

## 研究題目

四ヨウ化チタンにより促進される  
 $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体及び  
アルコキシケトン誘導体の還元を活用する  
新規合成反応の開発研究



平成 21 年度

三重大学大学院 工学研究科

博士前期課程 分子素材工学専攻

稲垣 敬夫

# 目次

## 序論

## 本論

### 第一章 四ヨウ化チタンにより促進される炭素 - 炭素結合反応

#### 第一節 ハロゲン化チタン化合物の特性と反応

#### 第二節 還元的エノラート生成を利用した炭素 - 炭素結合形成反応

#### 第三節 四ヨウ化チタンと炭素 - 炭素多重結合との反応

### 第二章 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

#### 第一節 従来の $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元反応

#### 第二節 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

### 第三章 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

#### 第一節 従来の $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元反応

#### 第二節 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

### 第四章 四ヨウ化チタンにより促進される $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の Prins 型反応

#### 第一節 従来の $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の反応

#### 第二節 従来の Prins 反応

#### 第三節 四ヨウ化チタンにより促進される $\gamma$ -アルコキシアル

# キノルケトン誘導体の Prins 型反応

実験の部

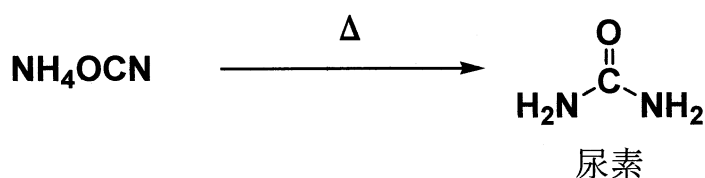
総括

参考文献

謝辞

## 序論 <sup>1)~8)</sup>

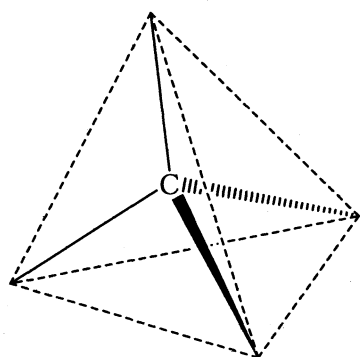
有機化学とは炭素を含む化合物の化学とみなされている。動物のからだや植物体、人類の衣服、食物、住居など、私たちを取り巻くほとんどすべてのものが有機化合物と水とからできている。有機化学の歴史的起源は、卑金属を貴金属に変えようとした錬金術師が生物由来の化合物と鉱物由来の化合物の間に説明しがたい差異を認めた 1700 年代半ばまでさかのぼることができる。18 世紀以前の人びとは物質を“燃えるもの”と“燃えないもの”とに分類して、“燃えるもの”はいずれかの生成段階において必ず“生命あるもの”に関わりがあり、“燃えないもの”は“生あるもの”に無関係であると考えていた。19 世紀においても、有機分子は生き物と密接に関連していると考えられており、それゆえ有機(organic)という言葉が用いられた。有機化合物は生物に由来する分子からしか作ることができないという考えが広く受け入れられ、炭素を含む化合物には生命力があるという観念が提唱された。1828 年、Friedrich Wöhler は無機化合物であるシアン酸アンモニウムから有機化合物と分類されていた尿素を合成した。しかし、Wöhler 自身も理解していたことだが、この実験は含炭素化合物に生命力があるか否かの問題を解決したわけではなかった。



生命力説がとどめの一撃を受けたのは、1843 年から 1844 年にかけて Adolph Wilhelm Hermann Kolbe が炭素の単体と無機物質から酢酸を



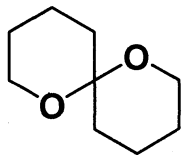
合成したときである。生命力の考えは否定されはしたが、炭素を含む分子は生命体と強い関係をもっていることは確かである。実際、炭素原子は人体の柔組織を構成するすべての分子の骨格を構成している。1874年に van't Hoff および Le Bel は独立に炭素原子の4本の結合はすべて同一平面でなく、炭素原子を中心にして四面体の各頂点に向かっているという考えを提案した。



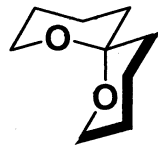
1897年に電子が発見されて以来、電子説や原子説が有機化学にも適応され大きな成功を収めた。さらに1930年代に進展をみた量子力学も有機化学に応用され、原子間の結合の性質を理解するのに役立った。また、19世紀後半から20世紀前半にかけては、化学工業の主要原料は石炭であった。その後、有機化合物の主要原料として石油が石炭にとってかわったので、メタンとプロパンのような炭化水素が燃料として使われるようになった。同時に化学者は菌類、サンゴ、細菌のような新しい原料から新しい分子を探索し始めた。塗料やプラスチックのような重化学製品は何千トンという量で生産される比較的単純な分子から製造され、医薬品、香料、香味料などの精密化学製品は少量ながら付加価値の大きい製品として生産されている。石油を原料とするまた別の有機化学産業は接着剤、充填剤、塗料などの生産に関係している。

有機化合物には光学異性体が存在する。1815年に Biot が光学活性を発見した。1848年に Louis Pasteur がぶどう酒から得られる酒石酸の塩の結晶について研究を始め、異なる2種の結晶を観測した。

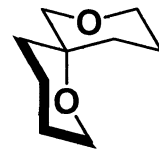




オレアン

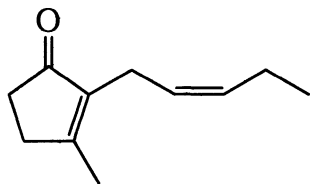


この鏡像体は  
雄を誘引する



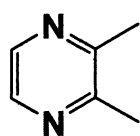
この鏡像体は  
雌を誘引する

また、有機化合物は香味と香気をもたらす。香水、化粧品および食品工業向けに精密化学品が非常に広範囲に生産されている。これらの多くは石油からもつくられているが、植物原料から得られるものもある。典型的な香水は香料を5~10%含むエタノール-水(おおよそ90:10)混合溶液である。そこで、香水工業は大量のエタノールと想像できるように少量の香料とを必要とする。実際にジャスミンのような重要な香料も年間1万トン以下の規模で製造されている。ジャスミンの主要成分である *cis*-ジャスモンのような純粋な香気成分の値段は、グラム

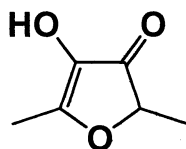
*cis*-ジャスモン

当たり数万円はする。化学者は薫製のベーコンやチョコレートのようなものの風味まで、合成食品香料を生み出している。肉の風味はアルキルピラジン(焼いた肉だけでなくコーヒーにも含まれる)や元々パイナップルに見

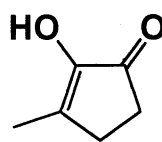
つけられたフロノール(*furonol*)のような単純なヘテロ環化合物からきている。シクロテン(*cyclotene*)やマルトール(*maltol*)のような化合物はキャラメルや肉の風味を出す。これらと他の合成化合物との混合比を調節して、焼きたてのパンからコーヒーやバーベキューの肉まで焼いた食物の香りを出すことができる。



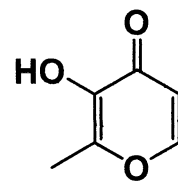
アルキルピラジン



フロノール



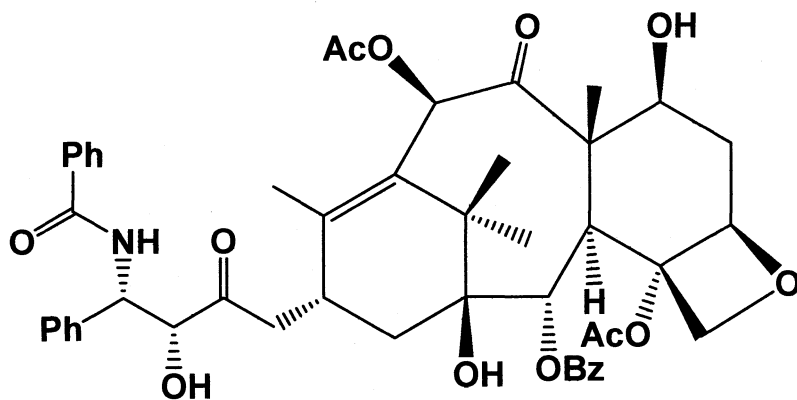
シクロテン



マルトール

また、数え切れないほど多くの有機化合物が医薬品として使われている。医薬品はいうまでもなく、人が病いを克服し、すこやかな生活を送るための必需品であり、すばらしい薬効を示す医薬品候補を見つけだす創薬化学は大切なサイエンスである。この医薬品候補化合物(原薬と呼ぶ)を、工業的スケールで安価に短期間で効率よく、品質を高めながら、環境を汚染したり公害を引き起こさないようにしたうえで、工業化に伴うさまざまな課題を研究する医薬品プロセス化学もきわめて重要なサイエンスである。

これまでに述べてきたように、様々な反応が開発され、様々な化合物が合成できるようになり、求められるレベルも上がってきた中で有機化学者には熾烈な研究争いが宿命付けられるようになった。その中でも全合成というジャンルがある。主に天然から産出される複雑な分子を、小さな分子から人間の手で一步一步組み上げることである。本来は、天然からは少量しか得られない貴重な化合物の構造を解明する、あるいはそれを人工的に供給するというのが目的であるが、現代ではむしろ新しい反応の有効性を示し、また磨くための舞台としての役割が大きくなっているように思われる。もちろん注目を集める化合物を世界で初めて合成したとなれば大きな名誉となる。したがって熾烈な合成競争が日々、世界中で行われているのである。タキソールは、過去もっとも激しい合成競争が繰り広げられたことで知られる有名な化合物である。



タキソール

タキソールは 1971 年、アメリカ保健省の大規模な抗がん剤探索プロジェクトにより、イチイの一種の樹皮から発見された。タキソールは乳ガンなどに対して極めて有望な薬剤であることはすぐにわかったが、全ての患者に行き渡るほどの量は天然からはとても得られず、イチイの木は成長が非常に遅い上、樹皮をはぐとすぐに枯れてしまうため、合成による供給が求められた。そしてもう一つ、何よりタキソールは構造的に非常にユニークで、有機合成化学者の挑戦心をかき立てるに十分な化合物でもあった。

タキソールの合成レースには、全世界 30 以上のグループが参加したといわれ、参戦した主なメンバーだけでも、Danishefsky、Stork、Paquette、Wender、向山、Sharpless、Jacobsen などが名を連ね、まさに有機化学界のオールスターが一同に会した観があった。そして 1990 年代に入ってから天然物全合成の第一人者である Nicolaou も名乗りを上げ、レースは最高潮を迎える。しかしながら世界中の著名な化学者たちの努力にもかかわらず、タキソールはなかなか合成できなかった。レース終盤、激しい競争を繰り広げるビッグネームの間を縫って、意外な伏兵が浮上してきた。Robert Holton がその人である。Holton は 80 年代初めと早くからタキサン類の合成に着手し、88 年には同じイチイの木

から得られる類縁体タクソシンの全合成に成功していた。とはいえ Holton の合成ルートではタクソールへ持っていくのは難しく、研究はタクソシン合成までで終わったものと思われていた。しかし Holton のグループは諦めずに研究を重ねてタクソールへと変換する道を切り開き、ノーマークながらいつの間にかレースのトップに立っていたのだった。最終盤に至り、トップランナーはこの Holton と Nicolaou の二人に絞られる。化学界ではほとんど無名ながら、たったひとりで研究を始めてコツコツと結果を積み重ねてここまで来た Holton と、世界中から集まった精鋭のポストク部隊を大量に投入して、力と技で驀進する Nicolaou、両者の対決はまさに好対照といえるものであった。そして熾烈を極めたレースにも、ついに決着の時が訪れた。1993 年末、Holton のグループが Nicolaou に先んじ、タクソールの史上初の全合成を完成させた。Holton は早速この成果をアメリカ化学会誌に投稿したのだが、ここで問題が持ち上がった。わずかに遅れて全合成を達成した Nicolaou が、その論文を「Nature」に投稿した。「Nature」は論文が審査されて載るまでが速く、このため論文の受理は Holton が早くとも、掲載・発表は Nicolaou の方が先というねじれ現象が生じてしまった。

「Nature」に単なる全合成の論文が載るのは極めて異例で、Holton の結果を知った上で Nicolaou が放った一発逆転の奇手・・・であったかどうかはわからないが、ともかくレースは最後の最後までもつれることとなった。一般の週刊誌を巻き込むほどの騒ぎになったこの一件も、最後は Holton らがタクソールの First Synthesis の栄冠を受けることになった。Holton らによる全合成は各段階がほとんど究極に近いまでに磨き上げられており、この面からも史上に残る金字塔の名にふさわしいものである。このように全合成とはなんとしんどくてドラマチックで、知恵と勇気と腕力を必要とするものであり、その裏にはおそらく

何十人という科学者たちの血と汗と涙が詰まっている。華々しい舞台の裏にはこのような物語があることを忘れてはいけない。

以上述べてきたように、有機化学は理論と経験に基づき着実に進歩してきており、現在もその歩みを止めることなく人類の健康や利益に多大な貢献をし続けている。しかしながら、新たな地球規模での環境問題が浮上してきた。たとえば、フロンによるオゾン層の破壊や有機塩素系化合物による環境汚染、プラスチックなどによる一般廃棄物処理問題、外因性分泌攪乱物質(環境ホルモン)の問題などが挙げられる。

しかし、有機化合物は医薬品に代表されるように有用な性質を示すものが多く、有機化合物を精密に合成することは非常に重要でありこれからも人類の発展に欠かすことはできないであろう。本研究では有機合成において最も重要で、合成したい分子の基本骨格形成に不可欠である炭素-炭素結合形成反応に注目した。四ヨウ化チタンの適度なルイス酸性と高い還元能力を利用し、 $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体及び $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元的エノラート生成に続く求電子剤との反応、 $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の Prins 型反応の検討を行ったので以下報告する。

## 本論

### 第一章 四ヨウ化チタンにより促進される炭素 - 炭素結合反応

#### 第一節 ハロゲン化チタンの特性と反応

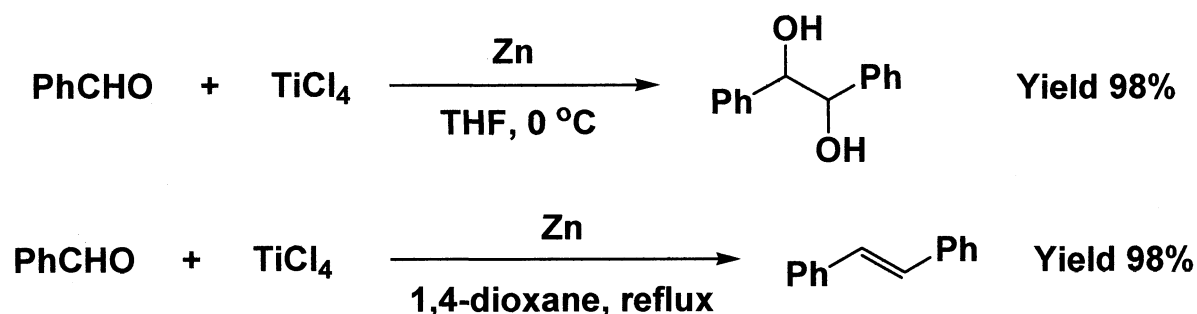
現在の有機化学において、金属の役割は最も重要な物質の一つであり、その中でもチタンは代表的な金属の一つである。チタンは地殻中に比較的豊富に存在し、ルチル( $\text{TiO}_2$ )やチタン鉄鉱( $\text{FeTiO}_3$ )として存在している。金属チタンは六方最密パッキング格子で鉄やニッケルその他の遷移金属に似て、硬度が高く、耐火性があり、熱および電気の良導体である。しかし、同じような機械的性質、熱的性質を持った他の金属に比べ極めて軽く、ある種の侵食に対する抵抗力があるため、タービンエンジンや化学工業において装置、船具などにおける特殊な用途に用いられている。

チタンは最外殻に4個の電子をもち、最高酸化状態は4価で最も安定な状態である。チタン(II)は二塩化物、二ヨウ化物および酸化物 $\text{TiO}$ として知られている。2価の状態は水溶液中で不安定で、 $\text{Ti}^{2+}$ イオンの強い還元力によって水素イオンを水素に還元する。チタン(III)の化合物は酸化物、硫酸塩のような複硫酸塩や三ハロゲン化物がある。 $\text{Ti}^{3+}$ イオンはバナジウム、クロム、マンガン、鉄、ニッケル、アルミニウムの3価の金属イオンと似たイオン半径を持つため、これらのイオンを含む塩は互いに類似している。3価のチタンは中程度の還元力を持ち、空気中の酸素によって容易に酸化される。チタン(IV)の化合物は多く知られており、二酸化物およびハロゲン化チタンは広く用いられている。<sup>9)</sup>

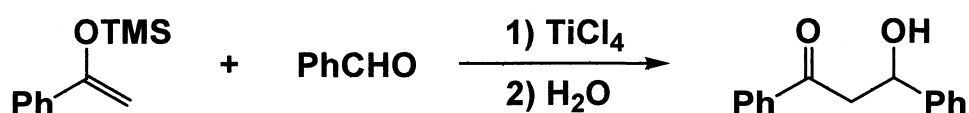
チタン化合物を用いた有機合成反応の代表的な例を以下に示す。カルボニル化合物の還元的カップリング反応に四塩化チタンと低原子価



金属が用いられている。反応温度を低く抑えると 1,2-ジオールの段階で反応が停止するが、加熱条件下ではアルケンまで還元が進行し立体障害のあるアルケンの優れた合成法となる。<sup>10)</sup>

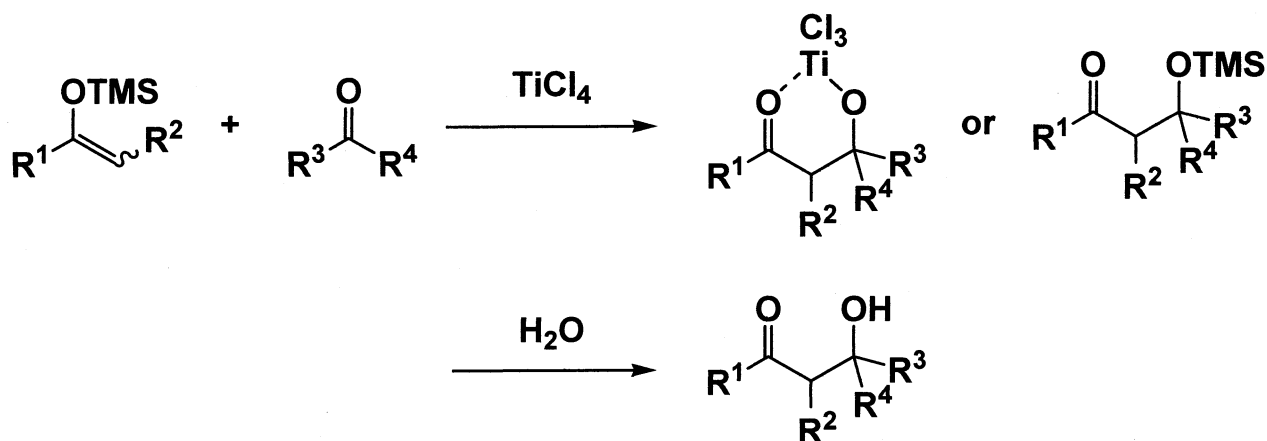


また、四塩化チタンをルイス酸として用いた例として向山アルドール反応がある。<sup>11)</sup>向山らはアセトフェノン由来のシリルエノールエーテルとベンズアルデヒドを四塩化チタン存在下反応させることで、目的のアルドール体が高収率で得られることを報告している。この反応はチタン化合物の酸素原子との強い親和性を利用しベンズアルデヒドのカルボニル基を活性化し、求核攻撃を促進している。



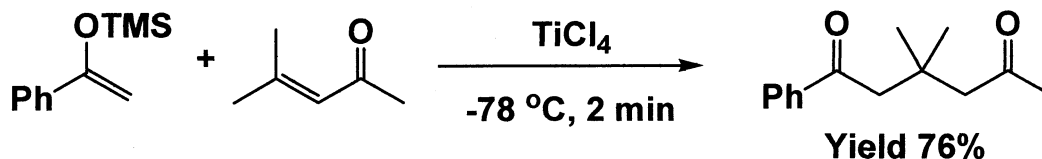
その後詳細に研究され、チタン化合物がもつアルデヒドやケトンの酸素原子の非共有電子対と配位しながら分子内のもう一つの酸素原子と配位構造をとることが明らかになっている。この性質を利用して、非対称ケトン由来のシリルエノールエーテルとケトンとの交差アルドール反応が行われている。反応は速やかに進行し、高収率で目的のアルドール体を得ている。この結果から反応中間体は六員環キレートま

たはシリルエーテルとして安定に存在することを示している。

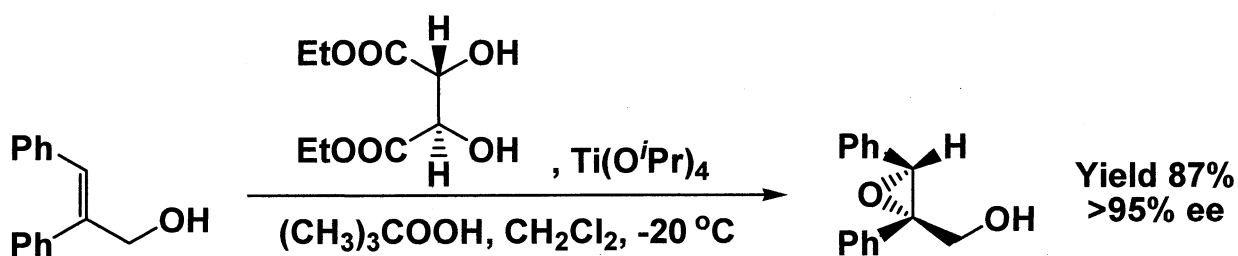


四塩化チタンを用いたアルドール反応には多くの利点が見られる。従来のアルドール反応は一般的に塩基性条件下、平衡反応で行われており生成系が平衡的に不利であるケトン間のアルドール反応を行うと、反応が進行しないかあるいは自己アルドール反応が起きてしまう。一方で、向山アルドール反応は四塩化チタンを用いることにより酸性条件下で速やかに反応し、比較的弱い求核剤であるシリルエノールエーテルを用いた場合、交差アルドール反応が収率良くかつエノール部位で位置選択的に反応する。向山アルドール反応以後、これまでに研究されていた強塩基を用いたカルボアニオンを経由する炭素 - 炭素結合形成反応ではなく、酸性条件下でも活性化剤として四塩化チタンを用いた種々の反応が盛んに行われるようになった。

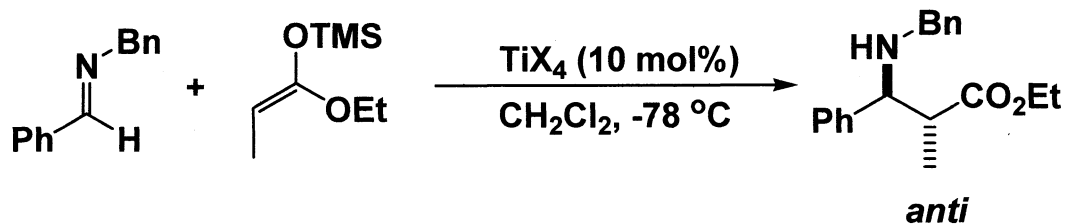
また、有用な炭素 - 炭素結合形成反応の一つである Michael 反応にも四塩化チタンは利用できる。四塩化チタン存在下、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物をシリルエノールエーテルまたはケテンシリルアセターと反応させることで Michael 付加体が高収率で得られる。<sup>12)</sup>



その他にも、Sharplessらのアリルアルコールの不斉エポキシ化反応にチタン化合物が用いられており、高収率、高エナンチオ選択的にエポキシアルコールを得ている。<sup>13)</sup>

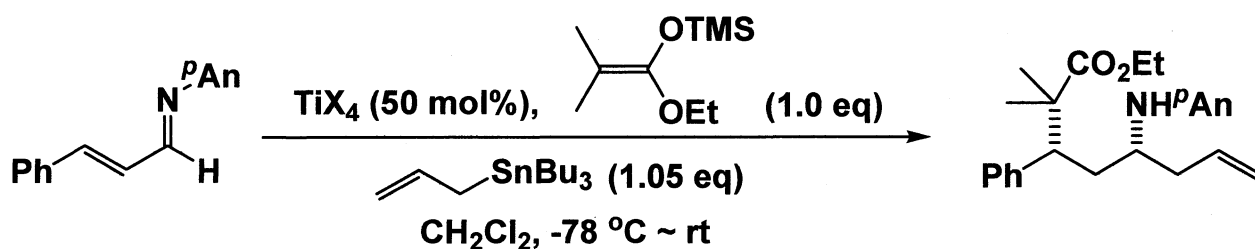


本研究室でもハロゲン化チタンを用いた種々の反応が研究されている。ハロゲン化チタン 10 mol%存在下、ベンズアルデヒド由来のベンジリイミンと (*E*)-1-エトキシ-1-トリメチルシロキシプロペンとのイミノアルドール反応を行ったところ、すべてのハロゲン化チタンに触媒としての作用があることが分かり、四臭化チタンでは収率 98%、四ヨウ化チタンにおいては収率 99%と定量的かつ高 *anti* 選択的に反応が進行することを明らかにしている。また、四ヨウ化チタンにおいては当量を 1 mol%にまで減らしても収率 94%で進行している。<sup>14)</sup>



TiX <sub>4</sub>	Yield (%)	syn : anti
TiF <sub>4</sub>	42	8 : 92
TiCl <sub>4</sub>	53	7 : 93
TiBr <sub>4</sub>	98	5 : 95
TiI <sub>4</sub>	99	3 : 97

ハロゲン化チタンは  $\alpha, \beta$ -不飽和イミンへの二重求核付加反応にも有効であり、四フッ化チタン以外のハロゲン化チタンいずれにおいても反応を促進している。さらに異なる二種類の求核剤を用いた位置選択的二重求核付加反応では、一つの求核剤が 1,4-付加した後、もう一方の求核剤が 1,2-付加した生成物を選択的に得ている。<sup>15)</sup>

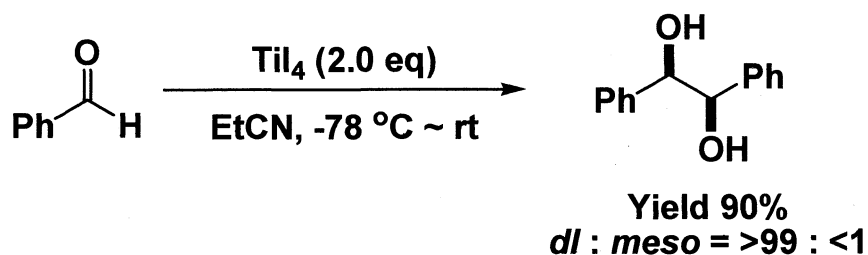


TiX <sub>4</sub>	Yield (%)	syn : anti
TiF <sub>4</sub>	0	-
TiCl <sub>4</sub>	70	93 : 7
TiBr <sub>4</sub>	67	82 : 18
TiI <sub>4</sub>	45	78 : 22

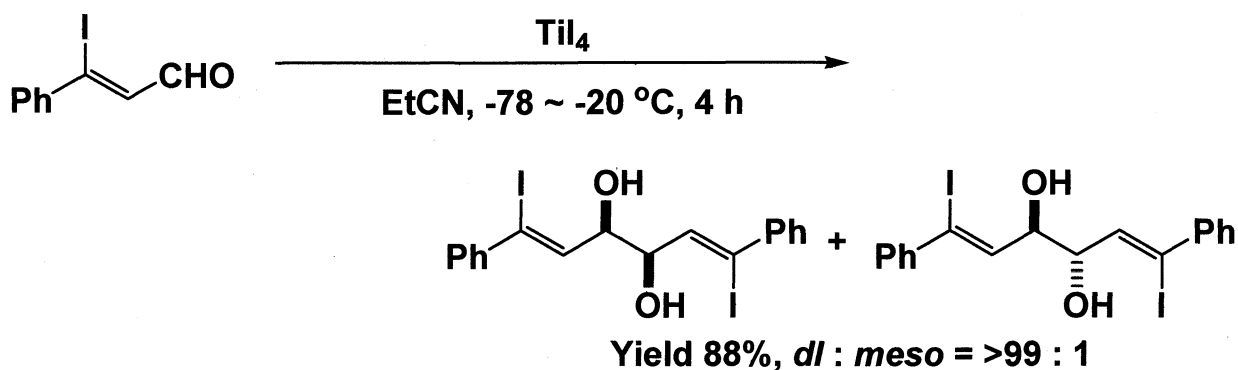
また、本研究室ではハロゲン化チタンのなかでも、特に四ヨウ化チ

タンに注目し、四ヨウ化チタンを用いた反応について報告しているので以下で述べる。まず、四ヨウ化チタンは安価で入手容易で取り扱いやすく、毒性が低いという利点が挙げられる。

四ヨウ化チタンを芳香族アルデヒドのピナコールカップリング反応に用いると、高収率かつ高ジアステレオ選択的に 1,2-ジオールが得られる。<sup>16)</sup>

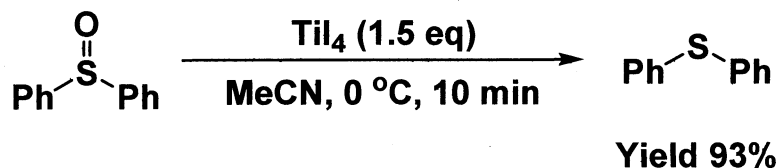


$\beta$ -ハロ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒドのピナコールカップリング反応についても報告している。<sup>17)</sup>四ヨウ化チタン存在下、3-ヨードシナムアルデヒドを用いて反応を行うと良好な収率かつ *dl* 選択的にカップリング生成物が得られる。

