

博士論文

銅触媒による α -ブロモカルボニルを用いたアルケン及びアルキン
への位置及び立体選択的反応に関する研究

**Regio- or Stereoselective Reactions of α -Bromocarbonyls and
Alkene or Alkynes Catalyzed by Copper Complexes**

平成 30 年 3 月

中村 公昭

山口大学大学院理工学研究科物質工学系専攻

目次

緒論	1
参考文献	10
本論	
第1章 α -アルキル置換スチレン類のエキソ選択的二重結合形成反応	12
第1節 緒言	13
第2節 反応条件の最適化	19
第3節 基質一般性の検討	22
第4節 反応機構について	26
第5節 結論	28
第6節 実験項	29
第7節 参考文献	42
第2章 Z 選択的アルキル置換アルケン合成法開発	43
第1節 緒言	44
第2節 反応条件の最適化	49
第3節 基質一般性の検討	52
第4節 反応機構について	52
第5節 四置換アルケンの合成について	56

第 6 節 結論	59
第 7 節 実験項	60
第 8 節 参考文献	69
第 3 章 銅触媒による水中ポリル化反応開発	70
第 1 節 緒言	71
第 2 節 反応条件の最適化	78
第 3 節 基質一般性の検討	80
第 4 節 本反応における応用実験	82
第 5 節 結論	84
第 6 節 実験項	85
第 7 節 参考文献	93
第 4 章 銅触媒によるボロン酸エステルと α -ブロモエステルを用いた鈴木-宮浦カップリング反応開発	95
第 1 節 緒言	96
第 2 節 反応条件の最適化	103
第 3 節 基質一般性の検討	107
第 4 節 反応及び合成化合物の応用	111
第 5 節 反応機構に関する考察	113
第 6 節 反応機構について	117

第7節 結論	118
第8節 実験項	119
第7節 参考文献	138
第5章 銅触媒を用いたトランス及びシス選択的ヒドロアルキル化反応開発	140
第1節 緒言	141
第2節 反応条件の最適化	150
第3節 基質一般性の検討	156
第4節 反応機構に関する考察	160
第5節 反応機構について	163
第6節 反応及び合成化合物の応用実験	165
第7節 結論	166
第8節 実験項	167
第7節 参考文献	199
総論	200
謝辞	202

略語一覽

Ac	acetyl
Acac	acetylacetone
AIBN	azobisisobutyronitrile
ATRA	atom transfer radical addition
ATRP	atom transfer radical polymerization
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BHT	butylated hydroxytoluene
Cat.	catalyst
Cod	cyclooctadiene
CuTc	2-Thiophenecarboxylato)copper
Cy	cyclohexyl
Dan	1,8-Diaminonaphthalene
Dbp	dibenzylideneacetone
DG	directing group
Diglyme	diethyleneglycol dimethyl ether
DMA	dimethylacetamide
DMAC	dimethylacetamide
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
Dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
Dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
Dtbbpy	4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl
DTBHN	Di- <i>t</i> -butyl Hyponitrite
EWG	electron withdrawing group
FG	functional group
mCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me ₆ TREN	Tris[2-(dimethylamino)ethyl]amine
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
PMDETA	N,N,N',N'',N'''-Pentamethyldiethylenetriamine
Pin	pinacolato
Py	pyridyl
SIPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium Chloride

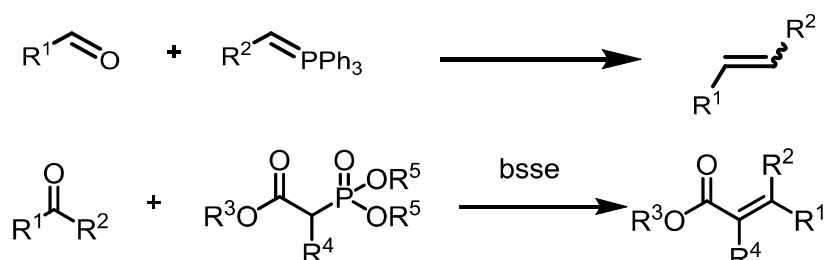
TBABr	tetrabutylammonium bromide
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBS	tert-butyl dimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TMBDA	tetramethylbutanediamine
TMEDA	tetramethylethylenediamine
TMPDA	tetramethyl-1,3-diaminopropane
TMS	trimethylsilyl
TPMA	Tris(2-pyridylmethyl)amine
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarboxy
Ts	p-toluenesulfonyl

緒論

官能基を狙った位置に選択的に導入する技術は、医薬品や電子材料を構成する有機分子を作るために欠かせない技術である。様々な精密合成技術が研究されている中でも、炭素-炭素二重結合を持つ化合物であるアルケンの合成法開発は、アルケンが多くの有用物質の骨格を形成していることから、この分野の重要な課題の一つである。しかし、アルケンには置換基の配置により“トランス体”及び“シス体”の構造が存在し、立体的な要因からこれらの立体選択性の制御は容易ではない。また、位置選択性の制御も非常に重要であり度々問題になっている。これらの理由から、遷移金属触媒反応を含む幅広い反応開発が行われているが、その立体配置は導入する置換基の構造に大きく依存することから、立体及び位置選択的に化合物を作り分けるのは困難であった。そのため、様々なアルケン合成法の開発に多くの興味を持たれ、多様な変換反応が報告されてきた。古典的なアルケンの合成法としては、カルボニル基の変換反応が挙げられる。以下にカルボニル基の変換反応によるアルケンの合成法に関する一般的な例を示す。

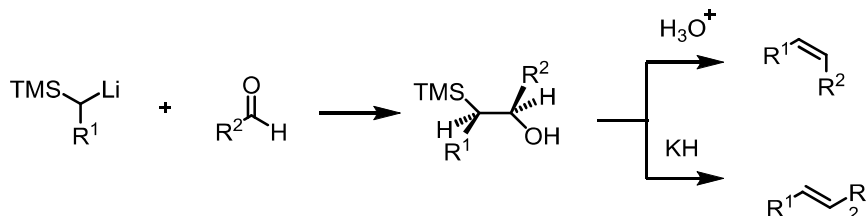
カルボニル基のオレフィン化反応

アルケン合成の古典的な合成法としてノーベル賞受賞対象となった Wittig 反応¹や Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応²などのリンイリドを用いてカルボニル化合物からアルケンを合成する反応が広く知られている。Wittig 反応では、電子求引性置換基によりカルボアニオンが安定化されたリンイリドを安定イリドと呼び、安定イリドとの反応からは *E*-オレフィンが生成する。一方、単離不可能な(水・空気で分解する)タイプのリンイリドを不安定イリドと呼び、不安定イリドとの反応では *Z*-オレフィンが生成する。HWE 反応では、一般的に *E*-オレフィンが生成されるが、Still-Gennari 法²や安藤法²により *Z*-オレフィンが選択的に得られる。

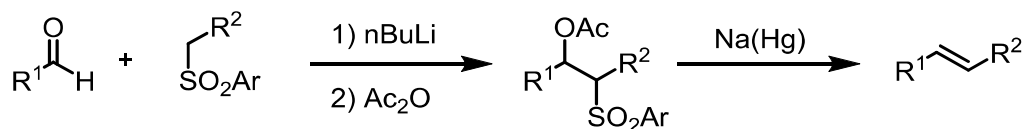


また、他の方法として Peterson オレフィン合成法³がある。シラノールの脱離により炭素-炭素二重結合を形成することができ、またシラノールの脱離は立体特

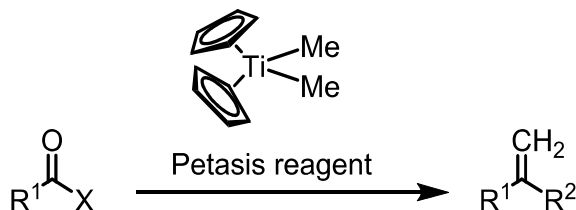
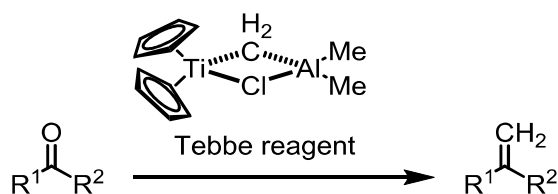
異的で、酸性及び塩基性条件では反応機構が異なり特異性が逆転する。特筆すべきメリットとしては、シリルカルボアニオンの反応性の高さや、副生成物であるシラノールが揮発性で除きやすさである。



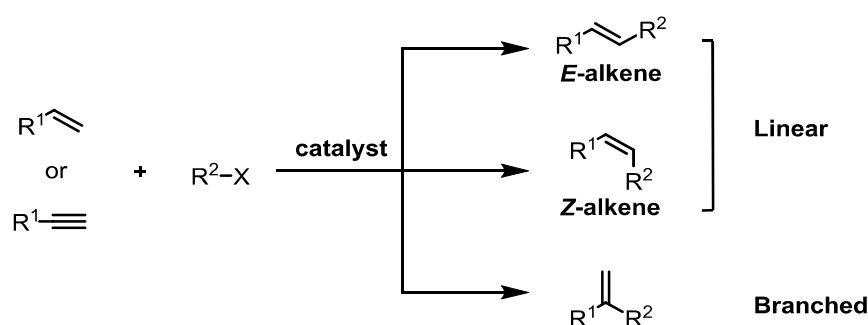
Julia-Lythgoe オレフィン化反応⁴では、生成物の立体は、中間体であるβ-アシルオキシスルホンの立体化学に依存せず、*E*-アルケンが選択的に得られる。リチオスルホンは比較的反応性が高いため、他のオレフィン合成法では求核付加を受けにくい基質であっても、良好な収率で付加体を得られることが特徴として挙げられる。



また他のカルボニル化合物のアルケン合成法としては、Tebbe 試薬⁵や Petasis 試薬⁶などの金属カルベンを用いた方法がある。この方法ではエキソメチレン化合物が選択的合成できる。活性種はチタノセン Schrock カルベン種 $\text{Cp}_2\text{Ti=CH}_2$ と考えられており、これとカルボニルとのメタセシス反応を経て、炭素-炭素二重結合が形成される。アルデヒドやケトンのみならず、Wittig 試薬では達成できないエステル、ラクトン、アミド、チオエステル類のメチレン化にも適用可能である。



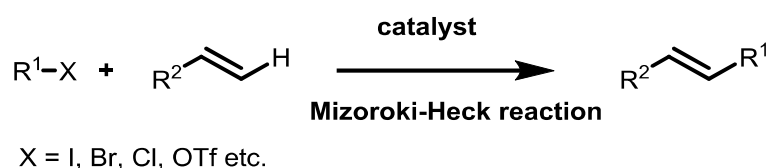
また、近年では様々な遷移金属触媒を用いた立体及び位置選択的なアルケンの合成法が開発されている。遷移金属触媒を用いた反応は、末端アルケン及び末端アルキンを用いた例が研究されており、その中でも、*E* 選択的及び *Z* 選択的なアルケン合成、また位置選択的に分岐型のアルケンを合成する方法が発見されている。以下に末端アルケン及びアルキンを用いたアルケンの合成法を、各選択性の違いに分けて説明する。



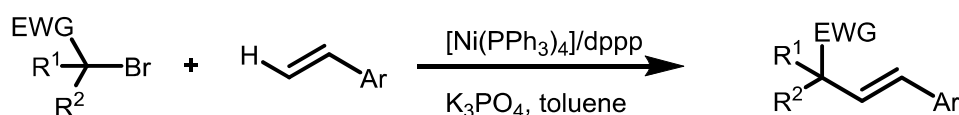
E 選択的アルケン合成法

○溝呂木-Heck 反応

末端アルケンを用いた *E* 選択的なアルケン合成の代表的な例として、溝呂木-Heck 反応がある。パラジウム触媒存在下ハロゲン化スチリルやアールとオレフィンによるオレフィンのアール化及びアルケニル化反応のことを溝呂木-Heck 反応と呼ぶ⁷。この反応はクロスカップリング反応と並び、有機合成化学において様々な有用物質の炭素-炭素結合を形成する方法として広く使用されている。この反応は、ハロゲン化物への 0 価のパラジウム触媒の酸化的付加、オレフィンへの挿入反応、β 水素脱離によって二置換オレフィンが生成する。オレフィンに対して金属-炭素結合が挿入し、立体障害を避けるように β 水素脱離の段階がシキ選択的であることから、得られるオレフィンは *E* 選択的である。

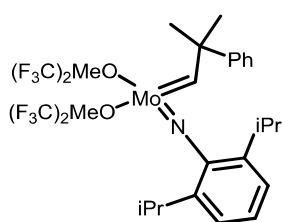


また、溝呂木-Heck 型の反応は様々な触媒を用いてアリールもしくはアルケンハロゲン化合物だけでなく、アルキルハロゲン化物の導入にも応用されている。例えば、Lei らは Ni 触媒存在化において電子求引基をもつ二級及び三級の α -ブロモカルボニル化合物を用いたアルケンの合成に成功している⁸。この反応の鍵は Ni 触媒と α -ブロモカルボニル化合物によって生じるアルキルラジカル種であり、アルケンに対するラジカル付加反応が進行し目的の生成物が得られる。

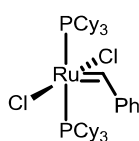


○オレフィンメタセシス

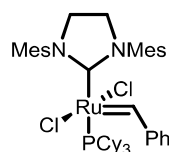
遷移金属触媒を用いた *E* 選択的アルケン合成の一般的な方法の一つとして、オレフィンメタセシス反応が挙げられる。オレフィンメタセシス反応は 2005 年にノーベル賞受賞対象となっており、有機合成化学において最も利用されている反応のひとつである⁹。反応形式としては、金属アルキリデン触媒存在下、2 種類のオレフィンの結合が組み換わることで新たなオレフィンが形成する反応である。オレフィンメタセシスに使用される触媒はモリブデンやルテニウムといった高周期遷移金属であり、Schrock や Grubbs、Hoveyda らによって開発されている。



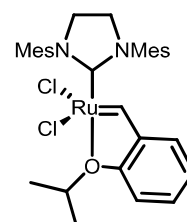
Schrock catalyst



Grubbs 1st-generation catalyst



Grubbs 2nd-generation catalyst

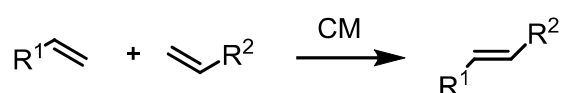


Grubbs-Hoveyda catalyst

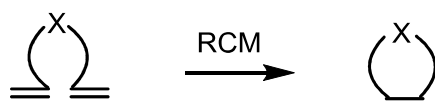
オレフィンメタセシス反応は発見されて現在に至るまで、様々な研究が進められている。主な反応の種類は交差メタセシス反応(Cross metathesis)、閉環メタセシス反応(Ring-closing metathesis)、開環メタセシス反応(Ring-opening Cross-metathesis)などがある。交差メタセシス反応では、オレフィンの平衡混合物が得られることが考えられる。しかし、嵩高いカルベン配位子と立体障害の

小さいオレフィンの組み合わせや、電子豊富なカルベン配位子と電子不足オレフィンの組み合わせといった、速度論的に反応しやすい傾向にある基質を利用することで選択的なオレフィン合成を可能にしている。また、閉環メタセシス反応は、複雑な有機化合物の合成など広く利用されており、5員環や6員環の構築だけでなく、天然物や医薬品化合物に含まれる大員環の形成も可能である。開環メタセシス反応では、環状のオレフィンの炭素—炭素二重結合を切断し、モノマー間で新たなオレフィンを形成することでポリマーが生成する。この反応に関しても、様々な有用物質の合成に利用されている。

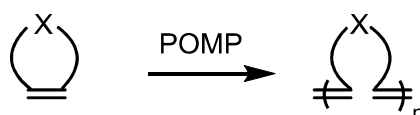
Cross metathesis



Ring-closing metathesis

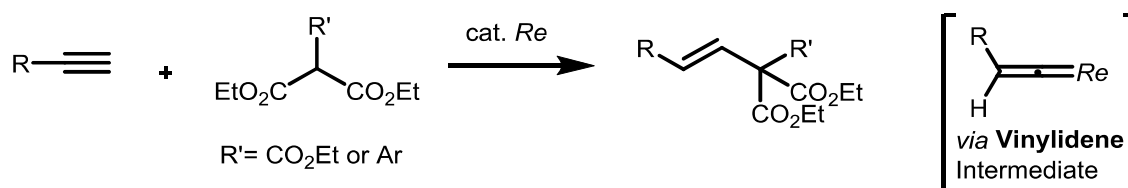


Ring-opening metathesis polymerization

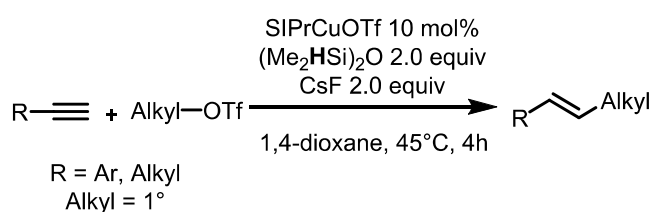


○末端アルキンを用いた合成法

末端アルキンを用いる場合、立体及び位置選択性の制御が困難であることから、選択的なアルケン合成の達成は困難であった。しかし近年では、末端アルキンを用いた *E* 選択的アルケン合成の開発も進められている。合成例の一つとして、2015年 Takai らは **Re** 触媒存在化末端アルキンとカルボキシマロン酸トリエチルを用いて、末端アルキンから *E* 選択的アルケン合成を達成している¹⁰。この反応では、**Re** 触媒によるアルキンとのビニリデン錯体の形成が選択性の鍵となっている。



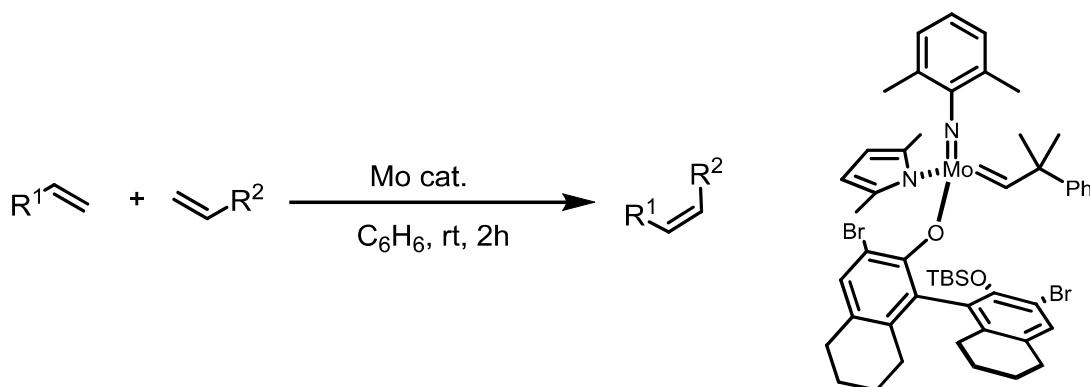
また、別の方法としてヒドロアルキル化反応が挙げられる。ヒドロアルキル化反応の報告例としては、2015年に Lalic らが銅触媒存在下末端アルキンと1級の不活性なアルキル基を用いて達成している¹¹。この反応では、アルキンに対するヒドロキュプレーションが進行することで目的生成物が得られると考えられる。



Z選択的アルケン合成法

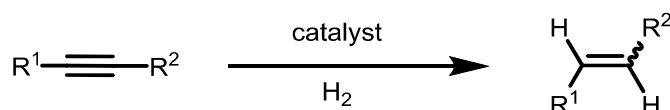
○オレフィンメタセシス

通常オレフィンメタセシス反応では *Z* アルケンの選択的な合成は困難であったが、オレフィンメタセシスを使用することによって *Z* アルケンを合成する例も報告されている¹²。Hoveyda、Schrock らは Mo 触媒存在下において、*Z* 選択的オレフィンメタセシス反応の開発に成功している。この反応では、触媒の立体を調整することによって、立体障害を用いてトランス体が形成する回転を困難にすることで、オレフィンの置換基同士がシス位に存在するような遷移状態を形成し *Z* アルケンの合成を行っている。



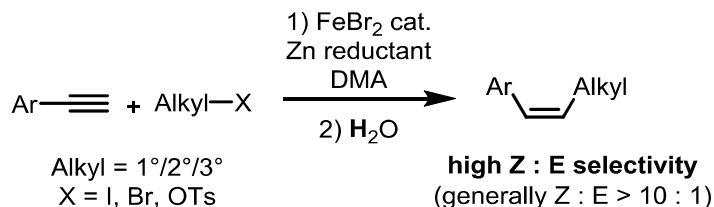
○アルキンを用いた合成法

アルキンを用いた *Z* 選択的アルケン合成の一般的な反応例として、置換アルキンの還元が挙げられる¹³。アルキンの触媒的な還元反応は、アルケン形成の一般的な合成法の一つである。アルキンは、アルケンと異なり2つの π 結合が存在するので付加がより進行しやすい。また、使用する触媒により、新たに形成されるアルケン分子上の置換基の配置に影響が及ぶことがこれまでの研究により明らかとなっている。



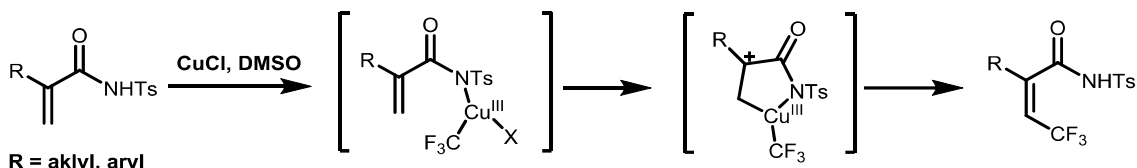
catalyst = Lindlar catalyst, Pd, Ni, Fe, $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$

また、別の合成法としてヒドロアルキル化反応を用いた *Z* 選択的アルケン合成の報告例も挙げられる。例えば、2015年に Hu らは鉄触媒存在下で末端アルキンとアルキル基を用いた *Z* アルケンの合成を報告している¹⁴。この反応では、1価の鉄触媒を用いてアルキルラジカルを生成することが鍵であり、末端アルキンへの付加反応が進行することで目的の *Z* アルケンが形成する。



○配向基を用いた合成法

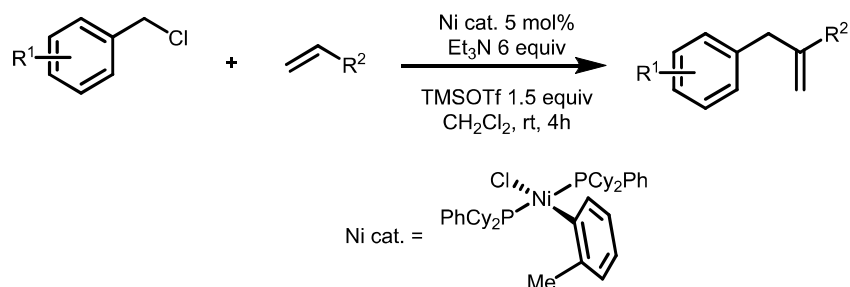
Z 選択的アルケンの合成法では、金属触媒存在下で配向基を使用することによって達成している報告例がある。この合成法では、官能基に対して配向基による保護をした後、配向基が有機金属種に配位することによって立体選択的に *Z* アルケンの合成を可能にしている。Loh らの報告では銅触媒と配向基としてアミド基を用いて電子不足アルケンの *Z* 選択的なトリフルオロメチル化に成功している¹⁵。この反応では、親和性の高い銅と窒素を二重結合の隣接基に配置し、銅錯体と窒素が反応後すぐに二重結合と反応することで完璧な *Z* 選択性で反応が進行している。



位置選択的アルケン合成法

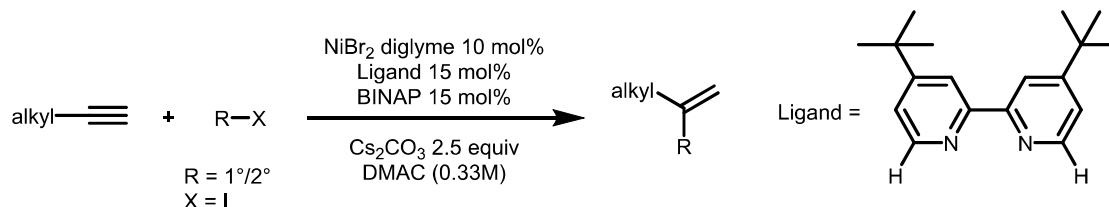
○溝呂木-Heck 反応

溝呂木-Heck 反応では通常直鎖型のアルケンが生成するが、近年の研究では選択性が逆転する例が報告されている¹⁶。Jamison らは、二価の Ni 触媒存在下末端アルケンとベンジルククロライドを用いて、内部選択的な Heck 反応の開発に成功している。この反応は、配位子の立体を利用することで目的の位置選択性で反応が進行している。



○ヒドロアルキル化反応

このほかにも、末端アルキンを用いた位置選択的な合成例として、ヒドロアルキル化反応を用いた例が挙げられる。2016年、Fu らは Markovnikov 付加型のヒドロアルキル化反応が進行することで位置選択的なアルケン合成の例を報告している¹⁷。この反応では、ニッケル触媒存在下で末端アルキンと一級及び二級のアルキル基を用いたヒドロアルキル化反応を達成している。この反応では、高選択性及び良好な収率で目的生成物を合成できる。



このように多種多様なアルケンの合成法開発が開発されている。本研究では、銅触媒存在下アルケン合成における新規な位置及び立体選択的反応の開発を行った。第1章では、 α -メチルスチレンと α -ブロモエステルを用いて、溝呂木-ヘック型反応において合成が困難であったエキソメチレン化合物の位置選択的な合成について述べる。第2章では、水酸基を有する α メチルスチレンを用いて、水酸基を配向基とした位置及び立体選択的なZオレフィンの合成法について述べる。第3章では、末端アルキンを用いた水中での還元的ボリル化反応について述べる。第4章では、活性な第三級アルキル基を用いた鈴木-宮浦型反応の開発について述べる。第5章では、第1章から第4章までの知見をもとに、末端アルキンと α -ブロモエステルを用いた、ヒドロアルキル化反応において報告例がないE-及びZ-アルケンの合成法開発について述べる。

参考文献

1. (a) Wittig, G.; Scholkopf, U. *Ber.* **1954**, *87*, 1318. (b) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 126.
2. (a) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Ber.* **1958**, *91*, 61. (b) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Ber.* **1959**, *92*, 2499. (c) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733. (d) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405. (e) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.
3. (a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780. (b) Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195.
4. M. Julia, J. M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833.
5. Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.
6. Petasis, N. A.; Bzowej, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.
7. a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. B. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (d) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
8. Liu, C.; Tang, S.; Liu, D.; Yuan, J.; Zheng, L.; Meng, L.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3638.
9. (a) Schrock, R. R. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8141. (b) Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (c) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (d) Connon, R. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923. (e) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592. (f) Grubbs, R. H.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7117. (g) Hoveyda, A. H.; Zhugalin, A. R.; *Nature*, **2007**, *450*, 243. (h) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746. (i) Balcar, H.; Shinde, T.; Žilková, N.; Bastl, Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 22. (j) Montgomery, T. P.; Ahmed, T. S.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11024.
10. Hori, S; Murai, M; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1452.
11. (a) Suess, A. M.; Uehling, M. R.; Kaminsky, W.; Lalic, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7747. (b) Uehling, M. R.; Suess, A. M.; Lalic, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1424.
12. Kiesewetter, E. T.; O'Brien, R. V.; Yu, E. C.; Meek, S. J.; Schrock, R. R.;

- Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6026.
13. (a) Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446. (b) Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth.* **1966**, *46*, 89. (c) Gieshoff, T. N.; Welther, A.; Kessler, M. T.; Prechtel, M. H. G.; Wangelin, J. A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2261. (d) Mitsudome, T.; Yamamoto, M.; Maeno, Z.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13452. (e) Liu, Y.; Hu, L.; Chen, H.; Du, H. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 3495. (f) Shen, R.; Chen, T.; Zhao, Y.; Qiu, R.; Zhou, Y.; Yin, S.; Wang, X.; Goto, M.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17037. (g) Srimani, D.; Diskin-Posner, Y.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14131. (h) Richmond, E.; Moran, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6922. (i) Barrios-Francisco, R.; García, J. J. *Appl. Catal., A* **2010**, *385*, 108. (j) Radkowski, K.; Sundararaju, B.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 355. (k) Leutzsch, M.; Wolf, L. M.; Gupta, P.; Fuchs, M.; Thiel, W.; Farès, C.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12431. (l) Karunananda, M. K.; Mankad, N. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14598. (m) Tani, K.; Iseki, A.; Yamagata, T. *Chem. Commun.* **1999**, 1821. (n) Shen, R.; Chen, T.; Zhao, Y.; Qiu, R.; Zhou, Y.; Yin, S.; Wang, X.; Goto, M.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17037. (o) Srimani, D.; Diskin-Posner, Y.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14131. (p) Richmond, E.; Moran, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6922. (q) Barrios-Francisco, R.; García, J. J. *Appl. Catal., A*, **2010**, *385*, 108.
14. Cheung, C. W.; Zhurkin, F. E.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4932.
15. Feng, C.; Loh, T. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12414.
16. Standley, E. A.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1585.
17. Lu, X.-Y.; Liu, J. H.; Lu, X.; Zhang, Z.-Q.; Gong, T.-J.; Xiao, B.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5324.

第1章

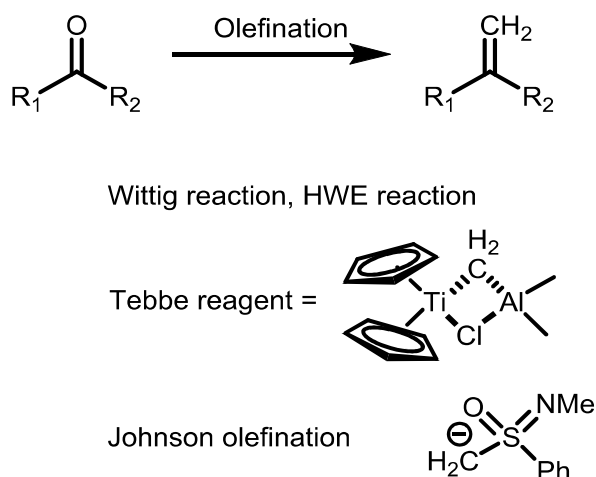
α -アルキル置換スチレン類のエキソ選択的二重結合形成反応

第1節

緒言

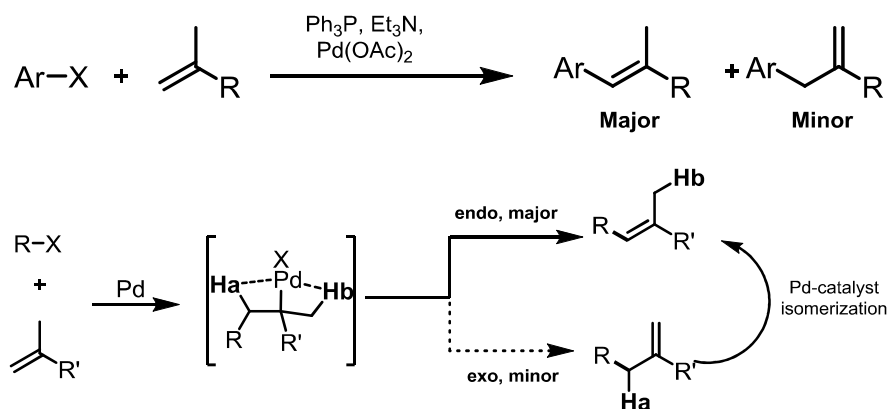
炭素-炭素二重結合からなるアルケンを合成するための方法は、これまで数多くの研究がされてきた分野である。しかし、エキソ選択的なアルケンを合成するための方法は限られた方法でしか合成することができない。例えば、特定の試薬を使用し、カルボニルのメチレン化を行う Wittig 反応、Tebbe 反応、Johnson オレフィン化反応などが挙げられる¹ (Scheme 1-1)。

Scheme 1-1



別の方法として、溝呂木-Heck 反応がある²。溝呂木-Heck 反応は、 α 位にアルキル基を持つスチレン類を用いると対応するエキソメチレン生成物を与える (Scheme 1-2)。しかしながら、この反応では β 水素脱離の問題から対応するエンドメチレン体を主生成物として生成する³。また、エキソメチレン化合物を主に生成した場合でも、Pd 触媒によるアルケンの異性化を起こしエンドメチレン化合物が主生成物として生成する⁴。

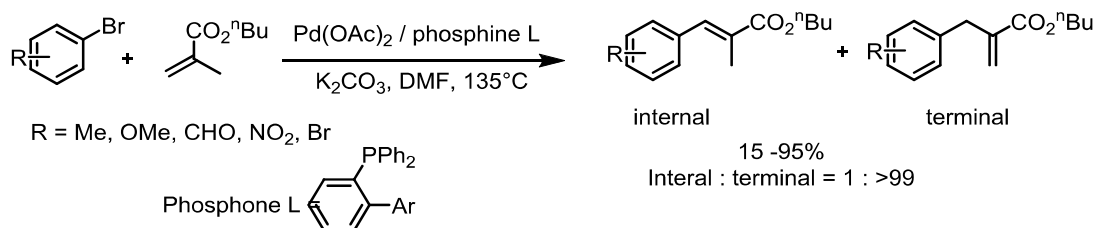
Scheme 1-2



もし上記の反応を用いてエキソメチレン体を合成することができれば、これまでのカルボニル基のメチレン化とは異なる生成物を得られる可能性がある。

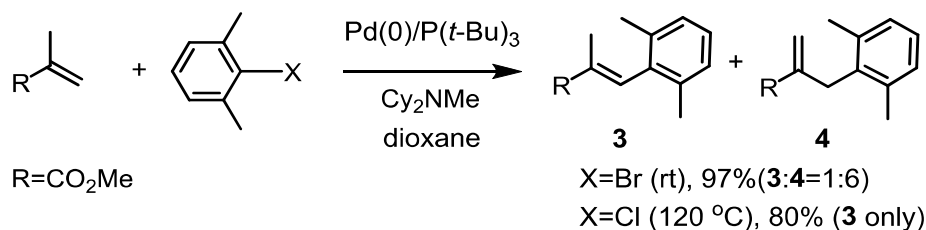
実際に、 α -アルキル置換されたスチレンまたはビニル基を用いた反応はいくつか報告されている。その例のひとつとして、Nadri らによって報告された反応がある^{5a}。Pd 触媒とホスフィン配位子存在下、さまざまな置換基を有する α -メチルスチレンとアールブロミドを反応させるとエキソメチレン生成物を収率 15-95%、99 : 1 で選択的に得ることに成功している(Scheme 1-3)。

Scheme 1-3



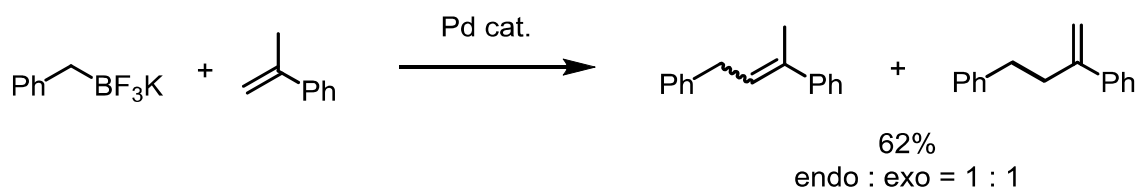
また Fu らは立体障害の大きい 2-Bromo-*m*-xylene を用いて室温で反応させた場合、エキソ体が選択的に生成することを報告している^{5b}。エンド体とエキソ体の比率は 1 : 6 で収率 97%という良好な収率で生成物が得られる。また反応温度が 120 °C のときはエンド選択的に反応が進行している。

Scheme 1-4



これまでアルケンもしくはアリール基導入型の反応でエキソとエンドの選択的反応を紹介してきたが、アルキル基導入型 M-H 反応でエキソとエンドの選択的反応が確立された例はないのが現状である。例として、Chemler らは Bn 基を用いて反応を行っている。この反応においてもエキソ生成物とエンド生成物が 1 : 1 で形成してしまうため選択性の制御が完全ではない^{5c}。

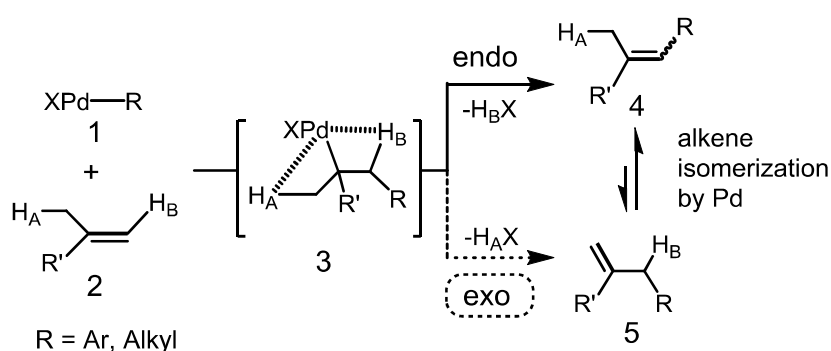
Scheme 1-5



このようにエキソメチレン化合物は、溝呂木-Heck 反応を用いた合成は困難であるため、カルボニルのメチレン化により合成する方法が殆どである。そのため、基質であるカルボニル化合物の構造がエキソメチレン骨格の多様性を左右する。このことから、自在な骨格の形成を目指した合成法はいまだに確立されていないのが現状である。また、溝呂木-ヘック型反応を応用した α -アルキル置換されたスチレン類を用いた反応において選択性の問題が依然として未解決である。そこでわれわれは、エキソメチレン化合物の合成を目指した溝呂木-ヘック型反応の開発に注目した。

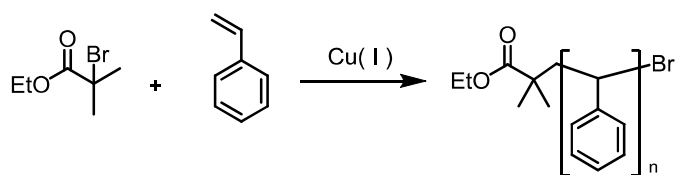
溝呂木-ヘック反応では、金属の有機ハロゲン化物への酸化的付加と続く中間体 **3** の β 水素脱離により炭素-炭素二重結合が形成される。 β 水素脱離が進行する水素が二箇所存在する場合は、通常熱力学的に安定な二重結合が優先的に形成され化合物 **4** が形成する。従って、この反応を経由してのエキシメチレン体 **5** の形成は難しい。また、仮にエキソメチレンが形成されても反応に用いる触媒により異性化が進行する可能性があり、合成するには極めて困難な構造である。

Scheme 1-6



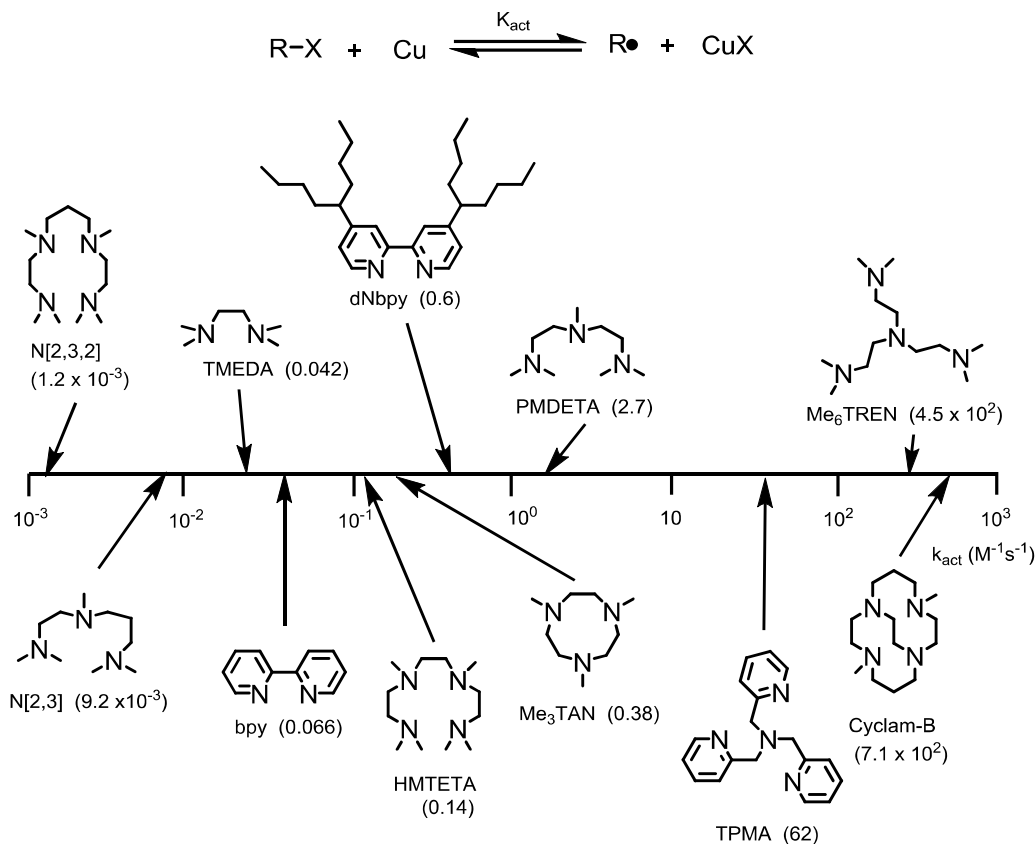
そこでこれらを解決するために、原子移動ラジカル付加(ATRA)や原子移動ラジカル重合(ATRP)に注目した。これらの反応は、ハロエステルと金属などの開始剤を共存させると対応するアルキルラジカルが生じ、オレフィンへの反応が進行する⁶。

Scheme 1-7



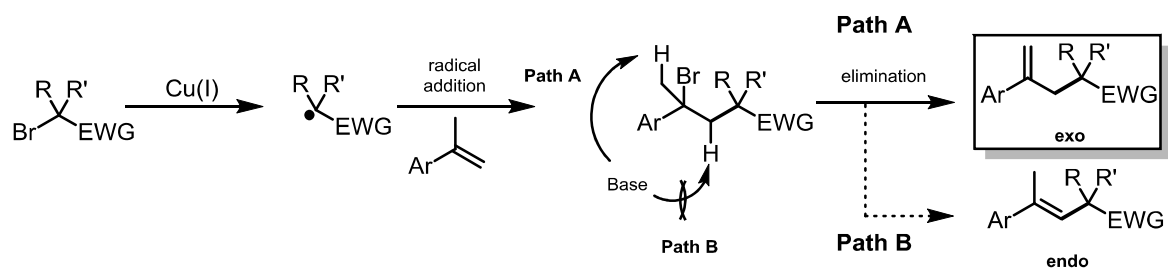
Cu 触媒のラジカル発生効率は触媒中の配位子に影響され、これらの相関関係は Matyjaszewski らにより詳細な研究が行われており、次の序列になることが知られている⁷。Scheme 1-8 の K_{act} の値が大きくなるとラジカルの発生効率が高いことを示している。

Scheme 1-8



この現象を利用することで、銅触媒によるラジカル反応経路での溝呂木-ヘック反応が次のように達成できると考え、以下の作業仮説を立てた。まず、銅錯体とハロゲン化アルキルが反応し、3級アルキルラジカルが発生する。次にアルキルラジカル種Aと α -メチルスチレンとの間でATRAが進行し、中間体Bを形成する。Bは Br-Cu-I(II) と反応することにより中間体Cが生じる。この時、 Br-Cu-I(II) のプロモ体が移動することにより CuI(I) が再生し触媒サイクルが完成する。中間体Cは塩基による脱離反応を受けてM-H反応が進行する。ここで、塩基によるH-Brの脱離がPath Aならエキソメチレン化合物、Path Bならエンドメチレン化合物が生成するが、ここではより立体障害の少ないPath Aが有利であると考えられる。このようにしてエキソメチレン体が得られると考えた。

Scheme 1-9



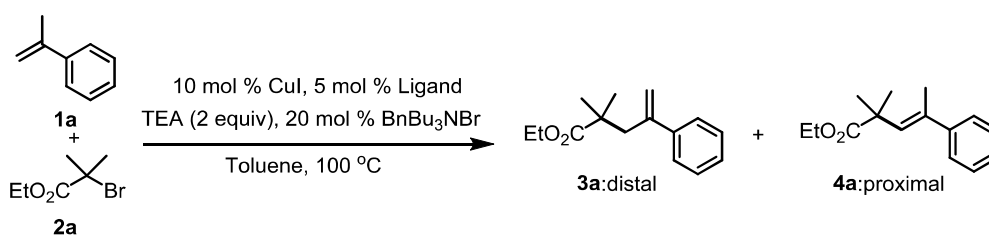
本研究ではこれら作業仮説を基にして条件を詳細に検討し、新しいエキソメチレン合成法確立を試みた。

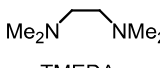
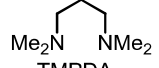
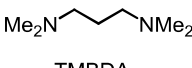
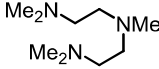
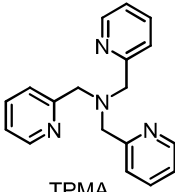
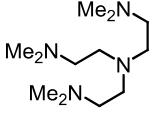
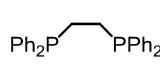
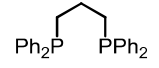
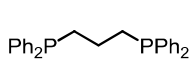
第2節

反応条件の最適化

α メチルスチレン **1a** と α -ブロモエステル **2a** を基質として用いて、銅触媒存在下、アミン塩基として Et_3N 、反応温度 100°C で配位子の検討を行った。検討の結果を Table 1-1 に示す。

Table 1-1



Ligands/Yields (distal : proximal) ^a			
none	 TMEDA	 TMPDA	 TMBDA
21% (91:9)	6% (-)	2% (-)	8% (-)
 PMDETA	 TPMA	 Me ₆ TREN	
70% (91:9)	87% (91:9) 86% (91:9) ^b	70% (91:9)	
PPh ₃	 nr	 nr	 nr
3% (-)	nr	nr	nr

^a Conducted at 100°C for 20 h in toluene with **1a** (1equiv), **2a** (1.5 equiv), CuI (10 mol %), ligand (5 mol %), Et_3N (2 equiv), and BnBu₃NBr (20 mol %). The selectivities are determined by NMR analysis of the crude mixture.

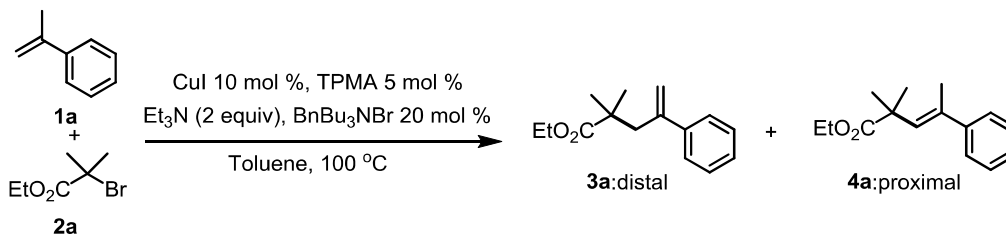
^b 1.5 equiv of PMDETA was used instead of TEA.

