

博士論文

遷移金属触媒を用いた立体的に嵩高い官能基
導入法の開発

The Development of Transition metal-catalyzed
Loadings of sterically hindered functional groups

平成 30 年 3 月

山根 侑

山口大学大学院理工学研究科

目次

緒言.....	1
参考文献.....	21
第1章 三置換フランの立体的に込み合った位置の C-H 結合の直接的 アリール化の開発.....	26
第1節 緒言.....	27
第2節 反応条件の最適化.....	34
第3節 基質一般性の検討.....	47
第4節 反応機構の考察.....	50
第5節 テトラアリールフラン合成の検討.....	51
第6節 小括.....	52
第7節 実験項.....	53
第8節 ¹ H および ¹³ C NMR スペクトル.....	68
第9節 参考文献.....	89
第2章 第3級 α-ブロモアミドを用いた γ-ブチロラクタムとイミノラクトンの 分岐合成法の開発.....	92
第1節 緒言.....	93
第2節 作業仮説.....	98
第3節 反応条件の最適化.....	99
第4節 基質一般性の検討.....	113
第5節 合成的な変換の検討.....	121
第6節 反応機構の考察.....	124
第7節 二量化反応の検討.....	131
第8節 基質一般性の検討.....	136
第9節 イミノラクトンの合成的変換の検討.....	138
第10節 反応機構の考察.....	140
第11節 小括.....	143
第12節 実験項.....	144
第13節 ¹ H および ¹³ C NMR スペクトル.....	207
第14節 参考文献.....	284

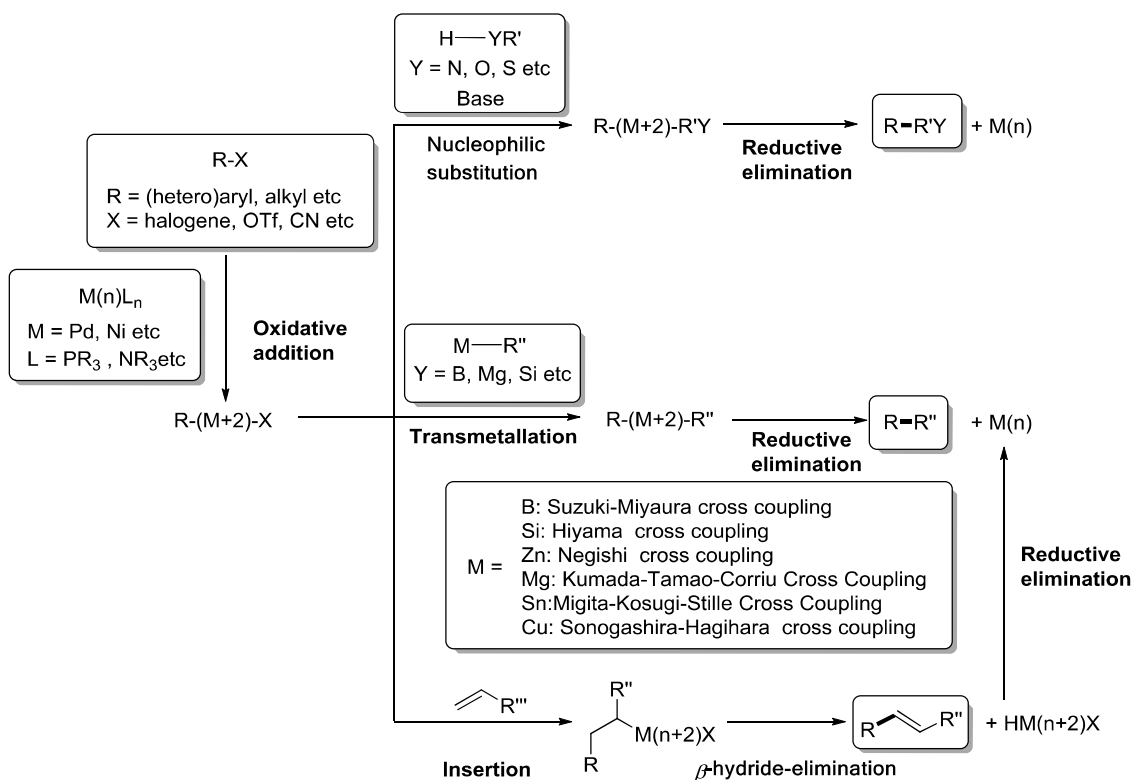
第3章 第3級 α -ブロモアミドと末端アルキンを用いた 菌頭型クロスカップリング反応の開発.....	287
第1節 緒言.....	288
第2節 作業仮説.....	296
第3節 反応条件の最適化.....	297
第4節 基質適用範囲の検討.....	302
第5節 合成的変換の検討.....	307
第6節 反応機構の考察.....	309
第7節 小括.....	317
第8節 実験項.....	318
第9節 ^1H および ^{13}C NMR スペクトル.....	346
第10節 参考文献.....	391
第4章 鉄触媒を用いたヘテロアリール環への第3級アルキル基の 導入反応の開発.....	395
第1節 緒言.....	396
第2節 反応条件の最適化.....	401
第3節 基質適用範囲の検討.....	407
第4節 反応機構の考察.....	410
第5節 適用可能な反応の検討.....	414
第6節 小括.....	418
第7節 実験項.....	419
第8節 ^1H および ^{13}C NMR スペクトル.....	436
第9節 参考文献.....	465
総括.....	468
論文目録.....	470
謝辞.....	473

緒論

1.1 遷移金属触媒を用いた有機合成反応

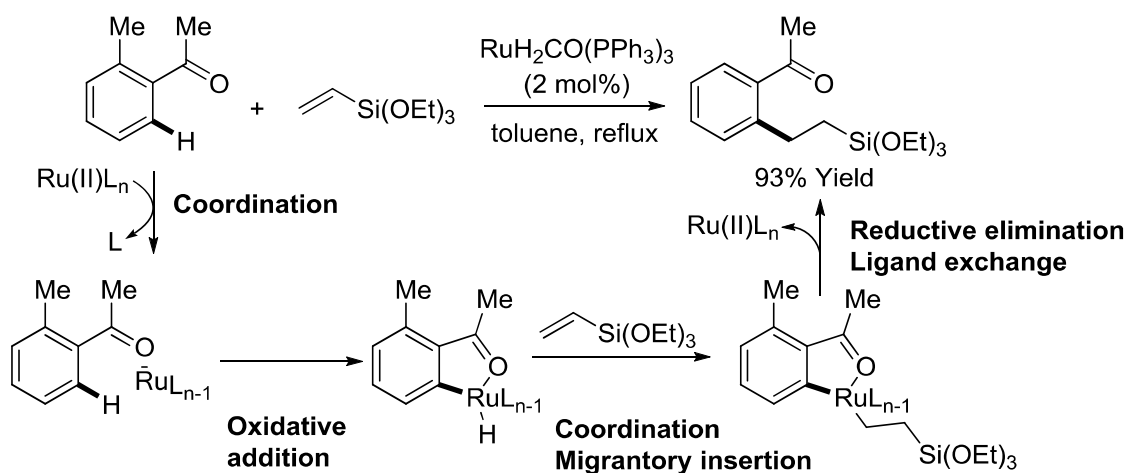
有機合成化学において、多彩な骨格および官能基を有する化合物を高効率かつ高収率で合成する反応の開発は学術分野だけでなく、産業界においても低環境負荷、低資源化、研究スピードの向上の観点から重要視されている。

これらを満たす反応として遷移金属触媒を用いた有機反応が挙げられる。これはパラジウムをはじめとする後周期遷移金属触媒存在下、アリールハライドなどの求電子剤と各種求核剤とを作用させ、新しい結合を形成する反応である。主な反応例としては、炭素および酸素などのヘテロ原子求核剤を利用した炭素-炭素、炭素-ヘテロ原子結合の形成反応 (Scheme 1 上式)¹⁻⁹、ボロン酸や有機ケイ素化合物など有機金属試薬を求核剤として用いたアルキル基、アリール基などの炭素官能基の導入反応 (Scheme 1 中式)¹⁰⁻¹⁵、オレフィンなどの炭素-炭素結合不飽和結合を有する化合物への挿入反応 (Scheme 1 下式)¹⁶などが挙げられる。



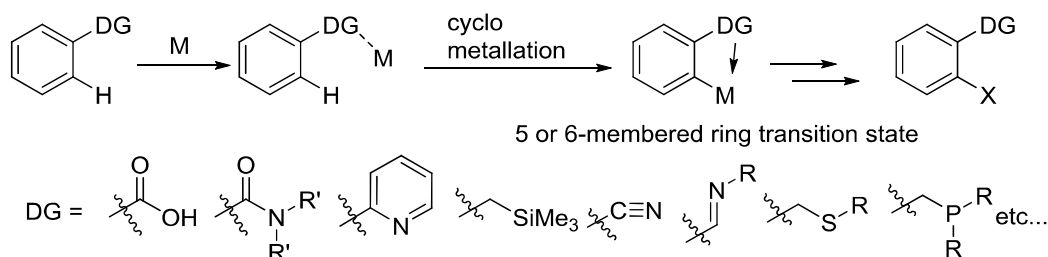
Scheme 1

これらの反応の開発により芳香環やアルキンといった、古典的な求核置換反応、脱離反応といったものでは官能基化が困難な化合物の修飾が容易となった。近年ではハロゲン化物、トリフラートなどの擬似ハロゲン化物を使用せず、直接 C-H 結合を変換する反応の開発が盛んである¹⁷⁻³²⁾。1992年に村井らが Ru(II)触媒存在下、アセトフェノンとビニルシランを用いたクロスカップリング反応において、アセチル基の *o* 位の C-H 結合が選択的にアルキル化することを見出した (Scheme 2)³³⁾。



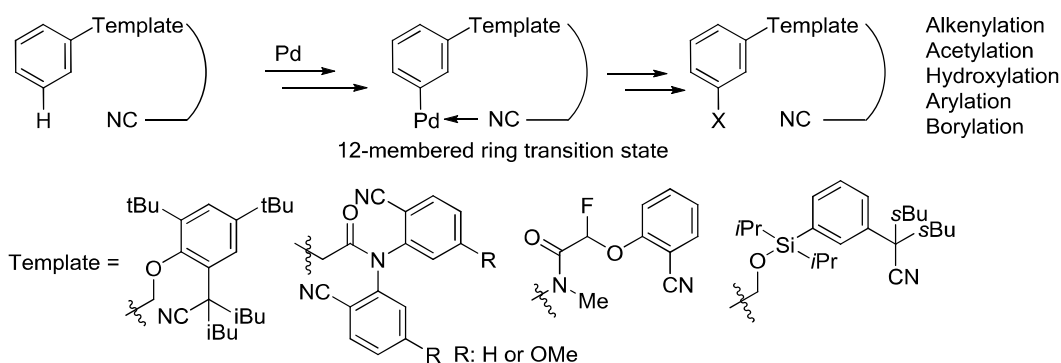
Scheme 2

この反応はアセチル基の酸素原子と Ru(II)触媒が配位することで、*o* 位の C-H 結合が Ru に接近、活性化をされることで、選択的に切断され、炭素-Ru 結合が形成される。これがビニルシランに配位、転位挿入を起こし、還元的脱離を起こすことで位置選択的なアルキル化が達成された。以後 Scheme 2 のように遷移金属触媒と酸素や窒素といったヘテロ原子をとの相互作用を利用して、メタラサイクルを形成し、芳香環上もしくはアルキル基上の位置選択的な C-H 結合の変換反応の開発が盛んに行われている^{34,35)}。特にベンゼン環に関しては配向基の設計に関する研究が進んでおり、適切な環数のメタラサイクルを形成することで *o*³⁶⁾、*m*³⁷⁾、*p* 位³⁸⁾の C-H 結合の選択的な変換が可能となっている。まず Scheme 3 に *o*-配向基の例を示す。



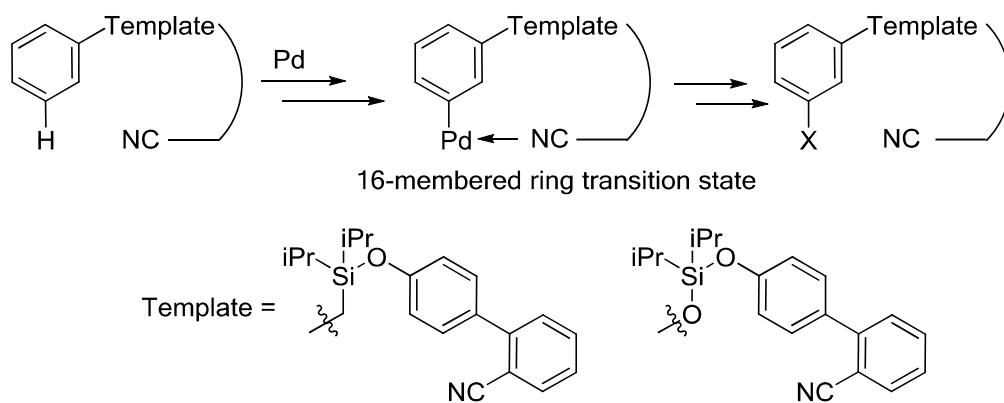
Scheme 3

配向基を用いたメタ位の官能基化は2012年にYuらによって初めて報告された^{37c)}。それまではメタ位のC-H結合の官能基化は芳香族求電子置換反応を利用する例などは報告されていたが、ニトロベンゼンや安息香酸誘導体のような電子求引基が存在する場合に限られていた³⁹⁾。Yuらは12員環状のパラダサイクルを経由することで、メタ位の選択的な官能基化に成功した (Scheme 4)。以降同グループを中心に過剰反応の抑制、適用範囲の拡大などが進んでいる。



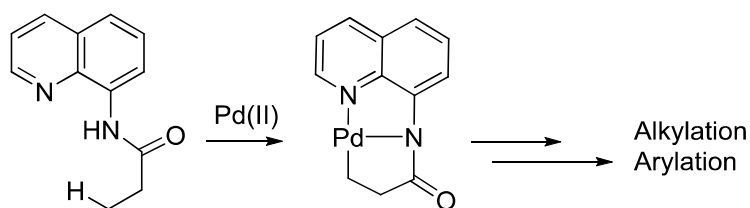
Scheme 4

配向基を用いたパラ位の官能基化は2015年にMaitiらによって初めて報告された^{38b)}。この反応では16員環状のパラダサイクルを経由している。現在のところオレフィン化のみが可能となっている (Scheme 5)。



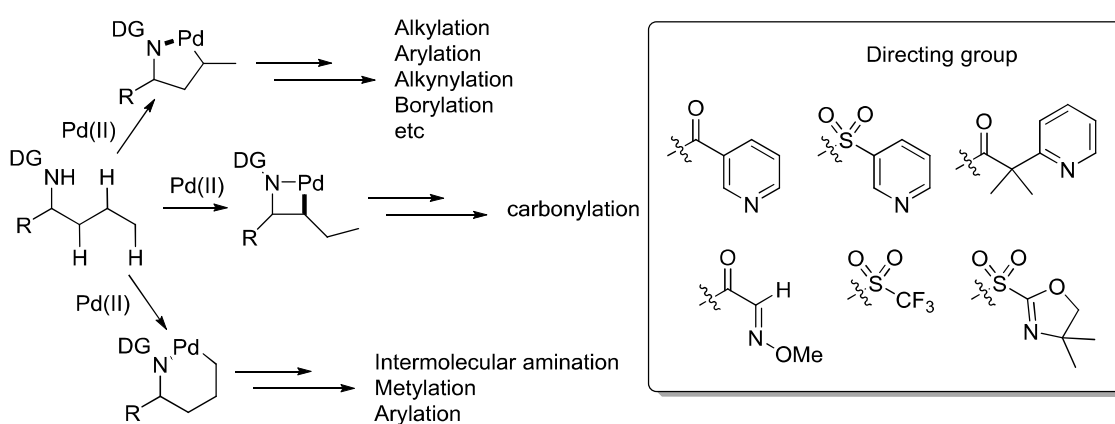
Scheme 5

C(sp³)-H結合の位置選択的な変換に関しては、アミドもしくはアミノ酸誘導体とPd触媒を用いた例が中心である⁴⁰⁾。アミドに関しては8-アミノキノリンを導入した二配座型のものがよく配向基として用いられており、β位のアルキル化、アリール化が報告されている (Scheme 6)⁴¹⁾。



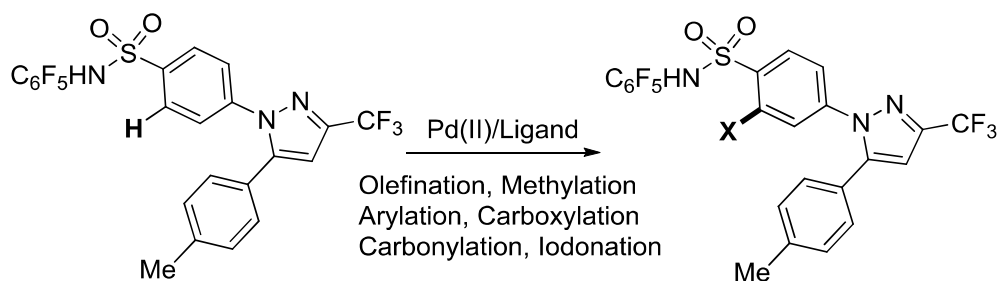
Scheme 6

アミノ酸誘導体の場合も配向基の利用、基質の設計により、 β 、 γ 、 δ 位のC-H結合の官能基化が達成されている (Scheme 7)⁴²⁾。



Scheme 7

これらの反応を利用することで天然物合成の合成戦略の拡大⁴³⁾、医薬品のリード化合物の誘導体合成といった有用化合物の誘導体合成がより容易となった⁴⁴⁾。例えば Yu らは配向基を利用して鎮痛剤である Celecoxib の位置選択的なC-H結合の変換による誘導体合成を報告している (Scheme 8)⁴⁴⁾。



Scheme 8

また近年では、配向基に依存しない反応系の開発が進んでおり、配位子や Lewis 酸の立体を利用して選択性を制御する反応例が報告されている⁴⁵⁾。

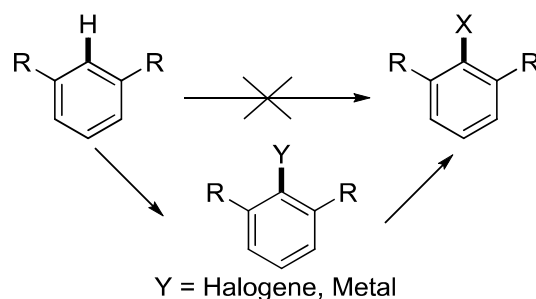
この様に遷移金属触媒を用いた有機反応は従来では合成困難な骨格の容易な合成法などを提供することで、医、農薬品から有機電子材料分野といった幅広い産業分野において高性能な有機化合物の開発、生産に欠かせない反応となっている⁴⁶⁾。

1.2 遷移金属触媒を用いた有機合成反応の課題

遷移金属触媒を利用することで、様々な骨格を有する化合物の合成が可能となったが、未だに解決していない課題として立体的に嵩高い官能基の導入が挙げられる。 sp^2 炭素 および sp^3 炭素の場合について以下に述べる。

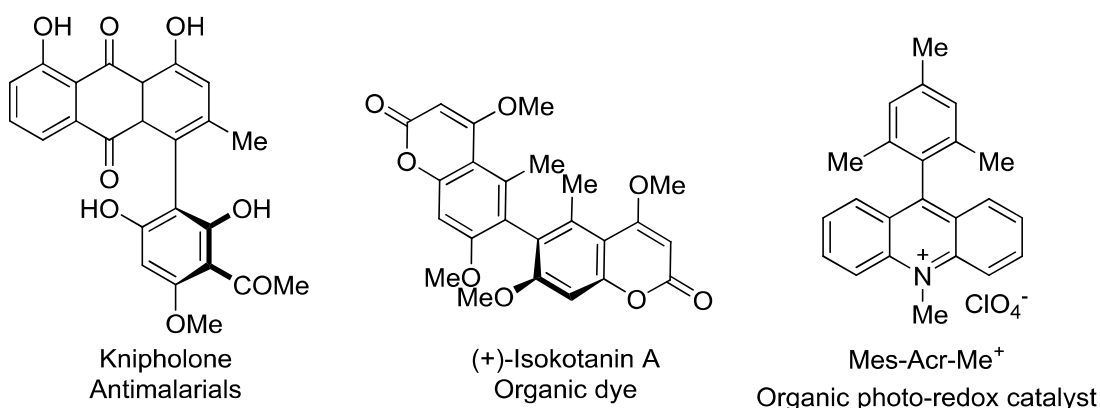
1、立体的に込み合った位置の $C(sp^2)$ -H 結合の直接的な変換

1.1 で述べた様に、ベンゼン環上の C-H 結合の変換方法は広く検討されており、様々な位置の C-H 結合が変換可能となっている。しかしながら、1,3-二置換ベンゼンの C2 位の C-H 結合の様に立体的に込み合った位置の変換反応は殆ど検討されていない。この様な箇所を変換するために、一般的には C-H 結合をハロゲン化もしくはメタル化によって活性化したのちに、反応に用いる必要がある (Scheme 9)。



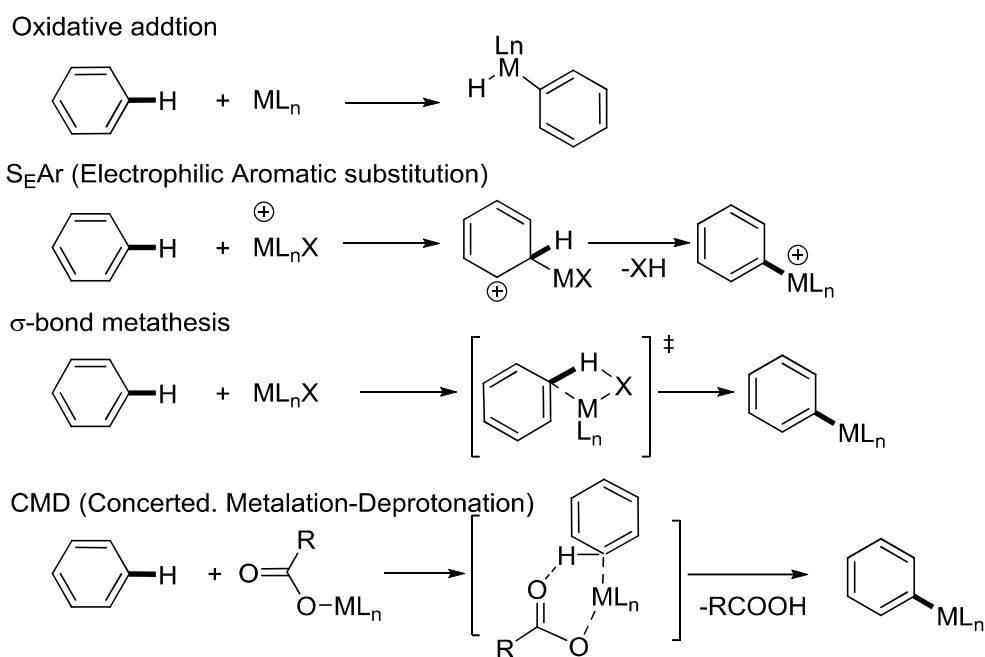
Scheme 9

立体的に嵩高い置換基に挟まれた C-H 結合の直接的な変換反応は、Scheme 10 に示したような軸不斉を有する薬理活性物質の合成⁴⁷⁾、新規有機フォトレドックス触媒の開発への応用が期待できる⁴⁸⁾。



Scheme 10

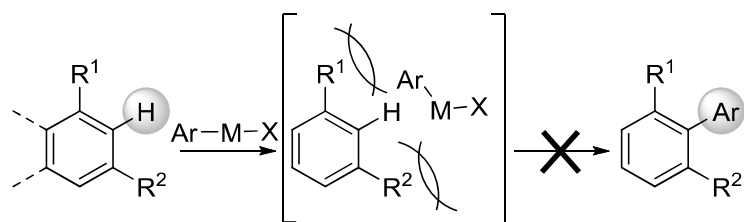
一般的に C-H 結合の変換により炭素-金属結合を形成する場合、以下に示した 4 つの反応経路が考えられる (Scheme 11)⁴⁹⁾。



Scheme 11

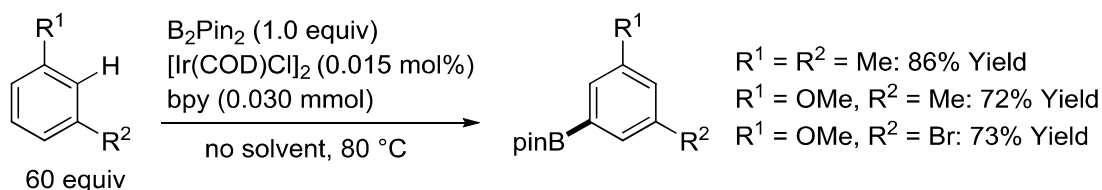
Pd 触媒をはじめとする後期遷移金属触媒を用いた C-H 結合の変換反応において、炭素-金属結合を形成するには酸化的付加、協奏的なメタル化-脱プロトン化 (Concerted. Metalation-Deprotonation, CMD)機構を経由する 경우가多い⁵⁰⁾。これらの反応を経由する場合、一般的にはより立体障害の少ない C-H 結合が反応に関与する。そのため 1,3-二置換ベンゼンの C2 位のような C-H 結合の変換は困難とである。これは置換基と金属種との立体反発により C-H 結合に接近できない、もしくは錯体と基質の接近により配位子が解離することで、

触媒の安定性、反応性が失われるためである (Scheme 12)。



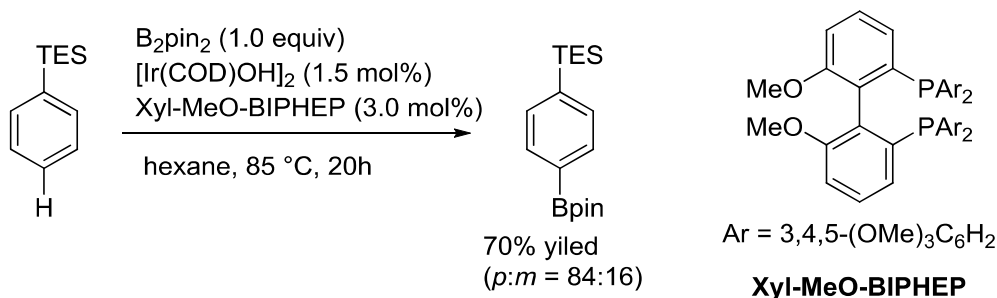
Scheme 12

例えば、Hartwig らは Ir 触媒存在下、キシレンのボリル化を検討したところ、立体的に空いている C5 位のみがボリル化されることを報告している (Scheme 13)^{51a)}。この反応は Ir(I) 触媒の C-H 結合への酸化的付加を経由が提唱されており、立体的に最も空いている C5 位が反応する。



Scheme 13

また基質の立体障害を敢て利用した例もある。2015 年に伊丹らは立体的に嵩高いピアリールホスフィン配位子 Xyl-MeO-BIPHEP を用いて、Ir 触媒周りを嵩高くすることで、立体障害の影響を最も受けない *p* 位の選択的ボリル化を報告している (Scheme 14)⁵²⁾。

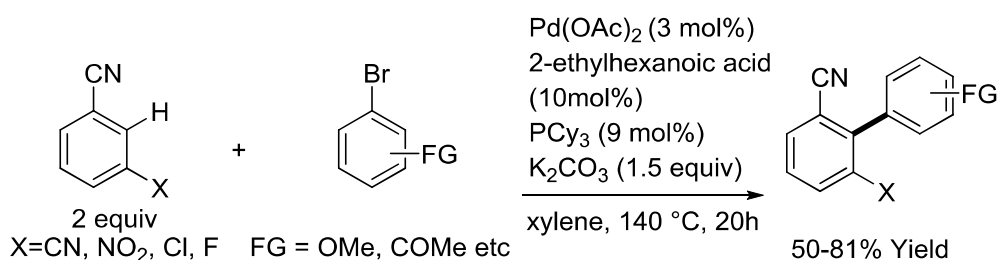


Scheme 14

このように遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応は反応点周りの立体に対して敏感であるために、より空いている C-H 結合が選択的に変換される。そのため込み合った

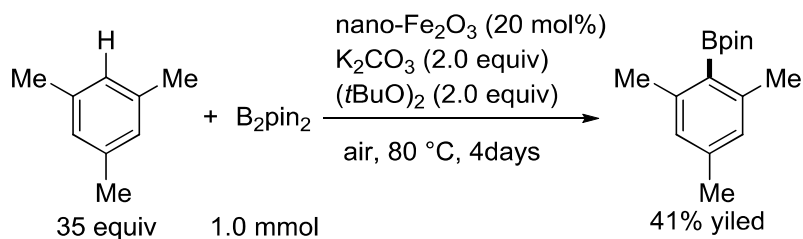
位置の C-H 結合直接的な変換には基質、もしくは触媒系の設計が必要とされている。以下に報告例を挙げる。

2015 年に Koskinen らは 1,3-ジシアノベンゼンのような、配向基と電子求引基を有するアレーン類を基質として用いて C2 位の C-H 結合の直接的なアリール化を報告している (Scheme 15)⁵³。



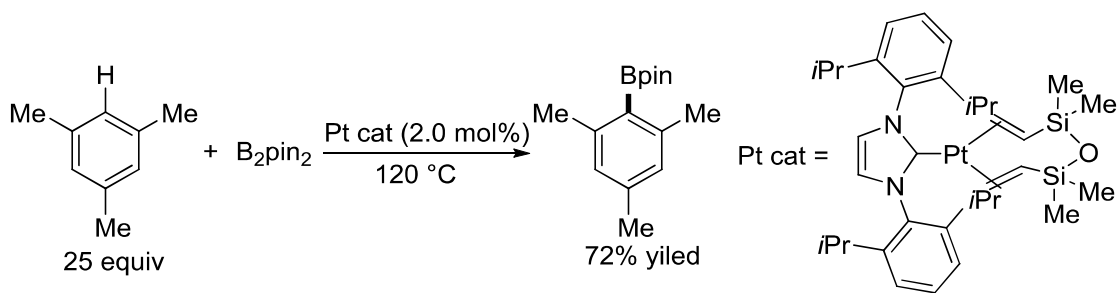
Scheme 15

Wang らはナノ- Fe_2O_3 触媒存在下、大過剰のメシチレンとビスピナコールボランを用いて、GC 収率 41%であるがメシチレンの C2 位のボリル化を達成した (Scheme 16)⁵⁴。この反応は中間体としてカチオン性の高い Fe-B 種が生じており、この金属種への $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ 反応による C-Fe 結合の形成と続く還元的脱離によって、C2 位のボリル化が進行する。



Scheme 16

2015 年に茶谷らは Pt 触媒と NHC 配位子を用いることで、メシチレンの 2 位のボリル化を達成した (Scheme 17)^{55a}。NHC 配位子による Pt 触媒の安定性の向上が反応の進行の鍵となっている^{55b}。この反応は Pt-B 種と C-H 結合の σ ボンドメタセシス、または C-H 結合への酸化的付加を経由してボリル化が進行する。

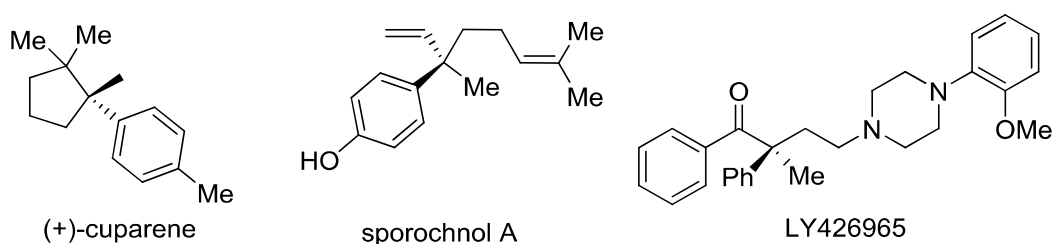


Scheme 17

以上のように芳香環の C-H 結合の変換に関する化学は広く研究されている一方で、置換基に挟まれ、立体的に込み合った位置の C-H 結合の直接的な変換方法は殆ど検討されていない。また過去の報告例は特殊な基質、触媒系に依存している。そのため、基質や特殊な配位子を使用しない汎用性の高い反応の開発が求められている。

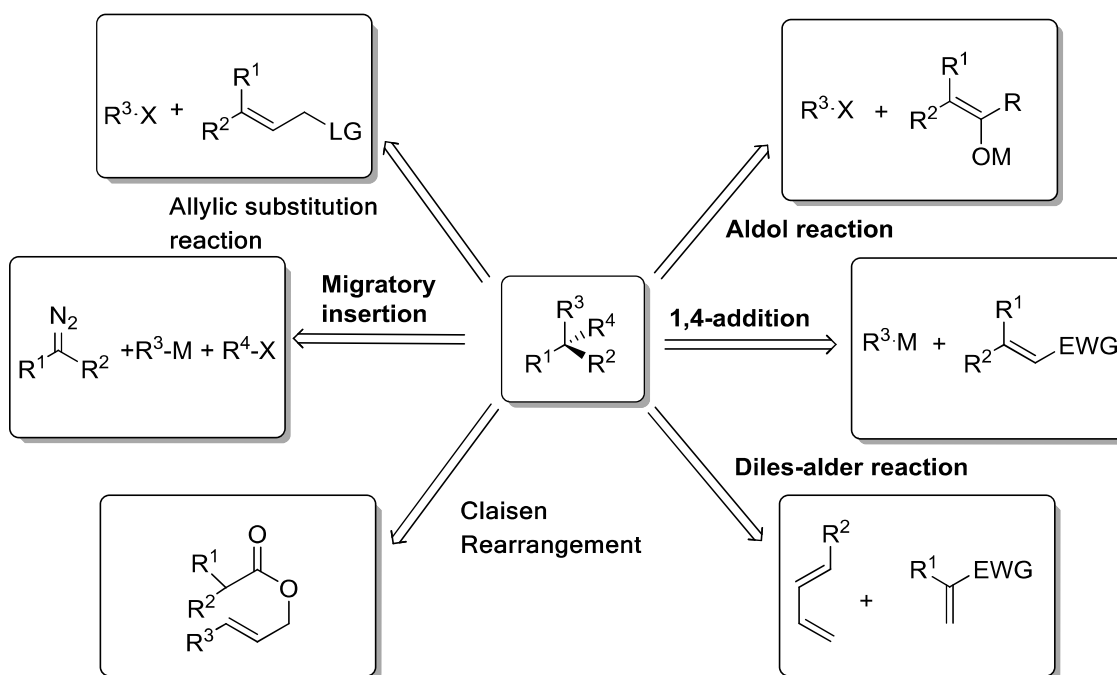
2、第 3 級アルキルハライドの求電子剤としての利用

遷移金属触媒を用いた反応において、第 3 級アルキルハライドのような立体的に嵩高い化合物を求電子剤として反応に用いることは未だに困難である。そのため、第 3 級アルキル基の効率的な合成方法の開発および、構築可能な骨格の多様性の拡大が求められている。第 3 級アルキルハライドの導入が可能となれば、天然物や生理活性物質に頻繁に見られる第 4 級炭素中心、特に炭素-炭素結合のみからなる第 4 級炭素中心の容易な構築法となることが期待できる。第 4 級炭素中心を有する化合物の一例を **Scheme 18** に示す⁵⁶⁾。



Scheme 18

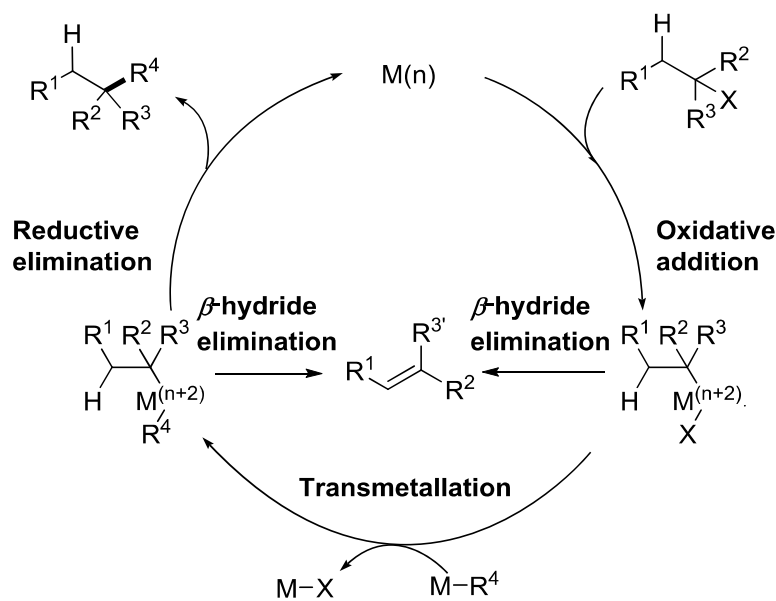
以下に現在、用いられている第 4 級炭素中心を有する環状および非環状化合物の、主な合成方法を示す (**Scheme 19**)⁵⁷⁾。



Scheme 19

これらの方法は天然物合成における中間体などの合成方法としては有用性の高い方法である。しかしこれらの方法の多くは導入できる基質や構築可能な基質に大きな制限がある。その一方で第3級アルキル基のようなものが、一段階で導入可能となれば、第4級炭素中心を有する有用化合物のユニット合成法の開発への応用が可能となる。そのため、有用化合物のライブラリー作成も容易になることが期待できる。これらの利点から第3級アルキル基の直接的な導入法の開発は、医農薬品開発から電子材料分野まで幅広い分野にて貢献しうる反応となることが期待される。

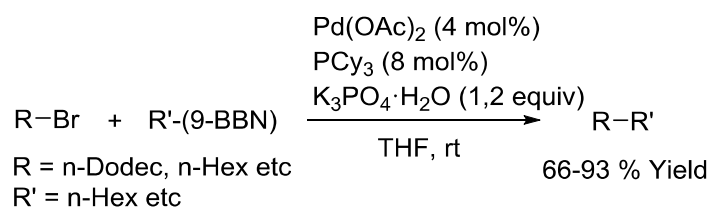
以上のことから第3級アルキルハライドを利用したクロスカップリング反応による、第4級炭素中心構築法の開発が望まれている。しかしながらこの様な立体的に嵩高い基質を用いるクロスカップリング反応は未だに困難とされており、その報告例は未だに少ない。第3級アルキルハライドを求電子剤としてクロスカップリング反応に用いるのが困難な理由としては2点挙げられる。1点目は酸化的付加、2点目は β 水素脱離の過程である。Pd触媒などを用いたクロスカップリング反応の反応機構を以下に示す (Scheme 20)。



Scheme 20

第3級アルキル基に限らず第1級及び第2級アルキル基への酸化的付加がハロゲン化アリールなどの $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-X}$ 結合より困難な理由であった。その理由としては、 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-X}$ 結合は $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-X}$ 結合よりも電子豊富かつ、反応点周りが立体的に込み合っているためである。特にアルキルハライドへの酸化的付加は $\text{S}_{\text{N}}2$ 経路にて進行すると考えられているため、 C-X 結合周りの立体障害が大きくなる第2級アルキルハライドなどへの酸化的付加は殆ど進行しないとされてきた^{58b)}。更に酸化的付加後に生じるアルキル金属錯体は、金属中心の d 軌道が安定化を受けることができない。アルキル金属錯体が不安定なため、 β 水素脱離などの副反応が競合することが問題となる⁵⁹⁾。以下にこれらの問題を克服し、第1級および第2級アルキル基が導入可能となった過程を示す。

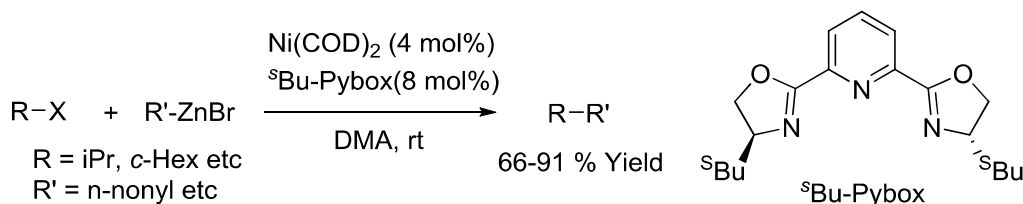
第1級アルキル基を用いたクロスカップリング反応は、トリアルキルホスフィン、もしくは N -ヘテロ環状カルベン(N -Heterocyclic Carbene, NHC)配位子を用いることで効率的に進行することが知られている⁶⁰⁾。2001年にFuらが配位子としてトリシクロヘキシルホスフィン (PCy_3)のような嵩高いトリアルキルホスフィンを用いることで、第1級ハロゲン化物を用いた鈴木-宮浦クロスカップリングが温和な条件にて進行することを見出した (Scheme 21)^{60b)}。



Scheme 21

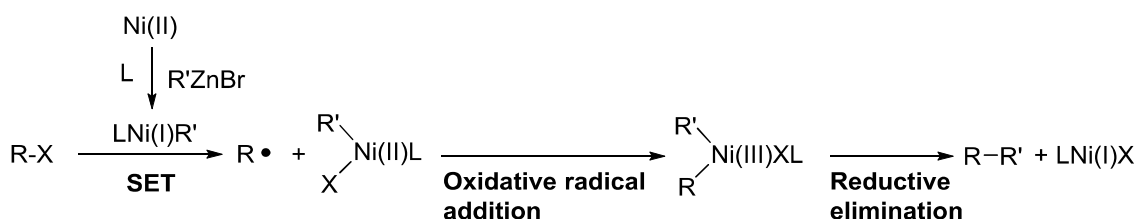
この反応の進行はビストリアルキルホスフィン Pd 錯体を形成することが鍵となっている⁶¹⁾。これはトリシクロヘキシルホスフィンの高い σ -供与性により中心金属の電子密度が増大し、酸化的付加反応が促進されたことおよび、配位子により触媒周りが立体的に高くなることで、 β 水素脱離の抑制と還元的脱離が促進されたためである。これらの知見を利用して、ホスフィン配位子や NHC 配位子を用いて第 1 級アルキルハロゲン化物を求電子剤として用いた各種カップリング反応が発展した。

第 2 級アルキルハライドへの酸化的付加は第 1 級アルキルハライドと同様に、 S_N2 型では殆ど進行しないことが Fu らによって報告されている^{58b)}。そこで第 2 級アルキルハライドを反応に用いるためには、新しい方法論の開発が必要であった。2003 年に Fu らは Ni 触媒存在下、^sBu-PyBox 配位子を用いた第 2 級アルキルハライドを用いた根岸カップリングを達成した (Scheme 22)^{62b)}。



Scheme 22

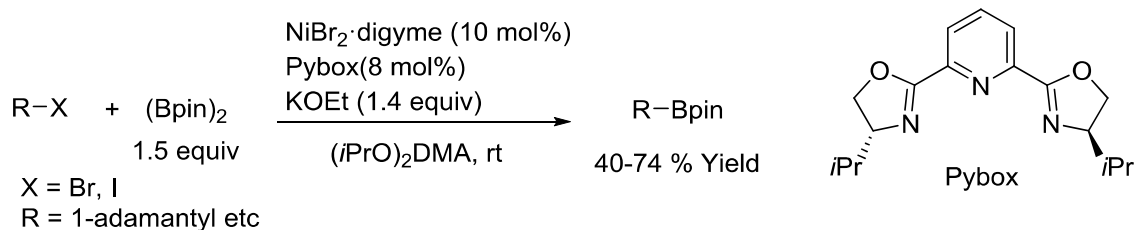
この反応は Ni(0) のアルキルハライドへの S_N2 的な酸化的付加を経由する Ni(0)/Ni(II) の触媒サイクルではなく、一電子移動を経由した Ni(I)/Ni(II)/Ni(III) のサイクルで進行する。反応機構は、まず Ni(II) 種が有機亜鉛試薬により還元され Ni(I) が発生する。これと基質の第 2 級アルキルハライドとの間で一電子移動反応が進行し、アルキルラジカルと Ni(II) 種が生成する。生じた Ni(II) 種に対して、アルキルラジカルが酸化的に付加することで、アルキル Ni(III) 錯体が形成される。Ni(III) 種が還元的脱離を起こすことによってカップリング生成物と Ni(I) 種が得られる (Scheme 23)⁶³⁾。



Scheme 23

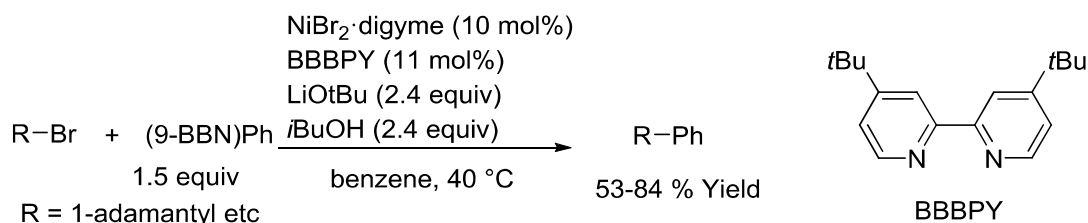
以後、Ni、Co、Fe 触媒などの金属触媒を利用した触媒系の開発が行われ、各種カップリング反応が報告されている⁶²⁾。また近年では当初反応に用いることができなかった Pd 触媒も、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を反応に用いることが可能となっている⁶⁴⁾。

以上のように第1級、第2級ハロゲン化物を求電子剤として用いたクロスカップリング反応の開発は様々な反応が達成されている。しかし第3級アルキル基を求電子剤として用いることは長らく困難であった。2012年にFuらは第2級ハロゲン化物のクロスカップリング反応がラジカル的に進行することを利用して、NiBr₂・dygyme/Pyboxの触媒系に着目し、3級アルキル基のボリル化を達成した (Scheme 24)⁶⁵⁾。



Scheme 24

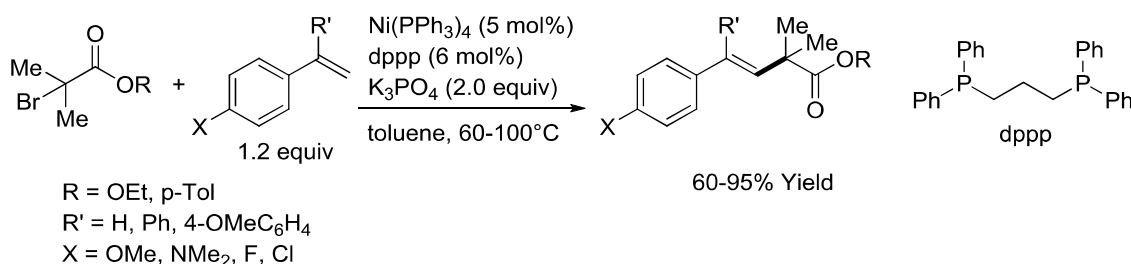
またFuらは翌年にはNiBr₂・dygyme/BBBPYの触媒系にて9-BBNをアリール源とした鈴木宮浦クロスカップリングを報告した (Scheme 25)⁶⁵⁾。



Scheme 25

Fu らの Ni 触媒を用いた 3 級アルキル化反応の成功例以後、Ni 触媒また Pd 触媒を用いたヘテロアリール化、シリル化などが報告され始めた⁶⁵⁾。しかしこれらのクロスカップリング反応によって導入できた官能基は基本的には 1-adamantyl 基や tBu 基のような単純な炭素官能基に限られており、導入した官能基を利用し、生成物の変換が課題として挙げられる。より有用な 4 級炭素中心を有する化合物の合成方法の開発および反応の多様性の拡大のためには、新しい方法論の開発が求められている。その新しい方法論として例えば第 3 級 α -ハロカルボニル化合物などのようなハロゲン化物と遷移金属触媒を用いたラジカル反応が挙げられる。以下に報告例を述べる。

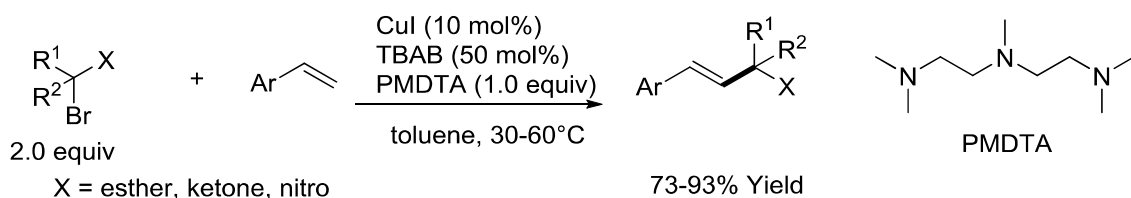
2012 年に Lei らは Ni(PPh₃)₄/ジフェニルホスフィノプロパン (dppp) の存在下、第 3 級 α -ブロモエステルとスチレン類を用いた、スチレンへの第 3 級アルキル基の導入反応を報告した (Scheme 26)⁶⁶⁾。



Scheme 26

Lei らの報告例では、求電子剤として反応に用いられたものは第 3 級ブロモエステルのみであり、また α 位のアルキル基に関してもメチル基のみの検討であった。そのため、この反応系により導入可能な骨格に関しては未知数な部分が多い。

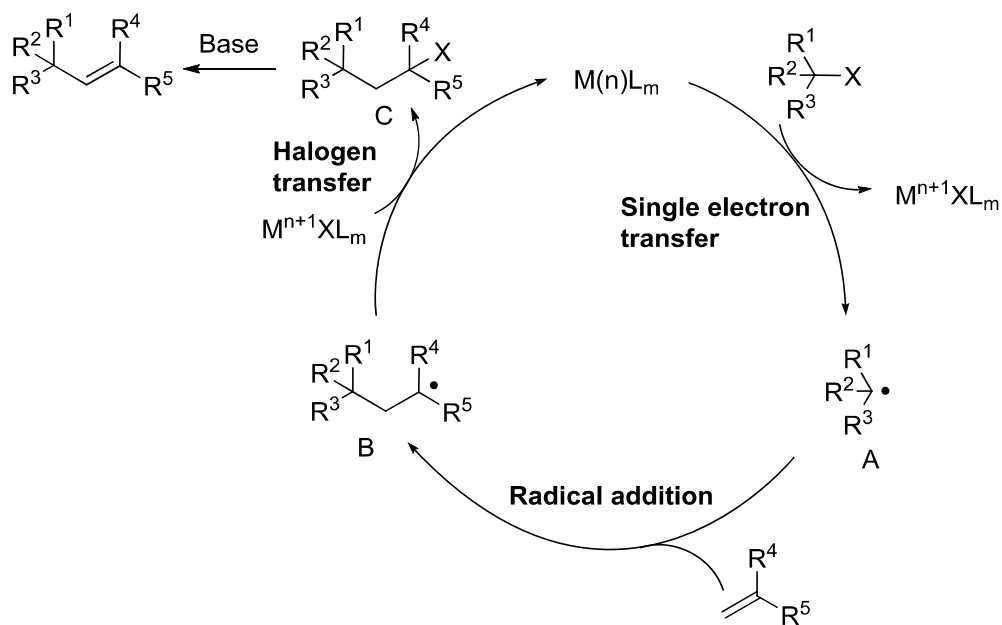
2013 年に当研究室は、ヨウ化銅(I)触媒と多座アミンの *N,N,N',N'',N'''*-ペンタメチルジエチレントリアミン(PMDTA)を配位子および塩基として利用した、スチレン類への第 3 級アルキル基の導入反応を開発した (Scheme 27)⁶⁷⁾。



Scheme 27

Lei らの Ni 触媒を用いた報告例ではエステルのみでの検討であり、導入可能なカルボニル化合物は未知数であったが、**Scheme 27** の銅触媒を用いた場合にはケトン、ニトロ基といった官能基の α 位でアルキル化が進行した。また α 位の置換基としてはメチル基に限らず、更に炭素鎖を伸張したもの、アリル基なども導入可能であった。

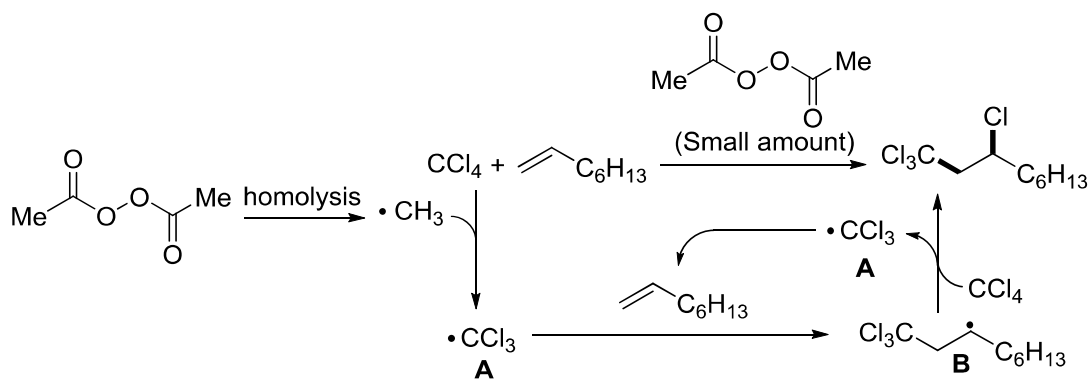
これらの第 3 級 α -ハロカルボニル化合物を用いたラジカル反応は、ATRA(原子移動付加)反応を利用したものである。ATRA 反応の反応機構としては、まず金属触媒からのハロカルボニル化合物への 1 電子移動によりラジカル **A** が発生する。生じたラジカル **A** がオレフィンへ付加し、生じたラジカル中間体 **B** へ金属上のハロゲン配位子の移動によりハロアルカン **C** が生成する。この時金属触媒は還元されるため、触媒的に反応は進行する (**Scheme 28**)。生じた **C** に対して塩基が作用し、脱ハロゲン化反応が進行することで目的のアルキル化が達成された。



Scheme 28

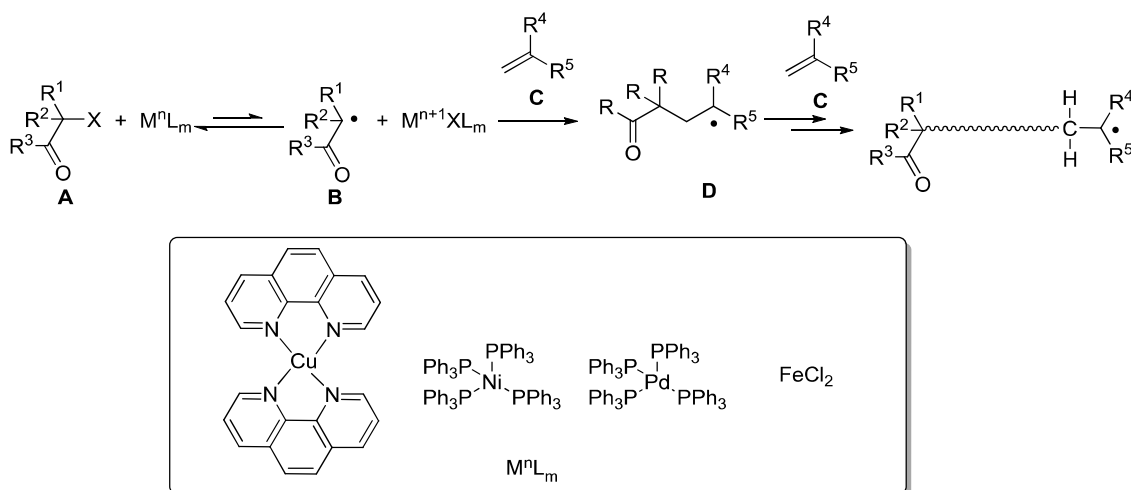
この反応は Kharasch 付加反応を応用したものである。Kharash 付加反応は触媒量の過酸化剤などのラジカル開始剤存在下、ポリハロゲン化アルキルとオレフィンを作用させることで、ハロアルカンを得る反応である。例として Kharash らが報告したテトラクロロメタンと 1-オクテンとの反応により、1,1,1,3-テトラクロロノナンを合成する (**Scheme 29**)。ジアセチルペルオキシドの熱分解により生じたメチルラジカルが、テトラクロロメタンと作用し、ラジカル **B** を与える。このラジカル **B** が 1-オクテンに付加し、ラジカル **C** が生じる。中間体 **C** がテトラクロロメタンと作用することで、生成物のテトラクロロノナンの

生成と、ラジカル **A** が再生する。これが再びアルケンと反応するラジカル連鎖機構で反応は進行する。ラジカル開始剤としては過酸化物以外にも、一価の銅や三価の鉄触媒を用いることも可能である^{68b)}



Scheme 29

一般的には、第3級のモノハロカルボニル化合物とオレフィンとの反応は、3級のカルボニル基を鎖末端に導入したポリマー合成に利用される。これは、ラジカル **B** とオレフィン **C** がラジカル付加反応を行った場合、付加反応後に生じたラジカル **D** がオレフィン **C** とさらに反応し、ポリマー化が進行する。この重合反応には遷移金属触媒が用いられ、銅(I)触媒と 1,10-フェナントロリンをはじめとする多座のアミン配位子の触媒系、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ 、 FeCl_2 といった金属触媒が利用可能である(Scheme 30)⁶⁹⁾。

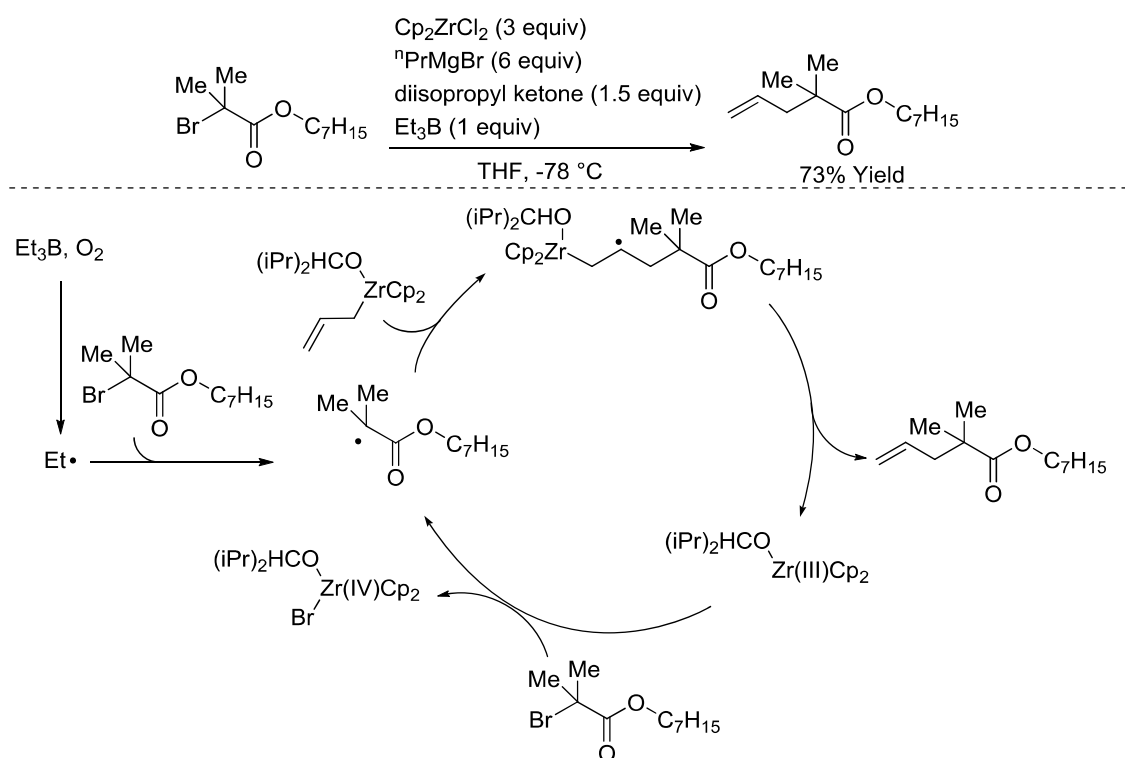


Scheme 30

また第3級モノハロカルボニル化合物を用いたラジカル反応は、低分子合成においては

ATRC(分子移動ラジカル環化)反応として利用されている⁷⁰⁾。その一方で、分子間反応への適用に関しては、我々や Lei の報告以前に分子間反応における官能基化された 3 級アルキル基の導入方法として適用できた例は無かった。

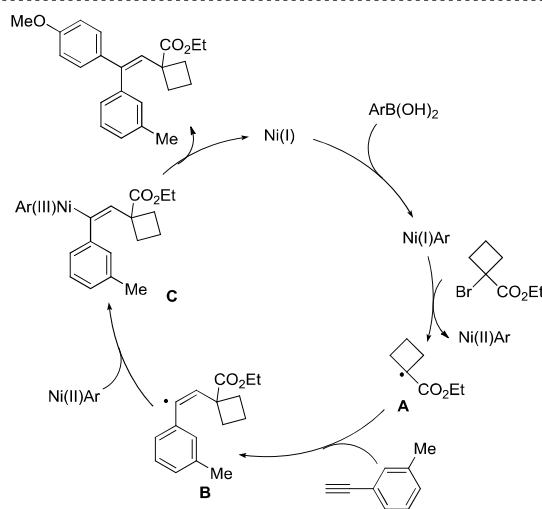
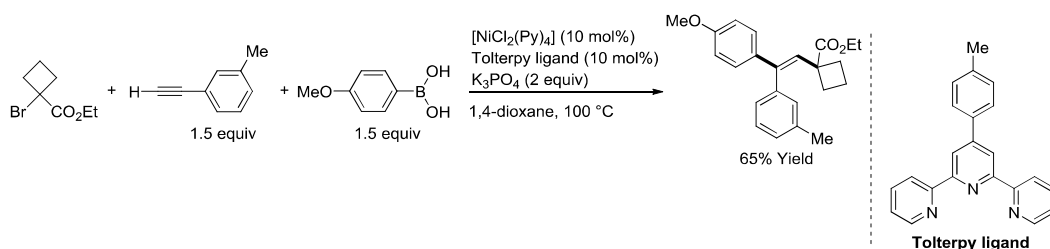
この様にカルボニル基などを有する官能基化された第 3 級アルキル基の導入反応は、4 級炭素中心の構築だけでなく、生成物の化学変換の面からも魅力的な反応である。そのため、Lei および我々の報告を皮切りに、Ni 触媒もしくは Cu 触媒を用いた、第 3 級 α -ハロカルボニル化合物を求電子剤として用いたラジカル反応が報告されて始めた⁷¹⁻⁷⁴⁾。遷移金属触媒を反応に用いる利点としては 2 点ある。1 点目は、官能基化された第 3 級アルキル基を容易に導入できる点にある。 α -ハロカルボニル化合物を用いたラジカル反応は、光照射条件⁷⁵⁾およびラジカル開始剤としてトリエチルボラン(Et_3B)と Lewis 酸を用いることで可能である⁷⁶⁾。特にカルボニル基の導入には Et_3B を用いられることが多いが、第 3 級のハロカルボニルでは、立体障害のため連鎖反応が進行しないため、導入できるのは 2 級までが限界である。そのため第 3 級ハロカルボニル化合物の導入は一般的ではなく、大島らのような Grignard 試薬を用いて調製したジルコニウム-オレフィン錯体を利用したアリアル化の報告例のように、特殊なアルキル化剤を利用する場合に限られている (Scheme 31)^{76d)}。この反応は、トリエチルボランは開始剤としてのみ働き、連鎖反応を進行させるためには、3 価のジルコニウム錯体の一電子移動を利用する必要がある。



Scheme 31

一方で、遷移金属触媒を用いた反応系においては、Lewis 酸の添加や、特殊なアルキル化剤の調製は不要であるため、第 3 級の α -カルボニルラジカル種を第 4 級炭素中心を有する化合物を、従来のラジカル反応よりも簡便に構築可能である。

2 点目は遷移金属触媒を用いることで炭素-炭素不飽和結合の多官能基化に利用できる点である。反応系中で生じたラジカルが、金属上に酸化的付加を起こし、さらに金属上のアニオン配位子と還元的脱離が生じることで更なる官能基化が可能である。例えば Nevado らは、Ni(II)触媒存在下、第 3 級ハロエステル、末端アルキン、アリーールボロン酸を作用させた 3 成分カップリングを報告している。この反応は Ni(I)触媒からの一電子移動により生じたアルキルラジカル **A** が末端アルキンに付加し、生じたラジカル **B** が Ni(II)へと酸化的に付加し、Ni(III)種 **C** が生じる。Ni(III)種 **C** の還元的脱離によって 3 成分カップリング体が生成し、Ni(I)種が再生する (Scheme 32)⁷⁷⁾。



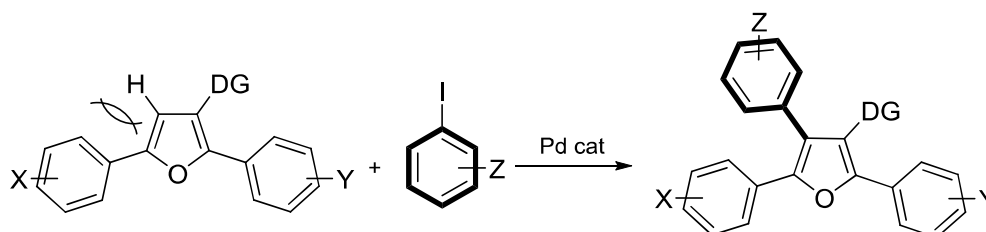
Scheme 32

このような金属種の特性を利用することで、第 4 級炭素中心を有するヘテロ環構築反応の開発、または各種有機金属試薬とのクロスカップリング反応の多様化により、構築可能な骨格の拡大が期待できる。しかしながら、そのような反応の報告例は未だに少ない。多彩な第 4 級炭素中心を有する化合物の合成方法として、遷移金属触媒を用いた第 3 級ハロカルボニル化合物の導入法の更なる発展が求められている。

1.3 本研究

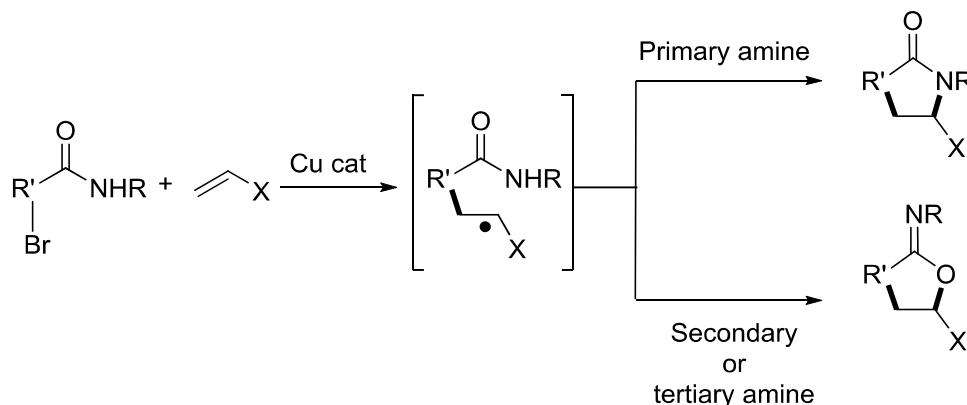
本研究は 1.2 で示した課題の解決を目指して、以下のような検討を行った。

第 1 章では Pd 触媒を用いた三置換フランの C3 位の C-H 結合の直接的なアリール化反応の検討について述べる。フランをはじめとするヘテロアリール環の立体的に嵩高い位置の C-H 結合の変換反応の開発は、近年盛んに研究が行われているヘテロアリール環の精密合成へと応用可能な反応である。そこで本研究は嵩高い部位の C-H 結合の変換反応の開発を目指し、三置換フランの C-H 結合の直接的な変換反応の開発に着手した (Scheme 33)。



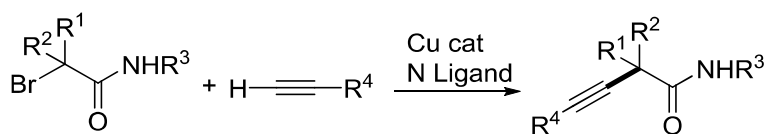
Scheme 33

第 2 章では銅触媒と第 3 級 α -ブロモアミドを用いた各種炭素-炭素二重結合との付加-環化反応による 4 級炭素中心を有する複素環式化合物の合成方法の開発について述べる。 γ -ブチロラクタムは有用な骨格である一方で、クロスカップリング反応による構築が困難であった。そこで本研究では第 3 級 α -ブロモアミドを用いたラジカル付加反応後生じるラジカルを利用し、第 4 級炭素中心を有する γ -ブチロラクタムの合成法の開発に着手した。(Scheme 34)。その課程でイミノラクトンも得られることが分かったため、これを高選択的に得られる条件の開発にも着手した。



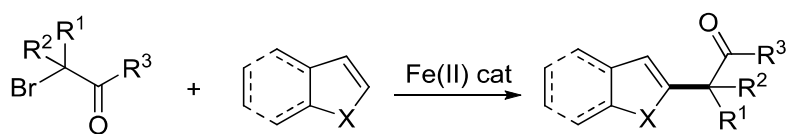
Scheme 34

第3章では第3級 α -ブロモアミドと末端アルキンを用いた4級炭素中心を有する内部アルキンの触媒的な合成反応の開発について述べる。4級炭素中心を有する内部アルキン合成方法の開発は様々な手法を用いて検討されている。しかしこれらの方法では用いるアルキンの官能基が必要であり、また導入できる第3級アルキル基は **tBu** 基など単純な構造が多く、官能基化された第3級アルキル基を効率的に導入できた例は殆ど無い。そこで本研究では第2章と同様に α -ブロミアミドと銅触媒を用いたラジカル反応に着目し、菌頭型クロスカップリング反応の開発を検討した (**Scheme 35**)。



Scheme 35

第4章では鉄触媒存在下、第3級 α -ブロモハロカルボニル化合物と電子豊富な(ヘテロ)アリール環を用いたアルキル化反応について述べる。鉄は低毒性かつ資源豊富な金属原子として注目されており、パラジウム触媒などの希少金属を用いたクロスカップリング反応の代替反応の開発が盛んである。そこで本研究は、鉄触媒を用いた官能基化された3級アルキル基の導入反応の開発に着手した。鉄触媒は銅触媒と同様に、ハロカルボニル化合物を用いた ATRP 反応に利用可能であり、広く研究がおこなわれている。その一方で、これを触媒として用いた低分子合成の例は皆無である。そこで本研究は鉄触媒存在下、第3級 α -ブロモハロカルボニル化合物と電子豊富な(ヘテロ)アリール環を用いたアルキル化反応の開発に検討した (**Scheme 36**)。



Scheme 36

なお、参考文献や化合物の合成法などについては各章毎でまとめた。

参考文献

1. Allylic Alkylation: (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361. (c) Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292. (d) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron. Lett.* **1965**, 4387.
2. For see review: Dhakshinamoorthy, A.; Asiri, A. M.; Garcia, H. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1922.
3. C-O bond formation: *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4912.
4. C-S bond formation: (a) Ghaderi, A. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 4758. (b) Harwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852.
5. C-N bond formation: (a) Aubin, Y.; Fischmeister, C.; Thomas, C. M.; Renaud, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4130. (b) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534. (c) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.
6. C-F bond formation: *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612.
7. C-Se, Te bond formation: *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
8. C-Si bond formation: Murata, M.; Masuda, Y. *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan* , **2010** *68*, 845.
9. C-B bond formation: Chow, W. K.; Yuen, O. Y.; Choy, P. Y.; So, C. M.; Lau, C. P.; Wong, W. T.; Kwong, F. Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12518.
10. Suzuki-Miyaura cross coupling: (a) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.
11. Hiyama cross coupling: (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. (b) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 489.
12. Negishi cross coupling: (a) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683. (b) Negishi, E.-i.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. *Aldrichim. Acta.* **2005**, *38*, 71.
13. Kumada-Tamao-Corriu cross coupling: Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
14. Stille-Migita cross coupling: (a) Kosugi, M. Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301. (b) Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040.
15. Sonogashira-Hagihara cross coupling: (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467. (b) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.
16. Mizoroki-Heck reaction: (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.* **2000**, *100* , 3009. (b): Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
17. C-H functionalization (a) Davies, H. M. L.; Morton, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343. (b) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731.

18. Pd: Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
19. Co: Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498.
20. Rh: (a) Li, S.; Qin, L.; Dong, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4554. (b) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007.
21. Cu: Rao, W.-H.; Shi, B.-F. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1028.
22. Ru: Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879.
23. Pt: Labinger, J. A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8483.
24. C-C bondformation: (a) Yang, L.; Huang, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3468. (b) Miura, M.; Satoh, T.; Hirano, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 751. (c) Wasa, M.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 605. 3. (d) Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1111.
25. Allylation : (a) Mishra, N. K.; Sharma, S.; Park, J.; Han, S.; Kim, I. S. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2821. (b) Wang, F.; Yu, S.; Li, X. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6462
26. Arylation: Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.
27. Amination: (a) Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 9247. (b) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564.
28. Thiolation: Shen, C.; Zhang, P.; Sun, Q.; Bai, S.; Andy Hor S. T.; Liu, X. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 291.
29. Borylation: (a) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864. (b) Mkhaliid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890.
30. Silylation: Cheng, C.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8946
31. Heteroarene-C-H arylation: (a) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 17. (b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
32. For recent reviews, see: (a) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754. (b) Dastbaravardeh, N.; Christakakou, M.; Haider, M.; Schnürch, M. *Synthesis* **2014**, *46*, 1421. (c) Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902.
33. Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.
34. Regioselective C-H functionalization. For recent reviews see: Ping, L.; Chung, D. S.; Bouffard, J.; Lee, S.-g. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 4299.
35. (a) Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902. (b) Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.
36. *o*-position: Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107. (b) Shi, G.; Zhang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1419.
37. *m*-position: (a) Dey, A.; Agasti, S.; Maiti, D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5440. (b) Yang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1930. 518. (c) Leow, D.; Li, G.; Mei, T. S.; Yu, J. Q. *Nature*, **2012**, *486*,

38. *p*-position: (a) Patra, T.; Bag, S.; Kancherla, R.; Mondal, A.; Dey, A.; Pimparkar, S.; Agasti, S.; Modak, A.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7751. (b) Bag, S.; Patra, T.; Modak, A.; Deb, A.; Maity, S.; Dutta, U.; Dey, A.; Kancherla, R.; Maji, A.; Hazra, A.; Bera, M.; Maiti, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11888.
39. For reviews see: Jutz, A.; Jie, L. *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 686.
40. He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.
41. (a) Daugulis, O.; Roane, J.; Tran, L. D. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1053. (b) Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965.
42. He, G.; Wang, B.; Nack, W. A.; Chen, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635.
43. For recent reviews see: (a) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, D. A.; Itami, K.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8960. (b) Chen, D. Y. K.; Youn, S. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452. (c) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, J. M. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1885.
44. For recent reviews see: (a) Cernak, T.; Dykstra, D. K.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, W. S.; *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546. (b) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369. (c) Masood, A. M.; Farrant, E.; Morao, I.; Bazin, M.; Perez, M.; Bunnage, M. E.; Fancy, -A. S.; Peakman, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 723. (d) Dai, H.-X.; Stepan, A. F.; Plummer, M. S.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.- Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222.
45. (a) Nakao, Y.; Yamada, Y.; Kashihara, N.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13666. (b) Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 712. (c) Yang, L.; Semba, K.; Nakao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 4853.
46. (a) Kuninobu, Y.; Sueki, S. *Synthesis* **2015**, 3823. (b) Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186. (c) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177. (d) Torborg, C.; Beller, M.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027. (e) Corbet, J. P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
47. (a) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563. (b) Bringmann, G.; Walter, R.; Ewers, C. L. *J. Synlett* **1991**, 581. (c) Bringmann, G.; Menche, D.. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1687
48. (a) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075. (b) Hoshino, M.; Uekusa, H.; Tomita, A.; Koshihara, S.-y.; Sato, T.; Nozawa, S.; Adachi, S.-i.; Ohkubo, K.; Kotani, H.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4569.
49. Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
50. Wei, Y.; Hu, P.; Zhang, M.; Su, W. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8649.
51. (a) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390. (b) Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *Science* **2002**, *295*, 305.
52. Saito, Y.; Segawa, Y.; Itami, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5193.

53. Ihanainen, E. N.; Kumpulainen, T. T. E.; Koskinen, A. P. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3226.
54. Yan, G.; Jiang, Y.; Kuang, C.; Wang, S.; Liu, H.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3170.
55. (a) Furukawa, T.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12211. (b) Furukawa, T.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, 90, 332.
56. (a) Ling, T.; Rivas, F. *Tetrahedron* **2016**, 72, 6729. (b) Hong, A. Y.; Stoltz, B. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2745. (c) Hawner, C.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7295. (d) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969. (e) Christoffers, J.; Baro, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473.
57. (a) Liu, Y.; Han, S.-J.; Liu, W.-B.; Stoltz, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 740. (b) Das, J. P.; Marek, I. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4593. (c) Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939. (d) Corey, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1650.
58. (a) Ariafard, A.; Lin, Z. *Organometallics* **2006**, 25, 4030. (b) Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5749.
59. Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, 691.
60. (a) Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 674. (b) Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099.
61. Cárdenas, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 384.
62. (a) Fu, G. C. *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3, 692. (b) Rudolph, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2656. (c) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14726.
63. (a) Phapale, V. B.; Buñuel, E.; García-Iglesias, M.; Cárdenas, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8790. (b) Jones, G. D.; Martin, J. L.; McFarland, C.; Allen, O. R.; Hall, R. E.; Haley, A. D.; Brandon, R. J.; Konovalova, T.; Desrochers, P. J.; Pulay, P.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13175.
64. Pd(0)/Pd(I)/Pd(II): (a) Sargent, B. T.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7520. (b) Dong, X.; Li, J.; Xiao, J.; Dong, Y.; Liu, H. *ACS Catal.* **2015**, 5, 6111. (c) Zou, Y.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3725.
- 65: (a) Rezazadeh, S.; Devannah, V.; Watson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 8110. (b) Peacock, D. M.; Roos, C. B.; Hartwig, J. F. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 647. (c) Chu, C. K.; Liang, Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6404. (d) Xue, W.; Qu, Z.-W.; Grimme, S.; Oestreich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14222. (e) Wu, X.; See, J. W. T.; Xu, K.; Hirao, H.; Roger, J.; Hierso, J.-C.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 13573. (f) Tao, C.; Sun, L.; Wang, B.; Liu, Zhou.; Zhai, Y.; Zhang, X.; Shi, D.; Liu, W. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 305. (g) Chu, C. K.; Liang, Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6404. (h) Kaga, A.; Chiba, S. *ACS Catal.* **2017**, 7, 4697. (i) Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 624. (j) Dudnik, A. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10693. (k) Ghorai, S. K.; Jin, M.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1066.

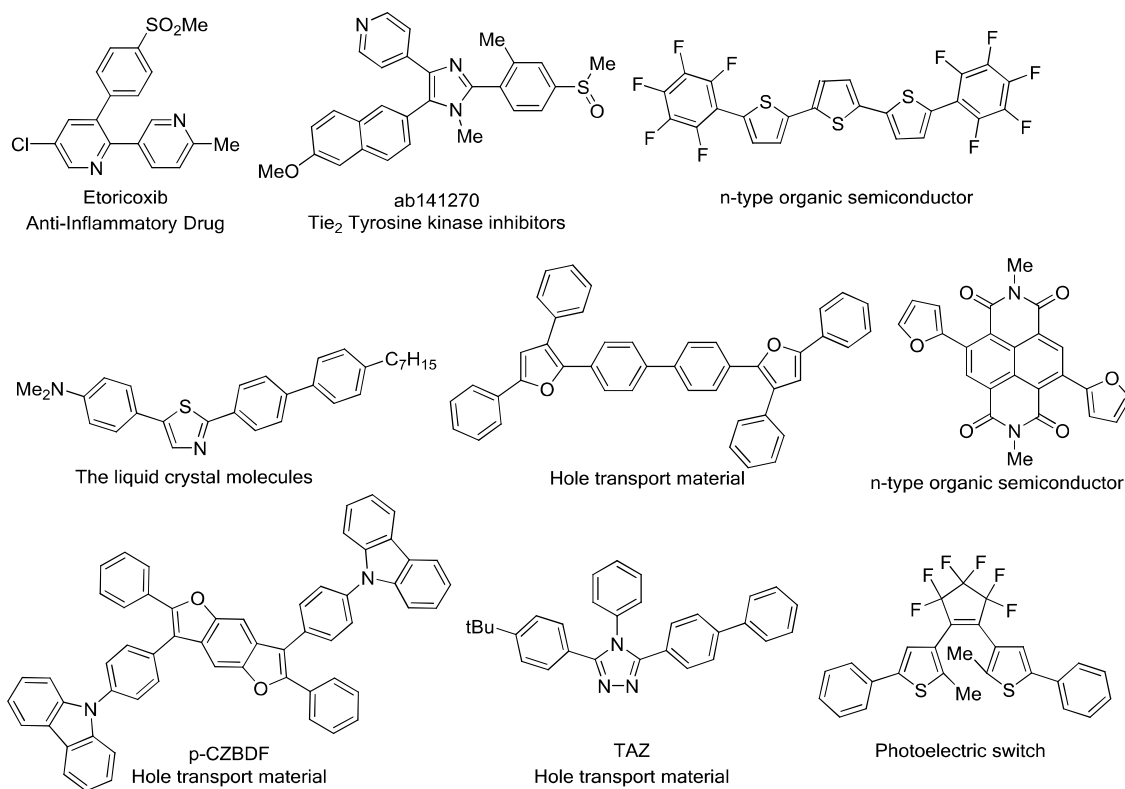
66. Liu, C.; Tang, S.; Liu, D.; Yuan, J.; Zheng, L.; Meng, L.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3638.
67. Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Sakashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372.
68. (a) Kharasch, M.; Jensen, E.; Urry, W. *Science* **1945**, *102*, 128. (b) Minisci, F. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 165.
69. (a) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921. (b) Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3689. (c) Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3155.
70. (a) Clark, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 2231. (b) Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 58. (c) Clark, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 1.
71. Ni: Liu, D.; Tang, S.; Yi, H.; Liu, C.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 15605.
72. Cu-catalyzed radical alkylation, see: Shimkin, K. W.; Watson, D. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2278. (b) Chen, X.; Liu, X.; Mohr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6364. (c) Shimkin, K. W.; Gildner, P. G.; Watson, D. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 988. (d) Gietter, A. A. S.; Gildner, P. G.; Cinderella, A. P.; Watson, D. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3166. (e) Fisher, D. J.; Burnett, G. L.; Velasco, R.; Read de Alaniz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11614. (f) Che, C.; Zheng, H.; Zhu, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1617. (g) Kainz, Q. M.; Matier, C. D.; Bartoszewicz, A.; Zultanski, S. L.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *Science* **2016**, *351*, 681.
73. Pd : Ding, R.; Huang, Z.-D.; Liu, Z.-L.; Wang, T.-X.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5617.
74. Fe: Zhu, K.; Dunne, J.; Shaver, M. P.; Thomas, S. P. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2353.
75. Curran, D. P.; Kim, D. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6189.
76. (a) Mero, C. L.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5155. (b) Yorimitsu, H., Shinokubo, H., Matsubara, S., Oshima, K., Omoto, K., Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7776. (c) Tang, Y.; Li, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3229. (d) Hirano, K.; Fujita, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 593.
77. Li, Z.; García-Domínguez, A.; Nevado, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6938.

第 1 章

三置換フランの立体的に込み合った位置の
C-H 結合の直接的アリール化の開発

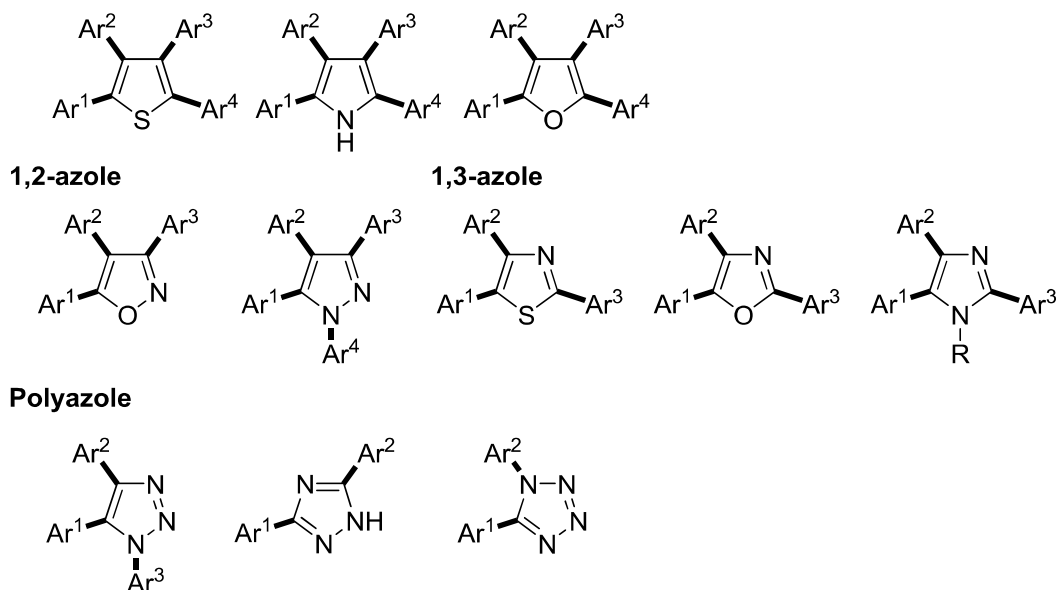
第1節 緒言

ヘテロアリアル骨格は、医薬品、機能性材料開発などのファインケミカル分野において機能発現に関与する重要な構造である (Scheme 1-1)¹⁻³⁾。中でも複数の(ヘテロ)アリアル基によって高度に置換されたヘテロアリアル化合物は、有機ELのホール輸送材、有機薄膜太陽電池の正孔移動材など、有機電子デバイス材料への応用が期待されている²⁾。これらを構築するためにヘテロアリアル環のC-H結合の変換反応が盛んに研究されている³⁾。



Scheme 1-1.

また近年は五員環ヘテロアリアル骨格のC-H結合もしくはN-H結合を全て(ヘテロ)アリアル基に置き換え、かつそれらの位置を精密に配置したヘテロアリアル化合物の精密合成方法の開発が盛んである⁴⁻¹⁰⁾。現在までにチオフエン⁵⁾、ピロール⁶⁾、フラン⁷⁾、アゾール類⁸⁻¹⁰⁾などの様々な化合物においてアリアル基の精密配置方法が開発されている (Scheme 1-2)。



Scheme 1-2

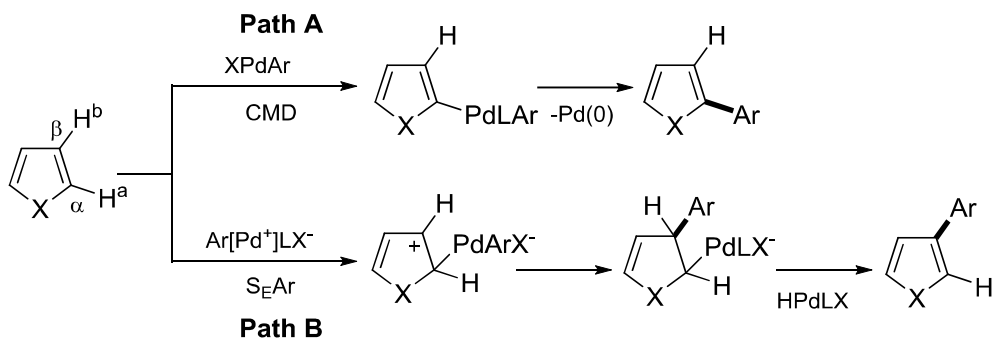
このような複雑な骨格を合成するためにも、現在もヘテロアリアル環の C-H 結合の直接的な変換反応は重要な研究課題の一つである。特に望みの位置の C-H 結合を変換する試みが盛んに検討されている。以下に報告例を述べる。

反応剤による制御

チオフェンなどの一つのヘテロ原子を含むヘテロアリアル環の位置選択的なアリール化は、金属触媒の制御によるものが一般的である。**Scheme 1-3** に反応機構を示す。

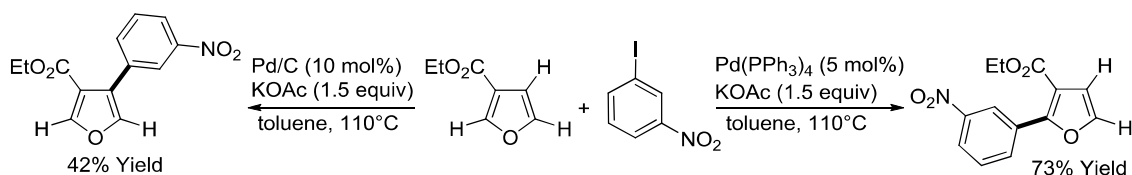
α 位の C-H 結合の変換に関しては、協奏的メタル化-脱プロトン機構 (Concerted Metalation-Deprotonation, CMD) 経路で反応が進行するといわれている (**Scheme 1-3 Path A**)¹¹⁾。チオフェンやフランといったヘテロアリアル化合物の $C\alpha$ 位の C-H^a 結合のエネルギーが $C\beta$ 位の C-H^b 結合よりも低い¹²⁾。そのため選択的に $C\alpha$ 位の C-H 結合が変換される。反応経路としては炭酸、カルボン酸イオンを始めとする金属上のアニオン性の配位子 X による脱プロトン化と炭素-金属結合の形成が協奏的に進行し、続く還元的脱離によって α 位が修飾される。

β 位の C-H 結合の変換は、カチオン性の高い金属中心への芳香族求電子置換反応を経由する (**Scheme 1-3 Path B**)。炭素-金属結合形成後に、金属上のアリール基が β 位の炭素に転位後、 β 水素脱離が進行することで、再芳香族化され、 β 位が官能基化されたヘテロアリアル環が得られる。



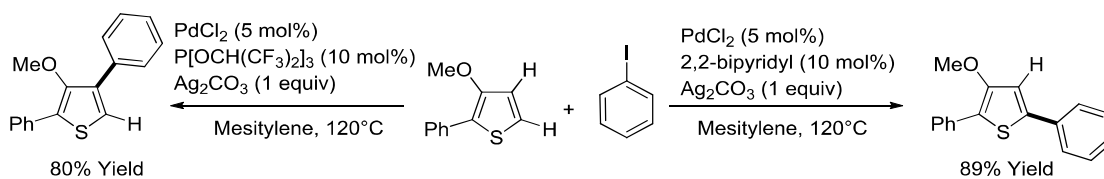
Scheme 1-3

金属中心の電子状態を制御する手法として、配位子による制御が挙げられる。例えば Sharp らは触媒として電子豊富な Pd(PPh₃)₄ と、カチオン性の高い Pd/C 触媒とを使い分けることで、 α 位、 β 位の選択性が変化することを報告している (Scheme 1-4)¹³⁾。



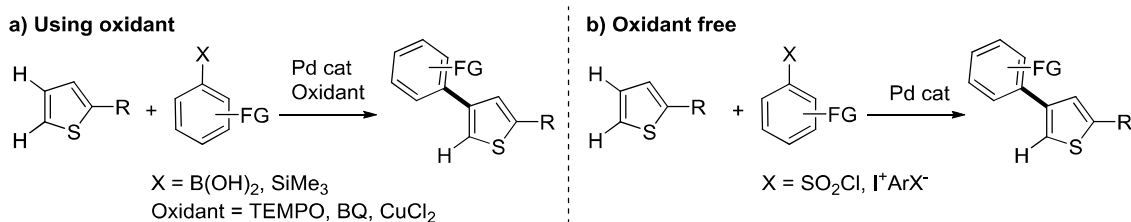
Scheme 1-4

また伊丹らは反応に用いる配位子として逆供与性の高い重リン酸配位子 P[OCH(CF₃)₂]₃ と供与性の高い 2,2-bipyridyl とを使い分けることで位置選択性を発現させ、これを利用してチオフェンの精密合成を達成した (Scheme 1-5)⁵⁾。



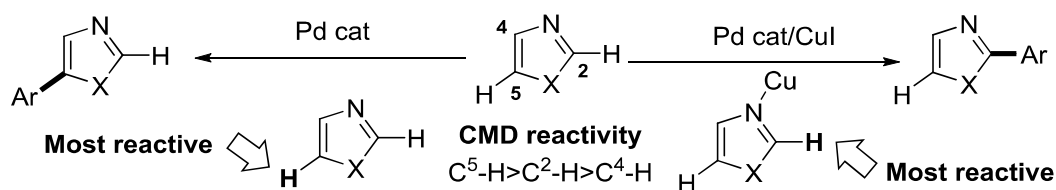
Scheme 1-5

特にチオフェンについては広く研究がなされており、アリールボロン酸¹⁴⁾、アリールトリメチルシリル¹⁵⁾、といった求電子剤とカチオン性の Pd 種、TEMPO などの酸化剤の用いることで β 位のアリール化は可能である (Scheme 1-6a)。また酸化剤不要な反応として、アリールスルホン酸¹⁶⁾、超原子価ヨウ素試薬¹⁷⁾を求電子剤として用いる反応も開発されている (Scheme 1-6b)。



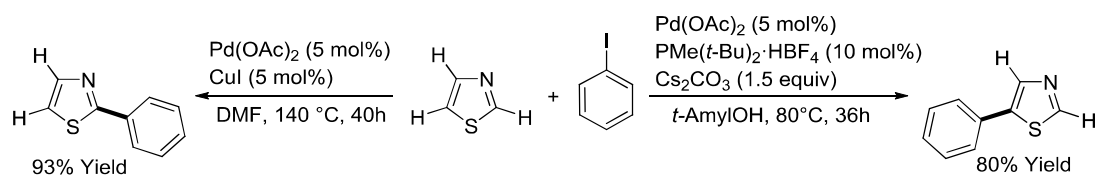
Scheme 1-6

一方でアゾールなどのような窒素原子と他のヘテロ原子を2つ含むヘテロアリアル環の C-H 結合を位置選択的に変換する場合は、基質の C-H 結合の反応性を制御する手法が取られる。一般的にチアゾールなどの C-H 結合を CMD にて切断する場合、切断に要するエネルギーの大きさは $\text{C}5 < \text{C}2 < \text{C}4$ となる¹⁸⁾。そのため CMD 機構を経由する場合は、通常では C5 位が官能基化される。ヨウ化銅を添加することで、3 位の窒素上に銅が配位し、全ての C-H 結合が活性化されるが、C2 位の C-H 結合が最も活性化を受け、C5 の結合エネルギーを下回するため、C2 位でアリアル化が進行する (Scheme 1-7)¹⁹⁾。



Scheme 1-7

伊丹らはこれを利用した、チアゾールの C2 および C5 位選択的な C-H アリアル化反応とチアゾールの精密合成法を報告した (Scheme 1-8)^{9b)}。

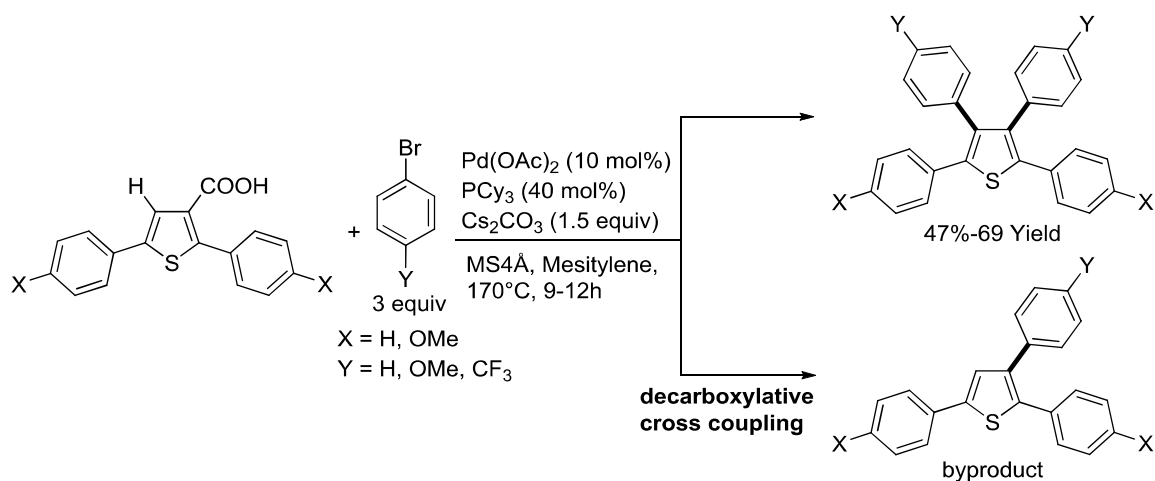


Scheme 1-8

この様に望みの位置の C-H 結合の変換が容易になりつつある一方で、チオフェンやフランといった五員環化合物の立体的に込み合った 3 位、もしくは C4 位の C-H 結合の直接的な変換は困難とされている。その要因の一つとしては 2,5-二置換チオフェンなどをはじめとする化合物の C3 位、C4 位の反応性が低いことが挙げられる²⁰⁾。加えて 2 つの置換基に挟まれ立体的に込み合った C-H 結合は、金属触媒の接近が妨げられるためより反応性が低

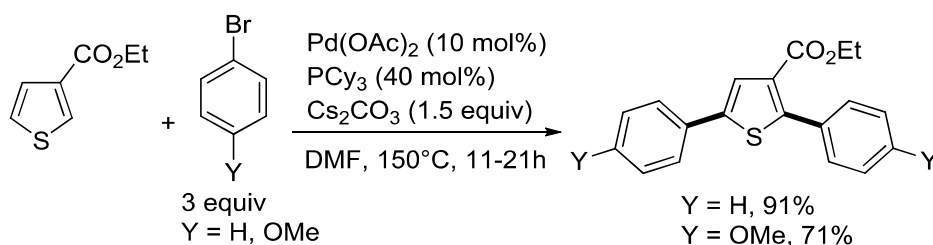
下している。加えて触媒が反応点への接近した際に、金属上の配位子が解離することで触媒の失活が引き起こされる。このように反応性および触媒の安定性の低下から立体的に込み合った位置の C-H 結合は反応性を示さないことが多い。そのため、一般的には直接的な変換は困難であり報告例は極めて少ない。これまでの報告例を以下に示す。

2008 年に三浦らは 3 位にカルボキシ基を有するジアリールチオフェンに対して、Pd 触媒存在下、メシチレン 170°Cにて反応を行うことで、C4 位のアリール化を達成した (Scheme 1-9)²¹⁾。この反応条件においてカルボキシル基は配向基としてだけでなく、カップリング剤としても作用する。そのため、先にカルボキシル基がアリール化されたトリアリールチオフェンの副生が問題となる。生成したトリアリールチオフェンの C4 位は不活性であるため、これ以上のアリール化は進行しない。



Scheme 1-9

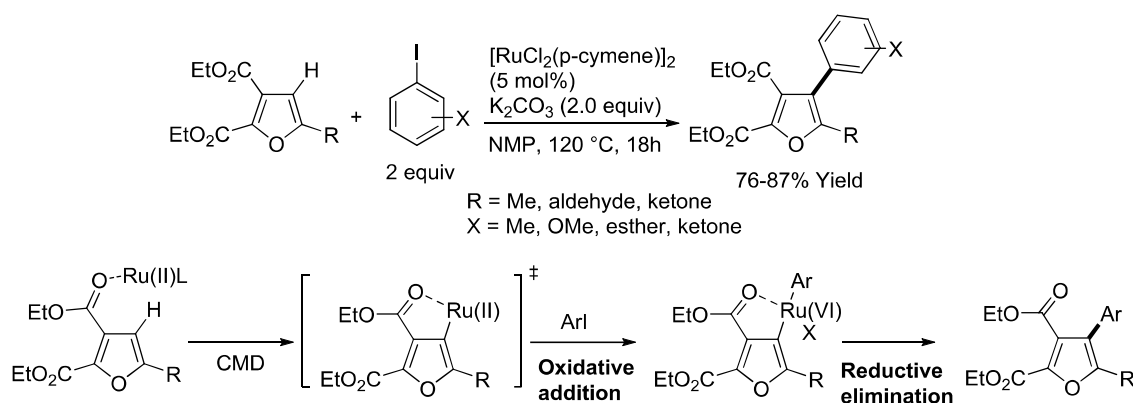
また三浦らは、3 位の配向基をカルボキシル基からエステル基に変更した場合、C4 位のアリール化は進行しないことも報告している (Scheme 1-10)²¹⁾。



Scheme 1-10.

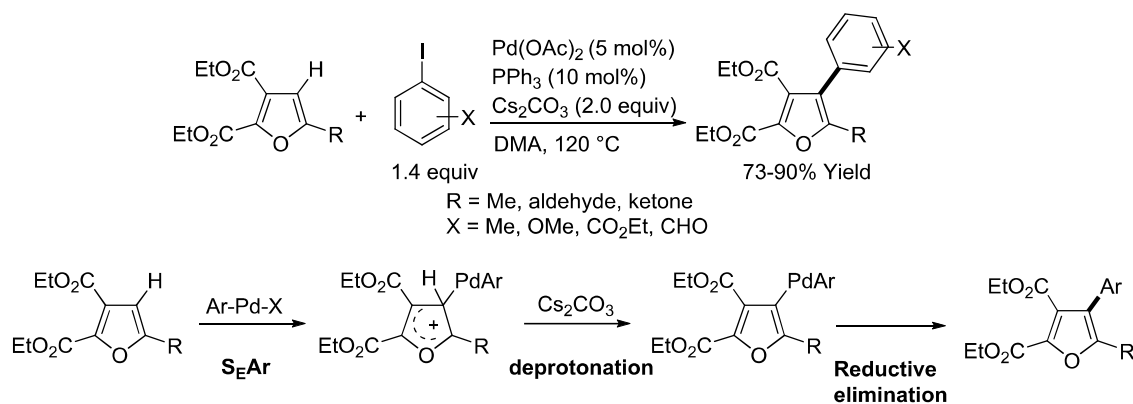
2011 年に Cao らは Ru(II)触媒存在下、エステル、アルデヒドといった電子求引基を 2

つ、もしくは3つ有するような活性化された三置換フランを用いることで、C4位のC-H結合の直接的なアリール化を達成した (Scheme 1-11)^{22a)}。この反応において3位のエチルエステル基は配向基として作用する。CMDを経由した後にヨウ化アリールの酸化的付加が進行し、Ru(IV)種が生成。還元的脱離によってRu(II)の再生とC4位がアリール化された四置換フランが得られる。しかしこのアリール化反応を進行させるためには、フラン環上に電子求引基であるエステル基を2つ導入し、C-H結合を活性化させる必要がある。



Scheme 1-11

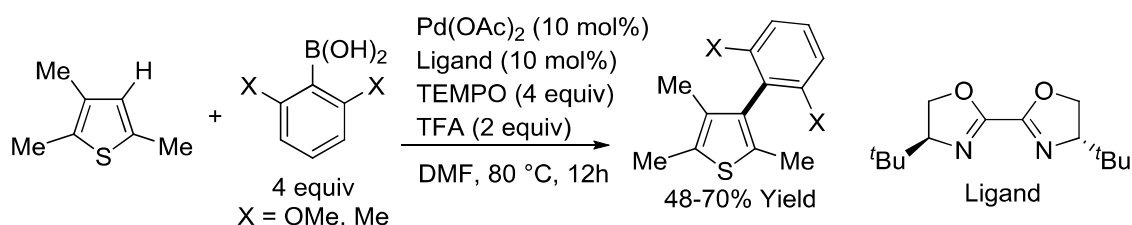
また Cao らは同様の反応を Pd 触媒/トリフェニルホスフィンの反応系でも行えることを報告している。Pd 触媒を用いた場合の反応機構は Ru 触媒を用いた場合とは異なり、まずアリール Pd 種への、C3位からの芳香族求電子置換反応が進行し、塩基による脱プロトン化、最後に還元的脱離によるアリール化と Pd(0)種が再生する触媒サイクルを提唱している (Scheme 1-12)^{22b)}。また Ru 触媒を用いた報告例と同様に、反応に適用可能な三置換フランとしては、フラン環上に電子求引基のエステル基を2つ導入したものに限定されている。



Scheme 1-12

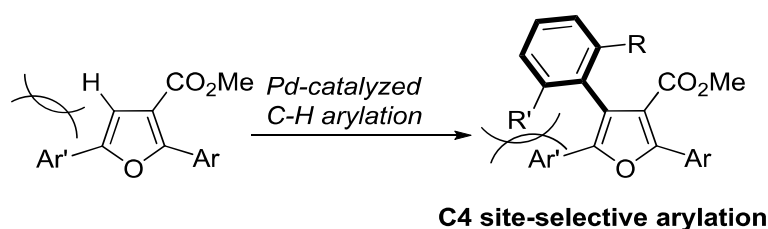
2014年に伊丹らは、Pd触媒とビスオキサゾリン配位子の存在下、アリールボロン酸を

用いたアトロプ異性体の合成において、三置換チオフェンの C3 位のアリール化を報告した (Scheme 1-13)²³。但し反応に用いることのできるチオフェンは Scheme 1-13 に示したもののみである。



Scheme 1-13

以上のことから既存の立体的に高い C-H 結合の変換方法は基質の依存性が高い。また三浦らのカルボン酸を配向基として用いた反応例は C4 位のアリール化に有効な手段である一方で、C3 位のカルボン酸も反応に関与するなど、位置選択性と副生成物の発生に問題がある。このような背景から立体的に高い位置の C-H 結合の新規変換反応の開発が必要であると考えた。そこで本研究では C3 位にエステル基を有する三置換フランに着目した。この基質は以前のテトラアリールフランの合成検討で、直接的な C-H 結合の変換が達成できなかった^{7a)}。また三浦らもこれに関しては C4 位の変換は達成できてない。そこでこのような反応性の低い基質の C-H 結合を変換可能とすることで、汎用性の高い触媒反応の開発に繋がると考えた。以上ことから三置換フランの立体的に込み合った C4 位選択的なアリール化反応の開発を目指した (Scheme 1-14)。

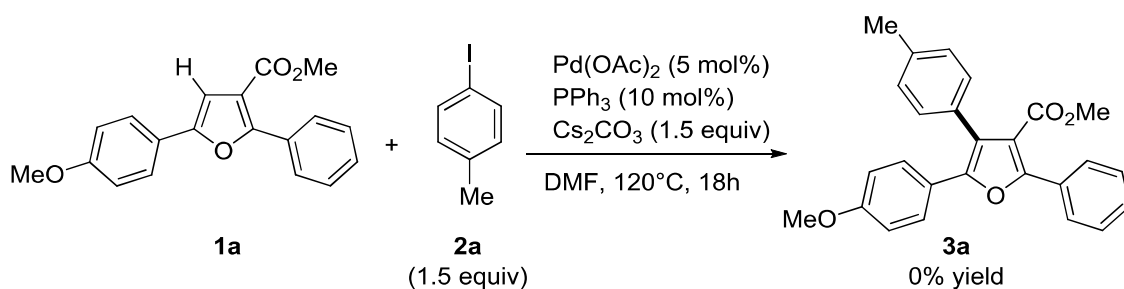


Scheme 1-14

第2節 反応条件の最適化

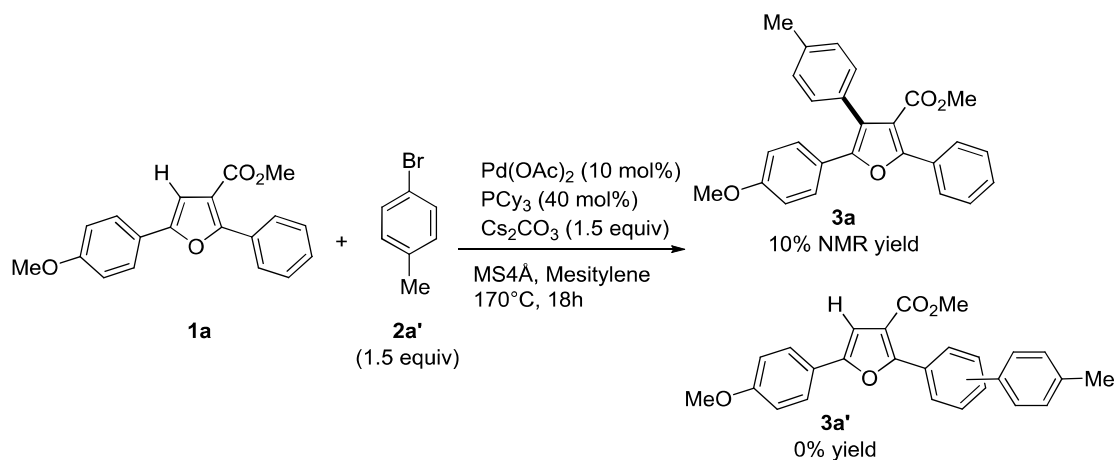
1. 反応塩基の検討

Scheme 1-12 で示した Cao らの Pd 触媒を用いた報告例より、本反応も芳香族求電子置換反応を経由すると考えた。そこでまず Cao らのフラン環のアリール化条件を基に、ジアリールフラン **1a** の C4 位のアリール化を検討した (**Scheme 1-15**)^{22b}。しかしこの条件では目的化合物 **3a** は全く得られず、ジアリールフラン **1a** が回収された。



Scheme 1-15

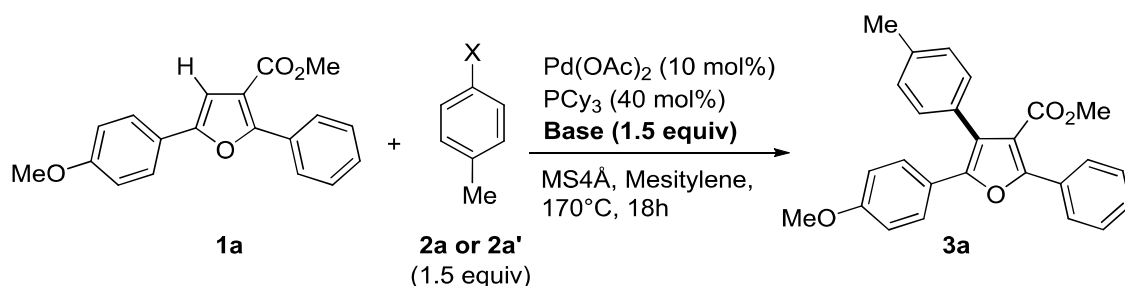
次に三浦らの報告例を基に反応を検討した (**Scheme 1-16**)²¹。目的化合物 **3a** が ¹H NMR 分析より収率 10% で得られた。またこの時に、メチルエステルが配向基として働くことでフラン環上の 2 位のアリール基の C-H 結合が変換された化合物 **3a'** などが生じる可能性があるが、目的化合物 **3a** 以外の生成物は見られなかった。以上のことから本反応はフラン環の C-H 結合のみ選択的に反応することが分かった。



Scheme 1-16

Scheme 1-16 の結果と以前の三浦のエチルエステルでの検討結果 (**Scheme 1-10**)より、三置換フラン **1a** のアリール化反応の進行には高温条件かつ、メシチレンのような Pd 触媒上への配位性の低い無極性溶媒を用いる条件が適していると考えた。

次に求電子剤として 4-ヨードトルエン **2a** および 4-ブロモトルエン **2a'** を用いて、求電子置換反応後に脱プロトン化を容易に行える反応塩基の検討を行った (**Scheme 1-17**)。結果を **Table 1-1** に示す。



Scheme 1-17

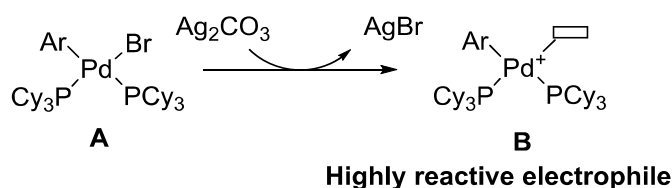
Table 1-1. 反応塩基の検討

Entry	X	Base	Yield [%] ^a
1	Br	Cs ₂ CO ₃	10
2	Br	Na ₂ CO ₃	0
3	Br	K ₂ CO ₃	trace
4	Br	Ag ₂ CO ₃	27
5	I	Ag ₂ CO ₃	36
6	I	Ag ₂ CO ₃ (3.0equiv)	trace

Reaction conditions: [**1a**]/[**2a**]/[Pd(OAc)₂]/[PCy₃]/[Base]/[MS4A] = 0.1 : 0.15 : 0.01 : 0.04 : 0.15 : 30 mg (in mmol) in Mesitylene (1.0 mL) at 170 °C (bath temperature). a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard..

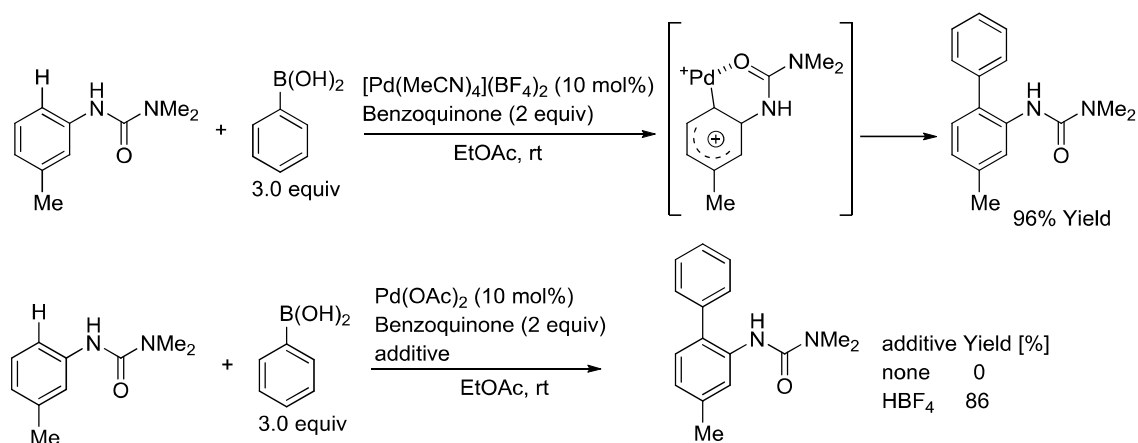
最初に 4-ブロモトルエン **2a'** を求電子剤として用いて炭酸塩の検討を行った (**Entries 1-4**)。炭酸ナトリウムでは収率 0%、炭酸カリウムでは目的化合物は殆ど得られなかった。こ

これは、炭酸塩のメシチレンに対する溶解度が低いためと考えられる。次に炭酸銀を用いて検討を行った (**Entry 4**)。これは求電子剤として、ヨウ素化合物を用いたクロスカップリング反応において、銀塩の添加が有効なことが多いためである²⁴⁾。その結果、NMR 収率 27%で目的化合物が得られた。炭酸セシウムから収率が向上した理由としては、銀イオンとハロゲン化物との相互作用が強く働き、Pd(II)上のブロモ配位子が離脱し易くなったためと考えられる (**Scheme 1-18**)^{24d)}。すなわち ArPdBr 種 **A** から銀(I)イオンの働きによって反応性のより高いカチオン性アリール Pd 種 **B** が生じ、求電子置換反応が促進されることで **3a** の収率が向上したと考えた。



Scheme 1-18

カチオン性の高い Pd 種は、芳香族求電子置換を強力に引き起こす²⁵⁾。例えば Lipshutz らはこの性質を利用して芳香族 C-H 結合の室温での鈴木-宮浦クロスカップリング反応を達成した (**Scheme 1-19**)^{25a)}。この時、HBF₄ の添加実験よりカチオン性の高い Pd 種の発生が反応を促進していることを示している。



Scheme 1-19

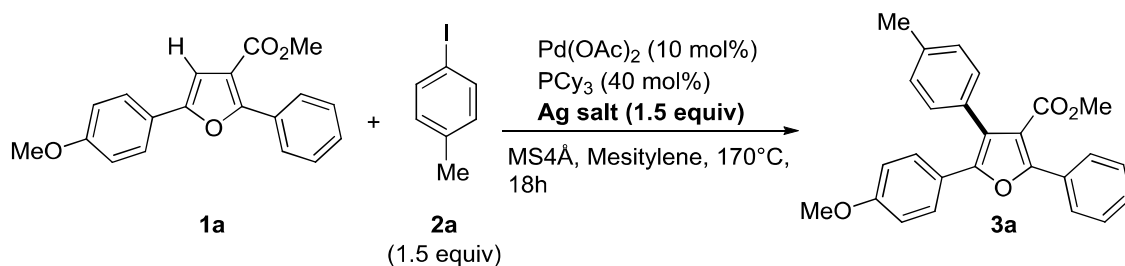
これらの知見を基に、次に 4-ヨードトルエン **2a** を用いて反応を行った (**Entries 5-6**)。Entry 4 と同じ条件で反応を行ったところ **3a** が収率 36%で得られ、4-ブロモトルエン **2a'**

を用いた場合よりも僅かに収率の上昇が見られた (**Entry 5**)。これは酸化的付加が容易になったことに加えて、酸化的付加後に生じるアリール PdI 種は、ブロモよりヨウ素の方が銀イオンとの親和性が高いため、解離はし易い。これによって求電子性の高い Pd 種の発生効率が上がったことで、収率の向上に繋がったと考えられる。この **Entry 5** の結果を受けて、カチオン性の高い Pd 種の発生効率を上げるために用いる炭酸銀を 1.5 当量から 3.0 当量を増やして反応を行ったところ、反応は殆ど進行しなかった (**Entry 6**)。

以上の結果から用いる炭酸塩は炭酸銀が最適であることが分かった。また過剰の炭酸イオンが存在すると、Pd 上に配位子として配位した化学種が増加することで、それが反応を阻害することが示唆された。

2. 銀塩の検討

反応塩基の検討結果より、求電子性の高いアリールパラジウム種 $[\text{ArPd(II)}]^+$ を効率よく発生させることで、収率が向上すると考えた。そこで各種銀塩の検討を行った(**Scheme 1-20**)。結果を **Table 1-2** に示す。



Scheme 20

Table 2. 銀塩の検討

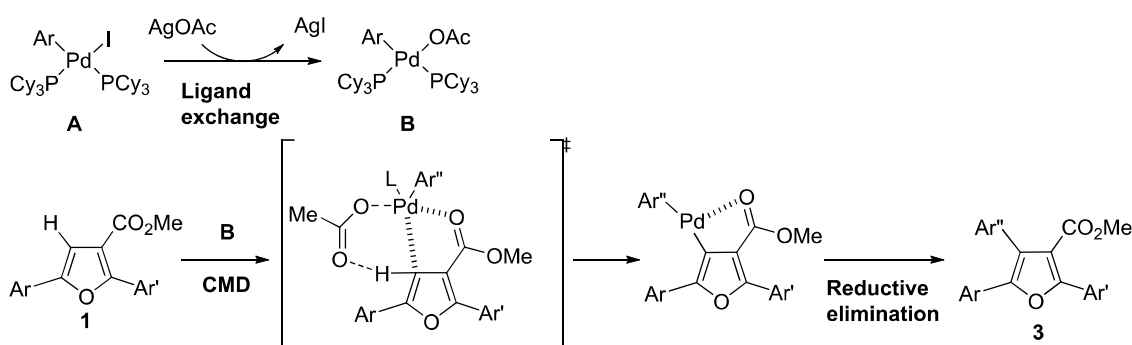
Entry	Ag salt	Yield [%] ^a
1	Ag ₂ CO ₃	36
2	AgOAc	0
3	AgOTf	0
4	AgNO ₃	0
5	Ag ₂ O	47
6	Ag ₂ O (3.0 equiv)	52
7 ^b	Ag ₂ O	50
8	Ag ₂ O (>99.99%)	49

Reaction conditions: [**1a**]/[**2a**]/[Pd(OAc)₂]/[PCy₃]/[Ag salt]/[MS4 Å] = 0.1 : 0.15 : 0.01 : 0.04 : 0.15 : 30 mg (in mmol) in Mesitylene (1.0 mL) at 170 °C (bath temperature). a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. b. Reaction was carried out in Mesitylene (0.33 mL) condition.

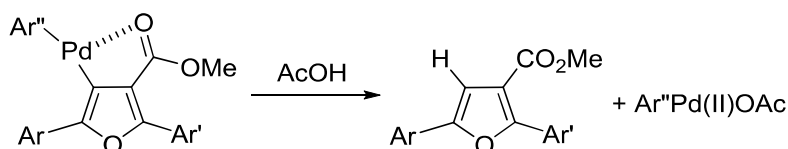
1.5 当量の酢酸銀、トリフルオロメタンスルホン酸銀、硝酸銀といった銀塩を反応に用いることで、カチオン性のアリール Pd 種の発生効率は高まると考えたが、全く反応は進行せず、原料が回収された (**Entries 2-4**)。次に用いる銀塩を酸化銀へと変えたところ、収率は 47%に向上した (**Entry 5**)。また、用いる酸化銀を 1.5 から 3.0 当量を増やしたところ、僅かに収率の向上が見られた (**Entry 6**)。加えてメシチレンの量を 1.0 mL から 0.33 mL へと減少させ、高濃度条件にて反応を行うと、収率 50%と若干の向上が見られた (**Entry 7**)。また高純度の酸化銀を反応に用いたが、収率の改善は見られなかった (**Entry 8**)。これらの検討結果より銀ソースとしては 1.5 当量の酸化銀を用いて、反応濃度は 0.33 M で行うことにした。

また **Table 1-2** の結果よりカチオン性の高いアリール Pd 種を発生させる条件にて反応が進行しなかったことから、本アリール化反応は求電子置換反応を経由していないことが示唆された。これらの銀塩を用いた場合に、反応が進行しない理由として、本アリール化反応が CMD を経由しているためではないかと考えた。Fagnou らの報告例に基づき予想される反応機構を **Scheme 1-21** に示した^{11b)}。すなわちアリール Pd 種 **1** と系中で生じた酢酸銀

との間で配位子交換反応が起こり、Pd種 **B** が生成。これが **1** と CMD によって、C-Pd 結合を形成。還元的脱離によって目的化合物を与える。



一方で酢酸イオンよりも酸性度の高いトリフラートイオンなどでは、CMD によって生じた酢酸分子のプロトン受容体となることが出来ない。そのため発生した酢酸はフランの C-Pd 結合をプロトン化し、ジヒドロフラン **1a** と酢酸パラジウム種が生成する。このため目的化合物 **3a** が得られなかったと考えられる (Scheme 1-22)。



一方で酢酸のプロトンを受容可能な炭酸イオン、または酸化銀が存在すると、C-Pd 結合がプロトン化を受けず、還元的脱離によって目的生成物 **3a** と Pd(0)種が再生し、触媒反応が進行すると考えられる。

以上の検討結果より、本カップリング反応に用いる銀塩は、酸化銀が最も適していることが分かった。また本反応は当初想定していた芳香族求電子置換反応による C-Pd 結合の形成、還元的脱離のパスではなく、CMD と還元的脱離を経由することが示唆された。本反応における酸化銀の効果としては2つ考えられる。1つ目は酢酸イオンとヨウ素配位子との配位子交換の促進。2つ目は酸化銀が塩基として機能することで、CMD 後に生じる酢酸を中和し、C-Pd 結合のプロトン化による原料 **1** の再生を防ぐ役割があると思われる。

3. 配位子の検討

次に反応の促進及び触媒の安定性の向上のため、ホスフィン配位子の検討を行った (Scheme 1-3)。結果を Table 1-3 に示す。

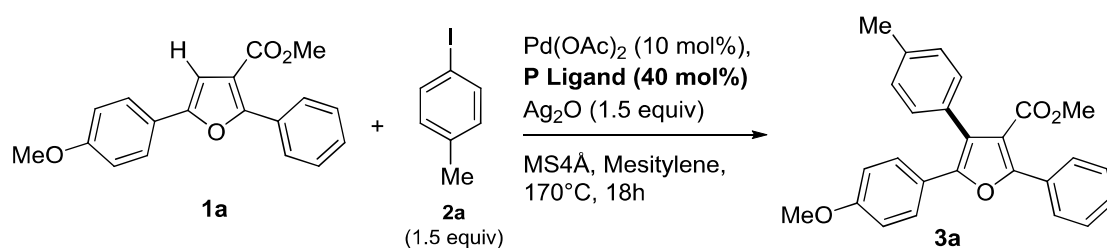


Table 3. ホスフィン配位子の検討

Entry	Ligand	Yield [%] ^a
1	none	0
2	PCy ₃	50
3	P(<i>t</i> -Bu) ₂ Me·HBF ₄	37
4	PMe ₃ ·HBF ₄	trace
5	A-Phos	39
6	PPh ₃	16
7	P(2-furyl) ₃	trace
8	P[OCH(CF ₃) ₂] ₃	0
9	RuPhos	10>
10	XPhos	12
11	<i>t</i> BuXPhos	10>
12	BrettPhos	10>
13	Bippyphos	10>
14	PCy ₃ (20 mol%)	0

A-Phos

Ru-Phos

XPhos

***t*BuXPhos**

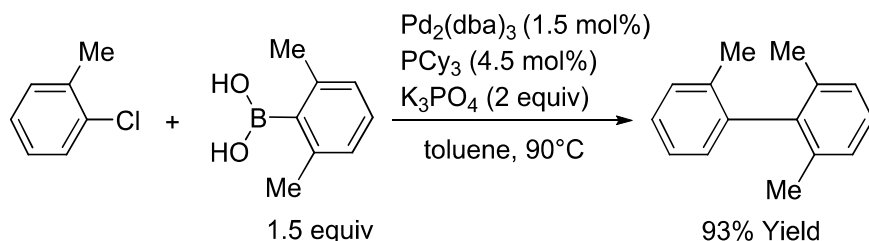
BrettPhos

Bippyphos

Reaction conditions: [1a]/[2a]/[Pd(OAc)₂]/[Ligand]/[Ag₂O]/[MS4 Å] = 0.1 : 0.15 : 0.01 : 0.04 : 0.15 : 30 mg (in mmol) in Mesitylene (0.33 mL) at 170 °C (bath temperature). a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

ホスフィン配位子を使用しない場合、カップリング反応は進行しないことがわかった (Entry 1)。次に PCy₃ をはじめとする電子豊富なトリアルキルホスフィン、テトラフルオロボレート塩を検討した (Entries 2-4)。その結果、PCy₃ が最も効果的であった (Entry 3)。PCy₃ は触媒の反応性と安定性の高さを両立可能な配位子であり、Fu らによって立体的に嵩高い基質を用いた鈴木宮浦カップリング反応に有効であることが示されている (Scheme

1-24)²⁶⁾。



Scheme 1-24

またトリメチルホスフィンを用いた場合に反応が進行しなかったのは、トリメチルホスフィンが、ホスフィンオキサイドへと酸化されたため、配位子として機能しなかったためと考えられる。次に CMD は金属中心の電子密度を低下により促進されることが Fagnou らによって報告されている²⁷⁾。そこで A-Phos をはじめとするアリールホスフィン配位子の検討を行った (Entries 5-7)。しかし、Pd への供与性が弱く、触媒の安定性を保てないためか、PCy₃ よりも活性を示さなかった。これは PCy₃ が触媒の安定性、酸化的付加、還元的脱離、そして CMD パスの促進の面から、今回検討したトリアリールホスフィン配位子よりも優れているためと考えられる²⁷⁾。また亜リン酸配位子も本アリール化においては活性を示さなかった (Entry 8)。これは本反応が求電子置換反応を経由しないことを支持する結果である。触媒の安定性と反応性の向上を期待して、種々の Buckwald 系配位子を用いて反応を検討した (Entries 9-13)。しかしいずれも収率は 10%程度であり、本アリール化反応には不適であった。これは Pd 触媒周りの立体が嵩高くなり過ぎると、触媒と基質との接近が阻まれるために、反応が進行しなかったと考えられる。

種々の配位子の検討結果から反応に用いる最適な配位子は PCy₃ に決定した。次に反応に用いる PCy₃ を 40 mol% から 20 mol% に減少させたところ、反応は全く進行しなかった (Entry 14)。これはホスフィン配位子が Pd(II)種の還元剤として作用する際に、発生した酢酸によって酸化され、ビスアルキルホスフィン Pd 錯体が生じなかったためと考えられる。

以上の各種ホスフィン配位子の検討結果より、40 mol% の PCy₃ を用いるのが最適だと分かった。

4. 酸添加物の検討

CMD は反応に用いるカルボン酸によっても活性されることが知られている²⁸⁾。そこで種々のカルボン酸、カルボン酸塩の検討を行った。なお過剰の添加剤が反応を阻害することも明らかとなっていることから、Pd 触媒前駆体として PdCl₂ と触媒量の酸添加物の検討

を行った (Scheme 1-25)。結果を Table 1-4 に示す。

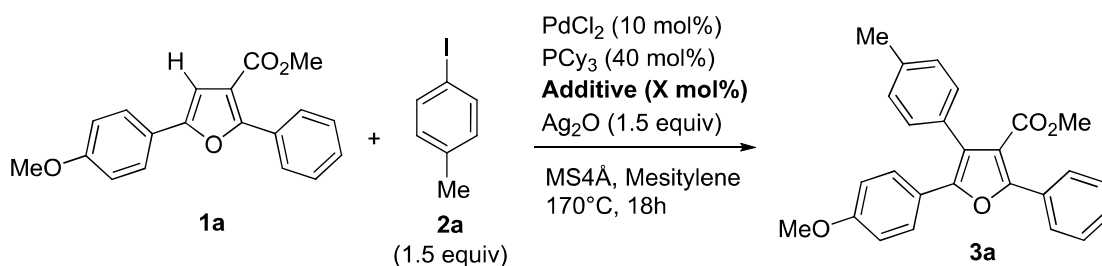


Table 1-4. 酸添加物の検討

Entry	Additive	x (mol%)	Yield (%) ^a
1	none	-	16
2	Acetic Acid	20	58
3	2-Ethyl hexanoic acid	20	4
4	Pivalic acid	20	21
5	1-Adamantanecarboxylic acid	20	36
6	2-biphenylcarbonic acid	20	29
7	NaOAc	20	10
8	KOAc	20	14
9	AgOAc	20	68
10	AgOAc	30	62
11 ^b	AgOAc	20	66

Reaction conditions: [**1a**]/[**2a**]/[PdCl₂]/[PCy₃]/[Additive]/[Ag₂O]/[MS4 Å] = 0.1 : 0.15 : 0.01 : 0.04 : 0.1x : 0.15 : 30 mg (in mmol) in Mesitylene (0.33 mL) at 170 °C (bath temperature). a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. b: At 24h.

まず酸添加物を用いずに検討を行ったところ、**3a** が収率 16% で得られた (**Entry 1**)。酸添加物無しでも反応が進行したのは、塩化物イオンのようなハロゲン配位子も CMD に関

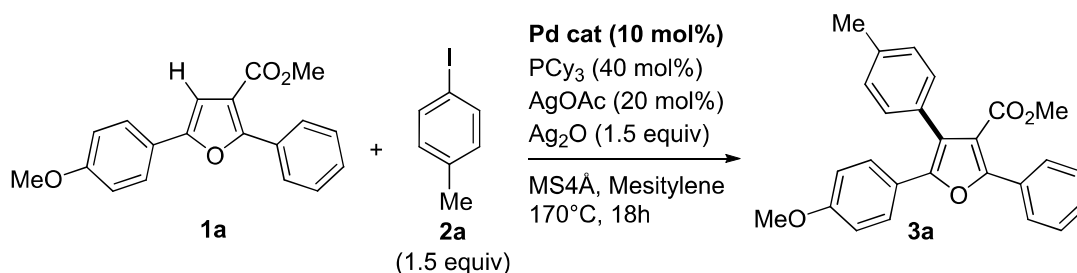
与可能であることが知られている¹¹⁾。そのため、C-Pd 結合が形成され、目的の反応が進行したと考えている。次に 20 mol% の酢酸を添加したところ、収率 58% で **3a** が得られた (Entry 2)。次にピバル酸を始めとする CMD を経由したアリール化に用いられているカルボン酸の検討を行った (Entries 3-6)²⁸⁻³¹⁾。しかし、ピバル酸 21%、1-アダマンチル酸 36% と、酢酸より効果を示したものは無かった (Entries 3-6)。これらカルボン酸の検討結果より、ホスフィン配位子の検討の場合と同様に、金属周りの立体が嵩高くなると反応性が低下することが分かった。

酢酸を添加した場合では酸化銀による中和が必要となるため、反応系中の塩基の存在割合が、酢酸塩を直接用いた場合よりも減少する。塩基の存在割合を増やすことで C-Pd 結合の分解の抑制が期待できる。そこで次に各種酢酸塩の検討を行った (Entries 7-9)。ナトリウム、カリウム塩では反応効率の低下から収率は 10% 程度であった。これはアルカリ金属の酢酸塩の溶解性が低いために、反応系中に酢酸酸イオンを供給できなかったためと考えられる。次に酢酸銀を用いたところ収率は 68% まで上昇した。さらに添加する酢酸銀の量を 20 mol% から 30 mol% に増加し反応を検討したが、収率に大きな変化は見られなかった (Entry 10)。またいずれの条件においても原料の **1a** が完全に消費していなかったことから、反応時間を 18 時間から 24 時間へと延長したが、収率の変化は見られなかった (Entry 11)。よって触媒の失活が反応効率の低下の原因であることが分かった。

以上の検討結果より、反応に用いる酸添加物は酢酸銀で、添加量としては 20 mol% が最適であることが分かった。

5. Pd 触媒前駆体の検討

酸添加物の検討の結果、反応系中にて Pd(OAc)₂ を発生させた方が、Pd(OAc)₂ を直接用いるよりも収率が向上することが分かった。そこで Pd(OAc)₂ を高効率で発生させ、かつ触媒前駆体のカウンターアニオン種などが反応を阻害しないような Pd(II) 触媒前駆体の検討を行った (Scheme 1-26)。結果を Table 1-5 に示す。



Scheme 1-26

Table 1-5. Pd 前駆体の検討

Entry	Pd cat	Yield (%) ^a
1	PdCl ₂	68
2	Pd(PCy ₃) ₂ Cl ₂	64
3	Pd(COD)Cl ₂	40
4	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	43
5	Pd(MeCN) ₄ (BF ₄) ₂	47
6	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	41
7	Pd(OAc) ₂	53
8	Pd(OTf) ₂	13
9	Pd(OPiv) ₂	trace

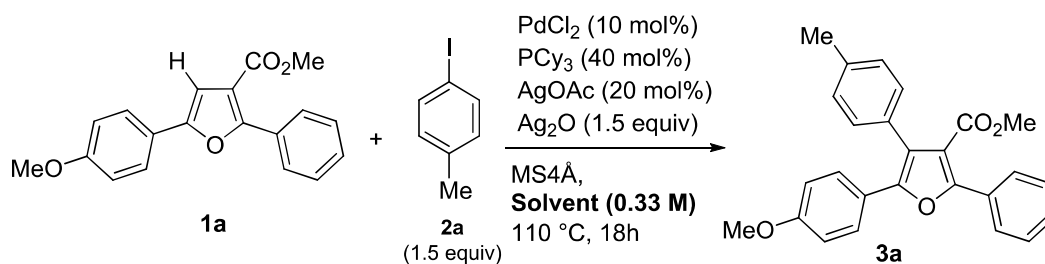
Reaction conditions: [1a]/[2a]/[Pd cat]/[PCy₃]/[AgOAc]/[Ag₂O]/[MS4 Å] = 0.1 : 0.15 : 0.01 : 0.04 : 0.02 : 0.15 : 30 mg (in mmol) in Mesitylene (0.33 mL) at 170 °C (bath temperature). a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

まず PdCl₂ にシクロオクタジエン (COD) を始めとする中性配位子が配位したものを検討した (**Entries 1-6**)。その結果、PdCl₂ を用いた時に収率 68% と最もよい結果が得られた (**Entry 1**)。この結果より配位性の分子や溶媒の存在も反応を阻害することが明らかとなった。また Pd(OAc)₂ などカルボン酸イオンからなる Pd 前駆体を用いた場合、いずれの場合も収率が低下した (**Entries 7-9**)。以上の検討結果から Pd 触媒としては PdCl₂ が最適であり、溶媒を始めとする中性分子の存在も反応を阻害することが明らかとなった。

6. 反応温度、溶媒の検討

前節の結果より COD や MeCN といった中性配位子を含む Pd 前駆体を用いた場合に収率が低下した。この結果から無極性溶媒であるメシチレンもトルエンやベンゼンと比べると分極していることから、Pd 触媒に影響を与え、反応を阻害する可能性を考えた。またこれまでの検討では原料が消失したことは無い。これは反応温度が 170 °C と高温であるため、熱による触媒の失活も変換率が中程度となっていることが **Table 1-4** の **Entry 11** の結果から明らかである。そこで反応温度を 110 °C まで低下させ、反応溶媒についての検討を行っ

た (Scheme 1-27)。結果を Table 1-6 に示す。



Scheme 1-27

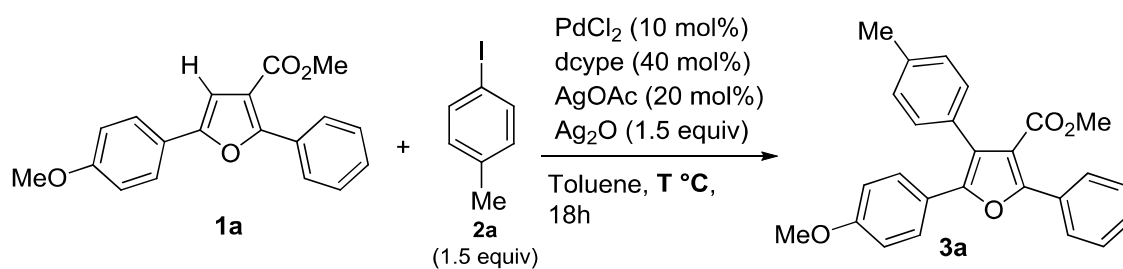
Table 1-6. 反応溶媒の検討

Entry	solvent	Yield (%) ^a
1	Benzene	51
2	Toluene	57
3	Mesitylene	40
4	1,2-dichloroethane	0
5	1,4-dioxane	33
6	DMF	15

Reaction conditions: [**1a**]/[**2a**]/[PdCl₂]/[Ligand]/[AgOAc]/[Ag₂O]/[MS4 Å] = 0.1 : 0.15 : 0.01 : 0.04 : 0.02 : 0.15 (in mmol) in solvent (0.33 mL) at 110 °C (bath temperature). a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

ベンゼンを始めとする無極性溶媒 (**Entries 1-4**)、1,4-dioxane、DMF のような極性溶媒を用いて反応を検討した (**Entries 5-6**)。その結果、無極性溶媒の方が高収率を与え、特にトルエンを用いた時に収率 57%と最も良い結果が得られた(**Entry 2**)。また無極性溶媒のジクロロエタンを用いた場合は、反応は全く進行しなかった (**Entry 3**)。以上の検討結果よりトルエンを反応溶媒として用いることにした。

次に二座のホスフィン配位子である 1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン (dcype) に着目し、反応促進のためより高温条件および、添加剤の当量などの検討を行った (**Scheme 1-28**)。結果を **Table 7** に示す。



Scheme 1-28

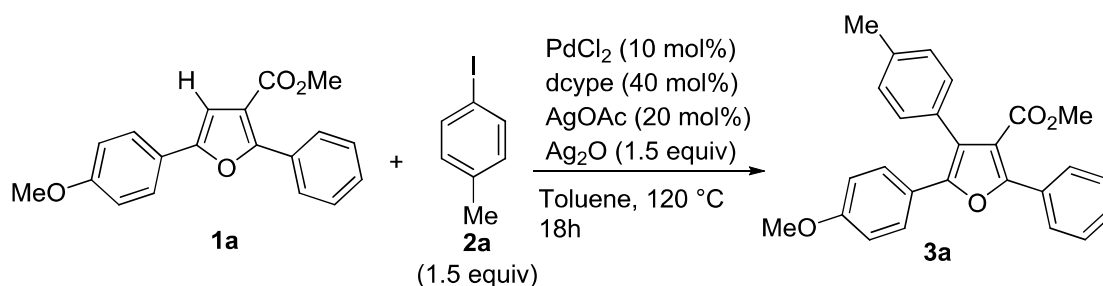
Table 7. 反応温度の検討

Entry	T [°C]	Yield (%) ^a
1	110	54
2	120	79
3	130	80
4	120 (Using 2.0 equiv of ArI)	72
5	120 (Using 2.0 equiv of Ag_2O)	69

Reaction conditions: [**1a**]/[**2a**]/[PdCl_2]/[Ligand]/[AgOAc]/[Ag_2O] = 0.1 : 0.15 : 0.01 : 0.04 : 0.02 : 0.15 (in mmol) in solvent (0.33 mL) at T °C (bath temperature). a: Yield were measured by ^1H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

反応温度 110°C では PCy_3 と同程度の 54%であった (**Entry 1**)。次に 120°C で反応させたところ、収率は 79%まで向上した (**Entry 2**)。更に温度、酸化銀、求電子剤の当量の増加による変換率、収率の改善を試みたが、**Entry 2** を上回る収率は得られなかった (**Entries 3-5**)。

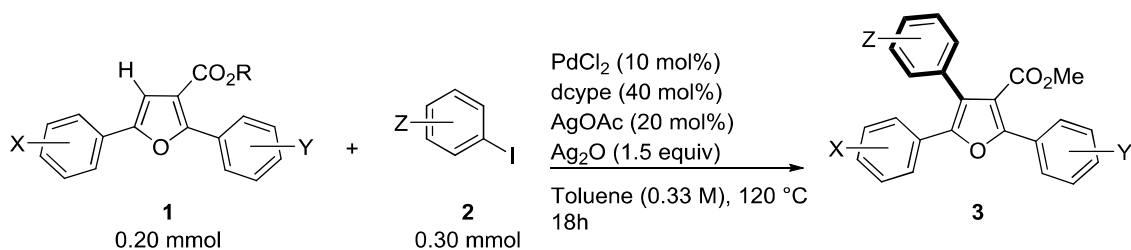
以上の検討結果より最適条件を決定した (**Scheme 1-29**)。本反応の達成の要因は、 dcype を用いた Pd 触媒の安定性の向上と、酢酸イオンを用いた立体障害の緩和による、配位、CMD の促進、そしてこれらの反応を阻害しないために、余分な添加剤を除いたことにある。



Scheme 1-29

第3節 基質一般性の検討

求電子剤のおよびフラン環のアリール基上の置換基が反応に及ぼす電子的な効果の検討を行った (Scheme 1-30)。結果を Table 1-7 に示す。



Scheme 1-30

Table 7. 求電子剤およびフラン環の電子的な効果の検討

Products 3 ^a		
Congested products		
 3a : 79% (65%) ^b	 3b : 80% (65%) ^b	 3c : 79% (57%) ^b
 3d : 60% (55%) ^c	 3e : (80%) ^b	 3f : (73%) ^c

a: Conducted at 120 °C for 18 h in Toluene (0.67 mL) with PdCl₂ (0.02 mmol), dcype (0.08 mmol), furan **1** (0.20 mmol), ArI **2** (0.30 mmol), Ag₂O (0.30 mmol) and AgOAc (0.04 mmol). Yields were based on ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-Tetrachloroethane as a internal standard. b: Yields after GPC. c: Isolated Yields.

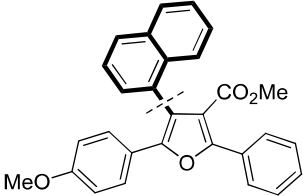
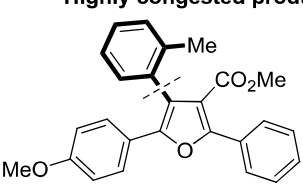
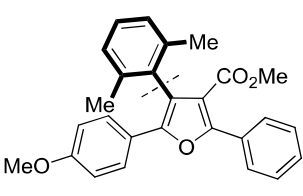
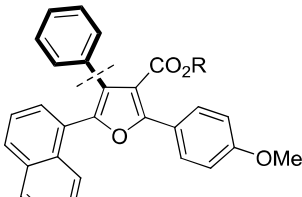
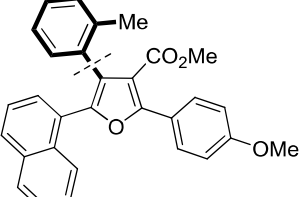
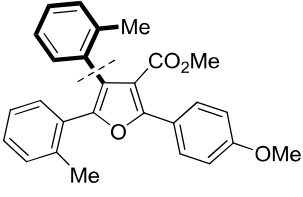
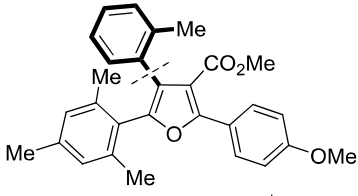
まずフラン環状のアリール基の置換基による電子的な効果の検討を行った。求電子剤として4-ヨードトルエン **2a** を用いてクロスカップリング反応の検討を行った5位のアリール基の *p*-位に上にメトキシ基を有する **3a**、Me 基を有する **3b**、そして2位のアリール基のパラ位にメトキシ基、5位のアリール基の *p* 位にメチル基を有する **3c** はいずれも収率 80%

程度で得られた。目的の C-H 結合の変換に、フラン環上のアリール基の電子供与基による影響を受けないことが分かった。

次にヨードアレーン **2** の電子的な効果を検討した (**3d-3f**)。電子豊富な 4-ヨードアニソール **2b** を用いた場合はメトキシ基が Pd 上に配位し、反応を阻害するためか、変換率は低下し収率は 60% となった。これはヨードベンゼン **2c**、4-ヨードベンゼントリフルオリド **2d** を用いた場合は同程度の収率で目的化合物が得られた。

求電子剤のおよびフラン環のアリール基上の置換基が反応に及ぼす立体的な効果の検討を行った。結果を **Table 8** に示す。

Table 1-8. 求電子剤およびフラン環の立体的な効果の検討

Products 3 ^a		
Highly congested products		
		
3g : 52% (42%) ^{b, c}	3h : 73% (58%) ^{b, c}	3i : trace ^c
		
3j : 51% (40%) ^b	3k : 52% (45%) ^{b, c, d}	3l : 40% (33%) ^{b, c}
		
3m : 32% (22%, 48h) ^{b, c}		

a: Conducted at 120°C for 18 h in Toluene (0.67 mL) with PdCl₂ (0.02 mmol), dcype (0.08 mmol), furan **1** (0.20 mmol), ArI **2** (0.30 mmol), Ag₂O (0.30 mmol) and AgOAc (0.04 mmol). Yields were based on ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-Tetrachloroethane as a internal standard. b: Yields after GPC. c: PCy₃ (0.08 mmol) was used instead of dcype. d: Run at 170 °C in Mesitylene.

1-ヨードナフタレン **2e**、2-ヨードトルエン **2f** のような高高いヨウ化アリールを用いた場合、dcype では殆ど反応が進行しなかった。そこで配位子を PCy₃ に変更すると **3g** を 52%、**3h** を 73% の収率で得た。この結果から C-I 結合周りが込み合っている場合には配位

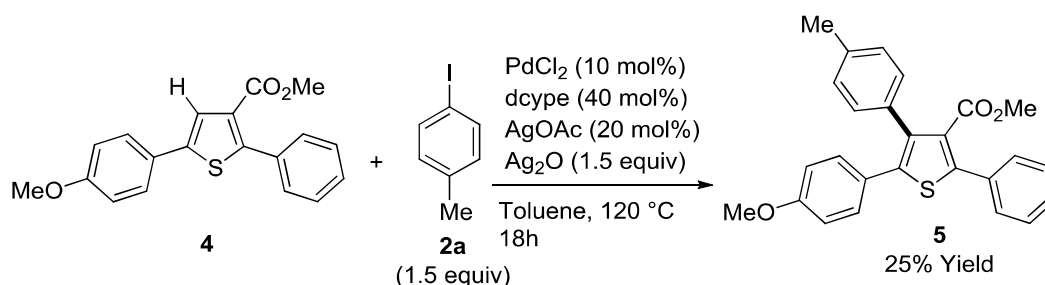
子としては **dcype** よりも **PCy₃** を用いると反応効率が改善することがわかった。**dcype** を用いた場合、酸化付加後に生じるアリール Pd 種上に存在するリン配位子が Me 基との立体反発によって外れたために、触媒の機能を失い、反応効率が低下したと思われる。一方で **dcype** よりも **PCy₃** の方が立体的にコンパクトであるために、**dcype** よりも Me 基の影響を受けないために、より高収率を与えたと思われる。しかし 1,3-ジメチル-2-ヨードベンゼンユニットを導入した **3i** のような化合物を得ることはできなかった。

フランの 5 位の立体効果についても検討を行った (**3j**)。その結果、**3g** と同様の収率が得られた。またこの時は配位子を変更する必要は無かった。

更に立体的に複雑な骨格を有するトリアリールフランの合成を目指して、求電子剤として 2-ヨードトルエン **2f**、フランの 5 位に嵩高い置換基が導入されたものを用いて、クロスカップリング反応を行った。その結果 C5 位にメチル基が導入されている場合は変換率の低さから 32% と低収率となったものの (**3m**)、その他の 1-ナフチル基 (**3k**)、*o*-Me (**3k**) の場合には、収率 40-50% 程度で目的化合物を与えた。求電子剤として 2-ヨード-*m*-キシレンを用いた場合は、立体障害の影響を強く受けるためか、反応は全く反応が進行せず、**3i** は殆ど得られなかった。

以上のことから、本反応によって三置換フランの C-H 結合に対して電子供与、求引基を有するアリール基を導入することが出来た。また 1-ナフチルなどのような立体的に嵩高いアリール基も配位子を **PCy₃** に変更することで導入することが出来た。またフランの 5 位の立体も嵩高くすることが可能であり、嵩高い反応剤同士のカップリングにも成功した。よって本反応はより立体的に複雑な化合物の合成にも適用できることが示せた。

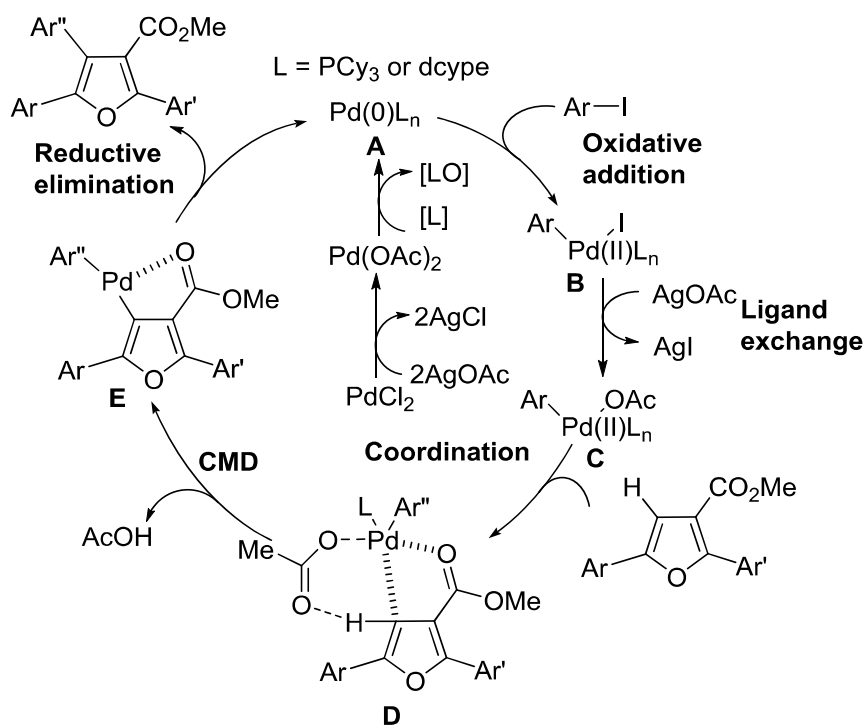
次に今回開発した反応を三置換チオフェン **4** の C-H 結合の直接的なアリール化への適用を試みた (**Scheme 1-31**)。しかし、その反応効率はフランと比べて低く、トリアリールチオフェン **5** の収率は 25% に留まった。これはチオフェンの C4 位の C-H 結合がフランのそれよりも強固であるため、本反応条件が適用できなかったと考えられる¹²⁾。



Scheme 1-31

第4節 反応機構の考察

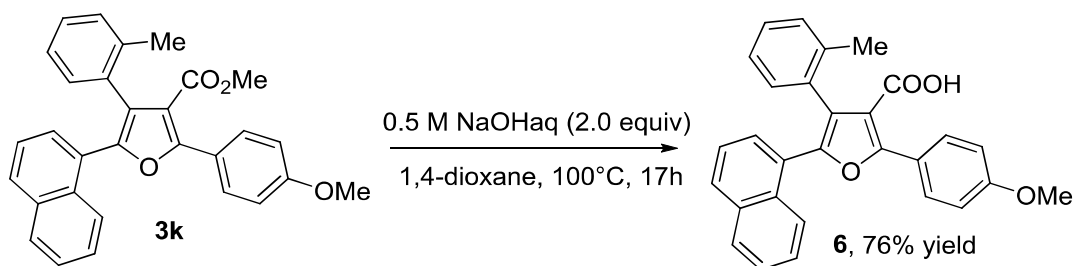
これまでの実験結果を踏まえて、本反応は CMD を経由することでアリール化が進行すると考えた。本反応の推定反応機構を **Scheme 1-32** に示す。まず PdCl_2 と AgOAc の間で配位子交換が行われることで Pd(OAc)_2 が生じる。これがホスフィン配位子によって還元されることで $\text{Pd(0)}L_n$ 種 **A** が生じる。**A** へと還元した際に酢酸イオンによるホスフィンの酸化が進行する³²⁾。その減少分を補うために、 Pd 触媒 10 mol% に対して 40 mol% のホスフィン配位子が必要となる。また Pd 前駆体として PdCl_2 を用いた方が Pd(OAc)_2 を用いるよりも収率が向上した理由としては、塩化物イオンが存在することで、 Pd(0) 種の安定性が増したためと考えられる³³⁾。次に $\text{Pd(0)}L_n$ 種 **A** がヨウ化アレーンに酸化的付加を行う。生じた中間体 **B** は系中に酢酸銀によって Pd 上のヨウ素配位子と酢酸イオンとの配位子交換反応が進行し、中間体 **C** となる。これがフランのカルボニル酸素に配位し **D** となる。この時に Pd 触媒と C-H 結合と接近し、六員環遷移状態を経由する協奏的メタル化脱プロトン化機構(CMD)により中間体 **E** が生成する¹¹⁾。CMD 機構で生じた酢酸は酸化銀によって中和される。最後に中間体 **E** が還元的脱離によってカップリング生成物を与え、同時に Pd(0) 種が再生することで、触媒サイクルが完成すると考えている。



Scheme 1-32

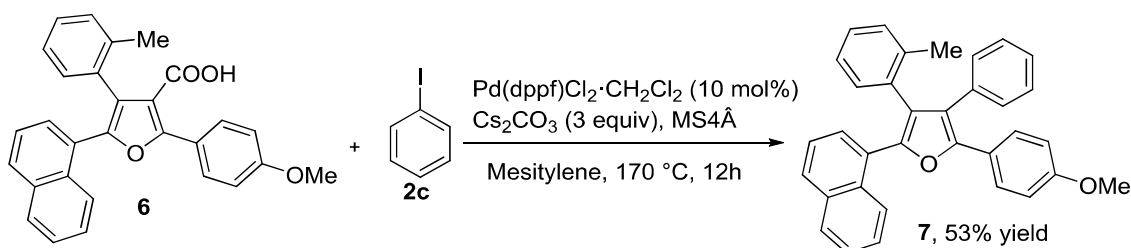
第5節 テトラアリアルフラン合成の検討

今回新規に合成したトリアリアルフラン **3k** を用いて、より複雑な骨格を有するテトラアリアルフランの精密合成を試みた。まず、生成したトリアリアルフラン **3k** のメチルエステル基を、1,4-dioxane/H₂O の混合溶媒中、100 °C にて加水分解することで、カルボン酸 **6** を収率 76% で得た (Scheme 1-33)。



Scheme 1-33

得られたカルボン酸 **6** を、Pd 触媒存在下、ヨードベンゼンとメシチレン溶媒中 170 °C にて反応を行うことで、カルボン酸をフェニル基に変換し、テトラアリアルフラン **7** を収率 53% で得た (Scheme 1-34)。

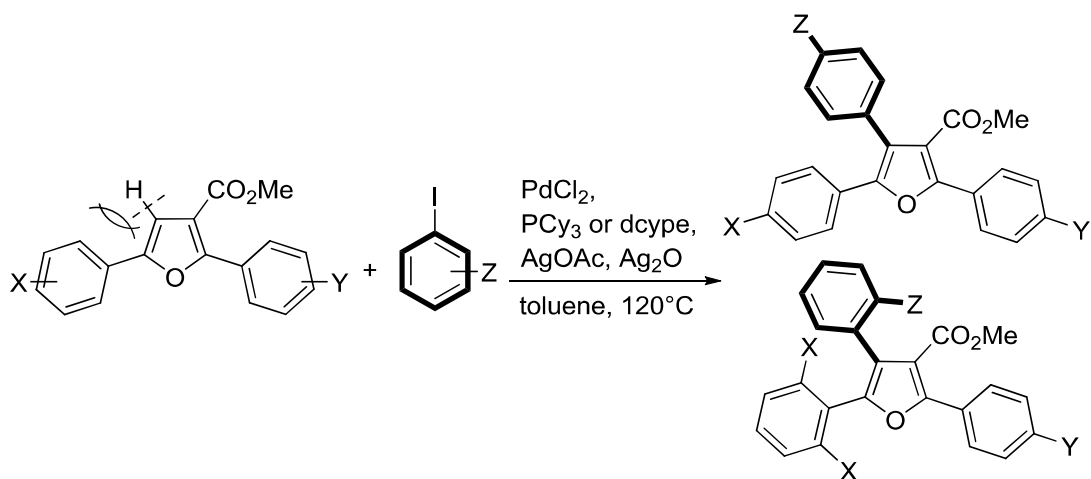


Scheme 1-34

以上、今回開発したフランの C3 位の直接的なアリアル化を利用したテトラアリアルフランの精密合成を検討し、以前の 6 段階より 5 段階に短縮できた。また今回合成した立体的に複雑なトリアリアルフラン **3k** を用いて、より複雑な骨格を有するテトラアリアルフラン **7** の合成を達成できた。

第6節 小括

今回、三置換フランの立体的に込み合った位置の C-H 結合の直接的なアリール化反応の開発を検討し、触媒量の PdCl₂/dcype/AgOAc と塩基として酸化銀を用いる条件にて、効率よく目的の反応が進行することを見出した。本反応の達成の要因は、Pd 触媒の安定性の向上と立体障害の緩和にある。まず立体的に嵩高い位置に接近する際に、配位子の解離による触媒の反応性、安定性の低下が考えられるが、電子豊富な dcype を用いることでこれを解決した。次に本反応は CMD 機構で進行するが、この際に従来法では高効率を示したピバル酸では、Pd 触媒周りの嵩高さが増すために反応効率が低下する。そのため、より小さな酢酸イオンに着目し、触媒量の酢酸銀を添加することでこれを解決した。また余分な添加剤も本反応を阻害するため、これらを徹底的に除いたことも反応の進行には重要であった。また 2 位に置換基を有する嵩高い求電子剤を用いる場合は dcype よりも PCy₃ が有効であることも明らかとなった。一方で反応性の低いチオフェンに対しては、最適条件でも反応効率はフランと比べても著しく低下したことから、改善が必要である。



第7節 実験項

1. 使用した機器、試薬

^1H NMR スペクトルは、日本電子 DELTA-500 (500 MHz)核磁気共鳴測定装置で測定し、重クロロホルム (7.26 ppm)を基準とした。

^{13}C NMR スペクトルは、日本電子 DELTA-500 (126 MHz)核磁気共鳴測定装置で測定し、重クロロホルム (77.16 ppm)を基準とした。

FT-IR はアジレント・テクノロジー Cary 630 FTIR を用いて測定した。

融点はアズワン融点測定器 ATM-02 を用いて測定した。

マイクロウェーブ合成用反応器はバイオタージ・ジャパンの Initiator バイアルを用いた。

シリカろ過、およびフラッシュカラムクロマトグラフィーは、関東化学 Silica Gel 60N を用いて行った。

GPC は島津製作所の分取用 GPC システムを用いて行った。

反応に用いたトルエンは水素化カルシウム上で蒸留したものを使用した。

反応に用いた塩化パラジウムは和光純薬工業の純度 ≥ 99.0 のものを使用した。

反応に用いた酸化銀はシグマアルドリッチの純度 ≥ 98.0 のものを使用した。

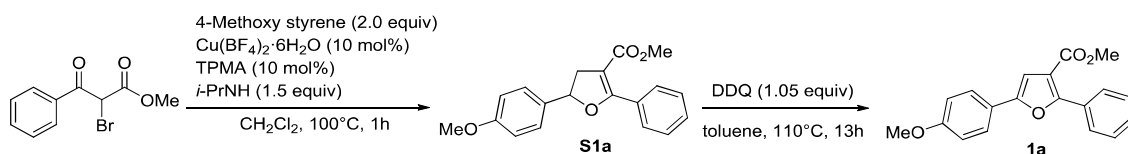
反応に用いた 1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタンはシグマアルドリッチのものを使用した。

反応に用いたトリシクロヘキシルホスフィン(トリス)は和光純薬工業の純度 ≥ 95.0 以上のものを使用した。

反応に用いた酢酸銀は和光純薬工業の純度 ≥ 95.0 以上のものを使用した。

2. ジアリールフラン **1** の合成

Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-2-phenylfuran-3-carboxylate (**1a**)の合成 ^{7a)}

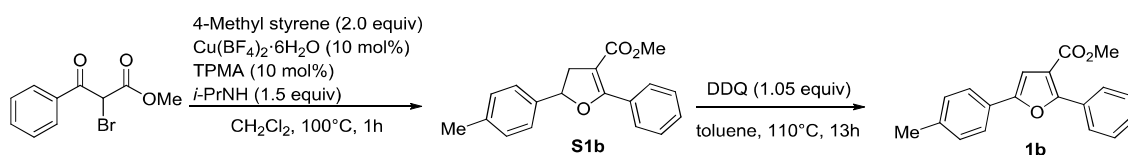


20 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ブロモエステル (1033mg, 4.0 mmol)、テトラフルオロホウ酸銅(II)六水和物 (141 mg, 0.41 mmol)、トリピコリルアミン (121 mg, 0.42 mmol)、4-メトキシスチレン (1.1 mL, 8.3 mmol)、塩化メチレン (12 mL)、ジイソプロピルアミン (0.84 mL, 6.0 mmol)を加え、100 °Cにて1時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、シリカゲルろ過を行い、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane/EtOAc = 15:1 then 10:1, v/v)を行い、ジヒドロフラン **S1a** を収量 823 mg (2.65 mmol)、収率 66%で得た。

20 mL スクリューバイアルに攪拌子、ジヒドロフラン **S1a** (823 mg, 2.65 mmol)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (634 mg, 2.79 mmol)、トルエン (6 mL)を加え、110 °Cにて13時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane/EtOAc = 10:1, v/v)にて精製し、ジアリールフラン **1a** を収量 777 mg (2.52 mmol)、収率 95%で得た。

White solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.07–8.05 (m, 2H), 7.68–7.68 (m, 2H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.42–7.39 (m, 1H), 6.99–6.92 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.22, 159.71, 156.12, 152.63, 129.92, 129.34, 128.33, 128.29, 125.61, 122.82, 115.43, 114.37, 106.31, 55.48, 51.81.

Methyl 2-phenyl-5-(p-tolyl)furan-3-carboxylate (**1b**)の合成

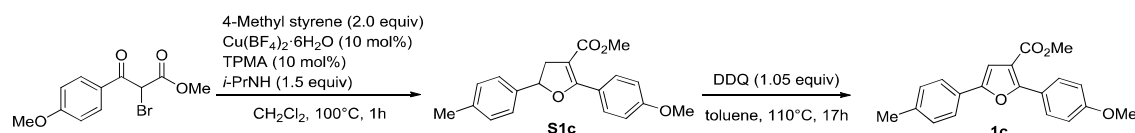


20 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ブロモエステル (905 mg, 3.5 mmol)、テトラフルオロホウ酸銅(II)六水和物 (119 mg, 0.35 mmol)、トリピコリルアミン (98 mg, 0.34 mmol)、4-メチルスチレン (1.0 mL, 7.1 mmol)、塩化メチレン (11 mL)、ジイソプロピルアミン (0.74 mL, 5.3 mmol)を加え、100 °Cにて1時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、シリカゲルろ過を行い、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane/EtOAc = 25:1, v/v)を行い、ジヒドロフラン **S1b** を収量 524mg (1.78 mmol)、収率 51%で得た。

20 mL スクリューバイアルに攪拌子、ジヒドロフラン **S1b** (524 mg, 1.78 mmol)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (606 mg, 2.67 mmol)、トルエン (3.5 mL)を加え、110 °C にて 13 時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 20:1 then 10:1, v/v)にて精製し、ジアリールフラン **1b** を収量 198 mg (0.68 mmol)、収率 38%で得た。

White solid. Mp: 61-62°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.41–7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.19, 156.39, 152.77, 138.23, 129.89, 129.63, 129.43, 128.39, 128.30, 127.15, 124.08, 115.43, 107.19, 51.82, 21.48; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3025, 2948, 1717, 1597, 1549, 1486, 1433, 1377, 1262, 1225, 1094, 1010, 812, 761; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₁₇O₃ 293.1178, found 293.1179.

Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-5-(p-tolyl)furan-3-carboxylate (**1c**)の合成 ^{7a)}

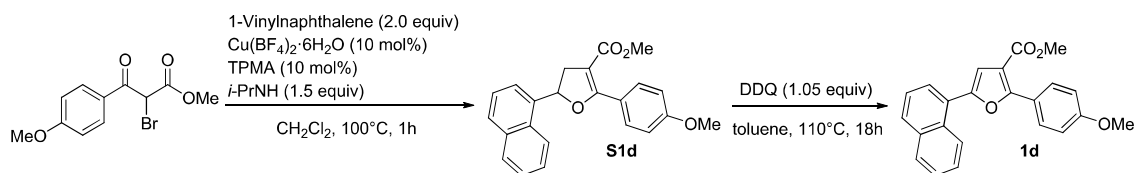


20 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ブロモエステル (863 mg, 3.0 mmol)、テトラフルオロほう酸銅(II)六水和物 (107 mg, 0.30 mmol)、トリピコリルアミン (88 mg, 0.30 mmol)、4-メチルスチレン (1.2 mL, 9.0 mmol)、塩化メチレン (12 mL)、ジイソプロピルアミン (0.64 mL, 4.5 mmol)を加え、100 °C にて 1 時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、シリカゲルろ過を行い、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 15:1 then 9:1, v/v)を行い、ジヒドロフラン **S1c** を収量 656mg (2.02 mmol)、収率 67%で得た。

20 mL スクリューバイアルに攪拌子、ジヒドロフラン **S1c** (655 mg, 2.92 mmol)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (505 mg, 2.22 mmol)、トルエン (4.0 mL)を加え、110 °C にて 17 時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 15:1 then 10:1, v/v)にて精製し、ジアリールフラン **1c** を収量 502 mg (1.56 mmol)、収率 77%で得た。

Yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.07-8.04 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.00-6.97 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.34, 160.53, 156.74, 152.09, 138.00, 129.99, 129.59, 127.27, 123.96, 122.60, 114.14, 113.71, 107.07, 55.47, 51.73, 21.46

Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-5-(naphthalen-1-yl)furan-3-carboxylate (**1d**)の合成

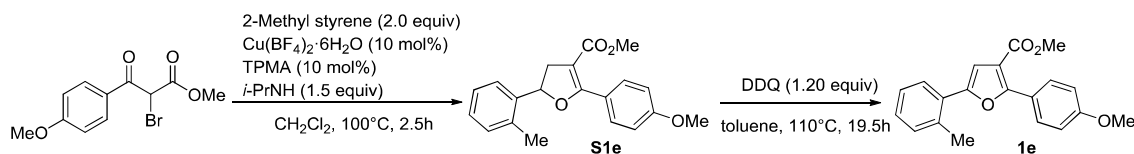


20 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ブromoエステル (1158 mg, 4.0 mmol)、テトラフルオロホウ酸銅(II)六水和物 (147 mg, 0.43 mmol)、トリピコリルアミン (117 mg, 0.40 mmol)、1-Vinylnaphthalene (1.2 mL, 8.0 mmol)、塩化メチレン (13 mL)、ジイソプロピルアミン (0.85 mL, 6.0 mmol)を加え、100 °Cにて1時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、シリカゲルろ過を行い、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane/EtOAc = 20:1, 15:1 then 10:1, v/v)を行い、ジヒドロフラン **S1d** を収量 935 mg (2.60 mmol)、収率 64%で得た。

20 mL スクリューバイアルに攪拌子、ジヒドロフラン **S1d** (935 mg, 2.60 mmol)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (619 mg, 2.73 mmol)、トルエン (5.2 mL)を加え、110 °Cにて18時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 10:1, v/v)にて精製し、ジアリールフラン **1d** を収量 842 mg (2.35 mmol)、収率 90%で得た。

Orange solid. Mp: 95-96°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.12-8.10 (m, 2H), 7.90 (dd, *J* = 17.0, 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.38, 160.65, 157.53, 151.33, 134.05, 130.29, 130.09, 129.22, 128.80, 127.55, 127.01, 126.46, 126.23, 125.43, 125.31, 122.51, 113.98, 113.79, 112.11, 55.49, 51.82; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3048, 2949, 2836, 1715, 1606, 1500, 1436, 1303, 1254, 1227, 1178, 1092, 1036, 907, 834, 800, 776, 730; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+Na⁺] Calcd for C₂₃H₁₈NaO₄ 381.1103, found 381.1106.

Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-5-(o-tolyl)furan-3-carboxylate (**1e**)の合成



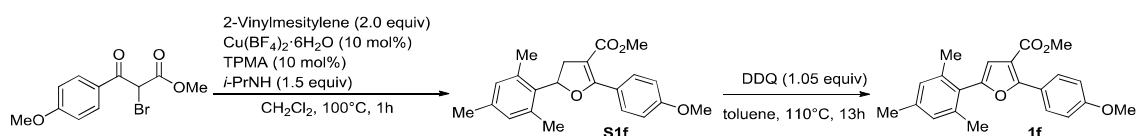
20 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ブromoエステル (1144 mg, 4.0 mmol)、テトラフルオロホウ酸銅(II)六水和物 (137 mg, 0.40 mmol)、トリピコリルアミン (116 mg, 0.40 mmol)、2-Methyl styrene (1.0 mL, 8.0 mmol)、塩化メチレン (13 mL)、ジイソプロピルアミン (0.84 mL, 6.0 mmol)を加え、100 °Cにて2.5時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、シリカゲルろ過を行い、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー hexane/EtOAc = 20:1, v/v)を行い、ジヒドロフラン **S1e** を収量 785 mg (2.40 mmol)、収率 60%

で得た。

20 mL スクリューバイアルに攪拌子、ジヒドロフラン **S1e** (785 mg, 2.40 mmol)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (655 mg, 2.88 mmol)、トルエン (4.8 mL)を加え、110 °C にて 19.5 時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 10:1, v/v)にて精製し、ジアリールフラン **1e** を収量 691 mg (2.14 mmol)、収率 89%で得た。

Orange oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.08-8.05 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.39, 160.58, 156.79, 151.47, 134.88, 131.41, 130.02, 129.23, 128.09, 127.04, 126.24, 122.51, 113.92, 113.75, 111.34, 55.47, 51.75, 22.19; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3049, 2948, 2835, 1715, 1607, 1500, 1436, 1303, 1254, 1227, 1178, 1092, 1036, 907, 800, 776, 730; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₀H₁₉O₄ 323.1283, found 323.1282.

Methyl 5-mesityl-2-(4-methoxyphenyl)furan-3-carboxylate (**1f**)の合成



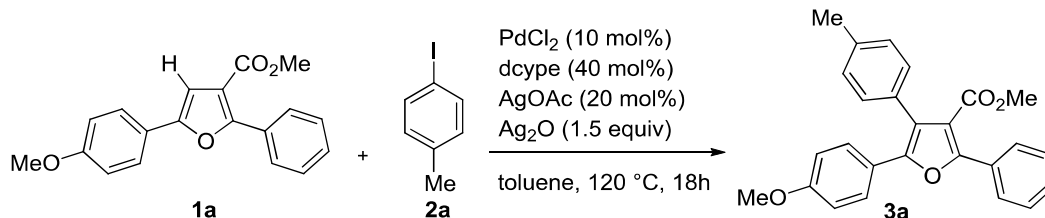
20 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ブromoエステル (1148 mg, 4.0 mmol)、テトラフルオロホウ酸銅(II)六水和物 (140 mg, 0.50 mmol)、トリピコリルアミン (117 mg, 0.40 mmol)、2-Vinylmesitylene (1.3 mL, 8.0 mmol)、塩化メチレン (13 mL)、ジイソプロピルアミン (0.85 mL, 6.0 mmol)を加え、100 °C にて 1 時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、シリカゲルろ過を行い、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー hexane/EtOAc = 20:1 then 15:1, v/v)を行い、ジヒドロフラン **S1f** を収量 717 mg (2.03 mmol)、収率 51%で得た。

20 mL スクリューバイアルに攪拌子、ジヒドロフラン **S1f** (717 mg, 2.03 mmol)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (475 mg, 2.10 mmol)、トルエン (4.0 mL)を加え、110 °C にて 17 時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Silica Gel 60N, hexane/EtOAc = 10:1, v/v)にて精製し、ジアリールフラン **1f** を収量 777mg (1.73 mmol)、収率 85%で得た。

White solid. Mp: 117-118°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.02-8.00 (m, 2H), 6.96 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 6.67 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 164.59, 160.44, 157.07, 150.54, 139.02, 138.41, 129.88, 128.63, 127.07, 122.68, 113.67, 113.02, 112.25, 55.45, 51.70, 21.29, 20.87; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2950, 2918, 2838, 1715, 1609, 1502, 1438, 1375, 1302, 1254, 1223, 1177, 1093, 1030, 908, 835, 779, 729; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+Na⁺] Calcd for C₂₂H₂₂NaO₄ 373.1416, found 373.1425.

3. C-H アリール化反応の基質適用範囲の検討

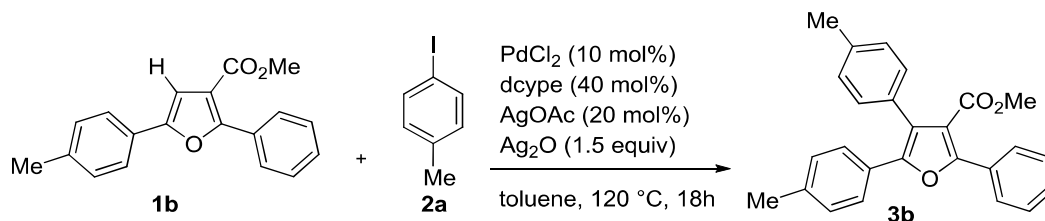
Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-4-(p-tolyl)furan-3-carboxylate (**3a**)⁹⁾の合成



2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1a** (62.0 mg, 0.20 mmol)、4-ヨードトルエン **2a** (65.4 mg, 0.30 mmol)、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン (33.8 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.7 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.8 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.3 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=20:1, v/v)と GPC にて精製し、トリアリールフラン **3a** を収量 51.7 mg (0.130 mmol)、収率 65% で得た。

White solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.86-7.83 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.16, 159.38, 153.82, 148.76, 137.34, 130.21, 130.15, 129.98, 129.34, 129.05, 128.46, 127.76, 127.51, 123.12, 122.23, 116.65, 113.99, 55.31, 51.61, 21.45.

Methyl 2-phenyl-4,5-di-p-tolylfuran-3-carboxylate (**3b**)の合成

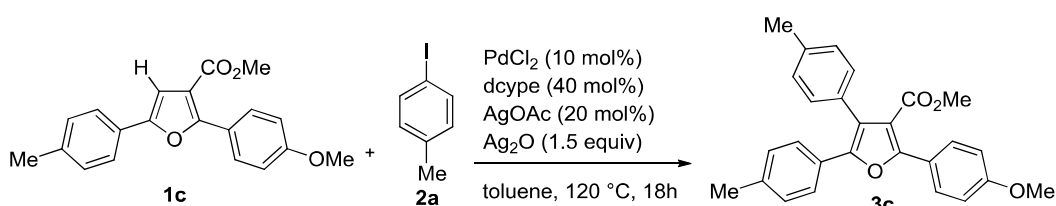


2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1b** (58.5 mg, 0.20 mmol)、4-ヨードトルエン **2a** (65.4 mg, 0.30 mmol)、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン (33.5 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.8 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.7 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.3 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=25:1, v/v)と GPC にて精製し、トリアリールフラン **3b** を収量 49.9 mg (0.130 mmol)、収率 65% で得た。

Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.87-7.85 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H),

7.34-7.32 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.06, 154.00, 148.79, 137.78, 137.34, 130.11, 130.02, 129.87, 129.28, 129.19, 129.08, 128.42, 127.76, 127.49, 125.94, 123.03, 116.63, 51.67, 21.51, 21.38; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3026, 2947, 2863, 1719, 1606, 1519, 1334, 1228, 1116, 1083, 820, 766; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ 405.1467, found 405.1475.

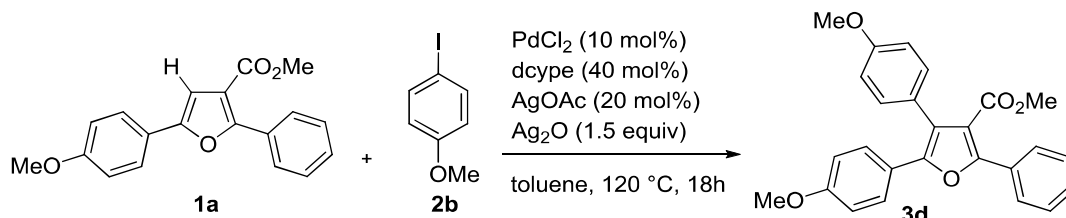
Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-4,5-di-p-tolylfuran-3-carboxylate (**3c**)の合成



2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1c** (64.4 mg, 0.20 mmol)、4-ヨードトルエン **2a** (65.2 mg, 0.30 mmol)、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン (33.9 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.8 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.7 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.3 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =25:1 then 20:1, v/v)と GPC にて精製し、トリアリールフラン **3c** を収量 47.1 mg (0.114 mmol)、収率 57%で得た。

Pale yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.85-7.82 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.11, 160.37, 154.65, 148.24, 137.58, 137.22, 130.33, 129.92, 129.50, 129.22, 129.16, 127.65, 125.87, 123.00, 122.87, 115.43, 113.86, 55.46, 51.50, 21.51, 21.36; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2949, 2838, 1714, 1610, 1504, 1437, 1337, 1230, 1177, 1034, 905, 833; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ 435.1572, found 435.1571.

Methyl 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylfuran-3-carboxylate (**3d**)の合成

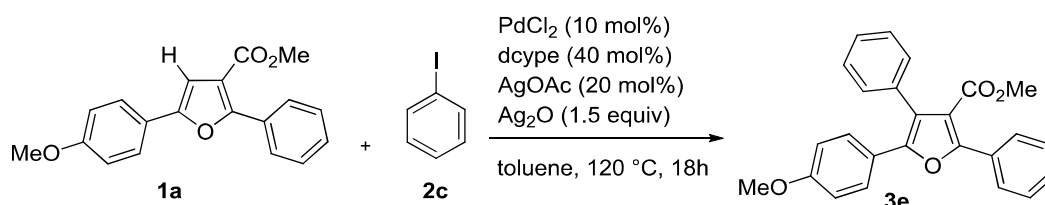


2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1a** (61.8 mg, 0.20 mmol)、4-ヨードアニソール **2b** (70.0 mg, 0.30 mmol)、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン (33.6 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.7 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.8 mg, 0.04 mmol)、酸

化銀 (69.5 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1 then 12:1, v/v)にて精製し、トリアリールフラン **3d** を収量 46.0 mg (0.111 mmol)、収率 55%で得た。

Pale yellow solid. Mp: 90-91 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.86-7.84 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.16, 159.38, 153.82, 148.76, 137.34, 130.21, 130.15, 129.98, 129.34, 129.05, 128.46, 127.76, 127.51, 123.12, 122.23, 116.65, 113.99, 55.31, 51.61, 21.45; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2999, 2948, 2835, 1716, 1607, 1516, 1335, 1244, 1174, 1029, 832, 767 ; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₆H₂₃O₅ 415.1546, found 415.1555.

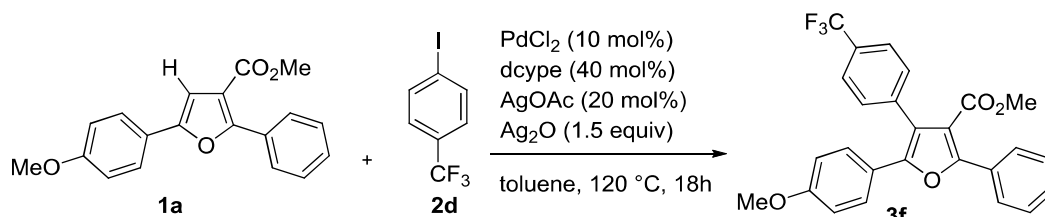
Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-2,4-diphenylfuran-3-carboxylate (**3e**)の合成



2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1a** (61.8 mg, 0.20 mmol)、ヨードベンゼン **2c** (34 μL, 0.30 mmol)、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン (33.7 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.8 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.8 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.3 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)と GPC にて精製し、トリアリールフラン **3e** を収量 61.4 mg (0.160 mmol)、収率 80%で得た。

White solid. Mp: 135–136 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.87-7.83 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 8H), 6.80-6.77 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.06, 159.45, 154.02, 148.81, 133.37, 130.18, 130.13, 129.13, 128.56, 128.47, 127.81, 127.72, 127.54, 122.97, 122.23, 116.58, 114.01, 55.31, 51.58; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3053, 2948, 2853, 1717, 1606, 1511, 1335, 1247, 1175, 1030, 832, 762; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₅H₂₁O₄ 385.1440, found 385.1454.

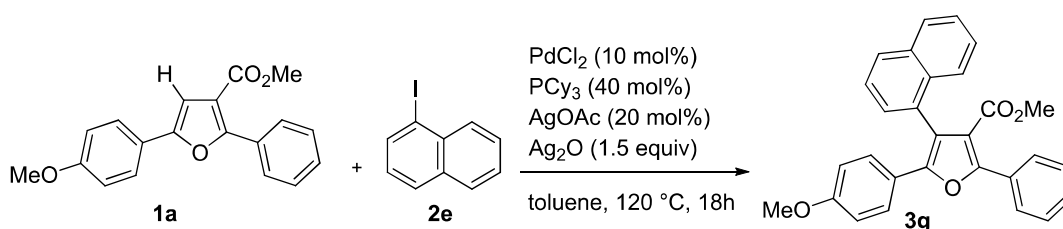
Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)furan-3-carboxylate (**3f**)の合成



2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1a** (61.5 mg, 0.20 mmol)、4-ヨードベンゾトリフルオリド **2d** (44 μ L, 0.30 mmol)、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン (33.8 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.7 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.7 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.3 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =25:1, v/v)にて精製し、トリアリールフラン **3f** を収量 65.6 mg (0.145 mmol)、収率 73% で得た。

White solid. Mp: 127–128 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (dd, J = 1.3 and 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45–7.41 (m, 3H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 164.65, 159.78, 154.89, 149.36, 137.45, 130.72, 129.91, 129.8 (q, J = 32.4 Hz [129.4, 129.6, 129.9, 130.1]), 129.43, 128.50, 128.07, 127.78, 125.5 (q, J = 3.7 Hz), 124.4 (q, J = 278 Hz [121.1, 123.3, 125.5, 127.7]), 122.39, 120.84, 116.03, 114.21, 55.36, 51.66; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3000, 2949, 2837, 1717, 1609, 1522, 1499, 1321, 1250, 1116, 1065, 832, 767; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}_4$ 453.1314, found 453.1328.

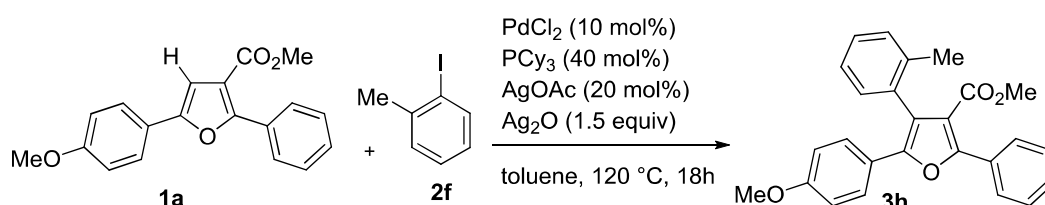
Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-4-(naphthalen-1-yl)-2-phenylfuran-3-carboxylate (**3g**)の合成



2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1a** (61.7 mg, 0.20 mmol)、1-ヨードナフタレン **2e** (44 μ L, 0.30 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (22.3 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.6 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.8 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.5 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =15:1, v/v)と GPC にて精製し、トリアリールフラン **3g** を収量 37.2 mg (0.086 mmol)、収率 43% で得た。

White semisolid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.98-7.97 (m, 2H), 7.92 (dd, $J = 8.2, 3.8$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 5H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 164.60, 159.26, 154.67, 149.32, 133.71, 132.88, 131.37, 130.05, 129.25, 128.45, 128.40, 128.35, 128.05, 128.05, 126.95, 126.42, 126.02, 125.82, 125.72, 122.82, 119.94, 117.38, 113.99, 55.28, 51.40; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3049, 2948, 2835, 1717, 1606, 1502, 1334, 1250, 1178, 1028, 833, 779; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ 457.1416, found 457.1426.

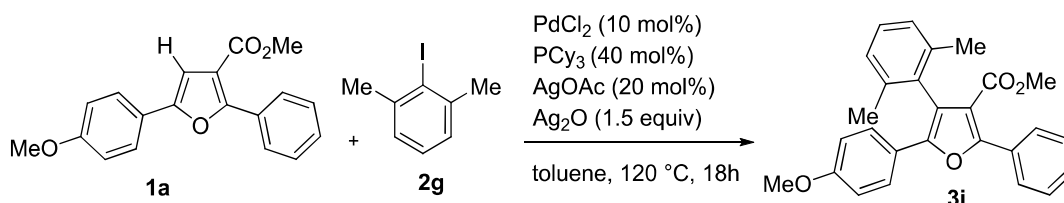
Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-4-(o-tolyl)furan-3-carboxylate (**3h**)の合成



2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1a** (61.5 mg, 0.20 mmol)、2-ヨードトルエン **2f** (38 μL , 0.30 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (22.5 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.7 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.8 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.4 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 $^{\circ}\text{C}$ にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =25:1, v/v)と GPC にて精製し、トリアリールフラン **3h** を収量 46.1 mg (0.116 mmol)、収率 58%で得た。

Colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.93-7.91 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 164.69, 159.22, 154.44, 148.19, 137.60, 133.12, 130.33, 130.13, 130.03, 129.14, 128.38, 128.09, 128.00, 126.48, 126.05, 123.23, 121.30, 116.46, 114.07, 55.32, 51.52, 20.15; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2999, 2948, 2835, 1716, 1606, 1509, 1333, 1249, 1176, 1029, 832, 760; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ 421.1416, found 421.1415.

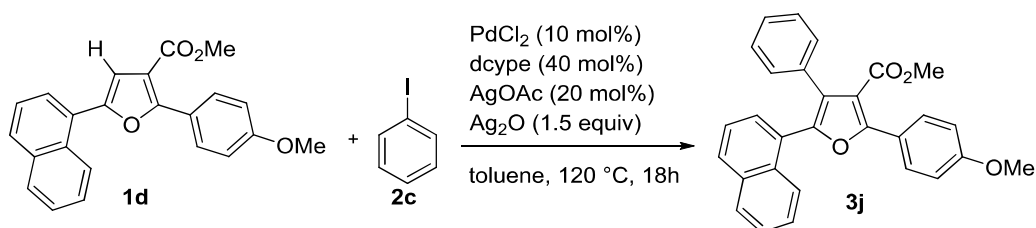
Methyl 4-(2,6-dimethylphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2-phenylfuran-3-carboxylate (**3i**)の合成



2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1a** (61.6 mg, 0.20 mmol)、

2-ヨード-*m*-キシレン **2g** (34 μ L, 0.30 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (22.6 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.8 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.7 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.3 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物の ¹H NMR 分析よりトリアリールフラン **3i** は殆ど確認できなかった。

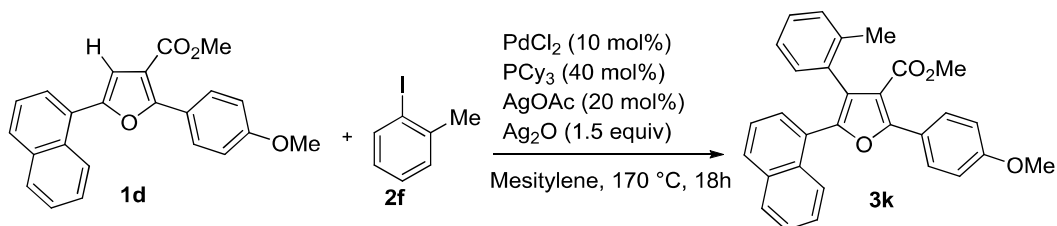
Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-5-(naphthalen-1-yl)-4-phenylfuran-3-carboxylate (**3j**)の合成



2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1d** (71.6 mg, 0.20 mmol)、ヨードベンゼン **2c** (34 μ L, 0.30 mmol)、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン (34.0 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.7 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.8 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.8 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 20:1, then 10:1, v/v)と GPC にて精製し、トリアリールフラン **3j** を収量 35.1 mg (0.081 mmol)、収率 40% で得た。

Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.20 (s, 5H), 6.99-6.97 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 165.54, 160.44, 155.70, 148.78, 133.87, 132.59, 132.11, 129.68, 129.52, 129.41, 129.36, 128.45, 128.07, 127.57, 127.21, 126.68, 126.15, 125.98, 125.75, 125.21, 122.63, 114.19, 113.94, 55.46, 51.79; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3050, 2999, 2948, 2835, 1715, 1608, 1502, 1435, 1331, 1253, 1228, 1177, 1101, 1027, 907, 834, 774; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+Na⁺] Calcd for C₂₉H₂₂NaO₄ 457.1416, found 457.1406.

Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-5-(naphthalen-1-yl)-4-phenylfuran-3-carboxylate (**3k**)の合成

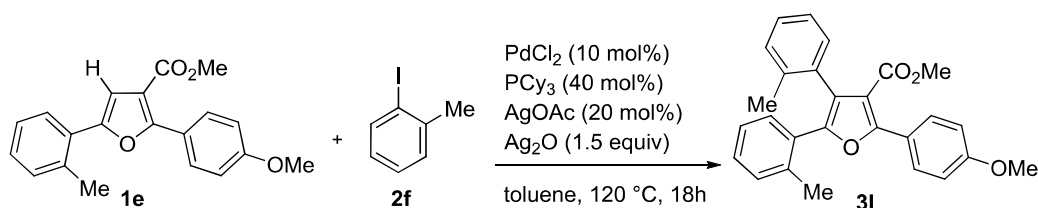


2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1d** (71.6 mg, 0.20 mmol)、

2-ヨードトルエン **2f** (38 μ L, 0.30 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (22.6 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.8 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.7 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.7 mg, 0.30 mmol)、メシチレン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 170 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, then 10:1, v/v) と GPC にて精製し、トリアリールフラン **3k** を収量 40.0 mg (0.089 mmol)、収率 45% で得た。

Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.14-8.12 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.08-7.05 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.02, 160.49, 156.40, 149.07, 137.29, 133.88, 132.58, 131.90, 130.67, 129.75, 129.70, 129.36, 128.70, 128.50, 127.62, 127.51, 126.68, 126.08, 125.89, 125.43, 125.20, 125.15, 122.70, 114.62, 113.85, 55.47, 51.58, 20.32; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3055, 2950, 2838, 1711, 1609, 1502, 1437, 1254, 1178, 1104, 1028, 904, 834; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 449.1753, found 449.1755.

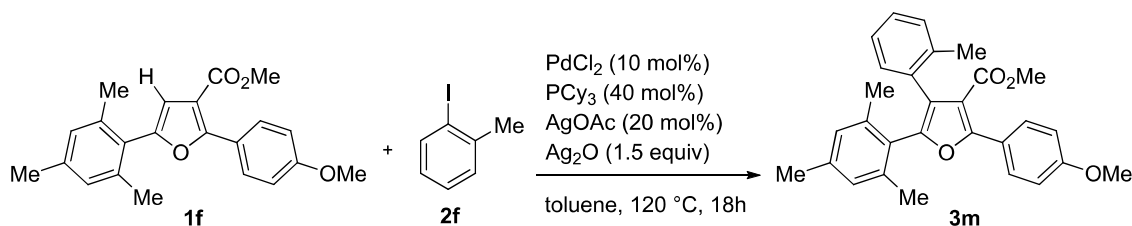
Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-4,5-di-*o*-tolylfuran-3-carboxylate (**3l**)の合成



2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1e** (64.5 mg, 0.20 mmol)、2-ヨードトルエン **2f** (38 μ L, 0.30 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (22.6 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.8 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.7 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.3 mg, 0.30 mmol)、メシチレン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =25:1, then 15:1, v/v) と GPC にて精製し、トリアリールフラン **3l** を収量 27.0 mg (0.065 mmol)、収率 33% で得た。

Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.89-7.87 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 6H), 7.02-6.97 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.04, 160.41, 156.00, 149.55, 137.24, 137.19, 132.73, 130.80, 130.71, 130.06, 129.79, 129.71, 129.68, 128.66, 127.63, 125.58, 125.49, 124.07, 122.79, 114.39, 113.81, 55.47, 51.52, 20.97, 20.15; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3059, 2949, 2837, 1716, 1609, 1502, 1457, 1333, 1254, 1227, 1178, 1103, 1032, 834, 736; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ 435.1572, found 435.1578.

Methyl 5-mesityl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylfuran-3-carboxylate (**3m**)の合成

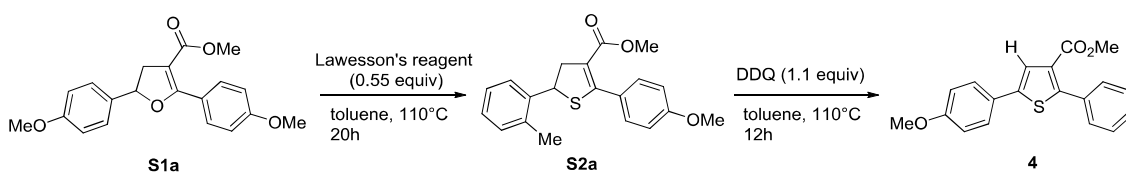


2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールフラン **1f** (69.9 mg, 0.20 mmol)、2-ヨードトルエン **2f** (38 μ L, 0.30 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (22.6 mg, 0.08 mmol)、塩化パラジウム (3.8 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (6.5 mg, 0.04 mmol)、酸化銀 (69.7 mg, 0.30 mmol)、トルエン (0.67 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 48 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1 then 25:1, v/v)と GPC にて精製し、トリアリールフラン **3m** を収量 18.9 mg (0.043 mmol)、収率 22%で得た。

Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 3H), 6.86 (brs, 1H), 6.78 (brs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.99 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.27, 160.37, 156.34, 148.53, 139.16, 138.99, 138.44, 138.43, 136.86, 132.56, 130.12, 129.85, 129.72, 128.40, 127.45, 126.63, 125.40, 124.88, 122.88, 113.97, 113.74, 55.47, 51.52, 21.28, 20.53 (d, $J = 69.1$ Hz), 20.07; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2949, 2925, 1713, 1608, 1502, 1436, 1329, 1300, 1253, 1223, 1177, 1102, 1032, 906, 728; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ 463.1885, found 463.1899.

4. トリアリールチオフエン **5** の合成

Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-2-phenylthiophene-3-carboxylate (**4**)の合成 ^{7a)}



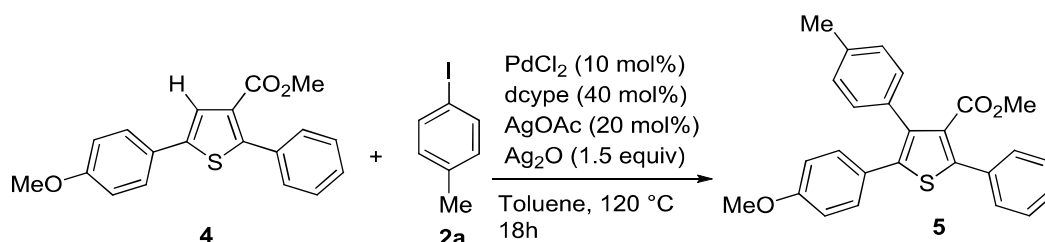
20 mL スクリューバイアルに攪拌子、ジヒドロフラン **S1a** (709 mg, 2.19 mmol)、ローソン試薬 (512 mg, 1.27 mmol)、トルエン (10 mL)を加え、110 °C にて 20 時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Silica Gel 60N, hexane/EtOAc = 25:1, 15:1, then 10:1 v/v)にて精製し、ジヒドロチオフエン **s2a** を収量 577mg (1.77 mmol)、収率 77%で得た。

20 mL スクリューバイアルに攪拌子、ジヒドロチオフエン **S2a** (577 mg, 1.77 mmol)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (442 mg, 1.95 mmol)、トルエン (3.5 mL)を加え、

110°Cにて12時間攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 15:1, then 10:1, v/v)にて精製し、ジアリールチオフェン **4** を収量 564mg (1.74 mmol)、収率 98%で得た。

Orange solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.59 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 4H), 7.43-7.40 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 163.97, 159.82, 149.31, 142.73, 133.47, 129.87, 128.73, 128.41, 128.17, 127.18, 126.29, 124.47, 114.58, 55.48, 51.69

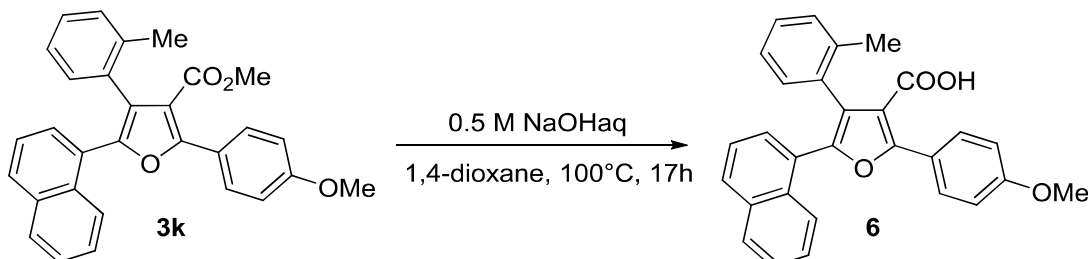
Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-4-(p-tolyl)thiophene-3-carboxylate (**5**)の合成 ^{7a)}



2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ジアリールチオフェン **4** (32.3 mg, 0.10 mmol)、4-ヨードトルエン **2a** (32.7 mg, 0.15 mmol)、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン (16.9 mg, 0.04 mmol)、塩化パラジウム (3.8 mg, 0.02 mmol)、酢酸銀 (3.6 mg, 0.02 mmol)、酸化銀 (34.6 mg, 0.15 mmol)、トルエン (0.33 mL)を加え、キャップをした。反応混合物に対して、超音波振動を行い、黒色の反応混合物とした後に、反応器を 120 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をシリカろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物の ¹H NMR 分析よりテトラアリールチオフェン **5** を収率 25%で得た。

5. テトラアリールフラン **7** の合成

2-(4-methoxyphenyl)-5-(naphthalen-1-yl)-4-(o-tolyl)furan-3-carboxylic acid (**6**)の合成

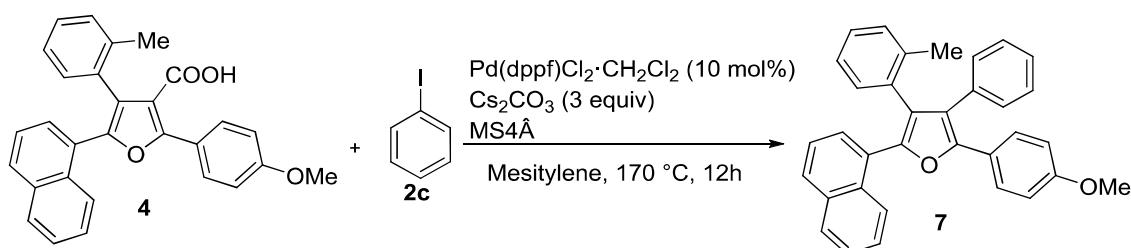


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、1,4-ジオキサン (0.33 mL)に溶解させたジアリールフラン **3k** (37.3 mg, 0.083 mmol)、水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 M, 0.33 mL, 0.16 mmol)を加え、キャップをした。反応器を 100 °C にて 17 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、濃塩酸を数滴滴下し、得られた白色溶液を脱イオン水 (20 mL)に溶解させた後に、酢酸エチル (20 mL×3)で抽出した。併せた有機相を飽和食塩水 (20 mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムを

用いて乾燥、沈殿をろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =3:1 then 1:1, v/v)にて精製し、カルボン酸 **6** を収量 27.4 mg (0.063 mmol)、収率 76%で得た。

White semisolid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=9.4$, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.85 (d, $J=9.4$, 1H), 7.80 (d, $J=8.2$, 1H), 7.51-7.50 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.78, 160.70, 158.10, 149.42, 137.47, 133.87, 132.23, 131.94, 130.77, 130.28, 129.87, 129.47, 128.80, 128.53, 127.77, 127.32, 126.74, 126.12, 125.83, 125.52, 125.19, 125.14, 122.40, 113.88, 113.57, 55.49, 20.40; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3049, 3015, 2954, 2836, 1679, 1608, 1501, 1440, 1303, 1300, 1255, 1178, 1108, 1029, 907, 834, 802, 771, 731; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ 457.1416, found 457.1425.

2-(4-methoxyphenyl)-5-(naphthalen-1-yl)-3-phenyl-4-(o-tolyl)furan **7** の合成

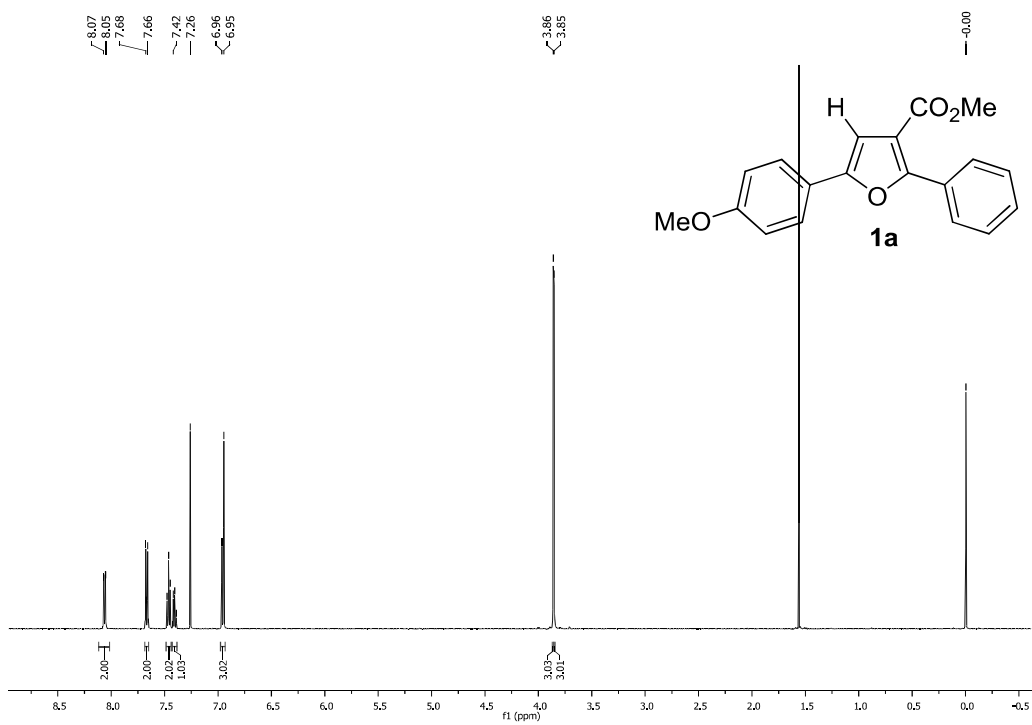


2 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、カルボン酸 **6** (27.4 mg, 0.063 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (5.2 mg, 0.0064 mmol)、炭酸セシウム (61.5 mg, 0.189 mmol)、4 Å モレキュラーシーブス (19.0 mg)、ヨードトルエン **2c** (14 μL , 0.125 mmol)、メシチレン(0.63 mL)を加え、キャップをした。反応器を 170 °C にて 12 時間加熱攪拌した。反応器を室温まで放冷後、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane/EtOAc =20:1, v/v)と GPC にて精製し、テトラアリアルフラン **7** を収量 15.5 mg (0.033 mmol)、収率 53%で得た。

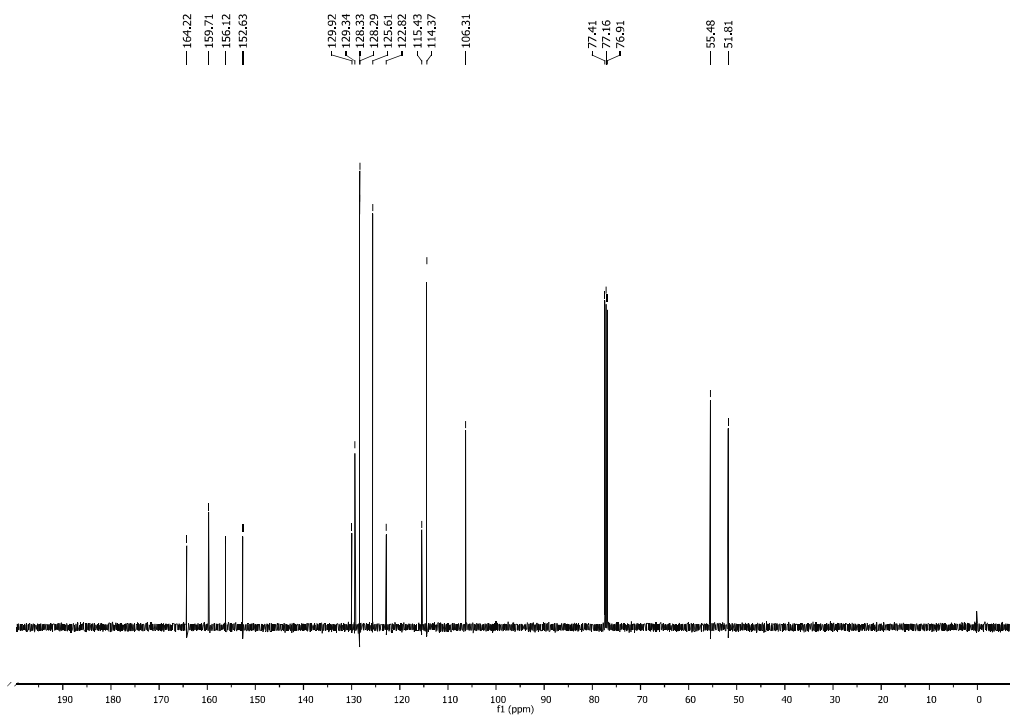
Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.36-8.34 (m, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$, 1H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 4H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.98 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=6.9, 2.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 159.08, 148.60, 148.55, 137.43, 134.03, 133.79, 132.61, 131.78, 131.57, 130.14, 129.95, 128.81, 128.49, 128.43, 128.40, 128.28, 127.61, 127.35, 127.01, 126.50, 126.46, 126.25, 125.98, 125.54, 125.25, 124.05, 123.25, 113.98, 55.39, 20.25; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3056, 2955, 2931, 1608, 1510, 1486, 1299, 1252, 1174, 1031, 935, 908, 834, 802, 773, 728; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{O}_2$ 467.2011, found 467.2011.