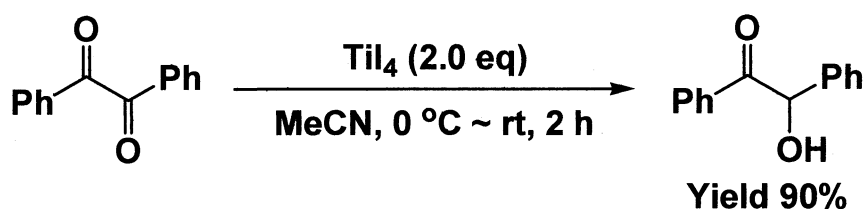


また、四ヨウ化チタンを用いると様々な芳香族または脂肪族のスルホキシドが高収率でスルフィドに還元される。 $\beta$ -ケト基や $\beta$ -メトキ

シカルボニル基をもったスルホキシドでも官能基選択的に還元反応が進行し、対応するスルフィドが得られる。<sup>18)</sup>



また、1,2-ジケトンには還元され高収率で $\alpha$ -ヒドロキシケトンが得られる。非対称な1,2-ジカルボニル化合物では位置選択的に還元が進行する。<sup>19)</sup>

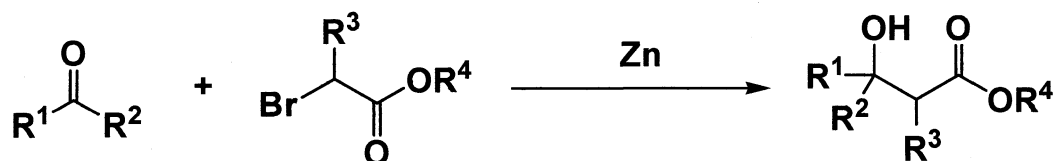


以上述べてきたように、チタン化合物は化学量論量、触媒量を問わず様々な反応に用いられ広く利用されている。そこで次節では、チタンを中心に金属を用いた還元的エノラートを利用した炭素-炭素結合形成反応について報告する。

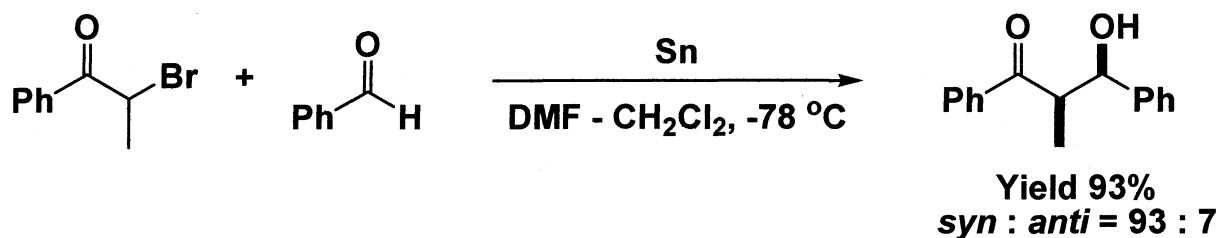
## 第二節 還元的エノラート形成を利用した炭素 - 炭素結合形成反応

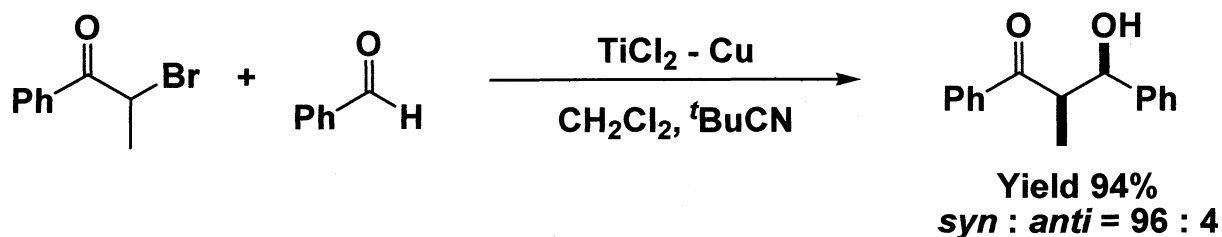
近年 1,2-ジカルボニル化合物や  $\alpha$ -ハロカルボニル化合物などを低原子価金属種と反応させて還元的にエノラートを形成し、炭素 - 炭素結合形成反応に利用する手法が注目されている。前節で例に挙げたように、炭素 - 炭素結合形成反応にはアルドール反応や Reformatsky 反応、Michael 反応などがある。

1887 年に報告された  $\alpha$ -ハロカルボニル化合物に亜鉛を作用させて亜鉛エノラートを形成し、アルデヒドやケトンに付加する Reformatsky 反応は金属エノラート等価体を形成する代表的な方法であり、リチウムエノラートやマグネシウムエノラートよりも塩基性が低く、低活性であるため官能基受容性が高い。<sup>20)</sup>

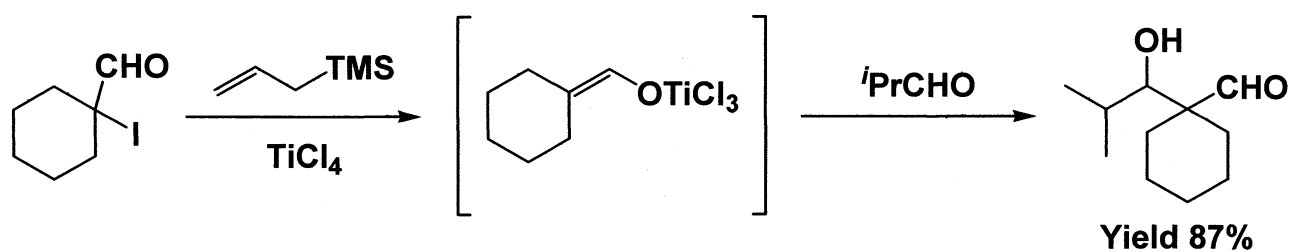


また、亜鉛以外にもさまざまな金属を用いて金属エノラートを生成し、アルデヒドと反応させる例が報告されている。向山らは  $\alpha$ -ブロモケトンに活性化した粉末状のスズや二塩化チタンを作用させエノラートを形成し、このエノラートとアルデヒドとのアルドール反応を報告している。<sup>21)22)</sup>

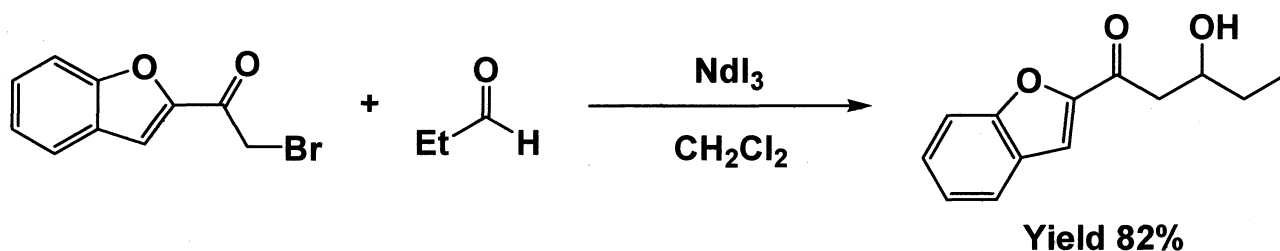




また、従来困難であったアルデヒド由来の金属エノラートを用いたアルドール型反応が大島らによって報告されている。<sup>23)</sup>彼らは  $\alpha$ -ヨードアルデヒドからアリルシランと四塩化チタンを用いて効率良くチタンエノラートを形成し、アルデヒドと反応させている。

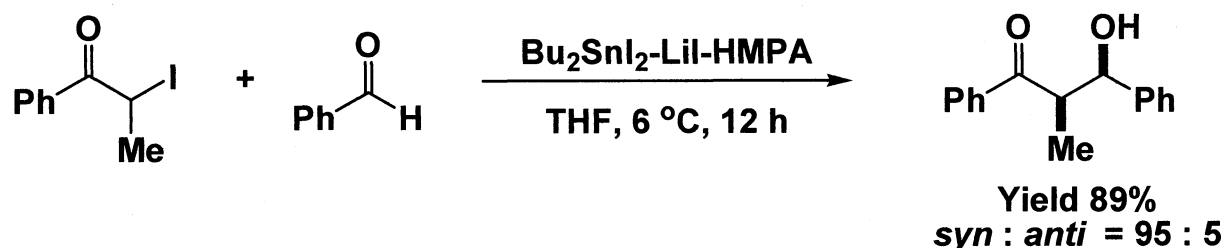


Kirsch らは三ヨウ化ネオジウムを用いた Reformatsky 型反応を報告しており、 $\alpha$ -ブロモケトンに三ヨウ化ネオジウムを作用させることで還元的にエノラートを調製し、このエノラートとアルデヒドを作用させることで対応するアルドール体が高収率で得られることを報告している。<sup>24)</sup>

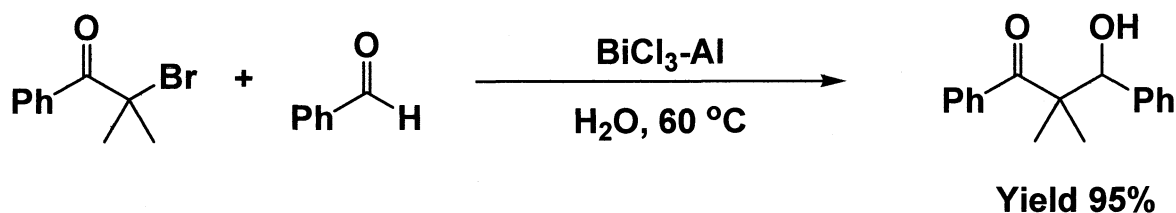




また、馬場らはヨウ化リチウムとスズのアート錯体を還元剤として  $\alpha$ -ハロケトンから還元的にエノラートを生成し、アルデヒドとの Reformatsky 型反応が高収率、高ジアステレオ選択的に進行することを報告している。<sup>25)</sup>



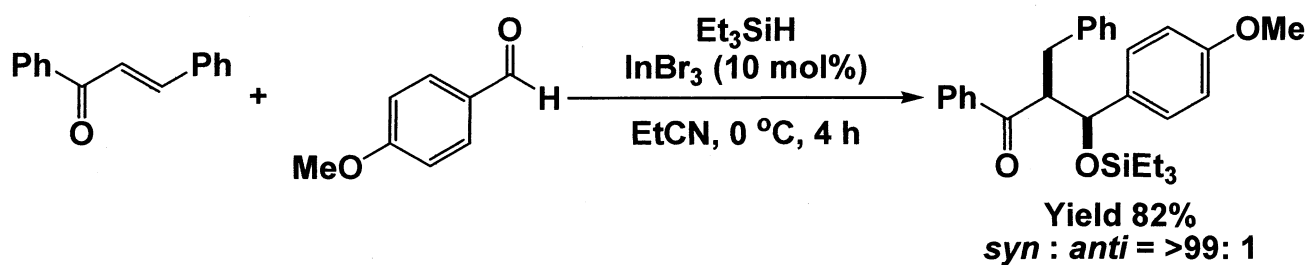
Chan らは三塩化ビスマスと金属アルミニウム存在下、 $\alpha$ -ブロモカルボニル化合物とアルデヒドとの交差アルドール型反応を行い、対応する付加体が良好な収率で得られることを報告している。<sup>26)</sup>



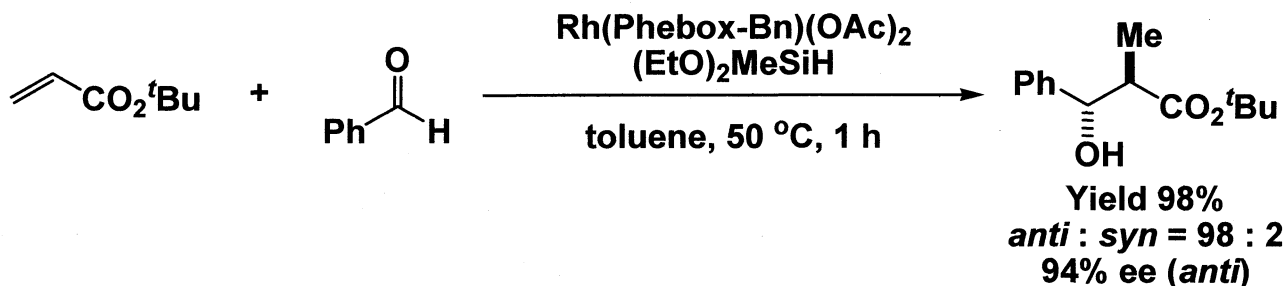
他にも還元的エノラート形成の手法として、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物を 1,4-還元することでエノラートを調製する方法があり、いくつかの例を示す。

馬場らは  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物に対し、三臭化インジウムと還元剤としてトリエチルシランを作用させて還元的にエノラートを調製し、アルデヒドとの還元的アルドール反応が触媒的に進行することを報告しており、目的の生成物を良好な収率、高ジアステレオ選択

的に得ている。<sup>27)</sup>

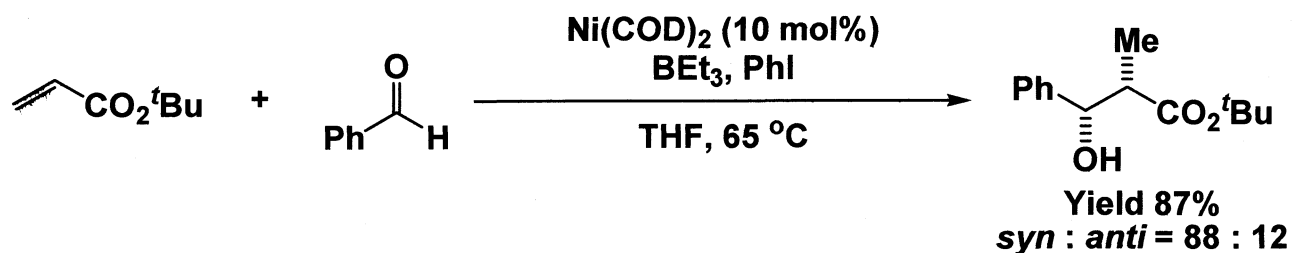


西山らはキラルなロジウム触媒を用いる  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルとケトンの還元的アルドール反応が高収率、高ジアステオ、高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出している。<sup>28)</sup>また、ヒドリド源としてヒドロシランが用いられている。



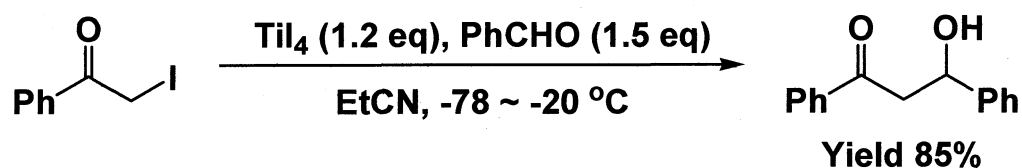
Montgomery らはトリエチルボランを還元剤として用いるニッケルを触媒とした還元的アルドール反応を報告しており、アリールハライドを用いることで良好な収率、シン選択的に目的の付加体を得ている。

29)

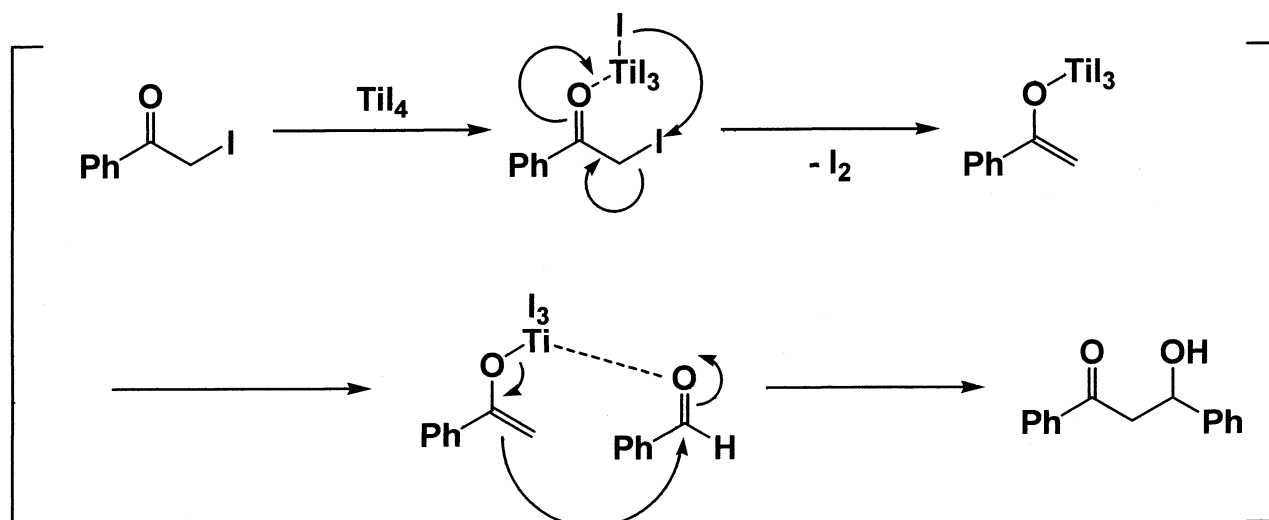


本研究室では四ヨウ化チタンを用いて効率良くチタンエノラートを発生させる手法を開発している。

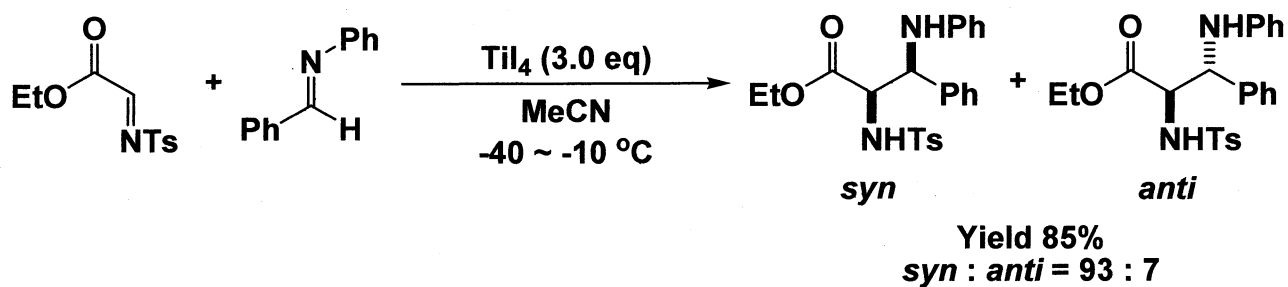
四ヨウ化チタンのプロピオニトリル溶液に  $\alpha$ -ヨードケトンを加え還元的にチタンエノラートを形成し、アルデヒドを加えることでアルドール反応が進行し、良好な収率で対応する付加体を得ている。<sup>30)</sup>



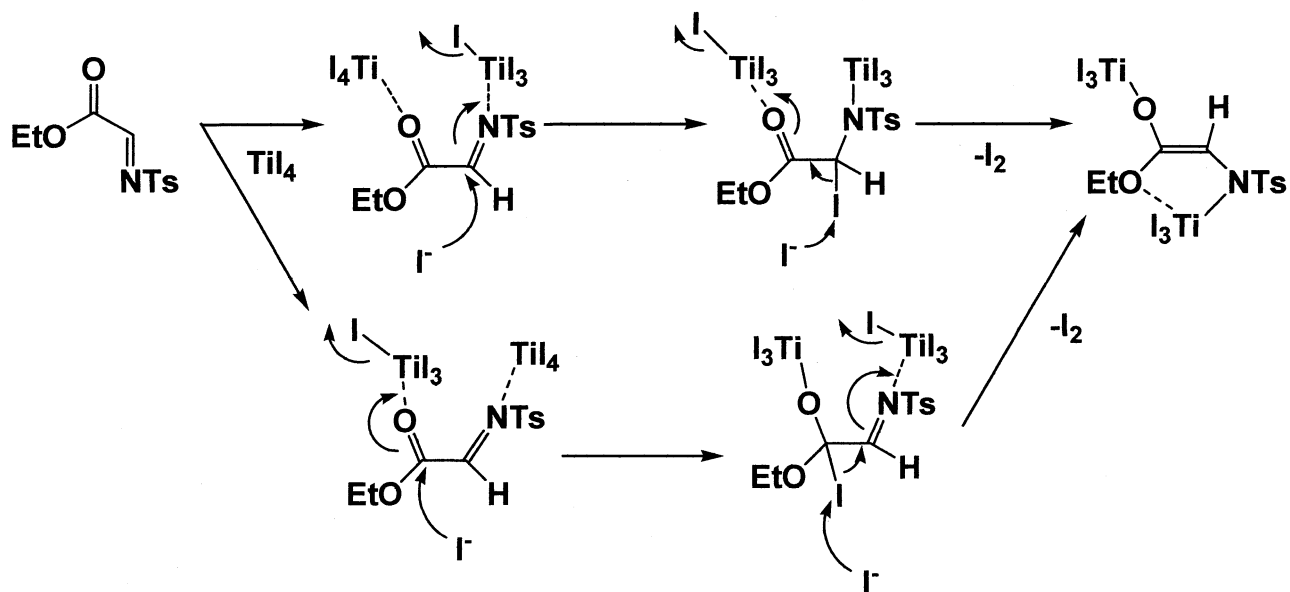
この反応の反応機構は以下に示すように、まず四ヨウ化チタンがケトンのカルボニル基の酸素原子に配位し、チタン上のヨウ化物イオンがケトンの  $\alpha$  位のヨウ素を求核攻撃することでヨウ素が脱離し、チタンエノラートが形成する。そして、チタンがアルデヒドに配位しエノラートが求核攻撃し、アルドール体を得られるというものである。



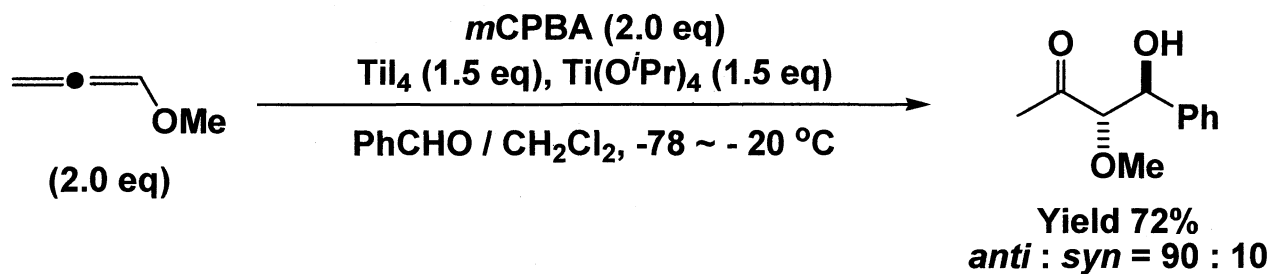
また、グリオキシル酸エステル由来のイミンに対し、四ヨウ化チタンを作用させ還元的にエノラートを形成し、このエノラートをイミンと反応させる例も報告している。<sup>31)</sup>



エノラート形成の反応機構は次のように考えられている。まずヨウ化物イオンによる求核攻撃がイミノ基またはカルボニル基に対して起こり、付加したヨウ素に対しさらにヨウ化物イオンが求核攻撃をすることによりチタンエノラートが形成される。

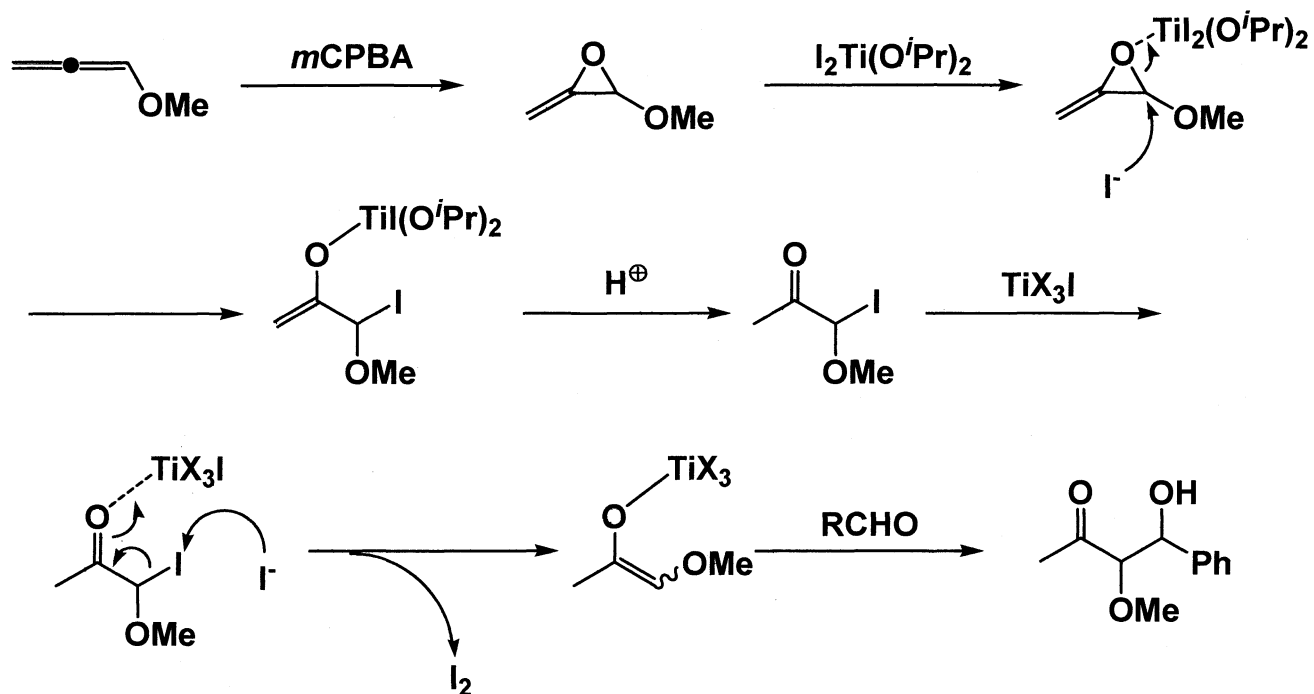


また、メトキシアレンを *m*CPBA でエポキシ化し、続いて四ヨウ化チタンと反応させ還元的にチタンエノラートを生成し、アルデヒドなどと反応させることで良好な収率、高ジアステレオ選択的にアルドール体を得られる。<sup>32)</sup>



この反応機構は以下に示すように考えられる。まず *m*CPBA によりメトキシアレンをエポキシ化しメトキシアレンオキシドを生成する。次に、エポキシの酸素原子にチタンが配位し、ヨウ化物イオンが求核攻撃することでチタンエノラートを形成する。そしてプロトン化を受けて  $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -ヨードアセトンとなる。そしてカルボニル基にチタンが配位し、ヨウ化物イオンがヨウ素を攻撃しチタンエノラートが

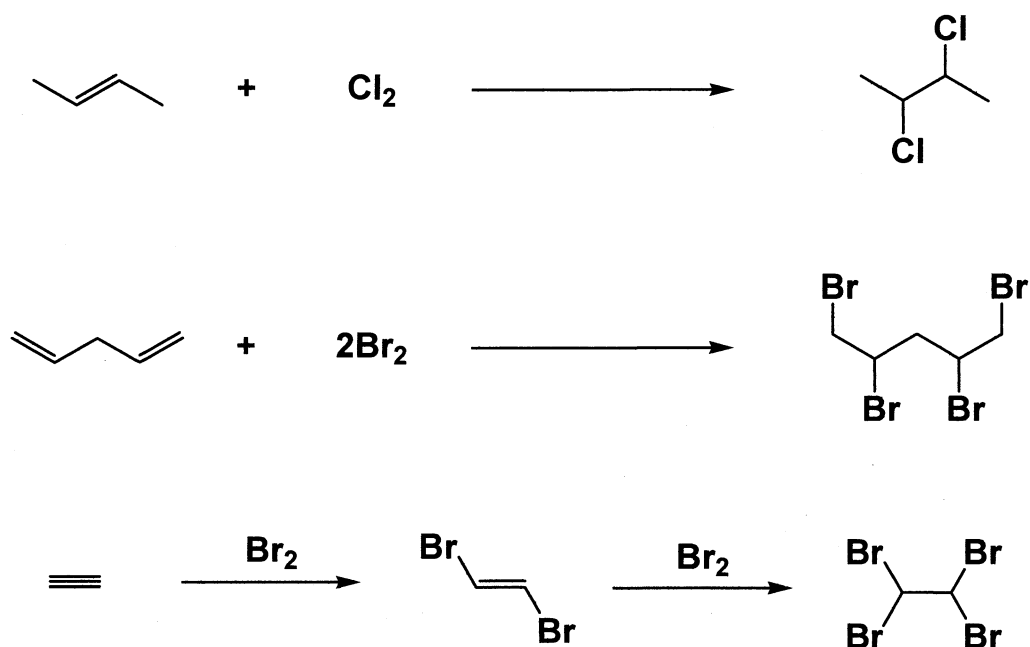
形成され、このエノラートがアルデヒドに求核攻撃することにより反応が進行する。



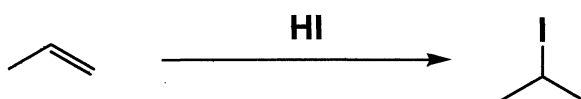
このように還元的エノラートを利用した炭素 - 炭素結合形成反応は数多く報告されている。さらに次節では、四ヨウ化チタンと炭素 - 炭素多重結合との反応を見ていくことにする。