ATRA 及び ATRP 反応において 1 価の銅触媒と多座アミン配位子の組み合わせは、アルキルラジカル種を生成するために効果的であることが知られている。そのため、各アミン配位子を用いて検討を行った。配位子なし及び 2 座配位子の TMEDA や TMPDA、TMBDA を用いたとき、反応があまり進行しな

かった。そのため、次に3座のアミン配位子である PMDETA を用いたところ、目的生成物 **3a** が70%の収率で得られ、また選択性においても **3a**:**4a**=91:9 という高選択性で得られた。さらに、4座のアミン配位子である TPMA 及び Me₆TREN を用いると、87%と70%の高収率で生成物が得られた。反応傾向から反応性は Scheme 1-8 の k_{act} によって示されるラジカル発生効率に依存していると考えられる⁷。この k_{act} の値は銅錯体とアルキルハロゲン化物の反応から得られ、ニトロオキサイドによって生成するラジカルを捕捉することで決定している。この文献によると、 k_{act} の値は、TMEDA (0.015) < TPMA (62) < Me₆TREN (450)となっている。本反応では、TPMA は Me₆TREN よりラジカル発生効率は低いながらも効果的に目的の反応が進行した。これは、Me₆TREN はラジカル発生効率が非常に高いため副生成物の生成などに繋がることから、より穏やかな反応条件が好まれるのではないかと考える。実際に、 α -ブromoエステル **2a** は、反応後確認できなかったことから別の副反応が進行していると考えられる。さらに、本反応において、ホスフィン配位子を検討したところ、目的の反応が進行しないことがわかった。これらの結果から、本反応における最適な配位子は TPMA であることが明らかとなった。

次に銅触媒の検討を行った。結果を Table 1-2 に示す。

Table 1-2



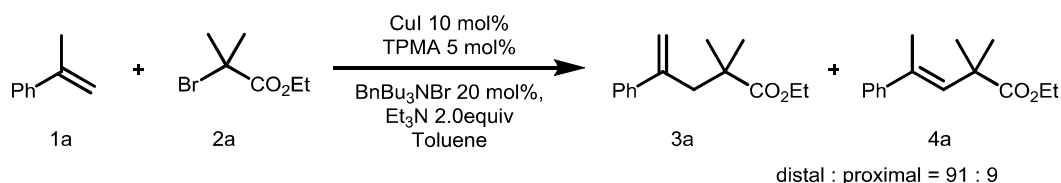
Copper/Yields (distal : proximal) ^a		
CuCl	CuBr	CuI
77% (91:9)	78% (91:9)	87% (91:9)
(CuI) ₄ (SMe ₂) ₃	Cu(COD)(acac-F ₆)I	CuI(TBAI)
70 (91:9)	66 (89:11)	82% (91:9)

^a Conducted at 100 °C for 20 h in toluene with 1a (1equiv), 2a (1.5 equiv), CuI (10 mol %), TPMA (5 mol %), TEA (2 equiv), and BnBu₃NBr (20 mol %).

各種 1 価の銅触媒を用いて反応行ったら、CuCl や CuBr など様々な触媒を用いた場合においても良好に反応が進行した。また、CuI を用いたとき 87% の収率で生成物が得られたことから、(CuI)₄(SMe₂)₃ や Cu(COD)(acac-F₆)I、CuI(TBAI) など用いて反応を行って、収率は CuI を用いた場合には及ばなかった。この結果から、本反応における最適な触媒は CuI であることが明らかとなった。

以上の条件検討の結果より、この反応における最適条件は CuI 10mol%, TPMA 5mol%, BnBu₃NBr 20mol%, Et₃N 2.0 当量をトルエン中 100°C で反応させたときに最大の収率が得られることが分かった。

Scheme 1-10

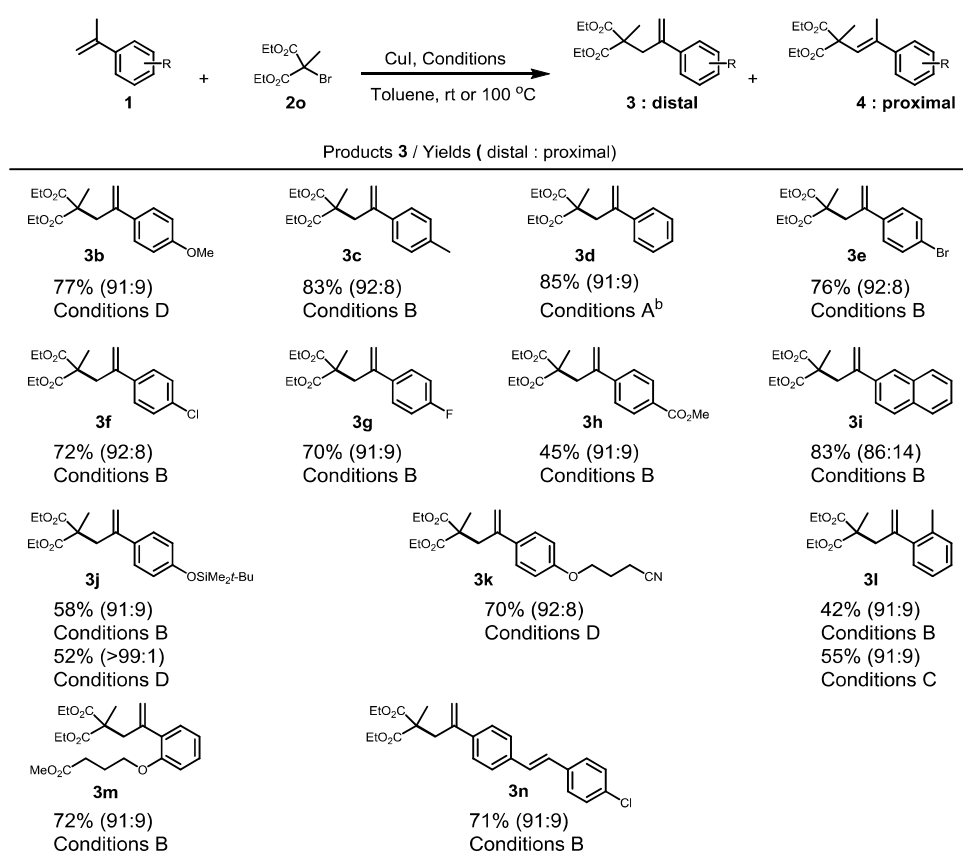


第3節

基質一般性の検討

条件検討の結果を元に、基質の検討を行った。スチレンの基質検討では反応条件 A-D を元に、ハロゲン化アルキルに Diethyl 2-Bromo-2-methylmalonate **2o** を用いている (Table 1-3)。

Table 1-3



a All reactions were carried out under the conditions A - D. The selectivities are determined by NMR analysis of the crude mixture. b 1,4-dioxane was used instead of toluene.

Conditions A: **2** (1equiv), **6b** (1.5 equiv), CuI (10 mol %), TPMA (5 mol %), Et₃N (2 equiv), TBABr (20 mol %), toluene, 100 °C

Conditions B: **2** (1equiv), **6b** (1.5 equiv), CuI (10 mol %), TPMA (5 mol %), PMDETA (1.5 equiv), BnBu₃NBr (20 mol %), toluene, 100 °C

Conditions C: **2** (1equiv), **6b** (1.5 equiv), CuI (10 mol %), Me₆TREN (10 mol %), PMDETA (1.5 equiv), BnBu₃NBr (20 mol %), toluene, 100 °C

Conditions D: **2** (1equiv), **6b** (1.5 equiv), CuI (10 mol %), PMDETA (1 equiv), BnBu₃NBr (20 mol %), CH₂Cl₂, rt

様々なスチレンにおいて位置選択性を比較した時、どの基質の場合も良好な選択性を得られることがわかった。また反応性において、電子供与基を有する化合物 **3b-c** や電子求引基であるハロゲン基を有する化合物 **3e-g** のどちらの基質でも、良好な収率で生成物を得ることができた。このことから、スチレンの芳香族上の電子的効果は強く影響しないと考えられる。しかし、**3h** のような官能基

としてエステル基を持つスチレンでは、低い収率で生成物が得られるという結果になった。立体障害の大きい **3m** の基質を用いたとき良い収率が得られたが、同じオルト位にメチル基が置換されたスチレンでは反応性が低下するという結果が得られた。またこの反応では、メトキシ基を有するスチレン **3b** と比較すると、シリル保護されたフェノール誘導体 **3j** を基質として使用したとき反応性は低いという結果が得られた。ニトリル基や分子内に二重結合を有するスチレンにおいても、良好な収率で生成物 **3k**、**3n** が得られた。またこの反応では、ベンゼン環のパラ位に電子供与基を有する基質、例えば生成物 **3b**、**3j**、**3k** を合成する反応では室温で反応が進行することがわかった。

続いてハロゲン化アルキル **2** の検討の結果を Table 1-4 に示す。ハロゲン化アルキル **2** の検討では反応条件 A 及び B を基に、*p*-tolyl α -methylstyrene **1c** を用いた。

Table 1-4

Products 3 / Yields (distal : proximal)				
 3o 74% (91:9) Conditions A	 3p 82% (>95:5) Conditions A	 3q 93% (>95:5) Conditions A	 3r 87% (94:6) Conditions A	
 3s 86% (96:4) Conditions A	 3t 88% (95:5) Conditions A	 3u 83% (92:8) Conditions B	 3v 77% (94:6) Conditions A	 3w 90% (93:7) Conditions A
 3x 74% (>99:1) Conditions A	 3y 86% (97:3) Conditions A	 3z 69% (62:38) Conditions A	 3aa 49% (>99:1) Conditions B ^b	 3bb trace

^a All reactions were carried out under the conditions A or B. The selectivities are determined by NMR analysis of the crude mixture.

^b 1,4-dioxane was used instead of toluene.

Conditions A: **2b** (1equiv), **6** (1.5 equiv), CuI (10 mol %), TPMA (5 mol %), TEA (2 equiv), TBABr (20 mol %), toluene, 100 °C

Conditions B: **2b** (1equiv), **6** (1.5 equiv), CuI (10 mol %), TPMA (5 mol %), PMDETA (1.5 equiv), BnBu₃NBr (20 mol %), toluene, 100 °C

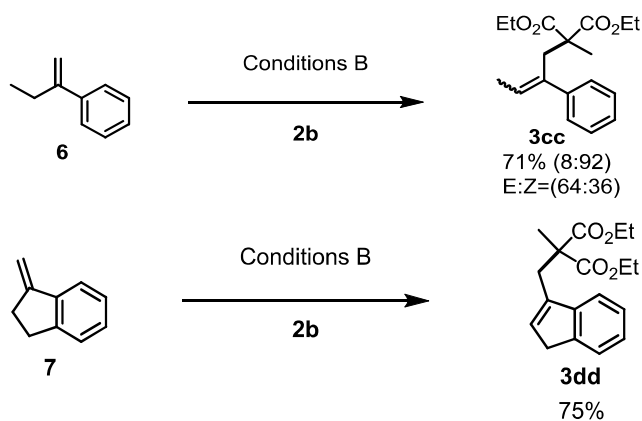
生成物 **3o-3q** のようなエステル基を有する基質では、収率またはエキソ選択性は **91:9**、**>95:5** という高選択性かつ高収率で生成物を得ていることから、選択性と反応性共に良好であることが分かった。また、生成物 **3u-3w** のマロン酸化合物の時も、生成物 **3o-q** と同様に良好な収率かつ高選択性であるという結果が得られた。生成物 **3r-3t** のようなフェノキシエステルを置換基として有する基質では、**3o** と比較し高い選択性で生成物が得られる結果となった。また、反応性においてフェノール上の置換基の電子的効果は特に影響がないことがわかった。他の電子求引基として、エステル基より強い電子求引基であるケトンやニトロ基を有するハロゲン化基質とも反応を行なった。反応性が少し低下したが反応は進行し高選択性で生成物が得られた。しかし、この反応においてアミド基を有する基質では反応がほとんど進行しないことが分かった。これは、メタクリルアミドが高収率で得られたため、 β 水素脱離が進行し、メタクリルアミドの生成が

優先されてしまったことが考えられる。また、生成物 **3z** のような四員環化合物ではエキソ化合物が優先して得られるという結果が得られた。同じ環化体である生成物 **5y** と比較すると、四員環化合物では立体障害が小さい。そのため、水素を引き抜く際の安定なエンド化合物が生成する方の水素の引き抜きが優先されていることが考えられる。

これらのことから、選択性はハロゲン化基質の立体障害の大きさに強い影響を受けることが明らかになった。

また、 α -メチルスチレン以外の α -アルキル化されたスチレン誘導体を用いて反応を行った。 α -エチルスチレン **6** を用いて反応を行ったところ、目的生成物 **3cc** が高収率及び高選択性で得られた。また、他のスチレン誘導体 **7** を用いて反応を行ったところ、この基質においても高収率で反応が進行する結果となった。これらの結果から、 α 位が置換されたスチレンのサイズに関係なく本反応は進行し、エキソメチレン化合物が選択的に得られることが明らかとなった。

Scheme 1-11



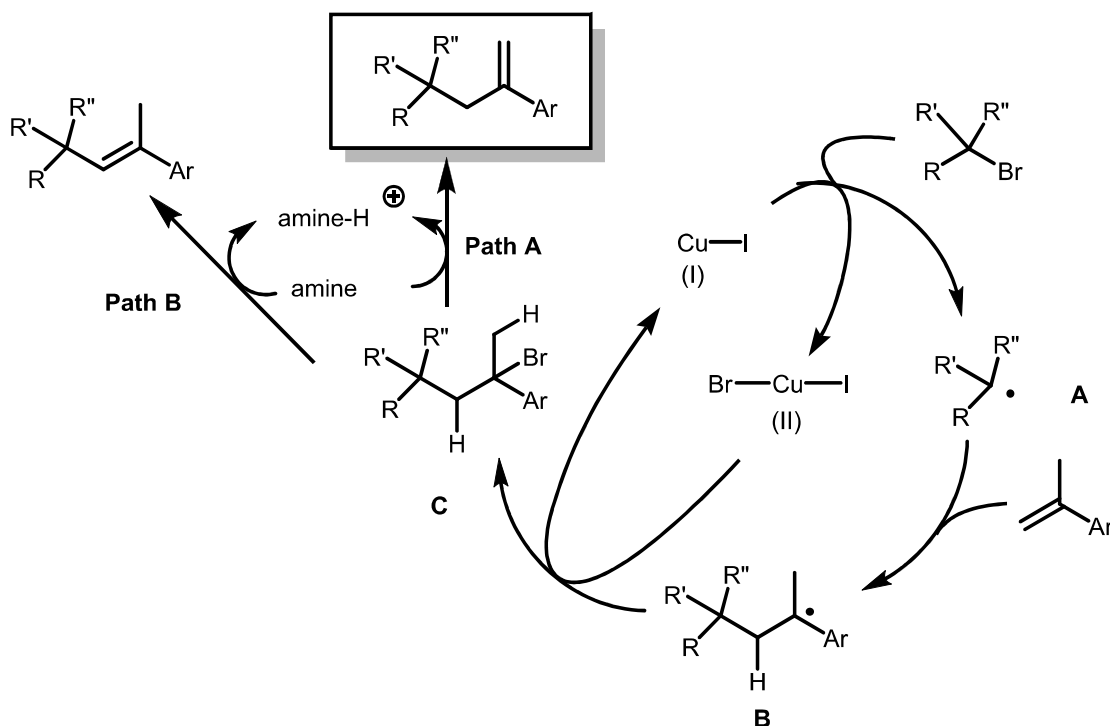
第4節

反応機構について

この反応機構は Scheme 1-12 のラジカルによる機構と Scheme 1-13 の酸化的付加を経由する反応の 2 種類が考えられる。Scheme 1-12 の反応機構は、作業仮説に基づいて進行している。

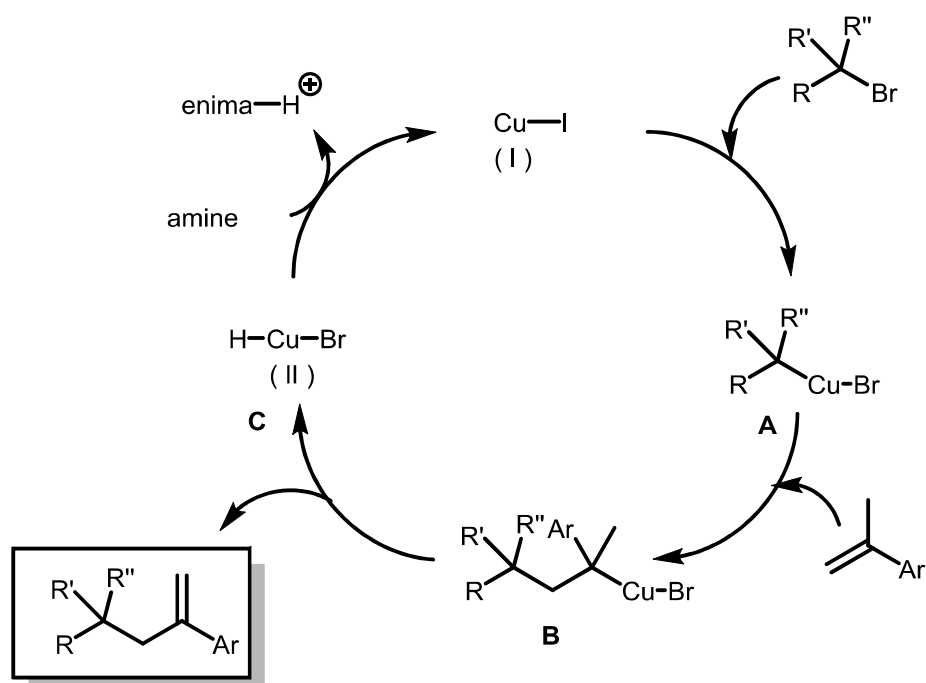
まず、銅錯体とハロゲン化アルキルが反応し、3級アルキルラジカルが発生する。次にアルキルラジカル A と α -メチルスチレンとの間で ATRA が進行し、中間体 B を形成する。B は Br-Cu-I(II) と反応することにより中間体 C が生じる。この時、 Br-Cu-I(II) のプロモ体が移動することにより CuI(I) が再生し触媒サイクルが完成する。中間体 C は塩基による脱離反応を受けて M-H 反応が進行する。ここで、塩基による H-Br の脱離が Path A ならエキソメチレン化合物、Path B ならエンドメチレン化合物が生成するが、ここではより立体障害の少ない Path A が有利である。このようにしてエキソメチレン体が得られると考えられる。

Scheme 1-12



また、酸化的付加を経由する反応機構の場合、通常の溝呂木ヘック反応の機構のように、まず一価の CuI 触媒の第三級ハロゲン化アルキルに対する酸化的付加が進行することが考えられる⁸。次に、酸化的付加後に生成した銅-アルキル中間体 A を形成し、 α -メチルスチレンの挿入により銅-アルキル中間体 B が形成される。その後、銅と β 位の水素によって β 水素脱離が起こることにより生成物が形成される。しかし、酸化的付加を介する反応機構では中間体 A が形成した際に α メチルスチレンが挿入するより先に β 水素脱離が進行してしまうため、共役オレフィンが形成される方が優先的に起こると考えられる⁹。そのため、こちらの反応機構では反応は進行しにくいと考える。

Scheme 1-13



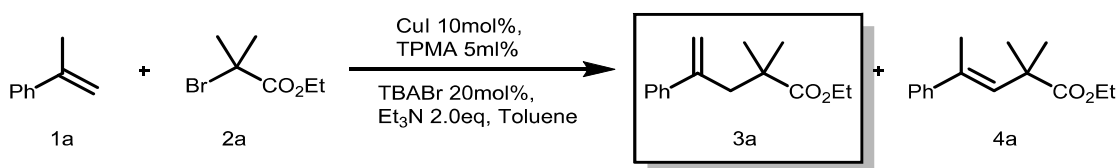
以上のことより反応機構は、Scheme 1-12 の作業仮説に基づいた ATRA を利用した反応機構であることが考えられる。

第5節

結論

本章では、これまで選択的な合成が困難だったエキソメチレン化合物の選択的合成法の開発について説明した。本反応における選択性の制御の鍵となる部分は、嵩高い塩基である Et_3N による E_2 脱離だと考えられる。また、本反応は *ATRA* 反応の機構で進行していることが考えられる。基質適用範囲としては、様々な電子求引基や電子供与基、嵩高い置換基を有するスチレン誘導体を用いることができ、アルキルハロゲン化物に関してはエステル基だけでなくケトンやニトロ基を有する基質が適用可能であることが明らかとなった。また、スチレン誘導体に関しては、 α 位の置換基はメチルだけでなく様々な大きさの置換基が適用可能であることも明らかとなった。

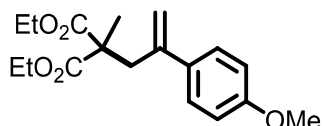
Scheme 1-14



第6節

実験項

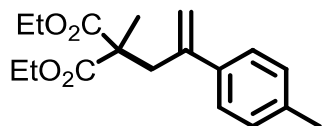
α -アルキル置換スチレン類のエキソ選択的二重結合形成反応



3b

5ml バイアルに CuI (0.05 mmol)、BnBu₃NBr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、CH₂Cl₂(1ml)と PMDETA(0.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1b(0.5 mmol)と 2v (0.75 mmol)を加え室温で 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

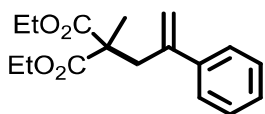
IR (neat) ν 1728, 1512, 1242, 1190, 1107, 837cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.25 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.87 (dq, J = 7.1 and 10.8 Hz, 2H), 3.96 (dq, J = 7.1 and 10.8 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.02, 20.01, 40.55, 53.64, 55.43, 61.28, 113.59, 117.08, 128.15, 134.43, 144.16, 159.36, 172.15; HRESIMS calcd. for C₁₈H₂₅O₅ (M+H⁺): 321.1702; found 321.1694.



3c

5ml バイアルに CuI (0.05 mmol)と TPMA (0.025 mmol)、BnBu₃NBr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、PMDETA (0.75 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c (0.5 mmol)と 2v (0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

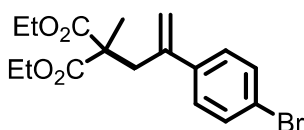
IR (neat) ν 1730, 1238, 1190, 1107, 827 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.88 (dq, J = 7.1 and 10.8 Hz, 2H), 3.98 (dq, J = 7.1 and 10.8 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.02, 20.03, 21.22, 40.49, 53.69, 61.27, 117.67, 126.90, 128.95, 137.41, 139.08, 144.64, 172.15; HRESIMS calcd. for C₁₈H₂₄O₄Na (M+Na⁺): 327.1572; found 327.1559.



3d

5ml バイアルに CuI (0.05 mmol)と TPMA (0.025 mmol)、TBABr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、1,4-Dioxane (1ml)、トリエチルアミン (0.75 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1d (0.5 mmol)と 2v(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

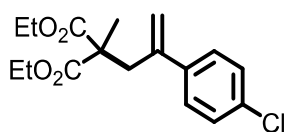
IR (neat) ν 1730, 1109 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.25 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.82 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 3.93 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 5.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.27 (dt, $J = 1.7$ and 6.9 Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.00, 19.99, 40.57, 53.58, 61.26, 118.45, 127.07, 127.67, 128.26, 141.99, 144.84, 172.08; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 291.1596; found 291.1588.



3e

5ml バイアルに CuI (0.05 mmol)と TPMA (0.025 mmol)、 BnBu_3NBr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン (1ml)、PMDETA (1.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1e (0.5 mmol)と 2v (0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

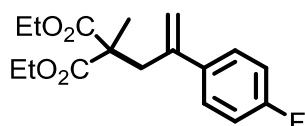
IR (neat) ν 1728, 1238, 1192, 1107, 1008, 835 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (dt, $J = 2.0$ and 7.1 Hz, 6H), 1.26 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.87 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 3.99 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 1.7$ and 8.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 2.1$ and 8.5 Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.01, 20.02, 40.44, 53.57, 61.37, 119.07, 121.66, 128.73, 131.38, 140.91, 143.77, 171.94; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{BrNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 391.0520; found 391.0539.



3f

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol) と TPMA(0.025 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol) を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、PMDETA(1.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1f(0.5 mmol)と 2v(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

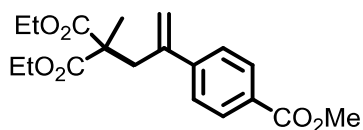
IR (neat) ν 1728, 1238, 1107, 1012, 837 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.26 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.88 (dq, J = 7.1 and 10.8 Hz, 2H), 3.98 (dq, J = 7.1 and 10.8 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.00, 20.00, 40.48, 53.54, 61.35, 119.01, 127.48, 128.39, 133.53, 140.41, 143.71, 171.94; HRESIMS calcd. for C₁₇H₂₁O₄ ClNa (M+Na⁺): 347.1026; found 347.1026.



3g

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol) と TPMA(0.025 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol) を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、PMDETA(1.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1g(0.5 mmol)と 2v(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 1728, 1508, 1234, 1190, 1107, 840 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.25 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.85 (dq, J = 7.0 and 10.7 Hz, 2H), 3.96 (dq, J = 7.0 and 10.7 Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 6.94 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 5.5 and 8.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.01, 19.98, 40.73, 53.49, 61.34, 114.99 (d, J = 21.2 Hz), 118.58 (d, J = 0.7 Hz), 128.67 (d, 7.9 Hz), 138.00, 143.80, 161.58 (d, J = 46.5 Hz), 172.00; HRESIMS calcd. for C₁₇H₂₁O₄FNa (M+Na⁺): 331.1321; found 331.1314.

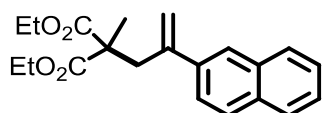


3h

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol) と TPMA(0.025 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)

を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、PMDETA(1.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1h(0.5 mmol)と 2v(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

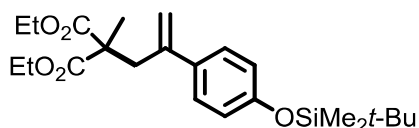
IR (neat) ν 1720, 1274, 1238, 1182, 1105 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.24 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.85 (dq, $J = 7.1$ and 10.7 Hz, 2H), 3.96 (dq, $J = 7.1$ and 10.7 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.00, 20.01, 40.34, 52.25, 53.58, 61.36, 120.16, 127.01, 129.33, 129.64, 144.07, 146.62, 167.10, 171.89; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 371.1470; found 371.1461.



3i

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、 BnBu_3NBr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、PMDETA(1.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1i(0.5 mmol)と 2v(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 1729, 1242, 1188, 1105 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.31 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.81 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 3.92 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.75-7.82 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 13.91, 20.05, 40.48, 53.69, 61.24, 118.92, 125.52, 125.53, 126.06, 126.33, 127.70, 127.85, 128.26, 132.95, 139.23, 144.65, 172.05; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 341.1752; found 341.1736.

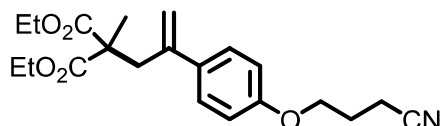


3j

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、 BnBu_3NBr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、PMDETA(1.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1j(0.5 mmol)と 2v(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 1732, 1508, 1253, 1107, 912, 839 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.15 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.25 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 3.87 (dq, J

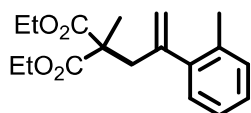
= 7.1 and 10.8 Hz, 2H), 3.97 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : -4.30, 14.04, 18.34, 19.97, 25.81, 40.53, 53.58, 61.23, 117.14, 119.78, 128.09, 134.97, 144.22, 155.49, 172.13; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 443.2229; found 443.2208.



3k

5ml バイアルに CuI (0.05 mmol)、 BnBu_3NBr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、 CH_2Cl_2 (1ml)と PMDETA (0.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1k (0.5 mmol)と 2v (0.75 mmol)を加え室温で 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 1726, 1240, 1190, 1107, 837 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.24 (s, 3H), 2.11 (q, $J = .7$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.88 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 3.98 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.01 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.05, 14.35, 20.04, 25.64, 40.52, 53.69, 61.33, 65.46, 114.18, 117.37, 119.39, 128.27, 135.08, 144.06, 158.14, 172.15; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 396.1786; found 396.1804.

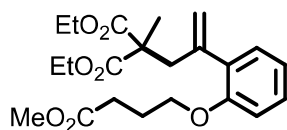


3l

5ml バイアルに CuI (0.05 mmol)と TPMA (0.025 mmol)、 BnBu_3NBr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、 PMDETA (1.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1l (0.5 mmol)と 2v (0.75 mmol)を加え 100°C で 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 1730, 1236, 1190, 1105 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 3.75 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 3.91 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13.96, 19.92, 20.27, 42.65, 53.23, 61.26, 120.17, 125.49, 127.28, 129.18, 130.33, 135.34, 141.94, 145.02, 172.02;

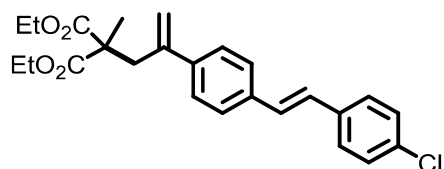
HRESIMS calcd. for C₁₈H₂₄O₄Na (M+Na⁺): 327.1572; found 327.1568.



3m

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol) と TPMA(0.025 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol) を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、PMDETA(1.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1m(0.5 mmol) と 2v(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

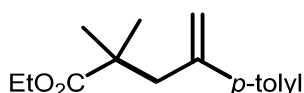
IR (neat) ν 1728, 1234, 1190, 1101 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.27 (s, 3H), 2.09 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.75 (dq, *J* = 7.1 and 10.8 Hz, 2H), 3.89 (dq, *J* = 7.1 and 10.8 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 1.7 and 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dt, *J* = 1.7 and 7.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.90, 19.79, 24.73, 30.61, 41.25, 51.66, 53.32, 61.03, 67.01, 111.47, 120.05, 120.57, 128.72, 130.69, 131.58, 143.75, 155.98, 172.07, 173.88; HRESIMS calcd. for C₂₂H₃₀O₇Na (M+Na⁺): 429.1889; found 429.1909.



3n

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol) と TPMA(0.025 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol) を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、PMDETA(1.5 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1n(0.5 mmol) と 2v(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

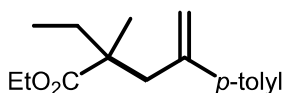
IR (neat) ν 1726, 1238, 1107, 837 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.27 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.87 (dq, *J* = 7.1 and 10.7 Hz, 2H), 3.97 (dq, *J* = 7.1 and 10.7 Hz, 2H), 5.10 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 2.5 and 8.5 Hz, 4H), 7.40 (dd, *J* = 3.6 and 8.5 Hz, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.04, 20.06, 40.35, 53.68, 61.34, 118.46, 126.47, 127.40, 127.50, 127.88, 129.04, 129.09, 133.43, 136.04, 136.43, 141.48, 144.31, 172.08; HRESIMS calcd. for C₂₅H₂₈O₄ClNa (M+Na⁺): 427.1676; found 427.1689.



3o

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、TBABr(0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリエチルアミン(1 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2o(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

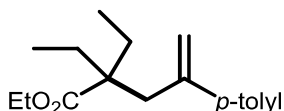
IR (neat) ν 2973, 1723, 1188, 1132, 824 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (s, 6H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 3.74 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.10, 21.22, 25.65, 42.69, 45.88, 60.34, 116.44, 126.81, 128.96, 137.16, 139.71, 146.20, 177.61; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 269.1517; found 269.1511.



3p

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、TBABr(0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリエチルアミン(1 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2p(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 2969, 2931, 1722, 1457, 1188, 1131 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (dq, $J = 7.5$ and 13.9 Hz, 1H), 1.72 (dq, $J = 7.4$ and 14.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.58 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.68 (dq, $J = 7.1$ and 10.7 Hz, 1H), 3.78 (dq, $J = 7.1$ and 10.7 Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.12, 14.17, 20.70, 21.22, 32.67, 44.91, 46.80, 60.17, 116.51, 126.84, 128.92, 137.12, 146.18, 176.83; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 283.1674; found 283.1685.

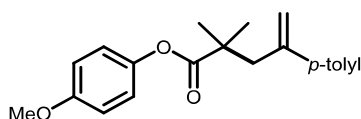


3q

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、TBABr(0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリエチルアミン(1 mmol)を加えた。そ

の後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2q(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

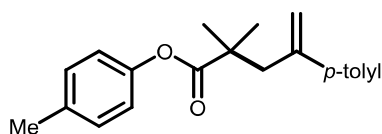
IR (neat) ν 2964, 1722, 1186, 1126, 823 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.48 (dq, $J = 7.4$ and 14.2 Hz, 2H), 1.58 (dq, $J = 7.4$ and 14.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 3.70 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24, 14.06, 21.12, 26.00, 40.16, 50.05, 59.94, 116.49, 126.80, 128.73, 136.92, 140.08, 146.35, 176.58; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 297.1830; found 297.1807.



3r

5ml バイアルに CuI (0.05 mmol)と TPMA (0.025 mmol)、 TBABr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリエチルアミン(1 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2r(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 1739, 1504, 1173, 1108, 1030, 891 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.12 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H) 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 21.21, 25.88, 43.12, 45.68, 55.71, 114.35, 116.89, 122.39, 126.89, 129.21, 137.35, 139.74, 144.63, 145.99, 157.22, 176.41; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 347.1623; found 347.1620.

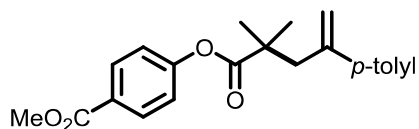


3s

5ml バイアルに CuI (0.05 mmol)と TPMA (0.025 mmol)、 TBABr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリエチルアミン(1 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2s(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 1746, 1505, 1193, 1105, 822 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.62

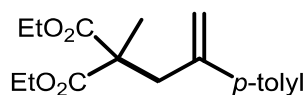
(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H) 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 20.99, 21.23, 25.90, 43.21, 45.66, 116.91, 121.36, 126.91, 129.24, 129.88, 135.27, 137.38, 139.81, 146.02, 148.93, 176.30; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 331.1674; found 331.1664.



3t

5ml バイアルに CuI (0.05 mmol)と TPMA (0.025 mmol)、 TBABr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリエチルアミン(1 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c (0.5 mmol)と 2t (0.75 mmol)を加え 100°C で 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

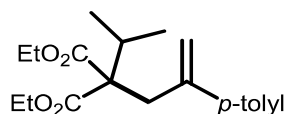
IR (neat) ν 1743, 1714, 1438, 1271, 1095, 826 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.10 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H) 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 23.07, 27.70, 45.07, 47.69, 54.16, 118.98, 123.54, 128.79, 131.11, 132.89, 139.37, 141.33, 147.70, 156.67, 168.53, 177.35; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 375.1572; found 375.1559.



3u

5ml バイアルに CuI (0.05 mmol)と TPMA (0.025 mmol)、 BnBu_3NBr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、 PMDETA (0.85 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c (0.5 mmol)と 2o (0.75 mmol)を加え 100°C で 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

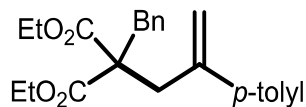
IR (neat) ν 1730, 1238, 1190, 1107, 827 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.88 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 3.98 (dq, $J = 7.1$ and 10.8 Hz, 2H), 5.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.02, 20.03, 21.22, 40.49, 53.69, 61.27, 117.67, 126.90, 128.95, 137.41, 139.08, 144.64, 172.15; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 327.1572; found 327.1559.



3v

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、TBABr(0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリエチルアミン(1 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2v(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

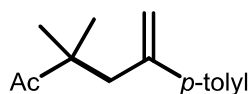
IR (neat) ν 2974, 1721, 1218, 1045, 823 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.29 (sept, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.85 (dq, $J = 7.2$ and 10.7 Hz, 2H), 3.92 (dq, $J = 7.2$ and 10.7 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.11, 18.84, 21.21, 30.96, 38.33, 60.76, 61.76, 117.34, 126.81, 128.83, 137.17, 139.65, 144.92, 170.72; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 295.1674; found 295.1658.



3w

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、TBABr(0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリエチルアミン(1 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2w(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

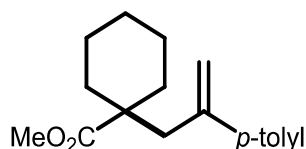
IR (neat) ν 1727, 1241, 1177 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.32 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.82 (dq, $J = 7.1$ and 10.7 Hz, 2H), 3.91 (dq, $J = 7.1$ and 10.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 7.05-7.16 (m, 4H), 7.15-7.23 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 13.88, 21.20, 38.00, 38.27, 58.80, 61.20, 117.79, 126.93, 127.04, 128.27, 128.89, 130.32, 130.65, 136.78, 137.37, 139.48, 144.76, 171.06; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 403.1885; found 403.1877.



3x

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、TBABr(0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリエチルアミン(1 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2x(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

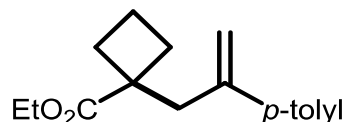
IR (neat) ν 2965, 1701, 1350, 1117, 823 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (s, 6H), 1.96 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 21.25, 25.00, 25.82, 44.83, 48.31, 116.48, 126.75, 129.17, 137.40, 139.88, 145.97, 214.12; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 239.1411; found 239.1401.



3y

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、TBABr(0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリエチルアミン(1 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2y(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

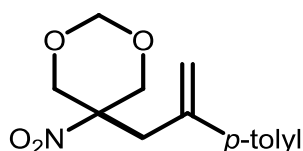
IR (neat) ν 2922, 1723, 1448, 1192, 1130, 823 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.25 (m, 5H), 1.47-1.53 (m, 3H), 1.96-1.99 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 4.94 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 21.22, 23.48, 25.93, 34.85, 47.69, 51.06, 116.36, 126.75, 128.93, 137.09, 139.48, 145.49, 176.43; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 295.1674; found 295.1658.



3z

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、 BnBu_3NBr (0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、1,4-Dioxane(1ml)、PMDETA(0.85 mmol)を加えた。そ

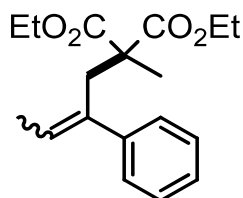
の後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2z(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。



3aa

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、1,4-Dioxane(1ml)、PMDETA(0.85 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 1c(0.5 mmol)と 2z(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 1541, 1448, 1181, 1033, 828 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 3.69 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 21.18, 39.50, 70.63, 93.83, 118.83, 126.25, 129.56, 137.40, 138.48, 141.00; HRESIMS calcd. for C₁₄H₁₇NO₄Na (M+Na⁺): 286.1055; found 286.1045.

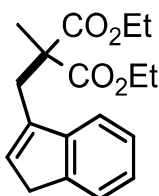


3cc

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、1,4-Dioxane(1ml)、PMDETA(0.85 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 6(0.5 mmol)と 2c(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した (71%(p:d=9:91(E:Z=64:36) (this ratio is from crude mixture)))。

IR (neat) ν 1726, 1234, 1189, 1100, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.09-1.12 (m, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 1.1H), 1.80 (d, J = 7.0 Hz, 1.9H), 3.03 (s, 0.75H), 3.22 (s, 1.25H), 3.69-3.78 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 2H), 5.63 (q, J = 6.8 Hz, 0.36H), 5.75 (d, J = 7.0 Hz, 0.64H), 7.12-7.33 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ :

12.32, 13.91, 13.92, 14.11, 14.87, 15.06, 19.69, 19.84, 23.30, 23.35, 34.22, 44.16, 53.42, 53.70, 61.05, 61.13, 61.76, 126.3, 126.80, 126.81, 127.03, 127.38, 127.42, 127.89, 128.00, 128.39, 129.06, 129.34, 136.48, 136.91, 139.95, 143.95, 172.17, 172.22; HRESIMS calcd. for C₁₈H₂₄O₄Na (M+Na⁺): 327.1572; found 327.1548.



3dd

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.025 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)を測りとり窒素置換し、Toluene (1ml)、PMDETA(0.85 mmol)を加えた。その後、攪拌しながら 7 (0.5 mmol)と 2d(0.75 mmol)を加え 100°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した

IR (neat) ν 1728, 1236, 1183, 1103, 771 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.43 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 4.11-4.20 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 7.16 (dt, *J* = 1.1 and 8.5 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.10, 20.42, 32.41, 38.25, 54.29, 61.51, 119.38, 123.89, 124.83, 126.15, 131.78, 139.31, 144.07, 146.02, 172.42; HRESIMS calcd. for C₁₈H₂₂O₄Na (M+Na⁺): 325.1415; found 325.1410.

第 7 節

参考文献

1. (a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Ber.* **1954**, *87*, 1318. (b) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611. (c) Pine, S. H.; Zahler, R.; Evans, D. A.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270. (d) Johnson, C. R.; Kirchhoff, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3602.
2. (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (d) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. (e) Kuhnert, N. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533–1552. (f) S. P. Govek, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9468. (g) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552. (h) Furstner, A.; Thiel, O. R.; Kindler, N.; Bartkowska, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990.
3. (a) Bissember, A. C.; Levina, A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14232. (b) Kobayashi, T.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11276. (c) Beller, M.; Riermeier, T. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1*, 29.
4. (a) Larsen, C. R.; Grotjahn, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10357.
5. (a) Nadri, S.; Joshaghani, M.; Rafiee, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5470. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989. (c) Chemler, S. R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3034.
6. (a) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921 (b) Kopping, J. T.; Tolstyka, Z. P.; Maynard, H. D. *Macromolecules* **2007**, *40*, 8593 (c) Kwak, Y.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **2008**, *41*, 6627. (d) Molina, J. M. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3155.
7. (a) Tang, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 4953.
8. (a) Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6834 (b) The Mizoroki-Heck Reaction p134 Wiley.
9. (a) Thibblin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5412.
10. (a) Calo, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Ieva, E.; Cioffi, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 617.

