

多置換アルケンの選択的な 単純合成に向けた汎用ハロビニル テンプレートの開発

岩澤 哲郎*

*Synthetic Development of Multi-tunable Halovinyl Scaffolds for
Differentially Substituted Olefin Template Strategy*

Tetsuo Iwasawa*

Stereoselective addition reactions of *in situ* generated XX' (IBr, BrCl) and HX ($X = Cl, Br, I$) to alkynes are described. The *in situ* XX' were found to effectively occur from mixing up of commercially available halotrimethylsilane (TMSX) with *N*-halosuccinimide (NXS). The *in situ* BrCl effectively bonded to silylethynylarenes in complete *syn*-fashion, and the *in situ* IBr reacted with internal aliphatic alkynes and ynamides in *anti*-mode; these afforded perfect formation of single isomers. The resultant bis-halogenated alkenes can be reasonably multi-tunable templates for synthesis of differentially all-carbon tetrasubstituted olefins. In a similar vein, the *in situ* HX generated from TMSX and H_2O undertook stereoselective addition of alkynes, which gave synthetically mono-halogenated scaffolds for preparing trisubstituted olefins and disubstituted *exo*-methylenes. It thus provided a potentially diverse scaffold for differently poly-substituted olefins.

Key words: tetrasubstituted alkene, multi-substituted alkene, terminal alkene, vinyl halide, vinylsilane, bis-halogenation, hydrohalogenation, selective halogenation, synthetic methodology

はじめに

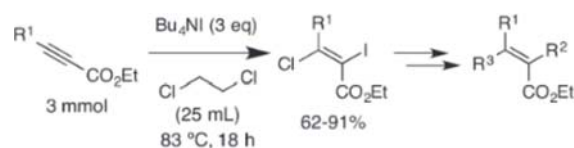
異なる4つの炭素置換基をもつ四置換アルケンは、先端性の高い分子として期待されている¹⁾。例えば、医薬品²⁾や生理活性物質³⁾として働くこともあれば⁴⁾、分子スイッチ⁵⁾や分子モーター⁶⁾として働くなど、医薬品化学や材料化学の分野で意義が見出されている⁷⁾。また、面選択的付加反応を通して不斉炭素が隣り合った並びの構造を作る際にも利用される⁸⁾。現代の有機化学を考えるにあたって、四置換アルケンは重要な構造単位であり、今後もその意義は深まると思われる⁹⁾。

しかし、この四置換アルケンを選択的に合成することは難しい¹⁾。なかでも、炭化水素のみからなる四置換アルケンや、非環状型の四置換アルケンを単一異性体として得ることは非常に難しく、どうしても異性体混合物になってしまうことが多い^{10,11)}。たとえ伝統的なカルボニルオレフィン化反応¹²⁾や昨今主流のメタセシス反応¹³⁾、カルボメタル化反応^{14,15)}を用いても、置換基の位置および立体選択性の制御がしばしば問題となる。このような

観点から、四置換ひいては多置換アルケンを「安く大量に安全かつ高品質に、そして多彩に」作るためには、高い生産性をもつ合成スキームの実現が必要となる¹⁶⁾。

その手法として期待されるものの1つに、テンプレート法がある。足場となるエチレン型分子を起点にして四置換アルケンを多彩に誘導する方法である。先駆的なものとして、Bonnet-Delponらのエノールエーテル体を使う方法や¹⁷⁾、伊丹らのピリジルシリル基やピリミジルスルフィド基を使う方法が知られている¹⁸⁾。これに対して2006年Ogilvieらは、過去のこれら方法よりも直截的で簡便な手法を報告した(スキーム1)¹⁹⁾。彼らは、アルキニルエステルにジクロロエタン溶媒中、アンモニウムヨウジドを加えると、一塩化ヨウ素が付加したアルケンが単一異性体として得られることを見出した。この方法は、適用できる原料が4例程度で、四置換アルケンへの誘導例も限られていたので一般性の高いレベルに達してはいなかったが、次に示す3点の特長をもっていた。

①一塩化ヨウ素は *in situ* 体の方がバルク体よりも高い



Scheme 1 Ogilvie's report in *J. Org. Chem.*, 2006.

* 龍谷大学理工学部物質化学科(520-2194 天津市瀬田大江町横谷1-5)

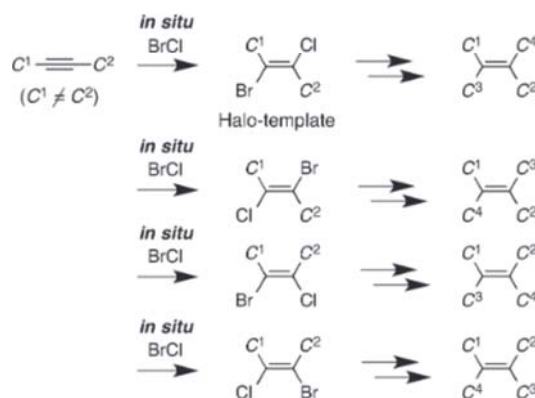
* Department of Materials Chemistry, Faculty of Science & Technology, Ryukoku University (Seta, Otsu 520-2194, Japan)

反応性と選択性を獲得する。

②取り付けたヨウ素と塩素の違いを利用してシンプルかつ正確に四置換アルケンに誘導できる。

③金属を一切使用していない²⁰⁾。

我々はこれら特長を拡張して、スキーム2に示すような経路への一般化を考えた。アルキンに対して異種ジハロゲン (IBr, ICl, BrCl) の *in situ* 活性種を付加させると異性体が生じる可能性があるが、このステップの選択性を制御できれば、単一異性体としてビスハロゲン化生成物が得られる。これを足場にすれば、多置換アルケンに従来法に比して簡単に合成できるはずだと考えた。また、反応剤の IBr や ICl は実験室における操作性がよいとは言いがたく、とりわけ BrCl は沸点 5℃ の試薬であるため使用しにくい²¹⁾。そのため、これらを効率よく *in situ* で発生させ有機分子に固定できれば、合成化学との関連においてその意義は大きい。



Scheme 2 Differentially substituted olefin template strategy.

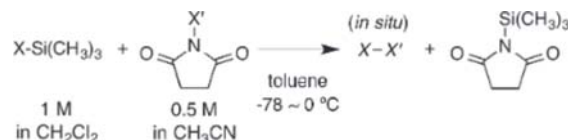
ただし、異種ジハロゲン XX' をどうやって *in situ* で発生させるかが問題である。我々はこの方法を探すために実験を繰り返し、スキーム3に示す素反応に辿り着いた。ハロトリメチルシラン (TMSX) の塩化メチレン溶液と *N*-ハロスクシンイミド (NX'S) のアセトニトリル溶液を低温で混ぜると、*in situ* XX' が発生するという反応である。また、NX'S を水に変えると *in situ* HX が発生する²²⁾。この *in situ* XX' や HX は、効果的にアルキンに付加して、対応するハロゲン化ビニルを単一異性体として与える (スキーム4)。バルクの XX' や HX を用いる方法よりも操作性が向上するだけでなく、選択性が劇的に向上し副反応も抑えられる。これら *in situ* 試薬の特徴は次の3点に集約できる。

① *In situ* IBr と BrCl はアルキンに一般性高く付加する。また、この発生法は *in situ* HX の発生にも転用できるため、四置換アルケンだけでなく三置換アルケンや末端アルケンのテンプレート合成にも適用で

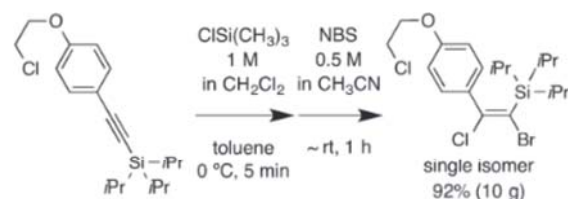
きる。

②反応性は基質の種類に左右されるが選択性は完璧で、鎖状炭化水素のみからなるアルキンに単一異性体のビスハロゲン化ビニルに変換し、配向性補助基やキレート性元素を基質に必要としない。

③アルキン原料としてイナミドやシリルアルキンには特に効果的に付加を起こす。



Scheme 3 New approach for generation of XX' *in situ*.

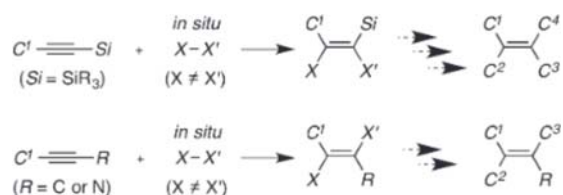


Scheme 4 *In situ* BrCl-mediated bis-halogenation of the alkyne.

以下では、これら *in situ* 活性種を用いた四置換、三置換、二置換ハロアルケン合成に焦点を絞り解説する。

1. 四置換アルケン合成に向けた内部アルキンの選択的ビスハロゲン化反応

非対称内部アルキンに *in situ* で発生させた XX' ²³⁾ が選択的に付加すれば、四置換アルケンテンプレートが単一異性体として生成する (スキーム5)。反応性の高いハロゲンから順に炭素置換基に変換すれば、四置換アルケンに誘導できる。

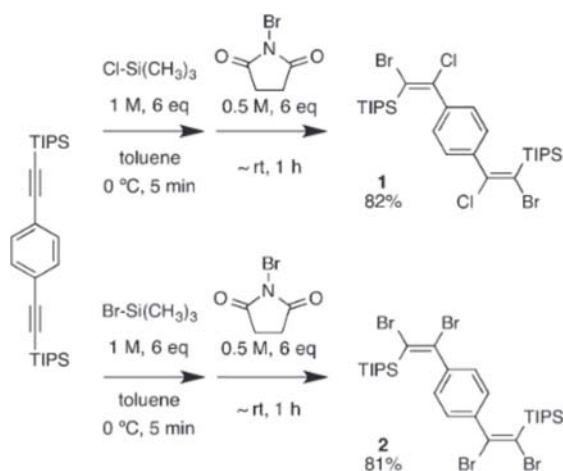


Scheme 5 *In situ* XX' mediated access to differentially tetrasubstituted olefins.

