

銅触媒を用いた 高効率なアルケンの官能基化

平成 30 年 9 月
山口大学大学院理工学研究科
物質工学専攻
野 田 祐 史

目次	
1. 緒言	1
2. スチレンの3級アルキル化	12
2.1 3級アルキル化の現状	13
2.2 結果と考察	15
2.2.1 ハロゲンに対する検討	
2.2.2 塩基に対する検討	
2.2.3 添加物に対する検討	
2.2.4 銅に対する検討	
2.2.5 臭化物の検討	
2.2.6 スチレン誘導体の検討	
2.2.7 反応機構の解明	
2.2.8 結論	
2.3 参考文献	25
2.4 実験項	26
3. ジアゾメタンを用いない銅触媒によるシクロプロパン化	33
3.1 シクロプロパン化の現状	34
3.2 結果と考察	36
3.2.1 有機塩基と無機塩基の検討	
3.2.2 溶媒検討とその効果に関して	
3.2.3 還元剤の検討	
3.2.4 塩基の当量検討	
3.2.5 銅触媒の検討	
3.2.6 銅触媒を用いた[2+1]環化付加反応における基質検討	
3.2.7 反応機構の解明	
3.2.8 結論	
3.3 参考文献	46
3.4 実験項	47
4. 銅触媒を用いたジヒドロフラン合成と4置換アリアルフランおよびチオフェン合成への応用展開	56
4.1. 序論	57

4.1.1.	多置換アリール複素芳香環合成の現状	
4.1.2.	本研究内容	
4.1.3.	従来のジヒドロフラン合成法	
4.1.4.	作業仮説	
4.2.	結果と考察	62
4.2.1.	銅触媒を用いた[3+2]環化付加反応における条件検討	
4.2.2.	銅触媒を用いた[3+2]環化付加反応における基質検討	
4.2.3.	ジアリールフランの合成	
4.2.4.	トリアリールフランの合成	
4.2.5.	テトラアリールフランの合成	
4.2.6.	テトラアリールチオフェンへの誘導化	
4.3.	参考文献	83
4.4.	実験項	85
5.	銅触媒存在下における歪みのない不活性な炭素-炭素 σ 結合切断を伴うアリール位 3 級アルキル化反応の開発	155
5.1.	序論	156
5.1.1.	炭素-炭素結合切断反応の現状	
5.1.2.	歪みのない炭素-炭素結合切断を伴うアリール位アルキル化反応	
5.1.3.	作業仮説	
5.2.	結果と考察	160
5.2.1.	条件検討	
5.2.2.	脱離基の効果について	
5.2.3.	スチレン基質の置換基効果について	
5.2.4.	アクリレート誘導体との反応	
5.2.5.	α -ブロモカルボニル基質の反応性	
5.2.6.	推定される反応機構	
5.3.	結論	176
5.4.	参考文献	177
5.5.	実験項	180
6.	触媒回転効率の高いアルキル化反応の開発	217
6.1.	序論	218
6.2.	結果と考察	221
6.2.1.	条件検討	
6.2.2.	触媒回転効率の高いアルキル化における基質検討	
6.2.3.	アルキル化以外の適用例	
6.2.4.	結論	

6.3. 参考文献	228
6.4. 実験項	229
7. 触媒回転効率の高いオキシインドール合成	250
7.1. 序論	251
7.2. 結果と考察	255
7.2.1. 条件検討	
7.2.2. 銅触媒を用いたオキシインドール合成における基質検討	
7.2.3. 反応機構の解明	
7.2.4. 結論	
7.3. 参考文献	264
7.4. 実験項	265
8. 結論	286

緒言

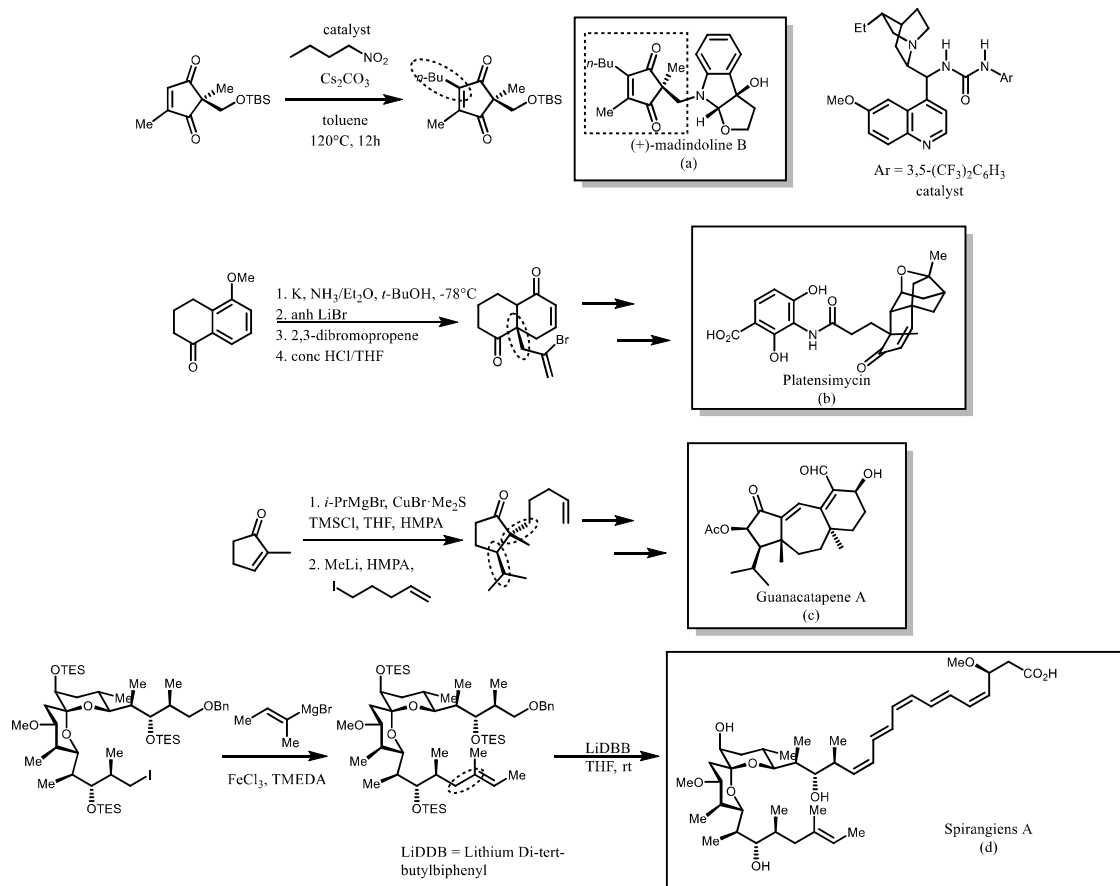
生理活性物質などを合成する上で、アルケンには欠かせない骨格のひとつとなっている¹(Scheme 1-1)。アルケンを用いることで例えば、複雑な環を合成することも可能である。このようにアルケンは薬理活性物質のような複雑な骨格を合成するための重要な骨格であり、その官能基化は盛んに研究されている。



Scheme1-1. 薬理活性物質合成におけるアルケン

アルケンに対して官能基を付加し、そのまま最終生成物になっている化合物もあれば、アルケンが全く異なる生成物へと変化し、複雑な骨格へと誘導されている例もある。以下の様に、アルケンの官能基化は非常に多くの薬理活性物質に用いられている。

例えば(+)-madindoline B (**a**)は interleukin-6 (IL-6)という神経細胞の選択的阻害剤であり、これの主な骨格を合成する上で、有機触媒を用いた Baylis-Hillman 反応によるアルケンのアルキル化反応が用いられている。ここで得られた生成物は最終的に生成物の構造にも見られ、薬理活性物質の一端を直接合成している。また、Platensimycin (**b**)は、抗生物作用を示す。これは合成の初期段階で S_N2 反応によってアルケンを実アルキル化している。Guanacatapene A (**c**)は Costa Rican fungus という菌類から単離された天然物である。この化合物を合成するために、Grignard 試薬を用いた 1,4-付加によってアルキル化反応が進行し生成物を合成している。元々アルケンだった部位を最終的には 7 員環へ誘導し、アルケンを用いることで複雑な多環式化合物を合成している。Spirangien A (**d**)は Höfle らによってミクソバクテリア属の *Sorangium cellulosum* から単離された抗生物質である。これを合成するためには、Fe 触媒を用いたアルキル-ビニルカップリング反応が用いられている。



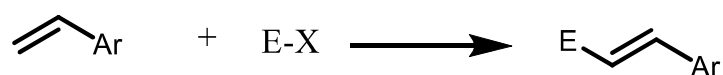
Scheme 1-2. アルキル化反応を経る薬理活性物質合成

以上のように薬理活性物質はアルケンを様々な骨格に変換出来ることから、合成に多く用いられている。アルケンの変換反応は Scheme 1-2 のような直鎖状炭素骨格のみならず環状化合物を合成する上でも重要な反応のひとつである。このように薬理活性物質を合成する上で、アルケンを用いた変換反応は複雑な骨格を合成するための足がかりとして注目を集めている。

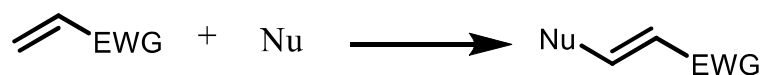
上記で示した様に、アルケンを用いることで、複雑な骨格へと変換できることから様々な反応が開発されてきた。(Scheme 1-2)

古典的な反応である、Friedel-Crafts(a)また、共役付加反応(b)はアルケンに官能基化するために最も使われている反応のひとつである。天然物の合成などでは末端アルケン同士を反応させることが可能なルテニウム、もしくはロジウム触媒を用いるメタセシス反応(a)がアルキルアルケン骨格を形成する上で便利である。また、遷移金属触媒を用いた反応(d)では、アルケンと金属が π -アリル錯体を形成した後にアルキル炭素求核剤が S_N2 (求核置換)反応をすることで、複雑なアルキル置換アルケン生成物が得られる。また、クロスカップリング反応(e)は、主に sp^2 炭素の導入法として用いられているが、最近では対応するアルキル化反応も活発に研究が行われている。アルケンの末端への付加または置換だけでなく、アルケンと環を形成することも報告されている(f)。このようにアルケンに対するアルキル化は数多く報告があり、本節では Scheme 1-2 に示された反応の代表例を紹介する。

Fridel-Crafts Reaction (a)



Conjugate addition (b)



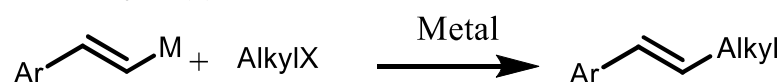
Methathesis Reaction (c)



Tuji-Trost Reaction (d)

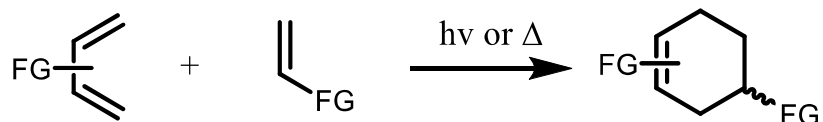


Alkylation using Metal catalyst (e)

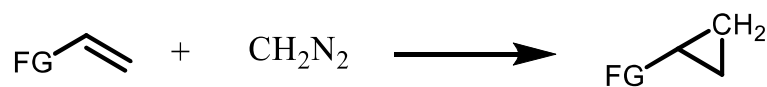


Cyclization (f)

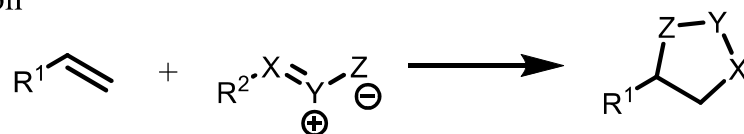
[4+2]cycloaddition



[2+1]cycloaddition



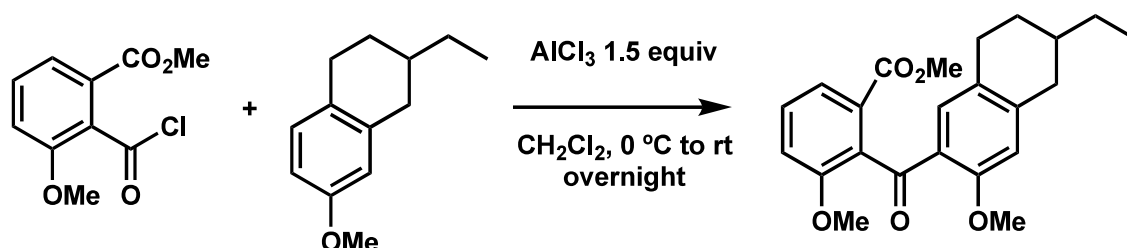
[3+2]cycloaddition



Scheme 1-3. アルケンに対するアルキル化または環化反応

(a) Friedel-Crafts Reaction

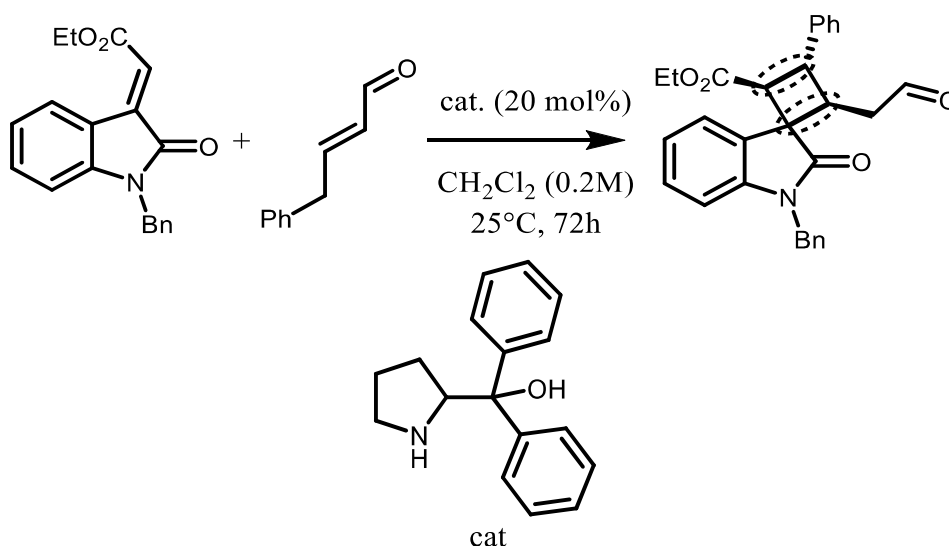
Friedel-Crafts 反応は古典的な反応のひとつであり、主に基質は酸塩化物などを用いる (Scheme 1-4)²。これを Lewis 酸である AlCl_3 を用いることで芳香族求核置換反応を起こし環化する。また、この反応は、酸塩化物もしくは、ハロゲン化物に求核攻撃を起こすが、その反応性の高さゆえに位置選択的に反応を行うことが困難である。また、この反応を禁水条件下で反応を進行させるが、 AlCl_3 は潮解性があるため、取り扱いが難しい。加えて、基質として、アルキルハロゲン化物しか用いることができないといった問題点が挙げられる。



Scheme1-4. Friedel-Crafts によるアルケンのアルキル化

(b) Conjugate Addition³

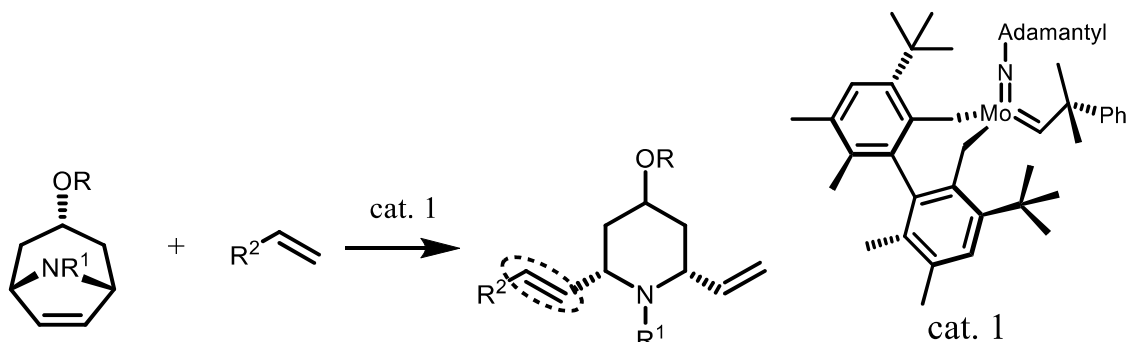
共役付加は主にマイケルアクセプターを持つような活性アルケンに求核剤が 1,4-付加し、アルキル化を進行させる。この反応は光学活性を持つ有機触媒を用いることで、不斉反応も行うことが出来る。しかし、この反応の基質のアルケンにはマイケルアクセプターを持つものに限られ、不活性なスチレンなどは反応の基質として用いることが出来ない。



Scheme1-5. 有機触媒による不斉マイケル付加

(c) Methathesis Reaction⁴

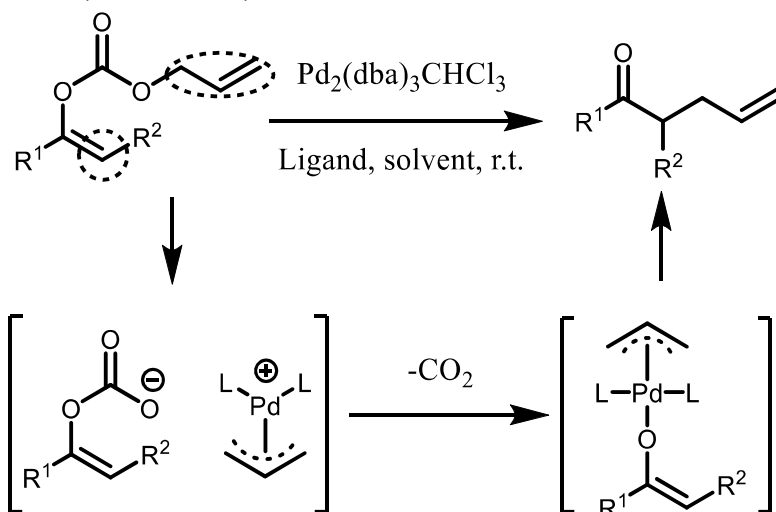
メタセシス反応は Ru や Mo を用いてアルケンと反応し金属カルベンを生成した後、4 員環遷移状態を経て生成物を得る反応である (Scheme 1-6)。この反応はアルケンに自由に炭素官能基を導入することが出来るが、クロスメタセシスの場合、原料がホモカップリングしてしまい、生成物が良好な収率で得られない場合もある。



Scheme 1-6. メタセシス反応と反応機構

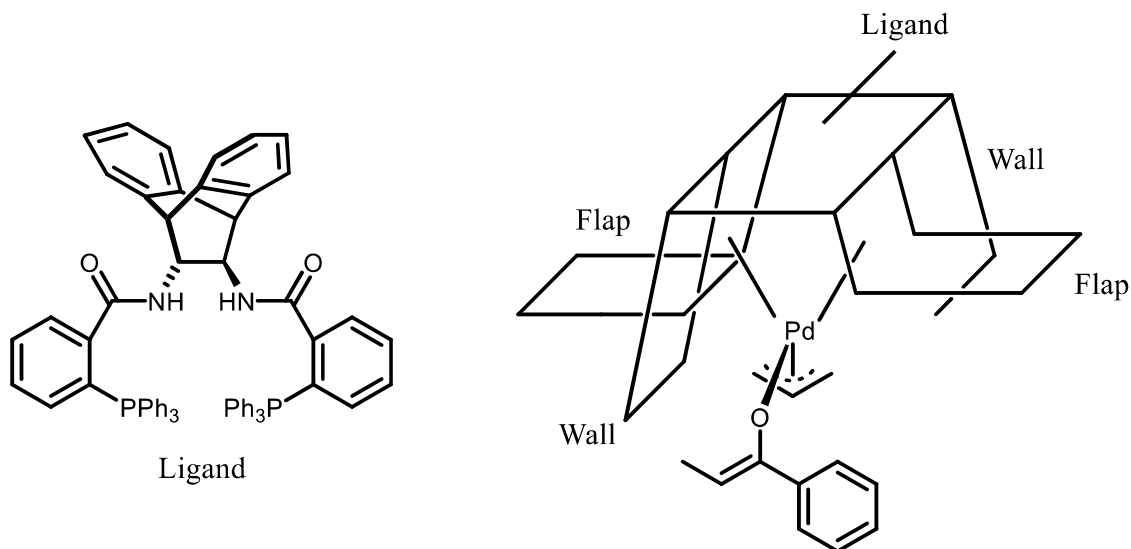
(d) Tuji-Trost Reaction⁵

アルケンを直接変換する反応だけでなく、アルケンを利用した官能基化の報告例もある。この辻-トロスト反応は低原子価の金属種が基質であるアリルハライドに酸化的付加し、 π -アリル錯体を形成する。その後、求核剤が配位している金属の逆側から攻撃し、生成物を得る(Scheme 1-7)。



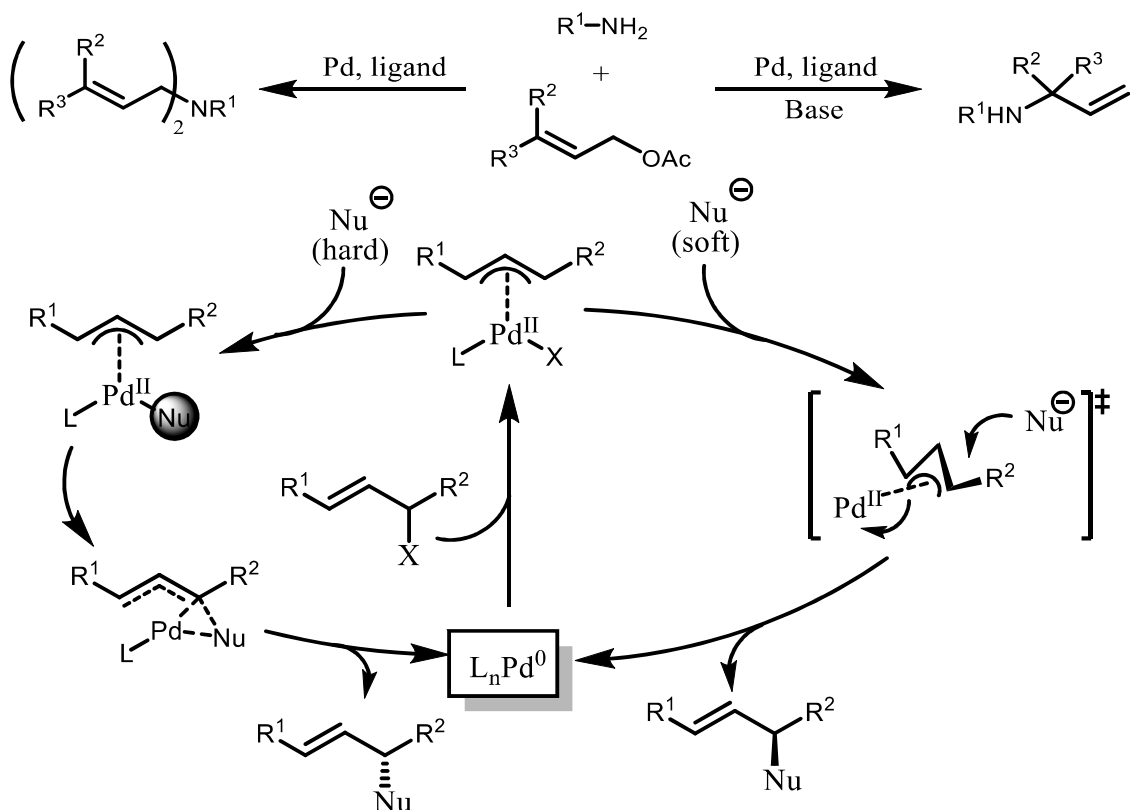
Scheme 1-7. 辻-トロストによるアルキル化

この反応の特徴としては、配位子を用いることで求核剤の攻撃面を制限することで不斉合成が行えることが挙げられる(Scheme 1-8)。



Scheme1-8. 辻-トロスト反応における不斉の発生

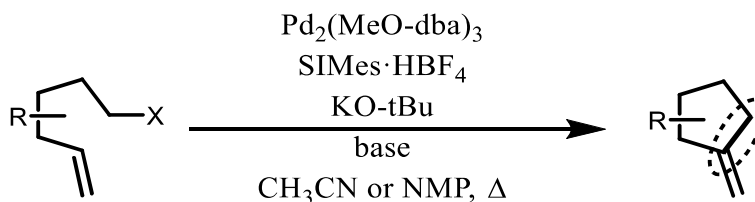
また、低原子価の金属がハロゲンの反対側から攻撃し、その次に求核剤が金属の反対側から攻撃するので、2重に反転がおき、結果として立体保持した生成物を得ることが出来る。この求核剤がハードなものであった場合は、配位している金属種に直接求核剤が攻撃し還元的脱離によって立体反転した生成物が得られる。欠点としては、パラジウムが系中に存在しているので、cis/trans 異性化が進行してしまい、目的の立体をもつ生成物を得ることが困難なことである。(Scheme8)



Scheme 1-9. 位置選択的辻-トロスト反応

(e) Alkylation using Metal catalyst⁶

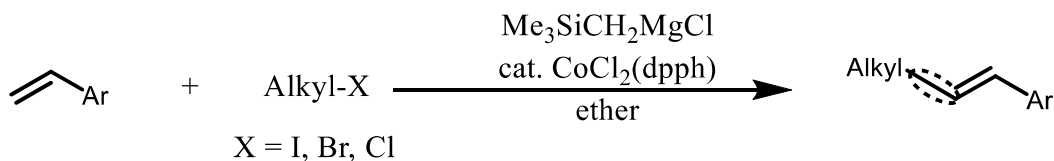
従来カップリング反応は sp^2 - sp^2 炭素骨格を形成する反応として確立されてきた。しかし近年、 sp^2 - sp^3 炭素骨格の形成反応が報告されるようになった。Pd 錯体を用いることで、酸化的付加、続くアルケンへの挿入が進行し、分子内環化を行うことができる^{4a} (Scheme 1-10)。



Scheme 1-10. 分子内アルキルカップリング

これらの反応はまずハロゲン-炭素結合に金属が酸化的付加を行ってトランスメタリ化を行った後、還元的脱離によって生成物を得ている (Scheme 10)。

ここで問題になってくるのが、酸化的付加した後に β -水素脱離が進行し、生成物が得られない問題があった。それを解決するために Co 錯体を用いた分子間のアルケンのアルキル化も報告された。これはハロゲン化物に Co 錯体を作用させることでアルキルラジカルを発生させ、オレフィンに付加した後、Co 錯体が β -水素脱離することで生成物が得られる。



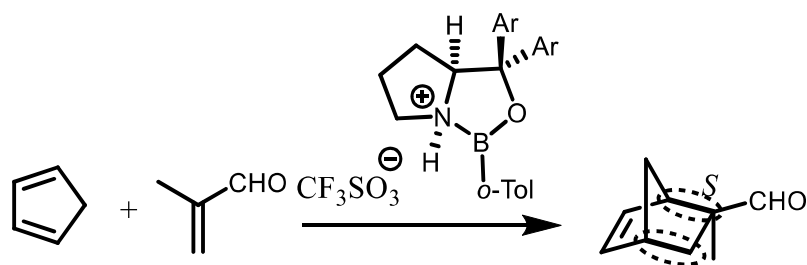
Scheme 1-11. 分子間アルキルカップリング

(f) Cyclization

アルケンを用いた環化反応は有機合成において多く用いられている反応のひとつである。これらは鎖状構造から環状構造が作り出されるため、合成における鍵反応としてしばしば使われる反応である。例えば、アルケンに対する環化付加反応の形式は [2+1], [3+2], [4+2] 環化付加など、様々な反応があるが、[4+2] 環化付加に比べると [2+1] や [3+2] 環化付加は特殊な試薬を用いなければならない。以下、これらについて例示する。

(1) [4+2] cycloaddition⁷

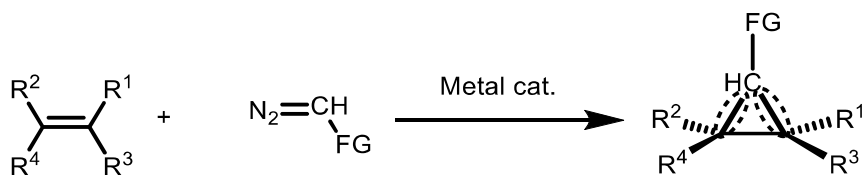
[4+2] 環化付加では、ジエンとジエノフィルを加熱条件下で反応させることで、6 員環生成物を得ることが出来る。この反応は熱を必要とするが、Lewis 酸を用いることで、室温で反応が行うことが出来る。また、不斉触媒を用いることで、不斉 Diels-Alder 反応も行うことが出来る。しかし、基質にアルデヒドのような Lewis 塩基を有する基質を用いる必要がある。



Scheme 1-12. 不斉 Diels-Alder 反応

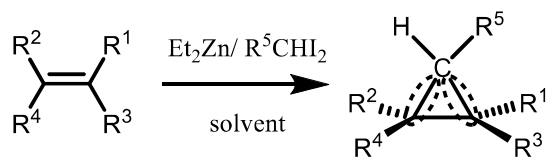
(2) [2+1]cycloaddition⁸

[2+1]環化付加においては様々な反応が報告されているが、基本的にはジアゾ化合物を用いたシクロプロパン化(Scheme 1-13) や、Cu/Zn 合金とジハロゲン化合物を用いる Simmons-Smith 反応などがある(Scheme 1-14)。



$R^{1-4}=H$, substituted alkyl and aryl; $R^5=H$, Me, Phenyl

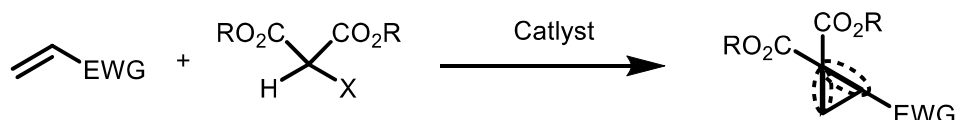
Scheme 1-13. ジアゾ化合物によるシクロプロパン化



$R^{1-4}=H$, substituted alkyl and aryl; $R^5=H$, Me, Phenyl

Scheme 1-14. Simmons-Smith 反応

これらは基本的には基質許容性は広いが、毒性を持つものや、取り扱いの難しい試薬を用いなければならない。対して、Michael 付加を経由したシクロプロパン化反応は、原料であるマロン酸誘導体は安定であり、光学活性を持つ有機触媒を用いることで不斉合成も可能である(Scheme 1-15)。しかしアルケンにはエステルやケトンのような Michael acceptor を持つ基質を用いなければならない、活性アルケンでしか反応が行えない欠点がある。

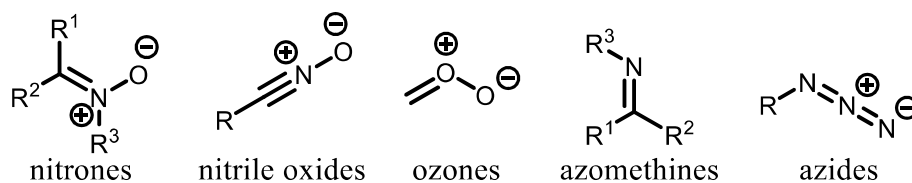


Scheme 1-15. マイケル付加によるシクロプロパン化

(3) [3+2]cycloaddition⁹

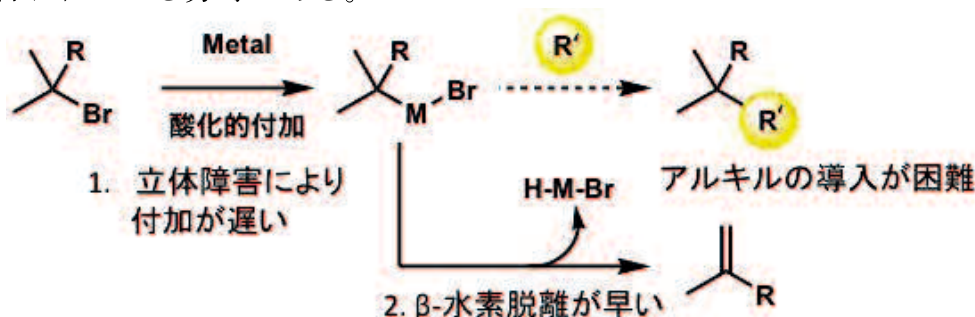
[3+2]環化付加ではもっとも用いられる反応のひとつとして、1,3-双極子環化付加が挙げられる。この反応には、nitrones や nitrile oxides, ozones, azomethines や azides など

様々な1,3-双極子を用いて反応を行うことで簡単にヘテロ環を形成することができる(Scheme 1-16)。しかし、これらの基質は不安定で爆発性を持つものや、毒性を持つものもある。



Scheme 1-16. 1,3-双極子環化付加に用いられる試薬

アルケンの官能基化反応は上記に示した通り、様々な反応が報告されている。今回、多くの反応形式がある中で、アルケンのアリール化反応(e)に着目した。この反応は、活性の高い炭素-金属種を中間体として反応が進行しており、実に様々な反応に応用出来ることや、金属上の配位子を調整することで不斉誘導も行えることから、盛んに研究が行われている分野である。



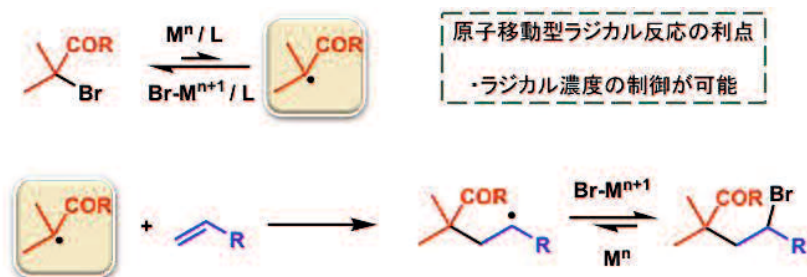
Scheme 1-17. 酸化的付加経由の反応が困難な理由

しかしながら、 β -水素脱離などが早いため、未だアルキル鎖の導入は困難である(Scheme 1-17)。一級アルキル鎖の導入や分子内環化反応は報告されているが、4級炭素構築を伴った反応の報告例はほとんどない。



Scheme 1-18. カルボニル基を有するアルキルラジカル

これを解決するために今回金属触媒によって生じるラジカル種に着目した。このラジカル種は酸化的付加を経由しない為、 β -水素脱離などの問題点を一挙に解決できると考えた(Scheme 1-18)。中でもカルボニル基を有する三級のアルキルハロゲン化物は4級炭素構築へと誘導できる点、カルボニル基を有する為、ラジカルを安定化できるといった利点があげられる。



Scheme 1-19. 原始移動型ラジカル付加反応(ATRA)

このラジカル種を用いた反応はすでに報告例があり、原始移動型ラジカル付加反応(以下 ATRA と略す)で行われている^[10](Scheme 1-19)。この反応は金属触媒によって一電子還元を受けたアルキルラジカルがアルケンに対して付加反応を起こし、再び金属種が反応しラジカル種を酸化することでハロゲンが付加し、生成物となる。このようにアルケンに対してアルキル基の付加とハロゲンの移動を伴った反応で用いられており、このラジカル反応を応用することで、アルケンに対する様々な官能基が行えるのでは無いかと考えた。金属によって生じた3級アルキルラジカル種を制御し、様々な反応に応用できれば、最終的に金属上の配位子を調整することで薬理活性合成には欠かせない不斉誘導も期待できることから、この金属触媒を用いたラジカル反応の可能性は大きい。

本論文では、薬理活性物質合成に欠かせないアルケンの様々な官能基化反応の開発を行なった。将来的に不斉合成を目標としている為、金属を用いた反応に着目し、それによって生じるラジカル種によってアルケンに対する様々な反応開発を行った。最終目標である不斉合成を達成するために、銅触媒と配位子に関する知見を深める必要があると考え、2章から5章まで様々な反応を開発した。開発した反応では銅触媒は10 mol %程度必要であり、60 kg 成人に害がない量としては10 g の薬に5-20 ppm 程度しか許容されていない。つまり工業的に用いるためには当量を低減させる必要があると考え、触媒量を減らした反応系の開発に着手し、7章で薬理活性物質の鍵骨格として知られるオキシインドールの低触媒量での合成に成功した。

参考文献

- [1] (a) Manna, S, M.; Mukherjee, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 130. (b) Zou, Y; Chen,H, C; Taylor, D, C; Foxman, M, B; Snider, B, B. *Org Lett.*, **2007**, *9*, 1825. (c) Shi, B; Hawryluk, A, N; Snider, B, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1030. (d) Gregg, C; Gunawan, C; Ng, Y, W, A; Wimala, S; Wickremasinghe, S; Rizzacasa, A, M. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 516.
- [2] (a) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1450. (b) Crafts, J. M.; Ador, E. *Ber.* **1877**, *10*, 2173. (c) Wei-gen Huang, Wang, S, H; Huang, B, G; Wu, M, Y; Pan, M, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5839. (d) Patil, M, L.; BorateH, B.; Ponde, D, E.; Deshpande, V, H. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6615.
- [3] (a) Tietze(Ed.), *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**. (b) Qi, W, L; Yang, Y; Gui, Y, Y; Zhang, Y; Chen, F; Tian F; Peng, L; Wang, X, L. *Org Lett.*, **2014**, *16*, 6436.
- [4] (a) Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327 (b) Calderon, N. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 127 (c) Crdova, A; Rios, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8827
- [5] (a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron. Lett.* **1965**, 4387. (b) Dubovyk, I.; Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14172. (c) Trost, M, B; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17180.
- [6] (a) Ikeda, Y.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6514 (b) Terao, J.; Kambe, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 663 (c) Firmansjah, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11340 (d) Zhou, W.; An, G.; Zhang, G.; Han, J.; Pan, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5833(e)Bloome, K. S.; McMahan, R. L.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20146
- [7] (a) Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98. (b) Corey, J, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667
- [8] (a) Simmons, E, H; Smith, D, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5323. (b) Long, L; Yuan, Y; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13632. (c) Du, H; Long, J; Shi, Y. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2827. (d) Aggarwal, K, V; Fang, Y, G; Meek, G. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4417. (e) Eger, A, W; Zercher, K, C; Williams, M, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5844. (f) Doyle, P, M; Protopopova, N, M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 7919. (g) Vilà, M, M; Hanafi, N; Jiménez, M, J; Larena A, A; Piniella, F, J; Branchadell, V; Oliva, A; Ortuño, M, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3581. (h) Lindsay, G, N, V; Nicolas, C; Charette, B, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972. (i) Huang, G; Xie K; Lee D; Xia Y. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3850. (j) Miki K; Ohe, K; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505. (k) Bianchi, L; Ghelfi, F; Giorgi, G; Maccagno, M; Petrillo G; Spinelli, D; Stenta M; Tavani C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *28*, 6298.
- [9] (a) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Oefele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844. (b) A. E. Kelly, S. A. Macgregor, A. C. Willis, J. H. Nelson, E. Wenger, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *352*, 79.
- [10] Jakubowski, W.; Min, K.; Matyjaszewski, K. *Macromolecular*, **2006**, *39*, 39

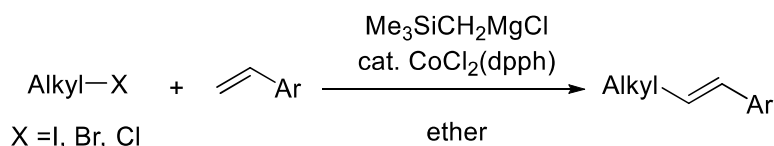
2 章

～スチレンの 3 級アルキル化～

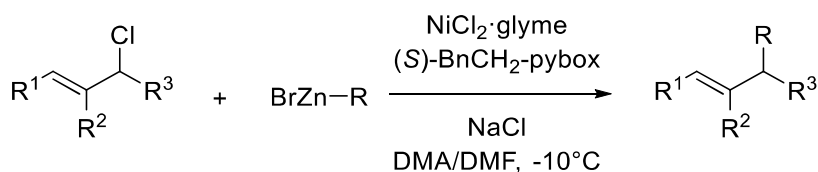
2.1 アルケンのアルキル化の現状

緒言で述べた通り、アルキルラジカルを用いたアルケンの官能基化を行う為、アルケンにそのままアルキル基を付加させるアルキル化反応開発に着手した。

カップリング反応において、アルケンに対してカルボニル基のような官能基をもつ3級アルキル基を導入することは最も難しい反応のひとつとされてきた。官能基のない1級、2級、3級アルキルハロゲン化物を用いた溝呂木-Heck反応¹(Scheme 2-1)やクロスカップリング^{2,3}(Scheme 2-2)、1,4-付加³によって達成されているが、官能基を有するアルキル基の導入は未だ達成されていない。特に α -ハロカルボニル化合物は金属に酸化的付加を起こした中間体において、 β -水素脱離が優先的に進行し共役オレフィンが得られるため、他のアルキル基と比べると難易度は高いとされてきた。

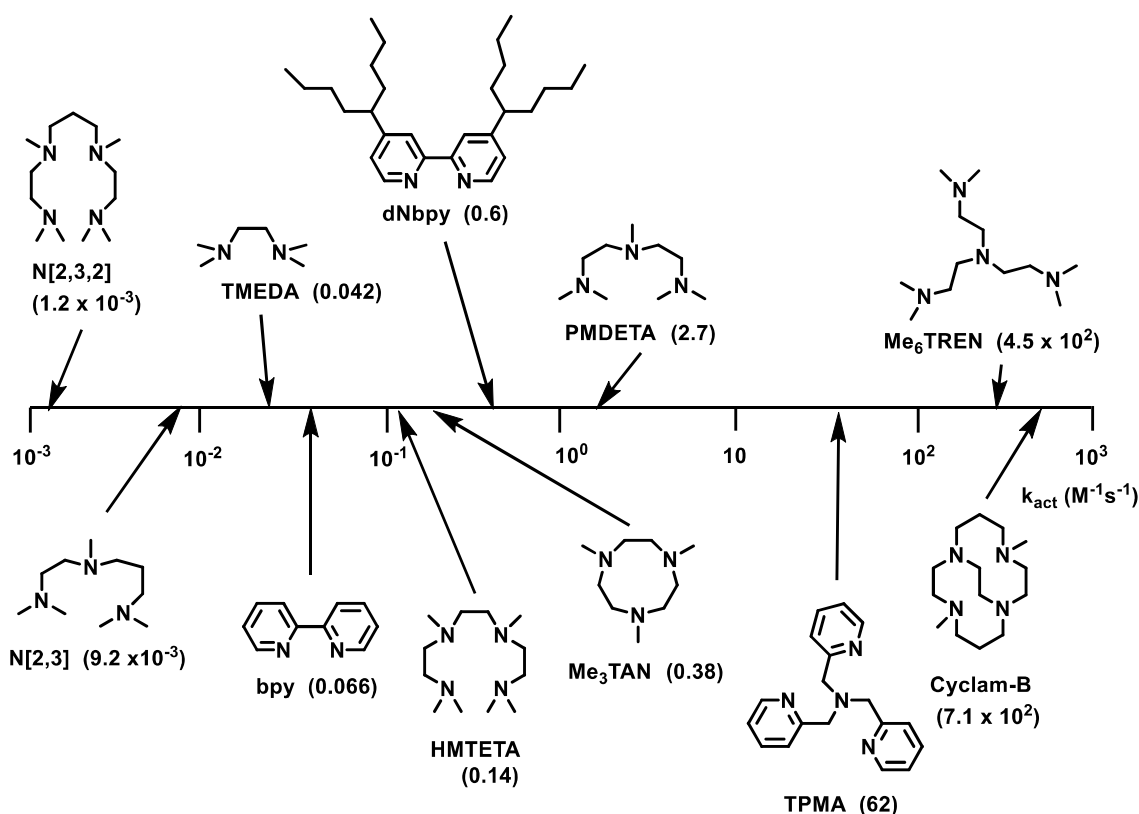


Scheme2-1. 溝呂木-Heck 反応によるアルキル化



Scheme2-2. Ni を用いたラジカル経由のアルキル化

これらを解決するために、ラジカル経由で安価な金属を用いた反応である原子移動ラジカル反応(ATRA)⁵に着目した。ATRAとはアルキルハロゲン化物とアルケンを反応させ、アルケンに対してアルキル鎖とハロゲンが付加させる反応この反応はラジカルを生成させて反応を行っているが、生じたラジカルに対して、すぐ様金属触媒が反応することで、アルキルハロゲン化物へ生成されるため、系中のラジカル濃度を制御でき、目的とする反応のみを行うことができる。

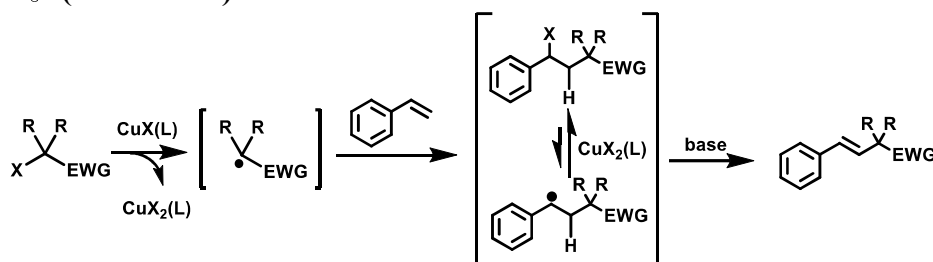


Scheme 2-3. Ligand のラジカル発生効率

従来、この α -ハロエステルは銅-アミン触媒系でラジカルが発生することが報告されている。このとき系中のラジカル濃度は配位子によってコントロールされている (**Scheme 2-3**)。

一方で、一般的な開始剤を用いるラジカル反応では、ラジカルが発生すると、元に戻ることなく、目的の反応だけでなく、別の反応が進行する可能性があり、反応性の制御が課題としてあげられる。

上記で示した ATRA は低原子価の金属触媒をハロゲン化物に作用させることでラジカルを発生させ、オレフィンへの付加を起こす反応である。また、ラジカルが生じても、高原子価の金属種によってラジカル種が直ちに酸化されるため、従来のラジカル反応のように、ポリマー化やダイマー化、基質から水素を引き抜く等、様々な副反応が進行する問題が無い。この ATRA を用いて、ハロゲン化物からラジカルを生じさせ、オレフィンへ付加し、E2 脱離が進行すれば、目的の生成物が得られるのではないかと考えた。 (**scheme 2-4**)



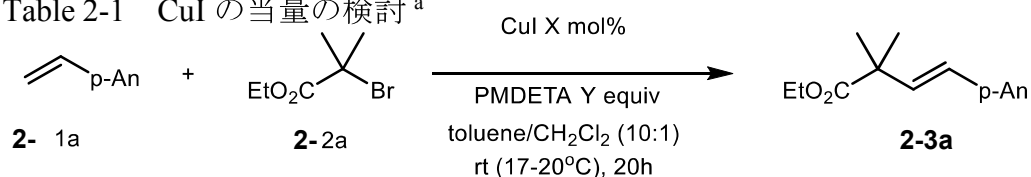
Scheme 2-4. 仮定した反応機構

2.2 結果と考察

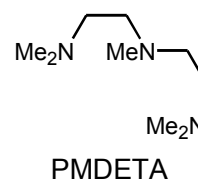
ATRA では銅触媒を用いて反応を行っている。そのため、同様に銅触媒を用い、アルキルハロゲン化物と反応を行ったところ、スチレンに付加した化合物が 66%(Table 2-1, Entry 1)で得られることが分かった。このことから、銅触媒、配位子などを検討することで、目的の反応開発が行えると考え、以下、Cu 錯体、塩基、添加物、ハロゲン化物の当量などの検討を行った。

まず CuI を用いて当量の検討を行った。塩基として 3 座のアミンである PMDETA を一当量用いた。その結果 CuI の当量以外が同条件の entry1 と entry3 が 66%、61% とほぼ似たような収率であるため触媒量の 10mol% で十分に反応が進行することがわかった。また溶媒に toluene のみを用いた entry2 では 69% とわずかながら収率の増加が見られた。Entry4 では塩基を加えずに反応を行ったが反応は進行せず生成物は得られなかった。

Table 2-1 CuI の当量の検討^a



entry	CuI (mol%)	PMDETA	yield (%)
1	10	1	66(81% conv.)
2 ^b	10	1	69(83% conv.)
3	100	1	61(99% conv.)
4	100	0	0

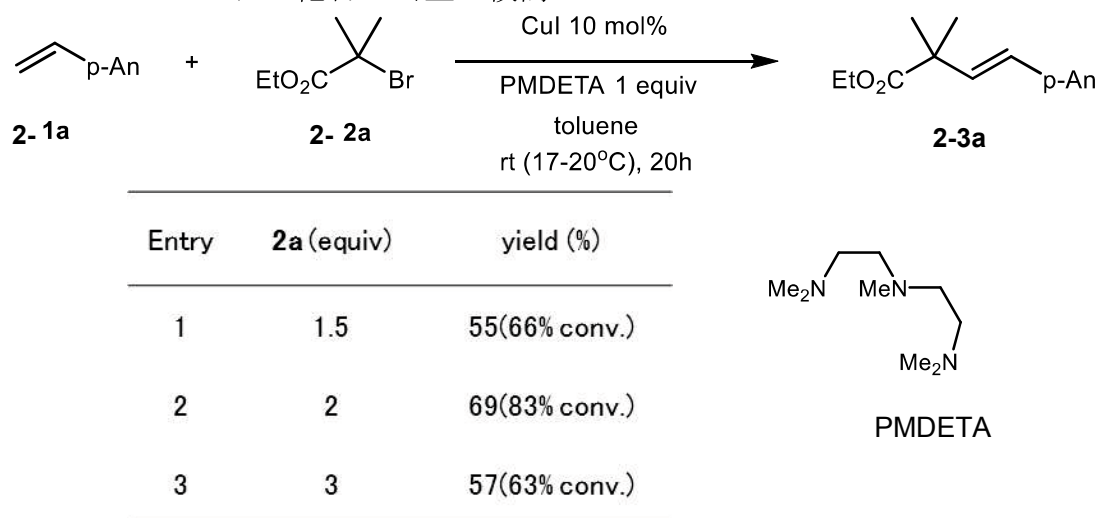


収率は単離し算出、転化率は原料の残量を単離することで算出した。

2.2.1 ハロゲン当量検討

次にハロゲン化物の当量の検討を行った。 β 水素脱離の可能性を考慮して少し過剰に加えている。結果 entry2 の 2.0 当量するとき 69%と収率をもっとも高くなった。entry3 において当量を 3.0 とあげても、57%と収率は伸びず塩基以外の今までの最適条件を用いて単座~4 座のアミン塩基の検討を行った。

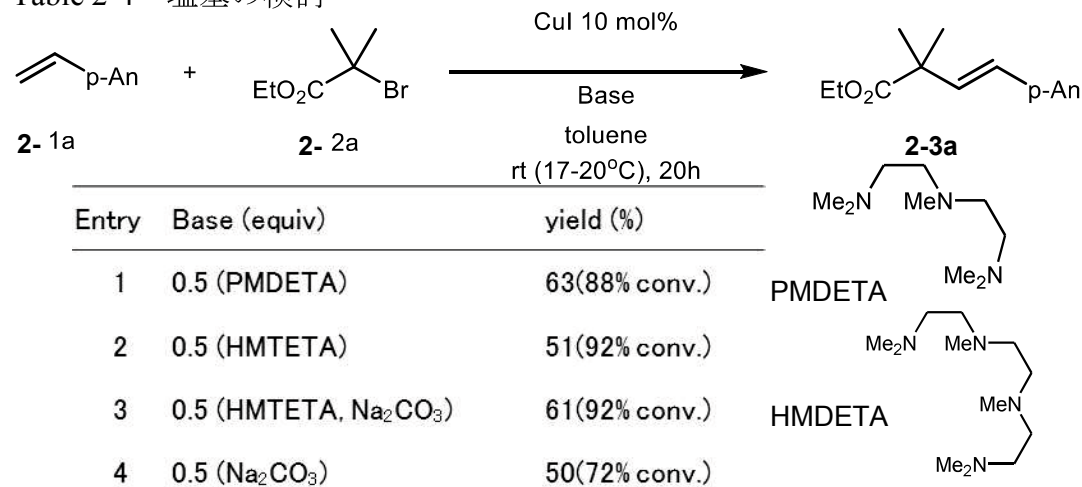
Table 2-3 ハロゲン化物の当量の検討^a



2.2.2 塩基に対する検討

次に有機塩基や無機塩基を用いて塩基についての検討を行った(**Table 2-4**)。その結果 entry1 の有機塩基である 3 座のアミン(PMDETA)を用いたとき 63%と最も高収率となった。その他の結果では entry2 の 4 座のアミン(HMDETA)が 51%、entry3 の有機塩基と無機塩基を一緒に用いた場合 61%、entry4 の無機塩基(Na_2CO_3)のみを用いた場合 50%となった。また、ラジカル発生効率の観点から、確かに傾向通り、ラジカル発生効率のより高い PMDETA を用いた際に効率よく反応が進行した。

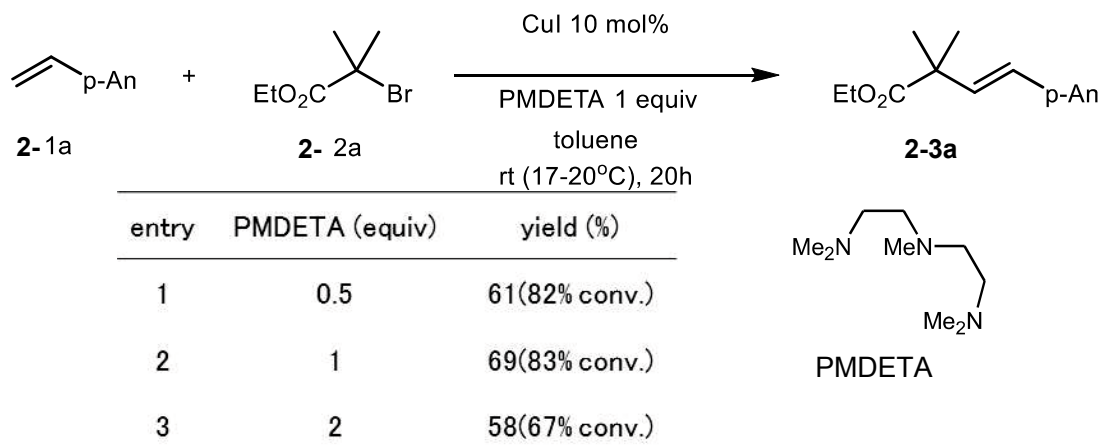
Table 2-4 塩基の検討^a



a: Reaction conditions: **2-1a** (0.5mmol), **2-2a** (0.75mmol), **CuI** (10mol%), Conducted at 17-20°C for 20h in toluene/ CH_2Cl_2 (10/1), Conversion of **1a** in brackets.

次に塩基の当量の検討を行った。3座のアミン(PMDETA)を用いて entry1~3 において当量を 0.5、1.0、2.0 と増やしていった。その結果 entry2 の当量が 1.0 の時 69%と最も収率が高くなった。ここで最も収率の高かった Entry 2 を最適条件とした。

Table 2-4 塩基の当量の検討^a

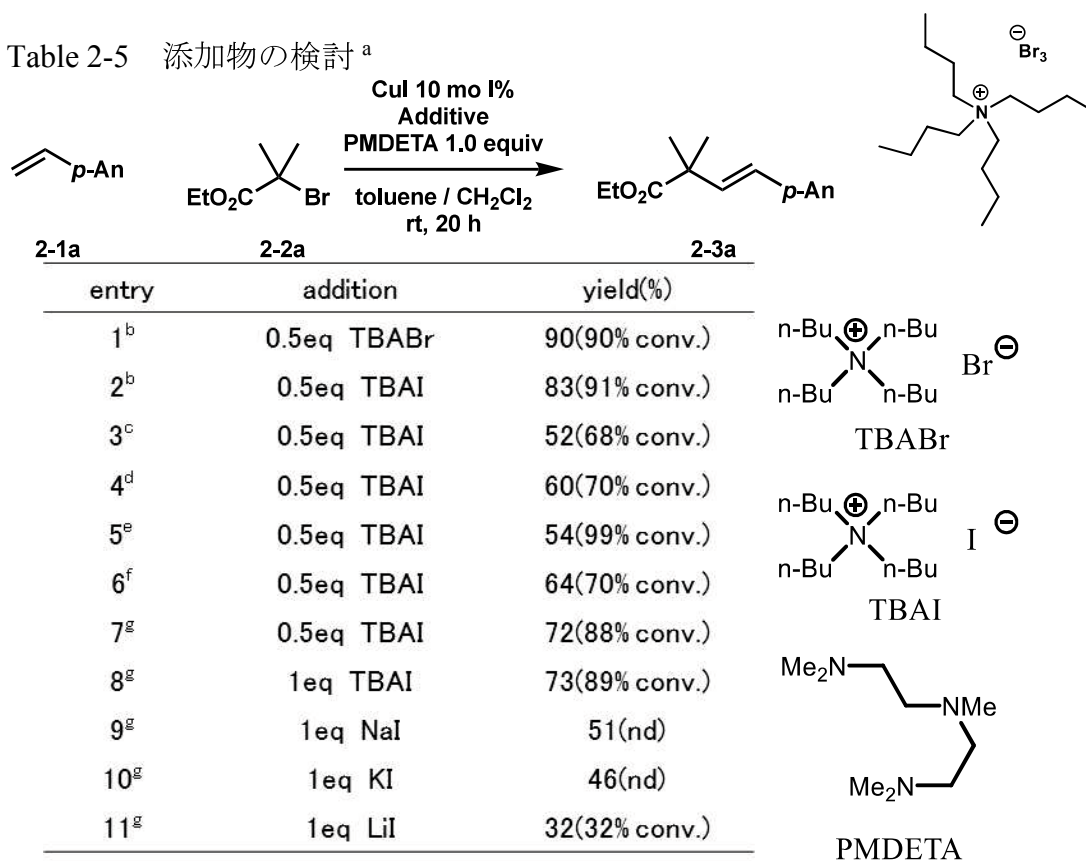


a: Reaction conditions: **2-1a** (0.5mmol), **2-2a** (1mmol), CuI (10mol%), Conducted at 17-20°C for 20h in toluene(1mL), Conversion of **1a** in brackets.

2.2.3 添加物の検討

次に銅の溶解度向上を狙い、添加物の検討を行った。添加物には有機塩のアンモニウム塩(TBABr、TBAI)、無機塩(NaI、KI、LiI)を用いた。この添加物は錯体の溶解度を高め反応を容易に進行させるために加えている。結果 entry1 の TBABr を 0.5 当量用いた時 90%と収率ももっとも高くなった。

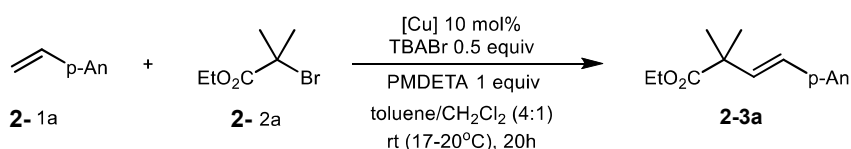
Table 2-5 添加物の検討^a



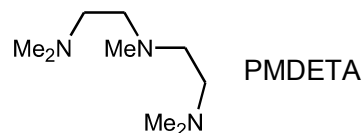
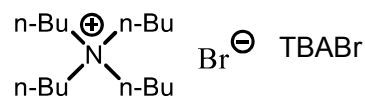
2.2.4 銅触媒に対する検討

次に Cu 触媒の検討として Cu のカウンターアニオンとしてハロゲンや CN のものを用いて反応を行った。その結果 entry4 の一価の CuI を用いた場合収率が 90%と反応がもっとも進行することがわかった。entry2 の 2 価の銅錯体では反応が進行していないことから一価の銅錯体が活性種として反応に関与していることが予想される。銅上のハロゲンや CN などのカウンターアニオンはイオン半径が大きくなるほど収率が高くなる傾向にある。entry1 の CuCl を用いた場合収率は 81%、entry3 の CuBr を用いた場合収率は 83%、entry5 の CuCN を用いた場合収率は 60%となった。

Table 2-6 Cu 錯体の検討^a



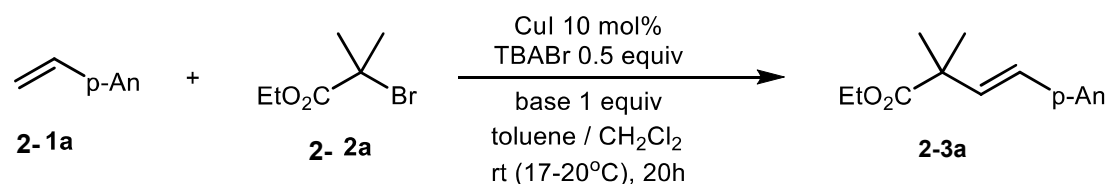
Entry	catalyst	Yield (%)
1	CuCl	81 (91 % conv.)
2	CuCl ₂	no reaction
3	CuBr	83 (92 % conv.)
4	CuI	90 (91 % conv.)
5	CuCN	60 (68 % conv.)



a: Reaction conditions: **2-1a** (0.5mmol), **2-2a** (0.75mmol), Cu salt (10mol%), TBABr (0.25mmol), PMDETA (0.5mmol), Conducted at 17-20°C for 20h in toluene/CH₂Cl₂(4/1), Conversion of **1a** in brackets. nr = no reaction

結果 entry3 の 3 座のアミン(PMDETA)と toluene を溶媒として 32 °C で用いた場合 94% と今までで一番の収率となった。entry5 の 4 座のアミン(HMTETA)を用いた場合収率が 78% と少し低下してしまうのはラジカル発生率が PMDETA(94%) に比べ低いためと考えられる。また単座や 2 座のアミンを用いた場合反応が進行しなかった理由として考えられるのは、中心金属に配位する時、単座配位子は複数分子が金属に接近しなければならない、それに比べ多座の場合、一分子が接近することで目的の錯体が調整できる。このことから、多座の方がより効率的に目的錯体を調整できることから、効率よく反応を進行させられると考えられる。

Table 2-7. 最適条件を用いて塩基の再検討^a



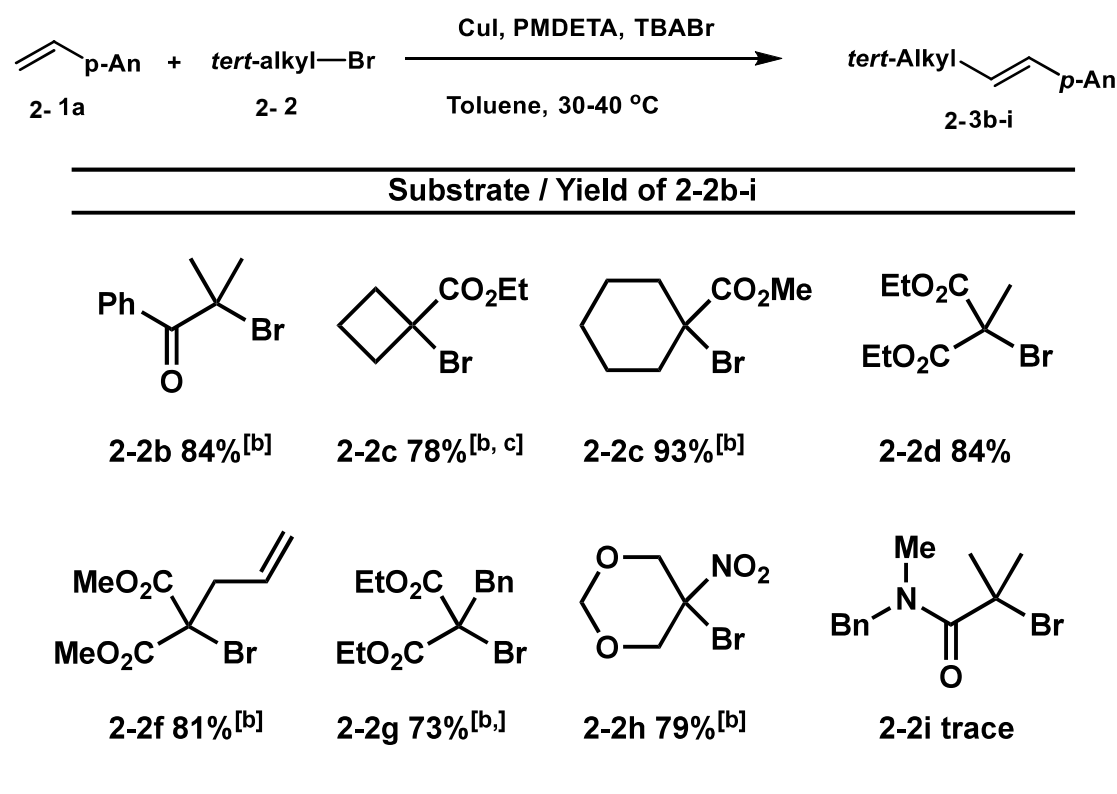
entry	base	yield(%)
1	Et_3N	nr
2		nr
3		90(90% conv.)
4 ^b		94(99% conv.)
5		78(87% conv.)

a: Reaction conditions: **2-1a** (0.5mmol), **2-2a** (1mmol), CuI (10mol%), Base (0.5mmol), Conducted at 17-20°C for 20h in toluene/ CH_2Cl_2 (4/1), Conversion of **2-1a** in brackets. b: Run at 32°C in toluene.

2.2.5 臭化物の検討

条件検討によって得られた最適条件を用いてハロゲン類の検討を行った。結果4員環のような不安定な環を持つ基質や、ケトン・エステル・ニトロ基などのさまざまな置換基を有する基質において73~93%と高い収率で目標の生成物が得られた(3b-3h)。3fのように構造内にアルケンが存在しても反応に影響はなかった。しかし、3iのようにアミドを含む化合物の場合生成物が得られないという結果となった。これはGCMSによる測定を行ったところ原料(スチレン体)が残っていることからハロゲン化物がラジカルになった後、副反応(ダイマー化やアルケンに対するポリマー化等)が進行しているのではないかと考えた。

Table 2-8 臭化物の検討^a

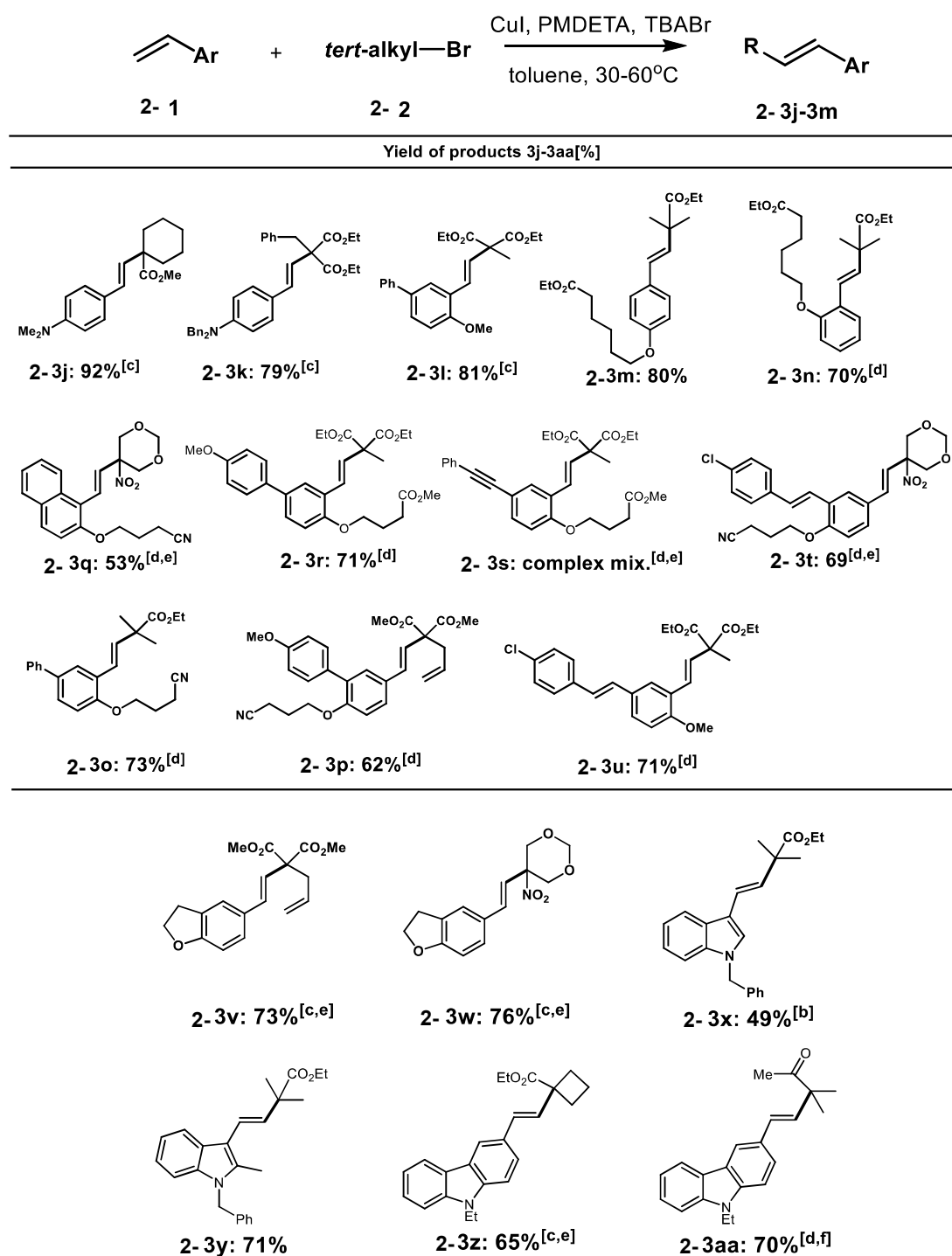


[a] Conducted at 30 °C for 20 h in toluene with 10 mol% Cu salt, TBABr (50 mol%), PMDETA (1equiv), 2-1a (1 equiv.) and 2-2 (2 equiv.). [b] Run at 40 °C. [c] 3 equiv of 1 was used.

2.2.6 スチレン誘導体の検討

次に最適条件を用いて基質検討を行った。芳香環上にさまざまな官能基が置換したスチレン体を用いたところ(2-3j-3u)、スチレン上にアミンや炭素鎖の長いアルキル基、芳香族官能基と脂肪族官能基が混在していたとしても目標の生成物は53~92%の収率で得られ高い基質許容範囲を示した。しかし2-3sのように構造内にアルキンwを有するスチレン類の場合、複雑な混合物が得られた。またヘテロ環との反応も行ったところ49~76%と程ほどの収率で目的の生成物が得られた。2-3xの収率が49%と悪い理由として考えられるのは、このインドール誘導体が不安定で原料を生成した段階からポリマー化していくためである。そのため2位にメチル基を導入することで安定化し71%と収率の高上がみられた。

Table 2-9 スチレン誘導体の検討^a



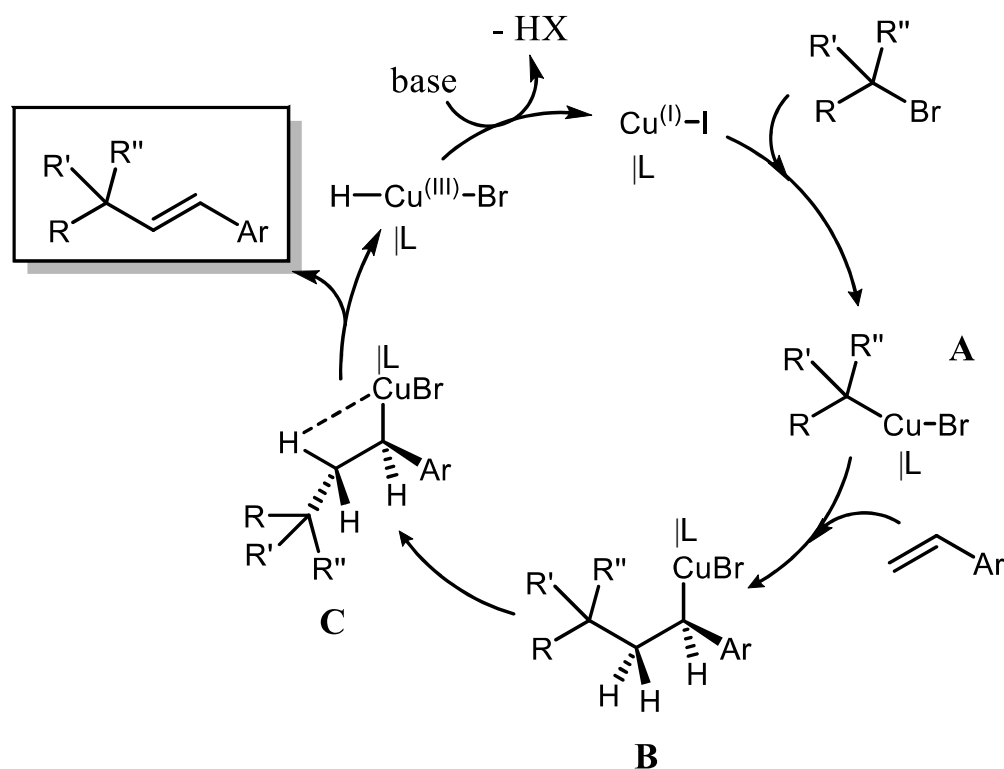
[a] Conducted at 30°C for 20 h in toluene with 10 mol% Cu salt, TBABr (50 mol%), PMDETA (1equiv), 2-1 (1 equiv.) and 2-2 (2 equiv.). [b] Run at 25°C. [c] Run at 40°C. [d] Run at 60°C. [e] 3 equiv of 2 was used. [f] 4 equiv of 2 was used.

2.2.7 反応機構の解明

この反応の反応機構としては、一般的な酸化的付加による反応機構と今回着目した ATRA 経由の反応が考えられる。

酸化的付加の機構

一般的な Heck 反応の機構である酸化的付加によって反応が進行していると考えられる場合を考えた⁶。金属によるカップリング反応の酸化的付加は「S_N2 型、一電子移動型、協奏型」の3種類が代表的に挙げられるが、ここでは S_N2 型をモデルとして説明する。まず一価の CuI 錯体が第3級ハロゲン化アルキルの炭素-ハロゲン結合間に CuI 錯体が酸化的付加を行いアルキル金属中間体 A を形成する。次に金属中間体 A がオレフィンに対して syn 付加を行い中間体 B を形成する。その後アルキル基と銅錯体との立体障害を解消するために炭素-炭素結合が回転し C のような構造となる。その後銅錯体と隣接炭素上の水素と β 水素脱離を行うことで目的の生成物が得られる。その後銅錯体は塩基の影響で還元的脱離が起こり一価に戻ることで触媒サイクルを形成する。しかし本反応の場合第3級アルキル基の立体障害により酸化的付加がしづらく A のような中間体が形成されているとは考えにくい。また電子求引基も置換しているため A が形成されたとしてもオレフィンと反応する前に β 水素脱離により共役オレフィンが生成するほうへ反応が優先的に進行すると考えられるためこのような機構では反応が進行しないと予想される。

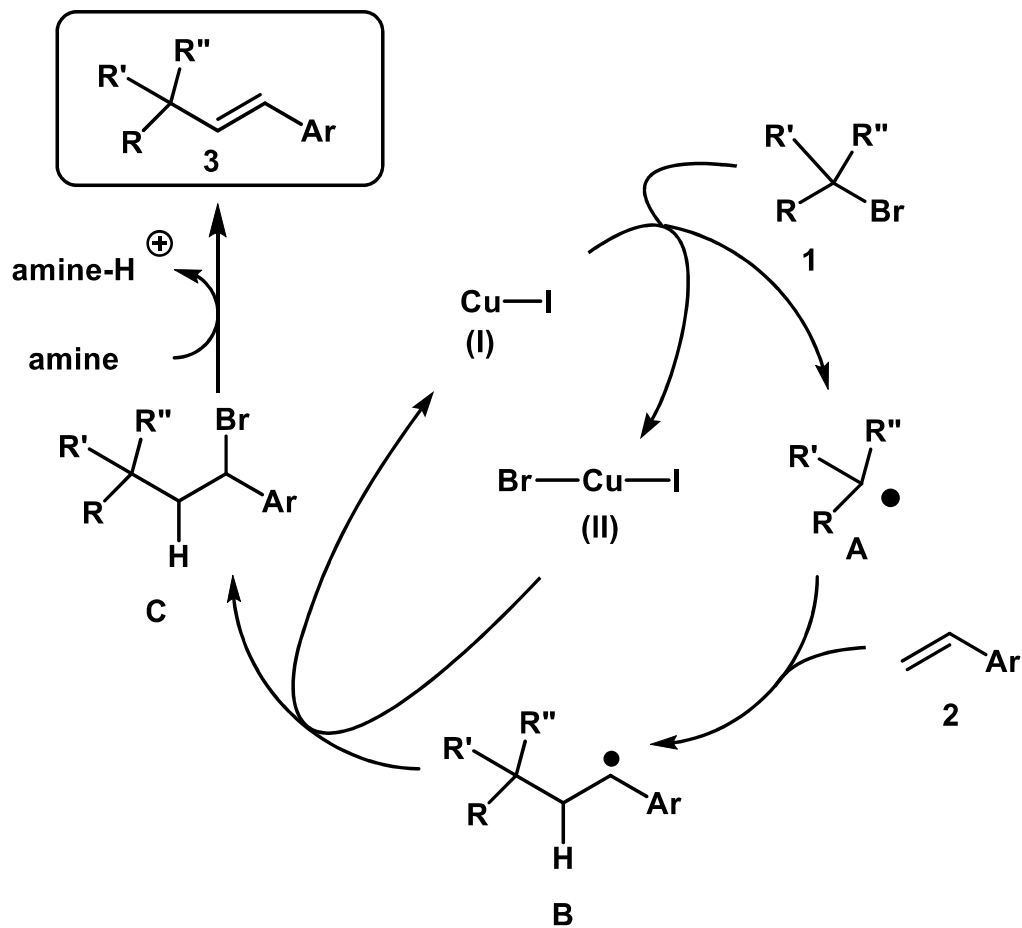


Scheme2-5. 酸化的付加経由で考えられる反応機構

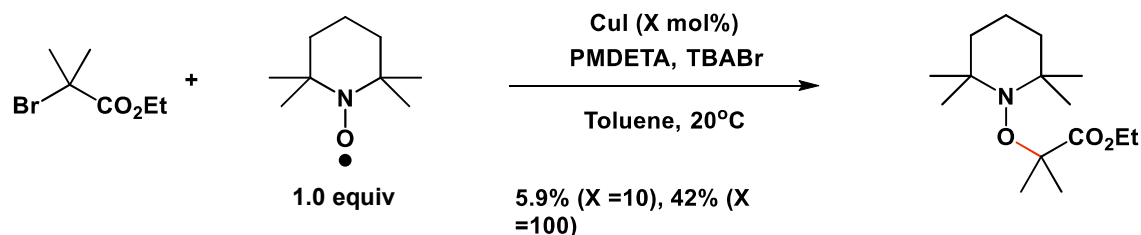
ラジカル機構の予想される反応経路として、まず3級のハロゲン化物 1 と一価のヨウ化銅が反応しラジカル種 A が生じる。このアルキルラジカルは同様の反応条件で TEMPO による A の捕捉でその存在を間接的に証明している⁷。

その後発生したラジカルがオレフィンに対して付加反応を起こしラジカル種 B

、それによって生じたラジカル種 **B** が生成し、銅上のハロゲンが再び結合することで **C** のような構造となる(ATRA)。塩基によりハロゲンの隣接炭素上の水素を引き抜くことで脱離反応が起こることによって目的の生成物が得られる。



Scheme 2-6. ラジカル経由で考えられる反応機構



Scheme 2-7. TEMPO によるアルキルラジカル種の補足

2.2.8 結論

金属触媒によって生じるラジカル種の知見を深めるための足がかりとして、本反応に取り組んだ。従来の酸化的付加を経由するヘック反応ではアルキル基の導入は困難とされていたが、官能基を持たない1級と2級のアルキル基に関しては報告例が上がっていた。しかし、エステルなどを有する場合、途端にβ-水素脱離の速度が加速され、適用できないのが現状であった。今回はそのラジカル種を用いる事で、β-水素脱離を経由しない、つまりラジカル経由の機構では問題点が見られないと考えた。それを用いて3級アルキル基の導入が報告されたが、ハロゲン化合物としては一種類のみ報告であった。そこで、私は系中のラジカル濃度が制御できる ATRP というラジカル反応に着目した。系中でラジカル濃度が高くなれば反応が制御出来ず、副反応を起こしてしまうが、ATRP ではその発生するラジカル濃度を配位子によって制御できるため、これまでのラジカル反応の問題点（ラジカルが発生した後、制御ができない）を解決した様な反応である。これを用いることが出来れば、目的のアルケンのアルキル化が達成出来ると考えた。結果として、銅触媒とアミン配位子を検討することで目的の反応開発に成功した。配位子としては、PMDETA という3座のアミン配位子を用いた際に最も収率がよく反応が進行し、銅触媒は CuI の時高収率であった。この系では、不活性種とされている2価 Cu を用いた際、反応が進行しなかった。最適条件を用いて基質検討を行った。傾向として、スチレン類は電子豊富である時に、ハロゲン化合物としてはより電子不足なハロゲン化合物を用いた時に収率が向上することが分かった。後者はおそらく中間体であるラジカル種の安定性に寄与しているのではないかと考える。考えられる反応機構としては、まず、銅触媒がハロゲン化合物に対して一電子還元を行い、アルキルラジカルが生じる。そのアルキルラジカルがスチレンにふかし、ベンジルラジカルが生成する。そこに対して銅触媒が一電子酸化を行い、続く塩基による脱離反応によって目的のアルケンのアルキル化が進行していると考えている。この証明として、TEMPO によるアルキルラジカル種の補足を行っている。また、今回用いている銅 / Amine 系で TEMPO に捕捉されたことから、反応はラジカル経由で進行していると考えられる。本反応は従来のようなベータ-水素脱離が起きることなく最高収率 92% で反応が進行する。以上の様に、アルケンアルキル化を酸化的付加経由することなくラジカル経由で反応を行うことで開発に成功した。今後の課題としては、ハロゲン化合物の基質適用範囲が目立つ、特にエステルとケトン類でしか反応が行えないため、アミドを適用できる様配位子の検討を行いたい。また、今後は2級アルキル基や1級アルキル基の導入も行うために、配位子の選定も必要となってくると考えている。この知見を参考に様々な反応を開発し、最終的には医薬品によく見られる骨格を少ない触媒で合成できる様な反応系を開発する。

2.3 参考文献

- (1) For M-H reaction of alkyl halides with β -hydrogens: (a) Ikeda, Y.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6514. (b) Terao, J.; Kambe, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2006, 79, 663. (c) Firmansjah, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 11340. (d) Zhou, W.; An, G.; Zhang, G.; Han, J.; Pan, Y. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 5833. (e) Bloome, K. S.; McMahan, R. L.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 20146.
- (2) For reviews, and leading references: (a) Glasspoole, B. W.; Crudden, C. M. *Nat. Chem.* 2011, 3, 912. (b) Rudolph, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48, 2656. (d) Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 674
- (3) Selected recent examples: (a) Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 624. (b) Ren, P.; Stern, L.-A.; Hu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012, 51, 9110. (c) 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.
- (4) (a) Lipshutz, B. H.; Huang, S.; Leong, W. W. Y.; Zhong, G.; Isley, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 19985. (b) Shen, Z.-L.; Cheong, H.-L.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1051. (c) Petrier, C.; Dupuy, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3149.
- (5) (a) Iyer, S; Ramersh, C; Sarkar, A; Wadgaonkar, P, P; *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8113-8116. (b) Phipps, J, R; cMurray, L; Ritter, S, M; Duong, A, H; Gaunt, J, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 10773-10776.
- (6) (a) Tang, W; Kwak, Y; Raunecker, W; Tsarevsky, V, N; Coote, L, M; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 10702. (b) Tang, W; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* 2006, 39, 4953.
- (7) Yamago, S; Ukai, Y; Matsumoto, A; Nakamura, Y; *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 2100-2101.

2.4 実験項

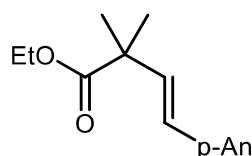
1. General procedures

General Information

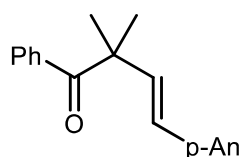
All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses precoated Kieselgel 60 F254 plates (Merck, 0.25 mm thick) were used; for column chromatography Silica *Flash*® P60 (SiliCycle, 40-63 μm) was used. Visualization was accomplished by UV light (254 nm), ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained using a JEOL 400 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for ^1H NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard $\delta = 7.26$) in CDCl_3 , unless otherwise noted. Chemical shifts for ^{13}C NMR were expressed in parts per million in CDCl_3 as an internal standard ($\delta = 77.16$), unless otherwise noted. High resolution mass analyses were obtained using an ACQUITY UPLC/ TOF-MS for ESI. Anhydrous toluene was purchased from Kanto Chemical Co., Ltd. Other chemicals were purchased from TCI, Aldrich and Wako and directly used from the bottles.

Typical Experimental Procedure for Alkylation

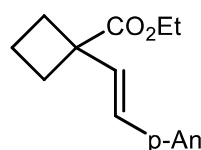
CuI (0.05 mmol), TBABr (0.25 mmol), Base (0.5 mmol), and **2** (0.50 mmol) were sequentially added under air to a dram vial equipped with a stir bar. **1** (1.0 mmol) and dried toluene (1.0 mL) were added by syringe, and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere [charged by general N_2 (99.95%) gas flow] for 20 h at the temperature, as shown in the tables. After this time, the contents of the flask were filtered through a plug of silica gel and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc to afford the product **3**.



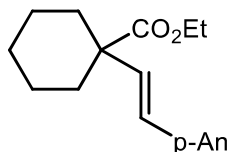
[1]; IR (neat) 1724, 1510, 1240 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.37 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.11 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): 14.45, 25.42, 44.58, 55.58, 61.05, 114.30, 127.67, 127.83, 130.31, 132.75, 159.47, 176.85; HRFABMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ (M^+): 248.1412; found 248.1413.



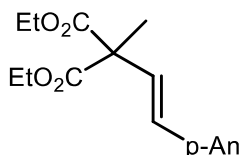
IR (neat) 1674, 1510, 1246 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): 1.47 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.38 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.4$ and 8.2 Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): 26.69, 49.63, 55.48, 114.28, 127.6515, 128.2588, 128.7936, 129.4510, 130.0446, 131.8356, 133.2141, 137.3774, 159.5087, 205.0453; HRESIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ (M^+Na^+): 303.3567; found 303.3566.



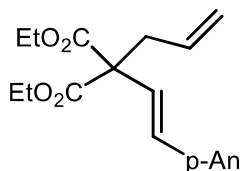
IR (neat) 1722, 1510, 1244 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : 14.24, 15.97, 30.97, 49.97, 55.33, 60.80, 114.09, 127.59, 128.39, 129.41, 129.93, 159.28, 175.90; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ (M^+Na^+): 283.3227; found 283.3229.



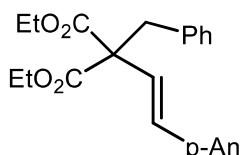
IR (neat) 1724, 1510, 1246 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 1.27-1.43 (m, 3H), 1.52-1.64 (m, 5H), 2.17-2.20 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.02 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : 23.25, 25.76, 34.13, 49.02, 52.03, 55.38, 114.09, 127.57, 128.89, 130.04, 131.90, 159.33, 175.92; HRESIMS calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ (M^+Na^+): 297.3497; found 297.3490.



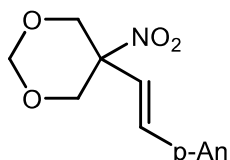
IR (neat) 1732, 1512, 1246, 1228 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.62 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.18-4.25 (m, 4H), 6.42 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : 14.64, 20.95, 55.86, 55.87, 56.18, 62.22, 114.53, 125.95, 128.39, 129.89, 130.77, 160.01, 171.88; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ (M^+Na^+): 329.3477; found 329.3478.



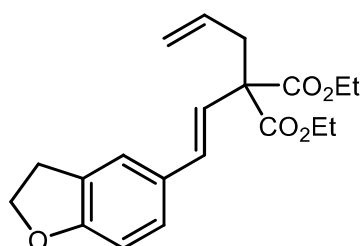
IR (neat) 1732, 1512, 1246, 1228 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 2.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 5.08 (dd, $J = 1.8$ and 10.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 1.8$ and 17.0 Hz, 1H), 5.68-5.75 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : 40.12, 52.82, 55.40, 59.69, 114.13, 119.13, 123.59, 127.97, 129.34, 131.41, 132.61, 159.74, 170.89; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ (M^+Na^+): 327.1208; found 327.1210.



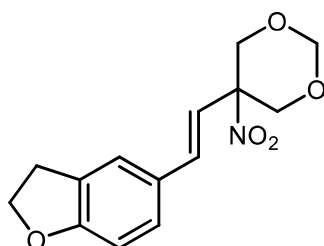
IR (neat) 1728, 1510, 1249, 1174 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 6.42 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : 13.88, 42.59, 55.20, 60.58, 61.52, 113.96, 124.57, 126.88, 127.75, 128.07, 129.36, 130.14, 135.85, 159.48, 170.27; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ (M^+Na^+): 405.1677; found 405.1678.



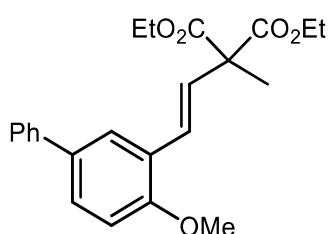
IR (neat) 1604, 1545, 1512, 1251 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 3.80 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 5.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : 55.31, 70.46, 86.00, 93.76, 114.28, 117.67, 127.02, 128.36, 135.01, 160.67; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}$ (M^+Na^+): 288.0847; found 288.0849.



IR (neat) 1730, 1491, 1226, 1205 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 2.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.08 (dd, $J = 1.6$ and 10.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 1.6$ and 17.0 Hz, 1H), 5.67-5.75 (m, 1H), 6.42 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 1.5$ and 8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : 29.57, 40.09, 52.79, 59.64, 71.58, 109.33, 119.08, 122.87, 127.40, 127.69, 129.39, 131.77, 132.63, 160.37, 170.91; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ (M^+Na^+): 339.1208; found 339.1209.

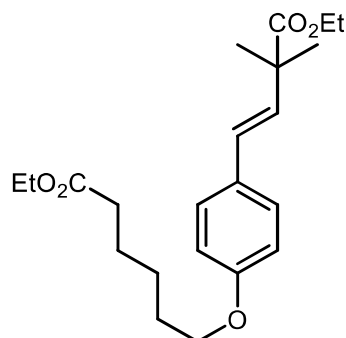


IR (neat) 1606, 1545, 1510, 1251 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 3.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 5.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : 29.33, 70.52, 71.74, 86.25, 93.82, 109.58, 117.08, 123.30, 127.21, 128.07, 128.14, 135.45, 161.52; HRESIMS calcd. For $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{Na}$ (M^+Na^+): 300.0847; found 300.0849.

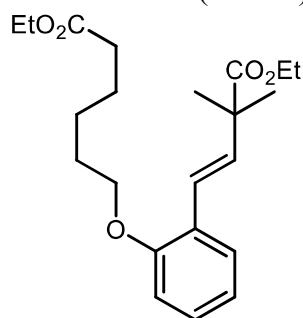


IR (neat) 1728, 1483, 1244, 1105 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.69 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 6.75 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 2.2$ and 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 14.08, 20.48, 55.70, 56.12, 61.69, 111.31, 125.68, 125.72, 125.99, 126.91, 127.71, 128.37, 128.85, 133.90,

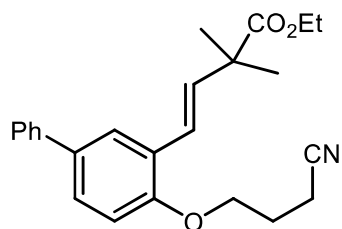
140.95, 156.51, 171.46; HRESIMS calcd. for C₂₃H₂₆O₅Na (M⁺Na⁺): 405.1677; found 405.1677.



IR (neat) 1726, 1510, 1244, 1174, 1138 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.71 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.75 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃): 14.38, 14.46, 24.92, 25.35, 29.15, 34.45, 44.50, 60.47, 60.96, 67.90, 114.80, 114.82, 127.64, 127.73, 130.11, 132.56, 158.87, 173.95, 176.78; HRESIMS calcd. For C₂₂H₃₂O₅Na (M⁺Na⁺): 399.2147; found 399.2137.

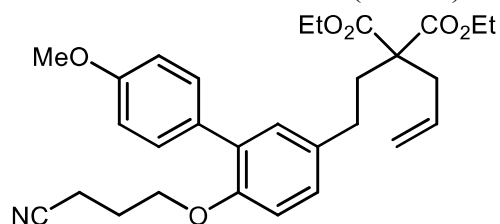


IR (neat) 1726, 1510, 1244, 1174, 1138 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.71 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.83 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 1.7 and 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.7 and 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): 14.49, 14.55, 25.02, 25.44, 29.32, 34.59, 44.98, 60.58, 61.03, 68.32, 112.40, 120.99, 123.10, 126.74, 126.98, 135.20, 156.47, 174.05, 176.92; HRESIMS calcd. for C₂₂H₃₃O₅ (M⁺H⁺): 377.2328; found 377.2326

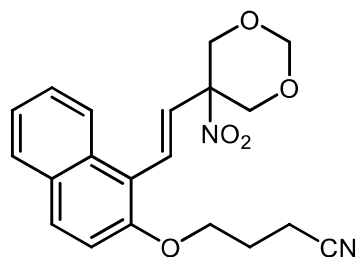


IR (neat) 1722, 1469, 1242, 1138, 1126 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 6H), 2.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): 14.26, 14.29, 25.25, 25.66, 44.80, 60.90, 66.06, 112.56, 119.21, 122.60, 125.87,

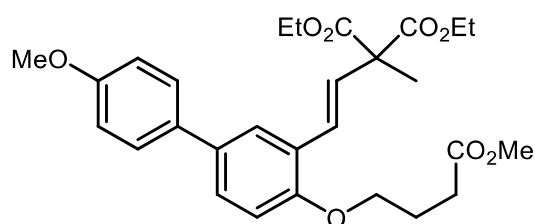
126.94, 127.01, 127.05, 127.27, 128.89, 134.68, 136.03, 140.90, 155.05, 176.52; HRESIMS calcd. for C₂₄H₂₇NO₃Na (M⁺Na⁺): 400.1888; found 400.1890.



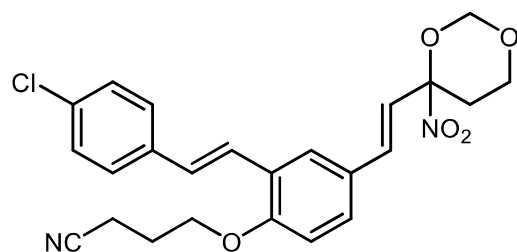
IR (neat) 1732, 1242 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 2.00-2.05 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 1.8 and 10.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 1.8 and 17.2 Hz, 1H), 5.68-5.76 (m, 1H), 6.52 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 2.3 and 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): 14.09, 25.50, 40.06, 52.82, 55.37, 59.72, 66.16, 113.10, 113.60, 119.17, 119.25, 124.34, 126.77, 129.10, 130.16, 130.54, 130.62, 131.27, 131.34, 132.53, 155.35, 159.02, 170.80; HRESIMS calcd. For C₂₇H₂₉NO₆Na (M⁺Na⁺): 486.1892; found 486.1893.



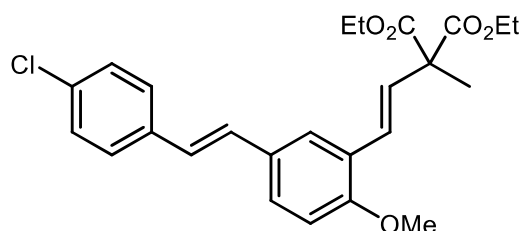
IR (neat) 1605, 1522 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 2.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 1.1 and 8.4 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): 14.26, 25.61, 66.90, 70.55, 86.47, 93.94, 114.03, 118.13, 123.38, 124.38, 127.16, 127.54, 128.76, 129.20, 129.44, 130.74, 132.24, 153.68; HRESIMS calcd. for C₂₀H₂₀N₂O₅Na (M⁺Na⁺): 391.1269; found 391.1270.



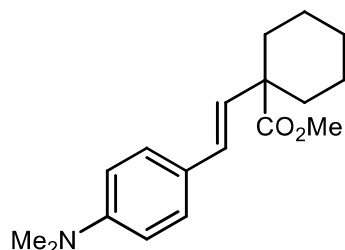
IR (neat) 1743, 1728, 1496, 1274, 1247 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.69 (s, 3H), 2.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.84, (s, 3H), 4.06 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 4.18-4.27 (m, 4H), 6.76 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 2.3 and 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): 14.09, 20.48, 24.73, 30.54, 51.70, 55.43, 56.15, 61.69, 67.36, 112.44, 114.30, 125.54, 125.80, 126.07, 127.29, 127.98, 128.53, 133.53, 133.79, 155.30, 159.01, 171.44, 173.76; HRESIMS calcd. for C₂₈H₃₄O₈Na (M⁺Na⁺): 521.2151; found 521.2151.



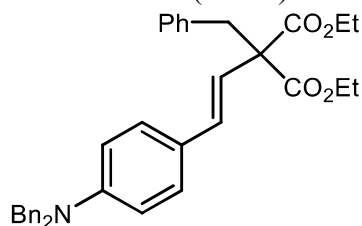
IR (neat) 1605, 1522 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO) 2.09 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 4.10-4.12 (m, 4H), 4.77-4.97 (m, 4H), 6.28 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.38-7.40 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.87 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO): 14.60, 25.54, 67.67, 70.33, 88.33, 93.70, 93.71, 113.36, 113.37, 119.88, 121.53, 124.04, 125.62, 126.71, 128.43, 129.14, 129.18, 129.26, 129.64, 132.92, 135.13, 137.22, 157.19; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{Na}$ (M^+H^+): 455.1374; found 455.1378.



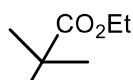
IR (neat) 1749, 1726, 1498, 1247, 1103 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.69 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 6.74 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 2.1$ and 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 14.08, 20.46, 55.64, 56.07, 61.71, 111.39, 124.99, 125.55, 125.64, 125.93, 127.43, 127.54, 128.42, 128.88, 128.91, 129.72, 132.84, 136.26, 156.80, 171.43; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClO}_5\text{Na}$ (M^+Na^+): 465.1444; found 465.1445.



IR (neat) 2999, 1722, 1605, 1203, 1178 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): 1.30-1.45 (m, 3H), 1.52-1.66 (m, 5H), 2.18 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 5.97 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.60 (brs, 2H), 7.27 (brs, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 23.26, 25.80, 34.17, 40.61, 48.89, 51.93, 112.61, 125.79, 127.29, 129.26, 129.72, 150.21, 176.12; HRESIMS calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ (M^+H^+): 288.1964; found 288.1955.

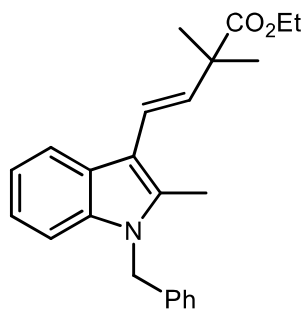


IR (neat) 2998, 1728, 1606, 1519, 1203, 1178 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 3.50 (s, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.70 (s, 4H), 6.40 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J =$

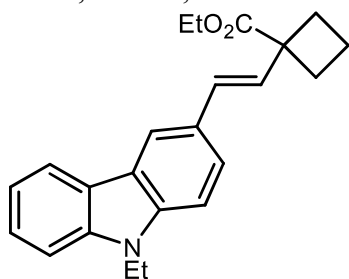


16.5 Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 11H), 7.35-7.38 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 14.05, 42.71, 54.36, 60.74, 61.57, 112.55, 122.59, 126.79, 126.96, 127.17, 127.89, 128.19, 128.85, 130.32, 131.23, 136.21, 170.60; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{NO}_4$ (M^+H^+): 548.2801; found 548.2783.

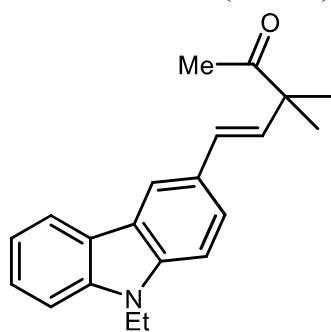
IR (neat) 2978, 1720, 1465, 1138 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 14.28, 25.32, 44.62, 50.13, 60.80, 110.05, 114.18, 120.18, 120.33, 120.49, 122.41, 126.56, 127.05, 127.20, 127.89, 128.98, 131.39, 137.35, 137.36, 177.01; HRESIMS calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$ (M^+Na^+): 370.1783; found 370.1783.



IR (neat) 2978, 1465, 1454, 1421, 1249, 1138 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.39 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.14-7.16(m, 2H), 7.21-7.27 (m, 4H), 7.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 10.71, 14.30, 25.41, 44.82, 46.61, 60.79, 109.40, 110.48, 119.69, 120.25, 120.49, 121.63, 126.14, 126.30, 127.52, 128.97, 132.02, 135.21, 137.12, 137.70, 177.14; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Na}$ (M^+Na^+): 348.1939; found 348.1930.



IR (neat) 2976, 1722, 1232, 1099 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.3$ and 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 13.84, 14.32, 16.07, 31.12, 37.65, 50.15, 60.86, 108.61, 108.71, 118.60, 119.05, 120.60, 123.12, 123.33, 124.38, 125.89, 128.35, 128.83, 129.78, 139.73, 140.48, 176.16; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$ (M^+Na^+): 370.1783; found 370.1775.



IR (neat) 2986, 1697, 1489, 1471, 1230 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) : 1.38 (s, 6H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.23 (dt, $J = 0.8$ and 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J = 1.1$ and 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.6$ and 8.4 Hz, 1H), 8.09-8.10 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 13.85, 24.24, 25.73, 37.67, 50.62, 108.67, 108.75, 118.57, 119.12, 120.60, 123.07, 123.36, 124.27, 125.97, 128.24, 130.32, 131.37, 139.80, 140.50, 211.73; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NONa}$ (M^+Na^+): 328.1677.

3 章

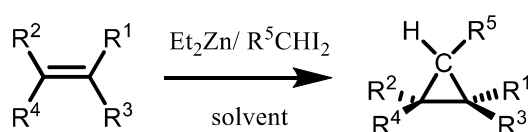
～ジアゾメタンを用いない銅触媒によるシクロプロパン化～

3.1 シクロプロパン合成の現状

2章では3級ハロ化合物を用いてアルキル化を達成した。そして、基質に対する知見を増やすため、アルケンに対して2級ハロ化合物を用いて反応を行なったところ、シクロプロパンが得られることがわかった。

このシクロプロパンは、環拡大など様々な反応に応用ができるため、最も重要な骨格の一つである。古くからアルケンに対して様々な試薬を作用する事でこの骨格を合成する方法が報告されており、天然物などの合成でもっとも用いられている反応のひとつとして、Cu/Zn合金を用いた Simmons-Smith 反応やジアゾ化合物を用いた反応等がある。(Scheme 3-1)¹

Simmons-Smith Reaction



R¹⁻⁴=H, substituted alkyl and aryl; R⁵=H, Me, Phenyl

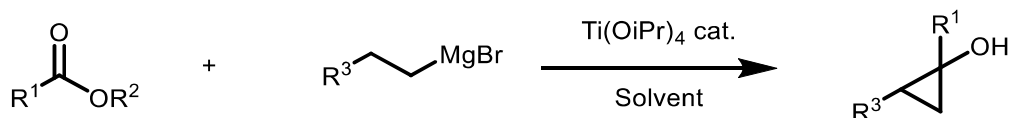
Cyclopropanation using Diazo compounds



R¹⁻⁴=H, substituted alkyl and aryl; R⁵=H, Me, Phenyl

Scheme 3-1. 従来のシクロプロパン化

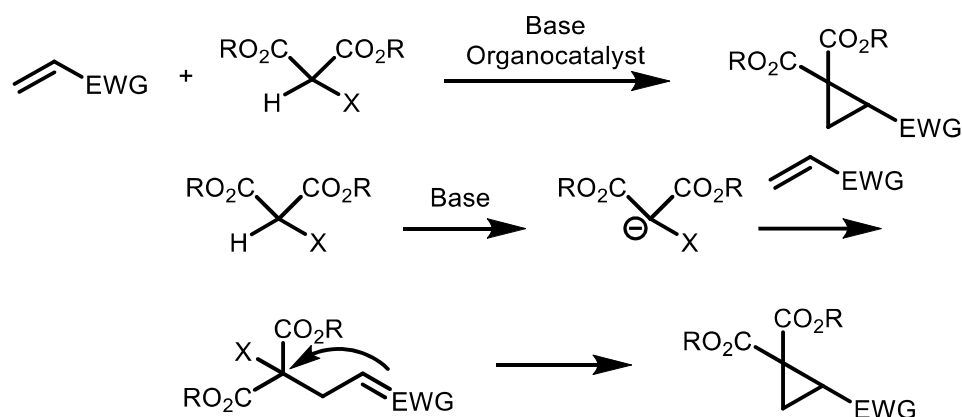
また、Grignard 試薬を用いた反応も報告されている。この反応は触媒量の Ti(OiPr)₄ 存在下、2 当量の Grignard 試薬とエステルを用いることでシクロプロパンを得る反応である。チタンは Grignard 試薬と反応し活性なチタナサイクル中間体を形成する。この中間体がエステルと反応することでシクロプロパンが形成される。しかしながら、禁水条件で反応を行わなければならない、取り扱いに難がある。(Scheme 3-2)²



Scheme 3-2. Kulinkovich 反応によるシクロプロパン化

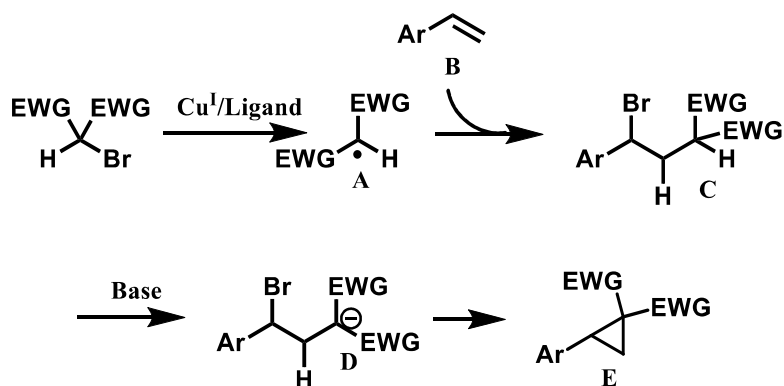
これらは安定性の低い試薬や毒性の高い試薬を用いなければならない。これらの問題点を解決するために、ジアゾ化合物のような爆発性のある試薬でなく安定な

ハロマロン酸誘導体を用いたシクロプロパン化が報告された。(Scheme 3-3)³



Scheme 3-3. Michael addition によるシクロプロパン化

これは **Michael acceptor** に対してマイケル付加して続く分子内環化によって生成物であるシクロプロパンが得られる。この反応もアルケン側には電子求引基が必要であり、スチレンのような電子的に偏りが大きくないアルケンでは反応を行うことができない。このようにこれまでのシクロプロパン化反応では、ジアゾ化合物のように試薬が不安定なものや、不活性アルケンとは反応できないなどの問題点があった。**Michael** 付加では、マロン酸のアニオンが **Michael acceptor** に対して求核付加を行い、反応が進行しているため、活性アルケンが必要であった。そこで、付加する試薬がより活性であれば、不活性なアルケンを用いた場合でも同様な反応が行えるのではないかと考え、ラジカル種に注目した。2章でハロエステルに対して銅触媒を作用させるとラジカルが章じることが分かっている。それを用いることで、上記 **Michael** 付加では反応困難なアルケンを用いたシクロプロパン合成が行えるので無いかと考え、実験を行なった。



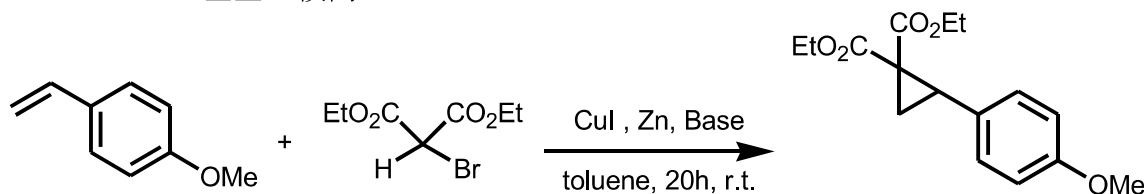
Scheme 3-4. 銅触媒によるシクロプロパン合成

3.2 結果と考察

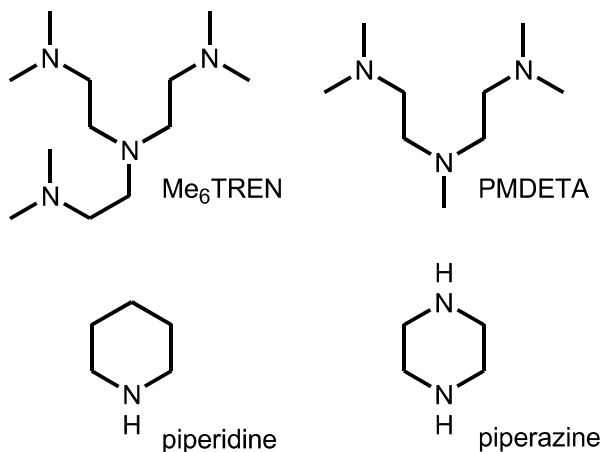
3.2.1 有機塩基と無機塩基の検討

作業仮説をもとに配位子、溶媒、銅触媒、添加物などの当量などの検討をおこなった。まず塩基の検討を行ったところ、**Table 3-1** のような結果が得られた。有機塩基であるアミンは銅に配位してハロエステルからラジカルを発生させることで ATRA⁴ を起こすことが知られている。そこで、まずこれらアミン塩基の検討を行った。その結果、単座のトリブチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、2 座のピペラジン、3 座の PMDETA を検討したところ、PMDETA を塩基として用いたとき 91% と最も高い収率を示した。**Entry 1, 2** では単座アミン、**Entry 3, 4** では環上アミンを用いて検討を行ったところ、ほぼ反応していなかった。これらの反応の GCMS の結果では原料のスチレンがほぼ残っていた。これは ATRA や ATRP などの副反応がないことを示しており、このことから piperidine や piperadine のような環上アミンは銅に配位してもハロエステルからラジカルを発生しないと考えられる。続いて無機塩基を用いて検討したところ、**Entry 7-10** では反応が進行しないことが分かった。これはトルエンを溶媒として用いているため、無機塩が溶解しないことが原因と考えられる。続いて最も良い結果を示した PMDETA の当量検討を **Entry 5, 6** で行ったところ、あまり収率に変化がなかったため、当量が少ない 1 equiv を最適条件とした。

Table 3-1. 塩基の検討^a



Entry	塩基(1eq)	収率[%] ^b
1	Bu ₃ N	27
2	Et ₃ N	28
3	piperidine	nr
4	Piperazine	trace
5	PMDETA	91(68 ^c)
6	PMDETA (2eq)	73 ^c
7	K ₂ CO ₃	nr
8	K ₃ PO ₄	
9	Cs ₂ CO ₃	
10	tBuOK	

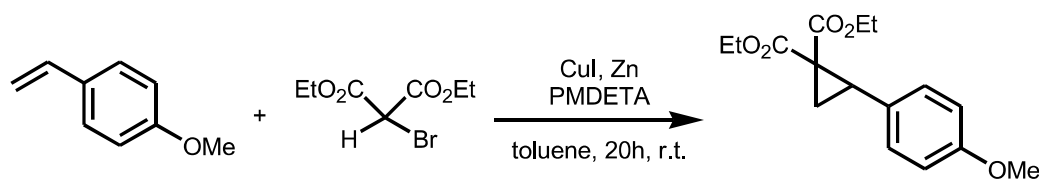


^a4-Methoxystyrene, 1equiv,
Diethylbromomalonate 2equiv, CuI 10
mol %, Zn 50 mol % toluene 1ml ^b
GCMS 収率 ^c 単離収率

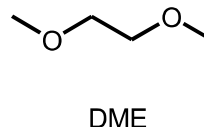
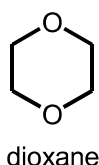
3.2.2 溶媒の検討

次に溶媒の検討を行った。極性溶媒から非極性溶媒まで検討したところ、非極性溶媒の反応性がいいことが判明した。プロトン性非極性溶媒の iPrOH だと、アルコールプロトンのためか、反応収率は低かった。これは塩基の PMDETA と反応し塩を形成し、銅に配位することを阻害すると考えられる。この時の GCMS をみると **Entry3** では非プロトン性極性溶媒の DME を検討しており、あまり反応しなかった。これは溶媒が銅に配位し、アミンが配位するのを阻害したため、収率が低下したと考えられる。

Table 3-2. 溶媒の検討^a

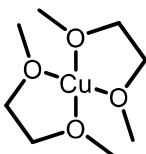


Entry	溶媒	収率[%] ^b
1	toluene	91(68 ^c)
2	iPrOH	15
3	DME	43
4	dioxane	51



^a 4-Methoxystyrene 1eq, Diethylbromomalonate 2equiv, CuI 10 mol %, Zn 50 mol % PMDETA 1equiv ^b GCMS 収率 ^c 単離収率

Entry1, 4 では非極性溶媒の toluene と dioxane を溶媒として用いた。同じ非極性溶媒であるが toluene では 91%そして dioxane では 51%であり収率に 40%の差がでていた。理由としては、toluene の誘電率が 2.4 に対して、dioxane の誘電率は 2.2 であり、dioxane の方が物質の溶解能力が低いため CuI などの溶解度の低い化学種が反応系内に効率よく取り込まれなかったと考えられる。

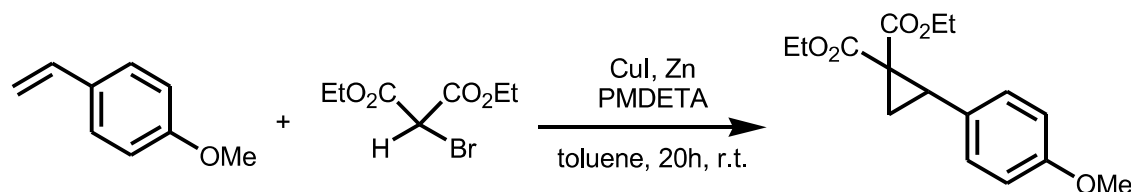


Scheme 3-5. 溶媒和

3.2.3 還元剤の検討

つづいて、亜鉛の最適な量を検討した。亜鉛（ナノパウダー）を 0%、20%、50%そして 100%と変えて行ったところ 50%のときに 91%の生成物が得られた。**(Entry1-4)**また、亜鉛の粒子径状がより大きなものを使うと収率の低下がみられた。亜鉛は系中の微量酸素を取り除く役割、または高原子価銅の還元剤としての機能として考えられているが、詳細はまだ分かっていない。

Table 3-3. 還元剤の当量検討



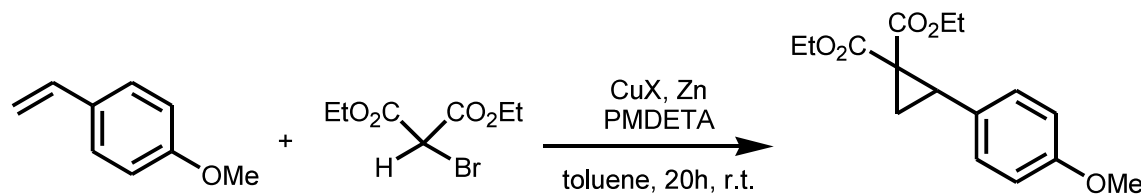
Entry	Zn [mol%]	収率[%] ^b
1	0	32
2	20	53
3	50	91(68 ^c)
4	100	28

^a 4-Methoxystyrene 1 equiv, Diethylbromomalonate 2 equiv, CuI 10 mol %, PMDETA 1equiv, toluene 1 ml ^b GCMS 収率 ^c 単離収率

3.2.4 塩基の当量検討

次に塩基の当量について検討を行った。**Entry1-4** につれて PMDETA の当量を増していったところ、あまり差が見られなかった。**Entry1** では 91%の収率が得られているが、再現性が取れなかった。そのため、再現性が取れ、なおかつ収率の高かった **Entry2** の塩基当量 1.2 equiv を最適条件とした。

Table 3-4. 塩基の当量検討



Entry	塩基当量[eq]	収率[%] ^a
1	1	91(68) ^b
2	1.2	85
3	1.5	75
4	2	84

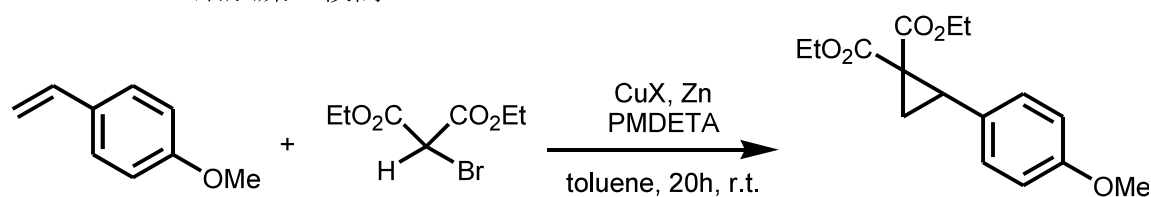
^a Diethylbromomalonate 2 equiv, Zn 50 mol %, PMDETA 1equiv, toluene 1 ml

^b GCMS 収率 ^c 単離収率

3.2.5 銅触媒の検討

次に銅触媒の検討を行った。CuI, CuBr, そして CuCl とカウンターアニオンとしてハロゲンをもつ錯体を検討したところ、CuI が 91% ともっとも高い収率を与えた (Entry1~3)。一方、ニトリルやアセテートなどのカウンターアニオンでは低収率であった。また、2 価の銅錯体である、CuCl₂ を用いたところ、34% と低収率であった。反応活性種は一価の銅と考えられるが、この系では Cu(II) が Zn により、Cu(I) に還元されたと考えられていたが、Entry7,8 では亜鉛を添加することなく、反応が進行したので、亜鉛以外のものが還元剤として機能しているのではないかと考えた。以前、アミンから一電子移動を行い還元剤として機能することが知られている。今回 PMDETA を用いており、1.2equiv 用いているので、PMDETA によって 2 価銅が還元されたのではないかと考えた。Entry7 では収率が中程度の 41% であったが、Entry8 ではカウンターアニオンを立体障害の大きいホウ素にすることでカチオン性を高くした銅を用いたところ 99% と高収率で生成物が得られた。これは銅のカチオン性が高くなったことで、マロン酸に Lewis 酸として配位してマロン酸の酸性度を高くし、分子内環化をより進行しやすくしているのではないかと考えた。

Table 3-5. 銅触媒の検討^a



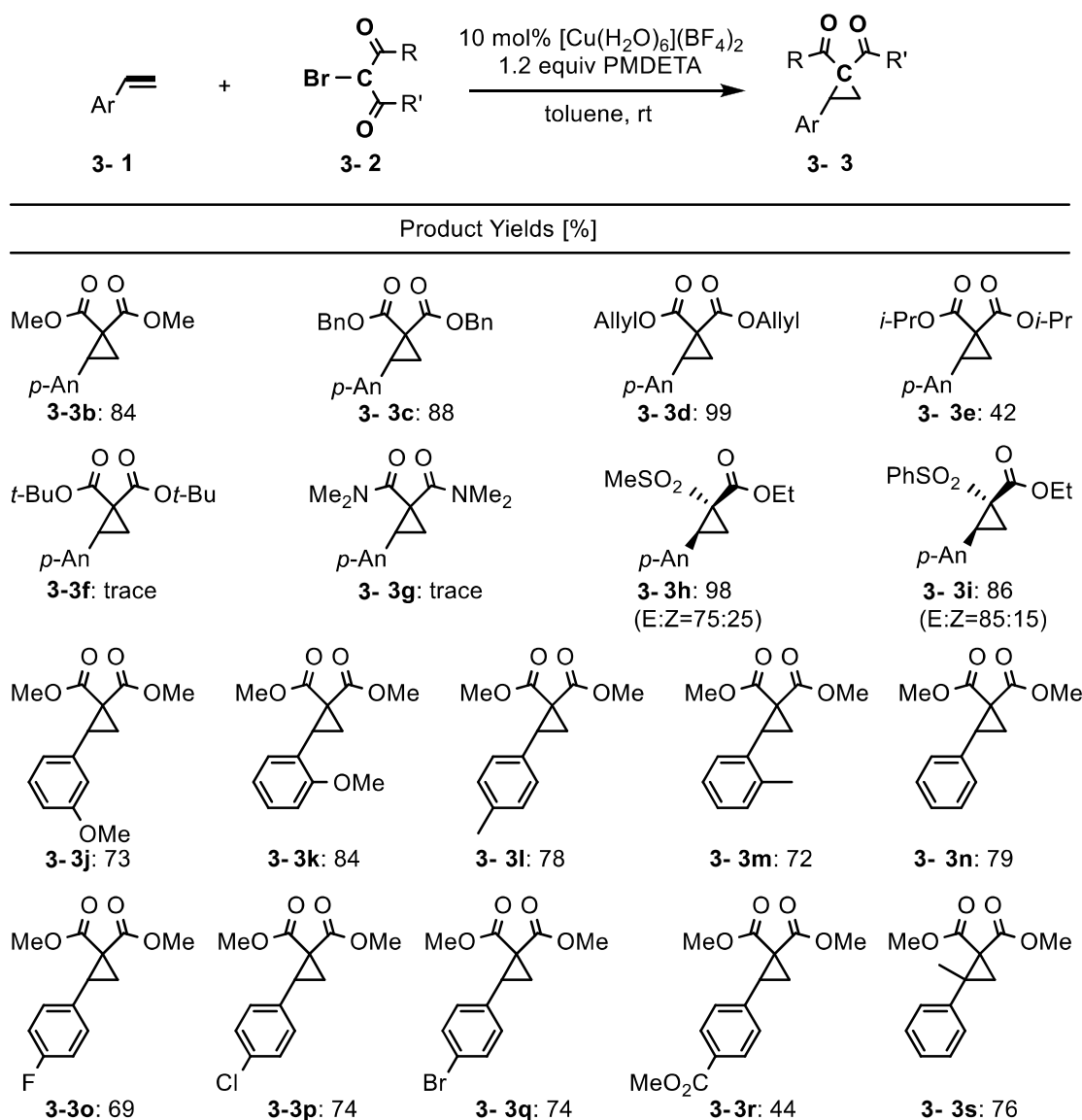
Entry	Copper	収率[%] ^b
1	CuI	91(68 ^d)
2	CuBr	47
3	CuCl	35
6	CuOAc	38
5	CuCN	36
4	CuCl ₂	34
7	CuBr ₂	41 ^c
8	[Cu(6H ₂ O)](BF ₄) ₂	99 ^c
9	-	nr

^a Diethylbromomaronate 2 equiv, Zn 50 mol % , PMDETA 1equiv, toluene 1ml ^b GCMS 収率 ^c TBABr 20 mol % を亜鉛の代わりに用いた ^d 単離収率

3.2.6 銅触媒を用いた[2+1]環化付加反応における基質検討

以上の最適条件を用いて基質検討を行った。まず、スチレンは *p*-メトキシスチレンを持ちいい、アルキルハロゲン化物の検討を行った。マロン酸誘導体では、イソプロピルエステルと *ter*-ブチルエステル(**3-3e**, **3f**)意外は良好な収率が得られた。このふたつの収率が低い理由としては、立体障害が他の基質にくらべると大きいため、ラジカルが発生した後のスチレンに対する付加が遅いため、系中で分解したためではないかと考えた。またアミドを有する基質(**3-3g**)でもごくわずかしか反応が進行しなかった。これはアミドのトルエンに対する溶解度が低いことや、アミドの N 上が銅に配位して、反応を阻害していることが考えられた。また、硫酸エステルを用いたジアステレオ選択的シクロプロパン合成(**3-3h**, **3i**)では、硫酸上の置換基を大きくすればするほど選択性がでるという結果となった。これは硫酸上の置換基と芳香族の置換基が立体的に *E* 体の立体障害が少ないため、このように選択性がでるのではないかと考えた。また、この硫酸エステルでは良好な収率でシクロプロパンを得ることに成功した。次にスチレンについて基質検討をおこなった。ハロゲンジメチルマロン酸エステルを用いて検討を行った。主にスチレン上の電子効果やスチレン上の立体効果について検討した。結果として、電子求引基を有する基質(**3-3r**)は収率が中程度となった。これはラジカルが求電子的な性質を有するのに対して求電子的なスチレンを用いたため、反応が効率的に進行しなかったと考えた。対して電子供与基がついた時は求電子的ラジカル種と電子豊富アルケンの電子的な関係が一致することから、良好な収率が得られ、立体的な効果による収率の差はみられなかったことから、芳香環上の立体は反応に関与しないと考えられる。

Scheme 3-5. 基質検討

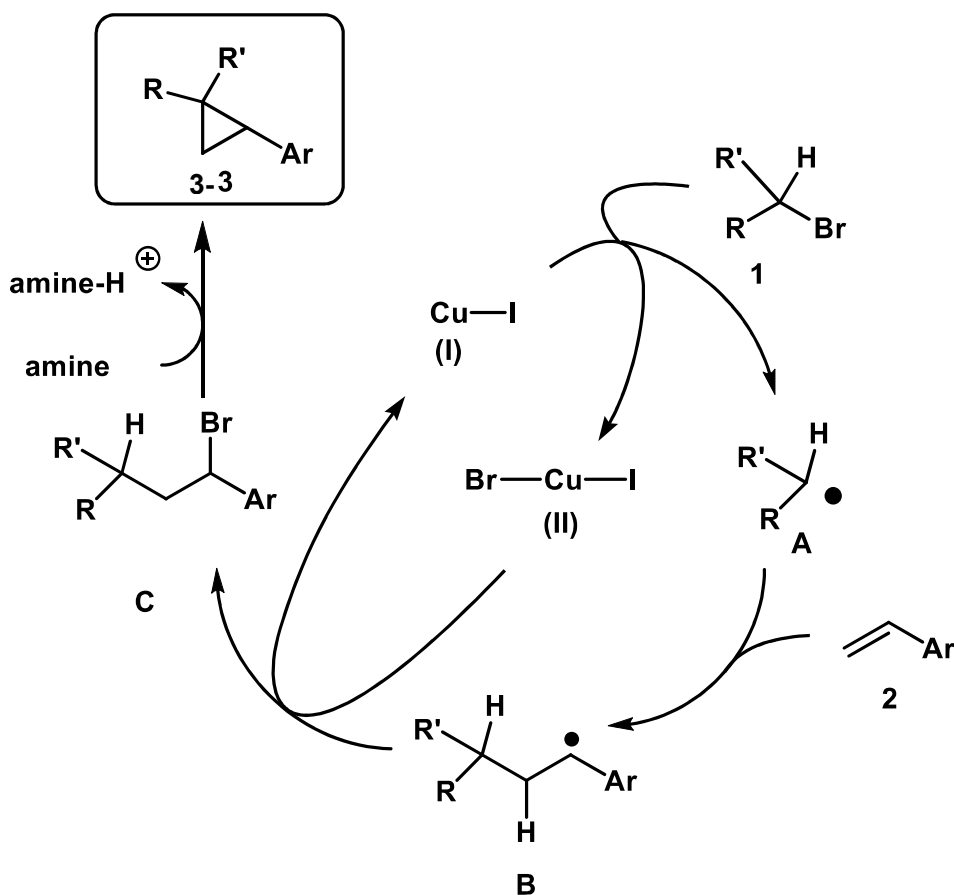


[a] All reactions were carried out for 20 h at rt in toluene with 10 mol% $[\text{Cu}(\text{II})(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$, PMDETA (1.2 equiv), **3-2** (1 equiv) and **3-4** (2.0 equiv). Isolated yields.