### 第三節 四ヨウ化チタンと炭素 - 炭素多重結合との反応

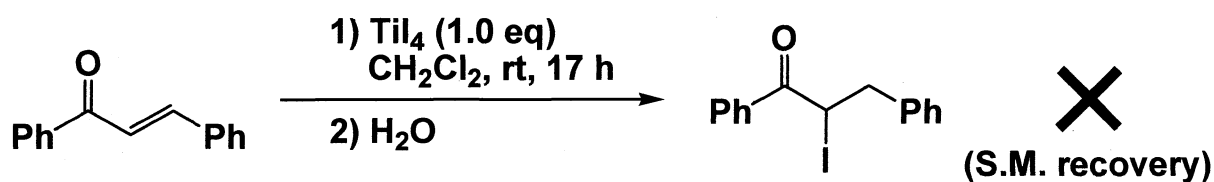
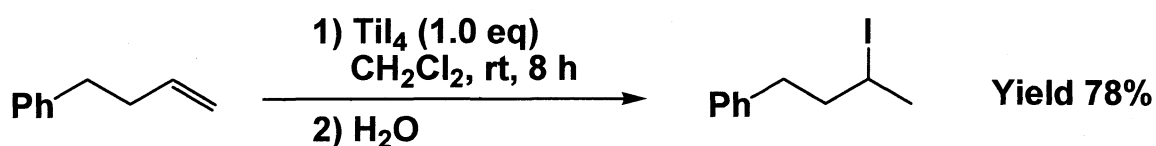
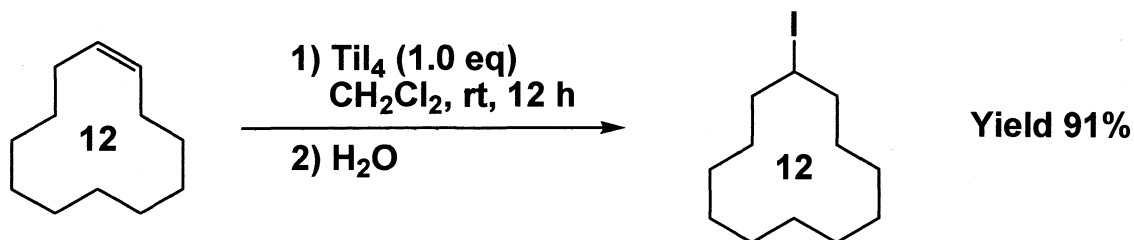
炭素 - 炭素多重結合の反応の一つにハロゲンの付加があり、容易に塩素や臭素が付加する。



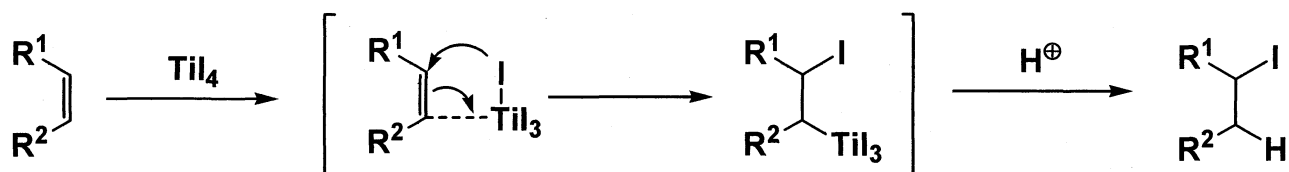
しかし、ヨウ素は逆反応が速いため見かけ上反応しないが、ハロゲン化水素を用いたとき Markovnikov 則に従った付加反応が進行する。



しかし、この反応は副生成物を与えることが多く、収率良く選択的にヒドロヨウ素化体を得ることは困難であった。前節でも紹介したように我々の研究室では四ヨウ化チタンの特性に注目しており、アルケンに四ヨウ化チタンを反応させたところ、収率良くヒドロヨウ素化が起こる反応を見出している。<sup>33)</sup>

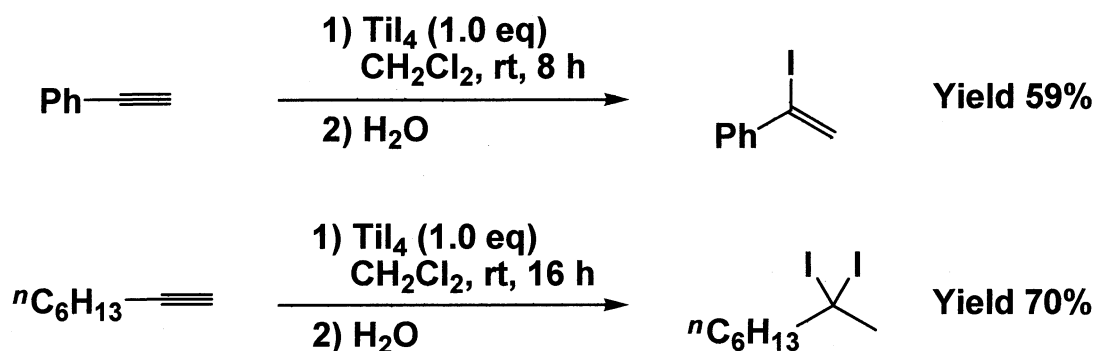


環状や直鎖のアルケンでは良好な収率でヒドロヨウ素化体を得ることができる。しかし、ベンザルアセトフェノンでは反応は進行せず、原料を回収している。この反応機構はアルケンに四ヨウ化チタンが配位することによりアルケンの  $\delta^+$  性が高まり、チタン上のヨウ化物イオンがアルケンを攻撃することによってヨードアルキルチタニウム種が生成する。このヨードアルキルチタニウム種が反応停止の際の水によりプロトン化され、ヒドロヨウ素化が進行したと考えられる。

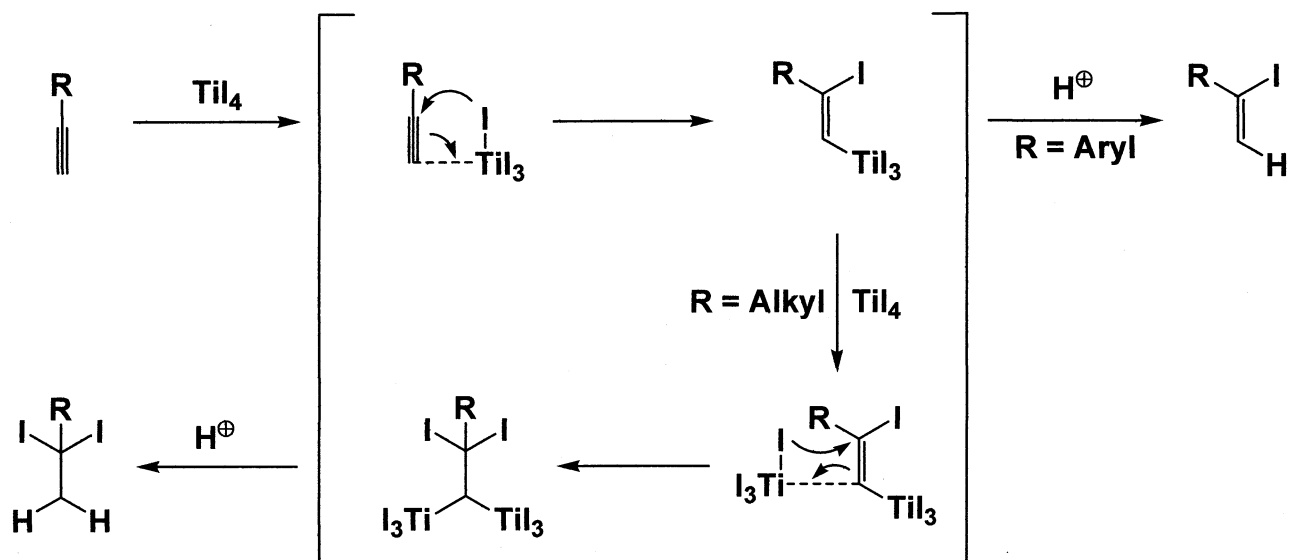




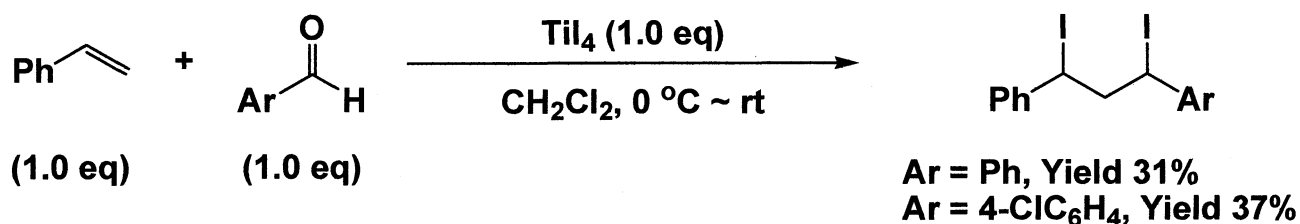
また、アルキンを用いた例も挙げる。



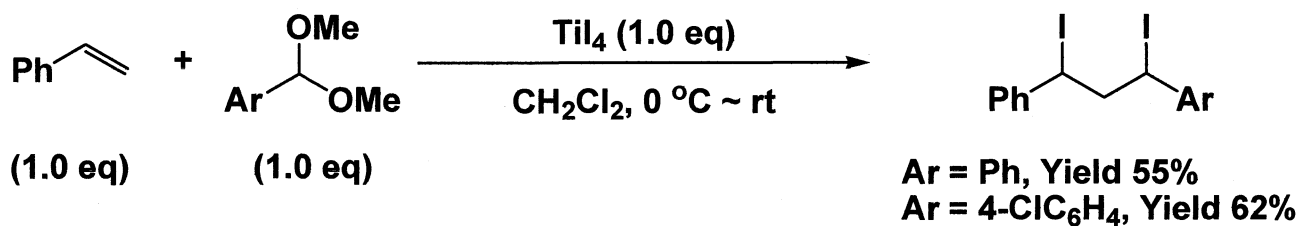
四ヨウ化チタンに対しエチニルベンゼンを作用させたとき、四ヨウ化チタンにアルケンを作用させた場合と同様に、ヨードビニルチタニウム種を経由しプロトン化されることによりモノヨード体が得られる。またアルキル基の場合、ジヨード体が得られる。この反応機構はアルキンに対して四ヨウ化チタンが配位し、ヨードビニルチタニウム種を形成する。ここで R の置換基がアリールの場合、モノヨード体が得られる。R がアルキルである場合、ヨードビニルチタニウム種に対してもう 1 当量の四ヨウ化チタンが反応しジヨードアルキルジチタニウム種を形成し、水によってプロトン化されることでジヨード体が得られると考えられる。



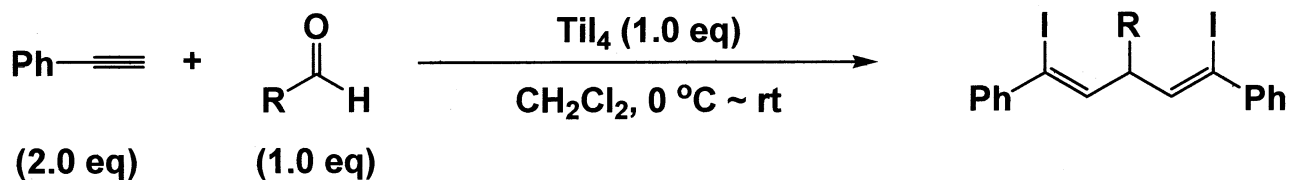
このヨードチタニウム種に対し求電子剤を作用させることでオレフィンをヨードアルキル化できないかと考え、四ヨウ化チタン存在下、種々の求電子剤とのカップリング反応も行っている。



また、求電子剤をアセタールに変え反応を行うと収率が向上している。



さらに、ヨードビニルチタニウム種に対して求電子剤を作用させることで炭素 - 炭素結合形成反応が進行することを見出している。



R	Yield (%)	(Z,Z) : (Z,E)
Ph	39	73 : 27
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	37	75 : 25
<sup>n</sup> C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	20	100 : 0

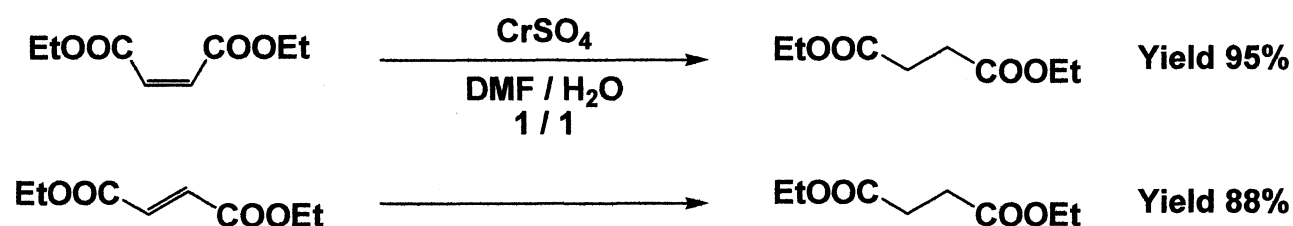
四ヨウ化チタンは強い還元力と中程度のルイス酸性を合わせ持ち、我々の研究室では前節でも述べたように還元的に調製されるチタンエノラートに続く炭素 - 炭素結合形成反応を見出している。また、本節で述べたように炭素 - 炭素多重結合に対してヨウ素化能力もあり、調製されるヨードアルキルチタニウム種およびヨードビニルチタニウム種に続く炭素 - 炭素結合形成反応も見出している。

## 第二章 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

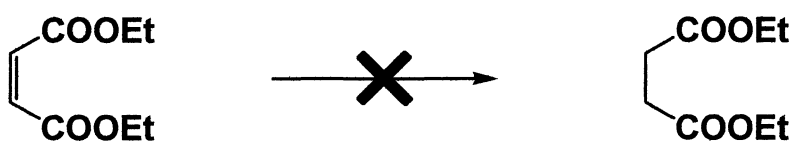
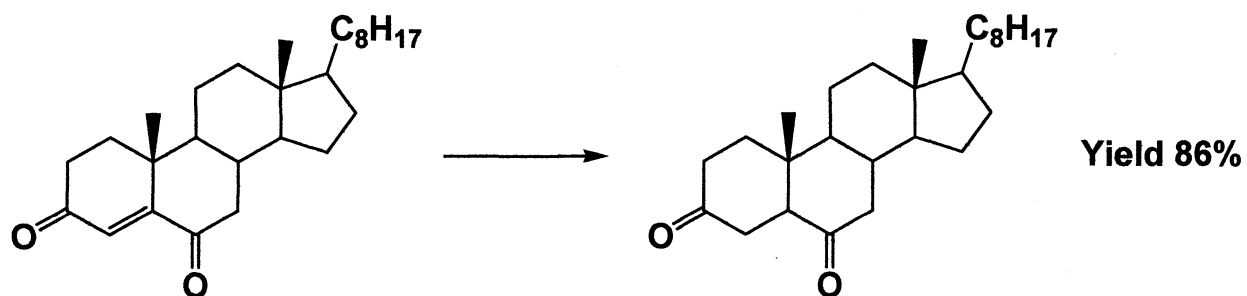
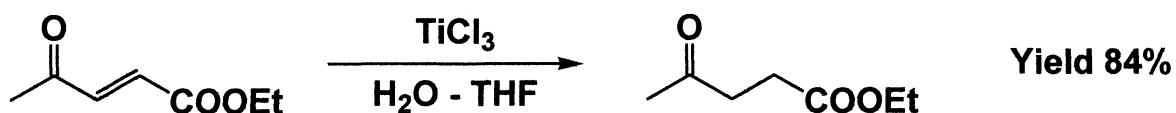
### 第一節 従来の $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元反応

$\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン、ジカルボン酸、ジエステルや  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ケトエステルの炭素-炭素二重結合の選択的還元は天然物の全合成の一段階に多く用いられており、有機合成上有用な変換である。しかし、この選択的還元を詳細に検討した報告は少ない。本節ではこれまでの  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体や  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ケトエステル誘導体の還元を見ていくことにする。

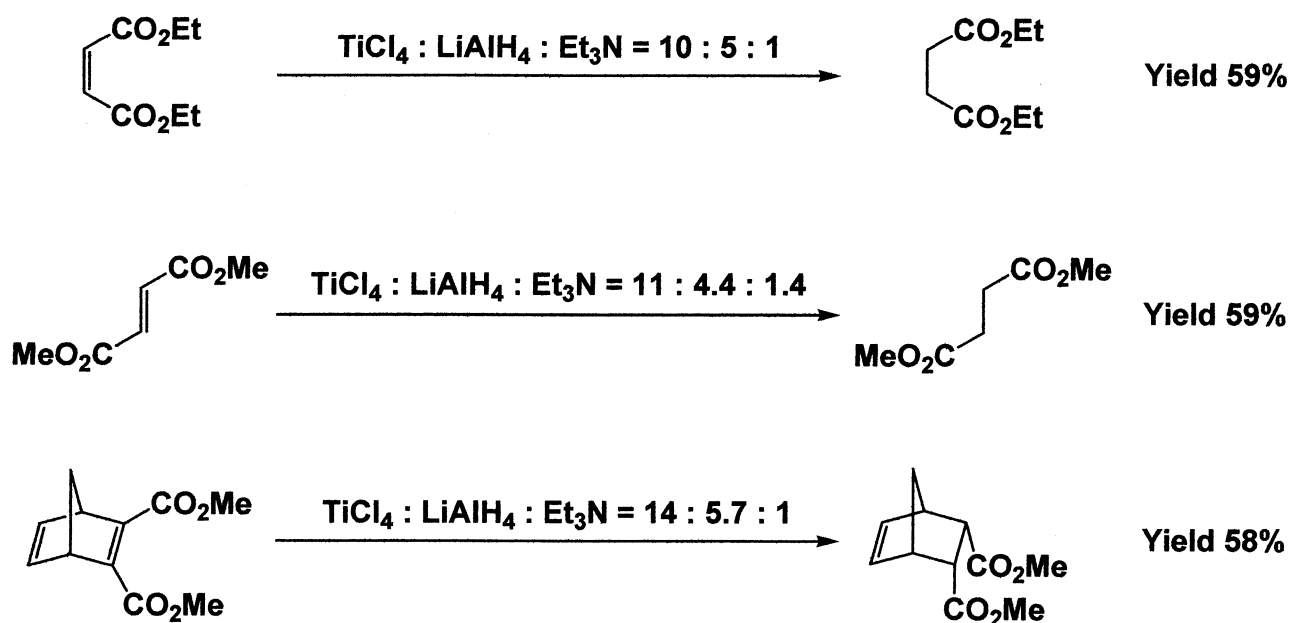
20世紀前半に低原子価の金属による炭素-炭素二重結合の還元が注目され、クロム酸や塩化クロムを用いてマレイン酸やフマル酸のスクシン酸への還元が報告されている。また、Mojèらは硫酸クロムを用いるとマレイン酸ジエチルやフマル酸ジエチルがスクシン酸ジエチルに還元されることを報告しており、彼らは低原子価の金属の二重結合の均一系還元のエレクトロンの移動の機構を詳細に研究している。<sup>34)</sup>



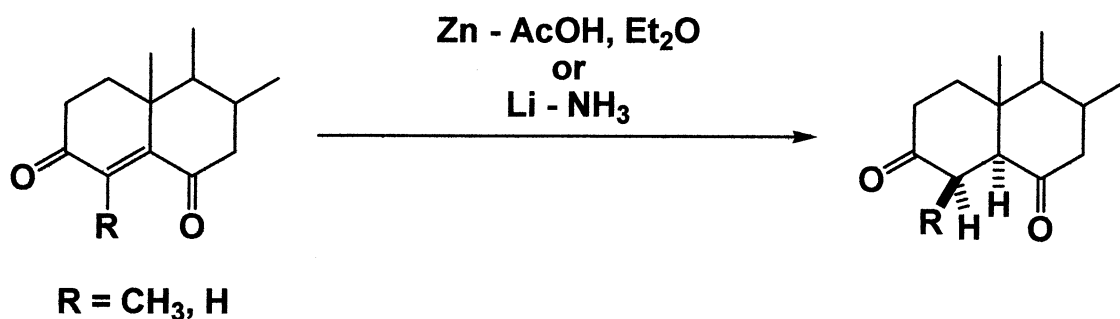
1974年に McMurryらは三塩化チタンを一電子還元剤として用いるエンジカルボニル化合物の還元を報告している。この還元反応ではケトエステルやジケトンでは良好に進行し、ジカルボン酸では中程度の収率であったが、ジエステルでは反応は進行しなかった。<sup>35)</sup>



同様に 1987 年に Wong らは低原子価のチタンを用いるエンジカルボニル化合物の還元を報告している。McMurry らの報告した還元ではジエステルでは反応が全く進行しなかったことに対し、四塩化チタン、水素化アルミニウムリチウム、トリエチルアミンを用いることでジエステルの二重結合の選択的還元が進行している。<sup>36)</sup>しかし、この反応ではトリエチルアミンの微妙な当量の調節が必要であり、基質はジエステルに限られており、かつジエステルの還元は中程度の収率となっている。

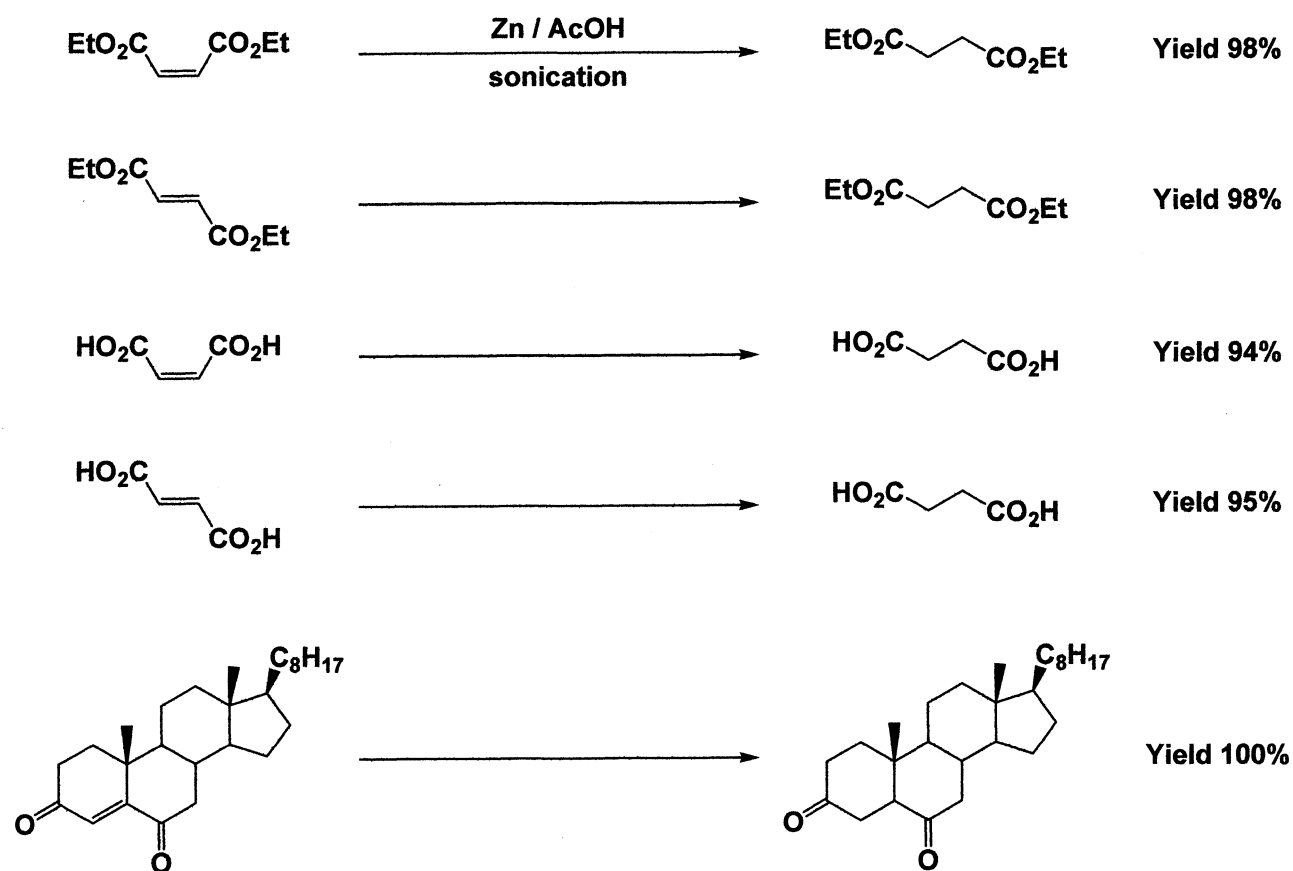


1967年、Pradhanらは亜鉛粉末 - 酢酸またはリチウム - 液体アンモニアを用いるコレステレン誘導体のエンジオンの二重結合の官能基及び立体選択的還元を報告している。<sup>37)</sup> 著者らは、リチウム - 液体アンモニアを用いる方法は亜鉛粉末 - 酢酸を用いる方法よりも安価で有用であると述べている。



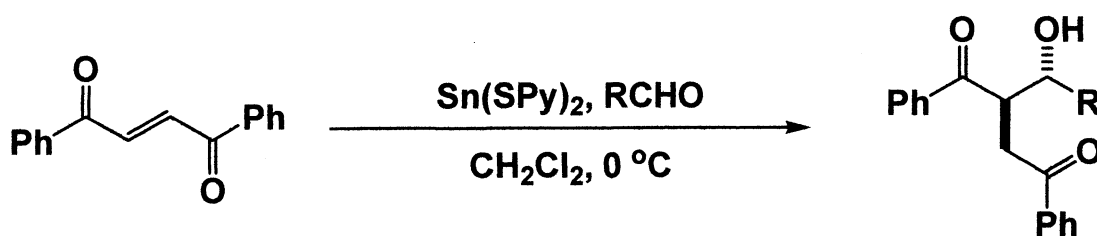
1991年にMarchandらは亜鉛粉末と酢酸を用い、さらに超音波によって促進される $\alpha, \beta$ -不飽和 $\gamma$ -ジカルボニル化合物の炭素 - 炭素二重結合の選択的還元を報告している。<sup>38)</sup> この反応では超音波を用いることでこれまでになく進行しなかったジエステルの還元が良好な収

率で進行するようになっただけでなく、ジエステル、ジカルボン酸、ジケトンの二重結合の立体に関係なくほぼ定量的に反応が進行しており、基質の適応範囲が広い。また、著者らは用いている試薬が安価で入手容易であることや簡便な実験操作が有用であることを述べている。



これまでは  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジカルボニル化合物の二重結合の選択的還元反応を見てきたが、この還元反応を利用した炭素-炭素結合形成反応を報告している例は我々の知る限り一例しか報告されていない。

1985 年に向山らはスズを還元剤として用いて  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジカルボニル化合物から還元的にビスエノラートを調製し、このエノラートに対してアルデヒドを作用させることでアルドール反応が位置及び立体選択的に進行することを報告している。<sup>39)</sup>



Entry	R	Yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	92	81 : 19
2	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	65	90 : 10
3	Ph	65	15 : 85
4	2-furyl	92	28 : 72

しかし、還元剤であるビスピリジンチオレートスズは 1,1-ジメチルスタノセンと 2-メルカプトピリジンから系内調製しなければならず、この際に副生するメチルシクロペンタジエンを除去しないと出発物質である 1,2-ジベンゾイルエチレンとの Diels-Alder 反応を起こしてしまい、望みの反応を著しく阻害してしまうという問題点があった。このような簡便でない実験操作は有機合成上魅力に欠けてしまう。

以上述べてきたように  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジカルボニル化合物から還元的に調製したビスエノラートを利用した炭素-炭素結合形成反応は今なお研究の余地を残しており、またこれまでに述べてきたように用いられる還元剤が低原子価の金属や溶解性の金属などに限られており、高原子価の金属を用いて還元している例はない。さらにこの還元反応の際にビスエノラートを調製し、求電子剤と反応させている例はアルデヒドに対しての一例しかない。そこで四ヨウ化チタンによる  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元的エノラート形成とそれに続く求電子剤との反応について研究を行った。この反応の詳細は次節で述べる。

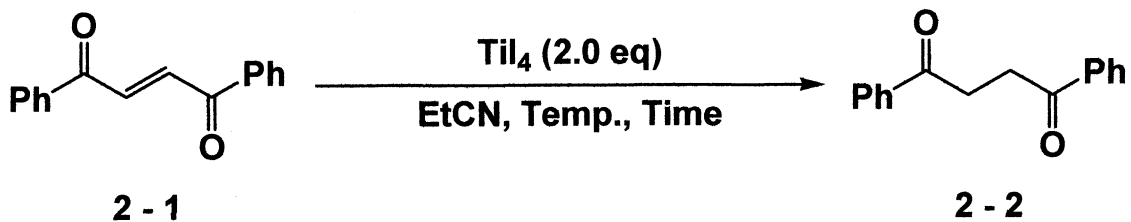


## 第二節 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

前節でも述べたように  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジカルボニル化合物の二重結合の選択的還元反応とその際に生じるビスエノラートと求電子剤との反応は有機合成上有用であり、より簡便で効率的な還元方法が望まれている。

そこで(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1**を基質として用いて還元反応の検討を行った。(Table 2-1)

Table 2-1 (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1**の還元反応の検討(1)



