH₃CO₂H/CH₃CO₂Na buffer (1.0M, pH 6.8; 0.3M) and MeCN (0.3 M, entry 6) or CH₂Cl₂ (0.3 M, entry 11) at 25 °C.

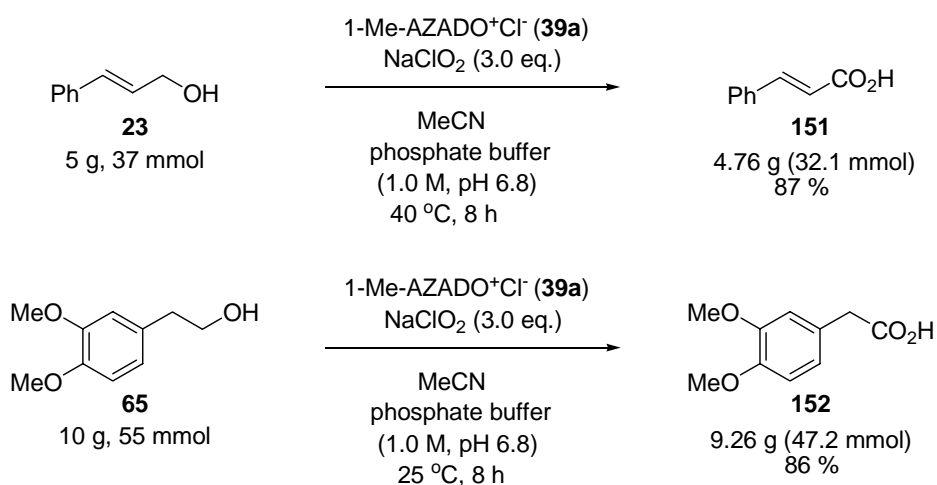
Table 23 オキソアンモニウム塩触媒を用いた基質適用性の検討

entry	substrate	method	yield(%) ^a / time	
				
8	 139	A	93 / 9.5 h	92 / 30 min
9	 136	A	74 / 24 h ^e	94 / 1 h
		B	77 / 24 h ^e	93 / 3 h
10	 67	A	< 10 / 48 h	73 / 24 h ^g
		B	< 10 / 48 h	78 / 18 h ^h
11	 140	A	32 / 70 h	64 / 58 h
		C	73 / 7 h	90 / 4 h
12	 148	A	100 / 9 h ^f	100 / 3 h ^f
		B	100 / 8.5 h ^f	100 / 1.5 h ^f
13	 149	A	13 / 42 h ⁱ	100 / 18 h ⁱ
		B	8 / 42 h ⁱ	94 / 24 h ⁱ
14	 150	A	42 / 24 h	100 / 1 h

^a Isolated yield. ^b Reaction was performed at 50 °C. ^c Reaction was run using 5 eq. of NaClO₂. ^d 10% of 3,4-dimethoxybenzoic acid (**147**) was obtained. ^e c.a. 10 % of starting material was still remained. ^f Enantiomeric excess was determined by HPLC (CHIRALPAK AD-H, DAICEL). ^g c.a. 18 % of chlorinated product **143** was obtained as a separable mixture. ^h c. a. 3% of chlorinated product **143** was obtained as an inseparable mixture. ⁱ Enantiomeric excess was determined by HPLC (CHIRALCEL OD-H, DAICEL)

本反応において，1-Me-AZADO⁺X⁻ (39) は，嵩高いネオペンチル位のアルコールにおいて TEMPO⁺X⁻ (6) よりも有意に反応が加速するだけでなく，オレフィンやヘテロ原子を含む基質においても高い触媒活性を示した．この効果については，以下のように考察している．すなわち，オキソアンモニウムは水酸基だけでなくヘテロ原子や電子と相互作用しており，水酸基が付加した際に立体障害の小さい 1-Me-AZADO⁺X⁻ (39) は速やかに五員環の酸化コンフォメーション (Scheme 12) に入る為に反応が速く進行する．これに対し，TEMPO⁺X⁻ (6) は酸化コンフォメーションをとる前に水酸基と付加脱離をより多く繰り返しオレフィンやヘテロ原子との相互作用の影響をより強く受けるため，反応時間が遅延すると考えている．

最後に，大量スケールでの適用性を確かめることを目的として Merck の手法は適用できない cinnamyl alcohol (23) 5 g と 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol (65) 10 g を用いてワンポット酸化反応を検討した (Scheme 52)．その結果，いずれも高収率でカルボン酸を与え，大量反応においても広い基質適用性を示すことを確かめた．



Scheme 52 大量スケールへの適用性の検討

以上，著者は，Merck の Zhao らの TEMPO (1)/NaOCl/NaClO₂ 条件をもとに，1-Me-AZADO⁺X⁻ (39) と NaClO₂ のみを用いた簡便かつ基質適用性の広い実用的な 1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応の開発に成功した．本反応においても，触媒活性部近傍の嵩高さを軽減した 1-Me-AZADO⁺X⁻ (39) の有用性が示された．

結論

大学等の学術研究機関で行われる少量スケールの試験研究において用いられている手法が、近年の先進的研究によって成熟しつつある現代において、大量スケールで行われる医薬品製造プロセス等へも適用可能な手法は未だ限られている。著者は、この現状に着目し、大量合成への適用性に優れ、安全で環境調和性の高い反応の開発を通じて社会貢献を行うことを目的として研究を行った。特に、精密有機合成において最も基本的な反応であるアルコールの酸化を (a) 1 級アルコールからアルデヒドへの酸化、(b) 2 級アルコールからケトンへの酸化、(c) 1 級アルコールからカルボン酸への酸化、(d) 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応の 4 種に分類すると、(b)–(c) の酸化反応には、問題点が挙げられた。そこで、著者は、毒性の高い重金属を用いない超原子価ヨウ素試薬を用いる手法と有機ニトロキシラジカルを用いる手法に着目して、課題の残されている酸化反応に対して解決を与える有用な手法を開発すること目的として研究を行った。著者らは、アザアダマンタンニトロキシラジカル型高活性アルコール酸化触媒 AZADOs の開発を通じて (b) 2 級アルコールからケトンへの酸化において問題の残されていた立体的に混み合った 2 級アルコール基質に対して根本的解決を与えているため、本研究では、(c) 1 級アルコールのカルボン酸へのワンポット酸化反応と (d) 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応に対して環境調和性、大量合成への適用性、基質適用性に優れた実用的酸化手法の開発を目指し研究を行った。

これまで合成化学上有用な 3 級アリルアルコールから β -置換 α,β -不飽和カルボニル化合物への酸化的転位反応には、毒性の高いクロム酸のみが独占的に用いられてきていた。著者は、クロム酸の持つオキソクロミウム単位 ($\text{Cr}=\text{O}$) と超原子価ヨウ素試薬のヨードオキソ単位 ($\text{I}=\text{O}$) との構造的類似性に着目し、超原子価ヨウ素試薬を用いた条件下に酸化的転位反応を進行させる条件を探索した。その結果、重金属を用いない環境調和下の条件としては初めての報告となる DMSO 溶媒中 IBX

(36) を用いた条件を見出した．本条件は，5 員環および 6 員環の様々な 3 級アリルアルコール基質に有効であった (第 1 章)．

つぎに，オキソアンモニウムを持つオキソアンモニウム単位 ($+N=O$) もクロム酸のオキソクロミウム単位 ($Cr=O$) や IBX のヨードオキソ単位 ($I=O$) と構造的に類似しているため，ニトロキシラジカルあるいはその 1 電子酸化体であるオキソアンモニウム塩を用いた条件下でも酸化的転位反応が開発できるものと期待して研究を行った．その結果， BF_4^- , SbF_6^- 塩などの嵩高くかつ塩基性，求核性が低いカウンターアニオンを持つオキソアンモニウム塩を用いると速やかに反応が進行することを見出した．本反応は，IBX (36) を用いた条件では困難であった中員環，大員環，鎖状のいずれの基質も適用可能であった．また，この研究の途上で行った benzyl alcohol (54) と 1-butyl-2-cyclohexene-1-ol (42) を用いた分子間競合実験において， $TEMPO^+BF_4^-$ (6c) は 3 級アリルアルコール 42 の酸化的転位反応を選択的に進行させるのに対して， $TEMPO^+Cl^-$ (6a) は，benzyl alcohol (54) の酸化を選択的に進行させるという興味深い反応選択性を見出した．また，1-Me-AZADO $^+X^-$ (39) は， $TEMPO^+X^-$ (6) とほぼ同等の活性を示したが，末端ビニル基質においては $TEMPO^+X^-$ (6) よりも長い反応時間を要した．(第二章，第一節)

化学量論量のオキソアンモニウム塩を用いた検討において，カウンターアニオンが反応性を決定する上で重要な役割を果たしていることが明らかとなったことから，系中で発生するオキソアンモニウム塩のカウンターアニオンに着目して触媒化の検討を行った．その結果， $NaIO_4$ を TEMPO の共酸化剤として用いると触媒的条件下に酸化的転位反応が進行することを見出した．さらに，シリカゲルに吸着させた $NaIO_4$ を用いるとより収率良く反応が進行した．本手法は，末端ビニル基質においては反応が進行しなかったものの，中員環，大員環，鎖状内部オレフィン基質に対して適用可能な広い基質適用性を有していた．(第二章，第二節)

ついで，1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化の実用的酸化手法の開発を目指し検討を行った．はじめに，嵩高い基質に対して有効に作用する 1-Me-AZADO (16) を TEMPO (1) の代わりに用いれば基質適用性の問題を解決できるものと期待し， $NaOCl$ あるいは $PhI(OAc)_2$ を用いた条件下に検討を行った．その結果，1-Me-AZADO (16) は TEMPO (1) よりも高い活性を示したが，

基質適用性には問題を残し、新たな反応条件の開発が必要であることが判明した。(第三章、第一節)

更に基質適用性の広いワンポット酸化反応の開発を目指し、 NaClO_2 の反応性を利用した Merck の Zhao らの手法に着目して、その欠点であった操作上の煩雑さと電子豊富な電子を有する基質に対する適用性を改善した手法の開発を目指した。その結果、 $1\text{-Me-AZADO}^+\text{X}^-$ (**39**) と NaClO_2 のみを用いる簡便な手法の開発に成功した。本手法は、Merck の手法では適用できないと報告されていた電子豊富な芳香環や二重結合を有する基質に対しても有効であった。本反応においても著者らが開発した $1\text{-Me-AZADO}^+\text{X}^-$ (**39**) が、 TEMPO^+X^- (**6**) よりも優位に高い活性を示すことが明らかとなった。また、本手法は十グラムスケールの大量合成にも適用できることを確認した。これにより簡便かつ基質適用性の広い実用的な 1 級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応の開発に成功した。(第三章、第二節)

以上のように、本研究において、著者は、3 級アリルアルコールの酸化的転位反応と 1 級アルコールのカルボン酸へのワンポット酸化反応について実用性の高い酸化手法の開発に成功した。これらの研究と AZADO 酸化触媒の開発と合わせることで研究開始時に 4 種に分類したアルコール酸化反応のすべての反応に対して環境調和性、大量合成への適用性と基質適応性に優れた酸化手法が与えられたことになると考えている。

今回著者が見出した環境調和型酸化反応が、今後の天然物合成において強力なツールになるばかりでなく、プロセス化学においても適用されることを期待している。

謝辞

本研究に際し、計画の立案、実施及び考察の細部にわたりご指導、ご鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科教授 岩渕 好治 先生に謹んでお礼申し上げます。岩渕 好治 先生には、早期より指導者という立場で研究の遂行させていただく機会を与えていただき、多くの経験をさせていただきました。心より感謝いたします。また、研究室生活の最初の1年間御指導いただき、私の研究の基礎となる学力と研究に対する心構え、研究の楽しさを教えていただきました東北大学大学院薬学研究科名誉教授 小笠原 國郎 先生にも心より感謝申し上げます。また、研究にあたり様々なご助言、ご協力を頂きました東北大学大学院薬学研究科准教授 叶 直樹 先生、元東北大学大学院薬学研究科 高橋 道康 先生（現一関工業高等専門学校教授）、菅原 勉 先生、福田 隼 先生に感謝致します。

本研究の成果の多くは、富澤 正樹 博士、佐藤 貴恒 修士の協力のうえに得られたものであり深く感謝いたします。また、共に研究を行った東北大学大学院薬学研究科の諸氏には、様々な面で支えていただきました。心より感謝いたします。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を頂きました東北大学大学院薬学研究科 山口 雅彦 教授ならびに 根東 義則 教授に深く感謝いたします。

質量分析、元素分析、核磁気共鳴スペクトルの測定の労ととられました東北大学大学院薬学研究科中央機器室の諸氏に御礼申し上げます。

最後に、両親の励ましや援助と妻 直子の理解と支えに心から感謝いたします。

Experimental Section

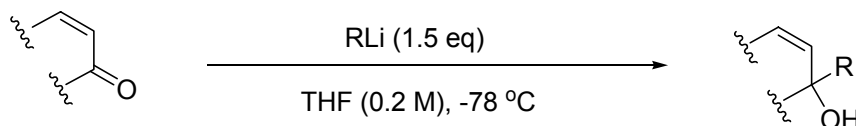
I. General.

IBX (**36**),⁴⁰ Dess-Martin periodinane (**37**),³⁶ PhIO₂,⁶⁹ PhIO,⁶⁷ were prepared according to the literature procedures. Other chemicals and solvents were purchased from commercial suppliers and used without further purification, except for DMSO and MeCN distilled over CaH₂. All reactions were stirred magnetically, under an argon atmosphere, unless otherwise noted, and monitored with analytical TLC (Merck Silica Gel 60 F₂₅₄). Column chromatography was carried out with Silica Gel 60 (spherical, particle size 0.063-0.210 mm, neutral, KANTO CHEMICAL CO., INC.) or Silica Gel 60 (spherical, particle size 0.040-0.050 mm, neutral, KANTO CHEMICAL CO., INC.). Melting points were taken with Yazawa BY-2 and are uncorrected. NMR spectra were measured in JEOL JNM-AL400 (400 MHz). Chemical shifts were reported in the δ scale relative to tetramethylsilane (TMS) as 0.00 ppm for ¹H (CDCl₃) and residual CHCl₃ (7.26 ppm for ¹H and 77.00 ppm for ¹³C), as internal reference. The infrared (IR) spectra were recorded on JASCO FT/IR-410. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a JMS-AX500 or JMS-700 or JMS-T100GC using electron impact (EI). Low resolution mass spectra (MS) were recorded on JEOL JMS-DX303 using electron impact (EI) or Agilent LC/MSD Trap (SL) using electrospray ionization (ESI). Elemental analyses were performed using Yanaco CHN CORDER MT-6.

Chapter 1

Synthesis of the tertiary allylic alcohol substrates

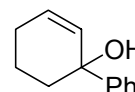
General procedure for 1,2-addition of organolithium reagents to α,β -unsaturated ketones (synthesis of the tertiary allylic alcohols):⁸²



Phenyllithium (1.0 M in cyclohexane-diethyl ether), butyllithium (1.6 M in hexane) and methyllithium (1.0 M in diethyl ether) were purchased from commercial suppliers. The other aryllithium reagents were prepared *in situ* from the corresponding aryl bromide by the halogen-lithium exchanging protocol using *tert*-buthyllithium (1.5M in *n*-pentane) in THF at -78 °C.

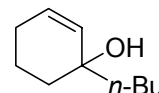
To a solution of α,β -unsaturated ketone in THF (0.2 M) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added organolithium reagent (1.5 eq). After the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 hr, H_2O was added and the mixture was allowed to warm to rt. The mixture was extracted with Et_2O , and the organic extract was washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to give *tert*-allylic alcohol.