1.1 臭素-塩素-ケイ素ビニルテンプレート

スキーム6にトリイソプロピルシリルエチニル基 (TIPS エチニル基) をもつ基質に対して、ビスハロゲン化させた実験の結果を示す²⁴⁾。トルエン溶媒中、TMSCl を加えた後に NBS を加えると、アルキンに塩素原子と臭素原子が結合した単一異性体 **1** が 82% 収率で得られる。また、TMSBr と NBS の組み合わせの場合

には、臭素原子が2つ結合した単一異性体 **2** が81% 収率で得られた。二重結合周りの構造決定はいずれも単結晶の X 線結晶構造解析をもとに行った(図1)。臭素原子と塩素原子が二重結合の同じ側についていることから、*in situ* BrCl は *syn* 付加のみを起こしていることがわかる。また、ケイ素原子から見た β 炭素位に塩素原子が結合していることから、BrCl における電子的偏りはシリルエチニル基における電子的偏りを正確に認識していることがわかる。



Scheme 6 *Syn*-selective addition of *in situ* BrCl to the triple bond.

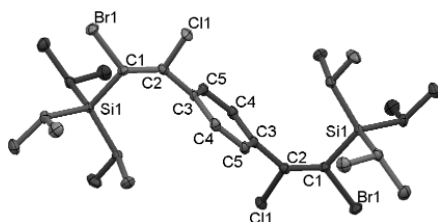
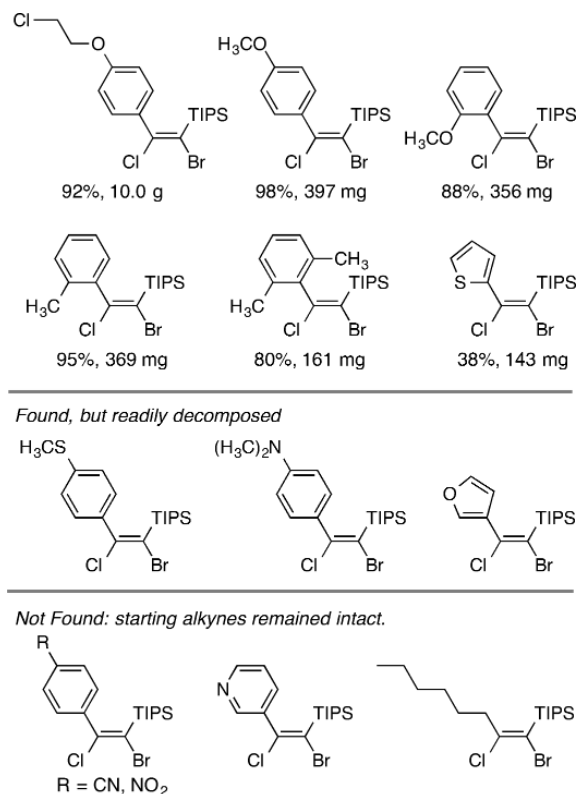


Fig. 1 ORTEP drawing of **1** with thermal ellipsoids at the 50% probability level. Hydrogen atoms are omitted for clarity. Selected bond lengths (Å): for C(1)–C(2) = 1.341, C(1)–Si(1) = 1.914, C(1)–Br(1) = 1.924, C(2)–Cl(1) = 1.766, C(2)–C(3) = 1.488.

この *in situ* BrCl を他のシリルエチニルアレーンに対して作用させた場合の結果を表1にまとめた。配向性補助基を持たない基質や、三重結合周りに立体障害基を持つような基質に対しても効果的に付加し、生成物を単一異性体として与える。反応は室温下、1時間以内に完結し、目立った副反応が観察されることもなくクリーンに進行する。しかし、残念ながら電子供与性芳香族基をもつ基質の場合、生成物が短時間で分解してしまった。

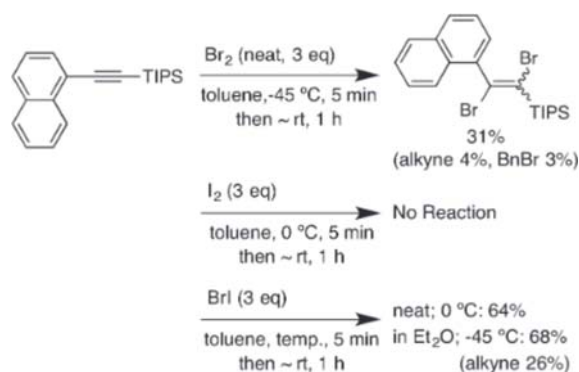
一方、バルク臭素やヨウ素および一臭化ヨウ素がアルキンに対して効果的に付加するかどうかについて調べた(スキーム7)^{25,26)}。Br₂ を用いると副生成物が多く生じるだけでなく、原料が残る反応溶媒のトルエンが臭素化

Table 1 Product scope.^a



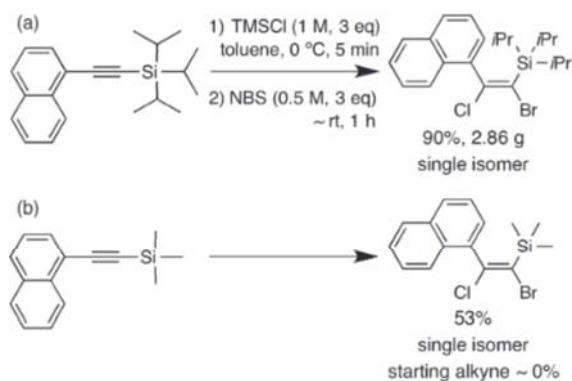
^a The stereochemistry of all compounds were inferred from evidence of the ORTEP drawings.

される結果に終わった。I₂ の場合には反応が起きなかったが、IBr の場合には種々条件を変えても、臭素原子が2つ結合した化合物が生じただけであった。



Scheme 7 IBr, Br₂ and I₂-mediated halogenation with the silylethynylarene.

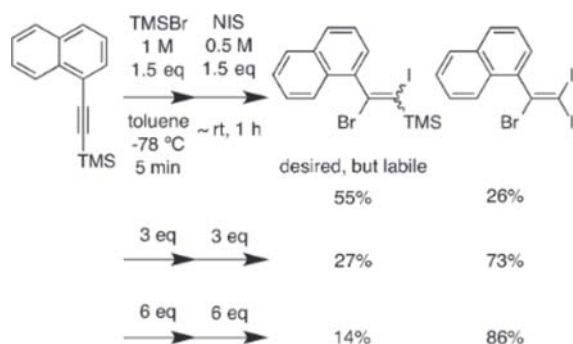
TIPS エチニルナフタレンに *in situ* BrCl を作用させる実験は、グラムスケールでも首尾よく進行することを確認した(スキーム8)。原料も完全に消失し、生成物は6か月以上冷暗所にて安定であった。これに対し、原料の TIPS 基を TMS 基に変えたところ、生成物はカラム精製中に徐々に分解してしまい、収率は53%にまで低減した。本系において、TIPS 基は保護基の役目も果た



Scheme 8 Bromochlorination reaction of TIPS- and TMS-ethynyls: (a) Gram-scale preparation, (b) production of labile adduct.

している。

スキーム 9 において, *in situ* IBr を用いて TMS 基の安定性を調査したところ, 本系では不安定であることがわかった。*In situ* IBr を 1.5–6 当量と変化させたところ, 望みとするヨウ素原子と臭素原子が付加した化合物は NMR 測定にも困るくらいに不安定であり, なおかつ 55%, 27%, 14% と収率の減少が認められた²⁷⁾。また, 反応剤の当量を増すにつれて, TMS 基がヨウ素原子に置換されたジヨード化合物が生じた。ジヨード体は極めて安定で, NMR 測定においても支障は認められなかった。



Scheme 9 Desilylation along with iodobromination of the alkynylsilane.

表 2 には, TIPS エチニルナフタレンを用いて, TMSX と NX'S の組み合わせによるジハロゲン化反応の反応性の違いについて調べた結果を示した。TMSI/NIS の組み合わせでは何も起こらなかったが (entry 1), TMSI/NBS の組み合わせでは, 奇妙なことにジブロモ化された化合物が 78% の収率で生じた (entry 2)。TMSI/NCS では, ヨウ素と塩素が結合した目的物と思われる化合物が NMR 上で観察されたが, 不安定で単離できなかった (entry 3)。TMSBr を使った組み合わせでは, 不思議なことに, いずれもジブロモ化合物しか得られなかった (entries 4–6)。TMSCl を用いる組み合わせ

ではいずれも望みとする化合物が得られ, 特に TMSCl/NBS の組み合わせのみが異種ジハロゲンの付加を達成した (entry 8)。

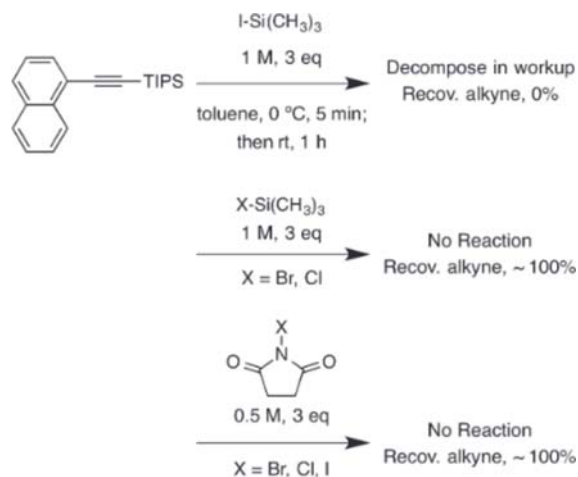
Table 2 Evaluation of reactivity of the silylethynyl under the pairing of TMSX and NX'S.

entry	X/X'	product X/X'	%yield ^a	%recovered alkyne
1	I/I	-	-	~100
2	I/Br	Br/Br	78	15
3	I/Cl	.b, c	26	73
4	Br/I	Br/Br	97	0
5	Br/Br	Br/Br	85	0
6	Br/Cl	Br/Br	71	0
7	Cl/I	.b, c	63	26
8	Cl/Br	Cl/Br	95	0
9	Cl/Cl	Cl/Cl	75	2

^a Yield of isolated product. ^b Analysis by NMR spectroscopy suggested that the iodochlorinated adduct was formed; however, unfortunately, product was too labile to keep in pure form. ^c Yield was calculated by ¹H NMR spectroscopy on the basis of its crude state, and no internal standard was used.