3.2.7 反応機構の解明

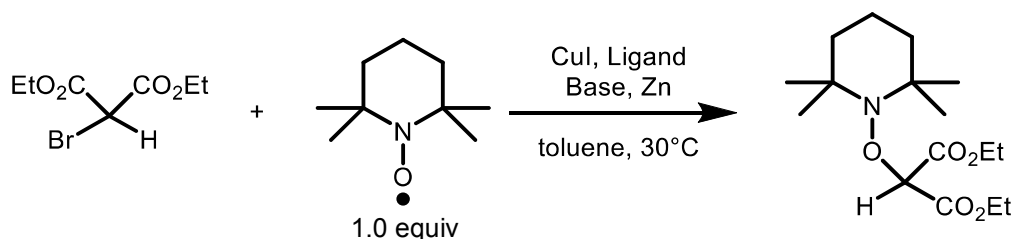
本反応は、ラジカルによる反応機構、酸化的付加による反応機構、カルベンによる反応機構の3つが考えられる。

まずラジカル機構を考える。この触媒サイクルは **Scheme3-6** になると予測される。即ち、ハロゲン化物 **1** と1価のヨウ化銅が反応し、ラジカル種 **A** が生じる。



Scheme 3-6. 考えられる反応機構

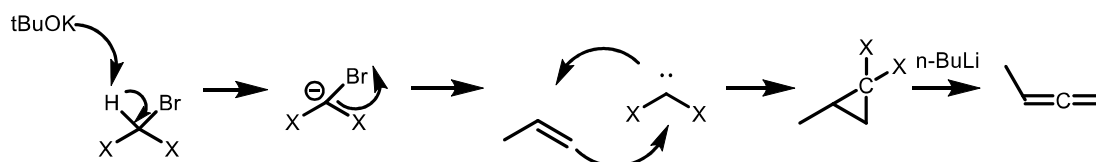
ここでラジカルが生じるのは、同様の銅-アミン触媒系で TEMPO による **A** の捕捉で間接的に証明している(Scheme 3-7)。



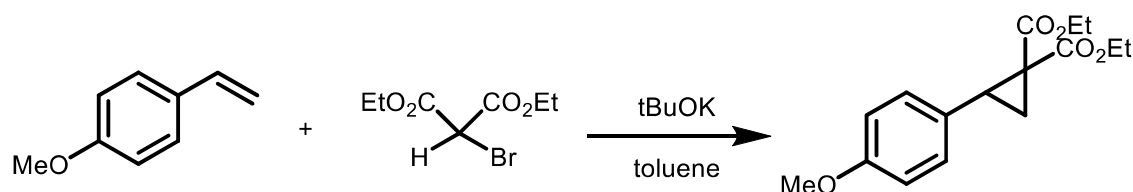
Scheme 3-7. TEMPO による捕捉実験

その後、ラジカル **A** とスチレン **2** が ATRA を起こし、**C** が生じる。この後 2 価の銅は 1 価に還元される。続いて、**R,R'** の根元の水素の酸性度が高いのでその水素が塩基で引き抜かれ、これにより生じたアニオンが分子内で環化を起こすことでシクロプロパン **3** が得られる。副生成物として、**E** の生成物も考えられるが、クルードの NMR や GCMS ではその生成物は確認できなかったため、この反応は起きていないと考えられる。他に考えられる機構としては、カルベンを用いた機構と酸化的付加による機構も考えられる。

カルベンが発生しているか検討するため、Doering-Laflamme Allene Synthesis⁵では、塩基を用いてカルベンを発生させ、アルケンと反応させることでシクロプロパンを得ていた。これを参考にカルベンが発生しているかを確認した。この反応ではトリハロメタンと塩基が反応することでカルベンが生じることが知られている (Scheme 3-8)。本研究では α -ハロマロン酸エステルが特異的に進行することから Doering-Laflamme Allene Synthesis と同様にカルベンの存在が疑われる。そこで、 α -ハロマロン酸エステルと *p*-メトキシスチレンを *t*-BuOK 存在下で反応を行った (Scheme 3-9)。ここでは Scheme 3-8 のように、マロン酸の水素引き抜き後にカルベンが生じると考えられる。しかしながら、この条件では反応は全く進行しなかった。このことから、塩基の作用だけではカルベンのような活性種は発生せず、銅触媒による原子移動型反応で進行している可能性が高いと考えられる。

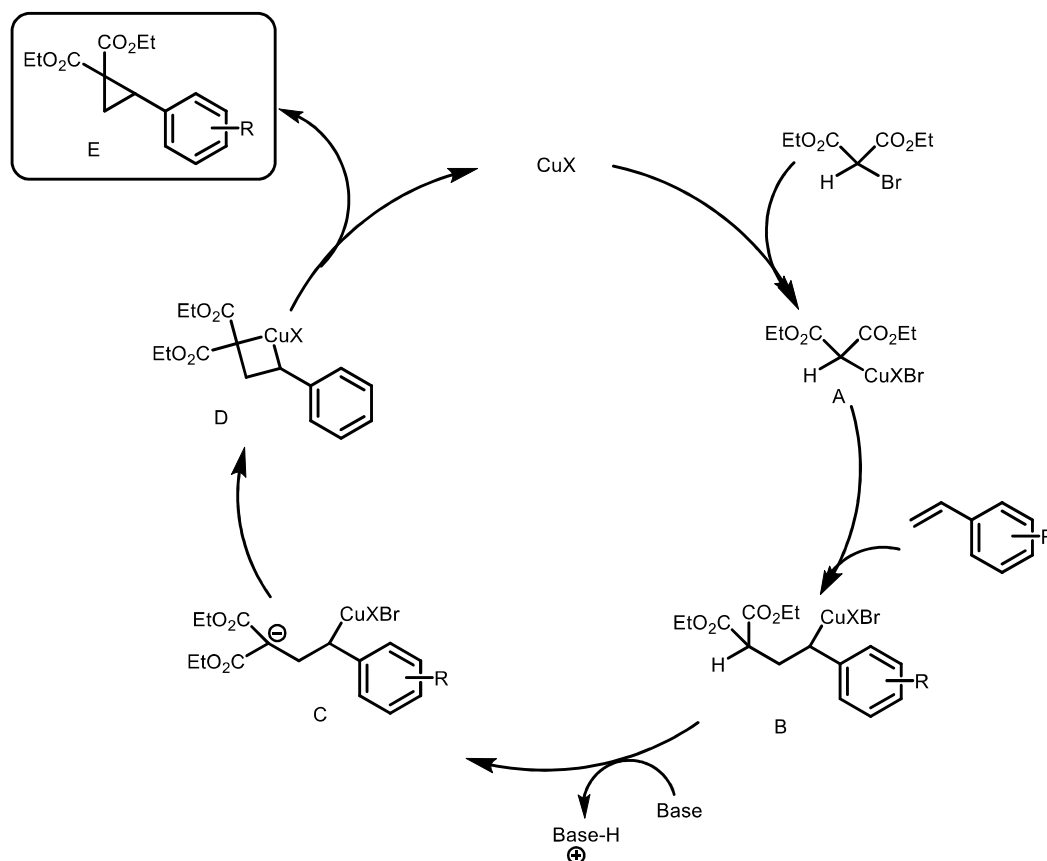


Scheme 3-8. 塩基によるシクロプロパン化



Scheme 3-9. 塩基を用いた環化反応
No Reaction

次に銅錯体のハロエステルへの酸化的付加過程を含む反応機構を考える。まず一価のヨウ化銅がブロモエステルの C-Br 結合酸化的付加し、アルキル銅中間体を生じる。続いて、**A** はスチレンと反応し、**B** を生じる。**B** 中のプロトンが塩基によって引き抜かれ、**C** が生じメタラサイクル中間体 **D** が生成する。最後に **D** が還元的脱離することで生成物が生じ、触媒サイクルが完結する。現在のところ、ラジカル機構が有力と考えているが、すべての証明にはいたっていない。(Scheme 3-10)



Scheme 3-10. 考えられうる反応機構

3.2.8 結論

2章で2級のハロゲンを用いた時に、もし、ベンジル位にハロゲンが付加し、ドーマント種となっているのであれば、分子内環化を引き起こすのではないかと考え、本実験を行ったところ、予想通り、シクロプロパンが得られた。このシクロプロパンは従来、爆発性のあるジアゾ化合物を用いるか、毒性のある亜鉛試薬を用いなければならなかった。しかし、反応剤として、ハロマロン酸を用いる反応例が報告され、非常に容易にシクロプロパンが調整できるようになった。しかし、アルケン側としては、Michael acceptorを用いなければならず、反応に制限があった。そこで、不活性アルケンでも反応が行えるよう、今回の反応開発に取り組んだ。銅触媒を用いたフラン合成は窒素雰囲気下でオレフィン(0.5 mmol)、2級エステルハロゲン化物(1.0 mmol)、 $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})](\text{BF}_4)_2$ (10 mol%)、PMDEAT (0.6 mmol)、TBABr(0.1 mmol)を添加し、溶媒として toluene 1 ml を使い、室温で20時間反応させた時にもっともよい収率を得た。基質検討を行ったところ、傾向としては、電子供与基を有するスチレンを用いた時に収率が向上する傾向が見られた。また、ジアステレオ選択性はそのハロゲンの立体障害に寄与することも分かった。ハロゲン化合物としてはマロン酸誘導体しか用いることができない。ケトンを用いた時、別の化合物になるためである。アミドを用いた時、理由はわからないが、溶解度の問題と、マロン酸誘導体と比較した時に電子豊富なため、ラジカル種になった際の安定性に問題があったのではないかと考えた。

本反応は未だ反応機構について不明な点が多く、その解明が今後の課題としてあげられる。2章と同様に TEMPO によってラジカル種の補足ができれば、ラジカル経由の反応であることが証明できたが、実際は反応阻害にとどまっている。そのため、反応形式が変わる可能性は低いため、ラジカル経由で反応は進行していると考えられる。本章では2章のアルキル化を応用することで、医薬品の骨格としてよく見られるシクロプロパンの合成に成功した。この様に単純なアルキル化だけでなく、環化反応も行える事を示した。今後の課題としては、エステル以外の基質でも検討を行うこと、発生していると予測している2級アルキルラジカルの補足方法を提案することが今後の課題である。また、配位子によってジアステレオ選択性に影響が出ないか検討する。金属上の配位子を模索することで、ジアステレオ選択性が出ることが予測できるため、今後は配位子の検討を行い、ジアステレオ選択的な反応開発が課題になると考えられる。

3.4 参考文献

- [1](a) Simmons, E, H.; Smith, D, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5323. (b) Long, L; Yuan, Y; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13632. (c) Du, H; Long, J; Shi, Y. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2827. (d) Aggarwal, K, V; Fang, Y, G; Meek, G. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4417. (e) Eger, A, W.; Zercher, K, C; Williams, M, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5844. (f) Doyle, P, M.; Protopopova, N, M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 7919. (g) Vilà, M, M; Hanafi, N.; Jiménez, M, J; Larena A, A; Piniella, F, J; Branchadell, V; Oliva, A; Ortuño, M, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3581. (h) Lindsay, G, N, V; Nicolas, C; Charette, B, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972. (i) Huang, G; Xie K; Lee D; Xia Y. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3850. (j) Miki K; Ohe, K; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505. (k) Bianchi, L.; Ghelfi, F; Giorgi, G; Maccagno, M; Petrillo G; Spinelli, D; Stenta M; Tavani C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *28*, 6298-6309
- [2] Masalov, N.; Feng, W.; Cha, J, K. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2365
- [3] (a) McCooey, S, H.; McCabe, T.; Connon, S, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7494. (b) Papageorgiou, C, D.; Dios, M, A, C.; Ley, S, V.; Gaunt, M, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4641. (c) Terrasson, V.; Lee, A, V, D.; Figueiredo, R, M.; Campagnem, J, M. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 7875
- [4] (a) Tang, W; Kwak, Y; Rraunecker, W; Tsarevsky, V, N; Coote, L, M; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10702. (b) Tang, W; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 4953.
- [5] Doering, E.W; LaFlamme, M, P. *Tetrahedron*, **1958**, *2*, 1960

3.4 実験項

1. General procedures

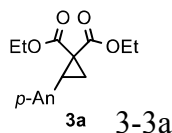
General Information

All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses precoated Kieselgel 60 F254 plates (Merck, 0.25 mm thick) were used; for column chromatography Silica *Flash*® P60 (SiliCycle, 40-63 μm) was used. Visualization was accomplished by UV light (254 nm), ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained using a JEOL 400 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for ^1H NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard $\delta = 7.26$) in CDCl_3 , unless otherwise noted. Chemical shifts for ^{13}C NMR were expressed in parts per million in CDCl_3 as an internal standard ($\delta = 77.16$), unless otherwise noted. High resolution mass analyses were obtained using an ACQUITY UPLC/ TOF-MS for ESI. Anhydrous toluene was purchased from Kanto Chemical Co., Ltd. Other chemicals were purchased from TCI, Aldrich and Wako and directly used from the bottles.

Typical Experimental Procedure for Cyclization

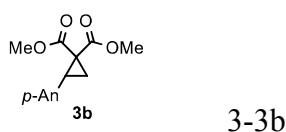
Cooper salt (0.05 mmol), Base (0.6 mmol), and **2** (0.50 mmol) were sequentially added under air to a dram vial equipped with a stir bar. **1** (1.0 mmol), and dried toluene (1.0 mL) were added by syringe, and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere [charged by general N_2 (99.95%) gas flow] for 20 h at the temperature, as shown in the tables. After this time, the contents of the flask were filtered through a plug of silica gel and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc to afford the product **3**.

Diethyl 2-(4-methoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate¹



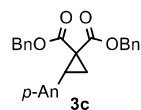
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.68 (dd, $J = 5.1$ and 9.3 Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 5.1$ and 7.9 Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80 – 3.97 (m, 2H), 4.12 – 4.35 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) : 13.7, 14.0, 18.8, 31.7, 37.2, 55.2, 61.0, 61.5, 113.5, 126.6, 129.7, 158.9, 166.8, 170.0.

Dimethyl 2-(4-methoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate²



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.71 (dd, *J* = 5.2 and 9.3 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 5.1 and 8.0 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.77 – 6.82 (m, 2H), 7.08 – 7.14 (m, 2H), **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 19.2, 32.1, 37.0, 52.2, 52.7, 55.1, 113.5, 126.4, 129.5, 158.8, 167.1, 170.2.

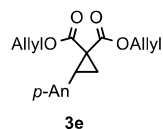
Dibenzyl 2-(4-methoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate



3-3c

IR (neat) 3009, 2931, 1719, 1441 cm⁻¹. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) : 1.73 (dd, *J* = 5.1 and 9.3 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 5.1 and 8.1 Hz, 1H), 3.22 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.68 – 4.88 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 12.4, 1H), 5.25 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.71 – 6.77 (m, 2H), 6.93– 6.99 (m, 2H), 7.07 – 7.12 (m, 2H), 7.17 – 7.27 (m, 3H), 7.28 – 7.35 (m, 5H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): 19.3, 32.3, 37.3, 55.2, 67.1, 67.3, 113.6, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 129.7, 135.3, 135.5, 158.9, 166.6, 169.7. **HRESIMS** calcd. for C₂₆H₂₄O₅Na (M+Na⁺): 439.1521; found 439.1530.

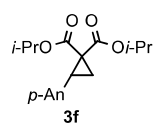
Diallyl 2-(4-methoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate



3-3d

IR (neat) 3083, 2939, 1720, 1648, 1441 cm⁻¹. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) : 1.73 (dd, *J* = 5.1 and 9.3 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 5.2 and 8.1 Hz, 1H), 3.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.20 – 4.38 (m, 2H), 4.65 (ddt, *J* = 1.4, 5.5 and 13.4 Hz, 1H), 4.73 (ddt, *J* = 1.5, 5.5 and 13.4 Hz, 1H), 5.00 – 5.16 (m, 2H), 5.25 (dt, *J* = 1.1 and 10.4 Hz, 1H), 5.31 – 5.40 (m, 1H), 5.46 – 5.59 (m, 1H), 5.93 (ddt, *J* = 5.5, 10.7 and 17.1 Hz, 1H), 6.77 – 6.83 (m, 2H), 7.10 – 7.17 (m, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 19.1, 32.1, 37.1, 55.1, 65.8, 66.0, 113.5, 118.1, 118.2, 126.3, 129.7, 131.6, 131.7, 159.0, 166.3, 169.5. **HRESIMS** calcd. for C₁₈H₂₀O₅Na (M+Na⁺): 339.1208; found 339.1208.

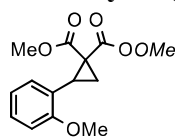
Diisopropyl 2-(4-methoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate



3-3f

IR (neat) 2980, 2936, 1714, 1463 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) : 0.75 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.62 (dd, $J = 5.1$ and 9.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 5.1$ and 7.9 Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.73 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.08 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.74 – 6.84 (m, 2H), 7.09 – 7.18 (m, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) : 18.5, 21.2, 21.3, 21.7, 21.7, 31.2, 37.6, 55.2, 68.4, 69.1, 113.4, 126.7, 129.7, 158.8, 166.3, 169.6. **HRESIMS** calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 343.1521; found 343.1524.

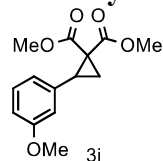
Dimethyl 2-(2-methoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate²



3h 3-3h

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : 1.73 (dd, $J = 5.1$ and 9.2 Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 5.2$ and 8.5 Hz, 1H), 3.30 – 3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.76 – 6.90 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.18 – 7.25 (m, 1H). **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) : 18.7, 28.5, 36.2, 52.0, 52.6, 55.5, 110.1, 119.9, 123.2, 127.9, 128.6, 159.2, 167.4, 170.5.

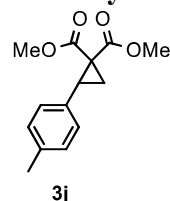
Dimethyl 2-(3-methoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate



3-3i

IR (neat) 3002, 2952, 1721, 1434 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) : 1.73 (dd, $J = 5.1$ and 9.3 Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 5.0$ and 8.0 Hz, 1H), 3.20 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.72 – 6.83 (m, 3H), 7.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H). **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) : 19.4, 32.6, 37.3, 52.4, 52.9, 55.3, 113.3, 114.1, 120.7, 129.2, 136.3, 159.5, 167.1, 170.3. **HRESIMS** calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 287.0895; found 287.0889.

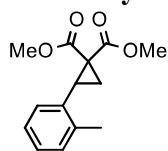
Dimethyl 2-(*p*-tolyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate³



3-3j

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.72 (dd, *J* = 5.1 and 9.3 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 5.3 and 8.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.07 (s, 4H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 19.3, 21.2, 32.5, 37.2, 52.3, 52.9, 128.4, 129.0, 131.5, 137.1, 167.2, 170.4.

Dimethyl 2-(*o*-tolyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate⁴

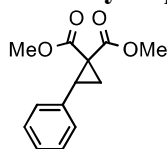


3k

3-3k

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.72 (dd, *J* = 5.3 and 9.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 5.1 and 8.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 – 7.19 (m, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 18.6, 19.3, 31.4, 36.2, 52.0, 52.8, 125.5, 127.3, 127.6, 129.7, 132.7, 139.0, 167.1, 170.5.

Dimethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate²

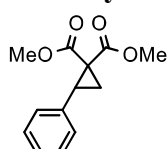


3l

3-3l

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.74 (dd, *J* = 5.3 and 9.3 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 5.3 and 8.1 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.15 – 7.31 (m, 5H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 19.2, 32.7, 37.3, 52.3, 52.9, 127.5, 128.3, 128.5, 134.7, 167.1, 170.3.

Dimethyl 2-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate³

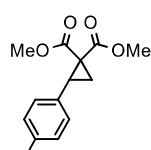


3m

3-3m

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.74 (dd, *J* = 5.2 and 9.3 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 5.2 and 8.0 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.90 – 7.04 (m, 2H), 7.12 – 7.21 (m, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 19.3, 31.8, 37.2, 52.4, 52.9, 115.2 (d, *J* = 22 Hz, 2C), 130.2 (d, *J* = 8 Hz, 2C), 130.4 (d, *J* = 3 Hz, 2C), 162.21 (d, *J* = 246 Hz, 2C), 167.0, 170.2.

Dimethyl 2-(4-chlorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate²

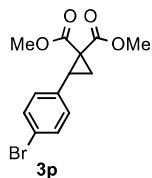


3n

3-3n

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.74 (dd, *J* = 5.2 and 9.2 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 5.3 and 8.0 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.11 – 7.15 (m, 2H), 7.23 – 7.26 (m, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 19.2, 31.8, 37.3, 52.5, 53.0, 128.5, 129.9, 133.2, 133.4, 166.9, 170.1.

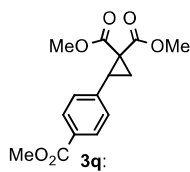
Dimethyl 2-(4-bromophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate³



3-3p

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.74 (dd, *J* = 5.2 and 9.3 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 5.4 and 8.0 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.99 – 7.13 (m, 2H), 7.32 – 7.45 (m, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 19.2, 31.9, 37.3, 52.5, 53.0, 121.5, 130.3, 131.4, 133.8, 166.9, 170.1.

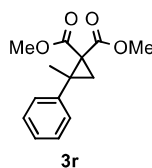
Dimethyl 2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate⁵



3-3q

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.78 (dd, *J* = 5.2 and 9.2 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 5.2 and 8.0 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 19.3, 32.2, 37.6, 52.2, 52.5, 53.0, 128.5, 129.3, 129.5, 140.1, 166.8, 170.0.

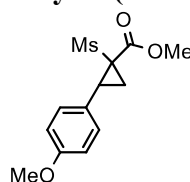
Dimethyl 2-methyl-2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate³



3-3s

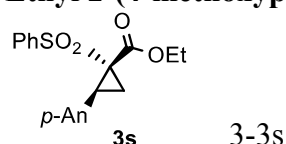
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.52 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.19 – 7.24 (m, 1H), 7.25 – 7.30 (m, 4H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 24.4, 24.9, 38.2, 40.5, 52.2, 52.7, 127.2, 128.3, 141.2, 168.1, 168.9.

Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-1-(methylsulfonyl)cyclopropanecarboxylate



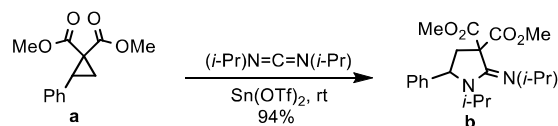
IR (neat) 2934, 1722, 1440, 1303 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , for major isomer) : 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.27 - 2.36 (m, 2H), 3.11 - 3.18 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.84 - 4.00 (m, 2H), 6.81 - 6.85 (m, 2H), 7.11 - 7.18 (m, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3 , for major isomer) : 13.5, 15.8, 32.1, 41.3, 50.6, 55.2, 62.1, 113.8, 124.6, 129.9, 159.4, 164.4. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , for minor isomer) : 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.23 (dd, $J = 5.8$ and 9.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 5.8$ and 8.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.85 - 6.89 (m, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3 , for minor isomer) : 13.9, 15.4, 35.0, 41.4, 49.6, 55.1, 62.5, 113.6, 122.7, 131.0, 159.5, 167.1. **HRESIMS** calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$):321.0773; found 321.0771.

Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-1-(phenylsulfonyl)cyclopropanecarboxylate



IR (neat) 2934, 1723, 1444, 1304 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , for major isomer) : 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.36 (dd, $J = 5.6$ and 8.5 Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 5.6$ and 10.1 Hz, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.72 - 6.78 (m, 2H), 6.95 - 7.02 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 2H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3 , for major isomer) : 13.4, 17.6, 32.5, 52.1, 55.2, 61.7, 113.7, 124.8, 128.8, 129.3, 129.9, 133.7, 139.9, 159.2, 163.9. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , for minor isomer) : 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.28 (dd, $J = 5.4$ and 9.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 5.5$ and 9.2 Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.12 - 4.25 (m, 2H), 6.84 - 6.89 (m, 2H), 7.20 - 7.25 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H). **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3 , for minor isomer) : 13.8, 18.2, 36.2, 51.1, 55.3, 62.3, 113.4, 123.1, 128.1, 129.2, 131.5, 133.2, 140.1, 159.5, 167.0. **HRESIMS** calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_1\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 361.1110; found 361.1113.

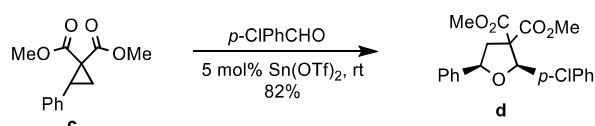
2.1 シクロプロパンaの環拡張⁶



Tin(II) trifluoromethanesulfonate (0.01 mmol) と dichloromethane (0.23 mL) を量り取り、窒素置換をおこなった。その後a(0.25mmol)の溶液と dichloromethane (0.62 mL) でとかした N,N-diisopropylcarbodiimide (0.28 mmol) をシリンジで加えた。これを室温で20時間攪拌させた。dichloromethane (3.0 mL) と MeOH (1.0 mL) で抽出した後、シリカゲルでろ過をし濃縮した。それを dichloromethane/MeOH でフラッシュクロマトグラフィーを用いて生成物b(94%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.31 (dd, *J* = 7.3 and 12.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 7.0 and 12.8 Hz, 1H), 3.48 (pent, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.00 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 5H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 19.14, 19.72, 24.32, 24.66, 43.43, 47.31, 47.31, 51.47, 59.85, 60.55, 127.09, 127.85, 128.61, 143.92, 151.55, 169.35, 169.83.

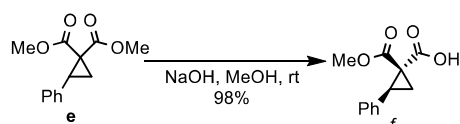
2.2 アルデヒドを用いた拡張⁷



Tin(II) trifluoromethanesulfonate (0.017 mmol)とdichloromethane (0.25 mL)をバイアルに加え窒素置換をおこなった。その後**c**(0.34 mmol)とp-chlorobenzaldehyde (1.0 mmol) dichloromethane (0.25 mL)に溶解させ加えた。これを室温で20時間反応させ、酢酸エチルで抽出し、シリカゲルでろ過をした。その後に濃縮してフラッシュクロマトグラフィーで精製して生成物**d**(0.28 mmol, 82%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) : 2.75 (dd, $J = 6.2$ and 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 10.5$ and 13.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.95 (dd, $J = 6.2$ and 10.5 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.28 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.38 (m, 1H), 7.39 – 7.47 (m, 4H), 7.52 – 7.57 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) : 42.6, 52.3, 53.0, 66.1, 79.9, 83.8, 126.5, 128.0, 128.2, 128.4, 128.6, 133.9, 136.1, 139.6, 169.2, 171.3.

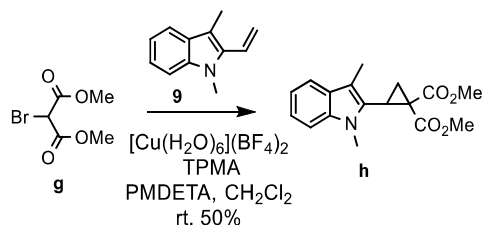
2.3 立体選択的な加水分解⁸



3n (0.43 mmol)とNaOH (0.52 mmol)をバイアルに量り取り、窒素置換をおこなった。その後、MeOH(0.3ml)をシリンジで加え室温で20時間攪拌させた。反応後、塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。シリカゲルでろ過をして濃縮後、Hexan/EtOAcを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製し、生成物**f**(0.42 mmol, 98%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) : 2.34 (dd, $J = 4.8$ and 9.3 Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 4.8$ and 8.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.36 (m, 5H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3) : 21.2, 33.6, 40.6, 52.5, 127.9, 128.3, 129.2, 134.0, 170.7, 173.4.

2.4 Borreverine誘導体である中間体hの合成



$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_2$ (0.050 mmol)とTPMA (0.025 mmol)をバイアルに加え、窒素置換をおこなった。次に**9** (0.50 mmol), **g** (1.0 mmol), PMDETA (0.60 mmol)とdried toluene (1.0 mL)をシリンジで加え、室温で20時間攪拌させた。これを酢酸エチルで抽出し、濃縮させた後、hexane/EtOAcでフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し、生成物**h**(0.25 mmol, 50%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.93 (dd, *J* = 4.9 and 9.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.52 (dd, *J* = 4.9 and 8.3 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.06 (ddd, *J* = 1.1, 6.8 and 7.8 Hz, 1H), 7.15 – 7.24 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) : 9.0, 20.0, 25.0, 29.8, 34.9, 52.3, 53.0, 108.6, 110.0, 118.7, 121.7, 128.2, 128.5, 136.9, 167.0, 170.2

Reference

- [1] X. He, G. Qiu, J. Yang, Y. Xiao, Z. Wu, G. Qiu, X. Hu, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3818-3830.
- [2] F. González-Bobes, M. D. B. Fenster, S. Kiau, L. Kolla, S. Kolotuchin, M. Soumeillant, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 813-816.
- [3] C. Zhu, A. Yoshimura, L. Ji, Y. Wei, V. N. Nemykin, V. V. Zhdanin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3170-3173.
- [4] C. Deng, L.-J. Wang, J. Zhu, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11620-11623.
- [5] P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Soc. Chem.* **2008**, *130*, 8642-8650.
- [6] A. F. G. Goldberg, N. R. O'Connor, R. A. Craig II, B. M. Stoltz *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5314-5317.
- [7] a) P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, A. T. Parsons, W. Li, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8642-8650.
- [8] M. R. Emmett, M. A. Kerr, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4180-4183; b) M. L. Izquierdo, I. Arenal, M. Bernabe, E. F. Alvarez, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 215-220.
- [9] H. Xiong, H. Xu, S. Liao, Z. Xie, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 7851-7854.

第 4 章

~銅触媒を用いたジヒドロフラン合成と 4 置換ア
ールフランおよびチオフェン合成への応用展開~

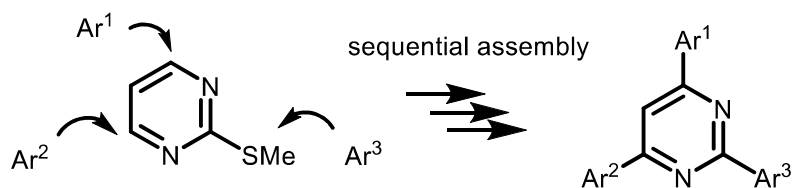
4.1. 序論

4.1.1 多置換アリール複素芳香環合成の現状

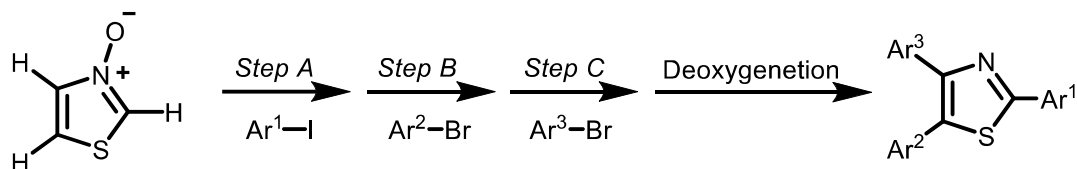
スチレンに対して2級のハロケトンを用いると、3章のようなシクロプロパンでなく、ジヒドロフランが生成することが分かった。銅触媒によって生じるラジカル種によるアルケン官能基化の知見を深めるため、また、フラン骨格は液晶材料に用いられているため、その新規合成法を提案するため、反応開発を行なった。

多置換フランは、その構造が様々な生理活性物質に含まれるため^[1]、合成価値の高い分子である。それ故に、数多くの置換フラン合成法が開発されてきたが、位置異性体に対しての効果的なアクセス手法は確立していなかった。近年では、フラン以外の複素芳香環においては位置選択的なアリール置換が達成されている^[2] (**Scheme 4-1**)。例えば、Itami らは、2-メチルチオピリミジンをプラットフォームとした3つの異なるアリール基導入を達成している (**Scheme 4-1, 上段**)。π-システムの拡張により発光特性を有するため、電子デバイス等への応用が期待されている。また Fagnou らは、チアゾールの C2, C5, C4 への異なるアリール基導入を報告している (**Scheme 4-1, 中段**)。出発原料をチアゾール N-オキシドにすることで、通常のチアゾールと比べると HOMO が低下するため、この効果を利用した優れた手法といえる。さらに Itami らは、3-メトキシチオフェンを原料としたテトラアリールチオフェン類の合成も達成している。配位子の選択によりアリール基導入に対する位置選択性をコントロールしており、続くカップリング反応も円滑に進行している。そして、合成したテトラアリールチオフェン類からヘキサアリールベンゼンへの誘導化にも成功している (**Scheme 4-1, 下段**)。このように、この分野の研究は数多く報告されているものの、その一方で、依然として多置換アリールフランのプログラム合成については困難を極めていた。

K. Itami et al. (2004) [2a]

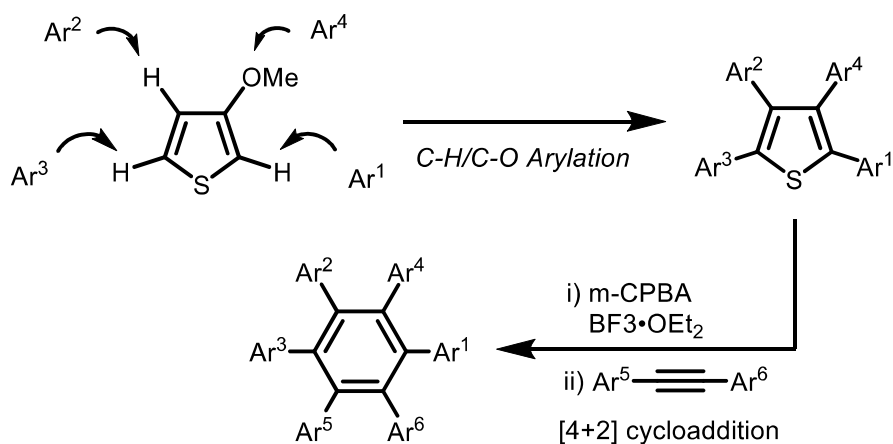


K. Fagnou et al. (2008) [2b]



K. Itami et al. (2009) : Synthesis of Tetraarylthiophenes [2d]

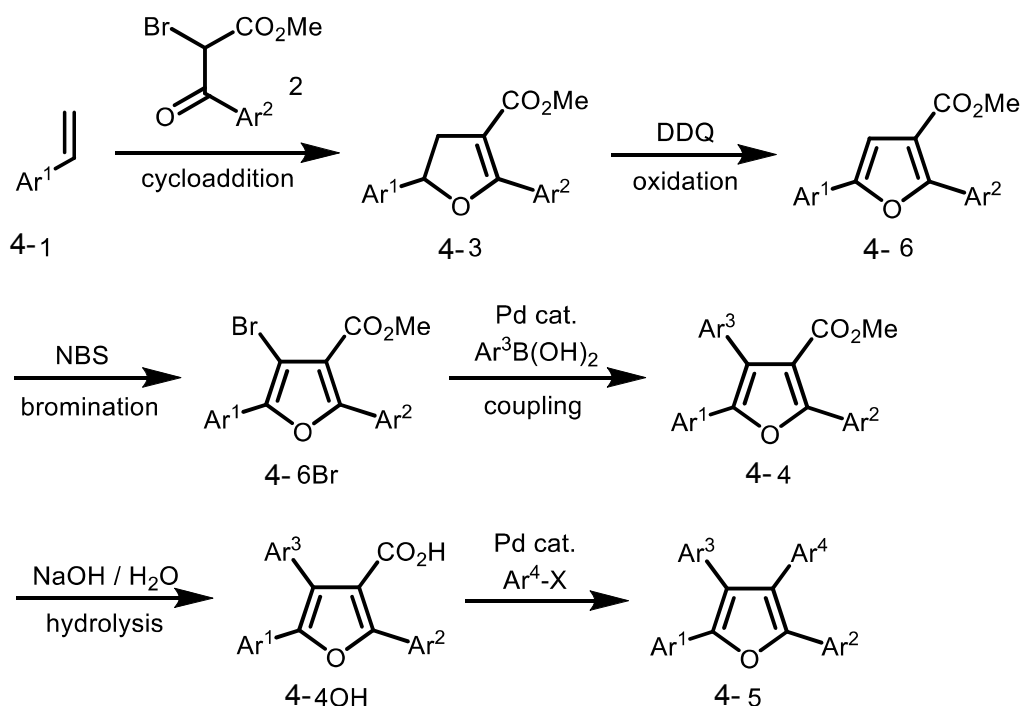
K. Itami et al. (2015) : Synthesis of Hexaarylbenzenes [2e]



Scheme 4-1. 複素芳香環に対する位置選択的なアリール導入法

4.1.2 本研究内容

前節で述べたように、フランへの位置選択的なアリール基の導入は達成されておらず、解決すべき課題であった。これに対し今回我々は、まずスチレン類 **4-1** とケトエステル類 **4-2** の環化付加による新規ジヒドロフラン合成法の開発を計画した。これにより、異なる2つのアリール基の導入が可能と考えた。さらに酸化および臭素化を経て、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を進行させることで、3つ目のアリール基の導入を試みた。最後に、エステル加水分解と、続く脱炭酸カップリング反応により、様々な多置換アリールフラン **4-5** を合成できるのではないかと考え、研究に着手した (**Scheme 4-2**)。

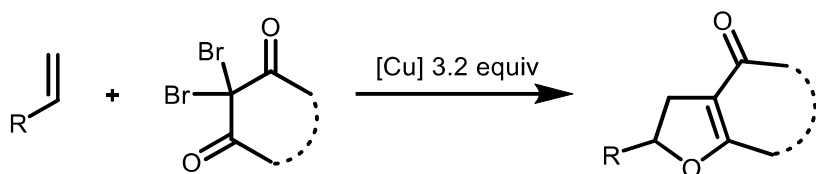


Scheme 4-2. 多置換アリールフランの合成ルート

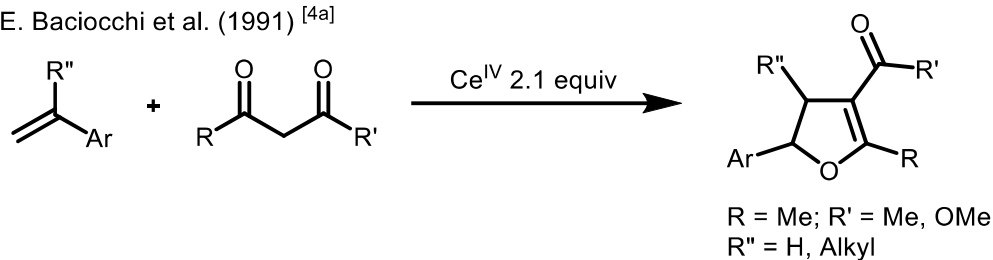
4.1.3. 従来のジヒドロフラン合成法

今回報告するテトラアリールフラン合成において鍵となるのは、一段階目のスチレン類 **1** とケトエステル類 **2** による形式的な[3+2]環化付加反応により、首尾よくジヒドロフラン類 **3** を生成させること^[3]である (**Scheme 4-2**)。従来、ジヒドロフラン類は、1,3-ジカルボニル化合物に対して大過剰の金属塩を作用させることで合成されてきた (**Scheme 4-3**)^[4]。例えば Kawabata らは、銅塩を 3.2 当量用いており (**Scheme 4-3, 上段**)^[4c]、他方で Biciocchi らは、セリウム塩を 2.1 当量用いている (**Scheme 4-3, 下段**)^[4a]。

N. Kawabata et al. (1984)^[4c]

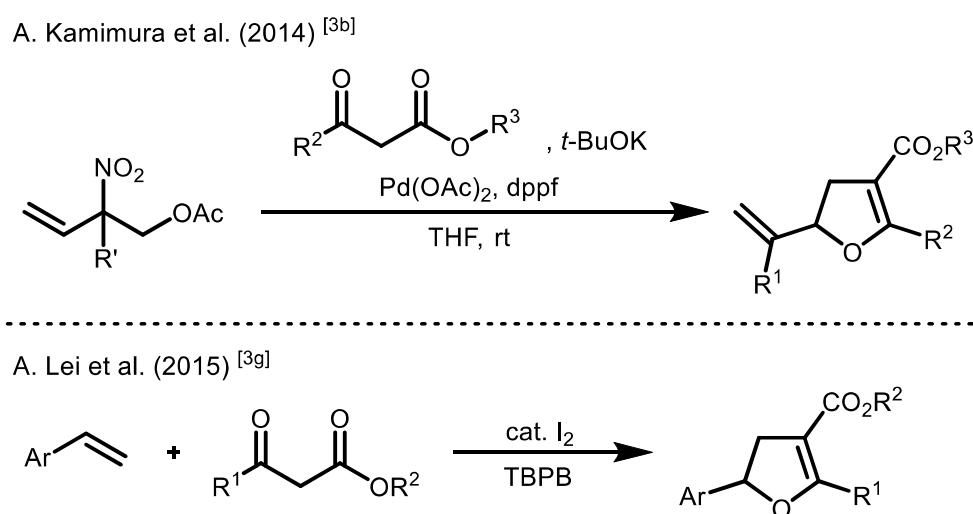


E. Baciocchi et al. (1991)^[4a]



Scheme 4-3. 過剰量の金属塩を用いるジヒドロフラン合成法

この問題を解決するため、近年では、触媒反応を用いるジヒドロフラン合成法が開発され、注目を集めている (Scheme 4-4)。Kamimura らは、パラジウム触媒による基質としてアリルニトロ化合物を用いた 2,3-ジヒドロフラン類の合成を達成している (Scheme 4-4, 上段) [3b]。しかしながら、位置異性体や副生成物の制御が難しく、基質の適用範囲が狭くなってしまったといった問題点を抱えている。また、Lei らは、ヨウ素を触媒としたジヒドロフラン合成を報告しているが、全体的に収率が低いため、より効果的な合成法の開発が必要である。その収率を考えると、ハロゲン化した原料を用いた合成法を開発した方が、より効率が良いと考えた。

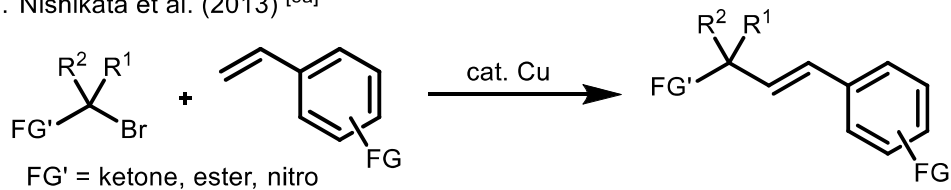


Scheme 4-4. 触媒を用いるジヒドロフラン合成

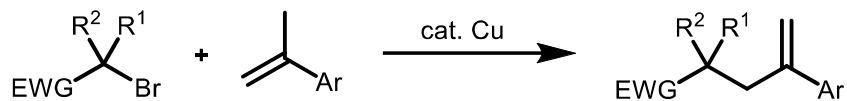
4.1.4. 作業仮説

我々の研究室では以前より、ATRA を用いた新規反応開発を進めてきた (Scheme 4-5) ⁵。2013 年には、銅触媒存在下、 α -ブロモカルボニル化合物とスチレン類を反応させることで、スチレン類の 3 級アルキル化を達成している [5a]。また 2014 年には、同様の反応を α -メチルスチレンに適用することで、位置選択的な *exo*-メチレン基質の合成に成功している [5b]。いずれの反応においても、アルキルハロゲン基質と銅-アミン系触媒により 3 級アルキルラジカル種を生成し、このラジカル種のスチレン類への付加と、続くアミンによる脱離反応が進行することで反応は完結する。

T. Nishikata et al. (2013) ^[5a]

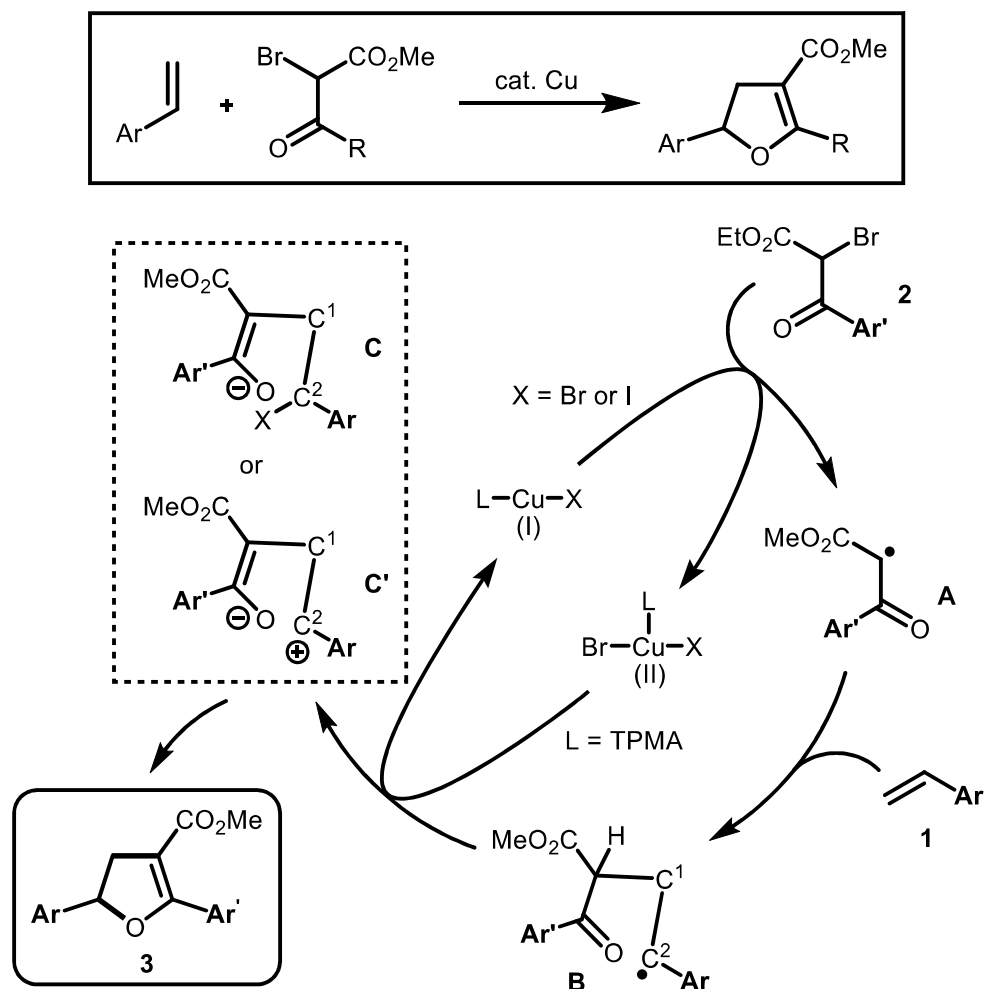


T. Nishikata et al. (2014) ^[5b]



Scheme 4-5. 銅触媒によるスチレン類の3級アルキル化

これらの研究結果を踏まえ、我々はハロゲン基質として2-ブロモケトエステル類を用いることで、スチレン類との形式的な[3+2]-環化付加が効率よく進行するのではないかと考えた (**Scheme 4-6**)。



Scheme 4-6. 銅触媒による環化付加反応の推定反応機構

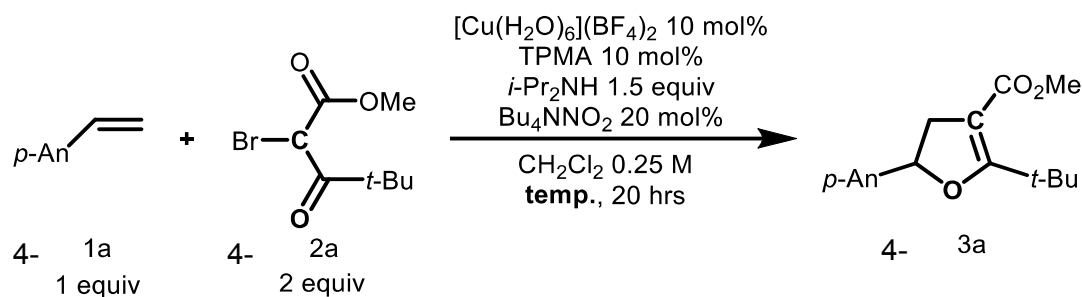
本反応は中間体 **A** を介する典型的な ATRA^[6]に従って進行すると推測される。まず、一価銅と2-ブロモケトエステル類**2**の反応によりアルキルラジカル種**A**が生成する。その後、**A**のスチレン類**1**への付加により、ラジカル中間体**B**が生じる。中間体**B**は2価銅と反応することで中間体**C**を形成するか、2価銅による酸化をうけることで中間体**C'**を形成する。同時に、再び一価銅が生じるため、触媒サイクルが完成する。最後に、中間体**C**もしくは**C'**の分子内環化反応が進行することで所望の生成物**3**を与える。

4.2. 結果と考察

4.2.1. 銅触媒を用いた[3+2]環化付加反応における条件検討

作業仮説に則り、収率の向上を目指して様々な条件の検討を行った。はじめに反応温度の検討を開始した (**Table 4-1**)。温度を 20°Cから 80°Cまで上げたところ、温度上昇に伴い収率が向上し、80°Cのとき生成物**4-3a**が 87%で得られた (**Table 4-1, entry 1-4**)。これは、分子に高いエネルギーが加わることで溶質の衝突回数が増加し、ラジカル種の発生や付加反応が素早く進行したためと考えている。しかしながら、温度を 100°Cまで上昇させると、予想に反し、収率の低下がみられた (**Table 4-1, entry 5**)。高すぎる温度はむしろ、反応基質の高分子化を誘発してしまう可能性があり、低収率の原因と推測できる。

Table 4-1. 温度検討

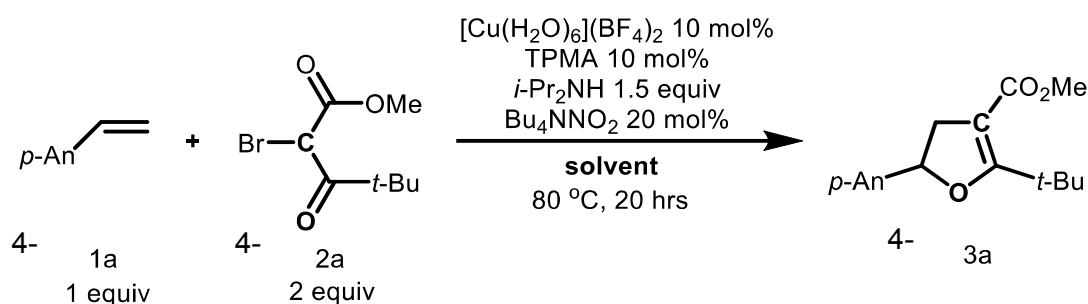


entry	temp.	Yield [%] ^a
1	20	46
2	40	63
3	60	76
4	80	87
5	100	60

^aNMR Yield.

以上の結果より、最適温度を 80 °C として、溶媒検討に移った (Table 4-2)。無極性溶媒であるトルエン (toluene) を用いたところ、収率は 33% であった (Table 4-2, entry 1)。無極性溶媒にはイオン性物質は溶けないため、溶解の問題で収率が向上しなかったと考えられる。次に、非プロトン性極性溶媒である 1,4-ジオキサン (1,4-dioxane) を用いたところ、これも収率の向上はみられなかった (Table 4-2, entry 2)。1,4-dioxane には 2 つの酸素原子が存在するため、その非共有電子対が銅に配位することで触媒機能の低下を促し、反応を阻害したと考えられる。プロトン性極性溶媒であるメタノール (MeOH) を用いた場合でも、収率に変化はなかった (Table 4-2, entry 3)。プロトン性溶媒では反応中間体 **C** もしくは **C'** のカチオンを安定化してしまい (Scheme 4-6)、その後の求核攻撃を進行しにくくしていると推測できる。また、ケト-エノール互変異性の平衡に関しては、溶媒の極性が小さいほどエノール側へ偏ることが知られているため、MeOH は中間体 **C** もしくは **C'** の構造を形成しづらくした可能性もある。一方で、極性溶媒であるジクロロメタン (CH₂Cl₂) を用いると、劇的に収率が向上し、所望の生成物 **4-3a** を 87% で与えた (Table 4-2, entry 4)。CH₂Cl₂ は非プロトン性であり、MeOH のようにカチオンを安定化することはない。また、溶解力も強いため、加えた試薬が十分に反応系へ関与できたと考えられる。さらに、ケト-エノール互変異性化平衡定数も MeOH ほど小さくはなく、これらのバランスにより、CH₂Cl₂ が良好な収率を与えたと考えている。以上の結果より、最適溶媒を CH₂Cl₂ として、添加剤検討に移った。

Table 4-2. 溶媒検討

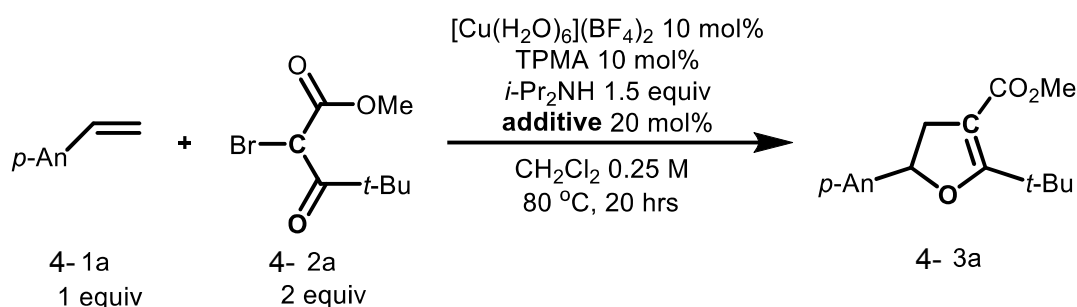


entry	solvent	Yield [%] ^a
1	toluene (0.5 M)	33
2	1,4-dioxane (0.5 M)	29
3	MeOH (0.5 M)	29
4	CH ₂ Cl ₂ (0.25 M)	87

^aNMR Yield.

添加剤は、界面活性剤として銅の溶解を促す目的で検討を行った。様々なアンモニウム塩を検討したが、硝酸テトラブチルアンモニウム (Bu_4NNO_2) を添加した場合に最も高収率となり、所望の生成物 **3a** を 87% で与えた (**Table 4-3, entry 1-5**)。また、添加剤を加えずに反応させたところ、著しい収率の低下がみられた (**Table 4-3, entry 6**)。実際のところ、アンモニウム塩に関しては未だ明確な作用は分かっていないが、亜硝酸イオンが 2 価銅の還元剤として働く、もしくは系中での一電子移動を促進しているといった可能性もあると考えている。いずれにしても、**entry 6** の結果から、アンモニウム塩の必要性は明らかである。

Table 4-3. 添加剤検討



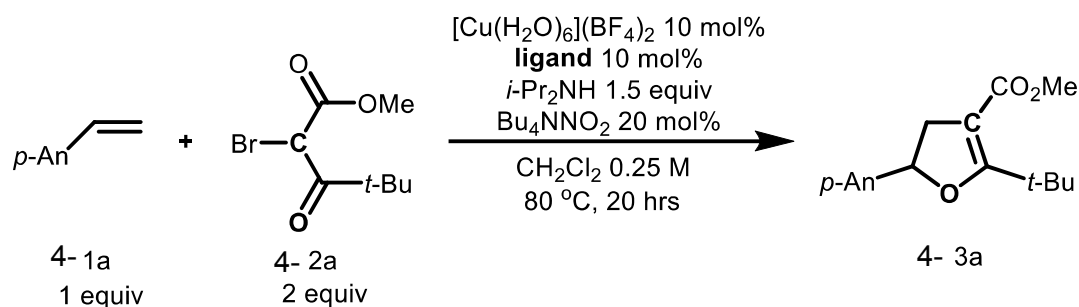
entry	additive	Yield [%] ^a
1	Bu_4NBF_4	85
2	Bu_4NPF_6	38
3	Bu_4NI	19
4	Bu_4NBr	13
5	Bu_4NNO_2	87
6	none	20

^aNMR Yield.

従って、最適な添加剤を Bu_4NNO_2 とし、配位子の検討に移った (**Table 4-4**)。まず、配位子としてトリス (2-ピリジリメチル) アミン (TPMA) を用いた際の当量検討を行った。5-20 mol % の範囲を検討した結果、収率に目立った差はなかったが、10 mol % のときに 87% と最も良い収率を与えた (**Table 4-4, entry 1-3**)。TPMA よりもラジカル発生効率が高いとされるトリス [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミン (Me_6TREN) を用いることで収率の向上を図ったが、期待に反し、むしろ収率の低下を引き起こした (**Table 4-4, entry 4**)^[7]。この結果から、高すぎるラジカル発生効率は目的の ATRA 反応に競合するラジカル重合反応を促進し、収率の低下をもたらすと考えられる。続いて、窒素原子数が 2~3 の配位子を用いて反応を行ったが、いずれ

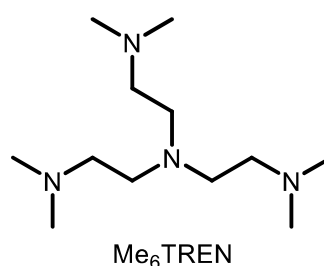
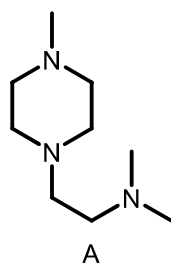
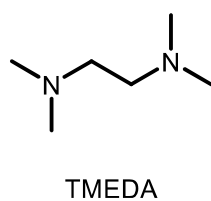
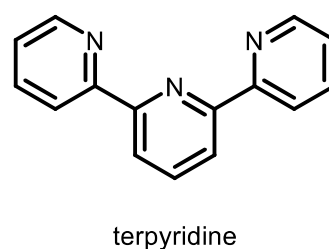
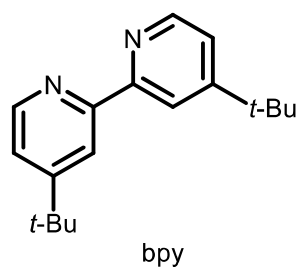
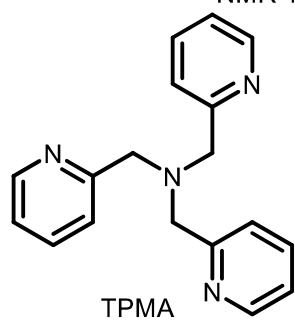
も低収率であった (**Table 4-4, entry 5-8**)。配位数等の影響も考えられるが、やはり効率的にラジカルを発生させるためにある程度の電子供与性が必要なはずであり、その点において TPMA に及ばなかったと推測できる。また、ホスフィン配位子を用いて反応を行ったが、収率は向上しなかった (**Table 4-4, entry 9-10**)。

Table 4-4. 配位子検討



entry	ligand	Yield [%] ^a
1	TPMA (5 mol%)	82
2	TPMA	87
3	TPMA (20 mol%)	81
4	Me ₆ TREN	72
5	A	25
6	bpy	47
7	terpyridine	24
8	TMEDA	22
9	PhP(CH ₂ CH ₂ PPh ₂) ₂	17
10	P(CH ₂ CH ₂ PPh ₂) ₃	14

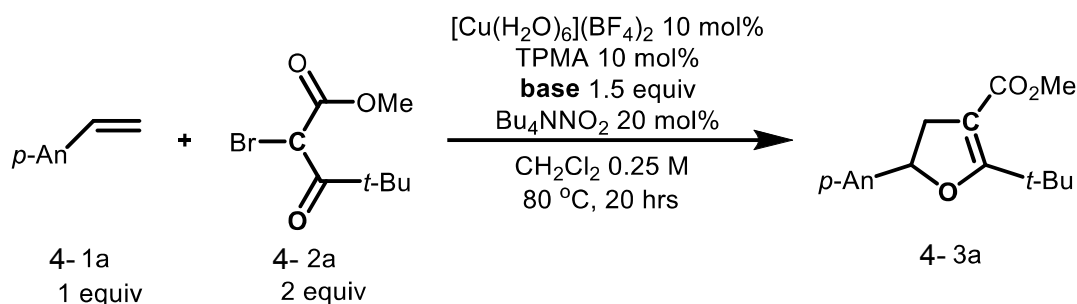
^aNMR Yield.



以上の結果より、最適配位子を TPMA として、塩基の検討に移った。第一級アミンを用いて検討を行ったところ、イソプロピルアミン (*i*-PrNH₂) よりも *tert*-ブチルア

ミン (*t*-BuNH₂) の方が良い収率となり、アルキル鎖の立体が反応に影響を与えることが示唆された (**Table 4-5, entry 1-2**)。続いて第2級アミンを用いたところ、第一級アミンと比較すると全体的に良好な収率を示し、ジイソプロピルアミン (*i*-Pr₂NH) のときに87%と最も良い収率となった (**Table 4-5, entry 3-5**)。環状アミンであるピペラジン (piperazine) を用いたときは、収率が低下した (**Table 4-5, entry 6**)。piperazine が2座配位子として作用することで反応を阻害した可能性がある。また、第3級アミンのトリエチルアミン (Et₃N) では、全く反応が進行しなかった (**Table 4-5, entry 7**)。推定反応機構において、アミンはラジカル中間体 **B** からプロトンを引き抜く役割を担っていると考えられる。第3級アミンは立体障害のために中間体 **B** に接近しにくく、そのために反応が進行しなかったのではないかと考えている。また、もう一つの役割として2価銅を還元することが挙げられる。本反応において、2価銅を用いて[3+2]-環化付加を進行させるためには2価銅を一価銅に還元しなければならないが、系中には低原子価金属やスズ(II)、グルコース、ヒドラジン、アスコルビン酸等の還元剤は存在しない。しかしながら、Weissらにより、過剰量のアミンにより2価銅が還元され一価銅が形成されることが報告されている^[8]。従って、これらの役割を同時に担えるのが、*i*-Pr₂NHであったと推測される。

Table 4-5. 塩基検討



entry	base	Yield [%] ^a
1	<i>t</i> -BuNH ₂	50
2	<i>i</i> -PrNH ₂	32
3	Et ₂ NH	56
4	Cy ₂ NH	42
5	<i>i</i> -Pr ₂ NH	87
6	piperazine	11
7	Et ₃ N	0

^aNMR Yield.

これまでの条件検討より、本反応の最適条件は、スチレン類 1 当量、2-ブロモケトエステル類 2 当量、銅触媒としてテトラフルオロホウ酸銅(II)六水和物 ($[Cu(H_2O)_6](BF_4)_2$) 10 mol%、配位子として TPMA 10 mol%、塩基として *i*-Pr₂NH 1.5 当量、添加剤として Bu_4NNO_2 20 mol%、溶媒として CH_2Cl_2 0.25 M、80°C で 20 時間となった。

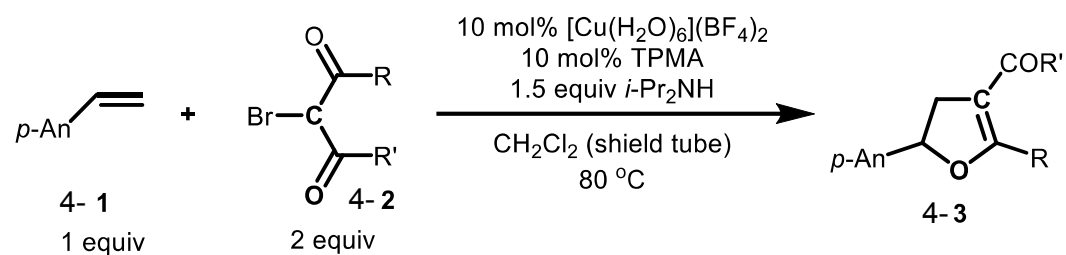
次に我々は、この最適条件を用いて、[3+2]-環化付加反応の基質適用範囲を調べた (Table 4-6,7)。詳細は次節にて述べることとする。

4.2.2. 銅触媒を用いた[3+2]環化付加反応における基質検討

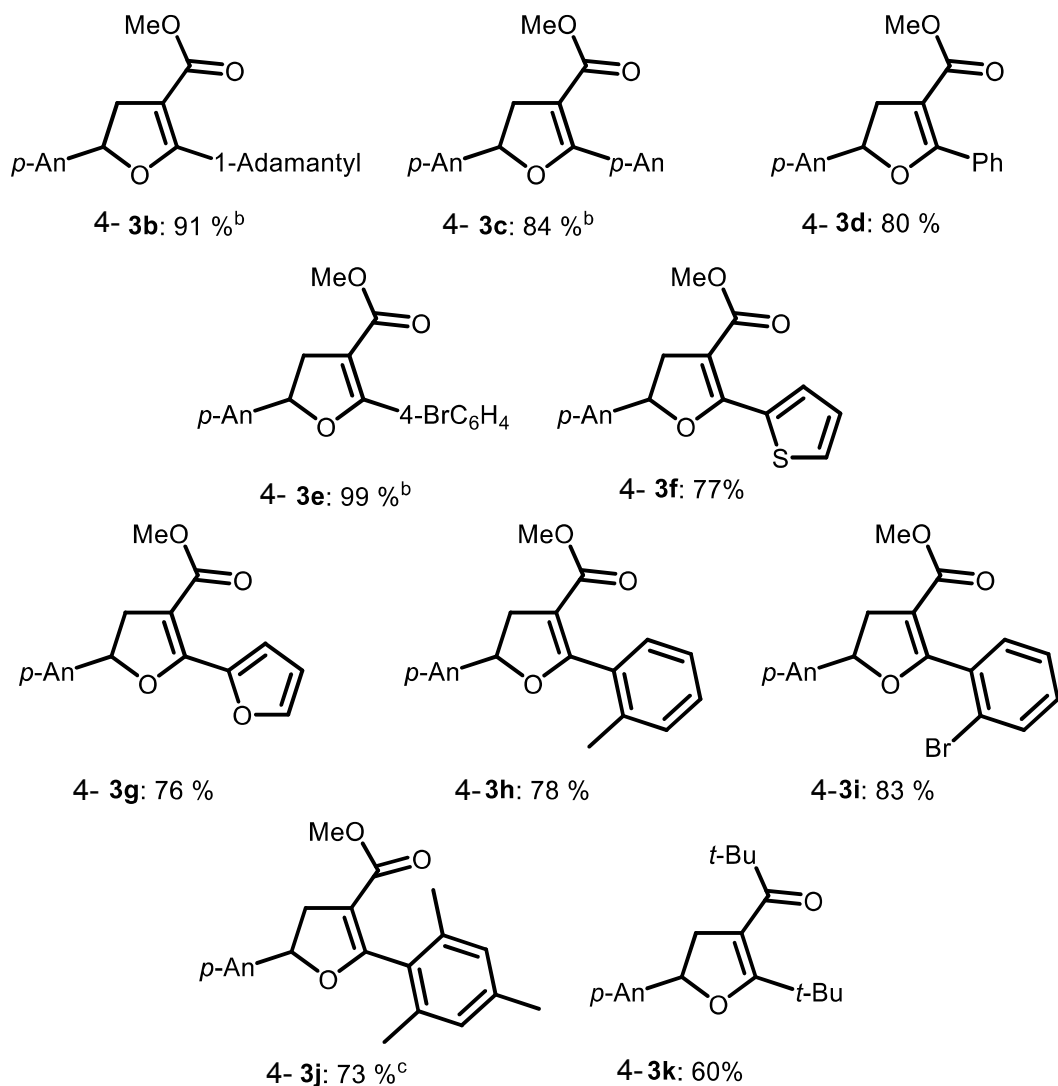
はじめに、ブロモケトエステル誘導体について検討したところ、いずれの基質においても反応は円滑に進行し、対応する生成物を良好な収率で与えた (**Table 4-6, 3b-3j**)。立体の大きなアダマンチル基 (1-Adamantyl) を有するブロモケトエステルは対応するフラン誘導体を 91% で与えたことから、立体に関してはある程度の許容性がうかがえる (**Table 4-6, 3b**)。また、パラ位が電子供与性基もしくは電子求引性基で置換された芳香環を有するブロモケトエステル類についても対応するフラン誘導体を良好な収率で与えた (**Table 4-6, 3c-3e**)。従って、本反応はケトエステルの電子的効果に関する影響を受けにくいことが分かる。さらに、ヘテロ芳香環を有していた場合でも反応は良好に進行した (**Table 4-6, 3f-3g**)。オルト位がメチル基や臭素で置換された芳香環を有する基質に関しても、それぞれ良好な収率でジヒドロフラン誘導体を得られた (**Table 4-6, 3h-3i**)。しかしながら、立体的に嵩高いメシチル基を有していた場合、収率は低下し 73% となった (**Table 4-6, 3j**)。アダマンチル基は許容したが、それ以上に嵩高くなると、中間体 B のラジカル (**Scheme 4-6**) を覆うことで反応を阻害しているのかもしれない。

続いて、ケトエステル類ではなく、1,3-ジケトン類を用いて反応を行った。その結果、反応は中程度の収率で進行し、60% でジヒドロフラン誘導体を与えた (**Table 4-6, 3k**)。エステル基を有している場合と比べると、電子求引性で劣るケトン基質の方がラジカルを発生させにくいと考えられ、その影響で収率が中程度に留まったと推測できる。しかしながら、中程度の収率ながらも、1,3-ジケトン基質が本反応に適用可能であることが示された。

Table 4-6. ハロゲン基質検討



product Yield [%]^a

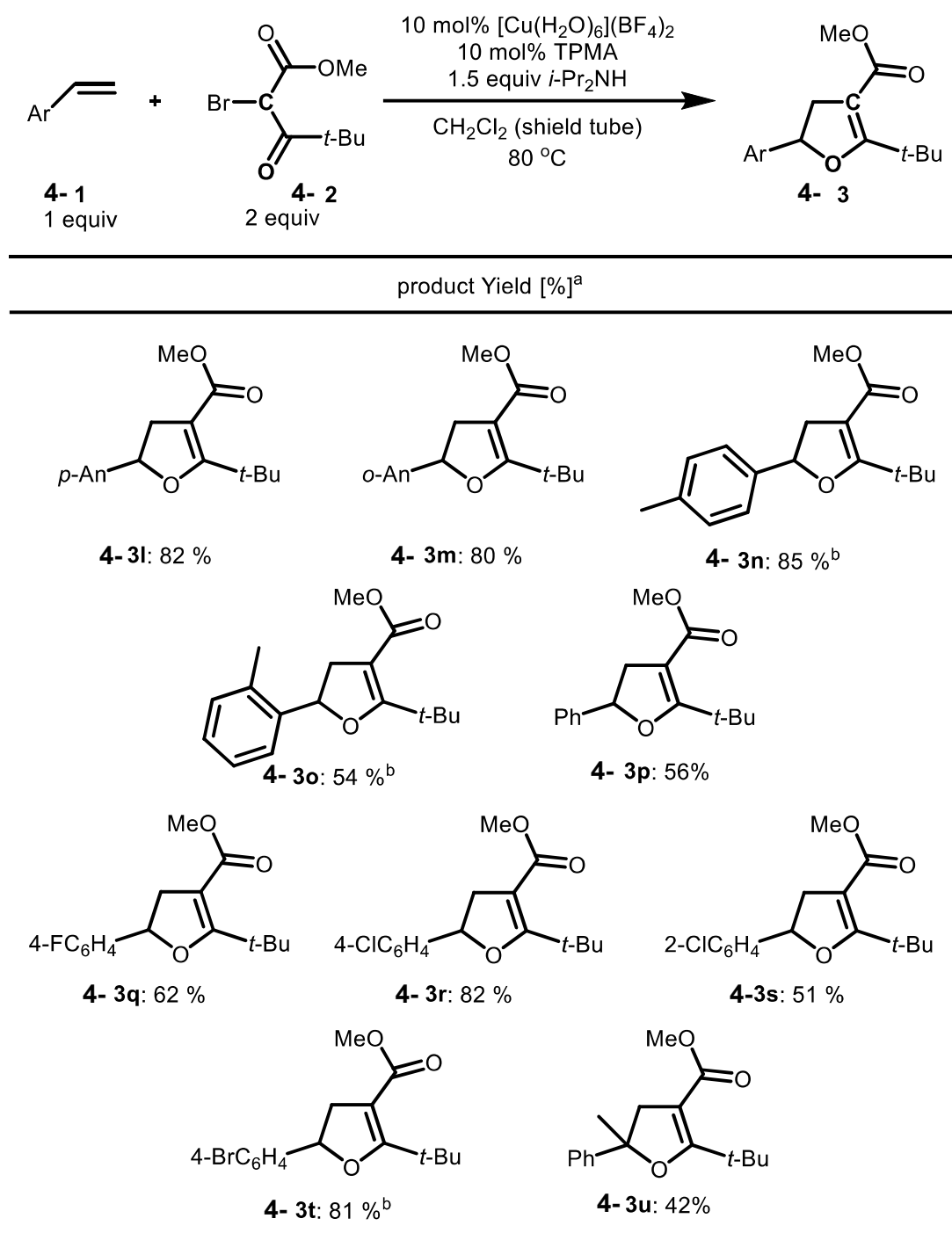


^aNMR Yield. ^b(Tris[2-(dimethylamino)ethyl]amine) (Me_6TREN , 10 mol%) was added. ^cIsolated Yield.

次に、スチレン誘導体について検討を行った (**Table 4-7**)。パラ位が置換されたスチレン類については、**3q**を除いて、いずれも良好な収率を与えた (**Table 4-7, 4-3l, 3n, 3r, 3t**)。4-フルオロスチレンは 62%と中程度の収率に留まったが、これはフッ素の強い誘起効果により、スチレン基質の反応性が低下したためと考えられる (**Table 4-7, 4-**

3q)。オルト位が置換されたスチレン基質では、メトキシ基の場合は 80%と良好な収率を示したが、メチル基やクロロ基の場合は中程度であった (**Table 4-7, 4-3m, 3o, 3s**)。オルト位の置換基は、中間体 B (**Scheme 4-6**) のラジカル近傍に位置することで、立体的な影響からその後の反応を進行しにくくしている可能性がある。メトキシ基は酸素原子で架橋されている分長くなることで、先に述べた立体の影響を回避したのかもしれない。無置換のスチレンで反応を行ったところ、反応は中程度の収率に留まった (**Table 4-7, 4-3p**)。これは競合するラジカル重合が進行してしまったためと考えられる。最後に、 α 位に置換基を有する場合に反応が進行するかを確かめるため、 α -メチルスチレンを用いて反応を行った (**Table 4-7, 4-3u**)。収率は 42%と低い結果になったが、 α 位の置換基も許容し、第 4 級炭素構築が可能であることを示した。

Table 4-7. スチレン基質検討



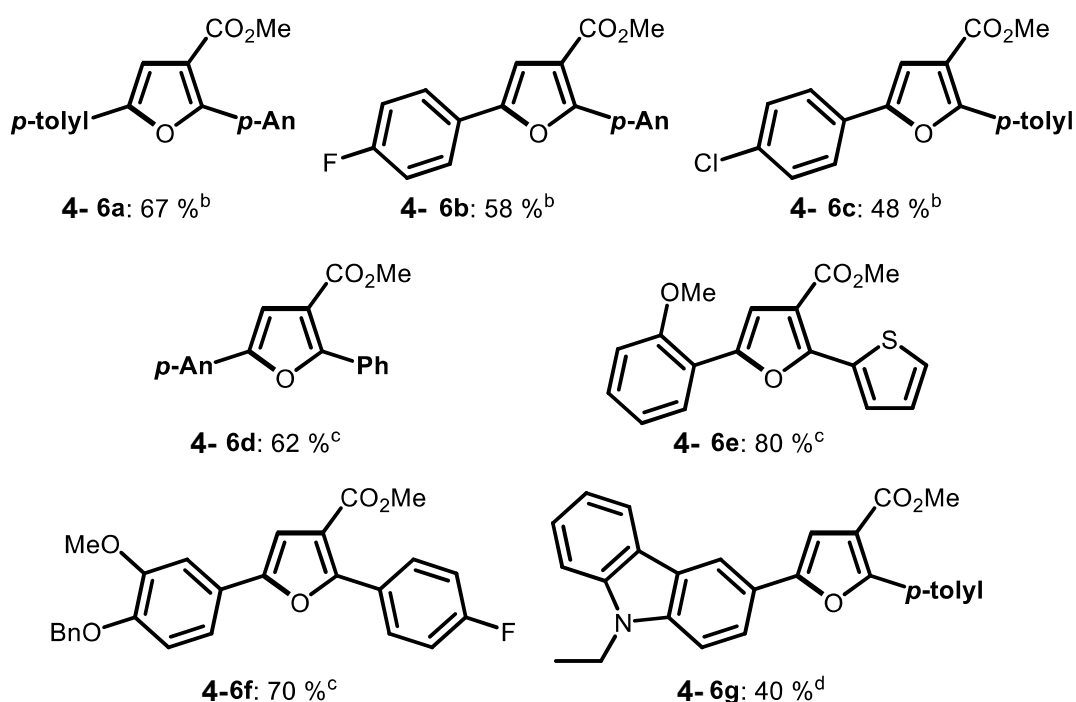
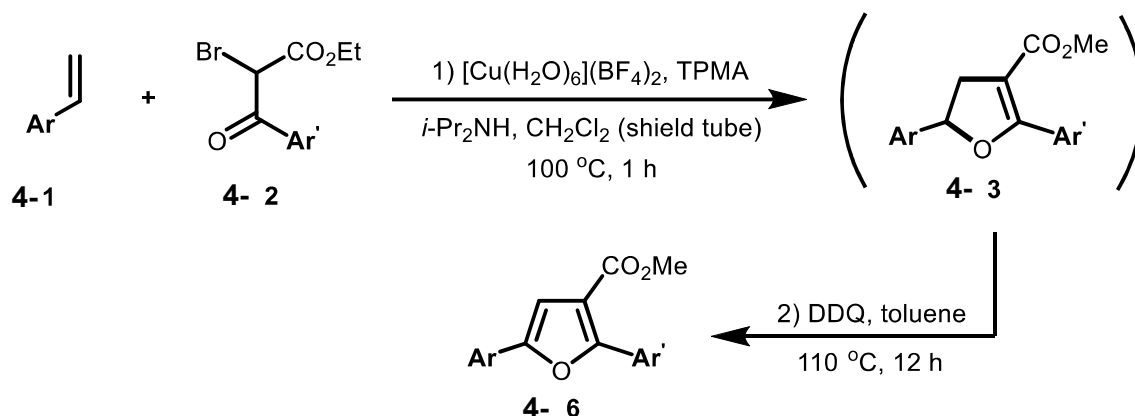
^aNMR Yield. ^b(Tris[2-(dimethylamino)ethyl]amine) (Me₆TREN, 10 mol%) was added.

4.2.3. ジアリールフランの合成

次に我々は、スチレン類 **4-1** とブロモケトエステル類 **4-2** の反応から、続く酸化により、ジアリールフラン類 **4-6** の合成を試みた。ジヒドロフラン合成の際に基質によっては副生成物として分離困難なシクロプロパン誘導体⁹⁾が生成したが、粗生成物を酸化しフラン類まで誘導すれば分離可能である。従って、ジヒドロフラン合成後に単離は行わず、粗生成物に対して酸化剤として 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (DDQ) を用いてのジアリールフラン合成を考えた。なお、スチレン類 **4-1** もしくはブロモケトエステル類 **2** の当量を増加させ、さらに 100 °Cかつ内部圧力を 4 bar にすることで、1 時間で[3+2]-環化付加生成物を効果的に得ることができたため、今回はこの条件を用いている。

得られた粗生成物は DDQ と円滑に反応し、対応するジアリールフラン誘導体 **6** を良好な収率で与えた (Table 4-8)。アルコキシ基やアミノ基といった電子供与性置換基を有するスチレン類を用いた場合は、いずれも良好な収率で所望のジアリールフラン誘導体を得られた (Table 4-8, 4-6a, 6d, 6e, 6f, 6g)。しかしながら、置換基としてハロゲンを有するスチレン類を用いた場合は、若干の収率低下がみられた (Table 4-8, 4-6b, 6c)。この原因は、ジヒドロフラン合成の段階で副生成物としてシクロプロパン誘導体が生じてしまうためである。

Table 4-8. ジアリールフラン合成



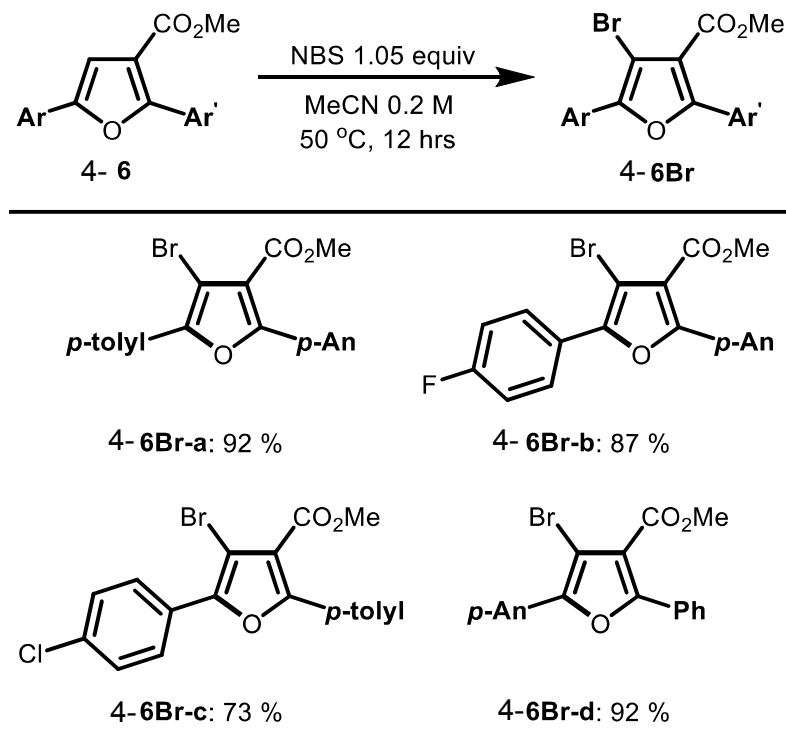
^aIsolated yields for two steps. ^bThree equivalents of **1**. ^cThree equivalents of **2** was used. ^dTwo equivalents of **2** was used.

4.2.4. トリアリールフランの合成

3つ目のアリール基導入については、ジアリールフラン誘導体 **6** に対する N-ブロモスクシンイミド (NBS) によるブロモ化と、続く Suzuki-Miyaura クロスカップリングを検討した。はじめに、ブロモ化を種々の基質で行ったところ、いずれにおいても反応は良好に進行した (Table 4-9)。ブロモ化においては、アレーンの置換基が電子供与性、電子求引性に関わらず反応が問題なく進行することが確認できた (Table 4-9, **6Br-a**, **6Br-b**, **6Br-c**, **6Br-d**)。しかしながら、続く Suzuki-Miyaura クロスカップリング

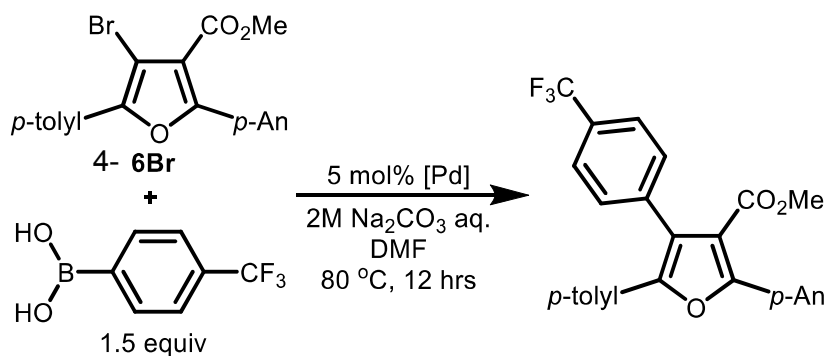
に関しては、立体的に嵩高い基質を用いるのは困難であるとされ¹⁰、条件を検討する必要があった。

Table 4-9. ジアリーールフラン類 4-6 のブロモ化



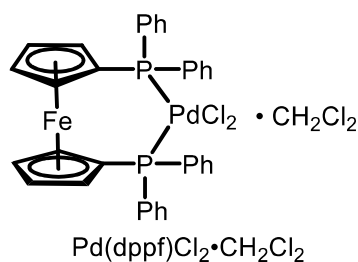
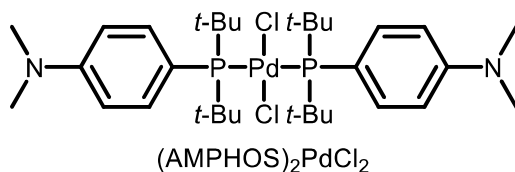
検討内容としては、カップリング反応にしばしば用いられるパラジウム触媒を中心に調査した (**Table 4-10**)。ホスフィン配位子を有するパラジウム触媒を用いたところ、いずれも高収率でトリアリールフラン誘導体を与えた (**Table 4-10, entry 1-4**)。この反応で重要なのは、酸化的付加およびトランスメタル化、還元的脱離をいかに円滑に行うかであり、特に今回のような嵩高い基質 (**4-6Br**) を用いる場合は酸化的付加反応が進行しにくいことが問題といえる。そのため、配位子にはパラジウム上の電子密度を増加させるような高い電子供与性が必要といえる。従って、高い電子供与性をもち、且つ還元的脱離を効率良く進行させるための立体的嵩高さを有するホスフィン配位子が配位していた方が良好な収率を与えたと考えられる。その点において、[4-(*N,N*-ジメチルアミノ)フェニル]ジ-*tert*-ブチルホスフィン (AMPHOS) は分子内に電子供与性の高い *tert*-ブチル基を多く有しているため、酸化的付加が円滑に進行し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] (dppf) と比較しても非常に高い収率を与えたと推測できる。その他のパラジウム触媒としては酢酸パラジウム (Pd(OAc)₂) を検討したが、前述した条件に適合しなかったためか、収率は中程度に留まった (**Table 4-10, entry 5**)。以上の結果より、今回の Suzuki-Miyaura クロスカップリングに用いる触媒は、(AMPHOS)₂PdCl₂ または Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ として、トリアリールフラン合成を行った。

Table 4-10. Suzuki-Miyaura クロスカップリングの触媒検討



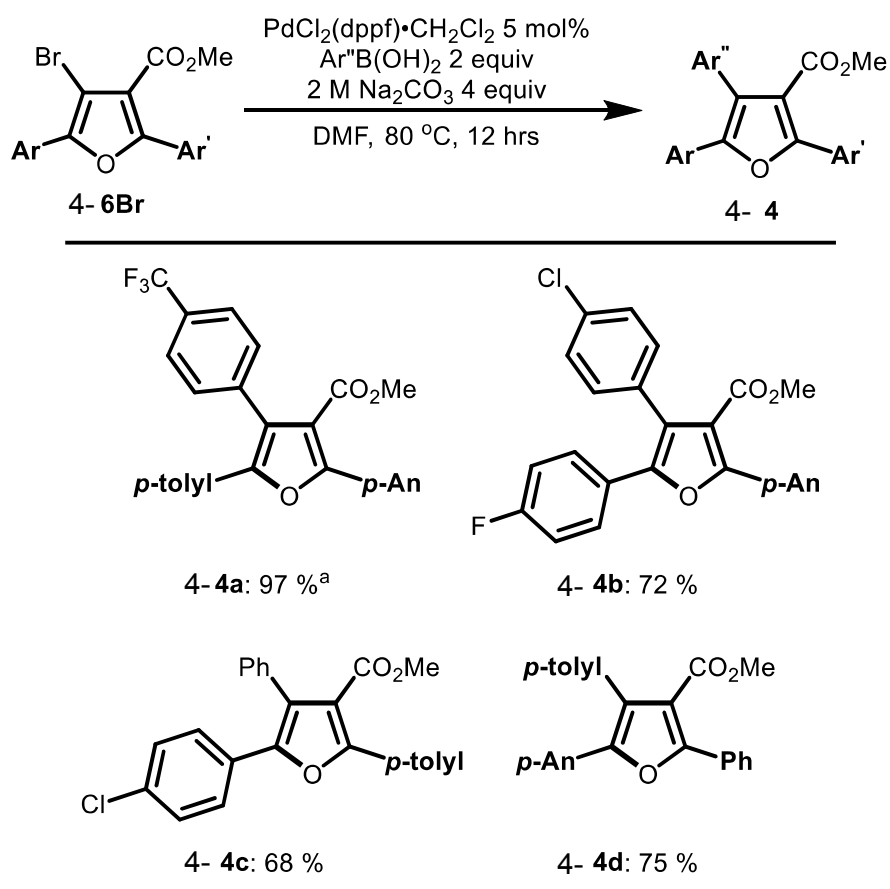
entry	[Pd]	Yield [%] ^a
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	81
2	PdCl ₂ [P(o-tolyl) ₃] ₂	78
3	(AMPHOS) ₂ PdCl ₂	94, 97a
4	Pd(dppf)Cl ₂ •CH ₂ Cl ₂	86
5	Pd(OAc) ₂	54

^a2 equiv. Boronic acid, isolated yield.



カップリングパートナーのアリールボロン酸には、*p*-CF₃C₆H₄B(OH)₂、*p*-ClC₆H₄B(OH)₂、PhB(OH)₂、*p*-CH₃C₆H₄B(OH)₂ を用いた。最適条件のもとで Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応を行った結果、様々なアリール基を有するトリアリールフラン誘導体が、いずれの基質においても良好な収率で得られた (**Table 4-11, 4a-d**)。この結果は、3つの異なるアリール基を有したトリアリールフラン誘導体の新規合成法を達成したと同時に、立体的に大きな基質に対しても幅広いアリール基を導入可能であることを示した。

Table 4-11. Suzuki-Miyaura クロスカップリングによるトリアリールフラン合成

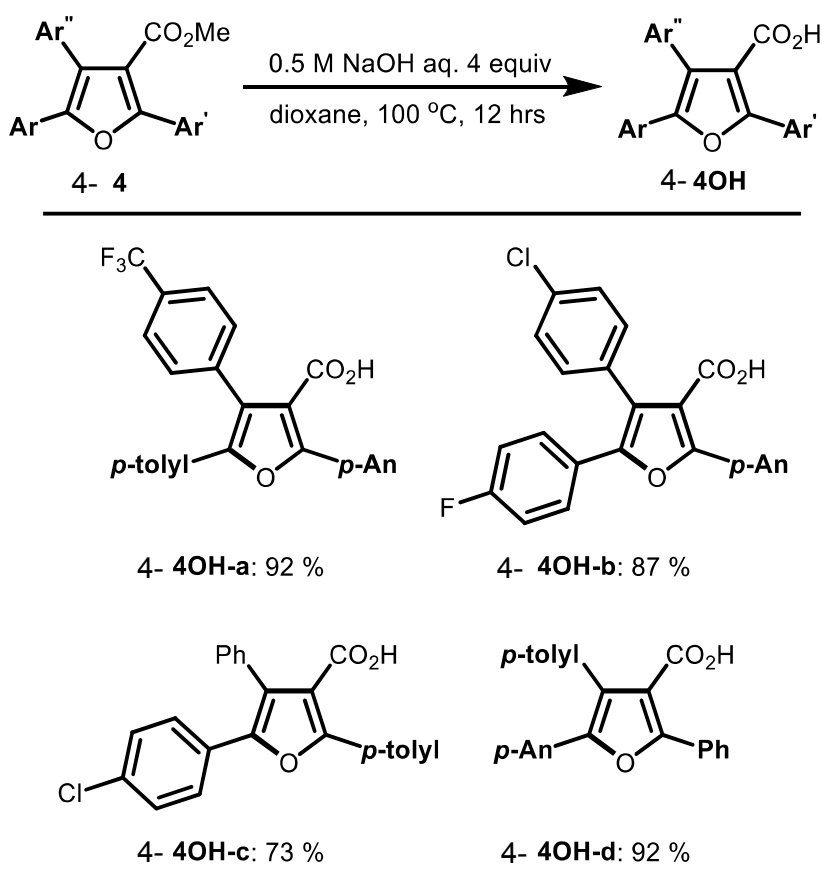


^a(AMPHOS)₂PdCl₂ was used.

4.2.5. テトラアリールフランの合成

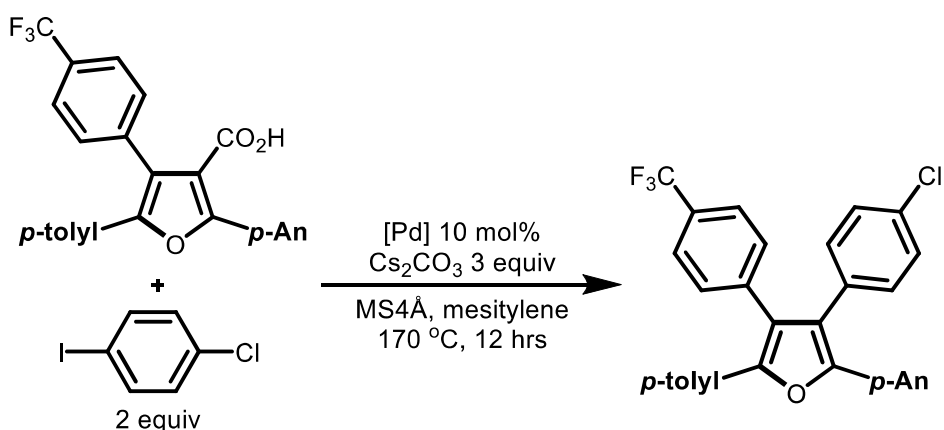
最終段階として、我々は4つ目のアリール基導入に挑んだ。方法については、トリアリールフラン誘導体 **4** の加水分解と、続く脱炭酸カップリングによって、所望のテトラアリールフラン類 **5** へと誘導化できるのではないかと考えた。はじめに、フラン環上のエステル基に対しての加水分解を行ったところ、反応は問題なく進行し、非常に高い収率でカルボン酸を与えた (**Table 4-12, 4OH-a-d**)。

Table 4-12. エステル加水分解



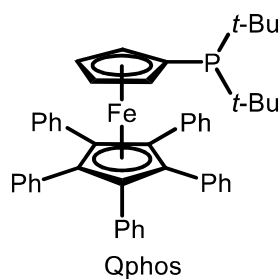
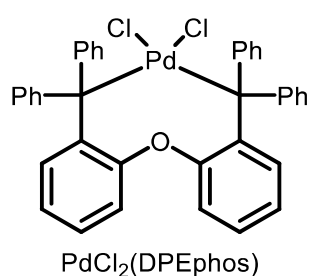
脱炭酸カップリングに関しては、いくつか報告例はあるものの、立体障害の大きな芳香環を用いての反応はあまり研究がなされていなかった^[11]。従って、脱炭酸カップリングを行うにあたり、反応条件を検討する必要がある。検討内容としては、こちらも Suzuki-Miyaura クロスカップリングでの検討同様、パラジウム触媒を中心に調査した (Table 13)。その結果、Pd(OAc)₂ に PCy₃ を 40 mol% 添加した際に 82%、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ を用いたときに 83% と、非常に高収率でテトラアリールフラン類を与えた (Table 4-13, entry 1, 5)。その他のパラジウム触媒を用いると、反応系が複雑になったためか、同定困難な生成物も得られてしまう結果となった (Table 4-13, entry 2-4, 6)。原料のトリアリールフラン基質由来の水素化体は観察できたが、それ以外の副生成物については不明である。以上の結果より、最高収率を示した Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ を脱炭酸カップリングにおける最適触媒として、テトラアリールフランの合成を行った。

Table 4-13. 脱炭酸カップリングの触媒検討



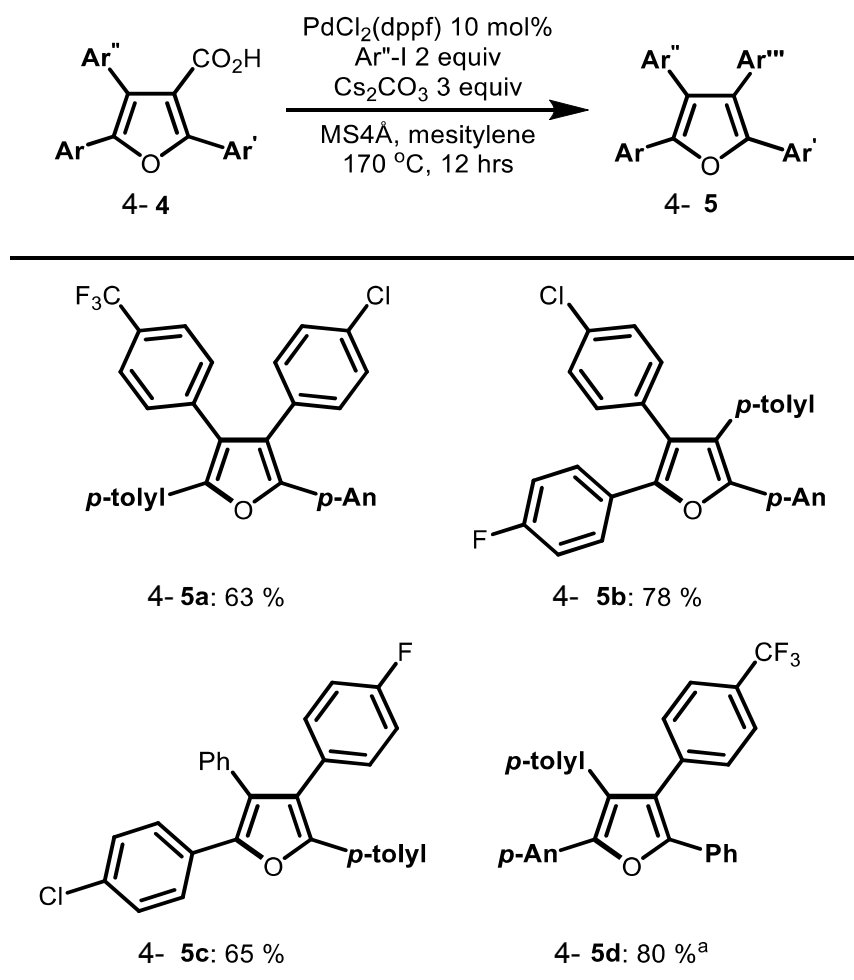
entry	[Pd]	ligand	NMR Yield [%] ^a
1	Pd(OAc) ₂	PCy ₃ (40 mol%)	82
2	Pd(OAc) ₂	Qphos (20 mol%)	C.M.
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	C.M.
4	(AMPHOS) ₂ PdCl ₂	-	C.M.
5	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	-	83
6	PdCl ₂ (DPEphos)	-	C.M.

^aC.M.: Complex Mixture



Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ 存在下、カルボン酸 **4** に対してパラ位に電子供与性基や電子求引性基を有するヨードアレーン類を反応させたところ、どの基質においても問題なく反応が進行した (**Table 4-14, 5a-d**)。これにより、スチレン基質を出発原料として合計 6 段階でのテトラアリアルフラン合成を達成した。

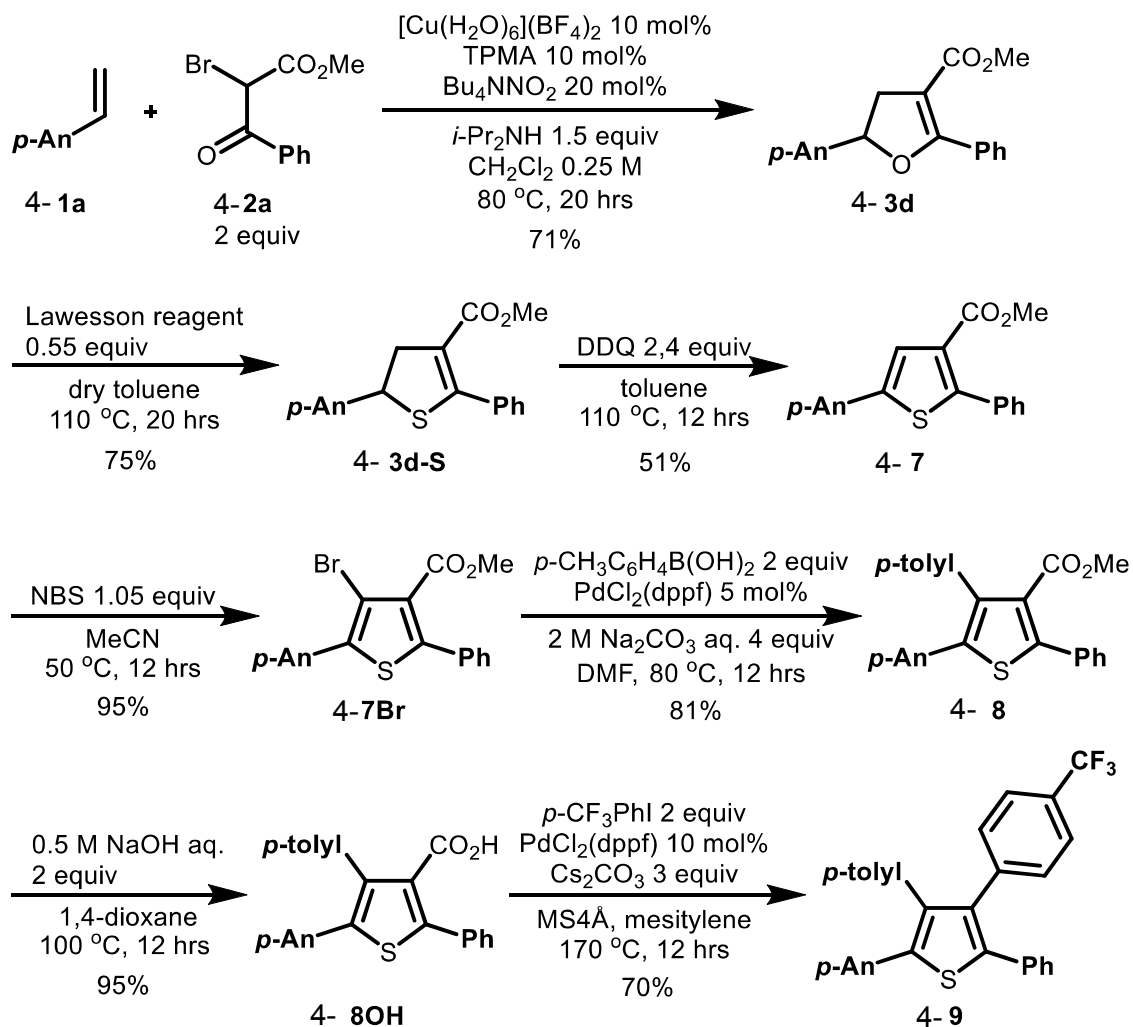
Table 4-14. 脱炭酸カップリングによるテトラアリアルフラン合成



^aPd(OAc)₂ / PCy₃ was used.

4.2.6. テトラアリアルチオフェンへの誘導化

最後に我々は、本反応を用いてテトラアリアルチオフェン類の合成を試みた (Scheme 4-7)。[3+2]-環化付加後に生成するジヒドロフラン類 **4-3d** に対し、Lawesson 試薬^[12]を用いることで酸素原子-硫黄原子の交換反応を 75%で進行させることに成功し、ジヒドロチオフェン **4-3d-S** が得られた。その後は DDQ による酸化をうけ 51%でチオフェン誘導体 **7** が得られ、NBS によるブロモ化も良好に進行して 95%で **4-7Br** を与えた。続く Suzuki-Miyaura カップリングも 81%と高収率で進行し、テトラアリアルチオフェン **4-8** が得られた。そして、加水分解および脱炭酸カップリングがそれぞれ 95%、70%と円滑に進行することで、スチレン類 **4-1** から合計 7 段階でのテトラアリアルチオフェン **4-9** への誘導化を達成した。



Scheme 4-7. テトラアリーールチオフェンへの誘導化

4.3. 結論

4つの芳香環が置換したテトラアリールフランは材料化学の分野で特に重宝されている。その理由としては、テトラアリールチオフェンが液晶などの発光素子として用いられているため、その誘導体でもあるフランは注目を集めている。それぞれの芳香環上の官能基が異なれば発色が異なるという性質を持つため注目を集めている。しかし、それぞれの置換基が異なる化合物を合成することは困難であり、報告例は多くない。本研究では、1) 銅触媒を用いたスチレン類 **1** とブロモケトエステル **2** の形式的[3+2]-環化付加によるジヒドロフラン類 **3** の合成、2) **3** の DDQ 酸化によるジアリールフラン類 **6** の合成、3) **6** の臭素化による臭化ジアリールフラン類 **4-6Br** の合成、4) 鈴木-宮浦カップリングを用いたトリアリールフラン類 **4** の合成、5) エステル加水分解によるカルボン酸類 **4OH** の合成、6) **4OH** の脱炭酸カップリングによるテトラアリールフラン類 **5** の合成、といった反応を順次進行させることで、困難とされていた位置選択的なテトラアリールフラン合成を達成した。この手法を用いることで、広範なスチレン類 **1** から合計6段階でフラン環上に4つの異なるアリール基を完璧な選択性で導入可能である。また、ジヒドロフラン類 **3** は Lawesson's 試薬を用いることで容易にジヒドロチオフェン類へと変換することができた。変換後は、前述した反応をジヒドロチオフェン類に適用することで、合計7段階でテトラアリールチオフェン **9** を得ることに成功した。今回の反応の肝であるジヒドロフラン合成の反応機構としては、3章のシクロプロパン合成とほとんど同じであると考えている。最後の環化の段階で、ケトンを用いた時にエノールが生じ、それが分子内求核付加反応を起こし、目的の生成物を得ているのではないかと考えている。ジヒドロフラン合成の基質検討傾向はシクロプロパン合成と同様に、スチレン類は電子豊富な物を用いた時に収率がよく、ハロゲン化合物はケトエステルを用いた時に収率が高い傾向にあった。以上の様に、銅触媒を用いたジヒドロフランの合成に成功した。アルケンの官能基を行うことで、最終的に材料として用いられる可能性のある化合物まで合成できた。今後の課題としては、ジヒドロフラン合成の段階で、**S** を導入することができれば、一段階反応が省略できるため、条件など各種検討を行い、適用できる条件を模索する。

4.3 参考文献

- [1] a) Keay, B. A. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 209; b) Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1999**, 2849; c) Mendez-Andino, J.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4095.
- [2] a) Itami, K.; Yamazaki, D.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15396; b) Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3276; c) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3291; d) Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622; e) Suzuki, S.; Segawa, Y.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Nat. Chem.* **2015**, 7, 227; f) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C.; Perego, L. A. *Synthesis* **2014**, 46, 2833.
- [3] a) Zhu, F.-L.; Wang, Y.-H.; Zhang, D.-Y.; Xu, J.; Hu, X.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10223; b) Nakano, T.; Miyazaki, K.; Kamimura, A.; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8103; c) Baciocchi, E.; Ruzziconi, R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4772; d) Fukuzawa, S.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 919; e) Naveen, T.; Kancharla, R.; Maiti, D.; *Org. Lett.* **2014**, 16, 5446; f) Chagarovsky A, O.; Budynina, E, M.; Ivanova, O, A.; Villemson, E, V.; Rybakov, V, B.; Trushkov, I, V.; Melnikov, M, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2830; g) Tang, S.; Liu, K.; Long, Y.; Gao, X.; Gao, M.; Lei, A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2404.
- [4] a) Baciocchi, E.; Ruzziconi, R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4772; b) Vinogradov, M, G.; Kondorsky, A, E.; Nikishin, G, I. *Synthesis* **1988**, 1988, 60; c) J. Yoshida, S. Yano, T. Ozawa, N. Kawabata. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2817; d) E.-A. I. Heiba, R. M. Dessau. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3456; e) B. M. Casey, C. A. Eakin, J. Jiao, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers., II *Tetrahedron* **2009**, 65, 10762.
- [5] a) T. Nishikata, Y. Noda, R. Fujimoto, T. Sakashita. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16372-16375; b) T. Nishikata, K. Nakamura, K. Itonaga, S. Ishikawa. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5816.
- [6] a) K. Min, H. Gao, K. Matyjaszewski. *Macromolecules* **2007**, 40, 1789; b) K. Matyjaszewski, N. V. Tsarevsky, W. A. Braunecker, H. Dong, J. Huang, W. Jakubowski, Y. Kwak, R. Nicolay, W. Tang, J. A. Yoon. *Macromolecules* **2007**, 40, 7795; c) W. Jakubowski, K. Min, K. Matyjaszewski. *Macromolecules* **2006**, 39, 39; d) W. Jakubowski, K. Matyjaszewski. *Macromolecules* **2005**, 38, 4139.
- [7] a) Tang, W.; Kwak, Y.; Braunecker, W.; Tsarevsky, N, V.; Coote, M, L.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10702; b) Tang, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, 39, 4953.
- [8] Weiss, J, F.; Tollin G.; Yoke, J, T. *Inorg. Chem.* **1964**, 3, 1344.
- [9] Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Ishikawa, S. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 12843.

- [10] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*; Meijere, A.; Bräse, S.; Oestreich, M.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2014**, Vol. 1; b) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Meijere, A.; Diederich, F.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**, Vols. 1 and 2.
- [11] a) Arimitsu, S.; Jacobsen J, M.; Hammond, G, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2886; b) Goossen, L, J.; Rodríguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824; c) Goossen, L, J.; Deng G.; Levy, L, M. *Science* **2006**, *313*, 662.
- [12] a) Cava, M, P.; Levinson, M, I.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061; b) Lecher, H, Z.; Greenwood, R, A.; Whitehouse, K, C.; Chao, T, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5018.

4.4 実験項

1. General procedures

General Information

All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses, precoated Kieselgel 60 F254 plates (0.25 mm thick) were used; for column chromatography, 40–63 μm silica gel was used, and visualization was accomplished by UV light (254 nm). ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained using a 500 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for ^1H NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard $\delta = 7.26$) in CDCl_3 , unless otherwise noted. Chemical shifts for ^{13}C NMR were expressed in parts per million in CDCl_3 as an internal standard ($\delta = 77.16$), unless otherwise noted. High-resolution mass analyses were obtained using a TOF-MS and ESI. Purification was performed by a gel permeation chromatography (GPC) system (UV detection at 254 nm).

Typical Experimental Procedure for the Synthesis of 4-3a–3u.

Cu salt (0.05 mmol), TPMA (0.05 mmol), and tetrabutylammonium nitrite (0.1 mmol) were sequentially added under air to a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap (or Biotage shield tube for microwave). 1 (0.50 mmol), 2 (1.0 mmol), amine (0.75 mmol), and dried CH_2Cl_2 (2.0 mL) were added by syringe, and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere [charged by general N_2 (99.95%) gas flow] for 20 h at the temperature, as shown in the tables. After this time, the contents of the flask were filtered through a plug of silica gel and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc to afford the product (3a–3u). Further purification was carried out by using GPC.

Typical Experimental Procedure for the Synthesis of 4-4a–4d.

Pd cat. (5 mol %), bromide 6Br (1 equiv), and boronic acid (2 equiv) were added under air to a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap. DMF and 2 M aq Na_2CO_3 (2 mL/mmol, 4 equiv) were added to the mixture under nitrogen atmosphere [charged by general N_2 (99.95%) gas flow], and the reaction mixture was stirred at 80 $^\circ\text{C}$ for 12 h. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc, and GPC to afford the product (4a–4d).

Typical Experimental Procedure for the Synthesis of 4-4OHa–4OH-d.

Ester (0.25 mmol, 1 equiv) in 0.5 M aq NaOH (2 equiv, 4 mL/mmol) and dioxane was stirred at 100 $^\circ\text{C}$ for 12 h. At this time, the mixture was acidified by concd aq HCl and extracted with EtOAc to afford the carboxylic acid (4OH-a–4OH-d).

Typical Experimental Procedure for the Synthesis of 4-5a–5d.

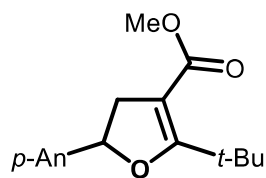
Pd cat. (10 mol %), carboxylic acid 4OH (0.25 mmol, 1 equiv), iodide (2 equiv), Cs₂CO₃ (3 equiv), and MS4A (300 mg/mmol) were added under air to a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap. Mesitylene was added to the mixture under nitrogen atmosphere [charged by general N₂ (99.95%) gas flow] and the reaction mixture was stirred at 170 °C for 12 h. After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel, and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc, and GPC to afford the product (5a–5d).

Typical Experimental Procedure for the Synthesis of 4-6Br-a– 6Br-g.

Furan 6 (1 equiv), NBS (1.05 equiv), and CH₃CN were added to a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap, and the resulting mixture was stirred at 50 °C for 12 h. After this time, the contents of the flask were concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/ EtOAc to afford the bromide (6Br-a–6Br-g).

Typical Experimental Procedure for the Synthesis of 6a–6g.

Cu salt (0.05 mmol) was added under air to a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap. 1 (1.50 mmol), 2 (0.50 mmol), amine (0.75 mmol), ligand (0.05 mmol), and dried CH₂Cl₂ (2.0 mL) were added by syringe, and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere [charged by general N₂ (99.95%) gas flow] at 100 °C for 1 h (The ratio of 1 and 2 is shown in each compound analysis). After this time, the contents of the flask were filtered through the plug of silica gel and then concentrated by rotary evaporation. The residue dissolved in toluene was taken into a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap. DDQ (0.60 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 110 °C for 12 h. After this time, the contents of the flask were concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/ EtOAc to afford the product 6.

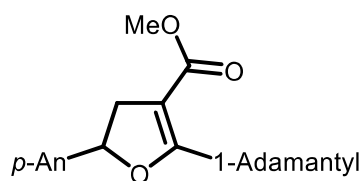


3a

4-3a

Pale yellow oil (82%, 119 mg). IR (neat) ν 2951, 1700, 1598, 1512, 1238, 1099 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (s, 9H), 2.91 (dd, *J* = 8.3 and 14.5 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 10.9 and 14.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.45 (dd, *J* = 8.3 and 10.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 27.7, 34.6, 40.1, 50.8, 55.4, 81.7,

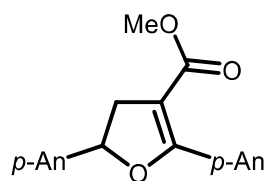
99.1, 114.1, 127.0, 134.3, 159.5, 165.9, 177.4; HRESIMS calcd. for C₁₇H₂₂O₄Na (M+Na⁺): 313.1494, found 313.1490.



3b

4-3b

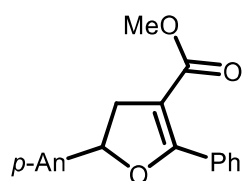
Pale yellow oil (91%, 168 mg). IR (neat) ν 2901, 2848, 1699, 1592, 1512, 1241, 1173, 1074, 1033 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.69–1.78 (m, 6H), 3.12 (brs, 3H), 2.12 (brs, 6H), 2.90 (dd, J = 8.4 and 14.6 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 10.9 and 14.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.43 (dd, J = 8.4 and 10.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 28.5, 36.8, 37.1, 38.2, 40.1, 50.9, 55.4, 81.5, 99.1, 114.2, 127.1, 134.5, 159.6, 166.0, 177.4; HRESIMS calcd. for C₂₃H₂₉O₄ (M+H⁺): 369.2066, found 369.2074.



3c

4-3c

Pale yellow oil (84%, 143 mg). IR (neat) ν 2947, 1694, 1680, 1606, 1511, 1242, 1175, 1081, 1032 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.10 (dd, J = 8.7 and 15.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.6 and 15.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.62 (dd, J = 8.7 and 10.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 39.6, 51.1, 55.4, 55.4, 82.4, 100.4, 113.2, 114.2, 122.3, 127.5, 131.4, 133.8, 159.8, 161.5, 165.1, 166.1; HRESIMS calcd. for C₂₀H₂₀O₅Na (M+Na⁺): 363.1231, found 363.1208.

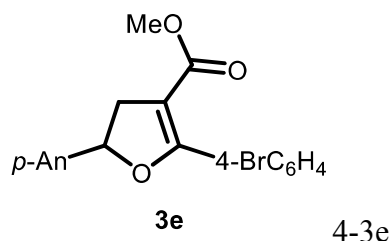


3d

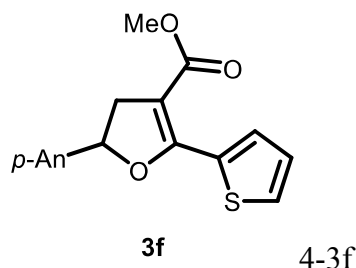
4-3d

Pale yellow oil (80%, 124 mg). IR (neat) ν 2948, 1705, 1514, 1244, 1088 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.13 (dd, J = 8.7 and 15.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 10.7 and 15.2 Hz, 1H), 3.66

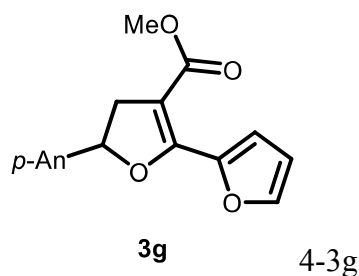
(s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.66 (dd, $J = 8.7$ and 10.7 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.36–7.42 (m, 3H), 7.82 (dd, $J = 1.7$ and 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 39.7, 51.1, 55.4, 82.7, 101.8, 114.2, 127.5, 127.8, 129.5, 130.0, 130.6, 133.6, 159.8, 165.2, 165.8; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 333.1103, found 333.1097.



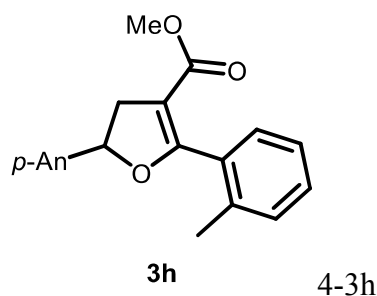
Pale yellow oil (99%, 193 mg). IR (neat) ν 2946, 1700, 1610, 1512, 1238, 1081 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.12 (dd, $J = 8.7$ and 15.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 10.7$ and 15.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.55 (dd, $J = 8.7$ and 10.7 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 39.6, 51.2, 55.3, 82.7, 102.47, 114.2, 125.0, 127.4, 128.8, 131.0, 131.1, 133.3, 159.8, 163.8, 165.6; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{BrNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 411.0208, found 411.0210.



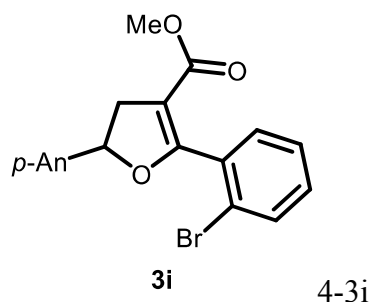
Pale yellow oil (77%, 122 mg). IR (neat) ν 2946, 1691, 1597, 1511, 1239, 1174, 1072, 1030 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.10 (dd, $J = 8.4$ and 15.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.5$ and 15.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.64 (dd, $J = 8.4$ and 10.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 3.8$ and 5.1 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 1.2$ and 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 39.8, 51.1, 55.3, 82.4, 100.0, 114.1, 127.2, 127.3, 130.4, 131.4, 132.5, 133.55, 158.67, 159.7, 165.7; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 339.0667, found 339.0671.



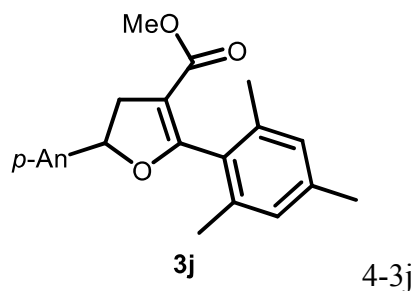
Pale yellow oil (76%, 114 mg). IR (neat) ν 2947, 1690, 1652, 1513, 1231, 1089, 1027 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.11 (dd, $J = 8.7$ and 15.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 10.5$ and 14.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.67 (dd, $J = 8.7$ and 10.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.8$ and 3.5 Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 39.3, 51.3, 55.5, 83.3, 100.8, 112.1, 114.3, 114.3, 118.0, 127.7, 133.2, 144.4, 144.5, 154.7, 160.0, 165.3; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 323.0895, found 323.0900.



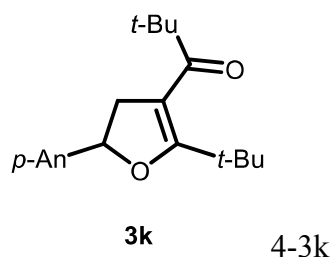
Pale yellow oil (78%, 127 mg). IR (neat) ν 2947, 1685, 1636, 1513, 1436, 1235, 1077, 1030 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 8.9$ and 15.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.7$ and 15.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.72 (dd, $J = 8.9$ and 10.7 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.18–7.21 (m, 2H), 7.28 (dt, $J = 1.4$ and 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 19.7, 38.3, 51.1, 55.4, 83.8, 114.3, 125.3, 127.7, 129.6, 129.8, 130.2, 130.7, 133.4, 137.0, 159.9, 165.6, 166.6; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 347.1259, found 347.1267.



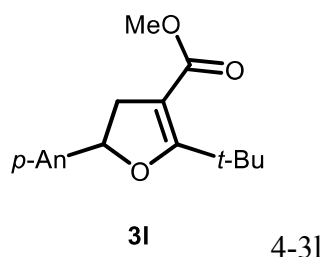
Pale yellow oil (83%, 162 mg). IR (neat) ν 2947, 1690, 1652, 1513, 1231, 1089, 1027 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.16 (dd, $J = 9.2$ and 15.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 10.7$ and 15.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.76 (dd, $J = 9.2$ and 10.7 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.32 (dt, $J = 0.9$ and 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 1.8$ and 7.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 0.9$ and 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 0.9$ and 8.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 38.4, 51.2, 55.5, 84.6, 105.4, 114.3, 122.7, 127.1, 128.0, 131.0, 131.0, 132.9, 133.2, 160.0, 164.5, 165.3; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{BrNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 411.0208, found 411.0217.



Pale yellow oil (73%, 129 mg). IR (neat) ν 2948, 1685, 1637, 1513, 1436, 1230, 1076, 1031 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.16 (dd, $J = 9.4$ and 14.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 10.7$ and 14.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.72 (dd, $J = 9.4$ and 10.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 19.6, 21.3, 37.8, 51.0, 55.4, 83.8, 104.8, 114.2, 127.9, 127.94, 128.1, 128.1, 133.3, 136.2, 136.5, 138.8, 159.8, 165.5, 1664; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 375.1572, found 375.1578.

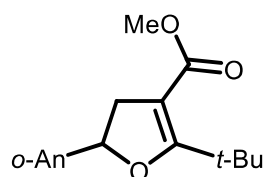


Pale yellow oil (60%, 95 mg). IR (neat) ν 2959, 1514, 1248, 902 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.14 (s, 9H), 1.18 (s, 9H), 2.98 (dd, $J = 9.1$ and 13.8 Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 10.3$ and 13.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.38 (dd, $J = 9.1$ and 10.3 Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 27.3, 28.4, 34.2, 43.2, 44.2, 55.4, 81.4, 108.0, 114.1, 127.0, 134.5, 159.5, 169.2, 209.4; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 317.2117, found 317.2109.



Pale yellow oil (85%, 117 mg). IR (neat) ν 2950, 1701, 1599, 1238, 1100 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 8.2$ and 14.5 Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 10.9$ and 14.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 5.47 (dd, $J = 8.2$ and 10.9 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.8, 27.7, 34.6, 40.1, 50.8, 81.7,

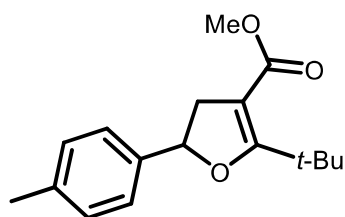
99.1, 125.5, 129.4, 137.8, 139.3, 165.8, 177.4; HRESIMS calcd. for $C_{17}H_{22}O_3Na$ ($M + Na^+$) 297.1467, found 297.1473.



3m

4-3m

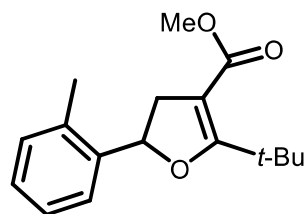
Pale yellow oil (54%, 74 mg). IR (neat) ν 2951, 1701, 1599, 1238, 1101 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.41 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.79 (dd, $J = 8.7$ and 14.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 11.1$ and 14.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.68 (dd, $J = 8.7$ and 11.1 Hz, 1H), 7.17–7.24 (m, 3H), 7.30–7.32 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 19.2, 27.7, 34.7, 39.3, 50.8, 79.6, 99.0, 124.2, 126.2, 127.6, 130.6, 134.1, 140.2, 165.7, 177.4; HRESIMS calcd. for $C_{17}H_{22}O_3Na$ ($M+Na^+$): 297.1467, found 297.1465.



3n

4-3n

Pale yellow oil (56%, 73 mg). IR (neat) ν 2951, 1701, 1599, 1238, 1100 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.36 (s, 9H), 2.90 (dd, $J = 8.2$ and 14.5 Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 11.0$ and 14.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.47 (dd, $J = 8.2$ and 11.0 Hz, 1H), 7.29–7.31 (m, 3H), 7.35–7.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 27.7, 34.7, 40.2, 50.9, 81.7, 125.4, 128.0, 128.8, 142.3, 165.8, 177.4; HRESIMS calcd. for $C_{16}H_{20}O_3Na$ ($M+Na^+$): 283.1310, found 283.1315.

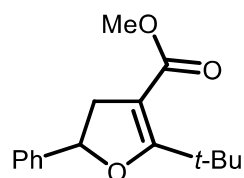


3o

4-3o

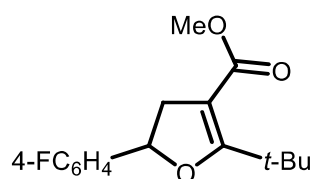
Pale yellow oil (62%, 86 mg). IR (neat) ν 2952, 1701, 1601, 1509, 1238, 1101 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35 (s, 9H), 2.91 (dd, $J = 8.3$ and 14.5 Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 10.9$ and 14.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.45 (dd, $J = 8.3$ and 10.9 Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 5.2$ and 8.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 27.7, 34.6, 40.2, 50.9,

81.4, 99.1, 115.7 (d, $J = 21.5$ Hz), 127.3 (d, $J = 8.2$ Hz), 138.1 (d, $J = 3.2$ Hz), 162.0 (d, $J = 246.2$ Hz), 165.7, 177.2; HRESIMS calcd. for $C_{16}H_{19}O_3FNa$ ($M+Na^+$): 301.1216, found 301.1211.



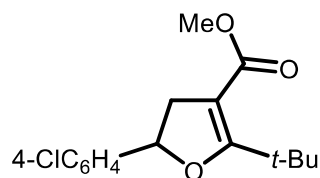
3p 4-3p

Pale yellow oil (82%, 121 mg). IR (neat) ν 2950, 1701, 1601, 1238, 1100 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35 (s, 9H), 2.87 (dd, $J = 8.2$ and 14.6 Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 11.0$ and 14.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.47 (dd, $J = 8.2$ and 11.0 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 27.7, 34.6, 40.2, 50.9, 80.9, 99.23, 126.9, 128.9, 133.8, 140.8, 165.7, 177.2; HRESIMS calcd. for $C_{16}H_{19}O_3ClNa$ ($M+Na^+$): 317.0920, found 317.0927.



3q 4-3q

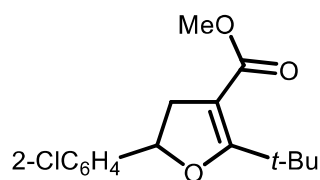
Pale yellow oil (51%, 75 mg). IR (neat) ν 2951, 1702, 1606, 1239, 1101 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.40 (s, 9H), 2.76 (dd, $J = 8.0$ and 14.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 11.2$ and 14.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 5.79 (dd, $J = 8.0$ and 11.2 Hz, 1H), 7.23 (dt, $J = 1.8$ and 7.5 Hz, 1H), 7.28 (dt, $J = 1.2$ and 7.5 Hz, 1H), 7.35 (dt, $J = 1.6$ and 9.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 27.8, 34.7, 39.6, 50.9, 78.8, 99.3, 125.8, 127.1, 128.9, 129.8, 131.3, 140.2, 165.7, 177.1; HRESIMS calcd. for $C_{16}H_{19}O_3ClNa$ ($M+Na^+$): 317.0920, found 317.0914.



3r 4-3r

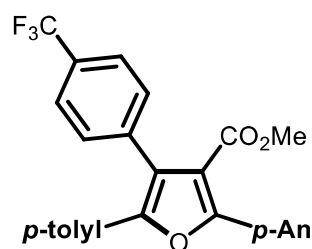
Pale yellow oil (81%, 137 mg). IR (neat) ν 2951, 1701, 1602, 1239, 1100 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35 (s, 9H), 2.87 (dd, $J = 8.1$ and 14.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 10.0$ and 14.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.46 (dd, $J = 8.1$ and 10.0 Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J =$

8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 27.7, 34.6, 40.1, 50.9, 80.9, 99.1, 121.8, 127.1, 131.8, 141.2, 165.5, 177.0; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{BrNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 361.0415, found 361.0420.



