

超原子価ヨウ素による
不斉酸化脱芳香族化に関する研究

Research on Asymmetric Oxidative
Dearomatization with Hypervalent Iodine

2018 年 2 月

中村 章彦

Akihiko NAKAMURA

超原子価ヨウ素による
不斉酸化脱芳香族化に関する研究

Research on Asymmetric Oxidative
Dearomatization with Hypervalent Iodine

2018 年 2 月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科
化学・生命化学専攻 化学合成法研究

中村 章彦

Akihiko NAKAMURA

略語表

Ac	acetyl
aq.	aqueous
Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-bi-2,2'-naphthol
Bn	benzyl
brsm	based on recovered starting material
Bu	butyl
d	day
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
<i>ee</i>	enantiomeric excess
equiv	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
h	hour
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	high-pressure liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
IR	infrared absorption spectroscopy
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
min	minute
MO	molecular orbital
MOB	masked <i>ortho</i> -benzoquinone
MOM	methoxymethyl
mp	melting point
MS	molecular sieves
Ms	methanesulfonyl
NR	no reaction
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide

NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucleophile
ovn	overnight
Ph	phenyl
PIDA	phenyliodine(III) diacetate
PIFA	phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate)
Piv	pivaloyl
Pr	propyl
PTSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
R _f	retention factor in chromatography
rt	room temperature
temp	temperature
Tf	trifluoromethansulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
TFTPN	tetrafluoroterephthalonitrile
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

目次

第 1 章	序論	...	1
第 2 章	酸化的脱芳香族化ースピロ環化連続反応を鍵反応とする エリスリナンアルカロイドの全合成研究	...	4
第 1 節	エリスリナンアルカロイドについて	...	4
第 2 節	逆合成解析	...	5
第 3 節	(±)-Erysotramidine と(±)-Erysotrine の形式全合成	...	6
第 3 章	オルトキノンモノヘミアミナールの立体選択的な合成法 の開発研究	...	10
第 1 節	研究戦略	...	10
第 2 節	アキラルなオルトキノンモノヘミアミナールの合成	...	13
第 3 節	ヒドロキシ基からの求核的スピロ環化によるオルトキノンモノ ヘミアミナールの立体選択的な合成	...	20
第 4 節	アミノ基からの求核的スピロ環化によるオルトキノンモノヘ ミアミナールの立体選択的な合成	...	24
第 5 節	酸化的脱芳香族化ースピロ環化連続反応における立体選択性 の考察	...	29
第 6 節	オルトキノンモノヘミアミナールからの立体選択的 Diels- Alder 反応	...	32
第 4 章	C ₂ 対称不斉ヨウ化アレーン試薬の設計と合成および酸化 的脱芳香族化反応への適用に関する研究	...	34
第 1 節	研究戦略、試薬の設計および合成計画	...	34
第 2 節	BINOL 誘導体からの中心骨格の合成	...	37
第 3 節	BINOL 構造上に置換基を持たないキラルヨウ素試薬の合成	...	39
第 4 節	超原子価ヨウ素試薬への変換と不斉酸化的スピロラクトン化 反応への適用	...	41

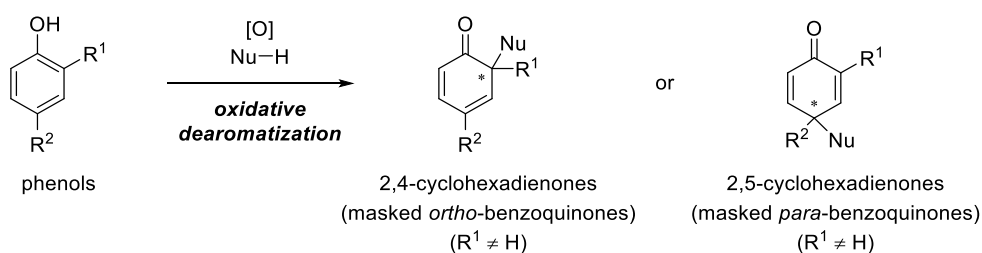
第 5 節	BINOL の 3,3'-位にカルボニル基を有するキラルヨウ素試薬の 合成と触媒活性評価	...	46
第 6 節	ヨウ素が結合した芳香環の電子状態の調節	...	49
第 5 章	総括	...	52
第 6 章	実験項	...	54
	参考文献	...	95

第1章 序論

人の手で有機分子を創る有機合成化学の登場と発展は、生物活性天然物の構造決定や大量合成、そして天然に存在しない新たな構造や機能を有する化合物の創出を可能にし、医薬品をはじめ農薬や機能性分子の分野にいたるまで、人類の健康と生活の質の向上に大きな貢献を果たしてきた。特に医薬品となり得る生物活性化合物の合成研究においては、高い化学選択性、立体選択性を実現しながら効率的に目的物を導く精密有機合成が必要不可欠となっており、これまでも様々な新反応や方法論が生み出されてきた。そして現代においては、省資源、省エネルギー、環境負荷の低減という社会的要請にも応え得る有機合成化学の展開が求められている。

単純な構造の出発物質から短工程で複雑な構造への変換を可能にするような反応は、全合成研究において重要である。フェノール類の酸化的脱芳香族化反応はそのような反応の一つに挙げられる (**Scheme 1**)。これはベンゼン環が有する芳香族性を崩して平面構造から三次元構造を導く反応であり、多様な炭素-炭素または炭素-ヘテロ原子結合形成に対して高い反応性を有する合成中間体 (2,4-および 2,5-シクロヘキサジエノン) を与えるため、数多くの天然物の全合成研究において複雑な環構造を迅速に構築するための強力な戦略として用いられてきた¹⁾。しかしながら、脱芳香族化の過程で高いエネルギー障壁を超えるために比較的過酷な反応条件が必要となることから、フェノールの sp^2 炭素が sp^3 混成へと変化する過程で新たに生じる立体中心を制御しながら本反応を行うことは困難であり、今なお挑戦的な課題である²⁾。

Scheme 1. Oxidative dearomatization of phenols



フェノールの不斉酸化的脱芳香族化反応においては、有機鉛(IV)や有機水銀(II)、有機タリウム(III)などといった重金属酸化剤に比べて毒性が低く、温和な条件下で効率的に反応を進行させるという特徴を持つことから、超原子価ヨウ素試薬³⁾が頻繁に利用されてきた。1つのアリール基を持つIII価の超原子価ヨウ素 (λ^3 -iodane) 試薬は比較的安定であり、代表例であるフェニルヨージン(III)ジアセテート (phenyliodine(III) diacetate、PIDA) やフェニルヨージン(III)ビス(トリフルオロアセテート) (phenyliodine(III)

bis(trifluoroacetate)、PIFA) は生物活性天然物の全合成にも広く適用されている^{1,4)}。これらの化合物のヨウ素中心は T 字型の構造をとっており、ヨウ素原子に共有結合したアリール基と 2 つの孤立電子対が三方両錘型配置の equatorial 位、2 つのリガンド L が apical 位を占める (**Figure 1a**)^{3,5)}。この 2 つのリガンドとヨウ素の直線状の結合 L—I—L は三中心四電子結合 (超原子価結合、3c-4e bonding) を成しており、HOMO (最高被占軌道) である非結合性の分子軌道はヨウ素原子上に節を持っている (**Figure 1b**)。そのため中心のヨウ素原子は正に、末端のリガンドは負に強く分極しており、超原子価結合は Ar—I—I の共有結合よりも弱い結合となっている。また、V 価の超原子価ヨウ素化合物は 2 つの三中心四電子結合を持ち、そのヨウ素中心は四角両錘型の配置をとっている (**Figure 1c**)。

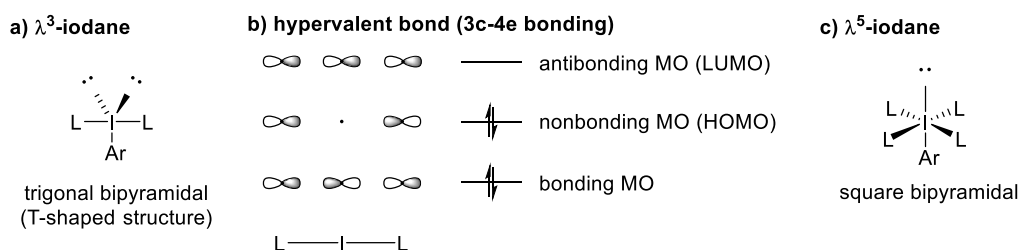
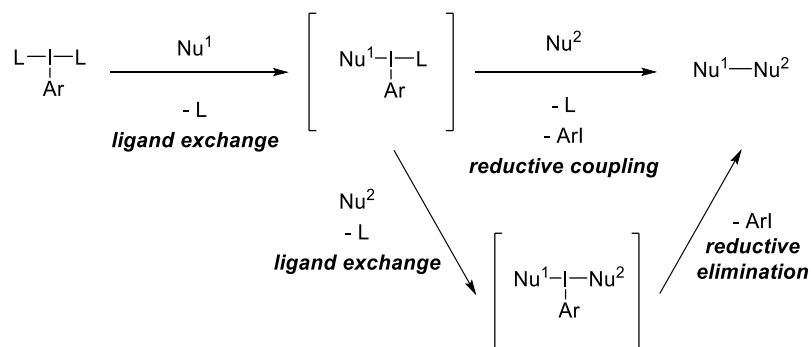


Figure 1. The shape of hypervalent iodine compounds and molecular orbitals in the hypervalent bond

超原子価ヨウ素(III)化合物と求核剤との間の一般的な反応様式を **Scheme 2** に示す⁵⁾。超原子価ヨウ素は求電子性が高いため、求核剤 Nu^1 の存在下では容易にリガンド交換を起こして $\text{Nu}^1\text{—I}$ 結合を形成する。この中間体に対してもう一つの求核剤 Nu^2 が攻撃し、I 価のヨウ化アリール ArI が還元的に放出されることで生成物 $\text{Nu}^1\text{—Nu}^2$ が得られる。2 段階目の反応については、 Nu^2 が直接 Nu^1 に求核攻撃する経路と、2 度目のリガンド交換の後にヨウ素が還元的脱離する経路⁶⁾の 2 通りの反応様式が提唱されている。

Scheme 2. General reactivity of hypervalent iodine reagent with nucleophiles



近年、ヨウ素上のリガンドに不斉源を導入したキラル超原子価ヨウ素試薬を用いることで、脱芳香族化を含む酸化の変換反応を不斉反応へと展開できることが明らかにされ、キラルヨウ素化合物を不斉酸化反応における有機触媒として利用するための研究も盛んに行なわれるようになってきている⁷⁾。しかしながら、効率的なフェノールの不斉酸化的脱芳香族化反応の研究は未だ発展途上にあり、新たな手法の開発がなお望まれている。

こうした背景を踏まえて、筆者は、超原子価ヨウ素試薬を用いたフェノールの酸化的脱芳香族化反応の天然物合成における有用性を示すこと、そして不斉酸化的脱芳香族化反応を実現するための新たな方法論、および不斉触媒として用いられ得る新規キラルヨウ素試薬を開発することを目的として、3つの異なるテーマの研究を行った。第2章にはフェノールの酸化的脱芳香族化を鍵反応とする生物活性天然物の短工程での全合成研究を、第3章には基質の制御による立体選択的な酸化的脱芳香族化反応の開発を、第4章には試薬の制御による不斉酸化的脱芳香族化反応を志向した新規キラルヨウ素試薬の設計と合成、およびその適用研究について記述している。

第 2 章 酸化的脱芳香族化ースピロ環化連続反応を鍵反応とするエリスリナンアルカロイドの全合成研究

第 1 節 エリスリナンアルカロイドについて

エリスリナンアルカロイド (erythrinan alkaloids) は、熱帯から亜熱帯にかけて植生するマメ科 *Erythrina* 属の植物から単離される天然物群であり、特徴的な 6-5-6-6 の四環式スピロアミン骨格を有している (**Figure 2**)⁸⁾。これら天然物群はさまざまな興味深い生物活性を有していることで知られており、例えば **erysotrine (1)**、**erythraline (2)**、**erysodine (3)** は *in vitro* での細胞毒性評価において、Hep-G2 細胞株に対してそれぞれ半数阻害濃度 $IC_{50} = 15.8, 17.6, 11.8 \mu\text{g/mL}$ 、HEp-2 細胞株に対してそれぞれ $IC_{50} = 21.60, 15.90, 19.90 \mu\text{g/mL}$ の活性を有することが報告されている⁹⁾。こうした特異な構造と生物活性から、エリスリナンアルカロイドは多くの有機合成化学者の興味を引きつけ、近年もさまざまな骨格合成法を用いた全合成が報告されており^{8,10)}、効率的な四環式骨格構築法の開発が今もなお求められている。

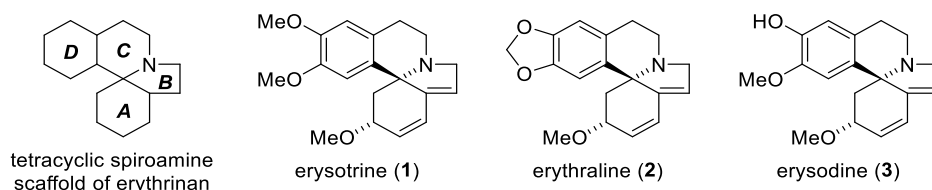


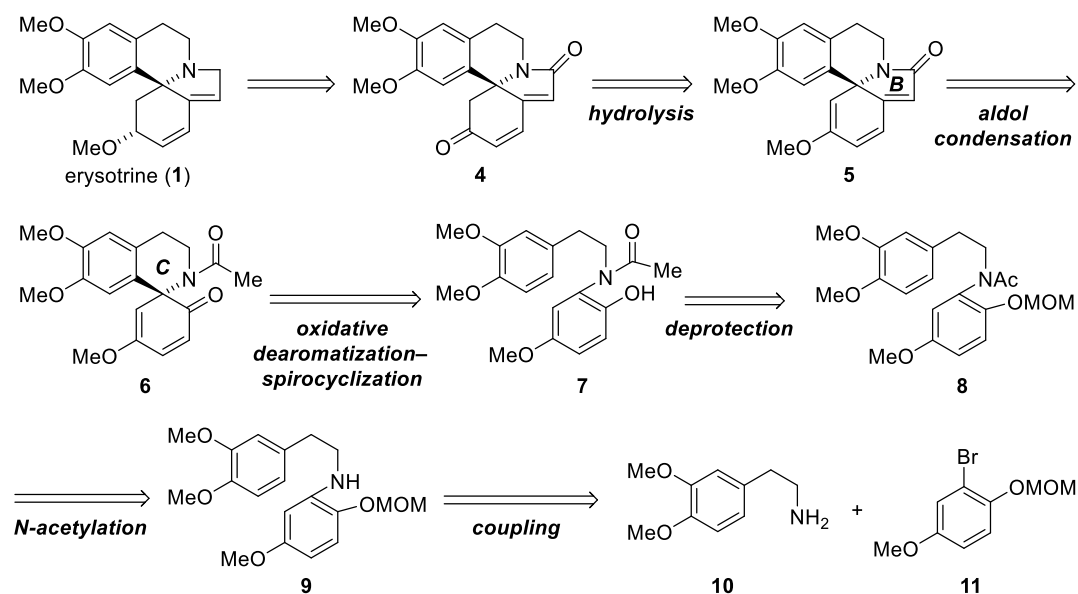
Figure 2. Erythrinan alkaloids skeleton and representative members (with an aromatic D-ring).

筆者は、超原子価ヨウ素試薬によるオルトアミノフェノールの酸化的脱芳香族化ースピロラクトン化連続反応¹¹⁾を活用すれば、エリスリナンアルカロイドが有するスピロアミン骨格を効率的に構築できると考えた。そこで、**1** を標的化合物としてその短工程での全合成を計画した。

第 2 節 逆合成解析

Erysotrine (1) の逆合成解析を **Scheme 3** に示す。過去の研究において、1 は合成終盤で 11,12-dimethoxy-8,9-dihydro-1*H*-indolo[7*a*,1- α]isoquinoline-2,6-dione (4) から 3 工程の変換で誘導できることが報告されている¹²⁾。筆者は、4 はメトキシアルケン 5 の加水分解により得られ、5 は 2,4-シクロヘキサジエノン 6 からの分子内アルドール縮合によって B 環を形成することで合成できると考えた。三環式化合物 6 はオルトアミノフェノール 7 からの超原子価ヨウ素試薬を用いた酸化的脱芳香族化ースピロ環化連続反応¹¹⁾により C 環を構築することで合成可能だと考え、7 はアリールアミン 9 のアセチル化と水酸基の脱保護を順次行うことで得られると想定した。そしてアリールアミン 9 は容易に入手可能な homoveratrylamine (10) と臭化アリール 11 とのカップリングによって合成することを計画し、合成に着手した。

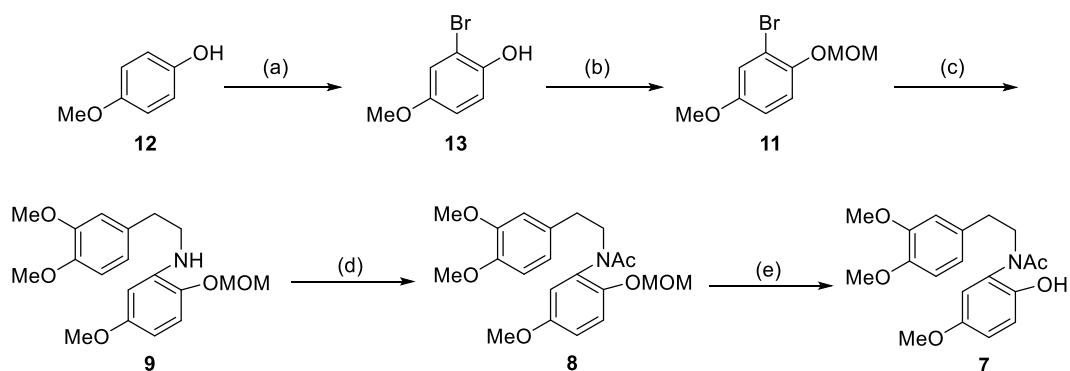
Scheme 3. Retrosynthetic analysis of erysotrine



第3節 (±)-Erysotramidine と(±)-Erysotrine の形式全合成

鍵となる酸化的脱芳香族化ースピロ環化連続反応の前駆体であるフェノール **7** は、安価で入手できる *p*-methoxyphenol (**12**) から 5 工程の変換により合成した (Scheme 4)。フェノール **12** のオルト位をモノブロモ化して **13** を収率 88% で得た後、水酸基の MOM 基による保護を行って臭化アリール **11** を収率 94% で合成した。**11** と homoveratrylamine **10** との Buchwald–Hartwig クロスカップリング¹³⁾ は高収率 (91%) で進行し、アリールアミン **9** を与えた。続いてアミンのアセチル化 (96%) と酸処理による MOM 基の除去 (75%) を行うことで、オルトアミノフェノール **7** を得た。

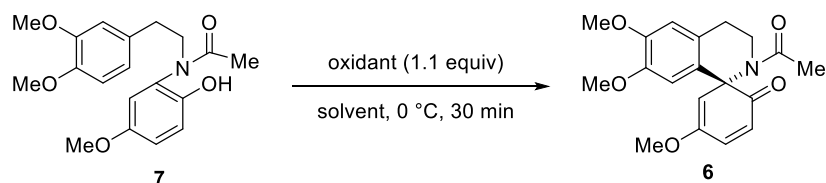
Scheme 4. Preparation of **7**^a



^aReagents and conditions: (a) Br₂, CH₂Cl₂, rt, 20 h, 88%; (b) MOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, rt, 16 h, 94%; (c) homoveratrylamine **10**, Pd₂(dba)₃, (S)-BINAP, NaOtBu, PhMe, 90 °C, 3 h, 91%; (d) AcCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 6 h, 96%; (e) conc. HCl, MeOH, reflux, 17h, 75%

フェノール **7** に対する酸化的脱芳香族化ースピロ環化連続反応の検討結果を Table 1 に示す。反応を行うにあたっては、超原子価ヨウ素試薬としてまず PIFA を用いた。ジクロロメタン中で反応を行うと、複雑混合物を与える結果となり、目的物 **6** を得ることはできなかった (entry 1)。そこでジクロロメタンと 2,2,2-トリフルオロエタノール (2,2,2-trifluoroethanol, TFE) の混合溶媒を用いて反応を行ったところ、三環式化合物 **6** が収率 54% で得られた (entry 2)。さらに溶媒を TFE のみとすると、収率は 80% まで向上することが見出された (entry 3)。一方、PIFA の代わりに PIDA を用いた時は、収率の大幅な低下 (27%) が見られた (entry 4)。TFE を溶媒として用いた条件 (entries 2–4) 下では、主な副生成物として **14** や **15** のような TFE が付加したと推測される化合物 (Figure 3) の生成が見られた。

Table 1. Oxidative dearomatization/spirocyclization sequence of **7**



entry	oxidant	solvent	yield (%) ^a
1	PhI(OCOCF ₃) ₂	CH ₂ Cl ₂	0
2	PhI(OCOCF ₃) ₂	CF ₃ CH ₂ OH/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	54
3	PhI(OCOCF ₃) ₂	CF ₃ CH ₂ OH	80
4	PhI(OAc) ₂	CF ₃ CH ₂ OH	27

^aIsolated yields.

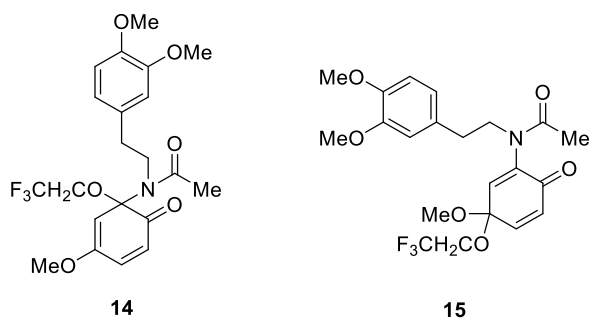
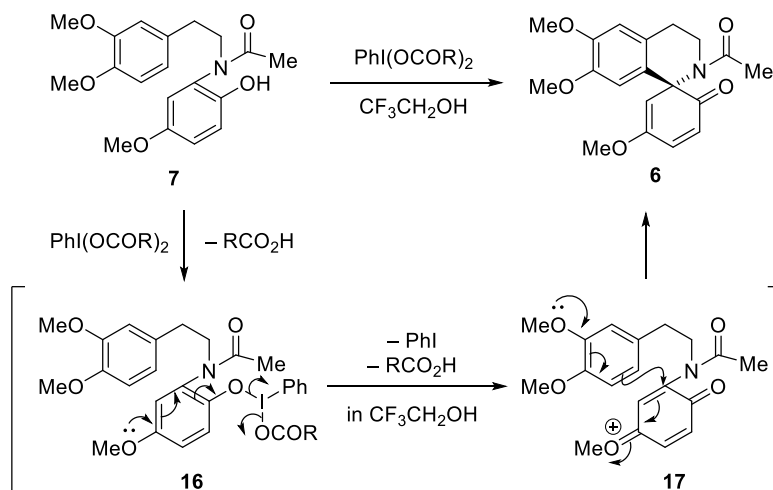


Figure 3. Structure of side products **14** and **15**

本連続反応の推定機構を **Scheme 5** に示す。超原子価ヨウ素試薬による酸化的脱芳香族化反応におけるフルオロアルコール溶媒の利用は、1980 年代に Kita らにより初めて報告された^{14a-c)}。TFE や 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol, HFIP) といったフルオロアルコールは高極性かつ求核性が低く、優れた水素結合供与体として働くことが知られている。こうした特徴から Kita らは、TFE や HFIP は一段階目のリガンド交換の後に生じる中間体からのヨードベンゼンの脱離とフェノキシニウムイオンの生成を促進しているのではないかと提唱している^{14d)}。これを踏まえると、本反応条件では最初にフェノール **7** と超原子価ヨウ素(III)試薬との間でリガンド交換が起こって中間体 **16** を与え、その後 TFE によってカチオン性中間体 **17** の生成が促進されていると考えられる。フェノキシニウムイオン **17** からは、電子豊富な D 環のうち立体的により空いている炭素からの求核付加が進行して、スピロ環化体 **6** が得られる。副生成物 **14** および **15** はカチオン **17** に対して溶媒の TFE 分子が付加した結果生じたものと考えられる。PIFA の代わりに PIDA を用いた場合に収率の低下が見られた理由は、アセトキシ基がトリフルオロアセトキシ基に比べて脱離能が低く、

反応活性なフェノキセニウムイオン中間体 **17** が生成しにくくなっているためではないかと推測される。

Scheme 5. Mechanistic proposal for oxidative dearomatization/spirocyclization sequence



所望の三環式化合物 **6** を効率的に得ることに成功したので、引き続き分子内アルドール縮合による **B** 環構築を行った (**Table 2**)。まず THF 溶媒中、塩基としてナトリウムメトキシドを作用¹⁵⁾させたが、反応の進行は見られなかった (**entry 1**)。そこで 1,4-ジオキサンと水の混合溶媒中、水酸化ナトリウム存在下で加熱還流¹⁶⁾を行うと、アルドール縮合体 **5** が中程度の収率 (52%) で得られることを見出した (**entry 3**)。さらに、5%水酸化カリウムのエタノール溶液中で加熱還流¹⁷⁾を行うと、所望の生成物 **5** の収率は 74% まで向上した。

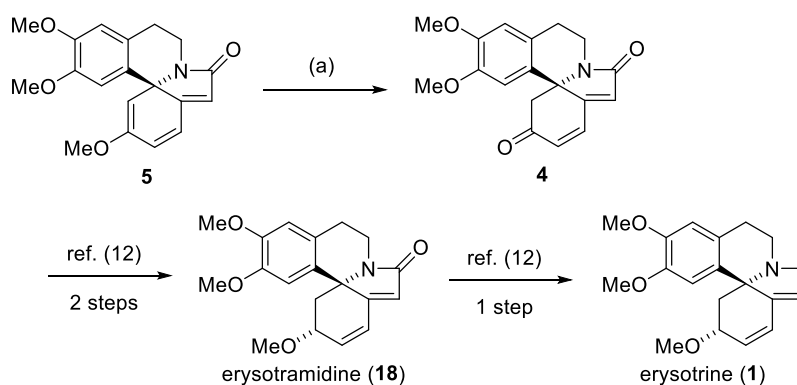
Table 2. Intramolecular aldol condensation of **6**

entry	conditions	temp	time	yield (%) ^a
1	NaOMe (6.0 equiv), THF	rt	2 d	NR
2	2 M aq. NaOH/1,4-dioxane (1:1)	reflux	10 h	52
3	5% KOH in EtOH	reflux	22 h	74

^aIsolated yields.

四環式化合物 **5** のメトキシアルケン部位を酸加水分解することで、ジエノン **4** が良い収率で得られた (**Scheme 6**)。化合物 **4** からはエノンの **Lucas** 還元と生じた水酸基のメチル化の 2 工程の変換によって天然物エリストラミジン (**18**) が得られ、**18** からは水素化アルミニウムを用いたアミドの還元によってエリストリン (**1**) へと誘導できることが知られている¹²⁾ため、これら天然物の形式全合成を達成した。本合成では安価な出発物質から短工程でのエリスリナンアルカロイドの中心骨格の構築を可能にしており、超原子価ヨウ素試薬を用いた酸化的脱芳香族化の有用性を示している。また、これはラセミ体での合成ではあるが、**7** から **6** へのフェノールの酸化的脱芳香族化—分子内スピロ環化連続反応を立体選択的に行うことができれば、不斉合成への展開も可能になると考えられる。

Scheme 6. Formal synthesis of erysotramidine and erysotrine^a



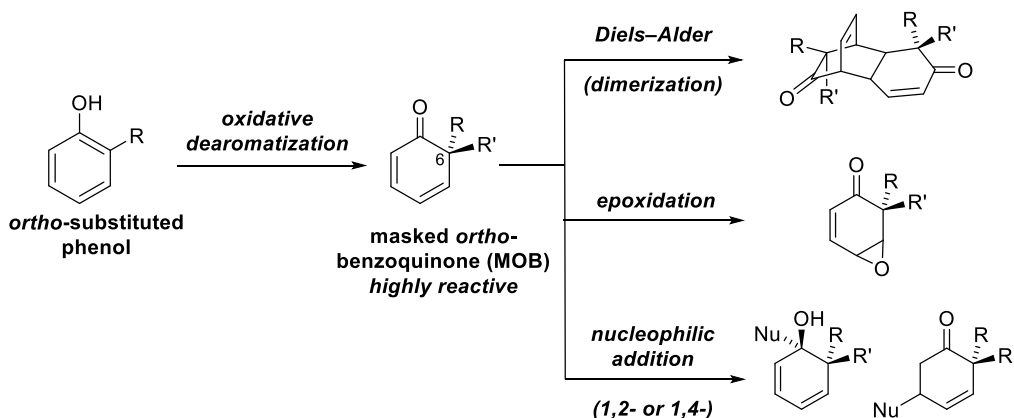
^aReagents and conditions: (a) 1 M aq. HCl, THF, 60 °C, 7 h, 91%.