第 2 章

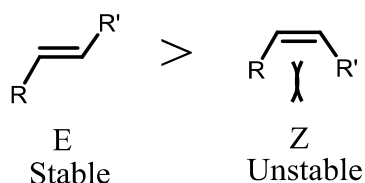
Z 選択的アルキル置換アルケン合成法開発

第1節

緒言

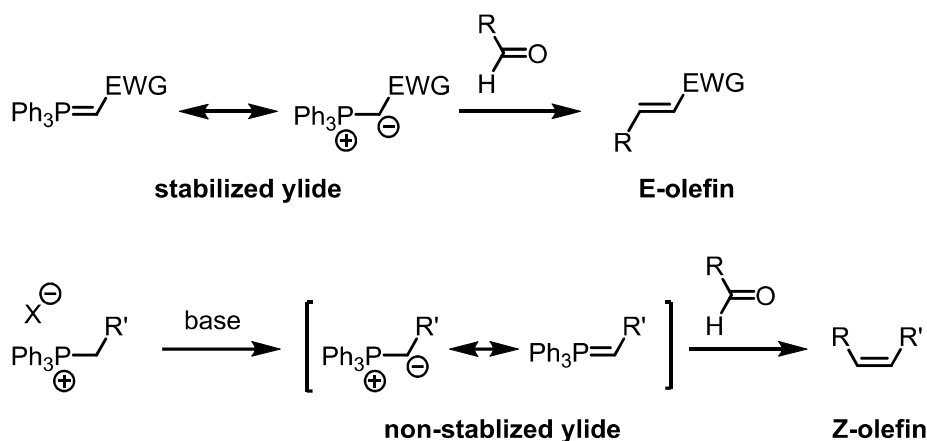
異なった置換基を有する多置換オレフィンはいくつかの生理活性物質や電子材料に存在している¹。そのため、位置及び立体選択的なオレフィン合成は注目されており、有機合成において解決すべき問題の一つである。今まで多置換アルケン合成のための戦略は多く開発されてきたが、完璧な *Z* 選択的なオレフィンの合成は少ないのが現状である。その理由の一つとして、*Z* アルケンがアルケン上の置換基の立体反発の大きさにより不安定な状態であることが挙げられる。そのため、安定な *E* アルケン合成する反応は多く存在するが、*Z* アルケン合成する反応は少ない²。

Scheme 2-1



Z 選択的なアルケン合成法としていくつかの例を説明する³。例えば、Wittig 反応では **R'** にアルキル基やアルケニル基を用いた時に不安定イリドが生じる。不安定イリドを生じることにより *Z* 選択的なアルケン合成に成功している^{3e}。

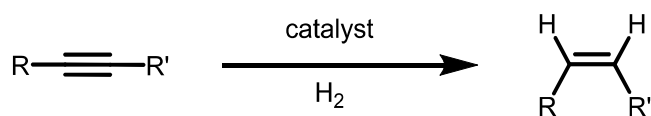
Scheme 2-2



また、アルキン還元する方法によっても合成することが可能である^{3b}。アル

キンの還元は水素が *syn* 付加することによってアルケンが生成するため選択的に *Z* アルケンを合成することができる。

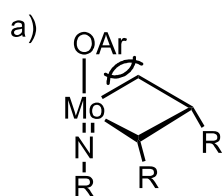
Scheme 2-3



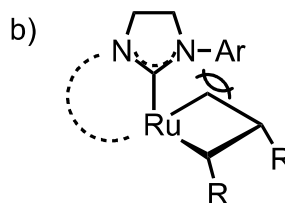
catalyst = Lindlar catalyst, Pd, Ni, Fe, Au, $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$

他の例としては、オレフィンメタセシスを使用することによって *Z* アルケンを合成する例も報告されている^{3c}。通常オレフィンメタセシス反応では *Z* アルケンの選択的な合成は困難であった。しかし *Z* 選択的な反応も報告されており、触媒構造を調整し立体障害によってトランス体が形成するような回転を困難にすることで、オレフィンの置換基同士がシス位に存在するような遷移状態を形成し *Z* アルケンの合成を行っている。

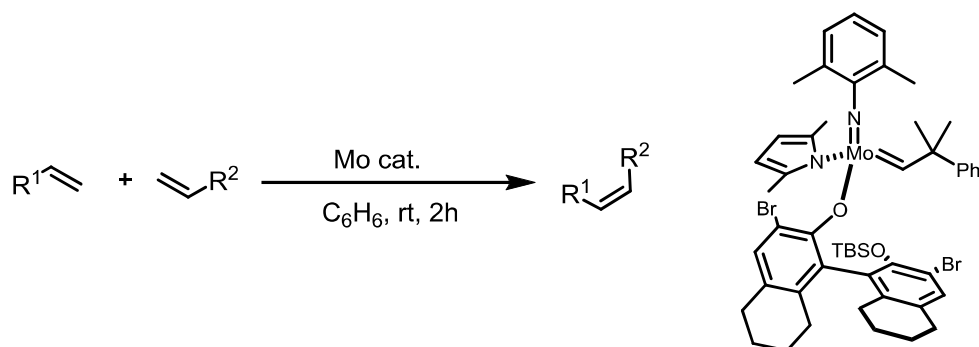
Scheme 2-4



Mo触媒を用いた場合の遷移状態

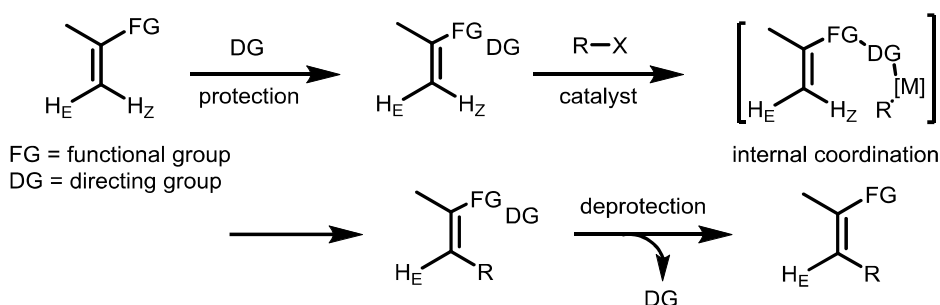


Ru触媒を用いた場合の遷移状態



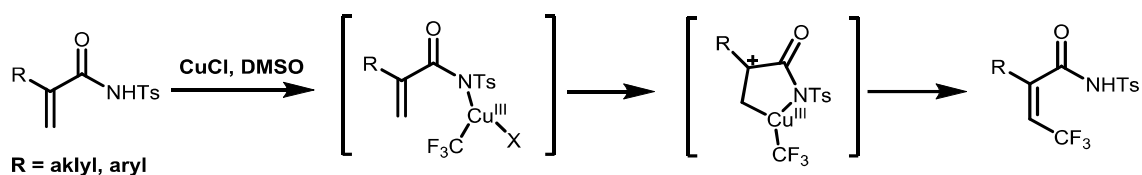
上記の合成法以外において、*Z*-選択的アルケンの合成法の報告例では、金属触媒存在下で配向基を使用することによって達成している⁴。この合成法では、官能基に対して配向基による保護をした後、配向基へ有機金属種を配位することによって位置選択的に H_Z の位置での反応を可能にしている。

Scheme 2-5



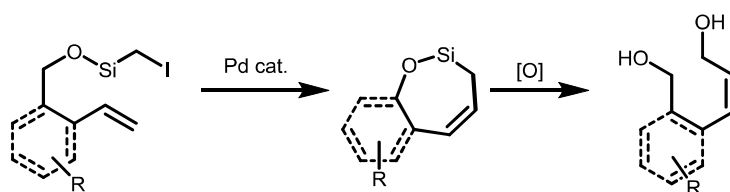
Loh らの報告では銅触媒と配向基としてアミド基を用いて電子不足アルケンの *Z*-選択的なトリフルオロメチル化に成功している^{4c}。この反応では、親和性の高い銅と窒素を二重結合の隣接基に配置し、銅錯体と窒素が反応後すぐに二重結合と反応することで完璧な *Z*-選択性で反応が進行している。反応性は 60-97% の良好な収率で生成物を得ている。

Scheme 2-6



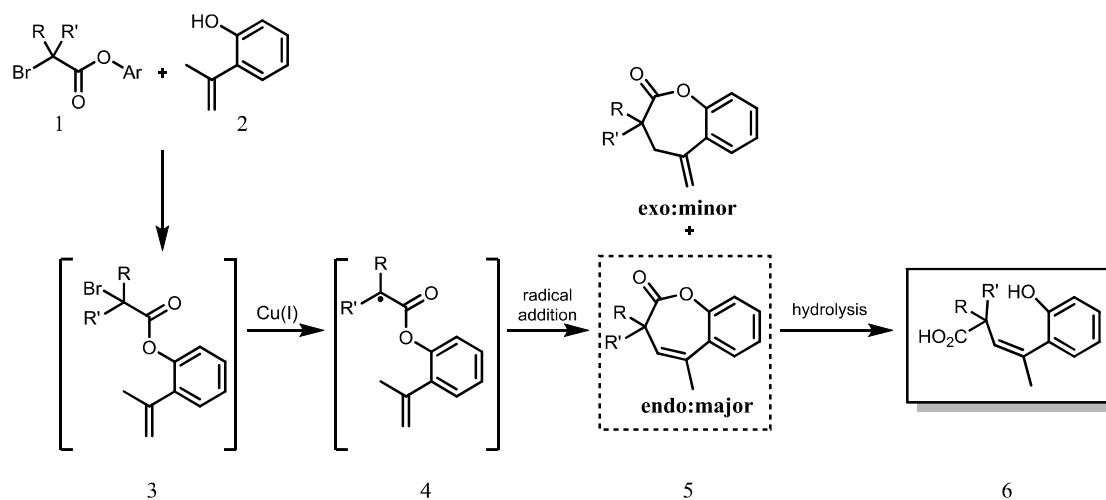
また、Gevorgyan らは分子内に O-Si 結合を形成し、その後 Pd 触媒による分子内アルキル化反応を起こすことで環環体を生成し O-Si 結合を開裂させることで *Z*-アルケンを生体選択的に形成している^{4d}。この反応では完全な *Z*-選択性でまた収率 33-96% で生成物を得ている。

Scheme 2-7



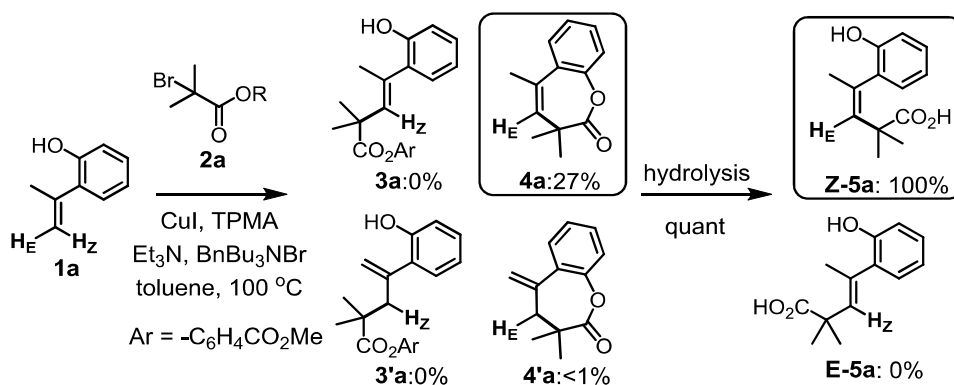
ここで、配向基を使用した例を基に、位置及び立体選択的な *Z*-オレフィンを合成するために以下の作業仮説を立てた。アリールエステルとヒドロキシル基の反応では、脱離後のフェノール誘導体が安定であることから、ヒドロキシル基がアリールエステルに対して求核攻撃をすることでエステル化が起こる。このことを利用し、最初に水酸基を有するスチレン類 **2** と α -ブロモエステル **1** が反応することでエステル化が進行し、中間体 **3** を生成する。次いで、1章で紹介した銅触媒存在下第三級ハロゲン化アルキルとスチレンによる ATRP が進行することを利用してラジカル中間体 **4** が生じ、その後分子内ラジカル環化を起こすことで環化体 **5** が生じる。このようにタンデムエステル-アルキル化が起こると考えた。環化後、エステル結合を加水分解によって開裂させることで *Z*-選択的アルケン **6** を合成できると考えた。

Scheme 2-8



我々は、これまでの研究において、銅触媒存在下で、2つの異なるオレフィン 3 および 3'を得るために、ブロモエステル 2a を用いたスチレン 1a の第 3 級アルキル化を最近報告した。上記の仮説を基に研究の過程で、2a のようなアリールブロモエステルが CuI/TPMA (トリス (2-ピリジルメチル) アミン) によってフェノール置換オレフィン 1a とのタンデムエステル化-アルキル化反応が進行することが明らかになった。この反応では次の 3 つの反応、(1) エステル化反応、(2) 4a および 4'a をもたらす水素脱離、および (3) 3a および 3'a を形成するためのアルキル化反応である。この反応において、これら 3 種類の反応を制御することが困難であると想定し、3a、3'a、4a(proximal)および 4'a(distal) (新しく形成された C-C 結合に対して proximal および distal の二重結合) を含む複雑な混合物が得られると考えられた。内部炭素-炭素二重結合を有する環状化合物 4a は、加水分解後に完全 Z 置換オレフィン-5a に変換可能であることが明らかとなった。本反応ではこれらの条件を参考にし、条件の最適化を行った。

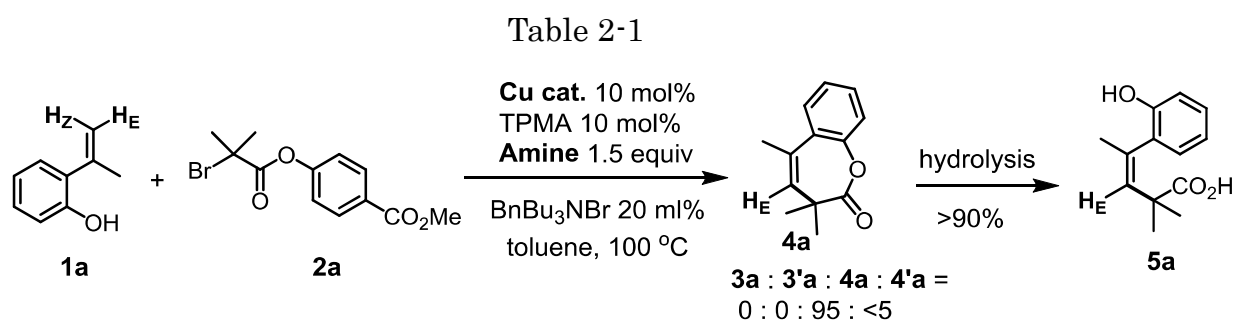
Scheme 2-9



第2節

反応条件の最適化

α メチルスチレン **1a** と α -ブロモエステル **2a** を基質として用いて、銅触媒存在下、配位子として TPMA、反応温度 60°C、反応時間 20 時間で銅触媒検討及びアミン塩基の検討を行った。加水分解の条件は、1,4-dioxane 中で、0.5M NaOH を 4 時間、80°C で加熱撹拌したとき、定量的に生成物が得られたため、この条件を用いて反応を行った。検討の結果を Table 2-1 に示す。



entry	Cu cat	amine	yield 4a (%)
1	CuI	Et ₃ N	27
2	CuI	Et ₂ NH	23
3	CuI	Et(Propyl)NH	38
4	CuI	iPr ₂ NEt	43
5	CuI	Bu ₃ N	66
6	CuI	Hex ₃ N	74(78 ^a)
7	CuI	(C ₁₀ H ₂₁) ₂ NMe	49
8	CuI	2,6-lutidine	46
9	CuI Me ₂ S	Hex ₃ N	72(83 ^a)
10	CuCl	Hex ₃ N	63
11	CuBr	Hex ₃ N	63
12	CuCN	Hex ₃ N	50
13	CuOAc	Hex ₃ N	70
14 ^a	CuOAc	Hex ₃ N	86(72 ^b)

Conducted at 100°C for 20 h in toluene with **1a** (1.0 equiv), **2a** (1.5 equiv), Copper salt (10 mol %), TPMA (10 mol %), amine (1.5 equiv), and BnBu₃NBr (20 mol %). The selectivities are determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture.

a The reaction carried out at 120 °C. b In the absence of BnBu₃NBr.

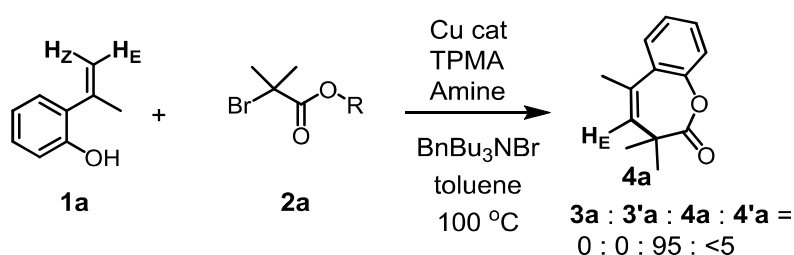
Entry1 から Entry8 では、塩基の検討を行った。各種アミン塩基を使用して検討を行った結果、選択性は多座や鎖状のどのアミン塩基を使用した場合でも高選択性で環化体 **4a** を形成する結果が得られた。反応性においては、多座アミ

ン塩基では良い収率で生成物を得られなかったが、鎖状のアミン塩基においては、Entry 5 の Bu_3N を使用したときや Entry 6 の Hex_3N を使用したときに収率が向上した。さらに嵩高い塩基である Entry の塩基を使用した場合、収率は低下する結果となった。また、立体障害の大きい塩基である Entry 8 を使用したところ収率の向上は見られなかった。この結果から、本反応における塩基による反応性の傾向は $\text{Et}_3\text{N} < \text{Bu}_3\text{N} < \text{Hex}_3\text{N}$ となっており、塩基性がある程度低い方が反応性の向上が見られた。しかし、 Hex_3N より嵩高く塩基性が低いと考えられるアミン塩基を用いた場合、反応性が低下することが明らかとなった。

次に、Entries 9-14 では、触媒の検討を行った。各種一価の銅触媒の検討を行ったところ、どの銅触媒でも良好な収率で反応することが分かった。特に、Entry 9 の $\text{CuI} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ と Entry 13 の CuOAc を触媒として用いたとき、良好な反応性で進行するという結果が得られた。その結果から、収率が良好であった CuI 及び $\text{CuI} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 、 CuOAc を用いてさらに反応性を向上させるために反応温度を 120°C にして反応を行った。 CuI を用いたとき 78%、 $\text{CuI} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ のとき 83%、 CuOAc のとき 86% という高収率で反応が進行したことから、反応における最適な銅触媒は CuOAc ということが明らかになった。

次にハロエステルの検討を行なった (Table 2-2)。Entry 1 のとき、反応は進行しないことが分かった。また、Entry 2-4 では、R にアリール基を用いて反応を行った結果、Entry 2 のパラ位にエステル基を有するアリール基を用いた時、反応性が最も高いという結果が得られた。フェニル基や置換基にメトキシ基を有するアリール基のとき、選択性はどれも良好な割合であったが反応性は Entry 2 と比較して低下しているという結果になった。よって、最も反応に適したエステル基は Entry 2 という結果が得られた。

Table 2-2.



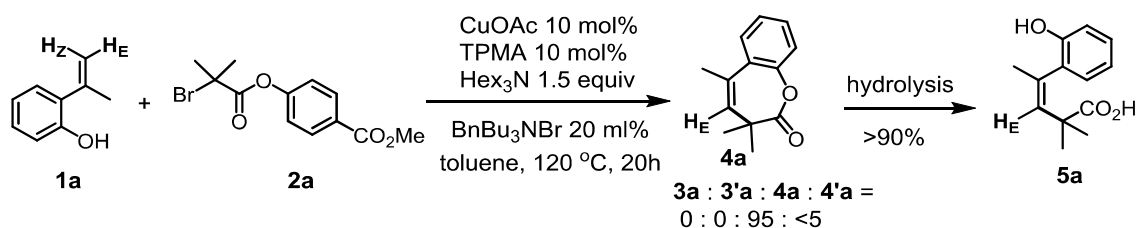
entry	R	Yield (%) ^a
1	Me	0
2	C ₆ H ₄ CO ₂ Me	86
3	C ₆ H ₄ OMe	64
4	C ₆ H ₅	53

Conducted at 100°C for 20 h in toluene with 1a (1.0 equiv), 2a (1.5 equiv), CuI (10 mol %), TPMA (10 mol %), amine (1.5 equiv), and BnBu₃NBr (20 mol %). The selectivities are determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture.

^a NMR yield.

これらの結果から、本反応における最適条件は Table 2-1 の Entry 14 の条件であることが明らかとなった。そのため、これらの最適条件を用いて基質一般性を確認することとした。

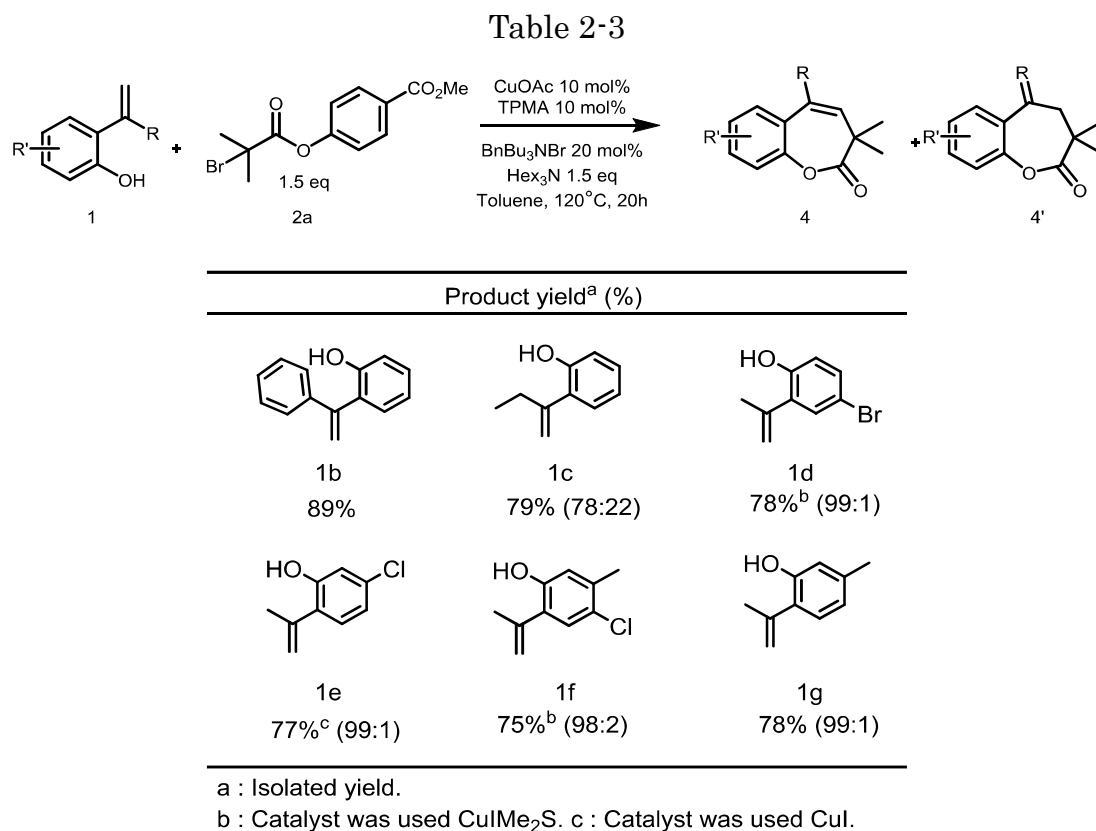
Scheme 2-10



第3節

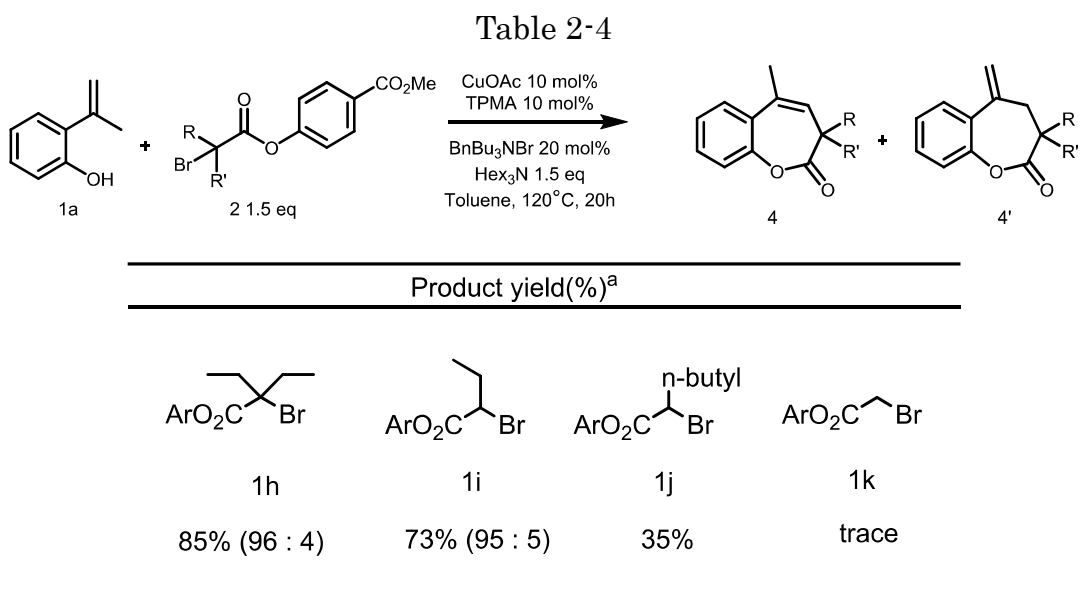
基質一般性の検討

条件検討の結果を元に、基質一般性の検討を行った。スチレン基質の検討の結果を Table 2-3 に示す。



電子求引基であるハロゲン基を有する基質 3d, 3e, や電子供与基を有する基質のどちらの基質でも反応性は変わらず良好な収率かつ高選択性で生成物を得ることができた。このことから、芳香族上の置換基の電子的効果はあまり影響しないという結果が得られた。また、 α 位がメチル基以外の基質で反応を行ったところ、良好な収率で生成物を得ることができた。しかし α 位がエチル基の場合、選択性が低下する結果となった。これは、エチル基の場合エキソ化合物も生成物と同じ三置換アルケンを形成するため、エキソ化合物も熱力学的な安定性が増加してしまうためこの結果になったことが考えられる。

次にアリールブロモエステルの検討の結果を Table 2-4 に示す。

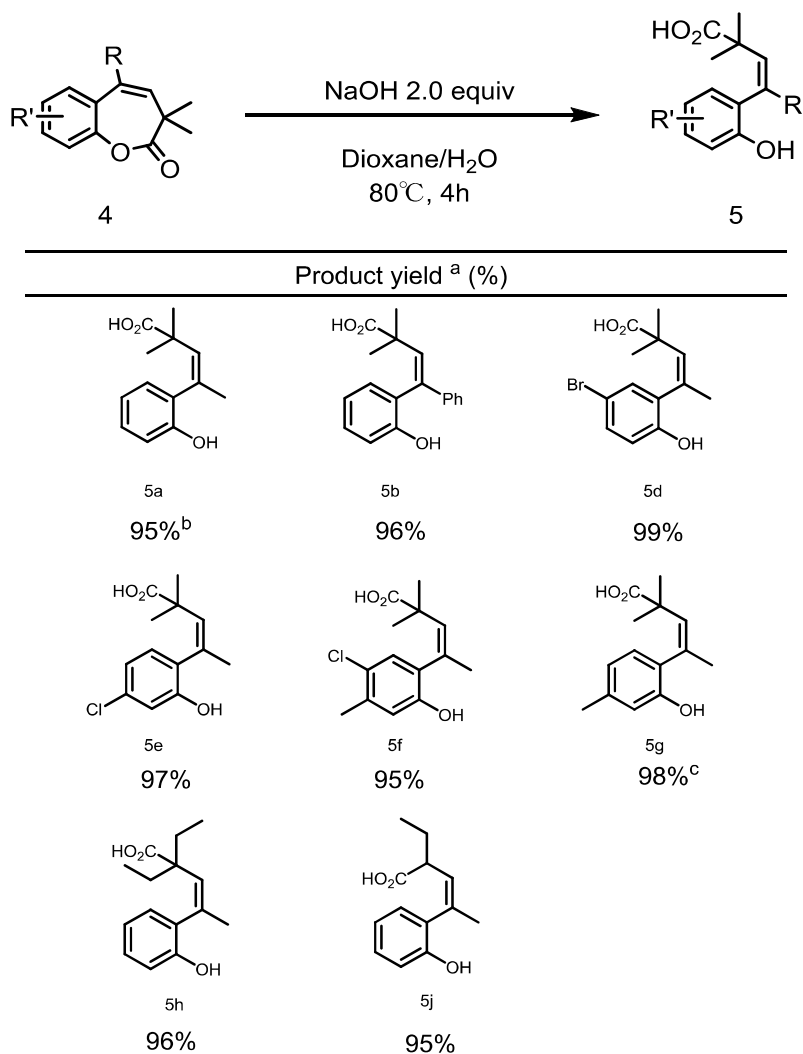


a : Isolated yield.

三級ハロゲン化物である 1 h を基質として用いたところ良好な選択性と高収率で生成物を得ることが出来た。また、二級のハロゲン化基質 1i, 1j で反応を行なったところ第三級の基質と同様に良好な反応性と選択性で反応が進行するという結果となった。しかし、一級のハロゲン化エステル 1k で反応を行なったとき反応はほとんど進行しないという結果が得られた。これは、第一級炭素のラジカルは安定性が低くラジカルを発生させることが難しいため反応が進行しにくいと考えられる。

次に環化後に加水分解を行うことで *Z* アルケンの生成を行った (Table 2-5)。反応条件は NaOH 2 当量、Dioxane/H₂O 1:1 で 80°C、4 時間で検討を行った。どの置換基を有する基質においても定量的に反応が進行するという結果が得られた。また、反応後に異性化することもなく選択性も良好な割合で生成物が得られた。

Table 2-5



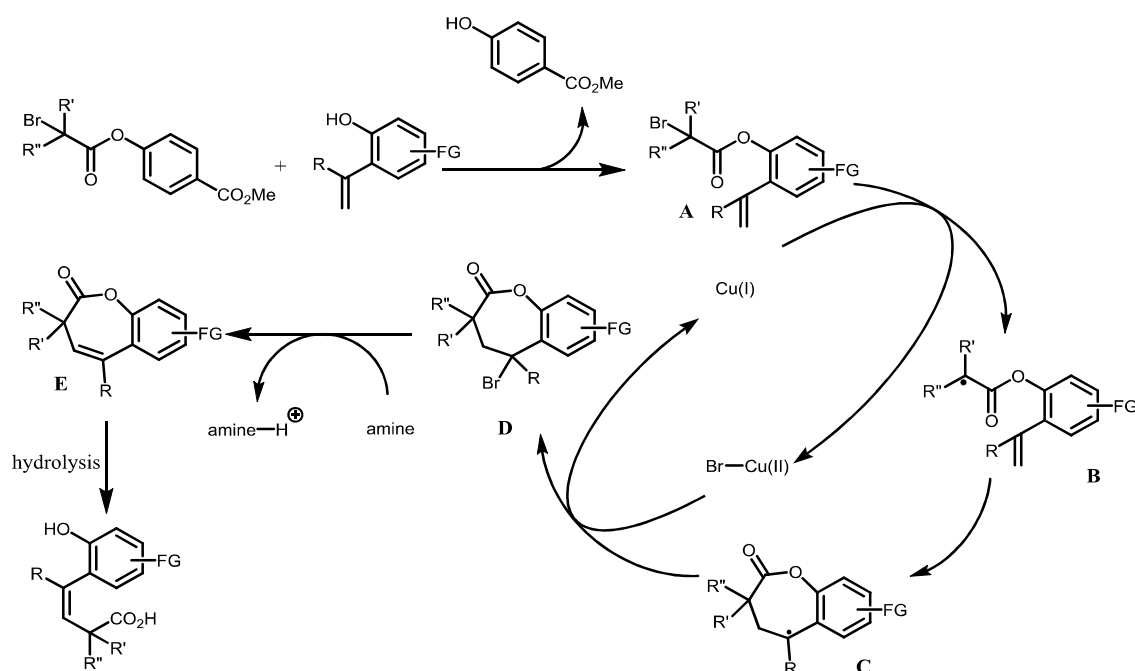
a : Isolated yield. b : Condition ; NaOH 2 equiv, H₂O 0.5 M, rt, 12h.
 c ; NaOH 2 equiv, 1,4-Dioxane/H₂O 0.5 M, rt, 12h

第4節

反応機構について

作業仮説に基づいて想定される反応機構を **Scheme 2-11** に示す。まず、スチレン類の水酸基がアリールブロモエステル基へ求核攻撃をすることによりエステル化が起き、中間体 **A** が生じる。次に、生じた中間体 **A** が銅錯体とハロゲン化アルキルが反応し、3級アルキルラジカルが発生する。アルキルラジカル **B** とスチレンとの間で **ATRA** が進行し、中間体 **C** を形成する。**C** は **Br-Cu-I(II)** と反応することにより中間体 **D** が生じる。この時、**Br-Cu-I(II)** のプロモ体が移動することにより **CuI(I)** が再生し触媒サイクルが完成する。中間体 **D** は塩基による脱離反応を受けて反応が進行する。ここで、中間体 **E** のエステル結合を加水分解することで、**Z** 選択的なアルケンが得られると考えた。

Scheme 2-11



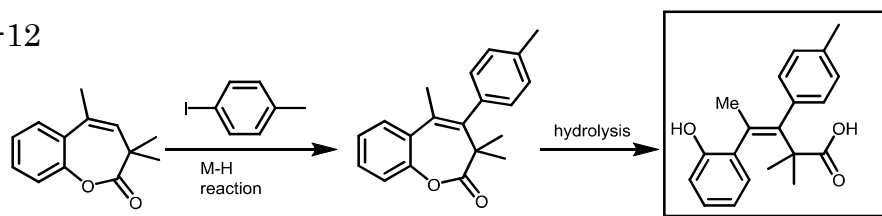
第5節

四置換アルケンの合成について

Z-選択的なアルケンの合成を利用して、四置換アルケンの合成法を考えた。四置換アルケンは医薬品や電子材料など多くの有用物質に用いられているため重要な化合物の一つである⁵。そのため、精密な立体及び位置選択的な反応開発が研究されてきた。

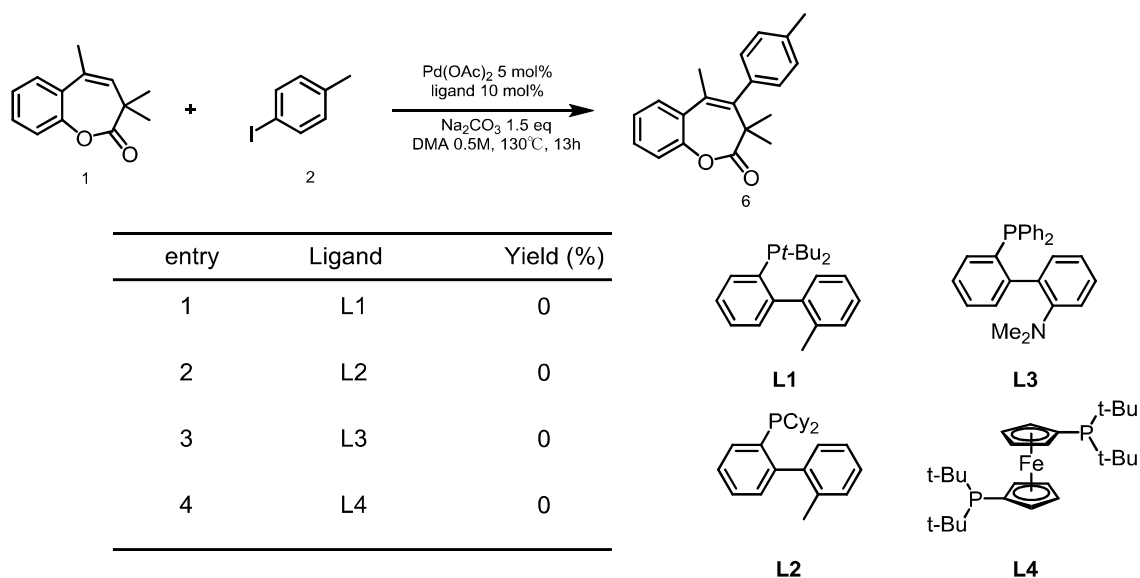
四置換アルケンの合成にあたり、まず環化後の化合物に対して溝呂木-ヘック反応を行うことで四置換アルケンが得られることを想定し反応を行った。

Scheme 2-12



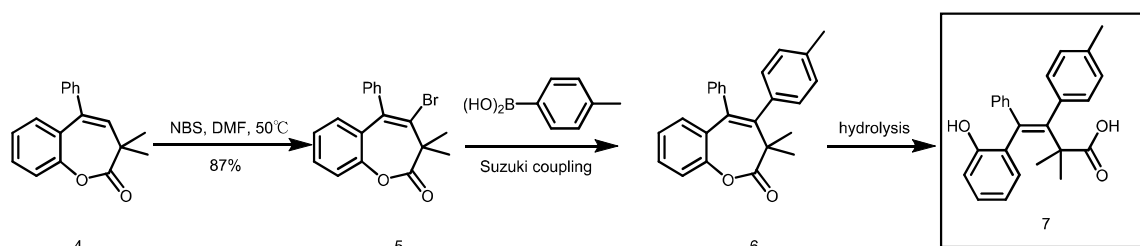
溝呂木-ヘック反応による四置換アルケン合成するためにいくつかの配位子の条件検討を行った(Table 2-6)⁶。Nadri らの報告で用いられている四置換オレフィンの形成における条件を参考にして位子の検討を行ったところ、この基質ではどの条件においても反応が進行しないという結果が得られた。

Table 2-6.



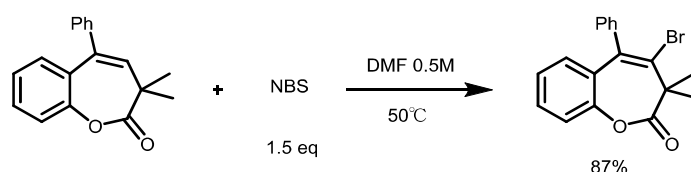
そのため、環化体の一度アルケンの水素を臭素化し、その後鈴木カップリングによって置換することで四置換アルケンの合成を試みた(Scheme 2-13)。

Scheme 2-13



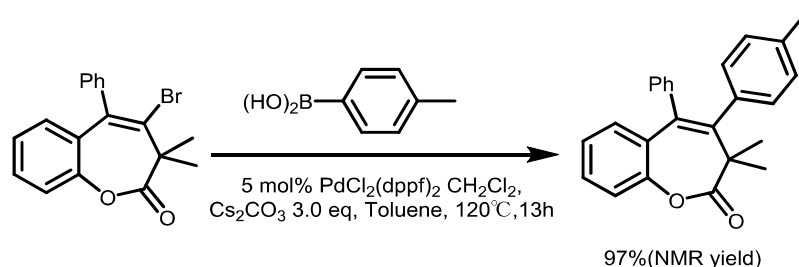
まず、環化体 3b を用いて臭素化を行った。反応条件を NBS 1.5 当量, 0.5 M DMF 中 50°C で反応を行ったところ目的の臭素化された生成物 5 が 87% の収率で得ることができた。

Scheme 2-14



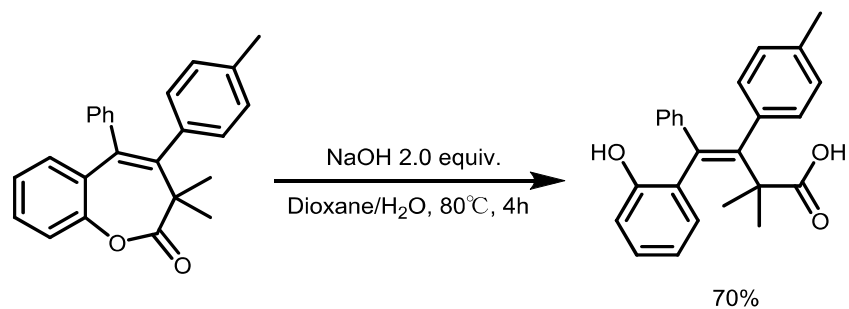
次に、臭素化を行なった部位にアリール基を導入するため鈴木-宮浦カップリングを行なった。p-メチルフェニルボロン酸を用いて $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 5 mol%, Cs_2CO_3 3.0 当量を 0.5M toluene 中、温度 120°C で反応を行なったところ NMR 収率で 97% の生成物 6 が得られた。

Scheme 2-15



鈴木カップリング反応後、反応後のクルードを用いて加水分解を行なった。NaOH 2.0 当量, Dioxane/ H_2O を 80°C で 4 時間反応を行なったところ 70% の収率で四置換アルケン 7 が得られた。

Scheme 2-16



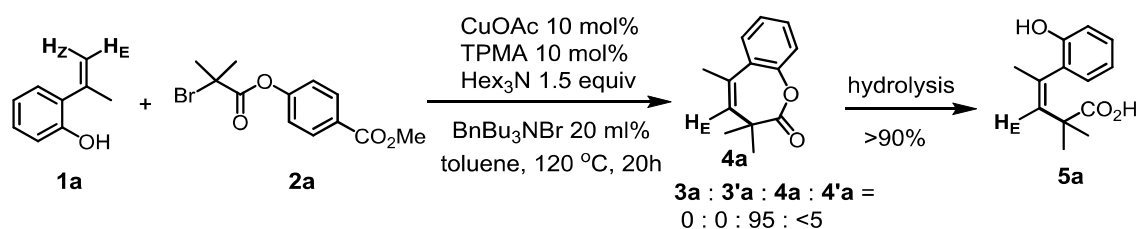
このように、銅触媒による環化反応、臭素化反応、鈴木宮浦カップリング反応、加水分解の反応を用いて4ステップで立体及び位置選択的な四置換アルケンを合成することに成功した。

第6節

結論

本章では、新規 **Z** 選択的アルケンの合成法の開発について説明した。反応における立体選択性を制御するための鍵は、ヒドロキシル基が置換された α -メチルスチレンを用いてのエステル化反応、ついで起こるラジカル付加反応により7員環中間体の形成である。また、本反応を用いることで四置換アルケンの合成を達成した。

Scheme 2-17



第7節

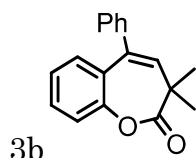
実験項

Z 選択的アルキル置換アルケン合成法開発

3a

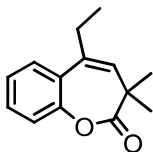
5ml バイアルに CuOAc(0.05 mmol)と TPMA(0.05 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)、1b(0.5 mmol)、2a(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリヘキシルアミン(0.85 mmol)を加えた。その後、120°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 2975, 1745, 1437, 1203, 1102, 761 cm^{-1} . ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.18 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 5.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 1.1$ and 8.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 1.2$ and 8.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 1.5$ and 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.5$ and 8.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 22.05, 24.14, 42.93, 119.90, 124.46, 126.94, 129.03, 129.47, 132.12, 134.42, 150.25, 172.69. HRESIMS calcd. for C₁₃H₁₄O₂Na (M⁺Na⁺): 225.0891; found 225.0891



5ml バイアルに CuOAc(0.05 mmol)と TPMA(0.05 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)、1b(0.5 mmol)、2a(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリヘキシルアミン(0.85 mmol)を加えた。その後、120°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

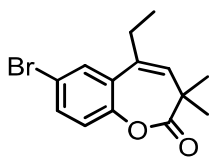
IR (neat) ν 2930, 1741, 1439, 1206, 1094 cm^{-1} . ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (s, 6H), 5.88 (s, 1H), 7.09-7.10 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 44.6, 116.0, 120.4, 125.64, 126.72, 127.96, 128.58, 129.80, 131.33, 136.24, 137.20, 141.28, 153.32, 182.84. HRESIMS calcd. for C₁₈H₁₇O₂ (M+H⁺): 265.1228; found 265.1224.



3c

5ml バイアルに CuOAc(0.05 mmol)と TPMA(0.05 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)、1c(0.5 mmol)、2a(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリヘキシルアミン(0.85 mmol)を加えた。その後、120°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

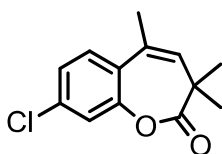
IR (neat) ν 2968, 1746, 1439, 1202, 1105, 763 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 2.57 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 1.2 and 7.0 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 1.3, 7.7 and 7.7 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 1.6, 8.2 and 8.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.6 and 7.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 13.43, 24.25, 28.40, 42.88, 52.55, 120.11, 124.55, 126.76, 128.30, 129.41, 130.79, 140.35, 150.84, 173.12. HRESIMS calcd. for C₁₄H₁₆O₂Na (M+Na⁺): 239.1048; found 239.1051.



3d

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.05 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)、1d(0.5 mmol)、2a(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリヘキシルアミン(0.85 mmol)を加えた。その後、120°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

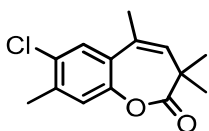
IR (neat) ν 2975, 1747, 1472, 1391, 1204, 1102, 812 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.20 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 5.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 22.04, 24.23, 43.06, 117.42, 121.75, 129.76, 131.00, 132.41, 133.41, 133.48, 149.31, 168.48. HRESIMS calcd. for C₁₃H₁₃BrO₂Na (M⁺Na⁺): 302.9996; found 303.0000.



3e

5ml バイアルに CuI(0.05 mmol)と TPMA(0.05 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)、1e(0.5 mmol)、2a(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリヘキシルアミン(0.85 mmol)を加えた。その後、120°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

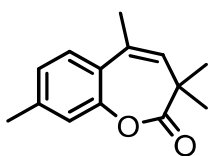
IR (neat) ν 2977, 1751, 1596, 1486, 1390, 1204, 1096, 944 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.20 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 5.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 22.09, 24.20, 43.08, 120.17, 124.79, 127.70, 127.94, 132.50, 133.76, 134.77, 150.51, 171.87. HRESIMS calcd. for C₁₃H₁₃ClO₂Na (M⁺Na⁺): 259.0501; found 259.0495.



3f

5ml バイアルに CuI Me₂S(0.05 mmol)と TPMA(0.05 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)、1f(0.5 mmol)、2a(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリヘキシルアミン(0.85 mmol)を加えた。その後、120°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

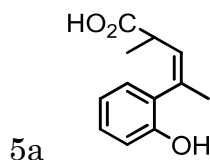
IR (neat) ν 2917, 1750, 1389, 1107, 903 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.20 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 5.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.39 (s, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 19.92, 22.01, 24.25, 42.98, 122.00, 127.00, 128.08, 130.08, 132.43, 133.53, 137.73, 148.56, 172.19. HRESIMS calcd. for C₁₄H₁₆ClO (M+H⁺): 251.0838; found 251.0838.



3g

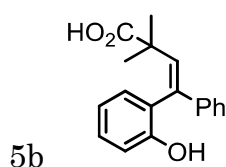
5ml バイアルに CuOAc(0.05 mmol)と TPMA(0.05 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)、1g(0.5 mmol)、2a(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリヘキシルアミン(0.85 mmol)を加えた。その後、120°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 2975, 1744, 1391, 1206, 1165, 1135, 1103, 826 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 5.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 1.0$ and 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 21.07, 22.10, 24.18, 42.92, 120.23, 125.40, 126.24, 126.73, 131.22, 134.43, 140.02, 150.13, 172.71. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 239.1048; found 239.1051.



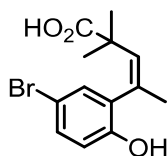
5ml バイアルに 3a(0.2 mmol)、NaOH(0.4 mmol)を測りとり、 H_2O (0.8ml)を加え、室温で 12 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、 0°C に冷やした後 1M HCl 水溶液を加えた。その後、硫酸マグネシウムとシリカゲルで濾過した後、濃縮した。

IR (neat) ν 3485, 3402, 3000-2500(br), 1702, 1686, 1483, 1157 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.17-1.36 (brs, 6H), 1.99 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.00 (dd, $J = 1.7$ and 7.5 Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 1.7, 7.5$ and 15.4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 27.61, 44.18, 115.91, 120.50, 128.13, 129.02, 129.33, 134.02, 152.05, 182.91. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 243.0997; found 243.0997.



5ml バイアルに 3b(0.2 mmol)、NaOH(0.4 mmol)を測りとり、1,4-Dioxane(0.4 ml)と H_2O (0.4 ml)を加え、 80°C で 4 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、 0°C に冷やした後 1M HCl 水溶液を加えた。その後、硫酸マグネシウムとシリカゲルで濾過した後、濃縮した。

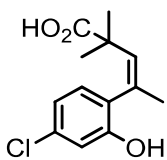
IR (neat) ν 2930, 1741, 1439, 1206, 1094 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (s, 6H), 5.88 (s, 1H), 7.09-7.10 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 44.6, 116.0, 120.4, 125.64, 126.72, 127.96, 128.58, 129.80, 131.33, 136.24, 137.20, 141.28, 153.32, 182.84. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 265.1228; found 265.1224.



5d

5ml バイアルに 3d(0.2 mmol)、NaOH(0.4 mmol)を測りとり、1,4-Dioxane(0.4 ml)と H₂O(0.4 ml)を加え、80°Cで 4 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、0°Cに冷やした後 1M HCl 水溶液を加えた。その後、硫酸マグネシウムとシリカゲルで濾過した後、濃縮した。

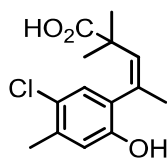
IR (neat) ν 3474, 3389, 3000-2500(br), 1705, 1669, 1396, 1272, 1123 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.11-1.36 (m, 6H), 1.97 (s, 3H), 5.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 2.5 and 8.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 27.51, 44.35, 112.40, 117.78, 130.24, 131.71, 131.75, 132.64, 134.63, 151.36, 183.46. HRESIMS calcd. for C₁₃H₁₅BrO₃Na (M⁺Na⁺): 323.0081; found 323.0075.



5e

5ml バイアルに 3e(0.2 mmol)、NaOH(0.4 mmol)を測りとり、1,4-Dioxane(0.4 ml)と H₂O(0.4 ml)を加え、80°Cで 4 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、0°Cに冷やした後 1M HCl 水溶液を加えた。その後、硫酸マグネシウムとシリカゲルで濾過した後、濃縮した。

IR (neat) ν 2977, 1751, 1596, 1486, 1390, 1204, 1096, 944 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.20 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 5.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 22.09, 24.20, 43.08, 120.17, 124.79, 127.70, 127.94, 132.50, 133.76, 134.77, 150.51, 171.87. HRESIMS calcd. for C₁₃H₁₃ClO₂Na (M⁺Na⁺): 259.0501; found 259.0495.

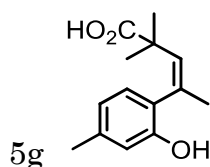


5f

5ml バイアルに 3f(0.2 mmol)、NaOH(0.4 mmol)を測りとり、1,4-Dioxane(0.4 ml)と H₂O(0.4 ml)を加え、80°Cで 4 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、0°Cに冷やした後 1M HCl 水溶液を加えた。その後、硫酸マグネシウムとシリカゲルで濾過した後、濃縮した。

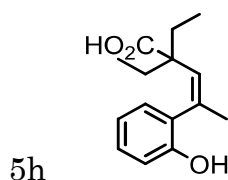
IR (neat) ν 3490, 3414, 3000-2500(br), 1706, 1672, 1393, 1144 cm⁻¹. ¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ : 1.13-1.26 (brs, 6H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 5.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.96 (s, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 19.97, 27.56, 44.28, 118.22, 125.43, 127.10, 129.13, 132.88, 134.55, 136.58, 150.62, 183.63. HRESIMS calcd. for C₁₄H₁₇ClO₃Na (M⁺Na⁺): 291.0763; found 291.0770.



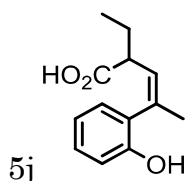
5ml バイアルに 3g(0.2 mmol)、NaOH(0.4 mmol)を測りとり、1,4-Dioxane(0.4 ml)と H₂O(0.4 ml)を加え、室温で4時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、0°Cに冷やした後 1M HCl 水溶液を加えた。その後、硫酸マグネシウムとシリカゲルで濾過した後、濃縮した。

IR (neat) ν 3401, 3000-2500(br), 1695, 1412, 1288, 1165 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.08-1.36 (brs, 6H), 1.98 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 5.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 21.28, 27.71, 44.15, 116.49, 121.34, 125.13, 129.12, 134.06, 134.28, 139.16, 151.88, 182.87. HRESIMS calcd. for C₁₄H₁₉O₃ (M+H⁺): 235.1334; found 235.1331.



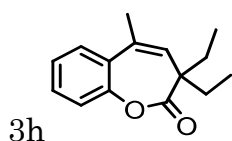
5ml バイアルに 3f(0.2 mmol)、NaOH(0.4 mmol)を測りとり、1,4-Dioxane(0.4 ml)と H₂O(0.4 ml)を加え、80°Cで4時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、0°Cに冷やした後 1M HCl 水溶液を加えた。その後、硫酸マグネシウムとシリカゲルで濾過した後、濃縮した。

IR (neat) ν 2965, 1742, 1437, 1207, 1100 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.50-1.63 (m, 4H), 2.22 (d, J = 9.9 and 13.0 Hz, 3H), 5.61 (dd, J = 6.8 and 13.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 1.2 and 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dddd, J = 1.2, 7.8, 8.9 and 9.5 Hz, 1H), 7.31 (dddd, J = 1.7, 8.0, 8.9 and 9.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.6 and 7.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 8.61, 22.47, 24.67, 26.84, 51.52, 119.70, 124.43, 126.82, 129.37, 130.03, 134.55, 150.12, 171.63. HRESIMS calcd. for C₁₅H₁₉O₂Na (M+Na⁺): 231.1385; found 231.1385.



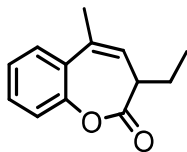
5ml バイアルに 3f(0.2 mmol)、NaOH(0.4 mmol)を測りとり、1,4-Dioxane(0.4 ml)と H₂O(0.4 ml)を加え、80°Cで 4 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、0°Cに冷やした後 1M HCl 水溶液を加えた。その後、硫酸マグネシウムとシリカゲルで濾過した後、濃縮した。

IR (neat) ν 3500-2600(br), 3402, 2965, 1696, 1438, 1206, 1104 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.80-0.82 (brs, 6H), 1.50-1.82 (brs, 4H), 2.01 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 5.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 0.6 and 8.0 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 1.1, 7.5 and 7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.7 and 6.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 1.7 and 7.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 8.54, 27.86, 51.99, 116.02, 120.45, 128.47, 128.85, 128.99, 132.33, 134.80, 152.04, 182.63. HRESIMS calcd. for C₁₅H₂₁O₃ (M+H⁺): 249.1490; found 249.1491.