1-Phenyl-2-cyclohexen-1-ol (40)

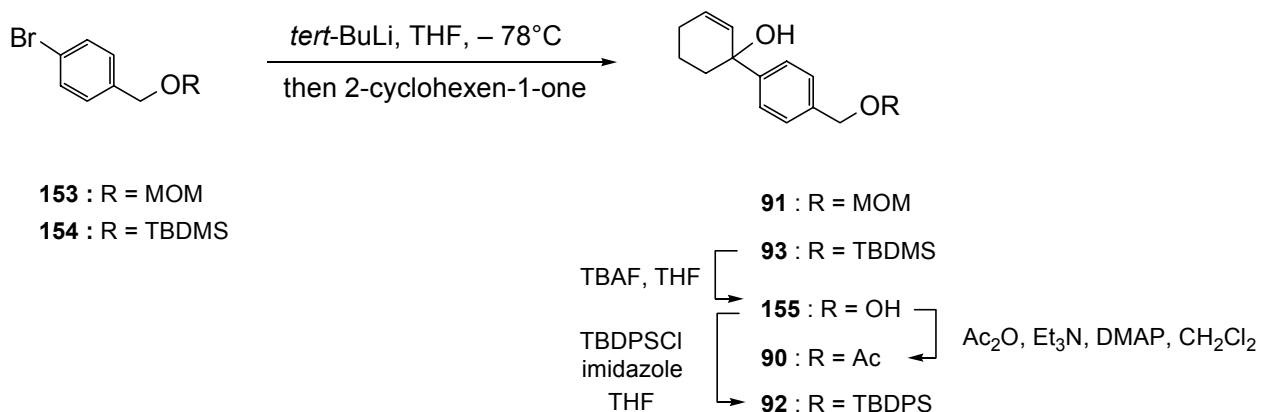


Colorless prism; mp $44\text{--}45\text{ }^{\circ}\text{C}$ (recrystallized from hexane); IR (neat): 3398 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.31 (2H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.22 (1H, tt, $J = 7.4, 1.2\text{ Hz}$), 6.00 (1H, ddd, $J = 10.0, 3.9, 3.7\text{ Hz}$), 5.75 (1H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 2.16–1.99 (4H, m), 1.85 (1H, dd, $J = 12.8, 2.8\text{ Hz}$), 1.82–1.72 (1H, m), 1.63–1.54 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 147.7, 132.1, 130.4, 127.9, 126.6, 125.3, 72.1, 39.5, 25.0, 19.2; MS m/z 174 (M^+), 146 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$: 174.1045. Found: 174.1013.

1-Butyl-2-cyclohexen-1-ol (42)

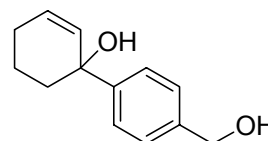


Colorless oil; IR (neat): 3377 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (1H, dt, $J = 10.0, 4.3\text{ Hz}$), 5.61 (1H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 2.05–1.85 (2H, m), 1.80–1.40 (7H, m), 1.40–1.20 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 132.8, 129.5, 69.6, 42.0, 35.4, 25.7, 25.2, 23.3, 19.1, 14.1; MS m/z 154 (M^+), 97 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$: 154.1358. Found: 154.1342.



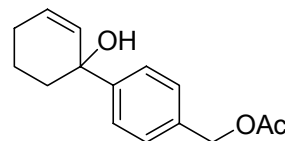
Scheme 51

1-(4-Hydroxymethylphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (**155**)



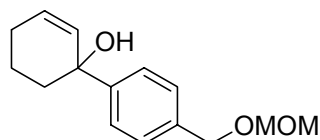
To a solution of TBDMS ether **93** (500 mg, 1.57 mmol) in THF (5.2 ml), TBAF (2.4 ml, 1 M in THF) was added at 0 °C. After the reaction mixture was stirred for 1 h at ambient temperature, aq.NH₄Cl was added and the mixture was extracted with AcOEt. The organic extract was washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt : Hexane = 2 : 3) to give benzyl alcohol **155** (280 mg, 1.37 mmol, 87 %) as a colorless solid..

IR (neat): 3348 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (2H, dt, *J* = 8.3, 2.07 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.03 (1H, dt, *J* = 9.8, 3.2 Hz), 5.76 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.67 (2H, d, *J* = 3.5 Hz), 2.20-1.70 (7H, m), 1.70-1.55 (1H, m); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.2, 139.3, 132.0, 130.7, 126.7, 125.6, 72.1, 65.1, 39.6, 25.1, 19.2; MS *m/z* 204 (M⁺), 145 (100%); HRMS Calcd. C₁₃H₁₆O₂: 204.1150. Found: 204.1137.

1-(4-Acetoxymethylphenyl)-2-cyclohexen-1-ol (90)

To a solution of benzyl alcohol **155** (58 mg, 282 μmol), in CH_2Cl_2 (1.4 ml), Ac_2O (32 μl , 338 μmol) and Et_3N (95 μl , 766 μmol) and DMAP (3.4 mg, 28 μmol) was added at 0 $^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was stirred for 30 min at ambient temperature, H_2O was added and the mixture was extracted with AcOEt . The organic extract was washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt : Hexane = 1 : 5) to give acetate **90** (61 mg, 247 μmol , 87 %) as a colorless oil.

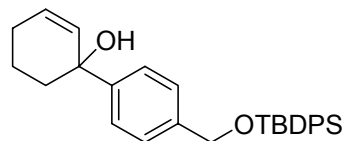
Colorless oil; IR (neat): 3455, 1739 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.03 (1H, dt, J = 10.0, 3.2 Hz), 5.75 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.09 (2H, s), 2.20-1.90 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.88-1.72 (2H, m), 1.70-1.56 (1H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 147.9, 134.3, 131.9, 130.8, 128.0, 125.6, 72.0, 66.1, 39.6, 25.0, 21.1, 19.2; MS m/z 228 (M^+), 186 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$: ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) 228.1150. Found: 228.1141.

1-(4-Methoxymethoxymethylphenyl)**-2-cyclohexen-1-ol (91)**

Colorless oil; IR (neat): 3444 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (2H, dt, J = 8.3 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.02 (1H, dt, J = 10.0, 3.7 Hz), 5.77 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.69 (2H, s), 4.57 (2H, s), 3.40 (3H, s), 2.20-2.00 (3H, m), 1.96 (1H, dd, J = 10.3, 8.6 Hz), 1.88-1.72 (2H, m), 1.67-1.58 (m, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.3, 136.2, 132.0, 130.6, 127.6, 125.5, 95.5, 72.0, 68.9, 55.3, 39.6, 25.0, 19.2; MS m/z 248 (M^+), 186 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 248.1412. Found: 248.1397.

1-[4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxymethyl)phenyl]

-2-cyclohexen-1-ol (92)

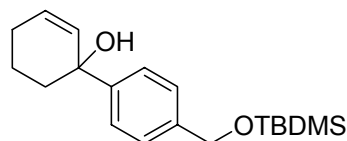


To a solution of benzyl alcohol **155** (204 mg, 1.0 mmol) in DMF, TBDPSCl (0.39 ml, 1.5 mmol) and imidazole (102 mg, 1.5 mmol) was added at ambient temperature. After the mixture was stirred for 3 h, H₂O was added and the mixture was extracted with Et₂O. The organic extract was washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt : Hexane = 1 : 20) to give TBDPS ether **92** (422 mg, 954 μ mol, 95 %).

Colorless oil; IR (neat): 3390 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (4H, d, J = 6.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 – 7.32 (m, 6H), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.03 (1H, dt, J = 10.0, 3.7 Hz), 5.79 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.76 (2H, s), 2.20-1.95 (3H, m), 1.90-1.75 (3H, m), 1.65-1.55 (1H, m), 1.09 (9H, s); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.3, 139.6, 135.5, 133.4, 132.2, 130.5, 129.6, 127.6, 125.6, 125.3, 72.1, 65.3, 39.6, 26.9, 25.1, 19.4, 19.3; MS m/z 442 (M⁺), 199 (100%); HRMS Calcd. C₂₉H₃₃O₂Si (M⁺-H₂O): 424.2222. Found: 424.2201.

1-[4-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)phenyl]-2

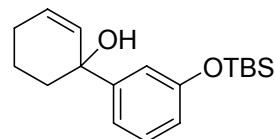
-cyclohexen-1-ol (93)



Colorless needle; mp 57-58 °C (recrystallized from hexane); IR (neat): 3393 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.01 (1H, dt, J = 10.1, 3.8 Hz), 5.77 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.72 (2H, s), 2.20-1.88 (3H, m), 1.92 (1H, s), 1.88-1.72 (2H, m), 1.70-1.56 (1H, m), 0.93 (9H, s), 0.09 (6H, s); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.4, 139.9, 132.2, 130.5, 127.6, 125.7, 125.3, 72.1, 64.8,

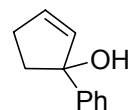
39.6, 26.0, 25.1, 19.3, -5.1; MS m/z 318 (M^+), 97 (100%); HRMS Calcd. $C_{19}H_{30}O_2Si$: 318.2015. Found: 318.1990.

1-[3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl]-2-cyclohexen-1-ol (74)



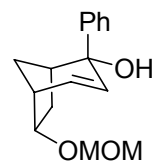
Colorless oil; IR (neat): 3398 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (1H, dd, $J = 8.0, 7.8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.97 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 6.01 (1H, dt, $J = 10.0, 3.7\text{ Hz}$), 5.75 (1H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 2.20-2.00 (2H, m), 1.99-1.89 (2H, m), 1.89-1.71 (2H, m), 1.68-1.54 (1H, m), 0.98 (9H, s), 0.19 (6H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 149.4, 132.0, 130.5, 128.8, 118.3 \times 2, 117.4, 72.0, 39.5, 25.8, 25.0, 19.2, 18.3, -4.3; MS m/z 304 (M^+), 229 (100%); HRMS Calcd. $C_{18}H_{28}O_2Si$ (M^+): 304.1859. Found: 304.1859.

1-Phenyl-2-cyclopenten-1-ol (76)



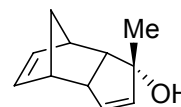
Colorless oil; IR (neat): 3428 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (2H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.32 (2H, dd, $J = 8.7, 7.6\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), 6.1 (1H, dt, $J = 5.6, 2.2\text{ Hz}$), 5.8 (1H, dt, $J = 5.5, 2.2\text{ Hz}$), 2.63 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.24 (2H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 1.99 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 146.9, 136.5, 134.7, 128.3, 128.1, 126.7, 126.0, 124.7, 86.9, 42.0, 31.5. ; MS m/z 160 (M^+), 160 (100%); HRMS Calcd. $C_{11}H_{12}O$ (M^+): 160.0888. Found: 160.0868.

6-Methoxymethoxy-2-phenylbicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-ol (78)



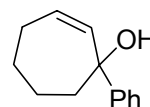
Colorless oil; IR (neat): 3441 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J = 9.8, 2.2$ Hz), 4.66 (2H, s), 4.24 (1H, dt, $J = 9.5, 5.4$ Hz), 3.39 (3H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz), 2.37 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.24 (1H, dd, $J = 14.5, 9.5$ Hz), 2.20 (1H, s), 2.14 (1H, dd, $J = 14.5, 5.6$ Hz), 1.67 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 1.35 (1H, dt, $J = 12.2, 4.9$ Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146.7, 132.3, 130.2, 127.8, 127.1, 126.5, 96.0, 82.4, 79.1, 55.5, 46.1, 38.6, 32.4, 30.4; MS m/z 261 (M^+), 154 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (M^+): 260.1412. Found: 260.1386.

3-Methyltricyclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-4,8-dien-3-ol (80)



Colorless oil; IR (neat): 3355 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (1H, dd, $J = 5.3, 2.9$ Hz), 5.9 (1H, dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J = 7.9, 4.3$ Hz), 3.32 (1H, dd, $J = 7.9, 4.4$ Hz), 2.94 (1H, s), 2.9 (1H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 7.8, 4.1$ Hz), 1.55 (1H, t, $J = 13.1$ Hz), 1.42 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.32 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.5, 135.3, 133.1, 132.8, 80.9, 54.0, 53.5, 52.4, 46.7, 45.0, 30.7; MS m/z 162 (M^+), 66 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ (M^+): 162.1045. Found: 162.1016.

1-Phenyl-2-cyclohepten-1-ol (82)

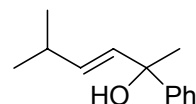


Colorless crystal; mp 42-43 $^{\circ}\text{C}$ (recrystallized from hexane); IR (neat): 3254 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (2H, dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz), 7.34 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.25 (1H, tt, $J = 7.9, 1.0$ Hz), 5.96 (1H, dt, $J = 11.7, 5.8$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 2.32-2.15 (2H, m), 2.15-2.00 (2H, m), 1.97 (1H, s), 1.83-1.70 (1H, m), 1.70-1.55 (2H, m), 1.45-1.32 (1H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146.7, 137.4, 131.7, 128.1, 126.9,

125.6, 78.5, 41.7, 27.6, 26.7, 23.4; MS m/z 188 (M^+), 188 (100%); HRMS Calcd. $C_{13}H_{16}O$ (M^+): 188.1201.

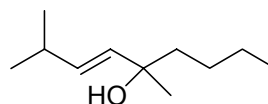
Found: 188.1193.

5-Methyl-2-phenylcyclopent-3-en-2-ol (84)



Colorless oil; IR (neat): 3389 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (2H, dd, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (2H, ddt, $J = 8.5, 7.6, 1.2$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J = 15.9, 6.2$ Hz), 2.31 (1H, oct, $J = 6.6$ Hz), 1.61 (3H, s), 1.88 (1H, s), 1.00 (6H, dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 147.2, 135.8, 133.9, 128.0, 126.6, 125.1, 74.3, 30.8, 30.3, 22.4. ; MS m/z 190 (M^+), 147 (100%); HRMS Calcd. $C_{13}H_{18}O$ (M^+): 190.1358. Found: 190.1397.

1,5-Dimethylnon-3-en-5-ol (86)



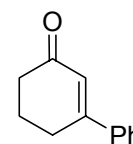
Colorless oil; IR (neat): 3390 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.56 (1H, dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 2.28 (1H, dt, $J = 12.3, 6.6$ Hz), 1.49 (2H, m), 1.34-1.25 (7H, m), 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 6.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.7, 133.8, 72.7, 42.6, 30.7, 27.8, 26.2, 23.1, 22.5, 14.1; MS m/z 169 ($M^+ - \text{H}$), 113 (100%); HRMS Calcd. $C_{11}H_{21}O$ ($M^+ - \text{H}$): 169.1592. Found: 169.1573.

The bicyclic and tricyclic enones destined to **78** and **80** were prepared according to the literature procedures.^{72,73}

Representative procedure for IBX-mediated oxidative rearrangement

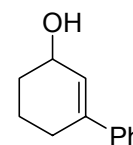
To a stirred solution of tertiary allylic alcohol **40** (100 mg, 574 μmol) in DMSO (3 ml) was added IBX (**36**) (320 mg, 1.15 mmol) at room temperature. After IBX (**36**) was dissolved, the reaction was warmed to 55 °C and stirred for 1 h. After cooling to rt, water was added and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic extract was washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt : hexane = 1 : 4) to give cyclohexenone **41** (84 mg, 488 μmol , 85 %) as a colorless crystal and dehydrates (c.a. 12 mg, c.a. 13 %).

3-Phenyl-2-cyclohexen-1-one (**41**)

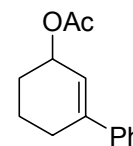


Colorless prism; mp 64-65 °C (recrystallized from hexane); IR (neat): 1663 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.50 (2H, m), 7.44-7.38 (3H, m), 6.42 (1H, s), 2.78 (2H, td, J = 6.1, 2.4 Hz), 2.49 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.16 (2H, quintet, J = 6.1 Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 199.7, 159.6, 138.7, 129.9, 128.6, 126.0, 125.3, 37.3, 28.1, 22.9; MS m/z 172 (M^+), 144 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$: 172.0888. Found: 172.0856.

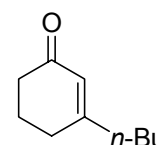
3-Phenyl-2-cyclohexen-1-ol (**72**)



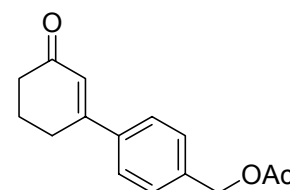
Colorless solid; IR (neat): 3335, 2934 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.31 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.12 (1H, t, J = 2.3 Hz); 4.38 (1H, s), 2.50-2.30 (2H, m), 1.99-1.60 (4H, m). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.3, 140.0, 128.2, 127.4, 126.5, 125.3, 66.3, 31.6, 27.4, 19.4. MS m/z 174 (M^+), 174 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$: 174.1045. Found: 174.1041.