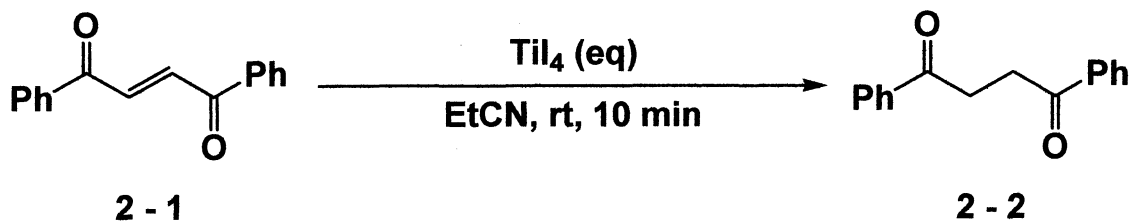
Entry	Temp.	Time	Yield (%)
1	-78 °C	10 min	79
2	0 °C	10 min	67
3	rt	10 min	80
4	rt	15 h	45

出発物質 **2-1** に対し、四ヨウ化チタンを 2.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中 -78°C で 10 分反応させたところ、目的の還元体 **2-2** が収率 79% で得られた。(Entry 1) 反応温度を 0°C に変え、同様に反応を行ったところ、収率は 67% と低下した。(Entry 2) さらに、反応温度を室

温に変えると、収率は 80%とわずかに向上した。(Entry 3)反応温度を室温で反応時間を 15 時間と延ばすと反応は複雑になり、収率は 41%と低下した。(Entry 4)

次に Table 2-1 の Entry 3 の条件に対し、さらなる収率の向上を目指し、用いる四ヨウ化チタンの当量を検討した。(Table 2-2)

Table 2-2 (E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応の検討(2)

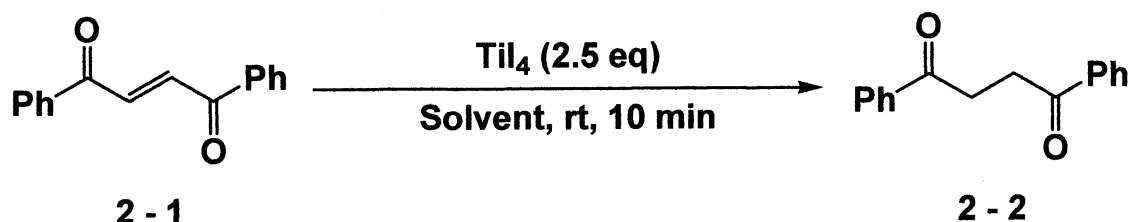


Entry	TiI <sub>4</sub> (eq)	Yield (%)
1	1.0	72
2	2.0	80
3	2.5	87
4	3.0	91

出発物質 2-1 に対し、四ヨウ化チタンを 1.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中室温で 10 分反応させたところ、目的の還元体 2-2 が収率 72%で得られた。(Entry 1)次に四ヨウ化チタンを 2.5 当量に変え、同様に反応を行ったところ、収率は 87%に向上した。(Entry 3) また四ヨウ化チタンを 3.0 当量に変え、同様に反応を行ったが、収率は 91%とわずかに向上しただけだった。(Entry 4)

そこで用いる四ヨウ化チタンの当量と収率を考慮し、Table 2-2 の Entry 3 の条件に対し、さらなる収率の向上を目指し溶媒を検討した。

(Table 2-3)

Table 2-3 (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応の検討(3)

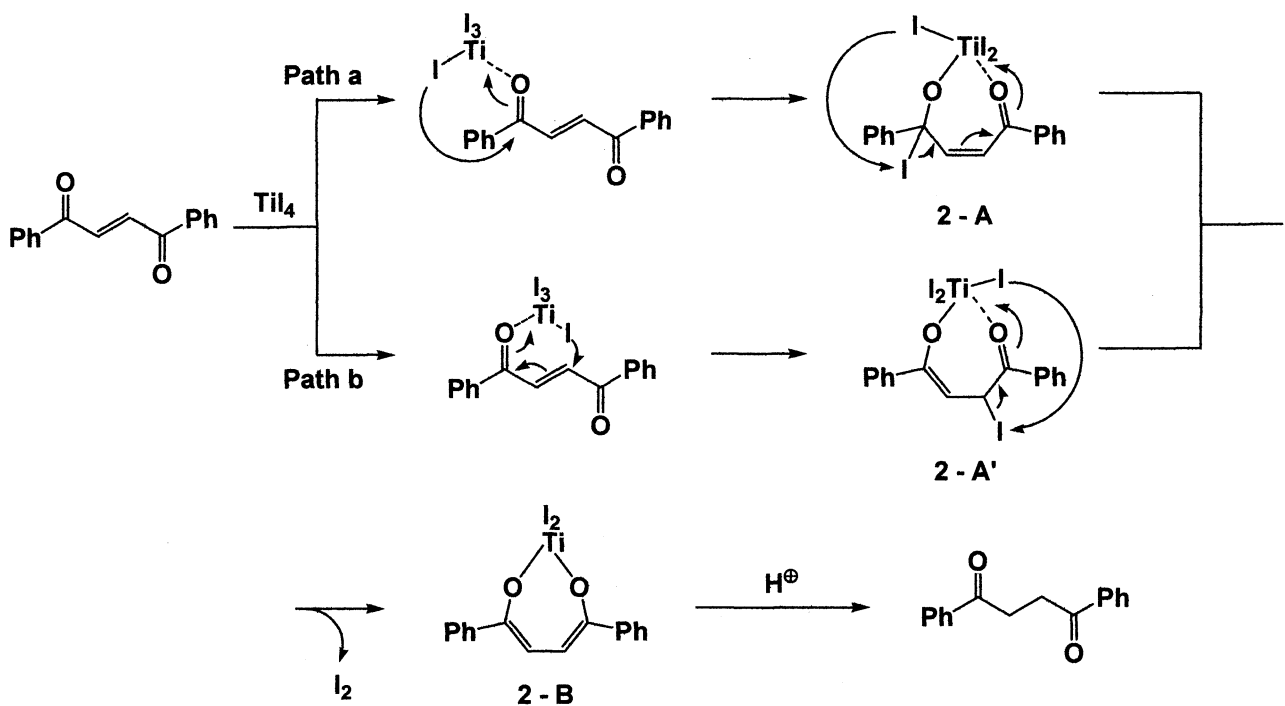
Entry	Solvent	Yield (%)	S.M. recovery (%)
1	EtCN	87	0
2	toluene	6	21
3	THF	68	0
4	ClCH <sub>2</sub> CN	86	0

これまで溶媒としてプロピオニトリルで検討してきたが、溶媒をトルエンに変え、同様に反応を行ったところ、系内は複雑になり目的の還元体 2-2 はわずか収率 6%しか得られなかった。また原料を 21%回収した。(Entry 2)溶媒を THF に変えると反応は進行したが、プロピオニトリルほど良好な収率で得られなかった。これは THF をチタン上のヨウ化物イオンが求核攻撃してしまい、還元力が低下したのが原因と考えられる。(Entry 3)溶媒をクロロアセトニトリルに変え、同様に反応を行ったところ、プロピオニトリルと同程度の収率で還元体 2-2 が得られた。(Entry 4)

この還元反応は次のような反応機構で進行していると考えられる。(Scheme 2-1) (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレンに四ヨウ化チタンを作用させることで、カルボニル酸素に四ヨウ化チタンが配位し、チタン上

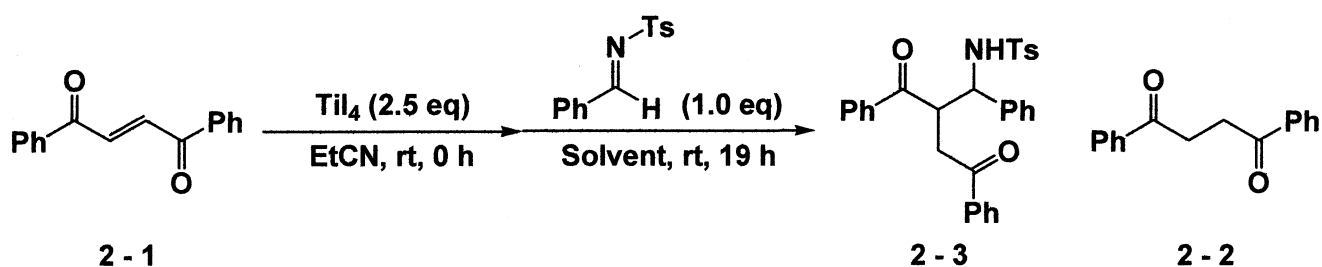
のヨウ化物イオンがカルボニル炭素を求核攻撃することで中間体 **2-A** となり、さらにチタン上のヨウ化物イオンがヨウ素を求核攻撃することでヨウ素が脱離し、電子が流れビスエノラート **2-B** を形成し、プロトン化することで還元体を得られる **Path a**、もしくはチタン上のヨウ化物イオンが 1,4-付加しヨードカルボニル化合物中間体 **2-A'** となり、さらにチタン上のヨウ化物イオンがヨウ素を求核攻撃することでヨウ素が脱離し、電子が流れビスエノラート **2-B** を形成しプロトン化することで還元体を得られる **Path b** の二つの経路が考えられるが、どちらの経路で進行しているかは分からない。また、理論的には四ヨウ化チタンは 1.0 当量で反応は進行すると考えられるが、反応を良好に進行させるため 2.5 当量と過剰に用いている。

**Scheme 2-1** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレンの還元反応の考え得る反応機構



また、クロロアセトニトリルはプロピオニトリルに比べ沸点が高く反応終了後の留去が困難であるため、Table 2-3 の Entry 1 を還元反応の最適条件とし、次にこの還元反応の際に形成されるビスエノラートと求電子剤を反応させることで炭素 - 炭素結合形成反応が進行するのではないかと考え、求電子剤としてベンズアルデヒド由来のトシルイミンを用いて付加反応を検討した。(Table 2-4)

**Table 2-4** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応の検討



Entry	Solvent	Yield of 2 - 3 (%)	Dr	Yield of 2 - 2 (%)
1	EtCN	7	100 : 0	30
2	THF	0	-	27
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7	100 : 0	39
4	toluene	11	100 : 0	0
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	12	100 : 0	43
6 <sup>a</sup>	toluene	26	100 : 0	26
7 <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	40	64 : 36	22

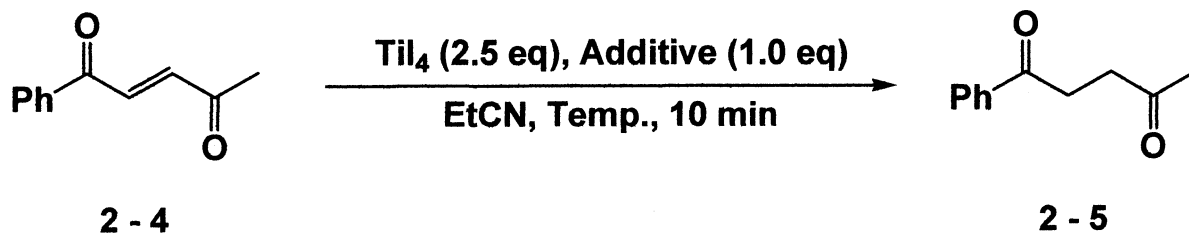
a : Reaction temperature was -78 °C ~ rt.

反応は出発物質に対し、2.5 当量の四ヨウ化チタンを用い溶媒としてプロピオニトリルを用いて還元反応を行い、さらに求電子剤として

ベンズアルデヒド由来のトシルイミンをプロピオニトリルを用いて連続的に加え室温で 19 時間反応させたところ、目的の付加体 **2-3** が収率 7% で得られた。また、還元体 **2-2** を収率 30% で得た。(Entry 1) イミンを加える際の溶媒を THF に変え同様に反応を行ったが反応は複雑になり、目的の付加体 **2-3** は得られず、還元体 **2-2** を収率 27% で得た。(Entry 2) 次に溶媒をジクロロメタンに変え同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **2-3** が収率 7% で得られた。(Entry 3) 溶媒を同じ低極性溶媒であるトルエンに変え同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **2-3** が収率 11% で得られた。(Entry 4) 次に溶媒をクロロベンゼンに変え同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **2-3** が収率 12% で得られた。(Entry 5) さらに、Entry 4 の条件に対して反応温度を  $-78^{\circ}\text{C}$  から室温まで自然昇温させると、目的の付加体 **2-3** が収率 26% で得られた。(Entry 6) 同様に溶媒としてクロロベンゼンを用いて反応温度を  $-78^{\circ}\text{C}$  から室温まで自然昇温させると、目的の付加体 **2-3** が収率 40%、ジアステレオ選択性 64:36 で得られた。(Entry 7)

次に基質の適用範囲を知るために (*E*)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン **2-4** に変え還元反応の検討を行った。(Table 2-5)

**Table 2-5** (*E*)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン **2-4** の還元反応の検討

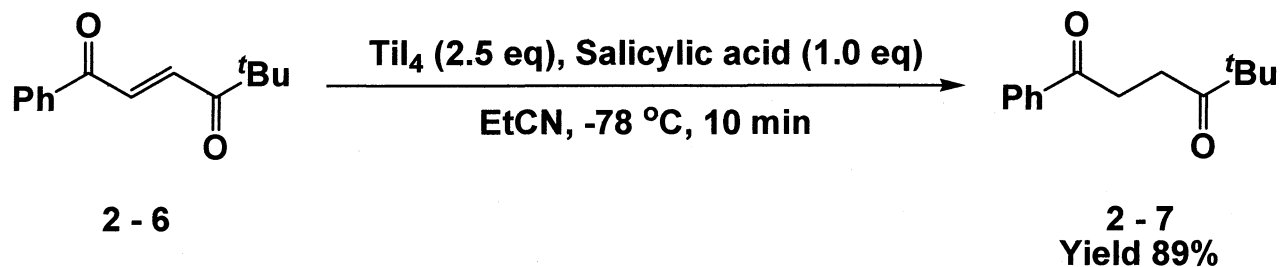


Entry	Additive	Temp.	Yield (%)
1	none	rt	60
2	Salicylic acid	rt	45
3	none	-78 °C	68
4	Salicylic acid	-78 °C	78

(*E*)-1,4-ジベンゾイルエチレン **2-1** の還元反応の最適条件で反応を行ったところ、目的の還元体 **2-5** を収率 60% で得た。(Entry 1)次に添加剤としてサリチル酸を用いて反応を行ったが、収率は低下した。(Entry 2)そこで副反応を抑えるために反応温度を -78 °C と低温で反応を行ったところ、収率は 68% と向上した。(Entry 3)さらに添加剤としてサリチル酸を用いて -78 °C と低温で反応を行ったところ、収率は 78% とさらに向上した。(Entry 4)

次に **Table 2-5** の **Entry 4** の条件を用いて、(*E*)-5,5-ジメチル-1-フェニルヘキサ-2-エン-1,4-ジオン **2-6** を基質として還元反応の検討を行った。(Eq 2-1)

**Eq 2-1** (*E*)-5,5-ジメチル-1-フェニルヘキサ-2-エン-1,4-ジオン **2-6** の還元反応の検討



基質に対し四ヨウ化チタンを 2.5 当量、サリチル酸を 1.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中、 $-78^\circ\text{C}$  で 10 分間反応させたところ目的の還元体 **2-7** を収率 89% で得られた。

以上述べてきたように四ヨウ化チタンにより促進される  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の炭素-炭素二重結合の選択的還元が良好に進行し、さらにその際に生じるエノラートを用いたイミンとの還元的 Mannich 型反応が進行することを明らかにした。

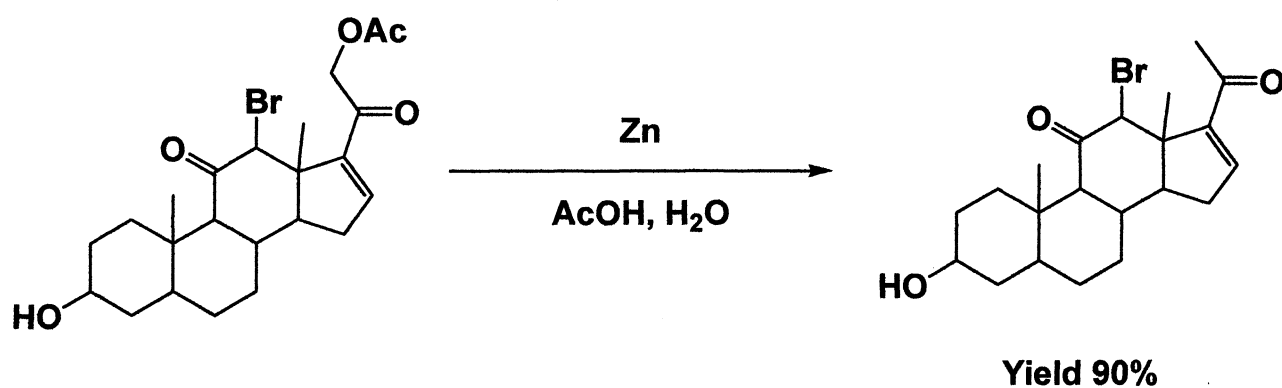


### 第三章 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

#### 第一節 従来の $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元反応

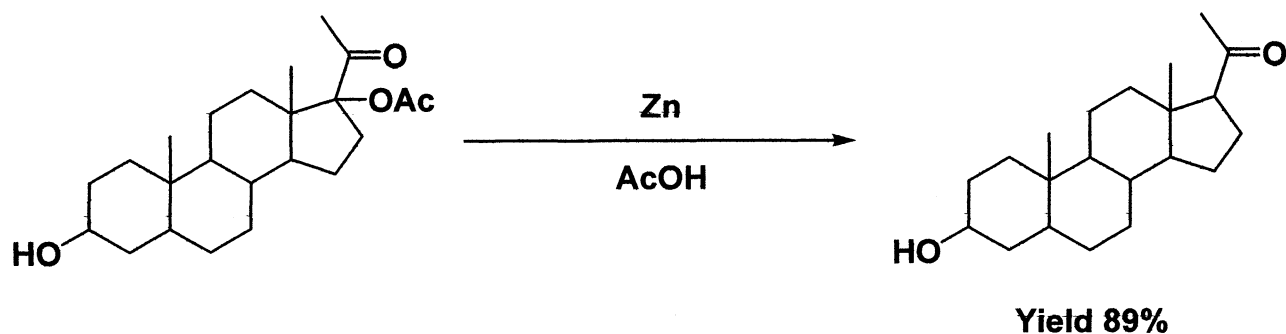
第一章第二節で述べたように  $\alpha$ -ハロケトンから還元的にエノラートを調製する方法は数多く報告されている。しかし、 $\alpha$ -ハロケトンの不安定さなどの問題がある。そこで一般的に比較的安定な  $\alpha$ -アルコキシケトンの脱アルコキシ化を伴う還元反応は有機合成上有用である。しかし、その報告例は多くない。また、この還元反応で生成するエノラートを用いた炭素-炭素結合形成反応は極めて少ない。これまでに報告されている還元反応やそれに続く炭素-炭素結合形成反応を見ていくことにする。

1951年に Mason らは亜鉛を用いて酢酸/水混合溶媒中、ステロイド骨格を有する  $3\alpha$ -ヒドロキシ-21-アセトキシ-11,20-ジケト- $12\alpha$ -ブromo- $\Delta^{16}$ -プレグネンのカルボニルの  $\alpha$  位のアセトキシ基を還元的に除去できることを報告している。<sup>40)</sup>

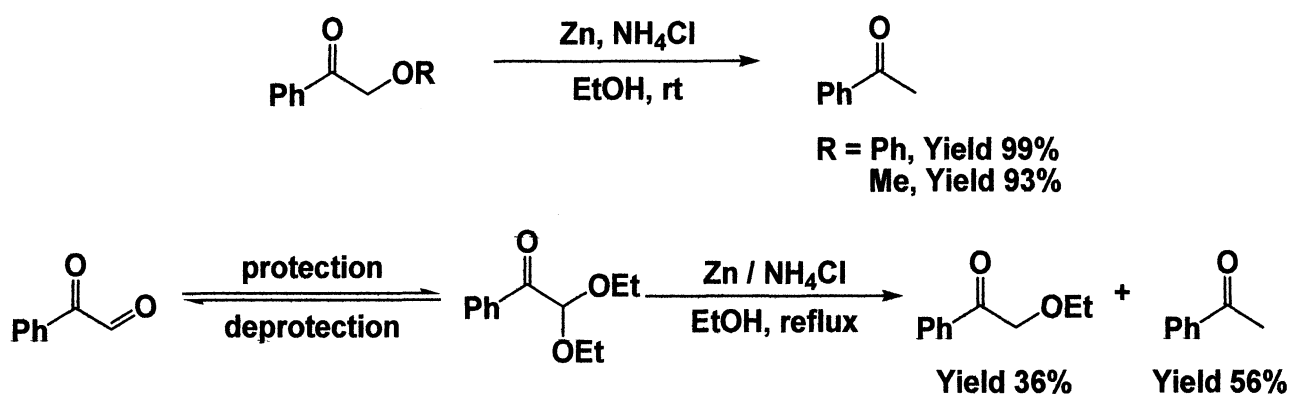


また、1957年に Rosenfeld も亜鉛を用いて、ステロイド骨格を有する  $3\beta,17\alpha$ -ジアセトキシアロプレグナン-20-オンのカルボニルの  $\alpha$

位のアセトキシ基を還元的に除去できることを報告している。<sup>41)</sup>

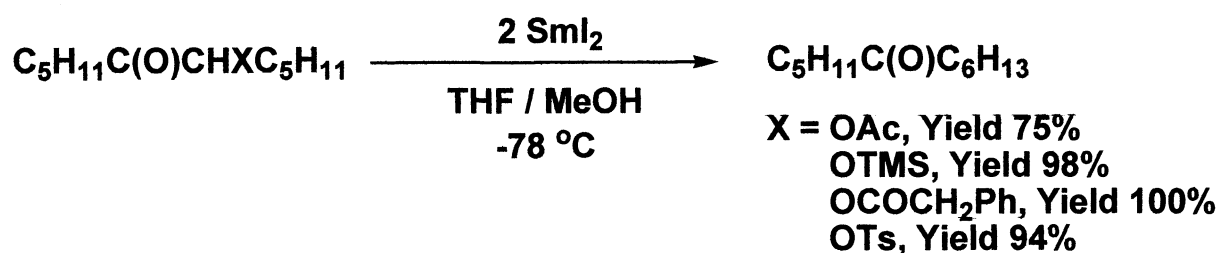


また、Chen らは 2007 年にアリールアシロイン *O*-アルキル、*O*-フェニル誘導体の亜鉛を用いるケトンへの変換を報告している。また、フェニルグリオキサール等価体である  $\alpha, \alpha$ -ジエトキシアセトフェノンを用いても同様に還元反応が進行することを見出しているが、アセトフェノンと  $\alpha$ -エトキシアセトフェノンの混合物になっている。<sup>42)</sup>

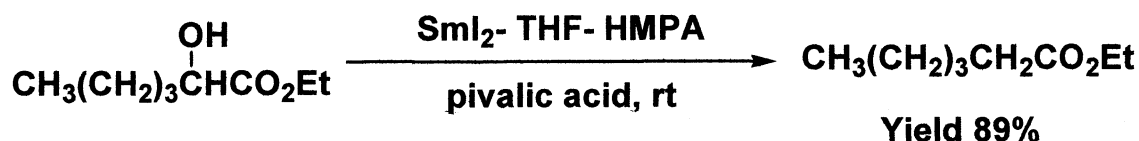


また、亜鉛以外にもサマリウムを還元剤として用いる例も報告されている。

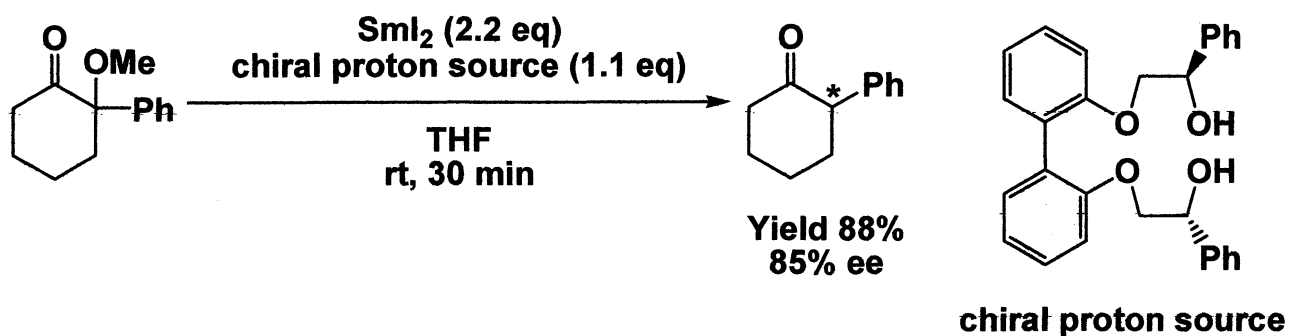
1986 年に Molander らは  $\alpha$  位に様々なアルコキシ基を有するケトンに対し、二ヨウ化サマリウムを作用させることでアルコキシ基の脱離を伴う還元反応を報告している。<sup>43)</sup>



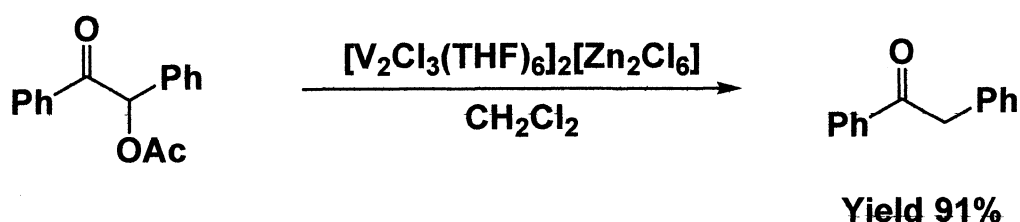
ニヨウ化サマリウムを用いた還元反応では、アセトキシ基やメトキシ基などの脱離基が必要であったが、1989年に山口らは HMPA およびプロトン源を存在させることでヒドロキシエステルのデヒドロキシ化を報告しており、 $\alpha$ 位のデオキシ化反応に一般的に用いることに成功している。<sup>44)</sup>



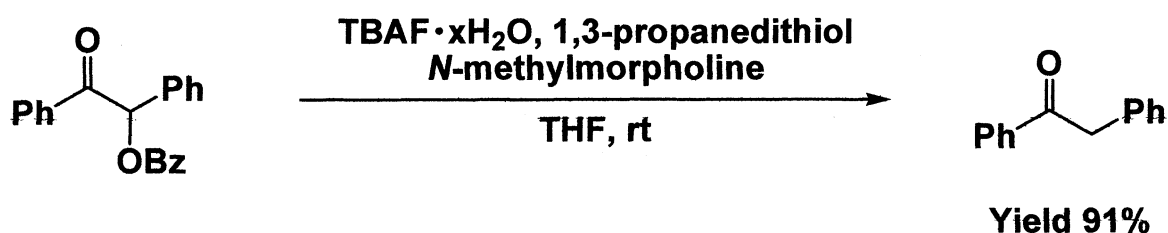
また、1998年に三上らはキラルなプロトン源を導入することによりニヨウ化サマリウムを用いたエナンチオ選択的還元反応を報告している。<sup>45)</sup>



これまでに二ヨウ化サマリウムや亜鉛を用いた例を挙げてきたが、この他にも 1992 年に鳥居らは二価のバナジウムを用いてもこのタイプの還元反応を行えることを報告している。<sup>46)</sup>二価のバナジウムはアルデヒドのピナコールカップリングに用いられるほどの還元力を持ち、この還元力を生かし、アシロイン誘導体の  $\alpha$ -ヒドロキシ基を除去できることを報告している。



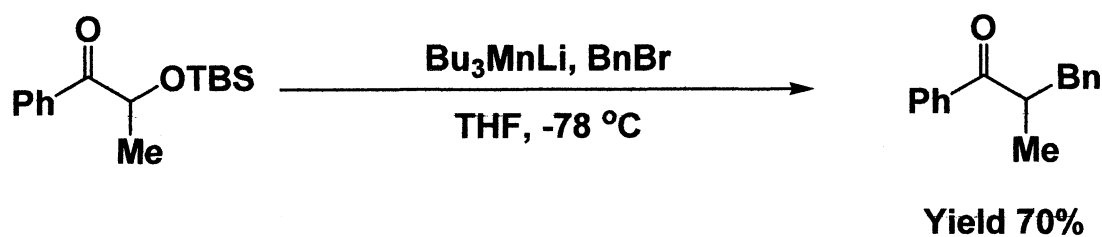
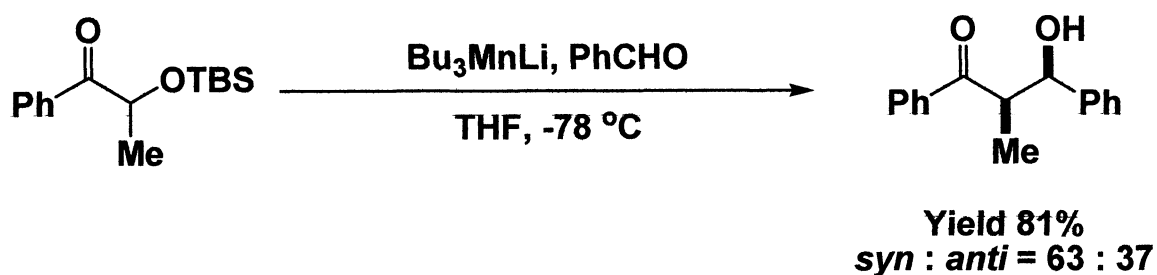
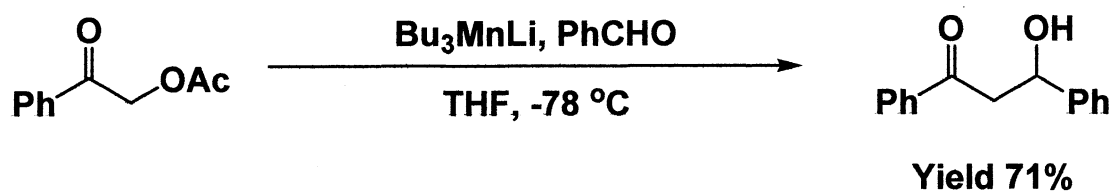
また、これまでに挙げてきた例は金属を用いたものばかりであったが、金属を用いない条件でも脱アルコキシ化を行うことができる。1995 年に植木らは TBAF 水和物-チオール系を用いたアシロイン *O*-アシル誘導体のケトンへの変換を報告している。<sup>47)</sup>