第8節 ^1H および ^{13}C NMR スペクトル

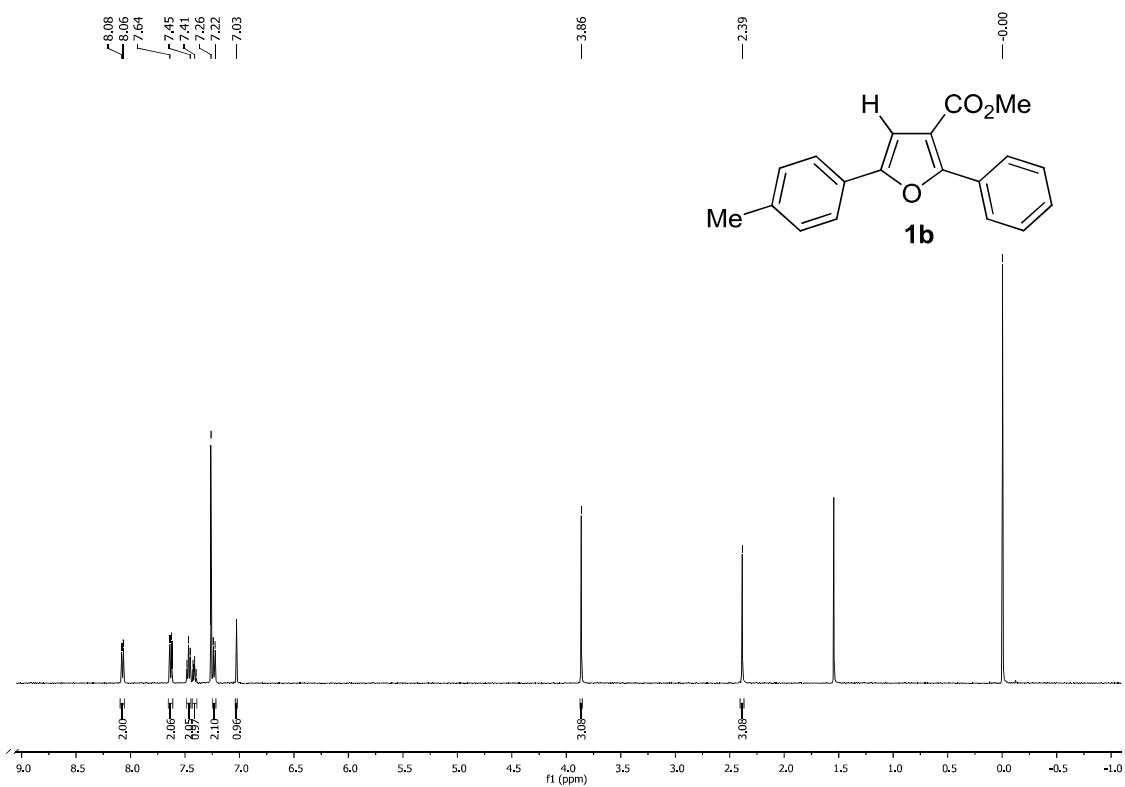
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



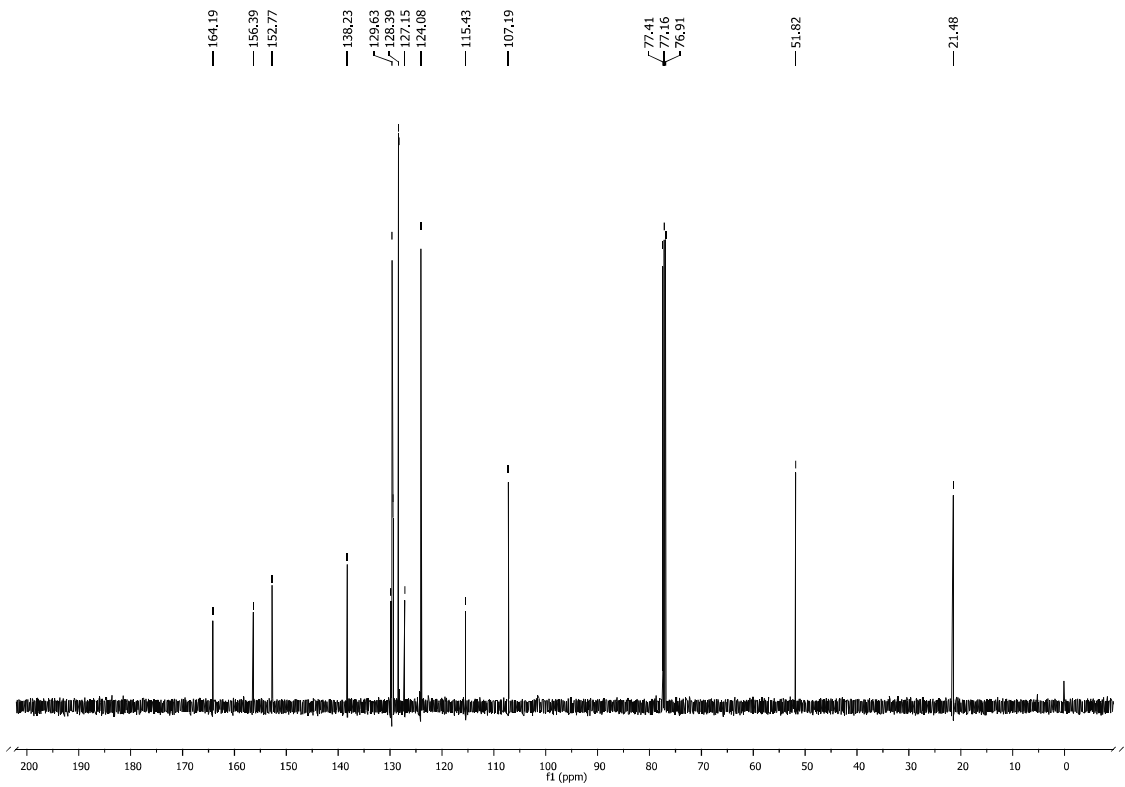
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



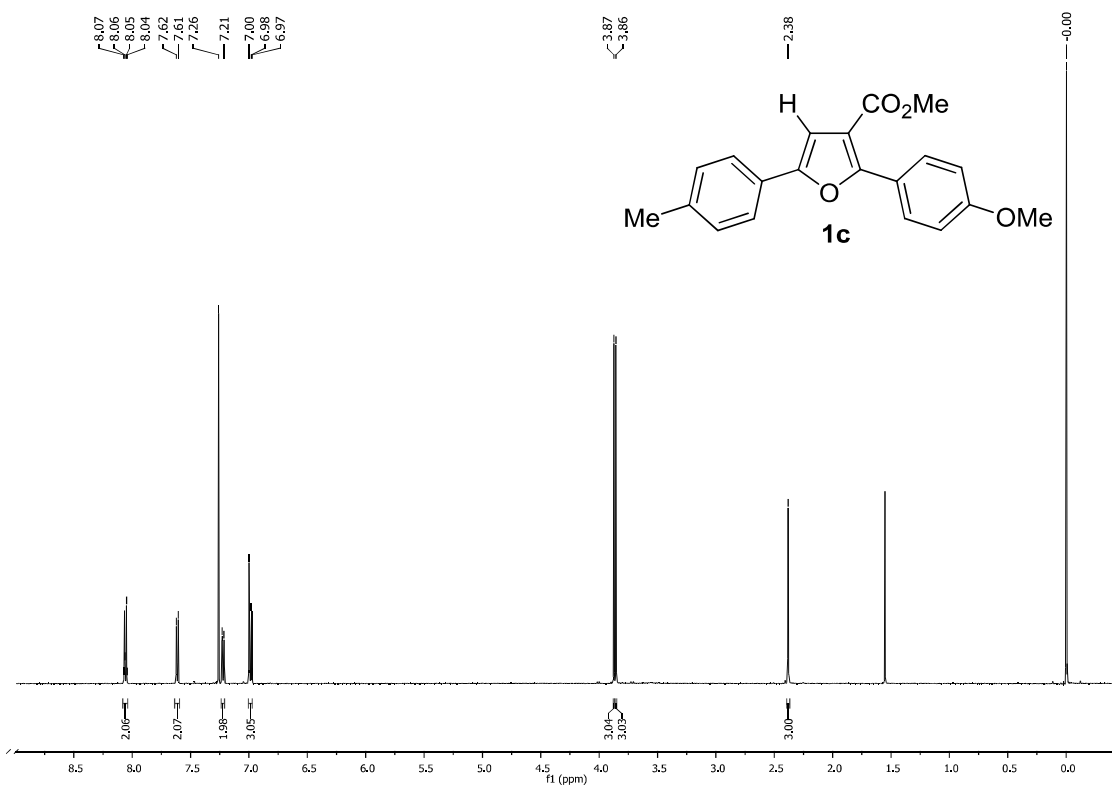
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



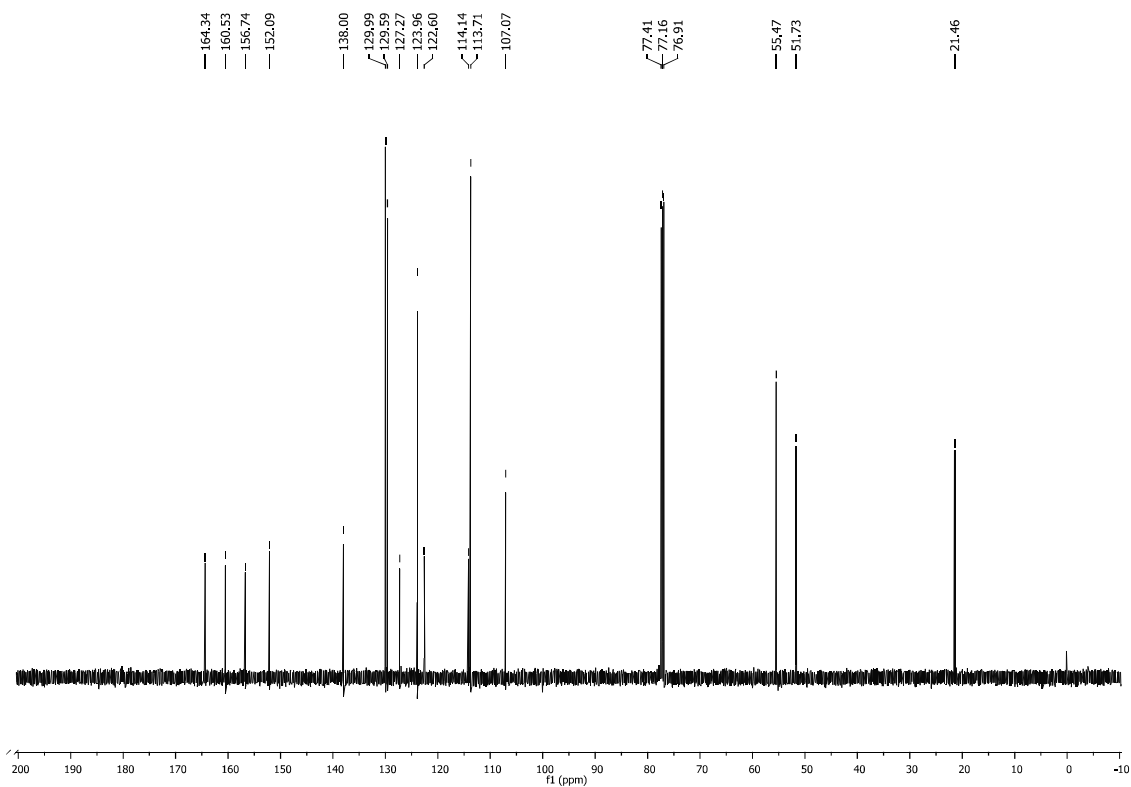
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



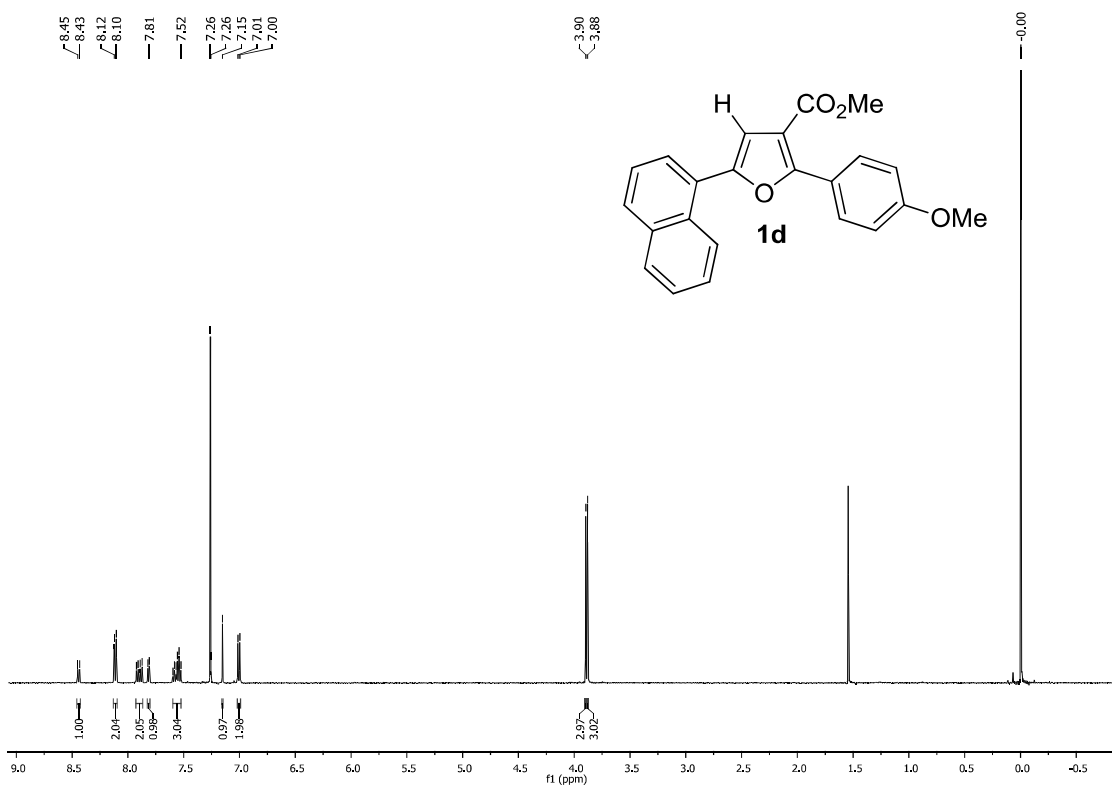
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



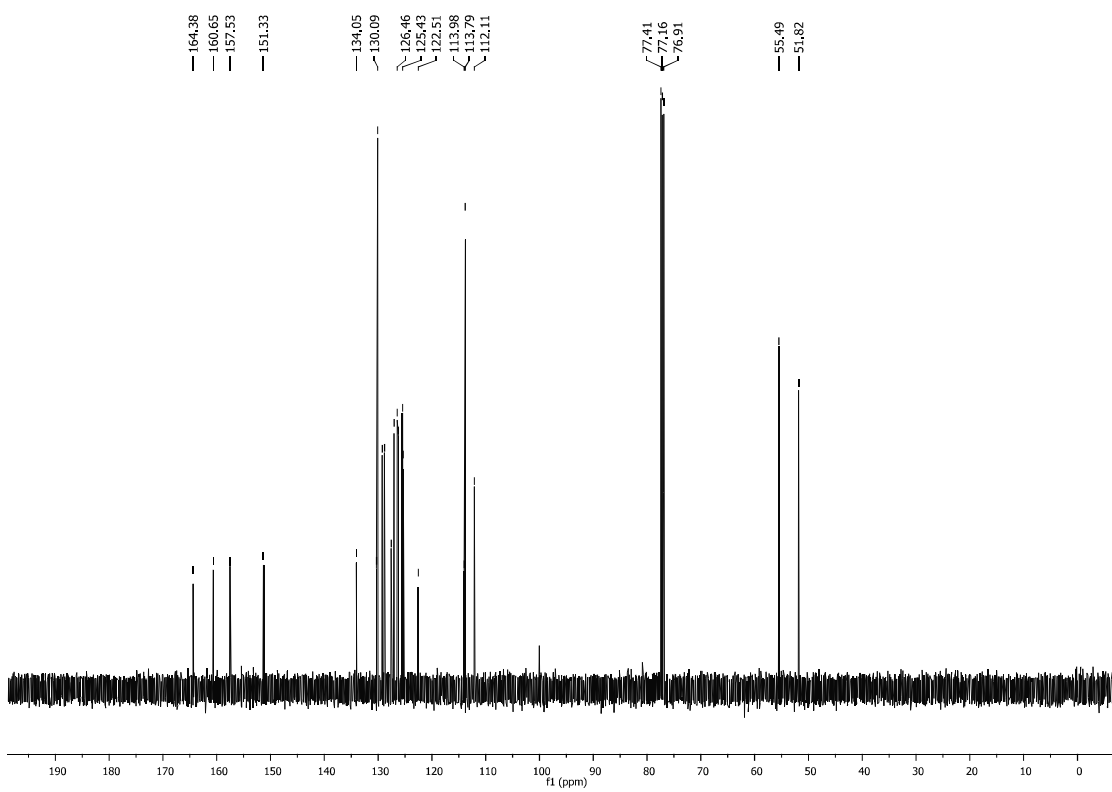
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



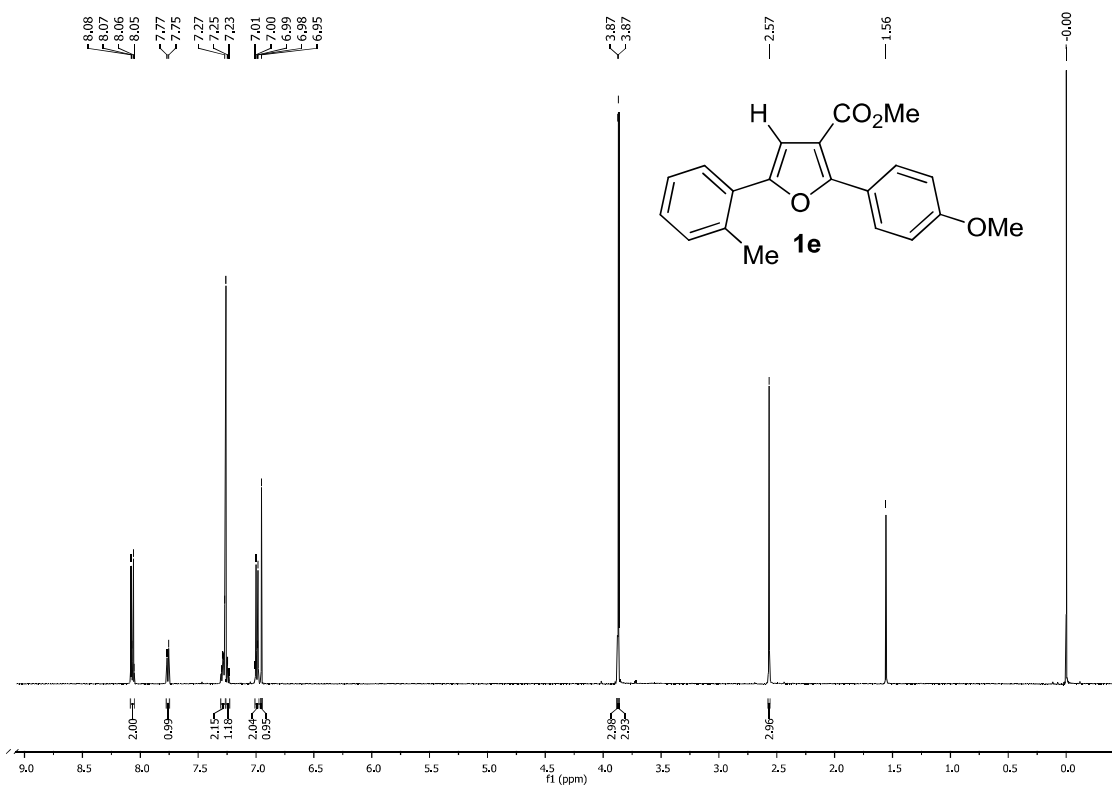
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



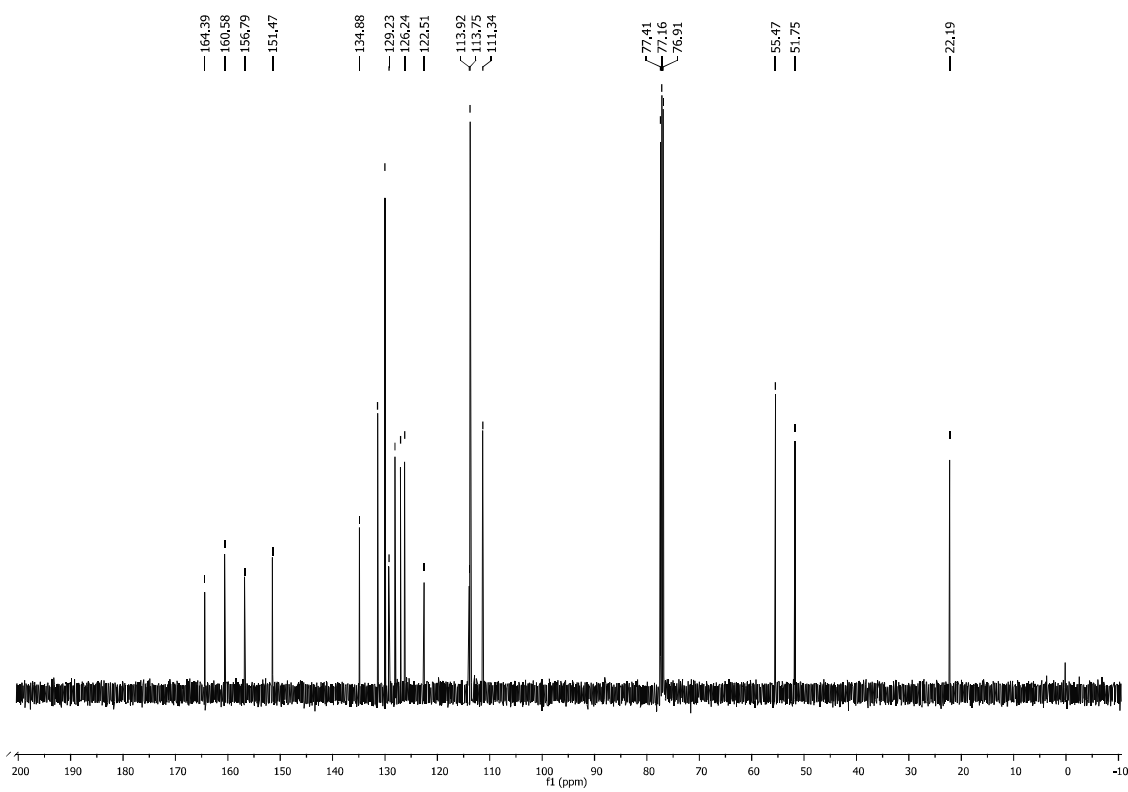
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



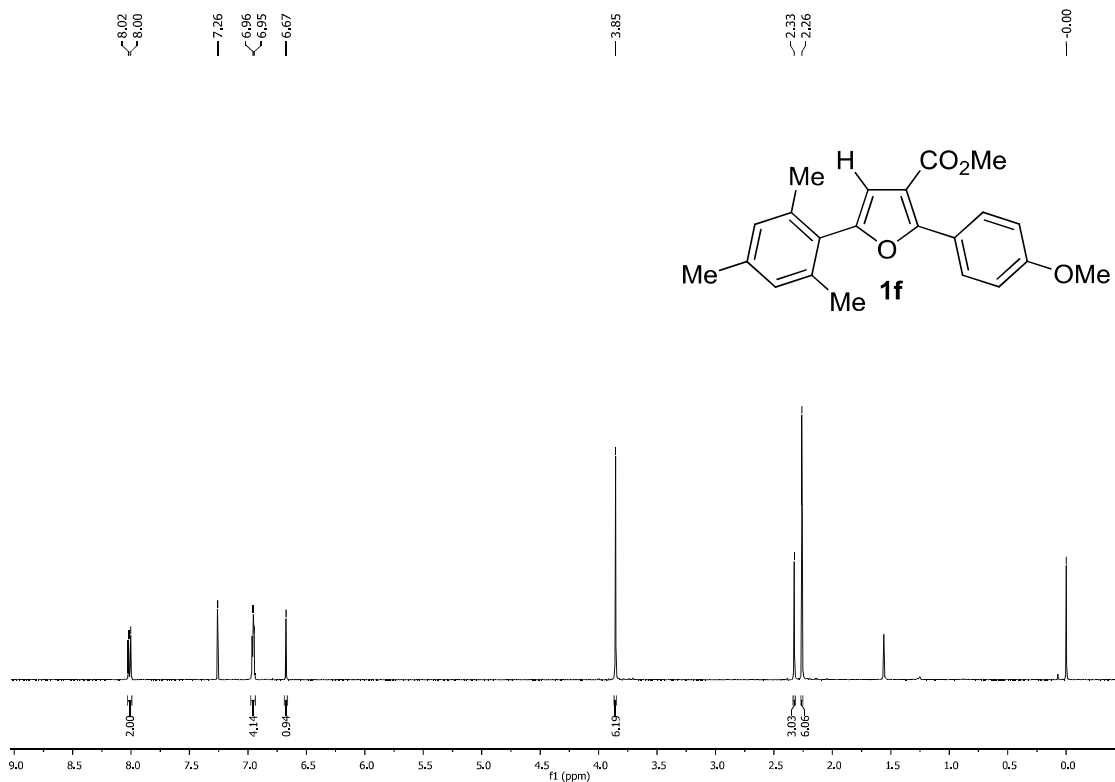
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



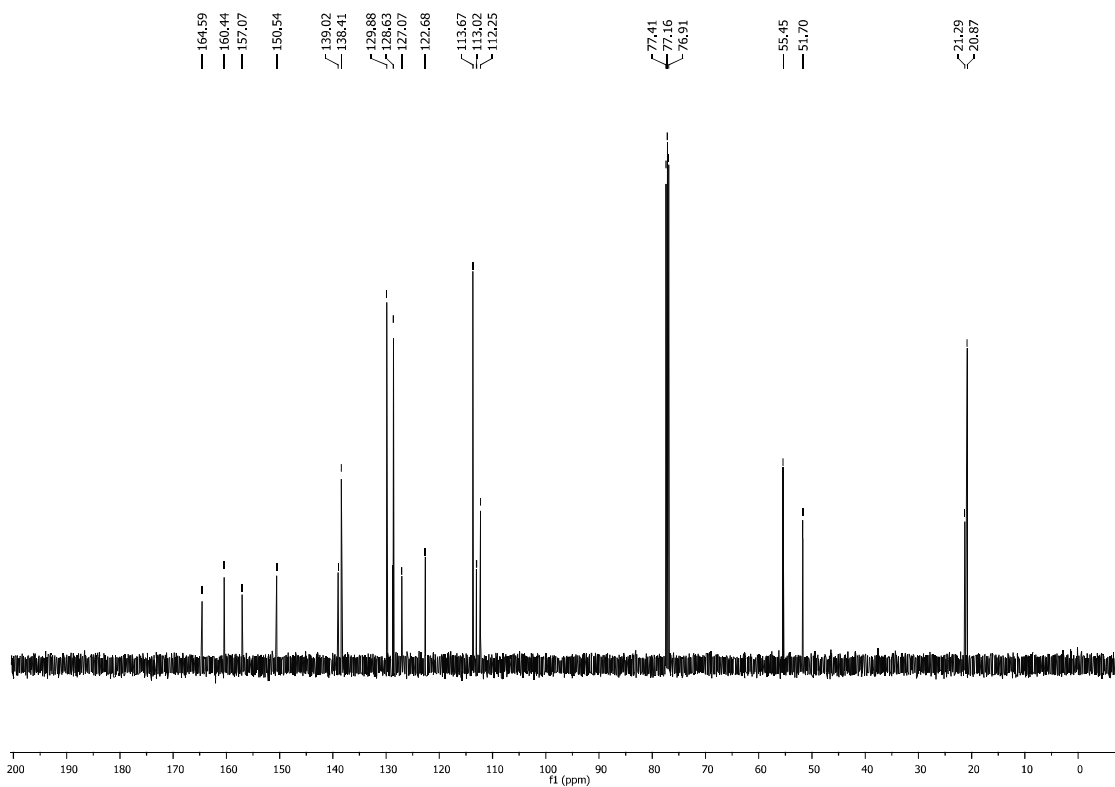
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



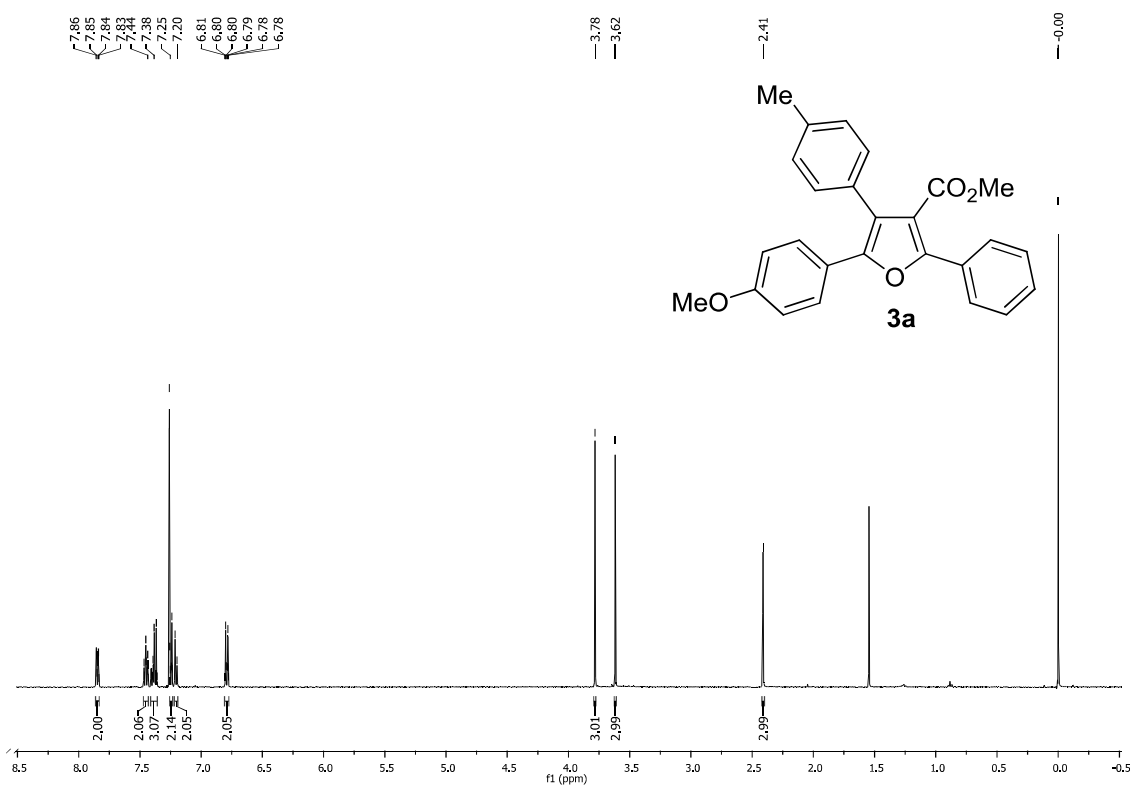
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



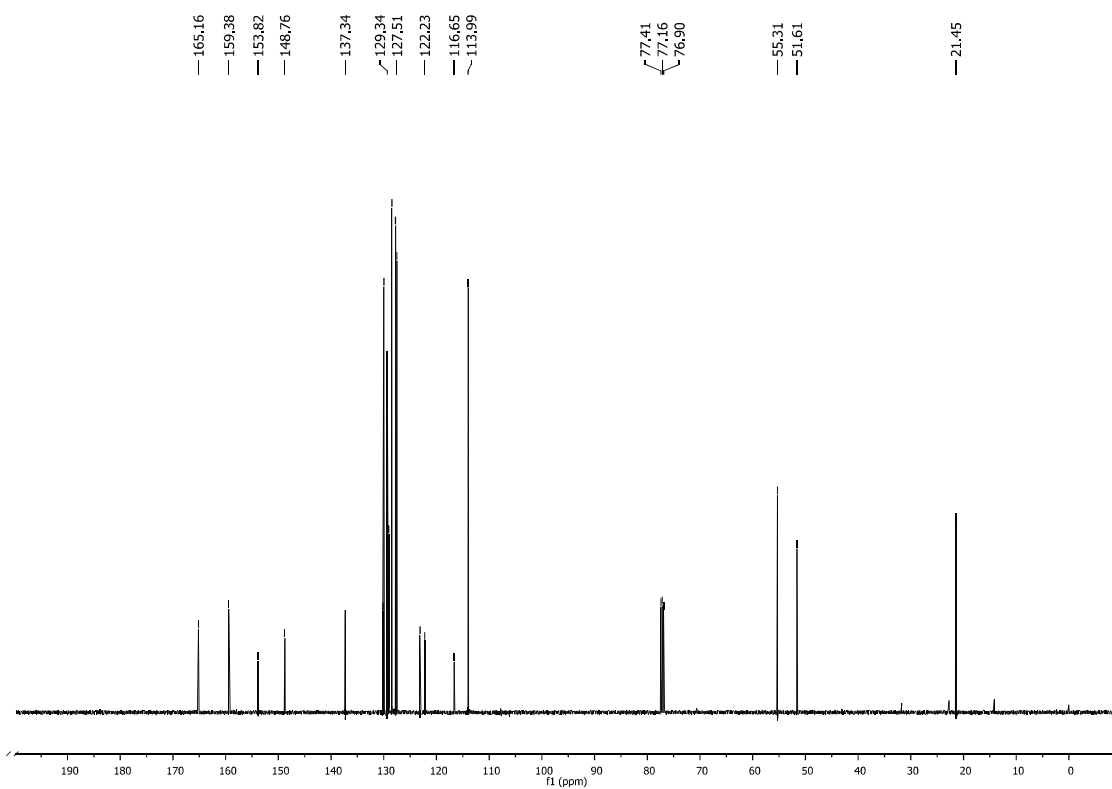
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



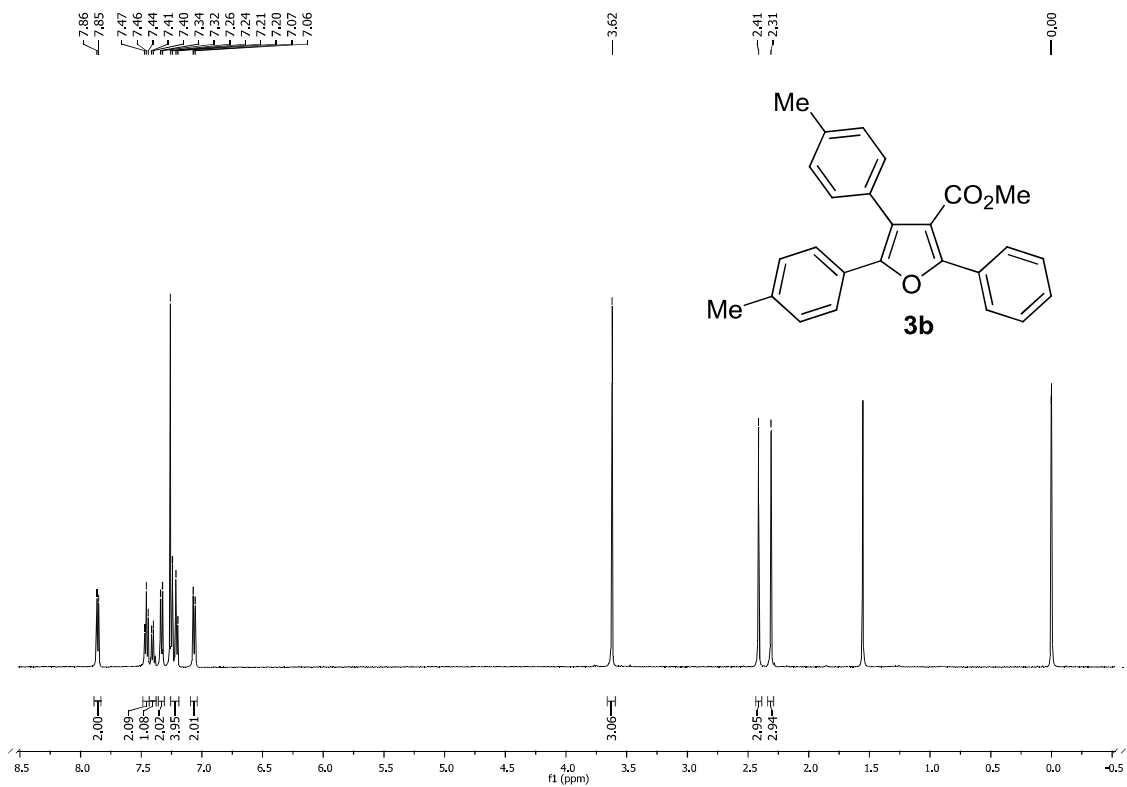
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



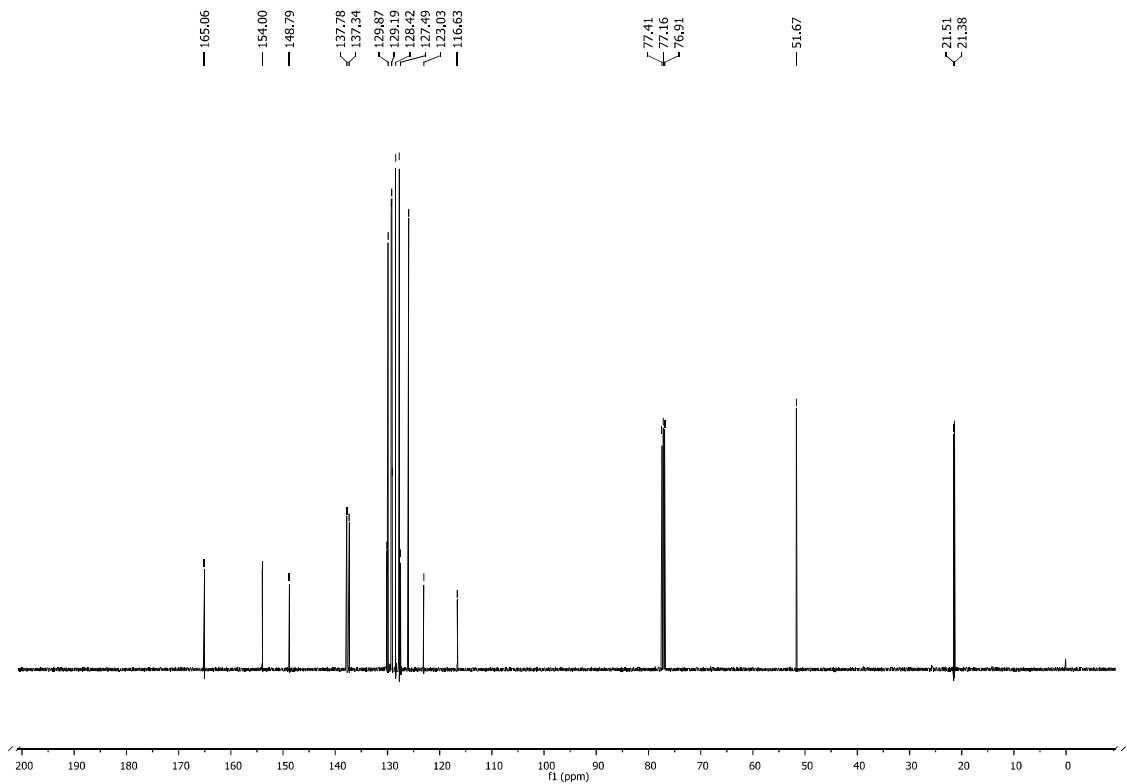
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



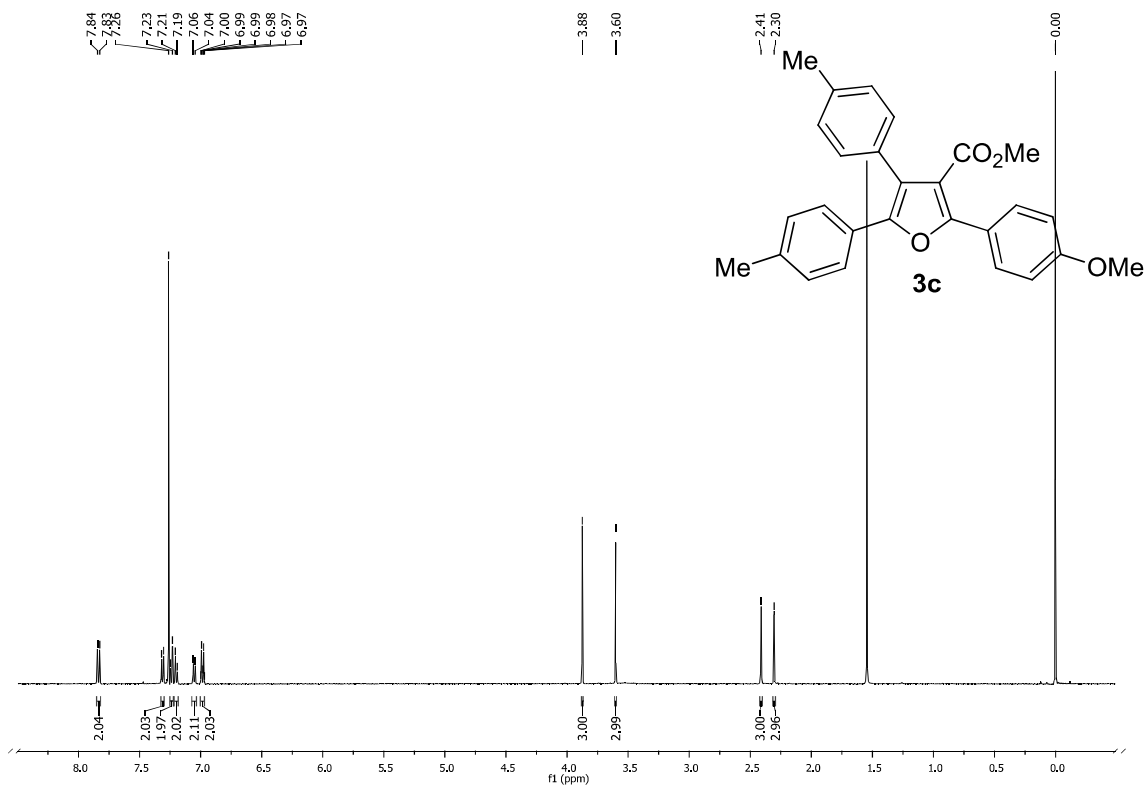
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



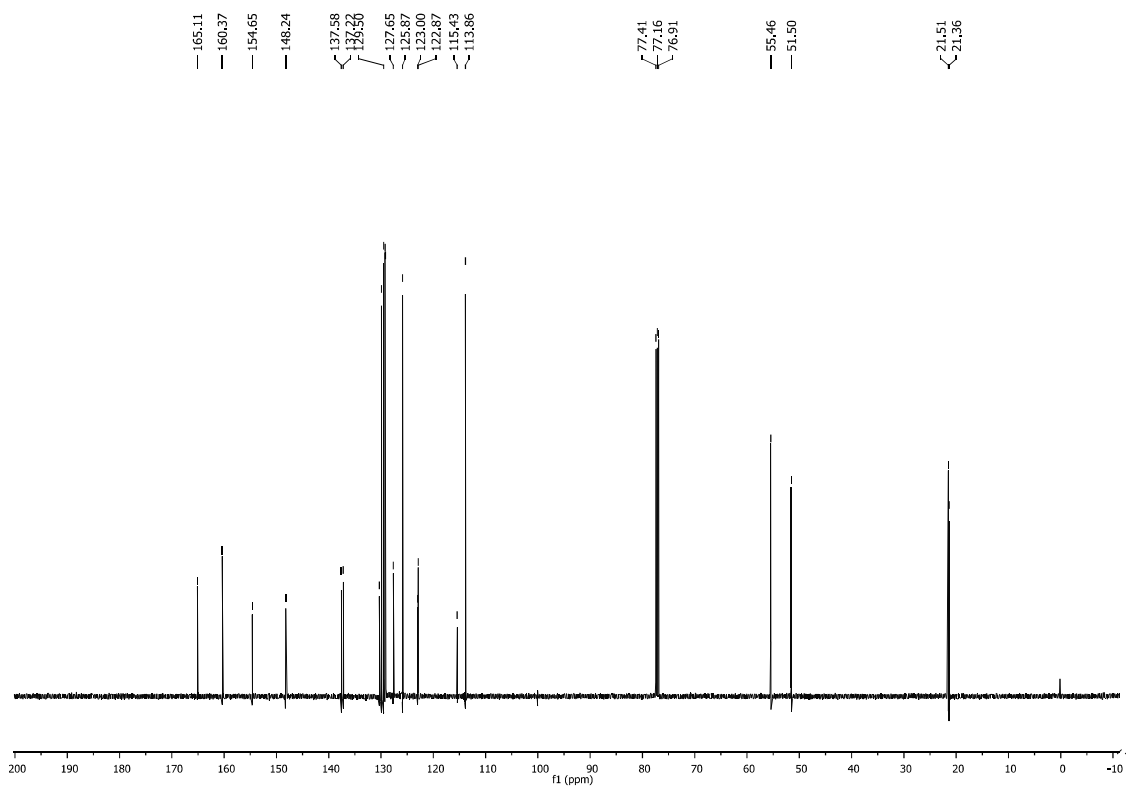
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



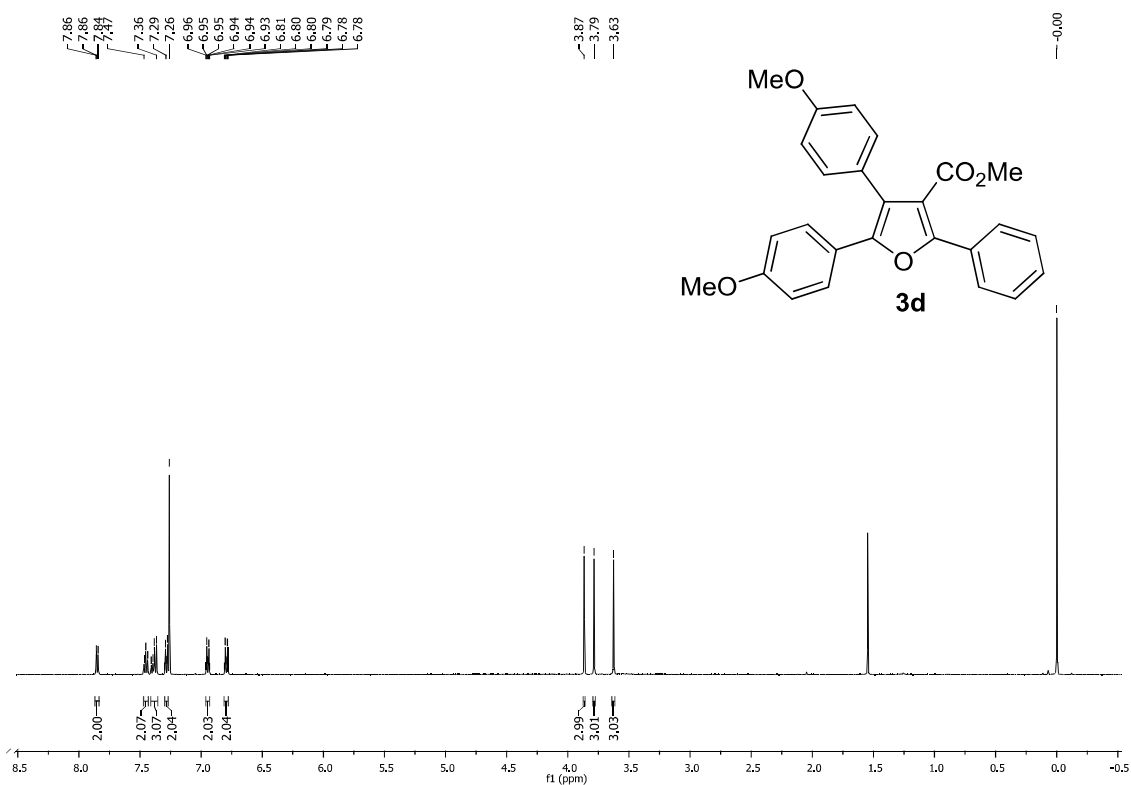
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



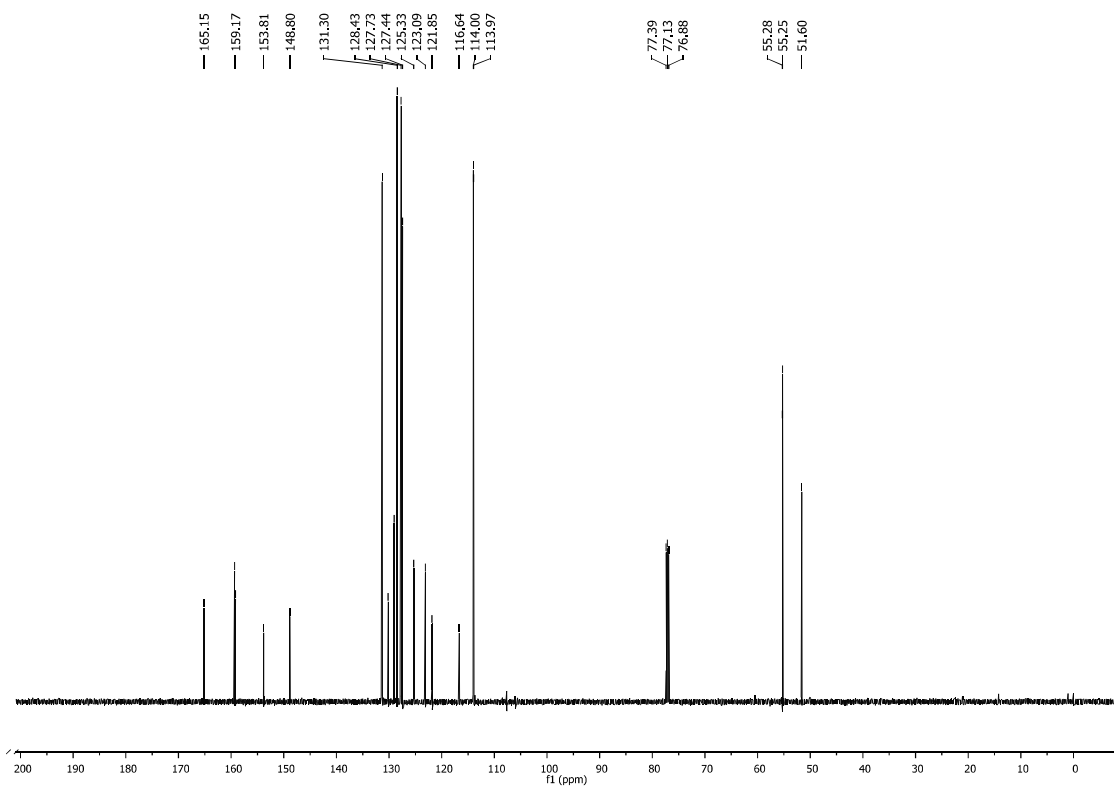
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



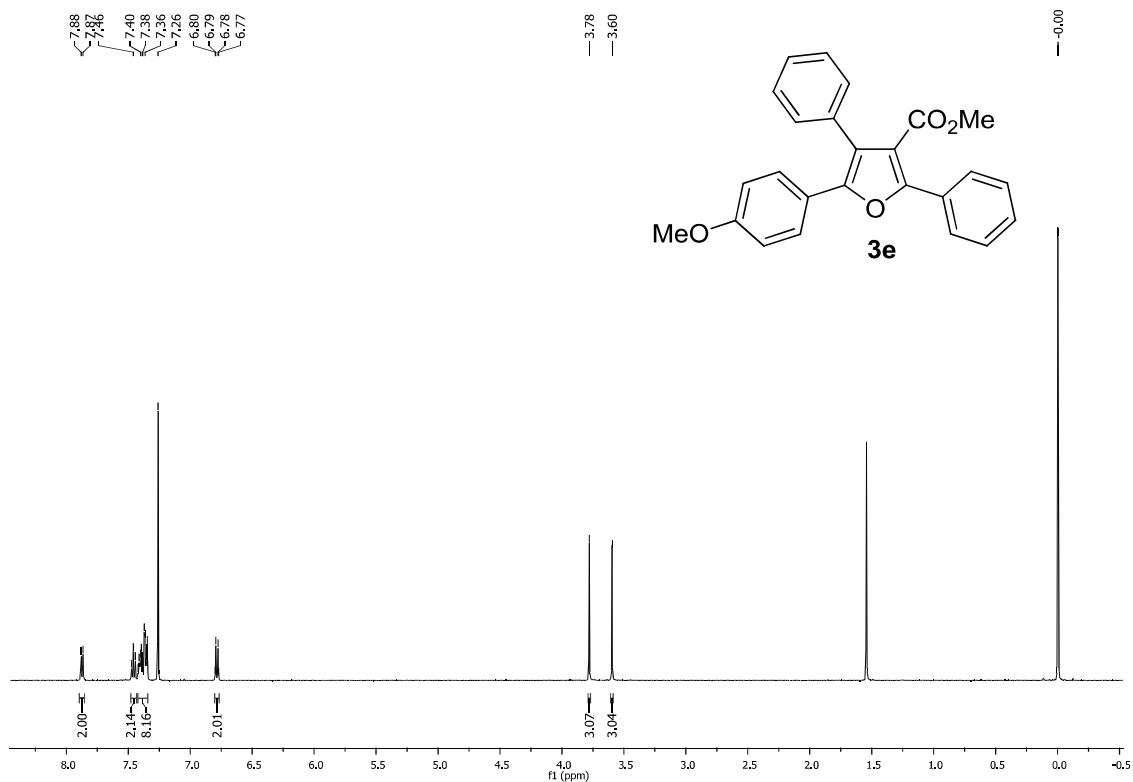
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



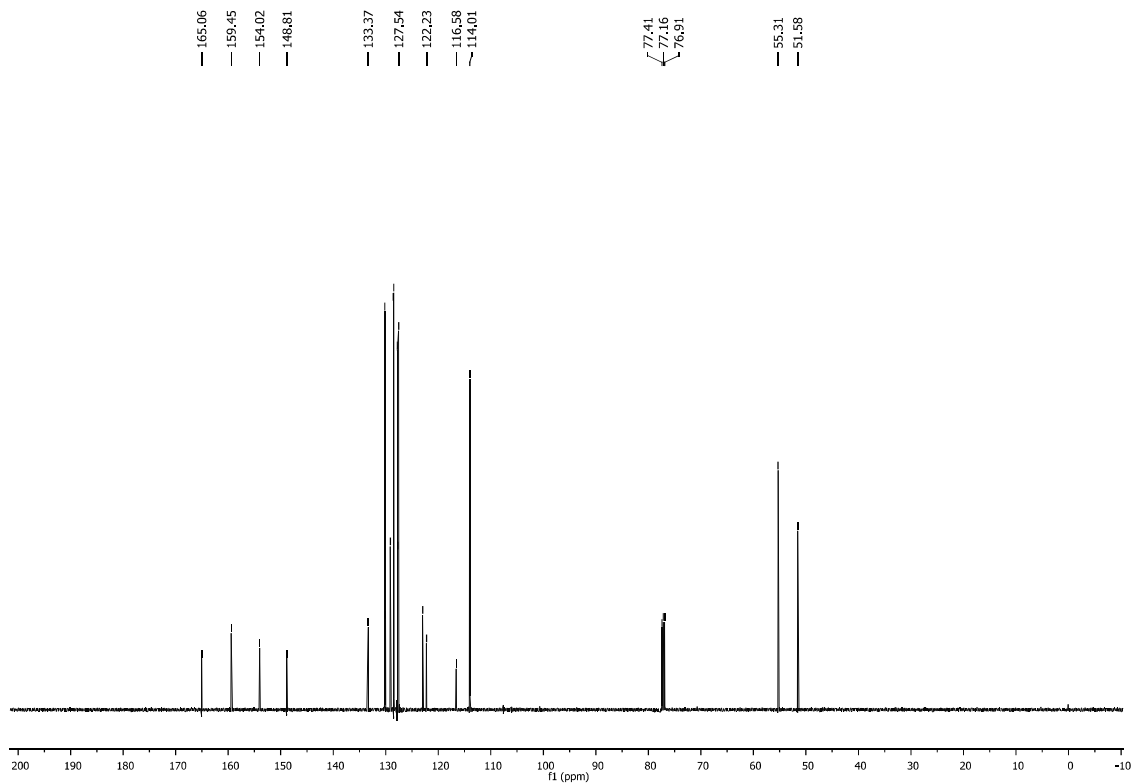
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



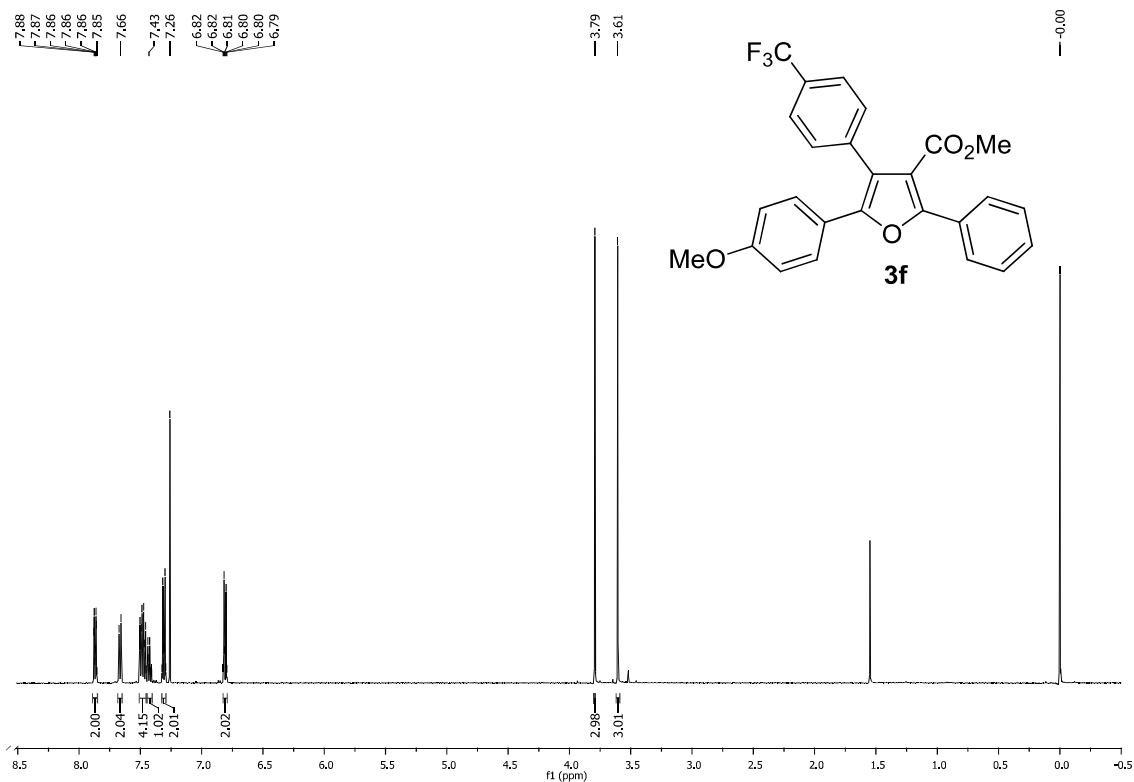
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



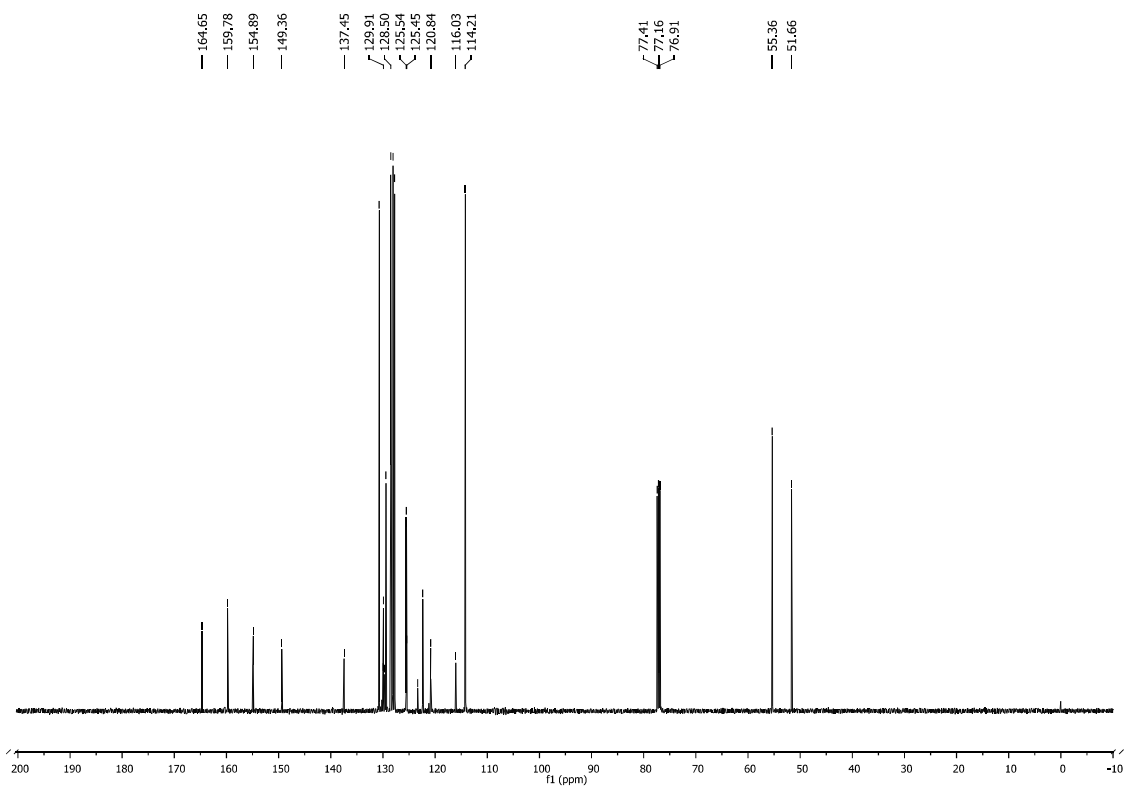
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



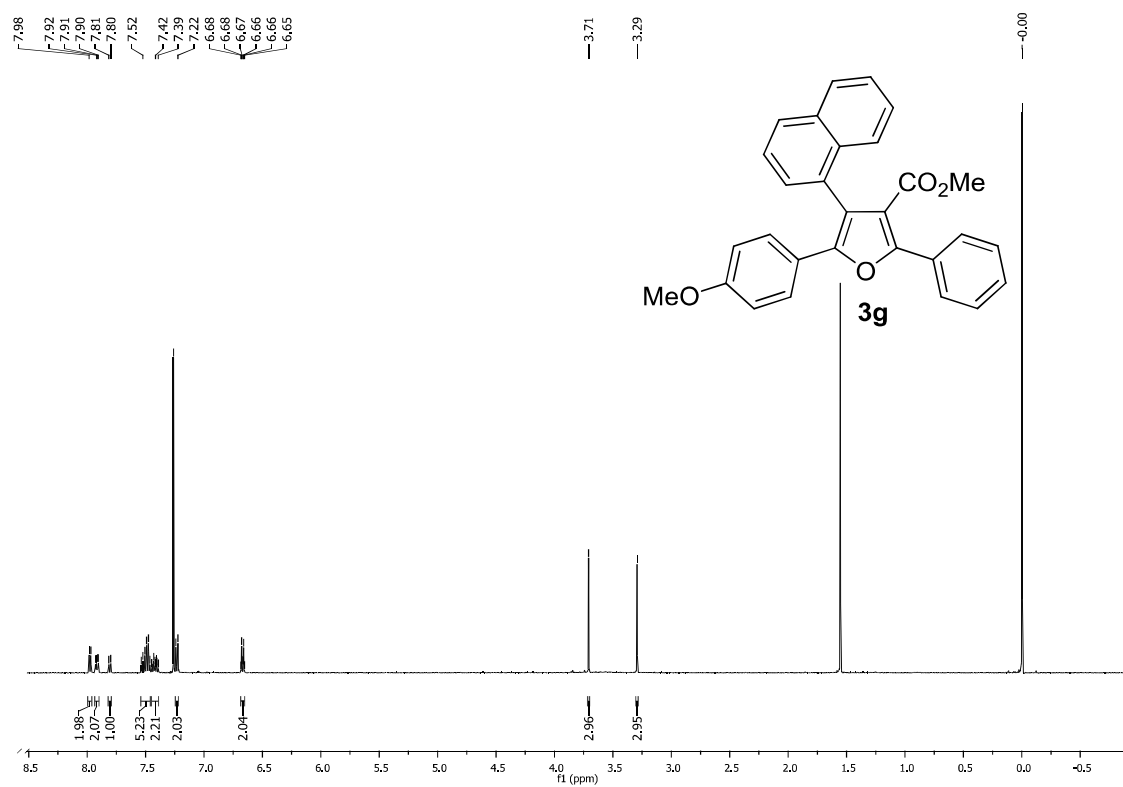
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



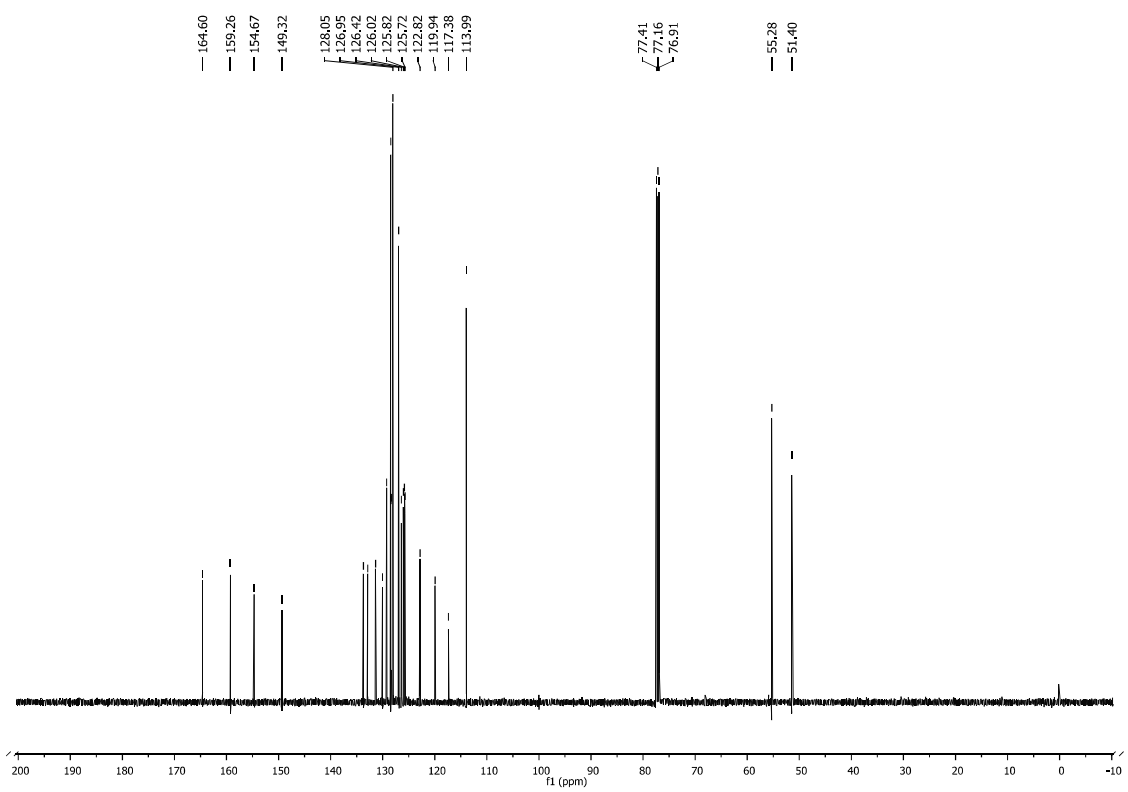
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



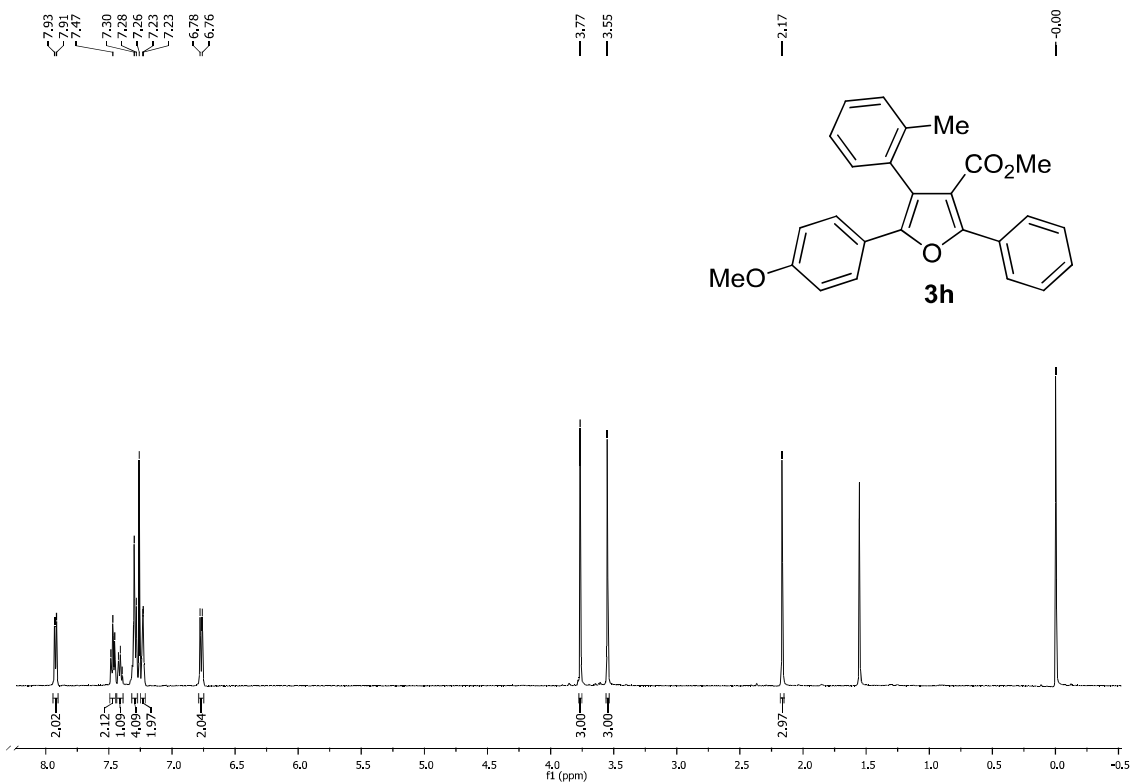
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



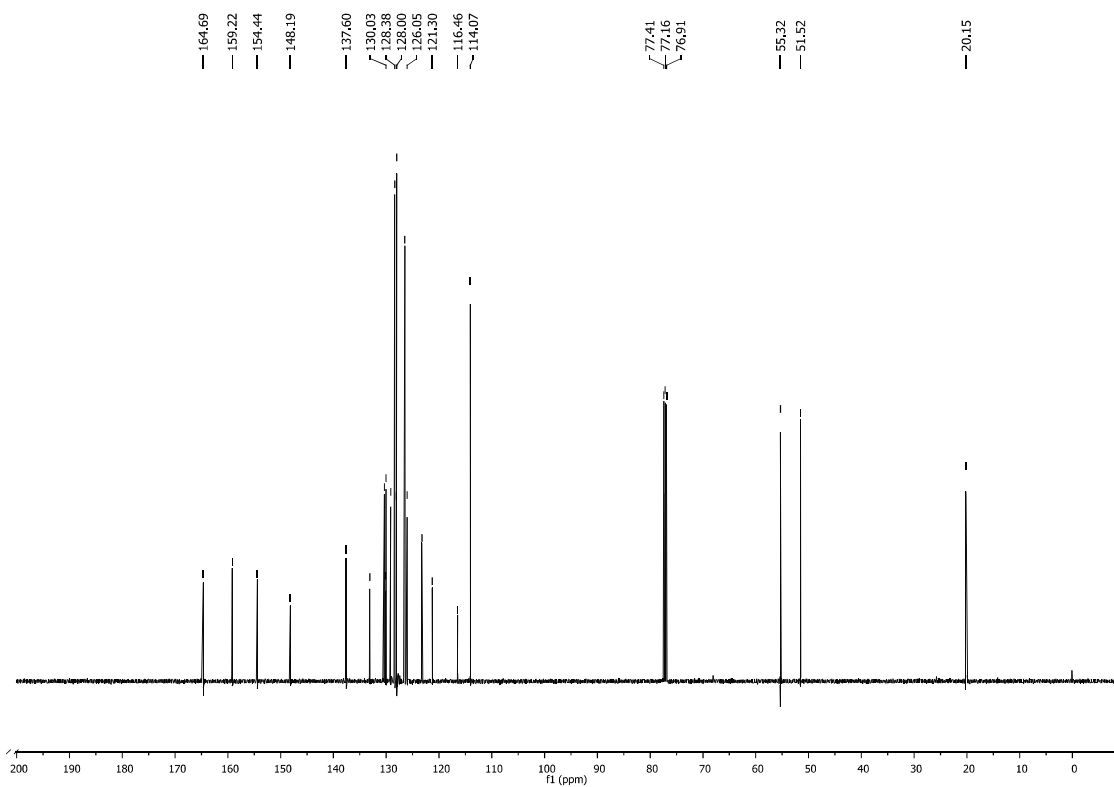
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



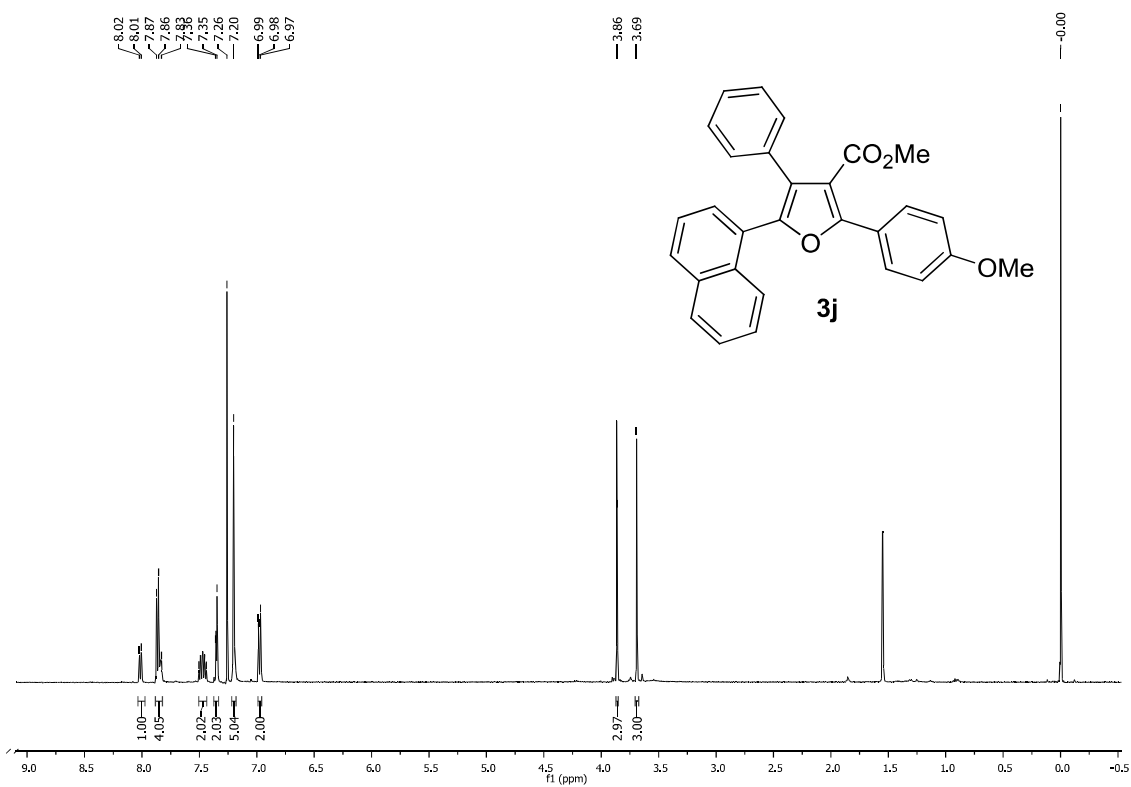
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



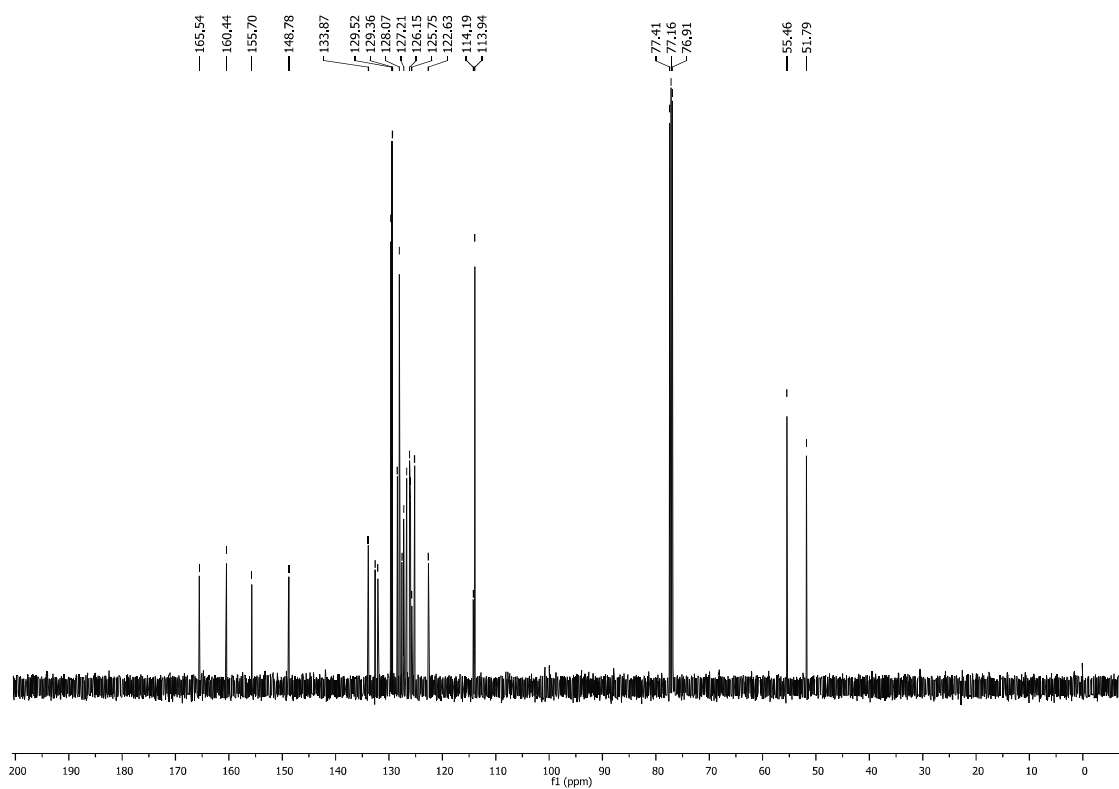
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



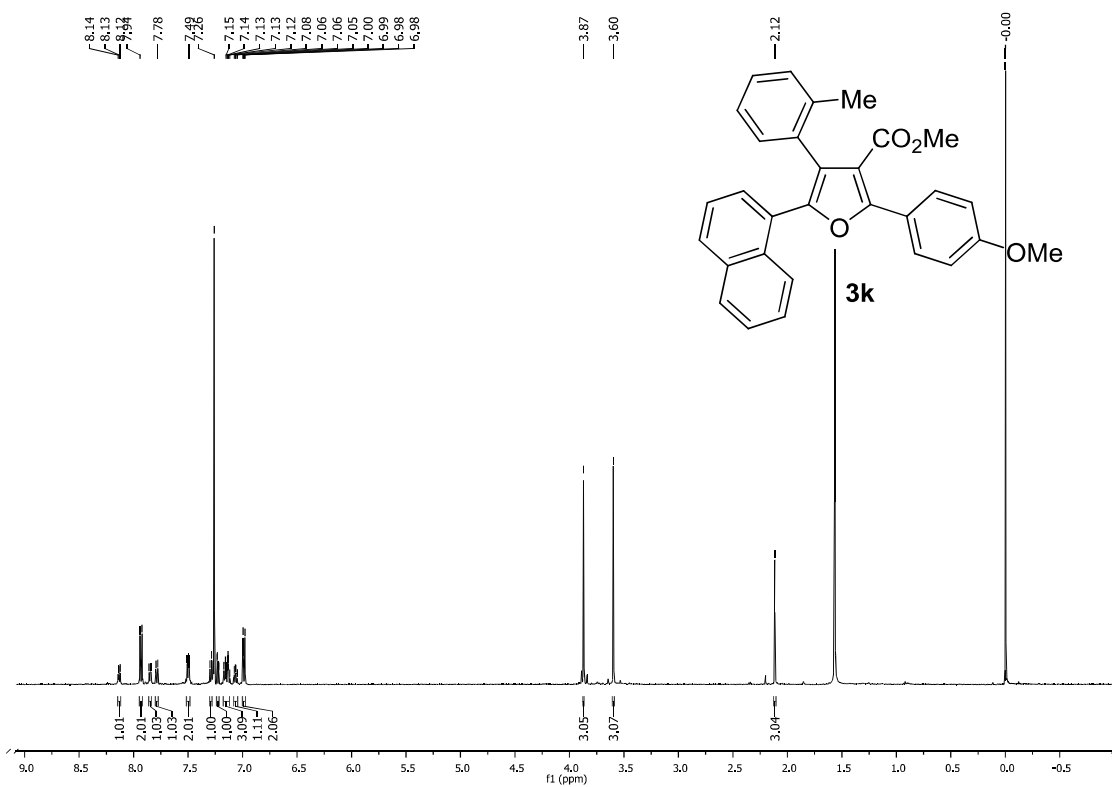
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



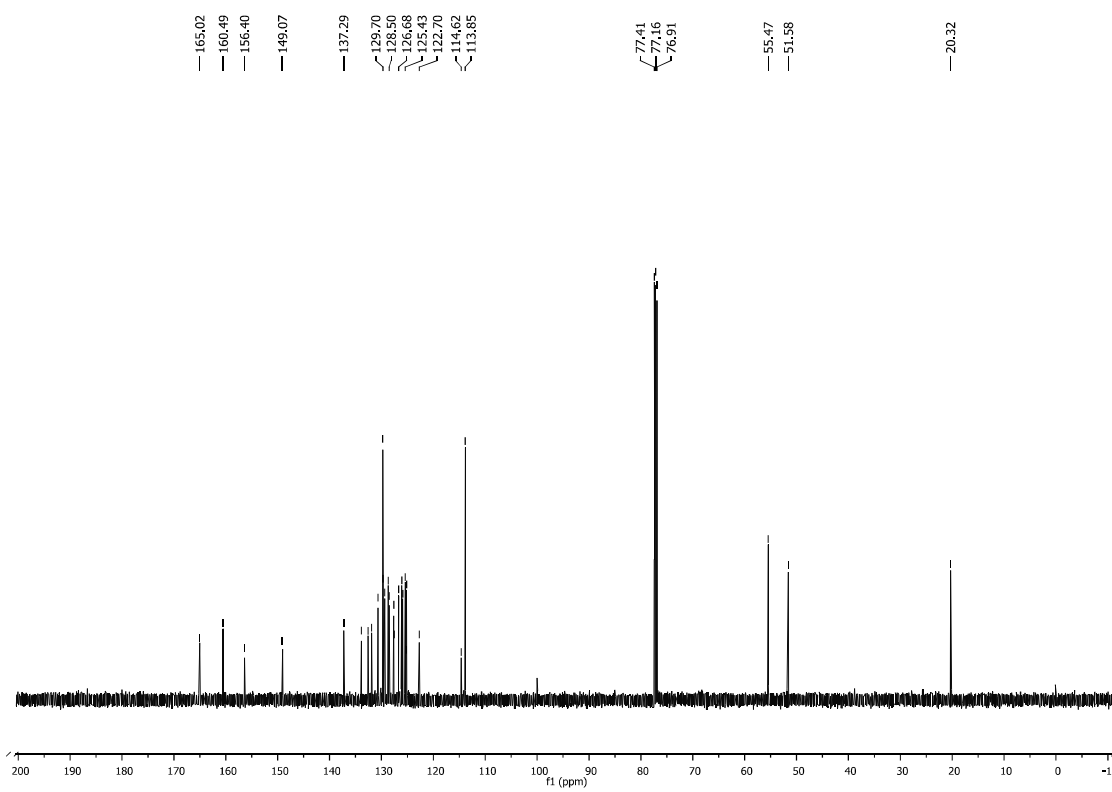
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



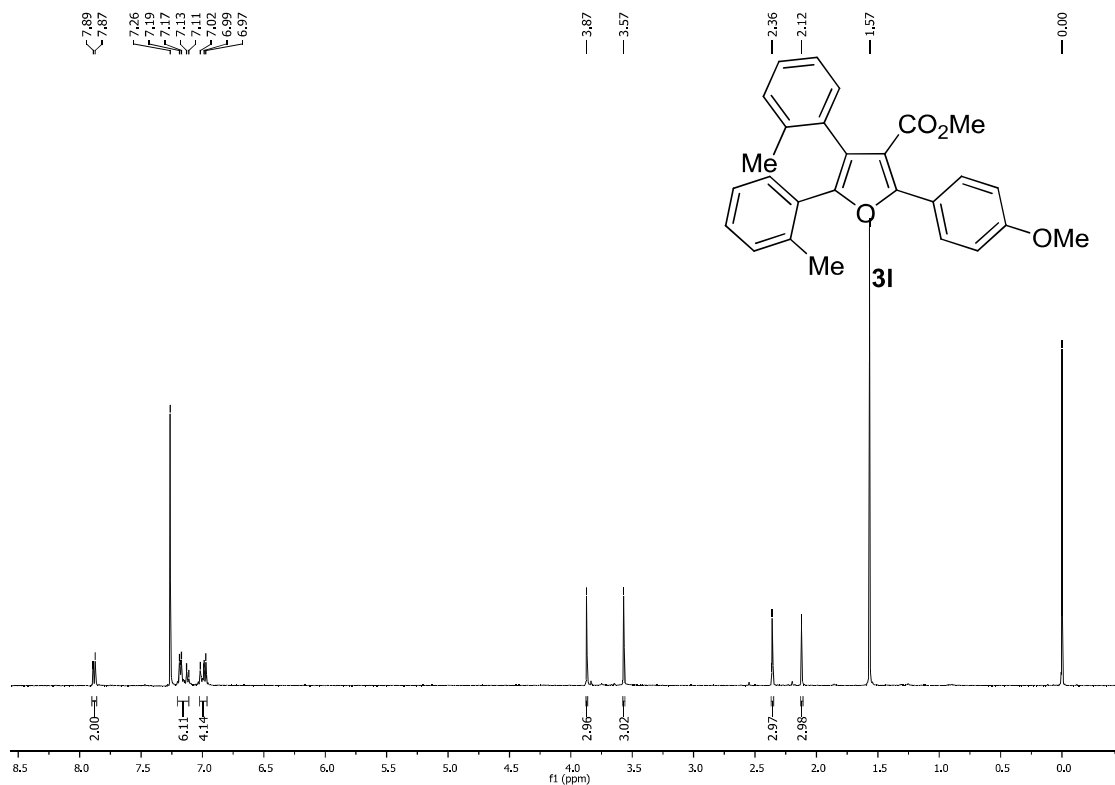
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



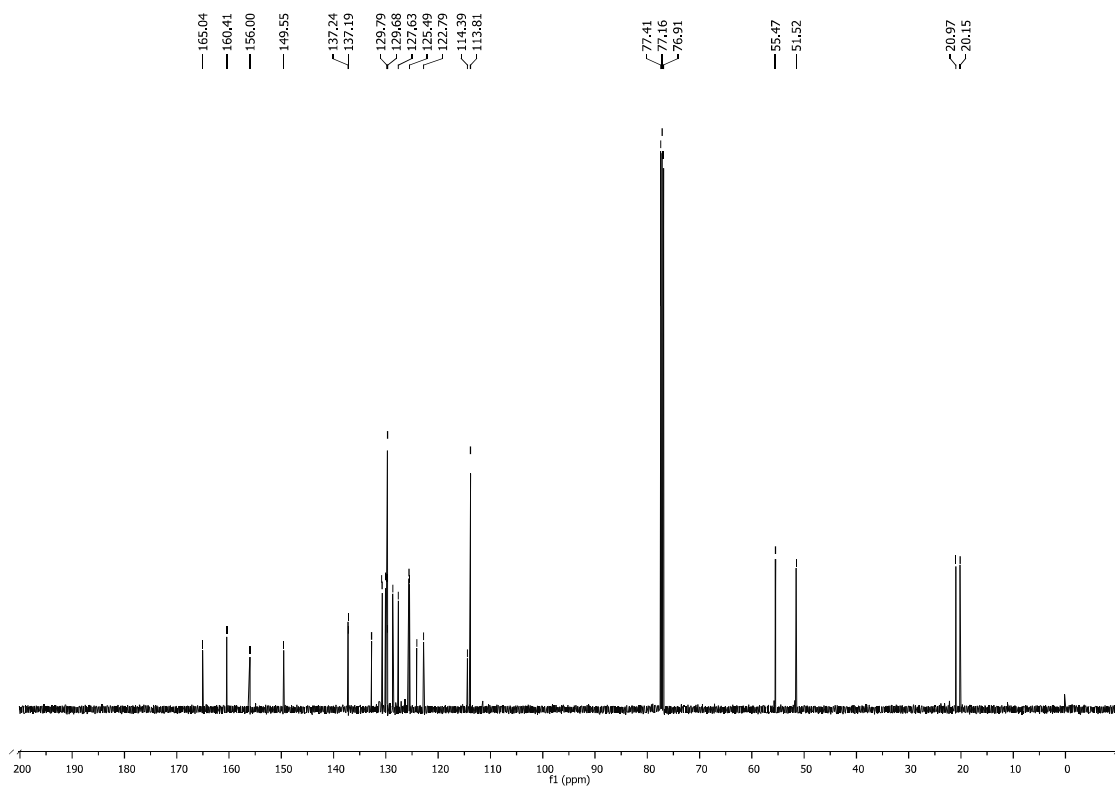
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



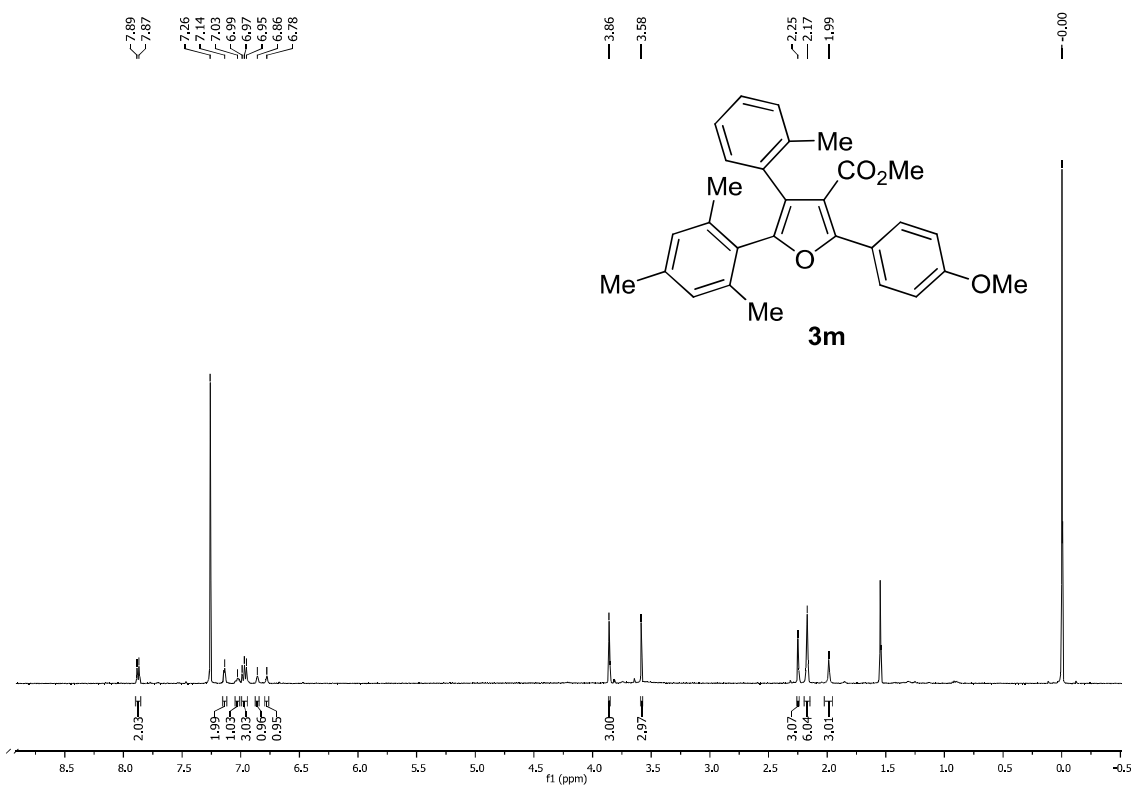
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



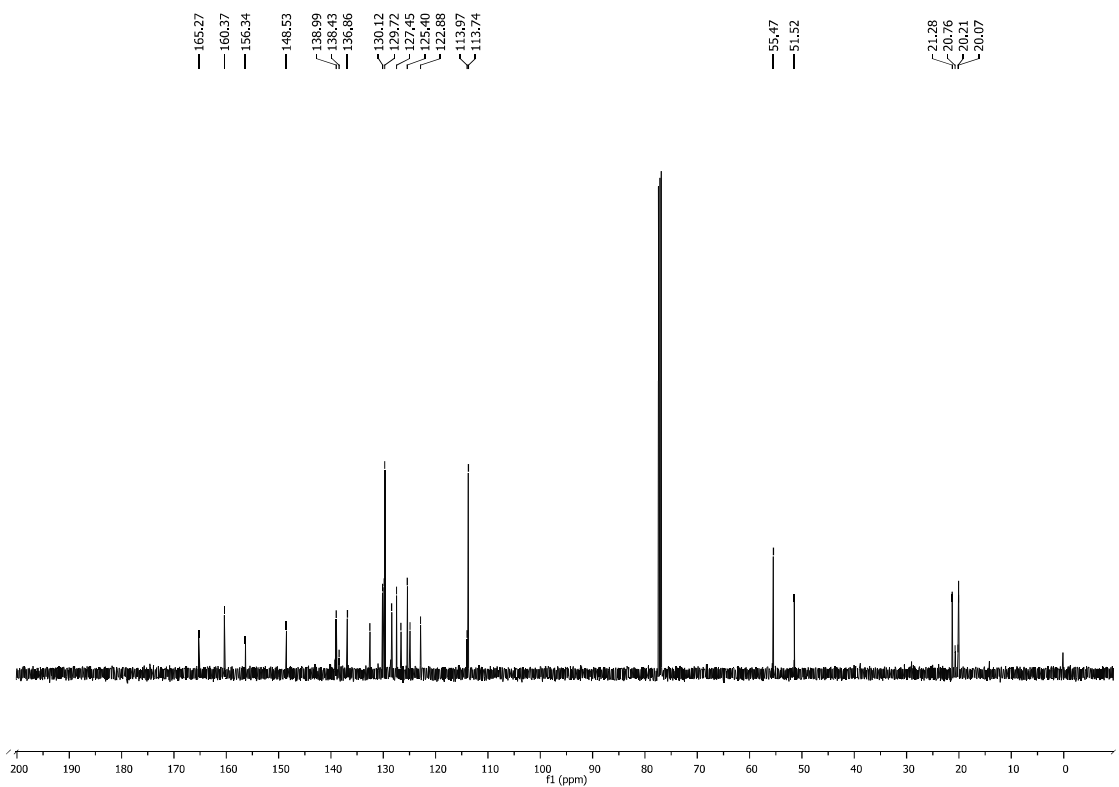
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



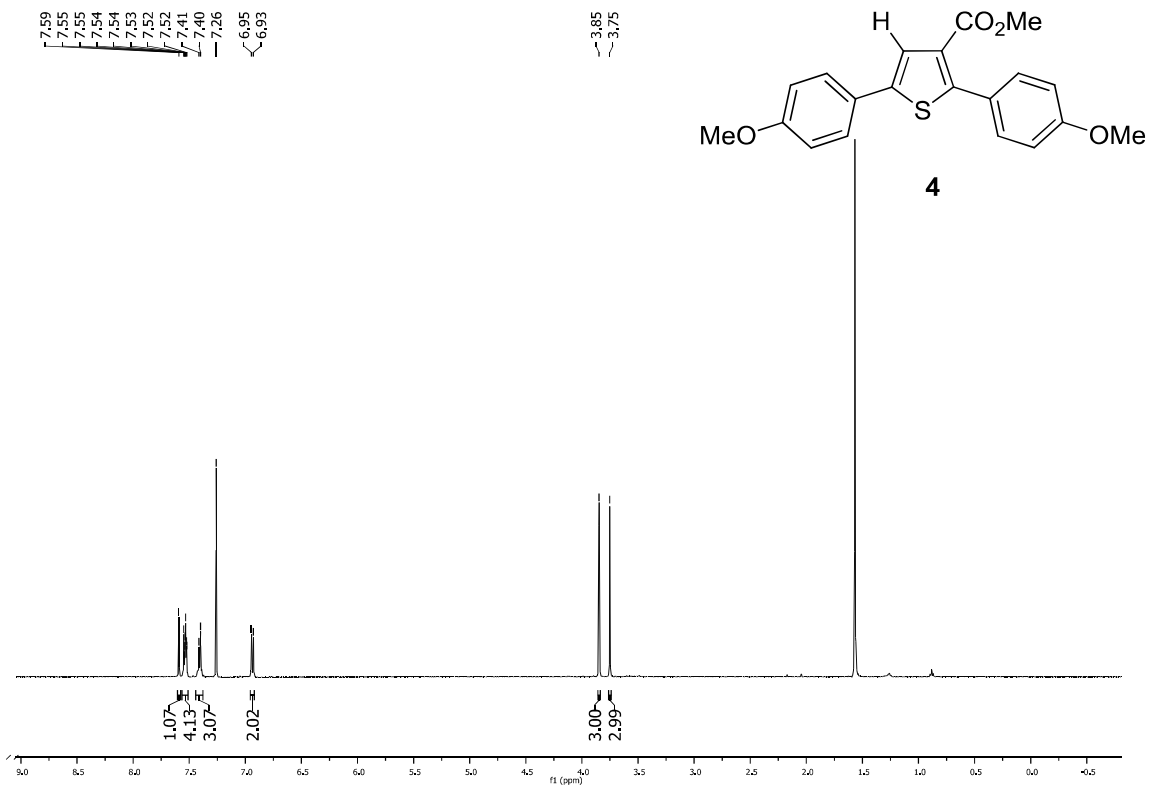
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



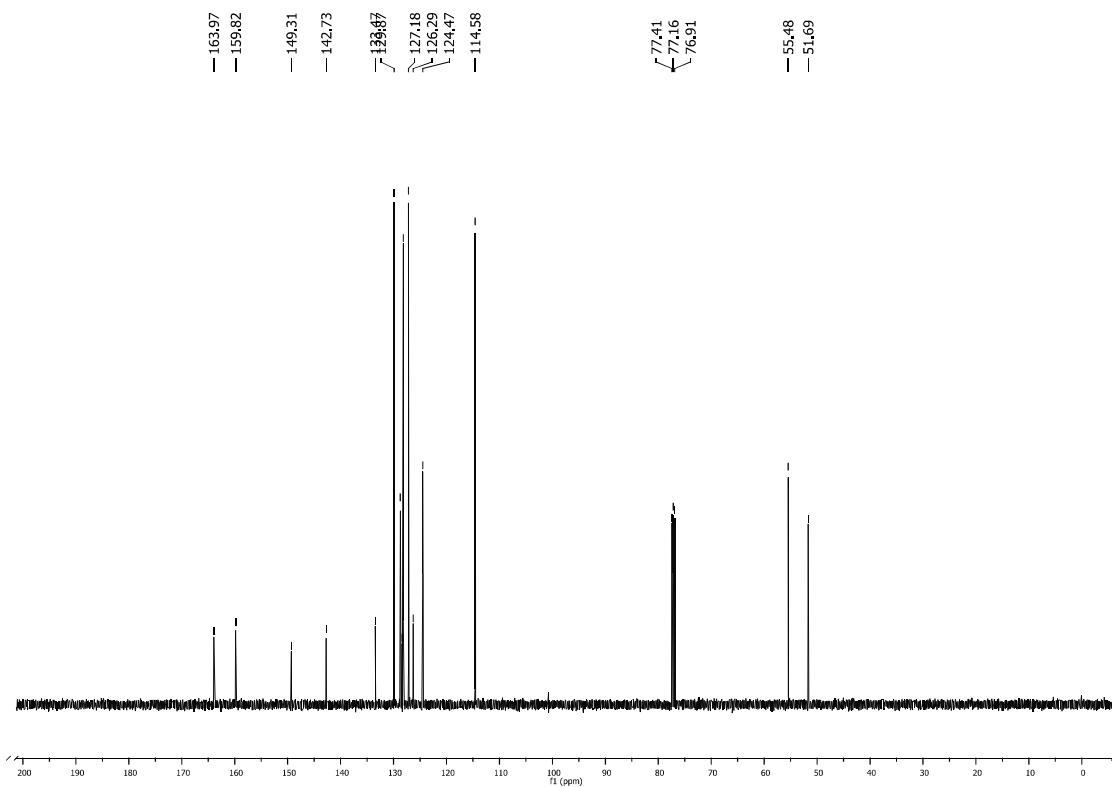
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



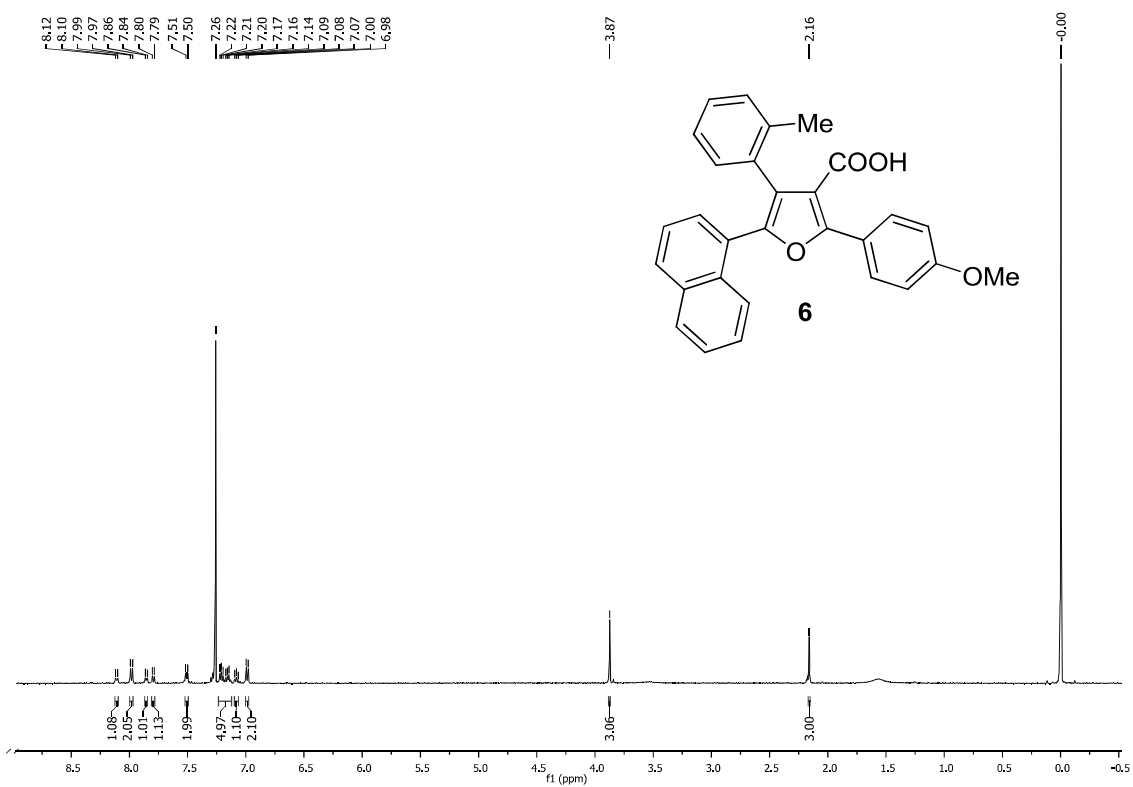
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



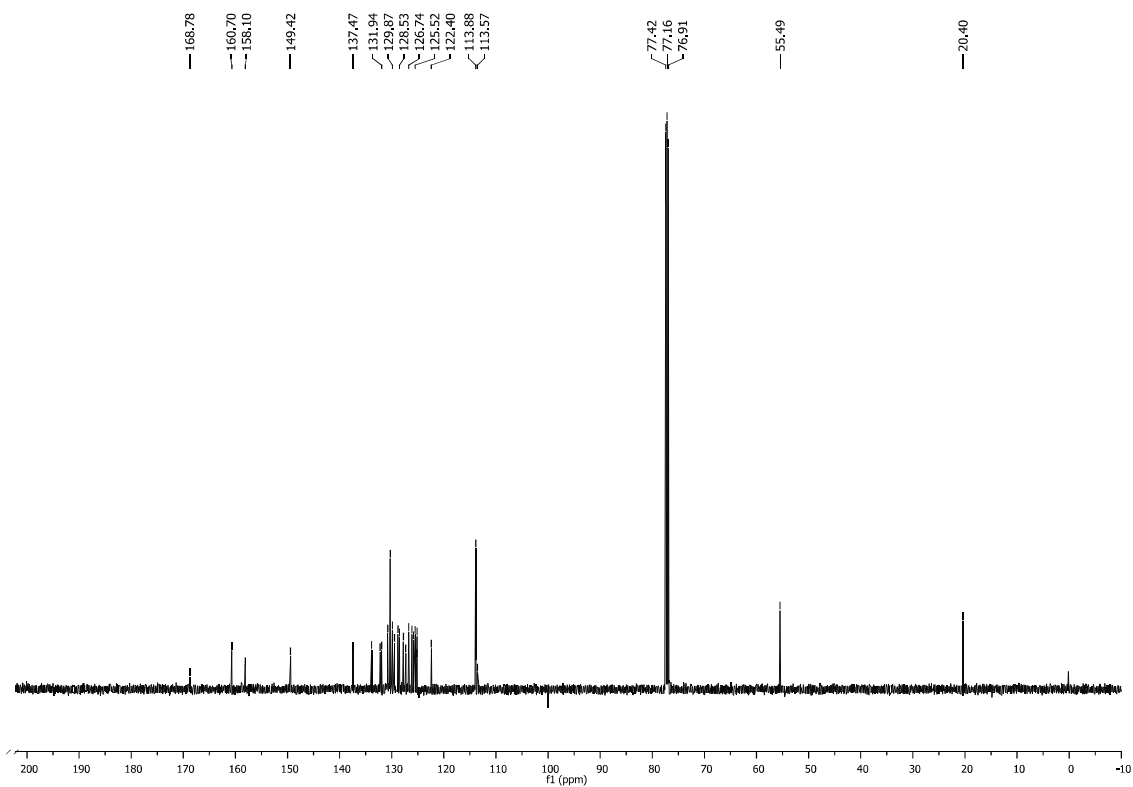
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



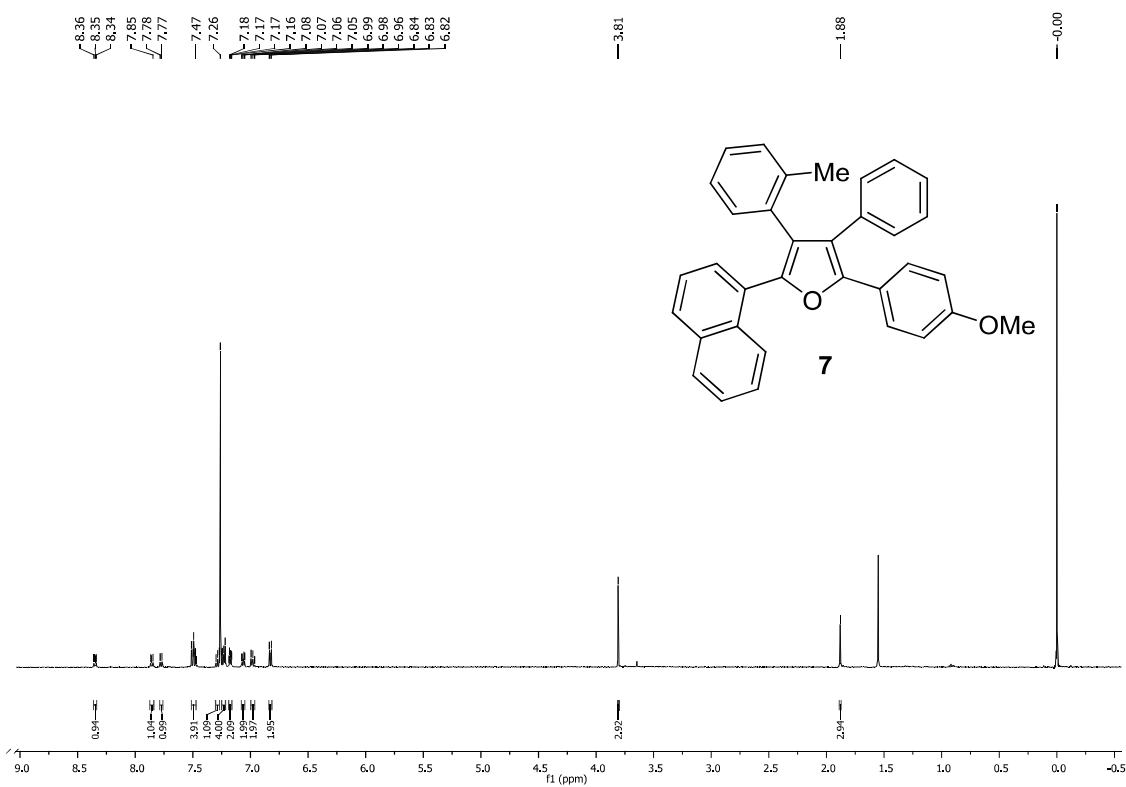
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



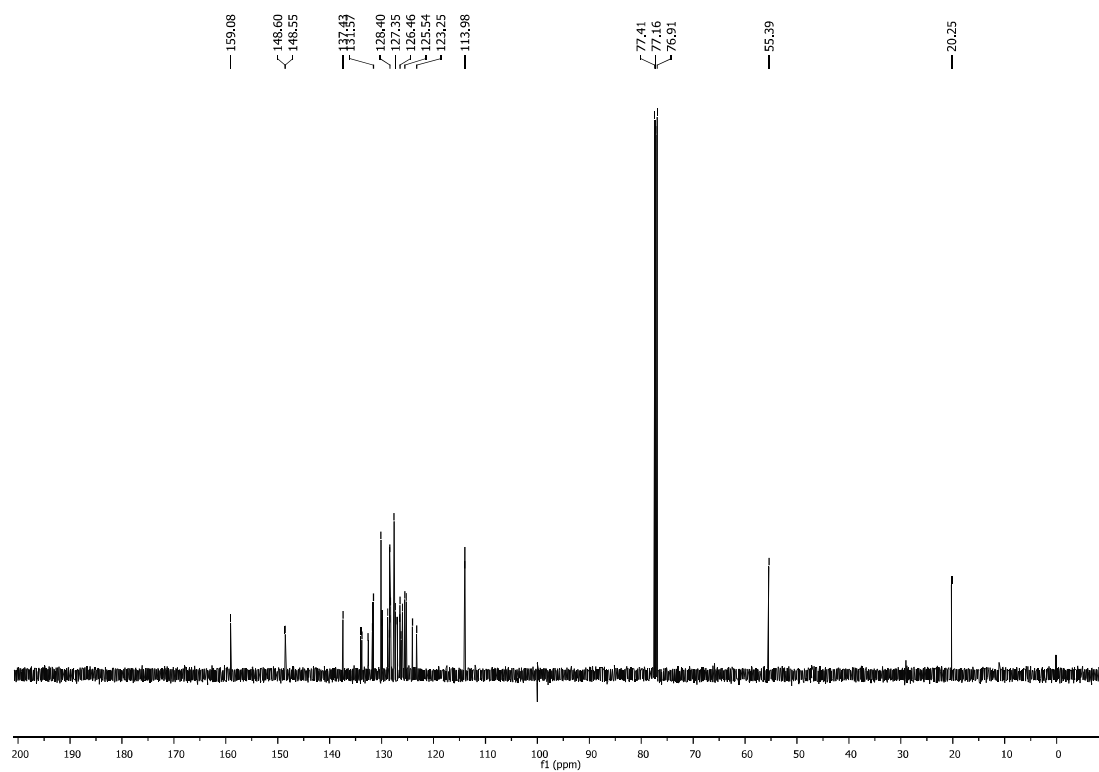
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



第9節 参考文献

1. For reviews see: (a) Yamaguchi, J.; Itami, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, *90*, 367. (b) Pouliot, J.-R.; Grenier, F.; Blaskovits, J. T.; Beaupré, S.; Leclerc, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14225. (c) Segawa, Y.; Maekawa, T.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 66. (d) Besson, T.; Fruit, C. *Synthesis* **2016**, *48*, 3879. (e) Okamoto, K.; Zhang, J.; Housekeeper, J. B.; Marder, S. R.; Luscombe, C. K. *Macromolecules* **2013**, *46*, 8059. (f) Zhao, Y.; Guo, Y.; Liu, Y. *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 5372 (g) Zhao, D.; You, J.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466. (g) Wagner, G.; Laufer, S. *Med. Res. Rev.* **2006**, *1*, 1.
2. Selected examples of highly arylated heteroarenes: (a) Tsuji, H.; Nakamura, E. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 396. (b) Tsuji, H.; Mitsui, C.; Sato, Y.; Nakamura, E. *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 3776. (c) Kido, J.; Hongawa, K.; Okuyama, K.; Nagai, K. *Appl. Phys. Lett.*, **1993**, *63*, 2627. (d) Tsuji, H.; Yokoi, Y.; Mitsui, C.; Ilies, L.; Sato, Y.; Nakamura, E. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 655.
3. For reviews see: (a) Bheeter, C. B.; Chen, L.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 2005. (b) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 17. (c) Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20.
4. Suzuki, S.; Yamaguchi, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1568.
5. Thiophene : Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14622.
6. Pyrrole : Wu, X.; Li, K.; Wang, S.; Liu, C.; Lei, A. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 56.
7. Furan: (a) Ishikawa, S.; Noda, Y.; Wada, M.; Nishikata, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7555. (b) Mao, S.; Zhu, X.-Q.; Gao, Y.-R.; Guo D.-D.; Wang, Y.-Q.; *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 11335.
8. 1,2-azole: (a) Morita, T.; Fuse, S. Nakamura, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 13580. (b) Fuse, S.; Morita, T.; Johmoto, K.; Uekusa, H. Tanaka, H. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 14370. (c) Goikhman, R.; Jacques, T. L.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3042. (d) McLaughlin, M.; Marcantonio, K.; Chen, C.-Y.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4309.
9. 1,3-azole: (a) Zeng, T.; Xuan, J.; Ding, W.; Wang, K.; Lu, L.; Xiao, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4070. (b) Tani, S.; Uehara, T. N.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 123. (c) Kim, S. K.; Kim, J.-H.; Park, Y. C.; Kim, J. W.; Yum, E. K. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 10990. (d) Haas, D.; Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6162. (e) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2680. (f) Joo, J. M.; Touré, B. B.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4911. (g) Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276. (h) Kison, C.; Opatz, T. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *15*, 843.
10. Polyazole: (a) Joo, J. M.; Guo, P.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 738. (b) Vachhani, D. D.; Sharma, A.; Van der Eycken, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8768. (c) Špulák, M.; Lubojacký, R.; Šenel, P.; Kuneš, J.; Pour, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 241. (d) Ackermann, L.; Vicente, R.; Born, R. *Adv.*

- Synth. Catal.* **2008**, 350, 741. (e) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 48, 201. (f) Chuprakov, S.; Chernyak, N. A.; Dudnik, S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2333.
11. (a) Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; McMullin, C. L. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8649. (b) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848. (c) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066.
12. Gorelsky, S.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 658.
13. Glover, B.; Harvey, K. A.; Liu, B.; Sharp, M. J.; Tymoschenko, M. F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 301.
14. (a) Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 2387. (b) Yamaguchi, K.; Kondo, H.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3753
15. Funaki, K.; Sato, T.; Oi, S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6186.
16. Yuan, K.; Doucet, H. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 392.
17. Tang, D.-T. D.; Collins, K. D.; Ernst, J. B.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 1809.
18. Gorelsky, S. I. *Organometallics.* **2012**, 31, 794.
19. (a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8543. (b) Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1970. (c) Mori, A.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Shimada, T.; Horie, M.; Osakada, K. Kawamoto, M. Ikeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1700. (d) Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3111. (e) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467.
20. (a) Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2183. (b) Dong, J. J.; Roger, J.; Doucet, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2778.
21. Nakano, M.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1851.
22. (a) Cao, H.; Zhan, H.; Shen, D.; Zhao, H.; Liu, Y. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3086. (b) Cao, H.; Shen, D.; Zhan, H.; Yang, L. *Synlett* **2011**, 1472.
23. Yamaguchi, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2165.
24. For reviews see: (a) Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1074. (b) Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 314. Selected examples see: (c) Arroniz, C.; Denis, J. G.; Ironmonger, A.; Rassias, G.; Larrosa, I. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 3509. (d) He, J.; Li, S.; Deng, Y.; Fu, H.; Laforteza, B. N.; Spangler, J. E.; Homs, A.; Yu, J.-Q.; *Science.* **2014**, 343, 1216. (e) Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154.
25. (a) Nishikata, T.; Abela, A. R.; Huang, S.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4978. (b) Nishikata, T.; Abela, A. R.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 781.
26. Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020.
27. (a) Lafrance, M., Lapointe, D.; Fagnou, K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6015. (b) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9186.
28. Korenaga, T.; Suzuki, N.; Sueda, M.; Shimada, K. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 780, 63.

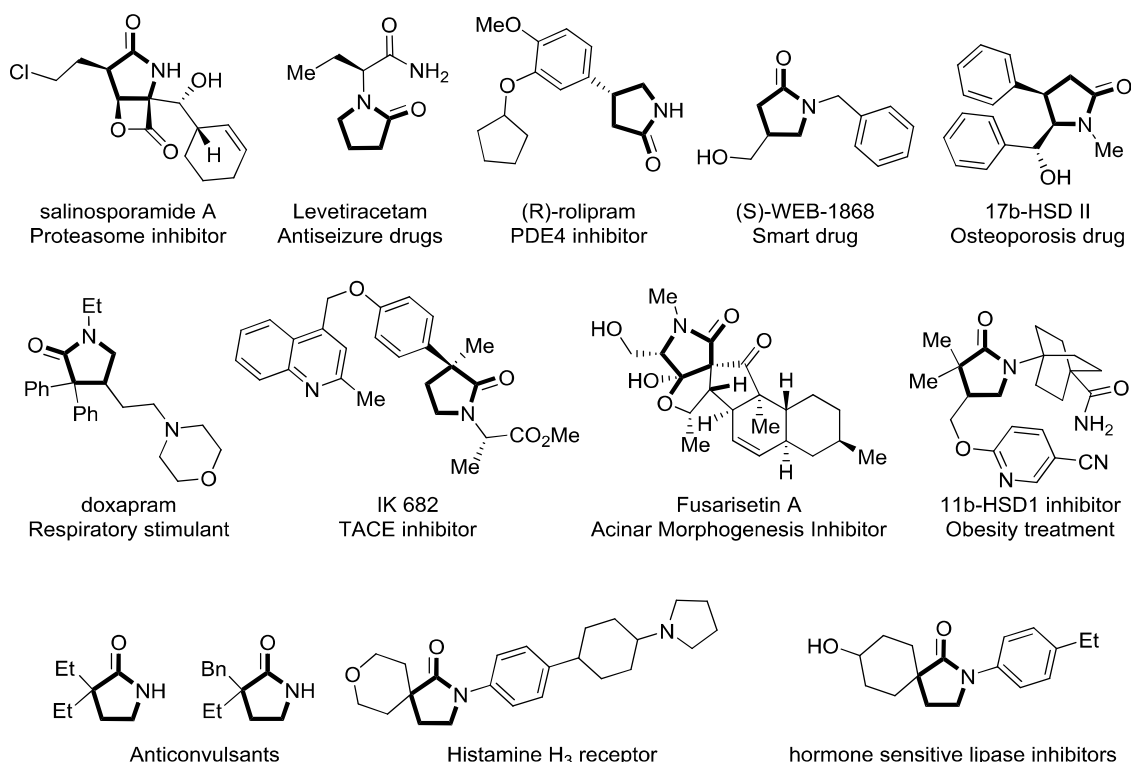
29. Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.
30. Ihanainen, E. N.; Kumpulainen, T. T. E.; Koskinen, A. P. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3226.
31. Ackermann, L.; Novak, P.; Vicente, R.; Hofmann, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6045.
32. (a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314. (b) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 5605.
33. (a) Wasa, M.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680. (b) Maehara, A.; Satoh, T.; Miura, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5982. (c) Amatore, C.; Jutand, A.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254.

第2章

第3級 α -ブロモアミドを用いた γ -ブチロラクタムと イミノラクTONの分岐合成法の開発

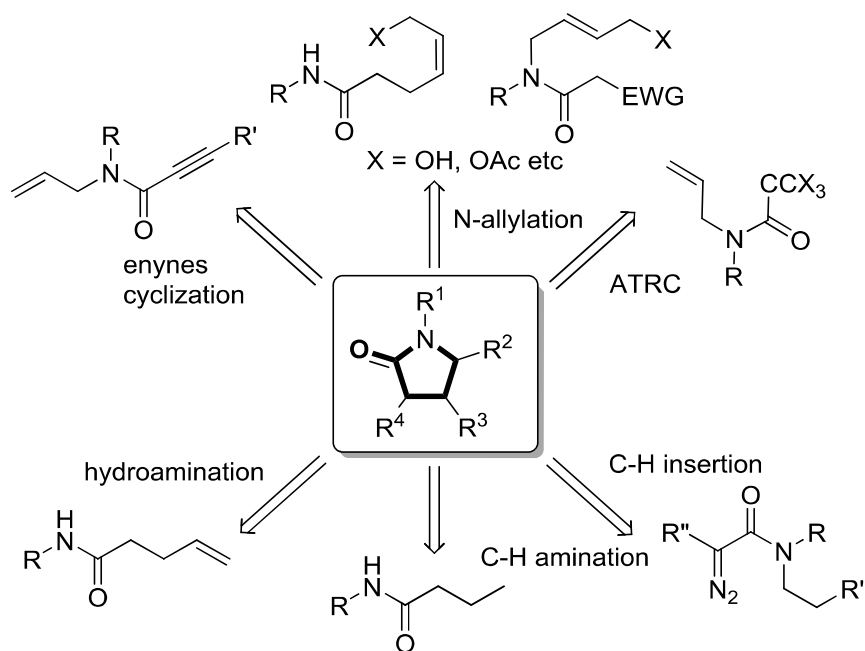
第1節 緒言

γ -ブチロラクタム骨格は天然物、生物活性物質から医薬品分野において頻繁に見られる重要な骨格の一つである (Scheme 2-1)¹⁾。特に Doxaoram をはじめとする 3,3-二置換ブチロラクタム骨格を有する化合物は様々な薬理活性を示すことから有用性の高い骨格といえる (Scheme 2-1 中、下段)²⁾。



Scheme 2-1.

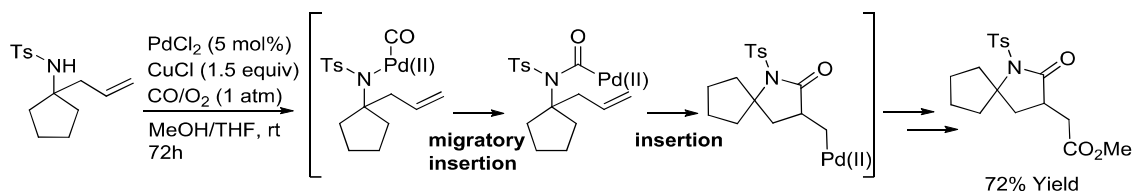
このような背景から、様々な γ -ブチロラクタム骨格の構築方法が開発されている^{1a, 3)}。特にこの骨格形成には分子内環化反応が広く用いられており、アミンによるカルボニル基への分子内求核付加反応、Baylis-Hillman 反応^{3c)}、Lewis 酸存在下でのアミドの不飽和結合への分子内付加反応^{3a, 3d, 3e)}、遷移金属触媒を用いた各種反応が挙げられる⁴⁾。特に近年では遷移金属触媒を用いたラクタム環の合成が盛んに研究されている (Scheme 2-2)。例えば、ジアゾ化合物を用いた C-H 結合への挿入反応⁵⁾、C(sp³)-H 結合の直接的なアミノ化⁶⁾、アミド、もしくは活性メチレンによるアリル位置換反応⁷⁾、トリハロゲン化物とオレフィンを利用した ATRC 反応⁸⁾、1,6-エンイン化合物を利用したエンイン環化⁹⁾、アミドとアルケンなどの不飽和結合との付加反応を利用したヒドロアミノ化反応¹⁰⁾などが挙げられる。



Scheme 2-2.

次に遷移金属触媒を用いた分子間反応による合成法を以下に示す。

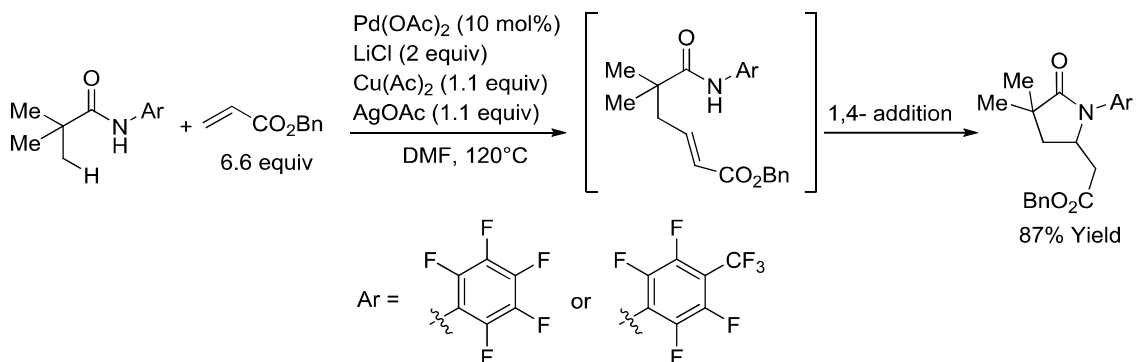
γ -ブチロラクタム骨格の形成反応として古くから知られる手法としては、不飽和アミンへの CO の挿入反応がある。使用可能な金属としては $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ^{11c)}、 Rh ^{11b)}、 Pd が挙げられる。例えば 2003 年に猪俣らは CO/O_2 雰囲気下、ホモアリルトシルアミドに対して、触媒量の塩化パラジウム(II)を作用させると、 N-Pd 結合と C-Pd 結合のカルボニル化が起こり、 γ -ラクタムを与えることを見出した (Scheme 2-3)^{11a)}。この反応は N-Pd 結合への CO 挿入によるアミドの形成、オレフィンへの挿入、環化後に得られた C-Pd 結合の CO とメタノールによるメチルエステル基への変換により生成物が得られる。



Scheme 2-3

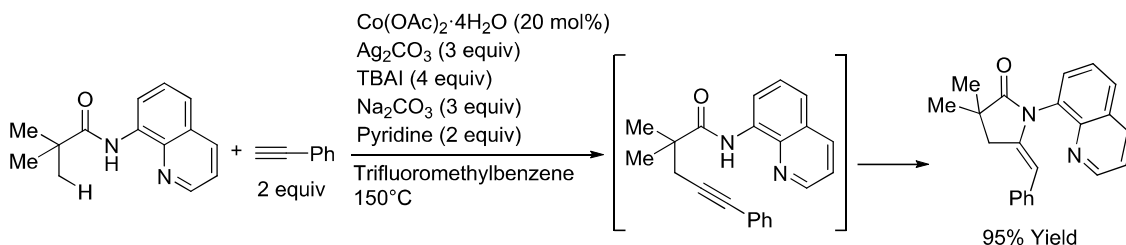
次にアミドを基質として用いた報告例を述べる。2010 年に Yu らは Pd(II) 触媒存在下、ペンタフルオロベンゼン基をはじめとした、 N -アリールアミドを配向基として利用した $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合の直接的なオレフィン化とアクリル酸エステルへの 1,4-付加反応のタンデム

反応により γ -ブチロラクタムが得られる (Scheme 2-4)^{12d)}。



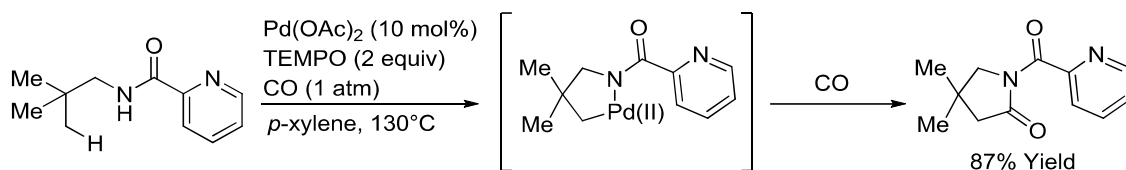
Scheme 2-4

また Zhang らは 8-アミノキノリンを配向基として有する基質に対して、Co(II)触媒存在下、アルキンを作用させると、 γ -ラクタムが得られることを報告した (Scheme 2-5)^{12b)}。この反応は Co 触媒による C(sp³)-H 結合のアルキニル化の後に、炭酸銀とテトラブチルアンモニウムヨードが関与した付加反応が進行し、 γ -ラクタムが得られる。また Zhang らは翌年に NiCl₂(PCy₃)₂ を触媒として用いた同様の反応系を報告している^{12a)}。



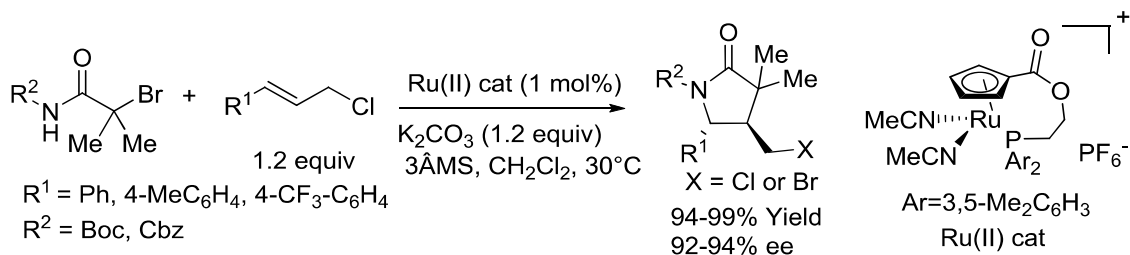
Scheme 2-5

Wang らは CO 雰囲気下、Pd 触媒を作用させることで、2-ピコリンアミド誘導体の C(sp³)-H 結合のカルボニル化を利用したラクタム合成を報告している (Scheme 2-6)^{12c)}。反応は五員環状のパラダサイクル形成後に CO の転位挿入、還元的脱離が進行することで、 γ -ブチロラクタムが得られる。



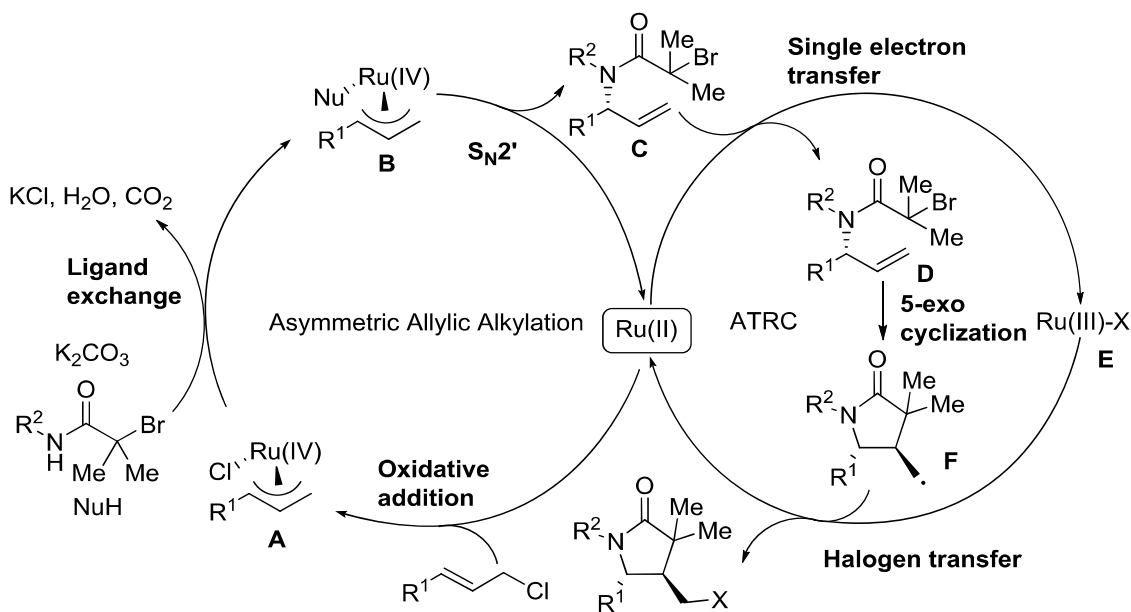
Scheme 2-6

2013年に鬼塚らはキラル Ru(II)触媒存在下、 α -ブロミアミドとアリルクロライド誘導体の反応において、アリル位置換反応と、ATRC(原子移動型ラジカル環化)反応が連続的に生じ、2つの不斉中心を有する γ -ブチロラクタムを合成した (Scheme 2-7)^{13d}。この反応において Ru(II)触媒はアリル位置換反応と ATRC 反応の2つの反応の触媒として作用している。生成物のハロラクタムはブロモ体とクロロ体の混合物として得られる。



Scheme 2-7

このタンデム反応の反応機構は、Ru(II)触媒がアリルクロライドへの酸化的付加により π アリル Ru(IV)種 **A** が生じる。アミドが求核剤として作用し、Ru 上のクロロイオンと配位子交換を起こしアミド Ru 錯体 **B** が生成。錯体 **B** の分子内求核置換反応によって、アリルアミン **C** と Ru(II)触媒が再生する。アミン **C** と再生した Ru(II)触媒との一電子移動によりラジカル中間体 **D** と Ru(III)種 **E** が生じ、生じたラジカル **D** は 5-*exo-trig* 環化が進行し、環化体 **F** を与える。Ru(III)種 **E** から環化体 **F** へのハロゲン移動により、生成物が得られる。これと同時に Ru(II)触媒が再生すること触媒サイクルが完成する (Scheme 2-8)。



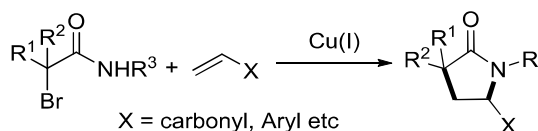
Scheme 2-8

遷移金属触媒を利用した分子間反応によるラクタムの合成は、用いる反応剤の組み合わせによって、多彩な骨格の構築が期待できる。しかしその一方で、その報告例は極めて少ない。そこで新しい触媒反応の開発と合成可能な骨格の多様性の拡大が求められている。

特に α,α -二置換ブチロラクタムは **Scheme 2-1** に示したように、医薬品分野において重要な化合物群である。そのためそのリード化合物とその誘導体を容易に合成可能とするため、分子間反応の開発の有用性は高い。このような骨格を容易に合成するためには、第3級アルキルハライドのような求電子剤を用いて、ラクタム骨格を形成する反応の開発が求められている。

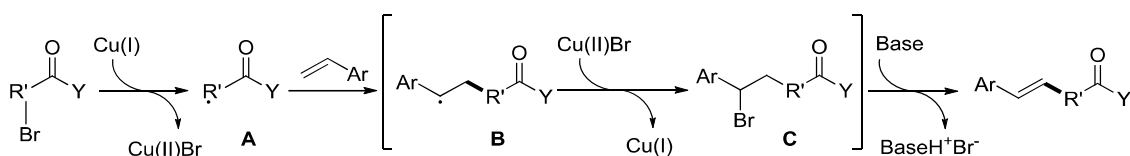
第2節 作業仮説

本研究は、銅触媒と第3級 α -ブロモアミドを用いたアクリル酸などの炭素-炭素不飽和結合を有する化合物との、付加-環化反応による α,α -二置換 γ -ブチロラクタムの合成方法の開発を検討した (Scheme 2-9)。



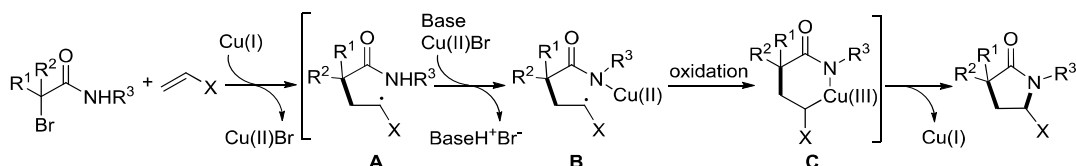
Scheme 2-9

第3級アルキルハライドの様な、立体的に嵩高い求電子剤をクロスカップリング反応に適用するのは反応機構的な観点から未だに困難である¹⁴⁾。そこで、本研究を遂行するにあたって、当研究室が開発した銅/多座窒素配位子からなる触媒系を用いたアルキル化反応に着目した (Scheme 2-10)¹⁵⁾。銅触媒とエステルなどの α -ブロモカルボニル化合物を作用させると、銅の1電子移動によりラジカル **A** が発生する。これがスチレンと付加反応し、付加体 **B** が生じる。これが Cu(II)Br と反応すると、 Cu(II) 上から Br が移動した中間体 **C** が得られる。最後に **C** の E2 脱離が進行することで、アルキル化が達成された。



Scheme 2-10

これを塩基性条件下で α -ブロモアミドの反応に応用することで、ラクタム骨格が構築できると考えた (Scheme 2-11)。すなわち、ラジカル付加後に生じたラジカル **A** に塩基が作用することで、 N-Cu(II) 結合を形成。これによりラジカルと Cu(II) 種を接近させ、 Cu(III) からなるメタラサイクル **C** の形成を促す。最後に錯体 **C** の還元的脱離が進行すれば、目的のラクタム生成と Cu(I) の再生する触媒反応が開発可能と考えた。

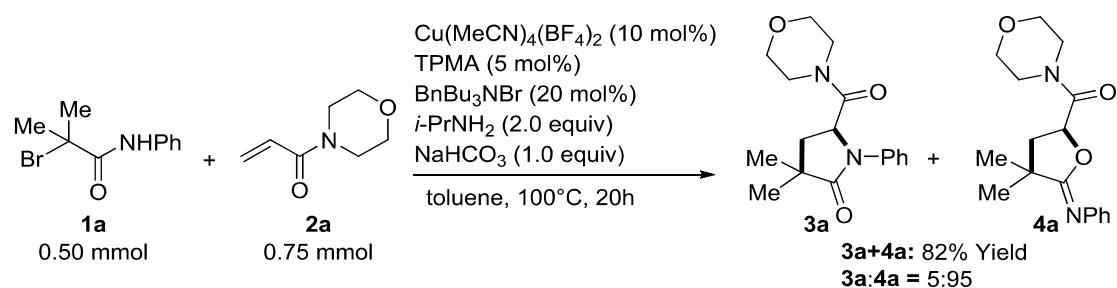


Scheme 2-11

第3節 反応条件の最適化

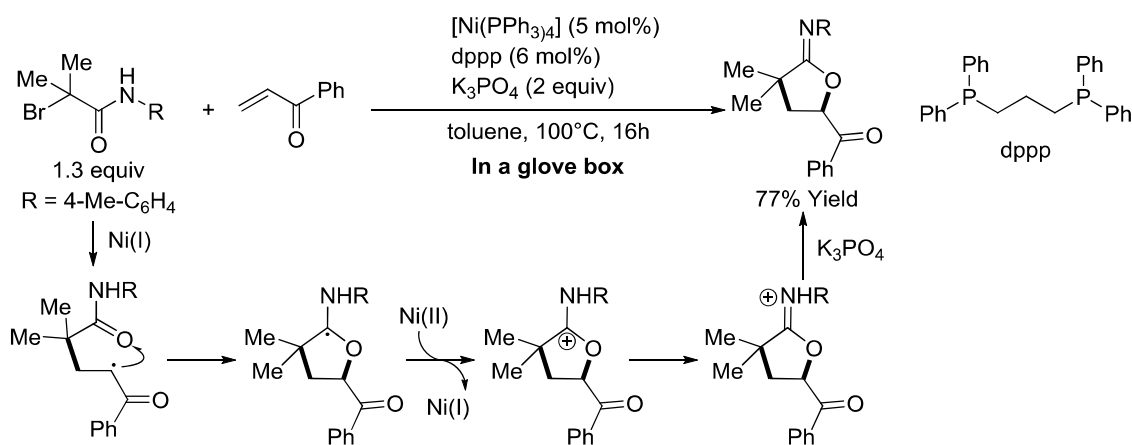
1. 反応塩基の検討

銅触媒存在下、配位子としてトリス(2-ピリジルメチル)アミン (TPMA)、炭酸水素ナトリウムを塩基として用いて、プロモアミド **1a** と 4-アクリロイルモルホリン **2a** とのクロスカップリング反応による γ -ブチロラクタムの合成を検討した (Scheme 2-12)。その結果、目的の γ -ブチロラクタム **3a** とアミドの酸素部位から環化したイミノラクトン **4a** の混合物が合わせて収率 82%で得られた。またその選択性は GC-MS の面積比で **3a:4a**=5:95 と、イミノラクトン **4a** が主生成物として得られることが分かった。



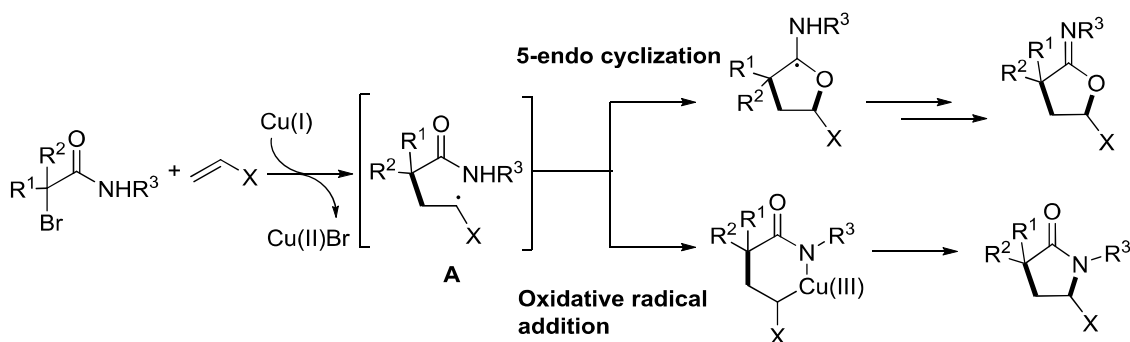
Scheme 2-12

α -ブロモアミドを用いたイミノラクトン化反応は、Lei らが Ni 触媒を用いたラジカル反応の系で進行することを報告している (Scheme 2-13)¹⁶。この反応においてイミノラクトンは、不飽和カルボニル化合物への 1,4-付加後に生じる炭素ラジカルが、カルボニル酸素へとラジカル付加し、その後酸化、脱プロトン化をすることにより得られる。



Scheme 2-13

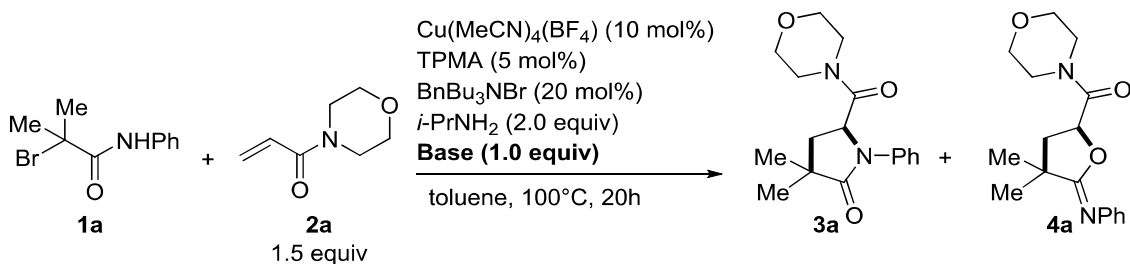
本反応も Lei らの報告例と同様の反応経路でイミノラクトン **4a** が得られたと考えられる。以上の検討の結果より、Cu 触媒存在下で α -ブロミアミド **1** とアクリルアミド **2** を反応させると、 γ -ブチロラクタム **3** およびイミノラクトン **4** の混合物が得られ、イミノラクトン化が主反応として進行することが分かった。反応経路としては共通のラジカル中間体 **A** を経由していると考えた (Scheme 2-14)。



Scheme 2-14

Pd 触媒などの遷移金属触媒存在下では、アミド化合物の窒素部位が変換されることが多い。これは遷移金属触媒を用いた反応の条件では塩基を使用することが多く、このようなアミドアニオンが発生する条件においては、O-Pd 結合の形成から還元的脱離によって、C-O 結合形成よりも、N-Pd 結合の形成、続く還元的脱離による C-N 結合形成反応が速度論および熱力学的に有利なためである^{17,18)}。これは Cu 触媒においても同様のことが言える¹⁹⁾。

これらの知見から、Scheme 2-12 の条件より、より強力な塩基性条件下で反応を行うことで、N-Cu(II)結合の形成が有利となり、ラクタム化が進行し易くなることで生成物の選択性が逆転すると考えた。そこで次に各種無機、および有機塩基を用いて、ラクタム化の検討を試みた (Scheme 2-15)。結果を Table 2-1 に示す。



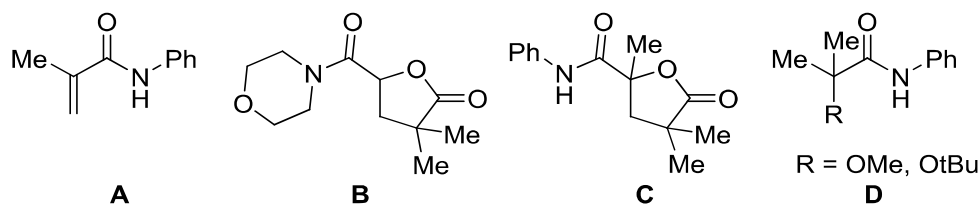
Scheme 2-15

Table 2-1. 塩基の検討

Entry	Base	Yield [%] ^a	
		3a+4a	3a:4a ^b
1	NaHCO ₃	82	5:95
2	K ₂ CO ₃	91	10:90
3	Cs ₂ CO ₃	91	10:90
4	Ag ₂ CO ₃	82	20:80
5	K ₃ PO ₄	92	15:85
6	NaOMe	66	13:87
7	KOAc	72	20:80
8	<i>t</i> -BuOK	33	55:45
9	DBU	22	77:23

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 1.0 mmol of *i*-Pr₂NH₂, 10 mol % of Cu(MeCN)₄(BF₄), 20 mol % of BnBu₃NBr, 5 mol % of TPMA, and 0.50 mmol of base in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. b: Determined by GC-MS analysis.

最初に炭酸塩、リン酸塩をはじめとする無機塩基の検討を行った (**Entries 1-8**)。その結果、合計収率ではリン酸カリウムを用いた場合に 92%と最も高い値が得られた。このときの選択性は **3a:4a**=15:85 であった (**Entry 5**)。選択性に関しては、カリウム *tert*-ブトキシドを用いた場合に **3a:4a**=55:45 と最も良い選択性を示した (**Entry 8**)。しかし **Entry 8** の条件では **Scheme 2-16** に示したような、**1a** と塩基が作用し、E2 反応が進行したアルケン体 **A**、**A** と α -ブロミアミド **1a** が付加-環化した **C**、**1a** 由来のエーテル体 **D** が得られたため、**3a** と **4a** の合計収率は 33%と低収率であった。また **Entry 7** のように酢酸塩を用いた場合は、イミノラクトン **4a** が加水分解された、ラクトン **B** が得られることも明らかとなった。



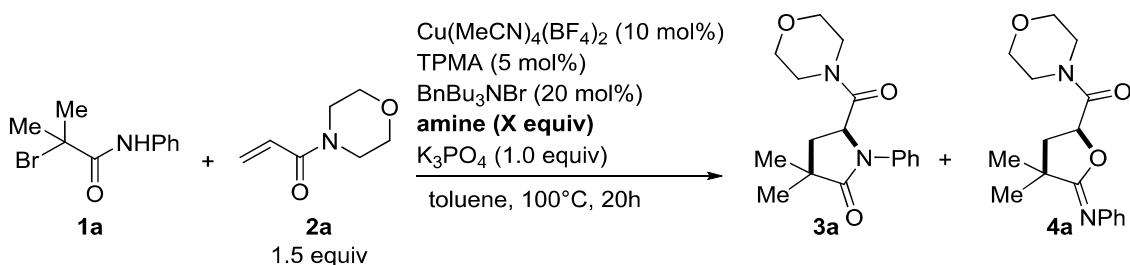
Scheme 2-16

Entry 8 までの検討の結果、反応の塩基性を上げることで、N-Cu 結合が形成し易くなれば、**3a** の選択性が上昇することが分かった。また求核性のある塩基では Cu 上にアニオン性配位子として作用し、さらに **1a** と反応することで、**3a** および **4a** 以外の生成物を与えることが示唆された。そこで求核性の低い塩基であるジアザビスクロウンデセン (DBU) を用いて反応を行ったところ、**3a:4a**=77:23 と **Entry 8** の条件から更に選択性は改善した。しかしこの場合もアルケン **A** の生成をはじめとした副反応が進行したため、**3a** および **4a** の合計収率は 22% となった (**Entry 9**)。

以上の検討結果より、反応の塩基性度を高めると、N-Cu 結合形成の促進から、**3a** の選択性は向上する傾向にことが分かった。しかし塩基性が高くなると、**1a** と塩基が反応して脱ハロゲン化水素反応によって、アルケン体 **A** と、それに由来する環化体 **C** の副生が問題となった。また求核性の高い塩基を反応に用いると、**1a** の α 位に導入された化合物も得られることも明らかとなった。これらの結果を踏まえ、副反応が殆ど見られず、最も収率よく **3a** および **4a** を与えたリン酸カリウムを最適な塩基と決定した。

2. アミン塩基の検討

次に反応途中で生じる Cu(II) の還元剤として用いているアミンが、反応の選択性に及ぼす影響を検討した (**Scheme 2-17**)。結果を **Table 2-2** に示す。



Scheme 2-17

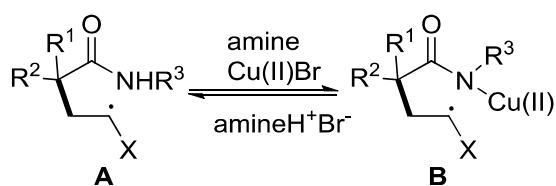
Table 2-2. アミンの検討

Entry	amine	X (equiv)	Yield [%] ^a	
			3a+4a	3a:4a^b
1	<i>i</i> -Pr ₂ NH	2.0	92	15:85
2	Cy ₂ NH	2.0	93	15:85
3	Bn ₂ NH	2.0	70	1:>99
4	<i>i</i> -Pr ₂ NH	1.0	90	11:89
5	<i>i</i> -Pr ₂ NH	7.0	98	25:75
6 ^c	<i>i</i> -Pr ₂ NH	14	85	35:65

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 0.5X mmol of amine, 10 mol % of Cu(MeCN)₄(BF₄), 20 mol % of BnBu₃NBr, 5 mol % of TPMA, and 0.50 mmol of K₃PO₄ in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. b: Determined by GC-MS analysis. c. No solvent.

各種第2級アミンを2当量用いて、選択性に及ぼす影響を検討した (**Entries 1-3**)。その結果イソプロピル基シクロヘキシル基を有する *N,N*-ジアルキルアミン類では選択性の変化は見られなかったが、ジベンジルアミンを用いた場合に、**3a** は全く得られず、**4a** が単体として得られた (**Entry 3**)。これはジアルキルアミンよりも塩基性度が低いことから、HBr の受容体として上手く作用しなかったことが考えられる。アミンの検討結果から、還元剤として用いるアミンの存在が、生成物の選択性に及ぼす影響が大きいと考えた。そこで、ジイソプロピルアミンの当量が選択性に及ぼす影響を検討した (**Entries 4-6**)。その結果、アミンの当量を減らすと選択性は 11:89 と 2当量用いた場合よりわずかに低下した (**Entry 4**)。一方で7当量にすると 25:75 (**Entry 5**)、溶媒として用いると 35:65 と **3a** の生成比が増加した (**Entry 6**)。しかし、収率は 98%から 85%へと低下した。これはアルケン体も副生したためである。

アミンの当量の検討結果より N-Cu 結合形成の際に生じる HBr の中和に大過剰のアミンが必要で、これが不十分であると反応系中のプロトンにより **A** に戻るため、結果としてイミノラクトン化が優先すると考えた (**Scheme 2-18**)。メタル結合を形成の際に、大過剰のアミンが必要となる例として菌頭反応が挙げられる。この反応もアミンを過剰に用いることで銅アセチリドの発生効率が上がり、反応が促進される。そのため本反応もアミンを大過剰用いることで、銅-アミド種 **B** の形成が促進されたと考えた。

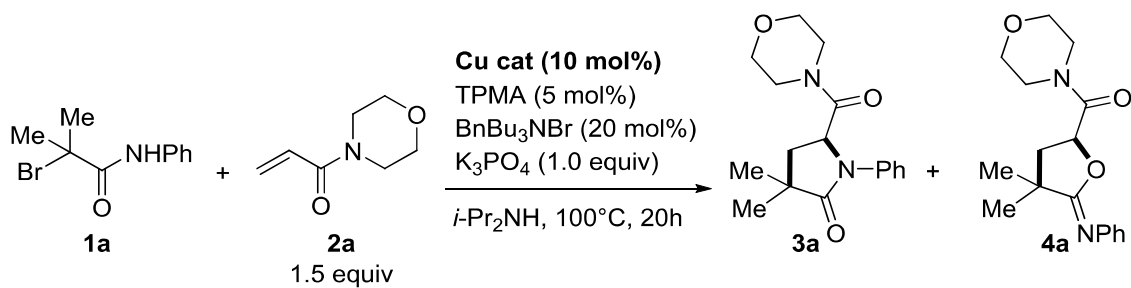


Scheme 2-18

以上の検討結果より、ジイソプロピルアミンを溶媒として用いることにした。

3. 銅触媒の検討

次に銅触媒が反応に及ぼす影響を検討した (Scheme 2-19)。結果を Table 2-3 に示す。



Scheme 2-19

Table 2-3. 銅触媒の検討

Entry	Cu cat	Yield [%] ^a	
		3a+4a	3a:4a ^b
1	Cu(MeCN) ₄ (BF ₄)	85	35:65
2	CuCl	85	34:66
3	CuBr	85	28:72
4	CuI	77	31:69
5	CuBr·SMe ₂	84	38:62

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 10 mol % of Cu(MeCN)₄(BF₄)₂, 20 mol % of BnBu₃NBr, 5 mol % of TPMA, and 0.50 mmol of K₃PO₄ in *i*-Pr₂NH (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. b: Determined by GC-MS analysis.

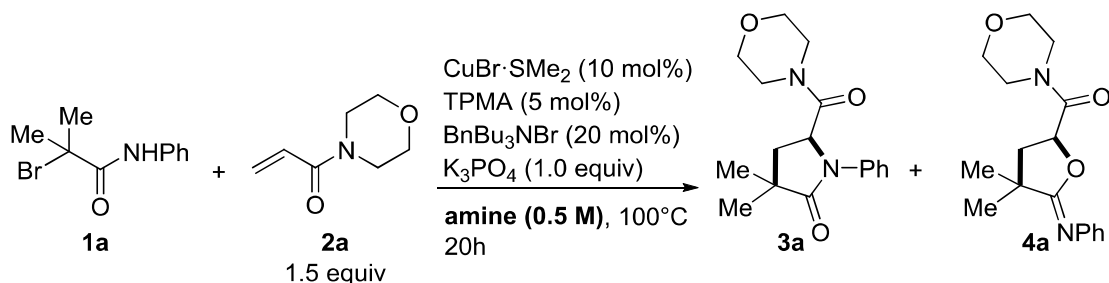
銅種の反応性による収率、選択性の変化を検討した (Entries 1-5)。収率に関してはいずれの同種を用いた場合も特に変化は見られなかった。一方で **3a** と **4a** の選択性に関しては

Entry 3 の CuBr を用いた場合に 28:72 と、他の銅種を用いた場合よりも低下が見られた。一方で CuBr·SMe₂ を用いた場合では 38:62 と若干の改善が見られた。**(Entry 5)**。

以上の検討結果より、ラクタム合成化反応に用いる銅種は CuBr·SMe₂ と決定した。

4. アミン溶媒の検討

1 および 2 の検討結果より、反応の塩基性度がラクタム化反応の選択性に影響を与えることが分かった。そこで次に各種アルキルアミン溶媒を用いてラクタム化反応の検討を行った (**Scheme 2-20**)。結果を **Table 2-4** に示す。



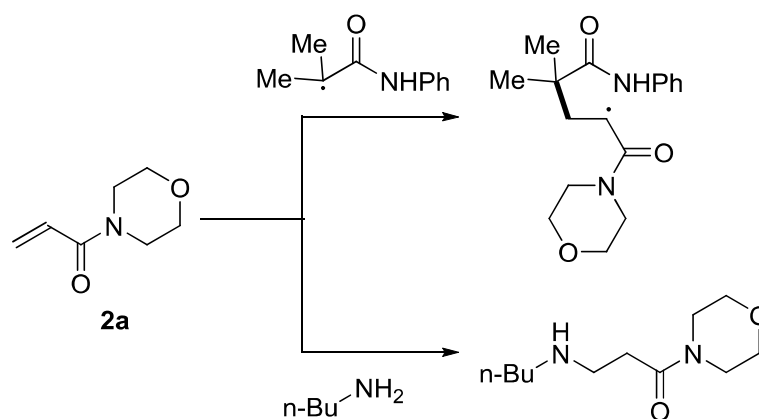
Scheme 2-20

Table 2-4. アミン溶媒の検討

Entry	Amine	Yield ^a	
		3a+4a (%)	3a:4a ^b
1	<i>i</i> -Pr ₂ NH	84	38:62
2	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	69	1:>99
3	<i>n</i> -butylamine	15	>99:1
4	CyNH ₂	26	>99:1
5	<i>i</i> -PrNH ₂	25	>99:1
6	<i>sec</i> -butylamine	37	>99:1
7	<i>t</i> -BuNH ₂	61	88:12

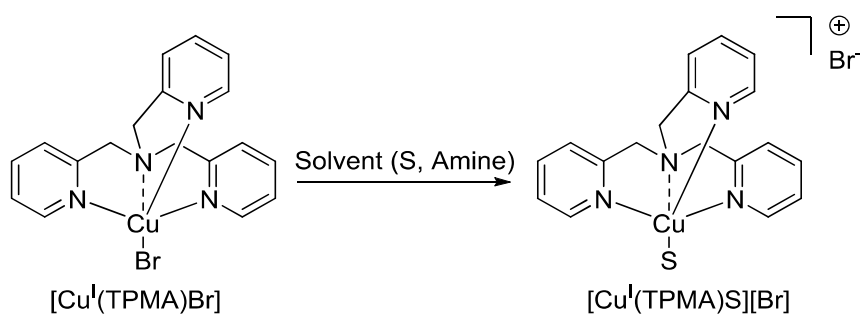
Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 10 mol % of CuBr·SMe₂, 20 mol % of BnBu₃NBr, 5 mol % of TPMA, and 0.50 mmol of K₃PO₄ in amine (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. b: Determined by GC-MS analysis.

まず第 3 級アミンのジイソプロピルエチルアミンを用いて反応を行ったところ、ラクタム **3a** は全く得られず、イミノラクトン **4a** が単一の生成物として NMR 収率 69% で得られた (Entry 2)。次に各種第 1 級アミンの検討を行った (Entries 3-7)。まず n-ブチルアミンを溶媒として反応を行ったところ、**3a** と **4a** の選択性は >99:1 となり、ラクタム化反応のみの進行が確認された。しかしその収率は 15% 程度であった (Entry 3)。これは Scheme 15 に示したアルケン体やホモカップリング体といった副生成物が更に増加したためである。これらが増加した理由としては、**2a** とアミン溶媒との 1,4-付加反応が生じ、**1a** と反応可能な **2a** が減少したためと思われる (Scheme 2-21)。



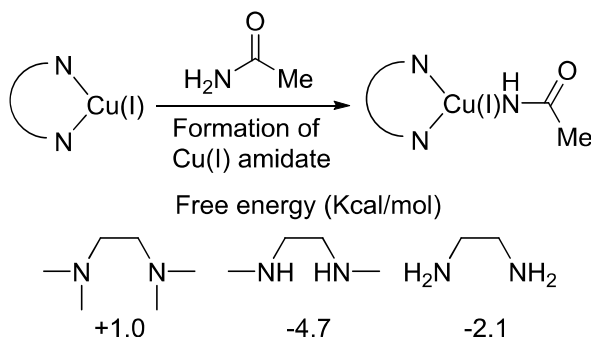
Scheme 2-21

Table 2-4 の第 1 級から第 3 級アミンの検討結果より、単純に塩基性が反応の選択性を左右するのではないことが分かった。アルキルアミンの塩基性度を比較すると第 2 級アミン > 第 1 級アミン > 第 3 級アミンとなる²¹⁾。そのため第 1 級アミン溶媒を反応に用いることで、第 2 級アミン溶媒を用いた場合と比べ、大幅な選択性の変化をもたらした要因は、先のアミンの当量検討にて考えた、アミンがプロトンスカベンジャーとして作用するだけではないことが分かる。この様に選択性が大幅に変化した要因としては、溶媒として用いたアミンが配位し、銅アミン錯体が形成されることに起因すると考えている (Scheme 2-22)^{22a)}。特に第 1 級アミンが配位した時に、Cu(II)アミド錯体の形成が最も促進されたと考えている。一方で第 3 級アミンを用いたときは、触媒周りが立体的に嵩高くなり、銅アミド錯体の形成が阻害されたため、ラクタム **3** の形成が起こらず、イミノラクトン **4** を与える経路が進行したと思われる。



Scheme 2-22

銅上のアミン配位子が N-H 結合の脱プロトン化に影響を及ぼすことを示す例としては、Guo らの報告例がある。ジアミン配位子の場合は、第 2 級アミンを用いた場合に、活性化エネルギーが -4.7 Kcal/mol と最も有利となる。一方で、第 3 級アミンを用いた場合 +1.0 Kcal/mol と最も不利になることを報告している (Scheme 2-23)^{22b)}。この報告例の場合は銅上の電子的な要因が強いが、本反応の場合は、2 級アミンの場合もラクタム化は阻害されたことから、配位するアミン立体障害が N-Cu(II) 結合の形成に大きく関与することが明らかである。電子的および立体的な要因から、第 1 級アミンを用いた場合に、触媒周りの立体障害が緩和され、最も銅-アミド錯体の形成が有利になったと考えている。



Scheme 2-23

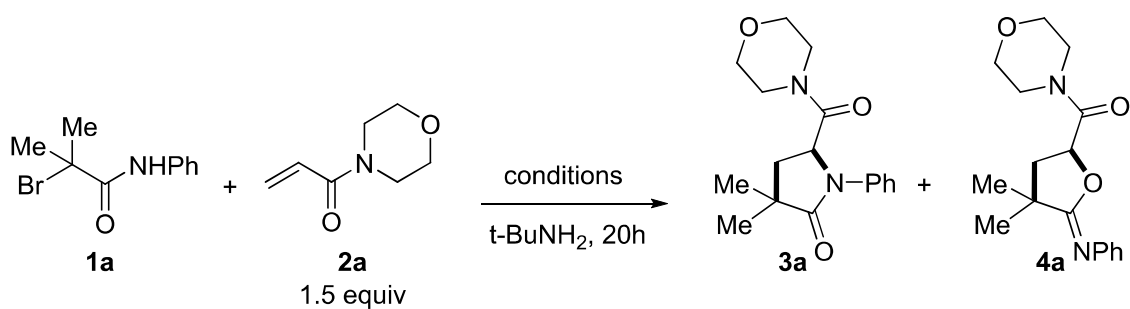
次に **2a** とアミン溶媒との反応を抑制するために、立体的に嵩高い置換基を有する第 1 級アミンを溶媒として、反応の検討を行った (Entries 4-6)。シクロヘキシルアミン、イソプロピルアミン、*sec*-ブチルアミンとアルキル基を嵩高くしていくと、ラクタム **3a** のみが収率 26%、25%、37% で得られ、収率の改善が見られた。これらのアミン溶媒の検討結果を受け、より立体的に嵩高い第 1 級アミンの *tert*-ブチルアミンを用いて反応を検討したところ、**3a** と **4a** の選択性は 88:12 と *n*-ブチルアミンなどを用いた場合よりも低下が見られたものの、**3a** および **4a** の合計収率は 61% と、収率面で改善が見られた (Entry 7)。この収率向上の理由としては、Scheme 2-21 に示した、**2a** とアミン溶媒との反応を抑制できた結果と考えてい

る。またラクタム化の選択性の低下は、銅-アミド錯体の形成過程で *t*-Bu 基の立体障害が影響を与えたためと考えている。

以上の検討結果より、収率の観点からラクタム化反応に用いるアミン溶媒は、*tert*-ブチルアミンと決定した。また第 1 級から第 3 級アミン溶媒の検討結果から、第 1 級アミンを反応溶媒として用いると、ラクタム化が高選択的に進行することが分かった。このラクタム化反応の選択性の改善は、銅アミン錯体によって、銅アミド錯体の形成のし易さが変化するためと考えられる。本反応においては第 1 級アミンが第 2 級よりも、この過程を促進するため、結果としてラクタム **3a** が選択的に得られたと思われる。また第 3 級アミンを反応に用いると、完全にイミノラクトン化しか進行しないことも明らかとなった。

5. 添加剤などの検討

更なる収率、およびラクタム化反応の選択性の改善のため、用いる銅触媒、TPMA の使用量などの検討を行った (Scheme 2-24)。結果を Table 2-5 に示す。



Scheme 2-24

Table 2-5. 各種条件の検討

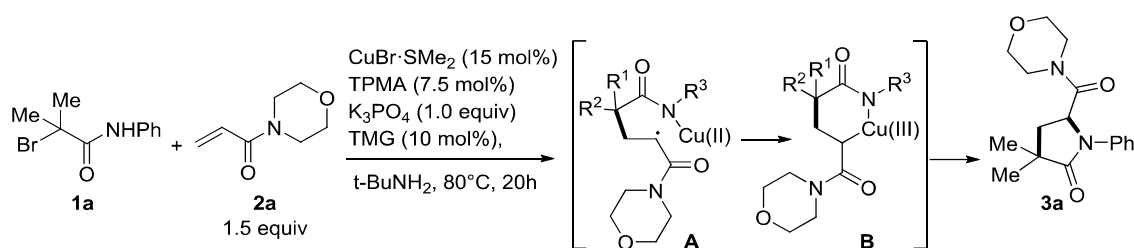
Entry	Conditions	Yield ^a	
		3a+4a (%)	3a:4a ^b
1	CuBr·SMe ₂ (10 mol%), TPMA (5 mol%) K ₃ PO ₄ (1.0 equiv), BnBu ₃ NBr (20mol%)	61	88:12
2	CuBr·SMe ₂ (15 mol%), TPMA (7.5 mol%) K ₃ PO ₄ (1.0 equiv), BnBu ₃ NBr (20mol%)	75	90:10
3	CuBr·SMe ₂ (15 mol%), TPMA (7.5 mol%) K ₃ PO ₄ (1.0 equiv), BnBu ₃ NBr (20mol%), DBU (10 mol%)	64	94:6
4	CuBr·SMe ₂ (15 mol%), TPMA (7.5 mol%) BnBu ₃ NBr (20mol%), DBU (10 mol%)	39	94:6
5	CuBr·SMe ₂ (15 mol%), TPMA (7.5 mol%) K ₃ PO ₄ (1.0 equiv), BnBu ₃ NBr (20mol%), TBD (10 mol%)	72	98:2
6	CuBr·SMe ₂ (15 mol%), TPMA (7.5 mol%) K ₃ PO ₄ (1.0 equiv), BnBu ₃ NBr (20mol%), TMG (10 mol%)	80	98:2
7	CuBr·SMe ₂ (15 mol%), TPMA (7.5 mol%) K ₃ PO ₄ (1.0 equiv), TMG (10 mol%)	84	98:2
8	CuBr·SMe ₂ (15 mol%), TPMA (7.5 mol%) K ₃ PO ₄ (1.0 equiv), TMG (10 mol%), 80 °C	86 (75%)	98:2

Reaction conditions: All reactions were conducted for 20 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. b: Determined by GC-MS analysis.

収率の改善にあたりまず触媒量の検討を行った。銅触媒を 15 mol%、TPMA を 7.5 mol% と、これまでの 1.5 倍の量を用いて反応を行ったところ、収率は 75%まで改善した (Entry 2)。次にラクタム化の選択性を改善するため、10 mol%の有機塩基の添加を検討した (Entries 3-6)。まず 10 mol%のジアザビシクロウンデセン (DBU)を添加したところ、収率は 64%まで低下したものの、選択性は 3a:4a=94:6まで改善した (Entry 3)。次に DBU を添加した条件にて、リン酸カリウムを抜いて反応を行ったところ、選択性に変化は見られなかったが、収率は 39%まで低下した (Entry 4)。この結果より、無機塩基の存在も本反応に必須であることが分かった。添加する有機塩基を更に pka の高い 1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン (TBD)にしたところ、収率 72%、3a:4a=98:2 となった (Entry 5)。次により塩基性を抑えたテトラメチルグアニジン (TMG)を用いて反応を検討すると選択性に変化は無かったが、収率は 80%まで改善した (Entry 6)。これらの塩基の比較実験より、ある一定まで塩基性度が高まると、この条件ではそれ以上、生成物の選択性の改善は見られないことがわかった。最後にアンモニウム塩の効果を検討すべく、ベンジルトリブチルアンモニウムのブランク条件で反応を行った。その結果、わずかに収率は向上し、84%となった (Entry 7)。またこの時、生成物 3a と 4a の選択性に変化は見られなかった。この結果からアンモニウム塩は反応の進行に影響が無いことが分かった。最後に反応温度を 80 °C

に下げた反応を行ったところ、生成物の選択性 **3a:4a**=98:2、NMR 収率は 86%まで改善し、単離収率 75%でラクタム **3a** が得られた。

これまでの検討結果から、ラクタム **3a** を得る最適条件を **Scheme 2-25** の様に設定した。このラクタム化反応の達成のポイントとしては、N-Cu(II)結合の形成を容易にしたことにある。これが達成できた要因としては第 1 級アミンを溶媒として用いて、銅アミン錯体を形成し、更に触媒量の有機塩基を添加したことにある。これにより銅アミド錯体の形成を促進し、ラクタム化を高選択的に進行させることができた。この様な反応条件を設定することによって N-Cu(II)結合を含む銅-アミド錯体 **A** の形成と続く、炭素ラジカルと Cu(II)種との反応が容易となった。こうして作業仮説(**Scheme 2-11**) にて示した様な Cu(III)を含むメタラサイクル **B** の形成が促進され、高選択的なラクタム化が達成されたと考えている。

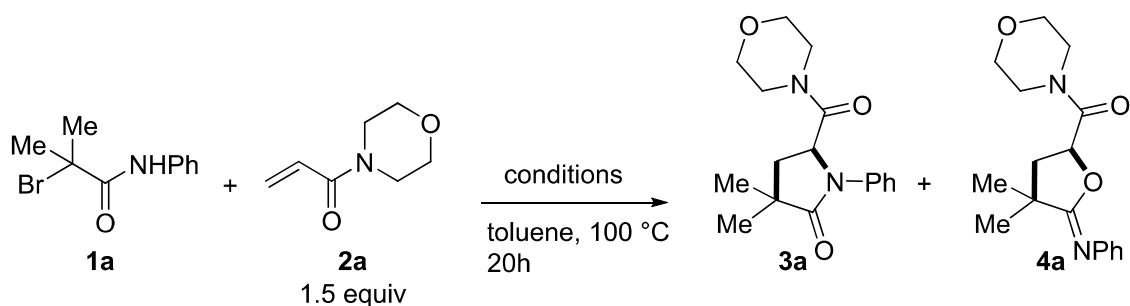


Scheme 2-25

6. イミノラクトン化反応の検討

アミドの窒素および酸素はそれぞれが反応性を示し、これらを利用した複素環化合物の合成は報告されている³⁾。しかし同一化合物からの触媒的な分岐的合成法は報告例が無い。そこでこれを達成すべく、イミノラクトン化の検討を行った。

ラクタム **3a** の合成の検討結果より、銅アミド錯体の形成を抑制することで、イミノラクトン化が進行しやすくなることが分かった。そこで次にトルエンを溶媒として用いて、イミノラクトン化の最適条件を決定した (Scheme 2-26)。結果を Table 2-6 に示す。



Scheme 2-26

Table 2-6. 各種条件の検討

Entry	Conditions	Yield ^a	
		3a+4a (%)	3a:4a^b
1	CuBr·SMe ₂ (10 mol%), TPMA (5 mol%) K ₃ PO ₄ (1.0 equiv), t-BuNH ₂ (2 equiv)	66	28:72
2	CuI (10 mol%), TPMA (5 mol%) BnBu ₃ NBr (20mol%), Et ₃ N (2 equiv)	89	1:>99
3	CuI (10 mol%), TPMA (5 mol%) BnBu ₃ NBr (20mol%), <i>i</i> -Pr ₂ NH (2 equiv)	94 (80)	1:>99

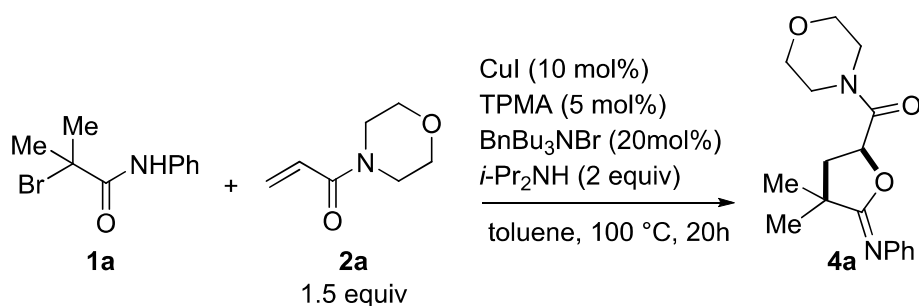
a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

b: Determined by GC-MS analysis.

まずアミン塩基として *tert*-ブチルアミンを用いたところ、**3a:4a** の選択性は 28:72 となった (Entry 1)。Table 2-1 および Table 2-4 の塩基性が高まるとラクタム化が進行するという知見から、第 3 級アミンのトリエチルアミンを還元剤として用いたところ、NMR 収率 89% でイミノラクトン **4a** が単一の生成物として得られた (Entry 2)。また還元剤としてジイソプロピルアミンを用いて反応を行ったところ、イミノラクトン **4a** のみが NMR 収率

94%、単離収率 80%で得られた (**Entry 3**)。

これまでの検討結果から、イミノラクトン **4a** を得る最適条件を **Scheme 2-27** の様に設定した。イミノラクトン化はラクタム化とは異なり、N-Cu(II)結合を含む銅アミド錯体が形成しにくい条件、すなわち第2級アミンをトルエン中で用いることが、達成の要因である。



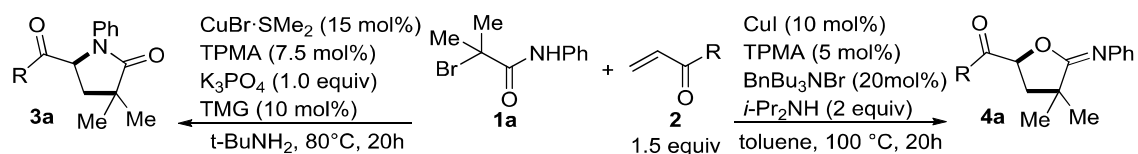
Scheme 2-27

以上の様に α -ブロモアミド **1** とアクリル酸アミド **2** を銅触媒存在下、ラクタム **3** とイミノラクトン **4** の2つの複素環式化合物の分岐合成法の開発に成功した。この方法は溶媒などによって銅アミド錯体の形成の促進、抑制することで達成された。

第4節 基質一般性の検討

1. ラジカルアクセプターの検討

まず α -ブロモアミド **1a** とアクリル酸 **2** を用いて基質一般性を検討した(Scheme 2-28)。2としてアクリルアミドを用いた結果を Table 2-7 に示す。



Scheme 2-28

Table 2-7. アクリルアミドの検討

Lactamization Yield of 3n (%) ^a , 3:4 ^b	Substrate 2	Iminolactonization Yield of 4 (%) ^a , 4:3 ^b
3b : 71% (61%), 98:2	2b : R ¹ = H, R ² = <i>n</i> -Bu	4b : 84% (83%), >99:1
3c : 71% (66%), >99:1	2c : R ¹ = H, R ² = 2-Picolyl amidyl	4c : 80% (58%), >99:1
3d : 90% (85%), >99:1	2d : R ¹ = H, R ² = C ₆ H ₅	4d ^c : 93% (84%) ^e , 97:3
3e : 67% (68%) ^e , 98:2	2e : R ¹ = H, R ² = 2-OMe-C ₆ H ₄	4e ^c : 85% (69%) ^e , >99:1
3f : 91% (87%), 99:1	2f : R ¹ = H, R ² = 3-OMe-C ₆ H ₄	4f ^c : 92% (92%) ^e , 98:2
3g : 88% (81%), >99:1	2g : R ¹ = H, R ² = 4-OMe-C ₆ H ₄	4g ^c : 91% (90%) ^e , >99:1
3h : 55% (51%), >99:1	2h : R ¹ = H, R ² = 4-Ac-C ₆ H ₄	4h ^c : 86% (83%) ^e , 97:3
3i : 76% (76%), >99:1	2i : R ¹ = H, R ² = 4-I-C ₆ H ₄	4i ^c : 94% (95%) ^e , 98:2
3j ^d : 68% (66%), >99:1	2j : R ¹ = H, R ² = 4-NH ₂ -C ₆ H ₄	4j : 16%, >99:1
3k ^d : 62% (58%) ^e , 98:2	2k : R ¹ = R ² = Et	4k : 97% (87%), >99:1
3l ^d : 88% (75%), >99:1	2l : R ¹ = R ² = -(CH ₂) ₂ -	4l ^c : 83% (75%), 98:2
3m ^d : 18%, 52:48	2m : R ¹ = R ² = <i>i</i> -Pr	4m : 90% (88%), >99:1

Lactamization: **1a** (0.5 mmol), **2** (0.75 mmol), CuBr·SMe₂ (15 mol %), TPMA (7.5 mol %), K₃PO₄ (1 equiv), and TMG (10 mol %) in *t*-BuNH₂ (1.0 mL) at 80 °C for 20 h. Iminolactonization: **1a** (0.5 mmol), **2** (0.75 mmol), CuI (10 mol %), TPMA (5 mol %), Bu₃BnNBr (20 mol %), and *i*-PrNH₂ (2 equiv) in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: NMR yields (isolated yields in parentheses). b: The **3:4** ratios were determined by crude GC-MS. c: Using *i*-Pr₂NEt instead of *i*-PrNH₂. d: Using CuBr·SMe₂ (20 mol %), TPMA (10 mol %) and *sec*-butylamine (0.50 mL). e: GPC yield.

まず2級のアクリルアミドの検討を行った (**2b-2j**)。2bの *n*-ブチル基および2cの2-ピコリルアミド基を有するようなアクリルアミドを用いた場合、ラクタム化もイミノラクトン化も**3a**および**4a**と同程度の収率、選択性で得られた。

次に**2d**のようなフェニル基有するようなものでは、ラクタム化は収率90%、選択性>99:1の結果が得られたが、イミノラクトン化は通常条件では選択性が**4d:3d=84:16**となった。そこでこれまでの検討結果より、用いるアミン塩基をジイソプロピルアミンからジイシプロピルエチルアミンに変更し、反応を行ったところ、**4d**が収率84%、**4d:3d=97:3**で得られた。これは*N*-アリアルアミドが配向基として作用することで、*N*-Cu(II)結合の形成が容易となり、その結果としてラクタム**3**が得られたものと考えている。この検討結果より以降の*N*-アリアルアクリルアミド**2e**から**2j**を用いたイミノラクトン化の検討は、ジイソプロピルエチルアミンを用いて行った。

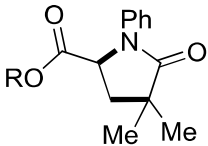
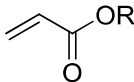
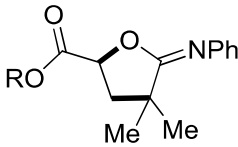
芳香環上の置換基の効果を検討するために、2位にメトキシ基を有するようなアミド**2e**を用いた場合、ラクタム化の収率の低下が見られた。一方でイミノラクトン化では**4e**の収率の低下は見られなかった。3もしくは4位にメトキシ基を有するものでは、無置換の**2d**を用いたときと比べ、どちらの反応においても収率、選択性の大幅な変化は見られなかった。一方で4位にアセチル基のような電子求引基を有する**2h**を用いた場合、ラクタム化で**3h**の収率55%と無置換、電子供与基を導入した場合と比べて収率の低下が見られた。この場合は電子不足なアクリルアミド**2h**を用いたことで、Scheme 2-21に示したアミン溶媒との間で1,4-付加し易くなったことに起因する。そのため、**1a**と反応可能な**2h**量の低下が**3h**の収率の低下に繋がった。一方で**2h**のイミノラクトン化に関しては収率、選択性に変化は見られなかった。また4位にヨード基を有するような**2i**を分岐合成に用いてもどちらも反応は進行し、**3i**が76%、**4i**が94%で得られた。この時、C-I結合が水素化された副生成物なども見られず、C-Br結合のみが選択的に反応したことが示唆された。**2j**のような無置換のアミノ基を有する場合、通常条件では81:19と選択性の低下が見られたため、アミン溶媒の検討結果より、*sec*-ブチルアミンを溶媒として用いて触媒量などを検討したところ、収率68%、選択性>99:1で**3j**が得られた。しかしイミノラクトン化の条件では**2j**の溶解性の低さに起因してか、NMR収率16%となった。

次に*N,N*-ジアルキルアクリルアミドの検討を行った (**2k-2m**)。ジエチルアクリルアミド**2k**の場合、通常のリラクタム合成の条件では選択性が82:18となったので、*sec*-ブチルアミンを用いて反応を行ったところ、選択性は98:2まで改善した。ピロリジン骨格を有するアクリルアミド**2l**の場合も、**3k**と同様の条件で行い、ラクタム**3l**のみを88%で得た。3級アミドを用いた場合、溶媒を変更すれば収率の改善が見られたが、ジイソプロピルアクリルアミド**2m**を用いた場合では**52:48**と改善しなかった。イミノラクトン化に関しては**2k**から**2l**いずれも9割近い収率と99:1程度の選択性で、目的化合物**4l**が得られた。ジアルキルの場合はNH結合を有する場合より、Cu触媒への配位性が低下するため、より高いラクタム選択性を与えるアミン溶媒を用いる必要があった。

以上の検討の結果より、*N*-アルキル、アリールアクリルアミドおよび、1級のアルキル基を有する *N,N*-ジアルキルアクリルアミドが一部アミン溶媒、還元剤を変更する必要があったが、分岐合成に適用可能なことが明らかとなった。

次にアクリル酸 **2** としてアクリル酸エステルを検討した。結果を **Table 8** に示す。

Table 2-8.アクリル酸エステルの検討

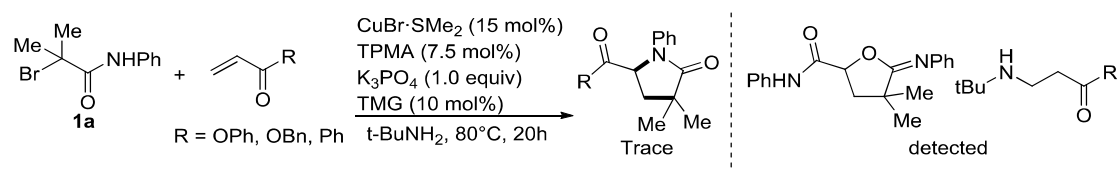
Lactamization Yield (%) ^a , 3:4 ^b	Substrate 2	Iminolactonization Yield (%) ^a , 4:3 ^b
 <p>3o-q</p> <p>3n^c: 52% (42%)^e, >99:1 3o: 76% (61%), >99:1 3p: 71 (69%), 98:2</p>	 <p>2m-q</p> <p>2n: R = Et 2o: R = <i>c</i>-Hex 2p: R = <i>t</i>-Bu</p>	 <p>4o-q</p> <p>4n^d: 72% (61%)^e, 98:2 4o^d: (71%), >99:1 4p^d: 73% (69%), 98:2</p>

Lactamization: **1a** (0.5 mmol), **2** (0.75 mmol), CuBr·SMe₂ (15 mol %), TPMA (7.5 mol %), K₃PO₄ (1 equiv), and TMG (10 mol %) in *t*-BuNH₂ (1.0 mL) at 80 °C for 20 h. Iminolactonization: **1a** (0.5 mmol), **2** (0.75 mmol), CuI (10 mol %), TPMA (5 mol %), Bu₃BnNBr (20 mol %), and *i*-PrNH₂ (2 equiv) in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: NMR yields (isolated yields in parentheses). b: The **3:4** ratios were determined by crude GC-MS. c: Using CuBr·SMe₂ (30 mol %) and TPEN (15 mol %). d: Using *i*-Pr₂NEt instead of *i*-PrNH₂. e: GPC yield.

アクリル酸エステルを用いた検討の場合、ラクタム化においてはエチルアクリレート **2n**, を用いた場合、アミン溶媒との1,4-付加反応が優先したため、ラジカル反応をより素早く行うために30 mol%まで銅触媒を増やし、TPMAよりもラジカル発生効率の高い窒素配位子である*N,N,N,N*-テトラキス(2-ピリジルメチル)エチレンジアミン(TPEN)を15 mol%用いる必要があった。シクロヘキシルおよび*tert*-ブチルエステルの場合は7割程度でラクタム**3o**、**3p**を与えた。イミノラクトン化に関しては通常条件では選択性を十分に得られず、例えば**2p**を用いた場合では**3p:4p**=77:23であった。これはエステル部位がCu(II)の配向基として作用し、N-Cu(II)結合の形成を促進したためと考えられる。そこでこれまでの場合と同様に還元剤として、ジイソプロピルエチルアミンを用いて反応を行った。その結果、いずれの場合も7割程度の収率、**4a:3a**の生成比は98:2前後でイミノラクトン**4**を与えた。

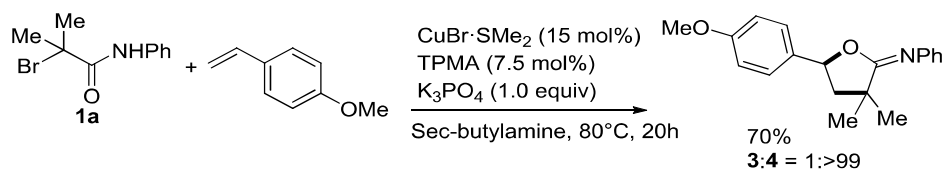
以上の結果よりイミノラクトン化に関しては還元剤を変更する必要があったが、アクリル酸エステルも本分岐合成法に適用可能なことが分かった。

本分岐合成法に適用できなかったオレフィン類を示す。まずフェニル、ベンジルエステルのようなアクリル酸、フェニルビニルケトンを受けプターとして用いた場合、アミン溶媒とアクセプターとが完全に反応してしまい、目的のラジカル反応は殆ど進行せず、**Scheme 15**に示したホモカップリング体 **D** が得られた(**Scheme 2-29**)。



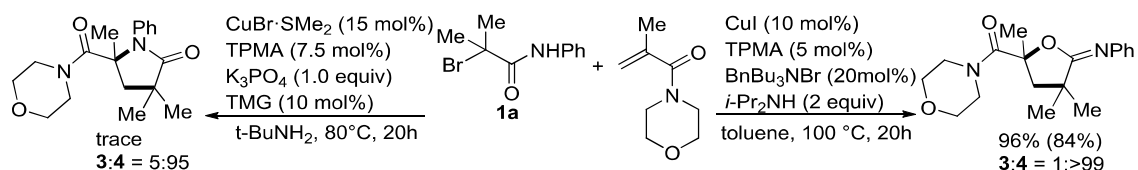
Scheme 2-29

また *p*-メトキシスチレンを用いた場合はラクタム化の条件においてイミノラクトン体 **4** のみが収率 70%で得られた (**Scheme 2-30**)。これはラジカル付加後にベンジル位に生じたラジカルが銅(II)種による酸化が素早く進行し、カチオンが発生し、カルボニル酸素の求核攻撃が優先した結果と考えられる。



Scheme 2-30

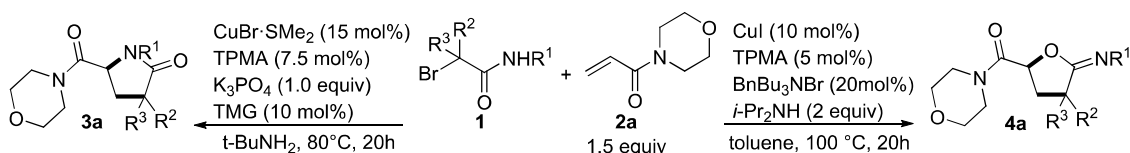
メタクリル酸アミドを用いた場合、イミノラクトン **4** は収率 96%、選択性 1:>99 で得られたが、ラクタム化反応において、目的化合物は殆ど得られず、イミノラクトンが主生成物として得られた (**Scheme 2-31**)。ラジカル付加後に生じたラジカルと銅アミン錯体との立体反発により、銅(II)種への酸化的な付加反応が進行しなかったことが、ラクタム **3** が殆ど得られなかった原因として考えられる。



Scheme 2-31

2. α -ブロモアミドの検討

次に求電子剤である α -ブロモアミドの基質適用範囲の検討を行った(Scheme 2-32)。まず窒素上の置換基の検討を行った結果を Table 2-9 に示す。



Scheme 2-32

Table 2-9. アミドの窒素上の置換基効果の検討

Lactamization Yield of 3 (%) ^a , 3:4 ^b	Substrate 1	Iminolactonization Yield of 4 (%) ^a , 4:3 ^b
3q : 67% (59%), >99:1	1b : R ¹ = 2-OMe-C ₆ H ₄	4q : 84% (84%)>99:1
3r : 77% (75%), >99:1	1c : R ¹ = 3-OMe-C ₆ H ₄	4r : 88% (81%), >99:1
3s : 62% (49%), 96:4	1d : R ¹ = 4-OMe-C ₆ H ₄	4s : 95% (79%), 97:3
3t : 75% (64%) ^e , 97:3	1e : R ¹ = 4-Me-C ₆ H ₄	4t ^c : 83% (73%), >99:1
3u : 67% (59%), >99:1	1f : R ¹ = 2-Ac-C ₆ H ₄	4u ^d : 81% (80%) ^f , 98:2
3v : 74% (70%), >99:1	1g : R ¹ = 4-Ac-C ₆ H ₄	4v ^e : 65% (57%) ^f , 95:5
3w : 83% (77%), >99:1	1h : R ¹ = 4-I-C ₆ H ₄	4w ^d : 91% (88%) ^f , 97:3
3x : 70% (69%) ^f , 98:2	1i : R ¹ = 3-CH ₂ OH-C ₆ H ₄	4x ^d : 71% (63%) ^f , 98:2

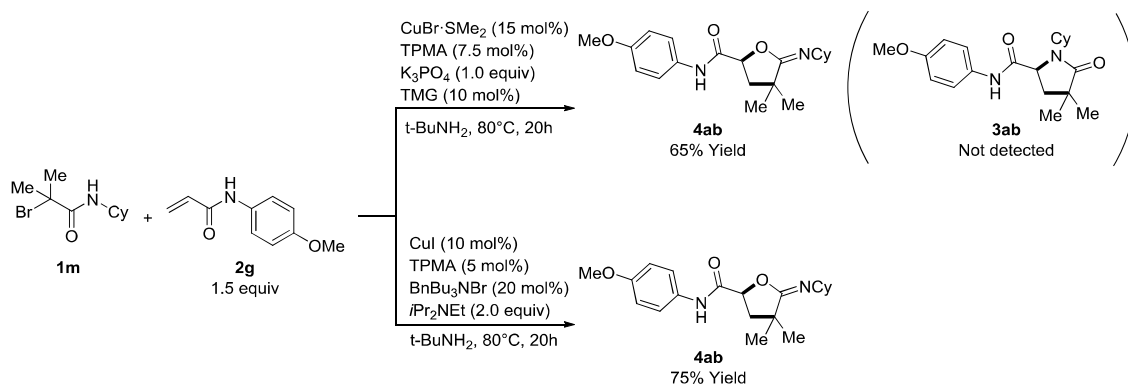
Lactamization: **1a** (0.5 mmol), **2** (0.75 mmol), CuBr·SMe₂ (15 mol %), TPMA (7.5 mol %), K₃PO₄ (1 equiv), and TMG (10 mol %) in *t*-BuNH₂ (1.0 mL) at 80 °C for 20 h. Iminolactonization: **1a** (0.5 mmol), **2** (0.75 mmol), CuI (10 mol %), TPMA (5 mol %), Bu₃BnNBr (20 mol %), and *i*-PrNH₂ (2 equiv) in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: NMR yields (isolated yields in parentheses). b: The **3:4** ratios were determined by crude GC-MS. c: Using CuI (15 mol %), TPMA (7.5 mol %). d: Using *i*-Pr₂NEt instead of *i*-PrNH₂. e: Using CuI (20 mol %), TPMA (10 mol %) and *i*-Pr₂NEt. f: GPC yield.

まず *o* 位にメトキシ基を有するアミド **1b** を用いたラクタム化の検討を行った。**1a** を用いた場合の 86% から 67% と収率の低下が見られた。また **1f** を用いた場合も 67% と収率の

低下が見られた。一方でイミノラクトン化は **3q** が 84%、**3u** が 81%と立体の効果を殆ど受けていなかった。これらのことからラクタム化の場合は最初のラジカル付加の段階が遅く、**2a** と *tert*-ブチルアミンと反応し、**2a** が一部消費されることで収率の低下が見られたと考えられる。**1c** のように 3 位に電子供与基を有するものはラクタム化、イミノラクトン化ともに **1a** を用いた場合と同程度の収率、選択性が得られた。その一方で、4 位にメトキシ基を有する **1d** を用いてラクタム化を検討した場合は、**3s** の収率は 62%と収率の低下が見られた。電子供与基を導入することで、 α -ブromoアミドからのラジカルの発生効率が低下する。そのため、この場合も **2a** と溶媒が反応することで、収率の低下が見られたと考えられる。この結果を受けメチル基を有する **1e** は触媒量を 20 mol%に増加させることで **3t** を収率 75%で得た。またいずれの場合も選択性の若干の低下が見られた。電子供与基を導入することで、アミドの N-H 結合の酸性度は無置換のものに比べて低下する²¹⁾。そのため、N-Cu 結合の形成がわずかに阻害されたため、ラクタム化反応の選択性の低下したと考えている。イミノラクトン化に関しては **1d**、**1e** とともに電子供与基による収率、選択性の大きな変化は見られなかった。**1g** のような 4 位にアセチル基のような電子求引基を有する場合、ラクタム化に関しては収率、選択性の大幅な変化は見られなかった。一方でイミノラクトン化に関しては N-H 結合の酸性度の上昇による、N-Cu 結合の生成を完全に抑えることができず、ジイソプロピルエチルアミンを用いても 95:5 までしか改善しなかった。4 位にヨード基を有する **1h** の場合、C-I 結合が変換されたものなどは観測されず、またラクタム化、イミノラクトン化において収率、選択性の大幅な低下は見られなかった。最後に **1i** のような無保護の水酸基を有するようなものもラクタム化、イミノラクトン化に適用可能であった。

以上の結果から、ラクタム化に関しては芳香環上に電子供与基および 2 位に置換基を有するものはラジカル付加の反応性の低下により収率の低下が見られた。イミノラクトン化に関しては、それらの置換基は収率、選択性に影響を与えなかった。一方で電子求引基を有する場合は、ラクタム化の場合、著しい収率および選択性の低下は見られなかったが、イミノラクトン化については最適条件では選択性の低下が見られた。そのため、第 3 級アミンのジイソプロピルエチルアミンを用いる必要があった。

またアミドの窒素上の置換基がアルキル基を有する場合の検討を、シクロヘキシル基を有する **1m** とアクセプターとして **2g** を用いて行った (Scheme 2-33)。ラクタム化の検討を行ったところ、イミノラクトン **4ab** のみが NMR 収率 65%で得られた。Table 2-9 の結果より、芳香環上に電子供与基が導入され、アミドの N-H 結合の酸性度が下がると、N-Cu 結合形成よりも、ラジカル環化が優先しイミノラクトン **4** を与えることが分かっている。そのためアルキル基の場合、ラクタム化は全く進行しなかったと思われる。イミノラクトン化に関しても **4ab** のみが収率 75%で得られた。



Scheme 2-33

次に求 α -ブロモアミド **1** の α 位の置換基の検討を行った。結果を **Table 2-10** に示す。

Table 2-10. アミドの α 位の置換基効果の検討

Lactamization Yield of 3 (%) ^a , 3:4 ^b	Substrate 1	Iminolactonization Yield of 4 (%) ^a , 4:3 ^b
3y : 60% (56%), >99:1	1j : R ¹ =Me, R ² =Et	4y : 84% (84%)>99:1
3z : 51% (44%), >99:1	1k : R ¹ =(CH ₂) ₂ , R ² =(CH ₂) ₃	4z : 91% (86%),>99:1
3aa ^c : 52% (48%), 96:4	1l : R ¹ = H, R ² = n-Bu	4aa ^d : 99% (88%) ^e , ^f ,97:3

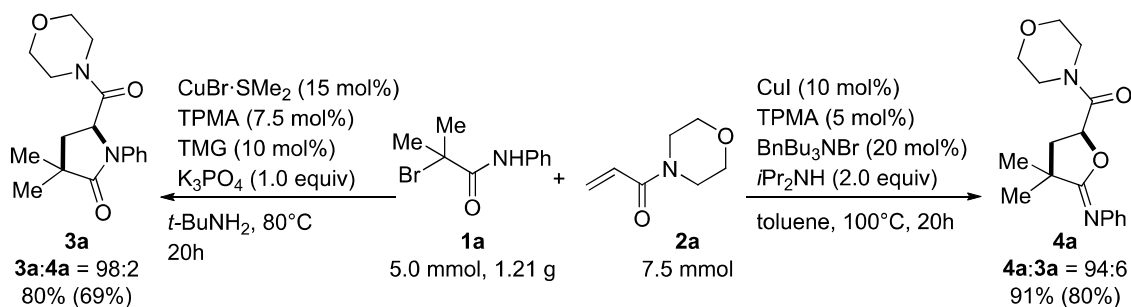
Lactamization: **1a** (0.5 mmol), **2** (0.75 mmol), CuBr·SMe₂ (15 mol %), TPMA (7.5 mol %), K₃PO₄ (1 equiv), and TMG (10 mol %) in *t*-BuNH₂(1.0 mL) at 80 °C for 20 h. Iminolactonization: **1a** (0.5 mmol), **2** (0.75 mmol), CuI (10 mol %), TPMA (5 mol %), Bu₃BnNBr (20 mol %), and *i*-PrNH₂ (2 equiv) in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: NMR yields (isolated yields in parentheses). b: The **3:4** ratios were determined by crude GC-MS. c: At 100 °C. d: Using Cy₂NH instead of *i*-PrNH₂. e: GPC yield. f: Diastereomixtures. The ratio was determined unsuccessfully.

炭素鎖を1つ伸ばした Et 基を有するブロモアミド **1j** をラクタム化反応に用いた場合、Me 基のみからなる **1a** と比べ、20%近い収率の低下が見られた。またシクロヘキシル基を有する **1k** では更なる収率の低下が見られた。これまでの基質検討と同様に立体障害によるラジカル付加の段階が遅くなることで、収率の低下が引き起こされていると考えられる。しかし **1k** のような基質も反応に適用できたことから、2-アザスピロ環化合物の合成に本反応は使用できることが分かった。イミノラクトン化に関しては立体障害の影響は見ら

れず、**4y** が 84%、**4z** が 91% で得られた。またこの時、生成物の選択性に大幅な変化も見られなかった。最後に 2 級の α -ブロミアミドを用いたところ、ラクタム化に関しては 80°C では低収率であったので、温度を 100 °C まで上昇させ、反応を行う必要があった。これは 2 級のブロミアミドを用いたことで、ラジカルの発生効率が低下しているためと考えられる。イミノラクトン化に関しては **4aa** が定量的に得られた。また **1k** を用いた場合を除き、全ての環化反応の生成物は立体異性体の混合物で得られた。GC-MS および NMR においてピークが分離しなかったため、その生成比は測定できなかった。

α -ブロミアミドの α 位の置換基効果の検討を行ったところ、ラクタム化に関しては、立体障害による影響と、ラジカルの発生効率の影響を受け、いずれも収率が低下した。イミノラクトン化に関しては収率、選択性どちらも影響を受けなかった。

本反応の合成的な有用性を示すため、グラムスケールでの分岐合成の検討を行った (Scheme 2-34)。その結果、ラクタム化及び、イミノラクトン化においても大幅な収率の低下は見られなかった。これより本反応はグラムスケールにも適用可能なことが示せた。



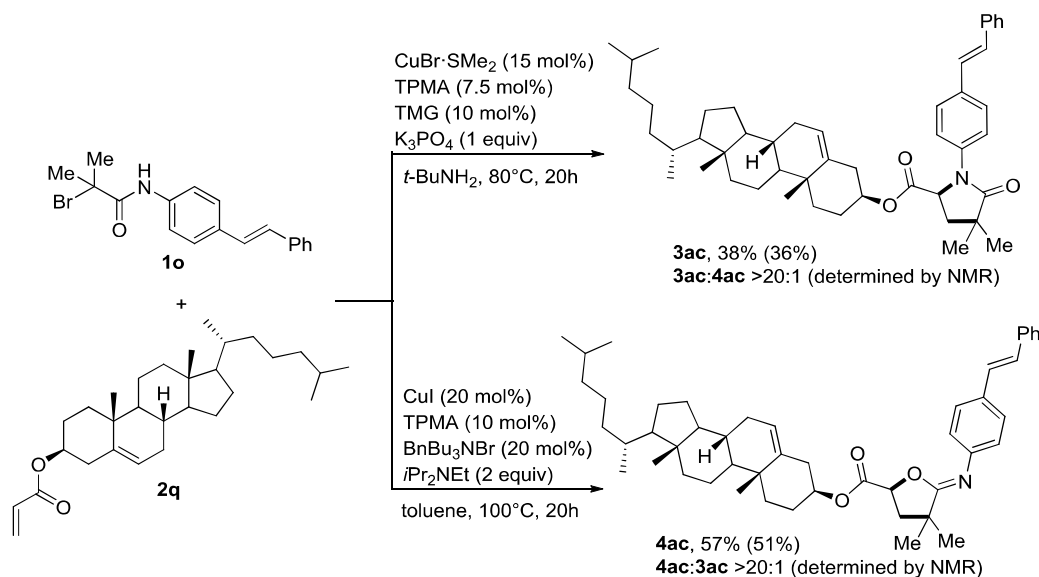
Scheme 2-34

以上の α -ブロミアミドの検討の結果、窒素上の置換基が芳香環の場合に分岐合成が可能であり、この時芳香環上の電子供与、求引、無保護の水酸基などが存在しても分岐合成に適用可能なことが分かった。また α 位の置換基としては環状化合物も可能であり、スピロ環を有する化合物の分岐合成にも本手法は適用可能なことが分かった。また本反応はグラムスケールでの合成にも適用可能なことが分かった。

第5節 合成的な変換の検討

1. コレステロールへの導入検討

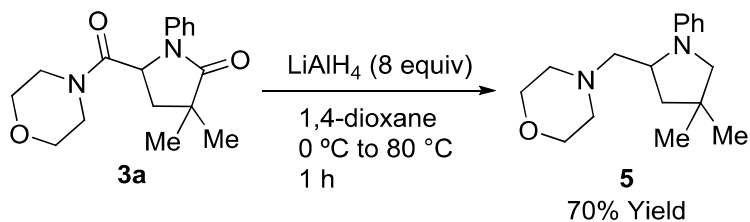
α -ブロモアミド **1o** とコレステロールを誘導したアクリル酸エステル **2q** を用いてラクタム化、イミノラクトン化の検討した (Scheme 2-35)。ラクタム **3ac** とイミノラクトン **4ac** は 38%、57%と中程度の収率で得られた。また生成物のラクタム **3** およびイミノラクトン **4** の生成比はいずれも >20:1 であった。



Scheme 2-35

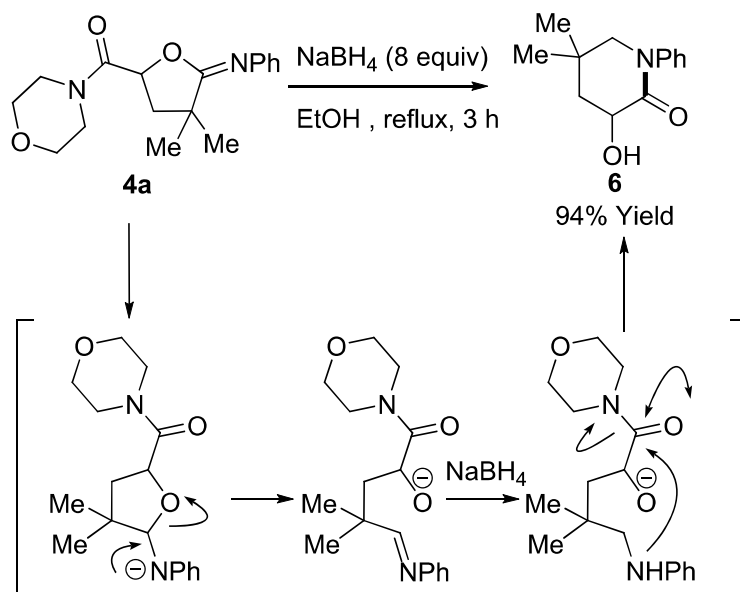
2. ラクタム **3** およびイミノラクトン **4** の還元反応の検討

本反応によって得られたラクタム **3** およびイミノラクトン **4** の化学的な変換を検討し、様々な含窒素、含酸素環状化合物の合成を検討した。まずラクタム **3a** を水素化アルミリチウムにより還元し、2つのカルボニル基を除去することで、ピロリジン **5** を 70%の収率で得た (Scheme 2-36)。



Scheme 2-36

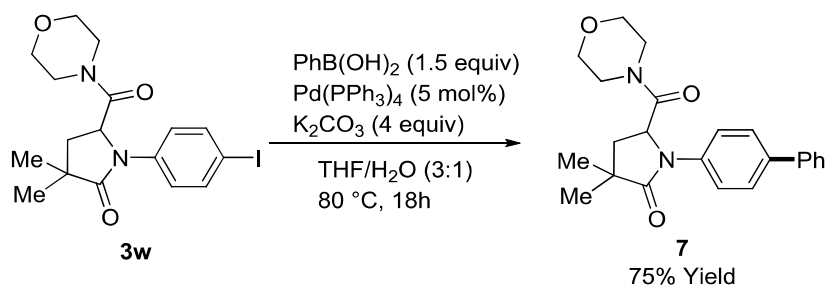
次にイミノラクトン **4a** に対して、水素化ホウ素ナトリウムを作用させたところ、環拡大反応が生じ、ピペリジン **6** が 94% の収率で得られた (Scheme 2-37)。これはイミンの還元、C-O 結合の開裂後、イミンの還元が進行する。最後に生じた窒素アニオンがカルボニル酸素へと求核付加反応を起こすことで、モルフォリンユニットが脱離し、ピペリジン **6** が得られたと考えている。



Scheme 2-37

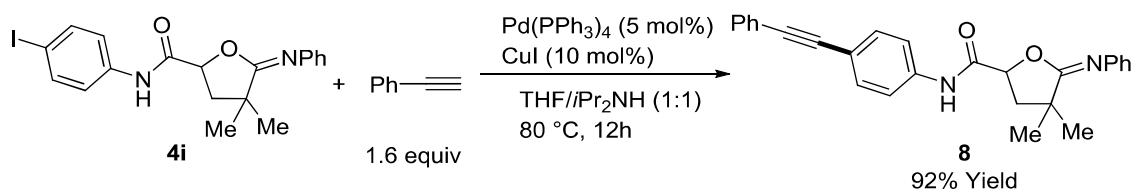
3. クロスカップリング反応による修飾反応の検討

ラクタム **3i** およびイミノラクトン **4w** を用いて、クロスカップリング反応による修飾を検討した。まず **3w** にフェニルボロン酸を用いた、鈴木-宮浦反応によるアリール化を検討した。その結果、収率 75% でビアリール化合物 **7** が得られた (Scheme 2-38)。



Scheme 2-38

次にイミノラクトン **4i** を菌頭反応によりフェニルアセチレンの末端への導入を検討した。その結果、アルキン **8** を収率 92% で得た (Scheme 2-39)。

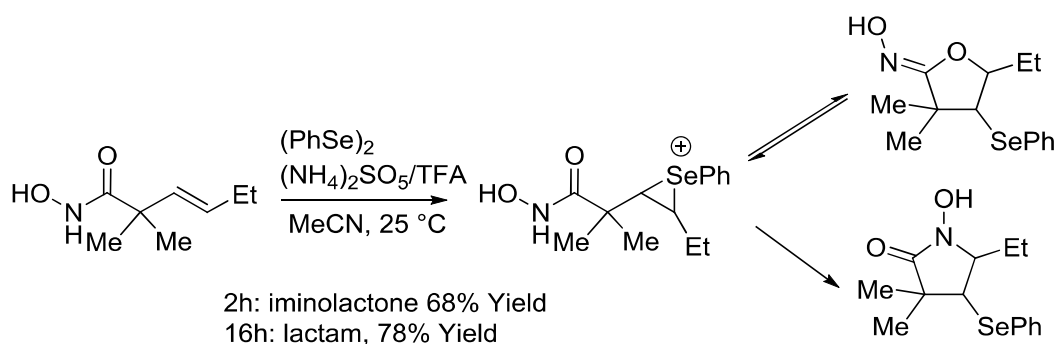


Scheme 2-39

本反応によってコレステロール骨格へブチロラクタムおよびイミノラクトンユニットを導入できることが分かった。またラクタムを還元することでピロリジン **5**、イミノラクトンを還元するとピペリジン **6** といった含窒素化合物へと変換可能なことが示せた。またクロスカップリング反応によってラクタムおよびイミノラクトンを芳香環やアルキン末端へ導入可能なことを示せた。

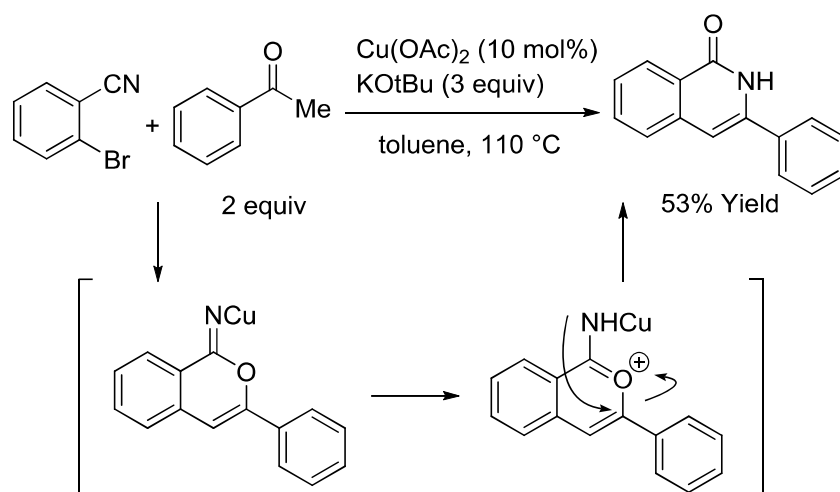
第6節 反応機構の考察

これまで本反応は **Scheme 2-14** に示したように共通のラジカル中間体を経由し、反応条件によってラクタム、もしくはイミノラクトンを与えるものと仮定し、検討をしてきた。しかし過去のラクタム、イミノラクトンの合成においては、まずイミノラクトンが生成し、これが次第に熱力学的に安定なラクタムへと変換されると報告されている。例えば **Marini** らは、25 °C で2時間反応を行うと、速度論的支配となり、イミノラクトンが 68% の収率で得られるが、更に反応時間を伸ばし 16 時間とすると、ラクタムに変換されると報告している (**Scheme 2-40**)²³⁾。



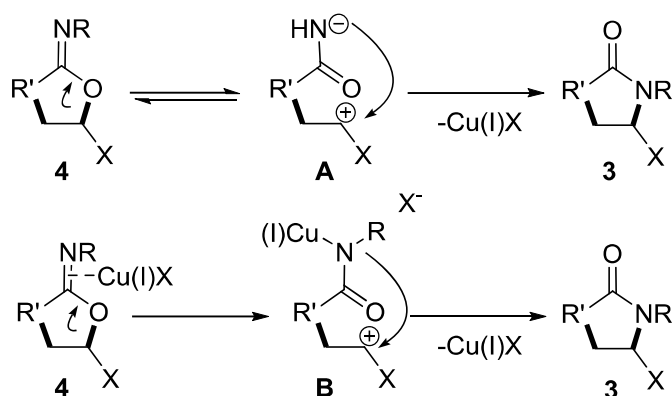
Scheme 2-40

また **Mayo** らは、銅(II)触媒を用いたイソキノリン合成において、N-Cu(II)結合を有するイソクロメン中間体を経由することを提唱している (**Scheme 2-41**)²⁴⁾。



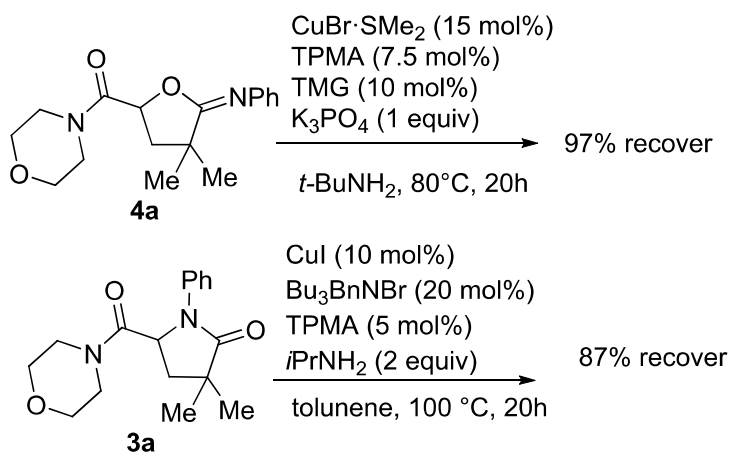
Scheme 2-41

これらの報告例から **Scheme 2-42** に示す様なイミノラクトンからラクタムを与える経路を考えた。すなわち生成したイミノラクトンが分解し中間体 **A** となった後に熱力学的に安定な **3** を与える経路と、**4** に対して Cu(I) が配位し、酸素からの電子の流れ込みにより N-Cu 結合を形成し、Mayo らの報告例と同様に反応が進行する経路である。



Scheme 2-42

そこでラクタム **3a** およびイミノラクトン **4a** をそれぞれの反応条件に伏して、化合物の変換が見られるか検討を行った (**Scheme 42**)。しかしイミノラクトン **4a** およびラクタム **3a** それぞれの条件において、変換は見られなかった。

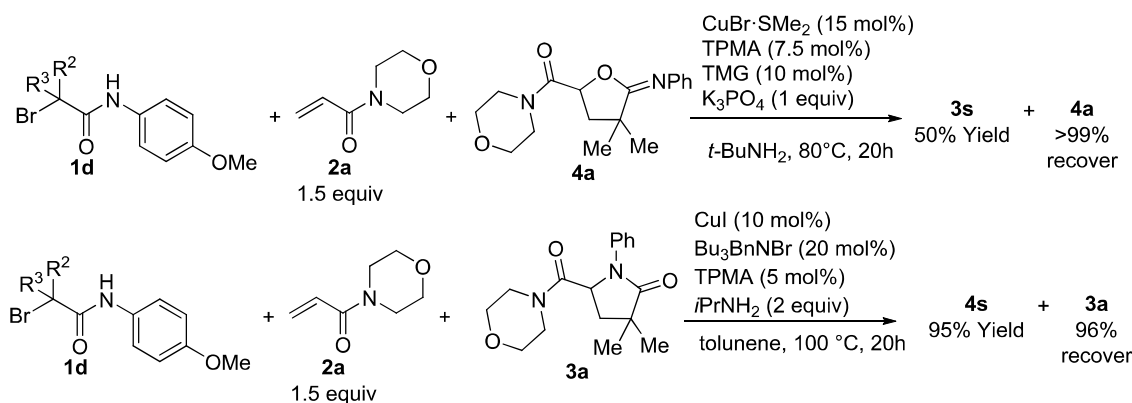


Scheme 2-43

この結果から **Scheme 2-42** のような経路によってイミノラクトン **4** からラクタム **3** が変換されるパスは進行しないことが示唆された。

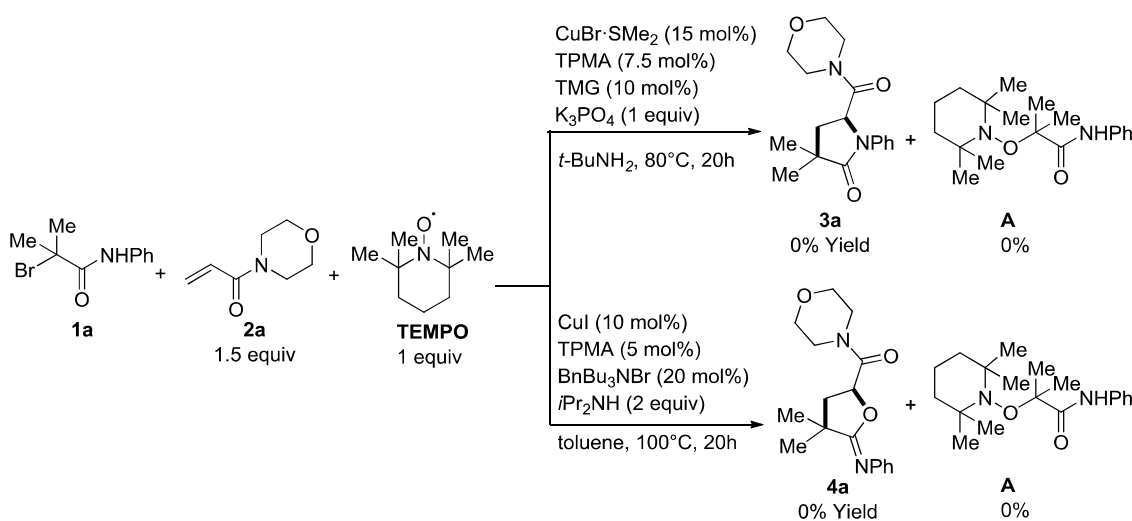
また反応中間体のいずれかが、生成物の変換に関与する可能性も考慮し、通常の実験条件に **3a** および **4a** を添加して反応を検討したが、この場合にもおいても **3a** および **4a** の変

換は見られなかった (Scheme 2-44)。この結果から、生成したラクタム **3** およびイミノラク
 トン **4** が反応中間体などの影響により、それぞれイミノラクトン **4** およびラクタム **3** へと
 変換されることもないことが分かった。



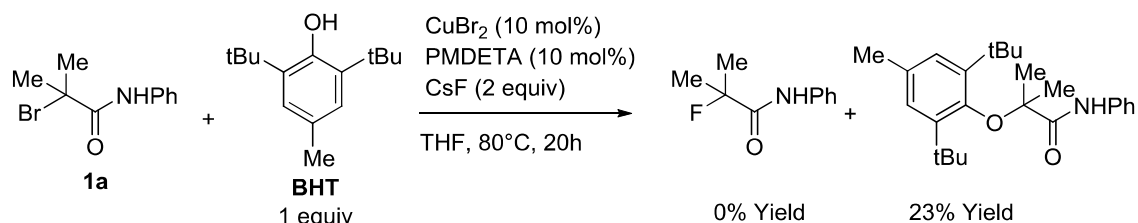
Scheme 2-44

次に当初の仮定に基づき、本反応がラジカル反応を経由しているか検討するために、ラ
 ジカル捕捉剤として2,2,6,6-テトラメチルピペリジン1-オキシド (TEMPO)を添加して
 TEMPO 付加体 **A** の捕捉を試みた (Scheme 2-45)。1 当量の TEMPO を添加して、ラクタム
 化、イミノラクトン化を行ったところ、どちらの反応においても GC-MS および TLC の結
 果から、生成物 **3a** および **4a** は確認できなかつた。また TEMPO 付加体 **A** も確認できなかつ
 った。しかし生成物は得られなかつたことから、本反応はラジカル反応を経由しているこ
 とが示唆された。



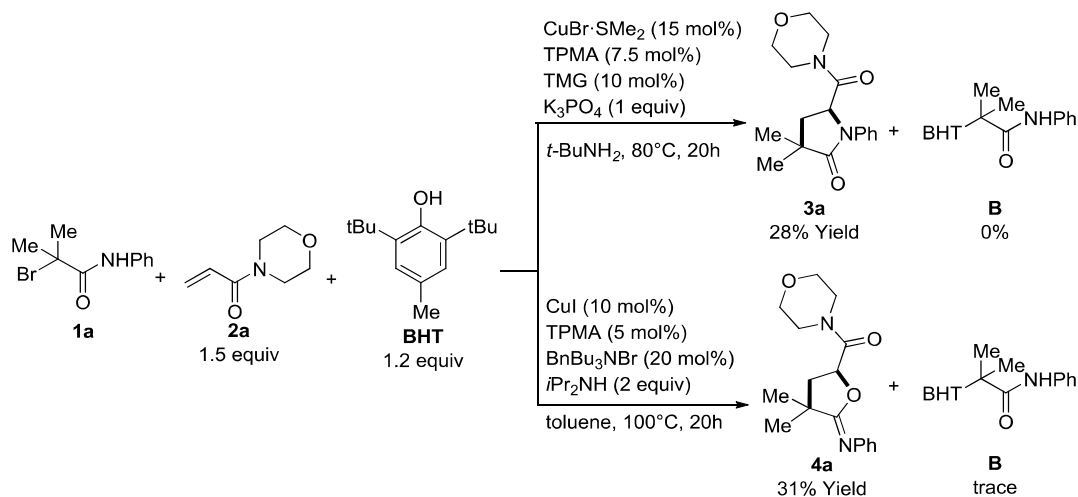
Scheme 2-45

以前の我々の α -ブロモアミドを用いた、ラジカル的なフッ素化反応のラジカル捕捉実験の検討を行った際に、ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)を用いた場合に、BHT 付加体が収率 23% で得られた (Scheme 2-46)²⁵。



Scheme 2-46

この結果から本反応も、BHT 存在下で反応を行うことで、ラジカル中間体 **B** の捕捉が可能と考え反応を検討した (Scheme 2-47)。結果、ラクタム化、イミノラクトン化どちらの場合も完全には阻害されなかったが、収率が 50%以上低下した。またイミノラクトン化において、BHT 付加体 **B** が GC-MS にてわずかに確認された (Fig 2-1)。これらの TEMPO 実験の結果と併せて、本反応はラクタム化とイミノラクトン化反応は、共に α -ブロモアミド **1** と銅触媒の一電子移動によりラジカルが発生する反応であることが示唆された。



Scheme 2-47

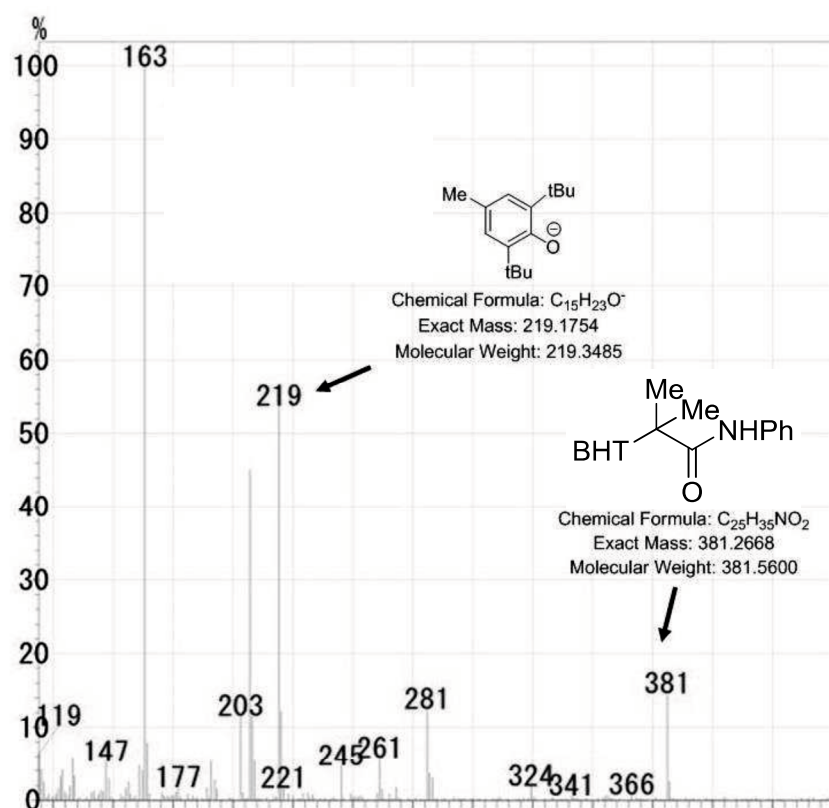
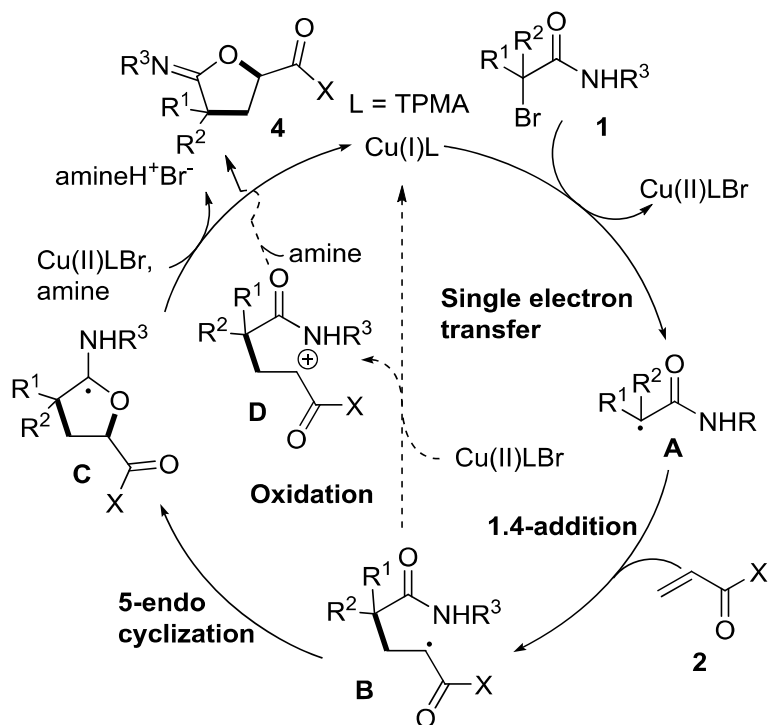


Fig 2-1

次に実験結果、過去のラジカル反応、銅触媒を用いたカップリング反応の報告例から、ラクタム、イミノラクトンを与える経路を考察した。まずイミノラクトン化に関して推定反応機構を **Scheme 2-48** に示した。Lei らが Ni 触媒を用いた場合の DFT 計算により、反応機構を考察している¹⁶⁾。銅触媒によるイミノラクトン化も同様に進行していると考えた。すなわち、イミノラクトン化は、まず Cu(I) 触媒と α -ブロモアミド **1** の間で一電子移動が起こり、ラジカル **A** を与える。これがアクリル酸 **2** に付加し、付加体 **B** を生成。生じた炭素ラジカルからカルボニル酸素への 5-endo 環化反応が進行して環化体 **C** を与える。このようなカルボニル酸素への炭素ラジカルの付加による C-O 結合が形成する経路は、ホルミルラジカルからケトンやアルデヒドへの分子内環化反応において進行することが知られている²⁶⁾。環化体 **C** が Cu(II) により酸化され、窒素の不対電子の流れ込み、アミンによる脱プロトン化反応が進行し、イミノラクトン **4** を与える。また **4** を与える経路として、カルボカチオン **D** の生成、環化反応を経由することも考えられる。しかし隣接位に電子求引基を有する炭素ラジカルが酸化によってカチオン種 **D** を与える経路は、エネルギー的には不利である。よってこの経路ではイミノラクトン化進行しないと考えられる。またこの知見から、カルボカチオンへのアミドの窒素からの付加によるラクタムの形成も進行しないことも示唆された。また生成したイミノラクトン **4** は安定であり、Mayo らの報告例のように反応系中において生成物が分解し、熱力学的に安定なラクタム **3** を与えるパスも進行しな

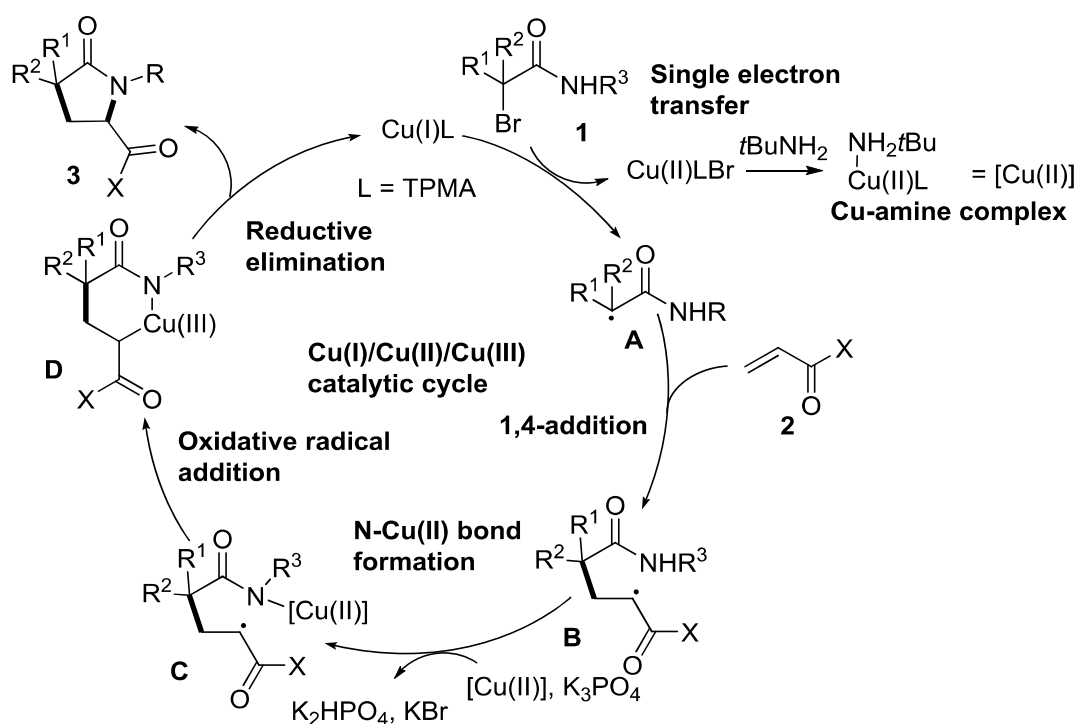
いことが、Scheme 2-43 および 2-44 のコントロール実験より明らかとなった。



Scheme 2-48

次にラクタム化反応について推定反応機構を示す (Scheme 2-49)。イミノラクトン化と同様にしてラジカル中間体 **B** と Cu(II)を得る。Cu(II)に対して *tert*-ブチルアミンが作用し、TPMA と配位子交換によって銅-アミン錯体[Cu(II)]を形成。この錯体はアミンを溶媒として用いた時に、発生効率が上がるということが Table 2-2 および Table 2-4 の結果から分かった。この錯体と K₃PO₄ の作用で銅-アミド錯体 **C** を形成する。K₃PO₄ を用いた同様の銅アミド錯体の形成に関しては、Buckwald らによって提唱されている²⁷⁾。この時アミン錯体上の配位子が重要であり、第 1 級アミンが配位したときのみ、N-Cu(II)結合の形成が優先した。一般的にはアルカリ金属などを用いた塩基性条件では、窒素上での官能基化が優先する^{17, 18)}。しかし本反応においては、カルボニル酸素へのラジカル付加が競合するため、銅アミド錯体形成をラジカル付加よりもエネルギー的に有利にする必要があった。そのため、銅アミン錯体の形成と、それによるアミド N-H 結合の活性化が重要となったと考えている。銅アミド錯体形成過程に、銅アミン錯体上のアミン配位子が影響を及ぼすことが Guo らによって報告されている²²⁾。Guo らはジアミン配位子を用いた場合、第 2 級アミンを用いた場合、最も活性化エネルギーが低く、第 3 級アミンを用いたときに高くなると DFT 計算を用いて示している。第 3 級アミンを用いた場合に関しては本反応においても同様に、アミド錯体の形成が阻害されたことで、イミノラクトン **4** のみを与えたと考えている。一方で

ラクタム化の場合に関しては、Guo らのジアミン配位子を用いた場合の検討結果とは異なり、第 1 級アミンを用いた場合に最も有利となった。これは電子的な効果よりも触媒周りの立体障害の寄与のほうが大きく、本反応においては第 1 級アミンを用いた場合にアミド錯体の形成が最もエネルギー的に低くなったことで、結果としてラクタム **3** の生成が優先したと思われる。またアミンが配位子として作用していることは、アミン上の置換基が高くなると、生成物の選択性に影響が見られたことから明らかである。また錯体 **C** の形成にはアクリル酸 **2** の立体および電子的な効果により選択性が変化し、カルボニル基が配向基として作用することで促進されることも分かった。銅-アミド錯体 **C** が形成されることで、炭素ラジカルの近傍に N-Cu(II)種が接近し、更に酸化反応が進行し、Cu(III)を含むメタラサイクル **D** を形成。このような Cu(II)種とハロカルボニル化合物から生じたアルキルラジカル種との一電子酸化による Cu(III)種の生成は、ATRP 反応における停止反応の一種として知られている²⁸⁾。得られたメタラサイクル **D** が還元的脱離を起こし、ラクタム **3** と Cu(I)を与える。こうして Cu(I)/Cu(II)/Cu(III)からなる触媒サイクルが進行する。

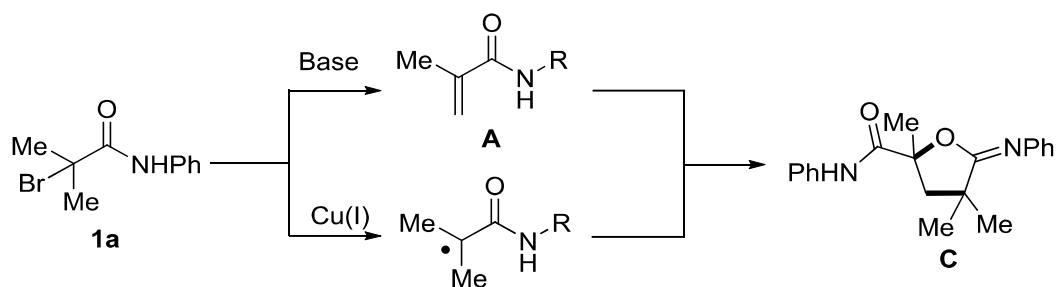


Scheme 2-48

第7節 二量化反応の検討

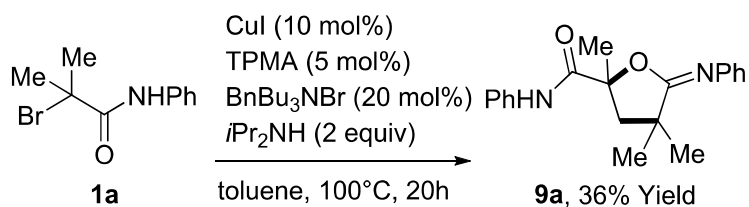
1. 反応塩基の検討

ラクタム化の検討の際に **Scheme 2-16** の **C** のような第4級炭素中心を2つ有するイミノラクトン **C** が副生成物として得られた。環化体 **C** はアミド **1a** からメタクリルアミド **A** を生成し、これが **1a** から生じたラジカルと付加-環化することで得られる (**Scheme 2-49**)。



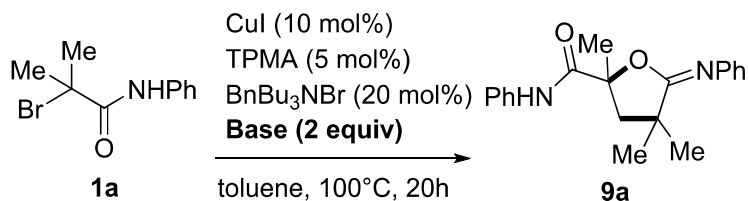
Scheme 2-49

よって **1a** のみを反応に用いれば、付加-環化体のみが得られると考えた。そこでまず、イミノラクトン化の条件にて反応を行った (**Scheme 2-50**)。その結果、収率 36%で目的の環化体 **9a** が得られた。



Scheme 2-50

次に塩基が反応に及ぼす影響を検討した (**Scheme 2-51**)。結果を **Table 2-10** に示す。



Scheme 2-51

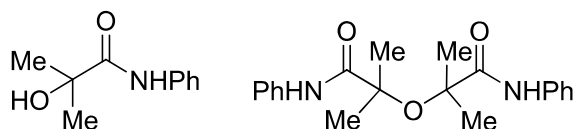
Table 2-10. 塩基の検討

Entry	Base	Yield(%) ^a
1	<i>i</i> -Pr ₂ NH	36
2	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	72
3	<i>i</i> -PrNH ₂	51
4	K ₃ PO ₄	12
5 ^b	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	50

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 10 mol % of CuI, 20 mol % of BnBu₃NBr, 5 mol % of TPMA, and 1.0 mmol of Base in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. b: Without BnBu₃NBr.