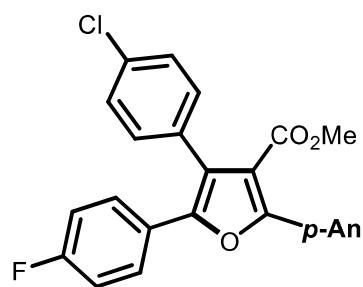
3s 4-3s

Pale yellow oil (42%, 58 mg). IR (neat) ν 2951, 1702, 1600, 11242, 1107, 1017 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (s, 9H), 3.04 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 27.6, 29.5, 34.7, 46.1, 50.8, 86.8, 98.7, 124.3, 127.2, 128.5, 147.0, 165.9, 176.3; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 297.1467, found 297.1465.



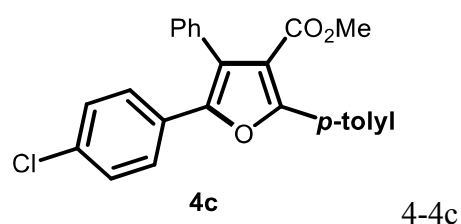
4a 4-4a

White solid (97%, 113 mg). Mp: 169–170 $^\circ\text{C}$; IR (neat) ν 2952, 1717, 1615, 1500, 1331, 1116 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.97–7.03 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.84–7.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 51.5, 55.4, 113.8, 114.8, 121.6, 122.4, 124.4 (q, $J = 273.0$ Hz), 125.4 (q, $J = 3.9$ Hz), 126.0, 126.9, 129.3, 129.7 (d, $J = 32.0$ Hz), 129.8, 130.6, 137.6 (q, $J = 1.0$ Hz), 138.2, 148.7, 155.6, 160.6, 164.6; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 467.1470, found 467.1480.

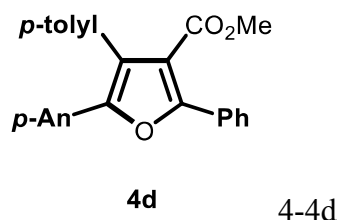


4b 4-4b

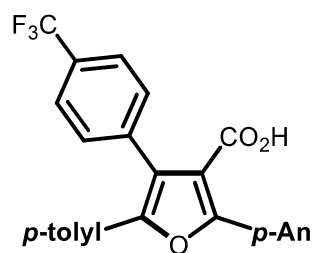
White solid (72%, 79 mg). Mp: 120–121 °C; IR (neat) ν 2960, 1704, 1607, 1499, 1228, 829 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.60 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.67–7.01 (m, 4H), 7.27–7.30 (m, 2H), 7.33–7.37 (m, 2H), 7.38–7.41 (m, 2H), 7.82–7.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 51.5, 55.4, 113.9, 115.0, 115.7 (d, $J = 21.8$ Hz), 122.1, 122.3, 126.2 (d, $J = 3.1$ Hz), 127.8 (d, $J = 8.1$ Hz), 128.9, 129.7, 131.5, 131.8, 133.8, 147.5, 155.7, 160.7, 162.4 (d, $J = 248.6$ Hz), 164.6; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClFNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 459.0775, found 459.0769.



Colorless oil (68%, 68 mg). IR (neat) ν 2947, 1717, 1590, 1500, 820 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 7.19–7.23 (m, 2H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.31–7.37 (m, 4H), 7.39–7.44 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 51.6, 116.2, 124.2, 126.0, 127.2, 128.0, 128.0, 128.7, 128.8, 129.3, 130.0, 133.0, 133.7, 139.7, 147.3, 155.3, 164.8; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClNaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 425.0920, found 425.0917.

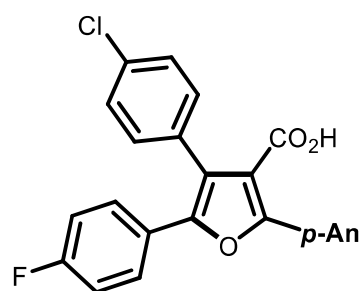


White solid (75%, 75 mg). Mp: 127–128 °C; IR (neat) ν 2951, 1720, 1606, 1492 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.76–6.83 (m, 2H), 7.18–7.28 (m, 4H), 7.35–7.42 (m, 3H), 7.42–7.49 (m, 2H), 7.81–7.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 51.5, 55.2, 113.8, 116.5, 122.1, 123.0, 127.4, 127.6, 128.3, 128.9, 129.2, 129.8, 130.0, 130.1, 137.2, 148.6, 153.7, 159.2, 165.0; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 399.1596, found 399.1596.



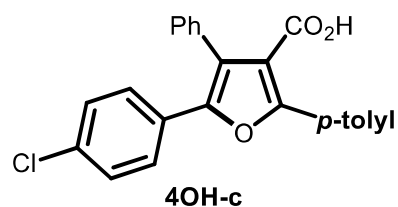
4OH-a 4-4OH-a

White solid (92%, 104 mg). IR (neat) ν 2917, 1674, 1609, 1498, 1440, 1328, 1112 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.51 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.30–6.34 (m, 2H), 6.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.09–7.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.8, 55.3, 114.0, 115.9, 121.4, 121.7, 124.4 (q, $J = 273.7$ Hz), 125.3 (q, $J = 4.0$ Hz), 125.8, 126.4, 128.1 (d, $J = 31.5$ Hz), 129.2, 129.4, 130.8, 137.5 (q, $J = 1.9$ Hz), 138.0, 147.8, 153.5, 160.1, 164.8; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 475.1133, found 475.1126.



4OH-b 4-4OH-b

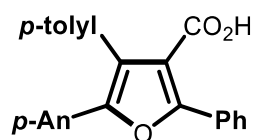
White solid (87%, 92 mg). IR (neat) ν 3075, 1674, 1606, 1501, 1441, 833 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.08 (s, 3H), 6.29–6.33 (m, 2H), 6.41–6.46 (m, 2H), 6.59–6.67 (m, 4H), 6.71–6.75 (m, 2H), 7.09–7.13 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 55.3, 114.1, 115.9 (d, $J = 21.9$ Hz), 116.2, 121.7, 122.0, 126.0 (d, $J = 3.0$ Hz), 127.9 (d, $J = 8.4$ Hz), 128.7, 129.2, 131.7, 131.8, 132.6, 146.5, 153.5, 160.2, 161.8 (d, $J = 246.3$ Hz), 164.9; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{ClFNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 445.0619, found 445.0621.



4OH-c 4-4OH-c

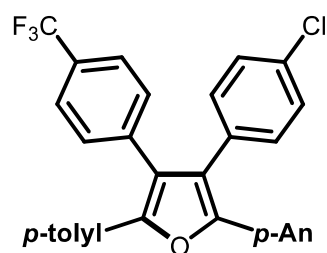
White solid (73%, 71 mg). IR (neat) ν 3219, 1681, 1613, 1480, 1445, 827 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.53 (s, 3H), 6.46–6.63 (m, 11H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.9, 117.7, 124.0, 126.5, 127.0, 127.2, 128.1, 128.4, 128.7, 128.8, 129.3,

129.7, 132.3, 132.7, 139.1, 146.3, 152.5, 165.1; HRESIMS calcd. for C₂₄H₁₇ClNaO₃ (M+Na⁺): 411.0764, found 411.0773.



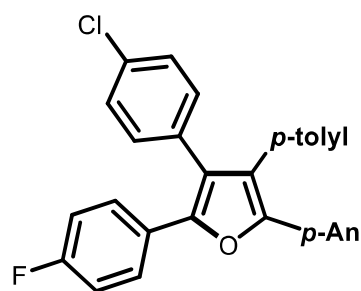
4OH-d 4-4OH-d

White solid (92%, 88 mg). IR (neat) ν 2918, 1687, 1606, 1487 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.51 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 6.01–6.10 (m, 2H), 6.35–6.41 (m, 4H), 6.47–6.52 (m, 2H), 6.56–6.62 (m, 1H), 6.62–6.69 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 20.9, 55.2, 114.2, 118.3, 121.7, 122.2, 126.7, 127.2, 128.7, 128.9, 129.3, 129.5, 129.6, 129.7, 137.0, 147.9, 150.9, 159.2, 165.5; HRESIMS calcd. for C₂₅H₂₁O₄ (M+H⁺): 385.1440, found 385.1446.



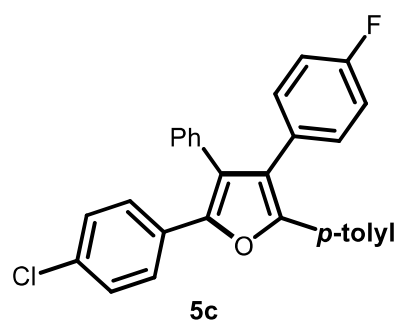
5a 4-5a

White solid (63%, 82 mg). Mp: 186–187 °C; IR (neat) ν 2931, 1612, 1508, 1320, 1254, 831 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.34 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.81–6.85 (m, 2H), 7.02–7.07 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21–7.26 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38–7.43 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 21.4, 55.4, 114.1, 121.8, 122.6, 123.3, 124.3 (q, J = 272.0 Hz), 125.6 (q, J = 4.0 Hz), 126.2, 127.6, 127.6, 129.0, 129.4, 130.8, 131.6, 131.8, 133.4, 137.2 (q, J = 1.7 Hz), 137.9, 148.4, 159.3; HRESIMS calcd. for C₃₁H₂₂ClF₃NaO₂ (M+Na⁺): 541.1158, found 541.1160.



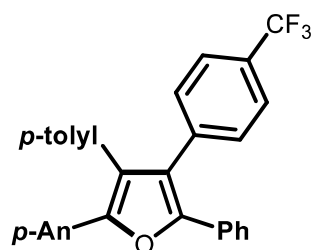
5b 4-5b

White solid (78%, 91 mg). Mp: 178–179 °C; IR (neat) ν 2954, 1594, 1493, 1223, 828 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.79–6.84 (m, 2H), 6.94–7.02 (m, 4H), 7.04–7.09 (m, 4H), 7.20–7.25 (m, 2H), 7.41–7.47 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.4, 55.4, 114.0, 115.7 (d, $J = 21.7$ Hz), 123.4, 123.6, 123.7, 127.2, (d, $J = 3.1$ Hz), 128.7, 128.9, 129.5, 130.0, 130.4, 130.6, 131.8, 132.0, 133.3, 137.1, 146.7, 148.2, 159.2, 162.2 (d, $J = 247.5$ Hz); HRESIMS calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{ClFO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 469.1371, found 469.1374.



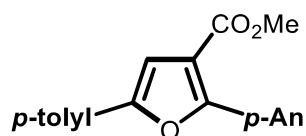
4-5c

White solid (65%, 71 mg). Mp: 190–192 °C; IR (neat) ν 2914, 1597, 1492, 1217, 819 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 6.91–6.70 (m, 2H), 7.06–7.17 (m, 6H), 7.20–7.29 (m, 5H), 7.35–7.44 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.5, 115.7, 115.8, 123.7, 126.2, 127.2, 127.7, 128.0, 128.9, 129.3 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.5, 129.6, 130.5, 130.7, 132.3 (d, $J = 8.1$ Hz), 133.2 (d, $J = 21.1$ Hz), 137.9, 146.7, 148.7, 162.4 (d, $J = 246.2$ Hz); HRESIMS calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClFO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 439.1265, found 439.1262.



4-5d

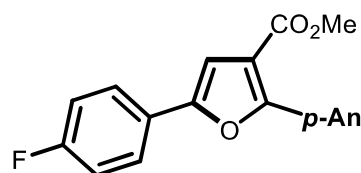
White solid (80%, 97 mg). Mp: 218–219 °C; IR (neat) ν 2925, 1605, 1496, 1327 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.78–6.85 (m, 2H), 6.98–7.02 (m, 2H), 7.04–7.08 (m, 2H), 7.21–7.31 (m, 5H), 7.42–7.51 (m, 10 H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.2, 55.2, 113.9, 123.1, 124.3 (q, $J = 273$ Hz), 123.6, 125.3 (q, $J = 4$ Hz), 126.1, 127.4, 127.6, 128.5, 129.1, (q, $J = 33$ Hz), 129.4, 129.7, 130.2, 130.6, 130.7, 137.0, 137.4, 147.7, 148.3, 159.1; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 485.1728, found 485.1724.



6a

4-6a

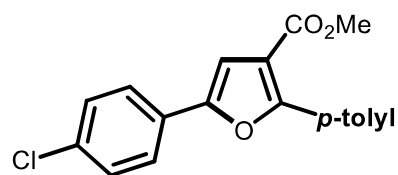
White solid (67%, 108 mg). Mp: 120–121 °C; IR (neat) ν 2950, 1720, 1605, 1494, 1090, 1028, 834, 768 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.38 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.97–7.02 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.04–8.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.5, 51.7, 55.5, 107.1, 113.7, 114.1, 122.6, 124.0, 127.3, 129.6, 130.0, 138.0, 152.1, 156.7, 160.5, 164.3; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 345.1103, found 345.1101.



6b

4-6b

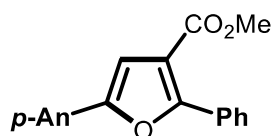
White solid (58%, 95 mg). Mp: 165–166 °C; IR (neat) ν 2959, 1722, 1588, 1495, 1215, 1088, 1026, 834, 769 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.97–7.01 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.09–7.14 (m, 2H), 7.67–7.72 (m, 2H), 8.03–8.07 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 51.7, 55.3, 107.4 (d, $J = 1.3$ Hz), 113.7, 114.1, 115.9 (d, $J = 22.0$ Hz), 122.3, 125.7 (d, $J = 8.0$ Hz), 126.2 (d, $J = 3.4$ Hz), 129.9, 150.8, 156.9, 160.6, 162.4 (d, $J = 248.0$ Hz), 164.0; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 327.1033, found 327.1036.



6c

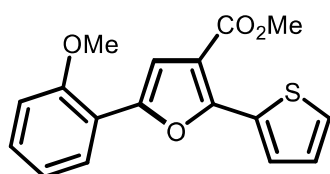
4-6c

White solid (48%, 78 mg). Mp: 103–104 °C; IR (neat) ν 2980, 2936, 1714, 1463 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.37–7.41 (m, 2H), 7.63–7.68 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 51.8, 108.4, 115.1, 125.3, 126.9, 128.4, 128.5, 129.1, 129.2, 133.9, 140.0, 151.1, 157.4, 164.1; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 327.0788, found 327.0787.



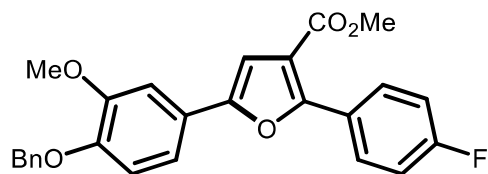
6d 4-6d

White solid (62%, 91 mg). Mp: 88–89 °C; IR (neat) ν 2949, 1719, 1596, 1486, 754 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.92–6.99 (m, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.64–7.70 (m, 2H), 8.03–8.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 51.6, 55.3, 106.2, 114.3, 115.4, 122.8, 125.5, 128.2, 128.2, 129.2, 129.9, 152.6, 156.1, 159.7, 164.2; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 309.1127, found 309.1131.



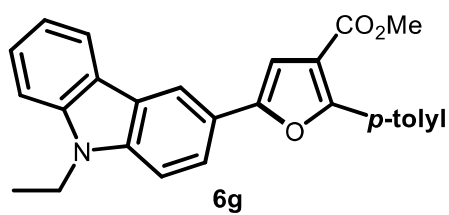
6e 4-6e

Yellow solid (80%, 126 mg). Mp: 102–103 °C; IR (neat) ν 2942, 1704, 1579, 1489, 1248, 1094 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03–7.10 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 3.9 and 5.1 Hz, 1H), 7.27–7.32 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 1.1 and 4.9 Hz, 1H), 7.9 (dd, J = 1.5 and 7.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.1 and 3.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 51.7, 55.6, 111.1, 112.3, 114.0, 118.6, 120.9, 126.1, 127.7, 128.0, 128.9, 132.0, 148.4, 151.4, 156.0, 164.3; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NaO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 337.0511, found 337.0514.

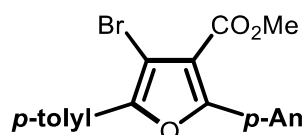


6f 4-6f

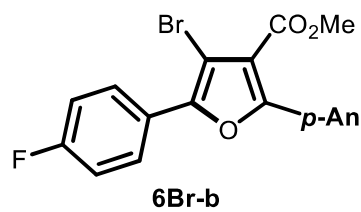
White solid (70%, 151 mg). Mp: 140–141 °C; IR (neat) ν 2952, 1721, 1600, 1497, 1214, 1097 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.12–7.18 (m, 2H), 7.21–7.26 (m, 2H), 7.30–7.35 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.04–8.11 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 51.8, 56.3, 71.2, 106.7, 107.9, 114.3, 115.3, 115.5 (d, J = 21.8 Hz), 117.1, 123.4, 126.2 (d, J = 3.3 Hz), 127.5, 128.2, 128.8, 130.5 (d, J = 8.5 Hz), 137.0, 148.6, 150.1, 152.6, 155.5, 163.4 (d, J = 250.2 Hz), 164.2; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FNaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 455.1271, found 455.1266.



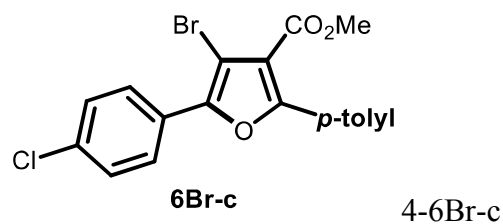
Yellow solid (40%, 82 mg). IR (neat) ν 2947, 1713, 1594, 1488, 1223, 1090 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.26–7.33 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (td, $J = 1.1$ and 7.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 1.8$ and 8.5 Hz, 1H), 8.00–8.05 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 21.5, 37.6, 51.6, 105.9, 108.8, 115.0, 116.2, 119.3, 120.7, 121.2, 122.3, 123.0, 123.3, 126.1, 127.3, 128.3, 129.0, 139.4, 139.8, 140.5, 153.6, 156.3, 164.4; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 432.1576, found 432.1579.



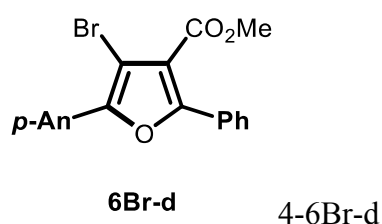
White solid (92%, 92 mg). Mp: 131–132 $^\circ\text{C}$; IR (neat) ν 2953, 1710, 1609, 1495, 1230, 1119, 1034, 836 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.95–7.01 (m, 2H), 7.23–7.30 (m, 2H), 7.73–7.78 (m, 2H), 7.88–7.94 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.5, 51.9, 55.5, 96.6, 113.8, 114.8, 122.0, 126.2, 126.4, 129.3, 129.7, 138.7, 148.8, 155.6, 160.7, 163.6; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 425.0187, found 425.0183.



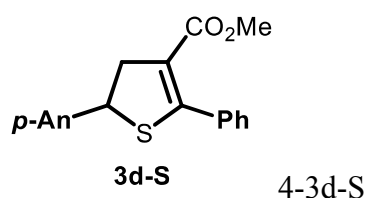
White solid (87%, 88 mg). Mp: 161–162 $^\circ\text{C}$; IR (neat) ν 2958, 1713, 1606, 1494, 1220, 1117, 1032, 836 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (s, 3H), 6.95–7.01 (m, 2H), 7.12–7.19 (m, 2H), 7.72–7.77 (m, 2H), 7.98–8.03 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 52.0, 55.5, 97.1, 114.0, 115.0, 115.8 (d, $J = 21.8$ Hz), 121.9, 125.5 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.4 (d, $J = 8.2$ Hz), 129.9, 147.9, 156.1, 161.1, 162.9 (d, $J = 248.8$ Hz), 163.6; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrFNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 426.9957, found 426.9954.



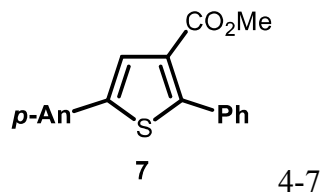
White solid (73%, 74 mg). Mp: 138–139 °C; IR (neat) ν 2956, 1714, 1585, 1502, 1235, 1118, 1035, 816 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41–7.45 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.96–8.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.6, 52.1, 97.8, 115.9, 126.5, 127.5, 127.7, 128.1, 129.0, 129.3, 134.7, 140.4, 147.9, 156.2, 163.5; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrClNaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 426.9713, found 426.9708.



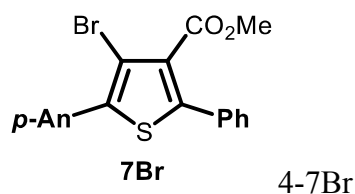
White solid (92%, 89 mg). Mp: 99–100 °C; IR (neat) ν 2949, 1706, 1567, 1486, 1026 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.93–7.05 (m, 2H), 7.36–7.52 (m, 3H), 7.71–7.86 (m, 2H), 7.88–8.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 51.9, 55.3, 95.7, 114.0, 116.0, 121.7, 127.9, 127.9, 128.4, 129.4, 129.5, 149.3, 154.8, 160.0, 163.5; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 387.0232, found 387.0234.



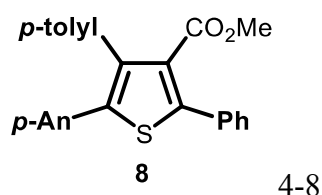
Dihydrofuran (4-3d, 0.25 mmol, 1 equiv), Lawesson reagent (0.55 equiv), and dry toluene were added to a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap, and the resulting mixture was stirred at 110 °C for 20 h. After this time, the contents of the flask were concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc, to afford the dihydrothiophene 4-3d-S as a yellow oil (75%, 61 mg). IR (neat) ν 2947, 1707, 1511, 1249 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.49 (dd, J = 8.1 and 16.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 9.4 and 16.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.93 (dd, J = 8.2 and 9.3 Hz, 1H), 6.86–6.93 (m, 2H), 7.34–7.47 (m, 7H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 46.7, 51.0, 51.3, 55.5, 114.3, 118.7, 128.1, 128.4, 128.8, 129.3, 133.9, 134.0, 156.9, 159.4, 164.1; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 327.1055, found 327.1062.



The dihydrothiophene 4-3d-S (0.25 mmol, 1 equiv), dissolved in toluene, was taken into a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap. DDQ (0.60 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 110 °C for 12 h. After this time, the contents of the flask were concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc, to afford the product 4-7 as a white solid (51%, 41 mg). Mp: 118–119 °C; IR (neat) ν 2949, 1718, 1608, 1494, 1463, 1252 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.92–6.96 (m, 2H), 7.39–7.44 (m, 3H), 7.52–7.57 (m, 4H), 7.60 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 51.6, 55.4, 114.5, 124.4, 126.2, 127.1, 128.1, 128.3, 128.7, 129.8, 133.4, 142.7, 149.2, 159.7, 163.9; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 347.0718, found 347.0711.

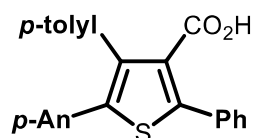


4-7 (0.25 mmol, 1 equiv), NBS (1.05 equiv), and CH_3CN were added to a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap, and the resulting mixture was stirred at 50 °C for 12 h. After this time, the contents of the flask were concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc, to afford the bromide 4-7Br as a white solid (95%, 95 mg). IR (neat) ν 2948, 1718, 1604, 1456, 1437, 1249, 1031 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.97–7.02 (m, 2H), 7.38–7.49 (m, 5H), 7.55–7.61 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 52.5, 55.4, 106.5, 114.1, 124.5, 128.2, 128.8, 128.9, 130.7, 130.9, 132.6, 138.7, 144.1, 160.0, 165.0; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 424.9823, found 424.9829.



$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5 mol %), bromide 7Br (0.25 mmol, 1 equiv), and p-methylphenylboronic acid (2 equiv) were added under air to a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap. DMF

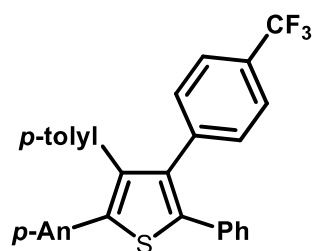
and 2 M aq Na₂CO₃ (2 mL/mmol, 4 equiv) were added to the mixture under nitrogen atmosphere [charged by general N₂ (99.95%) gas flow], and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 12 h. After this time, the contents of the flask were filtered through a plug of silica gel and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc, and GPC to afford the product 8 as a white solid (81%, 84 mg). Mp: 174–175 °C; IR (neat) ν 2953, 1720, 1603, 1457, 1422 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.35 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.74–6.79 (m, 2H), 7.08–7.16 (m, 6H), 7.34–7.44 (m, 3H), 7.50–7.55 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 21.4, 52.1, 55.3, 114.0, 126.0, 128.5, 128.7, 128.8, 129.1, 129.8, 130.5, 131.8, 132.7, 133.5, 137.1, 137.6, 139.4, 143.1, 159.3, 166.7; HRESIMS calcd. for C₂₆H₂₃O₃S (M+H⁺): 415.1368, found 415.1366.



8OH

4-8OH

Ester 4-8 (0.25 mmol, 1 equiv) in 0.5 M aq NaOH (2 equiv, 4 mL/mmol) and 1,4-dioxane were stirred at 100 °C for 12 h. At this time, the mixture was acidified by concd aq HCl and extracted with EtOAc to afford the carboxylic acid 4-8OH as a white solid (95%, 95 mg). Mp: 243–244 °C; IR (neat) ν 2924, 1684, 1603, 1460, 1435 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.35 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.74–6.78 (m, 2H), 7.08–7.16 (m, 6H), 7.37–7.43 (m, 3H), 7.53–7.57 (m, sH); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 21.4, 55.3, 114.0, 125.9, 128.7, 128.8, 129.0, 129.2, 129.9, 130.2, 130.6, 132.5, 133.3, 137.2, 137.8, 139.7, 145.1, 159.3, 169.3; HRESIMS calcd. for C₂₅H₂₀NaO₃S (M+Na⁺): 423.1031, found 423.1041.



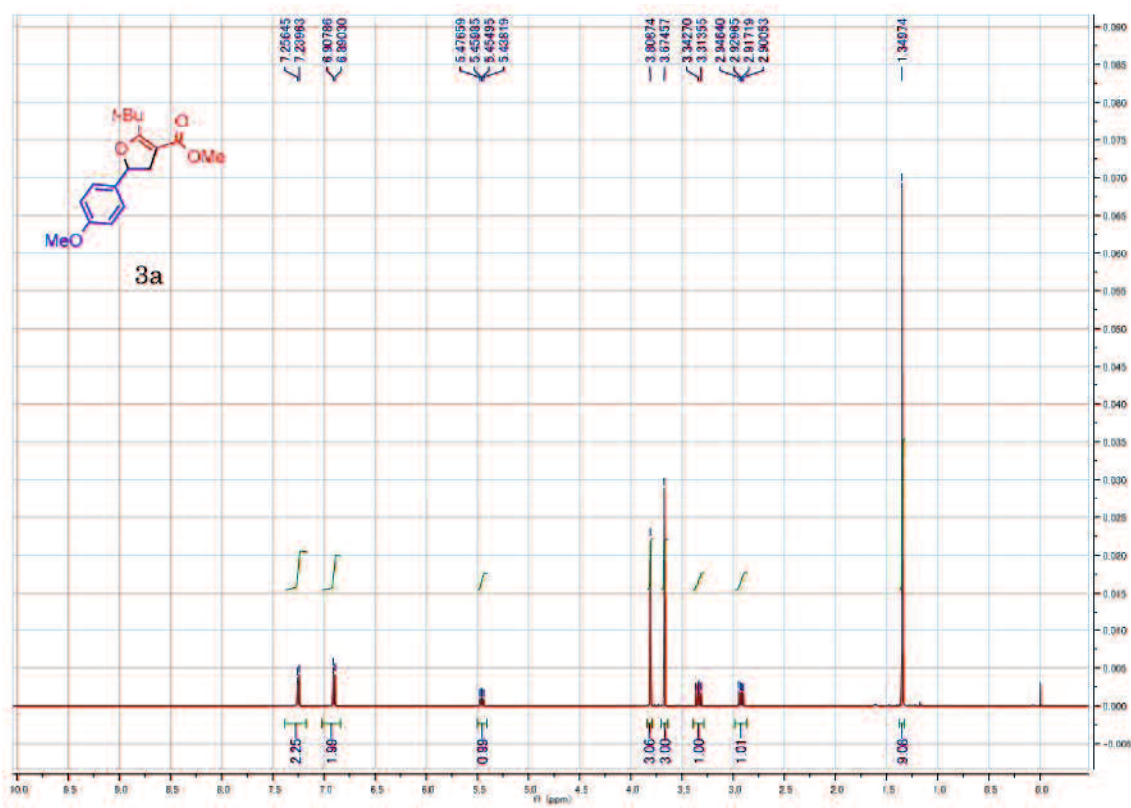
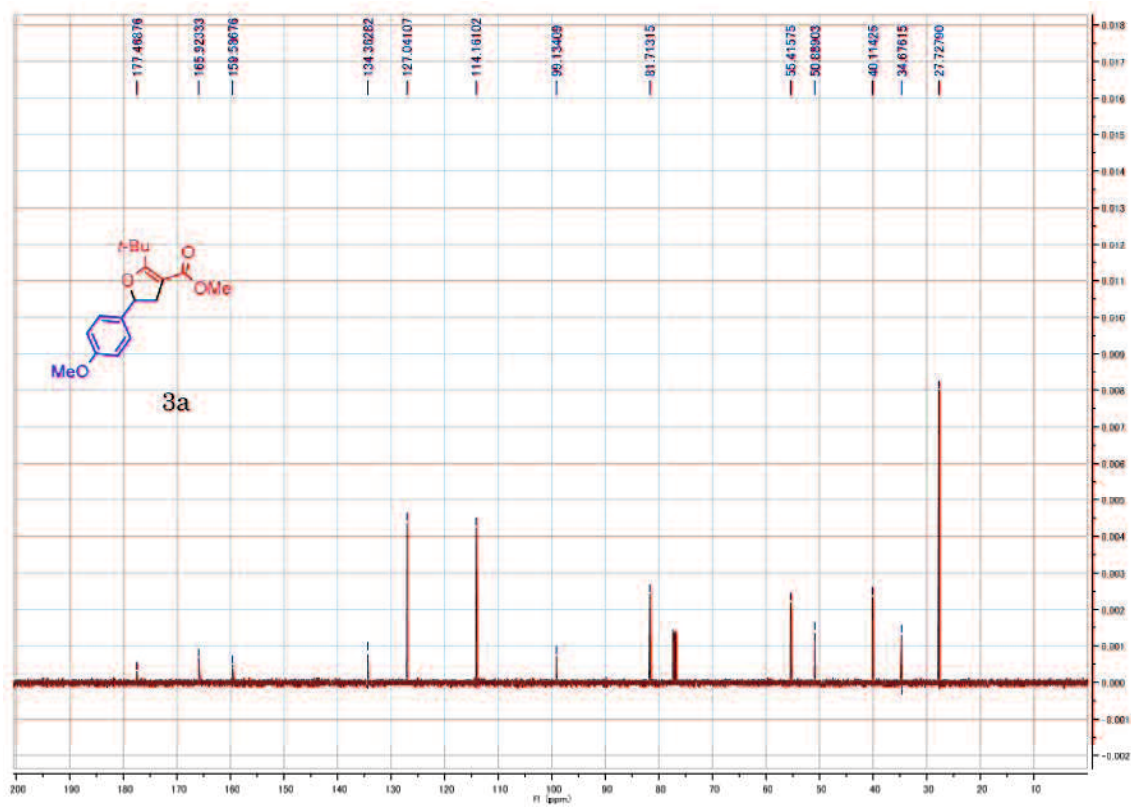
9

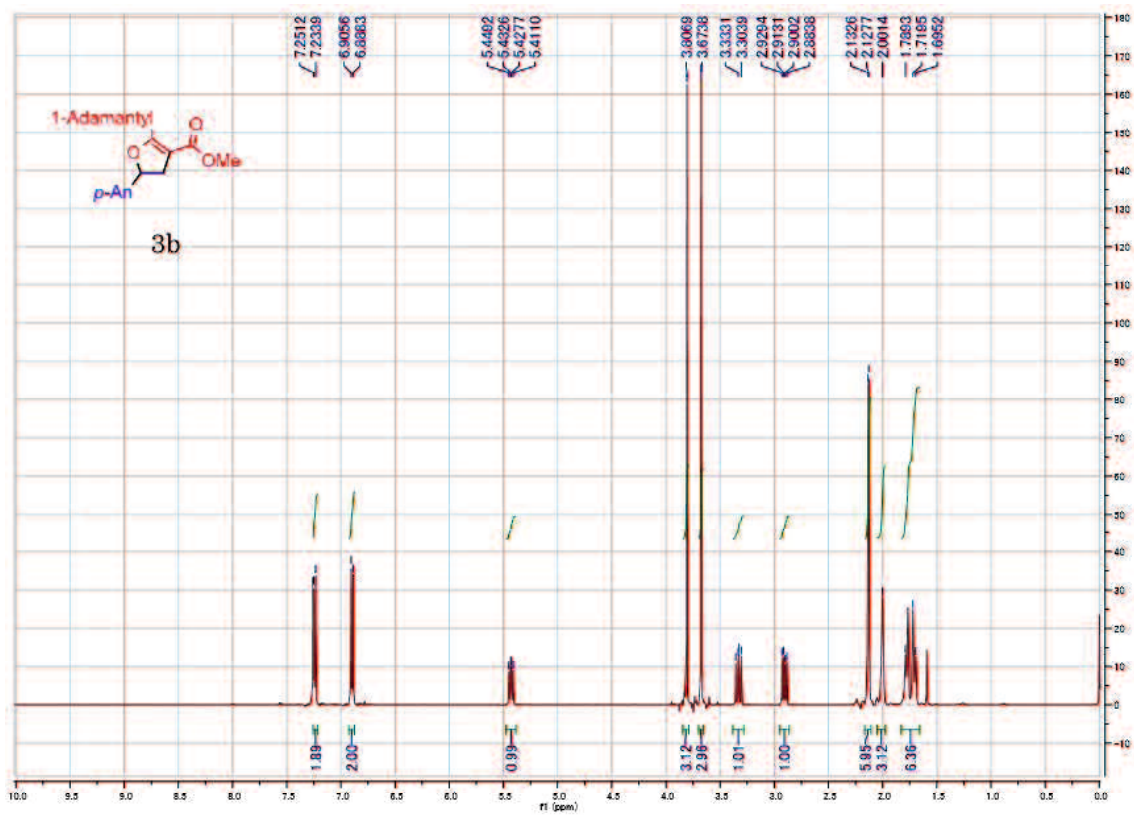
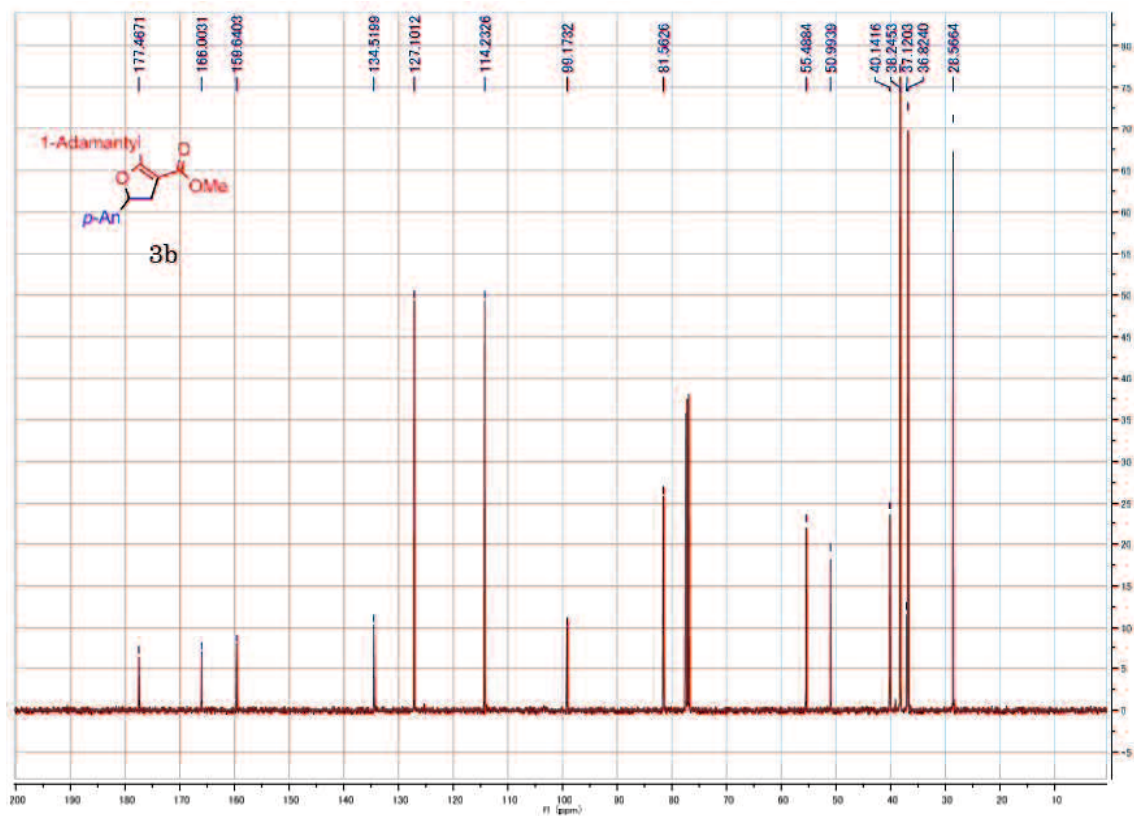
4-9

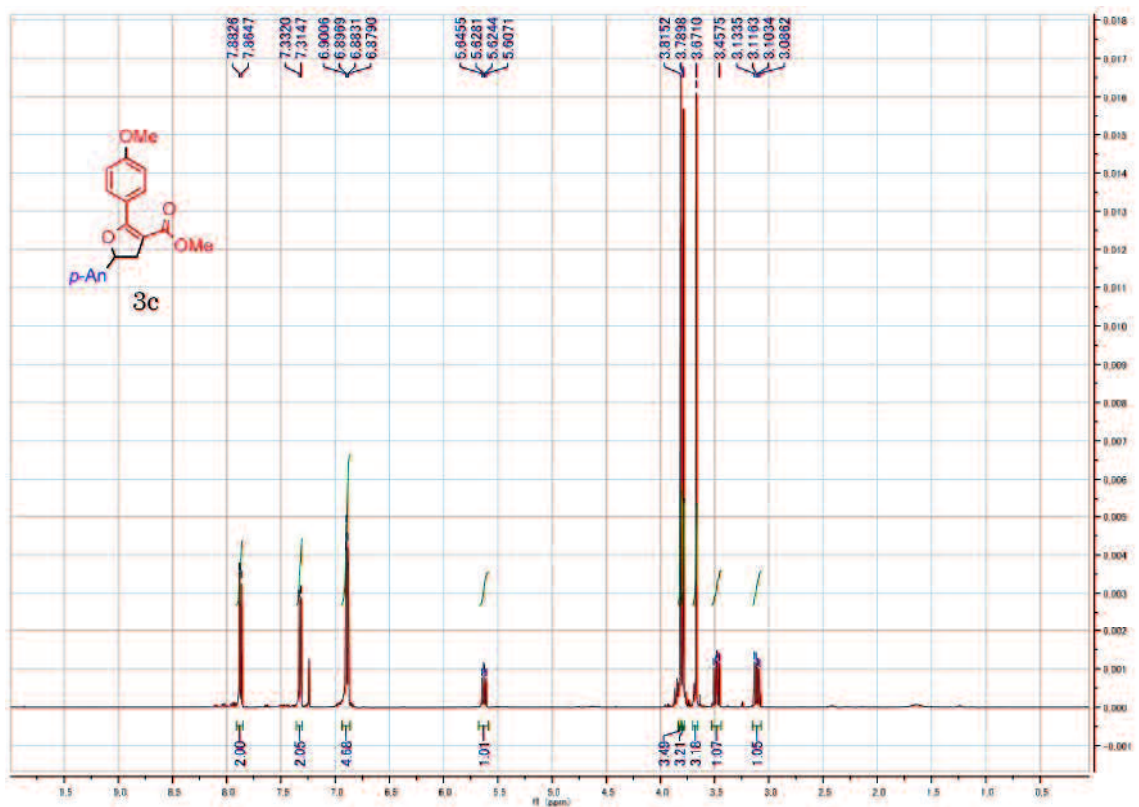
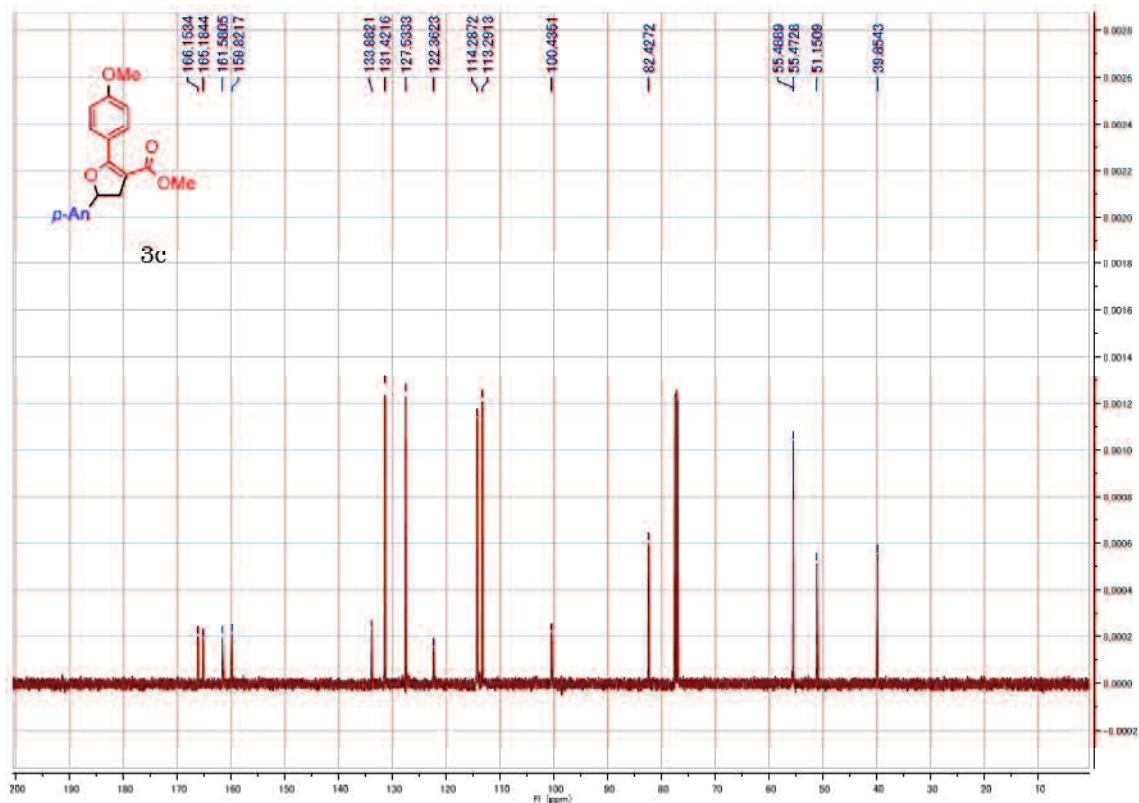
PdCl₂(dppf) (10 mol %), carboxylic acid 4-8OH (0.25 mmol, 1 equiv), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (2 equiv), Cs₂CO₃ (3 equiv), and MS4A (300 mg/mmol) were added under air to a dram vial equipped with a stir bar and a screw cap. Mesitylene was added to the mixture under nitrogen atmosphere [charged by general N₂ (99.95%) gas flow], and the reaction mixture was stirred at 170 °C for 12 h. After this time, the contents of the flask were filtered through a plug of silica gel and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/ EtOAc, and GPC to afford the product

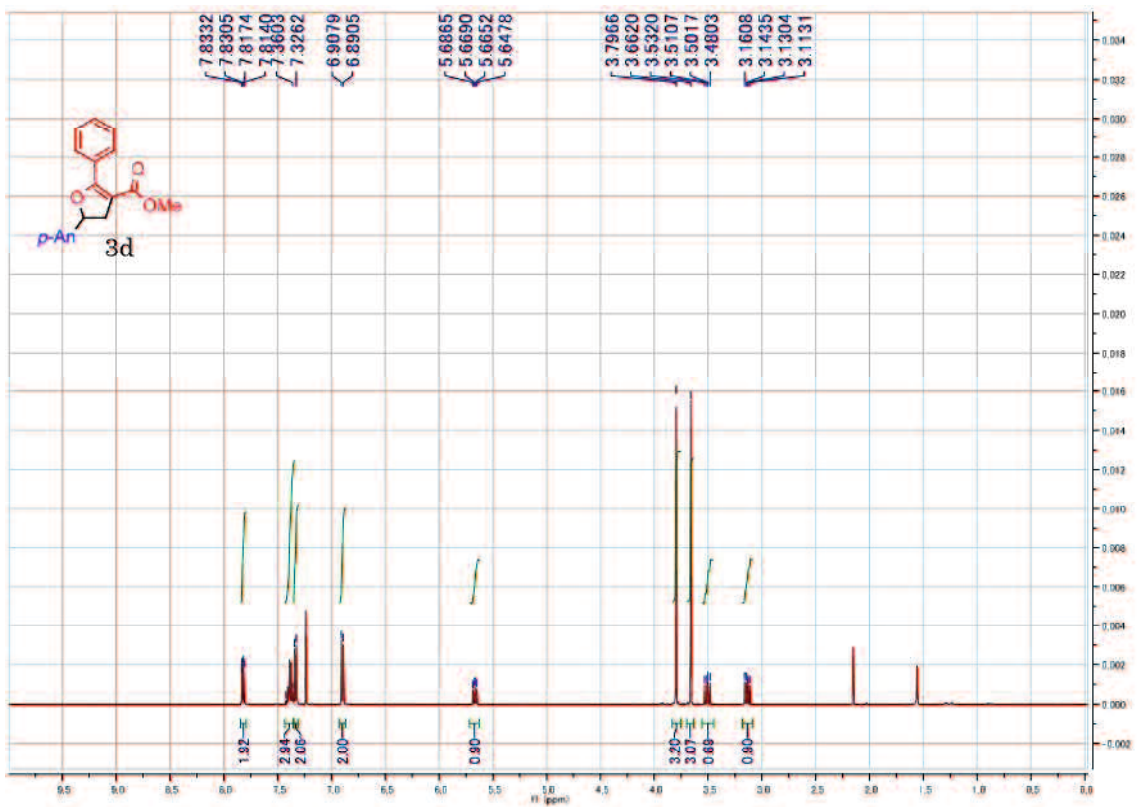
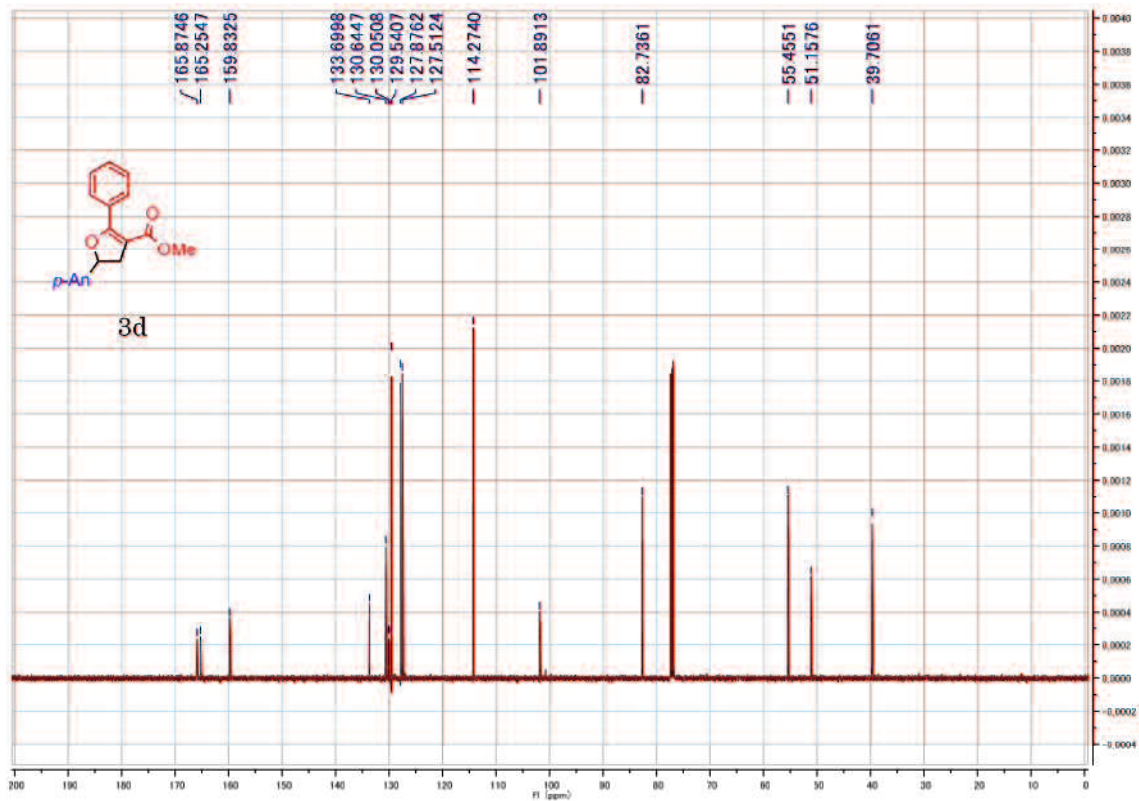
4-9 as a white solid (70%, 84 mg). IR (neat) ν 2956, 1605, 1485, 1454, 1327, 1120 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.75–6.79 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.14–7.20 (m, 4H), 7.21–7.25 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 55.3, 114.0, 124.5 (q, $J = 271.1$ Hz), 124.9 (q, $J = 3.8$ Hz), 126.7, 127.6, 128.7, 128.7 (d, $J = 32.6$ Hz), 129.0, 129.5, 130.5, 130.8, 131.4, 133.2, 134.1, 136.6, 138.0, 138.6, 138.8, 139.0, 140.7, 159.1; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NaOS}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 523.1319, found 523.1311.

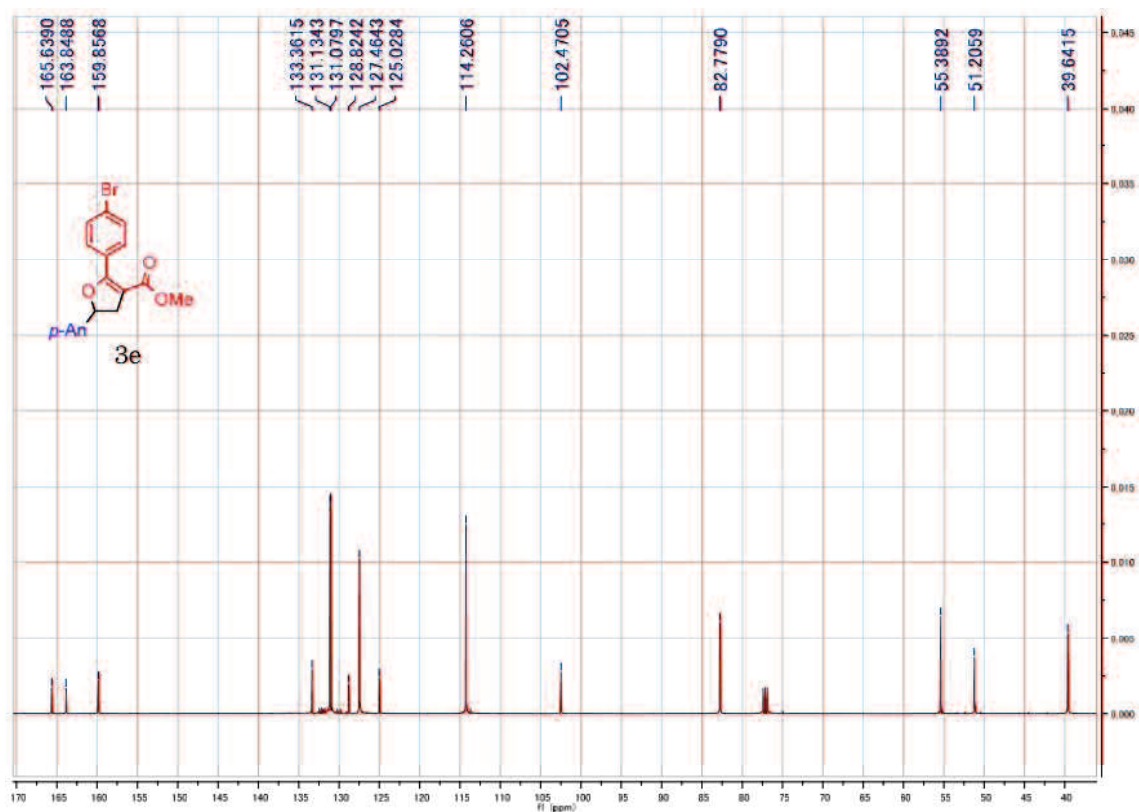
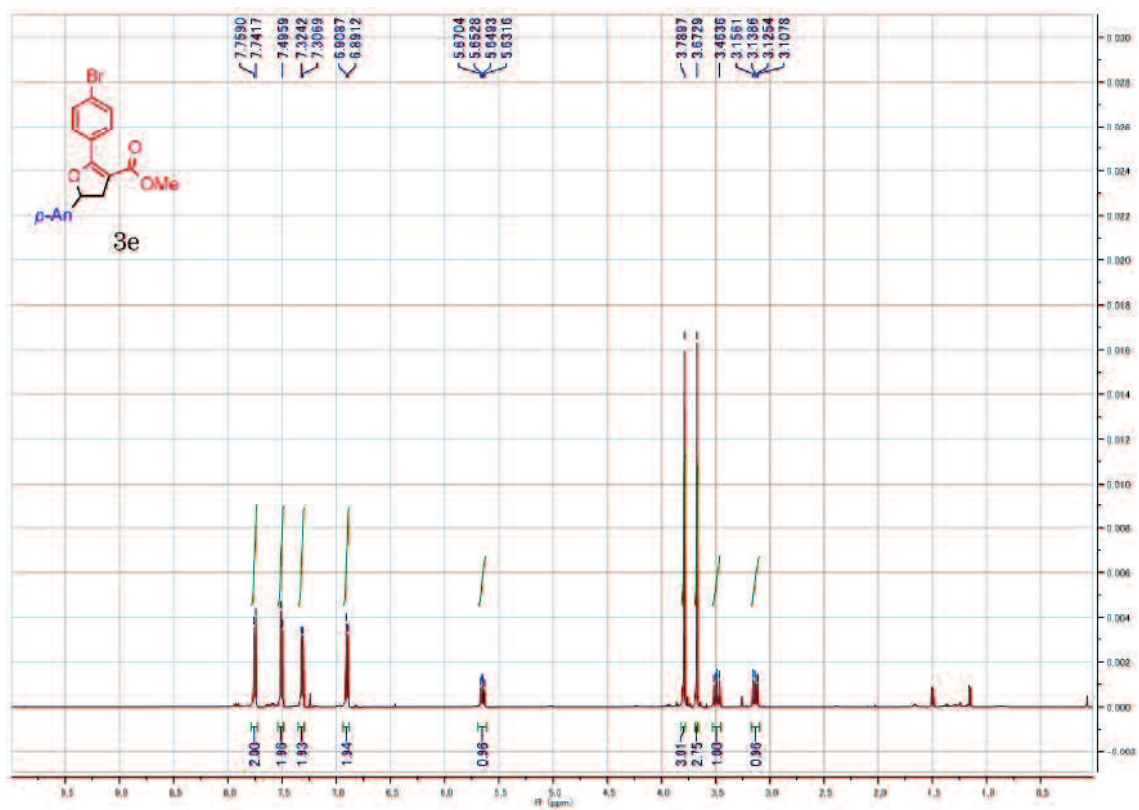
2. Spectral charts for new compounds

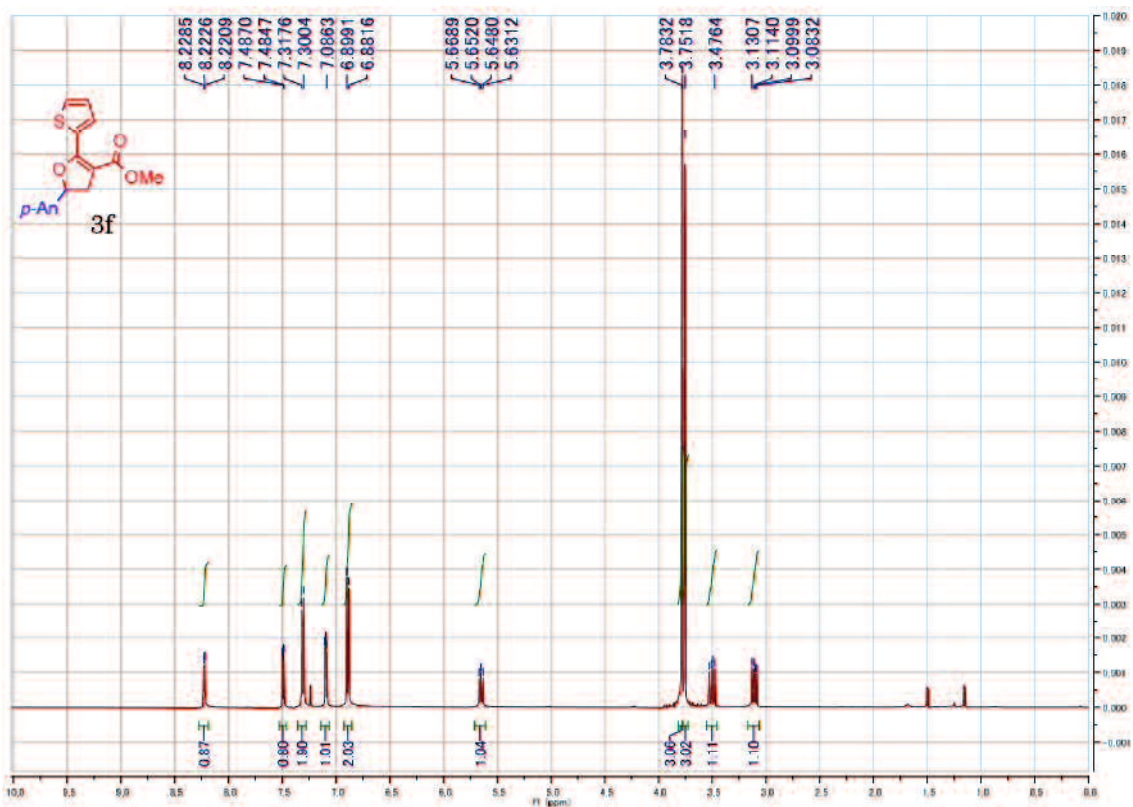
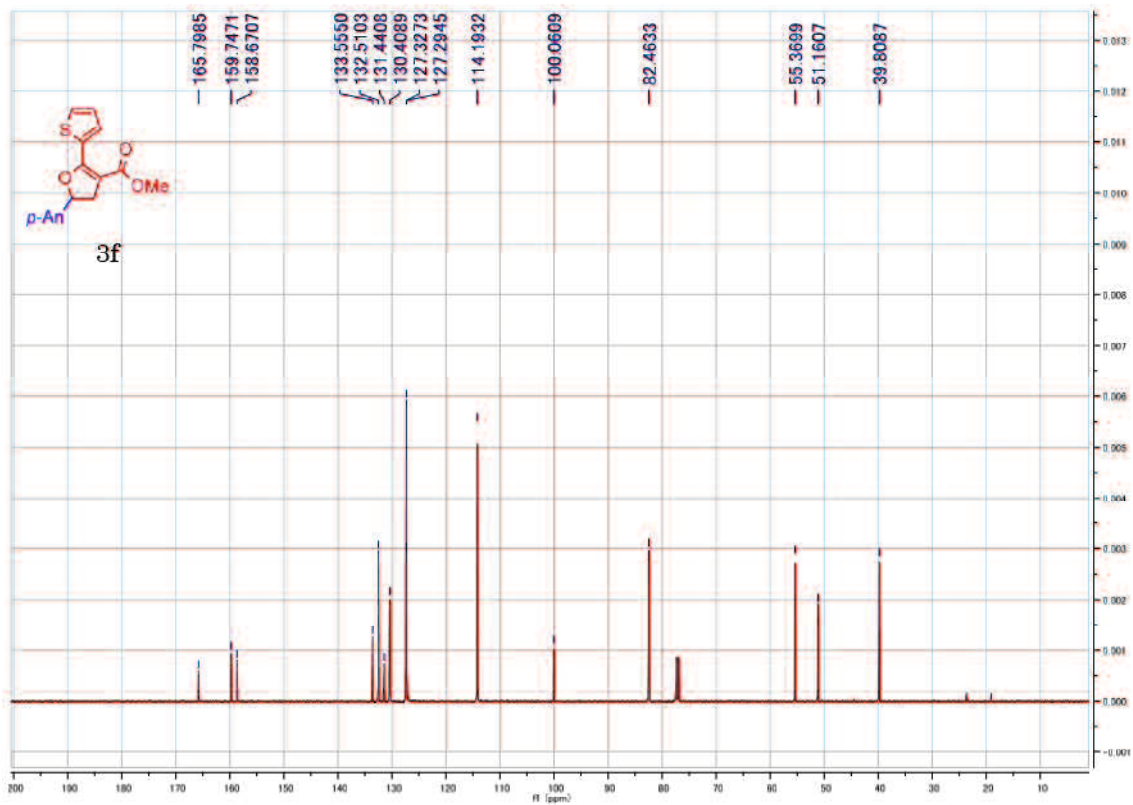


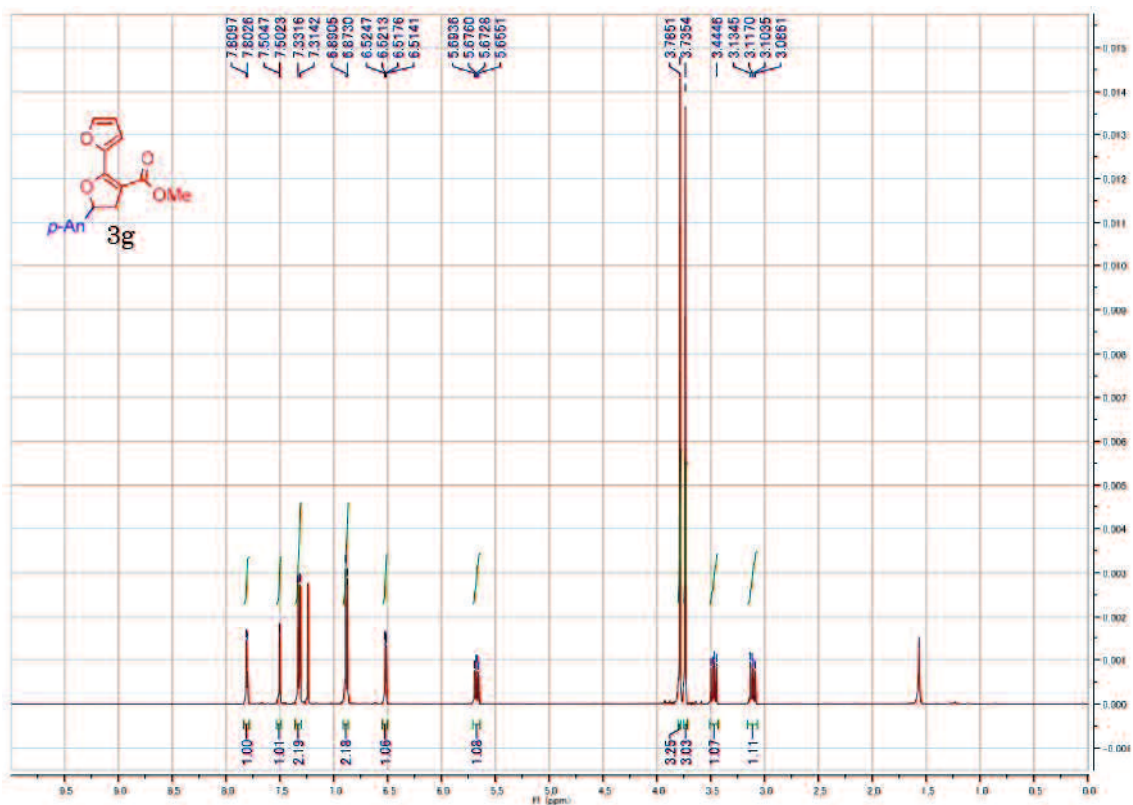
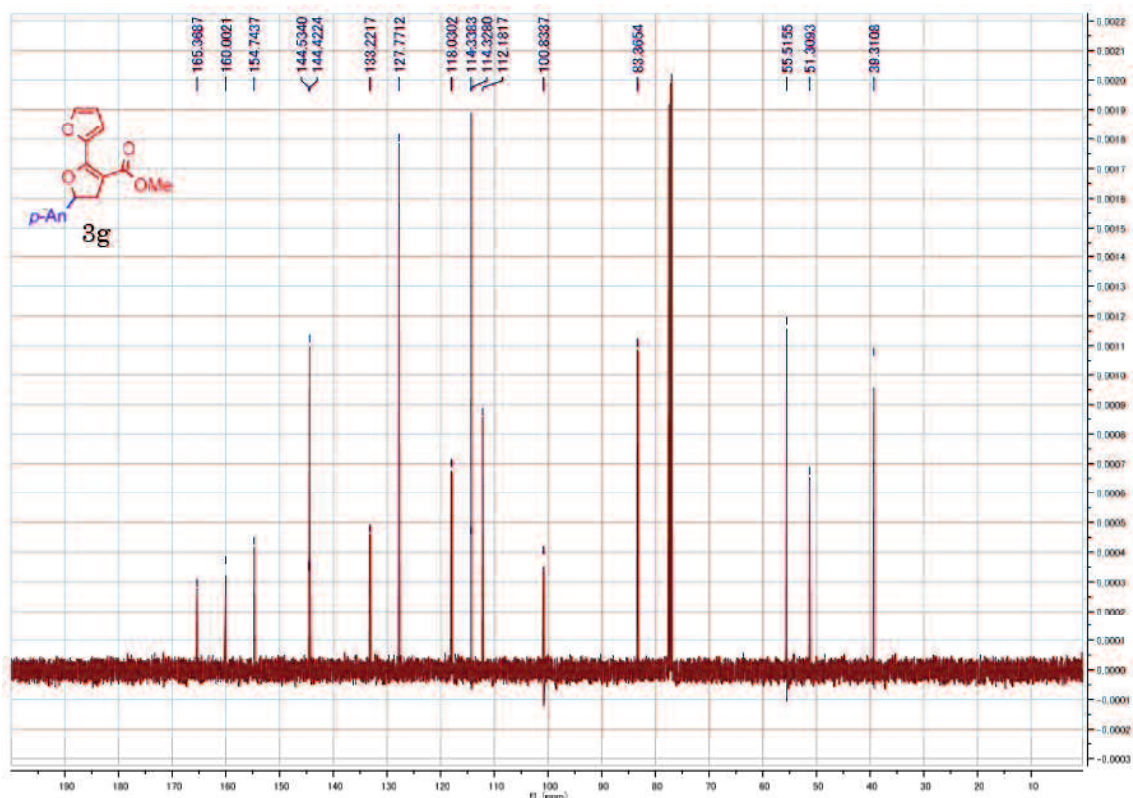


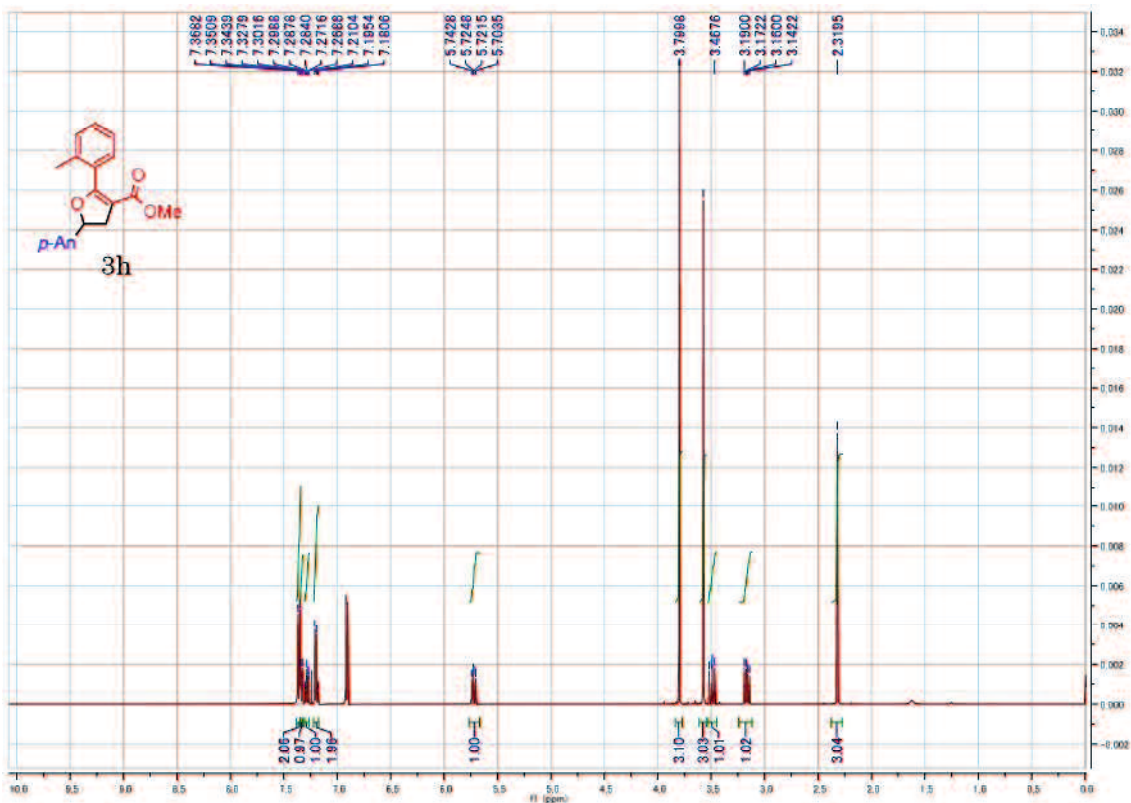
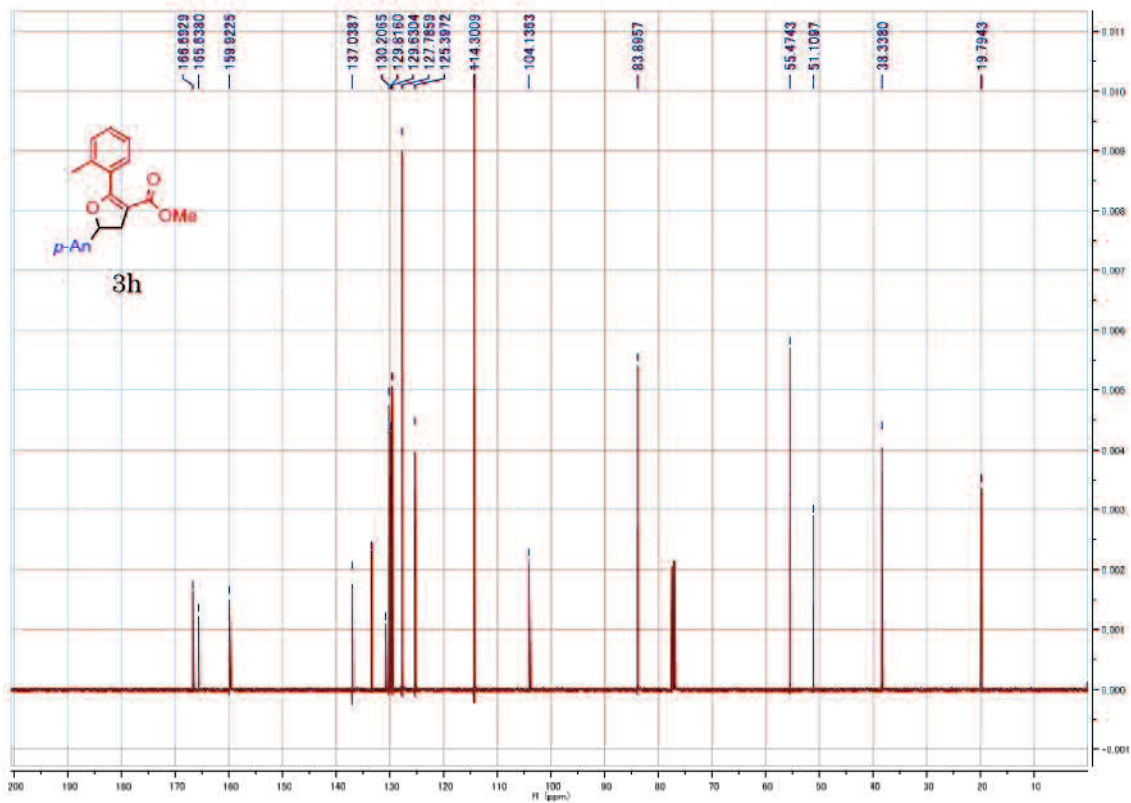


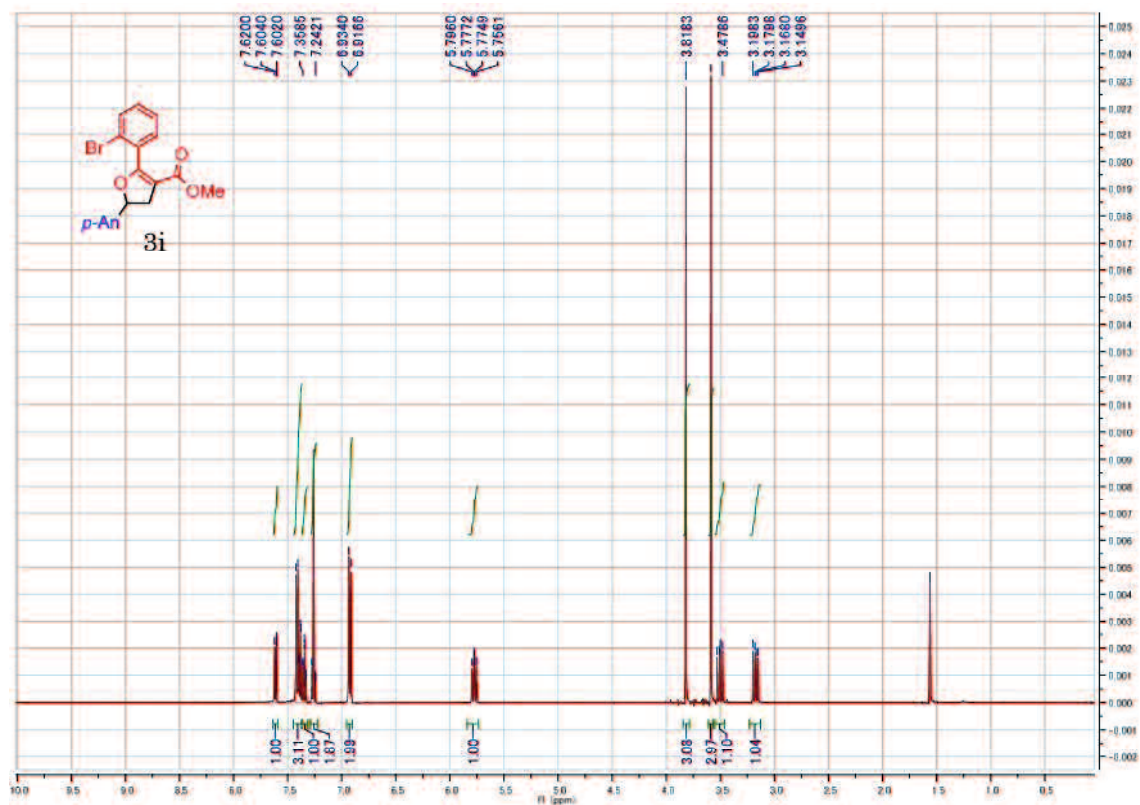
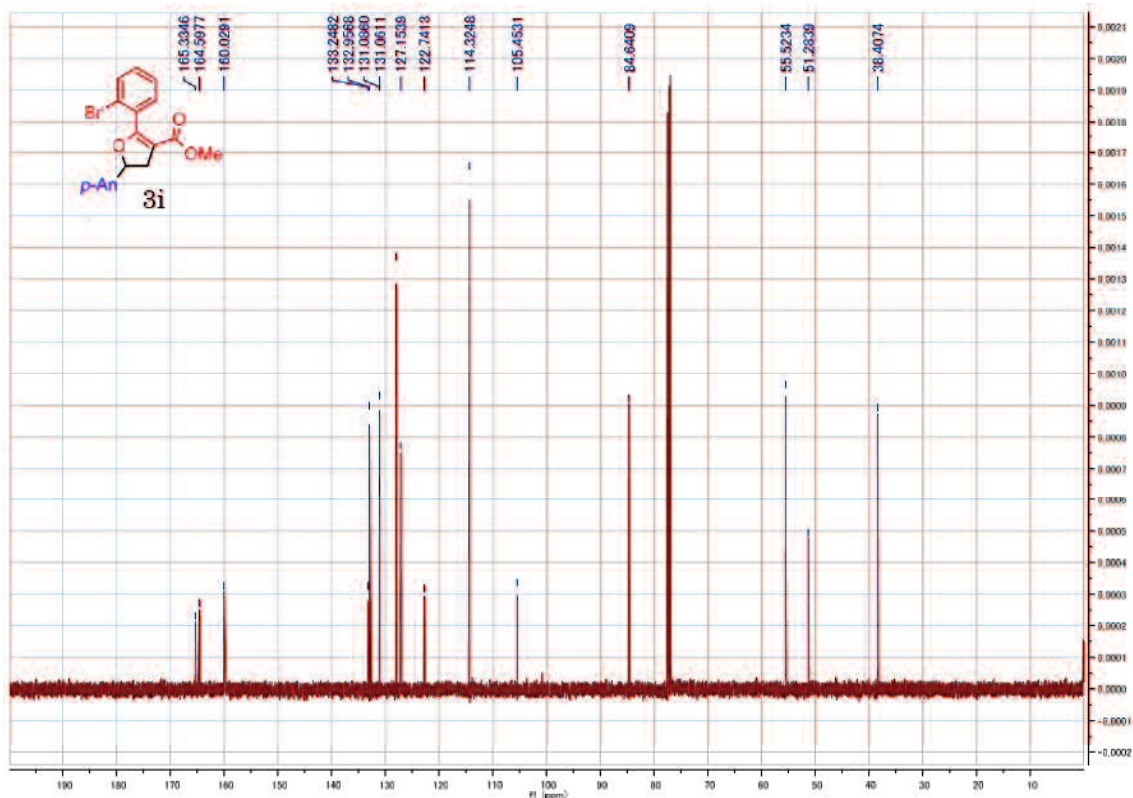


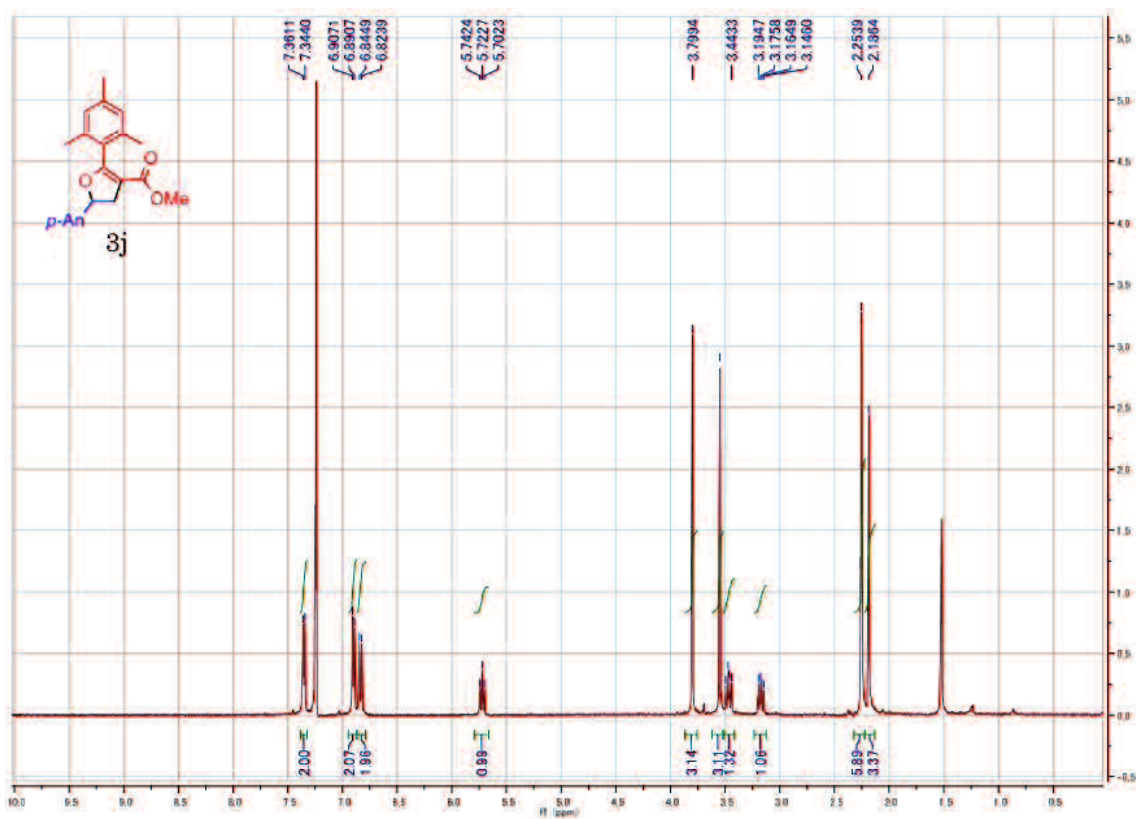
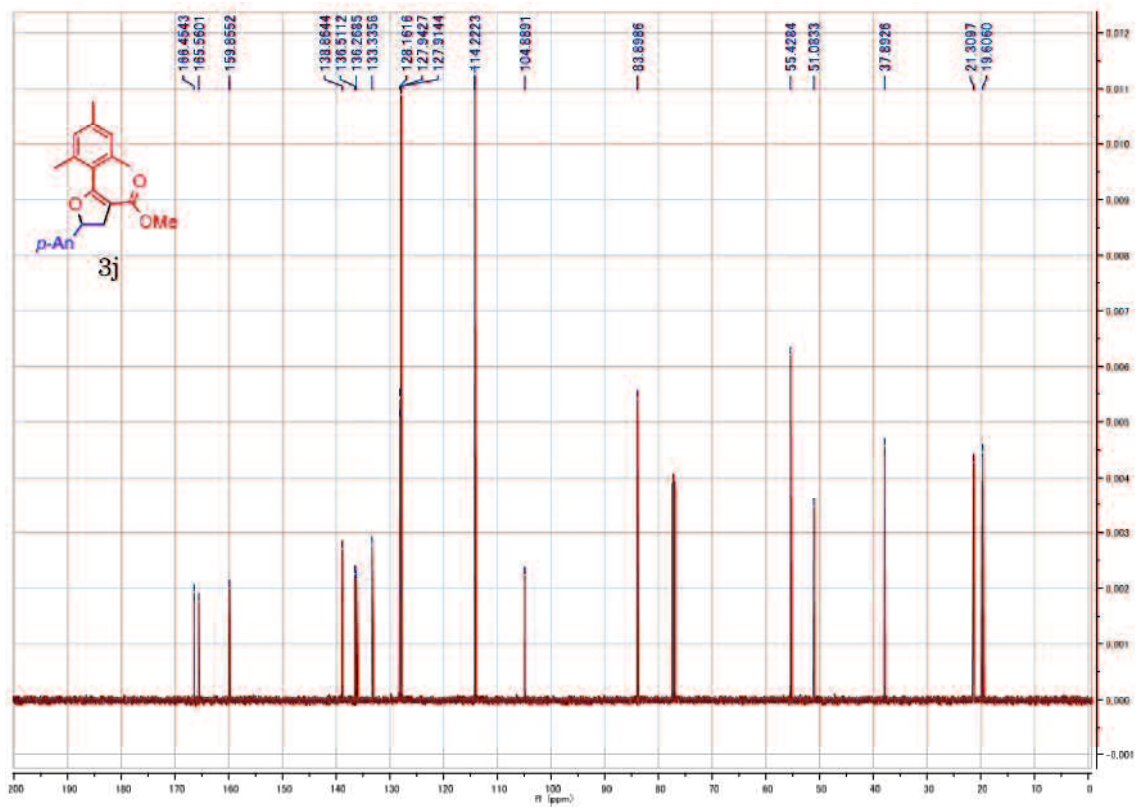


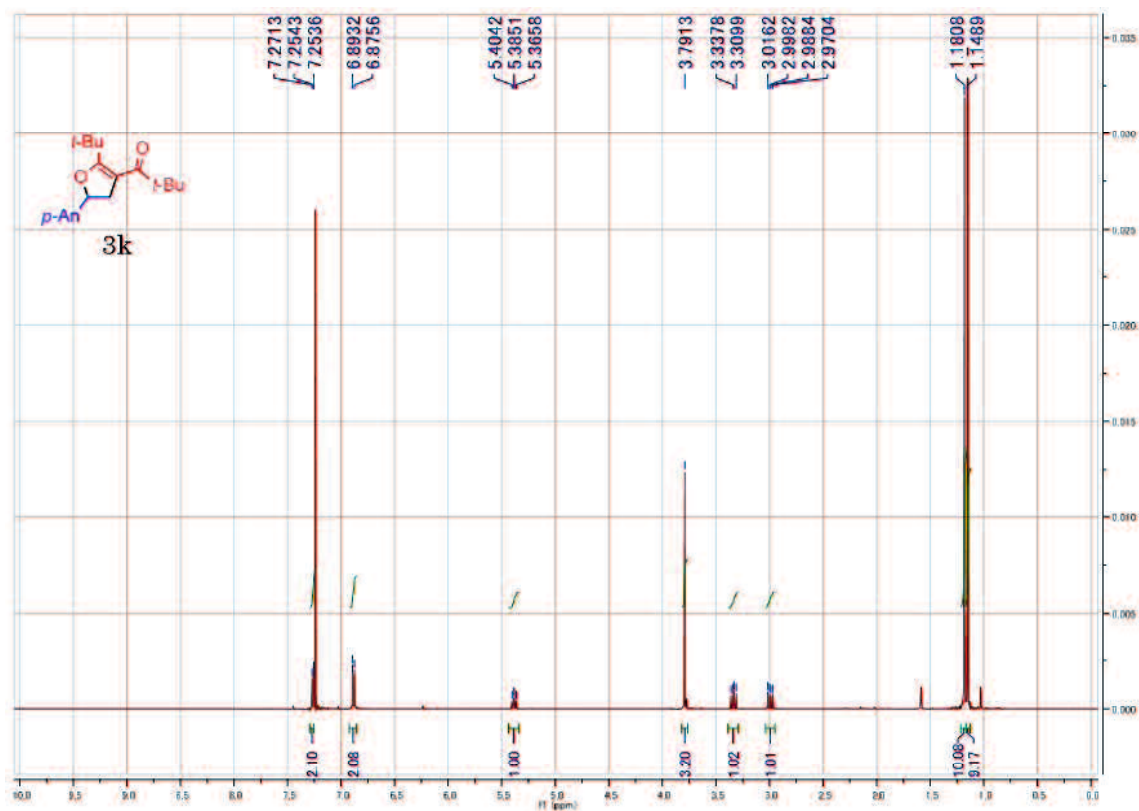
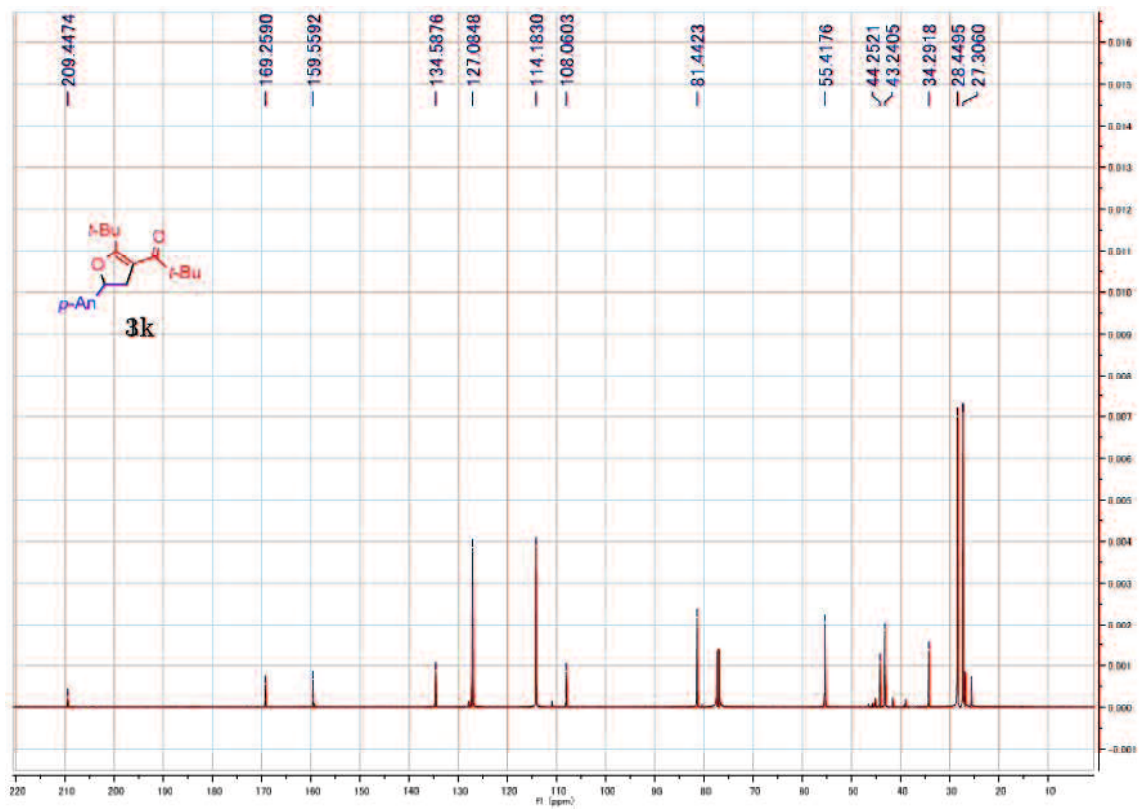


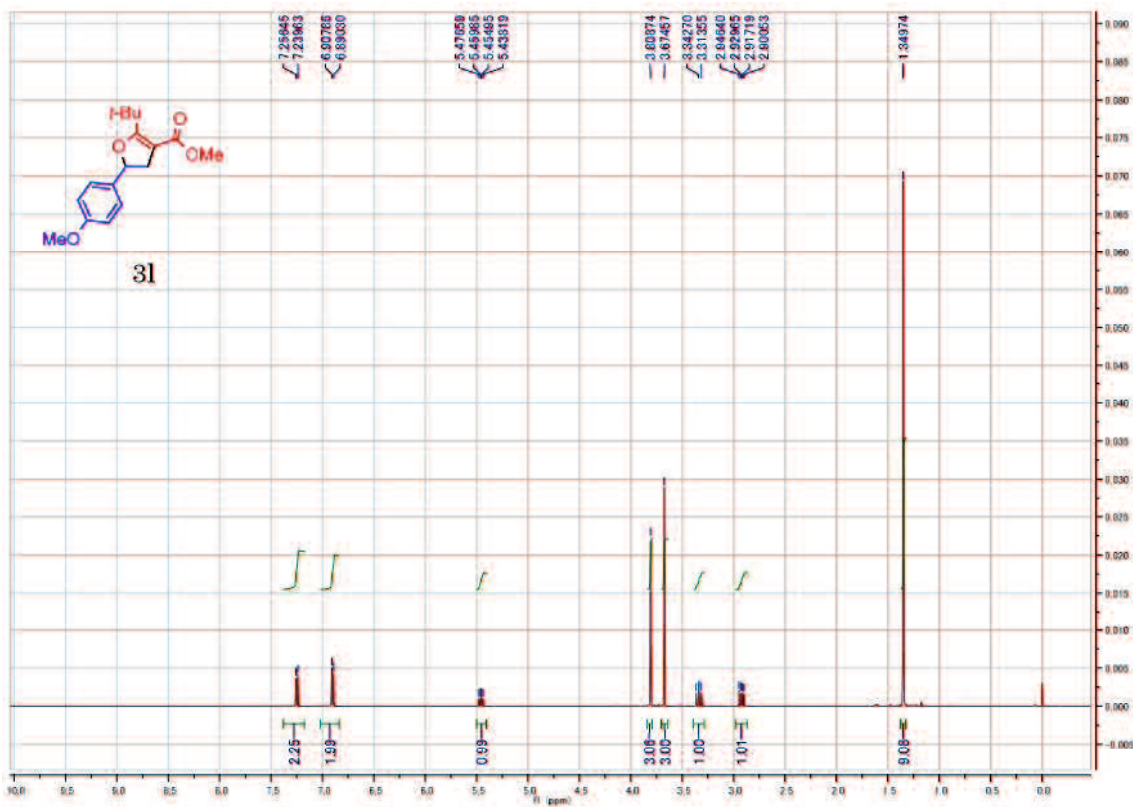
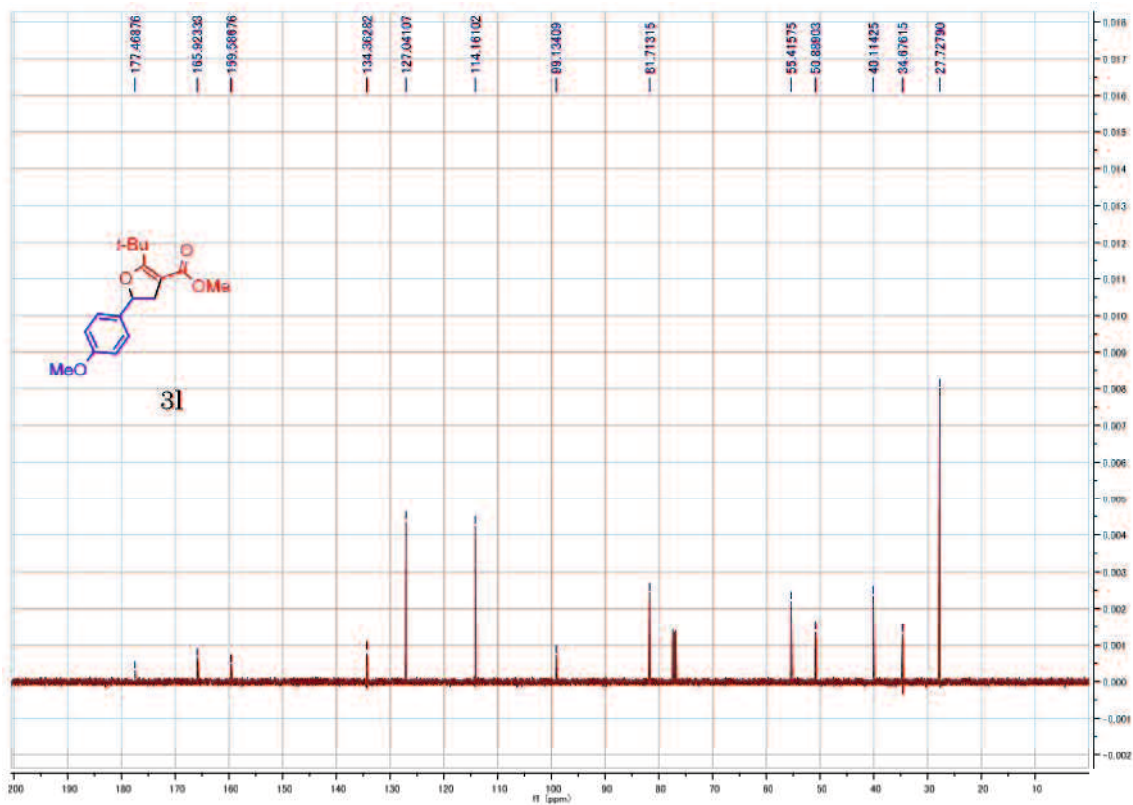


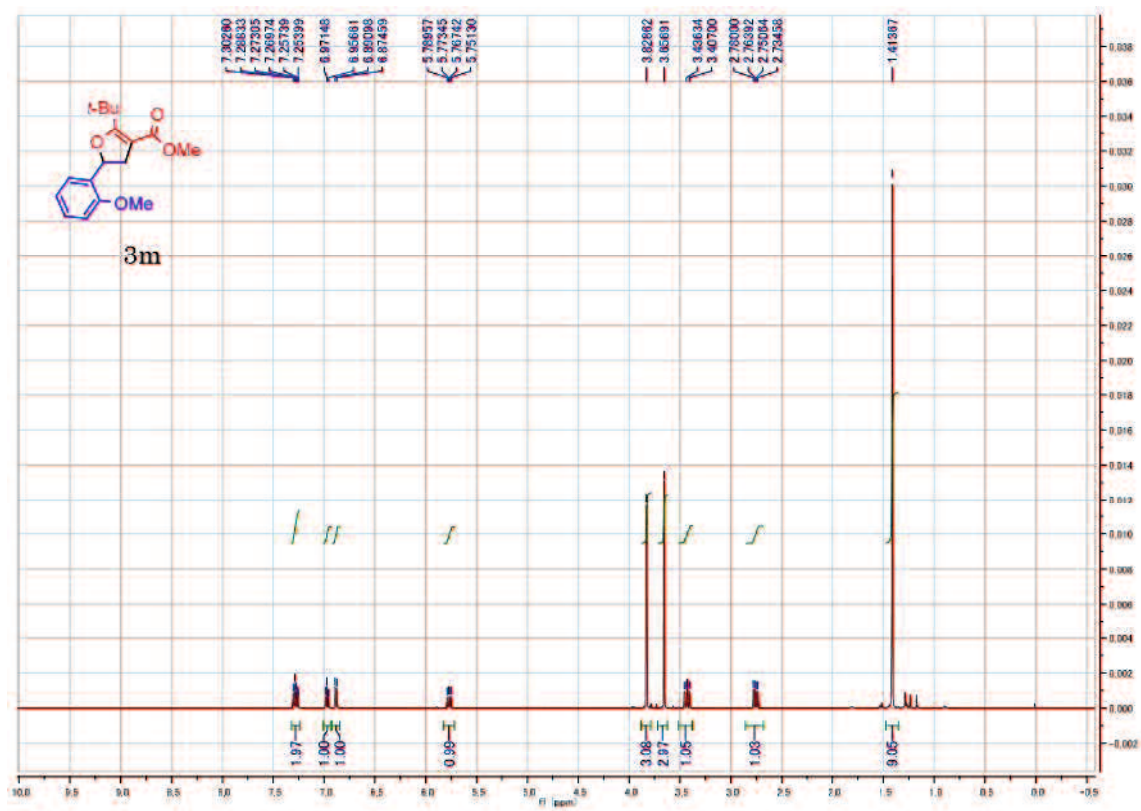
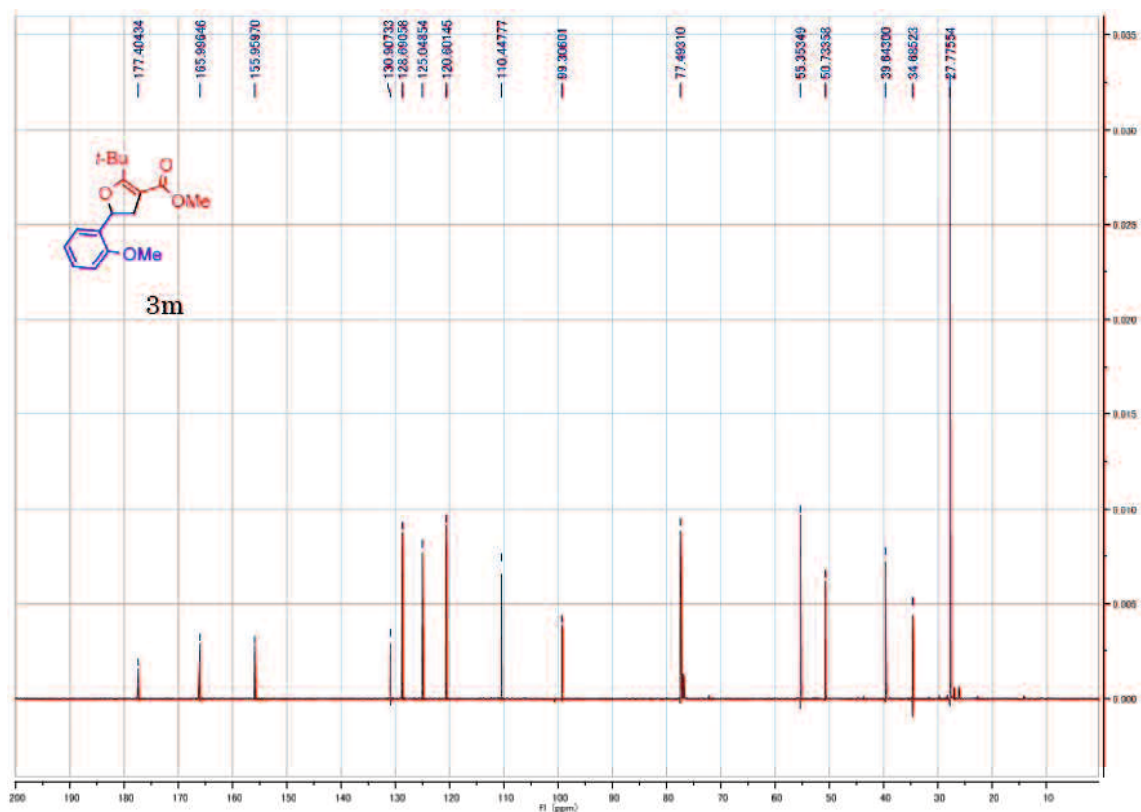


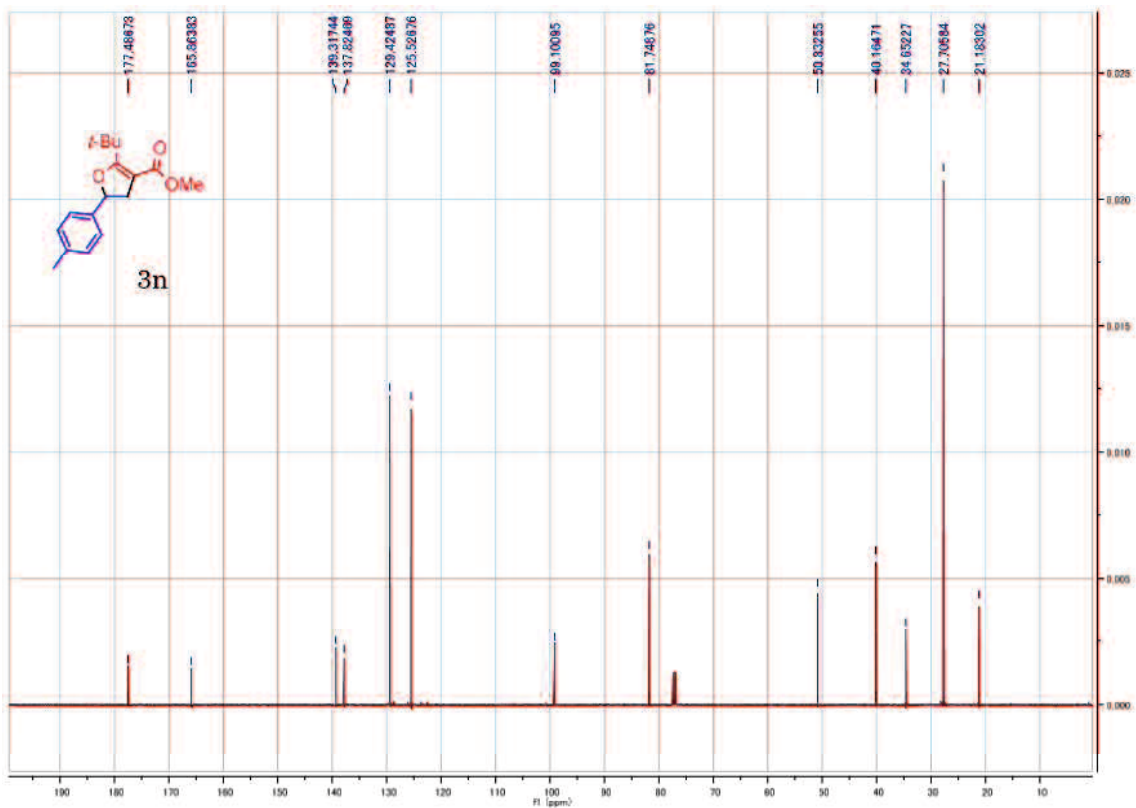


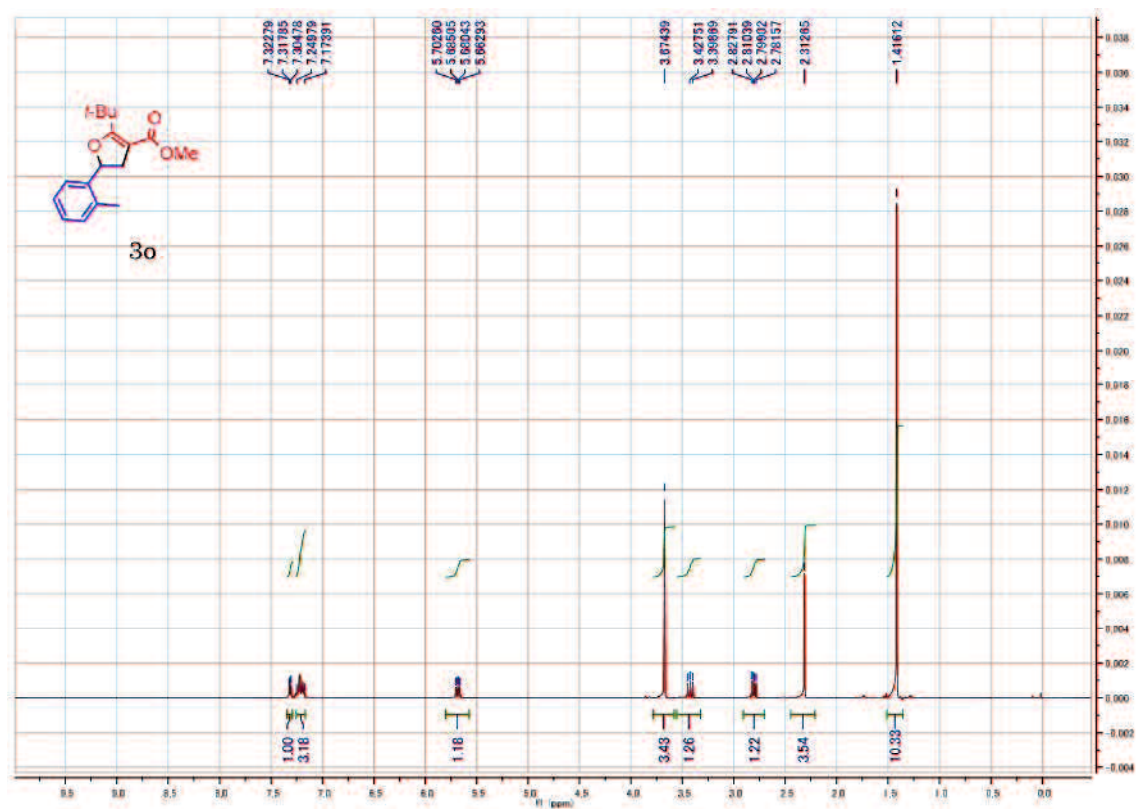
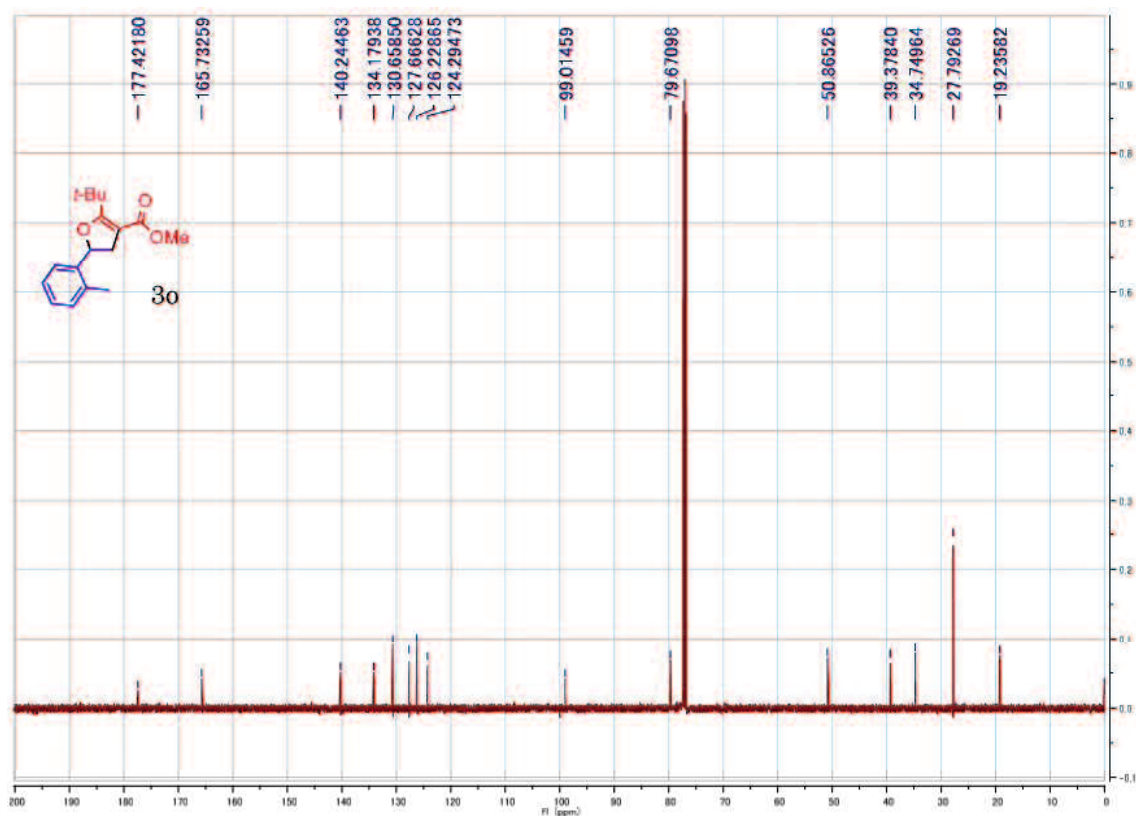


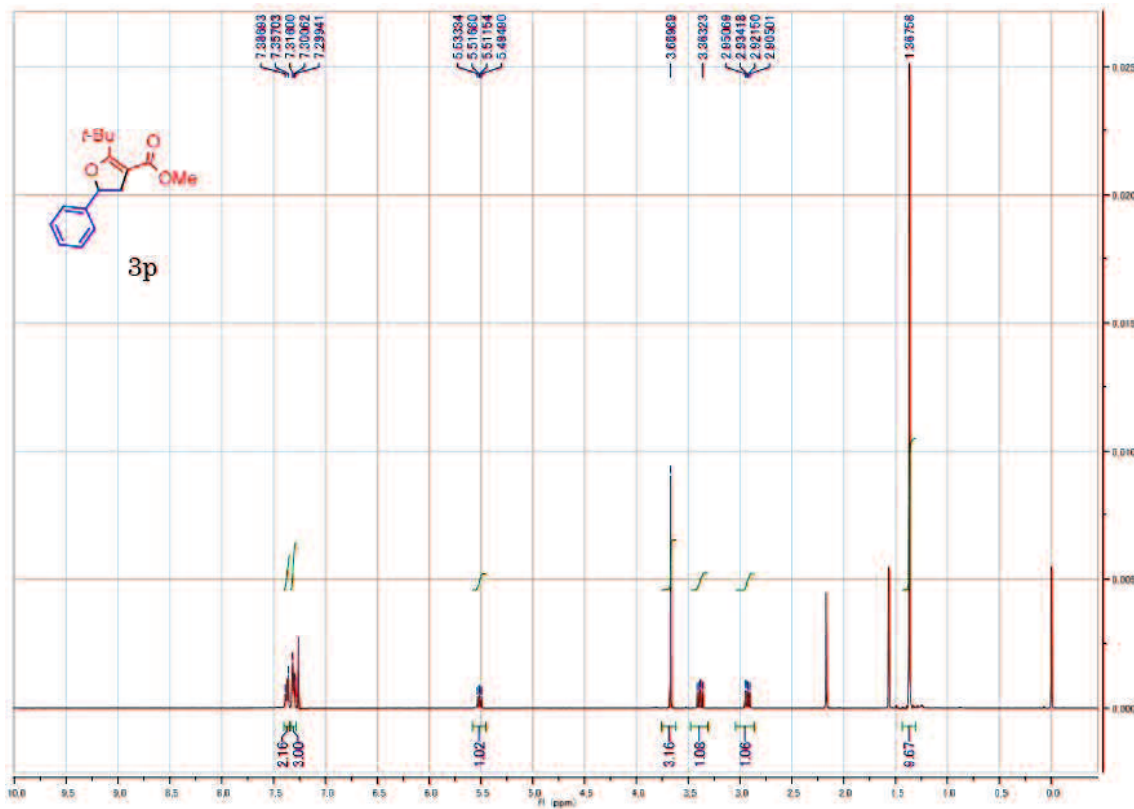
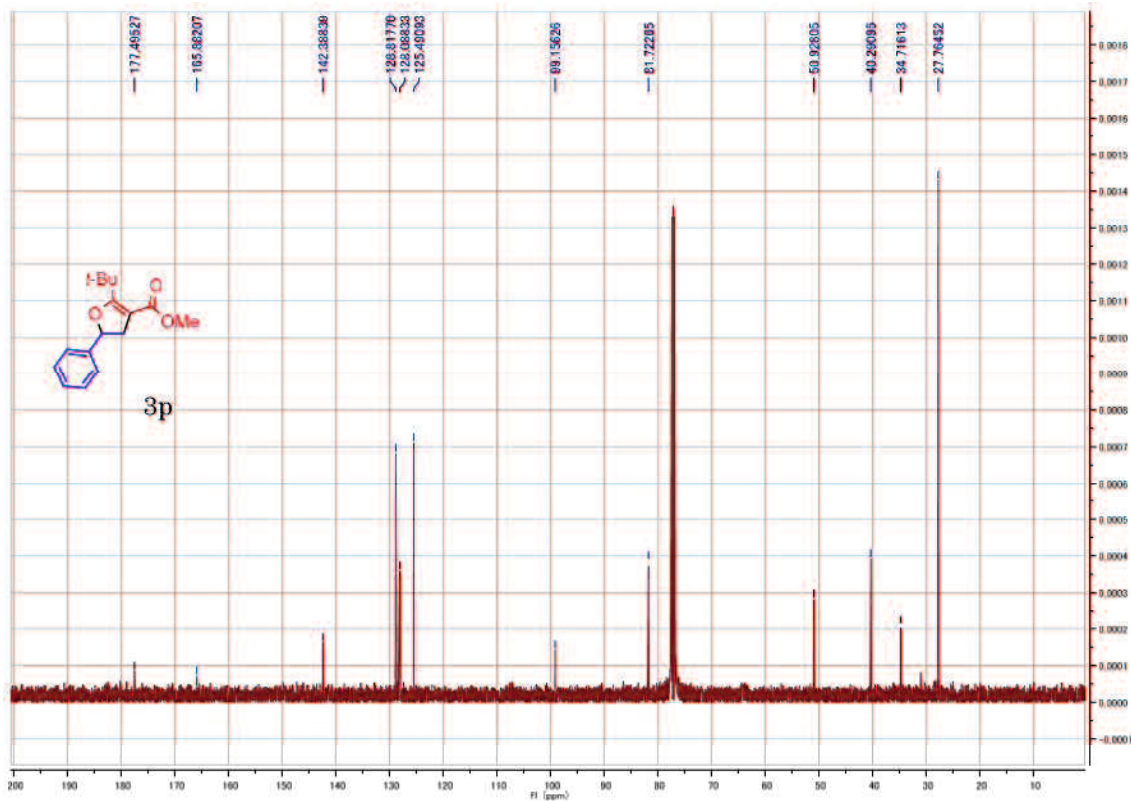


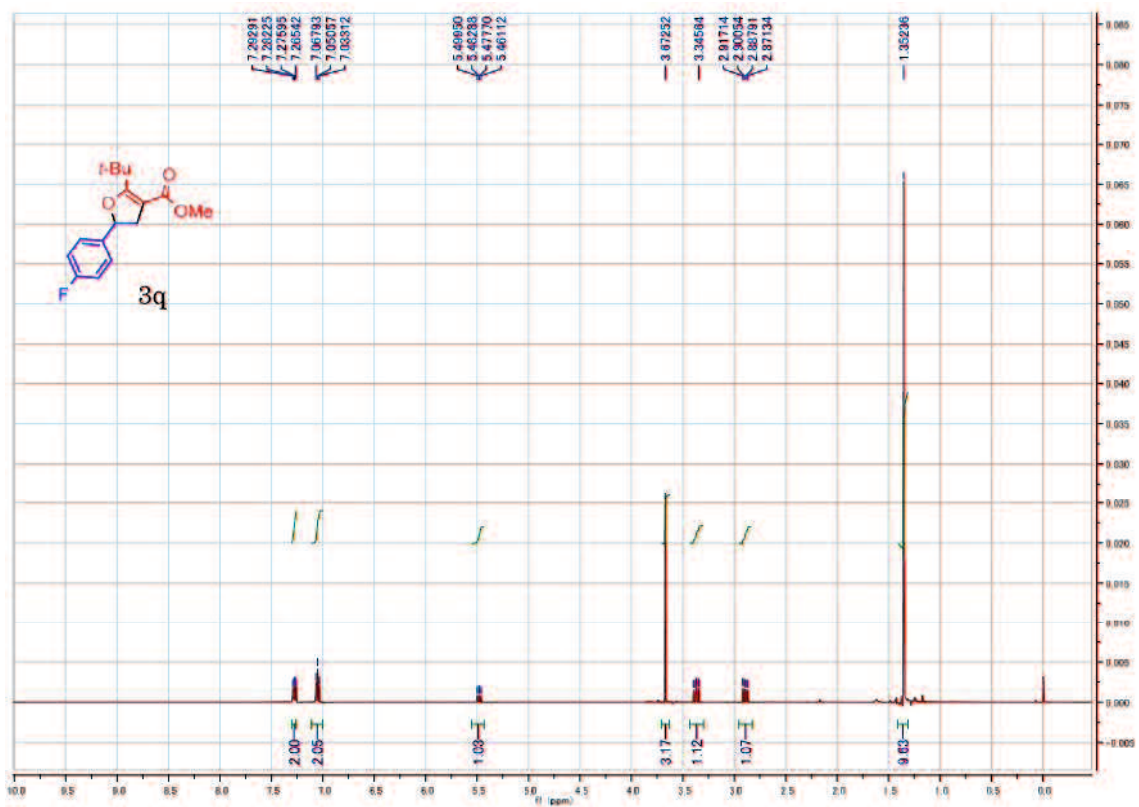
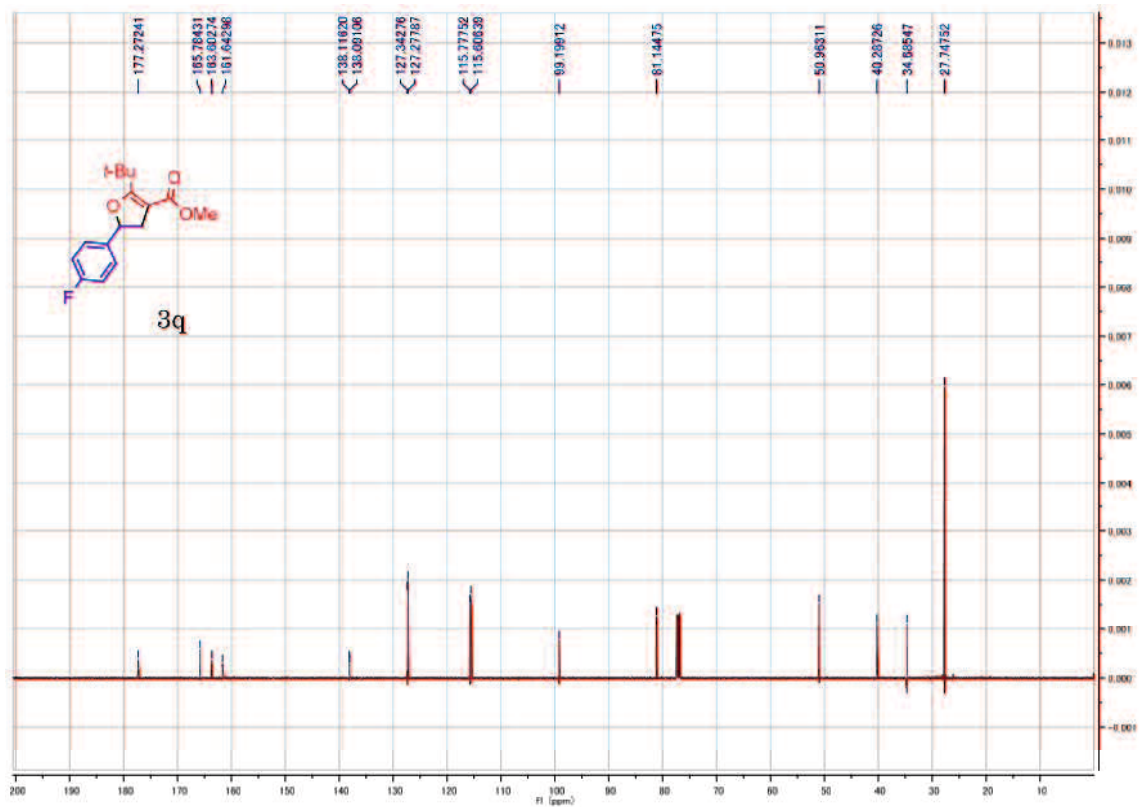


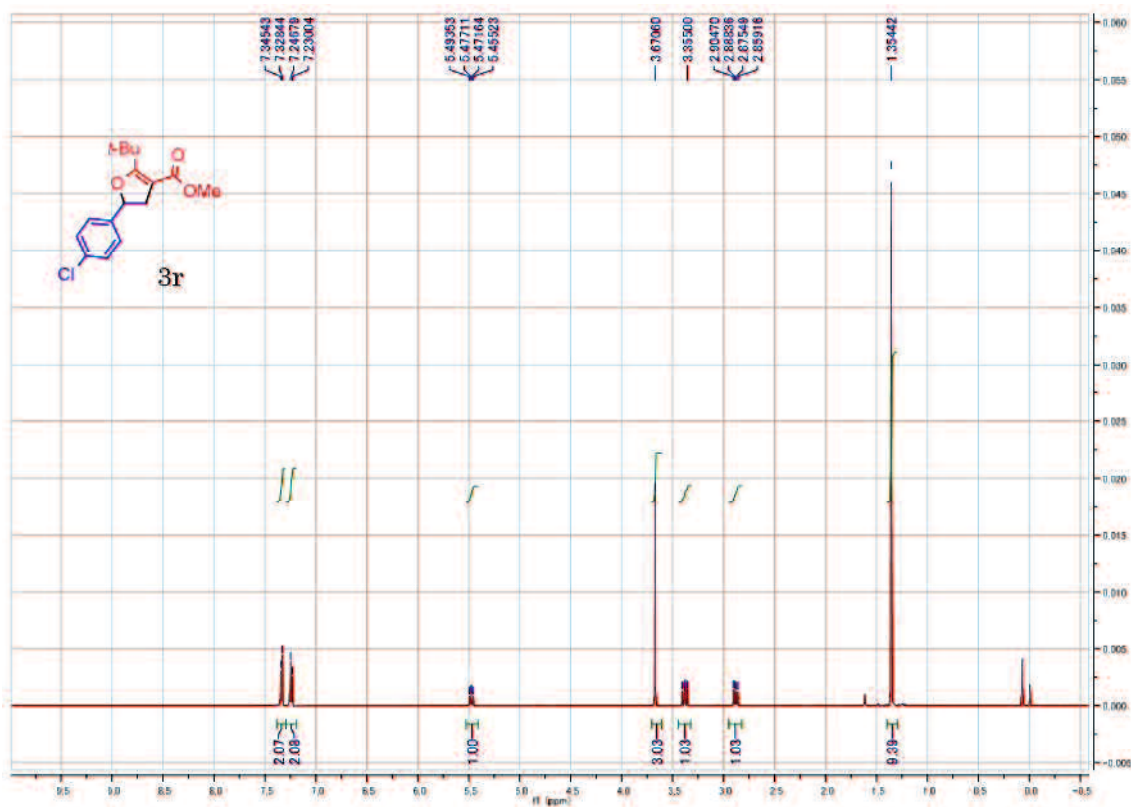
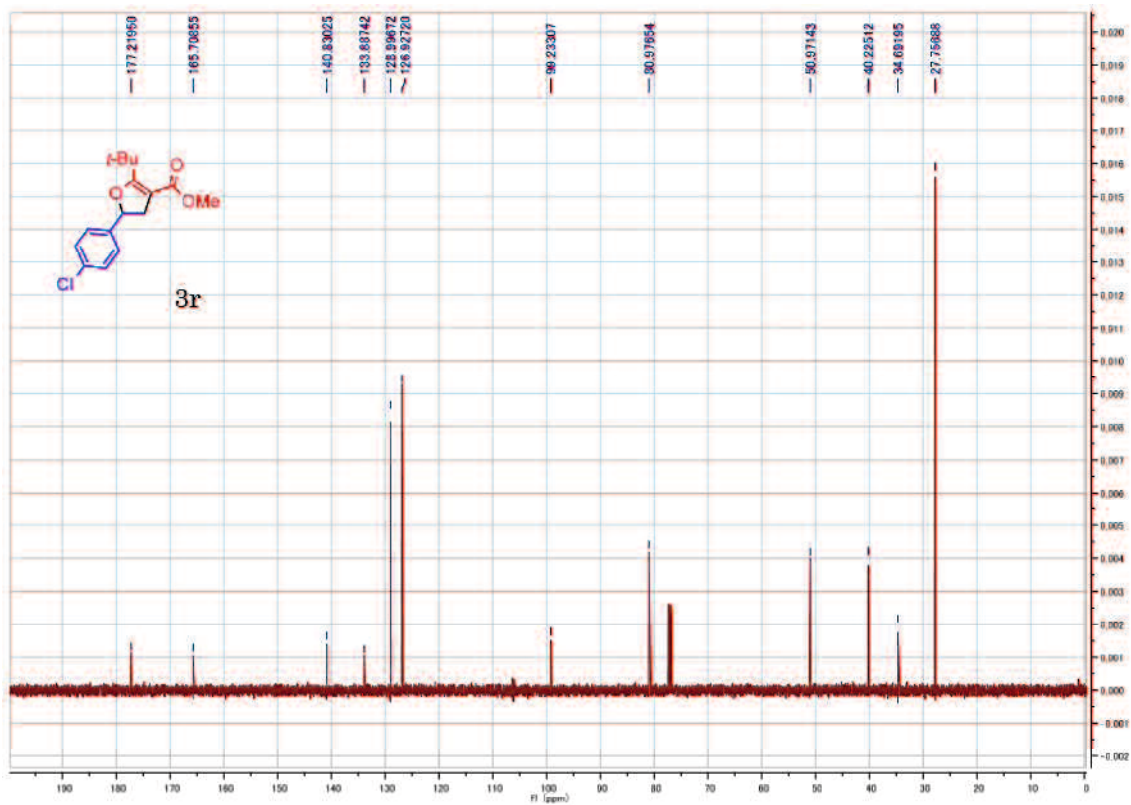