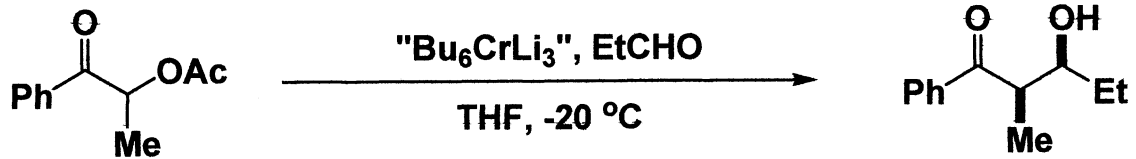
この節の初めに述べたように  $\alpha$ -アルコキシケトンの還元的エノラート形成とそれに続く求電子剤との炭素-炭素結合形成反応の例は極めて少ない。

1997 年に細見らはマンガンのアート錯体を還元剤として用いて  $\alpha$ -

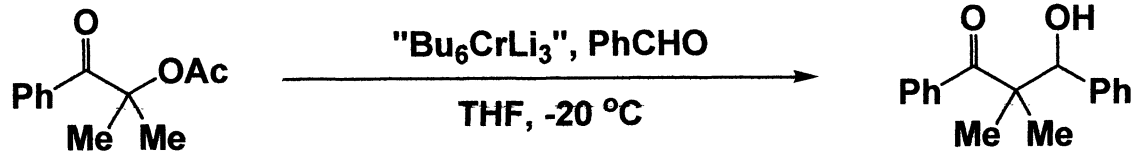
アセトキシおよびシロキシケトンから還元的にエノラートを調製し、このマンガンエノラートとアルデヒドやアルキルハライドといった求電子剤との反応が良好に進行することを報告している。<sup>48)</sup>



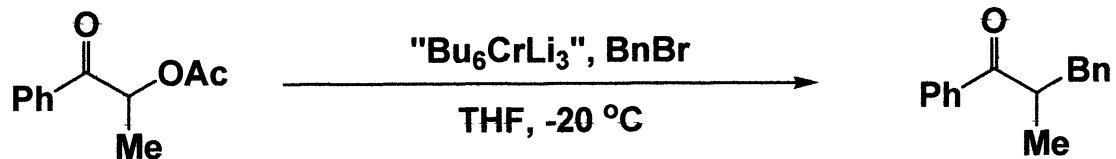
さらに、細見らは 2001 年にクロムのアート錯体を用いて  $\alpha$ -アセトキシケトンから還元的にエノラートを調製し、このクロムエノラートと求電子剤との付加反応を報告している。<sup>49)</sup>



Yield 82%  
*syn* : *anti* = 75 : 25

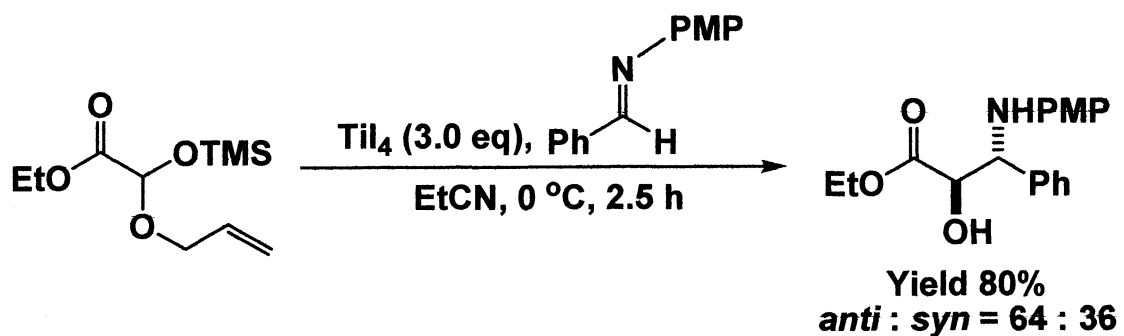


Yield 85%

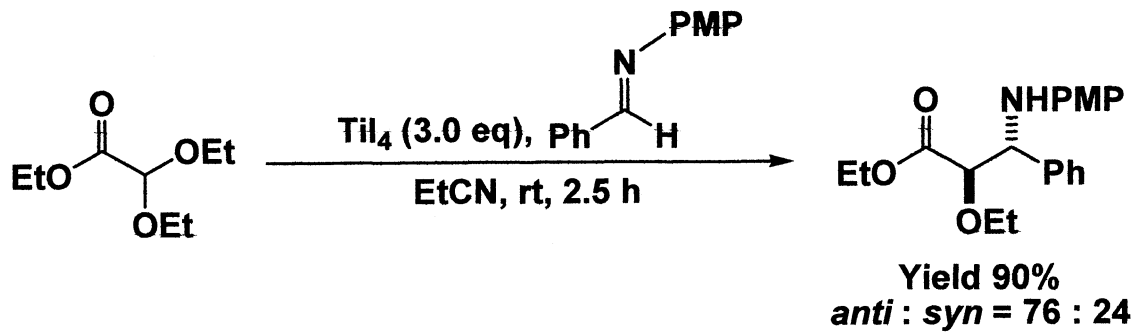


Yield 68%

一方、我々の研究室ではグリオキシル酸エステル由来の  $\alpha$ -アリルオキシ- $\alpha$ -トリメチルシロキシ酢酸エチル、ジエチルアセタールに四ヨウ化チタンを作用させることにより還元的にエノラートを形成し、さらにイミンと反応させることにより高収率で  $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ヒドロキシエステルを得ている。<sup>50)</sup>

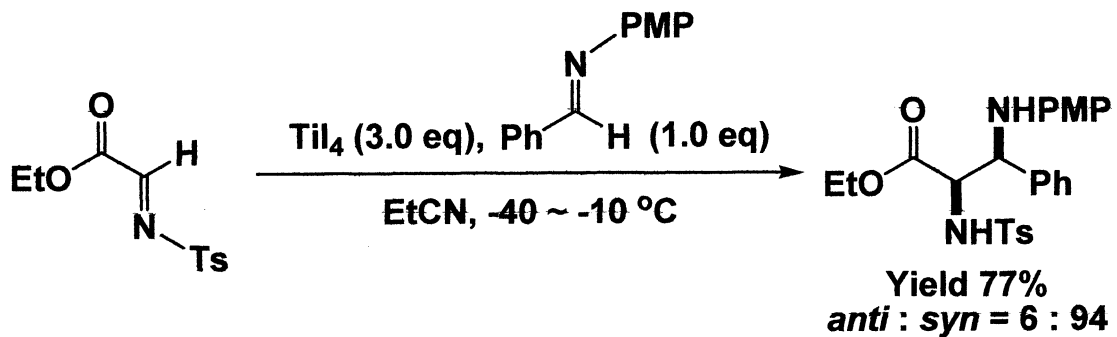


Yield 80%  
*anti* : *syn* = 64 : 36



さらに、グリオキシル酸エステル由来の *p*-トシルイミンに四ヨウ化チタンを作用させることにより還元的にエノラートを形成し、ベンズアルデヒド由来の *p*-アニシルイミンと反応させることにより高収率、高ジアステレオ選択的に 1,2-ジアミンが得られることを報告している。

31)



この反応は官能基選択性および立体選択性ともに良好な反応であり、1,2-ジアミンの新しい合成法として期待できる。

以上述べたように、 $\alpha$ -アルコキシケトンの脱アルコキシ化を伴う還元反応は有機合成上有用であるにも関わらず、あまり報告されていない。また用いられる還元剤は二ヨウ化サマリウムや亜鉛などに限られており、より簡便で効率的に反応を行える還元剤が求められている。また還元的に調製したエノラートに対する求電子剤との付加反応の例は極めて少ない。そこで、四ヨウ化チタンによる  $\alpha$ -アルコキシケトン

誘導体の還元的エノラート形成と求電子剤との反応について研究を行った。この反応の詳細については次節で述べる。



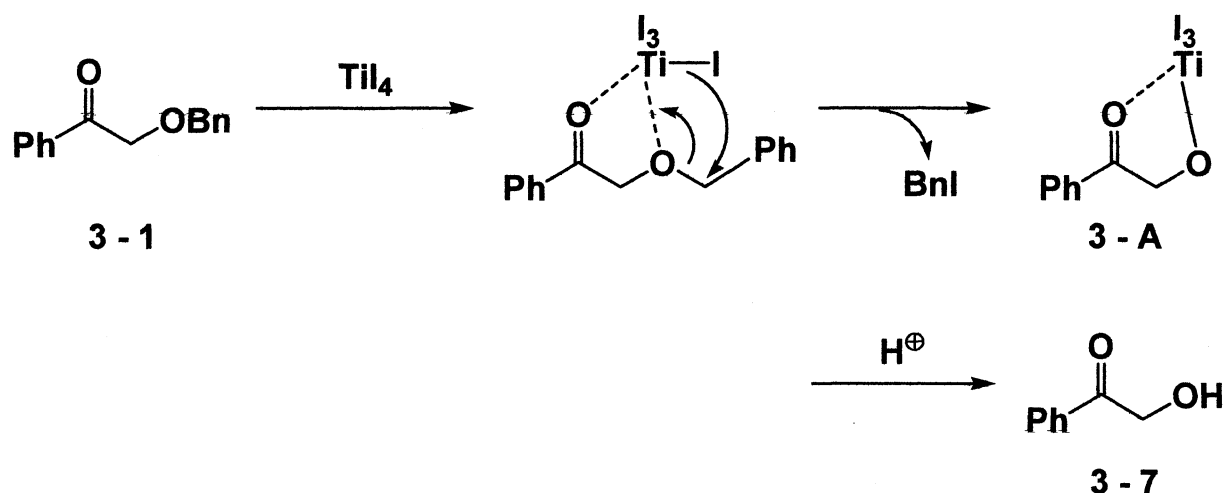
## 第二節 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

前節でも述べたように  $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元反応は有機合成上有用であり、より簡便で効率的な方法が望まれている。また、本研究室ではグリオキシル酸エステル由来のジエチルアセタール、 $\alpha$ -アシルオキシ- $\alpha$ -トリメチルシロキシ酢酸エチルに四ヨウ化チタンを作用させることにより還元的にエノラートを形成し、さらにイミンと反応させることにより高収率で  $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ヒドロキシエステルを得ている。この知見を活かし、 $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元反応と求電子剤との反応の検討を行った。

まず初めに様々な  $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体 **3-1**~**3-6** を基質として用いて還元反応を行った。(Table 3-1)反応は各基質に対し、四ヨウ化チタンを 2.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中、各反応温度、各反応時間で行った。



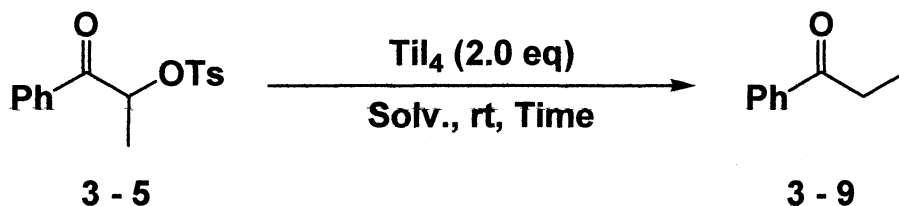
**Scheme 3-1**  $\alpha$ -ベンジルオキシアセトフェノンの脱ベンジル化の考え得る反応機構



この結果から、ベンジルオキシ基では脱離能が足りないのではないかと考え、さらに脱離能の高い基質に変え検討を行った。その結果置換基  $R^1$  がアセチル基(3-2)やベンゾイル基(3-3)の場合、目的の還元体である *p*-メチルアセトフェノン 3-8 が収率 74%で得られた。(Entries 2,3)また、さらに脱離能の高いトシラートを基質(3-4)とし、 $\alpha$ 位に置換基のない場合( $R^2=\text{H}$ )で同様に反応を行ったところ、自己縮合が進行してしまい収率が低下してしまった。(Entry 4)しかし、 $\alpha$ 位にメチル基を導入すると( $R^2=\text{Me}$ 、3-5)、立体的にかさ高くなり、エノラートが安定化されたため目的の還元体であるプロピオフェノン 3-9 が収率 85%で得られた。(Entry 5)同様にメシラート(3-6)でも収率 80%で得られた。(Entry 6)

次に、最も結果の良かった Table 3-1 の Entry 5 の基質 3-5 に固定し更なる収率の向上を目指し還元反応を検討した。(Table 3-2)

**Table 3-2**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** を用いた還元反応の検討



Entry	Solv.	Time (h)	Yield (%)	S.M. recovery (%)
1	EtCN	16	85	12
2	ClCH <sub>2</sub> CN	2	35	0
3 <sup>a</sup>	ClCH <sub>2</sub> CN	1	70	0
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	17	0
5	THF	20	65	34
6	toluene	7	75	0

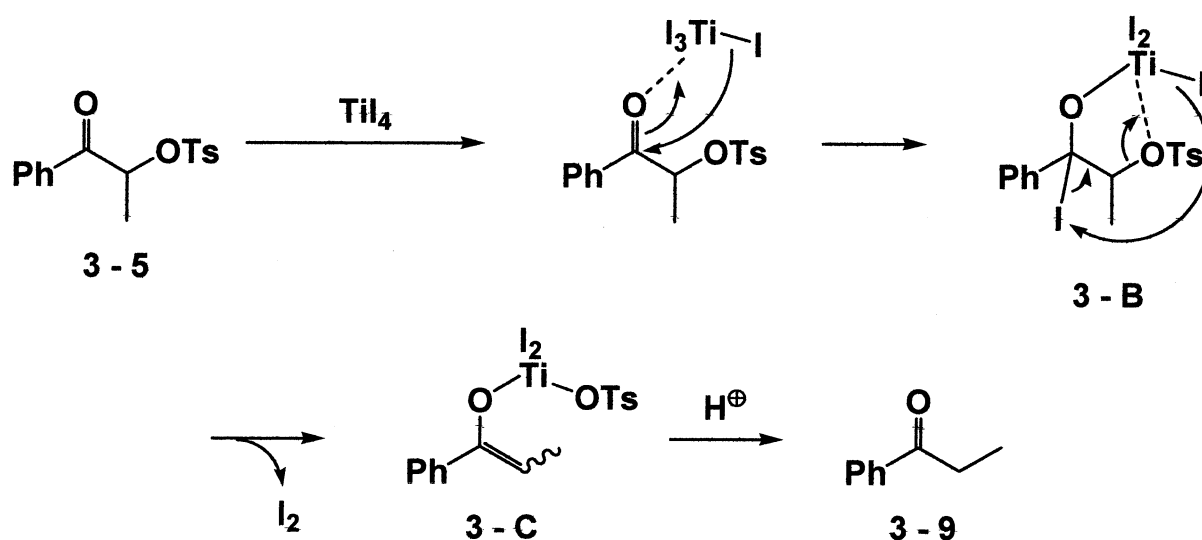
a : Salicylic acid (1.0 eq) was used as additive.

溶媒としてクロロアセトニトリルを用いて反応を行ったとき、2 時間を出発物質は消費されたが系内は複雑になり収率が低下した。(Entry 2) また、添加剤としてサリチル酸を 1 当量用いると 1 時間を出発物質は消費され、収率 70% で目的の還元体 **3-9** が得られた。(Entry 3) 溶媒をジクロロメタンに変えて反応を行ったとき、系内は複雑になり収率は低下した。(Entry 4) 溶媒を THF に変えて反応を行ったとき、収率 65% で目的の還元体 **3-9** が得られたが、20 時間反応させても出発物質は完全には消費されなかった。(Entry 5) 溶媒をトルエンに変えて反応を行ったとき、収率 75% で目的の還元体 **3-9** が得られた。(Entry 6)

この還元反応は次のような反応機構で進行していると考えられる。(Scheme 3-2) トシルオキシケトン **3-5** に四ヨウ化チタンが配位し、チ

タン上のヨウ化物イオンがカルボニル基に攻撃し中間体 **3-B** となる。さらにチタン上のヨウ化物イオンがヨウ素に求核攻撃することでヨウ素が発生し、電子が流れトシルオキシ基が脱離しエノラート **3-C** が形成される。最後にプロトン化することで還元体 **3-9** が得られる。また、理論的には四ヨウ化チタンは 1.0 当量で反応は進行すると考えられるが、反応を良好に進行させるため 2.0 当量と過剰に用いている。

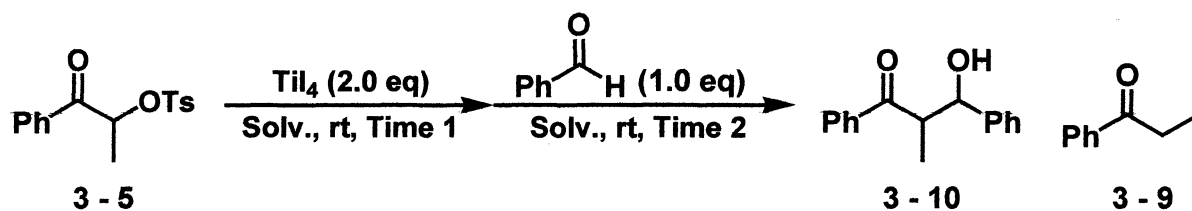
**Scheme 3-2**



次に炭素 - 炭素結合形成を目指し、良好に還元が進行したニトリル系とトルエンを溶媒に用いて、系内で調製されたエノラートに対し求電子剤としてベンズアルデヒドを作用させ付加反応を検討した。

(Table 3-3)

**Table 3-3**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(1)



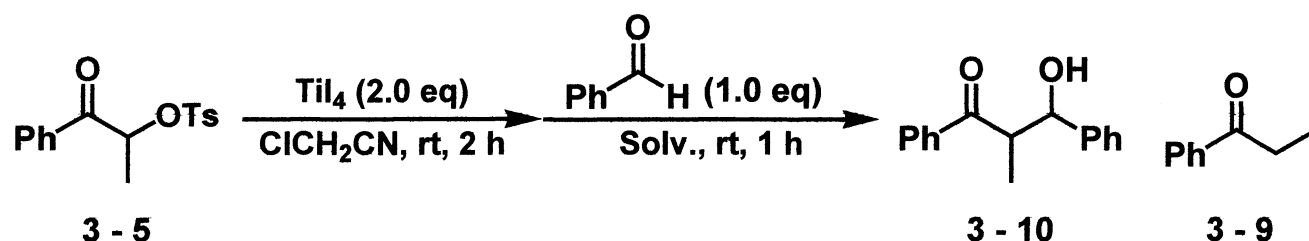
Entry	Solv.	Time 1 (h)	Time 2 (h)	Yield of 3-10 (%)	syn : anti	Yield of 3-9 (%)
1	EtCN	6	14	0	-	54
2	ClCH <sub>2</sub> CN	2	1	50	82 : 18	15
3	ClCH <sub>2</sub> CN	2	11	45	78 : 22	39
4	toluene	2	15	4	1 : >99	32

反応は基質に対し四ヨウ化チタンを 2.0 当量用い、各溶媒を用いて還元反応を行った後、同じ溶媒を用いてベンズアルデヒド 1.0 当量を加えて付加反応を行った。プロピオニトリルを溶媒として反応を行ったところ、反応は複雑になり目的の付加体 **3-10** は得られず、還元体 **3-9** が収率 54% で得られた。(Entry 1) 次に、溶媒をクロロアセトニトリルに変えて同様に反応を行ったところ反応は速やかに進行し、目的の付加体 **3-10** は収率 50% で得られ、還元体 **3-9** が収率 15% で得られた。(Entry 2) そこで、アルデヒドを加えた後の反応時間を 11 時間に延ばして反応を行ったが、目的の付加体 **3-10** を収率 45% とわずかに収率は低下し、還元体 **3-9** が収率 39% で得られた。(Entry 3) 溶媒をトルエンに変えて同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **3-10** はわずかに収率 4% で得られ、還元体 **3-9** が収率 32% で得られた。(Entry 4)

次に Table 3-3 の Entry 2 の条件に対し、還元に適した溶媒が付加反応にも適しているのかどうか確かめるため、また更なる収率、ジアステレオ選択性の向上を目指し、ベンズアルデヒドを加える際の溶媒を

検討した。(Table 3-4)

**Table 3-4**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(2)



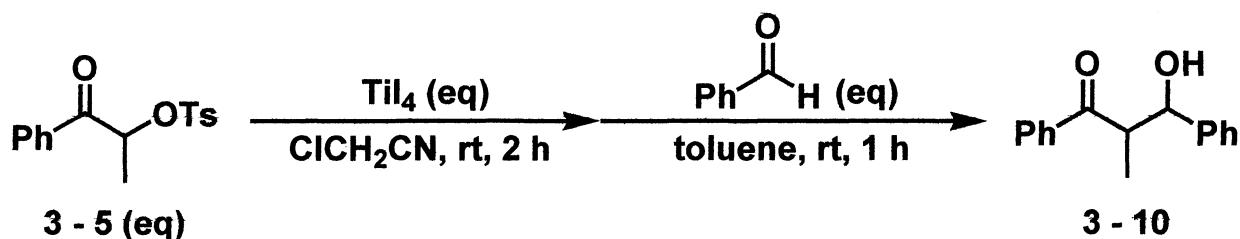
Entry	Solv.	Yield of 3-10 (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Yield of 3-9 (%)
1	ClCH <sub>2</sub> CN	50	82 : 18	15
2	EtCN	29	54 : 46	29
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	57	88 : 12	-
4	THF	8	97 : 3	48
5	dioxane	43	86 : 14	-
6	toluene	59	89 : 11	6

反応は四ヨウ化チタンを 2.0 当量用いてクロロアセトニトリル溶媒中室温で 2 時間反応させ還元反応を行った後、各溶媒を用いてベンズアルデヒドを加えて付加反応を行った。クロロアセトニトリルを溶媒として反応を行ったところ、目的の付加体 **3-10** は収率 50%で得られ、還元体 **3-9** が収率 15%で得られた。(Entry 1) 次に、同じニトリル溶媒であるプロピオニトリルに変えて同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **3-10** は収率 29%と低下し、還元体 **3-9** が収率 29%で得られた。(Entry 2) 次に、ジクロロメタンに変えて同様に反応を行ったところ、収率は 57%に向上した。(Entry 3) 次に溶媒を THF に変えて同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **3-10** はわずか収率 8%で得られ、還

元体 **3-9** が収率 48% で得られた。(Entry 4) 次に溶媒をジオキサンに変えて同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **3-10** は収率 43% で得られた。(Entry 5) ジクロロメタンと同じ低極性溶媒のトルエンに変えて同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **3-10** は最も良い収率 59%、ジアステレオマー選択性 89:11 で得られ、還元体 **3-9** が収率 6% で得られた。(Entry 6)

そこで最も結果の良かった Table 3-4 の Entry 6 の条件に対し、更なる収率及びジアステレオ選択性の向上を目指し、ケトンとアルデヒドの当量関係を検討した。(Table 3-5)

**Table 3-5**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(3)



Entry	3-5 (eq)	TiI <sub>4</sub> (eq)	Aldehyde (eq)	Yield of 3-10 (%)	syn : anti
1	1.5	3.0	1.0	85	73 : 27
2	2.0	4.0	1.0	91	63 : 37
3	1.0	2.0	1.5	66	80 : 20
4	1.0	2.0	2.0	67	81 : 19

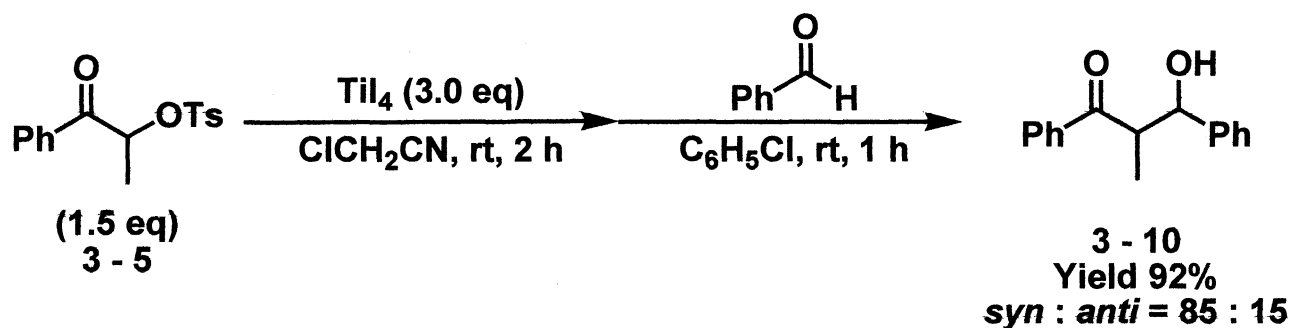
アルデヒドに対し出発物質を 1.5 当量と過剰にすることでエノラートを過剰に形成し付加反応が効率良く進行するのではないかと考え反応を行ったところ、収率は 85% と向上したが、ジアステレオ選択性は低下した。(Entry 1) さらに出発物質を 2.0 当量に増やしたところ、収



率がわずかに向上したが、ジアステレオ選択性はさらに低下した。  
**(Entry 2)** 逆に出発物質に対しアルデヒドを 1.5 当量と過剰に加えることでエノラートが求核攻撃しやすくなるのではないかと考え反応を行ったが、収率は 66%とわずかに向上しただけで、ジアステレオ選択性は低下した。**(Entry 3)** さらにアルデヒドを 2.0 当量に増やしたが、1.5 当量の場合とほとんど変わらない結果となった。**(Entry 4)**

そこで、**Table 3-5** の **Entry 1** の条件に対し、収率及びジアステレオ選択性が改善できないかと考え、アルデヒドを加える際の溶媒として、極性のあるクロロベンゼンを用いて同様に反応を行った。**(Eq 3-1)**

**Eq 3-1**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(4)

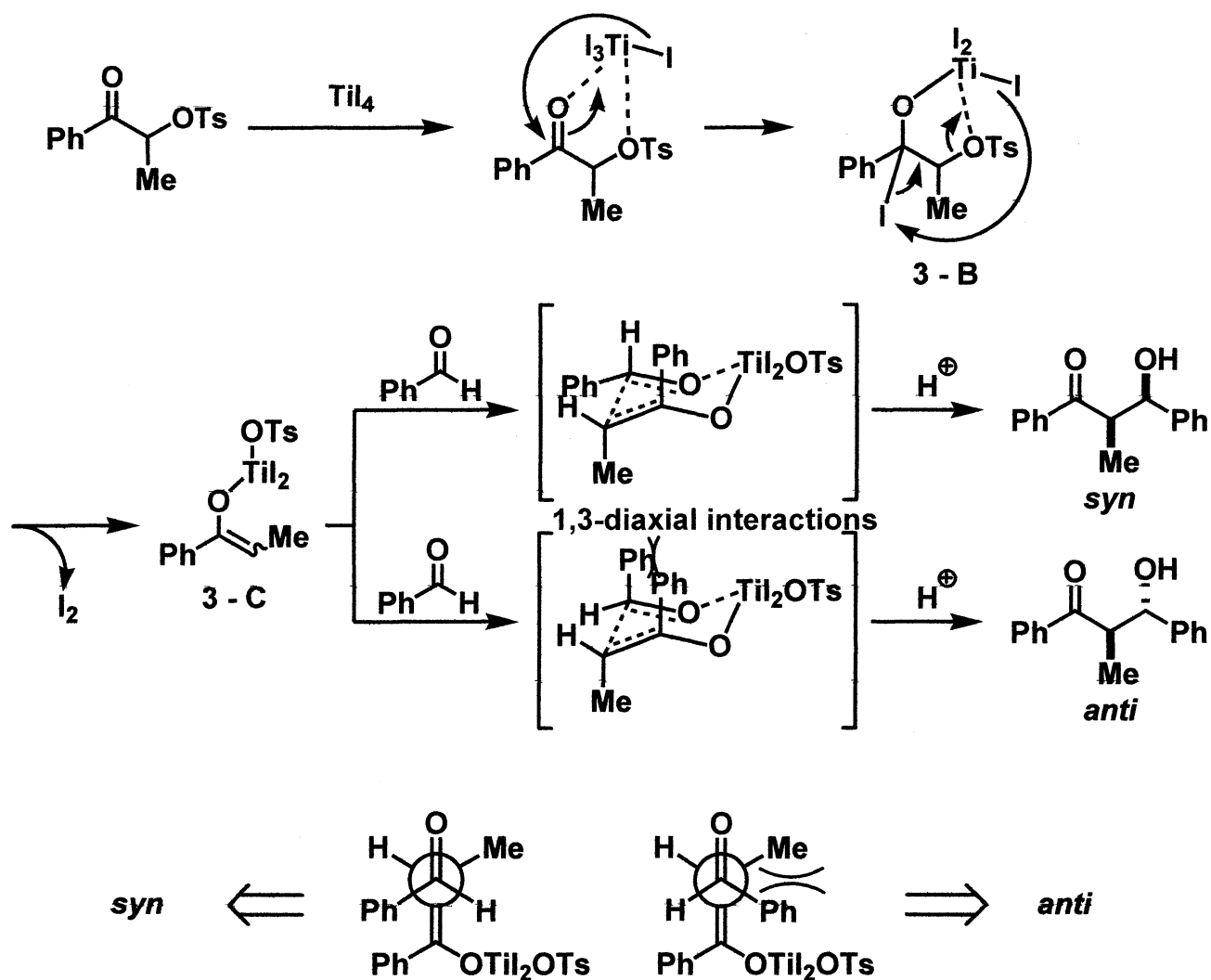


反応は円滑に進行し、ジアステレオ選択性をほとんど損なうことなく収率 92%で目的の付加体 **3-10** が得られた。

この付加反応は次のような反応機構で進行していると考えられる。  
**(Scheme 3-3)** トシルオキシケトンに四ヨウ化チタンが配位し、チタン上のヨウ化物イオンがカルボニル基に攻撃し中間体 **3-B** となる。さらにチタン上のヨウ化物イオンがヨウ素に求核攻撃することでヨウ素が発生し、電子が流れトシルオキシ基が脱離しエノラート **3-C** が形成さ