3-Phenyl-2-cyclohex-2-enyl acetate (71)

Colorless solid; IR (neat): 2936, 1732, 1241 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.24 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.00 (1H, t, $J = 1.9$ Hz); 5.38 (1H, s), 2.45 (1H, br-d, $J = 16.7$ Hz), 2.17 (1H, br-d, $J = 16.7$ Hz), 2.01 (3H, s), 1.90-1.78 (2H, m), 1.75-1.66 (2H, m). MS m/z 216 (M^+), 156 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 216.1150. Found: 216.1150.

3-Butyl-2-cyclohexen-1-one (43)

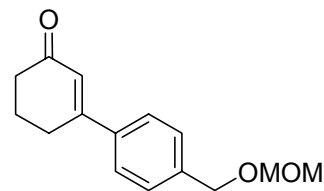
Colorless oil; IR (neat): 1670 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 2.35 (2H, ddd, $J = 7.5, 6.7, 2.2$ Hz), 2.29 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.21 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.05-1.95 (2H, m), 1.53-1.45 (2H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 0.92 (3H, td, $J = 7.3, 2.2$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 199.7, 166.5, 125.4, 37.7, 37.3, 29.6, 29.0, 22.7, 22.3, 13.8; MS m/z 152 (M^+), 82 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$: 152.1201. Found: 152.1180.

4-(3-Oxo-1-cyclohexenyl)benzyl acetate (156)

Colorless oil; IR (neat): 1741, 1665 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (2H d, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.41 (1H, s), 5.13 (2H, s), 2.76 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.49 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.16 (2H, quintet, $J = 6.0$ Hz), 2.12 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 199.5, 170.5, 159.0, 138.5, 137.7, 128.3, 126.3, 125.4, 65.6, 37.2, 28.1, 22.8, 21.0; MS m/z 244 (M^+), 156 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 244.1099. Found: 244.1097.

3-(4-Methoxymethoxymethylphenyl)-2-cyclohexen-1-one

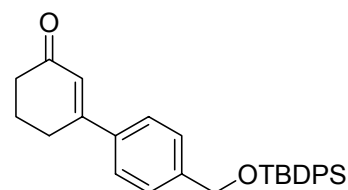
-1-one (157)



Colorless plate; mp 45.5-46.5 °C (recrystallized from hexane-diethyl ether); IR (neat): 1660 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.42 (1H, s), 4.72 (2H, s), 4.62 (2H, s), 3.42 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.49 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.16 (2H, quintet, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 199.6, 159.2, 139.9, 138.0, 127.9, 126.0, 125.2, 95.7, 68.5, 55.4, 37.2, 28.1, 22.8; MS m/z 246 (M^+), 246 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 246.1256. Found: 246.1261.

3-[4-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxymethyl)phenyl]-2-cyclohexen-1-one

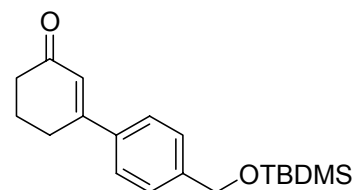
(102)



Colorless oil; IR (neat): 1667 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (4H, dd, $J = 6.7, 1.1$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.50–7.31 (6H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.43 (1H, s), 4.79 (2H, s), 2.78 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.49 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.15 (2H, quintet, $J = 6.0$ Hz), 1.10 (9H, s); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 199.7, 159.4, 143.1, 137.2, 135.4, 133.2, 129.7, 127.7, 126.1, 125.9, 124.9, 65.1, 37.3, 28.1, 26.9, 22.9, 19.4; MS m/z 383 ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$), 383 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$: 383.1467. Found: 383.1458.

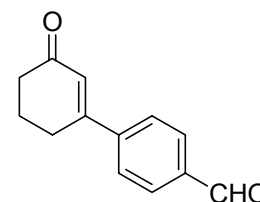
3-[4-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)phenyl]-2-cyclohexen-1-one

(103)



Colorless prism; mp 50-51 °C (recrystallized from hexane); IR (neat): 1660 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.42 (1H, s), 4.76 (2H, s), 2.77 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 2.49 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.16 (2H, tt, *J* = 6.3, 5.6 Hz), 0.93 (9H, s), 0.11 (6H, s); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.8, 159.5, 143.6, 137.1, 126.1, 125.9, 124.9, 64.5, 37.3, 28.1, 26.0, 22.9, 18.5; -5.2; MS *m/z* 316 (M⁺), 259 (100%); HRMS Calcd. C₁₉H₂₈O₂Si: 316.1859 Found: 316.1845.

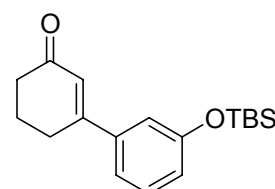
4-(3-Oxo-1-cyclohexenyl)benzaldehyde (94)



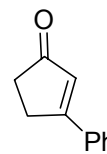
Colorless solid; IR (neat): 1700, 1668 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.0 (1H, s), 7.92 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.68 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.46 (1H, s), 2.80 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 2.52 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.20 (2H, tt, *J* = 6.8, 5.6 Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 191.3, 157.9, 144.6, 136.8, 129.9, 127.1, 126.6, 37.2, 28.1, 22.8; MS *m/z* 200 (M⁺), 200 (100%); HRMS Calcd. C₁₃H₁₂O₂Si: 200.0837 Found: 200.0812.

3-[3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)phenyl

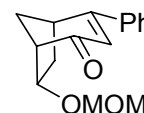
-2-cyclohexen-1-one (75)



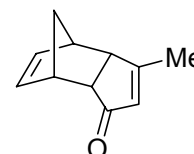
Colorless oil; IR (neat): 1668 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (dd, 1H, *J* = 7.9, 7.7 Hz), 7.12 (dd, 1H, *J* = 7.7, 2.2 Hz), 6.99 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz), 6.88 (dd, 1H, *J* = 7.9, 2.2 Hz), 6.38 (t, 1H, *J* = 1.3 Hz), 2.74 (td, 2H, *J* = 6.0, 1.3 Hz), 2.48 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.15 (quintet, 2H, *J* = 6.0 Hz), 1.00 (s, 9H), 0.21 (s, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.7, 159.4, 155.8, 140.1, 129.6, 125.3, 121.5, 119.0, 117.7, 37.3, 28.1, 25.7, 22.8, 18.2; MS *m/z* 302 (M⁺), 245 (100%); HRMS Calcd. C₁₈H₂₆O₂Si: 302.1702. Found: 302.1692.

3-Phenyl-2-cyclopenten-1-one (77)

Colorless plate; mp 81-82 °C (recrystallized from hexane); IR (neat): 1682 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.60 (2H, m), 7.47-7.38 (3H, m), 6.56 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 3.04-2.98 (2H, m), 2.60-2.52 (2H, m); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.0, 174.0, 133.9, 131.0, 128.7, 127.3, 126.6, 35.2, 28.6; MS *m/z* 158 (M⁺), 158 (100%); HRMS Calcd. C₁₁H₁₀O: 158.0732. Found: 158.0723.

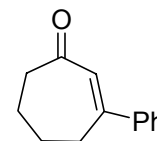
7-Methoxymethoxy-4-phenylbicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one (79)

Colorless oil; IR (neat): 1668 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (2H, d, *J* = 6.7 Hz), 7.43-7.39 (3H, m), 6.29 (1H, s), 4.75 (1H, ddd, *J* = 9.3, 6.3, 3.3 Hz), 4.69 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 4.53 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 3.38-3.26 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.59 (1H, ddd, *J* = 13.8, 8.5, 5.4 Hz), 2.22 (1H, dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz), 1.89 (1H, ddd, *J* = 11.8, 4.4, 4.2 Hz), 1.82 (1H, dt, *J* = 13.8, 3.1 Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.8, 167.1, 137.2, 129.9, 128.7, 126.2, 123.9, 95.7, 76.6, 55.6, 54.5, 39.3, 38.7, 38.2; MS *m/z* 258 (M⁺), 198 (100%); HRMS Calcd. C₁₆H₁₈O₃: 258.1256. Found: 258.1266.

5-Methyltricyclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-4,8-dien-3-one (81)

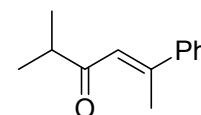
Colorless solid; IR (neat): 1695 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.98 (1H, dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz), 5.79 (1H, dd, *J* = 5.6, 2.9 Hz), 5.69 (1H, s), 3.22 (1H, t, *J* = 4.9 Hz), 3.18 (1H, s), 3.01 (1H, s), 2.85 (1H, t, *J* = 5.1 Hz), 1.98 (3H, s), 1.77 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 1.59 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.8, 178.06, 133.4, 132.9, 131.4, 52.4, 51.7, 51.1, 44.3, 43.3, 18.2; MS *m/z* 160 (M⁺), 66 (100%); HRMS Calcd. C₁₁H₁₂O: 160.0888. Found: 160.0877.

3-Phenyl-2-cyclohepten-1-one (83)



Colorless oil; IR (neat): 1651 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.41–7.31 (3H, m), 6.30 (1H, s), 2.88 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 1.95 (2H, dt, $J = 6.3, 5.8$ Hz), 1.91 (2H, dt, $J = 6.3, 5.6$ Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 157.4, 142.3, 130.3, 128.8, 128.4, 126.3, 42.0, 32.0, 25.3, 21.0; MS m/z 186 (M^+), 157 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$: 186.1045. Found: 186.1020.

2-Methyl-5-phenylhex-4-en-3-one (85)



Pale yellow oil; IR (neat): 1681 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51–7.46 (2H, m), 7.41–7.34 (3H, m), 6.54 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.72 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 2.54 (3H, dt, $J = 1.4$ Hz), 1.15 (6H, d, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.1, 154.3, 142.9, 128.9, 128.5, 126.4, 123.3, 42.1, 18.5, 18.4. MS m/z 188 (M^+), 145 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$: 188.1201. Found: 188.1206.

Oxidation of secondary allylic alcohol **72** to cyclohexenone **41**

To a stirred solution of secondary allylic alcohol **72** (60 mg, 345 μmol) in DMSO (2 ml), IBX¹ (190 mg, 690 μmol) was added at room temperature. After IBX was dissolved, the reaction was stirred for 1 h at room temperature. After cooling to rt, water was added and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic extract was washed with brine, dried (MgSO_4), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt : hexane = 1 : 4) to give cyclohexenone **41** (59 mg, 343 μmol , 99%).

Intermolecular competitive experiment

To a stirred solution of tertiary allylic alcohol **40** (87 mg, 500 μ mol) and 4-*tert*-butylcyclohexanone (**95**) (77 mg, 500 μ mol) in DMSO (3 ml) was added IBX (**36**) (280 mg, 1.00 mmol) at room temperature. After IBX (**36**) was dissolved, the reaction was warmed to 55 °C and stirred for 1.5 h. After cooling to rt, water was added and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic extract was washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt : hexane = 20 : 1 - 1 : 4) to give 4-*tert*-butylcyclohexanone (**95**) (67 mg, 434 μ mol, 87%) and enone **96** (10 mg, 65.7 μ mol, 13 %) and cyclohexenone **41** (75 mg, 436 μ mol, 87 %).

Chapter 2

Representative procedure for preparation of oxoammonium salts :

Preparation of TEMPO⁺BF₄⁻ (**6c**)

TEMPO (**1**) (10 g, 64 mmol) was slurried with H₂O (9 mL) and 42% HBF₄ (13.4 mL, 64 mmol) was slowly added dropwise over 1 h at room temperature. After the solution turned to amber color, NaOCl (23 mL, 32 mmol) was added over 1 h at 0 °C and the mixture was stirred for additional 1 h at 0 °C. The reaction mixture was filtered and the yellow crystalline precipitate was washed with ice-cold 5% NaHCO₃ (20 mL), water (40 mL) and ice-cold Et₂O (400 mL). The solid was dried over 24 h at 50 °C *in vacuo* to yield TEMPO⁺BF₄⁻ (**6c**) (12.1 g, 49.9 mmol, 78 %) as the bright yellow solid: mp 162-163 °C (recrystallized from H₂O); Anal: Calcd. for C₉H₁₈BF₄NO: C, 44.47; H, 7.46; N, 5.76 found: C, 44.33; H, 7.12; N, 5.78.

Preparation of TEMPO⁺SbF₆⁻ (**6d**)²

The same procedure with 65% HSbF₆ instead of 42% HBF₄ provided TEMPO⁺SbF₆⁻ (**6d**) (77%) as the bright yellow solid mp 162-163 °C (recrystallized from H₂O): Anal: Calcd. for C₉H₁₈F₆NOSb: C, 27.58; H, 4.63; N, 3.57 found: C, 27.36; H, 4.60; N, 3.50.

Preparation of TEMPO⁺ClO₄⁻ (**6e**)

The same procedure with 70% HClO₄ instead of 42% HBF₄ provided TEMPO⁺ClO₄⁻ (**6e**) (76%) as the bright yellow solid: mp 158-159 (recrystallized from H₂O); Anal: Calcd. for C₉H₁₈ClNO₅: C, 42.28; H, 7.10; N, 5.48 found: C, 42.01; H, 7.00; N, 5.48.

Preparation of TEMPO⁺PF₆⁻ (**6h**)

The same procedure with 60% HPF₆ instead of 42% HBF₄ provided TEMPO⁺PF₆⁻ (**6h**) (59%) as the bright yellow solid: mp 147-148 °C; Anal: Calcd. for C₉H₁₈F₆NOP: C, 35.89; H, 6.02; N, 4.65 found: C, 35.36; H, 6.02; N, 4.55.

Preparation of TEMPO⁺OTf⁻ (**6g**)

TfOH (0.45 mL, 5.1 mmol) was added dropwise to TEMPO (**6**) (400 mg, 2.56 mmol) dissolved in Et₂O (1.6 mL) in an ice bath. After 1 h, the precipitate was collected by filtration. The yellow crystalline precipitate was washed with ice-cold 5% NaHCO₃ (2 mL) and ice-cold Et₂O (100 mL). The solid was dried over 24 h at 50 °C *in vacuo* to yield TEMPO⁺OTf⁻ (**6f**) (375 mg, 1.23 mmol, 48%) as the bright yellow solid: mp 122-123 °C; Anal: Calcd. for C₁₀H₁₈F₃NO₄S: C, 39.34; H, 5.94; N, 4.59 found: C, 39.10; H, 5.89; N, 4.26.

Preparation of TEMPO⁺NTf₂⁻ (**6f**)

The same procedure with Tf₂NH instead of TfOH provided TEMPO⁺NTf₂⁻ (**6f**) (59%) as a bright yellow solid: mp 107-109 °C; Anal: Calcd. for C₁₁H₁₈F₆N₂O₅S₂: C, 30.28; H, 4.16; N, 6.42 found: C, 30.08; H, 4.03; N, 6.54.

Preparation of TEMPO⁺Cl⁻ (**6a**), TEMPO⁺Br₃⁻ (**6b**)⁴³.

6a and **6b** were prepared by bromine or chlorine oxidation of TEMPO (**6**).

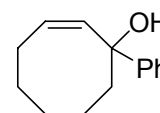
6a :yellow solid; mp 78-80 °C, Anal: Calcd. for C₉H₁₈NOBr₃: C, 27.30; H, 4.58; N, 3.54 found: C, 26.98; H, 4.31; N, 3.54.

6b :yellow solid; mp 120-121 °C, Anal: Calcd. for C₉H₁₈NOCl: C, 56.39; H, 9.46; N, 7.31 found: C, 55.78; H, 9.28; N, 18.65.

Representative procedure for the oxidative allylic rearrangement reaction with TEMPO⁺X⁻ (6).

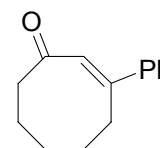
To a solution of tertiary allylic alcohols **42** (200 mg, 1.3 mmol) in MeCN (6.5 mL, 0.2 M), TEMPO⁺BF₄⁻ (**6c**) (474 mg, 1.95 mmol) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 3 min and diluted with Et₂O. The organic layer was washed sequentially with water and brine and the dried over MgSO₄. The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography (Et₂O : Hexane = 1 : 6) to give cyclohexenone **43** (185 mg, 1.22 mmol, 94%) as a colorless oil.

1-Phenyl-2-cycloocten-1-ol (105)



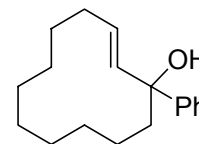
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.32 (2H, dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz), 7.25-7.12 (1H, m), 5.67 (2H, m), 2.49-2.25 (3H, m), 2.08-1.92 (2H, m), 1.95-1.50 (6H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.1, 107.1, 64.2, 62.9, 40.3, 39.8, 34.7, 31.5, 29.4, 27.7, 26.5. IR (neat, cm⁻¹): 3420, 1488, 1445. MS *m/z*: 202 (M⁺), 159 (100%). HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₈O 202.1358 (M⁺), found: 202.1365.