5ml バイアルに CuOAc(0.05 mmol)と TPMA(0.05 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)、1a(0.5 mmol)、2e(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリヘキシルアミン(0.85 mmol)を加えた。その後、120°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

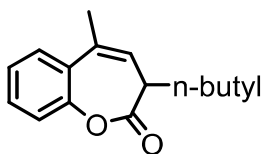
IR (neat) ν 2965, 1742, 1437, 1207, 1100 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.50-1.63 (m, 4H), 2.22 (d, J = 9.9 and 13.0 Hz, 3H), 5.61 (dd, J = 6.8 and 13.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 1.2 and 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dddd, J = 1.2, 7.8, 8.9 and 9.5 Hz, 1H), 7.31 (dddd, J = 1.7, 8.0, 8.9 and 9.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.6 and 7.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 8.61, 22.47, 24.67, 26.84, 51.52, 119.70, 124.43, 126.82, 129.37, 130.03, 134.55, 150.12, 171.63. HRESIMS calcd. for C₁₅H₁₉O₂Na (M+Na⁺): 231.1385; found 231.1385.



3i

5ml バイアルに CuOAc(0.05 mmol)と TPMA(0.05 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)、1b(0.5 mmol)、2f(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリヘキシルアミン(0.85 mmol)を加えた。その後、120°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

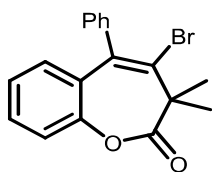
IR (neat) ν 3500-2500(br), 2964, 1699, 1446, 1198 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.51 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.75 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 2.82-2.87 (m, 1H), 5.63 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 0.9 and 7.5 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 1.6, 7.5 and 7.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 11.41, 25.55, 47.08, 116.14, 120.88, 127.39, 127.57, 128.93, 129.05, 136.58, 152.01, 180.54. HRESIMS calcd. for C₁₃H₁₆O₃Na (M+Na⁺): 243.0997; found 243.0991.



3j

5ml バイアルに CuOAc(0.05 mmol)と TPMA(0.05 mmol)、BnBu₃NBr(0.01 mmol)、1b(0.5 mmol)、2g(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(1ml)、トリヘキシルアミン(0.85 mmol)を加えた。その後、120°Cで 20 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

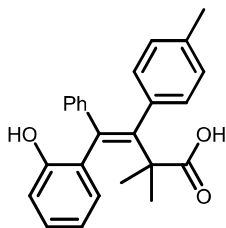
IR (neat) ν 2929, 1761, 1437, 1203, 1103 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.86-0.90 (m, 3H), 1.28-1.35 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 1H), 5.51 (dd, J = 1.2 and 5.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.2 and 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 14.01, 20.82, 22.68, 29.18, 29.40, 42.98, 121.08, 124.88, 126.31, 127.22, 129.25, 130.45, 135.06, 149.56, 171.18. HRESIMS calcd. for C₁₅H₁₈O₂Na (M+Na⁺): 253.1204; found 253.1209.



5

5ml バイアルに 3b(0.5 mmol と)NBS(0.75 mmol)を測りとり窒素置換し、DMF(1ml)を加えた。その後、50°Cで 2 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

IR (neat) ν 2931, 1744, 1436, 1209, 1111 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (s, 6H), 6.87 (dd, $J = 1.6$ and 8.0 Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 1.3, 7.3$ and 7.3 Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3). HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{BrNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 365.0153; found 365.0147.



7

5ml バイアルに 5(0.2 mmol)と $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.01 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.6 mmol)を測りとり窒素置換し、トルエン(0.4 ml)を加えた。その後、120°Cで 13 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、シリカゲル濾過した後、濃縮した。濃縮後、得られた粗成生物に NaOH (0.4 mmol)を加えた後、1,4-Dioxane(0.4 ml)と H_2O (0.4 ml)を加え、室温で 4 時間攪拌した。溶液に酢酸エチルを加え、0°Cに冷やした後 1M HCl 水溶液を加えた。その後、硫酸マグネシウムとシリカゲルで濾過した後、濃縮した。濃縮後、ヘキサンとジクロロメタンを用いて再沈殿で精製した。

IR (neat) ν 3500-2500(br), 3454, 2973, 1701, 1444, 1173 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (3H), 1.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89-7.04 (m, 10H), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ : 20.66, 25.65, 28.23, 46.88, 115.46, 118.64, 125.08, 127.00, 127.63, 129.11, 129.79, 130.32, 130.45, 134.49, 138.18, 138.54, 143.25, 144.52, 154.30, 178.34.

第 8 節

参考文献

1. (a) Knowles, W. S. *Angew Chem Int Ed.* **2002**, 41, 1998. (b) Noyori, R. *Angew Chem Int Ed.* **2002**, 41, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew Chem Int Ed.* **2002**, 41, 2024. (d) Chauvin, Y. *Angew Chem Int Ed.* **2006**, 45, 3740. (e) Schrock, R. R. *Angew Chem Int Ed.* **2006**, 45, 3748. (f) Grubbs, R. H. *Angew Chem Int Ed.* **2006**, 45, 3760.
2. (a) Siau, W. Y.; Zhang, Y.; Zhao, Y. *Top Curr Chem.* **2012**, 327, 33.
3. (a) Shahane, S.; Bruneau, C.; Fischmeister, C. *Chem. Cat. Chem.* **2013**, 5, 3436. (b) Kiesewetter, E. T.; O'Brien, R. V.; Yu, E. C.; Meek, S. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6026. (c) Drost, R. M.; Bouwens, T.; Leest, N. P.; Bruin, B.; Elsevier, C. J. *ACS, Catal.* **2014**, 4, 1349. (d) Negishi, E.; Huang, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C.; Hattori, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1474. (e) Bergelson, L. D.; Shemyakin, M. M. *Tetrahedron*, **1963**, 19, 149.
4. (a) Itami, K.; Mineno, M.; Muraoka, N.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11778. (b) Ji, X.; Huang, H.; Wu, W.; Li, X.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11155. (c) Feng, C.; Loh, T. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12414. (d) Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17926.
5. (a) Negishi, E.; Huang, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C.; Hattori, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1474. (b) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4698. (c) Suero, M. G.; Bayle, E. D.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5332.
6. (a) Nadri, S.; Joshaghani, M.; Rafiee, E. *Organometallics.* **2009**, 28, 6281.

第3章

銅触媒によるアルキンの水中ポリル化反応

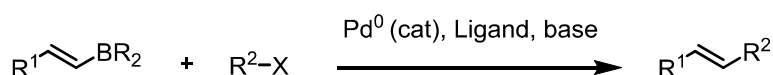
第1節

緒言

アルケニルボロン酸エステルは有機合成化学において非常に重要な試薬であり、合成中間体として頻繁に利用されることが知られている^{1, 2, 3, 4}。

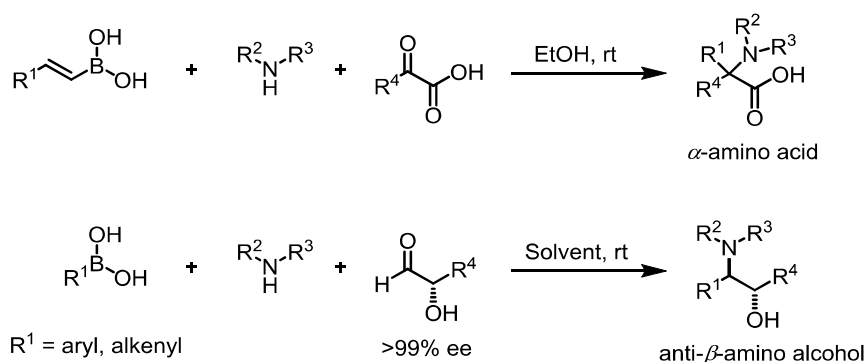
アルケニルホウ素化合物を用いる反応例としては、鈴木・宮浦カップリング反応による炭素-炭素結合及び炭素-ヘテロ原子結合の形成が挙げられる¹。鈴木・宮浦カップリング反応は、有機ホウ素化合物が一般的な有機金属化合物に比べ、水及び空気に安定で取り扱いが容易であることから、実験室から工業スケールと幅広く利用されており、アルケニルホウ素化合物を利用した最も有名な反応の一つである。

Scheme 3-1



また、アルケニルホウ素化合物を用いる反応としては、ペタシス反応がある²。この反応は、多成分縮合反応であり α -アミノ酸及び β -アミノアルコールなどの合成化学的に有用なユニットが得られる反応である。この反応では、反応の進行に無保護のカルボン酸あるいはヒドロキシル基が必須であり、イミニウムカチオンおよびボレート経由で進行するものと考えられる。

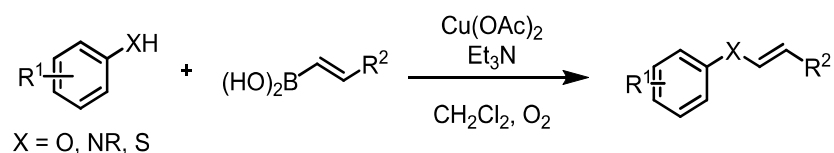
Scheme 3-2



他にも、アルケニルボロン酸もしくはアリールボロン酸とアニリン・チオフェノール・フェノール類などを用いたクロスカップリング反応である Chan-Lam-

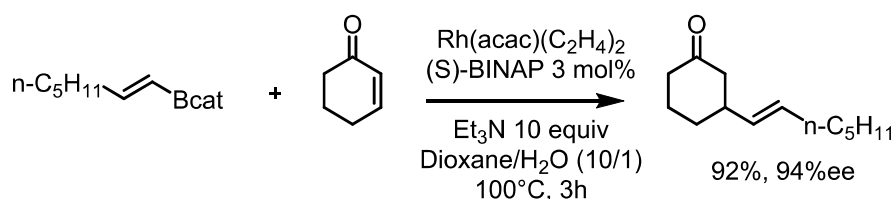
Evans Coupling がある³。この反応は、空气中、室温で攪拌すると進行するため比較的穏やかな条件であることが利点である。この反応では、空气中の酸素が1価の銅触媒を再酸化しながら進行すると考えられている。

Scheme 3-3



アルケニルホウ素化合物を用いた反応例の一つとしては、Hayashi らによって報告された共役付加反応も有用な反応である⁴。これは Rh 触媒存在下アリールホウ素及びアルケニルホウ素化合物とエノンによる 1,4-付加反応が進行する。

Scheme 3-4

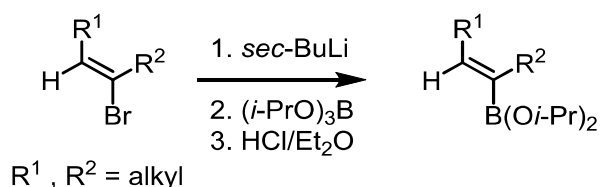


有機ホウ素試薬が頻繁に使用される理由としては、有機ホウ素試薬の反応性の高さや空気雰囲気下での安定性、毒性の低さが挙げられる。そのため、アルケニルホウ素化合物を含む有機ホウ素化合物は、科学的な重要性および工業的用途のために多くの注目されている。

このように数多くのアルケニルホウ素化合物を用いた反応の開発が進められている。そのため、アルケニルホウ素化合物を含む有機ボロン試薬を合成するための簡単で効率的な方法の研究が関心を集めている。

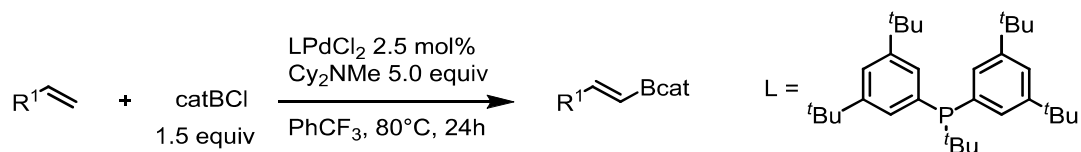
以前のアルケニルホウ素化合物の C-B 結合形成法としては、ボランとアルケンまたはアルキンの付加反応が使用されていたが、100°C程度の反応温度が必要になり比較的厳しい条件下で行われていた⁵。最近では比較的温和な条件で様々な有機ホウ素化合物の合成法を開発するための研究が進められている。例えば、アルケニル金属種と B(OR)₃ との反応がある⁶。1988年に Brown らはビニルブロマイドと *sec*-BuLi を用いてアルケニルボロン酸の合成を達成している。

Scheme 3-5



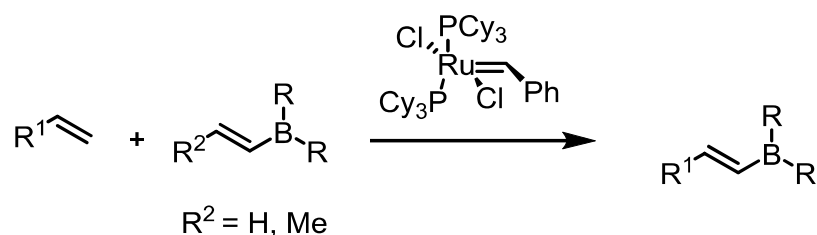
別の合成アプローチとしては、末端ビニルとホウ素試薬を用いたボリルヘック反応が挙げられる⁷。この反応は、Watson らによって 2016 年に報告されており、パラジウム触媒がカテコラトクロロボランに対し酸化的付加をし、その後ヘック反応型の反応が進行することで目的生成物が得られると考えられる。

Scheme 3-6



またオレフィンメタセシスを用いたアルケニルホウ素化合物の合成法も開発されている⁸。2003年に Grubbs らに報告されており、他の反応では合成が困難である β, β -二置換ビニルボロン酸の合成を可能にする足がかりとなっている。この反応は Ru 触媒を用いて反応を行っており、良好な立体選択性及び収率で反応が進行する。

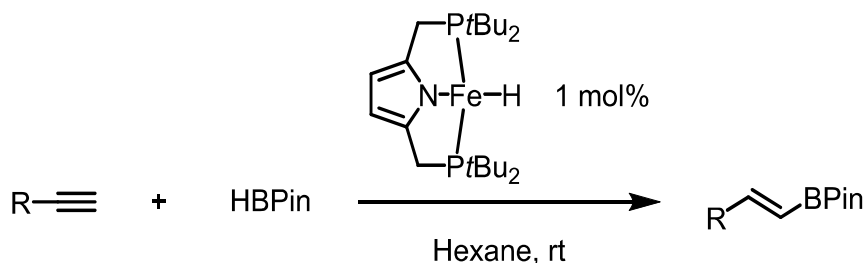
Scheme 3-7



このほかにもアルケニルホウ素化合物の合成法として非常によく利用される反応として、HBpin (ピナコールボラン) などのホウ素試薬を用いたアルキンのヒドロホウ素化反応も報告されている⁹。ヒドロホウ素化反応は、1956年に Brown らによって報告された反応であり、最も基本的な反応剤として BH_3 (ボラン) に配位子を結合させてあるボラン錯体が多用されている。しかし、ボラン錯体を反応に用いる場合、位置及び立体選択性の制御が困難であった。そのため、遷移金属触媒を用いて位置及び立体選択性の制御を行う研究が非常に進んでいる^{9a}。

例えば、2017年に Nishibayashi らは鉄触媒を用いてヒドロアルキル化反応を達成している。この反応では、*E*選択的に反応が進行しており、高立体選択性かつ良好な収率である^{9b}。

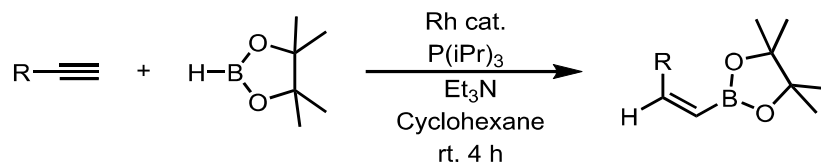
Scheme 3-8



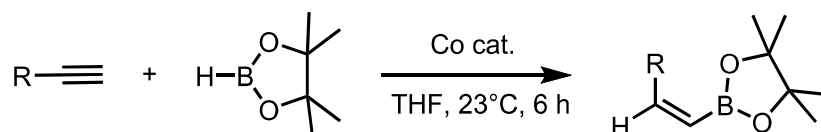
また、*Z*選択的ヒドロアルキル化反応も報告されており、2000年に Miyaoura らが Rh 触媒を用いて^{9c}、また 2015年に Chirik らが Co 触媒を用いて達成している^{9d}。これらの反応では、金属アセチリド錯体を經由して目的の *Z*アルケン

を形成している。

Scheme 3-9

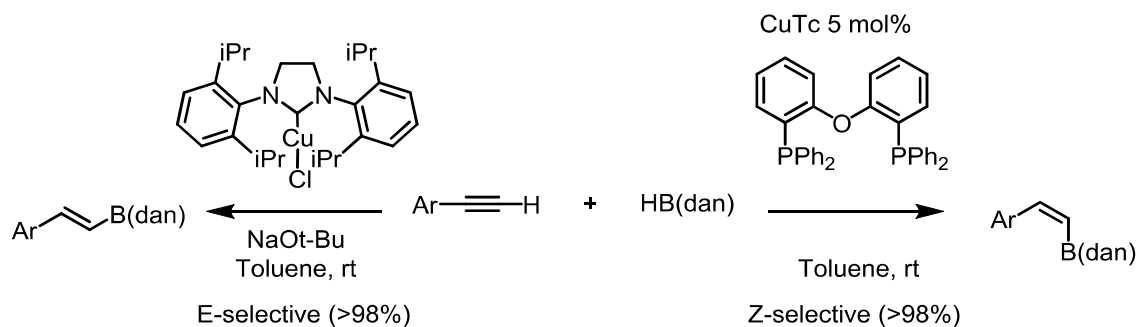


Scheme 3-10



このほかにも Yun らは銅触媒存在下で末端アルキンと HB(dan)を用いてトランス体とシス体を作り分けることに成功している^{9e}。この反応では NHC 配位子を用いた場合 *E* 選択的に進行し、DPEphos 配位子を用いたとき立体的要因により *Z* 選択的に反応が進行している。

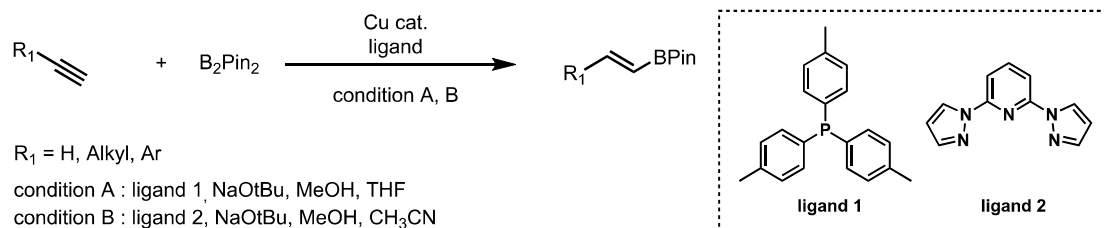
Scheme 3-11



また、**B₂pin₂** のようなジボロン試薬を介したアルキンおよびアルケンの還元的ボリル化反応などの研究が進められている¹⁰。ジボロン試薬は HBPIn などのホウ素化試薬に比べ、扱いやすいという利点がある。そのため、多くのジボロン試薬を用いた還元的ボリル化反応の研究が進められてきた。

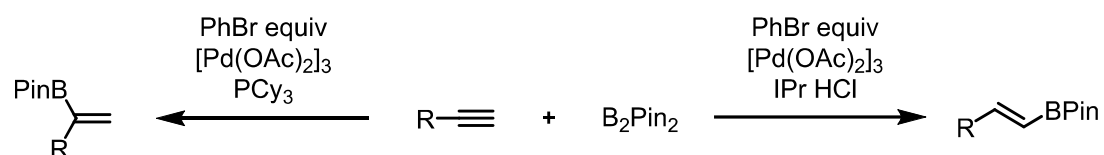
還元的ボリル化の報告例の1つとして、2011年に Yun らによって、また2016年に Xu らによって銅触媒を用いて達成している^{10a}。Yun らはリン系配位子を用いて、Xu らはアミン系配位子を用いて *E* 選択的な還元的ボリル化反応が進行することを発見している。

Scheme 3-12



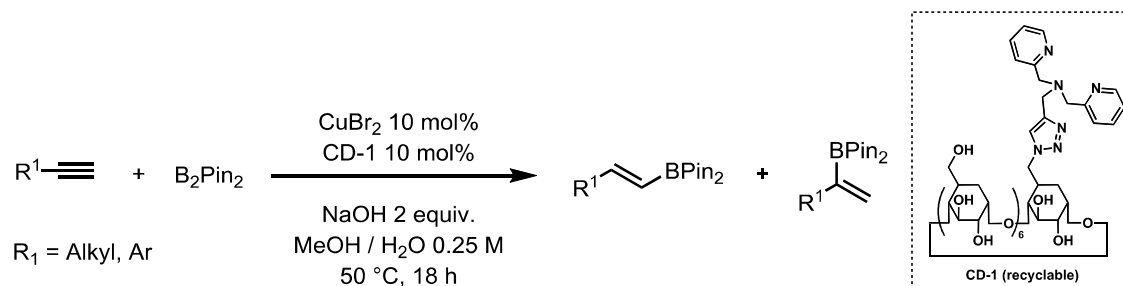
また、Prabhu らはパラジウム触媒存在下リン系配位子を用いたとき α 位選択的に、NHC 配位子を用いたとき β 位選択的に反応が進行することを見いだした^{10c}。この反応では、リン系配位子と NHC 配位子の電子的容要因の違いにより位置選択性の制御を可能にしている。

Scheme 3-13



Deng らは銅触媒存在下で溶媒として水を用いたヒドロホウ素化反応を報告している^{10d}。配位子としてシクロデキストリン誘導体を配位子として使用しており、この配位子は再利用が可能である。この反応では、シクロデキストリン誘導体を配位子として使用し位置選択的なヒドロホウ素化反応を行った最初の例であり。中程度から良好な選択性かつ良好な収率で目的生成物が得られている。

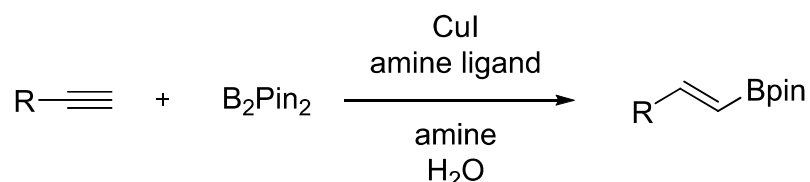
Scheme 3-14



このように、ジボロン試薬を用いたアルキンのボリル化反応は広範に研究されているが、依然として課題が残されたままである。アルキンおよびアルケンのホウ素化に伴う問題点として二つ存在しており、1つ目は、位置選択性の制御である。例えば、末端アルキンの場合、 β -ボリル化生成物が通常主な異性体として得られる。 β -ボリル化（例えば、90:10程度）の中程度から良好な位置選択性がしばしば得られるが、2つの異性体を分離することが困難であることを考慮すると、実際の合成用途では90:10の選択性でさえ依然として問題となり得る。2つ目の課題としては、大部分の報告例において、比較的高価で酸素に敏感な配位子（ホスフィンまたはNHC配位子）および金属の使用である。そのほかにも、様々な報告例では種々の還元的ボリル化反応を可能にしたが、水に対する触媒のリサイクルによるボリル化はまだ確立されていない。水は、安全性、経済性、および環境適合性などの面から、有機合成化学にとって最も魅力的な溶媒の1つである。そのため、水溶媒を用いて高価で酸素に敏感な配位子を使用しない位置選択的ボリル化を達成することができれば、アルケニルホウ素化合物の合成法として非常に有用であると考えられる。

そこで、本研究ではボリル化の環境調和型プロセス確立を指向した水中での銅-多座窒素配位子触媒によるジボロンのアルキンへのヒドロボリル化を行った。

Scheme 3-15


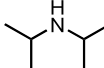
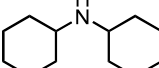
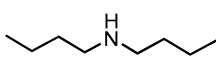
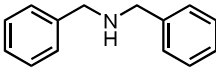


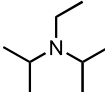
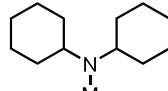

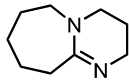
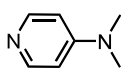


第2節

反応条件の最適化

水中での還元的ボリル化反応の最適条件の検討をフェニルアセチレン **1a**、時ボロン B_2Pin_2 、銅触媒として CuI 、配位子として $PMDETA$ を用いて行った。
Table 3-1 に結果を示す。

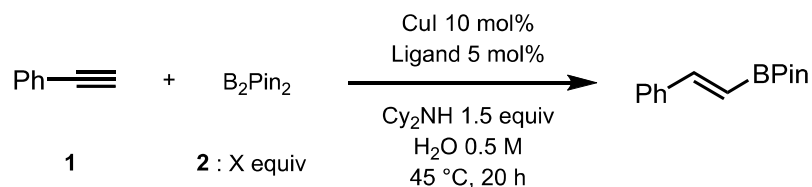
Table 3-1

$Ph-C\equiv C-H$ (1a) + B_2Pin_2		$\xrightarrow[\text{Base 1.5 equiv, } H_2O\ 0.5\ M, 45\ ^\circ C, 20\ h]{CuI\ 10\ mol\%, PMDETA\ 5\ mol\%}$	$Ph-CH=CH-BPin$
2 : 1.5 equiv			
Yield (%)			
(\beta:\alpha)			
 8 (>99 : 1)	 15 (93 : 7)	 72 (>99 : 1)	 7 (86 : 14)
 7 (57 : 43)	 20 (>99 : 1)	 8 (87 : 13)	 8 (78 : 22)
 32 (>99 : 1)	 8 (75 : 25)	 22 (>99 : 1)	 37 (>99 : 1)

まず条件検討においてアミン塩基の検討を行った。還元的ボリル化化学において、無機塩基は有効であるが、水中での反応は無機塩基よりもアミンのような有機塩基の方が有効なのではないかと考えた。そのため、1級、2級、3級のアミン塩基の検討を行った結果、それぞれのアミン塩基を用いても低収率であった。しかし、2級のジシクロヘキシルアミンを用いたとき **72%**の収率かつ高選択性で生成物 **3a** が得られた。また、環状のアミン塩基を用いた場合においても低い選択性と低収率という結果となった。そのため、本反応における最適な塩基はジシクロヘキシルアミンを用いた場合であるという結果となった。

次に、配位子の検討を行った。結果を Table 4-2 に示す。

Table 3-2



Entry	B ₂ pin ₂ X equiv	Ligand	Yield (%)
1	1.5	-	67
2	1.5	TMEDA	41
3	1.5	PMDETA	72
4	1.5	HMTETA	68
5	1.5	TPMA	30
6	1.5	Me ₆ TREN	67
7	1.5	PMDETA	47
8	2.0	PMDETA	60
9	2.0	-	72

配位子の検討では、配位子を用いない場合とリン系配位子、多座アミン系配位子を用いた場合の検討を行った。その結果、3座のアミン配位子である **PMDETA** を用いた場合、最も良い収率で反応が進行した。また、反応の効率を向上させるために **B₂Pin₂** を 2 当量に増加して反応を行ったところ、配位子を加えない条件で最も良い収率と同等であった。そのため、本反応において配位子は必要ないと判断し、**entry 9** の条件を最適条件とした。

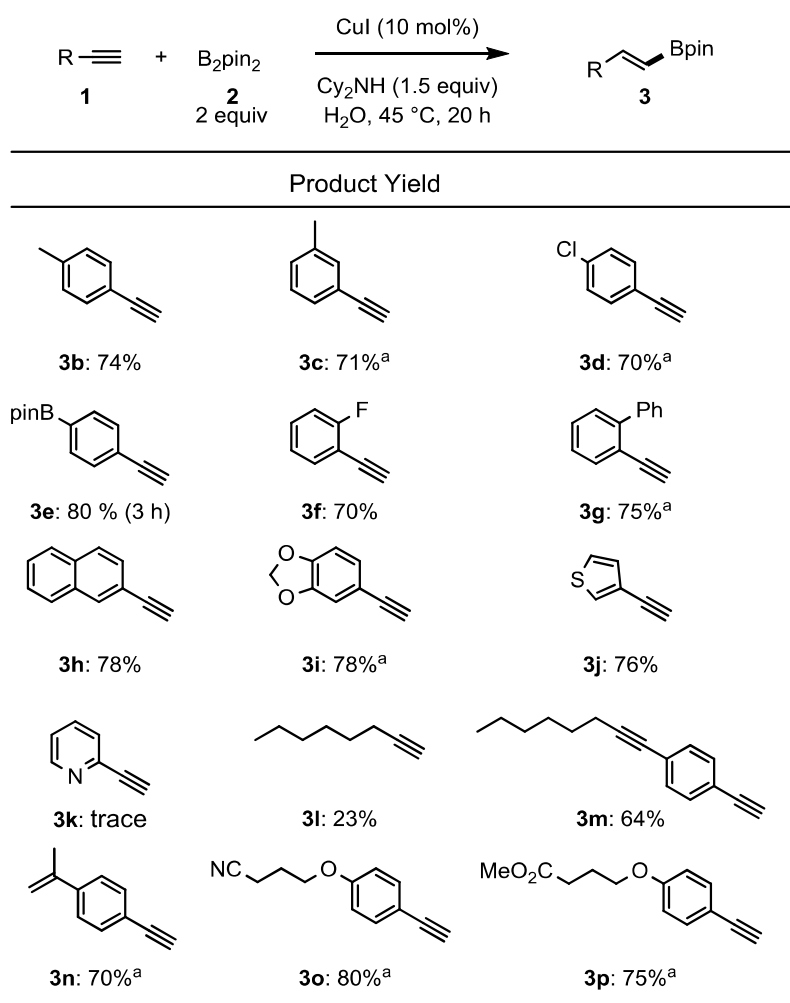
反応条件の最適化の結果、水中での還元的ボリル化反応における最適条件は **Table 3-2** の **entry 9** が最適条件であることが明らかとなった。そこで、これらの最適条件を用いて基質一般性を確認した。

第3節

基質一般性の検討

最適な反応条件を用いて、様々な構造を有するアルキンの水中ボリル化反応の基質一般性の検討を行った。Table 3-3 に結果を示す。

Table 3-3



a 3 equiv of B_2pin_2 was used.

最適条件下において、水中の還元的ボリル化の様々な構造を有するアルキン 1 の反応性を検討した。どの基質においても反応性は 64-80% という良好な収率で反応が進行することが明らかとなった。例えば、メチル基、ハロゲン基およびアリール基を含む官能基は、2 または 3 当量のジボロン (3b-3d、3f-3h) の存在下

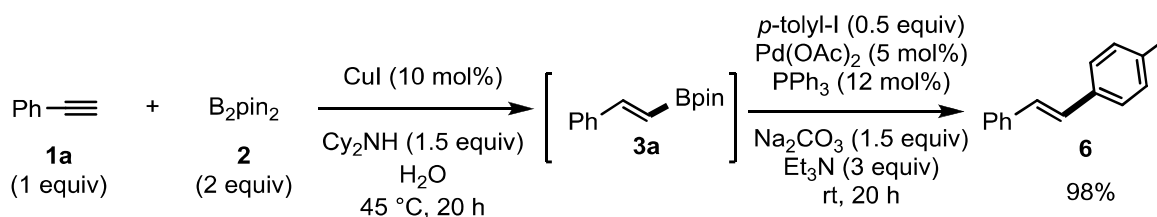
第4節

本反応における応用実験

1. ワンポット反応の検討

次に、本反応の有用性を確認するため、次の応用反応を行った。

Scheme 3-17



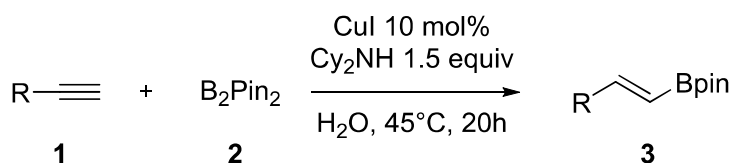
本還元的ボリル化反応において、水中でのワンポット反応を行うことが可能か検討を行った。フェニルアセチレン **1a** とジボロン試薬 B_2Pin_2 を用いて反応を行った結果、まずスチリルピナコールボラン **3a** を形成するためホウ素化の後、その溶液にパラトリルヨードベンゼンをパラジウム触媒存在下、配位子としてトリフェニルホスフィンを用いて反応を行うと、鈴木宮浦カップリング反応が円滑に起こり、収率 98% で **6** を生成したが可能であることを確認した。この結果から、本反応はワンポット反応により、鈴木宮浦カップリング反応が進行することがわかった。

第5節

結論

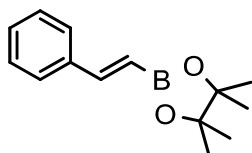
本章では、水中における銅触媒を用いた末端アルキンの還元的ボリル化反応について説明した。本反応は、高価な配位子を用いることなく高位置選択性で目的生成物であるβボリル化合物を得ることができる。また、反応後の水溶媒は再利用が可能であり、5回目まで中程度から良好な収率で生成物を得られることが明らかとなった。基質一般性としては、ハロゲン基やボリル基などを有する基質を用いてもその部位の変換が起こることなく目的生成物が得られ、他にも分子内に末端アルケンと末端アルキンが同時に存在する基質を用いた場合においても、炭素-炭素三重結合のみが選択的にボリル化されることが明らかとなった。

Scheme 3-19



第6節

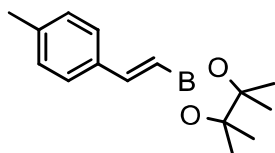
実験項



3a

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1a (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、 iPr_2NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で $45^\circ C$ 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3aを得た(72%)。

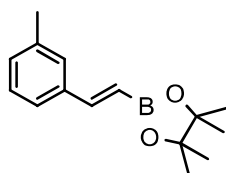
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.31 (s, 12H), 6.17 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 1.3$ and 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.3$ and 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.3$ and 7.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.86, 83.43, 127.20, 128.71, 129.05, 137.60, 149.68.



3b

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1b (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、 iPr_2NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で $45^\circ C$ 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3bを得た(74%)。

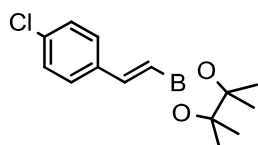
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.31 (s, 12H), 2.34 (s, 3H), 6.11 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.39, 24.88, 83.38, 127.18, 129.45, 134.95, 139.12, 149.66.



3c

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1c (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、 iPr_2NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で $45^\circ C$ 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3c を得た(71%)。

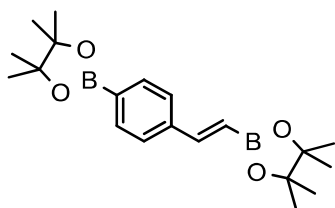
IR (neat) ν 2976, 1623, 1378 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.31 (s, 12H), 2.34 (s, 3H), 6.15 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.41, 24.84, 83.36, 124.36, 127.90, 128.59, 129.85, 137.59, 138.19, 149.84; HREIMS calcd. for $C_{15}H_{22}BO_2$ (M_pH_p): 245.1712; found 245.1713.



3d

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1d (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、 iPr_2NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で $45^\circ C$ 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3d を得た(70%)。

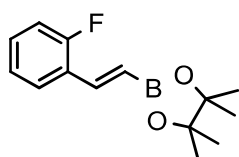
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.31 (s, 12H), 6.14 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.90, 83.61, 128.42, 128.98, 134.80, 136.14, 148.23.



3e

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1e (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、 iPr_2NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で $45^\circ C$ 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3e を得た(80%)。

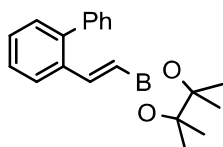
IR (neat) ν 2978, 1622, 961 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.31 (s, 12H), 1.33 (s, 12H), 6.23 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.89, 24.94, 83.51, 83.94, 126.48, 135.19, 140.18, 149.56; HREIMS calcd. for $C_{20}H_{31}B_2O_4$ ($M+H^+$): 357.2408; found 357.2403.



3f

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1f (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、 iPr_2NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で $45^\circ C$ 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3a を得た(70%)。

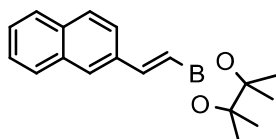
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.31 (s, 12H), 6.24 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 1.2$ and 8.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 0.8$ and 7.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.8$ and 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.88, 83.57, 116 (d, $J = 22.1$ Hz), 124 (d, $J = 3.6$ Hz), 125 (d, $J = 11.8$ Hz), 127 (d, $J = 3.3$ Hz), 130 (d, $J = 8.6$ Hz), 141 (d, $J = 4.1$ Hz), 160 (d, $J = 251$ Hz).



3g

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1g (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、 iPr_2NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で $45^\circ C$ 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3gを得た(75%)。

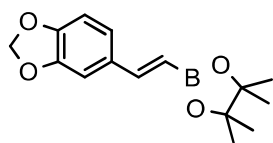
IR (neat) ν 3058, 2975, 1616 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.25 (s, 12H), 6.12 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.30-7.31 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.84, 83.34, 126.67, 127.28, 127.64, 128.22, 128.68, 130.13, 130.47, 136.20, 140.75, 141.66, 148.78; HREIMS calcd. for $C_{20}H_{24}BO_2$ ($M+H^+$): 307.1869; found 307.1871.



3h

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、 iPr_2NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で $45^\circ C$ 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3hを得た(78%)。

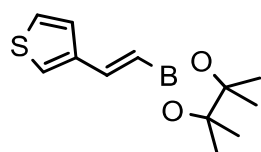
IR (neat) ν 3056, 2974, 1615 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.33 (s, 12H), 6.29 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.92, 83.53, 123.57, 126.46, 126.58, 127.87, 128.21, 128.43, 128.60, 133.62, 133.91, 135.17, 149.71; HREIMS calcd. for $C_{18}H_{22}BO_2$ ($M+H^+$): 281.1712; found 281.1711.



3i

5ml のスクリュウバイアルに攪拌子、アルキン 1i (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、 iPr_2NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で $45^\circ C$ 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3i を得た(78%)。

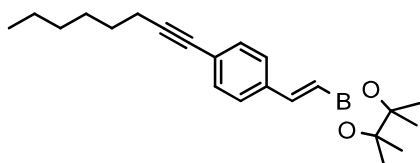
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.30 (s, 12H), 5.95 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 1.6$ and 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.87, 83.40, 101.34, 106.01, 108.40, 122.83, 132.34, 148.26, 148.55, 149.20.



3j

5ml のスクリュウバイアルに攪拌子、アルキン 1j (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、 iPr_2NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で $45^\circ C$ 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3a を得た(76%)。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.30 (s, 12H), 5.94 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 0.5$ and 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 1.4$ and 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.85, 83.40, 125.02, 125.16, 126.27, 141.37, 143.32.

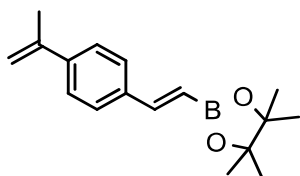


3m

5ml のスクリュウバイアルに攪拌子、アルキン 1m (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2

(2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、*i*Pr₂NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H₂O (1ml)を加え、空気雰囲気下で 45°C、20時間撹拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3m を得た(64%)。

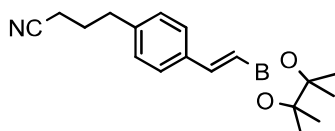
IR (neat) ν 3289, 2976, 2105, 1620 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.26-1.36 (m, 4H), 1.31 (s, 12H), 1.41-1.47 (s, 2H) 1.56-1.62 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 6.14 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H); 7.37 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.15, 19.59, 22.65, 24.89, 28.70, 28.78, 31.46, 80.69, 83.52, 92.06, 124.78, 127.04, 131.93, 136.69, 148.97; HREIMS calcd. for C₂₂H₃₂BO₂ (M+H⁺): 339.2495; found 339.2495.



3n

5ml のスクリーバイアルに撹拌子、アルキン 1n (1 equiv, 0.5 mmol)、B₂Pin₂ (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、*i*Pr₂NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H₂O (1ml)を加え、空気雰囲気下で 45°C、20時間撹拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3n を得た(70%)。

IR (neat) ν 3084, 2975, 1602 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.31 (s, 12H), 2.15 (s, 3H), 5.09 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 21.74, 24.89, 83.46, 112.95, 125.82, 127.14, 136.76, 136.76, 141.77, 149.23; HREIMS calcd. for C₁₇H₂₄BO₂ (M+H⁺): 271.1869; found 271.1865.

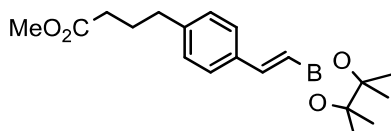


3o

5ml のスクリーバイアルに撹拌子、アルキン 1o (1 equiv, 0.5 mmol)、B₂Pin₂ (2 equiv, 1.0 mmol)、CuI (10 mol%)、*i*Pr₂NH (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H₂O (1ml)を加え、空気雰囲気下で 45°C、20時間撹拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3o

を得た(80%)。

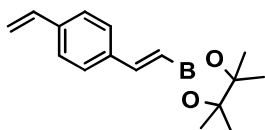
IR (neat) ν 2984, 2945, 2249 1602 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (s, 12H), 2.14 (m, 2H), 2.09 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.08 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 6.02 (d, $J = 18.4\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J = 18.4\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.22, 24.86, 25.48, 65.33, 83.30, 114.55, 119.20, 128.57, 130.95, 148.90, 159.06; HREIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BNO}_2$ (M^+H^+): 298.1978; found 298.1979.



3pT

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1p (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、 CuI (10 mol%)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で 45°C 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 3pを得た(75%)。

IR (neat) ν 2978, 1730, 1617, 1511, 1354, 1140, 996, 805 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (s, 12H), 2.10 (pent, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2H), 6.00 (d, $J = 18.3\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J = 18.4\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 24.65, 24.88, 30.57, 51.69, 66.75, 83.27, 114.56, 128.53, 130.54, 149.12, 159.61, 173.66; HREIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 331.2080; found 331.2083.

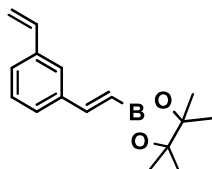


p-4

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン p-1(1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、 CuI (10 mol%)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で 45°C 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 p-4を得た(56%)。

IR (neat) ν 2980, 1625 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (s, 12H), 5.26 (dd, $J = 0.6$ and 11.0 Hz , 1H), 5.77 (dd, $J = 0.7$ and 17.7 Hz , 1H), 6.16 (d, $J = 18.4$

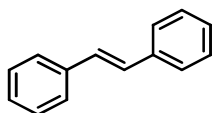
Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 10.9$ and 17.7 Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 24.90, 83.50, 114.46, 126.62, 127.47, 136.58, 137.17, 138.31, 149.20; HREIMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 257.1712; found 257.1713.



m-4

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン m-1 (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、 CuI (10 mol%)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で 45°C 、20時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1)により精製し、生成物 m-4 を得た(48%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (s, 12H), 5.26 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 11.0$ and 17.5 Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 24.90, 83.52, 114.35, 125.21, 126.59, 126.87, 128.93, 136.78, 137.90, 137.99, 149.52; HREIMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 257.1712; found 257.1712.



6

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1a (1 equiv, 0.5 mmol)、 B_2Pin_2 (2 equiv, 1.0 mmol)、 CuI (10 mol%)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1.5 equiv, 0.75 mmol)、dist. H_2O (1ml)を加え、空気雰囲気下で 45°C 、20時間攪拌を行った。その後、反応溶液中に Bromobenzene (0.25 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.8 mg, 0.0125 mmol)、 PPh_3 (7.9 mg, 0.03 mmol)、 Na_2CO_3 (40.3 mg, 0.38 mmol)、 Et_3N (38.5 mg, 0.38 mmol)を加え、室温で 20 時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルで希釈し、有機層を抽出し、ろ過、減圧濃縮を行った。その後、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒 hexane)により精製し、生成物 6 を得た(98%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (s, 2H), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 7.53 (dd, $J = 1.4$ and 8.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 127.4, 128.5, 129.5, 138.22.

第 7 節

参考文献

1. (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. (d) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9633. (e) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722. (f) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 412-443
2. (a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583. (b) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445. (c) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 11798.
3. (a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winteres, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933. (b) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937. (c) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941. (d) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400.
4. Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8479
5. Brown, H. C.; Subba Rao, B C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5694
6. Brown H. C.; Bhat N. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 21.
7. Reid, W. B.; Spillane, J. J.; Krause, S. B.; Watson, D. A. *J Am Chem Soc.* **2016**, 138, 5539.
8. Morrill C.; Grubbs. R. H. *J Org Chem.* **2003**, 68, 6031.
9. (a) Brown, H. C.; Subba Rao, B C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5694. (b) Nakajima, K.; Kato, T.; Nishibayashi, Y. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4323. (c) Ohmura, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4990. (d) Obligacion, J. V.; Neely, J. M.; Yazdani, A. N.; Pappas, I.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5855. (e) Jang, W. J.; Lee, W. L.; Moon, J. H.; Lee, J. Y.; Yun, J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1390. (f) Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Mamdal, A. K. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 3547. (g) Beletskaya, I.; Pelter, A. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 4957. (h) Crudden, C. M; Edwards, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695.
10. a) Kim, H. R.; Yun. *J. Chem. Commun.*, **2011**, 47, 2943. (b) Liu, S.; Zeng, X.; Xu, B. *Tetrahedron Lett*, **2016**, 57, 3706. (c) Ojha, D. P.; Prabhu, K. R. *Org. Lett.* **2016**, 18, 432. (d) Yao, Z.; Hong, S.; Zhang, W. i.; Liu, M.; Deng, W.

Tetrahedron Lett, **2016**, *57*, 910. (e) Zhao, J.; Niu, Z.; Fu, H.; Li, Y. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 2058. (f) Grirrane, A.; Corma, A.; Garcia, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2467. (g) Yoshida, H.; Kageyuki, I.; Takaki, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3512. (h) Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859. (i) Moure, A. L.; Mauleon, P.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2054.