れる。アルデヒドと六員環遷移状態を取るとき 1,3-ジアキシャル相互作用がなく、障害とならない *syn* 体を優先して付加体 **3-10** が得られる。六員環遷移状態を取らない場合、アンチペリプラナー遷移状態で考えるとアルデヒドの Ph 基とエノラートの Me 基との立体障害のない *syn* 体を優先して付加体 **3-10** が得られると考えられる。

**Scheme 3-3**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の考え得る反応機構と中間遷移状態

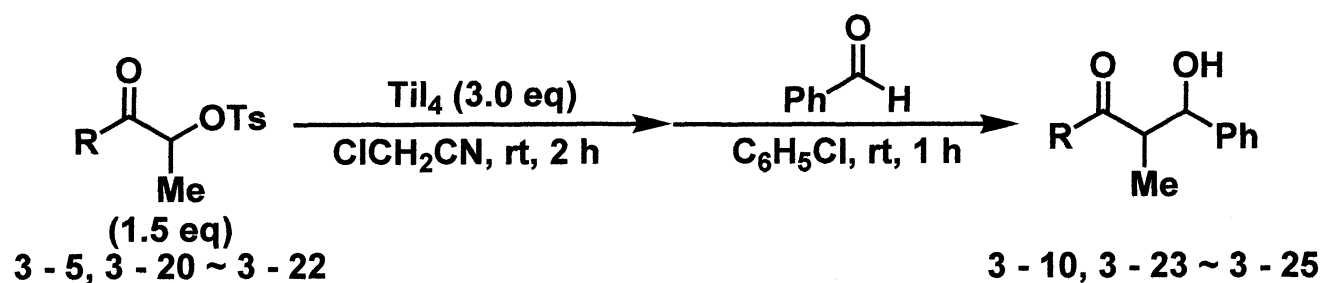




さ高い置換基を導入すると ( $R^1=iPr$ ,  $Ph$ ,  $R^2=H$ )、中間体のエノラートが立体的にかさ高くなり、またアニオンが安定化されたため収率は低下した。(Entries 3,4)同様にジェミナルジメチル基 ( $R^1=R^2=Me$ )を導入しても、付加反応はほとんど進行しなかった。(Entry 5)

そこで次に、 $\alpha$ 位の置換基に Table 3-6 の Entry 2 の  $R^1=Me, R^2=H$  を導入して、カルボニル基の隣接する他の置換基検討を行った。(Table 3-7)

Table 3-7 様々な  $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -トシルオキシケトン 3-5、3-20~3-22 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討



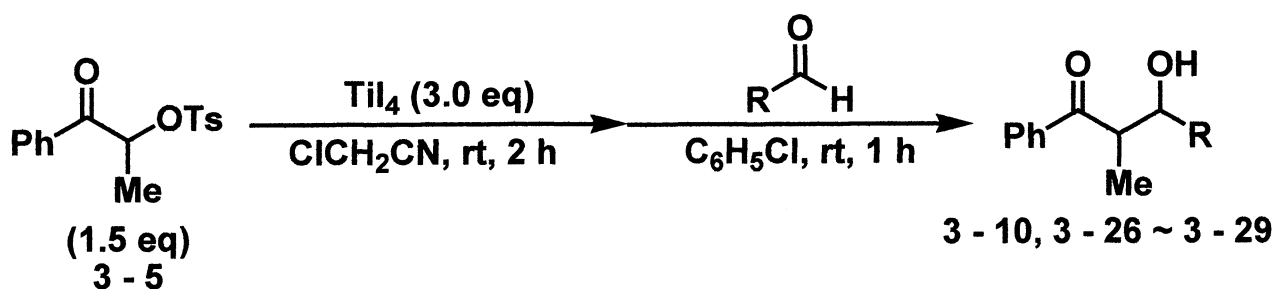
Entry	Substrate	Ketone (R)	Product	Yield (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i>
1	3-5	Ph	3-10	92	85 : 15
2	3-20	<sup>t</sup> Bu	3-23	68	85 : 15
3	3-21	Cy	3-24	33	51 : 49
4	3-22	2-Furyl	3-25	52	63 : 37

Rをかさ高い<sup>t</sup>Bu基に変えると収率は68%と炭素芳香環に比べて低下したがジアステレオマー選択性は同じであった。(Entry 2)環状脂肪族であるシクロヘキシル基に変えると反応は複雑になり、収率及びジアステレオ選択性は低下した。(Entry 3)また、ヘテロ芳香環である2-フリル基に変えても炭素芳香環ほど反応は進行せず収率、ジアステレ

オ選択性は中程度であった。(Entry 4)

そこで、次に最も結果の良かった基質 **3-5** に対し、様々なアルデヒドを用いて付加反応の基質検討を行った。(Table 3-8)

**Table 3-8**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** と様々なアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討



Entry	Aldehyde (R)	Product	Yield (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i>
1	Ph	3 - 10	92	85 : 15
2	<sup>t</sup> Bu	3 - 26	0	-
3	Cy	3 - 27	28	50 : 50
4	2-Furyl	3 - 28	28	100 : 0
5	( <i>E</i> )-PhCH=CH-	3 - 29	49	75 : 25

Rをかき高い脂肪族の<sup>t</sup>Bu基に変えると目的の付加体 **3-26** を得ることは出来なかった。(Entry 2)環状脂肪族であるシクロヘキシル基に変えると反応は複雑になり、収率及びジアステレオ選択性は低下した。(Entry 3)また、ヘテロ芳香族である2-フリル基に変えても同様に反応は複雑になり、収率は低かった。(Entry 4)また $\alpha, \beta$ -不飽和結合を有するシンナムアルデヒドを用いても中程度の収率、ジアステレオ選択性であった。(Entry 5)

以上述べてきたように四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha$ -アルコ

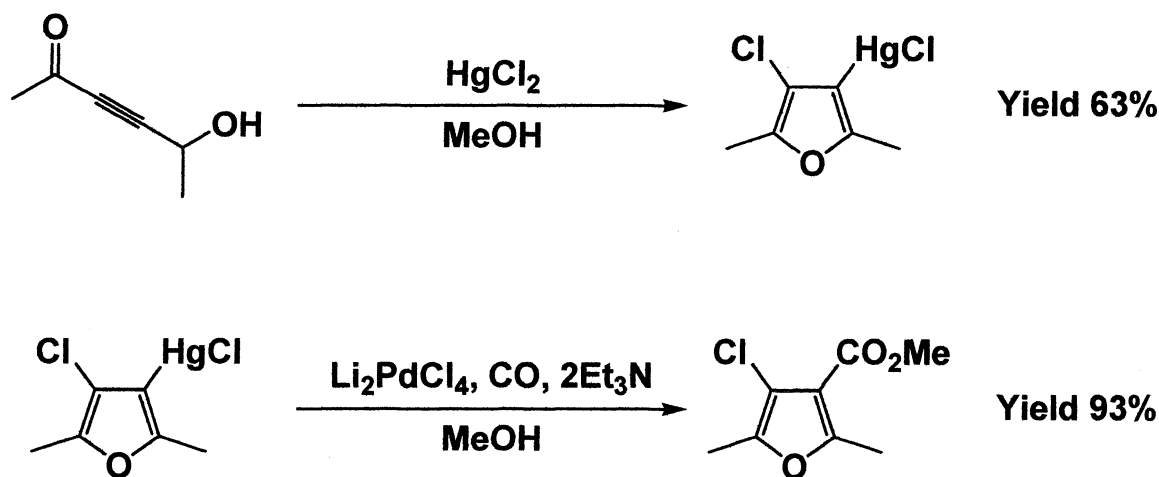
キシケトン誘導体のアルコキシ基の脱離を伴う還元反応が良好に進行し、さらに $\alpha$ -トシルオキシケトンではその際に生じるエノラートを用いたアルデヒドとの還元的アルドール反応が良好に進行することを明らかにした。

## 第四章 四ヨウ化チタンにより促進される $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の Prins 型反応

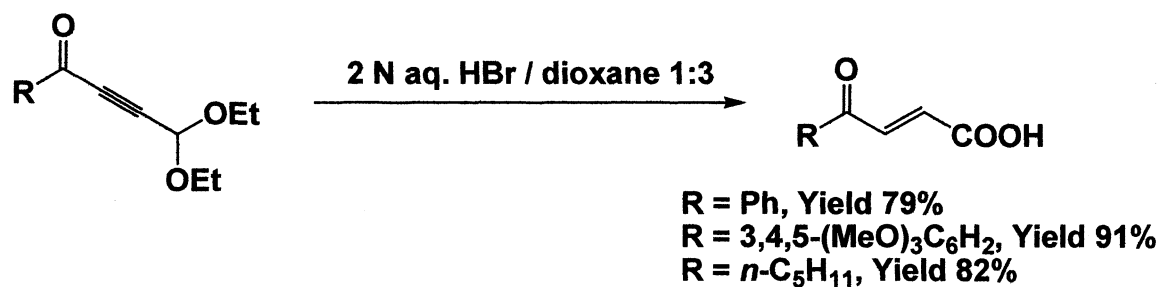
### 第一節 従来の $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の反応

$\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体にはカルボニル基、三重結合、アルコキシ基と有機合成において重要かつ官能基変換に用いられる官能基を有しており、天然物の合成に広く用いられている。これまでにこの化合物を用いた反応は多く報告されているが、先に述べたようにこの化合物には変換可能な官能基がいくつかあり、その反応性を制御するのは困難である。これまでに報告されている  $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体を基質として用いた様々な反応を見ていく。

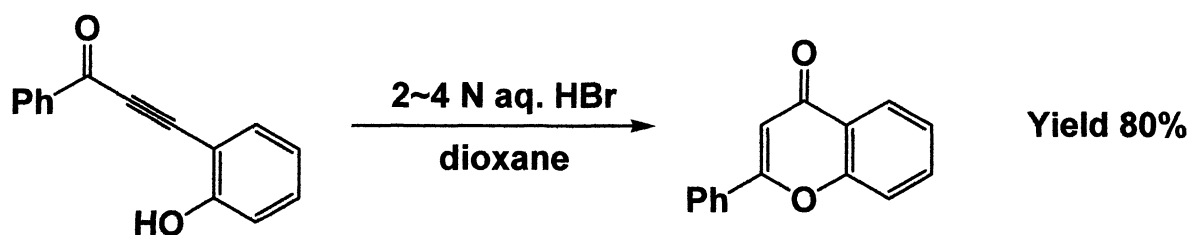
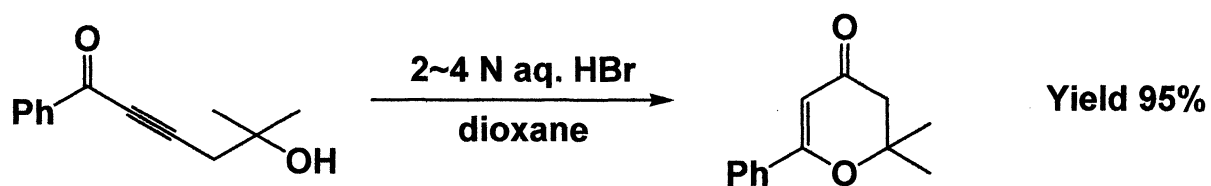
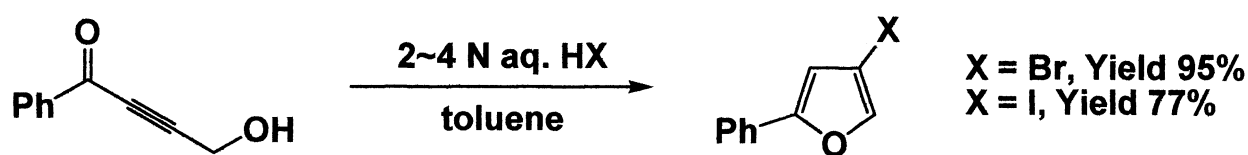
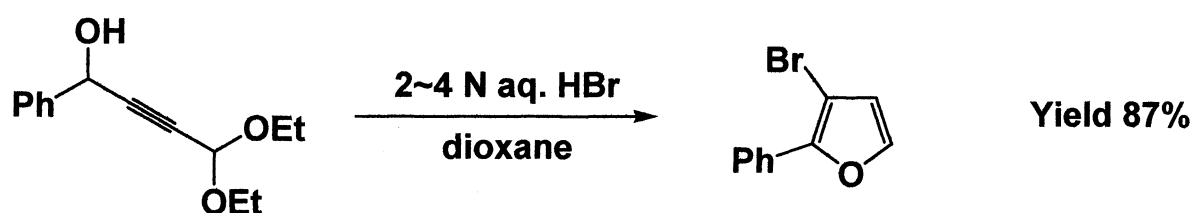
1983年に Larock らは塩化水銀を用いる 4-ヒドロキシ-2-アルキン-1-オンのフラン環形成と続く Pd 触媒を用いるカルボニル化を報告している。<sup>51)</sup>



1989年に Obrecht らは 3-アシルプロパ-2-イナールアセタールを基質としてハロゲン化水素水溶液と反応させることで (E)-3-アシルプロパ-2-エノン酸の新しい合成法を報告している。<sup>52)</sup>

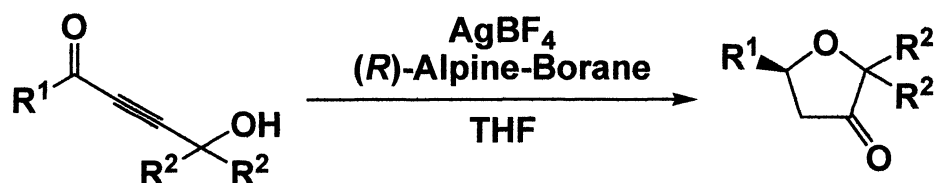


また Obrecht は同年、アルキニルケトンを用いる 3-ハロフラン、フラボン、スチリルクロモンの新しい合成法も報告している。<sup>53)</sup>





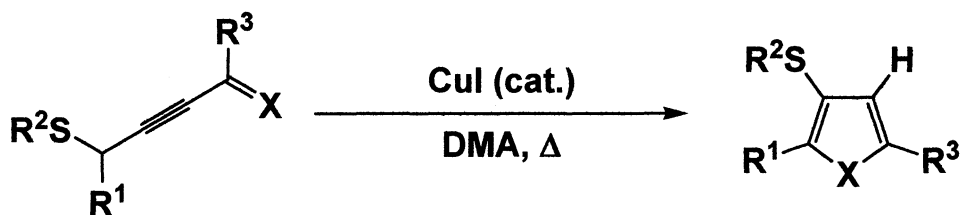
1999年に重政らは入手容易で光学活性な2-ブチン-1,4-ジオールから銀(I)を触媒とした2,5-ジヒドロフランのエナンチオ選択的合成を報告している。<sup>54)</sup>



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	Ee (%)
Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	61	76
<i>n</i> -Hex	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	61	88
<i>n</i> -Hex	Me	82	89
Ph	Me	67	91

これまでγ-アルコキシアルケニルケトン誘導体を中心に紹介してきたが、γ-アルコキシアルケニルケトン以外の他の誘導体を基質として用いた反応も多く報告されている。

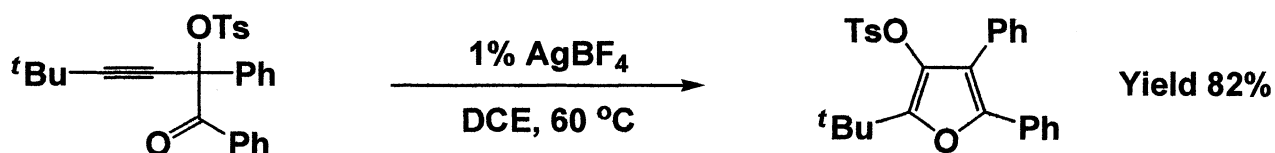
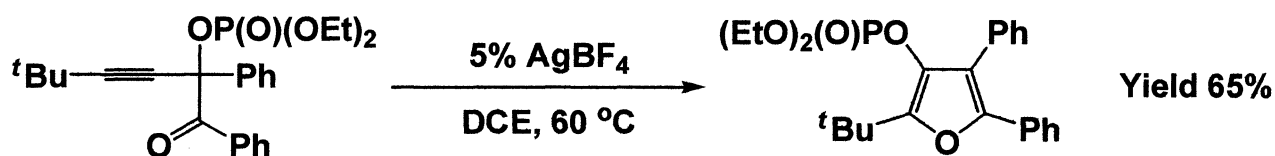
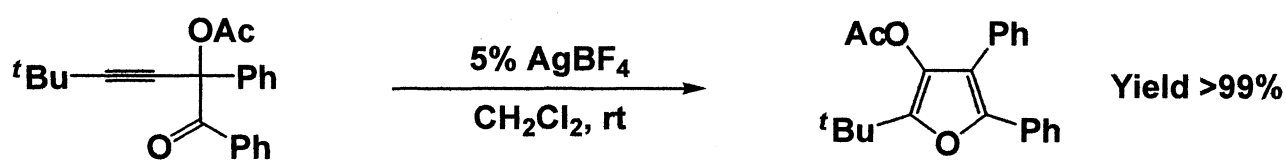
2003年にGevorgyanらは銅を触媒としたアレニルスルフィドの硫黄基の1,2-移動による3-チオ置換フラン及びピロールの合成を報告している。<sup>55)</sup>また、著者らの知る限りオレフィン炭素原子から硫黄基の1,2-移動の報告例はこれまでなかったと述べている。



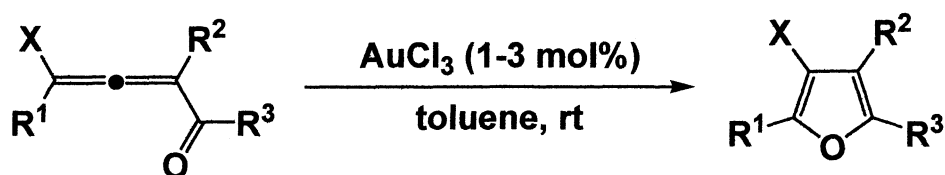
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Yield (%)
<i>n</i> -Bu	Ph	H	O	71
<i>n</i> -Bu	Ph	Me	O	76
<i>n</i> -Bu	Ph	Ph	O	91
Me	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	O	71
<i>n</i> -Bu	Ph	H	N- <i>t</i> -Bu	78
<i>n</i> -Bu	Ph	H	N-Tr	85
<i>n</i> -Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	H	N-EB	67

Tr = Trityl, EB = ethyl butyryl.

また Gevorgyan らはその翌年に銀により促進されるアシロキシ、ホスファチルオキシ、スルホニルオキシ基の 1,2-移動による三及び四置換フランの合成を報告している。<sup>56)</sup>

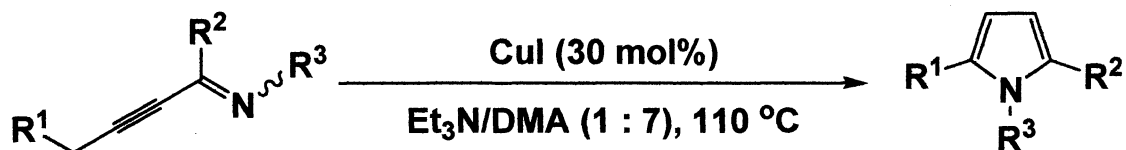


また、Gevorgyan らはさらにその翌年に金を触媒としたハロアレニルケトンの 1,2-ハロゲン移動によるハロフランの合成を報告している。<sup>57)</sup>また著者らの知る限りこれまで 1,2-ハロゲン移動を伴うハロゲン化したヘテロ環の合成は報告されていなかったと述べている。



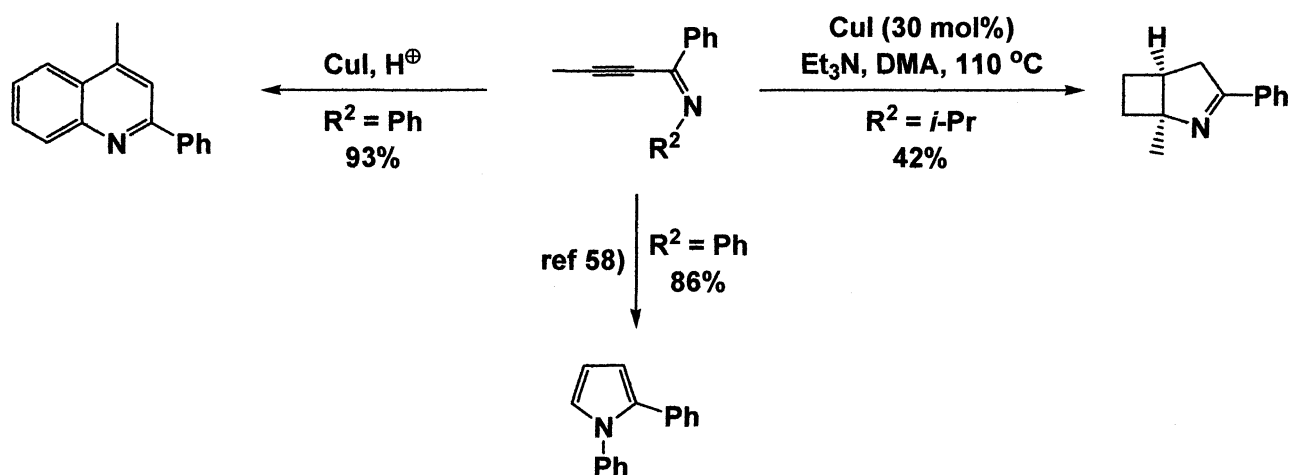
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Yield (%)
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Ph	Ph	Br	75
CH <sub>2</sub> OH	Ph	Ph	Br	61
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Ph	Ph	I	73
H	H	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	I	97

これまではアルキニルケトンを紹介してきたが、Gevorgyan らは 2001 年にすでにアルキニルイミンを基質とする銅を触媒とした環化異性化反応を報告している。<sup>58)</sup>さらに 2006 年に銅を触媒としたアルキニルイミンの N 上の官能基によって分岐する変換を見出し報告している。<sup>59)</sup>



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield (%)
<i>n</i> -Bu	H	<i>n</i> -Bu	50
<i>n</i> -Bu	H	<i>t</i> -Bu	86
<i>n</i> -Bu	H	Tr	91
TBSO	H	EB	79
H	<i>n</i> -Pr	EB	71
H	Ph	Ph	86
<i>n</i> -Pr	Me	EB	87

Tr = Trityl, EB = ethyl butyryl.



これまでは環化異性化を活用した分子内反応を紹介してきたが、分子間での炭素 - 炭素結合形成反応もある。しかし、その報告例は少ない。1995年に Green らはコバルトを用いた $\gamma$ -カルボニルカチオンを活用するプロパルギルクロリドとエノールシランとの炭素 - 炭素結合形成反応を報告している。<sup>60)</sup>



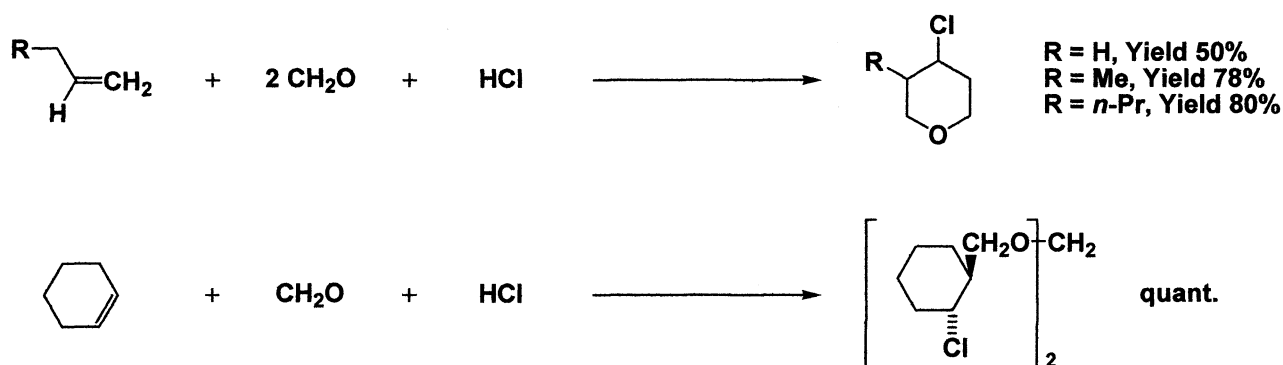
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Yield (%) ( <i>syn</i> : <i>anti</i> )
OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Ph	67
OCH <sub>3</sub>	H	H	OEt	63
Ph	H	H	OEt	74
<i>i</i> -Pr	H	H	OEt	51
OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	82 (8.7 : 1)
OCH <sub>3</sub>	Et	CH <sub>3</sub>	Ph	67 (11 : 1)

この反応では銀を用いることでプロパルギルクロリドをプロパルギルカチオンつまり求電子剤として用いてエノールシランとの炭素 - 炭素結合形成を行っている。しかし、アルケニルケトン誘導体を求核剤として用いた反応はなく、また求核剤、求電子剤としてそれぞれ使い分け、炭素 - 炭素結合形成反応に適応することができれば、有機合成上有用な反応であるといえる。

## 第二節 従来の Prins 反応

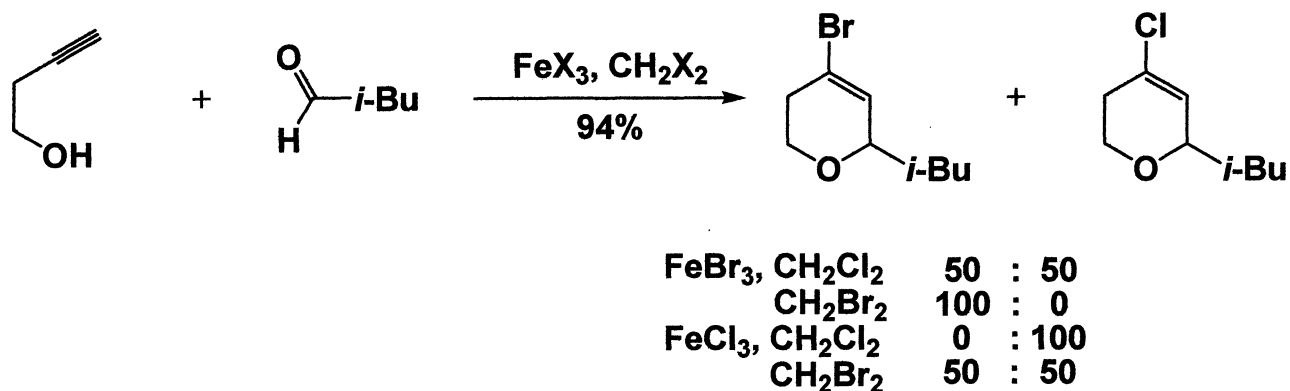
酸触媒を用いたオレフィンとカルボニル化合物のカップリング反応は Prins 反応として知られている。主な生成物として 1,3-ジオキサン、1,3-グリコール、アリルアルコールなどがある。その中でもビニルハライドは遷移金属を用いたカップリング反応への展開ができ、 dendroリマーへの応用が期待されるため、より簡便な合成法が研究されている。またハロゲン化を伴う Prins 反応で形成されるビニルハライド種を活用する炭素-炭素結合形成反応は先に述べたようなカップリング反応に応用できるので有機合成上有用である。これまでに様々な試薬や金属を用いた Prins 反応が報告されているが、ハロゲン化を伴う Prins 反応や不飽和結合とアセタールとの Prins 反応を中心に見ていくことにする。

1969 年 Stapp は塩酸触媒下、オレフィンとアルデヒドを用いた 3-アルキニル-4-クロロテトラヒドロピランの合成を報告している。<sup>61)</sup> また、同グループらはその翌年に環状オレフィンを基質に用いた変換も報告している。<sup>62)</sup>

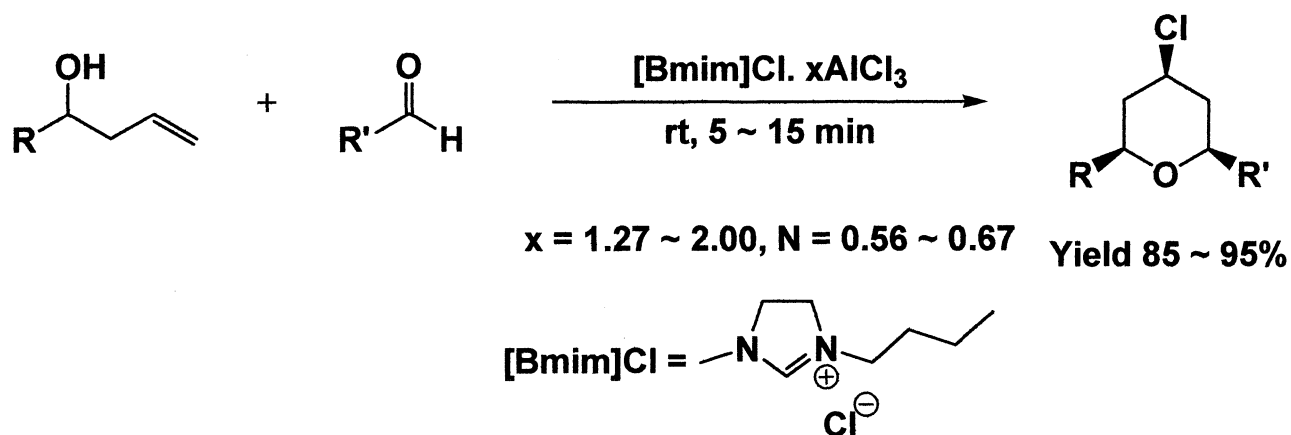


2003 年に Martin らは鉄 (III) を触媒としたホモプロパルギルアルコールを用いる Prins 型反応を報告している。<sup>63)</sup> この反応では鉄触媒