3-Phenyl-2-cycloocten-1-one (106)



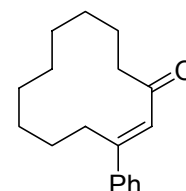
Colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.43 (2H, m), 7.39-7.34 (3H, m), 6.45 (1H, s), 3.06 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.86 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.88-1.78 (4H, m), 1.70-1.61 (2H, m). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 203.6, 152.6, 143.1, 131.7, 128.7, 128.4, 126.4, 42.4, 32.0, 24.9, 23.6, 23.3. IR (neat, cm⁻¹): 1645, 1602, 1572, 1487, 1444, 1336, 1303, 1255. MS *m/z*: 200 (M⁺), 157 (100%). HRMS: Calcd. for C₁₄H₁₆O 200.1201 (M⁺), found: 200.1181.

(2E)-1-Phenyl-2-cycloundecen-1-ol (107)



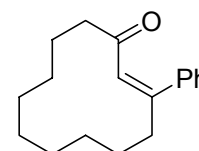
Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.5 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 7.27-7.22 (1H, m), 5.86 (1H, dd, $J = 15.6, 1.3$ Hz), 5.70 (1H, ddd, $J = 15.6, 9.2, 4.6$ Hz), 2.31-2.22 (1H, m), 2.10-1.96 (2H, m), 1.62-1.19 (16H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 147.6, 135.6, 128.5, 128.1, 126.7, 125.0, 77.2, 41.0, 30.9, 26.6, 25.6, 24.9, 24.8, 24.4, 24.0, 21.7. IR (neat, cm^{-1}): 3434, 1445. MS m/z : 258 (M^+), 258 (100%). HRMS : Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$ 258.1984 (M^+), found: 258.1964.

(2E)-3-Phenyl-2-cycloundecen-1-one (108E)



Colorless solid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.30 (5H, m), 6.48 (1H, s), 3.08 (2H, m), 2.59 (2H, m), 1.70 (2H, dt, $J = 12.8, 6.5$ Hz), 1.45 (2H, dt, $J = 14.0, 6.5$ Hz), 1.37-1.23 (6H, m), 1.21-1.13 (2H, m), 1.08-1.0 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 204.5, 154.0, 140.9, 129.4, 128.4, 126.9, 41.6, 26.1, 26.1, 26.0, 25.1, 23.8, 23.6, 23.2, 23.1, 22.4. IR (neat, cm^{-1}): 1683, 1607, 1574, 1493, 1465, 1363, 1074. MS m/z : 256 (M^+), 256 (100%). HRMS: Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$ 256.1827 (M^+), found: 256.1811.

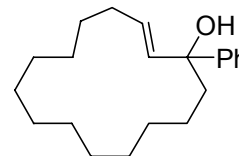
(2Z)-3-Phenyl-2-cycloundecen-1-one (108Z)



Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.24 (5H, m), 6.4 (1H, s), 2.54 (2H, m), 2.31 (2H, m), 1.75-1.68 (2H, m), 1.62-1.36 (12H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 203.7, 154.4, 140.0, 128.2, 128.0, 127.6, 126.6, 42.6, 39.5, 26.7, 25.8, 25.7, 25.3, 25.2, 24.6, 24.4. IR (neat, cm^{-1}): 1677, 1601, 1586, 1467,

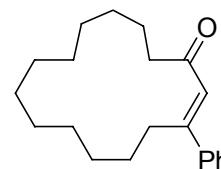
1460, 1351, 1068. MS m/z : 256 (M^+), 256 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $C_{18}H_{24}O$ 256.1827 (M^+), found: 256.1811.

(2E)-1-Phenyl-2-cyclopentadecen-1-ol (109)



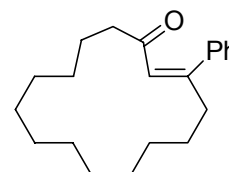
Colorless oil; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.32 (2H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 7.22 (1H, m), 5.8 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.61 (1H, ddd, $J = 15.5, 8.5, 5.1$ Hz), 2.25-2.05 (2H, m), 1.9-1.8 (3H, m), 1.53-1.21 (20H, m). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.7, 135.9, 129.1, 128.1, 126.7, 125.1, 76.7, 43.0, 31.3, 28.4, 28.0, 27.3, 27.1, 26.9, 26.8, 25.8, 23.1. IR (neat, cm^{-1}): 3191, 3078, 1652. MS m/z : 300 (M^+), 300 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $C_{21}H_{32}O$ 300.2453 (M^+), found: 300.2448.

(2E)-3-Phenyl-2-cyclopentadecen-1-one (110E)



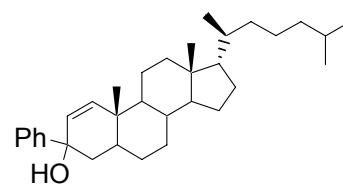
Colorless solid; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.35 (5H, m), 6.43 (1H, s), 3.32 (2H, m), 2.54 (2H, m), 1.77-1.70 (2H, m), 1.43-1.20 (18H, m). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 202.4, 158.8, 142.0, 128.7, 128.4, 126.9, 125.7, 44.1, 29.4, 27.9, 27.3, 27.0, 26.9, 26.8, 26.7, 26.4, 26.2, 25.2, 23.9. IR (neat, cm^{-1}): 1682, 1595, 1571, 1458, 1362, 1078. MS m/z : 298 (M^+), 298 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $C_{21}H_{30}O$ 298.2297 (M^+), found: 298.2276.

(2Z)-3-Phenyl-2-cyclopentadecen-1-one (110Z)



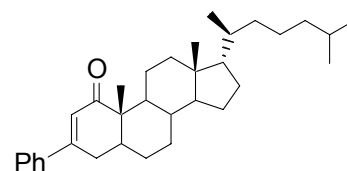
Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.29 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 2.51 (m, 2), 2.22 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.50-1.31 (m, 18H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 202.7, 156.3, 140.3, 128.2, 127.8, 127.3, 125.9, 43.5, 38.9, 27.0, 27.0, 26.9, 26.8, 26.5, 26.4, 26.2, 25.6, 25.3, 25.2. IR (neat, cm^{-1}): 1689, 1613, 1442. MS m/z : 298 (M^+), 298 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$ 298.2297 (M^+), found: 298.2276.

3° allyl alcohol 111



Colorless solid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz), 7.26 (1H, m), 6.15 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 2.09-1.99 (2H, m), 1.84-1.70 (4H, m), 1.58-0.98 (25H, m), 0.92 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.86 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.67 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 147.5, 138.2, 129.7, 128.0, 127.1, 126.2, 75.0, 56.5, 56.3, 51.3, 42.7, 42.7, 41.6, 39.9, 39.4, 38.1, 36.1, 35.8, 35.5, 31.6, 28.2, 28.0, 27.7, 24.1, 23.8, 22.8, 22.5, 21.4, 18.7, 15.0, 12.2. IR (neat, cm^{-1}): 3391, 1447, 1376, 1026. MS m/z : 462 (M^+), 462 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}$ 462.3862 (M^+), found: 462.3842.

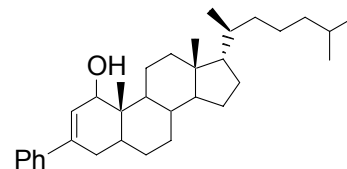
Enone 112



Colorless solid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.56-7.52 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 3.57-3.43 (m, 3H), 2.0-1.92 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.70-1.08 (m, 24H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 0.69 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 206.7, 153.7, 138.1, 129.6, 128.7, 125.8, 124.2, 56.4, 56.4, 47.5, 46.3, 43.0, 42.6, 40.2, 39.5, 36.8, 36.2, 35.9, 32.9, 30.7,

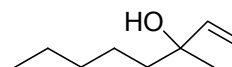
28.4, 28.1, 28.0, 24.3, 23.9, 23.6, 22.8, 22.6, 18.6, 12.3, 10.6. IR (neat, cm^{-1}): 1660, 1445, 1375. MS m/z : 460 (M^+), 460 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}$ 460.3705 (M^+), found: 460.3683.

2° allyl alcohol 113



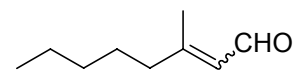
Colorless solid; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.31 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.27-7.23 (1H, m), 6.23 (1H, d, $J = 5.4$), 3.91 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.34 (1H, dd, $J = 18.1, 5.1$ Hz), 2.13-1.98 (2H, m), 1.90-1.1 (23H, m), 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.76 (3H, s), 0.68 (3H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 140.8, 139.5, 128.2, 127.4, 125.3, 124.2, 70.5, 56.4, 56.4, 46.0, 42.6, 39.8, 39.6, 38.5, 36.2, 35.9, 35.6, 35.0, 32.8, 31.5, 28.8, 28.3, 28.1, 24.4, 23.9, 22.9, 22.6, 20.8, 18.7, 12.1, 11.5. IR (neat, cm^{-1}): 3367, 1444, 1381, 1016. MS m/z : 444 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 444 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{48}$ 444.3756 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), found: 444.3738.

3-Methyl-1-octen-3-ol (114)



Colorless oil; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.92 (1H, dd, $J = 17.3, 10.7$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 1.58 (3H, s), 1.54-1.48 (2H, m), 1.35-1.23 (6H, m), 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 145.2, 111.3, 73.2, 42.4, 32.26, 27.6, 23.6, 22.6, 14.1. IR (neat, cm^{-1}): 3334. MS m/z : 142 (M^+), 71 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}$ 142.1358 (M^+), found: 142.1322.

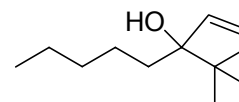
3-Methyl-2-octen-1-al (115)



Colorless oil; **E**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 2.20 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.25 – 2.10 (5H, m), 1.60-1.43 (2H, m), 1.40-1.25 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

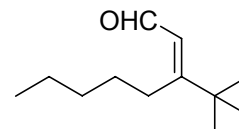
Z: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 2.57 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.97 (3H, s), , 1.60-1.43 (2H, m), 1.40-1.25 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

3-*tert*-Butyl-1-octen-3-ol (116)

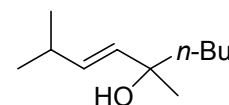


Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.85 (1H, m), 5.17 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 1.65-1.45 (2H, m), 1.35-1.2 (6H, m), 0.93 (9H, s), 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 141.3, 113.2, 79.5, 37.6, 33.9, 32.5, 25.4, 23.5, 22.8, 14.2. IR (neat, cm^{-1}): 3389, 1424, 1373. MS m/z : 184 (M^+), 125 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}$ 184.1827 (M^+), found: 184.1823.

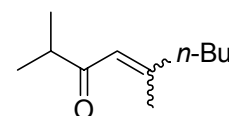
(2*E*)-3-*tert*-Butyl-2-octen-1-al (117)



Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 2.53 (2H, m), 1.58-1.51 (2H, m), 1.48-1.25 (4H, m), 1.14 (9H, s), 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 192.7, 175.9, 124.1, 38.1, 33.6, 32.4, 28.8, 28.6, 22.2, 13.9. IR (neat, cm^{-1}): 1671. MS m/z : 182 (M^+), 125 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ 182.1671 (M^+), found: 182.1672.

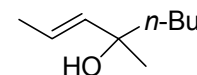
2,5-Dimethyl-3-nonen-5-ol (86)

Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.56 (1H, dd, $J = 15.7, 6.3$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J = 15.7, 1.0$ Hz), 2.28 (1H, dq, $J = 6.8, 6.3$ Hz), 1.55-1.47 (2H, m), 1.36-1.23 (7H, m), 1.0 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.9 (3H, t, $J = 6.9$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 134.8, 134.0, 72.6, 42.6, 30.7, 27.9, 26.2, 23.1, 22.5, 14.0. IR (neat, cm^{-1}): 3390, 1465, 1379. MS m/z : 169 ($\text{M}^+ - \text{H}$), 113 (100%) HRMS (EI): Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}$ ($\text{M}^+ - \text{H}$): 169.1592. Found: 169.1573.

2,5-Dimethyl-4-nonen-2-one (87)

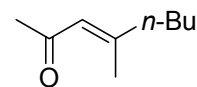
Colorless oil; **E**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.08 (1H, s), 2.61 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 2.12 (5H, m), 1.5-1.23 (4H, m), 1.09 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.9 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

Z: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.08 (1H, s), 2.61 (3H, m), 1.89 (3H, s), 1.5-1.23 (4H, m), 1.09 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.9 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

4-Methy-2-octen-4-ol (118)

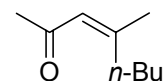
Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.68-5.60 (2H, m), 1.7 (3H, dd, $J = 6.1, 1.0$ Hz), 1.48-1.40 (m, 3H), 1.36-1.25 (m, 7H), 0.9 (3H, t, $J = 6.8$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 138.1, 122.3, 72.7, 42.6, 27.8, 26.3, 23.2, 17.7, 14.1. IR (neat, cm^{-1}): 3376, 1454. MS m/z : 142 (M^+), 85 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}$ 142.1350 (M^+), found: 142.1358.

(3E)-4-Methyl-3-octen-2-one (119E)



Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.07 (1H, s), 2.17 (3H, s), 2.14-2.09 (5H, m), 1.46 (2H, m), 1.32 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 198.5, 158.7, 123.3, 40.9, 31.7, 29.6, 22.3, 19.2, 13.9. IR (neat, cm^{-1}): 1689. MS m/z : 140 (M^+), 98 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ 140.1201 (M^+), found: 140.1178.

(3Z)-4-Methyl-3-octen-2-one (119Z)



Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.04 (1H, s), 2.57 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.15 (3H, s), 1.87 (3H, s), 1.39 (4H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 198.1, 159.5, 123.9, 33.4, 31.8, 30.4, 25.5, 22.9, 14.0. IR (neat, cm^{-1}): 1687. MS m/z : 140 (M^+), 98 (100%). HRMS (EI): Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ 140.1201 (M^+), found: 140.1178.

Oxidative allylic rearrangement reaction using H_2^{18}O

To a solution of 1-butyl-2-cyclohexenol **42** (20 mg, 0.13 mmol) in $^{18}\text{H}_2\text{O}$ (0.32 ml) and MeCN (0.32 mL), $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ (**6c**) (47 mg, 0.20 mmol) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 3 min and diluted with Et_2O . The organic layer was washed sequentially with water and brine and the dried over MgSO_4 . The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography (Et_2O : Hexane = 1 : 8 – 1 : 4) to give cyclohexenone **43+43'** (20 mg, 0.13 mmol) as a colorless oil; EI-MS 85 (100%), 154 (**43'**)($\text{C}_{10}\text{H}_{18}^{18}\text{O}$) (62.7%), 152 (**43**)($\text{C}_{10}\text{H}_{18}^{16}\text{O}$)(3.2%)

Representative procedure for catalytic oxidative allylic rearrangement reaction with TEMPO⁺ClO₄⁻ (6e)/PhI(OAc)₂/H₂O:

To a solution of 1-phenyl-2-cyclohexenol **42** (70 mg, 0.40 mmol) and TEMPO⁺ClO₄⁻ (**6e**) (10.3 mg, 40 μmol) and H₂O (22 μl, 1.21 mmol) in MeCN (0.4 ml), PhI(OAc)₂ (194 mg, 0.60 mmol) was added. After the mixture was stirred for 20 min at ambient temperature and diluted with Et₂O, sat. NaHCO₃ and Na₂S₂O₃ was added. The mixture was extracted with diethyl ether, and the organic extract was washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt : hexane = 1 : 8) to give 3-phenyl-2-cyclohexene-1-one **43** (63 mg, 366 μmol, 91%) as a colorless solid.

Representative procedure for catalytic oxidative allylic rearrangement reaction with TEMPO (1)/NaIO₄-SiO₂:

To a solution of tertiary allylic alcohol **42** (200 mg, 1.3 mmol) in CH₂Cl₂ (8.6 ml, 0.15M) was added TEMPO (**1**) (2 mg, .0.013 mmol), 1.53g/mmol NaIO₄-SiO₂ (4 g, 2.7 mmol) at ambient temperature. After the mixture was stirred for 2 h at ambient temperature, the reaction mixture was filtered and washed with CH₂Cl₂. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, 1:6 Et₂O: hexane) to give cyclohexenone **43** (182 mg, 1.2 mmol, 92 %) as a colorless oil.