まず第1級から3級アミンの検討を行った (**Entry 1-3**)。その結果、収率はジイソプロピルエチルアミン、イソプロルアミン、ジイソプロピルアミンと塩基性の低いものほど高収率を与えた。またリン酸カリウムのような無機塩基存在下では、**1a** は消失せず、かつラジカル及びメタクリルアミドの発生効率の低下から、収率は12%となった (**Entry 4**)。アミンおよび、無機塩の検討結果から、プロモアミド **1a** のベータ位の水素が引き抜かれる、E2 脱離反応によってメタクリルアミドは生成しないことが分かった。メタクリルアミドの生成には銅触媒が関与しており、かつ配位能の低いアミンを用いた場合に促進されることが分かった。

最後にアンモニウム塩の添加について検討した。**Entry 2** の条件では収率は72%と良好であったが、アンモニウム塩の吸湿性に由来した、**Scheme 2-52** に示した様な、プロモアミド **1a** の α 位に水酸基が導入された化合物が得られた。そこで、これらの生成を抑制するためにベンジルトリブチルアンモニウムブロミドを除いて反応を行った。ヨウ化銅(I)の溶解性の低下から、収率は50%と低下したが、副反応の併発を抑えられた (**Entry 5**)。

**Scheme 2-52**

以上の検討結果から反応に用いる塩基はジイソプロピルエチルアミンと決定した。また反応にアンモニウム塩を使用しないことにした。

2. 銅塩の検討

次に銅触媒前駆体の検討を行った (Scheme 2-53)。結果を Table 2-11 に示す。

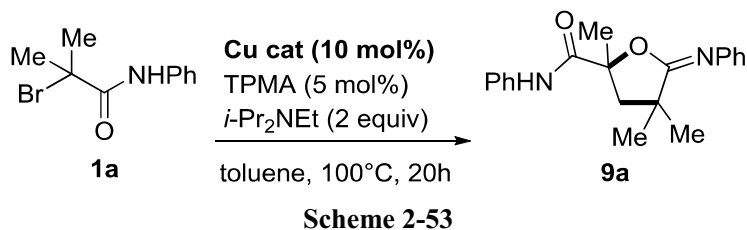


Table 2-11. 銅触媒の検討

Entry	Cu cat	Yield(%) ^a
1	CuI	50
2	CuBr·SMe ₂	63
3	CuCN	66
4	CuCl	44
5	CuBr ₂	59
6	CuCl ₂	71
7	Cu(MeCN) ₄ (BF ₄) ₂	39
8	Cu(OAc) ₂	30
9	CuF ₂	12

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 10 mol % of Cu cat, 5 mol % of TPMA, and 1.0 mmol of *i*-Pr₂NEt in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

まず1 価の銅触媒の検討を行った (Entries 1-4)。シアン化銅(I)を用いた場合に収率が66%まで改善した (Entry 3)。次に2 価のものについて検討を行った (Entries 5-9)。その結果、塩化銅(II)を用いた場合に、収率71%と最も良い結果が得られた (Entry 6)。今回アミンは塩基だけでなく、還元剤としても作用している²⁹⁾。そのため、塩化銅(II)および臭化銅(II)以外はジイソプロピルアミンでは十分にCu(I)へと還元できなかったためか、原料 **1a** が残り、低収率となった(Entries 7-9)。

以上の検討結果より、反応に用いる銅種は塩化銅(II)と決定した。

3. 配位子の検討

次に窒素配位子のラジカルの発生効率が反応に与える影響を検討した (Scheme 2-54)。結果と用いた配位子の構造を Table 2-12 に示す。

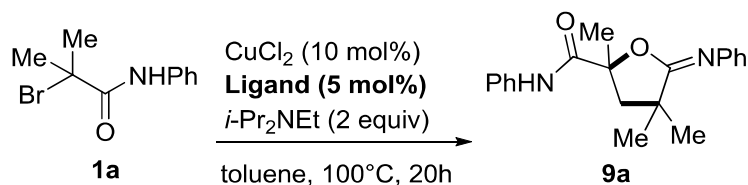


Table 2-12. 窒素配位子の検討

Entry	Ligand	Yield(%) ^a
1	TPMA	71
2	PMDETA	55
3	Me ₆ TREN	52
4	HMTETA	45
5	TPEN	44
6	L1	59
7	L2	36
8	L3	59
9	L4	76
10	L5	77
11 ^b	L5	85

TPMA
L1: R¹=R³=Me, R²=OMe
L2: R¹=R²=OMe, R³=H

L3

PMDETA
Me₆TREN

HMTETA
TPEN

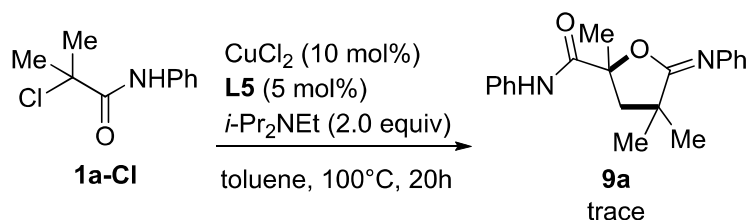
L4: R¹=R²=H
L5: R¹=Me, R²=OMe

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 10 mol % of CuCl₂, 5 mol % of Ligand, and 1.0 mmol of *i*-Pr₂NEt in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. b: Using CuI instead of CuCl₂.

まず市販の三座から六座配窒素配位子を用いて検討を行った (Entries 1-5)。トリス(2-ピリジルメチル)アミン(TPMA)よりもラジカルの発生効率の高い窒素配位子、低い配位子いずれも TPMA の収率を下回った。例えばトリス[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミン

(Me₆TREN)はTPMAよりもラジカル発生効率の高い配位子として知られている²⁹⁾。しかし収率は52%であった(Entry 3)。一方でN,N,N',N'',N''',N''''-ヘキサメチルトリエチレンテトラミン(HMTETA)のようなTPMAよりもラジカル発生効率は低いものでは45%となった(Entry 4)。よってラジカル発生効率の大小が収率に影響を与えているのではないことが分かった。

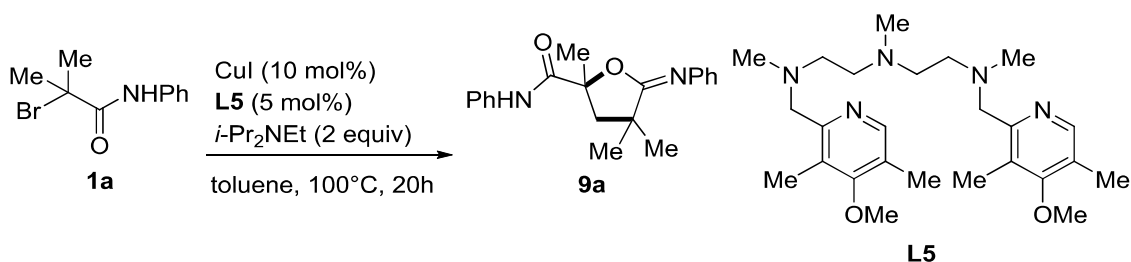
次に配位子L1からL5を合成し、それらを用いて反応を検討した(Entries 6-10)。その結果、TPMA誘導体L1やL2のような非環状(Entries 6 and 7)、もしくは環状の四座配位子L3を用いた場合(Entry 8)よりも、五座配位子のL4、L5を用いた場合の方が収率は高く、それぞれ76%、77%で得られた(Entries 9 and 10)。ここまで塩化銅(II)を用いており、その場合はプロモアミド1aのα位がクロロ化された化合物1a-Clが得られていた。本反応系においてはC-Cl結合の切断は困難で、1a-Clから9aへの変換は殆ど進行しなかった(Scheme 2-55)。



Scheme 2-55

そこで、1aから1a-Clが生成する経路を断てば収率が改善すると考え、再度ヨウ化銅(I)を用いて反応を検討したところ、収率85%で9aが得られた。

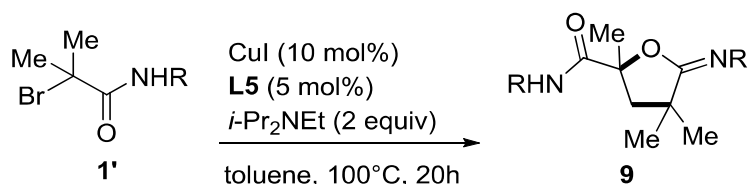
以上の配位子の検討より、五座配位子のL5が本反応における最適な配位子で、またその場合はヨウ化銅(I)を用いたほうが副反応を抑制でき、高収率を与えることが分かった。よってヨウ化銅(I)/配位子L5を用いる反応条件を本反応の最適条件とした(Scheme 2-56)。本反応の進行には配位子の構造が重要で、特に五座のものがメタクリルアミドの生成とラジカル生成をバランスよく進行させることが可能であったと考えている。



Scheme 2-56

第 8 節 基質一般性の検討

α -ブロミアミド **1'**を用いた二量化-環化反応の基質一般性の検討を行った (Scheme 2-57)。結果を Table 2-13 に示す。



Scheme 2-57

Table 2-13. α -ブロミアミドの検討

Bromide 1' / Yield of 9 ^a			
 1b'/9b : 63%	 1c'/9c : 76%	 1d'/9d : 60%	 1e'/9e : 84%
 1f'/9f : 86%	 1g'/9g : 90%	 1h'/9h : 62%	 1i'/9i : 89%
 1j'/9j ^b : 85%	 1k'/9k ^b : 53%		

Reaction conditions: All reactions were conducted with **1a** (0.5 mmol), CuI (10 mol %), **L5** (7.5 mol %) and $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h. a: GPC yield. b. At 120 °C.

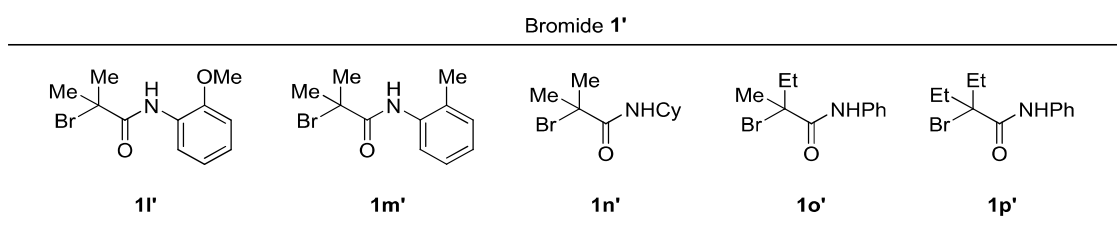
まず芳香環上の電子供与、求引基が反応に与える影響を検討した。電子供与基に関しては p -メトキシ (**1b'**)、メチル基 (**1c'**) を検討したところ、無置換のもの **1a** よりもアルケン体が多く観測された。これはアミドの窒素が電子豊富となることで、ブロモ体からのラジカル発生効率が低下することに由来すると考えている³⁰⁾。すなわち供給されるラジカルの割合と、**1a** からメタクリルアミドが生成する速度のバランスが崩れたため、収率が低下したと思われる。また m 位にメトキシ基を有する場合も同様に、収率 60% と **1a** と比べての

低下が見られた (**1d'**)。次にアセチル基のような電子求引基を有する場合 (**1e**)、無置換のものと同程度の収率で **9e** を与えた。3 位と 5 位にメトキシ電子供与基を二つ有する基質を用いた場合反応は、**1a** と同程度の収率で **9f** を与えた。また官能基としてフェニル基 (**1g'**)、スチリル基 (**1h'**) のようなものを有するイミノラクトン **9** もそれぞれ 90%、62% で得られた。また芳香環上にヨード基やブロモ基があっても、それらの炭素-ハロゲン結合が変換されること無く、**9i** が 92%、**9j** が 85% の収率で得られた。*o*-位にフルオロ基を有する場合、通常条件ではラジカルの発生効率の低下から、原料が完全に消費しなかった。そこで反応温度を上げて 120°C にて反応を行うことで、**9k** を収率 53% で得た。

以上のことから電子豊富なアミドはラジカル発生効率の低下から、収率が低下することが分かった。一方で無置換、求引基、ブロモやヨードといったハロゲンが芳香環上に存在する場合は 8 割以上の収率でイミノラクトン **9** を与えることが分かった。

本イミノラクトン化は立体障害などの影響を受け易く、次のような、ブロモアミド **1'** は本反応には不適であった (Table 2-14)。

Table 2-14. α -ブロミアミドの検討 2



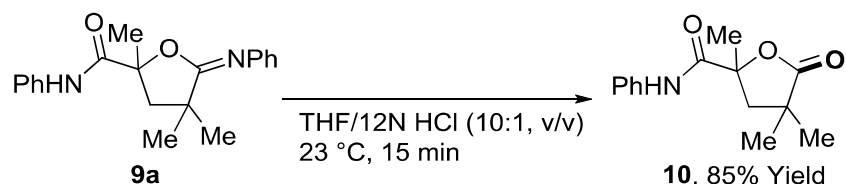
Reaction conditions: All reactions were conducted with **1a** (0.5 mmol), CuI (10 mol %), **L5** (7.5 mol %) and *i*-Pr₂NEt in toluene (1.0 mL) at 100 °C for 20 h.

芳香環の *o* 位に置換基のある **1l'** および **1m'** では、目的化合物は殆ど得られず、原料が回収された。これは銅触媒による還元でラジカルが発生する際に、アミドが配向基として作用しているためである^{25, 31})。そのためアミドと銅触媒との立体反発により、ラジカルの発生効率が低下し、収率低下の原因となっている。また *N* 上が Cy 基のような **1n'** でも反応は進行せず、原料が回収された。この場合もラジカルの発生段階が、立体及び電子的な要因で阻害されたと思われる。

また三置換オレフィンが生じるような **1o'**、**1p'** を用いた場合、生成物は確認できず、オレフィン体のみが確認された。これは生じるラジカルが立体障害の影響を強く受け、本反応条件では付加反応を起こすことが出来なかったためと考えられる。

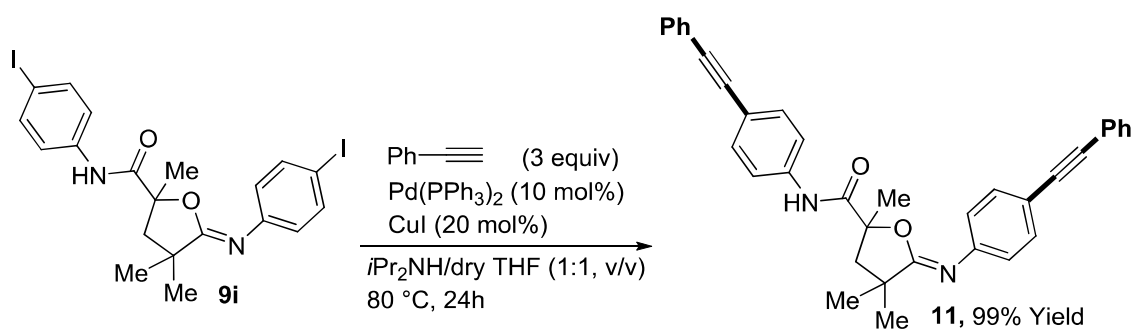
第9節 イミノラクTONの合成的変換の検討

合成したイミノラクTON **9** に対し様々な変換反応を行った。まず **9a** のイミン部位を THF/濃塩酸条件で加水分解を行い、収率 85%でラクTON **10** を得た (Scheme 2-58)。



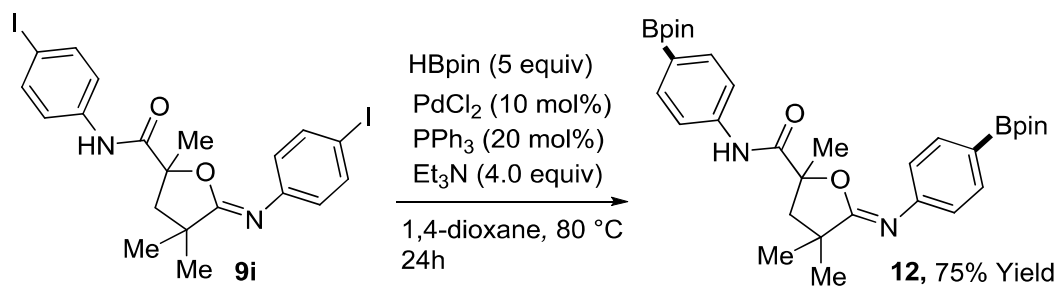
Scheme 2-58

9i に対して菌頭反応による2つの C-I 結合の変換を試みたところ、収率 99%で目的のアルキン **11** が得られた (Scheme 2-59)。



Scheme 2-59

また **9i** に対して Pd 触媒存在下にて、ピナコールボランを作用させたところ、アリールボロン酸エステル **12** が 75%で得られた (Scheme 2-60)。



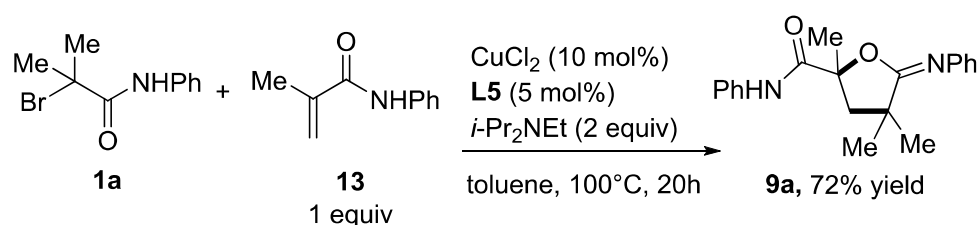
Scheme 2-60

以上のようにイミノラクトンのラクタムへの変換、2つの C-I 結合を利用して内部アルキン化合物および、ボロン酸エステルを合成することが示せた。

第 10 節 反応機構の考察

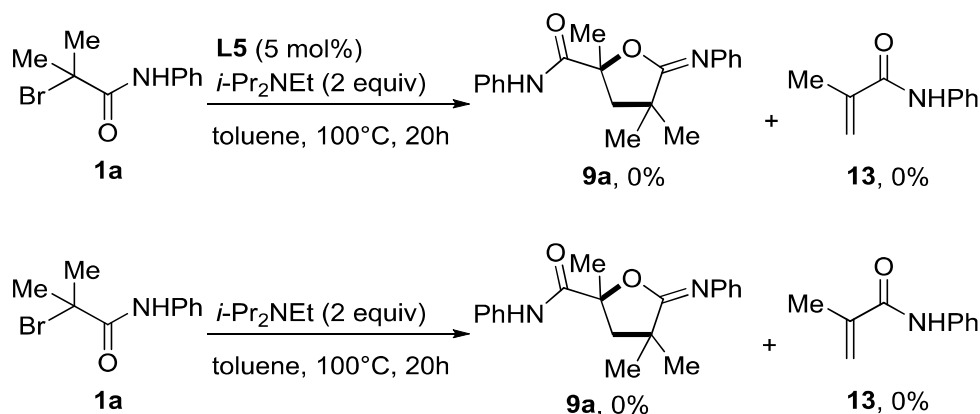
本反応は **Scheme 2-49** に示したように、反応系中でメタクリル酸アミドを発生し、それがラジカルと付加-環化することを示すため以下のコントロール実験を行った。

まずメタクリルメタクリル酸が中間体であるか検証するために、ブロモアミド **1a** とメタクリル酸アミド **13** を $\text{CuCl}_2/\text{L5}$ 存在下で作用させた (**Scheme 2-61**)。結果、目的のイミノラクトン **9a** が収率 72%と、**1a** のみを用いた場合と同程度の収率で得られた。この結果から、**9a** は **1a** から生じるラジカルとメタクリル酸アミド **13** が反応することで得られることが示された。



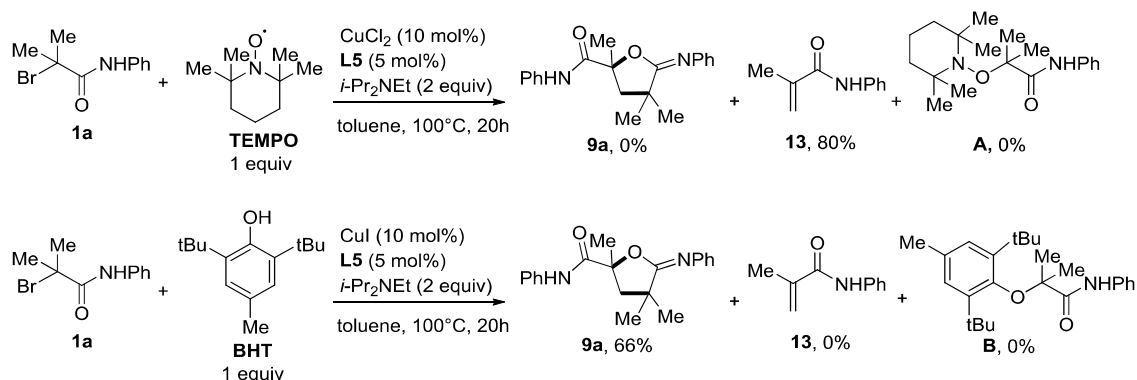
Scheme 2-61

次にメタクリル酸アミド **13** の発生する経路を明らかにするために、銅触媒および配位子を添加せずに反応を行った (**Scheme 2-62**)。その結果、どちらの条件においても原料のみが回収され、メタクリル酸アミド **13** およびイミノラクトン **9a** は確認されなかった。これらの結果と、先の条件検討、基質検討の結果と併せて、中間体 **13** は **1a** とアミン塩基との E2 脱離により発生するものではなく、銅触媒と作用し、生じることが示唆された。



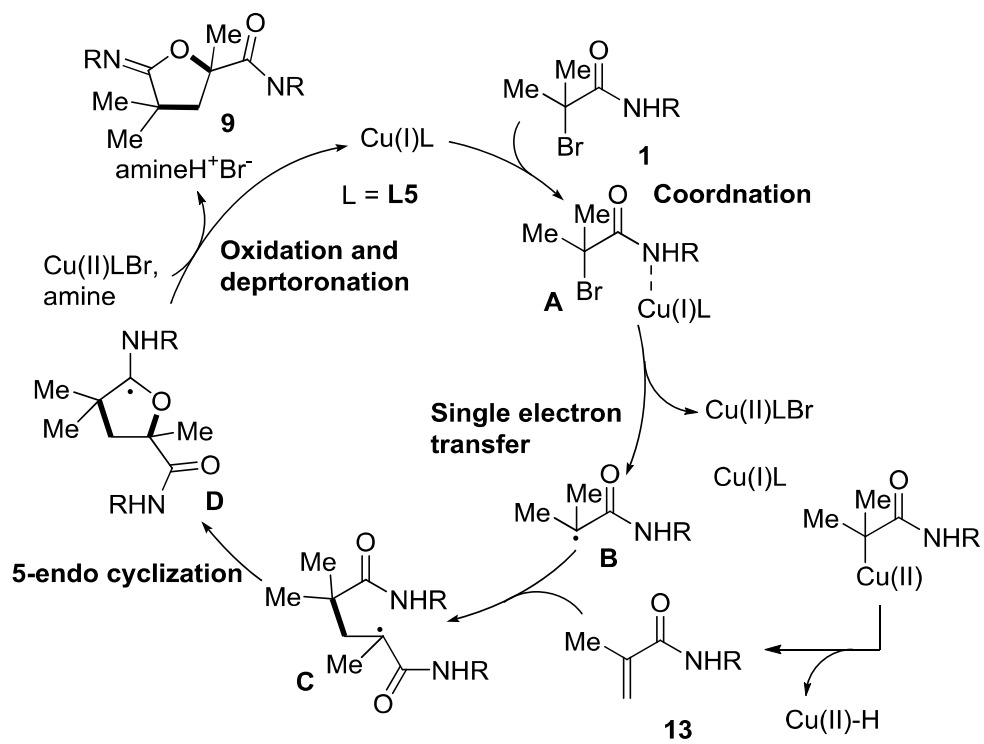
Scheme 2-62

また、本反応がラジカルの発生を経由しているか検証するために、TEMPO もしくは BHT を加え、ラジカル中間体の捕捉を試みた (Scheme 2-63)。その結果、TEMPO を用いた場合、**9a** は得られなかったが、メタクリル酸アミド **13** が収率 80% で得られた。銅触媒とハロエステルを用いた ATRP 反応において、生じたラジカル種が Cu(I) 種へ酸化的な付加を起こすことで C-Cu(II) 結合形成と β -水素脱離によってメタクリル酸を与えることが知られている^{28a, 32)}。これらの知見および TEMPO の添加実験の結果からラジカル種の発生が示唆された。一方で BHT を用いた場合は、**9a** の収率はわずかに低下し 66% となった。またこれらの検討においてラジカル付加体 **A** および **B** は確認されなかった。しかし TEMPO および BHT を添加した、いずれの場合においても、目的化合物 **9a** の収率の低下は見られたことから、本反応がラジカル中間体を経由する可能性があることがわかった。



Scheme 2-63

先のイミノラクTONの合成及び、コントロール実験の結果などを踏まえて、本イミノラクTON化の推定反応機構を示す (Scheme 2-64)。まず Cu(I) 触媒が α -ブromoアミド **1** の NH 結合に接近、配位した銅-アミド錯体 **A** が生じる。錯体 **A** を形成した後に、Cu(I) 触媒との間で一電子移動が起こり、ラジカル **B** と Cu(II) 種を与える。こうして生じたラジカル **B** と Cu(I) 種が反応することで、C-Cr(II) 結合形成後、 β -水素脱離が進行し、アクリル酸アミド **13** が生成。生じたラジカル **B** がメタクリル酸アミド **13** へのラジカル付加反応により、中間体 **C** を生成。生じた炭素ラジカルからカルボニル酸素への 5-endo 環化反応が進行して環化体 **D** を与える。環化体 **D** が Cu(II) により酸化され、窒素の不对電子の流れ込み、アミンによる脱プロトン化反応が進行し、イミノラクTON **9** を与える。同時に Cu(I) が再生し、触媒サイクルが進行する。この触媒サイクルが効率的に進行するためには、配位子が重要で、TPMA や五座の窒素配位子のものが、メタクリルアミドの生成とラジカル生成をバランスよく進行させることが可能であったと考えている。



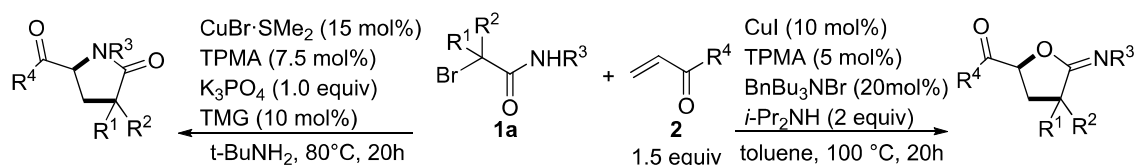
Scheme 2-64

第 11 節 小括

今回、銅触媒と第 3 級 α -ブロモアミドを用いたアクリル酸などの炭素-炭素不飽和結合を有する化合物とのクロスカップリング反応による α,α -二置換 γ -ブチロラクタムの合成方法の開発を検討し、以下の結果を得た。

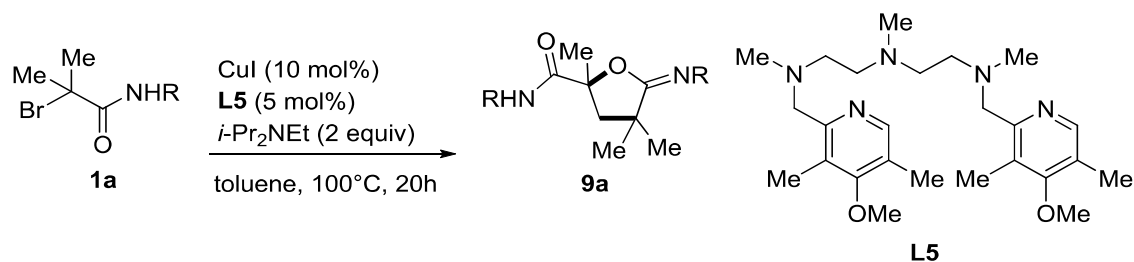
1. アミドの窒素及び酸素部位を利用したラクタムの合成法の開発

銅触媒/TPMA 存在下、 α -ブロモアミドとアクリル酸エステルおよびアミドの反応において γ -ブチロラクタムの合成を達成した。この反応は N-Cu(II)結合の形成反応を容易にすることで達成できた。すなわち第 1 級アミンを溶媒として用いて、銅アミン錯体の形成を促し、更に触媒量の有機塩基を添加したことで、銅アミド錯体の形成を促進し、ラクタム化を高選択的に進行させることができた。またトルエン溶媒中で第 2 級もしくは第 3 級アミンを用いて反応を行うとイミノラクトンが選択的に得られることも見出した。これは銅アミン錯体の形成を阻害することで、N-Cu(II)結合の形成を抑制し、炭素ラジカルのカルボニル酸素への付加反応が優先したためである。



2. α -ブロミアミドを用いた二量化-環化反応の開発

CuI/L5 存在下、 α -ブロミアミドを反応させると、二量化-環化が進行し、イミノラクトンを与えることが分かった。本反応の達成には配位子による銅触媒の反応性の調節が重要であり、特に五座の窒素配位子のものが、メタクリルアミドの生成とラジカル生成をバランスよく進行させることが可能であった。



第 12 節 実験項

1. 使用した機器、試薬

^1H NMR スペクトルは、日本電子 DELTA-500 (500 MHz)核磁気共鳴測定装置で測定し、重クロロホルム (7.26 ppm)、もしくは重ジクロロメタン (5.32 ppm)を基準とした。

^{13}C NMR スペクトルは、日本電子 DELTA-500 (126 MHz)核磁気共鳴測定装置で測定し、重クロロホルム (77.16 ppm)、もしくは重ジクロロメタン(53.84 ppm)を基準とした。

NMR 収率は粗生成物の ^1H NMR により決定し、1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用いた。

GC-MS は GCMS-QP2010 Ultra/GCMD-QP2010 SE を用いて測定した。

FT-IR はアジレント・テクノロジー Cary 630 FTIR を用いて測定した。

融点はアズワン融点測定器 ATM-02 を用いて測定した。

ショートカラムクロマトグラフィーおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーは、関東化学の Silica gel 60(63-210 μm) もしくは和光純薬工業の Wakogel® 50NH₂ (38-63 μm)を用いて行った。

GPC は島津製作所の分取用 GPC システムを用いて行った。

反応に用いたトルエンは水素化カルシウム上で蒸留したものを使用した。

反応に用いた *tert*-アミンは東京化成工業の純度 ≥ 98.0 のものを使用した。

反応に用いた臭化銅(I)ジメチルスルフィド錯体はシグマアルドリッチの純度 99%のものを使用した。

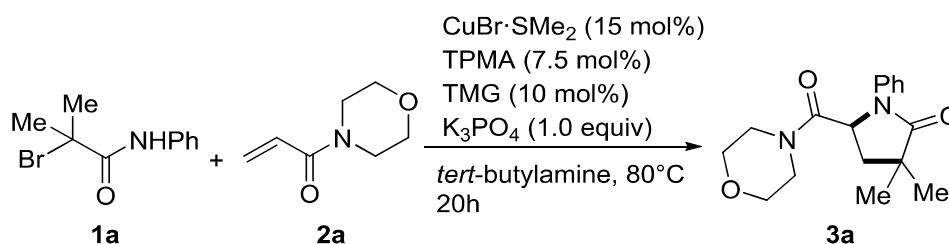
反応に用いたヨウ化銅(I)は和光純薬工業の純度 ≥ 95.0 のものを使用した。

反応に用いたトリス(2-ピリジルメチル)アミンは東京化成工業の純度 ≥ 97.0 のものを使用した。

反応に用いたリン酸カリウムはシグマアルドリッチの純度 ≥ 98.0 のものを使用した。

2. ラクタム化反応

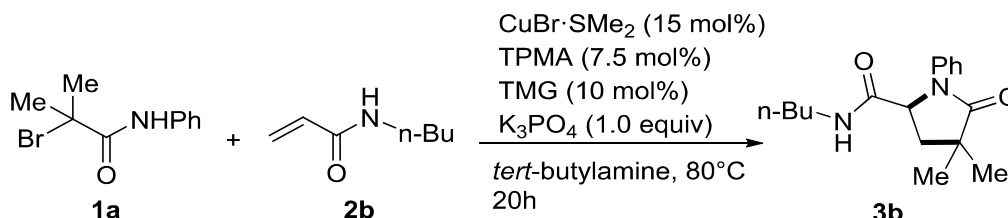
3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)-1-phenylpyrrolidin-2-one (**3a**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体(15.2 mg, 0.074 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン(10.9 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム(108 mg, 0.51 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.8 mg, 0.05 mmol)、4-アクリロイルモルホリン **2a** (95 μL , 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン(1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane-EtOAc =1:1, 1:3 then 1:6, v/v)にて精製し、ラクタム **3a** を収量 113 mg(0.374 mmol)、収率 75%で得た。

White solid. Mp: $137\text{--}138^\circ\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.51 (brs, 4H), 2.32 (dd, $J = 12.7, 8.9$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J = 12.7, 5.5$ Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 179.02, 169.29, 138.72, 129.09, 125.76, 122.50, 66.97, 66.55, 56.46, 45.75, 42.63, 41.22, 38.04, 26.10, 25.81; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2964, 2853, 1686, 1644, 1497, 1299, 1112; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 303.1708, found 303.1708.

N-butyl-4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (**3b**)の合成

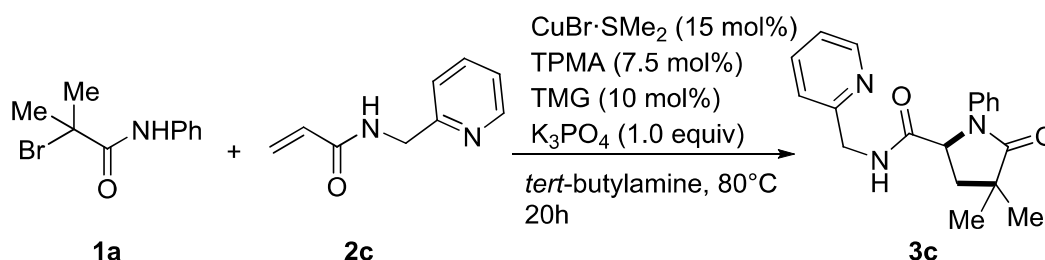


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.6 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.9 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.6 mg,

0.06 mmol)、アクリルアミド **2b** (95.3 mg, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80 °C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =3:1, 2:1 then 1:1, v/v)にて精製し、ラクタム **3b** を収量 87.7 mg (0.374 mmol)、収率 61%で得た。

Pale yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.63 (brs, 1H), 4.65 (dd, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.45 (dd, *J* = 13.0, 8.5 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.26-1.20 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.00 (sext, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 179.69, 171.19, 138.24, 129.19, 125.58, 121.14, 59.75, 41.28, 39.13, 38.89, 31.27, 25.60, 25.47, 19.69, 13.65; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3306, 2961, 2931, 2872, 1661, 1598, 1552, 1499, 1390, 1362, 728; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+Na⁺] Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₂Na 311.1736, found 311.1729.

4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidine-2-carboxamide (**3c**)の合成

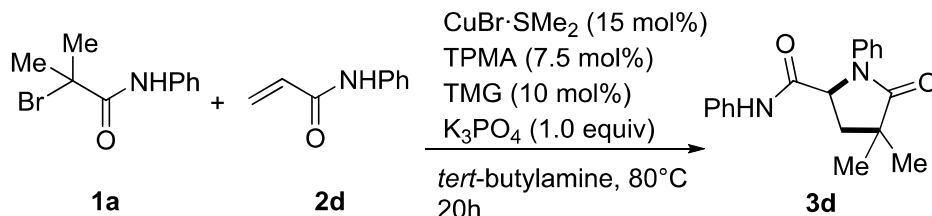


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (120 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.6 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (106 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.0 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2c** (123 mg, 0.76 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80 °C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =1:3, 1:6 then 1:10, v/v)にて精製し、ラクタム **3c** を収量 106 mg (0.328 mmol)、収率 66%で得た。

Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.42 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.06 (brs, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 16.4, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 16.4, 4.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.0, 8.7 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 179.82, 171.56, 155.63, 149.08, 138.33, 136.88, 129.25, 125.70, 122.54, 121.75, 59.92, 44.16, 41.28, 39.00, 25.64, 25.49; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3291, 3066, 2966, 2929, 2870, 1664, 1595, 1550, 1495, 1393, 1361, 758;

HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{19}H_{22}O_2N_3$ 324.1712, found 324.1713.

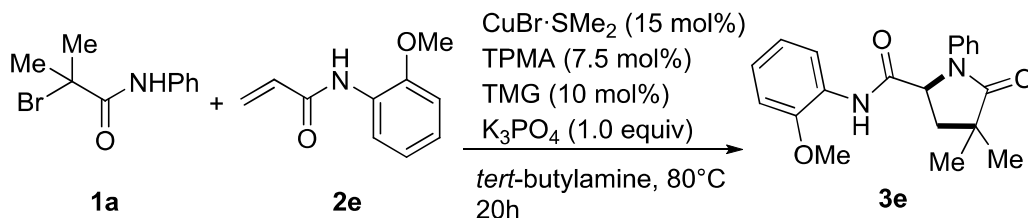
4,4-dimethyl-5-oxo-N,1-diphenylpyrrolidine-2-carboxamide (**3d**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.5 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.9 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2d** (109 mg, 0.74 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =3:1 then 1:1, v/v)にて精製し、ラクタム **3d** を収量 132 mg (0.427 mmol)、収率 85%で得た。

Colorless oil. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (brs, 1H), 7.29-7.27 (m, 4H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 13.5, 8.6 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 180.00, 169.69, 138.20, 136.89, 129.63, 129.22, 126.10, 125.21, 121.37, 120.34, 60.38, 41.36, 39.00, 25.61, 25.51; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3283, 3063, 2967, 2870, 1666, 1598, 1547, 1498, 1443, 1395, 730; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{19}H_{21}N_2O_2$ 309.1603, found 309.1601.

N-(2-methoxyphenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (**3e**)の合成

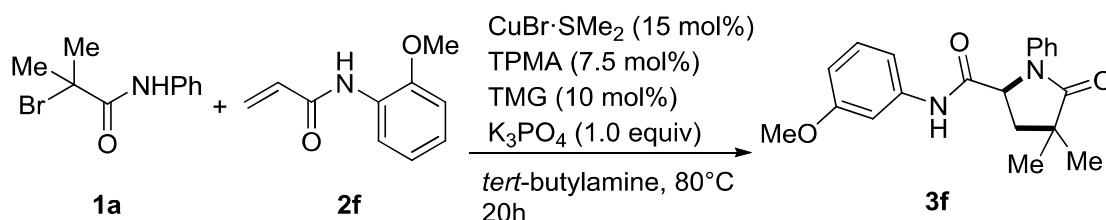


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.7 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.2 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2e** (134 mg, 0.76 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混

化合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, 3:1, then 1:1, v/v) と GPC にて精製し、ラクタム **3e** を収量 116 mg (0.342 mmol)、収率 68% で得た。

Colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.10 (brs, 1H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.80 (dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 (dd, $J = 13.1, 8.9$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.84, 169.32, 148.22, 138.03, 129.32, 126.69, 125.90, 124.52, 121.68, 121.08, 119.98, 110.17, 60.44, 55.70, 41.32, 39.19, 25.73, 25.50; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3290, 2964, 1675, 1598, 1527, 1490, 1390, 1175, 729; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 339.1708, found 339.1709.

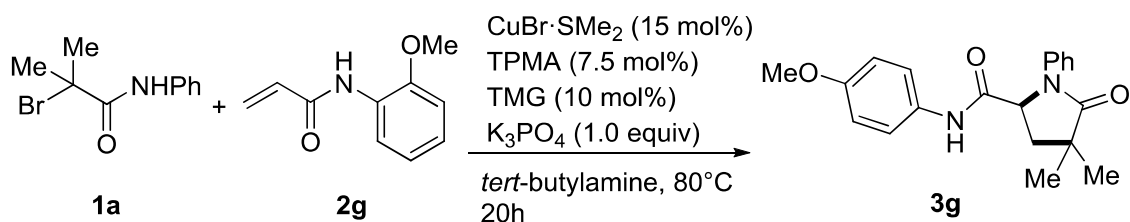
N-(2-methoxyphenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (**3f**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.7 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (105 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.2 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2f** (134 mg, 0.76 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, 3:1, then 1:1, v/v) にて精製することでラクタム **3f** を収量 147 mg (0.434 mmol)、収率 87% で得た。

Colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31 (brs, 1H), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.53 (dd, $J = 12.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 13.0, 6.2$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.86, 169.56, 160.20, 138.08, 138.03, 129.84, 129.56, 126.03, 121.29, 112.26, 110.79, 106.02, 60.39, 55.40, 41.36, 38.98, 25.61, 25.52; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3285, 2966, 1670, 1598, 1540, 1492, 1394, 1156, 726; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 339.1708, found 339.1707.

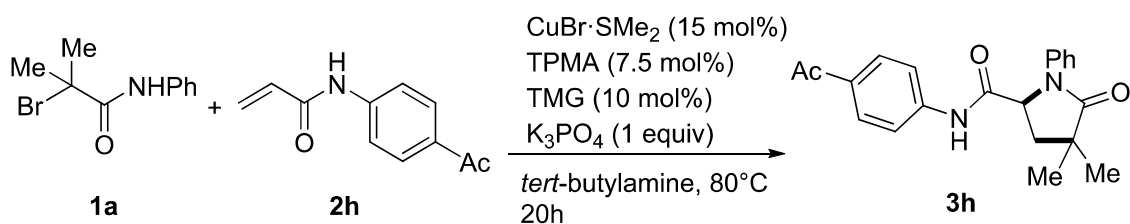
N-(4-methoxyphenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (**3g**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.7 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.2 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2g** (133 mg, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, 3:1, then 1:1, v/v)にて精製し、ラクタム **3g** を収量 137 mg (0.405 mmol)、収率 81%で得た。

Colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.33 (brs, 1H), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.74 (dd, $J = 8.4$, 6.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (dd, $J = 13.1$, 9.0 Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 13.0$, 6.4 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.88, 169.50, 157.11, 138.26, 129.83, 129.53, 125.96, 122.28, 121.33, 114.32, 60.33, 55.60, 41.39, 39.09, 25.68, 25.59; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3280, 3067, 2965, 1664, 1598, 1543, 1510, 1394, 1170, 827, 728; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 339.1708, found 339.1710.

N-(4-acetylphenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (**3h**)の合成

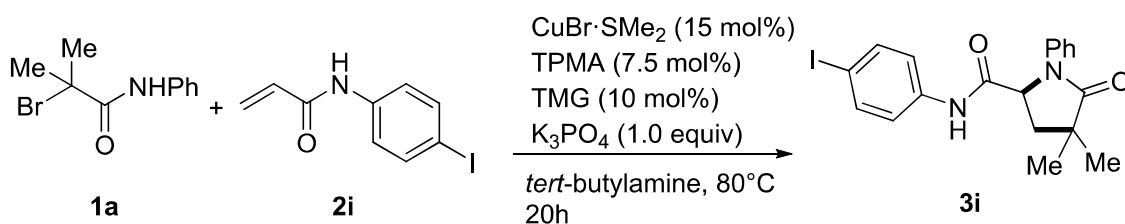


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.6 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.8 mg, 0.037 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.51 mol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.2 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2h** (141 mg, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムク

ロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, 3:1, then 1:3, v/v)にて精製し、ラクタム **3h** を収量 89.5 mg (0.255 mmol)、収率 51%で得た。

White viscous oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.43-7.40 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.19 (dd, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 197.34, 180.07, 170.05, 141.73, 138.10, 133.38, 129.80, 129.55, 126.33, 122.02, 119.42, 60.52, 41.36, 38.78, 26.56, 25.65; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3277, 3062, 2966, 1670, 1595, 1532, 1493, 1406, 1358, 1177, 839, 727; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₁H₂₃N₂O₃ 351.1708, found 351.1712.

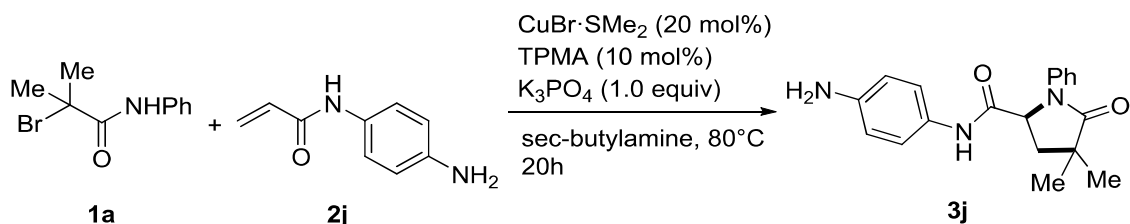
N-(4-iodophenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (**3i**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.7 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.2 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2i** (207 mg, 0.76 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌した後、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, 3:1, then 1:1, v/v)にて精製し、ラクタム **3i** を収量 165 mg (0.380 mmol)、収率 76%で得た。

White solid. Mp: 191-192°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30 (brs, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.75 (dd, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 13.5, 8.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 12.9, 6.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 179.88, 169.65, 138.08, 136.65, 129.63, 129.19, 129.12, 126.19, 122.05, 121.38, 88.54, 60.45, 41.40, 38.97, 25.62, 25.53; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3366, 3060, 2870, 1677, 1584, 1513, 1486, 1361, 1305, 1127, 813, 728; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₂₀IN₂O₂ 435.0569, found 435.0568.

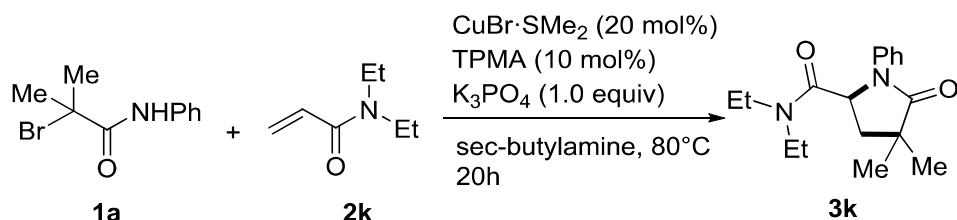
N-(4-aminophenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (**3j**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (20.8 mg, 0.10 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (14.7 mg, 0.05 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、アクリルアミド **2j** (121 mg, 0.75 mmol)、*sec*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =1:2, 1:3 then 0:1, v/v)にて精製し、ラクタム **3j** を収量 107 mg (0.330 mmol)、収率 66%で得た。

Orange viscous oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 3.60 (brs, 2H), 2.52 (dd, J = 13.0, 8.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 13.0, 6.1 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 179.93, 169.40, 144.10, 138.23, 129.46, 127.92, 125.88, 122.47, 121.34, 121.30, 115.35, 60.28, 41.38, 39.02, 25.66, 25.58.

N,N-diethyl-4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (**3k**)の合成

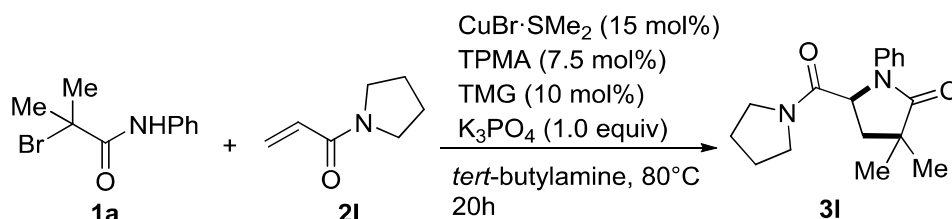


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (20.5 mg, 0.10 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (14.7 mg, 0.05 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、アクリルアミド **2k** (93.2 mg, 0.73 mmol)、*sec*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =2:1 then 1:2, v/v)と GPC にて精製し、ラクタム **3k** を収量 83.8 mg (0.291 mmol)、収率 58%で得た。

White solid. Mp: 93-96°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H),

2.30 (dd, $J = 13.0, 8.8$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 179.18, 169.78, 138.88, 128.93, 125.54, 122.71, 56.48, 41.53, 41.27, 40.87, 38.52, 26.48, 25.95, 14.95, 12.81; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2968, 2932, 1694, 1647, 1598, 1496, 1458, 1392, 1302, 754; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ 289.1916, found 289.1927.

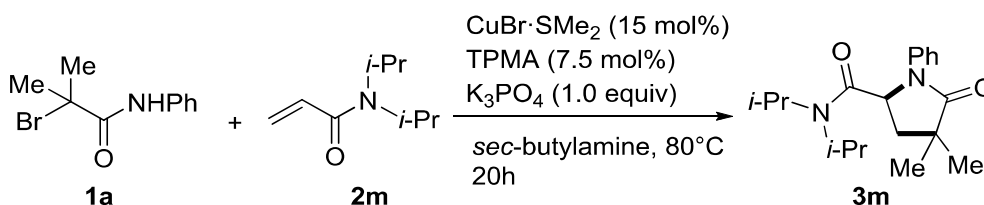
3,3-dimethyl-1-phenyl-5-(pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**3l**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.2 mg, 0.074 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.9 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.51 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.2 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2l** (95.0 mg, 0.76 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 1:1, 1:3, then 1:5, v/v)にて精製し、ラクタム **3l** を収量 107 mg (0.374 mmol)、収率 75%で得た。

White solid. Mp: $77\text{--}78^\circ\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 8.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 3H), 2.32 (dd, $J = 12.7, 8.7$ Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.20, 169.06, 138.82, 129.04, 125.62, 122.52, 58.12, 46.51, 46.12, 41.29, 37.65, 26.46, 26.18, 25.90, 23.98; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2965, 2929, 2872, 1689, 1645, 1597, 1495, 1439, 1390, 1302, 1113, 727; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ 309.1579, found 309.1593.

N,N-diisopropyl-4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (**3m**)の合成

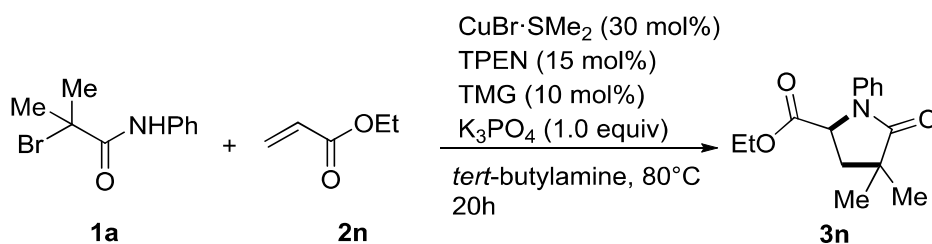


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジ

メチルスルフィド錯体 (20.6 mg, 0.10 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (14.3 mg, 0.05 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.51 mmol)、アクリルアミド **2m** (114 mg, 0.73 mmol)、*sec*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の ¹H NMR 測定により **3m** の収率を決定した。

White solid. Mp: 153-154°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 4.01 (sept, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.42 (brs, 1H), 2.26 (dd, *J* = 12.6, 8.8 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H), 1.26-1.23 (m, 12H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 179.15, 169.02, 139.25, 128.82, 125.08, 121.86, 57.50, 48.16, 46.37, 41.34, 38.24, 26.42, 25.82, 21.26, 21.05, 20.31; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2968, 2870, 1697, 1651, 1599, 1497, 1444, 1369, 1301, 757; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₂₉N₂O₂ 317.2229, found 317.2231.

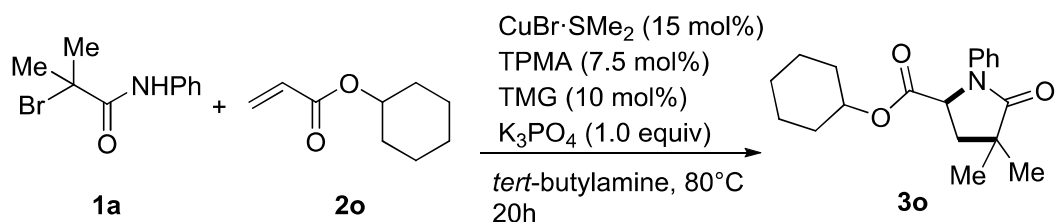
Ethyl 4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (**3n**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (30.8 mg, 0.15 mmol)、*N,N,N',N'*-テトラキス(2-ピリジルメチル)エチレンジアミン (31.6 mg, 0.074 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.2 mg, 0.05 mmol)、アクリルエステル **2n** (82 μ L, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 10:1, 7:1, then 5:1, v/v)と GPC にて精製し、ラクタム **3n** を収量 55.2 mg (0.211 mmol)、収率 42%で得た。

Pale orange oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 2.39 (dd, *J* = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 179.03, 172.15, 138.65, 129.05, 125.58, 121.92, 61.68, 58.49, 41.19, 38.13, 25.77, 25.58, 14.02; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2976, 1724, 1697, 1598, 1499, 1390, 1365, 1296, 1196, 728; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₅H₂₀NO₃ 262.1443, found 262.1447.

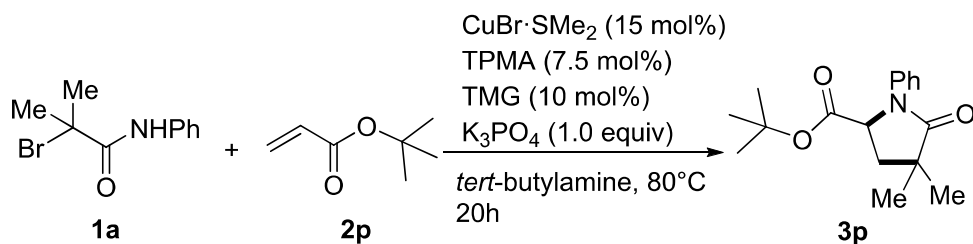
Cyclohexyl 4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (**3o**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.4 mg, 0.075 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (106 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.8 mg, 0.05 mmol)、アクリルエステル **2o** (0.12 mL, 0.76 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =7:1 then 5:1, v/v)にて精製し、ラクタム **3o** を収量 95.7 mg (0.303 mmol)、収率 61%で得た。

Pale yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.76-4.70 (m, 2H), 2.39 (dd, J = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.1, 5.1 Hz, 1H), 1.74 (brs, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.22-1.15 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 178.91, 171.53, 138.67, 128.95, 125.43, 121.76, 74.14, 58.69, 41.27, 38.21, 31.38, 31.15, 25.80, 25.67, 25.25, 23.55, 23.41; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2937, 2861, 1700, 1598, 1500, 1391, 727; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ 316.1912, found 316.1912.

Tert-butyl 4,4-dimethyl-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (**3p**)の合成

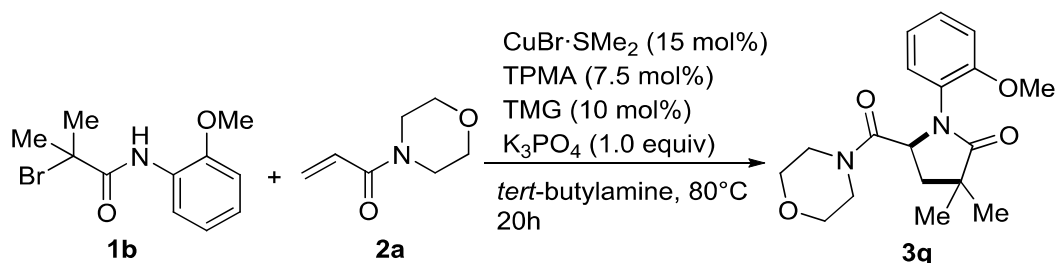


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (120 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.4 mg, 0.075 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.8 mg, 0.037 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.51 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.9 mg, 0.05 mmol)、アクリルエステル **2p** (0.11 mL, 0.76 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分

を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=10:1 then 7:1, v/v)にて精製することでラクタム **3p** を収量 100 mg (0.346 mmol)、収率 69%で得た。

Orange oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 12.6, 8.4 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 12.9, 5.7 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.24 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 178.97, 171.17, 138.81, 128.91, 125.34, 121.77, 82.43, 59.18, 41.20, 38.06, 27.76, 25.74, 25.60; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2976, 2934, 1697, 1598, 1500, 1391, 1368, 1300, 1150, 728; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+Na⁺] Calcd for C₁₇H₂₃NO₃Na 312.1575, found 312.1576.

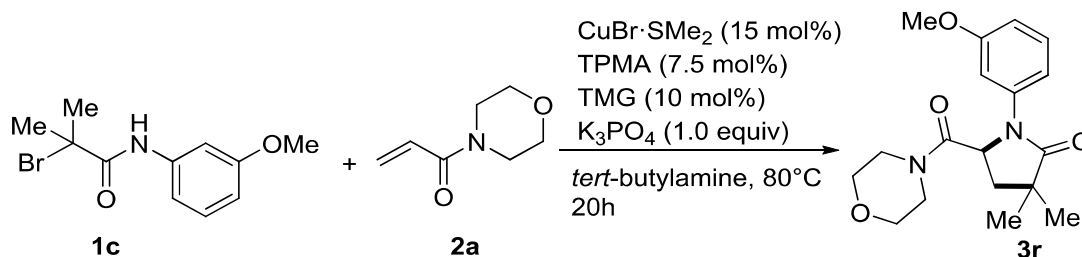
1-(2-methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**3q**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1b** (137 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.7 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.7 mg, 0.037 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.8 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =1:1, 1:3, 1:5 then 1:7, v/v)にて精製し、ラクタム **3q** を収量 97.5 mg (0.293 mmol)、収率 59%で得た。

Orange oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.43 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 12.3, 8.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 12.3, 6.7 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 180.16, 169.55, 154.99, 131.68, 129.23, 126.22, 121.33, 111.79, 66.86, 66.44, 55.91, 55.05, 45.86, 42.55, 40.33, 38.78, 26.03, 25.56; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2965, 2928, 2860, 1690, 1652, 1500, 1458, 1437, 1391, 725; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₂₅N₂O₄ 333.1814, found 333.1813.

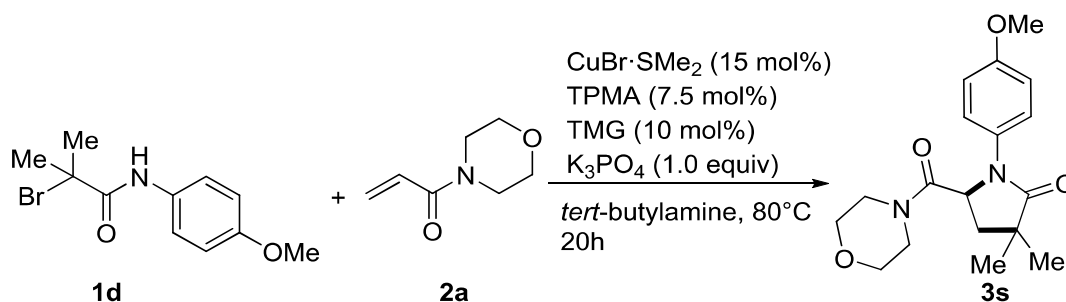
1-(3-methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**3r**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1c** (137 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.6 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.8 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (106 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.7 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =3:1, 1:1, 1:3 then 1:5, v/v)にて精製し、ラクタム **3r** を収量 125 mg (0.375 mmol)、収率 75%で得た。

Orange oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.24-7.22 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64-3.54 (m, 8H), 2.30 (dd, J = 12.6, 8.9 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 12.7, 5.7 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.97, 169.20, 160.09, 139.91, 129.60, 113.58, 111.49, 108.07, 67.02, 66.60, 56.38, 55.42, 45.80, 42.69, 41.45, 37.93, 26.15, 25.85; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2966, 2926, 2860, 1690, 1653, 1600, 1492, 1436, 1392, 1113, 725; HRMS (ESI-MS) m/z [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₂₅N₂O₄ 333.1814, found 333.1815.

1-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**3s**)の合成

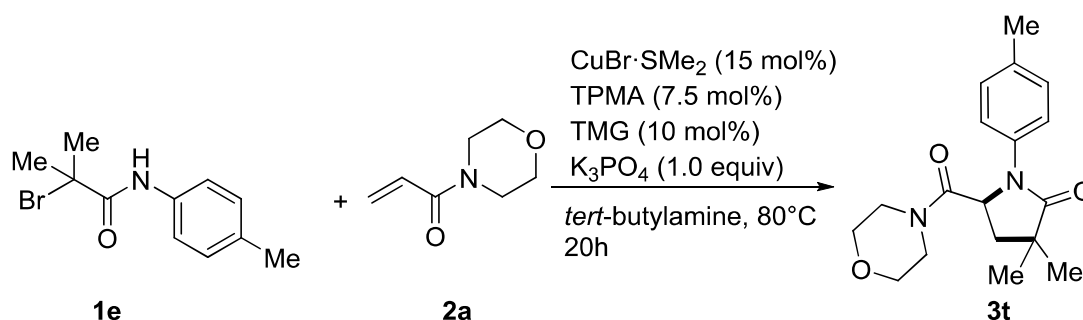


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1d** (139 mg, 0.51 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.3 mg, 0.074 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.51 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.7 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷し

た。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =1:3 then 1:7, v/v)にて精製し、ラクタム **3s** を収量 83.0 mg (0.250 mmol)、収率 49%で得た。

White solid. Mp: 173-175°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.88 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 6H), 3.47 (brs, 2H), 2.29 (dd, *J* = 12.7, 9.1 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 179.04, 169.38, 157.68, 131.52, 125.04, 114.36, 67.00, 66.57, 56.91, 55.56, 45.83, 42.69, 40.98, 38.28, 26.17, 25.93; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2964, 2862, 1686, 1652, 1511, 1458, 829; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₂₅N₂O₄ 333.1814, found 333.1809.

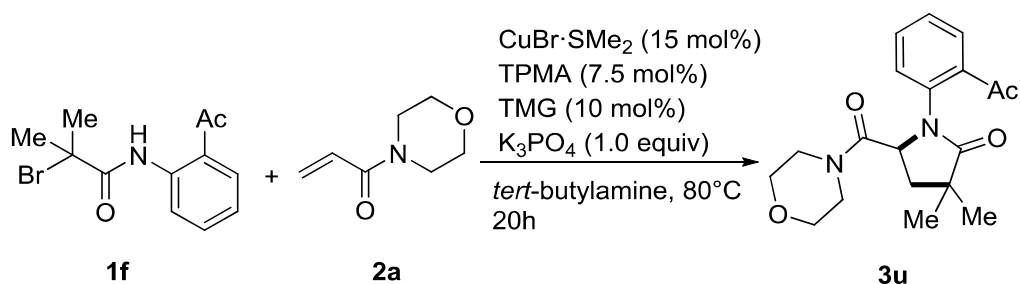
3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)-1-(p-tolyl)pyrrolidin-2-one (**3t**)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1e** (127 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.6 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (106 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.1 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =3:1, 1:1, 1:3 then 1:5, v/v)にて精製し、ラクタム **3t** を収量 101 mg (0.318 mmol)、収率 64%で得た。

White solid. Mp: 153-155°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.94 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 8H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (dd, *J* = 12.7, 8.7 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 12.7, 5.8 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 178.96, 169.40, 136.11, 135.68, 129.76, 122.78, 67.04, 66.59, 56.63, 45.80, 42.68, 41.16, 38.18, 26.07, 25.86, 21.08; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2962, 2862, 1693, 1646, 1515, 1439, 815; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₂₅N₂O₃ 317.1865, found 317.1850.

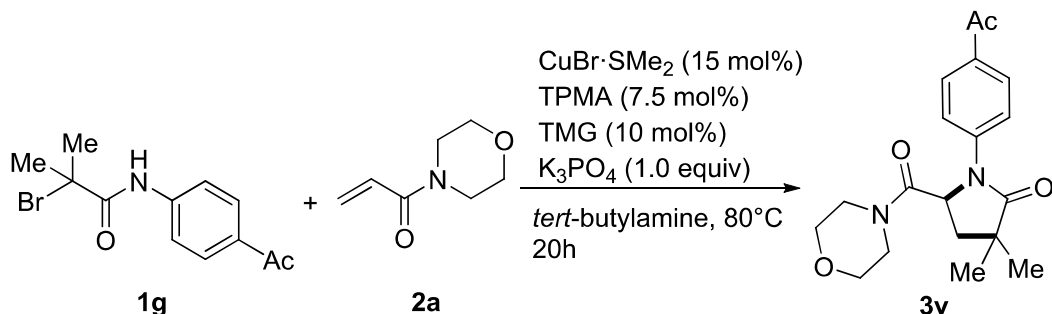
1-(2-acetylphenyl)-3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**3u**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1c** (137 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.6 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.8 mg, 0.037 mmol)、リン酸カリウム (106 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.7 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μL , 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =1:1, 1:3, 1:5 then 1:7, v/v)にて精製し、ラクタム **3u** を収量 101 mg (0.293 mmol)、収率 59%で得た。

White semisolid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 4H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.24 (sept, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 201.53, 180.22, 169.15, 138.37, 135.36, 132.29, 130.76, 128.56, 128.29, 66.73, 66.33, 57.76, 45.89, 42.68, 40.05, 38.90, 29.27, 25.76, 24.57; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2969, 2862, 1689, 1648, 1449, 1390, 725; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ 345.1814, found 345.1819.

1-(4-acetylphenyl)-3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**3v**)の合成

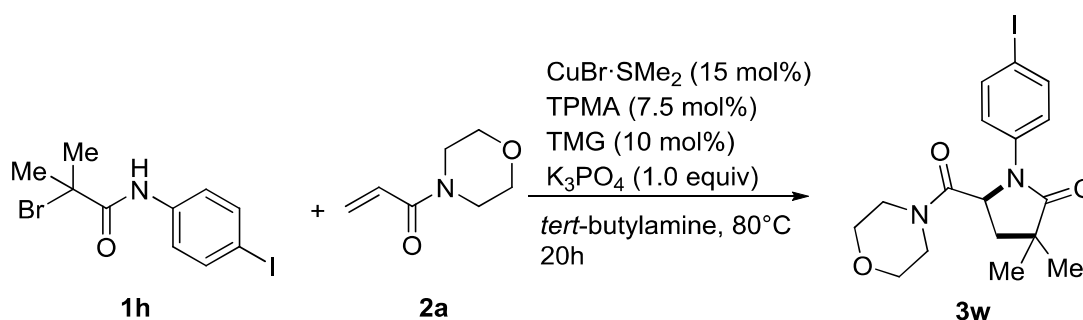


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1g** (142 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.7 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.037 mmol)、リン酸カリウム (106 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.1 mg,

0.05 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルと塩化メチレンを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc-CH₂Cl₂ =1:1:0, 1:3:0 then 1:6:1, v/v)にて精製し、ラクタム **3v** を収量 121 mg (0.352 mmol)、収率 70%で得た。

Brown solid. Mp: 213-214°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.06 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 5H), 3.59-3.54 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 12.8, 9.1 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 197.27, 179.25, 168.89, 143.18, 133.48, 129.52, 120.49, 67.05, 66.64, 56.00, 45.78, 42.69, 41.56, 37.77, 26.58, 26.15, 25.79; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2967, 2925, 2860, 1653, 1599, 1510, 1389, 1359, 727; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₂₅N₂O₄ 345.1814, found 345.1814.

1-(4-iodophenyl)-3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**3w**)の合成

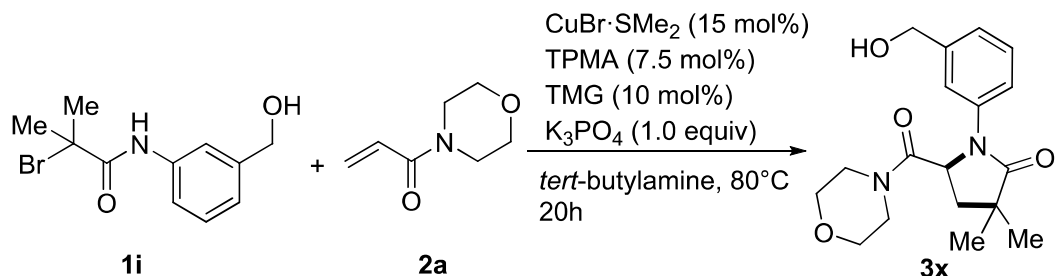


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1h** (184 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.4 mg, 0.075 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.8 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.2 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =3:1, 1:1, 1:3 then 1:5, v/v)にて精製し、ラクタム **3w** を収量 165 mg (0.385 mmol)、収率 77%で得た。

Orange semisolid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8, 2H), 4.92 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 5H), 3.55-3.53 (m, 3H), 2.32 (dd, *J* = 12.5, 9.3 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.89, 168.94, 138.58, 137.98, 123.85, 89.62, 67.03, 66.60, 56.20, 45.76, 42.67, 41.34, 37.97, 26.15, 25.84; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2966, 2923, 2858, 1691, 1650, 1488, 1389, 726; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for

C₁₇H₂₂N₂O₃ 429.0675, found 429.0676.

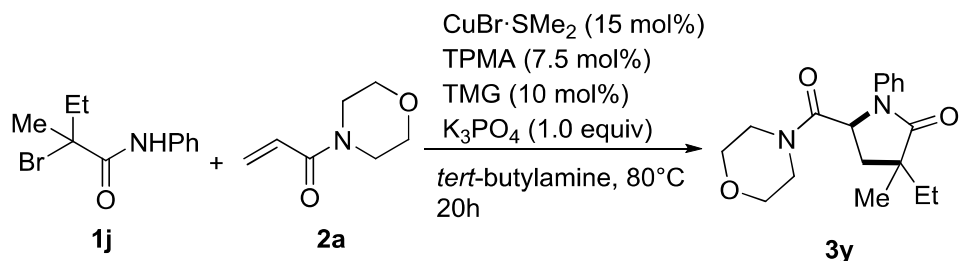
1-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**3x**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1i** (136 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.3 mg, 0.075 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.8 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.9 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=3:1, 1:1, 1:3 then 1:5, v/v)と GPC にて精製し、ラクタム **3x** を収量 115 mg (0.346 mmol)、収率 69%で得た。

White semisolid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.49 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.17-7.16 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 5H), 4.99 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.63-3.62 (m, 4H), 3.58-3.50 (m, 4H), 2.31 (dd, *J* = 12.6, 8.9 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 12.7, 5.6 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.04, 169.20, 142.00, 138.85, 129.21, 124.14, 121.43, 120.85, 67.00, 66.57, 65.12, 56.32, 45.82, 42.69, 41.31, 38.08, 26.12, 25.84; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3416, 2965, 2926, 2863, 1684, 1648, 1449, 1394, 729; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₂₅N₂O₄ 333.1814, found 333.1814.

3-ethyl-3-methyl-5-(morpholine-4-carbonyl)-1-phenylpyrrolidin-2-one (**3y**)の合成

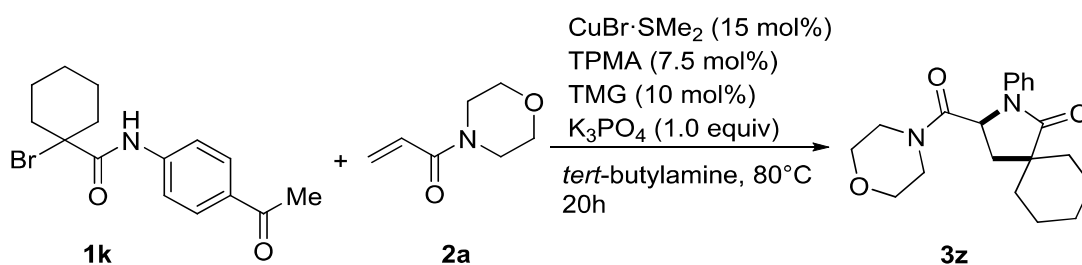


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1j** (126 mg, 0.49 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.7 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.8 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.0 mg,

0.05 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =3:1, 1:1 then 1:3, v/v)にて精製し、ラクタム **3y** を収量 87.0 mg (0.275 mmol)、収率 56%で得た。

White solid. Mp: 108-111°C. ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ : 7.45-7.41 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 9.3, 7.2 Hz, 0.6H), 4.93 (dd, J = 9.3, 7.2 Hz, 0.4H), 3.62-3.53 (m, 8H), 2.42 (dd, J = 12.9, 9.3 Hz, 0.4H), 2.16 (dd, J = 12.9, 8.5 Hz, 0.6H), 2.09 (dd, J = 12.7, 7.1 Hz, 0.6H), 1.86 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 0.4H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.31 (s, 1.3H), 1.23 (s, 1.7H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 1.3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 1.7H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 178.59, 178.58, 169.50, 169.13, 138.62, 138.57, 129.05, 129.03, 125.77, 122.67, 122.55, 66.98, 66.58, 56.81, 56.54, 45.80, 45.08, 45.00, 42.70, 42.66, 34.93, 34.81, 31.84, 30.63, 24.19, 23.30, 8.84, 8.77; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2965, 2921, 2854, 1691, 1653, 1597, 1495, 1390, 1302, 751; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ 317.1865, found 317.1862.

3-(morpholine-4-carbonyl)-2-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-1-one (**3z**)の合成

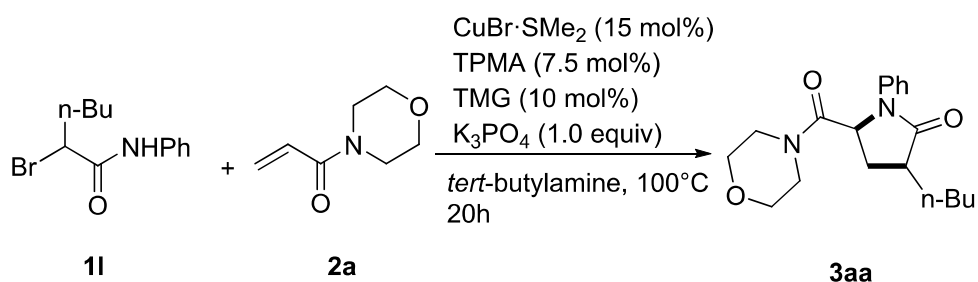


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1k** (141 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.7 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.1 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.7 mg, 0.06 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =3:1, 1:1 then 1:3, v/v)にて精製し、ラクタム **3z** を収量 74.5 mg (0.346 mmol)、収率 44%で得た。

White solid. Mp: 129-130°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 8H), 2.37 (dd, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 12.9, 5.6 Hz, 1H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 178.78, 169.59, 138.67, 129.13, 125.75, 122.54,

67.03, 66.61, 56.82, 45.82, 45.74, 42.70, 33.98, 33.81, 33.62, 25.34, 22.29, 22.22; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2974, 2926, 2846, 1687, 1640, 1597, 1405, 1448, 1396, 1308, 1031, 841, 759; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ 365.1841, found 365.1835.

3-butyl-5-(morpholine-4-carbonyl)-1-phenylpyrrolidin-2-one (**3aa**)の合成

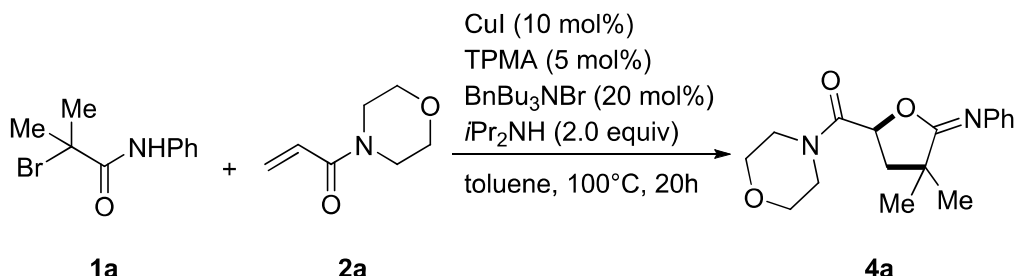


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **11** (135 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.6 mg, 0.075 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.8 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.51 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.4 mg, 0.06 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μL , 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, 3:1 then 1:1, v/v)にて精製し、ラクタム **3aa** を収量 78.8 mg (0.238 mmol)、収率 48%で得た。

Orange oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.4H), 4.89 (dd, $J = 9.1, 1.4$ Hz, 0.6H), 3.67-3.54 (m, 9H), 2.82-2.77 (m, 0.6H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 0.6H), 2.09-1.98 (m, 1.6H), 1.84-1.79 (m, 0.4H), 1.50-1.30 (m, 4H), 0.96-0.89(m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.52, 176.05, 169.26, 169.14, 138.75, 138.41, 129.11, 129.06, 125.89, 125.55, 122.76, 122.22, 67.00, 66.62, 66.56, 57.94, 57.65, 45.86, 45.82, 42.74, 42.59, 42.28, 41.26, 31.50, 31.02, 30.42, 29.69, 29.39, 29.34, 22.75, 22.66, 14.09; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2955, 2926, 2856, 1690, 1647, 1598, 1495, 1437, 1385, 755; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ 331.2021, found 331.2016.

3. イミノラクトン化反応

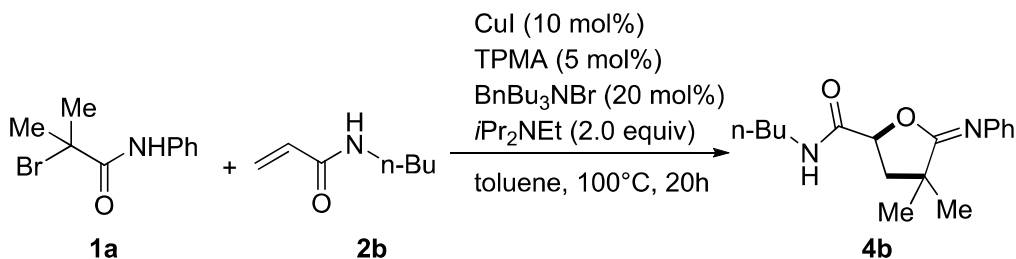
4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-yl(morpholino)methanone (**4a**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.2 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.2 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μL , 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=1:1 then 1:3, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4a** を収量 121 mg (0.400 mmol)、収率 80%で得た。

White solid. Mp: $121\text{-}122^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.93 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 3H), 2.55 (dd, $J = 13.0, 8.6$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.97, 166.89, 147.13, 128.61, 123.79, 122.49, 74.85, 66.83, 66.74, 46.26, 42.98, 40.37, 39.86, 27.04, 26.36; FT-IR (neat, cm^{-1}) 1705, 1642, 1239, 1199, 1107; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{Na}^+$] Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ 325.1528, found 325.1526.

N-butyl-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4b**)

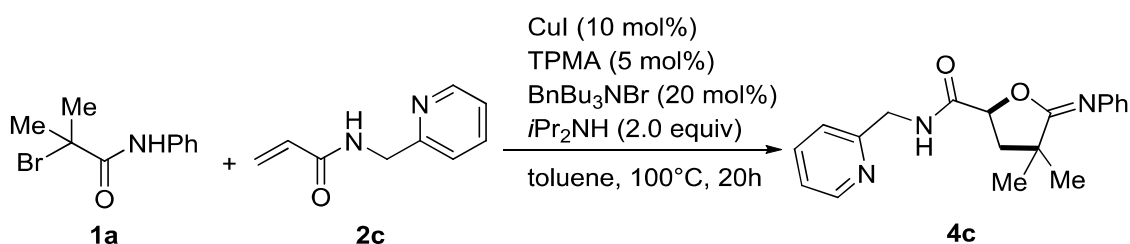


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.7 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2b** (94.5 mg, 0.74 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップを

した。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 3:1 then 1:1, v/v) にて精製し、イミノラクトン **4b** を収量 119 mg (0.413 mmol)、収率 83% で得た。

Yellow liquid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.13 (brs, 1H), 4.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.32-1.28 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 170.39, 166.85, 147.22, 128.98, 123.91, 121.85, 76.72, 41.76, 40.40, 38.81, 31.38, 26.29, 19.98, 13.70; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3240, 3297, 2959, 2870, 1662, 1593, 1532, 1456, 977; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+Na⁺] Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₂Na 311.1736, found 311.1721.

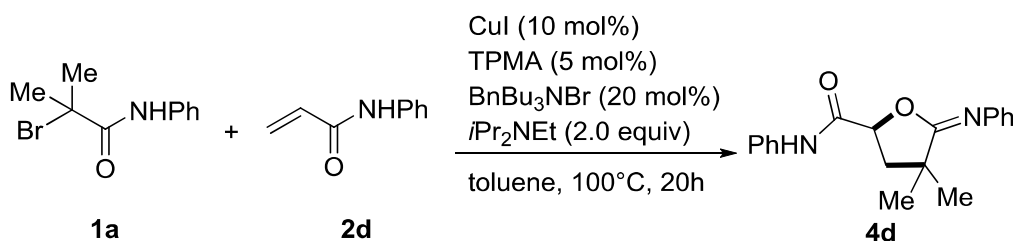
4,4-dimethyl-5-(phenylimino)-N-(pyridin-2-ylmethyl)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4c**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅 (I) (9.5 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2c** (121 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、イミノラクトン **4c** を収量 93.2 mg (0.288 mmol)、収率 58% で得た。

Yellow solid. Mp: 89-91°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.55 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H), 4.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 16.4, 5.0 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 16.4, 4.4 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 170.69, 166.83, 155.35, 149.24, 147.13, 136.96, 128.92, 123.87, 122.72, 122.25, 122.09, 76.91, 43.86, 41.86, 40.44, 26.42, 26.34; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2969, 1704, 1670, 1607, 1593, 1524, 1487, 1198, 725; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+Na⁺] Calcd for C₁₉H₂₁N₃O₂Na 346.1531, found 346.1532.

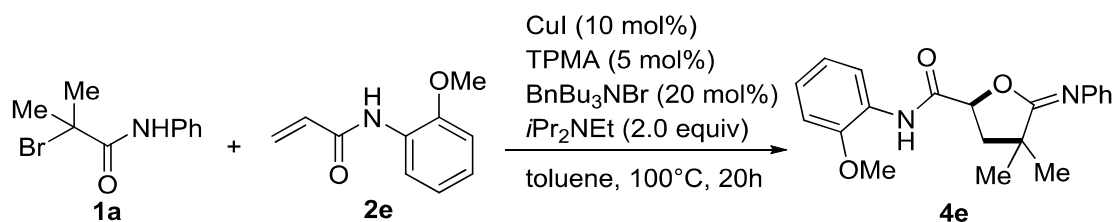
4,4-dimethyl-*N*-phenyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4d**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.8 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.4 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.2 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2d** (109 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =7:1, 5:1 then 3:1, v/v)と GPC にて精製し、イミノラクトン **4d** を収量 129 mg (0.418 mmol)、収率 84%で得た。

Orange oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (brs, 1H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.1, 7.8$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 13.1, 8.0$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.42, 166.36, 147.26, 136.80, 129.28, 129.11, 125.09, 124.08, 121.62, 119.83, 76.48, 41.82, 40.49, 26.34, 26.22; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3400, 2969, 1685, 1595, 1529, 1488, 1444, 1311, 1109, 726; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ 309.1603, found 309.1597.

N-(2-methoxyphenyl)-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4e**)の合成

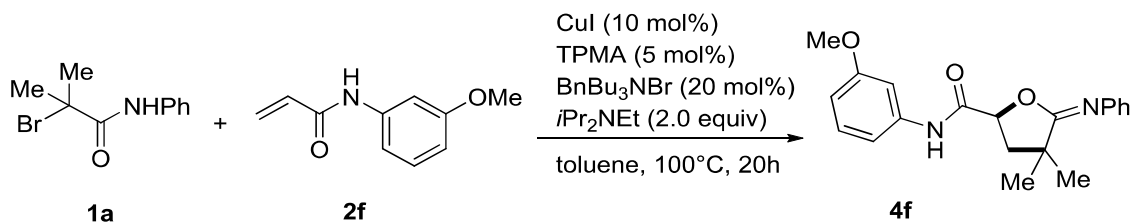


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.6 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.5 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.4 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2e** (131 mg, 0.74 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し

た。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=7:1 then 5:1, v/v) と GPC にて精製し、イミノラクトン **4e** を収量 116 mg (0.343 mmol)、収率 69% で得た。

Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.68 (brs, 1H), 8.35 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.13-7.11 (m, 3H), 7.07 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.53 (dd, $J=12.9, 7.7$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J=13.0, 7.9$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.27, 166.28, 148.26, 146.82, 128.80, 126.62, 124.56, 123.90, 122.31, 121.14, 119.68, 110.12, 76.99, 55.70, 41.83, 40.60, 26.38, 26.36; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3390, 2965, 2932, 1684, 1594, 1523, 1486, 1459, 792, 746; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 339.1708, found 339.1707.

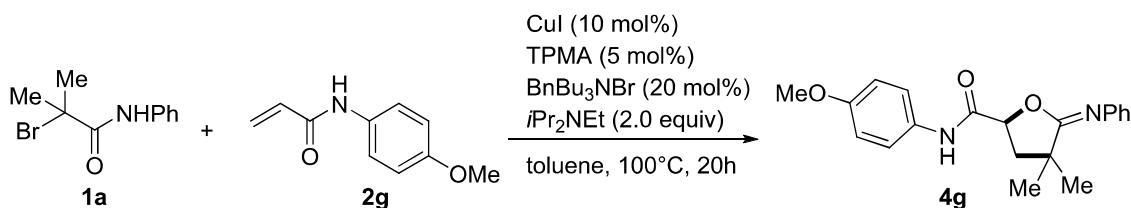
N-(3-methoxyphenyl)-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4f**) の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.5 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.2 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2f** (133 mg, 0.74 mmol)、トルエン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =7:1, 5:1 then 3:1, v/v) と GPC にて精製し、イミノラクトン **4f** を収量 156 mg (0.460 mmol)、収率 92% で得た。

Yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (brs, 1H), 7.37 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.54 (dd, $J=13.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J=13.2, 8.2$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.43, 166.40, 160.32, 147.25, 137.96, 129.99, 129.13, 124.10, 121.56, 111.90, 110.85, 105.55, 76.44, 55.44, 41.78, 40.49, 26.32, 26.17; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3394, 2965, 2933, 1685, 1593, 1534, 1488, 1428, 1287, 770, 732; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 339.1708, found 339.1710.

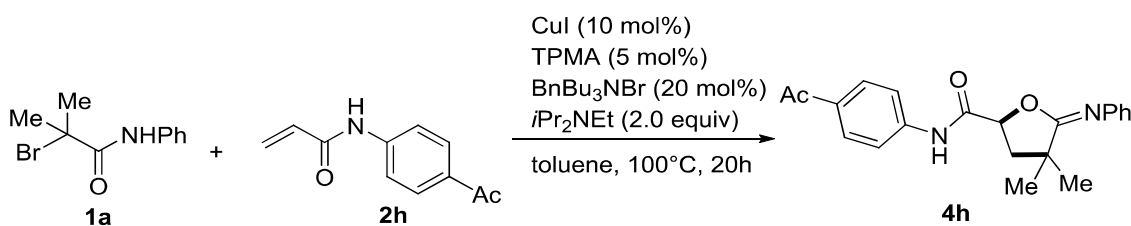
N-(4-methoxyphenyl)-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4g**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.3 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.5 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.9 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2g** (132 mg, 0.74 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1 then 2:1, v/v)と GPC にて精製し、イミノラクトン **4g** を収量 153 mg (0.452 mmol)、収率 90%で得た。

Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.76 (brs, 1H), 7.38-7.35 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.53 (dd, *J* = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 168.17, 166.48, 156.93, 147.22, 129.84, 129.10, 124.06, 121.64, 121.59, 114.38, 76.52, 55.60, 41.82, 40.51, 26.32, 26.22; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3401, 2965, 2932, 1686, 1593, 1509, 1244, 1195, 827, 732; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₀H₂₃N₂O₃ 339.1708, found 339.1708.

N-(4-acetylphenyl)-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4h**)の合成

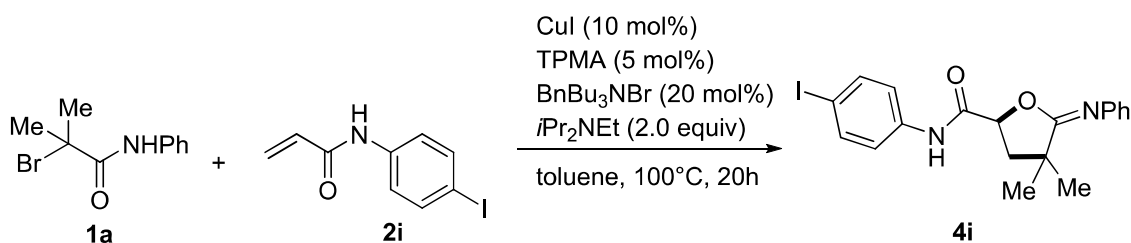


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.4 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.2 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.3 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2h** (140 mg, 0.74 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマト

グラフィー (hexane-EtOAc =5:1 then 2:1, v/v)と GPC にて精製し、イミノラクトン **4h** を収量 146 mg (0.417 mmol)、収率 83% で得た。

White semisolid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (brs, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.87 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.27 (dd, *J* = 13.0, 8.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 196.90, 168.76, 166.09, 147.14, 140.94, 133.63, 129.93, 129.17, 124.21, 121.55, 119.11, 76.37, 41.75, 40.53, 26.60, 26.27, 26.11; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3391, 2967, 2931, 1676, 1593, 1523, 1406, 1358, 1178, 838, 729; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₁H₂₃N₂O₃ 351.1708, found 351.1708.

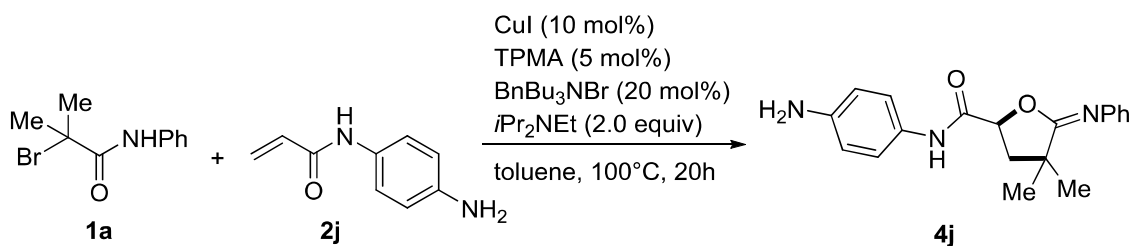
N-(4-iodophenyl)-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4i**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.4 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.6 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.7 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2i** (204 mg, 0.74 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =7:1, 5:1 then 2:1, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4i** を収量 207 mg (0.477 mmol)、収率 95% で得た。

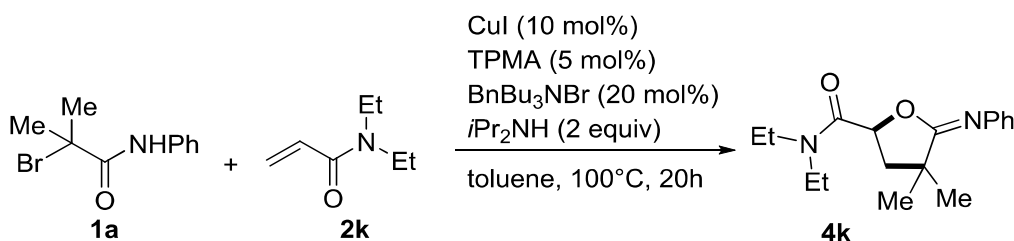
Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (brs, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 13.0, 7.8 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.1, 8.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 168.49, 166.21, 147.15, 138.21, 136.53, 129.14, 124.16, 121.62, 121.57, 88.41, 76.42, 41.74, 40.52, 26.29, 26.14; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3392, 2965, 2930, 1685, 1591, 1517, 1484, 1392, 1047, 821, 731; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₂₀N₂O₂I 435.0569, found 435.0573.

N-(4-aminophenyl)-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4j**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.4 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.2 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2j** (122 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物の ¹H NMR 測定により **4j** の収率を決定した。

N,N-diethyl-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4k**)の合成

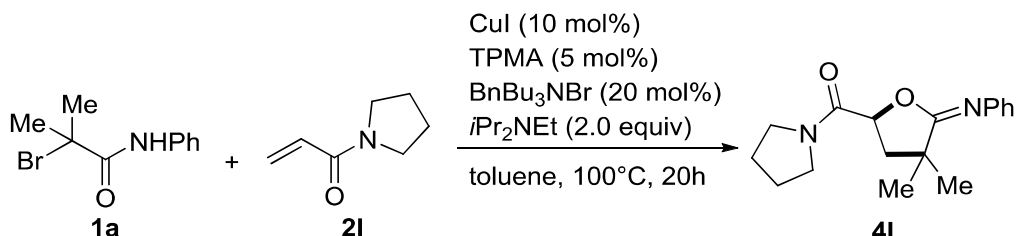


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.6 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.4 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.8 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2k** (96.0 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、イミノラクトン **4k** を収量 125 mg (0.439 mmol)、収率 87%で得た。

Pale yellow solid. Mp: 61-62°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 4.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.45 (dd, *J* = 13.2, 8.2 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.69, 167.48, 147.30, 128.57, 123.48, 122.48, 74.92, 41.73, 40.70, 40.64, 40.43, 27.30, 26.54, 14.28, 12.77; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2987, 2932,

1694, 1647, 1447, 1382, 746; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{17}H_{25}N_2O_2$ 289.1916, found 289.1915.

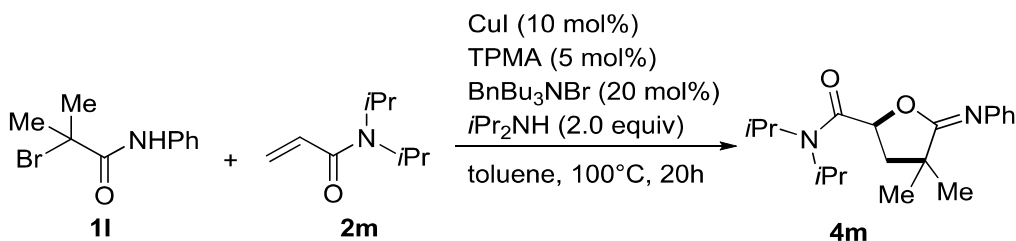
(4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-yl)(piperidin-1-yl)methanone (**4l**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.4 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2l** (93.8 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =1:1 then 1:3, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4l** を収量 108 mg (0.377 mmol)、収率 75%で得た。

Pale brown solid. Mp: 103-104°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 7.1, 6.8, 1.8 Hz, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.47, 167.45, 147.21, 128.61, 123.61, 122.71, 76.08, 46.58, 46.39, 40.52, 40.38, 27.13, 26.47, 26.29, 23.82; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3054, 2951, 2932, 2880, 1772, 1697, 1645, 1593, 1443, 1351, 1307, 795; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{17}H_{23}N_2O_2$ 286.1681, found 286.1685.

N,N-diisopropyl-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**4m**)の合成

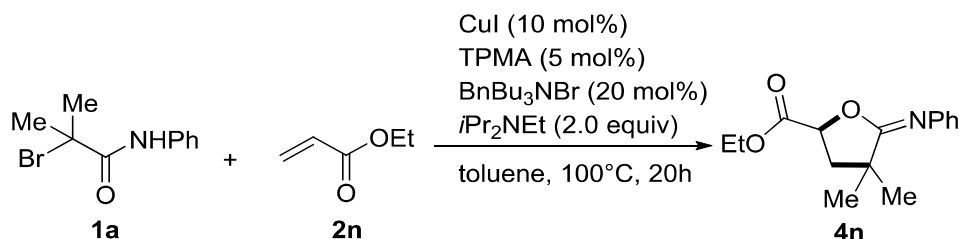


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.8 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg, 0.10

mmol)、アクリルアミド **2m** (116 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4m** を収量 140 mg (0.441 mmol)、収率 88%で得た。

White solid. Mp: 76-77°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 3.99 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 2.49 (dd, *J* = 12.9, 8.5 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 167.53, 166.75, 147.35, 128.53, 123.49, 122.59, 75.88, 48.63, 46.26, 40.35, 39.95, 27.17, 26.40, 20.79, 20.55, 20.37, 20.22; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2986, 2932, 2873, 1772, 1653, 1607, 1593, 1526, 1436, 1387, 1201, 1111, 1046, 751; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₂₉N₂O₂ 317.2229, found 317.2227.

Ethyl-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxylate (**4n**)の合成

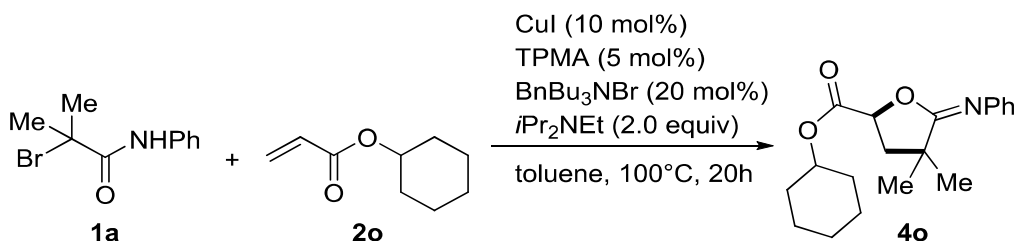


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.4 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.2 mg, 0.10 mmol)、アクリルエステル **2n** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =10:1 then 5:1, v/v)と GPC にて精製し、イミノラクトン **4n** を収量 79.9 mg (0.306 mmol)、収率 61%で得た。

Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 12.6, 8.3 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 170.98, 167.03, 146.86, 128.68, 123.82, 122.65, 75.21, 61.77, 41.73, 40.30, 27.10, 26.57, 14.23; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3057, 2972, 2933, 1750, 1700, 1593, 1487, 745; HRMS (ESI-MS)

m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{15}H_{20}NO_3$ 262.1443, found 262.1443.

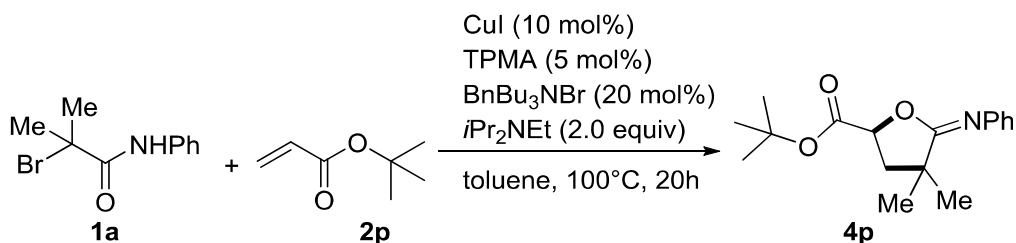
Cyclohexyl-4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxylate (**4o**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.4 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.3 mg, 0.10 mmol)、アクリルエステル **2o** (0.12 mL, 0.76 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=10:1 then 8:1, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4o** を収量 112 mg (0.355 mmol)、収率 71%で得た。

Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.87 (sept, J = 3.7 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 6.5, 8.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 12.8, 8.2 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.42-1.39 (m, 1H), 1.38 (s, 6H), 1.35-1.25 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 170.51, 167.26, 146.94, 128.65, 123.79, 122.65, 75.33, 74.24, 41.80, 40.25, 31.50, 31.47, 27.17, 26.62, 25.34, 23.60; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2934, 2859, 1700, 1593, 1487, 1450, 1194, 1059, 745; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{18}H_{25}NO_3$ 303.1834, found 303.1837.

tert-butyl -4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxylate (**4p**)の合成

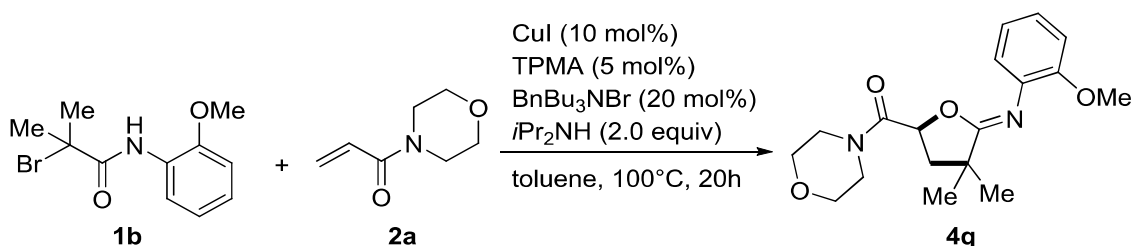


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.8 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg,

0.10 mmol)、アクリルエステル **2p** (0.11 mL, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =10:1, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4p** を収量 100 mg (0.346 mmol)、収率 69%で得た。

Green oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 12.9, 8.3 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 170.11, 167.35, 147.02, 128.65, 123.72, 122.61, 82.65, 75.52, 41.82, 40.21, 28.09, 27.17, 26.60; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2968, 1746, 1698, 1366, 1149, 1057; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+Na⁺] Calcd for C₁₇H₂₃NO₃Na 312.1575, found 312.1573.

(5-((2-methoxyphenyl)imino)-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)(morpholino)methanone (**4q**)の合成

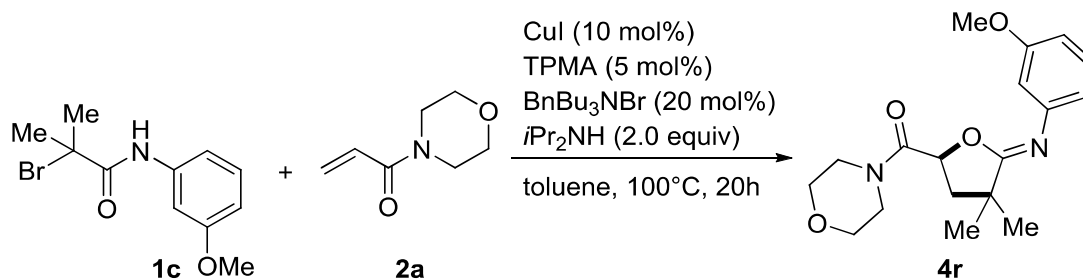


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1b** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.7 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.4 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.7 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=1:1 then 1:2, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4q** を収量 140 mg (0.421 mmol)、収率 84%で得た。

Orange oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 3H), 4.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 3H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 167.74, 166.73, 150.84, 136.88, 124.29, 122.60, 120.71, 111.70, 74.88, 66.80, 66.71, 56.02, 46.35, 43.07, 40.28, 39.97, 26.90, 26.31; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2963, 2928, 2858, 1701, 1652, 1491, 1455, 1110, 748; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for

C₁₈H₂₅N₂O₄ 333.1814, found 333.1813.

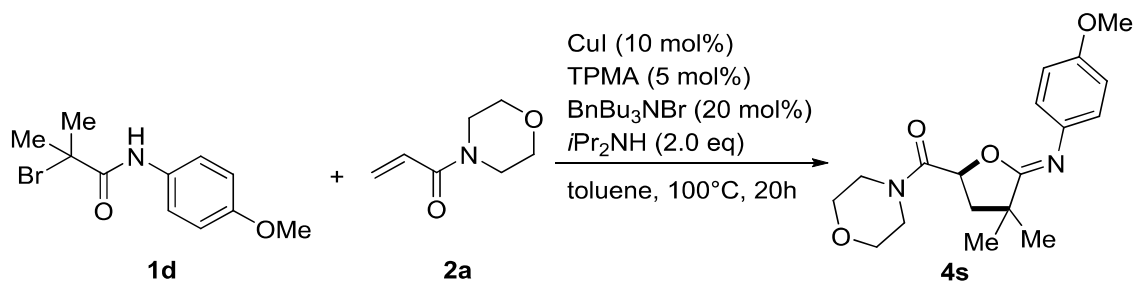
(5-((3-methoxyphenyl)imino)-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)(morpholino)methanone (**4r**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1c** (136 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.8 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=1:1 then 1:3, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4r** を収量 136 mg (0.410 mmol)、収率 82%で得た。

Red oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62-6.57 (m, 3H), 4.95 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 3H), 3.41-3.34 (m, 3H), 2.55 (dd, *J* = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 167.05, 166.78, 160.01, 148.36, 129.22, 114.92, 109.41, 108.29, 74.91, 66.84, 66.75, 55.34, 46.31, 43.02, 40.45, 39.88, 27.07, 26.38; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2963, 2929, 2858, 1696, 1653, 1592, 1437, 1150, 847, 770; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₂₅N₂O₄ 333.1814, found 333.1815.

(5-((4-methoxyphenyl)imino)-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)(morpholino)methanone (**4s**)の合成

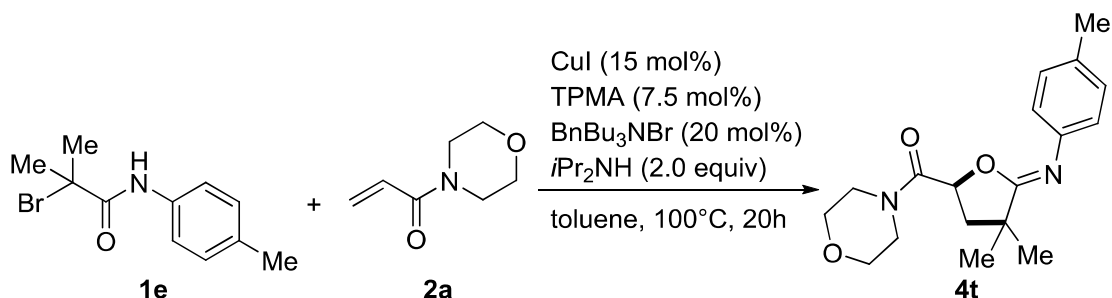


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1d** (136 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプ

ロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =1:1, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4s** を収量 132 mg (0.396 mmol)、収率 79%で得た。

Yellow solid. Mp: 110-112°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.95 (dd, J = 7.1, 8.6 Hz, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 3H), 3.49-3.39 (m, 3H), 2.52 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.05, 166.23, 156.26, 139.87, 124.10, 113.80, 74.80, 66.88, 66.82, 55.53, 46.24, 42.93, 40.46, 39.91, 27.05, 26.46; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2956, 2930, 2852, 1772, 1681, 1647, 1501, 1439, 1382, 840, 787; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ 333.1814, found 333.1811.

(4,4-dimethyl-5-(p-tolylimino)tetrahydrofuran-2-yl)(morpholino)methanone (**4t**)の合成

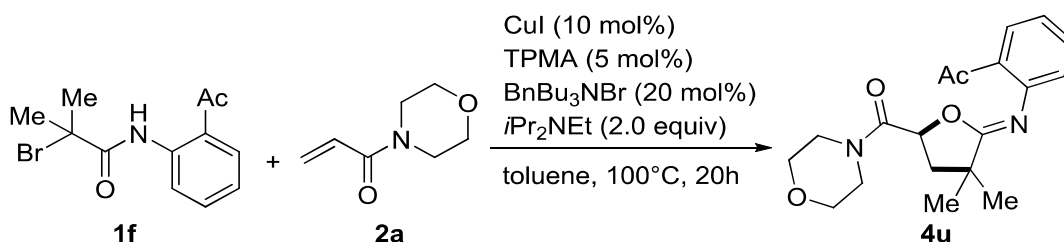


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1e** (128 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (14.0 mg, 0.074 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.8 mg, 0.037 mmol)、ジイソピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (36.0 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =1:1 then 1:3, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4t** を収量 115 mg (0.365 mmol)、収率 73%で得た。

Pale orange solid. Mp: 76-77°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 3H), 3.44-3.37 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 13.2, 8.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.88, 166.50, 144.18, 133.11, 129.07, 122.48,

74.74, 66.80, 66.73, 46.21, 42.92, 40.36, 39.88, 27.05, 26.42, 20.98; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2965, 2921, 2858, 1697, 1653, 1507, 1438, 1362, 834, 729; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ 317.1865, found 317.1856.

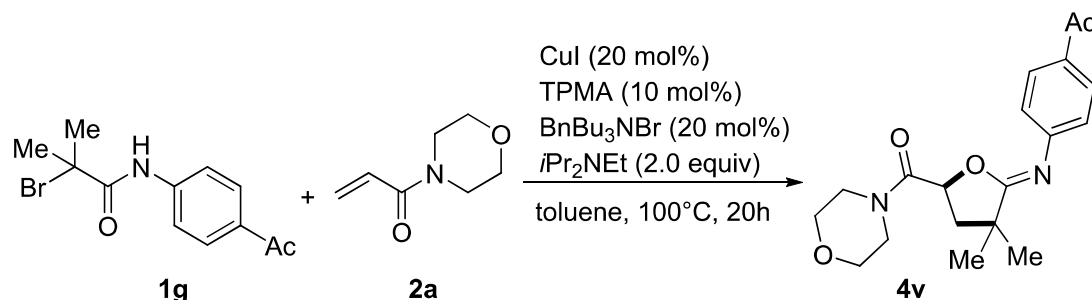
1-(2-((3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)dihydrofuran-2(3H)-ylidene)amino)phenyl)ethan-1-one (**4u**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1f** (142 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μL , 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=1:1 then 1:3, v/v)と GPC にて精製し、イミノラクトン **4u** を収量 137 mg (0.398 mmol)、収率 80%で得た。

Green oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 13.1, 8.5$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.18 (dd, $J = 13.1, 7.1$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 201.36, 167.51, 166.46, 146.70, 132.10, 131.89, 129.02, 123.52, 123.11, 75.00, 66.76, 66.64, 46.23, 43.00, 40.47, 39.89, 30.53, 26.74, 26.34; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2967, 2925, 2859, 1700, 1653, 1593, 1440, 1356, 758; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ 345.1814, found 354.1814.

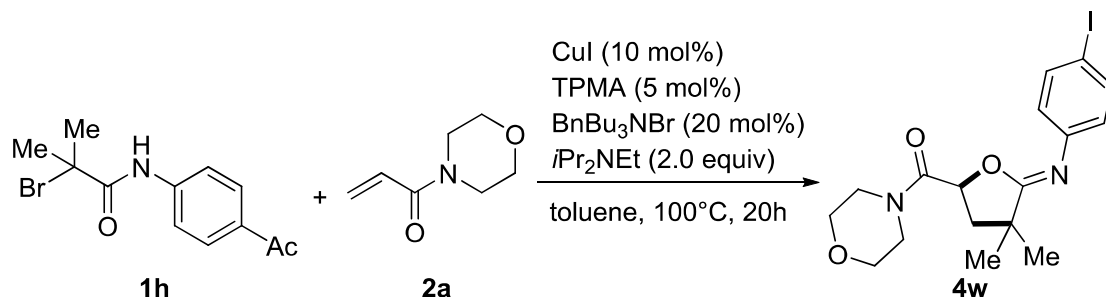
(4,4-dimethyl-5-(p-tolylimino)tetrahydrofuran-2-yl)(morpholino)methanone (**4v**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1g** (142 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (19.0 mg, 0.10 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (14.7 mg, 0.050 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (36.0 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=1:1 then 1:23 v/v)と GPC にて精製し、イミノラクトン **4v** を収量 98.8 mg (0.287 mmol)、収率 57%で得た。

Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 3H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 13.2, 8.2 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 13.2, 7.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 197.46, 168.01, 166.66, 152.18, 132.81, 129.33, 122.36, 75.02, 66.83, 66.66, 46.17, 42.95, 40.66, 39.94, 27.17, 26.58, 26.40; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2966, 2926, 2859, 1664, 1592, 1438, 1358, 852; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₂₅N₂O₄ 345.1814, found 345.1816.

(5-((4-iodophenyl)imino)-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)(morpholino)methanone (**4w**)の合成

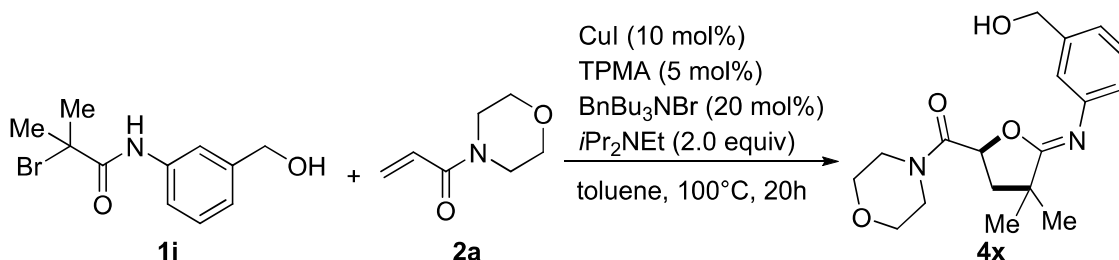


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1h** (184 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.3 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg,

0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=1:1 then 1:3, v/v)と GPC にて精製し、イミノラクトン **4w** を収量 188 mg (0.439 mmol)、収率 88%で得た。

White semisolid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.95 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 3H), 2.52 (dd, $J = 12.8, 8.3$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 12.9, 7.1$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.59, 166.76, 146.83, 137.53, 124.85, 87.38, 74.90, 66.85, 66.71, 46.19, 42.94, 40.59, 39.95, 27.13, 26.41; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2965, 2924, 2857, 1691, 1654, 1479, 1205, 1112, 1036, 840; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 429.0675, found 429.0679.

(5-((3-(hydroxymethyl)phenyl)imino)-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)(morpholino)methanone (**4x**)の合成

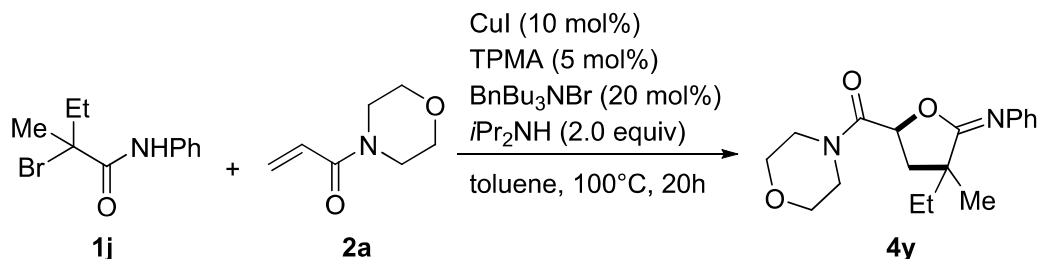


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1i** (137 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.9 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.2 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.4 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=1:10 then 0:1, v/v)と GPC にて精製し、イミノラクトン **4x** を収量 105 mg (0.316 mmol)、収率 63%で得た。

Yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 3H), 3.42-3.34 (m, 3H), 2.55 (dd, $J = 12.9, 8.6$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 13.1, 7.0$ Hz, 1H), 1.68 (brs, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.26, 166.80, 147.13, 141.64, 128.67, 122.29, 121.61, 121.03, 74.85, 66.79, 66.66, 65.20, 46.23, 42.97, 40.49, 39.89, 27.06, 26.38; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3405, 2966, 2926, 2860, 1689, 1645, 1438, 1363, 1205, 1111, 728; HRMS

(ESI-MS) m/z $[M+H]^+$ Calcd for $C_{18}H_{25}N_2O_4$ 333.1814, found 333.1813.

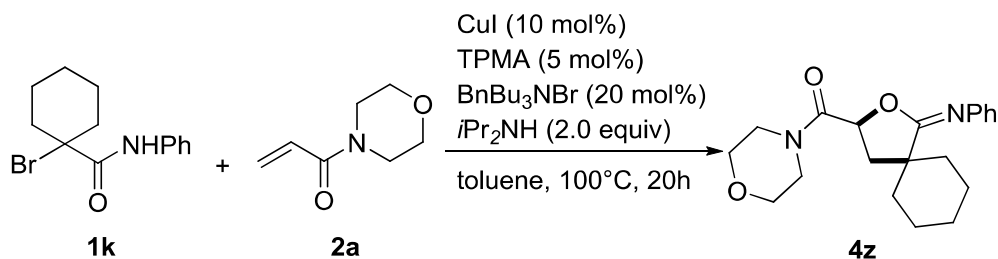
(4-ethyl-4-methyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-yl)(morpholino)methanone (**4y**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1j** (128 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.2 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、イミノラクトン **4y** を収量 148 mg (0.467 mmol)、収率 93%で得た。

White solid. Mp: 91-93°C. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ : 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.95-6.90 (m, 3H), 4.90-4.85 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 3H), 3.36-3.24 (m, 3H), 2.40 (dd, J = 13.0, 9.0 Hz, 0.5H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.94 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 0.5H), 1.66 and 1.63 (qX2, J = 7.4 and 7.4 Hz, 2H), 1.26 and 1.25 (sX2, 3H), 0.94 and 0.91 (tX2, J = 7.4 and 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 167.13, 166.77, 166.52, 166.47, 147.31, 147.17, 128.64, 128.53, 123.77, 123.73, 123.66, 123.62, 122.36, 75.08, 74.98, 74.88, 66.80, 66.73, 46.24, 44.15, 44.10, 42.95, 36.93, 36.34, 32.71, 31.41, 24.76, 24.52, 9.05, 8.90; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2968, 1696, 1625, 1440, 1112, 725; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H]^+$ Calcd for $C_{18}H_{25}N_2O_3$ 317.1865, found 317.1866.

Morpholino(1-(phenylimino)-2-oxaspiro[4.5]decan-3-yl)methanone (**4z**)の合成

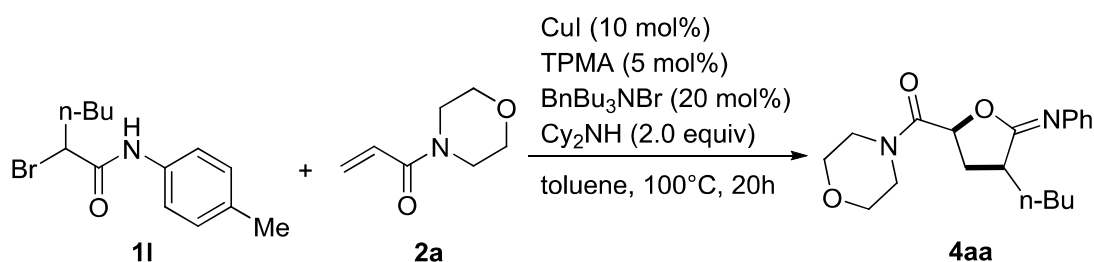


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1k** (141 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.6 mg, 0.10

mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、イミノラクトン **4z** を収量 146 mg (0.428 mmol)、収率 86%で得た。

White solid. Mp: 89-91°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.04-6.99 (m, 3H), 7.03 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 3H), 2.50 (dd, $J=13.7, 8.1$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J=13.2, 7.7$ Hz, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 6H), 1.43-1.35 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.14, 167.09, 147.26, 128.60, 123.69, 122.51, 75.37, 66.85, 66.75, 46.27, 44.80, 42.99, 35.26, 34.69, 25.43, 22.78, 22.74; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2986, 2935, 2853, 1680, 1644, 1591, 1486, 1446, 1022, 766; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ 343.2021, found 343.2028.

(4-butyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-yl)(morpholino)methanone (**4aa**)の合成

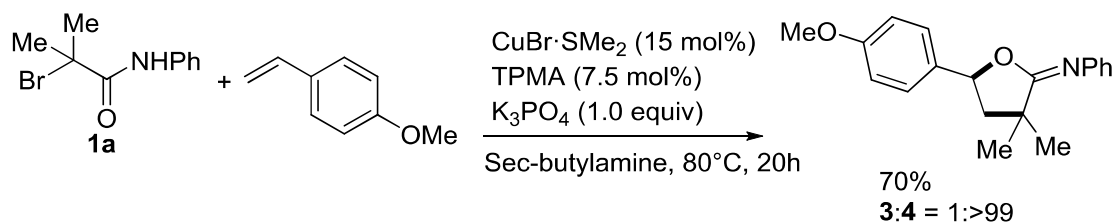


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **11** (135 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.4 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジシクロヘキシルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウム (37.5 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーと GPC にて精製し、イミノラクトン **4aa** を収量 141 mg (0.427 mmol)、収率 85%で得た。

Yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.28-7.24 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 3H), 5.03 (dd, $J=8.2, 3.2$ Hz, 0.6H), 4.88 (dd, $J=9.3, 6.7$ Hz, 0.4H), 3.89-3.27 (m, 9H), 3.00-2.94 (m, 0.6H), 2.89-2.81 (m, 0.4H), 2.75-2.71 (m, 0.6H), 2.49-2.43 (m, 0.4H), 2.36-2.29 (m, 0.4H), 2.09-1.95 (m, 1+0.6H), 1.46-1.35 (m, 4H), 0.93 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.27, 166.53, 164.26, 163.55, 147.05, 128.57, 128.54, 123.70, 123.60, 122.44, 122.36, 76.25, 75.71, 66.75, 66.69, 66.65, 66.48, 46.16, 45.92, 42.85, 42.56, 40.67, 39.72, 32.11, 31.66, 31.40, 31.32, 29.71, 29.57, 22.59, 14.03; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2956, 2925, 2856, 1695, 1653, 1437, 1112, 1031; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ 331.2021, found 331.2023.

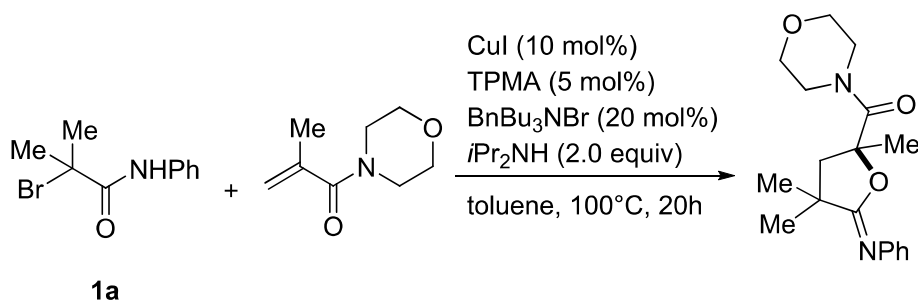
(*S,E*)-5-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-N-phenyldihydrofuran-2(3H)-imine の合成 (Scheme 2-30)

33)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.6 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.9 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (107 mg, 0.50 mmol)、4-メトキシシスチレン (0.10 mL, 0.75 mmol)、*Sec*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の ¹H NMR 分析よりイミノラク톤の収率を決定した。またこのとき、目的のラクタムは GC-MS 分析および ¹H NMR 分析により確認できなかった。

Morpholino(2,4,4-trimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-yl)methanone の合成 (Scheme 2-31)

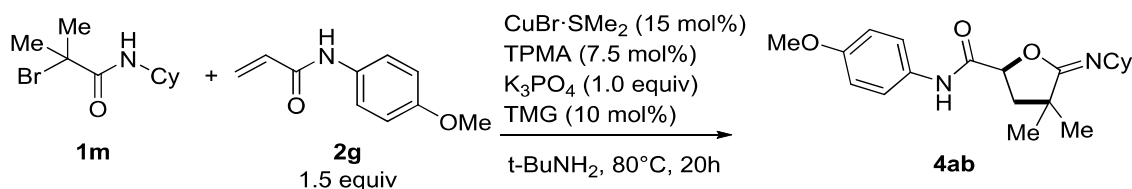


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン(0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウム (37.5 mg, 0.10 mmol)、メタクリルアミド (116 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、イミノラク톤を収量 133 mg (0.420 mmol)、収率 84%で得た。

Yellow solid. Mp: 86-87°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.34-3.25 (m, 4H), 3.20 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 170.81, 167.50, 147.65, 128.63, 123.59, 122.10, 85.74, 67.07,

66.97, 48.69, 47.41, 44.00, 40.20, 27.67, 27.44, 26.53; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2986, 2932, 2873, 1772, 1653, 1607, 1593, 1526, 1436, 1387, 1201, 1111, 1046, 751; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ 317.1865, found 317.1867.

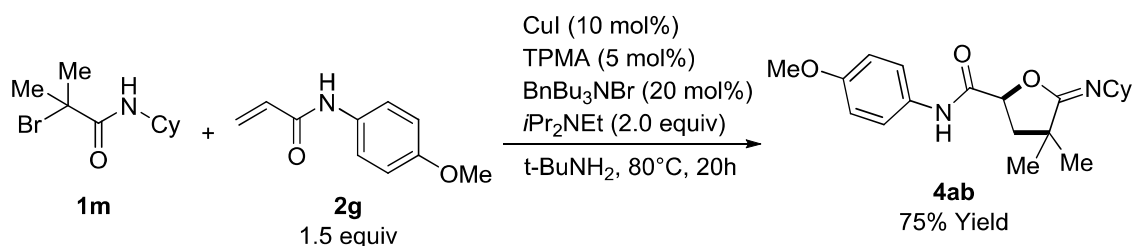
5-(cyclohexylimino)-*N*-(4-methoxyphenyl)-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**4ab**)の合成(Scheme 2-33)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1m** (125 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.6 mg, 0.076 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (106 mg, 0.50 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.7 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2g** (133 mg, 0.75 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=1:1, then 1:3, v/v)と GPC にて精製し、イミノラクトン **4ab** を収量 77.5 mg (0.225 mmol)、収率 45%で得た。またこのとき、目的のラクタム **3ab** は GC-MS 分析により確認できなかった。

Orange oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (brs, 1H), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.77 (brs, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (brs, 1H), 2.41 (dd, $J = 12.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 13.0, 8.6$ Hz, 1H), 1.83-1.64 (m, 6H), 1.39-1.31 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.86, 156.94, 129.90, 121.76, 114.41, 55.84, 55.61, 42.33, 39.55, 34.35, 33.84, 26.45, 26.40, 25.83, 25.20, 25.09; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3407, 2930, 2855, 1685, 1510, 1458, 1390, 1106, 1041, 827; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ 345.2178, found 345.2181.

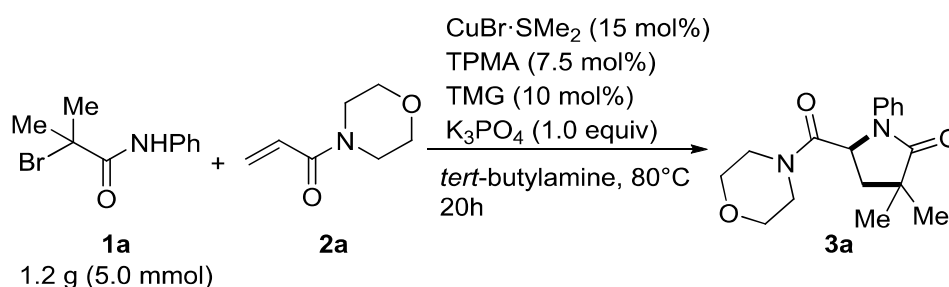
5-(cyclohexylimino)-*N*-(4-methoxyphenyl)-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**4ab**)の合成(Scheme 2-33)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1m** (125 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅

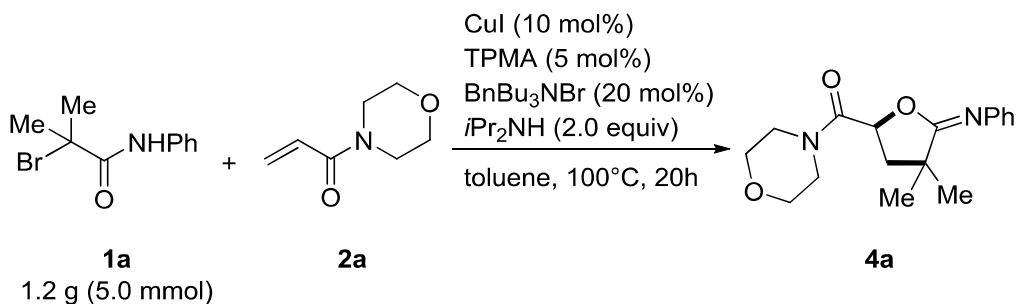
(I) (9.7 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.6 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムアンモニウムブロミド (35.9 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2g** (133 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の ¹H NMR 分析よりイミノラクトン **4ab** の収率を決定した。

グラムスケールによる 3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)-1-phenylpyrrolidin-2-one (**3a**) の合成(Scheme 2-34)



20 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (1209 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体(155 mg, 0.75 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (110 mg, 0.38 mmol)、リン酸カリウム(1050 mg, 4.9 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (59 mg, 0.50 mmol)、アクリルアミド **2a** (0.95 mL, 7.5 mmol)、*tert*-ブチルアミン(10 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルにより希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane-EtOAc=1:1, 1:2 then 1:5, v/v)にて精製し、ラクタム **3a** を収量 1047 mg(3.46 mmol)、収率 69%で得た。

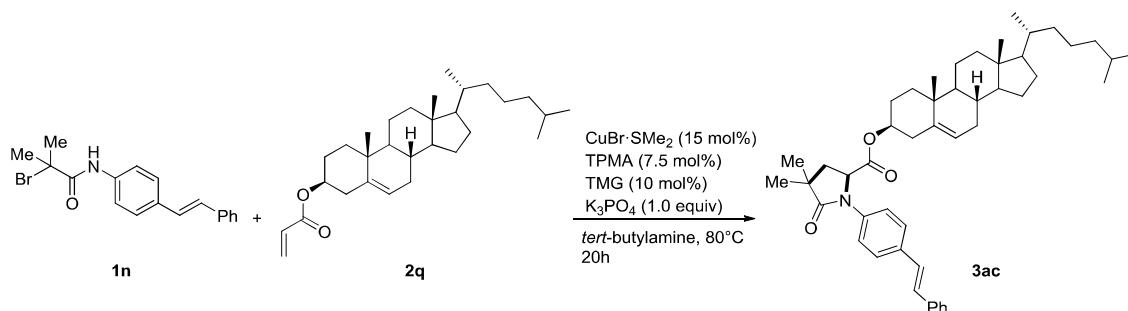
グラムスケールでの4,4-dimethyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-yl(morpholino)methanone (**4a**)の合成(Scheme 2-34)



20 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (1215 mg, 5.0 mmol)、

ヨウ化銅(I) (96 mg, 0.50 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (74 mg, 0.25 mmol)、ジイソプロピルアミン (1.4 mL, 10 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (357 mg, 1.0 mmol)、アクリルアミド **2a** (0.95 mL, 7.5 mmol)、トルエン (10 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =3:1, 1:1 then 1:2, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4a** を収量 1214 mg (4.01 mmol)、収率 80%で得た。

(3*S*,8*S*,10*R*,13*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl) 2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl 4,4-dimethyl-5-oxo-1-(4-((*E*)-styryl)phenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (**3ac**)の合成(Scheme 2-35)

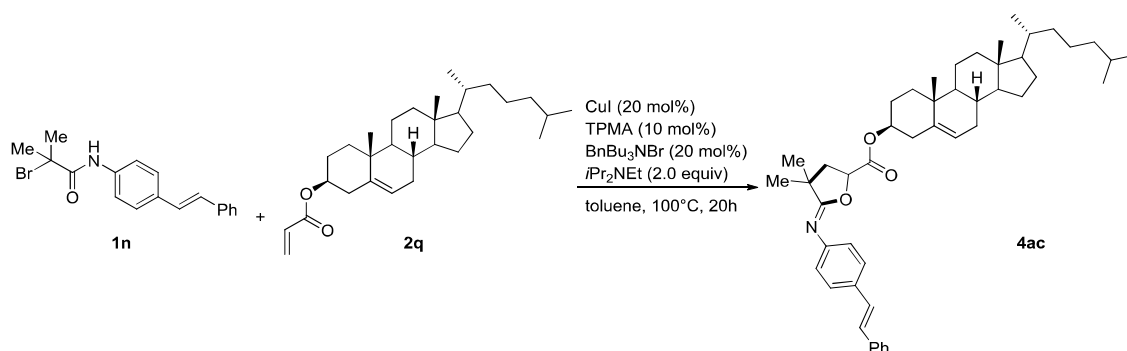


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1n** (171 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.5 mg, 0.075 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (11.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.51 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.2 mg, 0.06 mmol)、アクリルアミド **2q** (328 mg, 0.74 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =8:1, v/v)にて精製し、ラクタム **3ac** を収量 128 mg (0.182 mmol)、収率 36%で得た。

White solid. Mp:213-214°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.51-7.50 (m, 6H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 5.32 (dd, *J* = 20.1, 5.1 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 2.40 (dd, *J* = 12.7, 8.7 Hz, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.07 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.34-1.31 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.20 (m, 1H), 1.16-1.01 (m, 8H), 0.97 (s, 3H), 0.96-0.93 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 0.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 178.96, 171.45, 139.15, 139.12, 138.04, 137.40, 134.44, 134.41, 128.80, 128.54, 128.02, 127.71, 127.03, 126.58, 123.26, 123.23, 121.71, 121.66, 75.54, 58.59, 56.74,

56.22, 50.04, 42.40, 41.33, 39.78, 39.62, 38.17, 38.15, 37.90, 37.71, 36.92, 36.87, 36.63, 36.28, 35.90, 31.98, 31.91, 28.33, 28.13, 27.68, 27.46, 25.92, 25.90, 25.71, 24.38, 23.94, 22.96, 22.69, 21.11, 19.38, 18.82, 11.96; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2934, 2871, 1733, 1692, 1513, 1466, 1398, 1303, 1192, 726; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{NO}_3$ 704.5043, found 704.5043.

(3*S*,8*S*,10*R*,13*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl 4,4-dimethyl-5-((4-((*E*)-styryl)phenyl)imino)tetrahydrofuran-2-carboxylate (**4ac**)の合成(Scheme 2-35)



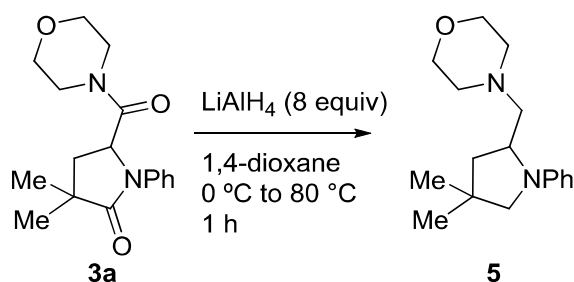
5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1n** (172 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (19.1 mg, 0.10 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (14.7 mg, 0.050 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.3 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2q** (330 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane-EtOAc =10:1, v/v)にて精製し、イミノラクトン **4ac** を収量 179 mg (0.254 mmol)、収率 51%で得た。

Green semisolid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.41 (brs, 1H), 4.79 (dd, $J = 7.1, 6.8$ Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 3H), 2.17 (dd, $J = 12.9, 6.7$ Hz, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 4H), 1.26 (brs, 6H), 1.34-1.25 (m, 4H), 1.19-1.06 (m, 8H), 1.03 (s, 3H), 1.01-0.95 (m, 4H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 0.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170.41, 167.41, 146.51, 139.24, 137.81, 133.06, 128.80, 128.75, 127.36, 127.28, 126.98, 126.46, 123.36, 123.34, 123.19, 75.67, 75.66, 75.38, 56.78, 56.24, 50.10, 42.44, 41.79, 40.39, 39.82, 39.64, 38.05, 36.99, 36.70, 36.31, 35.92, 32.02, 31.96, 28.36, 28.15, 27.80, 27.77, 27.17, 26.64, 24.41, 23.96, 22.97, 22.71, 21.16, 19.45, 18.85, 12.00; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2934, 2866, 1700, 1596, 1506, 1467, 1364, 1060, 827, 730; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{NO}_3$

704.5043, found 704.5053.

4. Applications

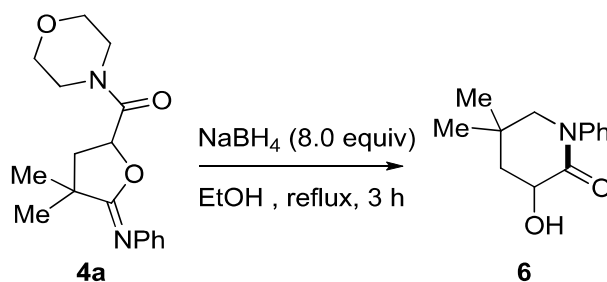
4-((4,4-dimethyl-1-phenylpyrrolidin-2-yl)methyl)morpholine (**5**)の合成(Scheme 2-36)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 LiAlH_4 (60.4 mg, 1.59 mmol)と 1,4-ジオキササン (1.0 mL) を加え、0°Cに冷却した。ラクタム **3a** (60.4 mg, 0.20 mmol) の 1,4-ジオキササン溶液(1.0 mL)を加えた後に 80°Cで 1 時間加熱攪拌した。得られた反応混合物を蒸留水(5.0 mL)、15wt%水酸化ナトリウム溶液(0.50 mL)、蒸留水(1.5 mL)にてクエンチ後、得られた水溶液を酢酸エチル (10 mL×3)にて抽出した。得られた有機相を蒸留水(10 mL)と飽和食塩水(10 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、沈殿をろ過した。得られたろ液ををエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =10:1 then 3:1, v/v)にて精製し、ピロリジン **5** を収量 38.3 mg (0.140 mmol)、収率 70%で得た。

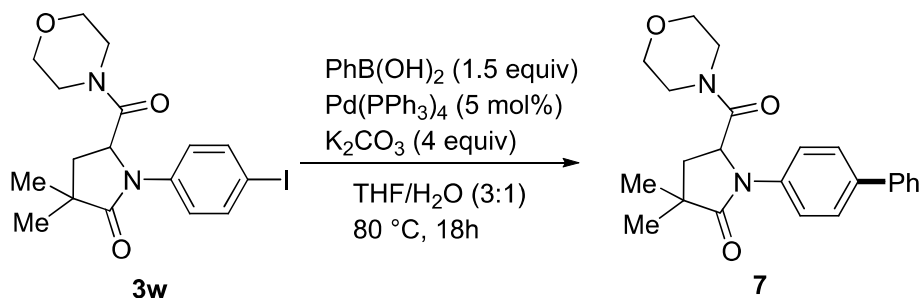
Colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 4H), 3.24 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.57-2.45 (m, 4H), 2.27 (dd, $J=12.4, 8.7$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J=12.4, 7.7$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J=12.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 148.16, 129.28, 115.96, 112.77, 67.12, 63.03, 62.35, 54.48, 46.56, 37.67, 27.74, 27.28; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2955, 2853, 1596, 1502; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ON}_2$ 275.2123, found 275.2124.

3-hydroxy-5,5-dimethyl-1-phenylpiperidin-2-one (**6**)の合成(Scheme 2-37)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、NaBH₄ (60.8 mg, 1.61 mmol) とエタノール (1.0 mL) を加え、0°C に冷却した。ラクトン **4a** (60.5 mg, 0.20 mmol) のエタノール溶液 (1.0 mL) を加えた後に 80°C で 3 時間加熱攪拌した。得られた反応混合物を蒸留水 (3.0 mL) にてクエンチ後、得られた水溶液を酢酸エチル (5.0 mL × 3) にて抽出した。得られた有機相を飽和食塩水 (5.0 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、沈殿をろ過した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 10:1 then 1:1, v/v) にて精製し、ピペリジン **6** を収量 41.4 mg (0.190 mmol)、収率 94% で得た。Colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (m, 3H), 4.59-4.54 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 12.4, 10.1 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.73 (brs, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.42, 147.35, 128.71 (2C), 123.54, 122.60 (2C), 79.65, 64.14, 41.40, 39.26, 26.71, 26.34; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3251, 2965, 2929, 1684, 1593; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+Na⁺] Calcd for C₁₃H₁₇O₂NNa 242.1157, found 242.1155.

1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,3-dimethyl-5-(morpholine-4-carbonyl)pyrrolidin-2-one (**7**) の合成 (Scheme 2-38)

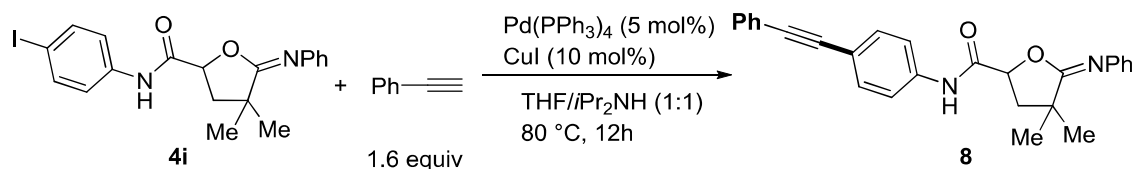


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、フェニルボロン酸 (17.6 mg, 0.14 mmol)、炭酸カリウム (56.0 mg, 0.40 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5.8 mg, 0.0050 mmol)、ラクタム **3w** (42.8 mg, 0.10 mmol)、THF (1.5 mL)、蒸留水 (0.50 mL) を加え、キャップをした。反応器を 80°C にて 18 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 1:2 then 1:3, v/v) にて精製し、鈴木宮浦カップリング体 **7** を収量 28.4 mg (0.075 mmol)、収率 75% で得た。

Orange oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.52 (m, 6H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 3.67-3.63 (m, 5H), 3.57 (brs, 3H), 2.35 (dd, *J* = 12.6, 9.0 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178.99, 169.26, 140.62, 138.48, 137.96, 128.90, 127.78, 127.37, 127.14, 122.44, 67.09, 66.65, 56.51, 45.87, 42.76, 41.38, 38.17, 26.20, 25.93; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2964, 2860, 1690, 1652, 1521, 1486, 1457,

1391, 1270, 1114, 840, 760; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+Na^+]$ Calcd for $C_{23}H_{27}O_3N_2$ 379.2021, found 379.2024.

4,4-dimethyl-N-(4-(phenylethynyl)phenyl)-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**8**)の合成(Scheme 2-39)

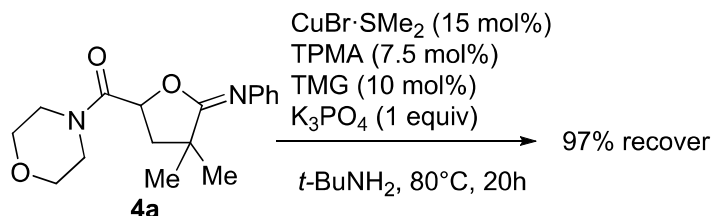


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5.8 mg, 0.0050 mmol)、ヨウ化銅(I) (1.9 mg, 0.010 mmol)、イミノラクトン **4i** (43.4 mg, 0.10 mmol)、フェニルアセチレン(18 μL , 0.16 mmol)、(THF (1.0 mL)、ジイソプロピルアミン(1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を $80\text{ }^\circ\text{C}$ にて 12 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane-EtOAc=5/1, 3/1 then 2/1, v/v)にて精製し、園頭カップリング体 **8** を収量 37.7 mg (0.092 mmol)、収率 92%で得た。

Orange oil. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (brs, 1H), 7.53-7.49 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.35-7.34 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.03 ($J = 7.3$ Hz, 2H), 4.86 (t, $J = 7.9$, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.0, 7.9$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.43, 166.25, 147.18, 136.69, 132.64, 131.68, 129.15, 128.49, 128.41, 124.17, 123.29, 121.62, 119.83, 119.51, 89.53, 88.99, 76.44, 41.81, 40.54, 26.30, 26.17; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3395, 2970, 2250, 1689, 1593, 1518, 1407, 1109, 838, 725; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{27}H_{25}O_2N_2$ 409.1916, found 409.1915.

5. 反応機構の検証

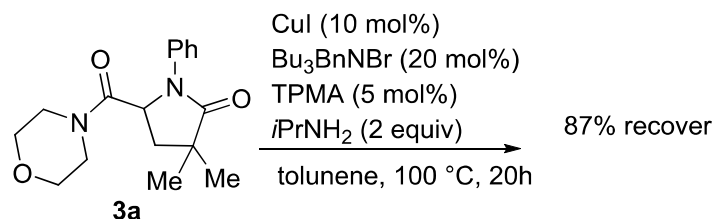
イミノラクトン **4a** からラクタム **3a** への変換検討(Scheme 2-43)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、イミノラクトン **4a** (75.9 mg, 0.25 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (7.7 mg, 0.038 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (5.3 mg, 0.018 mmol)、リン酸カリウム (52.9 mg, 0.25 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (3.2 mg, 0.028

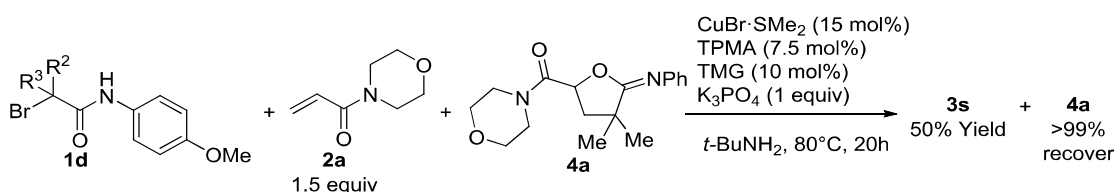
mmol)、*tert*-ブチルアミン (0.50 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の GC-MS および ¹H NMR 分析より、ラクタム **3a** は確認されなかった。

ラクタム **3a** からイミノラクトン **4a** への変換検討(Scheme 2-43)



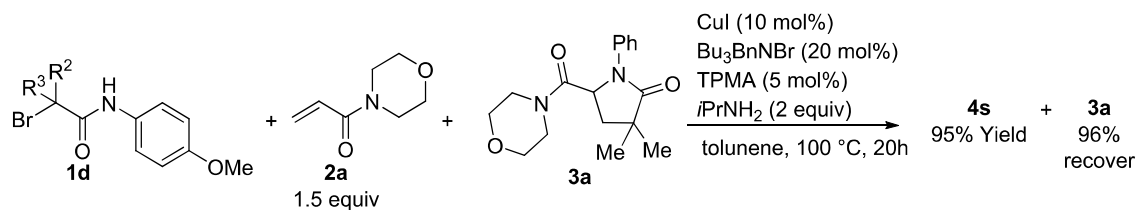
5 mL スクリューバイアルに攪拌子、ラクタム **3a** (75.3 mg, 0.25 mmol)、ヨウ化銅(I) (5.1 mg, 0.027 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (3.6 mg, 0.012 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.07 mL, 0.50 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (17.9 mg, 0.05 mmol)、トルエン (0.50 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の GC-MS および ¹H NMR 分析より、イミノラクトン **4a** は確認されなかった。

イミノラクトン **4a** からラクタム **3a** への変換検討(Scheme 2-44)



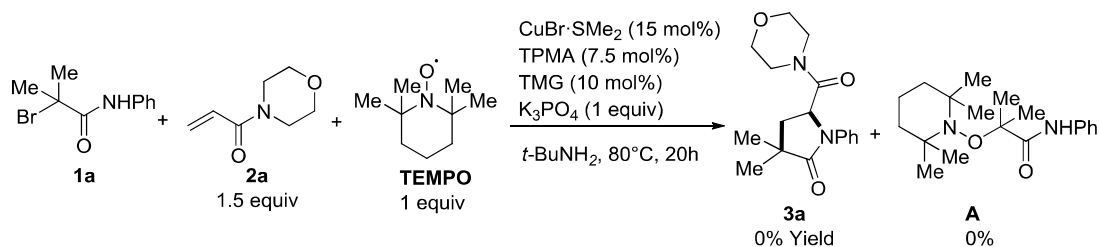
5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1d** (68.3 mg, 0.25 mmol)、イミノラクトン **4a** (76.0 mg, 0.25 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (7.9 mg, 0.038 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (5.5 mg, 0.019 mmol)、リン酸カリウム (54.1 mg, 0.25 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (3.6 mg, 0.03 mmol)、アクリルアミド **2a** (48 μL , 0.38 mmol)、*tert*-ブチルアミン (0.50 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の GC-MS および ¹H NMR 分析より、イミノラクトン **4a** の生成は確認できなかった。また ¹H NMR 分析によりラクタム **3s** の収率及びイミノラクトン **4a** の回収率を決定した。

ラクタム **3a** からイミノラクトン **4a** への変換検討(Scheme 2-45)



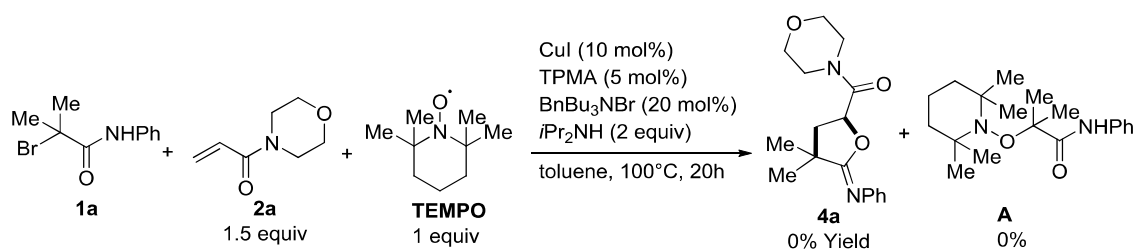
5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1d** (67.6 mg, 0.25 mmol)、ラクタム **3a** (75.8 mg, 0.25 mmol)、ヨウ化銅(I) (5.1 mg, 0.027 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (3.5 mg, 0.012 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.07 mL, 0.50 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (17.7 mg, 0.05 mmol)、アクリルアミド **2a** (48 μL , 0.38 mmol)、トルエン (0.50 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の GC-MS および ^1H NMR 分析より、ラクタム **3a** の生成は確認できなかった。また ^1H NMR 分析によりイミノラクトン **4s** の収率及びラクタム **3a** の回収率を決定した。

TEMPO を添加したラクタム化の検討(Scheme 2-45)



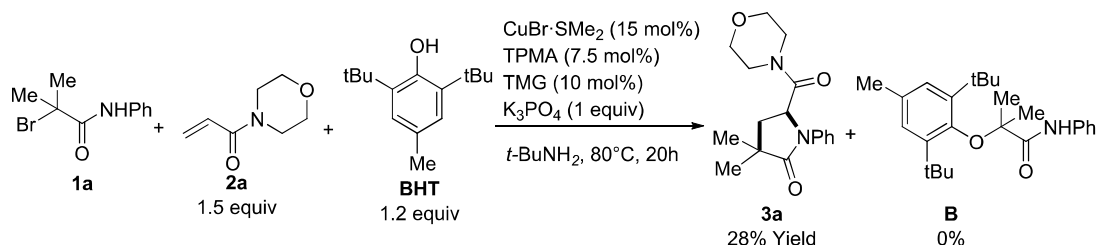
5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (120 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.3 mg, 0.074 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (12.0 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (108 mg, 0.51 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5.8 mg, 0.05 mmol)、4-アクリロイルモルホリン **2a** (95 μL , 0.75 mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド (79.0 mg, 0.50 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の GC-MS、 ^1H NMR 分析よりラクタム **3a** はおよび TEMPO 付加体 **A** は確認されなかった。

TEMPO を添加したイミノラクトン化の検討(Scheme 2-45)



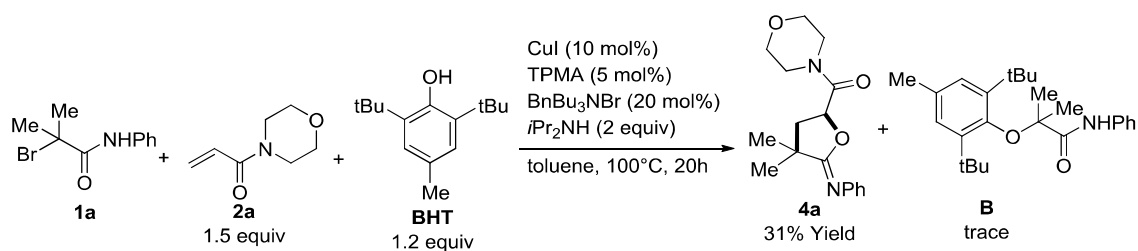
5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (123 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.8 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.1 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.9 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド (78.5 mg, 0.50 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の GC-MS、¹H NMR 分析よりイミノラクトン **4a** はおよび TEMPO 付加体 **A** は確認されなかった。

BHT を添加したラクタム化の検討(Scheme 2-47)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体 (15.9 mg, 0.075 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (10.9 mg, 0.038 mmol)、リン酸カリウム (106 mg, 0.51 mmol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (6.5 mg, 0.05 mmol)、4-アクリロイルモルホリン **2a** (95 μ L, 0.75 mmol)、ジブチルヒドロキシトルエン (132 mg, 0.60 mmol)、*tert*-ブチルアミン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。¹H NMR 分析よりラクタム **3a** を収率 28%で得た。BHT 付加体 **A** は GC-MS および ¹H NMR 分析のいずれでも確認されなかった。

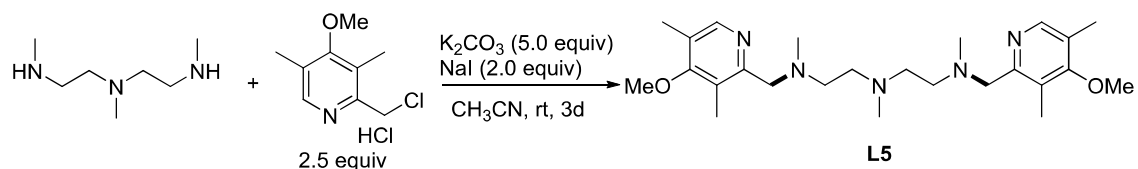
BHT を添加したイミノラクトン化の検討(Scheme 2-47)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅 (I) (9.4 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (7.3 mg, 0.025 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.14 mL, 1.0 mmol)、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド (35.5 mg, 0.10 mmol)、アクリルアミド **2a** (95 μL , 0.75 mmol)、ジブチルヒドロキシトルエン (133 mg, 0.60 mmol)、トルエン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌した後、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。 ^1H NMR 分析よりイミノラクトン **4a** を収率 31% で得た。BHT 付加体 **A** は GC-MS 分析によりわずかに確認された。

6. 配位子の合成

N^1 -((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl)- N^2 -(2-(((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl)(methyl)amino)ethyl)- N^1,N^2 -dimethylethane-1,2-diamine (**L5**) の合成

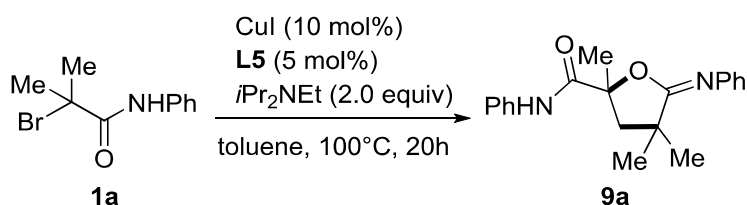


5 mL スクリューバイアルに 2-(クロロメチル)-4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン塩酸塩 (278 mg, 1.25 mmol)、炭酸カリウム (345.0 mg, 2.5 mmol)、ヨウ化ナトリウム (151 mg, 1.0 mmol)、攪拌子を加え窒素置換した後に N,N,N' -トリメチルジエチレントリアミン (72.4 mg, 0.5 mmol)、アセトニトリル (2 mL) を加え室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に蒸留水を加えて、固形物を溶解させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸トリウムで乾燥、ろ液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Wako gel® 50NH₂, EtOAc) で精製し、配位子 **L5** を収量 116 mg (0.262 mmol)、収率 53% で得た。Yellow viscous oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.59 (s, 4H), 2.54 (brs, 8H), 2.29 (s, 6H), 2.22 (s, 12H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.06, 157.01, 148.53, 126.06, 124.95, 62.86, 59.74, 55.66, 55.62, 42.76, 42.66, 13.15, 10.88, FT-IR (neat, cm^{-1}) 2940, 2784, 1563, 1455, 1395, 1251, 1094, 1003; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2$ 444.3339,

found 444.3400.

7. 二量化-環化反応の検討

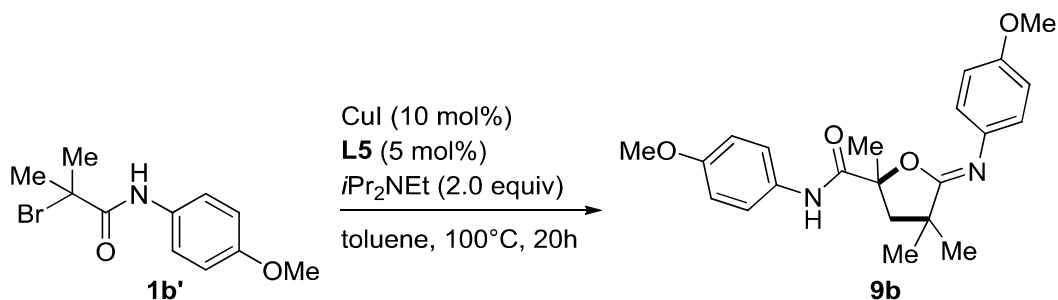
2,4,4-trimethyl-*N*-phenyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**9a**)の合成



5 mL スクリューバイアルにブromoアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.05 mmol), を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50 μ L, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび GPC にて精製し、ホモカップリング体 **9a** を収量 69 mg (0.214 mmol)、収率 85%で得た。

Yellow viscous oil, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (brs, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 13.7, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.78, 167.04, 147.60, 137.16, 129.32, 129.17, 125.02, 123.93, 121.55, 119.71, 84.89, 47.65, 40.94, 27.96, 27.59, 26.18, FT-IR (neat, cm⁻¹) 3398, 2971, 1686, 1595, 1524, 1441, 1316, 1241, 1206, 1068, 959, 752, 692; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₀H₂₃N₂O₂ 323.1759, found 323.1758.

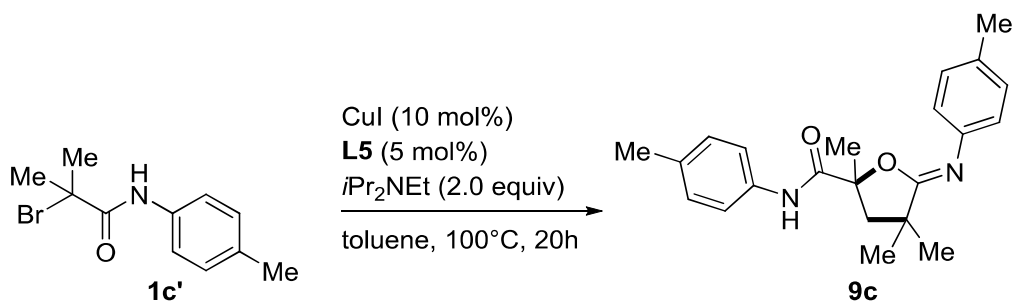
N-(4-methoxyphenyl)-5-((4-methoxyphenyl)imino)-2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**9b**)の合成



5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1b'** (136 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.6 mg, 0.05 mmol), を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50 μ L, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび GPC にて精製し、ホモカップリング体 **9b** を収量 60 mg (0.156 mmol)、収率 63% で得た。

Yellow viscous oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (brs, 1H), 7.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.78 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.64, 166.65, 156.99, 156.41, 140.22, 130.25, 123.31, 121.58, 114.44, 114.32, 84.89, 55.63, 55.57, 47.74, 41.08, 28.02, 27.62, 26.32; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3340, 2970, 2931, 1693, 1584, 1511, 1480, 1391, 1240, 1207, 1068, 824, 730; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ 383.1970, found 383.1971.

2,4,4-trimethyl-*N*-(*p*-tolyl)-5-(*p*-tolylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**9c**)の合成

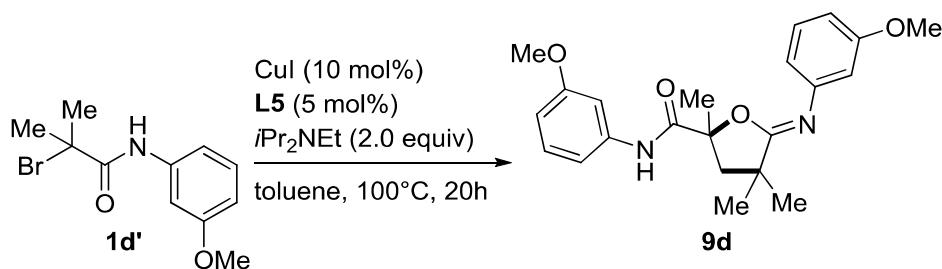


5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1c'** (128 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.05 mmol), を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50 μ L, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン (1.0 mL) を加え、キャップをした。

反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび GPC にて精製し、ホモカップリング体 **9c** を収量 62 mg (0.176 mmol)、収率 76% で得た。

Yellow viscous oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (brs, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.74, 166.93, 144.90, 134.75, 134.67, 133.36, 129.83, 129.77, 121.55, 119.81, 84.87, 47.77, 40.96, 28.01, 27.62, 26.23, 21.04, 20.98; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3401, 2972, 1694, 1520, 1242, 1069, 827; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₂H₂₇N₂O₂ 351.2072, found 351.2072.

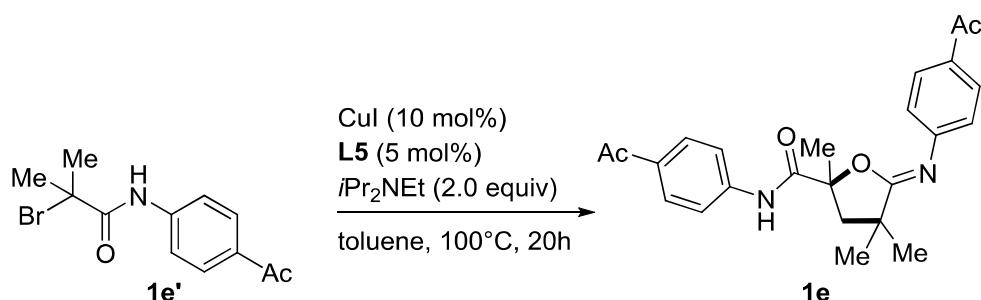
N-(3-methoxyphenyl)-5-((3-methoxyphenyl)imino)-2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**9d**)の合成



5 mL スクリューバイアルにブromoアミド **1d'** (136 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.05 mmol)を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50μL, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび GPC にて精製し、ホモカップリング体 **9d** を収量 58 mg (0.151 mmol)、収率 60%で得た。

Yellow viscous oil. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.00 (brs, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.69-6.66 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.76 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 171.99, 167.40, 161.00, 160.76, 149.68, 138.92, 130.22, 113.91, 112.17, 110.73, 109.22, 107.64, 105.78, 85.27, 55.67, 55.62, 47.75, 41.17, 27.99, 27.63, 26.18; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3395, 2967, 1695, 1596, 1529, 1282, 1148, 1045, 862, 771; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₂H₂₇N₂O₄ 383.1970, found 383.1972.

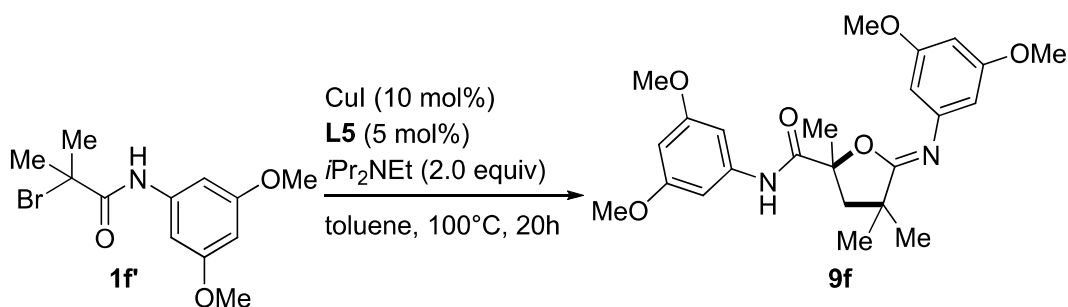
N-(4-acetylphenyl)-5-((4-acetylphenyl)imino)-2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**9e**)の合成



5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1e'** (142 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.4 mg, 0.05 mmol), を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50 μ L, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100 $^{\circ}$ Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび GPC にて精製し、ホモカップリング体 **9e** を収量 85 mg (0.210 mmol)、収率 84% で得た。

White solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (brs, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.10 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 197.45, 196.96, 171.79, 167.57, 141.17, 133.82, 133.28, 130.07, 129.98, 121.42, 119.08, 85.45, 47.55, 41.16, 27.78, 27.62, 26.60, 26.58, 26.19; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3329, 2970, 1675, 1596, 1521, 1407, 1359, 1270, 1170, 1071, 848; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ 407.1970, found 407.1969.

N-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-((2,4-dimethoxyphenyl)imino)-2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**9f**)の合成

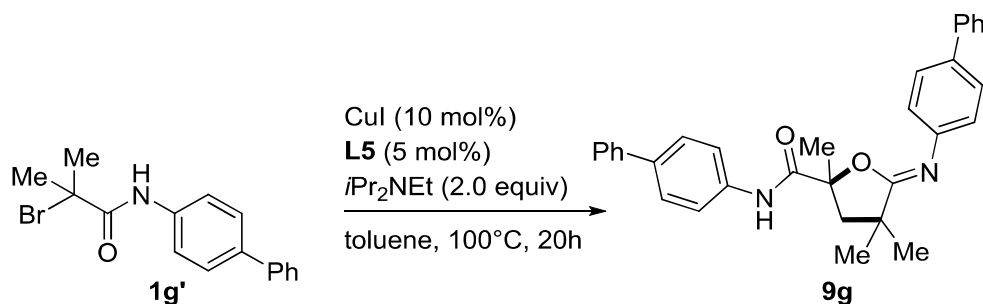


5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1f'** (151 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.4 mg, 0.05 mmol), を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50 μ L, 0.025 mmol)、ジイ

ソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび GPC にて精製し、ホモカップリング体 **9f** を収量 95.4 mg (0.215 mmol)、収率 86%で得た。

Yellow viscous oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (brs, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 3.79 (s, 12H), 2.78 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.84, 167.40, 161.54, 161.41, 149.86, 138.96, 99.77, 97.78, 97.61, 95.79, 84.96, 55.52, 55.46, 47.64, 40.94, 28.02, 27.62, 26.12; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3398, 2970, 1687, 1403, 1242, 1208, 1067, 837; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₄H₃₁N₂O₆ 443.2182, found 443.2183.

N-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-([1,1'-biphenyl]-4-ylimino)-2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**9g**)の合成

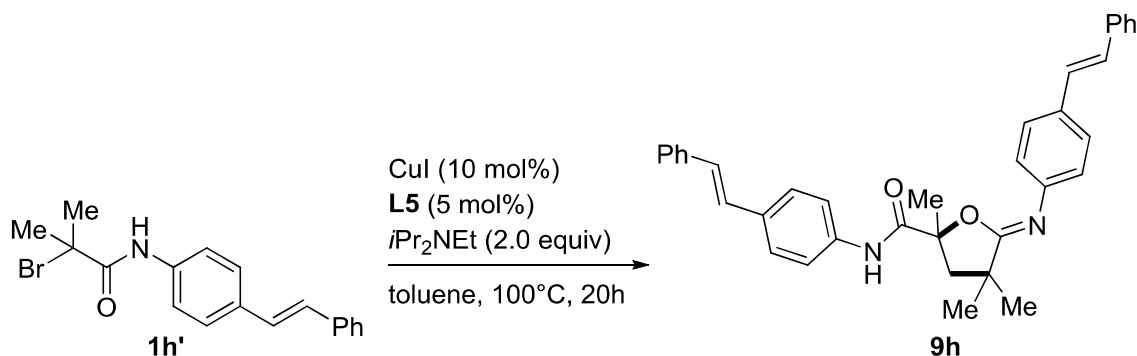


5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1g'** (159 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.7 mg, 0.05 mmol)を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50μL, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび GPC にて精製し、ホモカップリング体 **9g** を収量 107 mg (0.225 mmol)、収率 90%で得た。

Yellow viscous oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (brs, 1H), 7.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.58-7.56 (m, 6H), 7.47-7.42 (m, 4H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.73, 167.13, 146.74, 140.91, 140.44, 137.96, 136.85, 136.35, 128.95, 128.92, 127.94, 127.84, 127.40, 127.15, 127.01, 126.99, 122.12, 120.05, 85.10, 47.72, 41.13, 28.01, 27.71, 26.31; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3396, 2966, 1696, 1601, 1457, 1204, 1152, 1064, 836; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺]

Calcd for C₃₂H₃₁N₂O₂ 475.2385, found 475.2385.

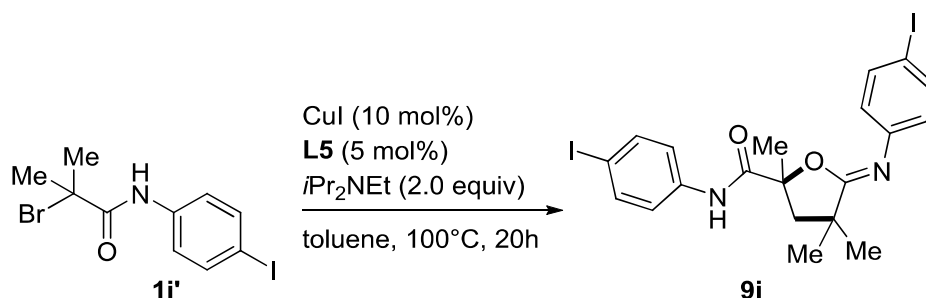
N-(3-methoxyphenyl)-2,4,4-trimethyl-5-((4-((*E*)-styryl)phenyl)imino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**9h**)の合成



5 mLスクリーバイアルにブロモアミド**1h'** (172 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.05 mmol),を加え、窒素置換した後に配位子**L5**のトルエン溶液(0.5M, 50 μ L, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を100°Cにて20時間加熱攪拌した後、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよびGPCにて精製し、ホモカップリング体**9h**を収量81 mg (0.154 mmol)、収率62%で得た。

Yellow viscous oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (brs, 1H), 7.56-7.47 (m, 12H), 7.37 (dd, *J* = 15.0, 7.2 Hz), 7.12 (d, *J* = 7.1 Hz), 7.06 (s, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.67, 167.20, 147.05, 137.71, 137.42, 136.48, 134.33, 133.35, 128.89, 128.54, 127.94, 127.82, 127.65, 127.43, 126.64, 126.58, 122.19, 119.93, 85.12, 47.69, 41.11, 27.98, 27.66, 26.26; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3398, 3025, 1690, 1518, 1411, 960; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₃₆H₃₅N₂O₂ 527.2698, found 527.2695.

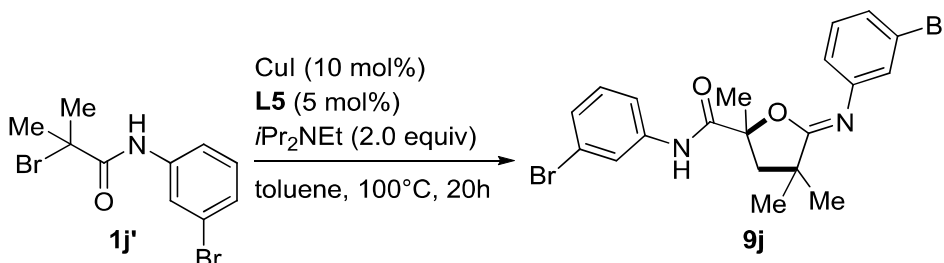
N-(4-iodophenyl)-5-((4-iodophenyl)imino)-2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**9i**)の合成



5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1i'** (161 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.7 mg, 0.05 mmol)を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50 μ L, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°Cにて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび GPC にて精製し、ホモカップリング体 **9i** を収量 127 mg (0.222 mmol)、収率 89%で得た。

Yellow viscous oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (brs, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 4H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.54, 167.39, 147.16, 138.28, 138.12, 136.74, 123.87, 121.54, 88.43, 87.56, 85.25, 47.57, 41.14, 27.85, 27.61, 26.22; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3340, 2970, 2931, 1693, 1584, 1511, 1480, 1391, 1240, 1207, 1068, 824, 730; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 574.9692, found 574.9695.

N-(3-bromophenyl)-5-((3-bromophenyl)imino)-2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**9j**)の合成

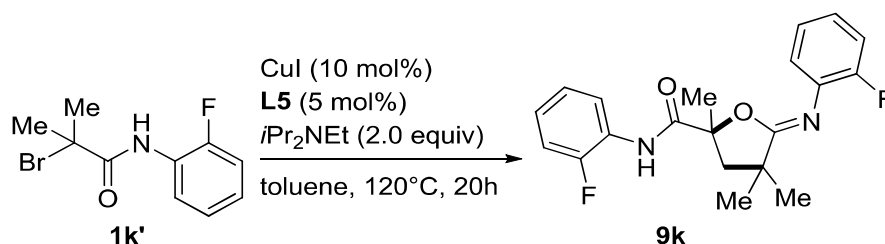


5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1j'** (161 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.05 mmol)を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50 μ L, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100 °C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エ

チルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび GPC にて精製し、ホモカップリング体 **9j** を収量 101 mg (0.211 mmol)、収率 85% で得た。

Yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.95 (brs, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.14 (brs, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 171.89, 168.08, 149.76, 138.91, 130.98, 130.92, 128.14, 126.94, 124.64, 123.03, 122.92, 122.85, 120.63, 118.58, 85.67, 47.55, 41.31, 27.80, 27.64, 26.21; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3395, 2978, 1690, 1587, 1518, 1471, 1205, 1161, 1067, 857, 776; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 478.9969, found 478.9970.

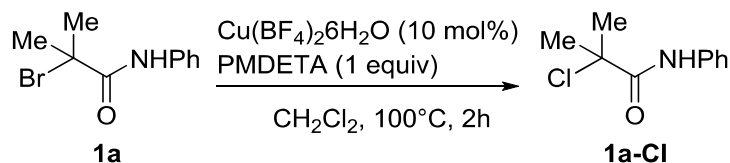
N-(2-fluorophenyl)-5-((2-fluorophenyl)imino)-2,4,4-trimethyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**9k**) の合成



5 mL スクリューバイアルにブromoアミド **1k'** (131 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.8 mg, 0.05 mmol) を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液 (0.5M, 50 μL , 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 120 $^{\circ}\text{C}$ にて 20 時間加熱攪拌した後、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび GPC にて精製し、ホモカップリング体 **9k** を収量 48 mg (0.134 mmol)、収率 53% で得た。

Yellow viscous oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (brs, 1H), 8.25 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16-7.03 (m, 7H), 2.83 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.09 (d, $J = 13.4$, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.96, 168.86, 154.51 (d, $J = 64.7$ Hz, 1C), 152.56 (d, $J = 64.7$ Hz, 1C), 134.91 (d, $J = 67.3$ Hz, 1C), 125.61 (d, $J = 14.3$ Hz, 1C), 125.46 (d, $J = 10.5$ Hz, 1C), 124.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1C), 124.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1C), 124.45 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 124.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1C), 122.20, 115.91 (d, $J = 20.7$ Hz, 1C), 115.33 (d, $J = 19.1$ Hz, 1C), 85.58, 48.08, 41.22, 27.63, 27.49, 26.56, FT-IR (neat, cm^{-1}) 3406, 2974, 1692, 1522, 1455, 1256, 1194, 1070, 748; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 359.1571, found 359.1575.

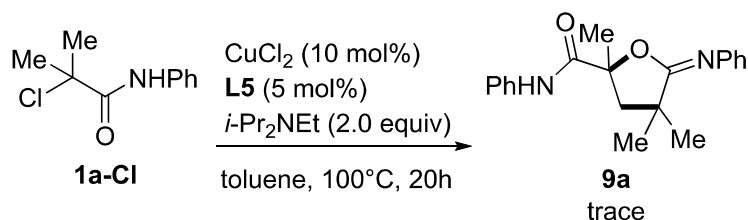
2-chloro-2-methyl-N-phenylpropanamide (**1a-Cl**)の合成³⁴⁾



20 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ブromoアミド **1a** (1210 mg, 5.0 mmol), テトラフルオロホウ酸銅(II)6水和物 (176 mg, 0.50 mmol)、*N,N,N',N',N''*-ペンタメチルジエチレントリアミン (1.0 mL, 4.80 mmol)を加え、窒素置換した後に塩化メチレン(10 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100 °C にて 2 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hexane/EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、クロロアミド **1a-Cl** を収量 899 mg (4.55 mmol)、収率 91%で得た。

White solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (brs, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (s, 6H).

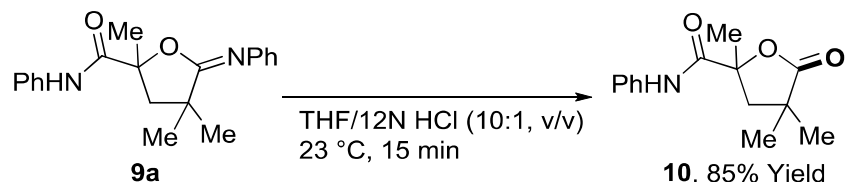
2,4,4-trimethyl-*N*-phenyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**9a**)の合成(Scheme 54)



5 mL スクリューバイアルにブromoアミド **1a-Cl** (99.0 mg, 0.50 mmol), 塩化銅(II) (6.6 mg, 0.05 mmol),を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50μL, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 100 °C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の GC-MS 分析より、ホモカップリング体 **9a** がわずかに観測された。

8. Applications

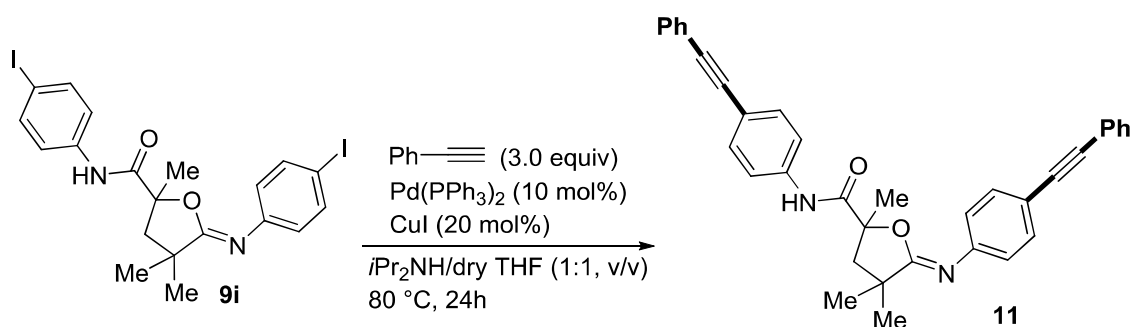
2,4,4-trimethyl-5-oxo-*N*-phenyltetrahydrofuran-2-carboxamide (**10**)の合成(Scheme 2-58)



5 mL スクリューバイアルにホモカップリング体 **9a** (31.9 mg, 0.099 mmol)、攪拌子を入れ、THF (1.0 mL) に溶解させた。得られた溶液に濃塩酸(0.10 mL, 1.2 mmol)を加え 23 °C で 15 分間攪拌した。得られた反応混合物を EtOAc/Hexane(3/1)の混合溶液でショートカラムクロマトグラフィーを行い、得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane =5/1, v/v)にて精製し、ラクトン **10** を収量 20.7 mg (0.084 mmol)、収率 85%で得た。

White solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (brs, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 180.86, 171.10, 136.89, 129.29, 125.26, 120.19, 82.62, 46.77, 40.46, 26.78, 26.05, 25.84; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3337, 2973, 2935, 1778, 1683, 1598, 1530, 1442, 1232, 1070, 840, 754, 693; HRMS (ESIMS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 248.1286, found 248.1289.

2,4,4-trimethyl-*N*-(4-(phenylethynyl)phenyl)-5-((4-(phenylethynyl)phenyl)imino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**11**) の合成(Scheme 2-59)

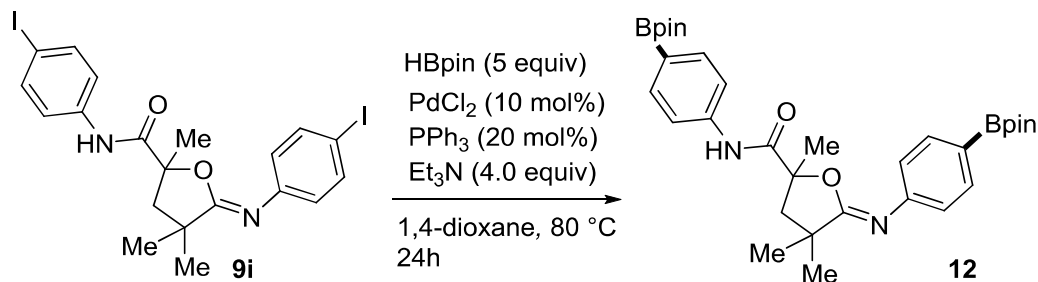


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (11.6 mg, 0.01 mmol)、ヨウ化銅(I) (3.8 mg, 0.010 mmol)、ホモカップリング体 **9i** (57.4 mg, 0.10 mmol)、フェニルアセチレン(33 μL , 0.30 mmol)、THF (1.0 mL)、ジイソプロピルアミン(1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 80 °C にて 24 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラ

ッシュカラムクロマトグラフィー(hexane-EtOAc =10/1 then 5/1, v/v)にて精製し、園頭カップリング体 **11** を収量 51.9 mg (0.099 mmol)、収率 99% で得た。

Orange viscous liquid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (brs, 1H), 7.57-7.51 (m, 8H), 7.65 (dd, *J* = 8.2, 4.5 Hz, 4H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 6H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.51, 167.30, 147.57, 136.88, 132.65, 132.60, 131.66, 131.63, 128.46, 128.37, 128.25, 123.48, 123.26, 121.77, 119.80, 119.37, 118.71, 88.99, 88.96, 85.17, 47.54, 41.12, 27.89, 27.67, 26.25; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3339, 2971, 1694, 1594, 1515, 1480, 1391, 1240, 1208, 1162, 1069, 840, 755, 690; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₃₆H₃₁N₂O₂ 523.2385, found 523.2385.

2,4,4-trimethyl-*N*-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-5-((4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)imino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**12**)の合成 (Scheme 2-60)

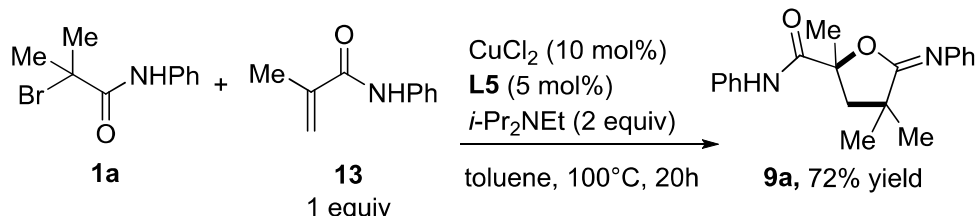


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、塩化パラジウム(II) (1.8 mg, 0.01 mmol)、トリフェニルホスフィン (5.3 mg, 0.02 mmol)、ホモカップリング体 **9i** (57.4 mg, 0.10 mmol)、トリエチルアミン(56 μL, 0.40 mmol)を1,4-ジオキサン(1.0 mL)に溶解させ、ピナコールボラン(73 μL, 0.50 mmol)をゆっくりと滴下した。反応器を 80 °C にて 24 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、有機相を飽和アンモニウム水溶液 (10 mL)、飽和食塩水(10 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体をろ過し、得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(hexane-EtOAc =10/1 then 5/1, v/v)にて精製し、ボリル化体 **12** を収量 42.8 mg (0.075 mmol)、収率 75% で得た。

Colorless viscous liquid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (brs, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 12H), 1.34 (s, 12H), 1.29 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.69, 167.09, 150.67, 139.67, 136.08, 135.96, 120.61, 118.54, 85.03, 83.93, 83.84, 47.68, 40.95, 27.93, 27.63, 26.15, 25.08, 25.01, 25.00, 24.96; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3400, 2978, 2933, 1698, 1601, 1505, 1397, 1354, 1140, 1086, 960, 858, 730; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₃₂H₄₅B₂N₂O₆ 575.3463, found 575.3463.

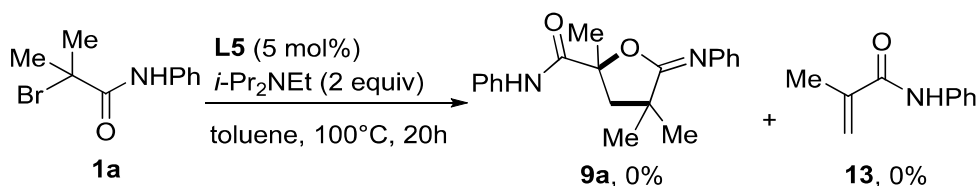
9. 反応機構の検証

メタクリルアミド **13** を用いた **9a** の合成(Scheme 2-61)



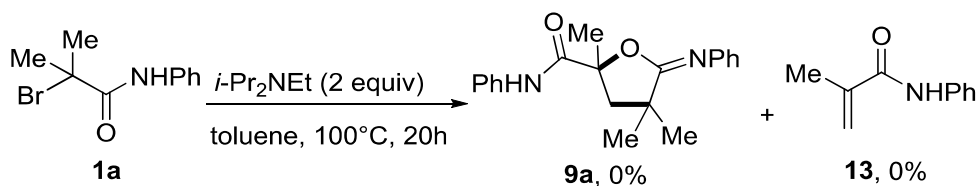
5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol), 塩化化銅(II) (6.8 mg, 0.05 mmol)、メタクリルアミド **13** (80.6 mg, 0.50 mmol)を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50 μL , 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の ^1H NMR よりホモカップリング体 **9a** の収率を決定した。

銅触媒を添加しない場合の検討(Scheme 2-62)



5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50 μL , 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100°C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の GC-MS および ^1H NMR 分析より、ホモカップリング体 **9a** およびメタクリルアミド **13** は確認できなかった。

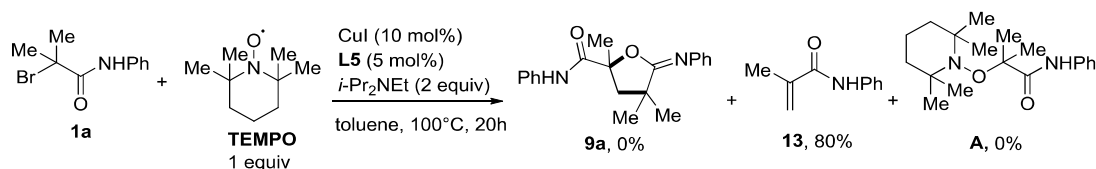
銅触媒及び配位子を用いない検討(Scheme 2-62)



5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)を加え、窒素置換した後にジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100 °C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の GC-MS および ¹H NMR 分析より、ホモカップリング体 **9a** およびメタクリルアミド **13** は確認できなかった。

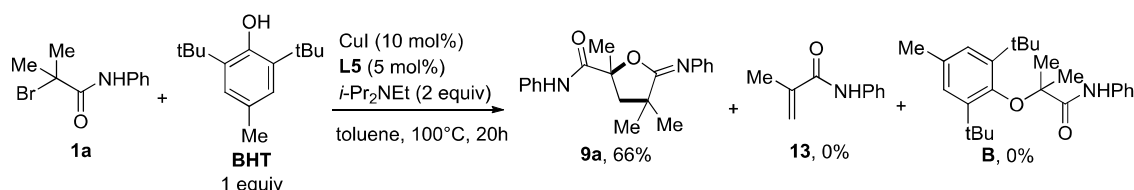
ラジカルトラップ実験

TEMPO を添加したイミノラクトン化反応の検討(Scheme 2-63)



5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol), 塩化銅(II) (6.5 mg, 0.05 mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド(78.5 mg, 0.50 mmol)を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50μL, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100 °C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、アクリルアミド **13** を収量 64.1 mg (0.400 mmol)、収率 80%で得た。粗生成物の GC-MS、¹H NMR 分析よりホモカップリング体 **9a** はおよび TEMPO 付加体 **A** は確認されなかった。

BHT を添加したイミノラクトン化反応の検討(Scheme 2-63)

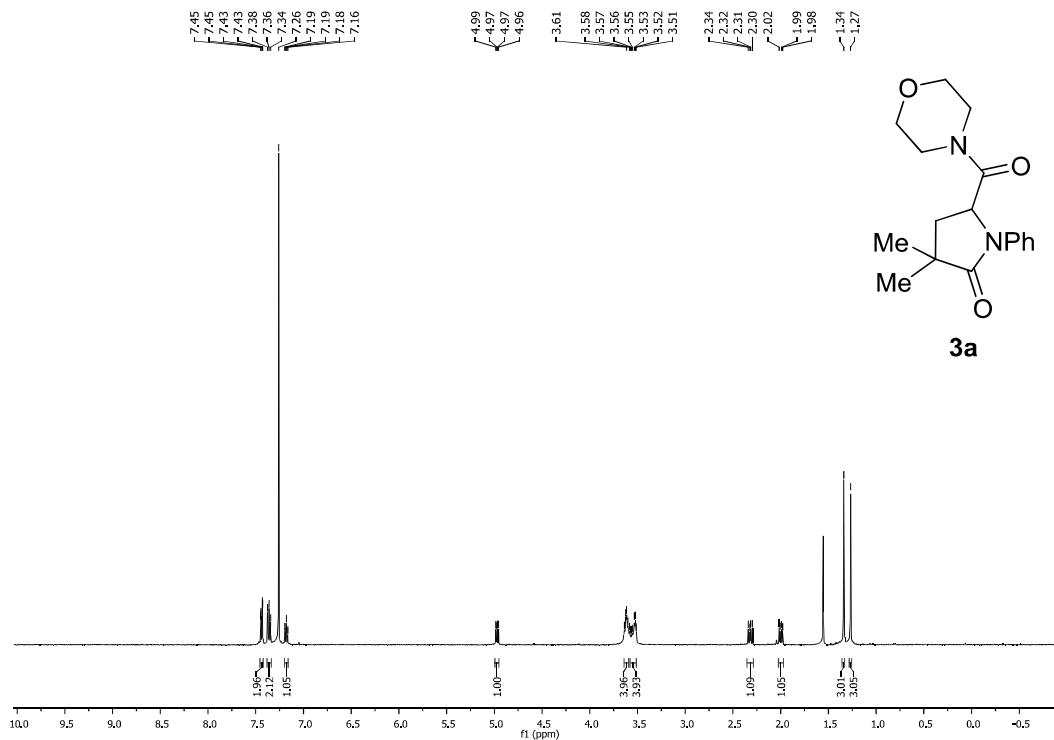


5 mL スクリューバイアルにブロモアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol), ヨウ化銅(I) (9.4 mg, 0.05 mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド(78.5 mg, 0.50 mmol)を加え、窒素置換した後に配位子 **L5** のトルエン溶液(0.5M, 50μL, 0.025 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.0 mmol)、トルエン(1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 100 °C にて 20 時間加熱攪拌後した後に、室温まで放冷した。反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレー

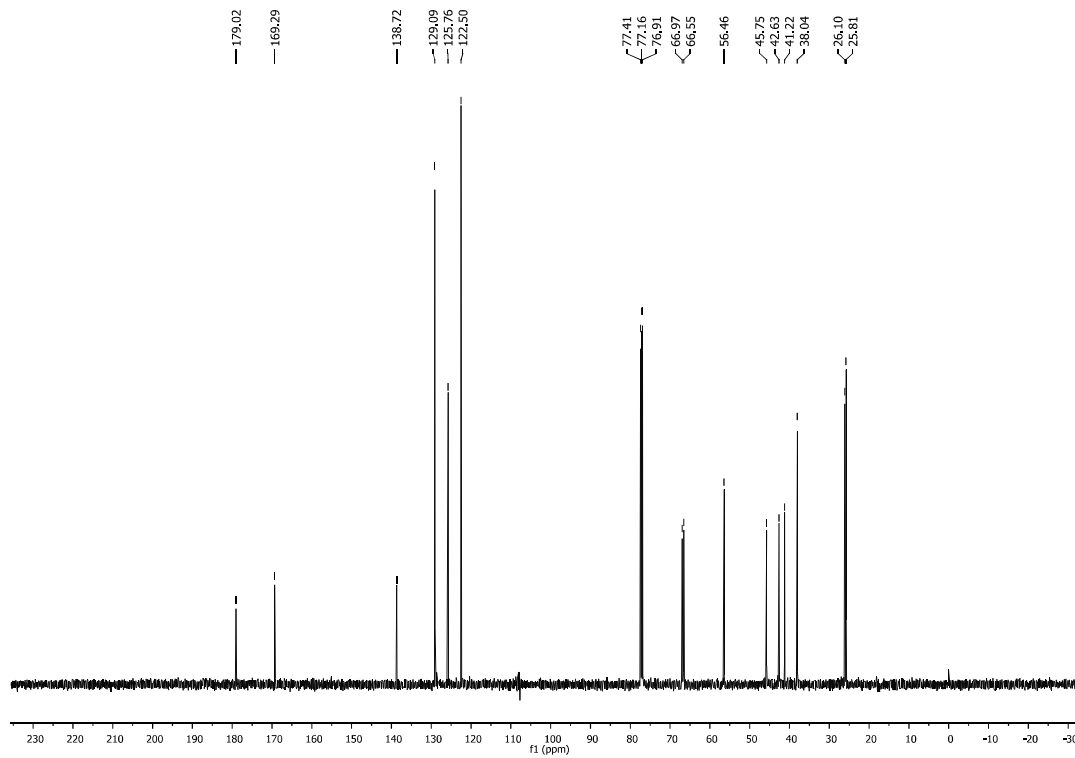
ターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、ホモカップリング体 **9a** を収量 53.3 mg (0.165 mmol)、収率 66% で得た。粗生成物の GC-MS、¹H NMR 分析より BHT 付加体 **B** は確認されなかった。

第13節 ^1H および ^{13}C NMR スペクトル

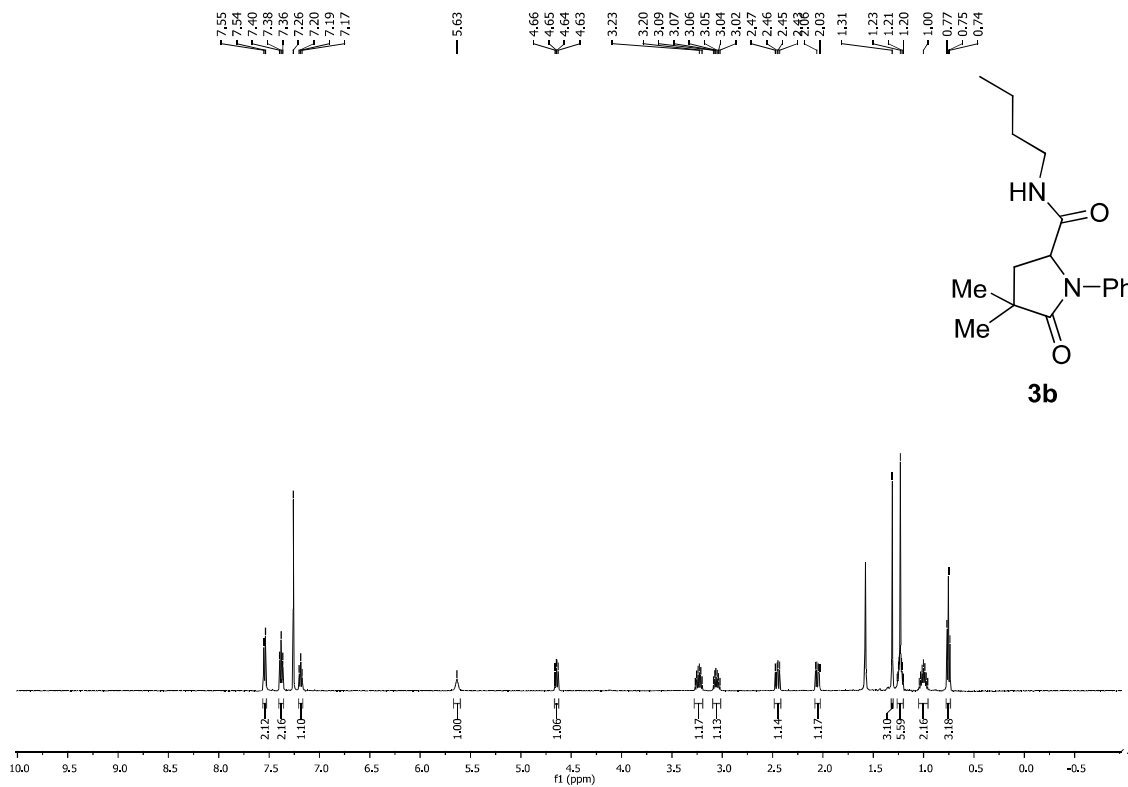
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



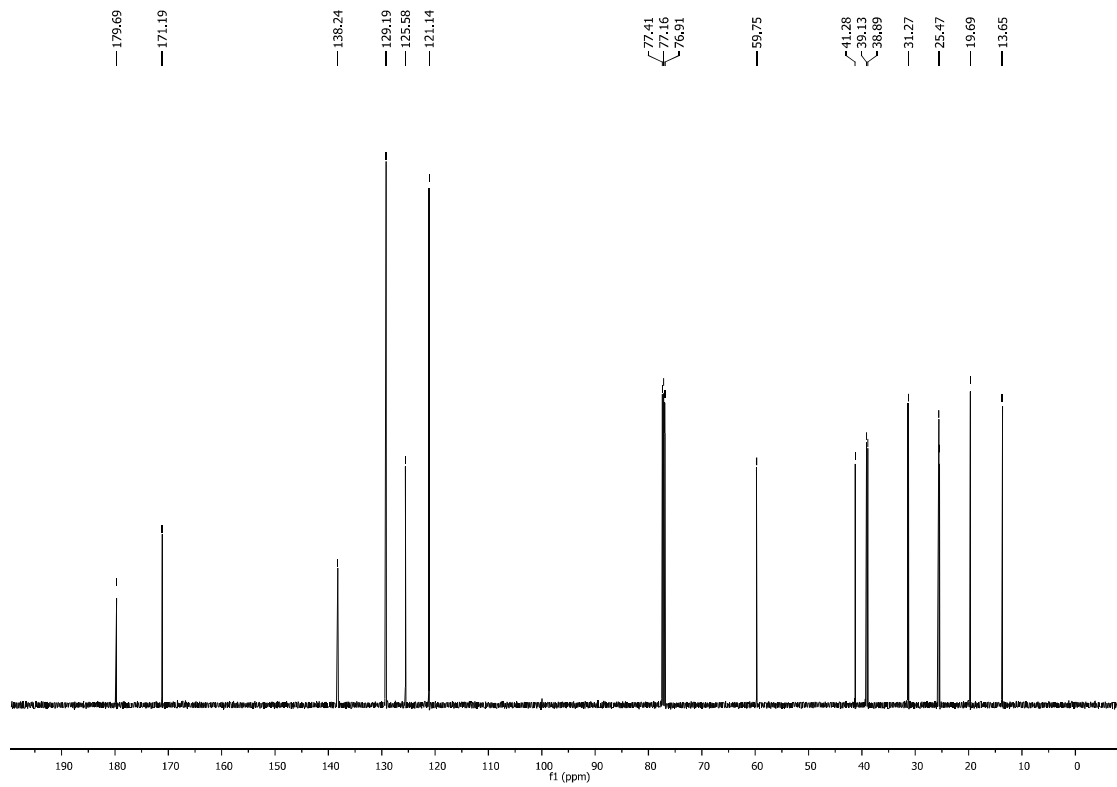
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



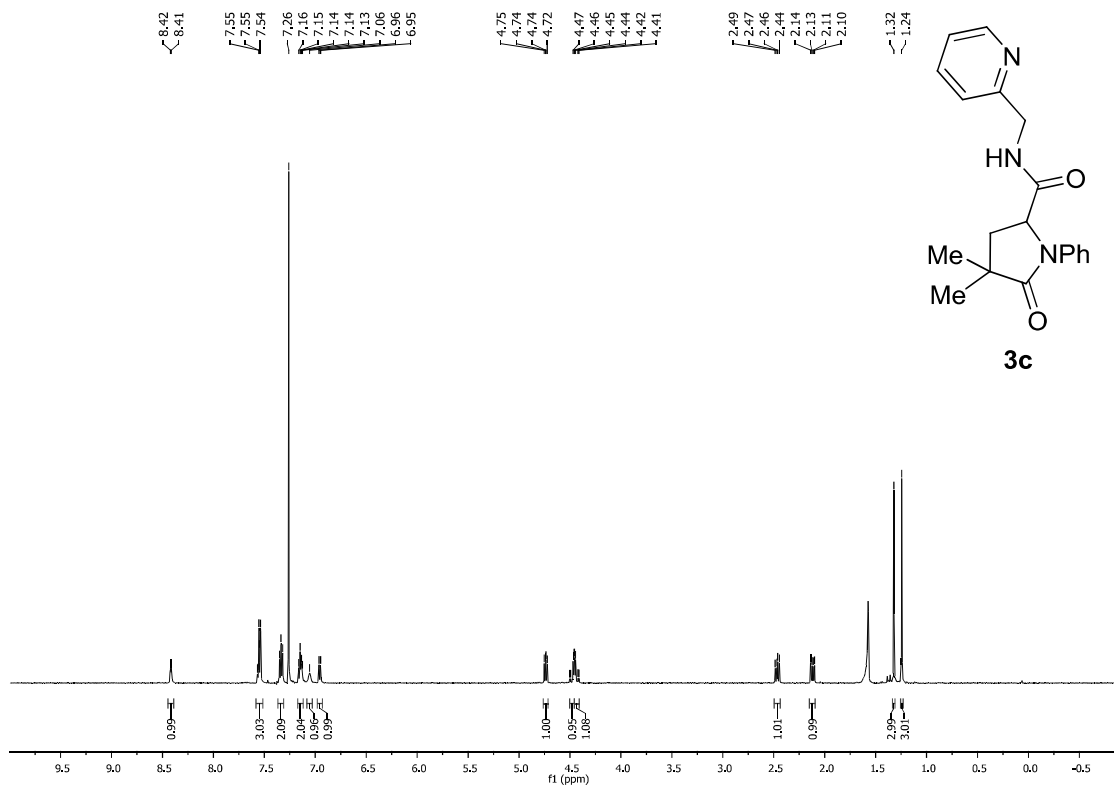
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



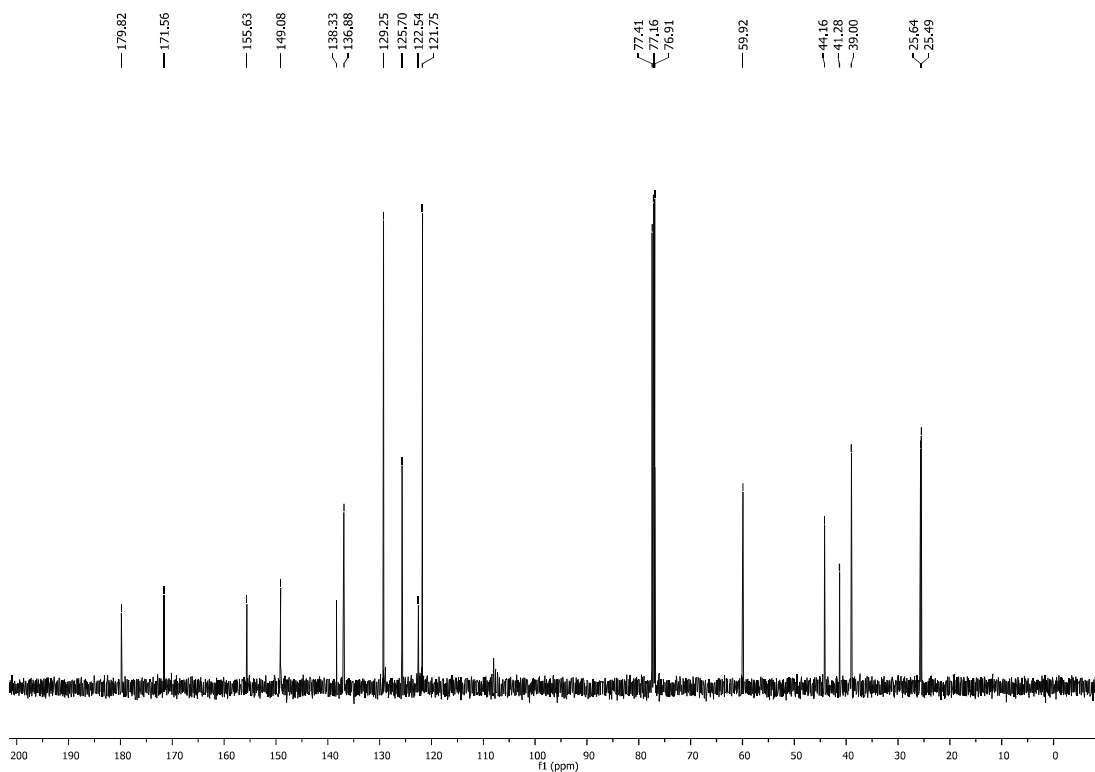
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



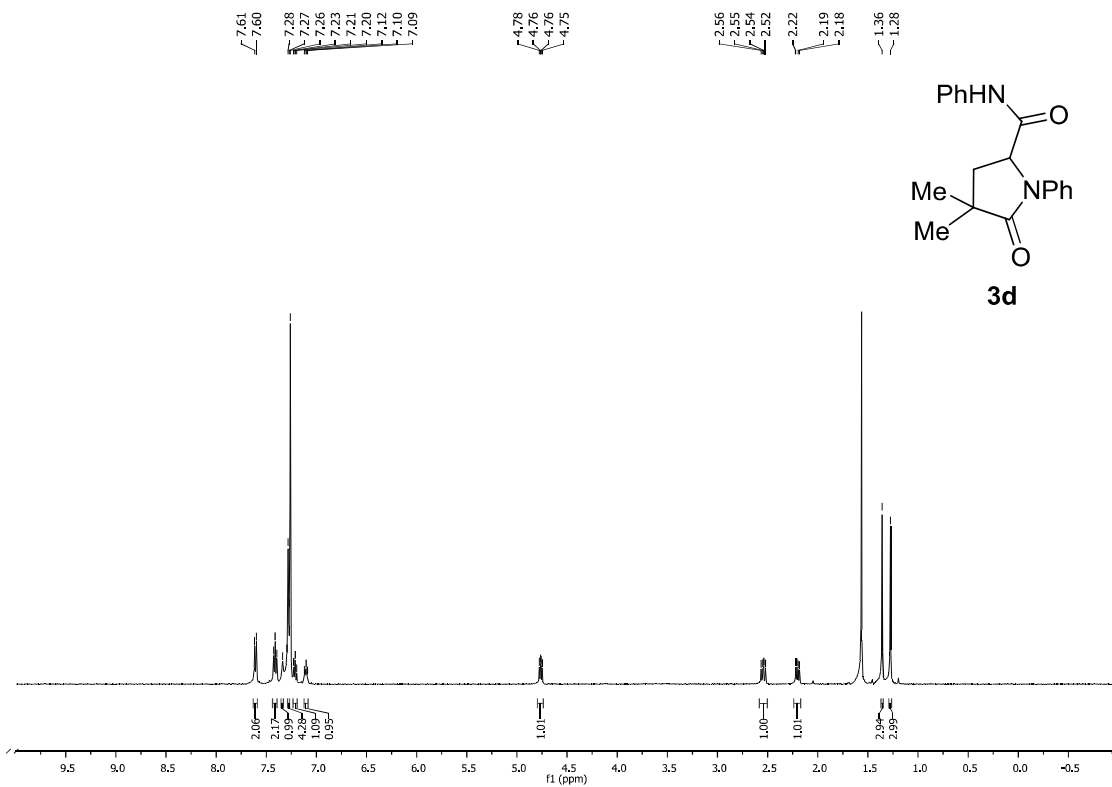
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



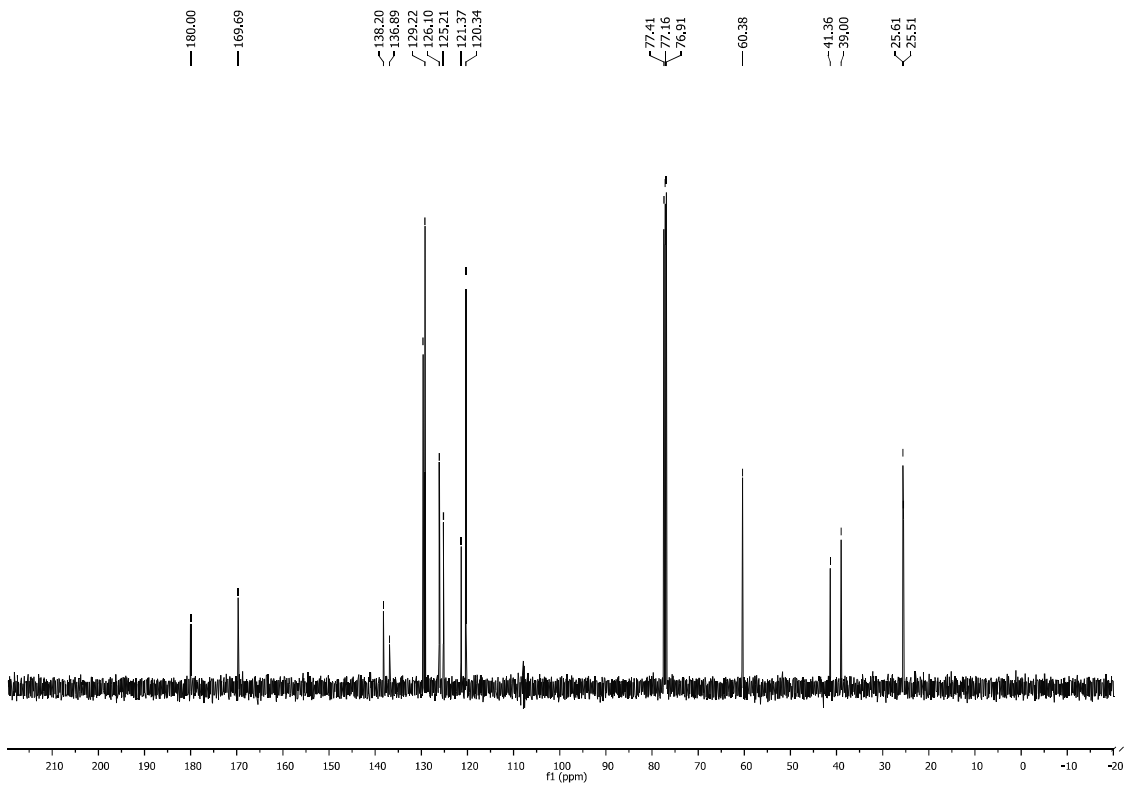
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



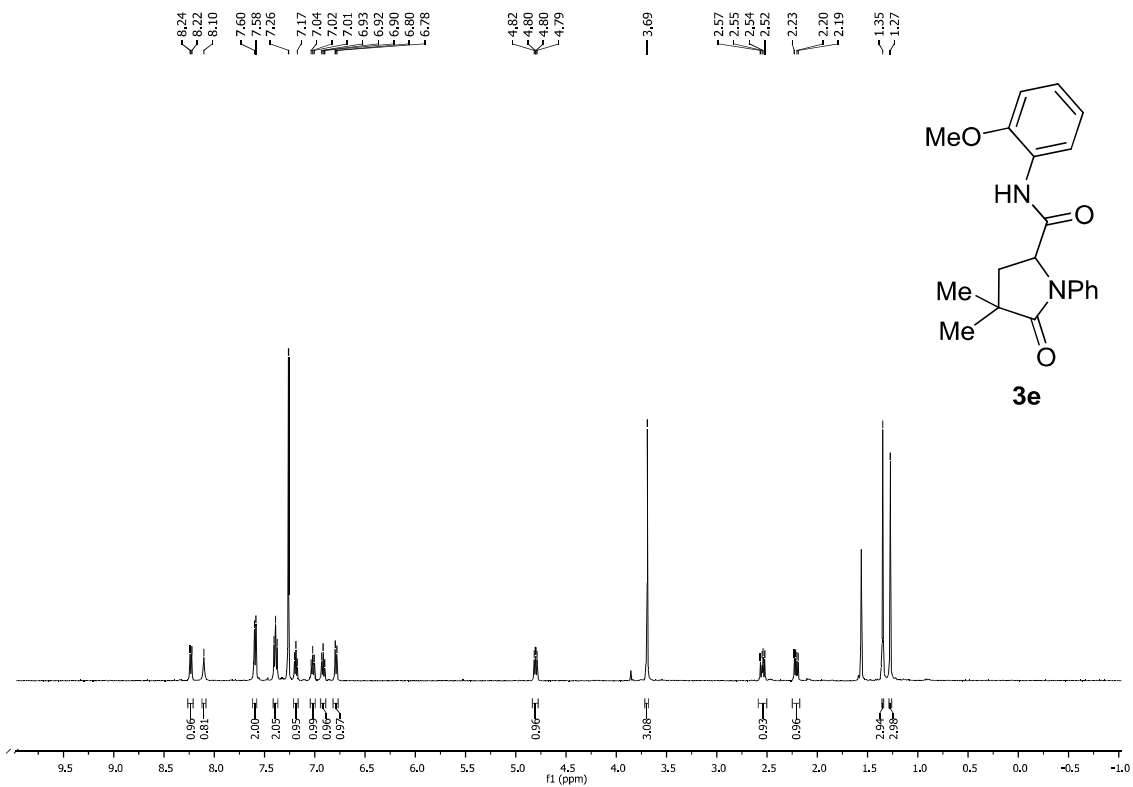
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



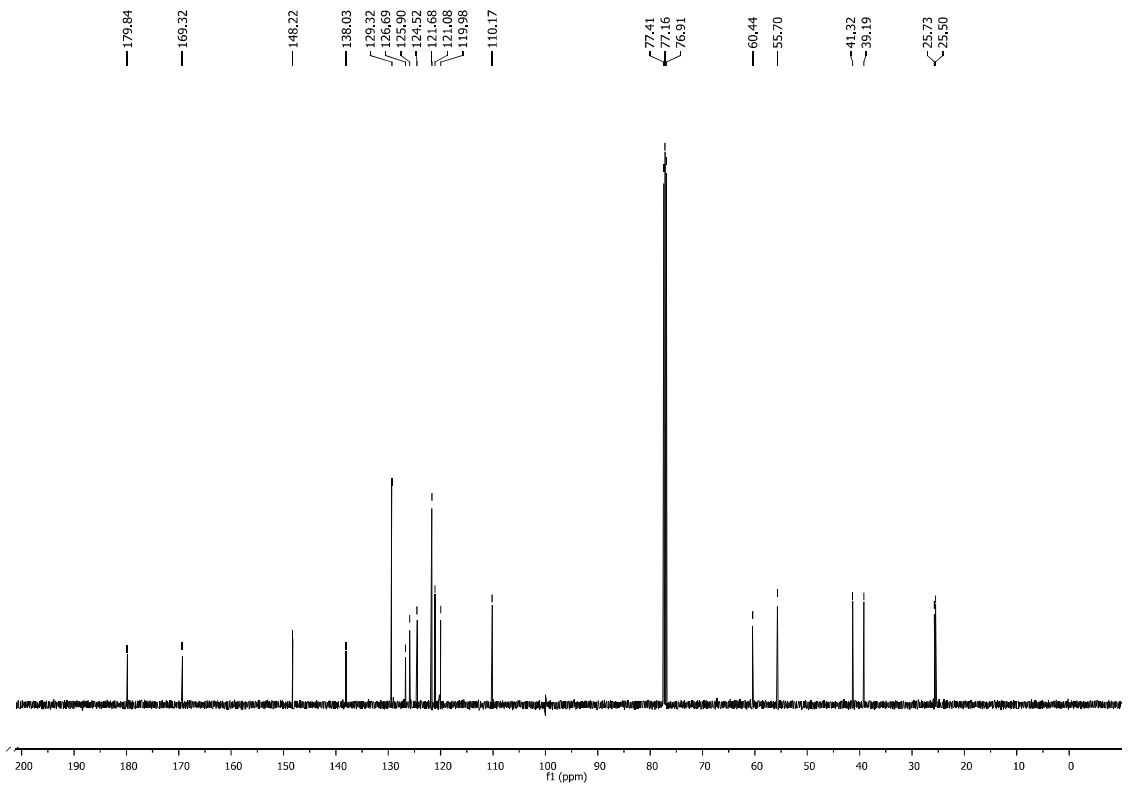
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



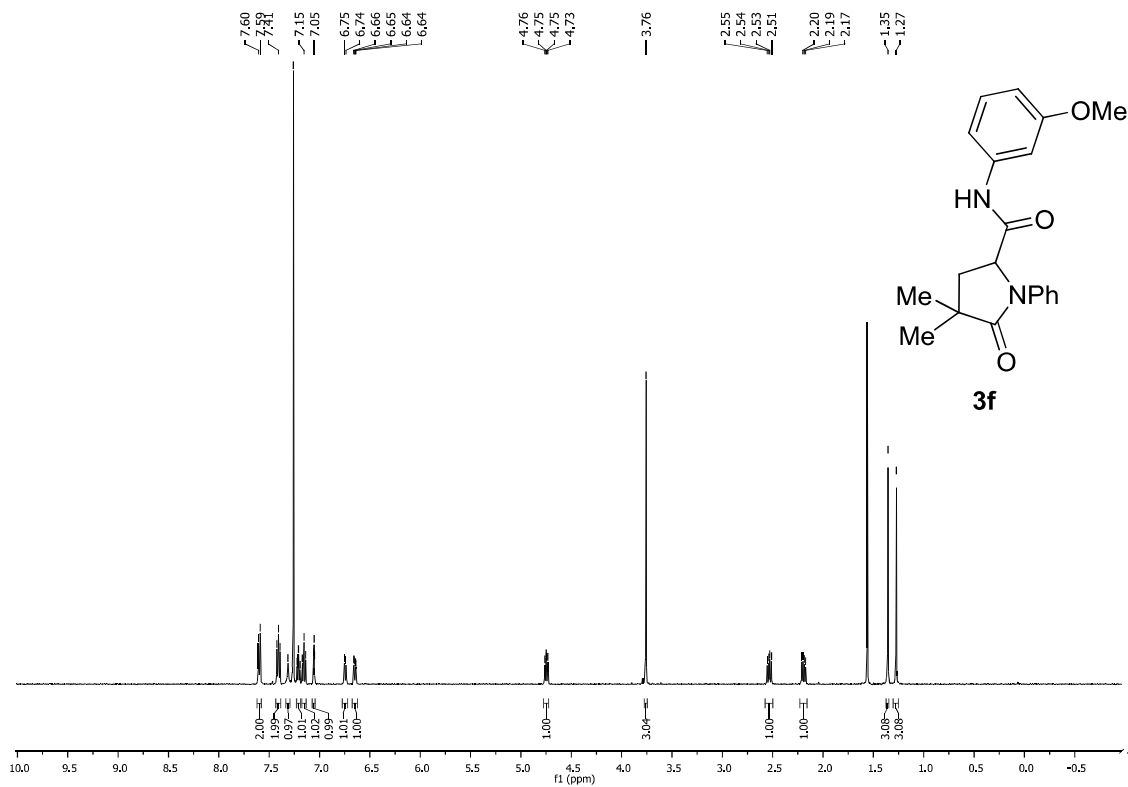
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