第3章 オルトキノンモノヘミアミナルの立体選択的な合成法の開発研究

第1節 研究戦略

オルト位に置換基を有するフェノールを、求核剤の存在下で酸化的脱芳香族化させるとことで得られる 2,4-シクロヘキサジエノン¹⁸⁾は、マスクドオルトベンゾキノン (masked *ortho*-benzoquinone、以下 MOB) と呼ばれる¹⁸⁾。Scheme 7 に示すように、MOB は Diels-Alder 反応やエポキシ化、1,2-および 1,4-求核付加反応など、さまざまな変換に適用しうするため、天然物の複雑な環構造の構築には特に有用な合成中間体である¹⁸⁾。しかしながら、脱芳香族化の過程で高いエネルギー障壁を超えるために過酷な反応条件が必要となることから、新たに生じる C6 位の sp^3 炭素中心の立体化学を制御しながら MOB を不斉合成することは未だ困難な課題である²⁾。

Scheme 7. Synthetically useful transformations of masked *ortho*-benzoquinones



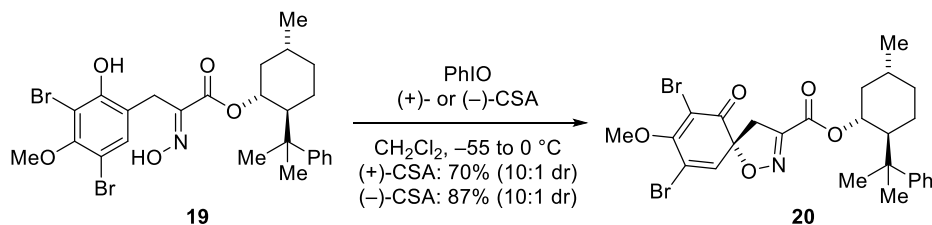
立体選択的なフェノールの酸化的脱芳香族化を実現する手法としては、不斉源を導入したフェノール基質からのジアステレオ選択的な反応が実績を残してきた。1994 年に Hoshino らは、不斉補助基として 8-フェニルメンチル基を結合したオキシムエステル **19** からの酸化的脱芳香族化—分子内スピロ環化により、スピロイソオキサゾリン環を有する 2,4-シクロヘキサジエノン **20** を初めて立体選択的に合成した (Scheme 8a)¹⁹⁾。また Quideau らは 2004 年に、キラルなエタノールを結合したアリールメチルエーテルのアノード酸化と、引き続くジメチルケタール部位の加水分解による、オルトキノンモノケタールの初の立体選択的な合成を報告している (Scheme 8b)^{20a)}。この反応では高い立体選択性の発現が達成されたものの、収率が低いことが欠点となっていた。しかしその後、彼らは PIDA を用いたキラルなフェノールの酸化的脱芳香族化—

スピロ環化によって、オルトキノンモノケタールが高収率、高立体選択的に得られることを見出している (**Scheme 8c**)^{20b)}。このオルトキノンモノケタールからは、カルボニルへの 1,2-付加が高立体選択的に進行することが報告されており、天然物(+)-biscarbacro (28) の不斉合成にも適用されている。しかしながら、オルトキノンモノケタールは不斉源が MOB のエノン部位からは離れているため、例えば 23 と 1,4-付加反応などのエノン部位での反応においては選択性が低い^{20a,c)}ということが合成への適用における欠点として挙げられる (**Scheme 8d**)。

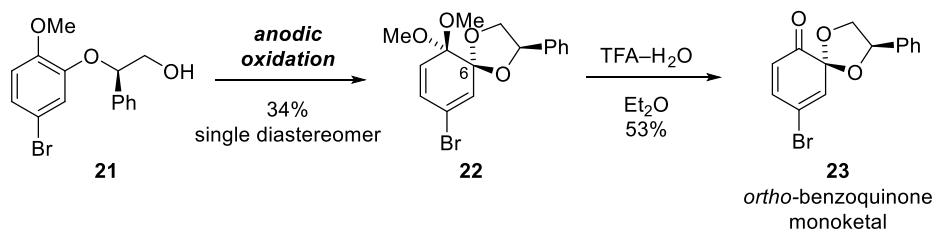
そこで筆者は、より利用価値の高い新たな MOB として、オルトキノンモノヘミアミナール 30 を立案した (**Scheme 9**)。オルトキノンモノヘミアミナールは、窒素原子上の置換基がジエンの片側を立体的に遮蔽するため、キラルなジエンとして立体選択的な Diels–Alder 反応に用いることができると考えた。また、ヘミアミナール部位はその後の変換の後に容易に加水分解によって除去可能であると想定した。そこで筆者は、オルトキノンモノヘミアミナールを効率的かつ立体選択的に合成できるような方法を開発することを目的として研究に着手した。

Scheme 8. Previous studies of stereoselective oxidative dearomatizations of phenols

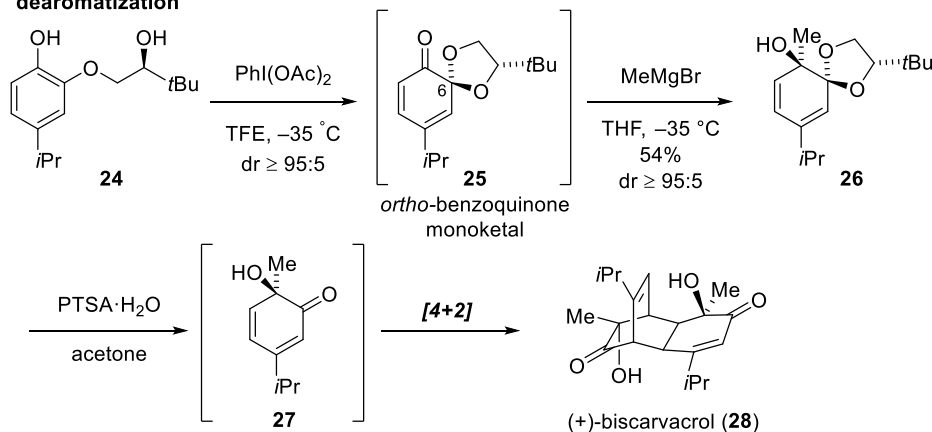
a) First diastereoselective synthesis of spirocyclohexadienylisoxazoline mediated by PhIO and CSA



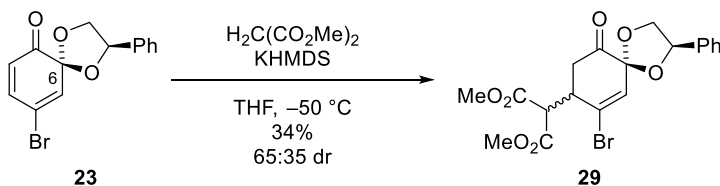
b) Asymmetric synthesis of *ortho*-benzoquinone monoketal enantiomers via anodic oxidation



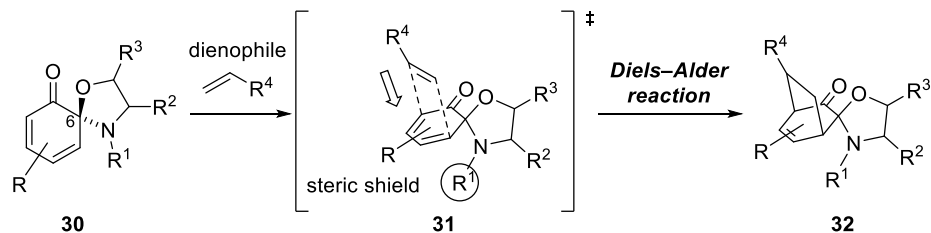
c) Asymmetric synthesis of *ortho*-benzoquinone monoketals via PIDA mediated oxidative dearomatization



d) 1,4-Addition to *ortho*-benzoquinone monoketal



Scheme 9. Stereoselective Diels–Alder reaction of *ortho*-benzoquinone monohemiaminals



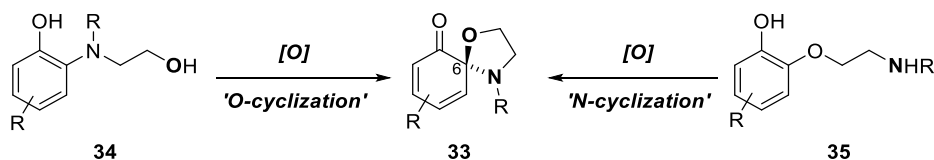
第2節 アキラルなオルトキノンモノヘミアミナールの合成

これまでに報告されたフェノール類のオルト位での酸化的脱芳香族化—分子内スピロ5員環形成の例としては、スピロイソオキサゾリン化¹⁹⁾、ジオキサラン化^{20b,21)}、スピロテトラヒドロフラン化²²⁾、スピロラクトン化²³⁾、スピロラクタム化²⁴⁾、スピロアミド化²⁵⁾、スピロシクロペンチル化²⁶⁾、スピロオキシインドール化²⁷⁾などが挙げられるが、環状ヘミアミナールを形成した例は報告されていなかった^{28,29)}。そこで、超原子価ヨウ素試薬を用いたフェノールの酸化的脱芳香族化によるオルトキノンモノヘミアミナールの合成について、その特性を判断するために、アキラルな基質を用いて反応検討を行うこととした。

オルトキノンモノヘミアミナール **33** を合成する経路としては、アルコール **34** の酸化的脱芳香族化に引き続く酸素原子からの求核的なスピロ環化 (*O*-cyclization) を経由した合成と、アミド **35** の酸化的脱芳香族化に連続する窒素原子からの求核的なスピロ環化 (*N*-cyclization) を経由した合成の、2通りの方法が考えられる (**Scheme 10**)。そこで、それぞれの経路による合成検討を計画した。

MOB は反応性が高いために、生成物が分子間 Diels–Alder 反応による二量化を起こす可能性がある¹⁸⁾が、C4 位に嵩高い置換基または電子供与性基を持つ MOB では二量化の進行を抑制できるということが知られている³⁰⁾。これを踏まえ、フェノールのパラ位に嵩高い *tert*-ブチル基を導入した基質を用いた^{20b)}。また、酸化的脱芳香族化の反応条件において窒素原子が酸化されるのを防ぎ、かつジエンの片面を立体的に効果的に遮蔽できるような嵩高い電子求引性基として、窒素上にはピバロイル (Piv) 基やトシル (Ts) 基を結合するのが適当だと判断し、これらの置換基を有する基質の合成を行った。

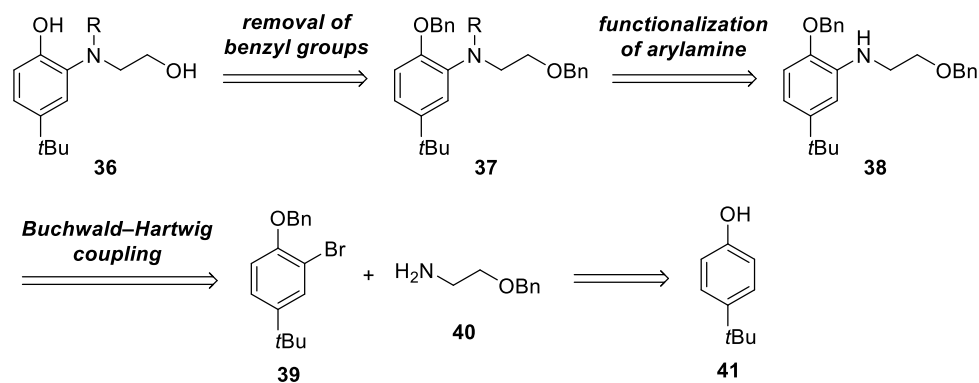
Scheme 10. Two oxidative cyclizations to synthesize *ortho*-benzoquinone monohemiaminals



まずは酸素原子からの求核的スピロ環化を経由する合成法について検討するためのアキラルな基質 **36** の合成を行った。逆合成解析を **Scheme 11** に示す。**36** はジベンジルエーテル **37** から 2 つのヒドロキシ基の脱保護を同時に行うことで得られると考え、**37** はアリールアミン **38** への電子求引性基の導入により得られると考えた。そして **38** は臭化アリール **39** と 2-アミノエタノールから容易に合成可能な文献既知のアミン

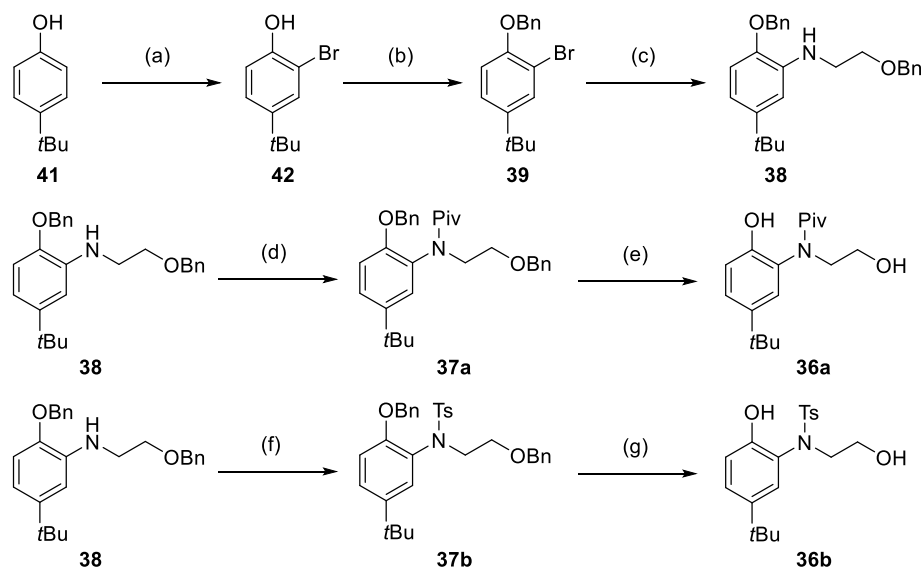
40³¹⁾との Buchwald–Hartwig カップリング¹³⁾により合成可能だと想定し、**39** は市販の 4-*tert*-ブチルフェノール **41** から容易に合成できると考えた。

Scheme 11. Synthetic plan for achiral substrates for *O*-cyclization



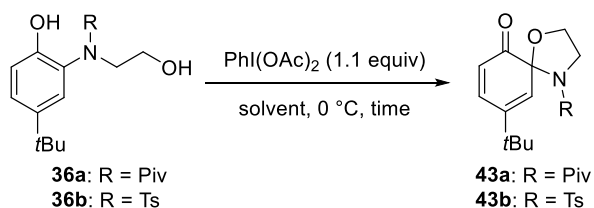
基質 **36** の合成法を **Scheme 12** に示す。4-*tert*-ブチルフェノール **41** のオルト位のモノブロモ化³²⁾とヒドロキシ基のベンジル化により得られた **42** に対し、アミン **40** との Buchwald–Hartwig カップリングを行うことで、アリアルアミン **38** を合成した。**38** からは、アミンのピバロイル化およびトシル化と、引き続き加水素分解による 2 つの *O*-ベンジル基の除去を行うことで、基質 **38a** および **38b** を合成した。

Scheme 12. Preparation of achiral substrates for *O*-cyclization ^a



^aReagents and conditions: (a) AcOH, HBr, DMSO, rt, 3 h, 78%; (b) BnBr, K₂CO₃, acetone, reflux, 3 h, 94%; (c) H₂NCH₂CH₂OBn (**40**), Pd₂(dba)₃, (S)-BINAP, NaOtBu, PhMe, 80 °C, 2 d, 73%; (d) PivCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 2 h, 100%; (e) Pd/C, H₂, MeOH, rt, 2 d, 60%; (f) TsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 6 h, 78%; (g) Pd/C, H₂, MeOH, rt, 2 d, 77%.

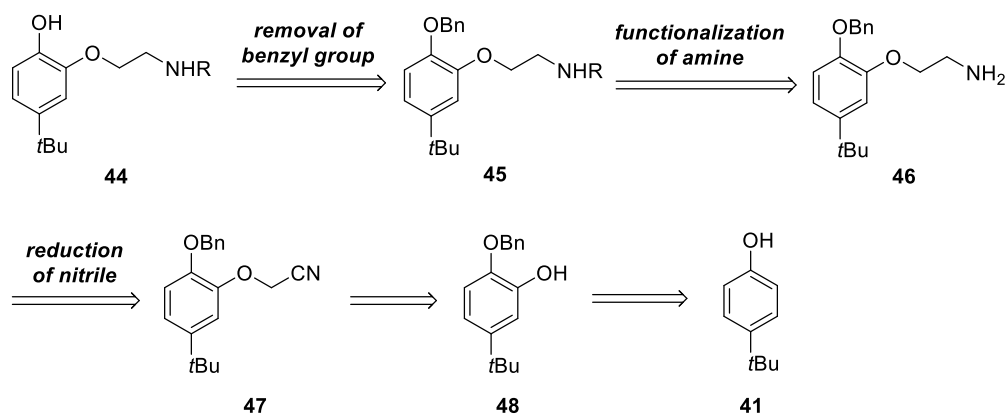
酸素原子から環化するタイプの基質が合成できたので、PIDA を用いた酸化的脱芳香族化ースピロ環化反応を検討した (Table 3)。ピバルアミド **36a** を用い、ジクロロメタン溶媒中 0 °C において反応を行ったところ、収率 44% でオルトキノンモノヘミアミナール **43a** が得られた (entry 1)。トシルアミド **36b** を用いて同様の条件で反応を行うと、オルトキノンモノヘミアミナール **43b** は得られるもの、31% と低収率であった (entry 2)。そこで溶媒として TFE¹⁴⁾ を用いたところ、ピバルアミド **36a** の反応は速やかに進行し、**43a** の収率は 95% と大幅な向上が見られた (entry 3)。トシルアミド **36b** についても同様の条件で反応を行ったところ、定量的にオルトキノンモノヘミアミナール **43b** を与えることが分かった (entry 4)。

Table 3. Oxidative dearomatization/*O*-cyclization of **36**

entry	substrate	solvent	time (min)	yield ^a (%)
1	36a	CH ₂ Cl ₂	30	43a : 44
2	36b	CH ₂ Cl ₂	30	43b : 31
3	36a	TFE	15	43a : 95
4	36b	TFE	15	43b : 99

^a Isolated yields.

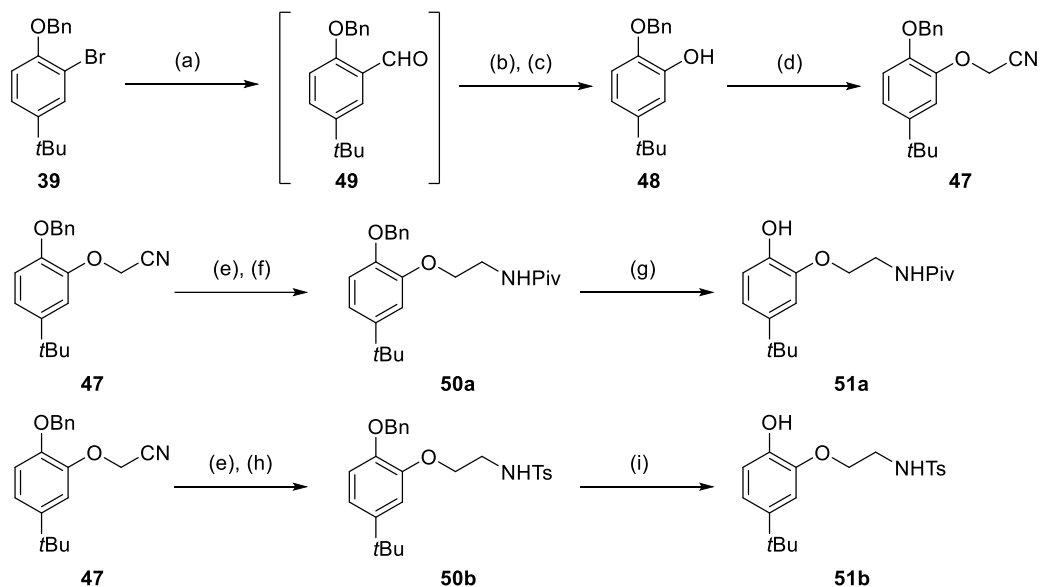
続いて窒素原子から求核的にスピロ環化する経路の検討に移った。アキラルな基質 **44** の合成計画を **Scheme 13** に示す。**44** はアミド **45** のフェノール性ヒドロキシ基の脱保護により得られると考え、**45** はアミン **46** のアミド化によって得られると考えた。そしてアミン **46** はフェノール **48** からのアルキル化とニトリルの還元によって得られ、**48** は 4-*tert*-ブチルフェノール **41** から容易に合成可能だと考えた。

Scheme 13. Synthetic plan for achiral substrates for *N*-cyclization

実際の合成法を **Scheme 14** に示す。**43** からプロモ化とベンジル化の 2 工程で合成した **39** に対し、ハロゲン-リチウム交換とホルミル化を行うことで中間体 **49** を得た。これに対する Baeyer–Villiger 酸化によりギ酸エステルを合成し、引き続きその加水分解を行うことで、**48** を 3 工程収率 82% で合成した。塩基性条件下、プロモアセトニトリルを用いて **48** のヒドロキシ基をアルキル化して収率 81% で **47** を得た後、これを水素化

リチウムアルミニウムで処理することでニトリルをアミンへと変換した。得られたアミンは粗生成物のままピバロイルクロリドおよびトシルクロリドと反応させることでそれぞれアミド **50a**、**50b** へと誘導し、さらにベンジル基の加水素分解を行うことで基質のピバルアミド **51a**、トシルアミド **51b** を良好な収率で得た。

Scheme 14. Preparation of achiral substrates for *N*-cyclization^a

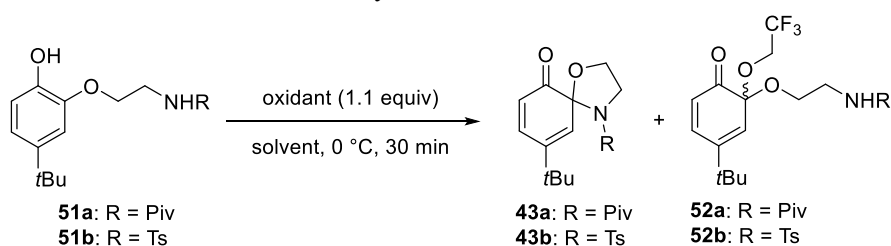


^aReagents and conditions: (a) *n*BuLi, THF, -78°C , 1.5 h, then DMF, -78°C to rt, 1 h; (b) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 3 d; (c) NaOH, MeOH/ H_2O , rt, 8 h, 82% (3 steps); (d) BrCH_2CN , K_2CO_3 , DMF, 80°C , 21 h, 81%; (e) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 2 h; (f) PivCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 13 h, 93% (2 steps); (g) Pd/C, H_2 , THF, rt, 18 h, 96%; (h) TsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 15 h, 96% (2 steps); (i) Pd/C, H_2 , MeOH, rt, 7 h, 95%.

得られた基質 **51** に対して、PIDA を用いた酸化的脱芳香族化ースピロ環化反応を検討した (Table 4)。TFE 溶媒中、 0°C においてピバルアミド **51a** はオルトキノンモノヘミアミナール **43a** を与えず、TFE が付加したケタール **52a** を収率 39%で主に与える結果となった (entry 1)。トシルアミド **51b** についても同様に反応を行うと、オルトキノンモノヘミアミナール **43b** (32%) と TFE の付加体 **52b** (28%) の混合物が得られた (entry 2)。TFE 付加体が生成しないようにするため、トシルアミド **51b** に対してジクロロメタンのみを溶媒として反応を行うと、目的物 **43b** の収率は9%と大幅に低下した (entry 3)。そこで TFE を加えつつその濃度を下げることで TFE 付加体 **52** の生成を抑えられるのではないかと考え、TFE とジクロロメタンの 1:1 混合溶媒中で反応を行ったところ、ピバルアミド **51a** は目的のヘミアミナール **43a** を与えずにケタール **52a** を収率 59%で与え (entry 4)、トシルアミド **51b** は依然としてヘミアミナール **43b** (25%) とケタール **52b** (29%) の混合物を与えることが分かった (entry 5)。次に TFE よりも嵩高く求核性が低いフルオロアルコール溶媒である HFIP を用いれば、副反応を抑制できるのではない

かと考え、その検討を行った。HFIP 溶媒中、PIDA を用いて 0 °C で反応を行うと、ピバルアミド **51a** は複雑な混合物を与えるのみに終わった (entry 6)。一方、トシルアミド **51b** からはオルトキノンモノヘミアミナール **43b** が収率 51% で得られた (entry 7)。トシルアミド **51b** の反応を HFIP 中で、PIDA の代わりに PIFA を酸化剤として用いて行ったところ収率はさらに向上し、収率 66% でオルトキノンモノヘミアミナール **43b** が得られた (entry 8)。これらの結果から、窒素原子からスピロ環化する系では、窒素上の置換基はピバロイル基よりもトシル基の方が良いと判断した。

Table 4. Oxidative dearomatization/*N*-cyclization of **51**



entry	substrate	oxidant	solvent	yield (%) ^a
1	51a	PIDA	TFE	43a: 0; 52a: 39
2	51b	PIDA	TFE	43b: 32; 52b: 28
3	51b	PIDA	CH ₂ Cl ₂	43b: 9
4	51a	PIDA	TFE/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	43a: 0; 52a: 59
5	51b	PIDA	TFE/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	43b: 25; 52b: 29
6	51a	PIDA	HFIP	— ^b
7	51b	PIDA	HFIP	43b: 51
8	51b	PIFA	HFIP	43b: 66

^aIsolated yields. ^bComplex mixture.

これらの結果から、オルトキノンモノヘミアミナールの合成においては、酸素原子からの環化および窒素原子からの環化のどちらの経路でも目的のヘミアミナールの形成は進行するが、TFE 溶媒中での反応においては、酸素原子から求核的にスピロ環化する系では TFE の付加などの副反応が起こらず、窒素原子からスピロ環化する系よりも高い収率で目的物を与えるという傾向が明らかになった。これは、窒素原子からのスピロ環化の方が酸素原子からの環化よりも遅いということを示唆している。その理由については、次のように考えている。酸素原子からスピロ環化する基質 **36** に対する環化の遷移状態 **TS1** においては、窒素上の置換基 R がフェノールの芳香環との反発を避けようとする効果がスピロ環化反応を促進していると推測できる (**Figure 4**)。一方、窒素原子からスピロ環化する基質 **51** では、アミドが反応点に接近し芳香環の炭素原子が *sp*² から *sp*³ へと変化する遷移状態 **TS2** において、嵩高い置換基 R がフェノールの芳香環との間で立体障害を生じ、エネルギー的に不利となることが予想される。そのため、酸素原

子からスピロ環化する系の方が比較的環化が速く、高収率で環化体 **43** を与えているのではないかと推察している。

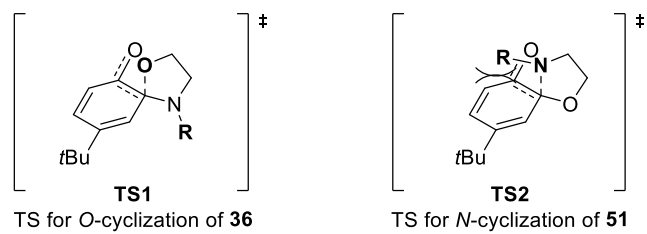


Figure 4. Proposed transition states for *O*-cyclization of **36** and *N*-cyclization of **51**

第3節 ヒドロキシ基からの求核的スピロ環化によるオルトキノンモノヘミアミナールの立体選択的な合成

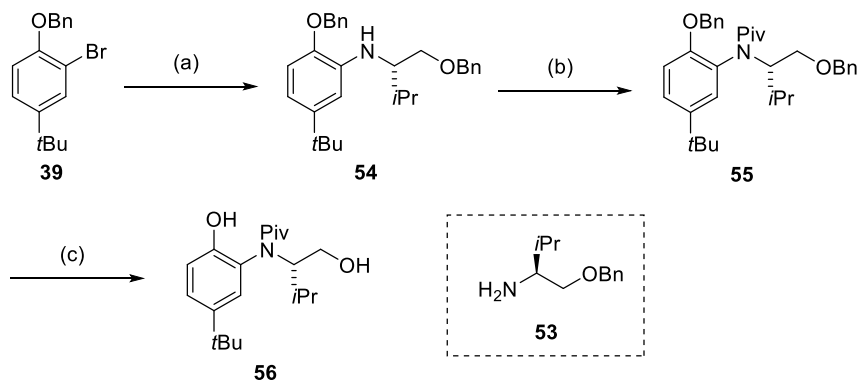
前節で、酸素原子から求核的にスピロ環化する経路によるオルトキノンモノヘミアミナールの合成が良好な収率で進行することが明らかになったので、側鎖に置換基を有する基質からのジアステレオ選択的なオルトキノンモノヘミアミナールの合成を試みることにした。そして置換基の結合する位置の違いにより、窒素原子の隣の炭素に置換基が結合した基質と、酸素原子の隣の炭素に置換基が結合した基質の、2種類の基質を合成し、それぞれについて酸化的脱芳香族化—分子内スピロ環化を検討することを計画した。

窒素原子に隣接して置換基を有する基質の場合、側鎖をアミノ酸から誘導すれば不斉中心を持つ基質を簡便に合成できると考えた。そこで、L-バリン由来の側鎖を有する基質を合成することにした (**Scheme 15**)。まず、L-バリノールのヒドロキシ基の選択的なベンジル化によって得られる既知のアミン **53**³¹⁾と臭化アリール **39** との間の Buchwald–Hartwig カップリングによりアリールアミン **54** を得た。

アミン **54** に対して嵩高い電子求引基を導入するにあたっては、アキラルな基質と同様にピバロイル基やトシル基を用いることを計画した。しかしながら、アリールアミン部位に隣接したイソプロピル基の嵩高さのためか、両置換基の導入は困難であった (**Table 5**)。ピバロイル基の導入においては、ジクロロメタン溶媒中、室温で塩化ピバロイルとトリエチルアミンを作用させた条件では反応が進行しなかった (entry 1)。次に DMAP を添加してジクロロメタン中加熱還流すると、低収率ながら目的物の **55** が得られることが分かった。 (entry 2)。そこで、より高沸点の塩基として DIPEA を使い、溶媒をトルエンとしてさらに高温で加熱を行ったところ、94%と良好な収率でピバルアミド **55** を合成することができた (entry 3)。次に、ピバルアミドの合成と同様に、トルエン溶媒中で DMAP とトシルクロリドを用いることでトシルアミド **57** の合成を試みた。しかしながら、過剰量の試薬を用いても目的物は得られず、複雑混合物を与えるのみであった (entry 4)。所望の反応が進行しない理由はトシルクロリドが嵩高いゆえに二級アミンに接近できないためと考え、より嵩の小さいスルホンル置換基として Ms 基を選択して検討を行った。しかしながらジクロロメタン中でメシルクロリドとトリエチルアミン、DMAP を用いた条件では反応は進行せず (entry 5)、過剰量のメシルクロリドと DMAP を用いて、トルエン溶媒中加熱還流して反応を行っても、目的のメシルアミド **58** は得られず複雑混合物を与えるのみであった (entry 6)。そこでより反応性が高いトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いればトリフルアミド **59** を得ることができるのではないかと考えて反応を行ったが、加熱条件下でも目的物を得ることができなかった (entry 7)。スルホンアミドが合成できない理由は、スルホンル基自体の立体的な嵩高さゆえに試薬がアミンに接近できないためではないかと推測し、合成に成功したピバル

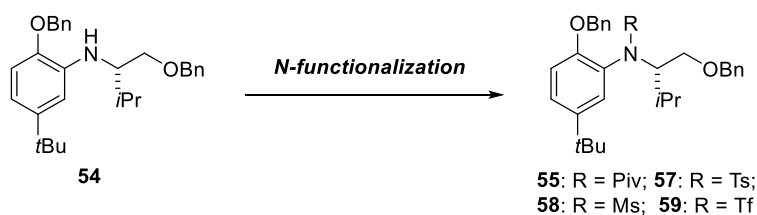
アミド **55** を用いて先の合成を進めることとし、**55** から 2 つのベンジル基の加水素分解を行って基質のフェノール **56** を合成した (Scheme 15)。

Scheme 15. Preparation of **56**^a



^aReagents and conditions: (a) O-benzyl valinol (**53**), Pd₂(dba)₃, (S)-BINAP, NaOtBu, PhMe, 80 °C, 14 h, 57%; (c) PivCl, DIPEA, DMAP, PhMe, 100 °C, 40 h, 94%; (d) Pd/C, H₂, MeOH, rt, 90 h, 61%.

Table 5. N-Functionalization of **54**



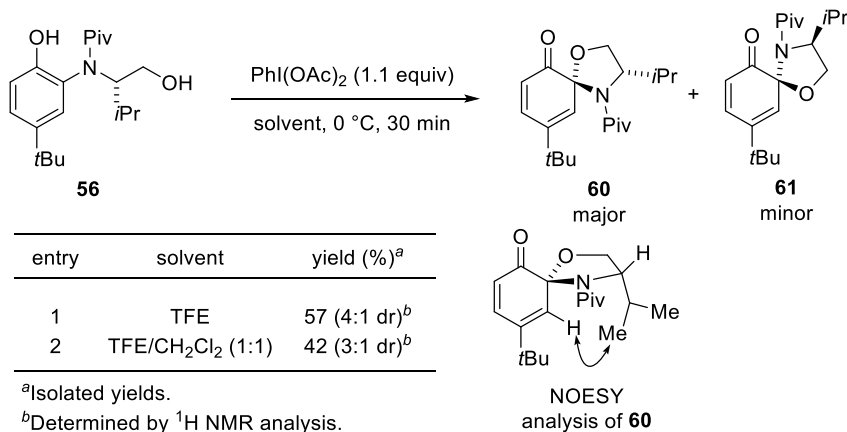
entry	R	conditions (equiv)	solvent	temp (°C)	time	yield (%) ^a
1	Piv	PivCl (1.1), Et ₃ N (1.1)	CH ₂ Cl ₂	rt	4 d	NR
2	Piv	PivCl (1.1), Et ₃ N (1.1), DMAP (1.0)	CH ₂ Cl ₂	reflux	4 h	55 : 28 ^b
3	Piv	PivCl (5.0), DIPEA (5.0), DMAP (1.0)	PhMe	100	40 h	55 : 94
4	Ts	TsCl (3.0), DMAP (3.0)	PhMe	100	21 h	— ^c
5	Ms	MsCl (1.1 + 1.0), Et ₃ N (1.9 + 1.9), DMAP (0.2 + 1.0)	CH ₂ Cl ₂	rt to reflux	23 + 4 h	almost NR
6	Ms	MsCl (3.0), DMAP (3.0)	PhMe	reflux	18 h	— ^c
7	Tf	Tf ₂ O (1.5), Et ₃ N (3.0), DMAP (0.5)	PhMe	reflux	4 h	— ^c

^aIsolated yields. ^b60% brsm. ^cComplex mixture.

得られた **56** を用いて、立体選択的なオルトキノンモノヘミアミナールの合成を検討すべく、PIDA を用いて反応を行った (Table 6)。TFE 中 0 °C で反応を行うと収率 57% でオルトキノンモノヘミアミナール **60** と分離できないジアステレオマー **61** が得られたが、その立体選択性は 4:1 と低かった (entry 1)。主生成物 **60** の立体化学は二次元 NMR の NOESY 解析によって決定した。TFE とジクロロメタンの 1:1 混合溶媒を用いて反応

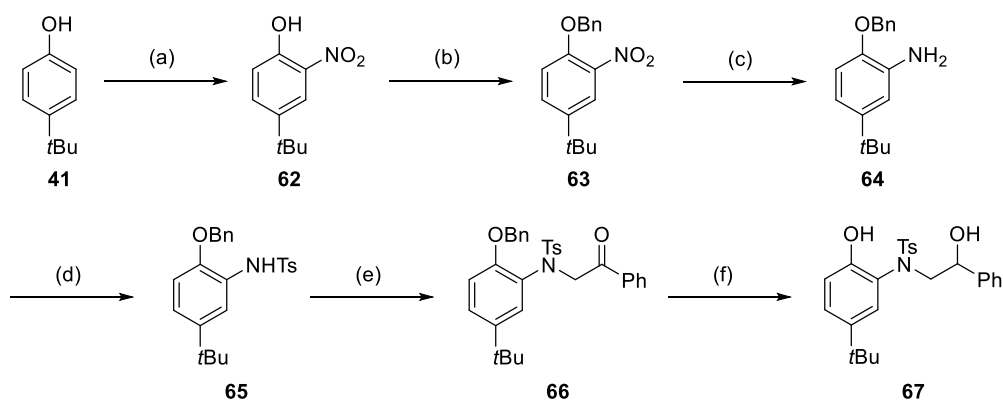
を行った場合は、収率と立体選択性が共に低下する結果となった (entry 2)。

Table 6. Stereoselective oxidative cyclization of **56**



次に、ヒドロキシ基が結合した炭素に不斉中心を有する基質についての検討を行うため、基質として合成が容易な **67** を設定した (**Scheme 16**)。合成は 4-*tert*-ブチルフェノール **41** から出発し、フェノールのオルト位のニトロ化³³、ヒドロキシ基のベンジル基による保護、ニトロ基の塩化スズ (II) による還元を順次行って **64** を得た。そして、**64** のアミノ基をトシル化して得られた **65** に対し、フェナシルブロミドを用いて側鎖の伸長を行うことでケトン **66** を合成した。最後に、Pd/C 触媒を用いた接触水素化によりベンジル基の除去とベンジル位のカルボニル基の還元を同時に行うことで、**67** を得た。

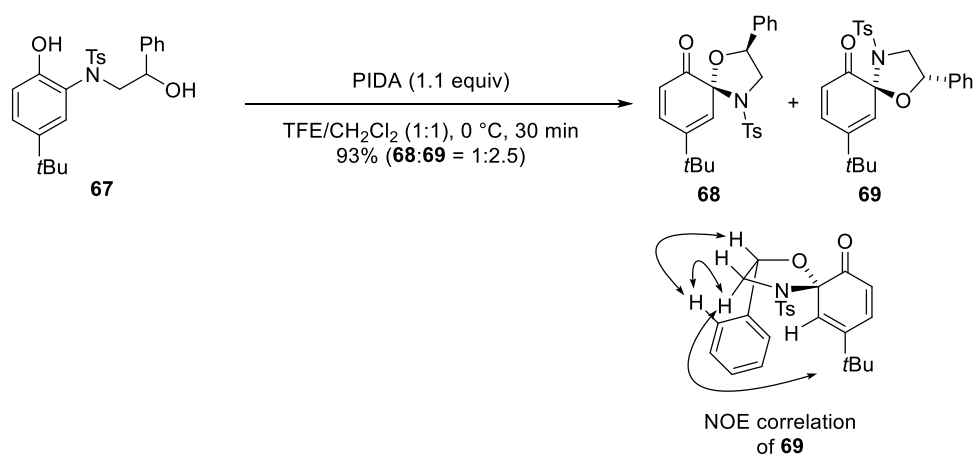
Scheme 16. Preparation of **67**^a



^aReagents and conditions: (a) Oxone, NaNO₂, wet SiO₂, CH₂Cl₂, rt, 30 min, 45% (67% brsm); (b) BnBr, K₂CO₃, acetone, reflux, 39 h, 93%; (c) SnCl₂, EtOAc/EtOH (1:1), 70 °C, 39 h, 66%; (d) TsCl, Py, CH₂Cl₂, rt, 2 h, 100%; (e) BrCH₂C(O)Ph, K₂CO₃, acetone, 50 °C, 1 h, 95%; (f) Pd/C, H₂, MeOH/THF (2:1), rt, 16 h, 81%.