Procedure for preparation of TEMPO⁺IO₄⁻ (12j)

TEMPO (**1**) (1 g, 6.5 mmol) was dissolved in Et₂O (22 ml, 0.3 M) and then H₅IO₆ (1.63 g, 7.14 mmol) was added to the solution at 0 °C under an atmosphere of argon. After the resulting solution was stirred at 0 °C for 30 min, 3M NaOCl (1.3 ml, 3.9 mmol) was slowly added and the mixture was stirred vigorously for 1 h. The resulting mixture was filtered, and yellow precipitate was washed with cold 10% NaHCO₃ aq. (5 ml), cold H₂O (10 ml), and Et₂O (50 ml). The obtained yellow solid was dried under reduce pressure, and then recrystallized from H₂O to afford TEMPO⁺IO₄⁻ (**6j**) (700 mg, 2.0 mmol, 31%) as yellow crystal.

TEMPO⁺ IO₄⁻ (6j)

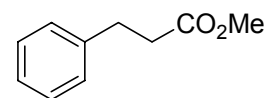
Yellow solid; IR : 1619.7 cm⁻¹. Anal: Calcd. for C₉H₁₈INO₅: C, 31.14; H, 5.23; N, 4.03 found: C, 31.13; H, 5.15; N, 3.90. From ESI-MS analysis, a peak corresponding to [TEMPO]⁺ (m/z = 156.1) and [IO₄]⁻ (m/z = 190.7) was observed as a major peak.

Chapter 3

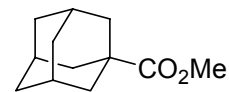
Representative procedure for one-pot oxidation of primary alcohol to carboxylic acid under Anelli's condition.

To a stirring mixture of adamantyl methanol **135** (150 mg, 0.90 mmol) and 1-Me-AZADO (7.5 mg, 45 μ mol) and *n*-Bu₄NBr (14.5 mg, 45 μ mol) in CH₂Cl₂ (9 ml) and sat. NaHCO₃ (2.4 ml), NaOCl 1.8 ml (1.5 M, 2.71 mmol) was slowly added. After the mixture was vigorously stirred for 1 h at ambient temperature, Na₂SO₃ was added and the mixture was extracted twice with Et₂O. The combined organic layer was washed with brine and then concentrated to give the crude 1-adamantanecarboxylic acid. The crude product was diluted by Et₂O and treated with CH₂N₂, followed by removal of excess CH₂N₂ and Et₂O. Purification by column chromatography (Et₂O : Hexane = 1 : 20) provided methyl adamantyl carboxylate (**158**) (148 mg, 0.76 mmol, 84%).

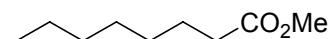
Methyl 3-phenylpropanoate (**159**)



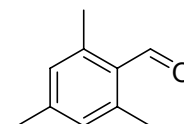
Colorless oil; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.10 (5H, m), 3.66 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.95 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.63 (2H, d, *J* = 7.8 Hz). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 173.1, 140.4, 128.4, 128.1, 126.1, 51.4, 35.5, 30.8. IR (neat, cm⁻¹): 3028, 2951, 1739, 1436, 1162. MS *m/z* 164 (M⁺), 104 (100%); HRMS Calcd. C₁₀H₁₂O₂: 164.0837, found: 164.0822.

Methyl 1-adamantanecarboxylate (158)

Colorless solid; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.65 (3H, s), 2.01 (3H, br-s), 1.89 (6H, m), 1.73 (3H, d, *J* = 14.8 Hz), 1.69 (3H, d, *J* = 14.8 Hz). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 178.1, 51.4, 40.7, 38.8, 36.5, 37.9. IR (neat, cm⁻¹): 2907, 1730, 1237, 1079. MS *m/z* 194 (M⁺), 135 (100%); HRMS Calcd. C₁₂H₁₈O₂: 194.1307, found: 194.1290.

Methyl octanoate (160)

Colorless oil; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.66 (3H, s), 2.30 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.61 (2H, m), 1.30-1.28 (8H, m), 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 174.2, 51.3, 34.0, 31.6, 29.1, 28.8, 24.9, 22.5, 13.9. IR (neat, cm⁻¹): 2929, 1742, 1169. MS *m/z* 158 (M⁺), 74 (100%); HRMS Calcd. C₉H₁₈O₂: 158.1307, found: 158.1278.

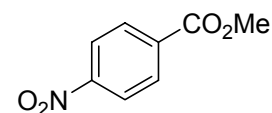
Mesitylenealdehyde (58)

Colorless oil; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.86 (2H, s), 2.54 (6H, s), 2.23 (3H, s). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 192.6, 143.5, 141.2, 130.3, 129.8, 21.2, 20.2. IR (neat, cm⁻¹): 2923, 1686, 1608. MS *m/z* 148 (M⁺), 147 (100%); HRMS Calcd. C₁₀H₁₂O: 148.0888, found: 148.0883.

Representative procedure for one-pot oxidation of primary alcohol to carboxylic acid under Marigarita's condition.

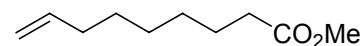
To the solution of 1-adamantylmethanol (**135**) (150 mg, 0.903 mmol) and 1-Me-AZADO (7.5 mg, 45 μ mol) in CH_2Cl_2 (0.9 ml) and H_2O (1.8 ml), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (873 mg, 2.71 mmol) was added at ambient temperature. After the mixture was stirred for 1 h at ambient temperature, Na_2SO_3 was added and the mixture was extracted twice with Et_2O . The combined organic layer was washed with brine and then concentrated to give the crude 1-adamantanecarboxylic acid. The crude products were diluted by Et_2O and treated with CH_2N_2 , followed by removal of excess CH_2N_2 and Et_2O . Purification by column chromatography (Et_2O : Hexane = 1 : 20) provided methyl 1-adamantanecarboxylate (**158**) (148 mg, 0.76 mmol, 85%).

Methyl *p*-nitrobenzoate (161)



Colorless solid; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.29 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.21 Hz), 3.99 (3H, s). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 165.1, 150.5, 135.5, 130.7, 123.5, 52.8. IR (neat, cm^{-1}): 3113, 1718, 1524, 1349, 1289. MS m/z 181 (M^+), 150 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4$: 181.0375, found: 181.0395.

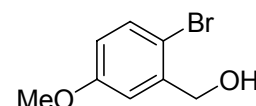
Methyl non-8-enoate (162)



Colorless oil; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.80 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 18.1 Hz), 4.93 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.67 (3H, s), 2.30 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.04 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.31 (6H, m). ^{13}C -NMR

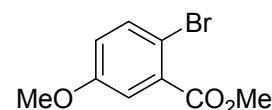
(100MHz, CDCl₃) δ 174.0, 138.9, 114.0, 51.2, 33.9, 33.6, 29.0, 29.0, 28.8, 28.7, 24.8. IR (neat, cm⁻¹): 2928, 1742, 1437, 1198, 1170. MS m/z 184 (M⁺), 74 (100%) ; HRMS Calcd. C₁₁H₂₀O₂: 184.1463, found: 184.1450.

2-Bromo-5-methoxybenzyl alcohol (137)



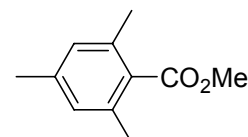
Colorless solid; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 6.71 (1H, dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz), 4.70 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 3.81 (3H, s). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 166.3, 158.4, 134.9, 132.6, 118.9, 116.2, 111.7, 55.5, 52.3. IR (neat, cm⁻¹): 2952, 1735, 1474, 1292, 1252, 1228.. MS m/z 244 (M⁺), 244 (100%); HRMS Calcd. C₉H₉BrO₃: 243.9735, found: 243.9744.

Methyl 2-bromo-5-methoxybenzoate (163)



Colorless solid; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.52 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 3.7 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz), 3.92 (3H, s), 3.81 (3H, s). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 166.3, 158.4, 134.9, 132.6, 118.9, 116.2, 111.7, 55.5, 52.3. IR (neat, cm⁻¹): 2952, 1735, 1474, 1292, 1252, 1228.. MS m/z 244 (M⁺), 244 (100%); HRMS Calcd. C₉H₉BrO₃: 243.9735, found: 243.9744.

Methyl 2,4,6-trimethylbenzoate (59)



Colorless oil; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.85 (2H, s), 3.89 (3H, s), 2.28 (9H, s). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 170.5, 139.2, 135.1, 130.8, 128.3, 51.6, 21.0, 19.6. IR (neat, cm⁻¹): 2951, 1730. MS m/z 178 (M⁺), 147 (100%); HRMS Calcd. C₁₁H₁₄O₂: 178.0994, found: 178.0983.

Preparation of 1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (39a)

Cl₂ gas was bubbled to the mixture of 1-Me-AZADO (**16**) (500 mg, 3.01 mmol) and CCl₄ (6 ml) at room temperature. After stirring for 30 min, the red precipitate was filtered and washed with Et₂O and dried *in vacuo* to yield 1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (**39a**) (560 mg, 2.78 mmol, 92%); mp 160 °C (dec.); Anal: Calcd. for C₁₀H₁₆ClNO: C, 59.61; H, 8.02; N, 6.94 found: C, 59.55; H, 8.00; N, 6.94. IR (neat, cm⁻¹): 2934, 1609. MS m/z 166 (M⁺-Cl), 93 (100%); HRMS Calcd. C₁₀H₁₆NO: 166.1232, found: 166.1207.

Preparation of 1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (39c)

1-Me-AZADO (**16**) (1.0 g, 6.6 mmol) was slurried with H₂O (6 mL) and 42% HBF₄ (1.4 mL, 6.6 mmol) was slowly added dropwise over 30 min at room temperature. After the solution turned to amber color, NaOCl (1.5 mL, 3.0 mmol) was added over 1 h at 0 °C and stirred for additional 1 h at 0 °C. The reaction mixture was filtered and the yellow crystalline precipitate was washed with ice-cold 5% NaHCO₃ (10 mL), water (10 mL) and ice-cold Et₂O (50 mL). The solid was dried over 24 h at 50 °C *in vacuo* to yield 1-Me-AZADO⁺BF₄⁻ (**39c**) (1.1 g, 4.53 mmol, 75 %) as the bright yellow solid: mp 211 °C (dec.); Anal: Calcd. for C₁₀H₁₆BF₄NO: C, 47.46; H, 6.37; N, 5.54 found: C, 47.34; H, 6.37; N, 5.49. IR (neat, cm⁻¹): 2940, 1617.

Representative procedure for oxidation of primary alcohols to carboxylic acid using 1-Me-AZADO (**16**) and PhCHO and NaClO₂.

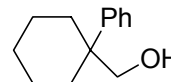
To a stirring mixture of adamantyl methanol **135** (100 mg, 0.60 mmol) in *aq.* NaH₂PO₄ (0.52 M, 1.2 ml) and CH₂Cl₂ (2.0 ml), NaClO₂ (80%) (272 mg, 3.0 mmol) and 1-Me-AZADO (**16**) (5.0 mg, 30 μmol) and PhCHO (3.0 μl, 30 μmol) was added. After stirring for 3.5 h at ambient temperature, Na₂SO₃ was added and the aqueous layer was adjusted to pH 2.0 – 3.5 with 10% HCl and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layer was washed with brine and concentrated to give the crude 1-adamantanecarboxylic acid. The crude product was purified with column chromatography provide adamantanecarboxylic acid (102 mg, 0.57 mmol, 94%)

Representative procedure for oxidation of primary alcohols to carboxylic acid using

1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (**39a**) and NaClO₂.

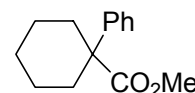
To a stirring mixture of 3-phenylpropanol (**21**) (150 mg, 1.10 mmol) in sodium phosphate buffer (1.0 M, pH 6.8, 3.7 ml) and MeCN (3.7 ml), NaClO₂ (80%) (375 mg, 3.3 mmol) and 1-Me-AZADO⁺Cl⁻ (**39a**) (11 mg, 55 μmol) was added. After stirring for 0.5 h at 25 °C, 2-methyl-2-butene (1.5 ml) was added. H₂O (1 ml) was added and the mixture was extracted with Et₂O. Then the aqueous layer was adjusted to pH 2.0 – 3.5 with 10% HCl and extracted twice with Et₂O. The combined organic layer was washed with acidic brine and then concentrated to give the crude 3-phenylpropanoic acid. The crude products were diluted by Et₂O and treated with CH₂N₂, followed by removal of excess CH₂N₂ and Et₂O. Purification by column chromatography provided methyl 3-phenylpropanoate (**159**) (178 mg, 1.08 mmol, 98%)

(1-Phenylcyclohexyl) methanol (**138**)



Colorless needle; mp 54-56 °C (recrystallized from hexane in a freezer). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.33 (4H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 3.49 (2H, s), 2.15 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 1.63-1.34 (8H, m). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 143.8, 128.6, 127.3, 126.1, 73.0, 43.9, 32.5, 26.6, 22.0. IR (neat, cm⁻¹): 3389, 2930. MS *m/z* 190 (M⁺), 159 (100%); HRMS Calcd. C₁₃H₁₈O: 190.1358, found: 190.1339.

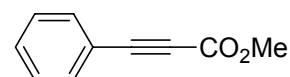
Methyl 1-phenylcyclohexancarboxylate (**164**)



Colorless solid; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.29 (2H, m), 7.19 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.60 (3H, s), 2.48 (2H, d, *J* = 12.4 Hz), 1.74-1.60 (5H, m), 1.52-1.41 (2H, m), 1.30-1.23 (1H, m).

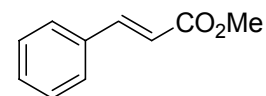
^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 175.4, 143.7, 128.2, 126.5, 125.7, 51.8, 50.8, 34.7, 25.5, 23.7. IR (neat, cm^{-1}): 2936, 1730. MS m/z 218 (M^+), 159 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 218.1307, found: 218.1294.

Methyl 3-phenylpropinolate (165)



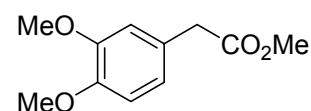
Colorless oil; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.84 (3H, s). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 154.3, 132.8, 130.5, 128.4, 119.4, 86.3, 80.3, 52.6. IR (neat, cm^{-1}): 3403, 2953, 2226, 1714, 1289, 1203, 1171. MS m/z 160 (M^+), 129 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$: 160.0524, found: 130.0502

Methyl cinnamate (166)



Colorless oil; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.86 (3H, s). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 167.2, 144.7, 134.2, 130.1, 128.7, 127.9, 117.7, 51.5. IR (neat, cm^{-1}): 2950, 1719, 1637, 1315, 1276, 1203, 1172. MS m/z 162 (M^+), 131 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$: 162.0681, found: 162.0686.

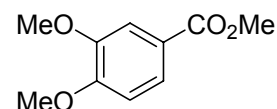
Methyl 2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetate (167)



Colorless oil; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.56 (2H, s). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 172.0, 148.7, 148.0, 126.3, 121.2, 112.3, 111.1, 55.6, 55.6, 51.7, 40.4. IR

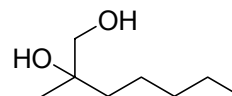
(neat, cm^{-1}): 2952, 1738. MS m/z 210 (M^+), 151 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$: 210.0892, found: 210.0879.

Methyl 3,4-dimethoxybenzoate (168)



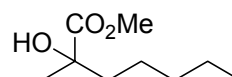
Colorless solid; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.90 (3H, s). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 166.8, 153.0, 148.6, 123.4, 122.7, 112.0, 110.3, 56.0 \times 2, 51.9. IR (neat, cm^{-1}): 2952, 1715, 1600, 1516, 1272. MS m/z 196 (M^+), 196 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: 196.0736, found: 196.0720

2-Hydroxy-2-methylheptanol (139)



Colorless oil; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.47 (1H, dd, $J = 10.7, 5.3$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J = 10.7, 5.4$ Hz), 2.01-1.31 (10H, m), 1.17 (3H, s), 0.89 (3H, t, $J = 6.8$ Hz). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 73.1, 69.6, 38.6, 32.4, 23.4, 23.0, 22.5, 13.9. IR (neat, cm^{-1}): 3389, 2934. MS m/z 131 ($\text{M}^+ - \text{Me}$), 115 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2$: 131.1067, found: 131.1064.