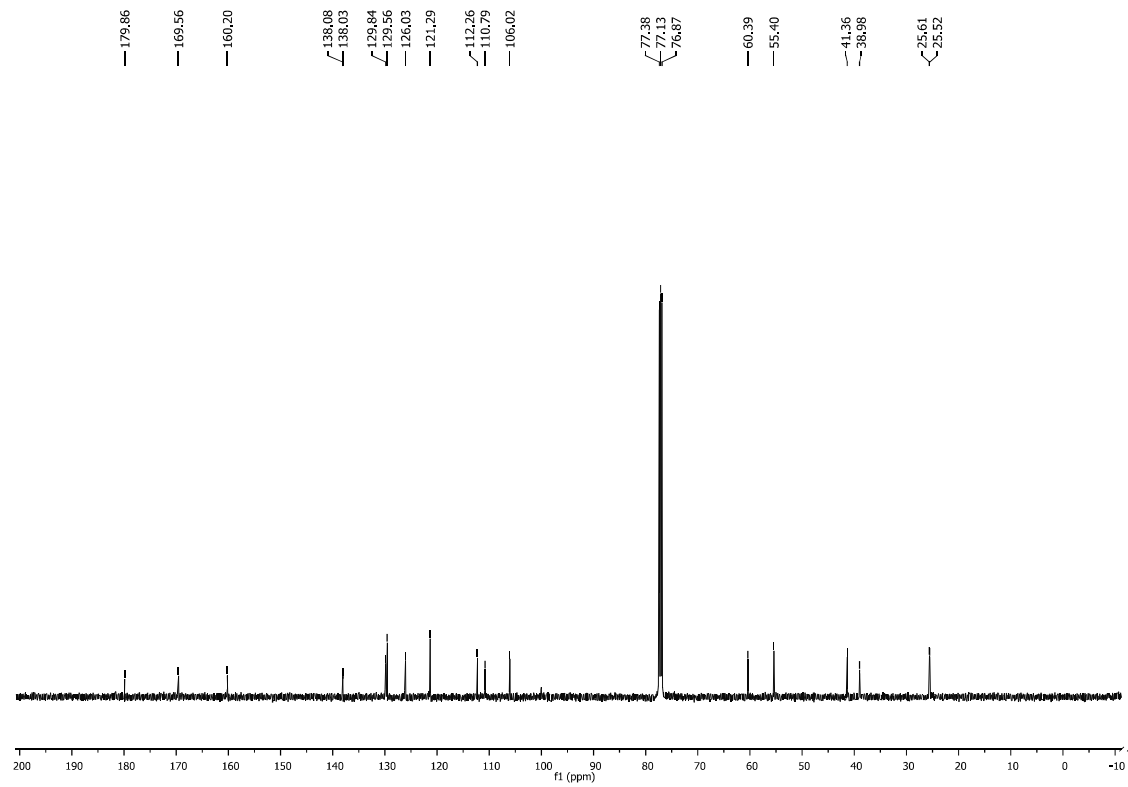
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



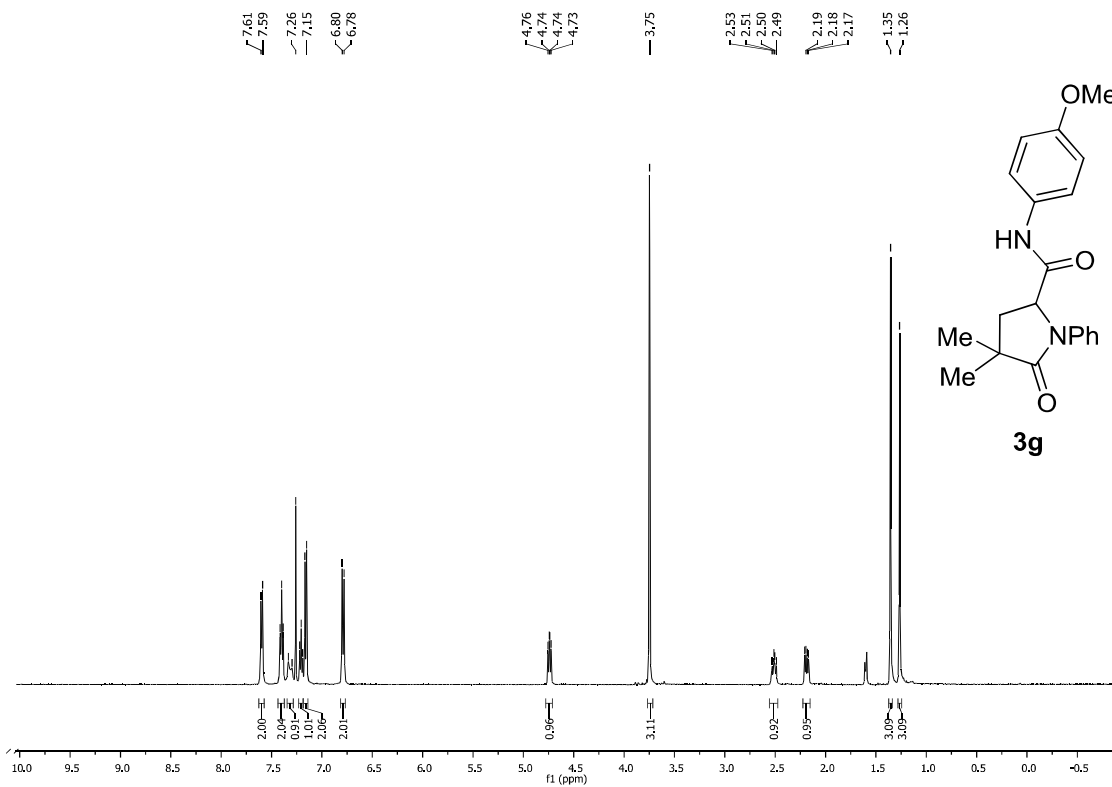
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



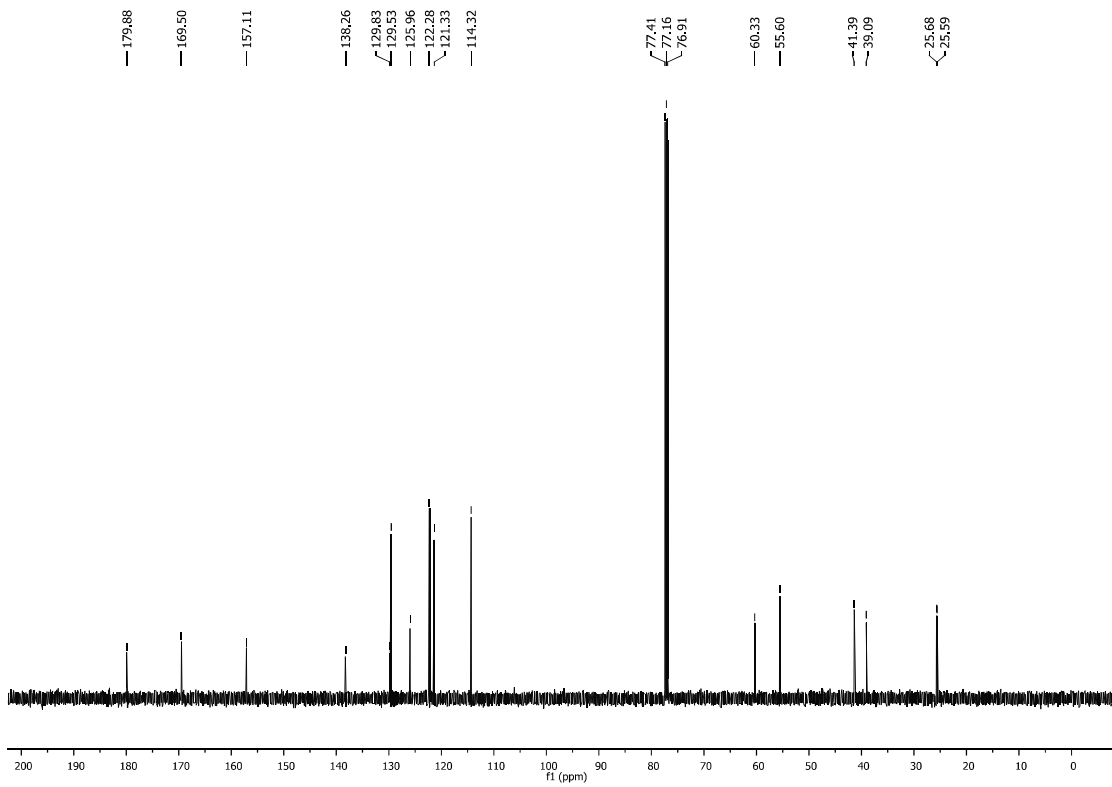
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



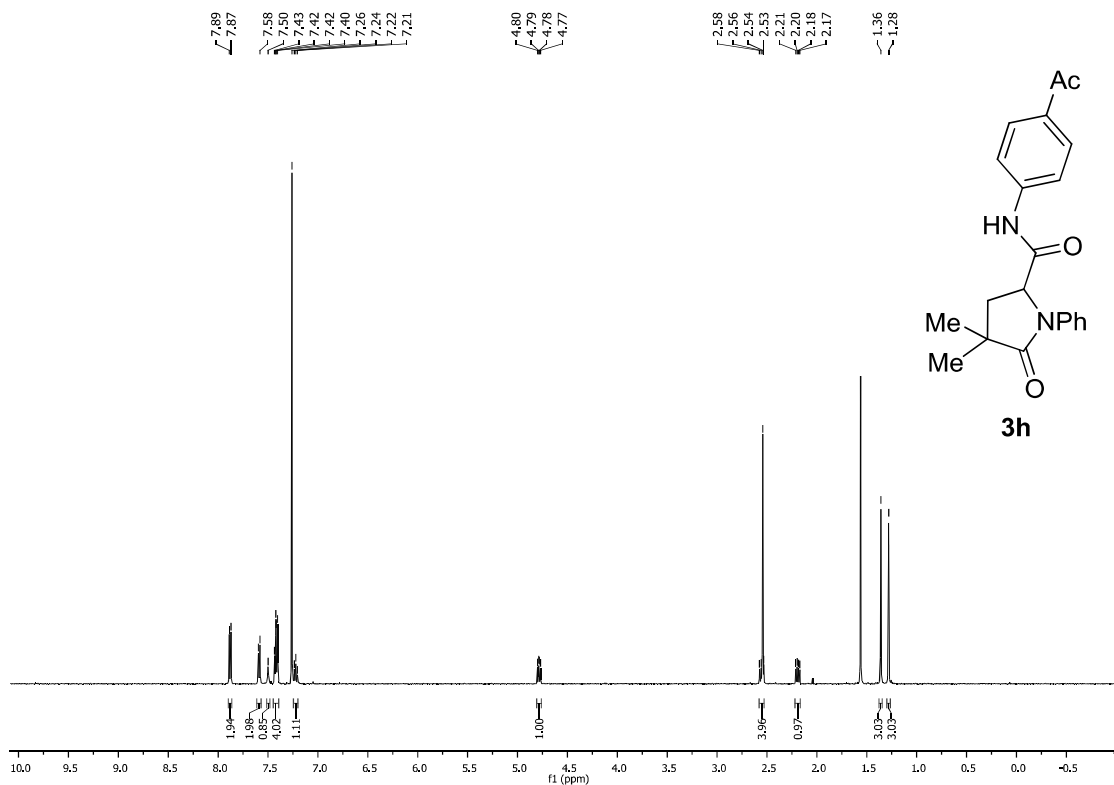
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



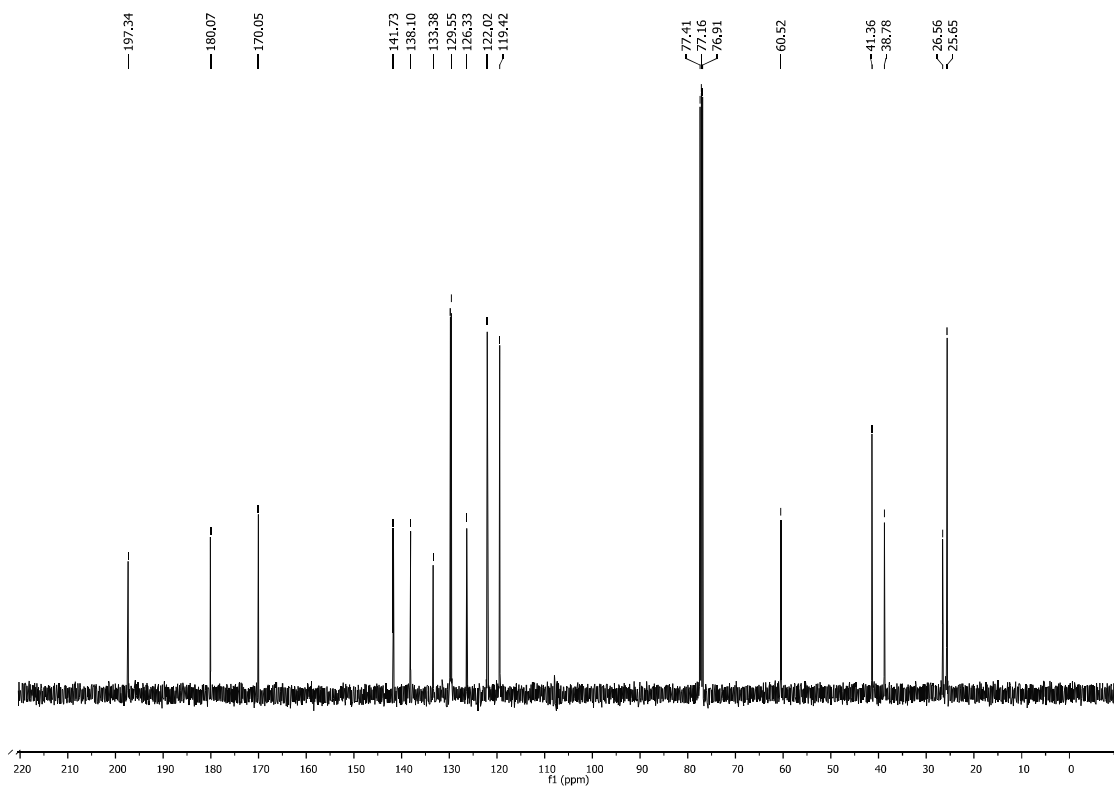
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



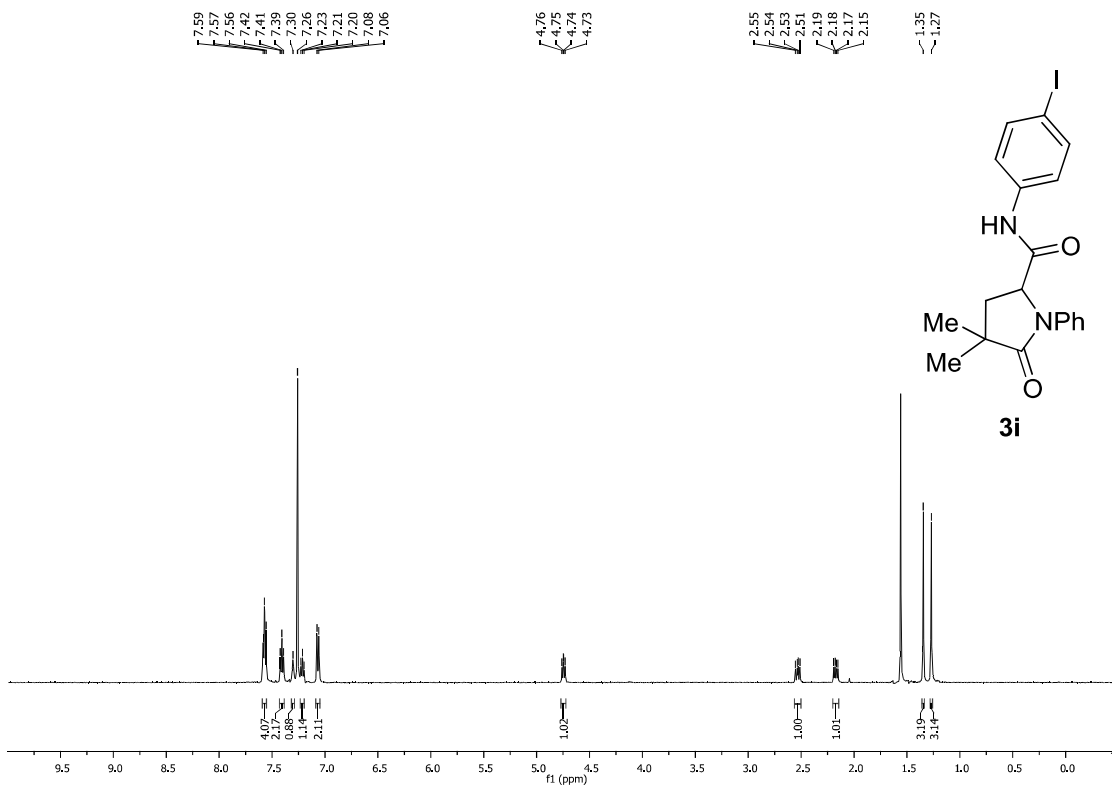
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



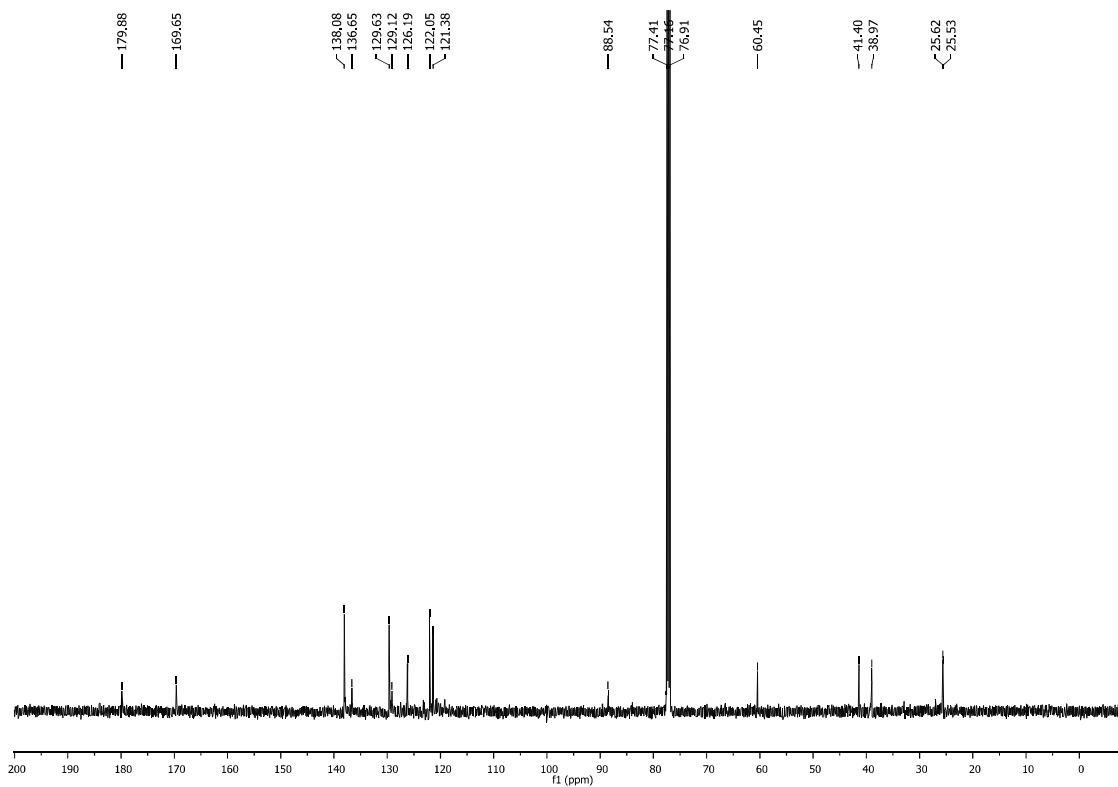
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



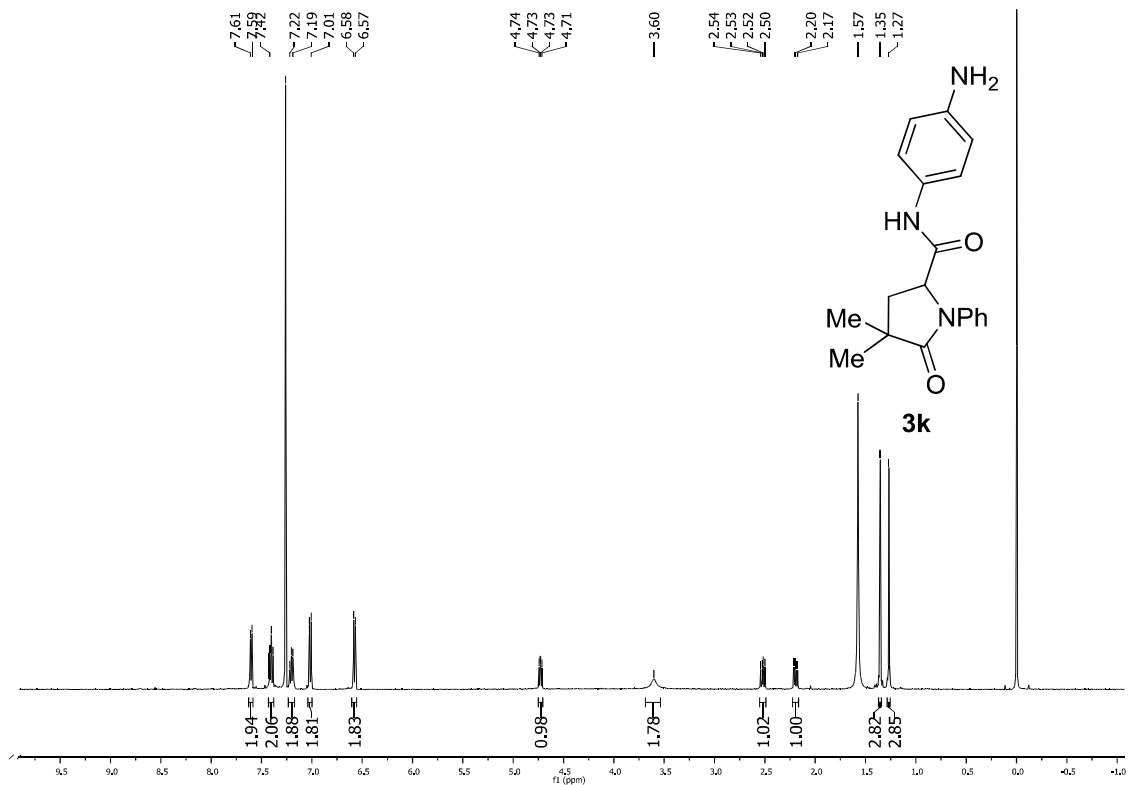
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



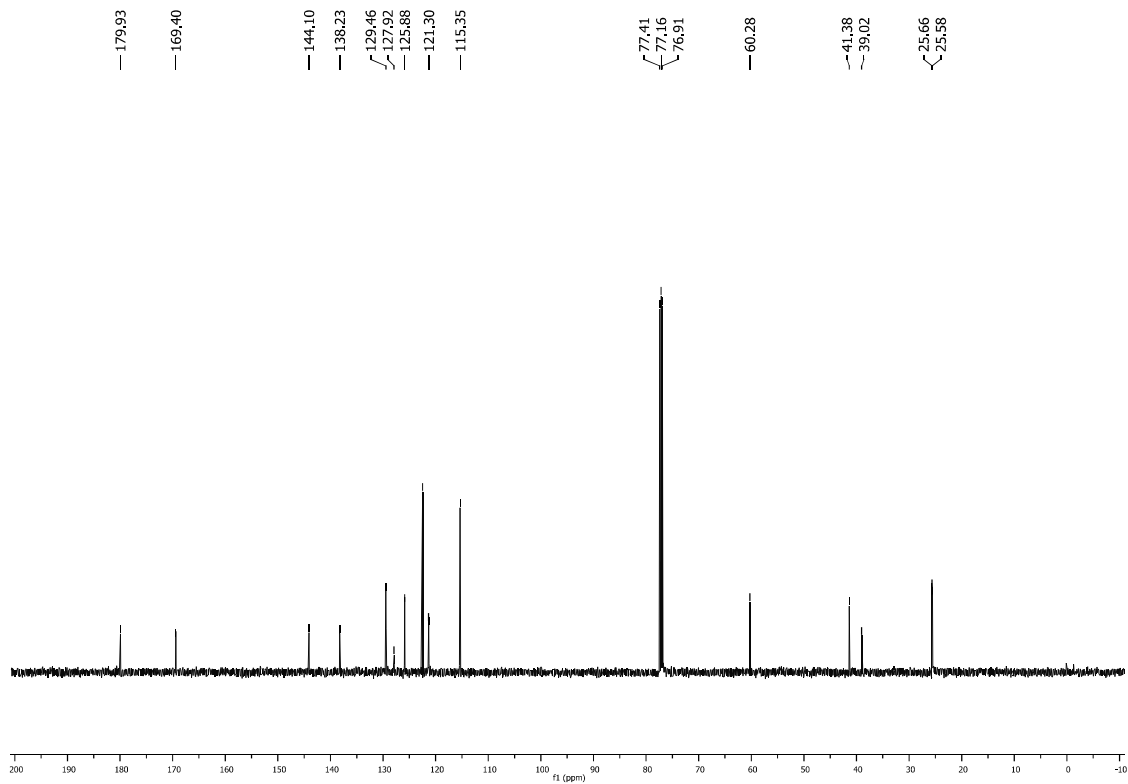
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



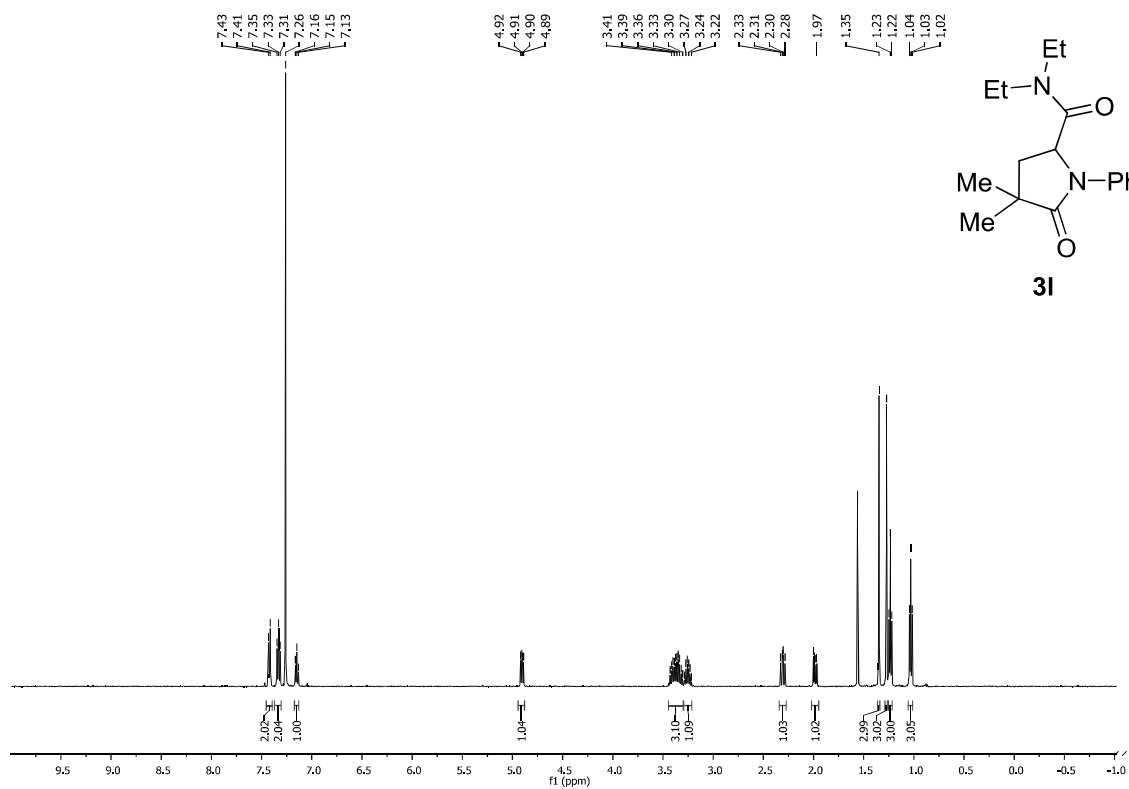
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



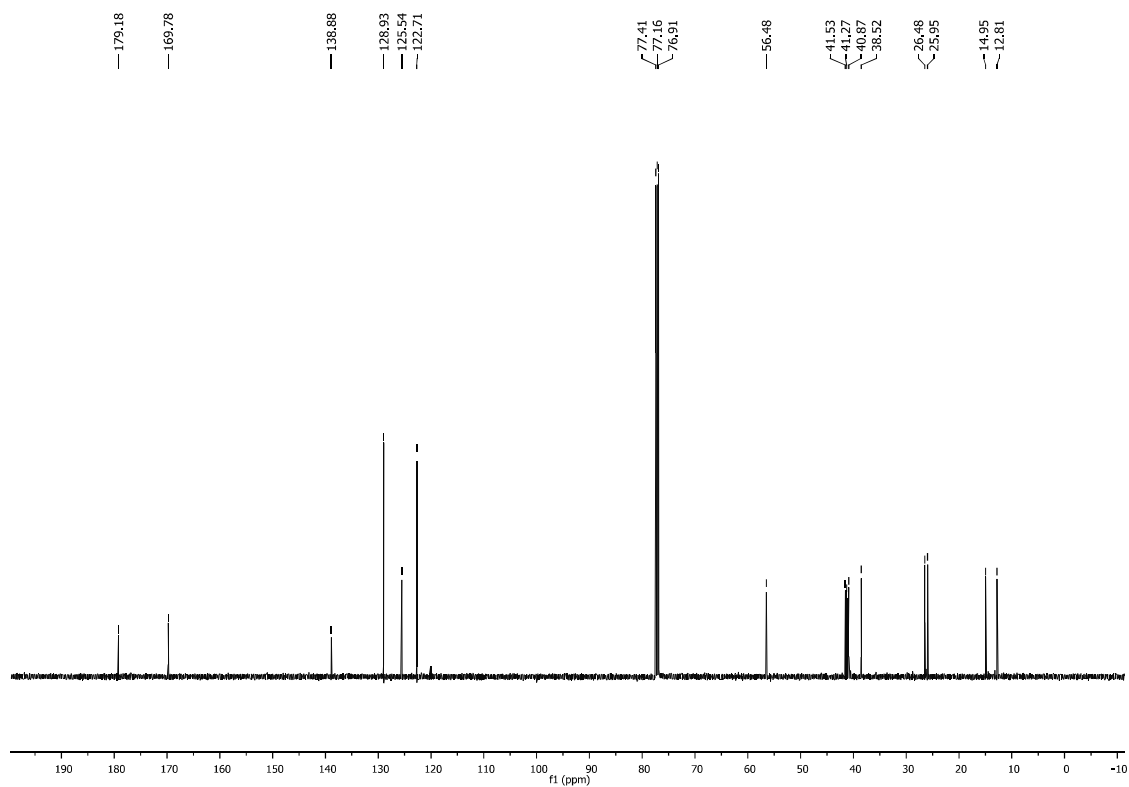
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



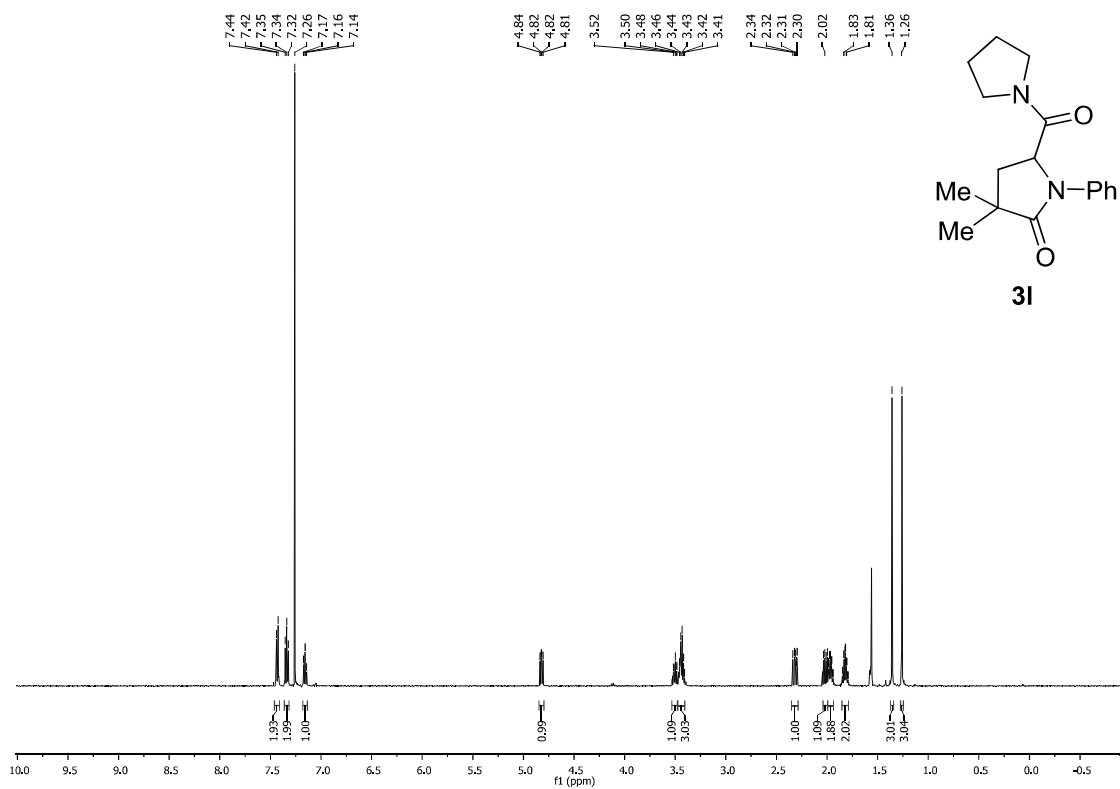
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



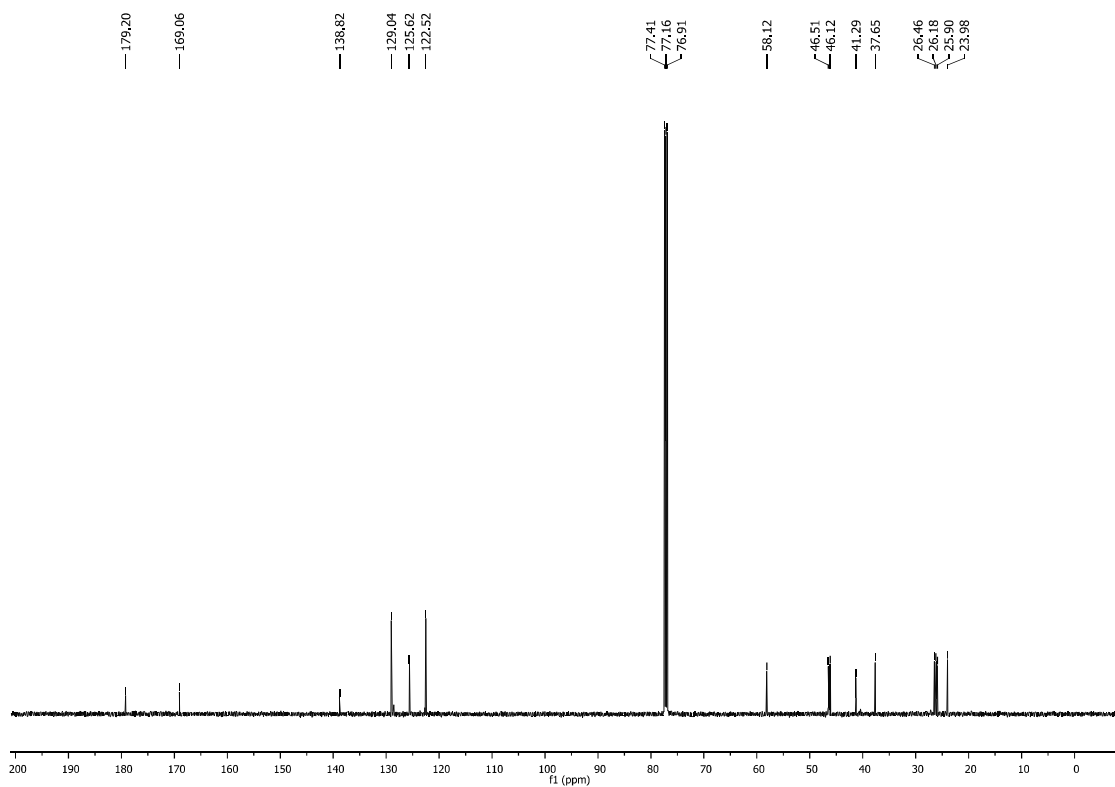
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



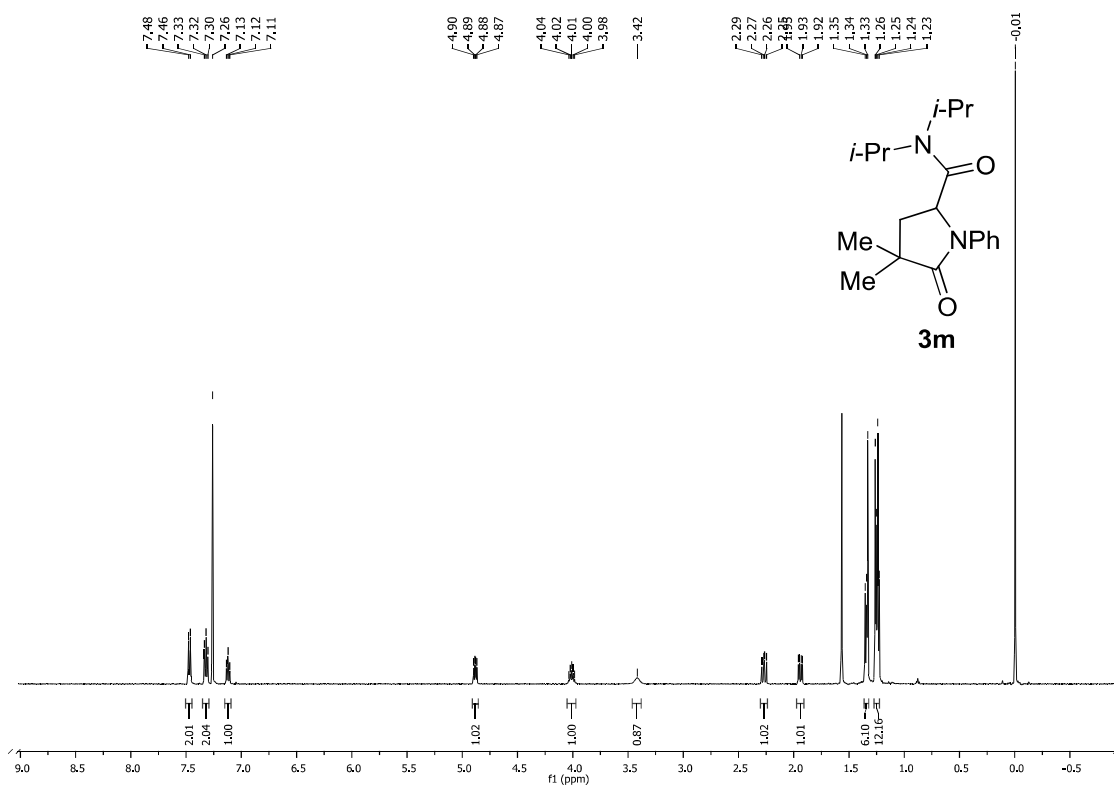
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



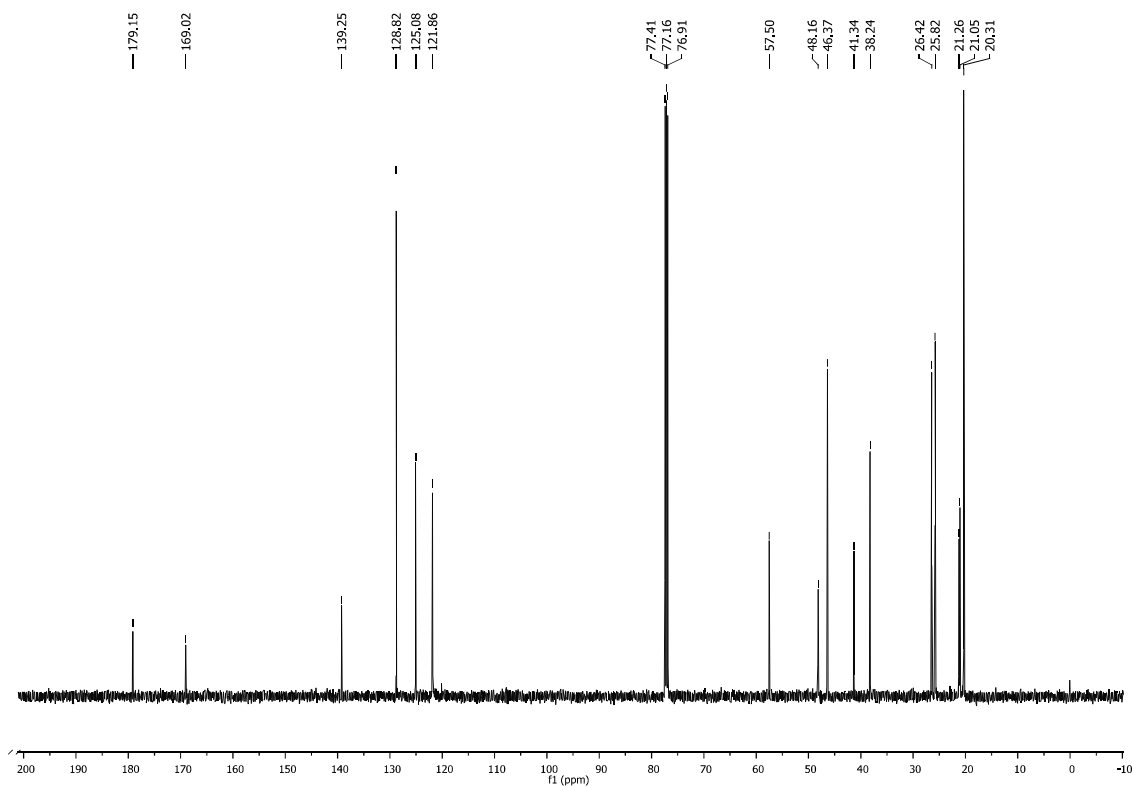
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



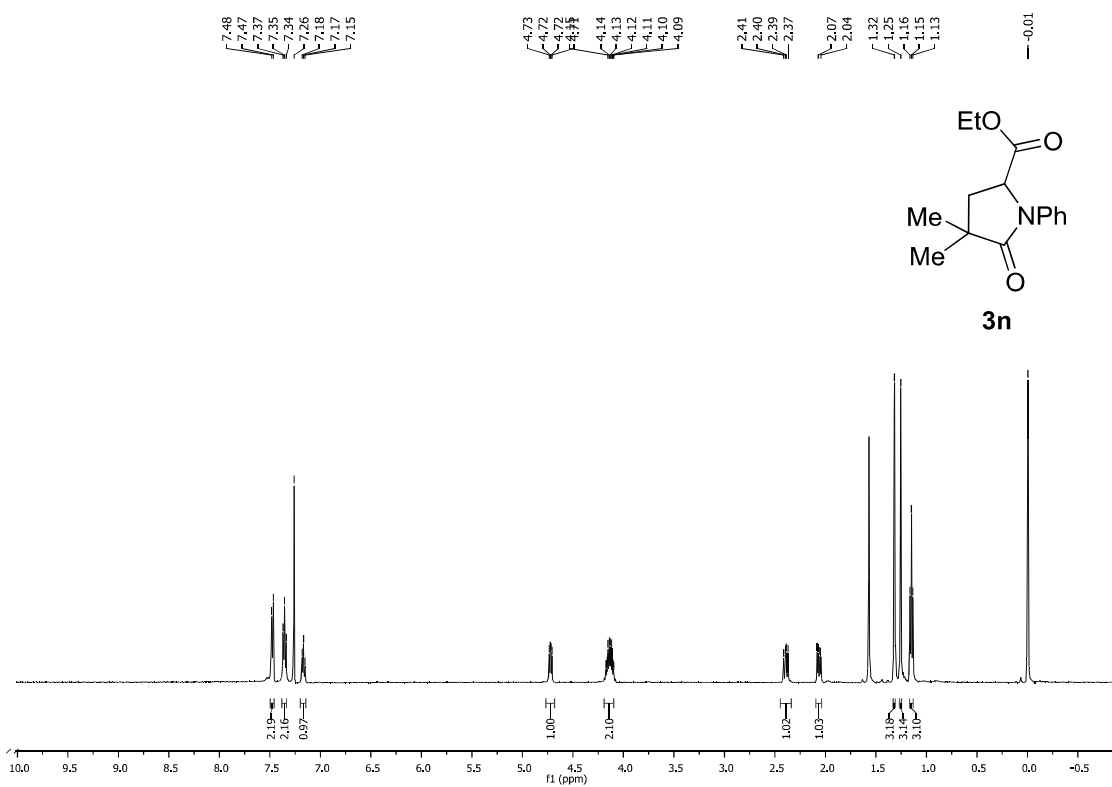
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



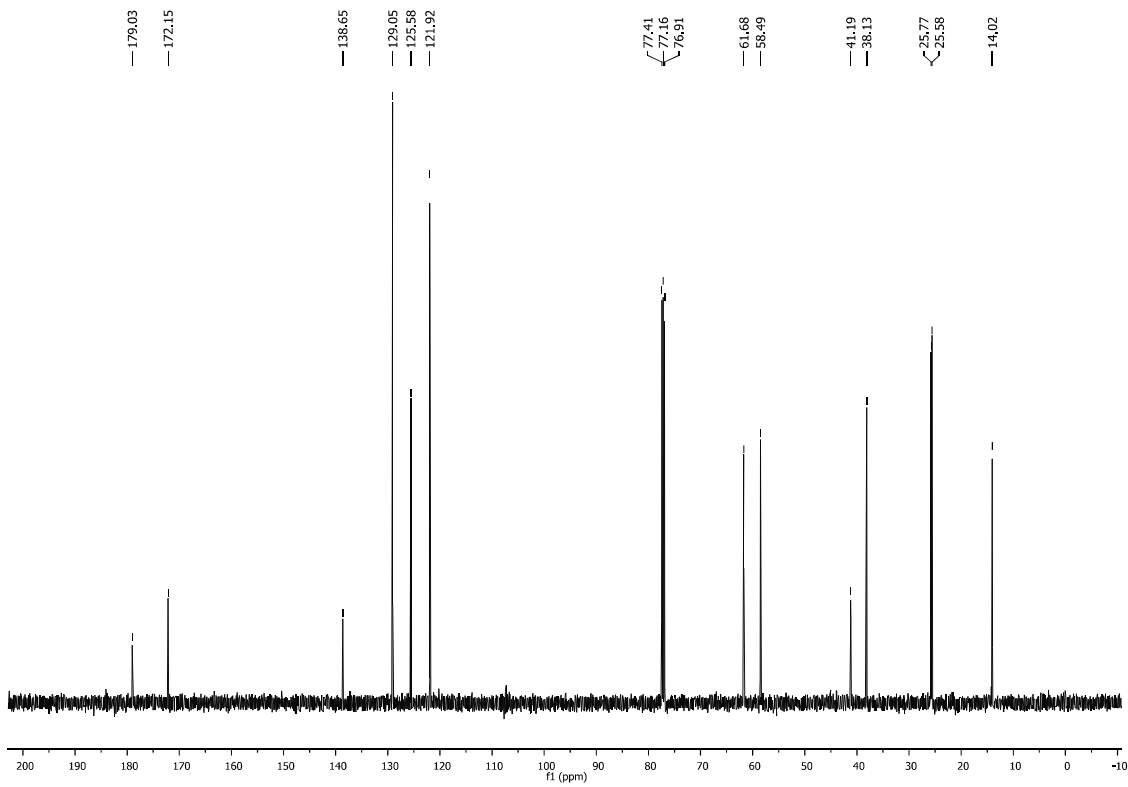
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



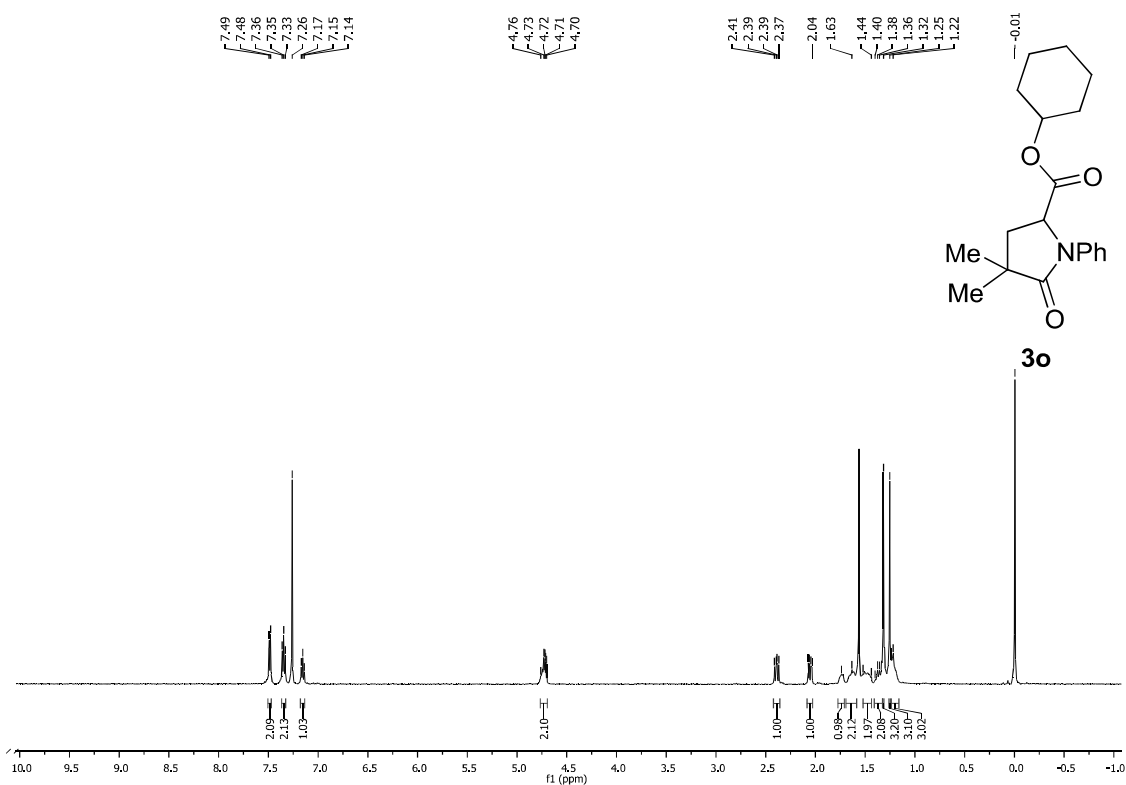
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



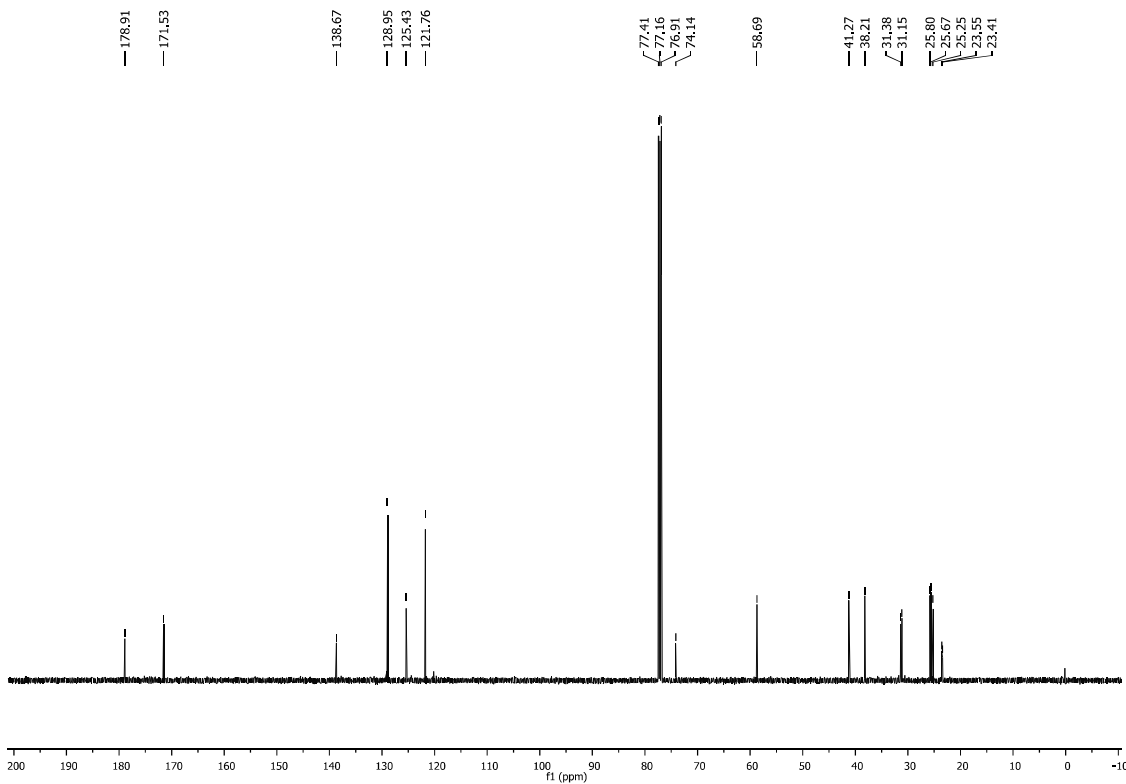
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



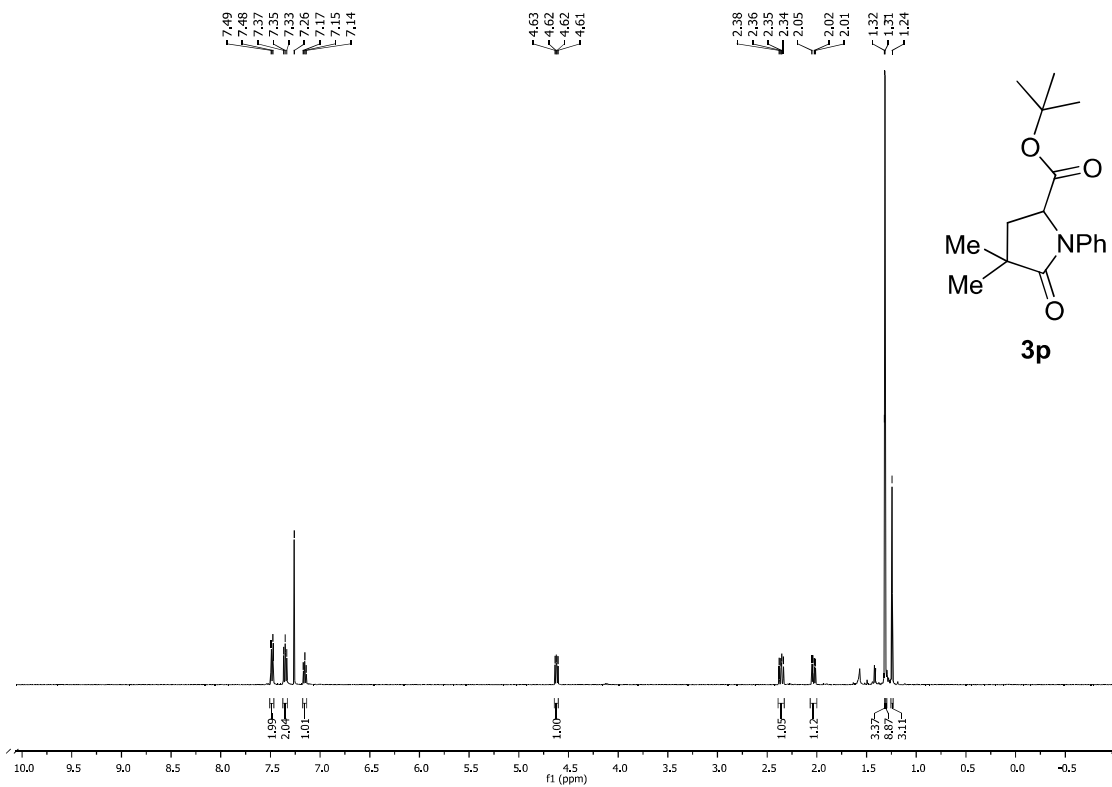
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



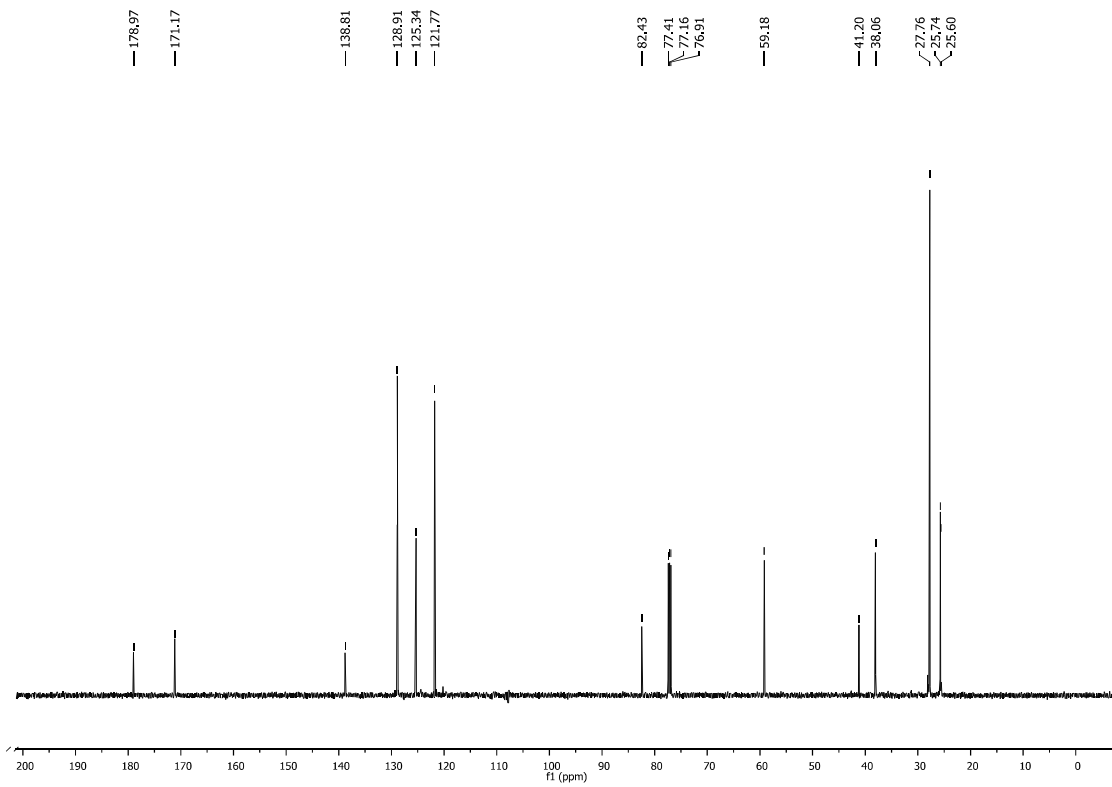
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



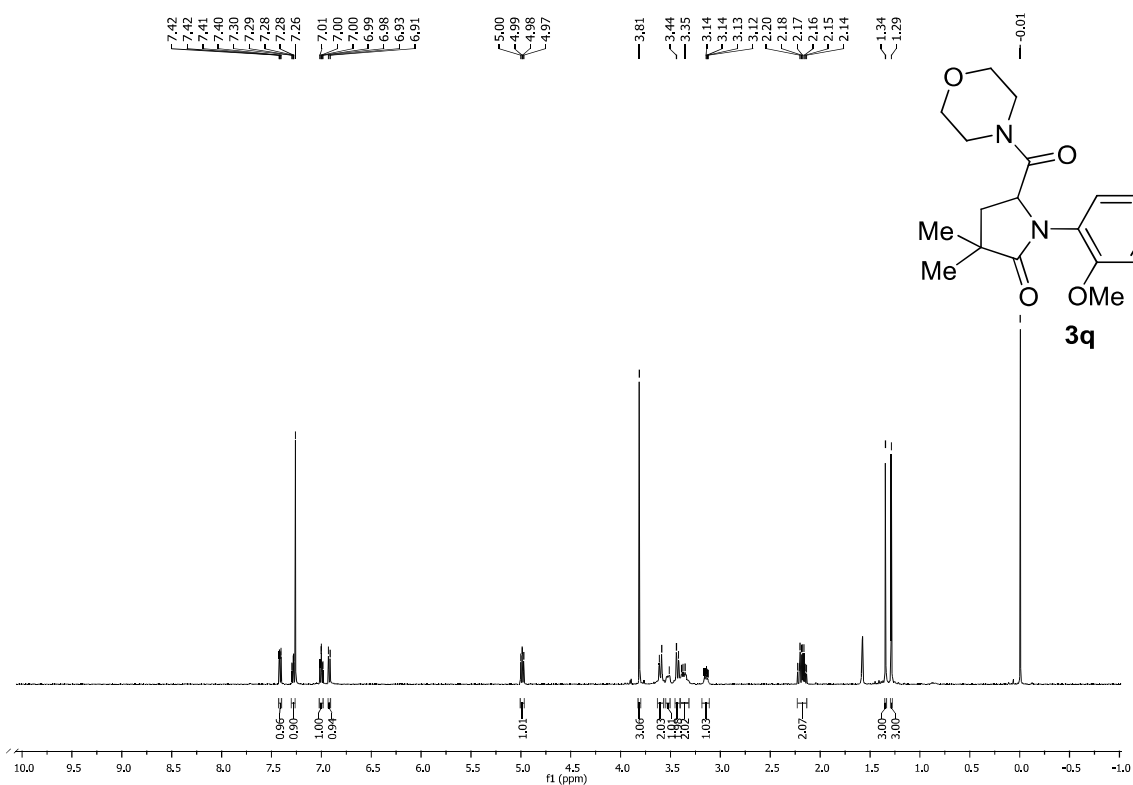
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



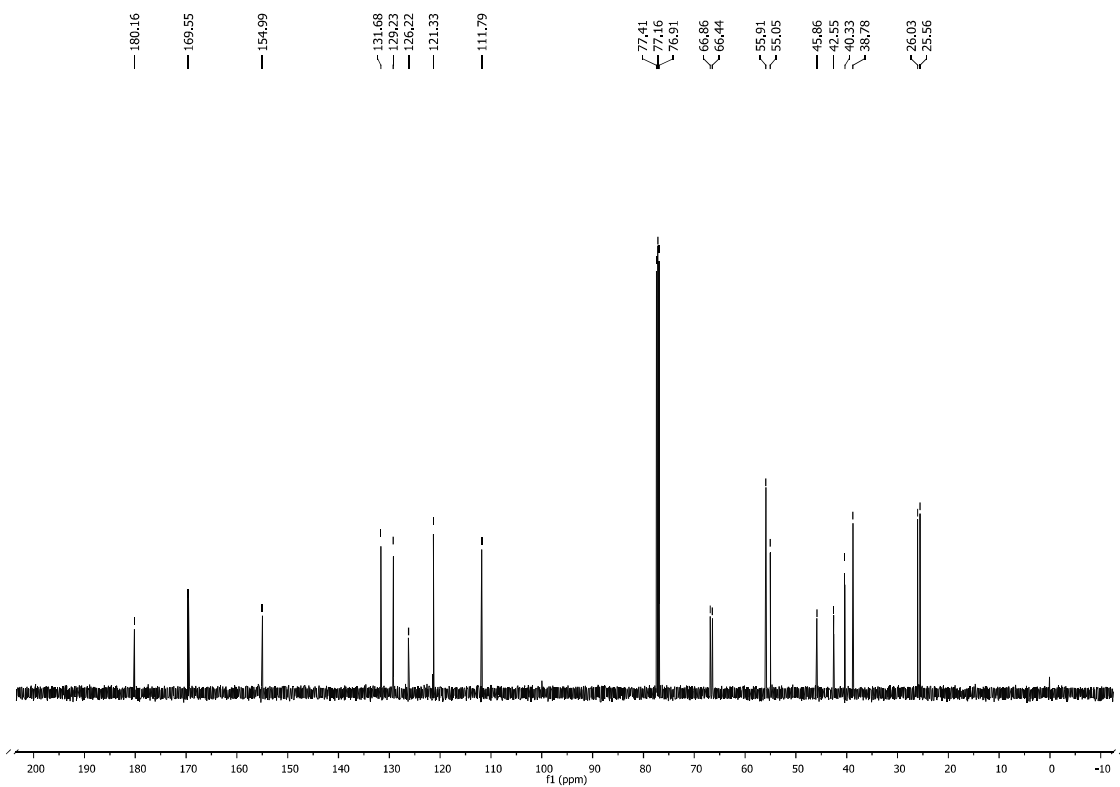
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



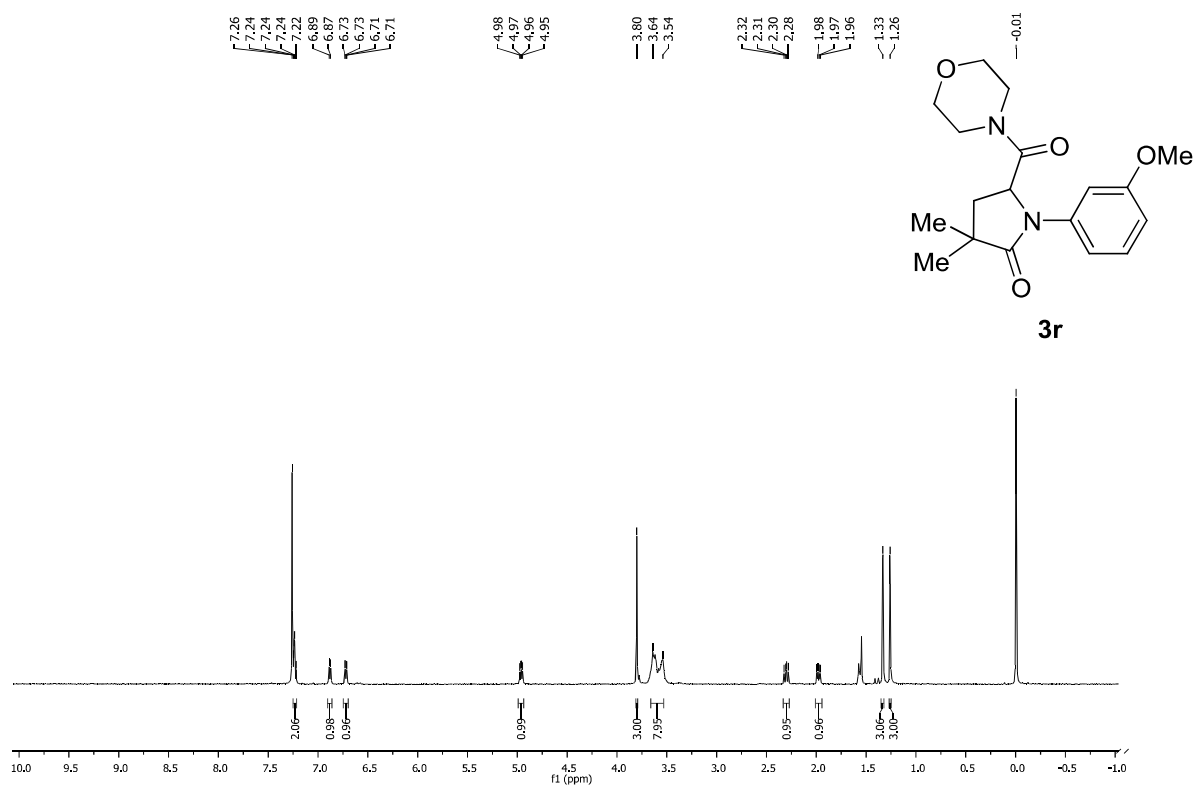
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



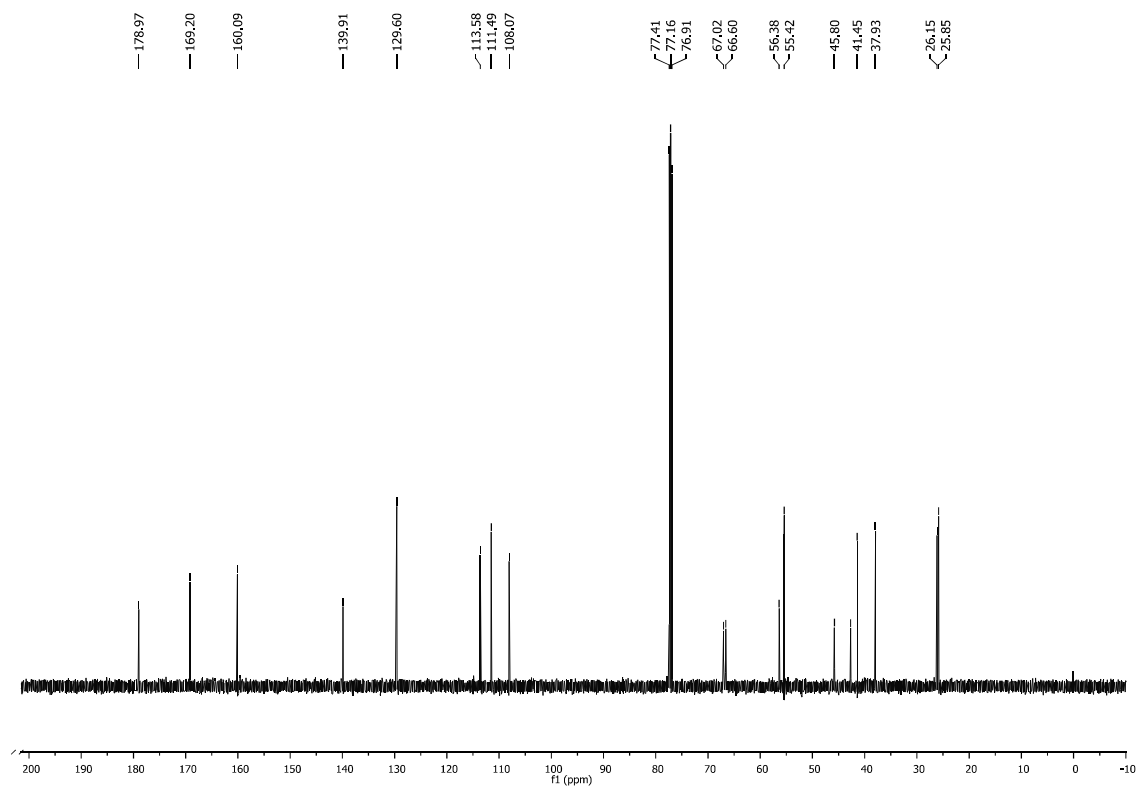
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



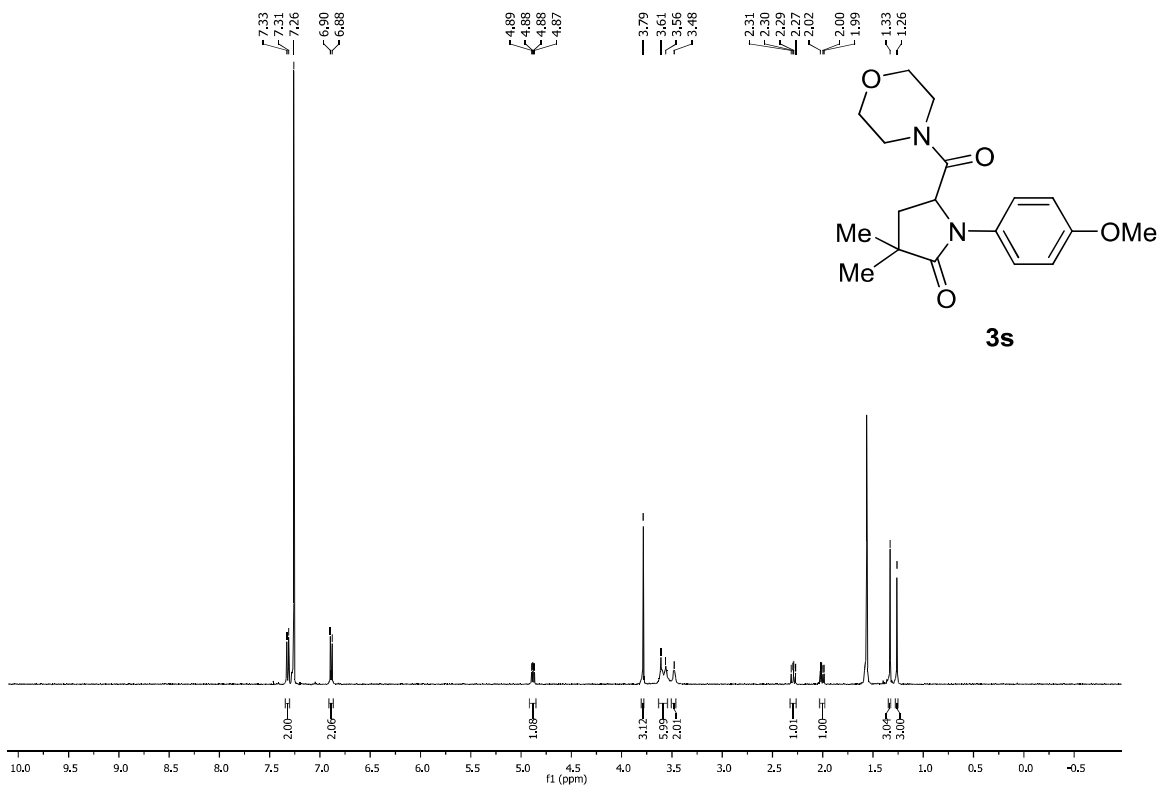
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



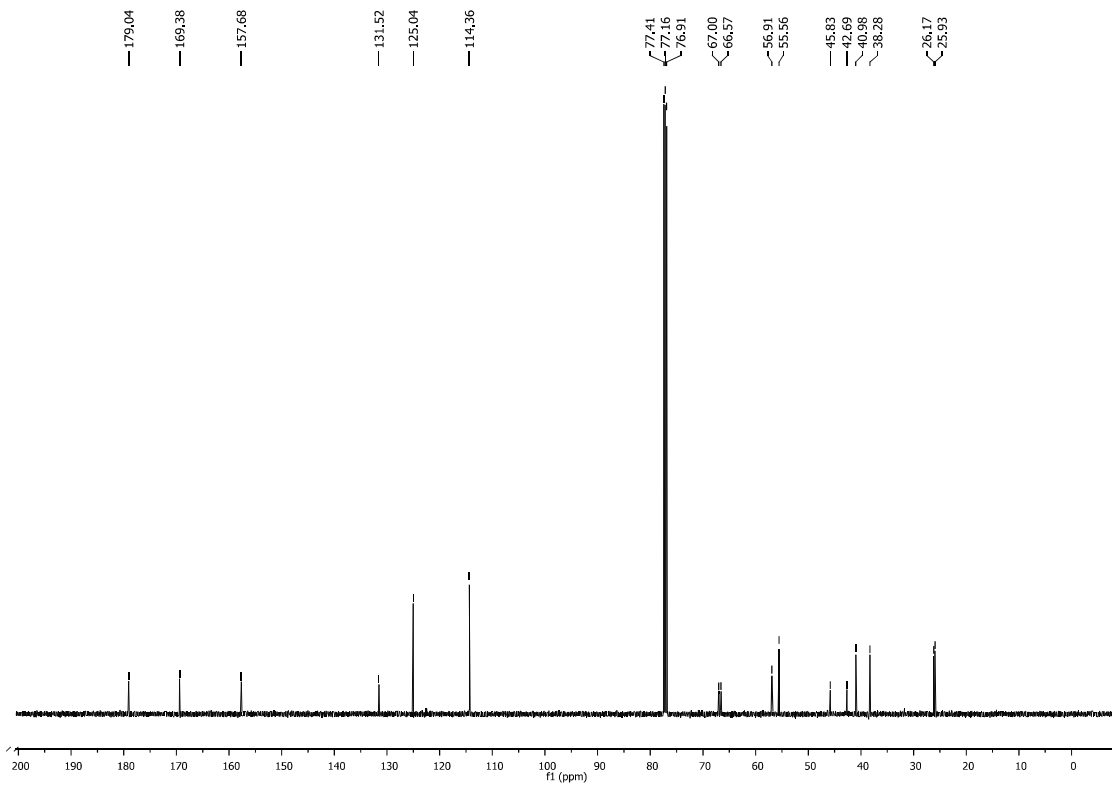
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



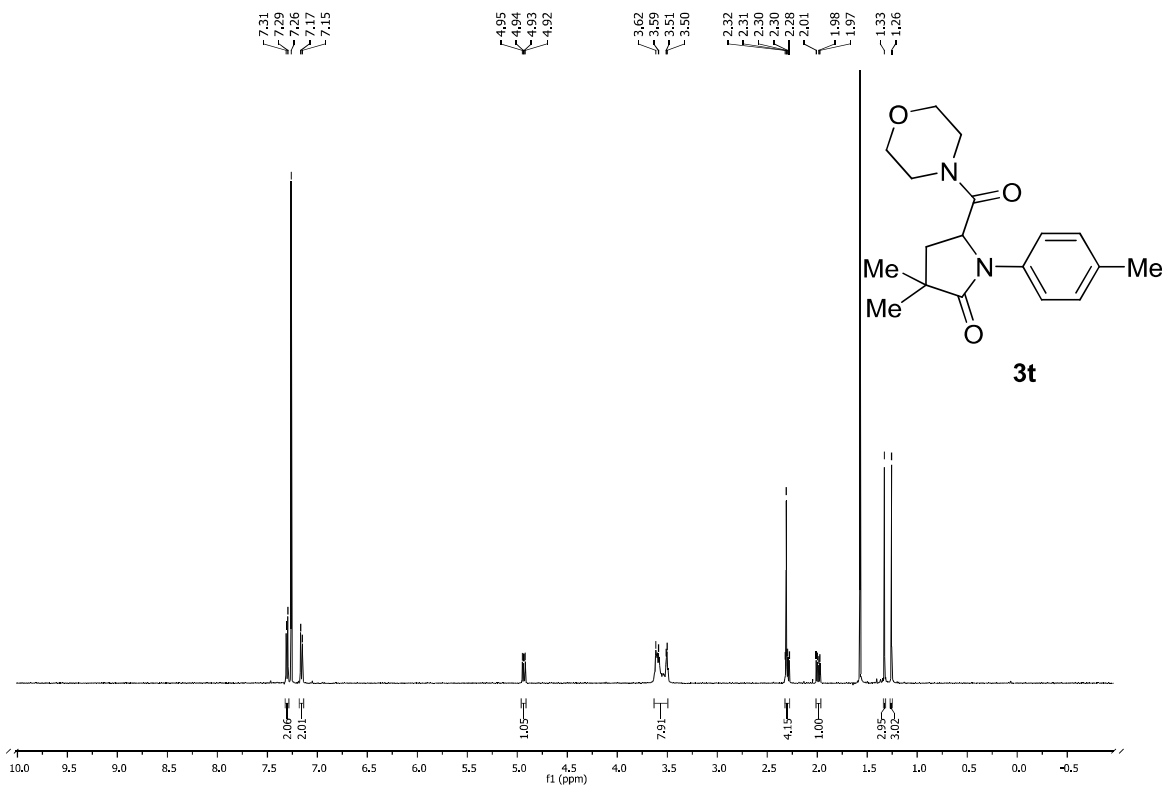
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



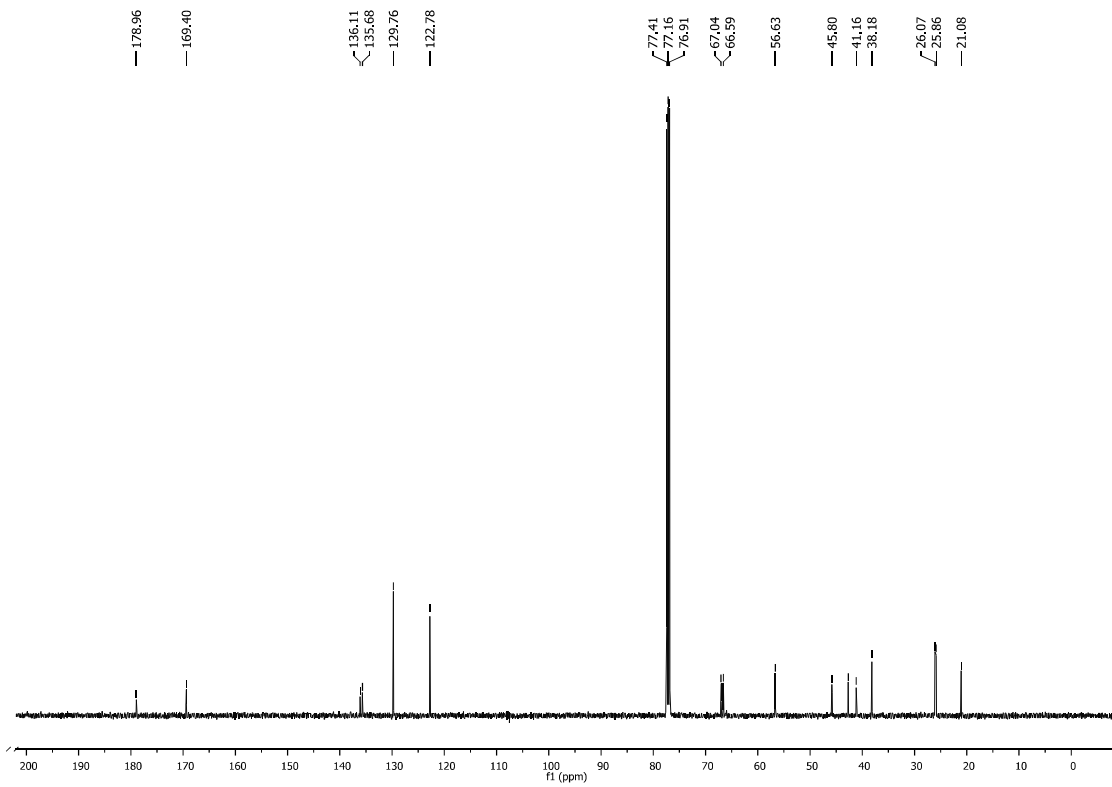
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



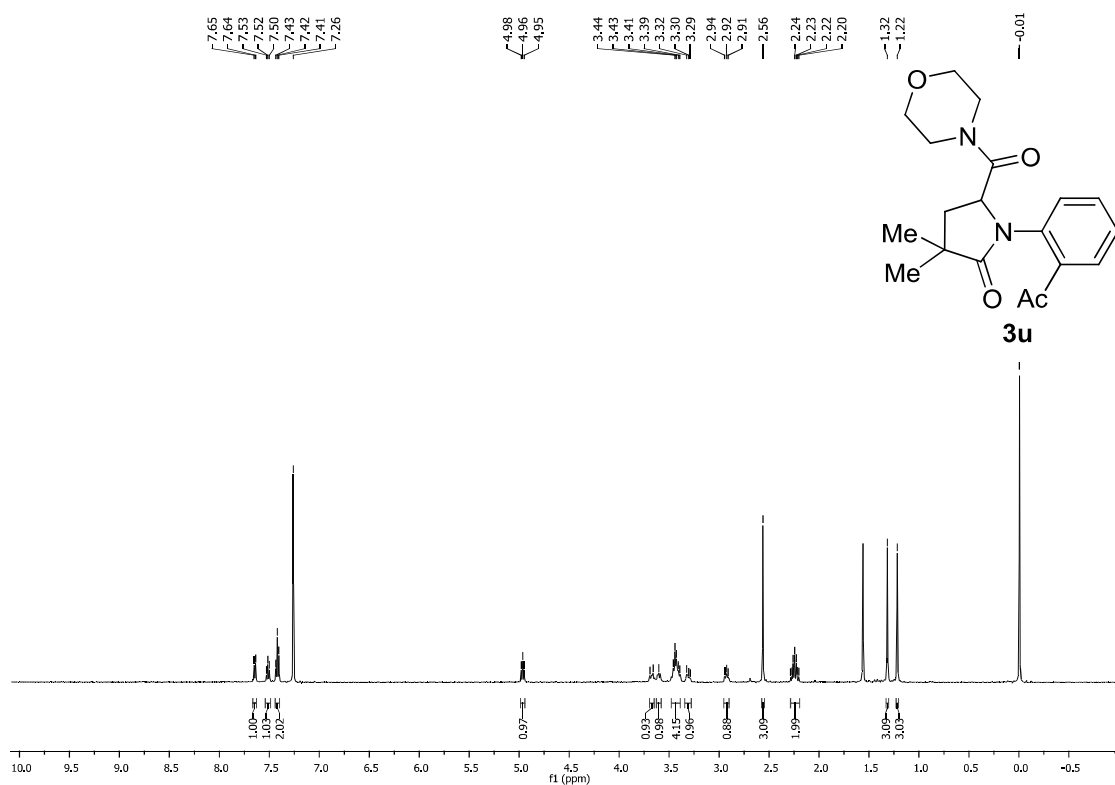
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



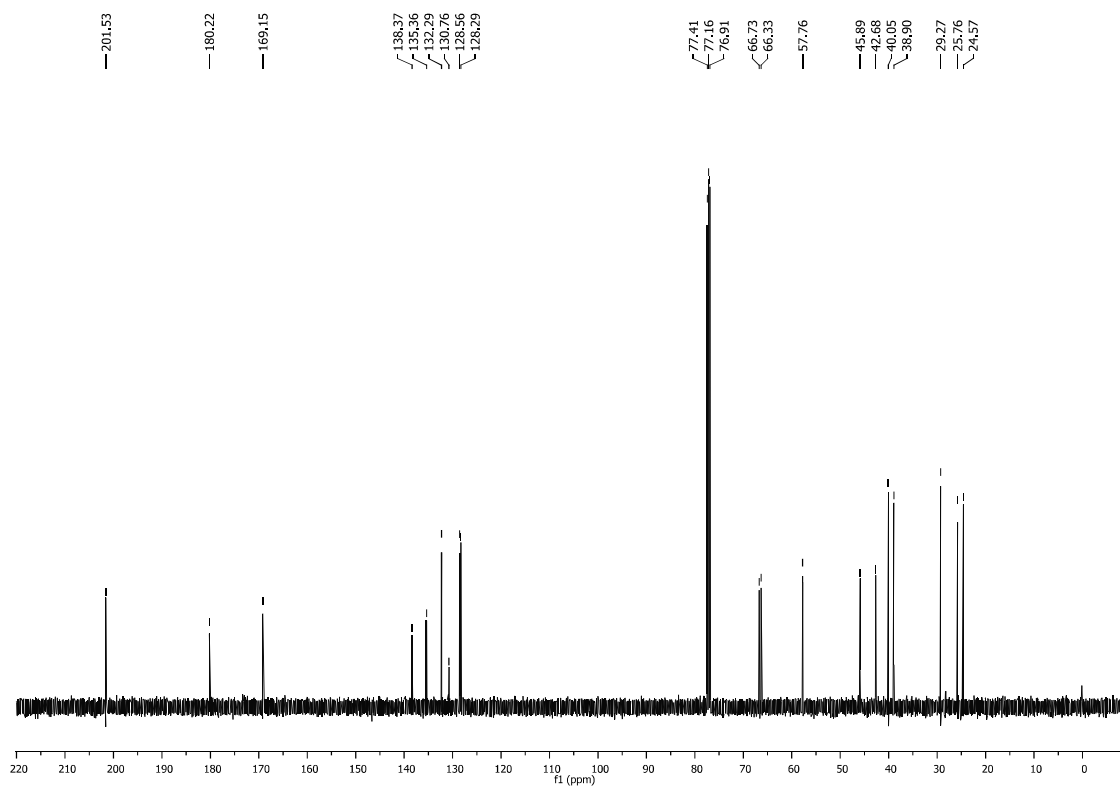
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



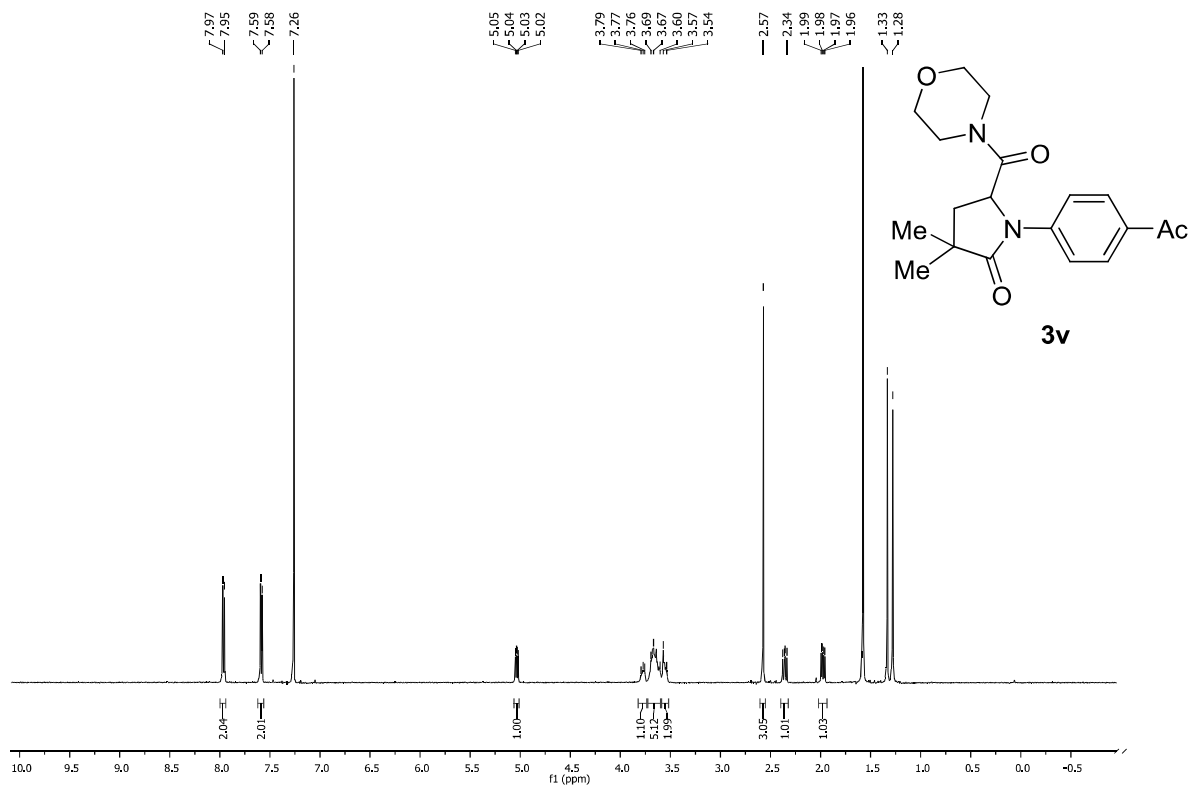
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



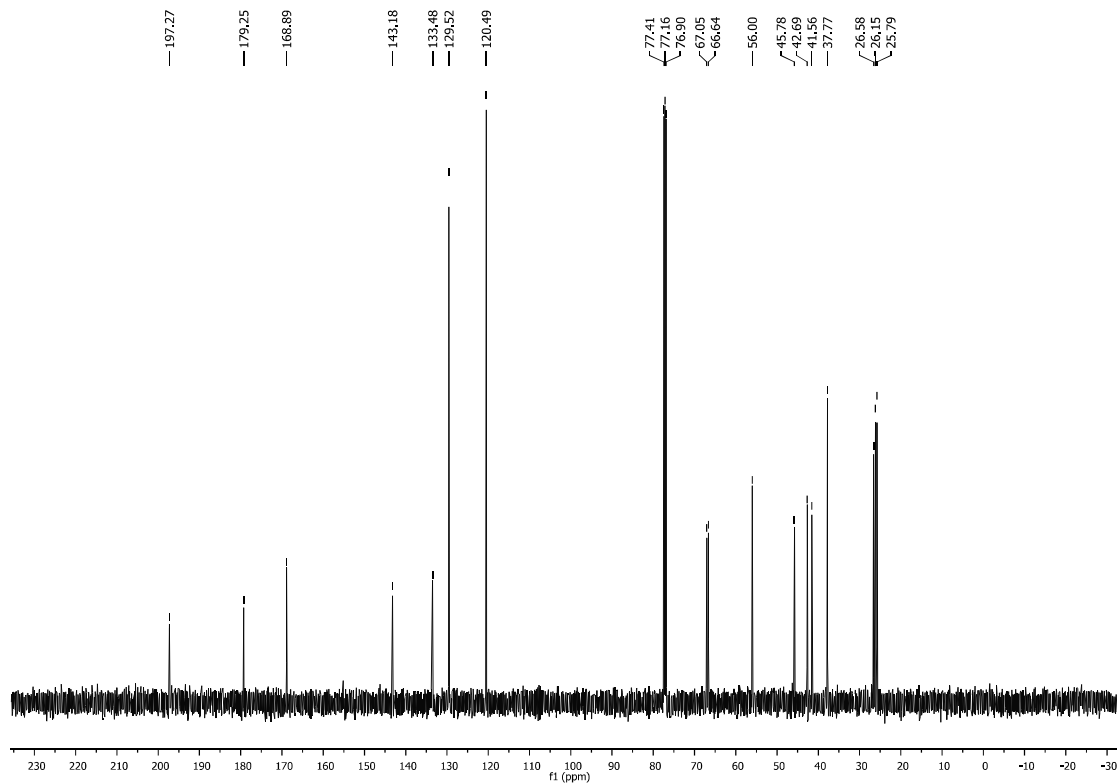
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



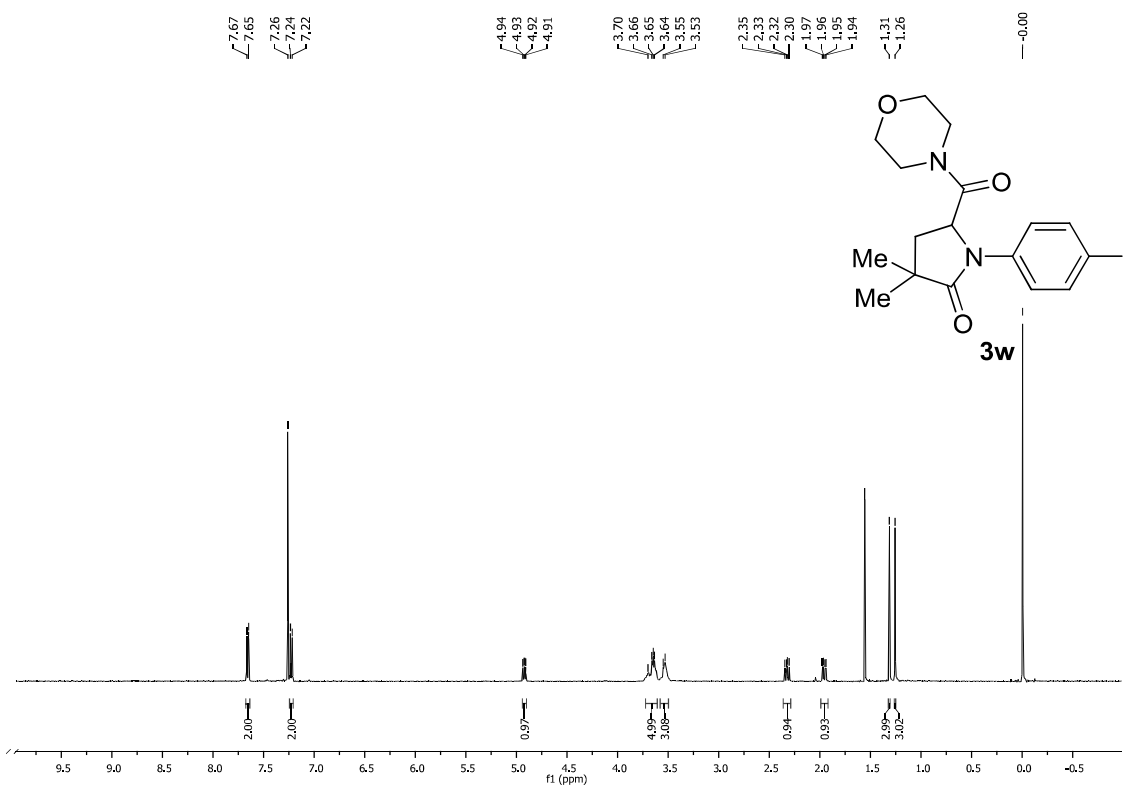
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



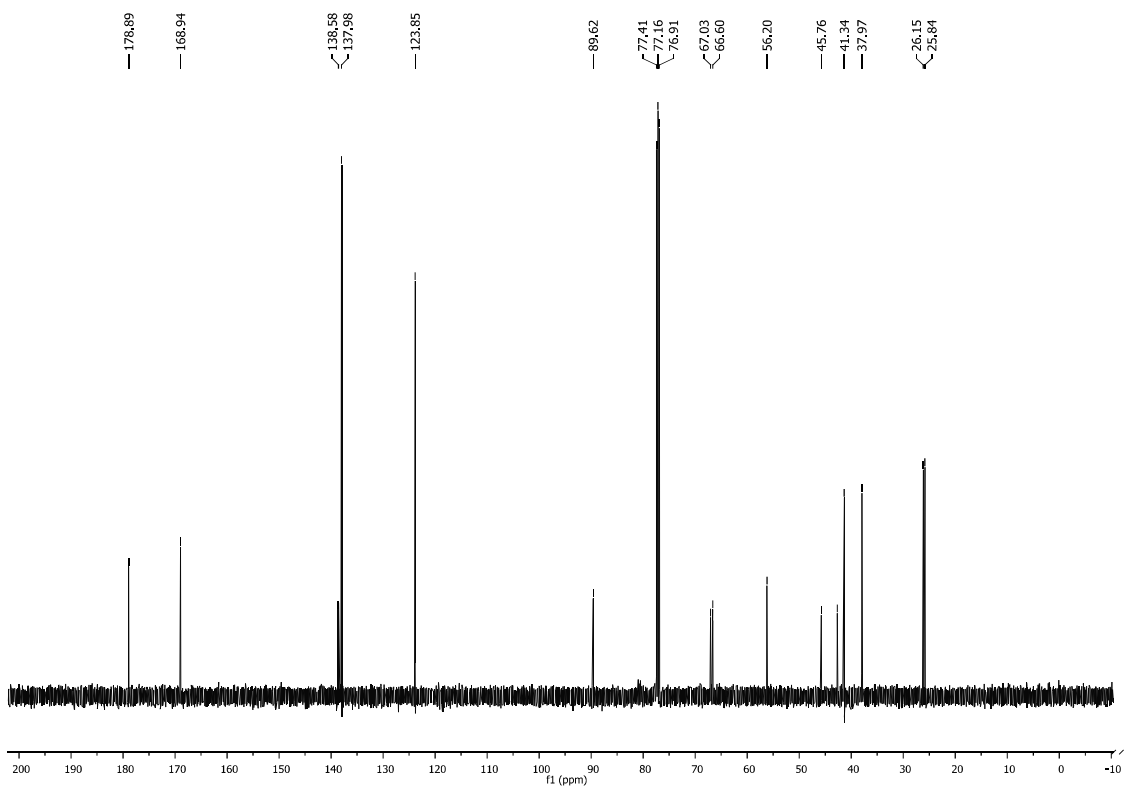
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



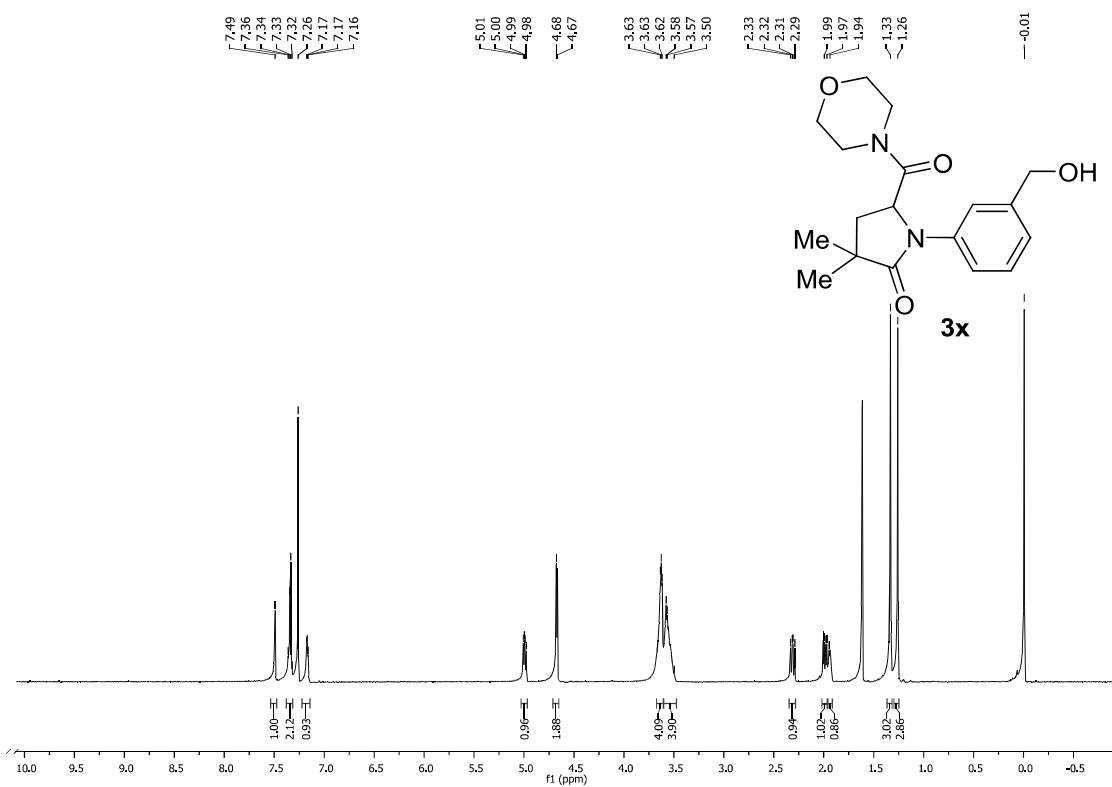
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



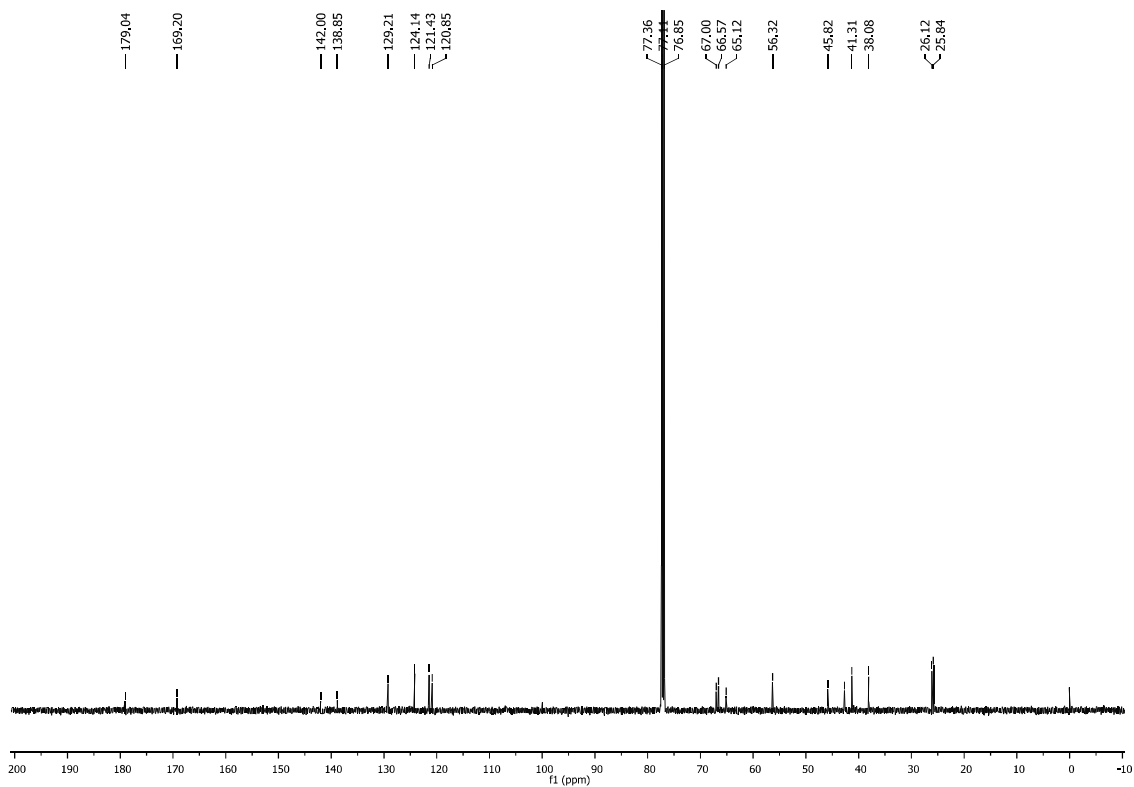
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



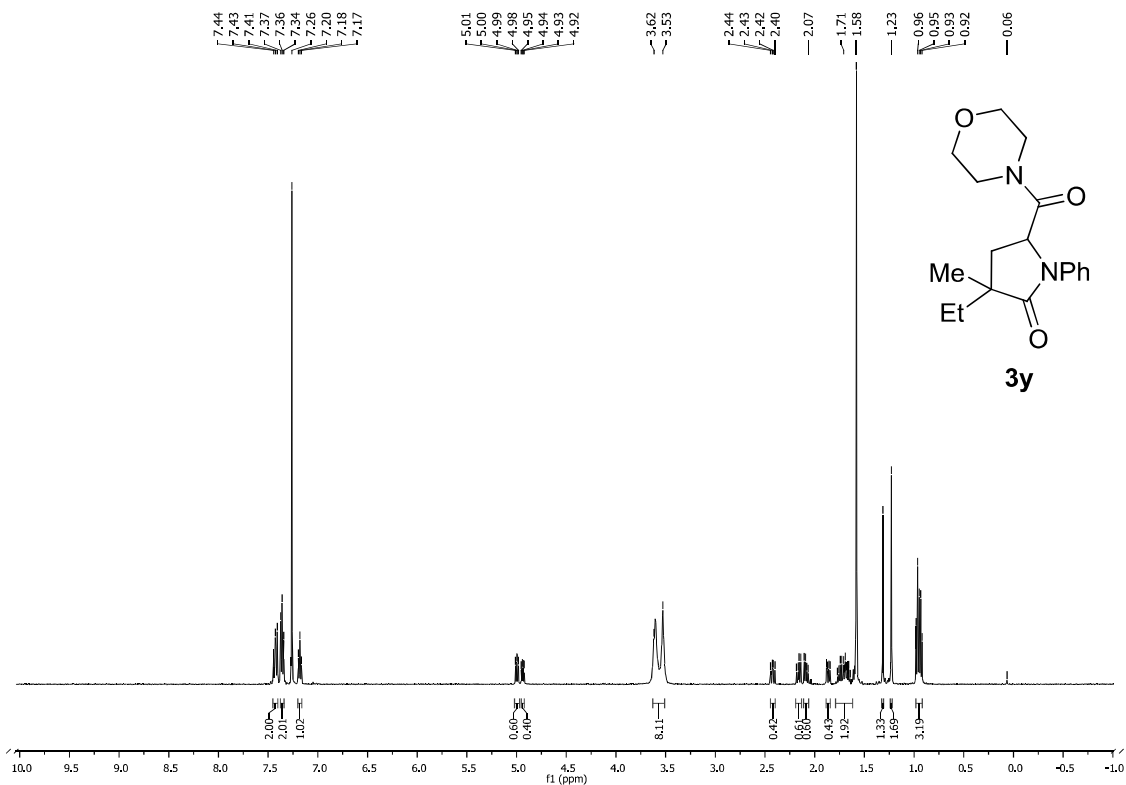
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



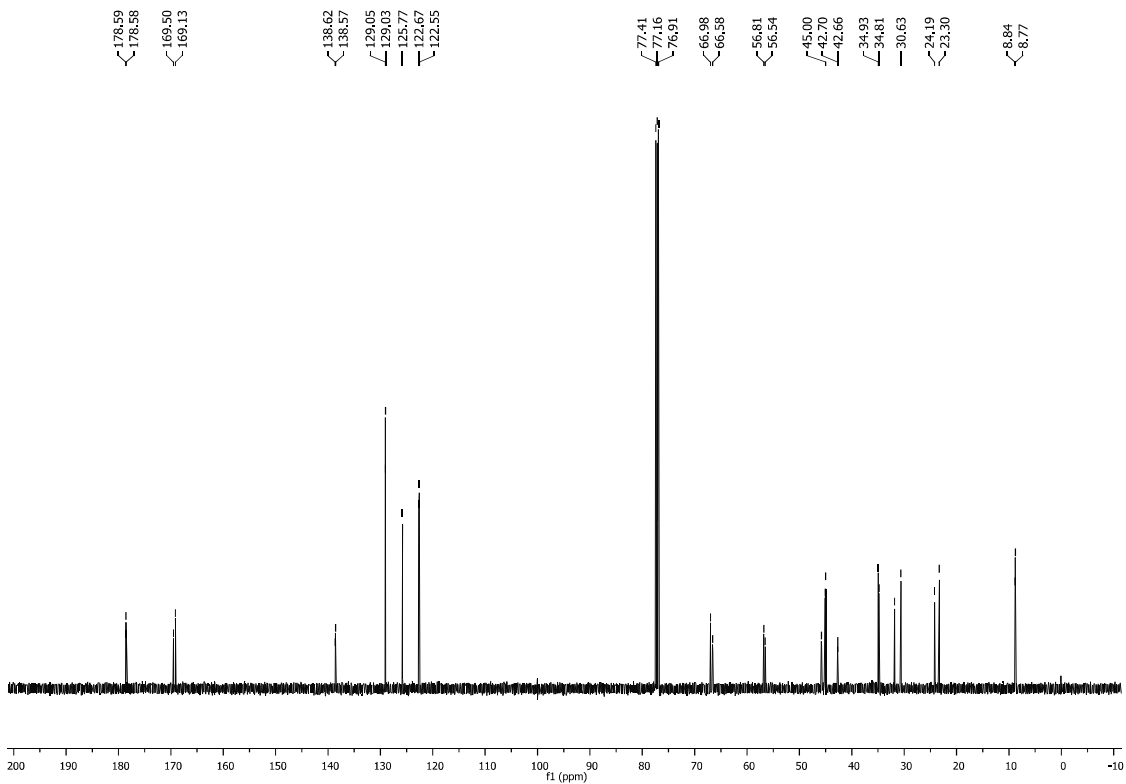
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



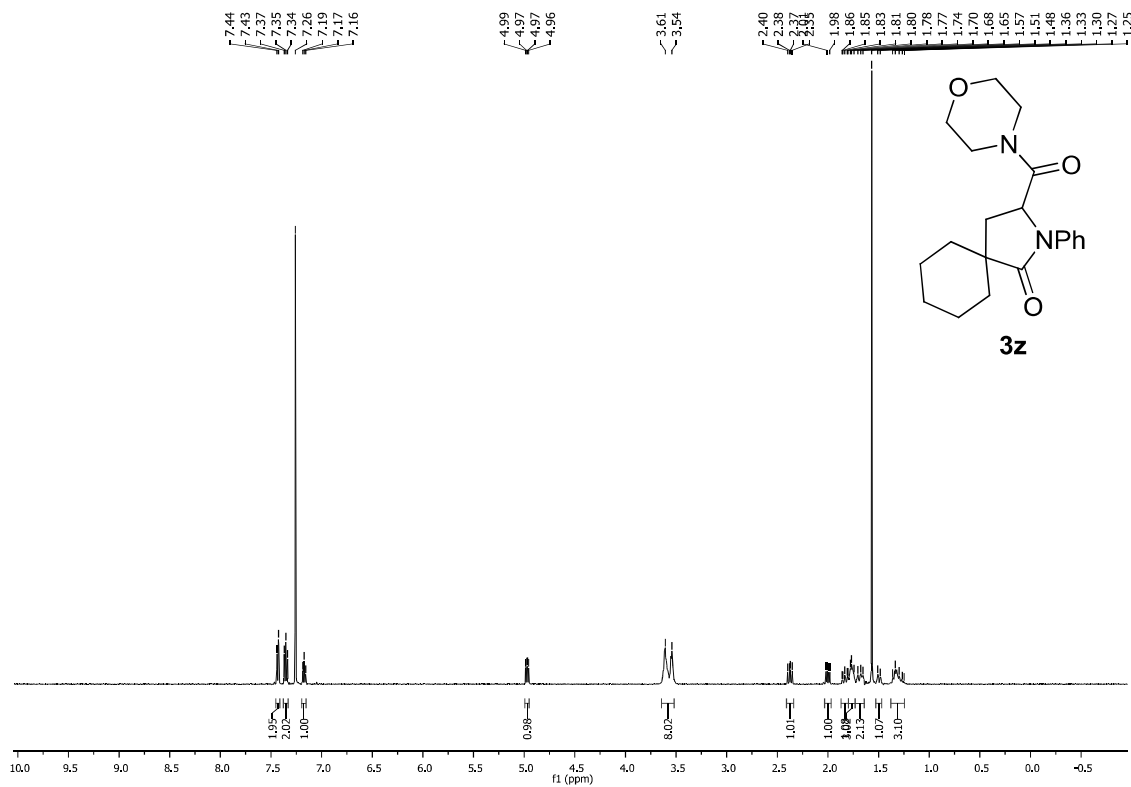
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



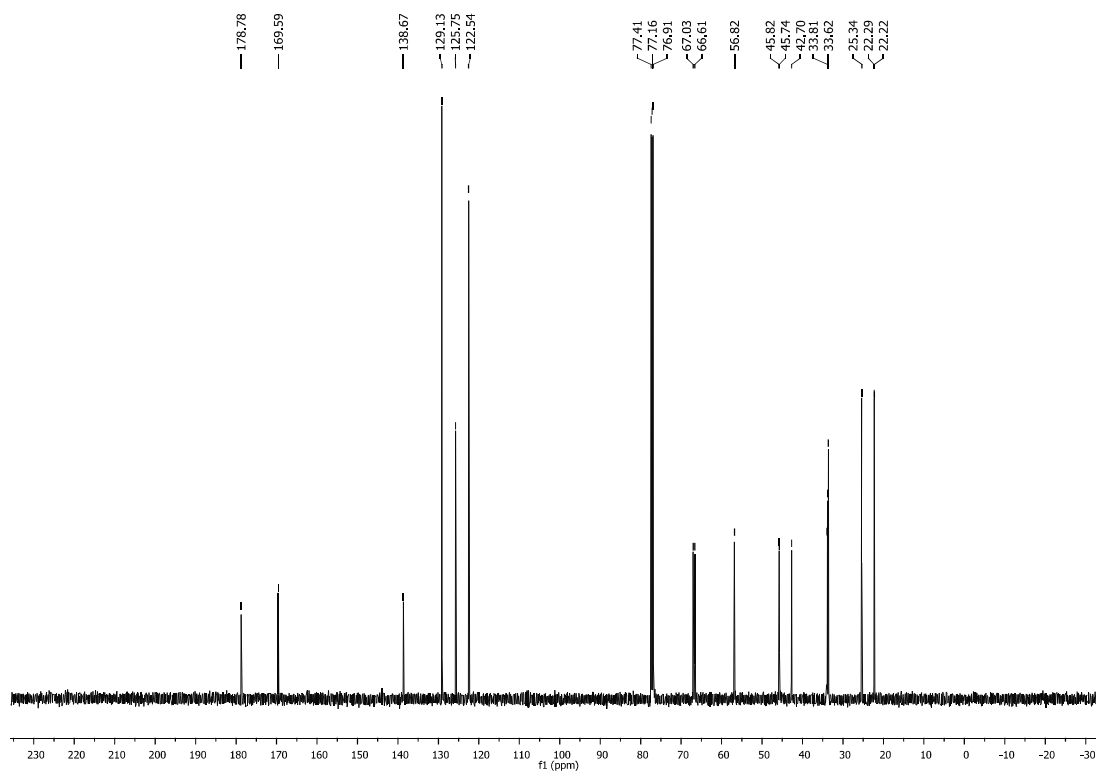
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



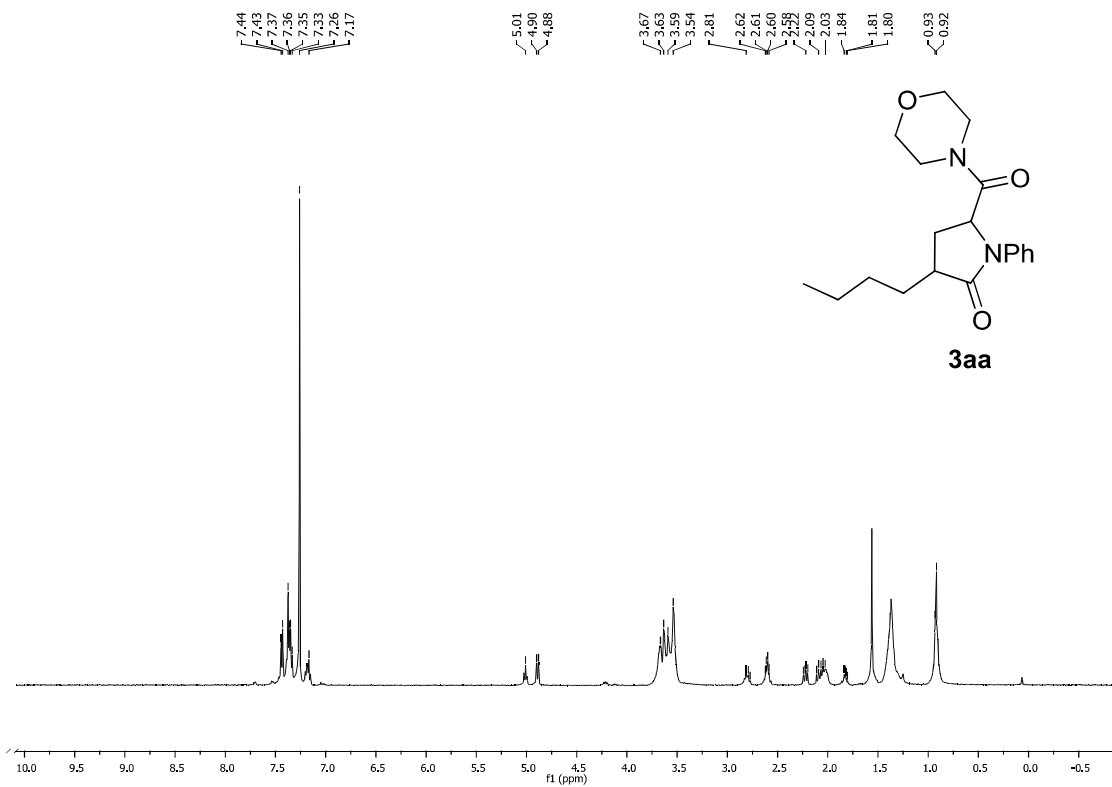
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



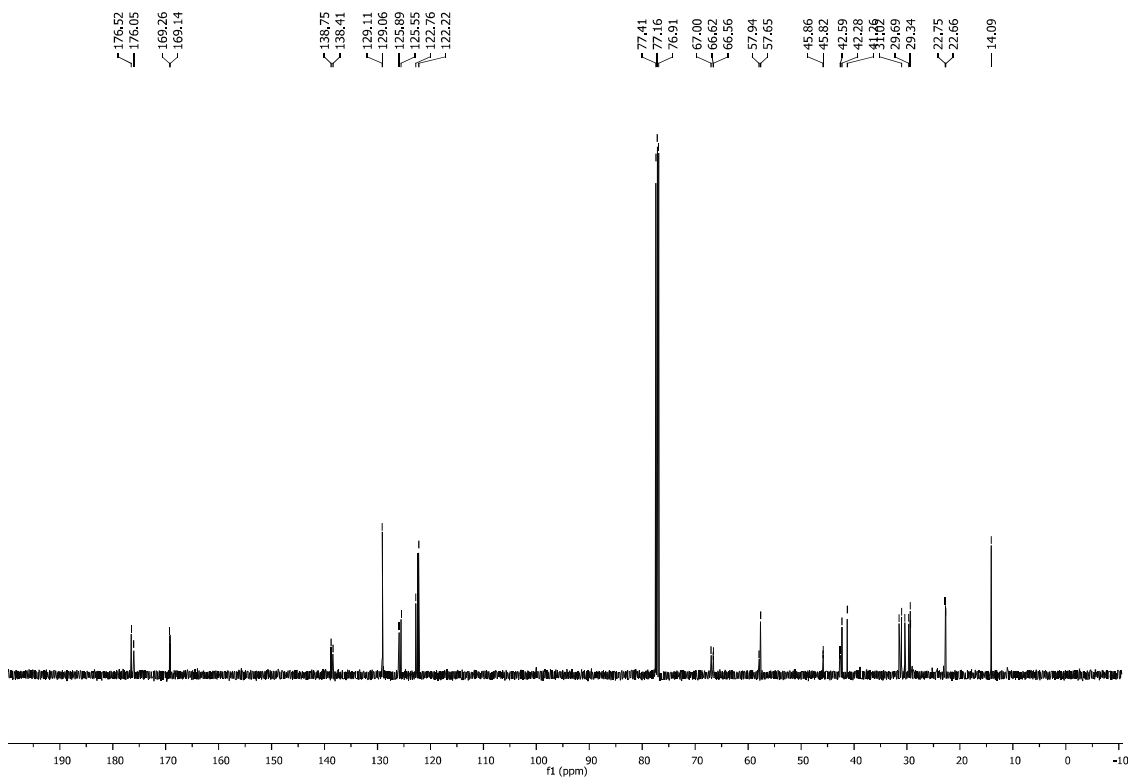
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



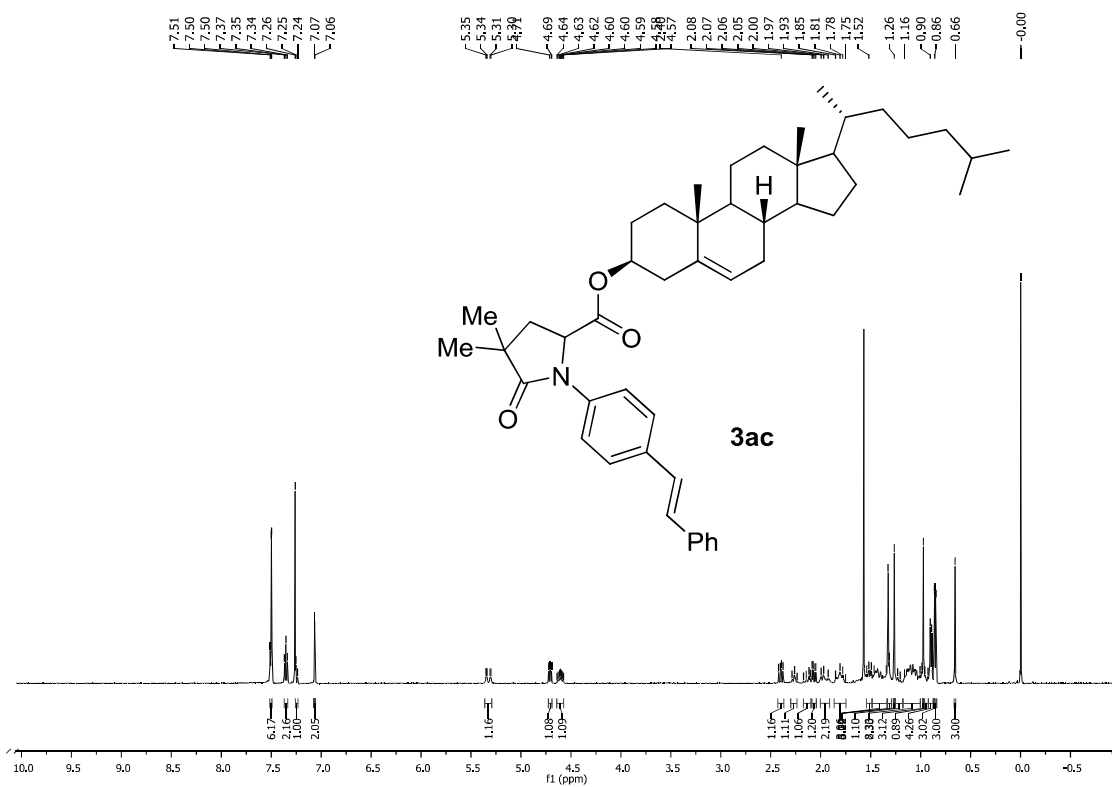
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



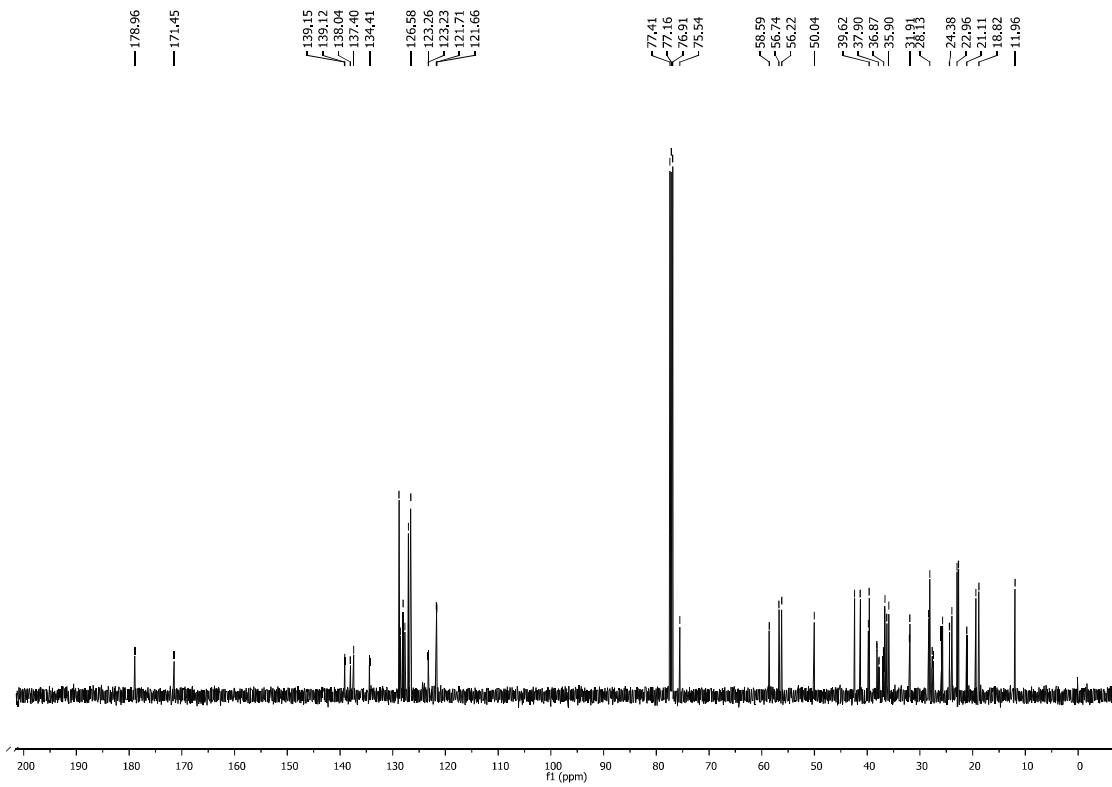
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



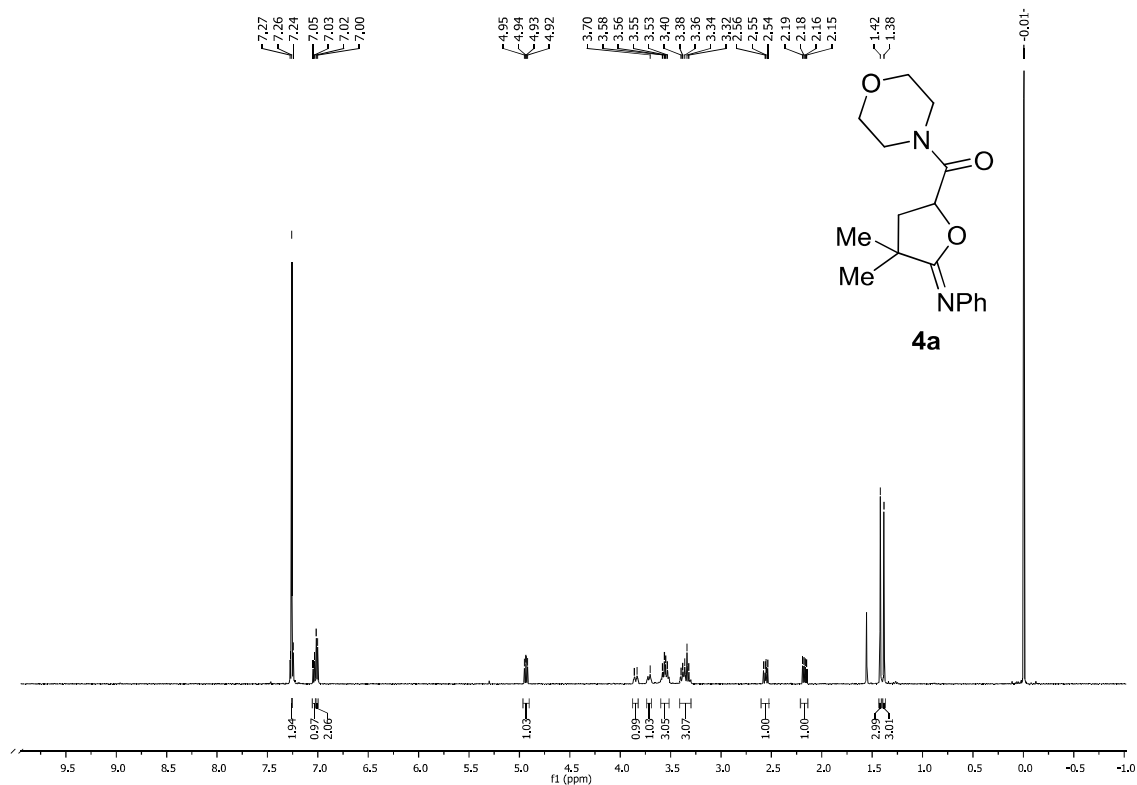
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



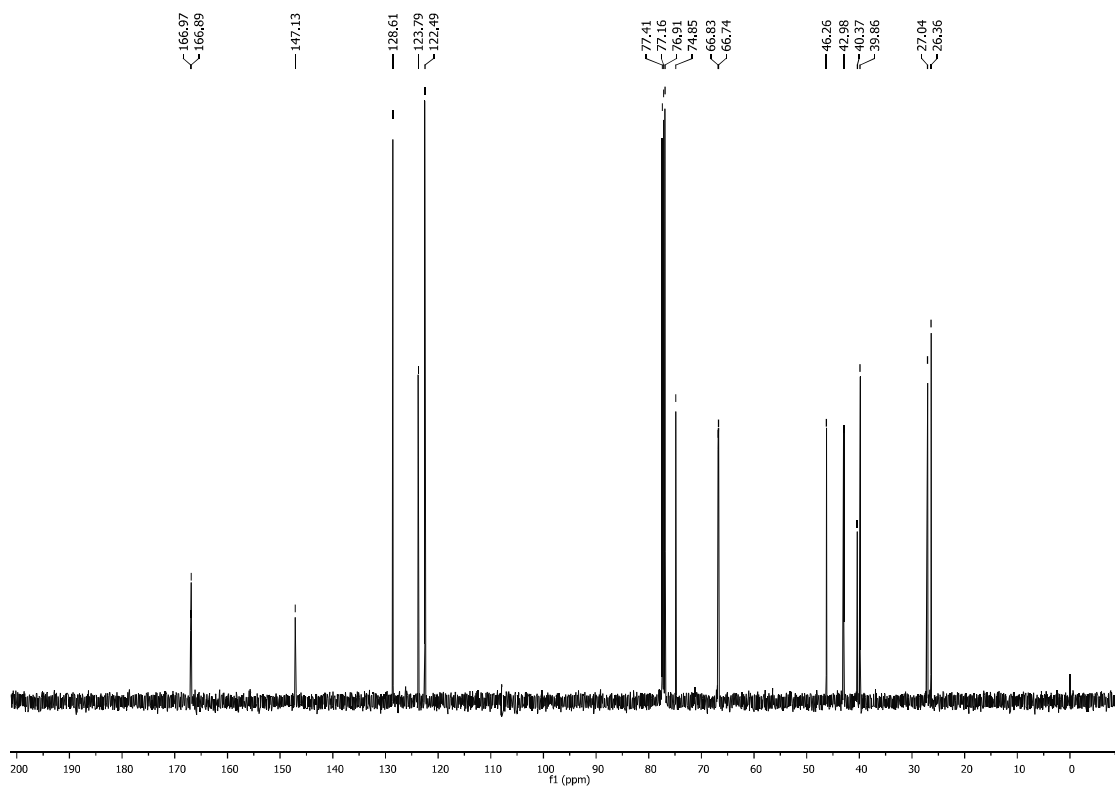
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



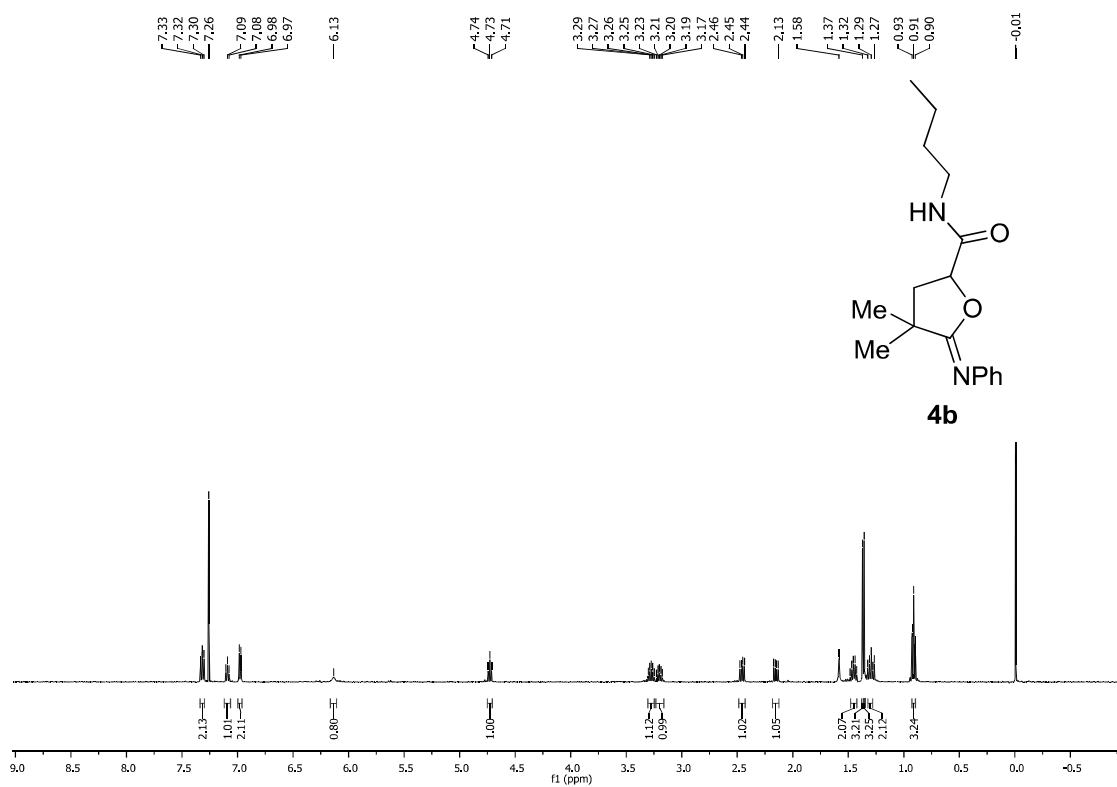
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



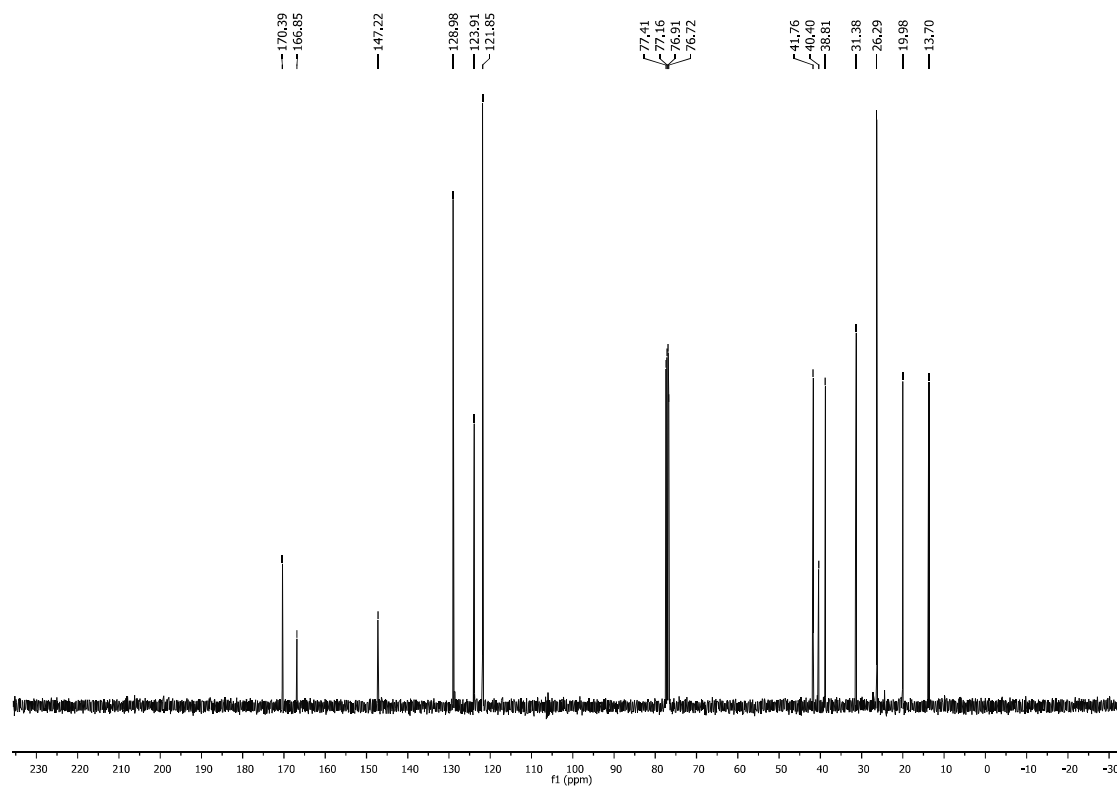
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



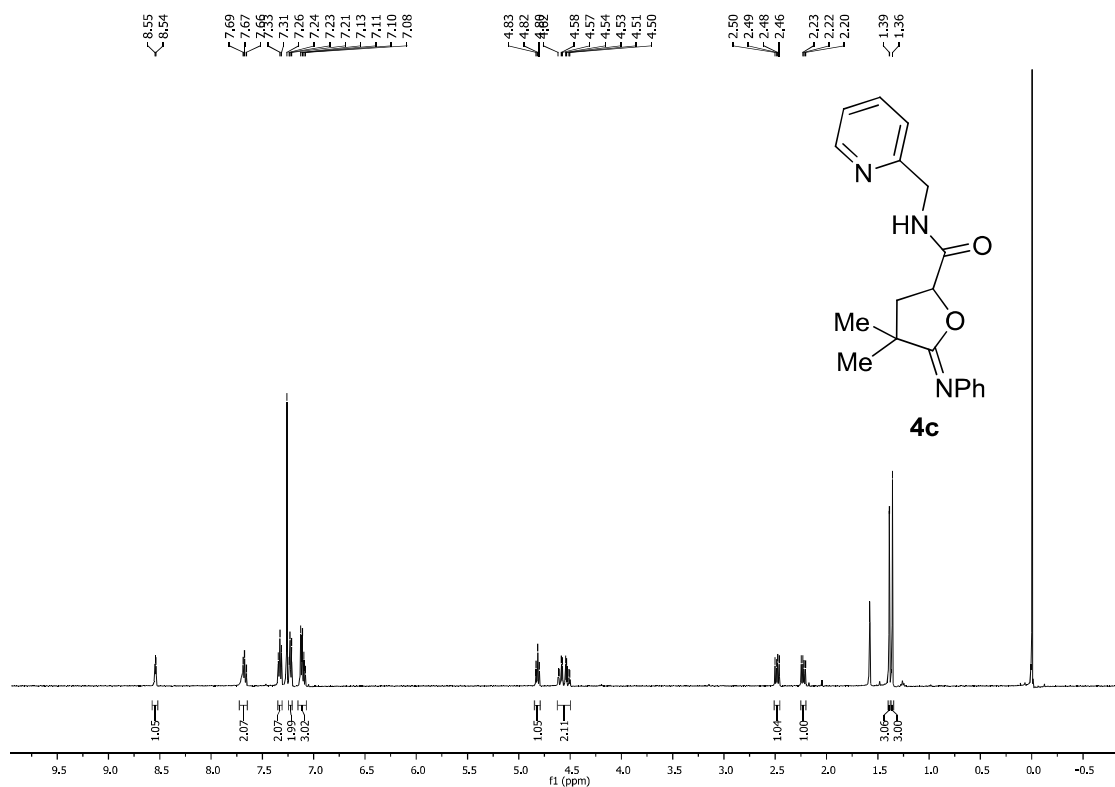
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



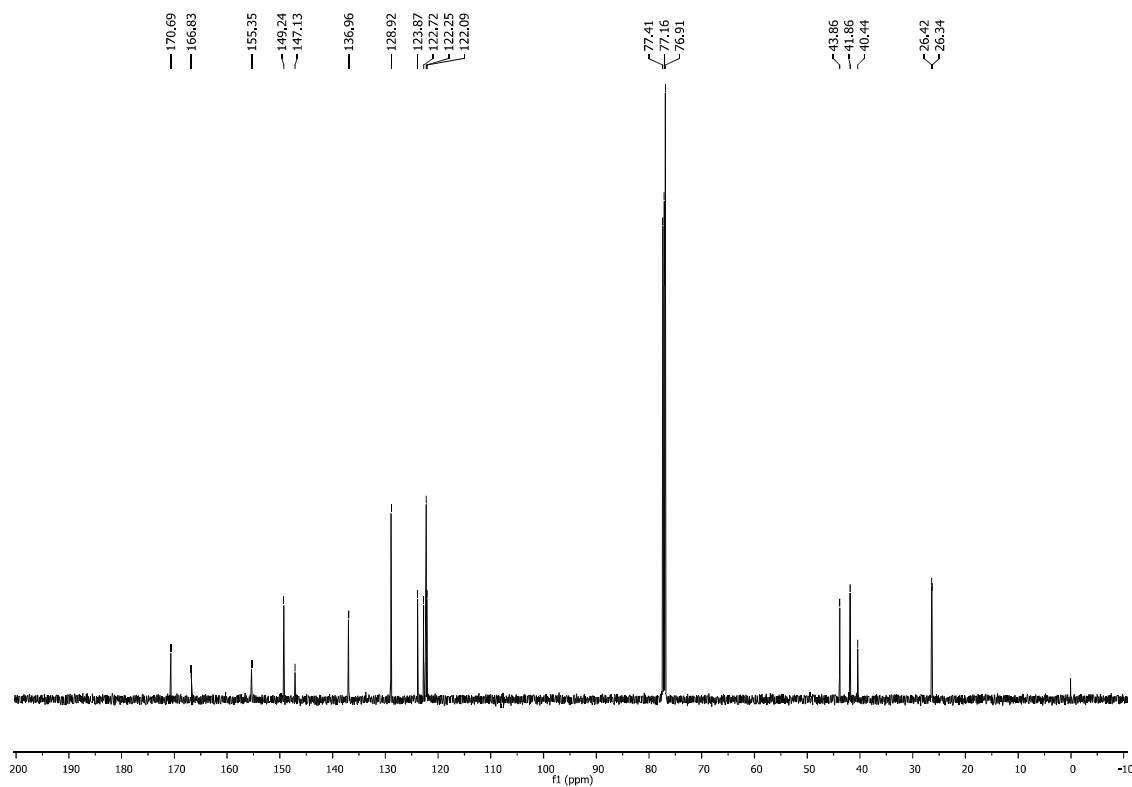
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



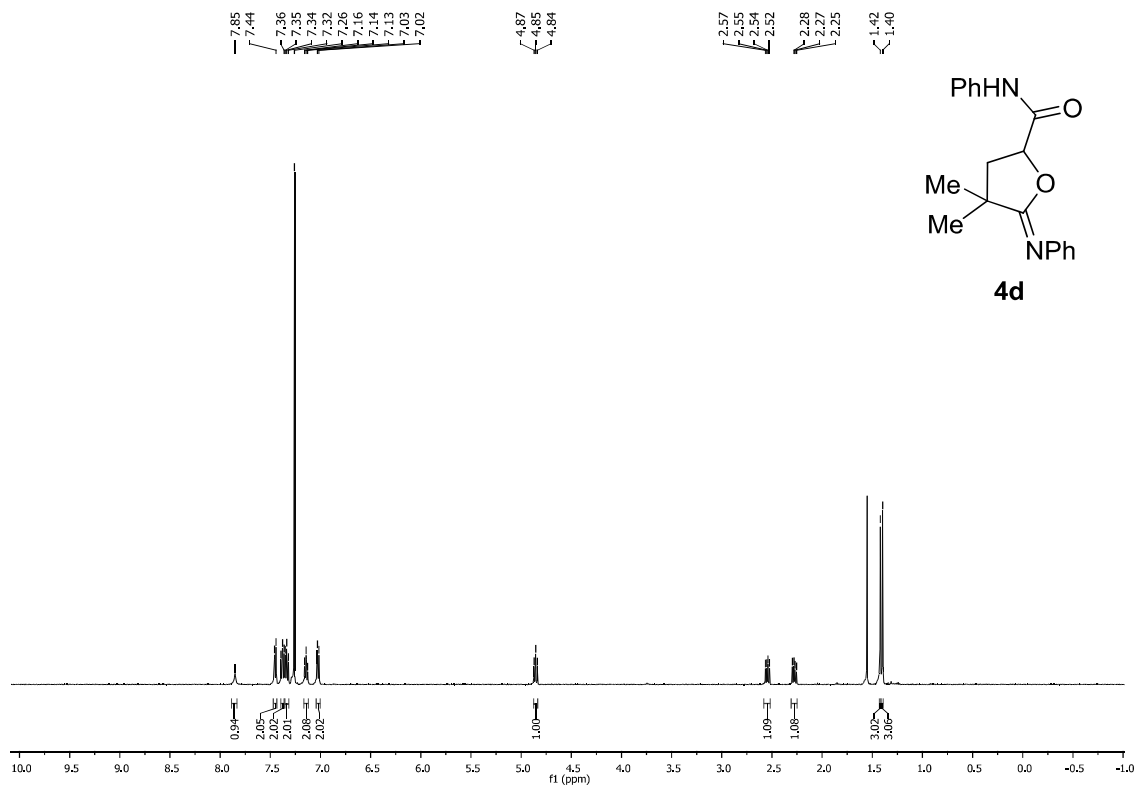
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



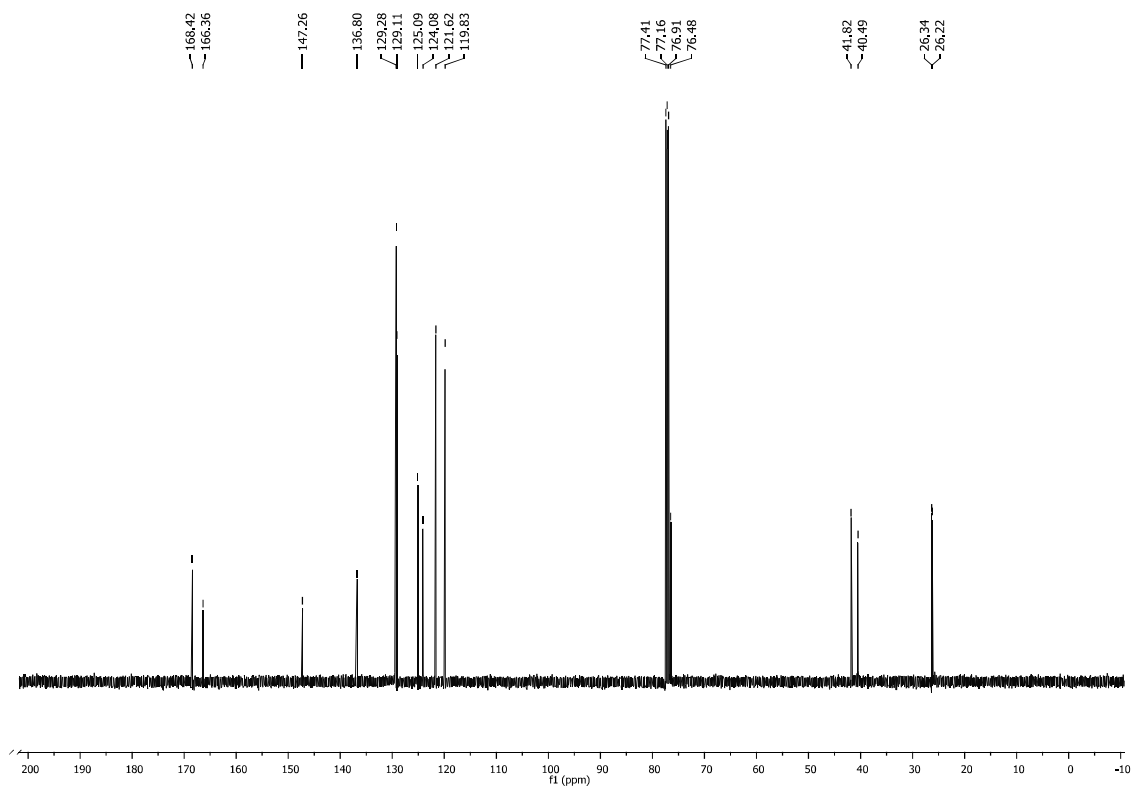
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



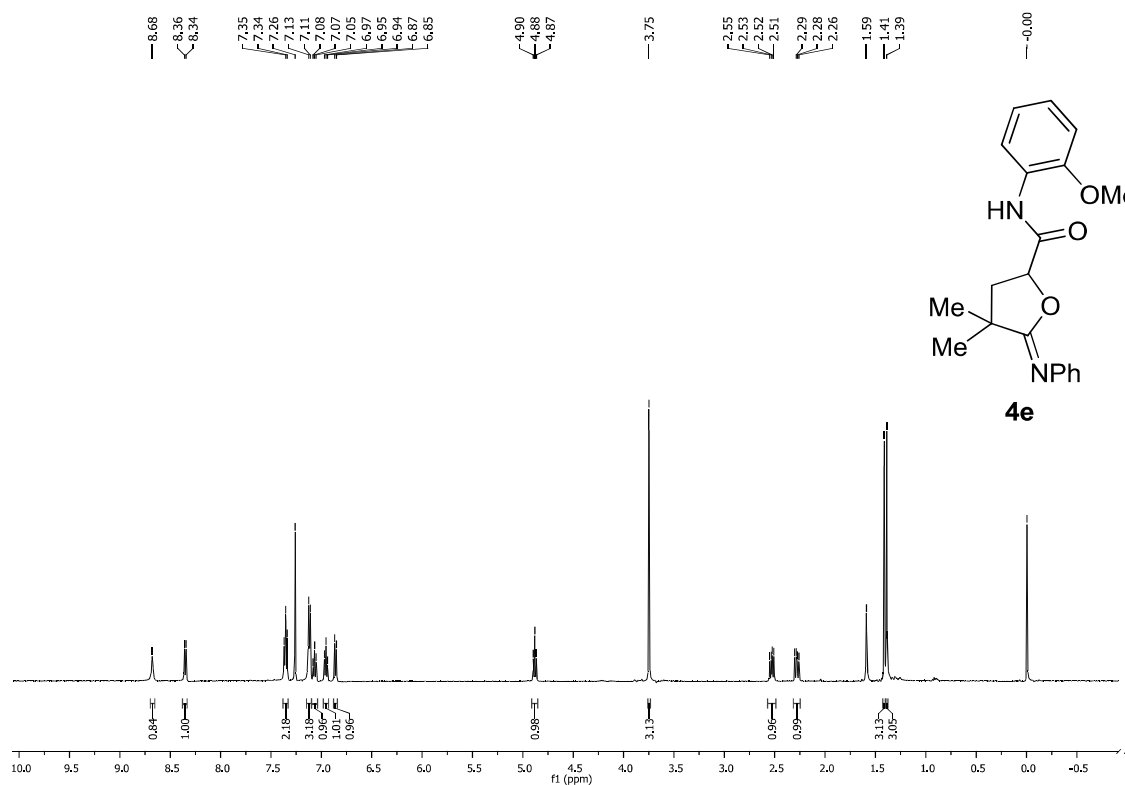
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



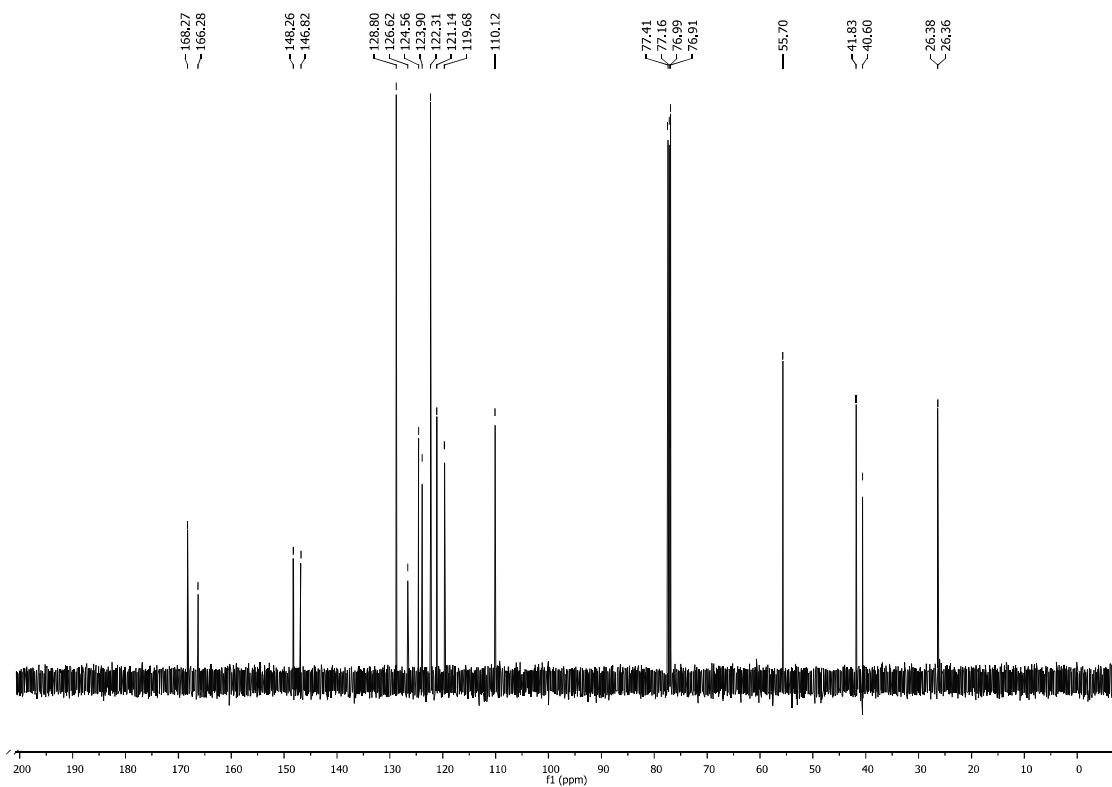
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



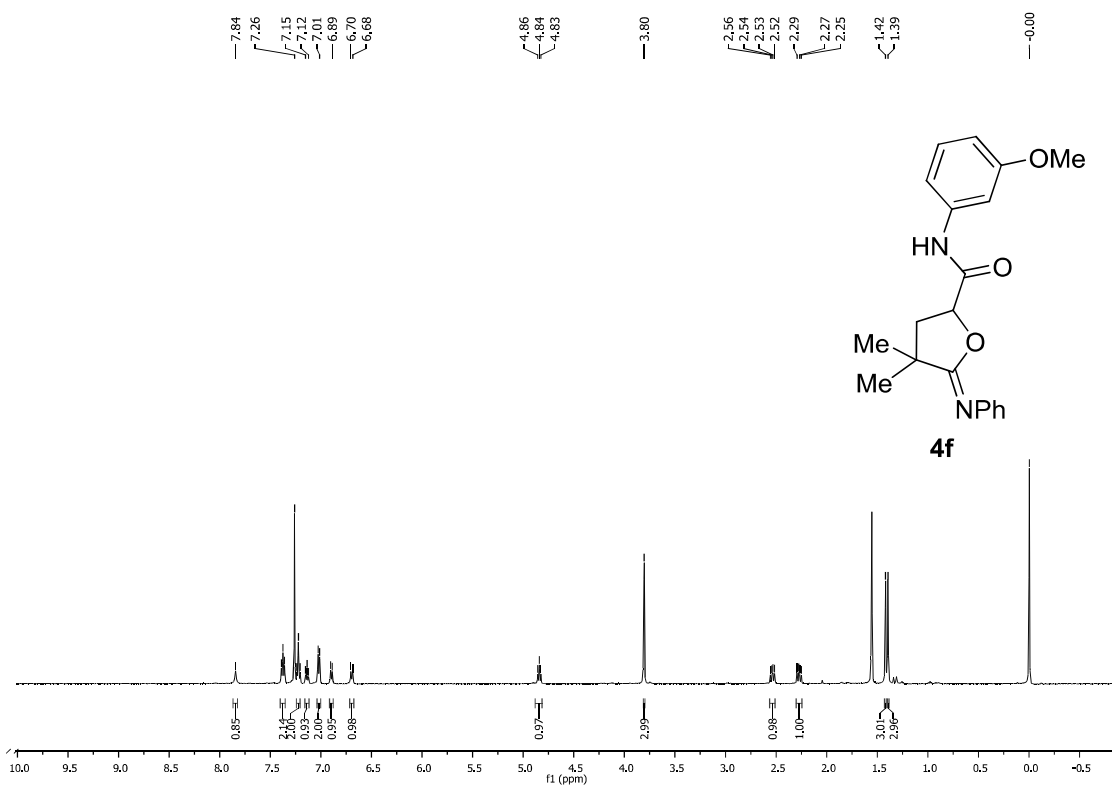
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



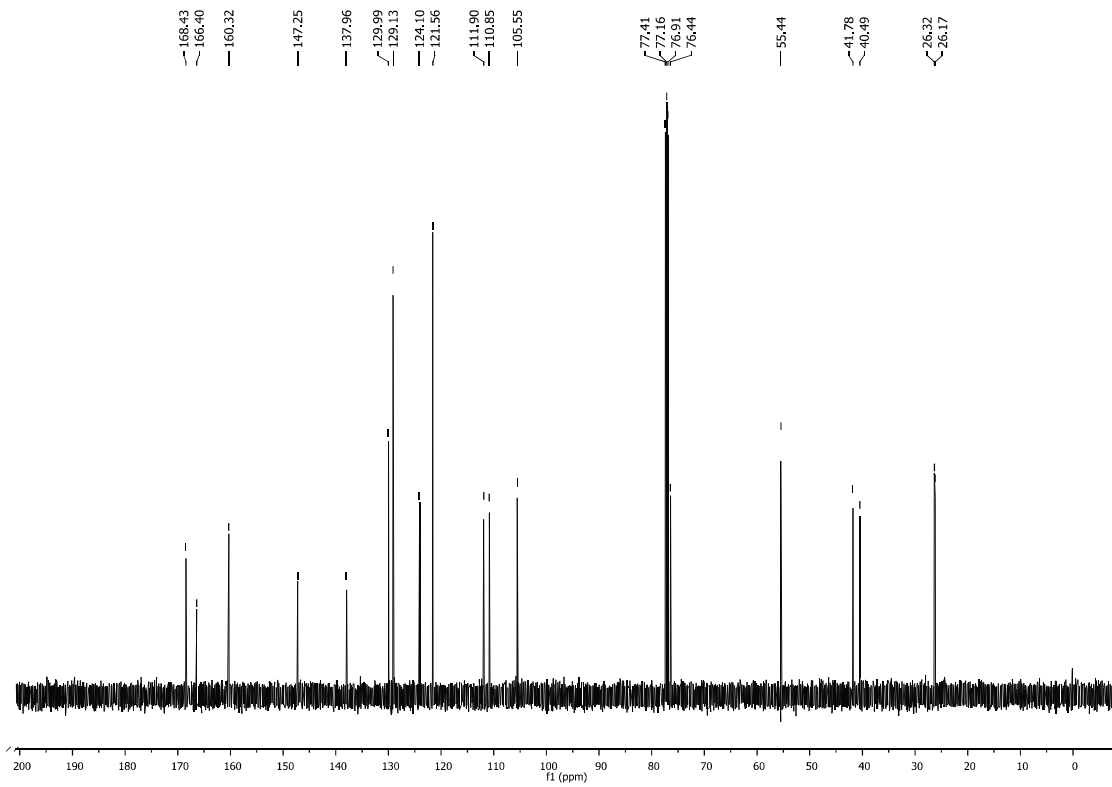
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



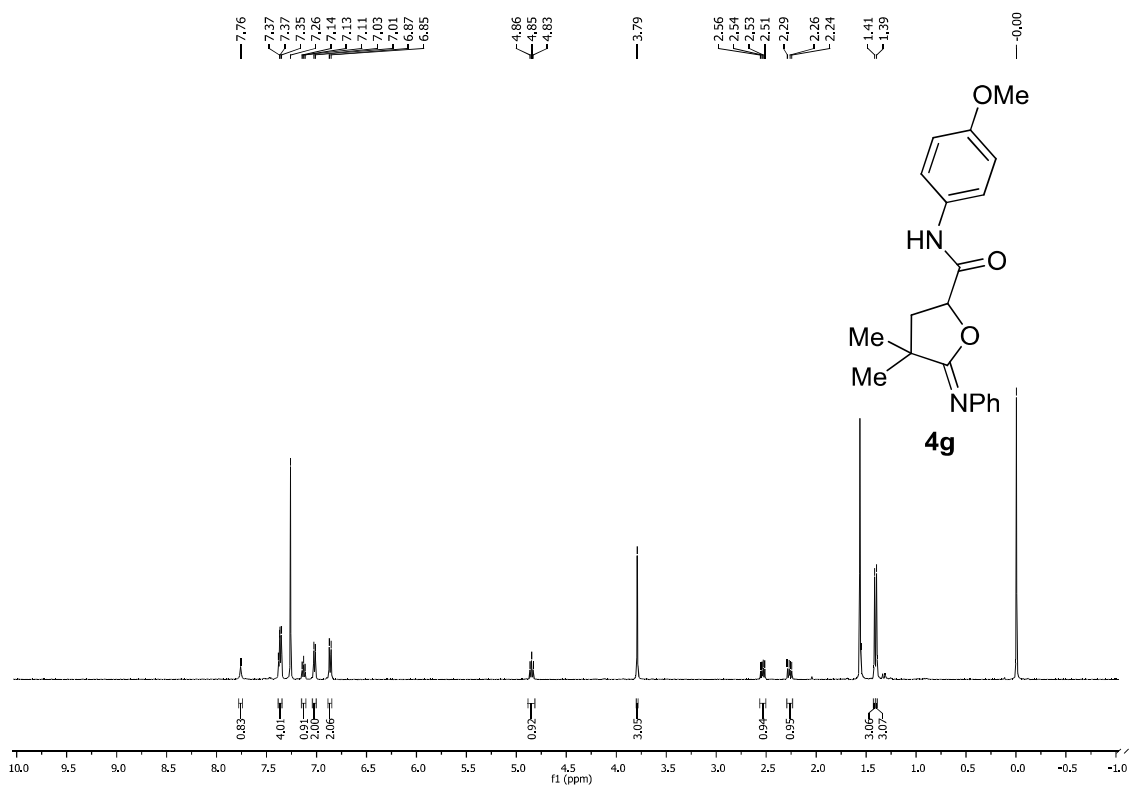
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



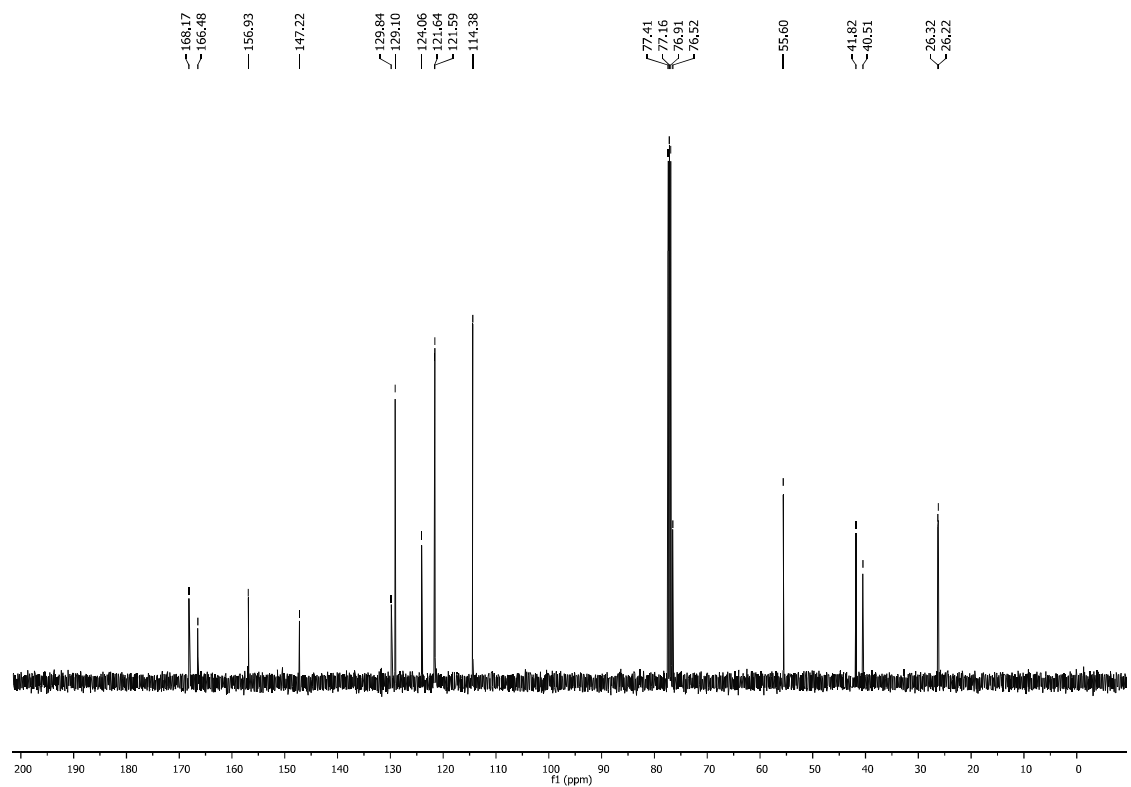
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



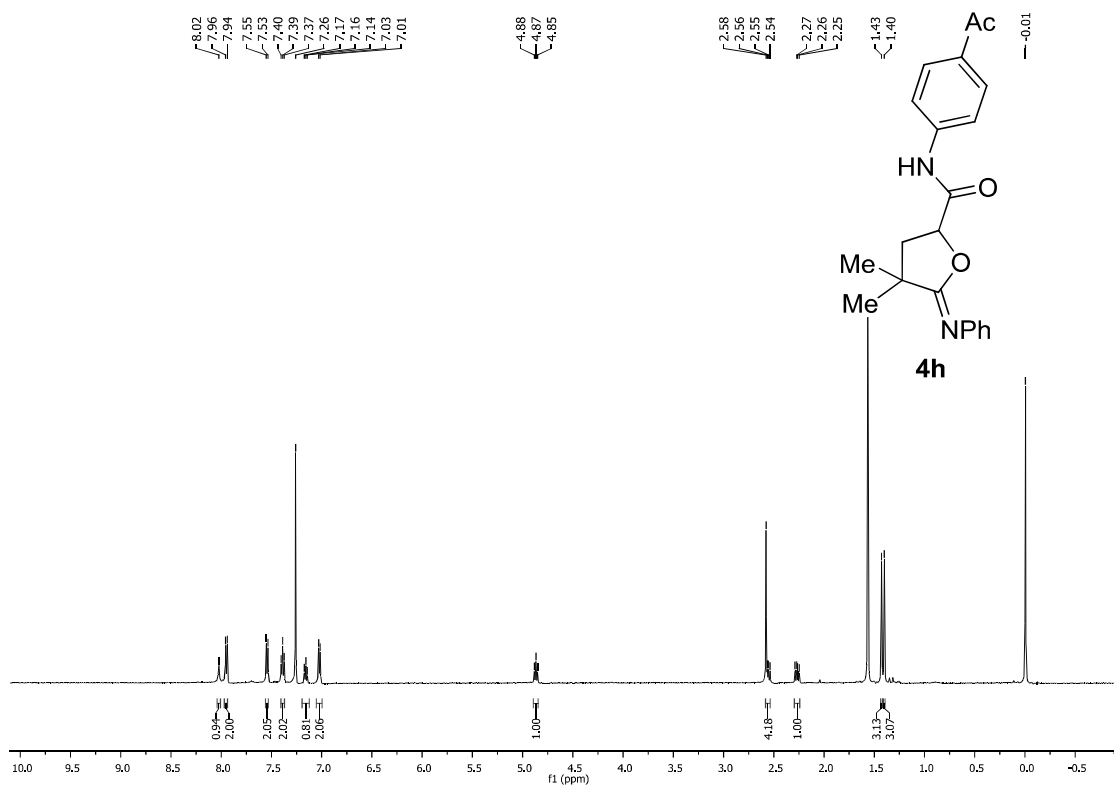
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



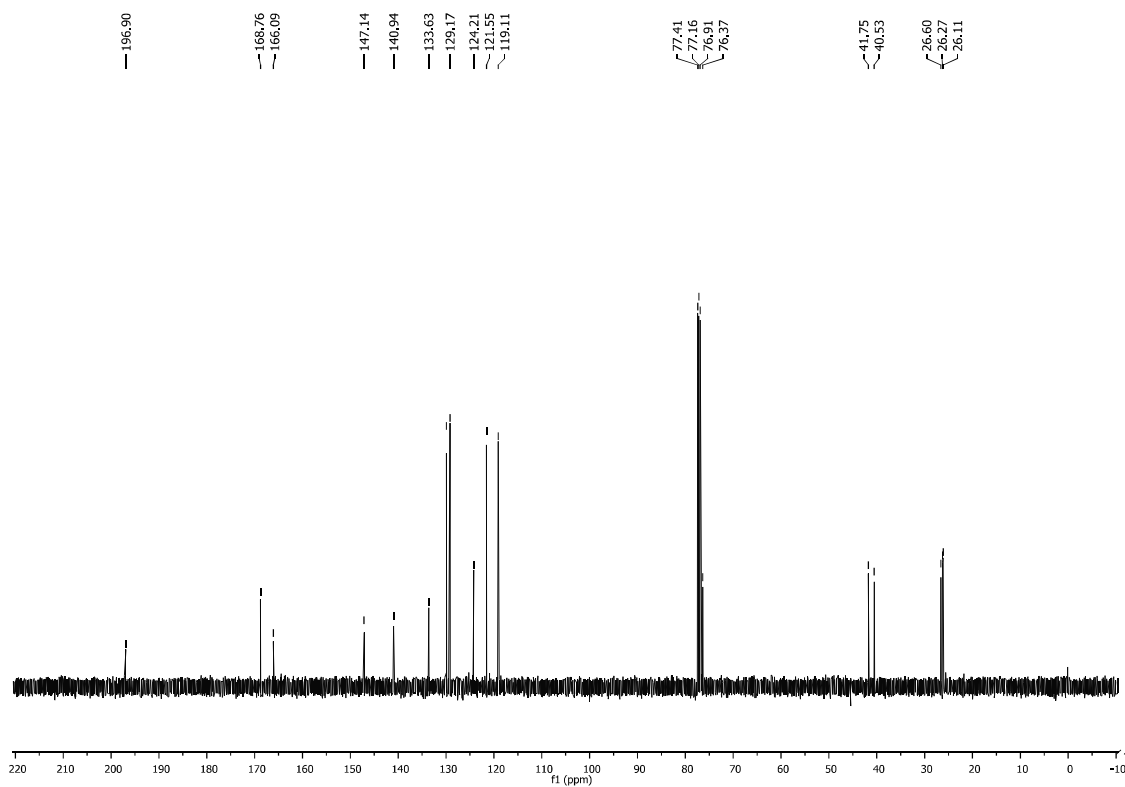
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



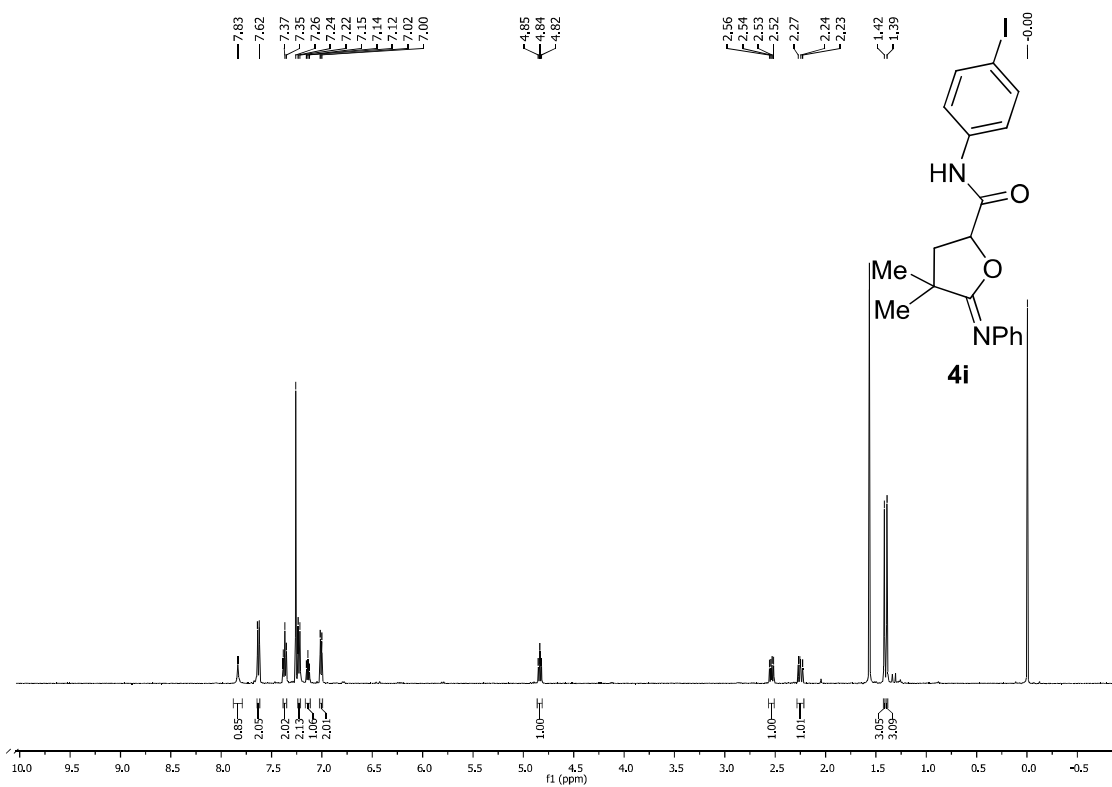
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



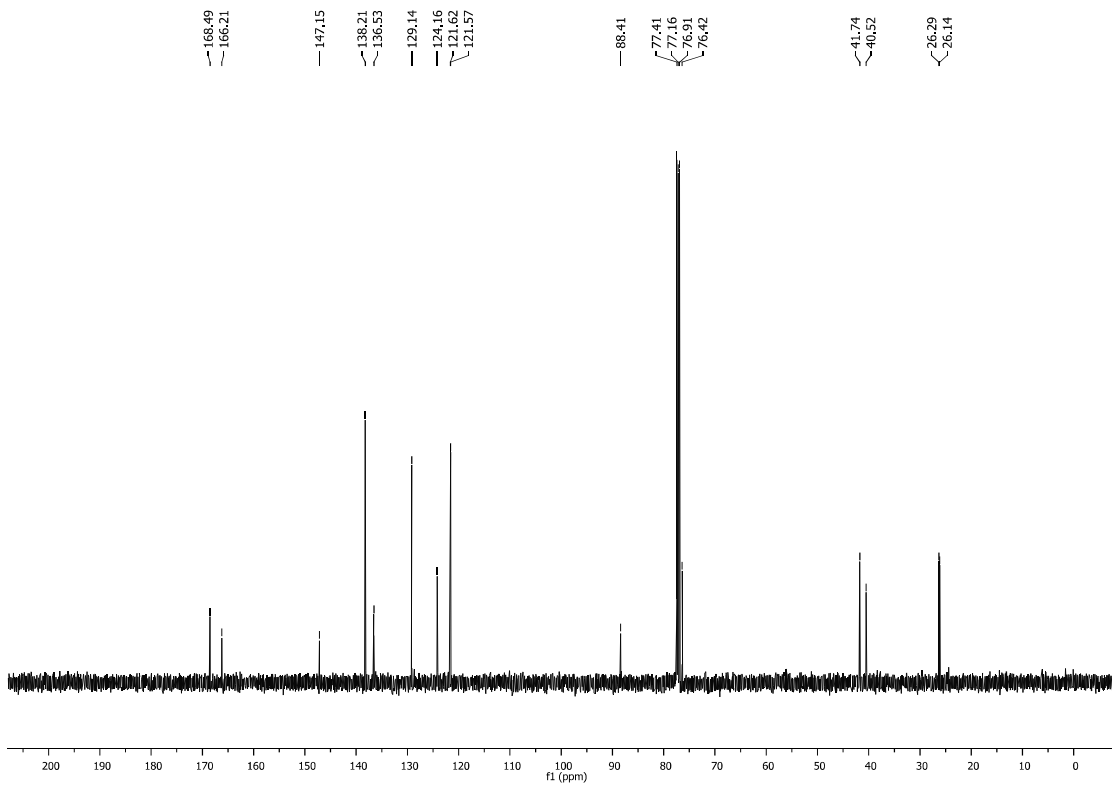
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



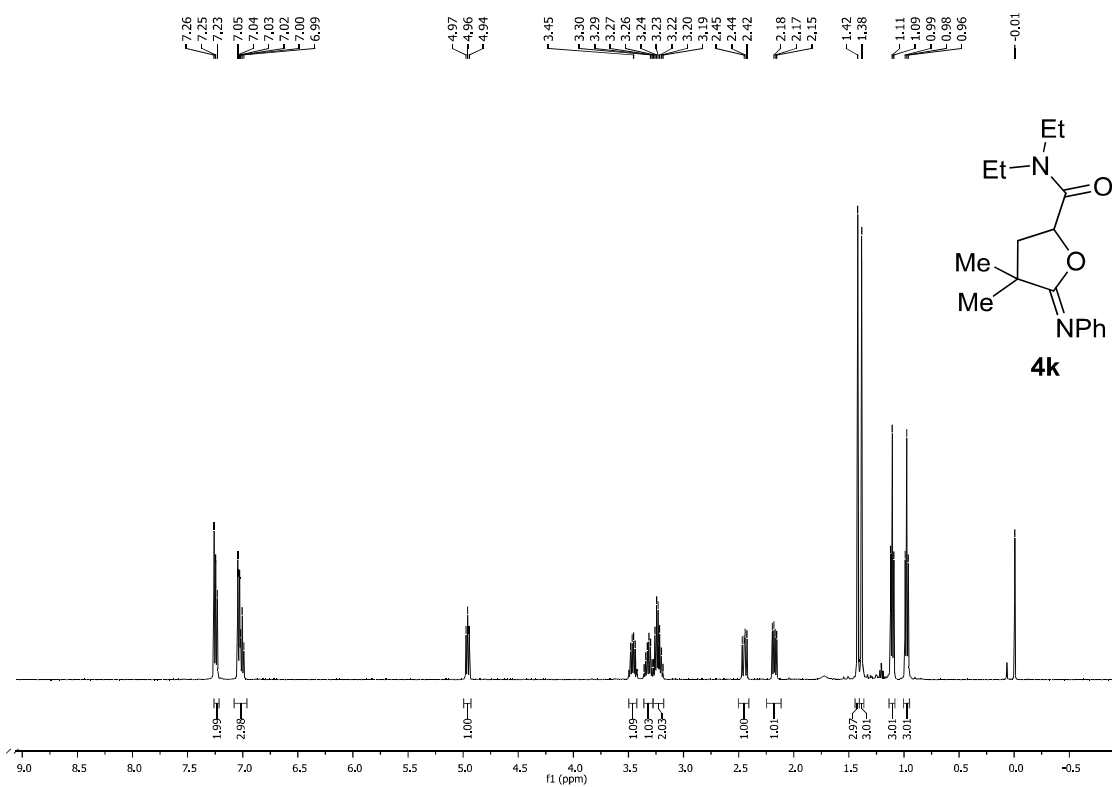
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



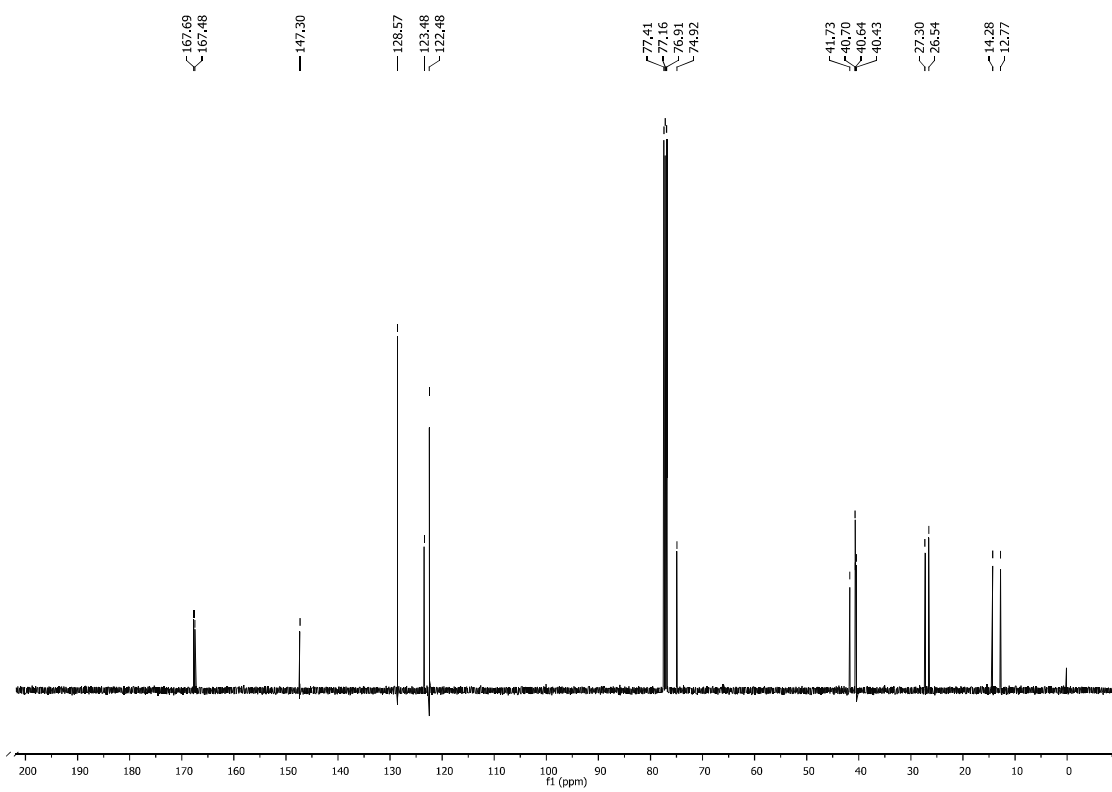
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



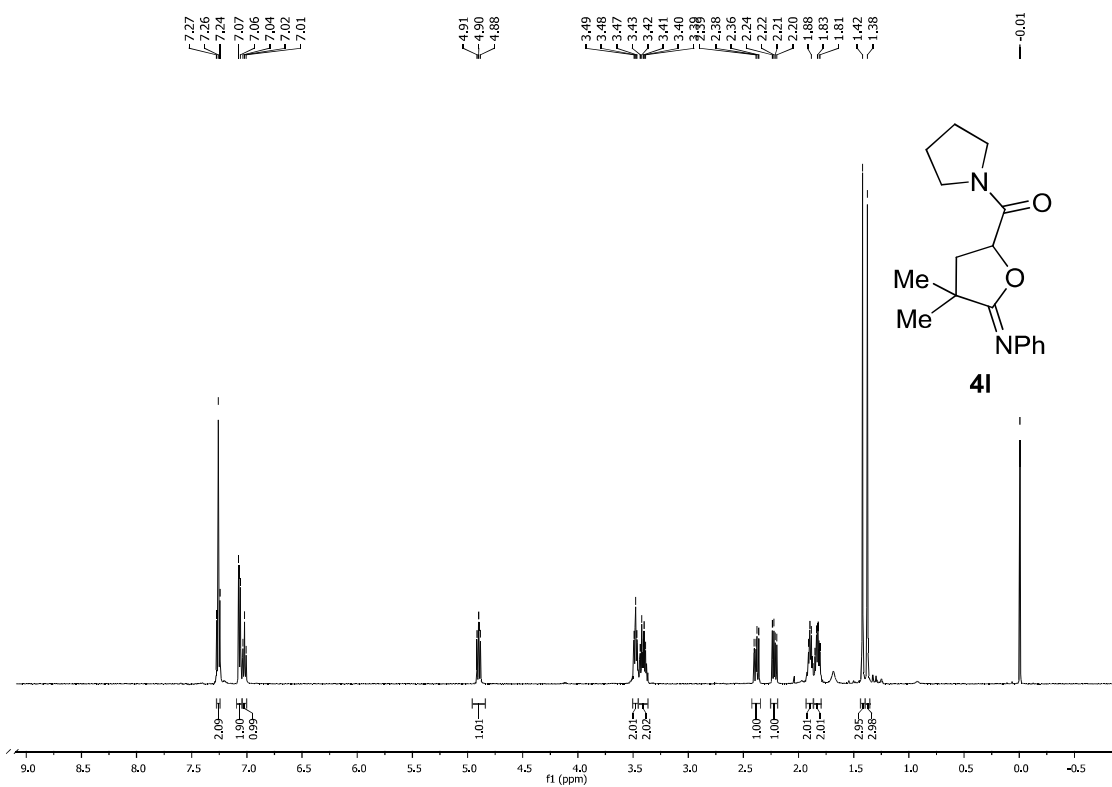
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



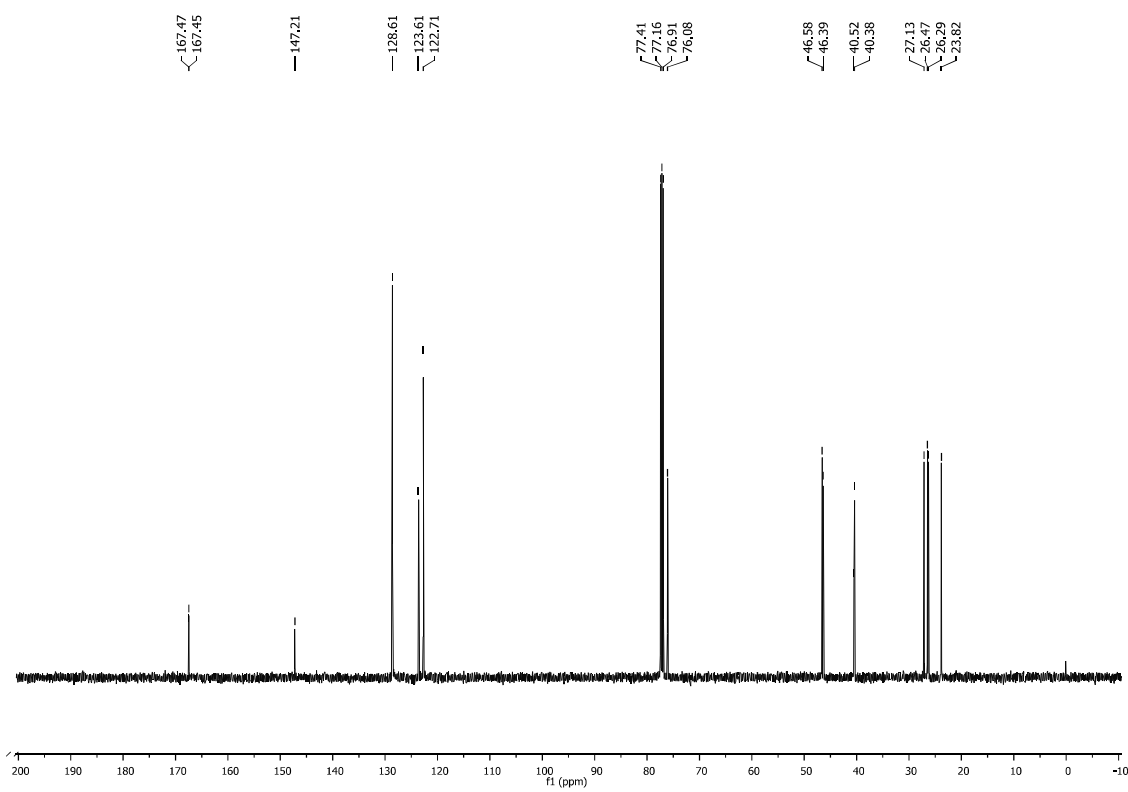
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



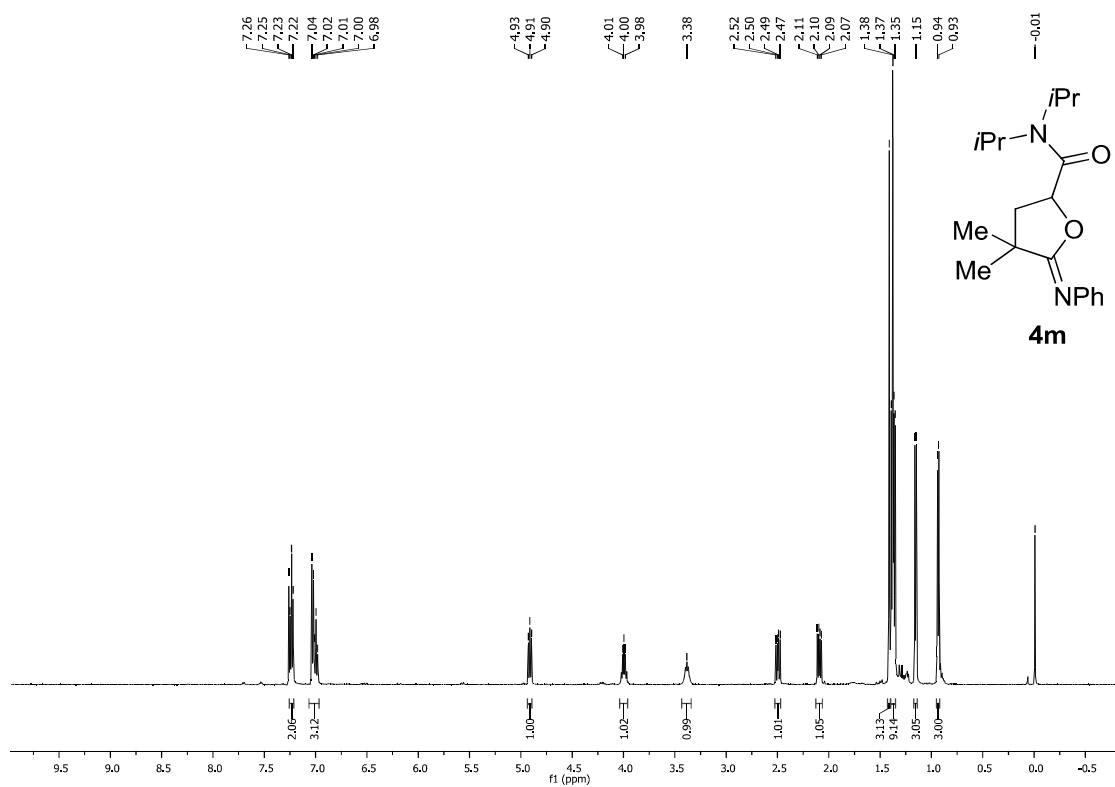
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



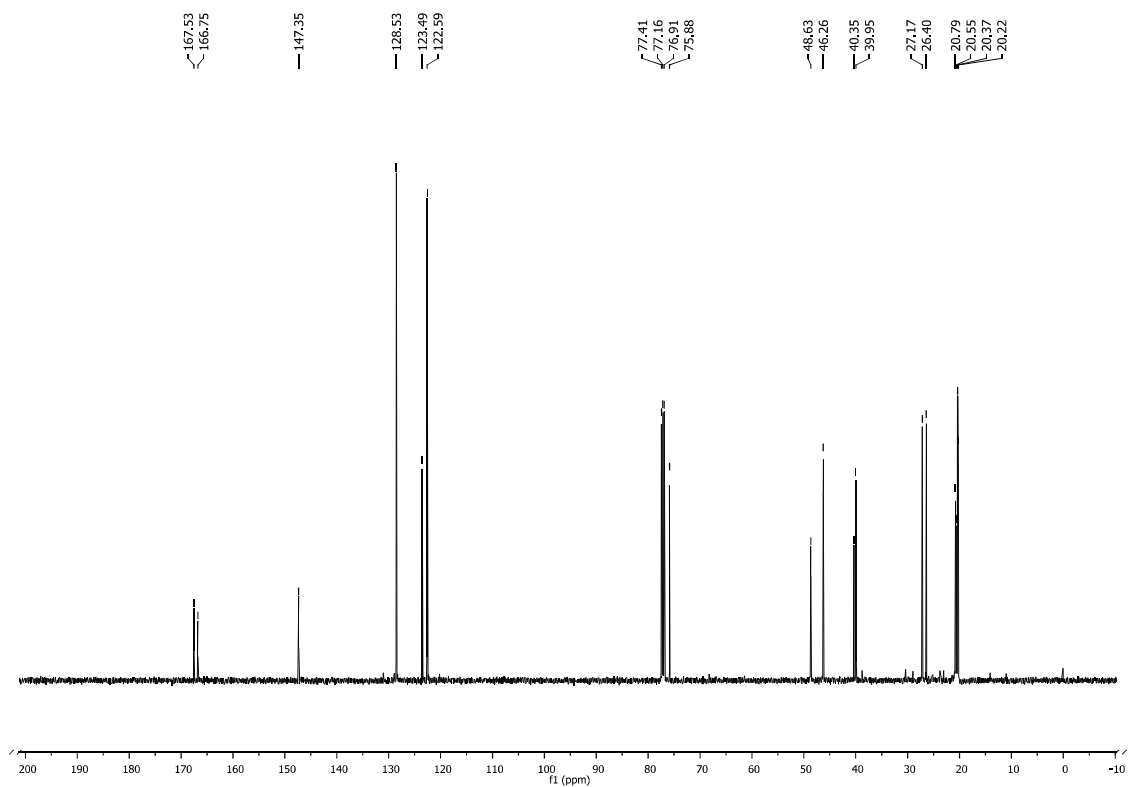
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



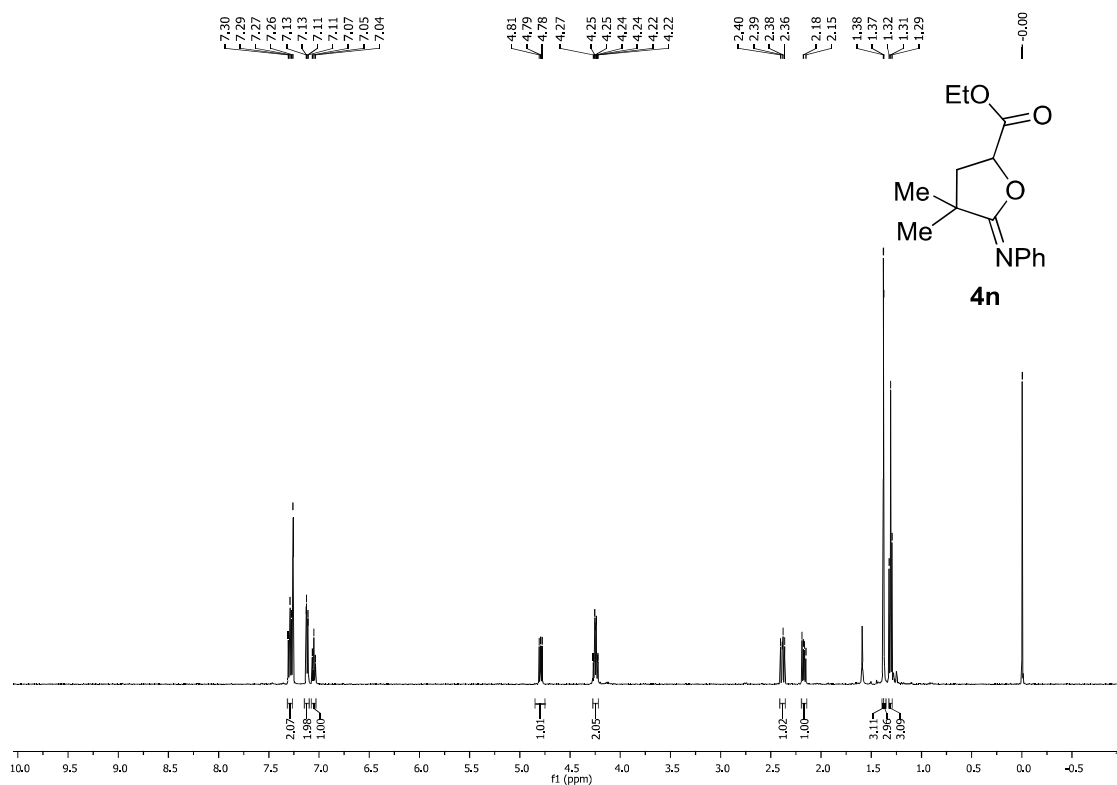
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



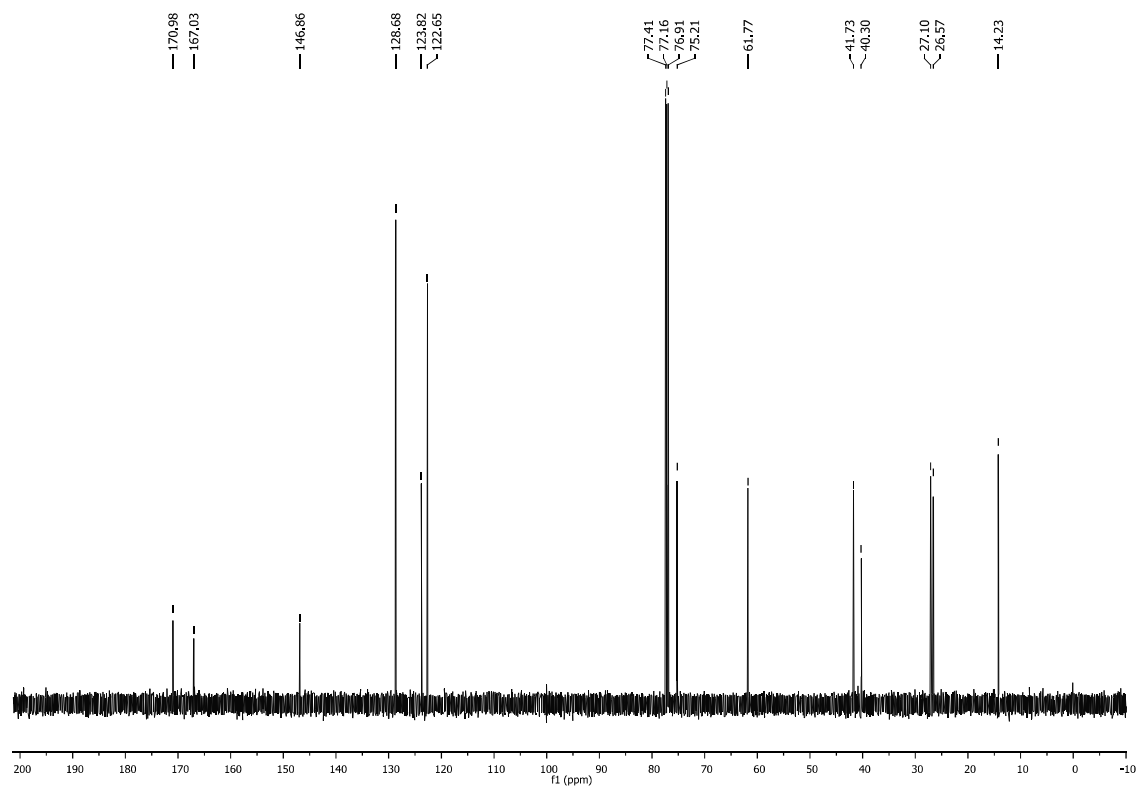
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



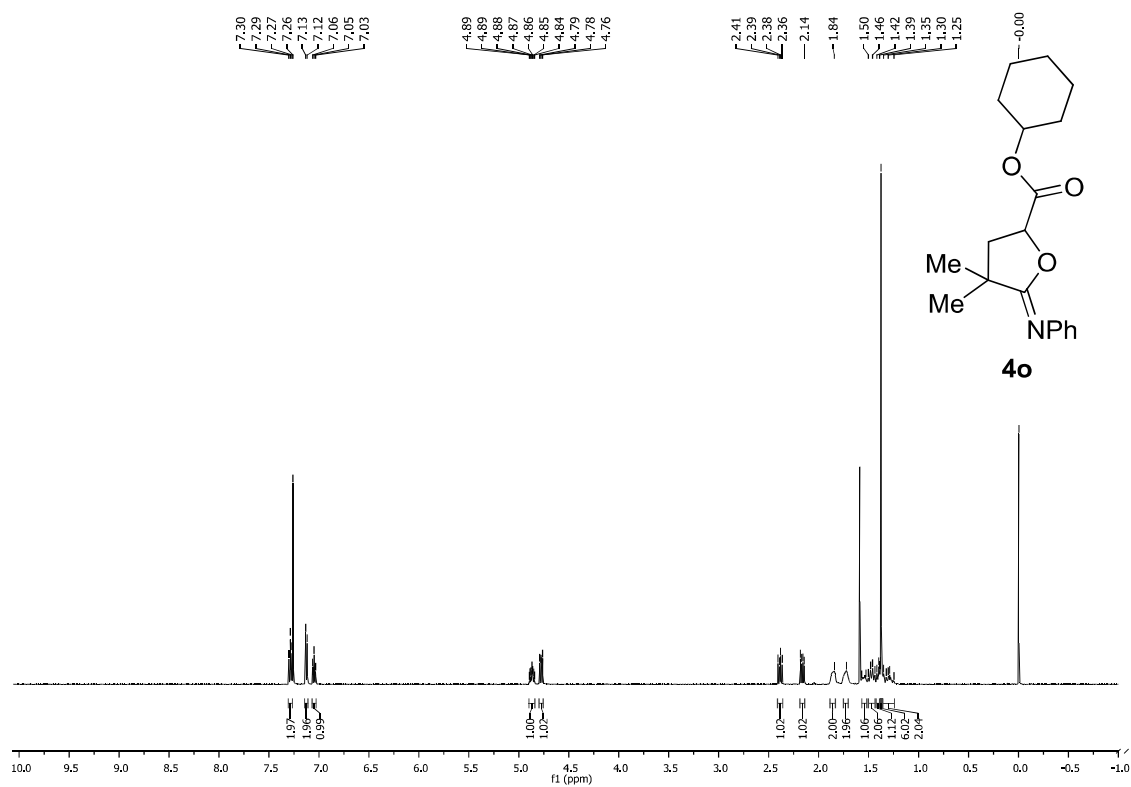
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



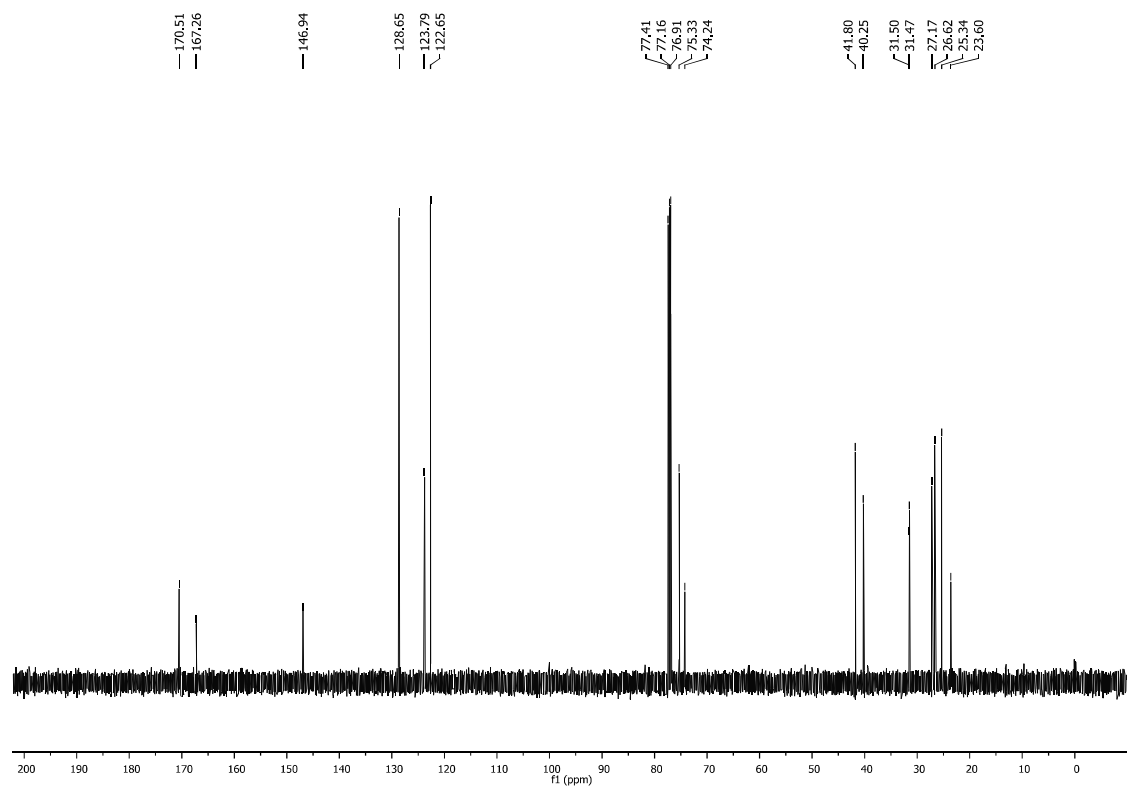
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



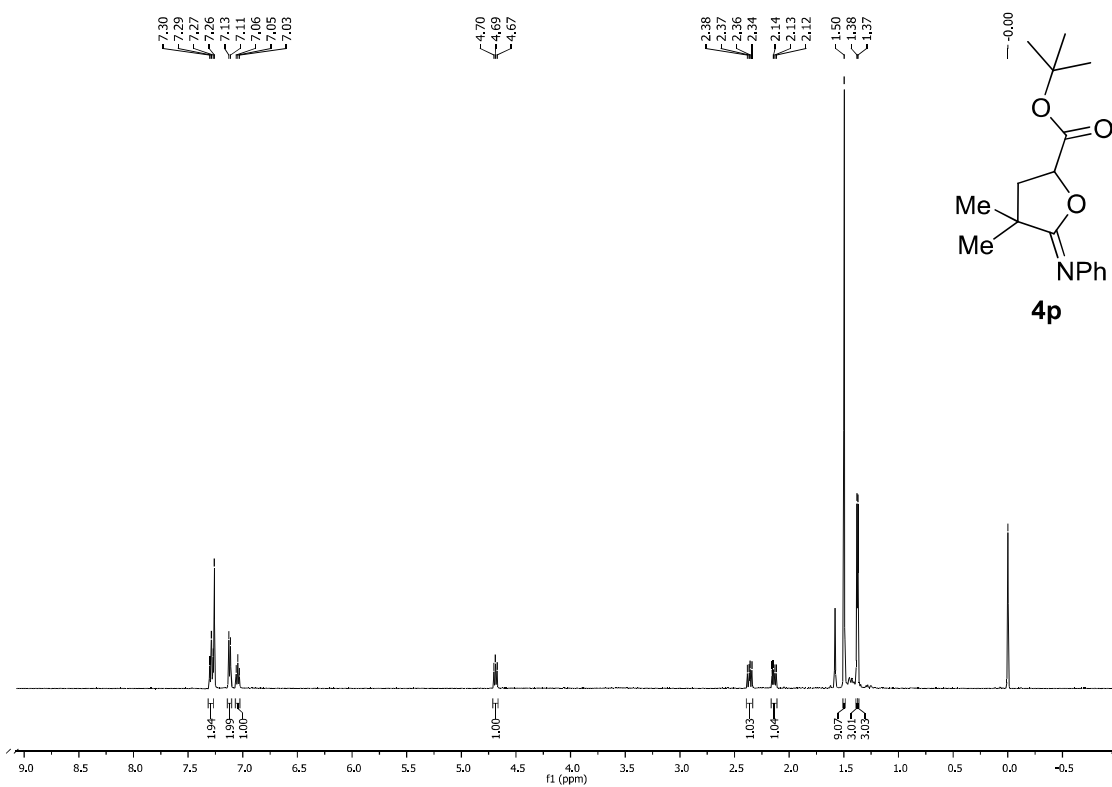
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



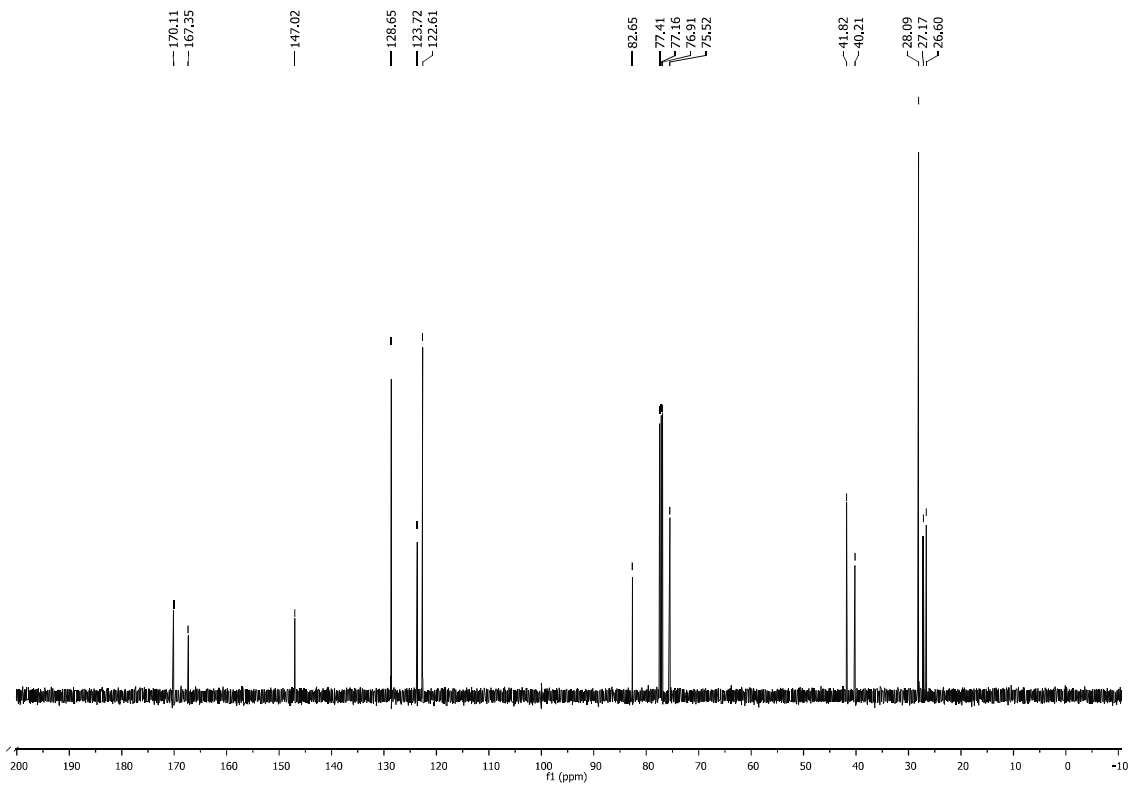
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



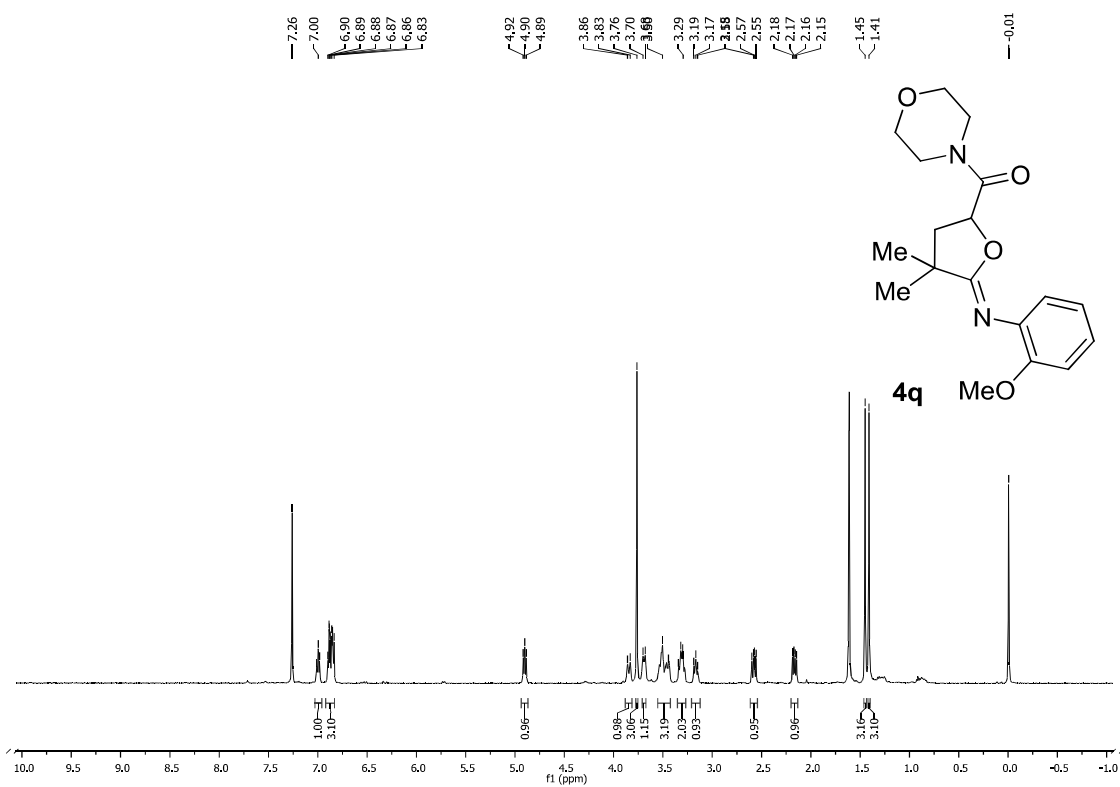
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



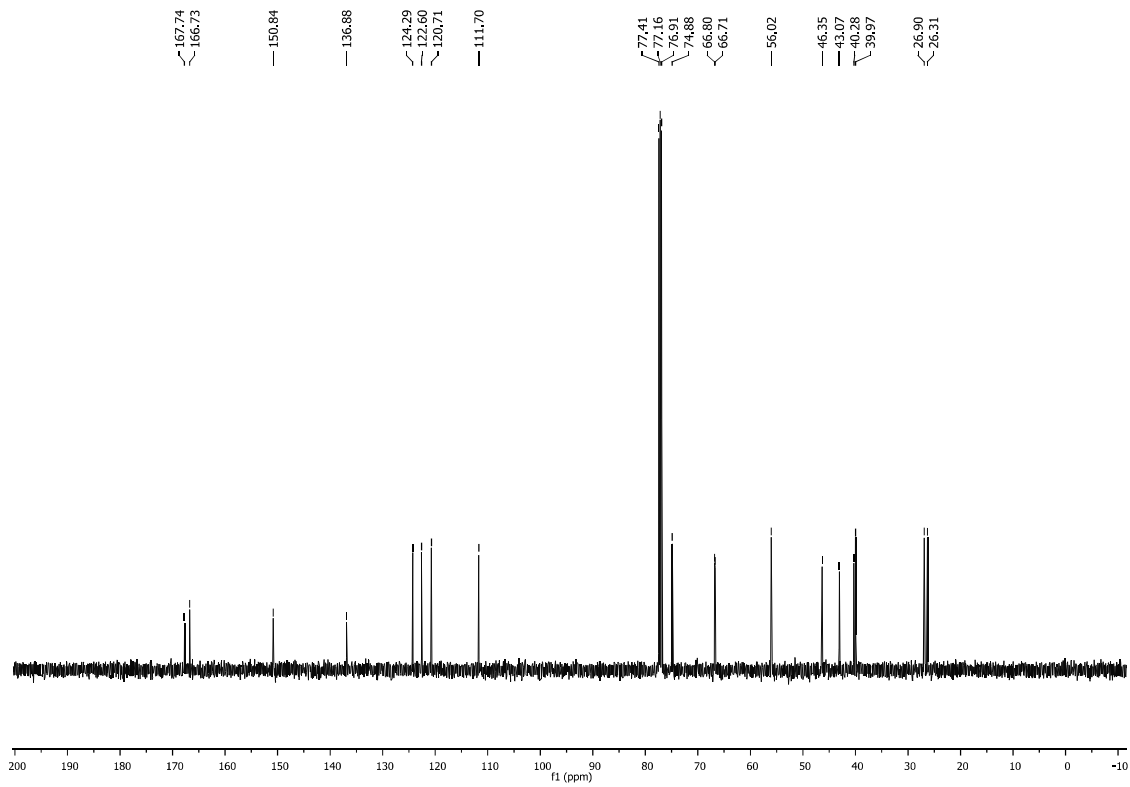
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



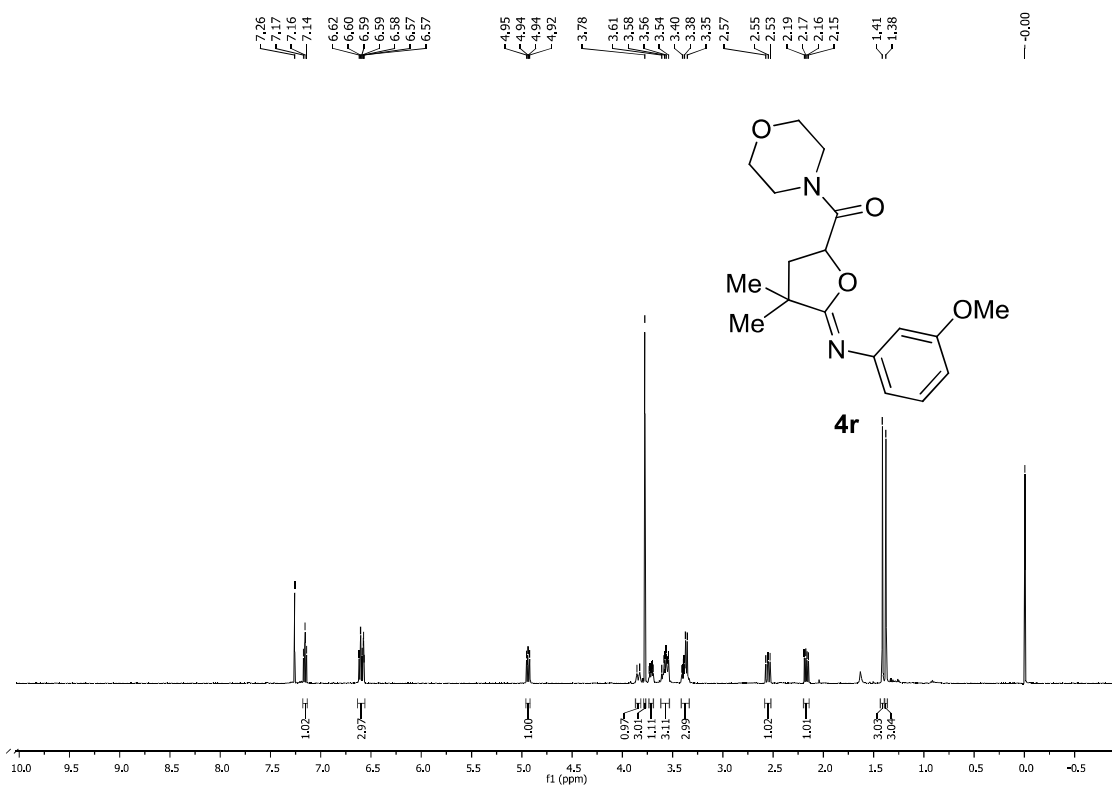
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