化合物 **67** の酸化的脱芳香族化ースピロ環化反応では、基質の TFE への溶解性が低かったため、TFE とジクロロメタンの 1:1 混合溶媒を用いて反応を行った。すると、PIDA を用いた反応では 93% という高い収率でオルトキノンモノヘミアミナールが得られたが、分離できないジアステレオマー **68** と **69** が 1:2.5 の比率で生成していることが分かった (Scheme 17)。主生成物 **69** の立体配置は、混合物の二次元 NMR 測定による NOESY の解析によって決定することができた。

Scheme 17. Stereoselective oxidative cyclization of **67**

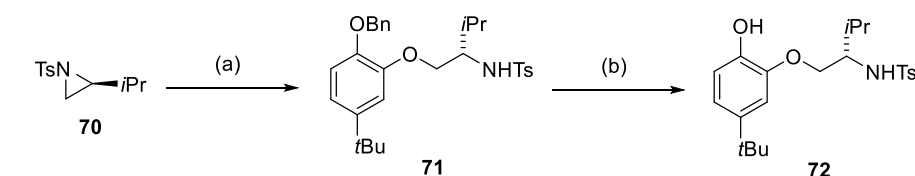


第4節 アミノ基からの求核的スピロ環化によるオルトキノンモノヘミアミナールの立体選択的な合成

第3節では、酸化的脱芳香族化と分子内側鎖のヒドロキシからの求核的スピロ環化によって良好な収率でオルトキノンモノヘミアミナールを合成できることを見出したものの、環化の立体選択性は低い傾向があることを明らかにした。そこで、アミノ基から求核的にスピロ環化するタイプの基質についても、側鎖の置換基の結合位置が異なる基質を合成し、それぞれについて立体選択的なオルトキノンモノヘミアミナールの合成を検討することにした。アミドからスピロ環化する系列の基質では、アキラルな基質での反応検討 (Table 4) から、トシルアミドの方がピバルアミドよりも良い結果を与えることが示唆されたため、窒素に結合する置換基はトシル基を選択した。

まず、アミドに隣接した炭素に不斉中心を有する基質として、L-バリノール由来の側鎖を有するフェノール **72** を設計し、その合成を行った (Scheme 18)。L-バリノールから容易に得られる文献既知の *N*-トシルアジリジン **70**³⁴) に対し、塩基性条件下でフェノール **48** を加えることで、アジリジンの立体障害の小さい側からの開環反応を引き起こし、トシルアミド **71** を中程度の収率で得た。続いて **71** のベンジルエーテル部位を加水素分解することで基質となる **72** を合成した。

Scheme 18. Preparation of **72**^a

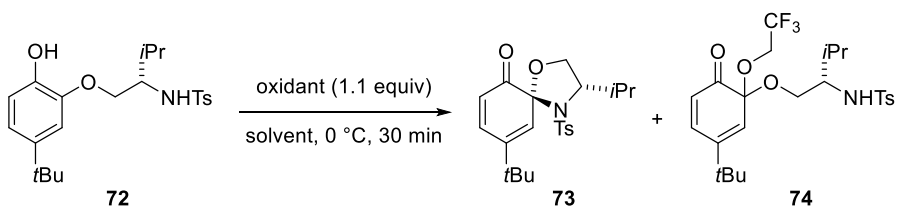


^aReagents and conditions: (a) 2-benzyloxy-5-*tert*-butylphenol **48**, K₂CO₃, DMF, 100 °C, 2 h, 63%;
(b) Pd/C, H₂, MeOH/THF (3:1), rt, 1 h, 98%

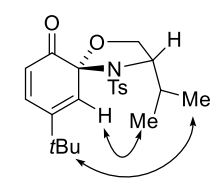
化合物 **72** からのオルトキノンモノヘミアミナールの立体選択的な合成の検討結果を Table 7 に示す。酸化剤として PIDA を用い、TFE とジクロロメタンの 1:1 混合溶媒中 0 °C で反応を行うと、オルトキノンモノヘミアミナール **73** が 10% という低収率ではあるものの、ほぼ単一の異性体として得られた (entry 1)。この条件下では、副生成物として溶媒の TFE が付加した **74** の生成 (8%) が確認された。そこで TFE の代わりにより求核性が低い HFIP を用いて反応を行ったところ、収率 38%、立体選択性 14:1 でヘミアミナール **73** が得られることが分かった (entry 2)。収率の向上を期待して、HFIP とジクロロメタンの 1:1 混合溶媒中、PIDA の代わりに PIFA を用いて反応を行ったところ、立体選択性は 12:1 とほぼ変わらず、収率は 47% まで向上した (entry 3)。基質 **72** は TFE

への溶解性は低いですが HFIP には溶解したため、酸化剤として PIFA、溶媒として HFIP を用いて反応を行ったところ、収率と立体選択性はそれぞれ 45%、14:1 であり、大きな改善は見られなかった (entry 4)。ヘミアミナール **73** の立体配置は二次元 NMR 測定による NOESY 解析によって決定した。

Table 7. Stereoselective oxidative dearomatization/*N*-cyclization of **72**



entry	oxidant	solvent	yield (%) ^{a,b}
1	PIDA	TFE/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	73 : 10 (>20:1 dr); 74 : 8
2	PIDA	HFIP/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	73 : 38 (14:1 dr)
3	PIFA	HFIP/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	73 : 47 (12:1 dr)
4	PIFA	HFIP	73 : 45 (14:1 dr)



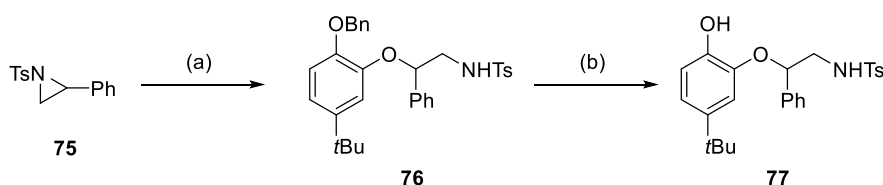
NOE correlation of **73**

^aIsolated yield.

^bDiastereomeric ratio (dr) was determined by ¹H NMR analysis.

次に、エーテルに隣接した炭素上に置換基を有する基質について検討を行うにあたり、**Scheme 17** に示したオルトキノモノヘミアミナール **68** および **69** を与えるような基質として **77** を設定し、その合成を行った (**Scheme 19**)。スチレンと(*N*-トシルイミノ)フェニルヨージナン (PhI=NTs) から容易に合成可能な文献既知の *N*-トシルアジリジン **75**³⁵⁾ に対し、BF₃·OEt₂ を Lewis 酸触媒として用いて **48** とのアジリジン開環反応³⁶⁾を行えば、ベンジル位に **48** が結合したエーテル **76** が中程度の収率で得られた。続いてベンジルエーテルの開裂を行うことで、基質 **77** が良好な収率で得られた。

Scheme 19. Preparation of **77**^a



^aReagents and conditions: (a) 2-benzyloxy-5-*tert*-butylphenol (**48**), BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min, 52%; (b) Pd/C, H₂, MeOH, rt, 1 h, 90%

窒素原子から求核的スピロ環化する基質 **77** に関する立体選択的なオルトキノンモノヘミアミナールの合成検討の結果を **Table 8** に示す。酸化剤として PIDA を用い、TFE とジクロロメタンの 1:1 混合溶媒中 0 °C で反応を行うと、オルトキノンモノヘミアミナール **68** が収率 42%、ジアステレオ選択性 11:1 で得られ、副生成物として TFE が付加したアセタール **78** (22%) や、構造決定はできなかったが PIDA 由来の酢酸がオルト位で付加したと推測される副生成物の生成を確認した (entry 1)。そのため、これら副生成物のアセタールを酸処理することでオルトキノンモノヘミアミナール **68** へと誘導できないかと考え、酸化的脱芳香族化反応の粗生成物に対して、触媒量の PPTS を加えてアセトン溶媒中で加熱した (**Scheme 20**)。その結果、オルトキノンモノヘミアミナール **68** を収率 82%、11:1 の立体選択性で得られることを見出した。このヘミアミナール **68** はエタノール中で再結晶することで容易に単一のジアステレオマーとして単離することができた。

次に最初の酸化的脱芳香族化の段階における副生成物の生成を抑えるために TFE の代わりに HFIP を用いて反応を行ったところ、ヘミアミナール **68** は収率 66%、立体選択性 12:1 で得られ、収率の向上が見られた (**Table 8, entry 2**)。トシルアミド **77** は HFIP に溶解したため、酸化剤は PIDA を用い、HFIP を溶媒として反応を行ったところ、立体選択性は 13:1 とわずかに向上したものの、収率は 54%に低下した (entry 3)。次に、PIFA を用いた場合についても検討を行った。HFIP とジクロロメタンの 1:1 混合溶媒中で PIFA を作用させると、**68** の収率は 78%に向上したが、選択性は 3:1 と大幅に低下した (entry 4)。PIFA と HFIP 溶媒を用いた場合は、収率は 57%に低下し、選択性は 3:1 と低比率のままだった (entry 5)。選択性を低下させる原因は、反応の過程で発生する試薬由来のトリフルオロ酢酸 (TFA) にあるのではないかと考え、PIFA に対して 2 当量の炭酸水素ナトリウムを添加して反応を行った (entry 6)。その結果、収率は 62%、ジアステレオ選択性は 5:1 と、共にわずかな向上が見られた。この結果から、系中で発生する TFA が反応の立体選択性に何らかの影響を及ぼしている因子の一つであることが示唆されたが、他の要因が主である可能性も否定できない。

Table 8. Stereoselective oxidative cyclization of **77**

entry	reagent	solvent	yield (%) ^{a,b}
1	PIDA	TFE/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	68 : 42 (11:1 dr); 78 : 22
2	PIDA	HFIP/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	68 : 66 (12:1 dr)
3	PIDA	HFIP	68 : 54 (13:1 dr)
4	PIFA	HFIP/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	68 : 78 (3:1 dr)
5	PIFA	HFIP	68 : 57 (3:1 dr)
6 ^c	PIFA	HFIP	68 : 62 (5:1 dr)

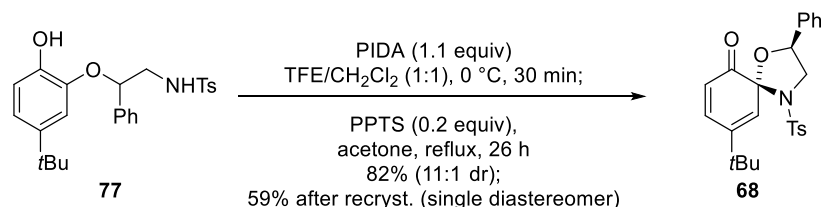
NOE correlation of **68**

^aIsolated yields.

^bDiastereomeric ratio (dr) was determined by ¹H NMR analysis.

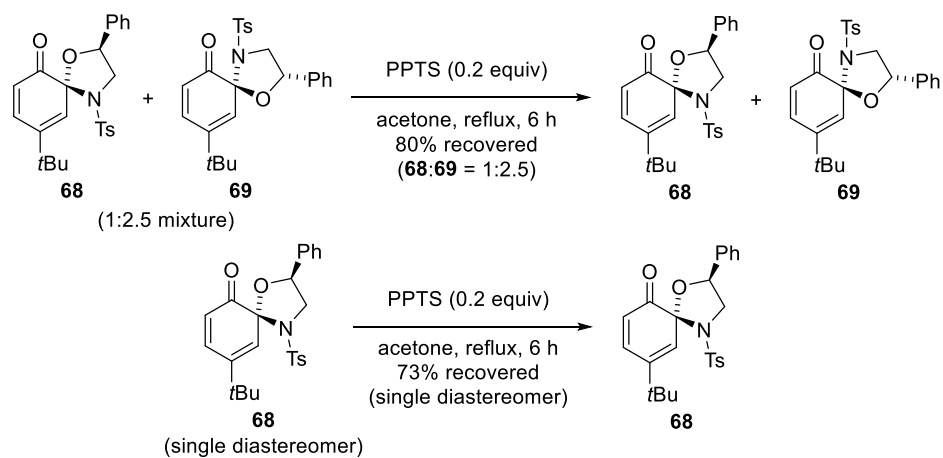
^cThe reaction was performed in the presence of NaHCO₃ (2.2 equiv).

Scheme 20. Stereoselective oxidative dearomatization/*N*-cyclization and subsequent acid-treatment of **77**



反応の初期生成物の酸処理によっても **68** が選択的に得られた (**Scheme 20**) ことから、生成物の立体選択性が速度論的に決まっているのか、生成物の熱力学的安定性に支配されているのかを確認するための検討を行った (**Scheme 21**)。フェノール **67** の酸化的脱芳香族化—ヒドロキシ基からの求核的スピロ環化によって得られたオルトキノンモノヘミアミナル **68** と **69** の 1:2.5 混合物を、0.2 当量の PPTS の存在下アセトン中で還流させた後、**68** と **69** を回収したところ、その存在比は 1:2.5 から変化していなかった。一方、単一のジアステレオマーとして得られた **68** を同じ条件に附しても、回収した **68** において異性化は見られなかった。この結果から、**Scheme 20** においてオルトキノンモノヘミアミナル **68** の異性化は起こらず、立体選択性は速度論的に決定されていると判断した。

Scheme 21. Acid-treatments of *ortho*-benzoquinone monohemiaminal **68** and **69**

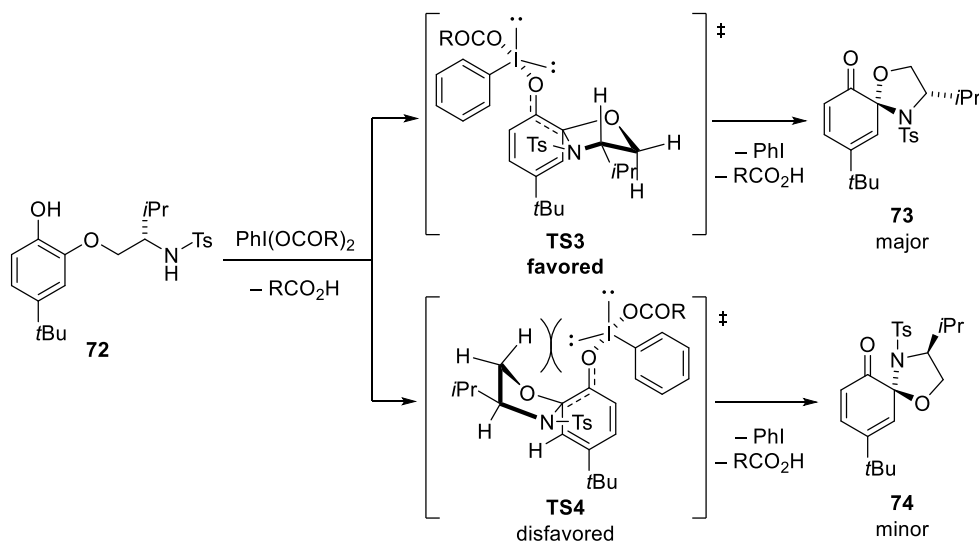


第5節 酸化的脱芳香族化ースピロ環化連続反応における立体選択性の考察

第4節で述べたように、窒素原子からスピロ環化するタイプの基質 **72** と **77** に関しては、高い立体選択性の発現を確認することができた。また、その立体選択性は速度論支配であることが示唆された。基質 **72** と **77** の酸化的脱芳香族化反応におけるそれぞれの選択性の発現機構に関する考察を以下に述べる。

側鎖の末端アミドの隣にイソプロピル基を有する **72** の酸化的脱芳香族化ースピロ環化においては、フェノールと超原子価ヨウ素試薬との間のリガンド交換後、ヘミアミナールを形成する側鎖は *envelope* 配座の5員環をとる^{20a)}と考えられる (**Scheme 22**)。この際にイソプロピル基は *equatorial* 位を占めると仮定すると、2つの遷移状態 **TS3** および **TS4** が考えられる。このうち **TS4** では、*envelope* 配座の平面から外れた炭素上の擬 *axial* 位水素とフェノールの酸素原子の孤立電子対との間の反発があるため、相対的に **TS3** が有利となって **73** を主生成物として与えているのではないかと考えられる。

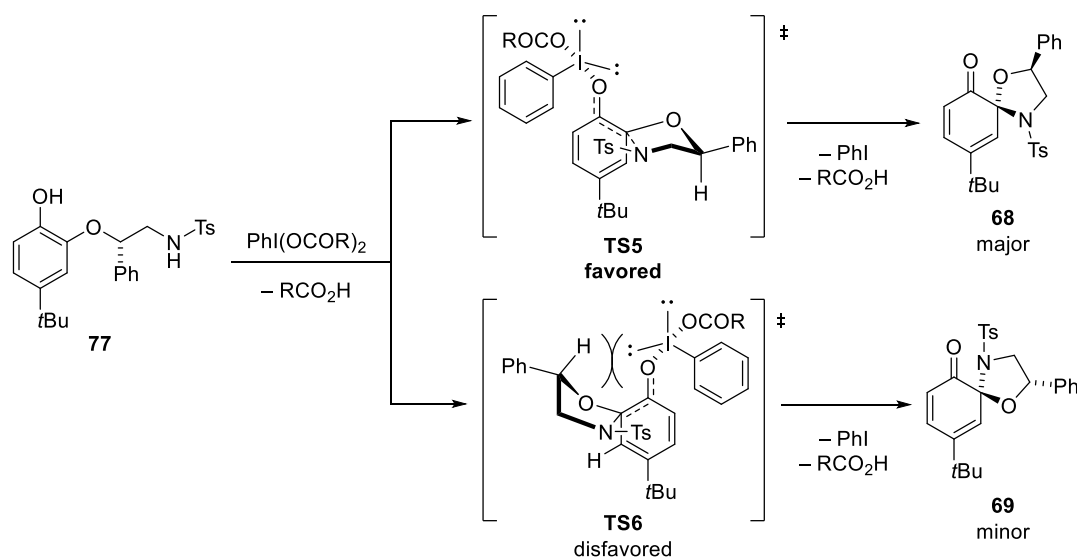
Scheme 22. Rationale for the formation of *ortho*-benzoquinone monohemiaminals **73** and **74**



エーテル酸素原子の隣にフェニル基を有する基質 **77** からのオルトキノンモノヘミアミナールの立体選択的合成に関しても、同様に5員環 *envelope* 型配座を含む遷移状態を想定することで選択性を説明できると考えられる (**Scheme 23**)。この場合は、フェニル基が *envelope* 型配座の平面から外れた炭素上に結合するため、これが擬 *equatorial* 位を占める遷移状態を想定すると、**TS5** と **TS6** が考えられる。このうち **TS6** は擬 *axial* 位の水素とフェノールの酸素原子の孤立電子対との間の反発が考えられるので、より有利

な **TS5** を経由して環化が進行し、**68** を優先的に与えていると考えられる。また、フルオロアルコール溶媒中の酸化的脱芳香族化反応ではカチオン性中間体の生成を経由して反応が進行するという Kita らによる提唱¹⁴⁾や、**78** のようなケタールとの混合物の酸処理によってもオルトキノンモノヘミアミナール **68** が高い立体選択性を維持して得られた (**Scheme 20**) ことを踏まえると、フェノキセニウムイオン中間体を経由してスピロ環化が立体選択的に進行する経路も考えられる。その場合においても立体選択性の発現の機構は同様に説明でき、フェノキセニウムイオン中間体から **TS5** のような *envelope* 型の 5 員環遷移状態を経由することで、立体選択的にスピロ環化が進行していると考えられている。

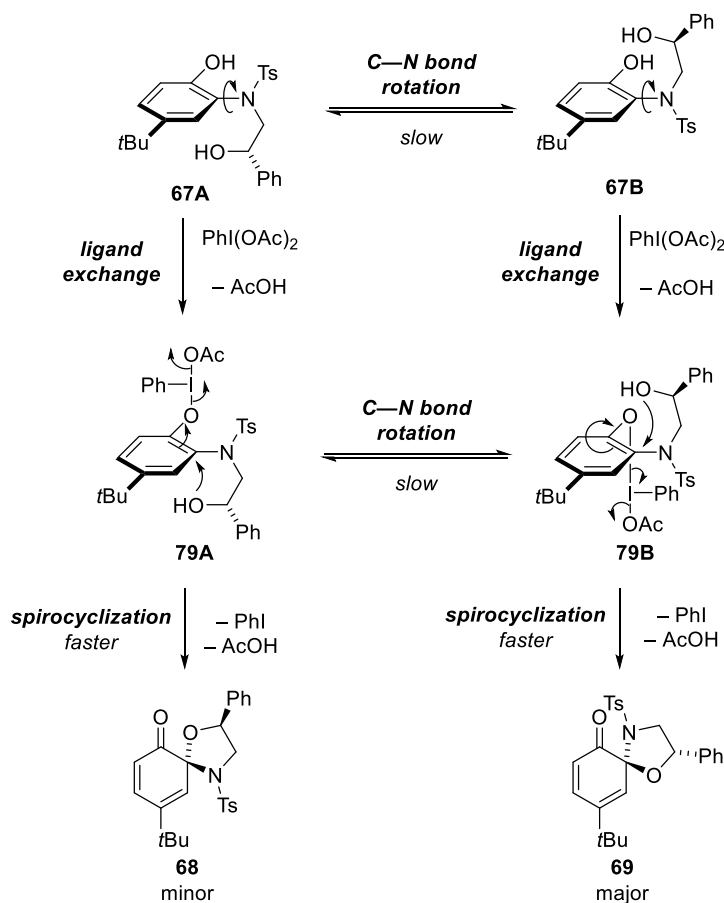
Scheme 23. Rationale for the formation of *ortho*-benzoquinone monohemiaminal **68** from **77**.



一方第3節で述べたように、酸素原子からスピロ環化する基質 **56** および **67** については、オルトキノンモノヘミアミナールの収率は比較的高いものの、立体選択比が低くなるという現象が見られた。また基質 **56** の反応は、**Scheme 23** に示したものと類似の遷移状態モデルから導かれる選択性とは逆のジアステレオマーを主生成物として与える結果になっている。その理由については次のように考察している。アキラルなアリールアミド **36a** と **36b**、そしてキラルなアリールアミド **56** および **67** は、いずれも室温においてロータマー混合物として存在していることが ^1H NMR から示唆された。カルボアミドと異なり一般にアミド結合でのロータマーを与えないスルホンアミドの基質 **36b** と **67** においてもロータマーが観測されたことから、回転障壁はフェノールの炭素原子と窒素原子の間の結合にあると考えられる。すなわち **67** を例にとると、そのロータマーは **Scheme 24** に示すように、フェノールと窒素上の置換基が立体反発を避けて芳香環と

窒素原子の sp^2 平面が直交した **67A** および **67B** のような配座で存在していると想定できる。この C—N 結合回転の速さが酸化的脱芳香族化—スピロ環化よりも十分に速ければ、**67** の反応は **Scheme 22** に示したものと同様の遷移状態を経由し、窒素原子からのスピロ環化反応と同等の選択性で生成物を与えると予測される。しかしながら実際の結果は異なるため、結合の回転障壁が選択性に影響を与えている可能性が示唆される。つまり **67A** および **67B** が PIDA とリガンド交換して生じる中間体 **79A** および **79B** の間にも回転障壁があると予想され、それぞれからの分子内スピロ環化が結合回転よりも速いために、ジアステレオマー **68** と **69** の生成比に変化が生じているのではないかと考えられる。

Scheme 24. Mechanistic proposal for oxidative dearomatization/*O*-cyclization of **67**



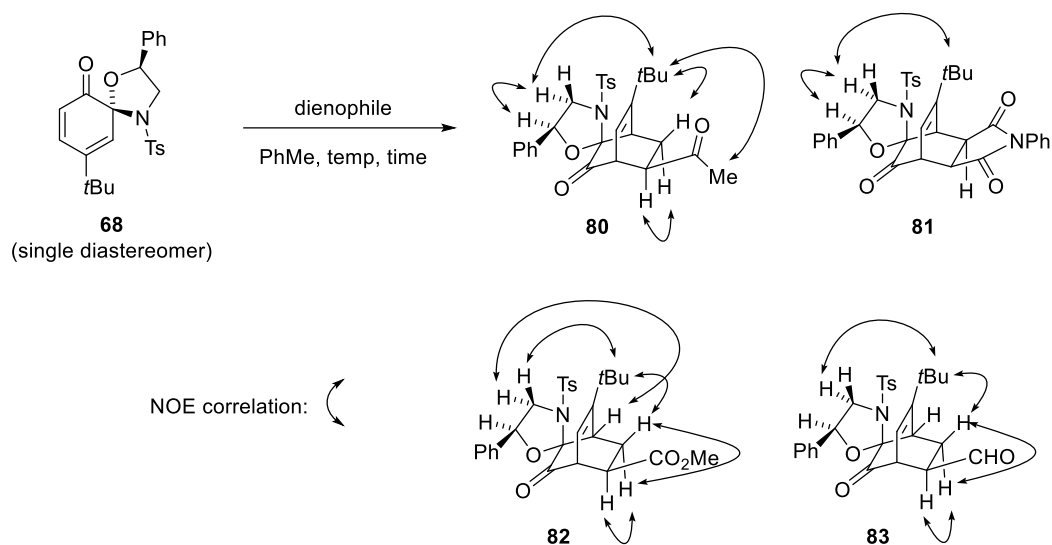
第6節 オルトキノンモノヘミアミナールからの立体選択的 Diels–Alder 反応

オルトキノンモノヘミアミナール **68** を立体選択的に合成することに成功したので、その合成における利用可能性を示すため、Diels–Alder 反応への適用を検討した (Table 9)。まず化合物 **68** とブチルビニルエーテルとの逆電子要請型の Diels–Alder 反応を試みたが、加熱条件下でも反応は進行せず、基質が徐々に分解するのみであった (entry 1)。電子供与性のジエノフィルとして酢酸ビニルやスチレンを用いた場合も、同様に生成物は得られなかった (entries 2 and 3)。

そこで電子求引性基が結合したジエノフィルとの反応を試みるため、メチルビニルケトンを加えて反応を行ったところ、高収率、高立体選択的に環化成績体 **80** が得られることが分かった (entry 4)。生成物の立体化学は二次元 NMR での NOESY の解析によって決定し、Scheme 9 に示した予測通りに、窒素上の嵩高いトシル基がジエンの片面を遮蔽し、反対側の面からジエノフィルが反応していることが確認できた。また、*N*-フェニルマレイミドとの反応も高収率で進行し、**81** を単一の異性体として与えた (entry 5)。その他の電子求引性ジエノフィルとして、アクリル酸メチルやアクロレインを用いて反応を行っても、それぞれ同様に Diels–Alder 反応生成物 **82** および **83** が高収率、高立体選択的に得られることを確認した。

この結果は、オルトキノンモノヘミアミナールが通常電子要請型の Diels–Alder 反応においてキラルなジエンとして適用できることを示しており、合成上の利用も期待できると考えている。

Table 9. Diels–Alder reaction of *ortho*-benzoquinone monohemiaminal **68**



entry	dienophile (equiv)	temp (°C)	time (h)	yield (%) ^a
1	butyl vinyl ether (10)	90	19	slow decomposition
2	vinyl acetate (10 + 10)	90	32 + 23	no reaction
3	styrene (10)	100	72	slow decomposition
4	methyl vinyl ketone (3.0)	80	25	80 : 94 ^b
5	<i>N</i> -phenyl maleimide (3.0)	90	14	81 : 96 ^b
6	methyl acrylate (30)	130 ^c	24	82 : 89 ^b
7	acrolein (30 + 15)	130 ^c	2 + 42	83 : 92 ^b

^aIsolated yields. ^bSingle diastereomer. ^cHeated in a sealed tube.