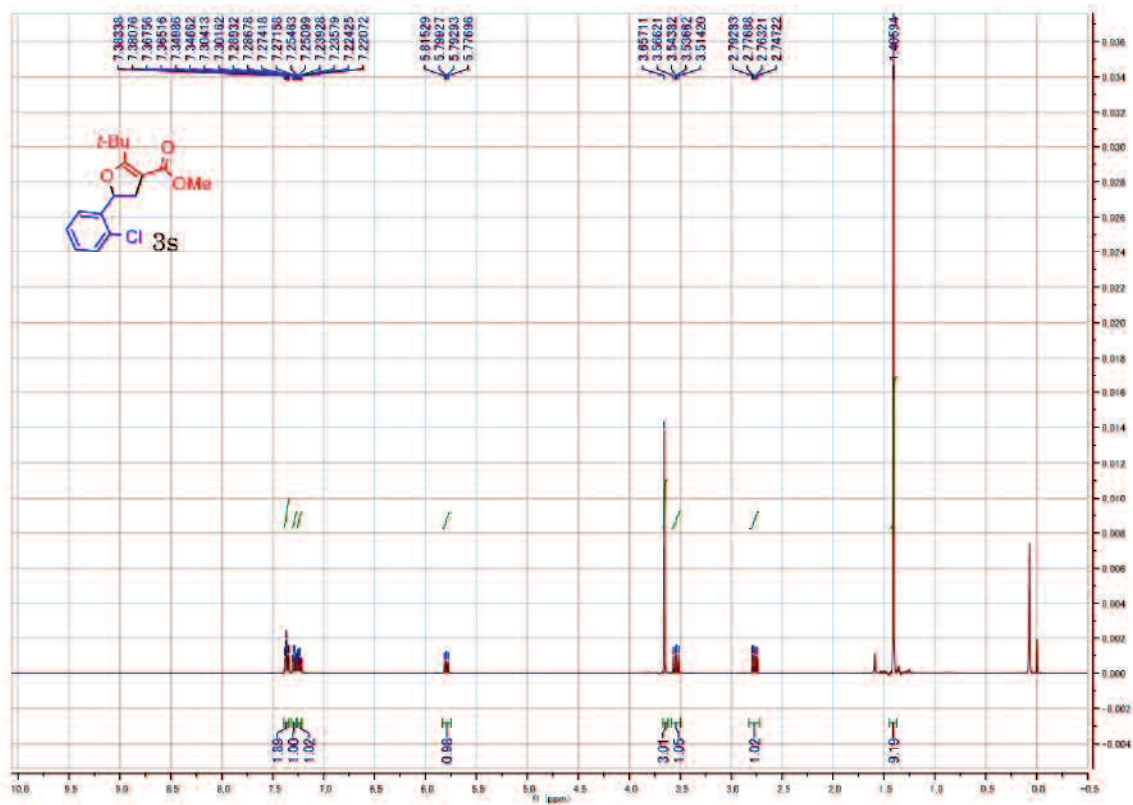
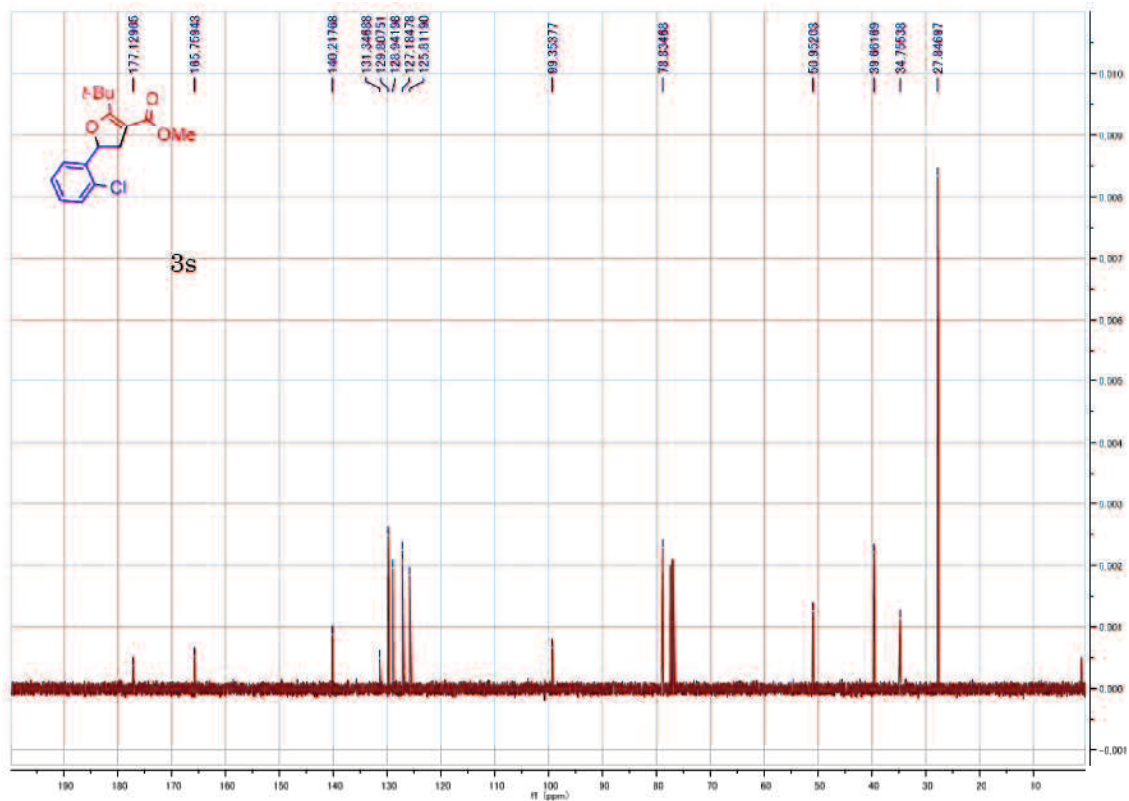


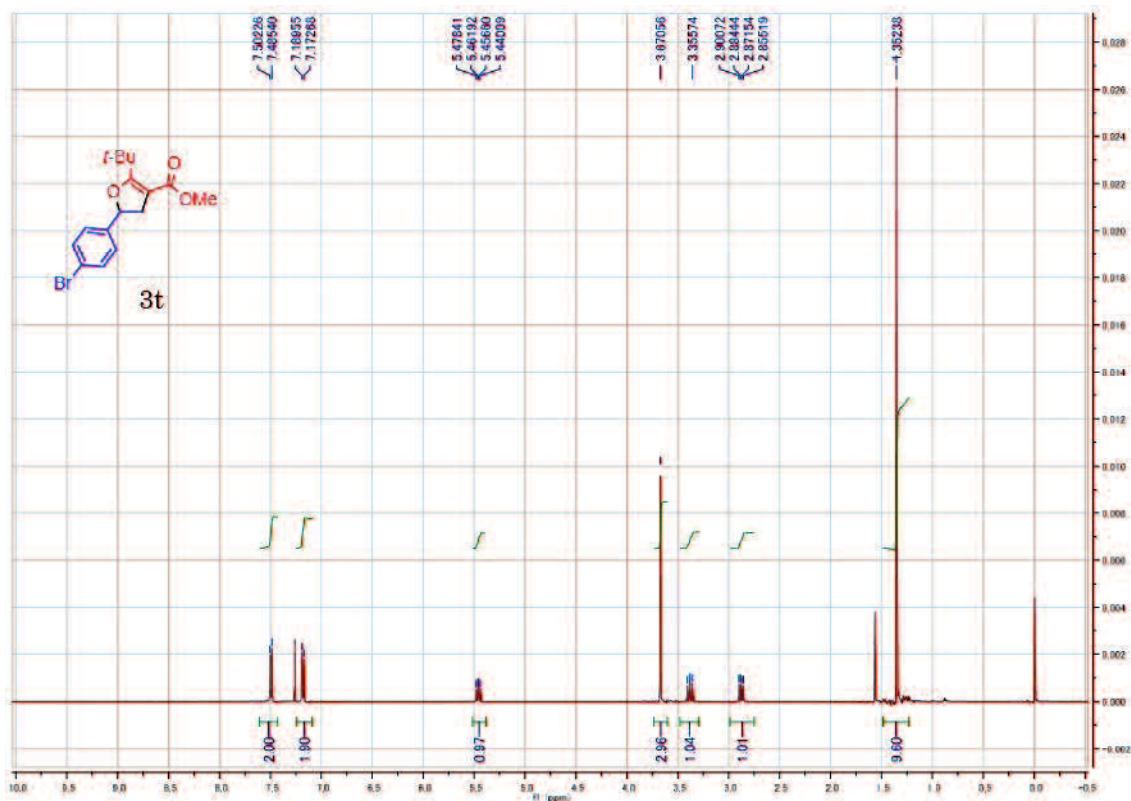
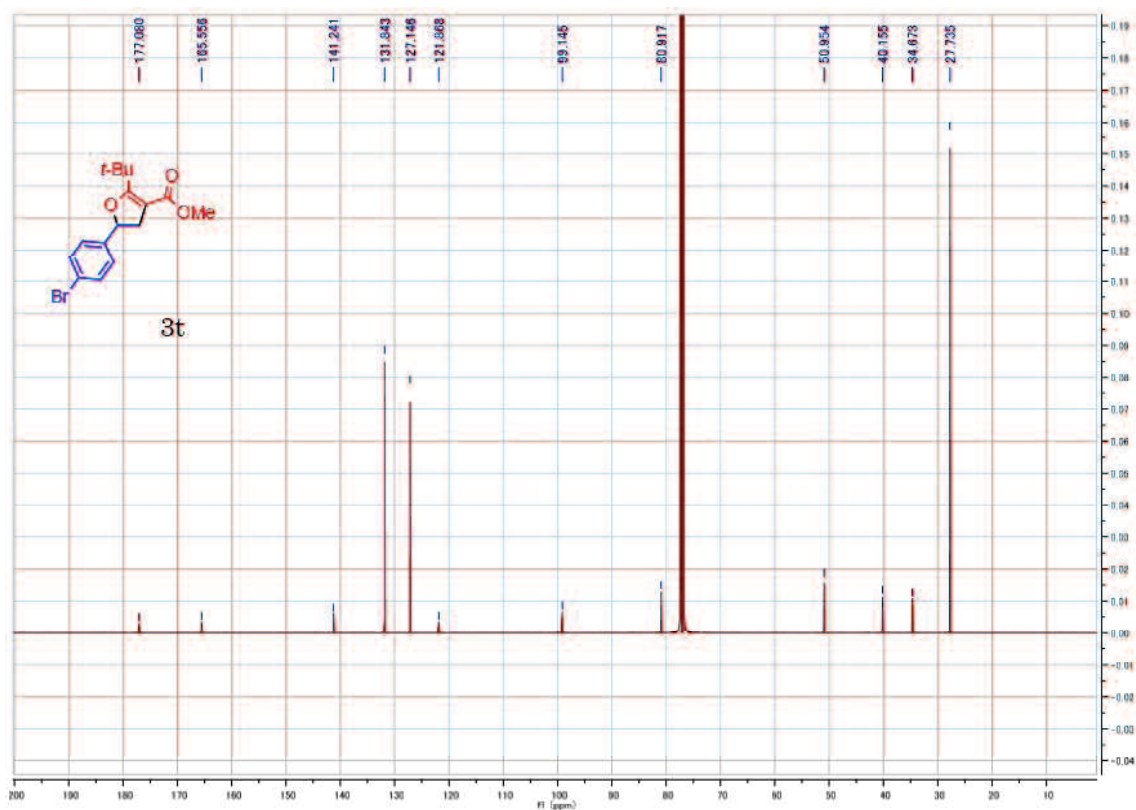


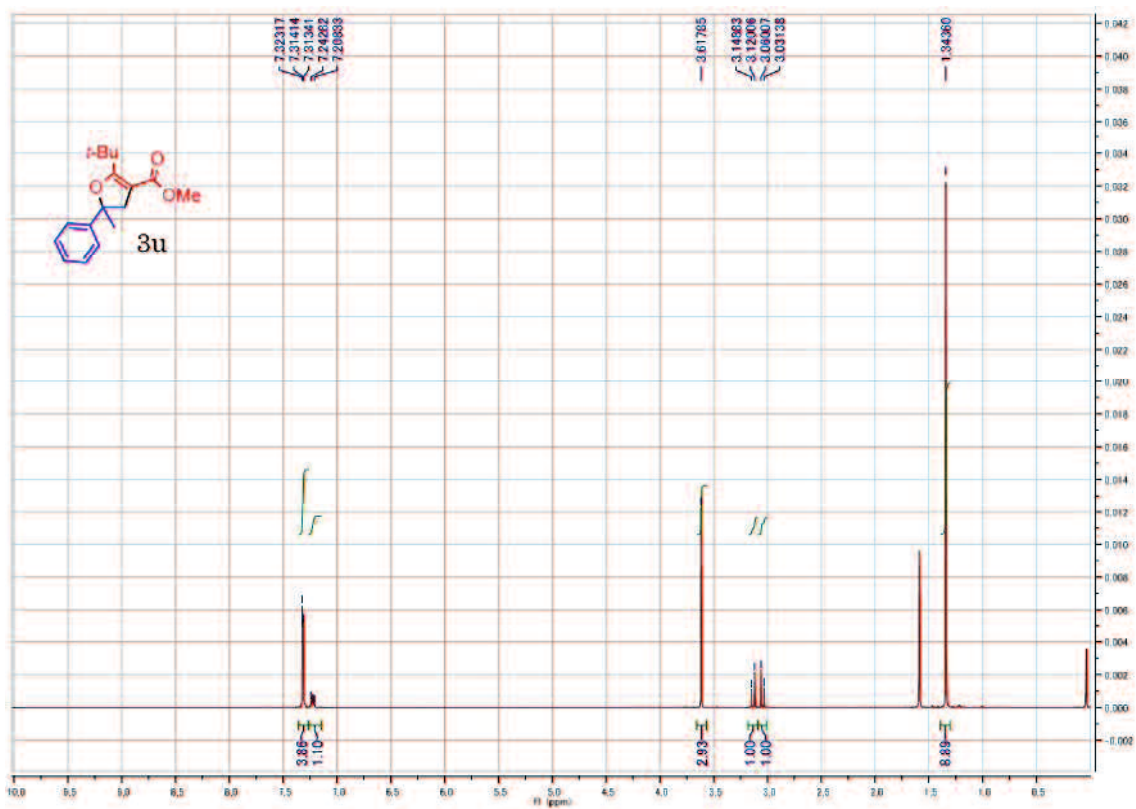
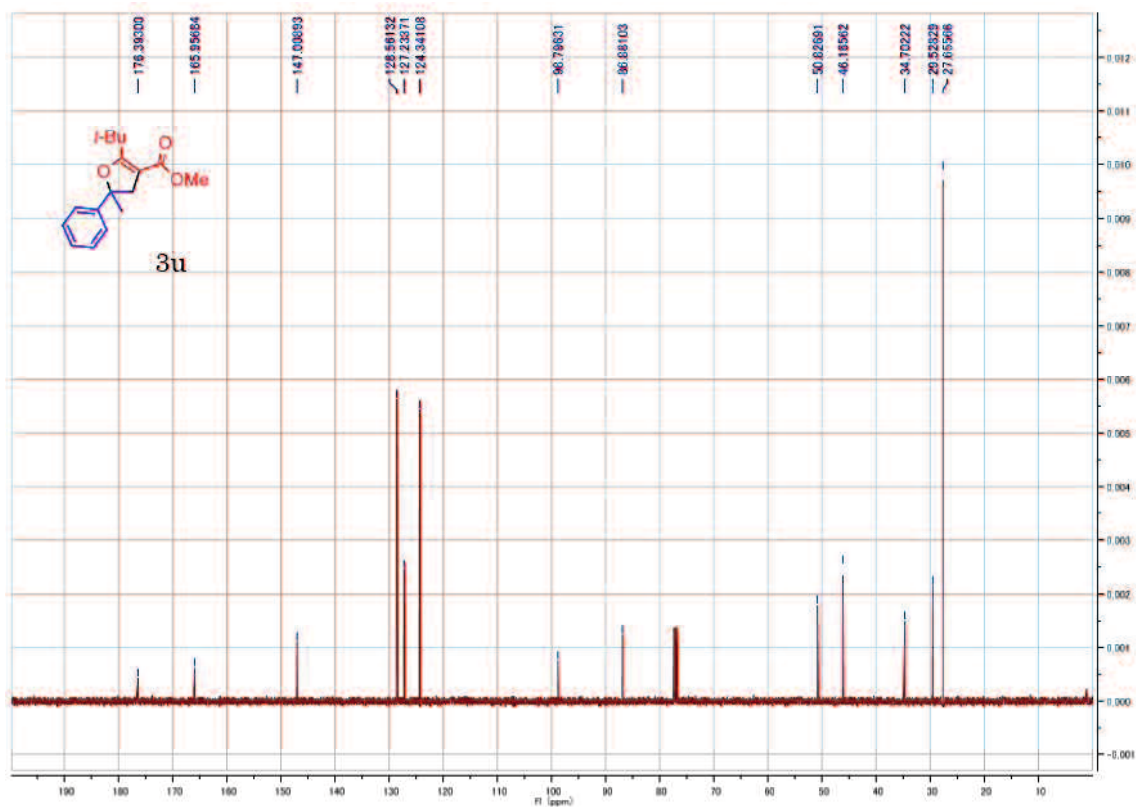


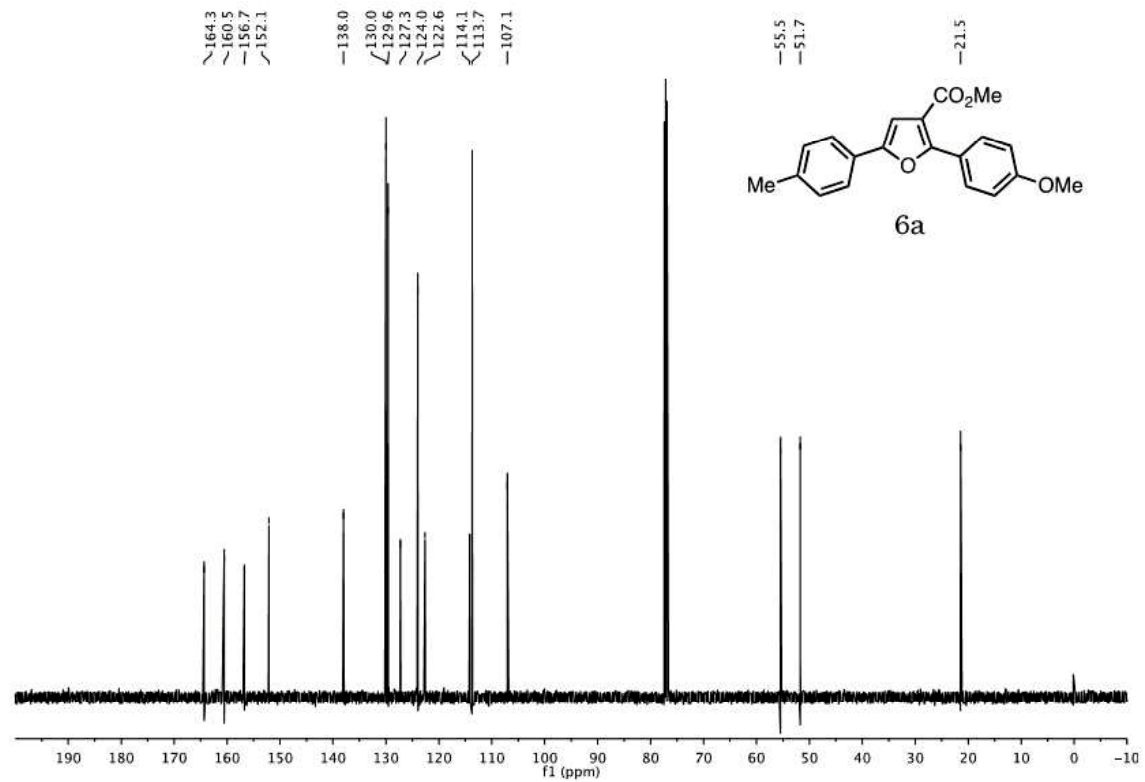
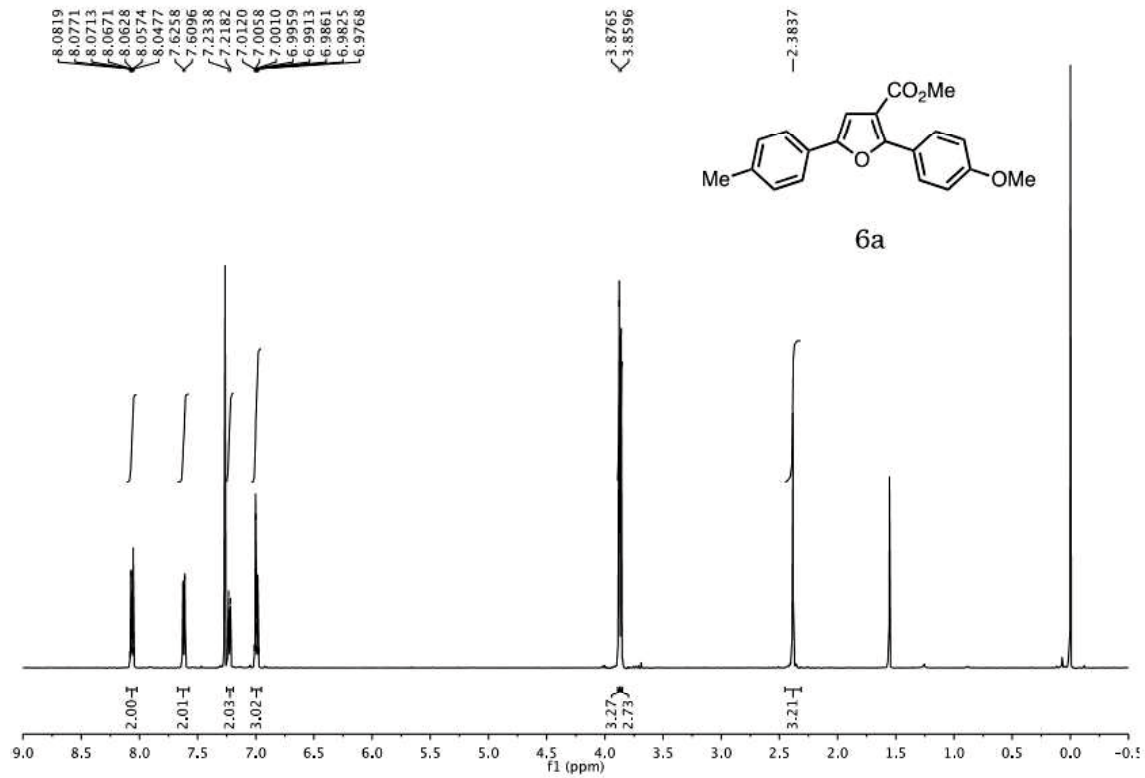


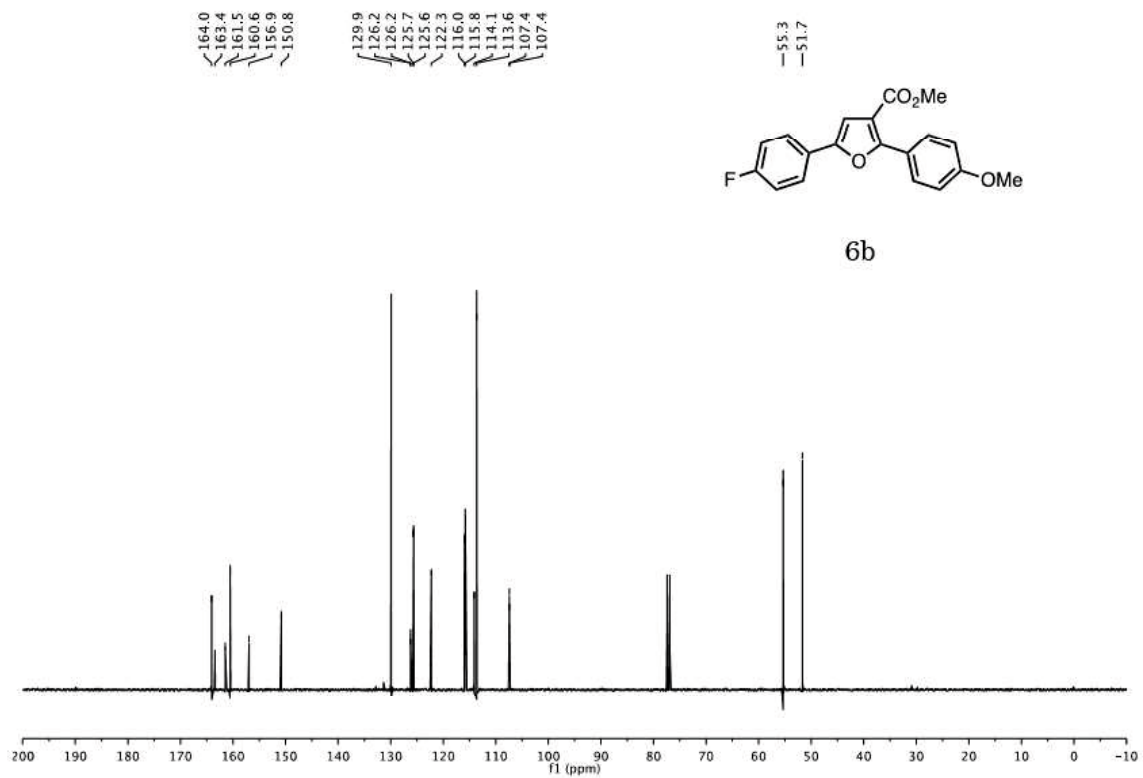
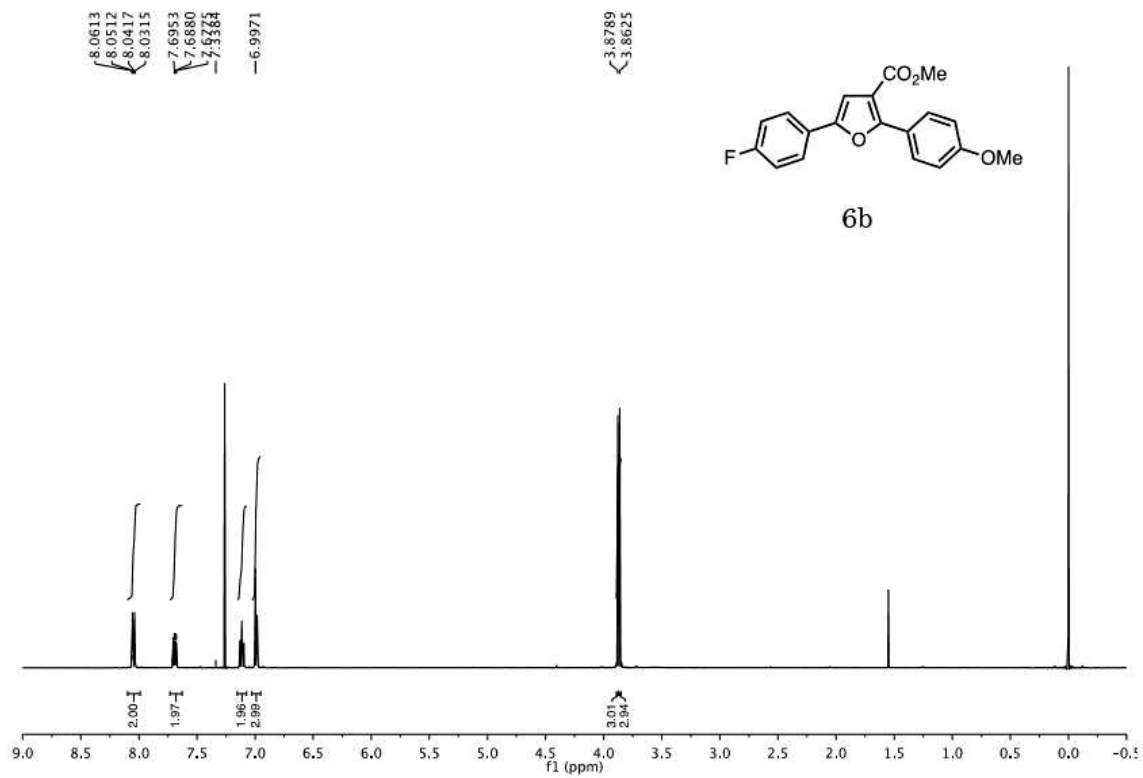


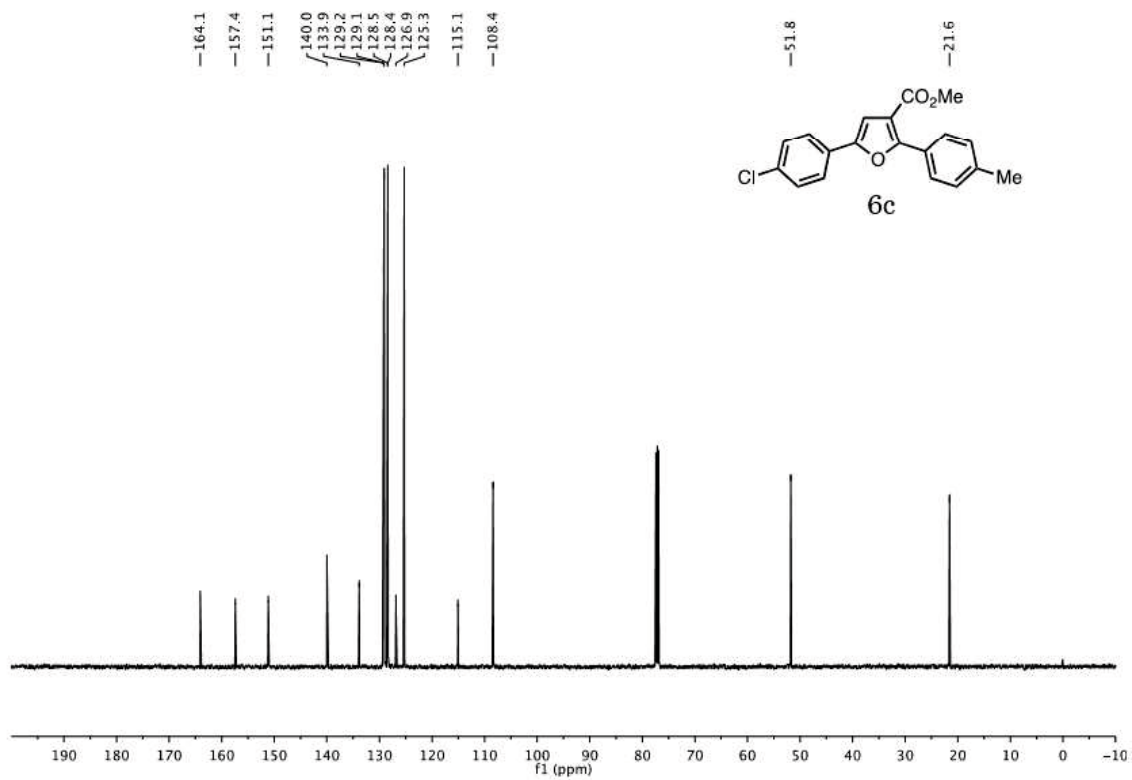
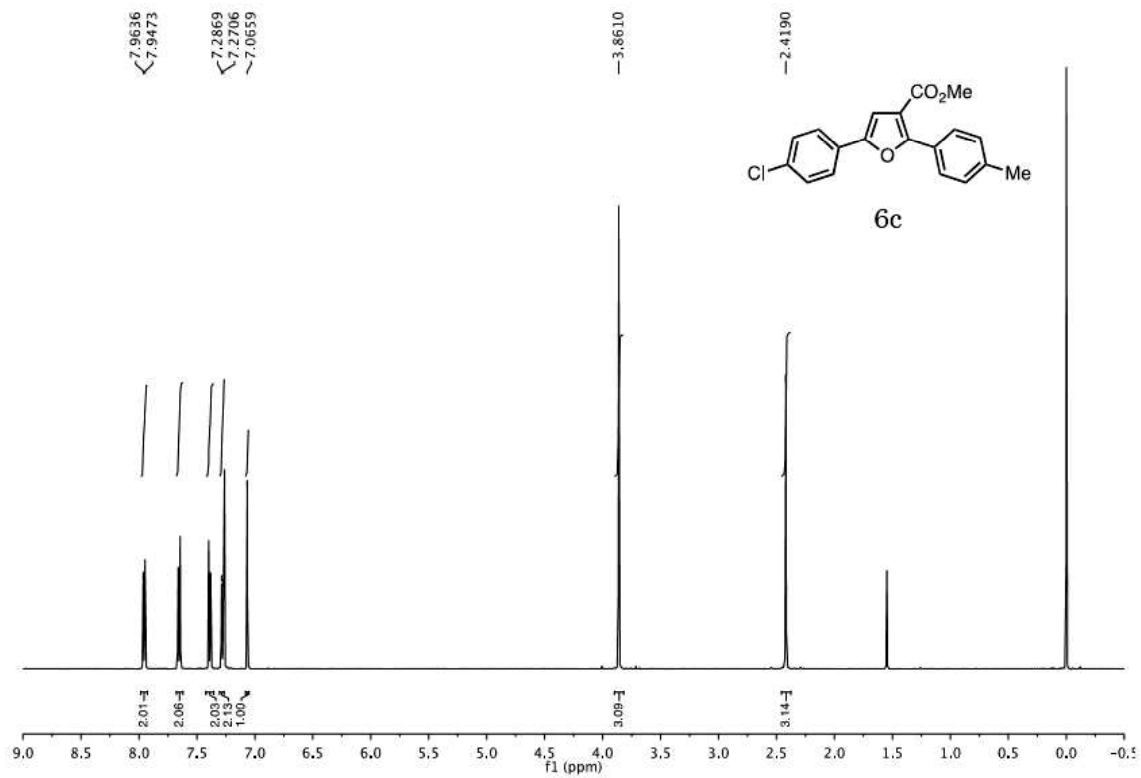


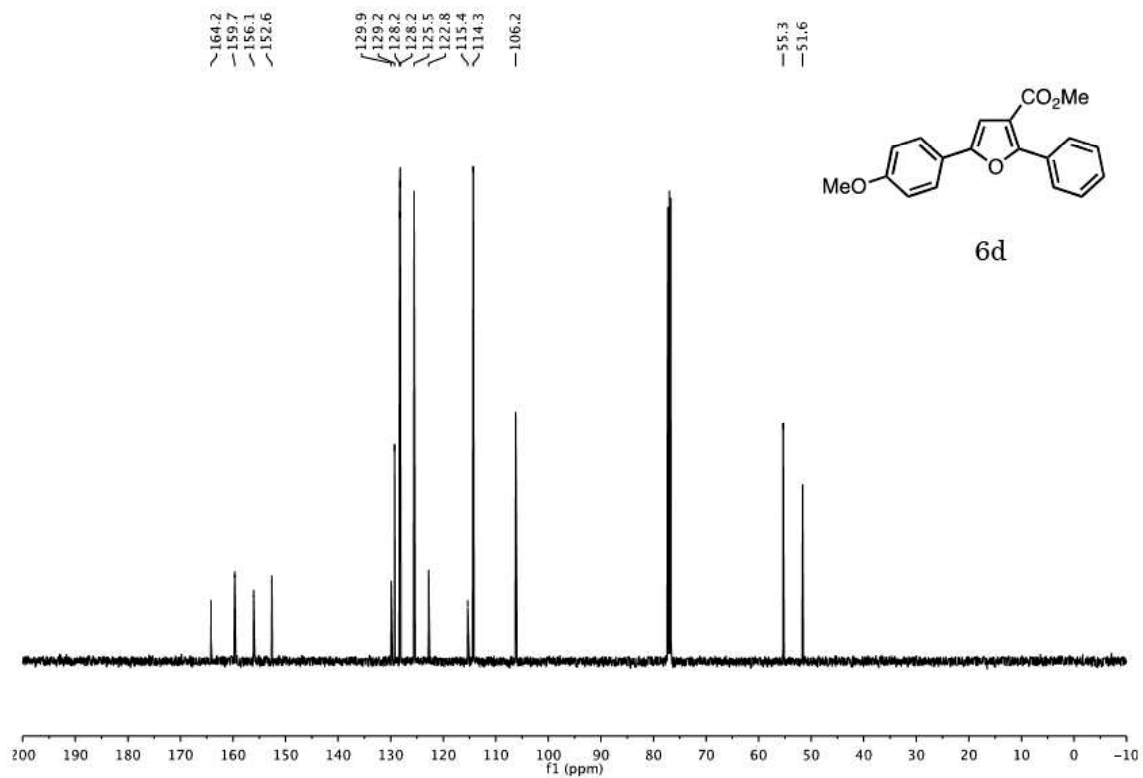
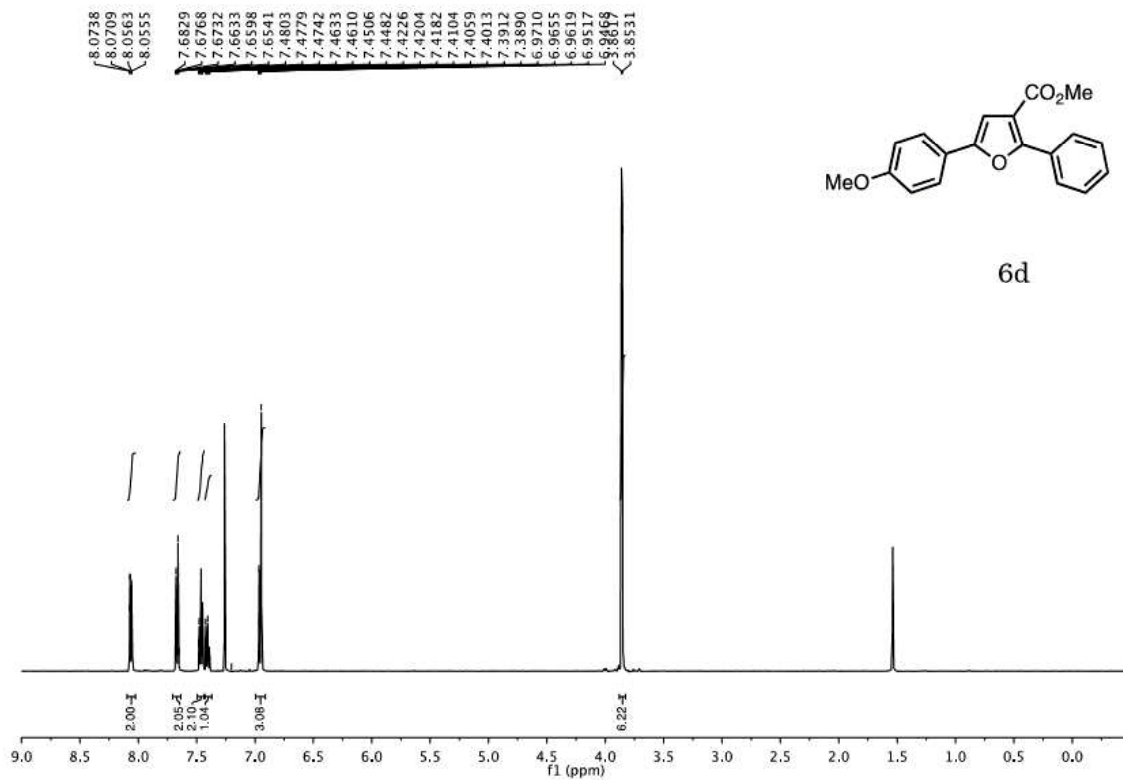


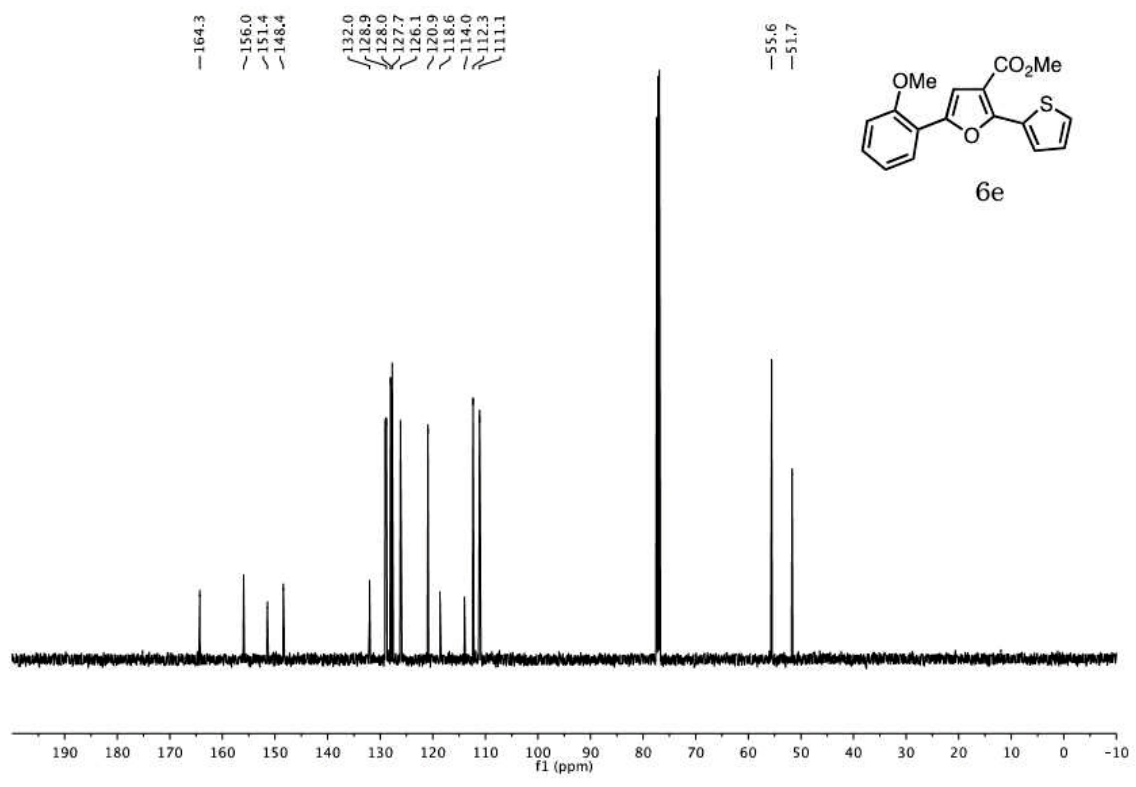
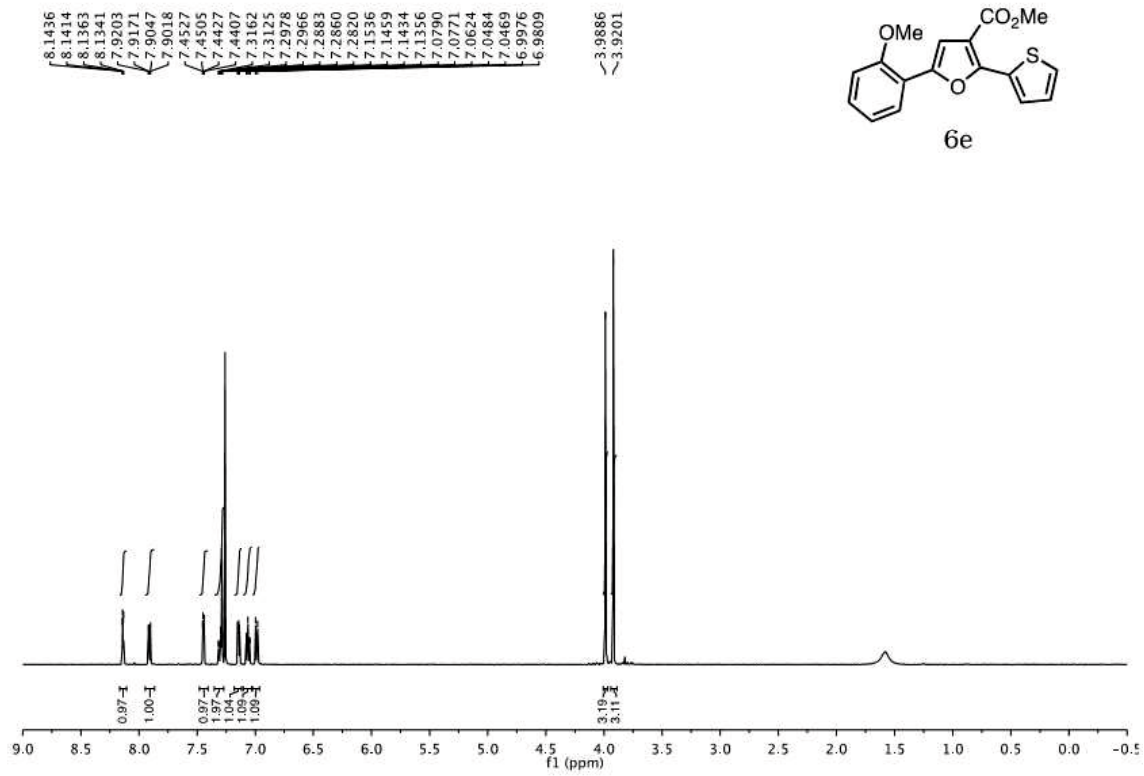


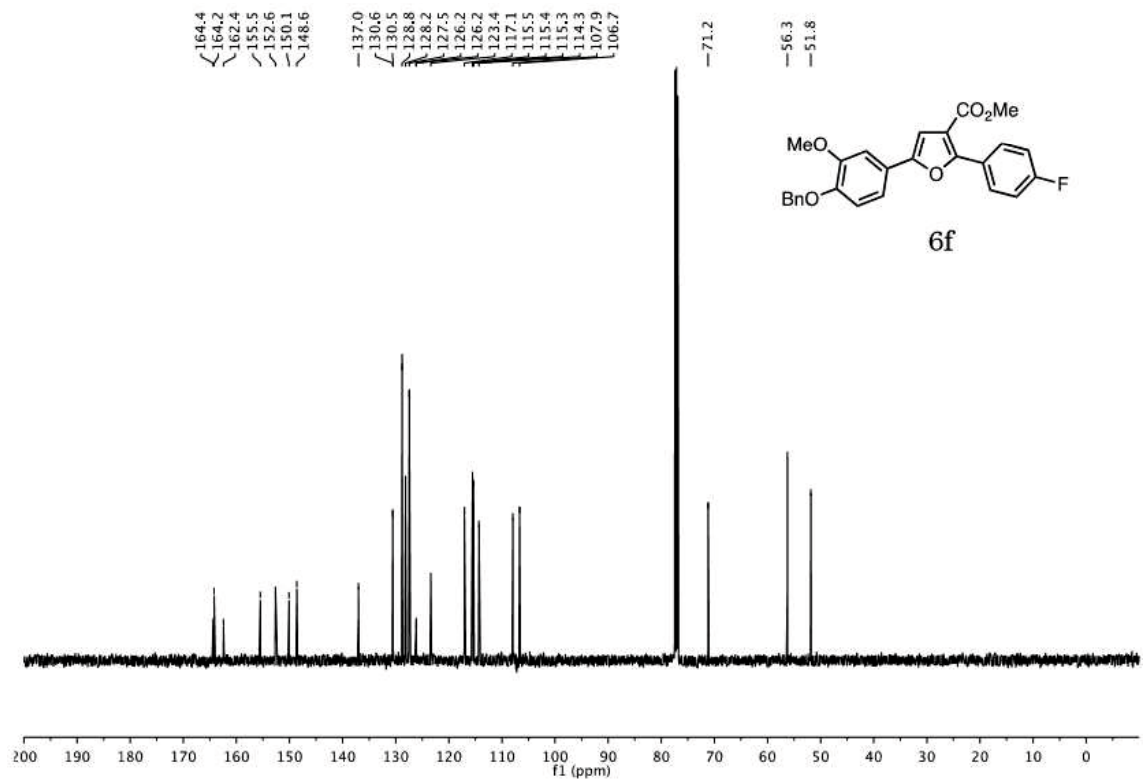
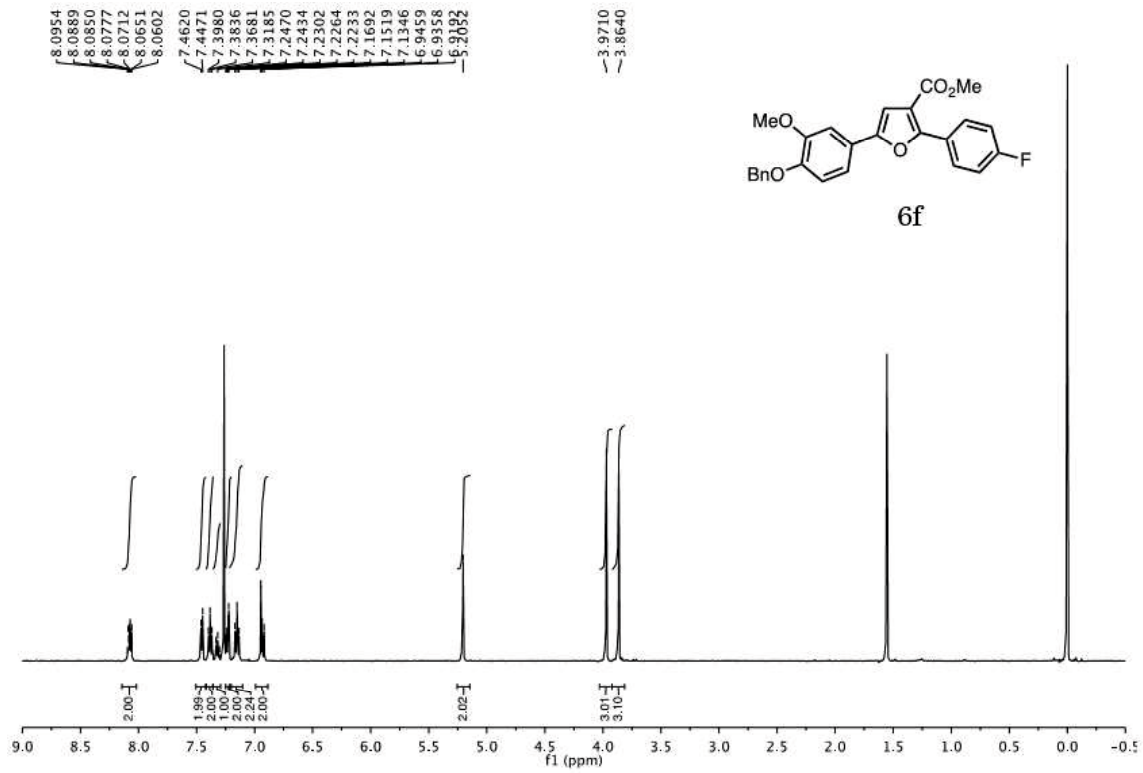


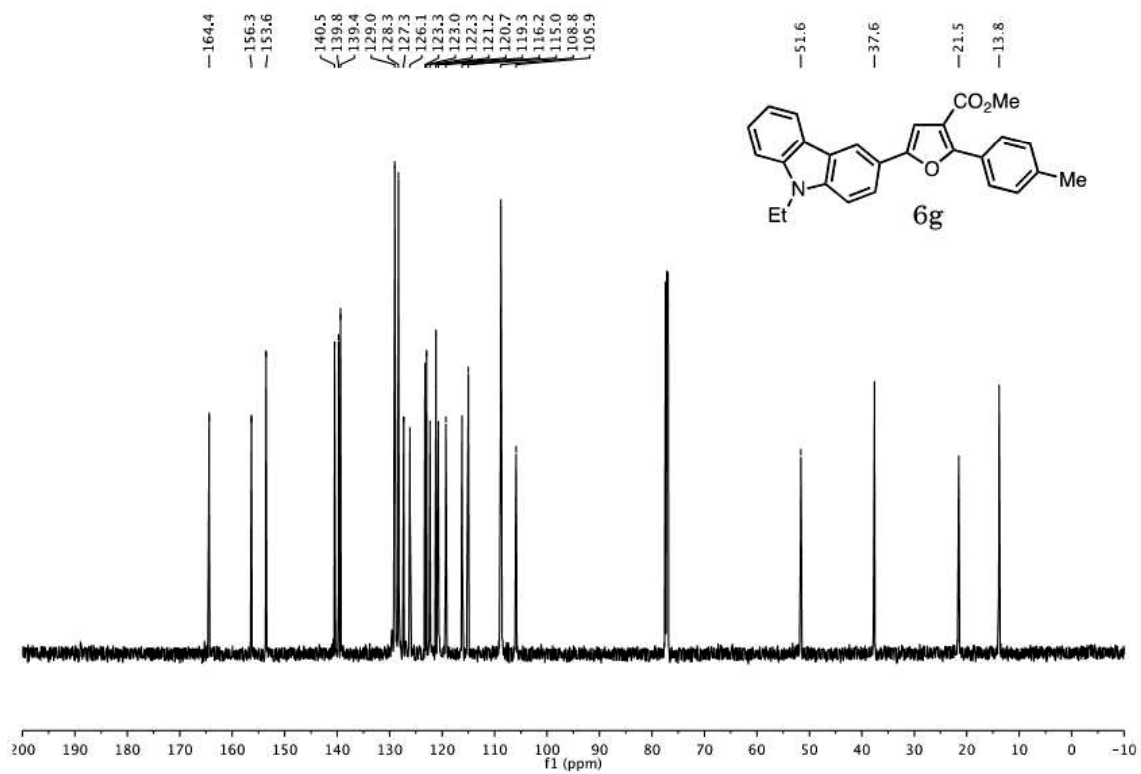
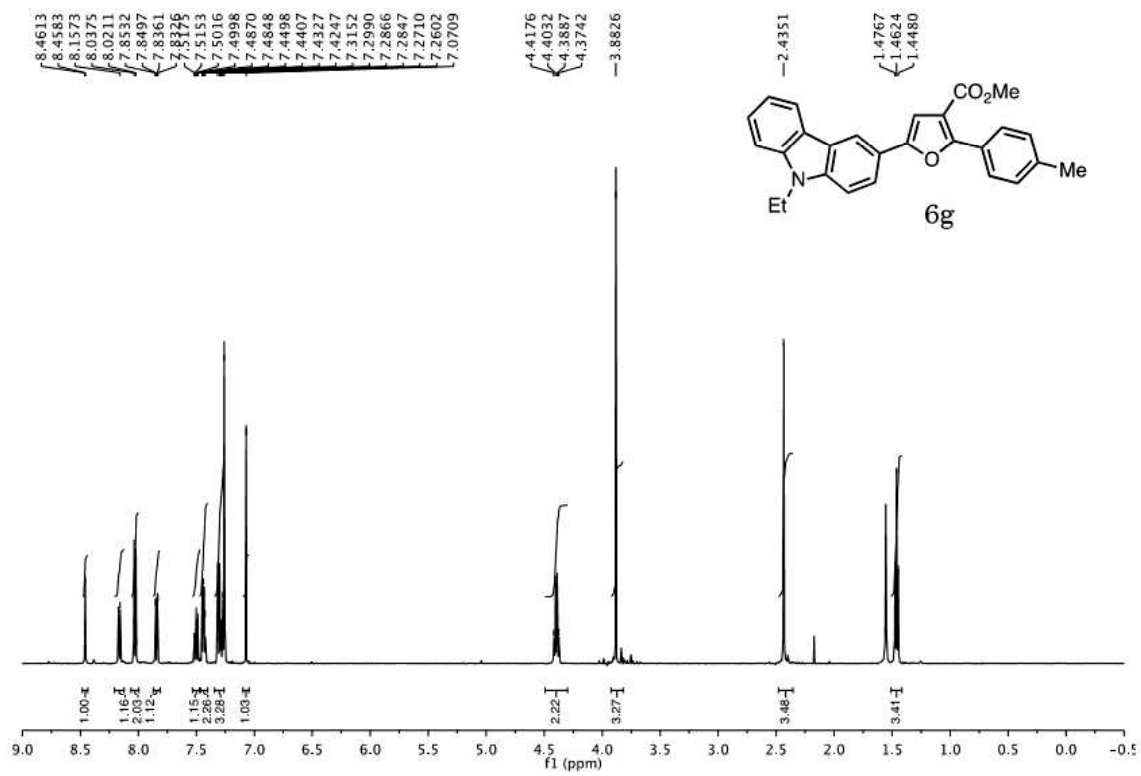


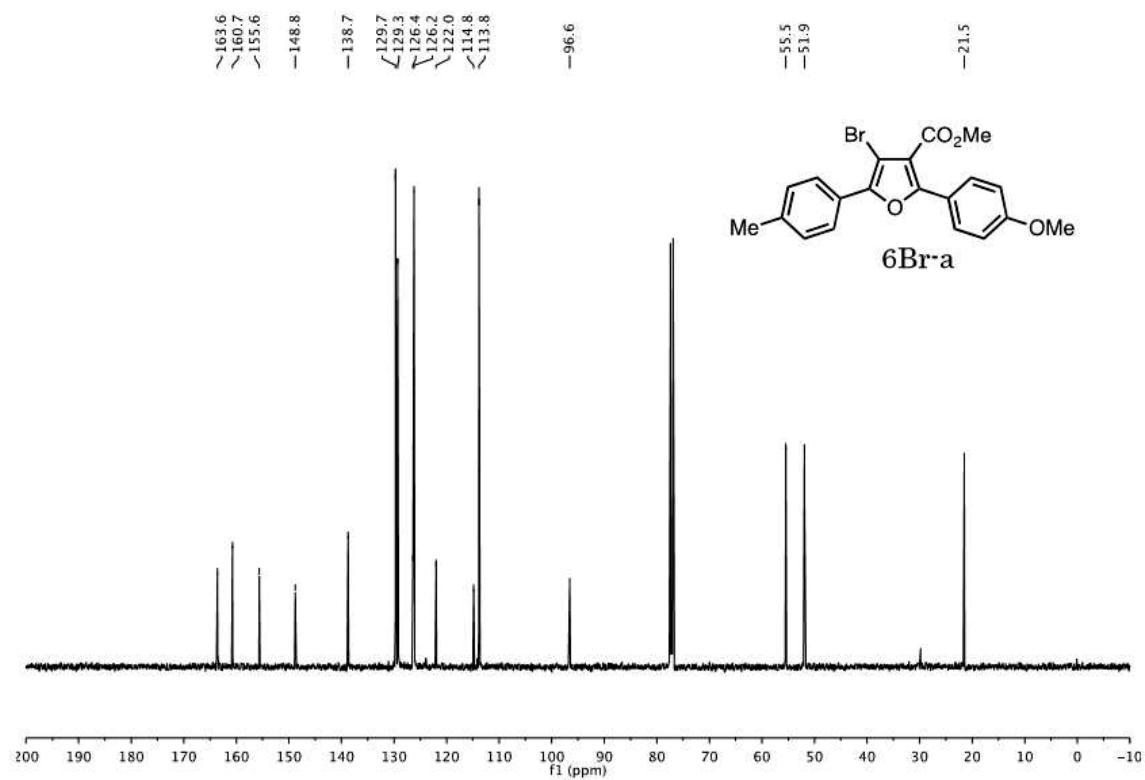
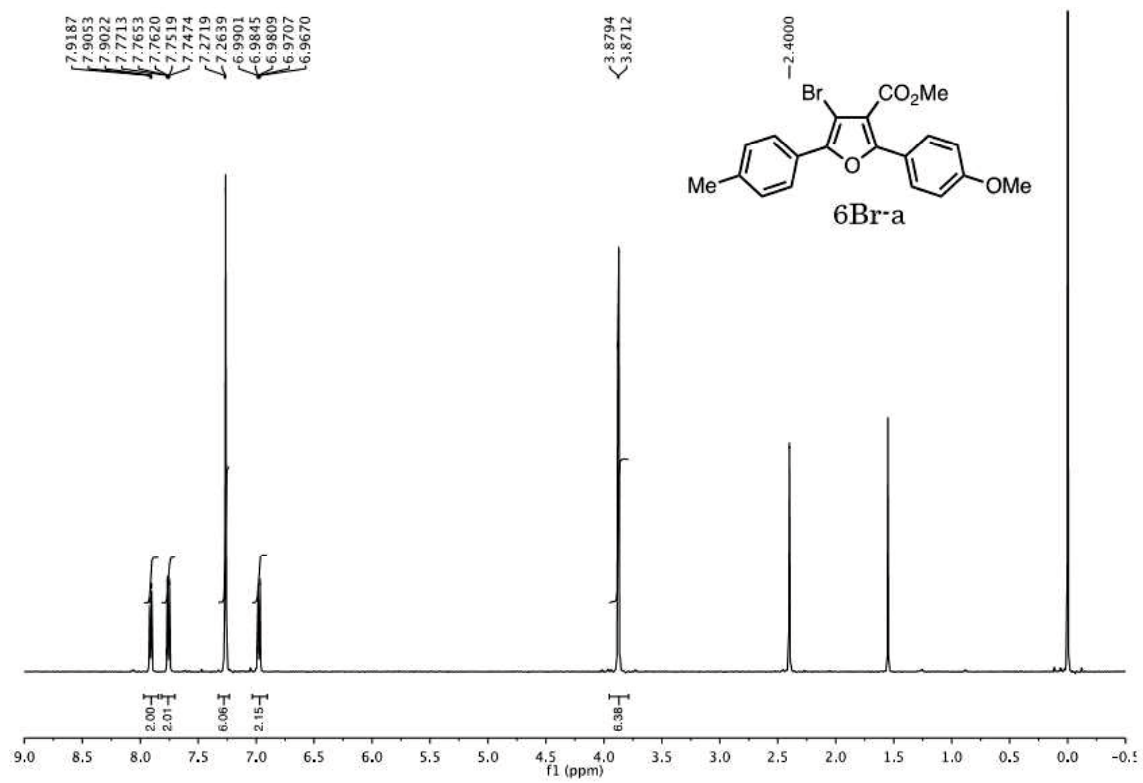


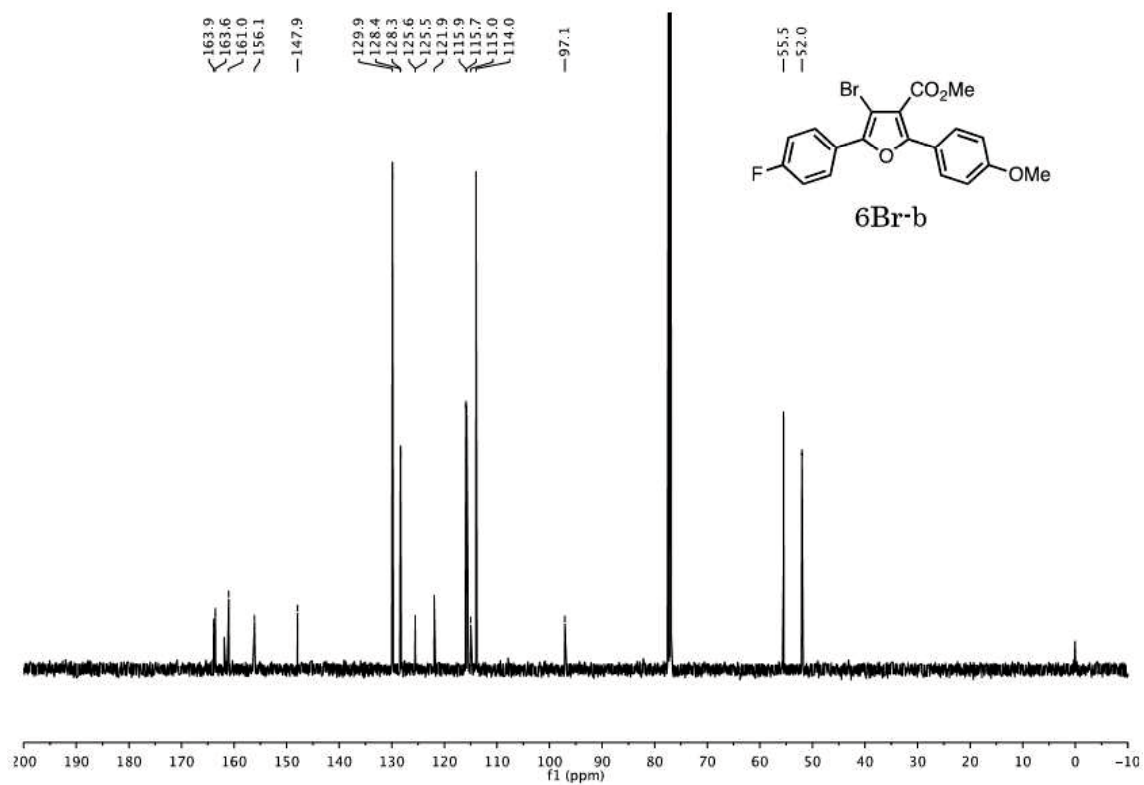
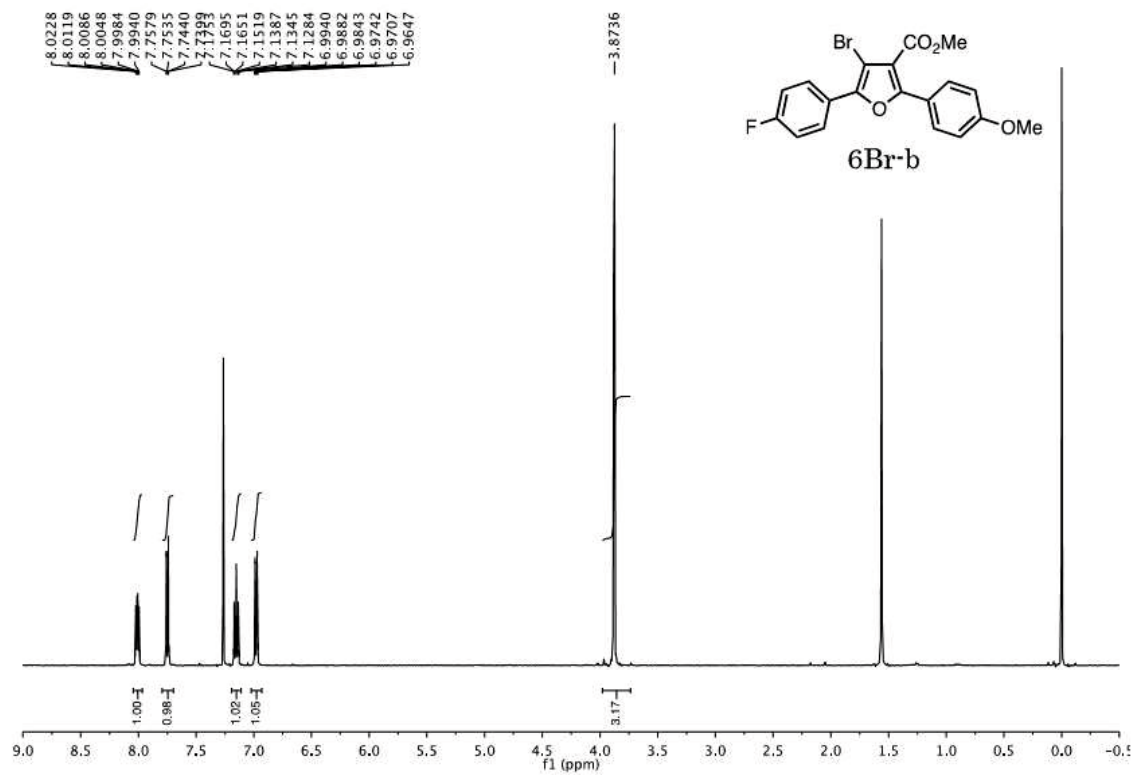


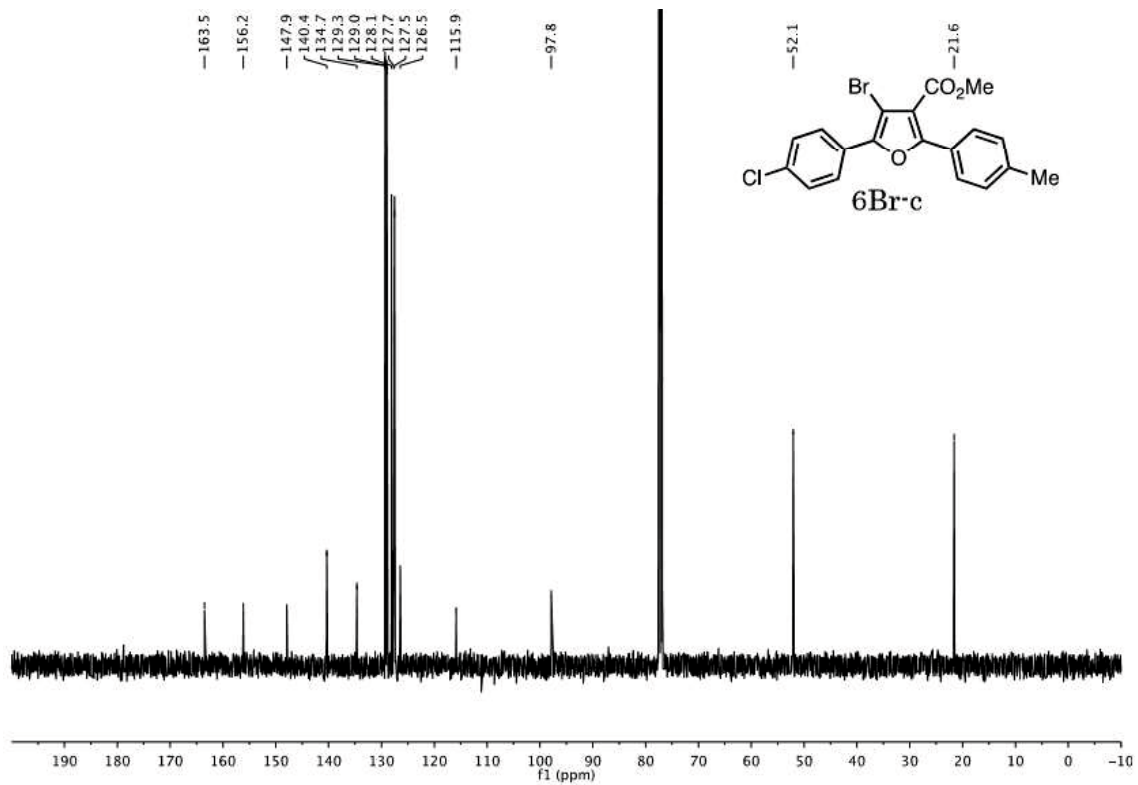
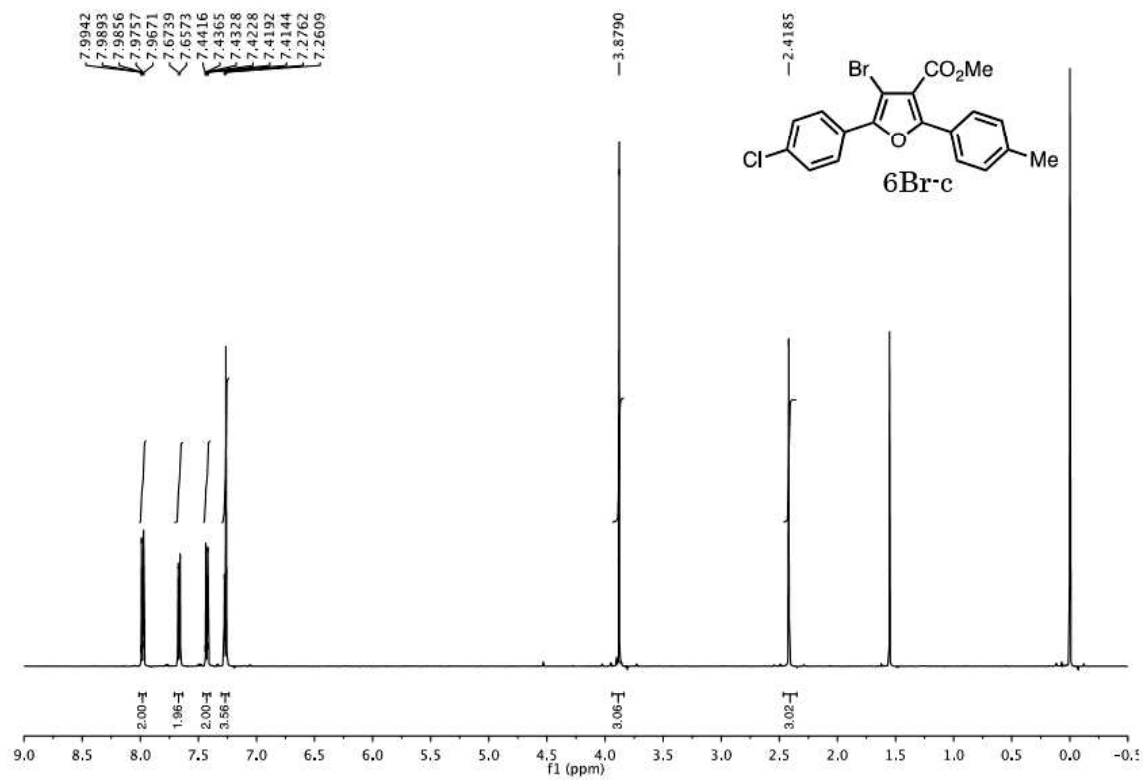


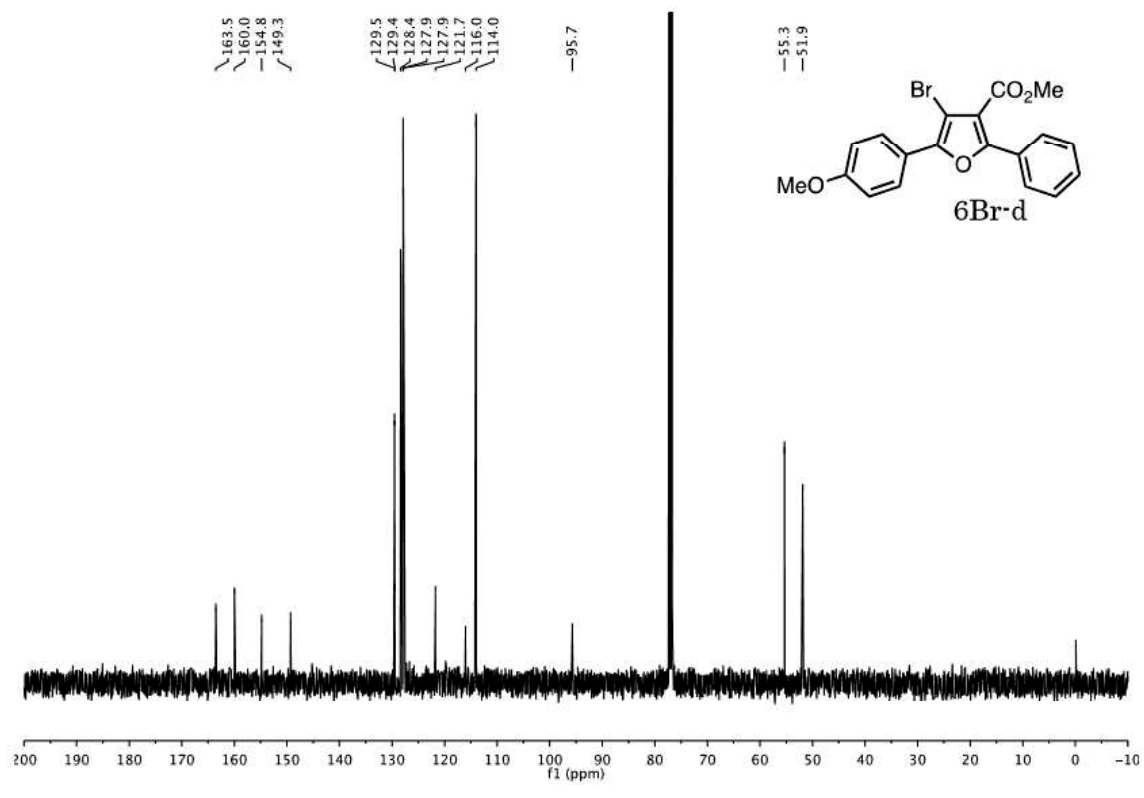
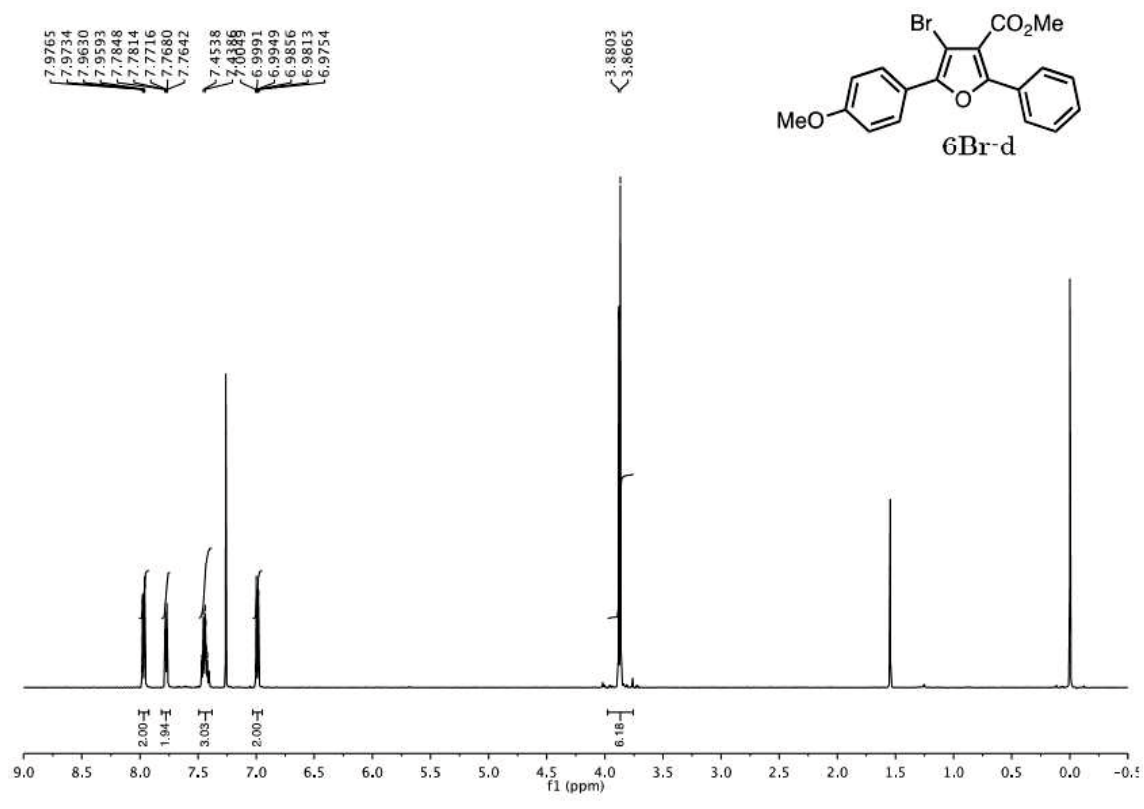


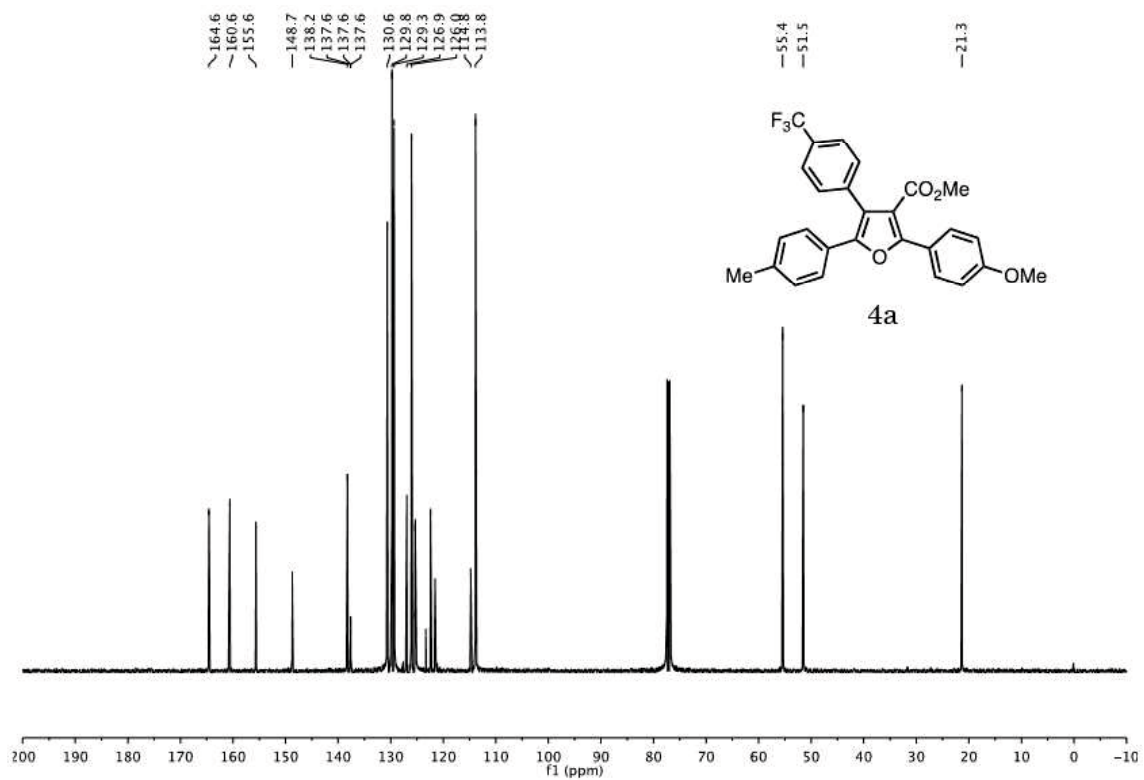
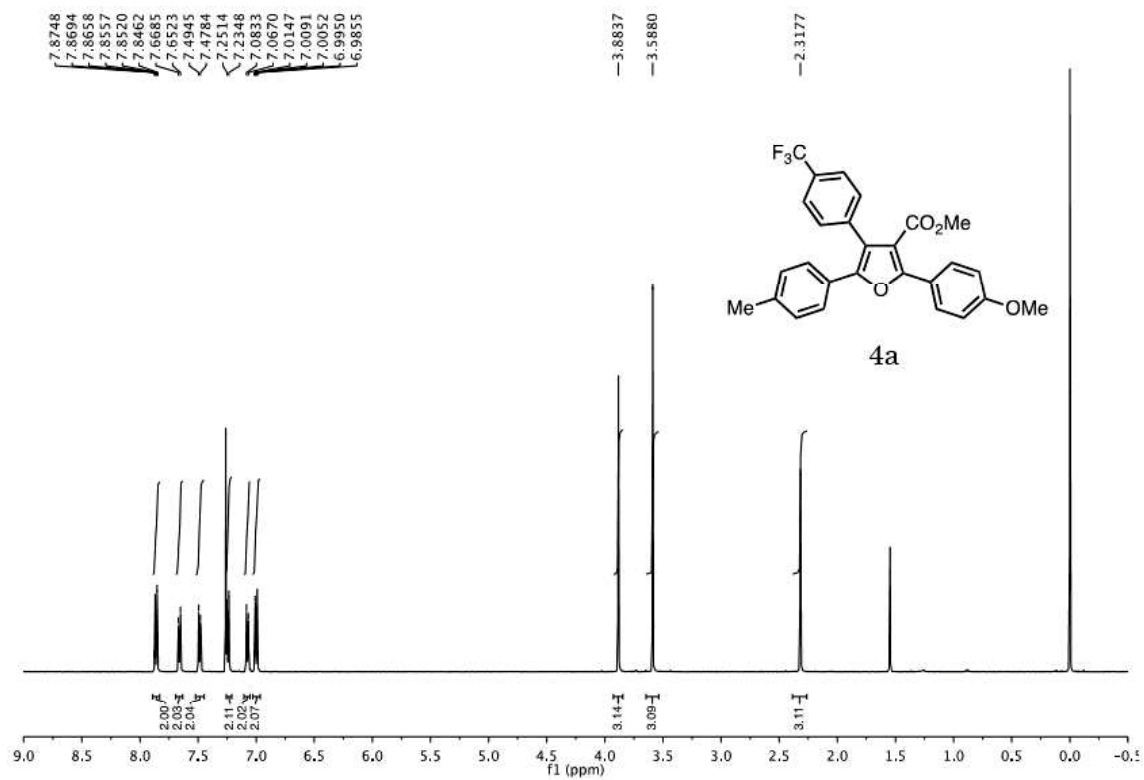


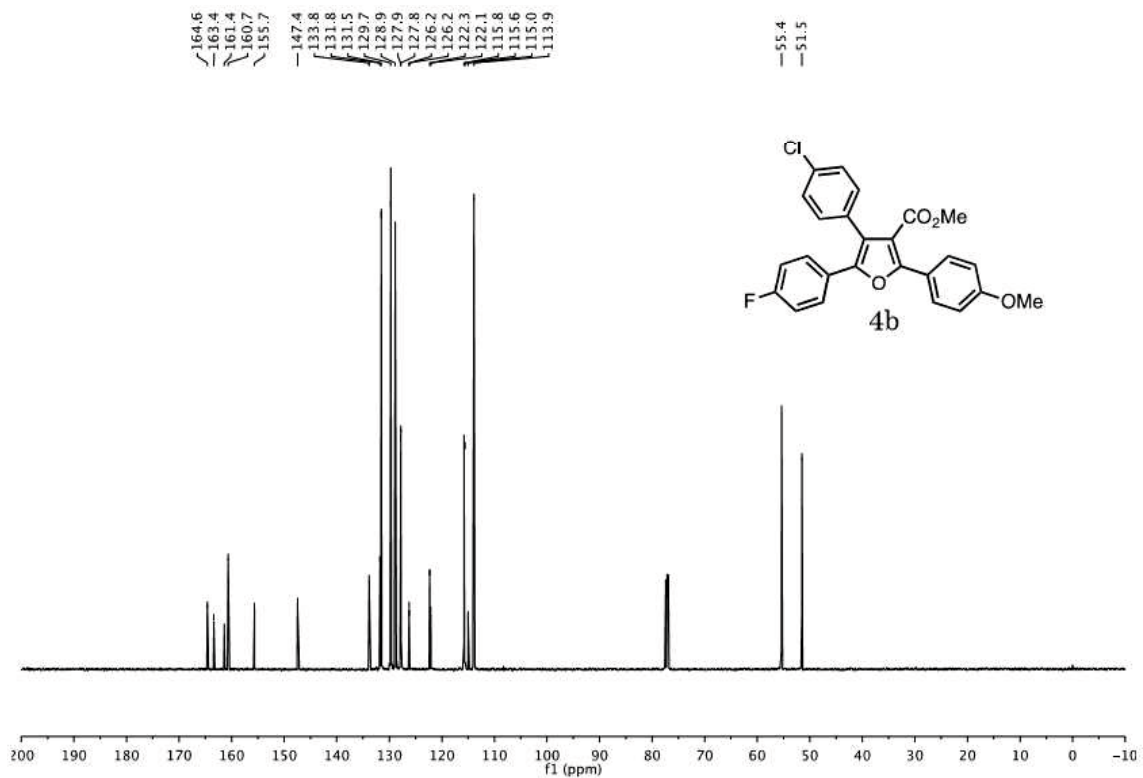
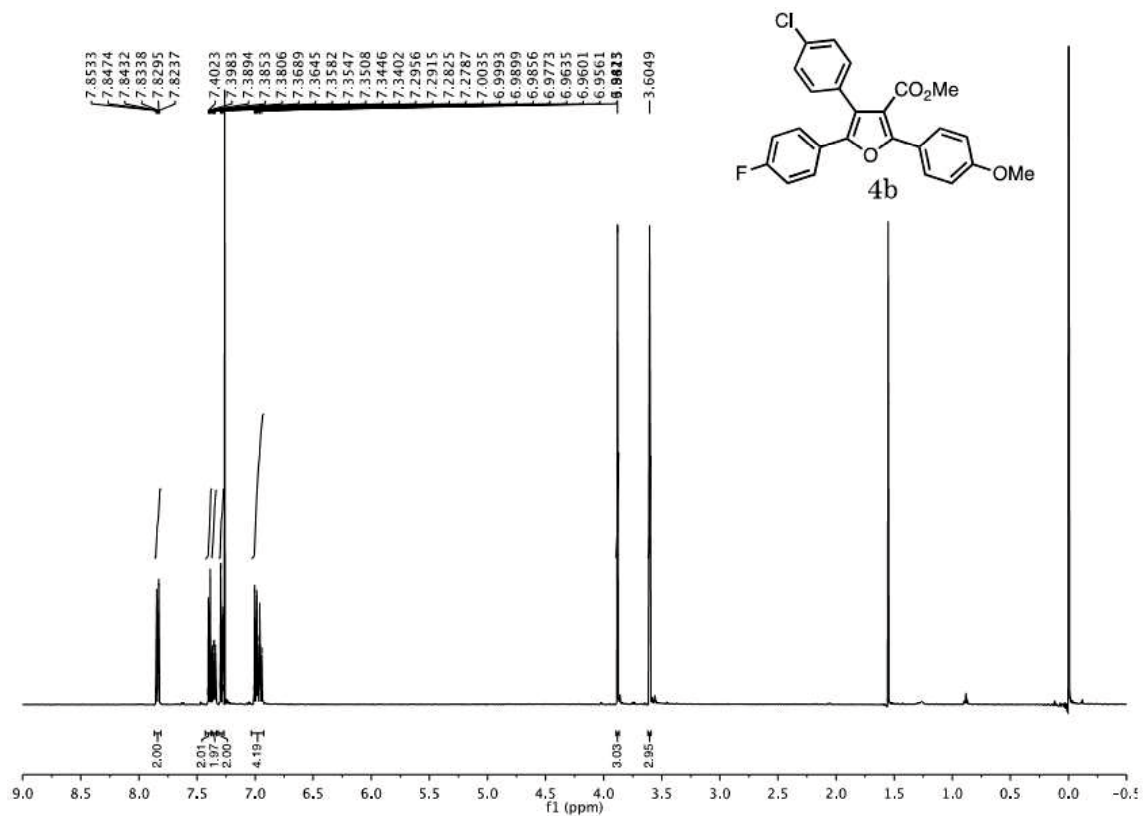


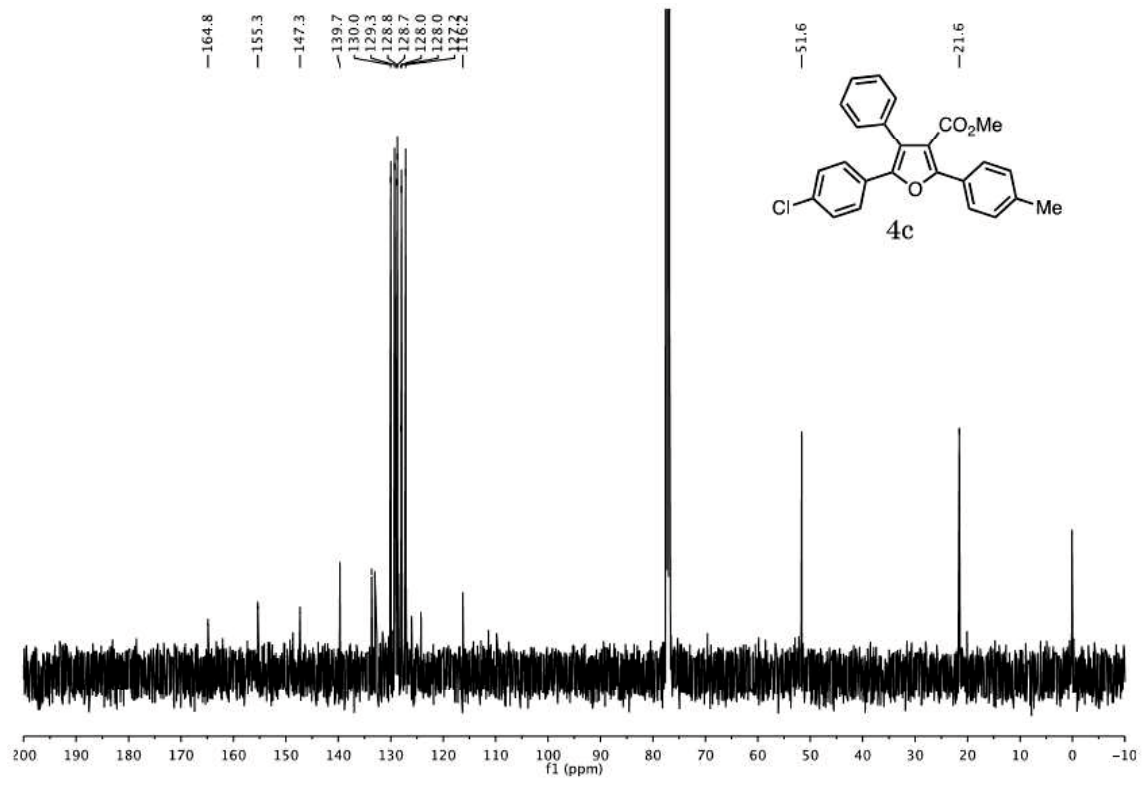
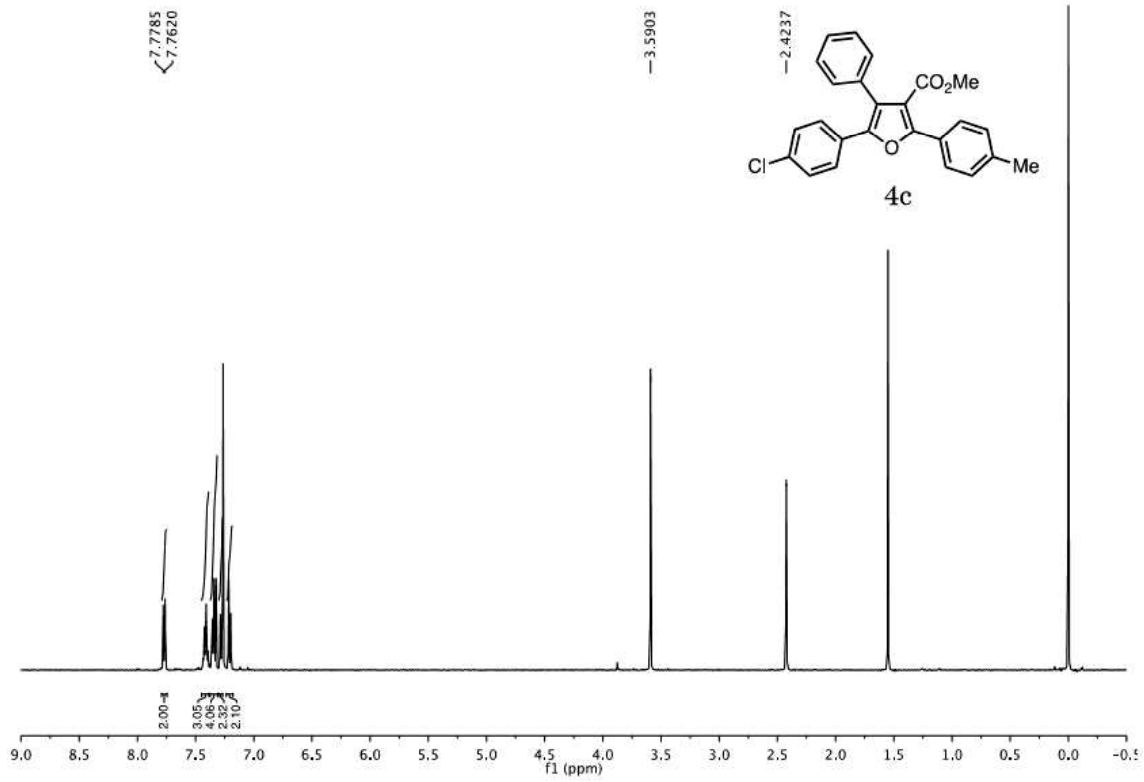


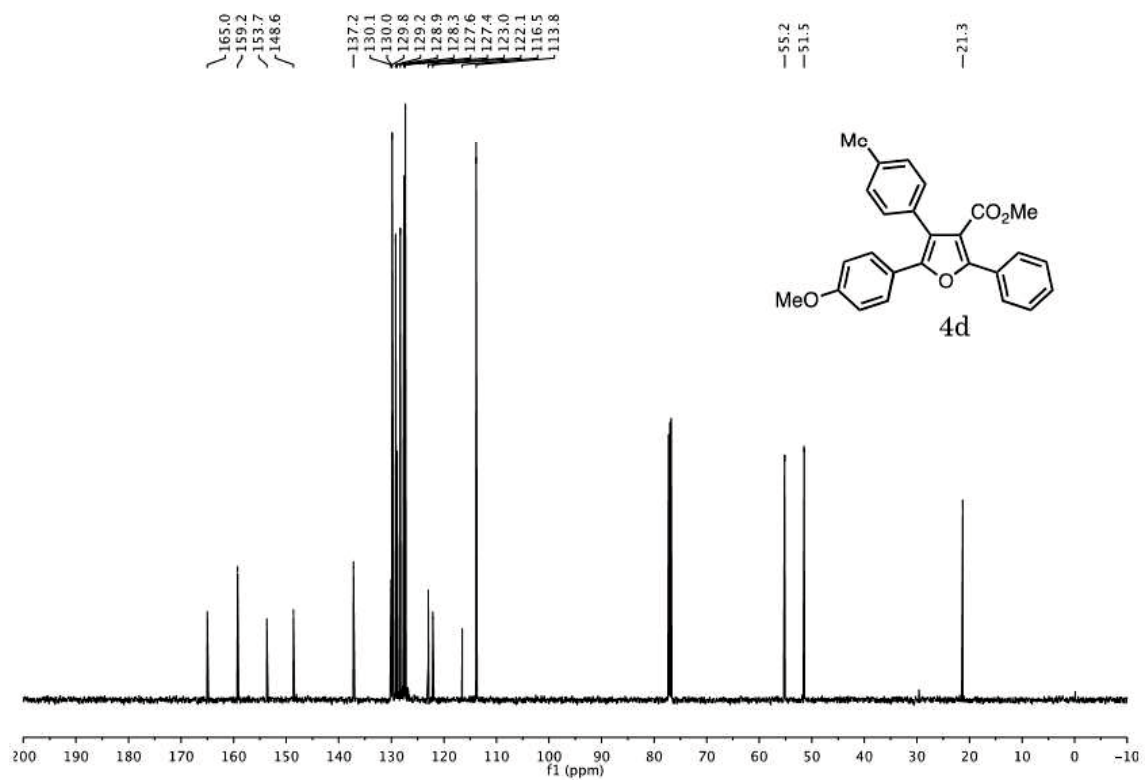
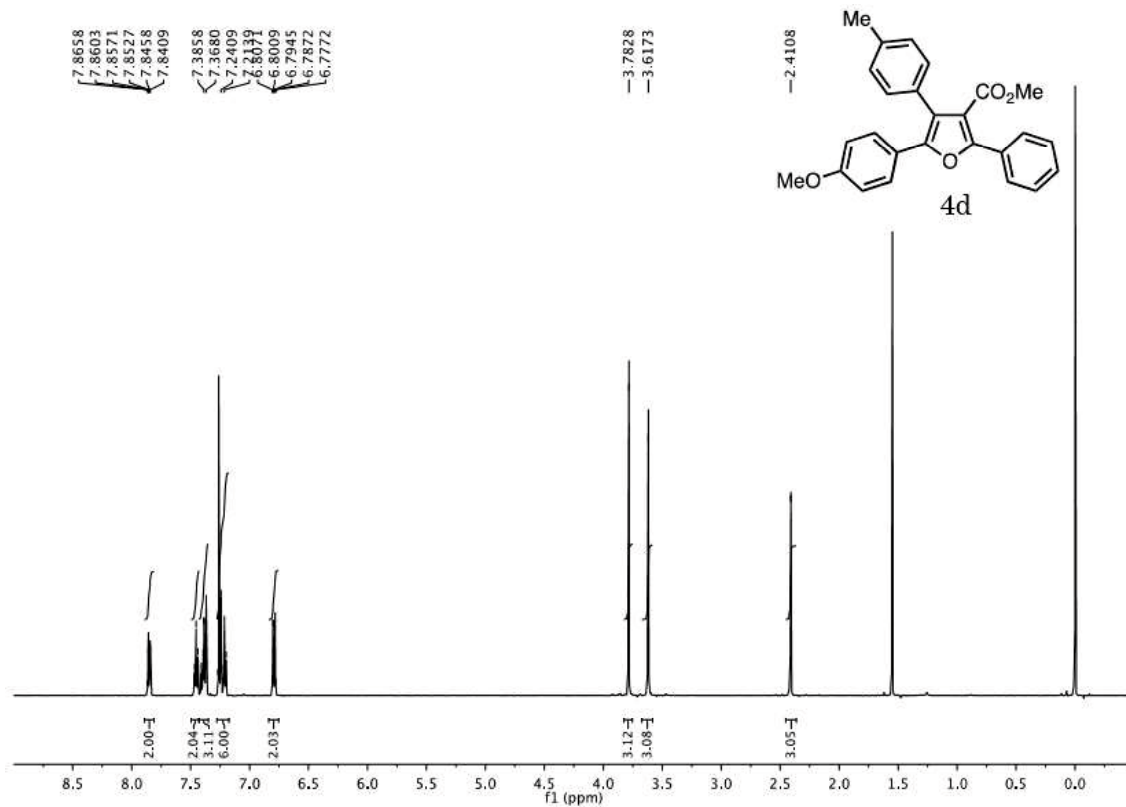


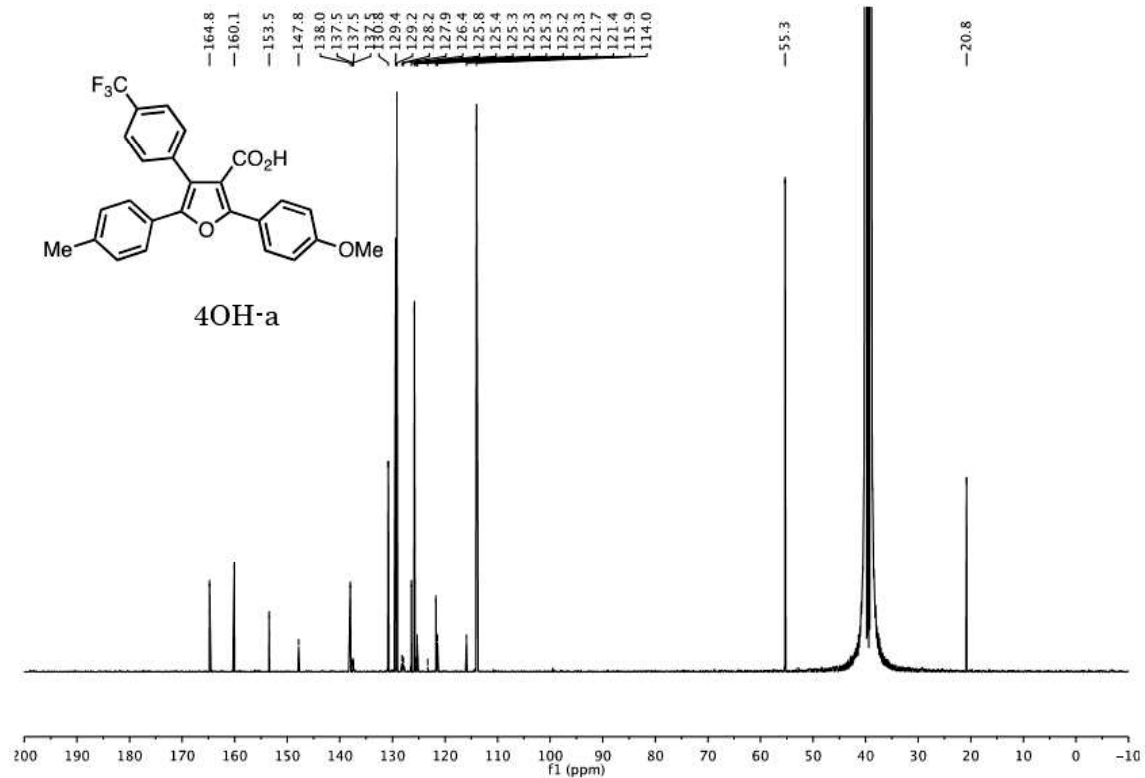
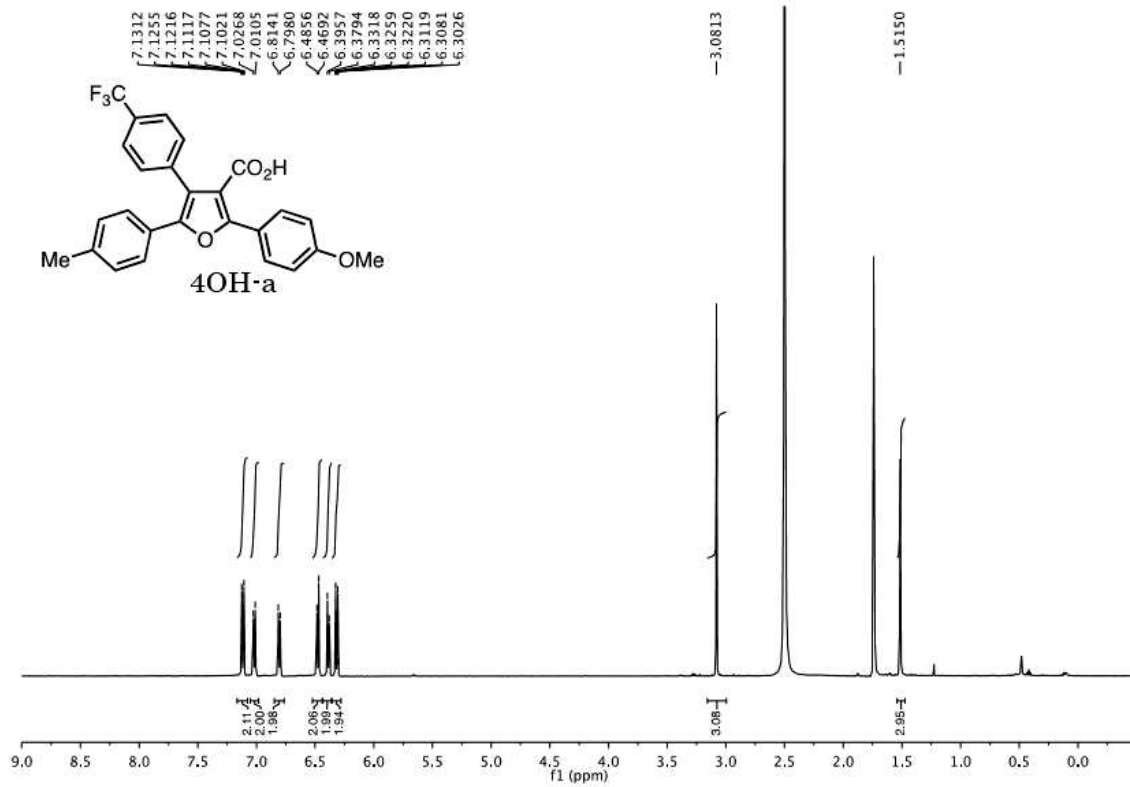


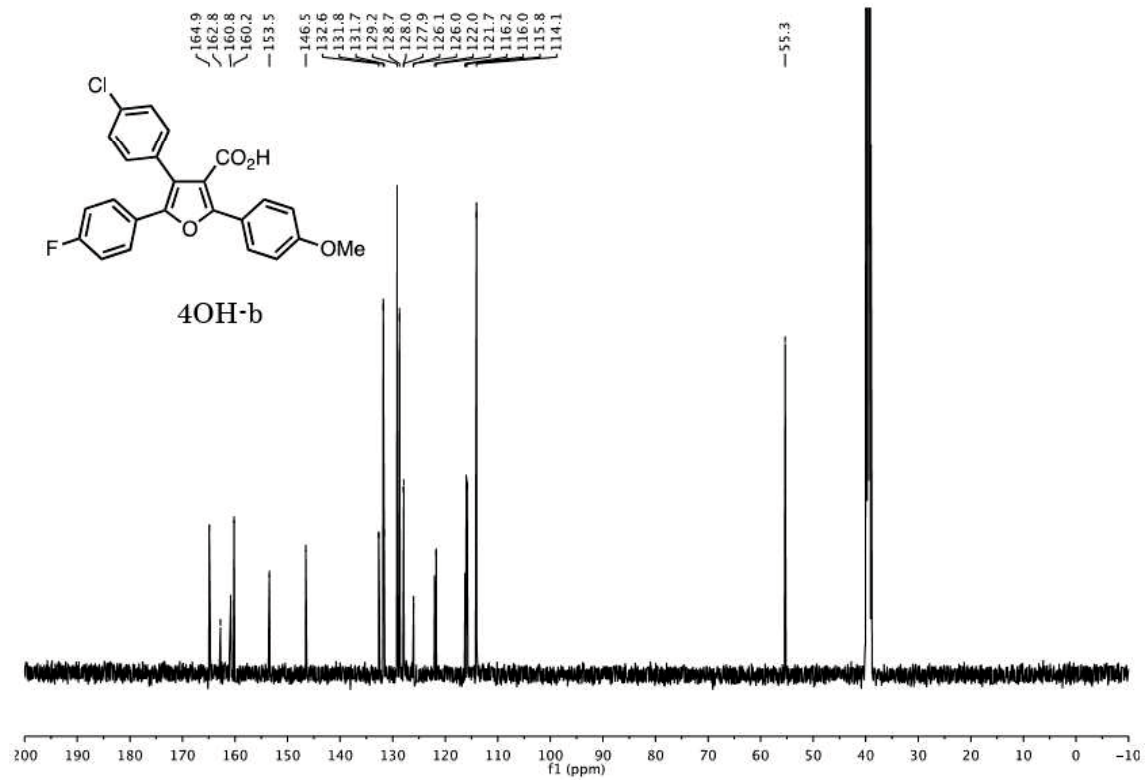
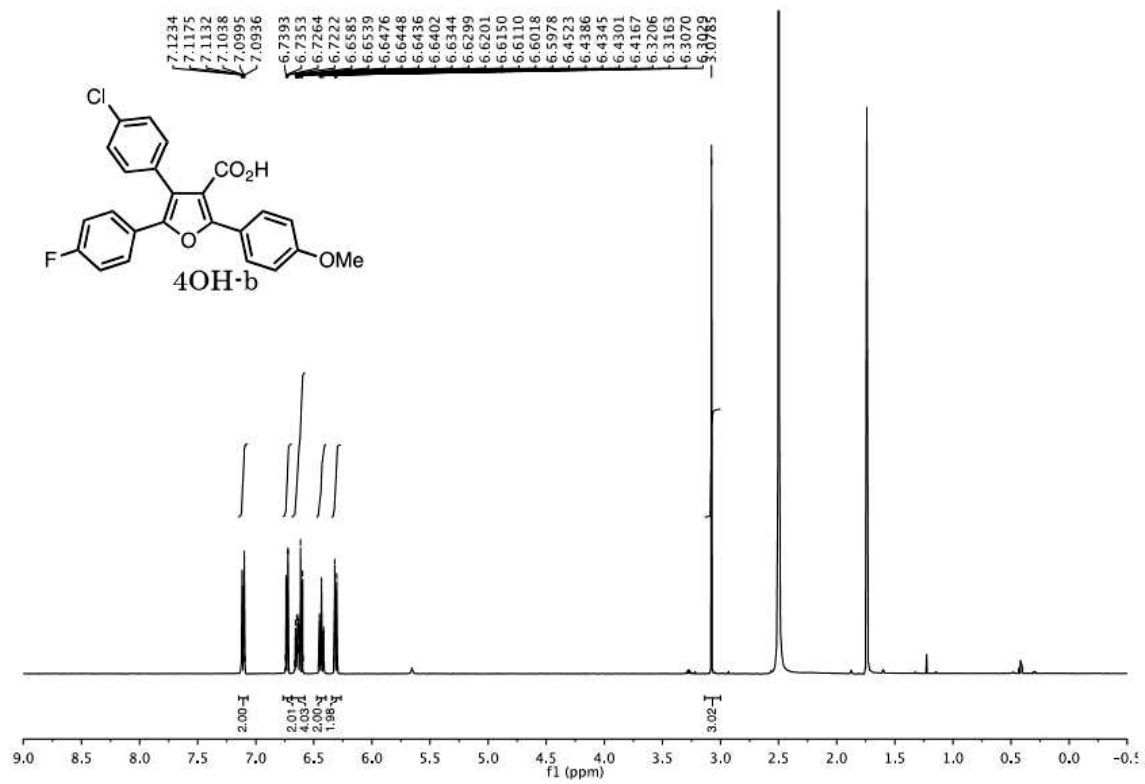


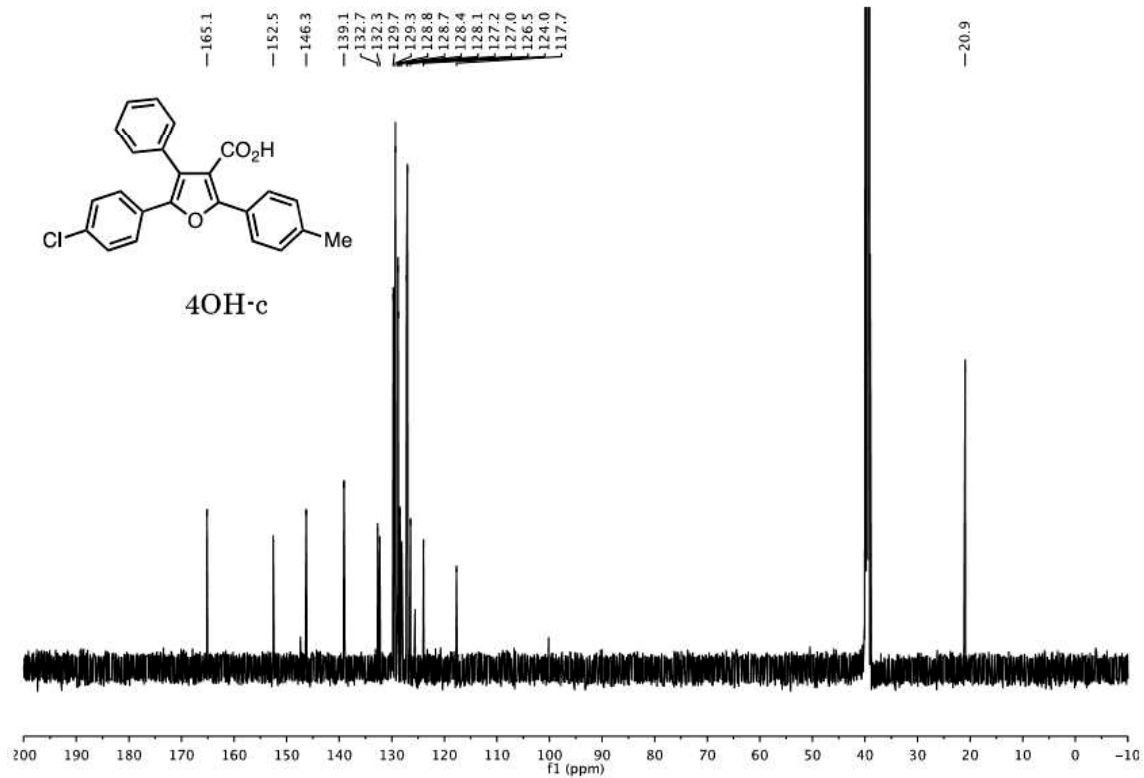
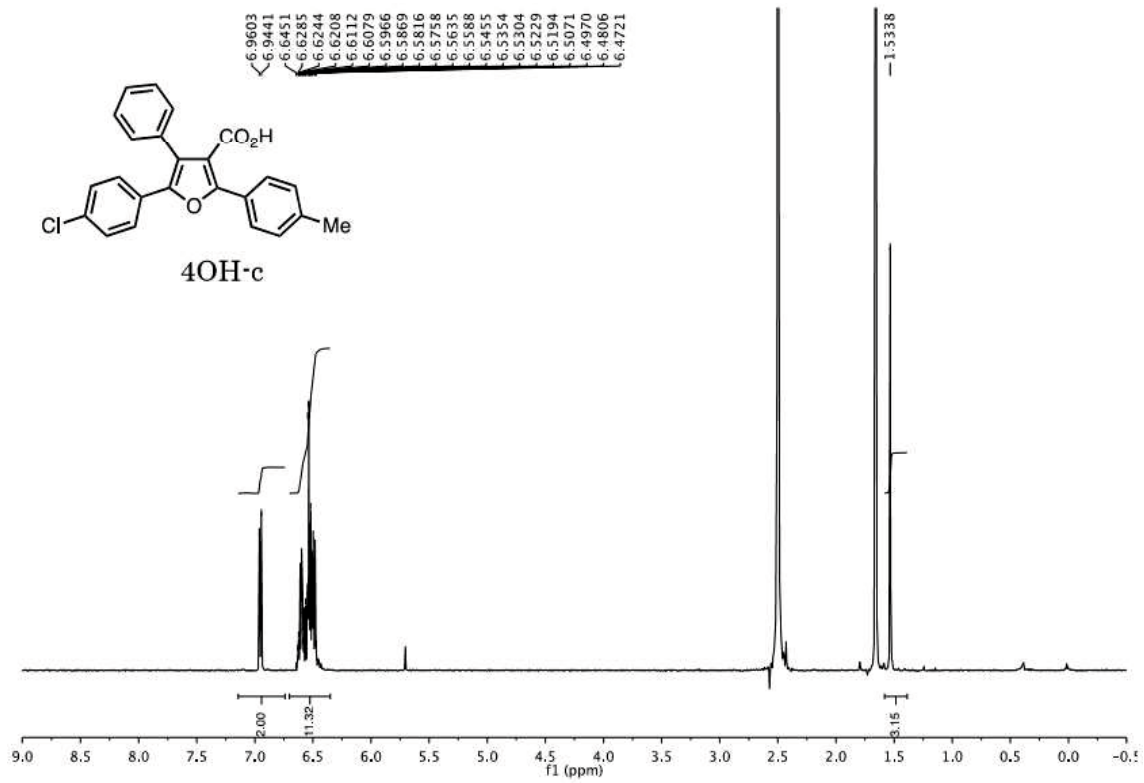


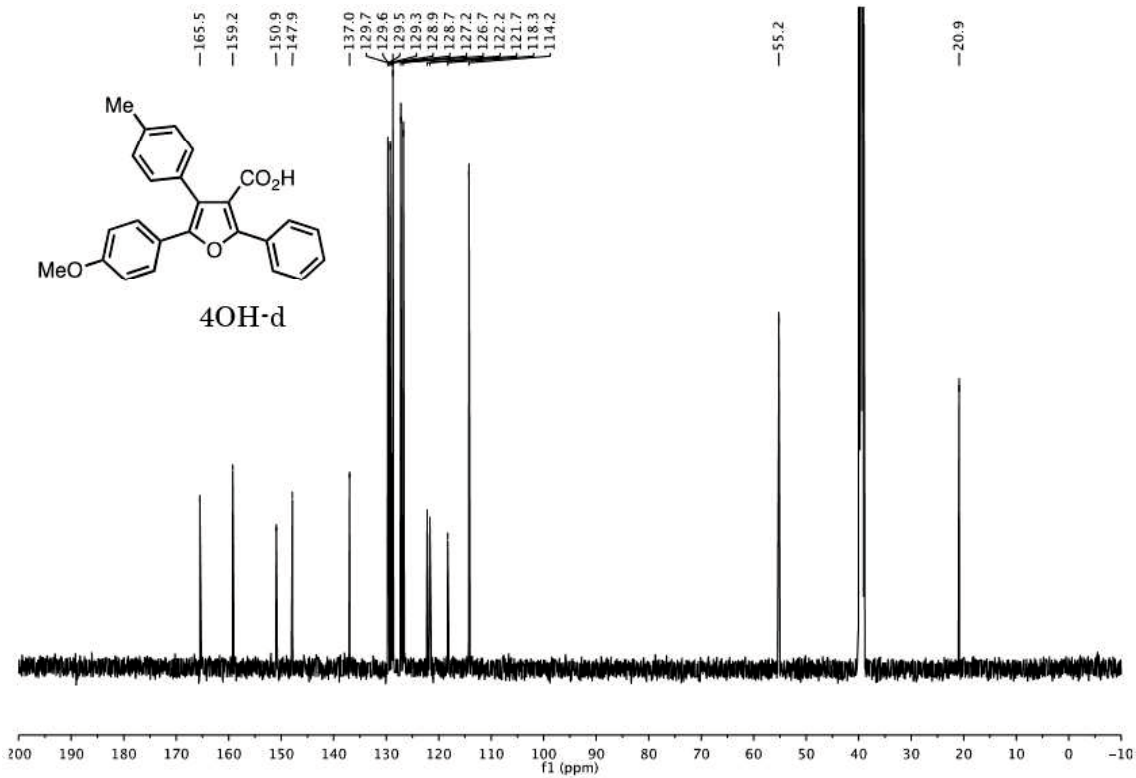
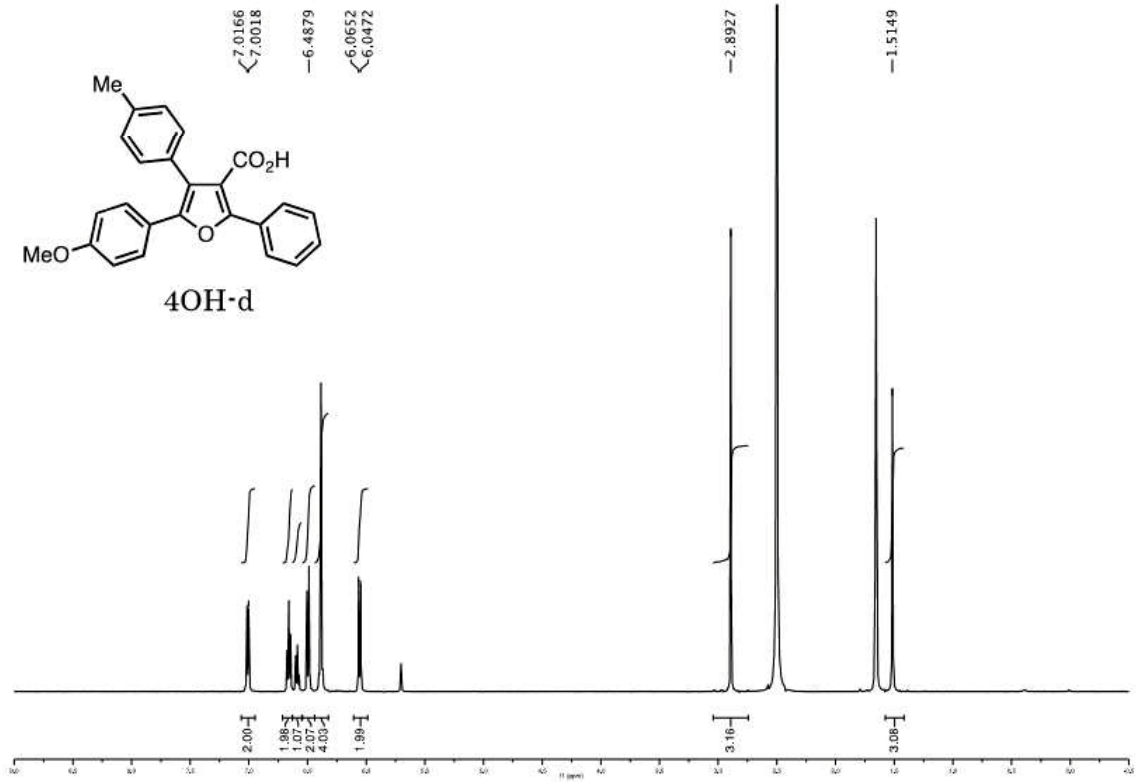


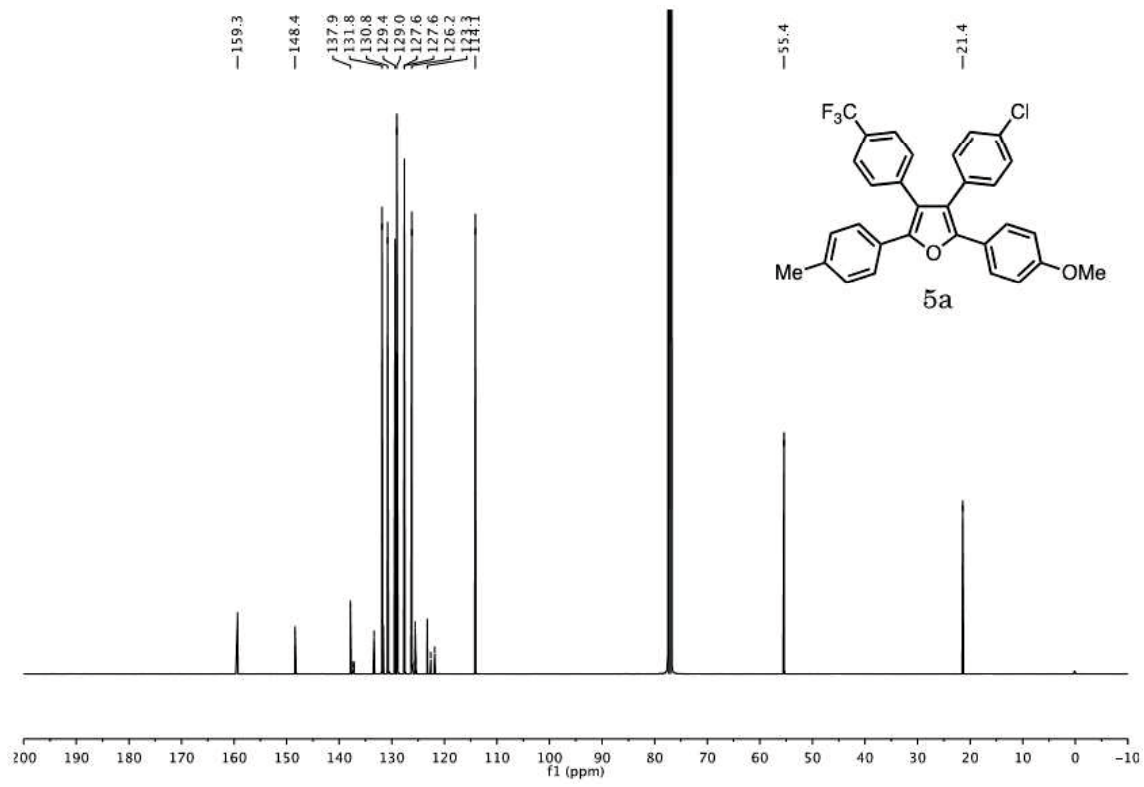
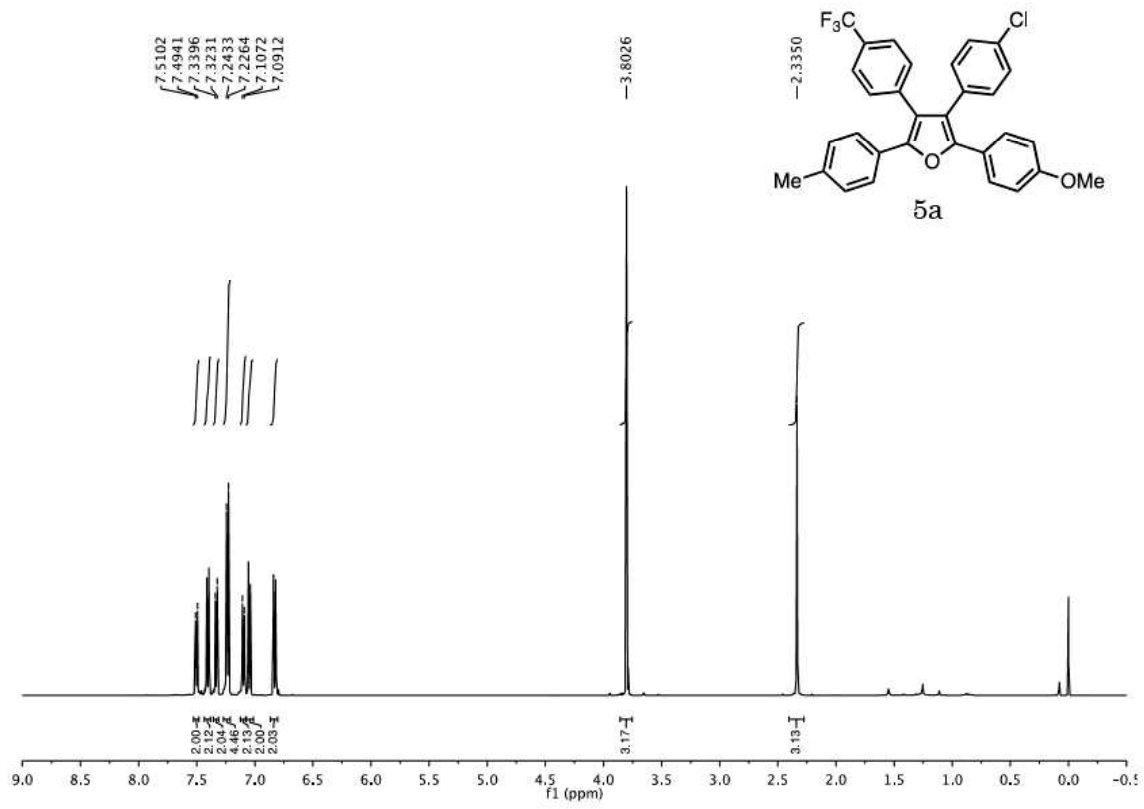