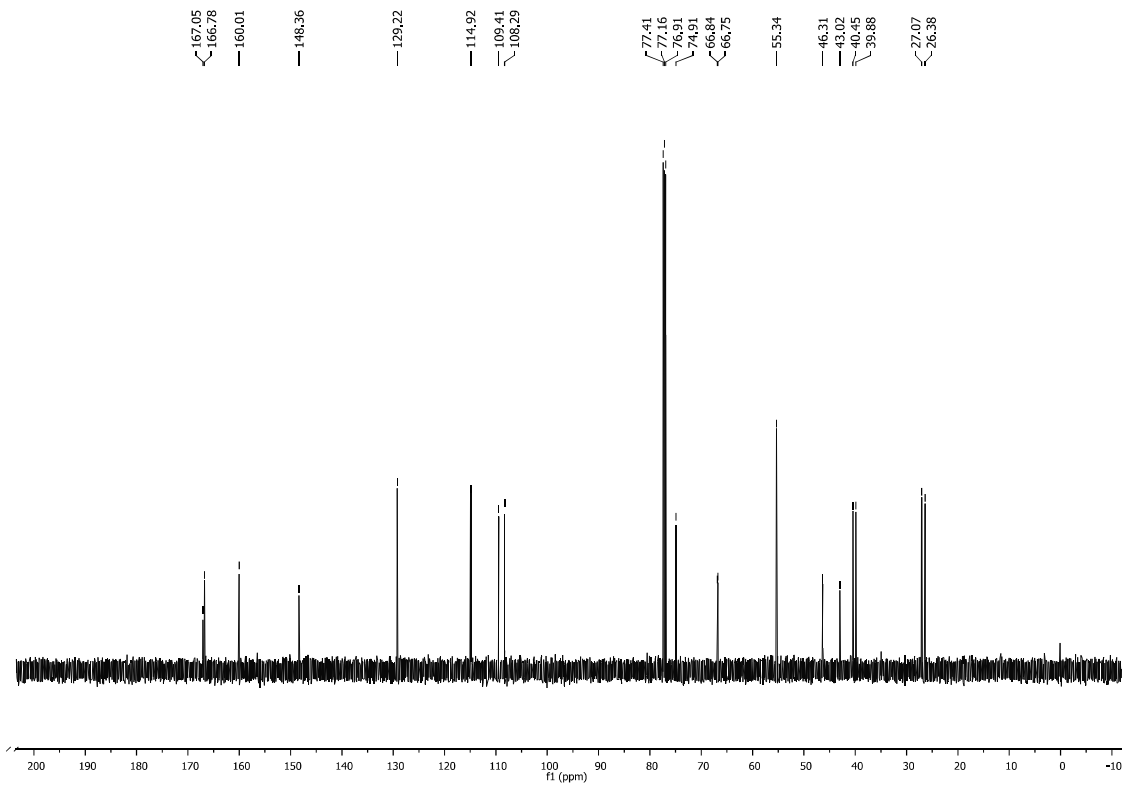
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



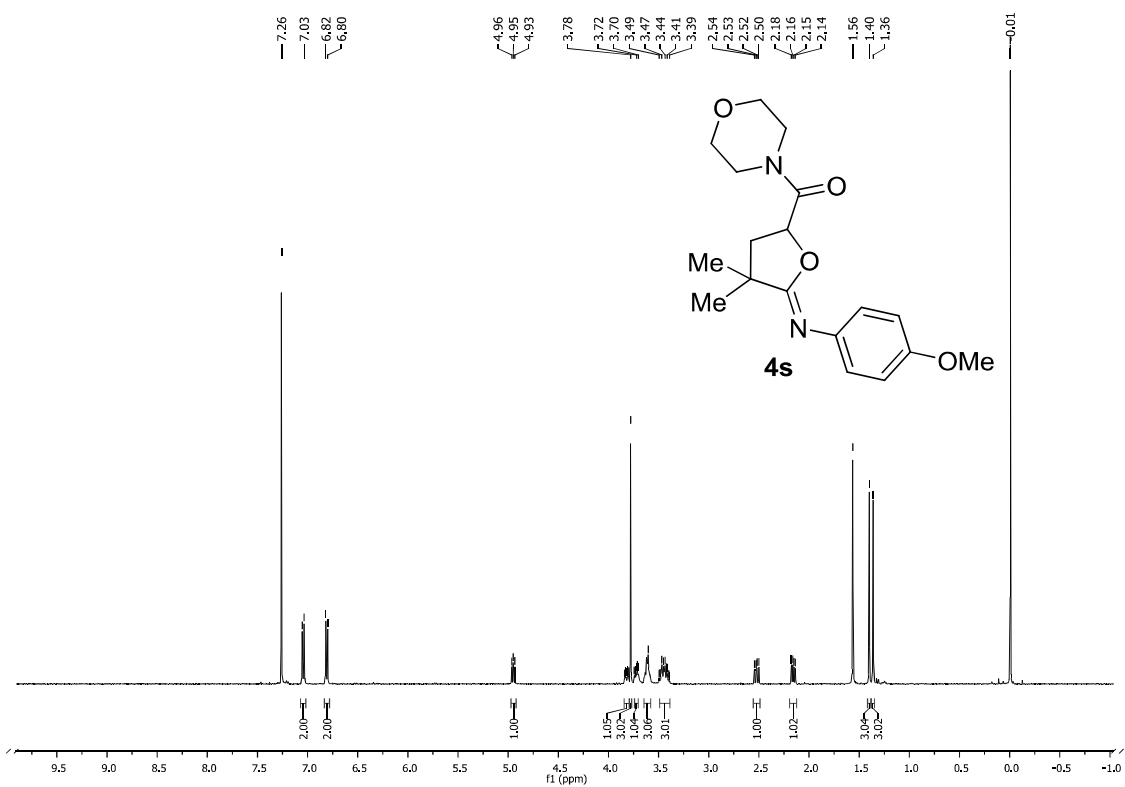
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



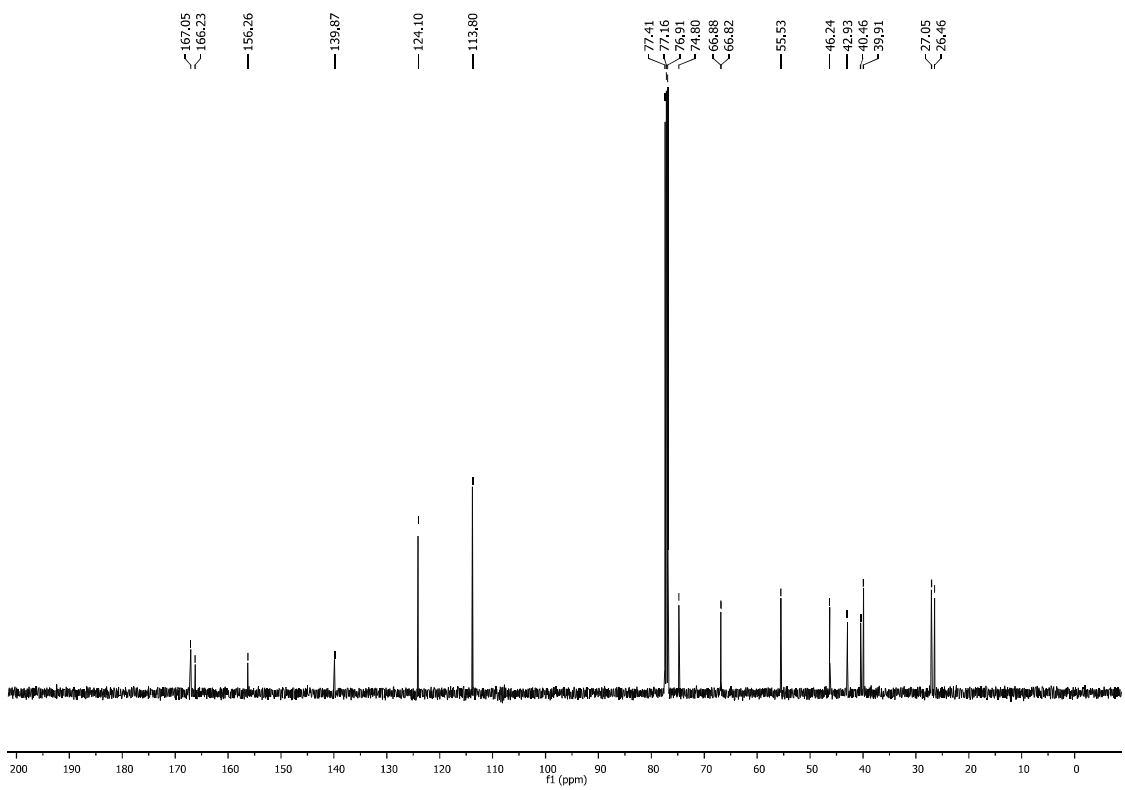
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



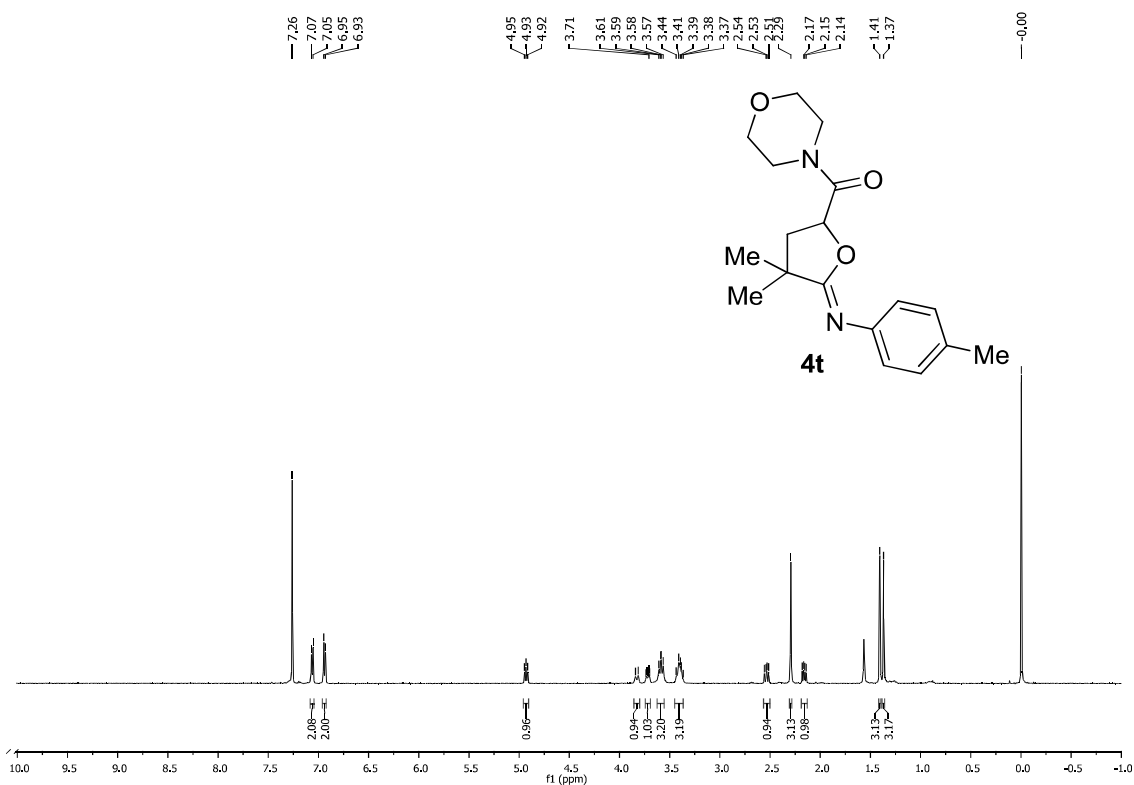
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



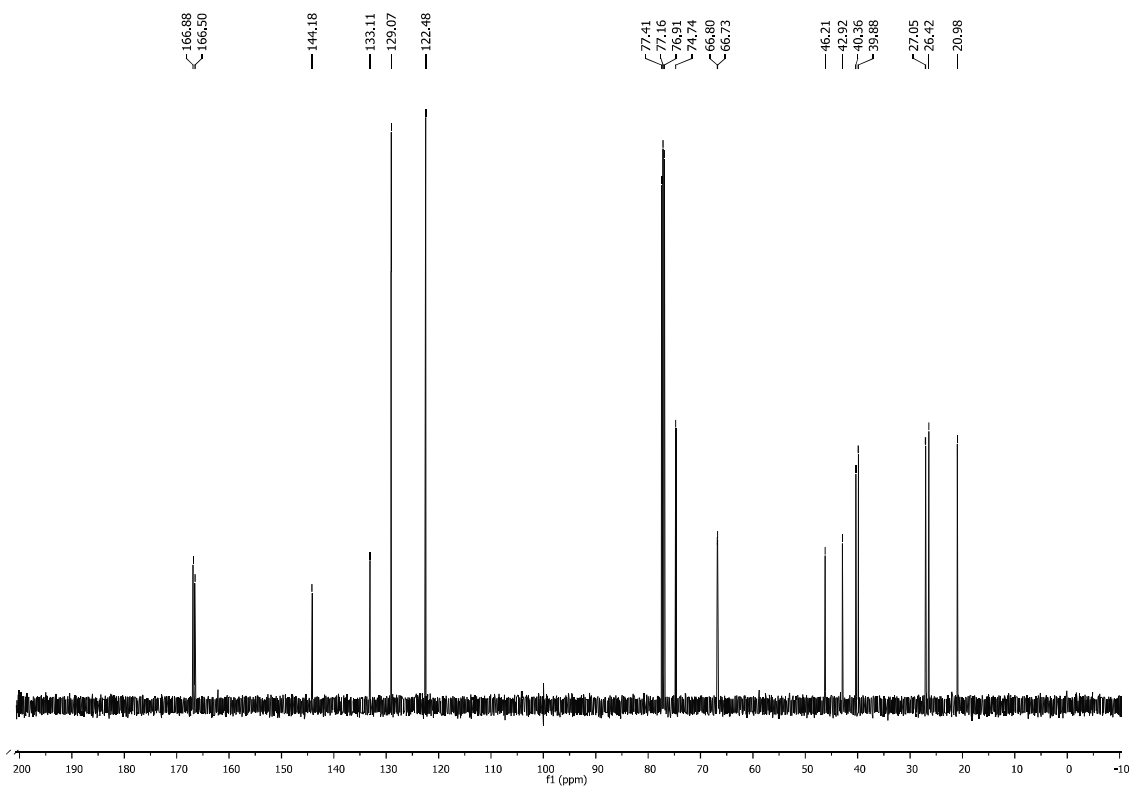
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



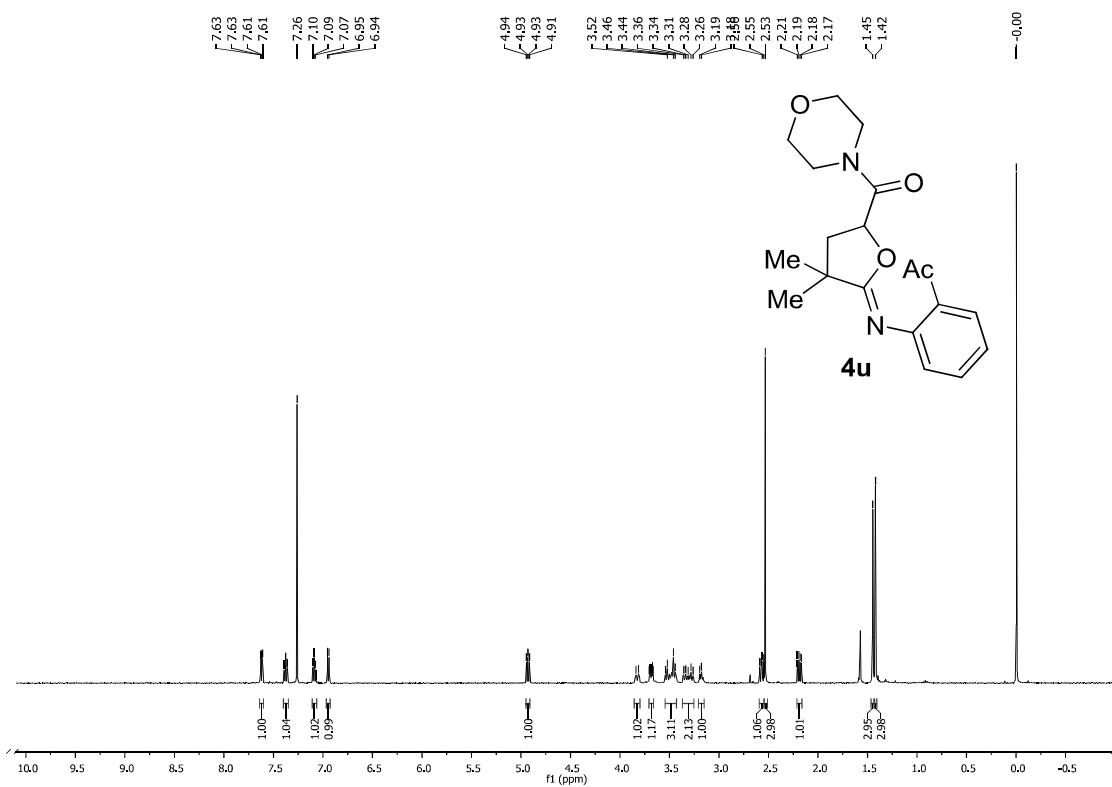
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



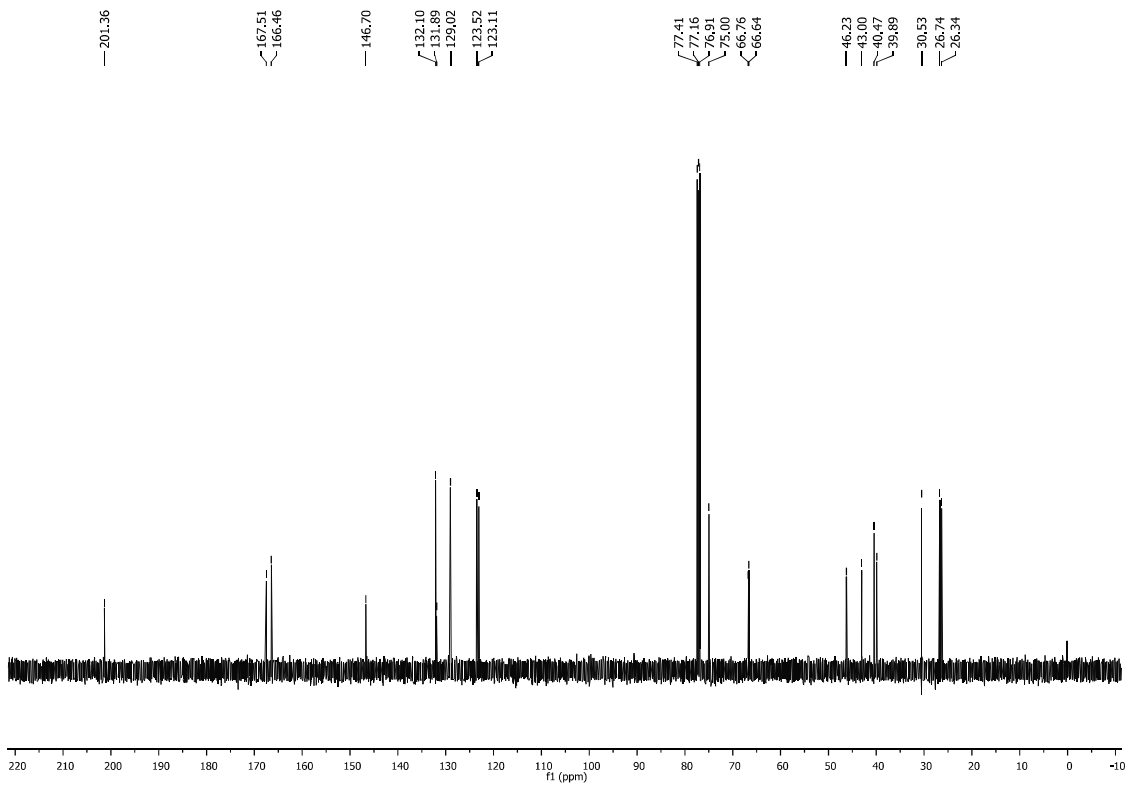
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



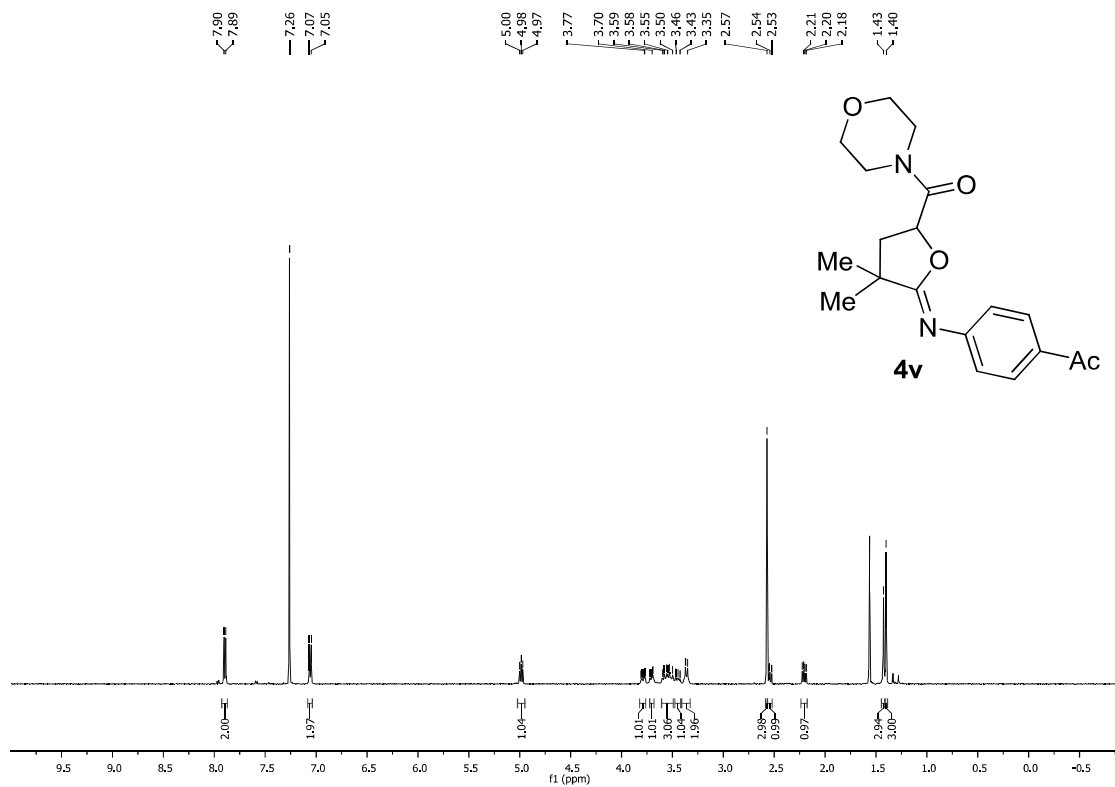
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



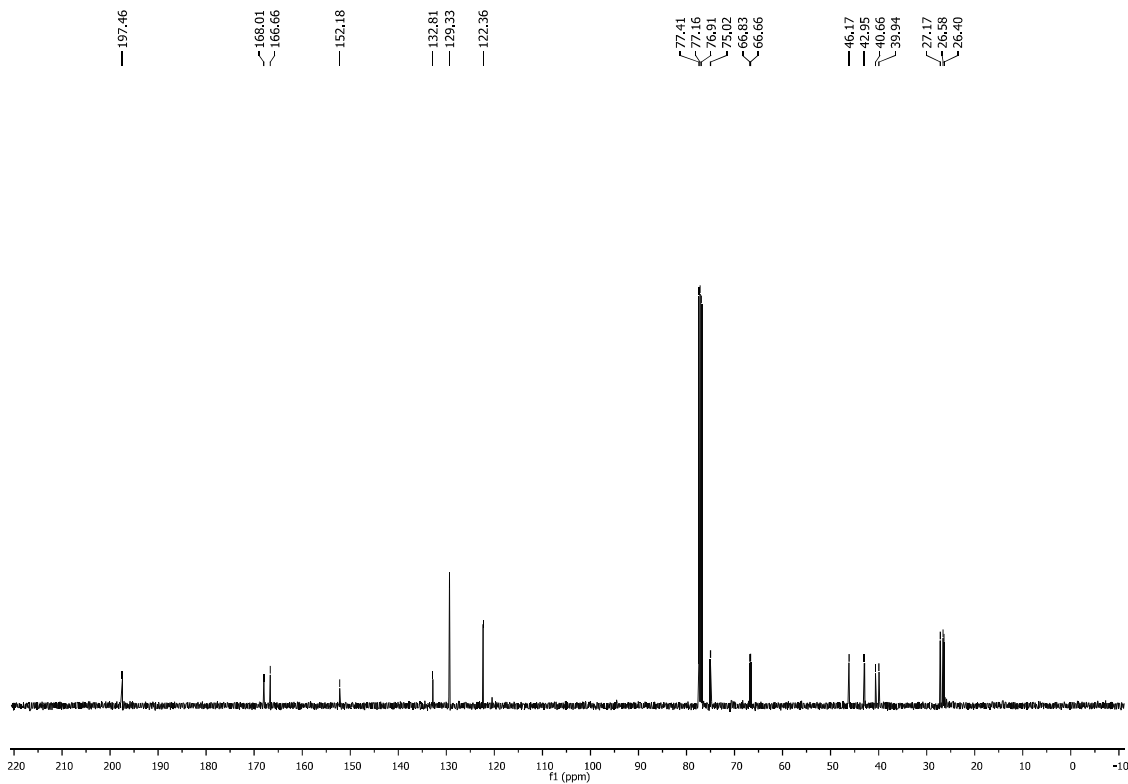
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



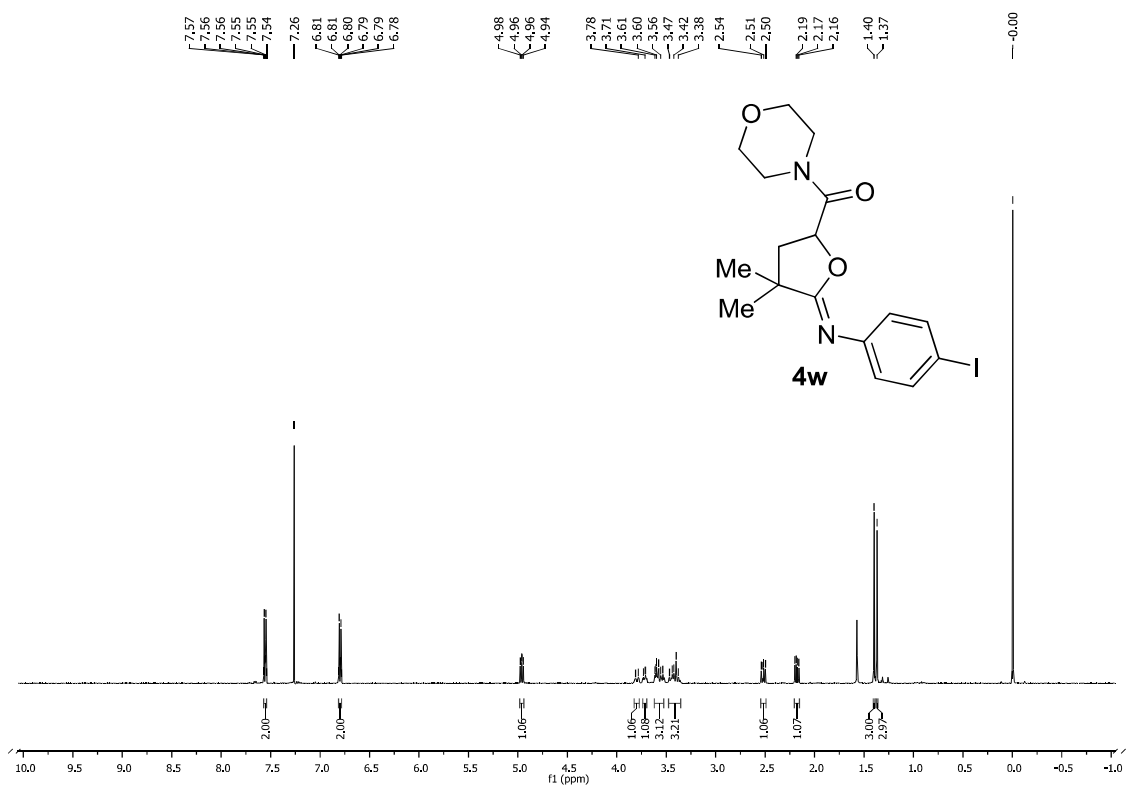
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



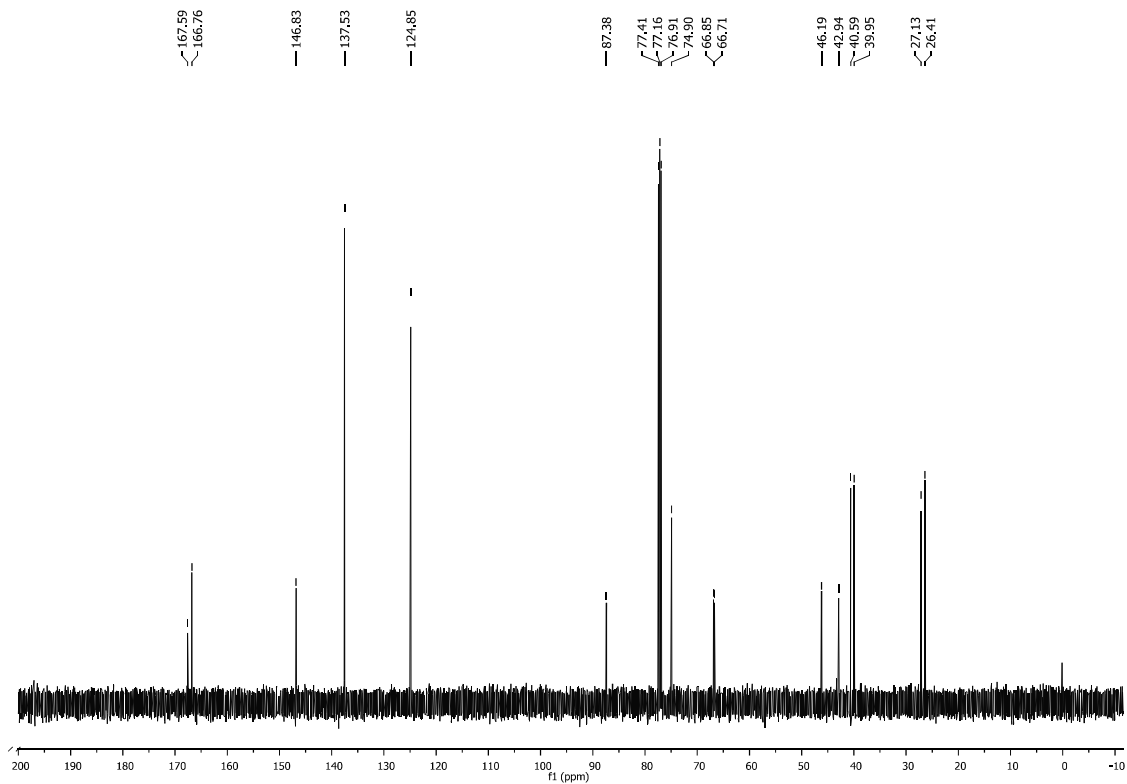
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



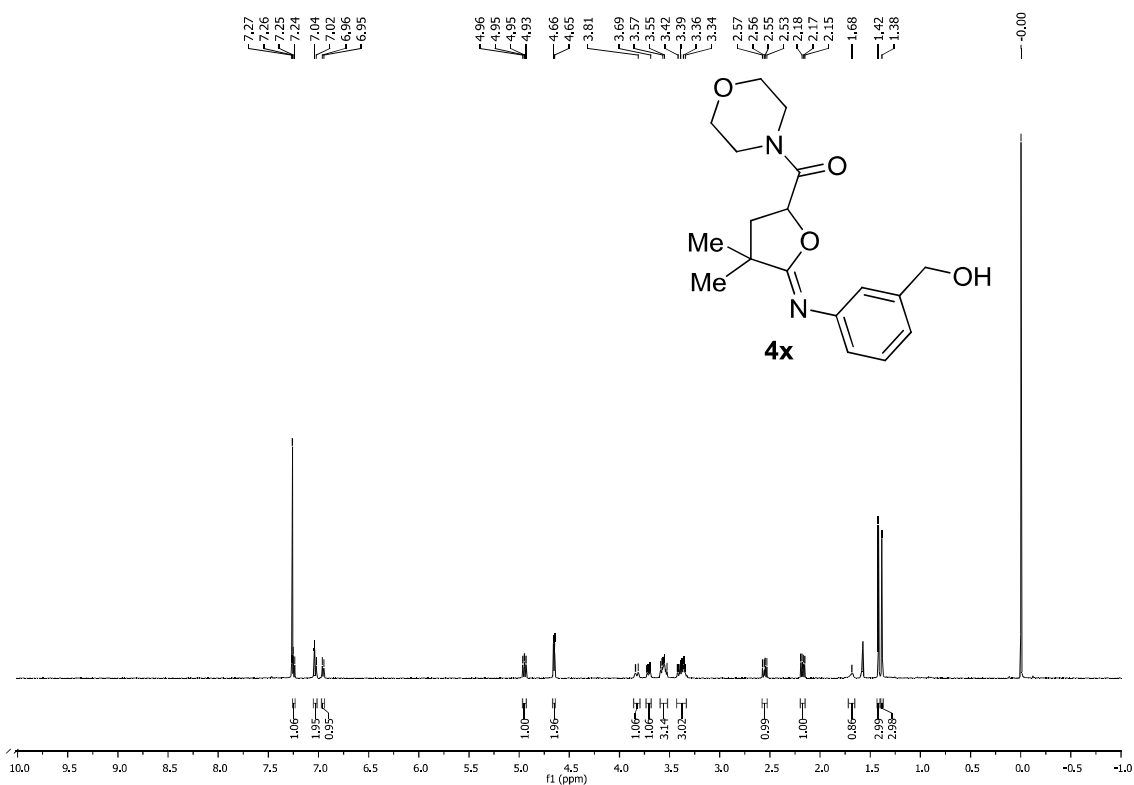
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



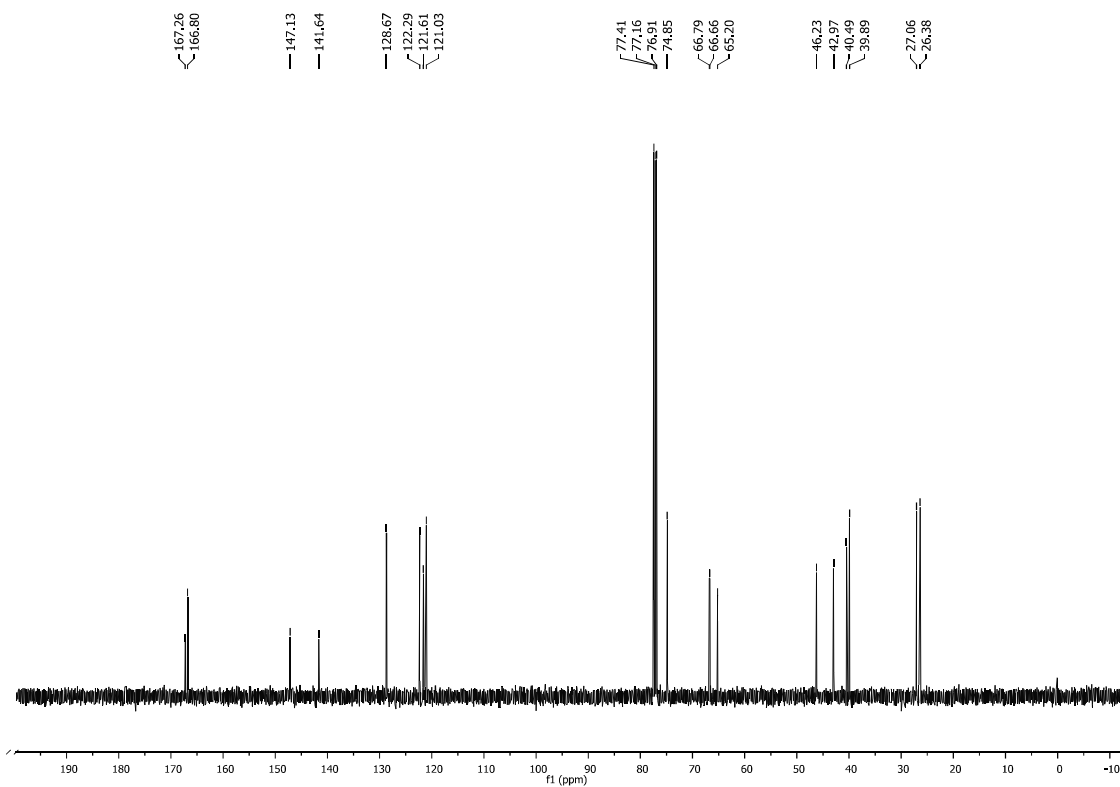
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



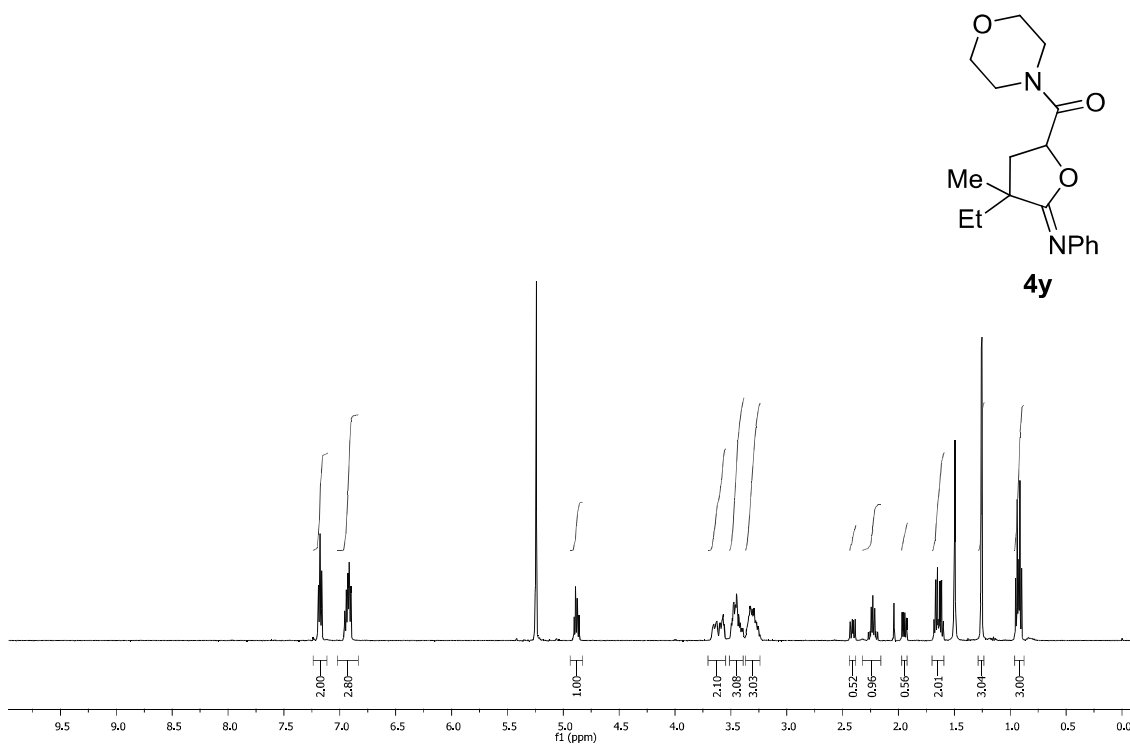
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



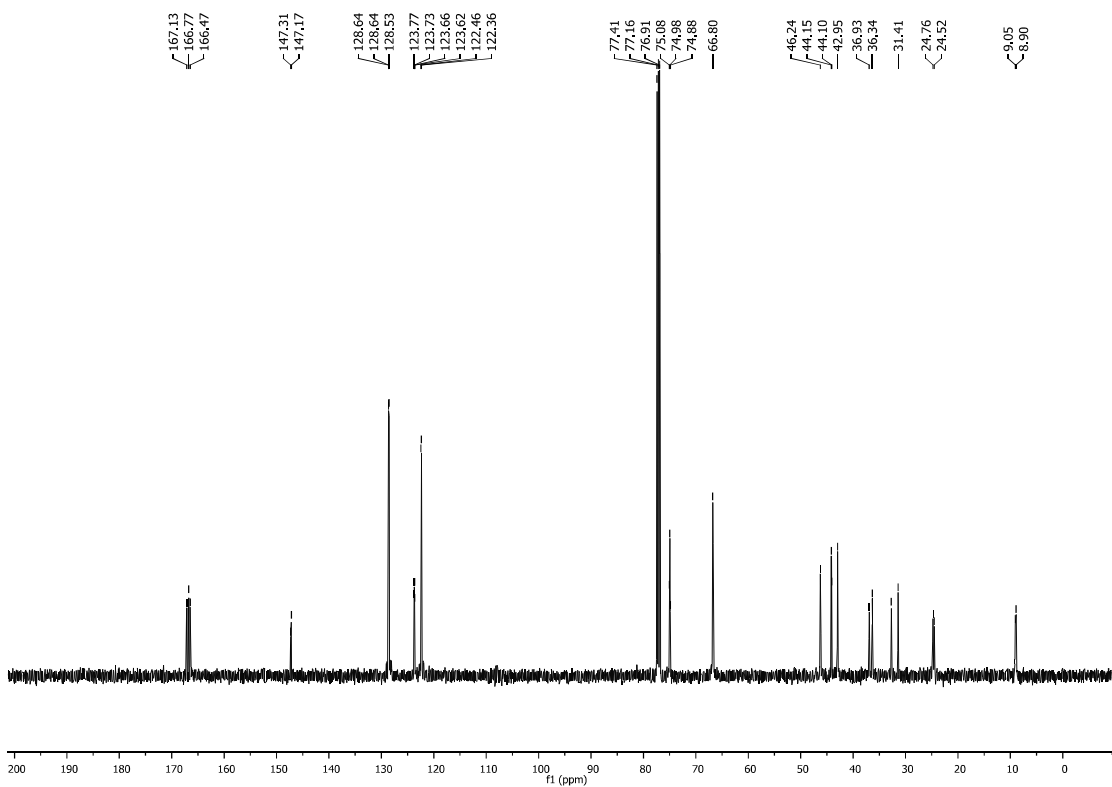
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



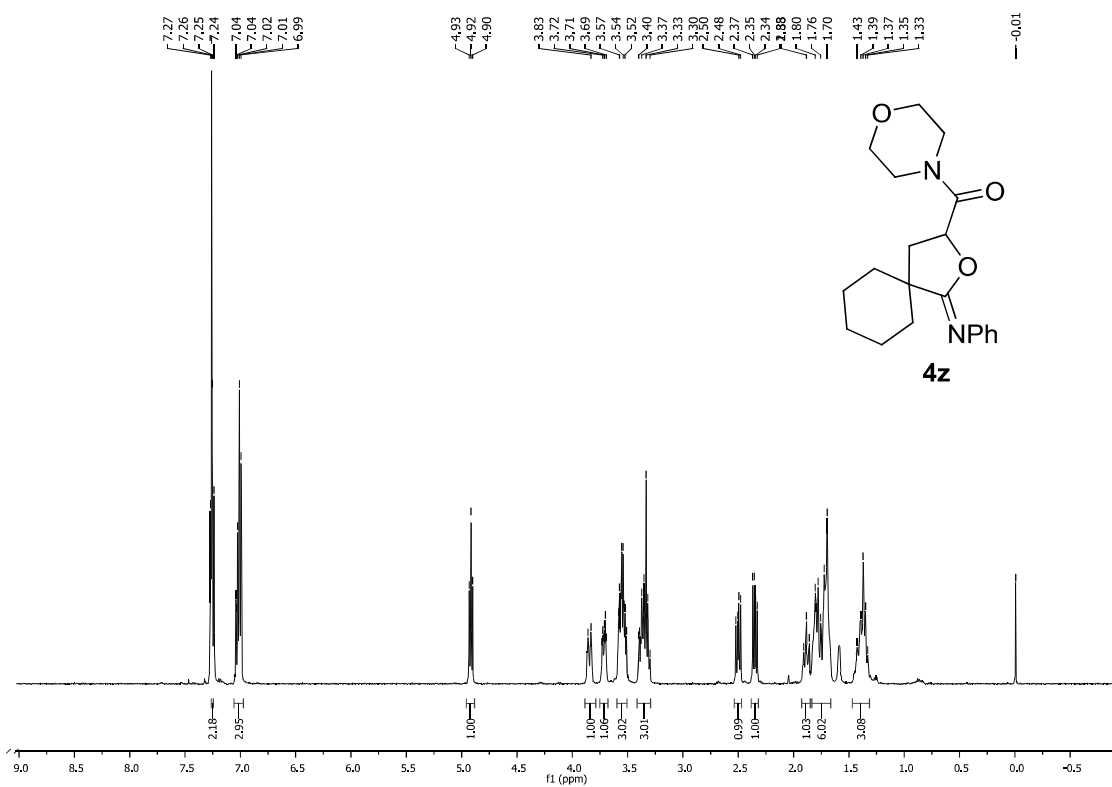
^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2)



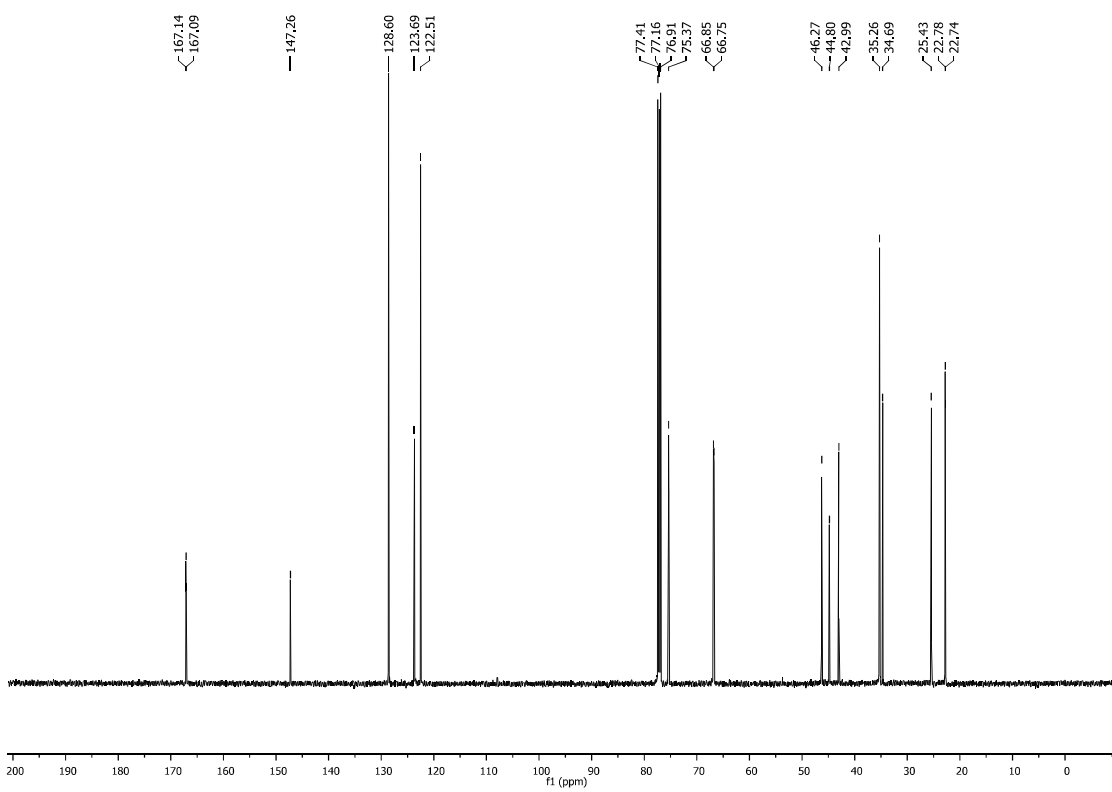
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



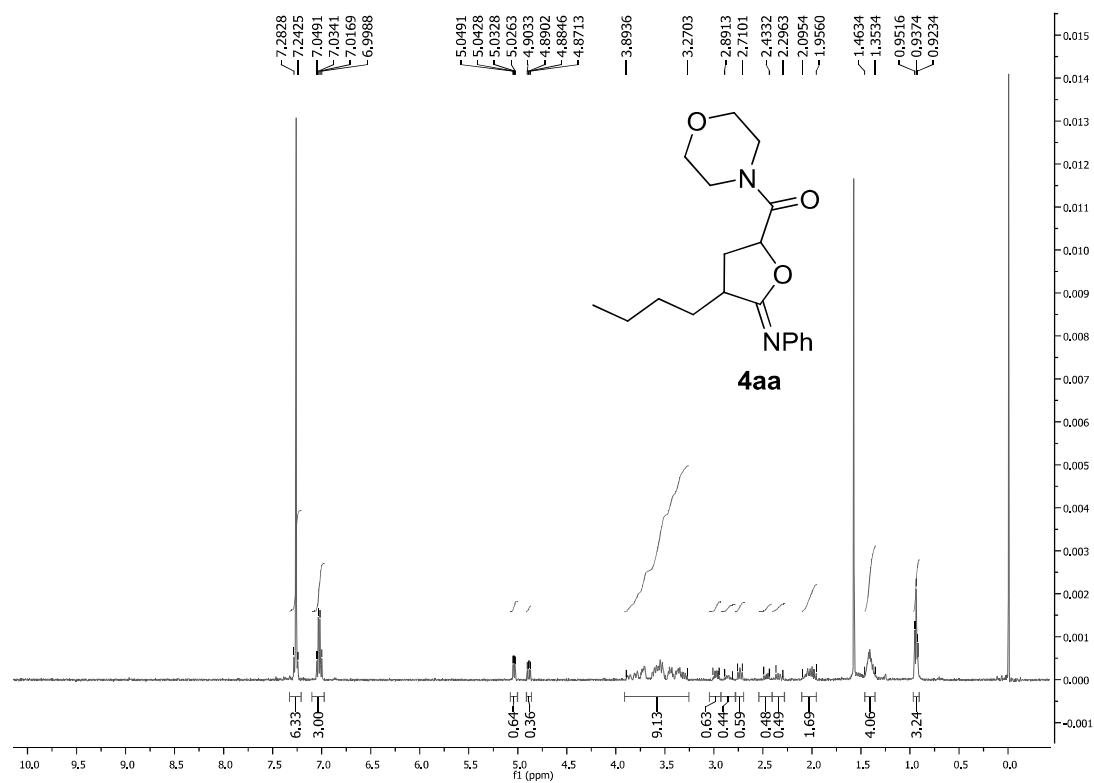
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



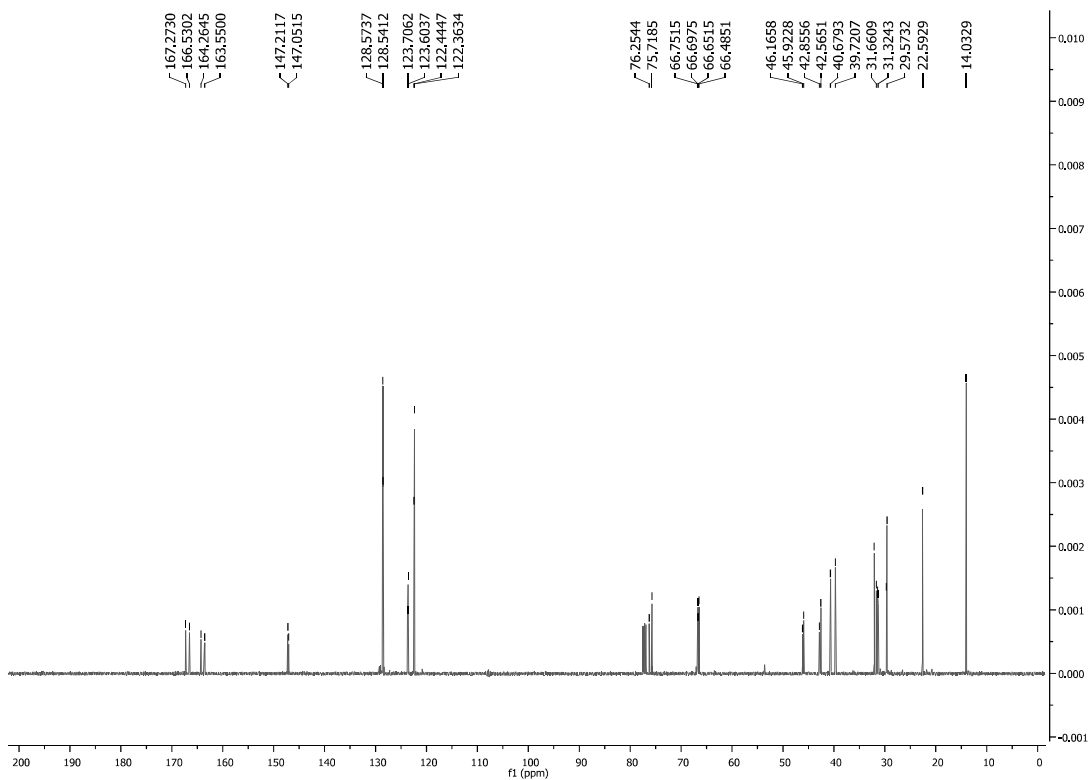
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



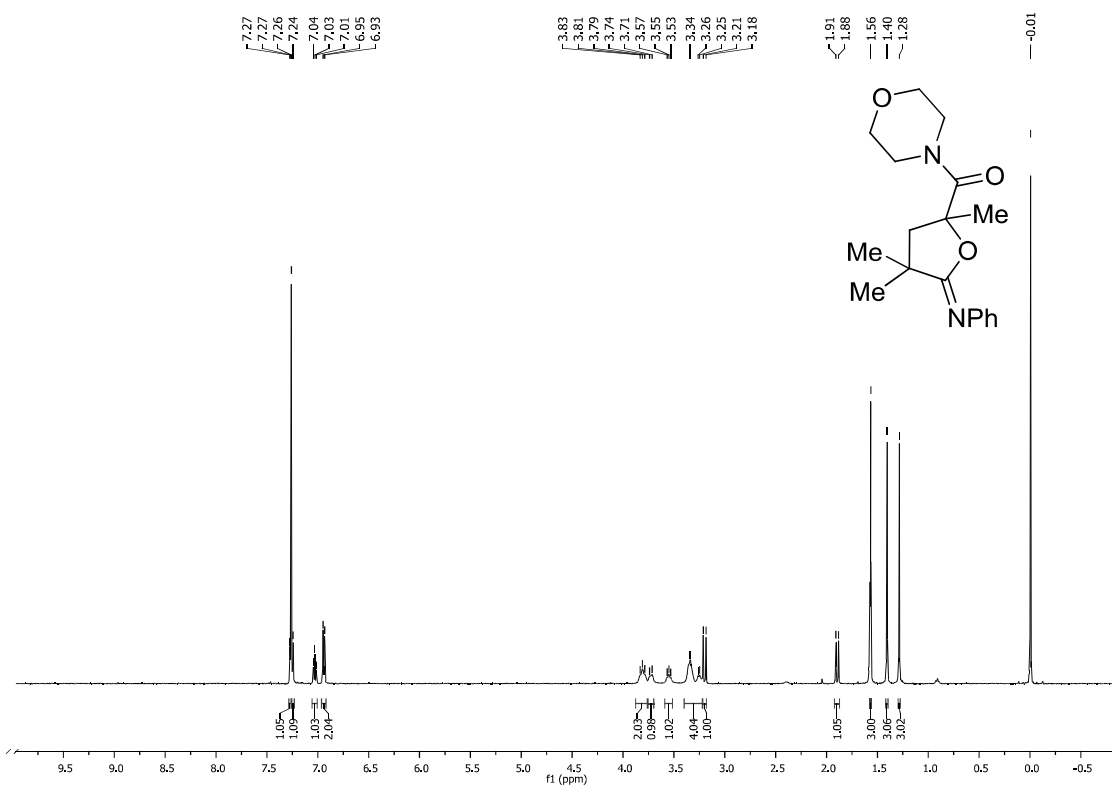
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



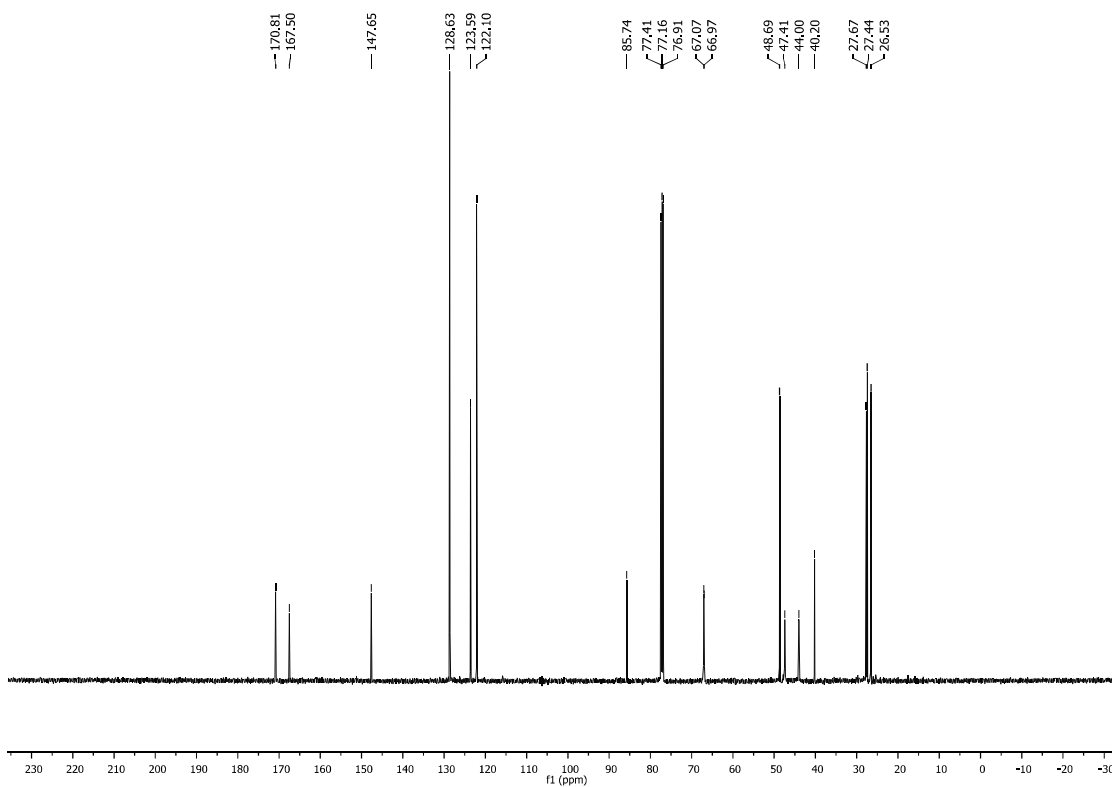
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



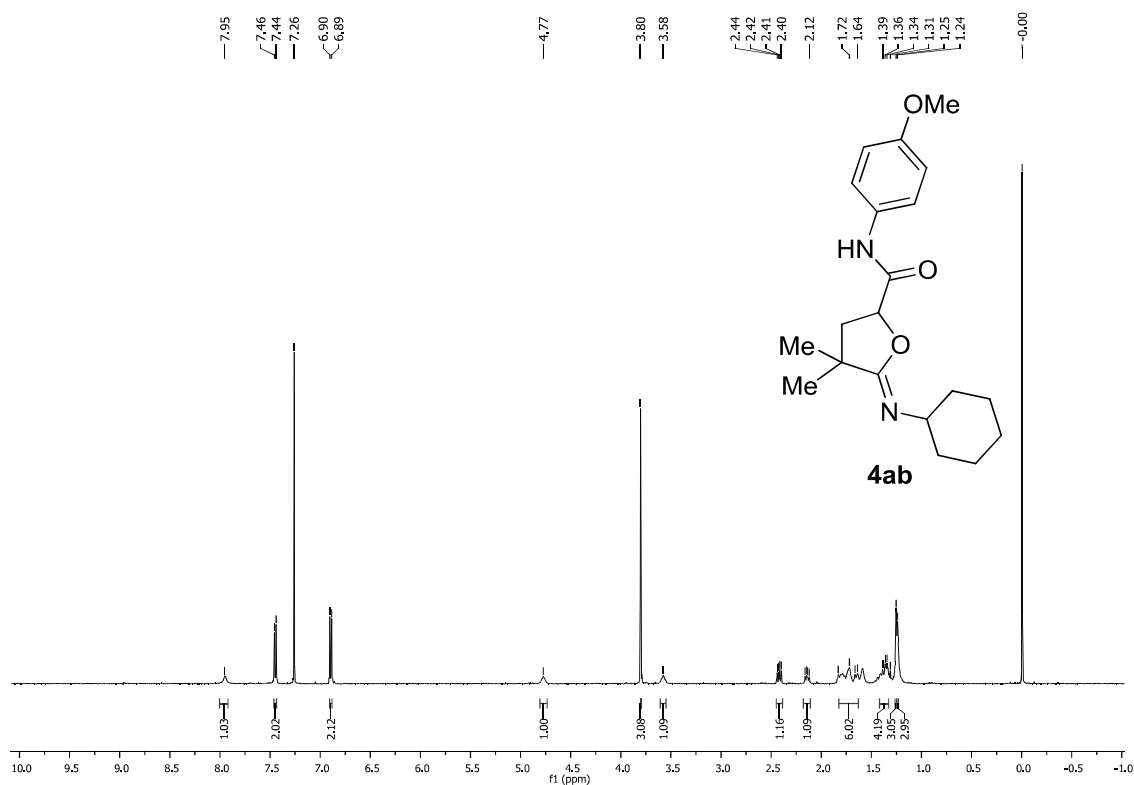
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



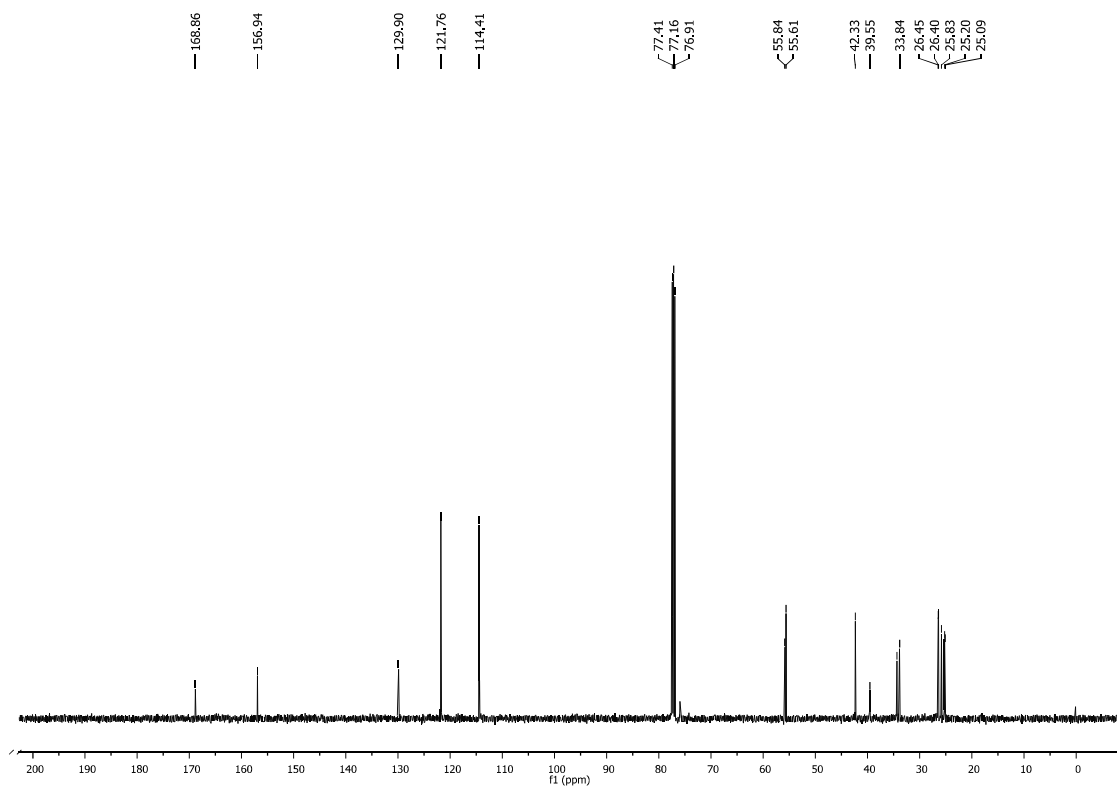
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



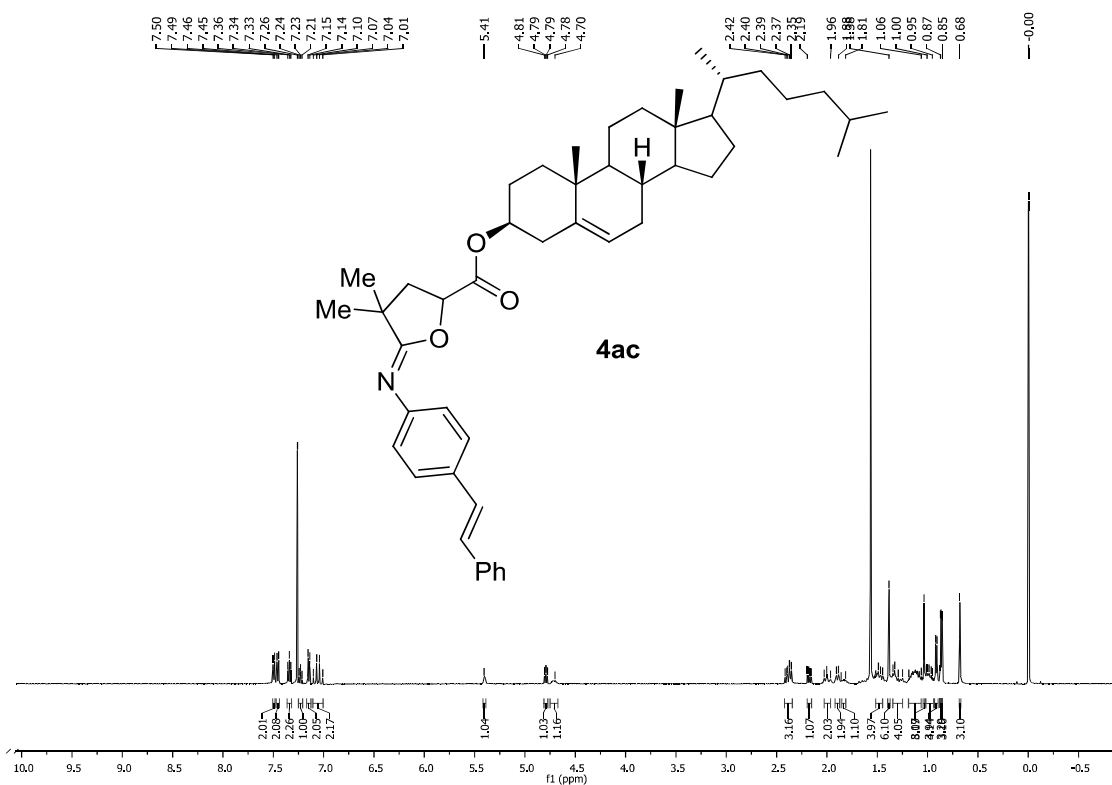
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



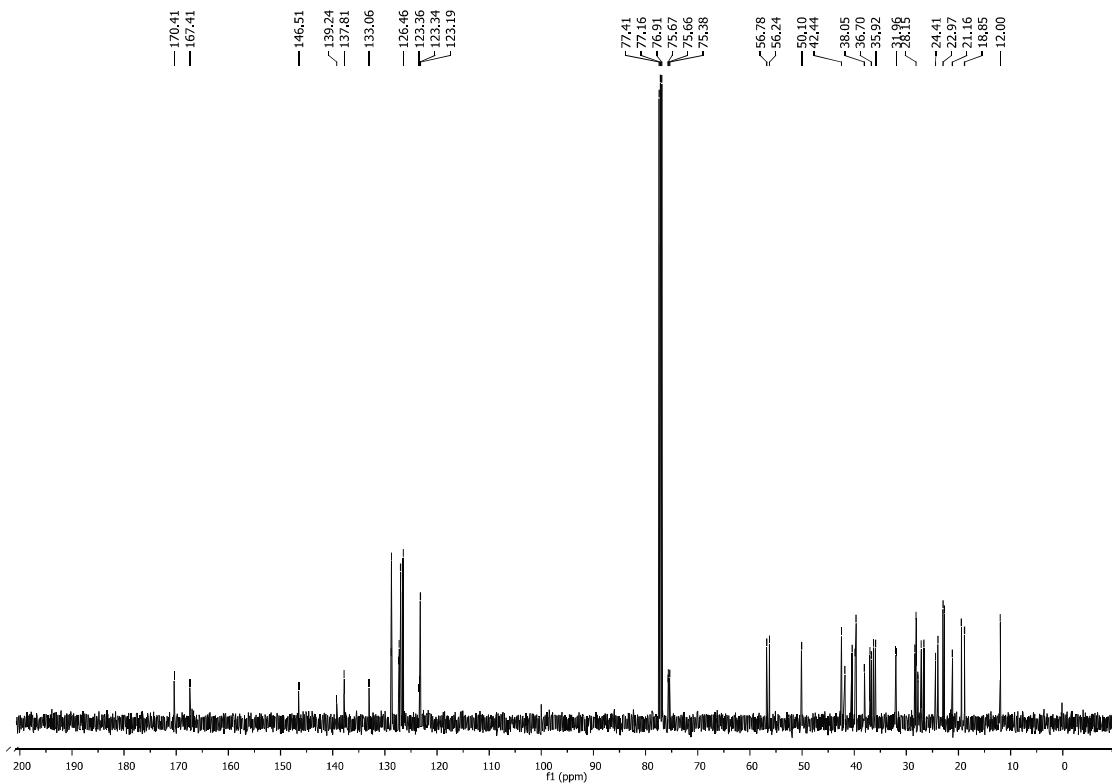
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



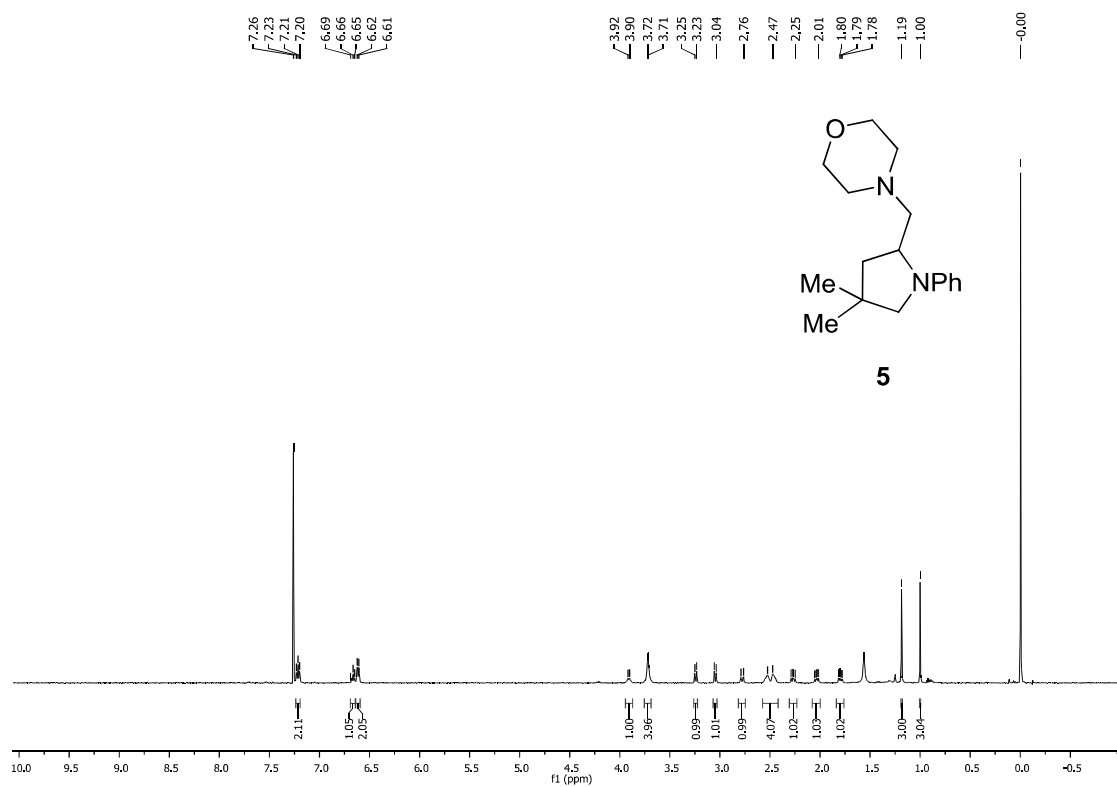
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



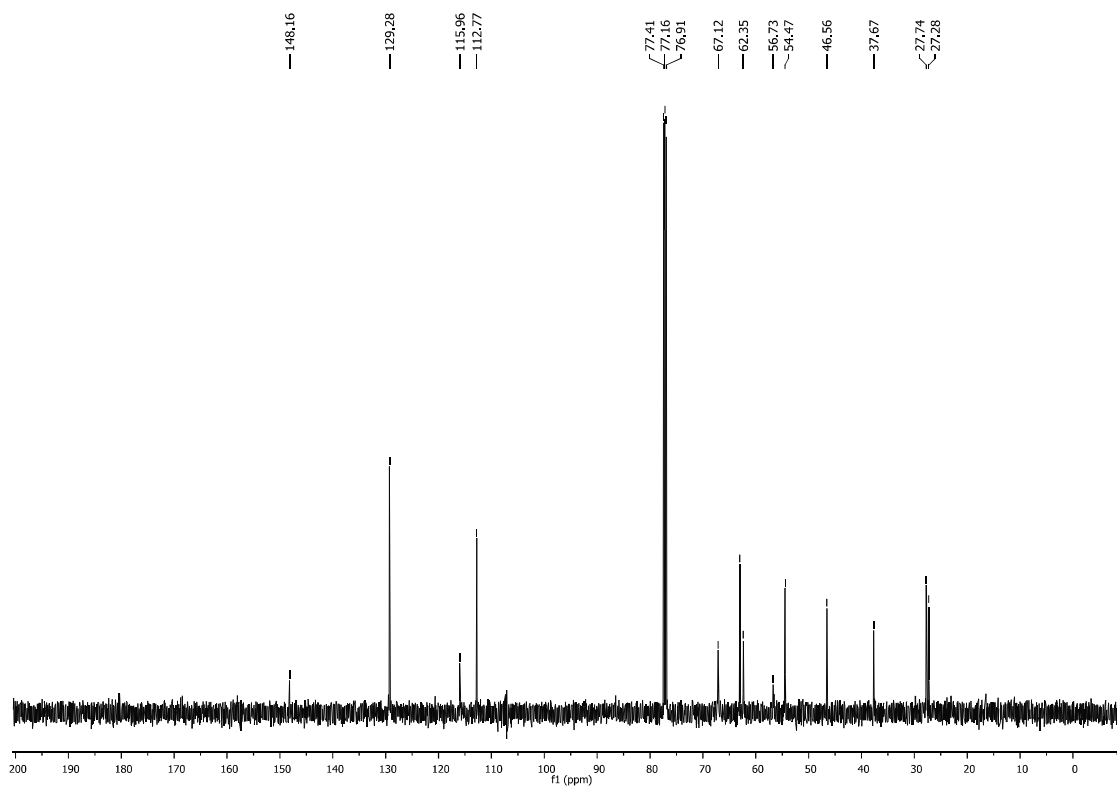
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



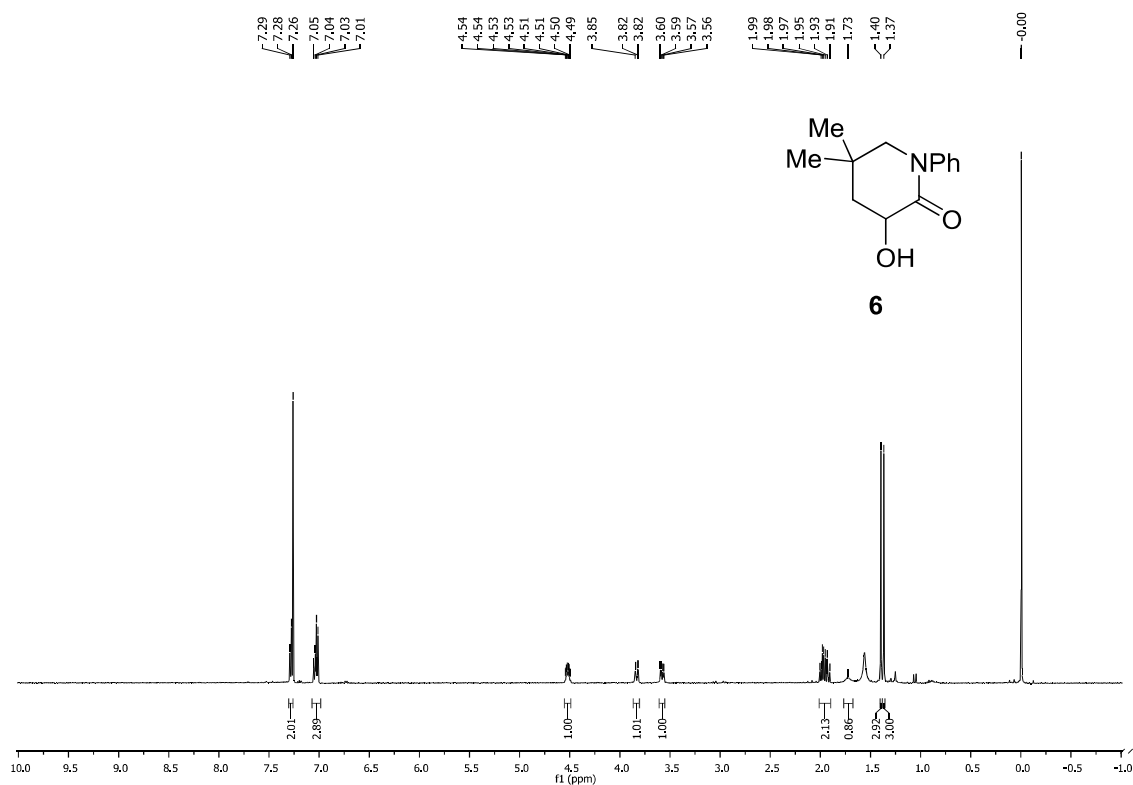
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



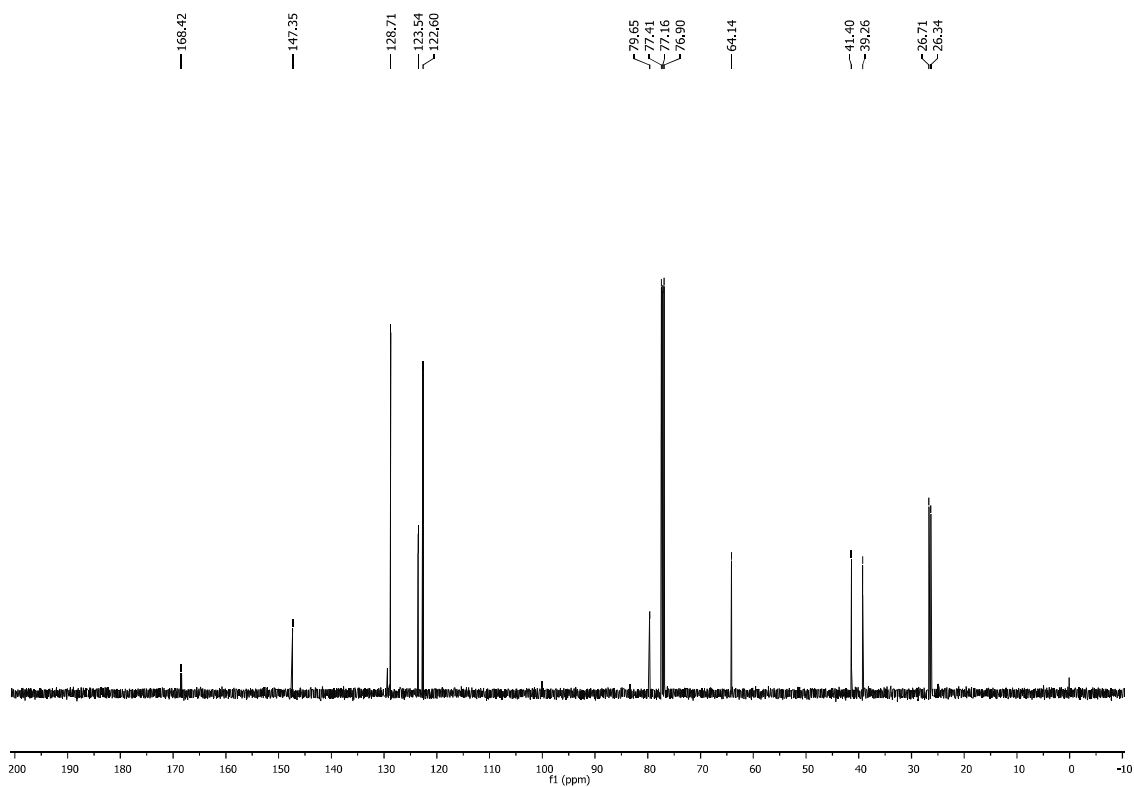
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



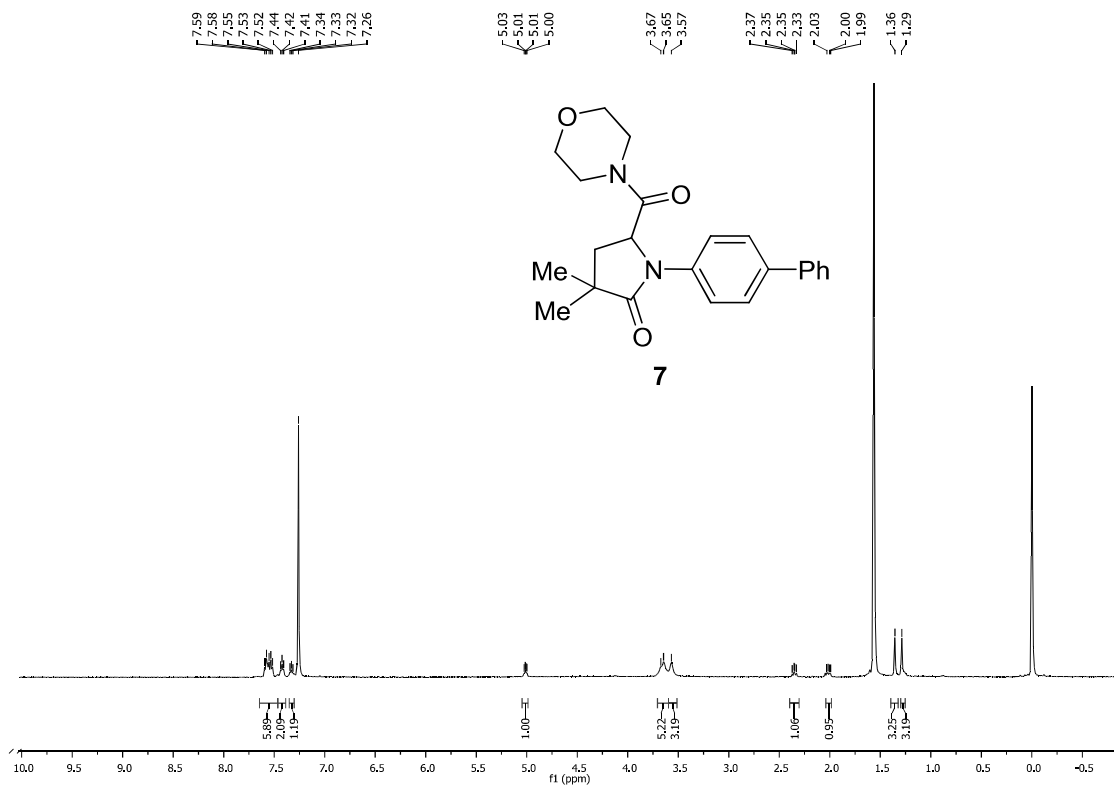
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



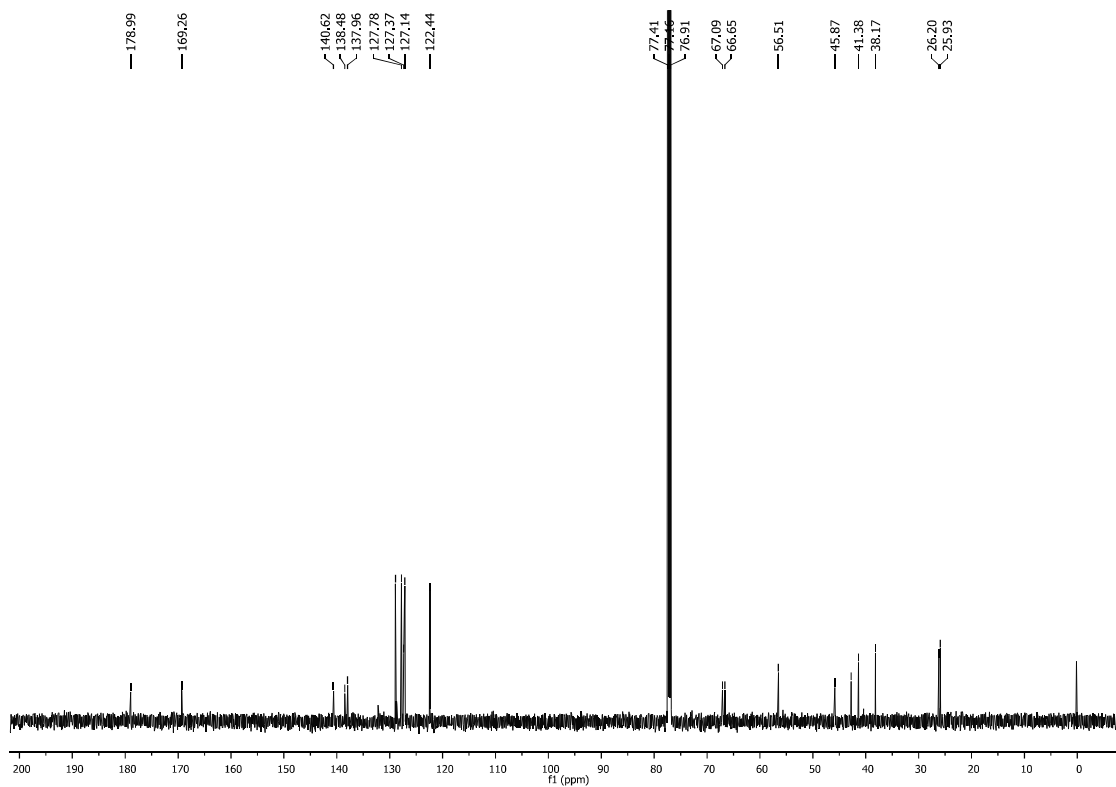
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



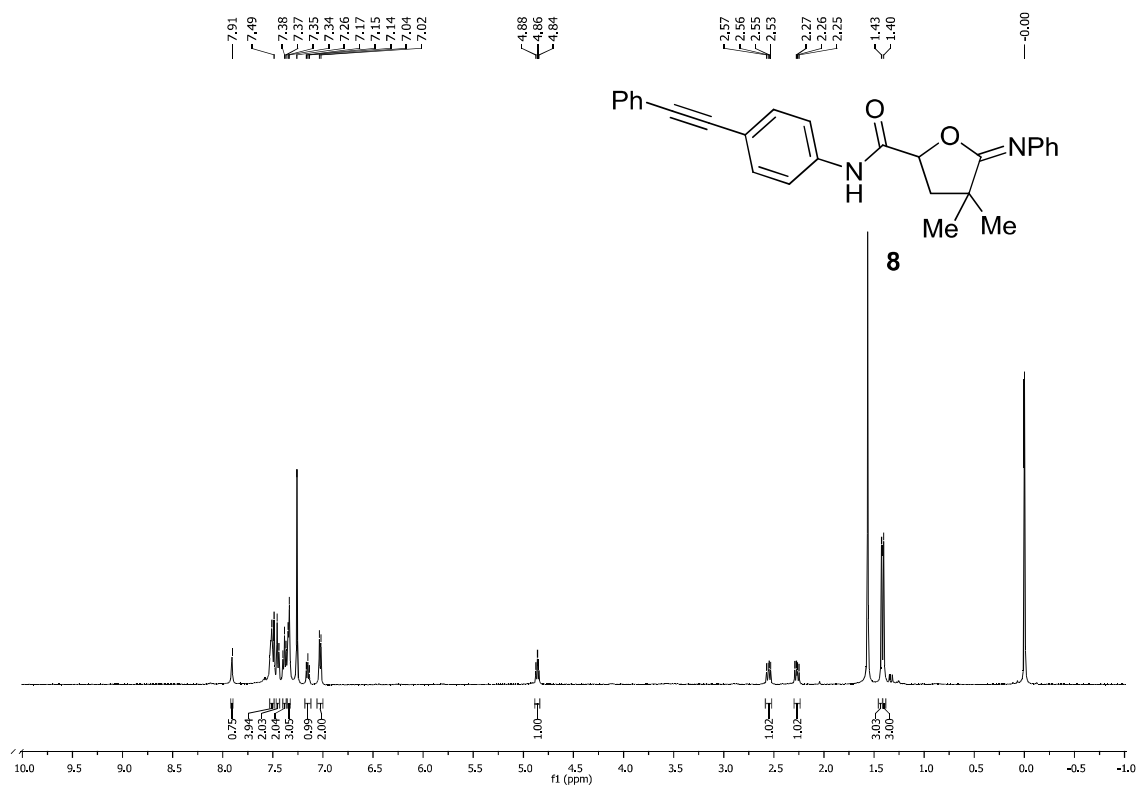
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



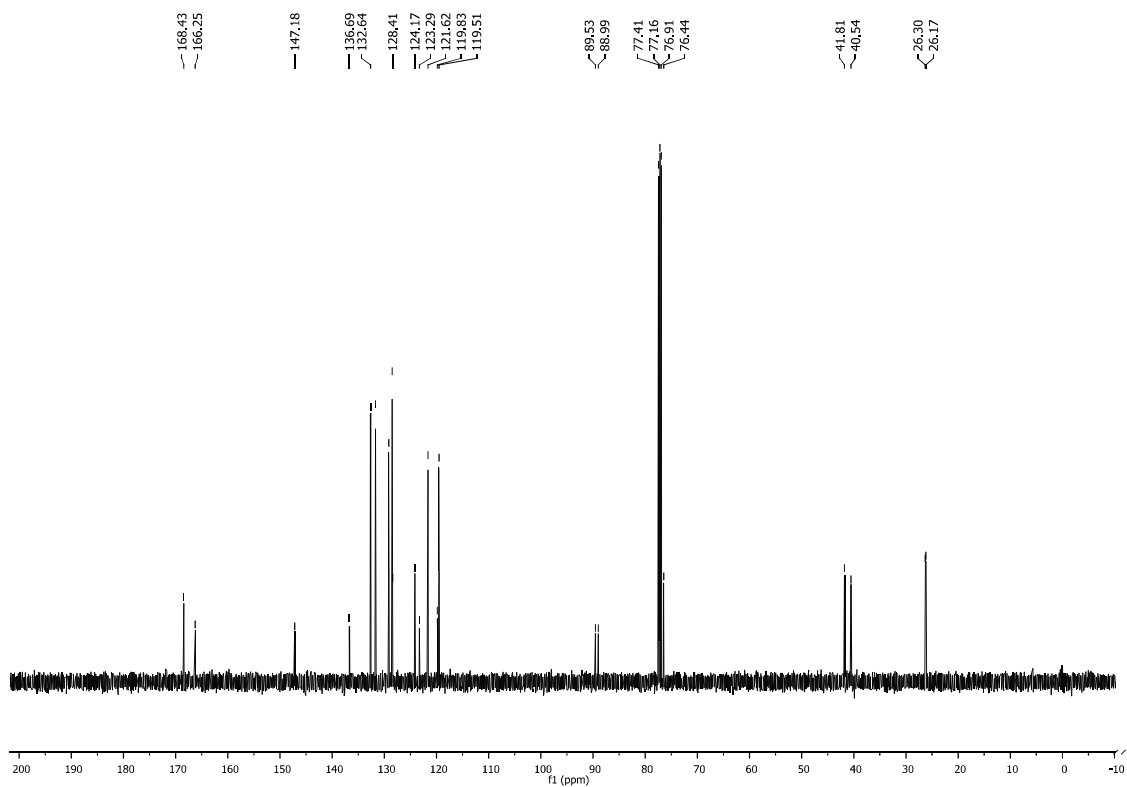
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



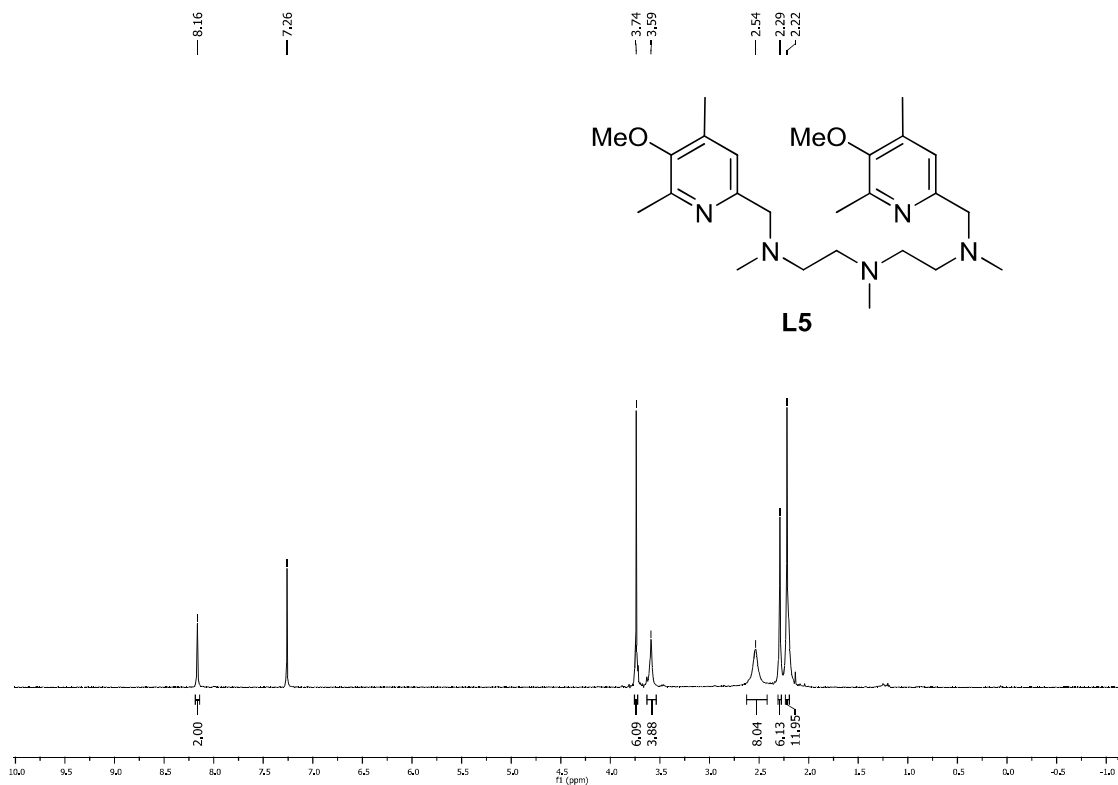
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



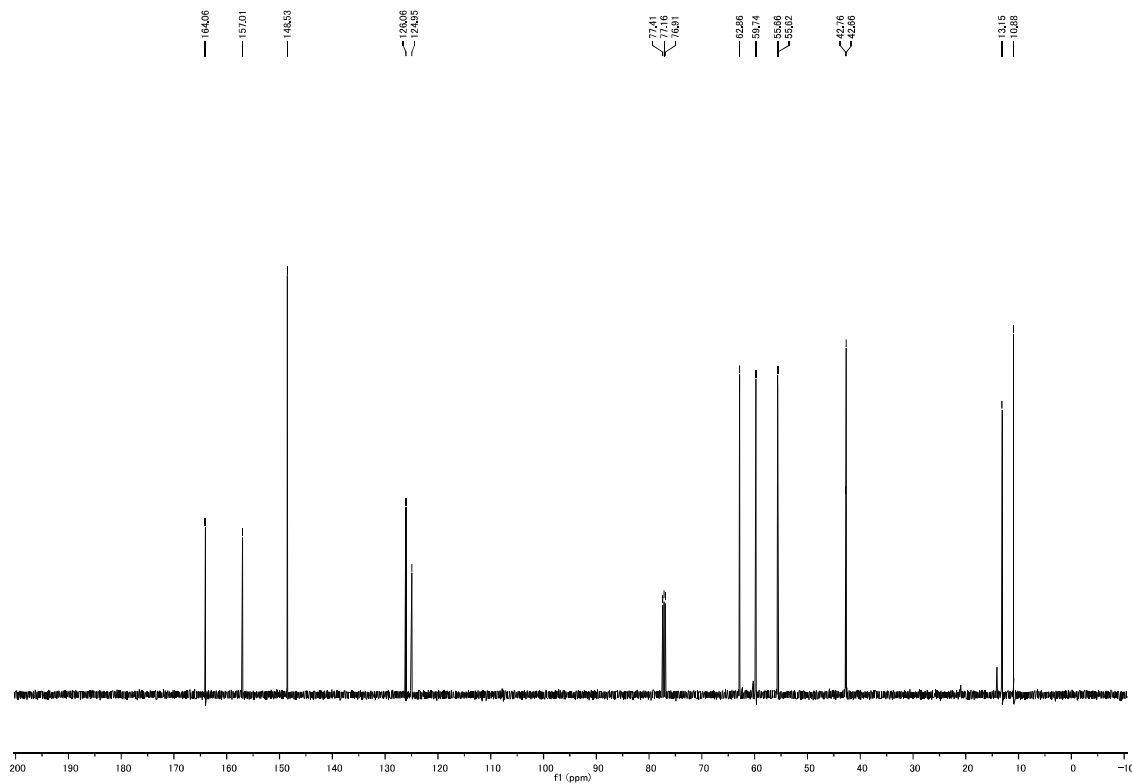
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



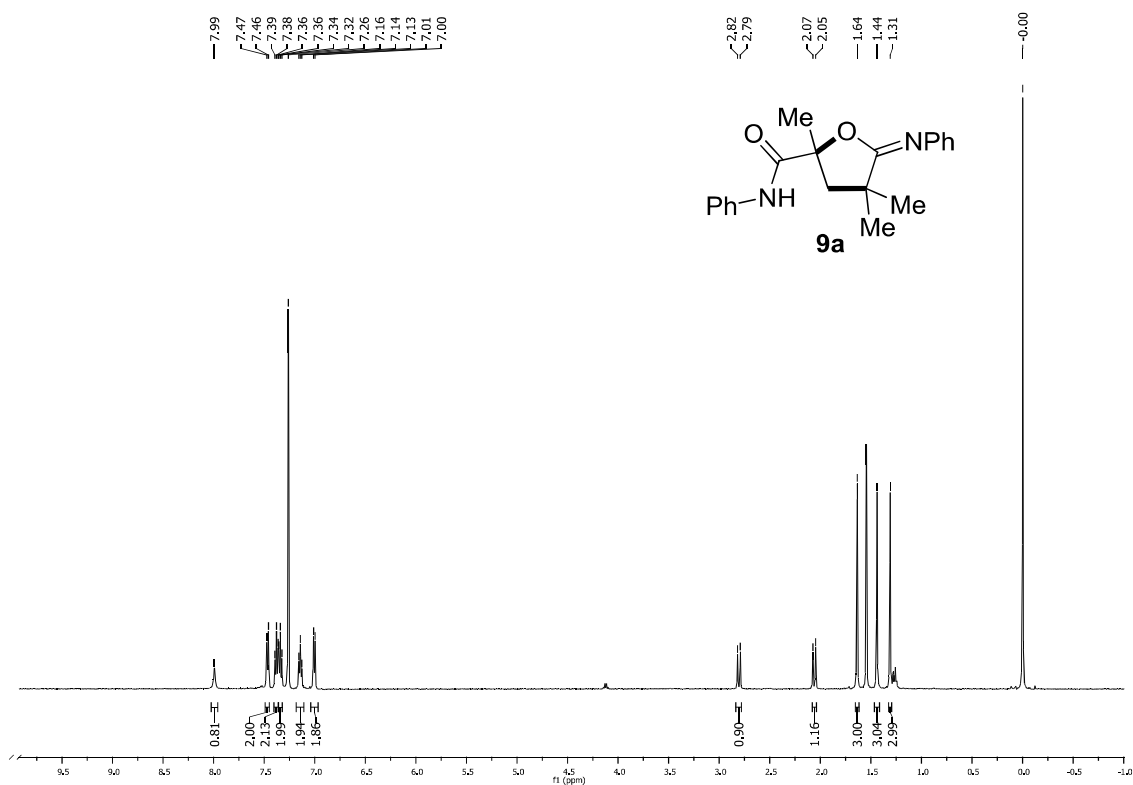
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



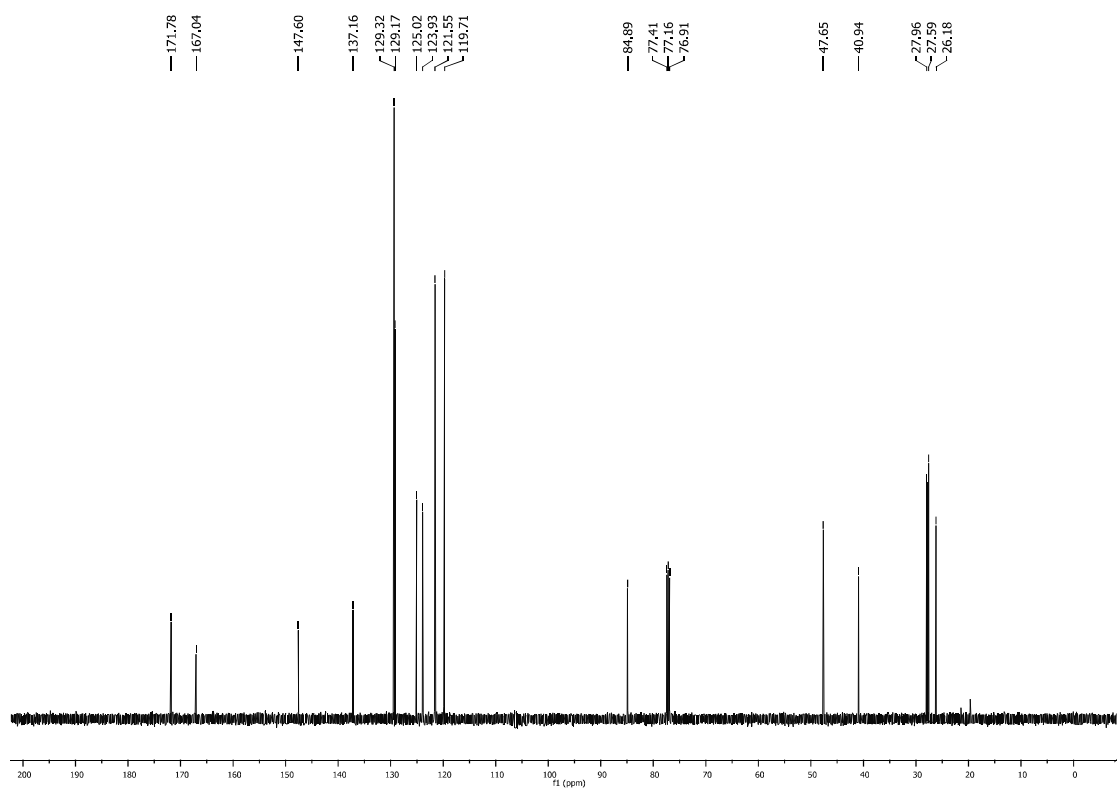
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



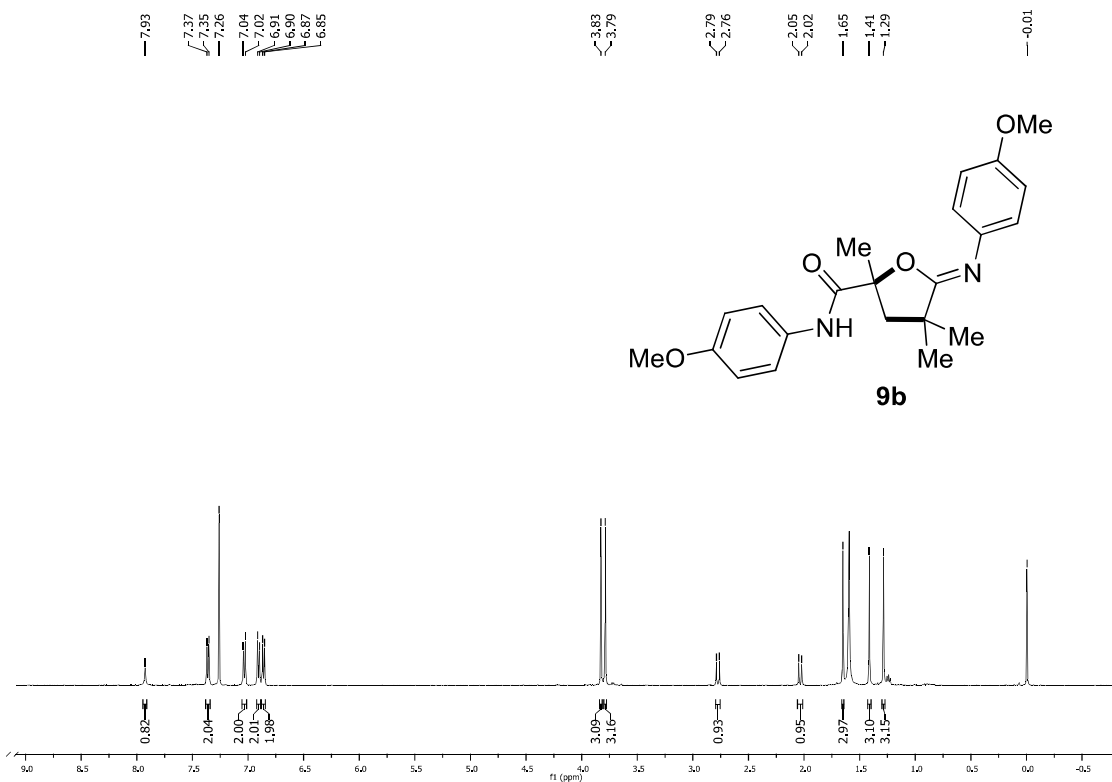
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



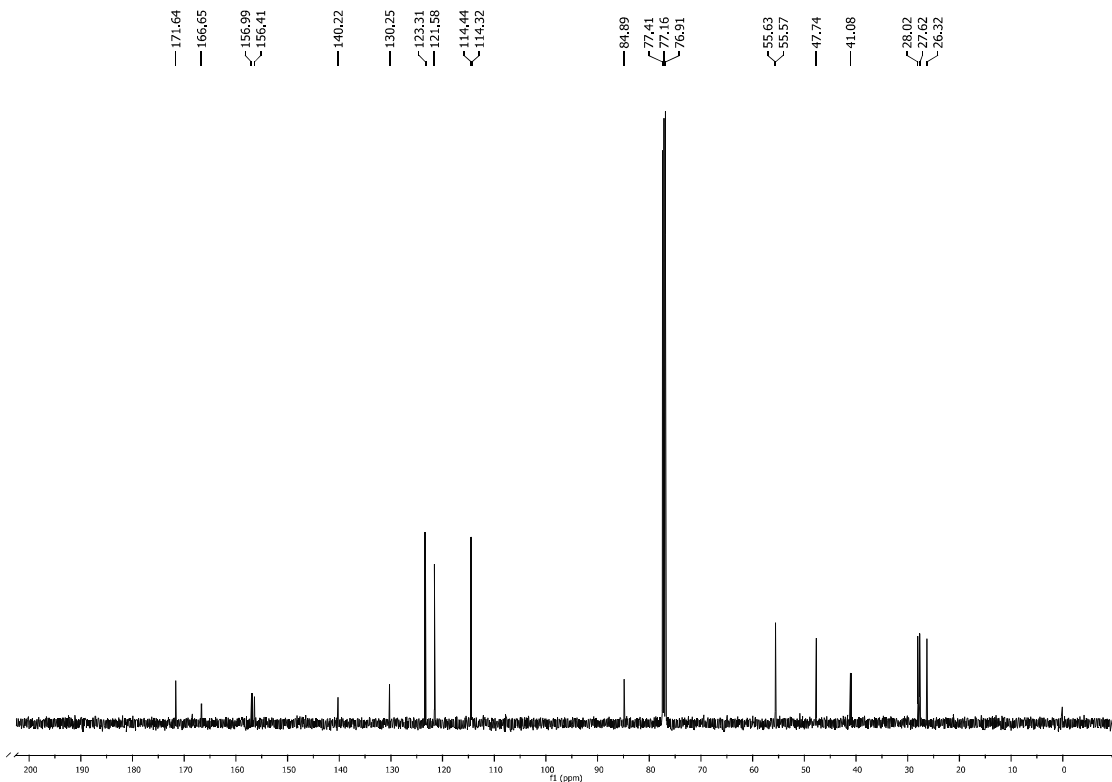
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



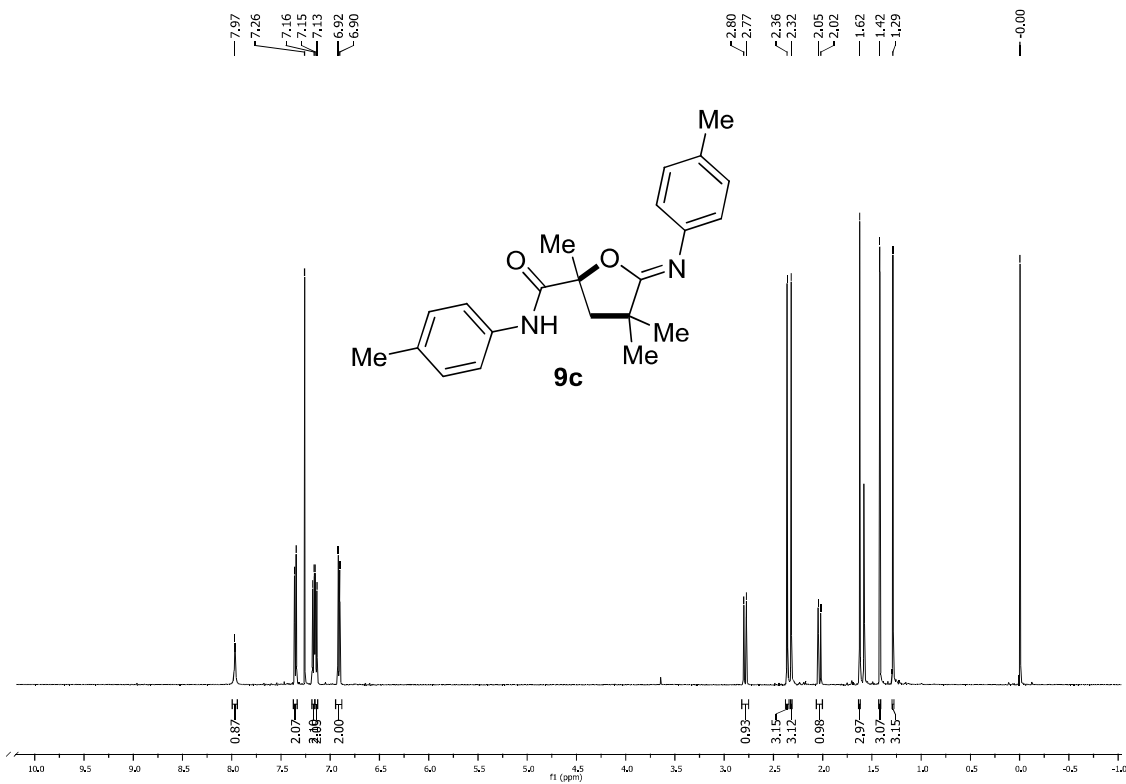
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



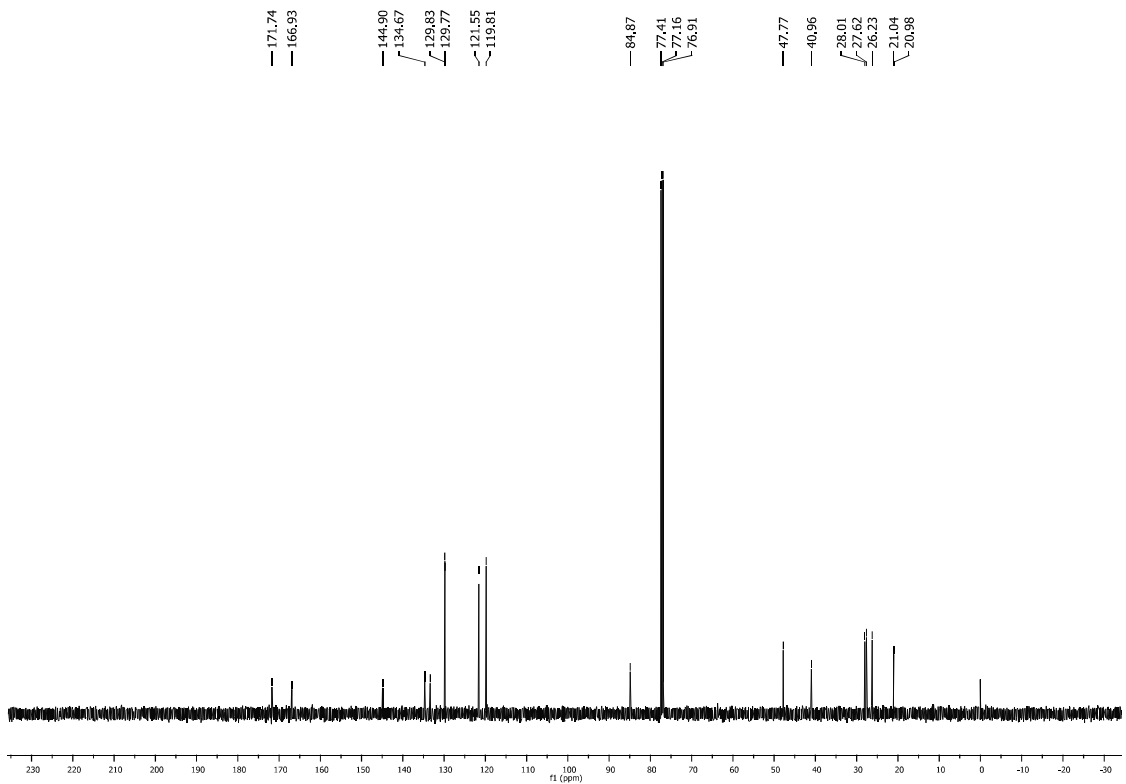
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



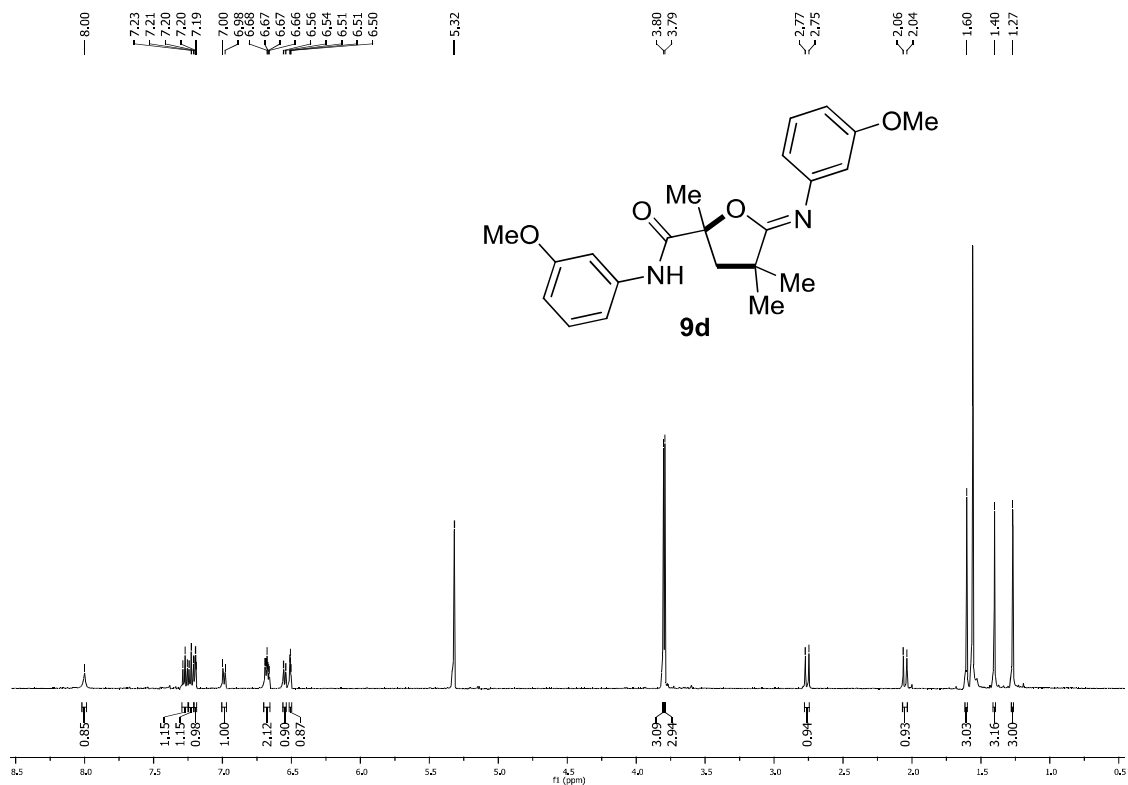
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



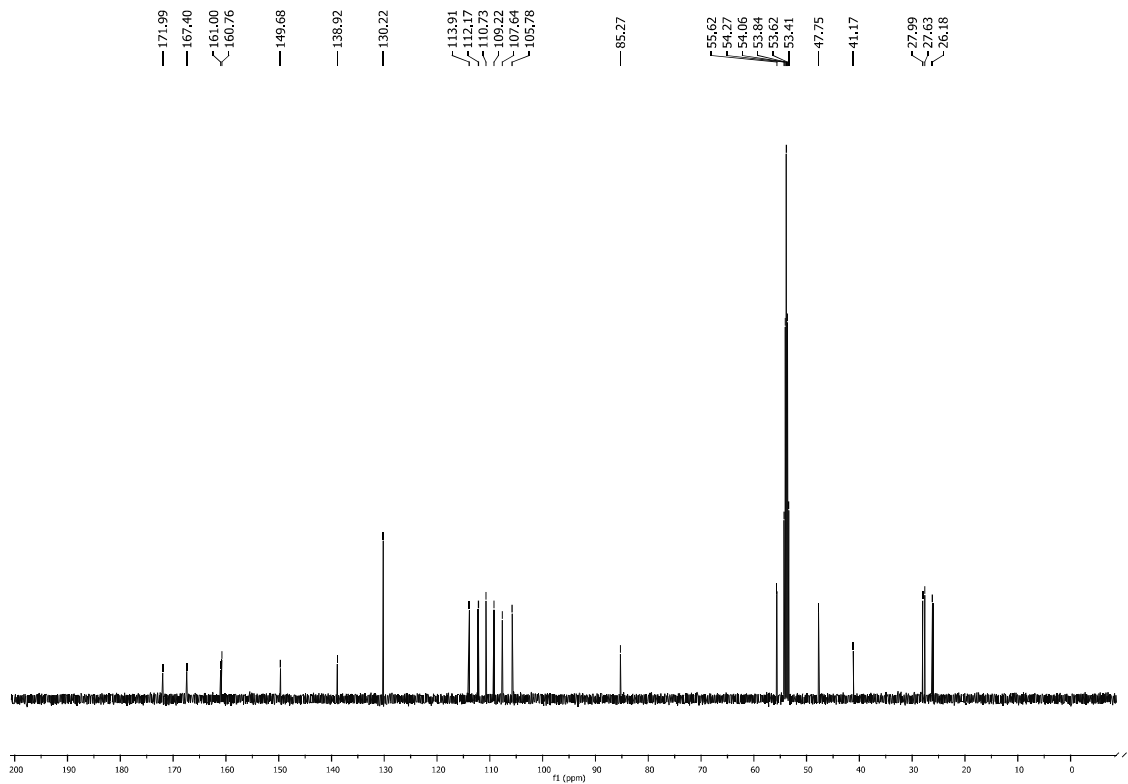
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



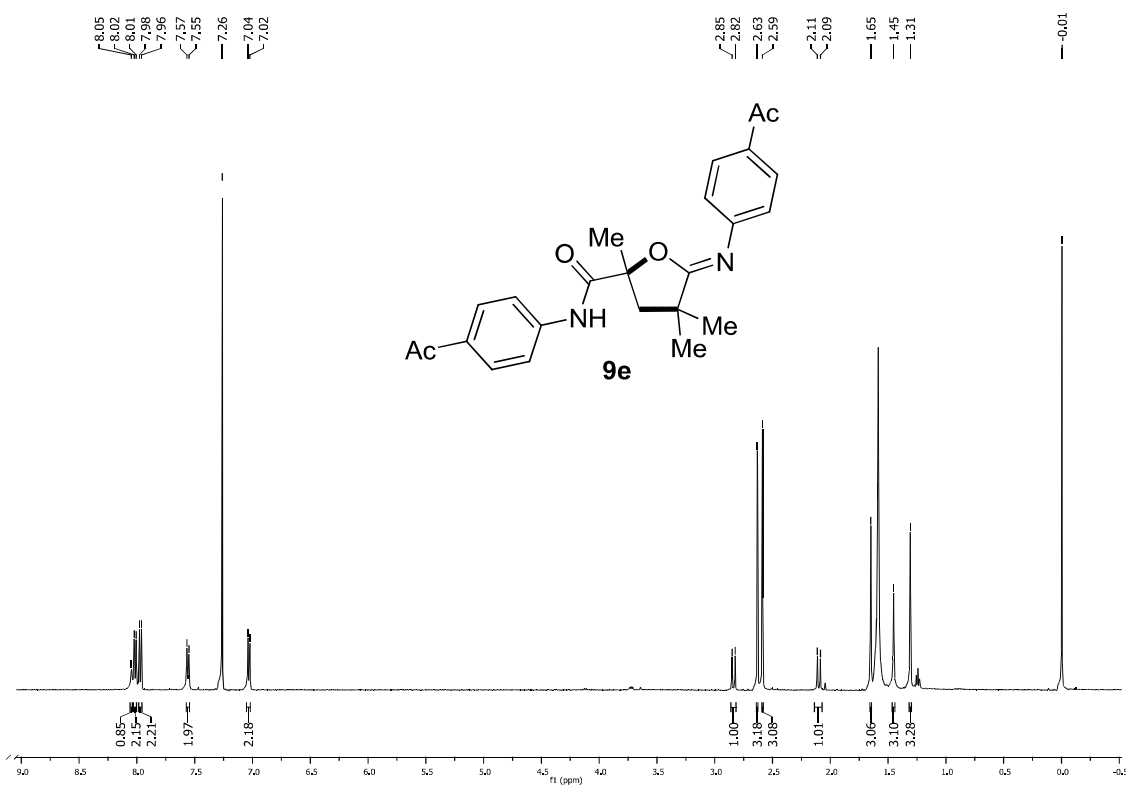
^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2)



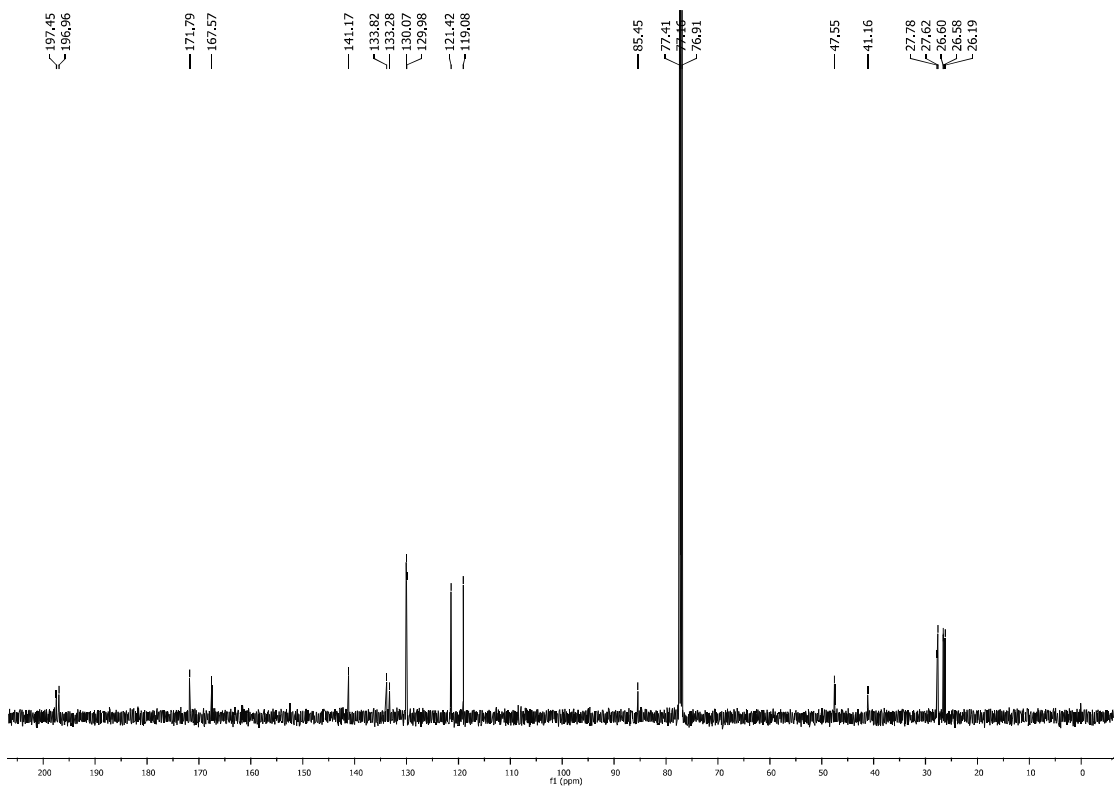
^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2)



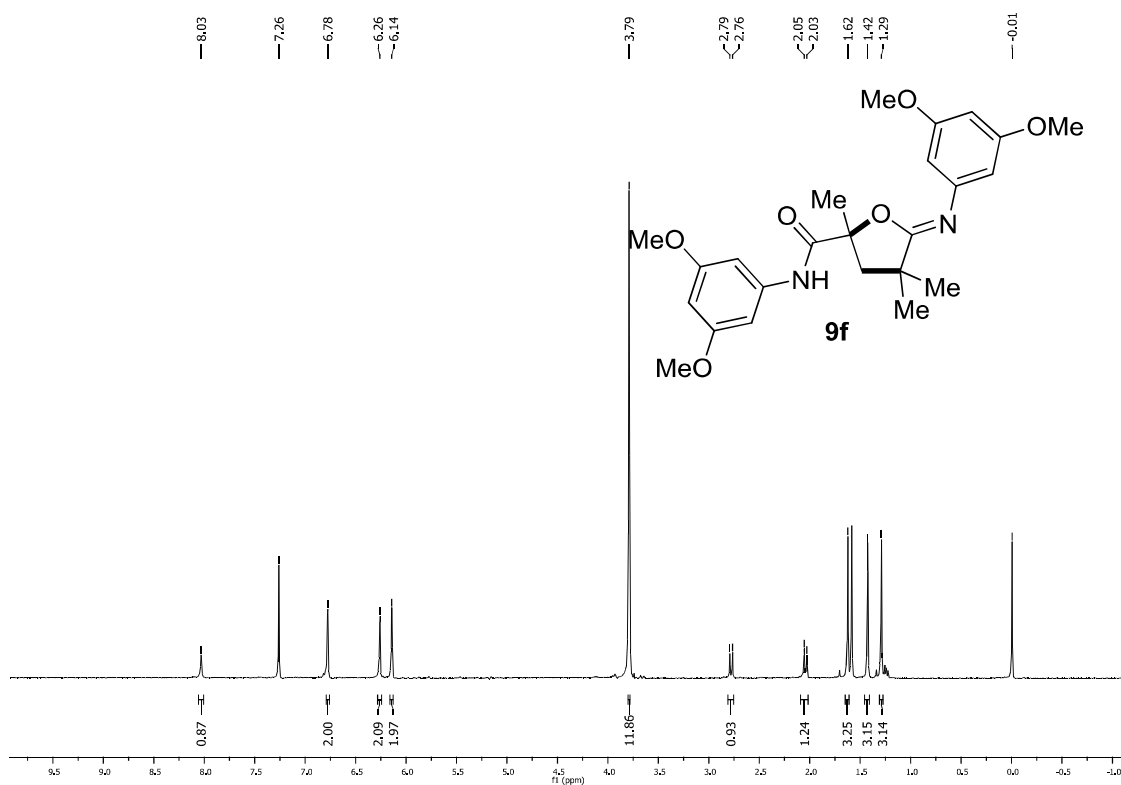
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



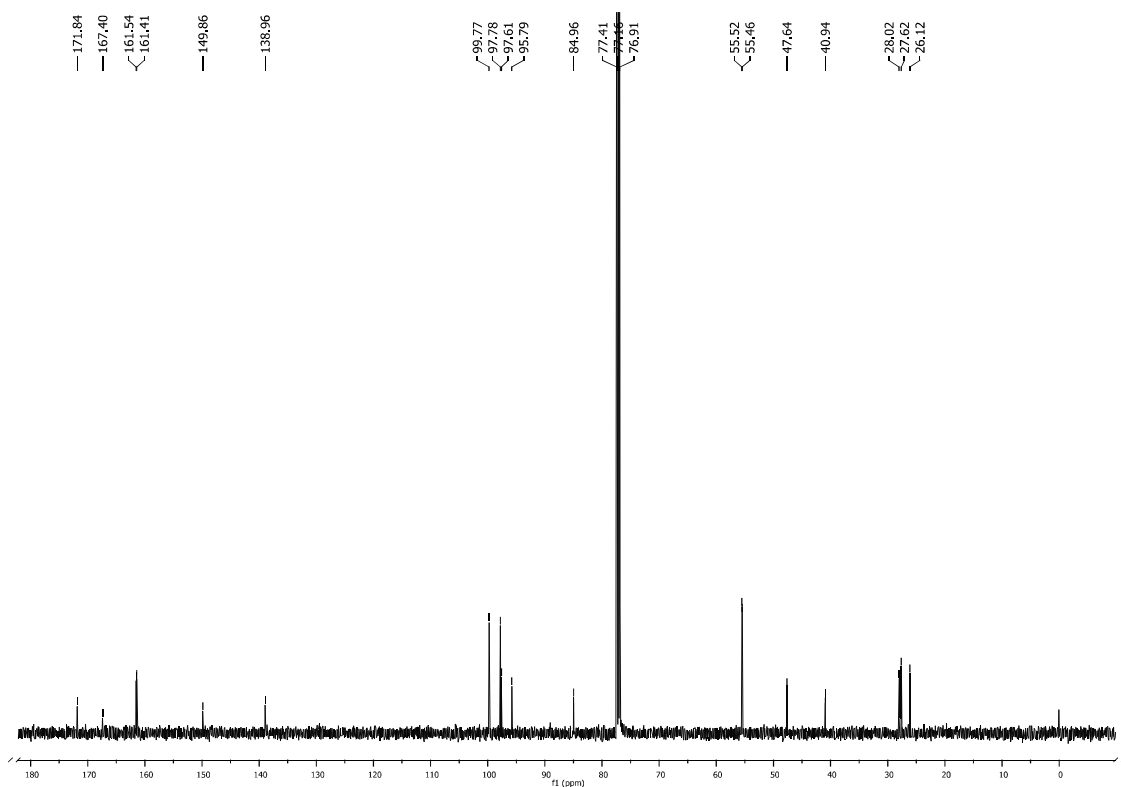
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



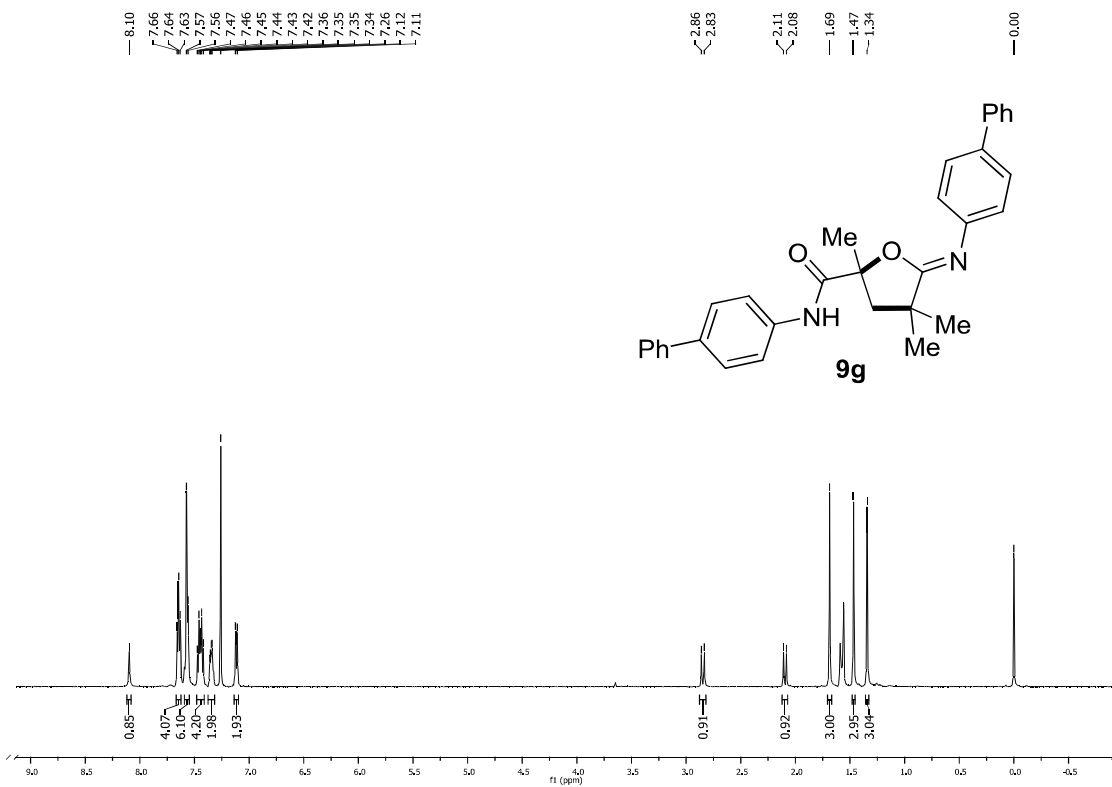
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



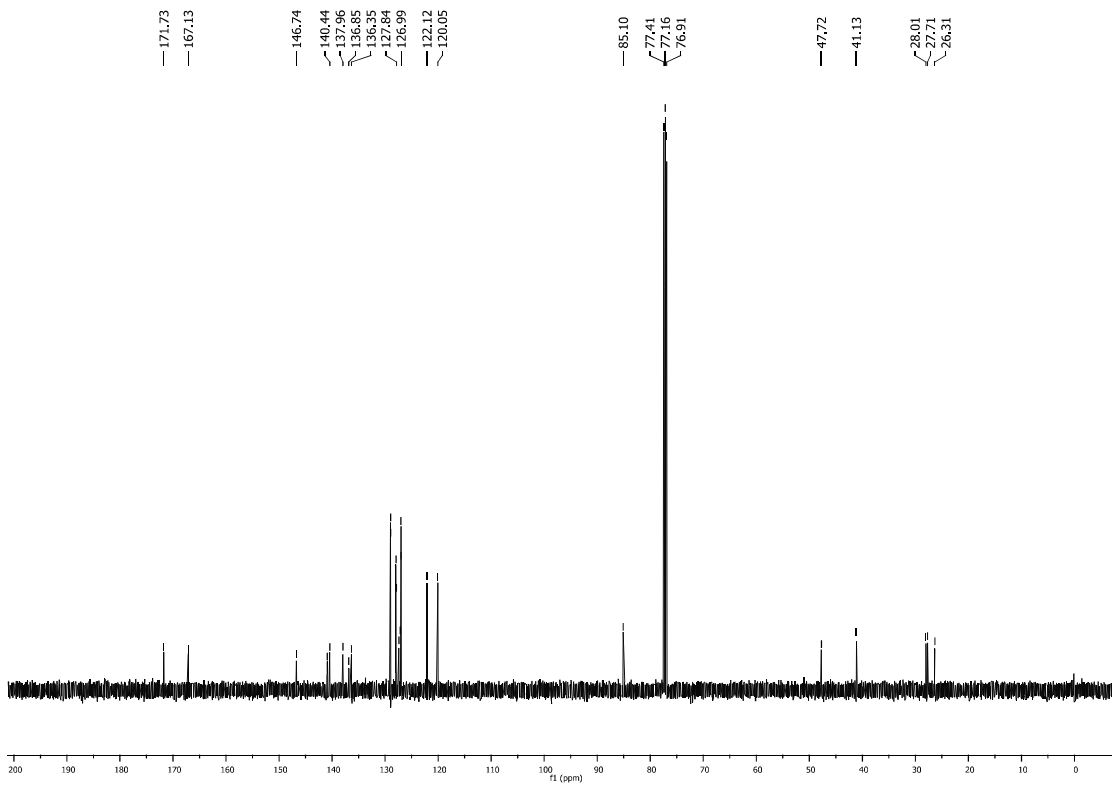
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



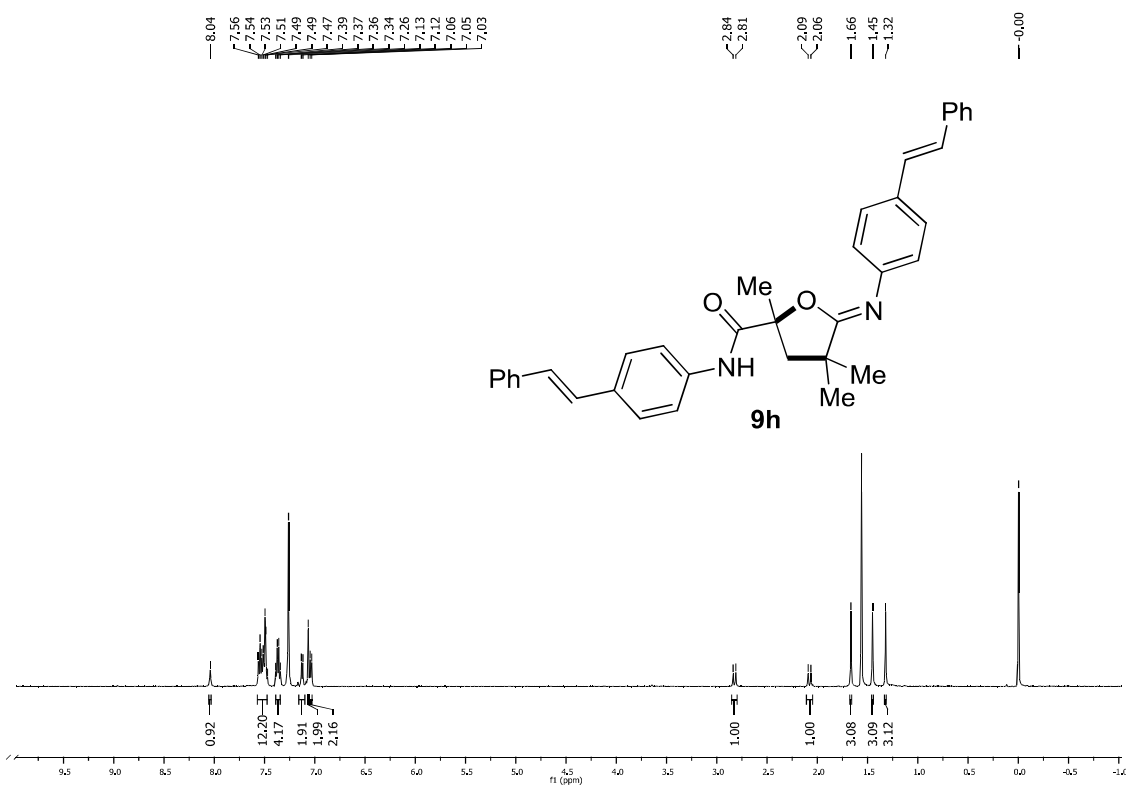
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



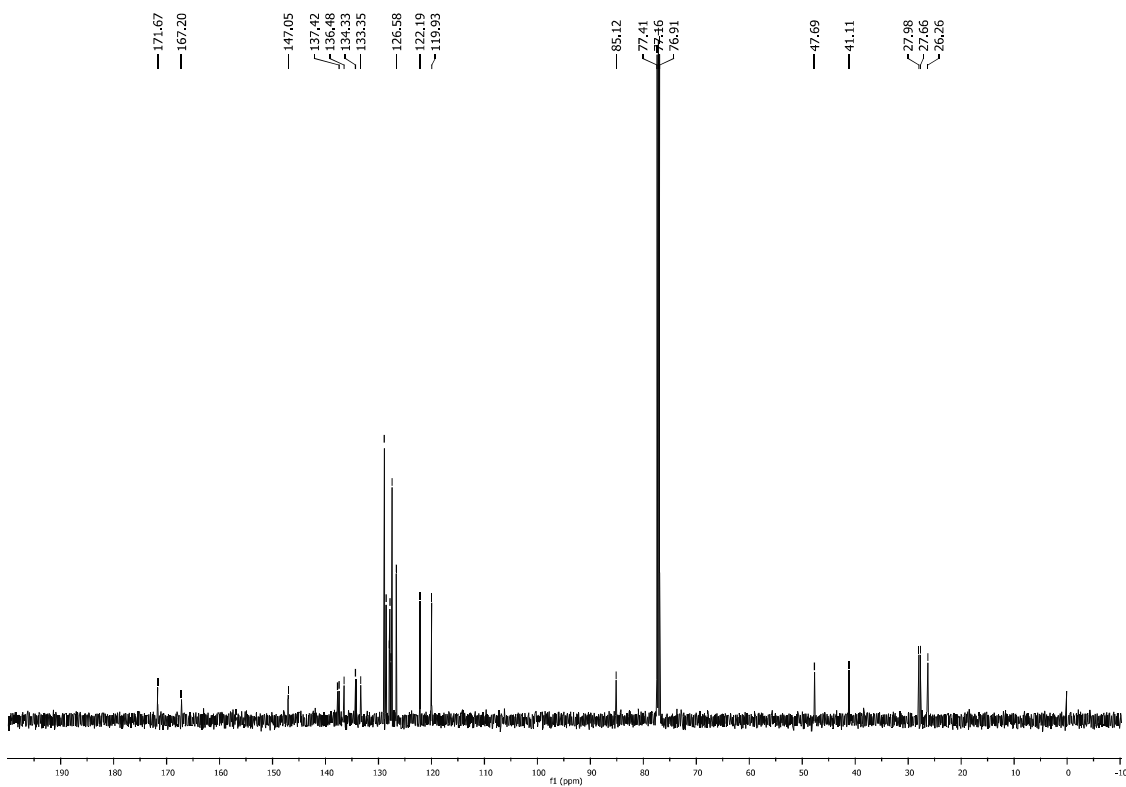
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



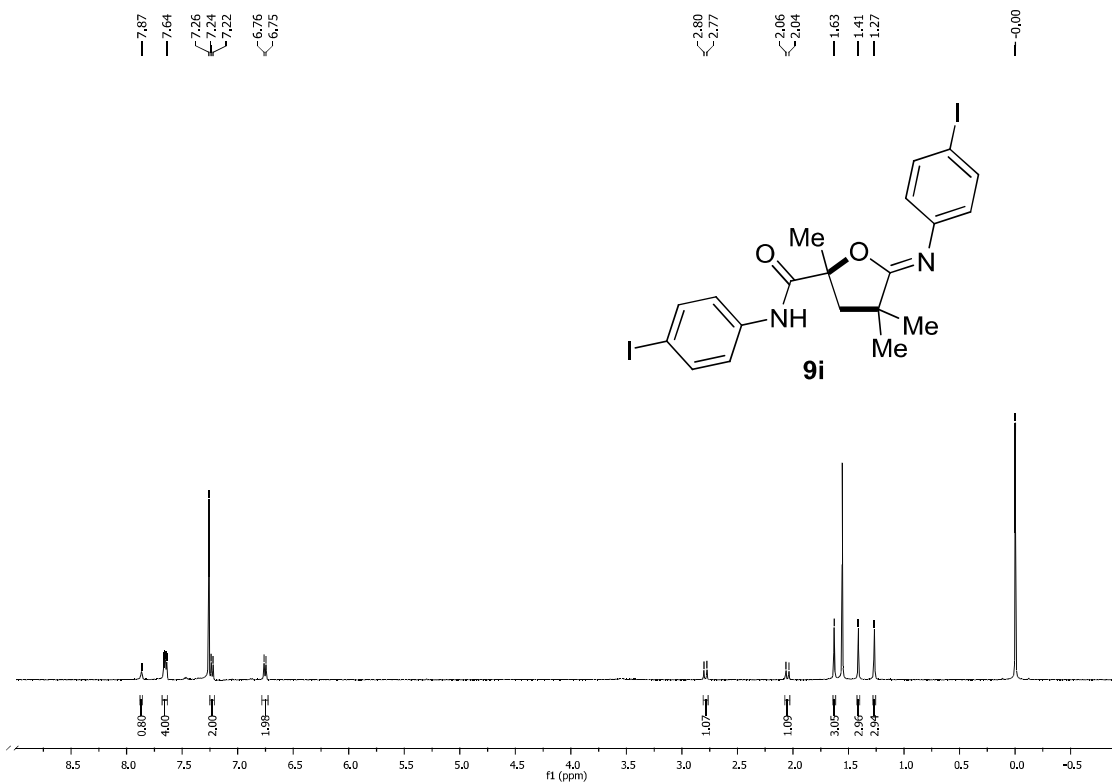
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



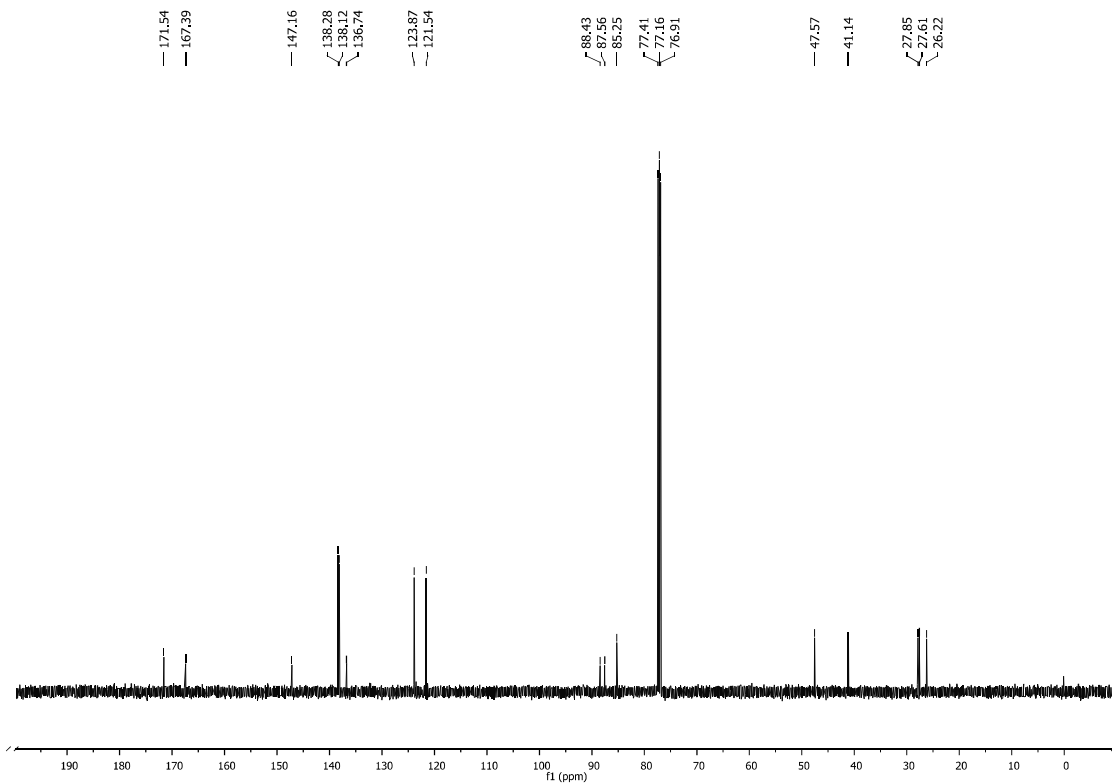
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



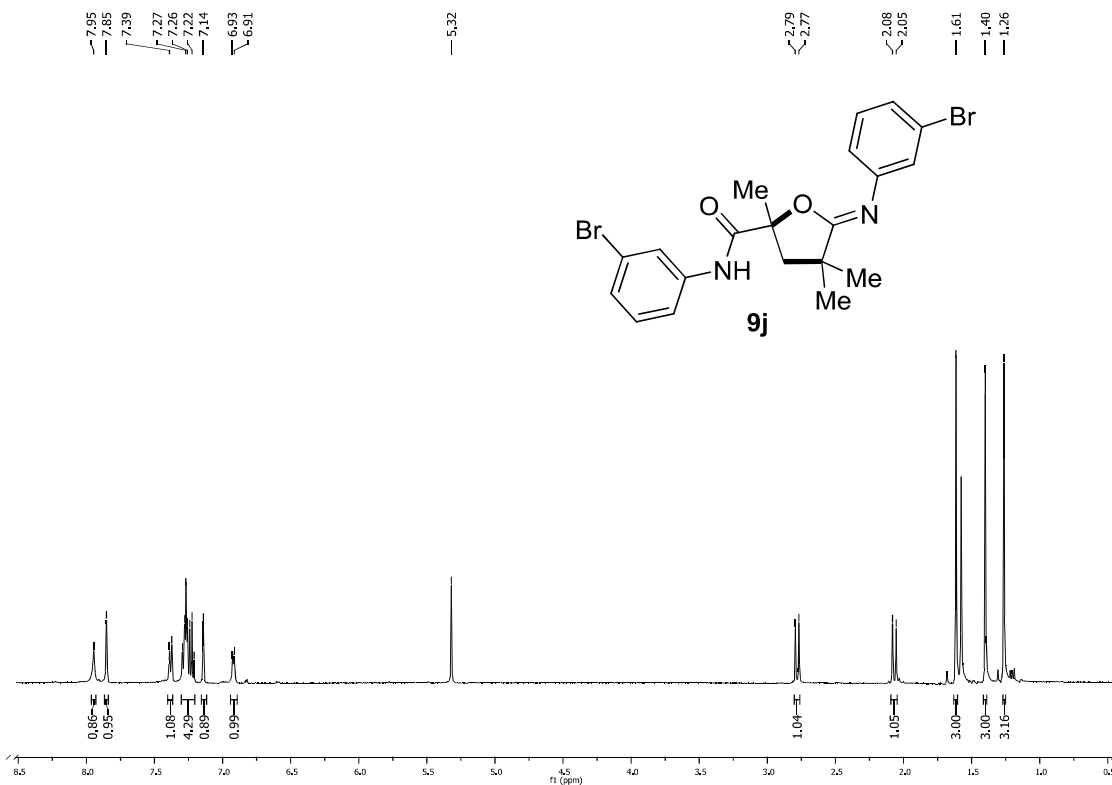
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



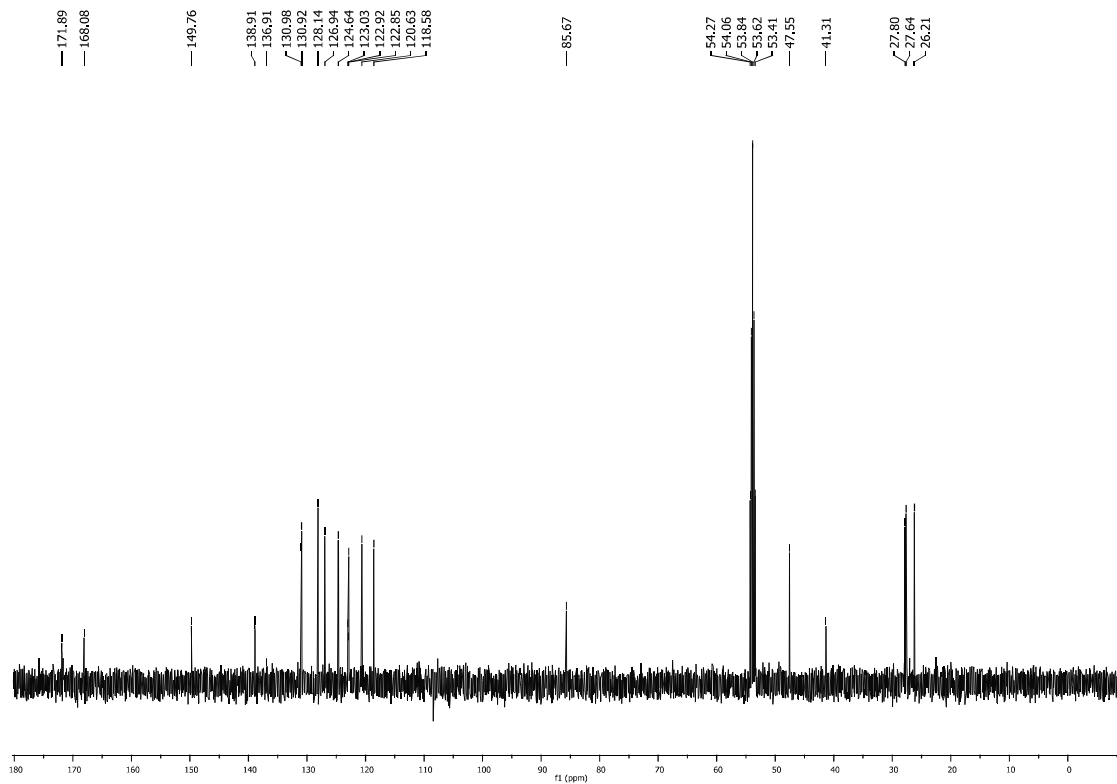
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



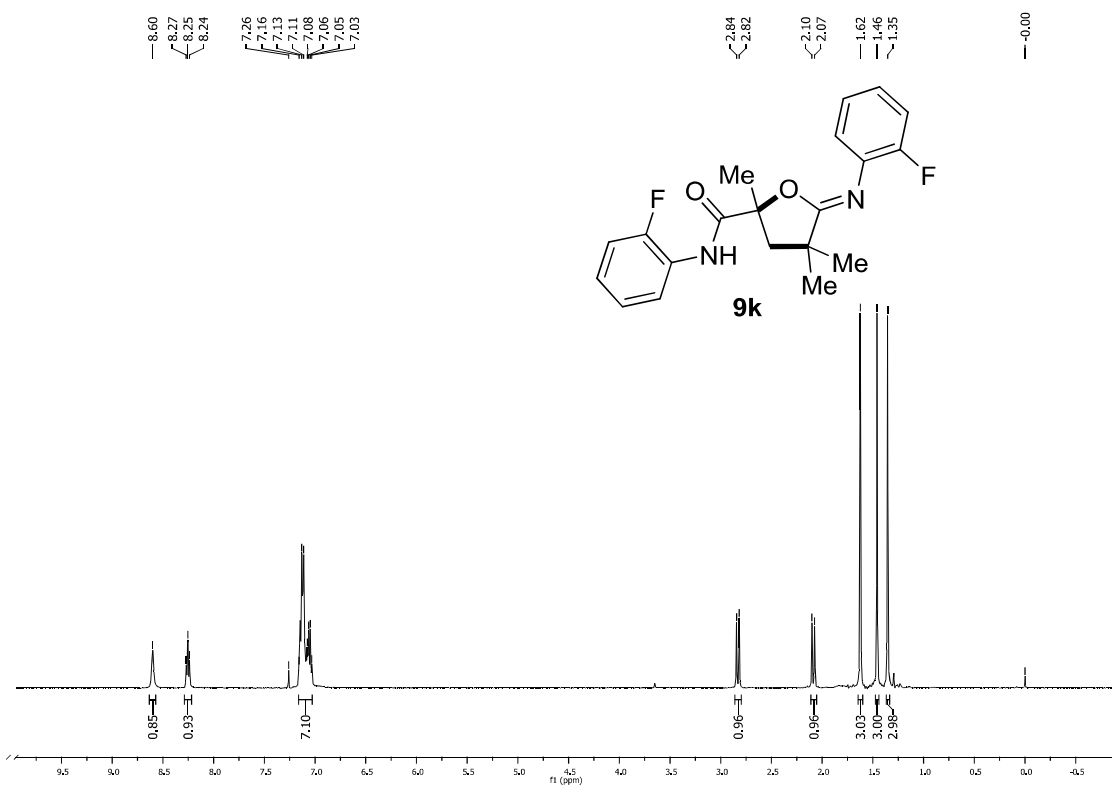
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂)



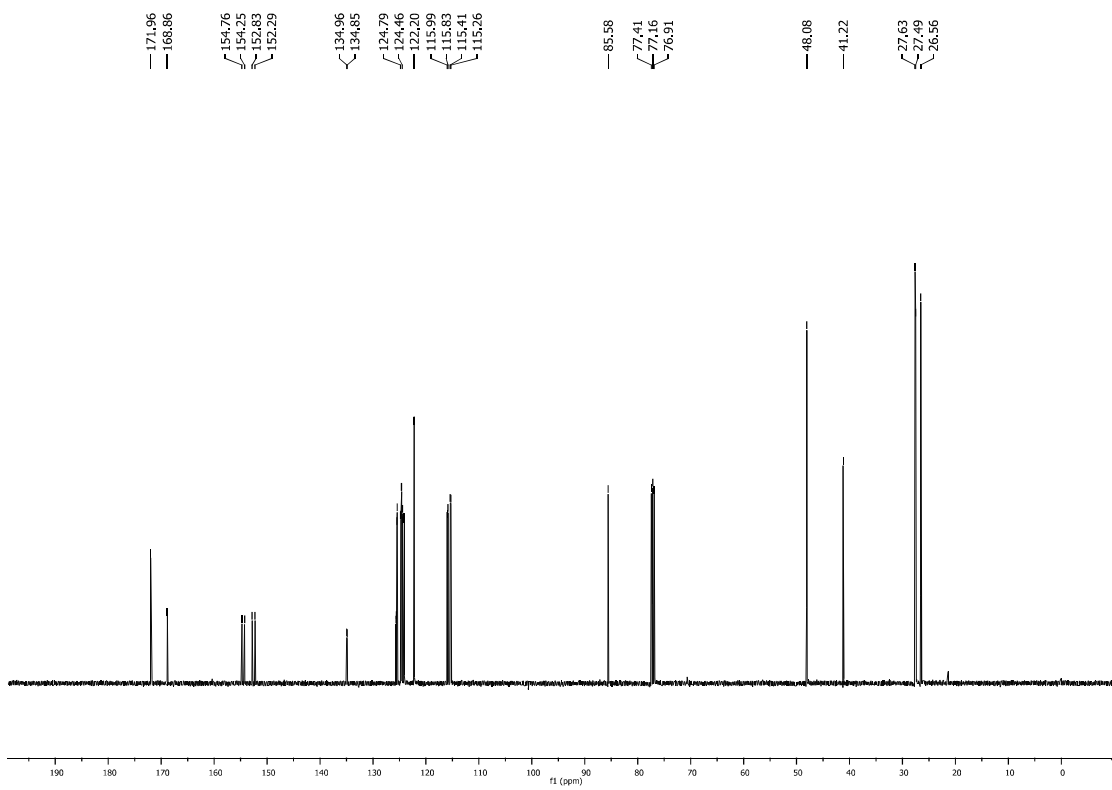
¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂)



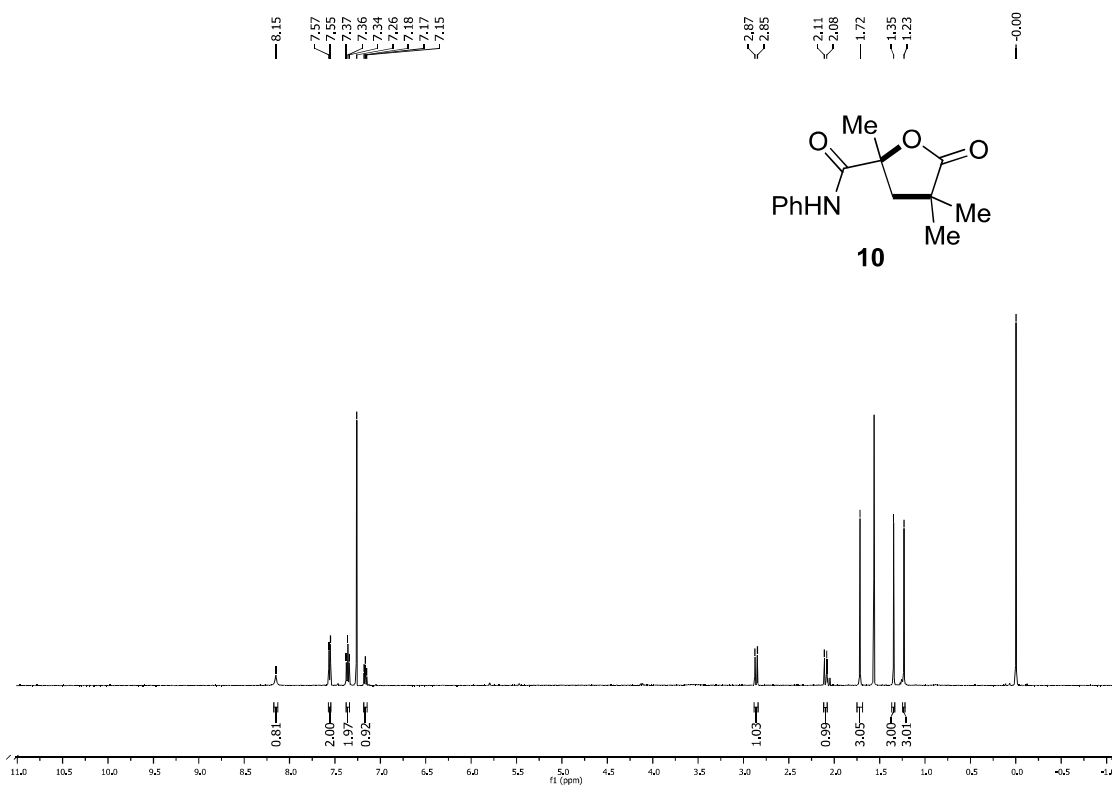
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



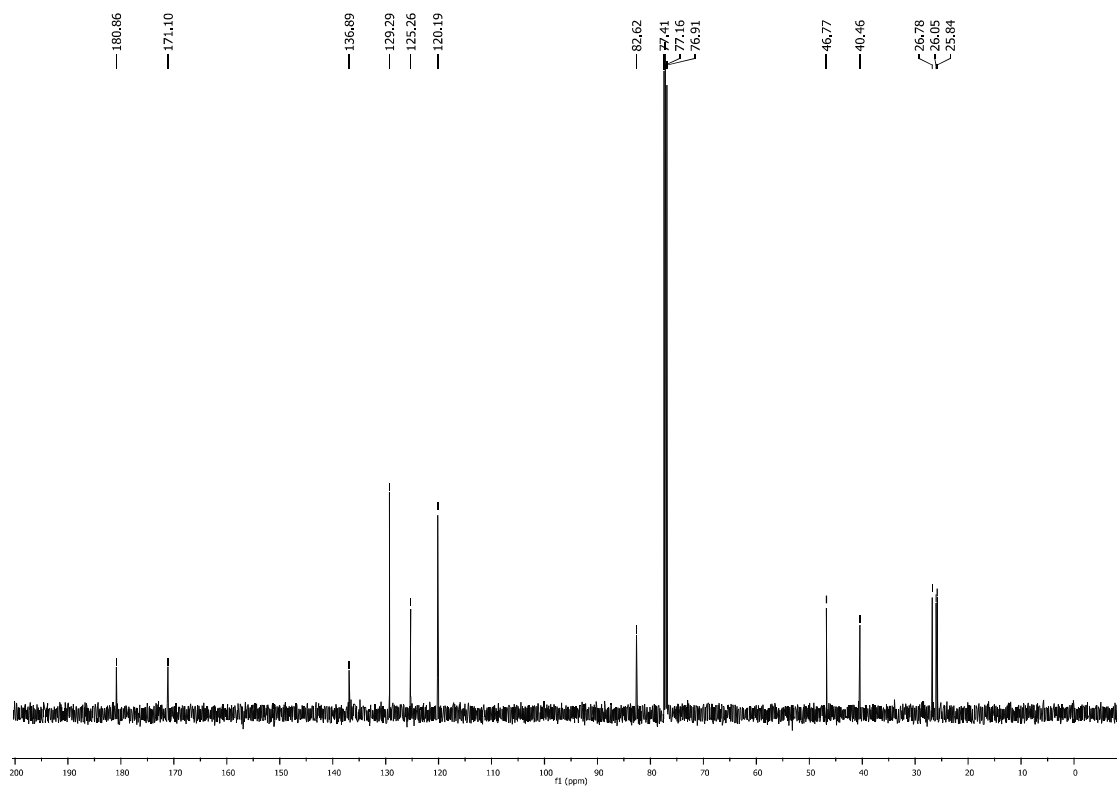
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



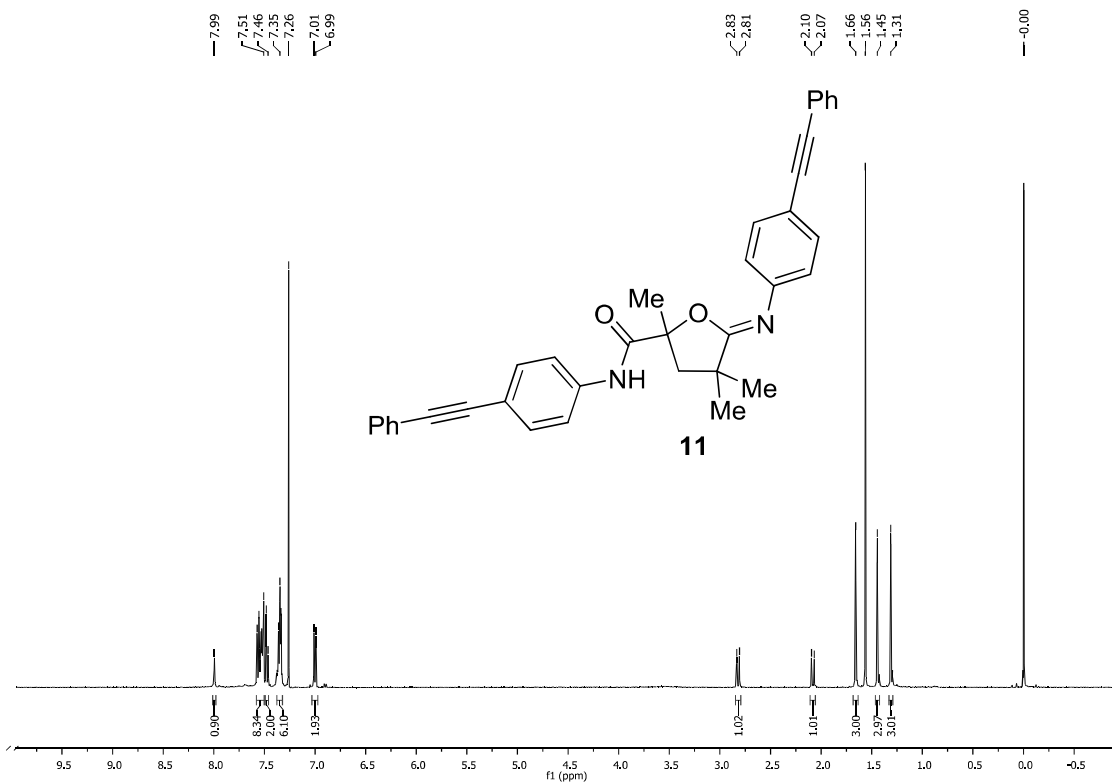
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



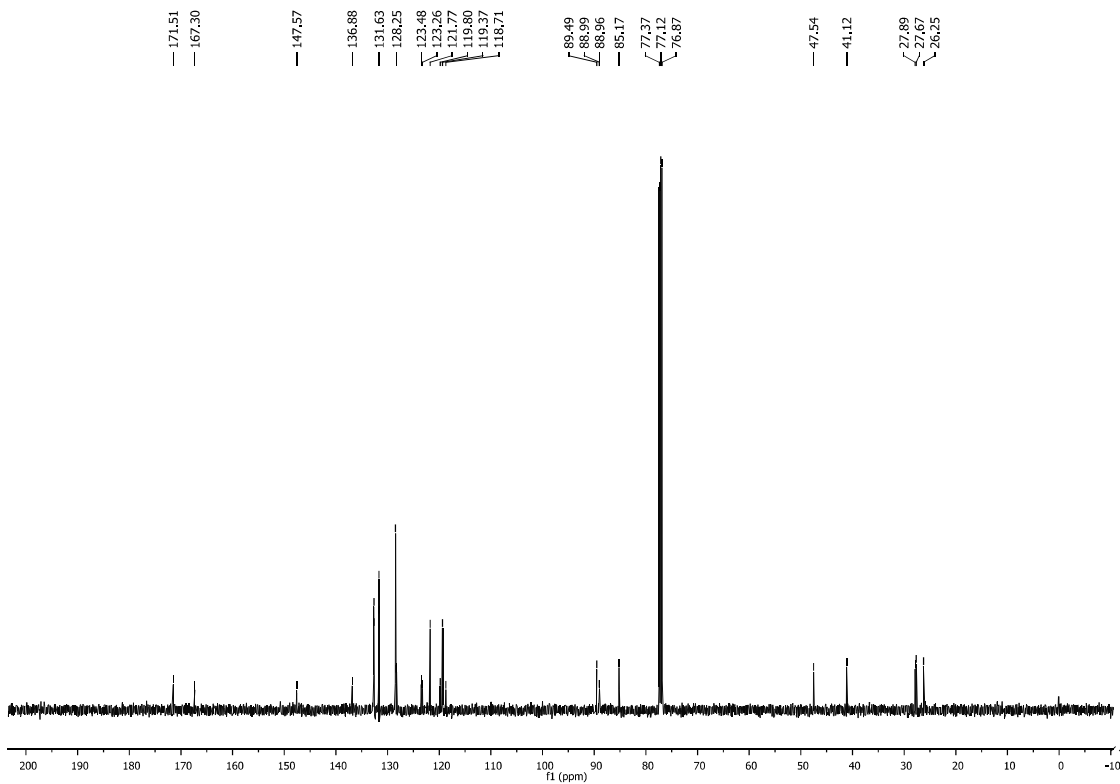
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



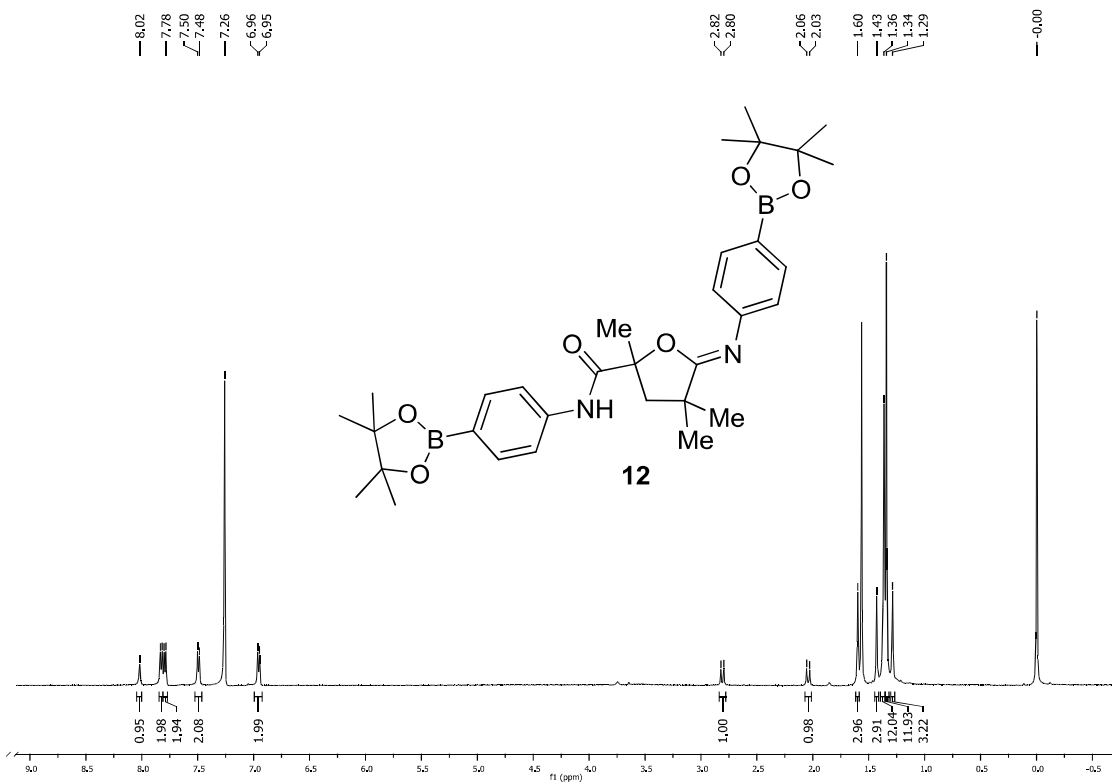
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



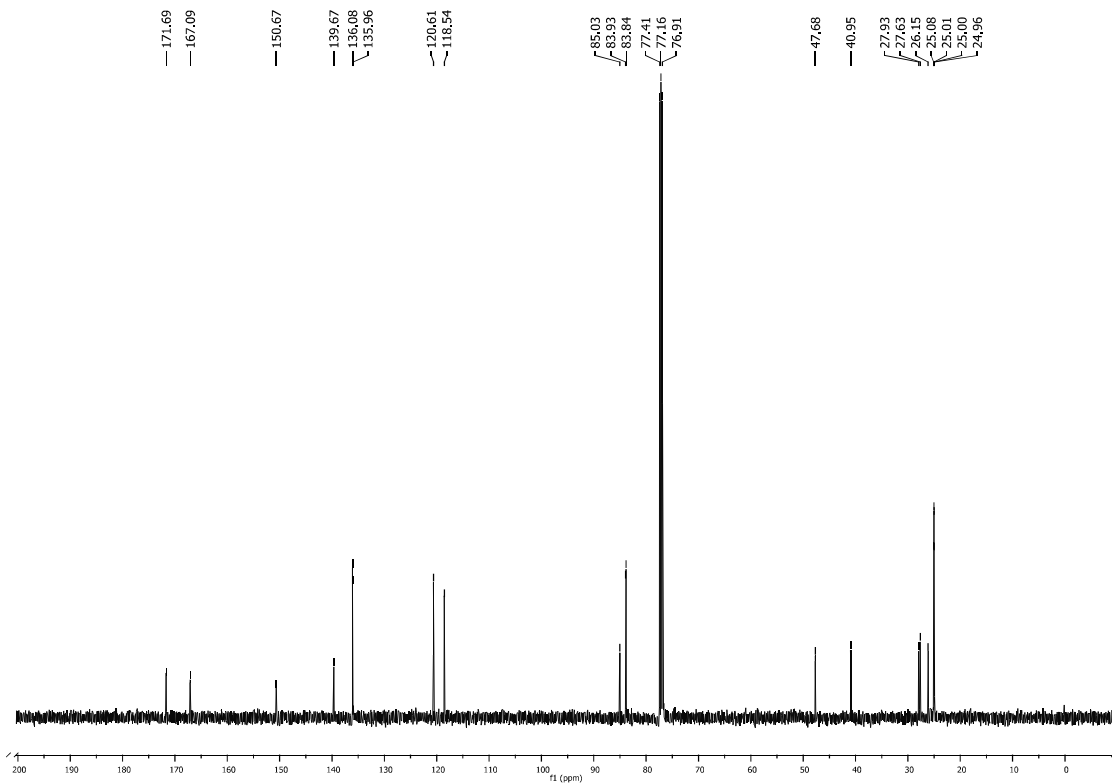
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



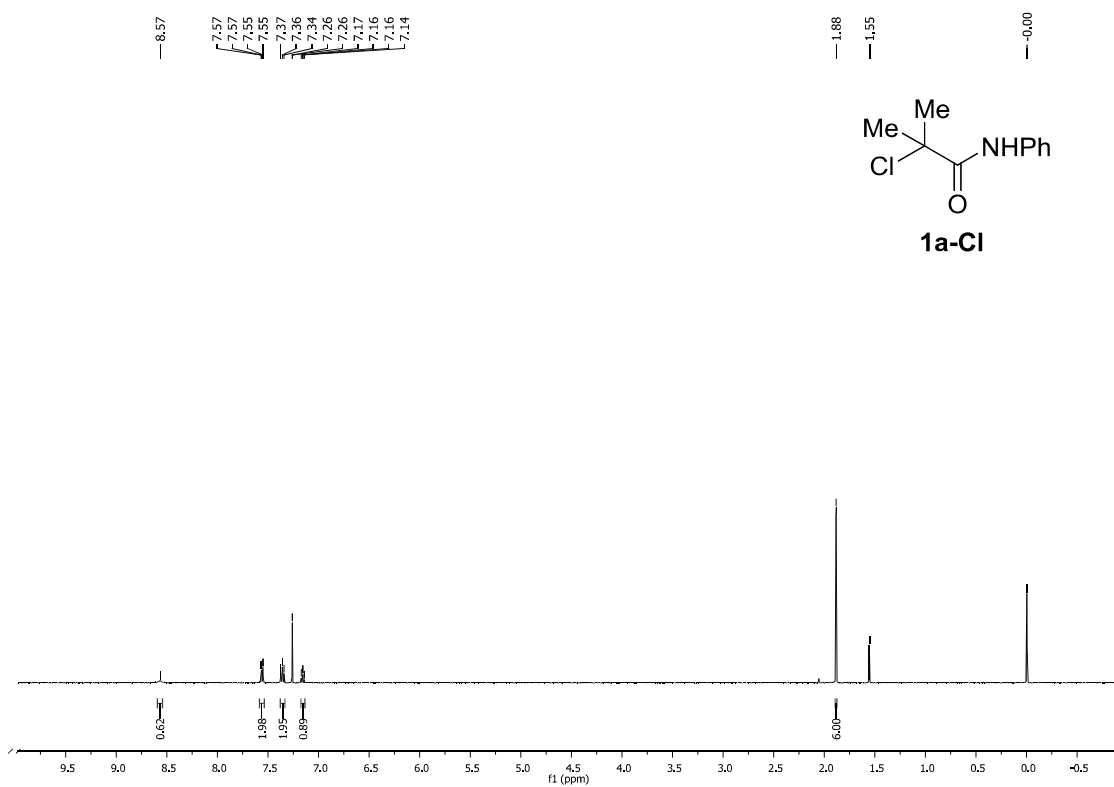
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



第 14 節 参考文献

1. For reviews see: (a) Caruano, J.; Muccioli, G. G.; Robiette, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134. (b) Janecka, A.; Wyrębska, A.; Gach, K.; Fichna, J.; Janecki, T. *Drug Discovery Today*, **2012**, *17*, 561. (c) Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044. (d) Wagner, G.; Laufer, S. *Med. Res. Rev.* **2006**, *1*, 1. (e) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451.
2. 3,3-Disubstituted- 2-Pyrrolidinones. (a) Lunsford, C. D.; Cale, A. D.; Ward, J. W.; Franko, B. V.; Jenkins, H. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 302. (b) Duan, J. W.; Chen, L.; Wasserman, Z. R.; Lu, Z.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Qian, M.; Hardman, K. D.; Magolda, R. L.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4954. 8. (c) Jang, J.-H.; Asami, Y.; Jang, J.-P.; Kim, S.-O.; Moon, D. O.; Shin, K.-S.; Hashizume, D.; Muroi, M.; Saito, T.; Oh, H.; Kim, B. Y.; Osada, H.; Ahn, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6865. (d) Yeh, V. S. C.; Kurukulasuriya, R.; Kerdesky, F. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3963. (e) Reddy, P. A.; Hsiang, B. C. H.; Latifi, T. N.; Hill, M. W.; Woodward, K. E.; Rothman, S. M.; Ferrendelli, J. A.; Covey, D. F. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1898.
3. (a) Bernoud, E.; Lepori, C.; Mellah, M.; Schulz, E.; Hannedouche, J. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2017. (b) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5301. (c) Albrecht, A.; Albrecht, L.; Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747. (d) Robin, S.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *18*, 3099. (e) Robin, S.; Rousseau, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681.
4. (a) Rivas, F.; Ling, T. *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, *48*, 254. (b) Ye, L.-W.; Shu, C.; Gagosz, F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1833. (c) Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149. (d) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
5. carbene insertion: (a) Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKerverey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981. (b) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.
6. C-H amination: (a) Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247. (b) Ramirez, T. A.; Zhao, B.; Shi, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 931.
7. Allylic substitution: (a) Kammerer, C.; Prestat, G.; Madec, D.; Poli, G. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3439. (b) Sundararaju, B.; Achard, M.; Bruneau, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4467.
8. ATRC reaction: (a) Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 58. (b) Clark, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 2231.
9. ene-yne cyclization: Soleimani-Amiri, S.; Vessally, E.; Babazadeh, M.; Hosseinian, A.; Edjlali, L. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 28407.
10. Hydroamination: (a) Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596. (b) McDonald, R. I.; Liu, G. S.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981. (c) Minatti, A.; Muñiz, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36.

11. CO insertion: (a) Mizutani, T.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1251. (b) Knifton, J. F.; *J. Organomet. Chem.* **1980**, *188*, 223. (c) Falbe, J.; Korte, F. *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 1928.
12. C(sp³)-H functionalization: (a) Lin, C.; Zhang, J.; Chen, Z.; Liu, Y.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1778. (b) Zhang, J.; Chen, H.; Lin, C.; Wang, C.; Liu, Z.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12990. (c) Wang, P.-L.; Li, Y.; Wu, Y.; Li, C.; Lan, Q.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3698. (d) Wasa, M.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680.
13. ATRC reaction: (a) Chen, H.; Wang, X.; Guo, M.; Zhao, W.; Tang, X.; Wang, G. *Org. Chem. Front.* **2017** 317. (b) Pan, G.-H.; Ouyang, X.-H.; Hu, M.; Xie, Y.-X.; Li, J. H.; *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *359*, 2564. (c) Zhang, M.; Li, W.; Duan, Y.; Xu, P.; Zhang, S.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3266. (d) Kanbayashi, N.; Takenaka, K.; Okamura, T.-A.; Onitsuka, K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4997.
14. Fu, G. C. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 692. (b) Rudolph, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656.
15. Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Sakashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372.
16. Liu, D.; Tang, S.; Yi, H.; Liu, C.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 15605.
17. (a) Mayr, H.; Breugst, M.; Ofial, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6470. (b) Breugst, M.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15380. (c) Breugst, M.; Tokuyasu, T.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5250.
18. Moreno-Manas, M.; Pleixats, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, *66*, 73.
19. (a) Liu, J.; Chen, G.; Tan, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1174. (b) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726.
20. (a) Lin, B.-N.; Huang, S.-H.; Wu, W.-Y.; Mou, C.-Y.; Tsai, F.-Y. *Molecules* **2010**, *15*, 9157. (b) Mori, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2004**, *62*, 355.
21. Hall, H.K., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5441.
22. (a) Eckenhoff, W. T.; Garrity, S. T.; Pintauer, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *4*, 563. (b) Zhang, S.-L.; Liu, L.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. *Organometallics* **2007**, *26*, 4546.
23. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Marini, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 221.
24. Mayo, M. S.; Yu, X.; Feng, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3998.
25. Nishikata, T.; Ishida, S.; Fujimoto, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10008.
26. (a) Koch, T. H.; Sluski, R. J.; Moseley, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3957. (b) Anderson, D. R.; Keute, J. S.; Koch, T. H.; Moseley, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6332.
27. (a) Strieter, E. R.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78. (b) Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4120.
28. (a) Ribelli, T. G.; Rahaman, S. M. W.; Daran, J.-C.; Krysz, P.; Matyjaszewski, K.; Poli, R. *Macromolecules.* **2016**, *49*, 7749. (b) Nakamura, Y.; Ogihara, T.; Yamago, S. *ACS Macro Lett.* **2016**,

- 5, 248. (c) Zhu, X.; Chiba, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4504. (d) Li, Y.; Wu, L.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2628. (e) Chu, L.; Qing, F.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1298.
29. (a) Weiss, J.F.; Tollin G.; Yoke, J. T. *Inorg Chem*, **1964**, 3, 1344. (b) Kwak, Y., Matyjaszewski, K. *Polym Int*, **2009**, 58, 242.
30. Tang, W.; Kwak, Y.; Braunecker, W.; Tsarevsky, N. V.; Coote, M. L.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10702.
31. Feng, C.; Loh, T.-P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12414.
32. Poli, R.; Allan, L. E. N.; Shaver, M. P. *Prog. Polym. Sci.* **2014**, 39, 1827.
33. Nishikata, T.; Itonaga, K.; Yamaguchi, N. Sumimoto, M. *Org. Lett.*, **2017**, 19, 2686.
34. Takeuchi, K.; Ishida, S.; Nishikata, T. *Chem, Lett.* **2017**, 46, 644.

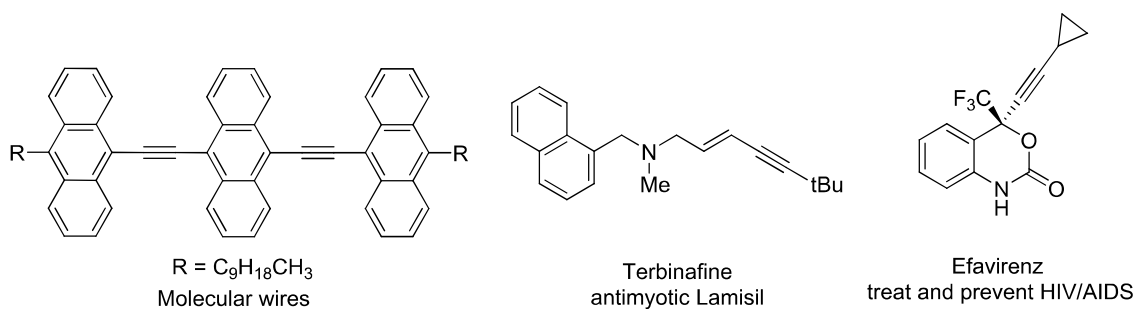
第3章

第3級 α -ブロモアミドと末端アルキンを用いた菌頭型

クロスカップリング反応の開発

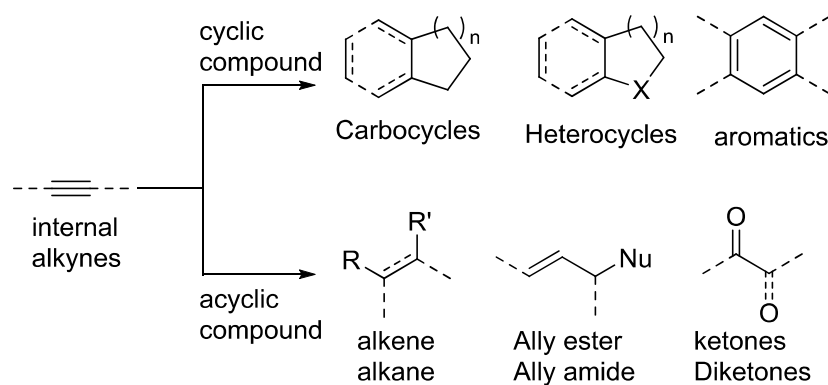
第1節 緒言

内部アルキン骨格は、有機機能エレクトロニクス材料¹⁾から生物活性物質²⁻⁴⁾に至るまで、幅広く見られる骨格である (Scheme 3-1)。



Scheme 3-1

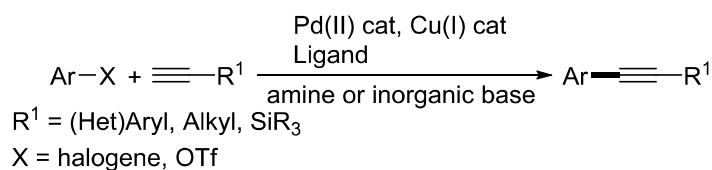
またアルキンの炭素-炭素三重結合は反応性に富み、様々な求核剤と反応が可能であるため、アルケンやジケトンのような鎖状化合物から(ヘテロ)アリール環、インドール、1,2,3-トリアゾールなどの炭素もしくは複素環式化合物まで多様な骨格に変換可能である (Scheme 3-2)⁵⁻¹¹⁾。そのためアルキン化合物は製薬から有機材料分野まで幅広い産業分野において重要な合成中間体の一つとされている。



Scheme 3-2

内部アルキン骨格の構築に最も用いられる反応の一つに菌頭-萩原クロスカップリング反応が挙げられる。この反応はPd触媒/ホスフィン配位子とCu触媒存在下、末端アルキンとハロゲン化アリールを作用させ、内部アルキンを得るクロスカップリング反応である (Scheme 3-3)¹²⁾。この反応の特徴としては、基質適用範囲が広く、またスケールアップも可能な点にある¹³⁾。そのためアルキン化合物を合成するために、菌頭反応は学術的にも産業

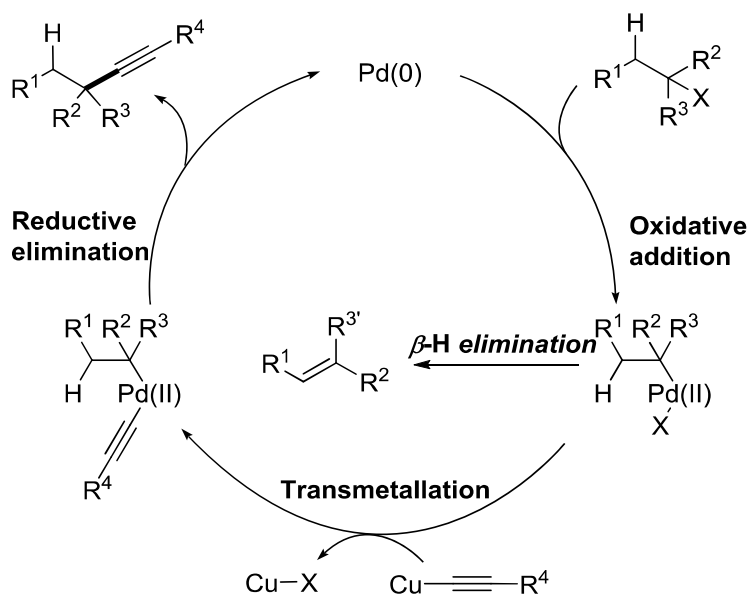
的にも重要な反応である^{13b)}。



Scheme 3-3

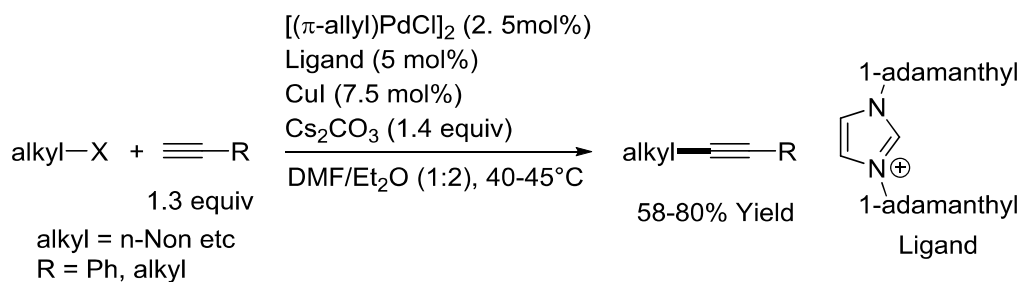
しかし菌頭反応によるアルキン合成は(ヘテロ)アリール環などの C(sp²)-X 結合と末端アルキンを結合させる手法としては優れているが、第3級アルキル基のような立体的に嵩高い官能基導入は達成されていない。この様な骨格は全てが炭素-炭素結合からなる第4級炭素中心を有する化合物は医薬品に多くみられる構造である¹⁴⁾。そのため菌頭型クロスカップリング反応による第4級炭素中心を有するアルキン合成法の開発は、高性能な医薬品分子などの開発に繋がるのが期待できる。しかしながら、その達成例は未だに無い。

一般的にクロスカップリング反応において、アルキルハライドを反応に用いるのは困難とされている。アルキルハライドを求電子剤として用いた場合の菌頭反応の反応機構を **Scheme 3-4** に示す。アルキルハライドをクロスカップリング反応に用いる場合の問題点として、酸化的付加によるアルキルパラジウム錯体の形成段階がアリール Pd 錯体を形成するよりも、不利である点と、有機金属試薬とのトランスメタル化の際に β 水素脱離が競合することが問題となる¹⁵⁾。



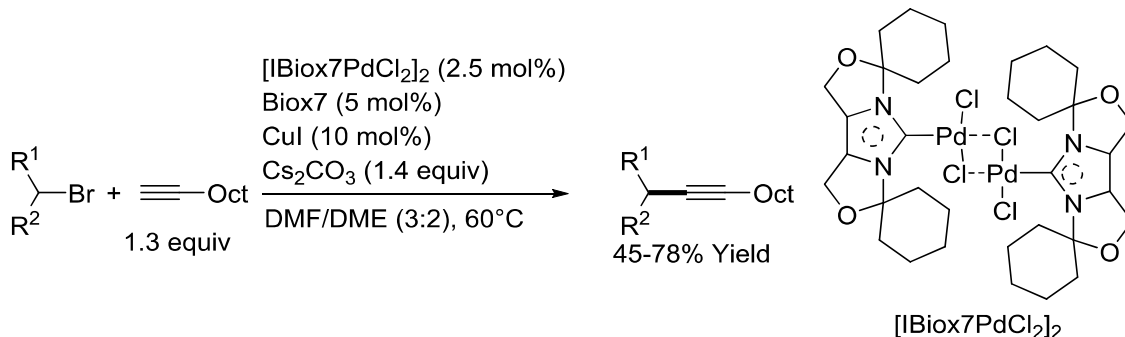
Scheme 3-4

菌頭カップリング反応は、他の有機金属試薬をモル当量以上用いるクロスカップリング反応とは異なり、求核剤となる銅アセチリドは触媒量しか存在しない。そのため、アルキルハライドを用いた鈴木宮浦クロスカップリング¹⁶⁾において有効であったトリシクロヘキシルホスフィンなどの配位子は不適であった¹⁷⁾。 β 水素脱離の抑制のために Fu らは、より立体的に嵩高い *N*-ヘテロカルベン(NHC)配位子に着目し、これを用いて第1級アルキルハライドを用いた菌頭カップリングを達成した (Scheme 3-5)¹⁷⁾。



Scheme 3-5

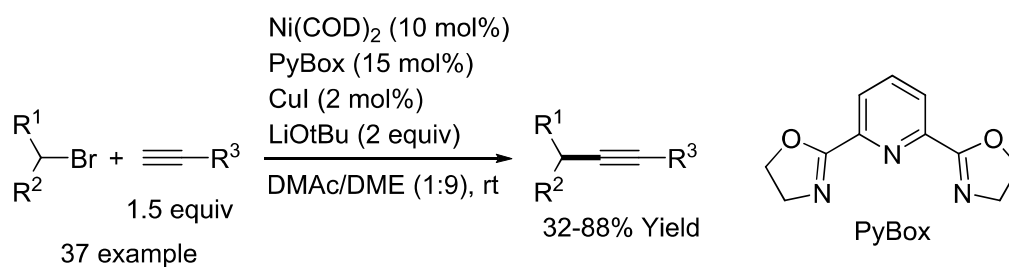
また Glorius らは NHC 配位子より、更に立体的に嵩高い IBiox 配位子を用いることで第2級アルキルハライドを用いた菌頭反応を達成した (Scheme 3-6)¹⁸⁾。



Scheme 3-6

この様に NHC 配位子およびその誘導体の合成により、第1級および第2級アルキルハライドを反応に利用することは可能となった。しかし、これ以後、Pd/Cu 触媒を用いた菌頭反応におけるアルキル基の導入に関して大きな進展はしていない。

近年は Pd 触媒よりも反応性の高い Ni 触媒とピンサー配位子を用いた触媒系からなる菌頭型反応が 2009 年に Hu らによって開発された^{19a)}。2013 年には Li らが Box 配位子を用いて第2級アルキルハライドを用いた菌頭型カップリングを奉告した(Scheme 3-7)^{19c)}。

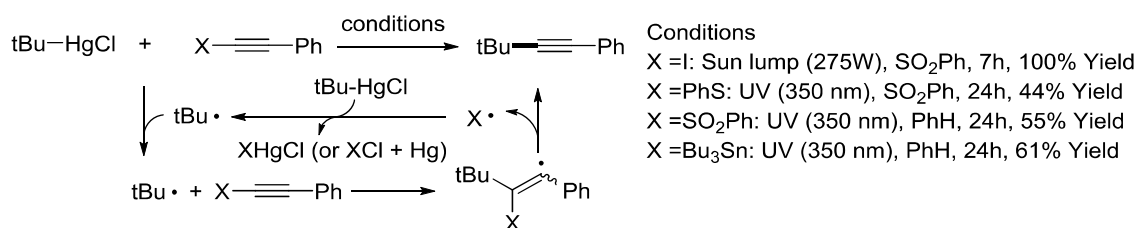


Scheme 3-7

この様に、配位子、新規触媒系の開発によって、菌頭反応により第1級および第2級アルキル基の導入が可能となった。しかし未だに第3級アルキルハライドを菌頭反応に適用するには至っていない。

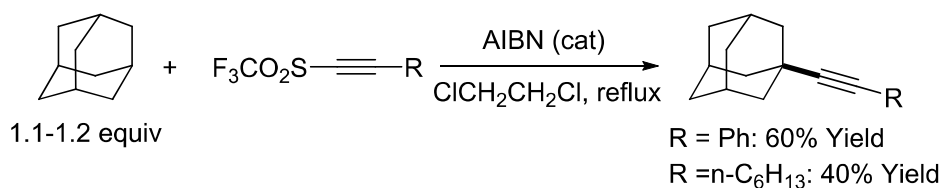
第4級炭素中心を有するアルキン化合物の相補的な合成法としてラジカル反応が挙げられる。以下に第4級炭素中心を構築した反応例を示す。

Russell らはアルキル水銀クロリドと末端アルキンをハロゲン化などにより活性化したアルキンを Sun lamp もしくは UV 照射下で反応することで、アルキニル化を達成した (Scheme 3-8)^{20a}。これは発生したアルキルラジカルがアルキンの三重結合に対してラジカル付加し、C-X 結合のホモリシス開裂による炭素-炭素三重結合の形成とラジカル種 X が脱離する機構を経由している。生じた X ラジカルがアルキル水銀クロリドと反応し、アルキルラジルが発生する。



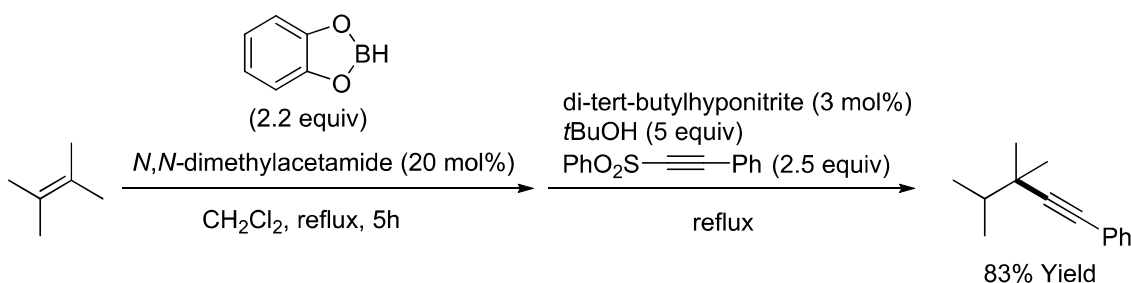
Scheme 3-8

Russell らの報告例以後、同様の反応機構を経由したアルキニル化反応が開発されはじめた。Fuchs らは触媒量の AIBN をラジカル開始剤として用いて、アルカンとトリフロン化されたアルキンを用いてアルカンの C-H 結合のアルキニル化を達成した (Scheme 3-9)²¹。またアルカンではなく、ヨウ化アルキルを用いて UV 照射下にてトリフロンに作用させることで、アルキニル化も達成している²²。



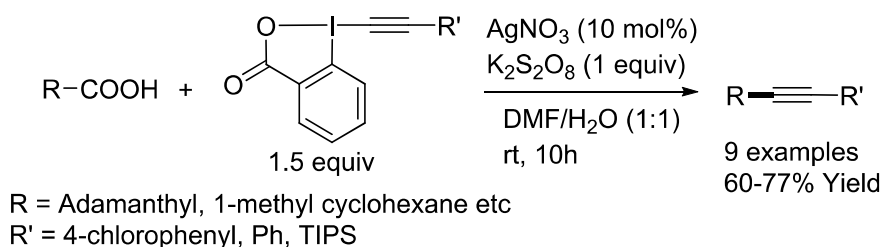
Scheme 3-9

Renaud らは、アルケンとカテコールボランから反応系中でアルキルカテコールボランを発生させ、次にエニチルスルホンなどを作用させることでアルキニル化を達成した (Scheme 3-10)^{23a)}。その中でイソブテンを用いた第4級炭素の構築例を挙げている。このようにアルケンを基質として利用するアルキニル化は、最近 Cui らが更に基質適用範囲を拡大している^{23b)}。



Scheme 3-10

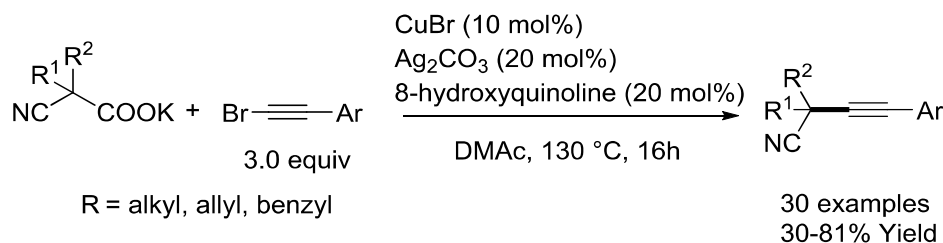
Li らは硝酸銀存在下、カルボン酸と超原子ヨウ素化試薬を用いて室温にてアルキニル化を達成した (Scheme 11)²⁴⁾。酸化剤として過硫酸カリウムを加えることで、用いる銀塩を触媒量まで低減させている。



Scheme 3-11

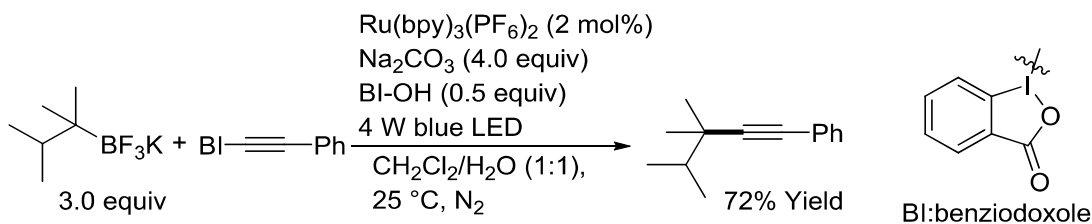
Xu らは銅触媒、銀触媒存在下、 α -シアノカルボン酸カリウムとハロアルキンを用いて、第4級炭素中心を有するアルキンの合成を報告している (Scheme 3-12)²⁵⁾。反応機構は不明であるが、TEMPO を添加した場合に、反応が著しく阻害されたことから、ラジカルの発生を著者らは考えている。またこの報告例が第4級炭素を有するアルキンの構築に着目

した初めての例である。しかしアルキニル化剤としてアリール基を有するものしか適用できないため、導入できる置換基には制限がある。



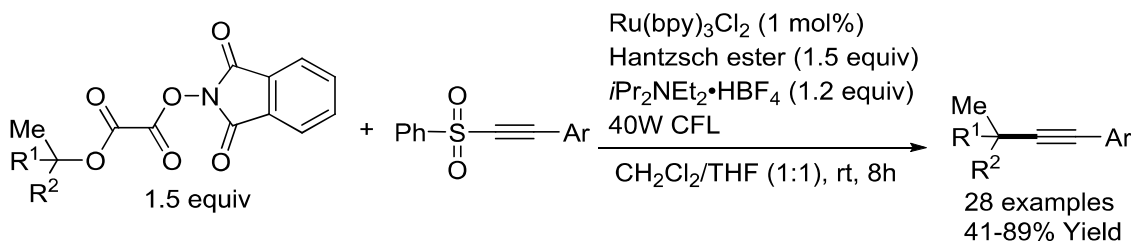
Scheme 3-12

近年では酸化剤や高温条件を必要としないフォトレドックス触媒を用いたアルキニル化反応の開発が報告されている²⁶⁾。Chenらはテトラフルオロボレートを用いたアルキル化剤として用いた反応例を報告している (Scheme 3-13)^{26a)}。その中で第3級アルキル基の導入可能なことを2例示している。



Scheme 3-13

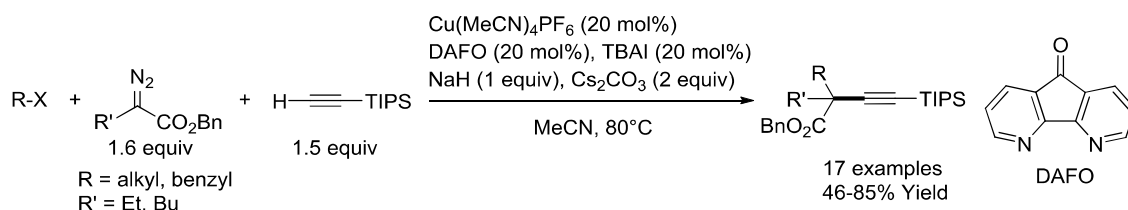
以後、Chen^{26b)}、Waser^{26c)}らによってカルボン酸誘導体をアルキル化剤として用いた例が報告されており、それらの中でtBu基やアダマンチル基が導入可能なことが報告されている。第3級アルキル基導入に着目した例としてはFuらの報告例がある (Scheme 3-14)^{26d)}。しかし反応に使用できるのはアリールアルキンに限られている。



Scheme 3-14

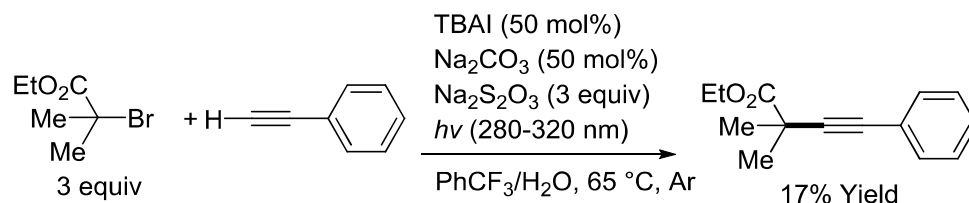
以上のようにアルキルラジカルの付加、脱離反応を利用した第3級アルキル基をアルキン末端に導入する方法は報告されている。しかしアルキル化剤、アルキニル化剤ともに活性化が必要であるため、より簡便な方法の開発が必要である。また Xu らの例を除いて、アルキンの α 位が官能基化された化合物の合成には適していない。そのため生成物の変換の観点からは好ましくない。

一般的にカルボニル化合物の α 位にアルキンを導入する方法としては活性メチレンや環状エノンとアルキニル化剤との反応が挙げられる²⁷⁾。しかし第4級炭素中心を有する化合物になるとこれらの方法でも困難である²⁸⁾。このような化合物を合成する新しい手法として、Wang らが開発した金属カルベンを利用した3成分カップリングが挙げられる²⁹⁾。2015年に Pd 触媒存在下、ベンジルハライド、ジアゾ化合物、プロパギルアルコールを用いた3成分カップリングにより、4級炭素を持つアルキンの合成が達成された^{29a)}。翌年には銅触媒存在下、アルキルハライド、ジアゾエステル、末端アルキンを用いた3成分カップリングが報告された (Scheme 3-15)^{29b)}。アルキルハライドも使用可能となったが、エステルの側鎖とアルキニル化剤に制限がある。



Scheme 3-15

また 2015 年に Li らによってアルキルハロゲン化物と末端アルキンを用いたメタルフリーの菌頭型クロスカップリング反応が報告された^{30a)}。翌年にはハロエステルを用いた菌頭型のクロスカップリングを報告した (Scheme 3-16)^{30b)}。この反応は従来の菌頭型のクロスカップリング反応では、グレイサーカップリングが進行するため困難とされている³¹⁾。そのためカルボニルの α 位にアルキンを導入する優れた反応である。しかし、第3級ハロカルボニルを用いた場合、収率は 17%と低収率であった。



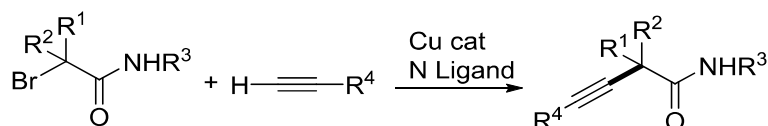
Scheme 3-16

アルキン化合物の合成的価値は高く、特に第4級炭素中心を有し、かつ官能基化されたアルキン化合物は医薬品をはじめとするファインケミカル分野において、より高性能な医薬品、材料分子の開発への貢献が期待できる。しかしながら、内部アルキン化合物を合成する最も効率的な手法である園頭型のクロスカップリング反応においては、第3級アルキル基を反応により導入することは未だにできていない。また第3級アルキル基を導入する相補的な方法の開発は行われており、フォトレドックス触媒などを用いることで第4級炭素中心を構築は可能であるが、官能基化された化合物の導入には至っていない。そのため生成物の利用に関しては課題が残っている。またアルキニル化試薬の活性化が必要であり、基質の制限も大きい。

このような背景から、官能基化された第3級アルキル基を導入可能な園頭型反応の開発が求められている。

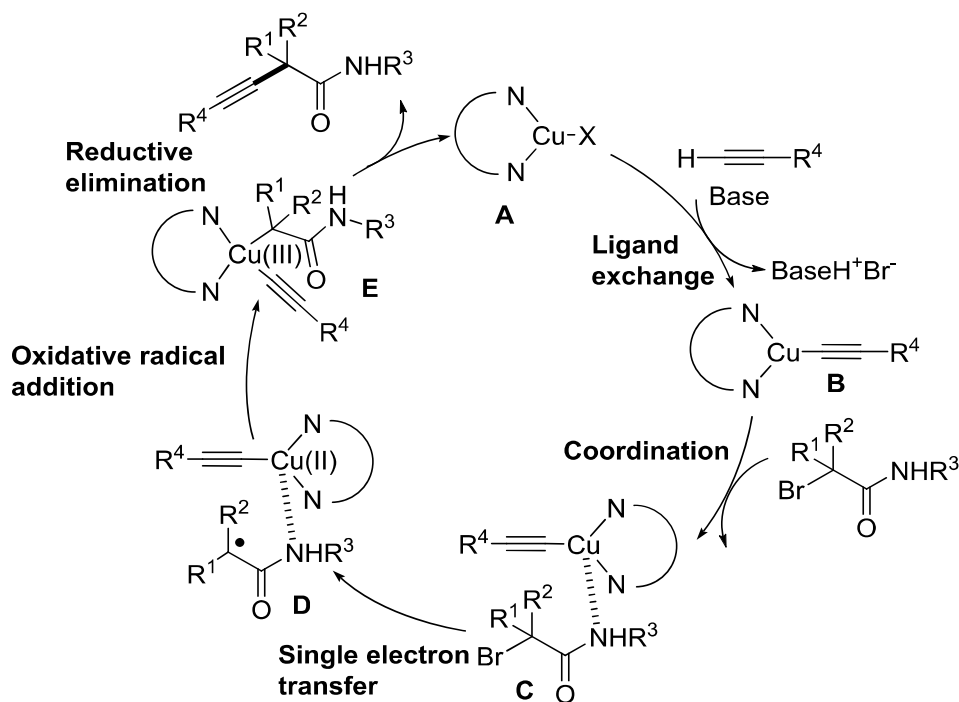
第2節 作業仮説

本研究は、銅触媒と第3級 α -ブロモアミドを用いた菌頭型クロスカップリング反応の開発を検討した (Scheme 3-17)。



Scheme 3-17

本研究を遂行するにあたり、末端アルキン化合物が銅(I)と銅アセチリドを形成することに加え、第2章のラクタム化反応の検討で得られたアミドが配向基として作用すること、Cu(II)種が炭素ラジカルと接近することでCu(III)種を与えること、これらの知見の利用を考えた。すなわち Scheme 3-18 に示した銅アセチリド **B** とプロモアミドとのラジカル反応である。末端アルキンとラジカルとの反応においては、反応例に挙げたようにアルキンへの付加が進行する。そこで銅アセチリド種 **B** を形成することで、付加反応が阻害出来ると考えた³²⁾。次に生じた銅アセチリド種 **B** がアミドの窒素上に配位し、C-Br 結合を切断し、ラジカル種 **D** が生成。生じたラジカル **D** が近傍に存在する銅(II)種と反応することで銅(III)種 **E** を形成。中間体 **E** から還元的脱離反応が進行する経路である。



Scheme 3-18

第3節 反応条件の最適化

1. 配位子の検討

まず室温条件にて α -ブロモアミド **1a** からラジカルを高効率で発生させる条件を確立するために配位子の検討を行った (Scheme 3-19)。結果を Table 3-1 に示す。

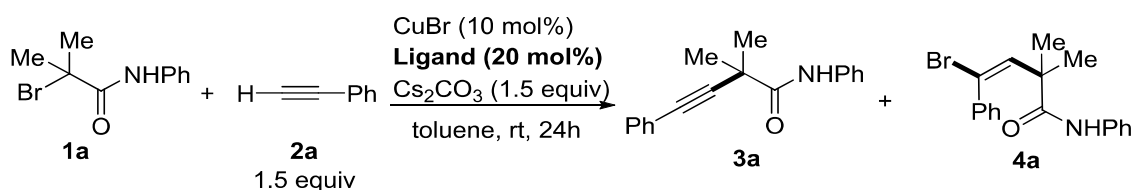


Table 3-1. 配位子の検討

Entry	Ligand	Yield [%] of 3a ^a	Yield [%] of 4a ^a
1	None	15	0
2	TPMA	trace	65
3	Me ₆ TREN	0	10
4	PMDTA	trace	19
5	1,10-Phen	88	0
6	Neocuproline	27	0
7	2,2-bipyridyl	18	0
8	TMEDA	0	0
9	PPh ₃	17	0

TPMA

Me₆TREN

PMDTA

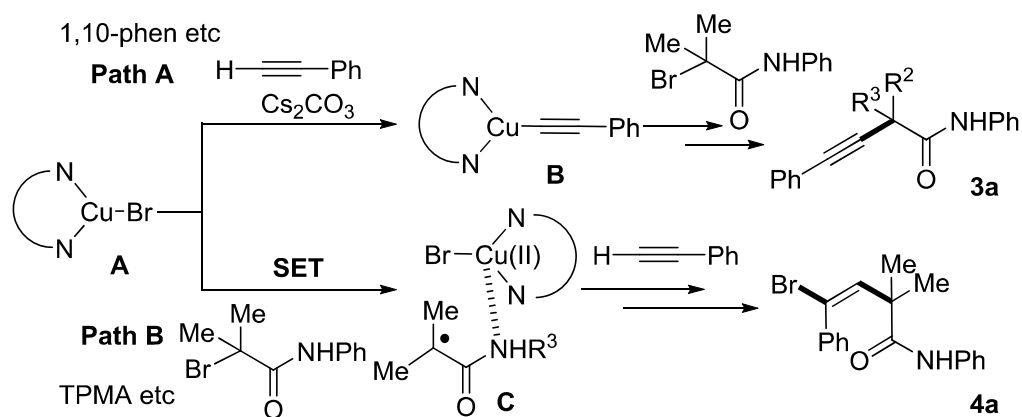
R = H, 1,10-Phen
R = Me, Neocuproline

TMEDA

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 0.75 mmol of Cs₂CO₃, 10 mol % of CuBr, 20 mol % of Ligand in toluene (1.0 mL) at rt for 24 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

まず配位子を添加せずに反応を検討したところ、目的の菌頭型カップリング体 **3a** のみが 15%の収率で得られた (Entry 1)。ラジカルを効率よく発生させるために、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (TPMA)、トリス[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミン (Me₆TREN)、N,N,N',N'',N''-ペンタメチルジエチレントリアミン (PMDTA)のような3つ以上の窒素を含む

配位子を用いたところ、カップリング体 **3a** は殆ど得られず、アルキンに **1a** とブロモが付加した ATRA 体 **4a** が主生成物として得られた (**Entries 2-4**)。次に 1,10-Phen を反応に用いたところ反応は完結しなかったが、**3a** のみが収率 88% で得られた (**Entry 5**)。二座の窒素配位子が有効と考え、2,2-ビリジルなどの配位子を検討したが、反応効率の低下から収率は大幅に低下した (**Entries 6-7**)。またテトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) のような二座配位子では反応が全く進行せず原料が回収された (**Entry 8**)。またトリフェニルホスフィン配位子として用いたところ、**3a** のみが収率 17% で得られた (**Entry 9**)。これらの配位子の検討結果から、TPMA などのような三座以上の窒素配位子を用いると、ATRA 体 **4a** が得られ、1,10-Phen などのような二座配位子を用いると目的のカップリング体 **3a** のみを与えることが分かった³²⁾。この結果より、用いる配位子により **Scheme 3-20** に示した 2 通りの反応が進行すると考えた。すなわち作業仮説のように、銅アセチリド **B** を経由し、ラジカル反応によって、目的化合物 **3a** を与える 経路(**Path A**)と、ラジカル **C** がアルキンの三重結合への付加が進行する経路(**Path B**)である。**Path B** の場合は、銅アセチリド **B** が生じるが、**1a** と接近した際に金属触媒周りの嵩高さから、フェニルアセチレン **2a** が解離することで、銅錯体 **A** へと戻る。結果、反応系中に銅錯体 **A** が多くなり、これがブロモ体 **1** と一電子移動を起こしラジカル **C** が発生する。生じたラジカル **C** がフェニルアセチレン **2a** と反応し、ATRA 体 **4a** を与えると考えた。



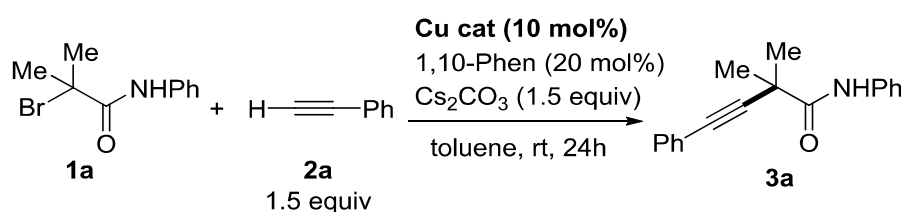
Scheme 3-20

また、ATRA 体 **4a** から脱ブロモ化による内部アルキン **3a** への変換も考えられる。実際、**Scheme 16** の Li らの菌頭型反応においては、ATRA 体が中間体として生じていることが考えられる。しかし ATRA 体から内部アルキンが生成するためには、UV 照射による C-ハロゲン結合のホモリシス開裂を促進する必要があると考えられる。これは Li らがヨードアルカンの脱離反応が、UV 照射によって加速されることを報告しているためである³³⁾。そのため **4a** から **3a** への変換の可能性は低いと考えられる。

以上の結果から、用いる配位子によって、銅アセチリド錯体の安定性が変化し、結果年手生成物の選択性が劇的に変化することが明らかとなった。特に二座の配位子を用いた場合に目的のカップリング体のみが得られ、中でも 1,10-Phen を用いた場合に最も反応が効率的に進行することが分かった。

2. 銅触媒の検討

次に反応に用いる銅触媒の検討を行った(Scheme 3-21)。結果を Table 3-2 に示す。



Scheme 3-21

Table 3-2. 銅触媒の検討

Entry	Cu cat	Yield [%] of 3a ^a
1	None	0
2	CuBr	88
3	CuI	84
4	CuCl	87
5	CuBr·SMe ₂	79

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 0.75 mmol of Cs₂CO₃, 10 mol % of Cu cat, 20 mol % of 1,10-Phen in toluene (1.0 mL) at rt for 24 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. Yields of isolated products given in parentheses.