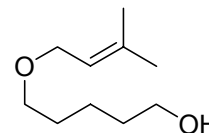
Methyl 2-hydroxy-2-methylheptanoate (169)



Colorless oil; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.78 (3H, s), 3.12 (1H, s), 1.76-1.58 (2H, m), 1.48-1.20 (5H, m), 1.40 (3H, m), 1.16-1.05 (1H, m), 0.87 (3H, t, $J = 6.9$ Hz). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 177.6, 74.6, 52.5,

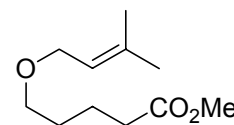
40.1, 31.7, 25.9, 23.2, 22.3, 13.8. IR (neat, cm^{-1}): 3526, 2955, 1732. FAB-MS m/z 175 ($\text{M}^+ + \text{H}$); HRMS Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3$: 175.1329, found: 175.1321.

5-Prenyloxypentanol (67)



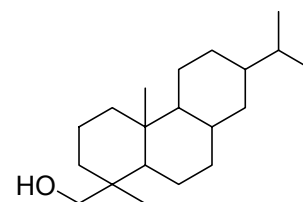
Colorless oil; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.35 (1H, dd, $J = 6.9, 5.5$ Hz), 3.94 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.42 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.74 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.65-1.54 (m, 5H), 1.47-1.40 (m, 2H). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 136.4, 121.0, 69.8, 67.0, 62.0, 32.2, 29.2, 25.5, 22.2, 17.7. IR (neat, cm^{-1}): 3390, 2935. MS m/z 172 (M^+), 69 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (M^+): 172.1463, found: 172.1459.

Methyl 5-prenyloxypentanoate (68)



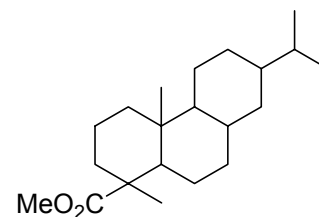
Colorless oil; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.34 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.93 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.41 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.34 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.74 (3H, s), 1.74-1.57 (4H, m), 1.67 (3H, s). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 173.9, 136.6, 121.1, 69.5, 67.2, 51.3, 33.7, 29.1, 25.7, 21.7, 17.9. IR (neat, cm^{-1}): 2934, 1740. MS m/z 200 (M^+), 115 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (M^+): 200.1412, found: 200.1405.

Tetrahydroabietyl alcohol (140)



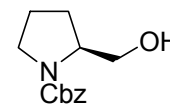
Colorless oil; IR (neat, cm^{-1}): 3391, 2928. MS m/z 292 (M^+), 261 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}$: 292.2766, found: 292.2754.

Methyl tetrahydroabietate (170)



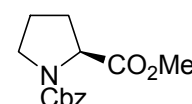
Colorless oil; IR (neat, cm^{-1}): 2926, 1729. MS m/z 320 (M^+), 163 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2$ (M^+): 320.2715, found: 320.2704.

***N*-Benzyloxycarbonyl-L-prolinol (148)**



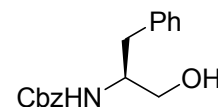
Colorless oil; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.25 (5H, m), 5.15 (2H, AB-q, $J = 12.8$ Hz), 4.33 (0.5 H, br-d, $J = 4.3$ Hz), 4.02 (0.5 H, br-d, $J = 6.0$ Hz), 3.64 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.20 (0.5H, m), 1.90-1.75 (3H, m), 1.61 (0.5H, m). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 156.73, 136.4, 128.3, 127.8, 127.7, 67.0, 66.3, 60.4, 47.1, 28.3, 23.8. IR (neat, cm^{-1}): 3429, 3032, 2953, 1697, 1416, 1358. MS m/z 235 (M^+), 91 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 235.1208, found: 235.1210.

***N*-Benzyloxycarbonyl-L-proline methyl ester (171)**



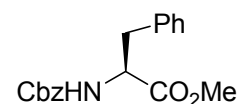
Colorless oil; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (5H, m), 5.15, 5.12 (2H, AB-d, $J = 12.7$ Hz), 4.40 (0.5 H, dd, $J = 8.4, 3.2$ Hz), 4.34 (0.5 H, dd, $J = 8.7, 3.5$ Hz), 3.74 (1.5H, s), 3.58 (1.5H, s), 3.70-3.40 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.00-1.80 (3H, m). ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 173.1 (0.5c), 173.0 (0.5c), 154.7 (0.5c), 154.1 (0.5c), 136.6 (0.5c), 136.5 (0.5c), 128.3 (1c), 128.3 (1c), 127.8(0.5c), 127.8(0.5c), 127.7 (1c), 127.6 (1c), 66.9 (0.5c), 66.8 (0.5c), 59.1 (0.5c), 58.7 (0.5c), 52.0 (0.5c), 51.9 (0.5c), 46.8 (0.5c), 46.3 (0.5c), 30.8 (0.5c), 29.8 (0.5c), 24.2 (0.5c), 23.4 (0.5c). IR (neat, cm^{-1}): 2954, 1747, 1705, 1415. MS m/z 263 (M^+), 91 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 263.1158, found: 263.1162.

***N*-Benzyloxycarbonyl-L-prolinol (149)**



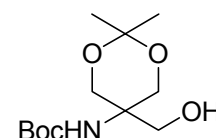
Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.10 (10H, m), 5.08 (2H, s), 4.98 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.94 (1H, br-s), 3.68 (1H, m), 3.59 (1H, m), 2.86 (2 H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.05 (1H, br-s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 171.9, 155.5, 136.2, 135.7, . IR (neat, cm^{-1}): 33349, 1692, 1541, 1256, 1017. MS m/z 285 (M^+), 91 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 285.1365, found: 285.1385.

***N*-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanine methyl ester (172)**



Colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (8H, m), 7.15-7.05 (2H, m), 5.22 (1H, d, $J = 7.7$), (2H, AB-d, $J = 12.5$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.10 (2H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 171.9, 155.5, 136.2, 135.7, 129.1, 128.3, 128.1, 127.9, 126.9, 66.7, 54.7, 52.1, 38.0. IR (neat, cm^{-1}): 3343, 3030, 2952, 1724, 1520, 1214. MS m/z 313 (M^+), 91 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 313.1314, found: 313.1306.

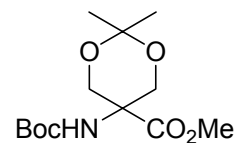
***tert*-Butyl 5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxo-5-ylcarbamate (150)**



Colorless solid; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.32, (1H, br-s), 4.23 (1H, br-s), 3.85 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.54 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.45 (12H, s), 1.44 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 156.3, 98.7, 80.4, 64.6, 64.2, 53.3, 28.3, 26.5, 20.6. IR (neat, cm^{-1}): 3303, 2978, 1685. FAB-MS m/z 262 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 148 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_5$: 262.1649, found: 262.1644.

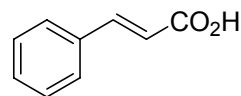
Methyl *tert*-butyl 5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl

-1,3-dioxo-5-carboxylate (173)



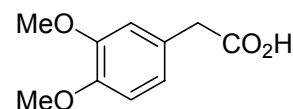
Colorless solid; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.45, (1H, br-s), 4.20 (2H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.91 (2H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.76 (3H, s), 1.47, (3H, s), 1.44 (12H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 170.4, 154.7, 98.7, 80.3, 64.1, 56.1, 52.4, 28.0, 18.5. IR (neat, cm^{-1}): 3340, 2991, 1747, 1703. FAB-MS m/z 290 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 176 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_6$: 290.1598, found: 290.1619

Cinnamic acid (151)



Colorless solid; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (2H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.60 – 7.50 (2H, m), 7.44 – 7.36 (3H, m), 6.46 (2H, d, $J = 15.5$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 172.7, 147.1, 134.0, 130.7, 128.9, 128.3, 117.3. IR (neat, cm^{-1}): 3023, 1681, 1630, 1313, 1287. MS m/z 148 (M^+), 147 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$: 148.0524, found: 148.0512.

Methyl 2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetate (152)



Colorless prism; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.82 (2H, s), 6.80 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.59 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 178.1, 148.9, 148.2, 125.6, 121.5, 112.4, 111.1, 55.7, 55.7, 40.5. IR (neat, cm^{-1}): 3501, 2938, 1711, 1515, 1263. MS m/z 196 (M^+), 151 (100%); HRMS Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: 196.0736, found: 196.0739.

反応別分類

1) 2007 年に達成された全合成を中心として、次に示す 15 例の合成について Ripin らの報告に倣い、反応別分類を行った。

1. Azaspiracid (Evans *et al.*, 2007)
2. Azadirachtin (Ley *et al.*, 2007)
3. Laureatin (Kim *et al.*, 2007)
4. Isolaureatin (Kim *et al.*, 2007)
5. Pasteurestin A (Mulzer *et al.*, 2007)
6. Pasteurestin B (Mulzer *et al.*, 2007)
7. Platensimycin (Yamamoto *et al.*, 2007)
8. Reidispongiolide A (Paterson *et al.*, 2007)
9. Oseltamivir (Tamiflu) (Corey *et al.*, 2006)
10. Oseltamivir (Tamiflu) (Shibasaki *et al.*, 2006)
11. Oseltamivir (Tamiflu) (Fukuyama *et al.*, 2007)
12. Oseltamivir (Tamiflu) (2nd generation synthesis -1 by Shibasaki *et al.*, 2007)
13. Oseltamivir (Tamiflu) (2nd generation synthesis -2 by Shibasaki *et al.*, 2007)
14. Oseltamivir (Tamiflu) (3rd generation synthesis by Shibasaki *et al.*, 2007)
15. Oseltamivir (Tamiflu) (Hoffmann-La Roche Ltd., 2004)

2) 反応は、1. C-C bond formation, 2. carboxylic acid derivative interconversion, 3. C-N bond formation, 4. C-O bond formation, 5. reduction-oxidation 6. other の 6 種に分類した。

3) 1 つの反応に、2 種以上の要素が含まれる場合は番号の小さいカテゴリーに分類する。但し、酸化還元過程を含むものは、5 に分類した。

- 4) 連続反応，タンデム反応，ワンポット反応は，1 反応と数えた．一度反応を停止し，分液，溶媒留去，ろ過等の操作を行っているものは2 反応と数えた．
- 5) 保護・脱保護反応は，各分類の2 として区別して分類した．一般的に保護基とされるものも，選択性の発現等に重要な働きをしている場合は保護基ではないとした．
- 6) 酸化還元反応に関しては，反応種類別のサブカテゴリーに分類した．
- 7) 精製操作は，反応として数えない．

Azaspiracid (Evans *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	15	18.8
	1-A	Redox induced C-C bond formation		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	3	3.8
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	5	6.3
	3-1	C-N bond formation	1	1.3
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		0.0
	4-1	C-O bond formation	5	6.3
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)	2	2.5
	5-1	reduction-oxidation	27	33.8
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)	3	3.8
	6-1	other	10	12.5
	6-2	protection/deprotection (Si et al)	9	11.3
		total	80	100.0
		total protection/deprotection	6	23.8
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation		0.0
	8	Swern (activated DMSO)	4	13.3
	9	Hypervalent iodine	3	10.0
	10	MnO ₂		0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation		0.0
	12	TEMPO oxidation		0.0
	13	other alcohol oxidation		0.0
		total alcohol oxidation	7	0
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone	2	6.7
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		0.0
	16	epoxide formation		0.0
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		0.0
	18	halogenation		0.0
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)	2	6.7
	20	other oxidation	4	13.3
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation		0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid	1	3.3
		oxidation without alcohol oxidation	9	0
		total oxidation	16	0
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation	4	13.3
	22	hydride reduction	9	30.0
	23	deoxygenation		0.0
	24	dehalogenation		0.0
	25	ketone to methylene		0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage		0.0
	27	desulfurization	1	3.3
	28	other reduction		0.0
		total reduction	14	0
		total Redox (pure + A)	30	100.0

Azadirachtin (Ley *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	12	13.0
	1-A	Redox induced C-C bond formation	1	1.1
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	12	13.0
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	3	3.3
	3-1	C-N bond formation		
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		
	4-1	C-O bond formation	2	2.2
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)	12	13.0
	5-1	reduction-oxidation	24	26.1
	5-2	protection/deprotection (debenzylolation et al)	4	4.3
	6-1	other	11	12.0
	6-2	protection/deprotection (Si et al)	11	12.0
		total	92	100.0
		total protection/deprotection	30	32.6
Redox reactions				
	entry	methods	pure Redox	A
Oxidation	7	Cr(VI) mediated oxidation	1	1.1
	8	Swern (activated DMSO)	3	3.3
	9	Hypervalent iodine	1	1.1
	10	MnO ₂	1	1.1
	11	transition metal catalyzed oxidation	1	1.1
	12	TEMPO oxidation		
	13	other alcohol oxidation		
		total alcohol oxidation	7	7.6
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone	1	1.1
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		
	16	epoxide formation	1	1.1
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		
	18	halogenation	1	1.1
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)	3	3.3
	20	other oxidation	3	3.3
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation		
	20-2	aldehyde to carboxylic acid	1	1.1
		total oxidation	17	18.5
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation	3	3.3
	22	hydride reduction	6	6.5
	23	deoxygenation	1	1
	24	dehalogenation	1	1.1
	25	ketone to methylene		
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage		
	27	desulfurization		
	28	other reduction		
		total reduction	12	13.0
		total Redox	29	31.5

	entry	reaction category	number of reaction		%
	1	C-C bond formation	5		14.7
	1-A	Redox induced C-C bond formation	0		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	3		8.8
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	0		0.0
	3-1	C-N bond formation	0		0.0
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)	0		0.0
	4-1	C-O bond formation	5		14.7
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)	3		8.8
	5-1	reduction-oxidation	5		14.7
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)	3		8.8
	6-1	other	8		23.5
	6-2	protection/deprotection (Si et al)	2		5.9
		total	34		100.0
		total protection/deprotection	6		23.5
Redox reactions					
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A	
	7	Cr(VI) mediated oxidation	0	0	0.0
	8	Swern (activated DMSO)	0	0	0.0
	9	Hypervalent iodine	0	0	0.0
	10	MnO ₂	0	0	0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation	0	0	0.0
	12	TEMPO oxidation	0	0	0.0
	13	other alcohol oxidation	0	0	0.0
		total alcohol oxidation	0	0	0.0
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone	0	0	0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al	0	0	0.0
	16	epoxide formation	0	0	0.0
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation	1	0	12.5
	18	halogenation	0	0	0.0
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)	0	0	0.0
	20	other oxidation	2	0	25.0
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation	0	0	0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid	0	0	0.0
		oxidation without alcohol oxidation	3	0	37.5
		total oxidation	3	0	37.5
Reduction	entry	methods			
	21	hydrogenation	2	0	25.0
	22	hydride reduction	3	0	37.5
	23	deoxygenation	0	0	0.0
	24	dehalogenation	0	0	0.0
	25	ketone to methylene	0	0	0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage	0	0	0.0
	27	desulfurization	0	0	0.0
	28	other reduction	0	0	0.0
		total reduction	5	0	62.5
		total Redox (pure + A)	8		100.0

Isolaureatin (Kim *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	5	14.7
	1-A	Redox induced C-C bond formation	0	0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	3	8.8
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	0	0.0
	3-1	C-N bond formation	0	0.0
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)	0	0.0
	4-1	C-O bond formation	4	11.8
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)	2	5.9
	5-1	reduction-oxidation	6	17.6
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)	2	5.9
	6-1	other	10	29.4
	6-2	protection/deprotection (Si et al)	2	5.9
		total	34	100.0
		total protection/deprotection	6	17.6
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation	0	0
	8	Swern (activated DMSO)	0	0
	9	Hypervalent iodine	0	0
	10	MnO ₂	0	0
	11	transition metal catalyzed oxidation	1	0
	12	TEMPO oxidation	0	0
	13	other alcohol oxidation	0	0
		total alcohol oxidation	1	0
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone	0	0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al	0	0
	16	epoxide formation	0	0
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation	1	0
	18	halogenation	0	0
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)	0	0
	20	other oxidation	1	0
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation	0	0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid	0	0
		oxidation without alcohol oxidation	2	0
		total oxidation	3	0
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation	3	0
	22	hydride reduction	2	0
	23	deoxygenation	0	0
	24	dehalogenation	0	0
	25	ketone to methylene	0	0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage	0	0
	27	desulfurization	0	0
	28	other reduction	0	0
		total reduction	5	0
		total Redox (pure + A)	8	100.0