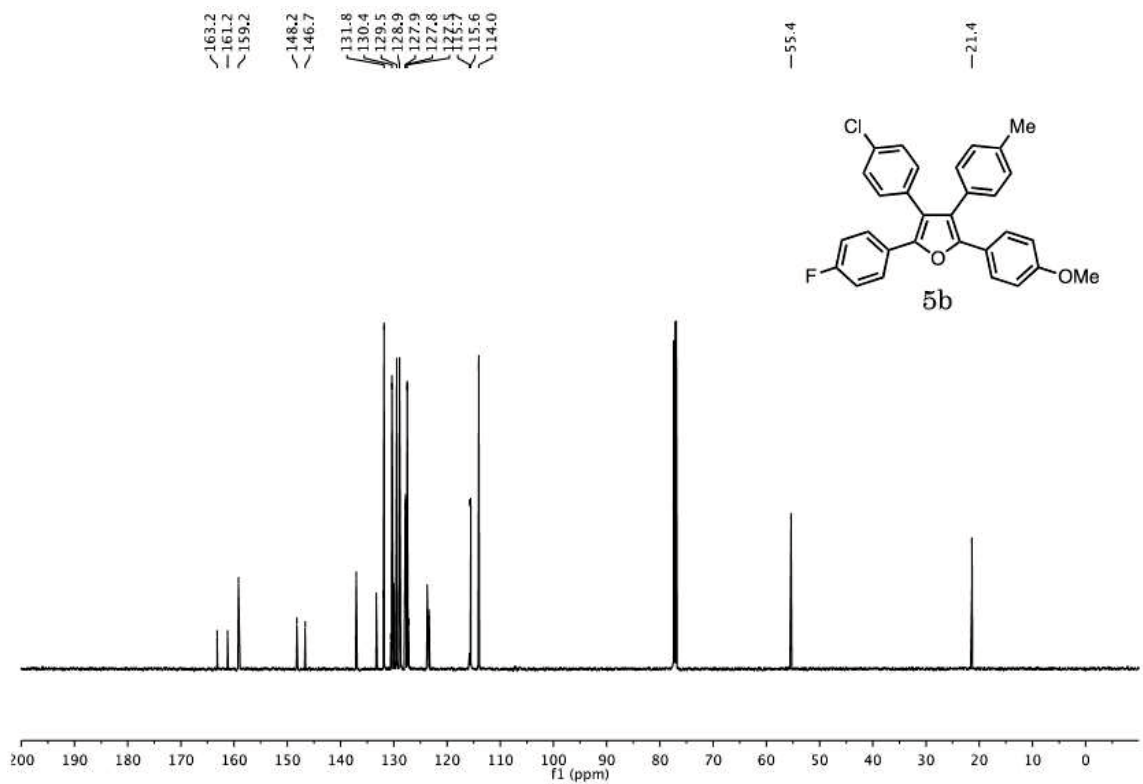
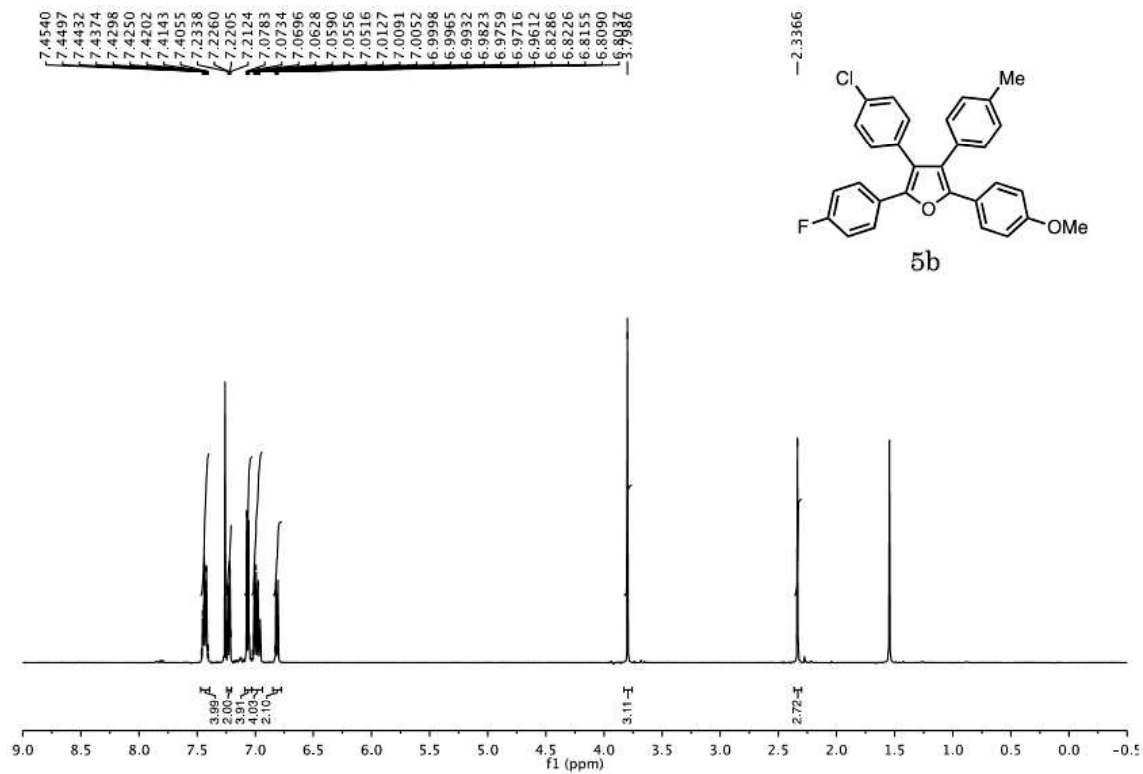


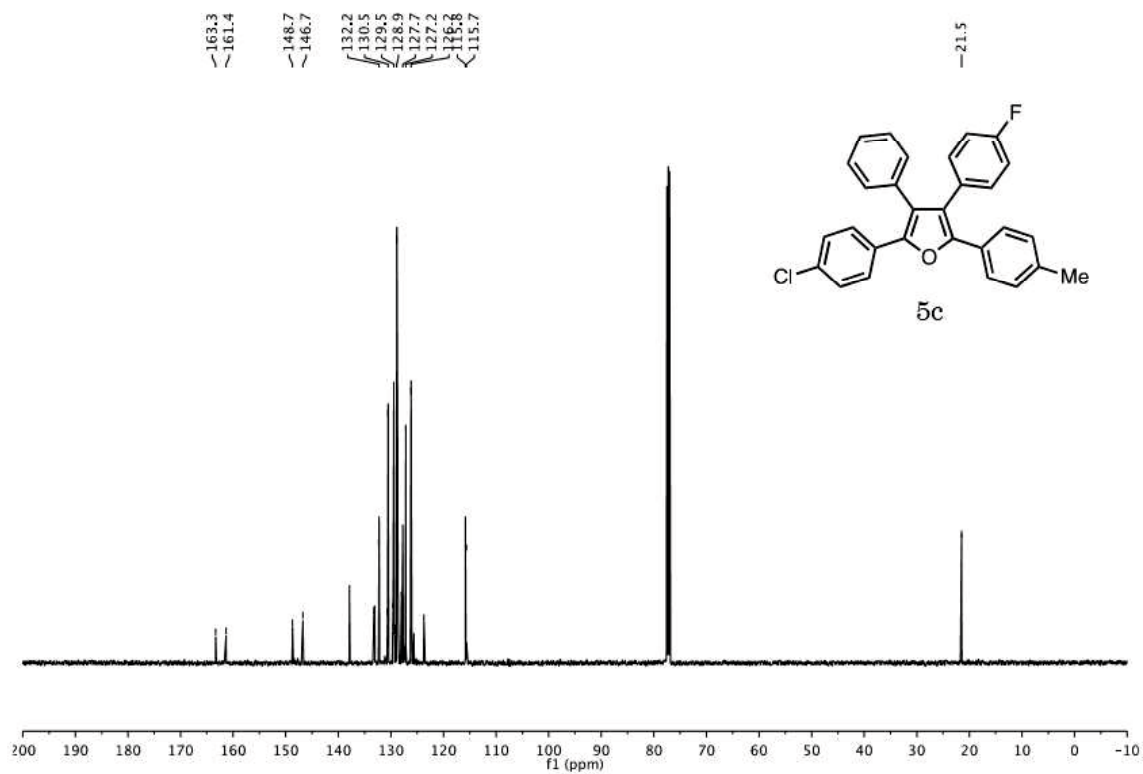
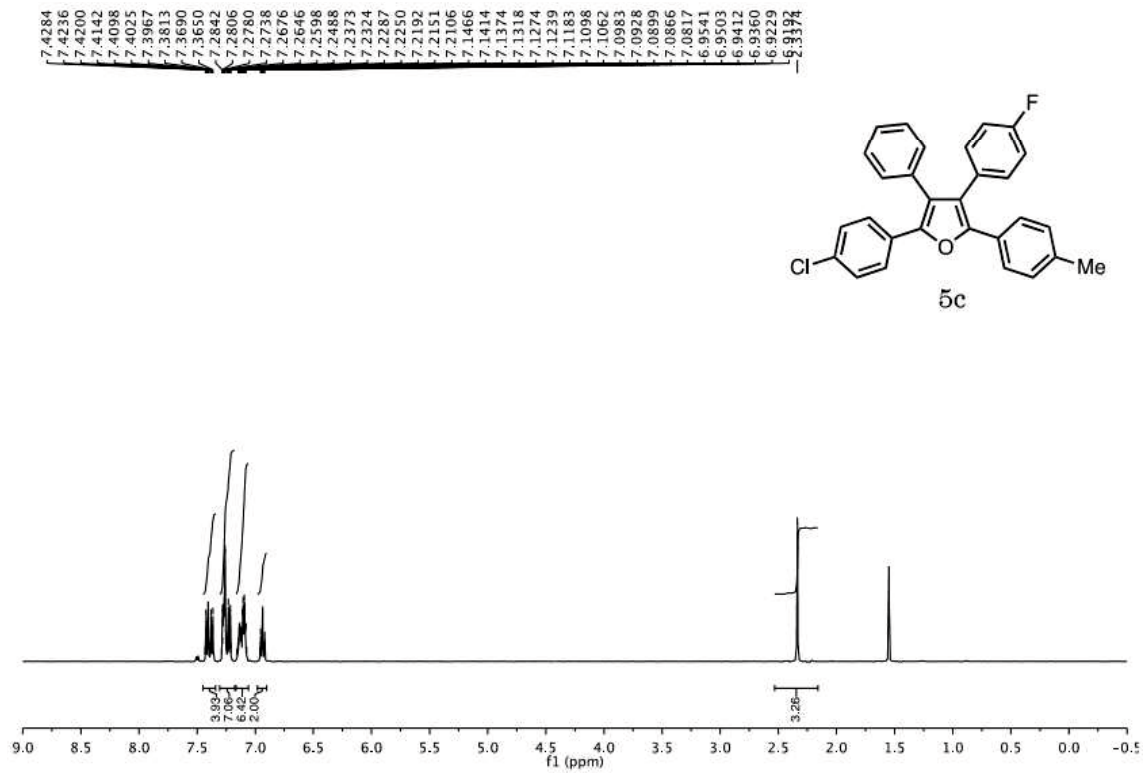


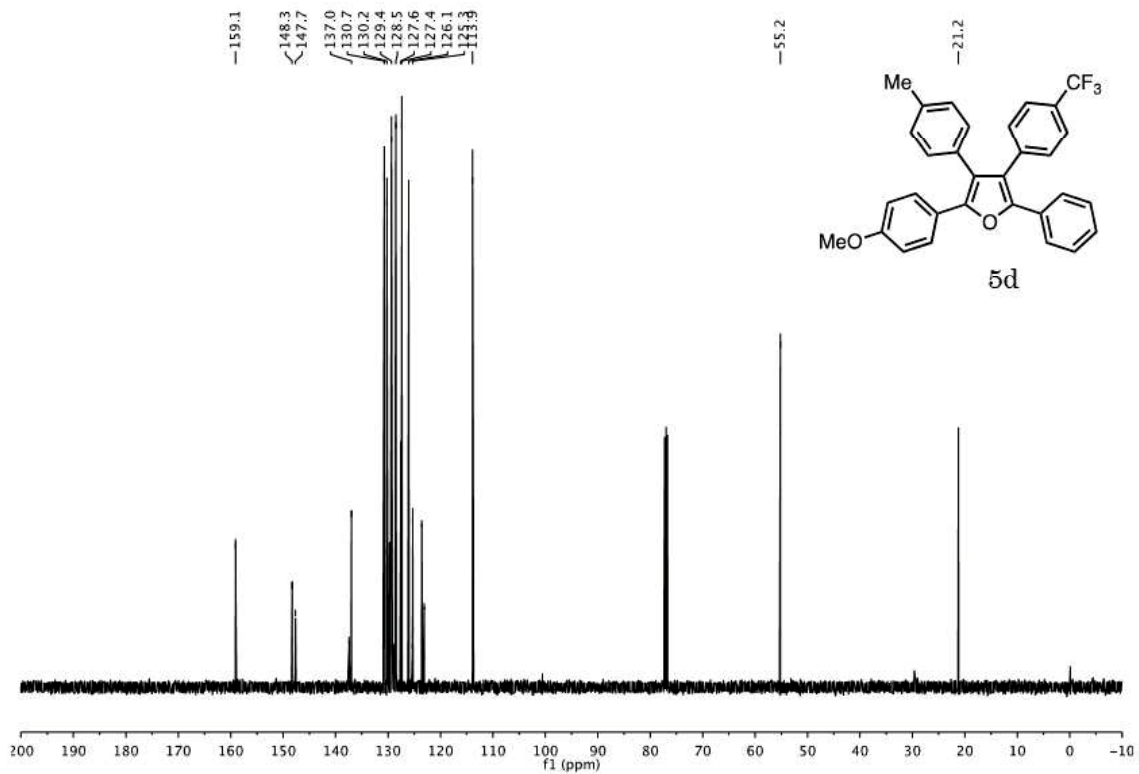
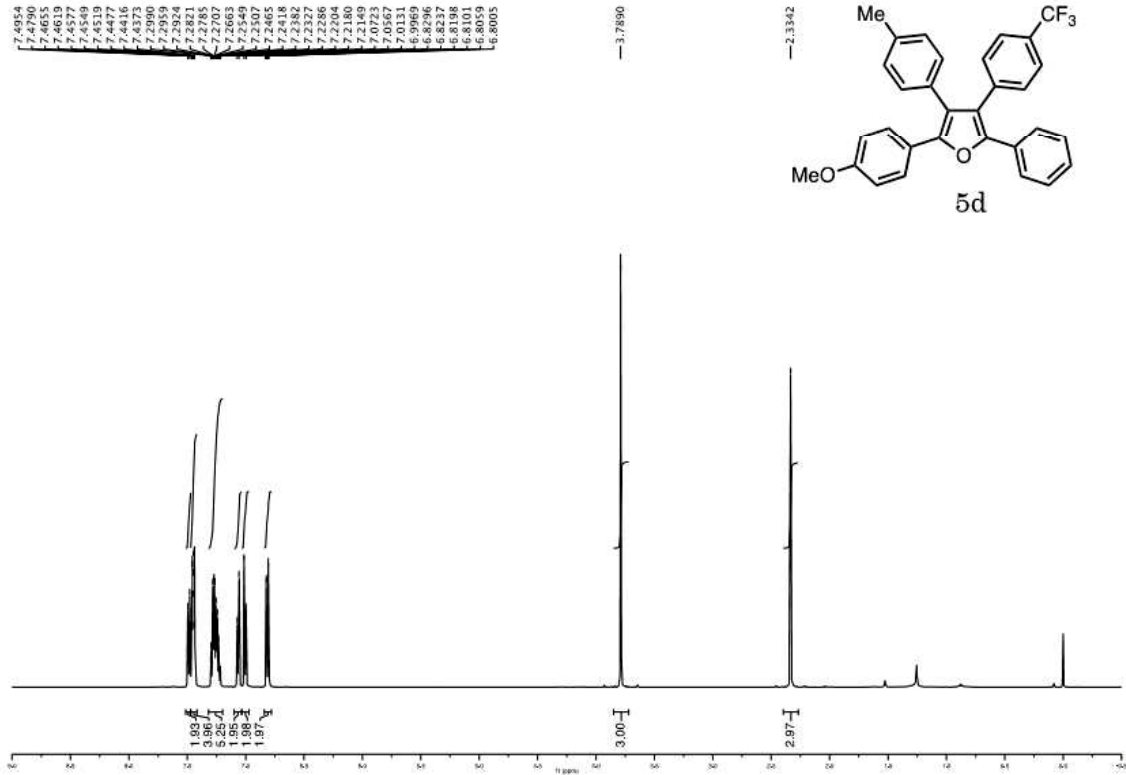


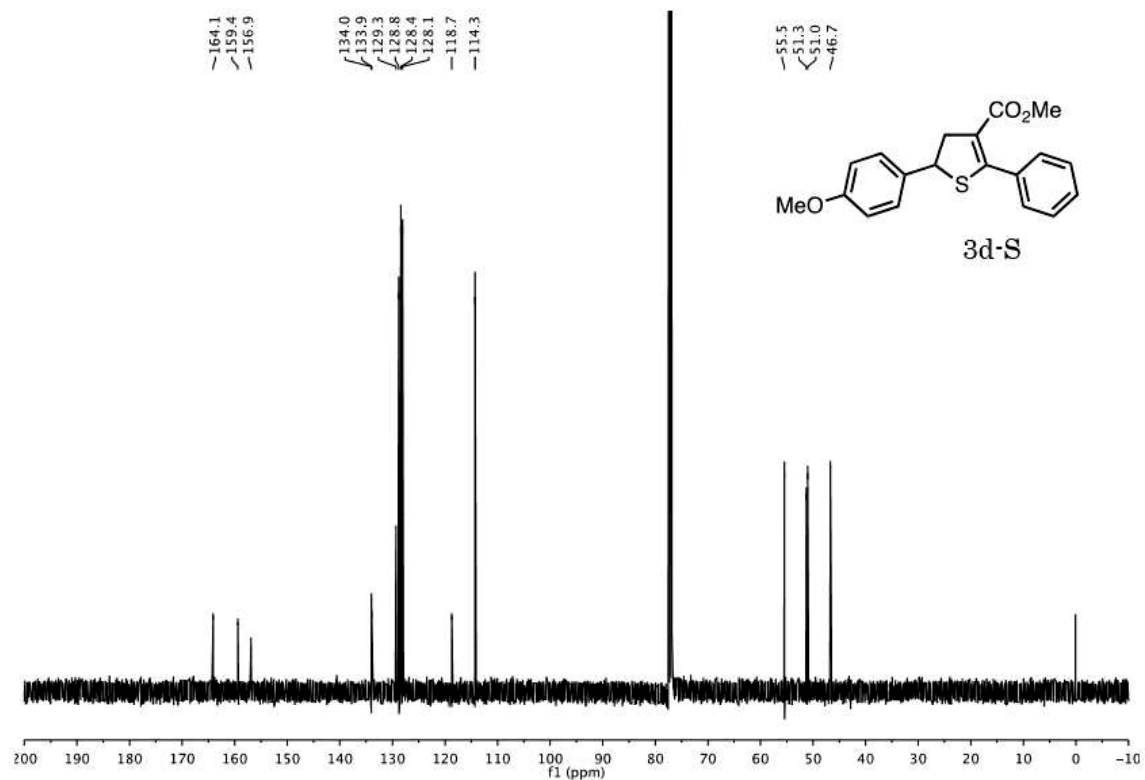
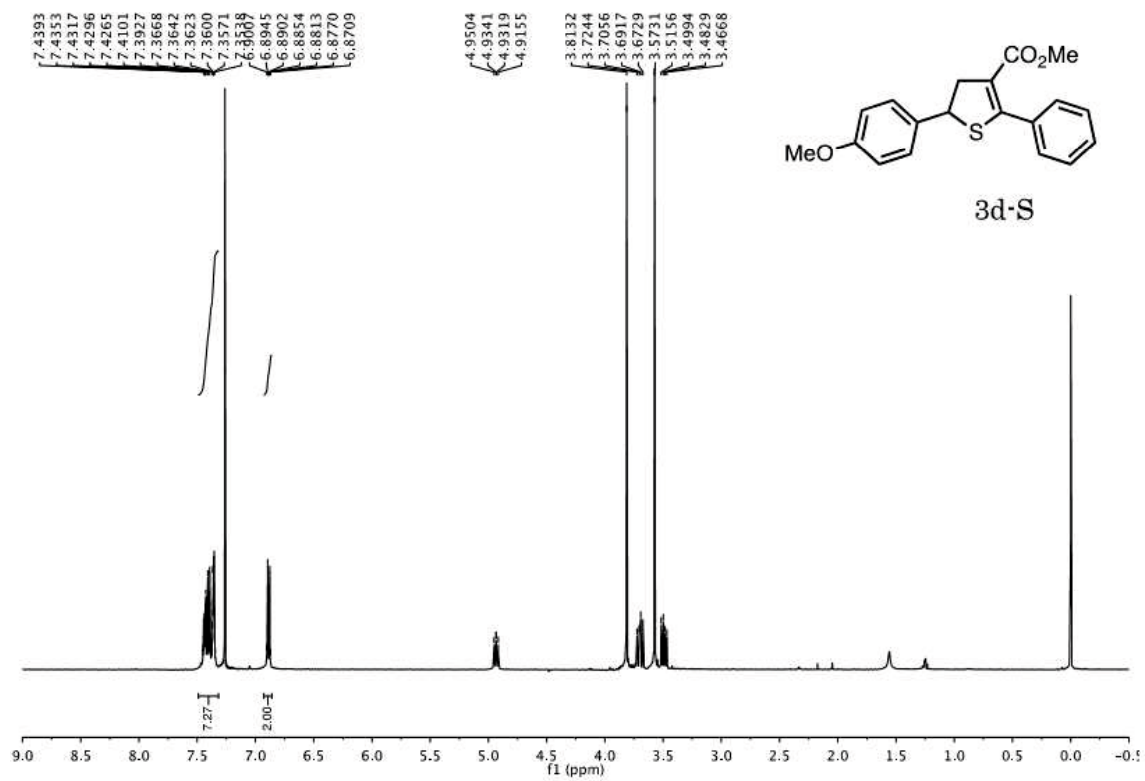


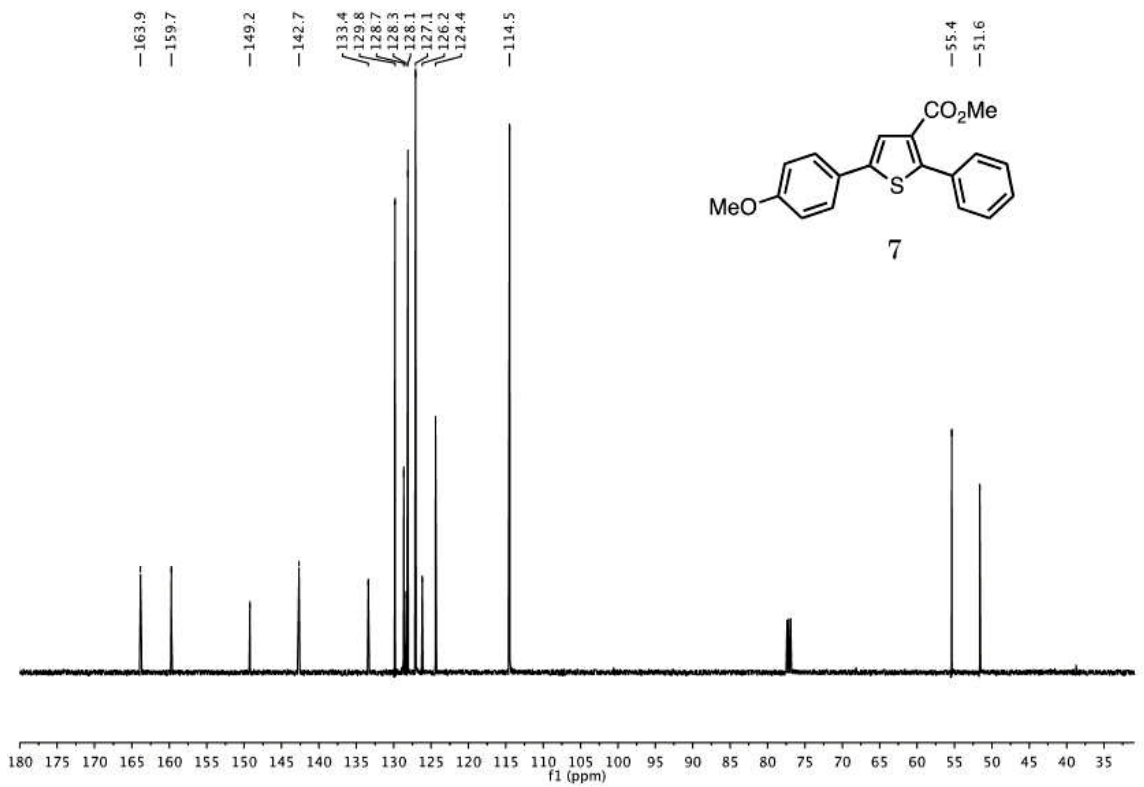
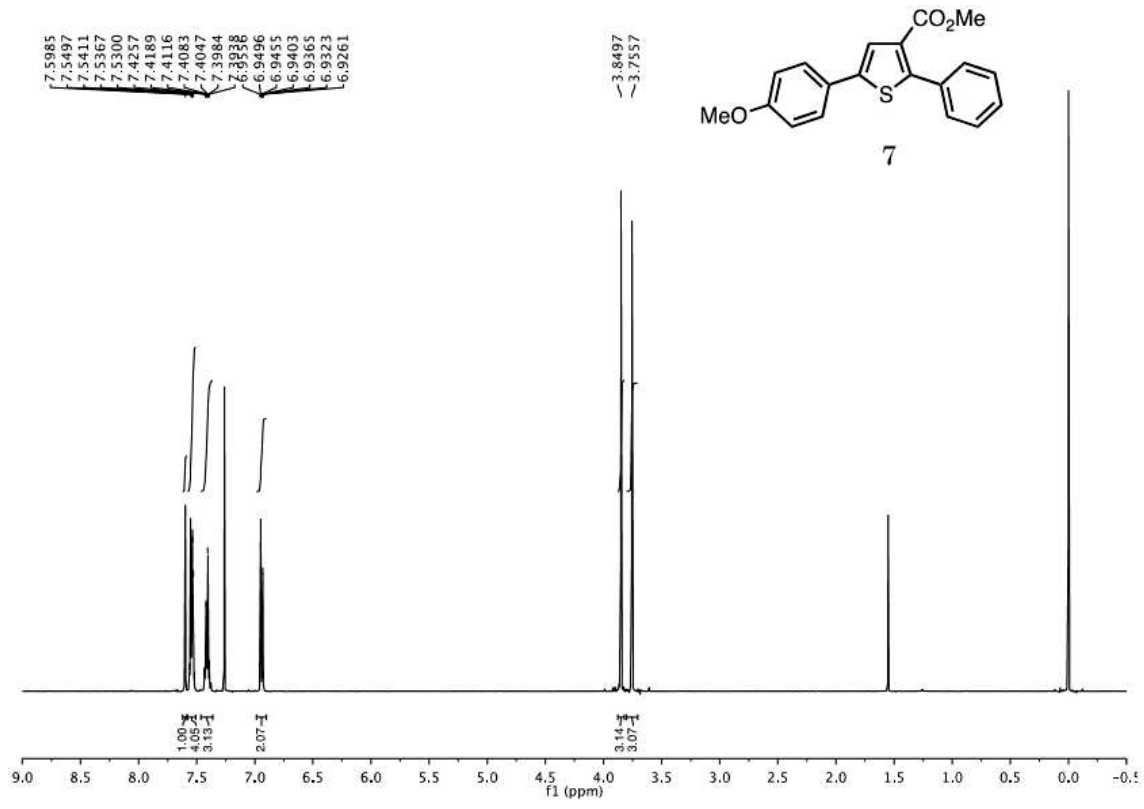


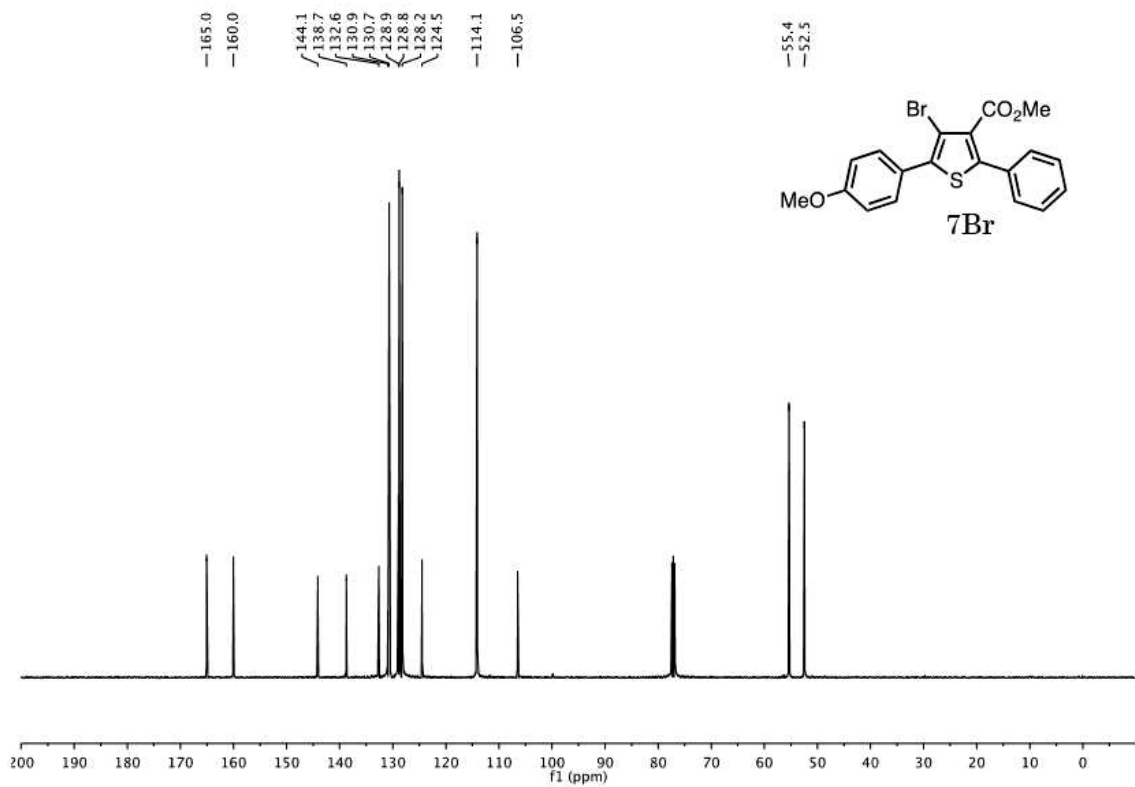
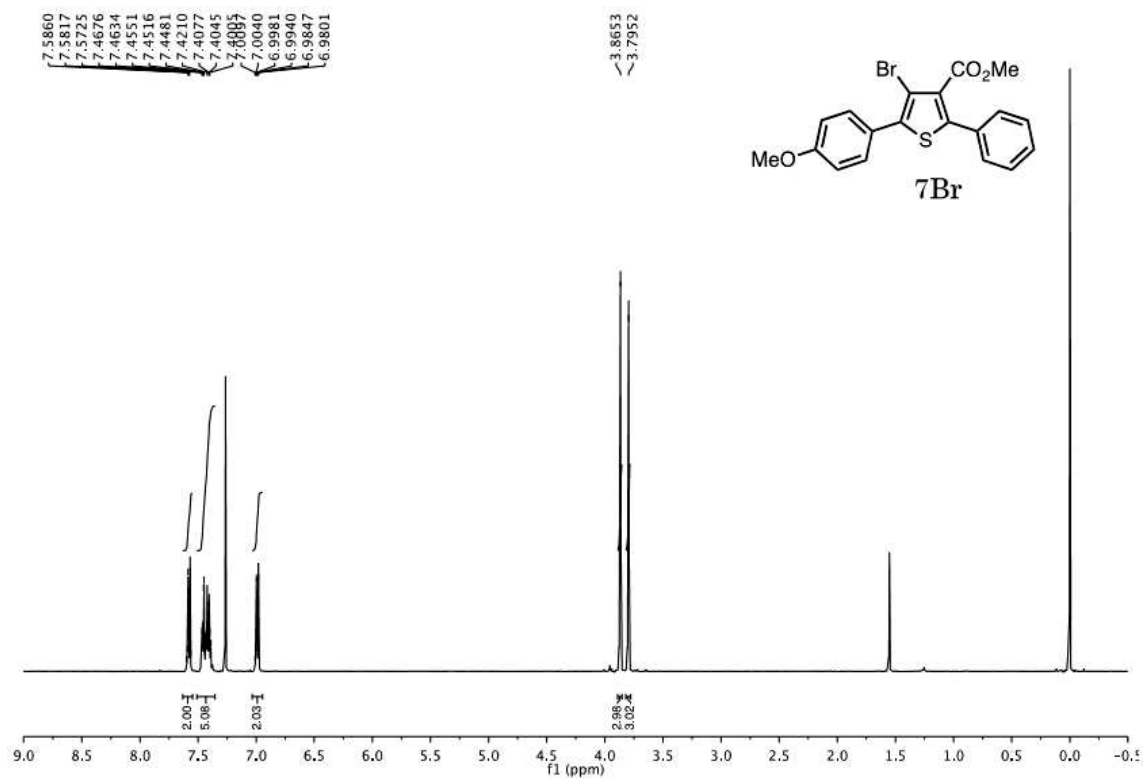


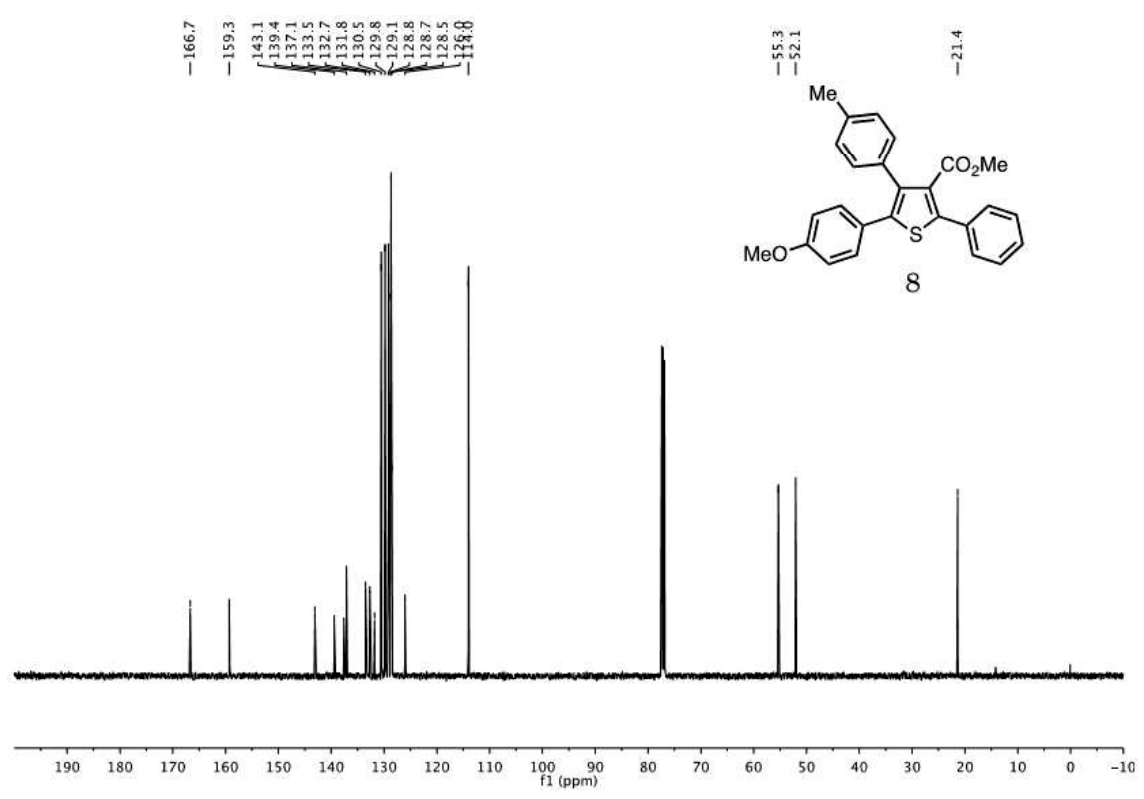
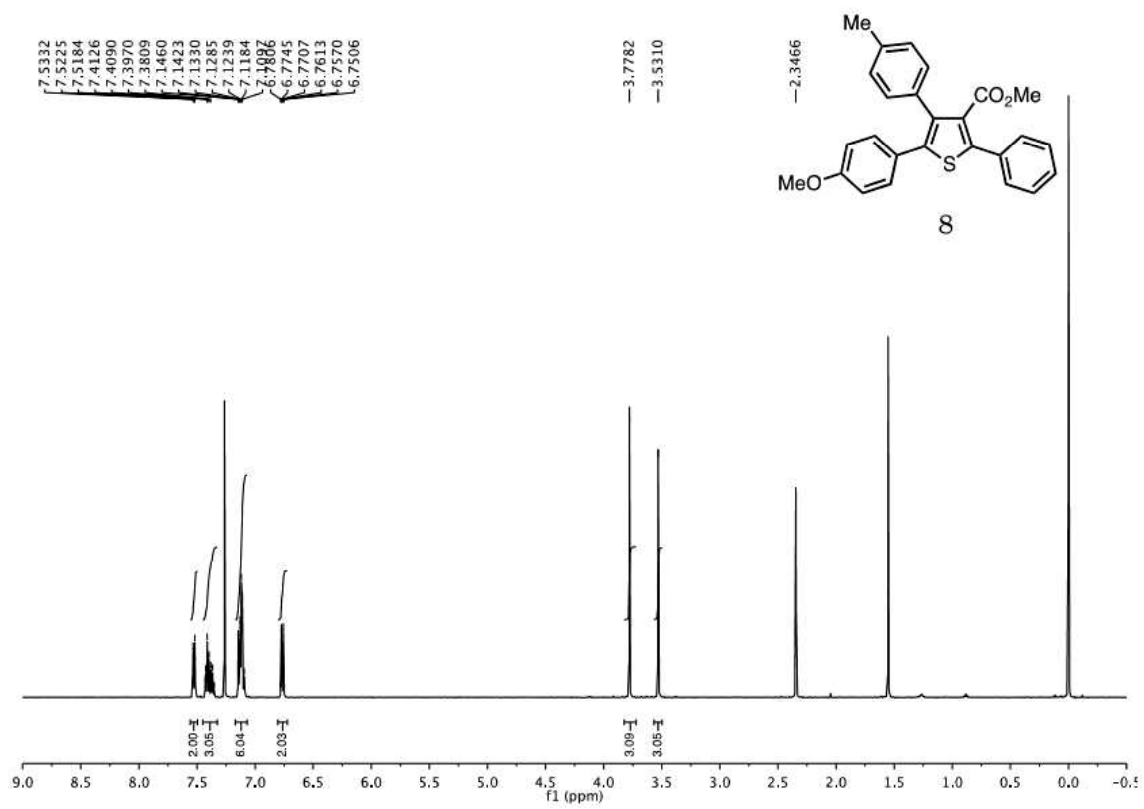


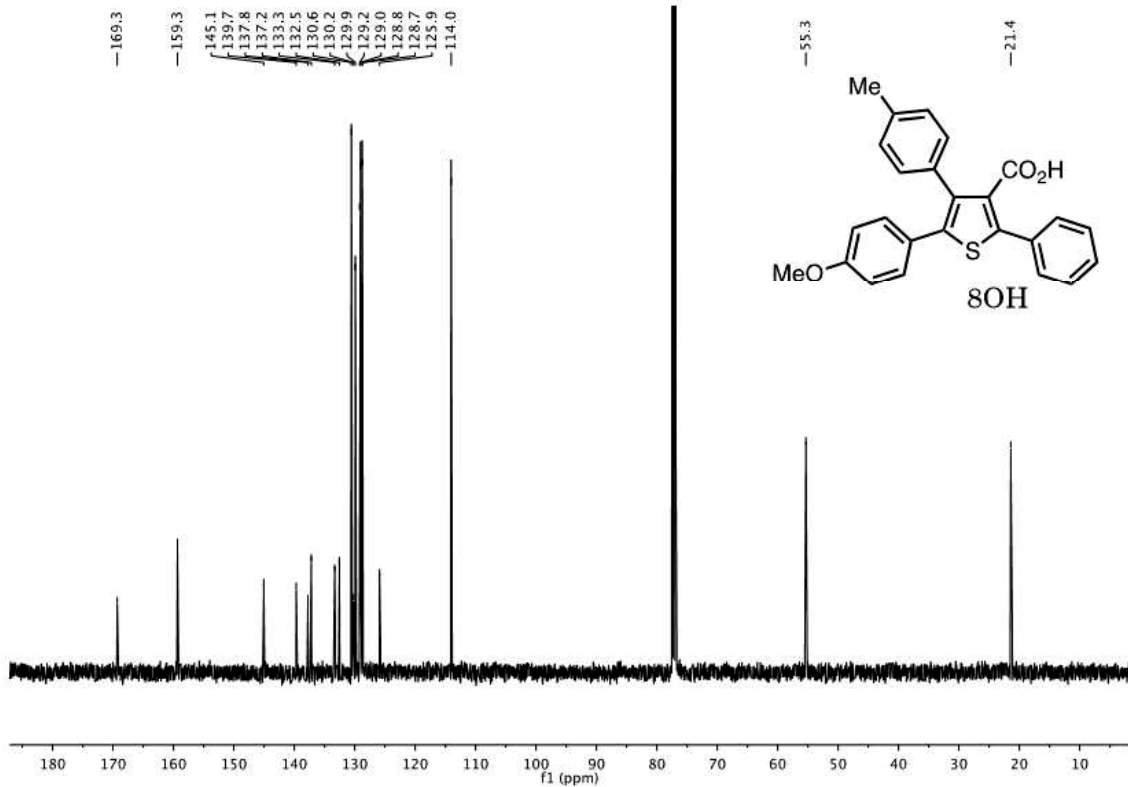
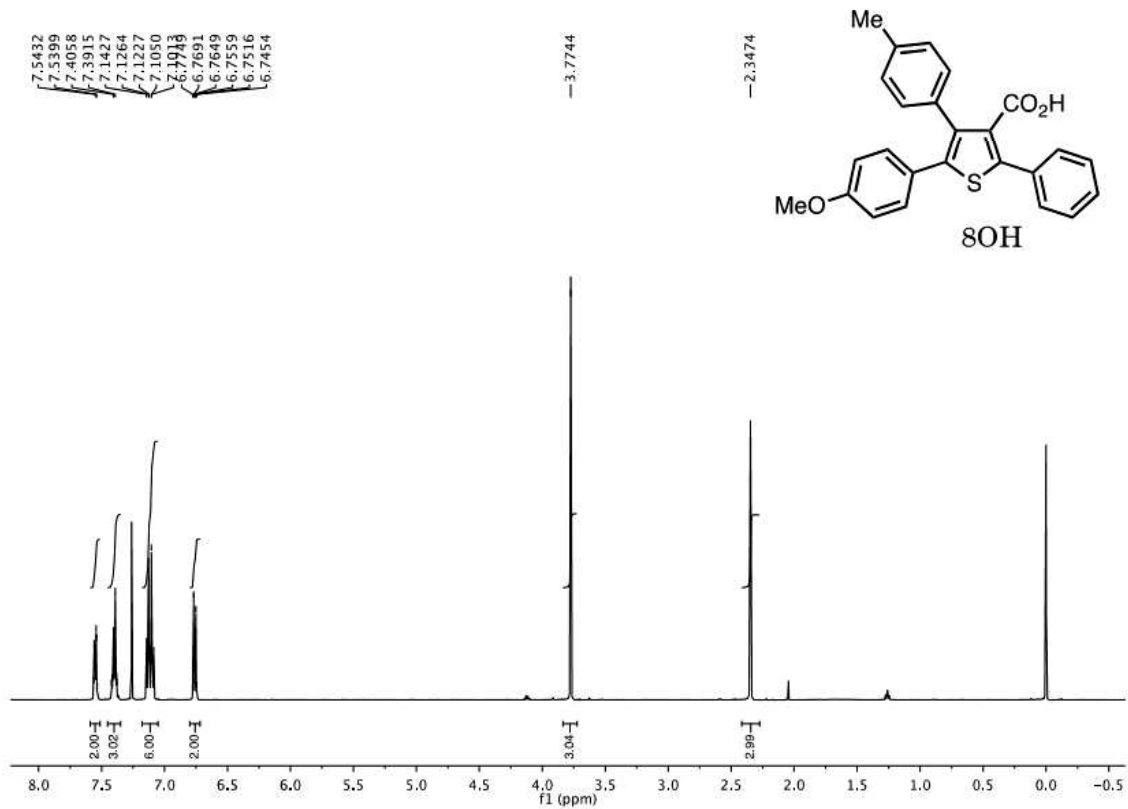


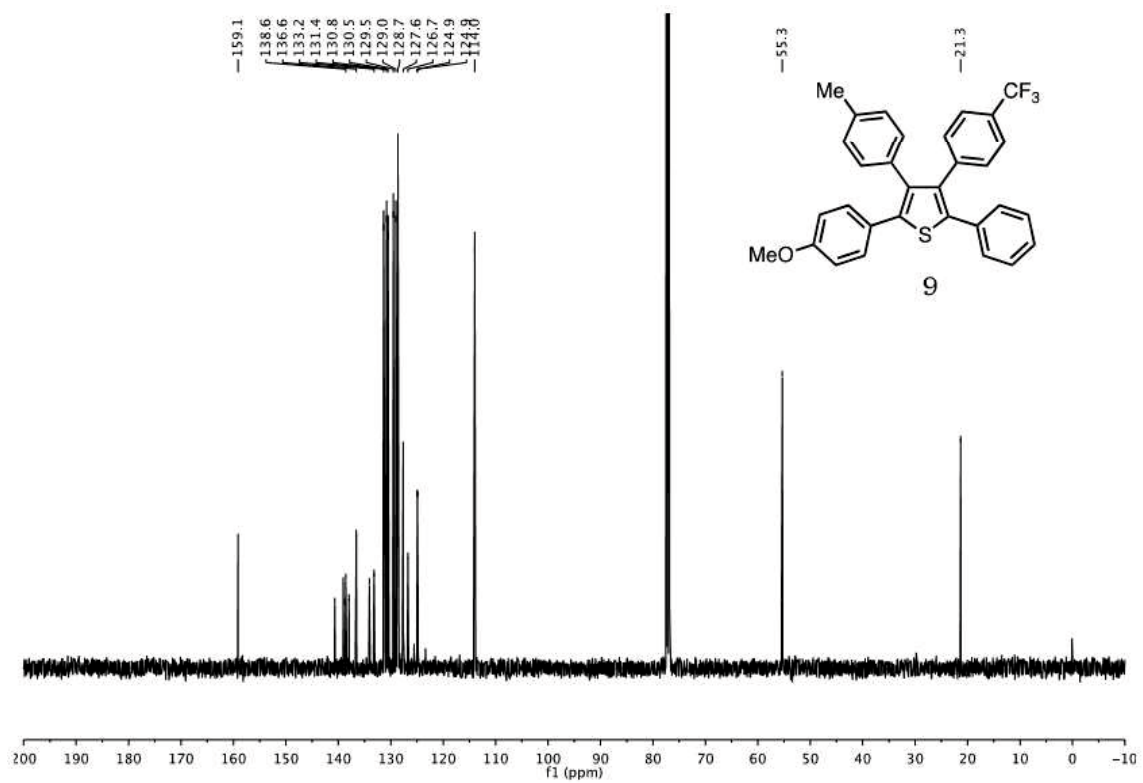
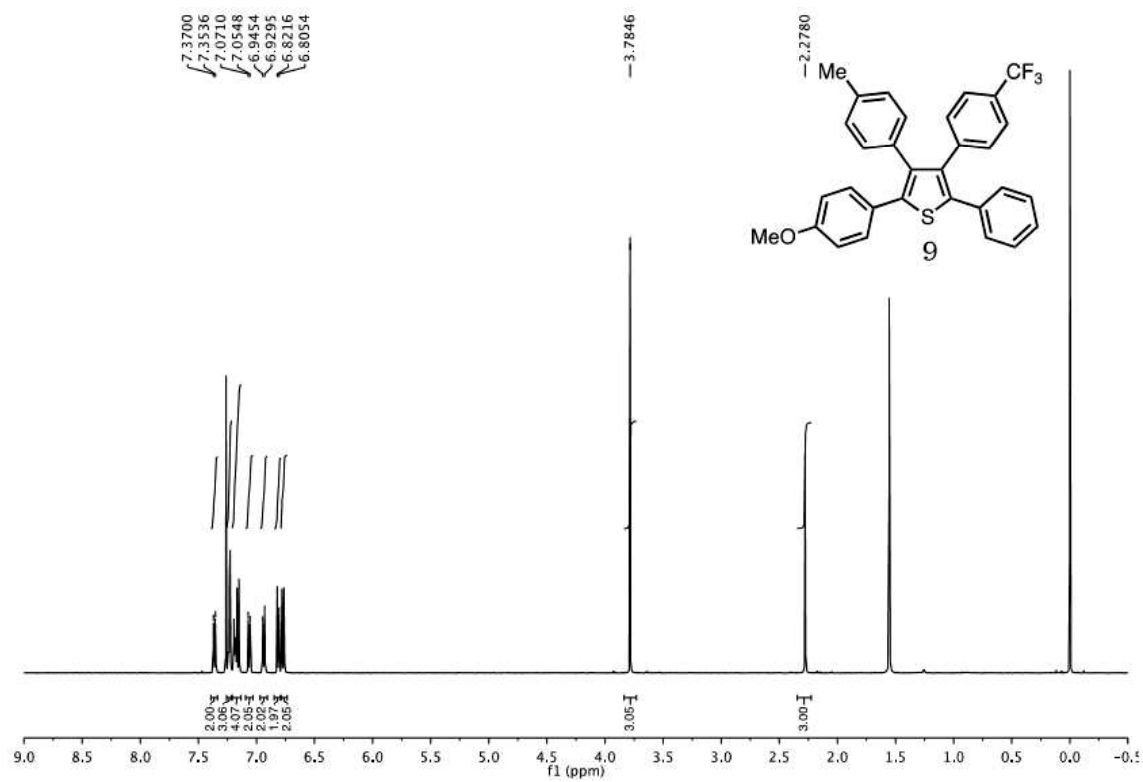












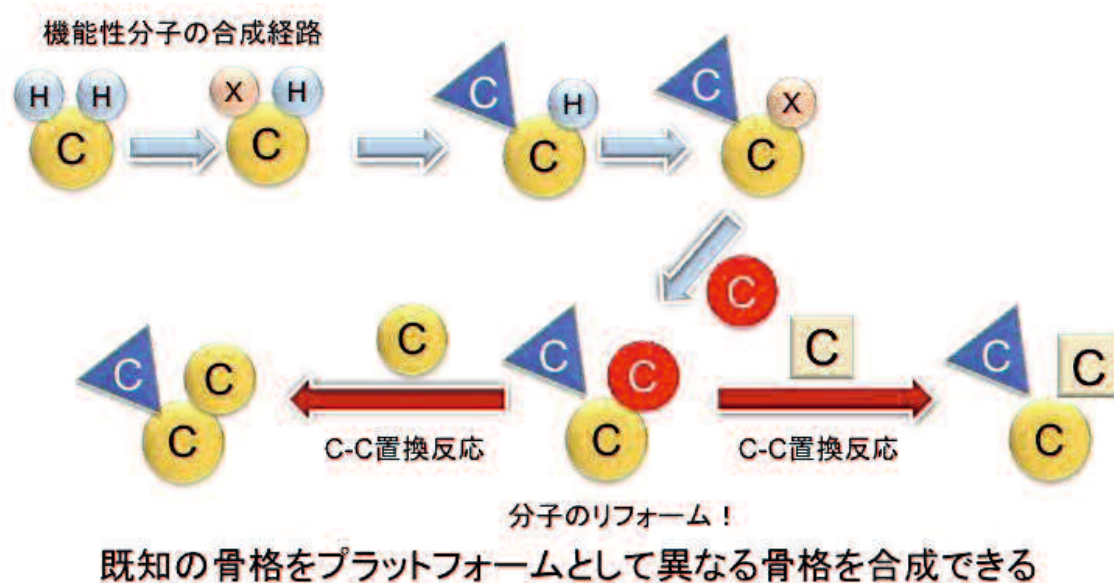
第 5 章

~銅触媒存在下における歪みのない不活性な炭素—
炭素 σ 結合切断を伴うアリル位 3 級アルキル化反
応の開発~

5.1. 序論

5.1.1 炭素-炭素結合切断反応の現状

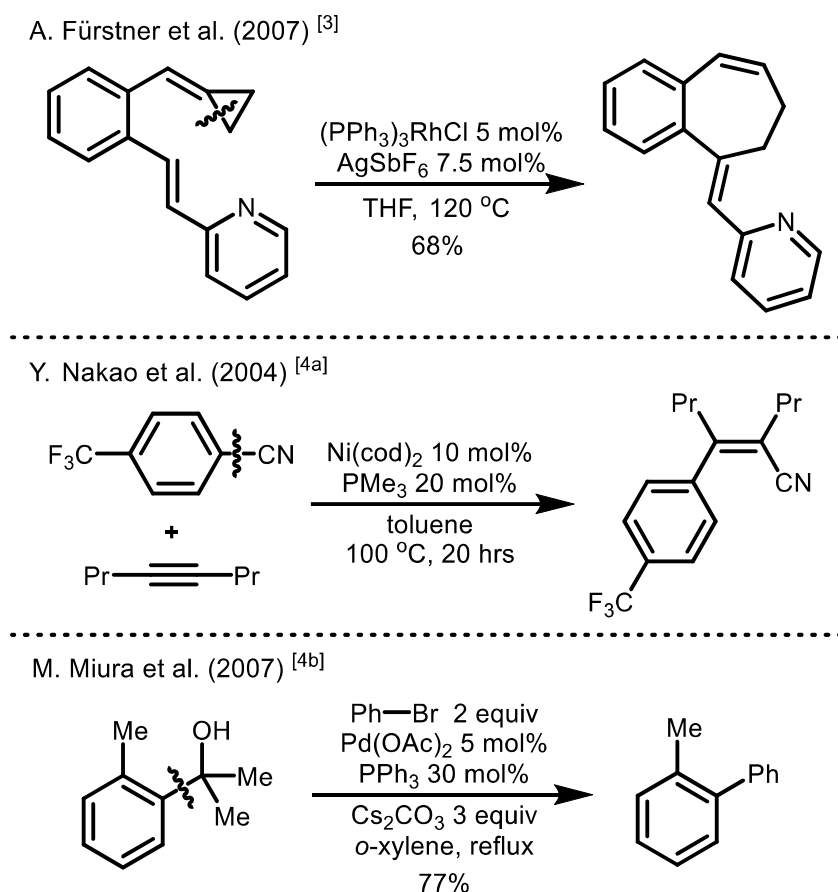
これまで私はアルケンの官能基化ではアルキル化や環化等を達成した。アルケンは直接官能基を導入するだけでなく、アルケンの隣接炭素上(アリル位)の官能基変換にも利用できることが知られている。今回、私が着目している銅触媒によって生じるラジカル種は配位子によって反応性が変わることが分かっている。アルケンを利用し、反応性の高いラジカル種を用いることで従来切断することが困難であった C-C 結合の切断を行えるのでは無いかと考え、反応開発に着手した。



Scheme 5-1. 不活性結合(C-C)変換反応の有用性

医薬品のターゲット分子を合成する反応経路を同じ経路でその誘導体を合成出来る場合は稀であり、多くの場合、全く異なる原料、経路を辿る必要性がある。しかし、自在に炭素-炭素結合を切断・再結合が出来るのであれば、同じ反応経路を活用して、様々な誘導体へ合成することが可能になり、今まで合成が困難であった化合物も簡単に誘導できるようになる。このように炭素-炭素結合開裂反応は、現在の合成化学を大きく変えることのできる分野であり、盛んに研究が行われている^[1,2](Scheme 5-1)。炭素-炭素結合は他の結合(炭素-ハロゲン結合等)と比較した場合、極性がほとんど存在せず、結合解離エネルギーも高いことから、最も開裂することの困難な反応の一つとされている。そのため、開裂反応のアプローチとしては、報告例の多くが結合にひずみを持たせたシクロプロパン類、シクロブタン類等^[3]や極性を持たせた炭素-アリール基間の結合⁴に対する切断反応である(Scheme 5-2)。例えば Fürstner らは、ロジウム触媒を用いることで、シクロプロパンの炭素-炭素結合切断を利用した環拡大反応を達成している(Scheme 5-2, 上段)。シクロプロパン類の炭素-炭素結合は、遷移金属に対して比較的容易に酸化的付加をすることが知られており^[5]、シクロアル

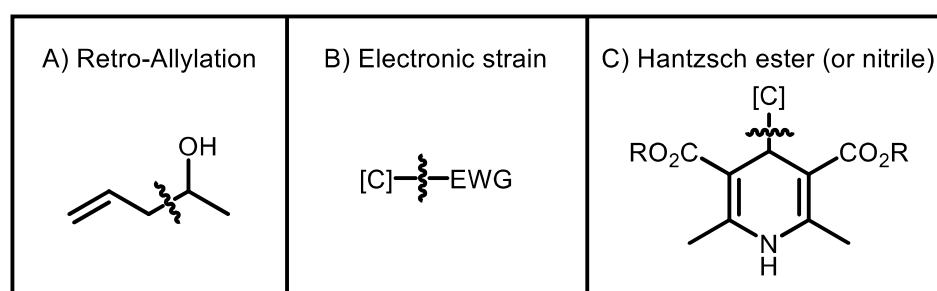
カン類の結合切断を利用した有機反応は非常に多く報告されている^[3]。また、カルボニル基やシアノ基は、金属によって容易に切断できるため、それらを利用した有機合成も盛んに行われている。実際に Nakao らは、アリール-シアノ基間に対してニッケル触媒の酸化的付加により炭素-炭素結合を切断し、これを利用してアルキン類のアリールシアノ化を達成している (**Scheme 5-2, 中段**)。その他にも、Miura らによって、アセトンのように安定な小分子の脱離を駆動力とする β -炭素脱離反応を利用したビアリール骨格の合成法も報告されている (**Scheme 5-2, 下段**)。オルト-アリレーションが競合してしまう問題もあるが、今では重要な有機合成法のひとつとして注目されている。一方で、歪みのない不活性な sp^3 混成の炭素-炭素結合切断に関しては研究例が乏しく、解決すべき課題である^[6]。現段階において、歪みのない炭素-炭素結合に対するアルキル置換反応に関しては、A) レトロ-アリル化反応の利用^[7]、B) 電子求引性基の利用^[8]、C) 脱離基として Hantzsch エステルの利用^[9]、これら 3 つに限られている (**Scheme 5-3, A-C**)。



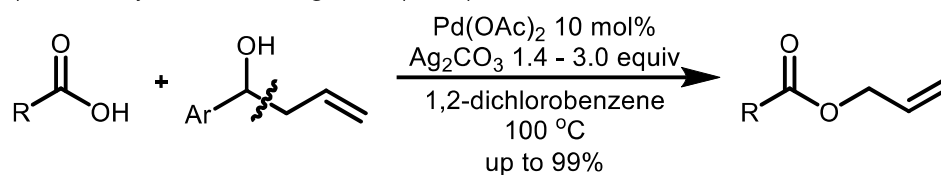
Scheme 5-2. シクロアルカン類や炭素-アリール基間の結合切断を利用した有機反応例

例えば、Kang や大島等の研究では、パラジウム触媒による 2 級ホモアリルアルコール類の炭素-炭素結合切断を介したアリル位官能基化が達成されている (**Scheme 5-3,**

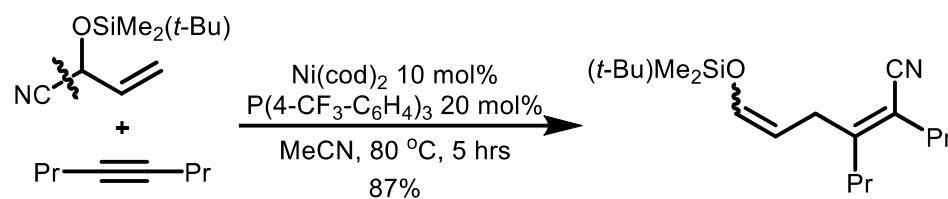
A) [7e]. アルコキシパラジウム種を形成した後に、六員環遷移状態を利用して炭素-炭素結合を切断し、同時に形成される π -アリルパラジウム錯体に対して求核種を導入する手法である。また、Nakao らは、Scheme 5-2 に示した報告例ではアリールシアノ基間の切断であったが、2 年後には sp^3 アルキルシアノ基間でも成功している (Scheme 5-3, B) [8b]。Hantzsch エステルは水素移動反応における還元剤として知られているが、近年ではフォトレドックス触媒と組み合わせることで、アルキル基の移動剤になることが報告され、注目を集めている [9]。Cheng らは、アルキル置換 Hantzsch エステルと α -ブロモカルボニル基質に対してイリジウム触媒/LED を用いることで、ベンジル位の炭素-炭素結合切断を進行させ、ケトン類の α 位アルキル化を達成している (Scheme 5-3, C) [9b]。しかしながら、いずれにしても不活性な炭素-炭素結合を切断する手法は非常に限られている。



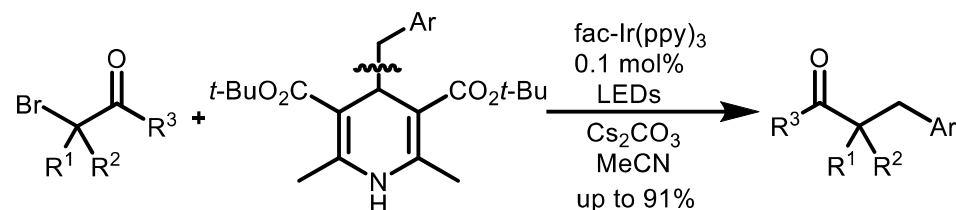
A) Retro-Allylation; Q. Kang et al. (2014) [7e]



B) Electronic strain; Y. Nakao et al. (2006) [8b]



C) Hantzsch ester (or nitrile); X. Cheng et al. (2016) [9b]

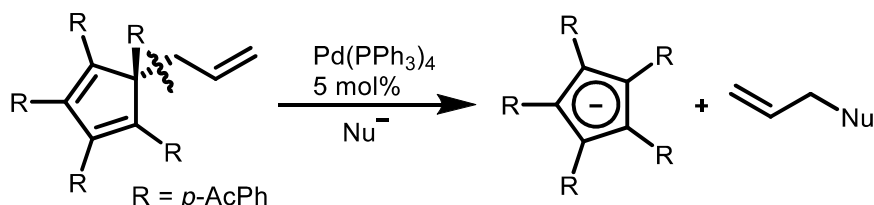


Scheme 5-3. 歪みのない炭素-炭素結合切断反応による sp^3 炭素のアルキル化

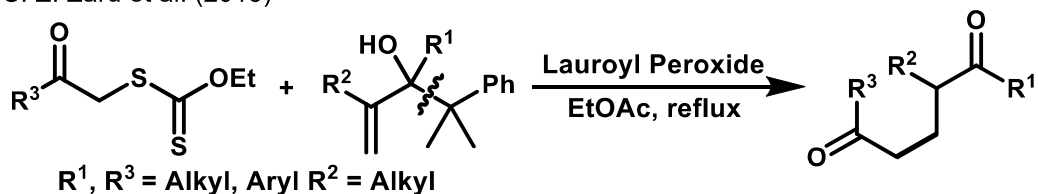
5.1.2. 歪みのない炭素-炭素結合切断を伴うアリル位アルキル化反応

前節でも一部紹介したが (**Scheme 5-3, A**)、アリル位の炭素-炭素結合は、炭素-炭素結合切断反応の分野において、歪みのない結合として研究されている^[7]。そもそもアリル位の炭素-炭素結合切断は、古くは Tsuji-Trost 反応^[10]の逆反応として知られている^[11]。即ち、アリル化合物が 0 価パラジウムと反応することで炭素-炭素結合切断を経由して π -アリルパラジウム錯体を形成する反応である。しかしながら、実際に分子設計の技術としての研究はほとんど進展しておらず、依然として炭素-炭素結合切断を利用したアリル位アルキル化の一般的な手法は確立していないのが現状である。この分野の最近の進展としては、Lambert ら^[12]や Zard ら^[13]による研究成果が挙げられる (**Scheme 5-4**)。Lambert らは、0 価パラジウム存在下、脱離基にシクロペンタジエニル基を用いることで、一般的な Tsuji-Trost アリル位アルキル化の逆反応を進行させている (**Scheme 5-4, 上段**)。脱離基がアニオンとして非常に安定であることが駆動力になる反応といえる。また、Zard らは、過剰量の過酸化ラウロイルをラジカル開始剤とすることで、金属を用いずにラジカル付加/炭素-炭素結合切断を達成している (**Scheme 5-4, 下段**)。この反応は、安定な官能基であるカルボニル基が形成されることが駆動力となっている。これら 2 つの報告例から、現段階では歪みのない炭素-炭素結合を切断するために、1) 安定した官能基形成、2) 安定なアニオン脱離基、のいずれかが必要であることがわかる。したがって、より広範な基質群に対応し得るこれら以外の反応特性を利用した新たなアリル位炭素-炭素結合切断反応を開発する必要があった。

T. H. Lambert et al. (2009) ^[12]



S. Z. Zard et al. (2013) ^[13]

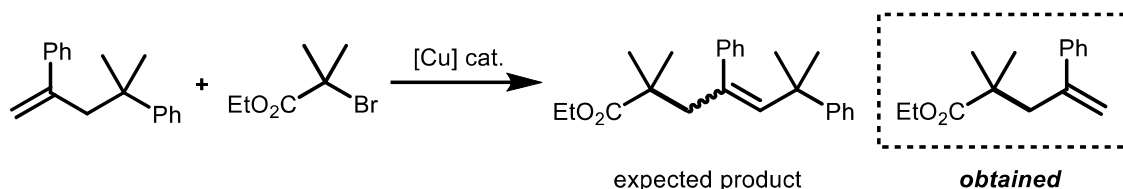


Scheme 5-4. 近年報告された炭素-炭素結合切断反応によるアリル位アルキル化

5.1.3. 作業仮説

ATRA 反応^[14]や ATRP 反応^[15]の分野において、銅塩と α -ブromoカルボニル化合物が反応することで、3 級アルキルラジカル種を与えることが知られている。我々の研究室における α -ブromoカルボニル化合物を炭素源としたラジカル反応開発の過

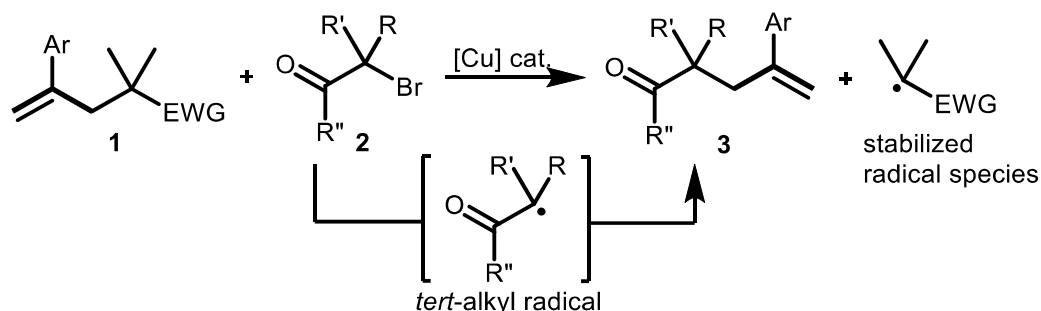
程において^[16]、クミル基を有する基質と α -ブロモカルボニル化合物を反応させたところ、期待された3級アルキル化生成物は得られず、炭素-炭素結合切断生成物が得られた (**Scheme 5-5**)。このことから、クミル基が非常に良い脱離基としてはたらいたと考えられる。



Scheme 5-5. クミル基を有したスチレン誘導体を用いた場合の反応

したがって、クミル基以外にも、ラジカル種が安定となるような脱離基を有するアリル化合物 **1** に対して3級アルキルラジカル種 (*tert*-alkyl radical) を反応させることで、歪みのない炭素-炭素結合切断を伴った3級アルキル化および新たな4級炭素の構築を実現できるのではないかと考え (**Scheme 5-6**)、様々な検討を行った。

Catalytic radical C-C bond cleavage



Scheme 5-6. 本研究内容

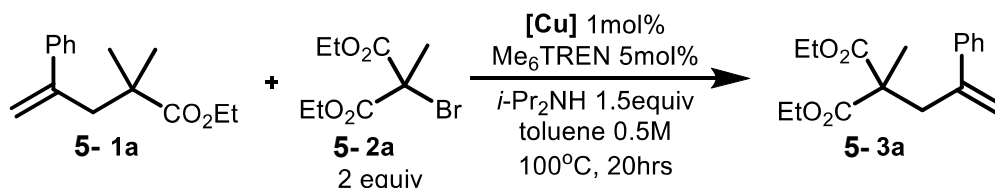
5.2. 結果と考察

5.2.1. 条件検討

作業仮説に則り、収率の向上を目指して様々な条件の検討を行った。はじめに銅触媒の検討を開始した (**Table 5-1**)。2価銅を中心に検討を行ったところ、銅(II)フタロシアニン(CuPc)を除いて、いずれも中程度の収率で所望の生成物 **3** を与えた (**Table 5-1, entry 1-6**)。また、一価銅として塩化銅(I) (CuCl) を *i*-Pr₂NH なしの条件下で用いたところ、25%と低収率を示した (**Table 5-1, entry 7**)。そもそも本反応では、一価銅と3級 α -ブロモカルボニル化合物が反応することで3級アルキルラジカル種と2価銅が形成されると仮定している。また、作業仮説から考えると、アミンは反応機構に関与していないように見えるが、アミンは2価銅の還元剤として加えている。これに

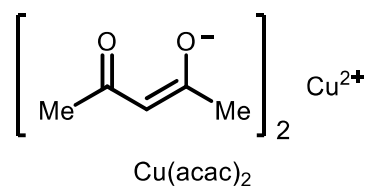
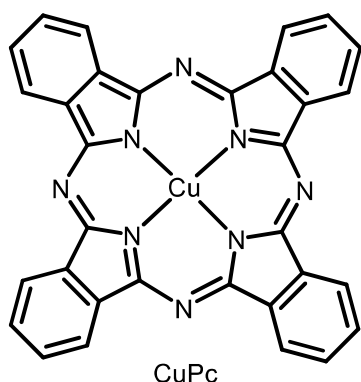
については、Weiss らにより、過剰量のアミンにより 2 価銅が還元され一価銅が形成されることが報告されている (Scheme 5-7, 上段)^[17]。したがって、entry 7 に関しては、一価銅である CuCl を用いる場合にアミンは必要ないはずであるため、*i*-Pr₂NH なしで反応を進行させている。以上の結果より、系中で発生させた一価銅のほうが反応に対して活性であることがうかがえ、最適な銅触媒に最も高収率を示した臭化銅(II) (CuBr₂) を設定して、塩基の検討に移った。

Table 5-1. 銅触媒検討



entry	[Cu]	NMR Yield [%]
1	CuO	57
2	Cu(acac) ₂	62
3	CuPc	5
4	CuBr ₂	68
5	CuF ₂	64
6	Cu(OAc) ₂	56
7 ^a	CuCl	25

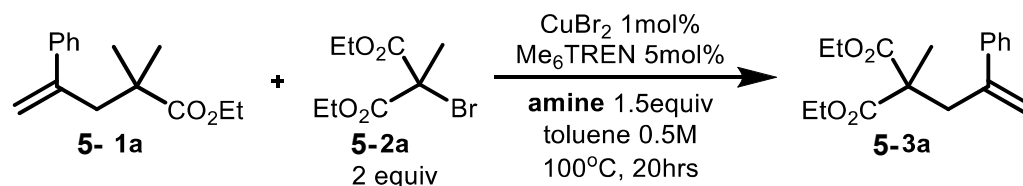
^aNo *i*-Pr₂NH.



第 2 級アミンを用いて検討を行ったところ、いずれも中程度の収率を示した (Table 5-2, entry 1-4)。また、第 3 級アミンとしてトリエチルアミン (Et₃N) を用いたところ、これも中程度の収率であった (Table 5-2, entry 5)。Et₃N は 2 価銅の還元に効果的である一方、そこで生じるラジカルカチオン種がアルキルラジカル種の水素化に寄与するために反応を阻害し、収率が向上しなかったと考えられる (Scheme 5-7, 下段)^[18]。したがって、2 価銅を還元しつつ、アルキルラジカル種に対しての水素化を起こ

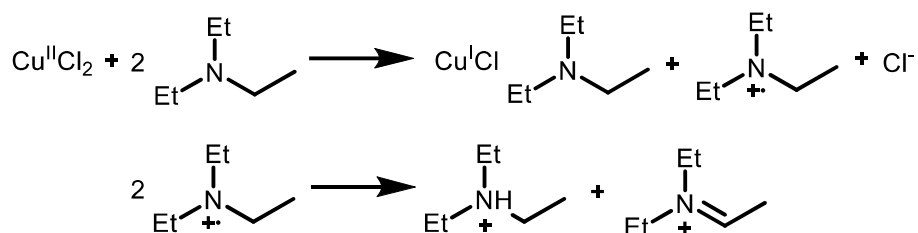
しにくいのが *i*-Pr₂NH だったと推測できる。以上の結果より、最適塩基を *i*-Pr₂NH として、配位子検討に移った。

Table 5-2. 塩基検討

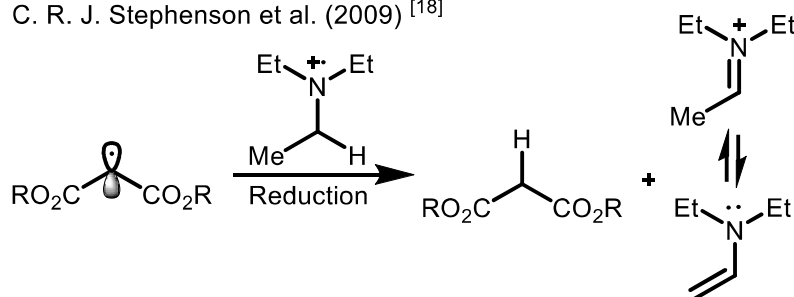


entry	amine	NMR Yield [%]
1	Cy ₂ NH	54
2	<i>i</i> -PrNHEt	56
3	<i>i</i> -BuNHMe	63
4	<i>i</i> -Pr ₂ NH	68
5	Et ₃ N	60

J. F. Weiss et al. (1964)^[17]



C. R. J. Stephenson et al. (2009)^[18]

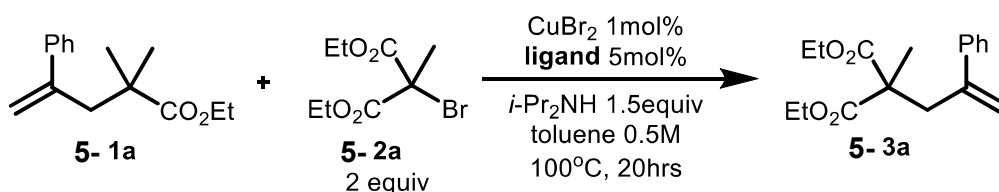


Scheme 5-7. 還元機構

3 座配位子である N, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジメチレントリアミン (PMDETA) では 14% と低収率であった (**Table 5-3, entry 1**) が、4 座配位子を検討したところ収率は向上し、N, N, N', N'', N''', N''''-ヘキサメチルトリエチレンテトラミン (HMTETA) で 28%、TPMA で 49%、Me₆TREN で 68% となった (**Table 5-3, entry 2-3, 5**)。配位子の種類によってラジカル発生効率が異なることが知られており、4 座配位子における

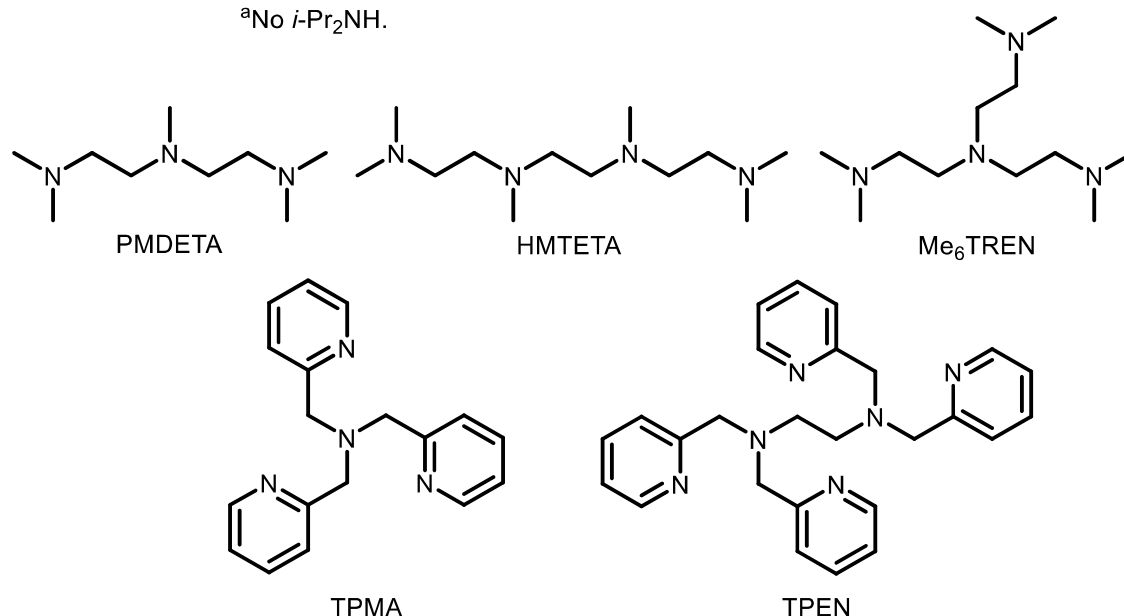
反応性は、Me₆TREN > TPMA > HMTETA とされている^[19]。この傾向は収率に大きく表れており、いかに効率よくラジカルを発生させるかが非常に重要といえる。六座配位子としてN,N,N',N'-テトラキス(2-ピリジルメチル)エチレンジアミン(TPEN)を用いた場合では収率の低下がみられ、余分な配位座は金属の電子密度を増加させるより、むしろ立体的に電子移動を阻害してしまった可能性がある(**Table 5-3, entry 4**)。最も高収率を示したMe₆TRENの当量を検討したところ、当量の増加は収率の低下につながるということが分かった(**Table 5-3, entry 6-7**)。この原因は、過剰なMe₆TRENがアミンとして作用することで、原料のブロモカルボニル基質由来の水素化体の生成が促進されるためである。したがって、次にMe₆TRENのみでアミンと配位子の両方の役割を担えるのではないかと考え、*i*-Pr₂NHを加えずに反応を進行させたが、収率は中程度に留まり、あまり効果的ではなかった(**Table 5-3, entry 8**)。この様に配位子の比率を多くした時、目的とする錯体(Cu : amine = 1 : 1)を得られず、異なる錯体(Cu : amine = 1 : 3)が得られるため、収率の低下を招いたと考えている。配位子を用いなかった場合は反応がほとんど進行しなかった(**Table 5-3, entry 9**)。以上の結果より、最適配位子をMe₆TRENとし、溶媒検討に移った。

Table 5-3. 配位子検討



entry	ligand	NMR Yield [%]
1	PMDETA	14
2	HMTETA	28
3	TPMA	49
4	TPEN	39
5	Me_6TREN	68
6	Me_6TREN (20 mol%)	9
7	Me_6TREN (30 mol%)	8
8 ^a	Me_6TREN (30 mol%)	43
9	none	trace

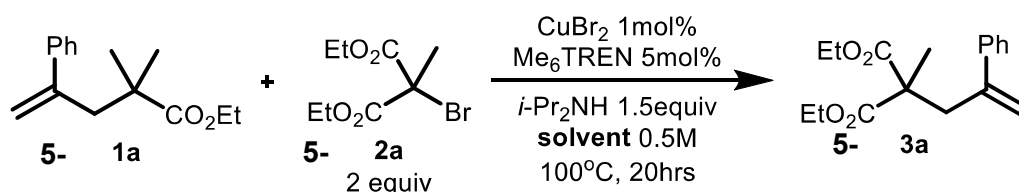
^aNo $i\text{-Pr}_2\text{NH}$.



エーテル系溶媒を検討したところ、シクロペンチルメチルエーテル (CPME) は低収率を示し、1,4-dioxane は比較的良好な収率を与えた (**Table 5-4, entry 1, 5**)。エーテル系溶媒は分子内に酸素原子を有しているため、その非共有電子対が銅に配位することで触媒機能を低下させたと考えている。1,4-dioxane は分子全体としては非極性であり、本反応は非極性溶媒のほうが適している可能性を示唆している。実際に N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) や MeCN といった極性溶媒では低収率を示している (**Table 5-4, entry 3, 6**)。MeCN もまた金属に配位することが知られているため、触

媒機能を低下させたと推測できる。プロトン性溶媒を用いた場合では、収率は30%程度に留まり、効果的でないことが分かった (Table 5-4, entry 4, 7)。系中の過剰なプロトン源は、ブロモカルボニル基質由来の水素化体の生成を促進してしまうと考えられる。非極性溶媒として toluene を用いたところ、68%と最も良好な収率を示した (Table 5-4, entry 8)。さらに、toluene を用いて濃度検討を行ったところ、0.25 M のとき47%、1 M のとき57%となり (Table 5-4, entry 9-10)、結果的に0.5 M が最も良いことが示された。以上の結果より、最適溶媒を toluene (0.5 M) とした。

Table 5-4. 溶媒検討



entry	solvent	NMR Yield [%]
1	CPME	30
2	CH ₂ Cl ₂	48
3	DMF	36
4	2-propanol	34
5	1,4-dioxane	54
6	MeCN	26
7	HO(CH ₂) ₂ OH	36
8	toluene	68
9	toluene (0.25 M)	47
10	toluene (1 M)	57

次に我々は、Fu らの研究^[20]を参考に、共触媒の存在によってスチレン類の2重結合末端およびブロモカルボニル基質の反応部位を接近させることができるのではないかと考えた (Figure 5-1)。

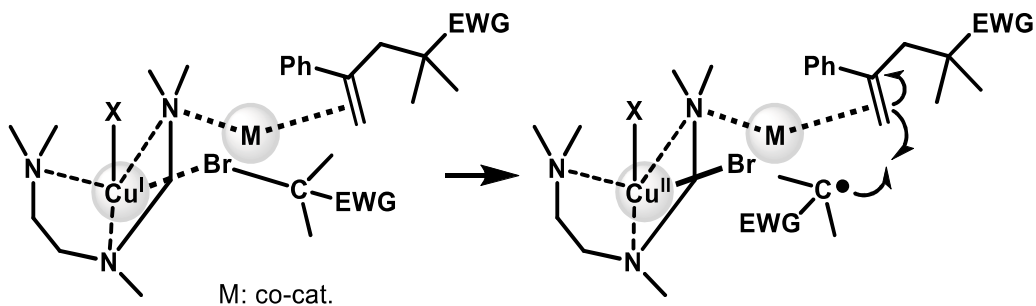
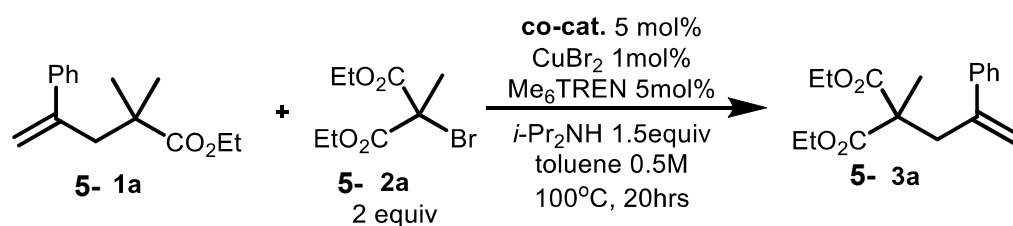


Figure 5-1. 共触媒による反応部位接近モデル

そこで、パラジウム、白金、ニッケル、ルテニウムといった金属を添加することで収率向上を目指した (**Table 5-5**)。収率の上下はあるが、いずれにおいても期待した成果はみられなかった (**Table 5-5, entry 1-8**)。副生成物に関しても、これまで観察されたことのない化合物が得られるといったことはなく、単に反応に関与していない、もしくは電子移動を阻害したと推測される。したがって、この仮説は今のところ実現できておらず、共触媒は加えない方が良いという結果に至った (**Table 5-5, entry 9**)。

Table 5-5. 共触媒検討



entry	co-cat.	NMR Yield [%]
1	Pd(acac) ₂	18
2	Pd ₂ (dba) ₃	24
3	Pd(PPh ₃) ₄	39
4	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	51
5	K ₂ PtCl ₂	49
6	Ni(cod) ₂	24
7	Ru(PhH)(MeCN) ₃ PF ₆	22
8	PdCl ₂ (Ph ₃ POPPh ₃)	54
9	none	68

続いて、本反応の平衡の詳細を改名するため、ガスクロマトグラフィー (GC) を利用して1時間ごとに反応を追った (**Figure 5-2**)。なお、内標にはテトラデカンを用いている。まず原料からみてみると、 α -ブロモカルボニル基質 **5-2a** およびスチレン基質 **5-1a** は、反応開始後 10 時間まで勢いよく消費され、次第にその消費率は緩やかとなっていることが分かる。一方で、所望の生成物である **5-3a** は反応開始後 10 時間までは順調に生成されているが、それ以上反応時間を延ばすと、どういうわけか消費されてしまうことが分かった。生成物が反応条件に耐え切れず分解しているのかもしれないが、現段階では解明できていない。また、反応経過に伴い、原料の α -ブロモカルボニル基質由来の水素化体 **2a-H** が徐々に生成していく様子も観察できた。単位時間あたりの収率を求めていないため、グラフに縦軸で単純な量の比較はできないが、NMR で無い表との比率を見る限り 20h の段階で原料 **5-1a** はほとんど消失しており、生成物と原料の収支が合わないことがわかっている。以上の結果から、生成物 **5-3a** の生成が最大となる 10 時間を本反応の反応時間に設定し、再度反応条件の当量に関して調整を行った (**Table 5-6**)。なお、再現性の観点から、銅触媒は 1 mol % から 5 mol % に増やして検討を行った。

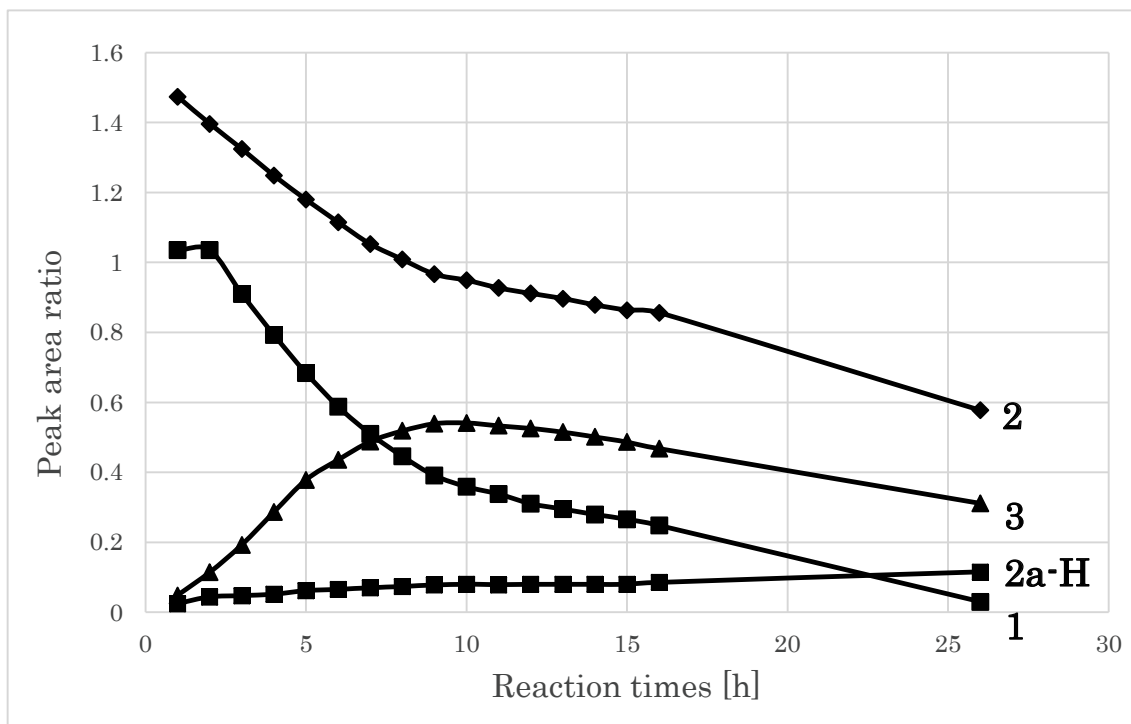
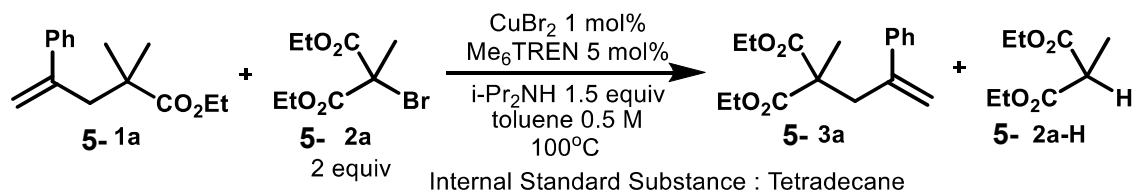
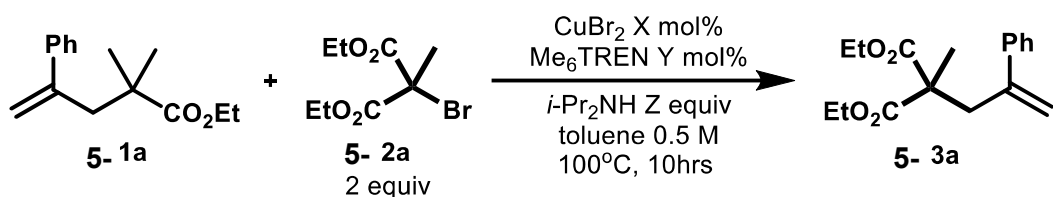


Figure 5-2. GC を用いた反応経過観察

はじめに、銅触媒の当量検討を行った (Table 5-6, entry 1-4)。5 mol% から 100 mol% まで調査したが、当量の増加は反応系を複雑にし、10-100 mol% の場合は解析不可能であった (Table 5-6, entry 1-4)。次に、配位子の当量検討を行ったところ、10 mol% のときに単離収率 72% と良好に反応が進行した (Table 5-6, entry 5)。当量を増加させると、収率は低下傾向を示した (Table 5-6, entry 6-8)。やはり、アミン系配位子の増加は原料由来の水素化体生成を促進してしまうために低収率になったと推測できる。最後にアミン塩基の当量検討を行った (Table 5-6, entry 9-11)。アミン塩基の役割は 2 価銅の還元であり、必要以上に当量を増加させると、水素化体生成の原因となる。したがって、添加量を必要最小限に抑えるため 0.5-1 当量を検討したが、収率は低下した。本反応においては、5 mol% の 2 価銅を十分に還元するには 1.5 当量もの過剰な *i*-Pr₂NH が必要であるという結果になった。

Table 5-6. 触媒、配位子およびアミン塩基の当量検討 (単離収率)



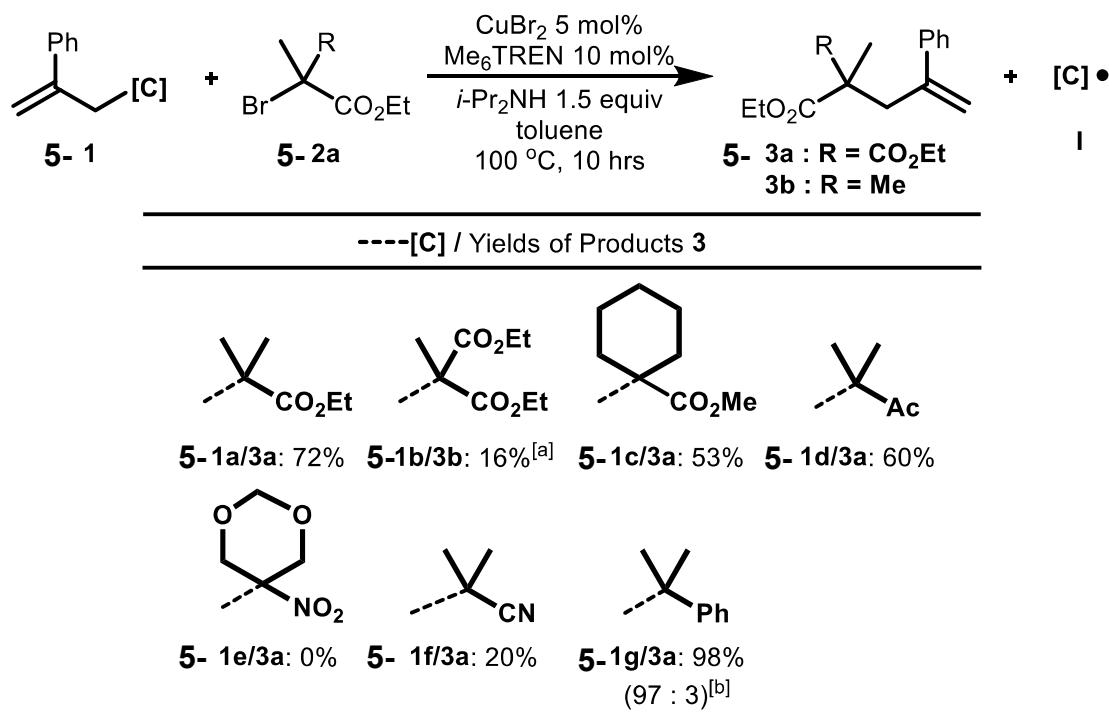
Entry	X	Y	Z	NMR Yield [%]
1	5	5	1.5	29
2	10	5	1.5	ND
3	50	5	1.5	ND
4	100	5	1.5	ND
5	5	10	1.5	67 (72)
6	5	20	1.5	45
7	5	25	1.5	46
8	5	50	1.5	18
9	5	10	0.5	49
10	5	10	0.75	32
11	5	10	1	36

5.2.2. 脱離基の効果について

最適化された反応条件を用いて、脱離基の効果进行调查した (Table 5-7)。本反応における大きな問題点の一つとして、生成した炭素ラジカル種 **I** が生成物 **5-3** と反応し、逆反応によって出発物 **5-1** が得られてしまうことが挙げられる。それ故に、**5-2a** を過剰量用いることが生成物 **5-3** を収率良く得るために効果的と考えられる。ラジカルの開裂における炭素ラジカル種の極性効果について議論することは非常に困難であるが²¹、私は生成する炭素ラジカル種 **I** の安定性が炭素-炭素結合切断反応を円滑に進行させるために重要であると推測した。結果として、まず **5-1a** のようなモノエステル基質を用いると反応は良好に進行し、生成物 **5-3a** を 72% で与えた (Table 5-7, **1a**)。しかし、脱離基がジエステル基質で導入する基質がモノエステル基質の場合、収率は 16% と反応があまり進行しないことを確認した (Table 5-7, **1b/3b**)。理由はマロン酸エステルとモノエステルのラジカルの安定性を比較した時、マロン酸エステルの方がより安定なため、系中のラジカル濃度が導入したアルキル基より高くなったため、目的の反応が進行しなかったのではないかと考えた。シクロヘキシル基を有する場合には 53% と中程度の収率を示し (Table 5-7, **1c**)、また、エステル基質のみならずアセチル基質でも 60% の収率で反応を進行させることに成功した (Table 5-7, **1d**)。しか

しながら、ニトロ基を有する場合は反応が全く進行しなかった (**Table 5-7, 1e**)。生成するラジカル種はニトロ基により強く安定化を受けると考えられるが、それ故にそのラジカル種の系中での濃度が大きくなることで、逆反応が優先的に進行している可能性がある。また、シアノ基を有する場合においても、収率は 20%に留まった (**Table 5-7, 1f**)。脱離基としてクミル基 **5-1g** を用いた場合、生成物 **5-3a** とともに、 α -メチルスチレンの副生を観察した。この α -メチルスチレンは **5-2a** 由来の 3 級ラジカル種と反応することで、生成物 **3a** (**エキソ体**) とその異性体 (**エンド体**) を生成すると考えられ^[22]、実際に収率 98% (エキソ : エンド = 97 : 3) で得られている (**Table 5-7, 1g**)。この結果から、クミル基の高い反応性は、それ自体の優れた脱離能 (高い安定性) と α -メチルスチレンの生成に起因していると推測できる。なお、クミル基以外の基質に関しては、アクリレートのような対応する α, β -不飽和化合物の副生は観察できなかった (**Table 5-7, 1a-1f**)。詳細は不明であるが、迅速に重合反応が進行してしまったのではないかと考えている。ここで最適な脱離基はクミル基であるが、誘導体の原料合成が行えなかったため、次点のモノエステル **5-1a** を用いて検討を行なった。

Table 5-7. 炭素脱離基の効果



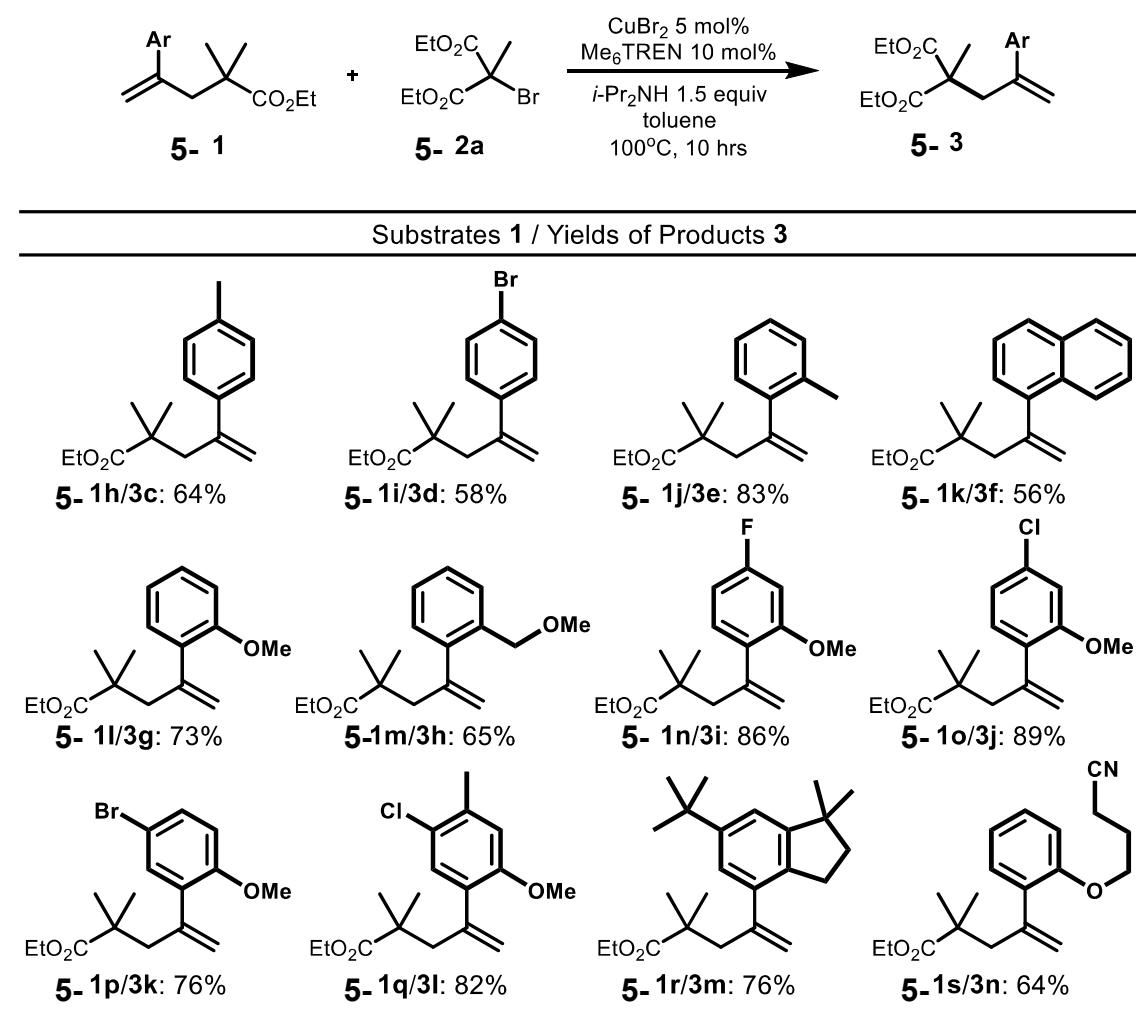
[a] Reaction with BrMe₂CCO₂Et (**2b**) instead of **2a**.

[b] The ratio of isomers (exo and endo olefins).

5.2.3. スチレン基質の置換基効果について

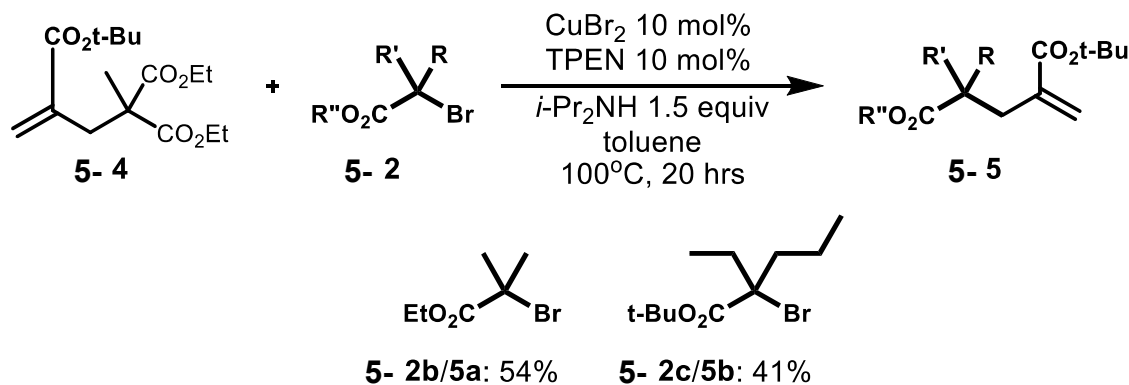
次に、スチレン基質の置換基効果を調査した (Table 5-8)。パラ位に電子供与性基や電子求引性基を有する場合、反応は中程度の収率で進行した (Table 5-8, 3c-3d)。収率は中程度ながらも、**5-3c** および **5-3d** の収率に差がないことから、電子供与・求引性基に対してのある程度の許容性がうかがえる。オルト位にメチル基を有している基質を用いたところ、反応は良好に進行し、83%で所望の生成物 **5-3e** を与えた (Table 5-8, 3e)。しかしながら、ナフチル基を有していた場合は、反応は56%の収率に留まった (Table 5-8, 3f)。オルト位にメトキシ基やメトキシメチル基を有する場合は、比較的良好的な収率を与えた (Table 5-8, 3g-3h)。オルト位の置換基が及ぼす影響について、現段階では明らかにされていないが、ラジカル中間体がオルト位の置換基からの超共役により安定化を受けることが重要なのではないかと推測している。芳香環上に電子供与性基および電子求引性基の両方を配置した場合、反応はいずれにおいても良好に進行し、特に **5-3j** は89%と非常に高い収率を示した (Table 5-8, 3i-3l)。これらの結果から、本反応のスチレン基質は、適度な電子密度を有していることが重要であると示唆される。立体的に嵩高い基質も十分に許容し、76%の収率で所望の生成物が得られた (Table 5-8, 3m)。また、反応性に富むシアノ基を有する場合においても、反応に影響はなく、64%の収率で進行した (Table 5-8, 3n)。

Table 5-8. スチレン基質の置換基効果



5.2.4. アクリレート誘導体との反応

続いて、電子不足なアクリレート誘導体が本反応に適用可能であるかどうかを調査した (Scheme 5-8)。アクリレート誘導体 **4** に対して α -ブロモカルボニル化合物 **2b** もしくは **2c** を反応させると、炭素-炭素結合切断反応が進行し、中程度の収率ではあるが、それぞれ対応する生成物が得られることを見出した (Scheme 5-8, 5a-b)。したがって、アクリレート誘導体にも本反応は適用可能である。なお、アクリレート誘導体を用いる場合は、配位子を Me_6TREN から TPEN に変更し、また、 CuBr_2 を 10 mol %、 TPEN を 20 mol % に増量する必要がある。

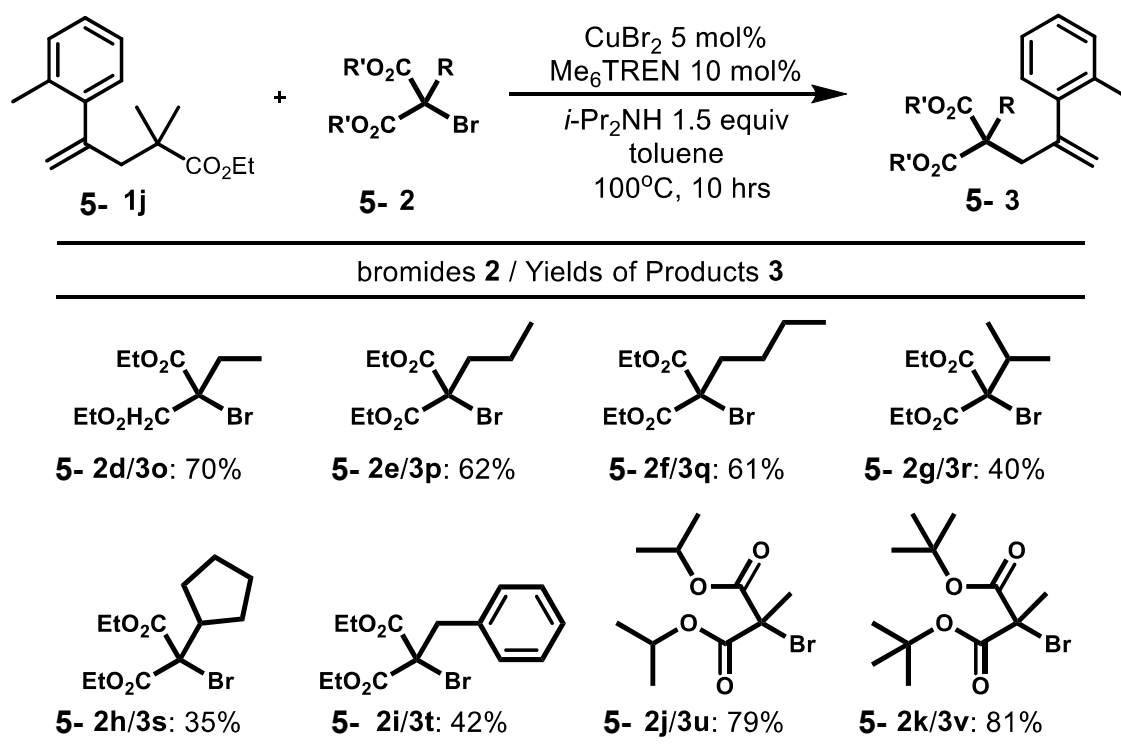


Scheme 5-8. アクリレート誘導体 4 との反応

5.2.5. α -ブロモカルボニル基質の反応性

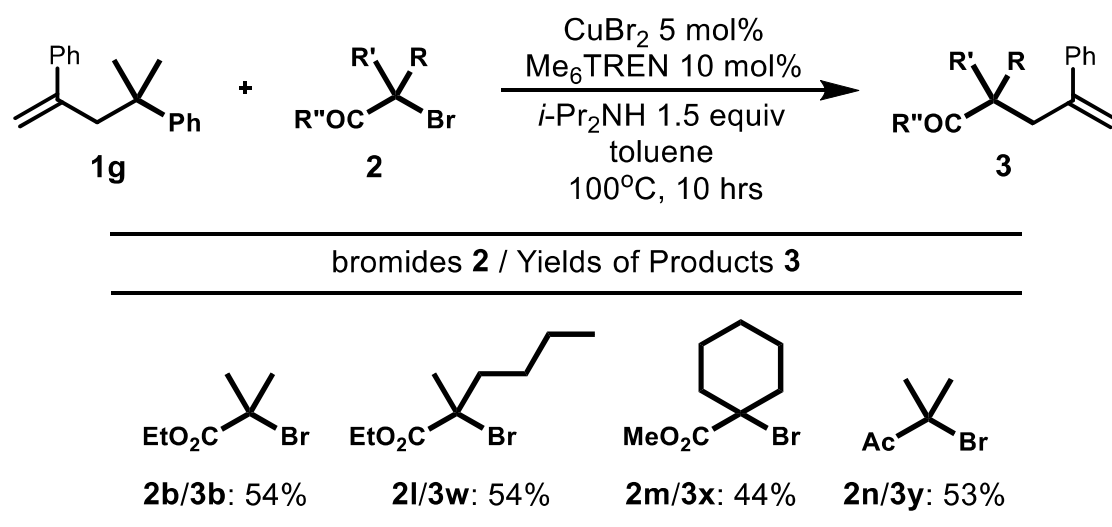
α -ブロモカルボニル基質の反応性を調査したところ、まずアルキル基の直鎖を一炭素ずつ増炭していくと、収率は低下する傾向がみられた (Table 5-9, 3o-3q)。さらに、イソプロピル基やシクロペンチル基、ベンジル基といった嵩高い置換基を有している場合も、先ほどの傾向通りで低収率に留まった (Table 5-9, 3r-3t)。これらの結果から、本反応では、 α -ブロモカルボニル化合物のアルキル基の嵩高さが収率に大きく影響すると考えられる。特に、シクロペンチル基やベンジル基を有している場合では、反応後の GC-MS 分析の結果、 α -ブロモカルボニル基質の臭素原子が水素原子に置き換わった基質が多く生成していることが確認でき、立体的に大きくなると 2 重結合へのラジカル付加反応に優先して水素化反応が進行してしまうと推測できる。次に、エステル側の立体がどの程度収率に影響を及ぼすかを調べるため、イソプロピルエステルおよび *tert*-ブチルエステルを有する基質を用いて反応を行った。結果として、いずれにおいても 8 割程度の収率を与えたため、エステル側の嵩高さは反応に影響しないことが示唆された (Table 5-9, 3u-3v)。

Table 5-9. α-ブロモカルボニル基質の反応性



導入する基質として、2つのエステル基を有するα-ブロモカルボニル化合物**2**は良い基質であるが、エステル基を一つしか有していない場合は不活性であった (**Table 5-7, 1b/3b**)。 **Table 5-7** の結果から、クミル基は本反応において非常に良い脱離基であると考えられる。したがって、このクミル基を有するスチレン基質**5-1g**を用いることで不活性なモノエステル基質**2**の導入が可能ではないかと考え、実験を行った (**Table 5-10**)。その結果、中程度の収率ではあるが、対応する所望の生成物が得られた (**Table 5-10, 3b-3x**)。さらに、エステル基質だけではなく、アセチル基質の導入にも成功した (**Table 5-10, 3y**)。やはり、炭素脱離基の脱離能の高さは、本反応を効率良く進行させるために非常に重要であるといえる。

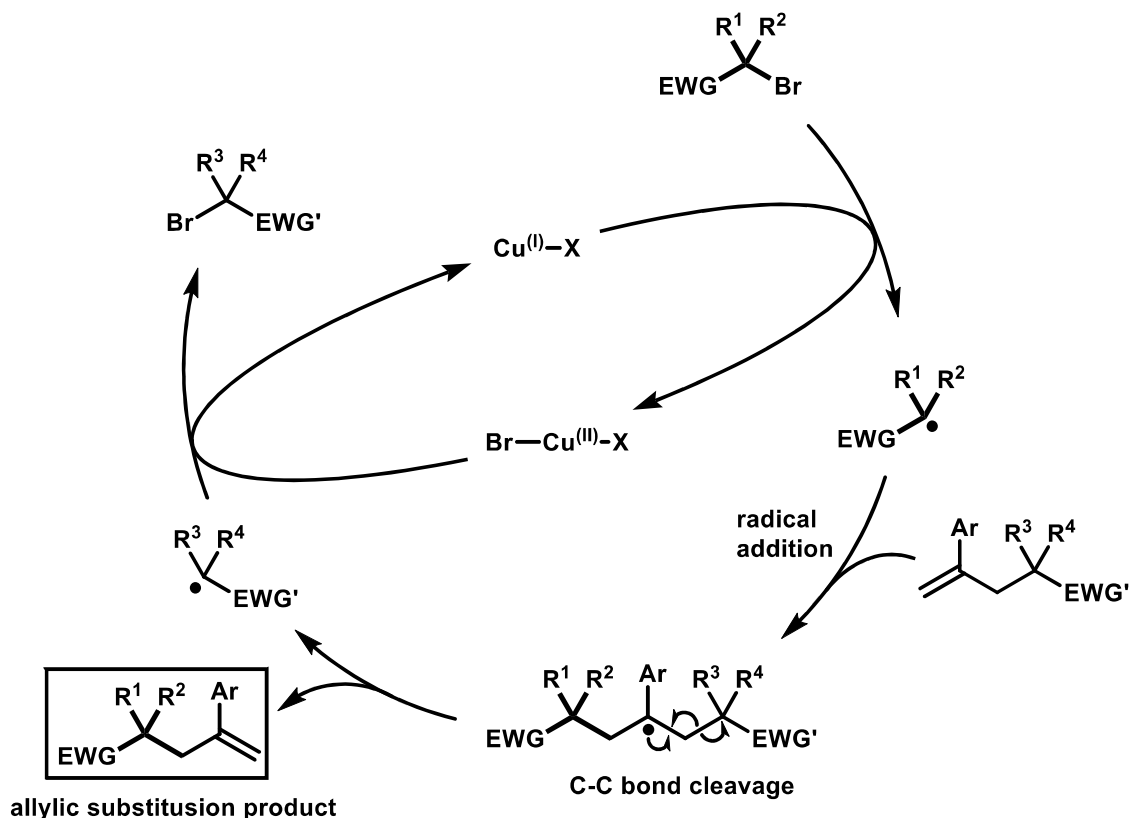
Table 5-10. クミル基を脱離基として用いることによる不活性な基質の導入



5.2.6. 推定される反応機構

本反応の考えられる反応機構を **Scheme 5-9** に示す。まず、一価銅と α -ブロモカルボニル基質が反応することで3級アルキルラジカル種が生成する。続いてスチレン基質の2重結合末端に付加することでラジカル中間体を形成し、ホモリティック開裂によって所望の3級アルキル化生成物を与える。また、脱離したアルキルラジカルが2価銅と反応することで一価銅が再生し、触媒サイクルが完成すると考えられる。この反応は脱離基と銅触媒のラジカル発生効率と用いるハロゲンのラジカル発生効率が反応性に大きく影響を与えていると考えている。脱離したアルキルラジカルが酸化されず長い時間系中に存在すると、戻りの反応が進行し、原料に戻ってしまう。そのため、用いるハロゲン体、脱離基によって配位子の調整が必要になってくるのは無いかと考えている。上記の理由から、銅触媒は系中に余分なアルキルラジカルを存在させないために必要であり、AIBNのような開始剤で反応をおこなった場合、そのラジカルの寿命の短さや、脱離基のアルキルラジカルの処理に問題が生じ、反応がうまく進行しないのでは無いかと考えている。

また、生成物側に平衡を偏らせるために、用いるハロゲンの量を多くしても、収率が低下する傾向がみられた。理由はわからないが、おそらく系中のハロゲン化物の濃度が増えたことで、同様にラジカル濃度も増え、反応制御ができなくなり、副反応（ポリマー化やダイマー化）が進行したのでは無いかと考えた。



Scheme 5-9. 推定される反応機構

5.3. 結論

医薬品や機能性材料分子は少し骨格が異なるだけで、全く異なる性質を示す。しかしながら、同じような骨格を有していても全く違う原料、違う反応経路を用いなければならず、大きな手間である。しかし、自在に炭素-炭素結合を切断し、目的の炭素官能基を導入できるようになれば、既存の合成経路で医薬品や機能性材料分子の母骨格を合成し、最後の反応段階で、炭素-炭素結合の系列を伴った目的の炭素官能基導入を行うことで、非常に短い反応段階で合成が行える。このように不必要な炭素官能基を全く別の炭素官能基に入れ替えることができれば、理想的な合成経路の設計が出来る。合成化学において、革新を与えることができる。そこで、私は高活性な反応種であるラジカル種に着目し、それを制御することで、目的の炭素結合が切断できないかと考えた。従来、炭素-炭素結合の開裂反応は、ひずみや極性を利用した反応が報告されていた。それらを用いない方法として注目を集めているのが逆アリル化である。様々な脱離基での報告例が上がっているが、どれも脱離基の安定性に依存している。今回、銅触媒を用いることで、歪みのないアリル位炭素-炭素結合をラジカル的に切断する反応を開発した。実験結果から、歪みのない炭素-炭素結合切断により新たな C(sp³)-C(sp³)結合を形成するためには、1) 導入する α-ラジカル種のアルキル基が立体的に込み合っていないこと、2) 脱離する炭素ラジカル種が安定であること、といった条件

が必要である。また、基質検討の結果としては、理由はわからないが、芳香環の *o*-位に官能基を有する場合、収率が向上する傾向が見られた。今後の課題としては、*o*-位に官能基がある時に収率が向上する理由の解明と導入できる炭素官能基のさらなる調査や、また、脱離基の許容性、詳細な機構研究が必要といえる。現状では、まだ別の合成法で示した生成物を合成した方が簡便であるレベルであるが、この知見を基に今後はより単純な骨格、つまり *t*Bu を脱離基とした反応を目標に研究へ繋げていく。今後は脱離した官能基を利用した反応系の開発が行えればアトムエコノミーの観点から、原子効率の良い反応系が開発出来ると考えている。

5.4. 参考文献

- [1] a) Murakami, M.; Ito, Y.; *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 97; b) Rybtchinski, B.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 870; c) Park, Y, J.; Park, J.-W.; Jun, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222; d) Murakami, M.; Matsuda, T.; *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1100; e) Liu, H.; Feng, M.; Jiang, X. *Chem. - Asian J.* **2014**, *9*, 3360; f) C–C Bond Activation; Dong, G., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, **2014**; Vol. 346; g) Li, H.; Shi, Z.-J. In *Homogeneous Catalysis for Unreactive Bond Activation*; Shi, Z.-J., Ed.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, U.K., **2014**; p 575; h) Souillart, L.; Cramer, N.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9410; i) Kondo, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1232; j) Cleavage of Carbon–Carbon Single Bonds by Transition Metals; Murakami, M.; Chatani, N. Ed.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, U.K., **2016**; k) Fumagalli, G.; Stanton, S.; Bower, J, F. *Chem. Rev.* **2017** DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00599.
- [2] Selected papers on C-C bond cleavage reaction: a) Morioka, T.; Nishizawa, A.; Furukawa, T.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1416; b) Chen, P.-H.; Billett, B, A.; Tsukamoto, T.; Dong, G. *ACS Catal.* **2017** *7*, 1340; c) Masuda, Y.; Hasegawa, M.; Yamashita, M.; Nozaki K.; Ishida, N.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7142; d) Murakami, M.; Amii, H.; Ito, Y. *Nature* **1994**, *370*, 540.
- [3] Aïssa, C.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14836
- [4] a) Nakao, Y.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13904; b) Terao, Y.; Wakui, H.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10407.
- [5] a) K. B. Wiberg, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229-234; b) C. H. F. Tipper, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2045-2046; c) P. R. Khoury, J. D. Goddard, W. Tam. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103–8112.
- [6] a) Chen, F.; Wang, T.; Jiao, N. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8613; b) Ruhland, K, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2683; c) Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9423; d) Murakami, M.; Matsuda, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1100; e) Souillart, L.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9410.

- [7] a) Kondo, T.; Kodoi, K.; Nishinaga, E.; Okada, T.; Morisaki, Y.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5587; b) Hayashi, S.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2210; c) Yorimitsu, H.; Oshima, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 778; d) Hayashi, S.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12650; e) Wang, Y.; Kang, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4190.
- [8] a) Jun, C.-H.; Lee, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 880; b) Nakao, Y.; Yukawa, T.; Hirata, Y.; Oda, S.; Satoh, J.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7116; c) Mahoney, S, J.; Lou, T.; Bondarenko, G.; Fillion, E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3474.
- [9] a) Li, G.; Chen, R.; Wu, L.; Fu, Q.; Zhang, X.; Tang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8432; b) Chen, W.; Liu, Z.; Tian, J.; Li, J.; Ma, J.; Cheng, X.; Li, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12312; c) Gutiérrez-Bonet, Á.; Tellis, J, C.; Matsui, J, K.; Vara, B, A.; Molander, G, A. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8004; d) Nakajima, K.; Nojima, S.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14106.
- [10] a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron. Lett.* **1965**, 4387; b) Trost, B, M.; Fullerton, T, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292.
- [11] a) Nilsson, Y., I, M.; Andersson, P, G.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6609; b) Vicart, N.; Gore', J.; Cazes, B. *Synlett* **1996**, 850; c) Bricout, H.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1053; d) Vicart, N.; Gore', J.; Cazes, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11063; Nickel-catalyzed allylic C-C cleavage: e) Hayashi, S.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12650.
- [12] Fisher, E, L.; Lambert, T, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4108.
- [13] a) Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S, Z. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1237; b) Debien, L.; Zard, S, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3808.
- [14] a) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921; b) Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3689; c) Pintauer, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2449; d) Muñoz-Molina, J, M.; Belderrain, T, R.; Pérez, P, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3155; e) Shimkin, K, W.; Watson, D, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2278; See a recent ATRA with alkyl halides: f) Wallentin, C.-J. ; Nguyen, J, D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, R, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.
- [15] a) Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1087; b) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T.; *Catal. Rev.* **2010**, *52*, 1.
- [16] a) Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Sakashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372; b) Nishikata, T.; Ishida, S.; Fujimoto, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10008; c) Yamane, Y.; Miyazaki, K.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7418; d) Nakamura, K., Nishikata, T. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1049.
- [17] Weiss, J, F.; Tollin, G.; Yoke, J, T. *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 1344.
- [18] a) Narayanam, J, M, R.; Tucker, J, W.; Stephenson, C, R, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756; b) Tucker, J, W.; Narayanan, J, M, R.; Krabbe, S, W.; Stephenson, C, R, J. *Org. Lett.*

- 2010**, *12*, 368; c) Furst, L.; Matsuura, B, S.; Narayanam, J, M, R.; Tucker, J, W.; Stephenson, C, R, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104.
- [19] a) Tang, W.; Kwak, Y.; Braunecker, W.; Tsarevsky, N, V.; Coote, M, L.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10702; b) Tang, W.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 4953; c) Tsarevsky, N, V.; Matyjaszewski, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2270.
- [20] Jiang, Y.; Zhang, Q.; Yu, H.-Z.; Fu, Y. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1414.
- [21] a) Vleeschouwer, F, D.; Speybroeck, V, V.; Waroquier, M; Geerlings, P.; Proft, F, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2721; b) Fischer, H.; Radom, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340; c) Dobbeleer, C, D.; Pospíšil, J.; Vleeschouwer, F, D.; Proft, F, D.; Markó, I, E. *Chem. Commun.* **2009**, 2142.
- [22] Nishikata, T.; Nakamura, K.; Itonaga, K. ; Ishikawa, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5816.

5.5. 実験項

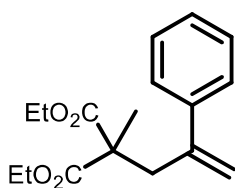
1. General procedures

General Information

All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses precoated Kieselgel 60 F254 plates (Merck, 0.25 mm thick) were used; for column chromatography Silica *Flash*® P60 (SiliCycle, 40-63 μm) was used. Visualization was accomplished by UV light (254 nm), ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained using a JEOL 400 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for ^1H NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard $\delta = 7.26$) in CDCl_3 , unless otherwise noted. Chemical shifts for ^{13}C NMR were expressed in parts per million in CDCl_3 as an internal standard ($\delta = 77.16$), unless otherwise noted. High resolution mass analyses were obtained using an ACQUITY UPLC/ TOF-MS for ESI. Anhydrous toluene was purchased from Kanto Chemical Co., Ltd. Other chemicals were purchased from TCI, Aldrich and Wako and directly used from the bottles.

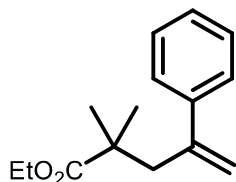
Typical Experimental Procedure for C-C cleavage

Cu salt (0.05 mmol), ligand (0.1 mmol), and **5-2** (0.50 mmol) were sequentially added under air to a dram vial equipped with a stir bar. **5-1** (1.0 mmol), amine (0.75 mmol), and dried toluene (1.0 mL) were added by syringe, and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere [charged by general N_2 (99.95%) gas flow] for 20 h at the temperature, as shown in the tables. After this time, the contents of the flask were filtered through a plug of silica gel and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc to afford the product **3**. Further purification was carried out by using GPC.



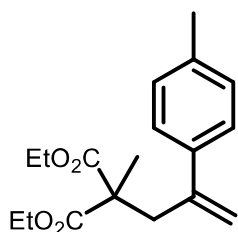
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μL), **5-1a** (0.50 mmol, 116 mg), CuBr_2 (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*- Pr_2NH (0.75 mmol, 106 μL), Me_6TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 $^\circ\text{C}$, yielded the product **5-3a** (104 mg, 72%).

Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.21 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 5.18 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.13-7.25 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13.89, 19.88, 40.47, 53.46, 61.15, 118.35, 126.96, 127.57, 128.15, 141.86, 144.73, 171.95.



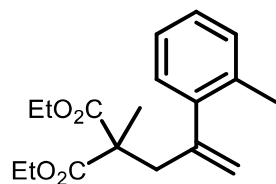
Following the general procedure above, using **5-1g** (1.0 mmol, 148 μ L), **5-2b** (0.50 mmol, 118 mg), CuBr₂ (0.05 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 105 μ L), Me₆TREN (0.05 mmol, 13.5 μ L), and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3b** (63 mg, 54%).

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (s, 6H), 1.09-1.12 (t, *J* = 7.17 Hz, 3H), 2.79 (s, 2H), 3.71-3.75 (q, *J* = 7.17 Hz, 2H), 5.05 (d, *J* = 1.80 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 1.80 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.02, 25.57, 42.54, 45.91, 60.24, 117.11, 126.88, 127.40, 128.20, 142.51, 146.34, 177.42.



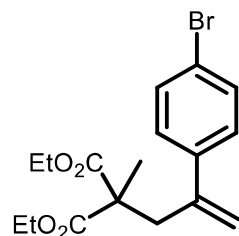
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μ L), **5-1h** (0.50 mmol, 123 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μ L), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μ L) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3c** (98 mg, 64%).

Colorless oil. IR (neat) ν 3083, 2981, 1728, 1445, 1236, 1107 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.91, 19.92, 21.11, 40.39, 53.58, 61.15, 117.55, 126.80, 128.84, 137.29, 138.98, 144.55, 172.03; HRESIMS calcd. for C₁₈H₂₄O₄Na(M+Na⁺): 327.1572 found: 327.1576.



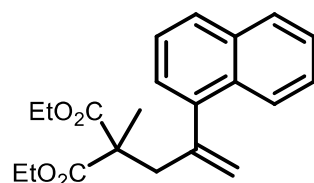
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μ L), **5-1i** (0.50 mmol, 123 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μ L), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μ L) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3d** (127 mg, 83%).

Colorless oil. IR (neat) ν 2980, 1728, 1446, 1234, 1103 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 5.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.90, 19.86, 20.21, 42.59, 53.17, 61.20, 120.12, 125.43, 127.22, 129.12, 130.27, 135.29, 141.87, 144.96, 171.97; HRESIMS calcd. for C₁₈H₂₄O₄Na(M+Na⁺): 327.1572 found: 327.1573.



Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μ L), **5-1j** (0.50 mmol, 155 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μ L), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μ L) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3e** (107 mg, 58%).

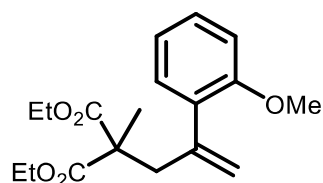
Colorless oil. IR (neat) ν 3083, 2981, 1726, 1445, 1236, 1107 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.26 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.95-4.02 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.17-7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.96, 19.97, 40.39, 53.51, 61.33, 119.02, 121.61, 128.67, 131.32, 140.85, 143.71, 171.90; HRESIMS calcd. for C₁₇H₂₁O₄BrNa(M+Na⁺): 391.0520 found: 391.0525.



Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μ L), **5-1k** (0.50 mmol, 141 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μ L), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μ L) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3f** (96 mg, 56%).

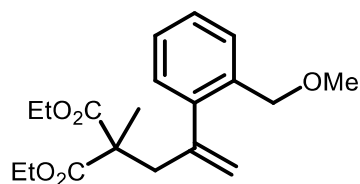
Colorless oil. IR (neat) ν 3055, 2980, 1726, 1445, 1240, 1105 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.31 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.89-3.95 (m, 2H), 5.21 (s,

1H), 5.41 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.76-7.81 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13.91, 20.04, 40.47, 53.71, 61.25, 118.92, 125.52, 126.05, 126.33, 127.70, 127.84, 128.26, 132.94, 133.32, 139.25, 144.64, 172.07; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}(\text{M}+\text{Na}^+)$: 363.1572 found: 363.1573.



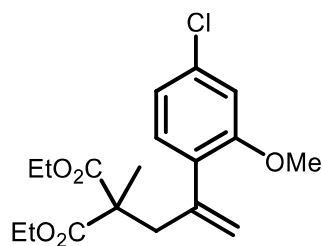
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μL), **5-11** (0.50 mmol, 131 mg), CuBr_2 (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*- Pr_2NH (0.75 mmol, 106 μL), Me_6TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 $^\circ\text{C}$, yielded the product **5-3g** (116 mg, 73%).

Pale yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.31 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.90-3.96 (m, 2H), 5.12 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.87 (dt, $J=1.0$ and 7.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=1.6$ and 7.4 Hz, 1H), 7.21 (dt, $J=1.7$ and 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.05, 19.95, 41.24, 53.45, 55.59, 61.18, 110.50, 120.25, 120.60, 128.92, 130.87, 131.55, 144.26, 156.90, 172.29; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}(\text{M}+\text{Na}^+)$: 343.151 found: 343.1521.



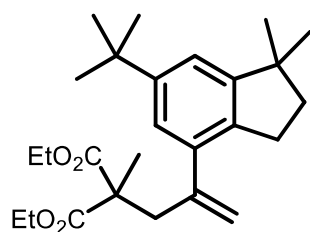
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μL), **5-1m** (0.50 mmol, 138 mg), CuBr_2 (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*- Pr_2NH (0.75 mmol, 106 μL), Me_6TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 $^\circ\text{C}$, yielded the product **5-3h** (108 mg, 65%).

Pale yellow oil. IR (neat) ν 3061, 2981, 2822, 1727, 1446, 1236, 1196 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.34 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.11 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=1.4$ and 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.42 (dd, $J=1.5$ and 7.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13.92, 19.91, 43.04, 53.30, 58.27, 61.24, 72.48, 120.67, 127.24, 127.42, 128.83, 128.89, 135.57, 141.63, 143.48, 171.93; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}(\text{M}+\text{Na}^+)$: 357.1677 found: 357.1676.



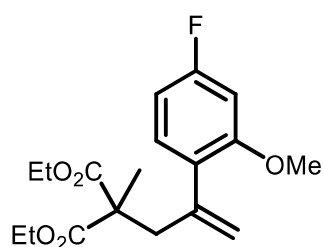
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μ L), **5-1n** (0.50 mmol, 148 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.7 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μ L), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μ L) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3i** (157 mg, 89%).

Pale yellow oil. IR (neat) ν 3081, 2981, 1726, 1488, 1241, 1108 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.30 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.80-3.86 (m, 5H), 3.92-3.99 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 2.0 and 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.96, 19.87, 41.00, 53.34, 55.78, 61.18, 111.15, 120.47, 120.69, 130.01, 131.40, 134.13, 143.12, 157.40, 172.09; HRESIMS calcd. for C₁₈H₂₃O₅ClNa(M+Na⁺): 377.1131 found: 377.1137.



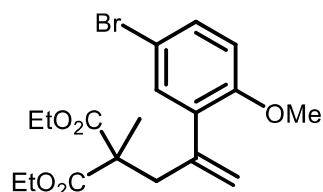
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μ L), **5-1o** (0.50 mmol, 178 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μ L), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μ L) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3j** (157 mg, 76%).

Colorless oil. IR (neat) ν 2953, 2863, 1730, 1458, 1233, 1106 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.89-3.96 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.97, 19.88, 28.68, 29.24, 31.71, 34.70, 41.72, 41.98, 44.02, 53.36, 61.00, 117.75, 119.24, 123.30, 137.54, 138.08, 144.78, 149.40, 152.75, 172.06; HRESIMS calcd. for C₂₆H₃₈O₄Na(M+Na⁺): 437.2667 found: 437.2669.



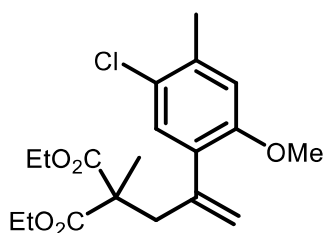
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μL), **5-1p** (0.50 mmol, 140 mg), CuBr_2 (0.025 mmol, 5.7 mg), *i*- Pr_2NH (0.75 mmol, 106 μL), Me_6TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 $^\circ\text{C}$, yielded the product **5-3k** (145 mg, 86%).

Pale yellow oil. IR (neat) ν 3080, 2982, 2874, 1727, 1499, 1233, 1101 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.30 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.79-3.85 (m, 5H), 3.92-3.98 (m, 2H), 5.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13.94, 19.83, 41.08, 53.26, 55.73, 61.13, 98.70 (d, $J = 25.7$ Hz), 106.57 (d, $J = 20.8$ Hz), 120.49, 127.26 (d, $J = 3.2$ Hz), 131.35 (d, $J = 9.5$ Hz), 143.21, 157.93 (d, $J = 9.6$ Hz), 163.35 (d, $J = 245.6$ Hz), 172.10; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{FNa}(\text{M}+\text{Na}^+)$: 361.1427 found: 361.1430.



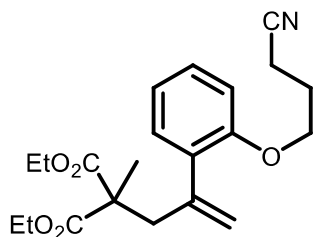
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μL), **5-1q** (0.50 mmol, 170 mg), CuBr_2 (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*- Pr_2NH (0.75 mmol, 106 μL), Me_6TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 $^\circ\text{C}$, yielded the product **5-3l** (152 mg, 76%).

Pale yellow oil. IR (neat) ν 3081, 2981, 2838, 1726, 1485, 1237, 1105 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.32 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.92-3.99 (m, 2H), 5.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.5$ and 8.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13.92, 19.84, 41.05, 53.29, 55.76, 61.17, 112.24, 112.49, 120.99, 131.24, 132.90, 133.43, 142.57, 156.02, 172.00; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{BrNa}(\text{M}+\text{Na}^+)$: 421.0626 found: 421.0631.



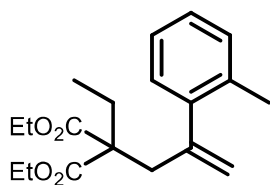
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μ L), **5-1r** (0.50 mmol, 155 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.5 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μ L), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μ L) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3m** (151 mg, 82%).

Pale yellow oil. IR (neat) ν 3080, 2981, 2846, 1727, 1459, 1239, 1108 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.02 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.91, 19.85, 20.23, 41.11, 53.42, 55.80, 61.15, 113.14, 120.58, 125.22, 130.39, 130.49, 135.97, 142.60, 155.32, 172.09; HRESIMS calcd. for C₁₉H₂₅O₅ClNa(M+Na⁺): 391.1288 found: 391.1288.



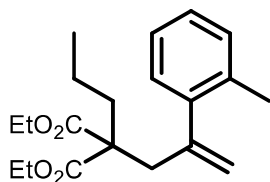
Following the general procedure above, using **5-2a** (1.0 mmol, 191 μ L), **5-1s** (0.50 mmol, 158 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μ L), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μ L) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3n** (120 mg, 64%).

Pale yellow oil. IR (neat) ν 3079, 2981, 2250, 1725, 1446, 1234, 1102 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.31 (s, 3H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.88-3.95 (m, 2H), 4.08 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 5.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 1.8 and 7.5 Hz, 1H), 7.19 (dt, *J* = 1.6 and 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.92, 14.36, 19.71, 25.66, 41.46, 53.26, 61.15, 65.64, 111.60, 119.43, 120.34, 121.07, 128.82, 130.74, 131.57, 143.25, 155.49, 172.01; HRESIMS calcd. for C₂₁H₂₇NO₅Na(M+Na⁺): 396.1786 found: 396.1785.



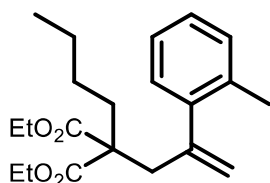
Following the general procedure above, using **5-2d** (1.0 mmol, 266 mg), **5-1i** (0.50 mmol, 123 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μL), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3o** (112 mg, 70%).

Colorless oil. IR (neat) ν 3077, 2978, 1729, 1444, 1217, 1120 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.92 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 5.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 8.42, 13.93, 20.17, 24.66, 38.50, 57.66, 60.99, 119.79, 125.35, 127.18, 129.12, 130.22, 135.23, 141.81, 145.04, 171.24; HRESIMS calcd. for C₁₉H₂₆O₄Na(M+Na⁺): 341.1728 found: 341.1733.



Following the general procedure above, using **5-2e** (1.0 mmol, 280 mg), **5-1i** (0.50 mmol, 123 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μL), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3p** (104 mg, 62%).

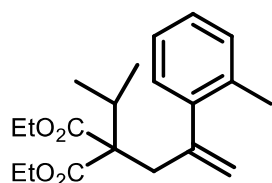
Colorless oil. IR (neat) ν 3071, 2962, 1729, 1444, 1212, 1123 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04-1.13 (m, 8H), 1.79-1.82 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.77-3.83 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.92, 14.21, 17.36, 20.16, 33.71, 38.94, 57.32, 60.98, 119.74, 125.36, 127.16, 129.08, 130.23, 135.17, 141.87, 145.09, 171.30; HRESIMS calcd. for C₂₀H₂₈O₄Na(M+Na⁺): 355.1885 found: 355.1885.



Following the general procedure above, using **5-2f** (1.0 mmol, 294 mg), **5-1i** (0.50 mmol, 123 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μL), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3q** (106 mg, 61%).

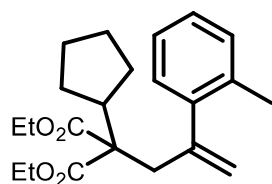
Colorless oil. IR (neat) ν 3074, 2958, 1729, 1444, 1262, 1182, 1125 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 8H), 1.81-1.84 (m, 2H), 2.33 (s, 3H),

3.08 (s, 2H), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13.88, 13.98, 20.23, 22.85, 26.13, 31.24, 38.89, 57.37, 61.05, 119.83, 125.40, 127.21, 129.14, 130.29, 135.23, 141.93, 145.10, 171.41; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}(\text{M}+\text{Na}^+)$: 369.2041 found: 369.2042.



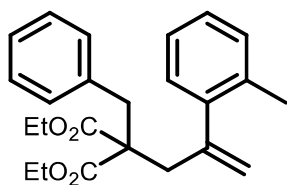
Following the general procedure above, using **5-2g** (1.0 mmol, 280 mg), **5-1i** (0.50 mmol, 123 mg), CuBr_2 (0.025 mmol, 5.7 mg), $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 106 μL), Me_6TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 $^\circ\text{C}$, yielded the product **5-3r** (67 mg, 40%).

Colorless oil. IR (neat) ν 3059, 2978, 1723, 1444, 1218, 1048 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.87-4.00 (m, 4H), 4.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.07, 18.79, 20.07, 31.35, 40.49, 60.70, 61.57, 119.10, 125.38, 127.08, 128.99, 130.16, 135.14, 142.59, 145.42, 170.53; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}(\text{M}+\text{Na}^+)$: 355.1888 found: 355.1885.



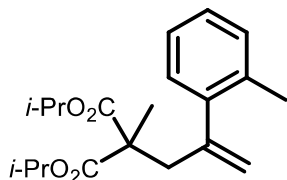
Following the general procedure above, using **5-2h** (1.0 mmol, 306 mg), **5-1i** (0.50 mmol, 123 mg), CuBr_2 (0.025 mmol, 5.6 mg), $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (0.75 mmol, 106 μL), Me_6TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 $^\circ\text{C}$, yielded the product **5-3s** (62 mg, 35%).

Pale yellow oil. IR (neat) ν 2953, 2869, 1723, 1444, 1217, 1037 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.34-1.45 (m, 6H), 1.73-1.79 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 5.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.03, 20.18, 25.55, 28.10, 41.56, 42.06, 60.56, 60.79, 119.63, 125.34, 127.11, 129.12, 130.19, 135.22, 142.27, 145.31, 170.99; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}(\text{M}+\text{Na}^+)$: 381.2041 found: 381.2044.



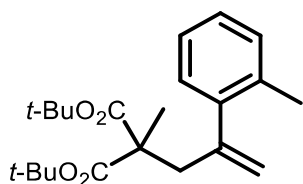
Following the general procedure above, using **2i** (1.0 mmol, 328 mg), **1i** (0.50 mmol, 123 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.7 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μL), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **3t** (80 mg, 42%).

Pale yellow oil. IR (neat) ν 3062, 2979, 1730, 1443, 1203, 1177 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 5.09 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.93-6.95 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 7H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 13.90, 20.05, 38.00, 39.19, 58.97, 61.23, 120.13, 125.57, 126.93, 127.38, 128.23, 129.29, 130.25, 135.43, 136.57, 142.31, 145.38, 170.93; HRESIMS calcd. for C₂₄H₂₈O₄Na(M+Na⁺): 403.1885 found: 403.1889.



Following the general procedure above, using **5-2j** (1.0 mmol, 280 mg), **5-1i** (0.50 mmol, 123 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μL), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3u** (131 mg, 79%).

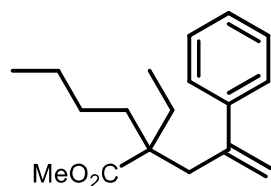
Colorless oil. IR (neat) ν 3059, 2979, 1723, 1454, 1240, 1096 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.22 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 4.62-4.69 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 19.86, 20.15, 21.41, 21.51, 42.28, 53.33, 68.79, 119.80, 125.47, 127.18, 129.01, 130.33, 135.16, 142.42, 145.11, 171.58; HRESIMS calcd. for C₂₀H₂₈O₄Na(M+Na⁺): 355.1885 found: 355.1885.



Following the general procedure above, using **5-2k** (1.0 mmol, 308 mg), **5-1i** (0.50 mmol, 123 mg), CuBr₂ (0.025 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 106 μL), Me₆TREN (0.050 mmol, 13.4 μL) and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3v** (146 mg, 81%).

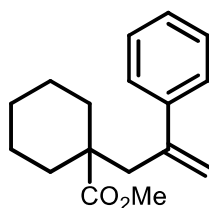
Colorless oil. IR (neat) ν 3070, 2977, 1724, 1367, 1248, 1110 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (s, 3H), 1.34 (s, 18H), 2.33 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 5.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 19.98, 20.29, 27.90, 42.39, 54.71, 81.29, 119.76,

125.71, 127.23, 129.08, 130.56, 135.22, 142.95, 145.40, 171.51; HRESIMS calcd. for $C_{22}H_{32}O_4Na(M+Na^+)$: 383.2198 found: 383.2201.

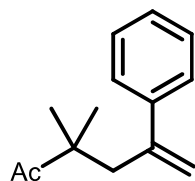


Following the general procedure above, using **5-1g** (1.0 mmol, 237 mg), **5-2l** (0.50 mmol, 118 mg), $CuBr_2$ (0.05 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NZH (0.75 mmol, 105 μ L), Me₆TREN (0.05 mmol, 13.5 μ L), and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product, yielded the product **5-3w** (150 mg, 54%).

IR (neat) ν 1723, 1624, 1132 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.73 (t, J = 7.37 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.37 Hz, 3H), 0.93-1.10 (m, 4H), 1.42-1.66 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 5.05 (s, 1H), 5.18 (d, J = 1.80, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 8.33, 14.01, 23.11, 25.98, 26.53, 33.04, 40.65, 49.96, 51.09, 117.26, 127.00, 127.29, 128.11, 142.88, 146.55, 177.07; HRESIMS calcd. for $C_{18}H_{26}O_2Na$ (M+Na): 297.1830; found 297.1834.



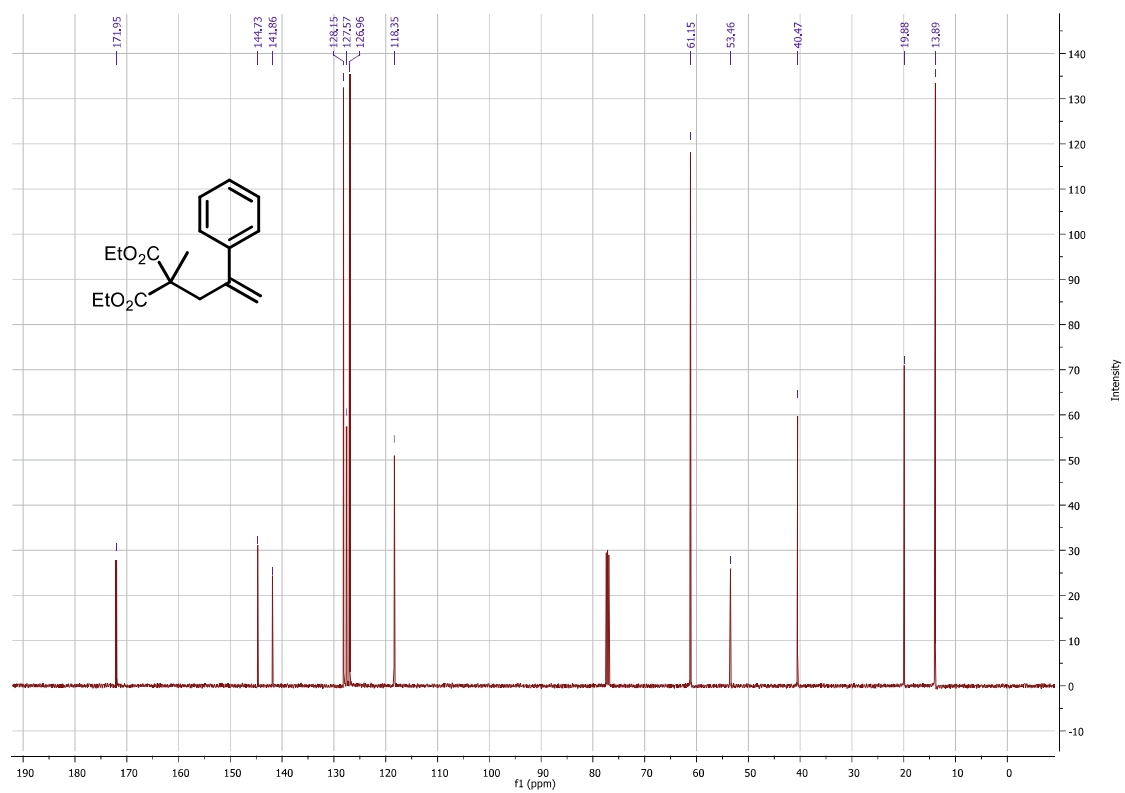
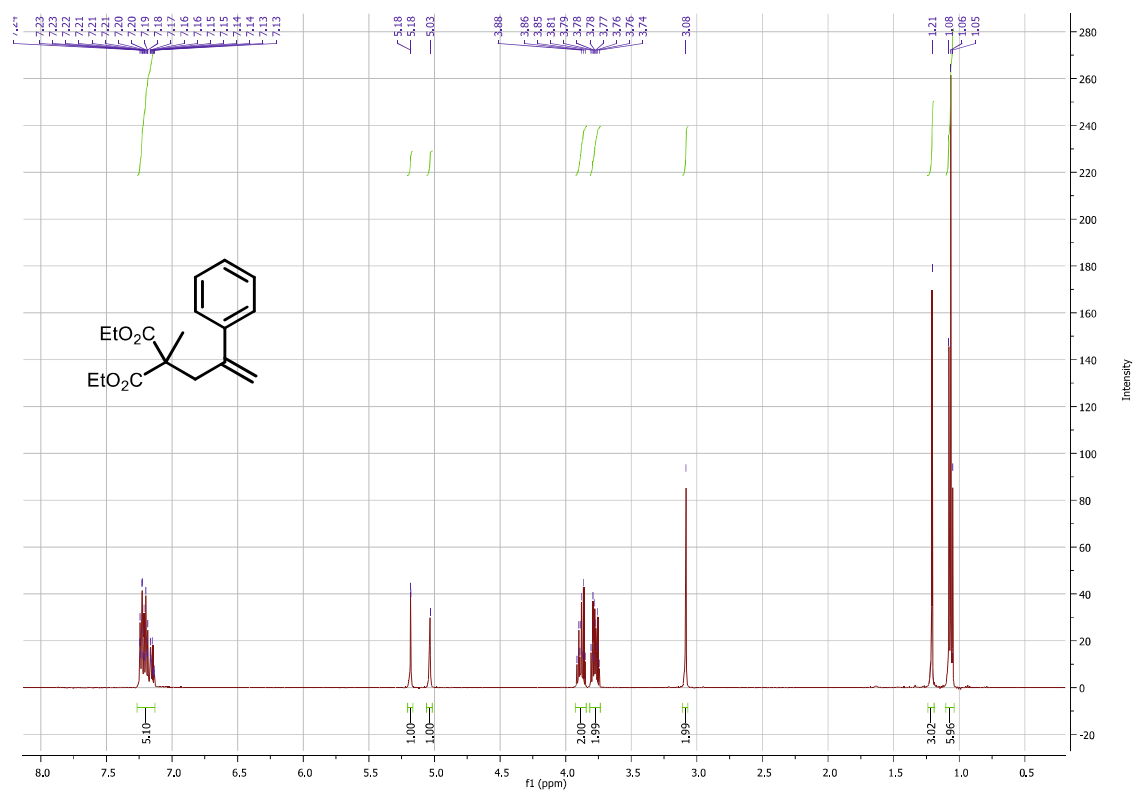
Following the general procedure above, using **5-1g** (1.0 mmol, 160 μ l), **5-2m** (0.50 mmol, 118 mg), $CuBr_2$ (0.05 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 105 μ L), Me₆TREN (0.05 mmol, 13.5 μ L), and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product, yielded the product **5-3x** (44%). IR (neat) ν 1713, 1625, 1133 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.12-1.24 (m, 5H), 1.51-1.53 (m, 3H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 5.00 (s, 1H), 5.19 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.09 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 23.29, 28.76, 34.68, 47.38, 50.81, 116.91, 126.74, 127.24, 142.18, 145.51, 176.10; HRESIMS calcd. for $C_{17}H_{22}O_2Na$ (M+Na): 281.1517; found 281.1519.

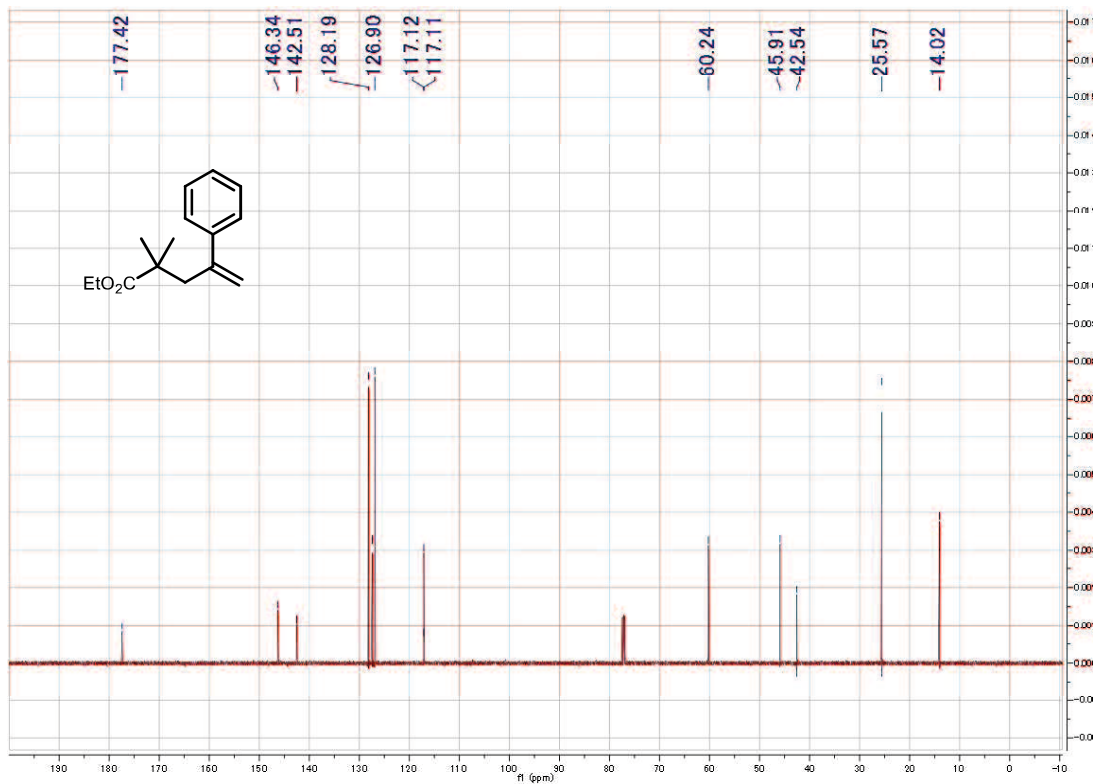


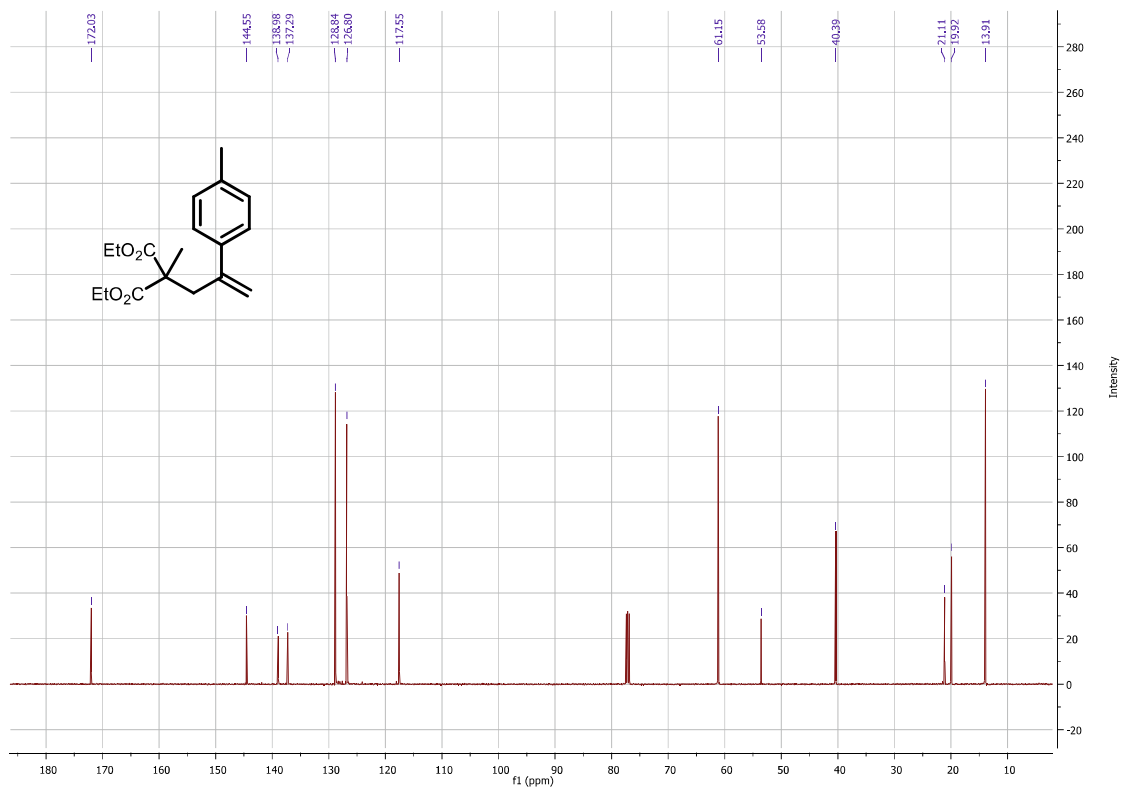
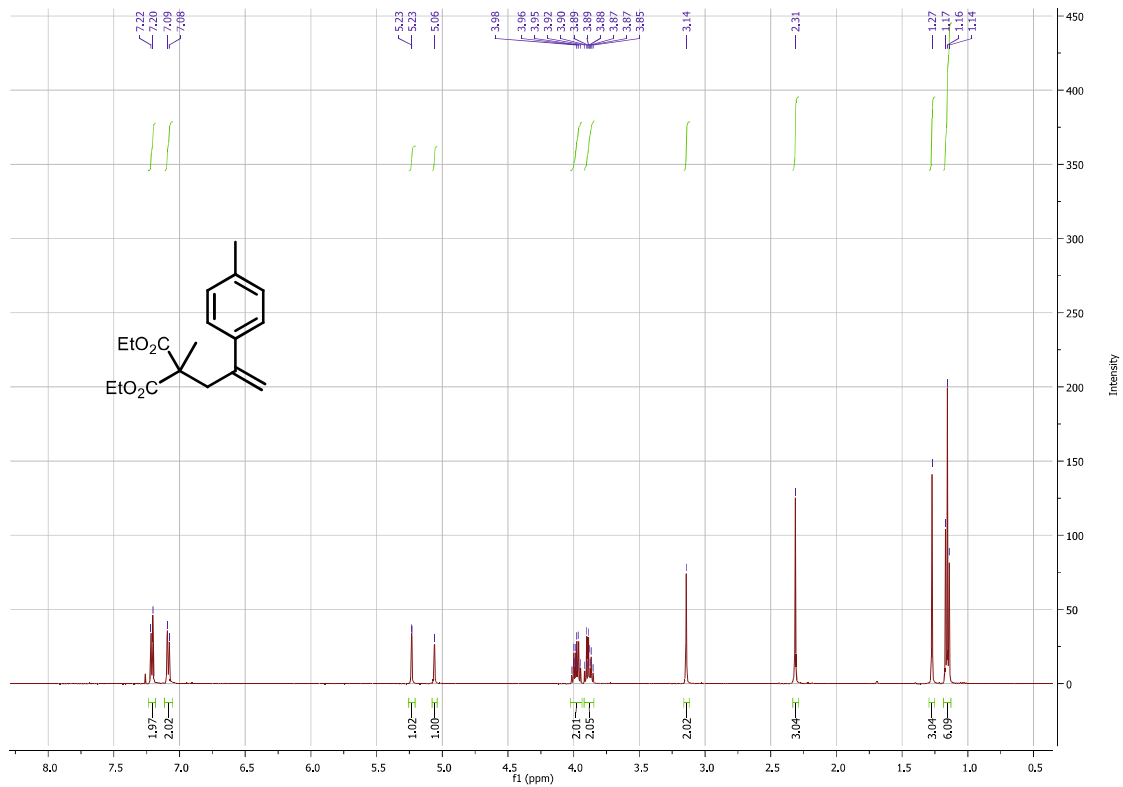
Following the general procedure above, using **5-1g** (1.0 mmol, 122 μ L), **5-2n** (0.50 mmol, 118 mg), $CuBr_2$ (0.05 mmol, 5.6 mg), *i*-Pr₂NH (0.75 mmol, 105 μ L), Me₆TREN (0.05 mmol, 13.5 μ L), and dried toluene (1.0 mL) at 100 °C, yielded the product **5-3y** (54 mg, 53%).

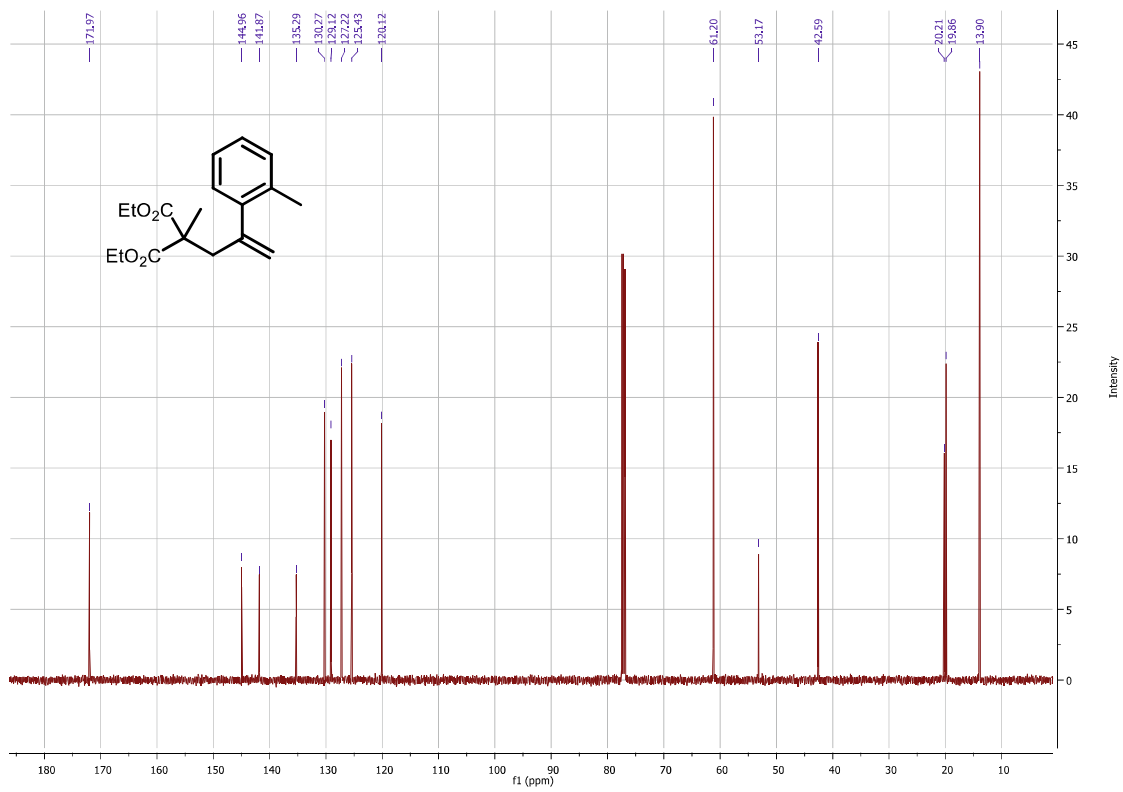
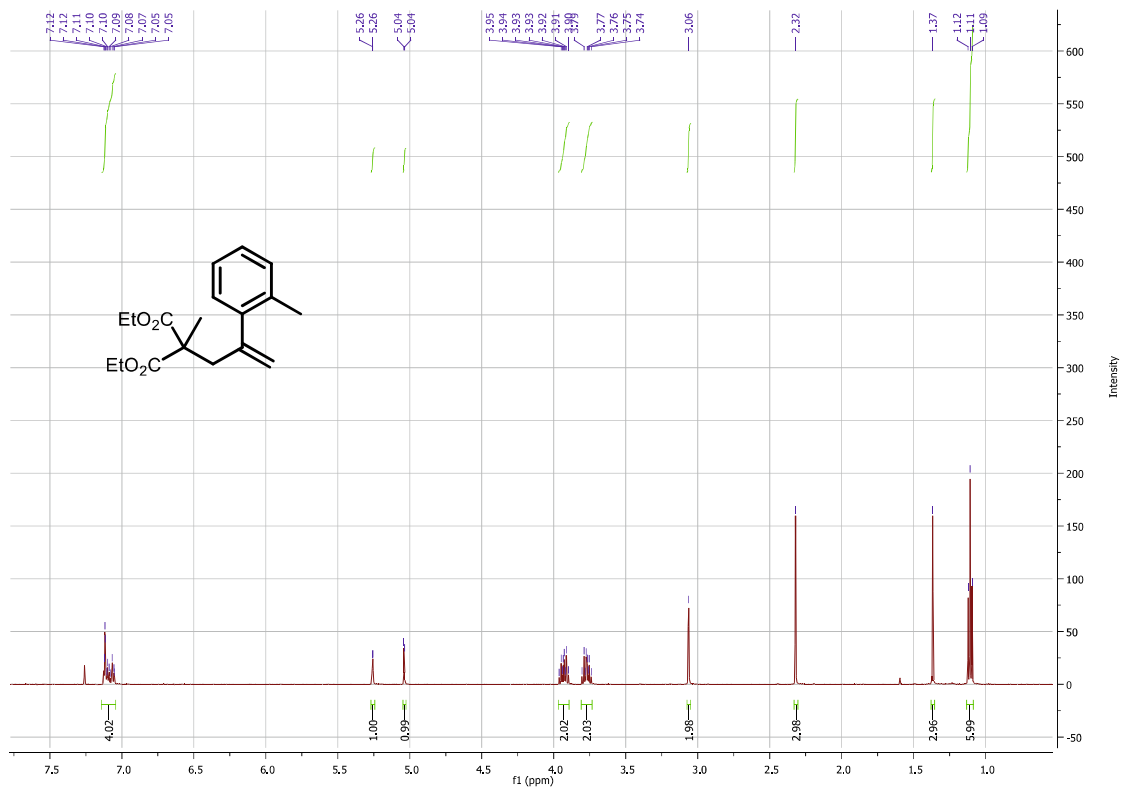
IR (neat) ν 1722, 1449, 1130 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.05 (s, 6H), 1.99 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 5.26 (d, $J = 1.55$ Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 24.91, 25.70, 44.78, 48.24, 117.12, 126.84, 127.58, 128.41, 142.76, 146.13, 213.93; HRESIMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$): 225.1255; found 225.1259.

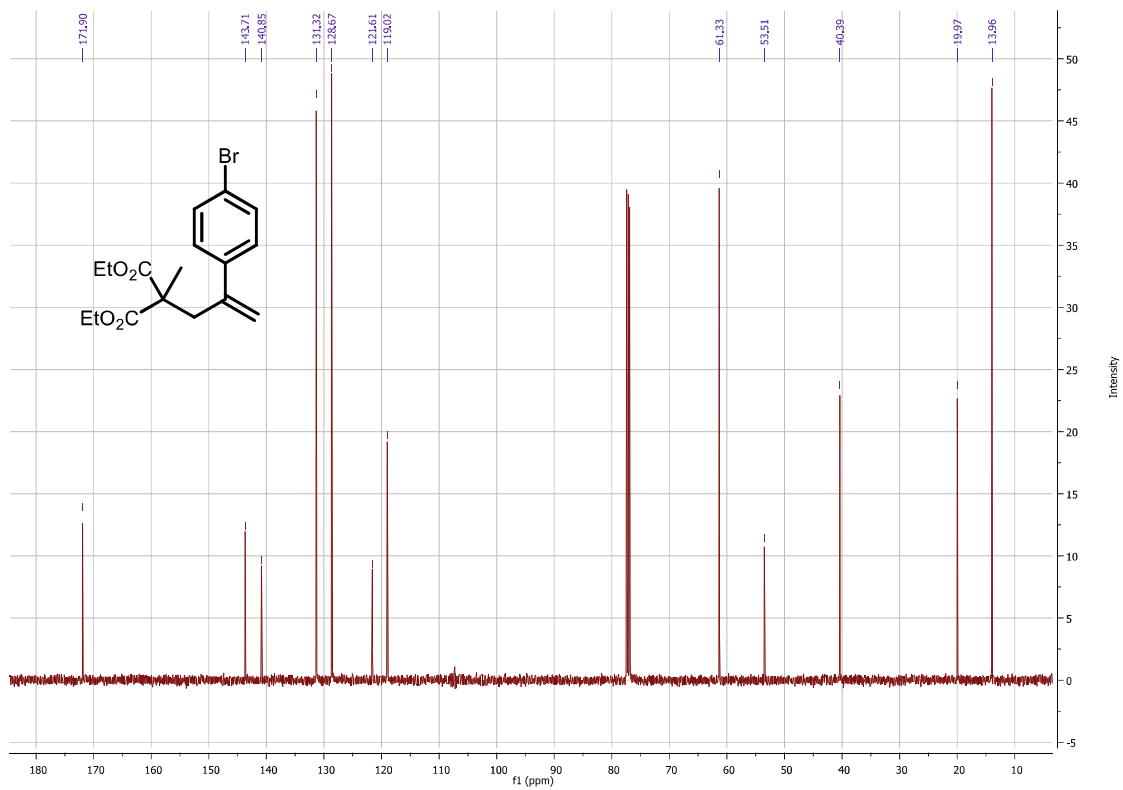
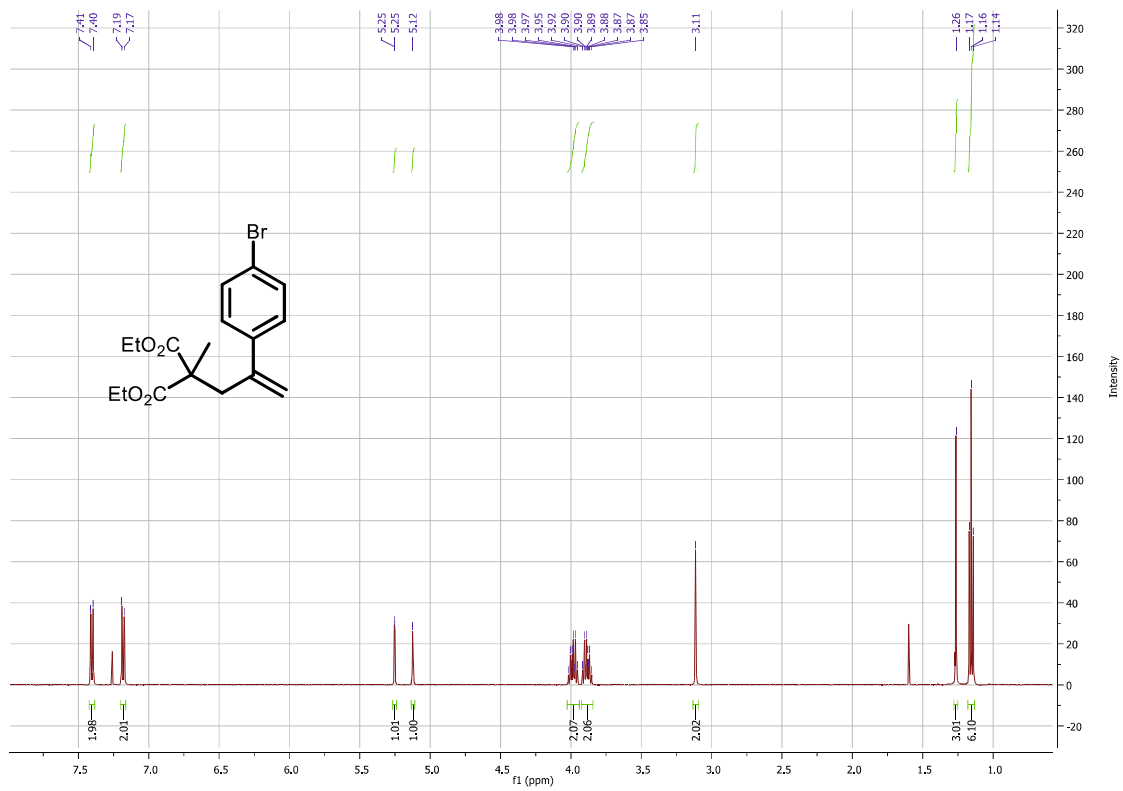
2. Spectral charts for new compounds

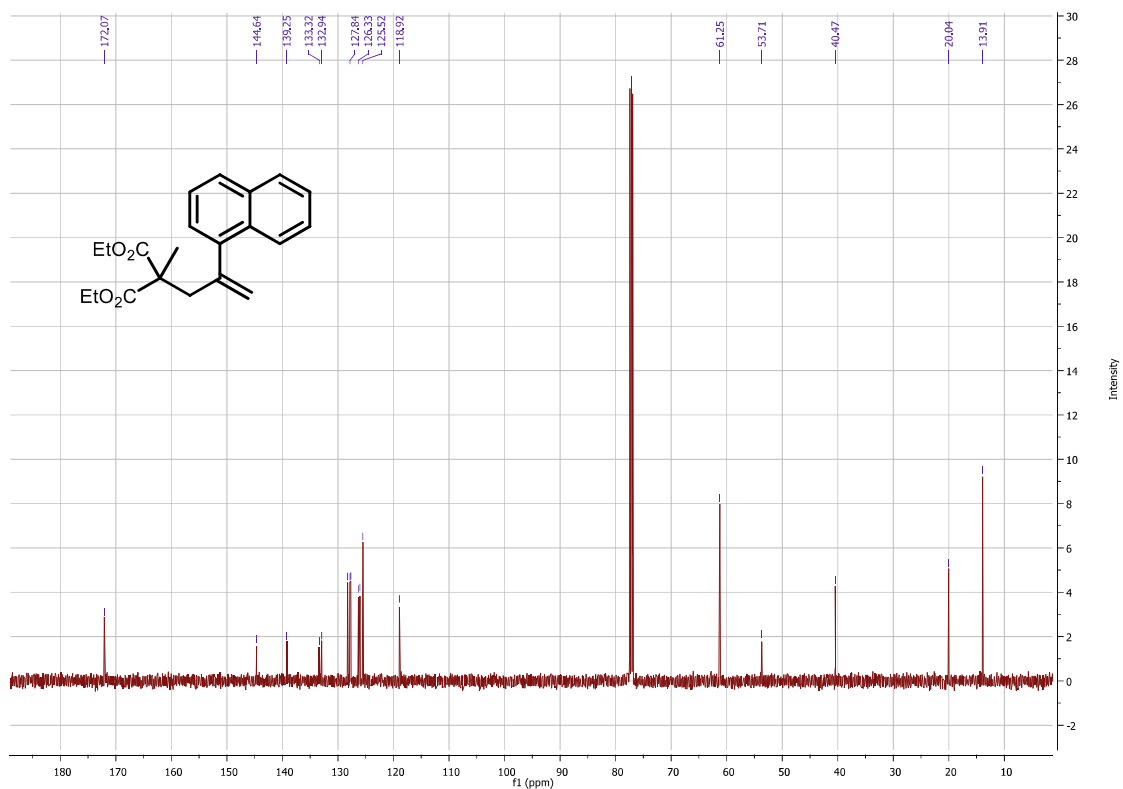
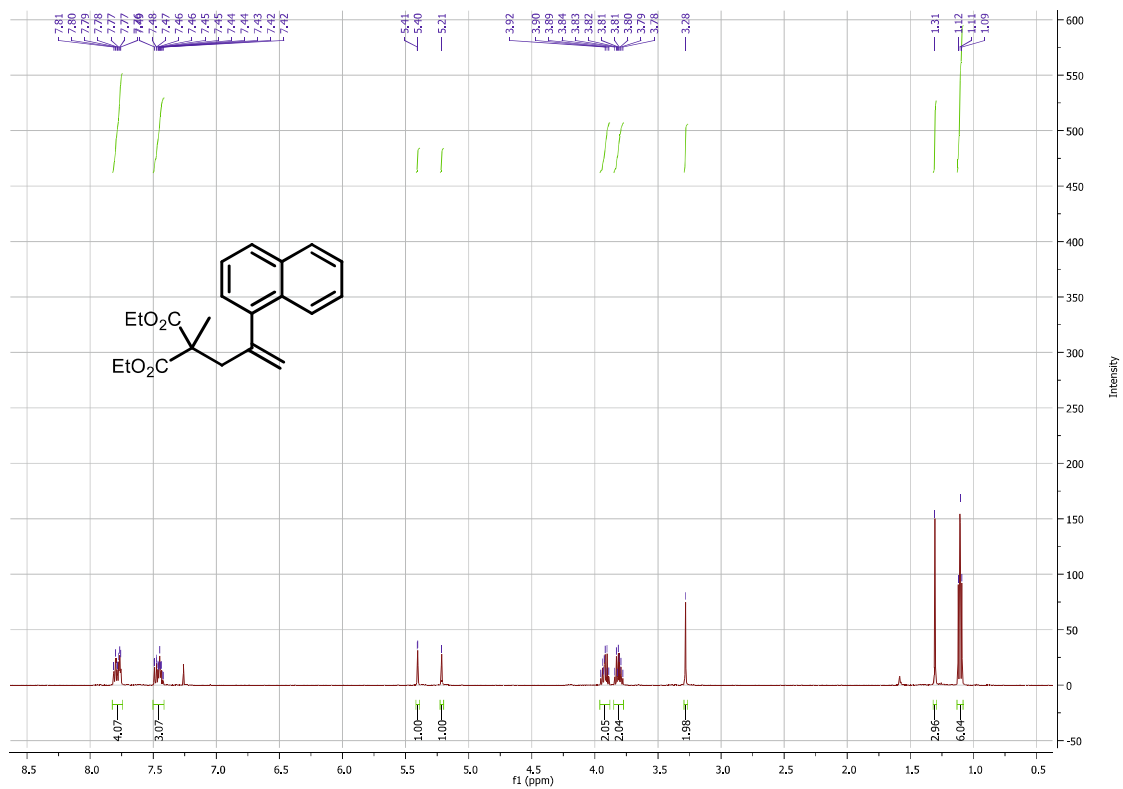


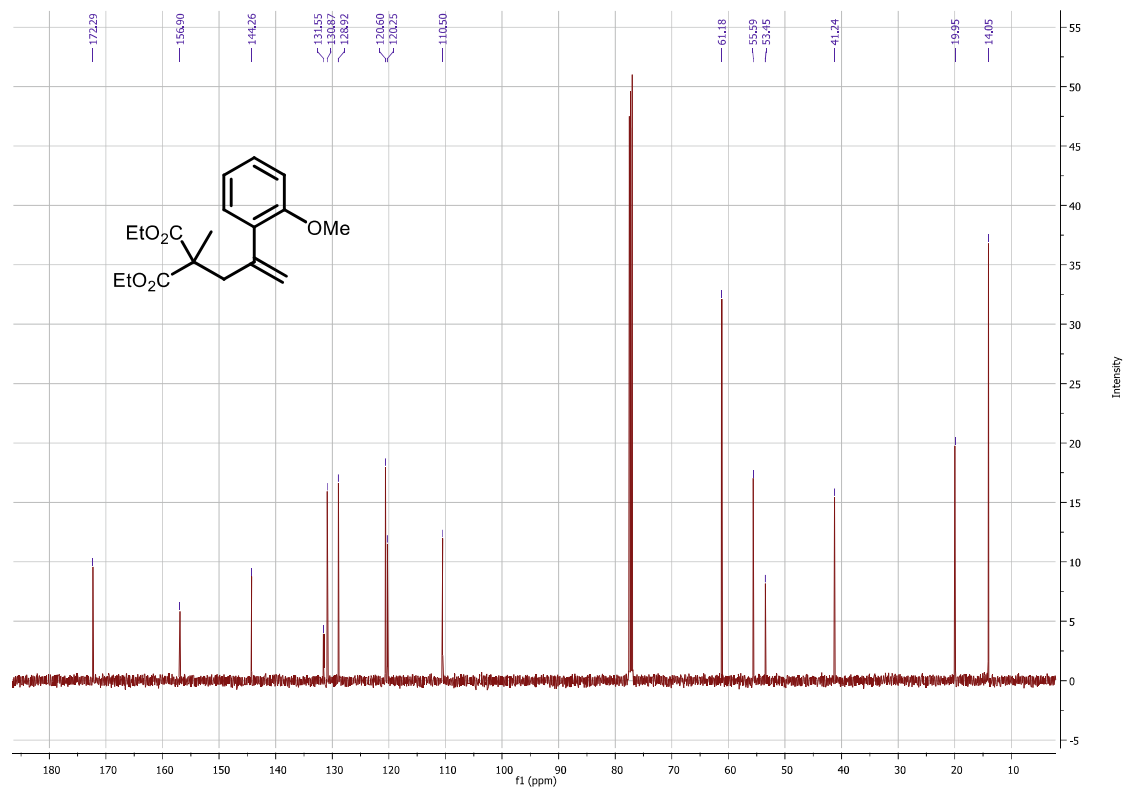
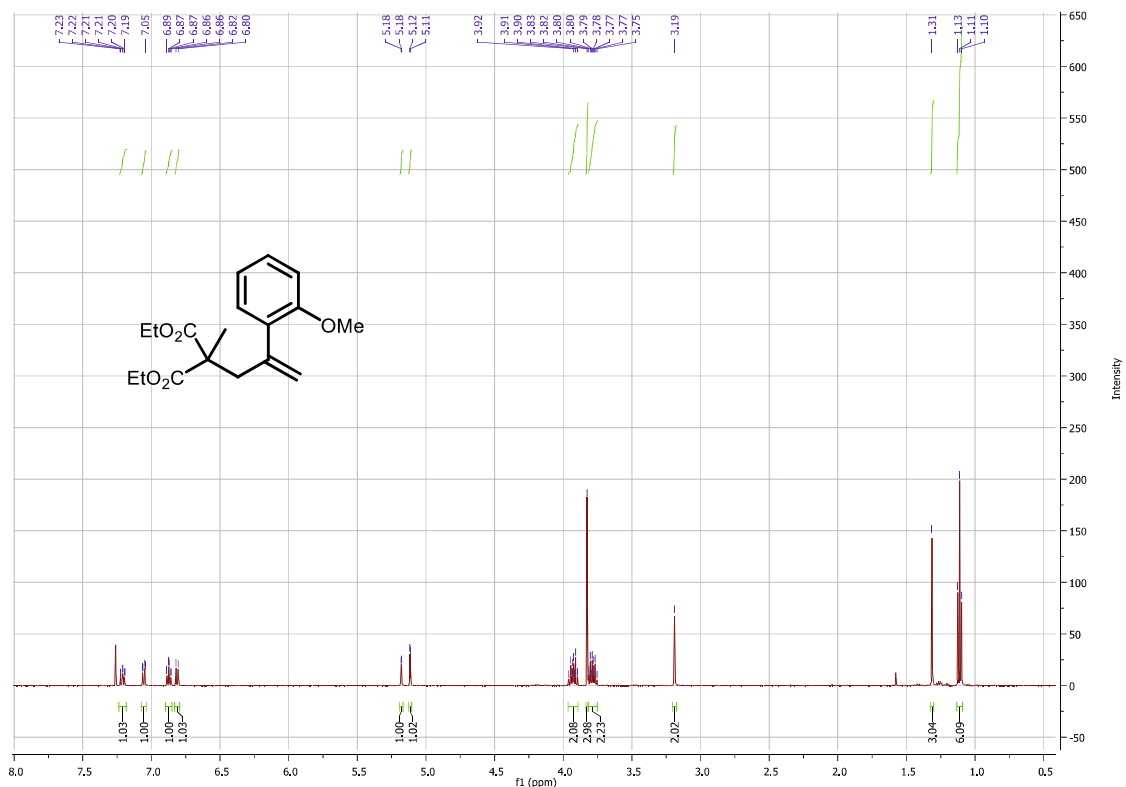


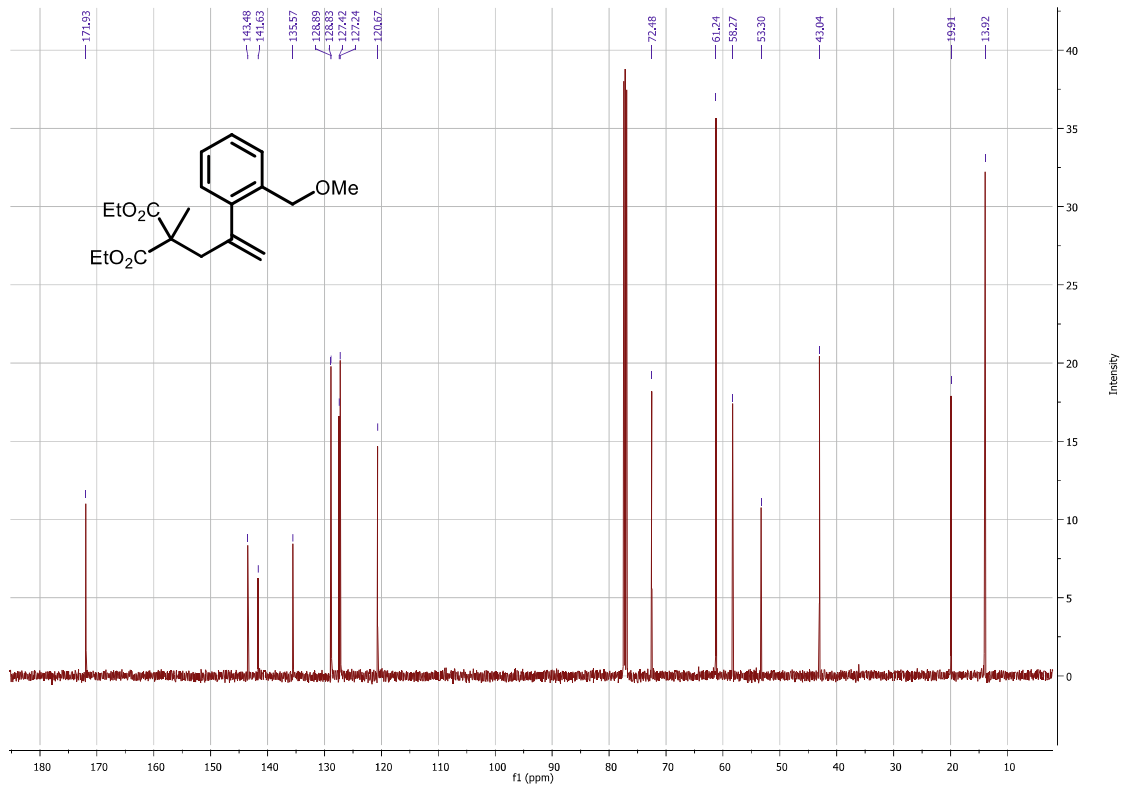
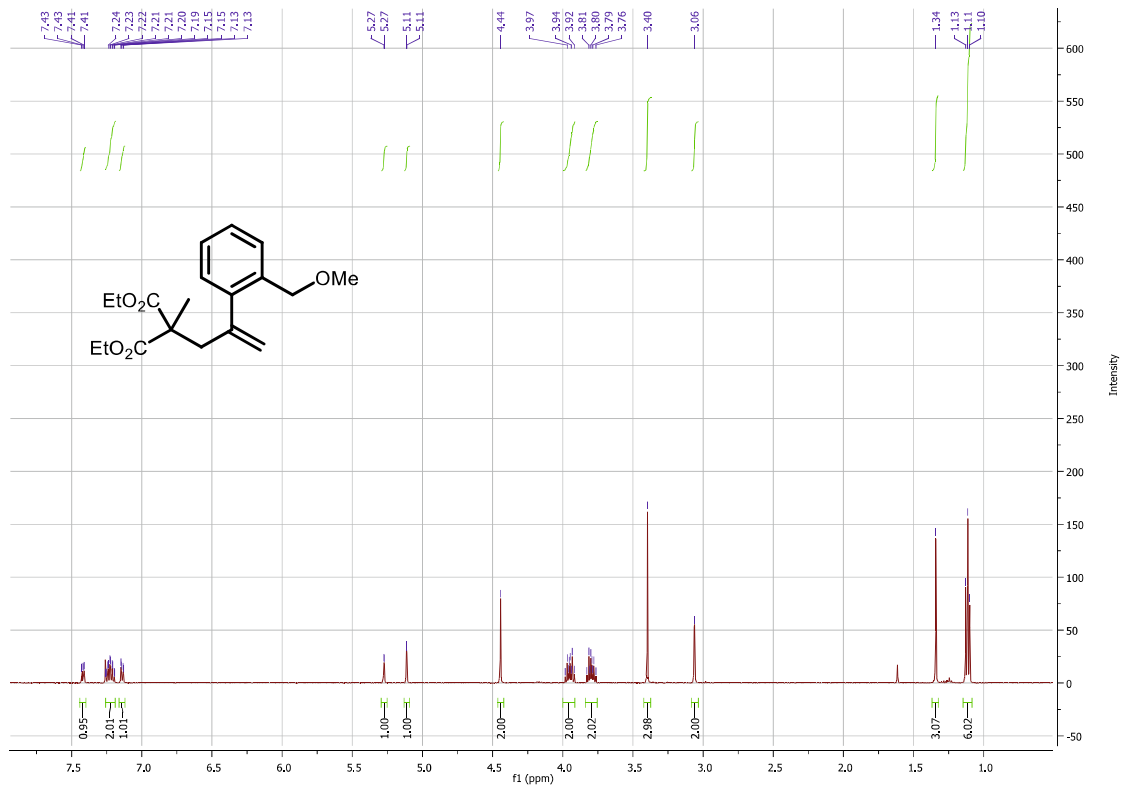


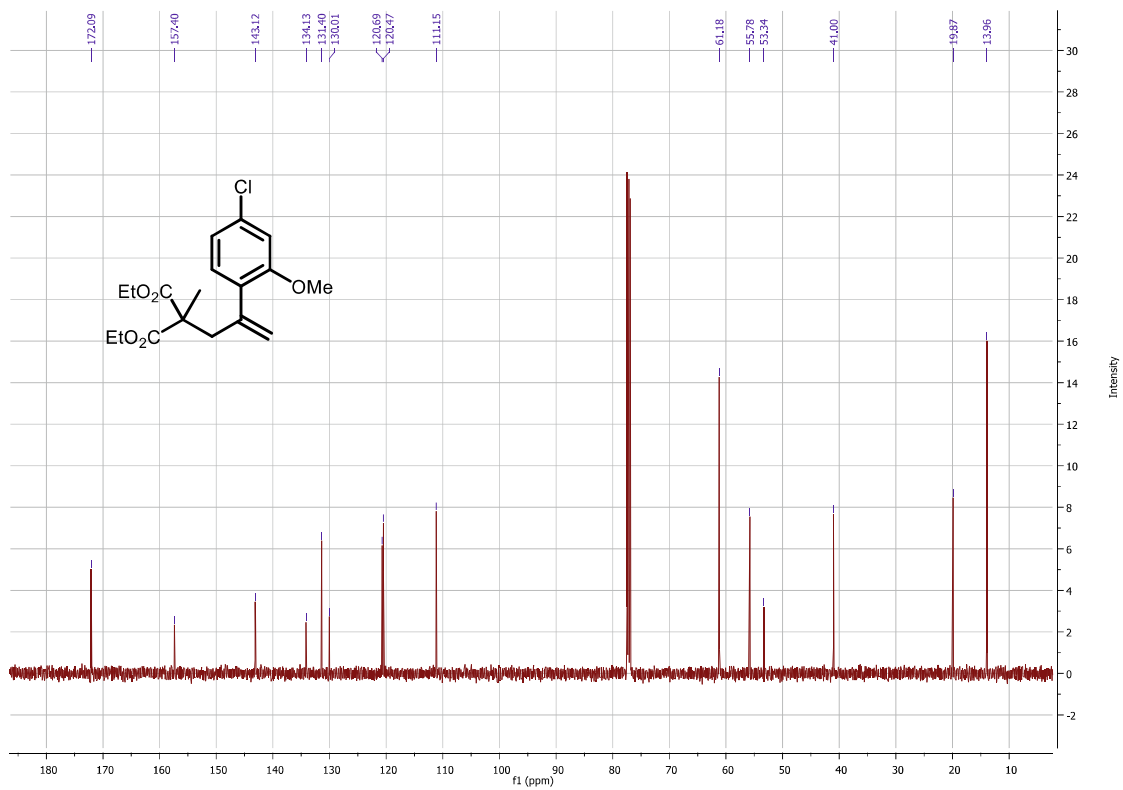
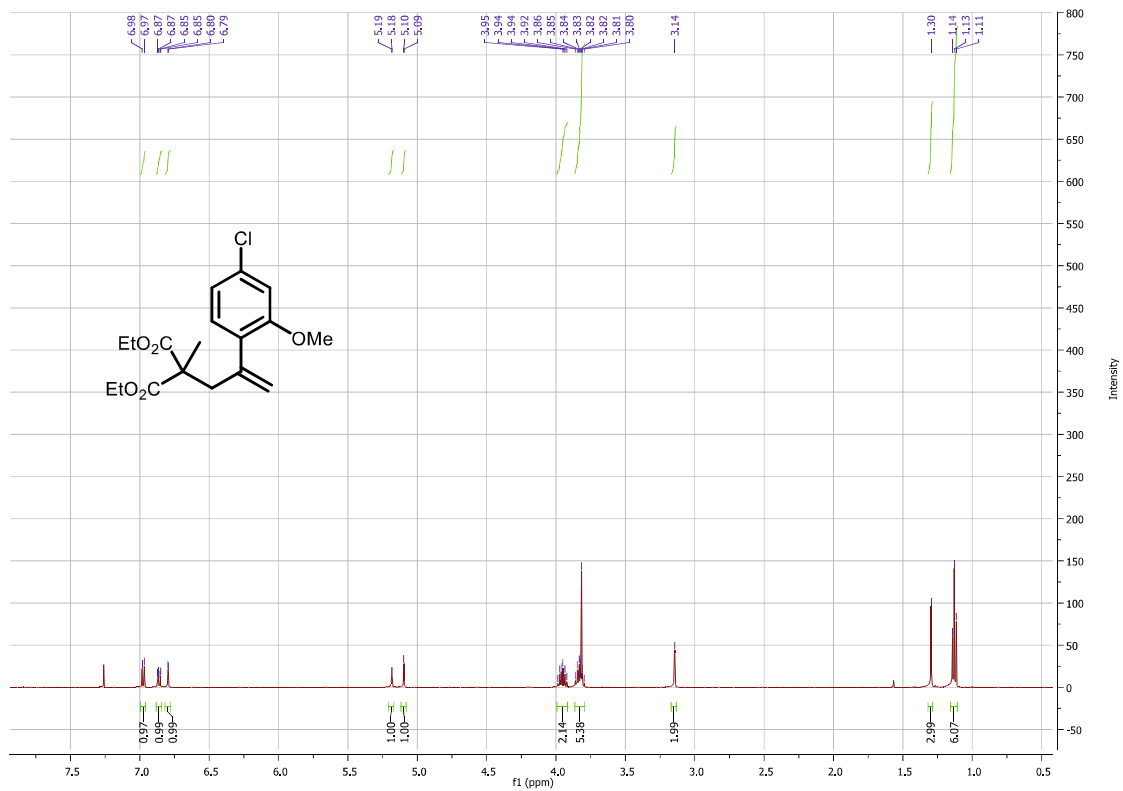


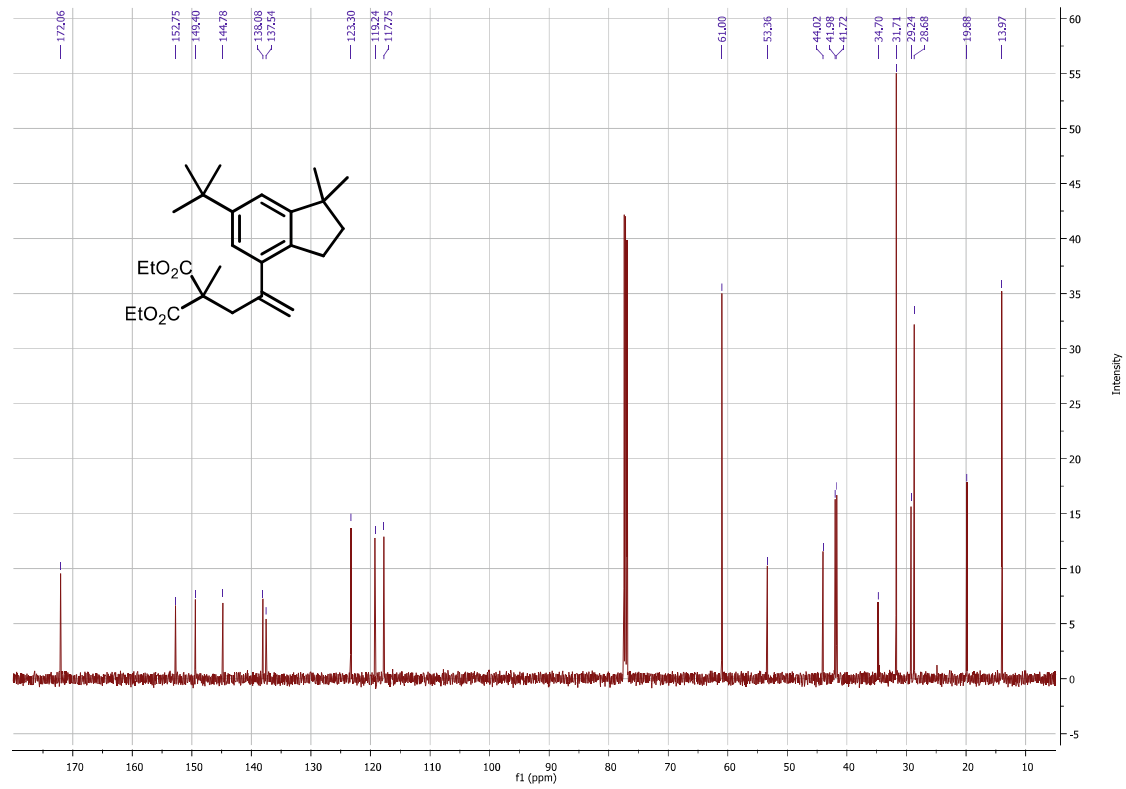
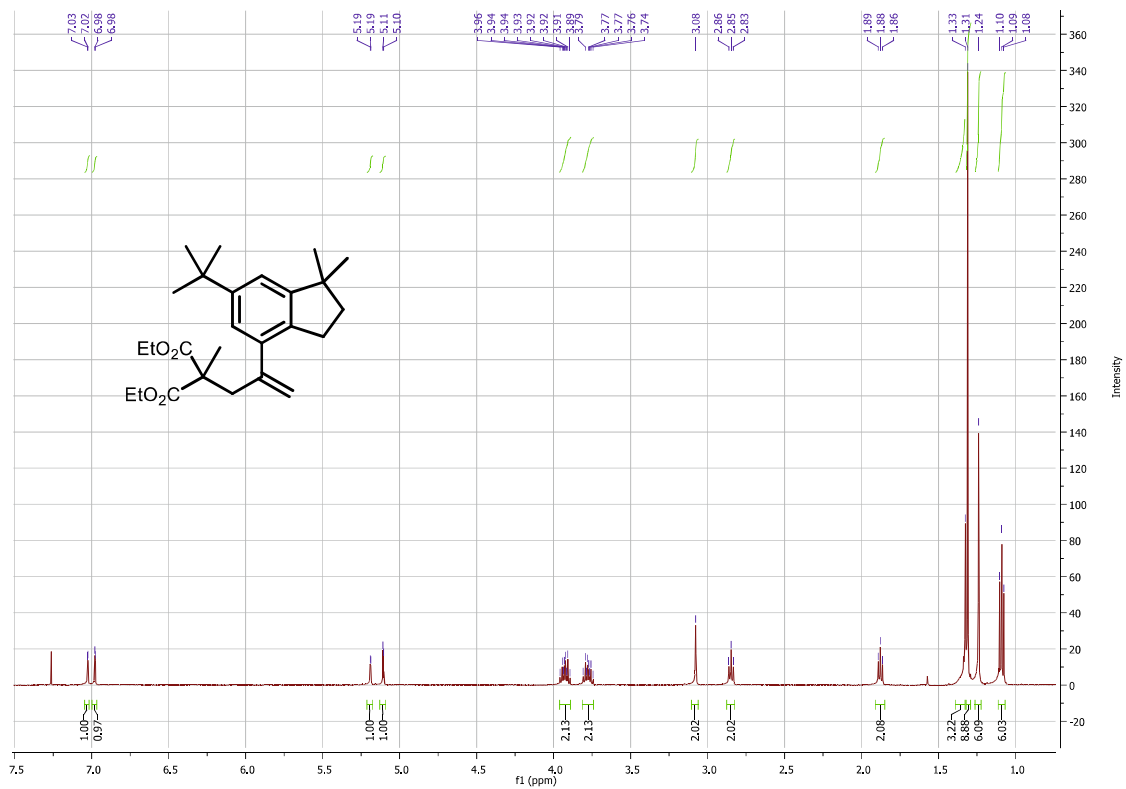


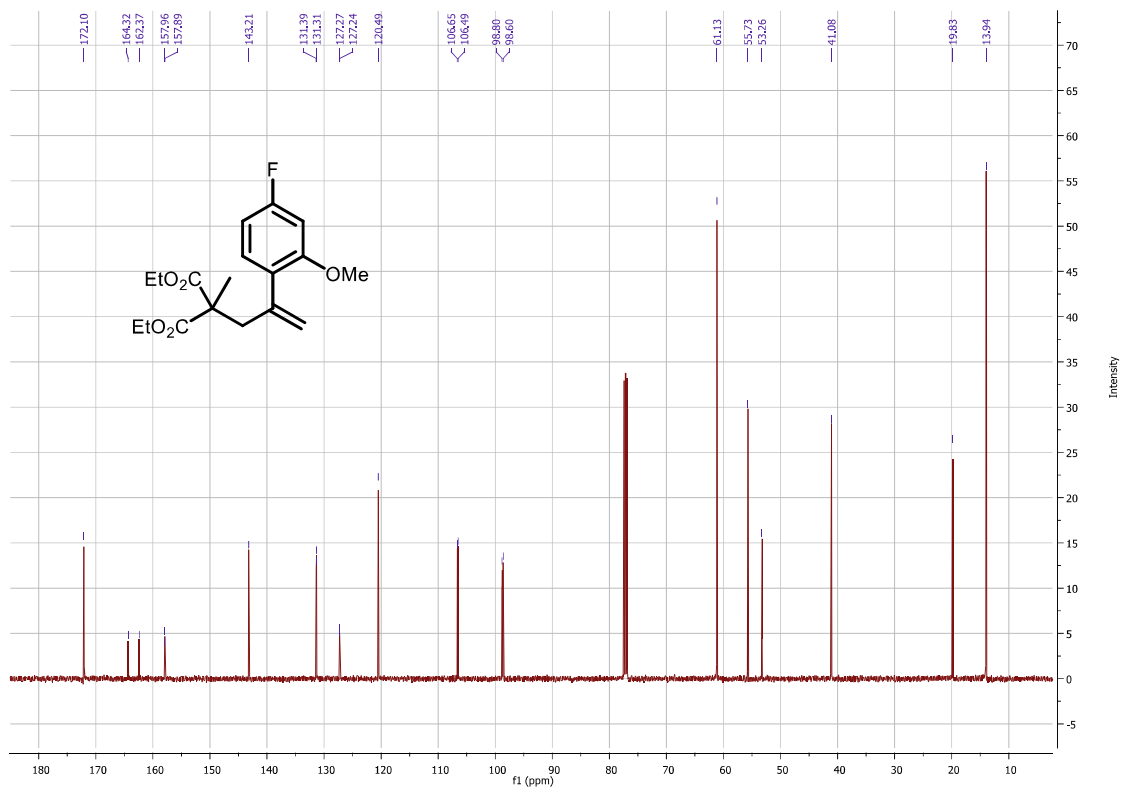
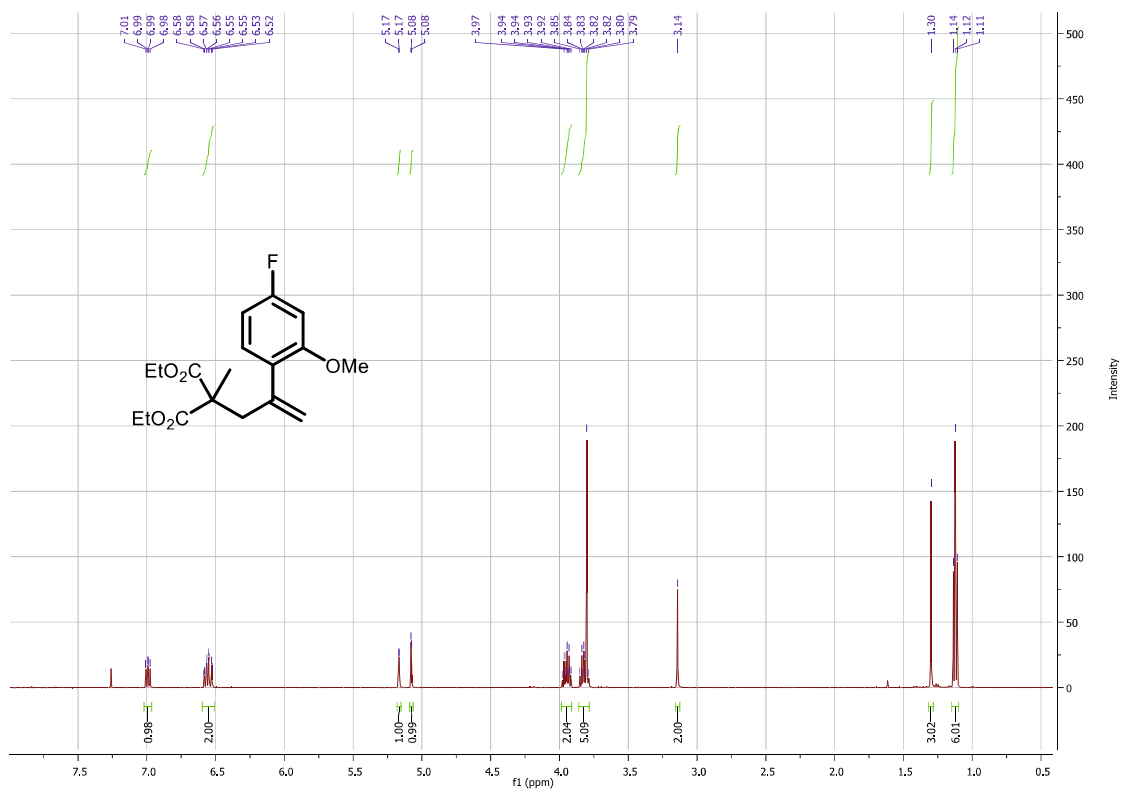


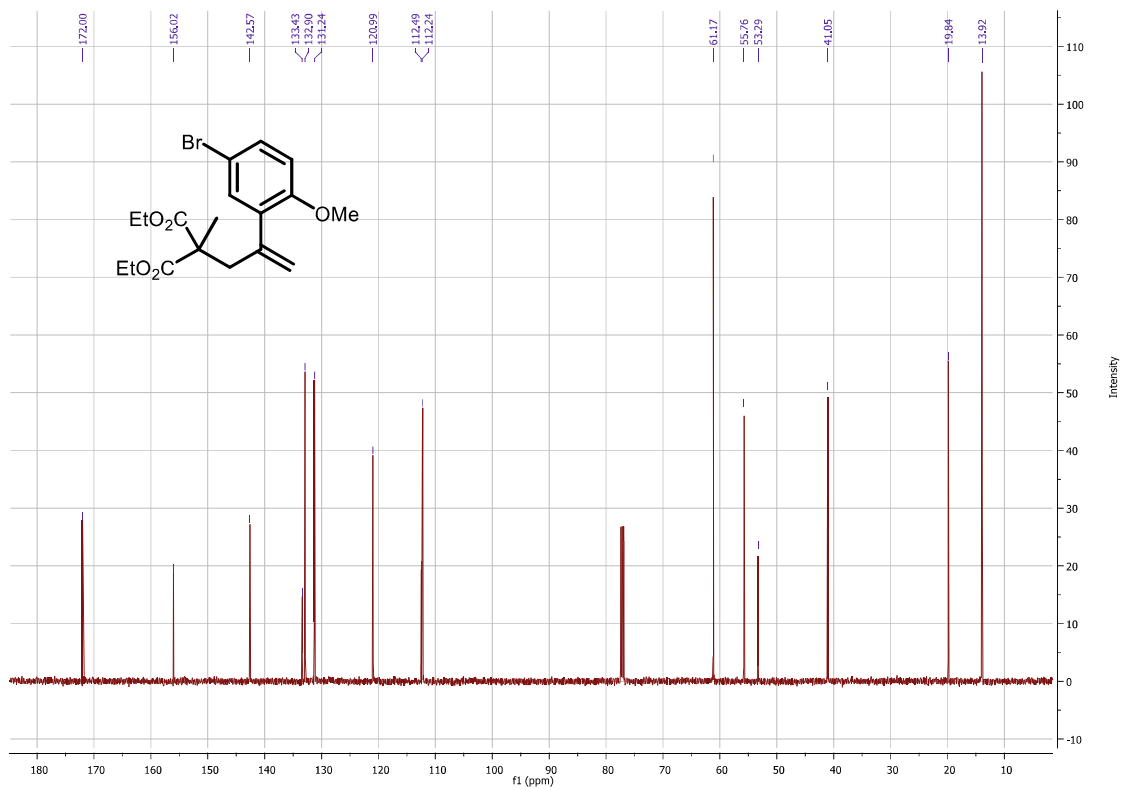
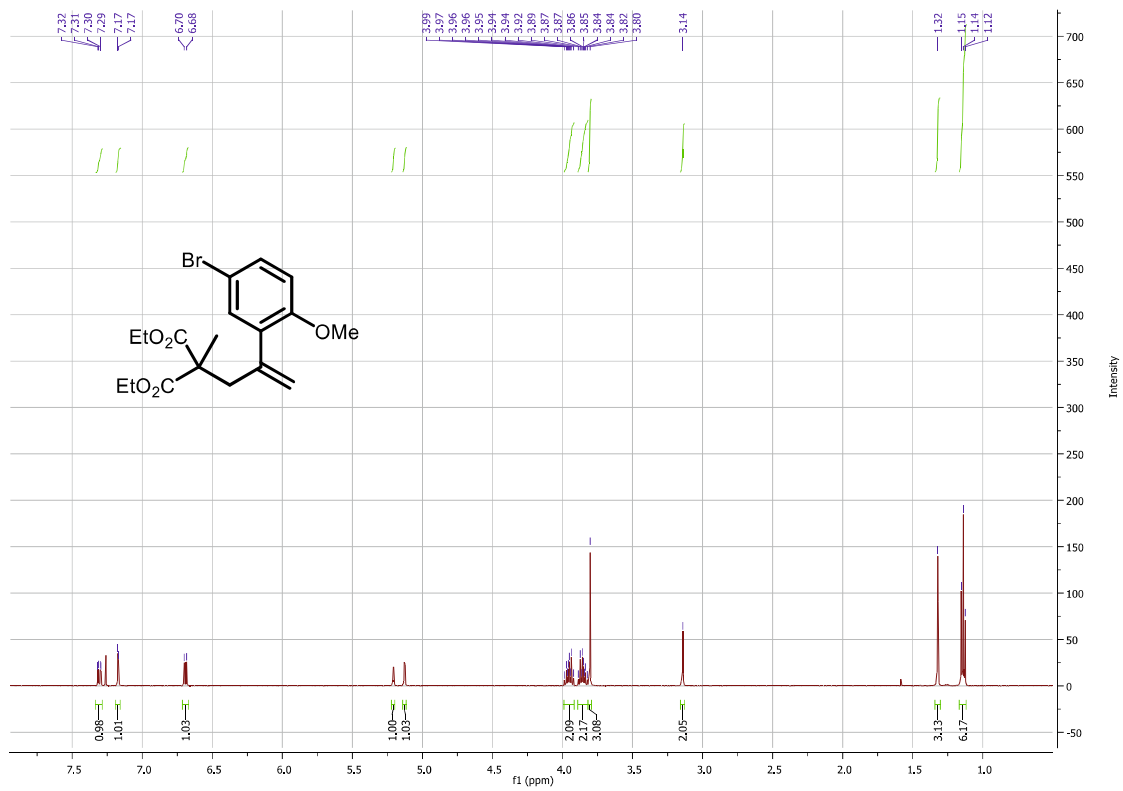


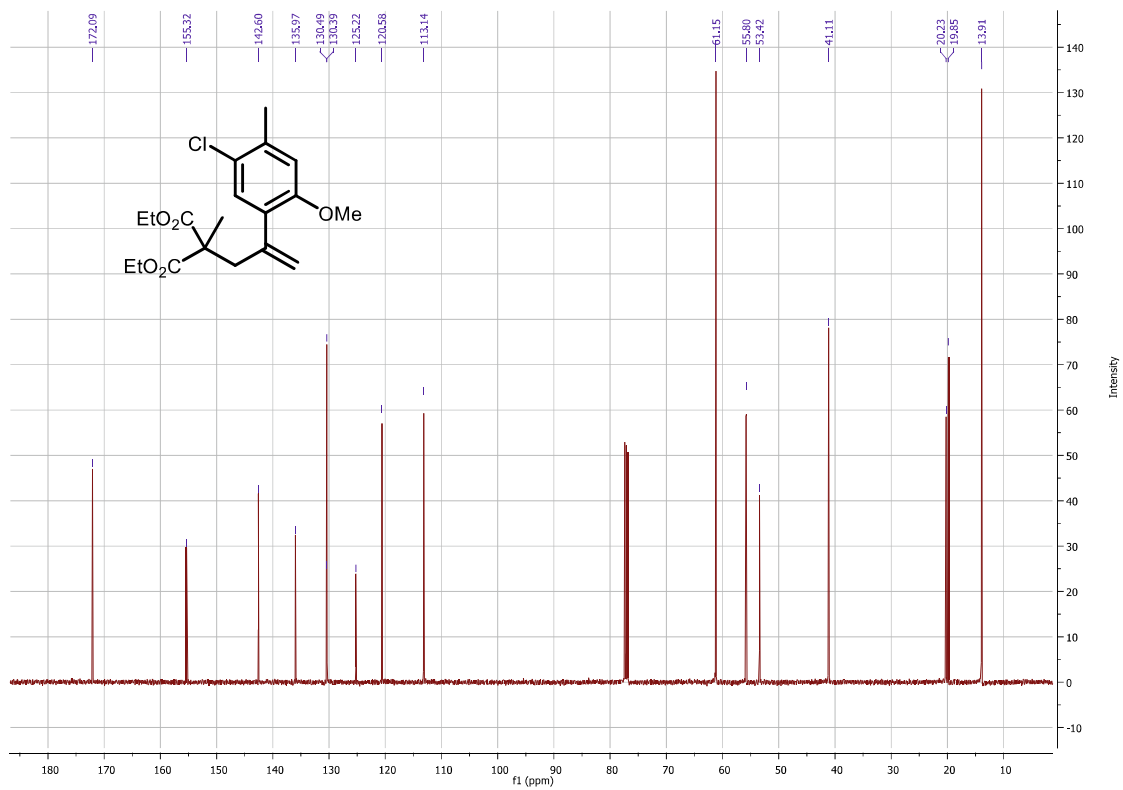
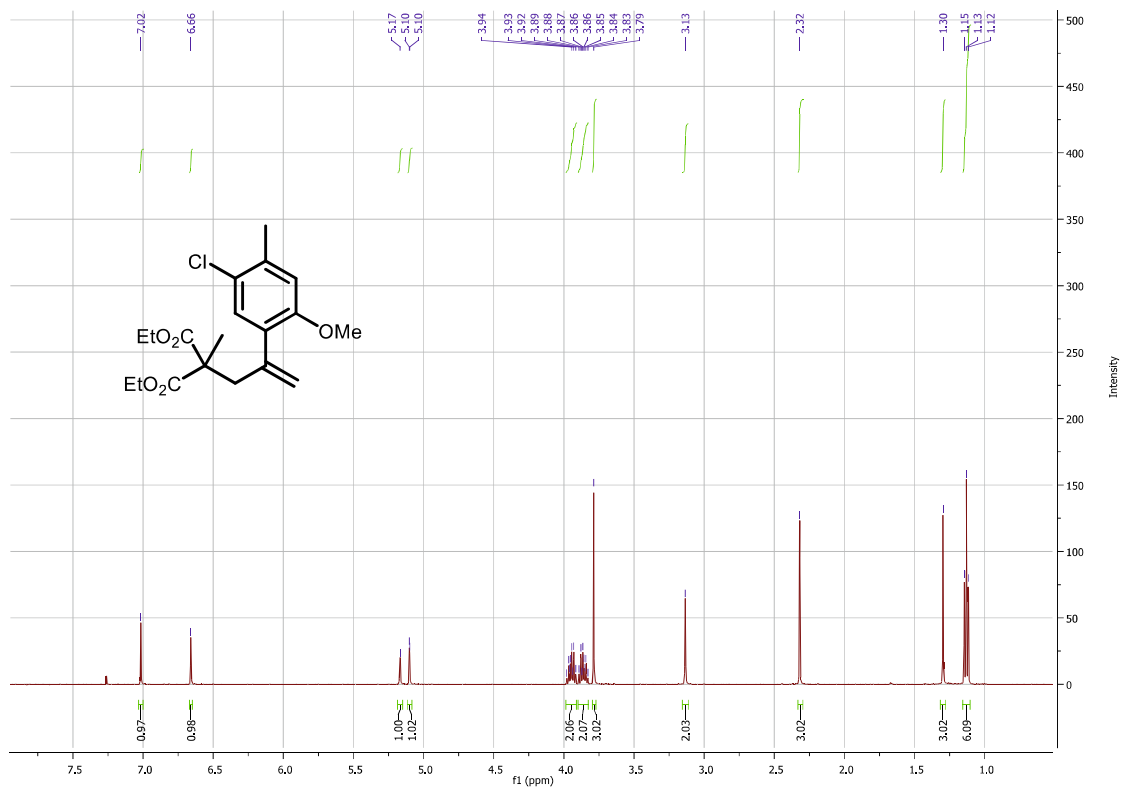


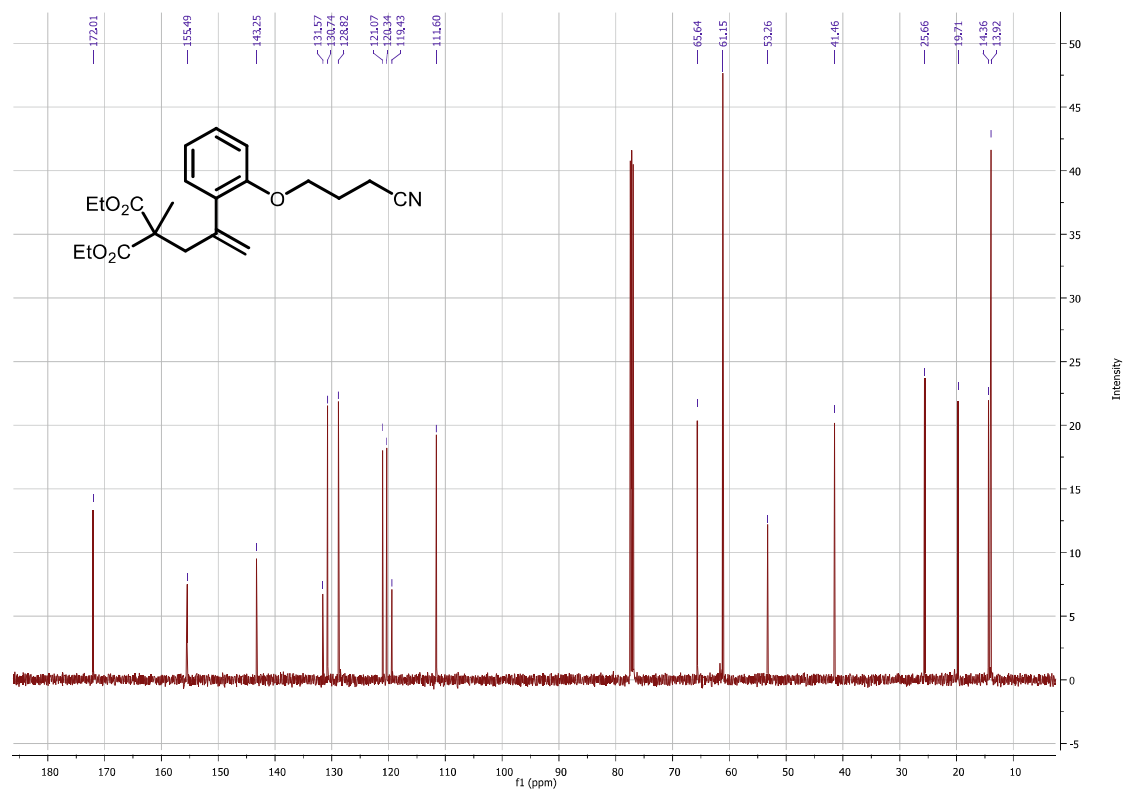
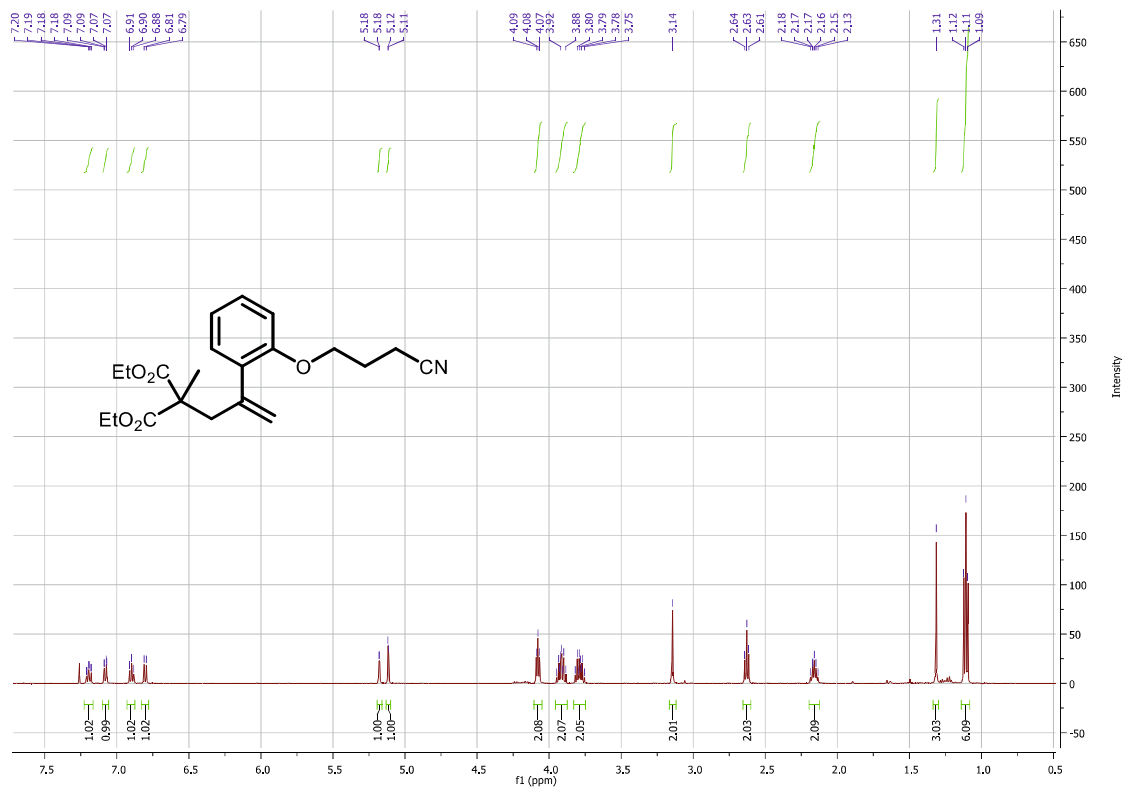


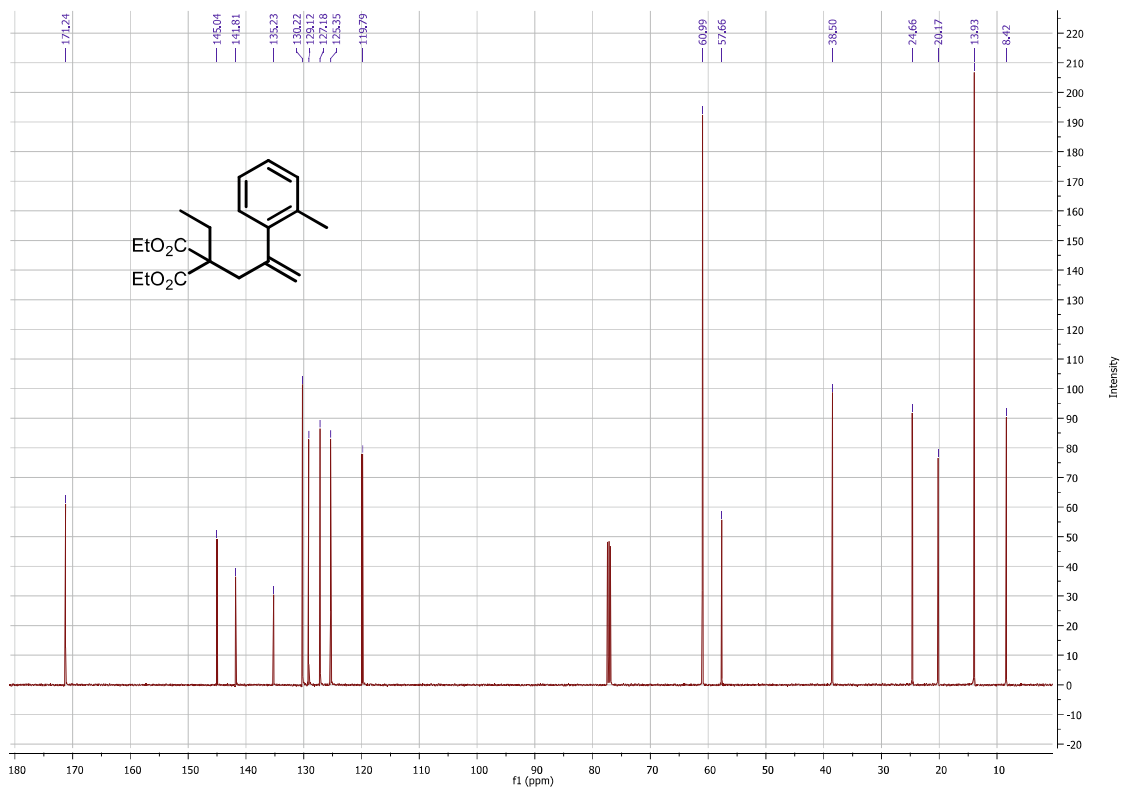
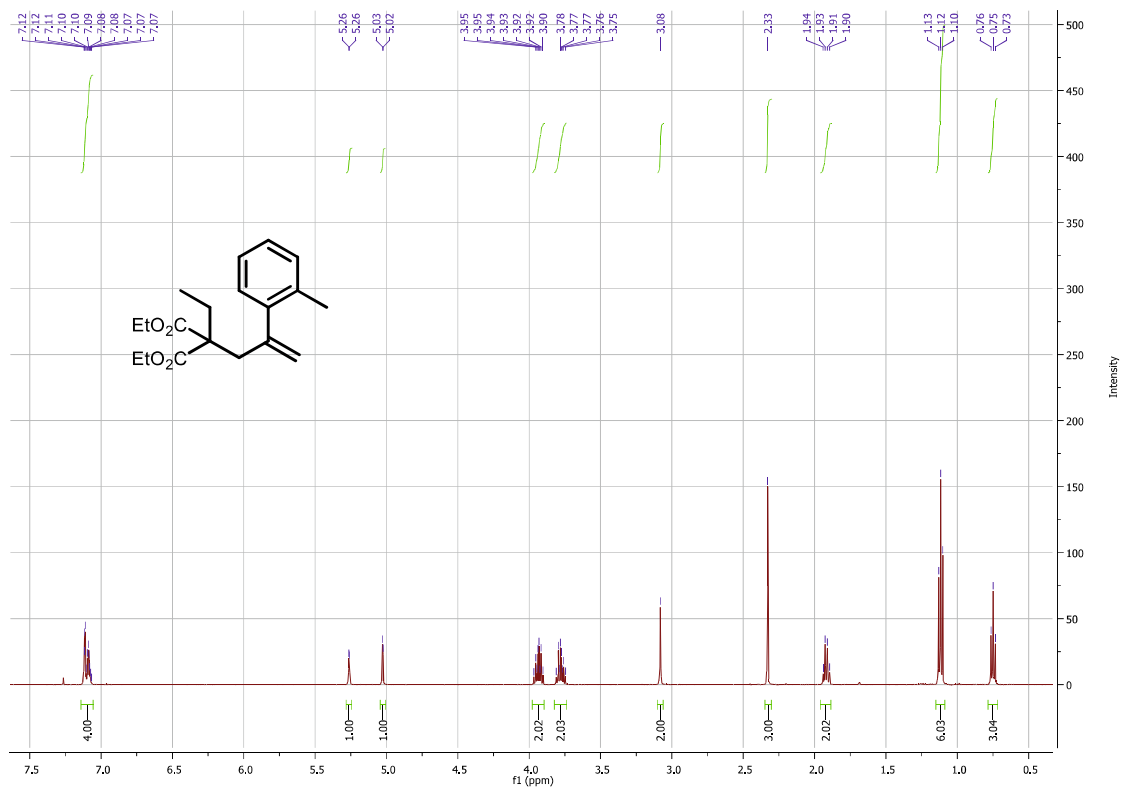


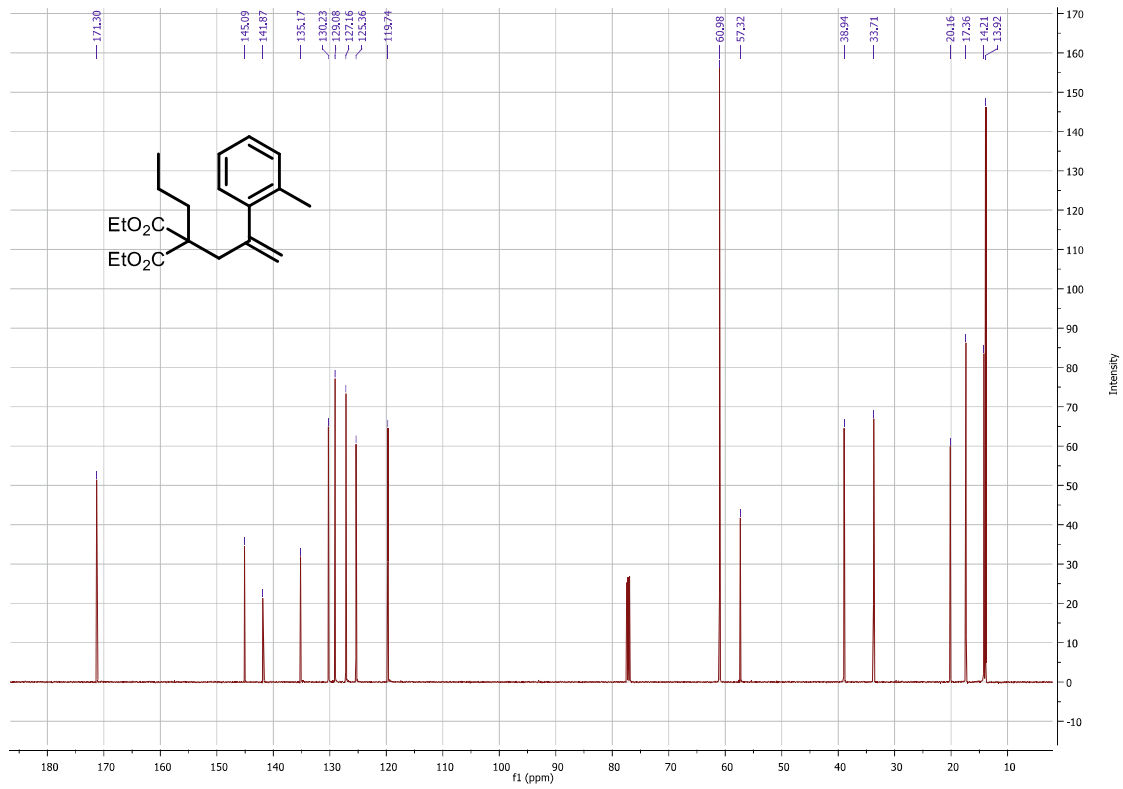
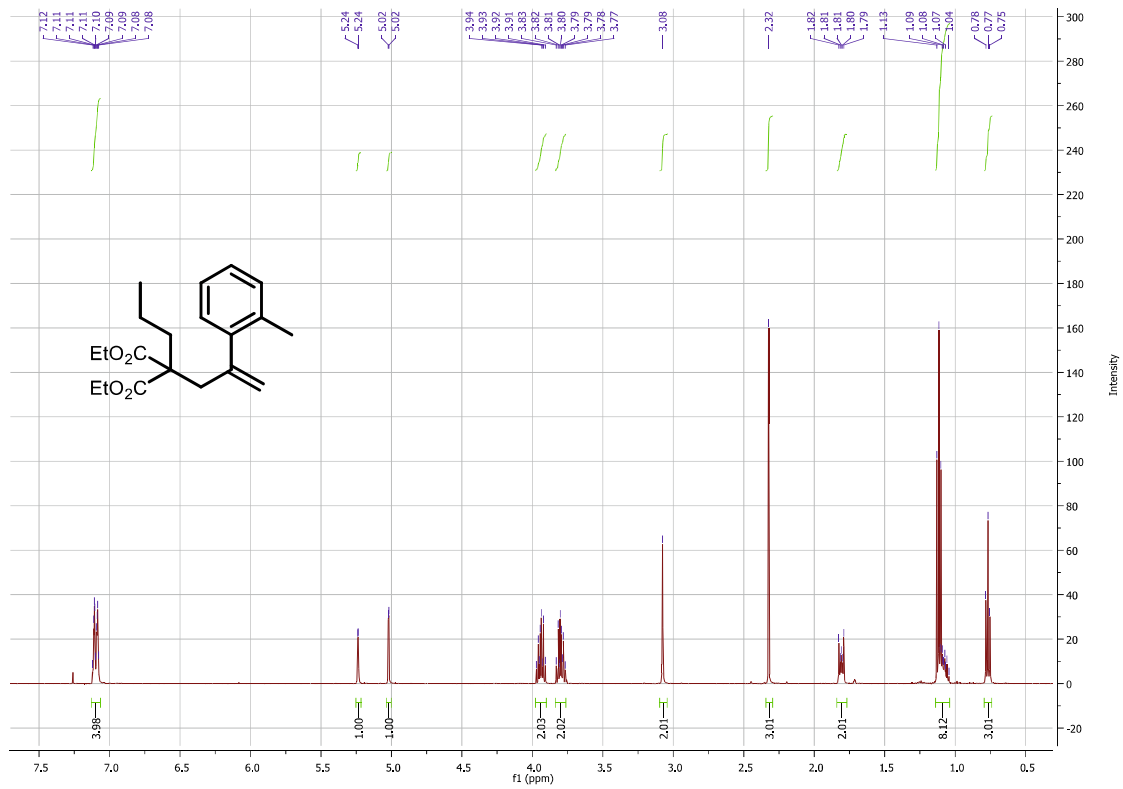


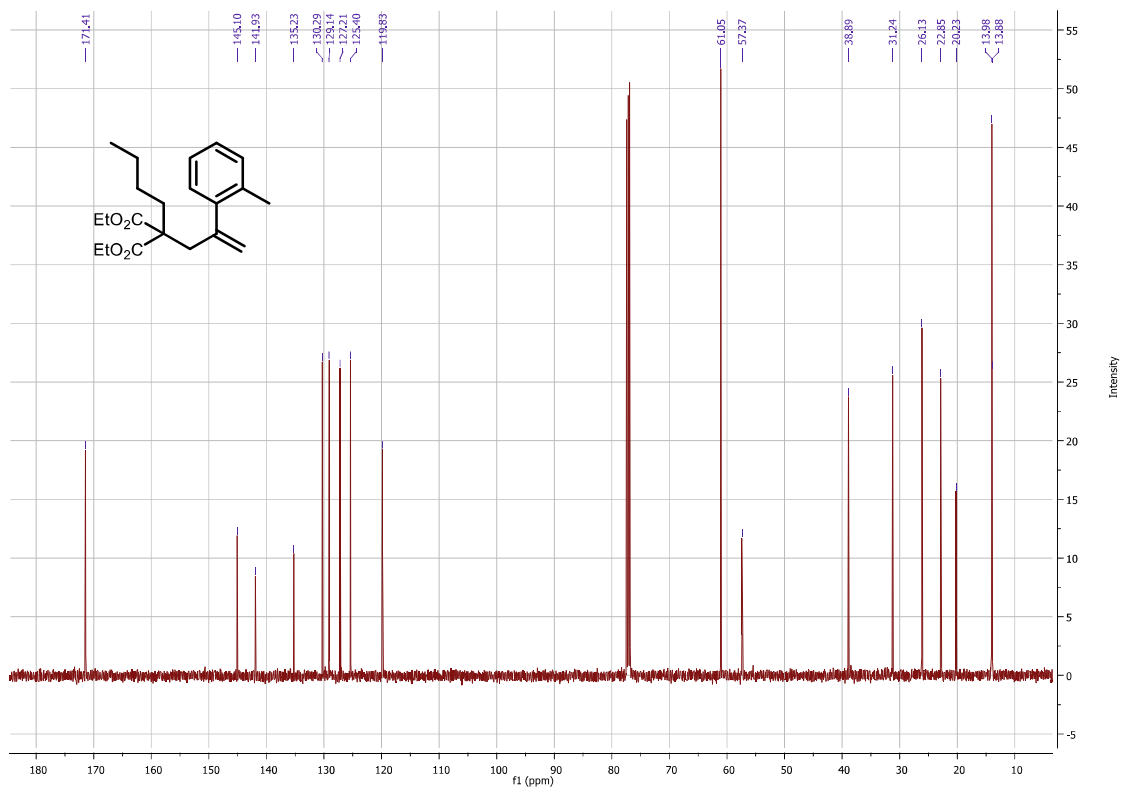
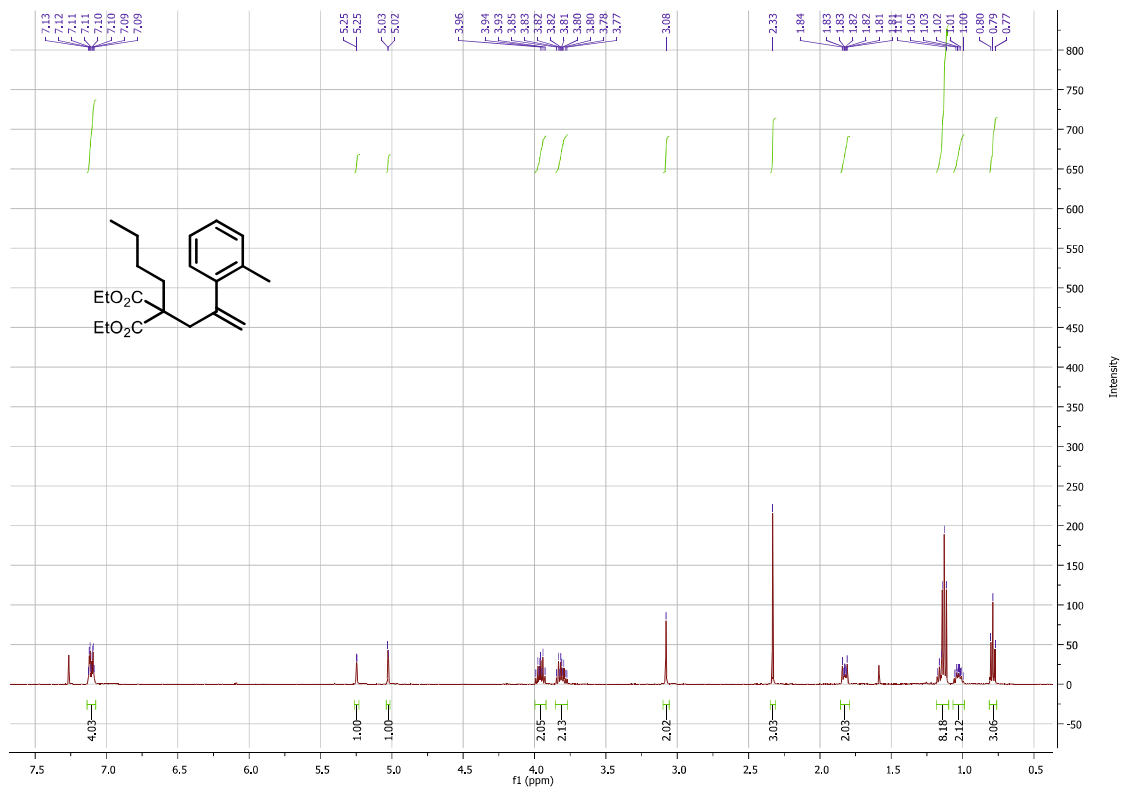


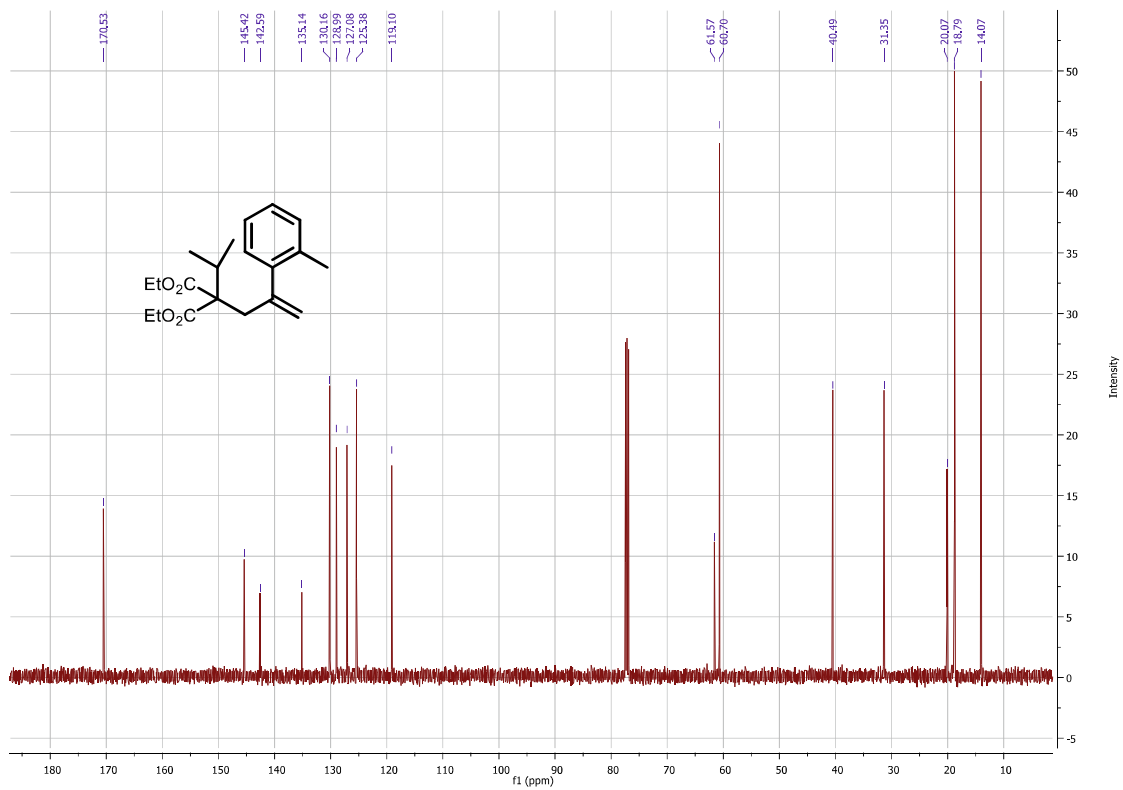
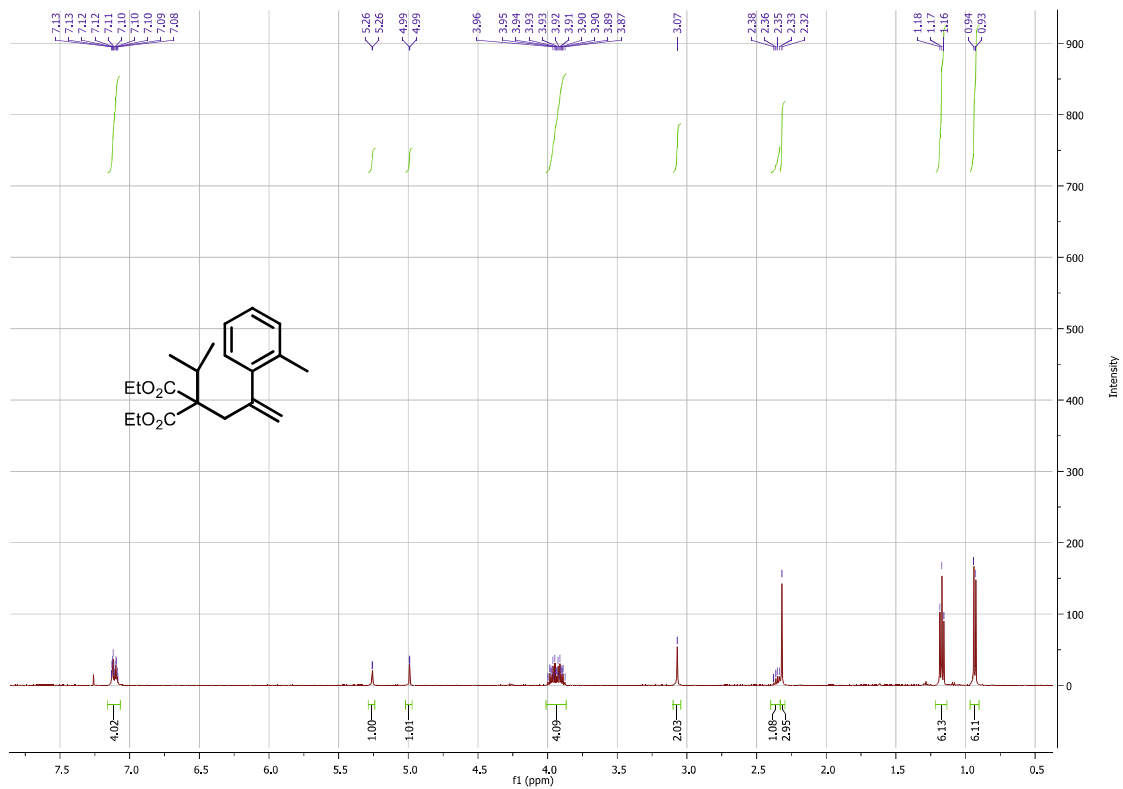


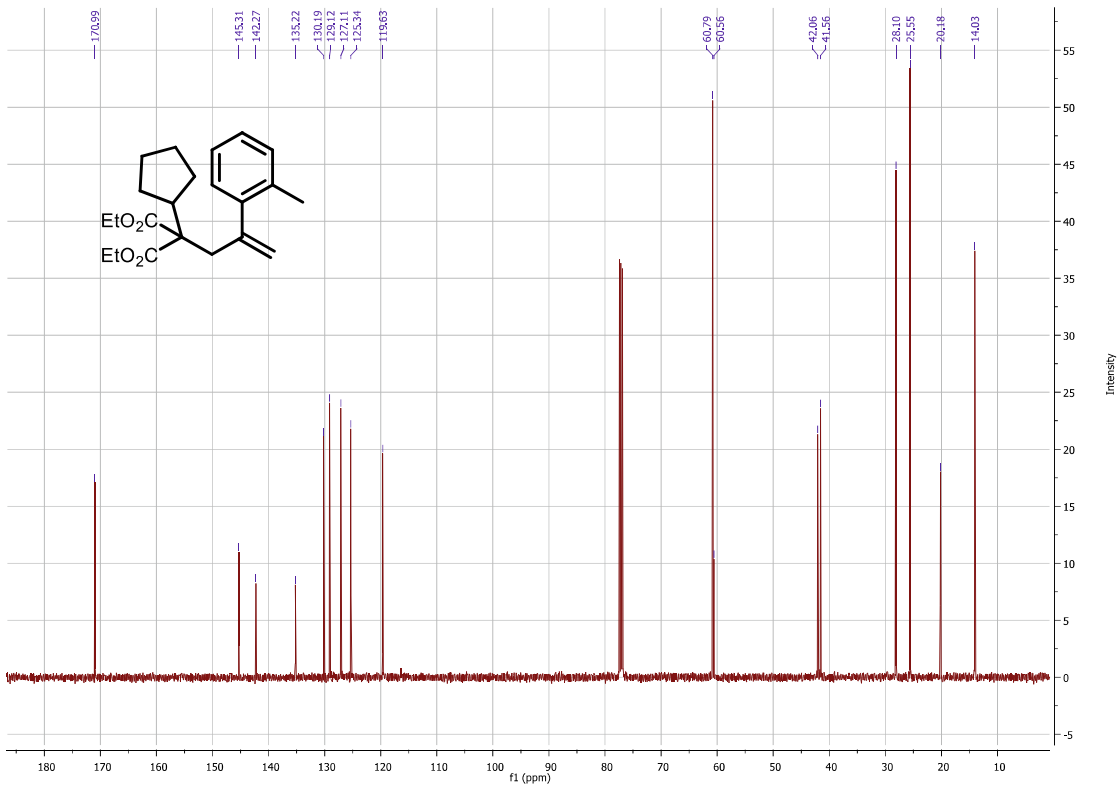
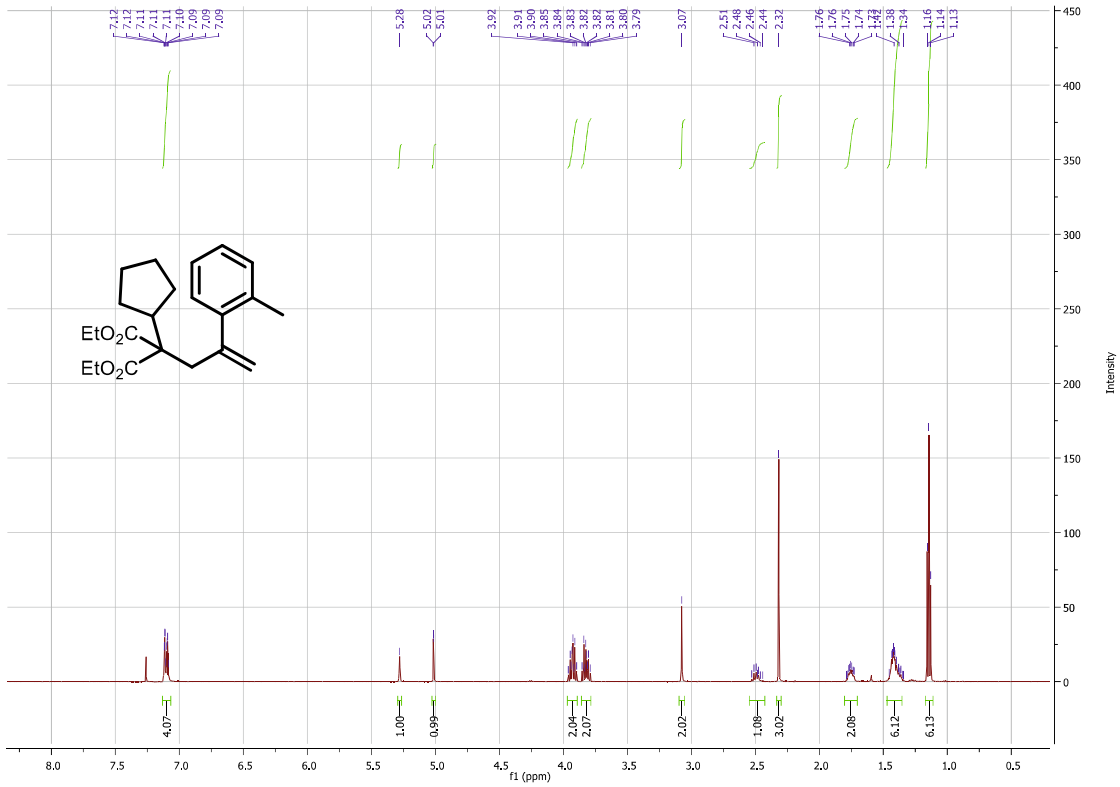


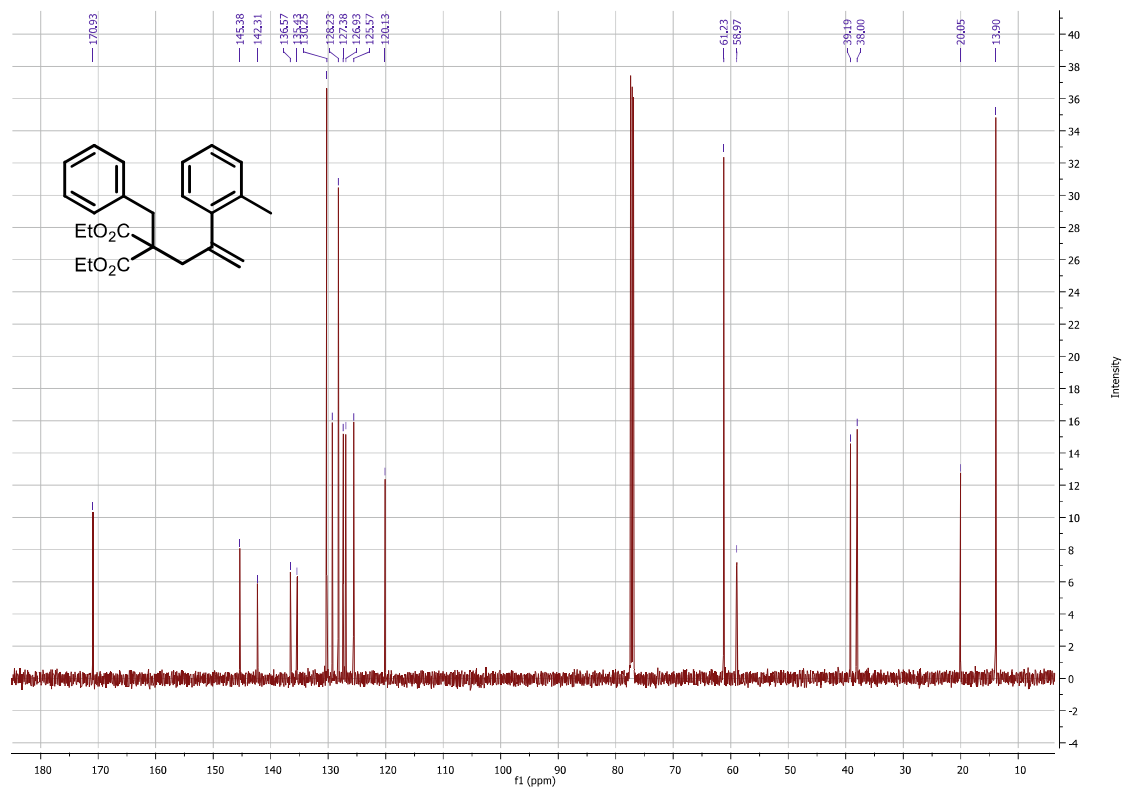
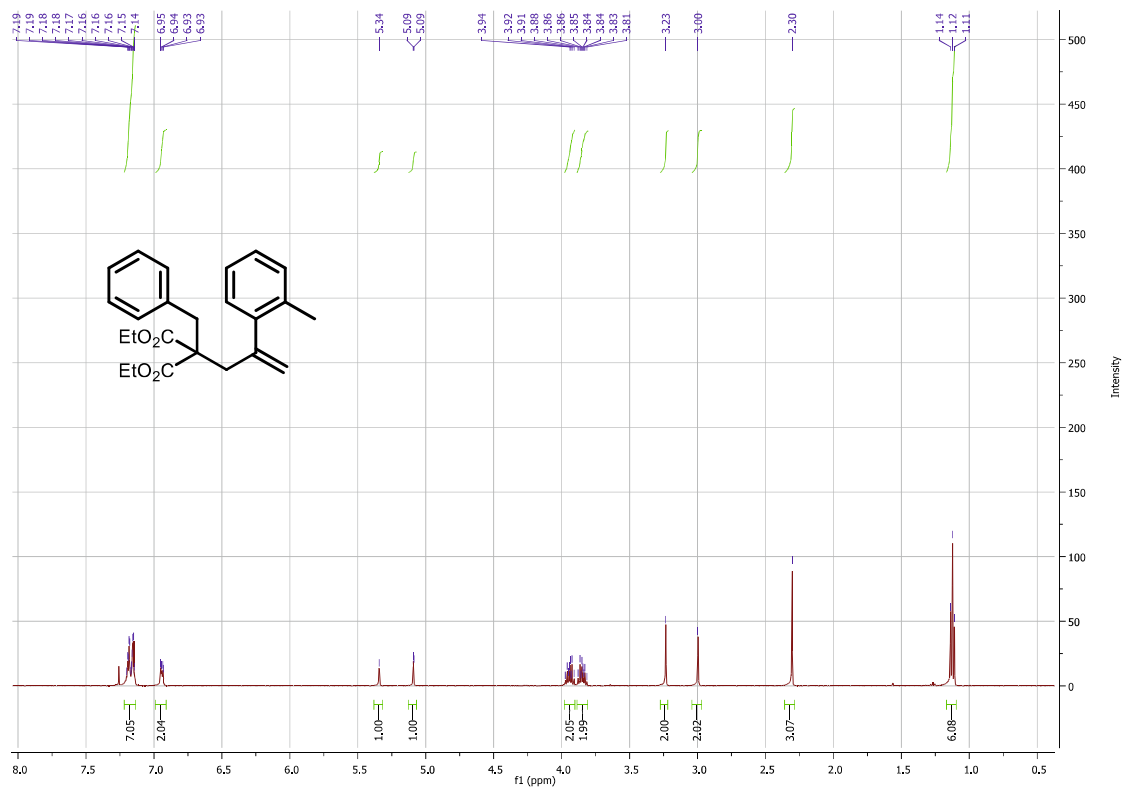