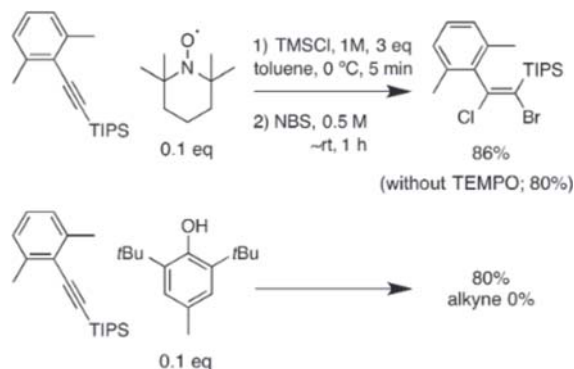
スキーム 10 には, TMSX 単独または NX'S 単独で反応を行った結果を示した。TMSI のみを用いた場合に得られた粗結晶は, 反応の後処理後に分解してしまったが, その他の場合では全く反応が進行せず未反応原料が残る結果となった。このことから, TMSX と NX'S との適切な組み合わせが, 異なるハロゲン原子を含むジハロビニルの形成に必須であることがわかる。

この反応過程にはラジカル機構が関与している可能性

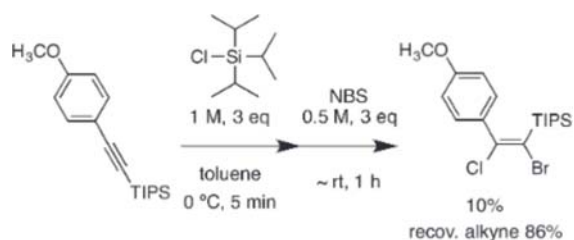


Scheme 10 Evaluation of reactivity of the silylethynyl on TMSX or NX'S.

が考えられたので、スキーム 11 に示す実験を行った。TEMPO や BHT を添加したところ、それぞれ 86%、80% の収率で目的物が得られた。添加前の収率 80% と比べて減っていないことから、本反応にラジカル機構は関与していないといえる。



Scheme 11 Bromochlorination in the presence of TEMPO and BHT.



Scheme 12 TIPSCl-mediated bromochlorination.

ラジカル活性種が出ていないことがわかったので、これに代わる説明をするために TIPSCl を用いる実験を考えた(スキーム 12)。TIPSCl/NBS を組み合わせることで、*in situ* BrCl の発生効率がどのように変化するかを調べた。その結果、目的物の収率はわずか 10% にとどまり、原料が 86% も回収された。TMSCl/NBS の場合は 95% の収率で反応が進行したとと比較すると、明らかな収率の低減である。原因はトリイソプロピル基の立体障害のために、*in situ* BrCl の発生効率が低下したと思われる。そこで、NMR 実験によって TMSCl/NBS と TIPSCl/NBS の反応過程を調べることにした。その結果を図 2 と図 3 に示す²⁸⁾。

図 2(c-e) はそれぞれ TMSCl と NBS を混ぜて 3 分後、30 分後、60 分後のスペクトルを示しているが、黒点を付したピーク (2.68 ppm) は新しく生成した *N*-トリメチルシリル-スクシンイミド(N-TMS-S)に相当する²⁹⁾。60 分後のスペクトルにおける NBS と N-TMS-S の比を積分値から求めると 18 : 82 であった。このことは、TMSCl + NBS → BrCl + N-TMS-S の反応が 82% で進行したことを意味している。一方、図 3 の黒点を付したピーク (2.66 ppm) は新しく生成した *N*-トリイソプロピ

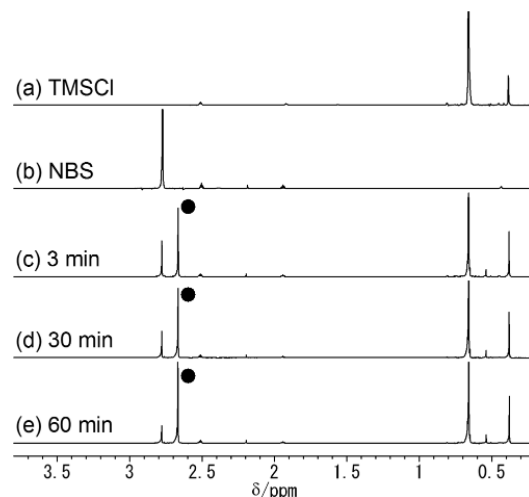


Fig. 2 Reaction of TMSCl (13 mg, 0.12 mmol) with NBS (21 mg, 0.12 mmol). Portions of ^1H NMR spectra of 0.2–3.8 ppm (400 MHz, 300 K, 0.3 mL of toluene- d_8 and 0.2 mL of CD_3CN): (a) TMSCl; (b) NBS; (c)–(e) the reaction process (3, 30, 60 min) obtained upon addition of NBS (0.6 M in CD_3CN) to a 0.4 M solution of TMSCl in toluene- d_8 . The peaks labeled with dots are newly appeared.

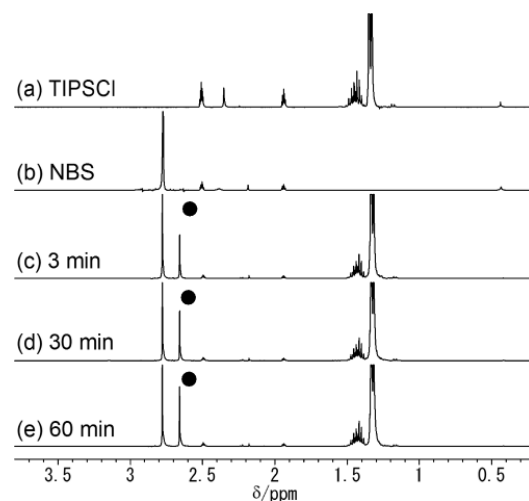


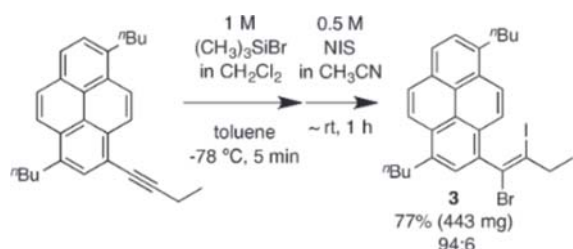
Fig. 3 Reaction of TIPSCl (23 mg, 0.12 mmol) with NBS (21 mg, 0.12 mmol). Portions of ^1H NMR spectra of 0.2–3.8 ppm (400 MHz, 300 K, 0.3 mL of toluene- d_8 and 0.2 mL of CD_3CN): (a) TIPSCl; (b) NBS; (c)–(e) the reaction process (3, 30, 60 min) obtained upon addition of NBS (0.6 M in CD_3CN) to a 0.4 M solution of TIPSCl in toluene- d_8 . The peaks labeled with dots are newly appeared.

ルシリル-スクシンイミド(N-TIPS-S)に相当する。このピークは、60 分経っても原料の NBS のピークよりも強度が小さく、NBS と N-TIPS-S の比を積分値から求めると 60 : 40 であった。このことは、TIPSCl + NBS → BrCl + N-TIPS-S の反応が 40% しか進行していないことを意味しており、TMSCl を用いたときのおよそ半分である。以上の NMR 実験から、本反応系の活性種は *in situ* BrCl である可能性が高く、その発生効率はケイ素上のアルキル置換基の大きさに依存するといえる。

しかしながら、なぜここまで高い(*Z*)選択性が発現したのかはまだよくわかっていない。表1や*syn*付加の結果から、三重結合が*in situ* BrClの臭素原子へ求核的に攻撃を開始し、続いて塩素原子が協奏的に三重結合の β 炭素に結合する、と考えるのが妥当かと思われる^{30,31}。

1.2 ヨウ素-臭素ビニルテンプレート

アルキン三重結合の各炭素に異なる炭素型置換基をもつ基質に対して、TMSBrとNISを連続的に加えると、ヨウ素と臭素が*anti*付加した(*E*)-ジハロビニル体が得られる(スキーム13)³²。シリルエチニルアレーンに対するBrCl化の場合と比較すると、立体選択性はやや低下する。例えば、スキーム13のピレン体3の場合94:6の異性体比となる。構造決定は、単結晶のX線結晶構造解析によって行った(図4)。



Scheme 13 *Trans*-selective addition of *in situ* IBr to the triple bond.

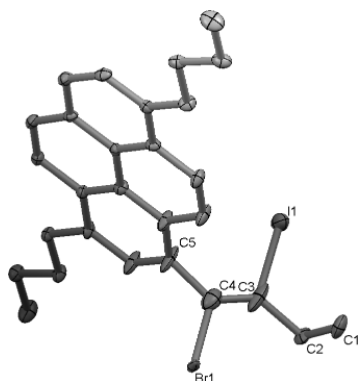
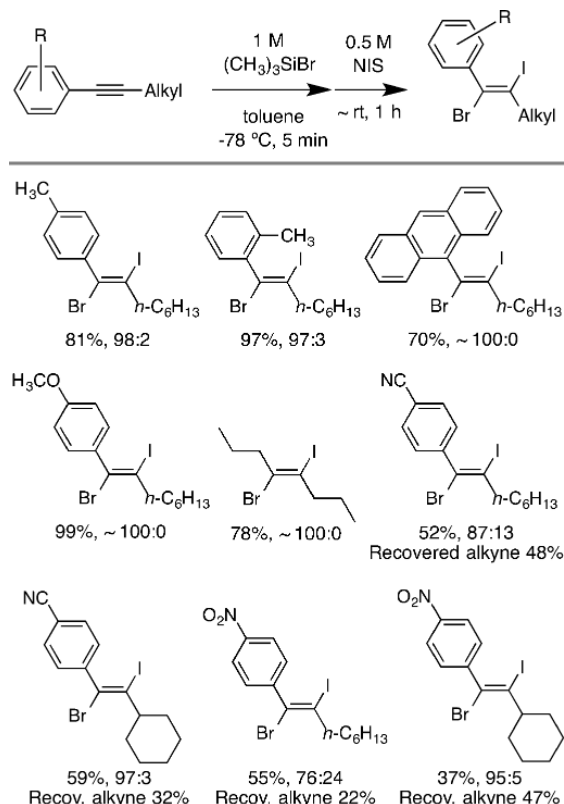


Fig. 4 ORTEP drawing of **3** with thermal ellipsoids at the 50% probability level. Hydrogen atoms are omitted for clarity. Selected bond lengths (Å): C(2)–C(3) = 1.507, C(3)–I(1) = 2.168, C(3)–C(4) = 1.267, C(4)–Br(1) = 1.905, C(4)–C(5) = 1.501.