第4章 C₂ 対称不斉ヨウ化アレーン試薬の設計と合成および酸化的脱芳香族化反応への適用に関する研究

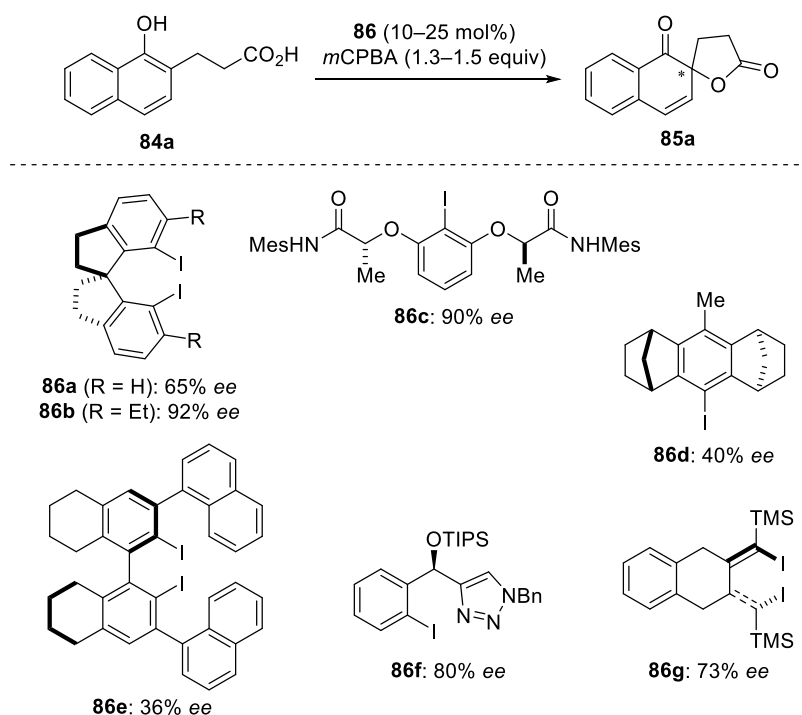
第1節 研究背景、試薬の設計および合成計画

フェノール類の不斉酸化的脱芳香族化において、基質制御による手法以上に望ましいのは、合成効率および原子効率の観点からより優れているキラルな試薬または触媒を用いる手法である。試薬の制御によってフェノール類のエナンチオ選択的な酸化的脱芳香族化反応を可能にするための研究は、近年盛んに行われてきた。2005年に、Porcoらはキラルなジアミンと銅の錯体を用いた、初のフェノールのエナンチオ選択的な酸化的脱芳香族化反応を報告している^{37a)}。そして2008年、Kitaらは独自に開発したキラルヨウ素化合物が、共酸化剤である *m*CPBA の存在下でキラルな酸化剤または触媒として、フェノール類のエナンチオ選択的な酸化的脱芳香族化—分子内スピロラクトン化反応に適用できることを報告した^{38a)}。さらに2015年には、石原らによってキラルな四級アンモニウム次亜ヨウ素酸塩を触媒として用いたフェノール類の不斉酸化的脱芳香族化反応が報告されている³⁹⁾。これらの先駆的成果を皮切りに本反応分野は目覚ましい進歩を見せており、今後もさらなる発展が見込まれる。

フェノール類のエナンチオ選択的な酸化的脱芳香族化においては、重金属や遷移金属を介さない、環境低負荷な有機触媒としての利用が見込まれるキラルなヨウ素化合物または次亜ヨウ素酸塩を用いた方法が最も有望視されており、Kitaらによる初の触媒的不斉反応の報告^{38a)}以降、多くの研究者たちによってさまざまな試薬が開発されてきた (Scheme 25)⁴⁰⁾。Kitaらの最初の報告では、剛直なスピロビインダン骨格を持つヨウ化アリール触媒 **86a** と化学量論量の *m*CPBA を用いて、2位にプロパン酸が結合した1-ナフトール誘導体 **84a** の酸化的スピロラクトン化が良好な収率とエナンチオ選択性 (65% *ee*) で進行するものの、高いエナンチオ選択性 (86% *ee*) を得るためには化学量論量の **86a** の酸化体が必要とされていた^{38a)}。しかし2013年には、ヨウ素のオルト位にエチル基を導入した試薬 **86b** を用いることで、より高い選択性の発現 (92% *ee*) を達成することに成功している^{37b)}。続いてIshiharaらは2010年に、より柔軟な構造を有するキラルヨウ化アリール **86c** が、同様な1-ナフトール誘導体の酸化的脱芳香族化—スピロラクトン化反応において優れたエナンチオ選択性を発現することを見出し^{41a)}、さらに構造修飾した触媒が、2位にプロパン酸が結合したフェノール誘導体の不斉酸化的スピロラクトン化にも適用可能であることを報告している^{41c)}。さらに近年、Ibrahimらが *anti*-dimethanoanthracene 骨格を有するキラルヨードアレーン **86d** を^{42a)}、Massonらが1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine 由来の構造を持つキラルヨウ素触媒 **86e** を用いて⁴³⁾、ナフトール **84a** の酸化的スピロラクトン化が中程度のエナンチオ選択性で進行することを明らかにしており、ごく最近も同反応に適用可能な新たなキラルヨウ素触媒として Pericàs らが

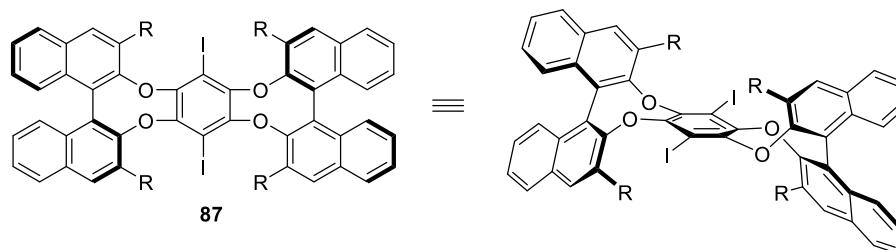
開発したトリアゾール基を有する C_1 対称性のヨードアレーン **86f**⁴⁴⁾や、Ogasawara らにより開発されたアトロプ異性体として単離可能な C_2 対称性キラルジヨードジエン **86g**⁴⁵⁾が報告されている。このようにキラルヨウ素試薬を用いたフェノール類の不斉酸化脱芳香族化は多くのグループによって精力的に研究されているが、高いエナンチオ選択性の発現はいまだ挑戦的課題であり、また基質一般性の検討も発展途上にあるため、さらなる新たなキラルヨウ素試薬の開発が望まれている。

Scheme 25. Previously reported enantioselective oxidative spirocyclization of 1-naphthol derivative with chiral hypervalent iodines



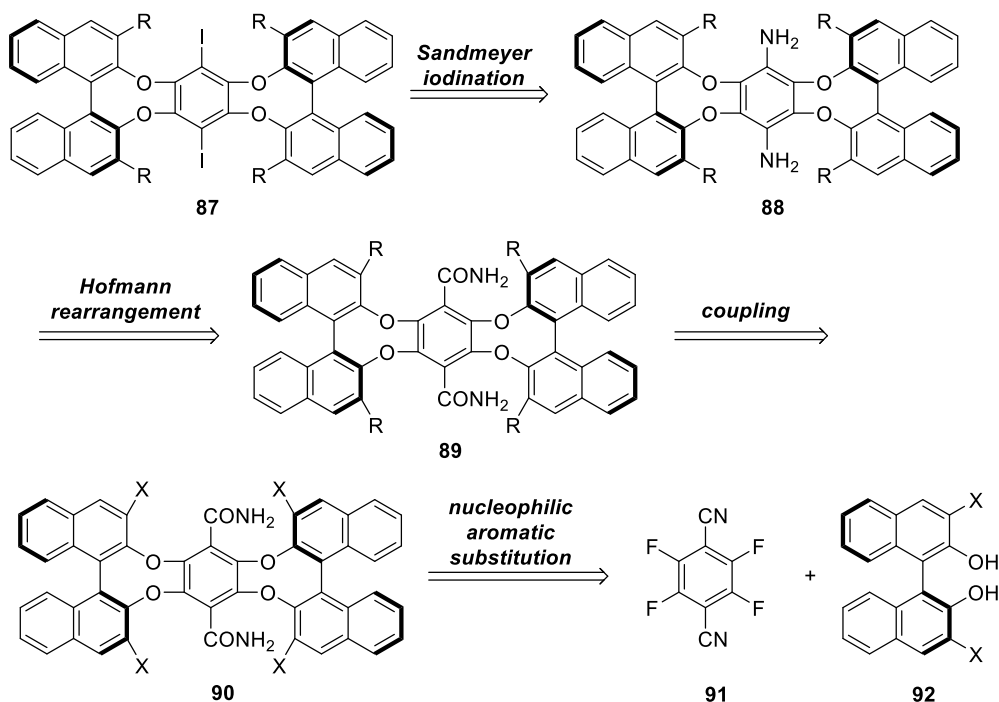
こうした背景を踏まえ、筆者はエナンチオ選択的な酸化脱芳香族化反応に用いることができ、かつ市販の出発物質から簡便に合成可能と考えられる新たなキラルヨウ素試薬として、**87** のような、BINOL から誘導される C_2 対称性を有する構造を立案した (**Figure 5**)。ジヨードアレーン **87** は 1,4-diiodobenzene 環の 2,3-位および 5,6-位において剛直に縮環した 2 つの BINOL が、酸化脱芳香族化の反応点となるヨウ素原子の周りを立体的に取り囲むため、効果的に不斉を誘起することができると考えた。また、BINOL の 3,3'-位の置換基 R にエステルやアミドなどのカルボニル官能基を導入すれば、水素結合や軌道の二次的相互作用による超原子価ヨウ素の安定化⁴⁰⁾も見込めると想定し、適切な大きさのアルキル基などの置換基を選ぶことで選択性や反応性の調節も可能になると考えた。

Figure 5. Structure of novel C_2 -symmetric chiral diiodoarene **87**



新たなキラルヨウ素試薬 **87** の逆合成解析を **Scheme 26** に示す。芳香環へのヨウ素原子の導入は *p*-フェニレンジアミン誘導体 **88** からの Sandmeyer 反応によって行うことを考え、2つのアミノ基は Hofmann 転位によりジアミド **89** から合成できると考えた。3,3'-位に置換基 R (\neq H) を有する試薬の合成にあたっては、**90** のようなテトラハロゲン化体からのカップリング反応によってさまざまな置換基が導入可能になると想定した。そして 8 員環を含む中心骨格は、パラ位で 2 つの電子求引性基が結合した 2,3,5,6-テトラフルオロテレフタロニトリル **91** に対する 2 分子の BINOL 誘導体 **92** の芳香族求核置換反応によって構築することを計画した。

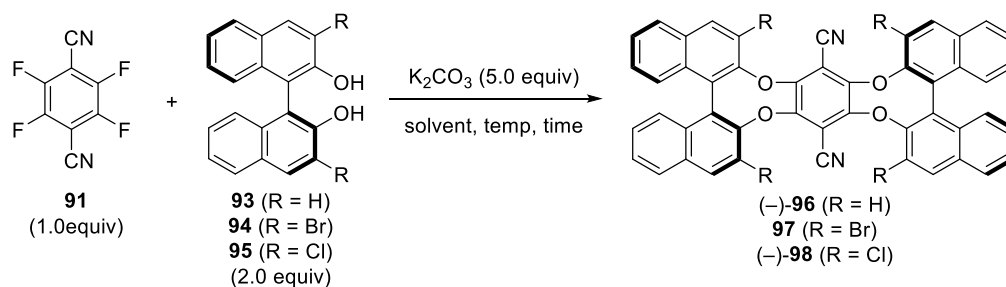
Scheme 26. Retrosynthetic analysis of chiral diiodoarene **87**



第2節 BINOL 誘導体からの中心骨格の合成

試薬の中心骨格の合成可能性を探索するため、市販のテトラフルオロテレフタロニトリル (TFTPN) **91**⁴⁶⁾と(*S*)-BINOL 誘導体 **93–95** との芳香族求核置換反応を試みた (Table 10)。市販の(*S*)-BINOL **93** と炭酸カリウムを用い、NMP 溶媒中で反応を行うと、室温で2回の分子間および引き続く分子内芳香族求核置換反応が進行し、エーテルを含む8員環が縮環した中心骨格(–)-**96**を高収率で得ることができた (entry 1)。(–)-BINOL **93** との反応においては、DMSO や DMF⁴⁷⁾中でも反応は進行し(–)-**96**を与えるものの、**93**の完全な消失を確認することができず、NMP 溶媒が最も良い結果を与えた。生成物(–)-**96**はクロロホルムや1,4-ジオキサンには溶解するが、ジエチルエーテル、酢酸エチル、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、水への溶解性が低く、大スケール合成における抽出操作およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が困難になることが予想された。そこで(–)-**96**の水への溶解性の低さと、用いている無機塩基および極性溶媒の水への溶解性の高さを利用し、ろ過と再結晶による精製を試みた。反応終了後の溶液を水に加え、析出した固体をろ過し水で洗浄した後乾燥させ、クロロホルムから再結晶することで、16.7 mmol スケールで(–)-**96**を合成上十分な収率 88% (収量 10.3 g) で得ることができた (entry 2)。次に、BINOL の 3,3'-位に置換基 R を導入するにあたり、あらかじめハロゲン化した BINOL を用いて中心骨格を構築し、後にクロスカップリングによって官能基を導入することを計画した。そこで、(*S*)-BINOL **93** から3工程で容易に合成可能な文献既知の(*S*)-3,3'-dibromo-BINOL **94**⁴⁸⁾を用いて反応を行った。しかしながら NMP 溶媒中、50 °C まで昇温した条件下でも、目的とする2つの **94** が結合した化合物 **97** の生成を確認することはできず、TFTPN **91** と **94** が 1:1 で反応した **99** が低収率で得られるのみであった (entry 3)。化合物 **99** と(*S*)-3,3'-dibromo-BINOL **94** との間のさらなる芳香族求核置換反応も試みたが、目的物の **97** は得られなかった。二度目の芳香族求核置換反応が進行しない理由は臭素原子の嵩高さによる **94** の反応性の低下のためではないかと考えた。そこで、クロスカップリングでの反応性は劣るものの、より嵩の小さい塩素原子を 3,3'-位に結合した既知の BINOL 誘導体 **95**⁴⁹⁾との反応を検討した。TFTPN **91** と BINOL 誘導体 **95** の反応は DMF 溶媒中で進行し、室温で反応させたときは 53% (entry 4) で目的物(–)-**98** が得られ、80 °C まで昇温した場合は 77%まで収率が向上した (entry 5)。この条件では、TFTPN は完全に消失するものの、BINOL 誘導体 **95** が残るため、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を必要とした。

Table 10. Synthesis of the key intermediates (–)-**96** and (–)-**98**



entry	substrate	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%) ^a
1	93	NMP	rt	98	(–)- 96 : quant. ^b
2	93	NMP	rt	12	(–)- 96 : 88 ^c
3	94	NMP	50	16	97 : 0; 99 : 31 ^d
4	95	DMF	rt	4	(–)- 98 : 53 ^e
5	95	DMF	80	16	(–)- 98 : 77 ^f

^aIsolated yields.

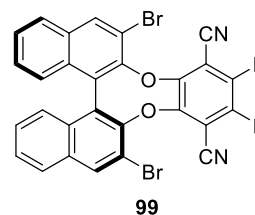
^bOn 0.51 mmol scale, purified by silica gel column chromatography.

^cOn 16.7 mmol scale, purified by filtration and recrystallization.

^dOn 0.062 mmol scale, purified by silica gel column chromatography.

^eOn 1.08 mmol scale, purified by silica gel column chromatography.

^fOn 15.8 mmol scale, purified by filtration and recrystallization, and silica gel chromatography of the mother liquor.



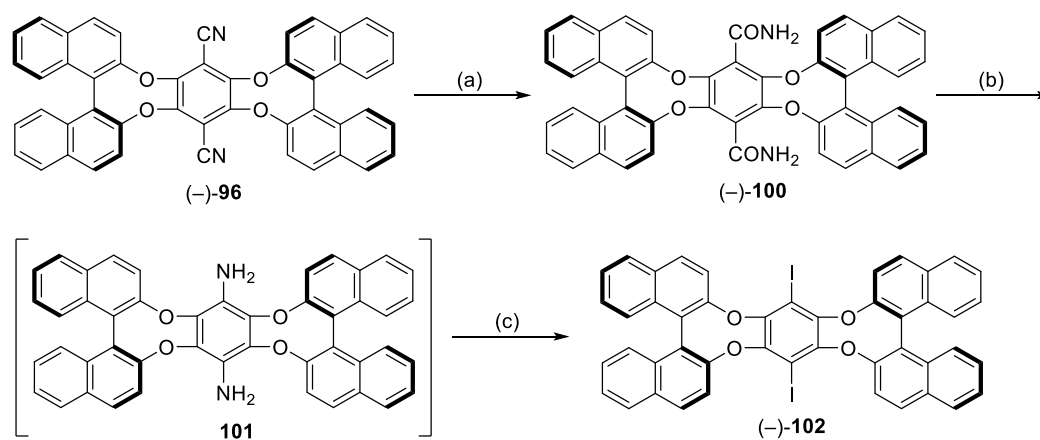
第3節 BINOL 構造上に置換基を持たないキラルヨウ素試薬の合成

第2節において述べたように、BINOL 部分構造上に置換基を持たない(-)-**96** については、効率的に合成する方法を確立した。そこで、(-)-**96** からのキラルジヨードアレーン化合物への誘導を試みた (Scheme 27)。

化合物(-)-**96** を DMSO 溶媒中、水酸化カリウム存在下に過酸化水素水で処理することで、2つのシアノ基が速やかにアミドへと変換され、(-)-**100** を良好な収率で得られることが分かった。ジアミド(-)-**100** も(-)-**96** と同様にさまざまな有機溶媒への溶解性の低さが問題となったが、反応溶液を水に加えることで生成物を析出させ、ろ過、水による洗浄、再結晶を順次行うことで精製できることを確認し、スケールアップ合成を可能とした。

ジアミド(-)-**100** からジアミン **101** への変換は、当初は再現性の点で問題があった。さまざまな検討を行った結果、ジアミド(-)-**100** の Hofmann 転位は、PIFA を DMF 溶媒中 0 °C で加え、その後室温へと昇温させることで定量的に進行し、対応するジイソシアネートを与えることを見出した。ジイソシアネートの加水分解においては、当初は分液操作後に得られる粗生成物を THF や 1,4-dioxane に溶解させ、そこに 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて加熱するという方法をとっていた。しかしながら二相系の反応となるためか反応効率が悪く、カルバミン酸と推測される未反応の中間体が残留して目的のジアミン **101** が低収率になるという問題があった。そこで、DMF 溶媒を用いれば均一系になり反応が効率よく進行するのではないかと期待し、Hofmann 転位を行った後の反応混合物の DMF 溶液にワンポットで過剰量の 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、80 °C で加熱を行った。この条件では DMF の分解を伴うものの加水分解が再現性良く進行し、ジアミン **101** が約 50%の収率で得られた。電子豊富なアリールジアミンである **101** は不安定であったため、すぐに Sandmeyer 反応によりヨウ素化を行うこととした。ジアミン **101** を溶媒量のジヨードメタンに溶解し、亜硝酸 *tert*-ブチルを加えて 80 °C で加熱⁵⁰⁾することで、目的のジヨードアレーン(-)-**102** がジアミド(-)-**100** から2工程収率 22%で得られることを見出した。

Scheme 27. Synthesis of chiral diiodoarene (–)-**102**^a



^aReagents and conditions: (a) KOH, 30% aq. H₂O₂, DMSO, rt, 4 h, 87%; (b) PhI(OCOCF₃)₂, DMF, 0 °C to rt, 1 h then add 5 M aq. NaOH (10 equiv), 80 °C, 18 h; (c) *t*BuONO (2.0 equiv), CH₂I₂, 80 °C, 18 h, 22% (2 steps).
 NMP = 1-methyl-2-pyrrolidinone, DMSO = dimethylsulfoxide, DMF = dimethylformamide.

第4節 超原子価ヨウ素試薬への変換と不斉酸化的スピロラクトン化反応への適用

十分な量のキラルヨウ素化合物(–)-**102** を合成することができたので、(–)-**102** の超原子価ヨウ素試薬への変換を試みた (Table 11)。まずは(–)-**102** が持つ 2 つのヨウ素のうちの片方をⅢ価の超原子価ヨウ素 **103** に変換することを意図し、条件検討を行った。酢酸存在下で過剰量の Selectfluor®を酸化剤として用いてジアセトキシヨードベンゼン誘導体を得る条件⁵¹⁾では、酸化の進行は見られなかった (entries 1 and 2)。トリフルオロ酢酸存在下に Oxone®を用いることでビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン誘導体を合成する条件⁵²⁾は、原料と共に構造不明の生成物を与えた (entry 3)。また、酢酸存在下で Oxone®を作用させる条件では酸化反応は進行しなかった (entry 4)。酢酸溶媒中、ペルオキソほう酸ナトリウム四水和物とトリフルオロメタンスルホン酸を用いた条件 (entry 5)⁵³⁾や、ペルオキソ二硫酸カリウムとトリフルオロ酢酸を用いた条件 (entry 6)⁵⁴⁾でも反応を行ったが、40 °C まで加熱しても対応するヨウ素(Ⅲ)ジアセテートやトリフルオロアセテートを得ることはできなかった。最も良く酸化反応が進行したのは、酢酸存在下で *m*CPBA を用いて酸化を行う条件であった。Kita らは 2004 年に、アダマンタン骨格に 4 つのヨードベンゼン環が結合した化合物について、酢酸とジクロロメタンの混合溶媒中、希釈条件下で *m*CPBA を作用させることで対応するヨウ素(Ⅲ)ジアセテートを定量的に得たことを報告している⁵⁵⁾。これを参考に反応を行ったところ、室温で 24 時間反応させた後に原料の完全な消失が確認され、高極性な **104** を与えた (entry 7)。一方、反応温度を 0 °C に下げて反応を行うと、48 時間後でも反応の完結は見られなかった (entry 8)。

*m*CPBA による酸化で得られた主生成物 **104** は、反応完結後にジクロロメタンを留去し、残った酢酸溶液にヘキサンを加えることで生成物を沈殿させ、ろ過してヘキサンで洗浄し乾燥することで黄色固体として得られた。この粗生成物のプロトン NMR を行ったところ、芳香族領域にブロードな複雑ピークが見られ、一方でアセトキシに相当するメチル基のピークは見られなかった。また、**104** のジクロロメタン溶液を室温で静置しておくと、一部が原料の(–)-**102** に戻ることが TLC 分析によって示唆された。構造決定を行うにはさらなる精製を必要としたため、この物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって単離精製しようと試みたが、単離操作中および操作後に分解が見られ、精製することはできなかった。また、精製および構造決定を目的としてさまざまな溶媒を用いて再結晶を試みたが、うまく再結晶できる条件を見出すことはできなかった。

Table 11. Oxidation of (–)-**102**

(–)-**102** oxidant 103
solvent, temp, time
(expected product)
R = Ac or TFA or H

entry	reagents (equiv)	solvent	temp (°C)	time (h)	results
1	Selectfluor® (5.0)	MeCN/AcOH (3:1)	rt	24	NR
2	Selectfluor® (5.0)	PhH/AcOH (3:1)	rt	19	NR
3	Oxone (4.0 + 6.3)	CHCl ₃ /CF ₃ CO ₂ H (5:1)	rt	17 + 10	102 + unidentified prod.
4	Oxone (10)	CHCl ₃ /AcOH/H ₂ O (4:4:1)	rt	48	NR
5	NaBO ₃ · 4 H ₂ O (20), CF ₃ SO ₃ H (6.0)	AcOH	rt to 40	1.5 + 43	NR
6	K ₂ S ₂ O ₈ (14)	CH ₂ Cl ₂ /CF ₃ CO ₂ H (1:1)	rt to 40	1 + 27	NR
7	<i>m</i> CPBA (12)	CH ₂ Cl ₂ /AcOH (1:1)	rt	24	104
8	<i>m</i> CPBA (12)	CH ₂ Cl ₂ /AcOH (1:1)	0	48	104 (with remaining 102)
9	<i>m</i> CPBA (12)	CH ₂ Cl ₂	0	48	104 (with remaining 102)

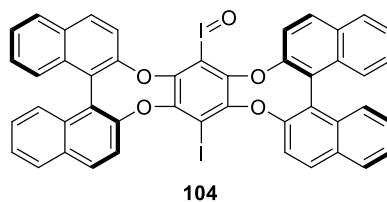


Figure 6. Tentatively assigned structure of **104**

超原子価ヨウ素化体 **104** がどのような酸化状態をとっているかを決定することができなかつたため、文献検索を行い、過去に報告された不安定で単離精製不可能な超原子価ヨウ素の例を調査した。Skulski らは、III 価のヨードシルアレン類 (ArI=O) は、対応する I 価のヨードアレン (ArI) と V 価のヨージルアレン (ArIO₂) へと容易に不均化を起こすため、精製は困難であると述べている⁵⁶⁾。また、Power⁵⁷⁾や Ibrahim^{42b)}らは両オルト位に嵩高いアルキル基が置換したヨードベンゼン誘導体について、対応するヨードシル体の合成が困難であることを報告している。加えて、嵩高い電子供与性基がオルト位に置換したヨードアレンに関しても、超原子価ヨウ素(III)体が不安定で単離および構造決定ができなかつたという事例^{58,59)}がある。こうした過去の研究事例から、**104** は **Figure 6** に示すようなモノヨードシル体として存在しているのではないかと推測した。

超原子価ヨウ素化合物 **104** を単離精製することができなかつたため、ヨウ素試薬の酸化的脱芳香族化反応における不斉誘起能を調べる目的で、(–)-**102** と *m*CPBA を用いてあらかじめ超原子価ヨウ素体を調製し、その系中に 1-ナフトール誘導体基質 **84** を加え

て反応を追跡することを計画した。溶媒には、酸化スピロラクトン化反応において超原子価ヨウ素とフェノールが会合したままスピロ環化が進行する *associative* な経路を有利にするためにしばしば用いられる^{38,41)}、非配位性、非極性溶媒であるクロロホルムを選択した。

ジヨードアレーン(–)-**102** に対しクロロホルム中、過剰量の *m*CPBA を加えて室温で 18 時間反応させると、(–)-**102** が完全に酸化されることが確認された。そこで反応溶液を 0 °C に冷却し、基質の 1-naphthol 誘導体 **84a** を加えると、スピロラクトン化反応が速やかに進行し、ラクトン **85a** が収率 43%、83% *ee* という中程度の収率、良いエナンチオ選択性で得られた (Table 12, entry 1)。反応の完結後、ジヨードアレーン試薬(–)-**102** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離・回収することが可能であった。この結果を受け、本反応の基質一般性を確かめるべくいくつかの 4 位に置換基を有する 1-ナフトール基質について検討を行った。4-bromo-1-naphthol 誘導体 **84b** からは収率 54%、選択性はやや低下し 74% *ee* で生成物が得られた (entry 2)。4 位に Bz 基を有する基質 **85c** は良好な収率 (79%) でスピロラクトンを与えたが、選択性はやや低下 (75% *ee*) した (entry 3)。4 位にメチル基が置換した基質 **84d** のスピロラクトン化では、収率 (47%) と選択性 (69% *ee*) の低下が見られた (entry 4)。また 4-phenyl-1-naphthol 誘導体 **84e** の反応では、収率とエナンチオ選択性の大幅な低下 (収率 36%、48% *ee*) が観察された (entry 5)。スピロラクトン **85a–c** の絶対立体配置は文献^{38,41)}との旋光度の符号の比較によりいずれも *R* 体であると決定した。

Table 12. Scope of the spirolactonization using stoichiometric (–)-**102**^a

entry	substrate	R	product	yield ^b (%)	<i>ee</i> ^c (%)
1	84a	H	(+)-(R)- 85a ^d	43	83
2	84b	Br	(+)-(R)- 85b ^d	54	74
3	84c	Bz	(–)-(R)- 85c ^d	79	75
4	84d	Me	(+)- 85d	47	69
5	84e	Ph	(+)- 85e	36	48

^a Reaction conditions: **84** (0.05 mmol), solvent (2.5 mL, 0.02 M). ^b Isolated yields.

^c Determined by HPLC analysis on chiral separation column.

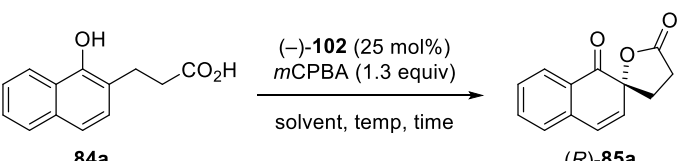
^d Absolute stereochemistry by comparing the optical rotation.^{38,41)}

ジヨードアレーン(–)-**102** が良好な不斉誘起能を示すことを確認できたため、次に (–)-**102** の触媒としての適用可能性を試すべく、触媒的不斉 Kita スピロラクトン化反応について検討することとした (Table 13)。基質として 1-ナフトール誘導体 **84a** を、酸化剤と

して 1.3 当量の *m*CPBA を用い、0 °C で 25 mol % のヨウ化アリール(–)-**102** による酸化的スピロラクトン化を試したところ、反応は完結しラクトン(+)-(*R*)-**85a** が 80% *ee* という良好なエナンチオ選択性で得られたものの、収率は 7% と非常に低かった (entry 1)。温度を室温へと昇温させると反応時間の短縮が見られたが、収率は同程度で 8%、エナンチオ選択性はわずかに向上して 84% *ee* であった (entry 2)。ジヨードアレーン(–)-**102** が触媒的 Kita スピロラクトン化反応に対して不斉を誘起することが確かめられたが、収率の低さが問題となったため、反応時間を 4 時間に固定し、室温において溶媒の検討を行った。溶媒をジクロロメタンに変更すると、収率は 22% まで向上したがエナンチオ選択性は低下した (entry 3)。トルエン中でも収率は 27% まで向上したが、不斉収率は 75% *ee* であった (entry 4)。クロロホルムへのニトロメタンの添加は、収率にはほぼ変化を与えず、不斉収率を低下させた (entry 5)。より極性の高いクロロホルム/TFE 混合溶媒では、収率は向上し 18% で生成物を与えたが、エナンチオ選択性は 60% *ee* と大きく低下した (entry 6)。これらの結果から、(–)-**102** を用いて Kita スピロラクトン化反応を高いエナンチオ選択性で進行させるにはクロロホルムが最適な溶媒であると判断した。いずれの条件においても原料の消失が確認され、スピロラクトン **85a** と触媒(–)-**102** の他には、単離構造決定困難な高極性化合物の混合物が見られた。

ジヨードアレーン(–)-**102** 非存在下において 1-ナフトール誘導体 **84a** と *m*CPBA をクロロホルム中で反応させると、0 °C では反応は進行しなかったが、室温ではわずかにスピロラクトン **85a** が生成することが観察され、単離困難な高極性の生成物が生じることも確認した。ジヨードアレーン(–)-**102** を用いた触媒的不斉酸化的スピロラクトン化反応において触媒回転が見られずスピロラクトンが低収率に留まる理由は、(–)-**102** が有するヨウ素原子の酸化が遅く、室温で *m*CPBA 共存条件下での基質の分解が速く起こってしまうためではないかと考えた。

Table 13. Kita spirolactonization using (–)-**102** as precatalyst ^a

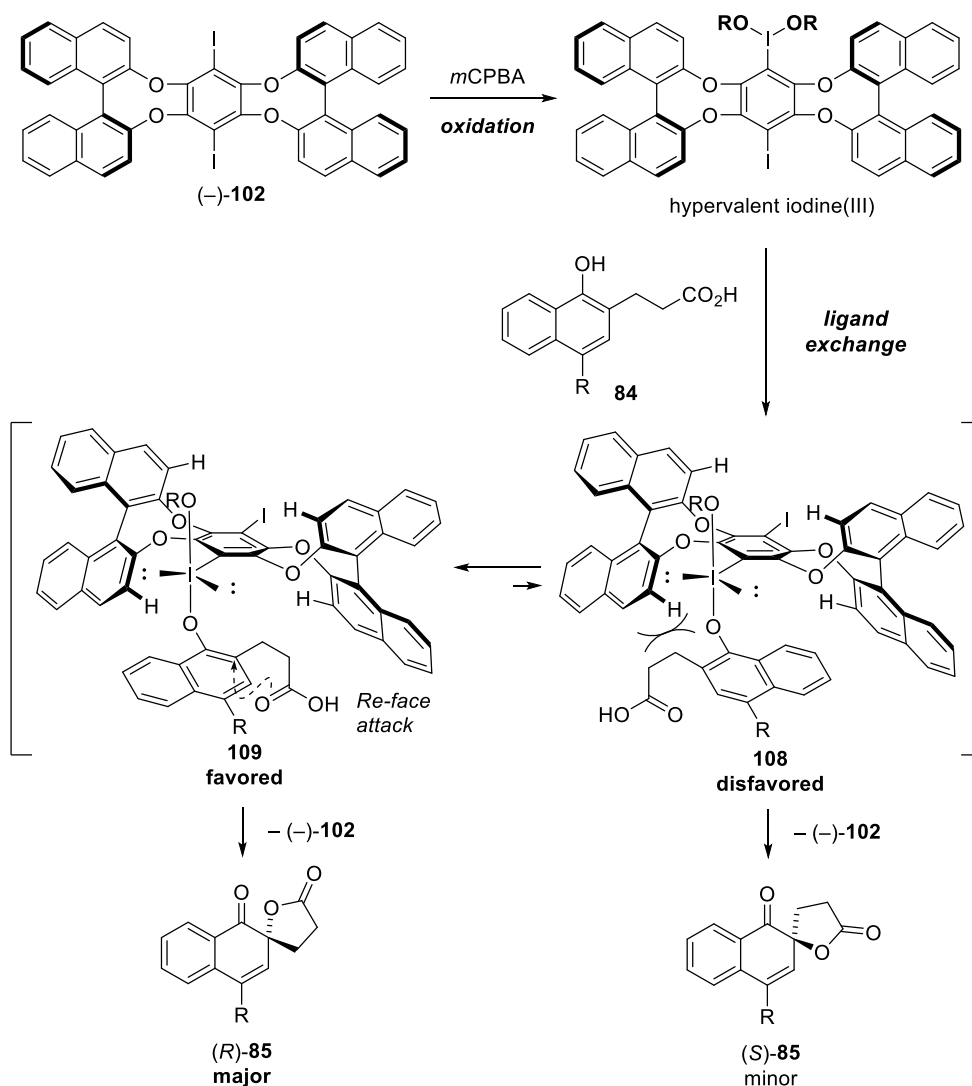
					
entry	solvent	temp (°C)	time (h)	yield ^b (%)	<i>ee</i> ^c (%)
1	CHCl ₃	0	22	7	80
2	CHCl ₃	rt	4	8	84
3	CH ₂ Cl ₂	rt	4	22	74
4	PhMe	rt	4	27	75
5	CHCl ₃ /MeNO ₂ (2:1)	rt	4	9	75
6	CHCl ₃ /CF ₃ CH ₂ OH (1:1)	rt	4	18	60

^a Reaction conditions: **84a** (0.05 mmol), solvent (2.5 mL, 0.02 M). ^b Isolated yields.

^c Determined by HPLC analysis on chiral separation column.