第4章

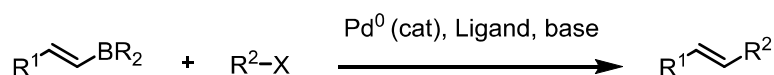
銅触媒によるボロン酸エステルと α -ブロモエステルを用いた鈴木-
宮浦カップリング反応開発

第1節

緒言

鈴木・宮浦カップリング反応は有機合成化学において C-C 結合を形成するための重要な反応の一つである¹。鈴木・宮浦カップリング反応は多くの長所があり、例えば、他の有機金属化合物と比較して、水に対して非常に安定であることや、有機ホウ素化合物は無毒である。また、反応に用いられる有機ホウ素化合物はヒドロホウ素化反応など様々な合成法が開発されているため、容易に合成できる。このように様々な利点が挙げられることから、この反応は広く用いられている。

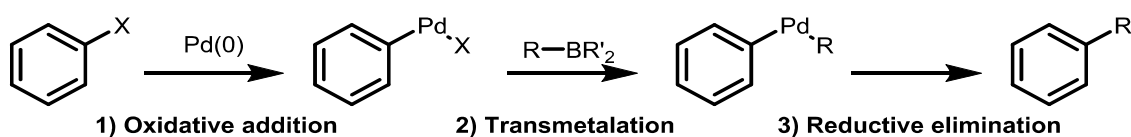
Scheme 4-1



さらに、この反応は非常に単純な触媒サイクルである。触媒サイクルは次の三つから構成されている。

- 1) C-Pd-X を形成するために、C-X 結合への Pd(0) の酸化的付加
- 2) C-Pd-X と有機ホウ素化合物のトランスメタル化による C-Pd-C' 結合形成
- 3) C-Pd-C' の還元的脱離による C-C' 結合形成

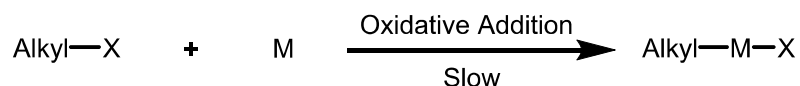
Scheme 4-2



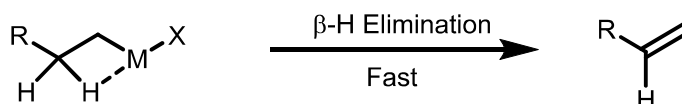
Csp²-Csp² 結合形成を目的としたカップリング反応に多くが、これら3つのステップで反応が進行している一方で、アルキルハロゲン化物を用いたカップリング反応はいくつかの制限がある²。一つ目は、アルキル-ハロゲン結合 (C-X 結合) への酸化的付加は電子豊富であるということが原因であるため非常に遅いことがあげられる。二つ目は、金属の空の d 軌道へのアリアルまたはアルケニル基からの π 安定化相互作用のような安定化がないため、σ アルキル金属中間体は不安定で、脱ハロゲンのプロトン化反応や熱力学的に安定な β-水素脱離が非常に速く進行する。この二つのことから Csp²-Csp³ 結合形成のためのカップリング反応は課題が残されたままであった。

Scheme 4-3

slow oxidative addition



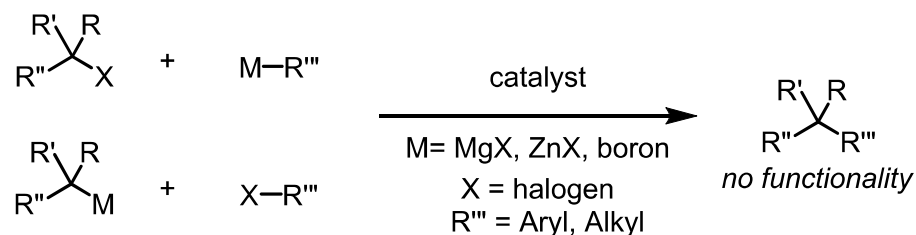
rapid beta-hydrogen elimination



上記の理由から、カップリング反応では問題点の改善が求められてきた。しかし、最近のカップリング反応の分野における進歩としては、これらの問題を克服しアルキル基を用いたカップリング反応が開発されている³。

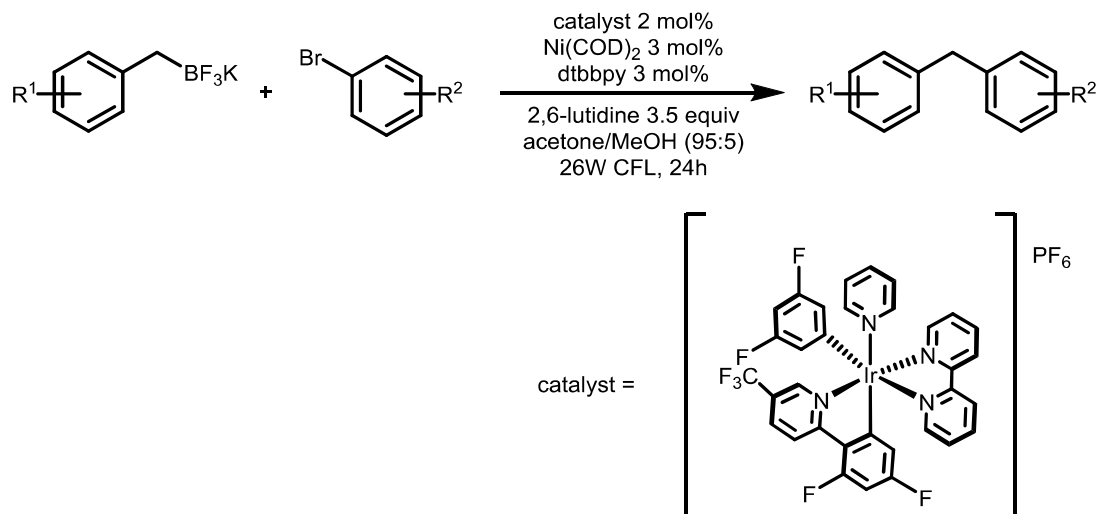
Scheme 4-4

Non-functionalized tert-alkylations



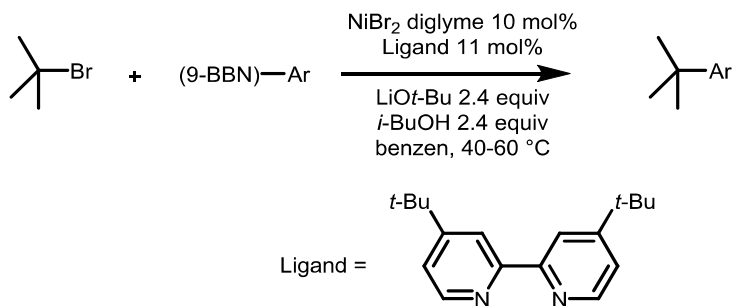
例えば、2014年に Molander らのグループはアルキルホウ素試薬を用いてアルキル-アリアルカップリング反応が達成された。この反応では、Photoredox/nickel 触媒系による一電子移動を用いることで成功している^{3a}。

Scheme 4-5



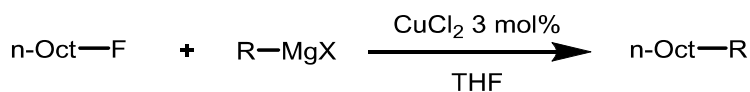
また、2013年にFuらのグループはNi触媒を用いた不活性な三級アルキルハロゲン化物の鈴木宮浦型のカップリング反応を報告している^{3b}。この反応では、Ni触媒によるラジカル機構で目的の生成物が得られている。

Scheme 4-6



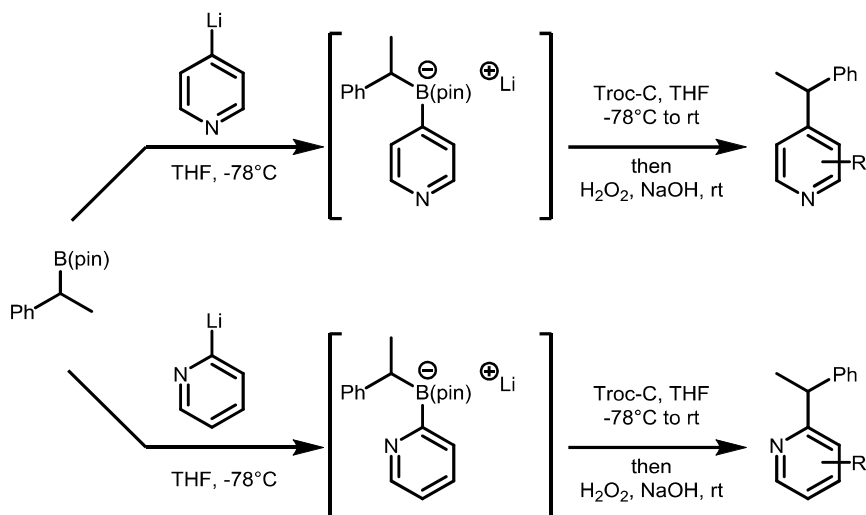
Kambe、Teraoらのグループでは、アルキルフッ化物と三級アルキルグリニャール試薬を用いることでアルキル基を用いたカップリング反応に成功している^{3c}。この反応では、フッ化アルキルとグリニャール試薬との金属触媒クロスカップリング反応の最初の報告例である。これらの反応は、1級アルキルフッ化物と様々なグリニャール試薬との間で、ニッケルまたは銅塩の存在下で温和な条件下で効率的に進行する。

Scheme 4-7



また、Aggarwal らのグループでは、アルキル化されたアレーンの合成法としてボロネートの形成、ついで SEAr 反応による合成法を報告している^{3d}。この反応では、N-ヘテロ環のリチオ化およびボロン酸エステルの付加によりボロン酸錯体を形成する。その後、1,2-移動により窒素複素環のアルキル化が起こり、最終的に酸による後処理により目的生成物が得られる。

Scheme 4-8

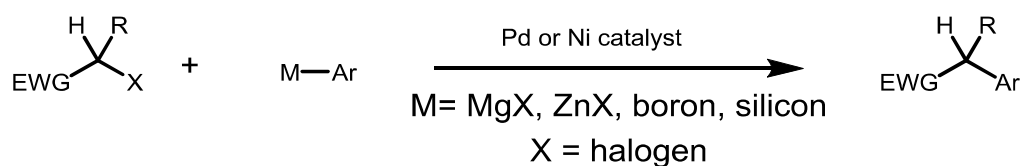


過去の報告としては、Ni や Pd 触媒などを用いてアルキル-アリール結合を形成している。その一方で、銅触媒を用いたアリールハロゲン化物とアリール及びアルキルホウ素試薬の鈴木・宮浦型のカップリング反応はあまり報告例がないのが現状である。また、官能基化された三級ハロゲン化物と 1-アルケニルホウ素試薬のカップリング反応は未だに報告されていない。

このような背景から、我々は α -ブロモカルボニル化合物に着目した。 α -ブロモカルボニル化合物は、アルキル化後にさらなる官能基変換が可能な点から非常に有用であると考えた。 α -ブロモカルボニル化合物を用いたクロスカップリング反応は、Pd 及び Ni 触媒系を用いた二級アルキルハロゲン化物を中心にアレーンとのクロスカップリング反応が多く研究されている⁴。

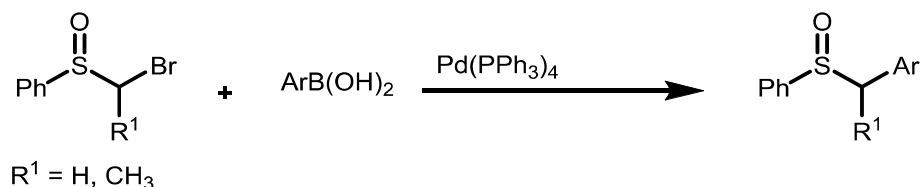
Scheme 4-9

Functionalized sec-alkylations



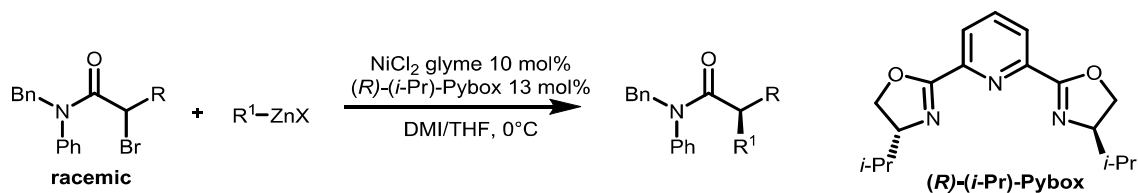
例えば、2003年にAsensioらはPd触媒存在下で α -ブロモスルフォキシドとアリールボロン酸を用いたクロスカップリング反応を報告している^{4a}。これは、活性化されたアルキルハロゲン化物を用いたカップリング反応の最初の報告例である。この反応は、Pd触媒の α -ブロモスルフォキシドへの酸化的付加を經由し反応が進行している。

Scheme 4-10



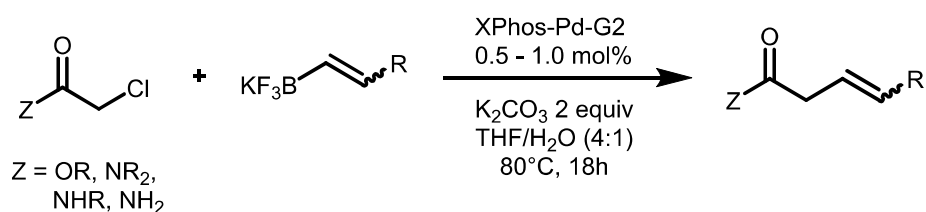
また、2005年にFuらはアルキル求電子種を用いたカップリング反応において、最初の不斉反応を報告している^{4b}。この反応では、Ni触媒存在下 α -ブロモアミドとアリール亜鉛試薬を用いて不斉クロスカップリング反応を達成している。

Scheme 4-11



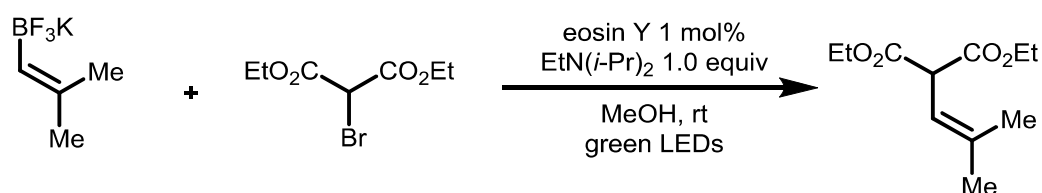
アルケニルボロン酸エステルを用いたアルキルハロゲン化物とのカップリング反応の例としては、2013年に Molander らによって Pd 触媒存在下で達成されている^{4c}。(E)-および(Z)-アルケニルトリフルオロボレートと2-クロロアセテートもしくは2-クロロアセトアミドを用いた鈴木-宮浦カップリング反応により官能基化された(E)-および(Z)-β,γ-不飽和エステルもしくは不飽和アミドの合成に成功している。

Scheme 4-12



また、2017年 Leonori らは遷移金属触媒を用いない、Photoredox 触媒を用いて可視光によるビニルトリフルオロボレートのアルキル化を報告している^{4d}。この反応では、可視光により励起された Photoredox 触媒が、アルキルハロゲン化物を一電子還元することで反応が進行している。

Scheme 4-13

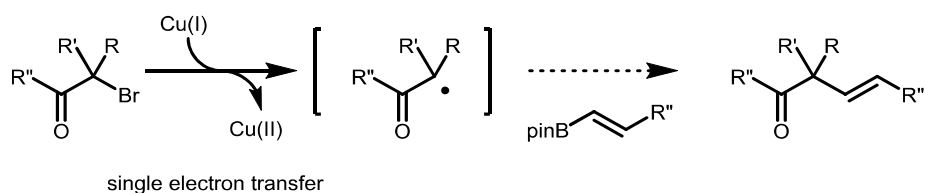


一方で、α-ブロモカルボニル化合物による三級アルキル化は低い反応性と立体選択の制御が困難であることから未だに達成されていない。

α -ブロモカルボニル化合物の特徴の一つとして、一価の銅塩による一電子移動を介することで容易に三級アルキルラジカル種が生成することが知られている。この反応で生成する反応性の高いアルキル中間体は酸化的付加や β 水素脱離といった問題は生じない。

今回我々は上記の事に着目し、銅触媒の一電子移動により生成する三級アルキルラジカル種を用いることで、三級アルキルを用いた鈴木宮浦カップリング反応においてこれまで挙げられていた反応機構上の制限を解決できるのではないかと考えた。

Scheme 4-14

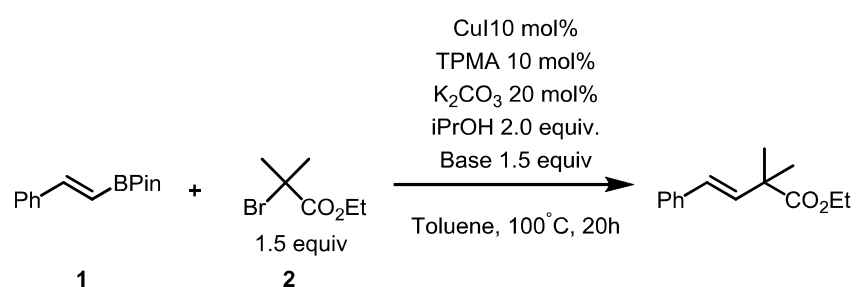


第2節

反応条件の最適化

モデル基質としてスチリルボロン酸エステル **1a** と α -ブロモエステル **2a** を用いて、銅・アミン触媒存在下で添加剤として K_2CO_3 、*i*PrOH を加えて反応温度 $100^\circ C$ でアミン塩基の検討を行った。結果を Table 4-1 に示す。

Table 4-1



Entry	Amine	NMR Yield (%)
1	BuNH ₂	37
2	Bu ₂ NH	55
3	<i>i</i> Pr ₂ NH	71
4	Bu ₂ MeN	52
5	Et ₃ N	65
6	Bu ₃ N	60
7	Hex ₃ N	67
8	DIPEA	57

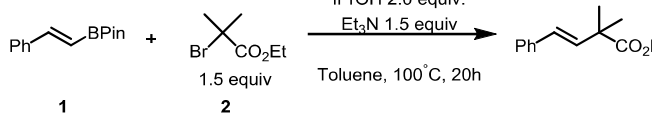
様々な 1、2、3 級のアミンを用いて反応を行った。1 級のアミンを用いた場合、37%の収率で反応が進行することがわかった (entry1)。また、Bu₂NH や *i*Pr₂NH などの 2 級のアミンを用いた場合は、55%及び 71%の収率で反応が進行した。次に、各種 3 級のアミンを用いて反応を行った場合、52-65%という中程度の収率で反応が進行することがわかった。これらの結果から、本反応における最適なアミン塩基は entry3 の *i*Pr₂NH であるということが明らかとなった。

次に、反応の効率を向上させるために、配位子の検討を行った。結果を Table 4-2 に示す。

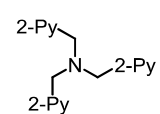
Table 4-2

CuI 10 mol%
Ligand 10 mol%
K₂CO₃ 20 mol%
iPrOH 2.0 equiv.
Et₃N 1.5 equiv.

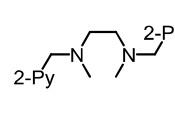
Toluene, 100°C, 20h



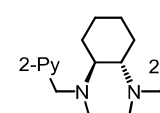
Entry	Ligand	NMR Yield (%)
1	none	8
2	PCy ₃	8
3	TMEDA	52
4	PMDETA	63
5	TPMA	65
6	L1	12
7	L2	30
8	L3	18
9	L4	43
10	L5	74



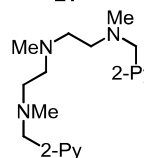
TPMA



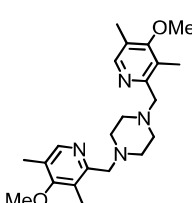
L1



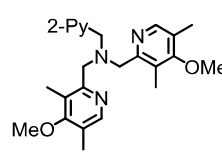
L2



L3



L4

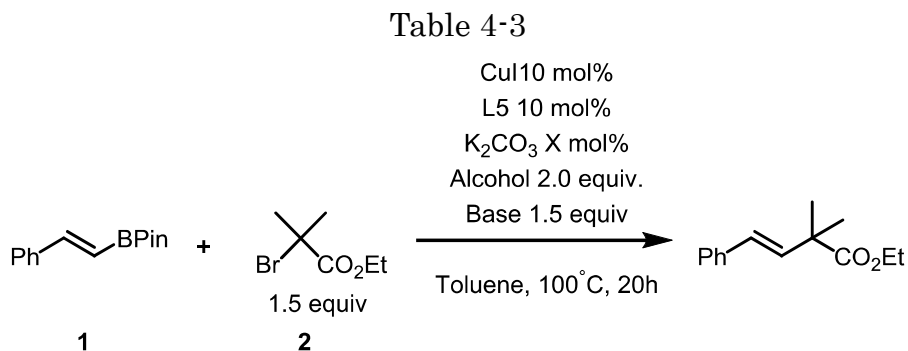


L5

配位子を加えずに本反応を行ったところ、カップリング反応は殆ど進行せず、8%の低収率であった (entry1)。また、リン系配位子を用いて反応を行った場合においても、目的の反応が殆ど進行しなかった (entry2)。これらの結果から本反応における配位子はアミン配位子を用いることが重要であると考えた。銅触媒を用いた三級ハロエステルの原子移動型ラジカル付加反応 ATRA では、銅触媒とアミン配位子の組み合わせが重要であるということが知られている。そのため、次に ATRA において利用されている多座アミン配位子の検討を行った。2 座や 3 座アミン配位子を用いて反応を行った場合、目的生成物が中程度の収率で得られる結果となった (entry3-4)。次に、4 座のピリジン系配位子の TPMA を用いて反応を行うと、65%の収率で生成物が得られた

(entry5)。この結果から、ピリジン系配位子に着目し検討を行った。ピリジン系配位子の効果を確認するため様々なピリジン系配位子の検討を行った結果、二つのメトキシ基を有する分子を持ちより電子豊富な TPMA である L5 の配位子が最も高収率である 74%で生成物が得られた(entry6-10)。この結果から、最適な配位子は entry10 の配位子であることが明らかとなった。

次に、添加剤として加えているアルコールの検討を行った。結果を Table 4-3 に示す。



Entry	Alcohol	NMR Yield (%)
1	MeOH	75
2	EtOH	67
3	iPrOH	65
4	2-BuOH	69
5	tBuOH	40
6	CF ₃ CH ₂ OH	64
7	(CF ₃) ₂ CHOH	77

各種のアルコールを検討した結果、**entry7**の(CF₃)₂CHOHを用いた場合、**77%**の良好な収率で反応が進行することが明らかとなった。本反応におけるアルコールは酸性度もしくは立体効果が影響しているのか詳しい効果はわかっていないが、カップリング反応におけるトランスメタル化のときのボロン酸エステルの活性化に必要なのではないかと考えられる。これらの結果から、本反応における最適なアルコールは**entry7**の(CF₃)₂CHOHであるという結果となった。

最後に、現段階での最適な条件における添加剤炭酸カリウム K_2CO_3 の効果を調べるために、当量の検討を行った。結果を Table 4-4 に示す。

Table 4-4

CuI 10 mol%
 $L5$ 10 mol%
 K_2CO_3 X mol%
 $(CF_3)_2CHOH$ 2.0 equiv.
 Base 1.5 equiv

Entry	K_2CO_3 X (mol%)	NMR Yield (%)
1	0	84
2	20	80
3	50	72
4	100	67

無機塩基である K_2CO_3 は効果が詳しくわかっていなかったため、当量を 0-100 mol%まで変更し検討を行った。その結果、 K_2CO_3 の当量を 20 mol%加えたときと比べ、0 mol%のときの方が良い収率で生成物が得られることが明らかになった (entry1-2)。さらに、 K_2CO_3 の当量を増加させると収率の低下が見られたことから、 K_2CO_3 は反応を阻害しているのではないかと考えられる (entry3-4)。この結果から、本反応において K_2CO_3 は必要ないということが明らかになった。

反応条件の最適化の結果、銅触媒として CuI 、配位子として TPMA 誘導体である $L5$ 、アミン塩基として iPr_2NH 、添加剤として $(CF_3)_2CHOH$ を用いて反応温度 100°C、反応時間 20 時間が最適な条件であることがわかった。そこで、この最適条件を用いて基質一般性を確認することとした。

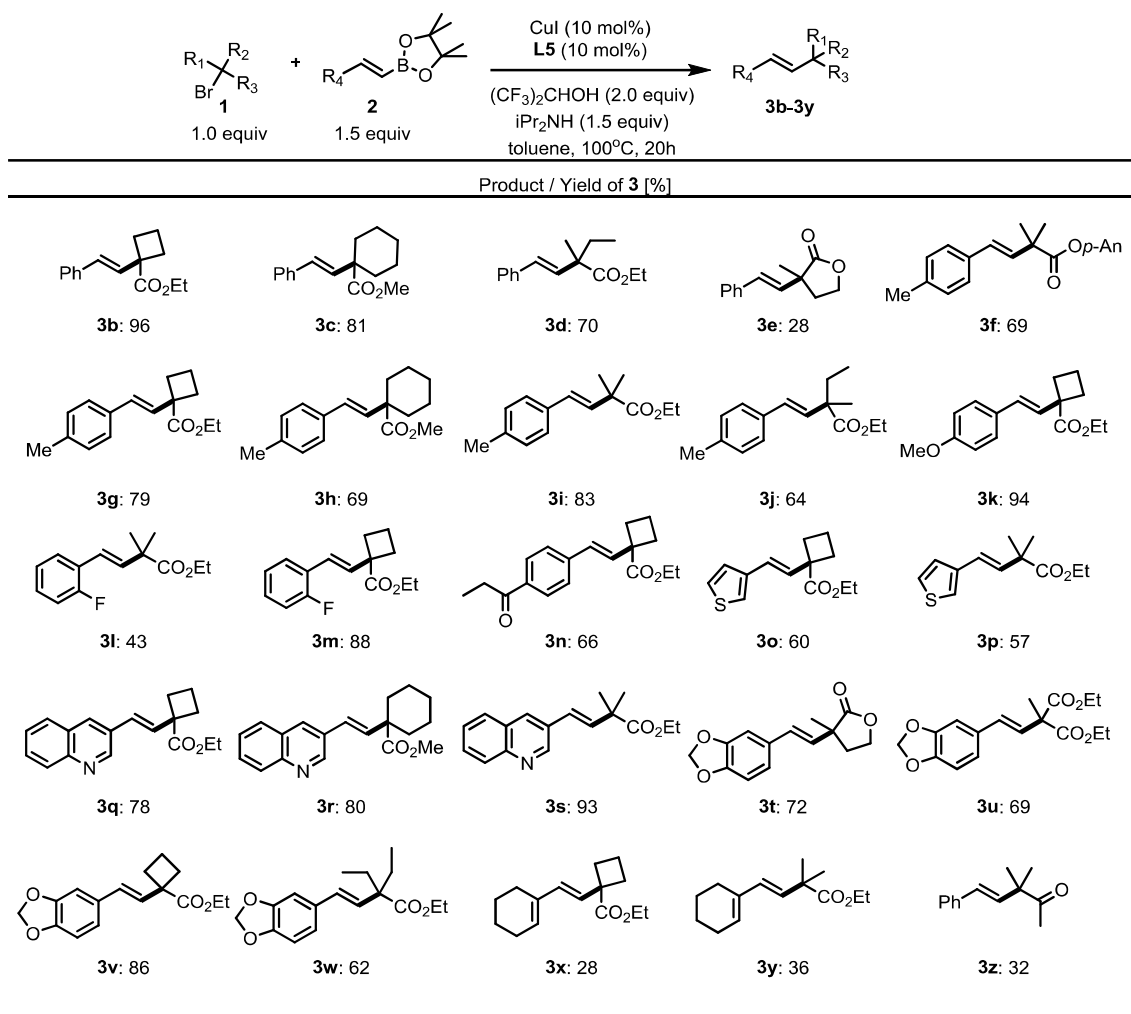
第3節

基質検討

最適条件を用いて、様々なボロン酸エステル及び α -ブロモカルボニル化合物の基質一般性の検討を行った(Table 4-5)。ボロン酸エステル基質では、電子供与基や電子求引基、ヘテロアリアル基置換の基質など様々な電子状態の基質を用いても反応が良好に進行することが明らかになった。また、生成物 **3b**、**3c**、**3g**、**3i**、**3k**、**3m** が高収率で反応が進行していることから、単純なスチリルボロン酸エステルもしくは4員環及び6員環の α -ブロモエステルは非常に反応性が高い傾向にあるという結果が得られた。立体的に嵩高い α -ブロモエステルを用いて得られる **3d** 及び **3j** もまた良好な収率で反応が進行する。しかし、ブロモラク톤を基質として用いた場合、生成物 **3e** の収率は低い結果となった。この原因としては、ハロゲン基質が分解してしまったためであると考えられる。その他様々なボロン酸エステル及び α -ブロモエステルを組み合わせる反応を行なった結果、生成物 **3f**、**3h**、**3l**、**3n** などどれも良好な収率で反応が進行した。スチリルボロン酸エステルに関しては、チオフェンやキノリン、ベンゾジオキソール基質など様々なヘテロ環を用いても反応が進行する結果となった。これらのヘテロ原子有する基質は触媒に配位することで触媒を被毒することが知られているが、本反応では触媒活性を低下させることなく目的生成物が得られることがわかった。

さらに本反応では、スチレン誘導体のボロン酸エステルだけではなく、シクロヘキセニル置換されたアルケニルボロン酸エステルも利用可能である。低収率ではあるが、 α -ブロモエステルと反応させると、生成物 **3x** 及び **3y** が 28%と 35%の収率で得られる結果となった。また、 α -ブロモエステルの代わりにケトンを用いて反応を行ったところ、目的生成物 **3z** が 32%の収率で得られた。このことからエステルと比べケトンは反応性が低いという結果となった。

Table 4-5

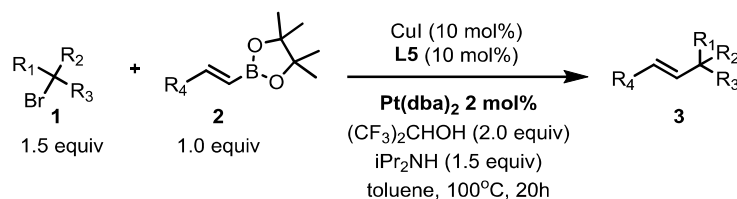


次に、上記の Table 4-6 において反応性が乏しい基質に対して白金触媒を加えて反応を行った。反応条件の最適化により白金触媒を加えると収率が向上することが明らかとなったため、その条件を用いて各種検討を行った。

反応性の低いブロモラクトンや中程度の収率であるボロン酸エステル基質を用いて反応を行ったところ、どの基質においても収率の向上が見られ、良好な収率で反応が進行することを見いだした。しかし、ヘキセニル置換されたアルケニルボロン酸エステルを用いて反応を行った結果、収率が低下する傾向が見られた。この原因はわかっていないが、アリール置換の基質との電子的要因の違いが影響しているのではないかと考えられる。

また、 α -ブロモケトンを用いて反応を行ったところ、白金を加えない条件と比較して大幅に収率が向上するという結果が得られた。基質として 2-ブロモマロン酸を用いた反応では、白金触媒を加えない場合、目的のカップリング反応が殆ど進行しなかった。しかし、白金触媒を用いて反応を行ったところ、生成物 3aa が 76%の収率で得られた。

Table 4-6

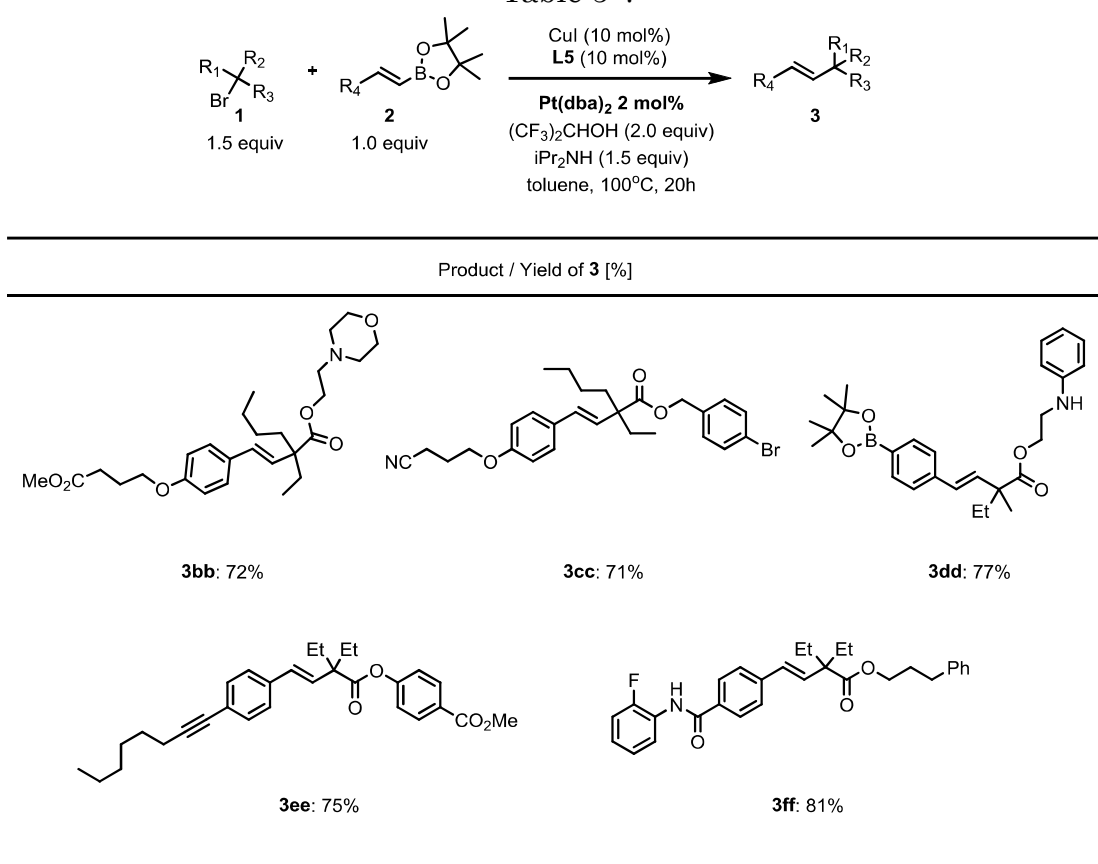


Product / Yield of **3** [%]

3e : 72 (28)	3l : 88 (43)	3p : 76 (57)	3o : 79 (57)
3x : 17 (28)	3y : 22 (36)	3z : 70 (32)	3aa : 76 (trace)

さらに、白金触媒を加えてより複雑な基質における反応が達成出来るかの検討を行った(Table 4-7)。様々な官能基、例えばエステルやシアノ基、ボリル基、アミド基などを有するボロン酸エステル基質を用いて反応を行ったところ、どの基質においても良好な収率で目的生成物が得られることが明らかとなった。また、内部アルキンを含む基質においても、本反応は問題なく進行することが確認できた。 α -ブロモエステル基質に関しては、立体的に嵩高い基質も適用可能であり、アミンやハロゲンなどの官能基を有する基質でも目的の反応が良好な収率で進行することが明らかとなった。

Table 5-7

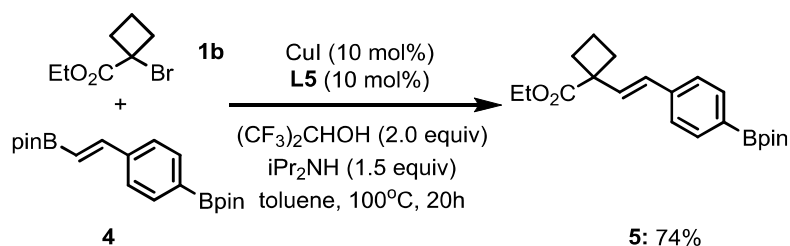


第4節

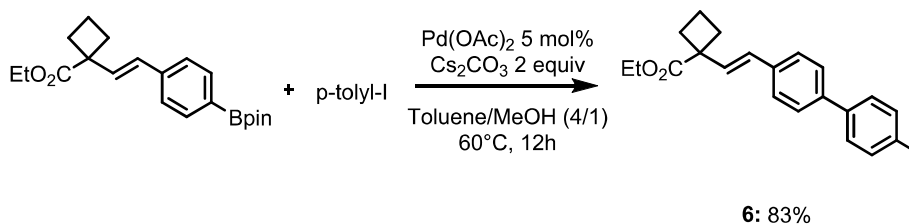
本反応及び合成化合物の応用実験

本反応における反応条件は、基質一般性の検討結果からアリールボロン酸エステルでは反応が進行しないことが明らかとなっている。そのため、アリールホウ素結合を有する1-アルケニルボロン酸エステル **4** を用いて鈴木宮浦反応による様々な官能基化された4級中心炭素の形成が可能か検討を行った。ボリル化された1-アルケニルボロン酸エステルと α -ブロモエステル **1b** を反応させてところ生成物 **5** が74%の収率で得られた。次に、目的のビフェニル化合物 **6** を得るために、鈴木宮浦カップリング反応を行ったところ、83%の収率で反応が進行する結果となった。

Scheme 4-15

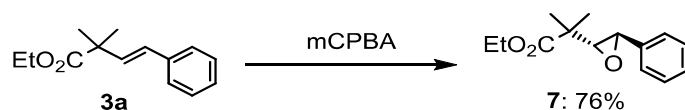


Scheme 4-16

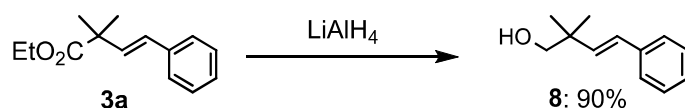


その他に、本反応において得られた化合物を用いた官能基の変換を試みた。化合物 **3a** に対して **mCPBA** を作用させたところ、エポキシ化反応が進行し化合物 **7** が **76%** の収率で得られることがわかった。さらに、化合物 **3a** に対して **LiAlH₄** を作用させると、エステルの還元が起こりアルコールを有する化合物 **8** が **90%** の収率で得られることが明らかとなった。

Scheme 4-17



Scheme 4-18



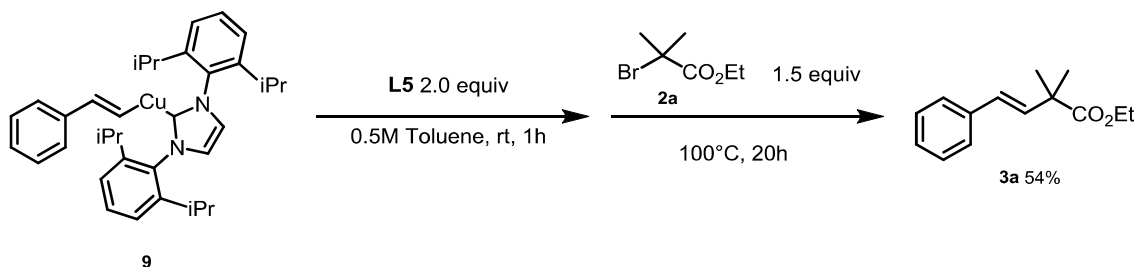
第5節

反応機構に関する考察

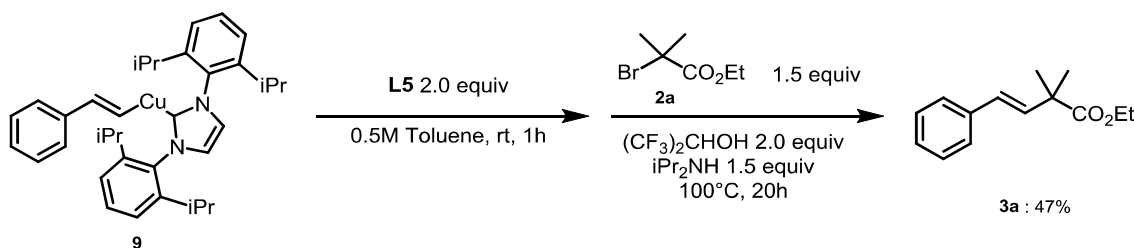
反応機構解明のための知見を得るためにいくつかのコントロール実験を行った。このコントロール実験では、本反応における中間体であると考えられるスチリル銅錯体 **9** を当量用いて検討を行った。

最初に、スチリル銅錯体 **9** と配位子 **L5** をトルエン中室温で一時間攪拌し、その後 α -ブロモエステル **2** を加えて、 100°C 、20 時間反応を行った (Scheme 4-19)。その結果、生成物 **3a** が 54% の収率で得られた。次に、スチリル銅錯体 **9** と配位子 **L5** をトルエン中室温で一時間攪拌し、その後 α -ブロモエステル **2** と $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ 、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ を加えて、 100°C 、20 時間反応を行った (Scheme 4-20)。その結果、生成物 **3a** が 47% の収率で得られた。これらの結果から本反応は中間体としてスチリル銅錯体 **9** を経由していることが考えられ、さらに銅錯体 **9** から生成物 **3a** が得られる過程において、添加剤 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ と $i\text{Pr}_2\text{NH}$ は添加している場合と添加していない場合のどちらも同程度の収率であることから、反応に関与していないことが考えられる。

Scheme 4-19



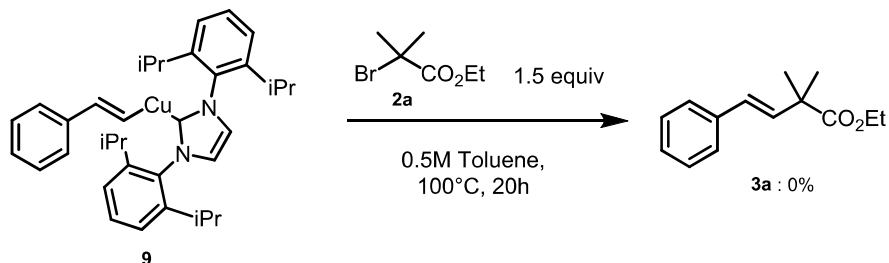
Scheme 4-20



また、次に配位子 **L5** を加えずに反応を行った (Scheme 4-21)。その結果、目的生成物 **3a** は得られず、反応が進行していなかった。これは、配位子 **L5** が存在しない場合、ATRA においてアルキルラジカル種の発生効率が低下するた

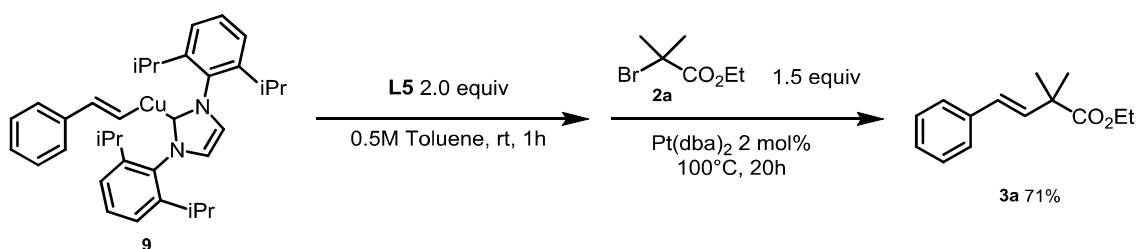
め、目的の反応が進行しなかったと考えられる。

Scheme 4-21



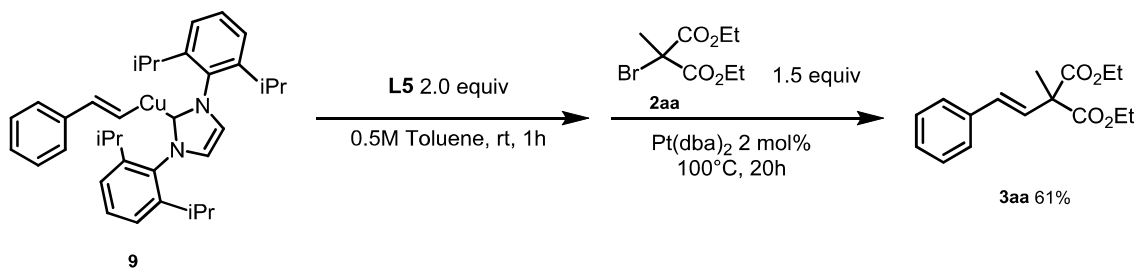
次に、助触媒としての白金配位子の効果について検討を行った。最初に、スチリル銅錯体 **9** と配位子 **L5** をトルエン中室温で一時間攪拌し、その後 $\text{Pt}(\text{dba})_2$ と α -ブロモエステル **2** を加えて、100°C、20 時間反応を行った (Scheme 4-22)。その結果、Scheme 5-19 の場合と比較し、収率の向上が確認された。

Scheme 4-22

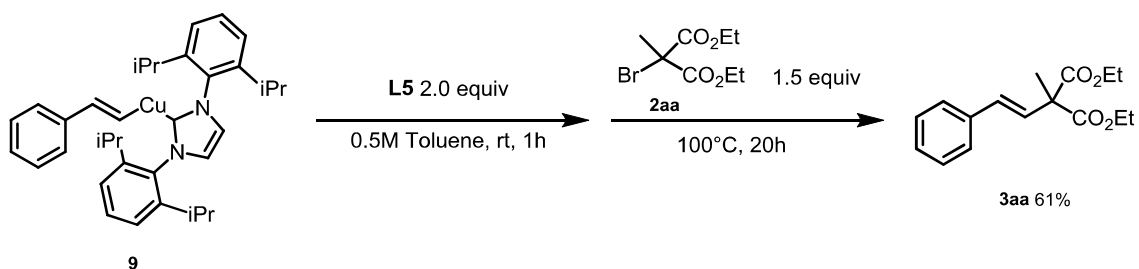


次に、白金触媒存在下において反応収率が大幅に向上したマロン酸誘導体 **2aa** を用いて反応を行い、白金触媒の効果について検討を行った。まず、白金触媒存在下で反応を行った結果、目的生成物 **3aa** が 61%の収率で得られた (Scheme 4-23)。また、白金触媒を加えずに反応を行った場合、目的生成物 **3aa** は収率 19%で得られた (Scheme 4-24)。この結果から、通常の白金触媒を用いない条件では反応が進行しにくい基質においても、白金触媒は反応効率の向上に効果があることが明らかとなった。

Scheme 4-23

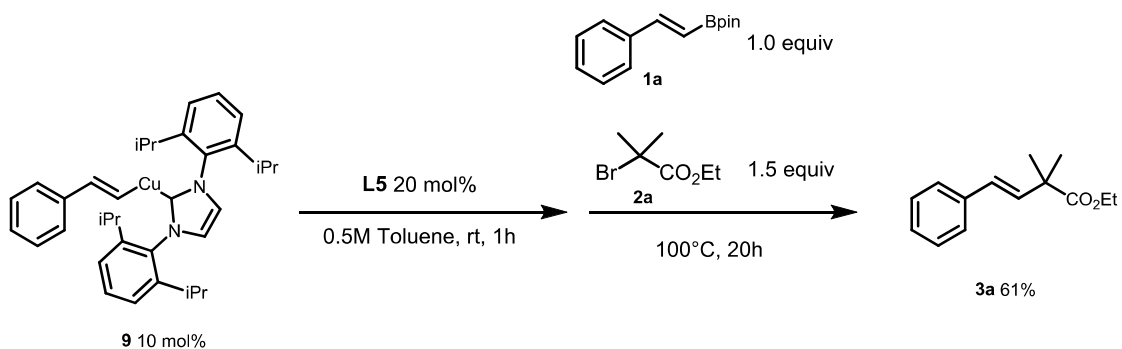


Scheme 4-24



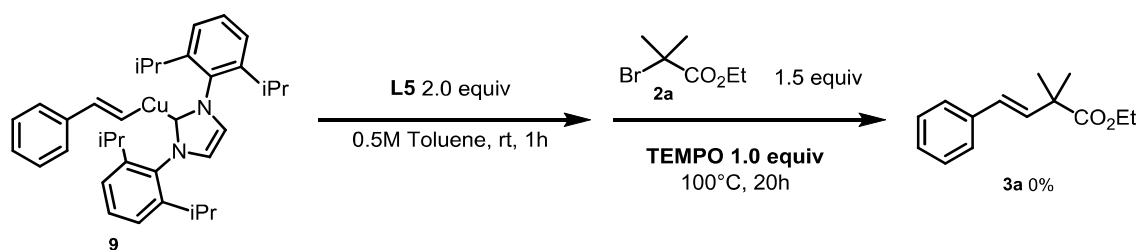
次に、スチリル銅錯体 **9** を触媒量用いて反応が進行するか検討を行った (Scheme 4-25)。その結果、目的生成物 **3a** が 61% の収率で得られた。このことから、反応系中で形成されたスチリル銅錯体 **9** が触媒としても作用し、反応が進行することが明らかとなった。

Scheme 4-25



最後に、ラジカル補足剤である 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (TEMPO)を添加し反応を行った(Scheme 4-26)。その結果、目的の反応は進行せず、原料である α -ブロモエステル 2a が回収された。このとき、2a が TEMPO で捕捉された化合物は得られなかったが、目的の反応が進行していなかったことから本反応はラジカル反応であることが考えられる。