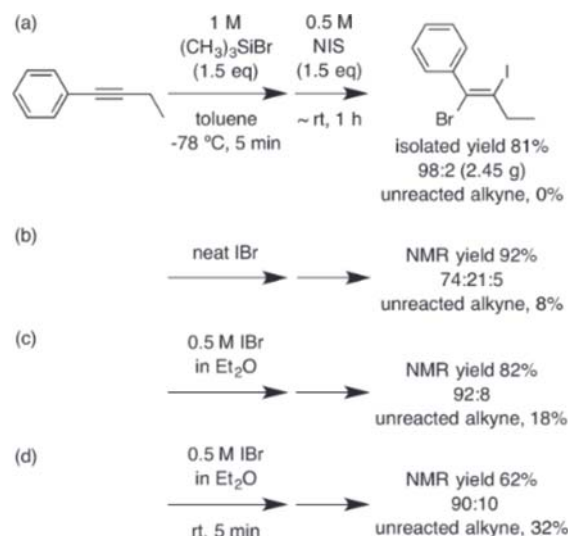
表3にはこの選択的ジハロゲン化の基質検討の結果を示した。トリル基やアンスリル基などをもつ基質は炭化水素のみからなり、配向性補助基やキレート効果に有効なヘテロ元素などを含まないが、極めて高い位置および立体選択性で生成物を与えた³³。しかし、シアノ基やニトロ基をもつ基質の場合は収率が大きく低下した。副生成物が生じたのではなく、未反応原料が残ったためである。一方、シクロヘキシル基のような大きい置換基があると選択性だけは大幅に向上する。

Table 3 Product scope.



市販品の一臭化ヨウ素を用いて、*in situ* 体との反応性の違いを調べた(スキーム14)。1-フェニル-1-ブチンに対して*in situ* IBrは98:2の選択性で付加するが、市販の一臭化ヨウ素を用いた場合は異性体比が悪く、多くの原料が残る結果になった。*In situ* 調製体の方が、選択性だけでなくスケールアップの信頼性においても優れている。

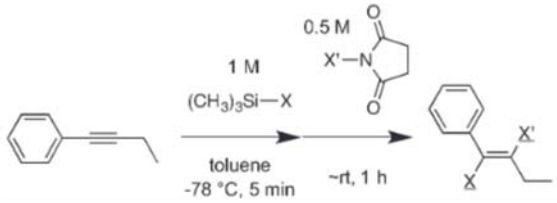
In situ XX'の可能性について調べた結果を表4に示す。Entry 1ではジヨード化合物が単一異性体として



Scheme 14 Iodobromination of 1-phenyl-1-butyne with the *in situ* and commercially available IBr.

26%の収率で得られたが、原料が60%残る結果であった。Entry 2と4では、狙いどおりIBrが発生したことを示す同一のプロモヨード化合物がそれぞれ76%, 81%の収率で得られたが、選択性は後者の方が優れていた。ヨウ素に δ^+ が荷電し、臭素に δ^- が荷電した方が、より一層活性種に近い形をしているからであると考えられる。また、entry 3と7では奇妙なことに、ジヨード化合物しか得られなかった。

Table 4 Evaluation of reactivity of the alkyne under the pairing of TMSX and NX'S.^a



entry	X/X'	product X/X'	%yield ^b	isomeric ratio	%recovered alkyne
1	I/I	I/I	26 (40 ^c)	~100:0	60
2	I/Br	Br/I	76	87:13	19 ^c
3	I/Cl	I/I	24	~100:0	32 ^c
4	Br/I	Br/I	81	98:2	0
5	Br/Br	- ^d	-	-	0
6	Br/Cl	- ^d	-	-	0
7	Cl/I	I/I	30 ^c	~100:0	11 ^c
8	Cl/Br	- ^d	-	-	0
9	Cl/Cl	- ^d	-	-	0

^a Reaction conditions: alkyne (130 mg, 1 mmol), toluene (4 mL), 1.5 eq of TMSX (1 M) in CH₂Cl₂, 1.5 eq of NX'S (0.5 M) in CH₃CN.

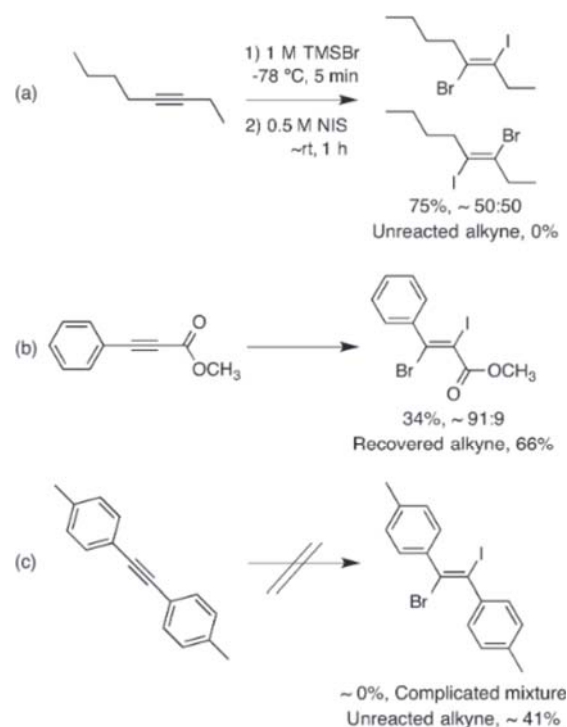
^b Isolated yield. ^c NMR yield. ^d Although the starting alkyne disappeared on TLC, complex mixtures were produced in the crude state.

基質適用範囲検討の結果をスキーム 15 に示す。In situ IBr は(a)の3-オクチンのような単純な基質を位置および立体選択的にジハロゲン化することまではできなかった。(b)の不飽和エステルに関しては原料がかなりの量残ってしまい、添加するTMSBrとNISの当量を増やしても改善は見られなかった。(c)に示すジアリアルキンは生成物を全く与えなかった。

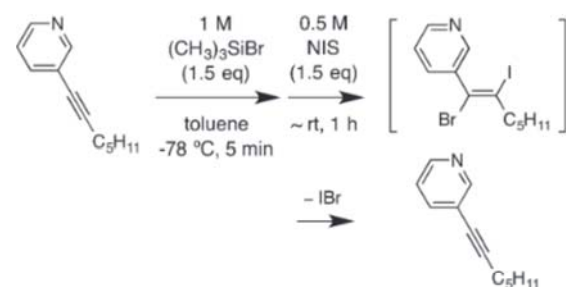
In situ IBrを使う方法のもう1つの限界は、一度付加したハロゲンが外れてアルキンに戻ってしまうことである³⁴⁾。ピリジル基を有するアルキンを使った実験(スキーム 16)では、TLC上で原料が完全に消失し新しいスポットが1つだけ認められ、反応の完結を強く示唆するものであった。しかし、反応の後処理終了直後に黄色溶液から暗褐色溶液に変化し、TLCおよびNMRから原料アルキンへの戻りが観測された。この際、副生成物の生成は認められなかった。

1.3 窒素-ヨウ素-臭素ビニルテンプレート

この in situ IBr はイナミドの三重結合にも選択的に



Scheme 15 Limitations of substituents bonded to the triple bonds.

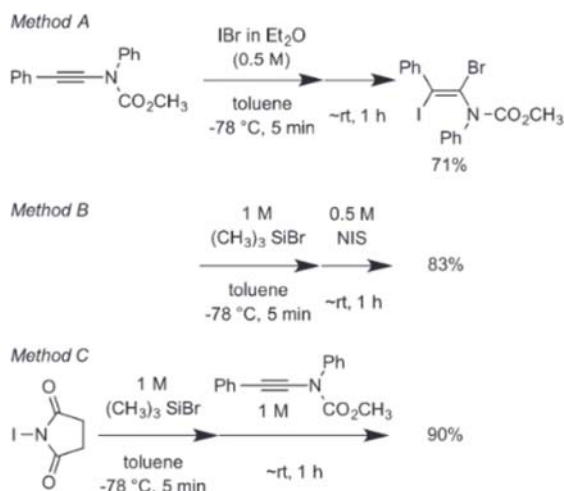


Scheme 16 De-halogenation from the IBr adduct.