本反応において、*R* 体のスピロラクトンが優先的に得られたことを説明する遷移状態モデルを **Scheme 28** に示す。まず、(-)-**102** は *m*CPBA により反応活性な超原子価ヨウ素素(III)種へと酸化される。超原子価ヨウ素素(III)は三方両錐型構造を有しており、炭素リガンドと 2 つの電子対が *equatorial* 位を、2 つのヘテロ原子リガンド L が *apical* 位を占めることが知られている。ここに 1-naphthol 基質 **84** を加えたとリガンド交換が起こる。これを基に考えると、ナフトール **84** は(-)-**102** の BINOL 由来のナフタレン環との間の立体障害を避けて、**108** よりも **109** に示すように配置する方が有利だと考えられる。そして **108** において、より空いているナフトールの *Re* 面から側鎖のカルボキシル基の巻き込みが起こり、スピロラクトン(*R*)-**85** を選択的に与えていると推測している。

Scheme 28. Mechanistic proposal



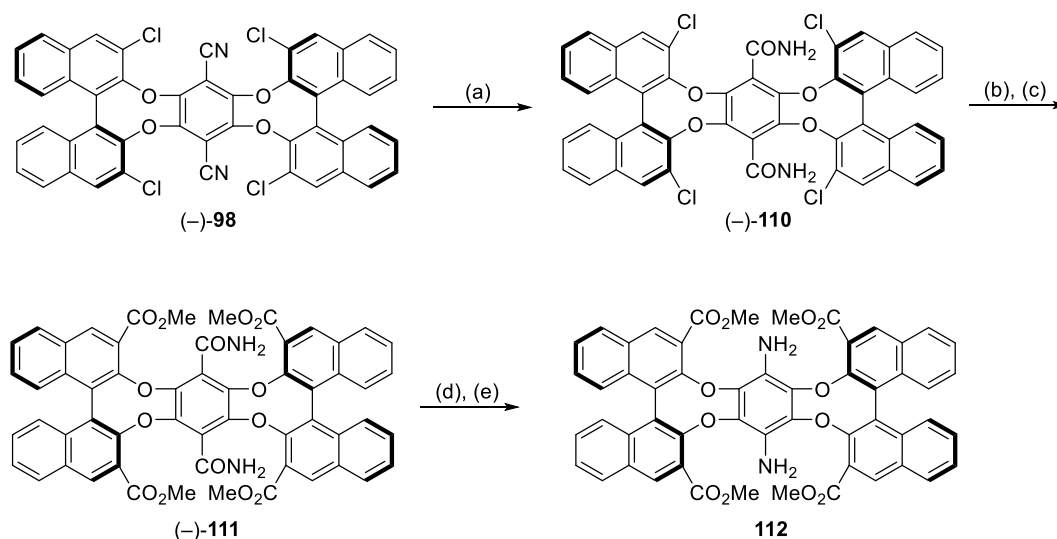
第5節 BINOL の 3,3'-位にカルボニル基を有するキラルヨウ素試薬の合成と触媒評価

第 4 節において述べたように、BINOL の 3,3'-位に置換基を持たないキラルヨウ素試薬(-)-**102** は触媒的不斉酸化的脱芳香族化反応において触媒回転を示さなかった。そこで 3,3'-位にカルボニル基を有する試薬ならば配向基として機能し、ヨウ素の酸化を速めるのではないかと推測した。そこで、テトラクロロ体(-)-**98** から出発して、BINOL 部分構造の 3,3'-位にカルボニル基を有する試薬の合成に取り組んだ (Scheme 29)。

ニトリル(-)-**98** を DMSO 溶媒中、水酸化カリウム存在下に過酸化水素水で処理することで、ニトリルからアミドへの水和反応が進行し(-)-**110** が中程度の収率で得られることが分かった。BINOL 部分の 3,3'-位へのカルボニル基の導入はジアミド(-)-**110** に対して行うのが良いと考え、塩化アリールへの遷移金属触媒を用いた CO 挿入反応を検討した。塩化アリールに対するパラジウム触媒を用いた CO 挿入反応の報告例は少なく、常圧の CO 雰囲気下での反応は Buchwald らの条件が代表的である⁶⁰⁾。そこで Buchwald らが報告している条件に従い、Pd(OAc)₂ 触媒と 1,3-bis(dicyclohexylphosphino)propane (dcpp) 配位子を用いて反応を行ったところ、目的のテトラ(メトキシカルボニル)体(-)-**111** が得られた。この反応ではアミドからカルボニルへの分子内環化が進行したと思われる副生成物も見られたため、副生成物の加メタノール分解による目的物(-)-**111** への誘導を意図して、カップリング反応の粗生成物を CSA 存在下メタノール中で加熱処理し、(-)-**111** を収率 51%で得た。ジアミド(-)-**111** からジアミン **112** への変換では、まず PIFA を用いて Hofmann 転位を行うことで対応するジイソシアネートを合成した。このイソシアネートは比較的安定であり、別途加水分解の条件に附すことを必要とした。塩基として水酸化ナトリウムや DBU、DMAP などいくつかのアミンを検討した結果、トリエチルアミンを用いることで、メチルエステルの加水分解を抑えながら良好な収率でジアミン **112** を得られることを見出した。

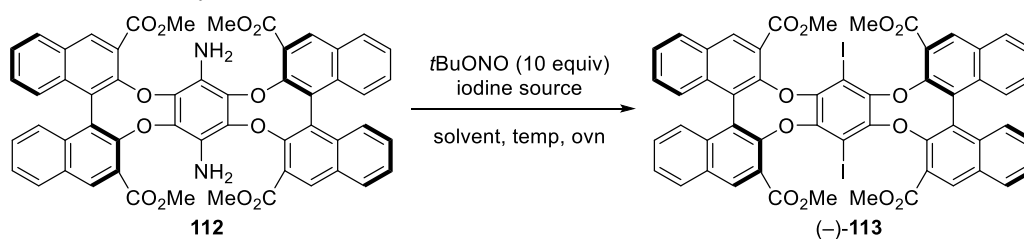
中心芳香環へのヨウ素原子の導入はジアミン **112** からの Sandmeyer 反応、すなわちジアゾニウム塩化と続くヨウ素化によって行おうと計画した (Table 14)。ジアミン **112** に対してジヨードメタンを溶媒として用いて亜硝酸 *tert*-ブチルを作用させる⁴⁹⁾と、収率 42%でジヨード体(-)-**113** が得られた (entry 1)。しかしながら、ジヨードメタンと亜硝酸 *tert*-ブチルを用いた条件では、室温～60 °C においては反応が遅く、反応の完結には 120 °C の高温を要した。そこでベンゼン溶媒中、ヨードホルムをヨウ素源として用いる Sandmeyer 反応条件⁶¹⁾を試したところ、より温和な条件で反応が進行し、収率のわずかな向上も見られた (entry 2)。

Scheme 29. Sythesis of chiral diamine 112



^aReagents and conditions: (a) KOH, 30% aq. H₂O₂, DMSO, rt, 35 h, 46%; (b) Pd(OAc)₂, dcpp·2HBF₄, K₂CO₃, MeOH, 3 Å MS, CO, DMSO, 120 °C, 4 h; (c) CSA, MeOH, 50 °C, 12 h, 51% (2 steps); (d) PhI(OCOCF₃)₂, DMF, rt, 30 min; (e) Et₃N, THF/H₂O, 60 °C, 3 h, 83% (2 steps). dcpp = 1,3-bis(dicyclohexylphosphino)propane. CSA = camphorsulfonic acid

Table 14. Sandmeyer reaction of diamine 112

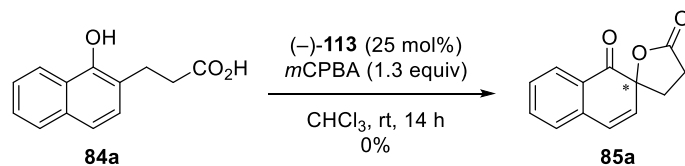


entry	iodine source	solvent	temp (°C)	yield ^a (%)
1	CH ₂ I ₂ (neat)	—	120	42
2	CHI ₃ (10 equiv)	PhH	80	49

^a Isolated yields.

BINOL の 3,3'-位にメチルエステルを有するジヨード体(-)-113 を得ることができたので、その触媒活性を調べるため、1-ナフトール誘導体 **84a** を用いた触媒的不斉酸化的スピロラクトン化を試みた (Scheme 30)。溶媒としてクロロホルム、共酸化剤として *m*CPBA を使い、25 mol % のジヨードアレーン(-)-113 を添加して室温で反応を行った。しかしながら、スピロラクトン **85a** は全く得られず、基質の分解のみが見られる結果となった。

Scheme 30. Survey of oxidative spirolactonization of **84a** using a catalytic amount of (–)-**113**

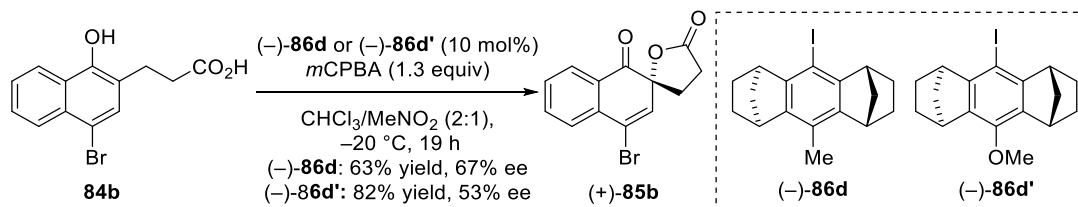


BINOL 部分構造の 3,3'-位にカルボニル官能基を有する試薬について、酸化的脱芳香族化反応において試薬および触媒としての機能が見られなかった原因は、反応中心のヨウ素原子の周りが立体的に混み合うことで、さらに酸化が進行しにくくなっているためではないかと考えた。また、合成効率の低さや合成コストの高さから、**113** に類する化合物を試薬として用いるメリットも薄いと考えた。そこで他のアプローチによる触媒能の向上を模索することにした。

第6節 ヨウ素が結合した芳香環の電子状態の調節

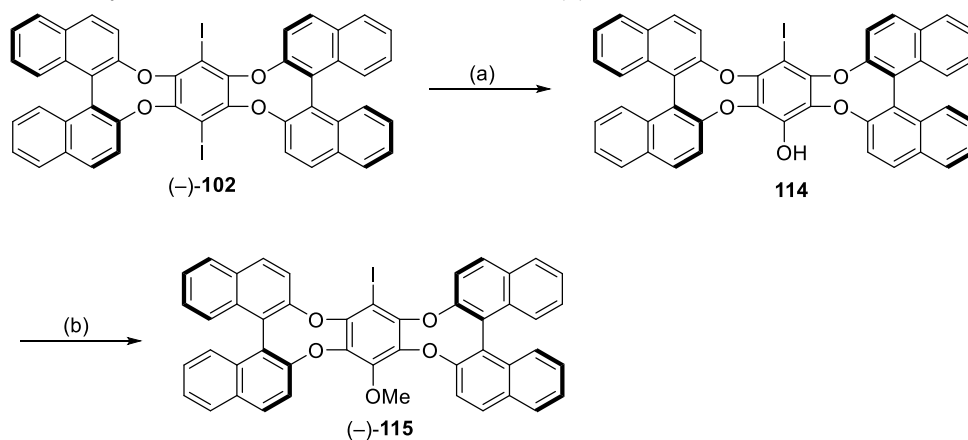
高い不斉誘起能を示したキラルヨードアレーン(-)-**102**の立体構造を活かしながらヨウ素の酸化を速くすることで触媒化を目指すため、ヨウ素が結合した芳香環の電子状態に着目した。Ibrahimらは、彼らが開発した第一世代キラルヨードアレーン試薬(-)-**86d**の触媒活性を向上させるため、ヨウ素原子のパラ位の置換基をメチル基から電子供与性のメトキシ基に変えることでヨウ素のI価からIII価への酸化が起りやすくなると予想して第二世代触媒(-)-**86d'**の設計と合成を行っており、実際に1-ナフトール誘導体**84b**の触媒的不斉酸化的スピロラクトン化における収率の向上を達成している (Scheme 31) ^{42a}。

Scheme 31. Catalytic asymmetric oxidative spirocyclization reported by Ibrahim *et al.*



これを参考にして、筆者も(-)-**102**が持つ2つのヨウ素原子の片方をメトキシに変えることでヨウ素の酸化が速くなり反応の触媒化が見込めるのではないかと考え、試薬の合成を行った (Scheme 32)。ジヨードアレーン(-)-**102**に対し1当量の*n*-ブチルリチウムを作用させてハロゲンリチウム交換を行い、トリメトキシボランと反応させた後に塩基性条件下で酸化してヒドロキシ基の導入を試みた。すると、低収率ながら所望の**114**が得られたため、このヒドロキシ基に対してメチル化を行うことで、*p*-メトキシヨードベンゼン(-)-**115**を合成した。

Scheme 32. Synthesis of modified chiral iodoarene (–)-**115**^a



^aReagents and conditions: (a) *n*BuLi, THF, –78 °C, 1 h; B(OMe)₃, –78 °C, to rt, 5 h; 5 M aq. NaOH, 30% aq. H₂O₂, rt, 13 h, 26% (b) MeI, K₂CO₃, acetone, 50 °C, 3 h, 85%.

キラルヨウ素試薬(–)-**115**を用いて、1-ナフトール **84a** の触媒的不斉酸化的スピロラクトン化反応を検討した (Table 15, entry 2)。しかしながら、生成物(*R*)-**85a** は 80% *ee* と高い不斉収率を維持したものの、収率はわずか 6%であり、触媒回転を確認することはできなかった。

Table 15. Catalytic asymmetric oxidative spirolactonization with precatalyst **115**–**118**

entry	iodoarene	time (h)	yield ^a (%)	<i>ee</i> ^b (%)
1	(–)- 102	4	8	84
2	(–)- 115	4	6	80
3	116	2	22	—
4	117	2	37	—
5	118	2	47	—

^aIsolated yields.

^bDetermined by HPLC analysis on chiral separation column.

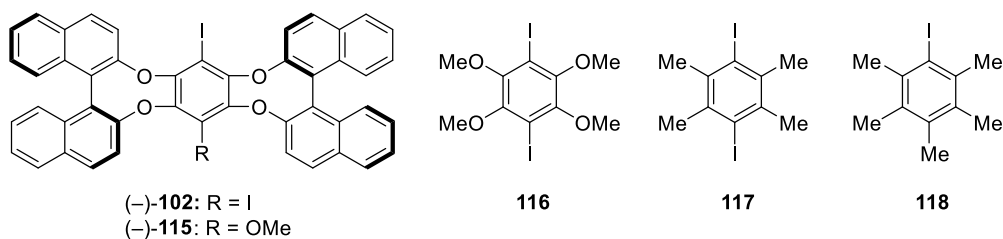


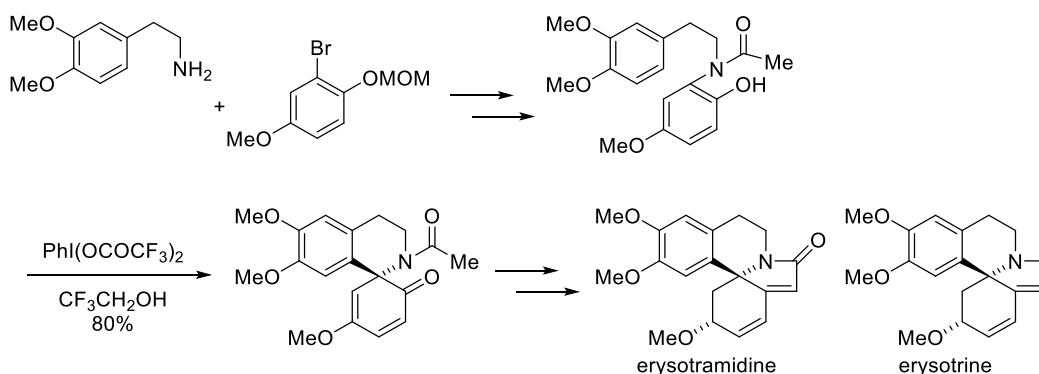
Figure 7. Sturcture of aryliodine precatalysts

そこで、(-)-**102** および(-)-**115** の反応性の低さが、ヨウ素原子の周りが立体的に込み入っていることに由来するのか、それとも電子的な要因によるのかについて検証するため、**Figure 7** に示す単純なモデル試薬 1,4-diiodo-2,3,5,6-tetramethoxybenzene **116**⁶²⁾を用いて触媒的スピロラクトン化反応を検討した。25 mol %の **116** と 1.3 equiv の *m*CPBA を用いて、クロロホルム中室温で反応を試した結果、反応は2時間で完結し、スピロラクトン **85a** が収率 22%で得られた (entry 3)。(-)-**102** を用いた場合と比べての収率の向上は、反応点周りの立体的な混雑の減少に伴う結果であると考えられる (entry 1 vs 3)。しかしながらモデル化合物 **116** を用いた酸化でも触媒回転は見られなかったため、4-iodo-2,3,5,6-tetraalkoxybenzene の構造自体が反応性の低減に影響している可能性も考えられた。そこでメトキシ基の代わりにメチル基が 4 つ置換した市販の 1,4-diiodo-2,3,5,6-tetramethylbenzene **117** を用いて、同様の触媒的条件で反応を行ったところ、収率は 37% まで向上した (entry 4)。さらに 4 位のヨウ素をメチルに置換した pentamethyliodobenzene **118** を用いた場合は、収率は 47%へと向上した (entry 5)。これらの結果から、ヨードベンゼン環にエーテルが 4 つ結合した構造が、おそらくは酸素原子の電子求引性の誘起効果によってヨウ素上の電子密度を低下させることでヨウ素の酸化を遅くし、超原子価ヨウ素触媒としての活性を下げていると推察した。これを踏まえ、4 つの酸素原子をメチレンに置換した構造の試薬ならば、高い不斉誘起能を保ちながら触媒として機能する可能性があると考えている。

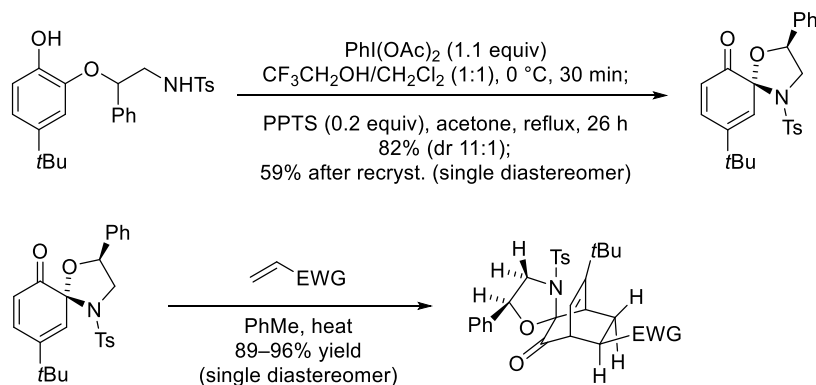
第5章 総括

本論文を以下に総括する。

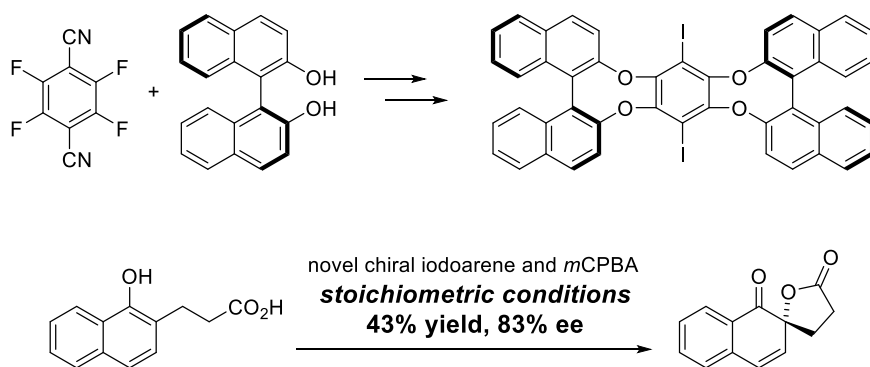
1. エリスリナンアルカロイドの全合成に関する研究において、TFE 溶媒中で PIFA を用いたオルトアミノフェノールの酸化的脱芳香族化—分子内スピロ環化連続反応により、天然物の中心骨格を効率的に合成できることを見出した。これを取り入れた経路により、天然物エリソトラミジンとエリソトリンの簡潔な形式全合成を達成した。



2. 新たなキラル MOB であるオルトキノンモノヘミアミナールの立体選択的合成法の開発に関する研究において、窒素原子から求核的にスピロ環化するような側鎖を持つフェノールの基質から立体選択的にオルトキノンモノヘミアミナールを合成することに成功した。また、合成したオルトキノンモノヘミアミナールからは電子求引性のジエノフィルとの間で立体選択的な分子間 Diels–Alder 反応が進行することを見出した。



3. 新規 C_2 対称不斉ヨウ化アレーン試薬の設計と合成および不斉酸化的脱芳香族化反応への適用に関する研究において、1,4-ジヨードベンゼンの 2,3-位および 5,6-位に (*S*)-1,1'-bi-2-naphthol がエーテル結合を含む 8 員環を介して結合した、 C_2 対称性を有するキラルヨウ素化合物を合成することに成功した。また、この化合物が 1-ナフトール誘導体の酸化的脱芳香族化ースピロラクトン化反応において高い不斉誘起能を有することを見出した。



第 6 章 実験項

General Information.

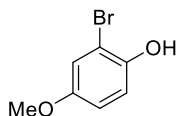
^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL AL-400 spectrometer. ^1H and ^{13}C chemical shifts are reported in ppm downfield from tetramethylsilane (TMS, δ scale) with the solvent resonances as internal standards. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; band, several overlapping signals; br, broad. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-8300. Melting points (mp) are uncorrected, recorded on a Yamato capillary melting point apparatus. Mass spectra and elemental analyses were provided at the Materials Characterization Central Laboratory, Waseda University. Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO PU-980 and UV-970 detector. All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. All reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on 0.25 mm E. Merck silica gel plates (60F-254) using UV light as visualizing agent and phosphomolybdic acid and heat as developing agents. E. All reagents were purchased from Aldrich, TCI, Wako, or Kanto Chemical Co. Ltd. Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO PU-980 and UV-970 detector. All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. All reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on 0.25 mm E. Merck silica gel plates (60F-254) using UV light as visualizing agent, and phosphomolybdic acid, basic potassium permanganate, *p*-anisaldehyde, ninhydrin and heat as developing agents. Kanto Chemical Silica Gel 60N (spherical, neutral, 63-210 μm or 40-50 μm partial size) was used for flash column chromatography. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) separations were carried out on self-made 0.3 mm E. Merck silica gel plates (60F-254). TLC R_f s of purified compounds were included.

Materials.

THF and Et₂O were distilled from sodium/benzophenone ketyl, and CH₂Cl₂, benzene, and MeCN from calcium hydride. DMSO was distilled from calcium hydride under reduced pressure. MeOH was distilled from magnesium and I₂. All reagents were purchased from Aldrich, TCI, Merck, or Kanto Chemical Co. Ltd.

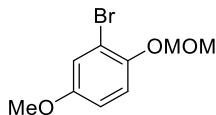
第2章

2-Bromo-4-methoxyphenol (**13**)



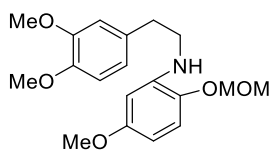
Bromine (2.18 mL, 42.3 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 4-methoxyphenol **12** (5.00 g, 40.3 mmol) in dry CH_2Cl_2 (67.1 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 20 h (evolved HBr was trapped with H_2O). The reaction mixture was quenched with saturated aqueous Na_2SO_3 solution (70 mL). The organic layer was washed with brine (70 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel flash column chromatography with hexanes/EtOAc (50:1 to 4:1) to give **13** (7.23 g, 35.6 mmol, 88% yield) as a white needle. R_f = 0.37 (silica gel, hexanes/EtOAc = 4:1); mp 42 °C (CH_2Cl_2); IR (neat) 3286, 1590, 1498, 1421, 1267, 1199, 1031, 860, 745 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 146.6, 116.9, 116.4, 115.5, 110.0, 56.1; HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrO}_2$ [M^+]: 201.9624, found 201.9625.

2-Bromo-4-methoxy-1-methoxymethoxybenzene (**11**)



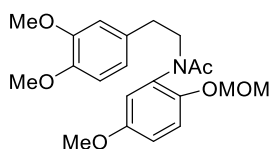
To a stirred solution of **10** (3.00 g, 14.8 mmol) in CH_2Cl_2 (73.9 mL) was added *N,N*-diisopropylethylamine (3.06 mL, 17.7 mmol) and chloromethyl methyl ether (1.35 mL, 17.7 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h, and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (75 mL). After extracting the aqueous layer with CH_2Cl_2 (50 mL \times 3), the combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel flash column chromatography with hexanes/EtOAc (50:1 to 30:1) to give **11** (3.44 g, 13.9 mmol, 94% yield) as a colorless oil. R_f = 0.45 (silica gel, hexanes/EtOAc = 4:1); IR (neat) 1489, 1216, 1197, 1081, 1031, 969, 920, 861, 729 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 148.1, 118.6, 118.0, 114.1, 113.7, 96.2, 56.5, 55.9; HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrNaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 268.9789, found 268.9784.

***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5-methoxy-2-methoxymethoxybenzeneamine (9)**



To a stirred solution of **11** (1.00 g, 4.05 mmol) in toluene (16.2 mL) was successively added homoveratrylamine **10** (0.73 mL, 4.45 mmol), sodium *tert*-butoxide (1.17 g, 12.1 mmol), Pd₂(dba)₃ (185 mg, 0.20 mmol), and (*S*)-BINAP (302 mg, 0.49 mmol). The resulting mixture was heated to 90 °C. After 3 h, the mixture was cooled to room temperature, diluted with Et₂O and filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by silica gel flash column chromatography with hexanes/EtOAc (8:1 to 4:1) to give **9** (1.28 g, 3.68 mmol, 91% yield) as a yellow solid. *R*_f = 0.14 (silica gel, hexanes/EtOAc = 4:1); mp 42–44 °C (CH₂Cl₂); IR (neat) 3431, 1614, 1510, 1260, 1236, 1210, 1150, 1133, 1000, 817 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.84–6.72 (m, 3H), 6.26 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.33 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H × 2), 3.76 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 149.0, 147.7, 140.0, 139.1, 132.1, 120.8, 115.4, 112.1, 111.5, 99.3, 98.3, 96.1, 56.1, 56.0, 55.9, 55.5, 45.0, 35.1; HRMS calcd for C₁₉H₂₅NNaO₅ [M + Na]⁺: 370.1630, found 370.1625.

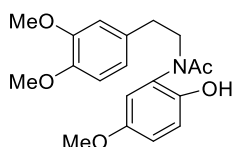
***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(5-methoxy-2-(methoxymethoxy)phenyl)acetamide (8)**



To a stirred solution of **9** (1.00 g, 2.88 mmol) in CH₂Cl₂ (14.4 mL) was added Et₃N (0.56 mL, 4.03 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C and AcCl (0.25 mL, 3.45 mmol) was added slowly. After stirring at room temperature for 6 h, the mixture was concentrated. To the residue was added water (10 mL), and the aqueous layer was extracted with EtOAc (15 mL × 3). The combined organic layer was washed with 0.5 M HCl (10 mL), saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) and brine (10 mL). Then it was dried over Na₂SO₄ and filtered. After removing the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel flash column chromatography with hexanes/EtOAc (2:1 to 1:1 to 1:2) to give **8** (1.08 g, 2.77 mmol, 96% yield) as a pale yellow oil. *R*_f = 0.09 (silica gel, EtOAc/hexanes 1:2); IR (neat) 1655, 1503, 1260, 1234, 1216, 1196, 1153, 1028, 984, 806 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 6.79–6.69 (m, 3H), 6.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 13, 10, 5.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H × 2), 3.74 (s, 3H),

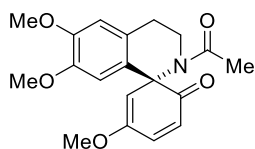
3.58 (ddd, $J = 13, 10, 6.0$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.89 (ddd, $J = 13, 10, 6.0$ Hz, 1H), 2.77 (ddd, $J = 13, 10, 5.5$ Hz, 1H), 1.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 154.6, 148.9, 147.5, 147.3, 133.2, 131.8, 120.8, 116.6, 115.4, 114.3, 112.2, 111.3, 95.2, 56.3, 56.0, 55.9, 55.8, 50.2, 33.7, 22.3; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NNaO}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 412.1736, found 412.1731.

***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)acetamide (7).**



To a stirred solution of **8** (1.06 g, 2.72 mmol) in MeOH (13.6 mL) was added conc. HCl (2 drops) and heated to reflux. After 17 h, the mixture was cooled to room temperature, and the crude product was precipitated. The precipitate was then filtered, washed with Et_2O to give **7** (470 mg, 1.36 mmol) as a white solid. The solid was sufficiently pure and used for the next step without further purification. The filtrate was concentrated and purified by silica gel flash column chromatography with hexanes/ EtOAc (2:1 to 1:1) to give another crop of compound **4** (237 mg, 0.69 mmol, 75% total yield) as a white solid. $R_f = 0.24$ (silica gel, hexanes/ EtOAc = 1:2); mp 169–170 °C (EtOAc /hexanes); IR (neat) 3071, 1636, 1503, 1443, 1317, 1237, 1157, 1025, 863, 816 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.96–3.88 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.95–2.78 (m, 2H), 1.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 153.6, 149.1, 147.7, 146.5, 131.1, 129.6, 127.8, 118.1, 115.6, 114.0, 112.0, 111.4, 56.0, 55.95, 55.91, 49.6, 33.4, 22.5; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 368.1474, found 368.1479.

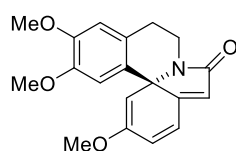
2'-Acetyl-3,6,7'-trimethoxy-3',4'-dihydro-2'H-spiro[cyclohexane-1,1'-isoquinoline]-2,4-dien-6-one (6) (Table 1, entry 3)



To a stirred solution of **7** (75.1 mg, 0.22 mmol) in 2,2,2-trifluoroethanol (4.3 mL) was added phenyliodine (III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) (103.0 mg, 0.24 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. and powdered NaHCO_3 was added to the reaction mixture. Stirring was continued at 0 °C for another 1 h and then filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated and the residue was purified by silica gel flash column chromatography with

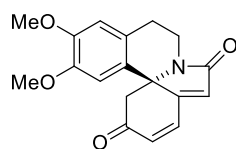
hexanes/EtOAc (1:2 to 1:4 to 1:8) to give **6** (60.0 mg, 0.17 mmol, 80% yield) as a yellow solid. R_f = 0.06 (silica gel, hexanes/EtOAc = 1:2); mp 225-226 °C (EtOH); IR (neat) 1672, 1637, 1514, 1403, 1246, 1213, 1009, 860, 796, 560 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (dd, J = 10, 3.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.06 (dt, J = 12, 3.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (dt, J = 12, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 15, 12, 3.7 Hz, 1H), 2.75 (dt, J = 15, 2.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.9, 168.6, 152.0, 148.6, 148.1, 139.2, 127.5, 127.2, 125.2, 112.0, 108.9, 107.6, 64.9, 56.2, 56.0, 55.1, 43.3, 29.8, 22.7; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 366.1317, found 366.1312.

2,11,12-Trimethoxy-8,9-dihydro-6*H*-indolo[7*a*,1-*a'*]isoquinolin-6-one (**5**) (Table 2, entry 3)



5% KOH solution in ethanol (11.7mL) was added to **6** (500 mg, 1.46 mmol) and the resulting mixture was heated to reflux and stirred for 22 h. Then the reaction mixture was cooled to room temperature, and water (10 mL) was added to it. After extracting the aqueous layer with CH_2Cl_2 (20 mL \times 3), the combined organic layer was washed with 1 M aq. HCl (10 mL), saturated aq. NaHCO_3 (10 mL) and brine (10 mL), then dried over Na_2SO_4 and filtered. Then the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel flash column chromatography with hexanes/EtOAc (2:1 to 1:1 to 1:2) to give **5** (351 mg, 1.08 mmol, 74% yield) as a pale yellow solid. R_f = 0.52 (silica gel, EtOAc); mp 117-120 °C (CH_2Cl_2 /hexanes); IR (neat) 1670, 1514, 1454, 1256, 1221, 1104, 1076, 1011, 857, 800 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 6.71 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.09 (dd, J = 10, 2.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J = 13, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.23 (ddd, J = 13, 12, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 16, 12, 6.4 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 16, 4.6, 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 161.7, 153.3, 148.9, 147.4, 129.6, 129.5, 124.6, 123.8, 121.9, 111.6, 108.2, 103.9, 69.8, 56.1, 55.9, 54.8, 36.4, 27.9; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 348.1212, found 348.1206.

11,12-Dimethoxy-8,9-dihydro-1*H*-indolo[7*a*,1-*a'*]isoquinoline-2,6-dione (**4**)

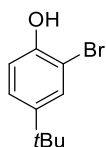


To a solution of **5** (40 mg, 0.12 mmol) in THF (0.6 mL) was added 1 M HCl (0.6 mL).

The reaction mixture was stirred at 60 °C for 7 h, and then quenched with water (1 mL). After extracting the aqueous layer with EtOAc (2 mL \times 3), the combined organic layer was washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel flash column chromatography with hexanes/EtOAc (1:2) to give **4** (35 mg, 0.11 mmol, 91% yield) as a pale yellow needle. R_f = 0.13 (silica gel, hexanes/EtOAc = 1:2); mp 192-194 °C (acetone/hexanes); IR (neat) 1673, 1511, 1208, 1108, 1071, 1034, 1013, 949, 859, 619 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.42 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.22 (ddd, J = 13, 6.9, 5.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (ddd, J = 13, 8.7, 5.5 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 16, 8.7, 6.9 Hz, 1H), 2.83 (dt, J = 16, 5.5 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 169.8, 154.9, 148.9, 147.4, 138.6, 132.0, 128.2, 126.1, 125.7, 112.6, 108.0, 67.8, 56.1, 56.0, 52.6, 37.0, 27.8; HRMS calcd for C₁₈H₁₇NNaO₄ [M + Na]⁺: 334.1056, found 334.1050.

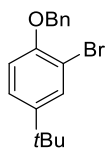
第3章

2-Bromo-4-*tert*-butylphenol (**42**)



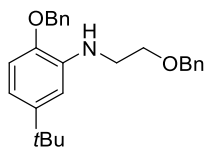
To a stirred solution of 4-*tert*-butylphenol **41** (5.00 g, 33.3 mmol) in AcOH (67 mL) and 48% aq. HBr (110 mL) was added DMSO (33 mL) dropwise.³² After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with 5 M aqueous NaOH solution (150 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ solution (150 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (200 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (300 mL \times 1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 30/1) to afford **42** (5.97 g, 78%) as a colorless oil. Spectroscopic analyses of **42** were in agreement with previous literature report⁶³: R_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.35 (br s, 1H, -OH), 1.28 (s, 9H) ppm.

1-Benzyloxy-2-bromo-4-*tert*-butylbenzene (**39**)



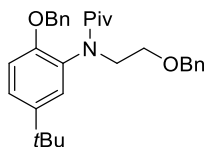
To a stirred solution of **42** (5.31 g, 23.2 mmol) in acetone (33 mL) were added K_2CO_3 (6.41 g, 46.4 mmol) and benzyl bromide (3.3 mL, 27.8 mmol). After stirring at reflux for 3 h, the reaction mixture was quenched with 5 M aqueous HCl solution (30 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (20 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (50 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/ EtOAc = 50/1) to afford **39** (6.92 g, 94%) as a colorless oil: R_f = 0.68 (hexane/ EtOAc = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 1.28 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 152.8, 145.5, 136.9, 130.6, 128.7, 128.0, 127.1, 125.3, 113.6, 112.2, 71.0, 34.3, 31.5 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2960, 2904, 1740, 1599, 1499, 1228, 1079, 880, 604, 582 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNaO}$: 341.0511, found 341.0506.