及び溶媒に用いられているハロゲンによってハロゲン化生成物の選択性に変化している。

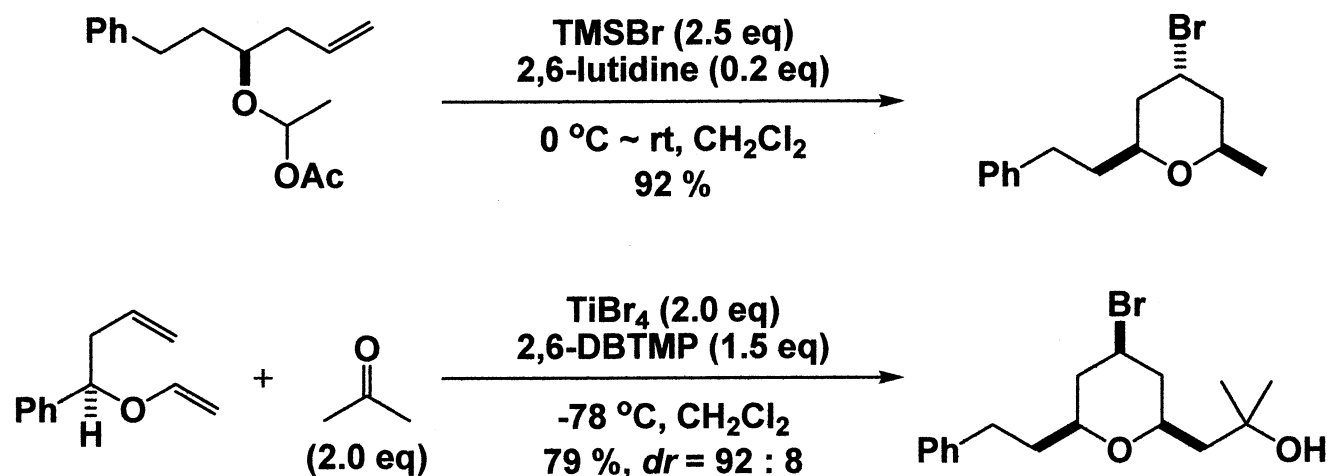


2003年 Yadav らはイオン性液体のクロロアルミネイトを用いて 4-クロロピランの合成を報告している。<sup>64)</sup>イオン性液体を溶媒として用いることは有機溶媒を用いるよりも環境に良く、またコストがかからないことを利点として著者らは述べている。しかし、この反応ではアルミ試薬との微妙な規定度の調整が必要である。

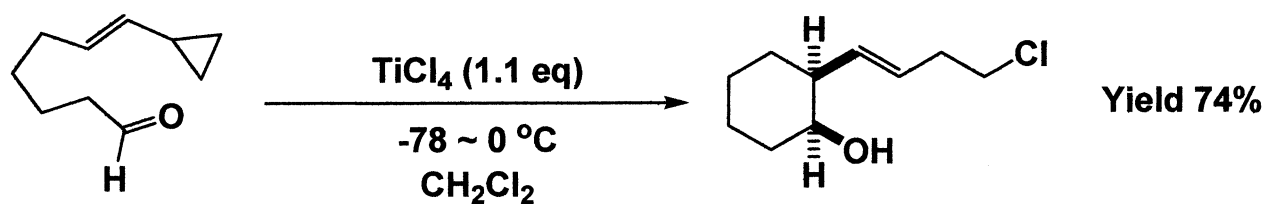


2004年に Rychnovsky らはアキシアル選択的な  $\alpha$ -ブromoエステルの Prins 環化を報告している。<sup>65)</sup>また同グループらは同年、ケトンを用い

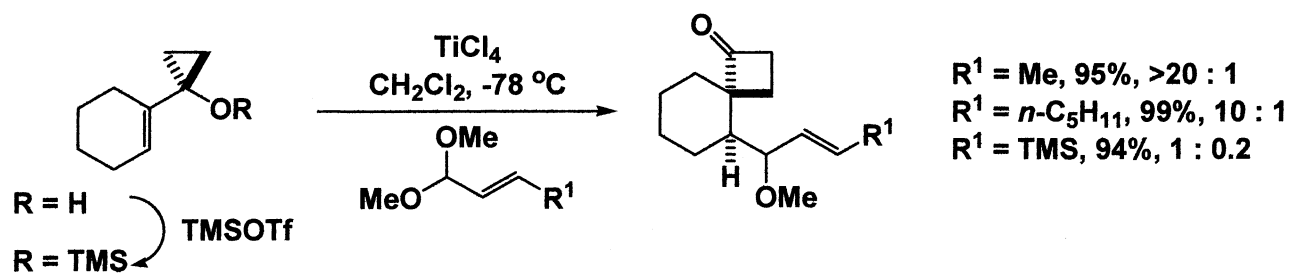
る向山アルドール-Prins 環化も報告している。<sup>66)</sup>



Yu らは四塩化チタンにより促進されるシクロプロピルビニルアルデヒドの分子内 Prins 型環化を報告している。<sup>67)</sup>

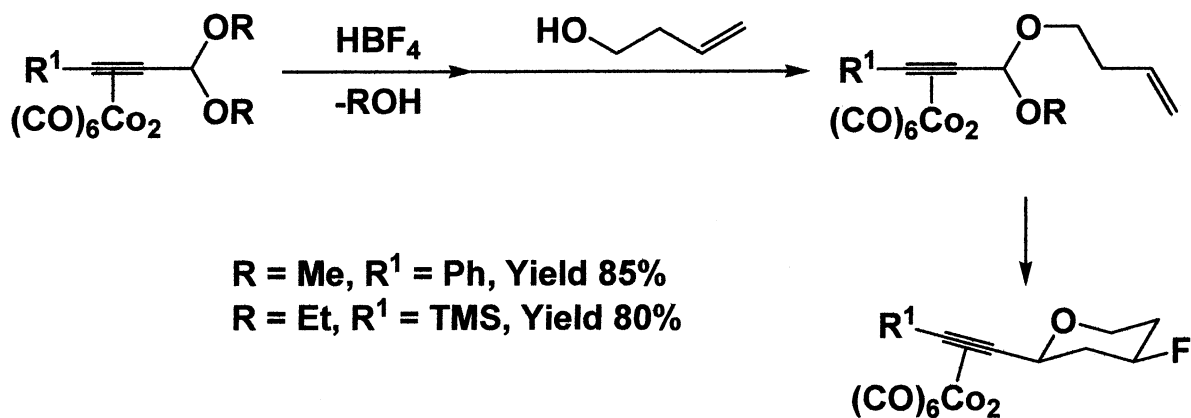


Cha らもまた四塩化チタンを用いる  $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドアセタールとシクロアルケニルシクロプロパノールシリルエーテルとの Prins 環化を報告している。<sup>68)</sup>

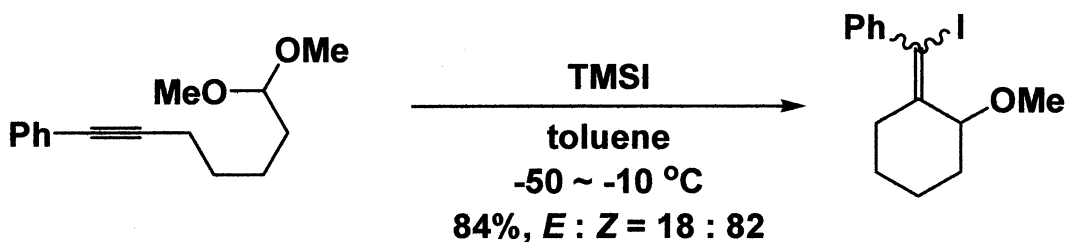




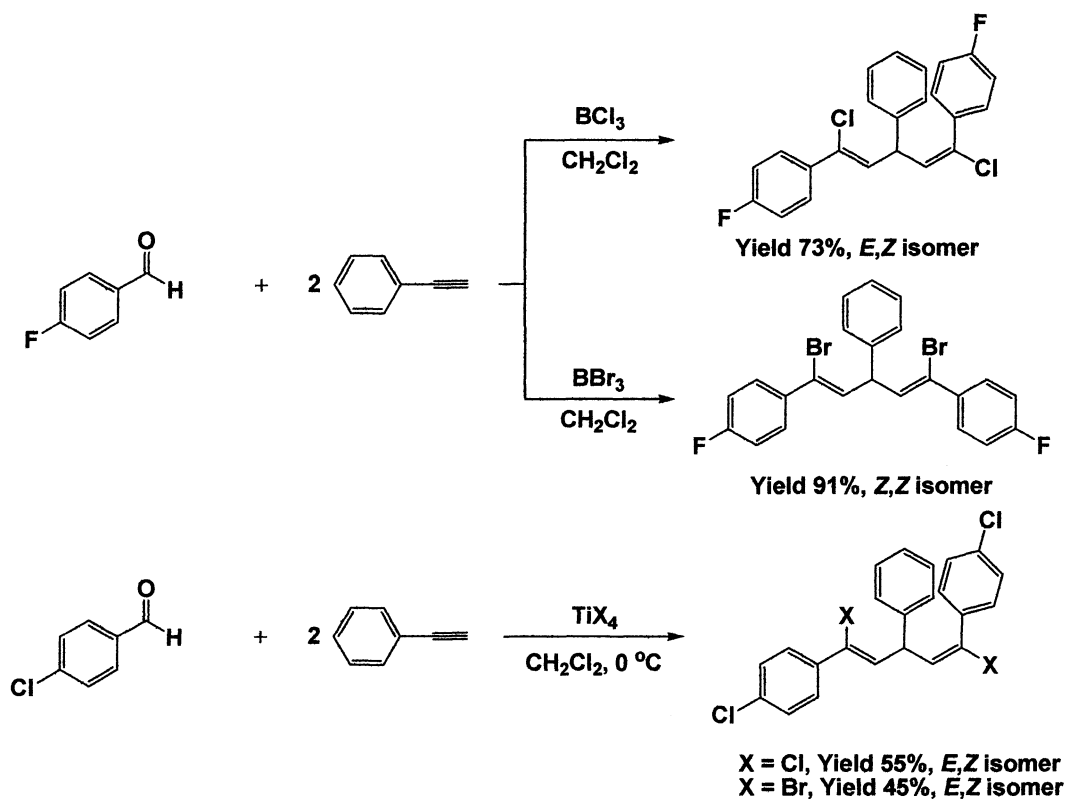
Bertrand らはプロパルギルアセタールを基質として用いた Nicolaou-Prins 環化を報告している。<sup>69)</sup>この反応ではまずアセタールとホモアリルアルコールを反応させることでアルコキシ部位を一つ交換し、分子内環化への手掛かりとしルイス酸で活性化することで反応が進行している。



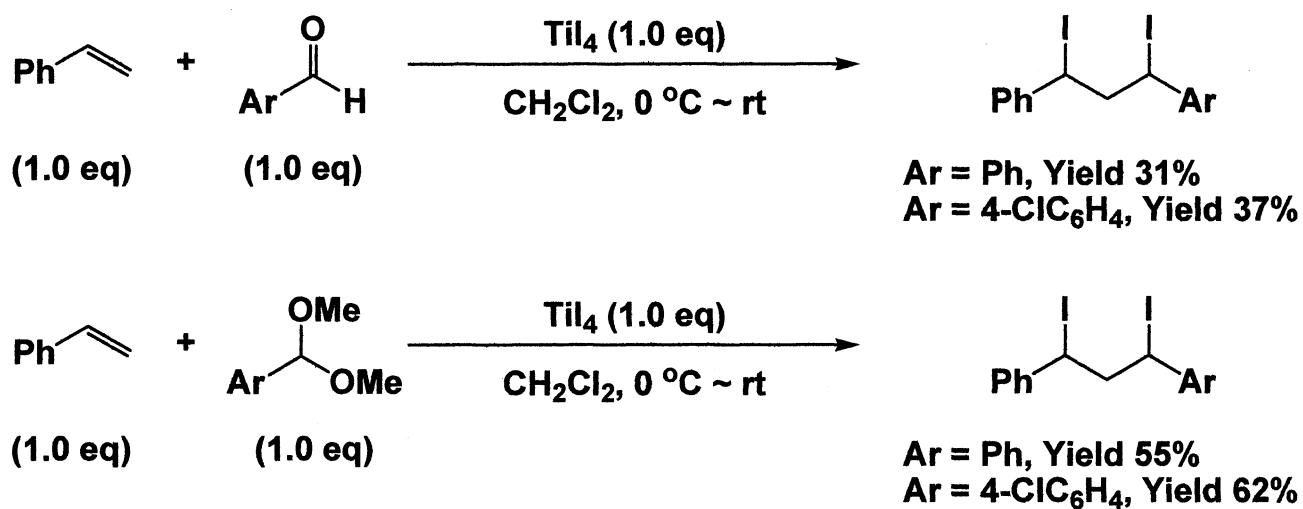
2001年に大鷲らは TMSI により促進される 6-アルキナルアセタールの環化反応を報告している。<sup>70)</sup>

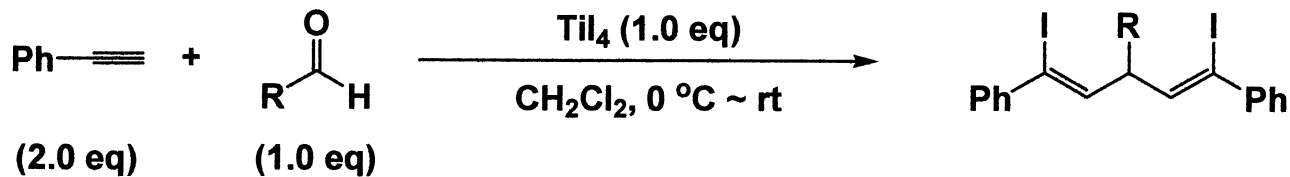


2002年に Kabalka らはハロゲン化ホウ素を用いるアルデヒドとアリールアセチレンの Prins 反応を報告している。<sup>71)</sup>また同年にルイス酸としてハロゲン化チタンを用いる同様の反応を報告している。<sup>72)</sup>



本論第一章第三節で述べたように我々の研究室でもアルデヒドもしくはアセタールとアルケンもしくはアルキンとの Prins 型反応を報告している。<sup>33)</sup>





R	Yield (%)	(Z,Z) : (Z,E)
Ph	39	73 : 27
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	37	75 : 25
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	20	100 : 0

以上述べてきたように、不飽和結合へのハロゲン化を利用した炭素-炭素結合形成反応における立体選択性や官能基選択性は今なお研究の余地を残しており、合成中間体として広く活用されているため、これまでに述べてきたようにより簡便で選択的かつ効率的な合成法が望まれている。そこで四ヨウ化チタンによるγ-アルコキシアルケニルケトン誘導体のヨウ素化によるヨードビニルチタニウム種形成とそれに続く求電子剤との反応について研究を行った。この反応の詳細は次節で述べる。

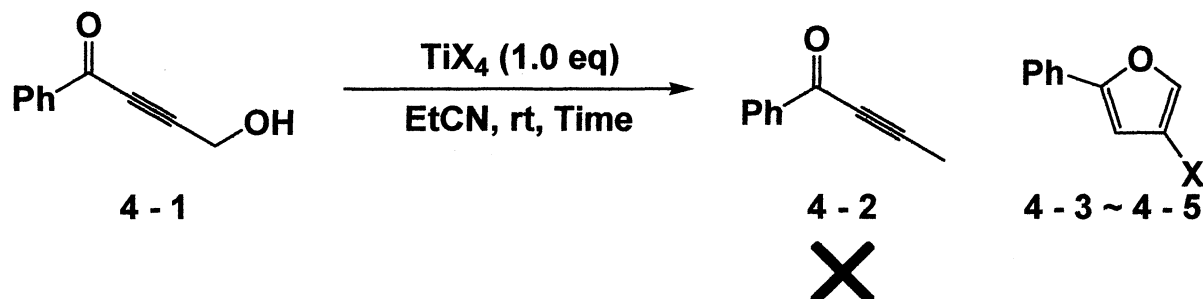
### 第三節 四ヨウ化チタンにより促進される $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の Prins 型反応

本章の第一節で述べたように  $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体は天然物の合成において官能基変換に多く用いられてきた。この変換可能な化合物群を活用した新規合成反応の研究はいまだ続いている。しかし、分子内反応に比べ分子間反応の報告例は少ない。また  $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体を求電子剤として用いている反応はあるが、求核剤として用いている報告例はない。したがって、 $\gamma$ -アルケニルケトン誘導体を活用した分子間炭素 - 炭素結合形成反応は有機合成上有用な反応である。

そこで初めに 4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-1** を基質として様々なハロゲン化チタンを用いて還元反応の検討を行った。

(Table 4-1)

**Table 4-1**  $\gamma$ -ヒドロキシアルキニルケトン **4-1** を基質として用いた還元反応の検討



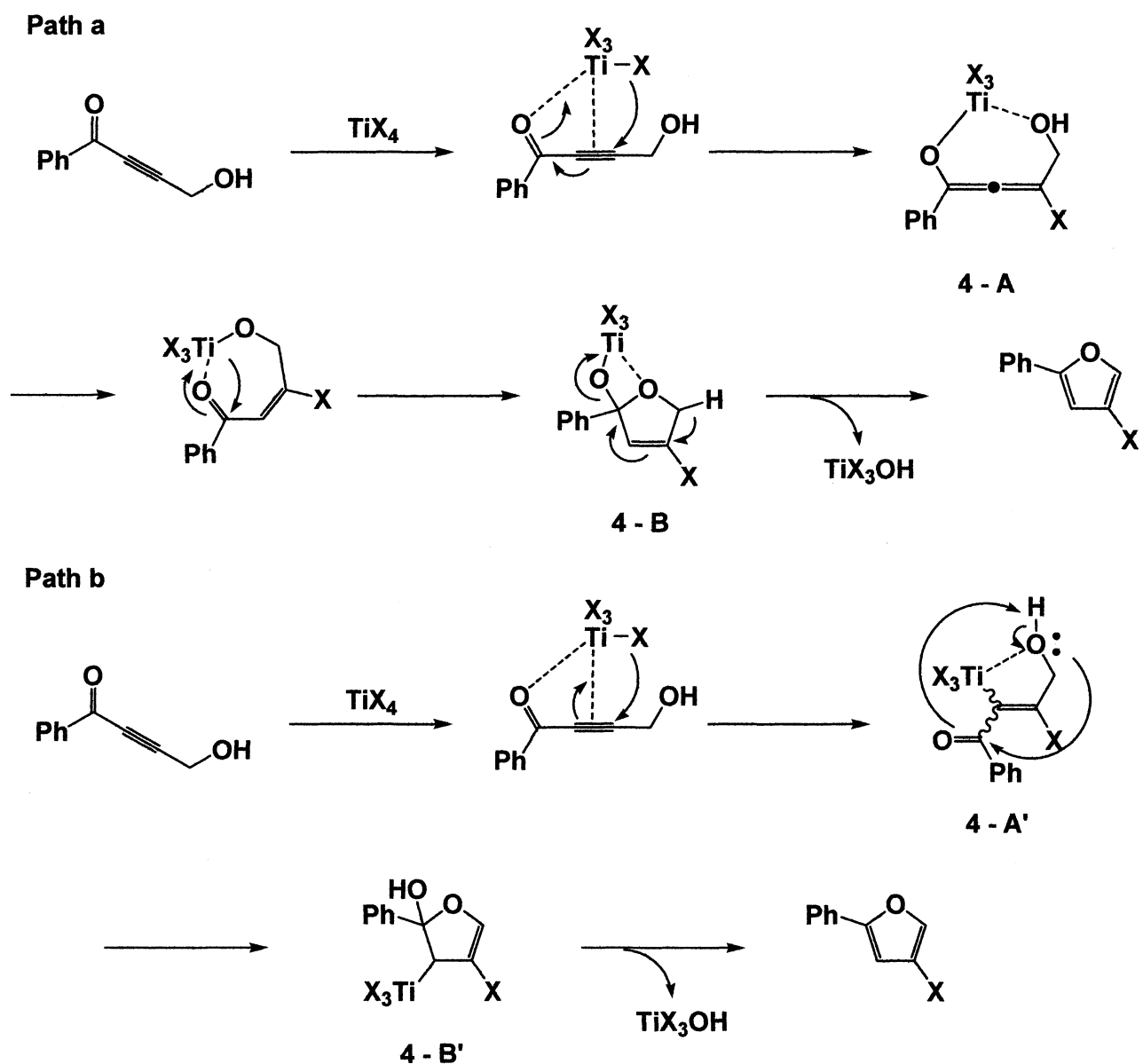
Entry	TiX <sub>4</sub>	Time	Product	Yield (%)
1	TiI <sub>4</sub>	10 min	4-3	89
2	TiBr <sub>4</sub>	10 min	4-4	92
3	TiCl <sub>4</sub>	17 h	4-5	66

四ヨウ化チタンを 1.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中室温で 10 分間反応させたところ、目的の還元体 **4-2** は得られず、環化体 **4-3** が収率 89% で得られた。(Entry 1) 四臭化チタンに変え同様に反応を行ったところ目的の還元体 **4-2** は得られず、同様に環化体 **4-4** が収率 92% で得られた。(Entry 2) さらにルイス酸性の強い四塩化チタンを用いて同様に反応を行ったが反応は複雑になり、目的の還元体 **4-2** は得られず、環化体 **4-5** も中程度の収率でしか得られなかった。(Entry 3)

この環化は次のような反応機構で進行していると考えられる。(Scheme 4-1) 四ハロゲン化チタンがカルボニル酸素もしくは三重結合に配位し、チタン上のハロゲン化物イオンが三重結合に求核攻撃し、1,4-付加することでヨードカルボニル中間体 **4-A** となり、異性化し環化することで中間体 **4-B** となり、芳香族化することで生成物が得られる **Path a** もしくはチタン上のハロゲン化物イオンが三重結合に求核

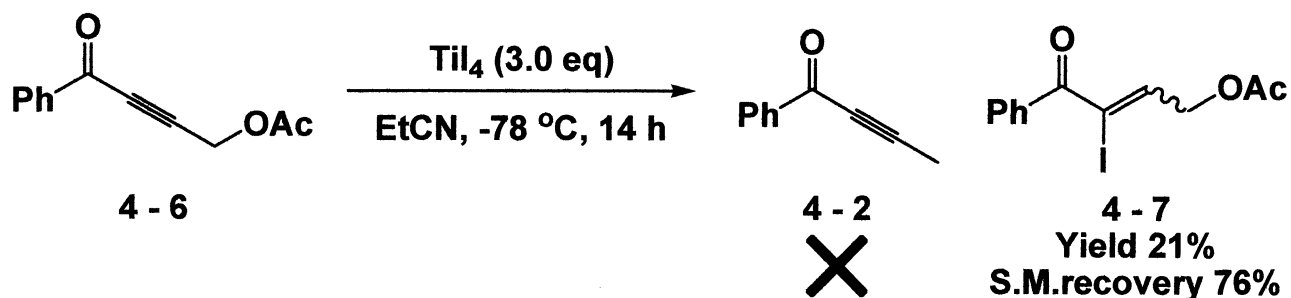
攻撃し、ハロビニルチタニウム種 **4-A'**を形成し、環化することで中間体 **4-B'**となり、芳香族化することで環化体が得られる **Path b** 二つの反応経路が考えられるが、どちらの反応機構で進行しているかは分からない。

**Scheme 4-1**  $\gamma$ -ヒドロキシアルキニルケトンの環化反応の考え得る反応機構



そこでヒドロキシ基では脱離能が低く、また環化異性化が速いため目的の還元反応が進行しないのではないかと考え、 $\gamma$ 位の置換基をアセトキシ基に変え同様に反応を行った。(Eq 4-1)

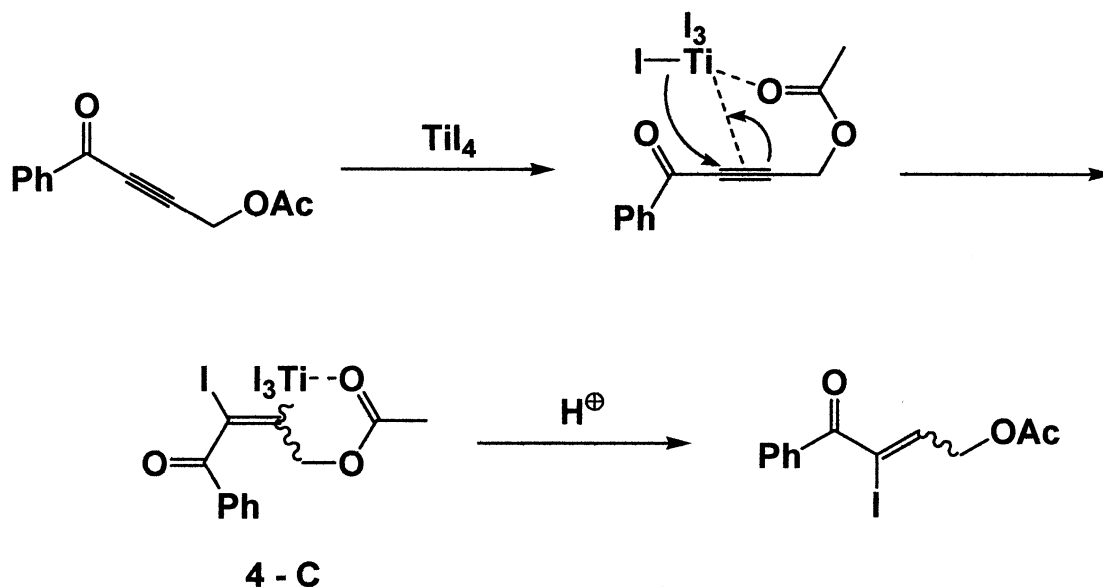
**Eq 4-1**  $\gamma$ -アセトキシアルキニルケトン **4-6** を基質として用いた還元反応の検討



基質に対し、四ヨウ化チタンを 3.0 当量用いてプロピオニトリル溶液中  $-78^\circ\text{C}$  で 14 時間反応させたところ、目的の還元体 **4-2** は得られず、 $\alpha$ 位がヨウ素化された生成物 **4-7** が収率 21% で得られた。また原料を 76% 回収した。

この  $\alpha$ -ヨウ素化は次のような反応機構で進行していると考えられる。(Scheme 4-2) 四ヨウ化チタンが三重結合とアセチルのカルボニル基に配位し、チタン上のヨウ化物イオンが三重結合に求核攻撃し、ヨードビニルチタニウム種 **4-C** となりプロトン化することで生成物が得られるというものである。

**Scheme 4-2**  $\gamma$ -アセトキシアルキニルケトンのヒドロヨウ素化反応  
の考え得る反応機構

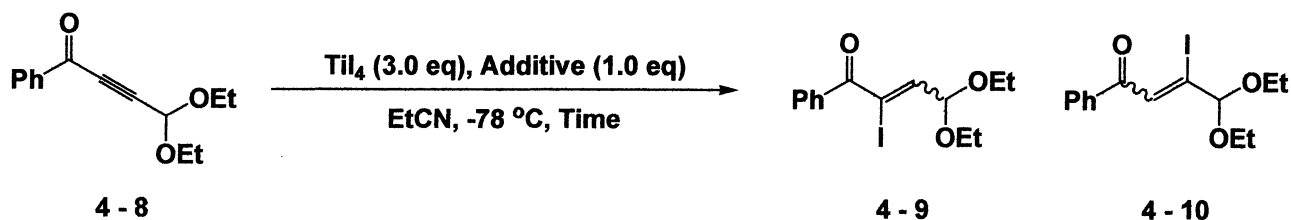


この  $\alpha$ -ヨウ素化反応はアセトキシ基のカルボニル酸素にチタンが配位することで六員環遷移状態を組み安定化されるため、通常起こりうる 1,4-付加とは位置選択性が異なり、 $\alpha$ 位を求核攻撃しやすくなり極性転換が起こり、反応が進行したものと考えられる。

そこで次に  $\gamma$ 位のアルコキシ基への四ヨウ化チタンの積極的な配位を狙い、 $\gamma$ 位の置換基がジエトキシ基のアセタールを基質として還元反応を検討した。(Table 4-2)



**Table 4-2**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応の検討(1)



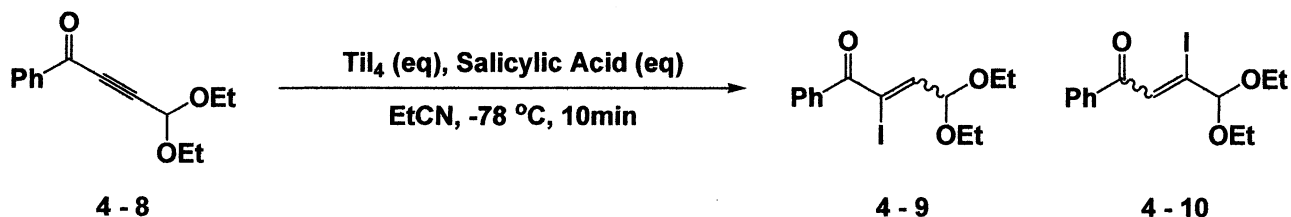
Entry	Additive	Time	Yield of 4 - 9 (%)	Yield of 4 - 10 (%)
1	none	10 min	0	3
2	Salicylic acid	10 min	79	6
3	<i>m</i> -Chlorobenzoic acid	10 min	44	5
4	Benzoic acid	10 min	0	0
5	Salicylic acid	14 h	0	0