付加する。イナミドは窒素原子の影響でケテンイミニウムとの共鳴混成体が考えられるため、窒素原子の隣の α 炭素は δ^+ に、 β 炭素は δ^- に分極する³⁵⁾。そのため、in situ 型か市販型によらずIBrのヨウ素は β 炭素に、臭素は α 炭素に結合しやすい。

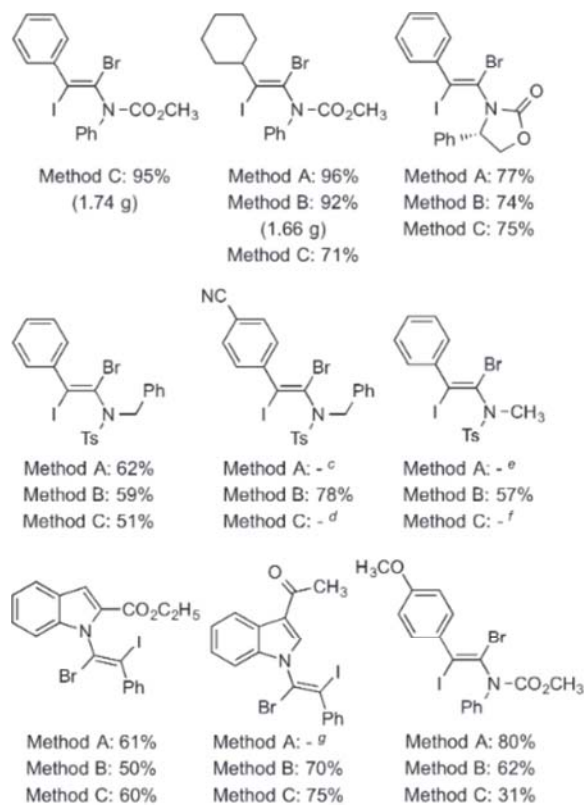
スキーム 17 に示す3通りの実験結果はそれぞれ、市販のIBrを用いた場合(Method A)、原料にTMSBrを加えてからNISを加えた場合(Method B)、NISにTMSBrを加えた後に原料を加えた場合(Method C)、である。順に71%, 83%, 90%収率となり、いずれも単一異性体でビスハロゲン化体を与えた。最もよい結果はMethod Cとなり、市販のIBrを用いた結果よりも有意に優れた収率であった。この構造決定も単結晶のX線結晶構造解析によって行った³⁶⁾。

このMethod A-Cを他のイナミドで試した結果を表5に示す。In situ 型と市販型のどちらがよいかについて一概にはいえないが、総じて in situ IBr を使う Method



Scheme 17 Regio- and stereoselective iodobromination of the ynamide.

Table 5 Product scope.^{a,b}



^a Reactions were conducted on a 1 mmol scale of the ynamide, and yields on the list are for isolated compounds as single isomers of 100% purity, unless otherwise noted. ^b See ref 36. ^c 61% NMR yield, target molecule/isomer = 80/20. ^d Many by-products in the crude state. ^e 47% NMR yield, target molecule/isomer = 81/19. ^f Messy NMR spectrum in the crude state. ^g 56% NMR yield, target molecule/isomer = 83/17.

BもしくはCのどちらの反応でも、単一異性体として生成物を得ることができた。また、Method Bがおおむね生成物を単一異性体として与えた。

Method Bについて詳しく反応条件を検討した(表6)。トルエンを溶媒として反応温度を-78 °Cから0 °Cまで

Table 6 Screening of reaction conditions for Method B.^a

entry	solvent	temp/°C	%yield ^b of target molecule	%yield ^c of byproduct
1	toluene	-78	83	3
2	toluene	-45	87	5
3	toluene	-20	77	2
4	toluene	0	80	8
5	CH ₂ Cl ₂	-78	70	5
6	CH ₃ CN	-20	65	1
7	THF	-78	36	7
8	CPME	-78	72	11
9 ^d	toluene	-78	90	0

^a Reaction conditions: ynamide (126 mg, 0.50 mmol), solvent (2 mL), 1 M TMSBr in CH₂Cl₂, 0.5 M NIS in CH₃CN. ^b Isolated yield. ^c NMR yield in the crude state. ^d Performed by Method C.

検討したところ(entries 1-4), 目的物の収率に大きな差は認められなかったが, 副生成物としてヒドロ臭素化体が生じた。溶媒を変更しても副生成物の生成を抑制することができなかったが(entries 5-8), Method Cに変更することにより抑制できた。

そこで, Method Cにより TMSX' と NXS の組み合わせ9通りを試す実験を行った。その結果を表7に示す。TMSI と NIS を用いると安定なジヨードエナミドが得られた(entry 1)。Entry 2と4はそれぞれ *in situ* IBrの発生を想定した組み合わせであるが, 両者とも望みと

Table 7 Evaluation of reactivity of the ynamide under the pairing of TMSX' and NX'S.^a

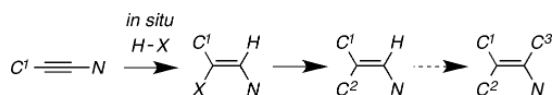
entry	X/X'	product X/X'	%yield ^b	%recovered alkyne ^b
1	I/I	I/I	76	0
2	I/Br	I/Br	90	0
3	I/Cl	-	0	~100
4	Br/I	I/Br	63	0
5	Br/Br	Br/Br	61	10
6	Br/Cl	-	0	~100
7	Cl/I	I/I	48	16
8	Cl/Br	Br/Br	33	25
9	Cl/Cl	-	0	~100

^a Reaction conditions: ynamide (126 mg, 0.5 mmol), toluene (2 mL), TMSX' (1 M) in CH₂Cl₂, NXS (0.5 M) in CH₃CN. ^b Isolated yield, as a single isomeric compound.

する同一のプロモヨード化合物が得られた。しかし、前者は 90% 収率、後者は 63% 収率という結果となり、*in situ* IBr の発生効率に違いが見られた。TMSCl や NCS を用いた条件では、いずれも原料が残る結果に終わった (entries 3, 6, 7–9)。

2. 三置換アルケン合成に向けたイナミドの選択的ヒドロハロゲン化反応

ハロゲン化ビニルを合成する理想的な方法の 1 つとして、アルキン三重結合にハロゲン化水素 (HX) を直接付加させる手法がある。しかし、HX は吸湿性が高いガス性試薬であるため取り扱いが難しい。また、量論量を調節することが難しいため、反応効率は大きく下がってしまう^{37–39)}。こうして生じた異性体混合物を分離精製することは大変面倒で、コストも時間も要する⁴⁰⁾。ヒドロメタル化は代替法としての価値をもつが、結局工程数や余計な操作上の気遣いが増えてしまう⁴¹⁾。本章では *in situ* HX を使うことで、気軽に HX を付加させることができる反応系について述べる (スキーム 18)。 *In situ* HX の付加反応により、三置換アルケンや四置換アルケンにまで誘導できる可能性が広がる。

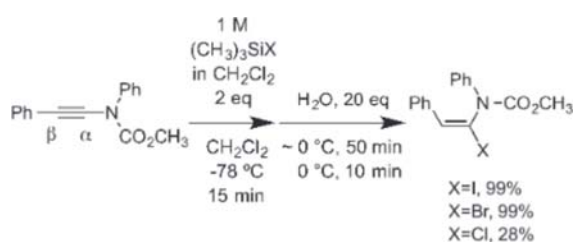


Scheme 18 *In situ* HX-mediated access to differentially substituted olefins.

2.1 エナミド型ハロビニルテンプレート

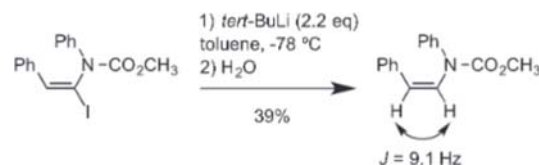
イナミドに TMSX と水を連続的に加えると、単一異性体としてエナミドが得られた (スキーム 19)⁴²⁾。TMSI や TMSBr を用いると 99% の収率で α -ハロエナミドが生成するが、TMSCl を使うと 28% の収率にとどまった。位置および立体選択性はいずれの基質においても完璧で⁴³⁾、生成物の安定性についても問題なく、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより生成物を単離することができた。反応温度を自然昇温させている途中で反応が開始し、原料の完全消失と目的物の単一スポット出現が確認された。

生成物の構造はスキーム 20 の実験結果をもとに決定



Scheme 19 *Syn*-selective addition of *in situ* HI to the ynamide triple bond.

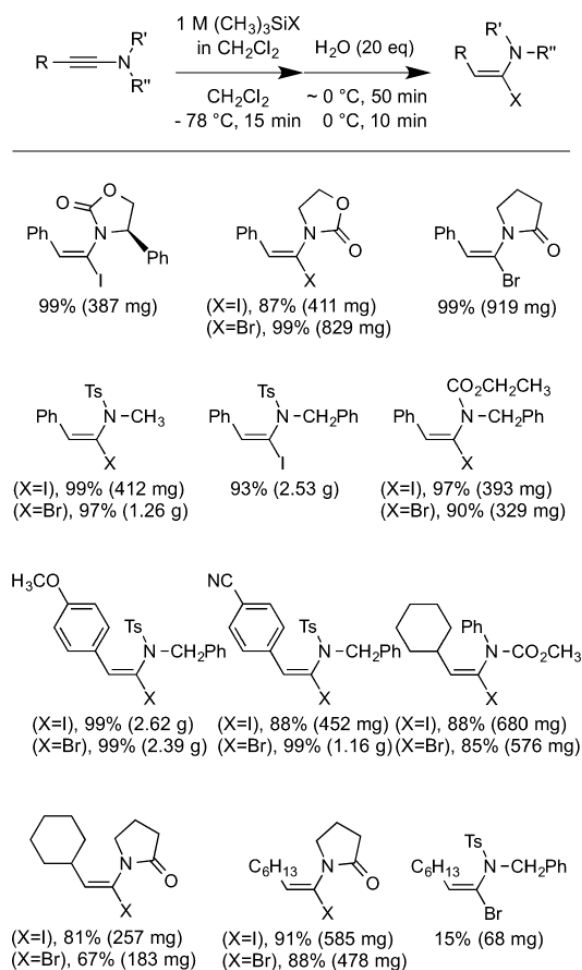
した。得られたヨードエナミドのヨウ素原子を水素原子で置換すると、ビニル位のビシナルプロトンのカップリング定数が 9.1 Hz となった。この値はビニル位の 2 つのプロトンがシスの関係にあることを示す大きさである。従って、*in situ* HX は *syn* 付加したことがわかる。



Scheme 20 Lithium-iodine exchange reaction to give the *cis*-formed enamide.