Scheme 4-26

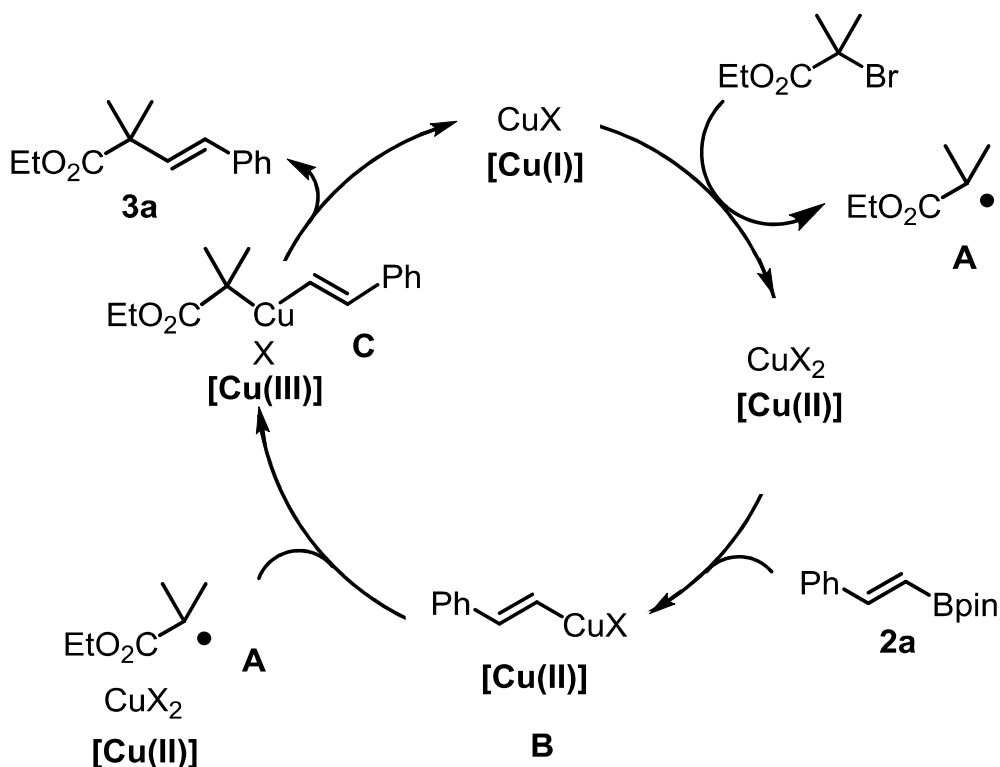


第6節

反応機構について

本反応の推定反応機構を、下の Scheme 4-27 に示す。
最初の段階では、1 価の銅触媒と α -ブロモエステルが反応することで 2 価の銅錯体とアルキルラジカル種 A が形成することが考えられる。次に、アルケニルボロン酸エステル 2 と二価の銅触媒のトランスメタル化が起これば、1-アルケニル銅中間体 B を生じる。その後、得られた中間体 B は、 α -ブロモエステル 2 と一価の銅触媒の反応から生成されたアルキルラジカル種 A と反応することで三価の銅錯体 C が生成する。結果として、目的生成物 3 は、還元的脱離を経由して得られることが考えられる。

Scheme 4-27



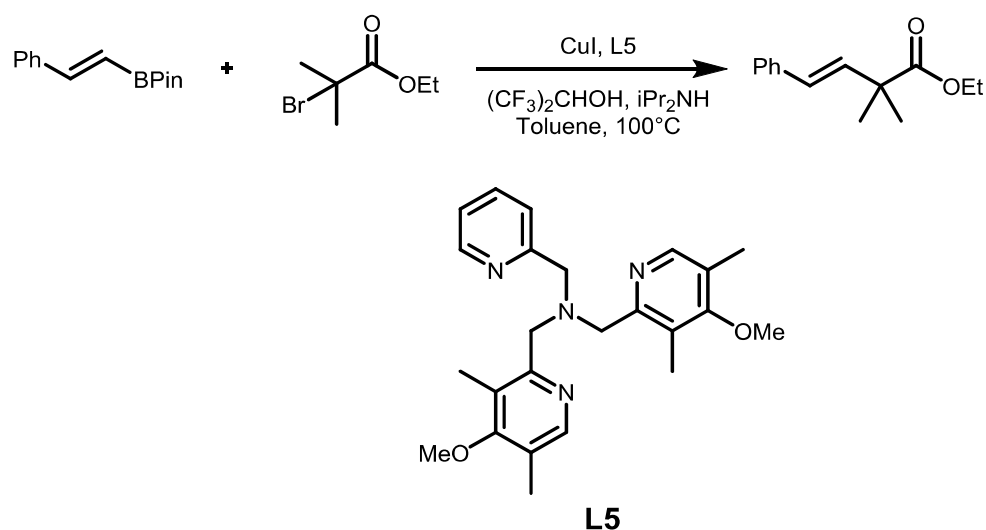
第7節

結論

本章では、これまで報告されていない活性な三級アルキル基を導入するための鈴木・宮浦カップリング型反応の開発について説明した。本反応では、銅-アミン触媒系を用いて、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ 、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ を添加することで効率よく反応が進行することを見出した。基質一般性としては、電子供与基や電子求引基を有するアルケニルボロン酸エステルが使用可能であり、さらにヘテロ環化合物を用いた場合でも良好な反応性を示した。 α -ブロモエステルに関しては、様々なエステル基を使用することができ、嵩高い基質においても良好な収率で反応が進行した。また、助触媒として白金触媒を加えると反応効率が向上し、複雑な化合物においても効率よく反応が進行する結果となった。

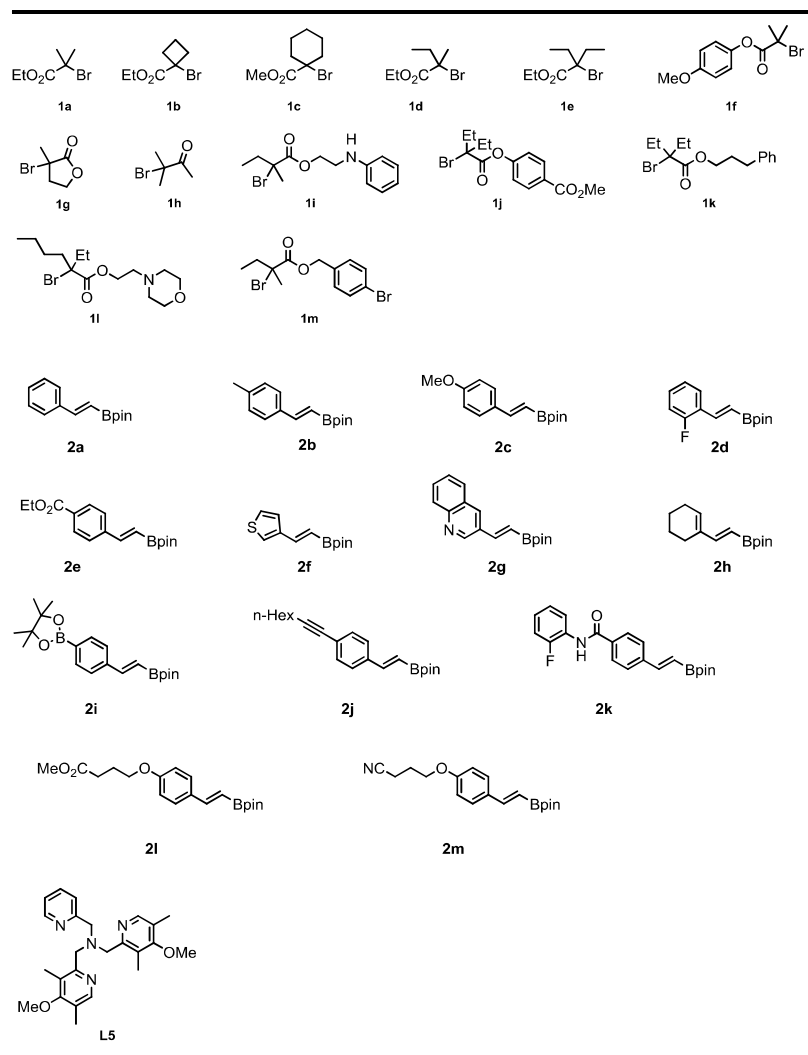
反応機構に関しては、スチリル銅錯体を用いた機構解明実験の結果から、アルケニルボロン酸エステルと銅触媒のトランスメタル化が進行したのちに、三級アルキルラジカル種が銅触媒上に付加し目的生成物が得られるのではないかと考えられる。

Scheme 4-28

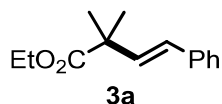


第8節

実験項

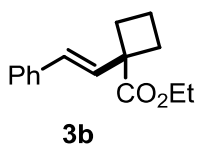


1. 銅触媒によるボロン酸エステルと α -ブロモエステルを用いた鈴木-宮浦カップリング反応



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2a (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3a を得た(78%)⁵。

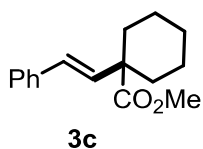
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 0.9 and 7.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.21, 25.12, 44.45, 60.87, 126.47, 127.52, 128.05, 128.05, 128.67, 134.63, 137.30, 176.47.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1b (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2a (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3b を得た(96%)。

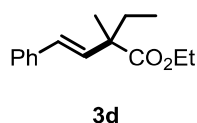
IR(neat): ν 2979, 1722, 1199, 1098 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 0.9 and 7.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.31, 16.04, 31.00, 50.09, 60.95, 126.53, 127.63, 128.75, 129.03, 131.65, 137.24, 175.83. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$):

231.1385; found 231.1386.



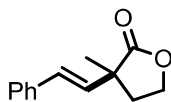
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1c** (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル **2a** (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 **3c** を得た(81%)。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.29-1.48 (m, 3H), 1.53-1.72 (m, 5H), 2.15-2.23 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.17 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 23.20, 25.72, 34.04, 49.11, 52.05, 126.42, 127.61, 128.66, 129.53, 134.01, 137.21, 175.73.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1d** (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル **2a** (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 **3d** を得た(70%)。

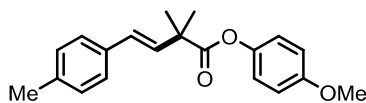
IR(neat): ν 2972, 1724, 1228, 1140 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 2H), 6.40 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.09, 14.27, 20.49, 32.42, 48.56, 60.75, 126.45, 127.47, 128.66, 128.72, 133.87, 137.45, 176.01. HRESIMS calcd. for $C_{15}H_{20}O_2Na$ ($M+Na^+$): 255.1361; found 255.1366.



3e

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1g (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2a (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3e を得た(28%)⁶。

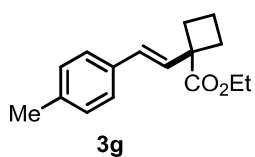
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (s, 3H), 2.25 (dt, $J = 7.8$ and 12.8 Hz, 1H), 4.32 (dddd, $J = 4.7, 6.8, 12.8$ Hz, 1H), 4.27-4.36 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 23.51, 36.11, 45.35, 65.25, 126.59, 128.11, 128.80, 130.05, 130.30, 136.37, 179.84.



3f

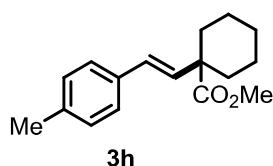
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1f (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2b (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3f を得た(69%)。

IR(neat): ν 2973, 1744, 1503, 1189, 1099 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.50 (dd, $J = 3.0$ and 16.1 Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 1.8$ and 16.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 1.8$ and 8.8 Hz, 2H), 7.01 (dd, $J = 1.8$ and 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 1.5$ and 7.9 Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ 21.21, 25.19, 44.66, 55.62, 114.51, 122.31, 126.45, 128.75, 129.43, 132.86, 134.35, 137.53, 144.72, 157.34, 175.44. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 311.1647; found 311.1644.



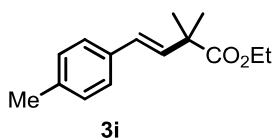
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブromoエステル **1b** (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル **2b** (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 **3g** を得た(79%)。

IR(neat): ν 2979, 1722, 1198, 1098 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.57-2.62 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.30, 16.03, 21.26, 31.01, 50.06, 60.90, 126.42, 128.88, 129.44, 130.62, 134.45, 137.43, 175.93. HRESIMS calcd. for $C_{15}H_{19}O_2$ ($M+H^+$): 231.1385; found 231.1386.



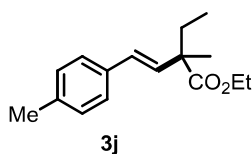
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブromoエステル **1c** (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル **2b** (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 **3h** を得た(69%)。

IR(neat): ν 2932, 1718, 1211, 1055 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.26-1.44 (m, 3H), 1.51-1.69 (m, 5H), 2.17-2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 6.10 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.19, 23.21, 25.74, 34.07, 49.05, 52.00, 126.31, 129.35, 132.99, 134.45, 137.39, 175.82. HRESIMS calcd. for $C_{17}H_{23}O_2$ ($M+H^+$): 259.1698; found 259.1696.



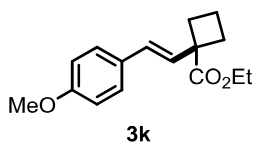
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2b (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3i を得た(83%)⁵。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (ddd, $J = 0.8, 7.1,$ and 7.1 Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 4.16 (dd, $J = 0.8,$ and 7.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 1.0,$ and 7.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 1.2$ and 16.2 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.18, 21.16, 25.12, 44.36, 60.79, 126.34, 127.89, 129.33, 133.59, 134.50, 137.24, 176.51.



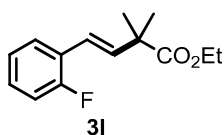
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1d (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2b (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3j を得た(64%)。

IR(neat): ν 2972, 1724, 1229, 120 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 4.13-4.24 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 9.09, 14.28, 20.51, 21.19, 32.45, 48.52, 60.71, 126.35, 128.57, 129.36, 132.88, 137.25, 176.11. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 247.1698; found 247.1698.



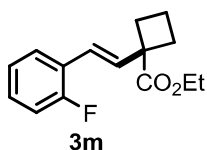
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1b** (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル **2c** (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 **kg** を得た(94%)。

IR (neat) ν 1722, 1510, 1244 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.26, 15.99, 30.98, 49.98, 55.31, 60.82, 114.09, 127.61, 128.42, 129.39, 129.92, 159.30, 175.90; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 283.3227; found 283.3229.



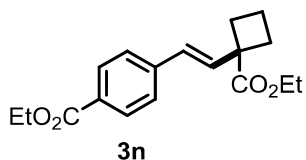
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1a** (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル **2d** (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 **3l** を得た(43%)。

IR(neat): ν 2977, 1725, 1486, 1232, 1135 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3 and 10.7 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.46 (ddd, J = 1.6, 7.6 and 7.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.22, 25.09, 44.83, 60.97, 115.8 (d, J = 21.8 Hz), 120.5 (d, J = 4.2 Hz), 124.1 (d, J = 3.6 Hz), 125.1 (d, J = 12.2 Hz), 127.2 (d, J = 3.7 Hz), 128.7 (d, J = 8.3 Hz), 137.0 (d, J = 4.1 Hz), 159.37, 161.35, 176.37. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{F}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 237.1290; found 237.1291.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1b** (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル **2d** (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 **3m** を得た(88%)。

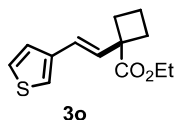
IR(neat): ν 2981, 1722, 1485, 1227, 1091 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.09 (ddd, $J = 1.0, 7.5$ and 7.5 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.48 (ddd, $J = 1.6, 7.7.6$ and 7.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.24, 15.98, 30.91, 50.34, 60.95, 115.8 (d, $J = 22.2$ Hz), 121.4 (d, $J = 3.8$ Hz), 124.2 (d, $J = 3.5$ Hz), 125.0 (d, $J = 12.2$ Hz), 127.3 (d, $J = 3.7$ Hz), 128.8 (d, $J = 8.3$ Hz), 134.0 (d, $J = 4.4$ Hz), 159.3, 161.3, 175.5. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{F}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 249.1290; found 249.1293.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1b** (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル **2e** (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 **3n** を得た(66%)。

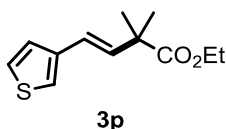
IR(neat): ν 2930, 1719, 1682, 1220, 1096 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.98 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 8.37, 14.28, 16.02, 30.95, 31.82, 50.20, 61.07, 126.56,

128.14, 128.59, 134.47, 135.86, 141.68, 175.43, 200.49. HRESIMS calcd. for $C_{10}H_{12}ONFNa$ ($M+Na^+$): 204.0800; found 204.0809.



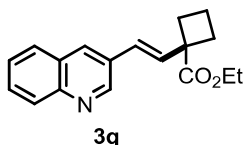
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1b (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2f (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3o を得た(60%)。

IR(neat): ν 2979, 1720, 1197, 1099 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.2 and 2.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 1.2 and 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.8 and 5.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.29, 16.00, 30.96, 40.96, 60.93, 121.92, 123.37, 125.15, 126.20, 131.53, 139.82, 175.81. HRESIMS calcd. for $C_{13}H_{17}O_2S$ ($M+H^+$): 237.0949; found 237.0947.



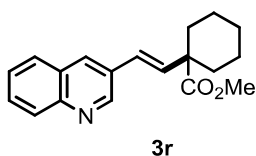
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2f (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3p を得た(57%)。

IR(neat): ν 2976, 1721, 1134 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 6H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 1.2 and 5.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.7 and 4.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.22, 25.12, 44.37, 60.88, 121.83, 122.44, 125.11, 126.11, 134.57, 139.92, 176.48. HRESIMS calcd. for $C_{12}H_{17}O_2S$ ($M+H^+$): 225.0949; found 225.0945.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1b** (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル **2g** (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 **3q** を得た(78%)。

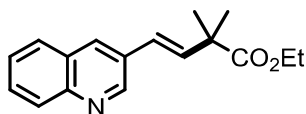
IR(neat): ν 2979, 1719, 1491, 1197, 1099 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.0$ and 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.18, 15.97, 30.87, 50.18, 61.00, 125.77, 126.98, 127.83, 128.07, 129.19, 129.22, 129.99, 132.33, 134.06, 147.46, 149.41, 175.29. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 282.1494; found 282.1493.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1c** (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル **2g** (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 **3r** を得た(80%)。

IR(neat): ν 2930, 1714, 1447, 1203, 1132 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.46 (m, 3H), 1.52-1.69 (m, 5H), 2.20-2.23 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.36 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (brs, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 23.11, 25.56, 33.91, 49.41, 52.11, 126.37, 126.96, 127.82, 129.18, 130.00, 132.27, 136.46, 147.49, 149.36, 175.29.

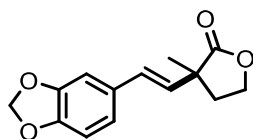
HRESIMS calcd. for C₁₉H₂₂NO₂ (M+H⁺): 296.1650; found 296.1649.



3s

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2g (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、(CF₃)₂CHOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、*i*Pr₂NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3s を得た(93%)。

IR(neat): ν 2977, 1722, 1246, 1139 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.20-1.24 (m, 3H), 1.42 (s, 6H), 4.11-4.16 (m, 2H), 6.53 (dd, *J* = 2.6 and 16.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 1.9 and 16.3 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.99 (brs, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.09, 24.95, 44.66, 60.95, 124.84, 126.95, 127.80, 128.04, 129.07, 129.17, 130.10, 132.35, 137.09, 147.34, 149.37, 175.99. HRESIMS calcd. for C₁₇H₂₀NO₂ (M+H⁺): 270.1494; found 270.1495.

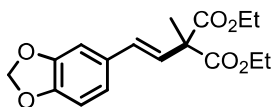


3t

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1g (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2g (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、(CF₃)₂CHOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、*i*Pr₂NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3t を得た(63%)。

IR(neat): ν 2972, 1764, 1179 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (s, 3H), 2.24 (dt, *J* = 7.8 and 12.8 Hz, 1H), 2.40-2.44 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 1.6 and 7.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 23.59, 36.25, 45.25, 65.25, 101.31, 105.80, 108.48, 121.45, 128.27, 129.95, 130.85, 147.70, 148.30, 179.93; HRESIMS calcd. for C₁₄H₁₅O₄ (M+H⁺): 247.0970; found

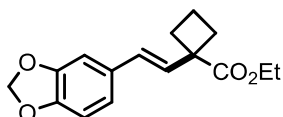
247.0974.



3u

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1e (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2g (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3u を得た(70%)。

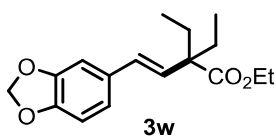
IR(neat): ν 2981, 1726, 1605, 1102 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.64 (s, 3H), 4.18-4.24 (m, 4H), 5.94 (s, 2H), 6.39 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 14.08, 20.40, 55.67, 61.75, 101.24, 105.96, 108.37, 121.57, 126.01, 130.52, 131.20, 147.62, 148.22, 171.38. HRESIMS calcd. for $C_{17}H_{21}O_6$ (M+H⁺): 321.1338; found 321.1345.



3v

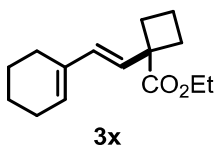
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1b (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2h (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3v を得た(86%)。

IR(neat): ν 2980, 1719, 1489, 1246, 1036 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.56-2.61 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.29 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 1.3$ and 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.21, 15.94, 30.94, 49.90, 60.81, 101.11, 105.71, 108.32, 121.04, 128.58, 129.82, 131.62, 147.22, 148.16, 175.74. HRESIMS calcd. for $C_{16}H_{19}O_4$ (M+H⁺): 275.1283; found 275.1283.



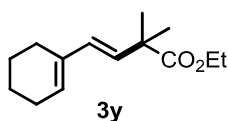
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1e (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2h (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3w を得た(62%)。

IR (neat) ν 2967, 1723, 1129 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.81 (dt, $J = 1.6$ and 7.3 Hz, 4H), 4.17 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.20 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 1.6$ and 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 8.90, 14.35, 24.87, 28.97, 52.64, 60.61, 101.14, 105.68, 108.35, 120.95, 129.13, 130.34, 132.20, 147.13, 148.18, 175.71;



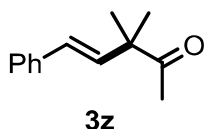
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1b (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2h (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3x を得た(28%)。

IR(neat): ν 2929, 1724, 1097 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 6H), 2.49-2.55 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.74 (brs, 1H), 5.76 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.29, 15.95, 22.57, 22.63, 24.66, 25.97, 31.15, 49.82, 60.74, 127.49, 129.55, 132.64, 135.38, 176.26. HRESIMS calcd. for $C_{15}H_{23}O_2$ ($M+H^+$): 235.1698; found 235.1699.



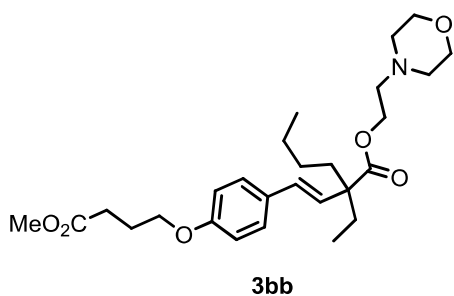
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2h (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3y を得た(36%)。

IR(neat): ν 2929, 1726, 1132 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.57-1.61 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.11-2.12 (m, 4H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.72 (brs, 1H), 6.07 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.23, 22.56, 22.63, 24.61, 25.33, 25.95, 44.10, 60.73, 129.46, 130.50, 131.65, 135.44, 176.93. HRESIMS calcd. for $C_{14}H_{23}O_2$ ($M+H^+$): 223.1698; found 223.1695.



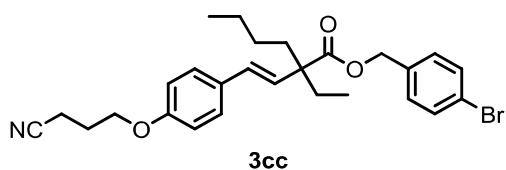
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1h (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2a (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3z を得た(32%)⁷。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.34 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 6.27 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.10, 25.77, 50.64, 126.46, 127.81, 128.81, 129.58, 134.23, 137.09, 211.32.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1l (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2l (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3bb を得た(72%)。

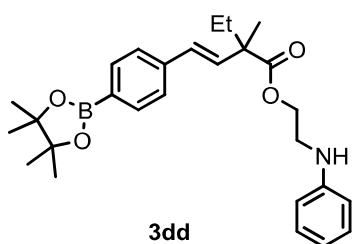
IR(neat): ν 2953, 2858, 1724, 1605, 1509, 1359, 1241, 1116 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.17-1.34 (m, 5H), 1.75 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.82 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.49-2.53 (m, 6H), 2.62 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.20 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 1.6$ and 8.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 1.6$ and 8.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.89, 14.04, 29.14, 30.57, 30.58, 35.88, 51.68, 52.23, 53.87, 57.19, 61.93, 66.83, 66.98, 114.69, 114.70, 127.43, 128.89, 130.07, 130.41, 158.46, 158.47, 173.81, 175.69. HRESIMS calcd. for $C_{15}H_{19}O_2$ ($M+H^+$): 231.1385; found 231.1386.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1m (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2m (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(CF_3)_2CHOH$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 iPr_2NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3cc を得た(71%)。

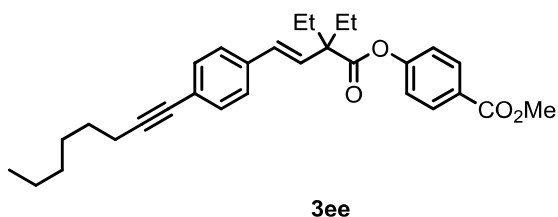
IR(neat): ν 2955, 2934, 2871, 2247, 1723, 1605, 1508 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ: 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.09-1.19 (m, 2H), 1.24-1.30 (m, 2H), 1.78 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.85(q, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.22 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 1.6 and 7.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 1.6 and 7.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 8.84, 13.97, 14.17, 23.21, 24.83, 25.49, 26.59, 29.11, 35.90, 52.31, 65.43, 65.50, 114.66, 122.20, 127.55, 130.14, 135.41, 157.96, 175.49. HRESIMS calcd. for C₁₅H₁₉O₂ (M+H⁺): 231.1385; found 231.1386.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1i (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2i (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、(CF₃)₂CHOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、*i*Pr₂NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3dd を得た(77%)。

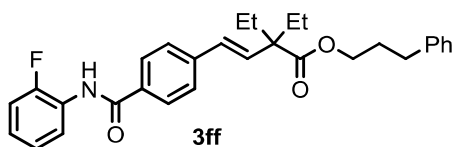
IR(neat): ν 3405, 2974, 2934, 1724, 1603, 1507 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.36 (s, 12H), 1.39 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.42 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.85 (s, 1H), 4.32 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 6.45 (s, 2H), 6.59 (dd, *J* = 0.9 and 7.3 Hz, 2H), 6.73 (tt, *J* = 0.9 and 7.3 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 0.9 and 7.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 9.12, 20.56, 24.94, 32.33, 43.00, 48.88, 63.51, 83.89, 113.13, 118.02, 125.81, 129.21, 134.52, 139.96, 147.80, 176.03. HRESIMS calcd. for C₁₅H₁₉O₂ (M+H⁺): 231.1385; found 231.1386.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1j (0.75 mmol, 1.5

equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2j (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、(CF₃)₂CHOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、*i*Pr₂NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3ee を得た(75%)。

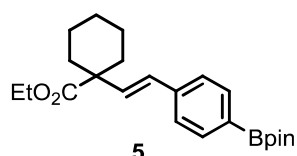
IR(neat): ν 2960, 2931, 2146, 1752, 1721, 1602, 1504 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.31-1.33 (m, 2H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 1H), 2.00 (dq, *J* = 1.9 and 7.3 Hz, 3H), 2.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.44-2.49 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.44 (t, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.9 Hz, 4H), 8.07 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 9.00, 11.91, 14.13, 19.59, 22.65, 28.71, 28.82, 29.06, 31.46, 49.08, 52.30, 53.31, 80.66, 91.42, 121.79, 121.85, 123.46, 126.31, 127.87, 131.34, 136.43, 154.88, 166.55. HRESIMS calcd. for C₁₅H₁₉O₂ (M+H⁺): 231.1385; found 231.1386.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブromoエステル 1k (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 2k (0.75 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、(CF₃)₂CHOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、*i*Pr₂NH (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3ff を得た(81%)。

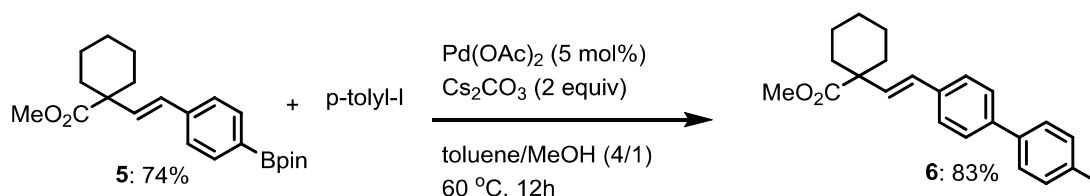
IR(neat): ν 3309, 2964, 2936, 2877, 1719, 1675, 1521 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 1.85-1.93 (m, 4H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 4H), 7.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 0.9 and 7.8 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 0.9 and 7.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.46 (dt, *J* = 1.4 and 7.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 9.00, 29.03, 30.39, 32.28, 53.11, 64.06, 100.69, 115.07, 122.09, 124.76, 124.87, 125.41, 126, 18, 126.69, 128.60, 128.78, 129.21, 129.82, 133.91, 135.12, 138.50, 141.26, 165.67, 175.37. HRESIMS calcd. for C₁₅H₁₉O₂ (M+H⁺): 231.1385; found 231.1386.

2. 本反応及び合成化合物の応用実験



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル 1 c (0.75 mmol, 1.5 equiv)、アルケニルボロン酸エステル 4 (0.5 mmol, 1.0 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、L5 (0.05 mmol, 10 mol%)、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、シリカゲルカラムトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、アルケン 5 を得た(74%)。

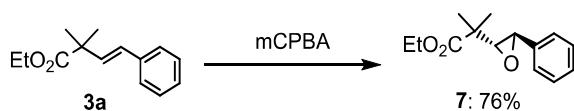
IR(neat): ν 2937, 1717, 1605, 1355, 1206, 1128 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (s, 12H), 1.30-1.53 (m, 8H), 2.07-2.11 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 6.13 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 23.23, 24.26, 24.94, 25.74, 34.05, 49.28, 52.12, 83.89, 125.77, 129.60, 135.14, 135.21, 140.00, 175.69. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{B}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 371.2393; found 371.2399.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルケン 5 (0.5 mmol, 1.0 equiv)、4-Iodotoluene (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.025 mmol, 5 mol%)、 Cs_2CO_3 (1.0 mmol, 2.0 equiv)、dist. Toluene (0.8 ml)、MeOH (0.2 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 60°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 6 を得た(83%)。

IR(neat): ν 2927, 2856, 1719, 1442, 1130 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.32-1.36 (m, 1H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.53-1.56 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 4H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.20 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.15, 23.22,

25.74, 34.07, 49.17, 52.07, 126.82, 126.88, 127.14, 129.16, 129.65, 133.94, 137.23, 140.34, 175.75. HRESIMS calcd. for C₂₂H₃₂O₄B (M+H⁺): 371.2393; found 371.2399.



5ml のスクルーバイアルに攪拌子、アルケン 3a (0.5 mmol, 1.0 equiv)、*m*-chloroperoxybenzoic acid (0.6 mmol, 1.2 equiv)、*dist.* CH₂Cl₂ (2.0 mL)を加え、窒素雰囲気下にて室温で、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 7 を得た(76%)。

IR (neat) ν 2979, 1725, 1140 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.23 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.28-7.36 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.22, 20.81, 21.66, 43.07, 55.38, 61.05, 66.61, 125.77, 128.30, 128.62, 137.41, 175.68. HRESIMS calcd. for C₁₄H₁₈O₃Na (M+Na⁺): 257.1153; found 257.1156.

第 9 節

参考文献

1. (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. (d) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9633. (e) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722. (f) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 412-443
2. (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. (b) J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis* (University Science, Sausalito, CA, **2010**)
3. (a) Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *Science*, **2014**, 345, 433. (b) Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 624. (c) Terao, J.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5646. (d) Lloveria, J.; Leonori, D.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10958. (e) Terao, J.; Todo, H.; Begum, H. A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2086. (f) Dunsford, J. J.; Clark, E. R.; Ingleson, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5688. (g) Bonet, A.; Odachowski, M.; Leonori, D.; Essafi, S.; Aggarwal, V. K. *Nature Chemistry*, **2014**, 6, 584. (h) Iwasaki, T.; Takagawa, H.; Singh, S. P.; Kuniyasu, H.; Kambe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9604. (i) Lu, X.; Wang, Y.; Zhang, B.; Pi, J.-J.; Wang, X.-X.; Gong, T.-J.; Xiao, B.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 12632.
4. (a) Rodríguez, N.; Cuenca, A.; Arellano, C. R.; Medio-Simón, M.; Asensio, G. *Org. Lett.*, 2003, 10, 1705. (b) Fischer, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4594. (c) Molander, G. A.; Barcellos, T.; Traister, K. M. *Org. Lett.*, **2013**, 15, 3342. (d) Reina, D.; Ruffoni, A.; Al-Faiyz, Y. S. S.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *ACS Catal.* **2017**, 7, 4126. (e) Dai, X.; Strotman, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3302. (f) Lundin, P. M.; Esquivias, J.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 154. (g) Lundin, P. M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11027. (h) Lou, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1264. (i) Choi, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9102. (j) Choi, J.; Gago, P. M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 12161. (k) Liang, Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5520. (l) Mao, J.; Liu, F.; Wang, M.; Wu, L.; Zheng, B.; Liu, S.; Zhong, J.; Bian, Q.; Walsh, P. J. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17662. (m) Jin, M.; Adak, L.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7128.
5. Liu, C.; Tang, S.; Liu, D.; Yuan, J.; Zheng, L.; Meng, L.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3638.
6. Gemma, S. Kunjir, S.; Coccone, S. S.; Brindisi, M.; Moretti, V.; Brogi, S.; Novellino, E.; Basilico, N.; Parapini, S.; Taramelli, D.; Campiani, G.; Butin, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5949
7. Chapado, L.; Palomino, P. J. L.; Badía, C.; Salido, S.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Altarejos, J. *Molecules*, **2009**, *14*, 2780

第5章

銅触媒を用いたトランス及びシス選択的ヒドロアルキル化反応開発

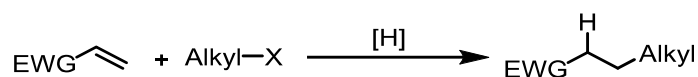
第1節

緒言

アルキルハロゲン化物は有機化学において分子のアルキル化のための非常に有用な基質である。中でも、Giese 反応や関連するアルケンへのラジカル的アルキル化反応を含むラジカル付加反応はアルケンへ複雑なアルキルを導入するためによく研究されている^{1,2,3}。

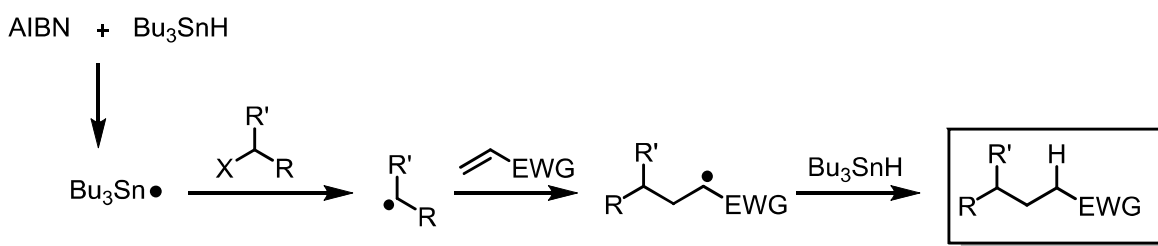
Giese 反応は、1983 年に、Giese らにより報告された反応であり、求核的な炭素ラジカルと電子不足アルケンとの反応により炭素-炭素結合を形成する反応である¹。

Scheme 5-1



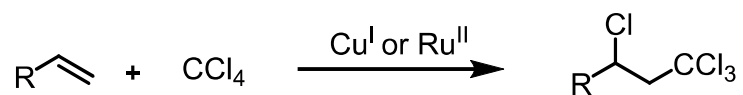
反応機構は、AIBN と Bu_3SnH によりスズラジカルを形成後に、ハロゲン化アルキル基に作用することでアルキルラジカルが生じる。その後、電子不足アルケンへラジカル付加反応が進行し、 Bu_3SnH が作用することで目的生成物が得られる。

Scheme 5-2



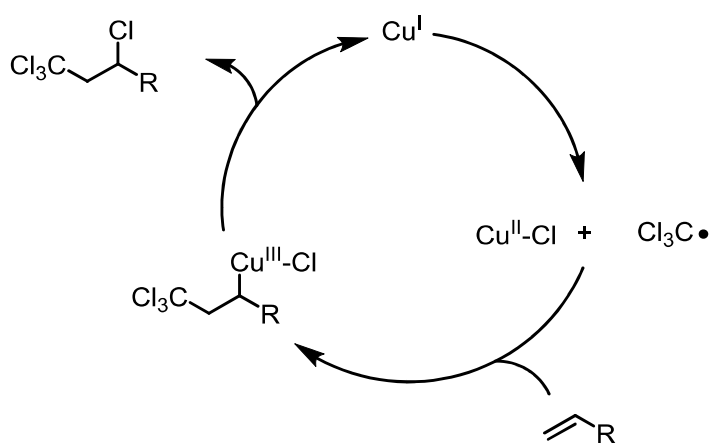
また、Giese 反応以外にもアルケンに対するアルキル基の導入するための反応が研究されており、原子移動型ラジカル付加反応として Kharasch² や多くの化学者ら³ に応用されている。例えば、Kharasch らでは、一価の銅触媒や二価のルテニウム触媒などの金属錯体と CCl_4 などのポリハロゲン化アルキルを反応させるとアルケンへラジカル付加反応が進行することを報告した²。

Scheme 5-3



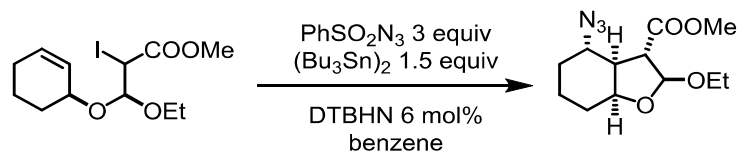
この反応では、アルケンへの付加により形成されるアルキルラジカルがポリハロゲン化アルキルのハロゲンと反応することによりラジカルが再生している。

Scheme 5-4

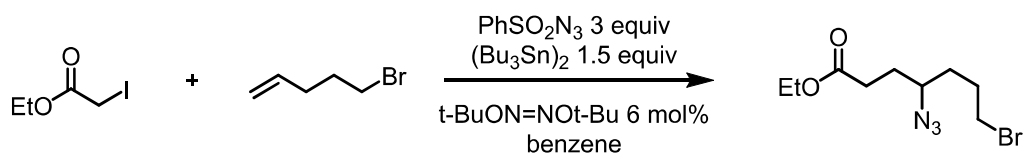


また、その他の例としては、**Renaud** らによってベンゼンスルフォニルアジドと $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ を用いて分子内および分子間のラジカルカルボアジド化反応を達成している³。これらの反応では、ラジカル開始剤として **DTBHN** を用いており、 α ヨードカルボニル化合物において反応が進行している。

Scheme 5-5

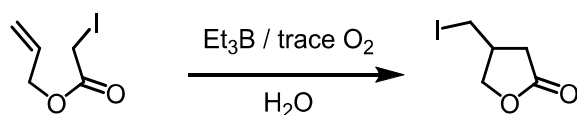


Scheme 5-6



また、Oshima らは Et_3B と少量の O_2 を用いることで原子移動型ラジカル環化反応が進行することを報告している³。この反応では、溶媒効果が反応に大きく影響しており、水以外の溶媒を用いると収率の著しい低下が見られる。

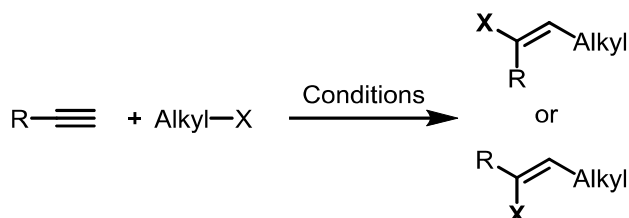
Scheme 5-7



これらの反応の共通点としては、どの反応においても、有機ハロゲン化物は新規の C-C 結合や C-X 結合を形成するためにアルケンへと付加する。

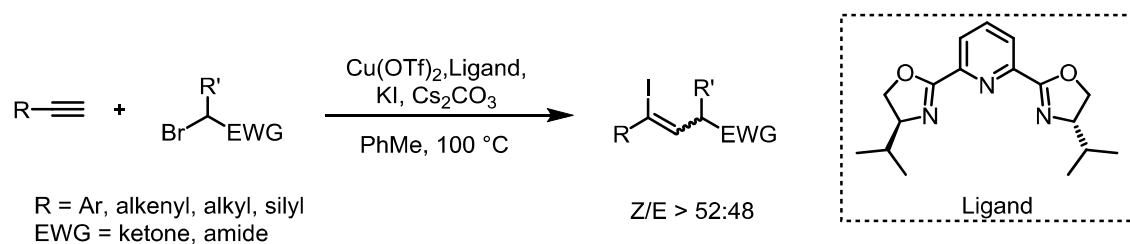
一方で、基質としてアルケンの代わりにアルキンへのアルキル基の立体選択的な付加反応は困難であった。その理由としては、シス及びトランス異性体の制御が困難であることが挙げられる⁴。

Scheme 5-8



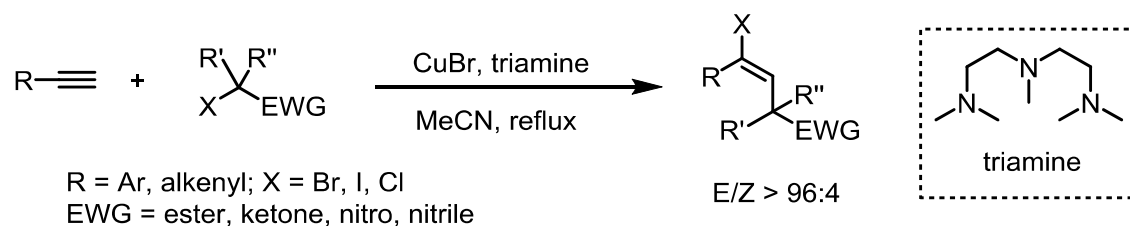
そのためこれまで研究例は少なかったが、近年ではアルキンに対するアルキルハロゲン化物を用いたラジカル付加反応も研究も進められている。例えば、2015年 Hu^らは銅触媒及び多座のアミン配位子存在下で末端アルキン及び第二級アルキル臭化物を用いたラジカル付加反応を達成している^{5a}。

Scheme 5-9



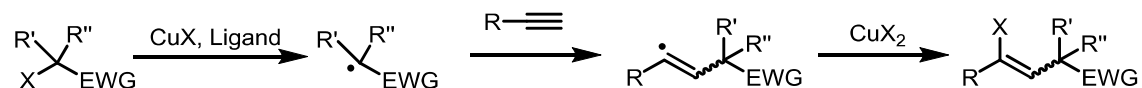
また、2015年 Zhu^らのグループも銅触媒存在下、三座のアミン配位子を用いて末端アルキンと第三級アルキルハロゲン化物のラジカル付加反応を達成している^{5b}。

Scheme 5-10



上記の反応の反応機構は、いずれもアルキルハロゲン化物への銅-アミン触媒の一電子移動から始まり、生じたアルキルラジカル種が末端アルキンへ付加し、ビニルラジカルが生成する。その後、銅上のハロゲンがラジカルと反応することでハロゲン付加体が生成すると考えられる。

Scheme 5-11

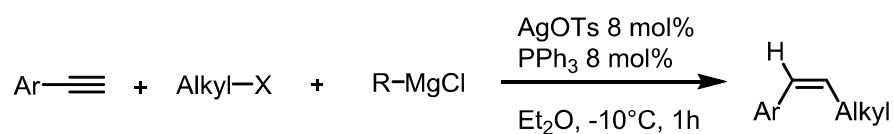


このように、末端アルキンとアルキルハロゲン化物を用いたラジカル付加反応の研究は報告されているが、立体選択性の制御や *E* 及び *Z* アルケンを作り分けることは困難であった。

これらのアルケンの立体制御が問題となっているが、様々なアプローチによりアルキンに対する様々なヒドロアルキル化反応によってトランス及びシス体のアルケン合成法が研究されている^{6,7,8}。

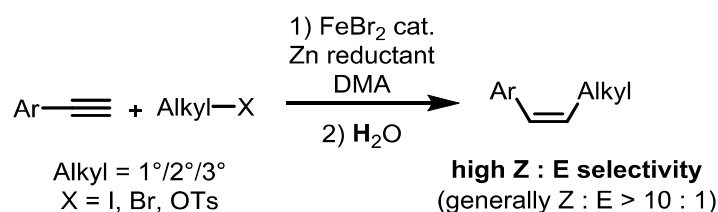
例えば、トランスヒドロアルキル化反応の報告としては、2011年に Kambe らによって銀触媒存在下でアルキンのカルボマグネシウム化反応を用いて達成されている。反応の鍵としては、アルキル銀錯体が中間体として形成し、その錯体のホモリシス開裂を経てアルキンに付加反応が進行する点である^{5a}。

Scheme 5-12



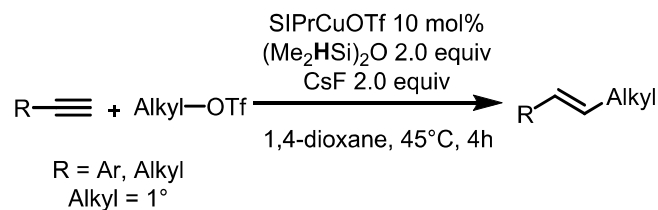
また、2015年に Hu らは鉄触媒存在下で末端アルキンと不活性なアルキル基を用いたトランスヒドロアルキル化反応を報告している⁶。この反応では、1価の鉄触媒の一電子移動によってアルキルラジカルを生成し、そのラジカル種のアルキンへの付加反応により目的の Z アルケンが形成する。

Scheme 5-13



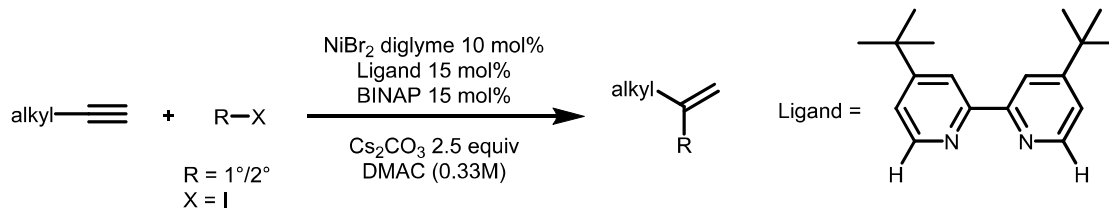
シスヒドロアルキル化反応の報告例としては、2015年に Lalic らが銅触媒存在下末端アルキンと1級の不活性なアルキル基を用いて達成している^{7a}。この反応では、アルキンに対する hydrocupration が進行することで目的生成物が得られると考えられる。

Scheme 5-14



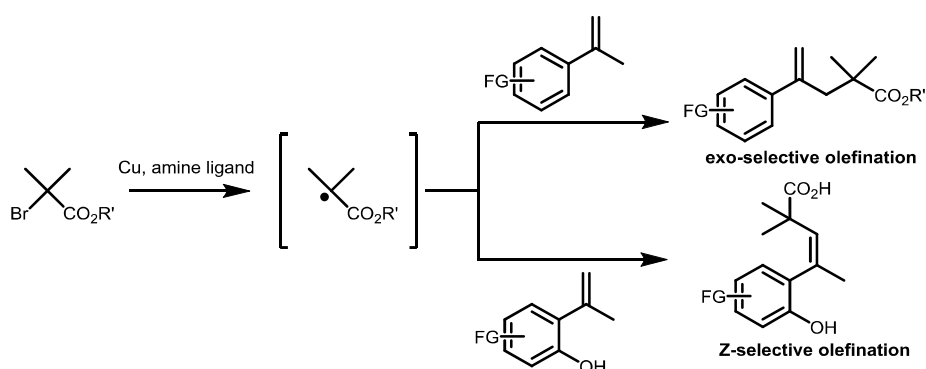
このほかにも、**Markovnikov** 付加型のヒドロアルキル化反応も報告されている。2016年、Fuらはニッケル触媒存在下で末端アルキンと1級及び2級の不活性なアルキル基を用いたヒドロアルキル化反応を達成している⁸。この反応では、高選択性及び良好な収率で目的生成物を合成できる。

Scheme 5-15



このように様々なヒドロアルキル化反応が開発されているが、求電子的な三級アルキルラジカル種を用いた立体分岐型のヒドロアルキル化は報告されていない。このことから、我々は銅触媒存在化において α -ブロモカルボニル化合物とアルキンを用いた立体制御を可能とするヒドロアルキル化反応の開発に着手した。最近我々は、オレフィン化反応におけるアルキルラジカル源として α -ブロモカルボニル化合物を見出した⁹。