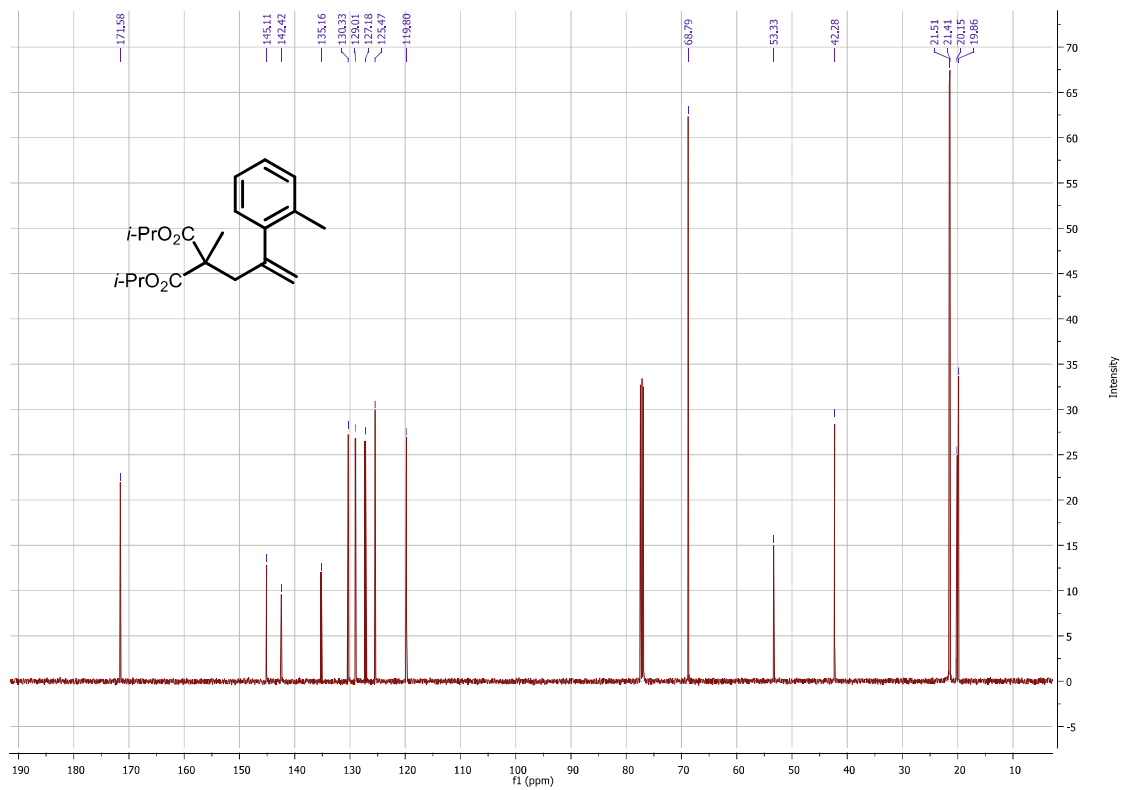
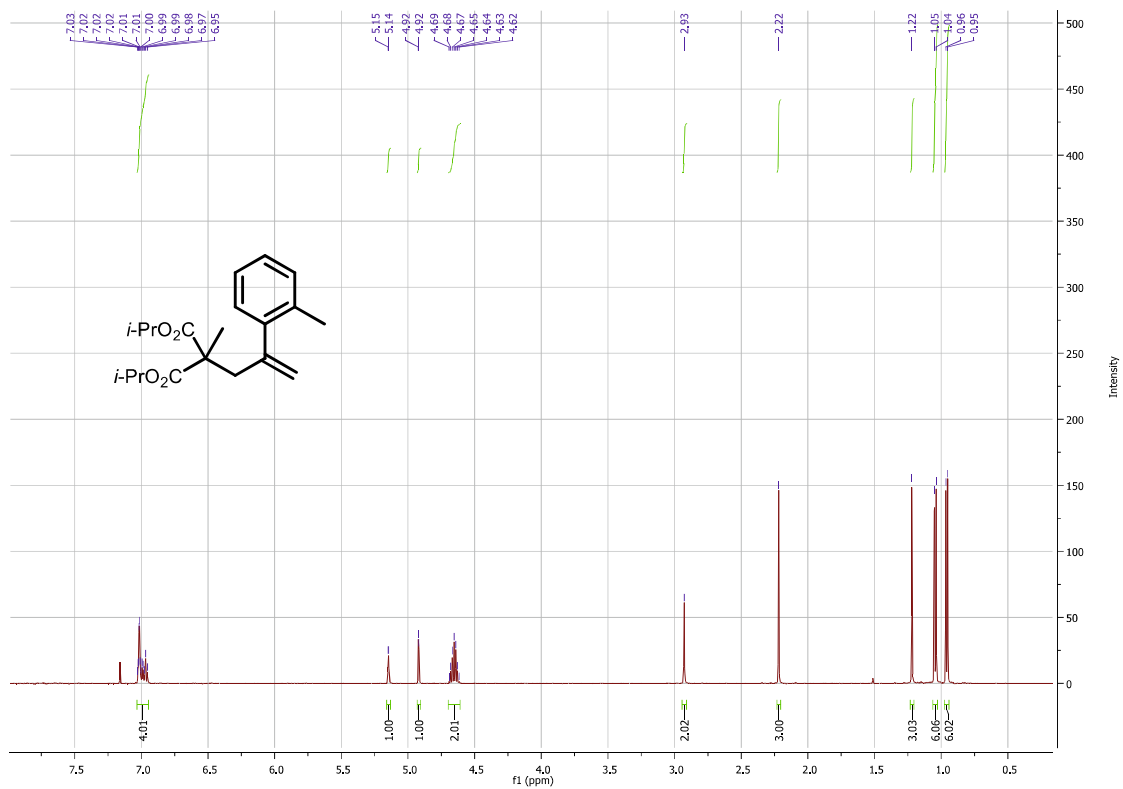


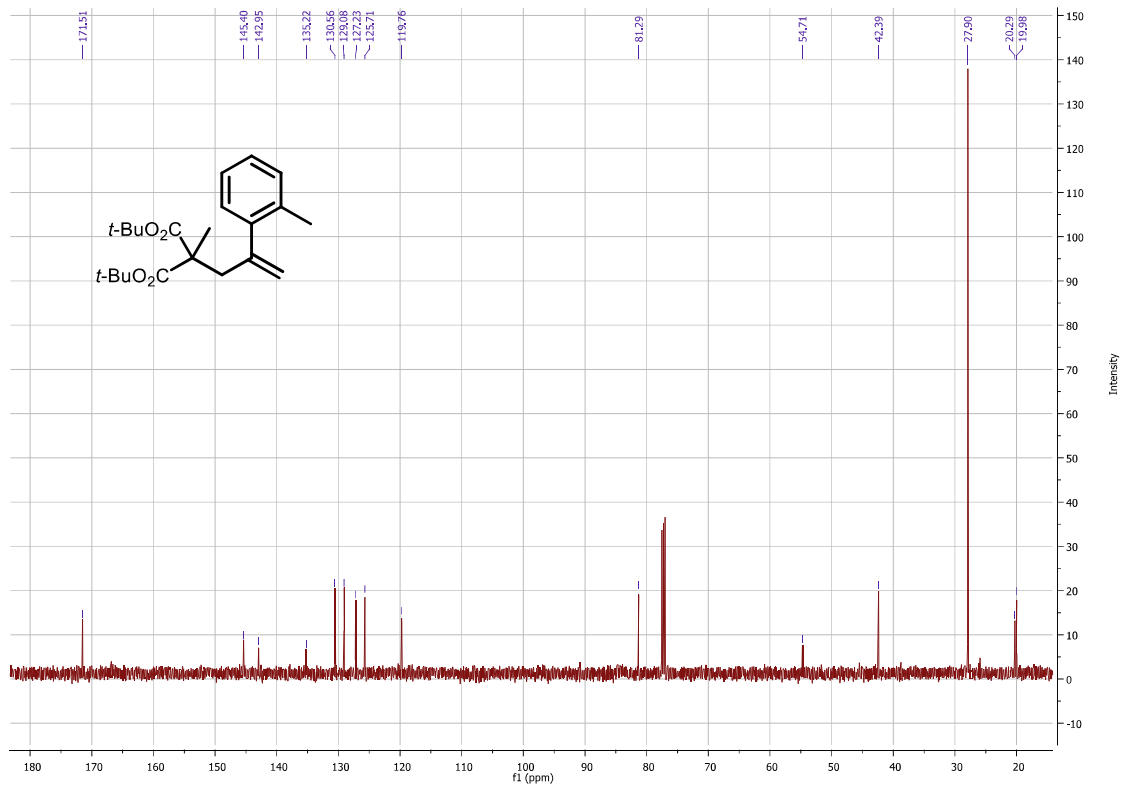
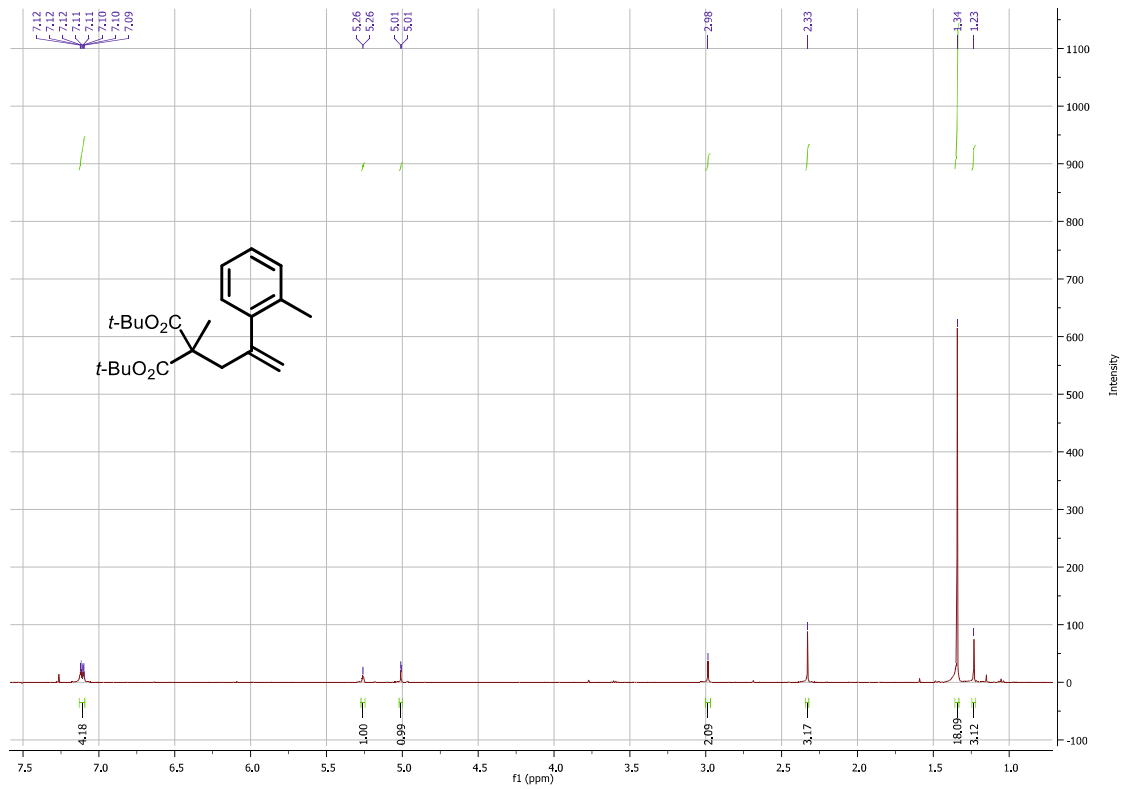


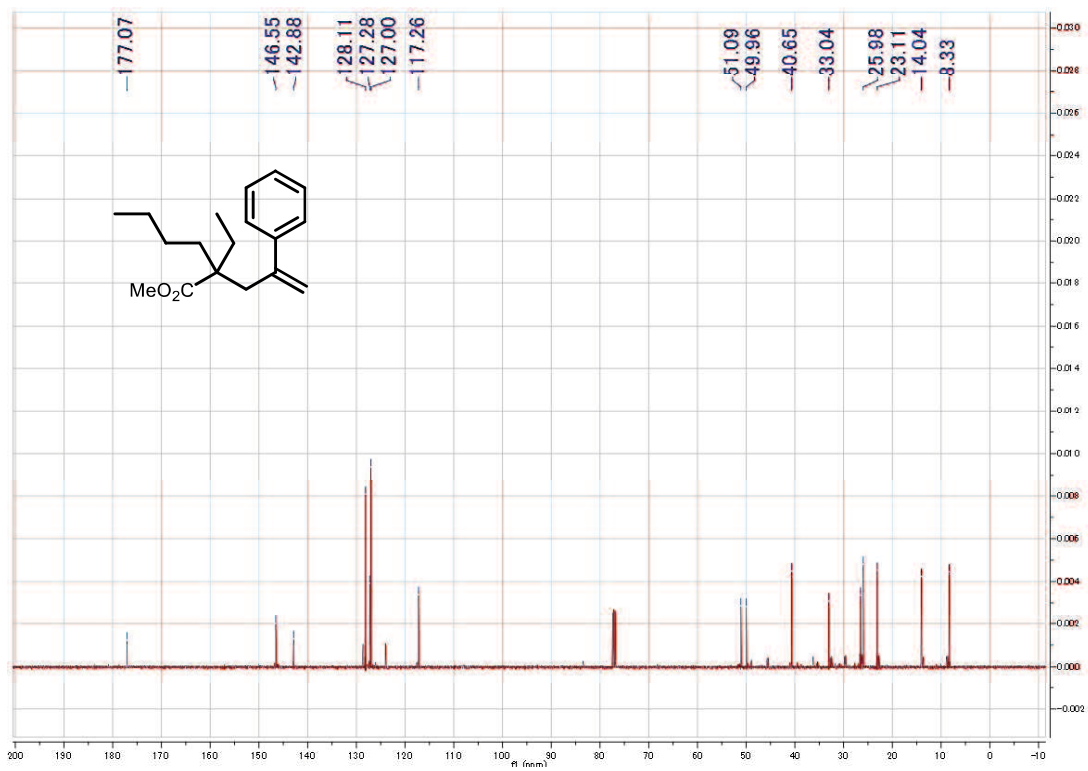
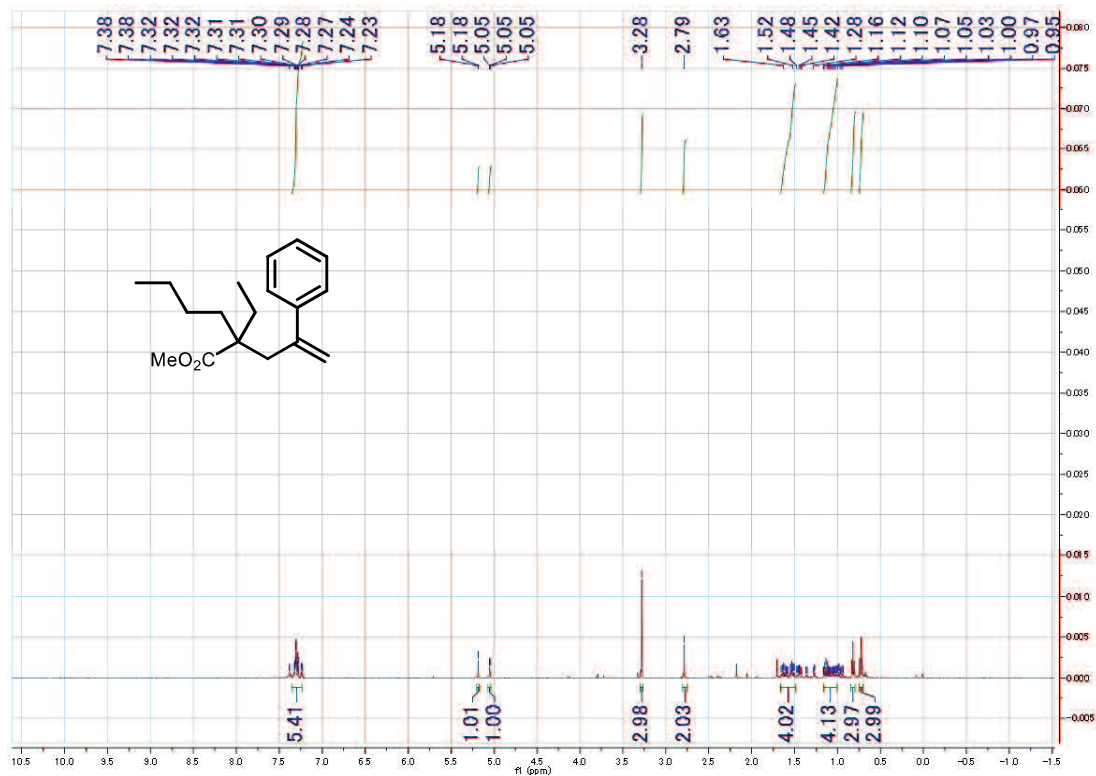


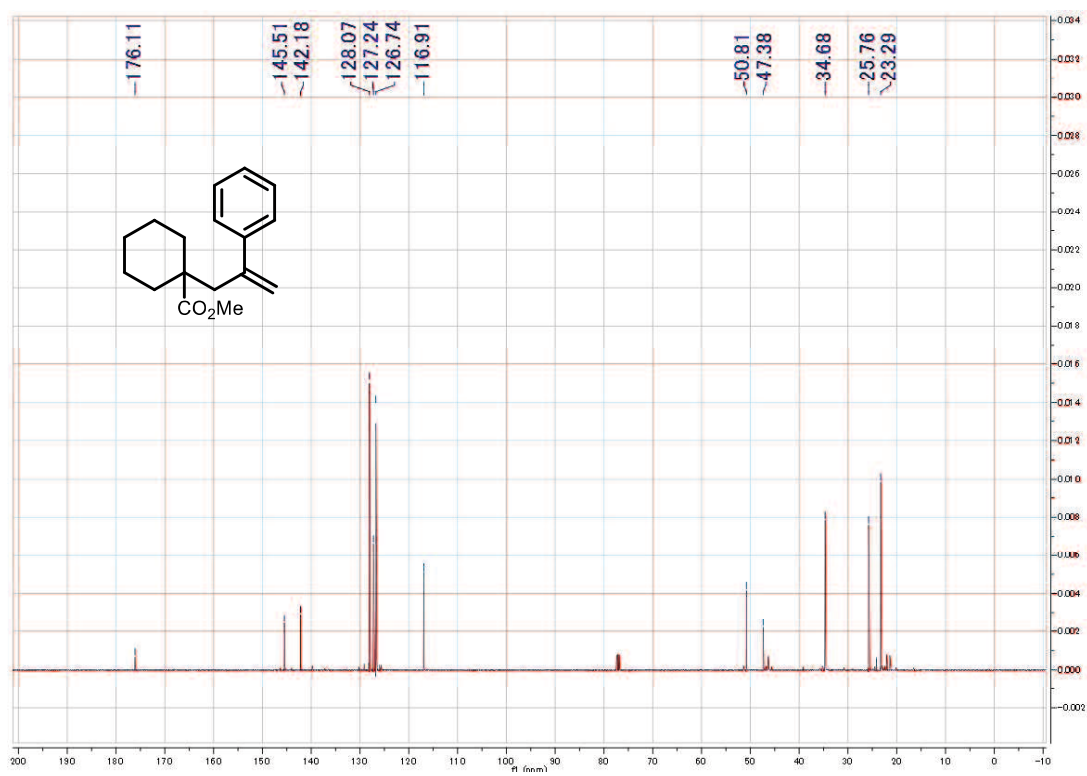
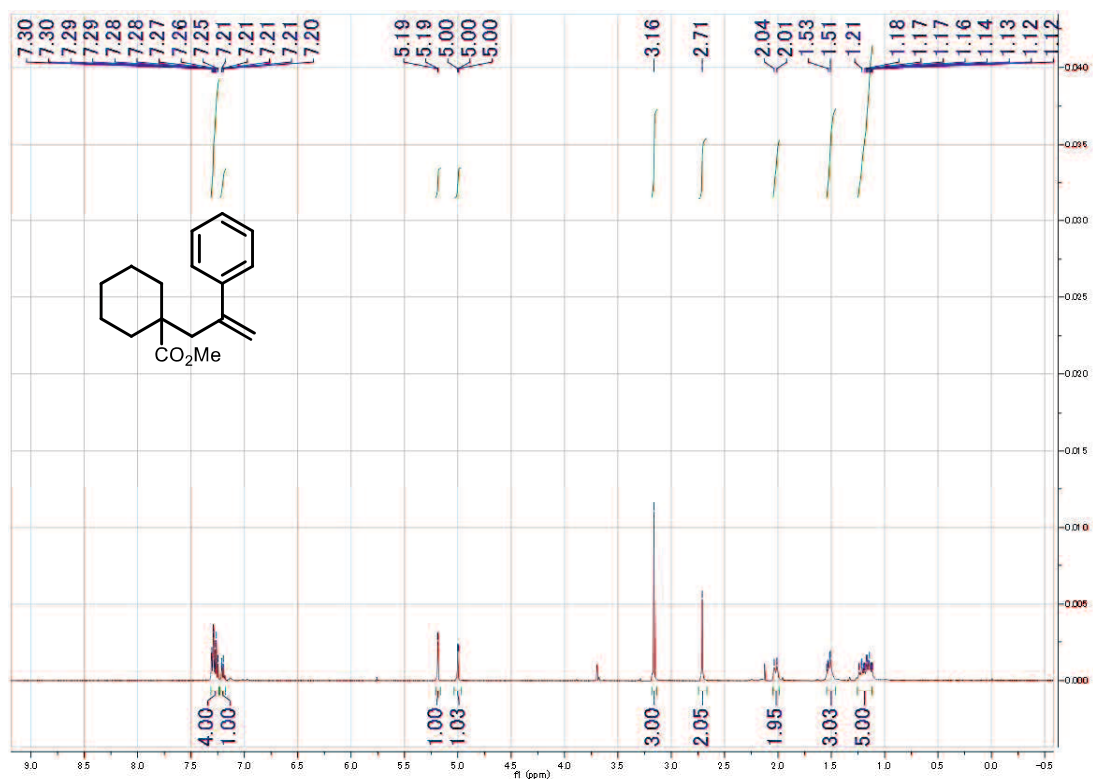


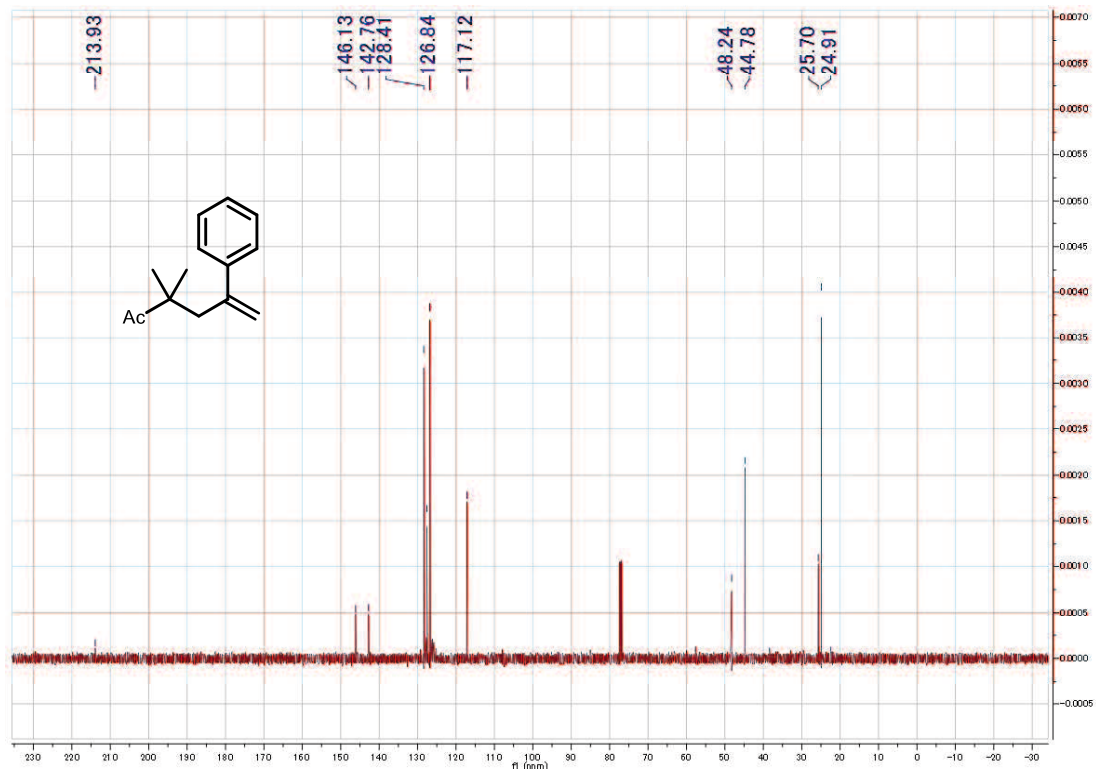
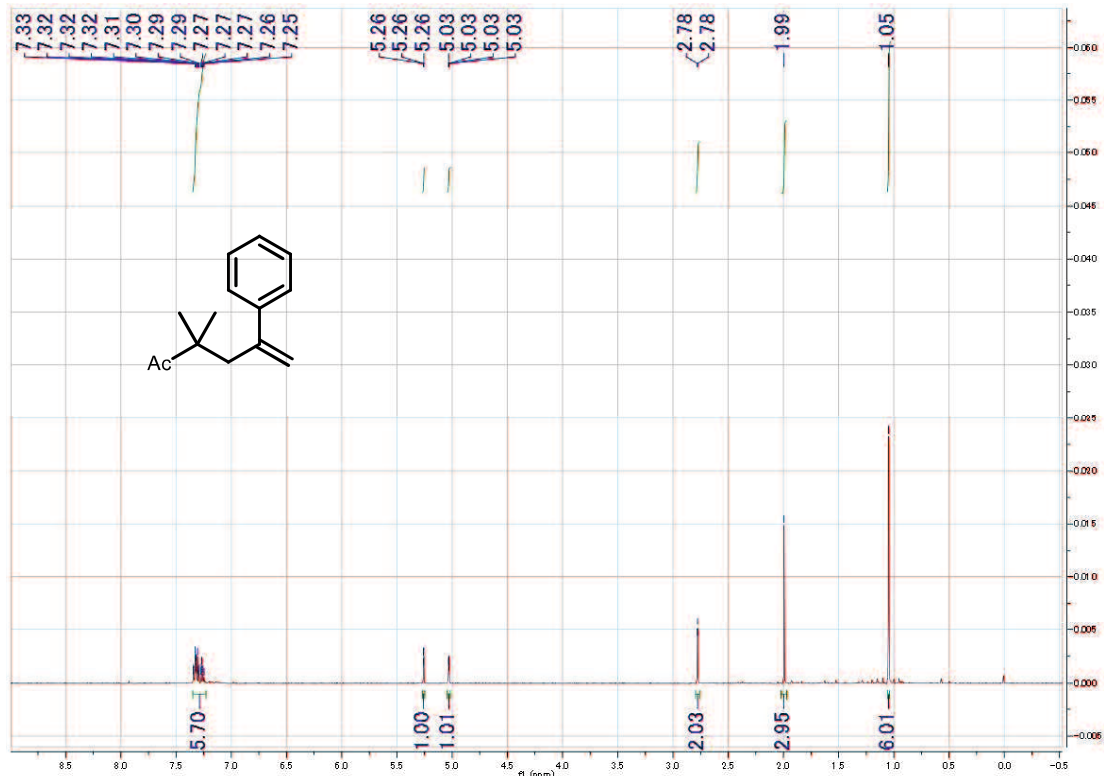












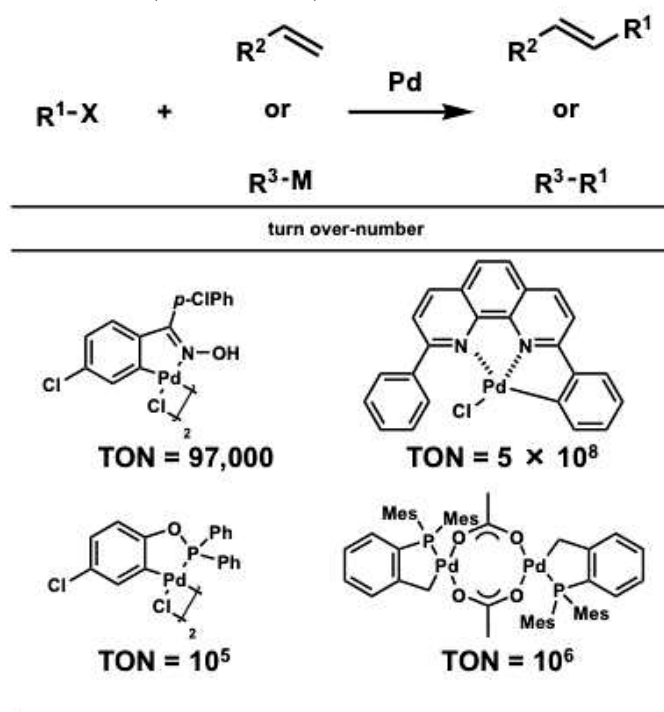
6 章

～触媒回転効率の高いアルキル化反応の開発～

6.1. 序論

5 章までにアルケンに対する反応だけでなく、アルケンを利用した反応も開発し、銅触媒によって生じるラジカル種の知見を深めてきた。しかし、どの反応においても用いる触媒量は 10 mol % 程度必要であり、工業的に用いる場合、多すぎるのがわかっている。そのため、反応系をより実用的、つまり触媒量を減らす必要があると考え、5 章では触媒回転効率の高い反応系開発に着手した。

医薬品を合成する上で、カップリングは欠かせない反応になっているが、その用いた金属によって様々な問題を引き起こしている。まず i) 最終生成物である場合、錯体が人の体内に入ってしまうこと ii) 金属触媒が続く反応に混入すること、以上 2 点が考えられる。これらを解決するために、よく触媒量を低減させる方法がとられる。Pd を用いた反応は活発に研究されており、その触媒回転率は非常に高いものが計測されている(Scheme 6-1)。

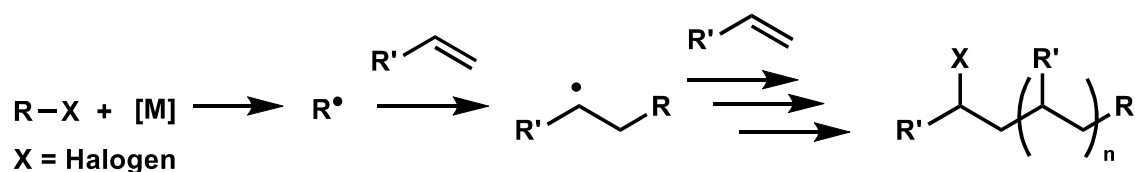


Scheme 6-1. 高効率なカップリングを行うための Pd 錯体

しかし、カップリング反応において、アルキル鎖の導入は i) 酸化的付加 ii) β 水素脱離の観点から困難であり、未だ低触媒量でのアルキル基導入の報告例は多くない。

ところで、原子移動型ラジカル反応 (ATRP) ^[2] はアルケンに対してアルキル基とハロゲン原子を同時に導入でき、付加したハロゲンを別の官能基へと誘導出来ることから、重要な反応の一つである(Scheme 2)。この反応は、銅触媒とハロゲンが反応し、生じたラジカルによって反応が進行する。特徴としては金属触媒とハロゲンが反応する段階は平衡であり、配位子によって系中のラジカル濃度が制御できることがあげられる。また、ラジカルがアルケンへ付加後、生じたラジカルは触

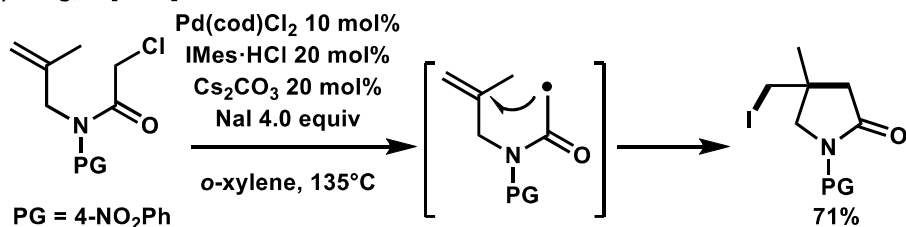
媒と反応することでドーマント種となるので、段階的に生長反応が行える(Scheme 2)。



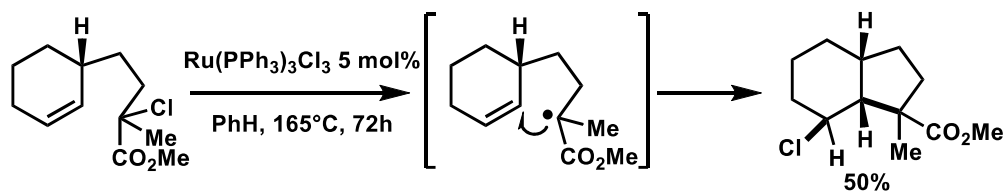
Scheme 6-2. ATRP の概要

この反応は α -カルボニル化合物が金属触媒と反応することで生じるラジカル種がアルケンに対して付加または重合を行う反応である。1995 年、Matyjaszeski 等^[2]によって報告されて以来、多くの金属^[3]で反応が開発されてきた。

a) Tong, X [2015]



b) Weinreb, S et al. [1988]

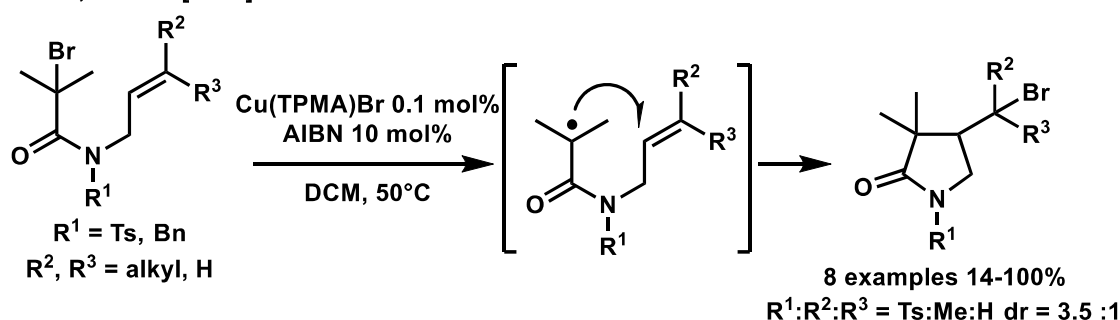


Scheme 6-3. 様々な金属を用いた ATRA

しかし、系中で銅(II)のような不活性種が生成するため、用いる触媒量が多い(10-30mol%)という問題点があった。

近年、これを解決するために、開始剤である AIBN を用いる ICAR^[4]や V-70 のような一電子還元剤を用いる ARGET^[5]という反応が報告されている。この ICAR は開始剤を用いて生じたラジカルによって、不活性種である銅(II)を銅(I)へと還元することで、高効率反応を実現しているが、開始剤を用いるため、開始剤に対応した反応温度が必要となってくるため、適用できる反応が少ないことが現状である(Scheme 6-4)。

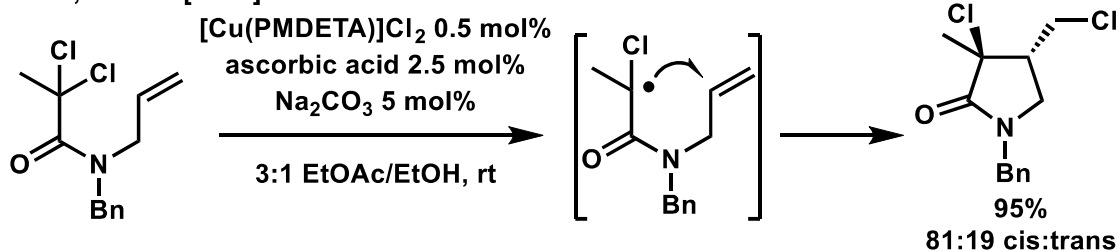
Wilson, P et al. [2008]



Scheme 6-4. AIBN を用いた ATRA(ICAR)

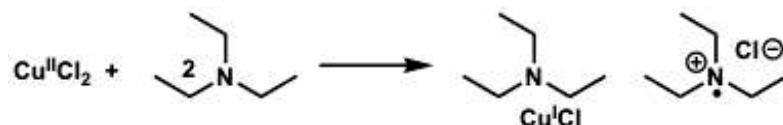
また、ARGET は KBH_4 やアスコルビン酸のような還元剤^[6]を用いて、不活性種銅(II)を還元することで、同様に高効率反応を達成している。しかし、ICAR では適用温度に制限があること、ARGET では還元剤以外の活性剤を添加しなければならないことが挙げられる(Scheme 6-5)。

Ghelfi, F et al. [2015]



Scheme 6-5. アスコルビン酸を用いた ATRA(ARGET)

他にもシリカゲルに担持された銅触媒^[7]を用いて、高効率化を実現している例もある。この担持触媒は再生利用可能である。



Scheme 6-6. アミンによる一電子還元機構

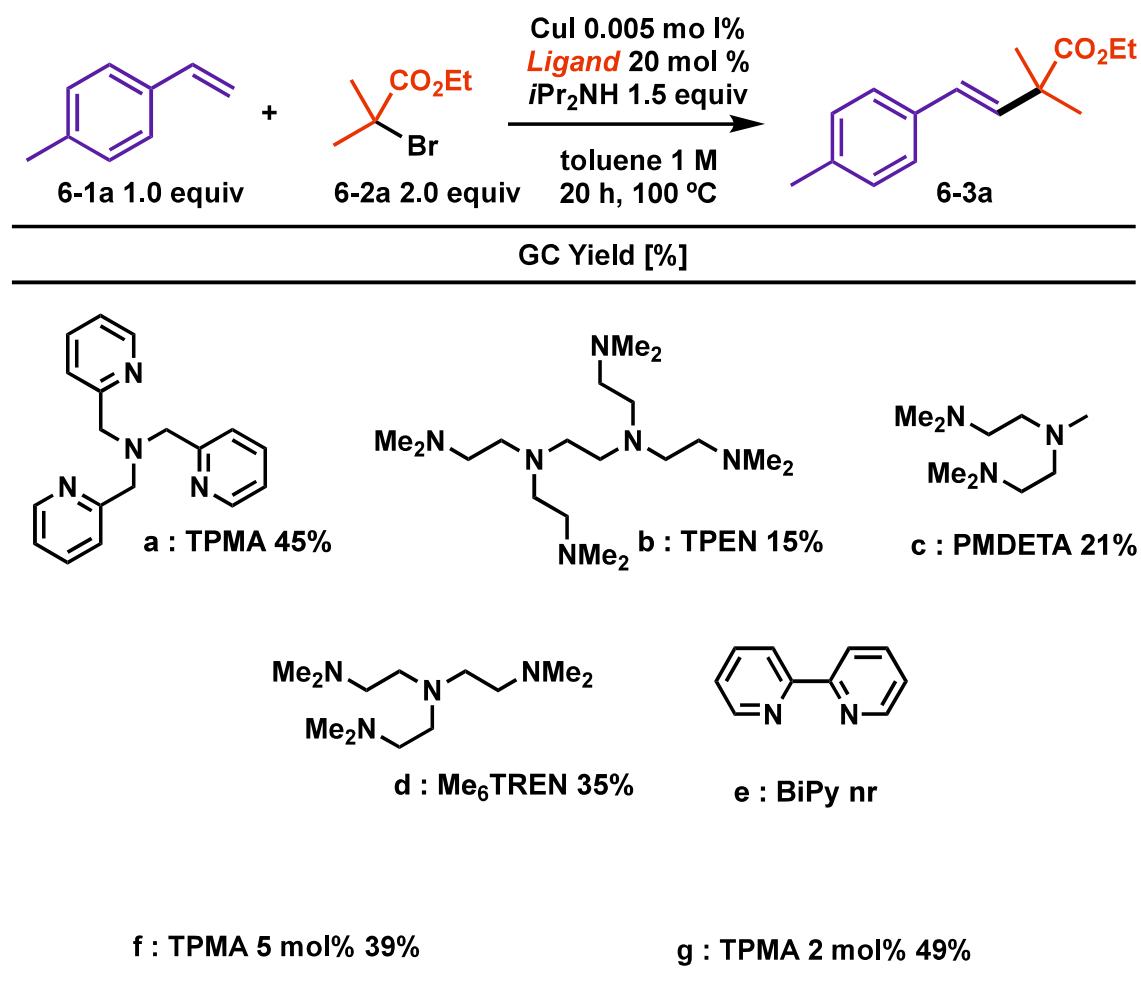
以上のように、ATRA, ATRP の分野では非常に多くの高効率反応の報告例が上がっているが、置換反応(ATRS)の分野では未だに、高効率で達成した報告例はない。これを解決するために、ATRA, ATRP の反応性を制御している配位子と還元剤として作用するアミン^[8]の検討を行うことで、より効率の高い反応系が開発できるのではないかと考えた(Scheme 6-6)。体重 60 kg の成人が 10 g の薬を摂取する際、そこに混入が許される濃度としては、Pd の場合 5 ppm, Cu でも 15 ppm までしか許容されていない^[9]。そのため、目標値として、溶媒に対して銅の濃度は 15ppm 程度まで低減出来るような反応系の開発を目指し、以下条件検討を行なった。

6.2. 結果と考察

6.2.1. 条件検討

最初に、反応効率に最も影響を与えている要因と考えられる配位子の検討を行なった(**Table 6-1**)。配位子のラジカル発生効率の傾向として、多配座の配位子がより効率が良いと知られているため、TPMA(**Entry 1**)を用いた。結果として収率は中程度であるがTON(触媒回転率)は9500と良好な値が得られた。この結果からより配座の多い配位子を用いた場合、収率も向上すると考え、より多くの窒素を有するTPEN(**Entry 2**)を用いて検討を行った。しかし、予想に反して収率は15%程度となった。ラジカルの発生効率があがったが、系中のラジカル濃度が高くなってしまったためか、反応制御が困難となり収率が低下してのではないかと考えた。次に、よりラジカルの発生効率が低いPMDETA(**Entry 3**)を用いて検討を行ったところ、収率の向上は望めなかった。他にもMe₆TREN(**Entry 4**), 2,2'-Bipyridyl(**Entry 5**)を検討したところ、同様に収率の向上は見込めなかった。次に銅の当量に対して配位子の量が多いため、当量を減らして検討を行ったところ、2mol%(**Entry 7**)程度でも反応が進行することがわかった。

Table 6-1. 配位子の検討



次に塩基の検討を行った。まず立体障害が大きいとされている 3 級アミンを用いて検討を行った(Entry 1-5)。結果、DIPEA を用いた時に最も良い収率で反応が進行した。また、配位子として用いられることもあるピリジン(Entry 6)や TMEDA(Entry 7)を用いたが、銅に配位子してしまい、反応性が変化し収率が低下した。アミンは還元剤として作用すると考えているため、アミンの電子密度の変化と収率の相関を得るため、2 級のアミン(Entry 8-11)の検討を行ったが、差異が見られなかった。

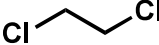
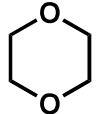
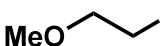
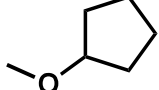

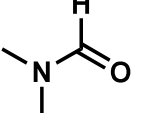
Table 6-2. アミンの検討

6-1a 1.0 equiv + 6-2a 2.0 equiv $\xrightarrow[\text{toluene 1 M, 20 h, 100 }^\circ\text{C}]{\text{CuI 0.005 mol \%}, \text{TPMA 2 mol \%}, \text{Base 1.5 equiv}}$ Product

Entry	Base	GC Yield [%]
1	TEA	42
2		52
3	Hex ₃ N	40
4		20
5	EtNH <i>i</i> Pr	43
6	Et ₂ NH	40
7	Cy ₂ NH	6
8		17
9		15
10	Me ₂ N-CH ₂ -NMe ₂	7

次に溶媒検討を行ったところ、エーテル溶媒(Entry1,3,4)を用いた時、収率が安定する傾向が見られ、極性溶媒を用いた時、収率が低下する傾向が見られた。おそらく金属への配位が強く、目的の錯体を形成することを阻害しているためと考えられる。そのため、最も収率のよかった DME を用いて次に塩基（還元剤）の検討を行った。

Table 6-3. 溶媒検討

Entry	Solvent	GC Yield [%]
1	 DCE	18
2	 dioxane	33
3	 DME	55
4	 CPME	37
5	 DMSO	nd
6	 DMF	13

最後に塩基の当量検討を行った。1.0-2.0 当量まで検討したが、1.5 当量用いた時に最も良い収率で反応が進行することがわかった。この反応ではアミンは塩基兼還元剤として働くと考えているため、1.0 当量以上必要である。2.0 当量を用いた時収率低下を招いたのは、当量が多いことで、系中でアミン配位子と塩基が触媒と錯体を形成する段階で競合したためでは無いかと考えられる。よって収率の向上が見られなかったため、1.5 当量のまま基質検討を行った。

Table 6-4. 塩基の検討

Entry	equiv	GC Yield [%]
1	1.0	36
2	1.2	41
3	2.0	35

6.2.2. 触媒回転効率の高いアルキル化における基質検討

最適条件を用いて基質検討を行った(Scheme 6-5)。様々なハロゲン(6-3b, 3e)を用いて検討を行ったところ、4員環 3c を有する場合やマロン酸エステル 6-3e を有する場合でも良好な収率で反応が進行することがわかった。立体障害の大きなスチレン 6-3f や3つの供与基を有する場合でも7割から9割程度の収率で反応が進行した。また、複素環 6-3h を有する場合でも6割の収率で反応が進行した。次に、様々な α -メチルスチレンを用いて検討を行った。立体障害の大きいハロゲン 6-3i を用いた場合は4割程度の収率となった。また、マロン酸エステル 6-3j やモノエステル 6-3k を用いた場合でも中程度から高い収率で反応が進行した。スチレンがハロゲンを有する場合 6-3l, 3m でも中程度の収率で反応が進行した。どれも触媒回転率は高く最高で8900の値が出ることがわかった。

Table 6-5-1. 基質検討表

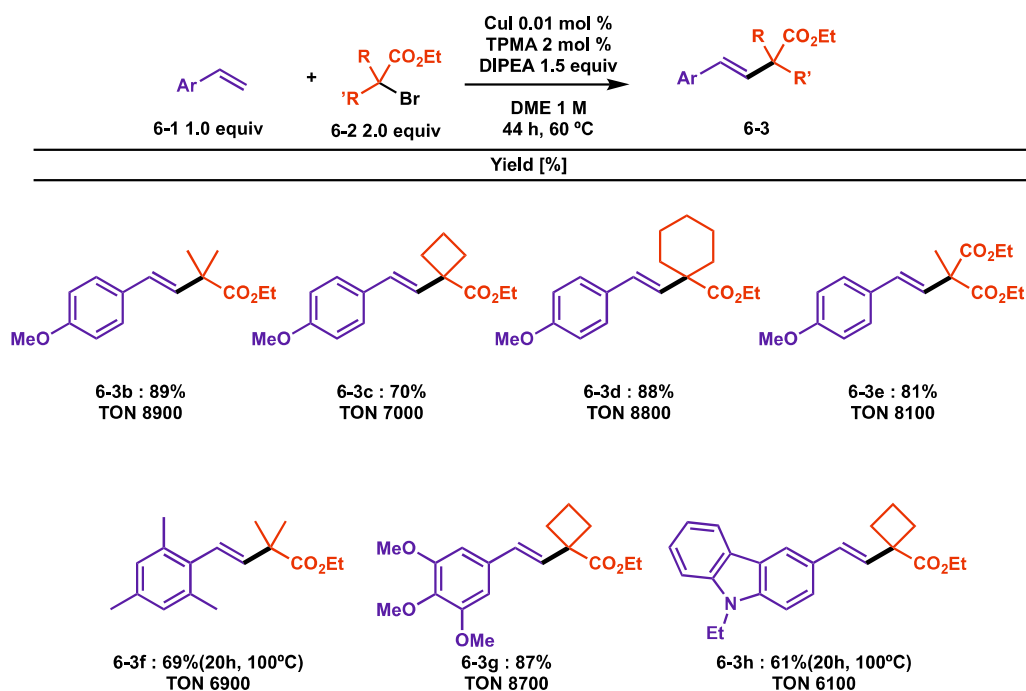
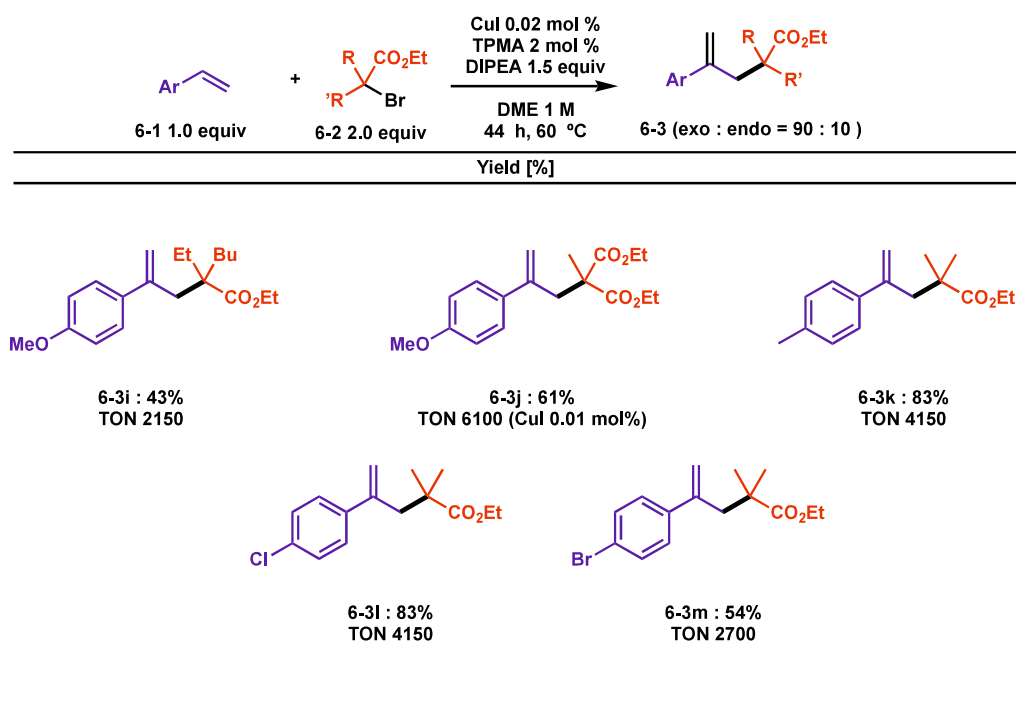
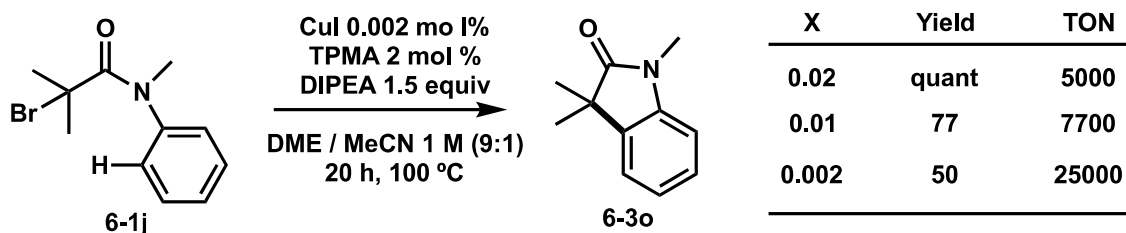


Table 6-5-2. 基質検討表



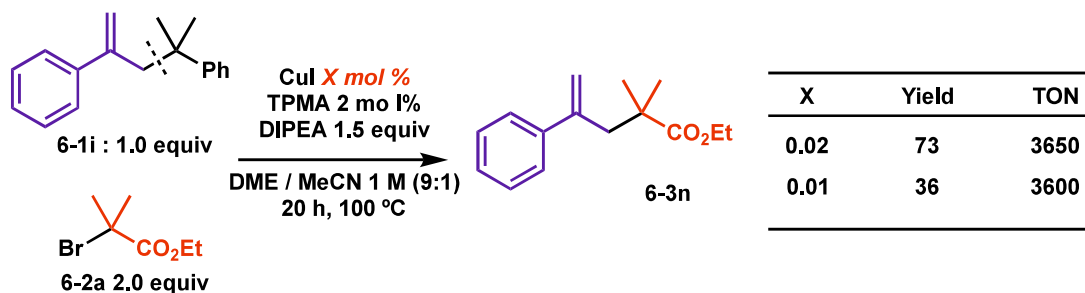
6.2.3. アルキル化以外の適用例

分子内反応でオキシインドールが合成されることは知られており、今回開発した反応が適用できるか検討した(Scheme 6-5)。銅の当量を減らすことで、触媒回転率 25000 で反応が進行することがわかった。今までより効率が上がった理由としては、分子内反応であったため、銅錯体によって生じたラジカルが副反応を起こすことなく、目的の反応が進行したためと考えた。



Scheme 6-5. 分子内反応 (オキシインドール合成)

また、我々の以前の研究で銅錯体によって生じたラジカルでアリル位の炭素-炭素結合を切断できることがわかっている。この反応に関しても適用できるか検討した。結果、触媒回転率は 3650 程度に収まった。以上のように、今回検討した最適条件は様々な反応に適用できることがわかった。



Scheme 6-6. 炭素-炭素結合開裂への適用

6.2.5. 結論

カップリング反応を工業で行う場合、生成物への配位に気をつけなければならない。一旦生成物に配位した場合、除去するのは容易ではなく、次の反応で悪影響を及ぼす可能性がある。また、それが最終生成物であった場合、薬理活性が異なる可能性もある。そのため、工業的には触媒量が少ない反応系が求められており、それに対応した反応も報告されている。Pd を用いた Heck 反応でも触媒回転率は約 5 億程度であるが、 sp^2 炭素の導入しか行えない。そこで今回の銅触媒を用いた反応系を検討することで上記の問題点を解決できないかと考えた。今まで開発した私の反応では銅触媒は 10 mol %程度必要となっており、報告されている ATRA においても同様な触媒が必要である。これは銅が不活性種の Cu^{II} に酸化され易いためである。これらを解決するために、多くは還元剤を用いた反応が報告されている。しかし、還元剤を用いた場合でも触媒回転率は低く、銅触媒を用いた程触媒系はまだ発展途上にある。今回、私は一電子還元剤として働くアミンに着目した。配位子として系に用いているため、あまり条件が変わらず、副反応が起こる危険性も低いため、塩基を還元剤として用いて検討を行った。今回、Cu/TPMA 錯体を用いることで、効率の良い触媒系を開発することに成功した。還元剤としては N-エチルジイソプロピルアミンを用いた時最も良い収率で生成物が得られた。還元剤の傾向としては、より N 上の電子密度が高くなる様な構造を用いたときに収率が向上する傾向が得られた。溶媒は銅の溶解度を上げる必要があったためかジメトキシエーテルを用いた際に最も収率が高くなった。最適条件を用いて基質検討を行った結果、触媒回転率は 2,300-23,000 という値が出ている。しかし、反応条件として、温度 100 度というより過酷な条件が必要になった。これを解決するためには、室温で「溶媒・配位子」の 2 種類の検討が必要になってくるのではないかと考えている。一般的に報告されている配位子 (TPMA, PMDETA 等) ではなく、TPMA の芳香環上に電子供与基を有するような配位子合成が必要となってくる。将来的には、この新規配位子を開発し、室温で触媒回転率 100,000 程度の値が得られるように条件を詰めていき、このほか薬理活性物質にみられる骨格合成(オキシインドール)にも適用できる様に検討を行う必要がある。

6.3 参考文献

- [1] a) Uozumi, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3886. b) Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553. c) Fischer, H. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844
- [2] a) Wang, J, S.; Matyjaszeski, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5614; b) Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules*, **1995**, *28*, 1721-1723.
- [3] a) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N, K. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 519. b) *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 217. c) *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 423. d) Clark, A, J. *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 1.
- [4] a) Matyjaszewski, K.; Jakubowski, W.; Min, K.; Tang, W.; Huang, J.; Braunecker, W, A.; Tsarevsky, N, V.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2006**, *103*, 15309.
- [5] a) Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4482; b) Jakubowski, W.; Min, K.; Matyjaszewski, K.; *Macromolecules*, **2006**, *39*, 39. b) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 5844; c) Eckenhoff, W, T.; Garrity, S, T.; Pintauer, T.; *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 563; d) Ricardo, C.; Pintauer, T. *Chem. Commun.*, **2009**, 3029; e) Pintauer, T.; Eckenhoff, W, T.; Ricardo, C.; Balili, M, N, C.; Biernesser, A, B.; Noonan S, J.; Taylor, M, J, L. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 38. f) Balili, M, N, C.; Pintauer, T.; *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 3060.
- [6] (a) Clark, A, J.; Collis, A, E, C.; Fox, D, J.; Halliwell, L, L.; James, N.; O'Reilly, R, K.; Parekh, H.; Ross, A.; Sellars, A, B.; Willcock, H.; Wilson, P. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6778; (b) Clark, A, J.; Cornia, A.; Felluga, F.; Gennaro, A.; Ghelfi, F.; Isse, A, A.; Menziani, M, C.; Muniz- Miranda, F.; Roncaglia, F.; Spinelli, D. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 6734.
- [7] (a) Motoyama, Y.; Kamo, K.; Yuasa, A.; Nagashima, H. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2256; (b) Clark, A, J.; Geden, J, V.; Thom, S. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1471.
- [9] Weiss, J, F.; Tollin, G.; Yoke, J, T. *Inorg. Chem.*, **1964**, *3*, 1344.
- [8] Chem. Eng. News, Sep5, 2005

6.4. 実験項

Compounds 6-3a-3e¹, 6-3j-3n² and 6-5³ are known.

[reference]

1. Nishikata, T.; Noda, Y.; Fujimoto, R.; Sakashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16372
2. Nihiskata, T.; Nakamura, K.; Itonaga, K.; Ishikawa, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5816
3. Ackermann, L.; Vicente, R.; Hofmann, N. *Org Lett*, **2009**, *11*, 4274

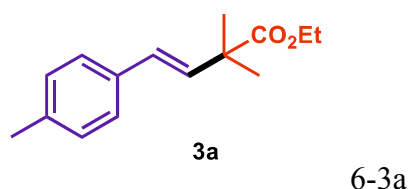
1. General procedures

General Information

All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses precoated Kieselgel 60 F254 plates (Merck, 0.25 mm thick) were used; for column chromatography Silica *Flash*® P60 (SiliCycle, 40-63 μm) was used. Visualization was accomplished by UV light (254 nm), ¹H and ¹³C NMR spectra were obtained using a JEOL 400 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard $\delta = 7.26$) in CDCl₃, unless otherwise noted. Chemical shifts for ¹³C NMR were expressed in parts per million in CDCl₃ as an internal standard ($\delta = 77.16$), unless otherwise noted. High resolution mass analyses were obtained using an ACQUITY UPLC/ TOF-MS for ESI. Anhydrous toluene was purchased from Kanto Chemical Co., Ltd. Other chemicals were purchased from TCI, Aldrich and Wako and directly used from the bottles.

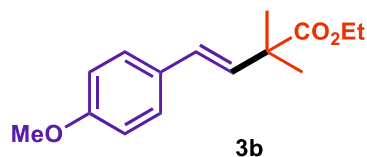
Typical Experimental Procedure for Alkylation

CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.1 ml), ligand (0.02 mmol), and **2** (0.50 mmol) were sequentially added under air to a dram vial equipped with a stir bar. **1** (1.0 mmol), amine (0.75 mmol), and dried DME (1.0 mL) were added by syringe, and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere [charged by general N₂ (99.95%) gas flow] for 20 h at the temperature, as shown in the tables. After this time, the contents of the flask were filtered through a plug of silica gel and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc to afford the product **3**. Further purification was carried out by using GPC.



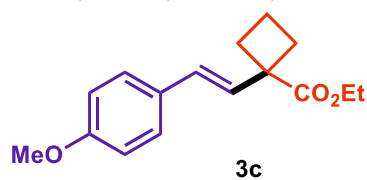
Following the general procedure above, using 6-1a (1.0 mmol, 198 mg), 6-2a (0.50 mmol, 59 mg), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131 μl) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 100 °C,

yielded the product 6-3a (64 mg, 55%); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.40 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.20, 21.18, 30.80, 44.38, 60.80, 126.35, 127.89, 129.35, 133.62, 134.52, 137.26, 176.53.



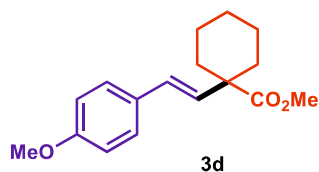
6-3b

Following the general procedure above, using 6-1a (1.0 mmol, 198 mg), 6-2b (0.50 mmol, 67 mg), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75 mmol, 131 μl) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 60 $^\circ\text{C}$, yielded the product 6-3b (110 mg, 89%); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.26 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.11, 25.09, 44.23, 55.17, 60.68, 113.97, 127.50, 129.95, 132.37, 136.29, 159.17, 176.45



6-3c

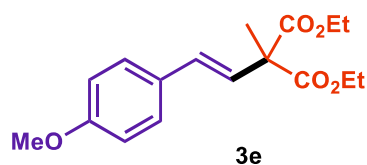
Following the general procedure above, using 6-1b (1.0 mmol, 207 mg), 6-2b (0.50 mmol, 67 mg), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75 mmol, 131 μl) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 60 $^\circ\text{C}$, yielded the product 6-3c (87 mg, 70%); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.90-19.4 (m, 2H), 2.22-2.27 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.15 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.46, 16.17, 31.16, 50.17, 55.57, 61.03, 114.29, 127.79, 128.57, 129.63, 130.15, 159.47, 176.14.



6-3d

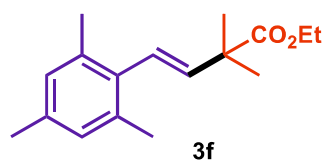
Following the general procedure above, using 6-1c (1.0 mmol, 221 mg), 6-2b (0.50 mmol, 67 mg), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75 mmol, 131 μl) and dried 1,2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 60 $^\circ\text{C}$, yielded the product 6-3d (127 mg, 88%); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.30-1.44 (m, 3H), 1.55-1.65 (m, 5H), 2.18 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.02 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 16.3$ Hz,

1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 23.47, 25.99, 34.36, 49.24, 52.28, 55.63, 114.31, 127.80, 129.11, 130.26, 132.13, 159.54, 176.17.



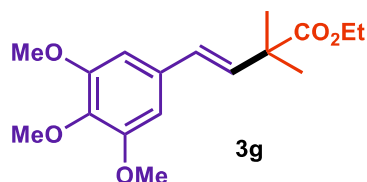
6-3e

Following the general procedure above, using 6-1d (1.0 mmol, 187 μl), 6-2b (0.50 mmol, 67 mg), CuI solution (5 x 10⁻⁵ mmol, 5 x 10⁻⁴ M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131μl) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 60 °C, yielded the product 6-3e (124 mg, 81%); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.65 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.19-4.23 (m, 4H), 6.43 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.58 (d, 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) 14.11, 20.46, 55.41, 55.71, 61.74, 114.12, 125.59, 127.98, 129.52, 130.36, 159.63, 171.51.



6-3f

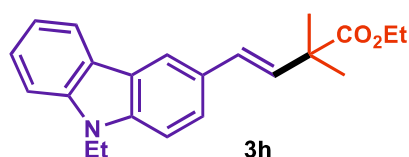
Following the general procedure above, using 6-1a (1.0 mmol, 198 mg), 6-2c (0.50 mmol, 73 mg), CuI solution (5 x 10⁻⁵ mmol, 5 x 10⁻⁴ M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131μl) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 100 °C, yielded the product 6-3f (90 mg, 69%); IR (neat) ν 1727, 1611, 973 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.42 (s, 6H), 2.24 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.82 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 14.33, 20.76, 21.06, 25.13, 44.76, 60.82, 125.62, 128.54, 134.21, 135.96, 136.13, 139.37, 176.62; HRFABMS calcd. for C₁₅H₂₀O₃Na (M⁺): 248.1412; found 248.1413.



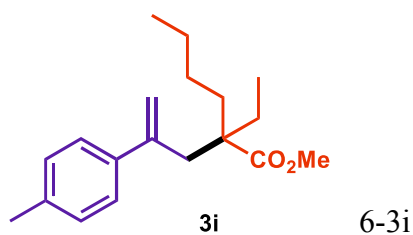
6-3e

Following the general procedure above, using 6-1a (1.0 mmol, 198 mg), 6-2e (0.50 mmol, 97 mg), CuI solution (5 x 10⁻⁵ mmol, 5 x 10⁻⁴ M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131μl) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 60 °C, yielded the product 6-3e (134 mg, 87%) [1]; IR (neat) ν 1722, 1236, 1120, 965 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz,

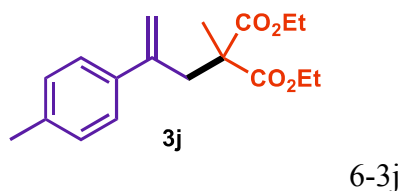
2H), 6.30 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.60 (s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.24, 25.20, 44.44, 56.19, 60.94, 61.03, 103.50, 128.10, 133.04, 134.13, 153.49, 176.49



Following the general procedure above, using 6-1a (1.0 mmol, 198 mg), 6-2d (0.50 mmol, 111 mg), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75 mmol, 131 μl) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 100 $^\circ\text{C}$, yielded the product 6-3h (102 mg, 61%) [1]; IR (neat) ν 2973, 1720, 1229, 1124, 1023 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.46 (s, 6H), 4.17 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.6 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.23 (dt, $J = 0.9$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.6$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 8.10 (m, 2H) ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 13.82, 14.26, 25.32, 37.61, 44.46, 60.83, 108.56, 108.68, 118.56, 119.01, 120.58, 123.10, 123.29, 124.36, 125.85, 128.45, 128.78, 131.91, 139.68, 140.44, 176.82;

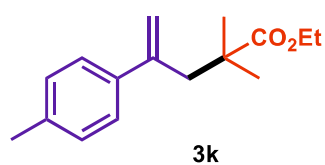


Following the general procedure above, using 6-1e (1.0 mmol, 236 mg), 6-2f (0.50 mmol, 59 mg), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75 mmol, 131 μl) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 100 $^\circ\text{C}$, yielded the product 6-3i (62 mg, 43% (p:d=9:1 (the isomers are inseparable)))^[1]; IR (neat) ν 1726, 1130, 1075 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.70 (t, $J = 7.43$ Hz, 3H), 0.80 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H), 0.92-0.95 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.99 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 8.35, 14.04, 21.14, 23.14, 26.00, 26.51, 33.09, 40.66, 49.96, 51.11, 116.56, 126.86, 128.77, 136.95, 139.96, 146.36, 177.14



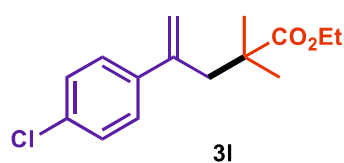
Following the general procedure above, using 6-1d (1.0 mmol, 187 μl), 6-2f (0.50 mmol, 59 mg), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg),

diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131 μ l) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 100 °C, yielded the product 6-3j (93 mg, 61%(p:d=9:1(the isomers are inseparable)))^[1]; ¹H NMR (CDCl₃) δ :1.15 (t, J =7.1 Hz, 6H), 2.31 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 2H), 5.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ :13.94, 19.94, 21.14, 53.61, 61.19, 117.59, 126.82, 137.32, 139.00, 144.56, 172.07.



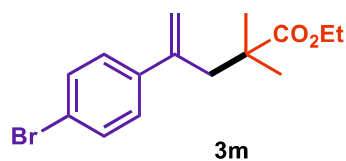
3k

Following the general procedure above, using 6-1e (1.0 mmol, 198 mg), 6-2a (0.50 mmol, 59 mg), CuI solution (5 x 10⁻⁵ mmol, 5 x 10⁻⁴ M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131 μ l) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 100 °C, yielded the product 3k (102 mg, 83%(p:d=9:1(the isomers are inseparable)))^[1]; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.11-1.14 (m, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.77 (J = 7.0 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.02, 21.13, 25.57, 42.60, 45.80, 60.25, 116.36, 126.73, 128.87, 137.07, 146.12, 177.51.



6-3l

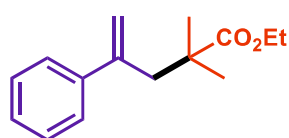
Following the general procedure above, using 6-1a (1.0 mmol, 198 mg), 6-2f (0.50 mmol, 76 mg), CuI solution (5 x 10⁻⁵ mmol, 5 x 10⁻⁴ M in MeCN, 0.2 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131 μ l) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 100 °C, yielded the product 6-3l (65 mg, 49%(p:d=93:7(the isomers are inseparable)))^[1]; IR (neat) ν 1722, 1133, 835 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.01 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.75 (s, 2H), 3.77 (q, J = 7.1 J, 2H), 5.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.03, 25.57, 42.57, 45.75, 60.36, 117.73, 121.35, 128.57, 131.30, 141.41, 145.26, 177.26



6-3m

Following the general procedure above, using 6-1a (1.0 mmol, 198 mg), 6-2g (0.50 mmol, 98 mg), CuI solution (5 x 10⁻⁵ mmol, 5 x 10⁻⁴ M in MeCN, 0.2 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg),

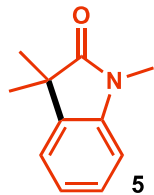
diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131 μ l) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 100 °C, yielded the product 3m (83 mg, 54%(p:d=93:7(the isomers are inseparable)))^[1]; IR (neat) ν 1722, 1193, 1008, cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.75 (s, 2H), 3.76 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.06 (J = 1.3 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.03, 25.57, 42.56, 45.81, 60.35, 117.68, 128.22, 128.33, 133.23, 140.93, 145.22, 177.27



3n

6-3n

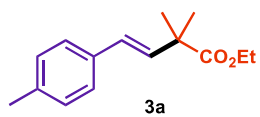
Following the general procedure above, using 6-1a (1.0 mmol, 198 mg), 6-2i (0.50 mmol, 98 mg), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.2 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131 μ l) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 100 °C, yielded the product 6-3n (85 mg, 73%)^[1]; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H), 2.80 (s, 2H), 3.72 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.02, 25.57, 42.55, 45.91, 60.25, 117.11, 126.90, 127.40, 128.20, 142.51, 146.35, 177.43.



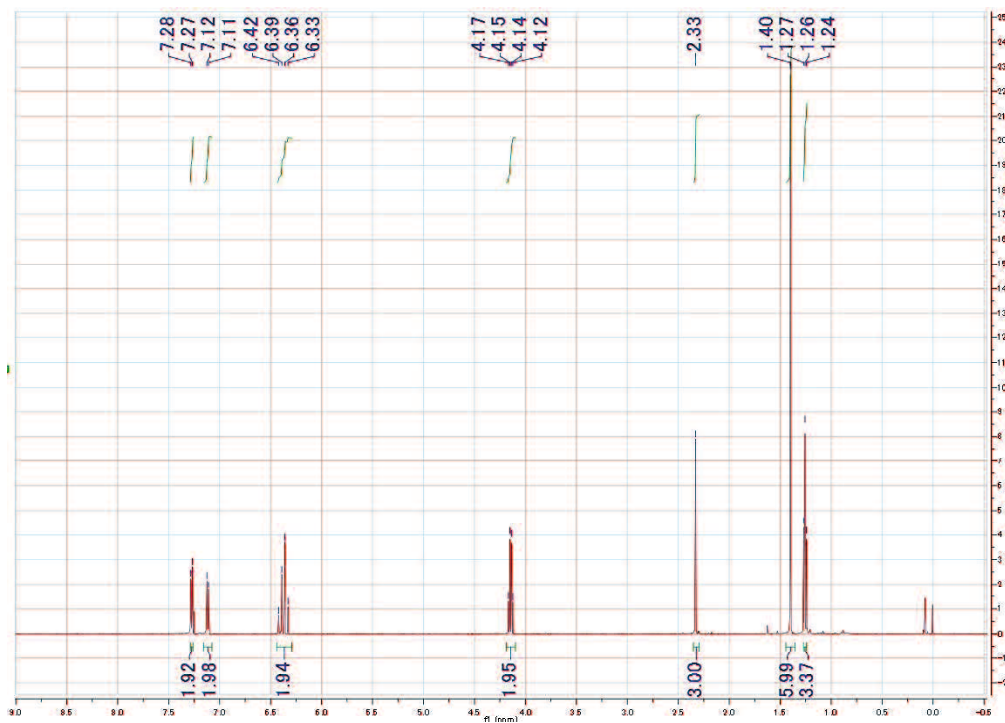
5

6-5

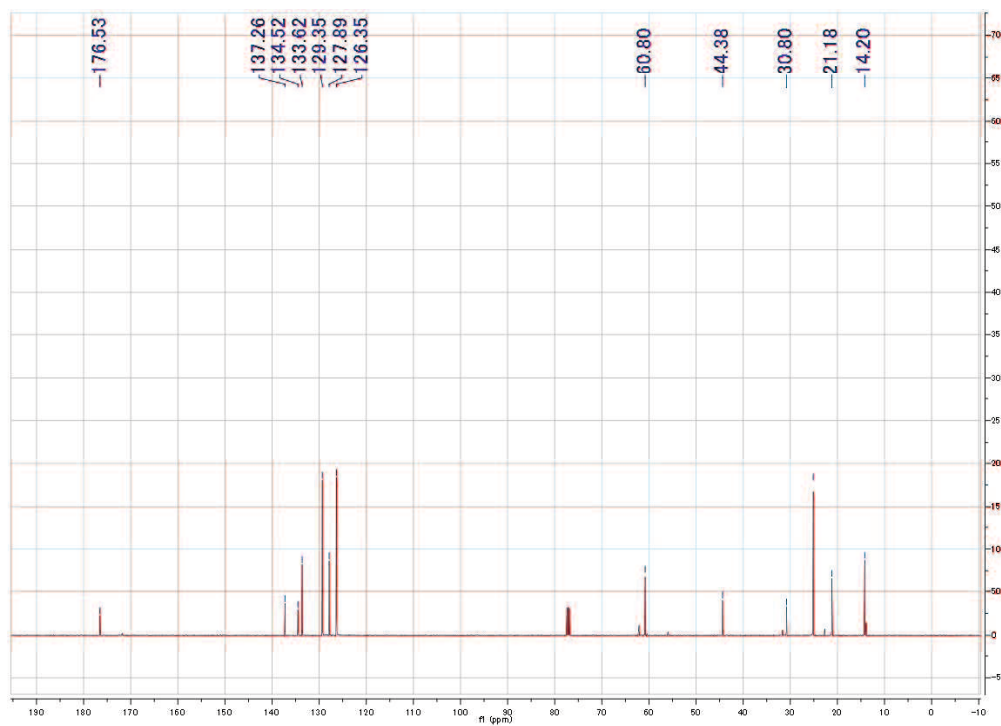
Following the general procedure above, using 6-4 (0.5 mmol, 127 mg), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.2 ml), TPMA (0.02 mmol, 2.9 mg), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131 μ l) and dried 1, 2-dimethoxyethane (0.5 mL) at 100 °C, yielded the product 6-5 (88 mg, 100%)^[1]; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.37(s, 6H), 3.21 (s, 3H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 24.35, 26.16, 44.14, 108.07, 122.31, 122.54, 127.73, 135.89, 142.72, 181.46.

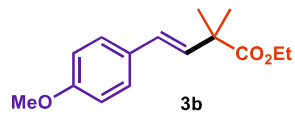


¹H NMR

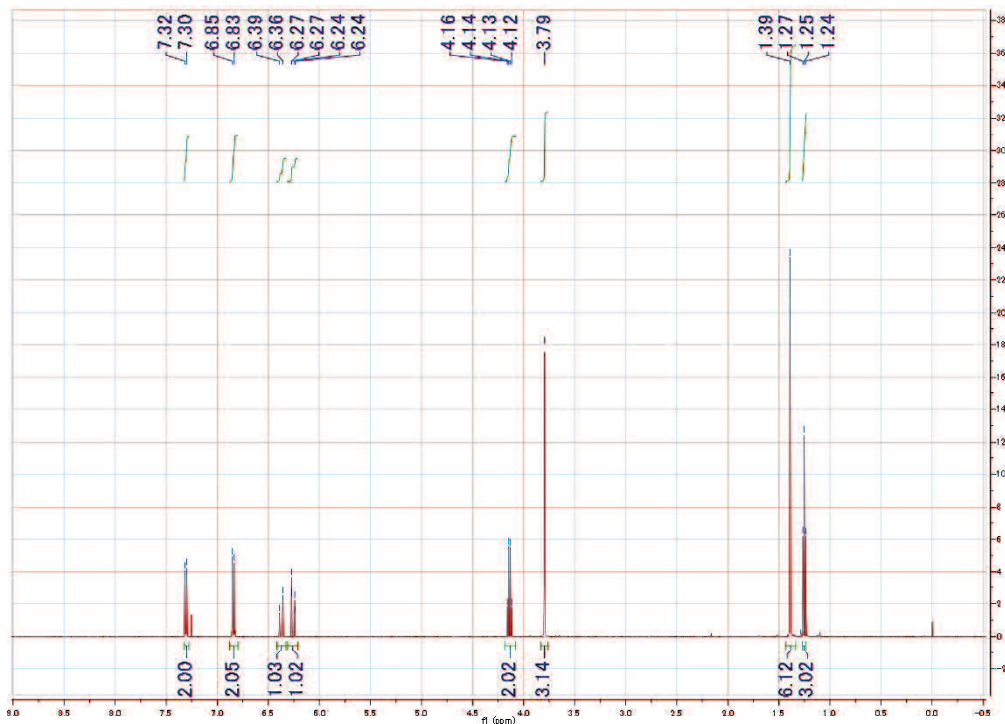


¹³C NMR

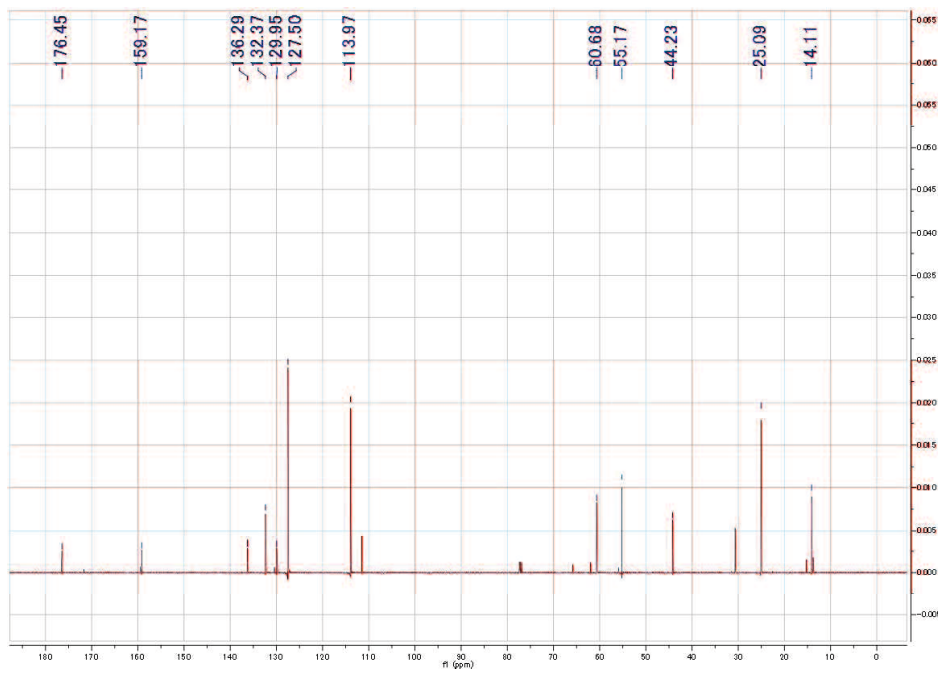


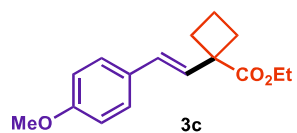


¹H NMR

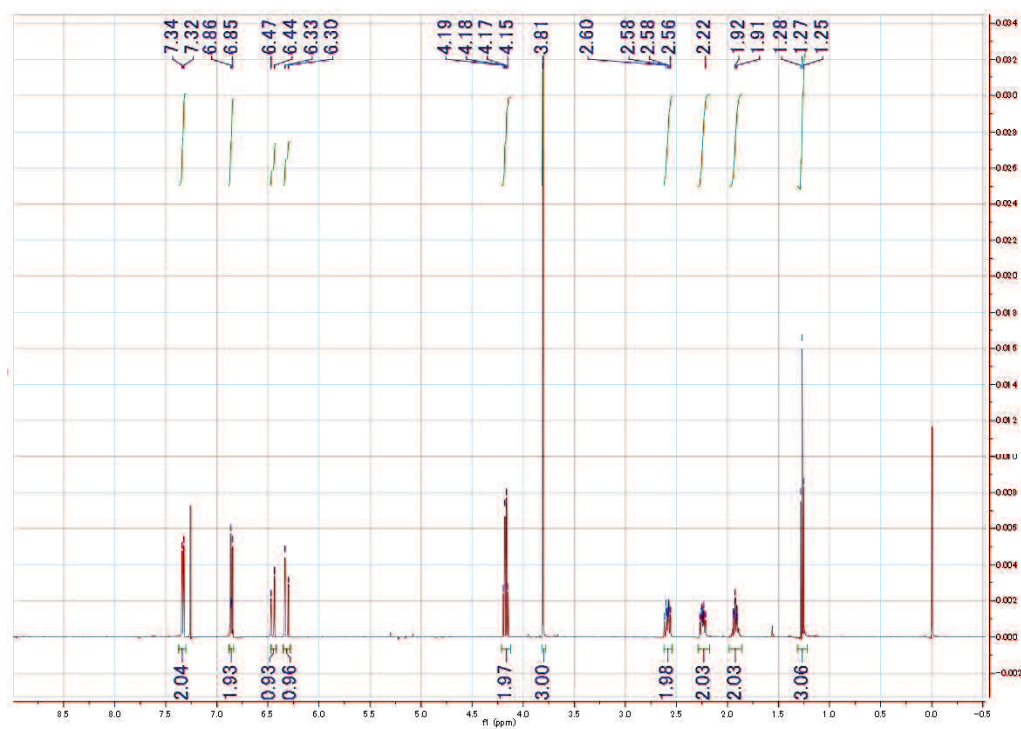


¹³C NMR

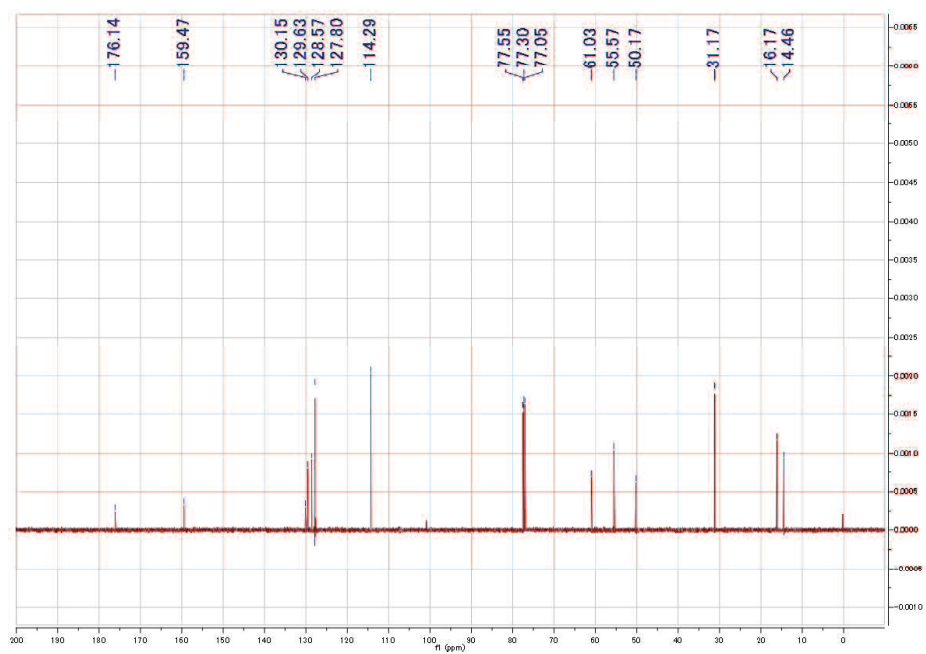


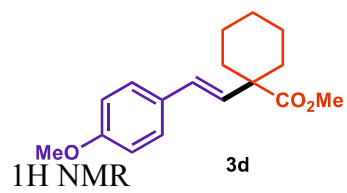


¹H NMR



¹³C NMR

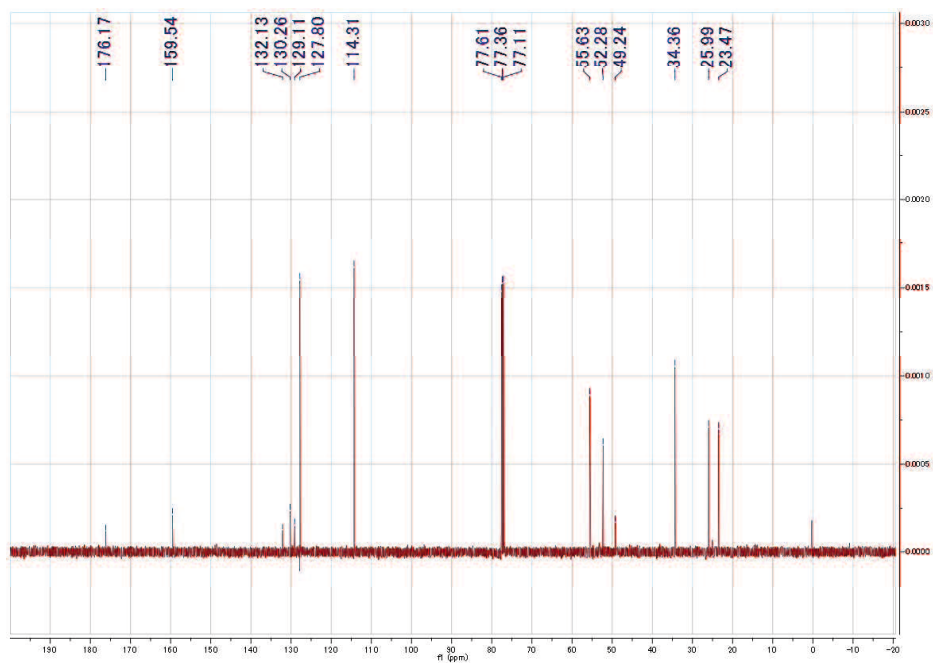


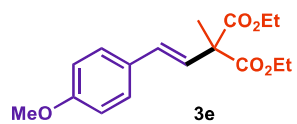


¹H NMR

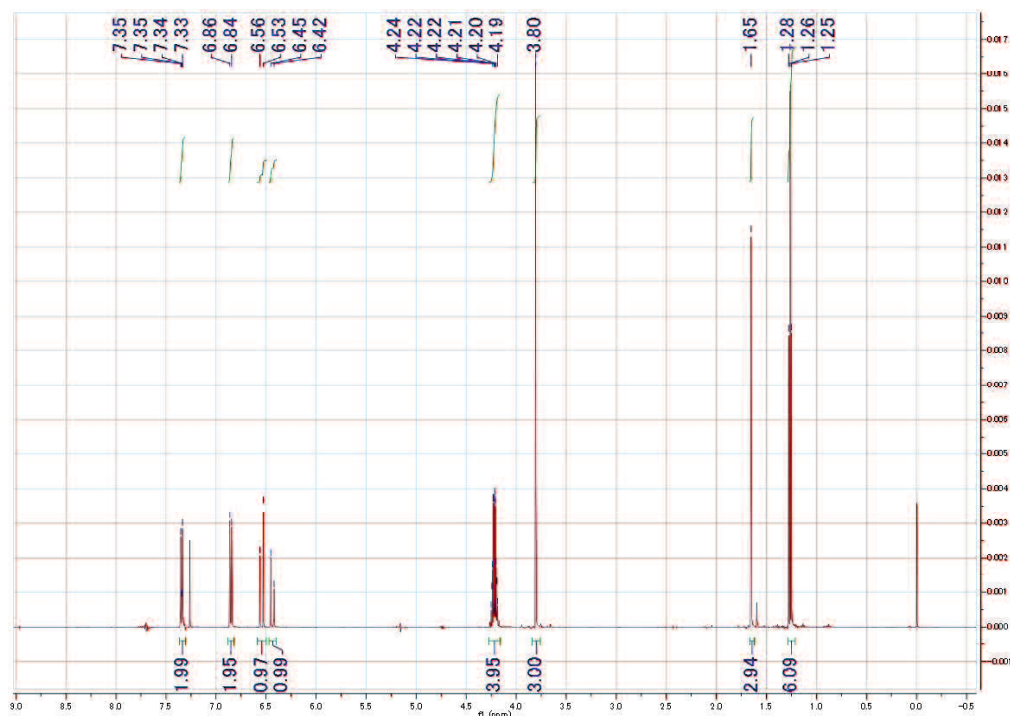


¹³C NMR

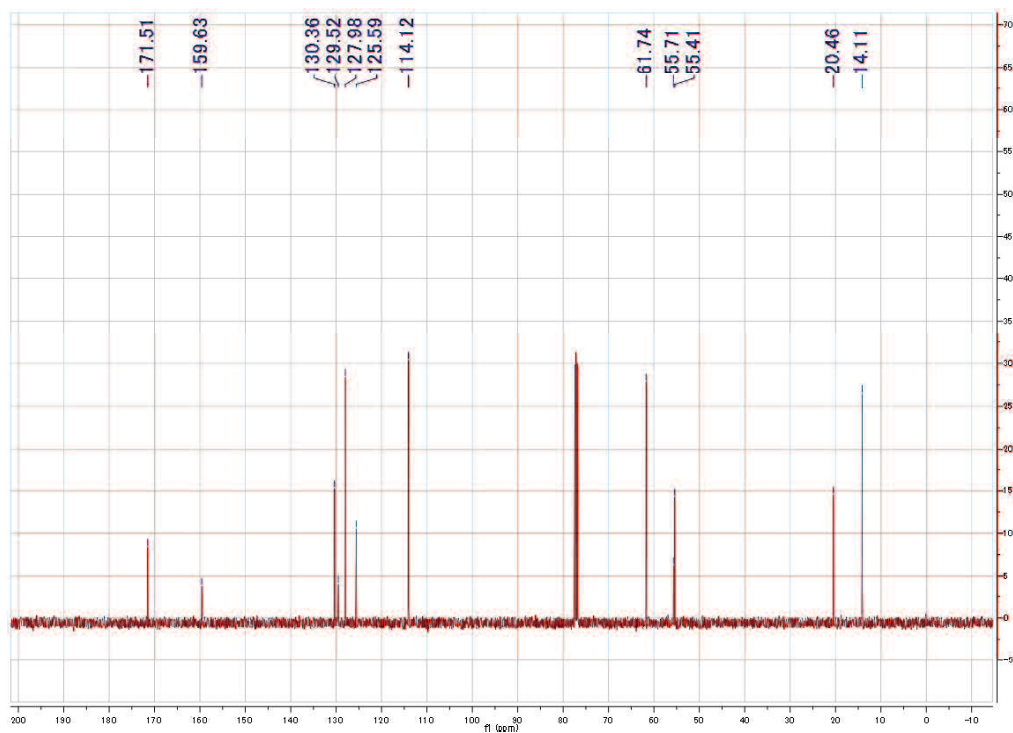


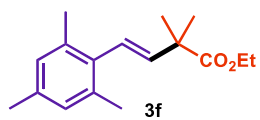


¹H NMR

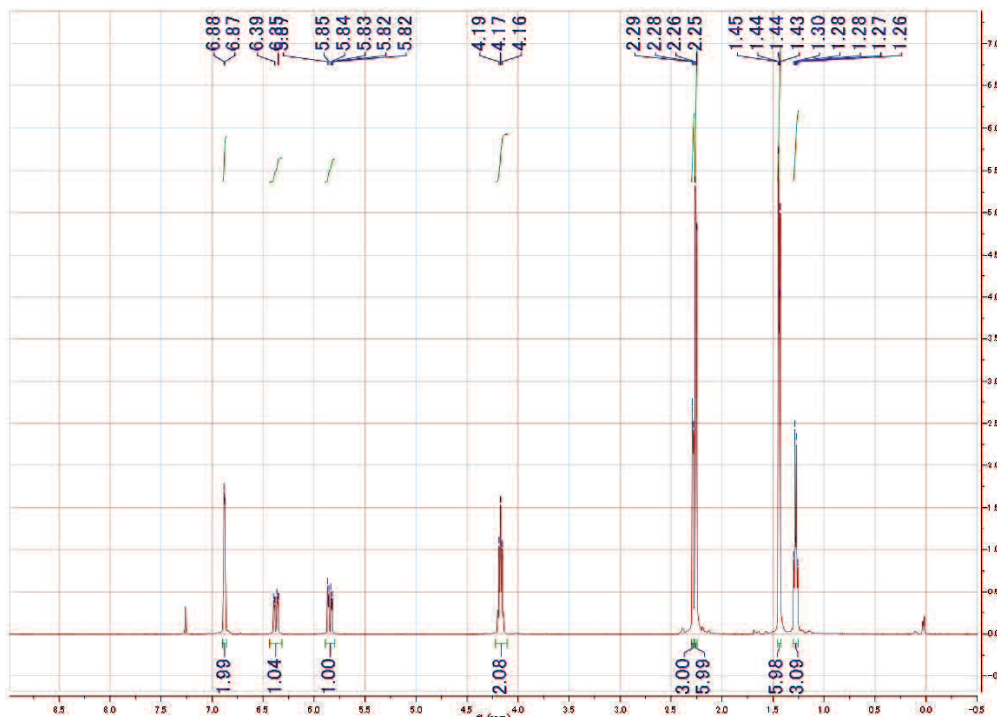


¹³C NMR

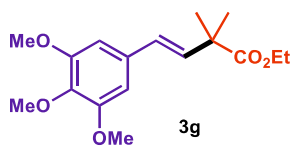
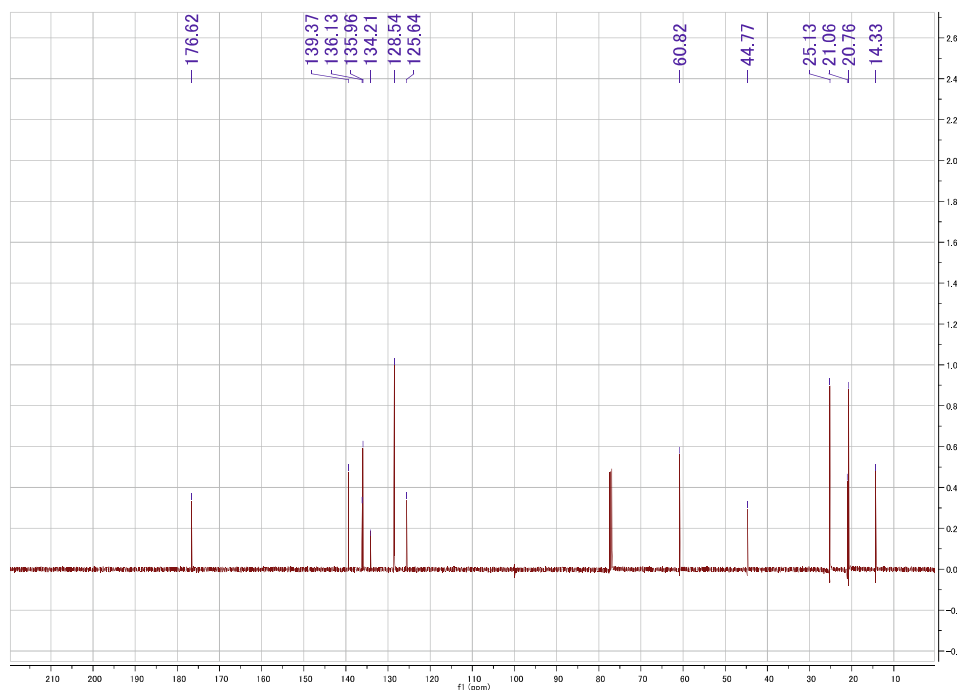




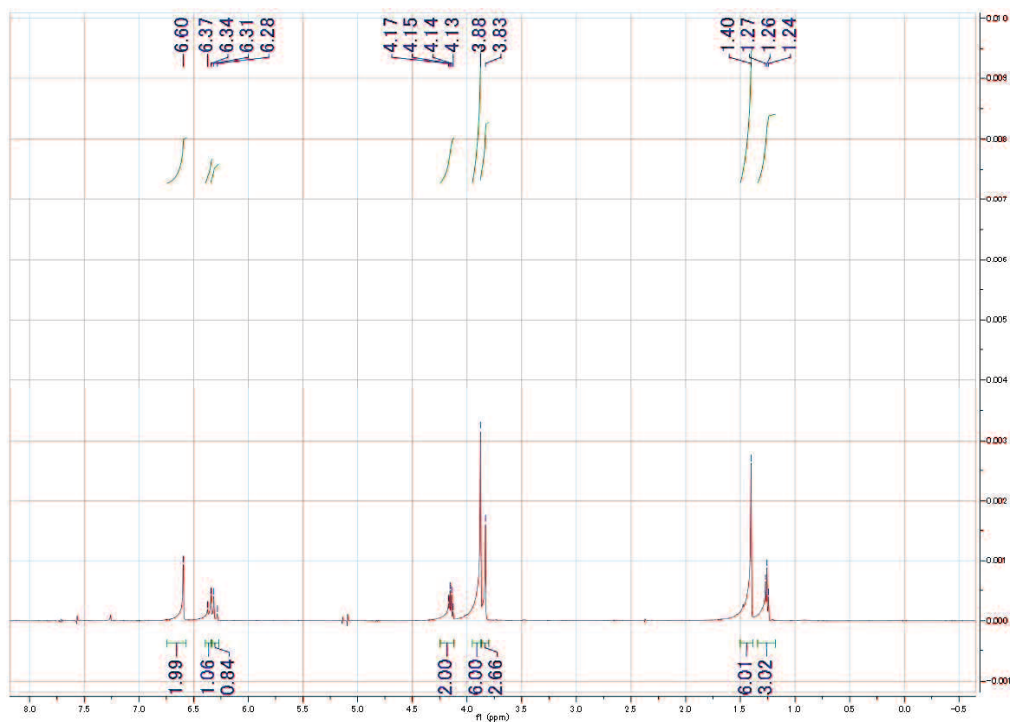
¹H NMR



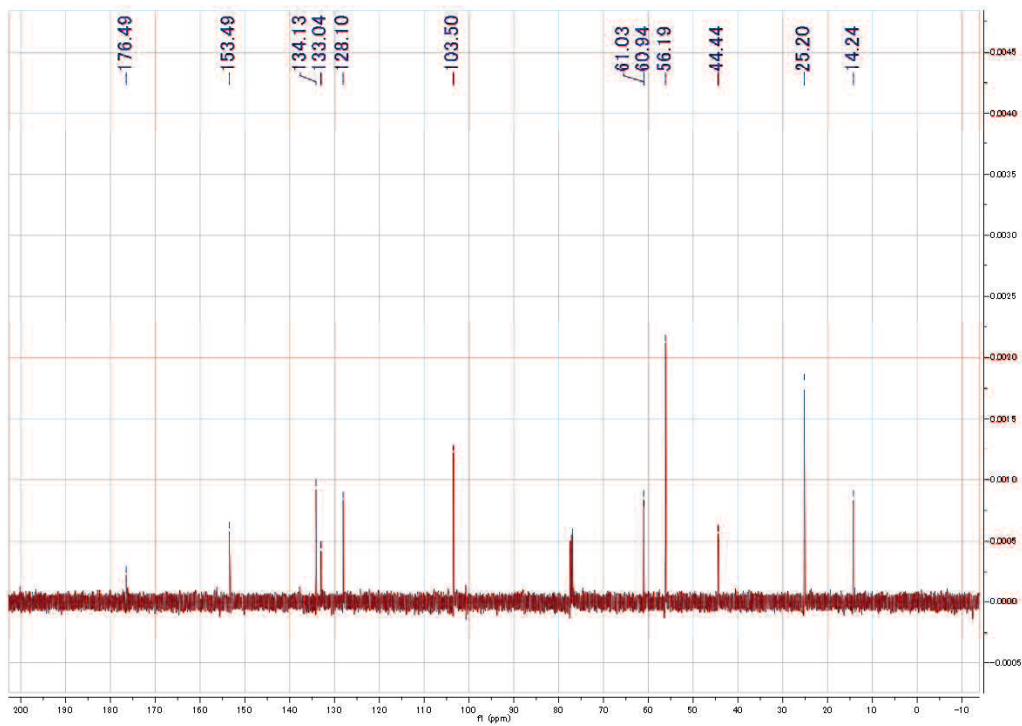
¹³C NMR

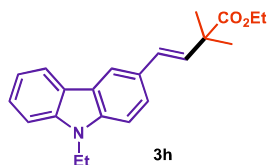


¹H NMR



¹³C NMR

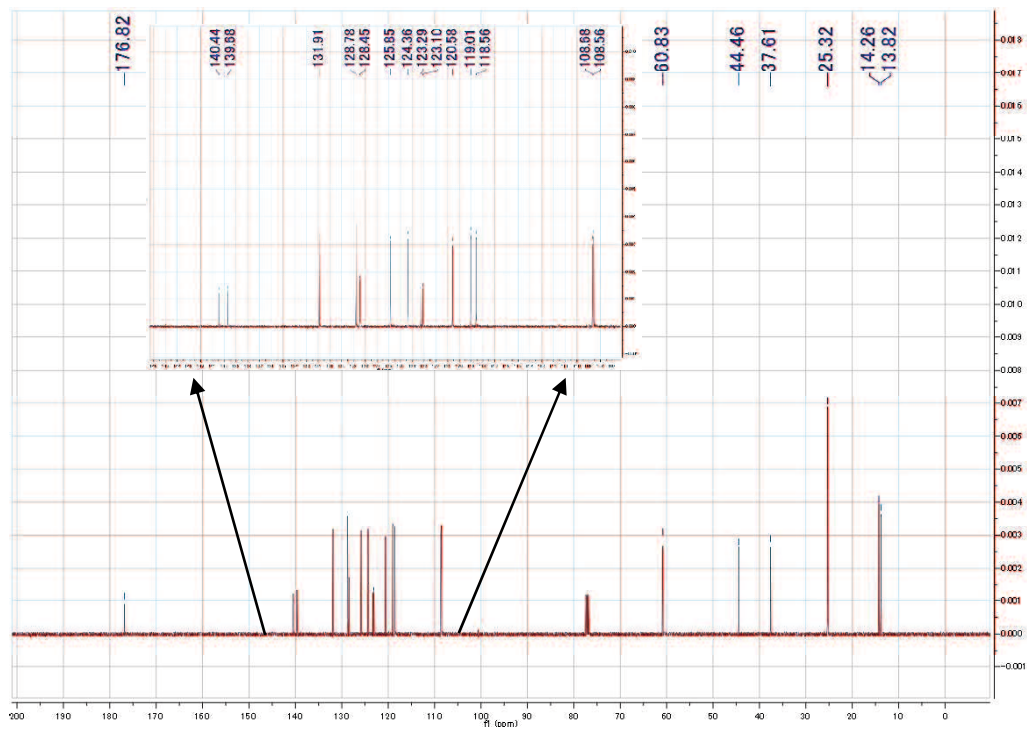


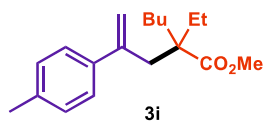


¹H NMR

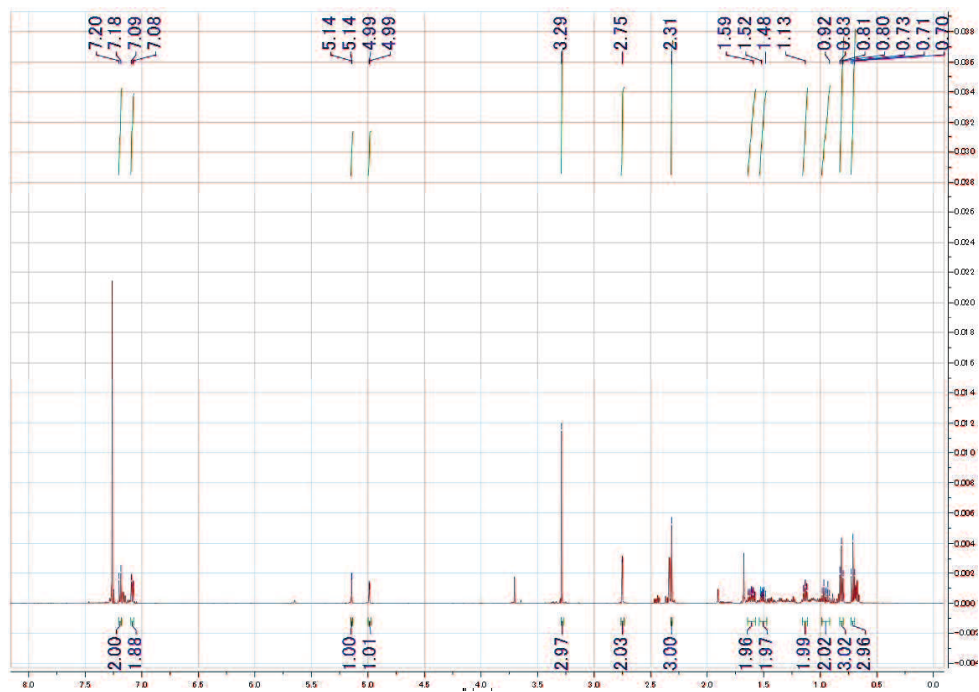


¹³C NMR

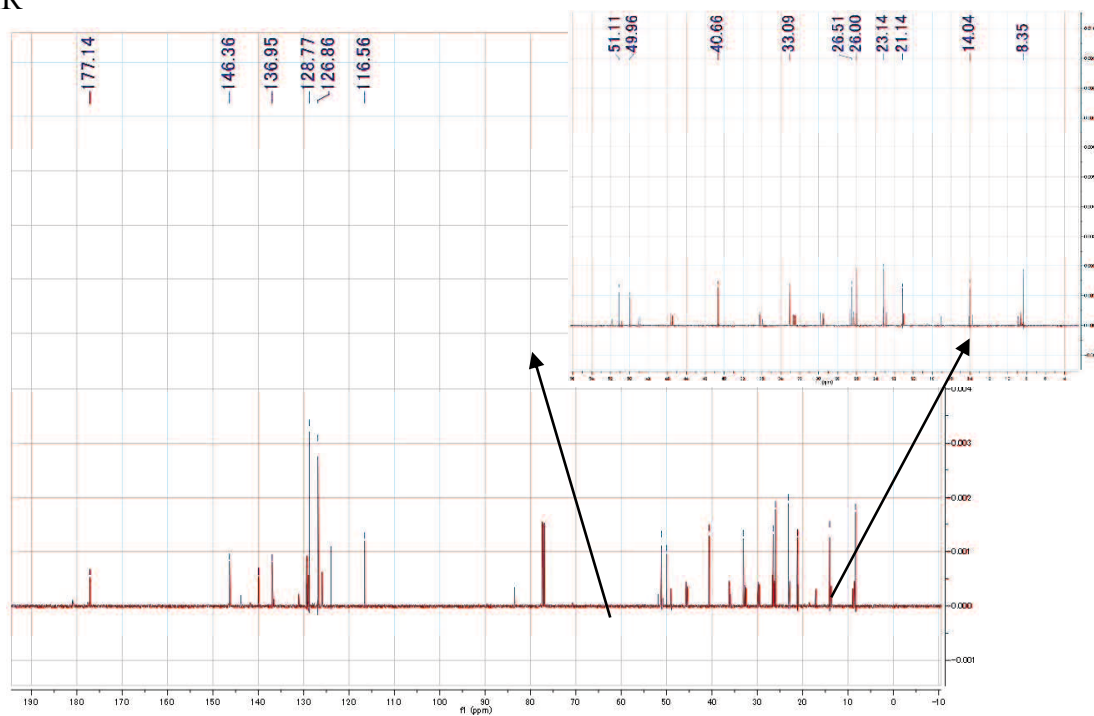


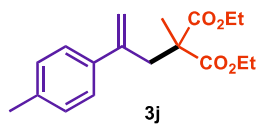


¹H NMR



¹³C NMR

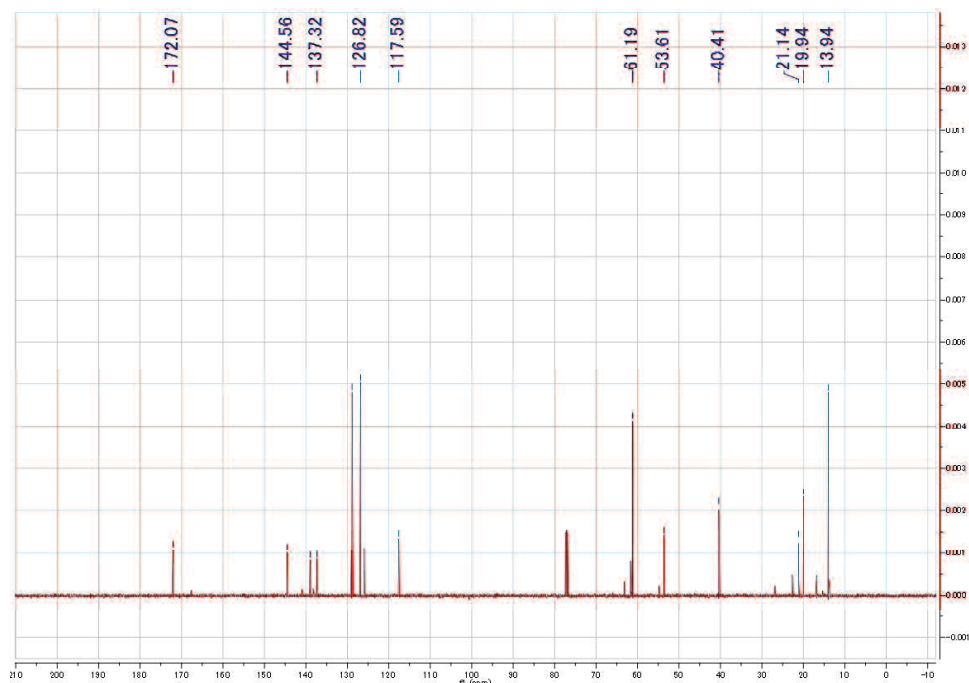


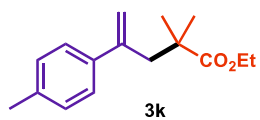


¹H NMR

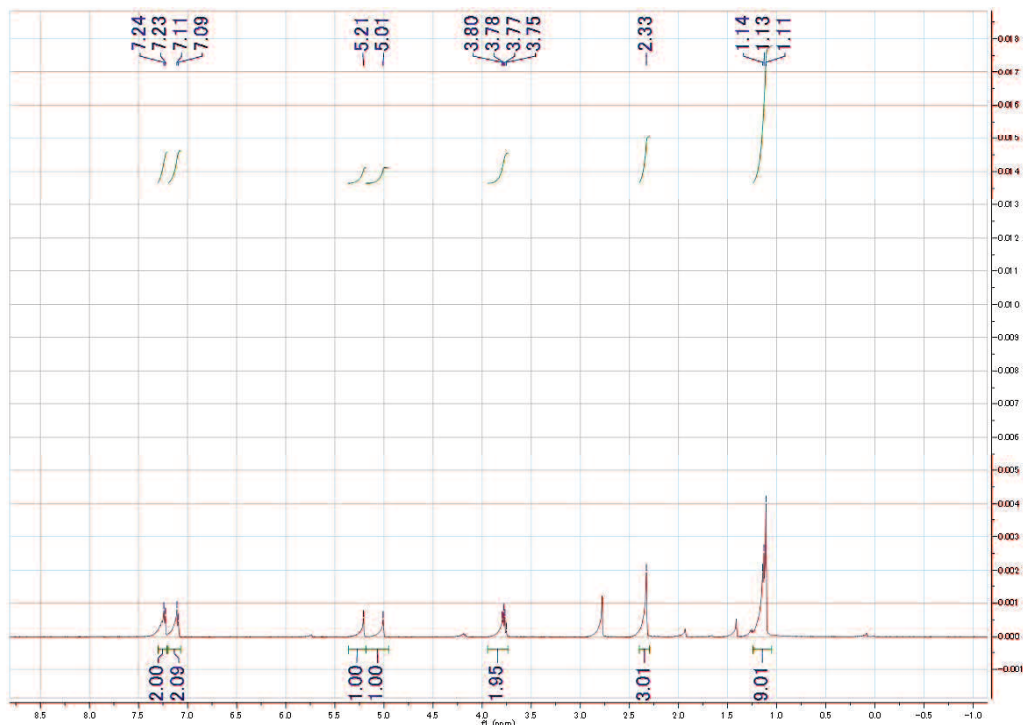


¹³C NMR

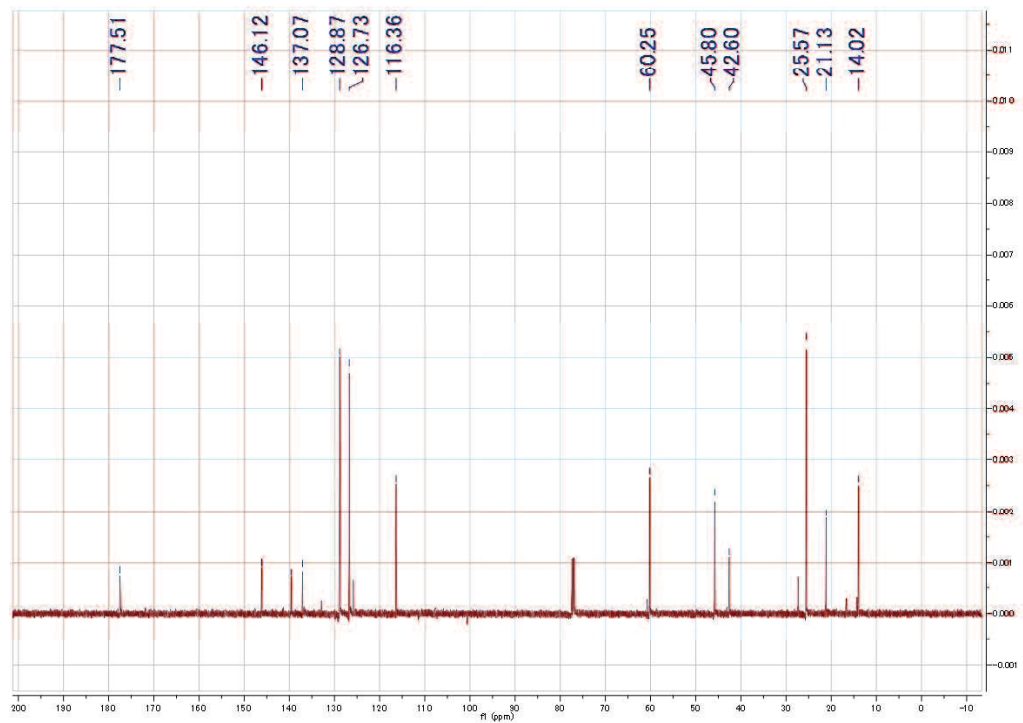


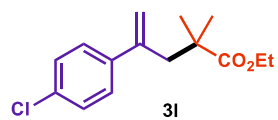


¹H NMR

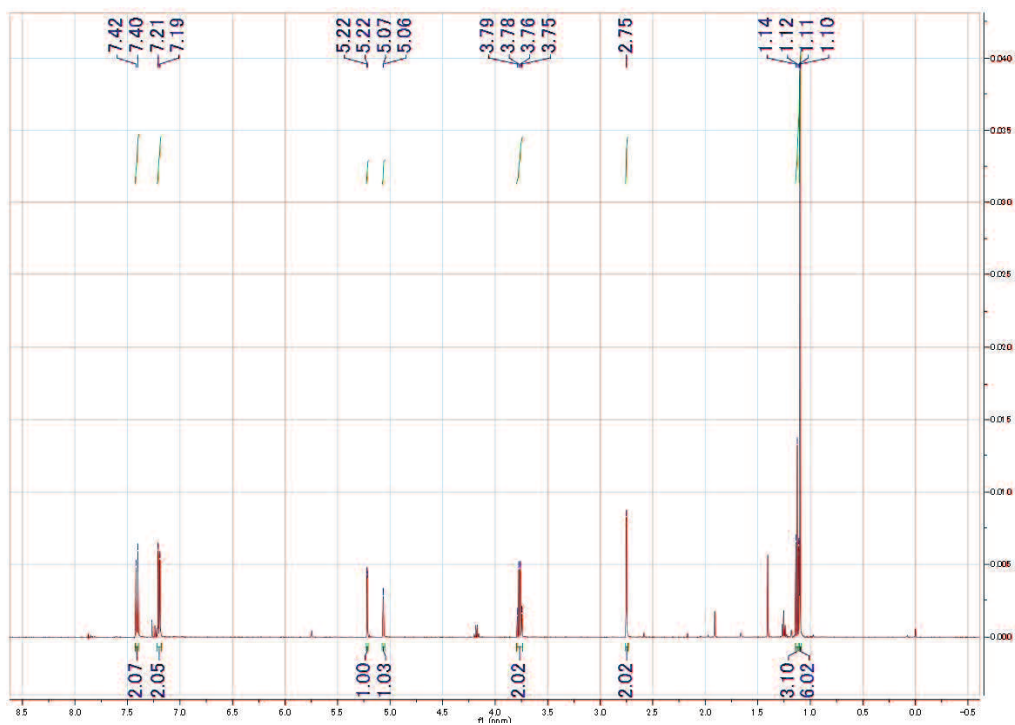


¹³C NMR

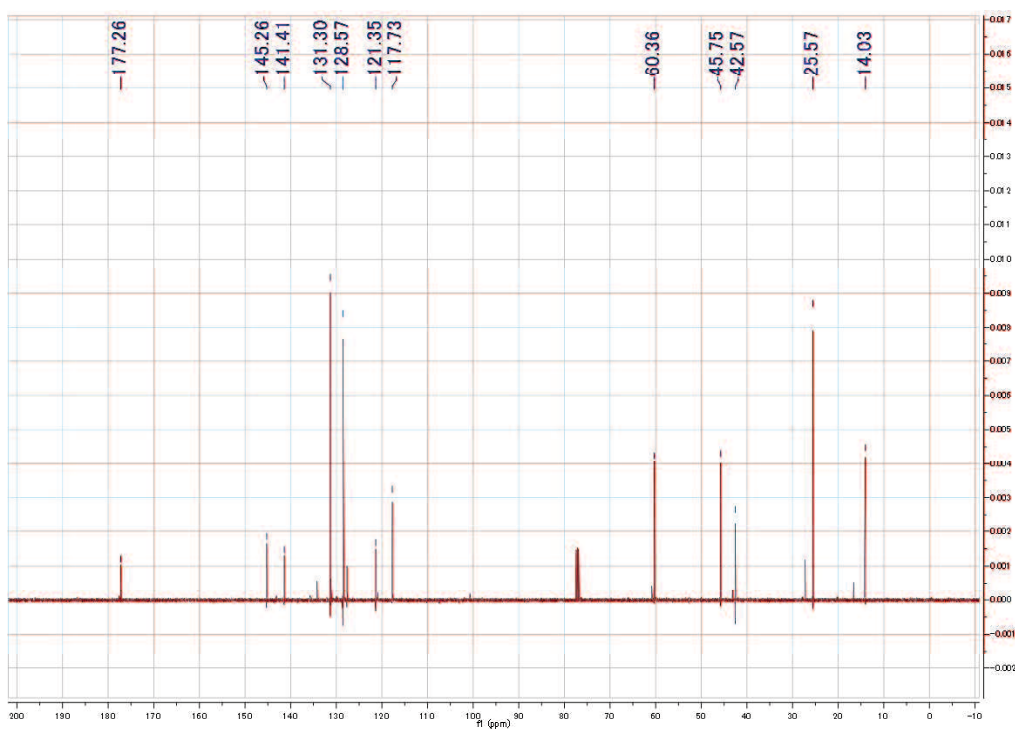


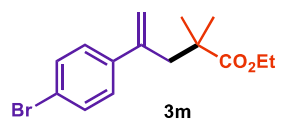


¹H NMR

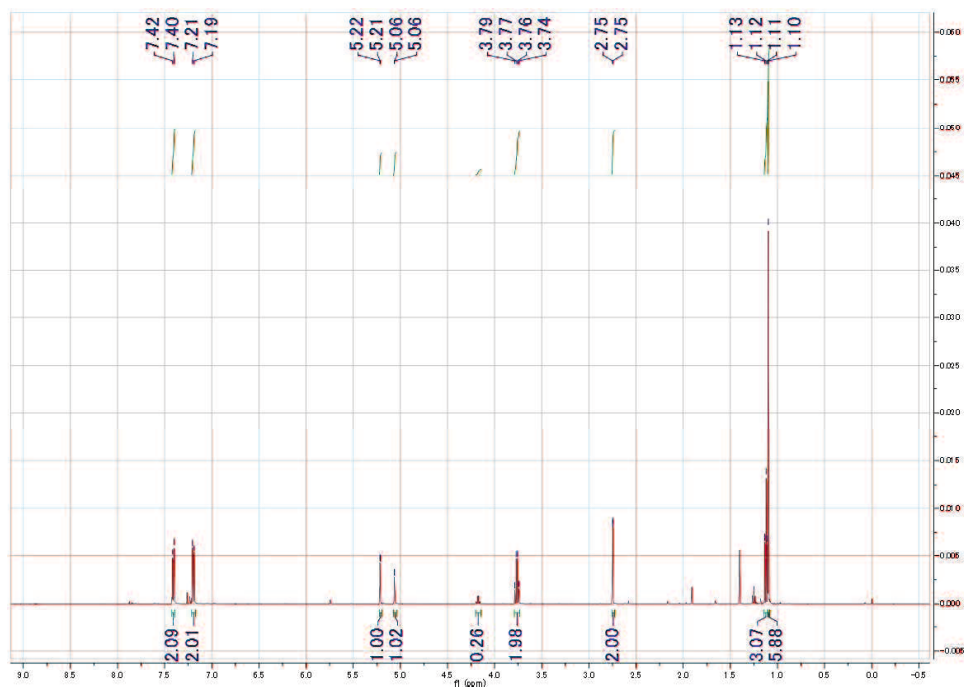


¹³C NMR

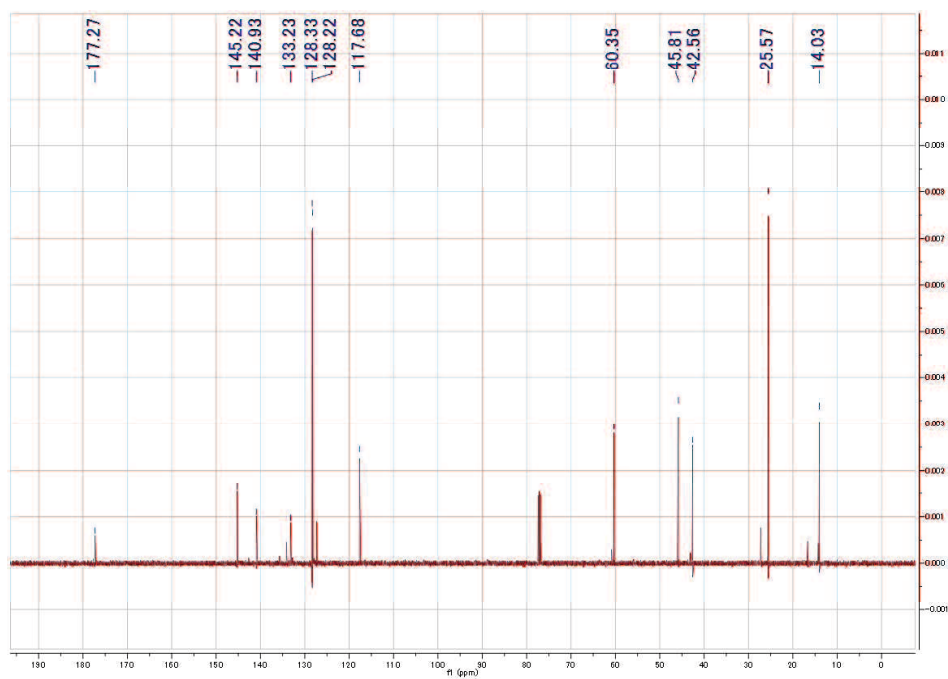


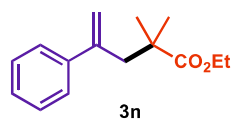


¹H NMR

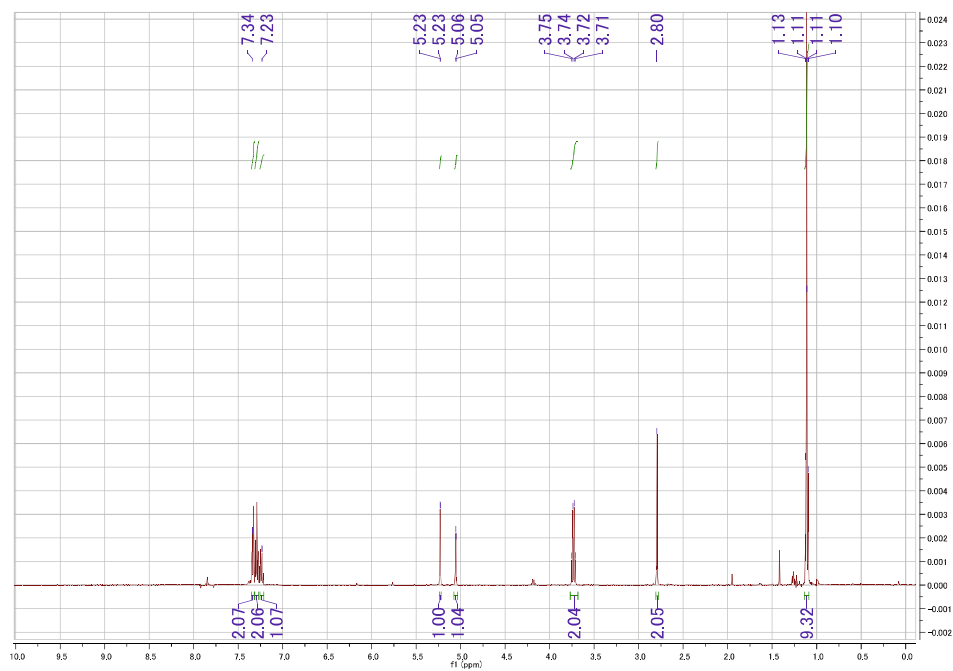


¹³C NMR

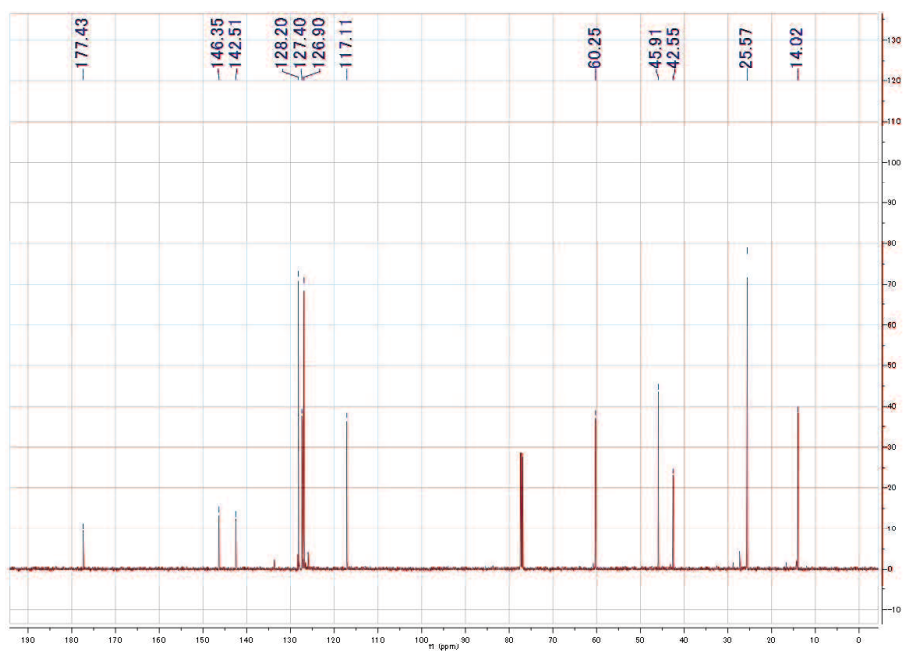


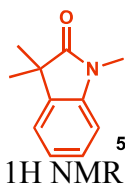


¹H NMR

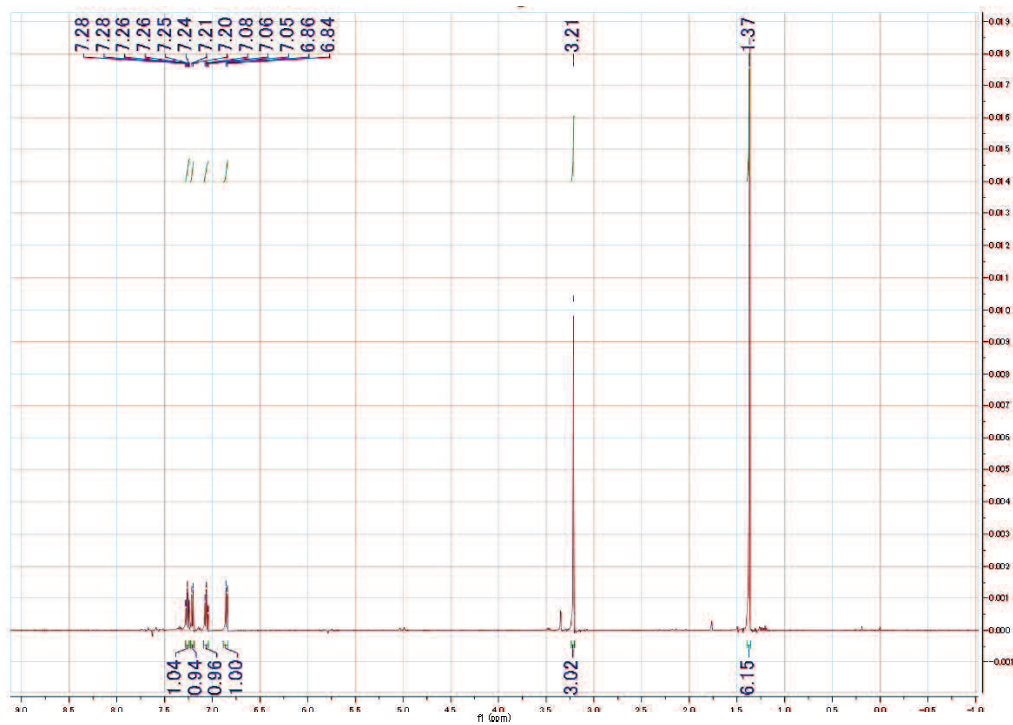


¹³C NMR

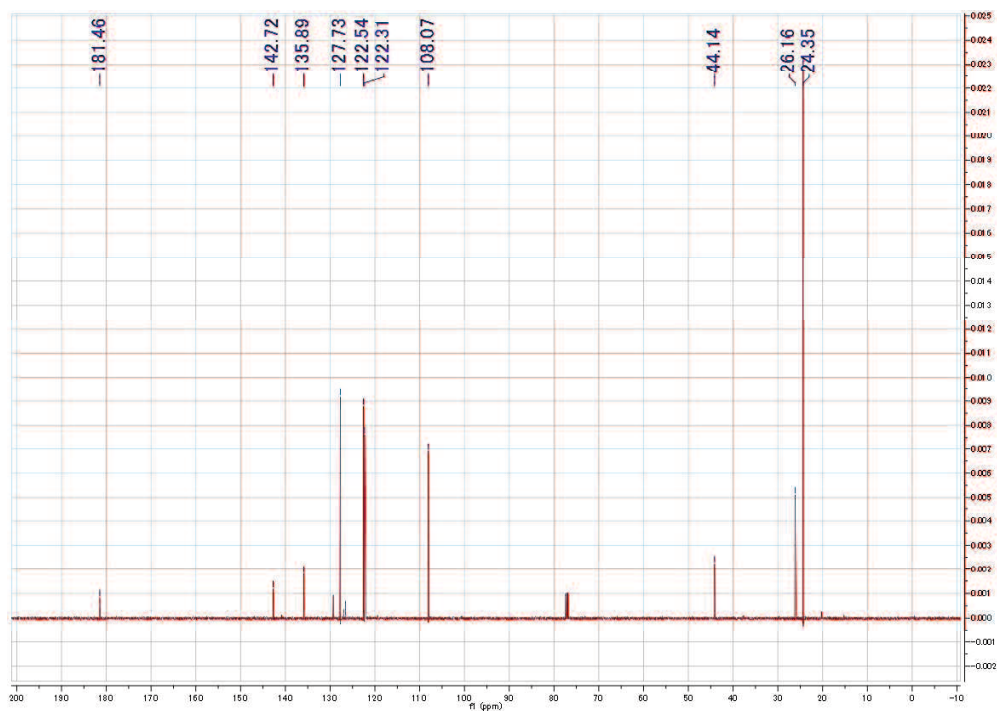




¹H NMR



¹³C NMR

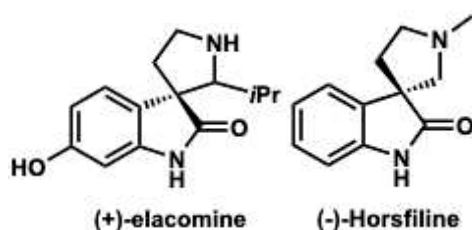


7 章

~触媒回転効率の高いオキシインドール合成~

7.1.1. 序論

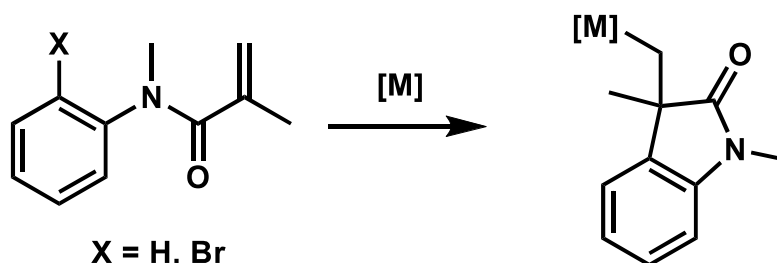
6章では銅触媒の必要量の低減に成功し、TON 8900(触媒 1 分子が何分子の気質と反応することが出来るかという指標)という回転率を達成した。より実用的な反応にするため、薬理活性物質に多く見られる骨格である、オキシインドールの骨格合成に着手した。