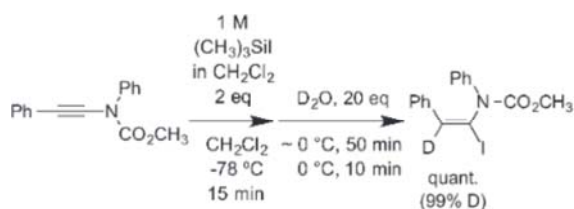
続いて基質一般性の検討結果を表 8 に示す。本法が幅広い基質に対して効果的であることがわかる。反応は迅速かつクリーンで、グラムスケールで実施できる信頼性も有している。ただし、ヘキシル基をもつ基質に限っては、収率が 15% であった。

Table 8 Product scope.



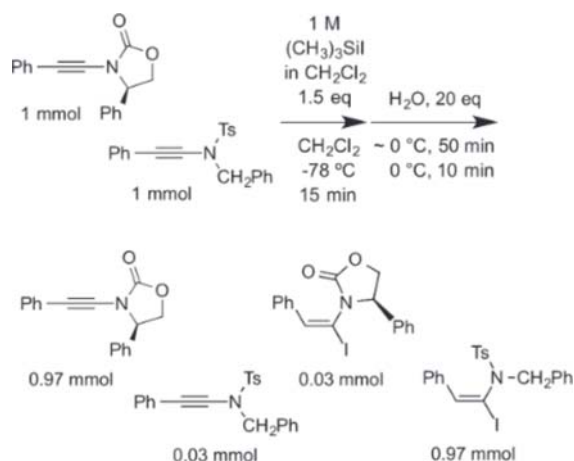
軽水の代わりに重水を用いて *in situ* DI を発生させる実験を行ったところ (スキーム 21)、反応は定量的に進

系は TMSI に含まれている可能性のある HI が関与している可能性は極めて低い。



Scheme 21 *In situ* DI addition to the ynamide.

反応機構に関する考察を深めるために、スキーム 22 に示す通りの競争実験を行った。環状カルバマート型イナミドとトシルアミド型イナミドそれぞれ 1 mmol の混合物に対して TMSI を 1.5 mmol 加え、生じるエナミドと残るイナミドを定量した。その結果、トシルアミド型イナミドの方が圧倒的に高い反応性を示した。トシルアミドの酸素原子の方がカルバマートの酸素原子よりも TMSI のケイ素により強く配位して活性を高めて、*syn* 付加を促進しているのかもしれない³⁰⁾。

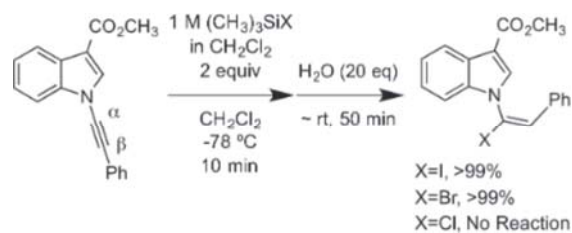


Scheme 22 Competitive experiments.

2.2 *N*-アルケニルインドール型ハロビニルテンプレート

前節で有効であった *in situ* HX を *N*-アルケニルインドールに適用する実験を行った(スキーム 23)。その結果、TMSI および TMSBr の場合に反応は完結し選択性も完璧であったが、TMSCl の場合は原料が残る結果となった。いずれの場合においても 3 位のエステル基が副反応を起こすことはなかった。構造決定は単結晶の X 線結晶構造解析を用いて行い、生成物の立体化学は (*E*) であることがわかった⁴⁴⁾。

この反応は他のインドール原料に対しても効果的であり(表 9)、最大 98% 収率、3.15 グラムスケール、*E/Z* = 100/0 で実施できるほどの信頼性があることもわかった。特筆すべきは、すべての基質に対して *in situ* HBr



Scheme 23 *Syn*-selective addition of *in situ* HI and HBr to the *N*-alkynyl indole.

Table 9 Product scope.^a

 98%, 3.15 g, <i>E/Z</i> =100/0	 96%, 1.48 g, <i>E/Z</i> =98/2 (80%, 1.24 g, <i>E/Z</i> =100/0) ^b
 99%, 1.47 g, <i>E/Z</i> =100/0 (72%, 1.07 g, <i>E/Z</i> =100/0) ^b	 97%, 302 mg, <i>E/Z</i> =100/0
 (X=I) 99%, 405mg, <i>E/Z</i> =100/0 ^c (X=Br) quant., 370 mg, <i>E/Z</i> =100/0	 (X=I) 84%, 384 mg, <i>E/Z</i> =100/0 (X=Br) 99%, 358 mg, <i>E/Z</i> =100/0
 (X=I) 96%, 415 mg, <i>E/Z</i> =96/4 (X=Br) 98%, 376 mg, <i>E/Z</i> =96/4	 (X=I) 97%, 415 mg, <i>E/Z</i> =99/1 ^c (X=Br) 63% ^d , 239 mg, <i>E/Z</i> =100/0

^a Conditions; alkyne (1 equiv), CH₂Cl₂ (8 mL/mmol of alkyne), 1 M (CH₃)₃SiX in CH₂Cl₂ (2 equiv). ^b Recrystallization from ethanol. ^c Reaction at -20 °C. ^d Determined by ¹H NMR. 37% of unreacted alkyne was observed.

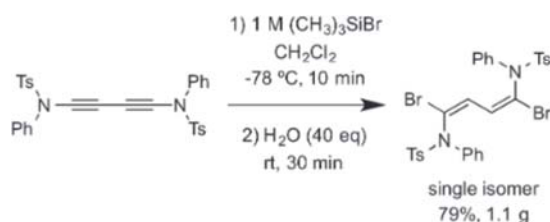
が完璧な *syn* 付加選択性を示している点である。インドール窒素が付加の仕方を規定している可能性を示唆している⁴⁵⁾。

2.3 含窒素共役ジエン、含窒素共役エニン型ハロビニルテンプレート

1,3-共役ジエンの三重結合のそれぞれにヒドロハロゲン化をしようすると、生じる可能性のある異性体の個

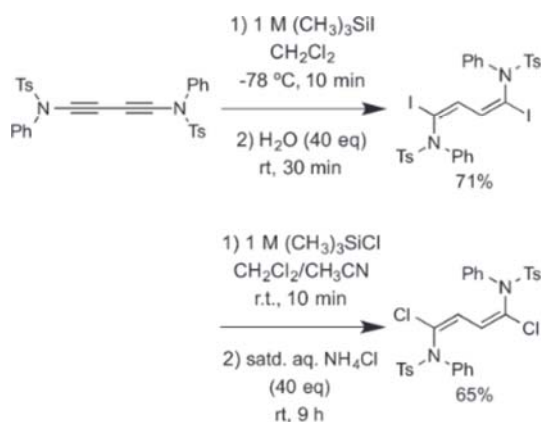
数は対称ジインの場合には10個、非対称ジインの場合にはさらに多くなる。バルク型HXは、モノインに付加させる場合でさえ多くの制約を伴うため、ジインへの付加を効率的、選択的に行うことは極めて難しい⁴⁶⁾。

これに対し、TMSBrと水から発生させた *in situ* HBr を共役ジインに付加させると、対応する1,4-ジプロモジェンが単一異性体として79%収率、1.1 gで得られる(スキーム24)。生成物は粗結晶の状態ではほとんど純品として得られ、NMRで観察する限り異性体は一切認められなかった。構造決定は単結晶のX線結晶構造解析によって決定し、生成物の立体化学は(*E*)であると判明した⁴⁷⁾。



Scheme 24 Syn-selective addition of *in situ* HBr to the 1,3-diyne.

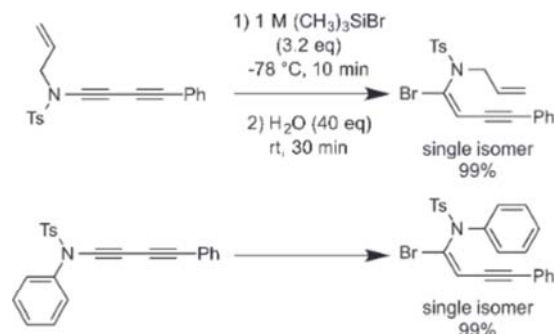
この反応系はTMSBrをTMSIとTMSClに変更することで、それぞれ選択的なヒドロヨウ素化とヒドロ塩素化に転用できる(スキーム25)。ただし、ヒドロ塩素化の収率を上げるためには、水の代わりに飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて反応時間を9時間に延ばす必要があった。一方、飽和塩化アンモニウム水溶液だけではヒドロ塩素化は一切起きなかった。このことから、TMSClがなんらかの形で基質の活性化に必須であり、塩化物イオンの α 炭素への求核攻撃が本反応の重要なステップであることがわかる。



Scheme 25 *In situ* generation of reactive HI and HCl.

本法を非対称構造の共役ジインに適用したところ、イナミドの三重結合のみが選択的にヒドロハロゲン化され

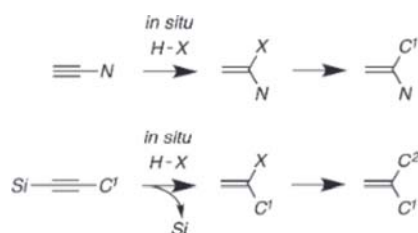
た生成物が単一異性体として99%の収率で得られた(スキーム26)。これに対し1,4-ジフェニルジインを原料に用いた場合には、原料がそのまま残る結果となった。これらの結果から、*in situ* HBrはイナミド構造に対して特異的に付加することがわかる。



Scheme 26 Chemo-, regio-, and stereoselective hydrobromination.