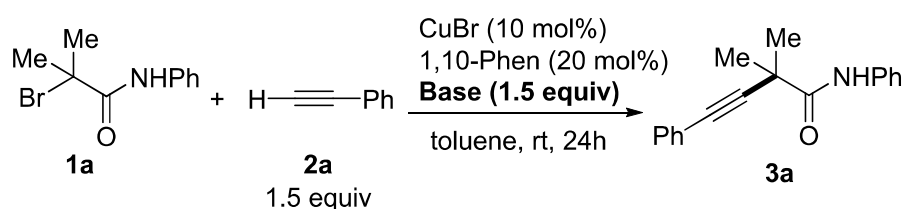
まず銅触媒を添加せずに反応を検討したところ、**3a** は得られず原料が回収された (Entry 1)。次に銅触媒のハロゲン配位子を変更し、検討を行った(Entries 2-4)。その結果、臭化銅(I)を用いた場合に収率 88%と最も良い結果が得られた (Entry 2)。しかし依然として原料が完全に消費していなかったため、銅触媒の溶解性の向上による反応の促進を期待

して臭化銅(I)ジメチルジスルフィド錯体を用いて検討を行ったが、収率は88%から79%に低下した(Entry 5)。

以上の検討結果から、反応に用いる銅触媒は臭化銅(I)とした。

3. 塩基の検討

塩基により銅アセチリド錯体の発生効率を上げる為は無機および有機塩基の検討を行った (Scheme 3-22)。結果を Table 3-3 に示す。



Scheme 3-22

Table 3-3. 塩基の検討

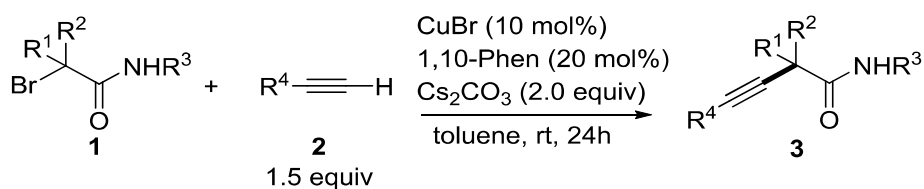
Entry	Ligand	Yield [%] of 3a ^a
1	None	0
2	NEt ₃	0
3	K ₂ CO ₃	0
4	Cs ₂ CO ₃	88
5	K ₃ PO ₄	47
6	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	99(85)

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 0.75 mmol of Base, 10 mol % of CuBr, 20 mol % of 1,10-Phen in toluene (1.0 mL) at rt for 24 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. Yields of isolated products given in parentheses.

まず塩基を加えずに反応を検討したところ、**3a** は全く得られず原料が回収された (Entry 1)。このことから本反応においても銅アセチリドが中間体として生成していること

が示唆された。次にトリエチルアミンを用いて反応を検討したが、**3a** は全く得られず原料が回収された (**Entry 2**)。また炭酸カリウムを用いた場合も、溶解性が低いためか反応は全く進行しなかった (**Entry 3**)。より有機溶媒への溶解性の高い炭酸セシウム、リン酸カリウムを用いて反応を検討したところ、炭酸セシウムのほうが収率 88% と高い収率が得られた (**Entry 4**)。用いる炭酸セシウムの量を 1.5 当量から 2 当量に増やしたところ、**1a** は完全に消失し、単離収率 85% で **3a** が得られた。これは塩基の量を増やしたことにより、銅アセチリドの発生効率が上がり、反応効率が向上したためと考えられる。

これまでの検討結果から菌頭型クロスカップリング反応の最適条件を **Scheme 3-23** のように決定した。この菌頭型クロスカップリングの達成の要因は配位子の選定にある。1,10-フェナントロリンなどの二座の配位子を用いた場合では、銅アセチリド錯体が保持され、それがブromo体 **1a** と反応することで目的化合物 **3** が得られたと考えている。その一方で PMDTA や TPMA など立体的に込み合った窒素配位子を用いると、銅アセチリド錯体が銅-窒素錯体とアルキンに分解され、生じた銅錯体がブromoアミドの C-Br 結合を切断しラジカルを発生させる。これがアルキンと反応することで、ATRA 体 **4** を与える。すなわち反応に用いる配位子によって触媒周りの立体的な高さが変化し、これが生成物の選択性に関与していると考えられる。二座配位子、特に 1,10-フェナントロリンを用いた場合に目的の反応が効率よく進行した。

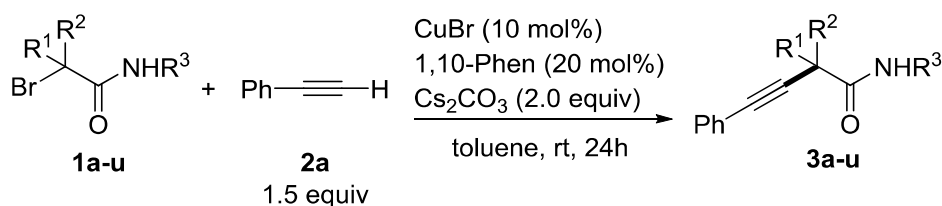


Scheme 3-23

第4節 基質適用範囲の検討

1. カルボニル化合物の検討

第3節で最適化した条件を用いてブロモ体の基質適用範囲の検討を行った(Scheme 3-24)。結果を Table 3-4 に示す。



Scheme 3-24

Table 3-4. ブロモ体 1 の検討

bromide 1/Yield of 3 (%) ^a				
1b/3b:85%	1c/3c:64%	1d/3d:73%		
1e/3e:65%	1f/3f:65%	1g/3g:60% (27h)		
1h/3h:56% (36h)	1i/3i:63% ^b	1j/3j:57% (70 °C)	1k/3k:74% (70 °C)	
1l/3l:86% (70 °C) ^b	1m/3m:62% (70 °C)	1n/3n:70% (56h) ^b	1o/3o:87%	1p/3p:83%
1q/3q:62%(50 °C)	1r/3r:57% (72h)	1s/3s:41% ^b	1t/3t:71% (60h)	1u/3u:45% (50 °C) ^b

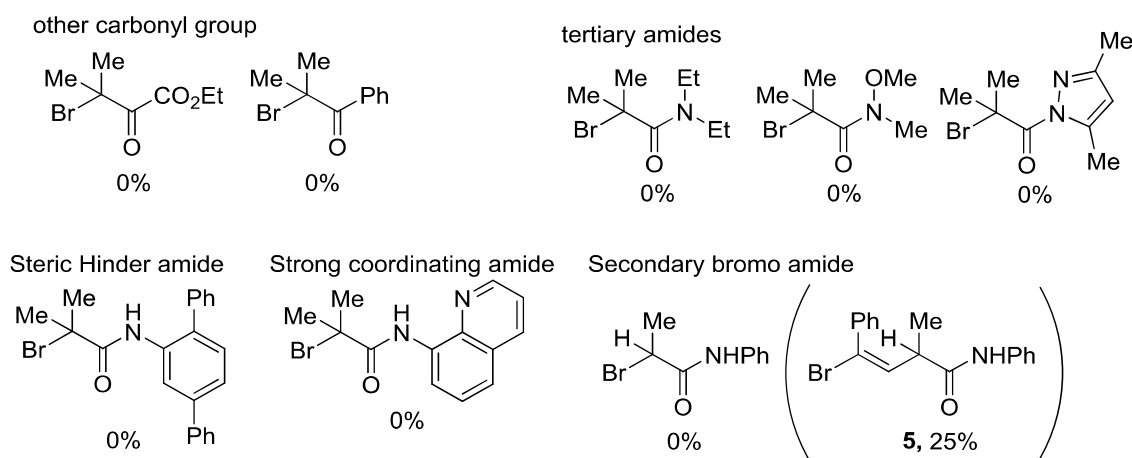
Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 1.0 mmol of Cs₂CO₃, 10 mol % of CuBr, 20 mol % of 1,10-Phen in toluene (1.0 mL) at rt for 24 h. a: All Yields were Isolated Yields. b. Using NaOH instead of Cs₂CO₃.

まずアミドの窒素上の置換基の効果を検討した。芳香環上にメトキシ基(**3b**)、ブromoエステル基(**3c**)、ヨード基(**3d**)、アルケニル基(**3e**)、アルキニル基(**3f, 3g**)、ピナコラトボロン酸エステル基(**3h**)を持つ化合物が一部反応時間を延長する必要があったが、6-8割程度の収率で得られた。また**3c**においてはアミドの α 位のみが選択的に変換され、1級のC-Br結合が変換されたような化合物は見られなかった。また銅触媒存在下で影響を受けうるC-I結合及びC-B結合を有するアルキンの合成も可能であった。次にアルキル鎖の検討を行った。アルキル基の置換基としてモルフォリン(**3i**)、フラン(**3j**)、テトラヒドロフラン(**3k**)、シクロヘキシル(**3l**)、ベンジル(**3m**)、ニトリル(**3n**)を有するアルキンが6-8割程度の収率で得られた。しかし窒素上の置換基がアルキル鎖の場合、室温では反応の進行が遅いため、反応を完結させるために反応温度を上昇させるか、塩基として炭酸セシウムより強力な水酸化ナトリウムを用いる必要があった。より強い塩基が必要となったことから、反応の進行にN-H結合が関与していることが示唆された。

次にアミドの α 位の置換基が反応に及ぼす影響を検討したところ、共にエチル基(**3o**)、片方がプロピル基(**3p**)までは室温で反応が進行し、**3a**と同程度の収率で目的化合物が得られた。しかし側鎖が共にプロピル基の場合(**3q**)では反応温度を上げる必要があった。また側鎖が環状の場合も4-6割と中程度で目的化合物**3**が得られた。

以上のことから本反応によって、アミド上に様々な官能基を有するアルキンの合成が可能ことが示せた。またアミドの α 位の側鎖がプロピル基よりも長くなると反応性の低下と環状の側鎖の場合、長時間を要するが6割前後で目的化合物が得られることが分かった。

次に、Scheme 3-23の条件に適用できなかったアミドおよびカルボニル化合物をScheme 3-25に示す。



Scheme 3-25

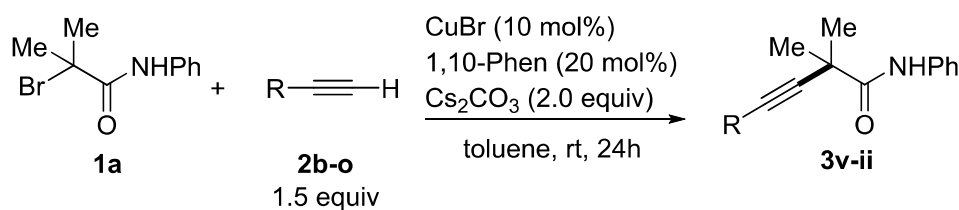
カルボニル化合物として、エステルおよびケトンも検討したが、いずれも原料のブロモ体およびフェニルアセチレン **2a** が回収された。これらも銅触媒存在下においてラジカルを与えることが知られている³⁴⁾。また三置換アミドを基質に用いた場合も同様に反応は進行しなかった。加えてアミド上の置換基の芳香環のオルト位にフェニル基のような嵩高い官能基を有する場合も反応は進行せず、原料が回収された。これらの結果からアミドの窒素部位が銅上に作用することで、反応が進行することが明らかとなった。

また2級の α -ブロモアミドを用いた場合、ATRA体**5**のみが収率25%で得られた。これはブロモアミドの α 位の酸性度が高く、反応系中で生じた銅アセチリド錯体がプロトン化を受け、フェニルアセチレン **2a** と銅触媒(I)が再生することで、Scheme 3-20 に示した Path B の経路が進行したためと考えられる。

以上のことから、本反応は3級のブロモアミドのみに適用可能な反応なことが示唆された。また立体的に嵩高いものなども使用できないことが分かった。

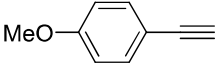
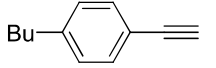
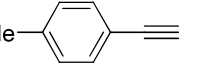
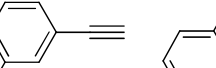

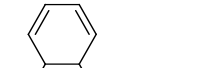


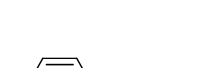

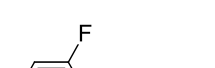
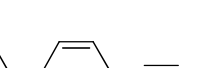
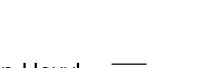

2. アルキンの検討

ブロモ体 **1a** を用いて反応に適用可能なアルキン **2** の検討を行った (Scheme 3-26)。結果を Table 3-5 に示す。



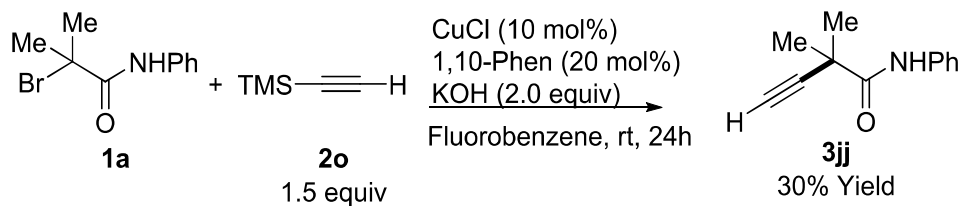
Scheme 3-26

Table 3-5. アルキン **2** の検討Alkyne **2**/Yield of **3** (%)^a

				
2b/3v :62% (48h) ^b	2c/3w :78%	2d/3x :75% ^b	2e/3y :76% ^b	2f/3z :76% ^b
				
2g/3aa :59% (40h) ^b	2h/3bb :60% (48h) ^b	2i/3cc :71% (30h)	2j/3dd :56% (48h) ^b	2k/3ee :82% (72h)
				
2l/3ff :78% (48h) ^b	2m/3gg :73% (72h)	2n/3hh :51% (70h) ^c	2o/3ii :79%	

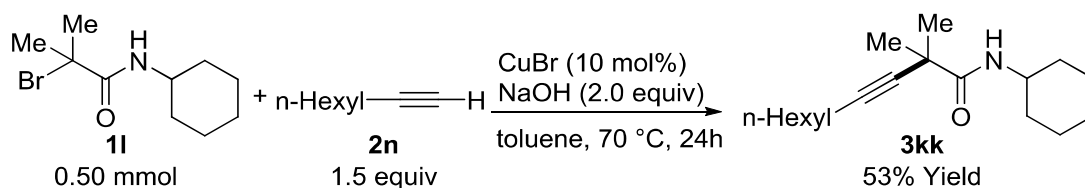
Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2** (1.5 equiv), 1.0 mmol of Cs₂CO₃, 10 mol % of CuBr, 20 mol % of 1,10-Phen in toluene (1.0 mL) at rt for 24 h. a: All Yields were Isolated Yields. b. Using CuI instead of CuBr. C. No ligand.

まずアリールアルキンの検討を行った。芳香環上にメトキシ基のような電子供与基を有する場合、臭化銅(I)ではなくヨウ化銅(I)を用い、かつ反応時間の延長は必要であったが、収率 60%で目的化合物 **3v** が得られた。ヨウ化銅(I)を用いることで収率が改善した理由としては、配位子の脱離能が向上したことで、銅アセチリド種の発生効率の改善が挙げられる。*o*, *m*, *p* 位のいずれかにメチル基やブチル基のようなアルキル基が存在していても収率に大きな変化は見られず、75%程度で目的化合物 **3w** から **3z** が得られた。またナフチル (**2g**)、ベンゾジオキソール (**2h**)、チオフェン (**2i**)骨格を持つ末端アルキンも反応に適用可能で 6-7 割程度の収率で目的化合物 **3g-3cc** を得た。また菌頭カップリングにおいて導入が困難な芳香環上に電子求引基を有するアルキンも適用可能で **3dd** を収率 56%で得られた。またブロモ、フッ素を有するアリールアルキンも適用可能で 8 割前後の収率で **3ee**, **3dd** が得られた。また α -メチルスチレンユニットを持つアルキン **3gg** も収率 73%で得られた。またアルキルアルキンを用いた場合は配位子なしで反応が進行し **3hh** が 51%で得られた。トリメチルシリルアセチレン **2o** の適用も可能であった。またアルキン **2o** を反応に用いる場合、水酸化カリウムを塩基として用いることで、末端アルキン **3jj** が収率 30%ながら得られた (Scheme 3-27)。



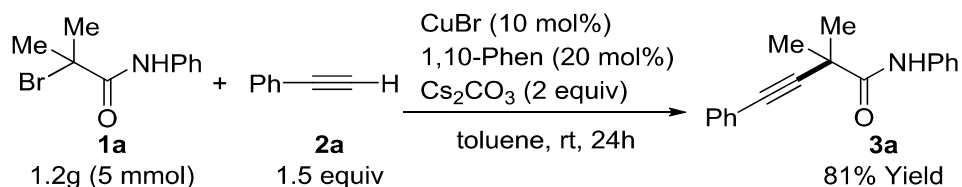
Scheme 3-27

アミドの窒素上の置換基およびアルキンの置換基がアルキル基の場合も目的の反応が進行し、**3kk** が収率 53% で得られた (Scheme 3-28)。



Scheme 3-28

また本反応がスケールアップに対応可能なことを示すため、グラムスケールにて反応を検討した (Scheme 3-29)。収率 81% で **3a** が得られたことから、本反応はグラムスケールにも適用可能なことが示せた。



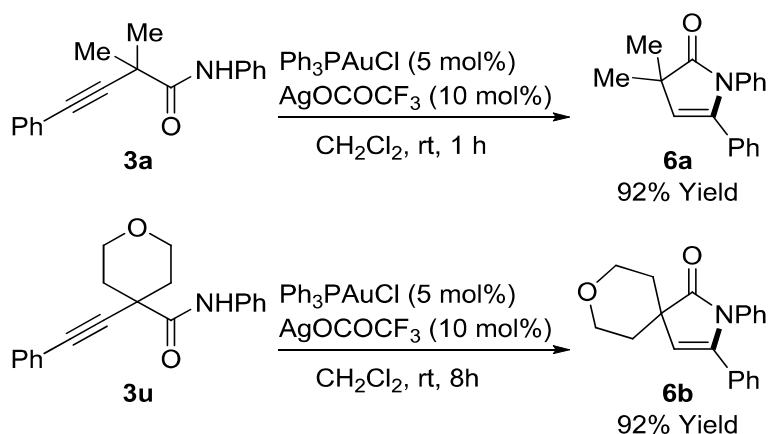
Scheme 3-29

以上のことから多くの場合でヨウ化銅(I)を用い、反応時間を延長する必要があったが、電子求引、供与基を有する(ヘテロ)アリール、アルキルアルキンが反応に適用可能なことが分かった。また **3jj** のような末端アルキンの合成も可能なことが分かった。また本反応はグラムスケールへの適用も可能であることが分かった。

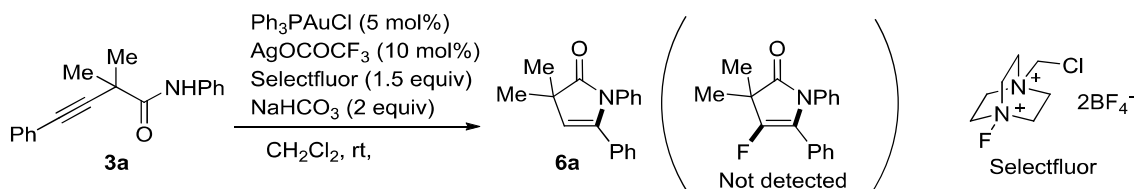
第5節 合成的変換の検討

1. ジヒドロピロールの合成検討

3位に2つのアルキル基を有する3,3-二置換ブチロラクタム骨格は薬理活性物質などに見られる有用な骨格である³⁵⁾。そこでアルキン**3a**および**3u**を用いて、その前駆体であるジヒドロピロール**6**の合成の検討を検討した (Scheme 3-30)。トリフェニルホスフィン金(I)クロリド 5 mol%とトリフルオロ酢酸銀(I)を 10 mol%を用いて、**3a** および **3u** のヒドロアミド化によるジヒドロピロールの合成を検討したところ、**6a** および **6b** が共に収率 92%で得られた。

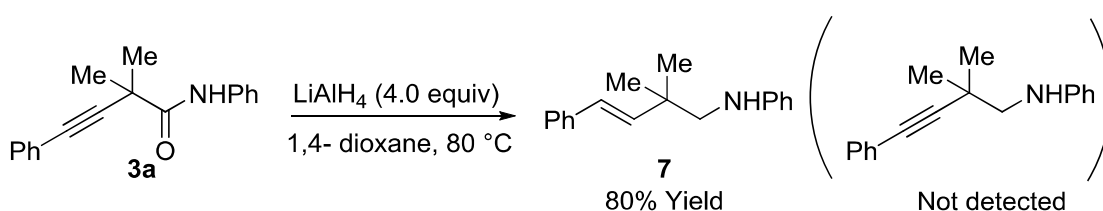


また反応途中に生じるビニル金(I)錯体はセレクトフルオルなどの求電子的なフッ素化剤を作用させると、1価の金錯体は金(III)錯体に酸化され、続く還元的脱離によってフッ素化合物が得られることが知られている³⁶⁾。これに着目し、セレクトフルオルを作用させフッ素化の検討を行ったが、**6a**のみが得られ、目的の反応は進行しなかった (Scheme 3-31)。



2. 不飽和アミンの合成

アルキン **3a** の還元により、ホモプロパルギルアミンの合成を検討した (Scheme 3-33)。Maier らが Scheme 3-32 の条件でエステルを還元した場合、ホモプロパルギルアルコールが得られていた³⁷⁾。しかしアミドの場合は、過剰な還元反応を抑制することができず、ホモアリルアミン **7** が収率 80% で得られた。

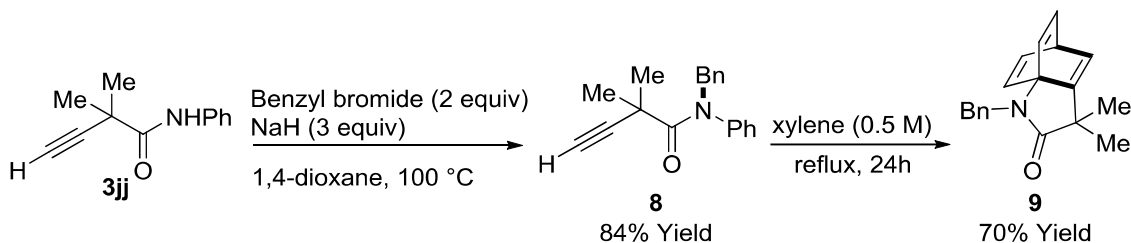


Scheme 3-32

テトラヒドロフランボランなどの還元剤を用いるなど、種々のホモプロパルギルアミンの合成検討を行ったが、目的化合物のみを得ることは出来なかった。

3. 分子内 Diels-alder 反応による多環式化合物の合成

バレレンは三環性の複素環式化合物を容易に与えることができる合成中間体である³⁸⁾。そこで今回合成したアルキン **3jj** を用いて、Orahovats らの分子内 Diels-alder 反応によるバレレンの合成例を参考に、バレレン **9** の合成を検討した (Scheme 3-33)³⁹⁾。まず **3jj** に対して 2 当量のベンジルブロミドと 3 当量の水素化ナトリウムを作用させ、ベンジル保護し、三置換アミド **8** を収率 84% で得た。得られた **8** をキシレン加熱還流条件にて分子内 Diels-alder 反応を行うことで、バレレン **9** を収率 70% で得た。

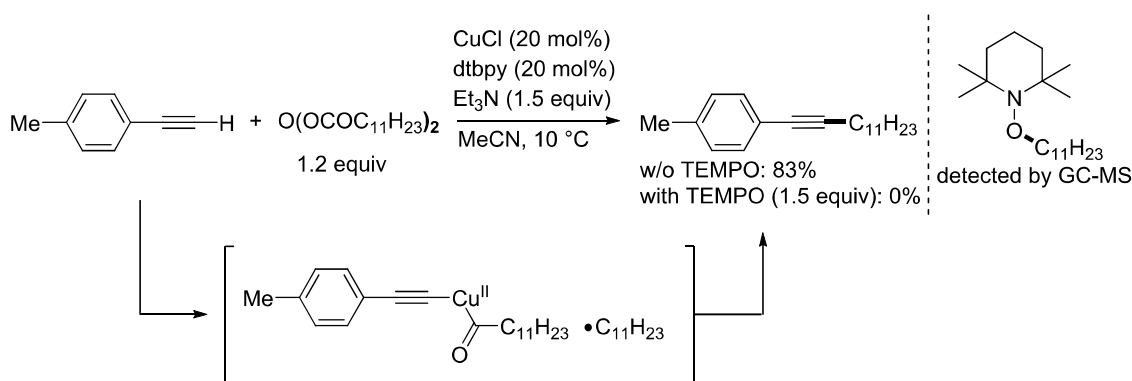


Scheme 3-33

以上のようにアルキン **3** を用いて、ジヒドロピロール **6**、ホモアリルアミン **7**、バレレン **9** へとといった各種アミン、含窒素ヘテロ環境化合物へと変換できた。

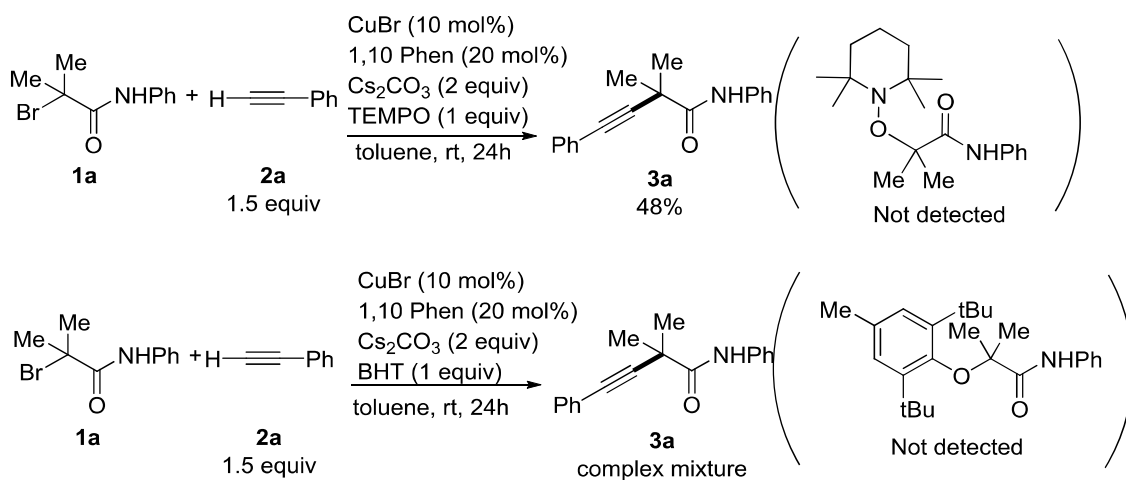
第6節 反応機構の考察

まず本反応が当初の **Scheme 18** に示したようにラジカル機構によって進行するのか検証した。Bao らは同様の反応機構を利用して、末端アルキンへのアルキル基の導入を報告している (**Scheme 3-34**)^{40a}。この反応において、最適条件に 1.5 当量の 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド (TEMPO) 共存下では反応が進行せず、アルキルラジカルのトラップ体が観測されている。



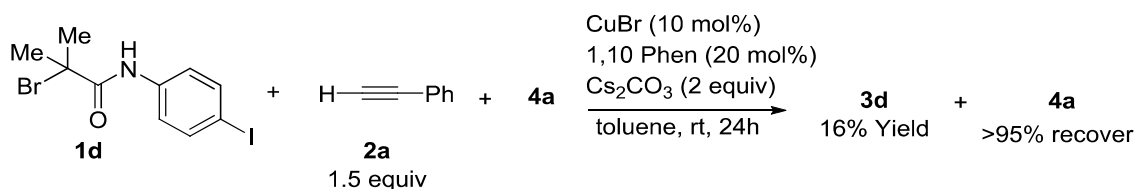
Scheme 3-34

また、Lei らもニッケル(II)アセチリドを経由した反応系で、Bao らと同様に TEMPO を添加した実験にて、反応が阻害されている^{40b}。そこで、本反応もラジカル的に進行するか検証するために、1 当量の TEMPO およびジブチルヒドロキシルトレン (BHT) を添加して、反応を検討した (**Scheme 3-35**)。しかし、いずれの場合も収率の低下は見られたが、カップリング体 **3a** が得られた。またラジカル捕捉剤が付加したような化合物は GC-MS、NMR 共に確認できなかった。しかしこれらのラジカル捕捉剤の添加により収率の低下が見られたことから、本反応はラジカル反応であることが示唆された。完全に反応が阻害されなかった理由としては、発生した C-Br 結合のホモリシス開裂によって発生したラジカル種が、ラジカル捕捉剤と反応するよりも早く、窒素原子との配位によって近傍に存在する銅アセチリド種(II)と反応したためと考えている。



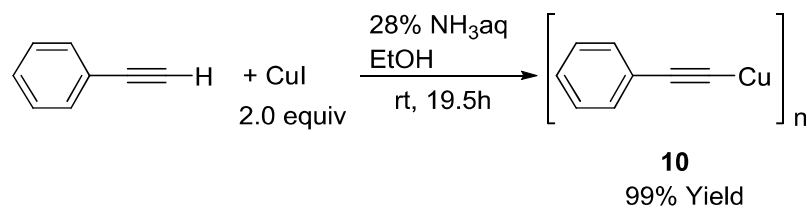
Scheme 3-35

また本反応が ATRA 体 **4** を経由していないことを検証した (Scheme 3-36)。その結果、菌頭型カップリング体 **3a** は、検出されず、ATRA 体 **4a** が 95%以上回収された。このことから本反応は ATRA 体 **4** を経由することなく、直接カップリング体 **3** が得られることが示唆された。



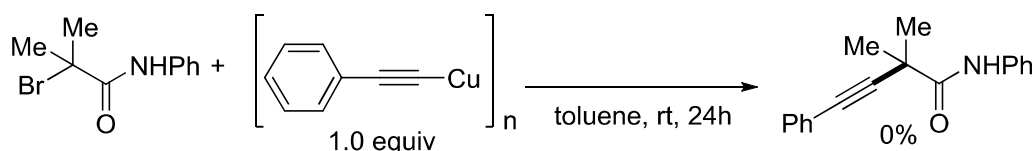
Scheme 3-36

次に反応系中で銅アセチリドが生じているのを確認するために、Evano らの銅アセチリド錯体の合成法に従って、錯体 **10** を合成した (Scheme 3-37)⁴⁰。得られた錯体の形状、融点、IR 等のデータは文献値と一致した⁴¹。



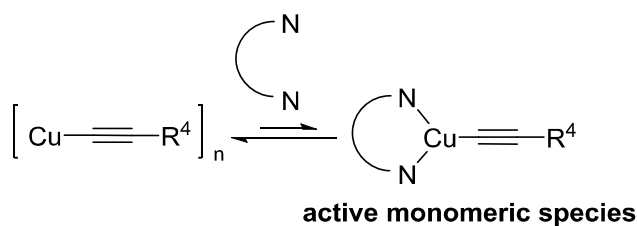
Scheme 3-37

アセチレンと銅種が反応したとき、まずは **10** のような錯体が形成する⁴¹⁾。そのため銅アセチリド種 **10** が反応の中間体であるか検討するために、種々の反応の検討を行った。まず 1,10-Phen を添加せずに反応を検討した (Scheme 3-38)。しかし反応は全く進行せず、原料 **1a** が 99%回収された。



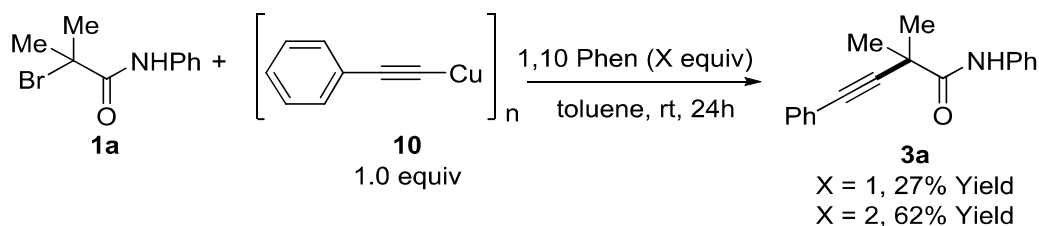
Scheme 3-38

銅アセチリドの反応活性種は、モノメリックな銅アセチリド錯体である (Scheme 3-39)⁴²⁾。そのため窒素配位子が存在しない条件では、ポリマーが会合せず、活性種であるモノマーが生じなかったため、目的のカップリング反応が進行しなかったと考えられる。



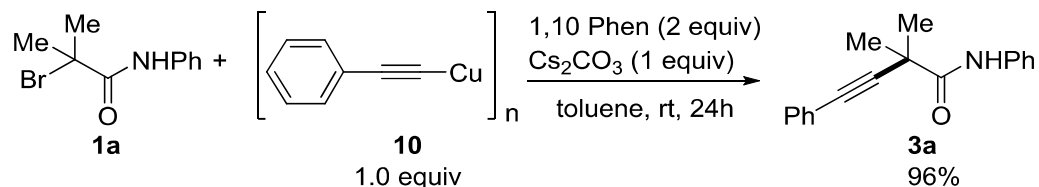
Scheme 3-39

そこで次に 1,10-Phen を 1 および 2 当量加えて、反応を検討した (Scheme 3-40)。1 当量添加した場合、反応は完結しなかったが **3a** が収率 27%で得られた。これは配位子の添加により活性な銅アセチレン種が発生したことで反応が進行したと思われる。またこの時、GC-MS にてフェニルアセチレン **2a** が確認された。一方でまたフェニルアセチレン **2a** は Scheme 3-38 の条件では確認できなかった。このことからアミドの N-H 結合が銅アセチリド錯体をプロトン化し、分解させることが明らかとなった。そのため本反応の完結には、用いるアセチレン **2** よりも過剰の塩基が必要になったと思われる。次に 2 当量の 1,10-Phen を用いて反応を行ったところ、化合物 **3a** の収率は 62%まで向上した。これは活性種である銅アセチリドモノマーの存在割合の増加により、ブロモ体 **1a** の変換率が向上したためと考えている。



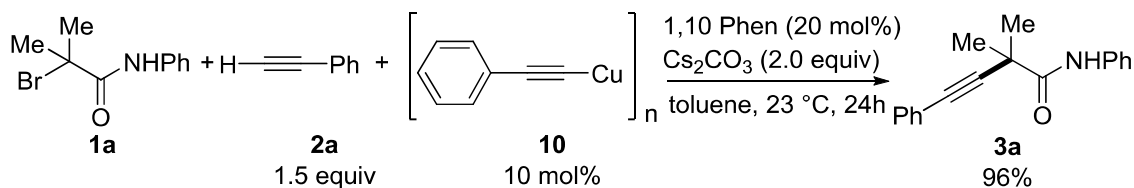
Scheme 3-40

Scheme 3-40 の検討より、アミドの N-H 結合が反応を阻害していることが示唆されたので、1 当量の炭酸セシウムを添加して反応を検討したところ、完全に原料は消失し、**3a** が収率 96% で得られた。(Scheme 3-42)。このことから塩基の役割は銅アセチリドの発生だけでなく、アミドの酸性プロトンによる銅アセチリド錯体のプロトン化を防ぐ役割も有していたことが分かった。



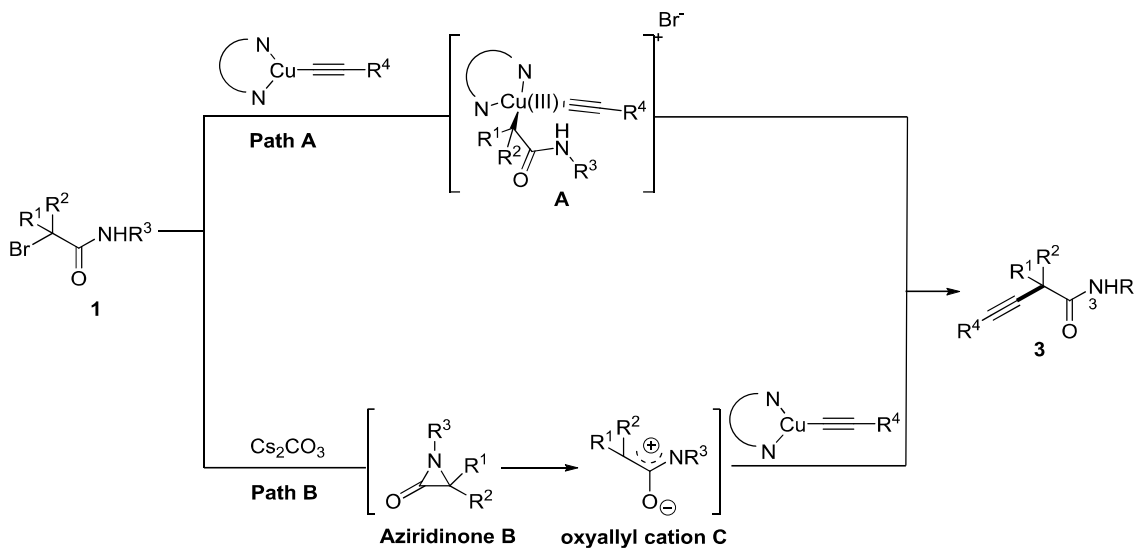
Scheme 3-41

最後に触媒量の銅アセチリド錯体 **10** を用いて反応を検討したところ、**3a** が収率 96% で得られた (Scheme 3-42)。

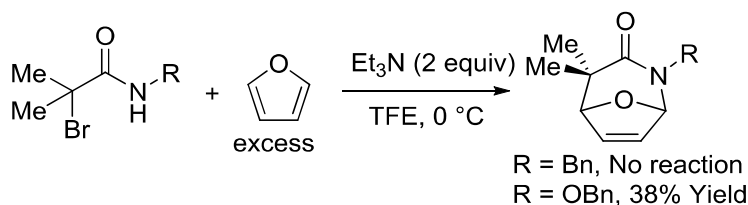


Scheme 3-42

以上の検討結果から、モノメリックな銅錯体が活性種であることが示唆された。またラジカル反応以外に、この錯体からカップリング体 **3** を与える反応機構は 2 つ考えられる (Scheme 3-43)。1 つ目は、銅錯体が酸化的付加し、Cu(III)錯体 **B** が生じた後に還元的脱離によってカップリング体を得られる経路である (Path A)。2 つ目はプロモアミド **1** と炭酸セシウムが作用しアジリジノン **C** を与えた後に、アザオキサアリルカチオン **D** へと開環し、これが銅アセチリド種と反応することで **3** を与える経路 (Path B) である。

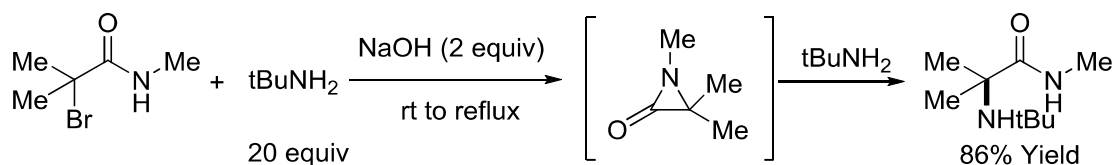


Path A は、銅触媒のみを用いた菌頭反応において、提唱されている⁴³⁾。しかし今回の場合のように、立体的に嵩高いアルキルハライドへの酸化的付加は S_N2 機構を経由するため、立体的に嵩高い基質への酸化的付加は好ましくない。また**Path B**のようなアジリジノン**B**およびオキサリルカチオン**C**が生じ、これに銅アセチリドが作用する経路も考えられる。このようなアジリジノンを用いた環化付加反応などで提唱されている⁴⁴⁾。またプロモアミドからアザオキサリルカチオンを経由し、これを利用したプロモアミドの α 位での求核置換反応⁴⁵⁾、Jeffreyらの環化付加反応の報告例がある^{46a)}。しかしこれらの報告例ではOBn基のようなアザオキサリルカチオンを安定化させる官能基が窒素上に必要であり、単純なBn基などでは反応が進行しないことをJeffreyらが報告している(**Scheme 3-45**)^{46a)}。そのため、この様なアジリジンおよびアザオキサリルカチオン**C**が生成する経路で目的化合物**3**を与える可能性は低いと考えられる。



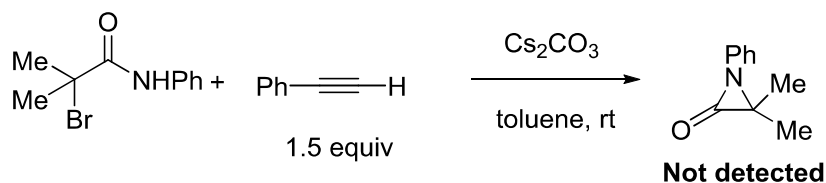
またオキサリルカチオン**C**経由ではなく、アジリジノン**B**から直接目的化合物が得られる経路も考えられる。例えばTorresらはプロモアミド、*tert*-ブチルアミン、水酸化ナトリウムを、*tert*-ブチルアミン加熱還流条件で、第4級中心を有するアミンの合成を報告し

ている (Scheme 3-46)^{47a)}。



Scheme 3-46

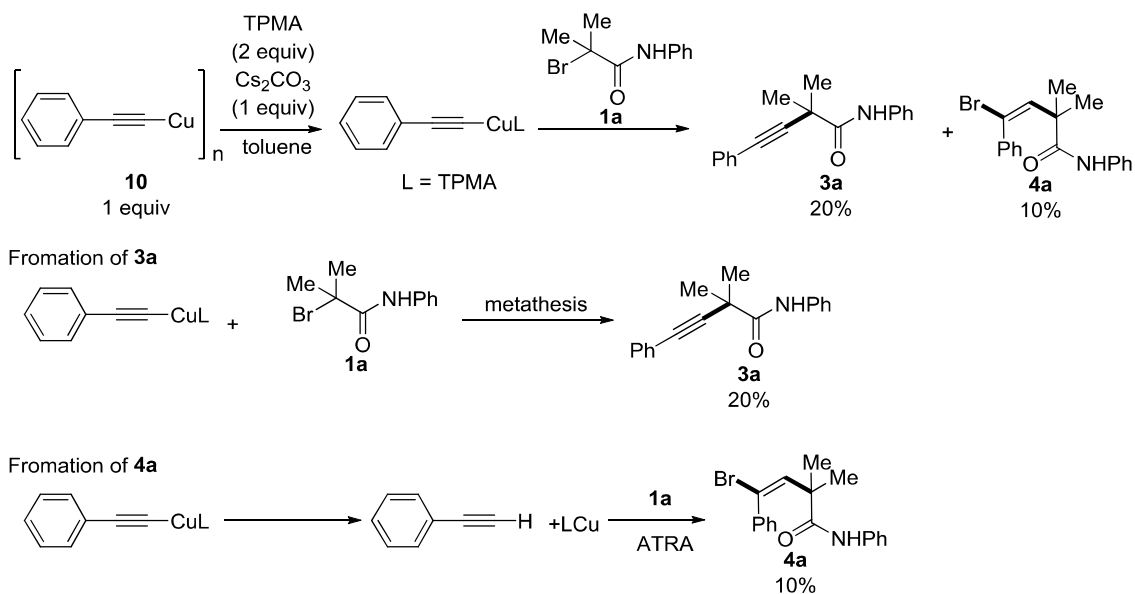
しかし銅触媒を添加せずに反応を行った場合において、アジリジノン **C** のような化合物は得られず、原料 **1a** が回収された (Scheme 3-47)。アジリジノンは単離可能な化合物である^{45a)}。そのため、これが Scheme 3-47 の条件で得られなかったことから、アジリジノンを經由する可能性も無いと考えている。



Scheme 3-47

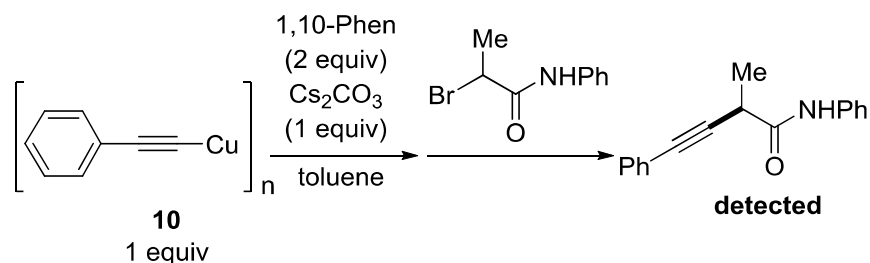
以上のことおよび、ラジカル捕捉実験などから本反応はラジカル反応を經由するものと考えている。

次に TPMA などの三座以上の窒素配位子を用いた場合に ATRA 体が得られた理由を明らかにするため、銅錯体 **10** と TPMA を用いて検討を行った (Scheme 3-48)。錯体 **10**、2 当量の TPMA、炭酸セシウムをトルエン溶媒中で攪拌した後に、ブロミアミド **1a** を添加したところ、カップリング生成物 **3a** が収率 20%、ATRA 体 **4a** が収率 10% で得られた。これらのことから、TPMA を用いた場合でも銅アセチリド錯体が存在すれば、目的化合物 **3** が得られることが分かった。またこの時、GC-MS 測定にてフェニルアセチレン **2a** も確認されたことから、銅アセチリド錯体の一部が解離し、銅-TPMA 錯体とフェニルアセチレン **2a** を与えることが分かった。そしてこれらがブロミアミド **1a** と反応することで、ATRA 体 **4** が得られることが示唆された。



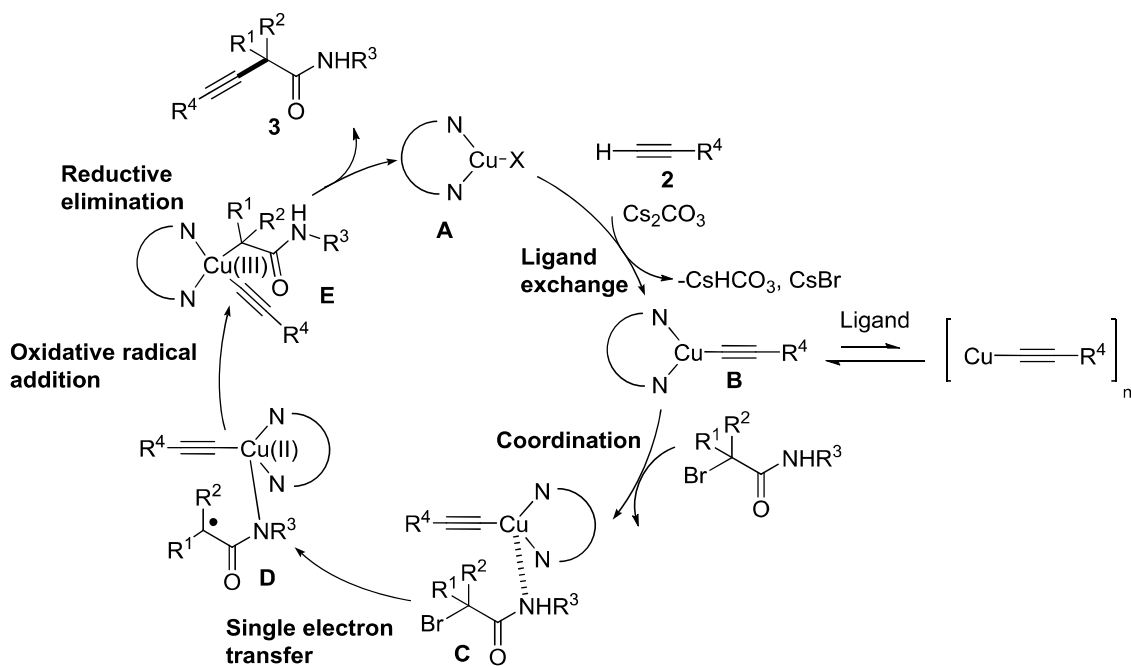
Scheme 3-48

また第2級の α -ブロモアミドを用いて、同様に検討を行った (Scheme 3-49)。その結果、GC-MS 分析により菌頭型カップリング体がわずかではあるが観測された。またフェニルアセチレンも確認された。Scheme 3-49 の結果と併せて、銅アセチリド錯体が系中に存在することが重要であることが分かった。

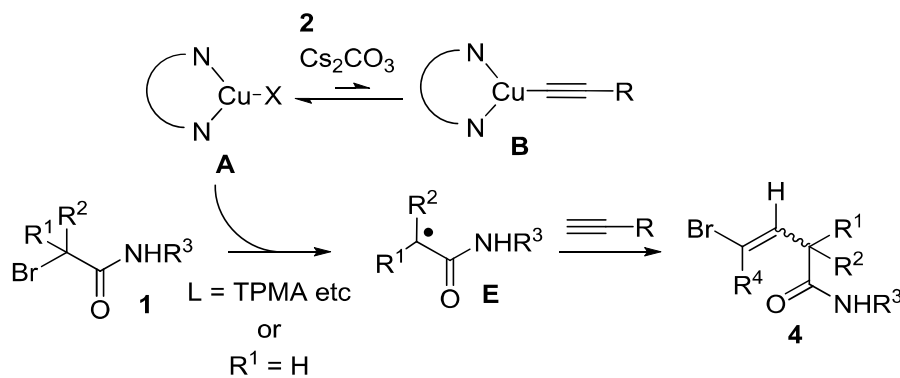


Scheme 3-49

以上の検討結果および報告例から本反応の反応機構を Scheme 3-50 のように考えた。まず窒素-銅錯体 **A** に対して、アルキン **2** と塩基が作用することで、銅アセチリド錯体 **B** を形成する。錯体 **B** に対してブロモアミド **1a** が配位し、**C** の状態となる。**C** の状態をとった後に、ホモリシス開裂によってラジカル種 **D** が生じる。このとき脱プロトン化と、ハロゲン配位子の脱離も同時に進行しているものと考えられる。ラジカル **D** が近傍に存在する Cu(II)種と速やかに反応し、中間体 **E** が得られる。その後、中間体 **E** の還元的脱離によって菌頭型カップリング体 **3** と Cu(I)が再生するものと考えている。

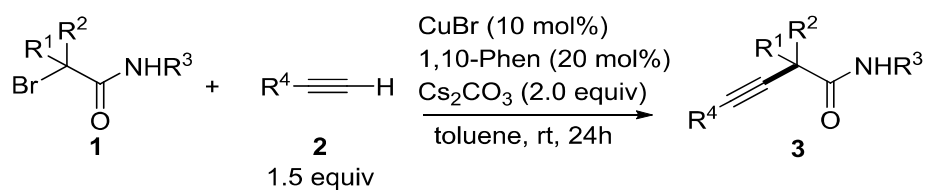


また TPMA などのような配位子を用いた場合、もしくは2級アミドを用いた場合、基質と接近した際の、触媒との立体反発などによってアルキン部位の解離、もしくはブロモアミド **1** の酸性プロトンによる分解を受け、銅錯体 **A** の存在割合が多くなる。これがブロモ体 **1** と反応することでラジカル **E** を与え、これが末端アルキン **2** と反応することで ATRA 体 **4** を与えたと考えている (Scheme 3-51)。



第7節 小括

今回、銅触媒と第3級 α -ブロモアミド、末端アルキンを用いた菌頭型クロスカップリング反応による、第4級炭素中心を持つアルキン化合物の合成反応の開発に成功した。反応の達成には配位子の選定が重要であり、二座配位子が有効であった。特に1,10-Phenが最もよい反応性を示した。基質例は37例に渡り、様々な第4級炭素中心を有するアルキン**3**を合成することができた。また得られた生成物はジヒドロピロールやバレレンといった有用な合成中間体に変換できた。本反応の詳細な反応機構に関しては依然不明であるが、コントロール実験の結果から、ラジカル経路で進行することが有力と考えている。



第 8 節 実験項

使用した機器、試薬

^1H NMR スペクトルは、日本電子 DELTA-500 (500 MHz)核磁気共鳴測定装置で測定し、重クロロホルム (7.26 ppm)を基準とした。

^{13}C NMR スペクトルは、日本電子 DELTA-500 (126 MHz)核磁気共鳴測定装置で測定し、重クロロホルム (77.16 ppm)を基準とした。

FT-IR はアジレント・テクノロジー Cary 630 FTIR を用いて測定した。

融点はアズワン融点測定器 ATM-02 を用いて測定した。

ショートカラムクロマトグラフィーおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーは、関東化学の Silica gel 60(63-210 μm)を用いて行った。

GPC は島津製作所の分取用 GPC システムを用いて行った。

反応に用いたトルエンは水素化カルシウム上で蒸留したものを使用した。

反応に用いた臭化銅(I)は和光純薬工業の純度 ≥ 99.9 のものを使用した。

反応に用いたヨウ化銅(I)は和光純薬工業の純度 ≥ 95.0 のものを使用した。

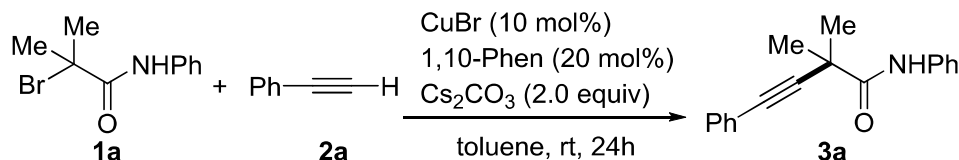
反応に用いた 1,10-フェナントロリンはシグマアルドリッチの純度 ≥ 99.0 のものを使用した。

反応に用いた炭酸セシウムはシグマアルドリッチの純度 95.0~102.0%のものを使用した。

反応に用いた水酸化ナトリウムはナカライテスクの純度 $\geq 97.0\%$ のものを使用した。

2. 菌頭反応

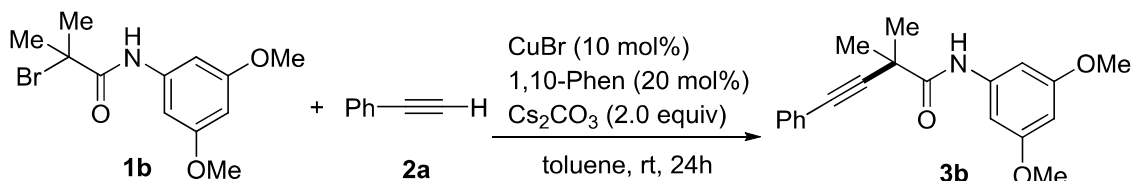
2,2-dimethyl-*N*,4-diphenylbut-3-ynamide (**3a**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.2 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.1 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (328 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、アルキン **3a** を収量 112 mg (0.425 mmol)、収率 85%で得た。

White solid; Mp = 111-112 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (brs, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.80, 137.84, 131.80, 129.17, 128.87, 128.65, 124.61, 122.37, 119.86, 91.94, 85.96, 40.54, 27.80; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3296, 3055, 2978, 2931, 1668, 1597, 1523, 1440, 754, 691; HRMS (ESI-MS) m/z [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₁₈NO 264.1388, found 264.1382.

N-(3,5-dimethoxyphenyl)-2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-ynamide (**3b**)の合成

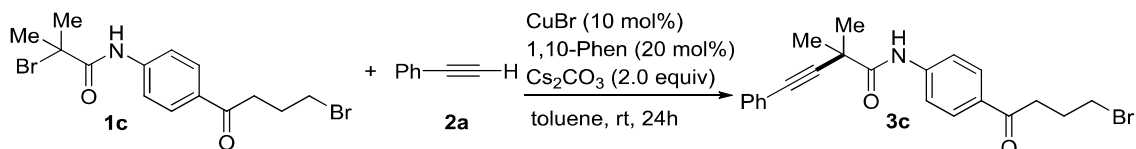


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1b** (152 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.5 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.0 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =10:1, v/v)にて精製し、アルキン **3b** を収量 137 mg (0.423 mmol)、収率 85%で得た。

Pale yellow solid; Mp = 61-62 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (brs, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.25 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 1.62 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.97, 161.29, 139.67, 131.84, 128.94, 128.70, 122.31, 97.97, 97.04, 91.69, 86.07, 55.54, 40.61, 27.74; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3384, 2934, 2837, 1685, 1599,

1531, 1450, 1416, 1203, 1151, 831, 756, 690; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{20}H_{22}NO_3$ 324.1600, found 324.1599.

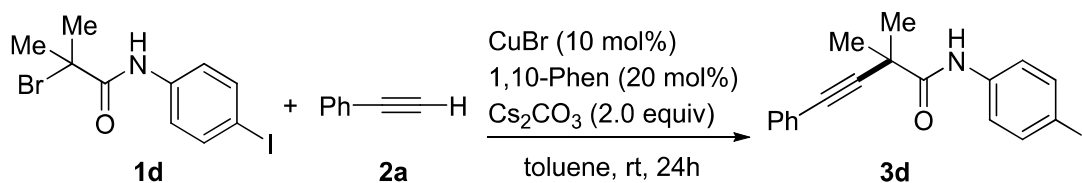
N-(4-(4-bromobutanoyl)phenyl)-2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-ynamide (**3c**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1c** (204 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.4 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.0 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 10:1, v/v)にて精製し、アルキン **3c** を収量 138 mg (0.322 mmol)、収率 64%で得た。

Yellow viscous liquid; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (brs, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39-7.38 (m, 3H), 4.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.32 (quint, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.64 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 172.10, 165.96, 142.06, 131.81, 131.00, 129.03, 128.70, 125.73, 122.10, 118.95, 91.41, 86.26, 62.74, 40.73, 31.95, 29.65, 27.78; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3376, 2978, 1691, 1591, 1541, 1405, 1269, 1173, 1104, 854, 756, 691; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{22}H_{23}BrNO_2$ 412.0912, found 412.0912.

N-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-ynamide (**3d**)の合成

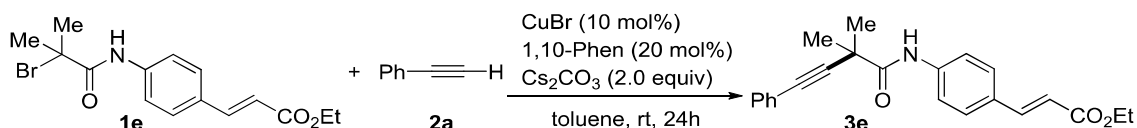


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1d** (183 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.5 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.0 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (328 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 15:1 then 10:1, v/v)にて精製し、アルキン **3d** を収量 143 mg (0.367 mmol)、収率 73%で得た。

White solid; Mp = 127-128 $^{\circ}C$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (brs, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H),

7.49-7.47 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 5H), 1.62 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.95, 138.11, 137.65, 131.86, 129.01, 128.72, 122.24, 121.72, 91.63, 87.78, 86.12, 40.58, 27.73; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3381, 2979, 2933, 1689, 1584, 1510, 1390, 1306, 1240, 817, 756, 690; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₁₇INO 390.0355, found 390.0358.

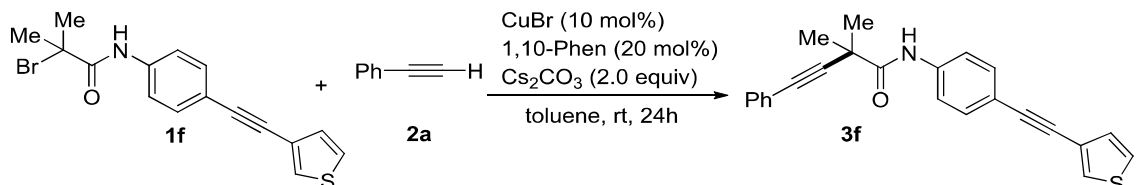
Ethyl (*E*)-3-(4-(2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-ynamido)phenyl)acrylate (**3e**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1e** (168 mg, 0.49 mmol)、臭化銅(I) (7.3 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.0 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (329 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =8:1, v/v)にて精製し、アルキン **3e** を収量 119 mg (0.329 mmol)、収率 67%で得た。

Pale yellow viscous oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (brs, 1H), 7.66-7.48 (m, 7H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.37 (t, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.00, 167.29, 143.97, 139.61, 131.85, 130.72, 129.16, 129.02, 128.72, 122.23, 119.83, 117.45, 91.61, 86.16, 60.56, 40.61, 27.73, 14.41; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3383, 2981, 2936, 1694, 1586, 1516, 1441, 1314, 1177, 832, 756, 689; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₃H₂₄NO₃ 362.1756, found 362.1761.

2,2-dimethyl-4-phenyl-*N*-(4-(thiophen-3-ylethynyl)phenyl)but-3-ynamide (**3f**)の合成

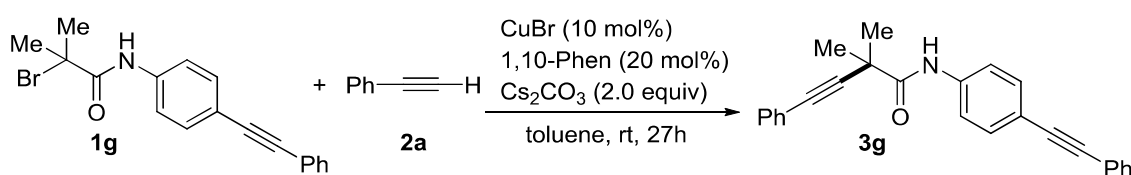


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1f** (173 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.3 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.3 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (325 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精

製し、アルキン **3f** を収量 120 mg (0.325 mmol)、収率 65% で得た。

Pale yellow solid; Mp = 152-153 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (brs, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.48 (m, 5H), 7.38-7.37 (m, 3H), 7.30 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.90, 137.81, 132.52, 131.88, 130.02, 129.01, 128.73, 128.66, 125.54, 122.46, 122.28, 119.53, 119.19, 91.69, 88.72, 86.14, 84.39, 40.61, 27.77; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3380, 3105, 2979, 2933, 1690, 1579, 1508, 1403, 1310, 836, 780, 754, 691; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₄H₂₀NOS 370.1266, found 370.1269.

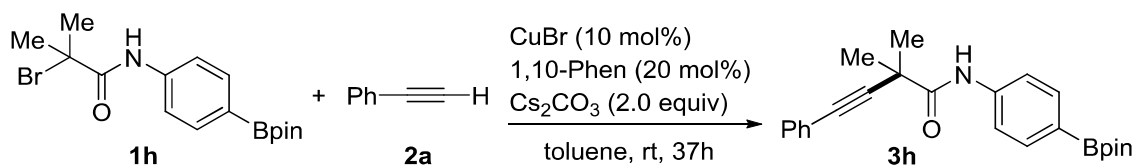
2,2-dimethyl-4-phenyl-*N*-(4-(phenylethynyl)phenyl)but-3-ynamide (**3g**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1g** (170 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.4 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.1 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (328 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 27 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、アルキン **3g** を収量 108 mg (0.297 mmol)、収率 60% で得た。

White solid; Mp = 155-156 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (brs, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 6H), 7.39-7.34 (m, 6H), 1.64 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.82, 137.78, 132.56, 131.83, 131.67, 129.16, 128.96, 128.68, 128.55, 128.48, 128.33, 127.82, 123.38, 122.22, 119.94, 119.47, 119.21, 91.65, 89.26, 89.23, 86.13, 40.63, 27.80; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3379, 3054, 2978, 2931, 1668, 1581, 1515, 1441, 1306, 834, 754, 690.

2,2-dimethyl-4-phenyl-*N*-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-3-ynamide (**3h**)の合成

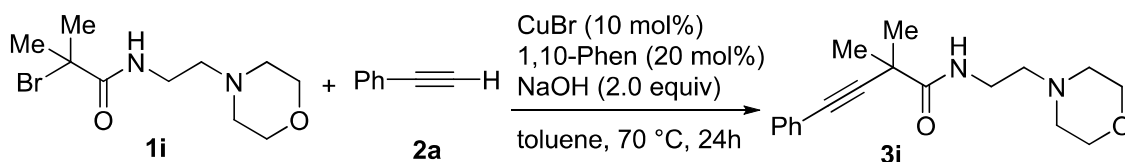


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1h** (183 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.3 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.0 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (324 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応

器を室温にて 37 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =15:1 then 10:1, v/v)にて精製し、アルキン **3h** を収量 183 mg (0.280 mmol)、収率 56%で得た。

White solid; Mp = 127-128 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (brs, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.38-7.37 (m, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.34 (s, 12H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.80, 140.40, 135.92, 131.80, 128.87, 128.62, 122.26, 118.59, 91.69, 85.99, 83.86, 40.59, 27.79, 24.96; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3384, 2979, 2249, 1688, 1607, 1504, 1397, 1356, 1142, 907, 729; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₄H₂₉NO₃B 390.2240, found 390.2242.

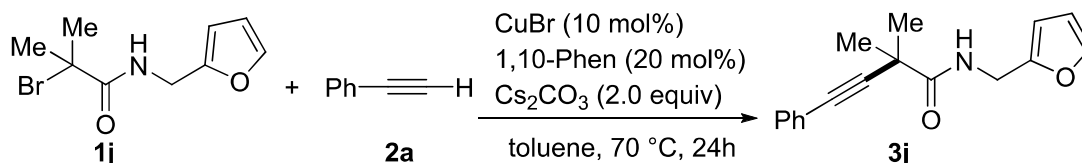
2,2-dimethyl-*N*-(2-morpholinoethyl)-4-phenylbut-3-ynamide (**3i**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1i** (123 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.5 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (17.9 mg, 0.10 mmol)、水酸化ナトリウム (40.3 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 70 °C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルと塩化メチレンを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc-dichloromethane =1:10:1, 1:20:2 then 1:30:3, v/v)にて精製し、アルキン **3i** を収量 95.2 mg (0.317 mmol)、収率 63%で得た。

Orange solid; Mp = 83-84 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.42 (brs, 1H), 7.34-7.32 (m, 3H), 3.54 (brs, 4H), 3.36 (dd, *J* = 11.2, 5.7 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (brs, 4H), 1.53 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 173.76, 131.74, 128.67, 128.55, 122.76, 92.50, 84.84, 66.92, 56.86, 53.37, 39.48, 36.01, 27.65; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3381, 2979, 1668, 1584, 1510, 1390, 1306, 1239, 816, 756, 690; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₂₅N₂O₂ 301.1916, found 301.1916.

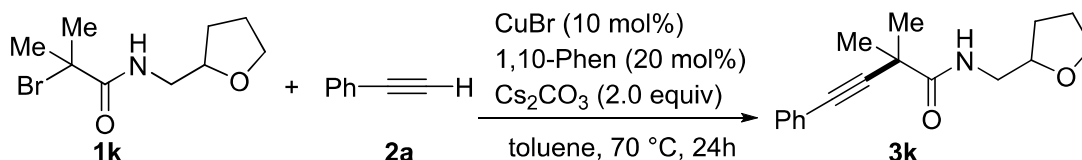
N-(furan-2-ylmethyl)-2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-ynamide (**3j**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1j** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.6 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.0 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (327 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 70 °C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, v/v)にて精製し、アルキン **3j** を収量 77.0 mg (0.288 mmol)、収率 58%で得た。

Yellow liquid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.05 (brs, 1H), 6.33 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.61, 151.41, 142.42, 131.79, 128.66, 128.55, 122.61, 110.60, 107.36, 92.17, 85.10, 39.59, 37.11, 27.69; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3416, 3352, 2978, 2933, 1665, 1506, 1171, 1148, 1013, 755, 691; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₇H₁₈NO₂ 268.1338, found 268.1342.

2,2-dimethyl-4-phenyl-*N*-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)but-3-ynamide (**3k**)の合成

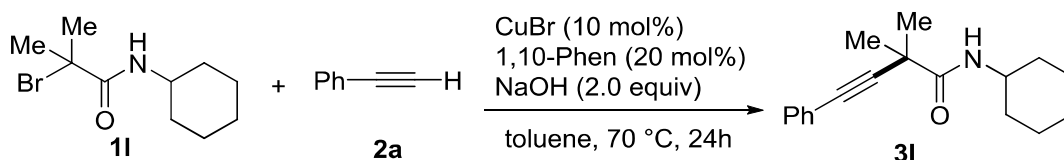


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1k** (125 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.2 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.1 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 70 °C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, v/v)にて精製し、アルキン **3k** を収量 99.8 mg (0.368 mmol)、収率 74%で得た。

Orange liquid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.43 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.14 (brs, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 15.1, 7.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 14.6, 6.8 Hz, 1H), 3.52 (dddd, *J* = 13.6, 5.7, 3.4 Hz, 1H), 3.30 (dt, *J* = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.89 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.54 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.96, 131.75, 128.54, 128.51, 122.77, 92.39, 85.03, 77.68, 68.42, 43.33, 39.61, 28.51, 27.72, 27.67, 26.13; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3415, 2976,

2869, 1676, 1513, 1072, 757, 692; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{17}H_{22}NO_2$ 272.1651, found 272.1652.

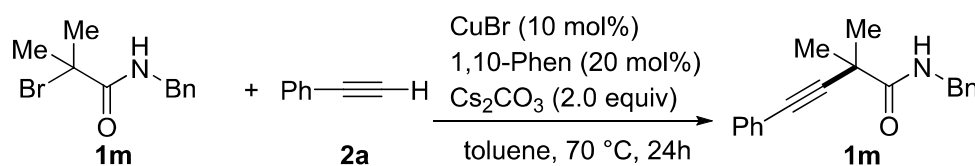
N-cyclohexyl-2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-ynamide (**3l**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1l** (123 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.5 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.6 mg, 0.10 mmol)、水酸化ナトリウム (39.9 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 70 °C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1 then 15:1, v/v)にて精製し、アルキン **3l** を収量 114 mg (0.424 mmol)、収率 86%で得た。

White solid; Mp = 66-67 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.41 (m, 2H), 7.35-7.33 (3H), 6.63 (brs, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 1.91-1.93 (m, 2H), 1.69-1.71 (m, 2H), 1.61 (brs, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.16-1.22 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 172.63, 131.66, 128.54, 122.74, 92.67, 84.94, 48.35, 39.59, 32.96, 27.70, 25.65, 24.76; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3047, 2976, 2928, 2853, 1661, 1507, 1449, 1173, 755, 691; HRMS (ESI-MS) m/z $[M+H^+]$ Calcd for $C_{18}H_{24}NO$ 270.1858, found 270.1858.

N-benzyl-2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-ynamide (**3m**)の合成

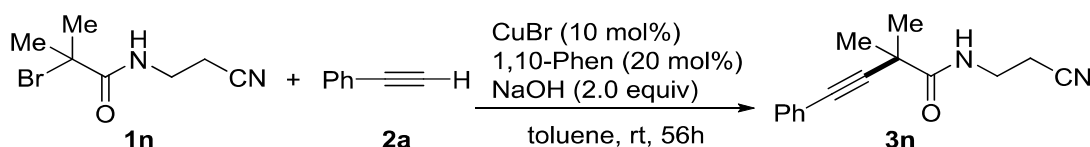


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1m** (129 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.3 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.2 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (327 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 70 °C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, v/v)にて精製し、アルキン **3m** を収量 86.3 mg (0.311 mmol)、収率 62%で得た。

Yellow solid; Mp = 66-67 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.34 (m, 4H), 7.31-7.29 (m, 6H), 7.05 (brs, 1H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173.67, 138.40,

131.73, 128.87, 128.59, 128.48, 127.58, 127.53, 122.54, 92.31, 85.10, 43.91, 39.67, 27.82; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3342, 3030, 2977, 2932, 1661, 1508, 1453, 1274, 1171, 755, 691; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}$ 278.1545, found 278.1547.

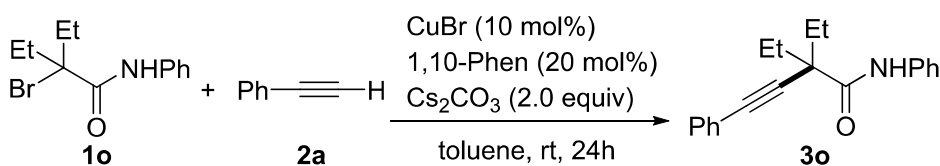
N-(2-cyanoethyl)-2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-ynamide (**3n**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1n** (109 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.2 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (17.8 mg, 0.10 mmol)、水酸化ナトリウム (40.3 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μL , 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 56 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。シヨートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =3:1, v/v)にて精製し、アルキン **3n** を収量 84.7 mg (0.352 mmol)、収率 70%で得た。

Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.16 (brs, 1H), 3.55 (dt, J = 13.3, 6.2 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.65, 131.91, 128.81, 128.58, 122.37, 118.03, 91.55, 85.36, 39.52, 36.05, 27.66, 18.29; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3296, 3055, 2978, 2931, 1668, 1597, 1523, 1440, 754, 691; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 241.1341, found 241.1343.

2,2-diethyl-*N*,4-diphenylbut-3-ynamide (**3o**)の合成

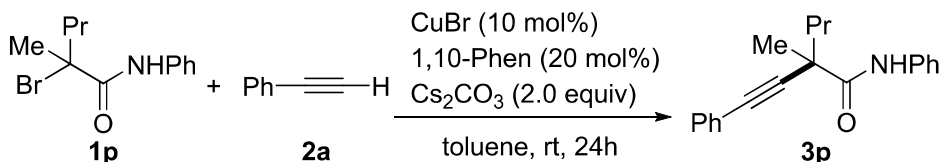


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1o** (139 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.1 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.1 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (329 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μL , 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。シヨートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、アルキン **3o** を収量 130 mg (0.446 mmol)、収率 87%で得た。

White solid; Mp = 89-90 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (brs, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.06 (dq, J =

7.3 and 13.3 Hz, 2H), 1.77 (dq, $J = 7.0$ and 13.3 Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.73, 137.68, 131.92, 129.20, 128.90, 128.73, 124.71, 122.55, 120.00, 89.62, 88.62, 52.19, 32.82, 10.11; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3389, 2967, 1684, 1596, 1519, 1438, 1307, 753, 690; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}$ 292.1701, found 292.1704.

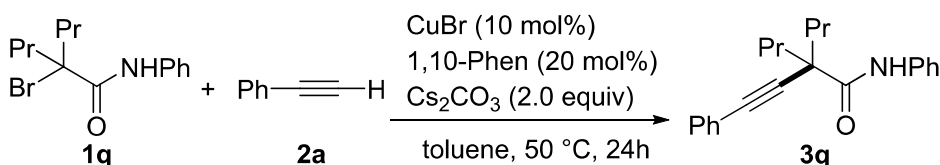
2-Methyl-*N*-phenyl-2-(phenylethynyl)pentanamide (**3p**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1p** (136 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.4 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.1 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μL , 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、アルキン **3p** を収量 121 mg (0.414 mmol)、収率 83%で得た。

Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (brs, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 4H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J = 13.0, 4.8$ Hz, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.48-1.39 (m, 1H), 0.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.42, 137.79, 131.86, 129.21, 128.90, 128.71, 124.66, 122.46, 119.90, 90.99, 87.29, 45.41, 42.81, 26.79, 19.23, 14.22; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3385, 2958, 2871, 1684, 1596, 1520, 1438, 1310, 753, 690; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}$ 292.1701, found 292.1707.

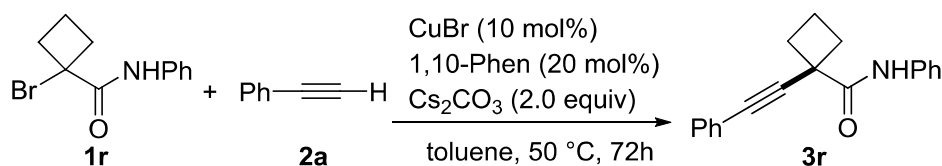
N-phenyl-2-(phenylethynyl)-2-propylpentanamide (**3q**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1q** (150 mg, 0.51 mmol)、臭化銅(I) (7.4 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.3 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (329 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μL , 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 50 $^{\circ}\text{C}$ にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3q** を収量 98.7 mg (0.309 mmol)、収率 62%で得た。

Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (brs, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 6.2$, 2.4 Hz, 2H), 7.38-7.37 (m, 3H), 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.00 (ddd, $J = 12.8$, 3.2 Hz, 2H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.94, 137.70, 131.89, 129.22, 128.89, 128.73, 124.70, 122.57, 119.96, 90.18, 88.48, 50.73, 42.24, 19.05, 14.28; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3385, 2957, 2930, 2871, 1684, 1596, 1519, 1438, 1310, 752, 689; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}$ 320.2014, found 320.2018.

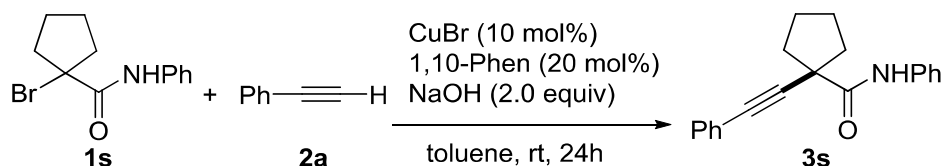
N-phenyl-1-(phenylethynyl)cyclobutane-1-carboxamide (**3r**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1r** (126 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.5 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.2 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (329 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μL , 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 50 $^{\circ}\text{C}$ にて 72 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3r** を収量 78.1 mg (0.284 mmol)、収率 57%で得た。

Yellow solid; Mp = 125-126 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (brs, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.51-7.50 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 5H), 7.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.49, 137.94, 131.85, 129.20, 128.85, 128.69, 124.58, 122.61, 119.90, 91.01, 86.89, 43.32, 33.51, 17.09; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3387, 3325, 3058, 2948, 1684, 1598, 1525, 1440, 1319, 754, 691; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}$ 276.1388, found 276.1390.

N-phenyl-1-(phenylethynyl)cyclopentane-1-carboxamide (**3s**)の合成

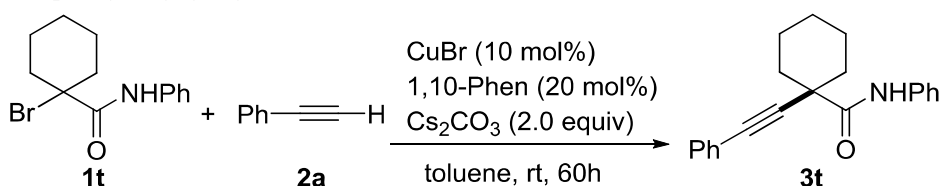


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1s** (134 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.5 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.2 mg, 0.10 mmol)、水酸化ナトリウム (40.3 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μL , 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用い

て濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3s** を収量 58.9 mg (0.204 mmol)、収率 41% で得た。

White solid; Mp = 77-78 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (brs, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 5.8, 2.1 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 5H), 7.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.49, 137.94, 131.85, 129.20, 128.85, 128.69, 124.58, 122.61, 119.90, 91.01, 86.89, 43.32, 33.51, 17.09; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3386, 2955, 2870, 1689, 1597, 1523, 1439, 1309, 754, 690; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₀H₂₀NO 290.1545, found 290.1544.

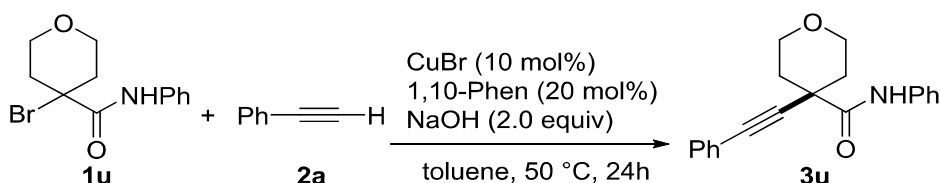
N-phenyl-1-(phenylethynyl)cyclohexane-1-carboxamide (**3t**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1t** (140 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.5 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (17.8 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (327 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 60 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3t** を収量 107 mg (0.353 mmol)、収率 71% で得た。

White solid; Mp = 93-94 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (brs, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.94 (brs, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.78-1.74 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.68, 138.01, 131.88, 129.20, 128.88, 128.72, 124.54, 122.61, 119.90, 90.11, 89.00, 47.28, 35.09, 25.40, 22.86; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3382, 2927, 2855, 1676, 1593, 1518, 1438, 1312, 1242, 752, 691; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₁H₂₂NO 304.1701, found 304.1701.

N-phenyl-4-(phenylethynyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (**3u**)の合成

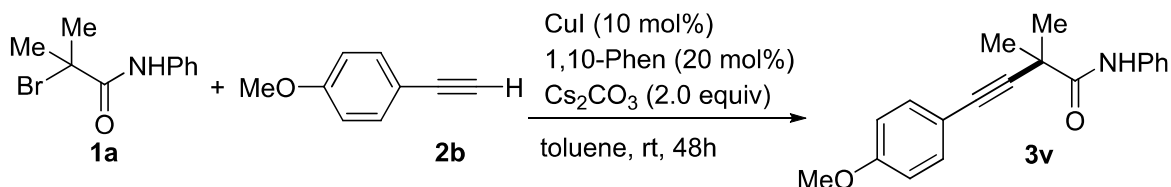


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1u** (126 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.4 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.0 mg, 0.10 mmol)、水酸化ナトリウム (39.7 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをし

た。反応器を 50 °C にて 72 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =8:1, v/v)にて精製し、アルキン **3u** を収量 68.8 mg (0.225 mmol)、収率 45%で得た。

White solid; Mp: 129-131 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (brs, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.41 (ddd, *J* = 12.9, 4.4 Hz, 2H), 1.79 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.04, 137.71, 131.92, 129.28, 129.26, 128.82, 124.83, 121.97, 119.98, 89.93, 88.33, 64.61, 44.66, 34.78; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3382, 3340, 2958, 2854, 1685, 1598, 1523, 1440, 1314, 1244, 1121, 754, 690; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₀H₂₀NO₂ 306.1494, found 306.1494.

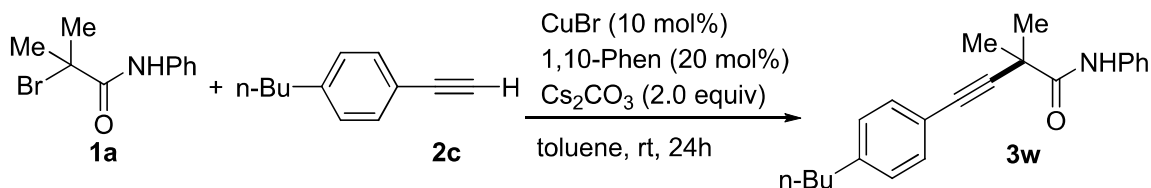
4-(4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-*N*-phenylbut-3-ynamide (**3v**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (120 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (10.0 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.3 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (327 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2b** (97 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 48 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、アルキン **3v** を収量 90.0 mg (0.307 mmol)、収率 62%で得た。

White solid; Mp = 88-89 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (brs, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.62 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 172.04, 160.05, 137.90, 133.25, 129.15, 124.54, 119.82, 114.42, 114.26, 90.53, 85.84, 55.48, 40.56, 27.87; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3381, 3313, 2980, 1686, 1605, 1509, 1439, 1248, 1169, 1032, 832, 758, 692; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₂₀NO₂ 294.1494, found 294.1494.

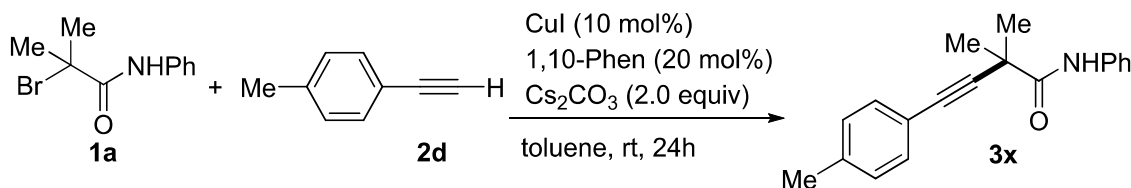
4-(4-butylphenyl)-2,2-dimethyl-*N*-phenylbut-3-ynamide (**3w**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (120 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.6 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.1 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (322 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2c** (0.13 mL, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3w** を収量 123 mg (0.386 mmol)、収率 78%で得た。

Yellow liquid; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (brs, 1H), 7.56 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.35 (sext, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.04, 144.14, 137.93, 131.75, 129.20, 128.81, 124.60, 119.87, 119.50, 91.23, 86.12, 40.52, 35.67, 33.49, 27.79, 22.36, 14.00; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3383, 2957, 2929, 2858, 1686, 1597, 1522, 1438, 1311, 833, 756, 690; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}$ 320.2014, found 320.2013.

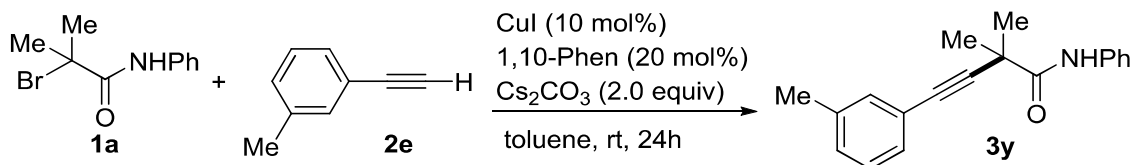
2,2-dimethyl-*N*-phenyl-4-(*p*-tolyl)but-3-ynamide (**3x**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.4 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.1 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2d** (85.1 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3x** を収量 105 mg (0.377 mmol)、収率 75%で得た。

White solid; Mp = 106-107 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (brs, 1H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.62 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.03, 139.11, 137.92, 131.73, 129.44, 129.20, 124.60, 119.86, 119.30, 100.71, 91.23, 86.07, 40.51, 27.78, 21.59; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3385, 3313, 2979, 2932, 1670, 1597, 1524, 1440, 1312, 815, 752, 692; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}$ 278.1544, found 278.1546.

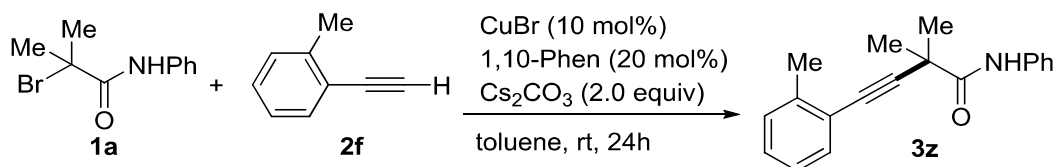
2,2-dimethyl-*N*-phenyl-4-(*m*-tolyl)but-3-ynamide (**3y**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (120 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.5 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.4 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2e** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3y** を収量 105 mg (0.379 mmol)、収率 76%で得た。

Yellow solid; Mp = 84-85 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (brs, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.63 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.93, 138.45, 137.90, 132.43, 129.78, 129.20, 128.90, 128.58, 124.62, 122.19, 119.89, 91.54, 86.12, 40.49, 27.77, 21.30; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3384, 2978, 2933, 1690, 1598, 1524, 1438, 1312, 783, 757, 690; HRMS (ESI-MS) m/z [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₂₀NO 278.1544, found 278.1544.

2,2-dimethyl-*N*-phenyl-4-(*p*-tolyl)but-3-ynamide (**3z**)の合成

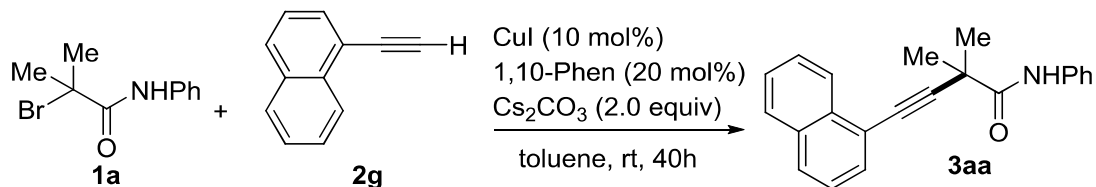


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.3 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.3 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2f** (95 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3z** を収量 108 mg (0.390 mmol)、収率 78%で得た。

Yellow liquid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (brs, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.85, 140.14, 137.85, 132.03, 129.75, 129.17, 128.86, 125.91, 124.59, 122.15, 119.78, 95.96, 84.94, 40.76, 27.96, 20.96; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3384, 2977, 2933, 1685, 1597, 1521, 1438, 1310, 1242, 754, 690; HRMS (ESI-MS) m/z [M+H⁺] Calcd

for C₁₉H₂₀NO 278.1544, found 278.1544.

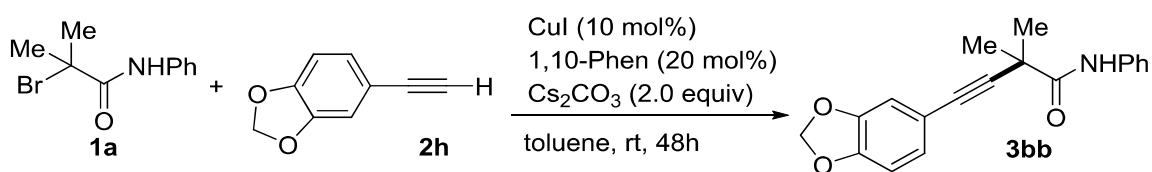
2,2-dimethyl-4-(naphthalen-1-yl)-*N*-phenylbut-3-ynamide (**3aa**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.3 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.9 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (325 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2g** (115 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 40 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)と GPC にて精製し、アルキン **3aa** を収量 92.8 mg (0.296 mmol)、収率 59%で得た。

Yellow viscous oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (brs, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 4.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.85, 137.92, 133.46, 133.42, 130.80, 129.44, 129.23, 128.74, 127.35, 126.79, 125.73, 125.42, 124.66, 119.93, 119.83, 96.90, 84.13, 40.90, 27.95; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3384, 3056, 2978, 2934, 1689, 1598, 1524, 1438, 1312, 799, 773, 757, 692; HRMS (ESI-MS) m/z [M+H⁺] Calcd for C₂₂H₂₀NO 314.1545, found 314.1544.

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2,2-dimethyl-*N*-phenylbut-3-ynamide (**3bb**)の合成

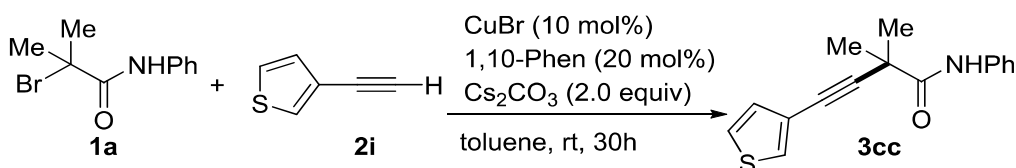


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (120 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.7 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (17.8 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (327 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2h** (110 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 48 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、アルキン **3bb** を収量 91.3 mg (0.297 mmol)、収率 60%で得た。

White solid; Mp = 110-111 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (brs, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz,

1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 1.61 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.96, 148.43, 147.78, 137.89, 129.21, 126.49, 124.62, 119.86, 115.56, 111.76, 108.73, 101.60, 90.25, 85.79, 40.47, 27.76; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3382, 3313, 2980, 2899, 2934, 2240, 1683, 1598, 1523, 1487, 1438, 1312, 1036, 905, 810, 724, 690; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 308.1286, found 308.1287.

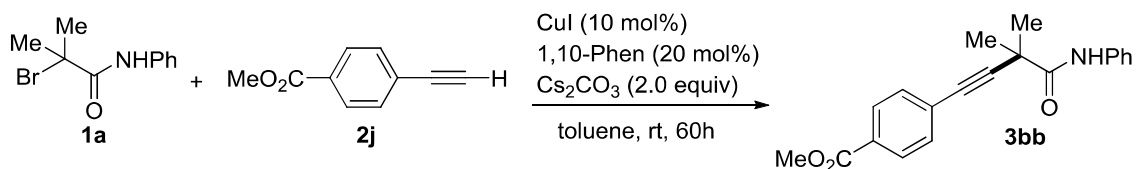
2,2-dimethyl-*N*-phenyl-4-(trimethylsilyl)but-3-ynamide (**3cc**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.3 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (17.8 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (327 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2i** (97 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 30 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、アルキン **3cc** を収量 95.7 mg (0.355 mmol)、収率 71%で得た。

Yellow solid; Mp = 95-96 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (brs, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.62 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.91, 137.96, 130.06, 129.40, 129.29, 125.99, 124.74, 121.45, 120.00, 100.80, 91.64, 81.14, 40.60, 27.83; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3383, 3107, 2979, 1683, 1597, 1524, 1439, 1312, 782, 756, 691; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NOS}$ 270.0952, found 270.0958.

Methyl 4-(3,3-dimethyl-4-oxo-4-(phenylamino)but-1-yn-1-yl)benzoate (**3dd**)の合成

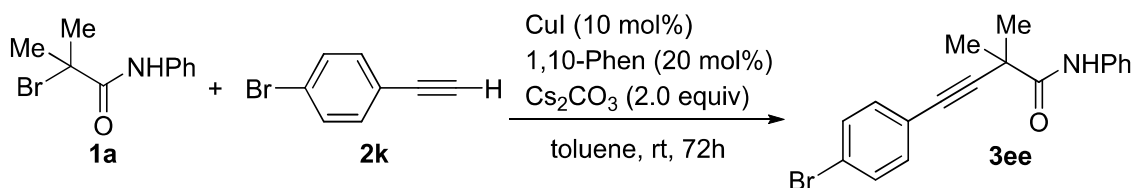


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (120 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.8 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (17.8 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (327 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2j** (97 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 60 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc

=25:1, v/v)にて精製し、アルキン **3dd** を収量 88.7 mg (0.276 mmol)、収率 56% で得た。

White solid; Mp = 105-106 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (brs, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56-7.54 (m, 4H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.64 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.40, 166.59, 137.76, 131.81, 130.22, 129.83, 129.25, 127.02, 124.78, 119.96, 94.91, 85.20, 52.44, 40.56, 27.65; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3386, 2981, 2950, 1719, 1685, 1600, 1523, 1436, 1272, 1107, 857, 768, 692; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₀H₂₀NO₃ 322.1443, found 322.1446.

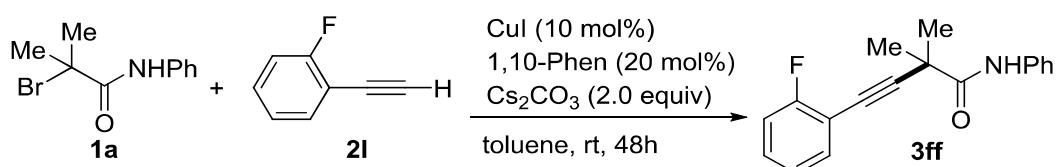
4-(4-bromophenyl)-2,2-dimethyl-N-phenylbut-3-ynamide (**3ee**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.2 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (17.9 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2k** (136 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 72 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =25:1, v/v)と GPC にて精製し、アルキン **3ee** を収量 141 mg (0.410 mmol)、収率 82% で得た。

White solid; Mp = 109-110 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (brs, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.48, 137.76, 133.26, 131.95, 129.21, 124.71, 123.19, 121.30, 119.89, 93.15, 84.91, 40.58, 27.73; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3388, 2980, 2935, 1688, 1599, 1526, 1440, 1313, 1070, 1010, 823, 757, 690; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₁₇BrNO 342.0493, found 342.0492.

4-(2-fluorophenyl)-2,2-dimethyl-N-phenylbut-3-ynamide (**3ff**)の合成

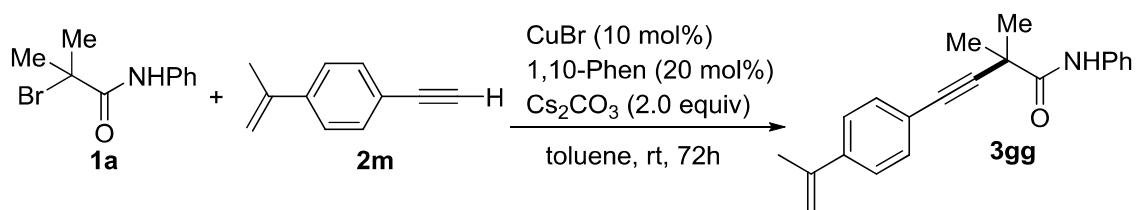


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、ヨウ化銅(I) (9.6 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.3 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2l** (97 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。

反応器を室温にて 48 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3ff** を収量 109 mg (0.387 mmol)、収率 78% で得た。

White solid; Mp = 93-94 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (brs, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.17-7.11 (m, 3H), 1.64 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.45, 163.24 (*J* = 250 Hz), 138.02, 133.10, 130.51 (d, *J* = 7.8 Hz), 129.16, 124.54, 124.38 (d, *J* = 3.7 Hz), 119.71, 115.67 (d, *J* = 20.7 Hz), 111.10 (d, *J* = 15.1 Hz), 97.69 (d, *J* = 3.9 Hz), 79.43, 40.70, 27.58; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3386, 3295, 2984, 2932, 1669, 1597, 1526, 1440, 1312, 1260, 756, 692; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₁₈H₁₇FNO 282.1294, found 282.1294.

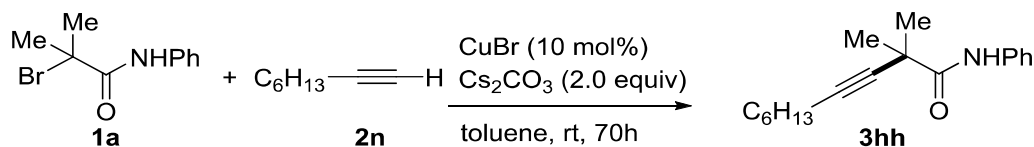
2,2-dimethyl-*N*-phenyl-4-(4-(prop-1-en-2-yl)phenyl)but-3-ynamide (**3gg**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.1 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.0 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2m** (105 mg, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 72 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =25:1, v/v)にて精製し、アルキン **3gg** を収量 111 mg (0.365 mmol)、収率 73% で得た。

Yellow solid; Mp = 107-108 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (brs, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 4H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.64 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.78, 142.52, 141.66, 137.85, 131.68, 129.16, 125.70, 124.59, 121.19, 119.83, 113.69, 92.37, 85.90, 40.59, 27.80, 21.74; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3386, 2977, 2934, 1687, 1597, 1523, 1439, 1311, 895, 841, 756, 691; HRMS (ESI-MS) *m/z* [M+H⁺] Calcd for C₂₁H₂₂NO 304.1701, found 304.1701.

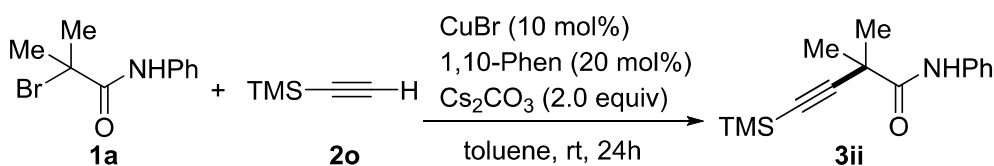
2,2-dimethyl-*N*-phenyldec-3-ynamide (**3hh**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (120 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.3 mg, 0.050 mmol)、炭酸セシウム (329 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2n** (0.11 mL, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 70 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3hh** を収量 68.5 mg (0.252 mmol)、収率 51%で得た。

Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (brs, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.45-1.43 (m, 2H), 1.33-1.31 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.53, 137.99, 129.13, 124.42, 119.62, 86.49, 83.39, 40.08, 31.46, 28.90, 28.79, 28.03, 22.69, 18.90, 14.17; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3379, 2930, 2858, 2249, 1683, 1597, 1439, 1311, 906, 728, 690; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}$ 272.2014, found 272.2017.

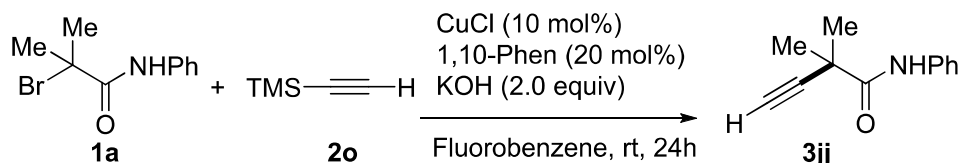
2,2-dimethyl-*N*-phenyl-4-(trimethylsilyl)but-3-ynamide (**3ii**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.1 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (17.8 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2o** (0.10 mL, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキン **3ii** を収量 103 mg (0.397 mmol)、収率 79%で得た。

Colorless oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (brs, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.52 (s, 6H), 0.25 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.55, 137.94, 129.22, 124.50, 119.41, 109.55, 90.61, 40.77, 27.56, 0.13; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3381, 2959, 2158, 1689, 1599, 1524, 1439, 1310, 1249, 756, 690; HRMS (ESI-MS) m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOSi}$ 260.1471, found 260.1472.

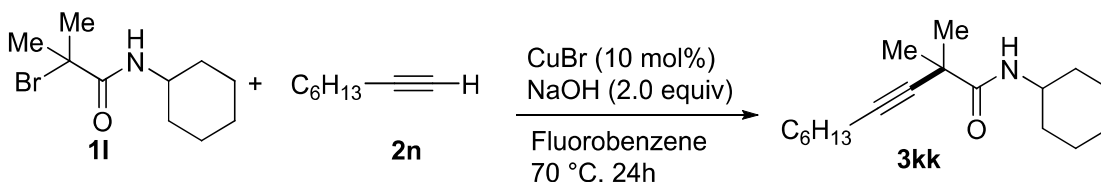
2,2-dimethyl-*N*-phenylbut-3-ynamide (**3jj**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、塩化銅(I) (5.0 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.3 mg, 0.10 mmol)、水酸化カリウム (59.2 mg, 1.05 mmol)、アセチレン **2o** (0.10 mL, 0.75 mmol)、フルオロベンゼン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 30:1, v/v) にて精製し、アルキン **3jj** を収量 28.4 mg (0.152 mmol)、収率 30% で得た。

White solid; Mp = 122-123 °C;; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.24 (m, 6H), 7.19-7.18 (m, 2H), 7.09-7.08 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.48 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.37, 142.43, 137.48, 130.26, 128.96, 128.73, 128.46, 128.19, 127.50, 87.13, 72.53, 56.26, 38.39, 29.90; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3294, 3247, 2982, 2935, 1643, 1595, 1495, 1453, 1389, 1266, 1167, 741, 699; HRMS (ESI-MS) m/z [M+H⁺] Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}$ 278.1545, found 278.1545.

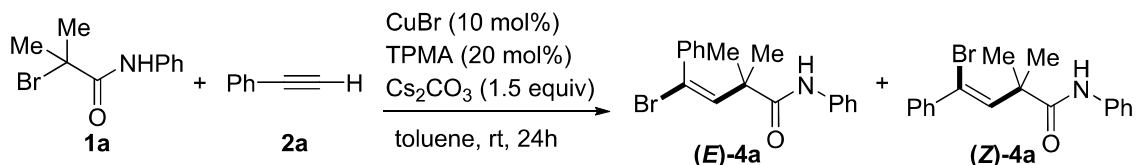
N-cyclohexyl-2,2-dimethyldec-3-ynamide (**3kk**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1l** (124 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.4 mg, 0.050 mmol)、水酸化ナトリウム (40.0 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2n** (0.11 mL, 0.75 mmol)、フルオロベンゼン (1.0 mL) を加え、キャップをした。反応器を 70 °C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 15:1, v/v) にて精製し、アルキン **3kk** を収量 71.7 mg (0.258 mmol)、収率 52% で得た。

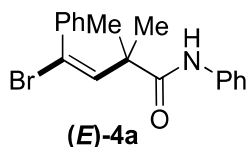
Colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (brs, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.51 (quin, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42-1.28 (m, 15H), 1.24-1.12 (m, 3H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 173.30, 85.23, 83.80, 48.09, 39.04, 32.92, 31.40, 28.82, 28.64, 27.87, 25.64, 24.70, 22.65, 18.75, 14.13; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3402, 2929, 2855, 2242, 1665, 1507, 1450, 1251, 1176.

4-bromo-2,2-dimethyl-N,4-diphenylbut-3-enamide (**4a**)の合成



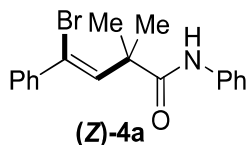
5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.3 mg, 0.050 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (29.0 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (248 mg, 0.75 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=10:1, v/v)にて精製し、(*E*)-**4a** を収量 83.5 mg (0.243 mmol)、収率 49%で得た。また (*Z*)-**4a** を収量 19.7 mg (0.0572 mmol)、収率 11%で得た。

(*E*)-4-bromo-2,2-dimethyl-N,4-diphenylbut-3-enamide



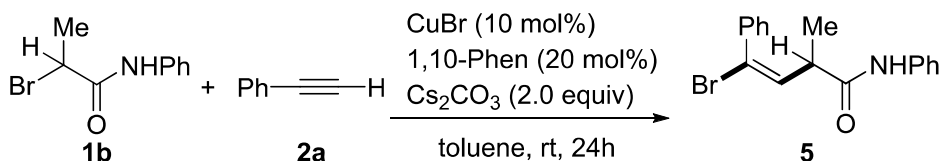
White solid; Mp: 77-78 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.20 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 1.29 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 173.19, 138.97, 138.28, 137.77, 129.13, 128.99, 128.47, 128.46, 124.42, 124.40, 119.88, 47.11, 27.48; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3317, 3056, 2971, 1662, 1597, 1522, 1438, 1312, 1241, 754, 691; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrNO}$ 344.0650, found 344.0647.

(*Z*)-4-bromo-2,2-dimethyl-N,4-diphenylbut-3-enamide



Yellow solid; Mp: 80-81 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.57 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 1.60 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 173.86, 139.84, 138.29, 136.00, 129.35, 129.07, 128.72, 128.59, 127.62, 124.39, 120.38, 46.63, 26.83; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3318, 3057, 2970, 1669, 1597, 1522, 1438, 1314, 1246, 757, 692; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrNO}$ 344.0650, found 344.0651.

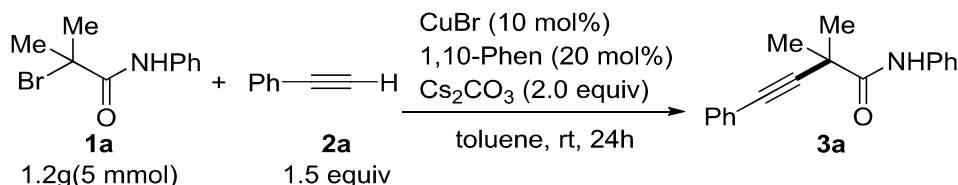
2-Methyl-*N*,4-diphenylbut-3-ynamide (**5**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド (114 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.5 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (17.8 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、アルケン **5** を収量 40.7 mg (0.123 mmol)、収率 25%で得た。

White solid; Mp = 135-136 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (brs, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.74 (ddd, J = 6.9 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.87, 138.91, 137.93, 131.03, 129.24, 129.15, 128.54, 127.81, 127.73, 124.52, 119.98, 46.00, 16.83; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3297, 3057, 2974, 1659, 1600, 1541, 1441, 1309, 754, 691.

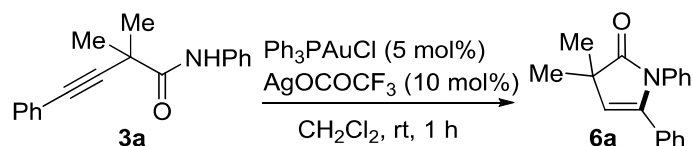
グラムスケールでの2,2-dimethyl-*N*,4-diphenylbut-3-ynamide (**3a**)の合成(Scheme 3-30)



50 mL ナスフラスコに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (1208 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (73.0 mg, 0.51 mmol)、1,10-フェナントロリン (182 mg, 1.00 mmol)、炭酸セシウム (3278 mg, 10.0 mmol)、アセチレン **2a** (0.82 mL, 7.50 mmol)、トルエン (10 mL)を加え、セプタムで封をした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、アルキン **3a** を収量 1070 mg (4.05 mmol)、収率 81%で得た。

3. Applications

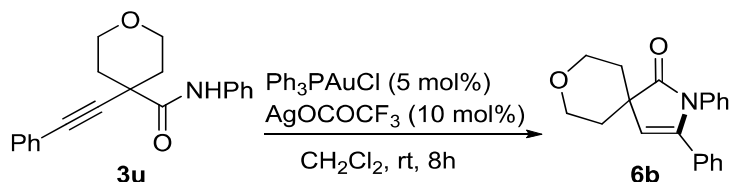
3,3-dimethyl-1,5-diphenyl-1,3-dihydro-2H-pyrrol-2-one (**6a**)の合成(Scheme 31)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、アルキン **3a** (26.1 mg, 0.099 mmol)、トリフェニルホスフィン金(I)クロリド (2.3 mg, 0.0050 mmol)、トリフルオロ酢酸銀(I) (2.3 mg, 0.010 mmol)、塩化メチレン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて1時間攪拌した後に、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、ジヒドロピロール **6a** を収量 23.9 mg (0.091 mmol)、収率 92%で得た。

White solid; Mp = 121-122 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 5H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 1.49 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.11, 151.33, 146.44, 129.26, 129.16, 128.79, 128.69, 124.98, 124.18, 123.14, 109.43, 46.05, 27.10; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3059, 2967, 2864, 1713, 1593, 1487, 1013, 927, 751, 691; HRMS (ESI-MS) m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}$ 264.1388, found 264.1388.

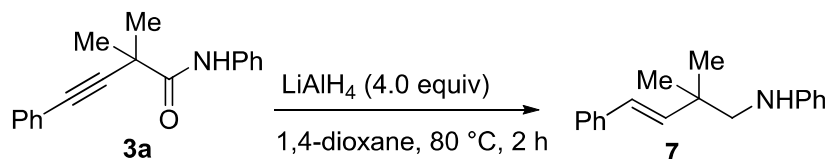
2,3-diphenyl-8-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-3-en-1-one (**6b**)の合成(Scheme 31)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、アルキン **3u** (30.9 mg, 0.099 mmol)、トリフェニルホスフィン金(I)クロリド (2.7 mg, 0.0050 mmol)、トリフルオロ酢酸銀(I) (2.5 mg, 0.010 mmol)、塩化メチレン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて8時間攪拌した後に、反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, v/v)にて精製することでジヒドロピロール **6b** を収量 28.3 mg (0.093 mmol)、収率 92%で得た。

White solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39-7.35 (m, 5H), 7.25 (brs, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.16 (dt, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.76 (brs, 1H), 1.73 (brs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.76, 152.77, 146.01, 129.60, 128.91, 128.84, 128.78, 125.12, 124.44, 123.32, 104.90, 64.38, 47.91, 35.92.

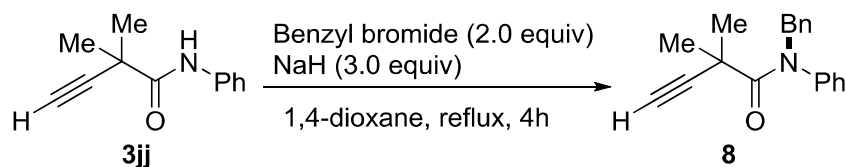
(*E*)-*N*-(2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-en-1-yl)aniline (**7**)の合成(Scheme 33)。



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、LiAlH₄ (15.4 mg, 0.40 mmol)と 1,4-ジオキサン (1.0 mL)、アルキン **3a** (26.7 mg, 0.10 mmol)を加え、80 °C で2 時間加熱攪拌した。得られた反応混合物を 0 °C に冷却し、蒸留水 (1.5 mL)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5 mL)を加えてクエンチした。得られた水溶液を塩化メチレン (10 mL×3)にて抽出した。得られた有機相を飽和食塩水(10 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、沈殿をろ過した。得られたろ液ををエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、還元体 **7** を収量 20.0 mg (0.080 mmol)、収率 80%で得た⁴⁸⁾。

Yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 7.8, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (*J* = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.60 (brs, 1H), 3.06 (s, 2H), 1.22 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.95, 137.89, 137.48, 129.39, 128.76, 128.25, 127.45, 126.37, 117.26, 112.91, 54.66, 37.83, 25.74.

2,2-dimethyl-*N*-phenylbut-3-ynamide (**8**)の合成(Scheme 34)

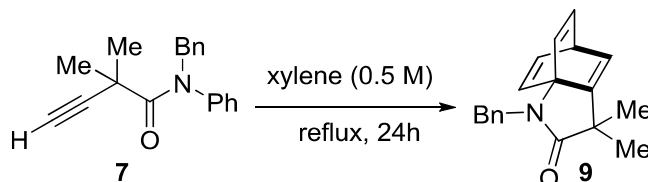


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、水素化ナトリウム (60wt%, 11.9 mg, 0.30 mmol)とアルキン **3jj** (18.7 mg, 0.10 mmol)、1,4-ジオキサン(1.0 mL)を加えた後に臭化ベンジル (24μL, 0.20 mmol)を滴下し 100 °C にて 4 時間攪拌した。得られた反応混合物を蒸留水 (10 mL)に加え、得られた水溶液をジエチルエーテル(10 mL×3)にて抽出した。得られた有機相を飽和食塩水 (10 mL)にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥、沈殿をろ過した。得られたろ液ををエバポレーターを用いて濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、ベンジル化体 **8** を収量 23.3 mg (0.084 mmol)、収率 84%で得た。

Colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.24 (m, 6H), 7.19-7.18 (m, 2H), 7.09-7.08 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.48 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.37, 142.43, 137.48, 130.26, 128.96, 128.73, 128.46, 128.19, 127.50, 87.13, 72.53, 56.26, 38.39, 29.90; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3294, 3247, 2982, 2935, 1643, 1595, 1495, 1453, 1389, 1266, 1167, 741, 699; HRMS (ESI-MS)

m/z [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₂₀NO 278.1545, found 278.1545.

(5r,7ar)-1-benzyl-3,3-dimethyl-3,5-dihydro-5,7a-ethenoindol-2(1H)-one (**9**)の合成 (Scheme 34)

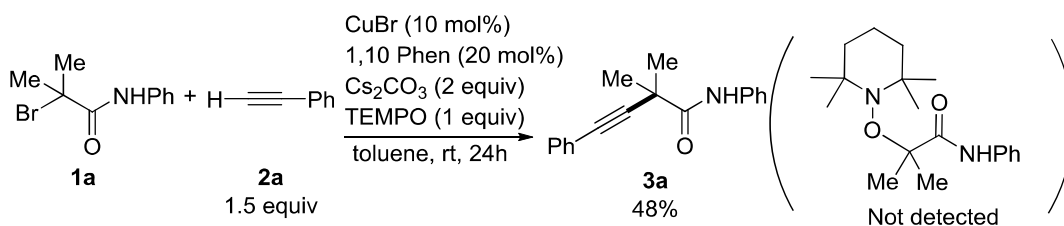


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、ベンジル化体 **7** (31.1 mg, 0.11 mmol)、キシレン(0.22 mL)を加え、キャップをした。反応器を 140 °C にて 24 時間攪拌した後に、室温まで放冷した。得られた反応混合物を直接フラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1 then 15:1, v/v)にて精製し、環化体 **9** を収量 21.5 mg (0.078 mmol)、収率 70% で得た。

White solid; Mp = 143-144 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.44 (dd, *J* = 6.5, 1.3 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 1.19 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 180.80, 159.24, 140.37, 139.45, 138.46, 128.89, 128.39, 127.93, 127.72, 77.98, 48.40, 45.47, 41.47, 25.93; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3260, 2965, 2925, 2864, 1670, 1595, 1459, 1426, 1398, 1348, 1205, 743, 701; HRMS (ESI-MS) m/z [M+H⁺] Calcd for C₁₉H₂₀NO 278.1545, found 278.1545.

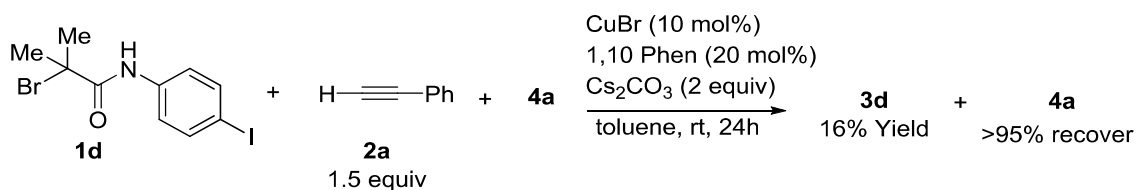
4. 反応機構の検証

TEMPO の添加実験(Scheme 3-36)



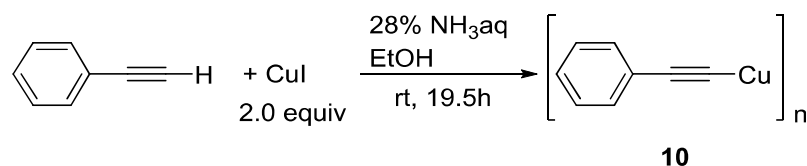
5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (122 mg, 0.50 mmol)、臭化銅(I) (7.2 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (18.1 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (328 mg, 1.00 mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド (78.7 mg, 0.50 mmol)、アセチレン **2a** (82 μ L, 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=20:1, v/v)にて精製し、アルキン **3a** を収量 63.8 mg (0.242 mmol)、収率 48% で得た。粗生成物の GC-MS および ¹H NMR 分析より TEMPO 付加体は見られなかった。

ATRA 体 **4a** から **3a** への変換の検討(Scheme 3-37)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、ATRA 体 **4a** (15.5 mg, 0.045 mmol)、 α -ブロミアミド **1d** (36.3 mg, 0.10 mmol)、臭化銅(I) (1.6 mg, 0.010 mmol)、1,10-フェナントロリン (3.6 mg, 0.02 mmol)、炭酸セシウム (65.6 mg, 0.20 mmol)、アセチレン **2a** (16 μ L, 0.15 mmol)、トルエン (0.20 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の GC-MS および ¹H NMR 分析よりカップリング体 **3a** は検出されなかった。

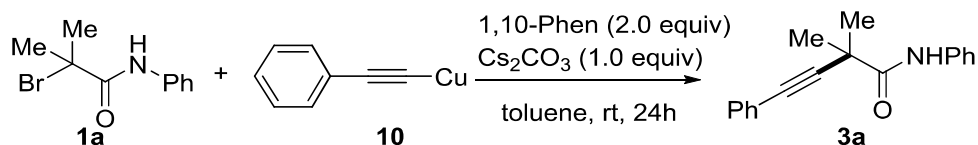
銅錯体(**10**)の合成(Scheme 3-38) ^{39, 40)}



20 mL マイクロウェーブ合成用反応器に攪拌子、ヨウ化銅(I) (950 mg, 5.0 mmol)、28%アンモニア水溶液 (12 mL)、エタノール (7.5 mL)を加え、窒素置換した。フェニルアセチレン (0.28 mL, 2.5 mmol)をゆっくりと滴下した。室温にて 19.5 時間強攪拌した後に、得られた黄色沈殿をろ過、10%アンモニア水溶液 (10 mL×3)、蒸留水 (10mL×3)、ジメチルエーテル (10 mL×3)にて洗浄し、回収した。集めた黄色固体を真空ポンプを用いて減圧乾燥した。得られた黄色個体 **10** はそのまま次の反応に用いた。

Yellow solid. Mp: 240-241°C. FT-IR (neat, cm⁻¹) 3026, 1927, 1593, 744, 681.

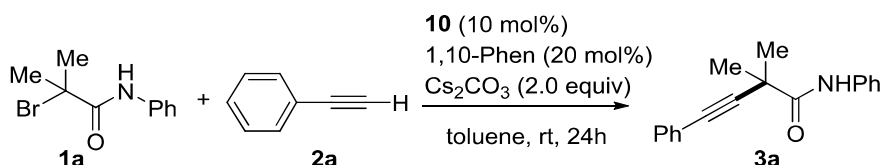
当量の銅錯体 **10** を用いた検討(Scheme 3-42)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、錯体 **10** (41.0 mg, 0.25 mmol)、1,10-フェナントロリン (90.9 mg, 0.50 mmol)、炭酸セシウム (81.6 mg, 0.25 mmol)、トルエン (0.25 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 30 分攪拌した後に、 α -ブロミアミド **1a** (60.0 mg, 0.25 mmol)のトルエン溶液 (0.75 mL)を加え、更に 24 時間攪拌した。えられた反応混合物を酢酸エチ

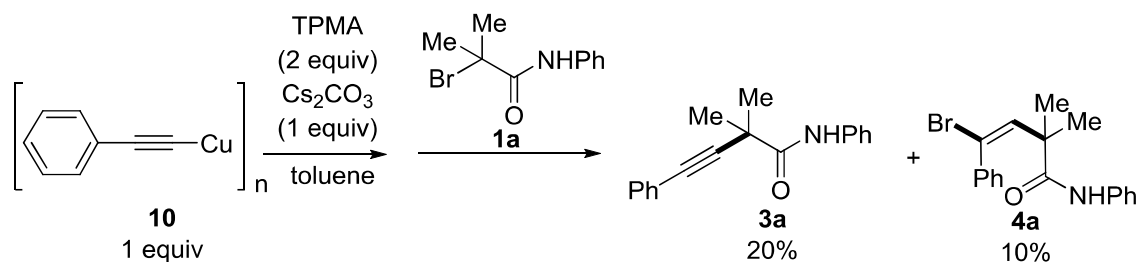
ルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の $^1\text{H NMR}$ 測定により **3a** の収率を決定した。

触媒量の銅錯体 **10** を用いた検討(Scheme 3-43)



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロミアミド **1a** (121 mg, 0.50 mmol)、銅アセチリド錯体 **10**(8.3 mg, 0.050 mmol)、1,10-フェナントロリン (19.0 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol)、アセチレン **2a** (82 μL , 0.75 mmol)、トルエン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の $^1\text{H NMR}$ 測定によりアルキン **3a** の収率を決定した。

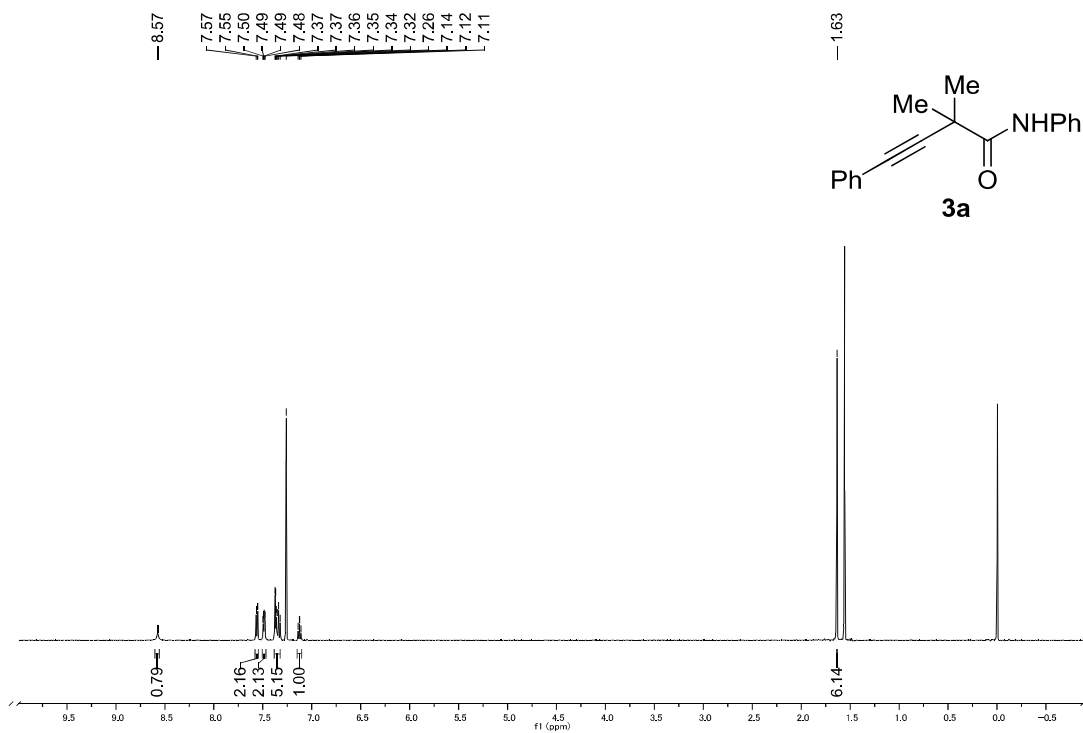
TPMA を用いた検討(Scheme 3-47)



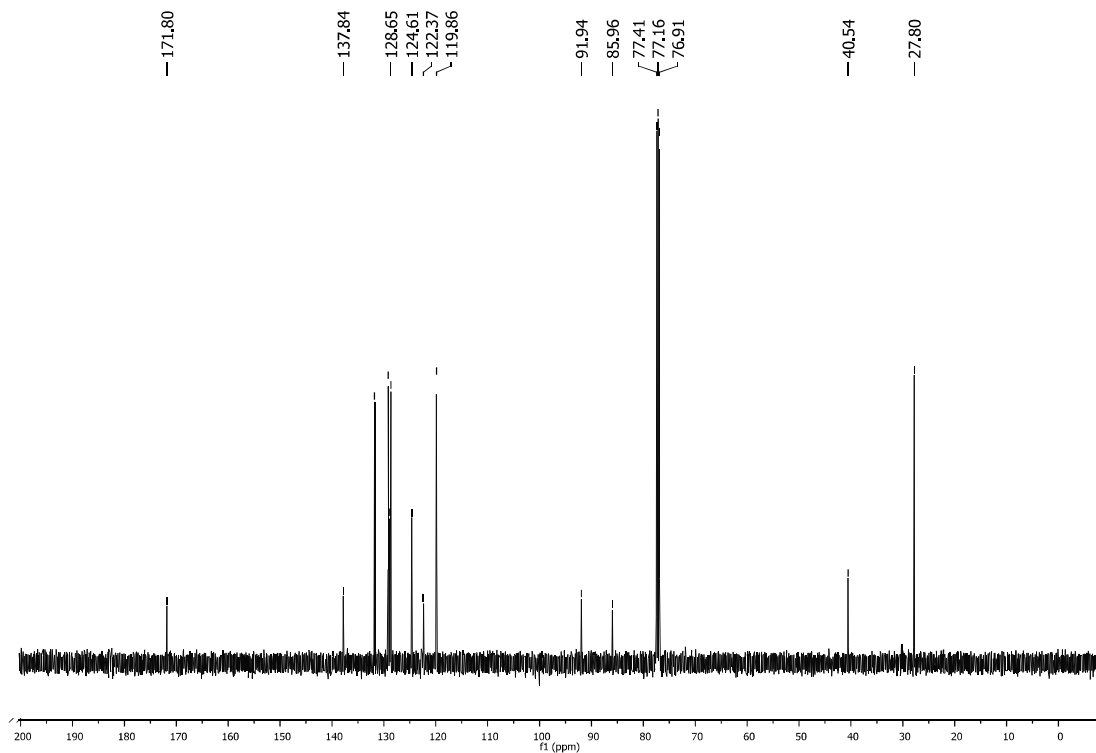
5 mL スクリューバイアルに攪拌子、錯体 **10** (41.1 mg, 0.25 mmol)、トリス(2-ピリジルメチル)アミン (146 mg, 0.25 mmol)、炭酸セシウム (81.2 mg, 0.25 mmol)、トルエン (0.25 mL)を加え、キャップをした。反応器を室温にて 30 分攪拌した後に、 α -ブロミアミド **1a** (60. mg, 0.25 mmol)のトルエン溶液 (0.75 mL)を加え、更に 24 時間攪拌した。得られた反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後、ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離した。得られたろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の $^1\text{H NMR}$ 測定により **3a** および **4a** の収率を決定した。

第9節 ^1H および ^{13}C NMR スペクトル

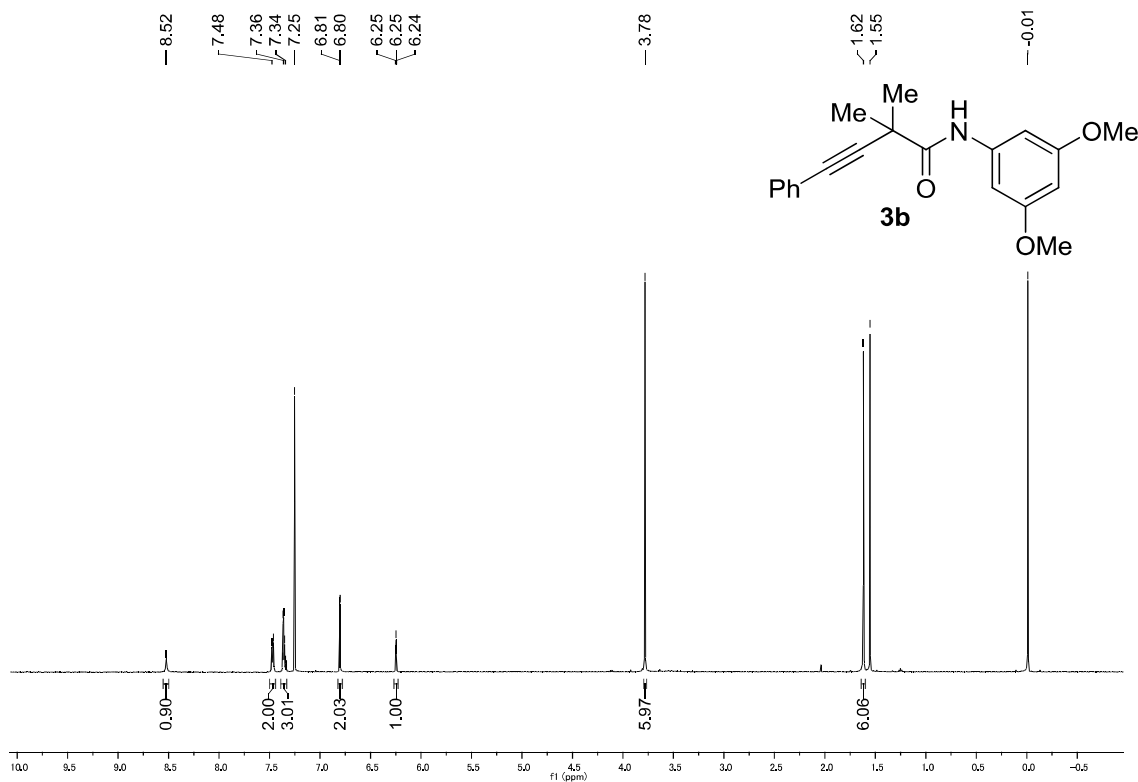
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



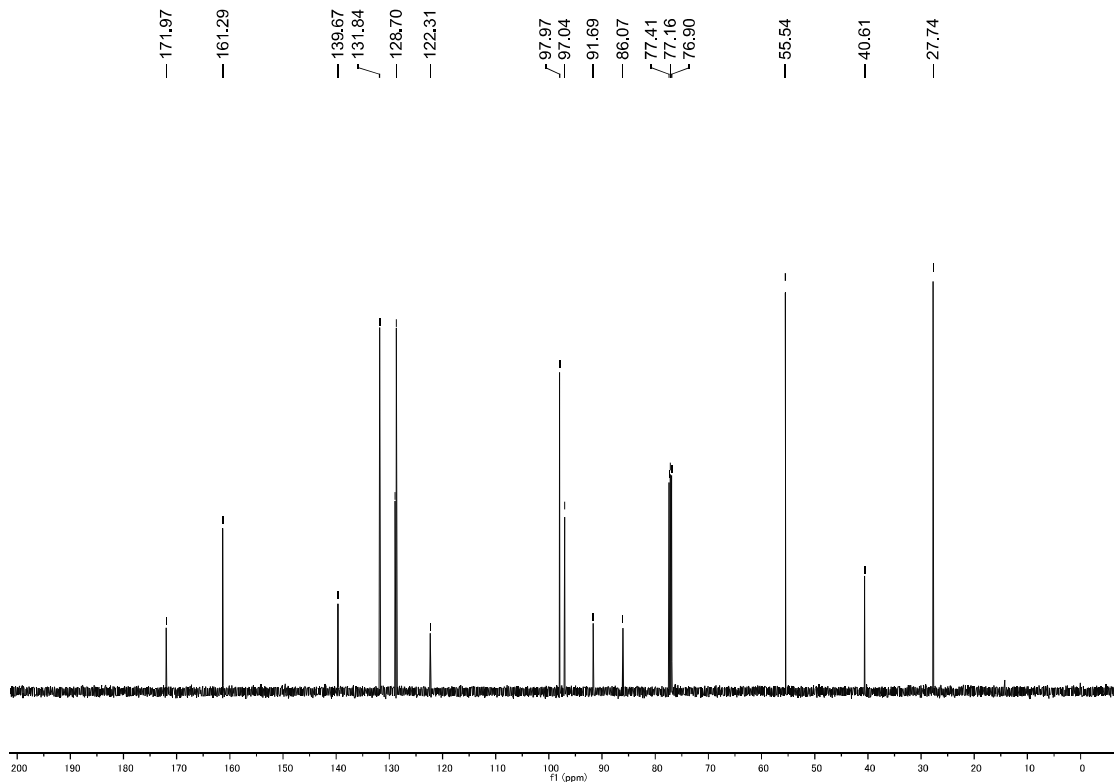
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



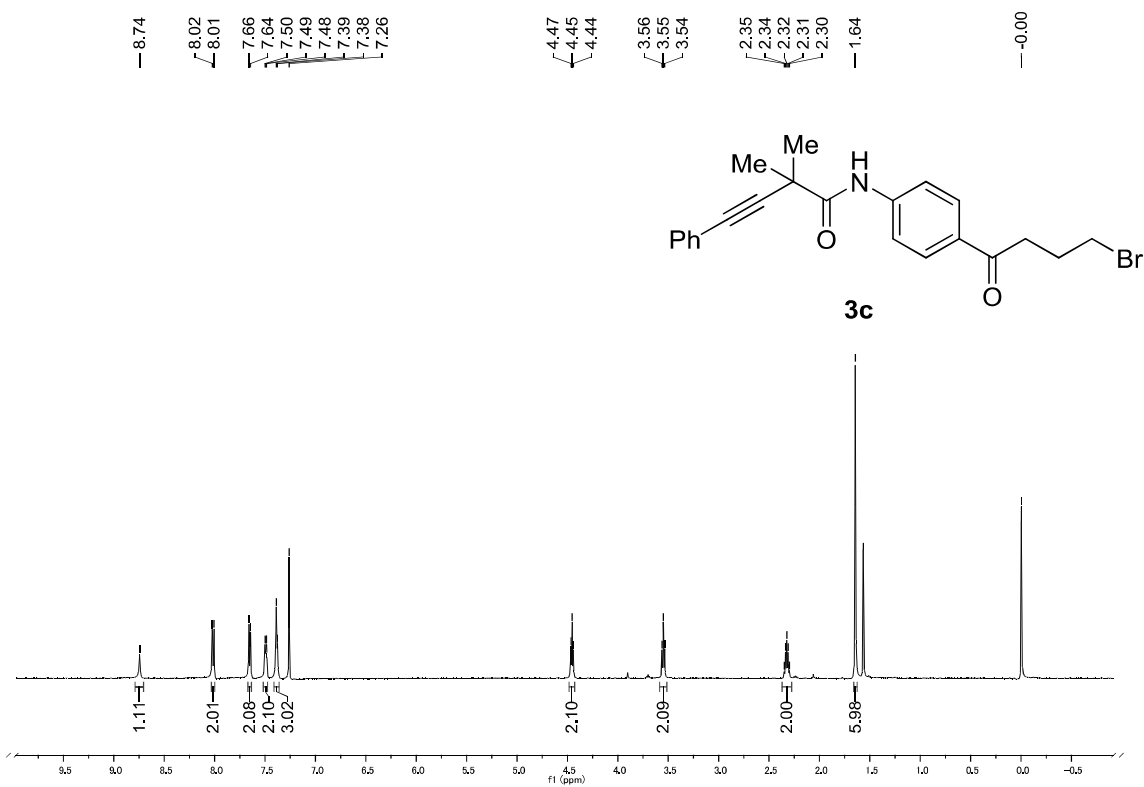
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



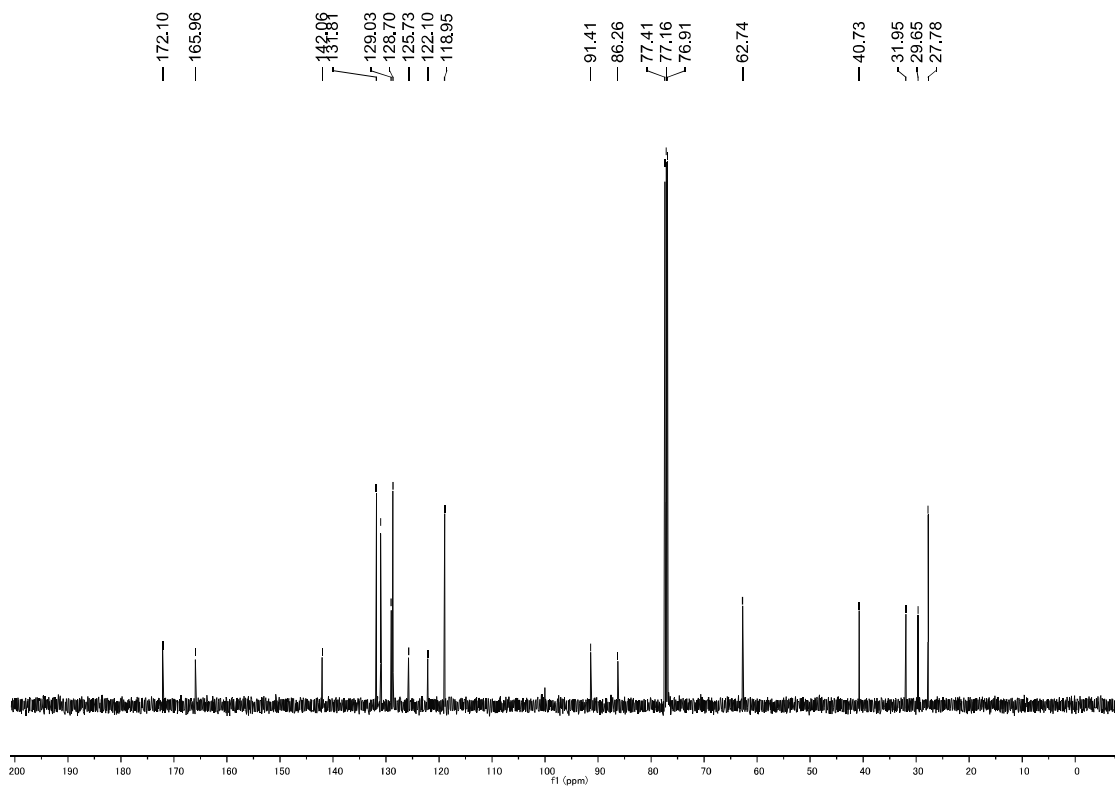
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



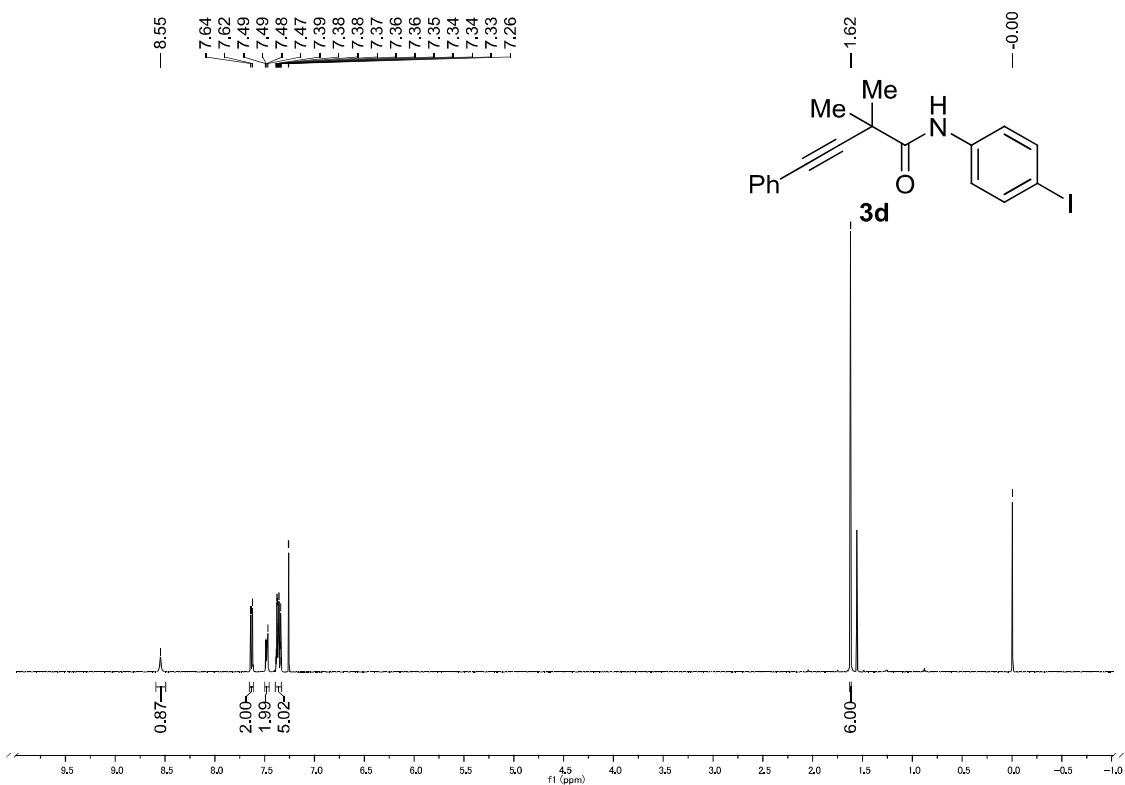
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



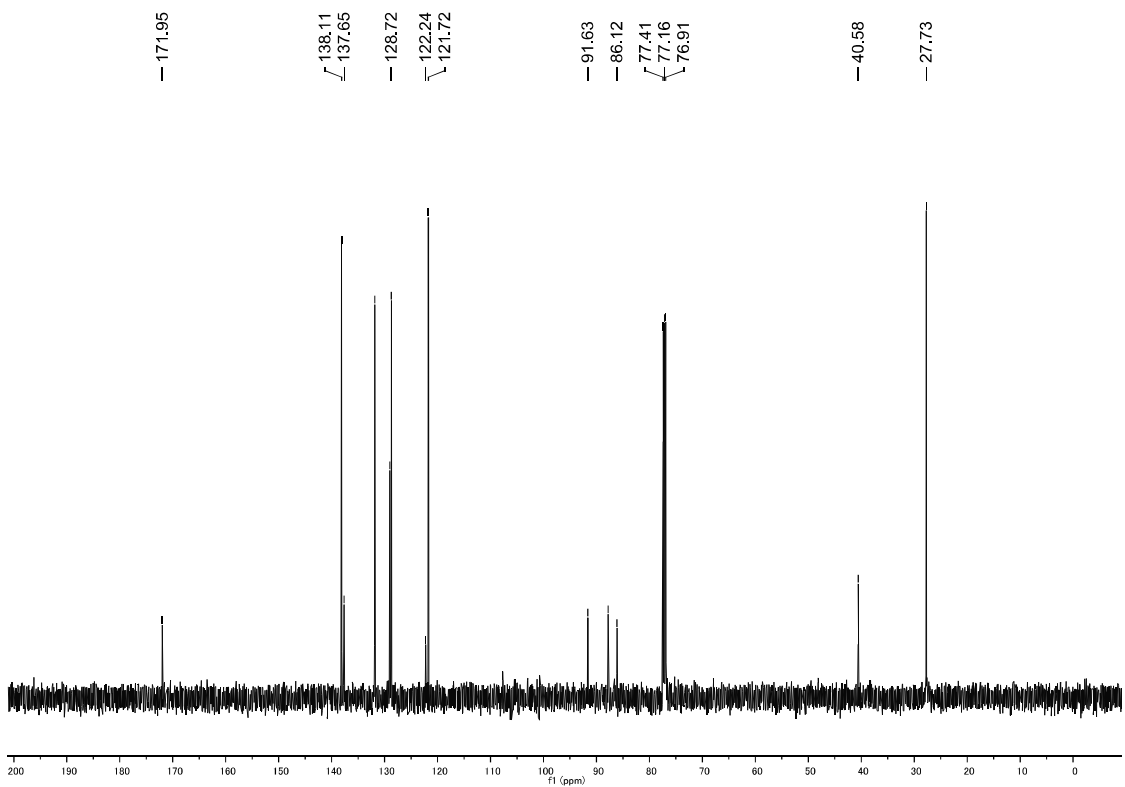
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



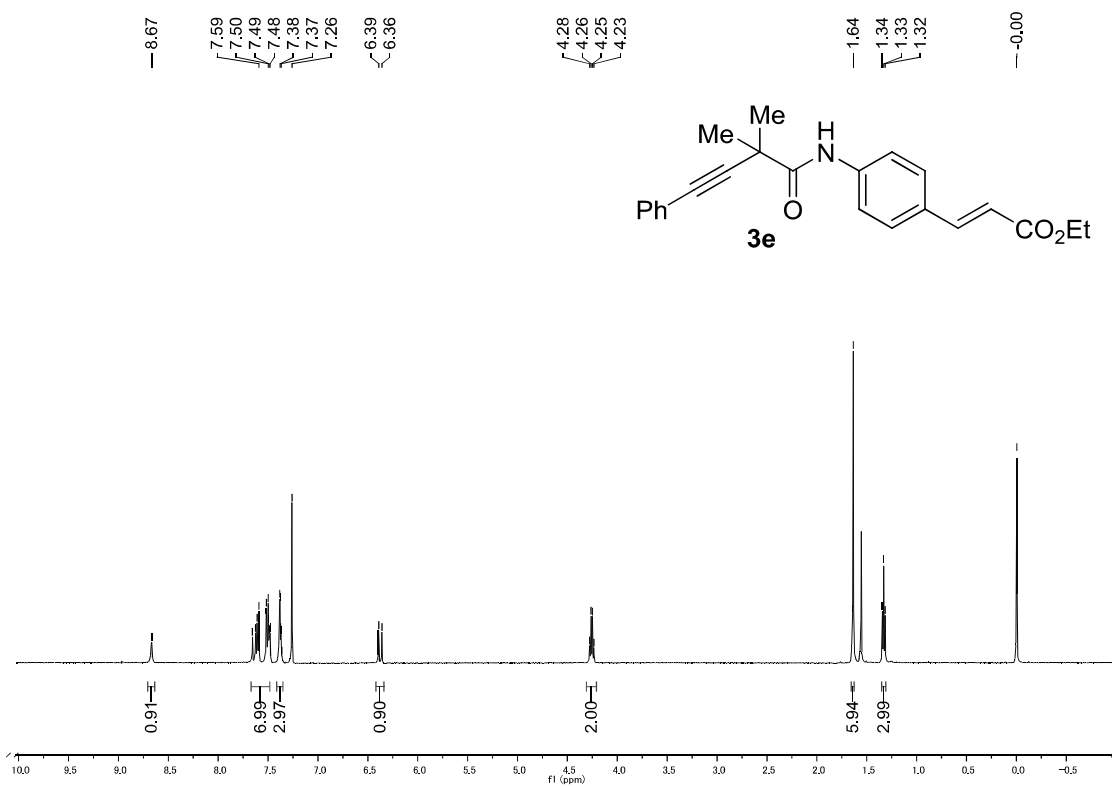
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



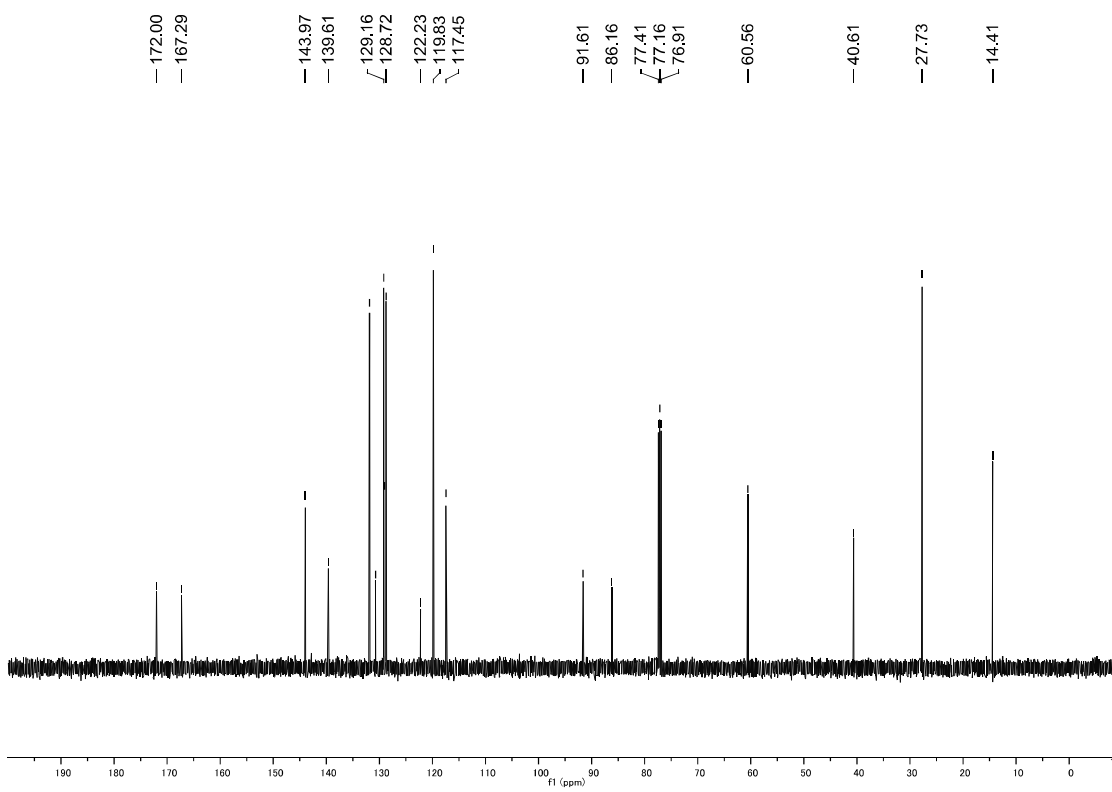
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



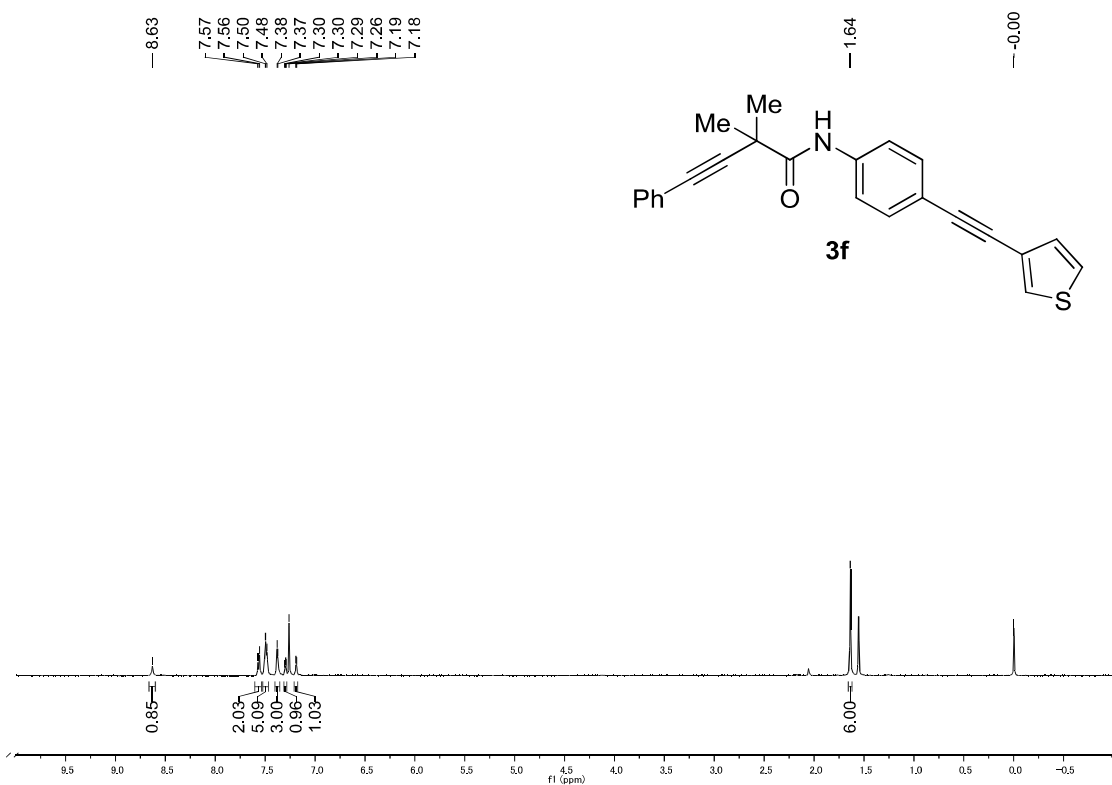
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



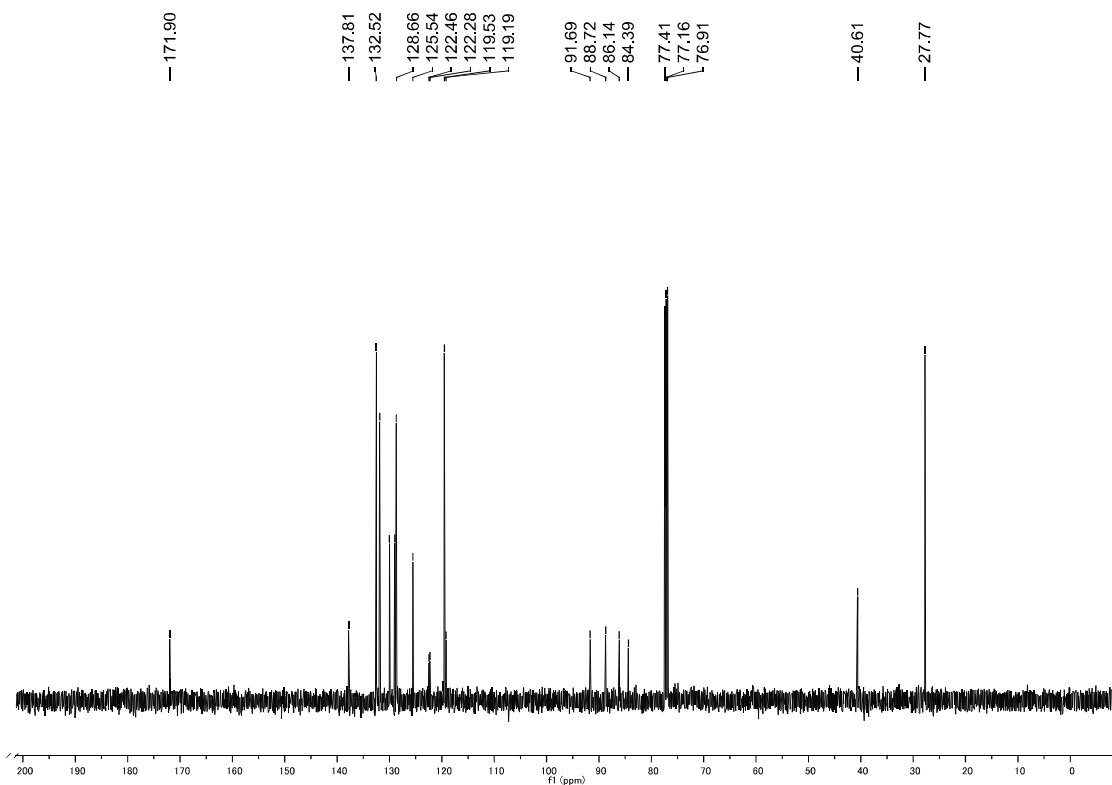
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



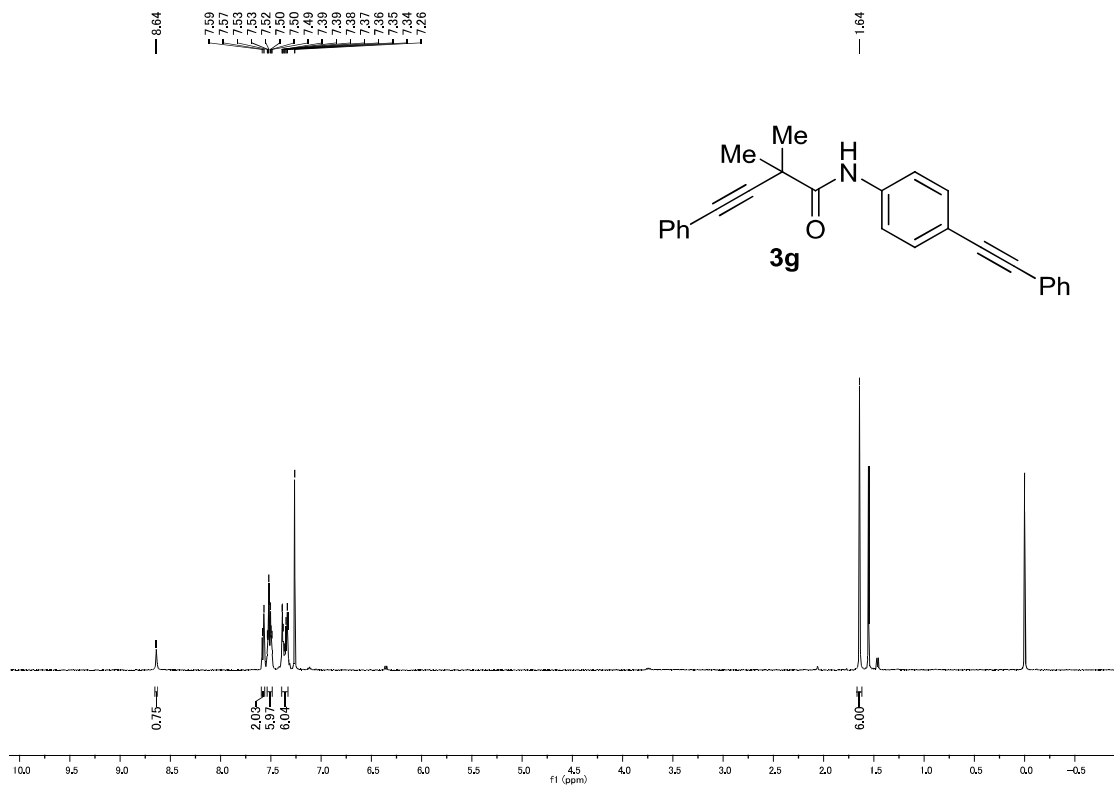
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



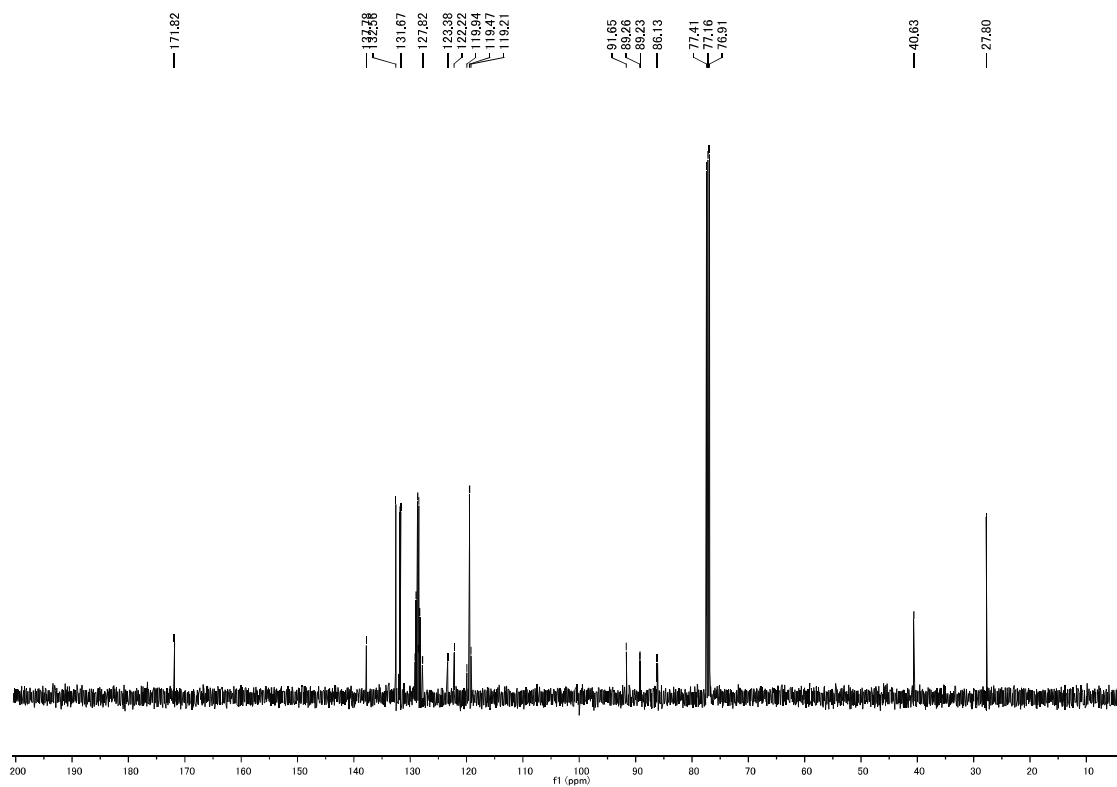
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



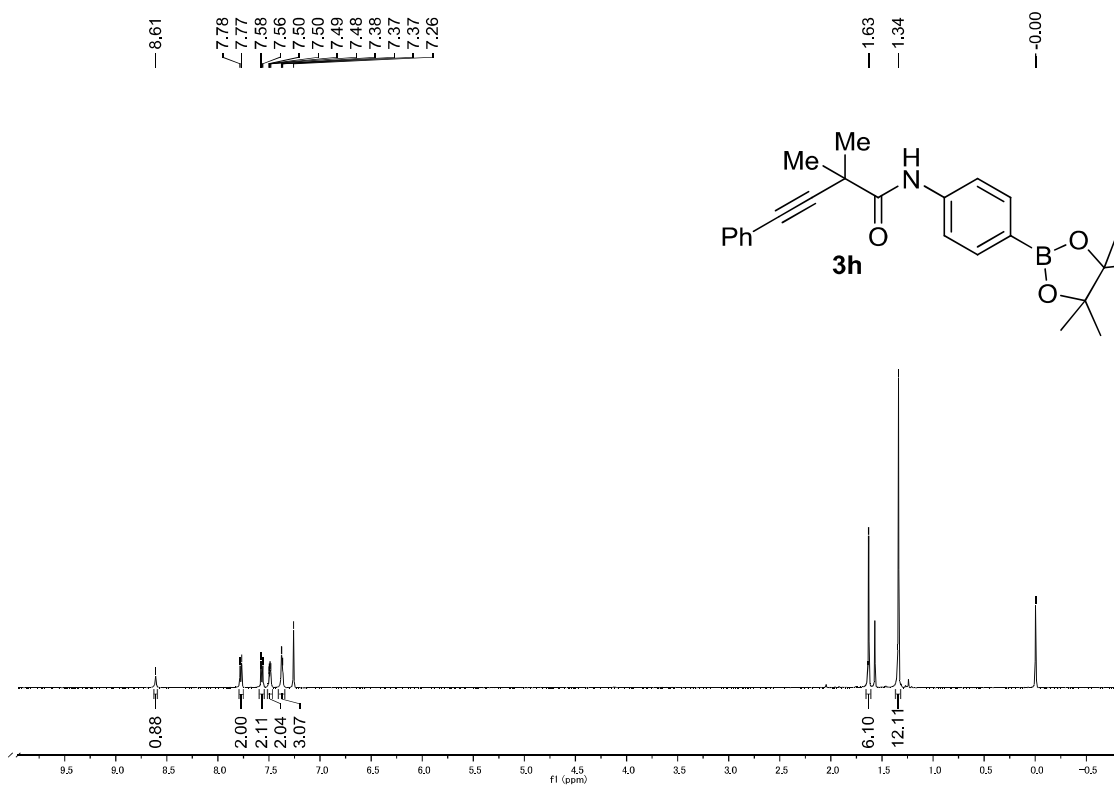
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



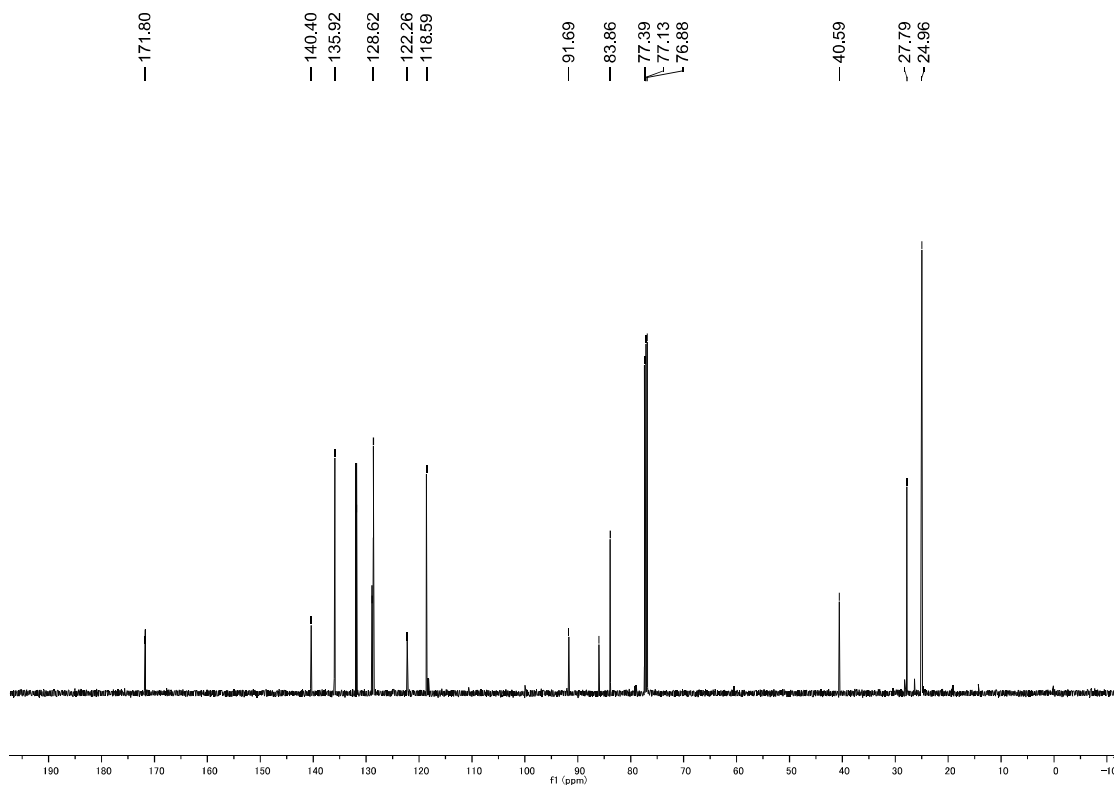
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



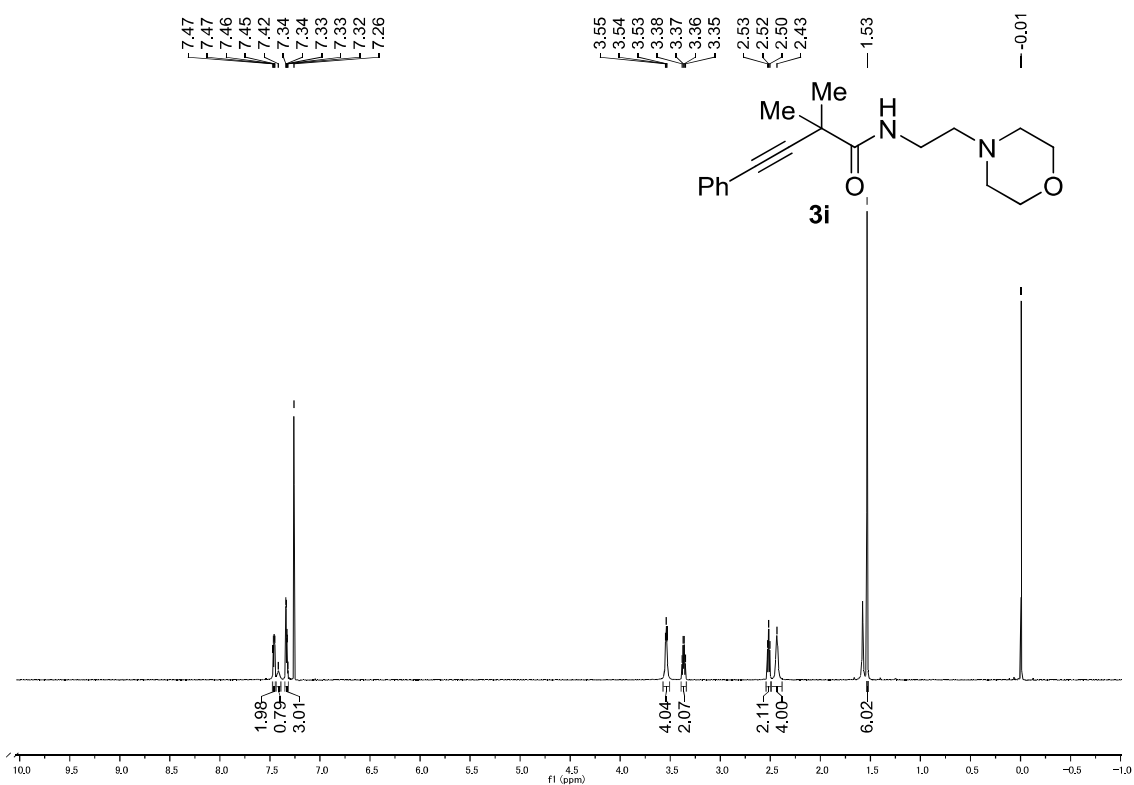
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



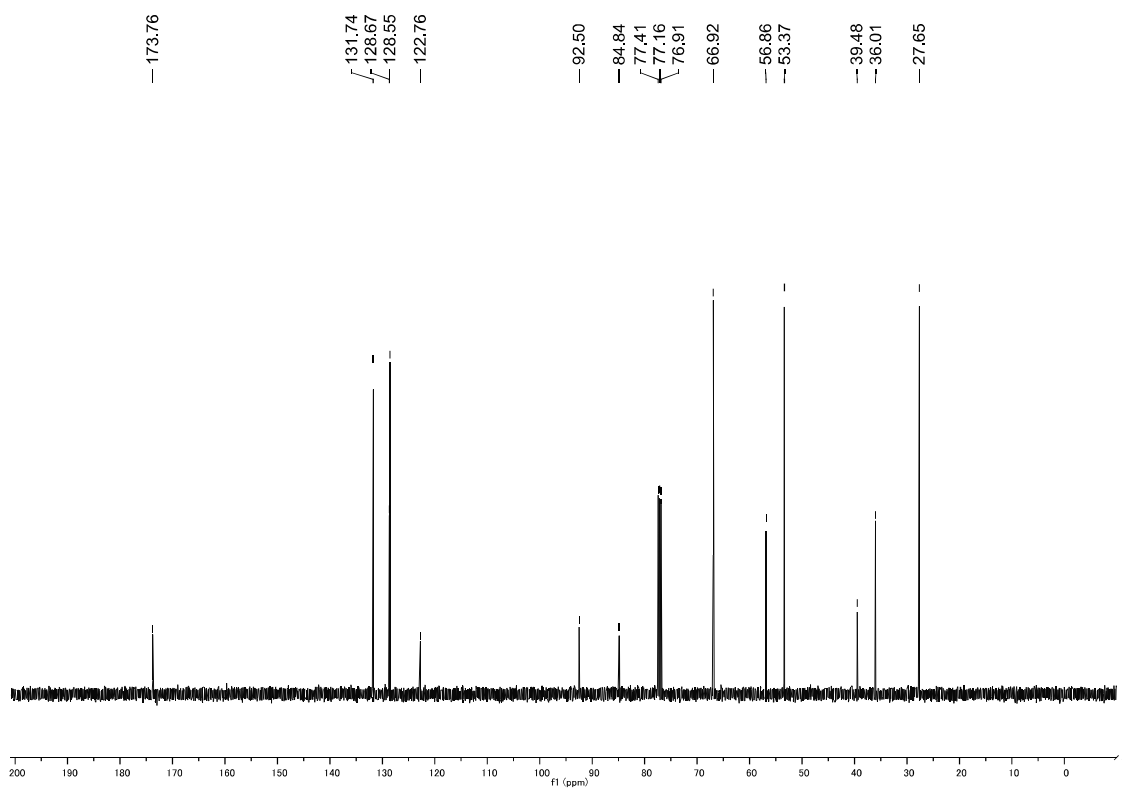
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



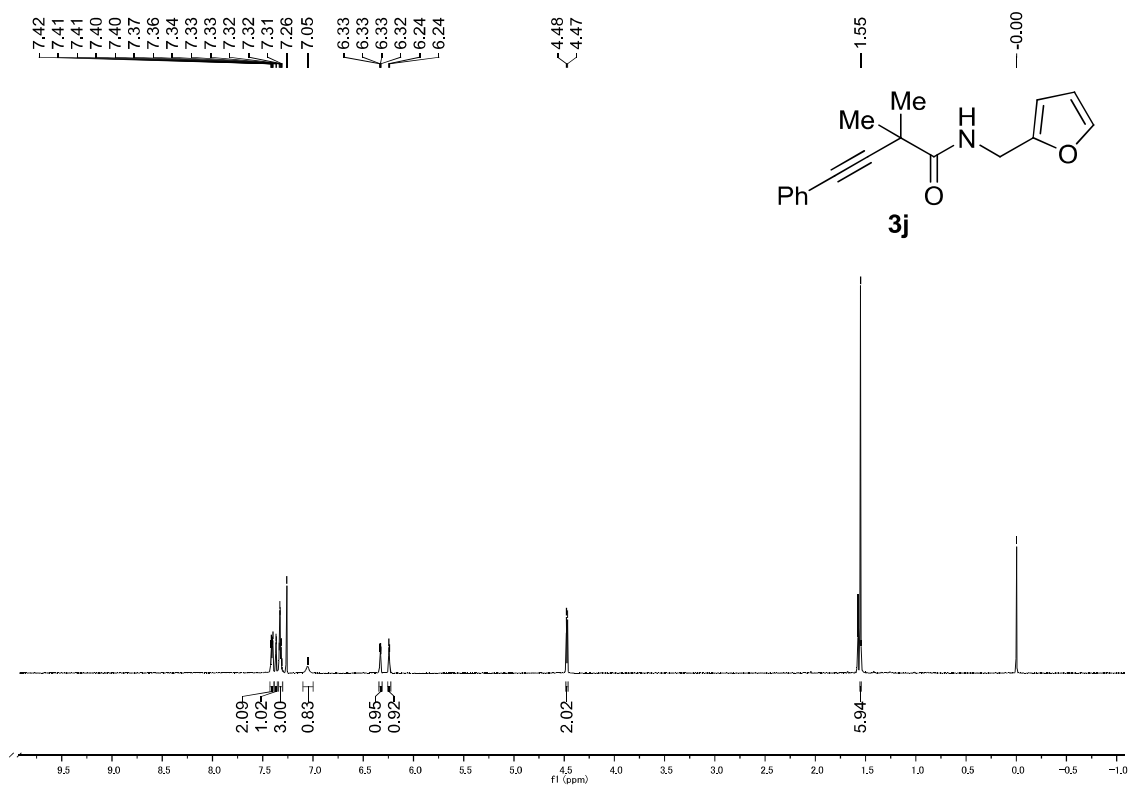
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



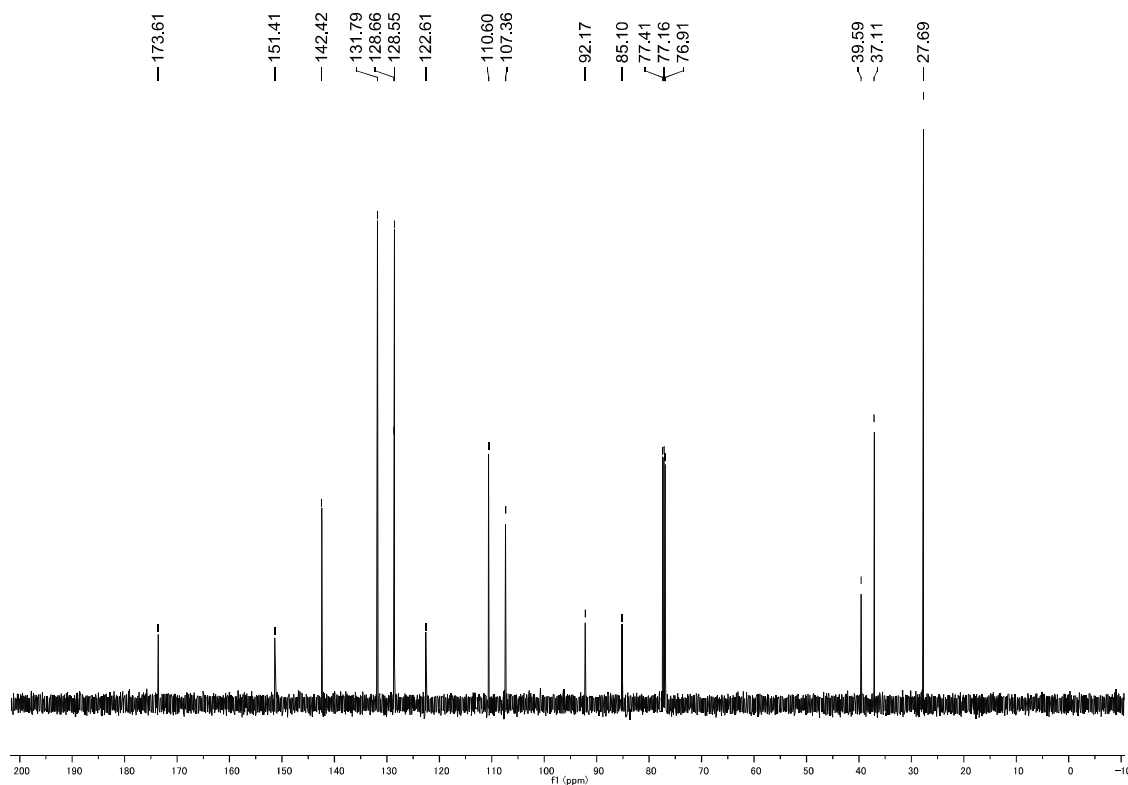
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



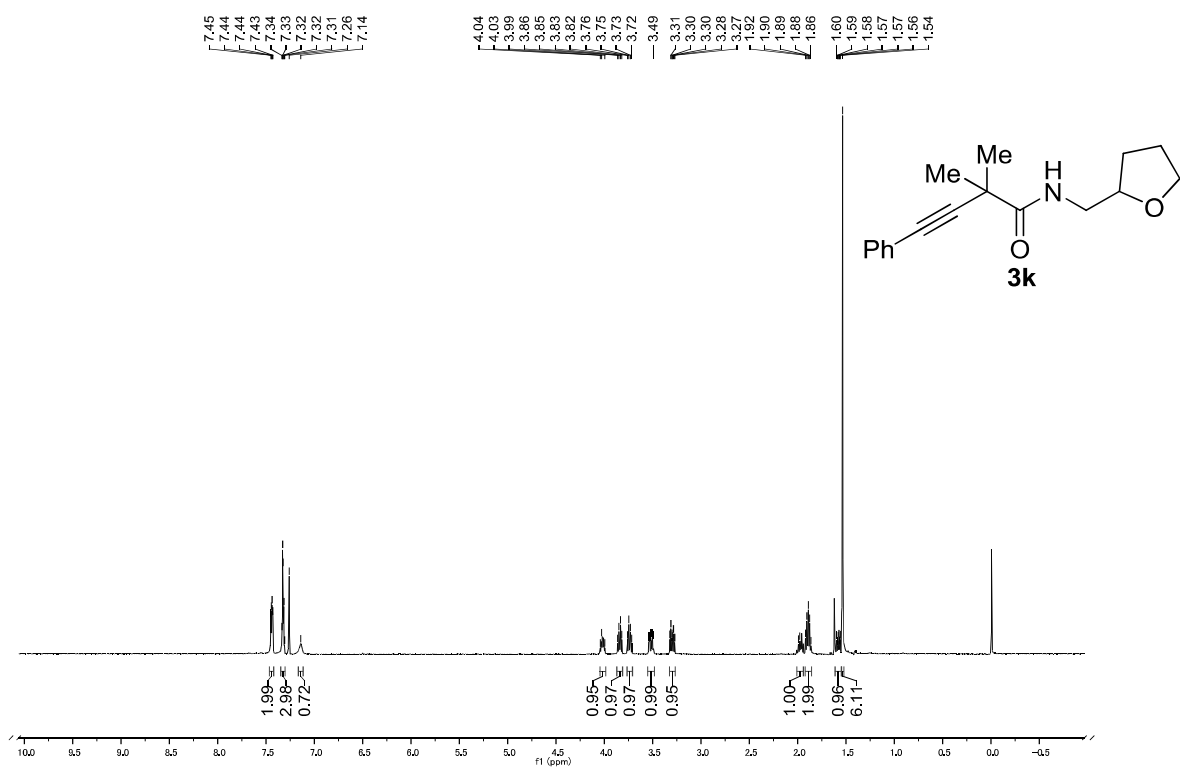
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



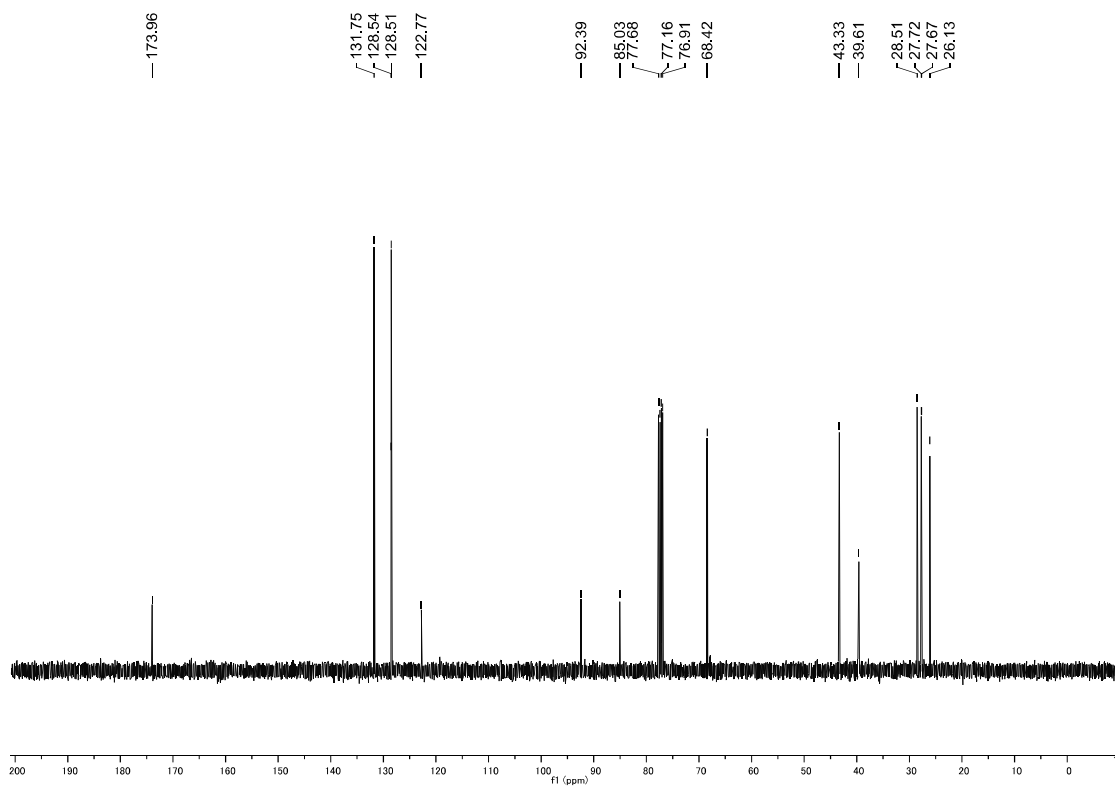
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



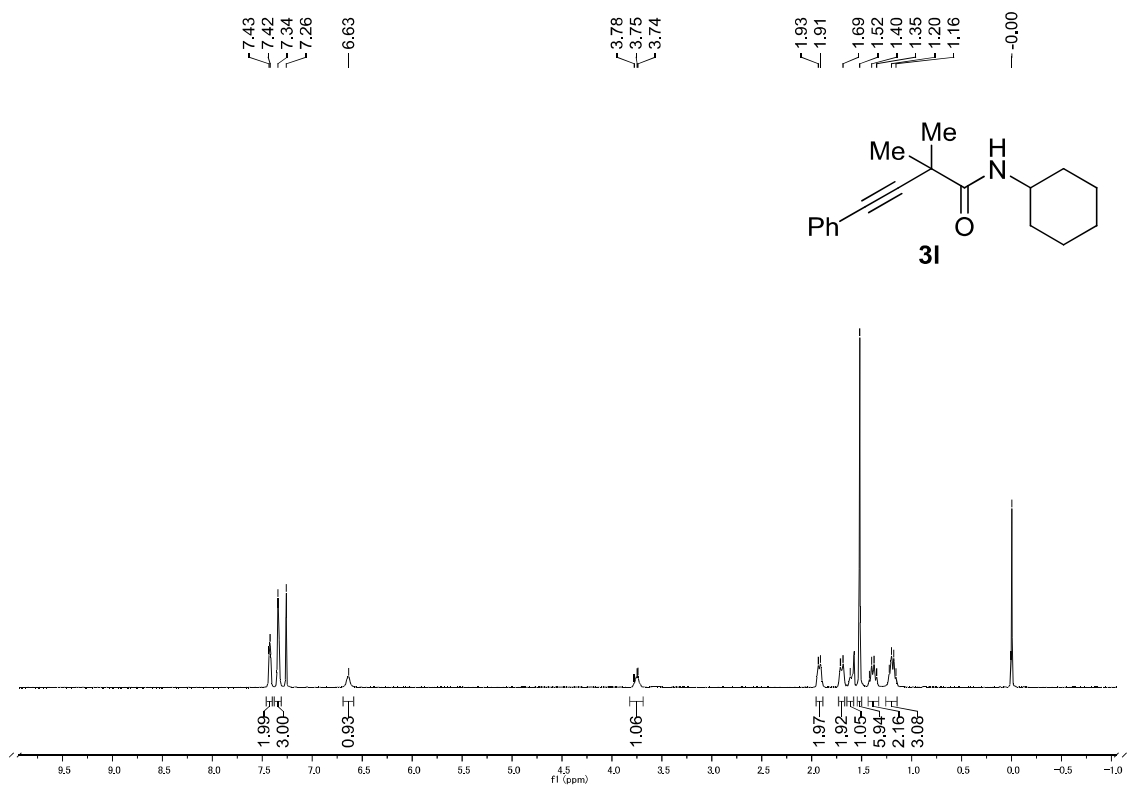
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



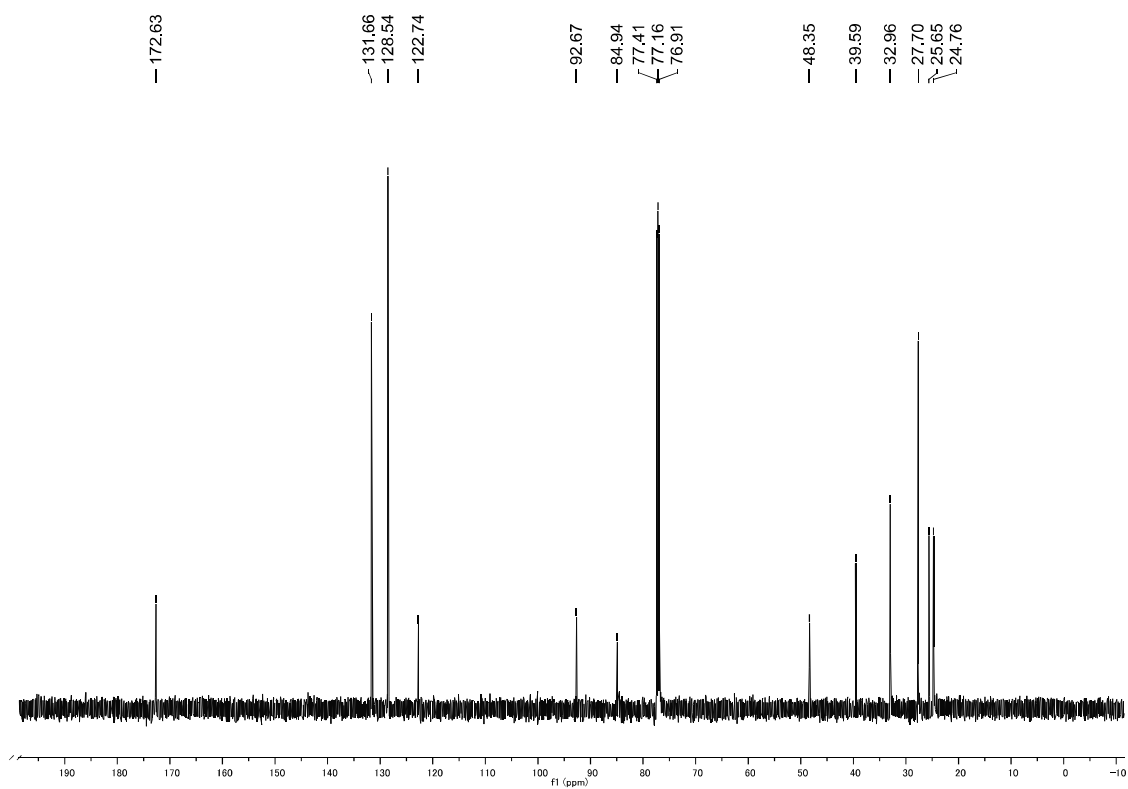
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



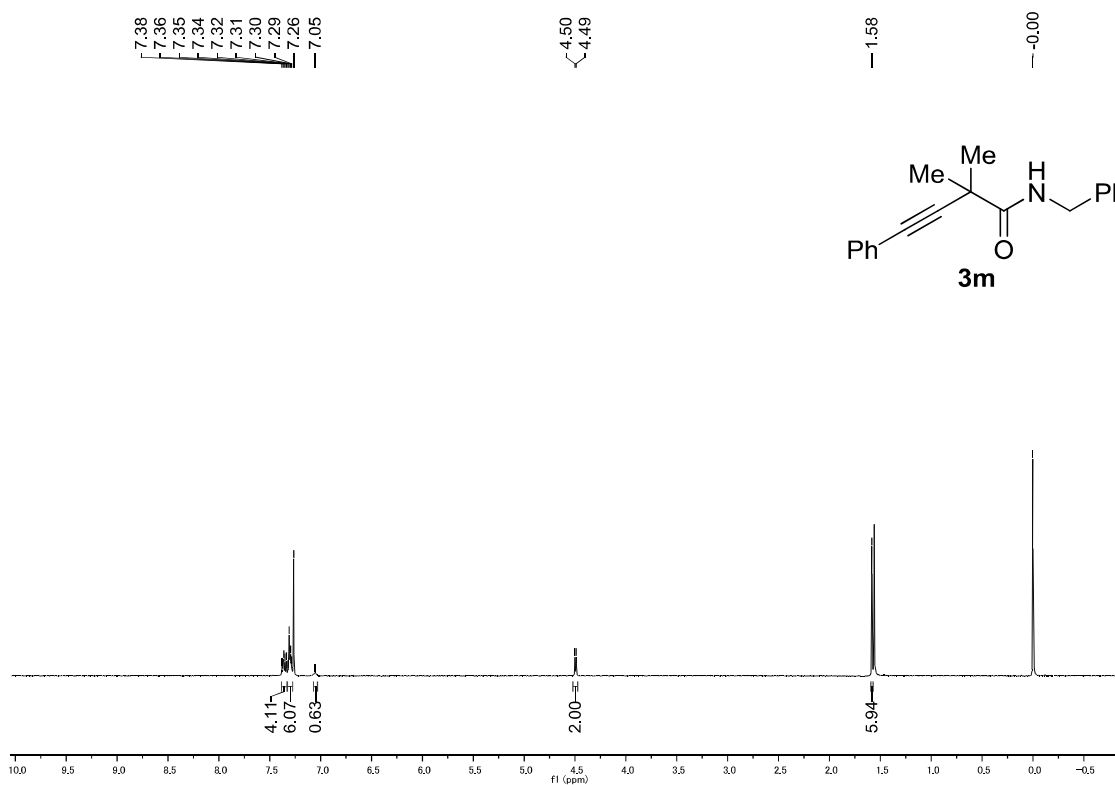
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



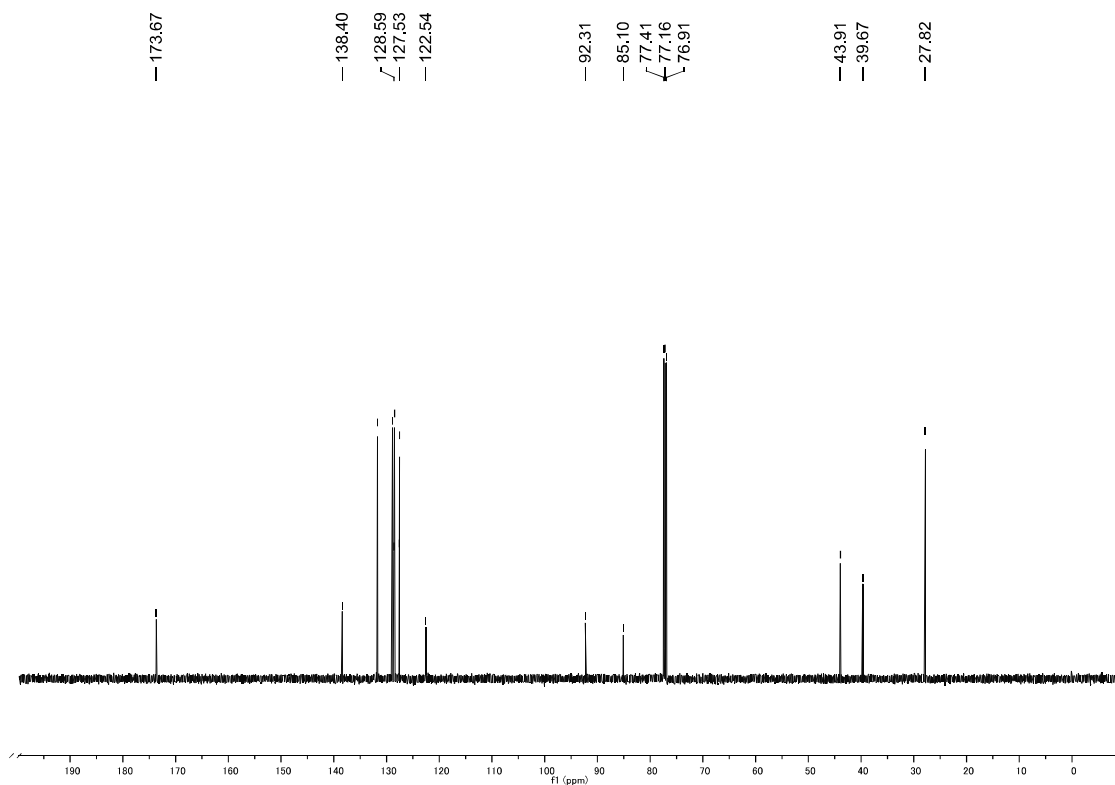
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



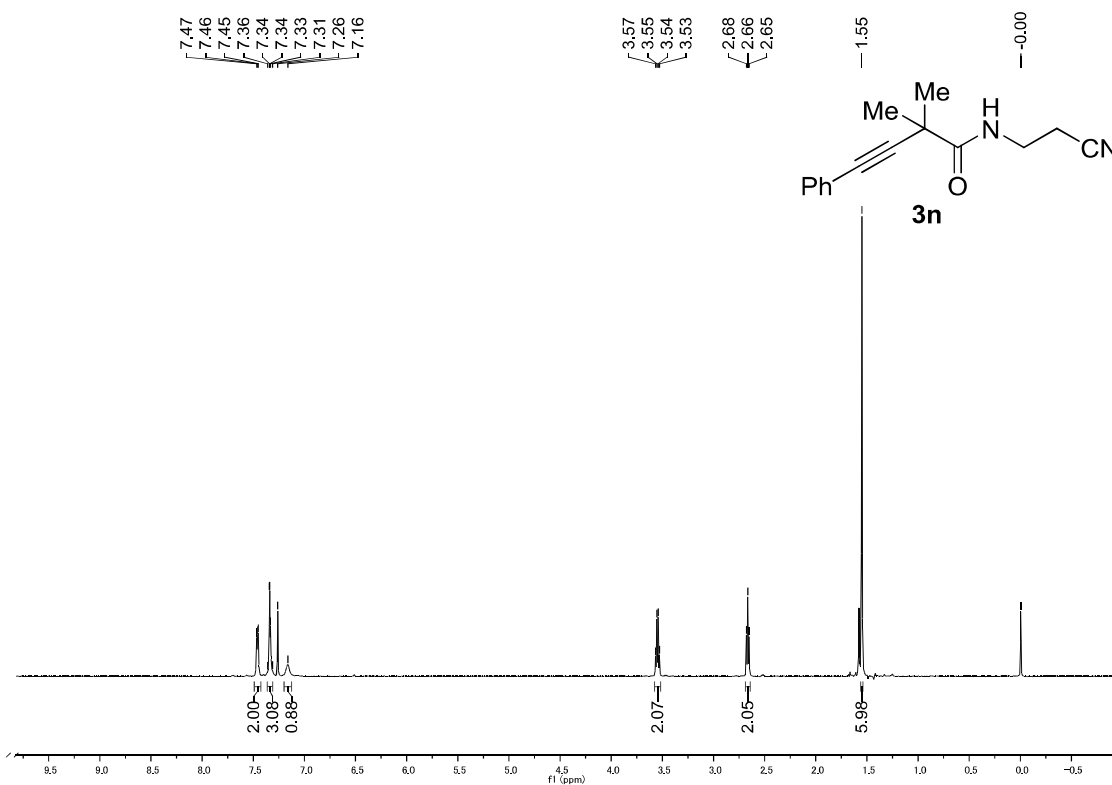
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



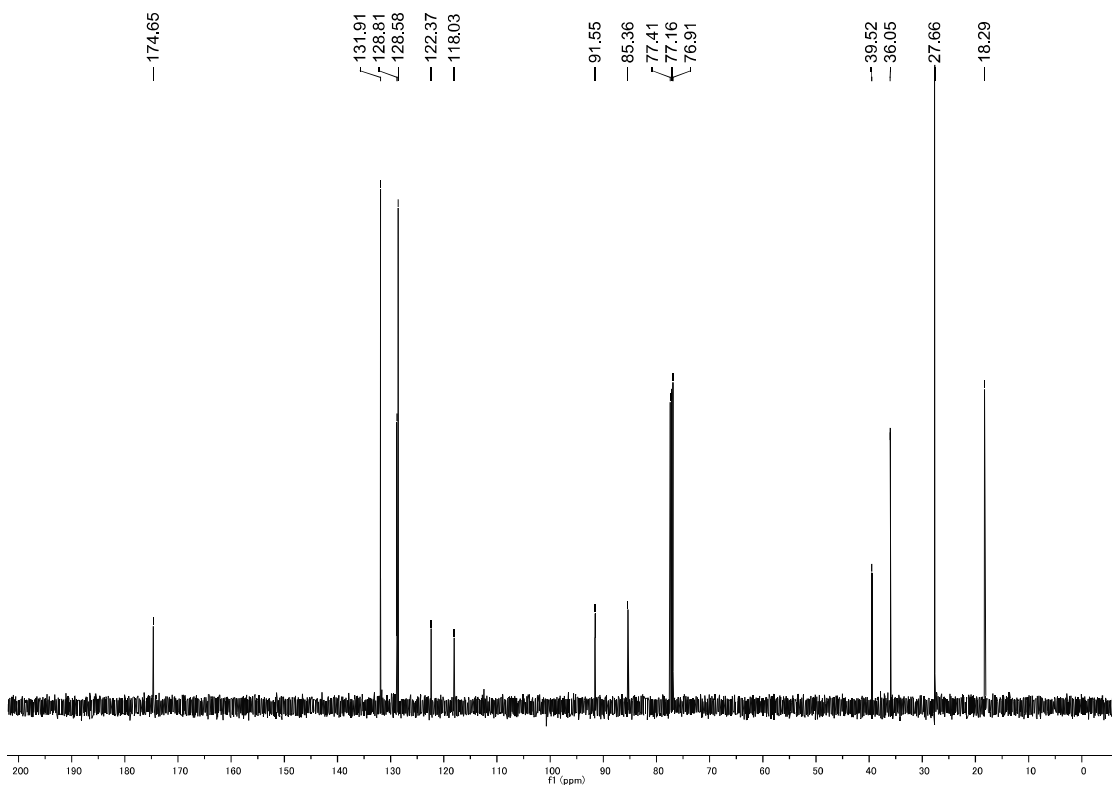
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



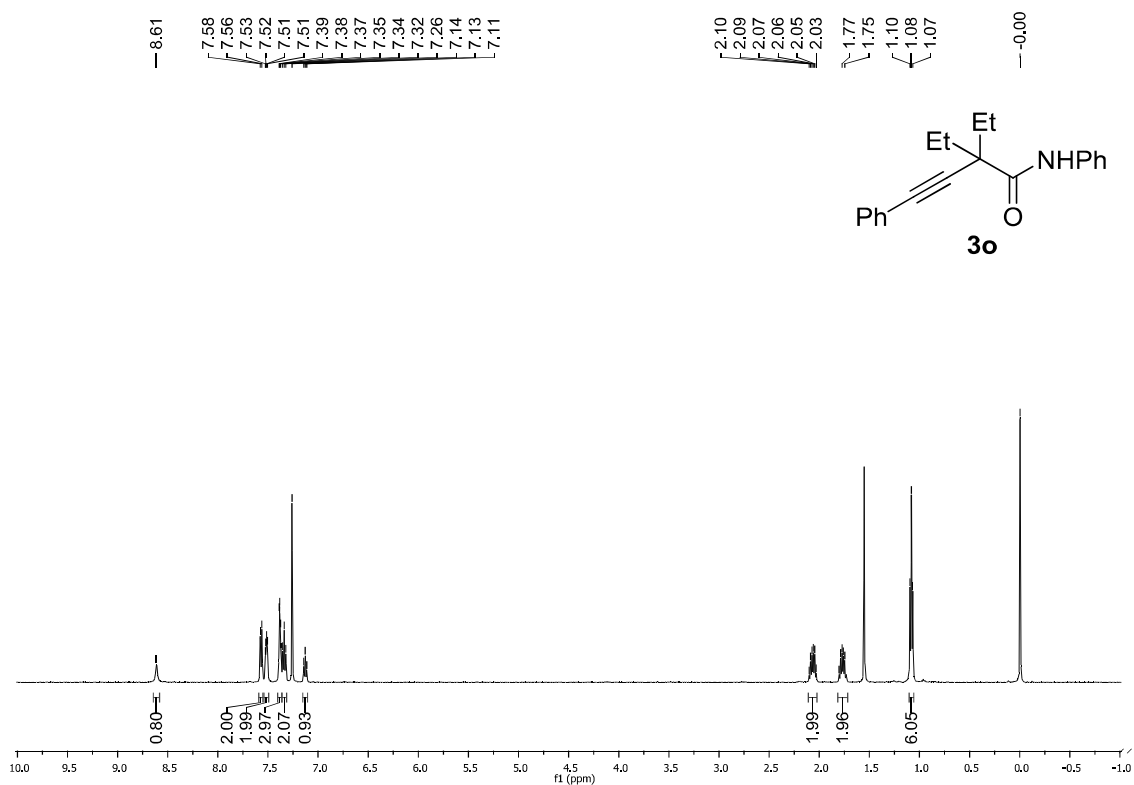
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



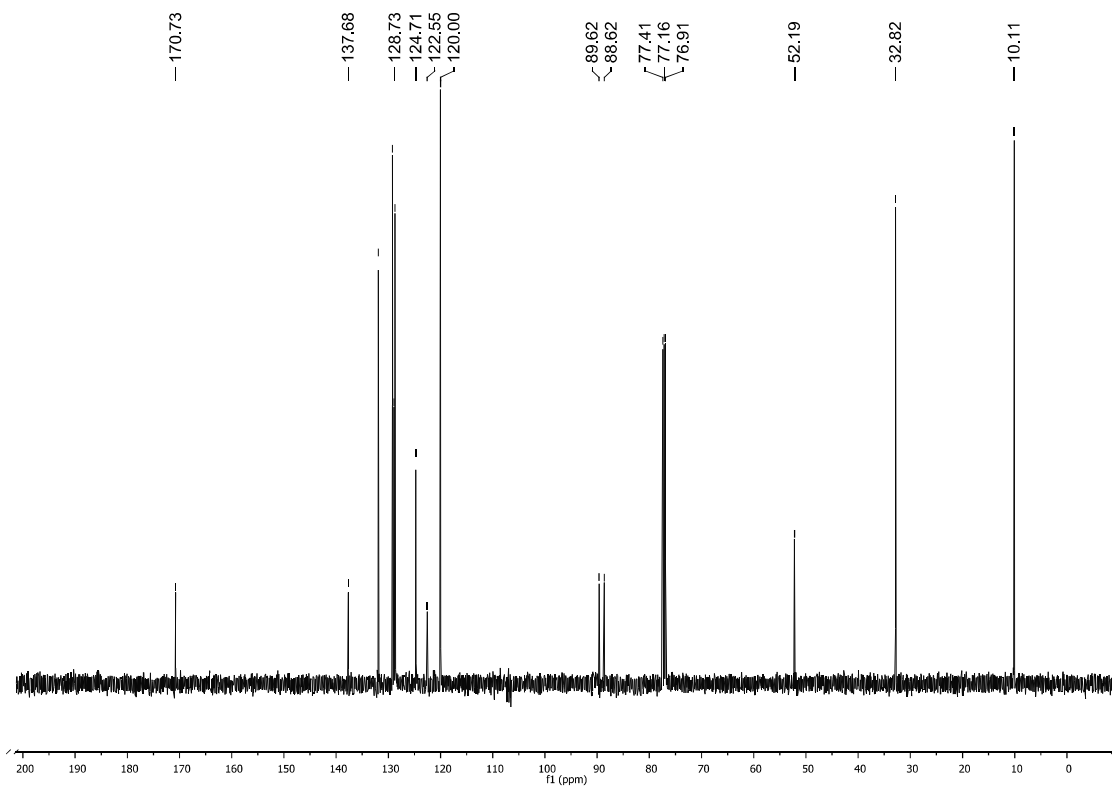
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



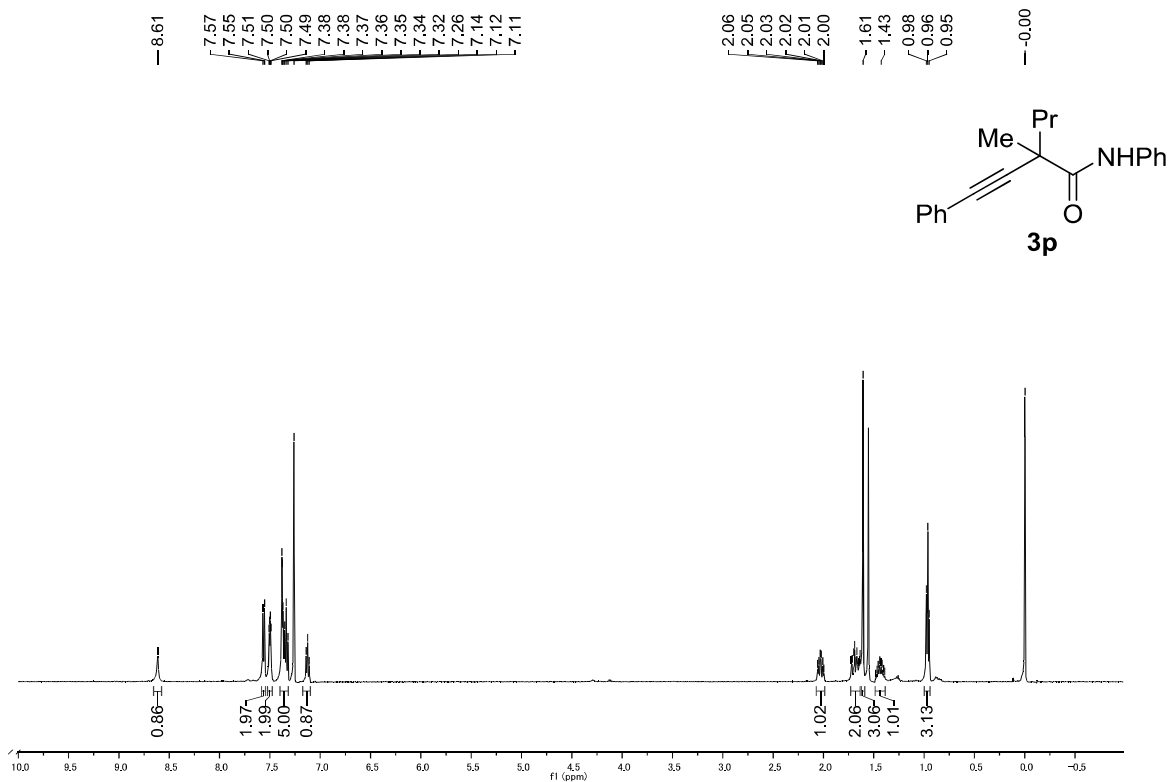
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



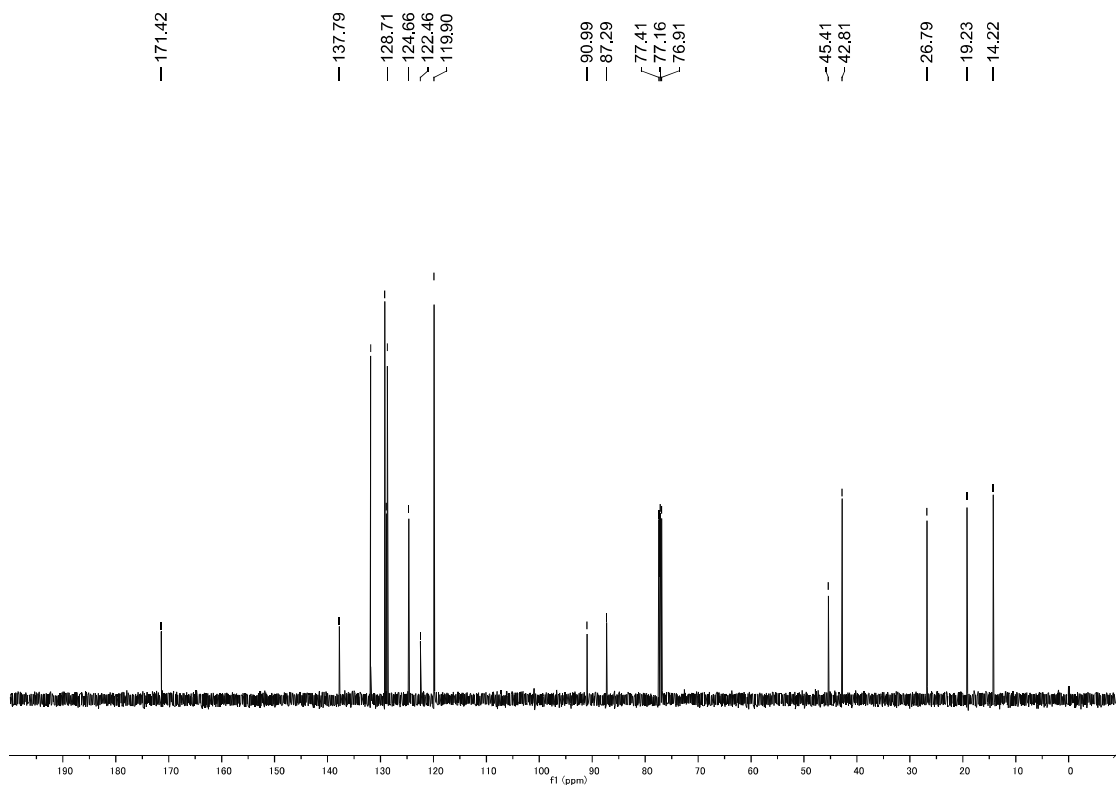
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



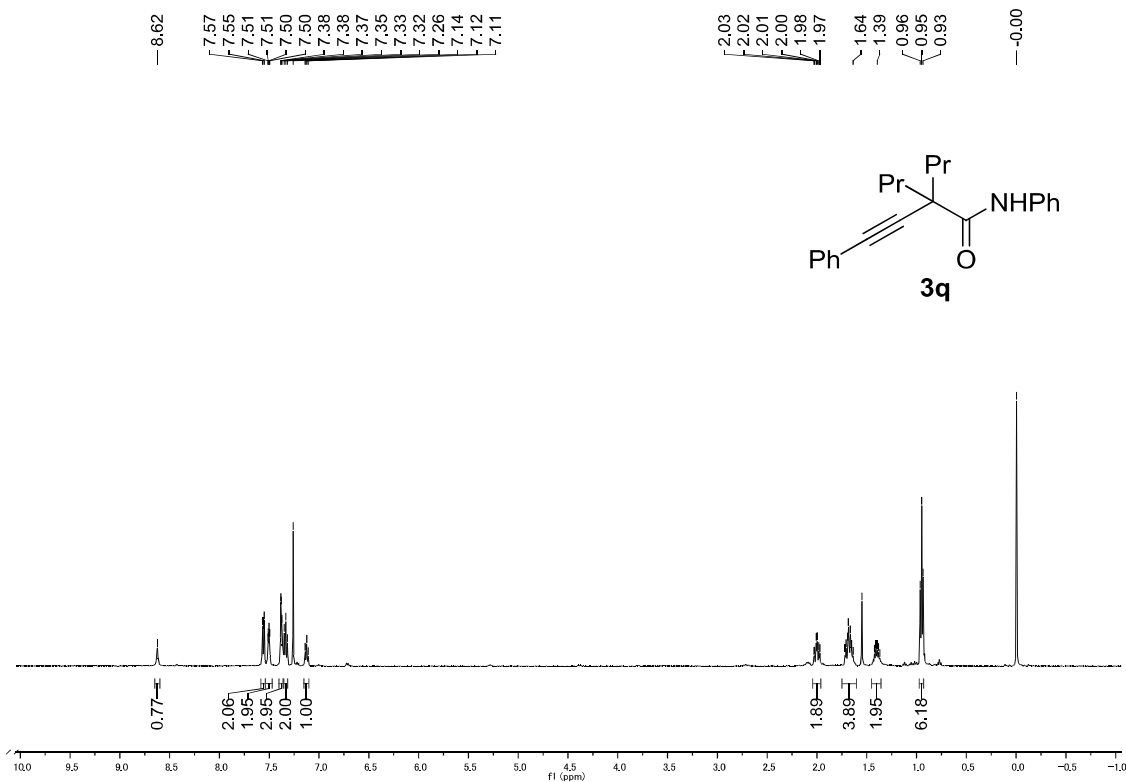
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



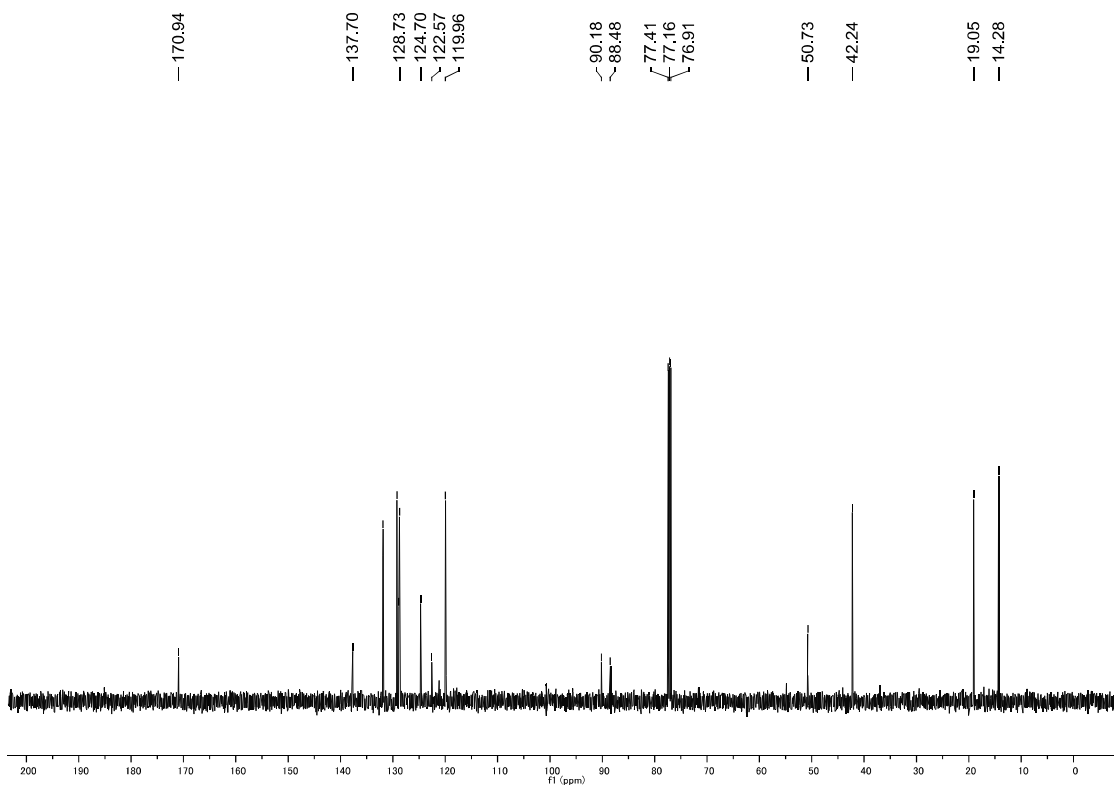
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



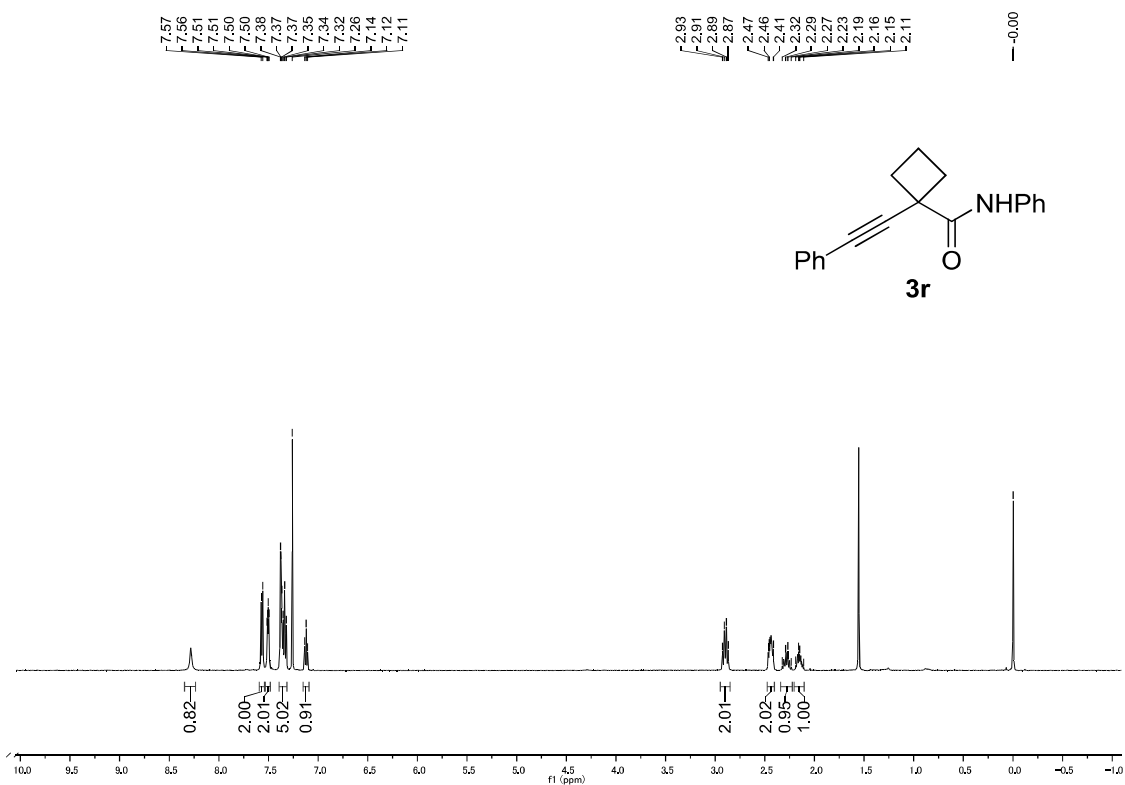
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