Pasteurestin A (Mulzer *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	6	22.2
	1-A	Redox induced C-C bond formation	0	0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	2	7.4
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	1	3.7
	3-1	C-N bond formation	0	0.0
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)	0	0.0
	4-1	C-O bond formation	1	3.7
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)	2	7.4
	5-1	reduction-oxidation	8	29.6
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)	0	0.0
	6-1	other	2	7.4
	6-2	protection/deprotection (Si et al)	5	18.5
		total	27	100.0
		total protection/deprotection	6	29.6
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation	0	0.0
	8	Swern (activated DMSO)	0	0.0
	9	Hypervalent iodine	1	12.5
	10	MnO ₂	0	0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation	0	0.0
	12	TEMPO oxidation	0	0.0
	13	other alcohol oxidation	0	0.0
		total alcohol oxidation	1	12.5
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone	0	0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al	0	0.0
	16	epoxide formation	1	12.5
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation	0	0.0
	18	halogenation	0	0.0
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)	2	25.0
	20	other oxidation	1	12.5
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation	0	0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid	0	0.0
		oxidation without alcohol oxidation	4	50.0
		total oxidation	5	62.5
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis	0	0.0
	22	hydride reduction	2	25.0
	23	deoxygenation	0	0.0
	24	dehalogenation	0	0.0
	25	ketone to methylene	0	0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage	0	0.0
	27	desulfurization	0	0.0
	28	other reduction	1	12.5
		total reduction	3	37.5
		total Redox (pure + A)	8	100.0

Pasteurestin B (Mulzer *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	6	27.3
	1-A	Redox induced C-C bond formation	0	0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	2	9.1
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	1	4.5
	3-1	C-N bond formation	0	0.0
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)	0	0.0
	4-1	C-O bond formation	1	4.5
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)	0	0.0
	5-1	reduction-oxidation	8	36.4
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)	0	0.0
	6-1	other	1	4.5
	6-2	protection/deprotection (Si et al)	3	13.6
		total	22	100.0
		total protection/deprotection	4	18.2
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation	0	0.0
	8	Swern (activated DMSO)	1	12.5
	9	Hypervalent iodine	1	12.5
	10	MnO ₂	0	0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation	0	0.0
	12	TEMPO oxidation	0	0.0
	13	other alcohol oxidation	0	0.0
		total alcohol oxidation	2	25.0
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone	0	0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al	1	12.5
	16	epoxide formation	0	0.0
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation	0	0.0
	18	halogenation	1	12.5
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)	1	12.5
	20	other oxidation	0	0.0
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation	0	0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid	0	0.0
		oxidation without alcohol oxidation	3	37.5
		total oxidation	5	62.5
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis	0	0.0
	22	hydride reduction	2	25.0
	23	deoxygenation	0	0.0
	24	dehalogenation	0	0.0
	25	ketone to methylene	0	0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage	0	0.0
	27	desulfurization	0	0.0
	28	other reduction	1	12.5
		total reduction	3	37.5
		total Redox (pure + A)	8	100.0

Platensimycin (Yamamoto *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	9	39.1
	1-A	Redox induced C-C bond formation		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	3	13.0
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	2	8.7
	3-1	C-N bond formation		0.0
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		0.0
	4-1	C-O bond formation		0.0
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)	1	4.3
	5-1	reduction-oxidation	7	30.4
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)		0.0
	6-1	other	1	4.3
	6-2	protection/deprotection (Si et al)		0.0
		total	23	100.0
		total protection/deprotection	2	13.0
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation		0.0
	8	Swern (activated DMSO)		0.0
	9	Hypervalent iodine		0.0
	10	MnO ₂		0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation		0.0
	12	TEMPO oxidation		0.0
	13	other alcohol oxidation		0.0
		total alcohol oxidation	0	0.0
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone		0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		0.0
	16	epoxide formation		0.0
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		0.0
	18	halogenation		0.0
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)	2	28.6
	20	other oxidation	1	14.3
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation	1	14.3
	20-2	aldehyde to carboxylic acid	1	14.3
		oxidation without alcohol oxidation	5	0
		total oxidation	5	0
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis	1	14.3
	22	hydride reduction	1	14.3
	23	deoxygenation		0.0
	24	dehalogenation		0.0
	25	ketone to methylene		0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage		0.0
	27	desulfurization		0.0
	28	other reduction		0.0
		total reduction	2	0
		total Redox (pure + A)	7	100.0

Reidispongiolide A (Paterson *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	18	29.0
	1-A	Redox induced C-C bond formation		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	4	6.5
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	1	1.6
	3-1	C-N bond formation		0.0
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		0.0
	4-1	C-O bond formation	5	8.1
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)	2	3.2
	5-1	reduction-oxidation	15	24.2
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)	3	4.8
	6-1	other	5	8.1
	6-2	protection/deprotection (Si et al)	9	14.5
		total	62	100.0
		total protection/deprotection	13	24.2
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation	1	5.6
	8	Swern (activated DMSO)	1	5.6
	9	Hypervalent iodine	3	16.7
	10	MnO ₂		0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation		0.0
	12	TEMPO oxidation	1	5.6
	13	other alcohol oxidation		0.0
		total alcohol oxidation	6	33.3
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone		0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		0.0
	16	epoxide formation	1	5.6
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		0.0
	18	halogenation		0.0
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)	1	5.6
	20	other oxidation	2	11.1
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation		0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid		0.0
		oxidation without alcohol oxidation	4	22.2
		total oxidation	10	55.6
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis	1	5.6
	22	hydride reduction	7	38.9
	23	deoxygenation		0.0
	24	dehalogenation		0.0
	25	ketone to methylene		0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage		0.0
	27	desulfurization		0.0
	28	other reduction		0.0
		total reduction	8	44.4
		total Redox (pure + A)	18	100.0

Oseltamivir (Tamiflu) (Corey *et al.*, 2006)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	1	8.3
	1-A	Redox induced C-C bond formation		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	2	16.7
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	2	16.7
	3-1	C-N bond formation	1	8.3
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		0.0
	4-1	C-O bond formation	1	8.3
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)		0.0
	5-1	reduction-oxidation	3	25.0
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)		0.0
	6-1	other	2	16.7
	6-2	protection/deprotection (Si et al)		0.0
		total	12	100.0
		total protection/deprotection	2	16.7
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation		0.0
	8	Swern (activated DMSO)		0.0
	9	Hypervalent iodine		0.0
	10	MnO ₂		0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation		0.0
	12	TEMPO oxidation		0.0
	13	other alcohol oxidation		0.0
		total alcohol oxidation	0	0
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone		0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		0.0
	16	epoxide formation		0.0
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		0.0
	18	halogenation	3	100.0
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)		0.0
	20	other oxidation		0.0
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation		0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid		0.0
		oxidation without alcohol oxidation	3	0
		total oxidation	3	0
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis		0.0
	22	hydride reduction		0.0
	23	deoxygenation		0.0
	24	dehalogenation		0.0
	25	ketone to methylene		0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage		0.0
	27	desulfurization		0.0
	28	other reduction		0.0
		total reduction	0	0
		total Redox (pure + A)	3	100.0

Oseltamivir (Tamiflu) (Shibasaki *et al.*, 2006)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	1	5.0
	1-A	Redox induced C-C bond formation		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	3	15.0
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	4	20.0
	3-1	C-N bond formation	3	15.0
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		0.0
	4-1	C-O bond formation	1	5.0
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)		0.0
	5-1	reduction-oxidation	7	35.0
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)		0.0
	6-1	other	1	5.0
	6-2	protection/deprotection (Si et al)		0.0
		total	20	100.0
		total protection/deprotection	4	20.0
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation		0.0
	8	Swern (activated DMSO)		0.0
	9	Hypervalent iodine	1	14.3
	10	MnO ₂		0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation		0.0
	12	TEMPO oxidation		0.0
	13	other alcohol oxidation		0.0
		total alcohol oxidation	1	14.3
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone		0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		0.0
	16	epoxide formation	1	14.3
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		0.0
	18	halogenation	1	14.3
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)		0.0
	20	other oxidation	1	14.3
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation		0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid		0.0
		oxidation without alcohol oxidation	3	42.9
		total oxidation	4	57.1
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis		0.0
	22	hydride reduction	1	14.3
	23	deoxygenation		0.0
	24	dehalogenation		0.0
	25	ketone to methylene		0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage	2	28.6
	27	desulfurization		0.0
	28	other reduction		0.0
		total reduction	3	42.9
		total Redox (pure + A)	7	100.0

Oseltamivir (Tamiflu) (Fukuyama *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	1	7.1
	1-A	Redox induced C-C bond formation		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	3	21.4
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	2	14.3
	3-1	C-N bond formation		0.0
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		0.0
	4-1	C-O bond formation	1	7.1
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)		0.0
	5-1	reduction-oxidation	6	42.9
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)		0.0
	6-1	other	1	7.1
	6-2	protection/deprotection (Si et al)		0.0
		total	14	100.0
		total protection/deprotection	2	14.3
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation		0.0
	8	Swern (activated DMSO)		0.0
	9	Hypervalent iodine		0.0
	10	MnO ₂		0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation		0.0
	12	TEMPO oxidation		0.0
	13	other alcohol oxidation		0.0
		total alcohol oxidation	0	0
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone		0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		0.0
	16	epoxide formation		0.0
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		0.0
	18	halogenation	2	33.3
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)		0.0
	20	other oxidation	1	16.7
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation		0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid	1	16.7
		oxidation without alcohol oxidation	4	0
		total oxidation	4	0
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis	1	16.7
	22	hydride reduction	1	16.7
	23	deoxygenation		0.0
	24	dehalogenation		0.0
	25	ketone to methylene		0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage		0.0
	27	desulfurization		0.0
	28	other reduction		0.0
		total reduction	2	0
		total Redox (pure + A)	6	100.0

Oseltamivir (Tamiflu) (2nd generation synthesis -1 by Shibasaki *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	1	4.2
	1-A	Redox induced C-C bond formation		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	6	25.0
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	4	16.7
	3-1	C-N bond formation	3	12.5
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		0.0
	4-1	C-O bond formation	2	8.3
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)		0.0
	5-1	reduction-oxidation	7	29.2
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)		0.0
	6-1	other	1	4.2
	6-2	protection/deprotection (Si et al)		0.0
		total	24	100.0
		total protection/deprotection	4	16.7
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation		0.0
	8	Swern (activated DMSO)		0.0
	9	Hypervalent iodine	2	28.6
	10	MnO ₂		0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation		0.0
	12	TEMPO oxidation		0.0
	13	other alcohol oxidation		0.0
		total alcohol oxidation	2	28.6
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone		0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		0.0
	16	epoxide formation	1	14.3
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		0.0
	18	halogenation	1	14.3
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)		0.0
	20	other oxidation		0.0
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation		0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid		0.0
		oxidation without alcohol oxidation	2	28.6
		total oxidation	4	57.1
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis		0.0
	22	hydride reduction	1	14.3
	23	deoxygenation		0.0
	24	dehalogenation		0.0
	25	ketone to methylene		0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage	2	28.6
	27	desulfurization		0.0
	28	other reduction		0.0
		total reduction	3	42.9
		total Redox (pure + A)	7	100.0

Oseltamivir (Tamiflu) (2nd generation synthesis -2 by Shibasaki *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	1	5.3
	1-A	Redox induced C-C bond formation		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	4	21.1
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	2	10.5
	3-1	C-N bond formation	3	15.8
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		0.0
	4-1	C-O bond formation	2	10.5
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)		0.0
	5-1	reduction-oxidation	5	26.3
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)		0.0
	6-1	other	2	10.5
	6-2	protection/deprotection (Si et al)		0.0
		total	19	100.0
		total protection/deprotection	2	10.5
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation		0.0
	8	Swern (activated DMSO)		0.0
	9	Hypervalent iodine	1	20.0
	10	MnO ₂		0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation		0.0
	12	TEMPO oxidation		0.0
	13	other alcohol oxidation		0.0
		total alcohol oxidation	1	20.0
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone		0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		0.0
	16	epoxide formation	1	20.0
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		0.0
	18	halogenation	1	20.0
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)		0.0
	20	other oxidation		0.0
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation		0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid		0.0
		oxidation without alcohol oxidation	2	40.0
		total oxidation	3	60.0
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis		0.0
	22	hydride reduction		0.0
	23	deoxygenation		0.0
	24	dehalogenation		0.0
	25	ketone to methylene		0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage	2	40.0
	27	desulfurization		0.0
	28	other reduction		0.0
		total reduction	2	40.0
		total Redox (pure + A)	5	100.0

Oseltamivir (Tamiflu) (3rd generation synthesis by Shibasaki *et al.*, 2007)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	2	15.4
	1-A	Redox induced C-C bond formation		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	4	30.8
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)		0.0
	3-1	C-N bond formation	1	7.7
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		0.0
	4-1	C-O bond formation	1	7.7
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)		0.0
	5-1	reduction-oxidation	3	23.1
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)		0.0
	6-1	other	2	15.4
	6-2	protection/deprotection (Si et al)		0.0
		total	13	100.0
		total protection/deprotection	0	0.0
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation		0.0
	8	Swern (activated DMSO)	1	33.3
	9	Hypervalent iodine		0.0
	10	MnO ₂		0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation		0.0
	12	TEMPO oxidation		0.0
	13	other alcohol oxidation		0.0
		total alcohol oxidation	1	33.3
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone		0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		0.0
	16	epoxide formation		0.0
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		0.0
	18	halogenation	1	33.3
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)		0.0
	20	other oxidation		0.0
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation		0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid		0.0
		oxidation without alcohol oxidation	1	33.3
		total oxidation	2	66.7
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis		0.0
	22	hydride reduction	1	33.3
	23	deoxygenation		0.0
	24	dehalogenation		0.0
	25	ketone to methylene		0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage		0.0
	27	desulfurization		0.0
	28	other reduction		0.0
		total reduction	1	33.3
		total Redox (pure + A)	3	100.0

Oseltamivir (Tamiflu) (Hoffmann-La Roche Ltd., 2004)

	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation		0.0
	1-A	Redox induced C-C bond formation		0.0
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	2	20.0
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)		0.0
	3-1	C-N bond formation	2	20.0
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)		0.0
	4-1	C-O bond formation	2	20.0
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)		0.0
	5-1	reduction-oxidation	3	30.0
	5-2	protection/deprotection (debenzylolation et al)		0.0
	6-1	other	1	10.0
	6-2	protection/deprotection (Si et al)		0.0
		total	10	100.0
		total protection/deprotection	0	0.0
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation		0.0
	8	Swern (activated DMSO)		0.0
	9	Hypervalent iodine		0.0
	10	MnO ₂		0.0
	11	transition metal catalyzed oxidation		0.0
	12	TEMPO oxidation		0.0
	13	other alcohol oxidation		0.0
		total alcohol oxidation	0	0
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone		0.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al		0.0
	16	epoxide formation		0.0
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation		0.0
	18	halogenation		0.0
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)		0.0
	20	other oxidation		0.0
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation		0.0
	20-2	aldehyde to carboxylic acid		0.0
		oxidation without alcohol oxidation	0	0
		total oxidation	0	0
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis	1	33.3
	22	hydride reduction	1	33.3
	23	deoxygenation		0.0
	24	dehalogenation		0.0
	25	ketone to methylene		0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage	1	33.3
	27	desulfurization		0.0
	28	other reduction		0.0
		total reduction	3	0
		total Redox (pure + A)	3	100.0