3. 二置換末端アルケン合成に向けたアルキンの選択的ヒドロハロゲン化反応

末端アルキンのヒドロハロゲン化によって得られるハロビニル体は、末端アルケン合成のためのよいテンプレート分子になる。このヒドロハロゲン化をバルクのHXで行うと、原料アルキンや生成物のエキソメチレンの反応性が高いために過剰反応が起きてしまう。これに対し、*in situ* HXがイナミド型末端アルキンとシリルエチニルアレンに対して効果的に付加することを見出した(スキーム27)。

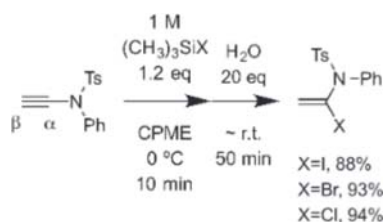


Scheme 27 *In situ* HX-mediated access to disubstituted *exo*-methylenes.

3.1 1-ハロエテンアミド型テンプレート

末端 *N*-トリルイナミドを用いてシクロペンチルメチルエーテル(CPME)溶媒中、TMSXと水を連続的に加えたところ、対応する1-ハロエテンアミドが高い収率で得られた(スキーム28)⁴⁸⁾。反応は1時間以内に完結し、生成物は濾過カラム程度で純品として単離できた。

表10には *in situ* HBrを用いた際の反応条件の検討結果を示す。TMSBrの当量を1.2当量より過剰にすると1-プロモエテンアミドが過剰反応を起こしてしまう



Scheme 28 Synthesis of 1-haloethenamides.

ため、収率の低下が見られた(entries 1–3)。反応溶媒は塩化メチレンだけでなく他の汎用溶媒も好成績を示し、また反応温度についても -78°C から 0°C までの幅広い温度範囲において90%前後の好成績を与えた(entries 4–9)。

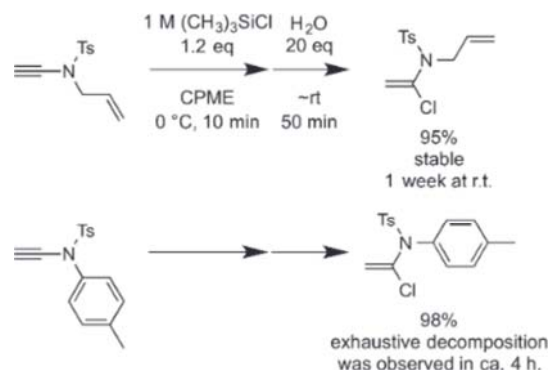
Table 10 Screening of reaction conditions for *in situ* HBr addition reaction.^a

entry	TMSBr (equiv)	solvent	temp. (°C)	Yield [%] ^b
1	2.0	CH ₂ Cl ₂	-78°C	56
2 ^c	2.0	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (4% v/v)	-78°C	64
3	1.2	CH ₂ Cl ₂	-78°C	89
4	1.2	THF	-78°C	91
5	1.2	Cyclopentyl methyl ether	-78°C	95
6	1.2	Cyclopentyl methyl ether	0	93
7	1.2	acetone	0	89
8	1.2	CH ₃ CN	-20°C	93
9 ^d	1.2	toluene	0	86

^a Conditions; alkyne (0.5 mmol), solvent (4 mL), 1 M (CH₃)₃SiBr in CH₂Cl₂, H₂O (10 mmol). ^b Isolated yield after short-plug column chromatography. ^c 20 equiv of H₂O was blended in advance with 4 mL of CH₂Cl₂. ^d 6% of unreacted alkyne was observed.

基質一般性の検討を数多く重ねた結果、残念ながらこれら1-ハロエテンアミドは分解しやすい性質を持つことがわかった(スキーム 29)。特にヨードエテンアミドは、反応後処理の操作やカラムクロマトグラフィーによる精製に耐えても、たいていの場合、徐々に暗褐色に変化し、12 時間程度の後には NMR 上で痕跡もなく分解していた。クロロエテンアミドは最も分解が遅く、化合物によっては1 週間後もある程度安定に存在した。

ただし、精製直後の1-ハロエテンアミドを使えば、クロスカップリングがうまく進行することを見出した(表 11)。プロモエテンアミドやヨードエテンアミドを精製してすぐに菌頭反応の原料として用いると、それぞれ60–75% 収率でエニン体に変換できた。これらエニ



Scheme 29 Synthesis of 1-chloroethenamides.

Table 11 Conversion of the labile halo-vinyls to more stable enynes.

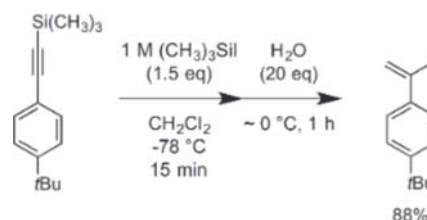
entry	X	R	Yield [%] ^a
1	Br	(CH ₃) ₃ Si	60
2	I	(CH ₃) ₃ Si	66
3	Br	Ph	74
4	Br	3-ClPh	75

^a Isolated yield after short-plug column chromatography.

ン体はハロエテンアミドよりかなり安定であった。

3.2 シリルエチニルアレンからワンポットで作る α -ヨードスチレン型テンプレート

エキソメチレンの高い反応性は合成化学的に注目されており、今でもその簡便な調製法の開発が行われている⁴⁹⁾。我々は、前節で用いた *in situ* HI をシリルエチニルアレンに作用させると位置および立体選択的な α -ヨードスチレン型化合物を簡便に合成できることを見出した(スキーム 30)⁵⁰⁾。この方法は末端アルキンにも適用できる。



Scheme 30 Synthesis of the 1-(iodovinyl)arene.

表 12 に示すように、ケイ素上のアルキル基をメチル基、エチル基、イソプロピル基と変化させて本反応の反応性を調べた。その結果、ケイ素上の置換基の嵩高さが増すにつれて収率が低下した。

同位体効果を調査するために、スキーム 31 に示す実

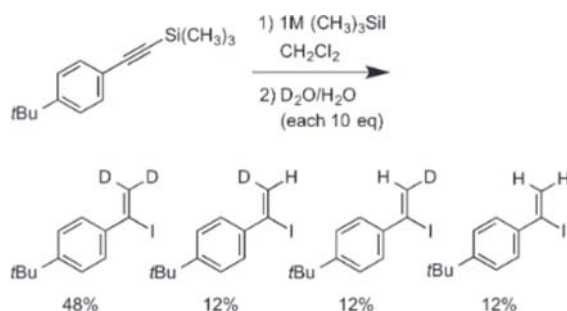
Table 12 Effect of trialkyl groups on silicon atom.^a

entry	R	Yield [%]	Recovered alkyne [%]
1	CH ₃	88	0
2	CH ₂ CH ₃	80	13
3 ^b	CH(CH ₃) ₂	54	45

^a Conditions; alkyne (1.0 mmol), solvent (8 mL), 1 M (CH₃)₃SiI (1.5 mmol) in CH₂Cl₂, H₂O (20 mmol).

^b Prolonged reaction time did not increase the yield.

験を行った。軽水と重水を等量混ぜたものを反応混合物に加え、HI と DI のどちらが優先してアルキンに付加するのかについて調べたところ、驚いたことに D が 2 つ結合した化合物が主生成物として 48% の収率で得られた。反応形式は単純だが不明な点が多い。



Scheme 31 α -Vinyl iodation of the triple bonds with mixture of D₂O and H₂O.

おわりに

今回開発した反応の特徴は、入手容易な市販の TMSX と NX'S を混ぜると、*in situ* 型の XX' が発生するという点に集約される。またその利点は、単純な非対称内部アルキンに対して極めて高い効率で位置および立体選択的に付加することである。結果として得られた付加体は、多置換アルケンの単純合成を可能にするハロビニル化合物としての価値をもつ。現在我々は、これをテンプレートにした四置換アルケンの合成研究に取り組んでいる。

謝 辞 本稿で紹介させていただいた研究成果はすべて龍谷大学の筆者の研究室に所属した大学院生および学部生によって行われたものです。特に、寝食を忘れて取り組んでくれた佐藤明広修士、三原森典修士、前田幸洋学士、大橋和弘学士、筑後拓也修士、塩貝亮修士、矢内悠太学士、井手将貴学士、伊東浩平学士ら 9 名諸氏のおか

げです。彼らの献身的な努力に、謝意と敬意を表します。また、物性データ取得について御厚誼を賜りました大阪市立工業研究所の大野敏信博士、伊藤貴敏博士、岩井利之博士、森脇和之博士、松元深博士、水野卓巳博士、高尾優子博士に対しまして、ここに御礼申し上げます。X 線を用いた構造解析について懇篤な御指導を頂戴しました京都大学大学院薬学研究科の高須清誠教授、山田健一准教授、山岡庸介助教に、拝謝致します。

(2015 年 8 月 25 日受理)