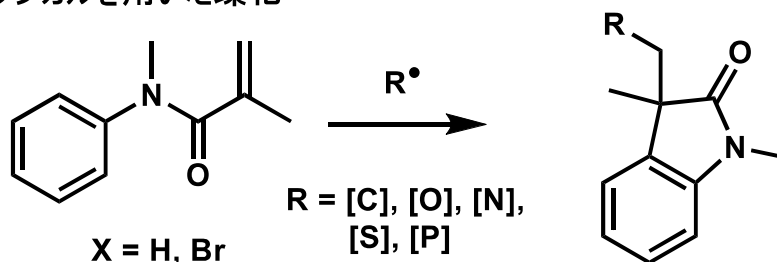
Scheme 7-1. オキシインドールを骨格とする天然物

生理活性物質にその骨格が多く見られていることから、「オキシインドールアルカロイド」と分類されている。このことからオキシインドールは重要な骨格の一つであることが伺える。オキシインドール骨格を有する薬理活性物質の多くは、ペルーに自生する植物から抽出されることが知られており、抗炎症を示す^[1](Scheme 7-1)。その骨格を合成するために、a)金属種を用いたカップリングやb)ラジカルを用いた反応が多く報告されている(Scheme 7-2)。

a) 金属種によるカップリング



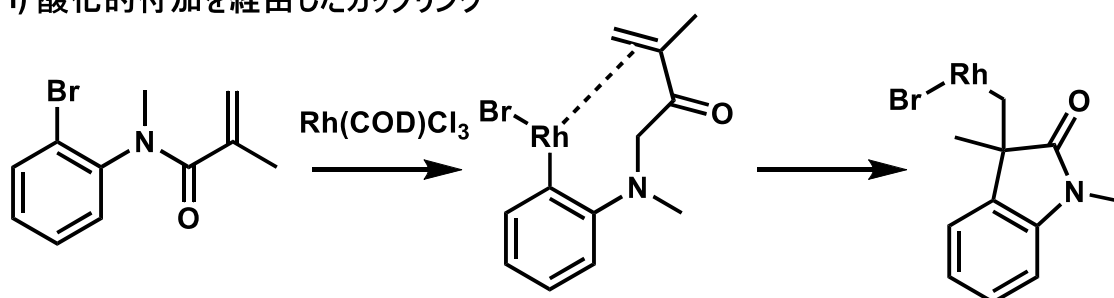
b) ラジカルを用いた環化



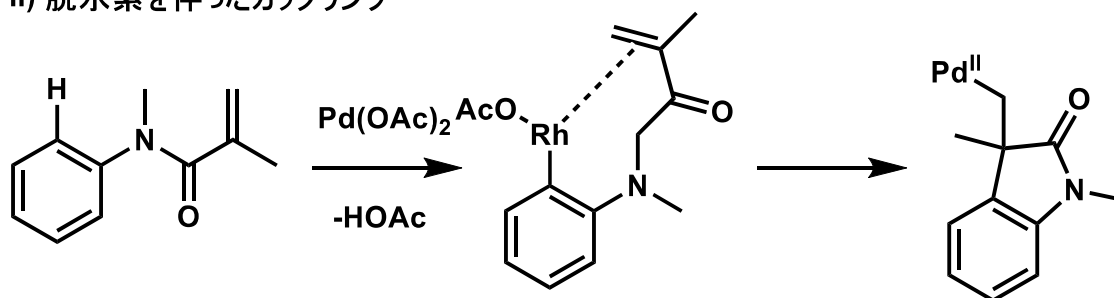
Scheme 7-2. オキシインドール合成のための代表的な手法

金属種を用いたカップリング反応は大きく分けて 3 種類あり、以下に分類される (I: 酸化付加を経由したカップリング ii: 水素活性化を経由したカップリング iii: カチオン性金属種を用いたカップリング) (Scheme 7-2)。

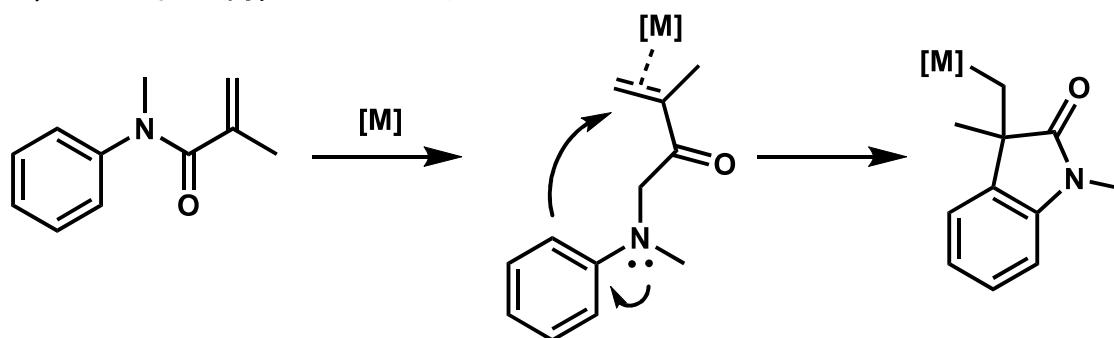
i) 酸化的付加を経由したカップリング



ii) 脱水素を伴ったカップリング



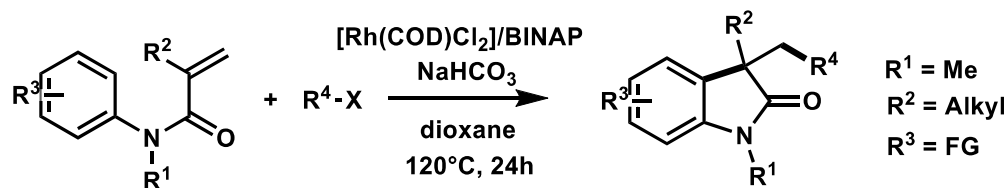
iii) カチオン性金属種を用いたカップリング



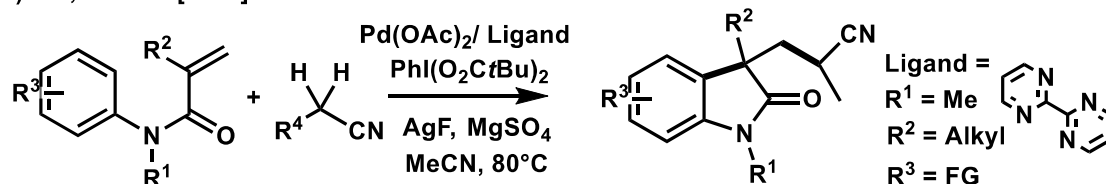
Scheme 7-3. カップリングによるオキシインドール合成

Rh 触媒を用いることで、アリールハライドに酸化的付加を経由し、アルキンやアルケンに挿入することで、オキシインドールを形成している(Scheme 7-3a)^[2]。カップリングパートナーとしてアリールハライドは多く用いられているが、省資源が叫ばれている昨今、より単純な骨格を用いた合成方法が望まれている。そこで注目されているのが炭素-水素結合の直接的な変換反応である(Scheme 7-3b)。2011年、Li 等によって Pd(OAc)₂ を用いることで CMD を経由する反応が報告された^[3]。また、それ以外に Rh(III)や Pd(II)のような高原子価の金属種を用いることで、L.A.として金属が働き、環を形成してオキシインドールを合成している^[4]。

a) Yang, S. D. et al. [2015]



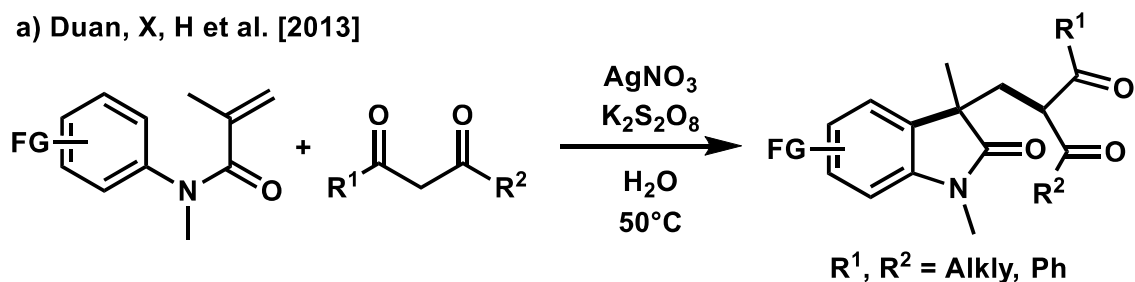
b) Liu, G et al. [2011]



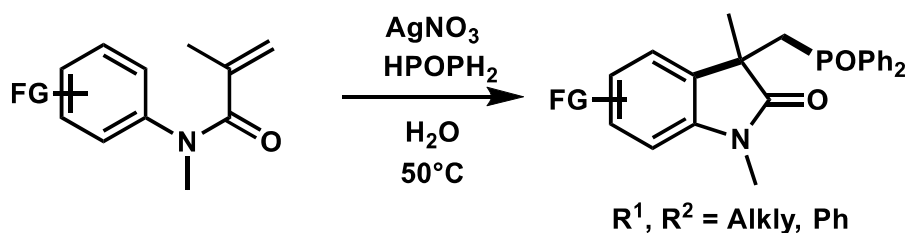
Scheme 7-4. 酸化的付加を経由した反応群

しかし、カップリングで導入できる官能基には制限があり、炭素官能基のみとなっている。これを解決するために、ラジカルを用いた反応が報告されている^[5]。ヘテロ原子を導入できる反応は多く報告されており、多くは硝酸銀を用いた反応である(Scheme 7-4a)^[6]。Yang 等は TMSN₃ や HPOPh₂ を用いて、系中で硝酸銀とアニオン交換を行いそれぞれホモリシス開裂の後、発生したラジカル種によるラジカル環化が進行し、目的のオキシインドール合成を達成している^[7]。また、触媒毒と考えられている硫黄の導入にも成功している(Scheme 7-4b,c)^[8]。

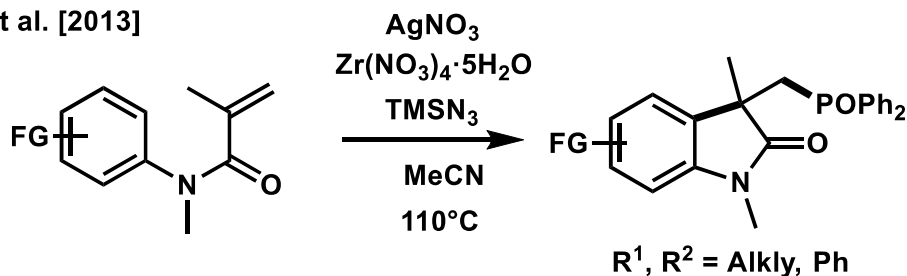
a) Duan, X, H et al. [2013]



b) Yang, S, D et al. [2013]



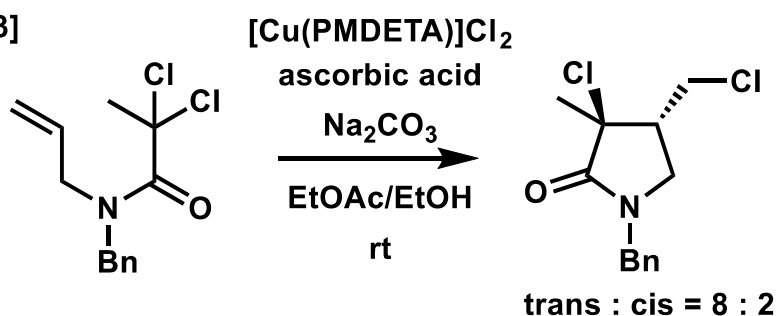
c) Yang, S, D et al. [2013]



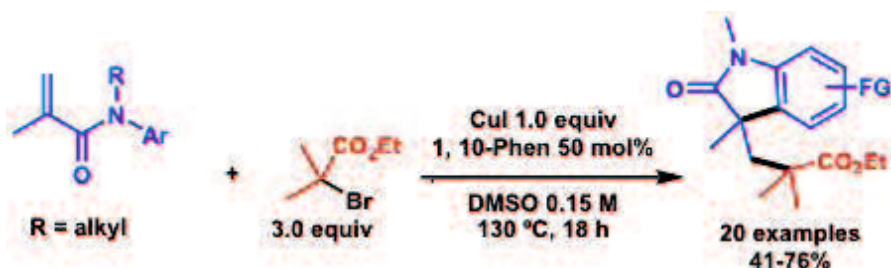
Scheme 7-5. 銀を用いたオキシインドール合成

立体障害の少ない一級や 2 級アルキル基の導入は報告されているが、4 級炭素構築を伴ったオキシインドールを合成する反応は未だ報告例はない。しかし分子内反応では報告例がある。ATRA を応用し、分子内で環化する反応の報告例が上がっている。そこでは用いる金属種を減らすために、開始材を還元剤として用いる方法や、亜鉛などを始めとする一電子還元剤を用いる方法も報告されている^[9](Scheme 7-6)。

Bellesia, F et al. [2013]

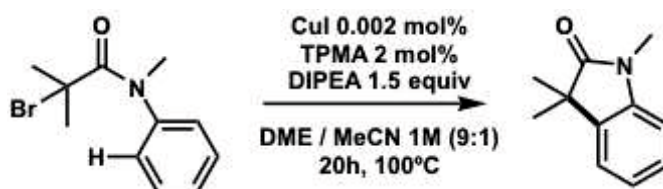


Scheme 7-6. 還元剤を用いた高効率反応



Scheme 7-7. 分子間 4 級炭素構築を伴ったオキシインドール合成

しかし分子間の 4 級炭素構築を伴ったオキシインドール合成は未だ報告例はない。最近報告された反応では、銅触媒を 1 当量用いなければ反応が進行しなかった^[10](Scheme 7-7)。効率が悪い理由としては、還元剤を添加していなかったため、触媒回転効率が落ちたのではないかと考えている。



Scheme 7-8. 分子内オキシインドール合成(6 章)

これらの問題を解決するために、6 章で報告したジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) を還元剤として用いた触媒系が応用できるのではないかと考え、各種条件検討を行った(Scheme 7-8)。

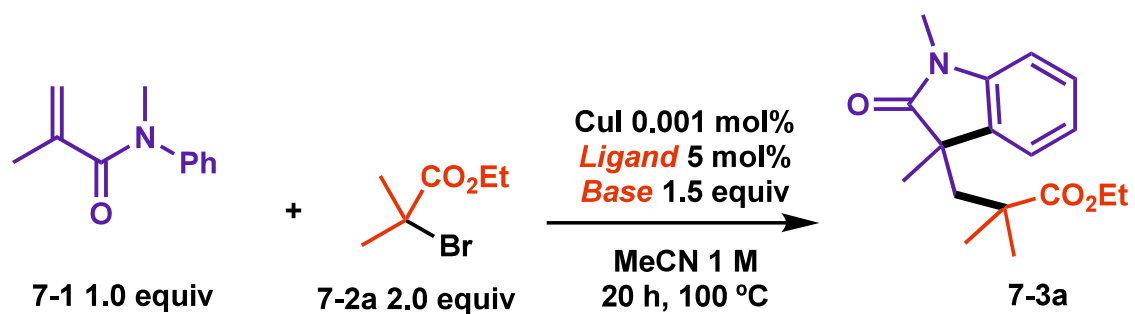
7.2. 結果と考察

7.2.1. 条件検討

6 章の条件を用いて検討を行ったところ、70%の収率で反応が進行し、ATRA で多く用いられている MeCN を用いた際、収率が向上し、80%の収率で反応が進行した(Table 7-1, Entry 1,2)。次に、MeCN を用いて、銅触媒の触媒回転数を検討した。0.02 mol % (TON 5000) から 5 ppm (TON 200000) まで各種検討したところ、0.001 mol % まで良好な収率が見込めることが分かった。また、5 ppm 程度の銅でも中程度の収率で反応が進行している事から、高効率な触媒システムであることが分かった(Table 7-1, Entry 3-9)。次に、配位子がラジカル発生効率を支配しているため、3 座から 6 座の窒素配位子を用いて検討を行った。TPMA よりもラジカル発生効率が低い PMDETA やラジカル発生効率が高いとされている TPEN や Me₆TREN を用いた場合、極端に収率が低下することがわかった。GCMS よりブロモエステルが消失していたため PMDETA では生じるラジカル濃度が低く、それ以外の 2 つで

はラジカル濃度が高すぎるため、目的の反応以外が進行していると考えた(**Table7-1, Entry10-12**)。次に還元剤として用いている有機塩基の検討を行った。TEAをはじめ、*i*Pr₂NH や Hex₃N を用いて検討を行った。N の隣接位の炭素の級数が大きいほど収率が向上する傾向があった(**Table7-1, Entry13-15**)。最後に温度の検討を行った。温度を下げると、目的の生成物が中程度以下でしか得られなかった(**Table7-1, Entry16,17**)。以上から、100°C、MecN 中で配位子として TPMA、還元剤として DIPEA を用いた際に、銅の当量は 0.002mol%程度まで減少させられることがわかった。この最適条件を用いて様々な基質を用いて適用範囲の検討を行った。

Table7-1-1.条件検討



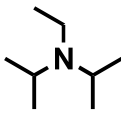
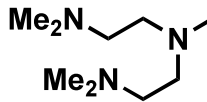
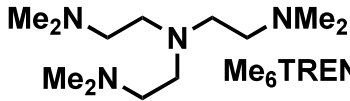
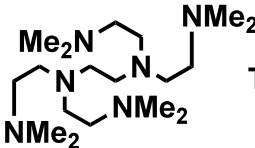
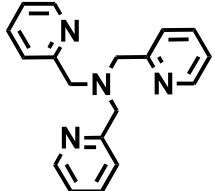
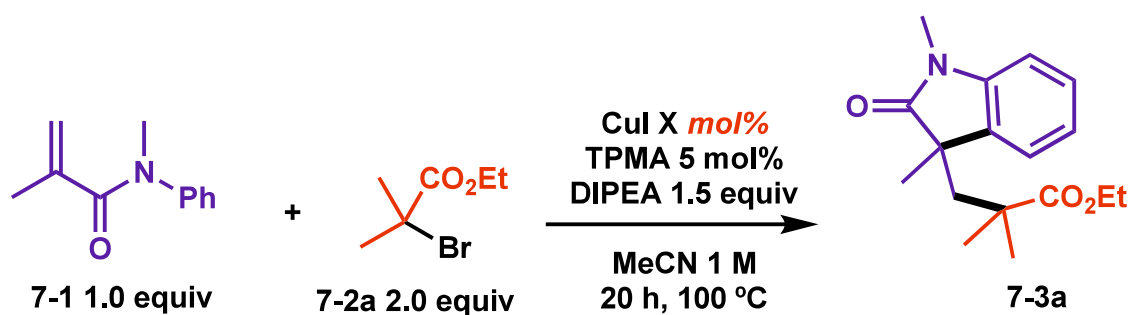
Entry	Base	Ligand	GC Yield [%]
1	 DIPEA	 PMDETA	trace
2	DIPEA	 Me ₆ TREN	trace
3	DIPEA	 TPEN	trace
4	DIPEA	 TPMA	59
5	TEA	TPMA	13
6	<i>i</i> PrNH ₂	TPMA	52
7	Hex ₃ N	TPMA	27
8	DIPEA	TPMA	12 (60°C)
9	DIPEA	TPMA	38 (80°C)

Table7-1-2.条件検討



Entry	X [mol%]	GC Yield [%] (TON)
1	0.05	70 (1600)
2	0.02	80 (4000)
3	0.01	quant (10000)
4	0.005	86 (17200)
5	0.002	94 (47000)
6	0.001	59 (59000)
7	5ppm	35 (70000)
7	none	No reaction

銅触媒を用いたオキシインドール合成における基質検討

最適条件を用いて様々な基質を検討した。ベンゼン環上に、メトキシ基のような電子供与基を用いた時に、良好な収率(70-96%)で反応が進行した(Table7-2, 3c-3e,3h, 3o)。メチル基を有する場合は中程度の収率に低下したことから、メトキシ基のように強い電子供与基が必要であることがわかった(Table7-2, 3b)。また、フッ素を有する場合でも 61%の収率で反応が進行し、エステルのような電子求引基を有する場合でも 43%の収率で反応が進行した(Table7-2, 3f, 3g)。次に、N上の官能基を Et や Ph に変えて検討を行った。結果、異なるハロゲンを用いた場合でも良好な収率で反応が進行した(Table7-2, 3j-3m)。最後にマロン酸誘導体やプロモアミド誘導体を用いて反応を行った場合でも、それぞれ 64%と 90%の収率で反応が進行した(Table7-2, 3n,3o)。以上、様々な基質を用いて検討を行なった結果、最適化した条件で最高で TON 48000 が得られたことから、非常に効率の良い触媒系であると言える。

Table 7-2-1. 効率の良い触媒系による様々なオキシインドール合成

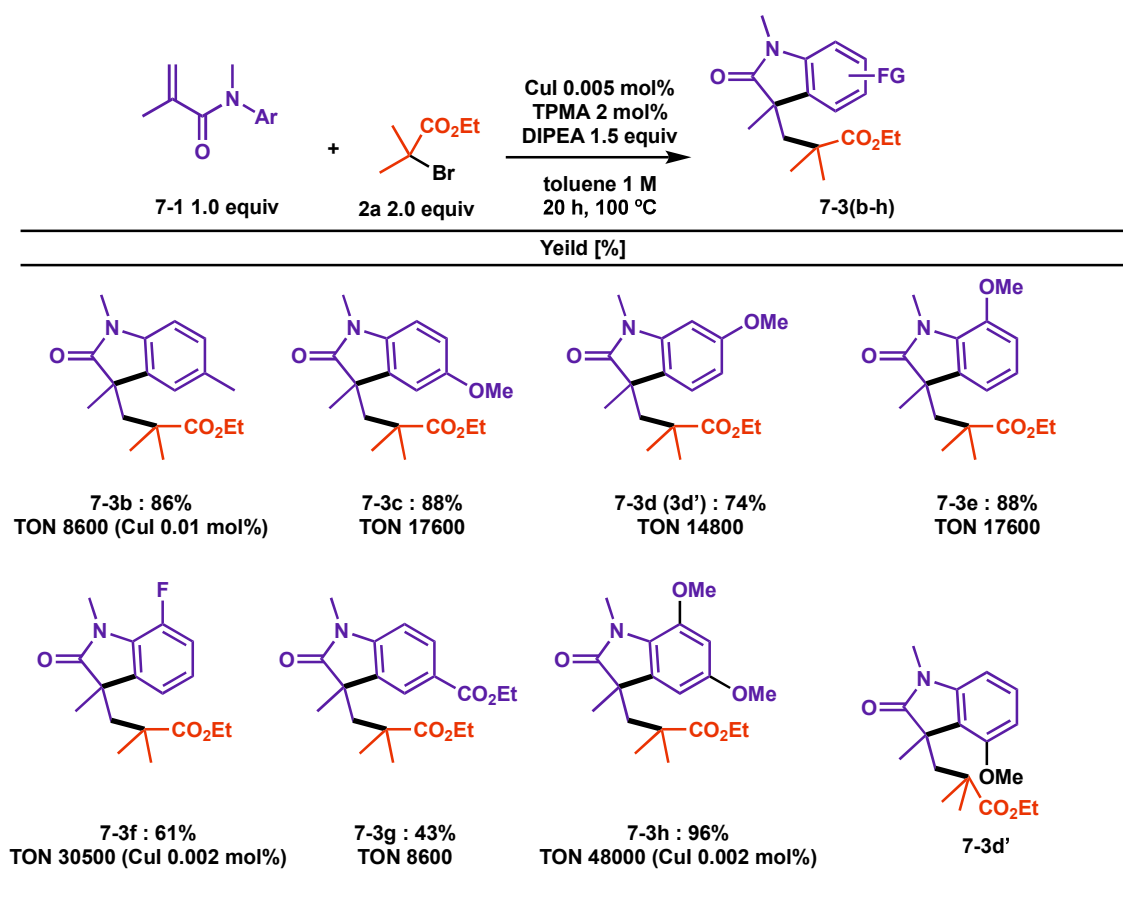
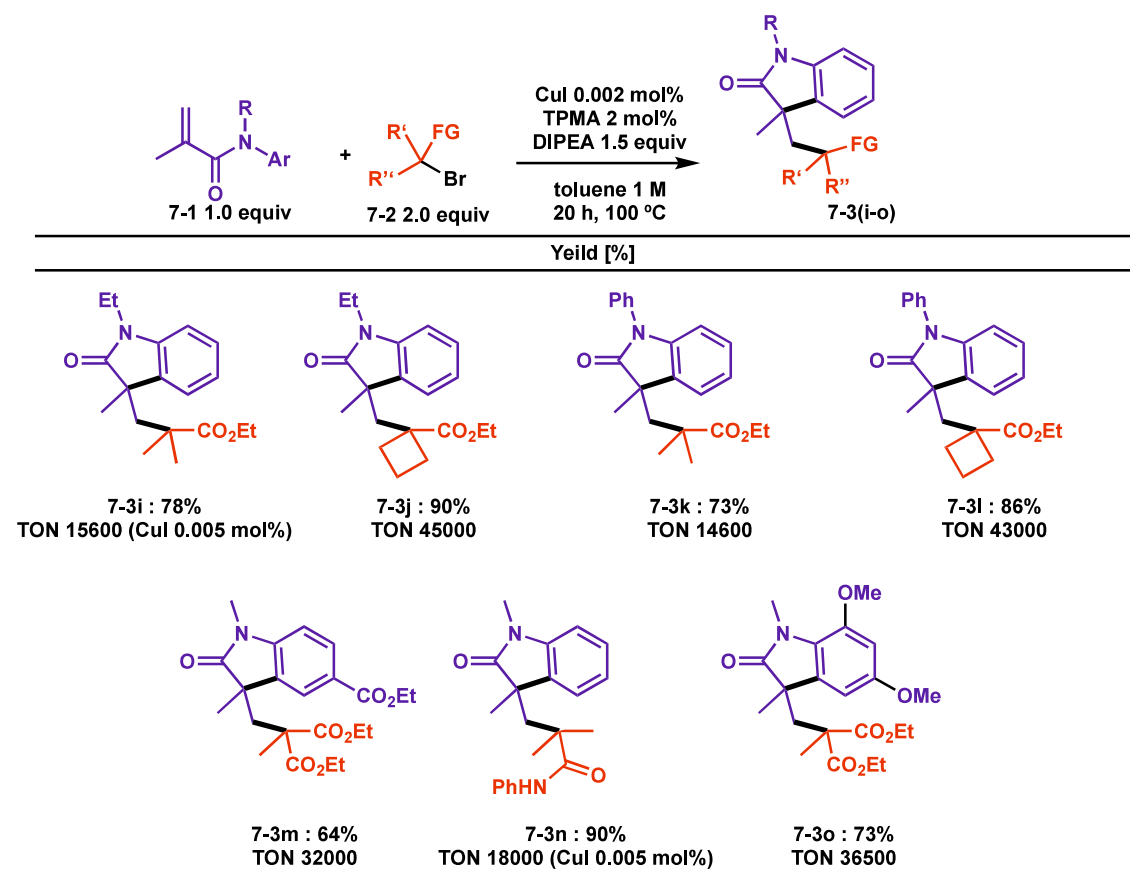
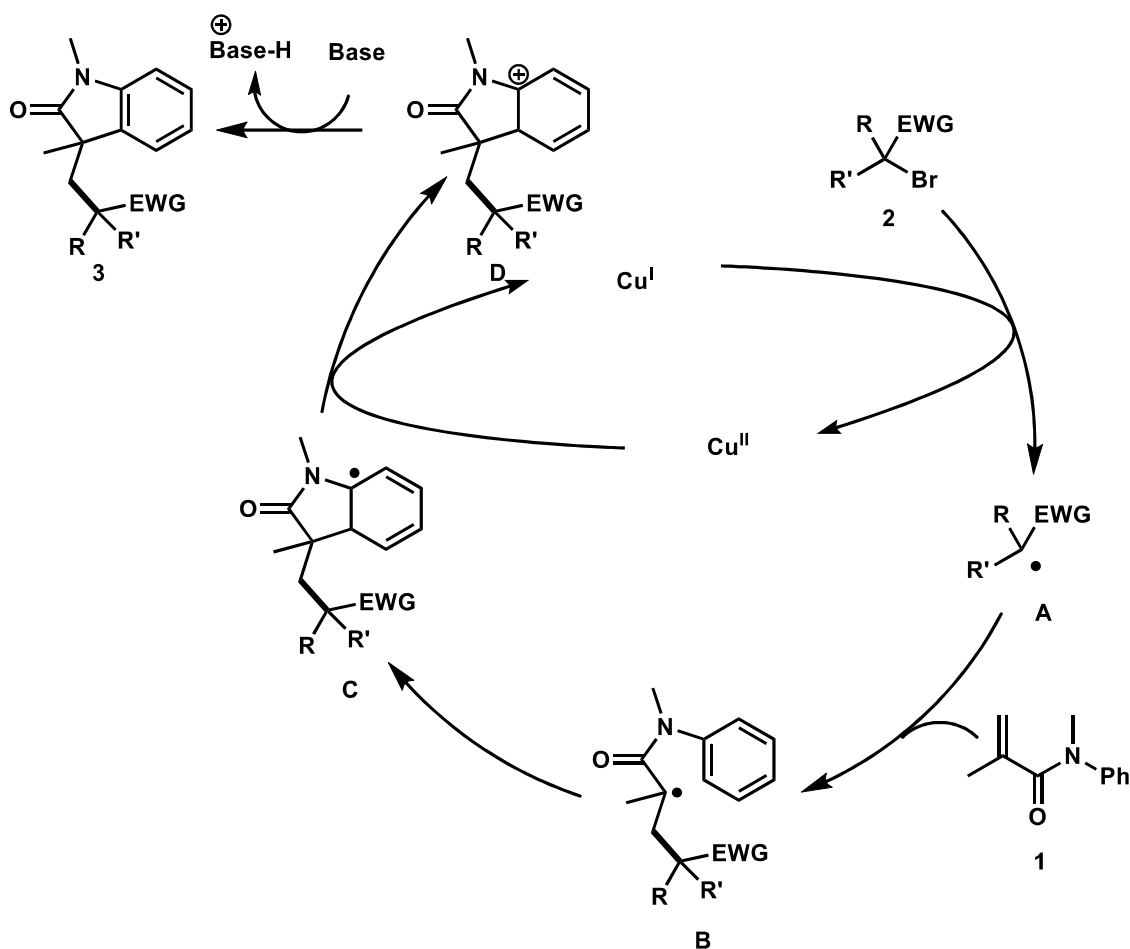


Table 7-2-2. 効率の良い触媒系による様々なオキシインドール合成



7.2.2. 反応機構の解明

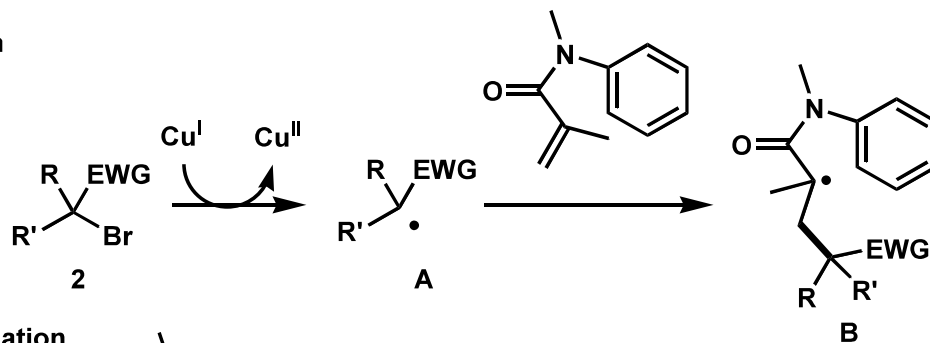
予想される反応経路は触媒反応とラジカル連鎖機構の2つが考えられる。まず触媒反応としては、3級ハロゲン化物1と一価のヨウ化銅が反応しラジカル種Aが生じる。その後発生したラジカルとアクリルアミドが付加反応を起こし、ラジカル種Bが生じる。ここからi)ベンゼン環にラジカル付加ii)芳香族求電子置換反応の2通り考えられる。まず、i)では生じたラジカル種Bが分子内環化によってラジカル種Cを生成したのち、2価の銅と反応しカチオン種Dが生成する。続く塩基による脱離反応によって生成物が得られる(Scheme 7-9)。



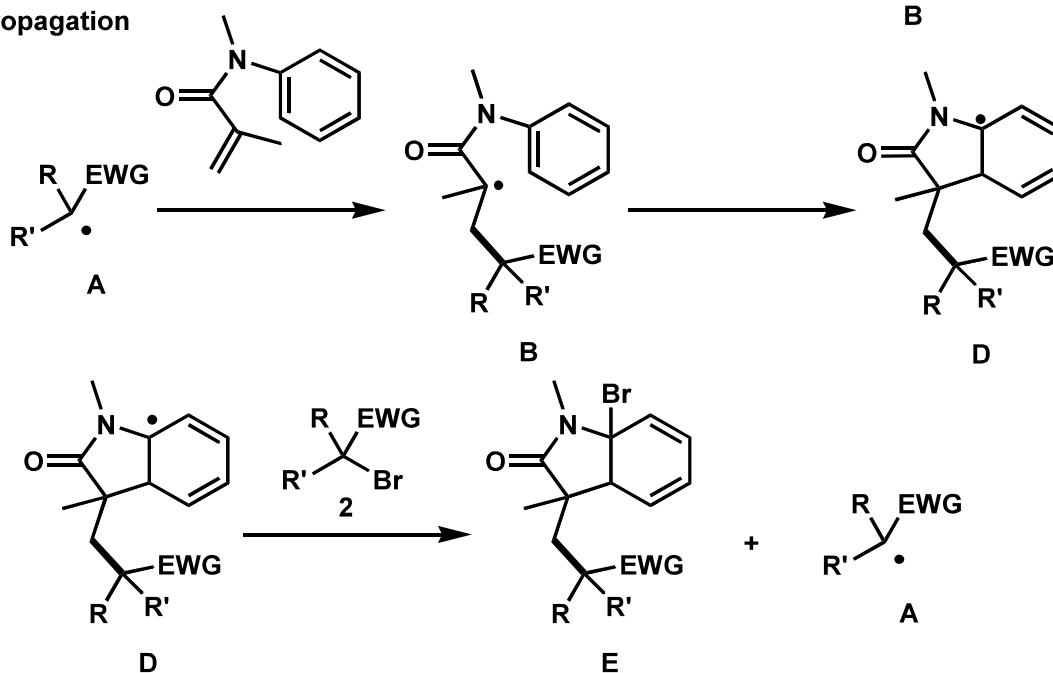
Scheme 7-9. 考えられる反応機構

次にラジカル連鎖機構では、触媒反応同様に一電子移動が起こり、アルキルラジカルAが生成し、続く環化反応が進行し、ラジカル種Dが生成する。このラジカル種Dが3級ハロゲン化物2と反応することで、ハロゲン化物Eとラジカル種Aが生成し、ラジカル連鎖機構となる。最後に塩基によるE2反応が進行し、生成物3を得ている(Scheme 7-10)。

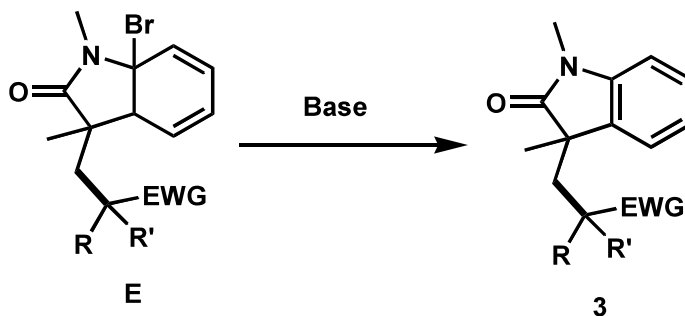
i) initiation



ii) Propagation

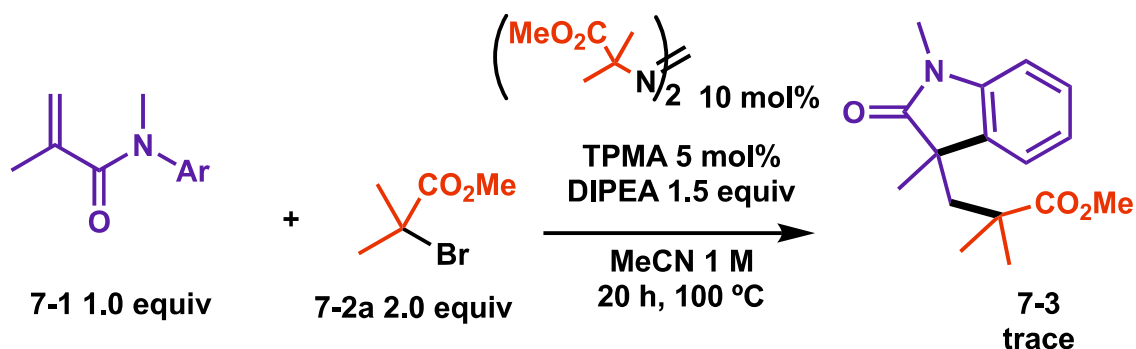


iii) E₂ reaction



Scheme 7-10. 考えられる反応機構

ラジカル連鎖機構で進行している証明を行うために、ラジカル開始剤による反応を行った(Scheme 7-11)。ラジカル連鎖機構で進行しているのであれば、銅触媒を必要ないと考えた。結果として、銅触媒の代わりに開始剤を用いた場合、反応がわずかに進行した。つまり、開始剤によるラジカルは生じているが、その後の成長反応が進行していないためと考えられる。この結果から、ラジカル連鎖機構ではないと考えた。



Scheme 7-11. ラジカル連鎖反応

7.2.4. 結論

6章で触媒回転率の高い反応系を開発した。それを用いて薬理活性物質の母骨格としてよく見られるオキシインドールに着目した。分子内反応は達成しているが、複雑な骨格を合成するためには分子間反応を開発する必要がある。そこで本章では分子間のオキシインドール合成に取り組んだ。オキシインドール自体は数多くの報告例があるが、どれも多くの金属量を用いなければならない。そこで私は6章の条件を参照し、触媒回転率の高い反応系を開発に取り組んだ。各種検討を行ったところ、銅触媒は 0.0005 mol %でも反応が進行したことから、非常に効率の高い反応系であることが分かる。また、還元剤である塩基についても6章と同様の傾向が見られ、同じく N-エチルジイソプロピルアミンを用いた時に最もよい効率で反応が進行することが分かった。配位子としても同様に、TPMA を用いた時にもっとも良い触媒回転率が得られた。この時、他の配位子ではほとんど反応が進行しなかった。おそらく銅の濃度が低いため、ラジカルの発生効率が高くないと生じたラジカルとメタクリレートが反応するまで時間がかかるからではないかと考えた。これに関しては濃度をあげることで、まだ反応効率の改善が行えるのではないかと考えている。最適条件を用いて、各種基質検討を行ったが、傾向らしい傾向は見えなかった。芳香環上に電子供与基がある時、触媒回転率が向上することが分かったが、その他の傾向は何も分からなかった。このことに関しては、今後、深く傾向を追う必要がある。また、反応機構としては、よく分かっていないが、最もらしい機構としてはラジカルが生じた後、ラジカルによって分子内環化が進行して目的の生成物が得られていると考えられる。また、本反応が連鎖反応でない証明として、開始剤を用いた反応を行ったが、生成物がほとんど得られなかったことから、本反応は触媒反応であると考えられる。本反応の今後の課題としては、基質検討の傾向を掴むことと、ターゲット分子はまだ決まっていないが、この反応系を用いて、オキシインドール由来の薬理活性物質の全合成を達成することが挙げられる。

7.3. 参考文献

- [1] Marti, C.; Carrerira, E, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2209.
- [2] a) Shintani, R.; Yamagami, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4799.; b) Jang, Y.-J.; Yoon, H.; Lautens, M. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 3895.; c) Jang, Y.-J.; Larin, E.-M.; Lautens, M. *Angew. Chem*, **2017**, 129, 12089.
- [2] a) Wu, T.; Mu, X.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed*, **2011**, 50, 12578
- [4] a) Jaegli, S.; Dufour, J.; Wei, H.-L.; Piou, T.; Dua X.-H.; Vor J.-P.; Neuville, L.; Zhu, J. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4498; b) Shi, L.; Wang, Y.; Yang, H.; Fu, H. *Org. Biomol. Chem*, **2014**, 12, 4070; c) Fan, J.-H.; Wei, W.-T.; Zhou, M.-B.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2014**, 53, 6650; d) Zhou, B.; Hou, W.; Yang, Y.; Feng, H.; Li, Y. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1322; e) Li, C.-C.; Yang, S.-D. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 2142.
- [5] a) Dai, Q.; Yu, J.; Jiang, Y.; Guo, S.; Yanga, H.; Cheng, J. *Chem Commun*. **2014**, 50, 3865. b) Lu, M, Z.; Loh, T, P. *Org Lett.*, **2014**, 16, 4698. c) Li, Z.; Zhang, Y.; Zhang, L.; Liu, Z, Q. *Org Lett.*, **2014**, 16, 382. d) Xu, Z.; Yan, C.; Liu, Z, Q. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2014**, 16, 5670. e) Li, J.; Wang, Z.; Wu, N.; Gao, G.; You, J. *Chem Commun*, **2014**, 50, 14049. f) Zhou, B.; Hou, W.; Yang, Y.; Feng, H.; Li, Y. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1322. g) Ouyang, X.-H.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Eur. J. Org. Chem*, **2014**, 3395. h) Fu, W.; Xu, F.; Fu, Y.; Zhu, M.; Yu, J.; Xu, C.; Zou, D. *J. Org. Chem*. **2013**, 78, 12202. i) Xu, X.; Tang, Y.; Li, X.; Hong, G.; Fang, M.; Du X. *J. Org. Chem*. **2014**, 76, 446. j) Zhou, M.-B.; Song, R.-J.; Ouyang, X.-H.; Liu, Y.; Wei, W.-T.; Deng, G.-B.; Li, J.-H. *Chem. Soc.*, **2013**, 4, 2690. k) Matcha, K.; Narayan, R.; Antonchick, A, P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, 52, 3972. l) Kong, W.; Casimiro, M.; Fuentes N.; Merino, E.; Neva, C. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, 52, 13086. m) Xu, P.; Xie, J.; Xue, Q.; Pan, C.; Cheng, Y.; Zhu Y. *Chem. Eur. J*, **2013**, 14, 14039. n) Lv, J.; Negrerie, D.-H.; Deng, J.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem*, **2014**, 79, 1111. o) Wang, H.; Guo, L.-N.; Dua, X.-H. *Org. Lett.* **2013**, 14, 5254. p) Zhou, Z.-Z.; Hua, H.-L.; Luo, J.-Y.; Chen, Z.-S.; Zhou, P.-X.; Liu, X.-Y.; Jiang, Y.-M. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 10030.
- [6] a) Wang, H.; Guo, L, N.; Duan, X, H. *Chem Commun.*, **2013**, 49, 10370.
- [7] a) Li, Y, M.; Sun, M.; Wang, H, L.; Tian, Q, P.; Yang, S, D. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, 52, 3972. b) Wei, X, H.; Li, Y, M.; Zhou, A, X.; Yang, T, T.; Yang, S, D. *Org Lett.*, **2013**, 15, 4158. c) Yin, F.; Wang, X, S. *Org Lett.*, **2014**, 16, 1128. d) Yin, F.; Wang, X.-H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1128.
- [8] Shen, T.; Yuan, Y.; Songa, S.; Jiao, N. *Chem Commun*. **2014**, 50, 4115
- [9] a) Clark, A, J.; Wilson, P. *Tetrahedron Lett*. **2008**, 49, 4848–4850. b) Eckenhoff, T, W.; Garrity, T, S.; Pintauer, T. *Eur. J. Inorg. Chem*. **2008**, 563–571.
- [10] Liu, D.; Zhuang, S.; Chen, X.; Yu, L.; Yu, Y.; Hu, L.; Tan, Z. *Tetrahedron lett.*, **2018**, 59, 612.

7.4. 実験項

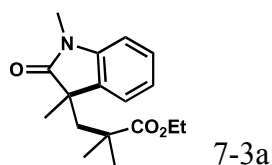
1. General procedures

General Information

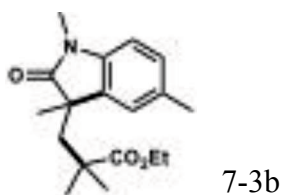
All reactions were carried out under nitrogen (99.95%) atmosphere. For TLC analyses precoated Kieselgel 60 F254 plates (Merck, 0.25 mm thick) were used; for column chromatography Silica *Flash*® P60 (SiliCycle, 40-63 μm) was used. Visualization was accomplished by UV light (254 nm), ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained using a JEOL 400 MHz NMR spectrometer. Chemical shifts for ^1H NMR were described in parts per million (chloroform as an internal standard $\delta = 7.26$) in CDCl_3 , unless otherwise noted. Chemical shifts for ^{13}C NMR were expressed in parts per million in CDCl_3 as an internal standard ($\delta = 77.16$), unless otherwise noted. High resolution mass analyses were obtained using an ACQUITY UPLC/ TOF-MS for ESI. Anhydrous toluene was purchased from Kanto Chemical Co., Ltd. Other chemicals were purchased from TCI, Aldrich and Wako and directly used from the bottles.

Typical Experimental Procedure for Synthesis of oxindoles

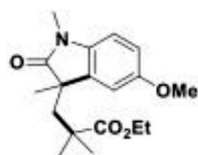
CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.1 ml or 0.05 ml, 0.02 ml), ligand (0.02 mmol), and **2** (0.50 mmol) were sequentially added under air to a dram vial equipped with a stir bar. **1** (1.0 mmol), amine (0.75 mmol), and dried MeCN (1.0 mL) were added by syringe, and the resulting mixture was vigorously stirred under nitrogen atmosphere [charged by general N_2 (99.95%) gas flow] for 20 h at the temperature. After this time, the contents of the flask were filtered through a plug of silica gel and then concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by flash chromatography, eluting with hexane/EtOAc to afford the product **3**. Further purification was carried out by using GPC.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.81(s, 3H), 1.08-1.05(m, 6H), 1.30(s, 3H), 2.33(d, 1H), 2.55(d, 1H), 3.21(s, 3H), 3.75-3.67(m, 2H), 6.85(d, 1H), 7.01-6.98(t, 1H), 7.11(d, 1H), 7.26(d, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 180.3, 177.3, 143.3, 132.1, 127.9, 124.5, 121.9, 108.1, 60.3, 47.2, 47.0, 41.5, 29.4, 27.7, 26.3, 22.3, 12.7

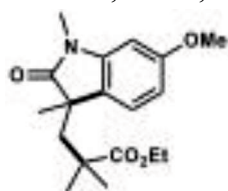


Following the general procedure above, using 7-1b (1.0 mmol), 7-2a (0.50 mmol), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.1 ml), TPMA (0.02 mmol), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131 μ l) and dried MeCN (0.5 mL) at 100 °C, yielded the product 3a (94%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.04 (d, 3H) 1.26 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.52-2.30 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.69 (q, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.04 (d, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 13.8, 21.1, 22.0, 26.4, 27.8, 29.6, 41.6, 47.4, 60.2, 107.9, 125.3, 128.2, 131.2, 132.0, 140.9, 177.3, 180.8,



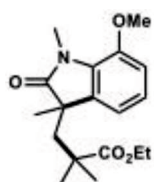
7-3c

Following the general procedure above, using 7-1c (1.0 mmol), 7-2a (0.50 mmol), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.05 ml), TPMA (0.02 mmol), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131 μ l) and dried MeCN (0.5 mL) at 100 °C, yielded the product 3a (86%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.84 (t, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.50-2.20 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.94-6.71 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 13.9, 22.4, 28.1, 29.4, 41.7, 47.2, 47.4, 56.0, 60.3, 111.7, 117.3, 112.4, 131.2, 134.0, 145.5, 177.3, 180.0,



7-3d

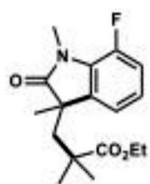
Following the general procedure above, using 7-1d (1.0 mmol), 7-2a (0.50 mmol), CuI solution (5×10^{-5} mmol, 5×10^{-4} M in MeCN, 0.05 ml), TPMA (0.02 mmol), diisopropylmethylamine (0.75mmol, 131 μ l) and dried MeCN (0.5 mL) at 100 °C, yielded the product 3a (%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.92 (d, 3H), 1.36-1.08 (m, 3H), 2.62-2.16 (d, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.24-6.50 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.0, 24.4, 24.6, 26.5, 27.0, 41.8, 45.6, 47.3, 55.2, 60.2, 101.5, 105.5, 118.5, 129.2, 144.9, 156.4, 177.0, 180.7



7-3e

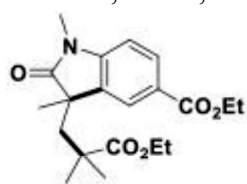
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.04 (s, 3H) 1.21-1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (m, 3H), 2.77-2.67 (m, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.81-3.79 (s, 2H), 3.85 (m, 3H), 4.13-4.11 (m, 2H), 6.95-6.70 (m,

3H),; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.7, 14.0, 18.7, 28.3, 29.7 41.1, 46.3, 53.0, 55.9, 61.1, 61.5, 111.6, 116.7, 122.5, 131.0, 133.6, 145.5, 171.3, 172.2, 180.2



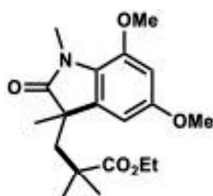
7-3f

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.05(s, 3H) 1.10-1.07(t, 3H), 1.30(s, 3H), 2.23-2.20(d, 1H), 2.53-2.50(d, 1H), 3.43-3.42(s, 3H), 3.79-3.66(m, 2H), 6.98-6.87(m, 3H),; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.9, 22.4, 28.0, 28.9, 41.6, 47.2, 47.7, 60.4, 115.8, 116.0, 120.3, 130.0, 135.2, 146.9, 148.9, 177.2, 180.4



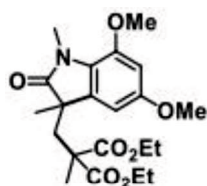
7-3g

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.80(s, 3H) 1.05(s, 3H), 1.12(t, 3H), 1.32(s, 3H), 1.39(t, 3H), 2.09(m, 2H), 2.60-2.23(d, 2H), 3.24(s, 3H), 4.38-4.34(quin, 2H), 8.03-6.85(m, 3H), ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.9, 14.5, 22.4, 26.6, 27.6, 29.4, 41.5, 46.9, 47.1, 60.4, 60.9, 107.7, 124.3, 125.4, 130.8, 131.9, 147.3, 166.5, 176.8, 181.0,



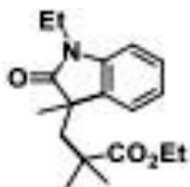
7-3h

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.92(s, 3H), 0.92(s, 3H) 1.12-1.09(t, 3H), 1.33(s, 3H), 2.56-2.14(m, 2H), 3.16(s, 3H), 3.77-3.74(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.83(s, 3H), 6.11-6.09(d, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.9, 24.3, 24.8, 26.4, 26.9, 41.8, 45.8, 46.9, 55.2, 60.2, 88.0, 92.1, 110.6, 145.0, 157.0, 161.5, 177.0, 181.3



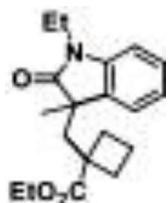
7-3i

1 H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.02(s, 3H) 1.13-1.10(t, 3H), 1.22-1.19(t, 3H), 1.39(s, 3H), 2.61(d, 1H), 2.89(d, 1H), 3.79(s, 3H), 3.83(s,3H), 3.88-3.84(q, 2H), 4.17-4.03(m, 2H), 6.10(d,2H); 13C NMR (125 MHz, CDCl₃) : 13.8, 13.9, 18.9, 25.0, 26.3, 39.7, 46.0, 52.9, 55.2, 61.0, 61.3, 88.1, 92.2, 110.3, 145.0, 156.9, 161.6, 171.8, 172.1, 180.5



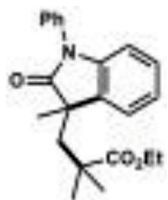
7-3j

1 H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.07-1.04(t, 6H) 1.28-1.25(m, 6H), 2.23(d, 1H), 2.56(d, 1H), 3.83-3.67(m, 4H), 6.86(d, 1H), 6.99-6.96(t, 1H), 7.11(d, 1H), 7.25-7.21(t, 1H); 13C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 12.2 13.8, 22.3, 28.1, 29.5, 34.7, 41.6, 46.8, 47.3, 60.3, 108.2, 121.7, 124.7, 127.8, 132.2, 142.3, 177.3, 180.3



7-3k

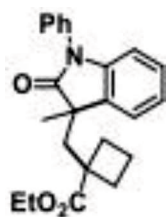
1 H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.23-7.20(t, 1H), 7.09(d, 1H), 6.98-6.95(t, 1H), 6.82(d,1H), 3.83-3.79(m, 1H), 3.68-3.60(m, 3H), 2.55-2.46(q, 2H), 2.14-2.11(m, 1H), 1.98-1.94(m, 3H), 1.74-1.69(m, 2H), 1.31(s, 3H), 1.28-1.25(t, 3H), 1.11-1.08(t, 3H) 13C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 12.5, 13.9, 16.5, 26.2, 28.1, 34.7, 35.0, 45.8, 47.1, 47.3, 60.2, 108.1, 121.6, 124.3, 127.9, 132.3, 142.7, 176.4, 179.9



7-3l

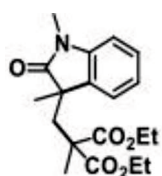
1 H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.99(s, 3H) 1.09-1.06(t, 3H), 1.11(s, 3H), 1.43(s, 3H), 2.33(d, 1H), 2.64(d, 1H), 3.79-3.67(m, 2H), 6.83-6.81(d,1H), 7.04-7.01(t, 1H), 7.18-7.15(t, 2H), 7.43-7.40(m, 3H), 7.43-7.51(t, 2H); 13C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 13.9, 22.8, 28.4, 29.6, 41.8, 47.3, 47.5, 60.4, 109.5, 122.4, 124.8, 126.5, 127.8, 128.0, 129.7, 131.9, 134.8, 143.2, 177.3, 180.0

3k



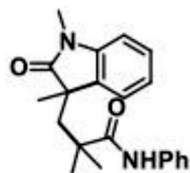
7-3m

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.11-1.08(t, 3H) 1.46(s, 3H), 1.75-1.72(m, 1H), 2.10-2.01(m, 2H), 2.29-2.26(m, 1H), 2.63-2.55(q, 2H), 3.62-3.57(q, 2H), 6.76(d, 1H), 7.03-7.00(t, 1H), 7.16-7.14(m, 2H), 7.41-7.38(t, 1H), 7.45(d, 2H), 7.53-7.50(t, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.9, 16.6, 26.5, 28.4, 35.1, 46.3, 47.4, 47.4, 60.3, 109.3, 122.2, 124.4, 126.6, 127.9, 129.6, 128.0, 131.8, 134.7, 148.7, 176.4, 179.9



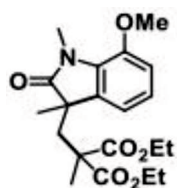
7-3n

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.02(s, 3H), 1.10-1.07(t, 3H), 1.21-1.18(t, 3H), 1.36(s, 3H), 2.78-2.71(d, 2H), 3.21(s, 3H), 3.80-3.75(q, 2H), 4.12-4.11(m, 2H), 6.85(d, 1H), 7.01-6.98(t, 1H), 7.10-7.08(d, 1H), 7.27-7.24(t, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 14.1, 19.0, 26.5, 28.1, 41.3, 46.5, 53.2, 61.3, 61.7, 108.5, 122.2, 124.3, 128.4, 132.2, 143.6, 171.6, 172.4, 180.3,



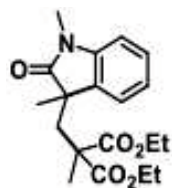
7-3o

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.94(s, 3H) 1.14(s, 3H), 1.30(s, 3H), 2.26(d, 1H), 2.73(d, 1H), 3.19(s, 3H), 6.73-6.72(t, 1H), 6.81-6.78(m, 2H), 7.08-7.05(m, 2H), 7.16(d, 1H), 7.25-7.24(m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 22.6, 26.5, 28.0, 29.8, 42.7, 46.7, 47.6, 107.9, 120.1, 122.7, 124.1, 127.8, 132.0, 137.8, 142.7, 175.3, 181.2,



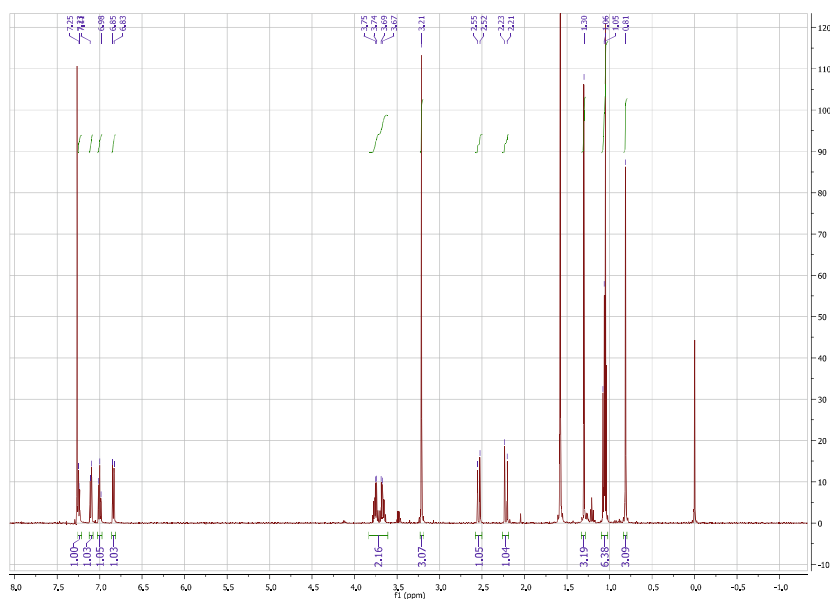
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.04(s, 3H), 1.12-1.10(t, 3H), 1.21-1.18(t, 3H), 1.33(s, 3H), 2.77-2.67(q, 2H), 3.83-3.78(q, 2H), 3.48(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.15-4.19(m, 2H), 6.71(d, 1H),

6.82(d, 1H), 6.91-6.95 (t, 1H),; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.7, 13.9, 18.7, 28.2, 29.6, 41.1, 46.3, 52.9, 55.9, 61.0, 61.5, 171.3, 145.4, 111.7, 116.7, 122.4, 131.0, 133.5, 172.1, 180.2,

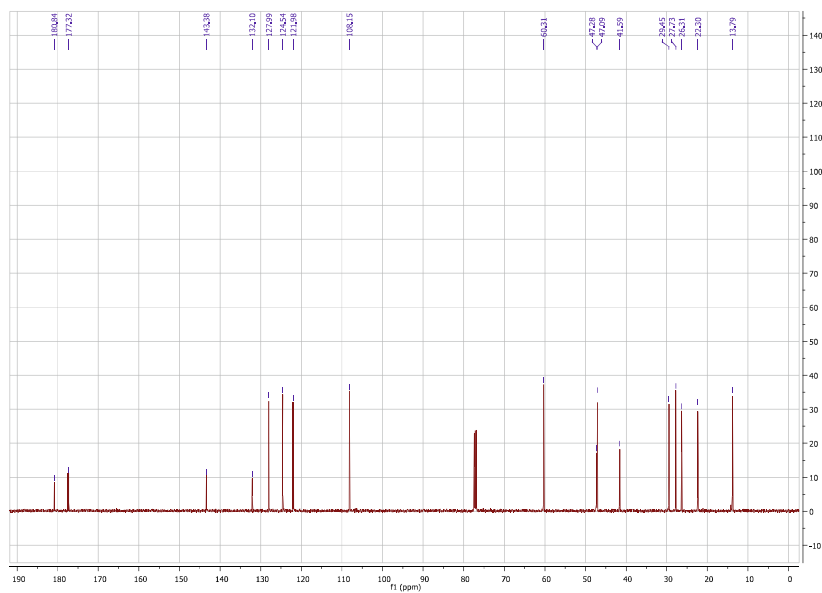


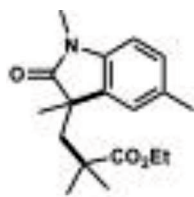
3-n

¹H NMR



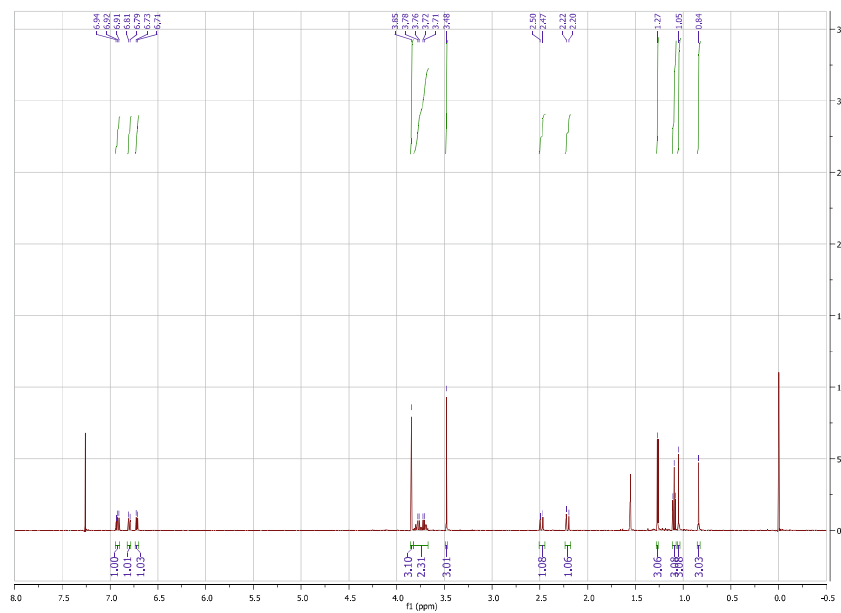
¹³C NMR



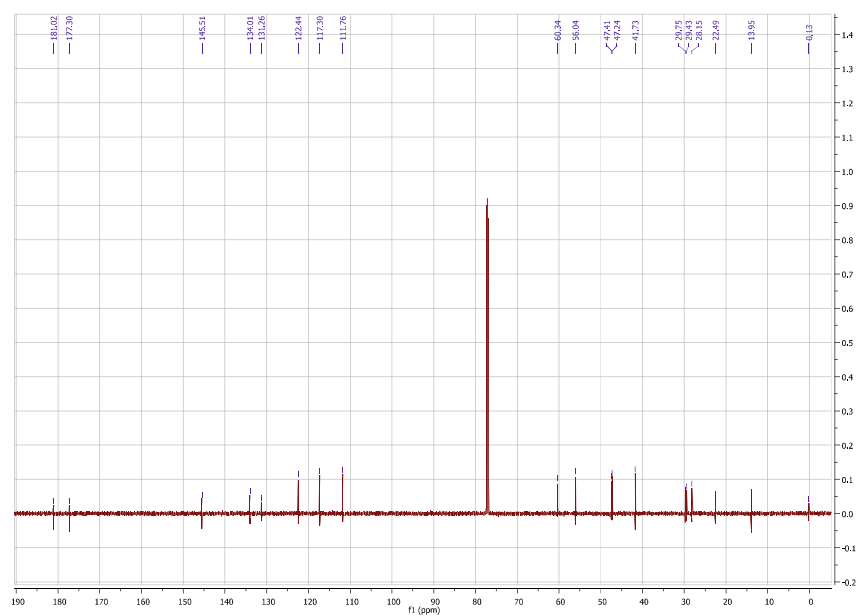


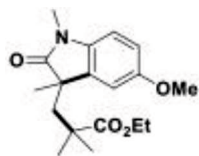
7-3b

¹H NMR



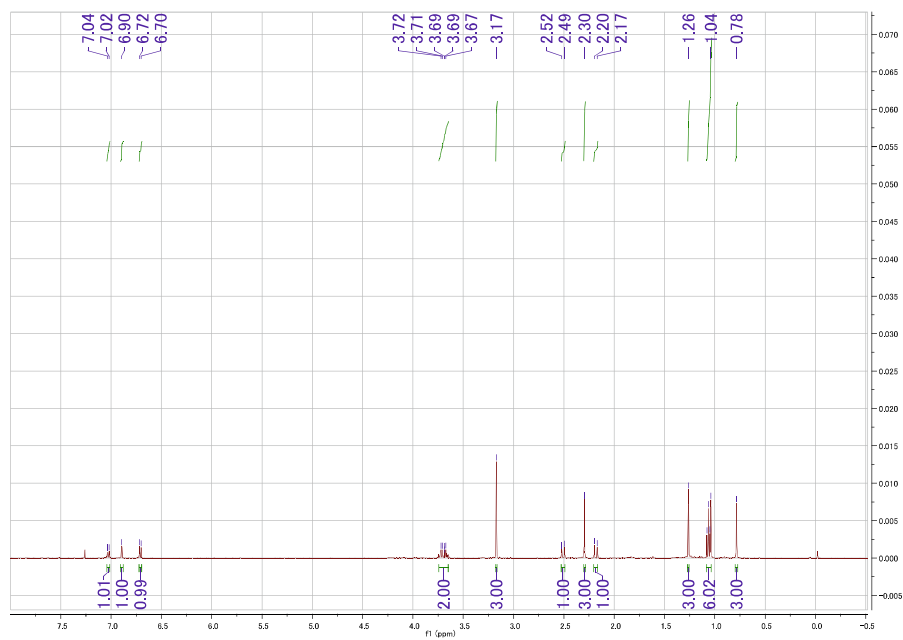
¹³C NMR



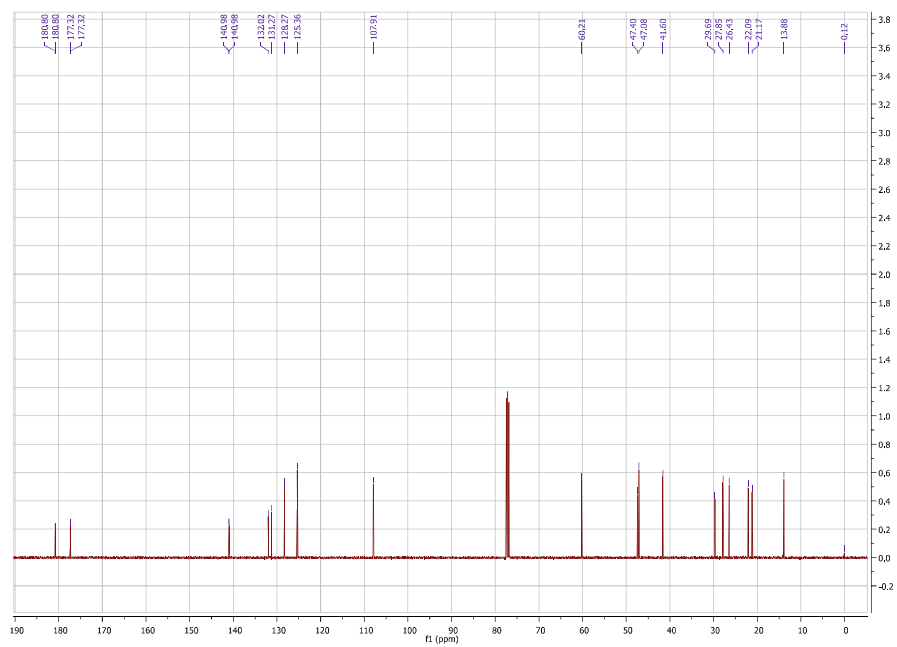


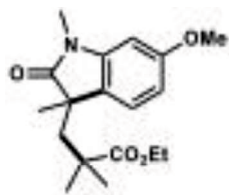
7-3c

¹H NMR



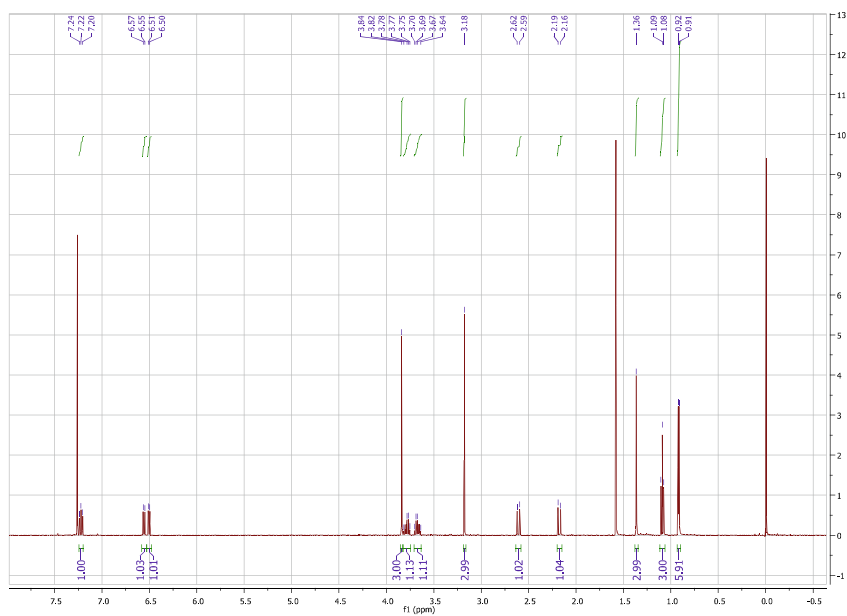
¹³C NMR



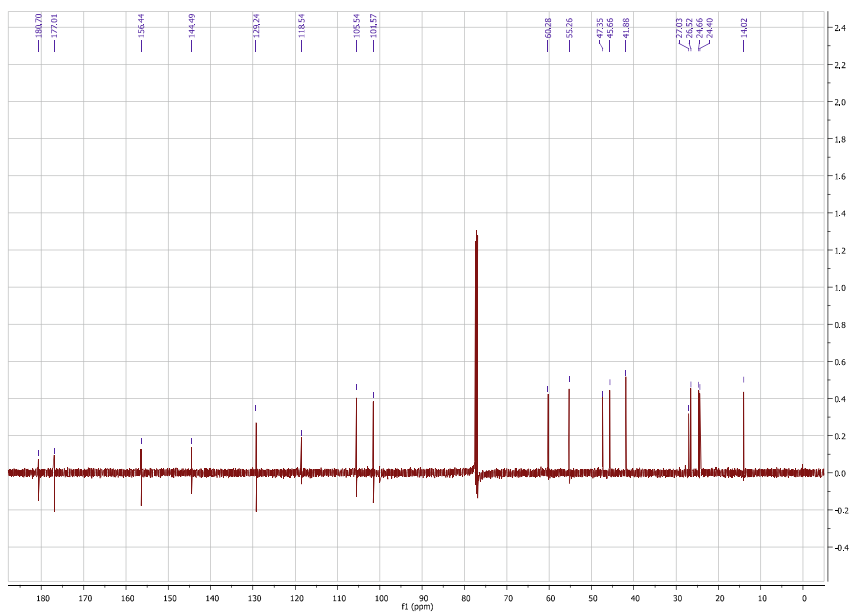


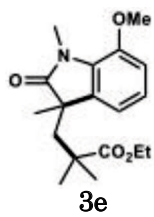
7-3d

¹H NMR



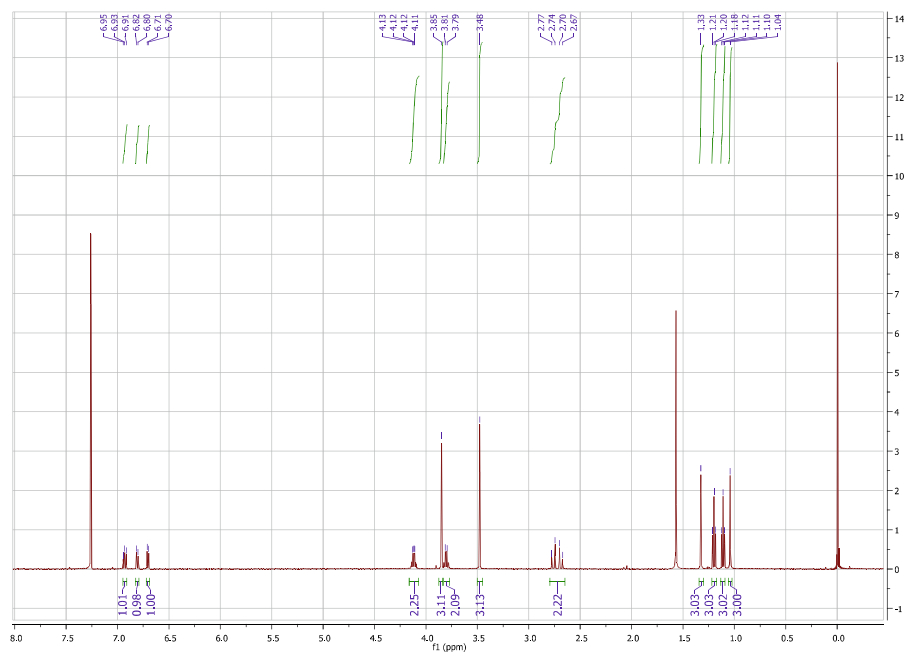
¹³C NMR



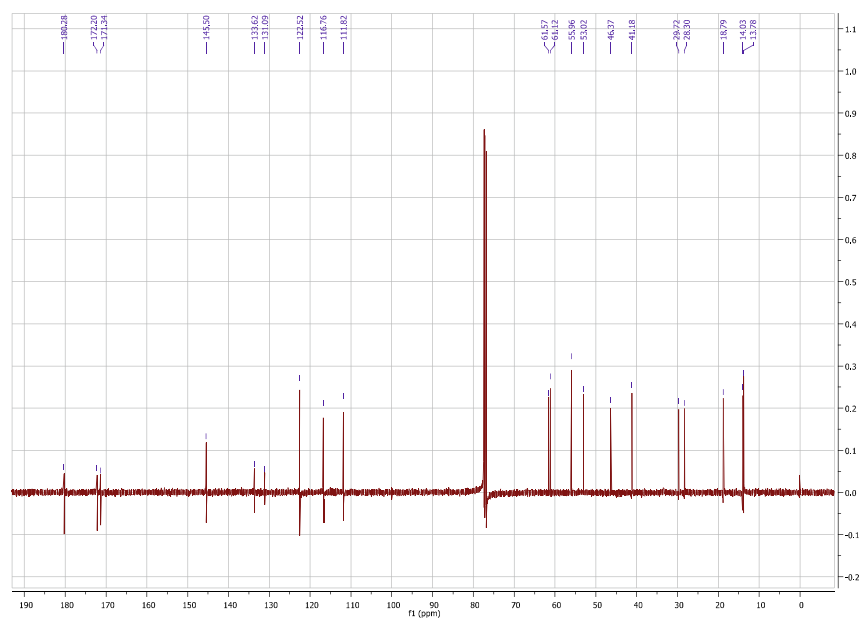


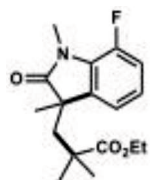
7-3e

¹H NMR



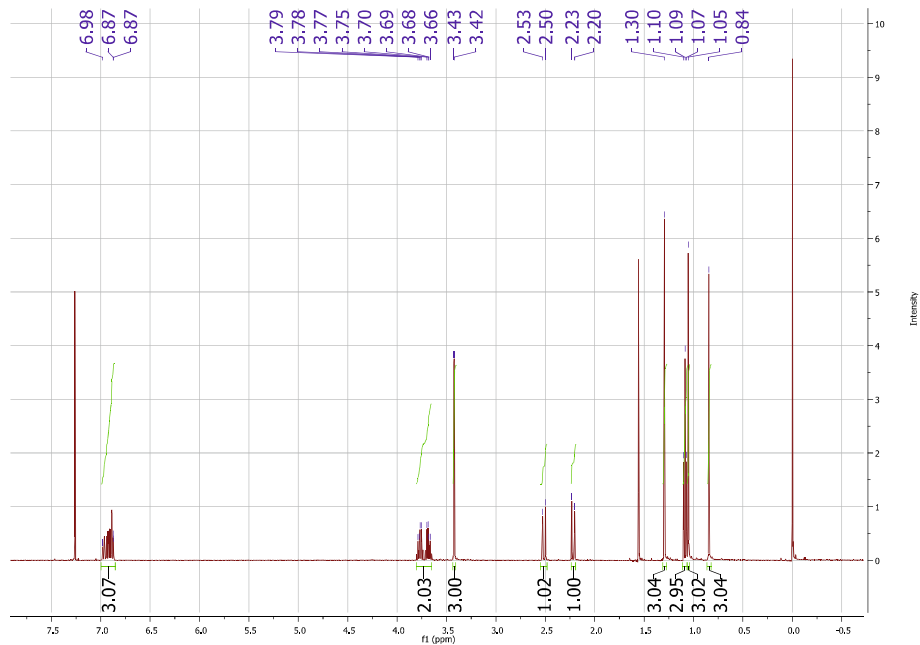
¹³C NMR



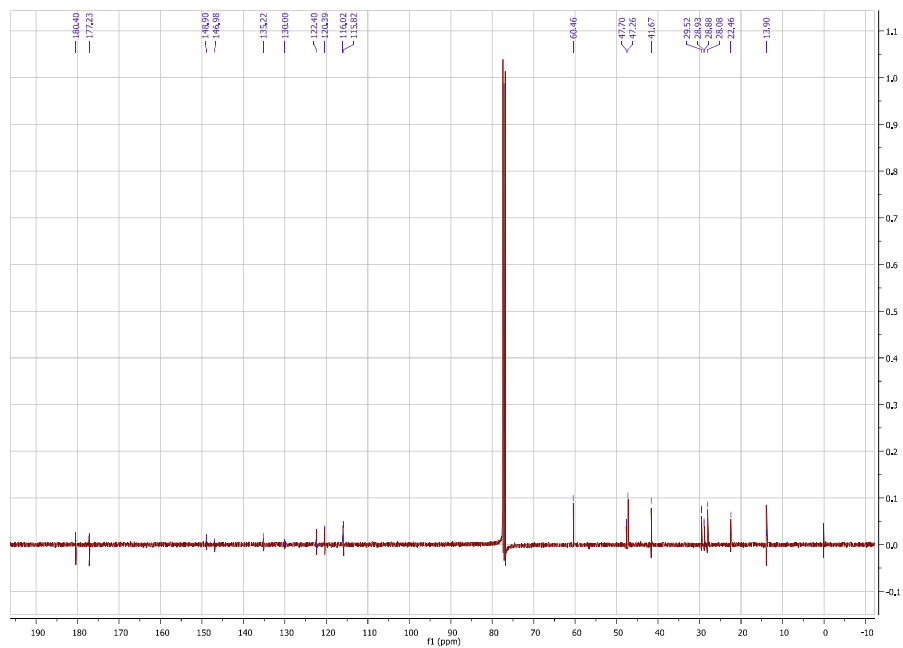


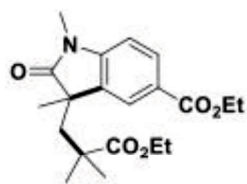
7-3f

¹H NMR



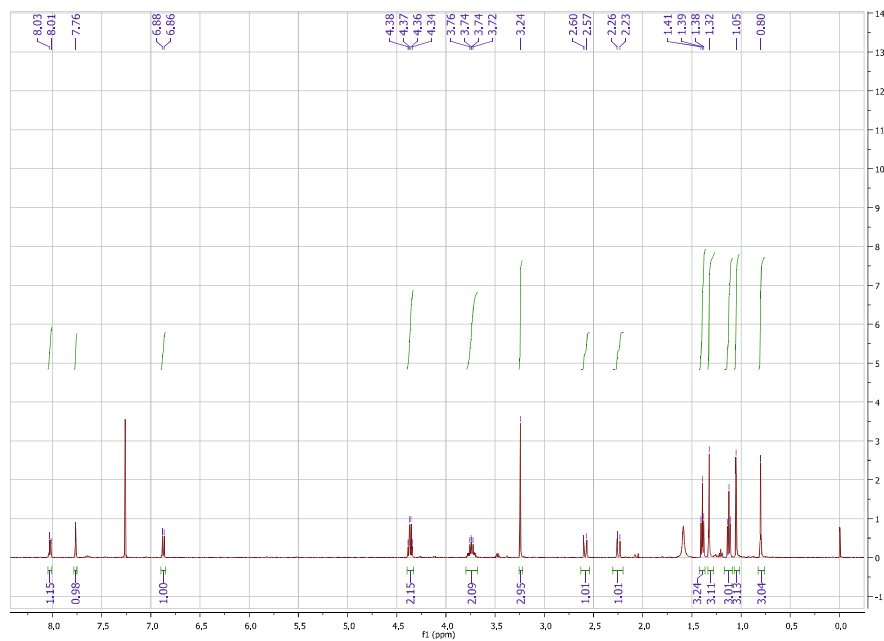
¹³C NMR



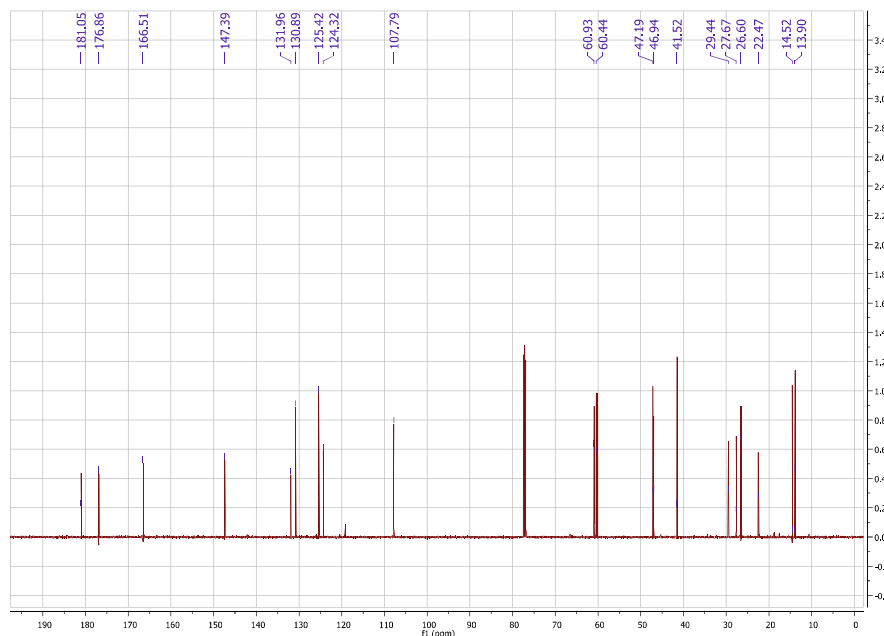


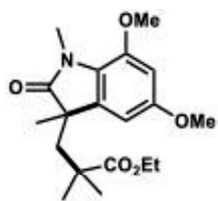
7-3g

¹H NMR



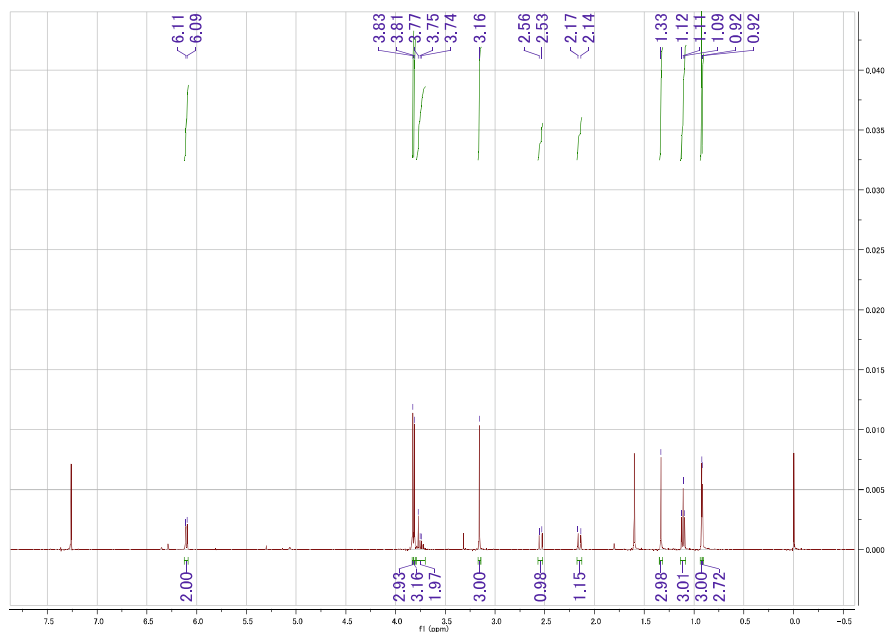
¹³C NMR



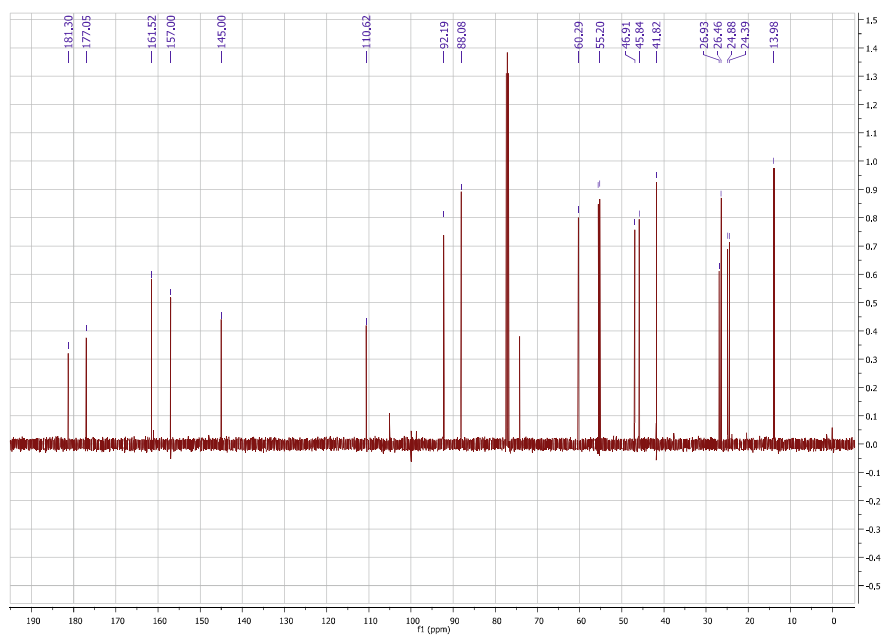


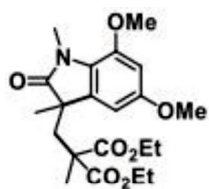
7-3h

¹H NMR



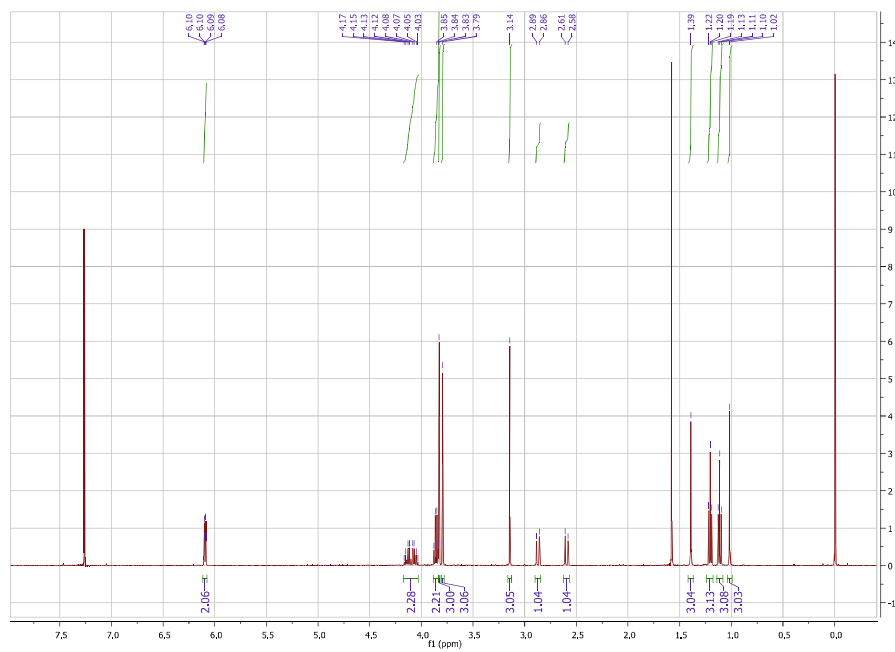
¹³C NMR



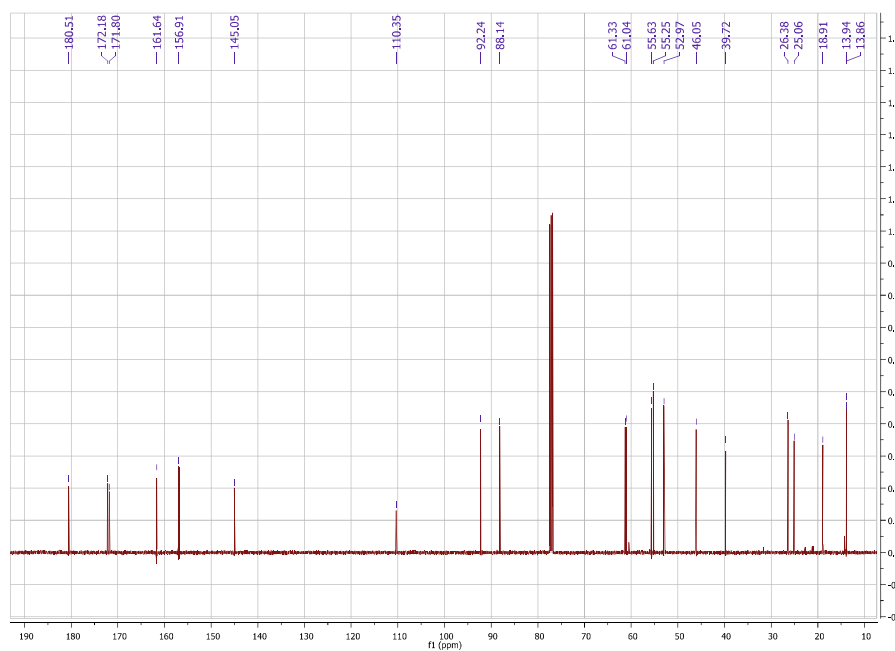


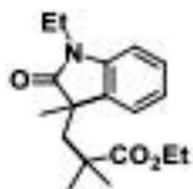
7-3i

¹H NMR



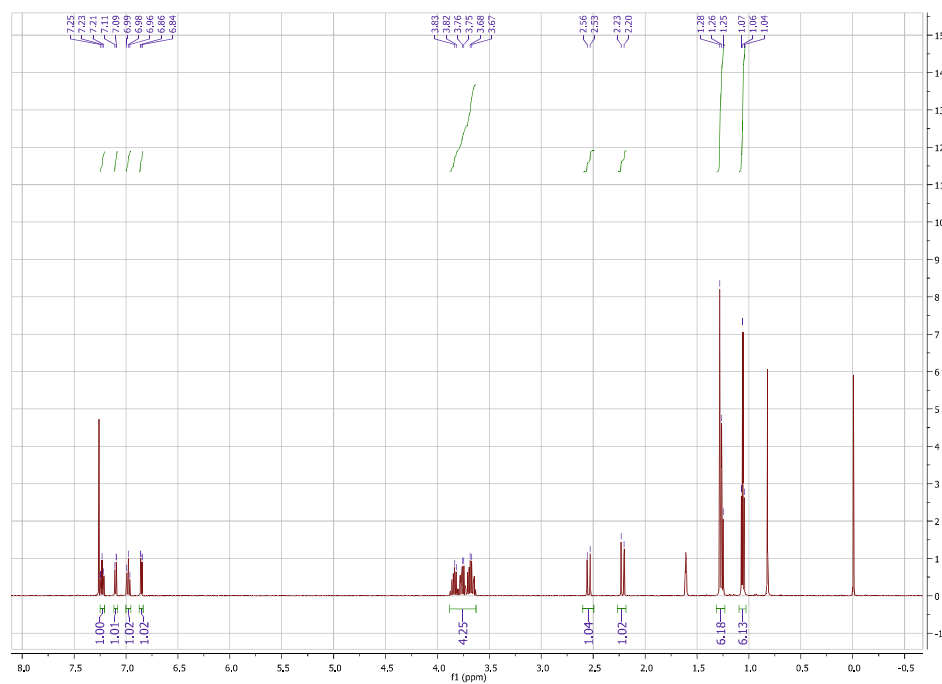
¹³C NMR



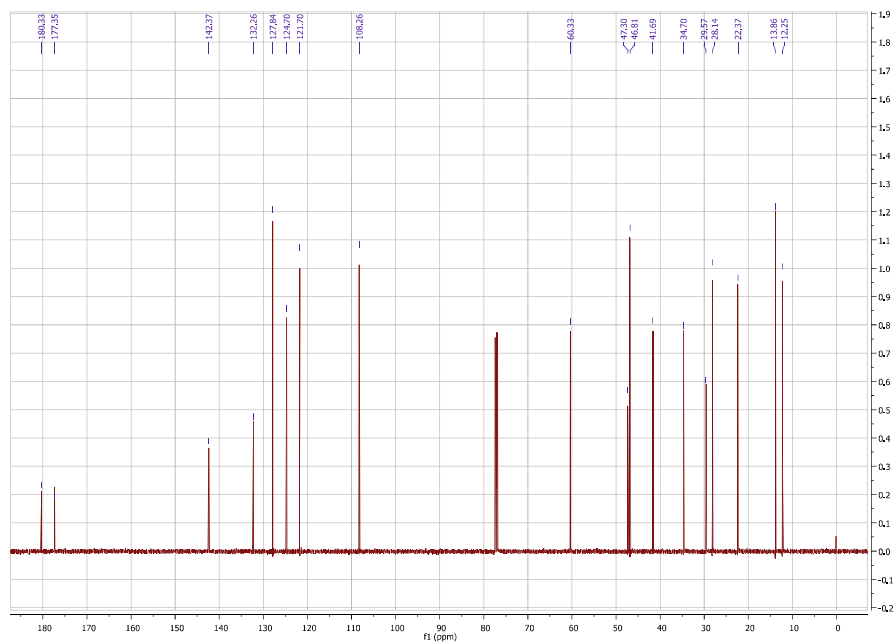


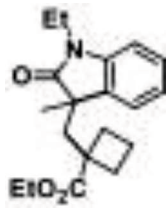
7-3j

¹H NMR



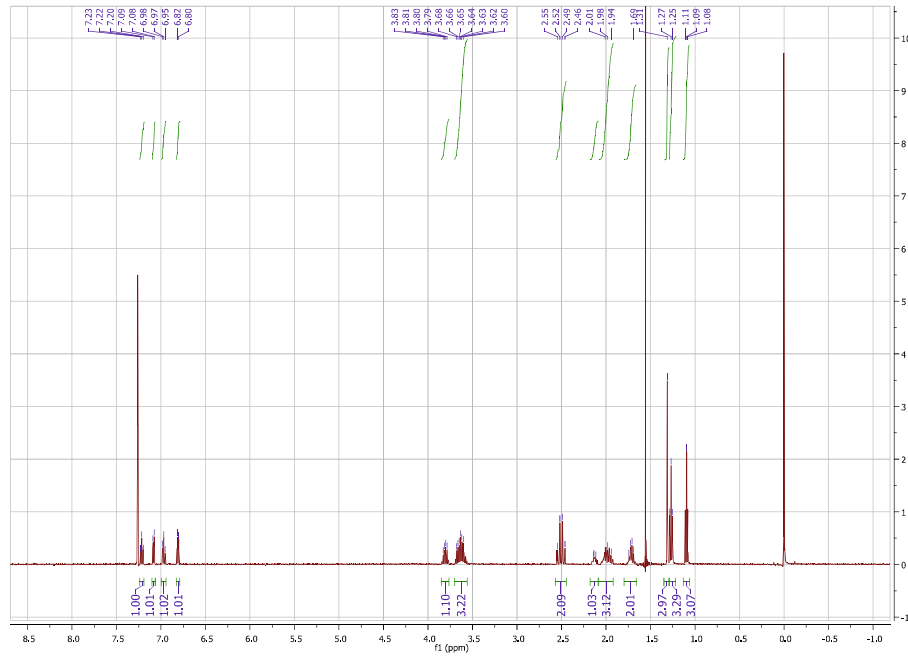
¹³C NMR



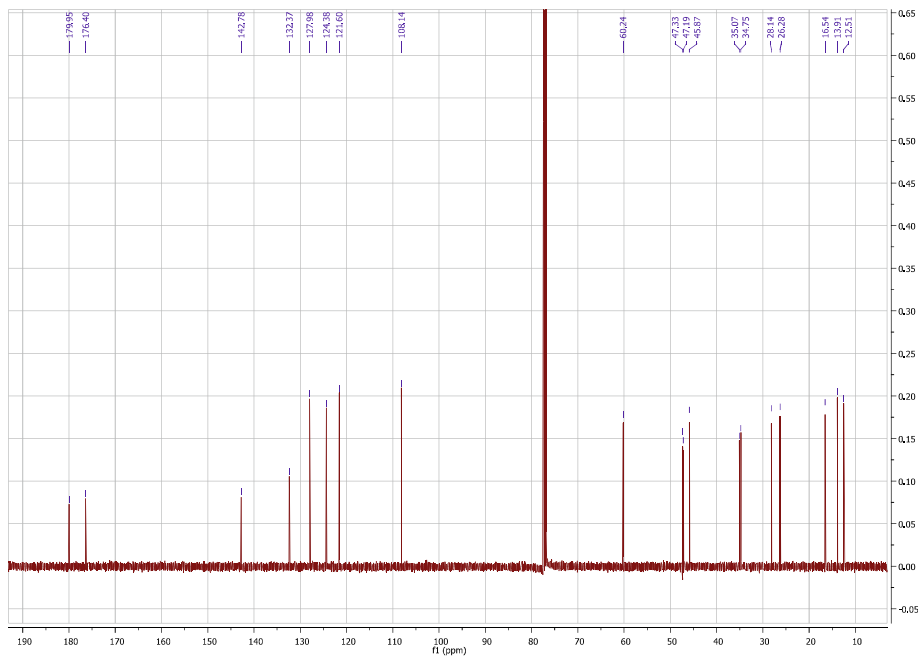


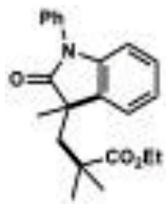
7-3k

¹H NMR



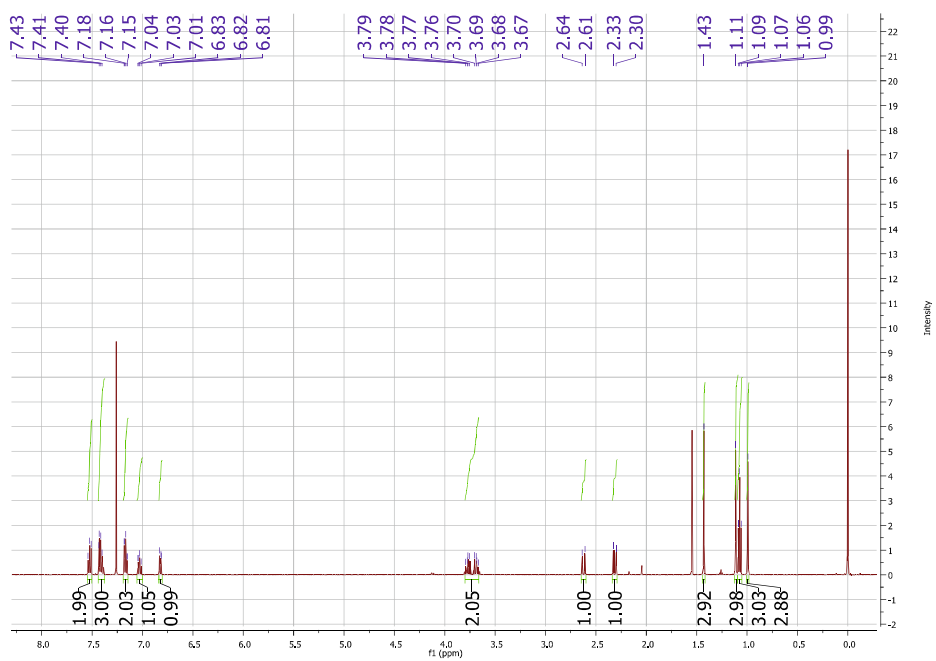
¹³C NMR



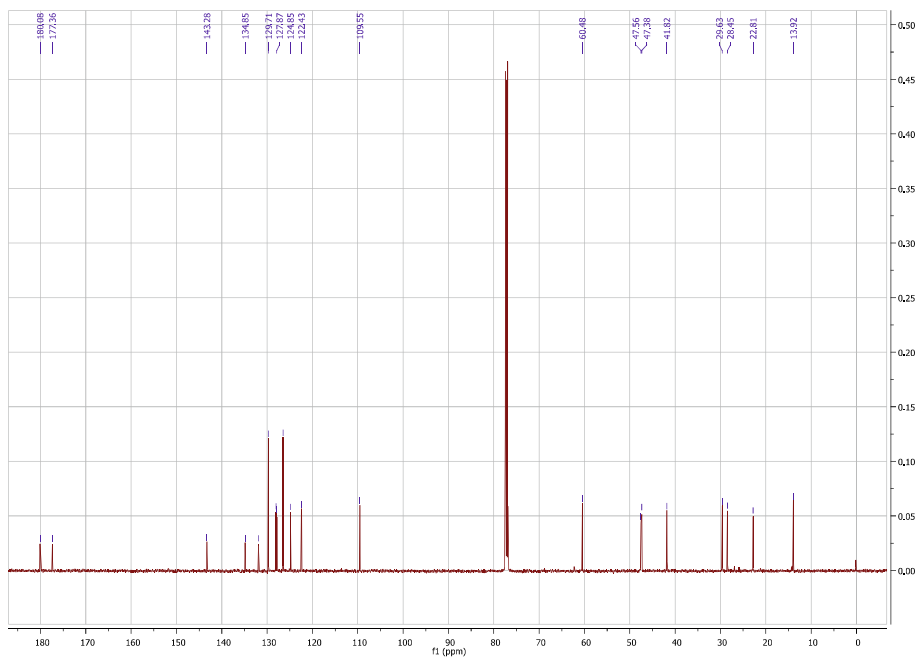


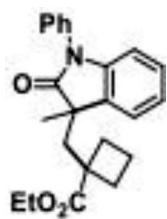
7-31

¹H NMR



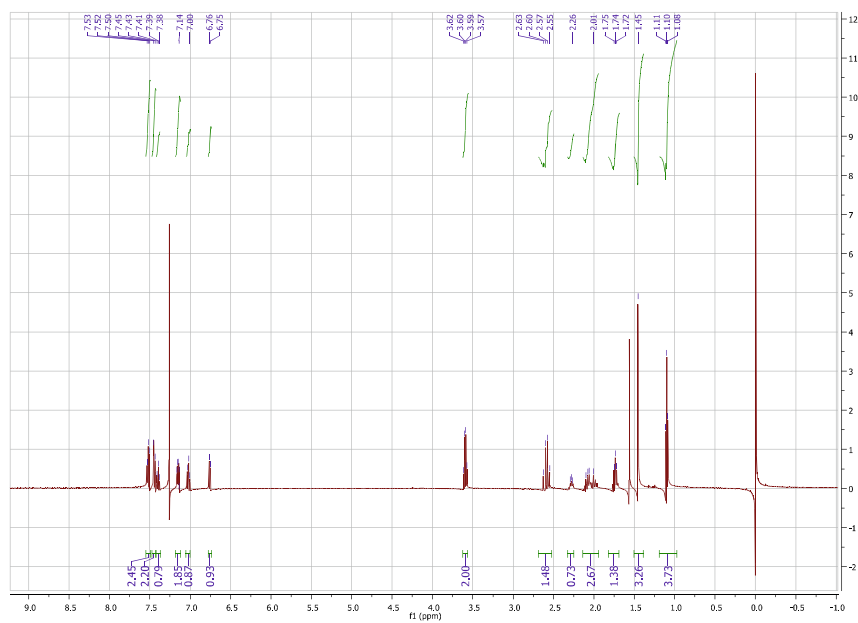
¹³C NMR



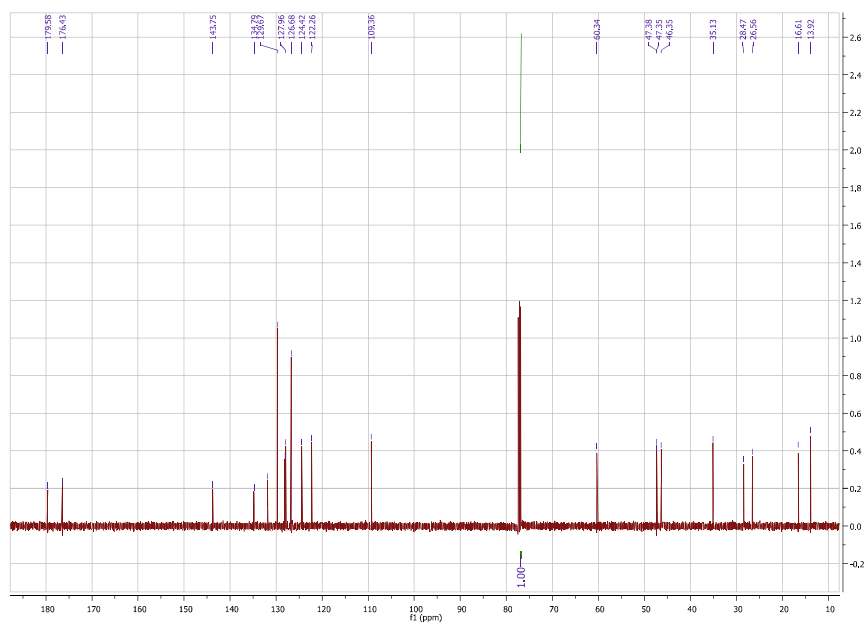


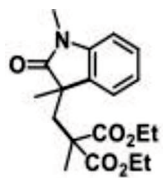
7-3m

¹H NMR



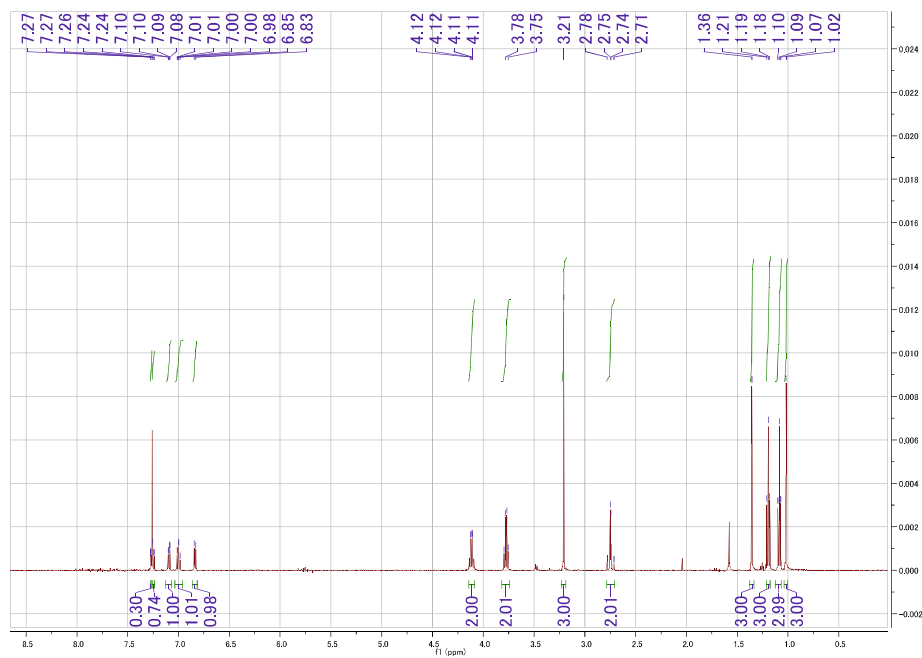
¹³C NMR



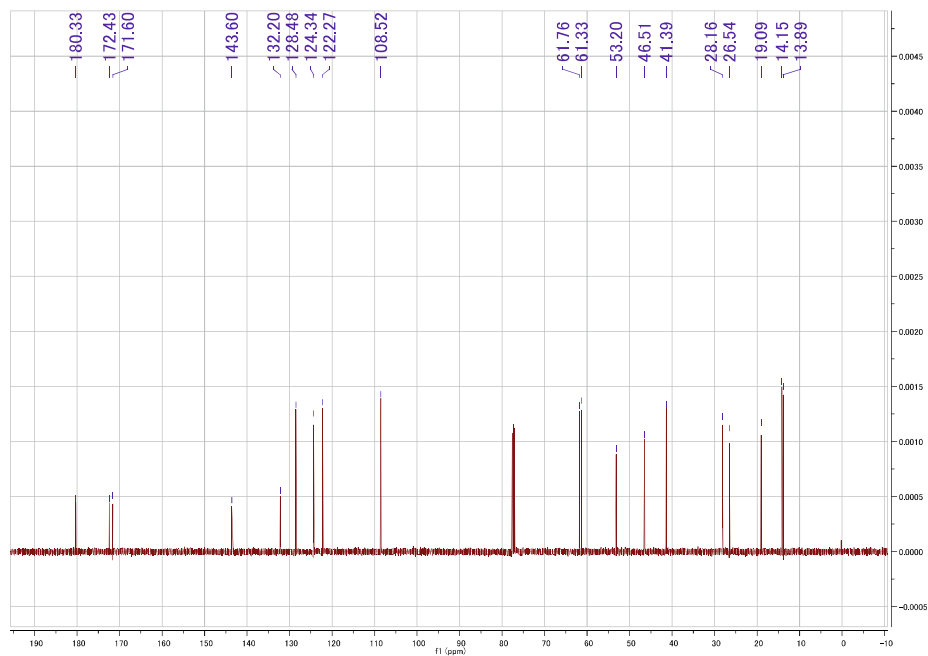


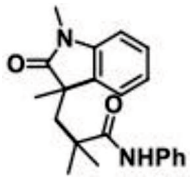
7-3n

¹H NMR



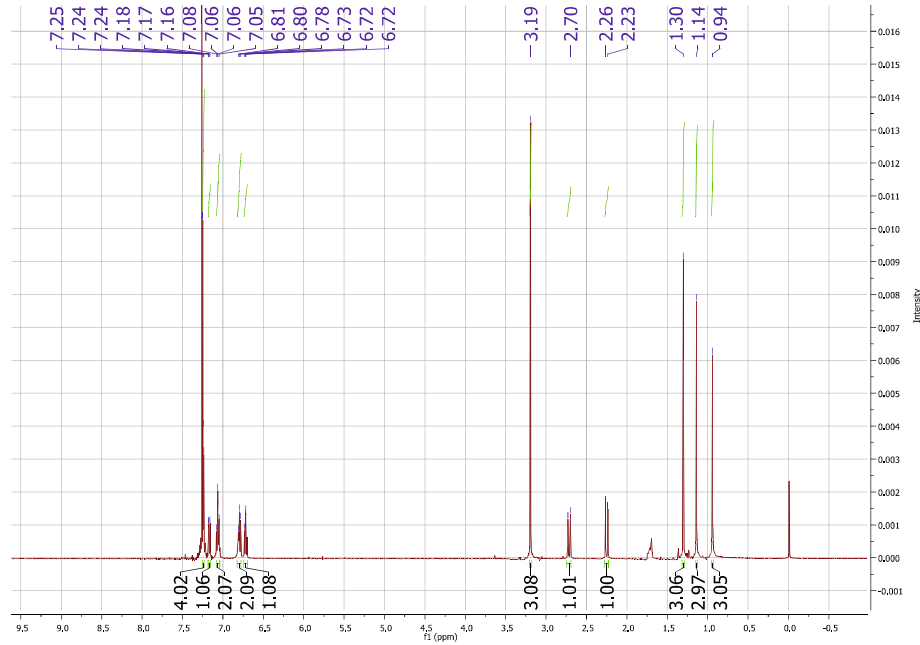
¹³C NMR



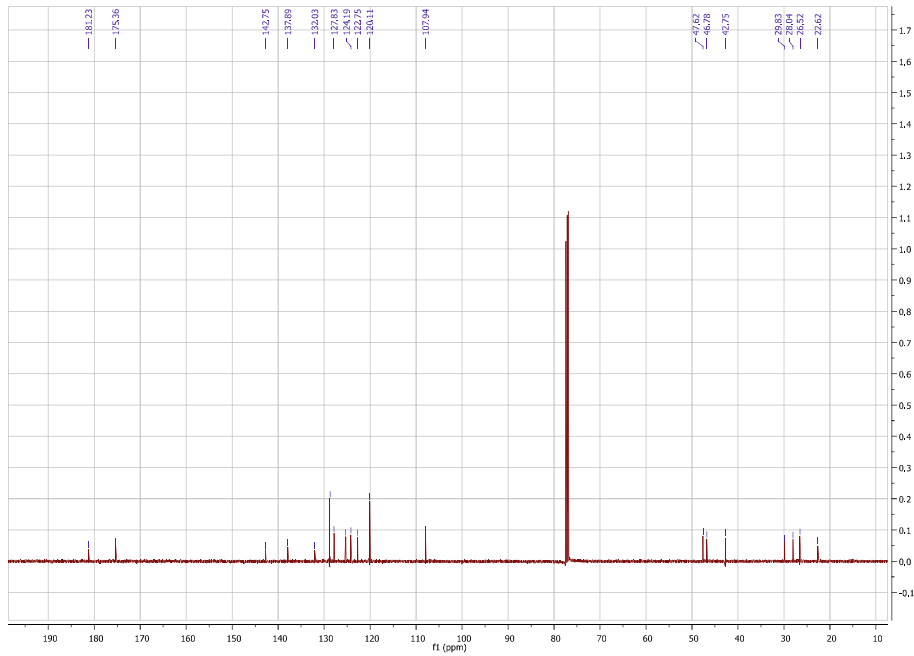


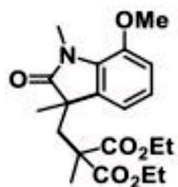
7-30

¹H NMR

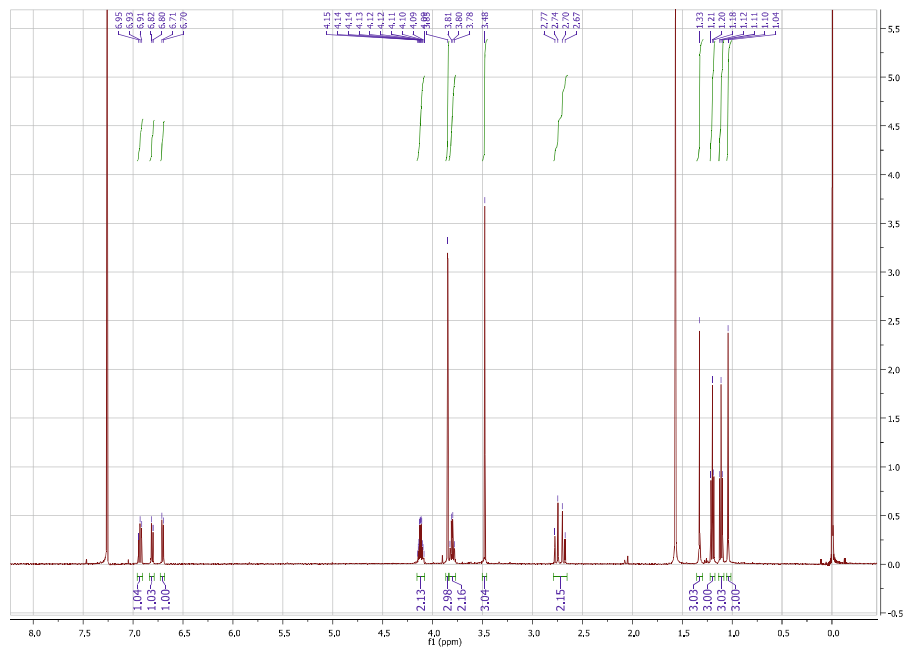


¹³C NMR

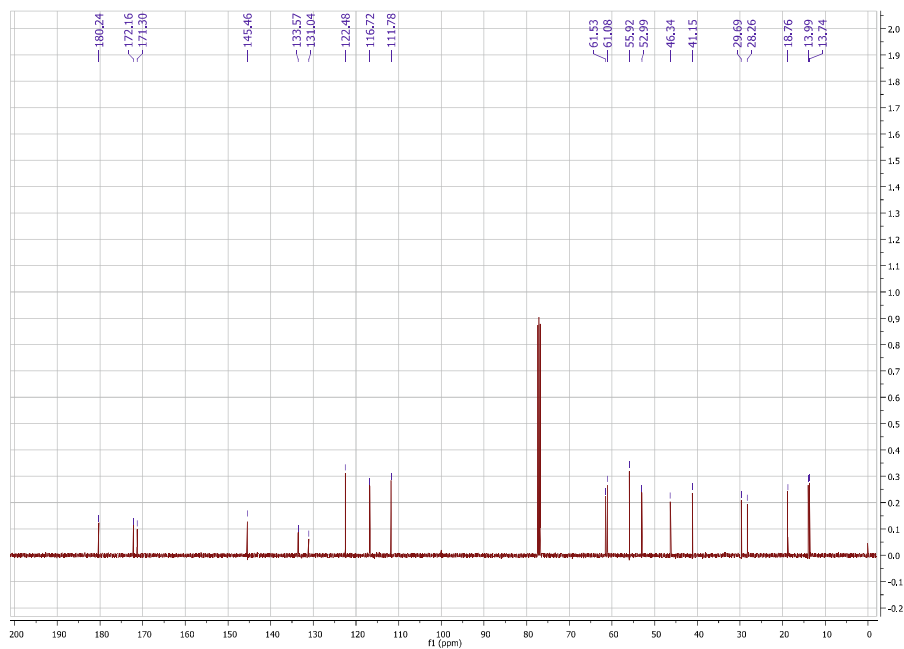




¹H NMR



¹³C NMR



第 8 章
～結論～

アルケンを官能基化させることで、従来複雑な骨格を形成し、薬理活性物質の合成に成功している。今回、3級アルキル基を用いることで、より複雑な骨格である4級炭素を構築出来る方法を開発した。それによって新たな薬理活性物質合成の方法を提示できたと考えている。

業績

- a) Nishikata, T; Noda, Y; Fujimoto, R; Sakashita, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 16372
- b) Nishikata, T; Noda, Y; Fujimoto, R; Ishikawa, S. *Chem. Commun.* **2015**, *56*, 12843
- c) Ishikawa, S.; Noda, Y; Wada, M; Nishikata, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7555
- d) Wada, M.; Noda, Y.; Nishikata, T. *Chem. Asian. J.* **2017**, *12*, 978
- e) Noda, Y; Nishikata, T. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5017

謝辞

この博士論文を仕上げるにあたり、主査をして頂いた西形孝司准教授には学部生の頃からお世話になり、感謝致します。配属直後は先輩がおらず、私を含め同期達に親身になって実験操作を教えていただきました。また、多くの学会に参加させて頂いた結果多くの知見を得ることが出来ました。学会には国内だけでなく、海外の学会にも参加させて頂いたことで日本では触れられない様々な価値観に触れることで、広い視野を持って研究に打ち込むことができるようになりました。またこの博士論文の副査をしていただいた、上村明男教授と川本拓治助教には、毎週の雑誌会やゼミなどご助言・ご指導を頂いたおかげで、この論文を仕上げる事が出来ております。村藤俊宏教授、酒多喜久教授、上條真准教授、には審査会で純粋な疑問など考え方を教えて頂き、それが反映された博士論文を仕上げる事ができたと実感しております。実験に関しては、修士1年の時に在籍されていた石川慎吾助教（現東京医科大学）からは様々な実験アドバイスをいただきました。それだけでなく、危険な試薬の取り扱いや実験操作など多くのことをご教示いただきました。そのおかげで、本論3, 4章の環化反応を完成させることができました。石川助教には息抜きに外に連れ出して頂いたこともあり、感謝し切れません。今では私が目指す先輩像の一つでもあります。また実験での原料合成や検討などを担当してくれた藤本亮氏は学部時代の同期であり実験は勿論、実験に詰まった際の息抜きなど精神面での援助もして頂きました。1学年下の和田勝君は非の打ち所がないほど優秀であり、また人間としてもできている為、何度も恥ずかしい思いをしました。しかし、自分自身が彼から学ぶことが多く、今の自分があるのは彼のおかげであると実感しております。自分の至らない点が多かった為多大なる迷惑をかけた為、就職先では上司恵まれることを祈っております。博士後期課程3年では椿直也君と吉永浩平君が原料合成などの援助を引き受けてくれました。彼らは2人で、効率よく原料合成を分担してくれたおかげで、7章に当たるオキシインドール合成を達成することが出来ました。以上のように、様々な人に支えられこの博士論文を書き上げられました。私一人では達成することは困難であり、皆様のご助力があつてこそと感じております。

また、私は経済状況がいい家庭とは言えませんでした。ここまで経済的な援助等して頂きました。それがなければ博士後期課程までこられなかったと思います。

最後になりましたが、この論文作成に関わった皆様には感謝致します。

博士課程までに様々な人の援助があり、そのおかげで本論文を書き上げる事が出来ました。この専門分野以外に学んだ「相互扶助」を念頭に置き、常に誰かに助けられていることを自覚し、感謝の気持ちを忘れることなく邁進して参ります。