Scheme 5-16



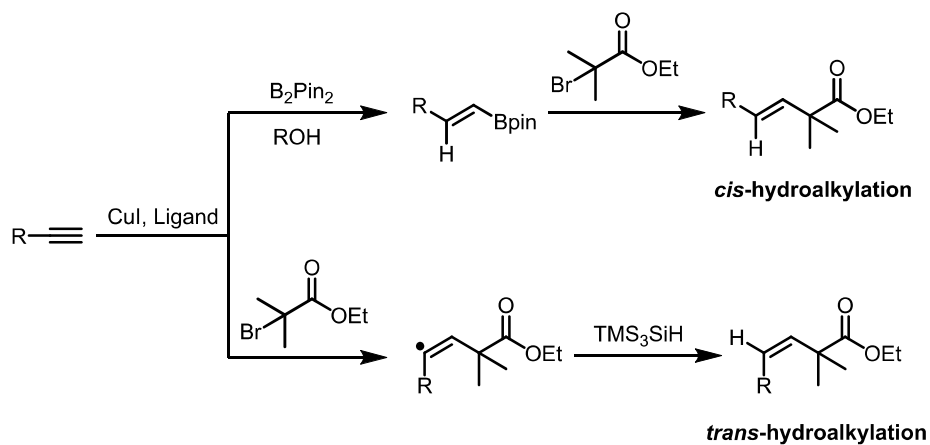
しかしながら、アルキンと α -ブロモカルボニル化合物の反応において立体選択性の制御の方法については未知数であった。これらを解明するために研究を進める中でアルファブロモカルボニル化合物とアルキンのヒドロアルキル化反応について次の2つのことが明らかとなった。

1つ目は、ヒドロシラン存在下で反応を行うとトランスヒドロアルキル化が進行し、シス体のアルケンが得られた。また、2つ目は、アルコールと B_2Pin_2 存在下で反応を行うとシスヒドロアルキル化反応が進行しトランス体のアルケンが得られることを見出した。

これらの結果から、以下の仮説を考えた。まずシスヒドロアルキル化反応においては、銅触媒存在下末端アルキンとジボロン試薬が反応することでスチリルボロン酸エステルが中間体として得られ、ついで α -ブロモエステルと鈴木宮浦カップリング型の反応を起こすことで目的のトランス体のアルケンが得られるのではないかと考えた。また、トランスヒドロアルキル化反応においては、最初に α -ブロモエステルと銅触媒が反応後、生じたアルキルラジカルが末端アルキン対し付加することでアルケニルラジカル中間体が生成する。このラジカルの安定性は、電子豊富な置換基との電子反発により *E* 体の中間体の場合、不安定であることが知られている¹⁰。そのため、*Z* 体の中間体が生じることが考えられ、その後ヒドロシランと反応することで目的のシス体のアルケンが得られる

のではないかと考える。

Scheme 5-17



このような仮説を基に、今回銅触媒存在下におけるヒドロアルキル化反応によりトランス及びシス体の三級アルキル化されたアルケンの合成の開発に着手した。

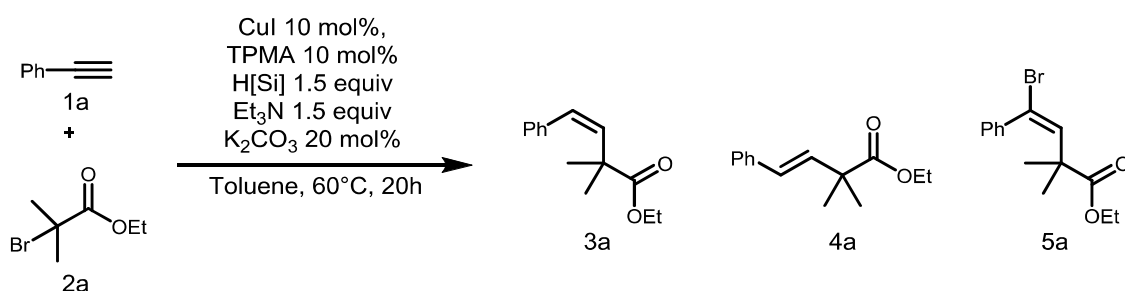
第2節

反応条件の最適化

2-1 トランスヒドロアルキル化反応の最適化

フェニルアセチレン **1a** と α -ブromoエステル **2a** を基質として用いて、銅触媒存在下、配位子として TPMA、塩基として Et_3N 、添加剤として K_2CO_3 を加えて反応温度 60°C 、反応時間 20 時間で水素源であるヒドロシランの検討を行った。結果を Table 5-1 に示す。

Table 5-1



entry	H[Si]	NMR Yield (%) (3a : 4a)
1	$\text{HSiMe}(\text{OEt})_2$	0 (5a:76)
2	$\text{HSMe}_2(\text{OEt})$	0 (5a:77)
3	HSiEt_3	0 (5a:75)
4	$\text{HSi}(\text{SiMe}_3)_3$	10 (99:1)(5a:56)

Lalic らの研究によると、アルキンのシスヒドロアルキル化反応では、シランと銅触媒存在下でのヒドロキープレーションが最も重要なステップである¹⁰。そのため、その条件を参考に反応を行ったところ、Lalic らの結果と異なり、トランスヒドロアルキル化反応が進行した。様々なシランを用いて反応を行ったところ、目的生成物 **3a** は得られず、副生成物である臭素付加体である **5a** が 75-77% の収率で得られた (entries 1-4)。トリストリメチルシリルシラン $\text{HSi}(\text{SiMe}_3)_3$ を還元剤として用いた場合、目的の反応が進行し、シスアルケン **3a** が 10% の収率で得られた。さらに生成物の選択性は $3a:4a = 99:1$ となり、Z アルケンが主生成物であった (entry 4)。この結果から、トランスヒドロアルキル化は副生成物 **5a** が生成後に、目的生成物 **3a** へ変換されているのではないかと推測できる。そのため、本反応における水素源として $\text{HSi}(\text{SiMe}_3)_3$ が最適である結果となった。

次に、トランスヒドロアルキル化反応における収率の向上を図るため、反応温度の検討を行った。触媒系、添加剤、反応時間は固定して、反応を行った。結果を Table 5-2 に示す。

Table 5-2

1a + 2a

CuI 10 mol%,
TPMA 10 mol%
HSiTMS₃ 1.5 equiv
Et₃N 1.5 equiv
K₂CO₃ 20 mol%

Toluene, X °C, 20h

3a

4a

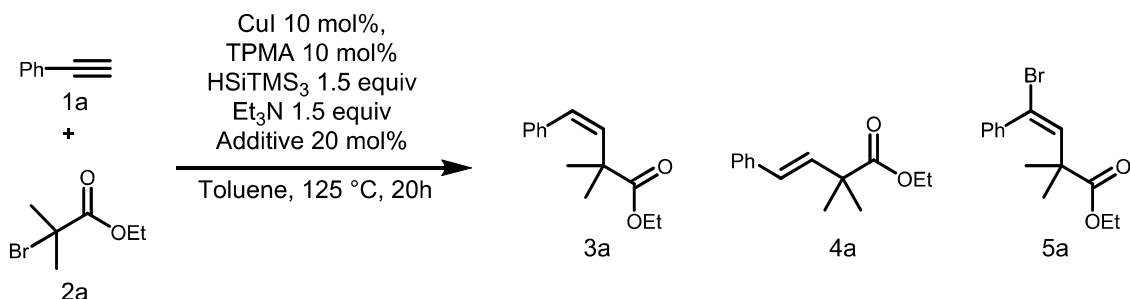
5a

entry	Temp. (°C)	NMR Yield (%) (3a : 4a)
1	60	10 (99:1)(5a:56)
2	100	23 (99:1)
3	125	33 (99:1)

反応温度を 60°C から 100°C、125°C と上昇させて行ったところ、反応温度を上げるにつれて目的生成物の収率に向上が見られた (entries 1-3)。また、反応温度上げたとき副生成物である 5a は得られなかった。この結果から、反応温度を上げることで副生成物 5a から生成物 3a への変換効率が向上するのではないかと考えられる。

続いて添加剤として無機塩の検討を行った。その結果を Table 5-3 に示す。

Table 5-3



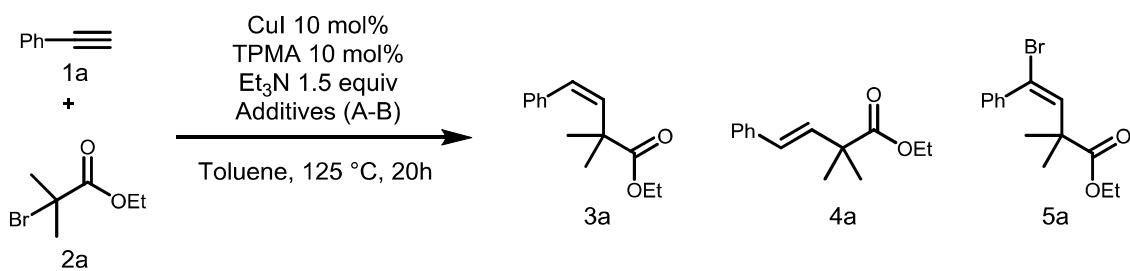
entry	Additives	NMR Yield (%) (3a : 4a)
1	K ₂ CO ₃	33 (99:1)
2	K ₃ PO ₄	43 (95:5)
3	tBuOK	53 (68:32)
4	KOAc	57 (89:11)
5	Cs ₂ CO ₃	49 (94:6)
6	Na ₂ CO ₃	46 (91:9)
7 ^a	K ₃ PO ₄	75 (94:6)

^a Run at 160°C.

本反応は塩基を加えずに反応を行ったところ、反応が進行しないことがわかった。したがって、様々な塩基の検討を行った。その結果、塩基は収率の向上にあまり影響がないことが明らかとなった (entries 1-6)。そこで、反応温度を 160°C までさらに上げて反応を行った結果、この反応に非常に効果があるという結果が得られた (entry 7)。このとき、収率は 75% という収率でかつ 3a : 4a = 94 : 6 であるとわかった。本反応によって得られる 3a は非常に嵩高いが 160°C という高温にもかかわらず 4a へ異性化することなく得られた。この結果から、トランスヒドロアルキル化反応における最適条件は、Table 5-3 の entry 7 の条件であるという結果になった。

ヒドロアルキル化反応におけるシラン以外の水素源の検討を行った。結果を Table 5-4 に示す。

Table 5-4



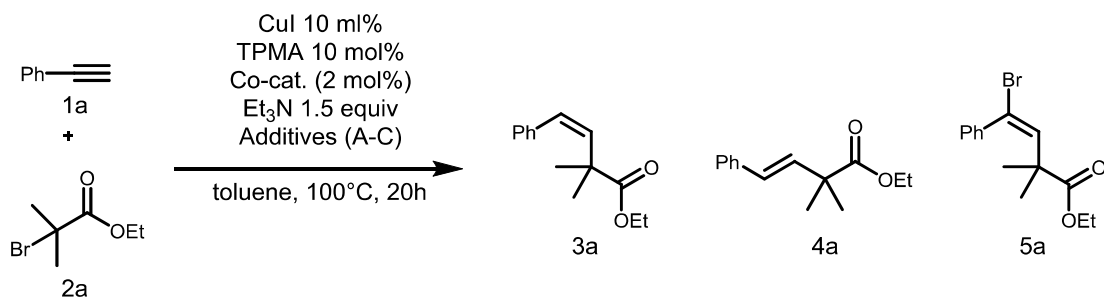
entry	A (equiv)	B (equiv)	NMR Yield (%) (3a : 4a)
1	K ₃ PO ₄ (0.2)	-	15(47:53)(5a:38)
2	K ₃ PO ₄ (0.2)	iPrOH (1.5)	12(99: 1)(5a:56)


水素源を加えずに反応を行ったところ、目的の生成物 3a 及び 4a が 15%の収率で得られ、生成物の選択性は 3a:4a = 47:53 となった (entry 1)。また、iPrOH を水素源として用いた場合、生成物 3a が 12%の収率で得られ、生成物の選択性は 3a:4a = 99:1 となった。良い選択性で生成物が得られたが、125°Cにおいて HSi(SiMe₃)₃ と比較すると、HSi(SiMe₃)₃の方が収率よく生成物が得られたことから、アルコールはトランスヒドロアルキル化反応の水素源として適していないことがわかった。

2-2 シスヒドロアルキル化反応の最適化

次に、シスヒドロアルキル化反応の条件の最適化を行った。結果を Table 5-5 に示す。

Table 5-5



entry	Co-cat.	A (equiv)	B (equiv)	C (equiv)	NMR Yield (%) (3a : 4a)
1	-	K ₂ CO ₃ (0.2)	HSiTMS ₃ (2)	B ₂ Pin ₂ (1.5)	10(99: 1)
2	-	K ₂ CO ₃ (0.2)	EtOH (2)	B ₂ Pin ₂ (1.5)	57(10:90)
3	Pt(dba) ₂	K ₂ CO ₃ (0.2)	<i>i</i> PrOH (2)	B ₂ Pin ₂ (1.5)	92(15:85)
4	Pt(dba) ₂	K ₂ CO ₃ (0.2)	EtOH (2)	B ₂ Pin ₂ (1.5)	81(10:90)
5	Pt(dba) ₂	K ₂ CO ₃ (0.2)	<i>t</i> BuOH (2)	B ₂ Pin ₂ (1.5)	99(12:88)
6	Pt(dba) ₂	K ₂ CO ₃ (0.2)	 (2)	B ₂ Pin ₂ (1.5)	0 (-)(5a:66)

添加剤としてジボロン B₂Pin₂を加え、水素源としてシラン及びアルコールを加え各種検討を行った。その結果、シランを用いた場合、シスアルケン 3a が選択的に生成した (entry1)。しかし、水素源として EtOH を用いた場合、収率 57% で得られ、選択性は 3a:4a = 10:90 となりトランス体のアルケンが選択的に得られるという結果となった (entry2)。これらの結果より、シスヒドロアルキル化反応を進行させるためには、添加剤としてジボロンは必須であり、水素源はアルコールを用いることが重要であることが明らかとなった。また、上記の結果からシスヒドロアルキル化反応は鈴木宮浦カップリング反応を伴って進行しているのではないかと推測した。そのため、カップリング反応の効率を向上させるために、次に共触媒として Pt(dba)₂ を用いて反応を行った。その結果、白金触媒を用いると収率が大幅に向上するという結果が得られた (entries 3-5)。続いて、プロトン源であるアルコールの検討を行った。EtOH、*i*PrOH、*t*BuOH などのアルコールを用いて反応を行うと収率で目的生成物 4a が得られる結果となった (entries 3-5)。また、さらに嵩高いアルコールを用いて反応を行ったところ、

反応性が劇的に低下しヒドロアルキル化の生成物の副生成物 **5a** が **66%**の収率で得られた。この結果から、シスヒドロアルキル化反応における最適条件は **entry 5** の条件であるとわかった。

反応条件の最適化の結果、トランスヒドロアルキル化反応の場合、**Table 5-2** の **entry 7** が最適条件であり、シスヒドロアルキル化反応の場合、**Table 5-5** の **entry 5** が最適条件であることが明らかとなった。そのため、これらの最適条件を用いて基質一般性を確認することとした。

第3節

トランス及びシスヒドロアルキル化反応における基質一般性

最適条件を用い、種々の末端アルキン及び α -ブロモエステルの基質検討を行った。結果を Table 5-6 に示す。

Table 5-6

Substrate 1	Substrate 2	Conditions A		Conditions B		Substrate 1	Substrate 2	Conditions A		Conditions B	
		Yield [%] (3 : 4)	Yield [%] (3 : 4)	Yield [%] (3 : 4)	Yield [%] (3 : 4)			Yield [%] (3 : 4)	Yield [%] (3 : 4)		
		3b: 52 (99:1)	4b: 70 (15:85)			3g: 59 (99:1)	4g: 73 (20:80)				
		3c: 55 (99:<1)	4c: 53 ^{a)} (13:87)			3h: 90 (86:14)	4h: 12 (20:80) 80 (3:97) ^{c)}				
		3d: 70 (99:1)	4d: 81 (15:85)			3i: 52 (90:10)	4i: 72 (18:82)				
		3e: 72 (84:16)	4e: 72 (17:83)			3j: 41 (99:1)	4j: 77 (29:71)				
		3f: 65 (77:23)	4f: 78 (10:90)								

Condition A : CuI 10 mol%, TPMA 10 mol%, TMS₃SiH 1.5 equiv, K₃PO₄ 20 mol%, Et₃N 1.5 equiv, 0.5M Toluene, 160°C, 12h
Condition B : CuI 10 mol%, TPMA 10 mol%, B₂Pin₂ 1.5 equiv, Pt(dba)₂ 2 mol%, K₂CO₃ 20 mol%, tBuOH 2.0 equiv, Et₃N 1.5 equiv, 0.5M Toluene, 100°C, 20h

a: 120°C. b: CsOPiv was used instead of K₃PO₄. c: Without Pt catalyst.

電子豊富なアルキン **1b** は良好な収率および選択性で反応が進行したが、電子不足のアルキン **1c** は良好な選択性かつ中程度の収率で生成物が得られた。これらの結果から、発生したラジカル種は求電子性である可能性を示唆している。非環状および環状の α -ブロモエステル (**2a**, **2c** および **2d**) と電子的に中性なアルキン化合物 (**1d**, **1e** および **1f**) の反応は、良好な収率および高い選択性で反応が進行した。さらにこのヒドロアルキル化反応において、ヘテロアリーール置換アルキン **1h** および **1i** を用いた反応も進行した。このことからヘテロ環化合物も使用することができることが明らかとなった。N と S の両方の原子は銅の触媒活性を維持するのに適さない場合があるが、**trans** 及び **cis** 生成物が問題なく得られた。また、**1h** の反応の場合、良好な収率および選択率でシス生成

物 3h が得られたが、トランス生成物 4h は 12% という低収率であった。この結果から、基質 1h について再度最適化し、Pt 触媒を用いない反応条件が、97% のトランス選択性で 80% の生成物が得られたことから非常に有効であることを見出した。なぜ Pt 触媒を用いない条件で良好に反応が進行したのか理由は明らかではないが、1h から生成するアルケニルホウ素化合物による鈴木型の反応に対して、反応性の問題が存在した可能性がある。また、1h の場合、ホウ素化反応は Pt 触媒によって阻害されたが、他のアルキンとのホウ素化は、Pt の存在下でも問題はなかった。その他のアルキンとしては、アルケニル置換アルキン 1j も、高いトランスおよびシス選択率で良好な収率で目的生成物を得ることができた。

またアリール置換アルキン以外にも、アルキル置換アルキンを試みたが、結果として目的の反応は進行しなかった。結果として、高温にもかかわらず良好な官能基許容性で、ヒドロアルキル化反応が進行し生成物 3b-3j および 4b-4j が得られるということを見出した。

次に、様々な官能基を有する α -ブロモエステル 2 と 1h を用いての検討を行った。結果を Table 5-7 に示す。

Table 5-7

Substrate 2	Condition A		Substrate 2	Condition B		Substrate 2	Condition A		Condition B	
	Yield (%) (3 : 4)	Yield (%) (3 : 4)		Yield (%) (3 : 4)	Yield (%) (3 : 4)		Yield (%) (3 : 4)	Yield (%) (3 : 4)	Yield (%) (3 : 4)	
	3b : 90 (86:14)	4b : 80 (3:97)		3i : 57 (88:12)	4i : 94 (15:85)		3p : 54 ^{a,b} (99:<1)	4p : 77 (13:87)		
	3c : 46 ^{a,b} (99:<1)	4c : 68 (14:86)		3j : 60 (99:1)	4j : 65 (<1:99)					
	3d : 25 (99:1)	4d : 37 (17:83)		3k : 70 (99:<1)	4k : 75 (20:80)		3q : 53 (99:<1)	4q : 85 (11:89)		
	3e : 57 (99:<1)	4e : 78 (13:87)		3l : 44 ^{a,b} (99:<1)	4l : 69 (8:92)		3r : 42 (95:5)	4r : 60 (<1:99)		
	3f : 85 (83:17)	4f : 83 (10:90)		3m : 53 ^{a,b} (99:<1)	4m : 72 (6:94)					
	3g : 60 (90:10)	4g : 64 (6:94)		3n : 53 ^{a,b} (99:<1)	4n : 48 (<1:99)		3s : 44 (99:<1)	4s : 53 (5:95)		
	3h : 79 (87:13)	4h : 68 (25:75)		3o : 46 (99:<1)	4o : 55 (<1:99)					

Condition A : Cul 10 mol%, TPMA 10 mol%, TMS₃SiH 1.5 equiv, K₃PO₄ 20 mol%, Et₃N 1.5 equiv, 0.5M Toluene, 160°C, 12h
Condition B : Cul 10 mol%, TPMA 10 mol%, B₂Pin₂ 1.5 equiv, K₂CO₃ 20 mol%, EtOH 2.0 equiv, Et₃N 1.5 equiv, 0.5M Toluene, 100°C, 20h

a : 125°C. b : 20h.

この反応において、Pt 触媒を加えない条件はトランス体のアルケン 4 の合成において良好な反応性を示すことが明らかとなった。 α -アルキル基の大きさは、収率および選択率 (2f、2g および 2h) に影響を与えることがわかった。立体的に嵩高い基質である 2g を用いたとき収率は低かったが、高選択性で反応が進行した。わずかに小さい α -ブロモエステル 2c、2d および 2i を用いたトランス及びシスヒドロアルキル化の選択性も良好な結果を得ることができた。

α -ブロモエステル 2l、2m、2n、2p および 2q のように嵩高いエステルを有する基質においても、トランス及びシスヒドロアルキル化に対して優れた選択性で反応が進行した。 α -ブロモエステル 2 の立体的な嵩高さは選択性 (2q) に影響せず、トランスヒドロアルキル化においてかなり混み合ったシスアルケン構造を持つ 3 を生成した。 α -ブロモエステル 2 が立体的に嵩高い基質を用いる

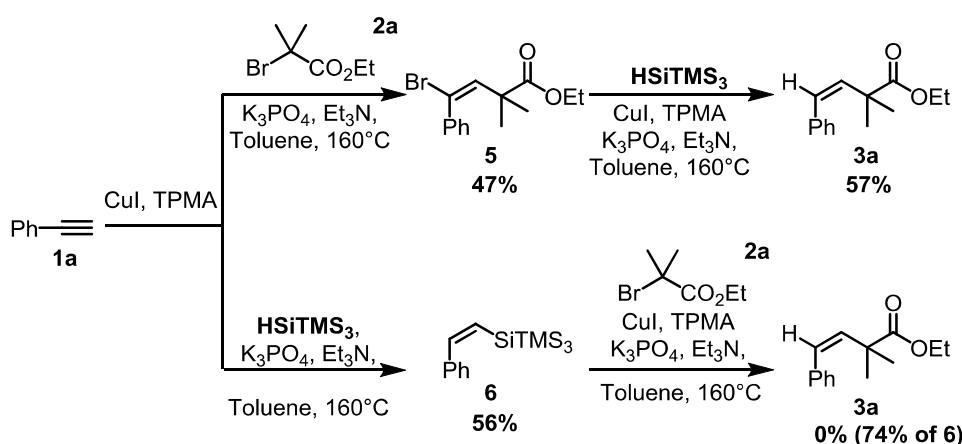
と、収率が低下する傾向が見られた。この場合、 α -ブロモエステル **2** は、脱ハロゲンの水素化によって還元された副生成物が確認できた。トランスヒドロアルキル化反応のこの副反応を抑制するために、反応温度を 160°C ではなく 125°C に下げて反応を行う、もしくは銅触媒および配位子の量を増加させると、収率が結果としてわずかに増加することを見出した (**2b**、**2e**、**2f**、**2h**、**2l**、**2m**、**2o**、および **2p**)。生成物の収率を低下させる別の可能性として、ハロゲン化物 **2** の β -水素脱離も考えられるが、このような副生成物はいずれのアルキル化においても見られなかった。また、 α -ブロモエステル **2** の検討において電子的効果は大きな影響を与えないことが明らかとなった。例えば、電子豊富または電子不足のアリール置換エステル **2k**、**2l**、**2m** および **2p**、またはベンジルエステル **2e** および **2o** の反応において、特に有意差を示さなかった。そのほかにも、今回の反応において金属触媒反応にもかかわらず基質 **2n** のアルキル-Br 結合および **2o** の内部アルケンに対して反応が進行しないことも明らかとなった。第3級アルキルハロゲン化物だけではなく第2級アルキルハロゲン化物を用いて反応を行ったが、ATRA およびカップリング反応は進行せず、出発物質は消費され目的の反応が進行しないことがわかった。

第4節

反応機構に関する考察

反応機構解明のための知見を得るためにいくつかのコントロール実験を行った。このコントロール実験では、反応条件によって得られる生成物を確認し、どの中間体を経由して目的生成物が得られるのかを明らかにした。

Scheme 5-18

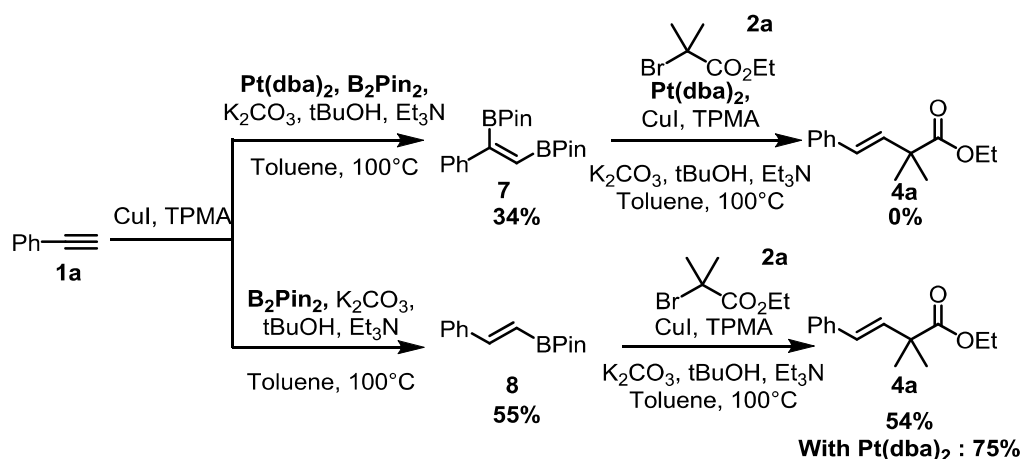


シスアルケンを合成するトランスヒドロアルキル化反応の場合、ヒドロシランを加えずにフェニルアセチレンと α -ブromoエステルとの反応を行った。その結果、47%の収率で臭素付加体の化合物5が得られることが明らかとなった。アルキンへの三級アルキルハロゲン化物のトランス-ハロアルキル化反応は原子移動型ラジカル付加反応を介して進行することが知られている¹²。そのため、化合物5が生成したと考えられる。ここで、中間体5はシス体のアルケニルラジカル種を生成したのちに、銅触媒上の臭素と反応して得られる。通常シス体のアルケンには置換基の立体反発が原因で形成しにくいことが知られているが、本反応では中間体として生成していると考えられるアルケニルラジカル種は、隣接位の置換基の電子対との電子反発が生じるためであると考えられる。また、得られた付加体5をシランと銅触媒存在下で反応させたところ、目的生成物であるシスアルケン3aが57%の収率で得られる結果となった。

次に α -ブromoエステル2aを加えずに、ヒドロシランとフェニルアセチレン1aとの反応を行った。結果として、シランのシス付加体6が56%の収率で得られた。しかし、付加体6を用いて α -ブromoエステル2aと銅触媒存在下で反応させたところ、檜山カップリング型の反応は進行せず、原料6は74%回収

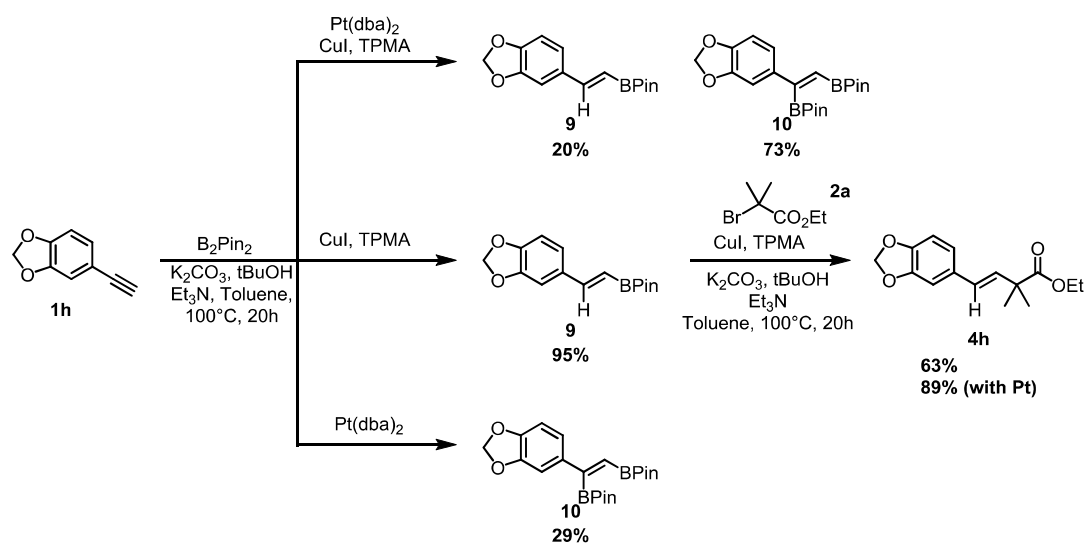
され目的生成物 **3a** は得られないことが明らかとなった。これらの結果から、トランスヒドロアルキル化反応は中間体として臭素付加体 **5** が形成した後に、銅触媒存在下でヒドロシランによる還元が起こることで、シスアルケン **3a** が得られるのではないかと考えられる。

Scheme 5-19



一方でトランスアルケン **4a** を合成するシスヒドロアルキル化反応の場合、非常に興味深い結果が得られた。 α -ブロモエステル **2a** を加えずフェニルアセチレン **1a** と B_2Pin_2 を白金触媒存在下で反応を行ったところ、ジボリル化された生成物 **7** が 34% の収率で得られることが明らかとなった。そのため、この得られた生成物 **7** がシスヒドロアルキル化反応の中間体であると仮定してその後の反応を行ったところ、目的生成物であるトランスアルケン **4a** は得られなかった。そこで、これらの結果から、次にフェニルアセチレン **1a** と B_2Pin_2 を用いた反応を、白金触媒を加えずに行った。その結果、ヒドロホウ素化された生成物 **8** が 55% の収率で得られた。このとき、ジボリル化された生成物は全く得られなかった。その後、ホウ素付加体 **8** と α -ブロモエステル **2a** を銅触媒存在下で反応を行ったところ、クロスカップリング反応が進行し目的生成物 **4a** が 55% の収率で得られる結果となった。またこのとき、白金触媒を加えて反応を行うと、トランスアルケン **4a** は 75% の収率で得られることも明らかとなった。このことから、白金触媒はクロスカップリング反応において反応効率の向上に貢献していることが考えられる。

Scheme 5-20



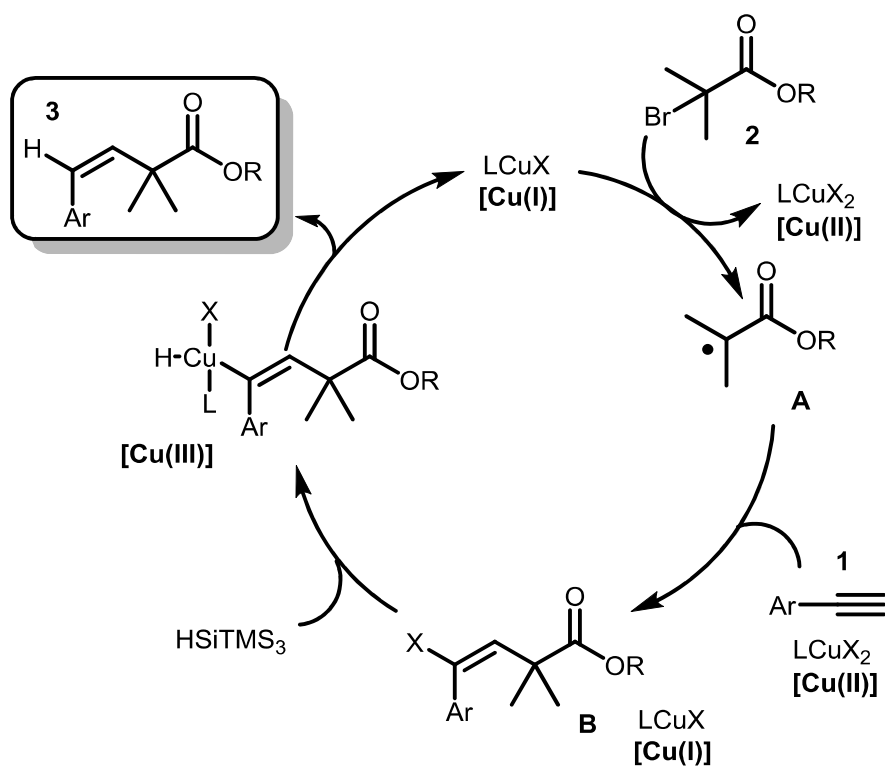
また、末端アルキン **1h** に対する白金触媒の効果の検討を行った。基質一般性の検討結果から末端アルキン **1h** に対して白金触媒は効果がないことが明らかになっている。この結果を踏まえて、白金触媒存在下においての α -ブロモエステル **2a** を加えずに末端アルキン **1h** と B_2Pin_2 を用いて反応を試みた。その結果、ジボリル化に比べて単一のボリル化反応が非常に遅く、主にジボリル化された化合物 **10** が得られる結果となった。また、同様の反応を白金触媒のみで反応を行ったところ、ジボリル化化合物 **10** のみが生成するという結果になった。また、銅触媒のみで同様の反応を行ったところ、ボリル化された化合物 **9** が 95% の収率で得られることが明らかとなった。また化合物 **9** と α -ブロモエステル **2a** のカップリング反応を行ったところ、目的生成物 **4h** が 63% の収率で得られた。さらにこのカップリング反応に対して、白金触媒を加えて反応を行うと、目的生成物 **4h** が 89% の収率で得られることが明らかになった。この結果から、白金触媒に効果として、ボリル化反応において目的の反応を阻害していることが考えられる。また、その後のカップリング反応に関しては、白金触媒は非常に収率向上の効果があったことから、ラジカル発生の補助もしくはトランスメタル化反応などの反応性を向上する効果が存在することが考えられる。

第5節

反応機構について

コントロール実験の結果から、Scheme 5-18 に推定反応機構を示す。トランスヒドロアルキル化反応の触媒サイクルでは、まず反応の開始として1 価の銅触媒と α -ブロモエステルが反応することにより、三級アルキルラジカル種 A が生成する。TEMPO または BHT を加えて反応を行ったところ目的の反応が進行しなかったことから、ラジカル種 A の存在を示唆している。アルキルラジカル種 A が生成した後、このラジカルが末端アルキン 1 への付加反応が進行し、ついで CuX_2 と反応することで中間体 B が生成する。この最初の段階はコントロール実験において確認できた。次に、中間体 B は、シラン HSiTMS_3 と反応して3 価の銅錯体 C を形成後、1 価の銅触媒の形成を伴って目的生成物 3 を生成し、トランスヒドロアルキル化の触媒サイクルを完了すると考える。

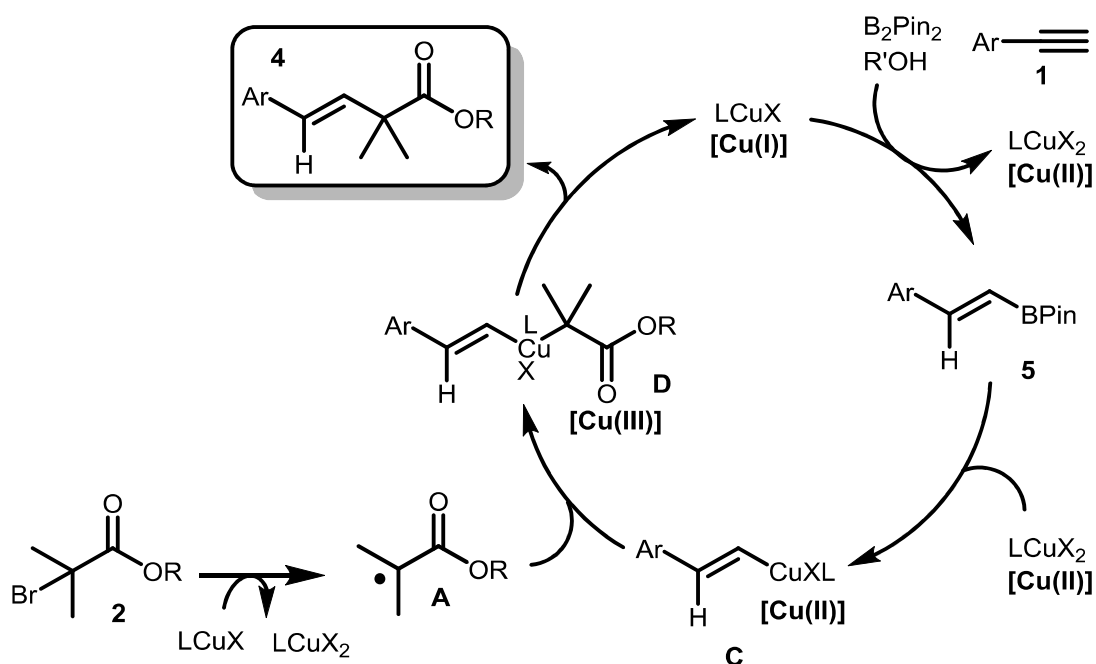
Scheme 5-21



次にシスヒドロアルキル化反応の推定反応機構を、下の Scheme 5-19 に示す。

トランスアルキル化反応とは異なり、この触媒サイクルの第一段階は還元的ボリル化反応が進行すると考え、ボリル付加体 5 が生成する。その後、ボリル付加体 5 と二価の銅触媒のトランスメタル化が起こることで、1-アルケニル銅中間体 C を生じる。これまでの研究により有機ホウ素化合物のトリフルオロメチル化反応では、有機銅種はラジカル種と反応して三価の銅錯体を生成することが知られている。今回のヒドロアルキル化反応も同様に、得られた中間体 C は、 α -ブロモエステル 2 と一価の銅触媒の反応から生成されたアルキルラジカル種 A と反応することで三価の銅錯体 D が生成する。結果として、目的のシスヒドロアルキル化生成物 4 は、還元的脱離を経由して得られる。すなわちシスヒドロアルキル化反応における目的生成物は鈴木宮浦カップリング型の反応が進行して得られると考えられる。

Scheme 5-22

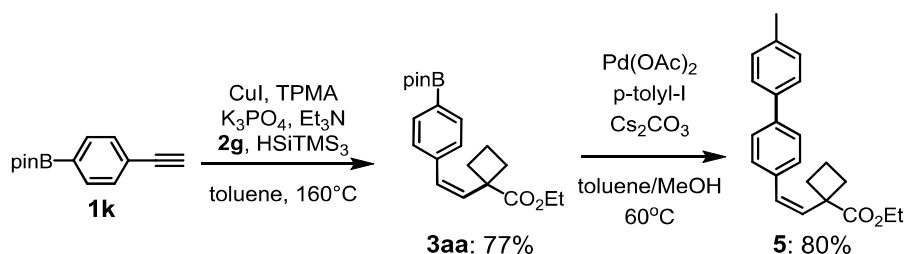


第6節

反応及び合成化合物の応用実験

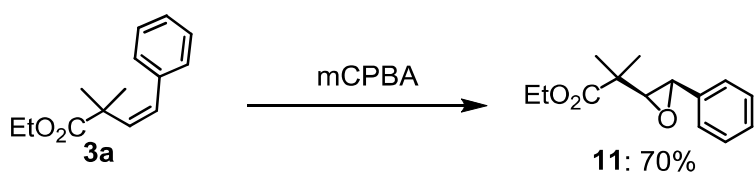
本合成法によって得られた生成物から様々な官能基化された4級炭素中心を持つ基質への変換反応を試みた。例えば、ボリル化されたアルキン **1k** と **2a** のヒドロアルキル化反応を行ったところ、炭素-ホウ素結合は反応することなく目的生成物 **3aa** を 77%も収率で得ることに成功した。次に、得られた **3aa** を用いて鈴木宮浦カップリング反応を行ったところ、ビフェニル化合物 **6** は 80%の収率で反応が進行する結果となった。

Scheme 5-23

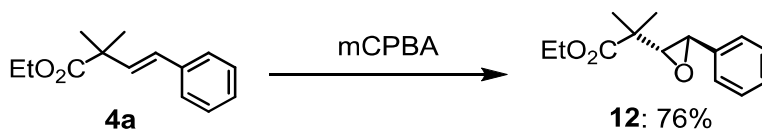


また、別の変換反応として基質 **3a** と **4a** を用いてエポキシ化反応を行った。mCPBA を用いて反応を行ったところ、目的のトランス及びシス体のエポキシド **11** 及び **12** が 70%と 76%の収率で得られる結果となった。

Scheme 5-24



Scheme 5-25



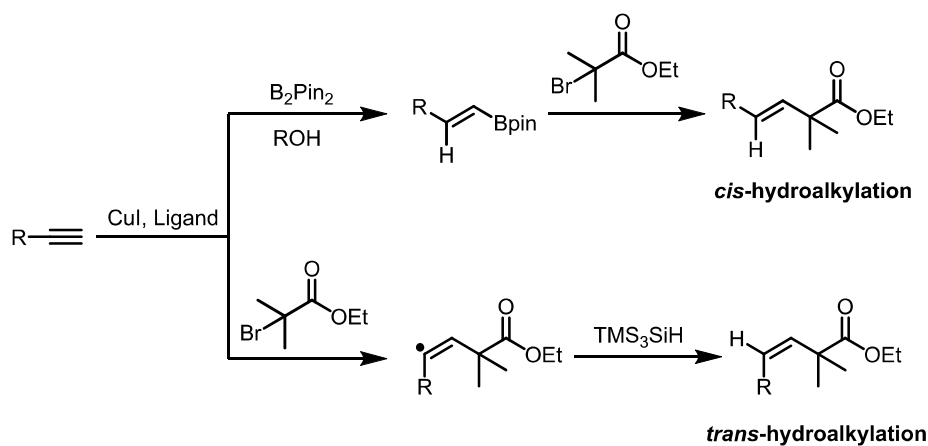
これらの結果から、本ヒドロアルキル化反応は様々な中間体を合成する手段として非常に有用であることが明らかとなった。

第7節

結論

本章では、トランス-およびシスアルケンを合成するための新しい制御方法論について説明した。本反応において立体選択性の制御するための鍵は、トランスヒドロアルキル化反応では、原子移動型ラジカル付加反応による臭素付加体の生成、次いでヒドロシランによる還元反応が重要になる。また、シスヒドロアルキル化反応は、還元的ホウ素化、続いて鈴木・宮浦型クロスカップリング反応を経由することが重要であると考えられる。また、反応機構解明実験において、アルケニルボロン酸エステルと α -ブロモエステルの反応で白金触媒は非常に収率向上の効果があったことから、シスヒドロアルキル化反応では、助触媒として $\text{Pt}(\text{dba})_2$ を用いると、反応効率を向上させる効果があることがわかった。

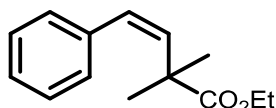
Scheme 5-26



第8節

実験項

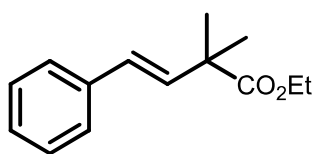
1. トランス及びシスヒドロアルキル化反応



3a

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1a (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol,
20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3a を得た(75%,
cis:trans=99:1)。

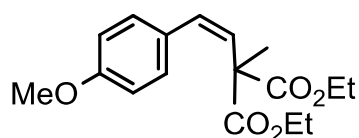
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (s, 6H), 3.64 (q, J =
7.2 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.4
Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ :
13.86, 27.75, 43.75, 60.58, 126.99, 128.01, 128.70, 129.41, 136.74, 137.48,
176.65; HRESIMS calcd. for C₁₄H₁₉O₂ (M+H⁺): 219.1385; found 219.1388.



4a

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1a (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、Pt(dba)₂ (0.01 mmol, 2 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5
equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20 mol%)、*t*BuOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75
mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 100°C、20 時
間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗
生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒
hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 4a を得た(99%, cis:trans=12:88)。

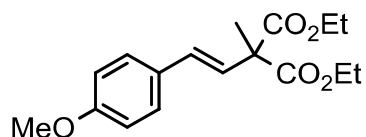
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 0.9$ and 7.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.21, 25.12, 44.45, 60.87, 126.47, 127.52, 128.05, 128.05, 128.67, 134.63, 137.30, 176.47. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 219.1385; found 219.1388.



3b

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1b (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2b (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 HSiTMS_3 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol,
20 mol%)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 125°C 、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
(展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3b を得た(74%,
cis:trans=99:1)。

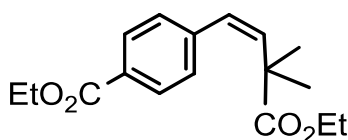
IR (neat) ν 2983, 1735, 1099 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (t, $J = 7.1$
Hz, 6H), 1.58 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.88-4.02 (m, 4H), 6.04 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H),
6.59 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); ^{13}C
NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.87, 22.97, 55.22, 55.31, 61.64, 113.39, 128.85,
129.12, 130.05, 131.12, 158.91, 171.48. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$):
307.1545; found 307.1546.



4b

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1b (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2b (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 $\text{Pt}(\text{dba})_2$ (0.01 mmol, 2 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5
equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20 mol%)、 $t\text{BuOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75

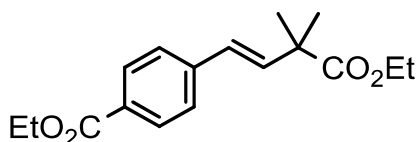
mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1）により精製し、生成物 4b を得た(70%, cis:trans=15:85)。IR (neat) ν 2981, 1726, 1100 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.65 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.19-4.25 (m, 4H), 6.43 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.10, 20.46, 55.71, 56.76, 61.72, 114.11, 125.56, 126.05, 127.96, 129.53, 159.63, 171.49. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 307.1545; found 307.1543.



3c

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1c (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol, 20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1）により精製し、生成物 3c を得た(55%, cis:trans=99:<1)。

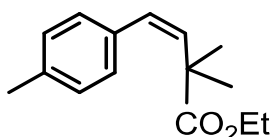
IR (neat) ν 2982, 1730, 1044 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.65 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.71 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.87, 14.36, 27.62, 43.88, 60.68, 61.01, 128.54, 128.67, 128.97, 129.29, 138.12, 142.23, 166.61, 176.33. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 291.1596; found 291.1595.



4c

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1c (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ

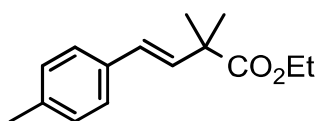
ロモエステル 2a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、Pt(dba)₂ (0.01 mmol, 2 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20 mol%)、*t*BuOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 125°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1）により精製し、生成物 4c を得た(53%, cis:trans=17:87)。
 IR (neat) ν 2978, 1714, 1606, 1136 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 6H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.23, 14.41, 25.08, 44.69, 61.02, 61.06, 126.40, 127.33, 129.37, 129.98, 137.24, 141.77, 166.66, 176.22. HRESIMS calcd. for C₁₇H₂₃O₄ (M+H⁺): 291.1596; found 291.1598.



3d

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1d (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
 ロモエステル 2a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol, 20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
 囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
 ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
 （展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1）により精製し、生成物 3d を得た(70%,
 cis:trans=99:1)。

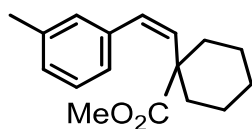
IR (neat) ν 2975, 1723, 1131 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 3.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 5.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 13.89, 21.23, 27.74, 43.71, 60.59, 128.66, 128.70, 129.49, 134.55, 136.29, 136.64, 176.81. HRESIMS calcd. for C₁₅H₂₁O₂ (M+H⁺): 233.1541; found 233.1541.