文 献

- 1) A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.*, **107**, 4698 (2007)
- 2) (a) P. Prasit, Z. Wang, C. Brideau, C. C. Chan, S. Charleson, W. Cromlish, D. Ethier, J. F. Evans, A. W. Ford-Hutchinson, J. Y. Gauthier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 1773 (1999); (b) A. Takahashi, Y. Kirio, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 643 (1989); (c) A. Arnone, U. Brambilla, G. Nasini, O. Vajana de Pava, *Tetrahedron*, **51**, 13357 (1995)
- 3) (a) R. B. Williams, A. Norris, C. Slebodnick, J. Merola, J. S. Miller, R. Andriantsiferana, V. E. Rasamison, D. G. Kingston, *J. Nat. Prod.*, **68**, 1371 (2005); (b) C. M. Cerda-Garcia-Rojas, M. E. P. de Lampasona, C. A. N. Catalan, P. Joseph-Nathan, *J. Nat. Prod.*, **68**, 659 (2005); (c) B. Clark, R. J. Capon, E. Lacey, S. Tennant, J. H. Gill, B. Bulheller, G. Bringmann, *J. Nat. Prod.*, **68**, 1226 (2005)
- 4) S. Oishi, K. Miyamoto, A. Niida, M. Yamamoto, K. Ajito, H. Tamamura, A. Otaka, Y. Kuroda, A. Asai, N. Fujii, *Tetrahedron*, **62**, 1416 (2006)
- 5) W. R. Browne, M. M. Pollard, B. de Lange, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 12412 (2006)
- 6) (a) J. Vicario, M. Walko, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 5127 (2006); (b) W. F. Jager, J. C. de Jong, B. de Lange, N. P. M. Huck, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **34**, 348 (1995); (c) B. L. Feringa, W. F. Jager, B. de Lange, *Tetrahedron*, **49**, 8267 (1993)
- 7) A. P. Marchand, A. Zope, F. Zaragoza, S. G. Bott, H. L. Ammon, Z. Du, *Tetrahedron*, **50**, 1687 (1994)
- 8) 近年の例: (a) J. R. Calvin, M. O. Frederick, D. L. T. Laird, J. R. Remacle, S. J. May, *Org. Lett.*, **14**, 1038 (2012); (b) J. A. Varela, D. Pena, B. Goldfuss, D. Denisenko, J. Kulhanek, K. Polborn, P. Knochel, *Chem. Eur. J.*, **10**, 4252 (2004); (c) S. F. Oliver, K. Hogenauer, O. Simic, A. Antonella, M. D. Smith, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5996 (2003)
- 9) F. Xue, J. Zhao, T. S. Andy Hor, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 3189 (2015)
- 10) (a) L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2543 (1998); (b) L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1271 (1997); (c) E. P. Johnson, K. P. C. Volhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 381 (1991)
- 11) (a) S. I. Lee, S. Y. Park, J. H. Park, I. G. Jung, S. Y. Choi, Y. K. Chung, B. Y. Lee, *J. Org. Chem.*, **71**, 91 (2006); (b) P. Villalva-Serrvin, A. Laurent, G. Yap, A. G. Fallis, *Synlett*, **2003**, 1263; (c) B. M. Trost, D. T. Macpherson, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3483 (1987)
- 12) (a) T. Mandai, Y. Kaihara, J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, **59**, 5847 (1994); (b) M. Julia, *Pure Appl. Chem.*, **57**, 763 (1985); (c) P. Kocienski, *Phosphorus Sulfur*, **24**, 97 (1985)
- 13) (a) J. C. Conrad, H. H. Parnass, J. L. Snelgrove, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 11882 (2005); (b) T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10210 (2004)
- 14) For reviews of alkyne carbometalation, see: (a) J. F. Normant,

- A. Alexakis, *Synthesis*, **1981**, 841; (b) A. G. Fallis, P. Forgione, *Tetrahedron*, **57**, 5899(2001); (c) E.-i. Negishi, G. Wang, H. Rao, Z. Xu, *J. Org. Chem.*, **75**, 3151(2010)
- 15) (a) M. Sugino, A. Yamamoto, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 2380(2005); (b) T. Konno, T. Takehana, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Org. Chem.*, **69**, 2188(2004); (c) E. Shirakawa, K. Yamasaki, H. Yoshida, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10221(1999)
- 16) N. T. Barczak, D. A. Rooke, Z. A. Menard, E. M. Ferreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 7579(2013)
- 17) (a) J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon, D. Bouvet, M. H. Rock, *J. Org. Chem.*, **61**, 9111(1996); (b) D. Bouvet, H. Sdassi, M. Ourevitch, D. Bonnet-Delpon, *J. Org. Chem.*, **65**, 2104(2000)
- 18) (a) K. Itami, T. Kamei, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 14670(2003); (b) K. Itami, M. Mineno, N. Muraoka, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 11778(2004)
- 19) (a) A. B. Lemay, K. S. Vulic, W. W. Ogilvie, *J. Org. Chem.*, **71**, 3615(2006); (b) M. L. Ho, A. B. Lemay, W. W. Ogilvie, *J. Org. Chem.*, **72**, 977(2007)
- 20) M. G. Suero, E. D. Bayle, B. S. L. Collins, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 5332(2013)
- 21) (a) J. Tendil, M. Verney, R. Vessiere, *Tetrahedron*, **30**, 579(1974); (b) S. M. Hubig, W. Jung, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.*, **59**, 6233(1994); (c) O. Bortolini, M. Bottai, C. Chiappe, V. Conte, D. Pieraccini, *Green Chem.*, **4**, 621(2002); (d) F. Bellina, F. Colzi, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *J. Org. Chem.*, **68**, 10175(2003)
- 22) N. Kamiya, Y. Chikami, Y. Ishii, *Synlett*, **1990**, 675
- 23) TMSX ストック溶液は塩化メチレン溶液として調製し、冷蔵保存すれば2週間は純度が維持された。一方、溶媒にトルエンを使うと1日で跡形もなく分解した。
- 24) Y. Yauchi, M. Ide, R. Shiogai, T. Chikugo, T. Iwasawa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 938
- 25) (a) I. R. Butler, C. S. Breau, *Can. J. Chem.*, **69**, 1117(1991); (b) O. Moatamedi, A. Semnani, A. R. Firooz, H. R. Pouretedal, M. H. Keshavarz, *Heterocycl. Commun.*, **14**, 307(2008); (c) K. C. Sproul, W. A. Chalifoux, *Org. Lett.*, **17**, 3334(2015)
- 26) (a) T. Drews, K. Seppelt, *Z. Anorg. All. Chem.*, **638**, 2106(2012); (b) C. Chiappe, F. D. Moro, M. Raugi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3501
- 27) (a) M. Mitani, M. Masuda, A. Inoue, *Synlett*, **2004**, 1227; (b) X. Ye, P. Wang, M. Cai, *J. Chem. Res. Synop.*, **2007**, 319
- 28) TMSCL, TIPSCl, NBS の濃度が相対的に高いため、残留 C_7H_8 と残留 CH_3CN のピーク強度が弱く見える。
- 29) N. Okamoto, M. Ishikura, R. Yanada, *Org. Lett.*, **15**, 2571(2013)
- 30) (a) J. Fischer, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **18**, 167(1979); (b) M. Bearpark, F. Bernardi, M. Olivucci, M. A. Robb, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1732(1990)
- 31) (a) T. Maibunkaew, C. Thongsornkleeb, J. Tumma- torn, A. Bunrit, S. Ruchirawat, *Synlett*, **2014**, 1769; (b) T. Negoro, Y. Ikeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 3515(1986); (c) V. L. Heasley, D. M. Buczala, A. E. Chappell, D. J. Hill, J. M. Whisenand, D. F. Shellhamer, *J. Org. Chem.*, **67**, 2183(2002)
- 32) M. Ide, Y. Yauchi, R. Shiogai, T. Iwasawa, *Tetrahedron*, **70**, 8532(2014)
- 33) (a) G. H. Schmidt, *In The Chemistry of the Carbon Carbon Triple Bond*, S. Patai, Ed. John Wiley, New York, NY, 1978; Part 1, p 330; (b) F. Bellina, F. Colzi, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *J. Org. Chem.*, **68**, 10175(2003)
- 34) (a) A. K. Mohanakrishnan, C. Prakash, N. Ramesh, *Tetrahedron*, **62**, 3242(2006); (b) J. Barluenga, M. A. Rodriguez, P. J. Campos, G. Asensio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1491
- 35) (a) G. Gompain, K. Jouvin, A. Martin-Mingot, G. Evano, J. Marrot, S. Thibaudeau, *Chem. Commun.*, **48**, 5196(2012); (b) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 2840(2010); (c) J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, *Synlett*, **2003**, 1379
- 36) M. Ide, Y. Yauchi, T. Iwasawa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3262
- 37) P. J. Kropp, S. D. Crawford, *J. Org. Chem.*, **59**, 3102(1994)
- 38) (a) P. F. Hudrlik, A. K. Kulkarni, S. Jain, A. M. Hudrlik, *Tetrahedron*, **39**, 877(1983); (b) K. Griesbaum, M. El-Abed, *Chem. Ber.*, **106**, 2001(1973); (c) R. C. Fahey, D.-J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2124(1968)
- 39) (a) K. Lee, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2433(1993); (b) M. E. Furrow, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5436(2004); (c) M. E. Krafft, J. W. Cran, *Synlett*, **2005**, 1263
- 40) G. E. Arth, G. I. Poos, R. M. Lukes, F. M. Robinson, W. F. Johns, M. Feurer, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1715(1954)
- 41) (a) F. Gao, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 10961(2010); (b) H. Yamamoto, K. Oshima, *Main Group Metals in Organic Synthesis*, Wiley, 2004; p 267; (c) H. C. Brown, G. W. Kramer, A. B. Levy, M. M. Midland, *Organic Synthesis via Boranes*, Wiley, New York, 1975.
- 42) A. H. Sato, K. Ohashi, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 1309(2013)
- 43) J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, H. Coverdale, M. O. Frederick, L. Shen, C. A. Zificsak, *Org. Lett.*, **5**, 1547(2003)
- 44) A. H. Sato, K. Ohashi, K. Ito, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 2878(2013)
- 45) ジフェニルアセチレンを本反応系に付してもなにも起こらず、ジフェニルアセチレンがそのまま回収される。
- 46) (a) H. Stone, H. Schecher, *Org. Syn. Coll.*, **4**, 543(1963); (b) L. J. Stewart, D. Gray, N. Pagni, R. G. W. Kabalka, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4497(1987); (c) C. K. Reddy, M. Periasamy, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1919(1990)
- 47) M. Ide, K. Ohashi, M. Mihara, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.*, **55**, 2130(2014)
- 48) K. Ohashi, M. Mihara, A. H. Sato, M. Ide, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.*, **55**, 632(2014)
- 49) 例えば: K. Ando, T. Kobayashi, N. Uchida, *Org. Lett.*, **17**, 2554(2015)
- 50) A. H. Sato, M. Mihara, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 3585(2012)

PROFILE



岩澤哲郎 龍谷大学理工学部物質化学科・准教授 博士(理学)
 [経歴] 2000年京都大学薬学部卒業, 2002年京都大学大学院薬学研究科修士課程修了, 2005年北海道大学大学院理学研究科博士後期課程修了, 2005-07年スクリプス研究所博士研究員, 2007年徳島大学工学部助教, 2009年より現職。[専門] 有機化学。[連絡先] e-mail: iwasawa@rins.ryukoku.ac.jp