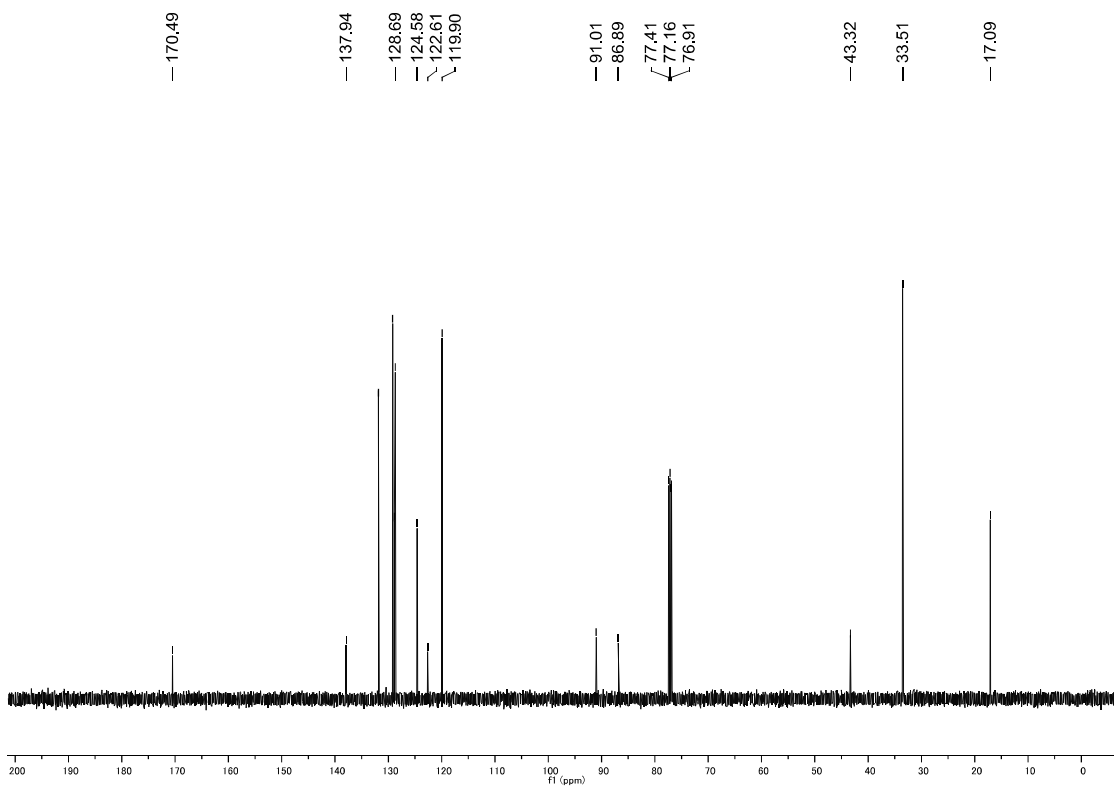
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



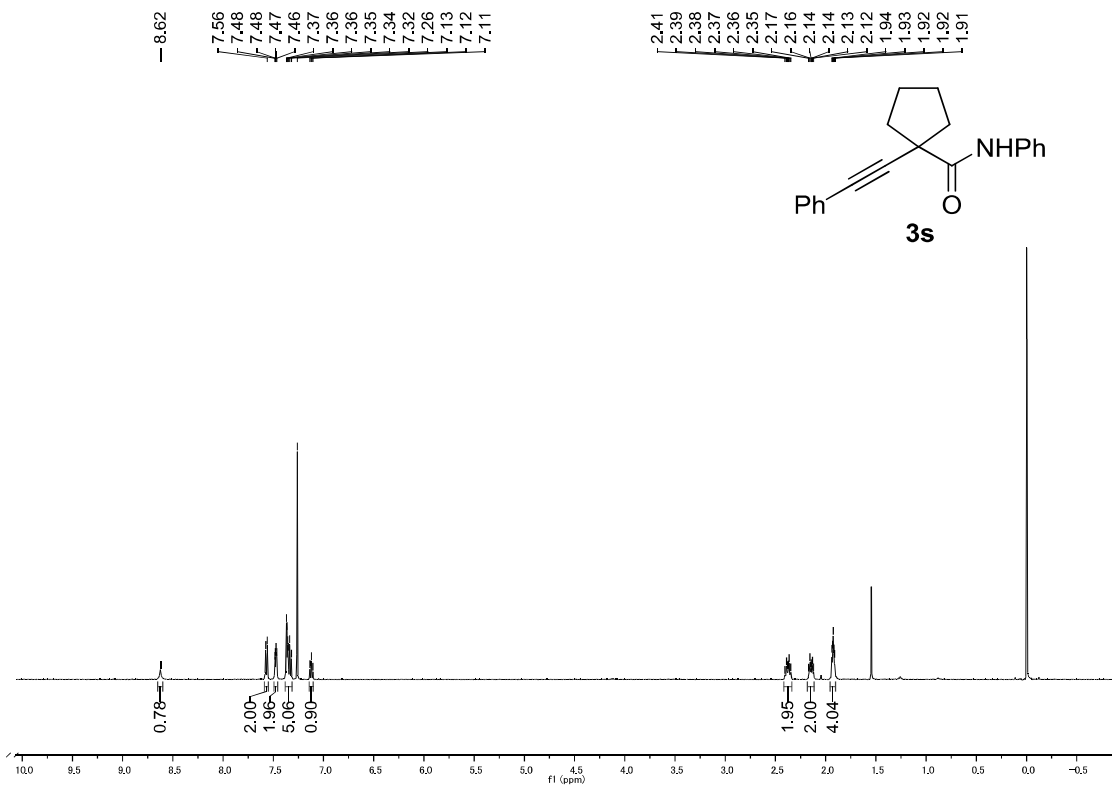
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



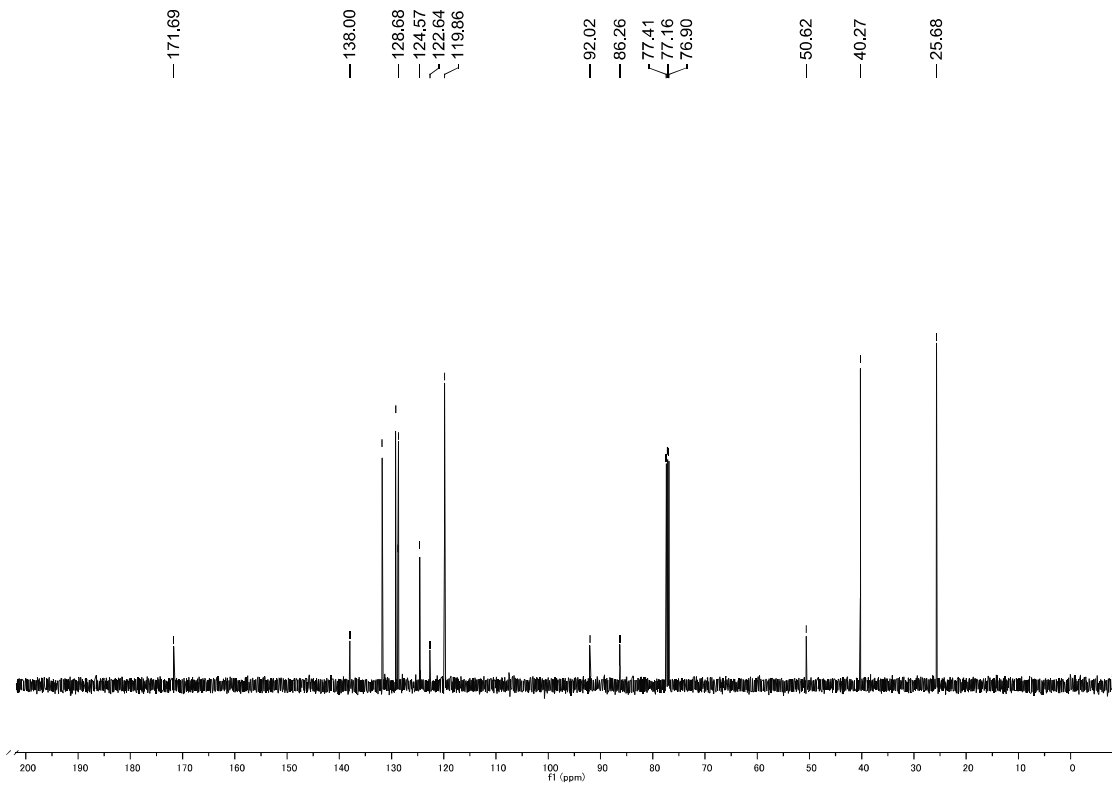
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



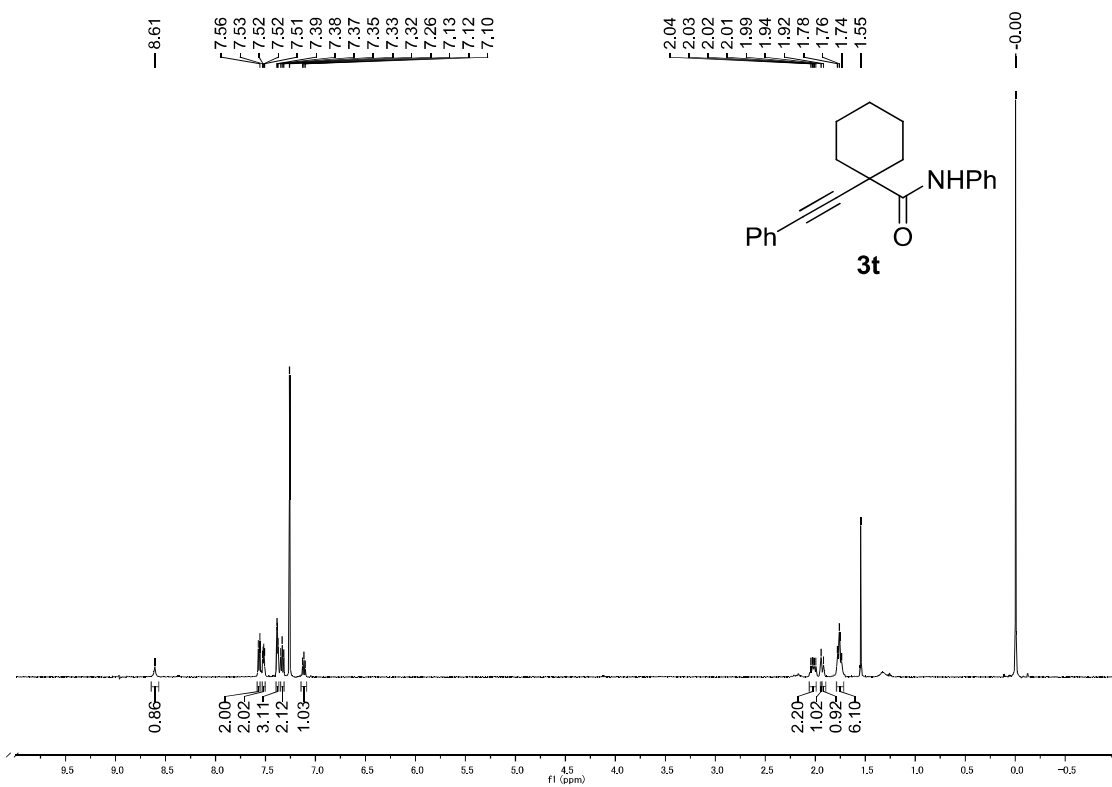
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



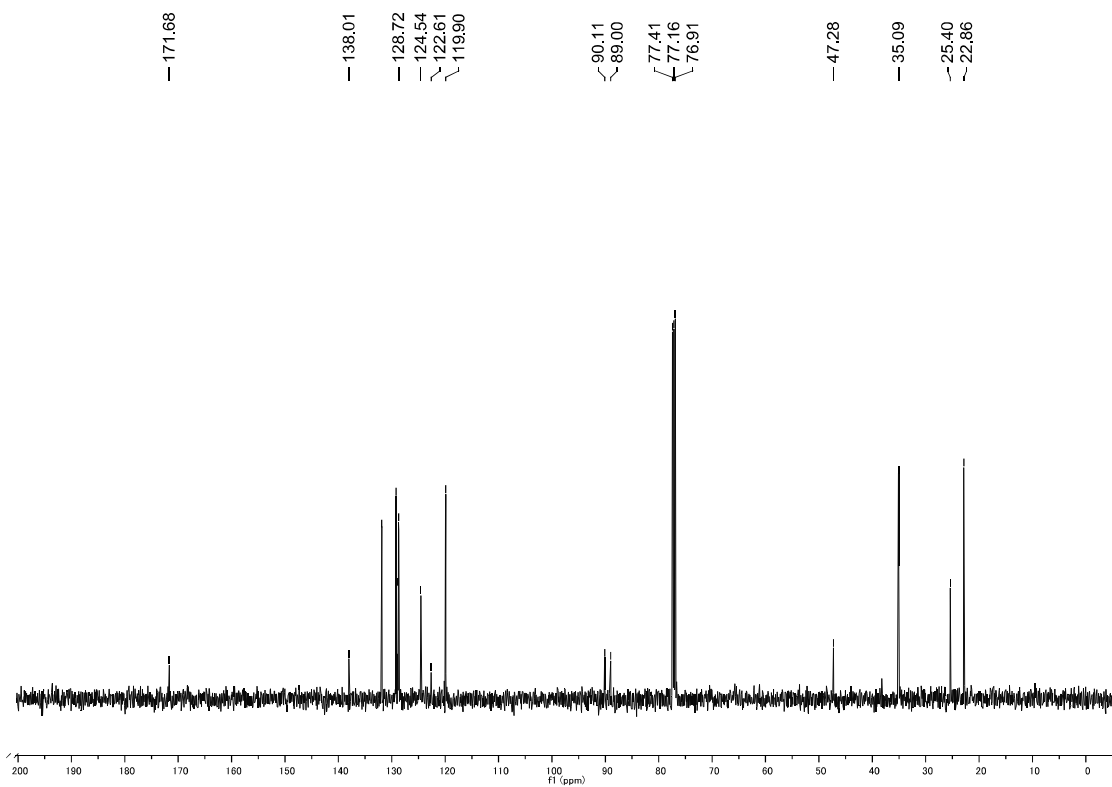
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



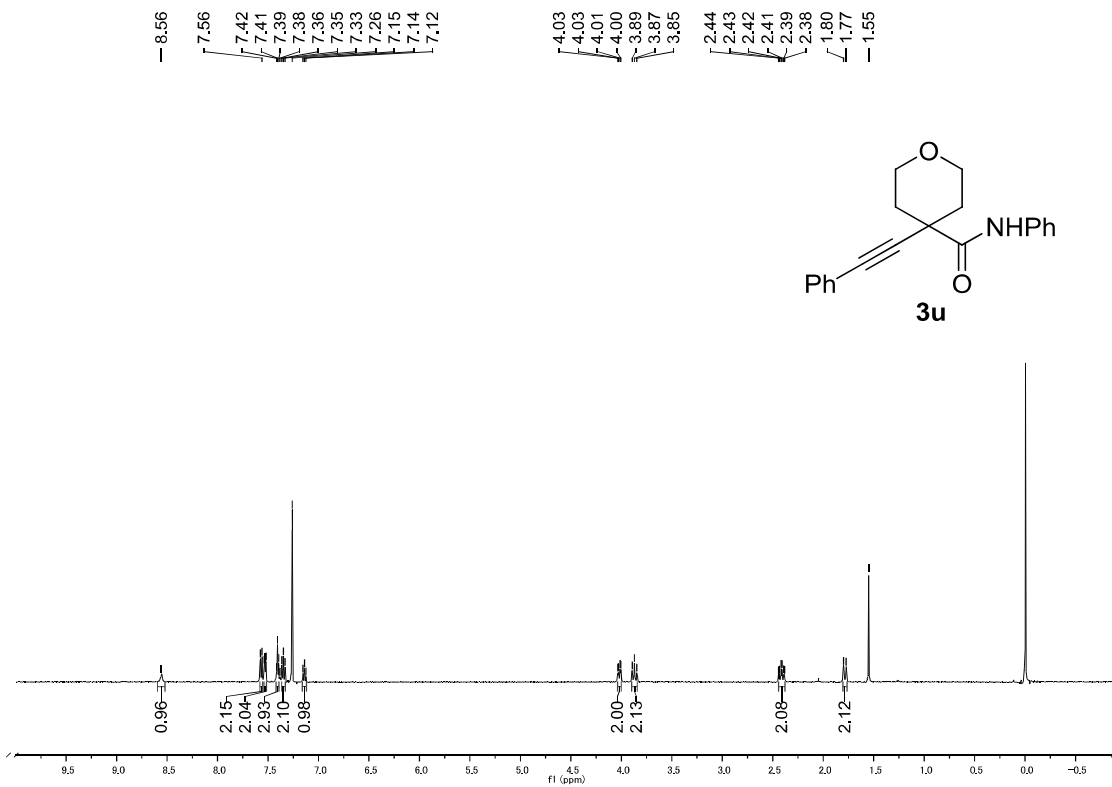
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



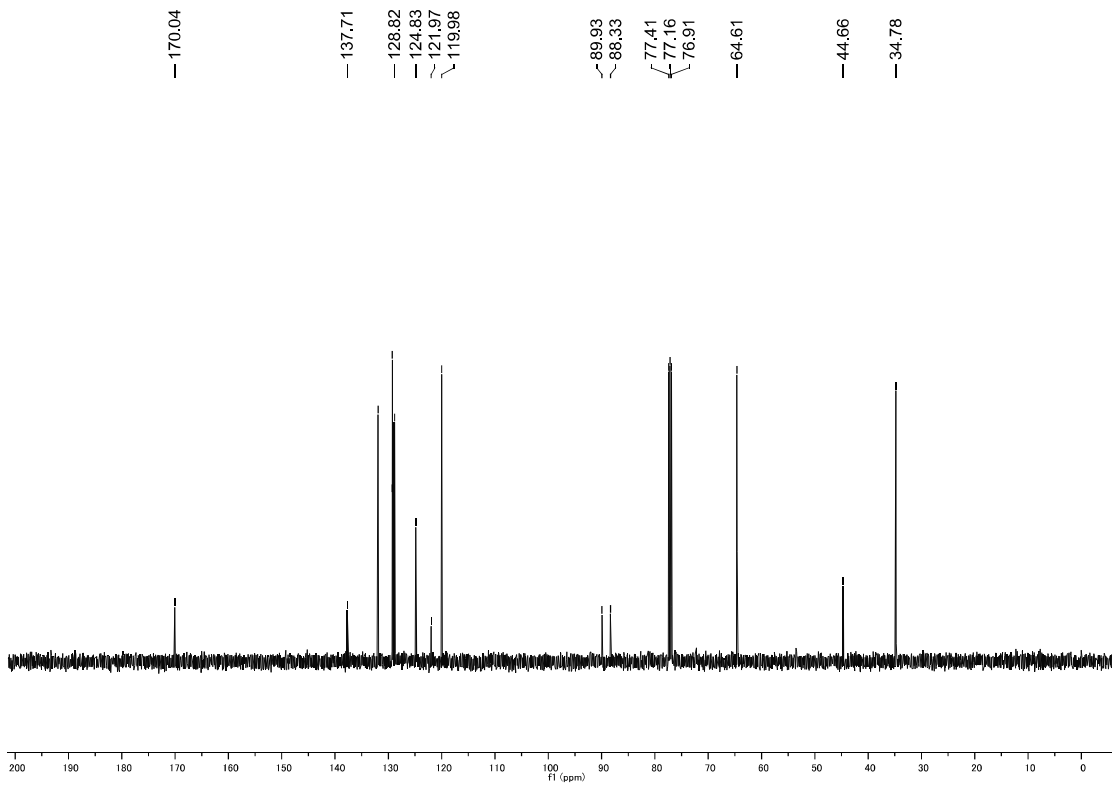
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



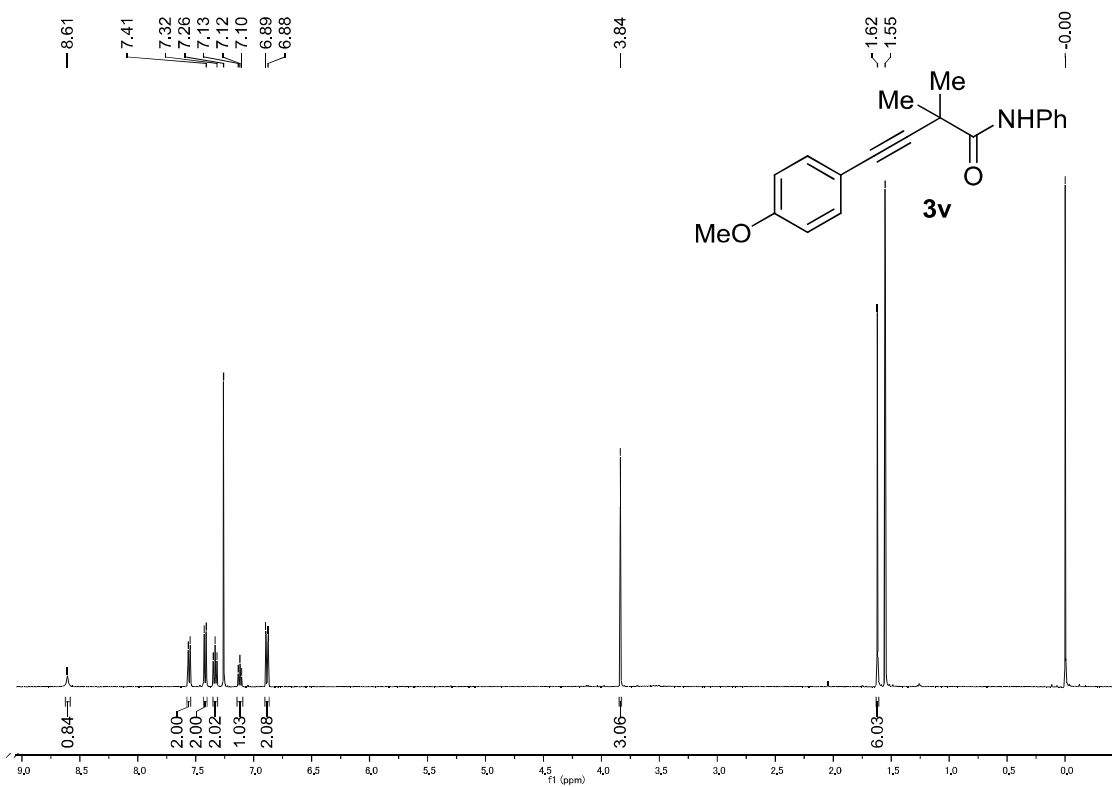
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



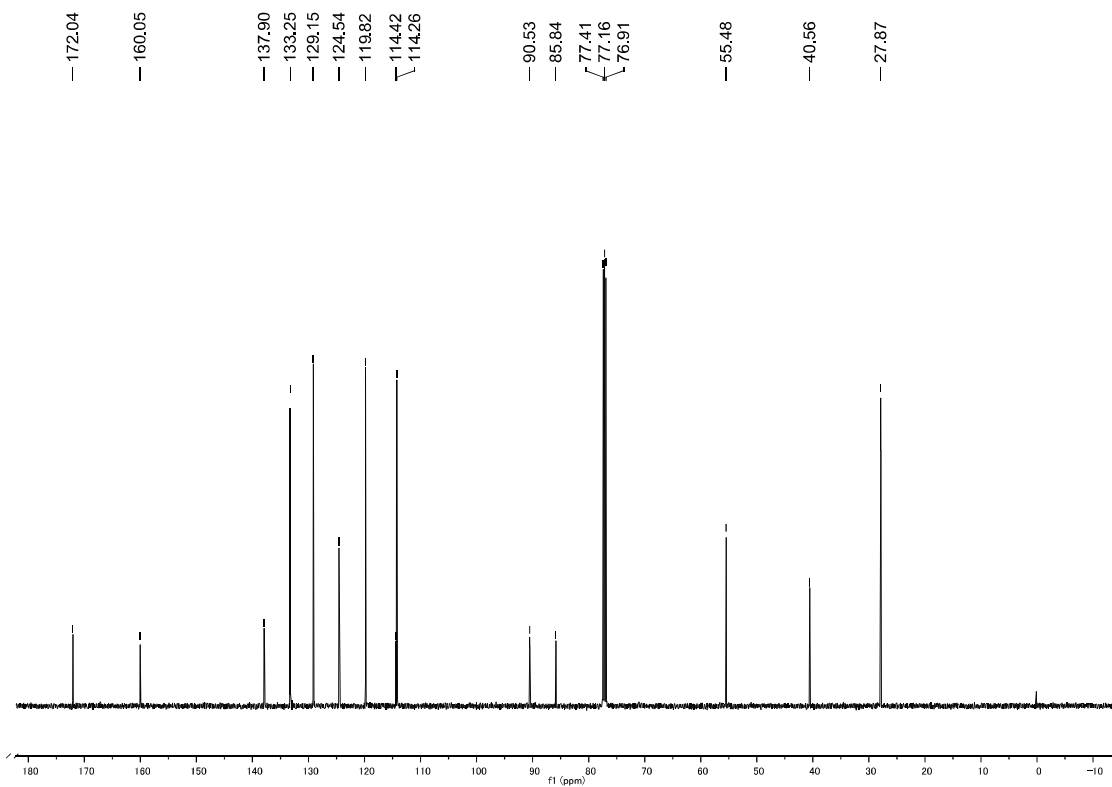
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



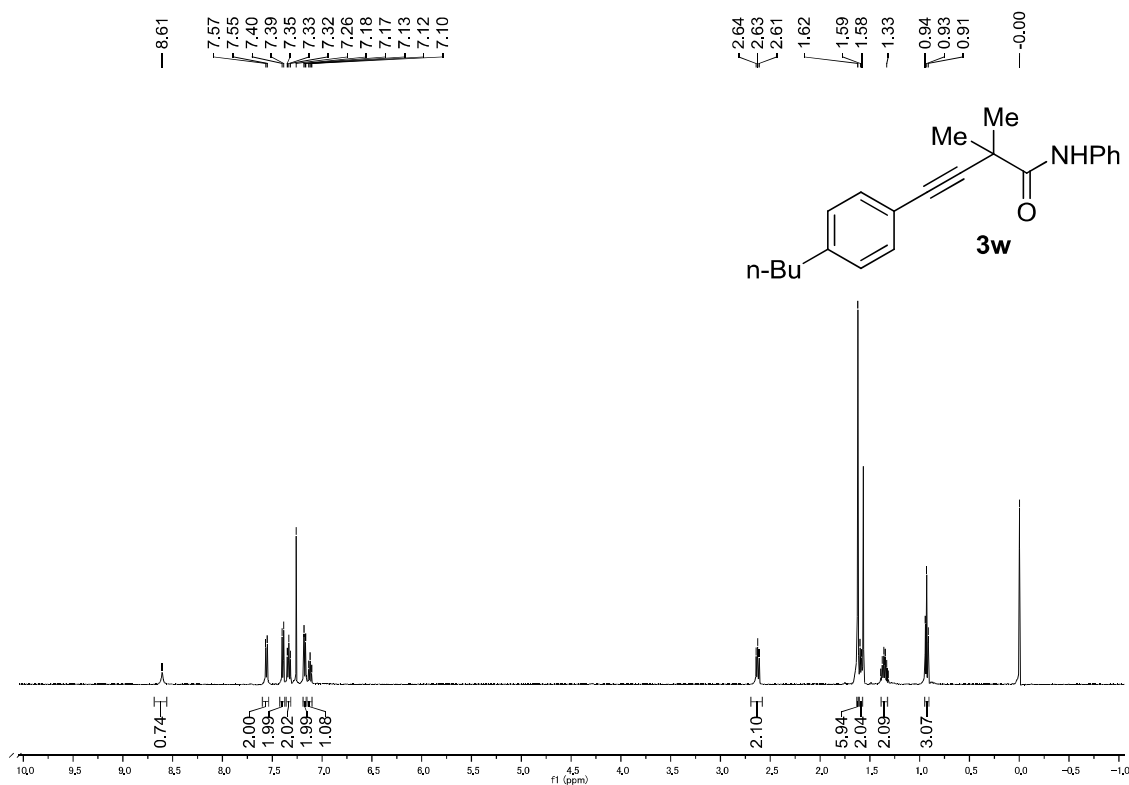
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



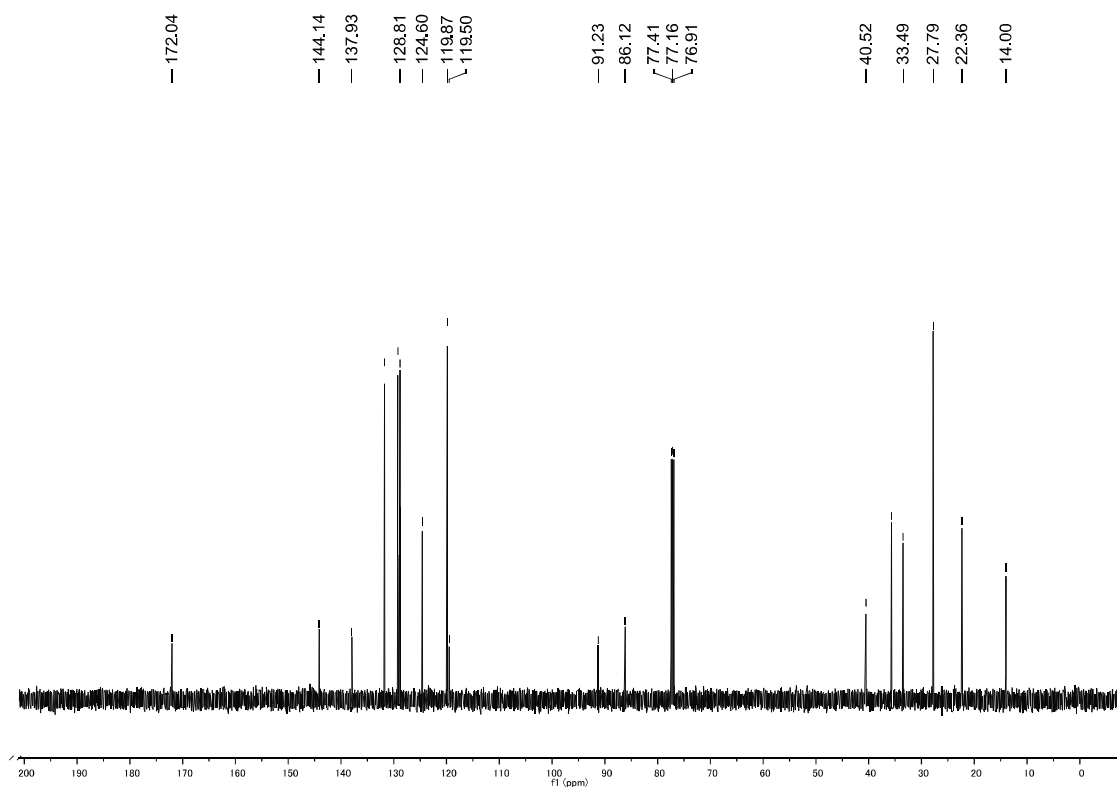
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



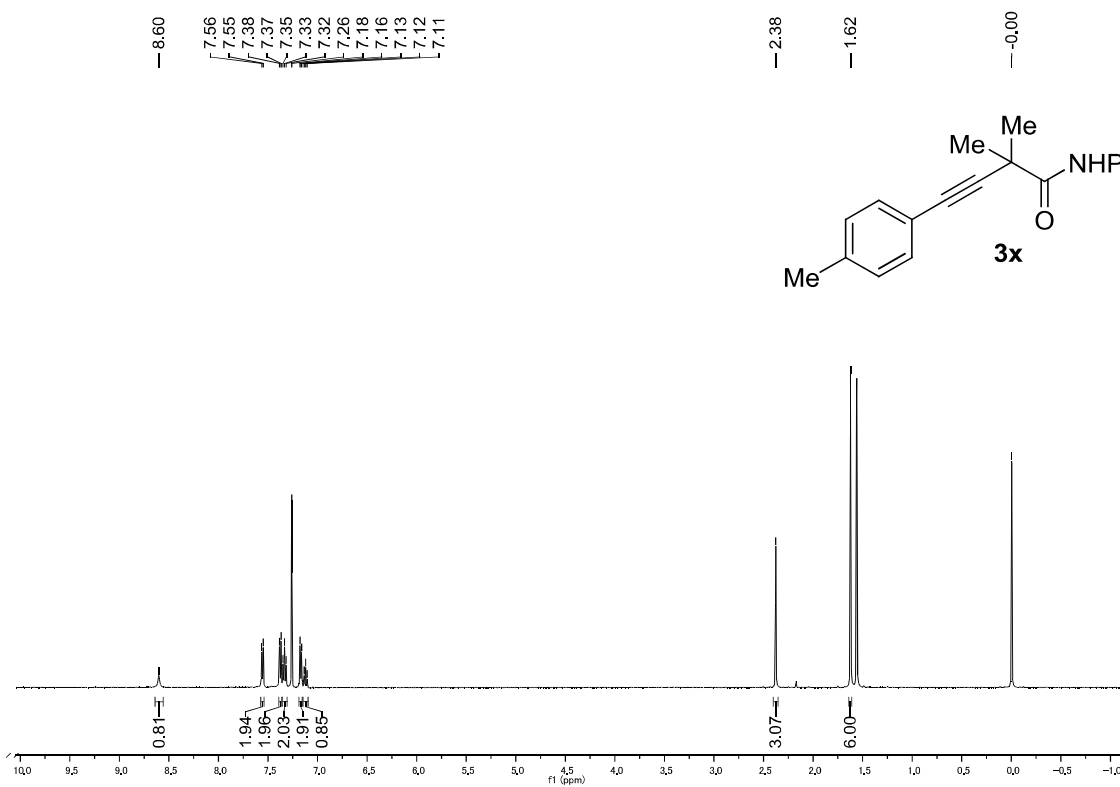
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



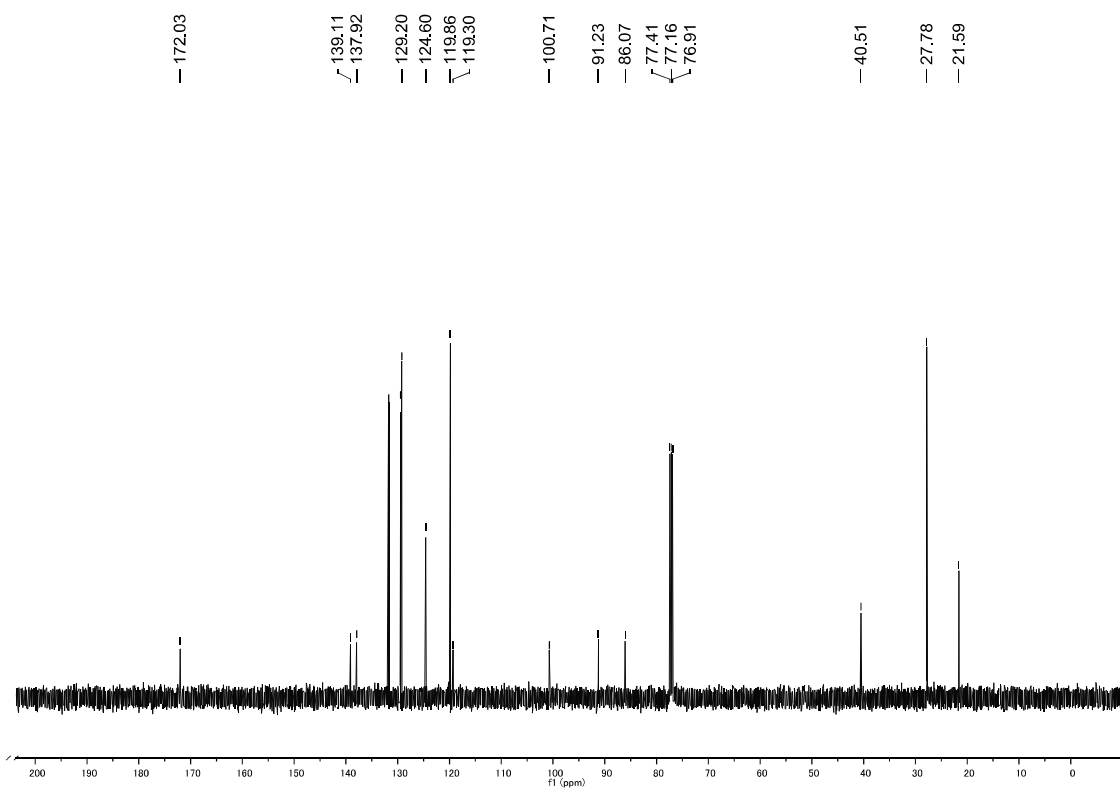
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



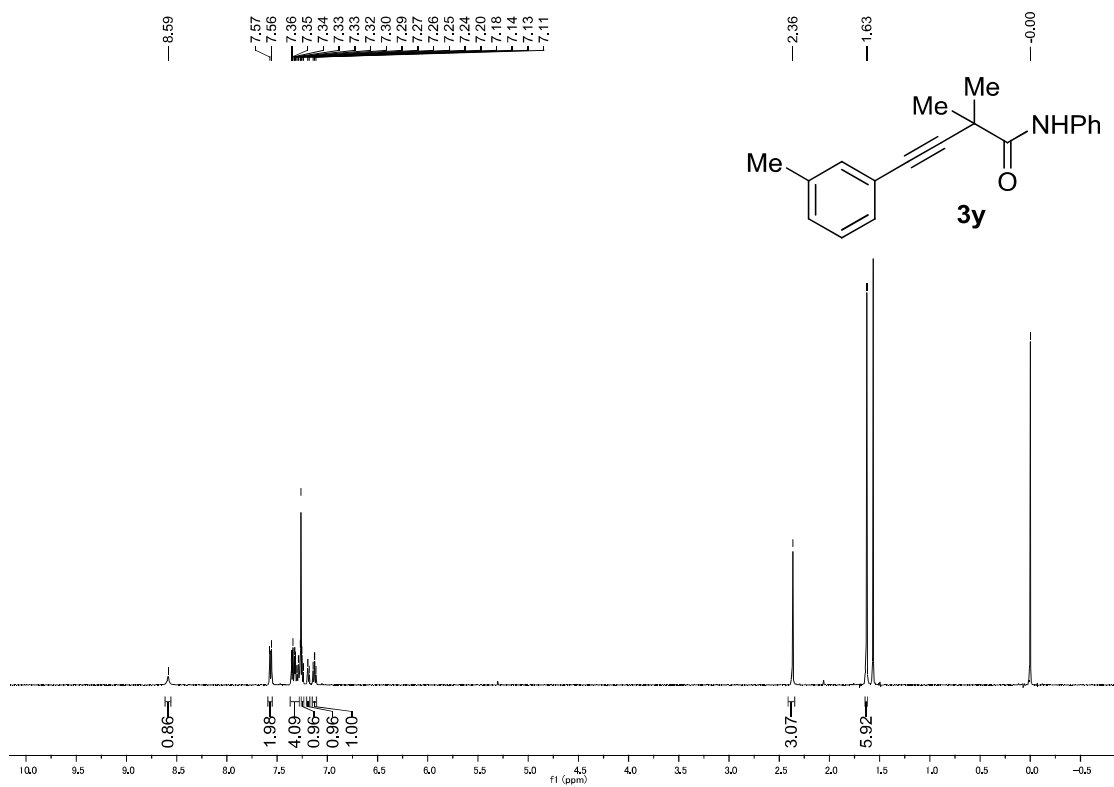
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



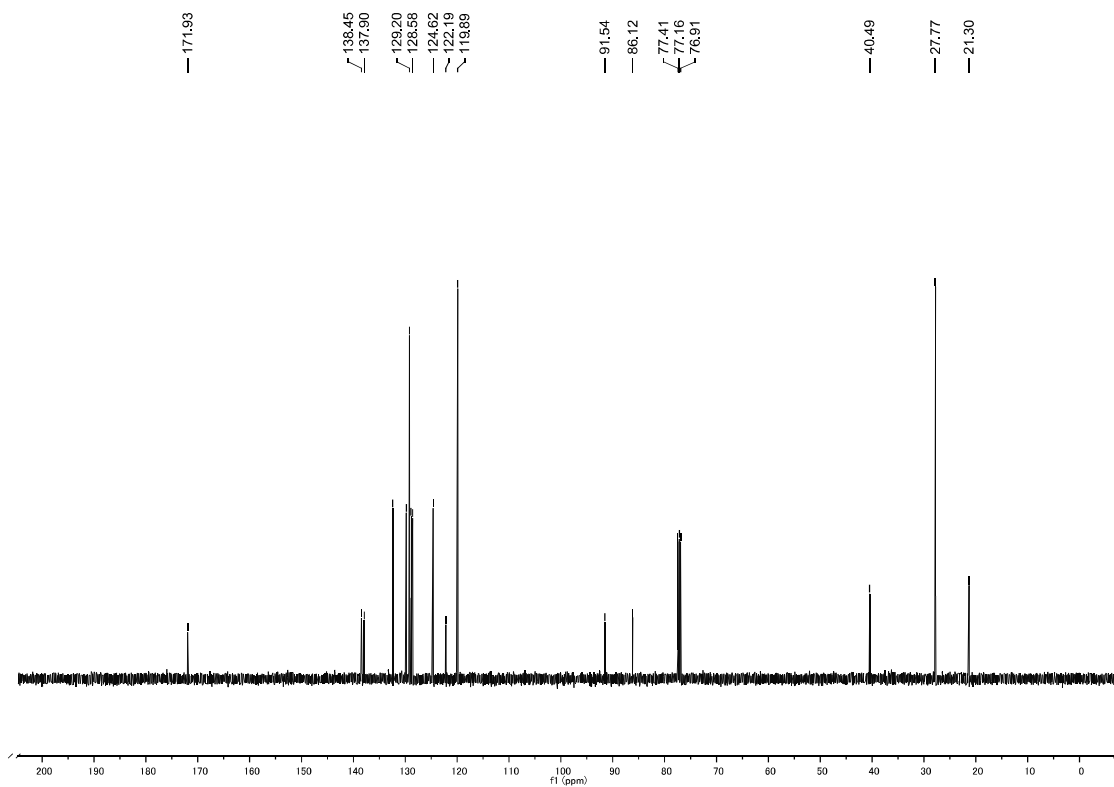
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



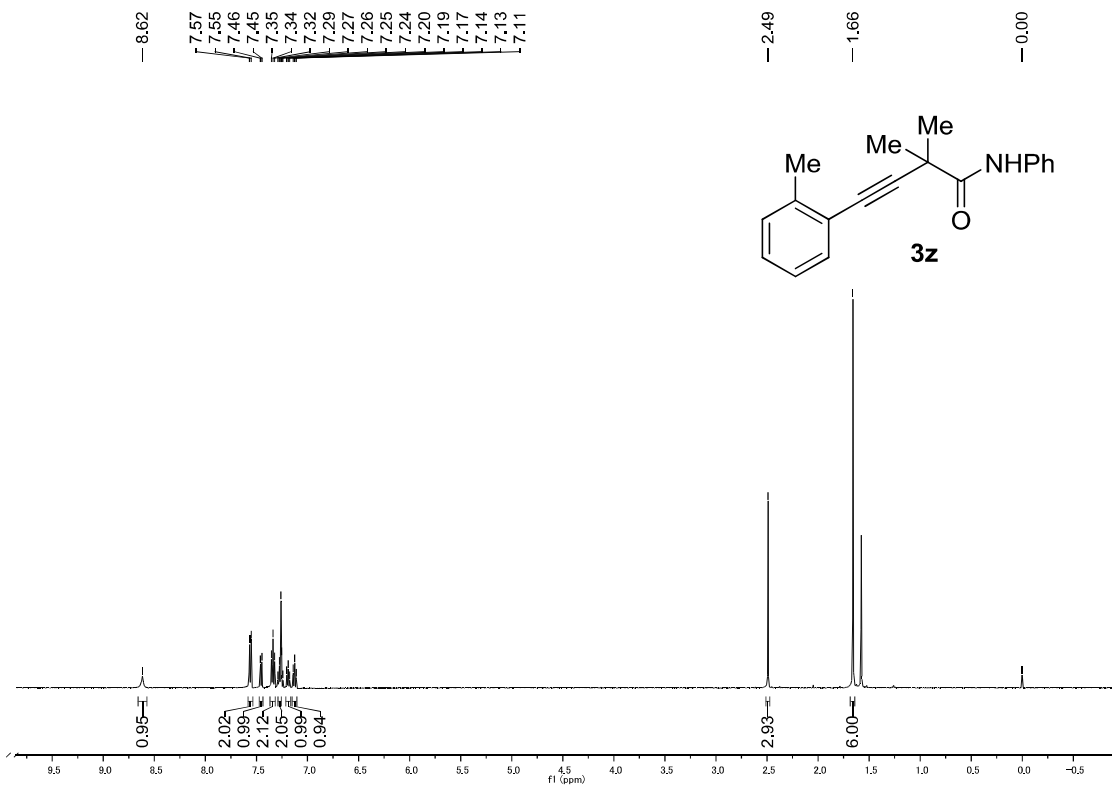
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



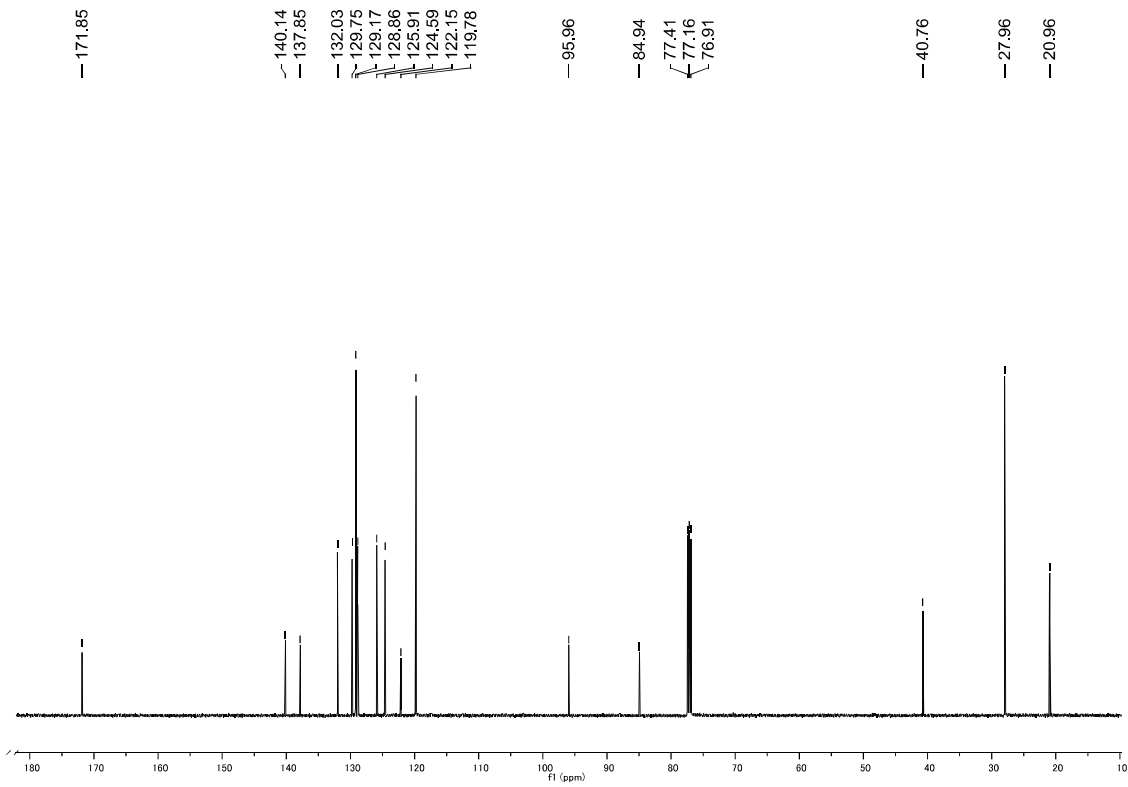
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



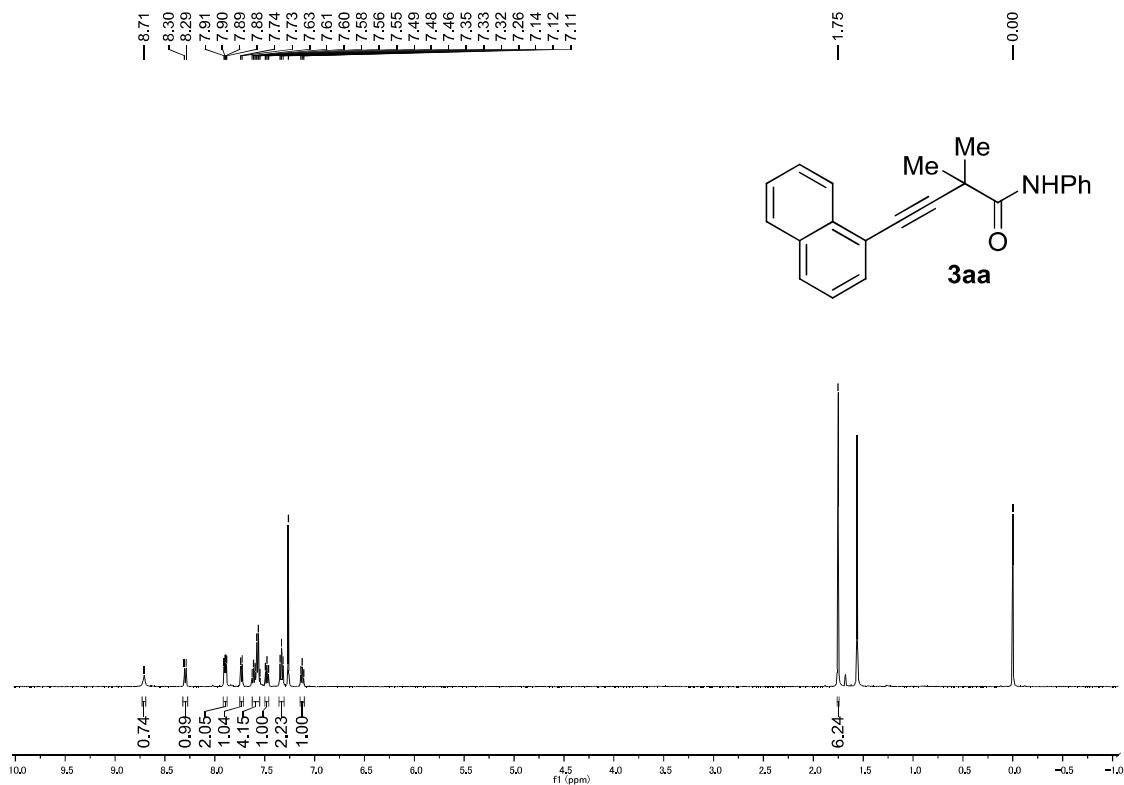
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



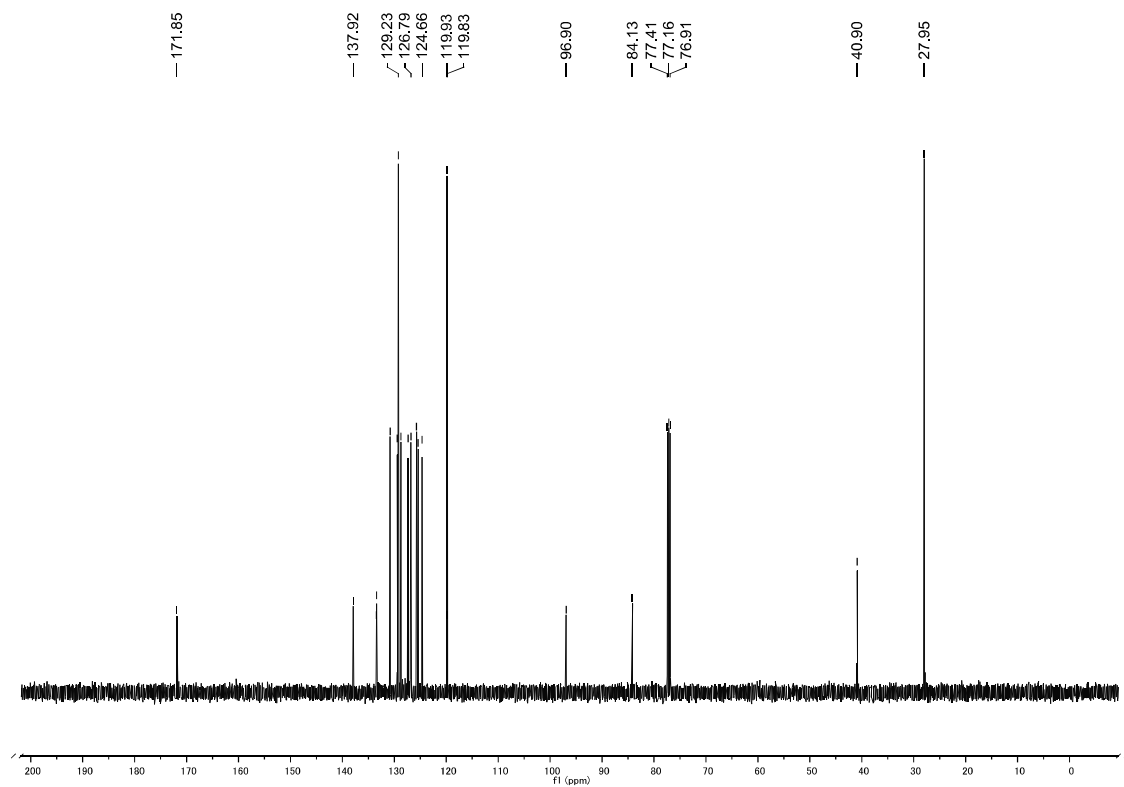
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



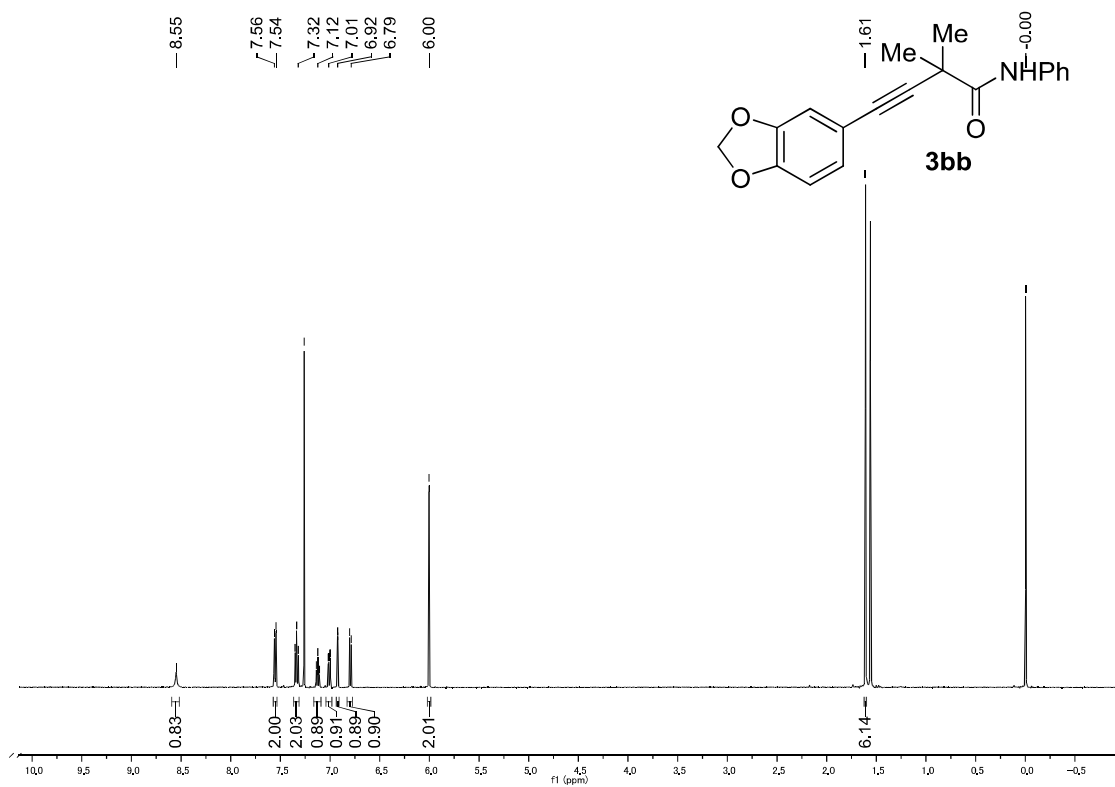
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



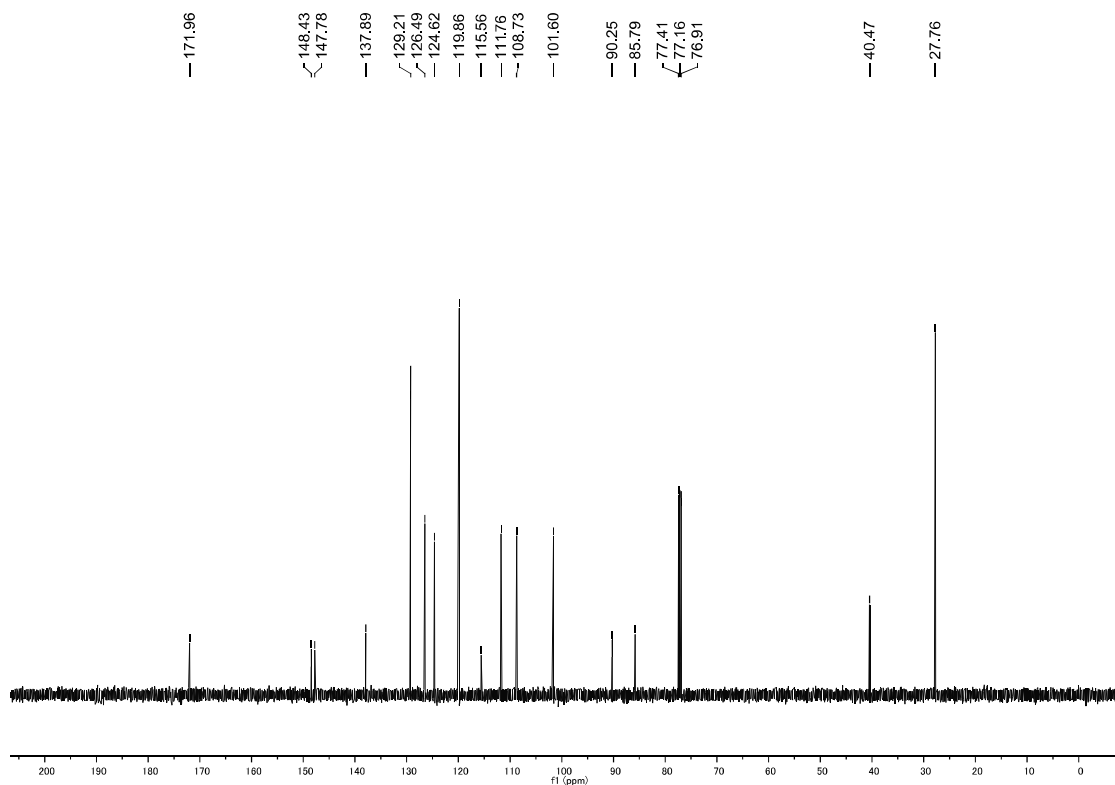
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



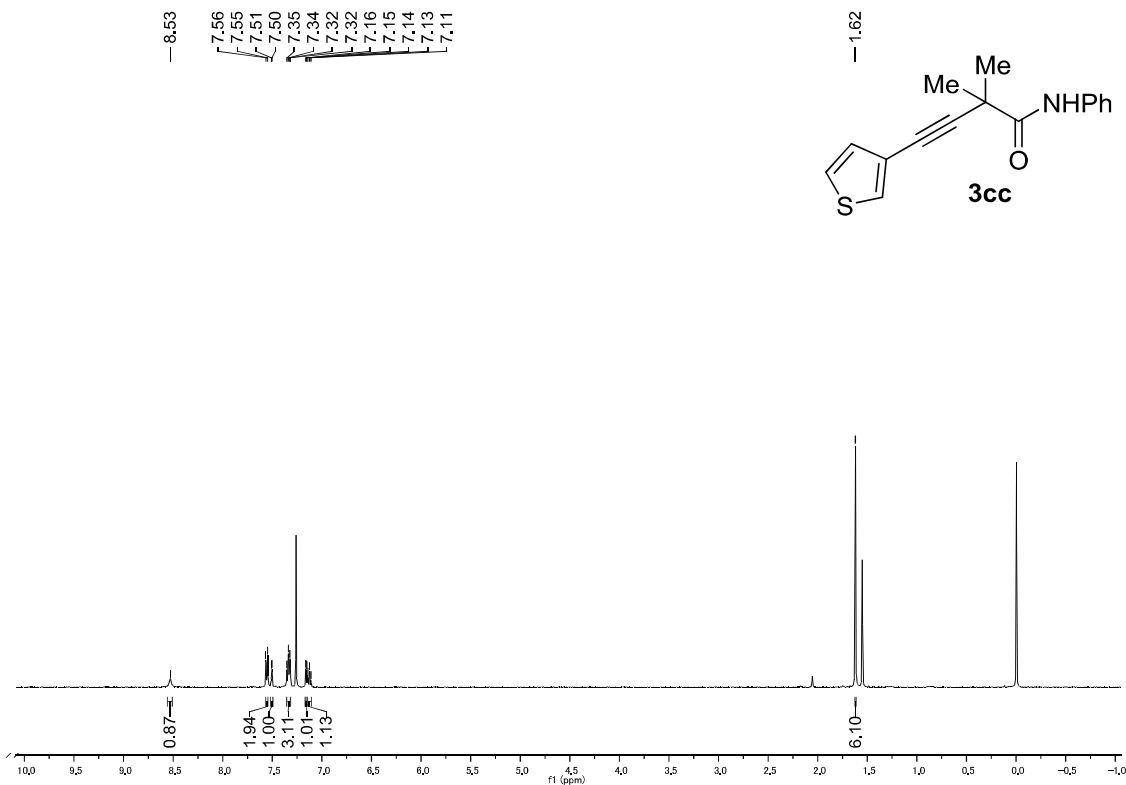
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



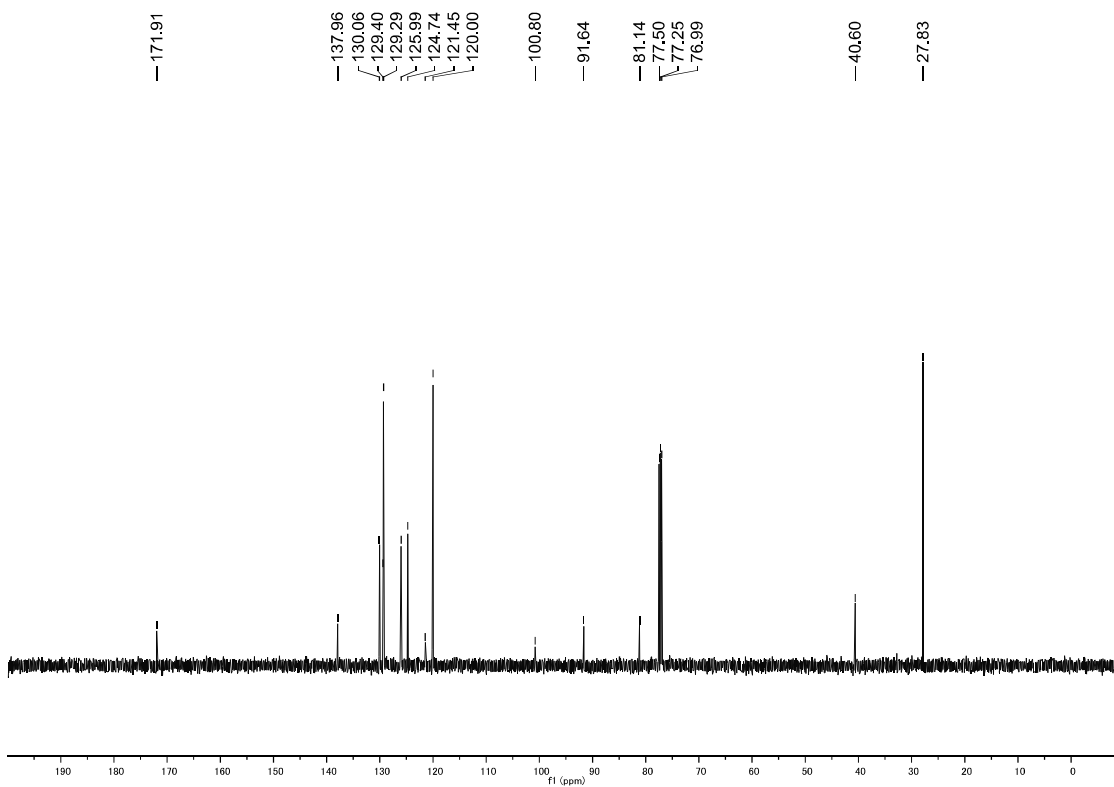
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



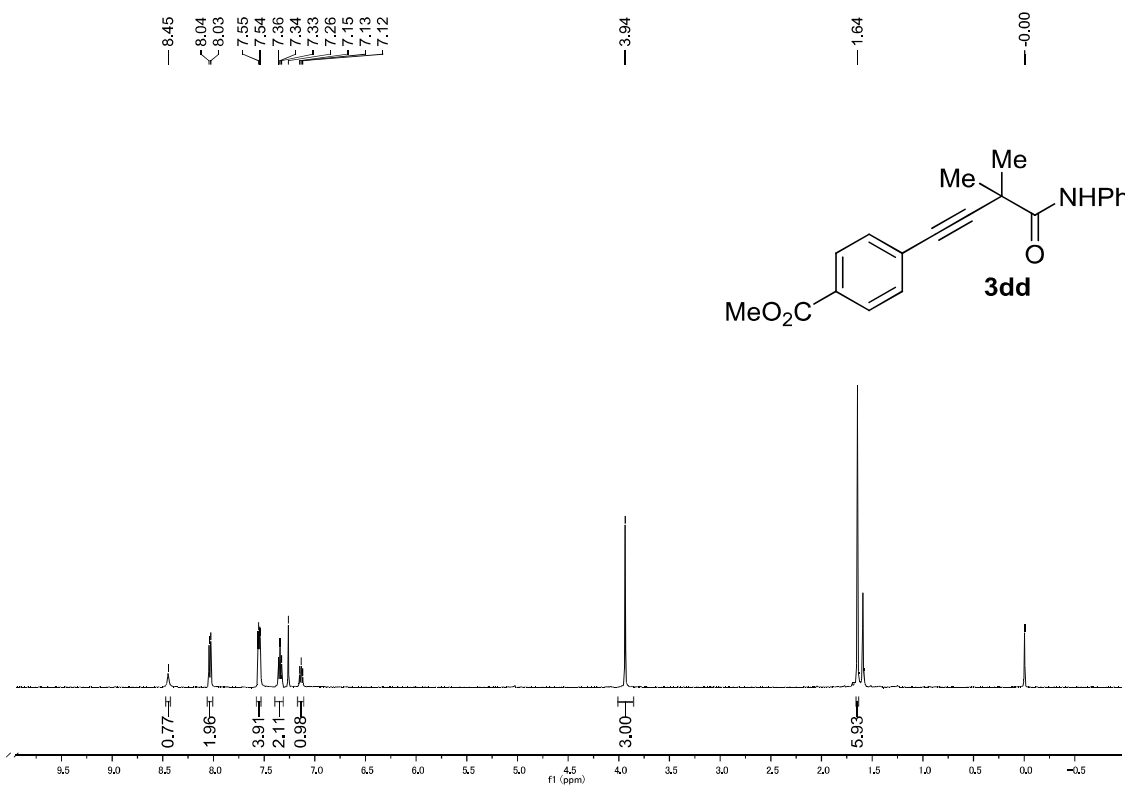
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



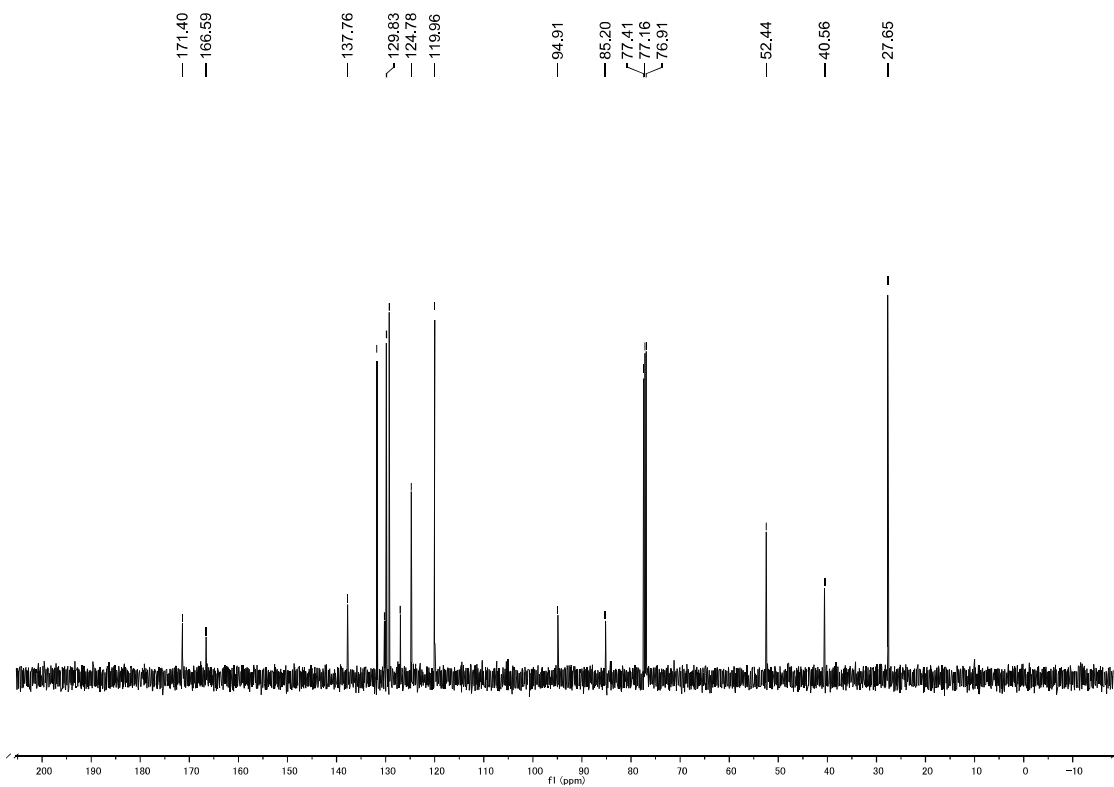
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



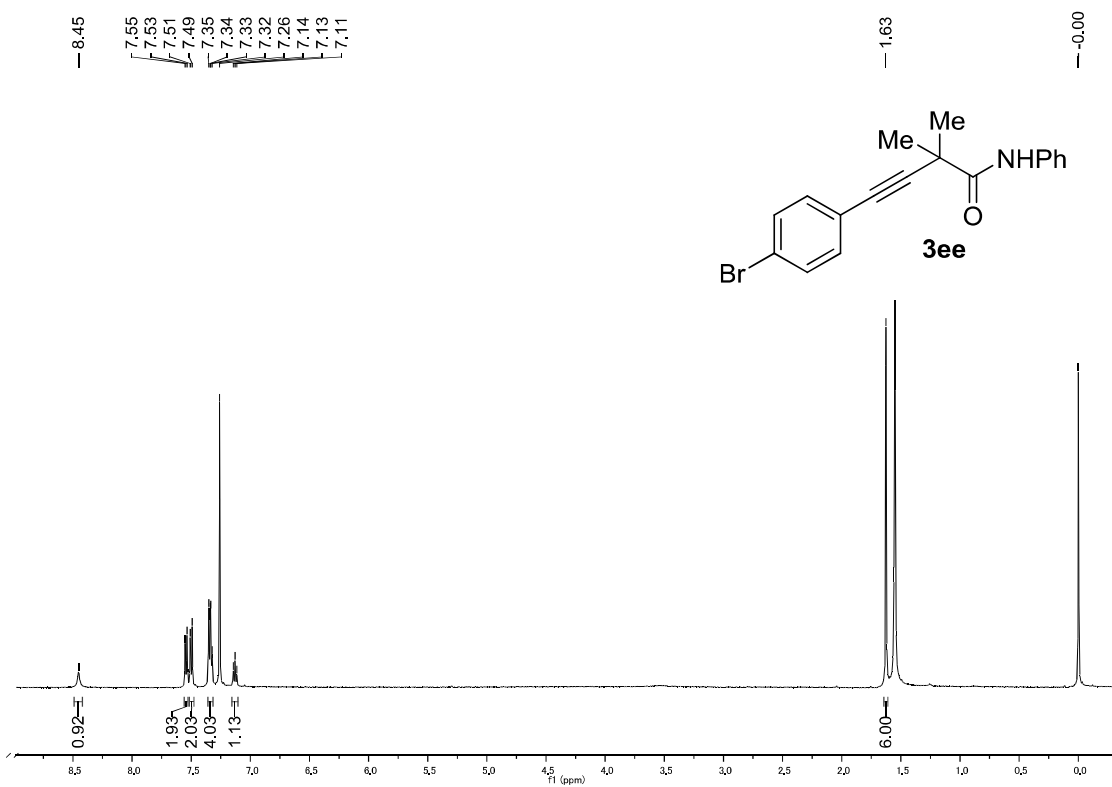
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



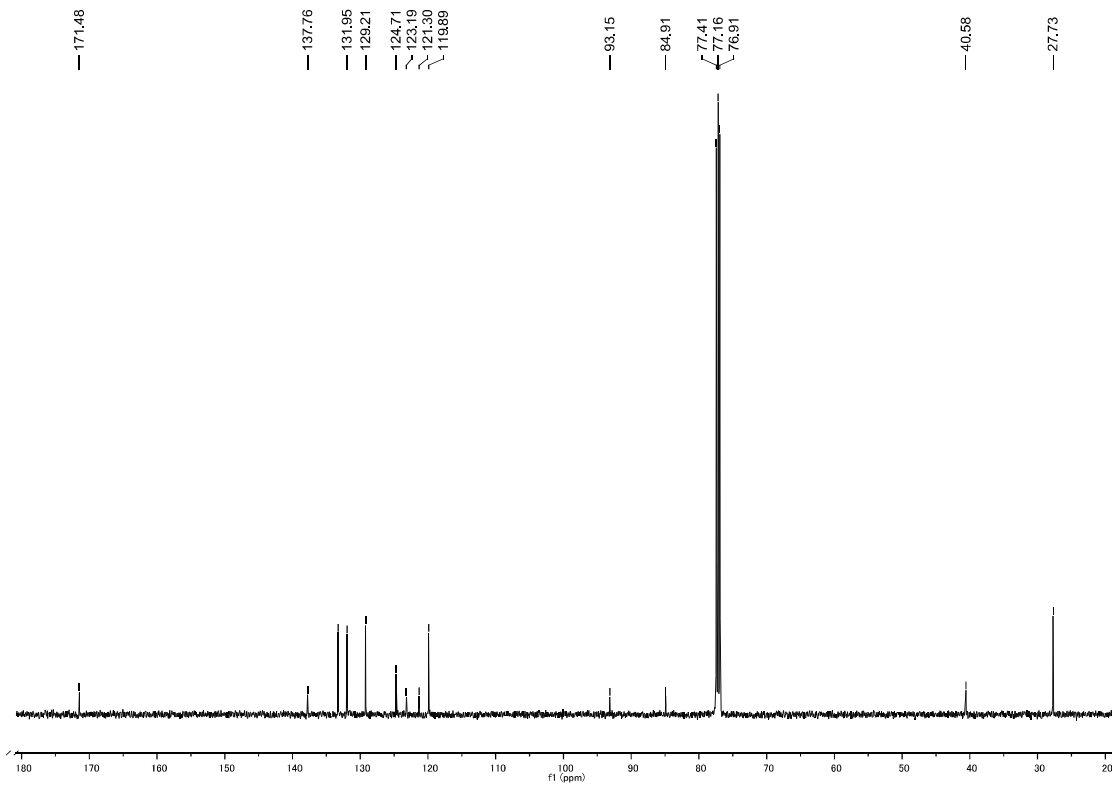
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



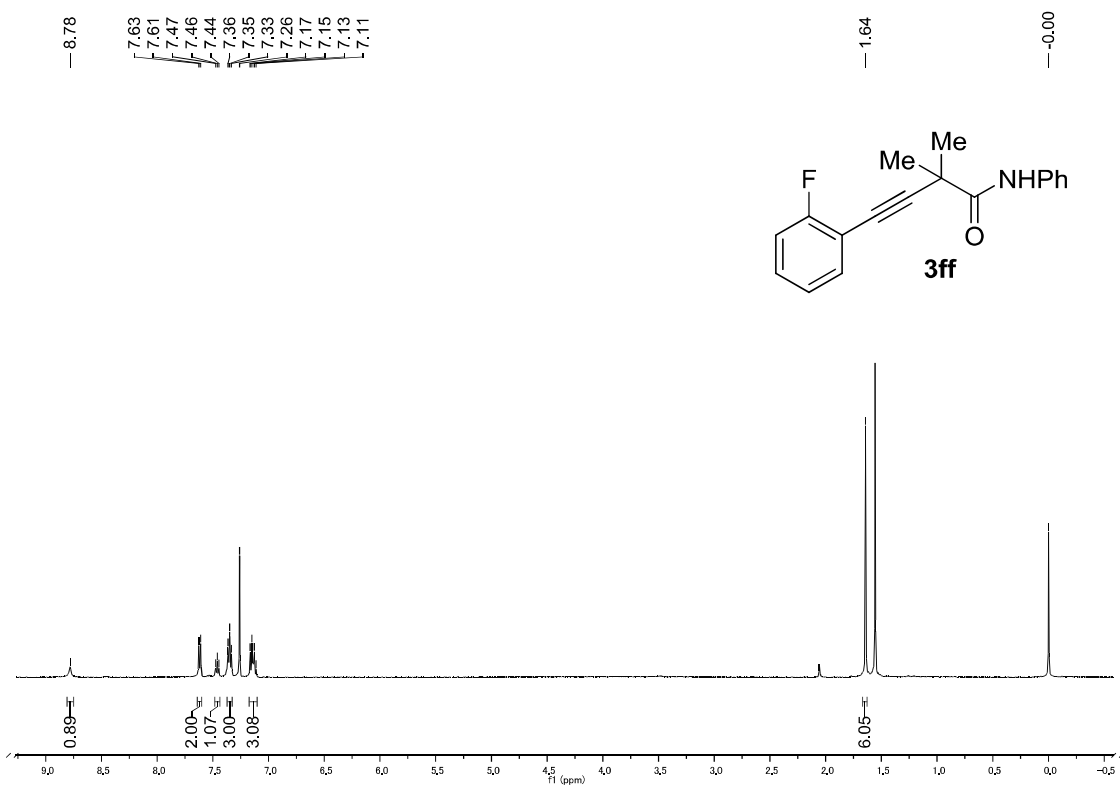
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



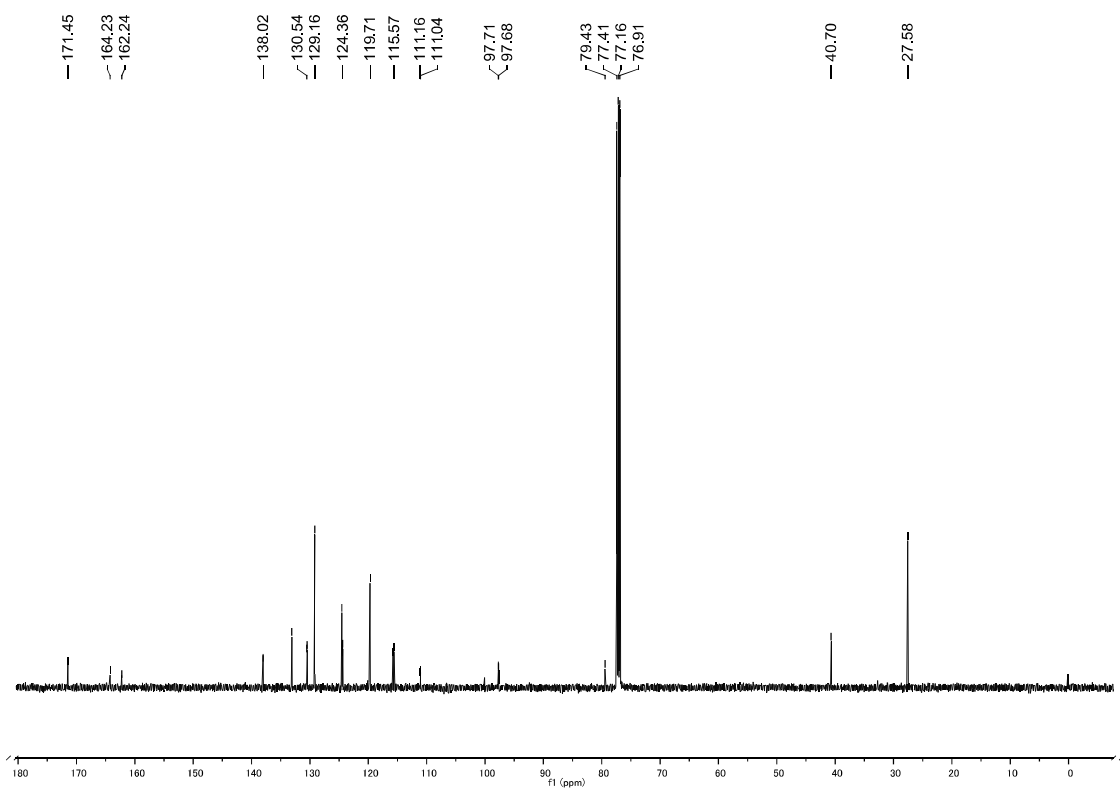
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



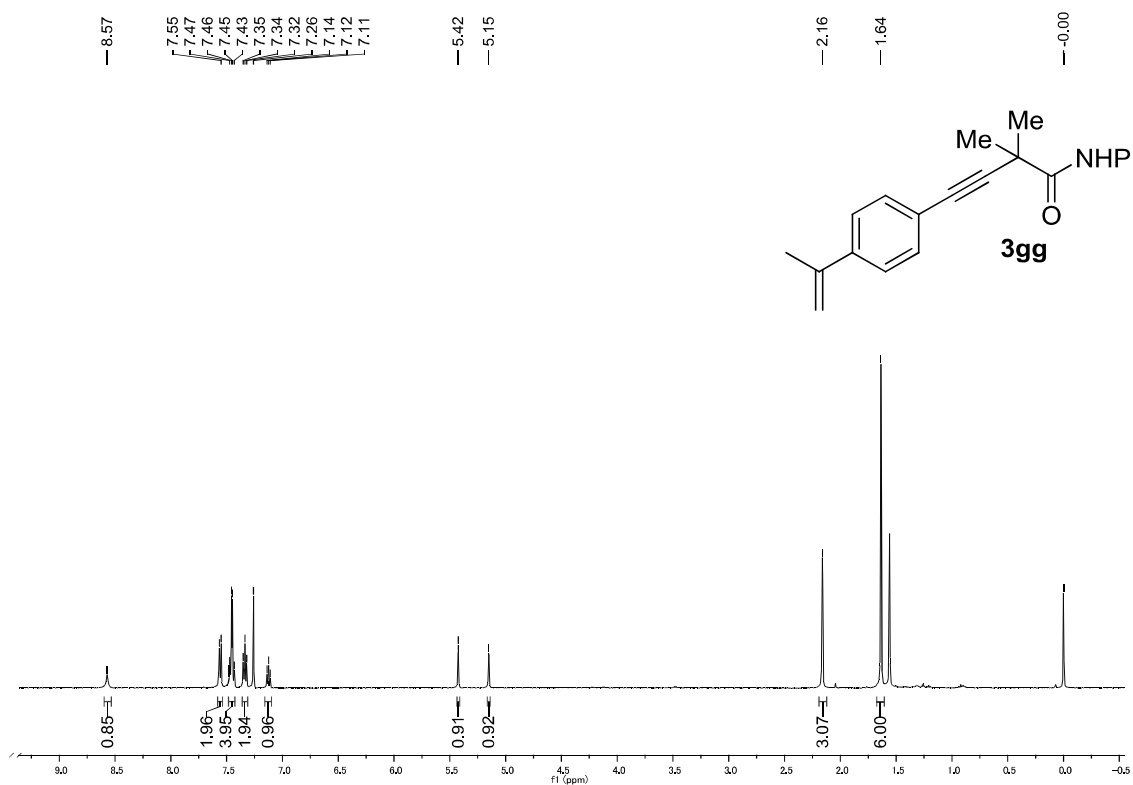
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



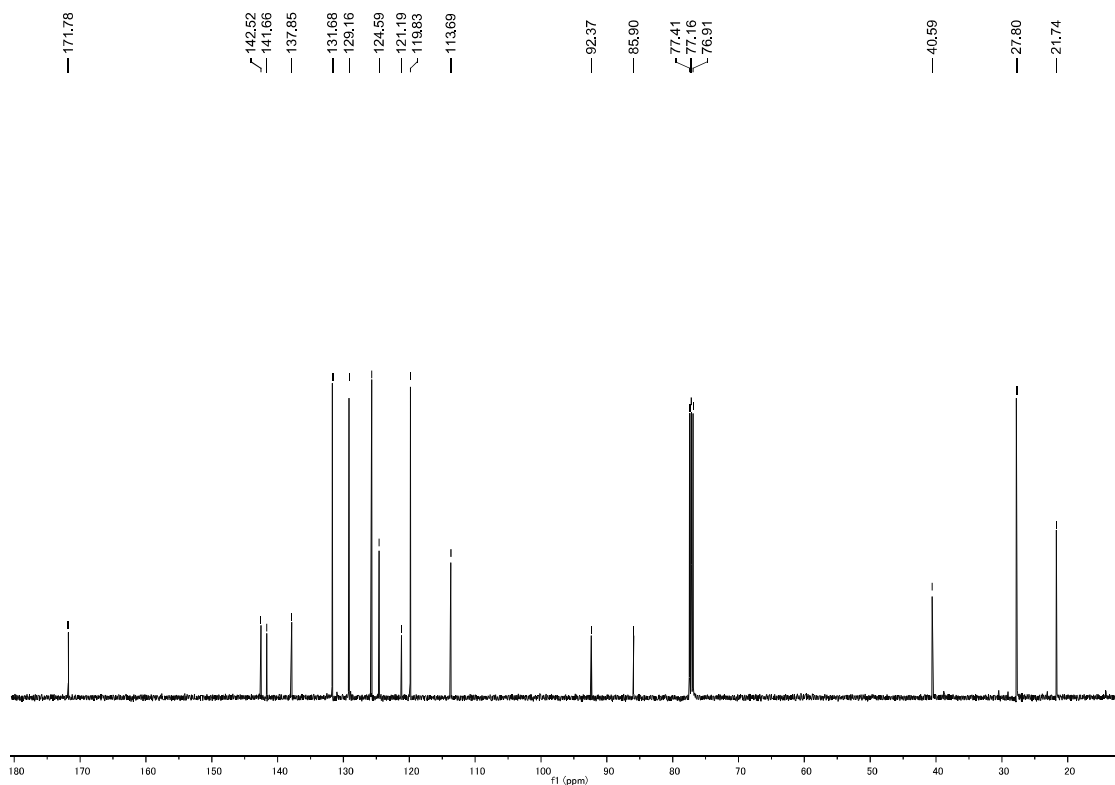
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



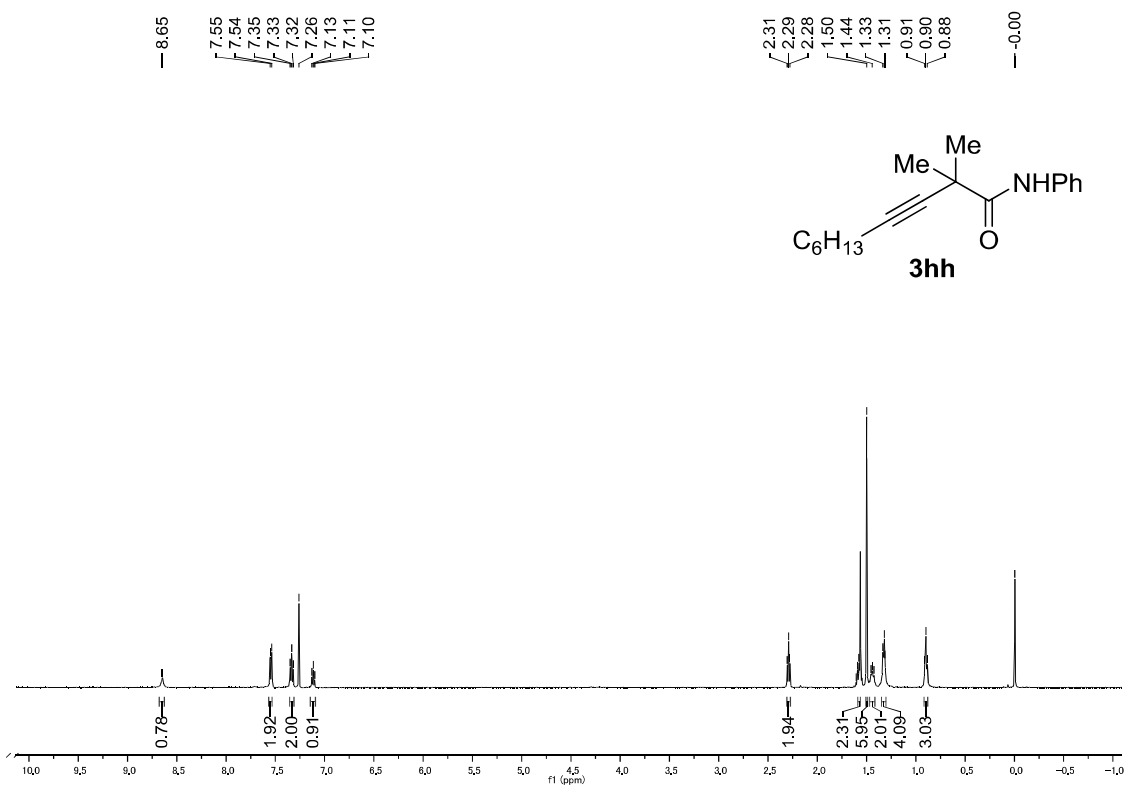
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



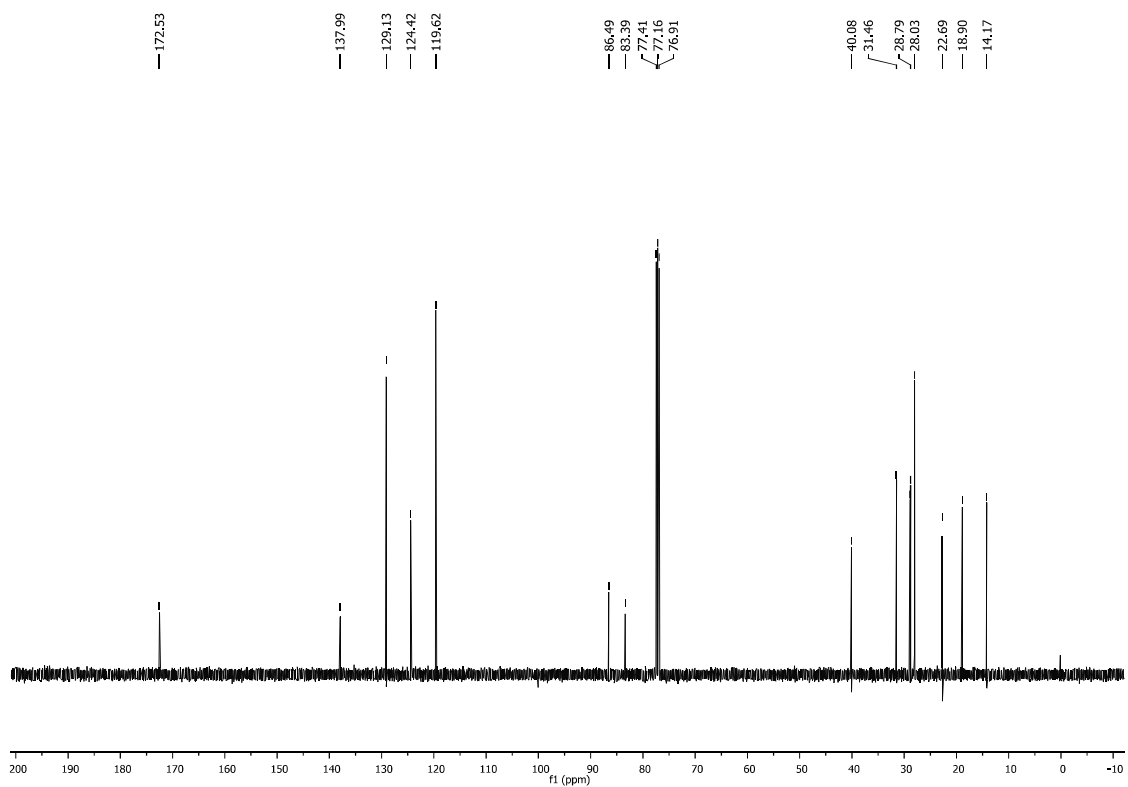
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



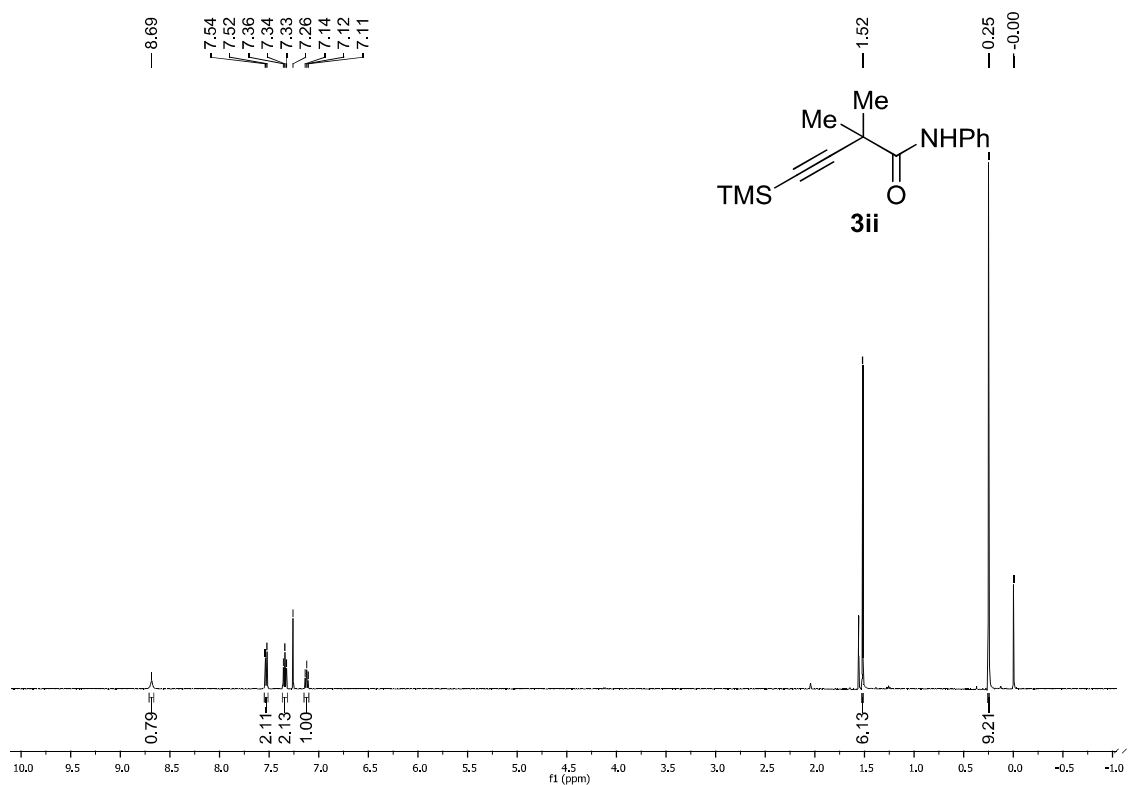
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



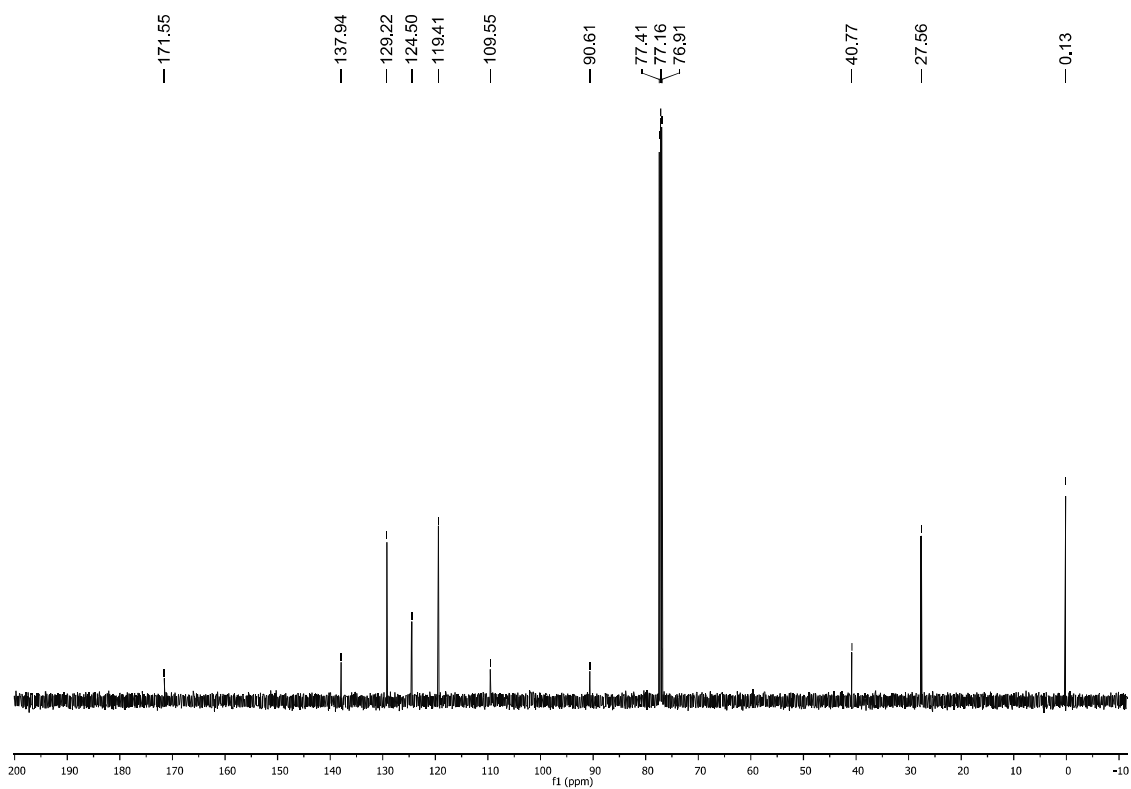
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



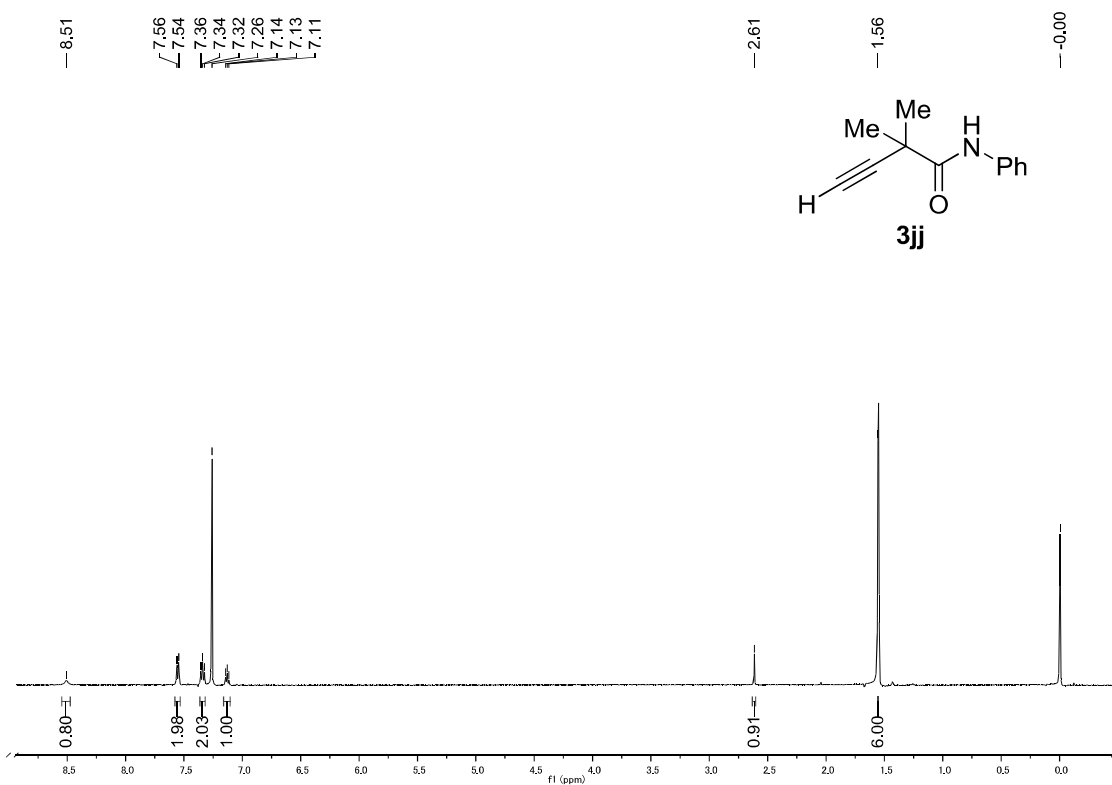
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



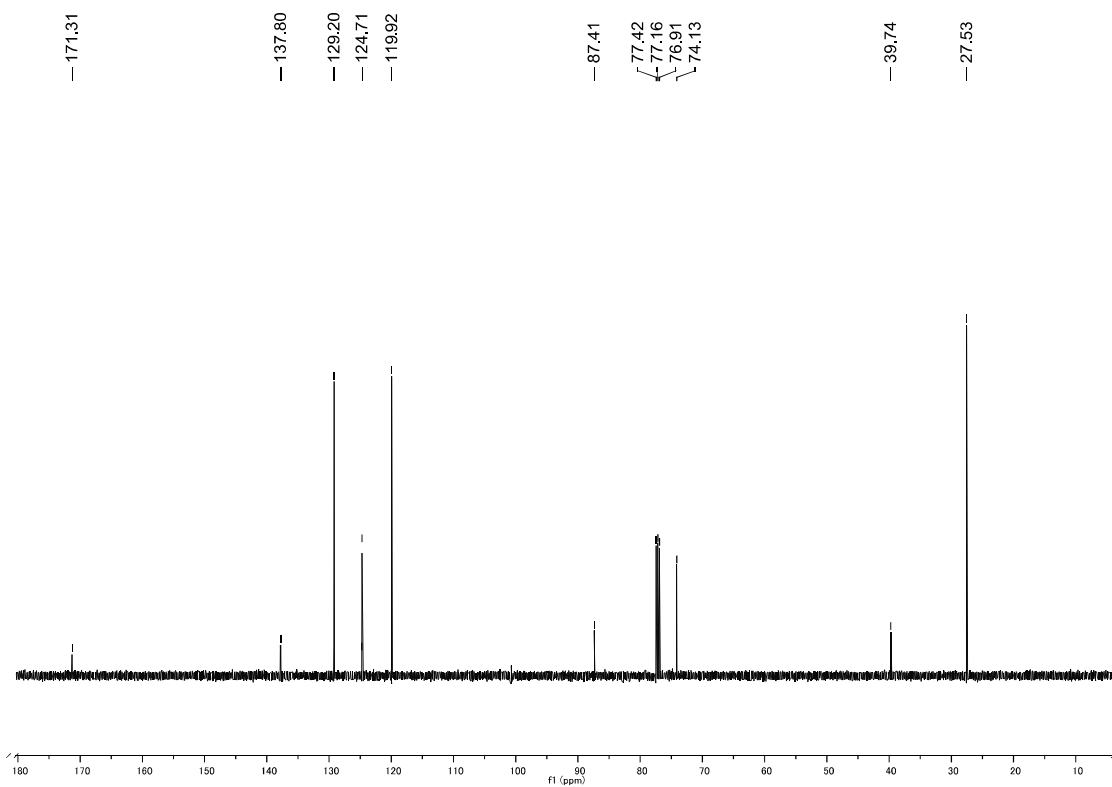
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



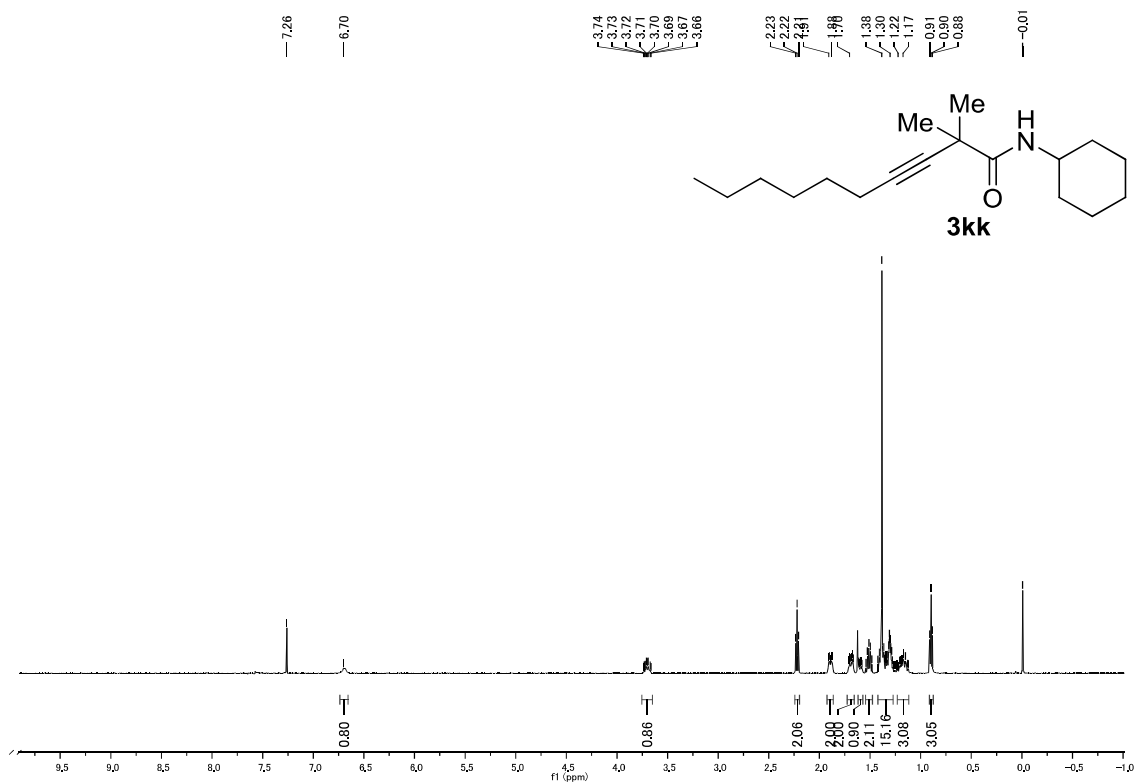
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



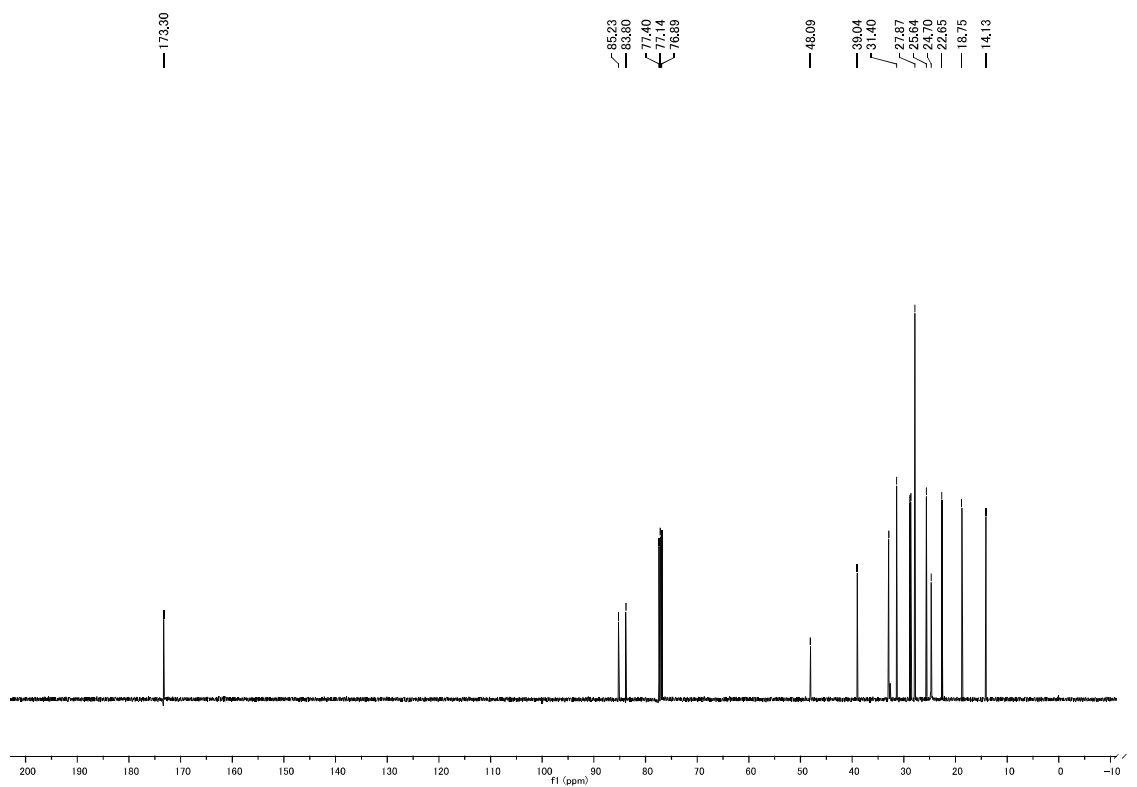
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



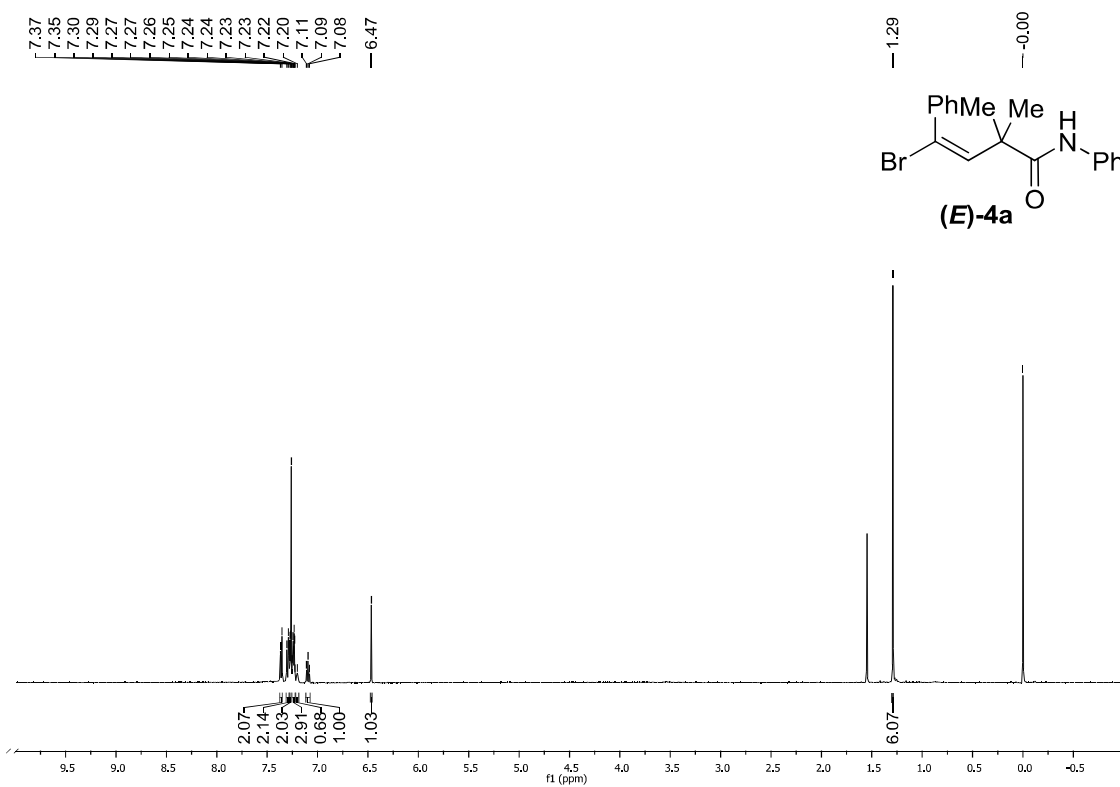
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



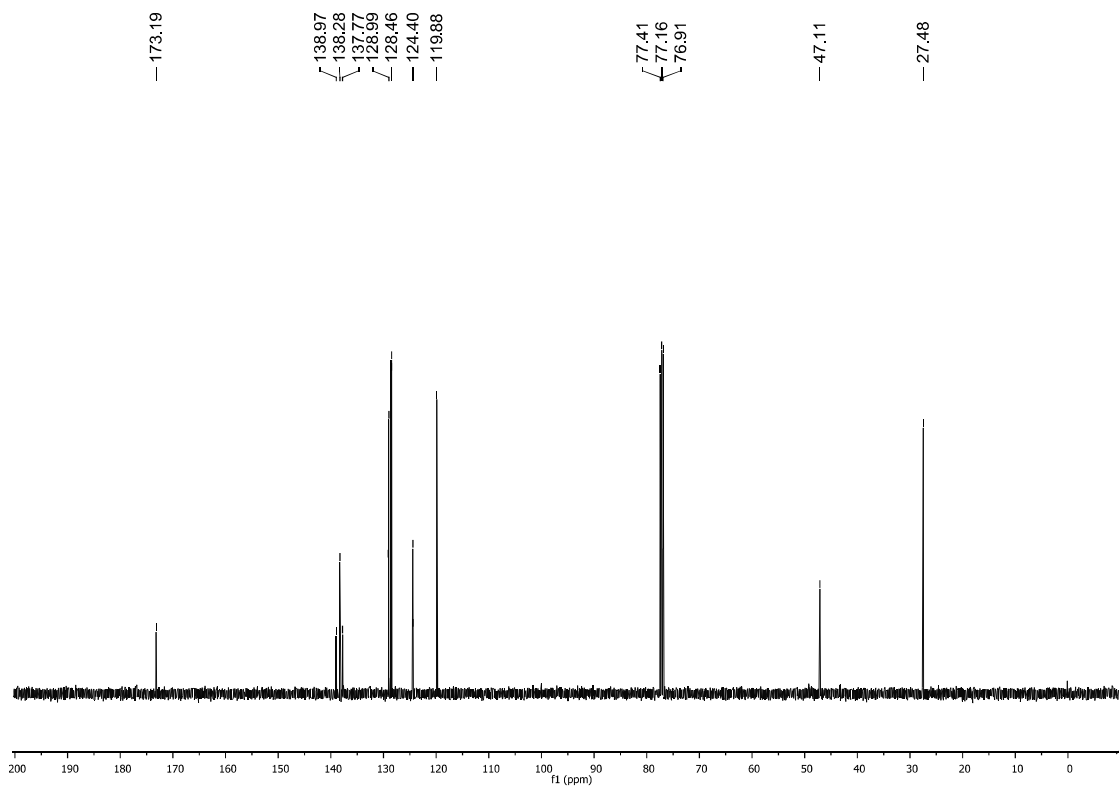
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



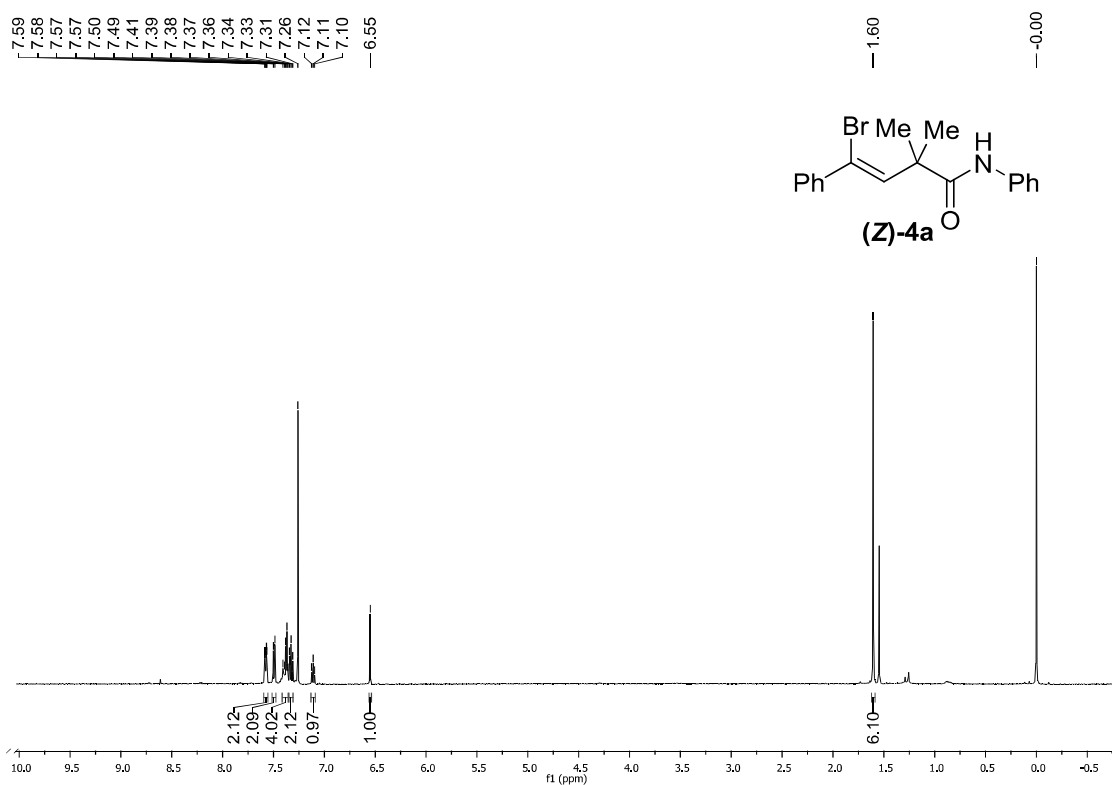
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



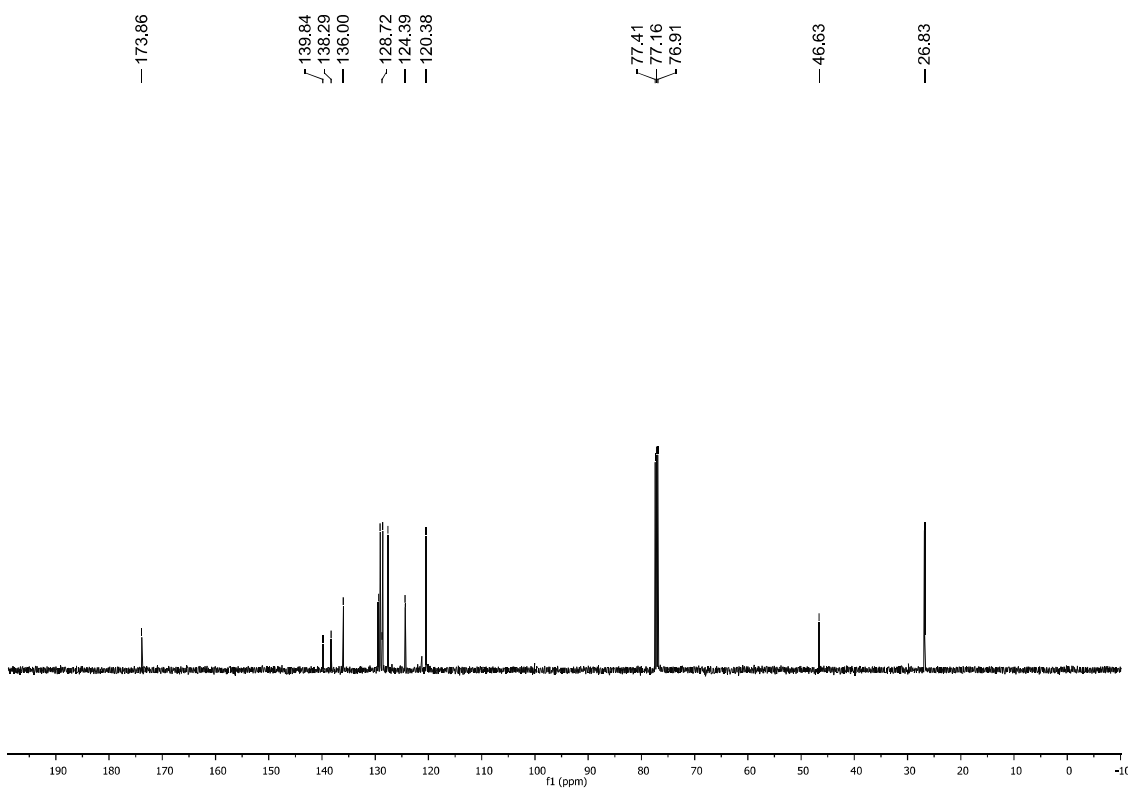
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



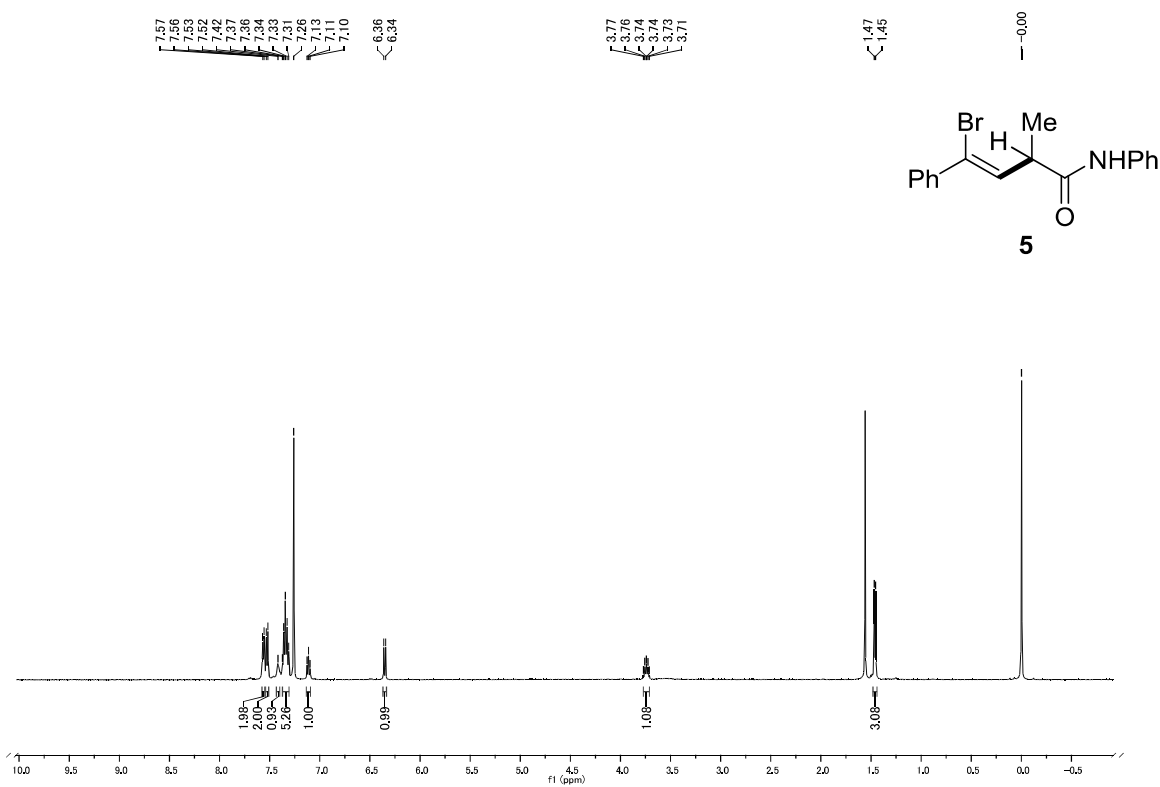
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



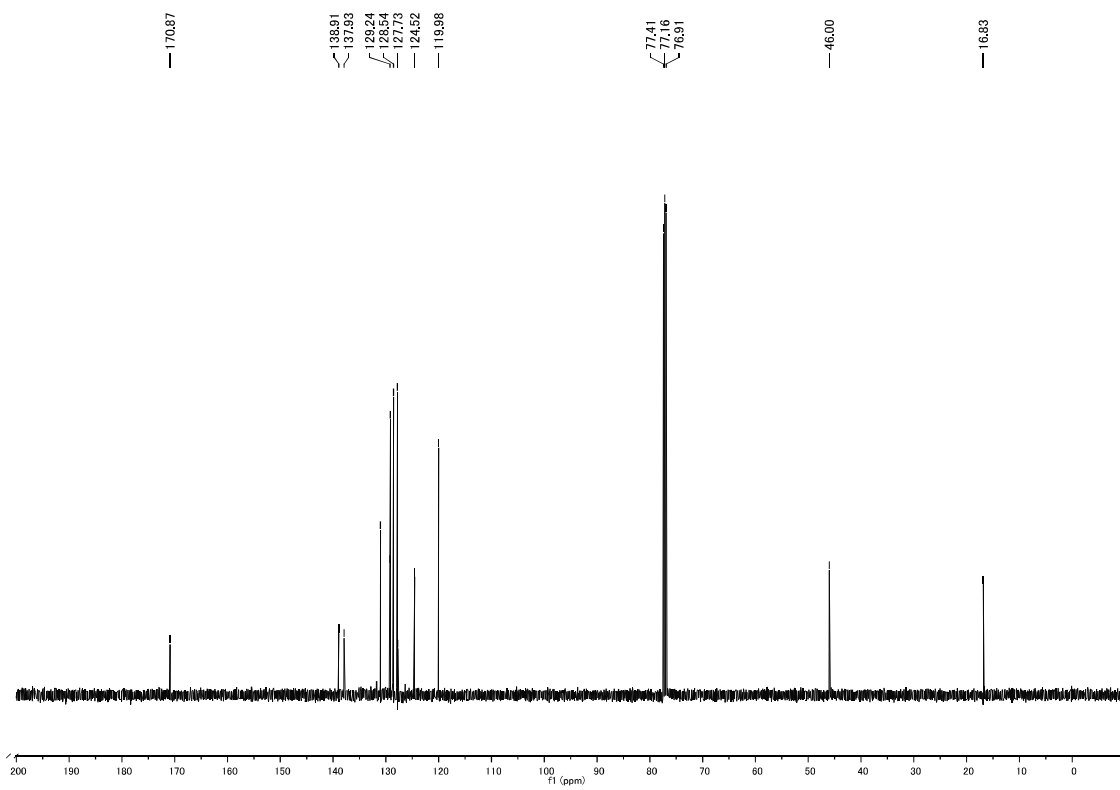
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



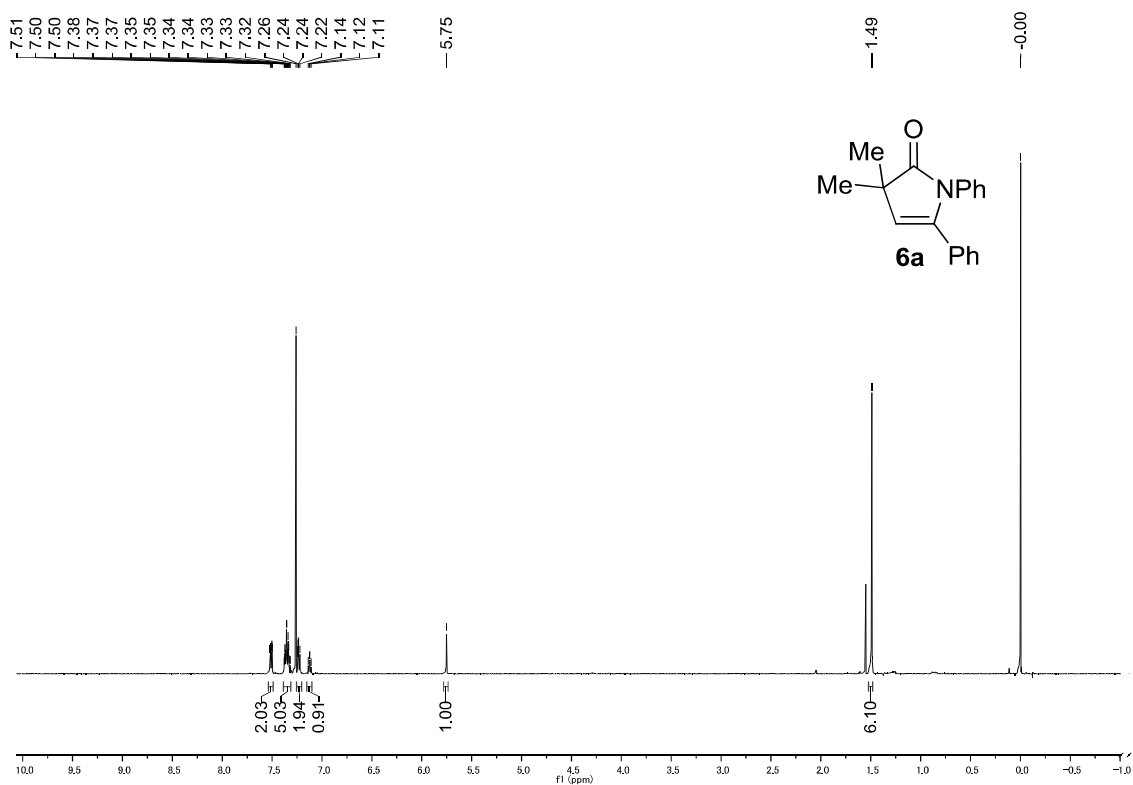
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



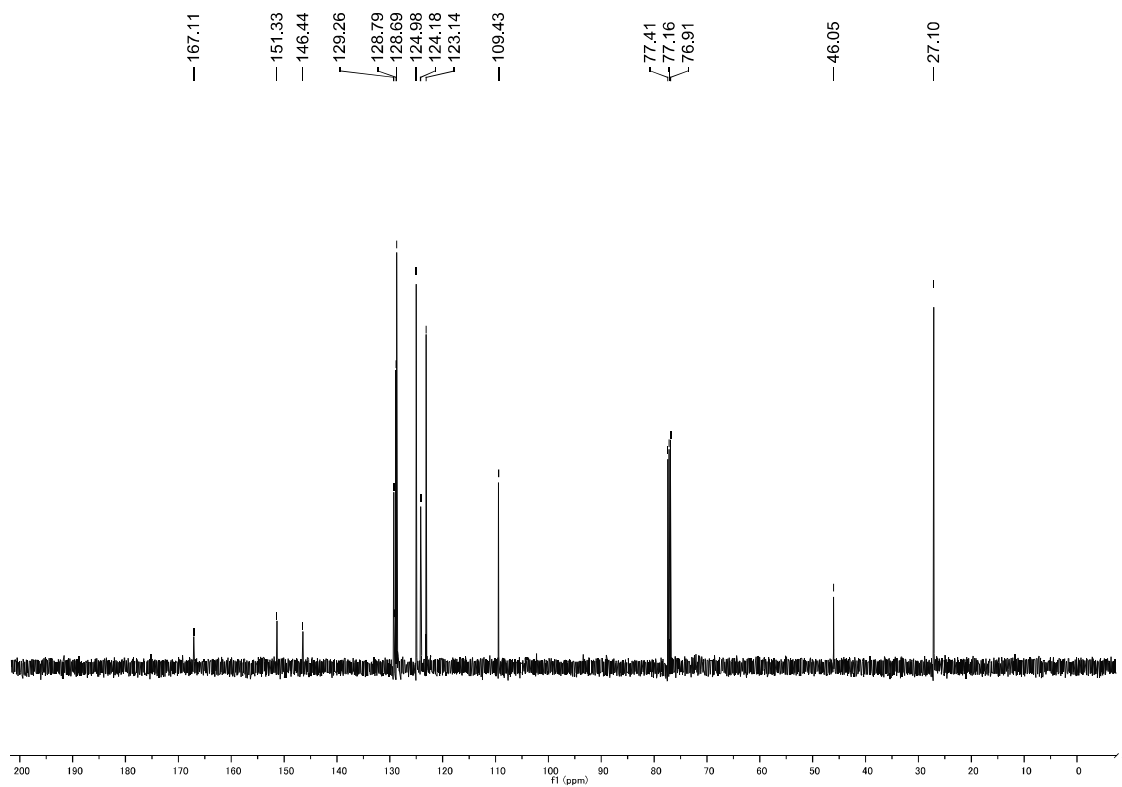
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



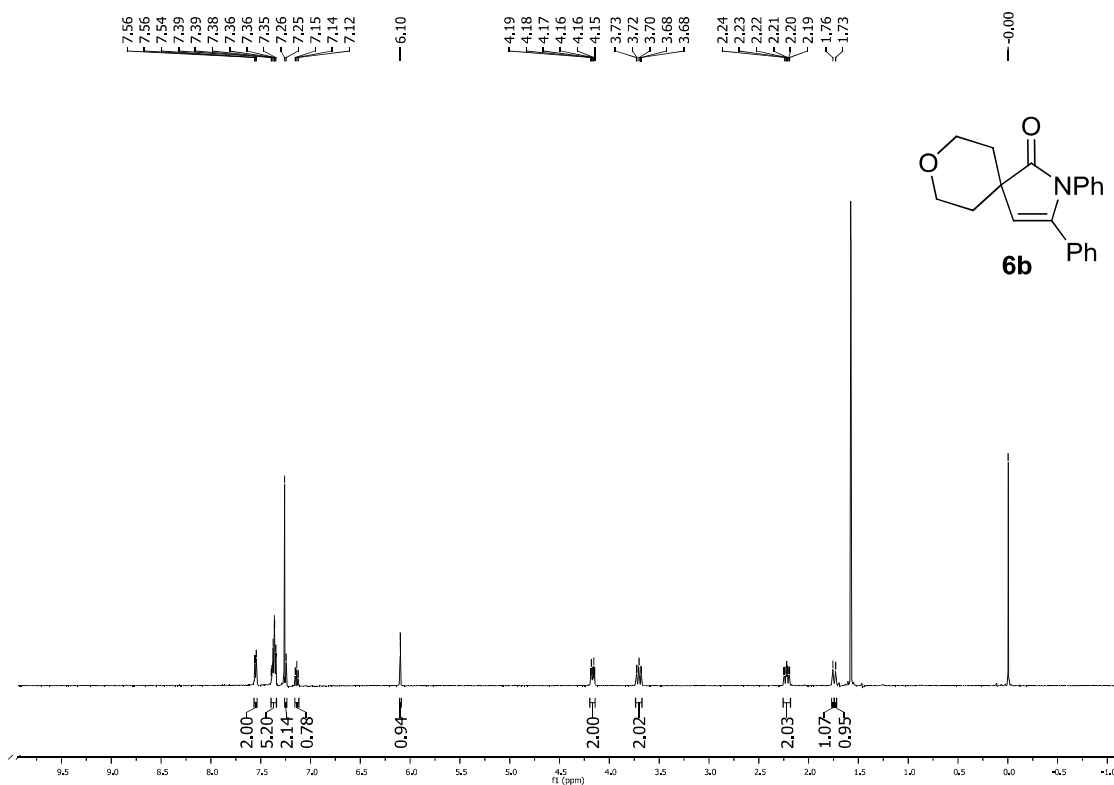
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



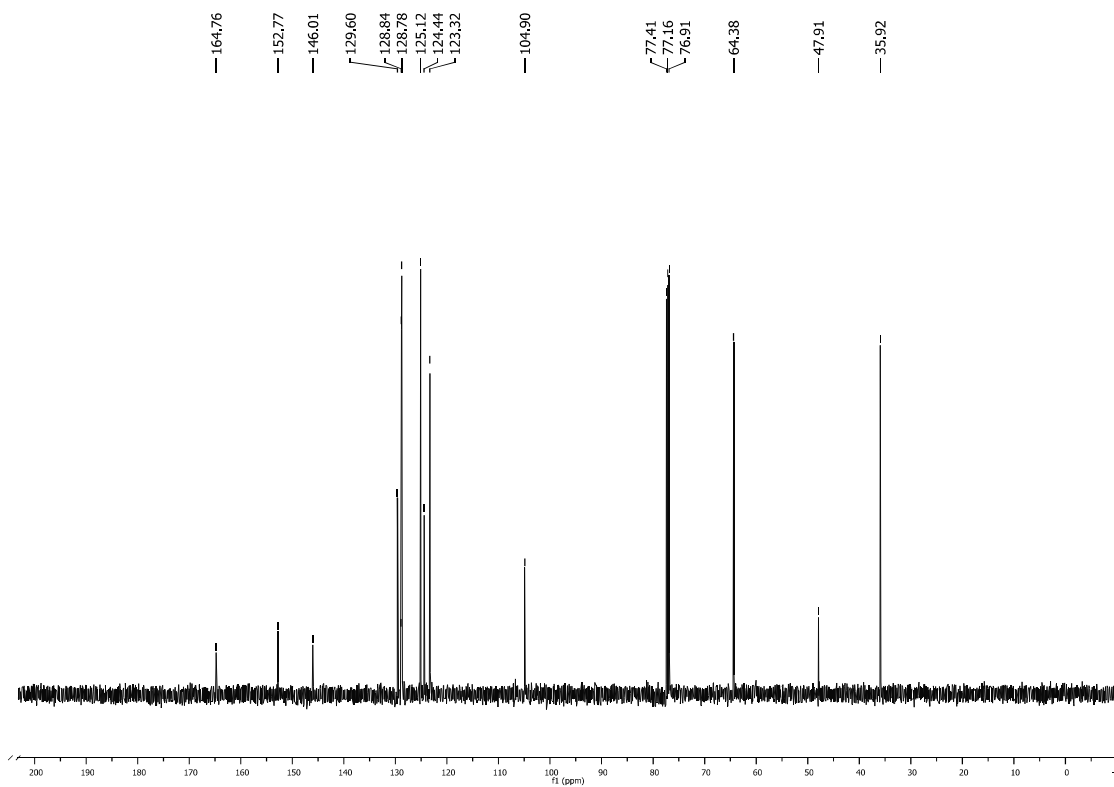
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



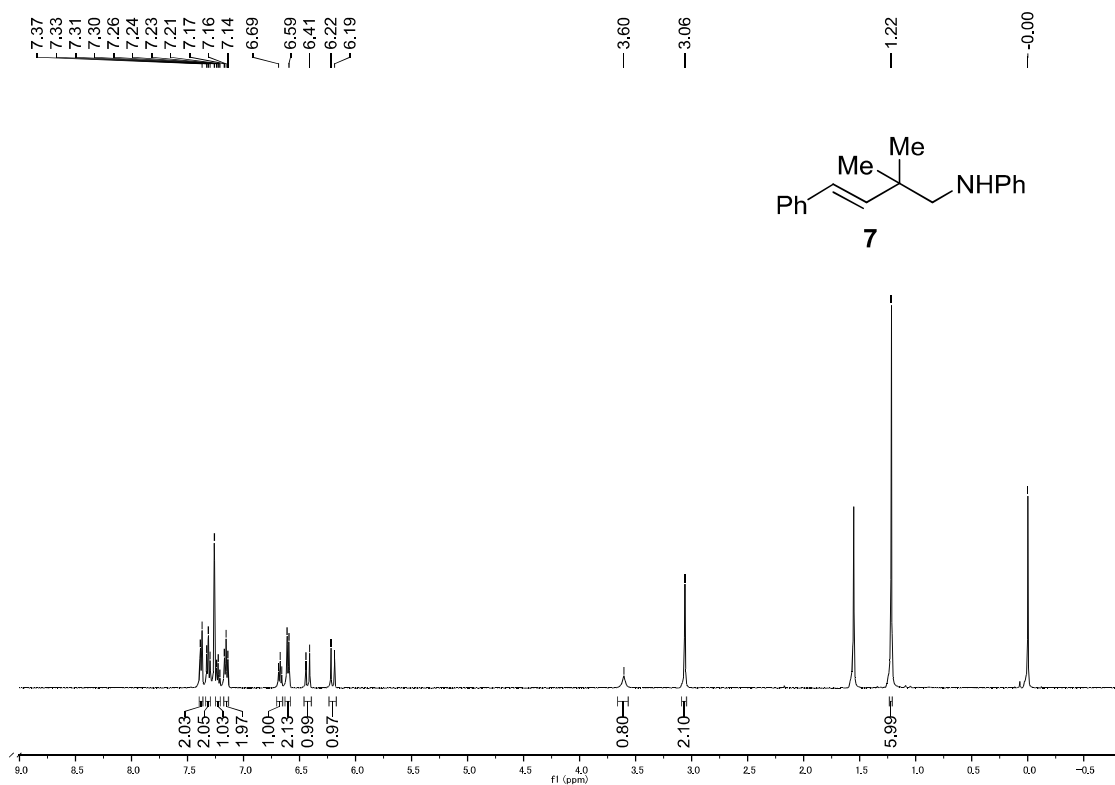
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



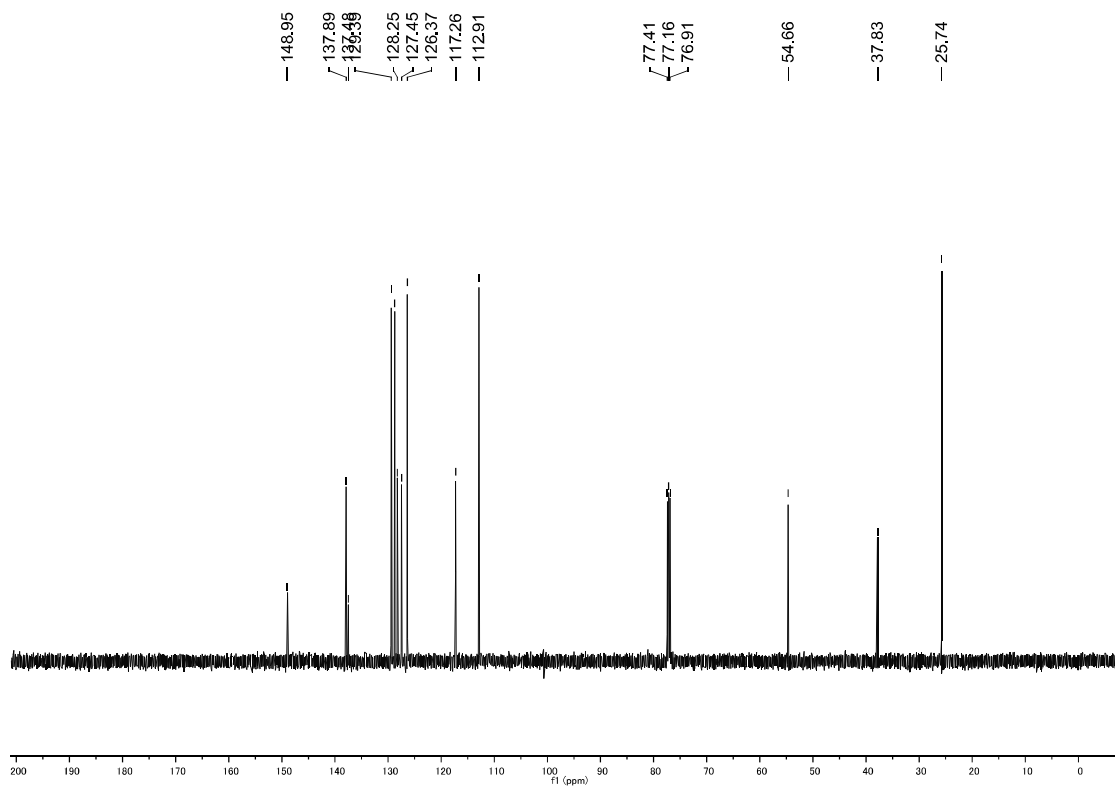
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



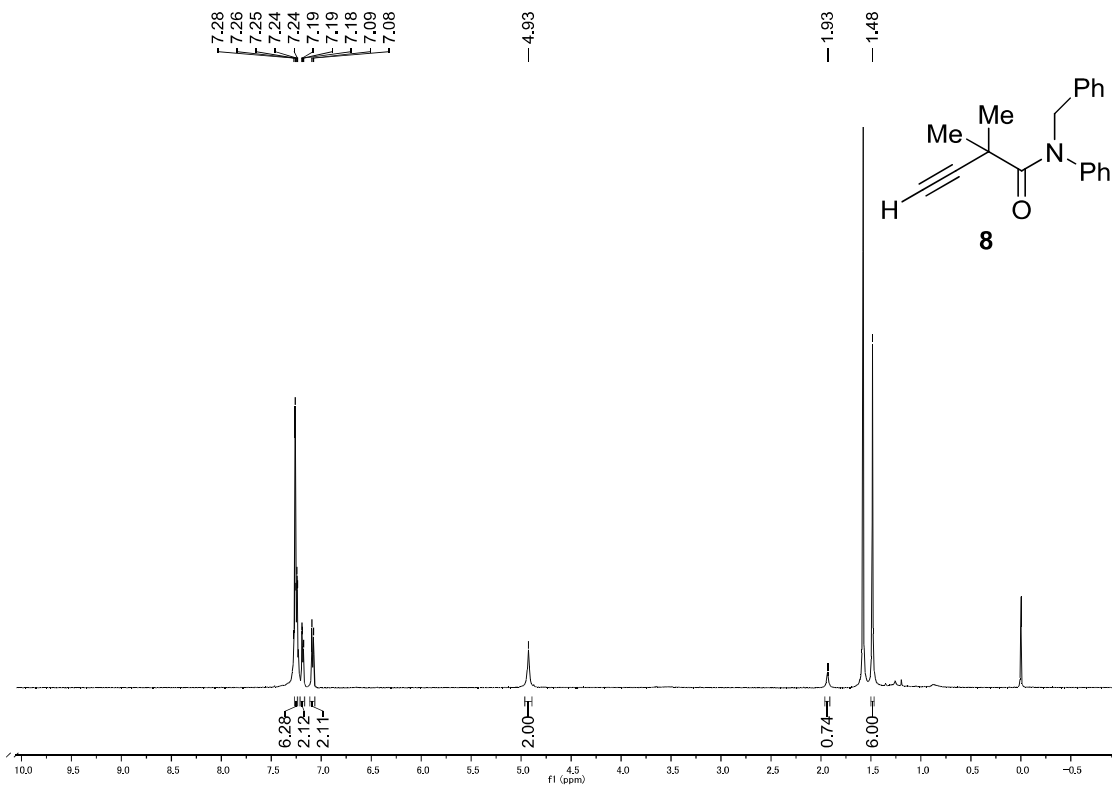
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



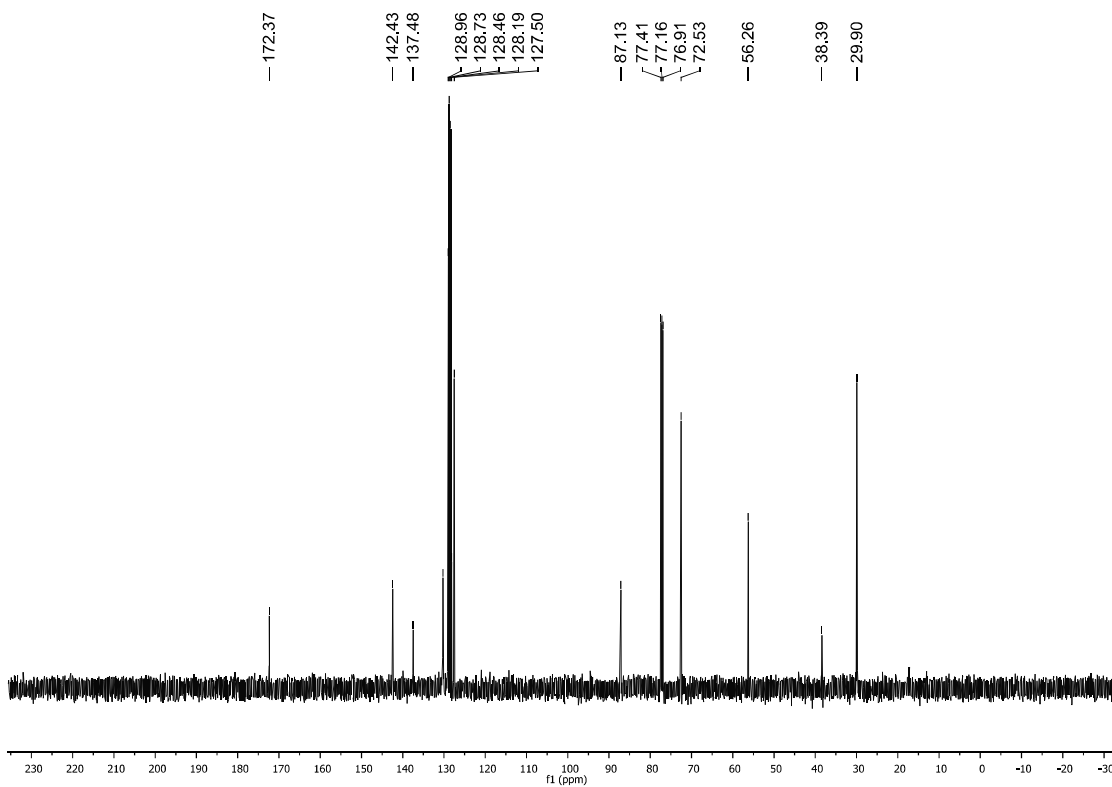
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



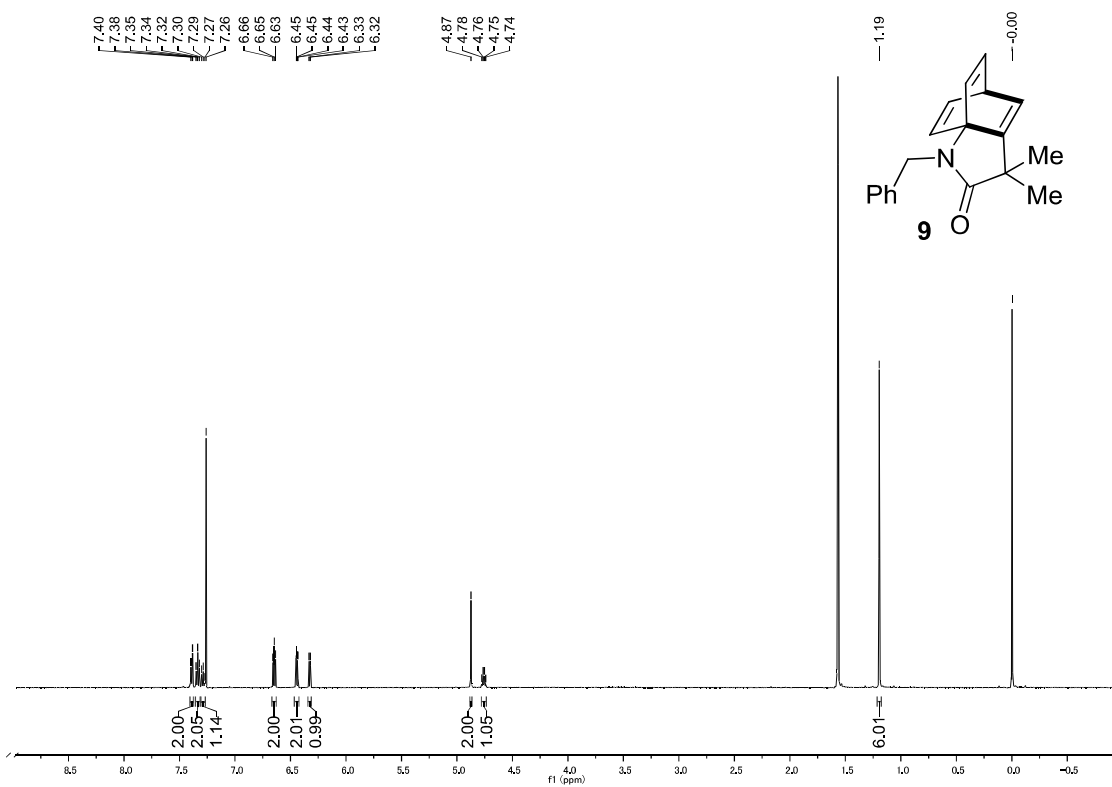
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



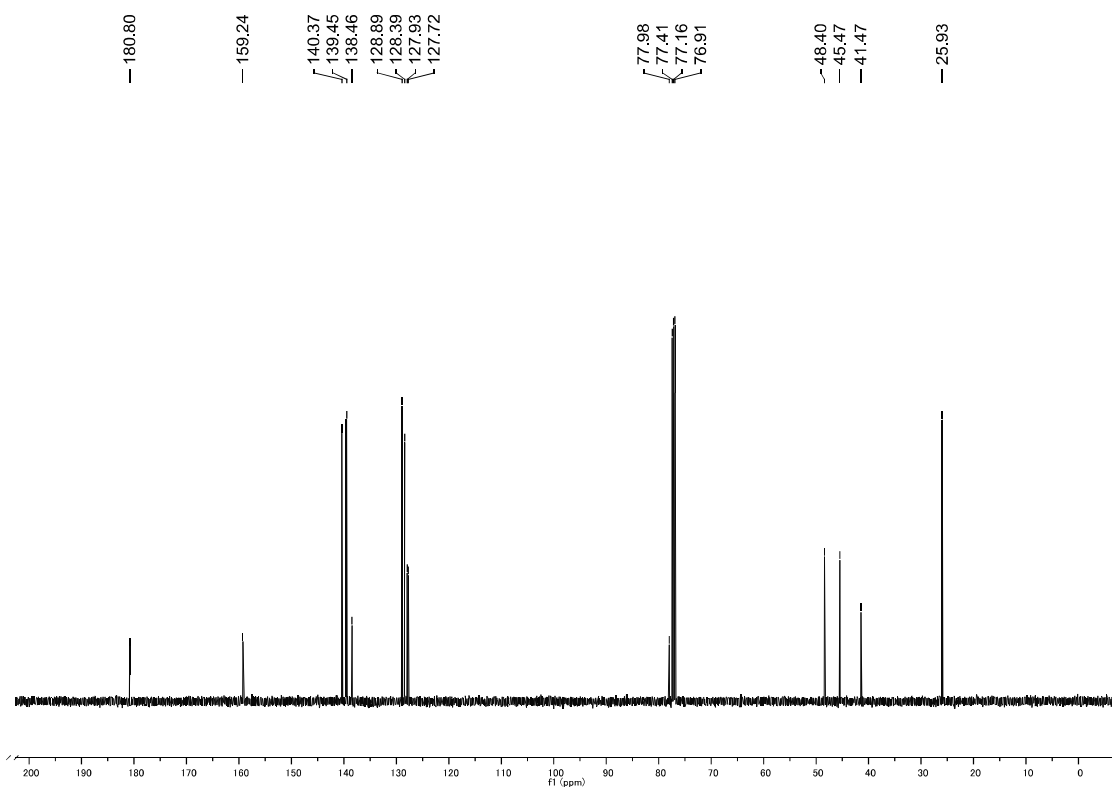
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



第9節 参考文献

1. Organic electronics materials. For reviews see: (a) Wöhrle, T.; Wurzbach, I.; Kirres, J.; Kostidou, A.; Kapernaum, N.; Litterscheidt, J.; Haenle, J. C.; Staffeld, P.; Baro, A.; Giesselmann, F.; Laschat, S. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 1139. (b) Liu, Y.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Nat. Sci. Rev.* **2015**, *2*, 493. (c) Bisoyi, H. K.; Kumar, S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 264. (d) Toyota, T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5398. (e) Liu, J.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5799. (f) Anthony, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 452. (g) Murphy, A. R.; Fréchet, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1066.
2. Bioactive compounds. For reviews see: (a) Zhou, Z.-F.; Menna, M.; Cai, Y.-S.; Guo, Y.-W. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1543. (b) Minto, R. E.; Blacklock, B. *Prog. Lipid Res.* **2008**, *47*, 233. (c) Shun, A. L. K. S.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1034.
3. Pharmaceuticals: (a) Young, S. D.; Britcher, S. F.; Tran, L. O.; Payne, L. S.; Lumma, W. C.; Lyle, T. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S.; Olsen, D. B.; Carroll, S. S.; Pettibone, D. J.; O'Brien, J. A.; Ball, R. G.; Balani, S. K.; Lin, J. H.; Chen, I.-W.; Schleif, W. A.; Sardana, V. V.; Long, W. J.; Byrnes, V. W.; Emini, E. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2602. (b) Beutler, U.; Mazacek, J.; Penn, G.; Schenkel, B.; Wasmuth, D. *Chimia* **1996**, *50*, 154.
4. Antibiotics. Galm, U., Hager, M. H., Van Lanen, S. G., Ju, J., Thorson, J. S., and Shen, B. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 739.
5. (a) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783. (b) Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864. (c) Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124. (d) Trost, B. M. and Li, C.-J. *Modern Alkyne Chemistry: Catalytic and Atom-Economic Transformations*; Wiley: New York, **2014**.
6. Alkenylation. For reviews see: (a) Boyarskiy, V. P.; Ryabukhin, D. S.; Bokach, N. A.; Vasilyev, A. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5894. (b) Yamamoto, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1575. (c) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Synthesis* **2010**, *2010*, 4131.
7. hydroamination and hydroamidation. For reviews see: Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596.
8. Alkyne metathesis. For reviews see: Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2794.
9. Electrophilic cyclization. For reviews see: (a) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937. (b) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885.
10. Hydroacylation. For reviews see: Willis, M. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725.
11. Click reaction. For see review: (a) Chen, Z.; Liu, Z.; Cao, G.; Li, H.; Ren, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 202. (b) Johansson, J. R.; Beke-Somfai, T.; Said Stålsmeden, A.; Kann, N. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14726.
12. (a) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084. (b) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874. (c) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46. (d) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

13. large-scale synthesis. For reviews see: (a) Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186. (b) Roughley, S. D.; Jordan, A. *M. J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451. (c) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177. (d) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
14. (a) Ling, T.; Rivas, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6729. (b) Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature* **2014**, *516*, 7530.
15. Rudolph, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656.
16. (a) Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 674. (b) Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.
17. Eckhardt, M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642.
18. Altenhoff, G.; Wurtz, S.; Glorius, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2925.
19. (a) Vechorkin, O.; Barmaz, D.; Proust, V.; Hu, X. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12078. (b) Pérez García, P. M.; Ren; Scopelliti, P. R.; Hu, X. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1164. (c) Yi, J.; Lu, X.; Sun, Y.-Y.; Xiao, B.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12409.
20. (a) Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3479. (b) Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P.; Tashtoush, H. I.; PlaDalmau, A.; Khanna, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3530. (c) Russell, G. A.; Ngoviwatchai, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1836.
21. Gong, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4486.
22. Xiang, J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8597.
23. (a) Schaffner, A.-P.; Darmency, V.; Renaud, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5847. (b) Shen, Y.; Huang, B.; Zheng, J.; Lin, C.; Liu, Y.; Cui, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1744.
24. Yin, F.; Wang, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1040.
25. Feng, Y.-S.; Xu, Z.-Q.; Mao, L.; Zhang, F.-F.; Xu, H.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1472.
26. (a) Huang, H.; Zhang, G.; Gong, L.; Zhang, S.; Chen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2280. (b) Yang, J.; Zhang, J.; Qi, L.; Hu, C.; Chen, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5275. (c) Le Vaillant, F.; Courant, T.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11200. (d) Gao, C.; Li, J.; Yu, J.; Yang, H.; Fu, H. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7292.
27. Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4165.
28. (a) Nishimura, Y.; Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1839. (b) Bachi, M. D.; Bar-Ner, N.; Crittall, C. M.; Stang, P. J.; Williamson, B. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3912.
29. (a) Xia, Y.; Feng, S.; Liu, Z.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7891. (b) Wang, C.; Ye, F.; Wu, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8748.
30. (a) Liu, W.; Li, L.; Li, C. *J. Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6526. (b) Liu, W.; Chen, Z.; Li, L.; Li, C. *J. Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5888.
31. Lei, A.; Srivastava, M.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1969.
32. (a) Romero, E. A.; Jazzar, R.; Bertrand, G. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 165. (b) Yoshida, S.; Hatakeyama,

- Y.; Johmoto, K.; Uekusa, H.; Hosoya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13590.
33. Liu, W.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1699.
34. Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2012**, *45*, 4015.
35. (a) Lunsford, C. D.; Cale, A. D.; Ward, J. W.; Franko, B. V.; Jenkins, H. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 302. (b) Duan, J. W.; Chen, L.; Wasserman, Z. R.; Lu, Z.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Qian, M.; Hardman, K. D.; Magolda, R. L.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4954. (c) Jang, J.-H.; Asami, Y.; Jang, J.-P.; Kim, S.-O.; Moon, D. O.; Shin, K.-S.; Hashizume, D.; Muroi, M.; Saito, T.; Oh, H.; Kim, B. Y.; Osada, H.; Ahn, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6865. (d) Yeh, V. S. C.; Kurukulasuriya, R.; Kerdesky, F. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3963. (e) Reddy, P. A.; Hsiang, B. C. H.; Latifi, T. N.; Hill, M. W.; Woodward, K. E.; Rothman, S. M.; Ferrendelli, J. A.; Covey, D. F. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1898.
36. Serguchev, Y. A.; Ponomarenko, M. V.; Ignat'ev, N. V. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *185*, 1.
37. Zhdanko, A.; Maier, M. M. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 1918.
38. (a) Pham, H. V.; Karns, A. S.; Vanderwal, C. D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6956. (b) Lam, J. K.; Pham, H. V.; Houk, K. N.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17585. (c) Lam, J. K.; Schmidt, Y.; Vanderwal, C. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5566.
39. Trifonov, L. S.; Orahovats, A. S. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1732.
40. (a) Ye, C.; Li, Y.; Bao, H.; *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3720. (b) Tang, S.; Wang, P.; Li, H.; Lei, A. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11676.
41. Jouvin, K.; Heimbürger, J.; Evano, G. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756.
42. Shao, C.; Cheng, G.; Su, D.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1587.
43. (a) Ugajin, K.; Takahashi, E.; Yamasaki, R.; Mutoh, Y.; Kasama, T.; Saito, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2684. (b) Nishihara, Y.; Noyori, S.; Okamoto, T.; Suetsugu, M.; Iwasaki, M. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 972. (c) Monnier, F.; Turtaut, F.; Duroure, L.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3203.
44. (a) Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liu, Y.-C.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3904. (b) Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liang, J.; Liu, J.-H.; Lu, X.-Y.; Chen, H.-H.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11124. (c) Luo, F.-X.; Xu, X.; Wang, D.; Cao, Z.-C.; Zhang, Y.-F.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2040.
45. (a) Lengyel, I.; Sheehan, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 25. (b) L'Abbe, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 276.
46. (a) Jeffrey, C. S.; Barnes, K. L.; Eickhoff, J. A.; Carson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7688. (b) Barnes, K. L.; Koster, A. K.; Jeffrey, C. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4690. (c) Acharya, A.; Anumandla, D.; Jeffrey, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14858.
47. (a) Guziec, F. S., Jr.; Torres, F. F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1604. (b) Kelly, N.M.; Wellejus, A.; Elbrønd-Bek, H.; Weidner, M.S.; Jørgensen, S.H. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1243. (c) Coutts, I. G. C.; Southcott, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 767.

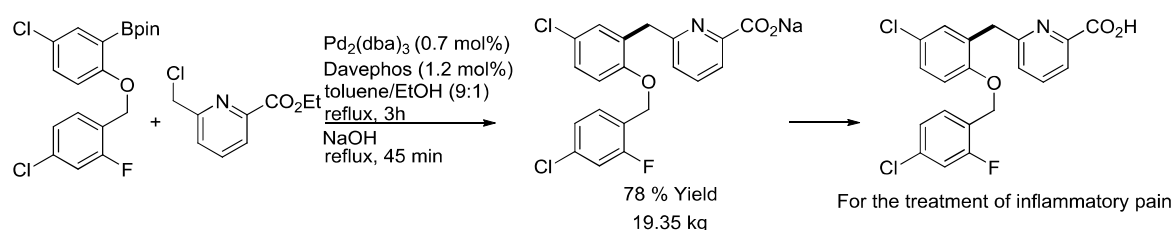
48. Chen, H.; Kaga, A.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6136.

第 4 章

鉄触媒を用いたヘテロアリアル環への第 3 級アルキル基の
導入反応の開発

第1節 緒言

遷移金属触媒を用いた反応は、緒論で述べたように学術および産業的にも重要な反応である。特に Pd 触媒が、触媒の安定性などの観点から頻繁に用いられている。Pd 触媒を用いた反応を、工業分野に応用するためには、Pd 触媒の使用量の低減が求められている¹⁾。これは反応後の Pd 触媒の分離が困難であるため、Pd 残渣による医薬品および電子製品の性能の低下の懸念、および Pd が希少金属であるため、製造コストが懸念される^{1d, 2, 3)}。例えば EP1 拮抗薬候補の中間体合成に、鈴木-宮浦クロスカップリング反応が使用されているが、触媒の使用量は 0.7 mol% と、Pd 触媒の使用量を抑制している (Scheme 4-1)。



Scheme 4-1

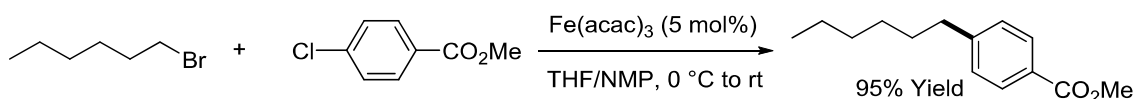
近年では、毒性とコストの課題を解決するために、Pd 触媒などをはじめとするレアメタルを用いた反応の代替反応の開発が検討されている。これまでに Ni、Cu、Co といった金属触媒を用いた反応が開発されているが⁴⁾、近年はこれらの金属元素より低毒性かつ資源豊富な Fe 触媒を用いた反応に注目が集まっている^{5,6)}。Pd と Fe の生産量と経口毒性を比較すると、Fe の生産量は Pd の約 900 万倍、経口許容暴露量は 130 倍である (Fig 1)^{7,8)}。

金属元素	生産量 (1,000t)	経口許容暴露量 (μg/day)
Pd	0.219	100
Cu	15,400	2500
Ni	1,660,000	250
Fe	2,000,000	13000

Fig 1.

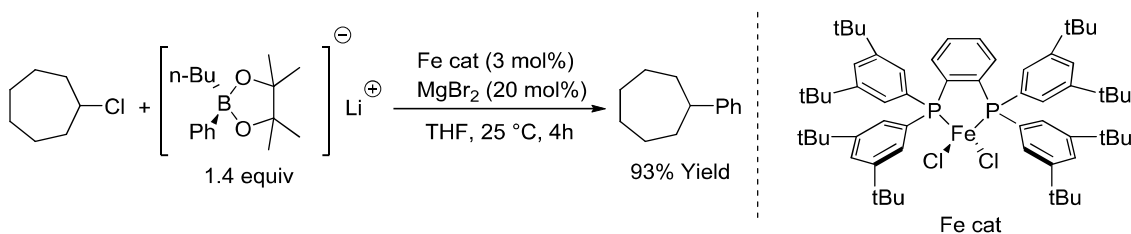
このような背景から、鉄触媒を用いた熊田・玉尾・コリユーカップリングや鈴木-宮浦クロスカップリング反応など各種クロスカップリングが開発されている^{4,6)}。例えば Leitner

らは、2002年に鉄触媒を用いた、アルキル Grignard 試薬とアリルクロライドを用いた熊田・玉尾・コリユーカップリング反応を開発した (Scheme 4-2)。



Scheme 4-2

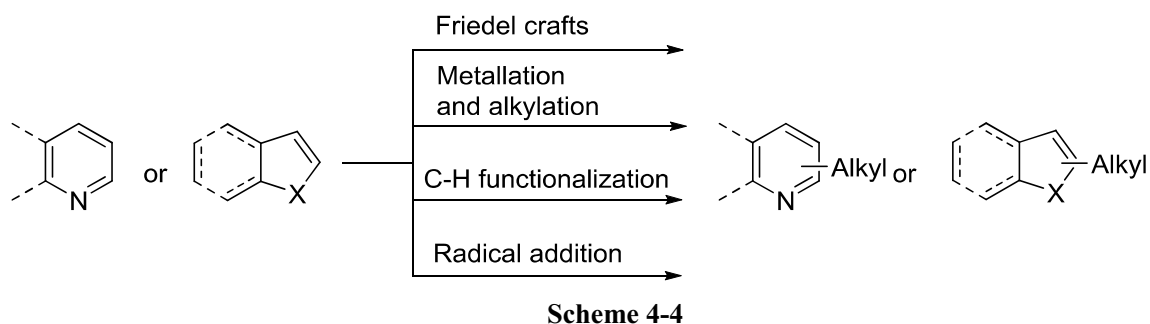
また 2009年に Nakamura らは、高活性な鉄(II)触媒を設計し、これを利用した鈴木-宮浦クロスカップリング反応を開発した (Scheme 4-3)。



Scheme 4-3

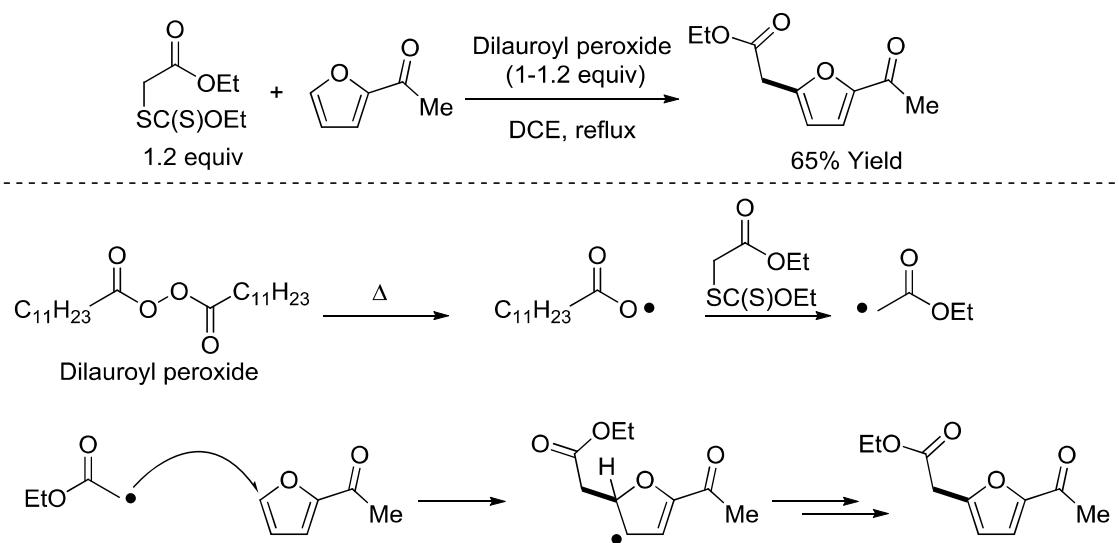
この様に鉄触媒を用いた各種金属触媒の代替反応の開発に注目が集まっている。そこで本章では鉄触媒を用いた ATRA 反応に着目した。既存の ATRA 反応にはニッケルおよび銅触媒が使用されておりが^{9,10)}、これらに関しても、鉄触媒を用いた代替反応の開発が求められている。鉄触媒 ATRP 反応に用いることが可能である¹¹⁾。しかしながらこれを低分子合成に応用できた例は、2017年の Thomas らの、スチレン誘導体へのアルキル基の導入反応の報告例を除いて皆無である¹²⁾。そこで本研究では銅触媒を用いた反応の知見を生かして鉄触媒を用いた第3級アルキル基の導入法の開発に着手した。

反応の開発にあたり、ヘテロアリアル環のアルキル化に着目した。ヘテロアリアル環のアルキル化は医薬、材料分野において重要な反応である¹³⁾。これまでに C-H 結合のメタル化を利用したアルキル化や、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応、フォトレドックス触媒を用いた、単純なアルキル基の導入反応などは、既に開発されている (Scheme 4-4)¹⁴⁾。特に C-H 結合を直接変換可能なクロスカップリング反応の開発は、廃棄物の削減や、合成ルートの簡略化、合成後期多様化法(Lata stage functionalization)の観点から、特に重要視されている^{14b, 14d, 14e)}。

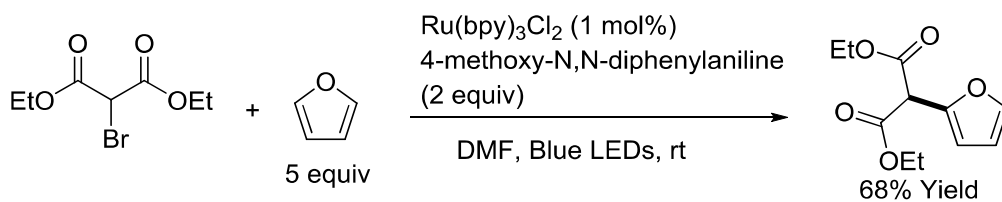


しかしながら、クロスカップリング法によって、 α -ハロカルボニル化合物の様なアルキル化剤を用いて、種々のヘテロアリアル化合物の C-H 結合に直接的に変換するのは、未だに困難とされている¹⁵⁾。

このような反応の実現には、ラジカル反応が利用されている。例えば Miranda らは、ジドデカノイルペルオキシドをラジカル開始剤、キサントレートエステルをアルキル化剤として用いたラジカル付加反応を利用し、フラン、ピロールなどのアルキル化反応を報告している (Scheme 4-5)^{16a)}。キサントレートエステルの C-S 結合が切断され、生じたラジカルがフランの C2 位にラジカル付加することで目的のアルキル化体が得られている。

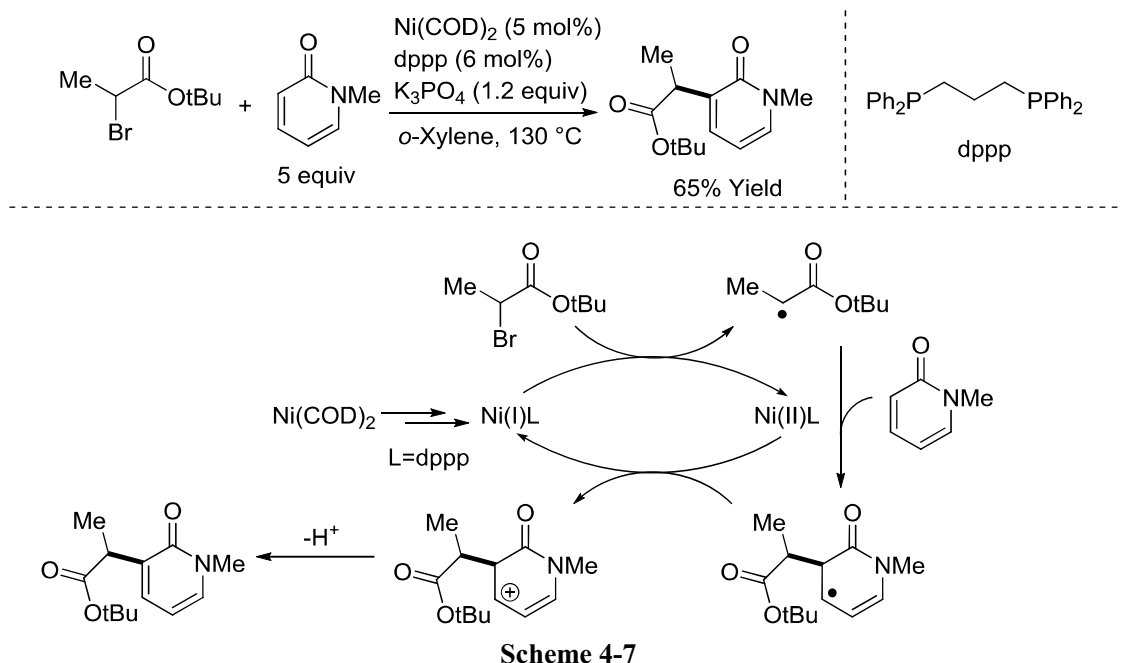


Stephenson らは、フォトドックス触媒を利用してマロン酸の α 位にフランやピロールなどのヘテロアリアル環を導入している (Scheme 4-6)^{17a)}。



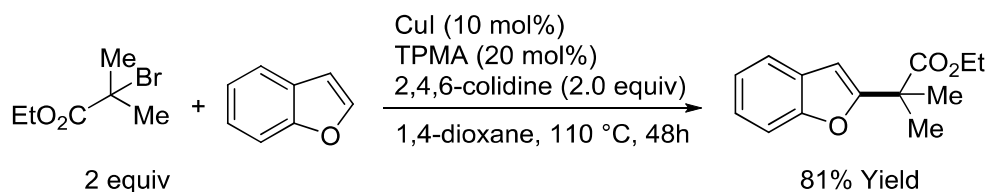
Scheme 4-6

Miura らは $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{dppp}$ を用いた反応系にて、*N*-メチルピロリドンの C3 位にアルキル基の導入を報告している(Scheme 4-7)^{18a}。Ni(I)種による一電子移動、ラジカル付加、Ni(II)による酸化、脱プロトン化により目的化合物が得られる。



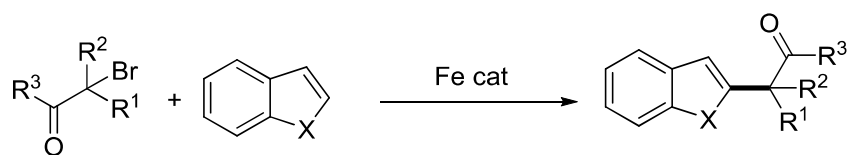
Scheme 4-7

また第3級ハロカルボニルユニットの導入は、2017年に Evano らによって、 CuI/TPMA を用いた触媒系を利用して達成された(Scheme 4-8)¹⁹。この反応は Scheme 4-7 に示したものと同様の経路で進行している。



Scheme 4-8

この様に、ベンゾフランをはじめとする、電子豊富なヘテロアリール化合物への、官能基化されたアルキル基の導入反応は既に報告されている。しかし、これらの反応を実用化するためには、廃棄物削減の観点から過剰のラジカル開始剤の添加は好ましくない。また、Cu および Ni といった金属触媒よりも低毒性かつ、資源豊富な金属触媒を用いて、反応を実施できるほうが好ましい。以上のことから本研究では鉄触媒を用いたヘテロアリール環への官能基化された第3級アルキル基の導入反応の開発に着手した (Scheme 4-9)。

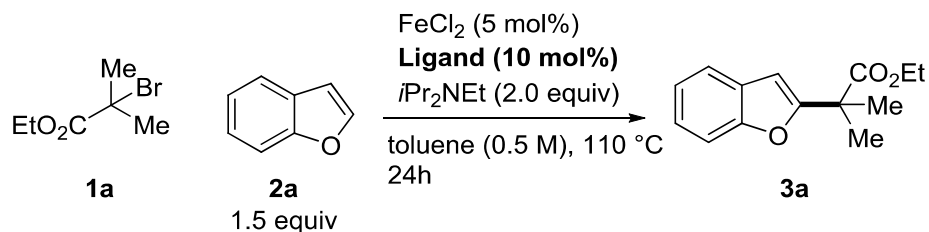


Scheme 4-9

第2節 反応条件の最適化

1. 配位子の検討

5 mol%の塩化鉄(II)存在下、 α -ブロモエステル **1a** とベンゾフラン **2a** を用いて、**2a** のアルキル化反応に用いる配位子の検討を行った(Scheme 4-10)。結果を Table 4-1 に示す。



Scheme 4-10

Table 4-1. 配位子の検討

Entry	Ligand	Yield [%] of 3a ^a
1	L1	22
2	L2	28
3	L3	32
4	L4	0
5	L5	20
6	L6	31
7	L7	0
8	PCy ₃	44
9	P(<i>o</i> -Tol) ₃	43
10	PPh ₃	46
11	None	45

L1
TPMA

L2
2,2'-bipyridylamine

L3
2,2'-bipyridyl

L4
2,2'-bipyrimidyl

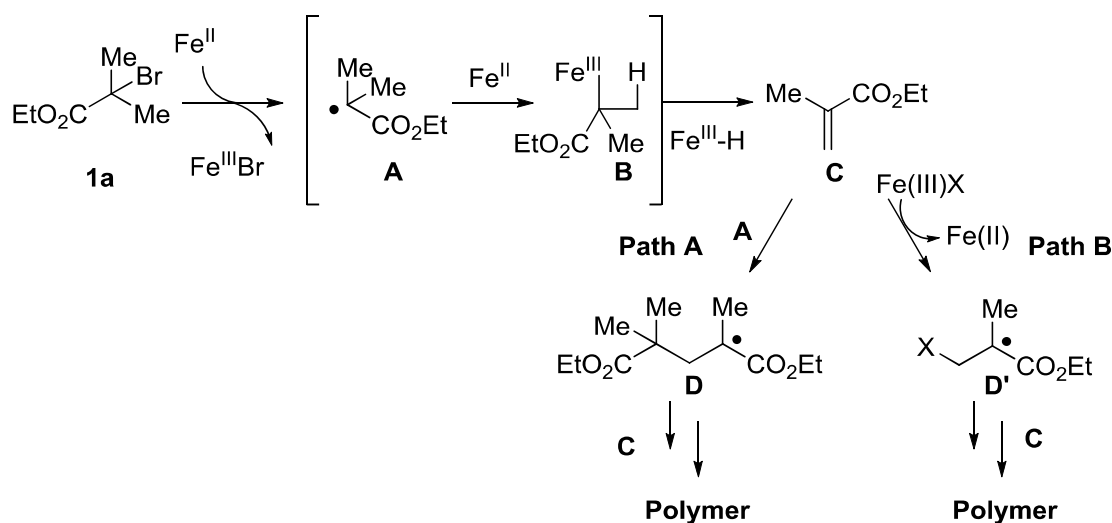
L5
4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridyl

L6
4,4'-ditert-butyl-2,2'-bipyridyl

L7
1,10-Phen

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 1.00 mmol of *iPr*₂NEt, 5 mol % of FeCl₂, 10 mol % of Ligand in toluene (1.0 mL) at 110 °C for 24 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

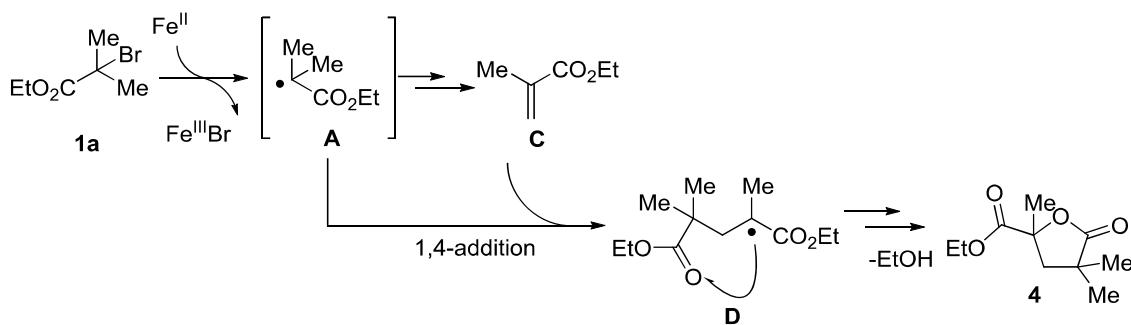
鉄触媒を用いた原子移動ラジカル重合反応において、窒素およびホスフィンといった配位子が用いられている¹¹⁾。そこで各種窒素配位子 (**Entries 1-7**)、ホスフィン配位子 (**Entries 8-10**)を用いて検討を行った。その結果、いずれの配位子を用いた場合において原料のブロモ体 **1a** は殆ど消失したが、トリフェニルホスフィンを用いた条件で収率 46%と最も高い収率で **3a** を与えた (**Entry 10**)。最後に配位子を何も添加せずに反応を行ったところ、収率 45%で目的化合物が得られた (**Entry 11**)。ジイソプロピルアミンのような第 3 級アミンも、鉄触媒の配位子として作用することが可能である^{ref)}。加えて配位子検討の結果から、鉄(II)上への電子供与性が高まると、本アルキル化反応においては ATRP 反応が優先することが分かった。ATRP 反応として、ブロモ体 **1a** と **1a** 由来のラジカルがメタクリル酸 **C** との間で進行するもの(**Scheme 4-11, Path A**)²⁰⁾と、メタクリル酸 **C** と Fe(III)種との間で進行するものが考えられる(**Scheme 4-11, Path B**)²¹⁾。ブロモ体 **1a** から鉄(II)触媒からの一電子移動反応により、ラジカル **A** が発生した後に、それが鉄(II)種と反応し、**B** 種が得られる。これから β -水素脱離が進行し、メタクリル酸 **C** を与える。鉄(II)種を用いた場合、この様な C-Fe 結合形後、 β -水素脱離が進行しオレフィンを与えることが報告されている。こうして生じた **C** に対して、**Path A** のようにラジカル **A**、もしくは **Path B** のよう Fe(III)種の上のハロゲン配位子が、ラジカル付加することをトリガーとし、発生したラジカル **D** もしくは **D'** に対して、メタクリル酸 **C** が順次反応するような、ポリマー化反応が進行していると考えられる。



Scheme 4-11

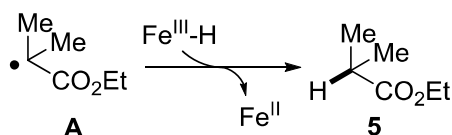
メタクリル酸 **C** の発生と、それに対してラジカル **A** のラジカル的な 1,4-付加反応が進行し、中間体 **D** を与えることは GC-MS 分析によって、イミノラクトン **4** が検出されていることから明らかである (**Scheme 4-12**)。この中間体 **D** からイミノラクトン **4** を与える経路は、第 2 章で示したイミノラクトン化反応と同様に、炭素ラジカルからカルボニル酸素へ

の 5-endo 環化反応が進行していると考えている。



Scheme 4-12

また、メタクリル酸 **C** の生成と同時に生じる Fe(III)-H が、ラジカル **A** を水素化する経路もアルキル化の効率低下の要因と考えられる (Scheme 4-13)²¹⁾。

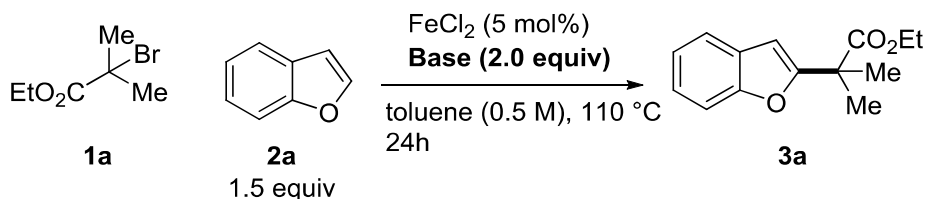


Scheme 4-13

以上の配位子の検討結果より、本反応においては、鉄(II)の活性化のため、アミン塩基以外に別途配位子を添加する必要はなく、その場合に最も高収率で **3a** が得られることがわかった。多座アミン Scheme 4-11 および Scheme 4-12 の反応が優先的に進行するが、ジイソプロピルエチルアミンのような単座のアミンが配位子として作用することで、これらの反応の抑制が可能となり、目的のアルキル化体 **3a** の収率が向上したものと考えている。

2. 反応塩基の検討

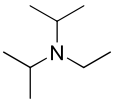
次に用いる配位子兼塩基の検討を行った (Scheme 4-14)。結果を Table 4-2 に示す。



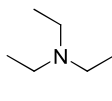
Scheme 4-14

Table 4-2. 塩基の検討

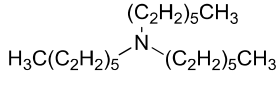
Entry	Base	Yield [%] of 3a ^a
1	B1	45
2	B2	28
3	B3	40
4	B4	35
5	B5	13
6	B6	0
7	B7	0
8	B8	0
9	Cs ₂ CO ₃	0
10	B1 (10 mol%)+ K ₃ PO ₄ (2 equiv)	0
11	B1 (3 equiv)	39
12	None	0



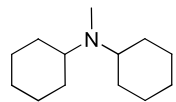
DIEA
B1



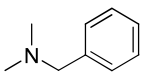
NEt₃
B2



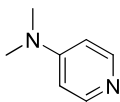
Trihexylamine
B3




N-Methyldicyclohexylamine
B4



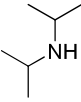
DMBA
B5



DMAP
B6



Pyridine
B7



DIPA
B8

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 1.00 mmol of Base, 5 mol % of FeCl₂ at 110 °C for 24 h. a: Yield were measured by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

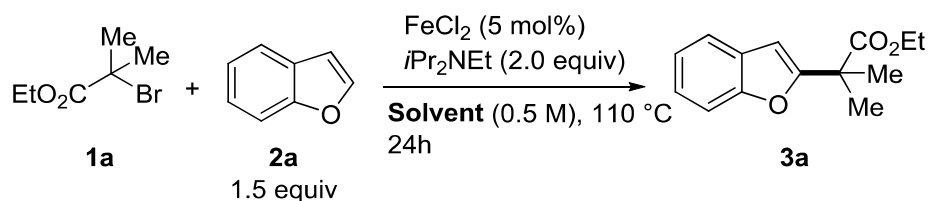
トリエチルアミン **B2** を用いた場合、ジイソプロピルエチルアミン **B1**(DIEA)よりも立体障害が緩和され、鉄(II)への配位能が高まることでポリマー化などの副反応が、より促進されたためか、**3a** の収率は 45%から 28%へと低下した (**Entry 2**)。トリヘキシルアミン **B3** および *N*-メチルジヘキシルアミン **B4** を用いた場合には、DIEA よりも若干の収率の低下が見られた (**Entries 3-4**)。 **B5** を用いた場合には著しい収率の低下が見られた (**Entry 5**)。ピリジン誘導体(**B6**、**B7**)およびジイソプロピルアミン **B8** (DIPA)を用いた場合、目的化合物 **3a** が全く得られなかった(**Entries 6-8**)。また炭酸セシウムを添加した場合 (**Entry 9**)、および触媒量の DIEA **B1** と 2 当量のリン酸カリウムを添加した場合 (**Entry 10**)は **1a** が反応せず、目的化合物 **3a** は得られなかった。これは添加した無機塩による配位子交換反応が進行し、活性種である Fe-ハロゲン結合を有する鉄種の存在割合が著しく低下したためと考えている^{ref)}。次に 3 当量の **B1** を添加しても収率は改善しなかった。また **B1** を添加しない場合は反応が進行せず、**1a** が回収された (**Entries 11-12**)。

以上の検討結果より、ジイソプロピルエチルアミン **B1** を、本アルキル化反応に最適な

配位子兼塩基と決定した。

3. 溶媒の検討

次に反応溶媒の検討を行った(Scheme 4-15)。結果を Table 4-3 に示した。



Scheme 4-15

Table 4-3. 溶媒の検討

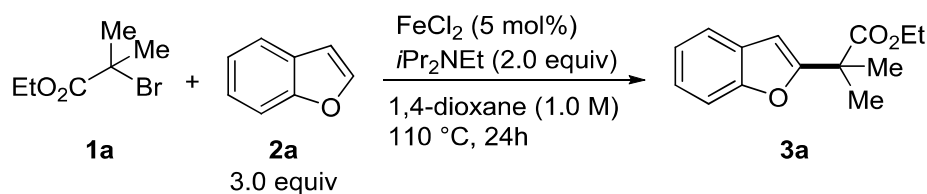
Entry	solvent	Yield [%] of 3a ^a
1	toluene	45
2	MeCN	0
3	EtOH	trace
4	1,4-dioxane	50
5	1,2-Dimethoxyethane	44
6	Chlorobenzene	45
7	Fluorobenzene	47
8	benzene	46
9	1,4-dioxane (1.0 M)	57
10 ^b	1,4-dioxane (1.0 M)	75 ^c

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1a**, 0.75 mmol of **2a** (1.5 equiv), 1.00 mmol of $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 5 mol % of FeCl_2 in solvent (1.0 mL) at $110\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 h. a: Yield were measured by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. b: Using 3 equiv of **2a**. c: Isolated Yield.

溶媒分子も、金属中心の電子密度を制御し、ATRP 反応を制御する因子の一つである²²⁾。そのため鉄(II)種に配位し、電荷密度を高める MeCN およびエタノールといった配位性の溶媒ではブロモ体 **1a** は殆ど消失したが、生成物 **3a** は殆ど得られなかった (**Entries 2-3**)。これは **Scheme 4-11** および **Scheme 4-13** のような反応が、配位性の溶媒を用いることで促進されたためと思われる。次にエーテル系溶媒である 1,4-ジオキサンおよび 1,2-ジメトキシエタンを検討したところ、1,4-ジオキサンを用いた場合に収率 50% で **3a** が得られた (**Entry 4**)。次に溶解性などの変化による収率の改善を期待して、トルエン以外の芳香族炭化水素系の溶媒を検討したが、いずれも収率は 45% とトルエンと同程度であった (**Entries 6-8**)。以上の検討結果から、1,4-ジオキサンを最適溶媒とした。次にラジカル種とベンゾフラン **2** との付加反応を促進するため、反応濃度の検討を行った。0.5 M から 1.0 M にすると収率は 57% まで改善した (**Entry 9**)。ベンゾフラン **2a** の存在割合を高くすることで収率の改善が見られたことから、**2a** の添加量を 1.5 当量から 3.0 当量に添加量を増やしたところ、単離収率 75% で目的化合物 **3a** を得た。

以上の検討から、反応に用いる溶媒も副反応の抑制に効果があり、特に 1,4-ジオキサンを用いた場合に、最も効率よく **4a** が得られた。さらに反応系中のアクセプターである **2a** の存在割合を増加させることで収率の向上が見られた。

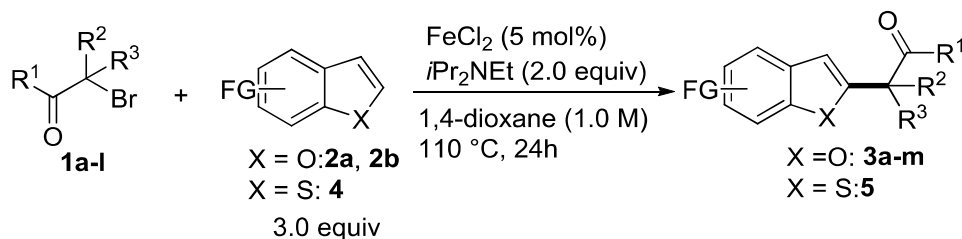
これまでの配位子、塩基、溶媒の最適条件を **Scheme 4-16** のように決定した。



Scheme 4-16

第3節 基質適用範囲の検討

最適化した反応条件を用いて、導入可能なブロモカルボニル化合物 **1** および、アルキル化が可能なベンゾフラン **2**、チオフェン **4** の検討を行った (Scheme 4-17)。導入可能であった第3級アルキル基および、アルキル基を Table 4-4 に示した。



Scheme 4-17

Table 4-4.基質適用範囲の検討

Pro 3a / Yield [%] ^a			
3a 75% (0.50 mmol) 77% (10 mmol)	3b 72%	3c 67%	3d 69%
3e 3 equiv: 59% 5 equiv: 64%	3f 3 equiv: 49% 5 equiv: 60%	3g 5 equiv: 26%	3h 52%
3i 78%	3j 53%	3k 30%	3l 0%
3m 76%	5 36% 61% ^b		

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1**, 0.75 mmol of **2a** (3.0 equiv), 1.00 mmol of $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 5 mol % of FeCl_2 in solvent (1.0 mL) at 110°C for 24 h. a. All Yield were isolated Yields. b. Using 5 equiv of **4** and reaction was carried out at 150°C .

まず反応に用いるブロモエステルの検討を行ったところ、エステル側鎖が **tBu** 基、フェニル、ベンジルの場合でも大幅な収率の低下は見られず、**3b** が 72%、**3c** が 67%、**3d** が 69% で得られた。またアルキル化体 **3a** の合成を、20 倍スケールの 10 mmol で実施したが、収率の低下は見られなかった。よって本反応は、大量合成にも利用可能であることが示せた。

次に本アルキル化反応に使用可能なハロカルボニル化合物 **1** の検討を行った。アミドの窒素上の置換基がアリール、アルキルの場合、通常条件では **Scheme 4-12** に示したようなメタクリルアミドが生成する反応が進行し、ホモカップリング反応が進行した。目的のアルキル化反応の収率を向上させるため、反応に用いるベンゾフラン **2a** を 5 等量に増加させたところ、いずれの場合も 3 等量の場合と比べて収率の向上が見られ、**3e** が 64%、**3f** が 60% で得られた。ジエチルマロン酸を用いた場合、5 等量の **2a** を用いても収率の改善は見られなかった。これは水素化体の発生が多く、目的の反応が進行していないためである。

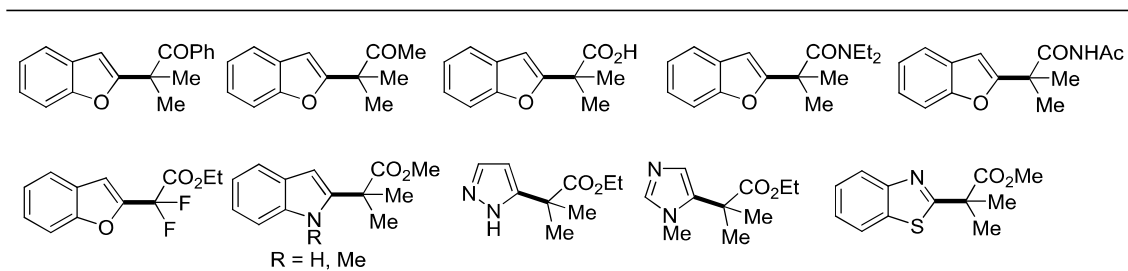
側鎖 **R¹** および **R²** について検討を行ったところ、**Et**、**Bu** 体 **3h** が 52% で得られた。また環状のものの場合、シクロブタン骨格を有する **3i** が 78%、シクロヘキサン骨格を有する **3j** が 53% で得られた。**3j** の他に原料のブロモ体の水素化体が確認されたことから、立体的に嵩高くなると、ラジカルとアクセプターとの立体反発により付加反応が遅くなり、**Scheme 4-11** などに示した副反応の併発するパスがより進行しやすくなることがわかった。

第 3 級のブロモエステルの検討を行ったところ、2 級の **3k** は 30%、1 級の **3l** は全く得られなかった。**3k** の他に水素化体が確認されたことから、ラジカル周りの立体が空いてしまうと、**Fe(II)** との反応が容易になり、活性種が消費されてしまうため、目的のアルキル化反応が抑制されることがわかった。

最後にベンゾフランの置換基効果および、ベンゾチオフェンのアルキル化の検討を行った。ベンゾフランの 5 位にブロモを有するものを用いた場合、収率 76% で **3m** が得られた。この時ベンゼン環上の **C-Br** 結合が切断された **3a** が検出されたことから、ハロゲン基を有するような基質を用いた場合、還元される可能性を留意する必要があることがわかった。ベンゾチオフェン **4** を用いた場合、**C2** 位の電子密度がベンゾフラン **2a** よりも低下するため、付加反応が **2** を用いた場合よりも進行しづらく、最適化した条件ではアルキル化体 **5** の収率は 36% と大幅な収率の低下が見られた。そこで反応温度を 150°C、**4** を 5 等量に増やすことで、アルキル化体 **5** を収率 61% で得た。

一方で **Table 4-5** に示したような化合物は殆ど得られなかった。

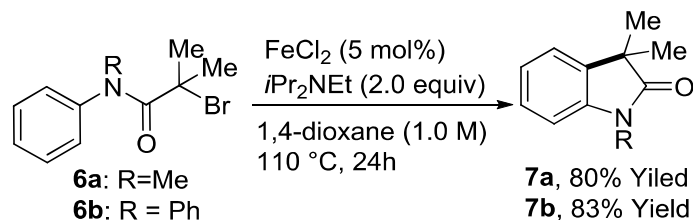
Table 4-5.合成できなかった骨格



ケトン、カルボン酸、第3級アミド基を有する第3級ハロカルボニル化合物を反応に用いた場合、いずれも原料が消失したが、ベンゾフランへの付加は殆ど確認できなかった。またジフルオロブロモエステルを用いた場合も、殆ど生成物は確認できなかった。いずれも **Scheme 4-11** や **Scheme 4-13** に示したような副反応が進行しているものと考えている。またインドール誘導体、アゾール、チアゾールなどへのアルキル化反応は、ラジカルの付加後に、芳香環によって安定化されたラジカルが生じないため、アルキル化反応が進行しなかった。

以上の **Table 4-4** および **Table 4-5** の結果から第3級ブロモエステルおよびブロモアミドを用いたベンゾフランおよびベンゾチオフェンのアルキル化が可能なのことがわかった。一方でC2位の電子密度の低いインドールやアゾール類へのアルキル化は困難であることがわかった。今後はフランやチオフェン、ピロールといった化合物へのアルキル化も検討していきたい。

また三置換アミド **6** を用いた、分子内 C-H 環化反応についても検討を行った (**Scheme 4-18**)²³。置換基 R がアルキル、アリールの場合によらず、分子内の C-H 環化反応は進行し、オキシインドール **7** を 80%程度の収率で与えた。



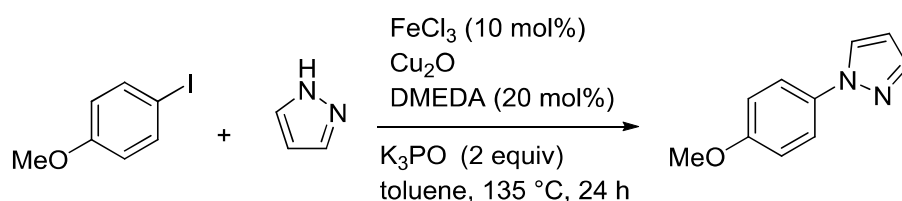
Scheme 4-18

第4節 反応機構の検証

本反応が鉄(II)触媒によるラジカル反応か検討するため、以下の2つの検討を行った。

1) 鉄中に含まれる銅による効果

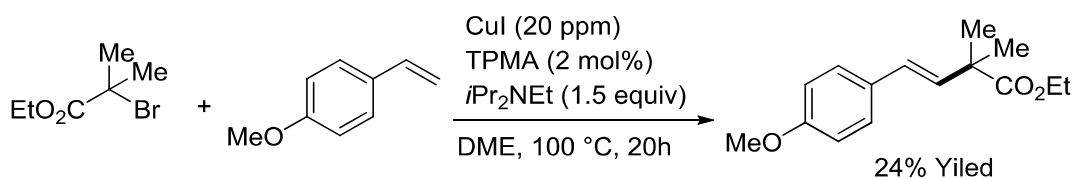
鉄触媒には微量の銅種が混合しており、これによって反応が進行している可能性がある。例えば Bolm らは鉄(III)触媒を用いた *N*-アール化反応などを報告しているが、それらの反応は実際のところ、鉄触媒中に含まれる ppm オーダーの酸化銅(I)によって反応が進行したことを明らかとなった(Scheme 4-19)²⁴⁾。



FeCl ₃ source	Cu ₂ O	Yield [%]
>98% (Merck)	-	79
>98% (Aldrich)	-	16
>99.99 (Aldrich)	-	trace
>99.99% (Aldrich)	5 ppm	98
>99.99% (Aldrich)	10 ppm	99
None	5 ppm	97

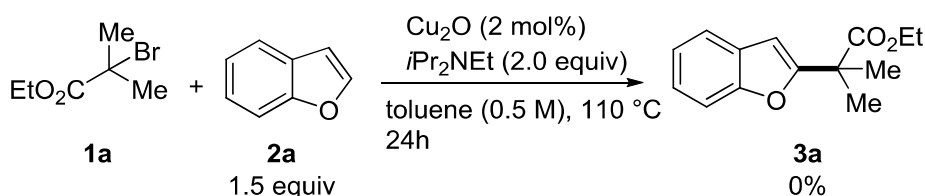
Scheme 4-19

また ATRA 反応を利用したアルキル化反応は、微量の銅触媒によって反応が進行可能である。例えば当研究室では、20 ppm の銅触媒の添加によっても、スチレン類へのアルキル化が進行することを報告している (Scheme 4-20)²⁵⁾。



Scheme 4-20

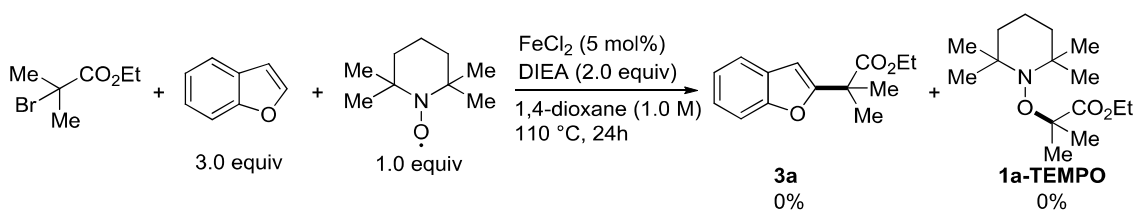
本反応で用いた鉄触媒は、Sigma Aldrich 社の 99.9% (trace metals basis) である。そのため本反応においても、塩化鉄(II)中に微量含まれている銅種によって、反応が進行している可能性が考えられる。そこで鉄触媒を添加せず、代わりに 2 mol% の酸化銅(I)を用いて反応の検討を行った (Scheme 4-21)。その結果、ブロモ体 **1a** の消費と生成物 **3a** は全く確認されなかった。このことから、鉄触媒に混合した銅種が反応に関与している可能性は低いことが分かった。



Scheme 4-21

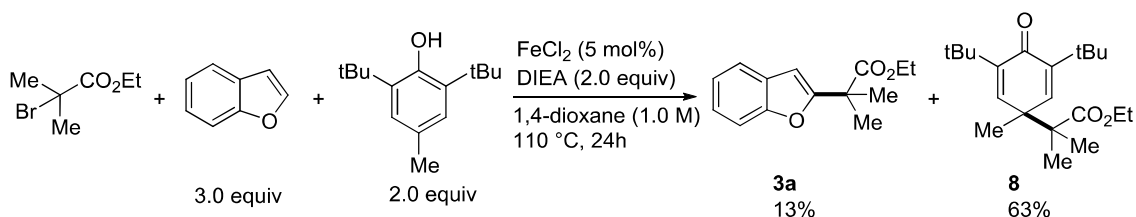
2) ラジカルトラップ実験

次に 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド(TEMPO)およびジブチルヒドロキソトルエン(BHT)を添加して、ラジカルトラップ実験を試みた。まず TEMPO を添加して反応を検討したところ、ブロモ体 **1a** は完全に消失したが、生成物 **3a** および TEMPO 付加体の **1a-TEMPO** はいずれも確認されなかった (Scheme 4-22)。次に、Thomas らのラジカル捕捉実験と同様に、添加する塩化鉄(II)を 5 mol% から、1 当量を増やして反応を検討を行った。しかし、この場合においても付加体 **1a-TEMPO** は確認できなかった。



Scheme 4-22

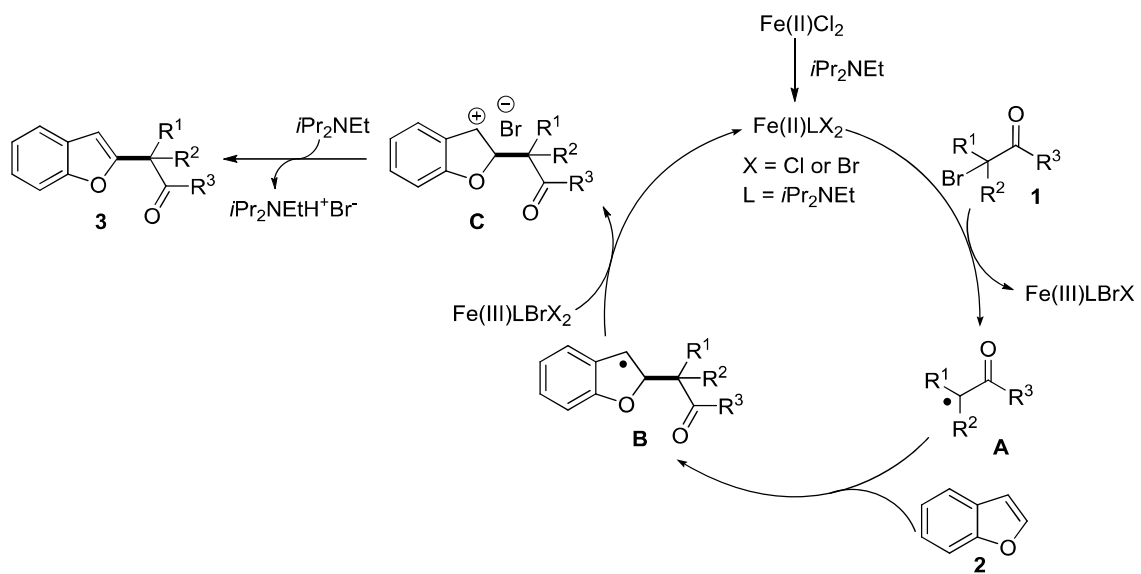
次に BHT を 2 当量添加して、ラジカルトラップ実験を行ったところ、**3a** が収率 13%、BHT 付加体 **8** が収率 63% でそれぞれ得られた (Scheme 4-23)。一般的に BHT の水酸基およびイプソ位がラジカル反応に関与するが、今回の場合は、付加体は **8** のみが選択的に得られた。これは基質 **1a** と OH 基に隣接する tBu 基との立体反発によって、酸素ラジカルが反応せず、共役によりイプソ位に生じたラジカルと、**1a** 由来のラジカルとの間でラジカル-ラジカルカップリング反応が進行したものと考えている²⁶⁾。



Scheme 4-23

以上の TEMPO および BHT の添加実験にて、いずれの場合も収率の低下が見られ、また BHT を添加した場合には、付加体 **8** が得られたことより、本反応がラジカル反応を経由していることが示唆された。

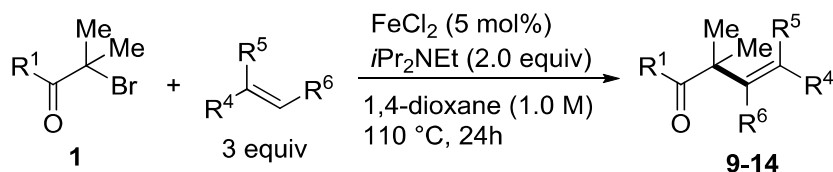
これまでの検討結果および鉄触媒を用いた ATRP 反応の報告例より、本反応機構を次のように考察した (Scheme 4-24)。まず $i\text{Pr}_2\text{NEt}(=\text{L})$ が鉄(II)に単座アミン配位子として作用し、 Fe(II)LX_2 が生じる。この鉄種が一電子移動を起こすことで、ラジカル **A** と Fe(III) 種が発生する²⁷⁾。求電子的なラジカルは、ラジカルアクセプターの HOMO と相互作用する。そのため、ラジカル **A** は、ベンゾフラン **2** の電子豊富な 2 位の炭素に選択的に付加し、付加体 **B** が生じる。このラジカル付加の段階が遅く、生じたラジカルが β -水素脱離などの副反応が併発する、そのため、単座アミンの配位子による鉄種の制御と、ベンゾフラン **2** との反応を促進させるために、ベンゾフランの当量を増加させる必要であったと考えている。付加体 **B** は $\text{Fe(III)LX}_2\text{-Br}$ によって酸化され、 Fe(II) 種の再生と、カチオン中間体 **C** とプロモアニオンが発生する。発生したカチオン中間体 **C** に対して、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ が塩基としても作用し、脱プロトン化が進行することで、目的生成物であるアルキル化体 **3** とアミンの塩酸塩が生じるものと考えている。



Scheme 4-24

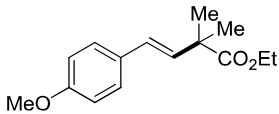
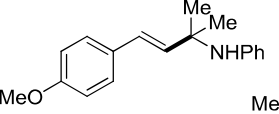
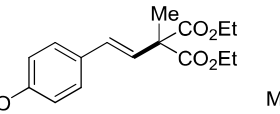
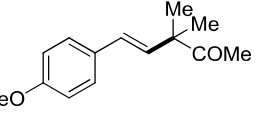
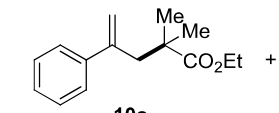
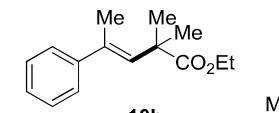
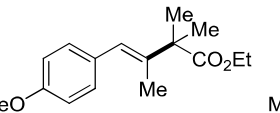
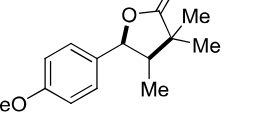
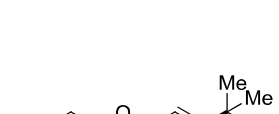
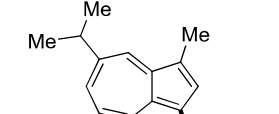
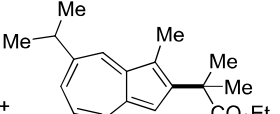
第5節 各種炭素-炭素二重結合への付加反応の検討

鉄触媒を用いたスチレン類への官能基化された第3級アルキル基の導入反応の報告例は、Thomas らによってなされているが、導入可能な官能基に関しては未知数な部分がある¹²⁾。そこで、今回最適化した条件を用いて、スチレン誘導体のアルキル化を検討した (Scheme 4-25)。結果を Table 4-6 に示した。



Scheme 4-25

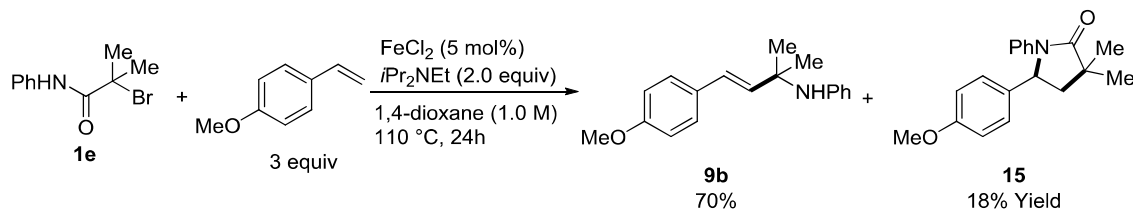
Table 4-6.適用可能な反応の検討

Prod/ Yield [%]			
 9a 86%	 9b 70%	 9c 75%	 9d 66%
 10a	 10b	 11 53%	 12 42%
10 80% (10a:10b =90:10)			
 13 trace	 14a	 14b	
14 65% (14a:14b =60:40)			

Reaction conditions: All reactions were conducted with 0.50 mmol of **1**, 0.75 mmol of **2a** (3.0 equiv), 1.00 mmol of *i*Pr₂NEt, 5 mol % of FeCl₂ in solvent (1.0 mL) at 110 °C for 24 h. a. All Yield were isolated Yields. b. Using 5 equiv of **4** and reaction was carried out at 150°C.

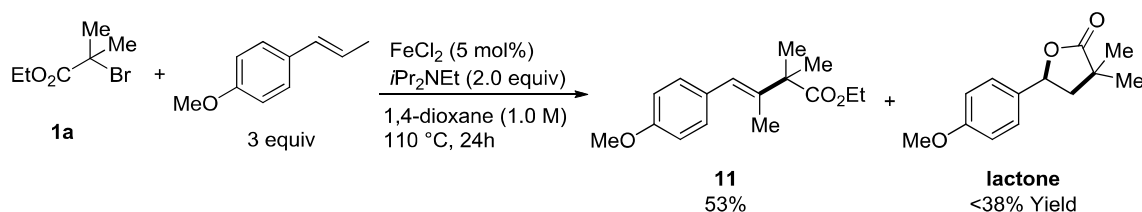
4-メトキシスチレンへの付加反応は、用いるハロカルボニル化合物によらず進行し、**9a** が 86%、**9b** が 70%で得られた。**1e** を用いたときに、**9b** と共にラクタム **15** が得られた

(Scheme 4-26)。この化合物は第 2 章のラクタム化条件では合成できず、イミノラクトンが主生成物として得られている²⁸⁾。



Scheme 4-26

ベンゾフランのアルキル化で低収率であった **1c** および **1m** を、4-メトキシスチレンと反応させた場合は **9c** が 75%、**9d** が 66% で得られた。 α -メチルスチレンを用いた場合、エキソメチレン体 **10a** と、内部アルケン **10b** が計 80% の収率で得られた。選択性は銅触媒を用いた場合と変化は無く、**10a:10b**=90:10 であった²⁹⁾。2 置換オレフィンである *trans*-アネトールを用いた場合、**11** が収率 53% で得られた。この時、ラクトンの生成も確認されている (Scheme 4-27)。

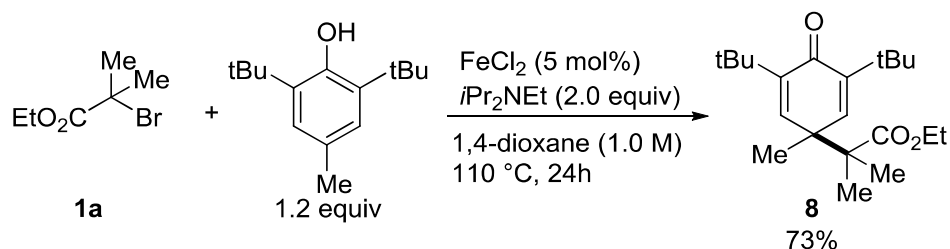


Scheme 4-27

これが副生成物として得られたため、*trans*-アネトールを用いた場合、**11** の中程度の収率となった。Scheme 4-26 および Scheme 4-27 の結果を受け、**1b** と *trans*-アネトールを用いた場合、ラクタム化が容易に進行すると考えたが、イミノラクトン **12** が主生成物として収率 43% で得られた。スチレン誘導体以外の検討のため、アリルフェニルエーテルを用いてアルキル化反応を検討した。その結果、若干量のアルキル化体 **13** が GC-MS 分析にて確認されたのみであった。最後にグアイアズレンのアルキル化を検討したところ、位置異性体 **14a** と **14b** の混合物が収率 60% で得られた。位置選択性は ¹H NMR 分析の結果より **14a** : **14b**=60:40 であった。

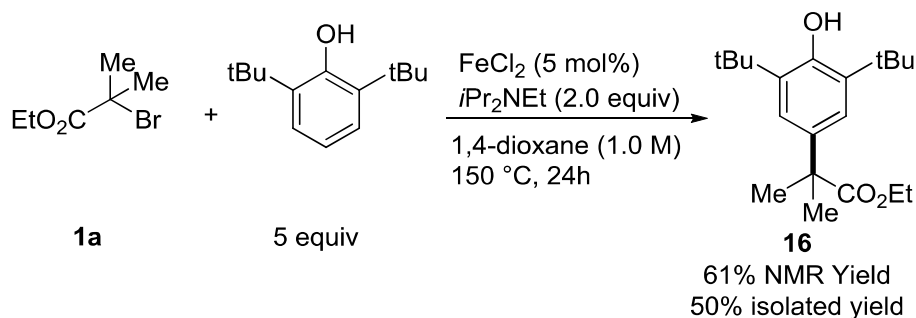
以上の結果から、本反応条件を利用すれば、各種スチレン誘導体への官能基化された第 3 級アルキル基の導入が可能ながわかった。

次に BHT を用いたラジカルトラップ実験にて、脱芳香族型のアルキル化反応が進行したことから、これをアクセプターとして用いたアルキル化反応の検討を行った(Scheme 4-28)。その結果、目的の付加体 **8** が収率 73%で得られた。



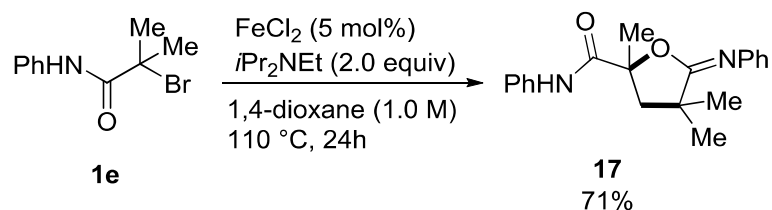
Scheme 4-28

また BHT の場合は、イプソ位に Me 基を有するため、再芳香族化が進行しない。そこで、アクセプターとして、2,6-di-*t*Bu フェノールを用いることで、脱プロトン化による芳香族化が進行すると考え検討を行った(Scheme 4-29)。その結果、NMR 収率 61%で目的化合物 **15** が得られた。電子豊富なベンゼン環へのアルキル化が進行することがわかったので、一方で 1,3,5-トリメトキシベンゼンを反応に用いた場合も検討したが、目的のアルキル化反応は進行しなかった。これは C-H 結合に隣接する 2つのメトキシ基の立体障害によって、ベンゼン環へのラジカルの付加反応が進行しなかったためと考えている。



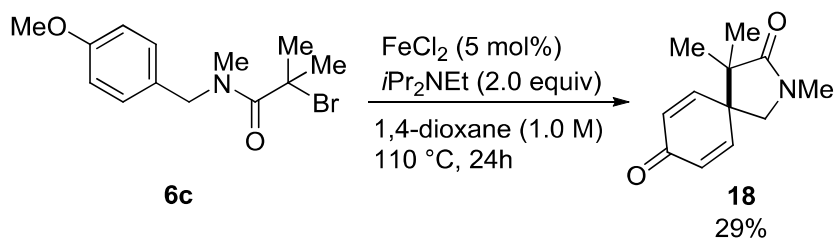
Scheme 4-29

α -ブロモアミド **1e** を用いた場合、第 2 章で示したような **1b** のホモカップリング体が副生成物として得られていた³⁰⁾。そこで **1b** のみを用いて反応を行ったところ、目的のイミノラクトン **17** が収率 71%で得られた (Scheme 4-30)。



Scheme 4-30

Scheme 4-X の結果より、電子豊富な芳香環のイプソ位で反応が進行したことから、分子内環化反応によるスピロラクタム環の構築に利用できないかと考えた。そこで **6c** のような基質を用いて分子内環化反応の検討を行った (**Scheme 4-31**)。その結果、収率は 29%であったが、目的のスピロラクタム **18** が得られた。この時、ブロモ体 **6c** の水素化体が確認されていることから、環化および脱メチル化のいずれかの過程を促進する必要があることが示唆された。そこでメトキシ基ではなく、OH 基を有する基質を利用すれば、収率が向上すると考えている。

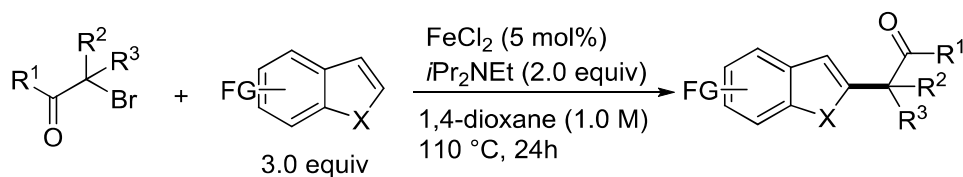


Scheme 4-31

以上のことから、**Scheme 4-16** の条件を利用すれば、スチレン誘導体への第 3 級アルキル基への導入、電子豊富なベンゼン環のアルキル化、ホモカップリングによるイミノラクトン合成、分子内環化によるスピロラクタム合成も可能なことが明らかとなった。

第6節 小括

今回、官能基化された第3級アルキル基の導入反応の実用性を向上させるため、銅触媒よりも資源豊富かつ低毒性である鉄(II)触媒を用いたベンゾフランのアルキル化反応の検討を行った。その結果、ジイソプロピルエチルアミンを単座アミン配位子かつ塩基として用いることで、目的の反応が効率的に進行することを見出した。



また反応機構の検証結果より、鉄(II)種の一電子移動を出発とするラジカル反応であることが示せた。またヘテロアリアル環のアルキル化の反応条件を用いることで、電子豊富なヘテロアリアル環だけでなく、スチレン誘導体などへの官能基化された第3級アルキル基の導入に成功した。今後は Fe(II)触媒を利用した銅触媒の代替反応の開発だけでなく、反応系中で発生すると思われる Fe(III)種を Lewis 酸として活用した 3 成分カップリング反応の開発に着手したい。

第7節 実験項

使用した機器、試薬

^1H NMR スペクトルは、日本電子 DELTA-500 (500 MHz)核磁気共鳴測定装置で測定し、重クロロホルム (7.26 ppm)を基準とした。

^{13}C NMR スペクトルは、日本電子 DELTA-500 (126 MHz)核磁気共鳴測定装置で測定し、重クロロホルム (77.16 ppm)を基準とした。

FT-IR はアジレント・テクノロジー Cary 630 FTIR を用いて測定した。

融点はアズワン融点測定器 ATM-02 を用いて測定した。

ショートカラムクロマトグラフィーおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーは、関東化学の Silica gel 60(63-210 μm)を用いて行った。

GPC は島津製作所の分取用 GPC システムを用いて行った。

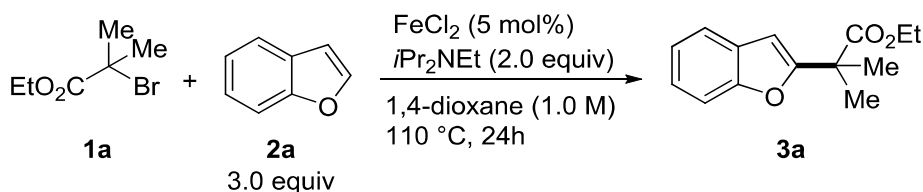
反応に用いた 1,4-ジオキサンは和光純薬工業の 1,4-ジオキサン(超脱水)を使用した。

反応に用いた塩化鉄(II)はシグマアルドリッチの純度 99.9%のものを使用した。

反応に用いた *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンは和光純薬工業の純度>97.0 のものを使用した。

2. アルキル化反応

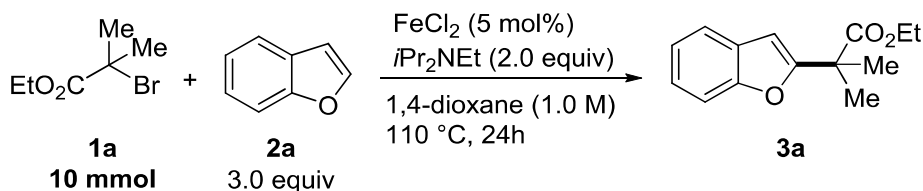
Ethyl 2-(benzofuran-2-yl)-2-methylpropanoate (**3a**)の合成 ^{19a)}



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1a** (96.3 mg, 0.49 mmol)、塩化鉄(II) (3.2 mg, 0.025 mmol)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン (170 μL , 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (160 μL , 1.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **3a** を収量 85.5 mg (0.368 mmol)、収率 75%で得た。

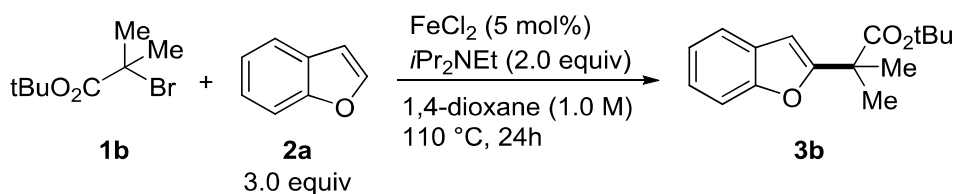
Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.54, 160.99, 154.94, 128.57, 123.92, 122.73, 120.89, 111.24, 101.85, 61.37, 44.03, 24.52, 14.13.