Total

Academic synth.	entry	reaction category	number of reaction	%
	1	C-C bond formation	84	17.6
	1-A	Redox induced C-C bond formation	1	0.2
	2-1	carboxylic acid derivative interconversion	54	11.3
	2-2	protection/deprotection (Ac, Boc et al)	27	5.6
	3-1	C-N bond formation	12	2.5
	3-2	protection/deprotection (Bn et al)	0	0.0
	4-1	C-O bond formation	31	6.5
	4-2	protection/deprotection (MOM, Bn et al)	24	5.0
	5-1	reduction-oxidation	132	27.6
	5-2	protection/deprotection (debenzylation et al)	15	3.1
	6-1	other	57	11.9
	6-2	protection/deprotection (Si et al)	41	8.6
		total	478	100.0
		total protection/deprotection	83	22.4
Redox reactions				
Oxidation	entry	methods	pure Redox	A
	7	Cr(VI) mediated oxidation	2	1.4
	8	Swern (activated DMSO)	10	6.8
	9	Hypervalent iodine	13	8.8
	10	MnO ₂	1	0.7
	11	transition metal catalyzed oxidation	2	1.4
	12	TEMPO oxidation	1	0.7
	13	other alcohol oxidation	0	0.0
		total alcohol oxidation	29	19.7
	14	sulfide to sulfoxide/sulfone	3	2.0
	15	amine to imine, nitrile, nitron et al	1	0.7
	16	epoxide formation	6	4.1
	17	dihydroxylation, amino-hydroxylation	2	1.4
	18	halogenation	11	7.5
	19	oxidative cleavage (olefine, diol et al)	11	7.5
	20	other oxidation	16	10.9
	20-1	Baeyer-Villiger oxidation	1	0.7
	20-2	aldehyde to carboxylic acid	4	2.7
		oxidation without alcohol oxidation	55	0
		total oxidation	84	0
Reduction	entry	methods		
	21	hydrogenation, hydrogenolysis	15	10.2
	22	hydride reduction	36	24.5
	23	deoxygenation	2	1.4
	24	dehalogenation	1	0.7
	25	ketone to methylene	0	0.0
	26	heteroatom-heteroatom bond cleavage	6	4.1
	27	desulfurization	1	0.7
	28	other reduction	2	1.4
		total reduction	63	0
		total Redox (pure + A)	147	100.0

参考文献

- 1) (a) Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Brown Ripin, D. H. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 253. (b) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337. (c) Caron, S.; Dugger, R. W.; Ruggeri, S. G.; Ragan, J. A.; Brown Ripin, D. H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2943.
- 2) Azaspiracid (a) Evans, D. A.; Kværnø, L.; Mulder, J. A.; Raymer, B.; Dunn, T. B.; Beauchemin, A.; Olhava, E. J.; Juhl, M.; Kagechika, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4693. (b) Evans, D. A.; Dunn, T. B.; Kværnø, L.; Beauchemin, A.; Raymer, B.; Olhava, E. J.; Mulder, J. A.; Juhl, M.; Kagechika, K.; Favor, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4698. Azadirachtin (c) Veitch, G. E.; Beckmann, E.; Burke, B. J.; Boyer, A.; Maslen, S. L.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7629. (d) Veitch, G. E.; Beckmann, E.; Burke, B. J.; Boyer, A.; Ayats, B. C.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7633. Laureatin and isolaureatin (e) Kim, H.; Lee, H.; Lee, D.; Kim, S.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2269. Pasteurestin A and B (f) Kögl, M.; Brecker, L.; Warrass, R.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9320. Platensimycin (g) Li, P.; Payette, J. N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9534. Reidispongiolide A (h) Paterson, I.; Ashton, K.; Britton, R.; Cecere, G.; Chouraqui, G.; Florence, G. J.; Stafford, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6167. Oseltamivir (Tamiflu) (i) Yeung, Y.-Y.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310. (j) Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312. (k) Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5734. (l) Mita, T.; Fukuda, N.; Roca, F. X.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 259. (m) Yamatsugu, K.; Kamijo, S.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1403. (n) Abrecht, S.; Harrington, P.; Iding, H.; Karpf, M.; Trussardi, R.; Wirz, B.; Zutter, U. *Chimia*, **2004**, *58*, 621.
- 3) (a) Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D. *Synthesis* **1971**, 190. (b) Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D. *Synthesis* **1971**, 401. (c) Kagan, E. S.; Mikhailov, V. I.; Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D. *Synthesis* **1984**, 895. (d) Miyazawa, K.; Endo, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1986**, *44*, 18. (d) Inokuchi, T.; Matsumoto, S.; Torii,

- S. J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, *51*, 48. (e) Sakai, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2002**, *60*, 71. (e) de Nooy, A. E.; Besemer, A. C.; van Bakkum, H. *Synthesis* **1996**, 1153. (f) Malievskii, D. A.; Shapiro, A. B. *Kinet. Catal.* **2005**, *46*, 506. (g) Studer, A.; Schulte, T. *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 27. (h) Sheldon, R. A.; Arend, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051. (i) Hideg, K.; Kálai, T.; Sár, C. P. *J. Het. Chem.* **2005**, *42*, 437. (j) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. **2006**, *215*, 200. (k) Vogler, T.; Studer, A. *Synthesis* **2008**, *13*, 1979.
- 4) (a) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1997. (b) Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 1271. (c) Togo, H.; Katohgi, M. *Synlett* **2001**, 565. (c) Zhdankin, V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523. (d) Wirth, T. *Hypervalent Iodine Chemistry*; Springer-Verlag: Berlin Hiderberg, 2003. (e) Wirth, T. *In Organic Synthesis Highlights V*; Schmalz, H.-G., Wirth, T., Eds.; Wiely-VCH: Weiheim, 2003; 144.
- 5) (a) Levedev, O. L.; Kazarnovskii, S. N. *Zhur. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 1631 (b) Rozantsev, E. G.; Mamedova, Y. G.; Neiman, M. B. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1962**, 2250. (c) Il'yasov, A. V. *J. Struct. Chem.* **1962**, 84.
- 6) Golubev, V. A.; Roznjev, E. G.; Neiman, M. B. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1965**, 1898.
- 7) (a) Cella, J. A.; Kelley, J. A.; Kenenhan, E. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1860. (b) Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1998. (c) Cella, J. A.; McGrath, J. P.; Kelley, J. A.; ElSoukkary, O.; Hilpert, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2077. (d) Rychnovsky, S. D.; Vaidyanathan, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 310.
- 8) Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortés, D. A.; Chou, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374.
- 9) (a) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559. (b) Anelli, P. L.; Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2970. (c) Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S. *Org. React.* **1990**, *61*, 212.
- 10) (a) Yamaguchi, M.; Takata, T.; Endo, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 947. (b) Bjorsvik, H.-R.; Liguori, L.; Costantino, C.; Minisci, F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 197.
- 11) Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452.

- 12) (a) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.
 (b) Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293. (c) Piancatelli, G.; Leonelli, F. *Org. Synth.* **2006**, *83*, 18. (c) Zhao, M. M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z. J.; Tschaen, D. M. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 195.
- 13) (a) Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564. (b) Zanka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 888. (c) Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 195.
- 14) Bolm, C.; Magnus, A. S.; Hildebrand, J. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1173.
- 15) (a) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041. (b) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Masala, S.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4999.
- 16) Miller, R. A.; Hoerrner, R. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 285.
- 17) Jiang, N.; Ragauskas, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3323.
- 18) Lei, M.; Hu, R.-J.; Wang, Y.-G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8928.
- 19) (a) Vatéle, J.-M. *Synlett* **2006**, 2055. (b) Vatéle, J.-M. *Synlett* **2008**, 1785.
- 20) (a) Semmelhack, M. F.; Chou, C. S.; Cortés, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4492. (b) Siedlcka, R.; Skarżewski, J.; Młochowski, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2177. (c) Davis, N. J.; Flitsch, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1181. (d) de Nooy, A. E.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8023. (e) de Nooy, A. E.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Carbohydrate Res.* **1995**, *269*, 89.
- 21) (a) Golubev, V. A.; Borislavskii, V. N.; Aleksandrov, A. L. *Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim.* **1977**, *9*, 2025. (b) Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortés, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1119. (c) Ma, Z.; Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6110. (d) Bailey, W. F.; Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4505.
- 22) (a) Adamic, K.; Bowman, D. F.; Gillan, T.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 902. (b) Bowman, D. F.; Gillan, T.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6555. (c) Martine-Hombrouck, J.; Rassat, A. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 433.

- 23) (a) Dupeyre, R. M.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 22+23, 1839. (b) Dupeyre, R. M.; Rassat, A. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1501.
- 24) (a) Stetter, H.; Tacke, P.; Gartner, J. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 3480. (b) Henkel, J. G.; Faith, W. C. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4953.
- 25) (a) Dupeyre, R. M.; Rassat, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3180. (b) Mendenhall, G. D.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6395.
- 26) Iwabuchi, I. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2008**, 66, 1076.
- 27) Trost, B. M.; Stanton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4018.
- 28) (a) Büchi, G.; Egger, B. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2021. (b) Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1972. (c) Oshima, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4446. (d) McCurry, Jr., P. M.; Singh, R. K. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2317.
- 29) (a) Babler, J. H.; Coghlan, M. J. *Synth. Commun.* **1976**, 6, 469. (b) Dauben, W. G.; Michno, D. M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 682. (c) Wada, E.; Okawara, M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2952. (d) Luzzio, F. A.; Moore, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2966.
- 30) (a) Sundararaman, P.; Herz, W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 813. (b) Liotta, D.; Brown, D.; Hoekstra, W.; Monahan III, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1069. (c) Majetich, G.; Condon, S.; Hull, K.; Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1033.
- 31) (a) Luzzio, F. A. *Org. React.* **1998**, 53, 1. (b) Wietzerbin, K.; Bernadou, J.; Meunier, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1391.
- 32) Willgerodt, C. *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 154.
- 33) (a) Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 402. (b) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. **1987**, 52, 3927. (c) Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Vaid, R. K.; Zhao, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6443. (d) Moriarty, R. M.; Chany II, C. J.; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tulandhar, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2478. (e) Kita, Y.; Gyoten, M.; Ohtsubo, M.; Tohma, H.; Takada, T. *Chem. Commun.* **1996**, 1481. (f) Moriarty, R. M.; Rani, N.;

- Condeiu, C.; Duncan, M. O. P.; Prakash, O. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3273. (g) Tohma, H.; Takizawa, S.; Maegawa, T.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1306. (h) De Corso, A. R.; Panunzi, B.; Tingoli, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7245. (i) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598. (j) Catir, M.; Kilic, H. *Synlett*, **2004**, 2151.
- 34) Hartman, C.; Meyer, V. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1727.
- 35) (a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272. (c) Corey, E. J.; Palani, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7945. (d) De Munari, S.; Frigero, M.; Santagostino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272. (e) More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001. (f) Ozanne, A.; Pouységu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903. (e) Thottumkara, A. P.; Bowsher, M.; Vinod, T. K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933.
- 36) (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277. (c) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.
- 37) (a) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596. (b) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 622. (c) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 625. (d) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Vega, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525. (e) Nicolaou, K. C.; Sugita, K.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 207. (f) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183. (g) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245. (h) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077. (i) Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van de Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 285. (j) Wu, Y.; Huang, J.-H.; Shen, X.; Hu, Q.; Tang, C.-J.; Li, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2141. (k) Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 575.
- 38) (a) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899. (b) Boeckman, Jr. R. K.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth. Coll. Vol. 10.* **2004**, 696.

- 39) (a) Greenbaum, R. R. *Am. J. Pharm.* **1936**, *108*, 17. (b) Banerjee, A.; Banerjee, G. C.; Bhattacharya, S.; Banerjee, S.; Samaddar, H. *J. Ind. Chem. Soc.* **1981**, *58*, 605.
- 40) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- 41) Plumb, J. B.; Harper, D. J. *Chem. Eng. News* **1990**, *124*, 2245.
- 42) (a) Kagiya, T.; Komuro, C.; Sakano, K. *Chem. Lett.* **1983**, 365. (b) Miyazawa, T.; Endo, T.; Shiihashi, S.; Okawara, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1332.
- 43) (a) Golubev, V. A.; Zhdanov, R. I.; Gida, V. M.; Rozantsev, E. G. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1971**, *20*, 768. (b) Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9367.
- 44) Bobbitt, J. M.; Flores, C. L. *Heterocycles*, **1988**, *27*, 509.
- 45) (a) Dumas, M.; Vo-Quang, Y.; Vo-Quang, L.; Le Goffic, F. *Synthesis*, **1989**, 64. (b) Zhong, Y.-L.; Shing, T. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622. (c) Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Chem. Commun.* **2003**, 1896.
- 46) Kenyon, J. Platt, B. C. *J. Chem. Soc.* **1939**, 633.
- 47) (a) Koelsch, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1105. (b) Koelsch, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 3364. (c) Powell, S. G.; Huntress, E. H.; Hershberg, E. B. *Org. Syn. Coll. Vol. 1*, **1941**, 168.
- 48) (a) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. *J. Org. Chem.* **1946**, *39*. (b) Bowers, A.; Halsall, T. G.; Jones, E. R. H.; Lemin, A. J. *J. Chem. Soc., Abstracts* **1953**, 2548.
- 49) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 399.
- 50) (a) Schröder, M.; Griffith, W. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 58. (b) Paquette, L. A.; Dressel, J.; Pansegrau, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4965.
- 51) Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *19*, 3936.
- 52) Zhao, M.; Li, J.; Song, Z.; Desmond, R.; Tschäen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5323.
- 53) Hunsen, H. *Synthesis*, **2005**, *15*, 2487.

- 54) De Vondervoort, L. S.; Bouttemy, S.; Padron, J. M.; Bras, J. L.; Muzart, J.; Alsters, P. L. *Synlett* **2002**, 2, 243.
- 55) Yamaoka, H.; Moriya, N.; Ikunaka, M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 931.
- 56) Velusamy, S.; Punniyamurthy, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3913.
- 57) (a) Sato, K.; Aoki, M.; Takagi, J.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12386. (b) Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1977.
- 58) Li, H.; Guan, B.; Wang, W.; Xing, D.; Fang, Z.; Wan, X.; Yang, L.; Shi, Z. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 8430.
- 59) (a) Fried, J.; Sih, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 40, 3899. (b) Marino, J. P.; de la Pradilla, R. F.; Laborde, E. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4898.
- 60) Melvin, F.; McNeil, A.; Henderson, P. J. F.; Herbert, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1201.
- 61) Inokuchi, T.; Matsumoto, S.; Nishiyama, T.; Torii, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 462.
- 62) Marzorati, M.; Danieli, B.; Haitrich, D.; Riva, S. *Green. Chem.* **2005**, 7, 310.
- 63) Veeraiah, T.; Periasamy, M. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 2151.
- 64) Mazitschek, R.; Mulbaier, M.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4059.
- 65) (a) Kraus, G. A.; Roth, B. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4825. (b) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1175. (c) Bal, B. S.; Childers, W. E. Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091.
- 66) (a) Kudesia, V. P. *Bull. Soc. Chim. Belges*, **1972**, 81, 623. (b) *Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis*; Kürti, L.; Czako, C. Eds Elsevier Inc.: London, UK, 2005. p354.
- 67) (a) Lucas, H. J.; Kennedy, E. R. *Org. Synth.* **1942**, 22, 70. (b) Takaya, T.; Enyo, H.; Imoto, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 1032.
- 68) (a) Koser, G. F.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3609. (b) Moriarty, R. M.; Penmasta, R.; Prakash, I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4699. (c) Yang, Y.; Diederich, F.; Valentine, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7195. (d) Ueno, M.; Nabana, T.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6424.
- 69) Kazmierczak, P.; Skulski, L.; Kraszkiewicz, L. *Molecules* **2001**, 6, 881.

- 70) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1386.
- 71) Gallen, M. J.; Goumont, R.; Clark, T.; Terrier, F.; Williams, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2929.
- 72) Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1737.
- 73) (a) Rosenblum, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3179. (b) Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 271.
- 74) (a) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Kranich, R.; Zhong, Y.-L.; Sugita, K.; Zou, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 202. (b) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212. (c) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Barluenga, S.; Hunt, K. W.; Kranich, R.; Vega, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233. (d) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192.
- 75) Su, J. T.; Goddard III, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146.
- 76) Tello-Aburto, R.; Ochoa-Teran, A.; Olivo, H. F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5915.
- 77) Pradhan, P. P.; Bobbitt, J. M.; Bailey, W. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5485.
- 78) (a) Bobbitt, J. M.; Guttermuth, M. C. F.; Ma, Z.; Tang, M. *Heterocycles* **1990**, *30*, 1131. (b) Bobbitt, J. M. *Molecules* **1999**, *4*, H1.
- 79) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, 446.
- 80) (a) Olah, G. A.; Prakash, G. K. S. *Superacids*; John Wiley and Sons: New York, 1973. (b) Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4504.
- 81) Atovmyan, L. O.; Golubev, V. A.; Golovina, N. I.; Klitskaya, G. A. *Zh. Struk. Khim.* **1975**, *16*, 92.
- 82) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis*; Schlosser, M. Ed.; Wiley: Chichester, **1994**, pp 1-166.