2-Benzyloxy-*N*-2-benzyloxyethyl-5-*tert*-butylaniline (**38**).



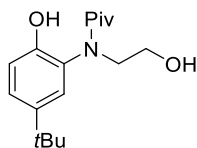
To a stirred solution of **39** (2.30 g, 7.20 mmol) in toluene (45 mL) were added 2-phenylmethoxyethanamine **40**³¹ (1.24 g, 8.19 mmol), sodium *tert*-butoxide (2.09 g, 21.7 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (336 mg, 0.367 mmol), and (*S*)-BINAP (547 mg, 0.879 mmol). After stirring at 80 $^\circ\text{C}$ for 19 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and then diluted with Et_2O (20 mL). The mixture was filtered through a Celite pad and the residue was washed with Et_2O for several times. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/ EtOAc = 30/1) to afford **38** (2.06 g, 73%) as a white solid: R_f = 0.50 (hexane/ EtOAc = 10/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.27 (m, 10H), 6.79-6.68 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.5, 144.4, 138.3, 137.8, 137.5, 128.6, 128.5, 127.9, 127.7, 127.6, 113.2, 110.7, 108.3, 73.1, 70.6, 68.8, 43.7, 34.4, 31.7 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3386, 3063, 2966, 2859, 1604, 1451, 1391, 1213, 1035, 695, 650 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_2$: 390.2428, found 390.2419; mp: 56.7 $^\circ\text{C}$.

***N*-2-Benzyloxy-5-*tert*-butylphenyl-*N*-2-benzyloxyethyl pivalamide (**37a**).**



To a stirred solution of **38** (1.02 g, 2.63 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) were added pivaloyl chloride (0.35 mL, 2.84 mmol) and triethylamine (0.50 mL, 3.59 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, and then, the mixture was quenched with H₂O (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1 to 6/1) to afford **37a** (1.24 g, 100%) as a white solid: *R*_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43-7.23 (m, 12H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.90 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 178.4, 152.5, 143.4, 138.6, 136.8, 132.1, 129.5, 128.7, 128.4, 128.0, 127.7, 127.5, 126.9, 125.7, 111.9, 73.0, 69.9, 67.8, 51.1, 40.9, 34.0, 31.4, 29.0 ppm; IR (ATR) *v*_{max}: 2957, 2863, 1623, 1342, 1204, 1025, 744, 721, 541 cm⁻¹; HRMS (ESI) [*M*+Na⁺] calcd for C₃₁H₃₉NNaO₃: 496.2822, found 496.2811; mp: 38.8 °C.

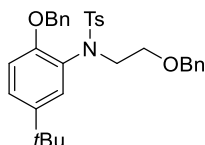
***N*-5-*tert*-Butyl-2-hydroxyphenyl-*N*-2-hydroxyethyl pivalamide (**36a**)**



To a stirred solution of **37a** (1.24 g, 2.63 mmol) in MeOH (25 mL) was added palladium on activated carbon (250 mg, 20 wt %). The suspension was sparged with H₂ via a balloon and subsequently stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 2 days. Then, the reaction mixture was sparged with argon to remove excess hydrogen, diluted with EtOAc (20 mL), filtered through a Celite pad and the residue was washed with EtOAc for several times. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 5/1) to afford **36a** (462 mg, 60%) as a white solid: *R*_f = 0.30 (hexane/EtOAc = 2/1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.19 (dd, *J* = 2.3, 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.53 (br s, 2H), 3.20 (br s, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.92 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 181.5, 151.2, 143.4, 130.2, 127.1, 117.4, 59.8, 54.8, 41.3, 34.1, 31.5, 28.9 ppm; IR (ATR) *v*_{max}: 3170, 2962, 2871,

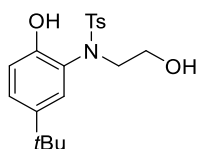
1583, 1422, 1291, 1207, 823, 722 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3$: 316.1883, found 316.1876; mp: 155.4 $^{\circ}\text{C}$.

***N*-2-Benzyloxy-5-*tert*-butylphenyl-*N*-2-benzyloxyethyl-4-methylbenzenesulfonamide (37b)**



To a stirred solution of **38** (1.01 g, 2.59 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) was added triethylamine (0.5 mL, 3.59 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (555 mg, 2.91 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 17 h, and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (30 mL \times 3), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1 to 10/1) to afford **37b** (1.09 g, 78%) as a white solid: R_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.13 (m, 13H), 7.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.89 (br s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.15 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 143.8, 142.8, 138.2, 137.6, 136.7, 130.5, 129.1, 128.4, 127.7, 127.7, 127.6, 126.8, 126.3, 112.3, 73.2, 69.9, 69.0, 49.7, 34.1, 31.4, 21.6 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3057, 2959, 2855, 1598, 1341, 1146, 972, 732, 660, 543 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4\text{S}$: 566.2336, found 566.2335; mp: 85.2 $^{\circ}\text{C}$.

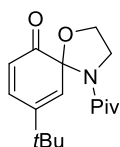
***N*-5-*tert*-Butyl-2-hydroxyphenyl-*N*-2-hydroxyethyl-4-methylbenzenesulfonamide (36b)**



To a stirred solution of **37b** (1.09 g, 2.01 mmol) in MeOH (16 mL) and THF (4.0 mL) was added palladium on activated carbon (219 mg, 20 wt %). The suspension was sparged with hydrogen via a balloon and subsequently stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 2 days. Then, the reaction mixture was sparged with argon to remove excess hydrogen, diluted with EtOAc (10 mL), filtered through a Celite pad and the residue was washed with EtOAc for several times. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 6/1) to afford **36b** (560 mg, 77%) as a white solid: R_f = 0.30 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2

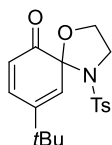
Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.10 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 144.1, 143.7, 135.2, 129.7, 128.1, 127.4, 125.1, 125.0, 117.2, 60.0, 54.2, 34.0, 31.2, 21.7 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3491, 3178, 2952, 2865, 1598, 1325, 1106, 813, 724, 534 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4\text{S}$: 386.1397, found 386.1392; mp: 120.9 $^\circ\text{C}$.

9-tert-Butyl-4-pivaloyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]deca-7,9-dien-6-one (43a) (Table 3, entry 3)



To a stirred solution of **36a** (20.8 mg, 0.0710 mmol) in TFE (1.7 mL) was added PIDA (25.8 mg, 0.0801 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ and the reaction mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 15 min. Then, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (1.0 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (1.0 mL), and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3.0 mL \times 3), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1 to 5/1) to afford a yellow solid. It was further purified by PTLC (hexane/EtOAc = 2/1) to afford **43a** (19.6 mg, 95%) as a pale yellow solid: $R_f = 0.30$ (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (dd, $J = 2.3$, 10.1 Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.15 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.0, 175.7, 145.5, 140.3, 127.6, 125.4, 87.1, 66.4, 46.6, 38.5, 34.3, 28.6, 27.0 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2962, 1678, 1618, 1363, 1136, 824 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3$: 314.1727, found 314.1726; mp: 72.7 $^\circ\text{C}$.

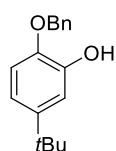
9-tert-Butyl-4-tosyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]deca-7,9-dien-6-one (28) (Table 1, entry 4).



To a stirred solution of **36b** (26.6 mg, 0.0732 mmol) in TFE (1.83 mL) was added PIDA (28.5 mg, 0.0885 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ and the reaction mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 15 min. Then, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (1.0 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (1.0 mL), and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3.0 mL \times 3), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1 to 5/1) to afford a yellow solid. It

was further purified by PTLC (hexane/EtOAc = 2/1) to afford **43b** (26.3 mg, 99%) as a pale yellow solid: R_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 2.3, 10.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.45–4.40 (m, 1H), 4.18–4.14 (m, 1H), 3.87–3.82 (m, 1H), 3.67–3.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.58 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 197.1, 146.4, 143.8, 141.1, 137.2, 129.6, 127.8, 127.5, 124.7, 86.0, 65.8, 46.8, 34.5, 28.2, 21.6 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2954, 1682, 1151, 994, 825, 547 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4\text{S}$: 384.124, found 384.124; mp: 127.4–128.2 $^\circ\text{C}$.

2-benzyloxy-5-*tert*-butylphenol (**48**)



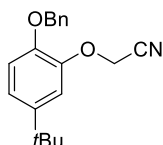
To a stirred solution of **39** (21.3 g, 66.6 mmol) in THF (130 mL), *n*-BuLi (1.61 M in hexane, 45.5 mL, 73.3 mmol) was added at -78°C . After stirring for 1.5 h at -78°C , DMF (22 mL, 271 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78°C and warmed up to room temperature. After stirring for 1 h at room temperature, the mixture was quenched with H_2O (100 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (100 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (300 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue **49** was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in CH_2Cl_2 (220 mL), *m*CPBA (contains ca. 35% water, 19.4 g, 73.3 mmol) was added at 0°C . The mixture was stirred at 0°C for 30 min and warmed up to room temperature. After stirring for 13 h at room temperature, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (100 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL \times 3), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in MeOH (150 mL), NaOH (5.34 g, 134 mmol) in H_2O (50 mL) was added. After stirring for 2.5 h at room temperature, the mixture was quenched with 5 M HCl (40 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (100 mL \times 5), and the combined organic layer was washed with brine (300 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 100/1) to afford product **9** (13.9 g, 82%) as a pale yellow oil. Spectroscopic analyses were in agreement with previous literature report^{20b}: R_f = 0.53 (hexane/EtOAc = 4/1); ^1H

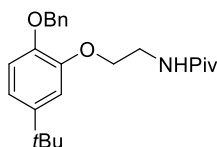
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.34 (m, 5H), 7.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.66-5.54 (br s, 0.5H, -OH), 5.08 (s, 2H), 1.28 (s, 9H) ppm; mp: 40.9–42.4 °C.

2-(2-(benzyloxy)-5-(*tert*-butyl)phenoxy)acetonitrile (47)



To a stirred solution of **48** (3.12 g, 12.2 mmol) in DMF (60 mL) was added bromoacetonitrile (1.0 mL, 15.0 mmol) and K₂CO₃ (2.59 g, 18.8 mmol). After the reaction mixture was stirred at 80 °C for 20 h, bromoacetonitrile (0.5 mL, 7.50 mmol) was added to the reaction mixture and it was stirred at 80 °C for 20 h. Then, the mixture was quenched with H₂O (50 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (100 mL \times 1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 100/1 to 50/1) to afford product **47** (2.91 g, 81%) as a colorless oil: R_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.31 (m, 5H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 1.30 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 147.7, 145.6, 145.1, 136.8, 128.8, 128.2, 127.5, 121.7, 116.9, 115.7, 114.0, 71.1, 56.4, 34.4, 31.5 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2962, 2868, 1604, 1507, 1270, 1143, 1026, 812, 697, 530 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na⁺] calcd for C₁₉H₂₁NNaO₂: 318.1465, found 318.1456.

N-(2-(2-(benzyloxy)-5-(*tert*-butyl)phenoxy)ethyl)pivalamide (50a)

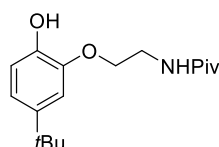


To a stirred suspension of LiAlH₄ (136 mg, 3.59 mmol) in Et₂O (5.0 mL), **47** (827 mg, 2.80 mmol) in Et₂O (15 mL) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. After the reaction was completed, saturated aqueous Na₂SO₄ solution was added dropwise at 0 °C and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then, the reaction mixture was diluted with Et₂O (10 mL), filtered through Celite pad and the residue was washed with Et₂O for several times. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude amine in CH₂Cl₂ (15 mL), triethylamine (0.75 mL, 5.38 mmol) and pivaloyl chloride (0.41 mL, 3.33 mmol) were added. The reaction mixture was

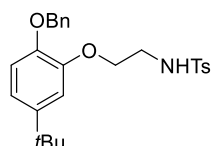
stirred at room temperature for 12 h and quenched with H₂O (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford product **50a** (993 mg, 93%) as a white solid: *R*_f = 0.20 (hexane/EtOAc = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46–7.29 (m, 5H), 6.97 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 1.4, 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.12 (dd, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 2H), 3.63 (dd, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.10 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 178.7, 148.0, 147.1, 145.1, 137.3, 128.7, 128.1, 127.5, 118.8, 113.9, 113.7, 71.2, 69.3, 39.2, 38.7, 34.4, 31.6, 27.5 ppm; IR (ATR) *v*_{max}: 3352, 2961, 2868, 1638, 1518, 1264, 1215, 1143, 732, 695, 581 cm⁻¹; HRMS (ESI) [*M*+Na⁺] calcd for C₂₄H₃₃NNaO₃: 406.2353, found 406.2341; mp: 51.2–53.4 °C.

***N*-(2-(5-(*tert*-butyl)-2-hydroxyphenoxy)ethyl)pivalamide (51a)**



To a stirred solution of **50a** (993 mg, 2.59 mmol) in THF (25 mL), palladium on activated carbon (200 mg, 20 wt %) was added. The suspension was sparged with H₂ via a balloon and subsequently stirred for 20 h at room temperature under H₂. Then, the reaction mixture was sparged with Ar to remove excess H₂, diluted with EtOAc (10 mL), filtered through Celite pad and the residue was washed with EtOAc for several times. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 6/1 to 4/1) to afford product **51a** (733 mg, 96%) as a white solid: *R*_f = 0.20 (hexane/EtOAc = 2/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.92–6.85 (m, 3H), 6.19–6.07 (br s, 1H), 4.15 (dd, *J* = 5.0, 10.5 Hz, 2H), 3.68 (dd, *J* = 5.0, 10.5 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.20 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 179.4, 145.4, 143.9, 143.5, 118.9, 114.5, 110.5, 69.1, 39.5, 38.9, 34.5, 31.7, 27.6 ppm; IR (ATR) *v*_{max}: 3360, 2958, 1627, 1518, 1269, 1215, 1057, 822, 607 cm⁻¹; HRMS (ESI) [*M*+Na⁺] calcd for C₁₇H₂₇NNaO₃: 316.1883, found 316.1877; mp: 102.6–104.5 °C.

***N*-(2-(2-(benzyloxy)-5-(*tert*-butyl)phenoxy)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (50b)**

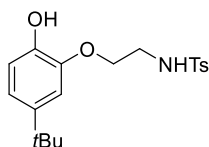


To a stirred suspension of LiAlH₄ (210 mg, 5.52 mmol) in Et₂O (8.0 mL), **47** (1.33 g, 4.50 mmol) in Et₂O (14 mL) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for

2 h. After the reaction was completed, saturated aqueous Na₂SO₄ solution was added dropwise at 0 °C and the mixture was stirred at 0 °C for 3 h. Then, the reaction mixture was diluted with Et₂O (10 mL), filtered through Celite pad and the residue was washed with Et₂O for several times. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude amine in CH₂Cl₂ (22 mL), triethylamine (0.75 mL, 5.38 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (1.06 g, 5.54 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h and quenched with H₂O (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 10/1 to 5/1) to afford product **50b** (1.97 g, 96%) as a white solid: *R*_f = 0.30 (hexane/EtOAc = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46-7.32 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.04 (dd, *J* = 5.5, 10.5 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 5.5, 10.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 147.6, 147.2, 145.0, 143.4, 137.1, 137.0, 129.8, 128.8, 128.1, 127.6, 127.1, 119.4, 114.4, 113.8, 71.2, 69.3, 42.9, 34.4, 31.5, 21.6 ppm; IR (ATR) *v*_{max}: 3271, 3067, 2959, 2872, 1598, 1508, 1320, 1265, 1097, 1004, 747, 660, 551 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na⁺] calcd for C₂₆H₃₁NNaO₄S: 476.1866, found 476.1859; mp: 55.3–57.5 °C.

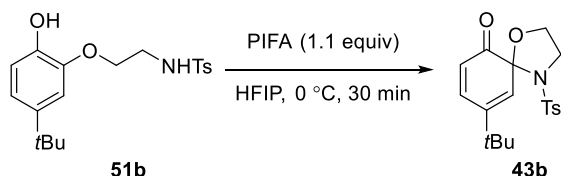
***N*-(2-(5-(*tert*-butyl)-2-hydroxyphenoxy)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (51b)**



To a stirred solution of **50b** (1.78 g, 3.93 mmol) in MeOH (40 mL), palladium on activated carbon (369 mg, 20 wt %) was added. The suspension was sparged with H₂ via a balloon and subsequently stirred for 7 h at room temperature under H₂. Then, the reaction mixture was sparged with Ar to remove excess H₂, diluted with EtOAc (20 mL), filtered through Celite pad and the residue was washed with EtOAc for several times. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 6/1 to 3/1) to afford product **51b** (1.35 g, 95%) as a clear oil: *R*_f = 0.30 (hexane/EtOAc = 4/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J* = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.06 (dd, *J* = 5.0, 10.5 Hz, 2H), 3.38 (dd, *J* = 5.0, 10.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.26 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 145.0, 143.7, 143.5, 143.3, 136.8, 129.9, 127.1, 118.6, 114.8, 109.6, 67.3, 42.6, 34.4, 31.7, 21.6 ppm; IR (ATR) *v*_{max}: 3431, 3283, 2950, 1598, 1421, 1221, 1130, 815,

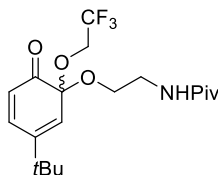
663, 564 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4\text{S}$: 386.1397, found 386.1388.

Representative Procedure for Oxidative Dearomatization/*N*-Cyclization Cascade of Phenol 51 (Table 4, entry 8)



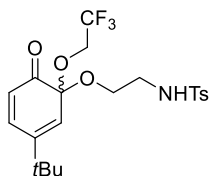
To a stirred solution of **51b** (22.0 mg, 0.0605 mmol) in HFIP (1.5 mL), PIFA (31.5 mg, 0.0732 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Then, the mixture was quenched with a mixture of saturated aqueous NaHCO_3 solution (1.0 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (1.0 mL) and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3.0 mL \times 3), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 4/1) to afford a product **43b** (14.4 mg, 66%) as a yellow solid.

***N*-(2-((3-(tert-butyl)-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)cyclohexa-2,4-dien-1-yl)oxy)ethyl)pivalamide (**52a**) (Table 4, entry 1)**



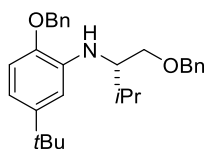
The reaction was performed according to the representative procedure with using substrate **51a** (31.2 mg, 0.106 mmol), PIDA (38.0 mg, 0.118 mmol), and TFE (2.7 mL). After silica gel chromatography, **52a** was obtained as a yellow oil (16.1 mg, 39%): R_f = 0.30 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (dd, J = 2.3, 10.5 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.17 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 178.7, 147.2, 141.3, 126.1, 125.4, 123.8 (d, J = 278 Hz), 91.2, 62.7, 60.4 (q, J = 35 Hz), 39.4, 38.8, 34.7, 28.3, 27.6 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3349, 2963, 1647, 1522, 1280, 1155, 1057, 563 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NNaO}_4$: 414.1863, found 414.186.

***N*-(2-((3-(*tert*-butyl)-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)cyclohexa-2,4-dien-1-yl)oxy)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**52b**) (Table 4, entry 2)**



The reaction was performed according to the representative procedure with using substrate **51b** (22.9 mg, 0.0630 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (23.9 mg, 0.0742 mmol) and 2,2,2-trifluoroethanol (1.6 mL). After silica gel chromatography, compound **43b** (7.3 mg, 32%) and **52b** (8.1 mg, 28%) were obtained as a yellow oil. Compound **52b**: R_f = 0.48 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 1.8, 10.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.16 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 147.2, 143.7, 141.2, 136.8, 129.9, 127.1, 125.5, 125.4, 123.7 (d, J = 278 Hz), 91.1, 62.1, 60.5 (q, J = 35 Hz), 43.0, 34.7, 28.3, 21.6 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3286, 2965, 1685, 1331, 1155, 1017, 814, 731, 547 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NNaO}_5\text{S}$: 484.1376, found 484.13803.

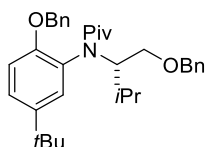
(*S*)-2-Benzyloxy-*N*-1-benzyloxy-3-methylbutan-2-yl-5-*tert*-butylaniline (54**).**



To a stirred solution of **39** (2.95 g, 9.24 mmol) in toluene (15 mL), (*S*)-1-benzyloxy-3-methylbutan-2-amine **53**³¹ (1.95 g, 10.1 mmol) in toluene (15 mL) were added sodium *tert*-butoxide (2.67 g, 27.8 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (421 mg, 0.460 mmol), and (*S*)-BINAP (692 mg, 1.11 mmol). After stirring at 90 °C for 14 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and then diluted with Et_2O (20 mL). The solution was filtered through a Celite pad and the residue was washed with Et_2O for several times. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 200/1) to afford **54** (2.28 g, 57%) as a yellow oil: R_f = 0.60 (hexane/EtOAc = 10/1); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43-7.25 (m, 10H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.50-4.42 (m, 3H), 3.52 (dd, J = 4.6, 10.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 4.6, 10.0 Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.94 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 5.0 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 144.3, 138.6, 138.0, 137.8, 128.7, 128.5, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 112.5, 111.1, 108.5, 73.5, 70.8, 70.5, 58.2,

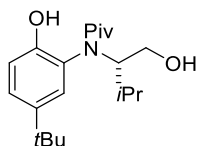
34.5, 31.8, 29.9, 19.8, 18.4 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3432, 3032, 2956, 2866, 1593, 1453, 1208, 1101, 732, 647 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{NO}_2$: 432.2897, found 432.2895; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} - 29.7$ (c 0.58, CHCl_3).

(S)-N-1-Benzyloxy-3-methylbutan-2-yl-N-2-benzyloxy-5-*tert*-butylphenyl pivalamide (55).



To a stirred solution of **54** (692 mg, 1.60 mmol) in toluene (5.3 mL) were added DIPEA (1.4 mL, 8.04 mmol), DMAP (196 mg, 1.60 mmol) and pivaloyl chloride (0.96 mL, 7.80 mmol). After stirring at 100 °C for 40 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and then quenched with H_2O (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with saturated aqueous NH_4Cl solution (30 mL \times 1) and brine (30 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1) to afford product **55** (773 mg, 94%) as a yellow oil: R_f = 0.60 (hexane/EtOAc = 4/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 2:1 mixture of two rotamers) δ 7.44-7.27 (m, 6H), 7.25-7.16 (m, 5H), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 5.08-4.93 (m, 2H), 4.31-3.49 (m, 5H), 2.42-2.18 (m, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, mixture of two rotamers) δ 178.5, 177.8, 154.2, 153.4, 142.9, 142.7, 139.0, 138.9, 137.2 (2), 129.9, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5 (2), 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5 (2), 126.2, 125.8, 112.6, 112.4, 79.7 (2), 72.3, 72.0, 71.2 (2), 70.2, 69.8, 41.7, 41.4, 34.2, 34.1, 31.6 (2), 29.6 (2), 29.4 (2), 29.2 (2), 22.7, 21.0, 20.6, 20.1 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2959, 2869, 1630, 1454, 1287, 1025, 732, 663, 543 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{NO}_3$: 516.3472, found 516.3483; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +0.4$ (c 1.04, CHCl_3).

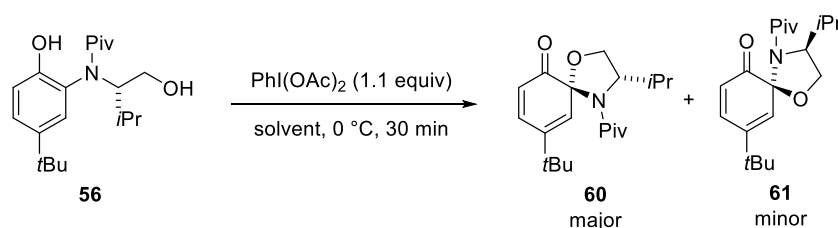
(S)-N-5-*tert*-Butyl-2-hydroxyphenyl-N-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl pivalamide (56).



To a stirred solution of **55** (621 mg, 1.20 mmol) in MeOH (4.0 mL) was added palladium on activated carbon (124 mg, 20 wt %) was added. The suspension was sparged with hydrogen via a balloon and subsequently stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 2 days. Then, the reaction mixture was sparged with argon to remove excess hydrogen, diluted with

EtOAc (10 mL), filtered through a Celite pad and the residue was washed with EtOAc for several times. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20/1 to 10/1) to afford **56** (247 mg, 61%) as a yellow oil: R_f = 0.13 (hexane/EtOAc = 4/1); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, observed as a 3:2 mixture of two rotamers) δ 7.27 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 0.4 H), 7.22-7.19 (m, 1.2 H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 0.4 H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 0.4 H), 6.78-6.76 (m, 0.6 H), 4.62-4.56 (m, 0.4 H), 3.99 (t, J = 10.1 Hz, 0.6 H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.03 (t, J = 10.5 Hz, 0.4 H), 2.86 (dt, J = 4.1, 9.6 Hz, 0.6 H), 2.43-2.32 (m, 0.6 H), 1.65-1.56 (m, 0.4 H), 1.23 (s, 9H), 1.06-1.02 (m, 3H), 0.92 (s, 3.6 H), 0.91 (s, 5.4 H), 0.84-0.81 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , observed as a mixture of two rotamers) for the major rotamer: δ 182.6, 154.0, 142.3, 129.3, 127.2, 124.4, 117.8, 63.5, 61.0, 42.0, 34.0, 31.4, 29.0, 27.5, 21.5, 19.5 ppm; for the minor rotamer: δ 180.1, 151.0, 141.0, 128.3, 126.6, 131.8, 117.4, 75.3, 61.0, 41.5, 34.1, 31.5, 29.5, 28.9, 21.7, 21.4 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3380, 2959, 2871, 1604, 1287, 1191, 1013, 720, 583 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NNaO}_3$: 358.2353, found 358.2352; $[\alpha]_D^{26}$ -63.4 (c 0.62, CHCl_3).

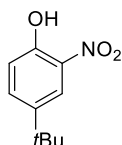
(3*S*,5*R*)- and (3*S*,5*S*)-9-*tert*-Butyl-3-isopropyl-4-pivaloyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]deca-7,9-dien-6-one (60 and 61) (Table 6, entry 1).



To a stirred solution of **56** (27.0 mg, 0.0805 mmol) in TFE (2.0 mL) was added PIDA (30.5 mg, 0.0947 mmol) and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Then, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (1.0 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (1.0 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3.0 mL \times 3), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford a mixture of two diastereomers (**60** and **61**) as a yellow oil (15.4 mg, 57%, **60**:**61** = 4:1, determined by ^1H NMR analysis): R_f = 0.70 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 4:1 mixture of diastereomers) δ 7.05 (dd, J = 2.3, 10.5 Hz, 0.8 H), 7.00 (dd, J = 2.3, 10.5 Hz, 0.2 H), 6.15 (d, J = 10.5 Hz, 0.2 H), 6.10 (d, J = 10.5 Hz, 0.8 H), 5.91 (d, J = 2.3 Hz, 0.8 H), 5.79 (s, 0.2 H), 4.39 (dd, J = 6.4, 8.2 Hz, 0.8 H), 4.27-4.24 (m, 0.8 H), 4.23-4.10 (m, 0.6 H), 3.95 (d, J = 8.7 Hz, 0.8 H), 2.39-2.31 (m, 0.2 H), 2.29-2.20 (m, 0.8 H), 1.27 (s, 7.2 H), 1.24 (s, 1.8 H), 1.17 (s, 7.2 H), 1.13 (s, 1.8 H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) for the major isomer **60**: δ 195.8, 177.8, 145.1, 140.1, 128.0, 125.7, 88.5, 65.8, 61.8, 40.0, 34.3, 31.7, 28.6, 28.2, 20.2, 17.4

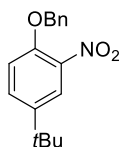
ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2961, 2873, 1751, 1608, 1364, 1115, 816, 733, 560 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NNaO}_3$: 356.2196, found 356.2193.

4-*tert*-Butyl-2-nitrophenol (**62**).



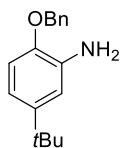
To a stirred solution of 4-*tert*-butylphenol **41** (2.89 g, 19.2 mmol) in CH_2Cl_2 (64 mL) was added SiO_2 (1.93 g), H_2O (1.9 mL), Oxone® (5.90 g, 9.60 mmol) and NaNO_2 (1.33 g, 19.3 mmol).³³ After stirred for 30 min at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (20 mL), filtered through a Celite pad and the residue was washed with CH_2Cl_2 for several times. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 50/1 to 20/1) to afford **62** (1.67 g, 45%) as a white solid. Phenol **41** was also recovered (975 mg, 34% recovered). Spectroscopic analyses of **62** were in agreement with previous literature report.⁶⁴

1-Benzyloxy-4-*tert*-butyl-2-nitrobenzene (**63**).



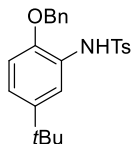
To a stirred solution of **62** (1.67 g, 8.57 mmol) in acetone (30 mL) were added K_2CO_3 (2.37 g, 17.2 mmol) and benzyl bromide (1.0 mL, 8.59 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux temperature for 2 days and then quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (10 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (30 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 20/1) to afford **63** (2.26 g, 93%) as a pale yellow solid: R_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 4/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.47-7.31 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 1.31 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.8, 144.2, 139.9, 135.9, 131.2, 128.8, 128.2, 127.0, 122.6, 115.0, 71.3, 34.4, 31.3 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2960, 2868, 1619, 1521, 1478, 1254, 1015, 842, 736, 692 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$: 308.1257, found 308.125; mp: 48.7 $^\circ\text{C}$.

2-Benzyloxy-5-*tert*-butylaniline (**64**).



To a stirred solution of **63** (3.14 g, 11.0 mmol) in EtOAc (18 mL) and EtOH (18 mL) was added SnCl₂ (5.23 g, 27.6 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. Then, the mixture was warmed up to 70 °C and stirred at 70 °C for 20 h. After the reaction was complete, the mixture was cooled to 0 °C and quenched with H₂O (50 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL × 3), and the combined organic layer was washed with brine (100 mL × 1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 30/1) to afford **64** (1.84 g, 66%) as a yellow solid: *R*_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 1.32 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 144.3, 139.8, 136.0, 131.2, 128.8, 128.2, 127.0, 122.6, 115.0, 71.3, 34.4, 31.3 ppm; IR (ATR) *v*_{max}: 2960, 2868, 1619, 1462, 1348, 1264, 1015, 823, 735, 692 cm⁻¹; HRMS (ESI) [*M*+H⁺] calcd for C₁₇H₂₂NO: 256.1696, found 256.169; mp: 47.3 °C.

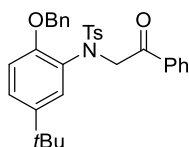
N-2-Benzyloxy-5-*tert*-butylphenyl-4-methylbenzenesulfonamide (**65**).



To a stirred solution of **64** (981 mg, 3.84 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) were added pyridine (1.9 mL, 23.0 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (872 mg, 4.57 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL × 3), and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 50/1 to 10/1) to afford **65** (1.57 g, 99%) as a white solid: *R*_f = 0.25 (hexane/EtOAc = 4/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 2.5 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.47-7.31 (m, 7H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 146.9, 144.3, 141.8, 139.8, 136.0, 131.2, 130.3, 128.8, 128.2, 127.1, 127.1, 122.6, 115.0, 71.3, 34.4, 31.3, 21.9 ppm; IR (ATR) *v*_{max}: 3256, 3213, 2949, 2865, 1598, 1330,

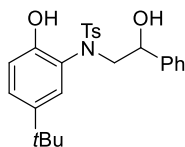
1164, 1090, 809, 695, 680, 543 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3\text{S}$: 432.1604, found 432.1608; mp: 88.6 $^{\circ}\text{C}$.

***N*-2-Benzoyloxy-5-*tert*-butylphenyl-4-methyl-*N*-(2-oxo-2-phenylethyl)benzenesulfonamide (66).**



To a stirred solution of **66** (1.56 g, 3.82 mmol) in acetone (20 mL) were added K_2CO_3 (797 mg, 5.77 mmol) and phenacyl bromide (798 mg, 4.01 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. Then, the mixture was warmed up to 50 $^{\circ}\text{C}$ and stirred at 50 $^{\circ}\text{C}$ for 1 h. After the reaction was complete, the mixture was cooled to room temperature and quenched with H_2O (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (100 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 9/1) to afford **66** (1.92 g, 95%) as a white solid: R_f = 0.25 (hexane/EtOAc = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.44-7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 153.0, 143.8, 143.1, 137.3, 136.7, 135.5, 133.4, 131.5, 129.2, 128.7, 128.5, 128.3, 127.9, 127.1, 126.4, 126.3, 112.2, 70.2, 56.2, 34.1, 31.3, 21.7 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2961, 2868, 1702, 1605, 1328, 1217, 1153, 985, 744, 543 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NNaO}_4\text{S}$: 550.2023, found 550.2012; mp: 136.4 $^{\circ}\text{C}$.