グラムスケールでの Ethyl 2-(benzofuran-2-yl)-2-methylpropanoate (**3a**)の合成



20 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1a** (1,964 mg, 10 mmol)、塩化鉄(II) (63.8 mg, 0.50 mmol)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン (3.4 mL, 20 mmol)、ベンゾフラン **2a** (3.2 mL, 30 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **3a** を収量 1,800 mg (7.75 mmol)、収率 77%で得た。

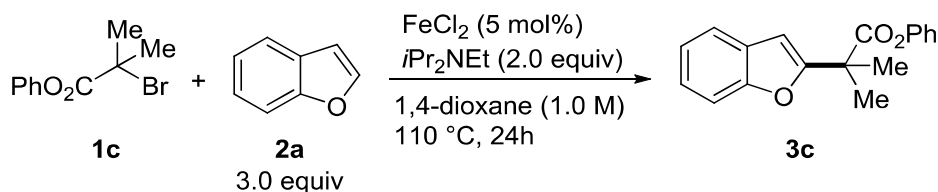
Tert-butyl 2-(benzofuran-2-yl)-2-methylpropanoate (**3b**)の合成 ^{19a)}



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1b** (107 mg, 0.48 mmol)、塩化鉄(II) (3.2 mg, 0.025 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μ L, 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (160 μ L, 1.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **3b** を収量 90.2 mg (0.346 mmol)、収率 72%で得た。

Pale yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.60, 161.51, 154.80, 128.61, 123.69, 122.58, 120.76, 111.13, 101.47, 81.17, 44.77, 27.95, 24.54.

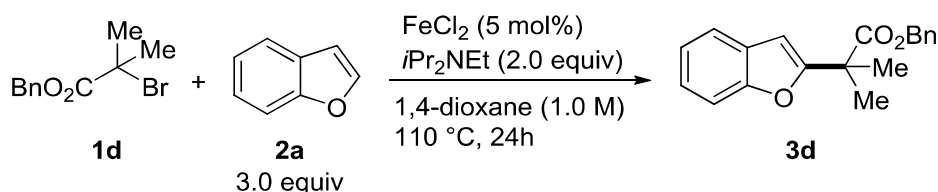
Phenyl 2-(benzofuran-2-yl)-2-methylpropanoate (**3c**)の合成 ^{19a)}



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1c** (122 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.2 mg, 0.025 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μ L, 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (160 μ L, 1.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **3c** を収量 94.2 mg (0.336 mmol)、収率 67%で得た。

Yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 1.80 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.20, 160.34, 155.08, 151.13, 129.54, 128.53, 126.04, 124.19, 122.91, 121.52, 121.06, 111.33, 102.27, 44.37, 24.52.

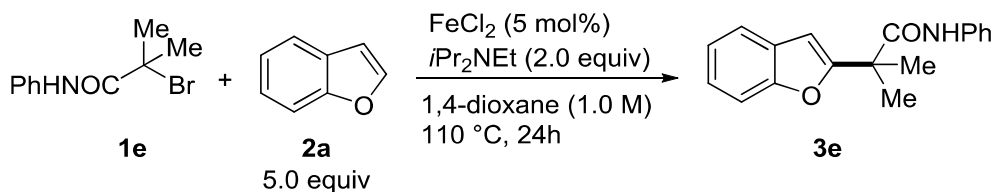
Benzyl 2-(benzofuran-2-yl)-2-methylpropanoate (**3d**)の合成 ^{19a)}



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1d** (128 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.3 mg, 0.026 mmol)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (160 μL , 1.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **3d** を収量 101 mg (0.342 mmol)、収率 69%で得た。

Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 7H), 6.55 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 1.68 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.25, 160.59, 154.84, 136.05, 128.55, 128.44, 128.11, 127.64, 123.97, 122.73, 120.90, 111.21, 102.03, 66.83, 44.16, 24.48.

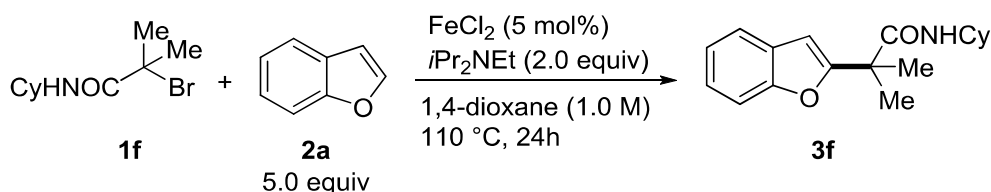
2-(benzofuran-2-yl)-2-methyl-N-phenylpropanamide (**3e**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモアミド **1e** (121 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.3 mg, 0.026 mmol)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (270 μL , 2.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =10:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **3e** を収量 90.0 mg (0.322 mmol)、収率 64%で得た。

White solid; Mp: 121-122 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.31 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.07 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 1.74 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.31, 160.62, 155.22, 137.89, 129.06, 128.22, 124.73, 124.53, 123.33, 121.22, 120.11, 111.43, 103.83, 45.28, 24.86; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3385, 2979, 1675, 1596, 1522, 1437, 1253, 1174, 1082, 831, 749, 691.

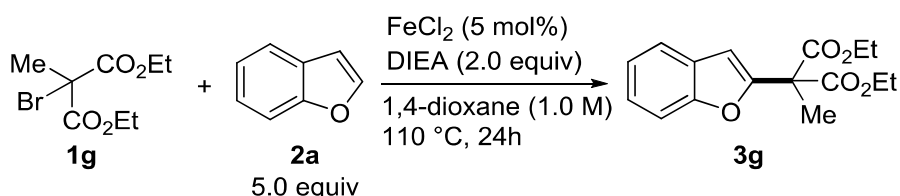
2-(benzofuran-2-yl)-N-cyclohexyl-2-methylpropanamide (**3f**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモアミド **1f** (124 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.1 mg, 0.024 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μ L, 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (270 μ L, 2.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =10:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **3d** を収量 86.0 mg (0.301 mmol)、収率 60% で得た。

White solid; Mp: 94-95 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.47 (brs, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 1.80 (dd, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.99 (dq, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.17, 161.44, 154.99, 128.29, 124.30, 123.03, 120.99, 111.24, 103.15, 48.40, 44.39, 32.87, 25.57, 24.98, 24.76; FT-IR (neat, cm⁻¹) 3339, 2928, 2852, 1646, 1507, 1452, 1252, 1169, 1083, 883, 804, 751.

Diethyl 2-(benzofuran-2-yl)-2-methylmalonate (**3g**)の合成 ^{17c)}

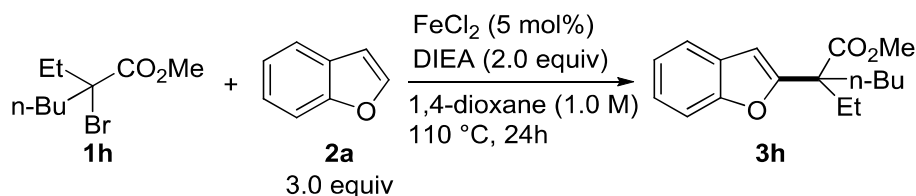


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモアミド **1g** (125 mg, 0.49 mmol)、塩化鉄(II) (3.1 mg, 0.024 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μ L, 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (270 μ L, 2.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)とクーゲル蒸留にて精製し、アルキル化体 **3g** を収量 37.8 mg (0.130 mmol)、収率 26% で得た。

Yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.31-4.24 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.31, 154.84, 153.93, 128.12, 124.40, 122.90, 121.22,

111.36, 104.90, 62.29, 55.81, 20.82, 14.09.

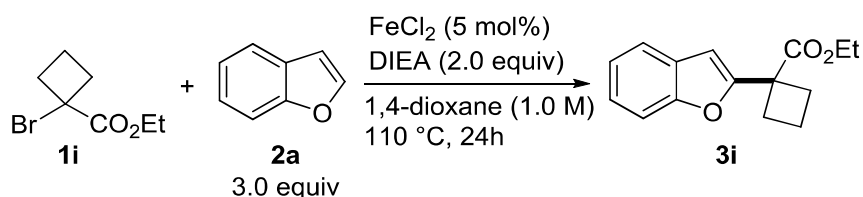
Methyl 2-(benzofuran-2-yl)-2-ethylhexanoate (**3h**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1h** (116 mg, 0.49 mmol)、塩化鉄(II) (3.4 mg, 0.027 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (160 μL , 1.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **3h** を収量 116 mg (0.254 mmol)、収率 52%で得た。

Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.11 (dq, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 2H), 2.07-2.06 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.31 (sext, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.10 (sext, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.07, 158.74, 154.57, 128.47, 123.77, 122.65, 120.83, 111.20, 104.22, 52.53, 52.36, 33.39, 27.06, 26.42, 23.08, 14.08, 8.76; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2954, 2873, 1734, 1453, 1219, 1133, 750.

Ethyl 1-(benzofuran-2-yl)cyclobutane-1-carboxylate (**3i**)の合成 ^{19a)}

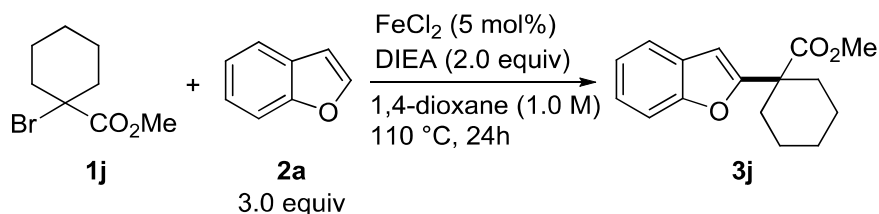


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1h** (100 mg, 0.48 mmol)、塩化鉄(II) (3.1 mg, 0.024 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (160 μL , 1.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **3h** を収量 91.0 mg (0.373 mmol)、収率 78%で得た。

Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.19

(m, 2H), 6.62 (s, , 1H), 4.20 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.61, 158.83, 155.07, 128.56, 123.95, 122.75, 120.86, 111.25, 102.74, 61.47, 48.05, 30.78, 16.70, 14.25.

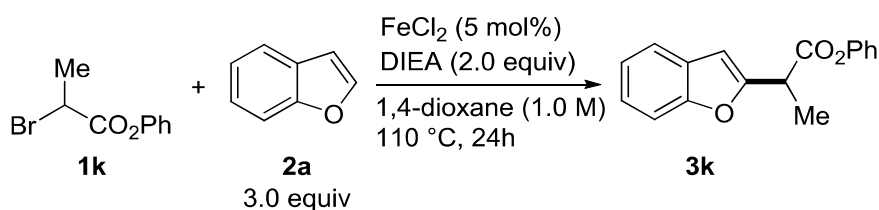
Methyl 1-(benzofuran-2-yl)cyclohexane-1-carboxylate (**3j**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1j** (106 mg, 0.48 mmol)、塩化鉄(II) (3.1 mg, 0.024 mmol)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (160 μL , 1.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110 $^\circ\text{C}$ にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)とクーゲル蒸留にて精製し、アルキル化体 **3j** を収量 91.0 mg (0.246 mmol)、収率 53%で得た。

Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.56 (s, , 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.44-1.41 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.02, 154.63, 128.54, 123.82, 122.68, 120.78, 111.28, 103.03, 52.53, 48.69, 32.66, 25.55, 22.86; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2936, 2858, 1713, 1577, 1453, 1217, 1132, 795, 750.

Phenyl-2-(benzofuran-2-yl)propanoate (**3k**)の合成

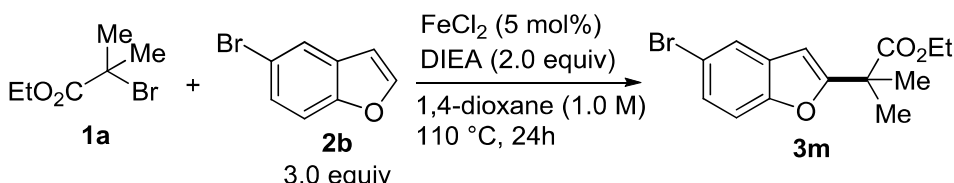


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1k** (116 mg, 0.51 mmol)、塩化鉄(II) (3.1 mg, 0.024 mmol)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (160 μL , 1.50 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110 $^\circ\text{C}$ にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =30:1, v/v)とクーゲル蒸留にて精製し、アルキル化体 **3k** を収量 40.0 mg (0.150 mmol)、収率 30%で得た。

Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (t,

$J = 7.7$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.75, 155.83, 154.97, 150.80, 129.55, 128.45, 126.12, 124.21, 122.92, 121.49, 121.00, 111.29, 103.59, 40.23, 15.94; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2985, 2940, 2880, 1758, 1591, 1419, 1453, 1190, 1161, 749, 688.

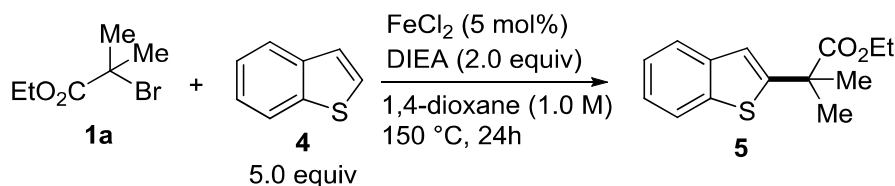
Ethyl 2-(5-bromobenzofuran-2-yl)-2-methylpropanoate (**3m**)の合成 ^{19a)}



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1a** (98.3 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.5 mg, 0.028 mmol)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン (170 μL , 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2b** (298 mg, 1.51 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 30:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **3m** を収量 118 mg (0.380 mmol)、収率 76%で得た。

Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.17, 162.31, 153.59, 130.50, 126.77, 123.50, 115.73, 112.66, 101.47, 61.51, 44.08, 24.46, 14.18.

Ethyl 2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-methylpropanoate (**5**)の合成 ^{19a)}

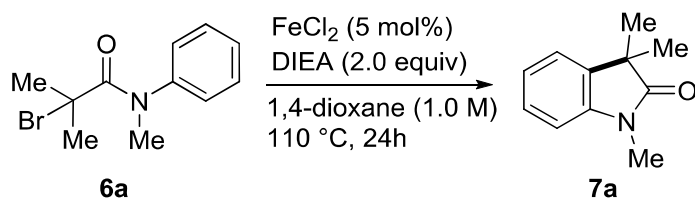


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1a** (96.0 mg, 0.49 mmol)、塩化鉄(II) (3.3 mg, 0.025 mmol)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン (170 μL , 1.00 mmol)、ベンゾチオフェン **4** (337 mg, 2.51 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 30:1, v/v)にて精製し、アルキル化体 **5** を収量 75.0 mg (0.302 mmol)、収率 61%で得た。

Colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.12, 150.14, 139.65, 139.40, 124.29, 124.11,

123.42, 122.19, 120.35, 61.49, 45.42, 27.45, 14.17.

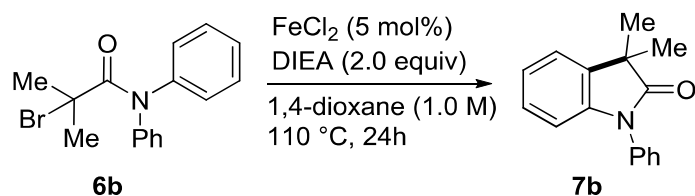
1,3,3-trimethylindolin-2-one (**7a**)の合成 ²³⁾



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモアミド **6a** (96.0 mg, 0.49 mmol)、塩化鉄(II) (3.2 mg, 0.025 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μ L, 1.00 mmol)、ベンゾチオフェン **4** (337 mg, 2.51 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =5:1, v/v)にて精製し、オキシインドール **7a** を収量 70.9 mg (0.405 mmol)、収率 80%で得た。

Orange oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.37 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 181.59, 142.82, 136.02, 127.81, 122.63, 122.40, 108.15, 44.25, 26.26, 24.44.

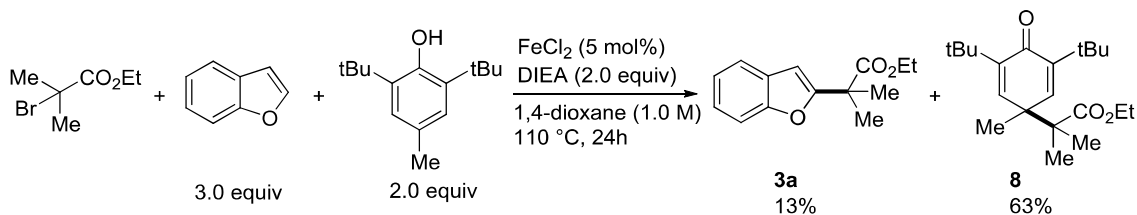
3,3-dimethyl-1-phenylindolin-2-one (**7b**)の合成 ²³⁾



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモアミド **6b** (159 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.2 mg, 0.025 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μ L, 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =10:1, v/v)にて精製し、オキシインドール **7b** を収量 98.5 mg (0.415 mmol)、収率 83%で得た。

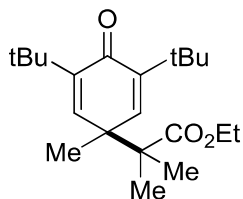
Pale yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 180.81, 142.59, 135.73, 134.73, 129.65, 127.97, 127.67, 126.64, 123.06, 122.73, 109.47, 44.41, 24.89, 24.88..

BHTを用いたラジカル捕捉実験 (Scheme 4-23)



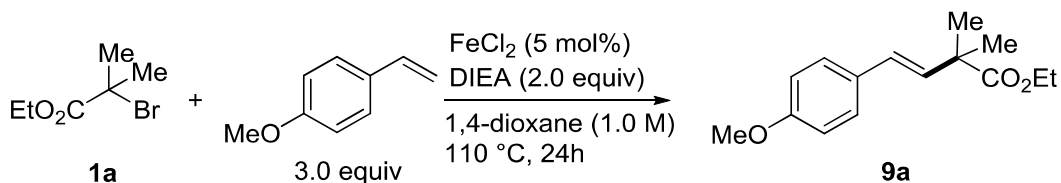
5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモエステル **1a** (95.6 mg, 0.49 mmol)、塩化鉄(II) (3.3 mg, 0.026 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、ベンゾフラン **2a** (160 μL , 1.50 mmol)、ジブチルヒドロキシトルエン (220 mg, 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°Cにて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物の ^1H NMR 測定より、アルキル化体 **3a** および BHT 付加体 **8** の収率を決定した。

Ethyl 2-(3,5-di-tert-butyl-1-methyl-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yl)-2-methylpropanoate (**8**)



Yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 6.55 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (s, 18H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 186.32, 175.62, 147.15, 143.83, 60.88, 49.10, 43.03, 35.07, 29.60, 22.03, 21.73, 14.40; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2955, 1723, 1658, 1639, 1364, 1253, 1138.

2-(benzofuran-2-yl)-2-methyl-N-phenylpropanamide (**9a**)の合成^{9h)}

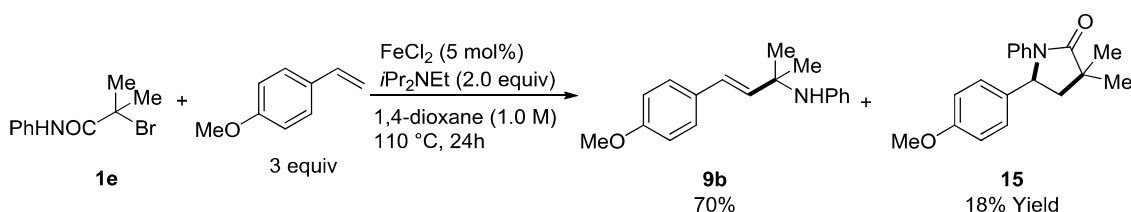


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、4-メトキシスチレン (200 μL , 1.50 mmol)、 α -ブロモエステル **1a** (98.2 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.1 mg, 0.024 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°Cにて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮し

た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=50:1, v/v)にて精製し、オアルケン **9a** を収量 107 mg (0.431mmol)、収率 86%で得た。

Colorless liquid; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.39 (s, 6H) 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) 176.70, 159.29, 132.61, 130.16, 127.65, 127.48, 114.13, 60.87, 55.43, 44.41, 25.24, 14.26.

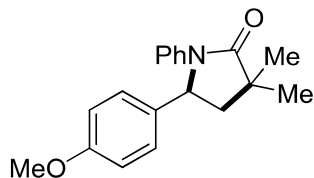
2-((E)-4-(4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-N-phenylbut-3-enamide (**9b**))の合成 ^{28b)}



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、4-メトキシスチレン (200 μL , 1.50 mmol)、 α -ブromoアミド **1e** (123 mg, 0.51 mmol)、塩化鉄(II) (3.0 mg, 0.024 mmol)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°C にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =50:1, v/v)にて精製し、アルケン **9b** を収量 106 mg (0.358 mmol)、収率 70%で得た。またラクタム **15** を収量 27.4 mg (0.0928 mmol)、収率 18%で得た。

Pale yellow solid; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.47 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) 174.78, 159.82, 138.14, 131.94, 130.03, 129.31, 129.13, 127.85, 124.39, 119.88, 114.38, 55.49, 46.07, 25.47.

5-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-1-phenylpyrrolidin-2-one (**15**)

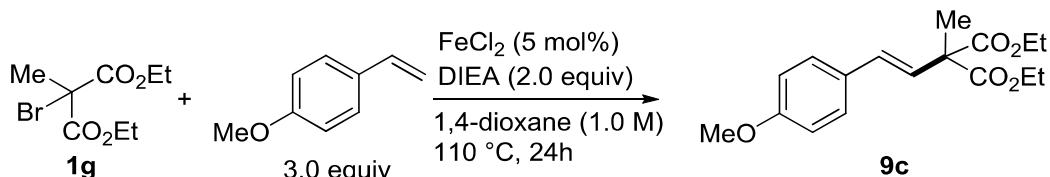


15

Yellow viscous oil; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 7.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125

MHz, CDCl₃) 179.73, 158.94, 138.25, 133.24, 128.56, 127.72, 124.90, 122.98, 114.23, 59.82, 55.27, 45.57, 41.55, 25.75, 25.03; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2960, 2868, 1690, 1597, 1510, 1457, 1356, 1292, 1242 1174, 1032, 828, 691.

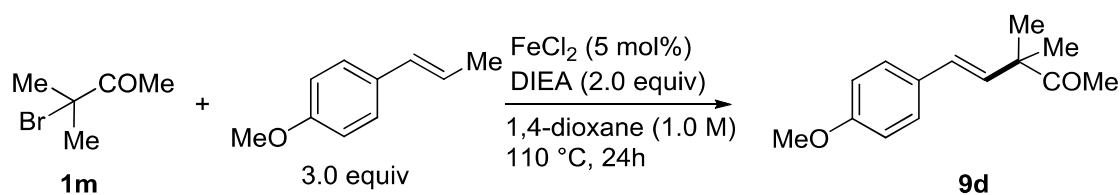
Diethyl (*E*)-2-(4-methoxystyryl)-2-methylmalonate (**9c**)の合成^{9h)}



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、4-メトキシスチレン (200 μ L, 1.50 mmol)、 α -ブロモマロン酸 **1g** (121 mg, 0.48 mmol)、塩化鉄(II) (3.0 mg, 0.024 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μ L, 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°Cにて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =20:1, v/v)にて精製し、アルケン **9c** を収量 110 mg (0.360 mmol)、収率 75%で得た。

Yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 1.65 (s, 6H) 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 171.44, 159.52, 130.30, 129.44, 127.93, 125.49, 114.07, 61.78, 55.72, 55.44, 20.50, 14.18.

(*E*)-5-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-one (**9d**)の合成

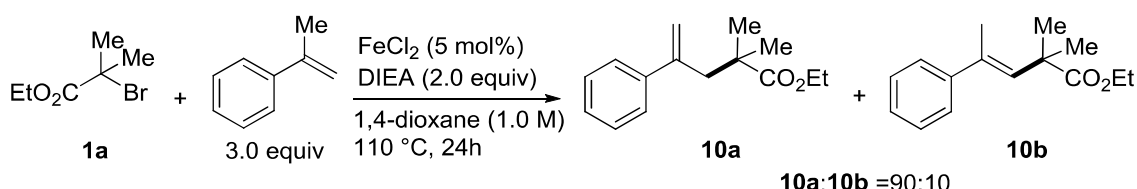


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、4-メトキシスチレン (200 μ L, 1.50 mmol)、3-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン **1m** (80.4 mg, 0.49 mmol)、塩化鉄(II) (3.0 mg, 0.024 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μ L, 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°Cにて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =50:1, v/v)にて精製し、アルケン **9d** を収量 70.0 mg (0.320 mmol)、収率 66%で得た。

White solid; Mp: 56-57 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.32 (s, 6H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 211.49, 159.34, 131.94, 129.78, 128.92, 127.56, 114.14, 55.44, 50.55, 25.78, 24.17; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2970, 2933, 1703, 1606, 1510, 1464, 1283, 1245, 1174, 1032, 970, 809.

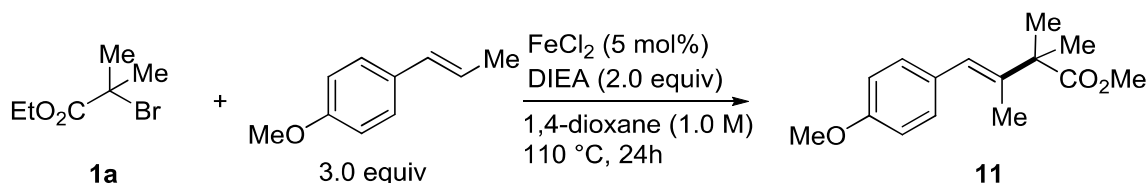
Ethyl 2,2-dimethyl-4-phenylpent-4-enoate (**10a**)の合成²⁹⁾



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -メチルスチレン (194 μL , 1.50 mmol)、 α -ブロモエステル **1a** (98.2 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.2 mg, 0.025 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110 $^{\circ}\text{C}$ にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 50:1, v/v)にて精製し、アルケン **10a** および **10b** の混合物を収量 94.0 mg (0.405 mmol)、収率 81%で得た。**10a** および **10b** の生成比は、 ^1H NMR 分析より決定し、**10a:10b**=90:10 であった。

10a: Colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.32 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.72 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.45, 146.36, 142.54, 128.21, 127.41, 126.91, 117.12, 60.27, 45.92, 42.57, 25.58, 14.03.

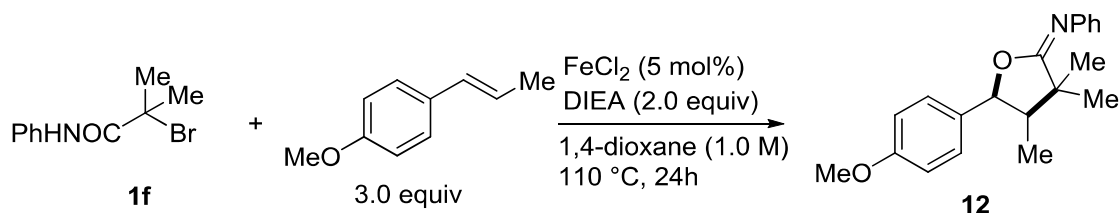
Methyl (*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**11**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、*Trans*-アネトール(221 mg, 1.49 mmol)、 α -ブロモエステル **1a** (96.5 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.4 mg, 0.027 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110 $^{\circ}\text{C}$ にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc = 40:1, v/v)にて精製し、アルケン **11** を収量 68.2 mg (0.260 mmol)、収率 53%で得た。

Colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.06, 158.04, 139.57, 130.90, 130.36, 123.60, 113.56, 60.75, 55.39, 49.14, 24.85, 15.76, 14.33; FT-IR (neat, cm^{-1}) 2977, 1723, 1606, 1509, 1464, 1295, 1245, 1140, 1101, 1032, 862, 824.

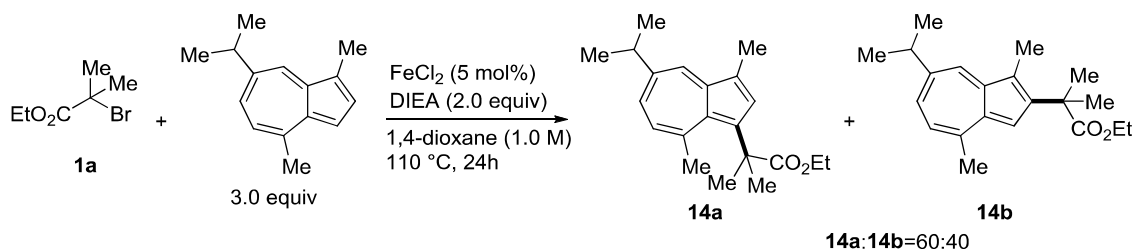
Methyl (*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-2,2,3-trimethylbut-3-enoate (**12**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、*Trans*-アネトール(225 mg, 1.50 mmol)、 α -ブロモエステル **1e** (120 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.4 mg, 0.027 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110 $^{\circ}\text{C}$ にて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =8:1, v/v)にて精製し、イミノラクトン **12** を収量 65.0 mg (0.210 mmol)、収率 42%で得た。

Colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.21 (m, 4H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168.52, 159.86, 147.30, 130.73, 128.64, 127.85, 123.45, 122.90, 114.11, 114.04, 86.42, 55.43, 50.74, 44.01, 24.70, 20.47, 9.46.

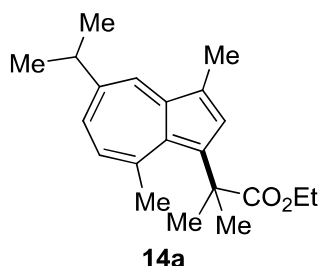
Ethyl 2-(5-isopropyl-3,8-dimethylazulen-1-yl)-2-methylpropanoate (**14a**) and Ethyl 2-(7-isopropyl-1,4-dimethylazulen-2-yl)-2-methylpropanoate (**14b**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、グアイアズレン (293 mg, 1.48 mmol)、 α -ブロモエステル **1a** (96.3 mg, 0.49 mmol)、塩化鉄(II) (3.2 mg, 0.025 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を

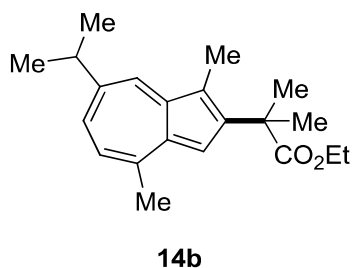
110°Cにて24時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =40:1, v/v)にて精製し、アルケン **14a** および **14b** の混合物を収量 99.8 mg (0.319 mmol)、収率 65%で得た。**14a** および **14b** の生成比は、¹H NMR 分析より決定し、**14a**:**14b**=60:40 であった。

Ethyl 2-(5-isopropyl-3,8-dimethylazulen-1-yl)-2-methylpropanoate (**14a**)の合成



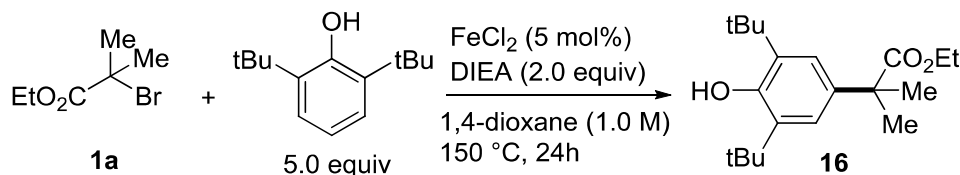
Blue oil; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.03 (sep, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 180.13, 145.40, 139.75, 138.46, 138.26, 135.53, 133.97, 133.51, 130.93, 127.99, 124.06, 61.58, 45.79, 38.14, 31.32, 27.81, 25.03, 14.64, 13.63; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2957, 1723, 1463, 1372, 1251, 1127, 1026.

Ethyl 2-(7-isopropyl-1,4-dimethylazulen-2-yl)-2-methylpropanoate (**14b**)の合成



Blue oil; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.17 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 178.15, 153.32, 144.11, 141.13, 137.59, 136.73, 135.11, 133.08, 133.05, 126.47, 121.98, 111.19, 61.58, 45.16, 39.14, 27.39, 25.28, 24.58, 14.74, 11.63; FT-IR (neat, cm⁻¹) 2959, 1726, 1462, 1384, 1252, 1139.

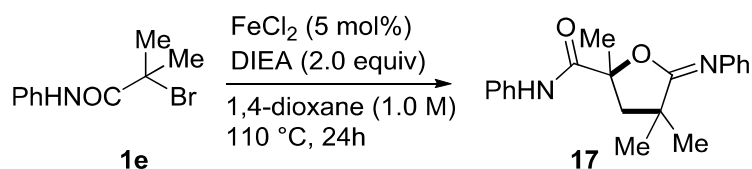
Ethyl 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-methylpropanoate (**16**)の合成



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール (515 mg, 2.50 mmol)、 α -ブロモエステル **1a** (95.3 mg, 0.49 mmol)、塩化鉄(II) (3.2 mg, 0.025 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μ L, 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°Cにて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc=50:1, v/v)と GPC にて精製し、フェノール誘導体 **16** を収量 77.9 mg (0.243 mmol)、収率 50%で得た。

Yellow solid; Mp: 87-88 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 2H), 5.11(s, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.43 (s, 18H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 177.31, 152.44, 135.36, 122.42, 60.73, 46.38, 34.65, 30.44, 26.99, 14.33; FT-IR (neat, cm^{-1}) 3641, 2957, 1716, 1435, 1362, 1145, 908, 731.

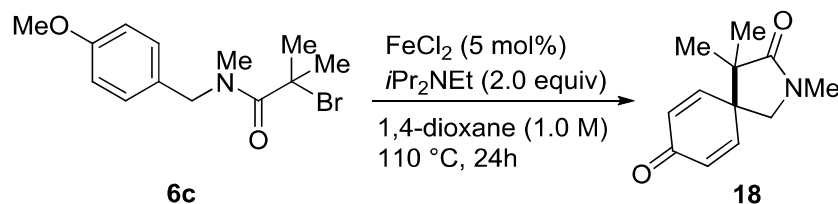
2,4,4-trimethyl-*N*-phenyl-5-(phenylimino)tetrahydrofuran-2-carboxamide (**17**)³⁰



5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモアミド **1e** (122 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.1 mg, 0.024 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μ L, 1.00 mmol)、1,4-ジオキサン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°Cにて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =8:1, v/v)にて精製し、イミノラクトン **17** を収量 57.6 mg (0.135 mmol)、収率 71%で得た。

Yellow viscous oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (brs, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 13.2, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.83, 167.08, 147.65, 137.21, 129.37, 129.21, 125.06, 123.96, 121.59, 119.75, 84.94, 47.71, 40.99, 28.01, 27.64, 26.23.

2,4,4-trimethyl-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-3,8-dione (**18**)³¹⁾

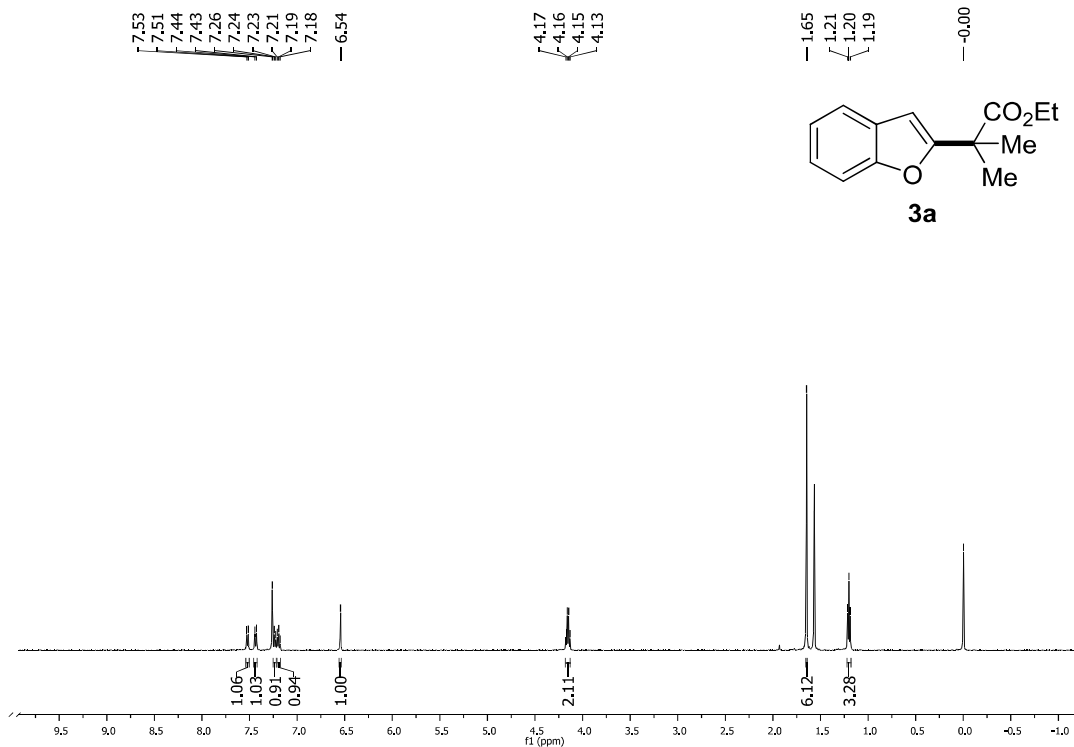


5 mL スクリューバイアルに攪拌子、 α -ブロモアミド **6c** (151 mg, 0.50 mmol)、塩化鉄(II) (3.3 mg, 0.026 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(170 μL , 1.00 mmol)、1,4-ジオキササン (1.0 mL)を加え、キャップをした。反応器を 110°Cにて 24 時間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルを用いて希釈後した。ショートカラムクロマトグラフィーを行い、固形成分を分離し、ろ液をエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane-EtOAc =1:3 to 1:5, v/v)にて精製し、スピロラクタム **18** を収量 30.2 mg (0.147 mmol)、収率 29%で得た。

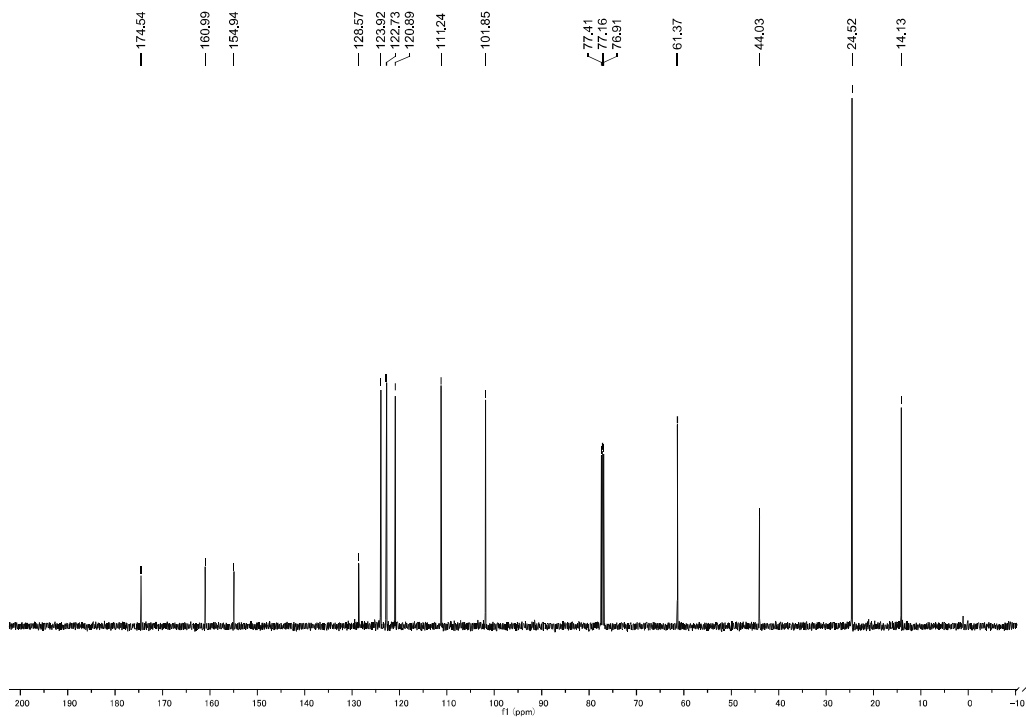
Yellow viscous oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.89 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.10 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185.12, 177.19, 148.79, 130.94, 53.62, 49.59, 48.54, 30.23, 20.91.

第 8 節 ^1H および ^{13}C NMR スペクトル

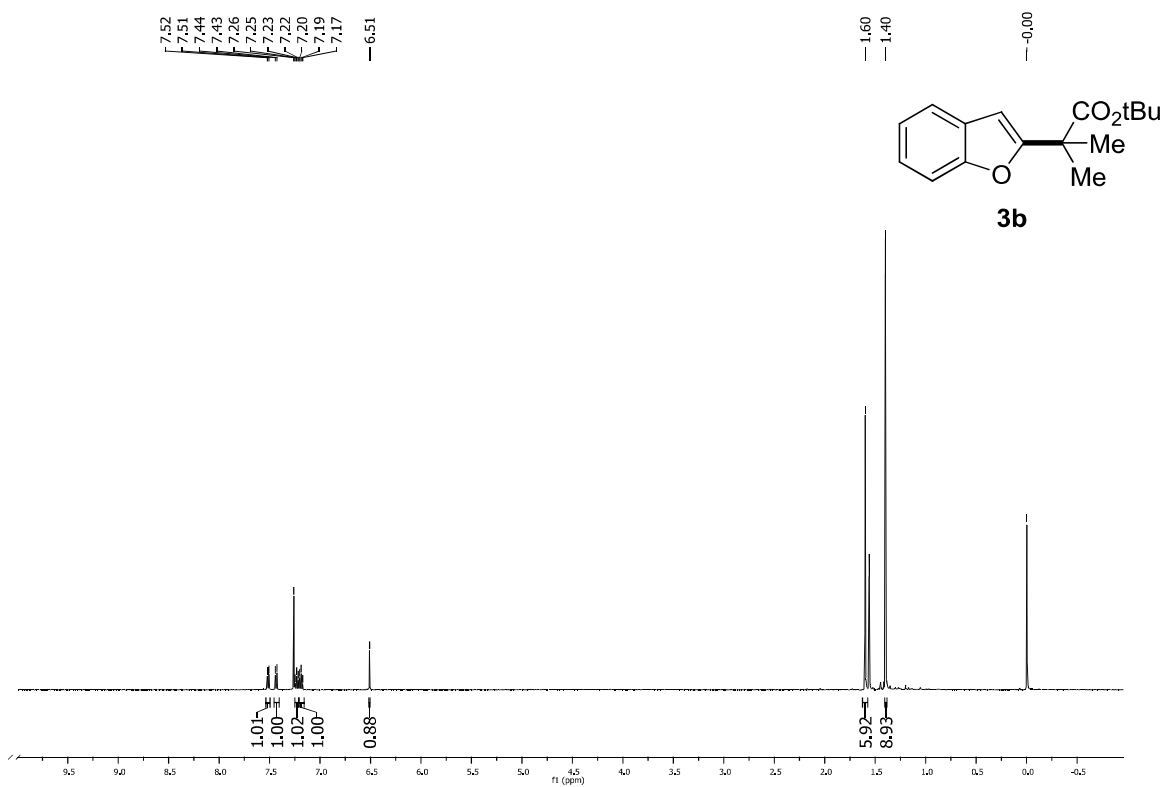
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



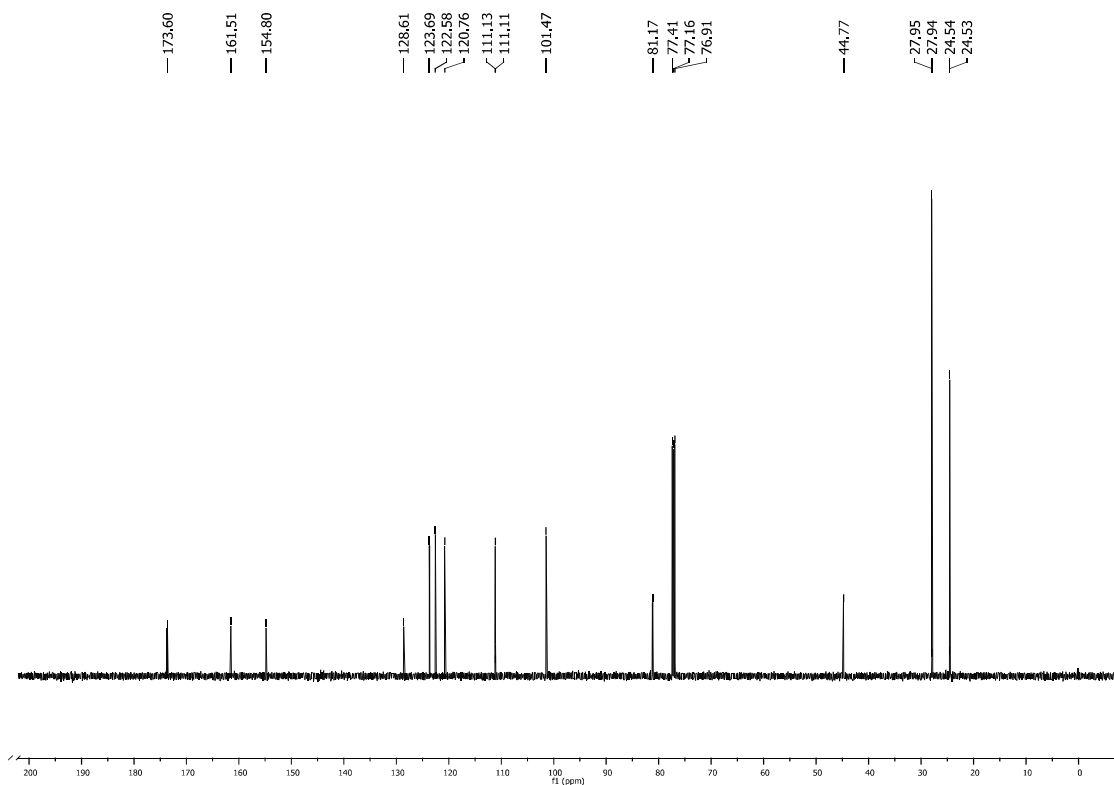
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



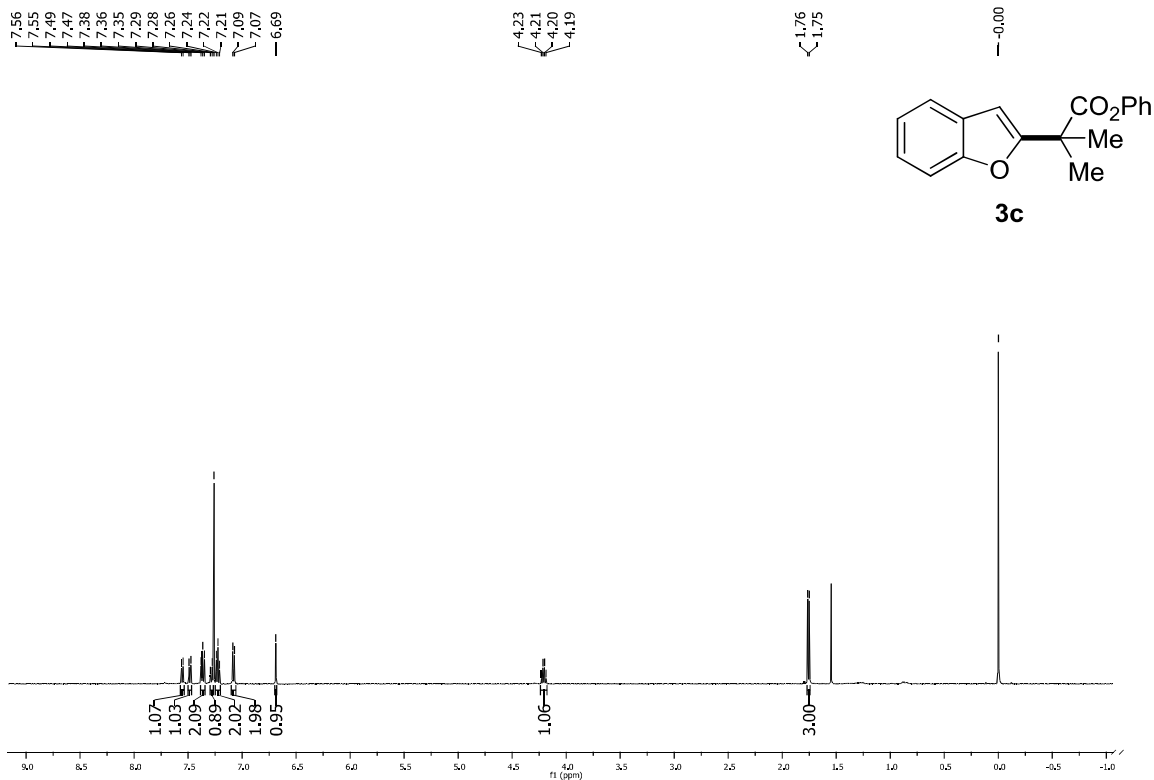
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



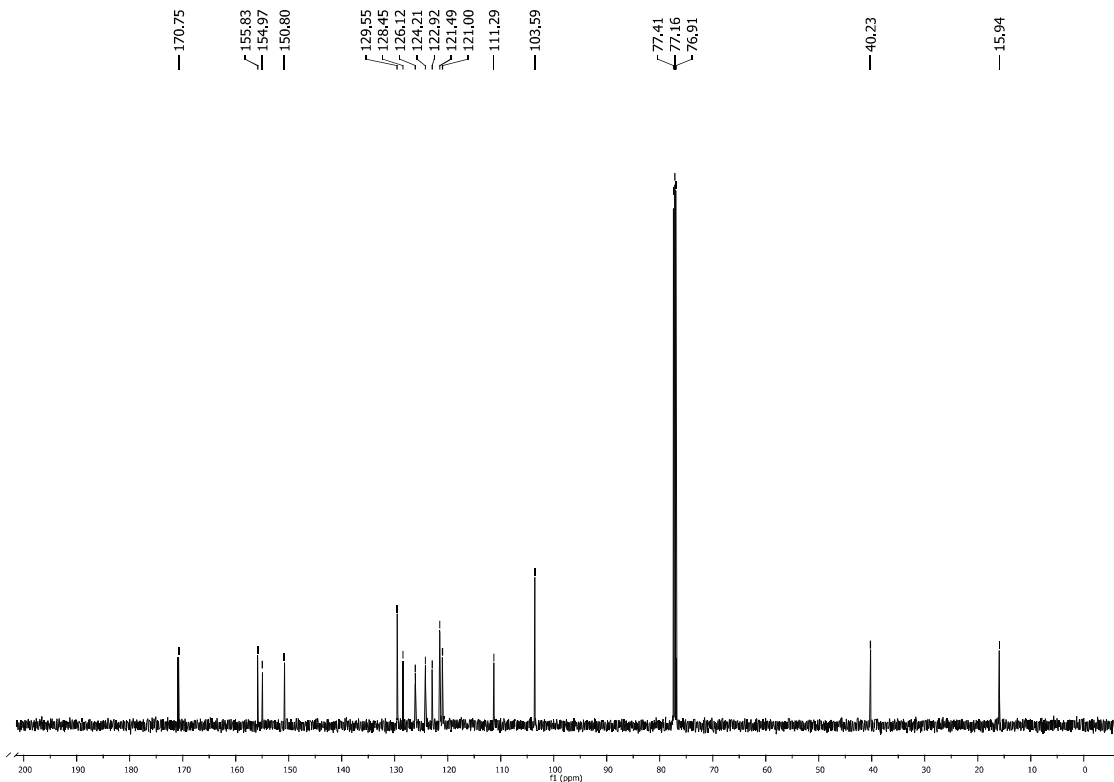
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



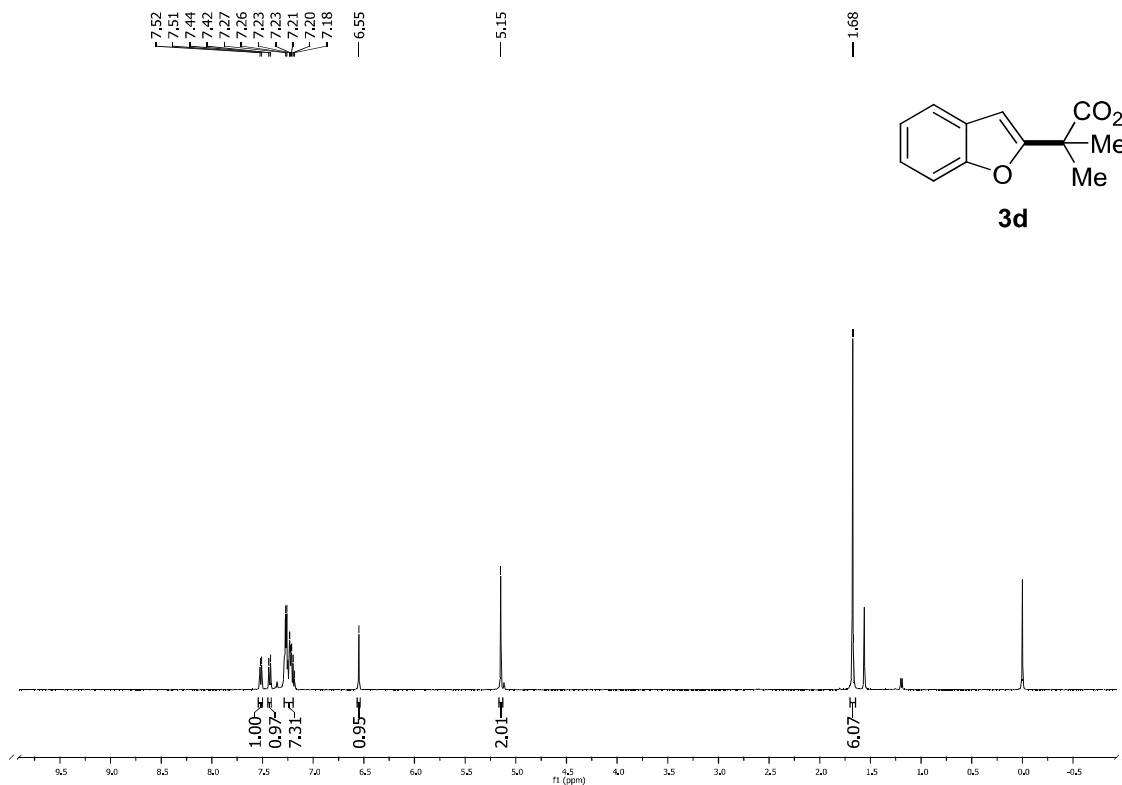
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



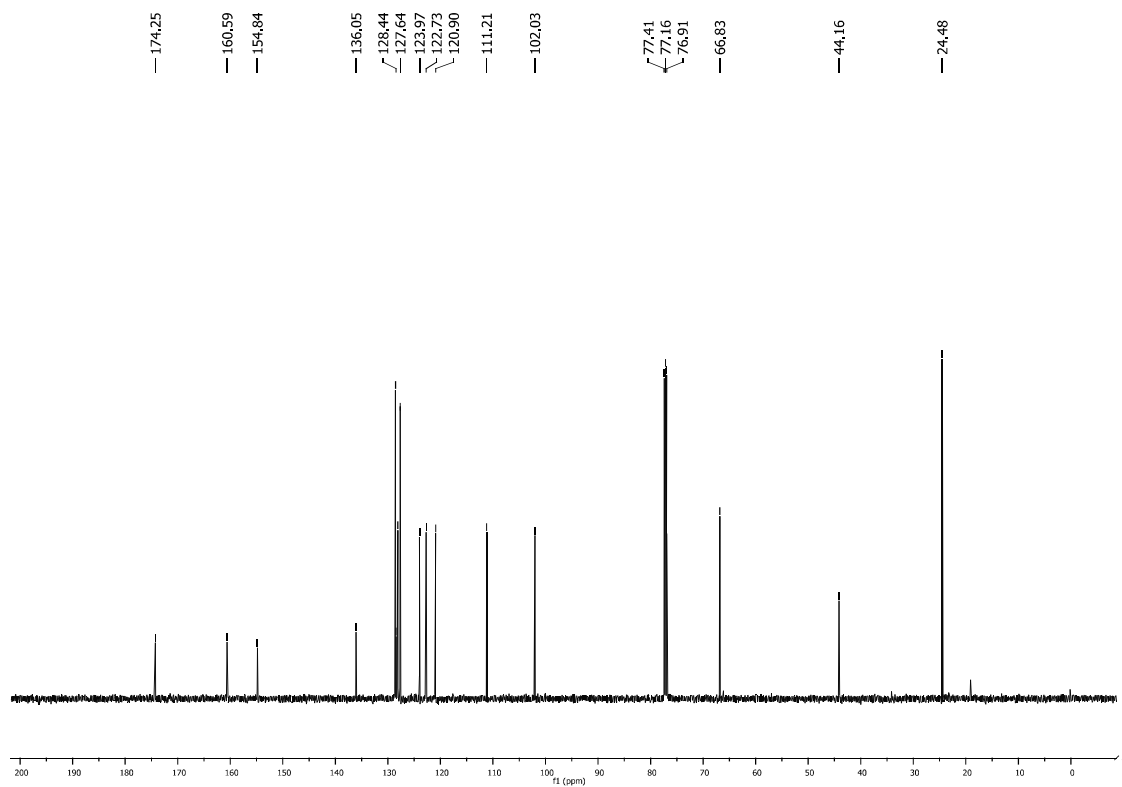
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



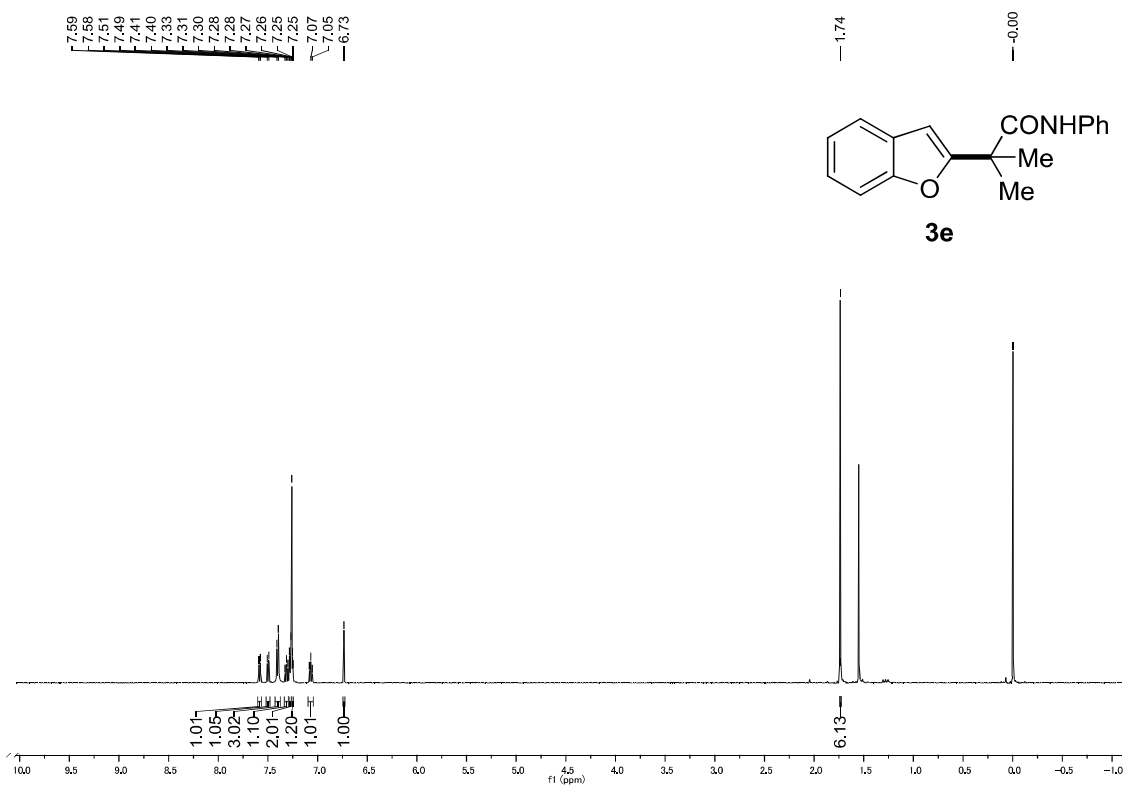
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



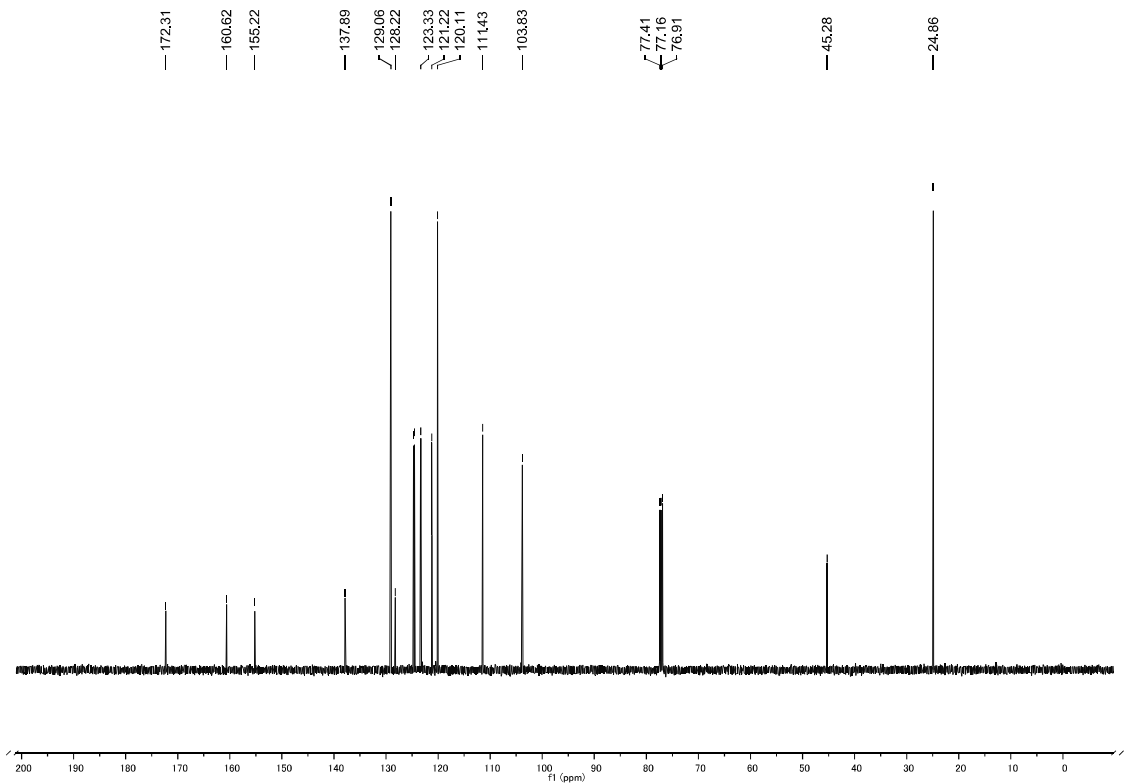
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



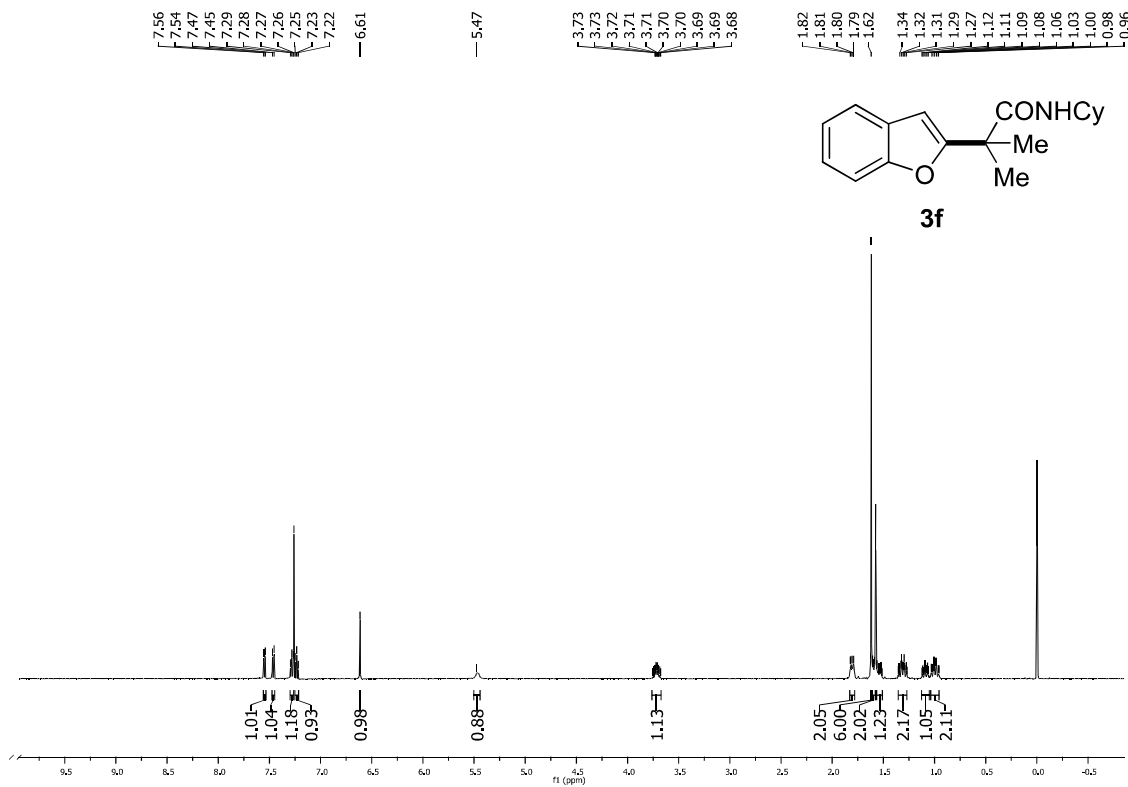
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



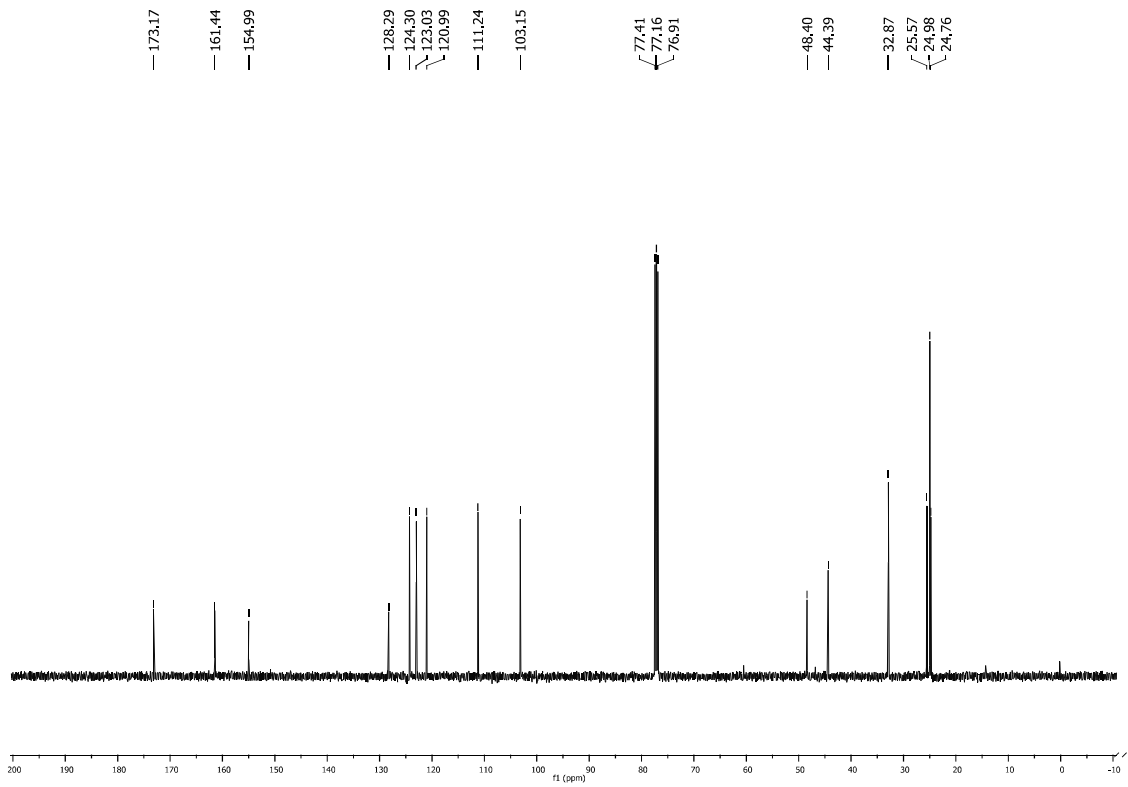
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



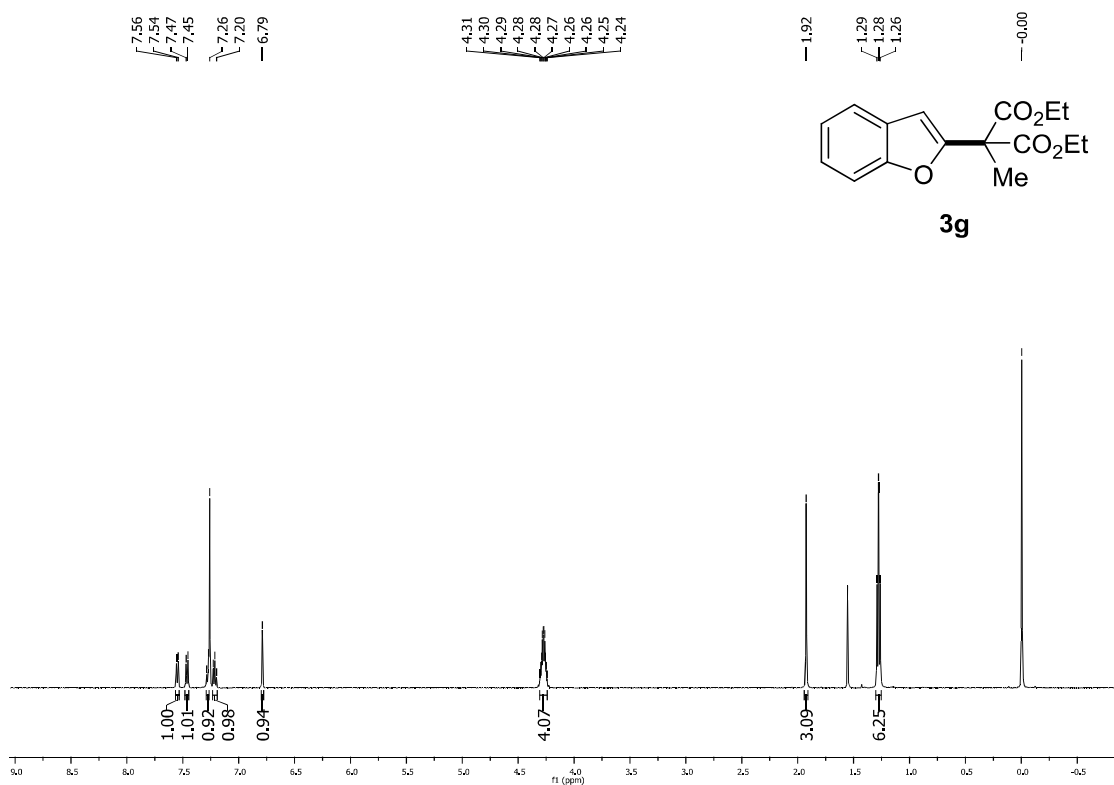
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



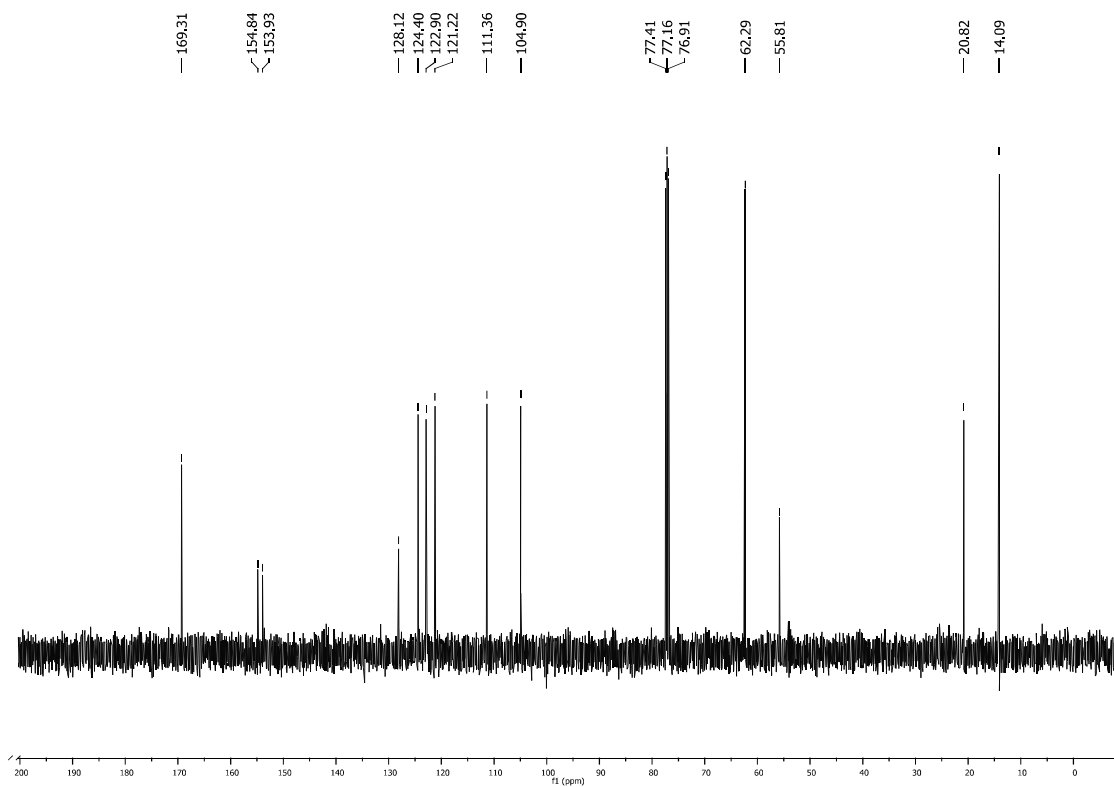
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



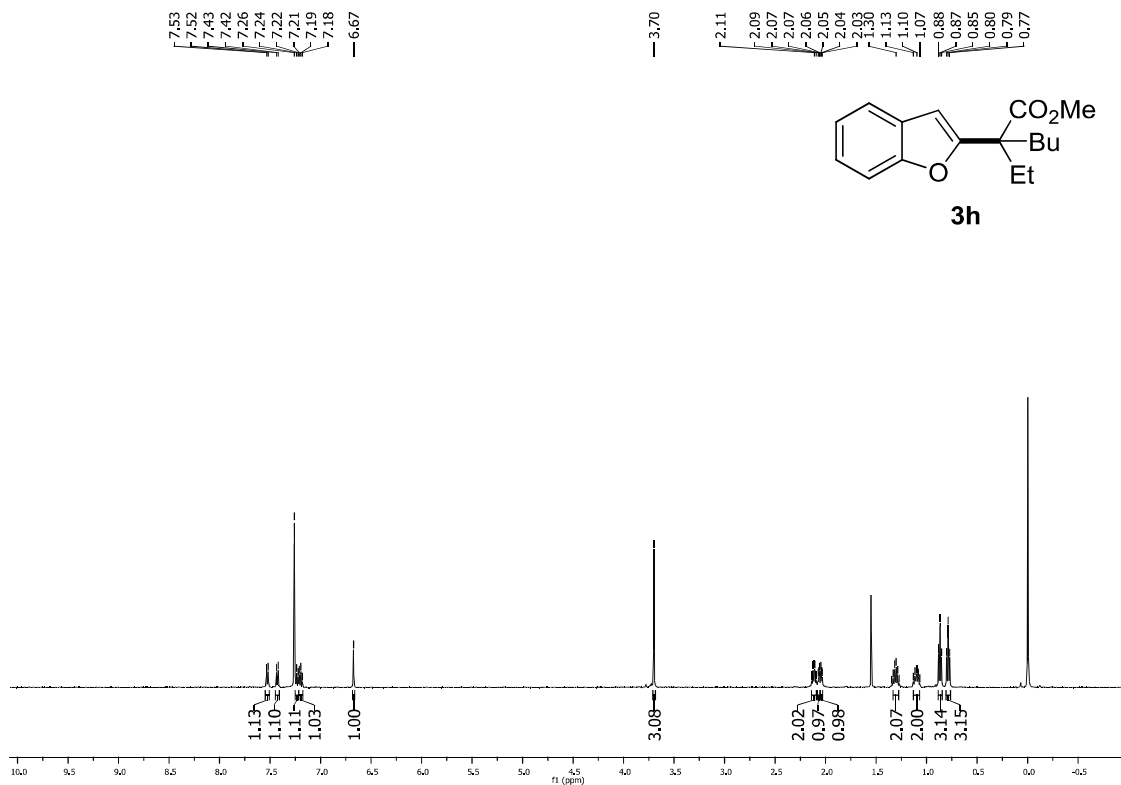
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



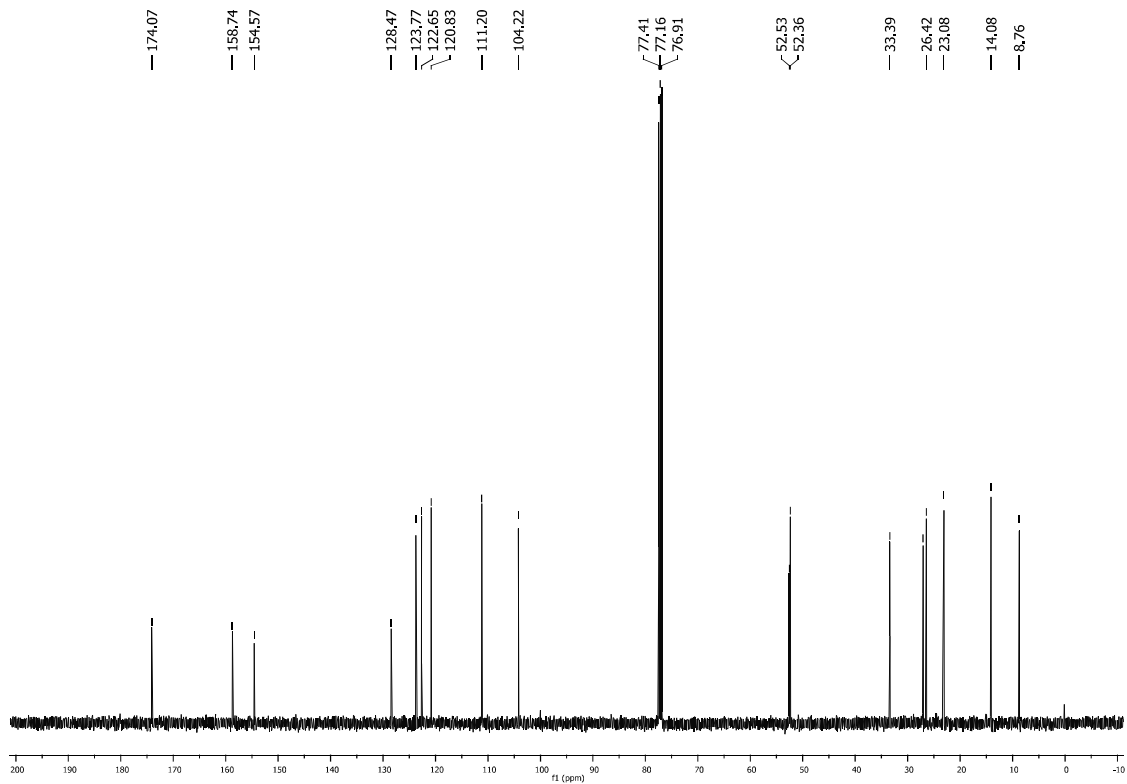
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



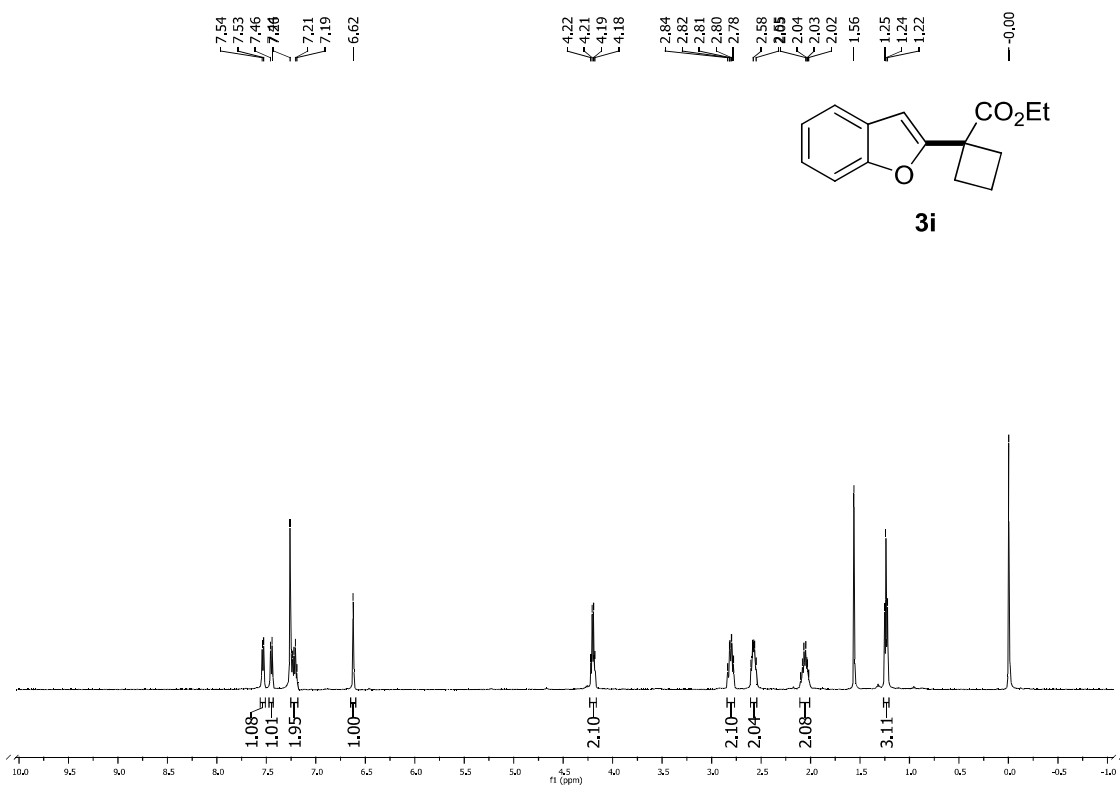
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



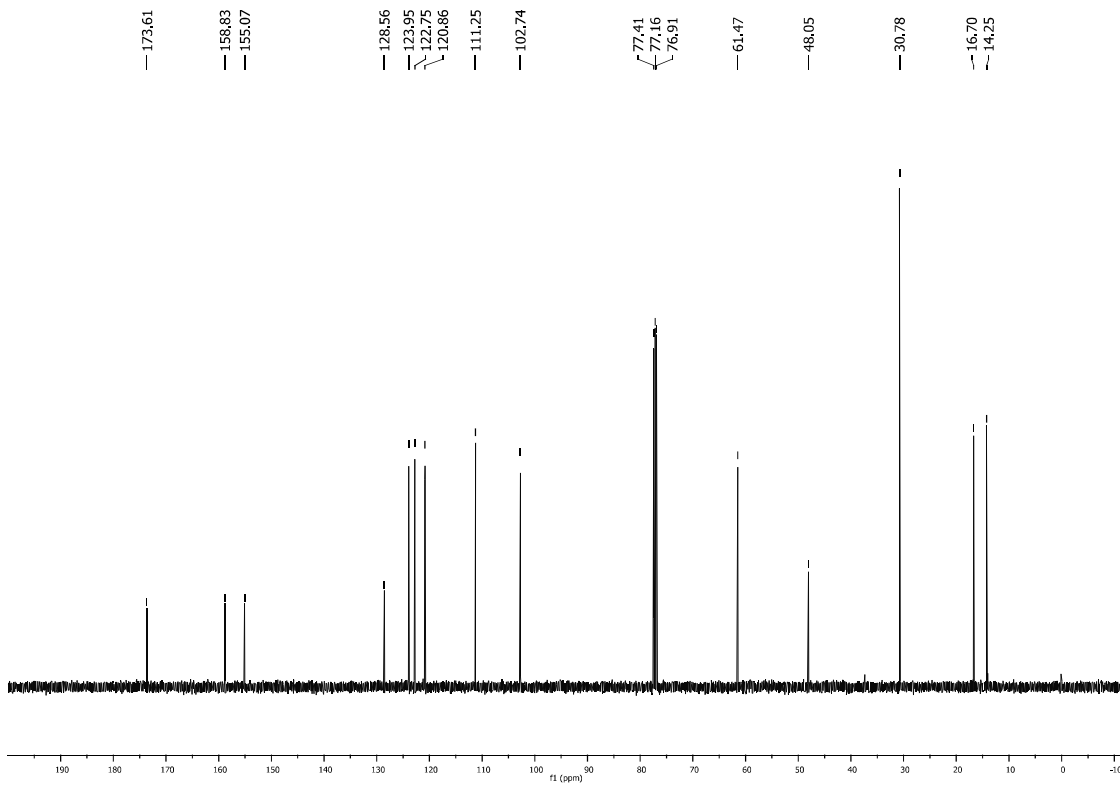
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



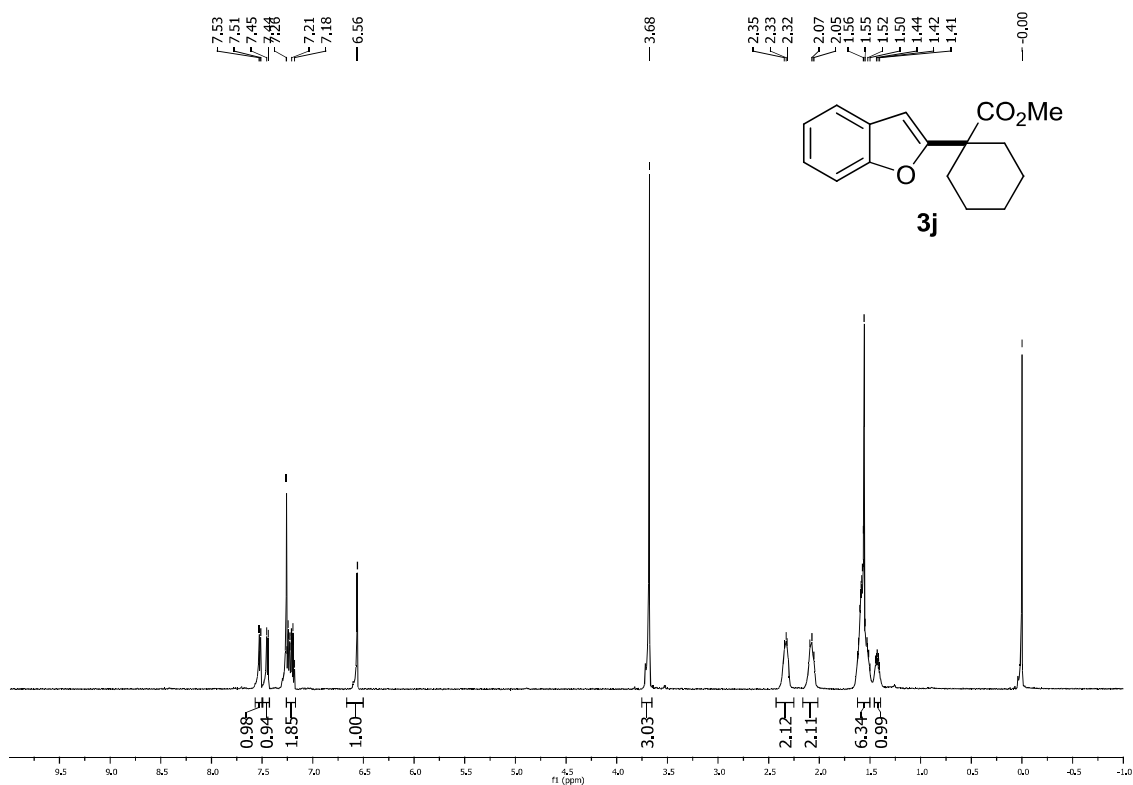
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



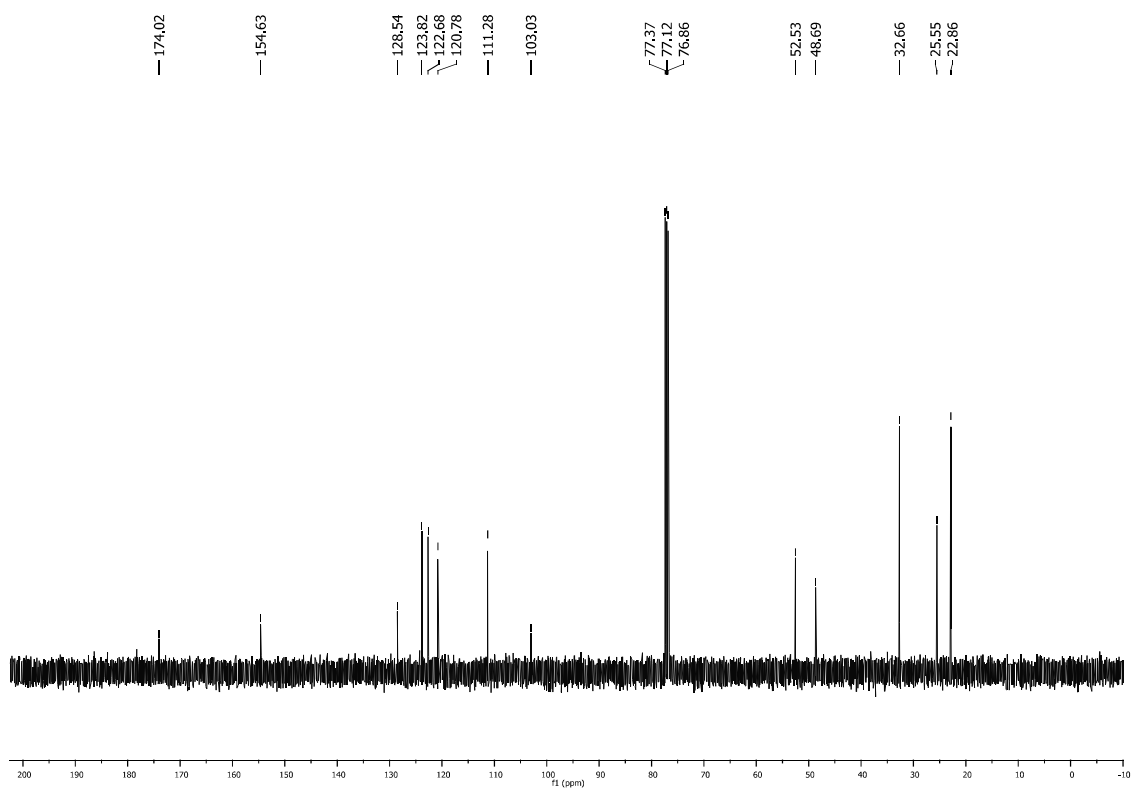
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



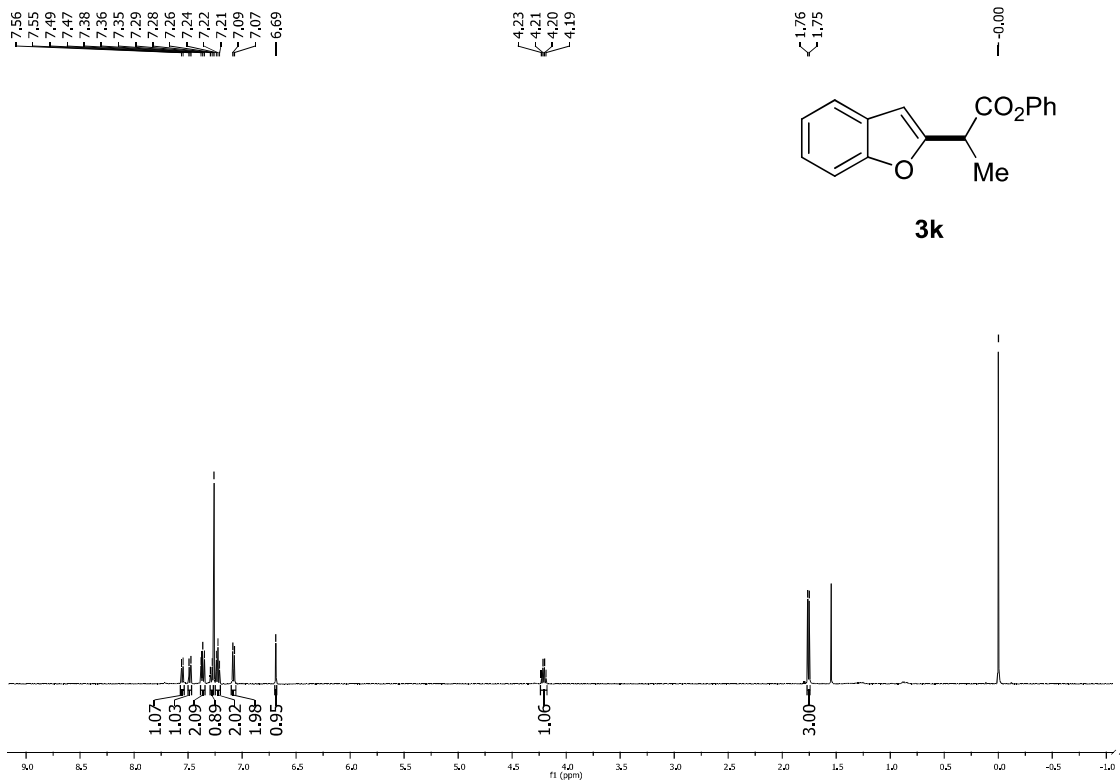
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



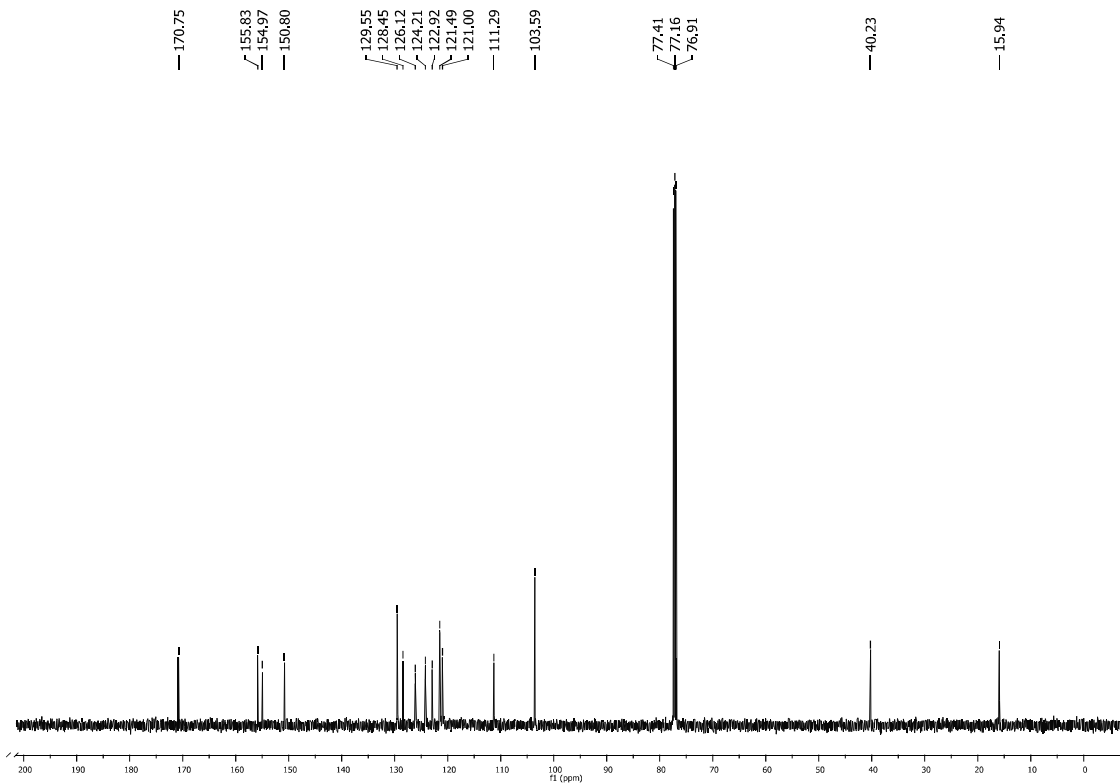
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



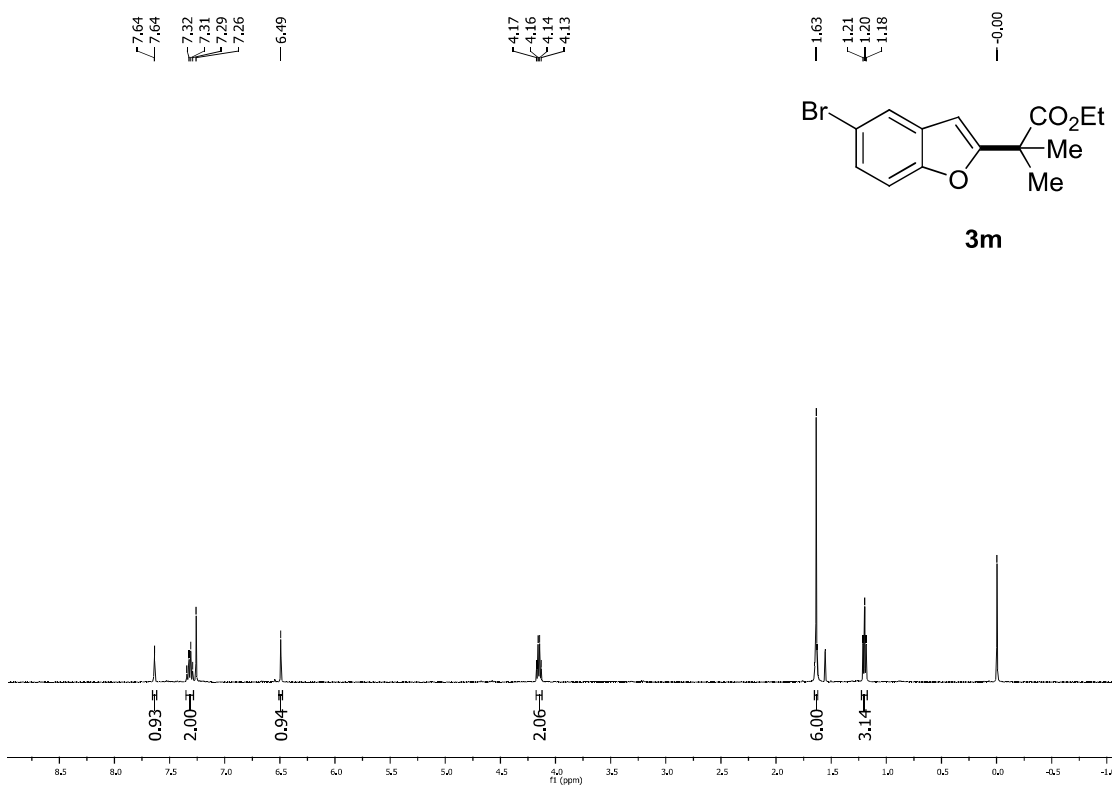
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



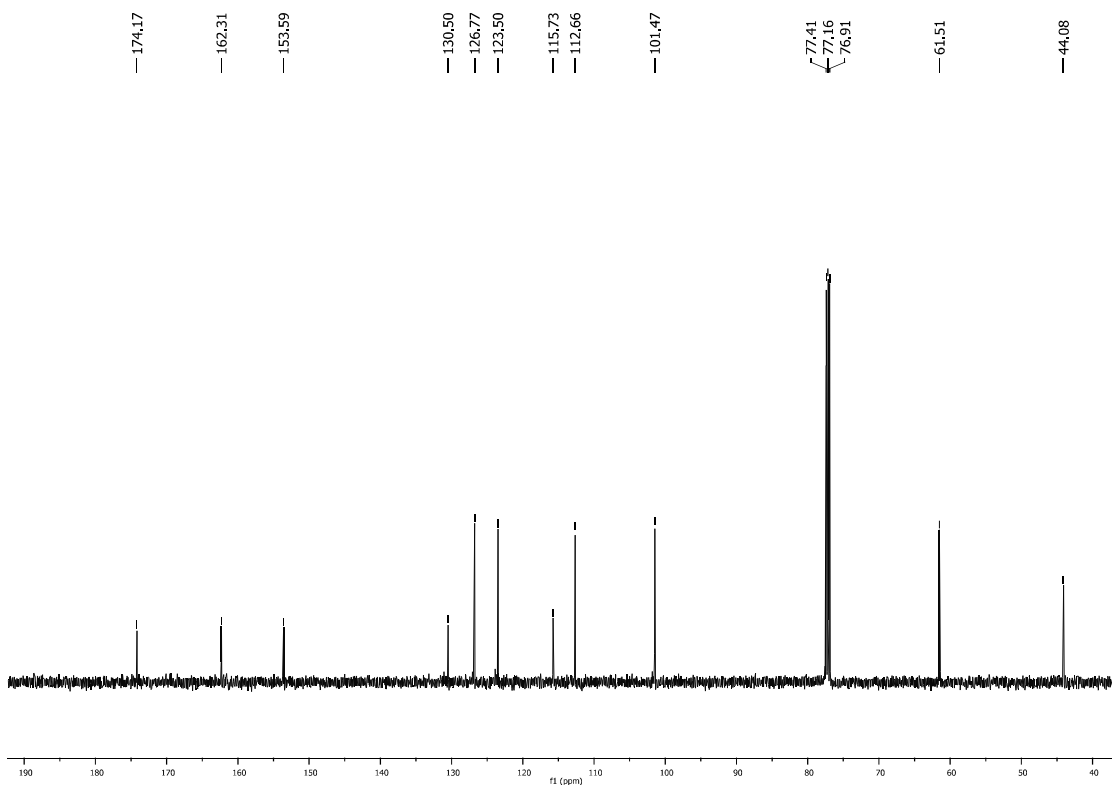
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



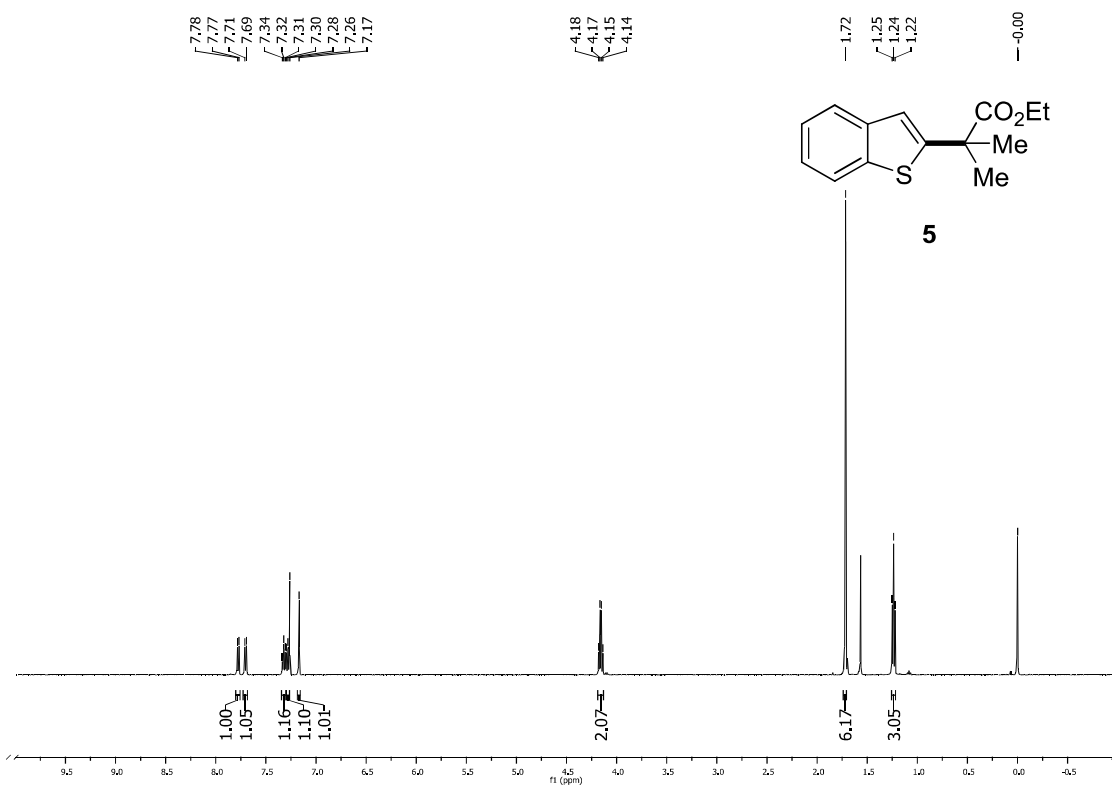
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



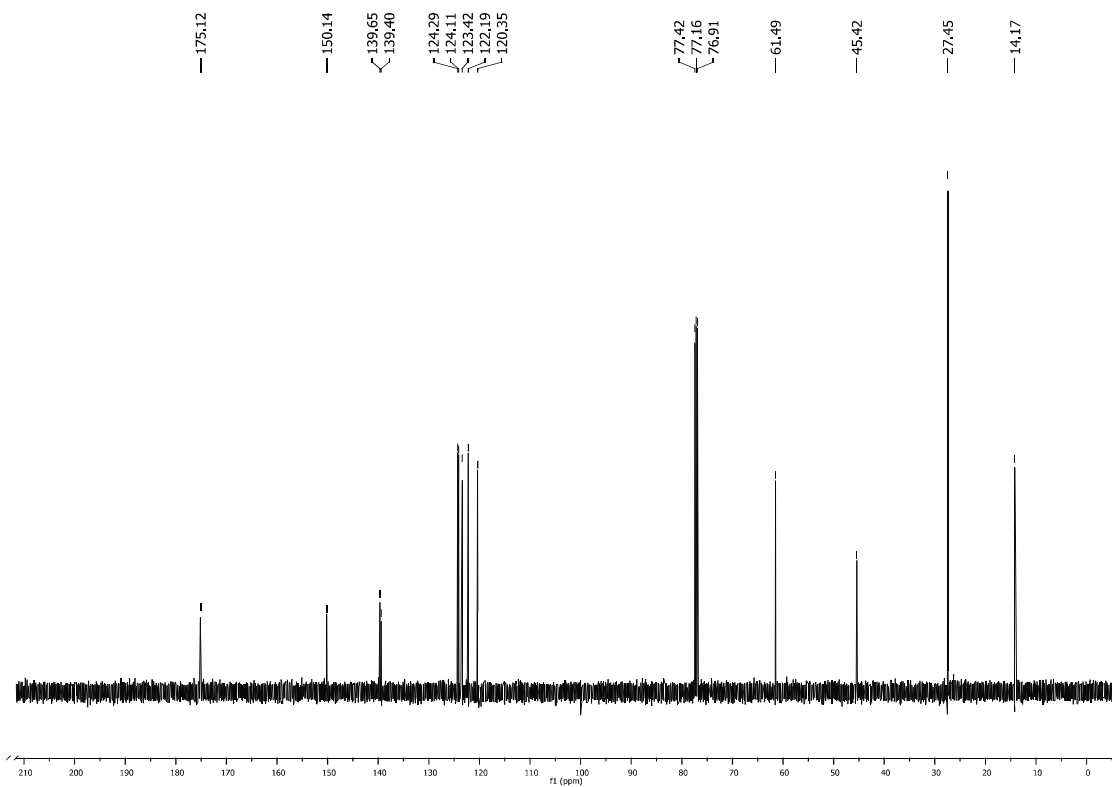
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



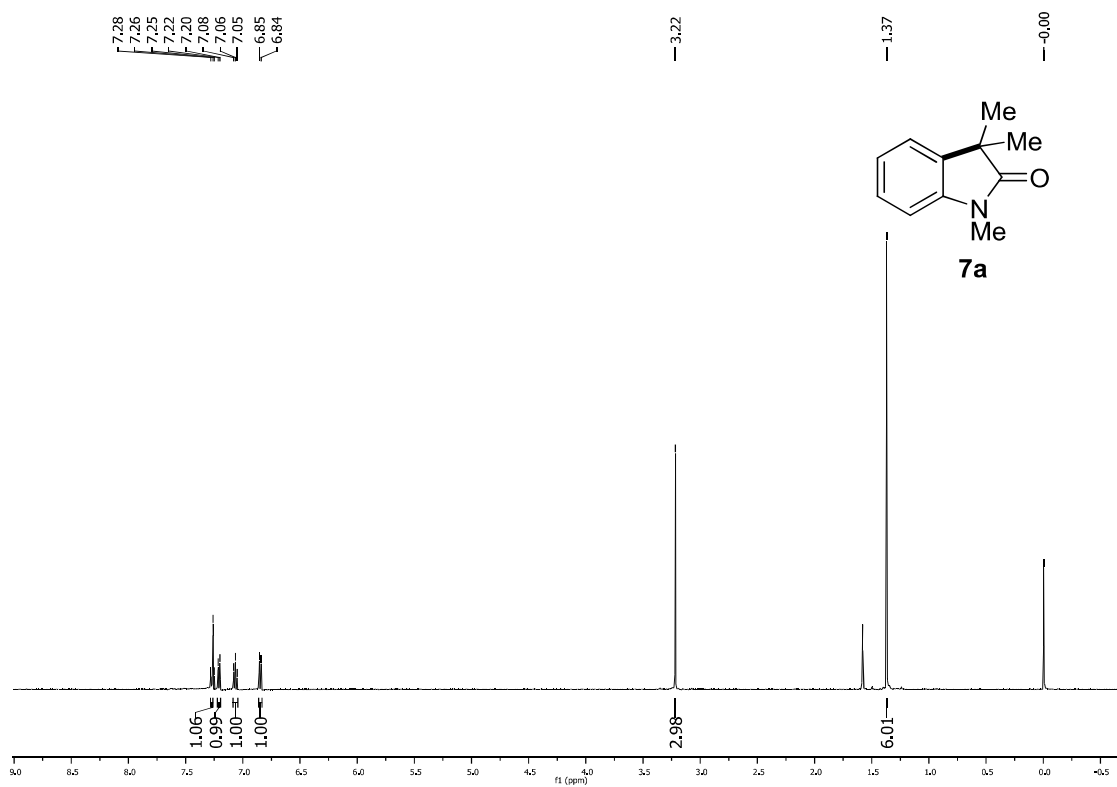
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



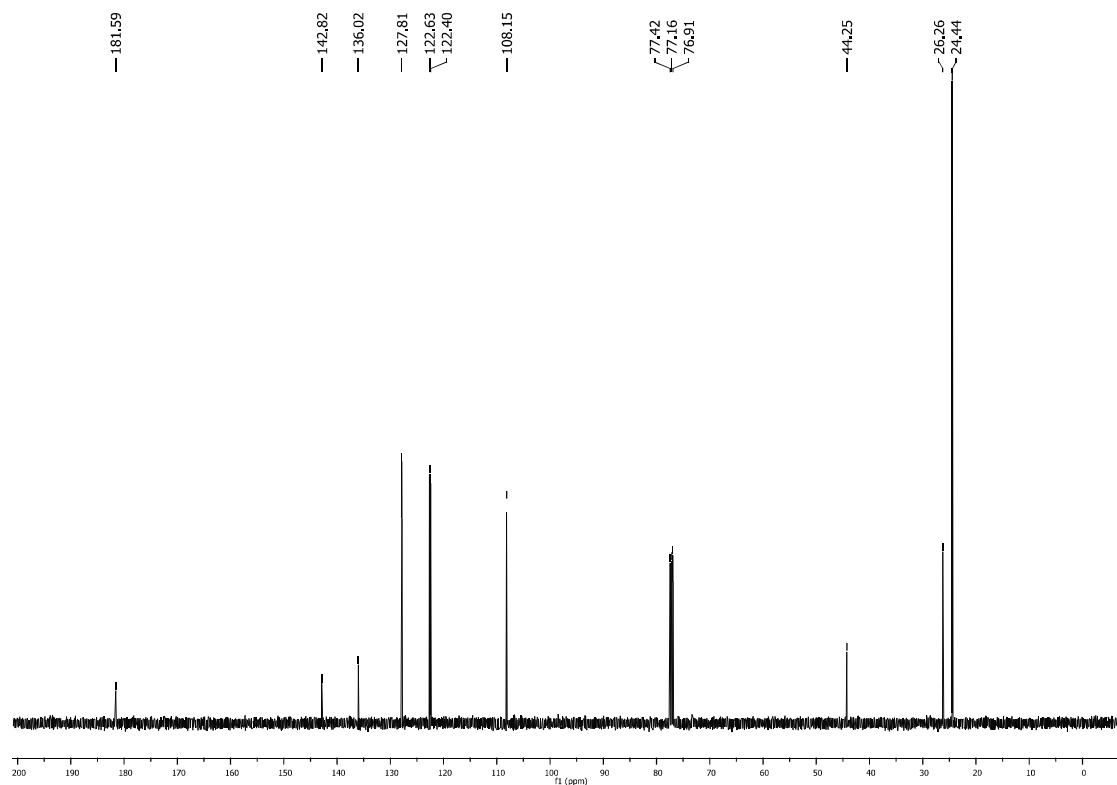
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



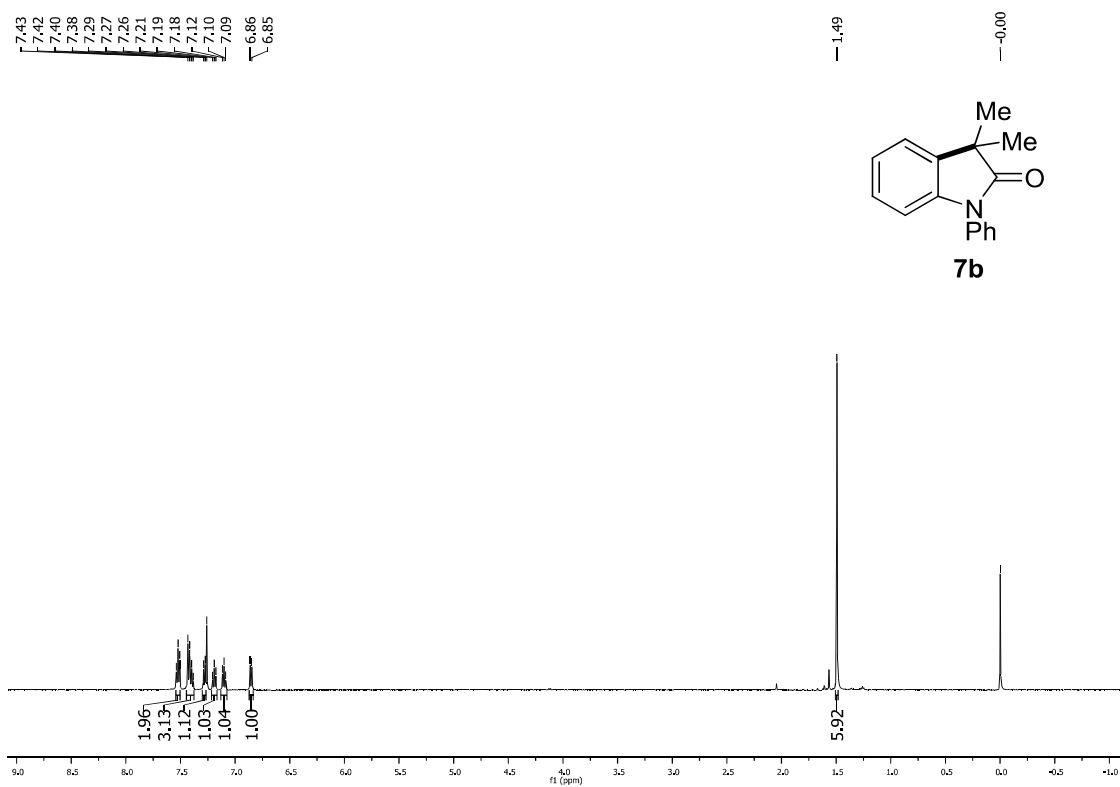
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



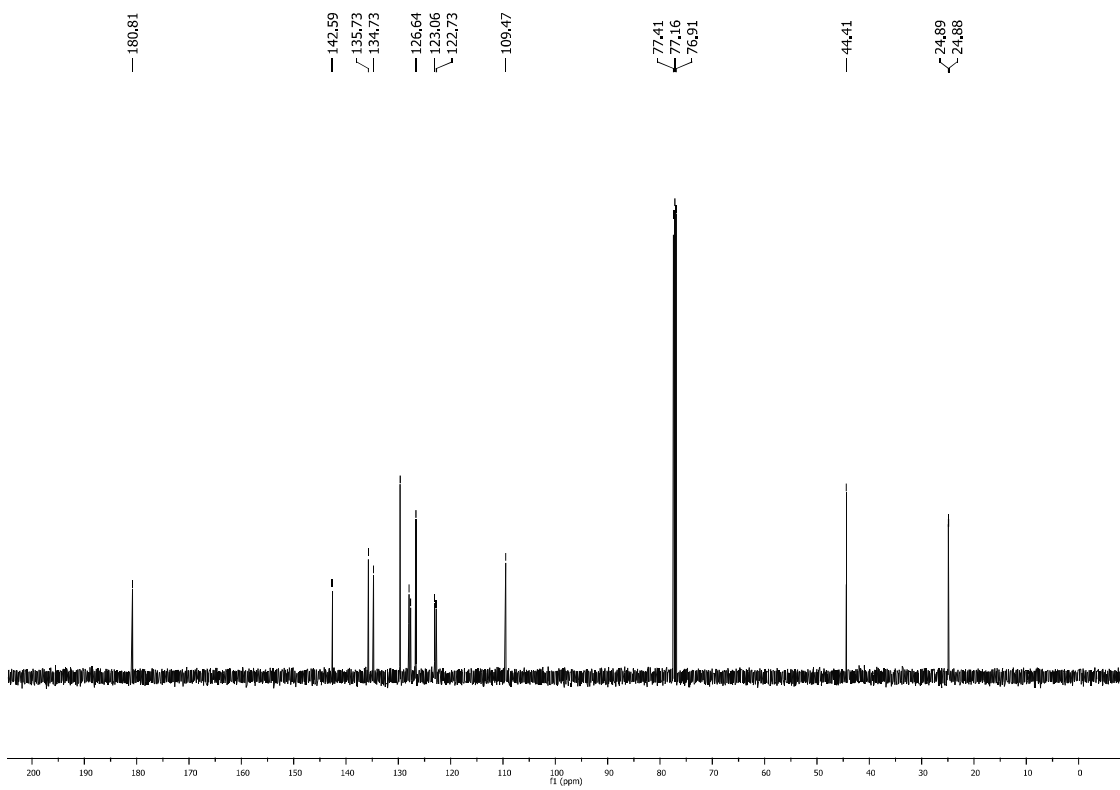
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



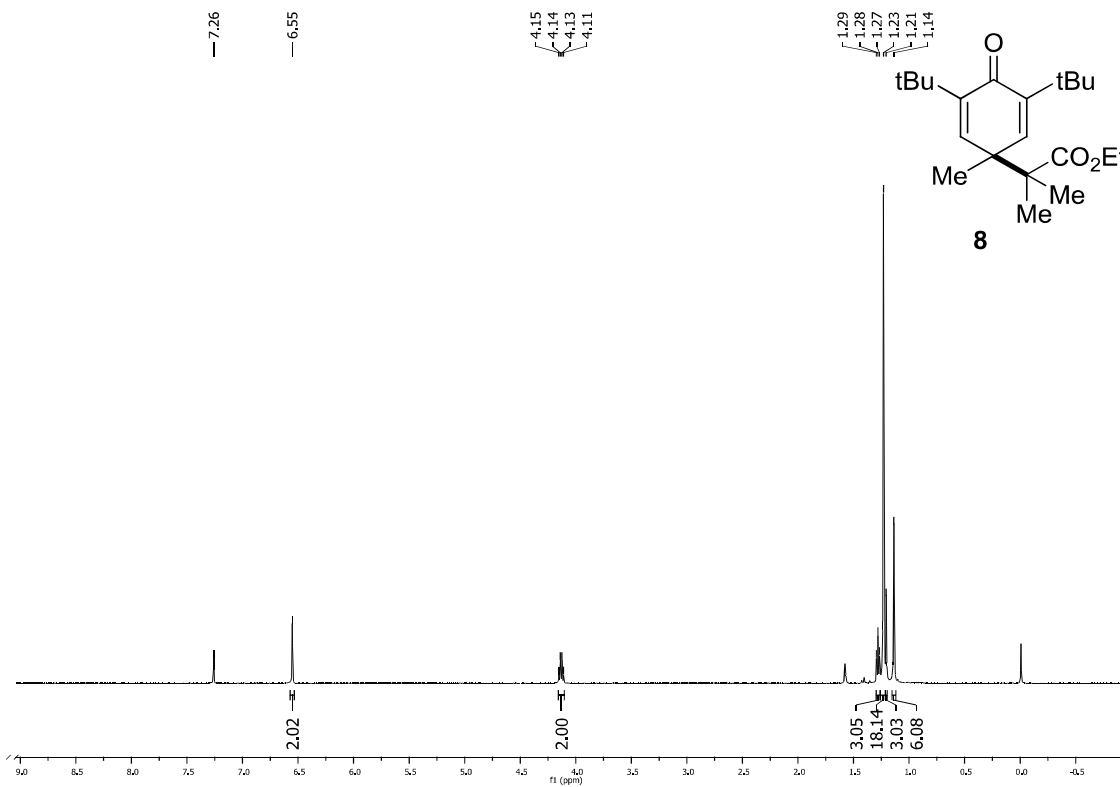
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



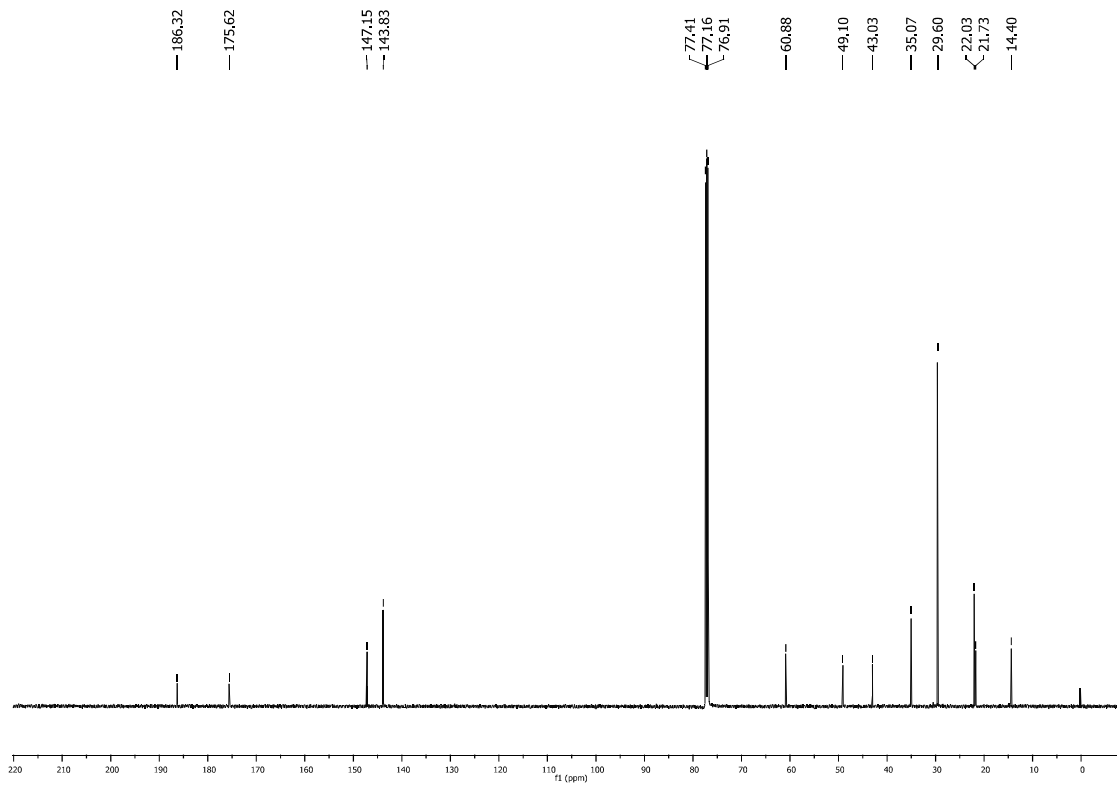
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



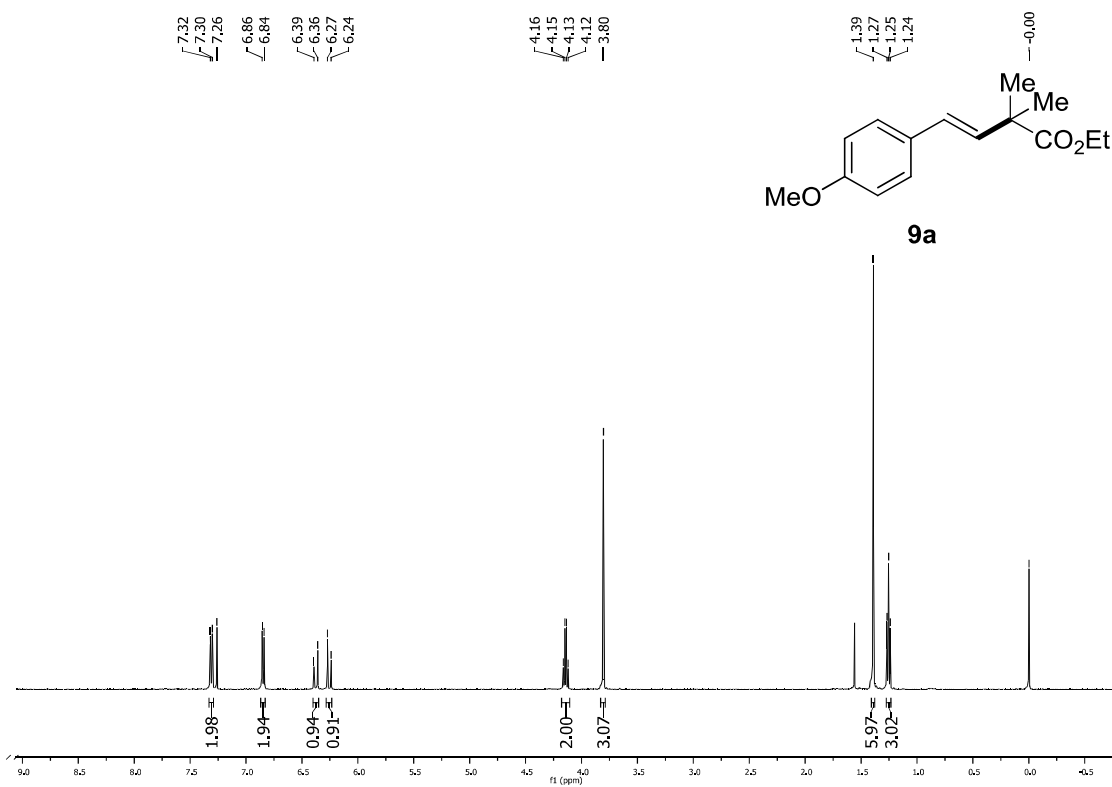
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



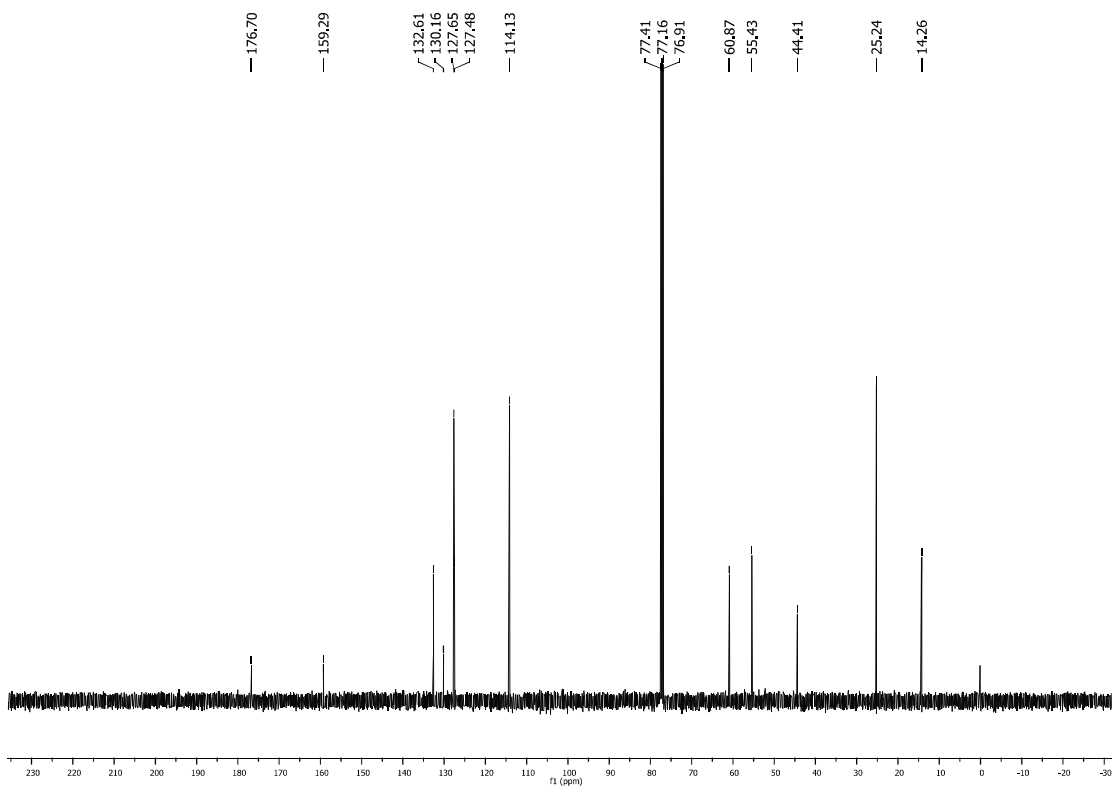
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



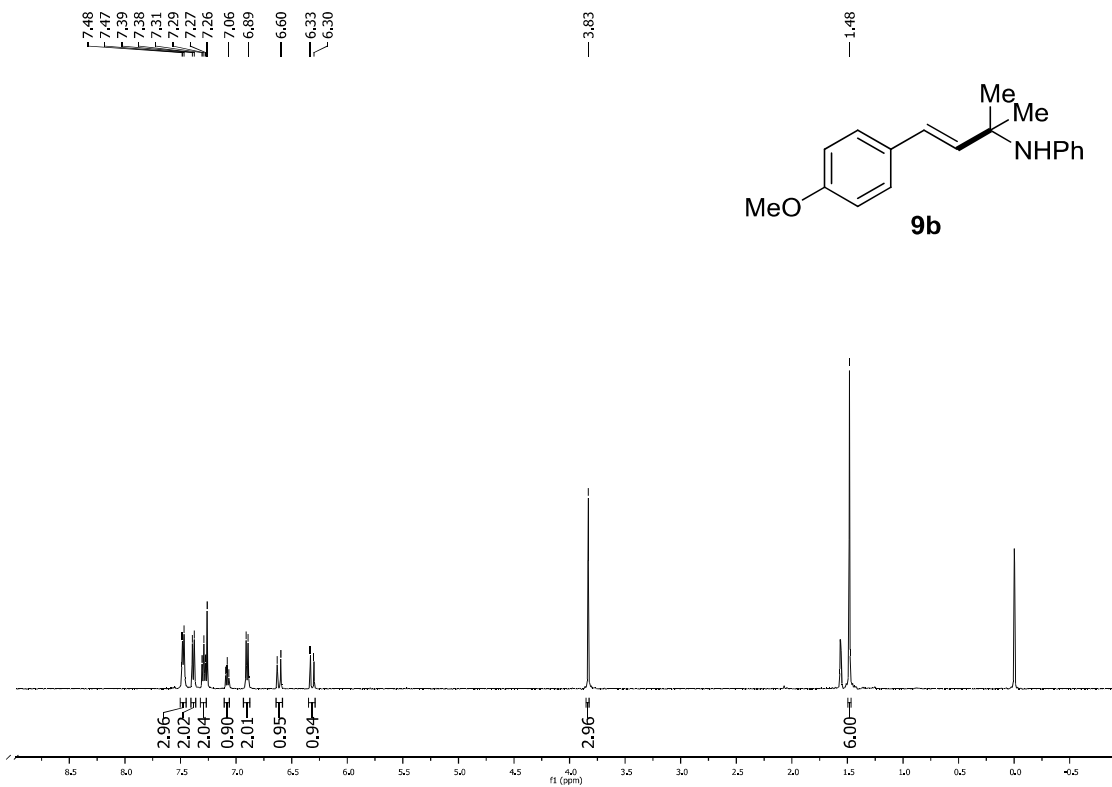
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



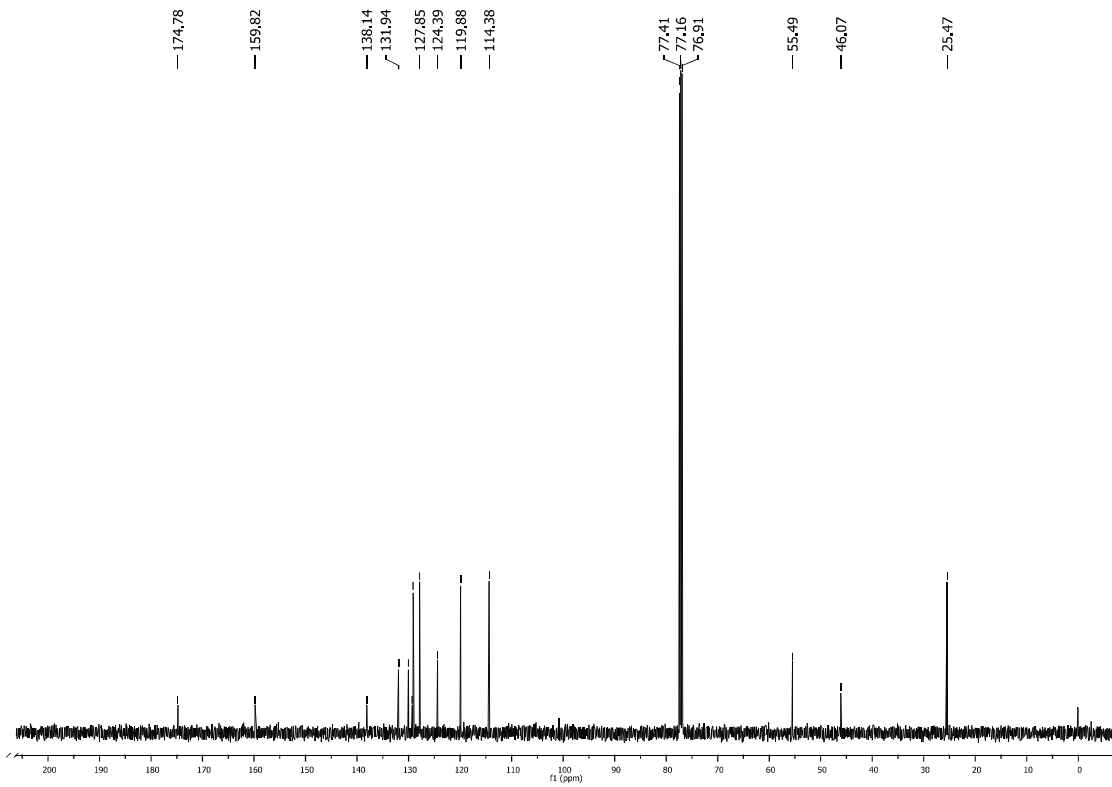
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



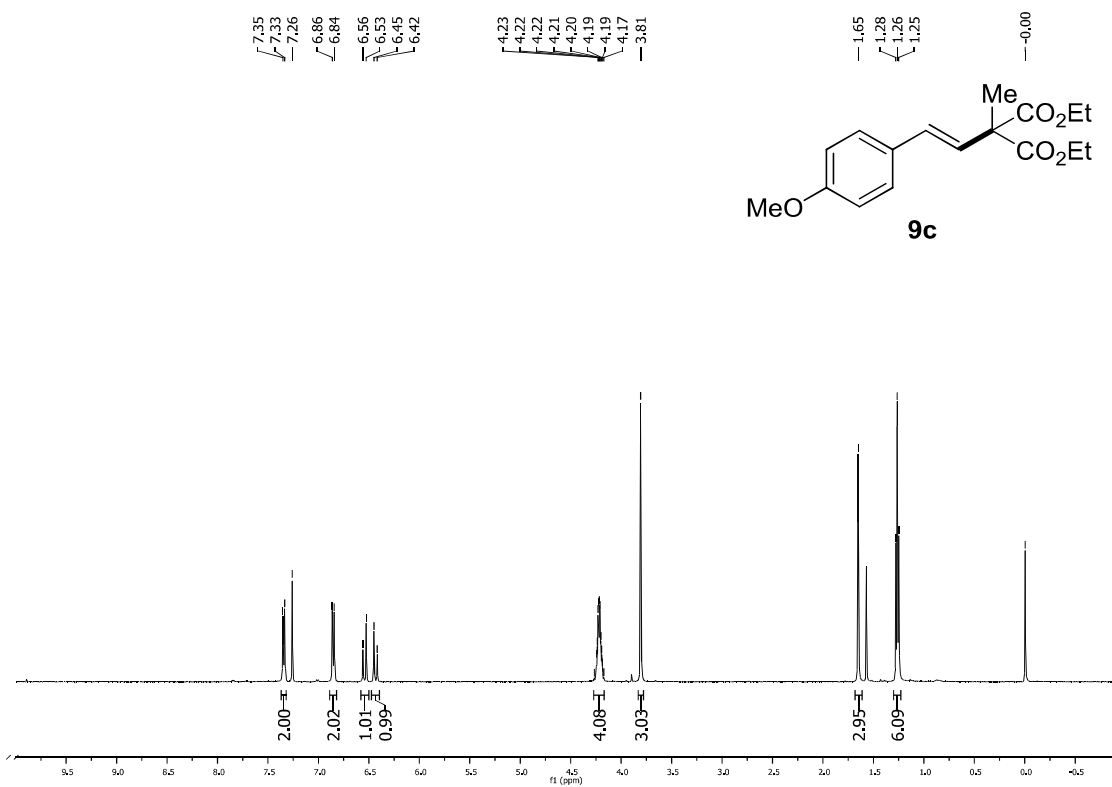
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



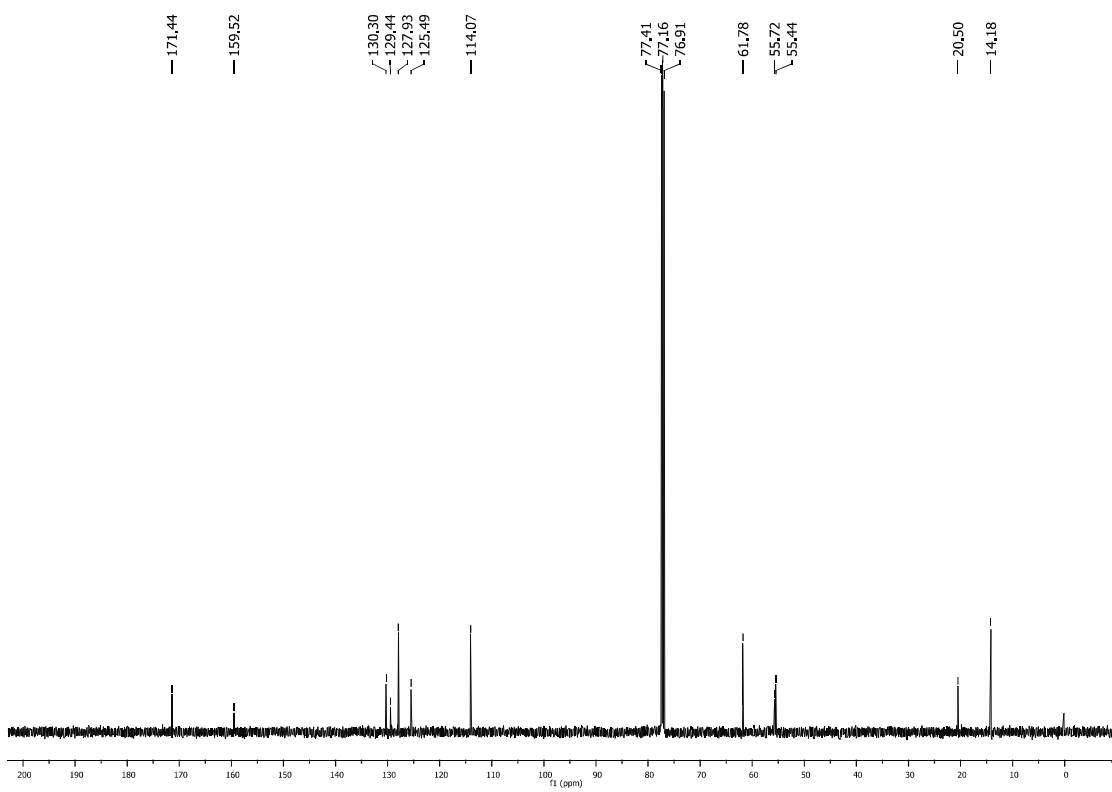
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



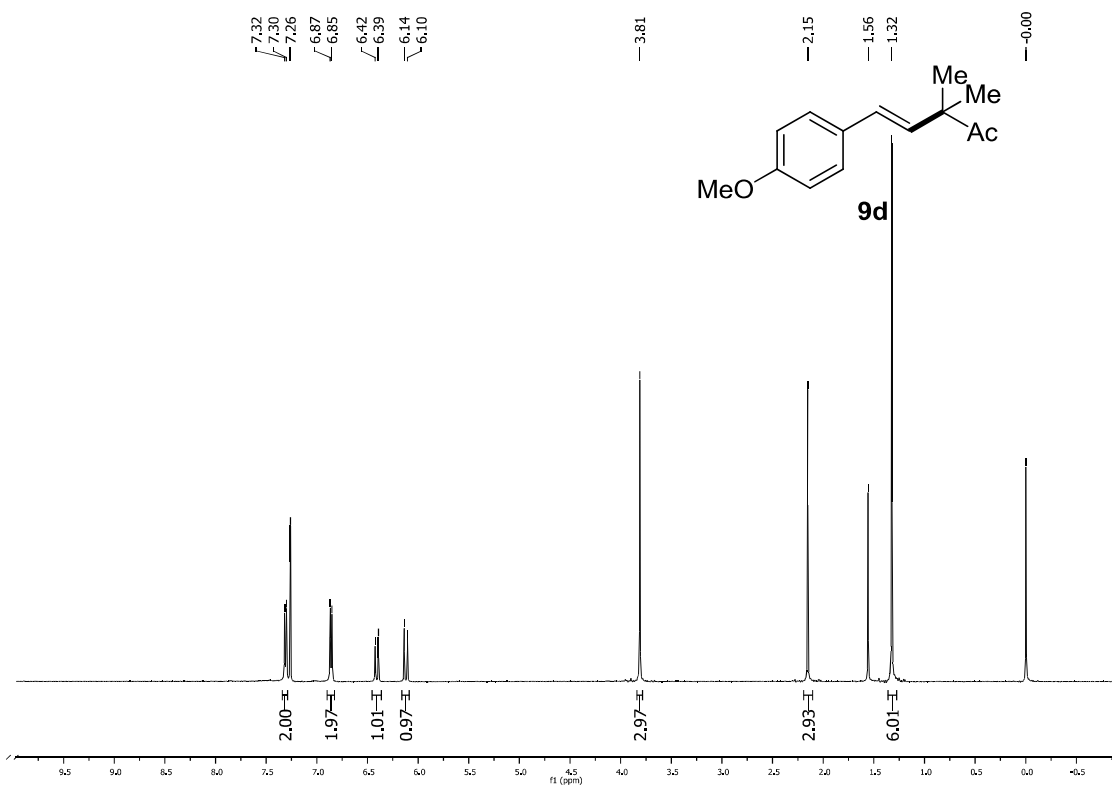
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



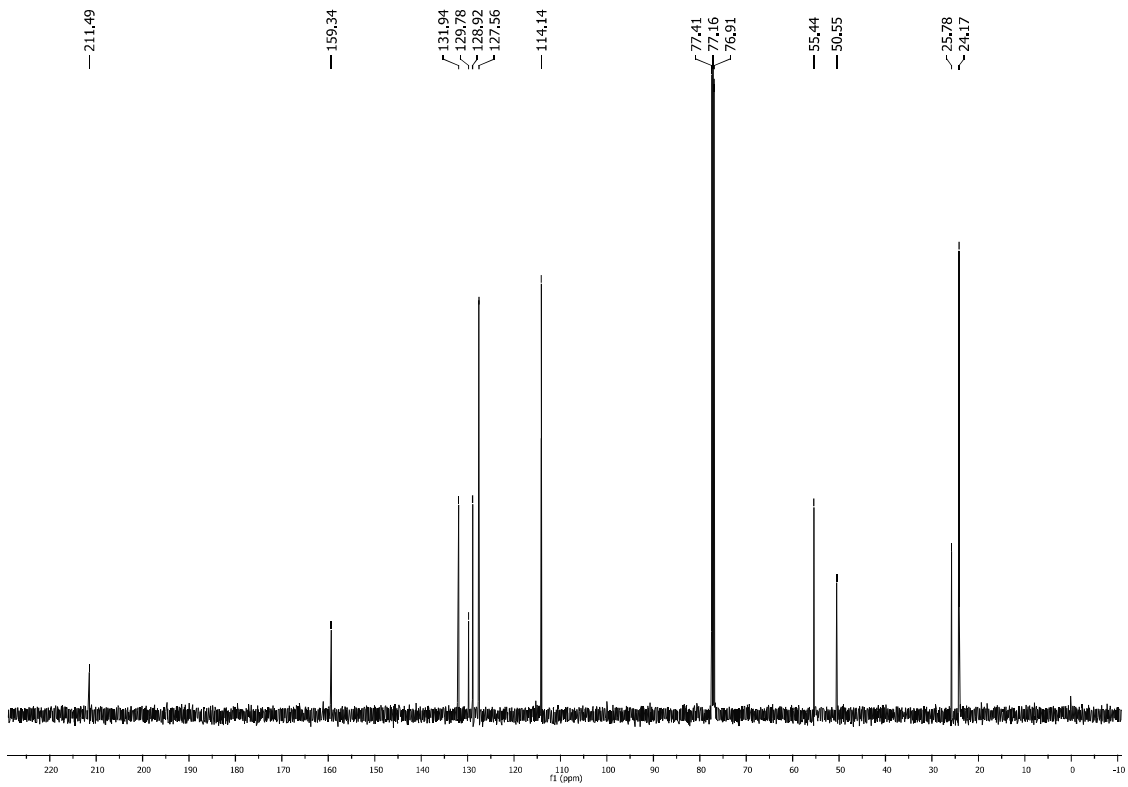
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



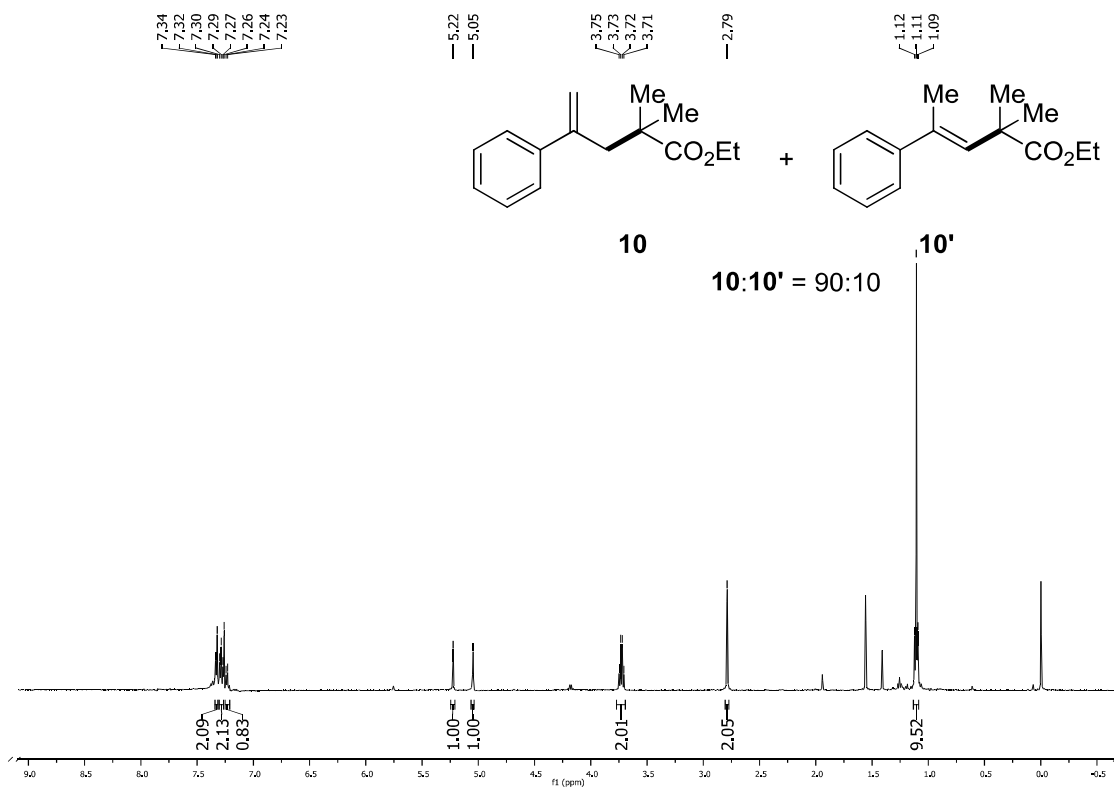
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



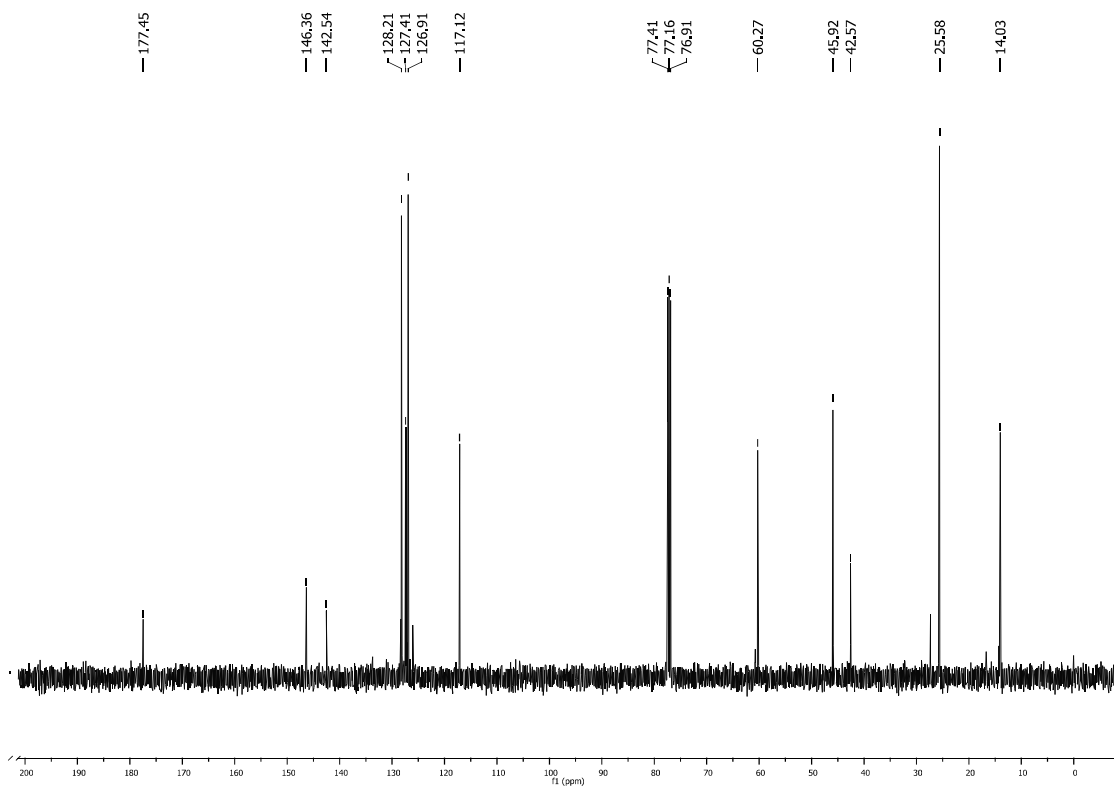
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



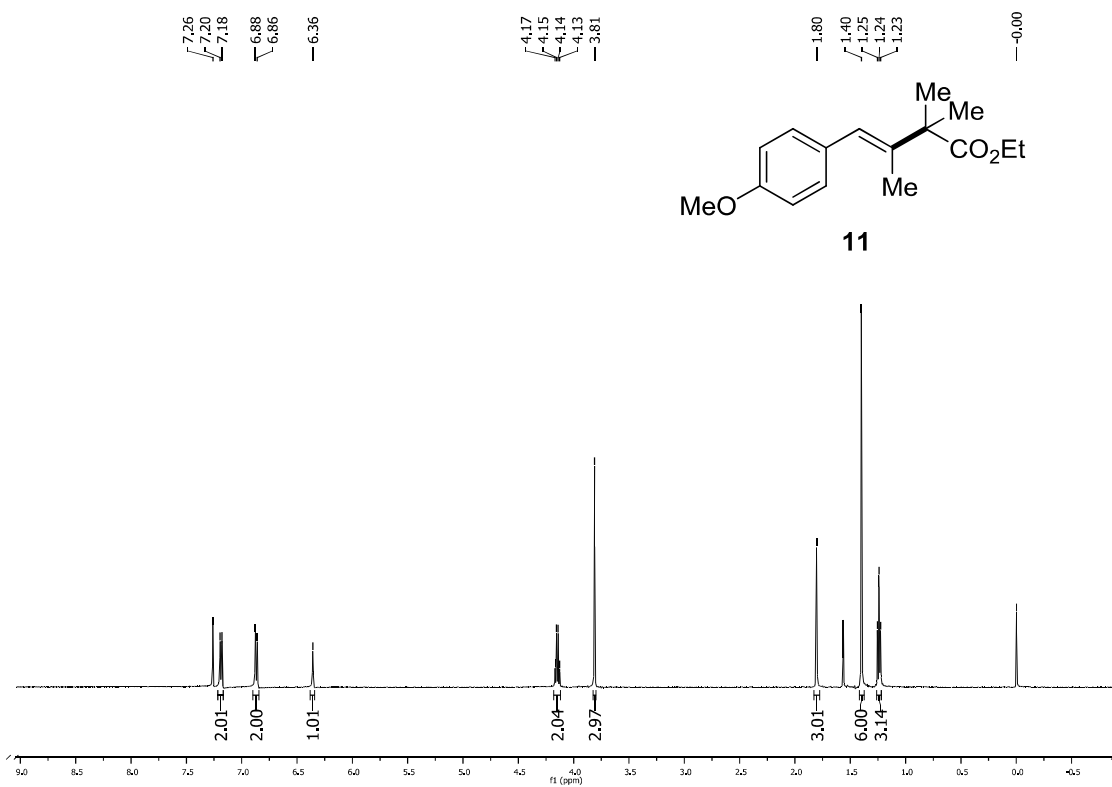
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



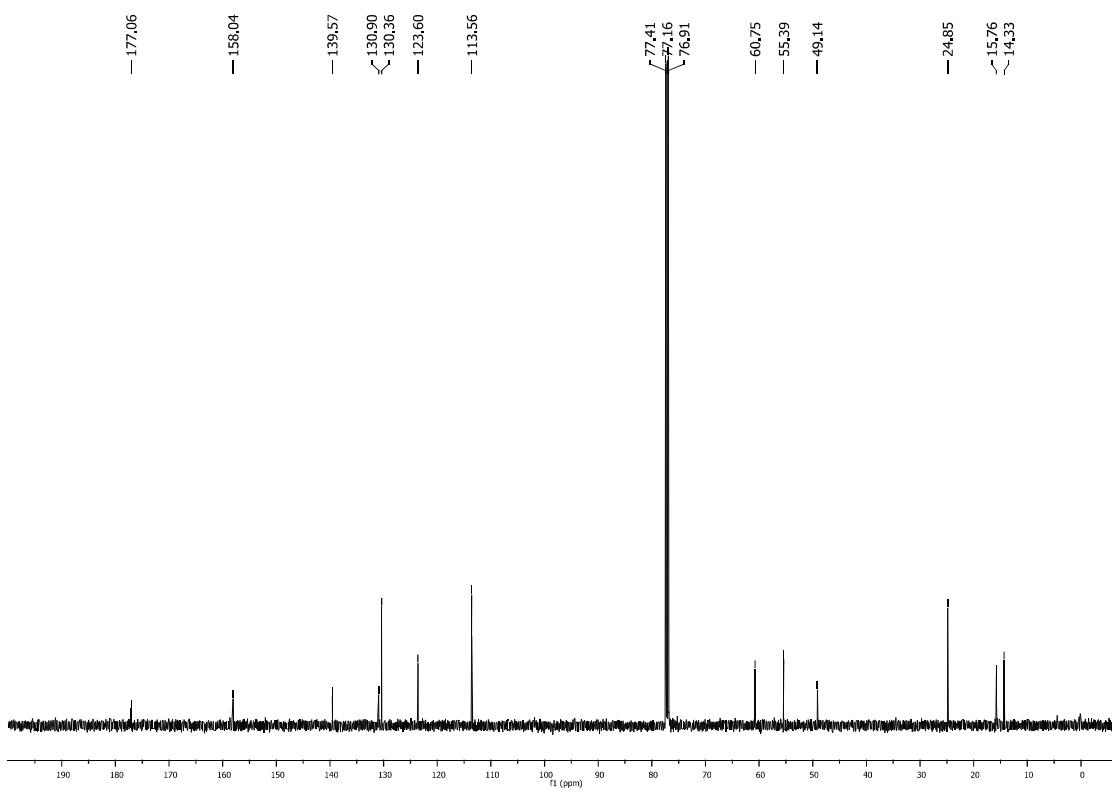
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



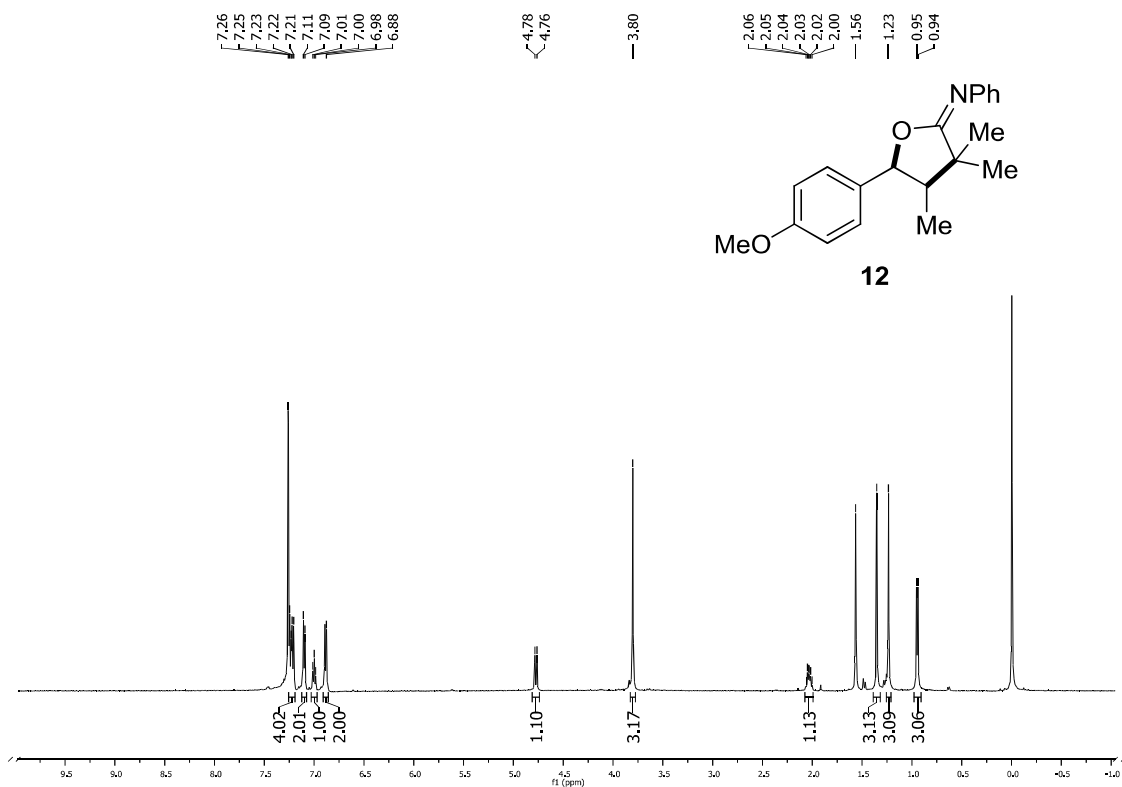
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



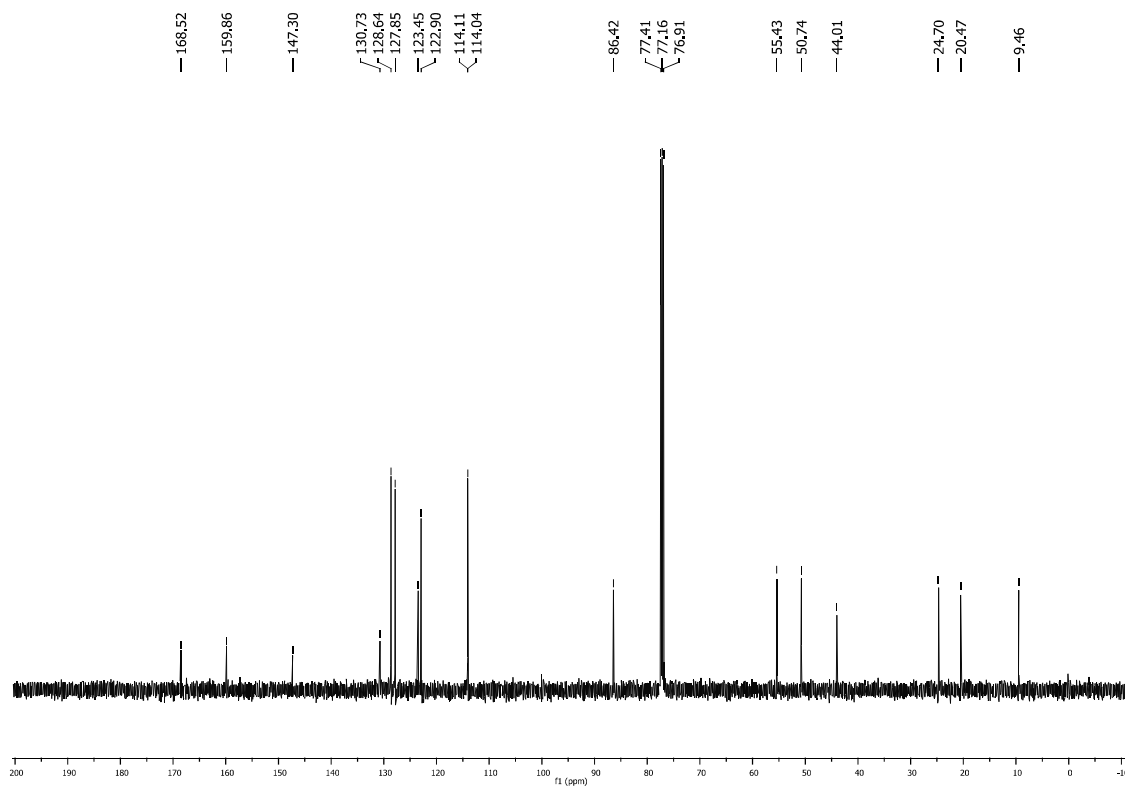
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



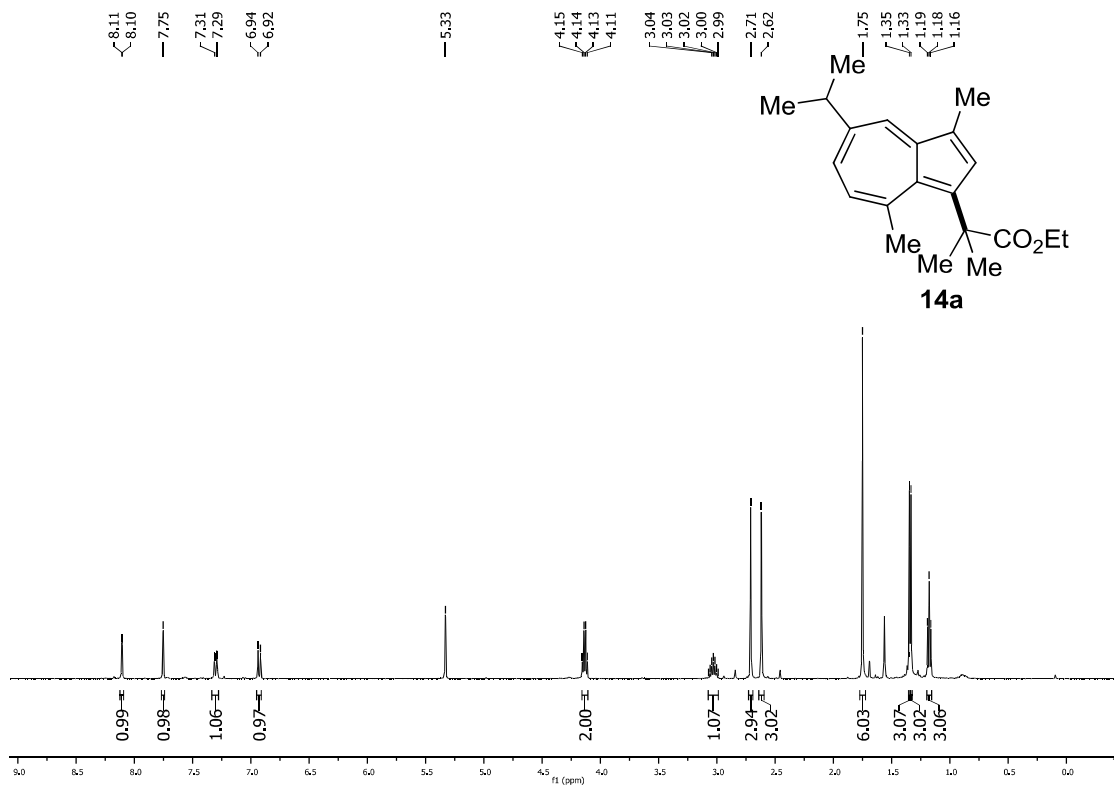
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



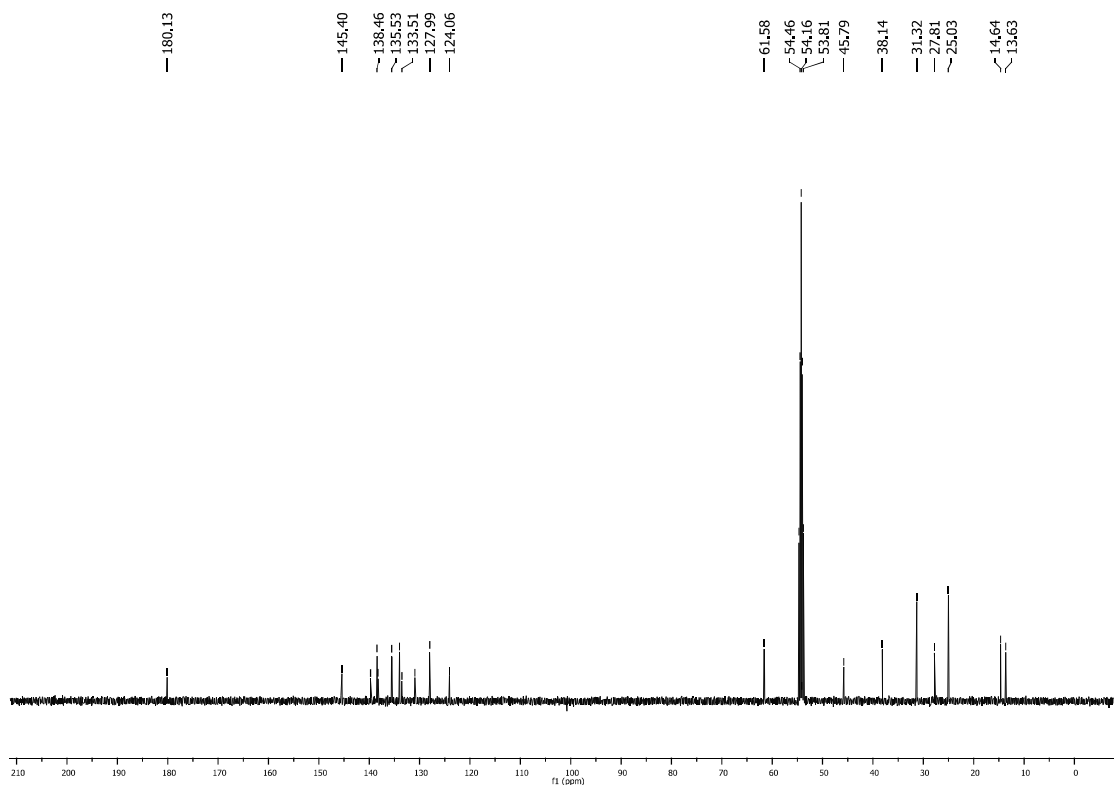
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



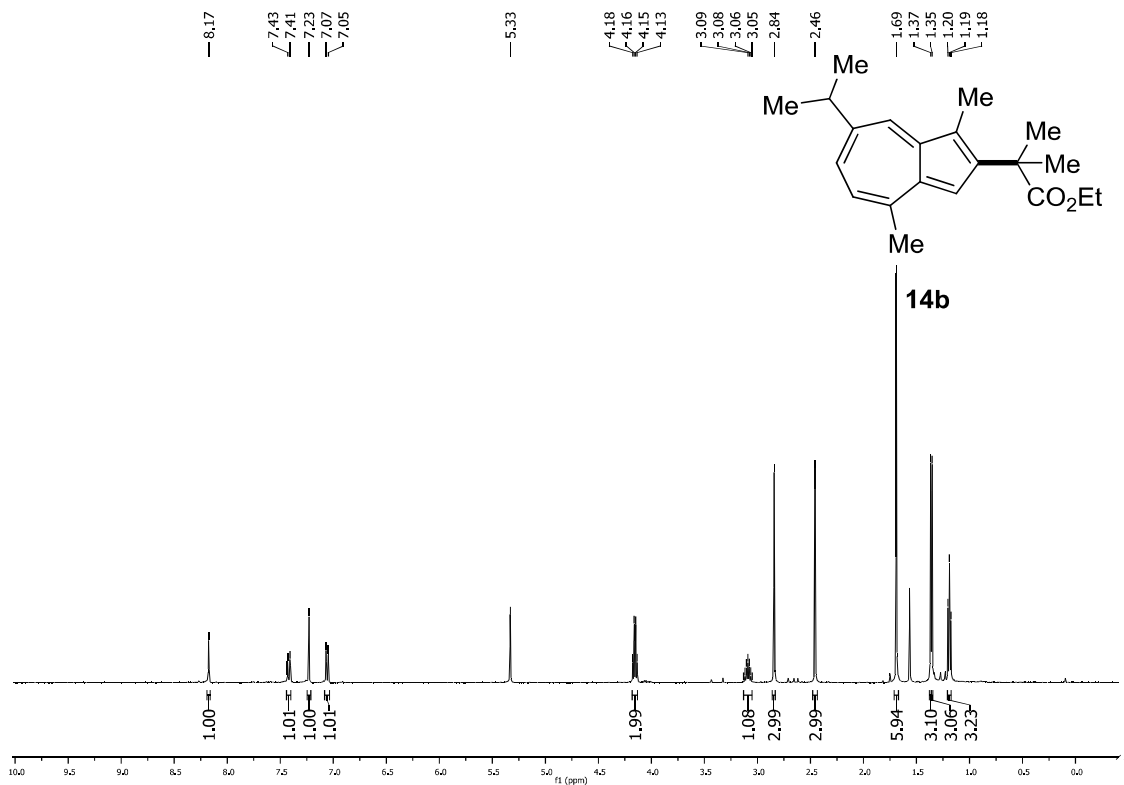
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



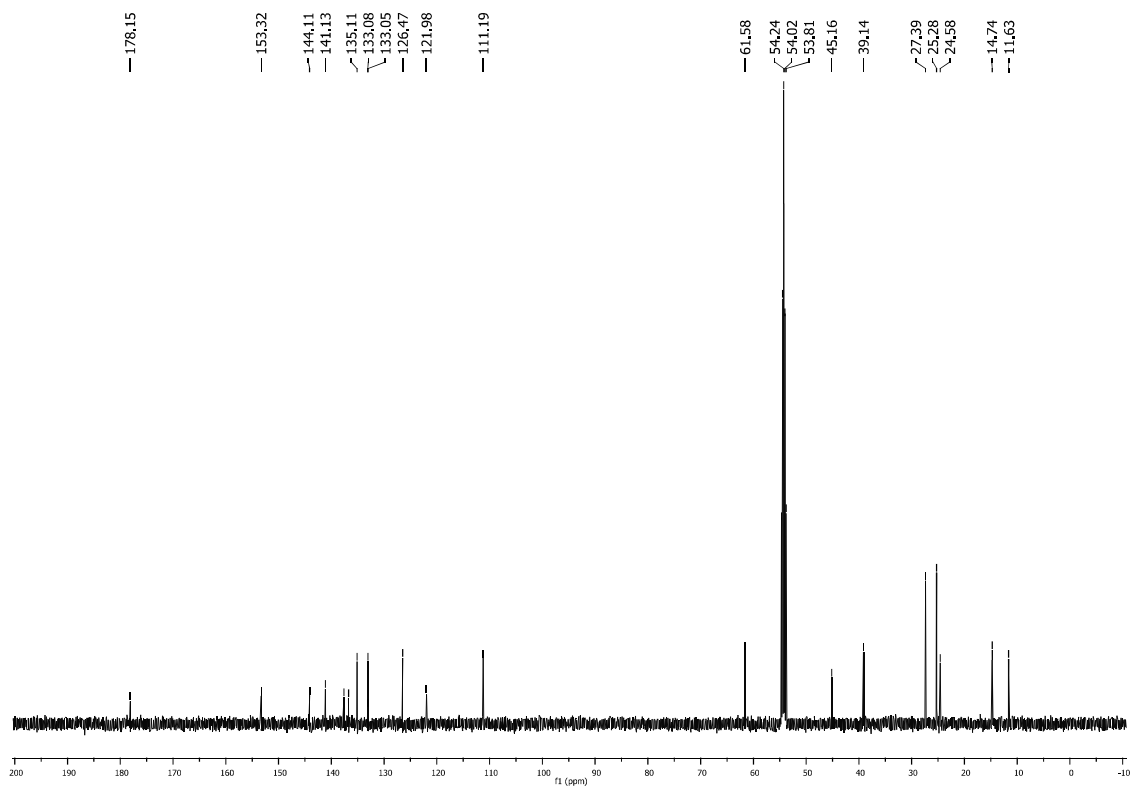
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



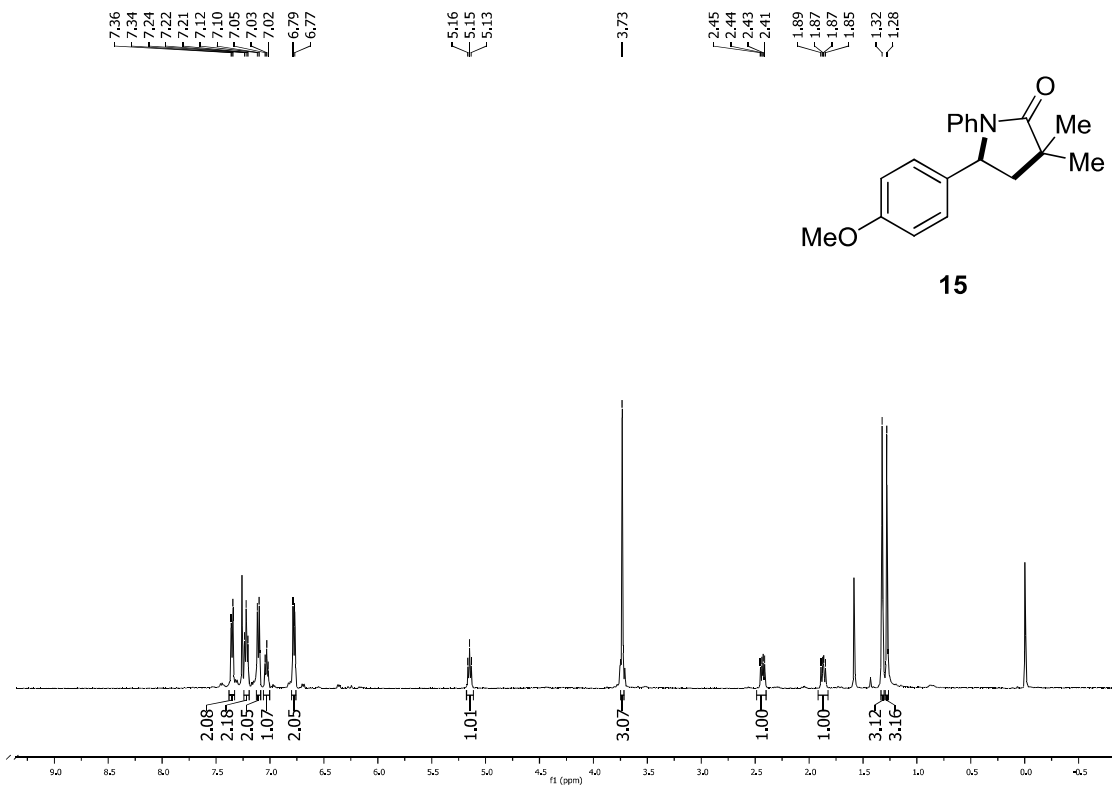
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



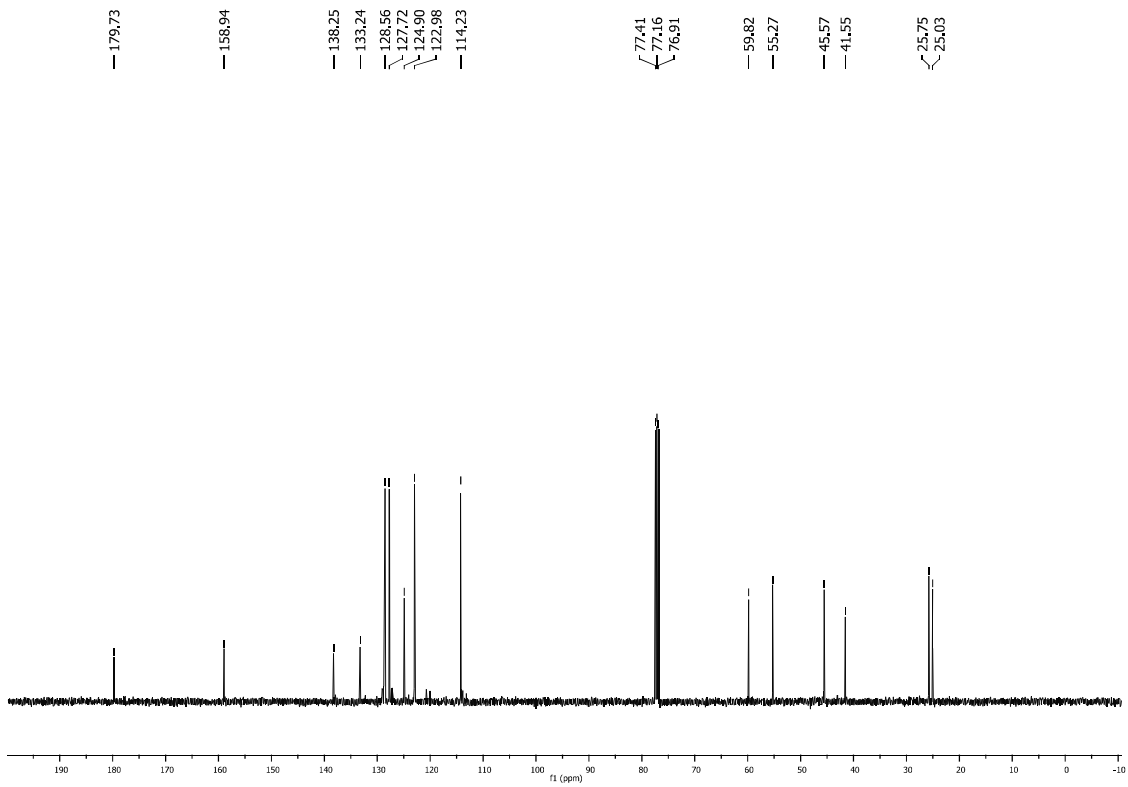
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



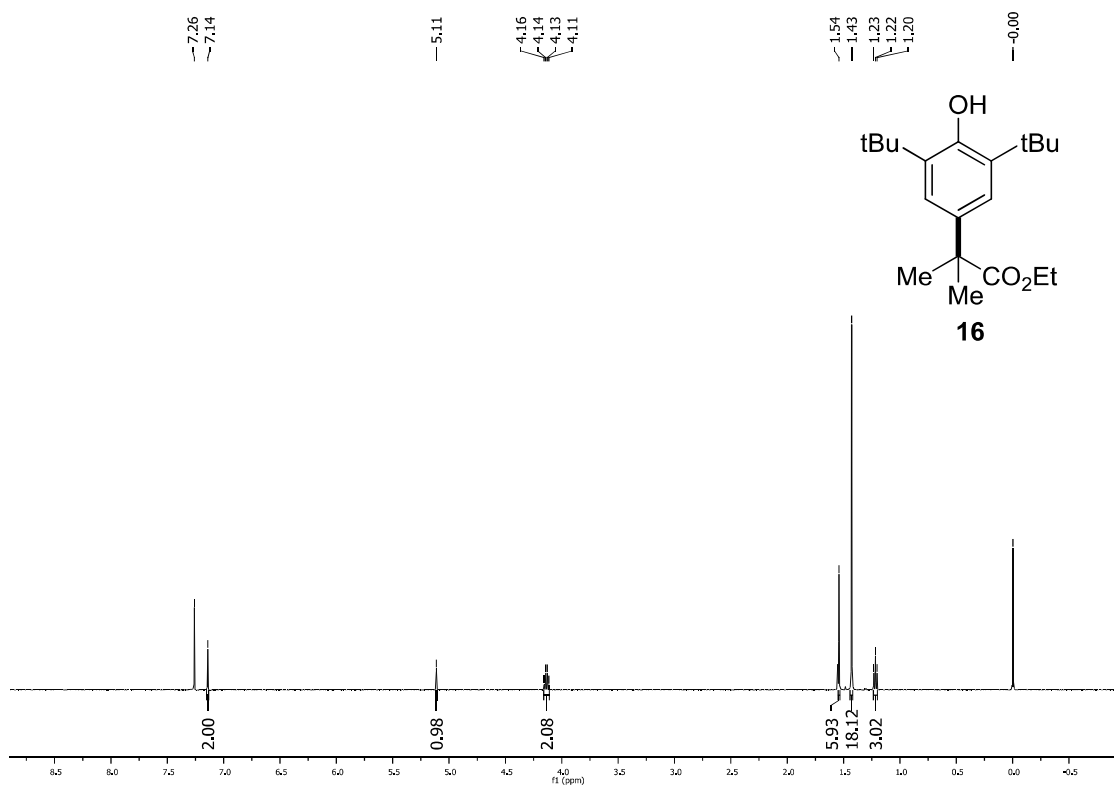
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



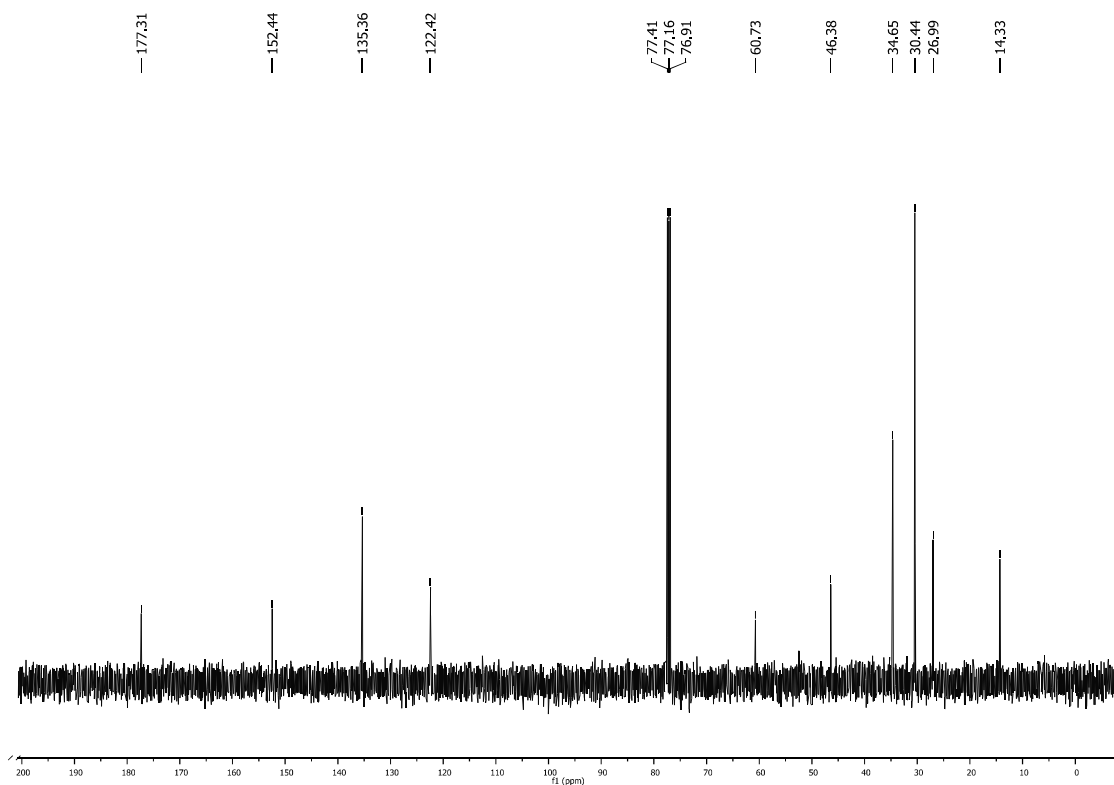
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)



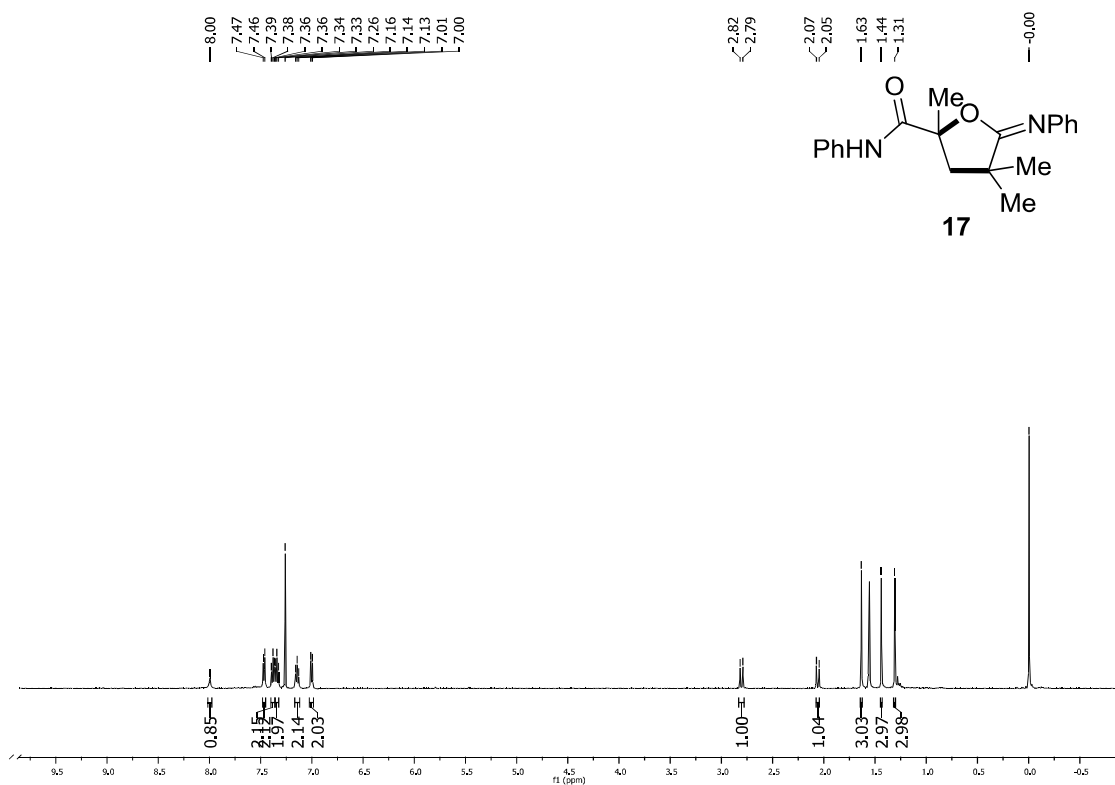
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



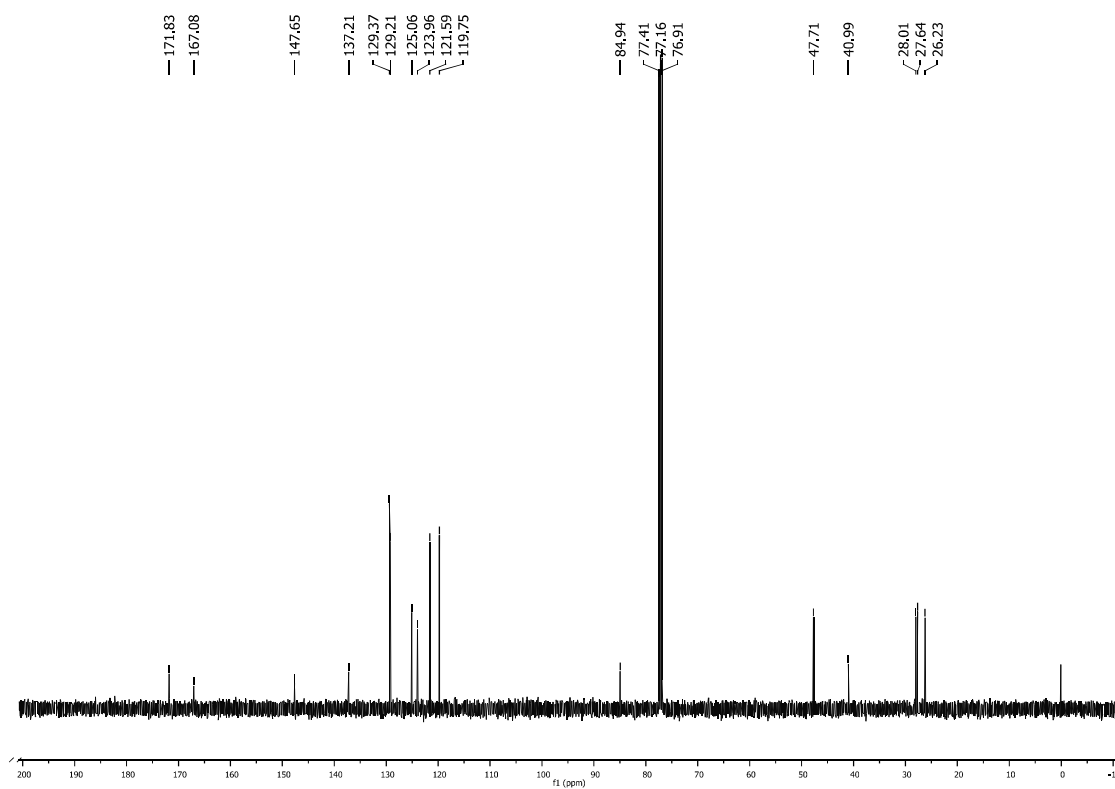
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



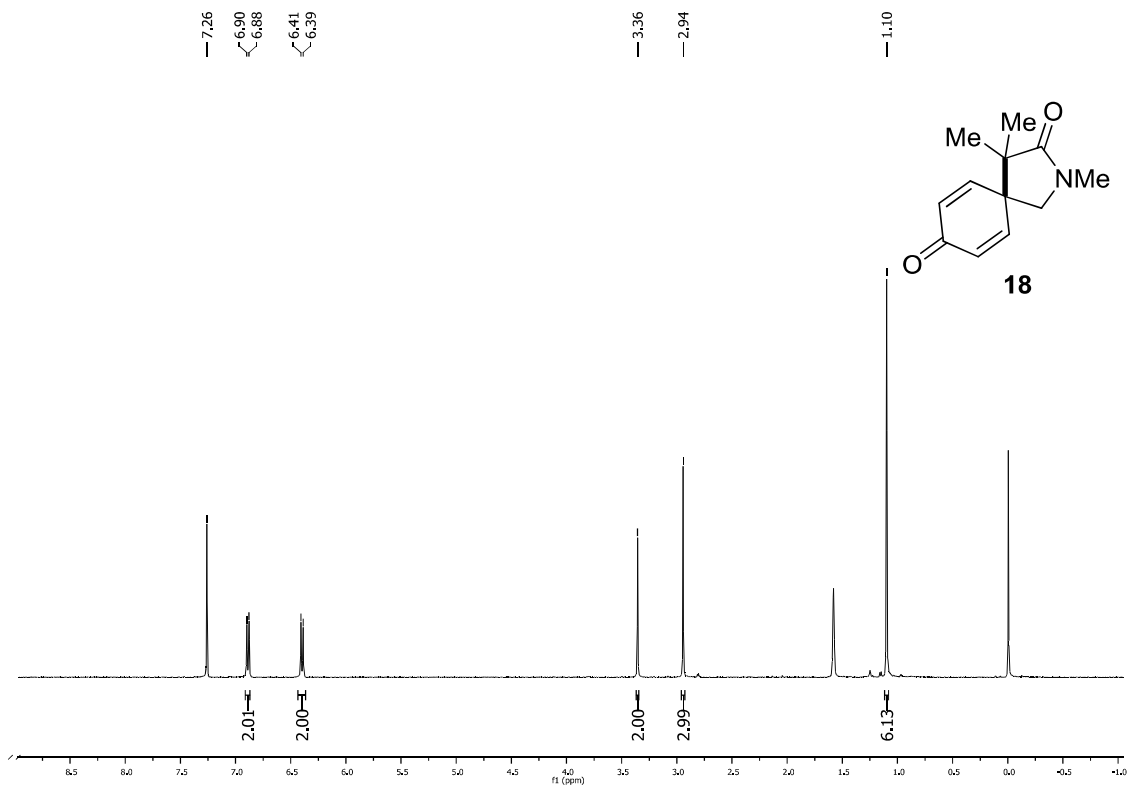
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



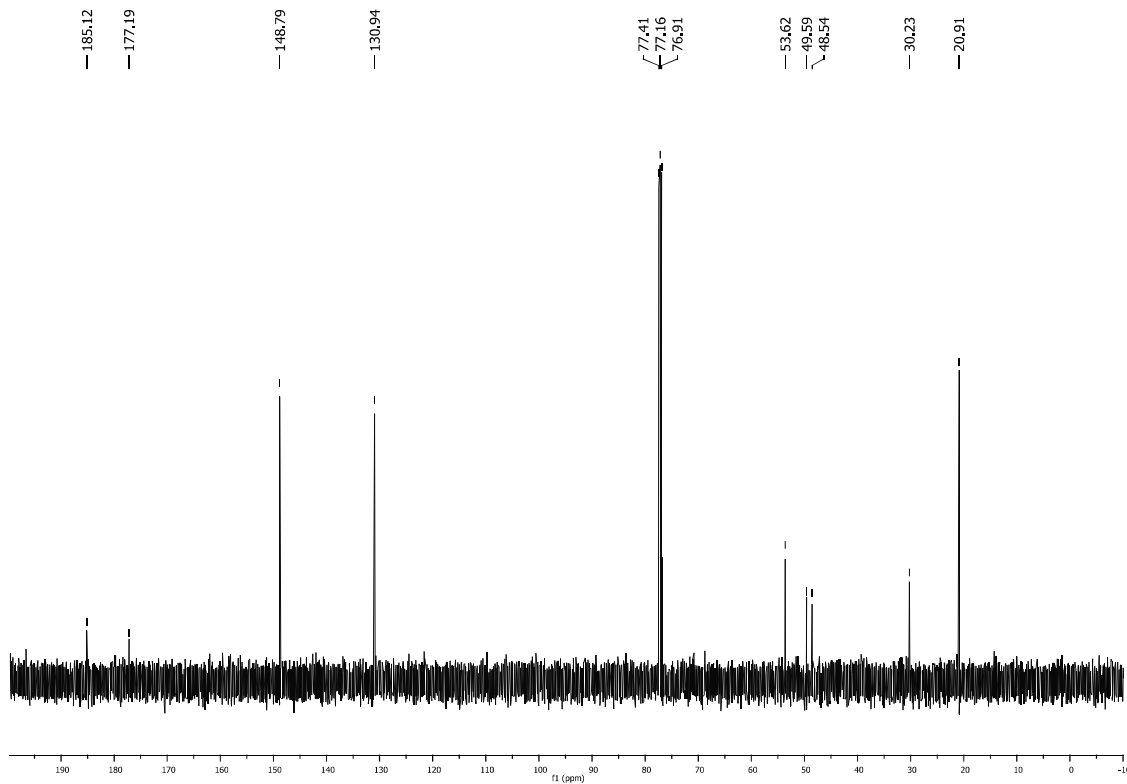
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)



第9節 参考文献

1. (a) Kunitobu, Y.; Sueki, S. *Synthesis* **2015**, 3823. (b) Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186. (c) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177. (d) Torborg, C.; Beller, M.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027. (e) Corbet, J. P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
2. (a) Huang, J.-P.; Chen, X.-X.; Gu, S.-X.; Zhao, L.; Chen, W.-X.; Chen, F.-E. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 939. (b) Urawa, Y.; Miyazawa, M.; Ozeki, N.; Ogura, K. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 191. (c) Rosso, V. W.; Lust, D. A.; Bernot, P. J.; Grosso, J. A.; Modi, S. P.; Rusowicz, A.; Sedergran, T. C.; Simpson, J. H.; Srivastava, S. K.; Humora, M. J.; Anderson, N. G. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 311. (d) Miyamoto, H.; Sakamoto, C.; Takekoshi, E.; Maeda, Y.; Hiramoto, N.; Itoh, T.; Kato, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1054.
3. Emsley, J. in *The Elements*, 3rd ed., Oxford Univ. Press, New York, **1998**.
4. (a) Wang, S. S.; Yang, G. Y., *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 2862. (b) Chow, W. K.; Yuen, O. Y.; Choy, P. Y.; So, C. M.; Lau, C. P.; Wong, W. T.; Kwong, F. Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12518. (c) Thapa, S.; Shrestha, B.; Gurung, S. K.; Giri, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4816. (d) Han, F. S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270. (e) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, 509, 299.
5. (a) Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. *Organometallics* **2017**, *36*, 4071. (b) Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317. (c) Nakamura, E.; Sato, K. *Nat. Mater.* **2011**, *10*, 158. (d) Andrews, N. C. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 1986.
6. (a) Shang, R.; Iliés, L.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9086. (b) Bauer, I.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170. (c) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.
7. Guidelines on the Specification Limits for Residues of Metal Catalyst or Metal Reagents. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, Doc Ref. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000, London, 21 February 2008
8. 西山孝. レアメタル・資源-38 元素の統計と展望 丸善株式会社 (2012 年)
9. (a) Shimkin, K. W.; Watson, D. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2278. (b) Chen, X.; Liu, X.; Mohr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6364. (c) Shimkin, K. W.; Gildner, P. G.; Watson, D. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 988. (d) Gietter, A. A. S.; Gildner, P. G.; Cinderella, A. P.; Watson, D. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3166. (e) Fisher, D. J.; Burnett, G. L.; Velasco, R.; Read de Alaniz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11614. (f) Che, C.; Zheng, H.; Zhu, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1617. (g) Kainz, Q. M.; Matier, C. D.; Bartoszewicz, A.; Zultanski, S. L.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *Science* **2016**, *351*, 681. (h) Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Sakashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372.
10. (a) Liu, C.; Tang, S.; Liu, D.; Yuan, J.; Zheng, L.; Meng, L.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**,

- 51, 3638. (b) Li, Z.; García-Domínguez, A.; Nevado, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6938. (c) 71. Liu, D.; Tang, S.; Yi, H.; Liu, C.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 15605.
11. (a) Xue, Z.; He, D.; Xie, X. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 1660. (b) Poli, R.; Allan, L. E. N.; Shaver, M. P. *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39*, 1827. (c) Allan, L. E. N.; Perry, M. R.; Shaver, M. P. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37*, 127. (d) Shaver, M. P.; Allan, L. E. N.; Rzepa, H. S.; Gibson, V. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1241.
12. Zhu, K.; Dunne, J.; Shaver, M. P.; Thomas, S. P. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2353.
13. (a) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611. (b) Khan, I.; Ibrar, A.; Ahmed, W.; Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 124. (c) Walters, W. P.; Green, J.; Weiss, J. R.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405. (d) Kraft, A.; Grimsdale, A. C.; Holmes, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 402. (e) Grimsdale, A. C.; Chan, K. L.; Martin, R. E.; Jokisz, P. G.; Holmes, A. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 897.
14. (a) Chinchilla, R.; Najera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667. (b) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495. (c) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Commun.* **2010**, 677. (d) Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866. (e) Dong, Z.; Ren, Z.; Thompson, S. J.; Xu, Y.; Dong, G. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9333. (f) Qin, Q.; Jiang, H.; Hu, Z.-T.; Ren, D.-A.; Yu, S.-Y. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 754. (g) Boubertakh, O.; Goddard, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2072. (h) Roberts, R. M.; Khalaf, A. A. *Friedel–Crats Alkylation Chemistry: a Century of Discovery*, Marcel Dekker, New York, **1984**.
15. (a) Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 676. (b) 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. (c) Jin, M.; Adak, L.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7128. (d) Dai, X.; Strotman, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302. (e) Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473. Using Metal carbenoids. (f) Xu, G.; Liu, K.; Sun. *J. Org. Lett.* **2018**, *20*, 72. (g) Antos, J. M.; McFarland, J. M.; Iavarone, A. T.; Francis, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6301. (h) Chan, W.-W.; Yeung, S.-H.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W. Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 604. (i) Davies, H. M. L.; Hedley, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1109. (j) Cai, Y.; Zhu, S.-F.; Wang, G.-P.; Zhou, Q.-L.; *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2939. (j) Gao, X.; Wu, B.; Huang, W.-X.; Chen, M.-W.; Zhou, Y.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11956. (k) Johansen, M. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4956.
16. (a) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316. (b) Guadarrama-Morales, O.; Méndez, F.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515.
17. (a) Furst, L.; Matsuura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104. (b) Swift, E. C.; Williams, T. M.; Stephenson, C. R. J. *Synlett.* **2016**, *27*, 754.

18. (a) Nakatani, A.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7691. (b) Nakatani, A.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1377.
19. (a) Theunissen, C.; Wang, J.; Evano, G. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3465. (b) Leitch, J. A.; McMullin, C. L.; Mahon, M. F.; Bhonoah, Y.; Frost, C. G. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2616.
20. (a) Zhang, L. F.; Cheng, Z. P.; Tang, F.; Li, Q.; Zhu, X. L. *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, *209*, 1705. (b) Bedri, B.; Cikilmazkaya, M.; Tunca, U.; Hizal, G. *Des. Monomers Polym.* **2003**, *6*, 299.
21. (a) Rahaman, S. W.; Matyjaszewski, K.; Poli, R. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 1079. (b) Poli, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 1513.
22. (a) Schroeder, H.; Buback, J.; Demeshko, S.; Matyjaszewski, K.; Meyer, F.; Buback, M. *Macromolecules* **2015**, *48*, 1981 (b) Wang, Y.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2010**, *43*, 4003.
23. Liu, C.; Liu, D.; Zhang, W.; Zhou, L.; Lei, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6166.
24. Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586.
25. Noda, Y.; Nishikata, T. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5017.
26. Zhang, H.-Y.; Ge, C.; Zhao, J.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5260.
27. Matyjaszewski, K.; Wei, M.; Xia, J.; McDermott, N. E.; *Macromolecules*, **1997**, *30*, 8161.
28. (a) Yamane, Y.; Miyazaki, K.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7418. (b) Nishikata, T.; Itonaga, K.; Yamaguchi, N.; Sumitomo, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2686.
29. Nishikata, T.; Nakamura, K.; Itonaga, K.; Ishikawa, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5816.
30. Miwa, N.; Yamane, Y.; Nishikata, T. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 563.
31. Hu, B.; Li, Y.; Dong, W.; Ren, K.; Xie, X.; Wan, J.; Zhang, Z. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3709.

総括

本論文は遷移金属触媒によって立体的に嵩高い官能基の導入が困難なことに着目し、特に芳香族 C-H 結合の直接的な変換及び、第 3 級アルキル基の導入法の開発について述べたものである。

第 1 章では三置換フランの立体的に込み合った位置の C-H 結合の直接的な変換方法について検討を行った。(ヘテロ)アリール化合物の立体的に込み合った位置の C-H 結合の直接的な変換は、立体反発などにより困難とされている。そのため特殊な触媒系や基質を用いた場合でしか、直接的な変換は達成されていない。そこで本研究は汎用性の高い触媒反応の開発を目指し、三置換フランを用いて反応の検討を行った。その結果、立体的に込み合った位置の C-H 結合を直接的に変換するためには、協奏的なメタル化-脱プロトン化 (CMD; Concerted Metallation-Deprotonation) 機構を利用し、かつ触媒まわりを添加剤などによって不必要に嵩高くしないことが重要であることが分かった。各種検討の結果、触媒量の PdCl₂/dcype/AgOAc と塩基として酸化銀を用いる条件にてトリアリールフランが効率よく得られることを見出した。

第 2 章では銅触媒を用いた第 3 級 α -ブロモアミドとアクリル酸を用いたラジカル反応によって 4 級炭素中心を有する γ -ブチロラクタムの合成検討を行った。この研究の過程において、アミドの酸素部位が反応したイミノラクトン化合物も得られることが分かった。そこでラクタム、イミノラクトン二つの複素環式化合物を高選択的に得る手法の開発に取り組んだ。その結果反応に用いるアミン塩基およびその濃度が、生成物の選択性に影響を及ぼすことが明らかとなった。ラクタムは第 1 級アミンを溶媒として用いる条件で、イミノラクトンは 2 当量の第 2 級および第 3 級アミンを無極性溶媒下で用いることで得られることを見出した。同一化合物からアミドの窒素および酸素分子の反応性を制御し、二つの複素環式化合物を触媒的に作り分けた例は本反応が初である。また反応の検討中に発見した二量化-環化反応によるホモカップリング体の生成についても最適化を行った。五座の窒素配位子が最も良好な収率で、目的化合物を与えることを見出した。配位子による効果は不明であるが、ラジカル種とオレフィン二つの化学種をバランスよく発生させることが出来たことが反応の効率化の鍵であると考えている。

第 3 章では銅触媒を用いた第 3 級 α -ブロモアミドと末端アルキンを用いた菌頭型クロスカップリング反応による 4 級炭素中心を有する末端アルキン化合物の合成検討を行った。第 3 級アルキルハライドと末端アルキンを用いた菌頭型クロスカップリング反応は未だに達成されておらず、第 2 章で得られた知見を利用すれば達成可能と考え、反応の検討を行った。その結果、1,10-フェナントロリンのような二座の窒素配位子を用いた場合に目的の

反応が進行することが明らかとなった。詳細な反応機構は依然不明であるが、銅-アセチリド錯体の保持が反応の進行に重要であったと考えている。

第4章では 官能基化された第3級アルキル基の導入反応の実用性を向上させるため、ATRA 反応において頻繁に使用される銅触媒よりも、資源豊富かつ低毒性である鉄(II)触媒に着目した。そして、鉄触媒を用いたベンゾフランなどの電子豊富なヘテロアリアル環のアルキル化反応の検討を行った。その結果、ジイソプロピルエチルアミンを単座アミン配位子かつ塩基として用いることで、目的の反応が効率的に進行することを見出した。またヘテロアリアル環のアルキル化の反応条件を用いることで、電子豊富なヘテロアリアル環だけでなく、スチレン誘導体、フェノール誘導体などへの官能基化された第3級アルキル基の導入に成功した。

以上のように本研究では、Pd 触媒を用いた立体的に込み合った位置の C-H 結合の直接的なアリアル化反応、銅触媒を用いた、官能基化された第3級アルキル基の導入により、第4級炭素中心を有する複素環式化合物の合成、内部アルキン化合物、(ヘテロ)アリアル化合物の合成を達成した。これらの反応はビアリアル化合物、各種第4級炭素中心を有するような複雑な骨格を有する材料分子の合成および、そのライブラリー合成への応用が期待できるため、有機合成化学的に有用である。

論文目録

関連論文

1

著者氏名 : Takashi Nishikata*, **Yu Yamane**, Yousui Yamaguchi, and Shingo Ishikawa

論文題目 : Powerful conditions for the direct arylations of furans at a sterically congested C–H bond

学術雑誌名 : Asian journal of Organic Chemistry

巻、号、頁 : 5 巻、4 号、466-469 頁

発行年月 : 平成 28 年 4 月発行

本文との関連 : 第 1 章に関連

2

著者氏名 : **Yu Yamane**, Koichiro Miyazaki, and Takashi Nishikata*

論文題目 : Different Behaviors of a Cu Catalyst in Amine Solvents: Controlling N and O Reactivities of Amide

学術雑誌名 : ACS Catalysis

巻、号、頁 : 6 巻、11 号、7418-7425 頁

発行年月 : 平成 28 年 11 月発行

本文との関連 : 第 2 章に関連

3

著者氏名 : Naoki Miwa, **Yu Yamane**, and Takashi Nishikata*

論文題目 : A Ligand Containing Five Nitrogen Atoms Enabled Efficient Homocyclization of α -Bromocarbonyl Amides in the Presence of a Copper Catalyst

学術雑誌名 : Chemistry Letters

巻、号、頁 : 46 巻、4 号、563-565 頁

発行年月 : 平成 29 年 4 月発行

本文との関連 : 第 2 章に関連

4

著者氏名 : **Yu Yamane**, Naoki Miwa, and Takashi Nishikata*

論文題目 : Copper-catalyzed functionalized tertiary-alkylative Sonogashira type couplings via copper acetylide at room temperature

学術雑誌名 : ACS Catalysis

巻、号、頁 : 7 巻、11 号、6872-6876 頁

発行年月 : 平成 29 年 10 月発行

本文との関連：第3章に関連

参考論文

1

著者氏名：Akio Kamimura,* **Yu Yamane**, and Hidemitsu Uno

論文題目：Preparation of Optically Active 4-Aminopyrrolidines by Radical Addition/Cyclization to
Chiral N-(2- (Methoxyimino)Ethyl)- β -Amino- α -Methylene Esters

学術雑誌名：Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

巻、号、頁：188号、4巻、356-366頁

発行年月：平成25年6月発行

2

著者氏名：Koichiro Miyazaki, **Yu Yamane**, Ryuichiro Yo, Hidemitsu Uno, and Akio Kamimura*

論文題目：Preparation of optically active bicyclodihydrosiloles by a radical cascade reaction

学術雑誌名：Beilstein Journal of Organic Chemistry

巻、号、頁：9号、1326-1332頁

発行年月：平成25年7月発行

3

著者氏名：Akio Kamimura,* Koichiro Miyazaki, **Yu Yamane**, Ryuichiro Yo, Shingo Ishikawa,
Hidemitsu Uno, and Michinori Sumimoto

論文題目：A Radical Cascade Cyclization To Prepare Dihydrothiophenes Induced by Thiyl Radicals
as Sulfur Biradical Equivalents

学術雑誌名：The Journal of Organic Chemistry

巻、号、頁：78号、16巻、7816-7822頁

発行年月：平成25年7月発行

4

著者氏名：Akio Kamimura,* **Yu Yamane**, Ryuichiro Yo, Toshiyuki Tanaka, and Hidemitsu Uno

論文題目：Gold(I)-Catalyzed Synthesis of Optically Active 1,4- Oxazepan-7-ones

学術雑誌名：The Journal of Organic Chemistry

巻、号、頁：79号、16巻、7696-7702頁

発行年月：平成26年8月発行

5

著者氏名 : **Yu Yamane**, Kiyotaka Sugawara, Naoshi Nakamura, Shuichi Hayase, Toshiki Nokami, and Toshiyuki Itoh*

論文題目 : Development of n-Type Semiconductor Based on Cyclopentene-or Cyclohexene-Fused [C₆₀]-Fullerene Derivatives

学術雑誌名 : The Journal of Organic Chemistry

卷、号、頁 : 80号、9巻、4638-4649頁

発行年月 : 平成27年5月発行

6

著者氏名 : Toshiki Nokami, **Yu Yamane**, Shunsuke Oshitani, Jun-ka Kobayashi, Shin-ichiro Matsui, Takashi Nishihara, Hidemitsu Uno, Shuichi Hayase, and Toshiyuki Itoh*

論文題目 : The β -Silyl Effect on the Memory of Chirality in Friedel–Crafts Alkylation Using Chiral α -Aryl Alcohols

学術雑誌名 : Organic letters

卷、号、頁 : 17号、12巻、3182-3185頁

発行年月 : 平成27年6月発行

7

著者氏名 : Kiyotaka Sugawara, Naoshi Nakamura, **Yu Yamane**, Shuichi Hayase, Toshiki Nokami, and Toshiyuki Itoh*

論文題目 : Influence of chirality on the cyclohexene-fused C₆₀ fullerene derivatives as an acceptor partner in a photovoltaic cell

学術雑誌名 : Green Energy and Environment

卷、号、頁 : 1号、2巻、149-155頁

発行年月 : 平成28年7月発行

謝辞

本研究の遂行ならびに本学位論文をまとめるにあたり、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。

本論文の副査をお願いしました同大学大学院創成科学研究科、上村明男教授、鬼村謙二郎教授、川本拓治助教、同大学大学院医学系研究科、村藤俊宏教授、上條真准教授には有益な御助言を頂き、心からお礼を申し上げます。

また、本研究の実施に当たり有益なご指導を頂きました東京医科大学医学科石川慎吾助教に深く感謝申し上げます。

本研究における実験に際し、多大なご協力を頂いた山口大学大学院創成科学研究科有機化学研究室の宮崎弘一郎博士、石田頌氏、山口陽水氏、三輪直樹氏に深く感謝申し上げます。

また博士後期課程進学までにご指導頂いた山口大学大学院創成科学研究科、上村明男教授ならびに鳥取大学大学院工学研究科、伊藤敏幸教授、同大学大学院野上敏材准教授に心より感謝すると共に厚く御礼申し上げます。

最後に修了まで温かく、そして辛抱強く支援して頂いた両親に深い感謝の意を表して謝辞と致します。

2018年3月
山根 侑