4d

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1d (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、Pt(dba)₂ (0.01 mmol, 2 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5
equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20 mol%)、*t*BuOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75
mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時
間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗
生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒
hexane:EtOAc = 30:1）により精製し、生成物 4d を得た(81%, cis:trans=15:85)。

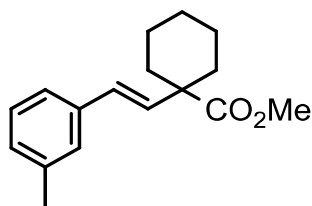
IR (neat) ν 2976, 1726, 1137 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.25 (t, *J* = 7.1
Hz, 3H), 1.39 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 4.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 16.2 Hz,
1H), 6.40 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H);
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.25, 21.25, 25.20, 44.45, 60.88, 126.41, 127.94,
129.41, 133.70, 134.58, 137.35, 176.65. HRESIMS calcd. for C₁₅H₂₁O₂ (M+H⁺):
233.1541; found 233.1545.



3e

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1e (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2c (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol,
20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
（展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1）により精製し、生成物 3e を得た(72%,
cis:trans=86:14)。

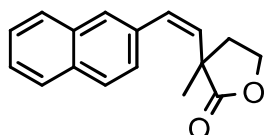
IR (neat) ν 2934, 1719, 1133 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.37-1.64 (m,
8H), 2.32 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 5.59 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 12.4 Hz,
1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); ¹³C NMR
(125 MHz, CDCl₃) δ : 21.48, 22.44, 25.64, 35.42, 48.03, 51.54, 125.78, 127.69,
127.87, 129.46, 130.68, 135.27, 137.41, 137.44, 176.38. HRESIMS calcd. for
C₁₇H₂₃O₂ (M+H⁺): 259.1698; found 259.1670.



4e

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1e (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2c (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、Pt(dba)₂ (0.01 mmol, 2 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5
equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20 mol%)、*t*BuOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75
mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時
間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗
生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒
hexane:EtOAc = 30:1）により精製し、生成物 4e を得た(72%, cis:trans=17:83)。

IR (neat) ν 2934, 1719, 1134 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.39-1.46 (m,
2H), 1.59-1.65 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 6.14 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.40
(d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H); ¹³C NMR (125
MHz, CDCl₃) δ : 21.46, 23.24, 25.78, 34.10, 49.14, 52.09, 123.66, 127.13, 128.44,
128.62, 129.66, 133.84, 137.22, 138.29, 175.87. HRESIMS calcd. for C₁₇H₂₃O₂
(M+H⁺): 259.1698; found 259.1673.

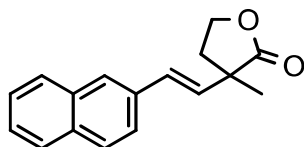


3f

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1f (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2d (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol,
20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
（展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1）により精製し、生成物 3f を得た(65%,
cis:trans=77:23)。

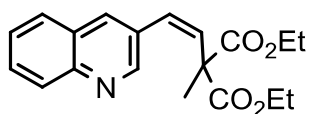
IR (neat) ν 2968, 1767, 1177 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (s, 3H),
1.85 (dt, *J* = 5.1 and 13.0 Hz, 1H), 2.16 (dt, *J* = 9.0 and 13.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J*
= 5.1 and 9.0 Hz, 2H), 6.06 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.33

(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 24.83, 35.58, 44.46, 65.23, 126.30, 126.56, 126.85, 127.46, 127.86, 127.89, 128.02, 131.54, 132.55, 133.14, 133.57, 134.97, 180.98. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 259.1698; found 259.1674.



4f

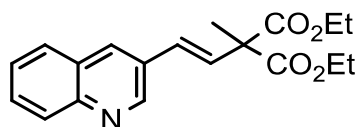
5ml のスクリュールバイアルに攪拌子、アルキン 1f (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2d (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、Pt(dba) $_2$ (0.01 mmol, 2 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20 mol%)、 $t\text{BuOH}$ (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 4f を得た (78%, cis:trans=10:90)。IR (neat) ν 2966, 1764, 1175 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (s, 3H), 2.28 (dt, $J = 7.8$ and 12.8 Hz, 1H), 2.47-2.52 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 2H), 6.38 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 1.7$ and 8.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.78-7.81 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 23.59, 36.17, 45.47, 65.29, 123.53, 126.24, 126.55, 126.79, 127.85, 128.19, 128.49, 130.42, 130.45, 133.29, 133.70, 133.84, 179.88. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 259.1698; found 259.1673.



3g

5ml のスクリュールバイアルに攪拌子、アルキン 1g (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2b (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、 HSiTMS_3 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol, 20 mol%)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 125°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3g を得た (67%, cis:trans=95:5)。

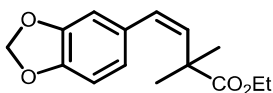
IR (neat) ν 2983, 1735, 1096 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.61 (s, 3H), 3.78-3.92 (m, 4H), 6.31 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 1.0, 7.1$ and 7.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.0$ and 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.79, 23.37, 55.42, 61.83, 127.13, 127.34, 128.00, 128.12, 129.33, 129.69, 132.94, 135.08, 147.07, 151.07, 171.00. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 328.1548; found 328.1551.



4g

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1g (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2b (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、Pt(dba)₂ (0.01 mmol, 2 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5
equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20 mol%)、*t*BuOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75
mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時
間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗
生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒
hexane:EtOAc = 30:1）により精製し、生成物 4g を得た(73%, cis:trans=20:80)。

IR (neat) ν 2983, 1735, 1098 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 4.22-4.29 (m, 4H), 6.65 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.0$ and 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.5$ and 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.11, 20.36, 25.10, 56.04, 62.01, 147.83, 149.57, 127.19, 127.88, 128.06, 128.10, 129.42, 129.58, 130.36, 132.93, 171.05. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 328.1548; found 328.1550.

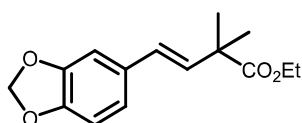


3h

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol,
20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、

ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1）により精製し、生成物 3h を得た(90%, cis:trans=86:14)。

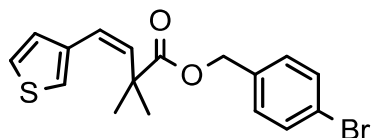
IR (neat) ν 2977, 1723, 1136 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.80 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.56 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.38 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 0.6$ and 8.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13.96, 27.68, 43.70, 60.70, 101.06, 107.94, 109.17, 122.30, 129.15, 136.32, 136.32, 146.54, 147.38, 176.74; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 263.1283; found 263.1288.



4h

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20 mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C 、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1）により精製し、生成物 4h を得た(80%, cis:trans=3:97)。

IR (neat) ν 2981, 1718, 1141 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.38 (s, 6H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.23 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 1.7$ and 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.26, 25.22, 44.39, 60.91, 101.18, 105.82, 108.41, 121.10, 127.70, 131.88, 133.03, 147.24, 148.22, 176.59; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 263.1283; found 263.1281.

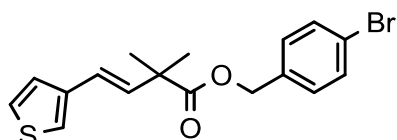


3i

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1i (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2e (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、 HSiTMS_3 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol,

20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 125°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3i を得た(67%, cis:trans=90:10)。

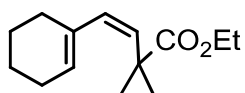
IR (neat) ν 2973, 1723, 1127 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.39 (s, 6H), 4.71 (s, 2H), 5.60 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 1.2 and 4.9 Hz, 1H), 7.00-7.01 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 3.0 and 5.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 27.46, 43.62, 65.77, 122.17, 123.66, 124.05, 125.10, 128.85, 129.83, 131.71, 135.16, 136.35, 137.62, 176.65. HRESIMS calcd. for C₁₇H₁₈O₂BrS (M+H⁺): 365.0210; found 365.0212.



4i

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1i (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2e (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、Pt(dba)₂ (0.01 mmol, 2 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20 mol%)、*t*BuOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 4i を得た(72%, cis:trans=18:82)。

IR (neat) ν 2974, 1725, 1127 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (s, 6H), 5.08 (s, 2H), 6.23 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 25.10, 44.50, 65.78, 122.06, 122.90, 125.03, 126.25, 129.70, 129.86, 131.86, 134.06, 135.39, 139.72, 176.13. HRESIMS calcd. for C₁₇H₁₈O₂BrS (M+H⁺): 365.0210; found 365.0211.

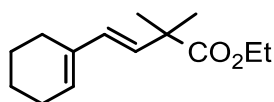


3j

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1j (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ

ロモエステル 2a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol, 20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 125°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3j を得た(70%, cis:trans=99:1)。

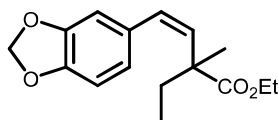
IR(neat): ν 2928, 1718, 1136 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.51-1.62 (m, 4H), 1.91 (brs, 2H), 2.00 (brs, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.44 (brs, 1H), 5.68 (d, J = 11.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.17, 22.04, 22.69, 24.99, 28.05, 28.49, 43.61, 60.60, 125.68, 132.03, 134.41, 134.71, 177.16. HRESIMS calcd. for C₁₄H₂₃O₂ (M+H⁺): 223.1698; found 223.1697.



4j

5ml のスクルーバイアルに攪拌子、アルキン 1j (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブロモエステル 2a (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、Pt(dba)₂ (0.01 mmol, 2 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20 mol%)、*t*BuOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 4j を得た(77%, cis:trans=29:71)。

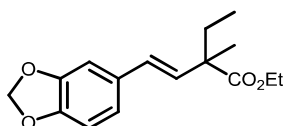
IR(neat): ν 2929, 1726, 1132 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.57-1.61 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.11-2.12 (m, 4H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.70 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.72 (brs, 1H), 6.07 (d, J = 16.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.23, 22.56, 22.63, 24.61, 25.33, 25.95, 44.10, 60.73, 129.46, 130.50, 131.65, 135.44, 176.93. HRESIMS calcd. for C₁₄H₂₃O₂ (M+H⁺): 223.1698; found 223.1694.



3k

5ml のスクリュウバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2f (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.1 mmol, 20 mol%)、TPMA (0.1
mmol, 20 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol, 20 mol%)、
Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて
125°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧
濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒
hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3k を得た(73%, cis:trans=99:<1)。

IR (neat) ν 2971, 1723, 1132 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H),
1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.64 (dq, *J* = 7.5 and 13.6 Hz, 1H), 1.78 (dq,
J = 7.1 and 13.6 Hz, 1H), 3.76 (dq, *J* = 7.1 and 10.7 Hz, 1H), 3.87 (dq, *J* = 7.2
and 10.7 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.39 (d, *J* = 12.4 Hz,
1H), 6.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H).; ¹³C NMR
(CDCl₃) δ : 8.90, 14.05, 22.91, 34.27, 47.58, 60.55, 101.05, 107.92, 109.14,
122.25, 129.45, 135.56, 146.49, 147.33, 176.11; HRESIMS calcd. for C₁₆H₂₁O₄
(M+H⁺): 277.1439; found 277.1439.

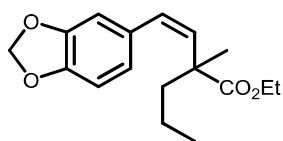


4k

5ml のスクリュウバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2f (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.1 mmol, 20 mol%)、TPMA (0.05
mmol, 10 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20 mol%)、
EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)
を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、
室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュク
ロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 4k
を得た(84%, cis:trans=8:92)。

IR (neat) ν 2972, 1721, 1138 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H),
1.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.70 (dq, *J* = 8.6 and 13.6 Hz, 1H), 1.84 (dq,
J = 7.4 and 13.6 Hz, 1H), 4.11- 4.18 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.20 (d, *J* = 16.2 Hz,
1H), 6.31 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H),
6.93 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 9.11, 14.30, 20.51, 32.48, 48.47, 60.76, 101.15,

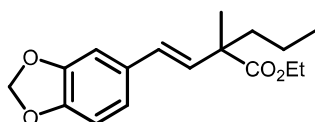
105.75, 108.37, 121.04, 128.30, 131.98, 132.19, 147.18, 148.18, 176.10;
HRESIMS calcd. for C₁₆H₂₁O₄ (M+H⁺): 277.1439; found 277.1440.



3l

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2g (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol,
20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
(展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3l を得た(25%,
cis:trans=99:1)。

IR (neat) ν 2960, 1718, 1487, 1134 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz,
3H), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.29-1.35 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 1H),
1.70 (ddd, *J* = 4.7, 12.7, and 12.7 Hz, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H),
5.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.9
Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.05, 14.59,
17.78, 23.58, 43.82, 47.41, 60.57, 101.06, 107.93, 109.18, 122.26, 129.30,
131.69, 135.75, 146.50, 147.35, 176.23; HRESIMS calcd. for C₁₇H₂₃O₄ (M+H⁺):
291.1596; found 291.1599.

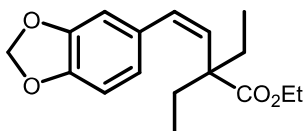


4l

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2g (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成
物 4l を得た(37%, cis:trans=17:83)。

IR (neat) ν 2958, 1723, 1139 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H),
1.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.23-1.28 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.62 (ddd, *J* = 4.8, 12.1,

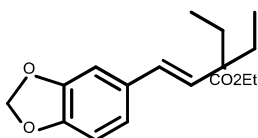
and 13.2 Hz, 1H), 1.76 (ddd, $J = 5.0, 12.0,$ and 13.2 Hz, 1H), 4.09-4.21 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.21 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.32, 14.63, 18.09, 21.09, 42.14, 48.18, 60.79, 101.18, 105.78, 108.40, 121.05, 128.08, 132.02, 132.49, 147.18, 148.20, 176.20; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 291.1596; found 291.1598.



3m

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2h (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.1 mmol, 20 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol,
20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 125°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
(展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3m を得た(73%,
cis:trans=99:<1)。

IR (neat) ν 2967, 1721, 1128 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H),
1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.71- 1.79 (m, 4H), 3.85 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.57 (d, $J =$
12.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),
6.63 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 8.73, 14.10, 29.14, 51.69, 60.44, 101.03, 107.90,
108.95, 121.98, 129.92, 131.87, 134.07, 146.45, 147.30, 175.84; HRESIMS
calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 291.1596; found 291.1597.

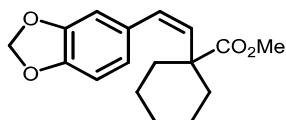


4m

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2h (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物

4m を得た(78%, cis:trans=13:87)。

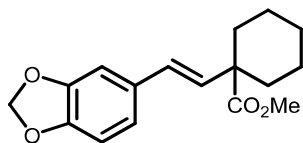
IR (neat) ν 2967, 1723, 1129 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.82-0.85 (m, 6H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.17 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.20 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 1.6$ and 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 8.87, 9.86, 14.32, 24.09, 28.95, 52.61, 60.57, 101.11, 105.64, 108.31, 120.91, 129.10, 130.30, 132.16, 147.10, 148.16, 175.65; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 291.1596; found 291.1600.



3n

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2c (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol,
20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
(展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3n を得た(90%,
cis:trans=83:17)。

IR (neat) ν 2929, 1724, 1132 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.35-1.53 (m, 5H), 1.58-
1.70 (m, 3H), 1.84-1.95 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 5.54 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.94 (s,
2H), 6.45 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.75 (d, $J =$
7.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 22.44, 25.63, 35.29, 48.00, 51.74, 101.10,
107.91, 109.22, 122.35, 130.32, 131.38, 135.06, 146.55, 147.30, 176.45;
HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 289.1439; found 289.1444.

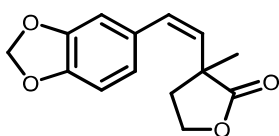


4n

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2c (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了

後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1）により精製し、生成物 4n を得た(83%, cis:trans=10:90)。

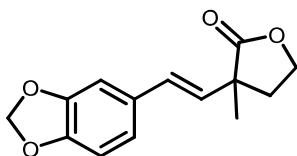
IR (neat) ν 2936, 1720, 1131 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.31-1.44 (m, 3H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.58- 1.67 (m, 3H), 2.16-2.18 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.93 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 5.98 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 23.23, 25.75, 34.12, 52.07, 101.18, 105.69, 108.38, 121.13, 129.13, 131.77, 132.34, 147.29, 148.20, 175.85; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 289.1439; found 289.1442.



3o

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2d (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、 HSiTMS_3 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol, 20 mol%)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 160°C 、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1）により精製し、生成物 3o を得た(60%, cis:trans=90:10)。

IR (neat) ν 2970, 1762, 1183 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.43 (s, 3H), 1.92-1.96 (m, 1H), 2.22 (dt, $J = 8.9$ and 13.0 Hz, 1H), 4.12-4.16 (m, 2H), 5.87 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 24.67, 35.58, 44.34, 65.27, 101.24, 108.17, 109.05, 122.24, 131.16, 131.21, 132.80, 146.93, 147.62, 180.97; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 247.0970; found 247.0971.

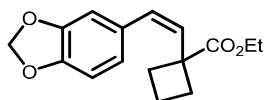


4o

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2d (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20

mol%), EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv), Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv), dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 4o を得た(64%, cis:trans=6:94)。

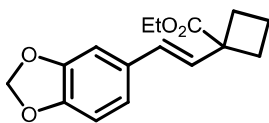
IR (neat) ν 2972, 1764, 1179 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (s, 3H), 2.23 (dt, J = 7.9 and 12.7 Hz, 1H), 2.40- 2.44 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 1.6 and 7.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 23.60, 36.26, 45.25, 65.24, 101.31, 105.80, 108.48, 121.45, 128.29, 129.95, 130.86, 147.70, 148.30, 179.91; HRESIMS calcd. for C₁₄H₁₅O₄ (M+H⁺): 247.0970; found 247.0974.



3p

5ml のスクリュールバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2i (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol,
20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3p を得た(79%,
cis:trans=87:13)。

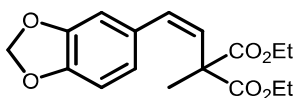
IR (neat) ν 2979, 1718, 1487, 1101 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (t, J = 7.1 Hz,
3H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.89-1.95 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 2H), 2.5-2.58 (m, 2H),
4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.37 (d, J = 11.8
Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H). ¹³C NMR
(CDCl₃) δ : 14.19, 15.96, 32.72, 48.96, 60.95, 101.10, 107.98, 109.27, 122.94,
129.48, 130.74, 133.55, 146.81, 147.46, 175.89; HRESIMS calcd. for C₁₆H₁₉O₄
(M+H⁺): 275.1283; found 275.1283.



4p

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2i (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物
4p を得た(68%, cis:trans=25:75)。

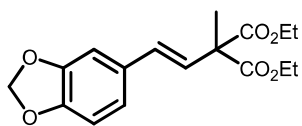
IR(neat): ν 2980, 1719, 1489, 1246, 1036 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.26
(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.56-2.61 (m, 2H), 4.16
(q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.29 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 16.0$ Hz,
1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 1.3$ and 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H); ^{13}C
NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.21, 15.94, 30.94, 49.90, 60.81, 101.11, 105.71,
108.32, 121.04, 128.58, 129.82, 131.62, 147.22, 148.16, 175.74. HRESIMS
calcd. for $C_{16}H_{19}O_4$ ($M+H^+$): 275.1283; found 275.1283.



3q

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2j (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.1 mmol, 20 mol%)、TPMA (0.1
mmol, 20 mol%)、 $HSiTMS_3$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol, 20 mol%)、
 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて
125°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧
濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒
hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3q を得た(75%, cis:trans=84:16)。

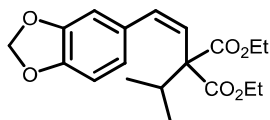
IR (neat) ν 2980, 1752, 1721, 1434, 1160 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.16 (t, $J = 7.2$
Hz, 6H), 1.56 (s, 3H), 3.93-4.06 (m, 4H), 5.93 (s, 2H), 6.02 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H),
6.56 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$
Hz, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) : 13.89, 22.96, 55.20, 61.69, 101.10, 107.93, 109.12,
122.40, 129.36, 130.55, 131.18, 146.80, 147.35, 171.37; HRESIMS calcd. for
 $C_{17}H_{21}O_6$ ($M+H^+$): 321.1338; found 321.1340.



4q

5ml のスクリュールバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2j (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1）により精製し、生成物
4q を得た(94%, cis:trans=15:85)。

IR (neat) ν 2981, 1726, 1605, 1102 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.64 (s, 3H), 4.20-4.23 (m, 4H), 5.95 (s, 2H), 6.39 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 14.10, 20.41, 55.68, 61.77, 101.26, 105.98, 108.39, 121.59, 126.02, 130.53, 131.21, 147.63, 148.23, 171.40; HRESIMS calcd. for $C_{17}H_{21}O_6$ ($M+H^+$): 321.1338; found 321.1345.

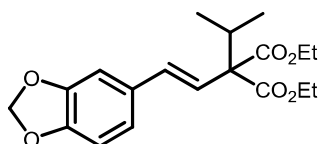


3r

5ml のスクリュールバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2j (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 $HSiTMS_3$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol, 20
mol%)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
（展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1）により精製し、生成物 3r を得た(60%,
cis:trans=99:<1)。

IR (neat) ν 2974, 1723, 1487, 1125 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.55 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 2H), 5.89 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.61 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 13.91, 19.03, 34.84, 61.17, 62.82, 101.07, 107.83, 109.12, 122.25, 127.57, 130.72, 131.55, 146.67, 147.25, 170.17; HRESIMS calcd. for $C_{19}H_{25}O_6$ ($M+H^+$):

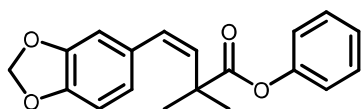
349.1651; found 349.1655.



4r

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2j (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物
4r を得た(65%, cis:trans=<1:99)。

IR (neat) ν 2973, 1722, 1123 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H),
1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 2.54 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H), 5.94
(s, 2H), 6.28 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.9$ Hz,
1H), 6.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 14.14, 18.75,
34.79, 61.33, 63.99, 101.24, 105.84, 108.37, 121.41, 124.24, 131.46, 131.49,
147.53, 148.22, 170.52; HRESIMS calcd. for $C_{19}H_{25}O_6$ ($M+H^+$): 349.1651; found
349.1654.

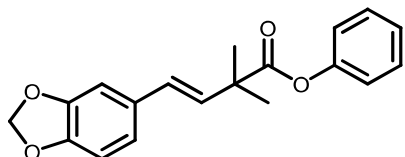


3s

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2k (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 $HSiTMS_3$ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol,
20 mol%)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
(展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3s を得た(70%,
cis:trans=99:<1)。

IR (neat) ν 2975, 1745, 1485, 1105 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50 (s, 6H), 5.67 (d,
 $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.71-6.73 (m, 4H), 6.76

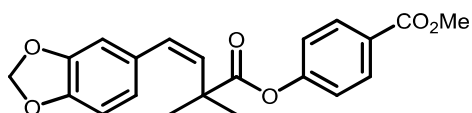
(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 27.81, 43.98, 101.15, 108.18, 109.42, 121.35, 122.48, 125.65, 129.28, 129.82, 131.26, 135.28, 146.87, 147.65, 151.12, 175.28; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 311.1283; found 311.1289.



4s

5ml のスクリュウバイアルに攪拌子、アルキン 1b (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2j (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C 、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物
4s を得た(75%, cis:trans=10:80)。

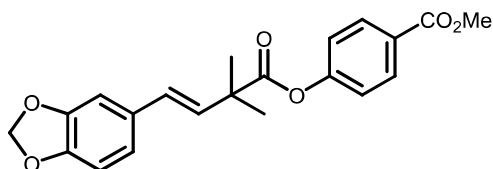
IR (neat) ν 2974, 1744, 1106 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.55 (s, 6H), 5.96 (s, 2H),
6.35 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.84
(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38
(t, $J = 8.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 25.23, 44.68, 101.23, 105.83, 108.44,
121.25, 121.60, 125.90, 128.61, 129.54, 132.07, 147.41, 148.26, 151.24, 175.08;
HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 311.1283; found 311.1280.



3t

5ml のスクリュウバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2l (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.1 mmol, 20 mol%)、TPMA (0.1
mmol, 20 mol%)、 HSiTMS_3 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol, 20 mol%)、
 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて
 125°C 、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧
濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒
hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3t を得た(71%, cis:trans=99:<1)。
IR (neat) ν 2981, 1748, 1712, 1093 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.51 (s, 6H), 1.10 (t,
 $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.64 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.46 (d, $J =$

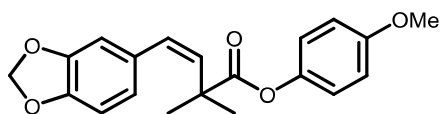
12.3 Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 27.88, 44.03, 52.25, 101.20, 108.26, 109.27, 121.39, 122.50, 127.52, 129.87, 131.03, 135.13, 146.96, 147.69, 154.76, 166.58, 174.65; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 369.1338; found 369.1340.



4t

5ml のスクリュールバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2l (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C 、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物
4t を得た (70%, cis:trans=8:92)。

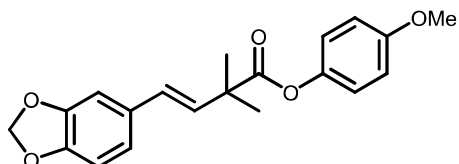
IR (neat) ν 2981, 1728, 1103 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.55 (s, 6H), 3.89 (s, 3H),
5.93 (s, 2H), 6.32 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0$
Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.06 (d,
 $J = 8.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 25.06, 44.67, 52.19, 101.18, 105.77, 108.37,
121.24, 121.60, 127.72, 128.85, 131.20, 131.32, 131.44, 147.43, 148.21, 154.83,
166.41, 175.46; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 369.1338; found
369.1348.



3u

5ml のスクリュールバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2m (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.1 mmol, 20 mol%)、TPMA
(0.1 mmol, 20 mol%)、 HSiTMS_3 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol, 20
mol%)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気
下にて 125°C 、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ
過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展
開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3u を得た (70%,
cis:trans=99:<1)。

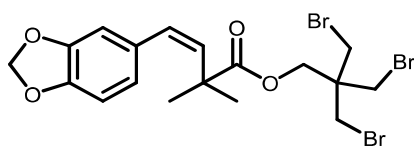
IR (neat) ν 2973, 1743, 1105 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.49 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 5.67 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 27.80, 43.87, 55.63, 101.13, 108.20, 109.35, 122.11, 122.52, 129.76, 131.25, 135.37, 144.58, 146.83, 147.62, 157.19, 175.61; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 341.1389; found 341.1392.



4u

5ml のスクリュールバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2m (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C 、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物
4u を得た(72%, cis:trans=6:94)。

IR (neat) ν 2973, 1744, 1102 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.54 (s, 6H), 3.79 (s, 3H),
5.95 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$
Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.99 (d,
 $J = 6.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 25.20, 44.59, 55.63, 101.18, 105.79, 108.39,
114.51, 121.20, 122.29, 128.48, 131.59, 132.13, 144.68, 147.37, 148.23, 157.34,
175.39; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 341.1389; found 341.1391.

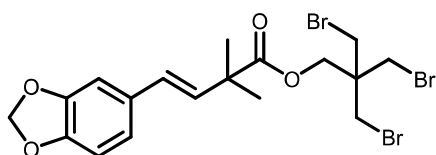


3v

5ml のスクリュールバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2n (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 HSiTMS_3 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol,
20 mol%)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C 、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー

(展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3v を得た(46%, cis:trans=99:<1)。

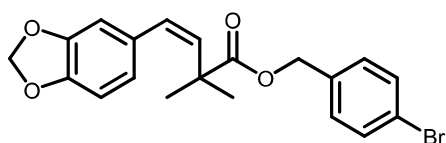
IR (neat) ν 2948, 1733, 1129 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.37 (s, 6H), 3.42 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 5.55 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.38 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 27.69, 34.37, 42.74, 43.80, 64.13, 101.25, 108.23, 109.08, 122.38, 129.61, 130.81, 135.26, 146.92, 147.68, 175.76; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Br}_3\text{N}(\text{M}+\text{NH}_4^+)$: 555.9337; found 555.9334.



4v

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2n (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C 、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物
4v を得た(55%, cis:trans=<1:99)。

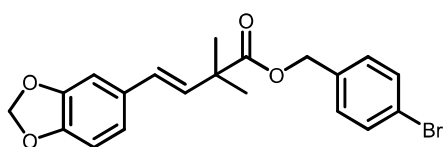
IR (neat) ν 2947, 1734, 1130 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 3.50 (s, 6H),
4.19 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.15 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H),
6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3)
 δ : 25.23, 34.00, 43.18, 44.72, 64.08, 101.25, 105.72, 108.49, 121.17, 128.45,
131.38, 132.06, 147.48, 148.29, 175.34; HRESIMS calcd. for
 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Br}_3\text{N}(\text{M}+\text{NH}_4^+)$: 555.9337; found 555.9339.



3w

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2e (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.1 mmol, 20 mol%)、TPMA (0.05
mmol, 10 mol%)、 HSiTMS_3 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol, 20 mol%)、
 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて

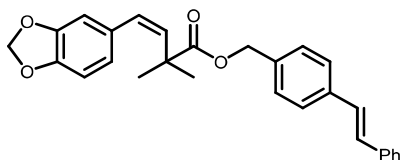
125°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1）により精製し、生成物 3w を得た(70%, cis:trans=99:<1)。IR (neat) ν 2946, 1727, 1129 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (s, 6H), 4.70 (s, 2H), 5.57 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.36 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.55-6.57 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 27.67, 43.72, 65.68, 101.11, 107.95, 109.13, 122.15, 122.28, 129.35, 129.84, 131.71, 135.16, 135.97, 146.59, 147.39, 176.43; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Br}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 403.0545; found 403.0545.



4w

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2e (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20 mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1）により精製し、生成物 4w を得た(77%, cis:trans=13:87)。

IR (neat) ν 2971, 1725, 1129 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 5.08 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.20 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.89 (s, 1H) 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 25.17, 44.48, 65.76, 101.21, 105.74, 108.42, 121.15, 122.26, 128.16, 129.71, 129.84, 131.60, 132.43, 135.40, 147.33, 148.23, 176.18; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Br}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 403.0545; found 403.0542.

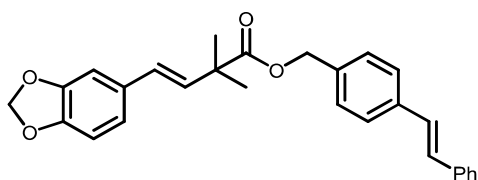


3x

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2o (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、 HSiTMS_3 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_3PO_4 (0.1 mmol,

20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 125°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3x を得た(76%, cis:trans=99:<1)。

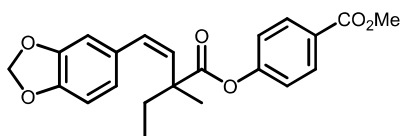
IR (neat) ν 2936, 1730, 1129 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (s, 6H), 4.78 (s, 2H), 5.59 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.39 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 27.66, 43.78, 66.26, 101.08, 107.96, 109.18, 122.30, 126.66, 128.33, 129.16, 135.48, 136.12, 137.26, 146.56, 147.39, 176.55; HRESIMS calcd. for C₂₈H₂₇O₄ (M+H⁺): 427.19093; found 427.19091.



4x

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブromoエステル 2o (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA (0.05 mmol, 10 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20 mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 4x を得た(85%, cis:trans=11:89)。

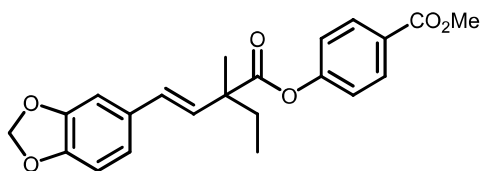
IR (neat) ν 2973, 1724, 1131 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (s, 6H), 5.17 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.26 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 25.22, 44.55, 66.37, 101.19, 105.82, 108.40, 121.16, 126.73, 126.80, 127.93, 128.06, 128.31, 128.48, 128.59, 128.90, 129.28, 132.68, 135.71, 137.39, 137.41, 147.29, 148.21, 176.32; HRESIMS calcd. for C₂₈H₂₇O₄ (M+H⁺): 427.19093; found 427.19099.



3y

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2p (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol,
20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 125°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
(展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3y を得た(72%,
cis:trans=95:5)。

IR (neat) ν 2970, 1749, 1719, 1159 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (t, J = 7.5 Hz,
3H), 1.43 (s, 3H), 1.82 (dq, J = 7.4 and 13.7 Hz, 1H), 1.99 (dq, J = 7.4 and 13.7
Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.64 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.49 (d, J = 12.5 Hz,
1H), 6.69 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.76 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J =
9.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 8.93, 23.03, 34.57, 47.89, 52.24, 101.17, 108.20,
109.25, 121.45, 122.42, 127.49, 130.14, 131.02, 131.22, 134.42, 146.90, 147.64,
154.75, 166.57, 173.98; HRESIMS calcd. for C₂₂H₂₃O₆ (M+H⁺): 383.14946; found
383.14947.

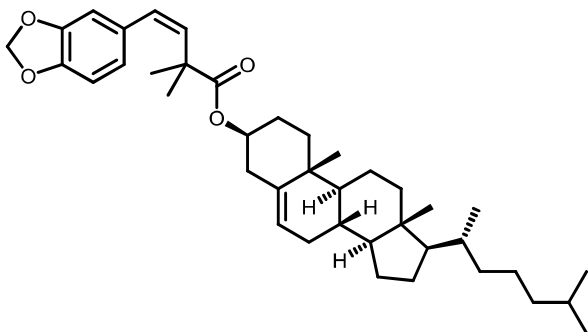


4y

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2p (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.1 mmol, 20 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、B₂Pin₂ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₂CO₃ (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物
4y を得た(86%, cis:trans=<1:99)。

IR (neat) ν 2972, 1749, 1720, 1091 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.01 (t, J = 7.5 Hz,
3H), 1.49 (s, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.85 (dq, J = 7.4 and 13.7 Hz, 1H), 2.02 (dq, J =
7.6 and 13.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 5.96 (s, 2H), 6.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.46

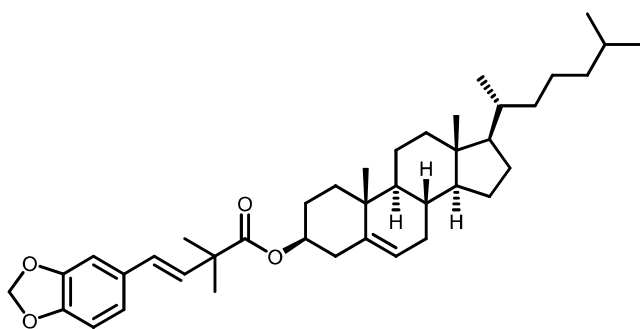
(t, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 9.18, 20.55, 32.45, 48.88, 52.27, 101.24, 105.77, 108.44, 121.26, 121.73, 127.80, 129.49, 130.84, 131.29, 131.56, 147.46, 148.28, 154.90, 166.51, 174.14; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 383.14946; found 383.14949.



3z

5ml のスクルーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2q (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol,
20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰
囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、
ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー
(展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物 3z を得た(44%,
cis:trans=99:<1)。

IR (neat) ν 2947, 1717, 1160 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H),
0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 0.97 (s, 2H), 1.02 (s, 2H), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 8H), 1.31
(d, $J = 4.5$ Hz, 6H), 1.48-1.53 (m, 6H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 2.30
(d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 2.46-2.52 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.55 (d, $J = 12.4$
Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.66 (s,
1H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 11.94, 18.81, 19.10, 19.42,
21.13, 22.65, 22.91, 23.93, 24.38, 27.84, 27.84, 28.11, 28.33, 32.01, 34.25, 35.90,
36.29, 36.67, 36.71, 37.10, 38.20, 39.63, 39.85, 42.41, 42.42, 43.77, 50.14, 56.26,
56.82, 73.68, 101.06, 107.99, 109.30, 122.72, 129.16, 131.51, 136.05, 139.95,
146.63, 147.42, 176.86; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 603.4412; found
603.4411.

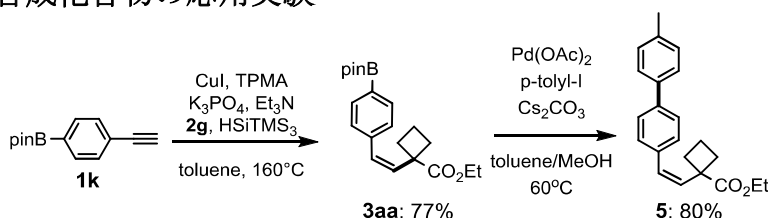


4z

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1h (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2q (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA
(0.05 mmol, 10 mol%)、 B_2Pin_2 (0.75 mmol, 1.5 equiv)、 K_2CO_3 (0.1 mmol, 20
mol%)、EtOH (1.0 mmol, 2.0 equiv)、 Et_3N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene
(1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 100°C、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了
後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシ
ュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc=30:1) により精製し、生成物
4z を得た (53%, cis:trans=5:95)。

IR (neat) ν 2932, 1723, 1137 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.67 (s, 4H), 0.86 (d, J =
6.7 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.02 (s, 6H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.33
(s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.50 (m, 8H), 1.84 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 2.30 (d, J = 7.6 Hz,
3H), 4.59 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 6.21 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J
= 16.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.3
Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 11.93, 18.80,
19.10, 19.46, 21.12, 22.66, 22.92, 23.92, 24.37, 25.22, 27.75, 28.11, 28.33, 31.95,
32.01, 35.90, 36.28, 36.70, 37.06, 38.08, 39.62, 39.83, 42.41, 44.40, 50.11, 56.24,
56.80, 74.30, 101.16, 105.79, 108.39, 121.08, 122.79, 127.61, 131.94, 133.16,
139.87, 148.18, 175.92, ; HRESIMS calcd. for $C_{40}H_{59}O_4$ ($M+H^+$): 603.4412; found
603.4415.

2. 反応及び合成化合物の応用実験



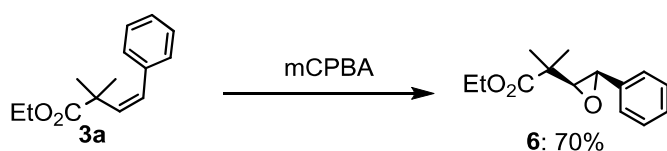
5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルキン 1k (0.5 mmol, 1.0 equiv)、 α -ブ
ロモエステル 2g (0.75 mmol, 1.5 equiv)、CuI (0.05 mmol, 10 mol%)、TPMA

(0.05 mmol, 10 mol%)、HSiTMS₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv)、K₃PO₄ (0.1 mmol, 20 mol%)、Et₃N (0.75 mmol, 1.5 equiv)、dist. Toluene (1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 160°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 3aa を得た(77%, cis:trans=99:1)。

IR(neat): ν 2923, 1723, 1149 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.69- 1.79 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.48-2.56 (m, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.19, 15.99, 24.97, 32.75, 49.14, 60.96, 83.89, 128.29, 129.79, 134.55, 135.41, 139.49, 175.79. HRESIMS calcd. for C₁₅H₁₈O₂ (M+H⁺): 230.1306; found 230.1305.

5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルケン 3aa (0.25 mmol, 1.0 equiv)、4-Iodotoluene (0.38 mmol, 1.5 equiv)、Pd(OAc)₂ (0.013 mmol, 5 mol%)、Cs₂CO₃ (0.5 mmol, 2.0 equiv)、dist. Toluene (0.4 ml)、MeOH (0.1 ml)を加え、窒素雰囲気下にて 60°C、12 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、室温まで冷却し、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。その後、フラッシュクロマトグラフィー (展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1) により精製し、生成物 5 を得た(80%)。

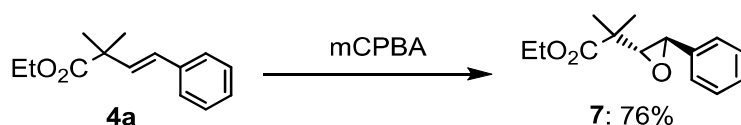
IR(neat): ν 2926, 2251, 1714, 1496, 1207, 1103 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 1H), 2.07- 2.17 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.18, 16.00, 21.19, 32.83, 49.04, 60.98, 126.52, 126.95, 129.47, 129.53, 129.68, 134.67, 135.33, 137.27, 137.99, 139.88, 175.94. HRESIMS calcd. for C₁₅H₁₈O₂ (M+H⁺): 230.1306; found 230.1309.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルケン 3a (0.5 mmol, 1.0 equiv)、m-chloroperoxybenzoic acid (0.6 mmol, 1.2 equiv)、dist. CH₂Cl₂ (2.0 mL)を加え、窒素雰囲気下にて室温で、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、飽和 NH₄Cl

水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1）により精製し、生成物 6 を得た(70%)。

IR (neat) ν 2980, 1724, 1137 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ : 1.23 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.15-4.19 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.22, 20.81, 21.66, 43.07, 55.38, 61.05, 66.61, 125.77, 128.30, 128.62, 137.41, 175.68. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 257.1153; found 257.1153.



5ml のスクリーバイアルに攪拌子、アルケン 4a (0.5 mmol, 1.0 equiv)、*m*-chloroperoxybenzoic acid (0.6 mmol, 1.2 equiv)、dist. CH_2Cl_2 (2.0 mL)を加え、窒素雰囲気下にて室温で、20 時間加熱し攪拌を行った。反応終了後、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過、減圧濃縮により粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒 hexane:EtOAc = 30:1）により精製し、生成物 7 を得た(76%)。

IR (neat) ν 2979, 1725, 1140 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ : 0.85 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.12 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.86, 25.16, 27.75, 43.75, 60.58. HRESIMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 257.1153; found 257.1156.

第9節

参考文献

1. (a) Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753, Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 553. (b) Ryu, I.; Uehara, S.; Hirao, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1005. (c) Lipshutz, B. H.; Huang, S.; Leong, W. W. Y.; Zhong, G.; Isley, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19985. (d) Fukuyama, T.; Kawamoto, T.; Kobayashi, M.; Ryu, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1791. (e) Nawrat, C. C.; Jamison, C. R.; Slutskyy, Y.; MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11270.
2. (a) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science*, **1945**, *102*, 128. (b) Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055–1059.
3. (a) Panchaud, P.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2755. (b) Weidner, K.; Giroult, A.; Panchaud, P.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17511. (c) Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11041. (d) Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8604. (e) Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11041. (f) Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7776. (g) Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2763. (h) Renaud, P.; Ollivier, C.; Panchaud, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3460. (i) Panchaud, P.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2755. (j) Weidner, K.; Giroult, A.; Panchaud, P.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17511.
4. (a) Wille, U. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 813. (b) Zhang, N.; Samanta, S. R.; Rosen, B. M.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5848.
- 5.
6. (a) Takami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2993. (b) Kambe, N.; Moriwaki, Y.; Fujii, Y.; Iwasaki, T.; Terao, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4656. (c) Cheung, C. W.; Zhurkin, F. E.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4932.
7. (a) Iqbal, N.; Jung, J.; Park, S.; Cho, E. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 539. (b) Suess, A. M.; Uehling, M. R.; Kaminsky, W.; Lalic, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7747. (c) Uehling, M. R.; Suess, A. M.; Lalic, G. *J. Am. Chem.*

- Soc. **2015**, 137, 1424.
8. Lu, X.-Y.; Liu, J. H.; Lu, X.; Zhang, Z.-Q.; Gong, T.-J.; Xiao, B.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5324.
 9. (a) Nishikata, T.; Nakamura, K.; Itonaga, K.; Ishikawa, S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5816. (b) Nishikata, T.; Nakamura, K.; Inoue, Y.; Ishikawa, S. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 10154.
 10. (a) Zhang, N.; Samanta, S. R.; Rosen, B. M.; Percec, V. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5848–5958.
 11. (a) Suess, A. M.; Uehling, M. R.; Kaminsky, W.; Lalic, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7747. (b) Uehling, M. R.; Suess, A. M.; Lalic, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1424.
 12. Che, C.; Zheng, H.; Zhu, G. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1617

総論

本論文では、銅-アミン触媒による α -ブロモカルボニル化合物の活性化法に着目し、中間体であるアルキルラジカル種の反応性を利用した炭素-炭素二重結合形成反応の開発について述べたものである。

第1章では、 α -メチルスチレン類と α -ブロモカルボニル化合物を用いたエキソメチレン化合物の合成について検討を行った。これまでに報告された溝呂木-Heck 反応では、三級アルキル基の導入は困難であり、さらにエキソメチレン化合物の合成例はなかった。そこで、銅-アミン触媒存在下 α -ブロモカルボニル化合物から生成するアルキルラジカル種を用いて検討を行った結果、エキソメチレン化合物が高選択性で得られることを明らかにした。

第2章では、2位に水酸基を有する α -メチルスチレン、アリアルエステルによる **Z** 選択的アルケン合成についての検討を行った。一般的にアルケン合成において、**Z** 選択的なアルケンの合成は未だに困難であることから、新規の合成法開発が求められていた。本反応では、水酸基を配向基とすることで、これまでにない **Z** アルケンの合成を可能にした。

第3章では、銅触媒存在下において末端アルキンとビスピナコラトジボロンを用いた還元的ボリル化反応が水中で円滑に進行することを見出した。本反応は、高価で空気に不安定な触媒及び配位子を必要としない。また、本反応では、銅触媒のリサイクルも可能であることが明らかとなった。

第4章では、銅-アミン触媒存在下アルケニルボロン酸エステルと α -ブロモカルボニル化合物を用いた鈴木-宮浦カップリング反応が良好に進行し、対応する **E** アルケンを高収率で得られることを見出した。また、スチリル銅錯体を用いて α -ブロモカルボニル化合物と反応を行ったところ、目的生成物である **E** アルケンが良好な収率で得られたことから、スチリル銅錯体が反応中間体である可能性が示唆された。

第5章では、銅-アミン触媒存在下における末端アルケンと α -ブロモカルボニル化合物の反応及び第3章、第4章で得られたアルケニルボロン酸エステルと α -ブロモカルボニル化合物の反応の知見をもとに、末端アルキンと α -ブロモエステルとの立体選択的ヒドロアルキル化反応が、高立体選択的に進行することを見出した。本反応では、 $\text{HSi}(\text{SiMe}_3)_3$ を添加剤として用いたときに **Z** 選択的なヒドロアルキル化反応が進行し、また、 B_2Pin_2 、 $t\text{BuOH}$ を添加剤として用いたとき **E** 選択的ヒドロアルキル化反応が進行することが明らかになった。

以上のように、本研究では銅-アミン触媒系が α -ブロモカルボニル化合物を活性化することを利用し、種々のアルケン及びアルキンを用いた位置及び立体

選択的炭素-炭素二重結合反応を新規に見出した。これらの反応は、安価かつ容易に調製可能な種々の α -ブロモカルボニル化合物を用いて効率的に位置及び立体選択的にアルケンへと変換することが可能なことから、有機合成化学的に有用である。

謝辞

本研究の遂行ならびに本博士論文の執筆にあたり終始ご指導、ご鞭撻を賜りました山口大学大学院創成科学研究科 西形孝司准教授に心より感謝すると共に厚く御礼申し上げます。そして、本論文の審査をお願い致しました山口大学創成科学研究科 上村明男教授、創成科学研究科 村藤俊宏教授、創成科学研究科 鬼村謙二郎教授、創成科学研究科 上條真准教授、創成科学研究科 川本拓治助教に深く御礼申し上げます。

また、本研究の実施に当たり多岐にわたり適切かつ懇切丁寧なご指導を頂きました東京医科大学 石川慎吾助教に深く感謝申し上げます。また、貴重なお時間を割いて錯体合成に関する実験技術及び知見をご指導頂きました東京大学生産技術研究所 砂田祐輔准教授に深く御礼申し上げます。

本研究における実験に際し、多大なご協力を頂いた田中千裕学士に感謝申し上げます。また、いろいろお世話になりました西形研究室の皆様方に御礼申し上げます。

最後に、大学院進学に際し、無事過ごすことができるように温かく見守り支援して下さった両親に深く感謝いたします。