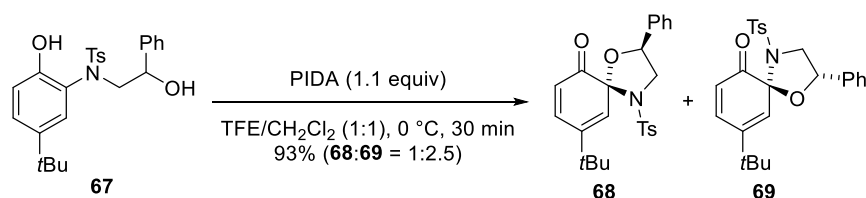
***N*-5-*tert*-Butyl-2-hydroxyphenyl-*N*-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (67).**



To a stirred solution of **66** (252 mg, 0.477 mmol) in MeOH (4.8 mL) and THF (2.4 mL) was added palladium on activated carbon (25.0 mg, 10 wt %). The suspension was sparged with hydrogen via a balloon and subsequently stirred under hydrogen at room temperature for 20 h. Then, the reaction mixture was sparged with argon to remove excess hydrogen, diluted with EtOAc (5.0 mL), filtered through a Celite pad and the residue was washed with EtOAc for several

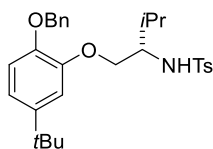
times. The combined filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford **67** (170 mg, 81%) as a white solid: R_f = 0.30 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (br s, 1H, -OH), 7.50-7.20 (m, 9H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.56 (br s, 1H, -OH), 4.60 (br s, 1H), 3.74-3.53 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.09 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.2, 143.7, 140.6, 136.1, 129.7, 128.8, 128.4, 128.1, 127.5, 126.2, 124.7, 117.2, 74.4, 70.9, 61.1, 59.0, 34.0, 31.3, 21.7 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3556, 3265, 2951, 2860, 1597, 1506, 1345, 1160, 1047, 812, 556 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4\text{S}$: 462.171, found 462.1703; mp: 143.7 $^\circ\text{C}$.

(2*R,5*S**)- and (2*R**,5*R**)-9-*tert*-Butyl-2-phenyl-4-tosyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]deca-7,9-dien-6-one (**68** and **69**).**



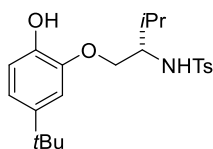
To a stirred solution of **67** (114 mg, 0.258 mmol) in TFE (3.2 mL) and CH_2Cl_2 (3.2 mL) was added PIDA (93.7 mg, 0.291 mmol) and the reaction mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 30 min. Then, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (3.0 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (3.0 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (15 mL \times 3), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford an inseparable mixture of two diastereomers **68** and **69** (106 mg, 93%, **68**:**69** = 1:2.5, determined by ^1H NMR analysis) as a yellow solid: R_f = 0.60 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) for **68**: δ 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.12 (dd, J = 2.3, 10.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 5.5, 9.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 5.5, 8.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 8.2, 9.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.18 (s, 9H) ppm; for **69**: δ 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 7H), 7.09 (dd, J = 2.3, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 6.4, 8.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 6.4, 8.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 8.2, 8.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) for **68**: δ 196.6, 145.2, 144.0, 141.8, 136.5, 136.4, 129.6, 129.1, 129.1, 128.7, 127.6, 127.4, 124.7, 86.0, 80.4, 54.9, 34.5, 28.2, 21.7 ppm; for **69**: δ 197.2, 146.6, 143.9, 141.1, 137.2, 136.7, 129.7, 129.0, 128.8, 127.8, 127.5, 126.9, 124.8, 127.8, 127.5, 126.9, 124.8, 86.7, 78.5, 77.3, 53.3, 34.6, 28.2 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2964, 2872, 1686, 1649, 1597, 1466, 1346, 1156, 1009, 699 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4\text{S}$: 460.1553, found 460.1551.

(S)-N-(1-(2-(benzyloxy)-5-(*tert*-butyl)phenoxy)-3-methylbutan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (71)



To a stirred solution of phenol **48** (1.03 g, 4.03 mmol) in DMF (13 mL), (*S*)-2-isopropyl-1-tosylaziridine **70**³⁴ (919 mg, 3.84 mmol) and K₂CO₃ (536 mg, 3.88 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 2 h. Then, the mixture was cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL × 3) and the combined organic layer was washed with brine (30 mL × 1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 50/1 to 15/1) to afford product **71** (1.25 g, 63%) as a white solid. Phenol **48** was also recovered (205 mg, 20% recovered). Compound **71**: *R*_f = 0.60 (hexane/EtOAc = 2/1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 4.6, 9.6 Hz, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.2, 147.1, 144.9, 143.0, 138.2, 137.3, 129.6, 128.7, 128.0, 127.5, 127.1, 119.0, 114.0, 113.9, 71.2, 69.8, 58.8, 34.4, 31.6, 29.9, 21.6, 19.2, 18.7 ppm; IR (ATR) ν_{max}: 3249, 3063, 2958, 2870, 1597, 1327, 1157, 997, 808, 666, 565 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na⁺] calcd for C₂₉H₃₇NNaO₄S: 518.2336, found 518.2328; mp: 77.4–79.8 °C; [α]_D²⁵ –33.5 (*c* 0.57, CHCl₃)

(S)-N-(1-(5-(*tert*-butyl)-2-hydroxyphenoxy)-3-methylbutan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (72)

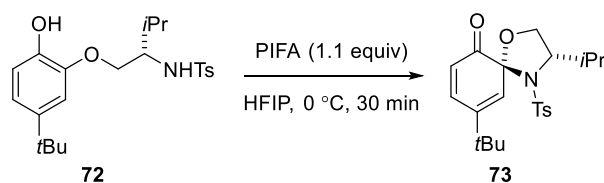


To a stirred solution of **71** (1.01 g, 2.04 mmol) in MeOH (6.8 mL) and THF (2.2 mL), palladium on activated carbon (104 mg, 10 wt%) was added. The suspension was sparged with H₂ via a balloon and subsequently stirred for 1.5 h at room temperature under H₂. Then, the reaction mixture was sparged with Ar to remove excess H₂, diluted with EtOAc (10 mL), filtered through Celite pad and the residue was washed with EtOAc for several times. The filtrate was

concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 8/1) to afford product **72** (808 mg, 98%) as a white solid: R_f = 0.30 (hexane/EtOAc = 4/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.20 (br s, 1H, -OH), 6.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 5.0, 9.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 4.1, 9.6 Hz, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 145.2, 143.7, 143.5, 143.0, 137.9, 129.7, 127.0, 118.3, 114.6, 109.1, 68.0, 58.7, 34.4, 31.7, 30.1, 21.6, 19.4, 18.8 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3368, 3247, 2963, 2870, 1601, 1290, 1158, 813, 668, 545 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NNaO}_4\text{S}$: 428.1866, found 428.1859; mp: 117.7–118.2 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –35.3 (c 0.67, CHCl_3)

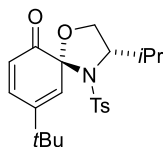
Representative Procedure for Stereoselective Oxidative Dearomatization/*N*-Cyclization

Cascade of **72** (Table 7, entry 4):



To a stirred solution of **72** (24.2 mg, 0.0597 mmol) in HFIP (1.5 mL), PIFA (32.2 mg, 0.0749 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 30 min. Then, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (1.0 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (1.0 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3.0 mL \times 3), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford a product **73** (10.9 mg, 45%, 14:1 dr, determined by ^1H NMR analysis) as a yellow oil.

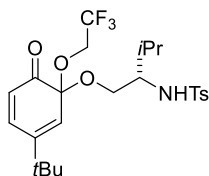
(3*S*,5*S*)-9-(*tert*-butyl)-3-isopropyl-4-tosyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]deca-7,9-dien-6-one (**73**)



Compound **73**: R_f = 0.70 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 4.6, 8.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 6.9, 8.7 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.00 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195.3, 144.9, 143.9, 140.6, 137.5, 129.6, 128.1, 127.2, 125.3, 87.8, 67.5, 63.4, 34.5, 29.0, 28.2, 21.7, 20.3, 15.1 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2965, 2871,

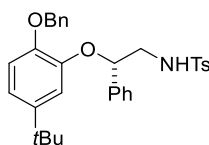
1682, 1649, 1333, 1149, 1046, 989, 823, 668, 571 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4\text{S}$: 426.171, found 426.1709; mp: 128.0–130.3 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -71.4$ (c 0.07, CHCl_3).

***N*-((2*S*)-1-((3-(*tert*-butyl)-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)cyclohexa-2,4-dien-1-yl)oxy)-3-methylbutan-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (74) (Table 2, entry 1)**



The reaction was performed according to the representative procedure with using substrate **72** (51.0 mg, 0.126 mmol), PIDA (46.3 mg, 0.144 mmol), TFE (1.5 mL) and CH_2Cl_2 (1.5 mL). Purification by silica gel chromatography gave compound **73** (5.0 mg, 10%) and **74** (4.9 mg, 8%). Compound **74** was obtained as a yellow oil: R_f = 0.60 (hexane/EtOAc = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , observed as a 1:1 mixture of two diastereomers) δ 7.75–7.69 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.06–7.00 (m, 1H), 6.00 (d, J = 10.5 Hz, 0.5 H), 5.99 (d, J = 10.5 Hz, 0.5 H), 5.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.15–3.93 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 4.1, 9.6 Hz, 0.5 H), 3.49 (dd, J = 4.1, 9.6 Hz, 0.5 H), 3.39 (dd, J = 4.1, 9.6 Hz, 0.5 H), 3.34 (dd, J = 4.1, 9.6 Hz, 0.5 H), 3.11–3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 1.5 H), 2.41 (s, 1.5 H), 1.93–1.83 (m, 1H), 1.16 (s, 4.5 H), 1.15 (s, 4.5 H), 0.84–0.78 (m, 6H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , observed as a mixture of diastereomers) δ 195.3, 195.2, 147.3, 147.3, 143.5, 143.4, 141.2, 141.1, 138.0, 137.9, 129.8, 129.7, 127.2, 127.1, 126.1, 125.9, 123.7 (2) (d, J = 278 Hz), 91.2, 91.0, 63.2, 63.0, 60.4 (d, J = 36 Hz), 60.4 (d, J = 36 Hz), 58.8, 58.7, 34.7 (2), 29.5, 29.3, 28.3 (2), 21.6 (2), 19.1, 18.8, 18.6, 18.3 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3284, 2964, 1682, 1280, 1023, 754, 549 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NNaO}_5\text{S}$: 526.1845, found 526.1848.

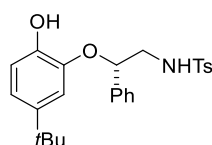
***N*-(2-(2-(benzyloxy)-5-(*tert*-butyl)phenoxy)-2-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (76)**



To a stirred solution of phenol **48** (2.02 g, 7.88 mmol) in CH_2Cl_2 (39 mL), 2-phenyl-1-tosylaziridine **75**³⁵ (2.06 g, 7.55 mmol) and boron trifluoride-ethyl ether complex (0.19 mL, 1.50 mmol) were added successively at 0 $^{\circ}\text{C}$. After stirring at 0 $^{\circ}\text{C}$ for 30 min, the reaction mixture was warmed up to room temperature and quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (30 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL \times 3) and dried over Na_2SO_4 , and

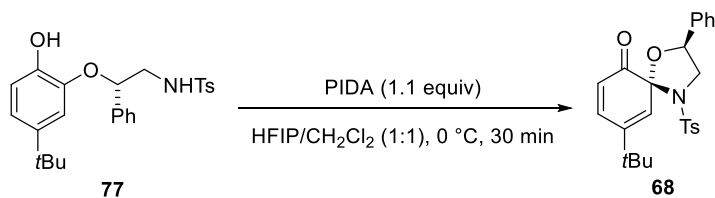
concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 30/1 to 15/1) to afford product **76** (2.09 g, 52%) as a clear oil. The phenol **48** was also recovered (658 mg, 33% recovered). Compound **76**: R_f = 0.20 (hexane/EtOAc = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53–7.28 (m, 10 H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 2.3, 9.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 3.37 (ddd, J = 12.8, 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.20 (ddd, J = 12.8, 9.6, 2.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.08 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 147.3, 147.2, 144.6, 143.2, 138.8, 137.1, 137.1, 129.7, 128.8, 128.8, 128.5, 128.1, 127.8, 127.1, 126.4, 119.5, 116.3, 113.4, 82.8, 71.2, 49.5, 34.2, 31.3, 21.6 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3343, 3062, 3034, 2960, 2865, 1606, 1349, 1161, 1069, 882, 664, 550 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NNaO}_4\text{S}$: 552.2179, found 552.2167.

***N*-(2-(5-(*tert*-butyl)-2-hydroxyphenoxy)-2-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (77)**



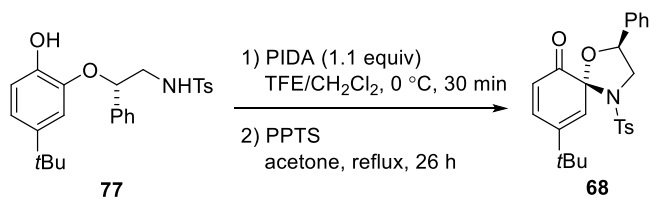
To a stirred solution of **76** (296 mg, 0.558 mmol) in MeOH (2.3 mL) was added palladium on activated carbon (30.0 mg, 10 wt%). The suspension was sparged with H_2 via a balloon and subsequently stirred for 1 h at room temperature under H_2 . Then, the reaction mixture was sparged with Ar to remove excess H_2 , diluted with EtOAc (5.0 mL), filtered through Celite pad and the residue was washed with EtOAc for several times. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford product **77** (221 mg, 90%) as a white solid: R_f = 0.30 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36–7.24 (m, 7H), 6.65 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.01 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.1, 143.9, 143.8, 143.1, 137.9, 137.0, 129.9, 129.1, 128.7, 127.1, 126.3, 118.8, 114.7, 112.3, 80.1, 49.2, 34.2, 31.4, 21.7 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3369, 2962, 1599, 1508, 1327, 1154, 1018, 813, 549 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4\text{S}$: 462.171, found 462.1703; mp: 170.8–173.1 $^\circ\text{C}$.

Representative Procedure for Stereoselective Oxidative Dearomatization/*N*-Cyclization Cascade of **77 (Table 8, entry 2):**



To a stirred solution of **77** (20.1 mg, 0.0457 mmol) in HFIP (0.6 mL) and CH₂Cl₂ (0.6 mL) was added PIDA (18.2 mg, 0.0565 mmol) at 0 °C. After stirred at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (1.0 mL) and saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (1.0 mL). Then the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3.0 mL × 3), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford a product **68** (13.1 mg, 66%, 14:1 dr, determined by ¹H NMR analysis) as a yellow solid.

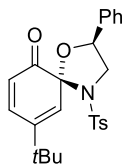
Procedure for Stereoselective Oxidative Dearomatization/*N*-Cyclization Cascade and Subsequent Acid-Treatment of the Crude Products to obtain **68 (Scheme 20)**



To a stirred solution of **77** (136 mg, 0.310 mmol) in TFE (3.9 mL) and CH₂Cl₂ (3.9 mL) was added PIDA (109 mg, 0.339 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 min, and then, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was used for the next reaction without further purification.

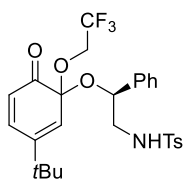
To a stirred solution of the crude product in acetone (3.1 mL) was added PPTS (7.80 mg, 0.0310 mmol) and the reaction mixture was stirred at reflux for 9 h. Then, another amount of PPTS (7.50 mg, 0.0298 mmol) was added to the mixture and it was stirred at reflux for 17 h. After the reaction was completed, the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford **68** as a yellow solid (111 mg, 82%, 11:1 dr). It was further purified by recrystallization (EtOH) to afford compound **68** (80.1 mg, 59%, single diastereomer) as a yellow needle.

(2*S*,5*R*)-9-(*tert*-butyl)-2-phenyl-4-tosyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]deca-7,9-dien-6-one (68)



R_f = 0.60 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.12 (dd, J = 2.3, 10.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 5.5, 9.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 5.5, 8.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 8.2, 9.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.18 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.6, 145.1, 144.0, 141.8, 136.5, 136.4, 129.6, 129.1, 129.1, 128.7, 127.6, 127.4, 124.7, 86.0, 80.4, 54.9, 34.5, 28.2, 21.7 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2952, 2902, 1686, 1334, 1151, 1039, 932, 695, 537 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4\text{S}$: 460.1553, found 460.1553; mp: 153.7–154.1 $^\circ\text{C}$

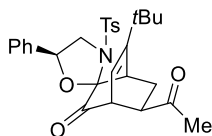
***N*-(2-((3-(*tert*-butyl)-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)cyclohexa-2,4-dien-1-yl)oxy)-2-phenylethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (78) (Table 8, entry 1)**



To a stirred solution of **77** (110 mg, 0.25 mmol) in TFE (3.1 mL) and CH_2Cl_2 (3.1 mL), PIDA (91.9 mg, 0.285 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 30 min. Then, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (3.0 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (3.0 mL), and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (6.0 mL \times 3). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford product **78** (29.6 mg, 22%, 2:1 mixture of two diastereomers) as a yellow oil, along with **68** (42%, 11:1 dr). For analytical purpose, the major diastereomer of **78** was isolated after preparative thin layer chromatography as a yellow oil: R_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.25-7.07 (m, 5H), 6.87 (dd, J = 2.3, 10.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.76 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.4, 145.1, 143.6, 141.3, 140.1, 136.8, 129.8, 128.7, 128.5, 127.2, 126.4, 126.3, 125.1, 91.1, 77.3, 74.5, 60.9 (d, J = 35 Hz), 49.5, 34.1, 27.7, 21.6 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3292, 2965, 1753, 1650, 1409, 1279, 1093, 700, 545 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NNaO}_5\text{S}$: 560.1689, found 560.1688.

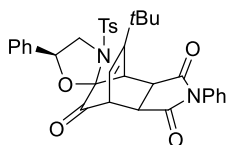
Diels–Alder Reactions of *ortho*-Benzoquinone Monohemiaminal **68** (Table 9)

(1*R*,2*R*,4*R*,5'*S*,8*R*)-8-acetyl-6-(*tert*-butyl)-5'-phenyl-3'-tosylspiro[bicyclo[2.2.2]octane-2,2'-oxazolidin]-5-en-3-one (**80**)



To a stirred solution of **68** (50.1 mg, 0.115 mmol) in toluene (0.29 mL), methyl vinyl ketone (0.029 mL, 0.348 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 25 h. After the reaction was completed, the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford product **80** as a pale yellow foam (54.9 mg, 94%): R_f = 0.40 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22–7.15 (m, 3H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.95 (dd, J = 1.8, 6.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 6.0, 8.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.2, 10.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 1.8, 6.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 6.0, 10.5 Hz, 1H), 3.37–3.33 (m, 1H), 2.99 (ddd, J = 1.8, 5.0, 6.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (ddd, J = 2.3, 6.9, 13.3 Hz, 1H), 1.94 (ddd, J = 3.2, 5.0, 13.3 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 202.0, 152.5, 143.8, 139.0, 135.3, 129.3, 129.1, 128.5, 128.1, 125.9, 116.5, 92.8, 77.4, 53.5, 50.1, 50.0, 42.7, 35.3, 28.3, 28.3, 22.5, 21.2 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2952, 2867, 1746, 1707, 1342, 1158, 998, 698, 668, 581 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NNaO}_5\text{S}$: 530.1972, found 530.1971; mp: 125.2–128.2 °C.

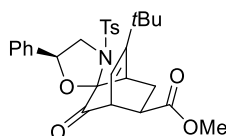
(2*R*,4'*R*,7'*R*,7*a*'*S*)-5'-(*tert*-butyl)-2',5-diphenyl-3-tosyl-3*a*',4',7',7*a*'-tetrahydro-1'H-spiro[oxazolidine-2,9'-[4,7]ethanoisindole]-1',3',8'(2'H)-trione (**81**)



To a stirred solution of **68** (67.9 mg, 0.155 mmol) in toluene (0.39 mL), *N*-phenylmaleimide (81.5 mg, 0.471 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 90 °C for 14 h. After the reaction was completed, the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1 to 4/1) to afford product **81** as a white solid (90.8 mg, 96%): R_f = 0.38 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52–7.38 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.20–7.16 (m, 3H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.32 (dd, J = 1.8, 6.4 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 5.5, 8.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 3.7, 6.4 Hz, 1H), 4.01

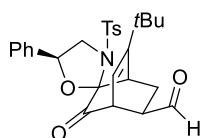
(dd, $J = 8.2, 11.5$ Hz, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 2.8, 8.7$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 5.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 3.7, 8.7$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.20 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 199.5, 176.2, 174.8, 150.4, 144.2, 138.7, 134.9, 131.6, 129.4, 129.4, 129.2, 129.0, 128.6, 128.2, 126.3, 125.8, 120.0, 91.6, 77.7, 53.5, 48.0, 45.1, 43.3, 40.0, 34.8, 29.1, 21.6 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2964, 1749, 1708, 1349, 1159, 1015, 751, 663, 581 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$: 633.203, found 633.2028; mp: 231.6–233.4 $^\circ\text{C}$.

Methyl(1*R*,2*R*,4*R*,8*R*)-6-(*tert*-butyl)-3-oxo-5'-phenyl-3'-tosylspiro[bicyclo[2.2.2]octane-2,2'-oxazolidin]-5-ene-8-carboxylate (82**)**



Compound **68** (41.2 mg, 0.0942 mmol) was added to a sealed tube, then dissolved in toluene (0.95 mL). To this solution, methyl acrylate (0.25 mL, 2.78 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 130 $^\circ\text{C}$ for 24 h. After the reaction was completed, the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) to afford product **82** as a white solid (44.0 mg, 89%); $R_f = 0.54$ (benzene/EtOAc = 10/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.02 (dd, $J = 1.8, 6.4$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 6.0, 7.8$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 7.8, 11.0$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 2.3, 6.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 6.0, 11.0$ Hz, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.99 (ddd, $J = 2.3, 4.6, 10.1$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (ddd, $J = 2.3, 10.1, 13.7$ Hz, 1H), 1.92 (ddd, $J = 4.6, 5.0, 13.7$ Hz, 1H), 1.23 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 201.8, 173.0, 152.4, 143.8, 139.0, 135.2, 129.3, 129.1, 128.5, 128.1, 125.9, 117.4, 92.8, 77.4, 53.5, 52.5, 50.2, 42.5, 42.1, 35.3, 28.3, 24.0, 21.6 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2952, 2902, 1744, 1599, 1343, 1158, 1194, 814, 752, 671 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NNaO}_6\text{S}$: 546.1921, found 546.1921; mp: 148.0–153.5 $^\circ\text{C}$.

(1*R*,2*R*,4*R*,8*R*)-6-(*tert*-butyl)-3-oxo-5'-phenyl-3'-tosylspiro[bicyclo[2.2.2]octane-2,2'-oxazolidin]-5-ene-8-carbaldehyde (83**)**

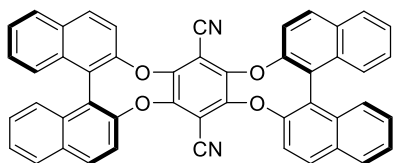


To a sealed tube, compound **68** (42.1 mg, 0.0962 mmol) was added and dissolved in toluene (0.96 mL). Acrolein (0.19 mL, 2.85 mmol) was added to the solution, and the reaction mixture was stirred at 130 $^\circ\text{C}$ for 2 h. After cooling at rt, TLC analysis showed incomplete conversion. Additional acrylaldehyde was added (0.10 mL, 1.50 mmol) and heating was

continued at 130 °C for 42 h. After the reaction was completed, the mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 10/1 to 5/1) to afford product **83** as a white solid (43.6 mg, 92%); R_f = 0.41 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.08 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.99 (dd, J = 2.3, 6.4 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 6.0, 8.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.2, 11.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 2.3, 6.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 6.0, 11.0 Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.96 (ddd, J = 2.3, 4.1, 9.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18-2.10 (ddd, J = 2.3, 9.6, 13.7 Hz, 1H), 2.02-1.95 (ddd, J = 3.7, 4.1, 13.7 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 201.5, 199.3, 153.3, 143.9, 138.9, 135.1, 129.4, 129.1, 128.5, 128.2, 125.9, 116.9, 93.2, 77.3, 53.5, 50.3, 48.2, 42.8, 35.4, 28.3, 21.6, 21.5 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2594, 1749, 1724, 1458, 1345, 1159, 1017, 746, 666 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NNaO}_5\text{S}$: 516.1815, found 516.182; mp: 66.6–70.0 °C.

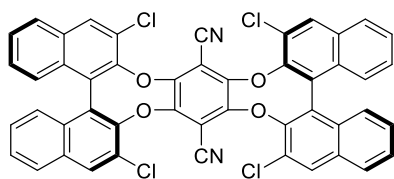
第4章

Compound (–)-**96**



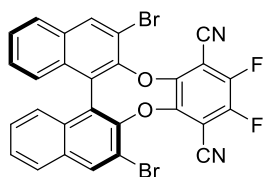
To a stirred solution of tetrafluoroterephthalonitrile (TFTPN) **91** (3.35 g, 16.7 mmol, 1.0 equiv) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (167 mL) was added (*S*)-(–)-BINOL **93** (9.60 g, 33.5 mmol) and K_2CO_3 (11.7 g, 84.7 mmol). The solution was stirred at room temperature for 12 h. Then the reaction mixture was poured in water to precipitate the crude product. The precipitated product was filtered and washed with water. The residue was dissolved in chloroform and dried with Na_2SO_4 . Then, Na_2SO_4 was filtered off and concentrated *in vacuo* to afford yellow solid, which was recrystallized from chloroform/hexane to yield dinitrile (–)-**96** (10.3 g, 88%) as a pale yellow crystal: R_f = 0.40 (hexane/EtOAc = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.55 (ddd, J = 0.9, 6.9, 8.2 Hz, 4H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.42 (ddd, J = 0.9, 6.9, 8.2 Hz, 4H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.5, 146.8, 132.3, 132.1, 131.6, 128.6, 127.5, 126.8, 126.5, 125.1, 120.6, 111.6, 106.8 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3058, 2239, 1588, 1509, 1438, 1258, 1202, 1186, 1073, 1005, 827, 660 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: 715.1628, found 715.1627; mp: 488 °C (decomposition). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = –772.8 (c 0.64, CHCl_3).

Compound (-)-**98**



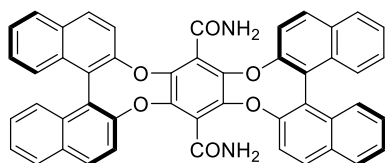
To a stirred solution of TFTP **91** (3.16 g, 15.8 mmol) in DMF (158 mL) was added (*S*)-3,3'-dichloro-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol **95** (11.2 g, 31.6 mmol) and K_2CO_3 (11.1 g, 80.2 mmol). After stirring at 80 °C for 16 h, DMF was removed *in vacuo*. Then, H_2O (200 mL) and $CHCl_3$ (150 mL) were added to the residue, and the mixture was extracted with $CHCl_3$ (200 mL \times 3). The combined organic layer were dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to give a crude product. The crude product was triturated with $CHCl_3$ (100 mL). After filtration of the suspension, the residue was purified by recrystallization ($CHCl_3$ /hexane) to afford product **98** as a white solid. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified via flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 4/1) to afford product **98** (1.76 g). The total yield of **98** was 77% (10.1 g), a pale yellow solid: R_f = 0.41 (hexane/EtOAc = 2/1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 4H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.58 (ddd, J = 2.3, 6.0, 8.2 Hz, 4H), 7.45-7.38 (m, 8H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ 145.3, 145.0, 132.6, 132.1, 130.1, 129.0, 128.6, 128.5, 127.3, 126.5, 124.6, 108.2, 79.7 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2240, 1740, 1229, 1089, 955, 884, 811, 746, 622 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[M+Na^+]$ calcd for $C_{48}H_{20}Cl_4N_2NaO_4$: 851.0069, found 851.0067; mp: 334.0 °C; $[\alpha]_D^{21} = -572.5$ (c 0.52, $CHCl_3$).

Compound **99**



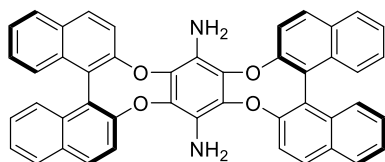
To a stirred solution of TFTP **91** (12.3 mg, 0.0615 mmol, 1.0 equiv) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1.2 mL) was added 3,3'-dibromo-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol **94** (54.8 mg, 0.123 mmol, 2.0 equiv) and K_2CO_3 (42.8 g, 0.310 mmol). The solution was stirred at 50 °C for 16 h. Then the reaction mixture was poured in water to precipitate the crude product. The precipitated product was filtered and washed with water. The residue was dissolved in chloroform and dried with Na_2SO_4 . Then, Na_2SO_4 was filtered off and concentrated *in vacuo* to afford yellow solid, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/benzene = 4/1 to 1/1) to yield compound **99** (11.7 mg, 31%) as a white solid: R_f = 0.31 (hexane/EtOAc = 4/1); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 2H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H) ppm.

Compound (–)-100



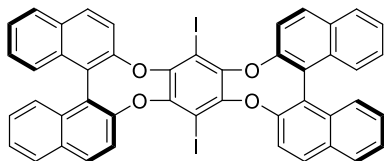
To a stirred solution of dinitrile (–)-**100** (20.5 g, 29.6 mmol) in DMSO (290 mL) was added powdered KOH (4.91 g, 87.4 mmol). To the mixture, H₂O₂ (30% in water, 14.7 mL, 142 mmol) was added dropwise. After stirring for 4 h at room temperature, the reaction mixture was poured into water and the resulting suspension was filtered. After washed with water, the residue was dissolved in chloroform and dried with Na₂SO₄. Then, Na₂SO₄ was filtered off and concentrated *in vacuo*. The crude product was recrystallized from chloroform/hexane to yield diamide (–)-**100** (18.7 g, 87%) as a white solid: *R*_f = 0.33 (hexane/EtOAc = 1/1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (s, 2H), 8.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 8.00 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 7.58 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 4H), 7.48 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 4H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.2, 150.6, 141.1, 132.0, 131.9, 131.6, 129.2, 128.0, 127.0, 126.5, 126.3, 125.4, 121.7 ppm; IR (ATR) *v*_{max}: 3492, 3059, 1686, 1417, 1219, 1204, 1188, 1110, 1029, 998, 774, 749 cm^{–1}; HRMS (ESI) [*M*+Na⁺] calcd for C₄₈H₂₈N₂O₆: 751.1840, found 751.1834; mp: >450 °C; [*α*]_D²⁶ = –387.7 (*c* 0.53, DMSO).

Compound 101



To a stirred solution of diamide (–)-**100** (888 mg, 1.22 mmol) in DMF (25 mL), PIFA (1.31 g, 3.05 mmol) was added at 0 °C. After stirring for 15 min at 0 °C, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h, and then, 5 M NaOH (1.2 mL) was added to the mixture. After stirring at 80 °C for 18 h, it was cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL × 3), and the combined organic layer was washed with brine (50 mL × 1), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 4/1 with 2% Et₃N) to afford **101** (410 mg, *ca.* 50%) as a pale yellow solid: *R*_f = 0.71 (hexane/EtOAc = 1/1). This material was employed immediately in the next step due to the instability.

Compound (–)-**102**



To a stirred solution of diamine **101** (410 mg, 0.609 mmol) in diiodomethane (3.0 mL), *t*BuONO (0.15 mL, 1.26 mmol) was added. After stirring at 80 °C for 18 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (2.0 mL) and saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (2.0 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3), and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified via flash column chromatography on silica gel (hexane → hexane/EtOAc = 30/1 to 10/1) to afford (–)-**102** (240 mg, 44%) as a pale yellow solid: *R*_f = 0.65 (hexane/EtOAc = 2/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (m, 8H), 7.59 (m, 8H), 7.50 (ddd, *J* = 1.37, 6.87, 8.24 Hz, 4H), 7.39 (ddd, *J* = 1.37, 6.87, 8.24 Hz, 4H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.7, 145.9, 132.1, 131.0, 128.6, 127.0, 125.8, 125.6, 121.3, 90.53 ppm; IR (ATR) *v*_{max} : 3052, 2921, 1586, 1507, 1464, 1393, 1327, 1216, 1204, 1125, 1070, 988, 886, 689 cm⁻¹; HRMS (ESI) [M+Na⁺] calcd for C₄₆H₂₄I₂O₄: 916.9656, found 916.9655; mp: 400 °C (decomposition); [α]_D²⁵ = –651.0 (*c* 0.49, CHCl₃).

General procedure for one-pot stoichiometric oxidative dearomatization/spirolactonization (Table 12)

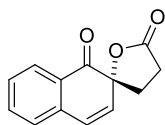
To a stirred solution of (–)-**102** (0.05 mmol, 1.0 equiv) in CHCl₃ (0.02 M) was added 65% *m*CPBA (12 equiv). After stirring for 18 h at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C and substrate **84**^{38,41} (0.05 mmol, 1.0 equiv) was added to it. Then the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The reaction mixture was warmed to room temperature, quenched with aq. NaHCO₃ (2.0 mL) and aq. Na₂S₂O₃ (2.0 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give a crude product. This material was purified via flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1 to 4/1). It was further purified by PTLC (benzene/EtOAc = 10/1) to afford product **85**. Isolated product yield was described on Table 12.

General procedure for catalytic oxidative dearomatization/spirolactonization (Table 13 and 15, and Scheme 30)

To a stirred solution of substrate **84a** (0.05 mmol, 1.0 equiv) and iodoarene (0.0125 mmol, 25 mol %) in CHCl₃ (0.02 M) was added 65% *m*CPBA (0.065 mmol, 1.3 equiv). After stirring at room temperature for 4 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with

aq. NaHCO₃ (2.0 mL) and aq. Na₂S₂O₃ (2.0 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL × 3), and then the combined organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to give a crude product. This material was dissolved in minimal benzene and purified via flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1 to 4/1). It was further purified by PTLC (benzene/EtOAc = 10/1) to afford product **85a**. Isolated product yield was described on Table 13 and 15.

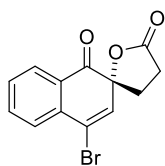
(R)-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (85a)



Ee was determined by chiral HPLC analysis (Daisel Chiralcel OD-H column, hexane/2-propanol = 85/15, 1.0 mL/min, λ = 230 nm, t(major, *R* isomer) = 18.9 min, t(minor, *S* isomer) = 22.5 min, 83% *ee*).

R_f = 0.37 (hexane/EtOAc = 1/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 9.6, 11.5, 17.6 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 2.3, 9.6, 17.6 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 2.3, 9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 9.6, 11.5, 13.5 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 196.7, 176.7, 136.9, 135.8, 132.4, 129.1, 128.1, 128.0, 127.8, 127.4, 83.55, 31.33, 26.62 ppm; IR (ATR) ν_{\max} : 1782, 1683, 1592, 1450, 1323, 1289, 1176, 1035, 931, 791, 778, 757, 641 cm⁻¹; HRMS (ESI) [*M*⁺] calcd for C₁₃H₁₀O₃: 237.0522, found 237.0524; mp: 99.6 °C; [α]_D²³ = +68.4 (*c* 0.29, CHCl₃) for 78% *ee*.

(R)-4'-bromo-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (85b)

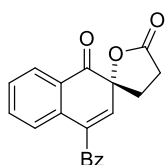


Ee was determined by chiral HPLC analysis (Daisel Chiralcel OD-H column, hexane/2-propanol = 85/15, 0.7 mL/min, λ = 235 nm, t(major, *R* isomer) = 28.1 min, t(minor, *S* isomer) = 32.0 min, 74% *ee*).

R_f = 0.55 (hexane/EtOAc = 1/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.78–7.73 (m, 2H), 7.53–7.49 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 9.6, 11.5, 17.9 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 2.3, 9.6, 17.9 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 2.3, 9.6, 13.3 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 9.6, 11.5, 13.3 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 194.9, 175.8, 136.0, 135.2, 133.5, 130.2, 128.9, 128.1, 127.4, 122.6, 84.4, 31.3, 26.6 ppm; IR (ATR) ν_{\max} : 3069, 1778, 1692, 1671, 1591, 1474,

1319, 1223, 1215, 1189, 1033, 998, 912, 867, 765, 640 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_3$: 314.9627, found 314.9627; mp: 120–140 $^\circ\text{C}$ (decomposition); $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +19.8$ (c 0.54, CHCl_3) for 74% *ee*.

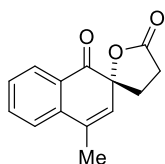
(*R*)-4'-benzoyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (85c)



Ee was determined by chiral HPLC analysis (Daisel Chiralcel OD-H column, hexane/2-propanol = 85/15, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t (major, *R* isomer) = 34.2 min, t (minor, *S* isomer) = 41.8 min, 75% *ee*).

R_f = 0.50 (hexane/EtOAc = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd, J = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68–7.59 (m, 2H), 7.53–7.46 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 9.6, 11.5, 17.4 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 2.3, 9.6, 17.4 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J = 2.3, 9.6, 13.3 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 9.6, 11.5, 13.3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195.4, 194.6, 176.0, 137.5, 136.0, 135.9, 134.4, 134.3, 134.2, 130.2 (2C), 130.0, 129.0 (2C), 128.6, 127.4, 127.0, 82.8, 31.28, 26.36 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 1783, 1693, 1660, 1593, 1449, 1274, 1241, 1191, 1165, 1029, 934, 885, 773, 701, 661 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$: 341.0784, found 341.0784; mp: 49.4 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -25.5$ (c 0.64, CHCl_3) for 75% *ee*.

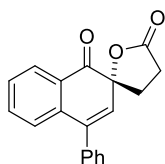
(*R*)-4'-methyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (85d)



Ee was determined by chiral HPLC analysis (Daisel Chiralpak AD-H column, hexane/2-propanol = 85/15, 0.7 mL/min, λ = 254 nm, t (minor) = 18.1 min, t (major) = 21.7 min, 69% *ee*).

R_f = 0.43 (hexane/EtOAc = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (dd, J = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 2.90 (ddd, J = 9.6, 11.5, 17.9 Hz, 1H), 2.59 (ddd, J = 1.8, 9.6, 17.9 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 1.8, 9.6, 13.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.24–2.12 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 197.0, 176.8, 138.0, 135.7, 133.2, 129.0, 128.7, 127.9, 127.4, 125.0, 83.7, 31.6, 26.9, 19.4 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 2984, 2936, 1775, 1750, 1692, 1658, 1595, 1449, 1344, 1277, 1225, 1174, 1117, 1033, 994, 817, 796, 641 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$: 251.0679, found 251.0683; mp: 112.8 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +33.8$ (c 0.23, CHCl_3) for 69% *ee*.

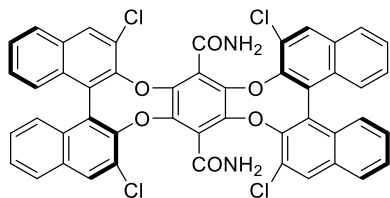
(*R*)-4'-phenyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalene]-1',5-dione (85e)



Ee was determined by chiral HPLC analysis (Daisel Chiralcel OD-H column, hexane/2-propanol = 85/15, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, $t(\text{minor})$ = 20.0 min, $t(\text{major})$ = 32.4 min, 48% *ee*).

R_f = 0.58 (hexane/EtOAc = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50-7.33 (m, 6H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 9.6, 11.5, 17.4 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 2.3, 9.6, 17.4 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J = 2.3, 9.6, 13.3 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 9.6, 11.5, 13.3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.6, 176.5, 139.9, 137.7, 137.5, 135.5, 130.7, 129.0, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.5, 128.2, 127.7, 127.5, 83.9, 31.6, 26.8 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 1781, 1694, 1593, 1276, 1218, 1186, 1150, 1073, 1032, 990, 945, 929, 852, 772, 702, 631, 581 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}^+]$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 313.0835, found 313.0837; mp: 154.1 $^{\circ}\text{C}$.

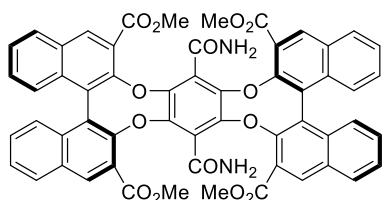
Compound (–)-110



To a stirred solution of dinitrile (–)-**98** (4.42 g, 5.34 mmol) in DMSO (107 mL) was added powdered KOH (300 mg, 5.25 mmol). To the mixture, H_2O_2 (30% in water, 0.16 mL, 157 mmol) was added dropwise, and stirred at room temperature. To push the reaction to completion, KOH (300 mg, 5.25 mmol) and H_2O_2 (30% in water, 16.0 mL, 157 mmol) were added to the reaction mixture every 1 hour ($\times 3$). After the completion of the reaction, the mixture was cooled down to 0 $^{\circ}\text{C}$ and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (30 mL) was added to the mixture and stirred for 1 h at 0 $^{\circ}\text{C}$. Then, the solution was warmed to room temperature and stirred for 12 h. The aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL $\times 3$), and the combined organic layer was washed with brine (100 mL $\times 1$), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Al_2O_3 chromatography (CH_2Cl_2) to afford product diamide (–)-**110** (2.64 g, 57%) as a white solid: R_f = 0.28 (hexane/EtOAc = 1/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 4H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.49 (ddd, J = 1.4, 6.4, 8.2 Hz, 4H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.35-7.31 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 146.4, 142.3, 132.1, 130.6, 130.3,

127.9, 127.5, 127.1, 127.0, 126.8, 126.6, 126.4 ppm; IR (ATR) ν_{\max} : 3481, 3386, 3057, 2926, 1682, 1583, 1395, 1231, 1087, 923, 806 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[M+Na^+]$ calcd for $C_{48}H_{24}Cl_4N_2NaO_6$: 887.0281, found 887.0278; mp: 370 °C (decomposition); $[\alpha]_D^{21} = -492.0$ (c 0.55, CHCl_3).

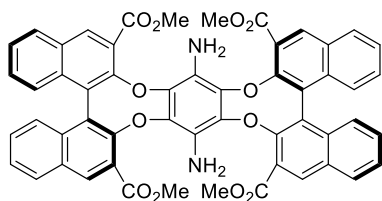
Compound (–)-111



To a stirred mixture of K_2CO_3 (600 mg, 4.34 mmol) and MS 3 Å (404 mg), which was pre-dried under reduced pressure with heating, Cl_4 -diamide (550 mg, 634 mmol) in DMSO (6.0 mL), $Pd(OAc)_2$ (15.0 mg, 0.0668 mmol), $dcp\cdot 2HBF_4$ (81.3 mg, 0.133 mmol) and MeOH (1.0 mL) were added. After the reaction mixture was stirred for 4 h at 120 °C under CO gas, the mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (4.0 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL \times 3) and the combined organic layer was washed with brine (30 mL \times 1). The organic layer was filtered through Celite pad and the filtrate was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in MeOH (20 mL), (+)-10-camphorsulfonic acid (1.47 g, 6.34 mmol) was added. After stirring for 12 h at 50 °C, the reaction mixture was cooled to room temperature and then quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (30 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 1/1) to afford product (–)-**111** (313 mg, 51%) as a pale yellow solid: R_f = 0.49 (hexane/EtOAc = 1/10); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 4H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.60–7.54 (m, 4H), 7.46–7.40 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.66 (s, 12H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2, 164.0, 147.6, 143.4, 133.2, 133.0, 130.7, 129.1, 128.6, 127.8, 127.0, 126.8, 125.4, 123.8, 53.0 ppm; IR (ATR) ν_{\max} : 3355, 2950, 1724, 1686, 1623, 1401, 1306, 1207, 1093, 750 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[M+Na^+]$ calcd for $C_{56}H_{36}N_2NaO_{14}$: 983.2059, found 983.2059; mp: 380 °C (decomposition); $[\alpha]_D^{21} = -393.6$ (c 0.43, CHCl_3).

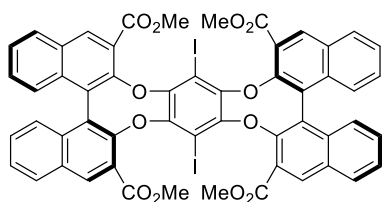
Compound 112



To a stirred solution of (–)-**111** (20.8 mg, 0.0217 mmol) in DMF (0.22 mL) was added PIFA (28.5 mg, 0.0663 mmol). After stirring at room temperature, for 30 min the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (0.2 mL) and saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (0.2 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2.0 mL × 3), and the combined organic layer was washed with brine (3.0 mL × 1), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude product in THF (0.4 mL) and H₂O (0.2 mL) was added Et₃N (0.12 mL, 8.66 mmol). After stirring at 60 °C for 3 h, the mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (0.5 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (1.0 mL × 3), and the combined organic layer was washed with brine (2.0 mL × 1), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 3/1 with 2% Et₃N) to afford product diamine **112** (16.3 mg, 83%) as a brown solid. This material was employed immediately in the next step: *R_f* = 0.53 (benzene/EtOAc = 2/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 4H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.53 (dd, *J* = 7.3, 8.2 Hz, 4H), 7.42 (dd, *J* = 7.3, 8.2 Hz, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.74 (s, 12H) ppm.

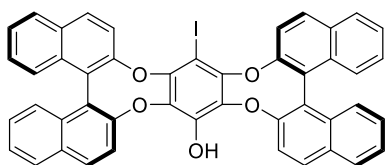
Compound (–)-113



To a stirred solution of diamine (–)-**112** (51.5 mg, 0.0569 mmol) in benzene (1.1 mL) was added CHI₃ (226 mg, 0.575 mmol) and *t*BuONO (0.068 mL, 0.569 mmol). After the reaction mixture was stirred at 80 °C for 20 h, the mixture was cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (1.0 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (1.0 mL × 3), and the combined organic layer was washed with brine (2.0 mL × 1), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane → hexane/EtOAc = 3/1) to afford product diiodide (–)-**113** (31.3 mg, 49%) as a brown solid: *R_f* = 0.48 (benzene/EtOAc = 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s,

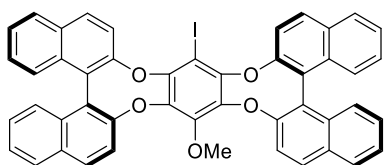
4H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.59 (ddd, $J = 0.9, 6.9, 8.2$ Hz, 4H), 7.46 (dd, $J = 6.9, 8.2$ Hz, 4H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 3.44 (s, 12H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 147.3, 145.3, 133.0, 132.2, 130.8, 129.0, 128.5, 127.5, 127.1, 126.9, 126.5, 53.4 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3464, 3368, 2948, 1720, 1329, 1244, 614 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{NaO}_{12}$: 1148.9875, found 1148.9879; mp: 360 °C (decomposition); $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -399.8$ (c 0.60, CHCl_3).

Compound 114



To a stirred solution of diiodide (–)-**102** (96.5 mg, 0.108 mmol) in THF (1.1 mL) was added $n\text{-BuLi}$ (0.066 mL, 0.108 mmol) at -78 °C. After stirring at -78 °C for 1 h, B(OMe)_3 (0.014 mL, 0.127 mmol) was added to the solution at -78 °C. After stirring for 10 min, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 5 h. Then, 5M NaOH (0.052 mL, 0.260 mmol) and 30% H_2O_2 (0.026 mL, 0.255 mmol) were added to the mixture and the reaction mixture was stirred at room temperature for 13 h, and the mixture was quenched with 1N HCl (1.0 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2.0 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (5.0 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 30/1 to 4/1) to afford **114** (22.4 mg, 26%) as a pale yellow solid: $R_f = 0.39$ (hexane/EtOAc = 2/1). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.04–7.90 (m, 8H), 7.65–7.34 (m, 16H). This material was employed immediately in the next step.

Compound (–)-115



To a stirred solution of **114** (22.4 mg, 0.0286 mmol) in acetone (0.58 mL) was added K_2CO_3 (40.4 mg, 0.292 mmol) and MeI (0.018 mL, 0.289 mmol) were added at room temperature. After the reaction mixture was stirred at 50 °C for 3 h, it was cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (1.0 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (1.0 mL \times 3), and the combined organic layer was washed with brine (3.0 mL \times 1), dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc = 30/1) to afford (–)-**115** (19.4 mg, 85%) as a white solid: $R_f =$

0.53 (hexane/EtOAc = 2/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.88 (m, 8H), 7.63-7.32 (m, 16H), 4.16 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 151.1, 150.7, 146.3, 145.7, 139.8, 132.2, 132.0, 131.9, 130.9, 130.9, 130.8, 130.7, 128.5, 126.9, 126.8, 126.0, 125.9, 125.8, 125.7, 125.6, 125.6, 125.5, 121.5, 121.3, 62.6 ppm; IR (ATR) ν_{max} : 3054, 2924, 2851, 1718, 1412, 1219, 995, 747, 731, 699, 579 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]$ calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{27}\text{INaO}_5$: 821.0795, found 821.0791; mp: 280 $^\circ\text{C}$ (decomposition); $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -308.4$ (c 0.84, CHCl_3).

参考文献

第1章

- 1) For reviews on the application of dearomatization strategies in the total synthesis of natural products, see: (a) Pouységou, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235. (b) Roche, S. P.; Porco, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068. (c) Xie, W.; Ma, D. Total Synthesis of Complex Natural Products via Dearomatization. In *Asymmetric Dearomatization Reactions*, First Edition; You, S.-L., Ed.; John Wiley & Sons: Weinheim, 2016; pp 347–377.
- 2) For reviews on asymmetric dearomatization of phenols, see: (a) Zhuo, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662. (b) Sun, W.; Li, G.; Hong, L.; Wang, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2164. (c) Wu, W. T.; Zhang, L.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1570. (d) Uyanik, M.; Ishihara, K. Asymmetric Oxidative Dearomatization Reaction. In *Asymmetric Dearomatization Reactions*, First Edition; You, S.-L., Ed.; John Wiley & Sons: Weinheim, 2016; pp 129–151.
- 3) For comprehensive reviews on hypervalent iodine chemistry, see: (a) Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Application of Polyvalent Iodine Compounds*; John Wiley & Sons Ltd.: New York, 2014. (b) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123. (c) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523. (d) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299. (e) Zhdankin, V. V. *Arkivoc*, **2009**, *i*, 1. (f) Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185. (g) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328.
- 4) For a review on recent applications of hypervalent iodine reagents in the total syntheses of natural products, see: Silva, L. F. Jr.; Olofsson, B. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1722.
- 5) Dohi, T.; Kita, Y. Hypervalent Iodine. In *Iodine Chemistry and Applications*, First Edition; Kaiho, T., Ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2015; pp 103–157.
- 6) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7065.
- 7) For reviews on chiral hypervalent iodine reagents and catalysts, see: (a) Ngatimin, M.; Lupton, D. W. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 653. (b) Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11849. (c) Uyanik, M.; Ishihara, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2012**, *70*, 4068. (d) Parra, A.; Reboredo, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17244. (e) Berthiol, F. *Synthesis* **2015**, *47*, 587.

第2章

- 8) Reimann, E. Synthesis Pathways to Erythrina Alkaloids and Erythrina Type Compounds. In *Progress in the Chemistry of Natural Products*; Herz, W., Falk, H., Kirby, G. W., Eds.; Springer-Verlag: Wien, Austria, 2007; Vol. 88, pp 1–62.

- 9) Mohammed, M. M. D.; Ibrahim, N. A.; Awad, N. E.; Matloub, A. A.; Mohamed-Ali, A. G.; Barakat, E. E.; Mohamed, A. E.; Colla, P. L. *Nat. Prod. Res.* **2012**, *26*, 1565.
- 10) For recent examples, see: (a) Joo, J. M.; David, R. A.; Yuan, Y. Lee, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5704. (b) Liang, J.; Chen, J.; Liu, J.; Li, L.; Zhang, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3666. (c) Tuan, L. A.; Kim, G.-C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1800. (d) Moon, J. T.; Jung, J. A.; Ha, S. H.; Song, S. H.; Park, S. J.; Kim, J.; Choo, D. J.; Lee, Y. S.; Lee, J. Y. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1282. (e) Chuang, K. V.; Navarro, R.; Reisman, S. E. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1086. (f) Kalaitzakis, D.; Montagnon, T.; Antonatou, E.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3714. (g) L'Homme, C.; Ménard, M.-A.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8481. (h) Xu, R.-Q.; Gu, Q.; Wu, W.-T.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15469. (i) Mostowicz, D.; Dygas, M.; Kałuża, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1957. (j) He, M.; Qu, C.; Ding, B.; Chen, H.; Li, Y.; Qiu, G.; Hu, X.; Hong, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3240. (k) Monaco, A.; Aliev, A. E.; Hilton, S. T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13909. (l) Paladino, M.; Zaifman, J.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3422. (m) Umihara, H.; Yoshino, T.; Shimokawa, J.; Kitamura, M.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6915. (n) Andreev, I. A.; Ratmanova, N. K.; Novoselov, A. M.; Belov, D. S.; Seregina, I. F.; Kurkin, A. V. *Chem. Eur. J.* **2016**, *2*, 7262.
- 11) For oxidative dearomatization of *p*-aminophenol derivative in the synthesis of erythrina skeleton: (a) see ref. 10b. (b) Pan, Z.-Q.; Liang, J.-X.; Chen, J.-B.; Yang, X.-D.; Zhang, H.-B. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2011**, *1*, 129.
- 12) (a) Sano, T.; Toda, J.; Kashiwaba, N.; Ohshima, T.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 479. (b) Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Katagiri, N.; Kaneko, C.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2087.
- 13) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215.
- 14) (a) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927. (b) Kita, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1119. (c) Kita, Y.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Inagaki, M.; Yakura, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 435. (d) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775.
- 15) Zhao, Y.-M.; Gu, P.; Tu, Y.-Q.; Zhang, H.-J.; Zhang, Q.-W.; Fan, C.-A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5289.
- 16) Dalence, M.; Johansson, M.; Thornqvist Oltner, V.; Toftered, J. Novel Bronchodilating Alpha, Beta-Unsaturated Isoquinoline Amides. U.S. Patent 0,256,101, Oct 7, 2010.
- 17) Dhar, T. G. M.; Dodd, D. S.; Potin, D.; Launay, M. Pyrrolizine Compounds Useful as Anti-Inflammatory Agents. U.S. Patent 0,052,434, Mar 9, 2006.

第3章

- 18) For selected reviews on the chemistry of MOBs, see: (a) Liao, C.-C.; Peddinti, R. K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 856. (b) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1383. (c) Harry, H. A.; Saranya, S.; Krishnan, K. K.; Anilkumar, G. *Asian. J. Org. Chem.* **2017**, 6, 945.
- 19) Murakata, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 443.
- 20) (a) Quideau, S.; Fabre, I.; Deffieux, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4571. (b) Pouységou, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3552. (c) Quideau, A.; Pouységou, L.; Deffieux, D. *Synlett* **2008**, 467.
- 21) (a) Zhong, W.; Little, R. D. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10784. (b) Uyanik, M.; Sasakura, N.; Mizuno, M.; Ishihara, K. *ACS Catal.* **2017**, 7, 872.
- 22) (a) Jain, N.; Xu, S.; Ciufolini, M. A. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 4542. (b) Uyanik, M.; Sasakura, N.; Kuwahata, M.; Ejima, Y.; Ishihara, K. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 381. (c) Sarkar, D.; Ghosh, M. K.; Rout, N. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7883. (d) Zhong, W.; Little, R. D. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10784. (e) Bringmann, G.; Schöner, B.; Peters, K.; Peters, E.-M.; von Schnering, H. G. *Liebigs. Ann. Chem.* **1994**, 439.
- 23) (a) Cox, C.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3493. (b) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, T.; Senami, K.; Minamitsuji, H.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3787. (c) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9215.
- 24) Jain, N.; Ciufolini, M. A. *Synlett* **2015**, 631.
- 25) (a) Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13262. (b) Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1760.
- 26) Zheng, C.; Wang, L.; Li, J.; Wang, L.; Wang, D. Z. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4046.
- 27) Zhang, D.-Y.; Xu, L.; Wu, H.; Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 10314.
- 28) An example of iodine-radical mediated formation of *N*-tosylated *ortho*-benzoquinone monohemiaminal from a phenyl methyl ether derivative is reported as “unexpected” reaction, see; Javorskis, T.; Sriubaitė, S.; Bagdžiūnas, G.; Orents, E. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 9157.
- 29) A rhodium acetate catalyzed oxidative amidation of 2-aminoethanol-tethered benzene to afford *para*-quinone monohemiaminal is reported, see: Deng, Y.-X.; Xie, J.-P.; Zhang, W.-W.; Yin, P.; Yu, J.; He, L. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1077.
- 30) Liao, C.-C.; Chu, C.-S.; Lee, T.-H.; Rao, P. D.; Ko, S.; Song, L.-D.; Shiao, H.-C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4102.
- 31) Hu, X. E.; Cassidy, J. M. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 907.
- 32) Majetich, G. Hicks, R.; Reister, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4321.
- 33) Zolfigol, M. A.; Bagherzadeh, M.; Madrakian, E.; Ghaemi, E.; Taqian-Nasab, A. *J. Chem.*

Research (S) **2001**, 140.

- 34) Kawamura, K.; Fukuzawa, H.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3509.
- 35) Jeffs, L.; Arguier, D.; Kariuki, B.; Bethell, D.; Page, P. C. B.; Hutchings, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1079.
- 36) Ghorai, M. K.; Shukla, D.; Bhattacharyya, A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3740.

第4章

- 37) (a) Zhu, J.; Grigoriadis, N. P.; Lee, J. P.; Porco, J. A. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9342. (b) Dong, S.; Zhu, J.; Porco, J. A. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2738. (c) Zhu, J.; Porco, J. A. Jr. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5169.
- 38) (a) See ref 23b. (b) Dohi, T.; Takenaga, N.; Nakae, T.; Toyoda, Y.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Fujioka, H.; Maruyama, A.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4558.
- 39) Uyanik, M.; Sasakura, N.; Kaneko, E.; Ohori, K.; Ishihara, K. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 179.
- 40) For reviews on chiral hypervalent iodine reagents and catalysts, see: (a) Ngatimin, M.; Lupton, D. W. *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 653. (b) Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 11849. (c) Uyanik, M.; Ishihara, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2012**, 70, 4068. (d) Parra, A.; Reboredo, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 17244. (e) Berthiol, F. *Synthesis* **2015**, 47, 587.
- 41) (a) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2175. (b) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5841. (c) See ref. 23c. (d) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11946.
- 42) (a) Murray, S. J.; Ibrahim, H. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 2376. (b) Murray, S. J.; Müller-Bunz, H.; Ibrahim, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6268.
- 43) Bekkaye, M.; Masson, G. *Synthesis* **2016**, 48, 302.
- 44) Hempel, C.; Maichle-Mössner, C.; Pericàs, Nachtsheim, B. J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2931.
- 45) Ogasawara, M.; Sasa, H.; Hu, H.; Amano, Y.; Nakajima, H.; Takenaga, N.; Nakajima, K.; Kita, Y.; Takahashi, T.; Dohi, T. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4102.
- 46) Although tetrafluoroterephthalonitrile is commercially available, it can be prepared from much cheaper tetrachloroterephthalonitrile, see: Dolbier, W. R. Jr.; Xie, P.; Zhang, L.; Xu, W.; Chang, Y.; Abboud, K. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2469.
- 47) Kricheldorf, H. R.; Schellenberg, J.; Schwarz, G. *Macromolecules* **2006**, 39, 6445.
- 48) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5139.
- 49) Turner, H. M.; Patel, J.; Niljianskul, N.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5796.
- 50) (a) Nair, V.; Richardson, S. G. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3969. (b) Nair, V.; Chamberlain, S. D. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5069.

- 51) Ye, C.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3961.
- 52) Zagulyaeva, A. A.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2119.
- 53) Hossain, M. D.; Kitamura, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6984.
- 54) Hossain, M. D.; Kitamura, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 142.
- 55) Tohma, H.; Maruyama, A.; Maeda, A.; Maegawa, T.; Dohi, T.; Shiro, M.; Morita, T.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3595.
- 56) Kazmierczak, P.; Skulski, L.; Kraszkiewicz, L. *Molecules* **2001**, 6, 881.
- 57) Mishra, A. K.; Olmstead, M. M.; Ellison, J. J.; Power, P. P. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 3210.
- 58) Hirt, U. H.; Schuster, M. F. H.; French, A. N.; Wiest, O. G.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1569.
- 59) Quideau, S.; Lyvinec, G.; Marguerit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénéde, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 4605.
- 60) (a) Watson, D. A.; Fan, X.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7096. (b) Martinelli, J. R.; Clark, T. P.; Watson, D. A.; Munday, R. H.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8460.
- 61) Skidmore, J.; Heer, J.; Johnson, C. N.; Norton, D.; Redshaw, S.; Sweeting, J.; Hurst, D.; Cridland, A.; Vesey, D.; Wall, I.; Ahmed, M.; Rivers, D.; Myatt, J.; Giblin, G.; Philpott, K.; Kumar, U.; Stevens, A.; Bit, R. A.; Haynes, A.; Taylor, S.; Watson, R.; Witherington, J.; Demont, E.; Heightman, T. D. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10424.
- 62) 1,4-diiodo-2,3,4,5-tetramethoxybenzene can be prepared from hydroquinone in 5 steps. See: (a) Viault, G.; Grée, D.; Das, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1233. (b) Heinz, L. G.; Yushchenko, O.; Neuburger, M.; Vauthey, E.; Wenger, O. S. *J. Phys. Chem. A* **2015**, 119, 5676. (c) Staab, H. A.; Weiser, J.; Futscher, M.; Voit, G.; Rückemann, A.; Anders, C. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2285.

第6章

- 63) Cai, L.; Mahmoud, H.; Han, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 411.
- 64) Zhang, W.; Zhang, J.; Ren, S.; Liu, Y. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 11508.

謝 辞

本論文の作成にあたり、7年の長きにわたり熱心なご指導を賜りました中田雅久教授に、心より厚くお礼申し上げます。

本論文を査読していただき、貴重なご教示ご助言を頂きました鹿又宣弘教授、柴田高範教授、細川誠二郎准教授、山口潤一郎准教授に深く感謝いたします。

機器測定に関して大変お世話になり、分析のご助言もしていただきました、早稲田大学 理工センター技術部 教育研究支援課（四系）・物性計測センターラボの杉村夏彦氏をはじめとする皆さま、および同・化学分析実験室の皆さまに感謝いたします。

本研究は中田研究室の先輩方や後輩たちの支えがなければ達成できなかった成果です。特に第2章および第3章に述べた研究は、齋藤絵美修士（サントリー株式会社）の精力的な合成検討があったからこそ達成することができました。また、稲葉圭佑修士（三菱ケミカル株式会社）は、第4章で述べた研究内容に関し、キラルヨウ素試薬の設計および合成研究の推進に大きく貢献してくれました。さらに第3章における研究の発展と、第4章におけるキラルヨウ素試薬の合成および適用研究は、3年間にわたり共同実験者として多大な時間と労力を要する実験に尽力し、なかなか成果が出ない長く辛い時期を支えてくれた松本悠理修士（アステラス製薬株式会社）の存在なしには達成できませんでした。そして、ともに酸化的脱芳香族化反応に関する研究に取り組み、議論を交わした滑侑紀修士（田辺三菱製薬株式会社）、森本雄大修士（東レ株式会社）には大変お世話になりました。皆さまに心より感謝申し上げます。

研究室配属時から、実験技術などを基礎からご指導賜りました折本浩平博士（住友化学株式会社）、大山陽文博士（持田製薬株式会社）、丹羽節博士（国立研究開発法人理化学研究所）、植竹裕太博士（国立研究開発法人理化学研究所）、小早川優博士（大鵬薬品工業株式会社）、藤井友博博士（味の素株式会社）、富澤卓平修士（東洋紡株式会社）に感謝申し上げます。そして研究に関する助言を頂いたのみならず研究室の運営などさまざまな場面で助けていただいた碓井建佑博士（寿製薬株式会社）、上森理弘博士（中田研究室・次席研究員）、漆迫尚子修士（JX エネルギー株式会社）に深く感謝いたします。

長い研究生活で苦楽を共にし切磋琢磨した同期の永谷幸太郎博士（塩野義製薬株式会社）と足立恭平修士（株式会社テクノプロ テクノプロ・R&D 社）、ならびに配属からの3年間と一緒に研究に励んだ井上沙織修士（クラレ株式会社）の支えに感謝いたします。また、博士後期課程の最終年を共にした大木雄太博士（大正製薬株式会社）には大いに励まされ、助けられました。本当にありがとうございます。溶媒の蒸留など、実験環境を整えてくれた中田研究室の後輩の皆さまにお礼申し上げます。加えて、学部時代から共に勉強し、精神的支えとなってくれた友人たち、そして大学生活でお世話になった全ての方々に感謝いたします。

最後に、10年間の長い学生生活を健康や精神面、経済面で支えてくださった父 聡、母 由美子、妹たち 紀子と律子、祖母 中村千代子、そして亡き祖父 中村盛雄に深く感謝いたします。

2018年2月

研究業績

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者 (申請者含む)
論文	<p>“Allylic Oxidations in Natural Product Synthesis” <u>Nakamura, A.</u>; Nakada, M. <i>Synthesis</i> 2013, 45, 1421-1451.</p> <p>○“A Concise Approach to Tetracyclic Spiroamine Scaffold of Erythrinan Alkaloids via an Oxidative Dearomatization-Spirocyclization Sequence” Saito, E.; <u>Nakamura, A.</u>; Nakada, M. <i>Heterocycles (Prof. Kuwajima Special Issue)</i> 2015, 90, 1387-1395.</p> <p>○“Synthesis and Reaction of <i>ortho</i>-Benzoquinone Monohemiaminals” Saito, E.; Matsumoto, Y.; <u>Nakamura, A.</u>; Namera, Y.; Nakada, M. <i>Org. Lett.</i> 2018, in press. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03824</p> <p>○“Research on Unique Masked <i>ortho</i>-Benzoquinone, Monohemiaminal: Synthesis and Reactions” Matsumoto, Y.; <u>Nakamura, A.</u>; Saito, E.; Nakada, M. <i>Heterocycles</i> 2018, in press. DOI: 10.3987/COM-17-S(T)11</p>
学会発表	<p>“オルト位にアミノアルコールが結合したフェノール誘導体の酸化的脱芳香族化-分子内スピロ環化連続反応によるオルトキノンモノヘミアミナルの立体選択的合成” ○中村 章彦, 齋藤 絵美, 森本 雄大, 中田 雅久, 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 3 月, 2H4-43.</p> <p>“Stereoselective Synthesis of <i>ortho</i>-Quinone Mono-Hemiaminals via Oxidative Spirocyclization of Phenol Derivatives” ○<u>Akihiko Nakamura</u>, Emi Saito, Masahisa Nakada, <i>Molecular Chirality Asia</i> 2016, 2016 年 4 月, PB-19</p>