基質に対し、四ヨウ化チタンを 3.0 当量用いてプロピオニトリル溶液中  $-78^{\circ}\text{C}$  で 10 分間反応させたが、系内は複雑になり目的の  $\alpha$ -ヨウ素化体 **4-9** は得られず、位置異性体の  $\beta$ -ヨウ素化体 **4-10** がわずかに収率 3% で得られた。(Entry 1)そこで添加剤としてサリチル酸を 1.0 当量用いて同様に反応を行ったところ、目的の  $\alpha$ -ヨウ素化体 **4-9** が収率 79% で得られ、 $\beta$ -ヨウ素化体 **4-10** が収率 6% で得られた。(Entry 2)そこで添加剤として他のプロトン酸を用いて検討を行った。メタクロロ安息香酸を 1.0 当量用いて同様に反応を行ったところ、目的の  $\alpha$ -ヨウ素化体 **4-9** が収率 44% で得られ、 $\beta$ -ヨウ素化体 **4-10** が収率 5% で得られた。(Entry 3)安息香酸を 1.0 当量用いて同様に反応を行ったところ、反応は複雑になり目的のヨウ素化体は得られなかった。(Entry 4)また、サリチル酸を 1.0 当量用いて反応時間を 14 時間に延ばして同様に反応を行ったところ、反応は複雑になり目的のヨウ素化体は得られなかった。(Entry 5)

そこで **Table 4-2** の **Entry 2** の条件をもとにさらなる収率、位置選択性の向上を目指し、四ヨウ化チタンとサリチル酸の当量を検討した。

(**Table 4-3**)

**Table 4-3**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応の検討(2)



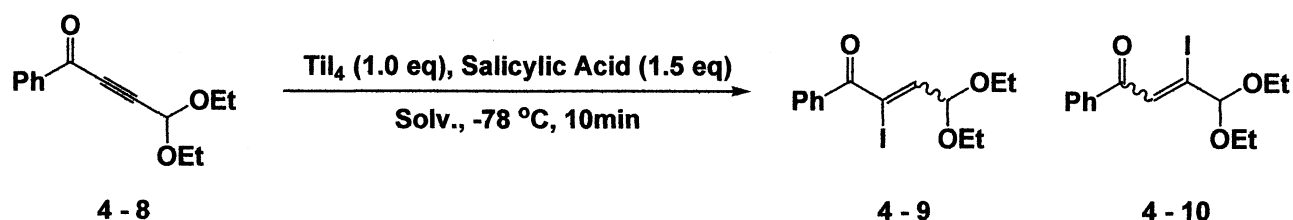
Entry	TiI <sub>4</sub> (eq)	Salicylic Acid (eq)	Yield of 4-9 (%)	Yield of 4-10 (%)
1	3.0	1.0	79	6
2	2.0	1.0	86	8
3	2.0	1.5	84	8
4	1.0	1.0	83	9
5	1.0	1.5	85	12
6	1.0	2.0	83	12

基質に対し、四ヨウ化チタンを 2.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中  $-78^{\circ}\text{C}$  で 10 分反応させたところ、目的の  $\alpha$ -ヨウ素化体 **4-9** を収率 86% で得た。また  $\beta$ -ヨウ素化体 **4-10** を収率 8% で得た。(Entry 2)次にサリチル酸を 1.5 当量に増やし同様に反応を行ったが、収率の向上は見られなかった。(Entry 3)さらに四ヨウ化チタンを 1.0 当量に減らし同様に反応を行ったところ、目的の  $\alpha$ -ヨウ素化体 **4-9** を収率 83% とわずかに低下した。また  $\beta$ -ヨウ素化体 **4-10** を収率 9% で得た。(Entry 4)四ヨウ化チタンの当量を 1.0 当量とし、サリチル酸を 1.5 当量に増やして同様に反応を行ったところ、収率はわずかに向上し、目的の  $\alpha$ -

ヨウ素化体 **4-9** を収率 85% で得た。また  $\beta$ -ヨウ素化体 **4-10** を収率 12% で得た。(Entry 5) さらにサリチル酸を 2.0 当量に増やしたが、収率の向上は見られなかった。(Entry 6)

そこで四ヨウ化チタン及びサリチル酸の当量と収率を考慮し、Table 4-3 の Entry 5 の条件をもとにさらなる収率、位置選択性の向上を目指し、溶媒を検討した。(Table 4-4)

Table 4-4  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応の検討(3)

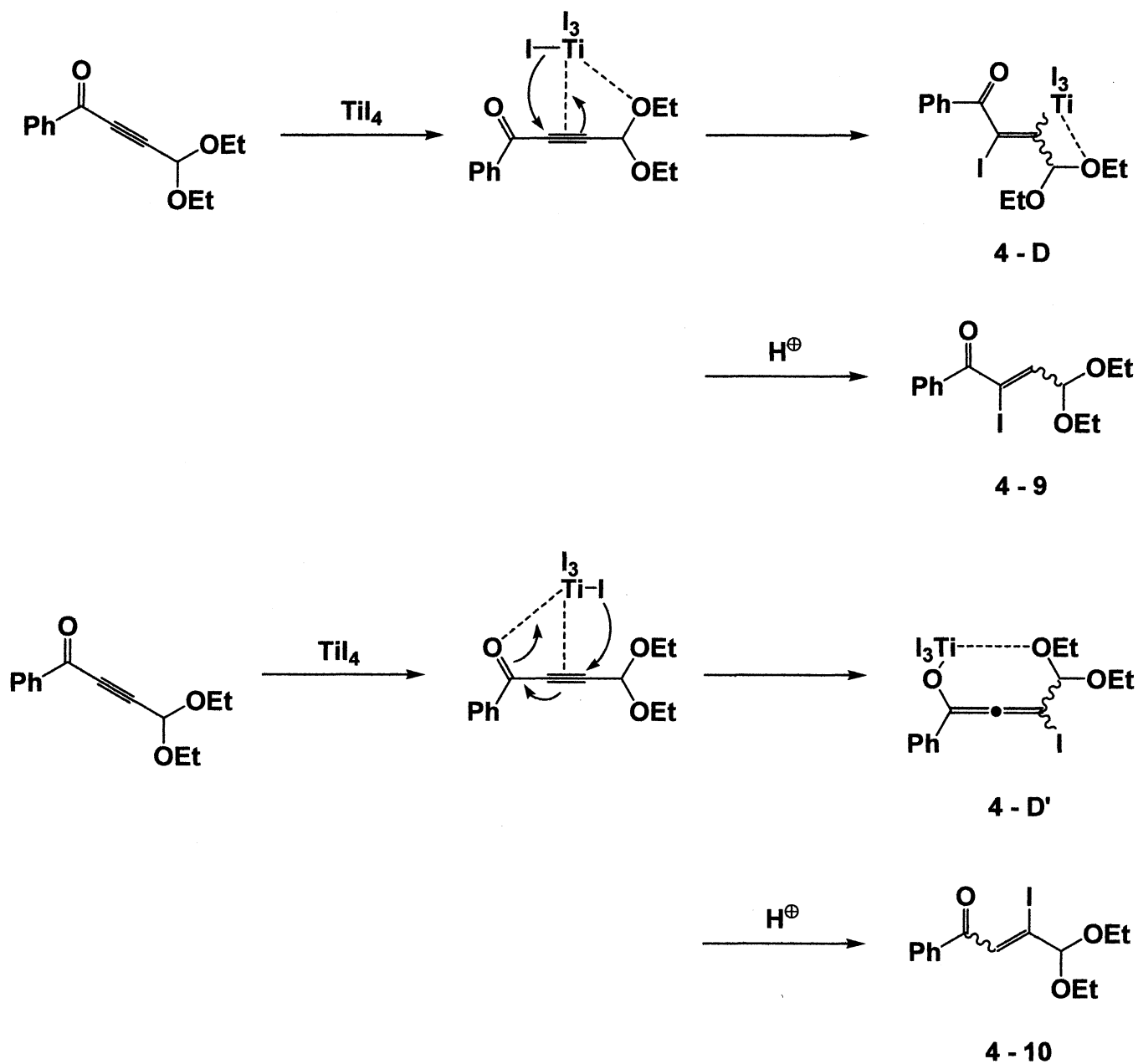


Entry	Solv.	Yield of 4-9 (%)	Yield of 4-10 (%)	S. M. recovery (%)
1	EtCN	85	12	0
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	39	3	33
3	THF	0	0	91
4	toluene	15	0	79

これまでプロピオニトリルを溶媒として用いて検討を行ってきたが、ジクロロメタンを用いて同様に反応を行ったところ、目的の  $\alpha$ -ヨウ素化体 **4-9** を収率 39% で得た。また  $\beta$ -ヨウ素化体 **4-10** を収率 3% で得た。さらに原料を 33% 回収した。(Entry 2) 次に溶媒を THF に変え同様に反応を行ったところ、反応は進行せず原料を 91% 回収した。(Entry 3) 溶媒をトルエンに変え同様に反応を行ったところ、目的の  $\alpha$ -ヨウ素化体 **4-9** を収率 15% で得た。また原料を 79% 回収した。(Entry 4)

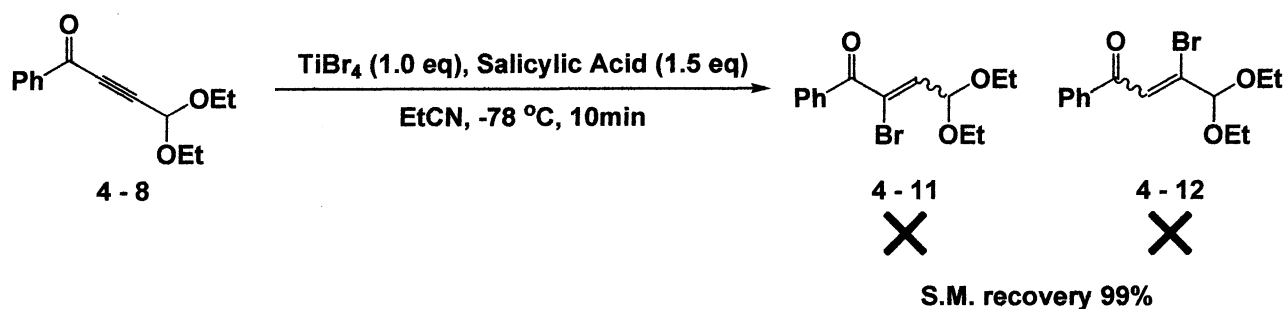
このヒドロヨウ素化反応は次のような反応機構で進行していると考えられる。(Scheme 4-3)四ヨウ化チタンが三重結合とエトキシ基に配位し、チタン上のヨウ化物イオンが三重結合に求核攻撃し、ヨードビニルチタニウム種 **4-D** となりプロトン化することで  $\alpha$ -ヨウ素化体 **4-9** が得られるというものである。また、チタン上のヨウ化物イオンが三重結合に求核攻撃し、1,4-付加することでヨードカルボニル中間体 **4-D'** となり、プロトン化することで  $\beta$ -ヨウ素化体 **4-10** が得られるというものである。サリチル酸の作用として四ヨウ化チタン上のヨウ化物イオンと交換することでルイス酸性とヨウ素化能力を調整しているか、もしくはプロトン源として働いていると考えられる。

**Scheme 4-3**  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトンのヒドロヨウ素化反応の考え得る反応機構



また、このヒドロヨウ素反応と同様の反応が他のハロゲン化チタンで行えるかどうかを確認するために四臭化チタンを用いてヒドロ臭素化反応を行った。(Eq 4-2)しかし還元反応は進行せず、出発物質がほぼ定量的に回収された。

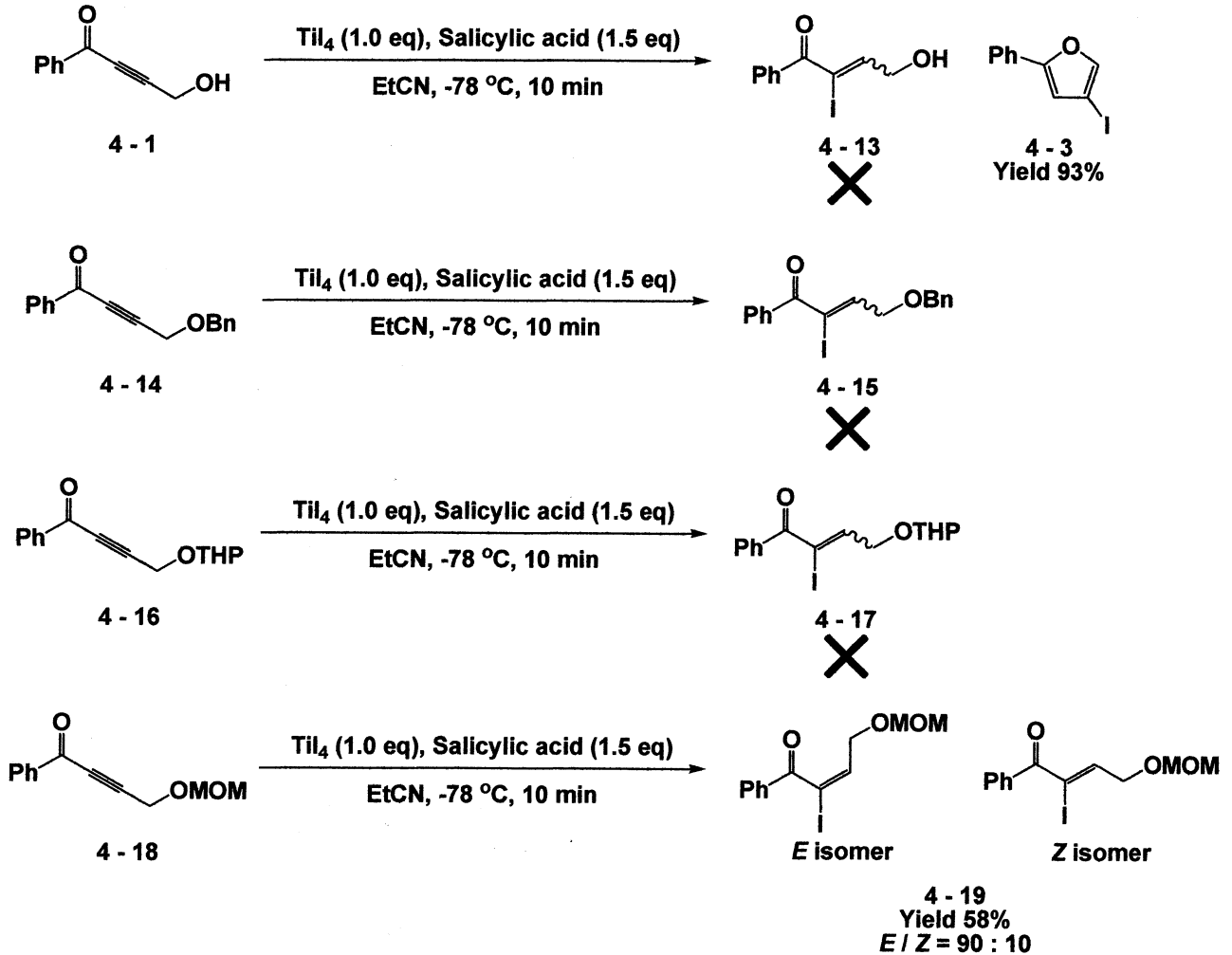
**Eq 4-2** 四臭化チタンを用いた  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 のヒドロ臭素化反応の検討



また、 $\gamma$ -モノアルコキシアルキニルケトン誘導体に対する基質の適用範囲の検討を **Table 4-4** の **Entry 1** の  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 のヒドロヨウ素化の最適条件を用いて検討した。(Eq 4-3,4,5,6,)

Eq 4-3,4,5,6 様々な  $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体

4-1、4-14、4-16、4-18 を基質としたヒドロヨウ素化反応の検討



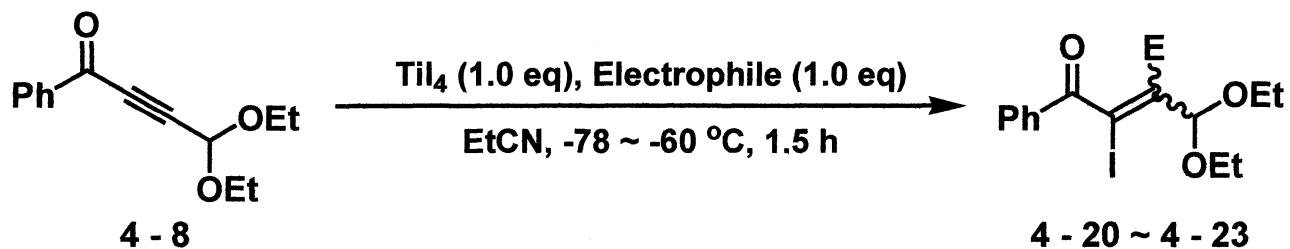
$\gamma$  位にヒドロキシ基を有する基質 4-1 を用いて反応を行ったところ、目的のヒドロヨウ素化体 4-13 は得られず、環化体 4-3 を収率 93% で得た。(Eq 4-3)次に  $\gamma$  位に BnO 基を有する基質 4-14 で同様に反応を行ったところ、反応は複雑になり、目的のヒドロヨウ素化体 4-15 は得られなかった。(Eq 4-4)また、 $\gamma$  位に THPO 基を有する基質 4-16 で同様に反応を行ったところ、反応は複雑になり目的のヒドロヨウ素化体 4-17

は得られなかった。(Eq 4-5)  $\gamma$ 位に MOMO 基を有する基質 4-18 で同様に反応を行ったところ、目的のヒドロヨウ素化体 4-19 が収率 58%で得られた。(Eq 4-6)

次にこの還元反応により形成されるヨードビニルチタニウム種に対し、求電子剤を作用させることで炭素 - 炭素結合形成反応が進行するのではないかと考え、求電子剤を用いた付加反応を検討した。(Table 4-5)



**Table 4-5**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 と様々な求電子剤との Prins 型反応の検討



Entry	Electrophile	Product	Yield (%)	<i>dr</i>
1			63	75 : 25
2			12	100 : 0
3			0	-
4			0	-

基質に対し四ヨウ化チタンを 1.0 当量、求電子剤を 1.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中 -78~-60°C で 1.5 時間反応させたところ、求電

子剤としてベンズアルデヒドを用いた場合、目的の付加体 **4-20** が収率 63% で得られた。(Entry 1)次に求電子剤としてベンズアルデヒドジメチルアセタールを用いて同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **4-21** が収率 12% で得られた。(Entry 2)同様に求電子剤をベンズアルデヒド由来のトシルイミンに変え反応を行ったが、目的の付加体 **4-22** は得られなかった。(Entry 3)また、求電子剤としてメチルビニルケトンを用いて同様に反応を行ったが、目的の付加体 **4-23** は得られなかった。(Entry 4)

以上述べてきたように四ヨウ化チタンにより促進される  $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の極性転換を伴うヒドロヨウ素化反応が良好に進行し、さらに  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトンではその際に生じるヨードビニルチタニウム種を用いたアルデヒドとの Prins 型反応が良好に進行することを明らかにした。

## 実験の部

NMR スペクトルは日本電子製  $\alpha$ -500 或いは ECX-400 を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは日本分光製 FT/IR-460Plus を使用した。マススペクトルは日本電子製 JMS-700 を使用した。試薬類は市販品を蒸留するかもしくはそのまま使用した。テトラヒドロフラン(THF)はナトリウムベンゾフェノンケチルから使用の直前に蒸留したものを使用し、塩化メチレンは五酸化リンで前処理した後、水素化カルシウム存在下で蒸留し、モレキュラーシーブス 4Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。プロピオニトリルは五酸化リンでから蒸留したものをさらに水素化カルシウムでさらに蒸留したものを使用した。ジメトキシエタン(DME)は水素化カルシウム存在下蒸留したものをさらに塩化銅存在下蒸留し、金属ナトリウムを乾燥剤に用いて保存したものを使用した。トルエンは塩化カルシウムで前処理し蒸留し、モレキュラーシーブス 4Å を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。その他の試薬類は市販品を蒸留し精製したもの、もしくはそのまま使用した。薄層クロマトグラフィを用いた精製では Merck Kiesel Gel PF254 を担持したものを使用し、カラムクロマトグラフィを用いた精製では関東化学の Silica Gel 60 N を使用した。全ての反応は特別な場合を除き、アルゴン気流下で行い、反応容器はセプタムで栓をした。また、実験で用いたガラス器具およびシリンジはすべて前乾燥したものを使用した。実験タイトルの後ろに実験番号を添付した。

## 第二章 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

### 第二節 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1**, (*E*)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン **2-4**, (*E*)-5,5-ジメチル-1-フェニルヘキサ-2-エン-1,4-ジオン **2-6** は文献の方法に従って合成した。<sup>73)74)</sup>

#### Table 2-1 (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** の還元反応の検討(1)

##### (Entry 1) (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** の還元反応(SI-22)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** 35.4 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ) によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

##### 1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 79% (収量 28.1 mg)

白色粉末 融点 150 – 152 °C

Rf 値 0.65 (ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.46 (s, 4H), 7.45-7.60 (m, 6H), 8.02-8.05 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.7, 128.2, 128.7, 133.2, 136.9, 198.8.

IR(neat) 3424, 2359, 1679, 1593, 1445, 1397, 1354, 1224, 1179, 992, 773, 692, 556, 489  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI):Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 238.09938, found 238.0991.

**(Entry 2)** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** の還元反応(SI-35)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0°C に冷却し、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 67% (収量 23.8 mg)

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

**(Entry 3) (E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応(SI-36)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

**1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)**

収率 80% (収量 28.5 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

**(Entry 4) (E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応(SI-87)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 15 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物

を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

#### 1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 45% (収量 16.0 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

#### **Table 2-2 (E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応の検討(2)**

##### **(Entry 1) (E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応(SI-39)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

#### 1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 72% (収量 25.7 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

**(Entry 2)** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** の還元反応(SI-36)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 80% (収量 28.5 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

**(Entry 3)** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** の還元反応(SI-41)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウ



ムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

#### 1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 87% (収量 31.0 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

#### (Entry 4) (E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応(SI-40)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 250.0mg (0.45 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

#### 1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 91% (収量 32.7 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

**Table 2-3** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応の検討(3)**(Entry 1)** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応(SI-41)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 87% (収量 31.0 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

**(Entry 2)** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応(SI-43)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL に、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、

酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

#### 1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 6% (収量 2.3 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

#### (Entry 3) (E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応(SI-46)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)の THF 溶液 1.0 mL に、(E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol)の THF 溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

#### 1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 68% (収量 24.4 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

**(Entry 4) (E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 の還元反応(SI-47)**

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、(E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ジクロロメタン : ヘキサン = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,2-ジベンゾイルエタンを得た。

**1,2-ジベンゾイルエタン(2-2)**

収率 86% (収量 30.8 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-22)と同じである。

**Table 2-4 (E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応の検討****(Entry 1) (E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応の検討(SI-48)**

アルゴン気流下 30 mL 二口型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(E)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5

mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、続いてベンズアルデヒド由来のトシルイミン 38.9 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオンを得た。

1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオン

(2-3)

収率 7% (収量 5.0 mg)  $dr = 100 : 0$

透明油状

R<sub>f</sub> 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.23 (s, 3H), 3.41 (dd,  $J = 6.7, 18.6$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 6.1, 18.6$  Hz, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 4.86 (dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.00-7.11 (m, 6H), 7.27-7.30 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.53-7.62 (m, 3H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.84-7.86 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 21.3, 39.7, 45.9, 58.5, 126.3, 126.8, 127.3, 128.2, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 129.3, 133.4, 133.5, 136.0, 136.5, 137.8, 139.1, 142.9, 197.1, 203.1.

IR(neat) 3290, 3061, 1680, 1597, 1450, 1331, 1223, 1159, 1090, 911, 814, 735, 701, 555 cm<sup>-1</sup>.

HRMS(EI):Caluculated for C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>) 497.16608, found 497.1655.

**(Entry 2)** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1**とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応の検討(SI-58)

アルゴン気流下 30 mL 二口型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、続いてベンズアルデヒド由来のトシルイミン 38.9 mg (0.15 mmol)の THF 溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行ったが、1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオンは得られなかった。

**(Entry 3)** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1**とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応の検討(SI-52)

アルゴン気流下 30 mL 二口型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、続いてベンズアルデヒド由来のトシルイミン 38.9 mg (0.15 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 19 時

間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ) によって精製を行い、1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオンを得た。

1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオン

(2-3)

収率 7% (収量 5.2 mg)  $dr = 100 : 0$

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-48)と同じである。

(Entry 4) (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応の検討(SI-49)

アルゴン気流下 30 mL 二口型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、続いてベンズアルデヒド由来のトシルイミン 38.9 mg (0.15 mmol) のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物

を TLC(ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオンを得た。

1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオン  
(2-3)

収率 11% (収量 8.3 mg)  $dr = 100 : 0$

形状、 $R_f$  値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-48)と同じである。

(Entry 5) (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応の検討(SI-56)

アルゴン気流下 30 mL 二口型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、続いてベンズアルデヒド由来のトシルイミン 38.9 mg (0.15 mmol) のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオンを得た。



1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオン

(2-3)

収率 12% (収量 8.7 mg)  $dr = 100 : 0$ 

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-48)と同じである。

(Entry 6) (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応の検討(SI-65)

アルゴン気流下 30 mL 二口型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン 2-1 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、続いてベンズアルデヒド由来のトシルイミン 38.9 mg (0.15 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温まで自然昇温させながら 19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオンを得た。

1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオン

(2-3)

収率 26% (収量 19.0 mg)  $dr = 100 : 0$ 

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-48)と同じ

じである。

**(Entry 7)** (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応の検討(**SI-80**)

アルゴン気流下 30 mL 二口型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレン **2-1** 35.4 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル/クロロベンゼン(1:1)溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、続いてベンズアルデヒド由来のトシルイミン 38.9 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル/クロロベンゼン(1:1)溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温まで自然昇温させながら 19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン:酢酸エチル = 3:1, 1回あげ)によって精製を行い、1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオンを得た。

1,4-ジフェニル-(2-フェニル(トシルアミノ)メチル)ブテン-1,4-ジオン  
**(2-3)**

収率 40% (収量 29.7 mg)  $dr = 64 : 36$

Major isomer の形状、 $R_f$  値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(**SI-48**)と同じである。

Minor isomer

白色結晶 融点  $73 - 74^{\circ}\text{C}$

Rf 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J = 4.3, 18.2$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 7.8, 18.2$  Hz, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 5.45 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.01-7.14 (m, 3H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.37-7.48 (m, 4H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.88-7.89 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.4, 38.3, 47.2, 58.8, 126.8, 127.1, 127.6, 128.2, 128.4, 128.4, 128.4, 128.6, 129.3, 133.1, 133.5, 136.0, 136.0, 136.4, 138.9, 143.2, 198.2, 200.8.

IR(neat) 3445, 2108, 1675, 1600, 1494, 1450, 1400, 1328, 1258, 1219, 1159, 1090, 1065, 1000, 947, 910, 812, 734, 700, 671, 563  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 497.16608, found 497.1654.

**Table 2-5** (*E*)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン 2-4 の還元反応の検討

**(Entry 1)** (*E*)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン 2-4 の還元(SI-45)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、(*E*)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン 2-4 26.1 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ) によって精

製を行い、1-フェニルペンタン-1,4-ジオンを得た。

1-フェニルペンタン-1,4-ジオン(2-5)

収率 60% (収量 15.8 mg)

透明油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26 (s, 3H), 2.90 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.29 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.43-7.59 (m, 3H), 7.97-8.00 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30.1, 32.4, 37.0, 128.0, 128.6, 133.1, 136.6, 198.5, 207.3.

IR(neat) 3440, 2108, 1678, 1647, 1450, 1399, 1359, 690, 436  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 176.08373, found 176.0832.

**(Entry 2)** (*E*)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン **2-4** の還元反応  
**(SI-60)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、サリチル酸 20.7 mg (0.15 mmol) を加え、(*E*)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン **2-4** 26.1 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ) によって精製を行い、1-フェニルペンタン-1,4-ジオンを得た。

1-フェニルペンタン-1,4-ジオン(2-5)

収率 45% (収量 12.0 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-45)と同じである。

**(Entry 3)** (E)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン **2-4** の還元反応  
**(SI-61)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を-78℃に冷却し、(E)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン **2-4** 26.1 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン:酢酸エチル = 3:1, 1回あげ)によって精製を行い、1-フェニルペンタン-1,4-ジオンを得た。

1-フェニルペンタン-1,4-ジオン(2-5)

収率 68% (収量 17.8 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-45)と同じである。

**(Entry 4)** (E)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン **2-4** の還元反応  
**(SI-59)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 20.7mg (0.15 mmol)を加え、(E)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン 2-4 26.1 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1-フェニルペンタン-1,4-ジオンを得た。

#### 1-フェニルペンタン-1,4-ジオン(2-5)

収率 78% (収量 20.6 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(SI-45)と同じである。

#### **Eq 2-1 (E)-5,5-ジメチル-1-フェニルヘキサ-2-エン-1,4-ジオン 2-6 の還元反応の検討(SI-74)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 208.3 mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 20.7mg (0.15 mmol)を加え、(E)-5,5-ジメチル-1-フェニルヘキサ-2-エン-1,4-ジオン 2-6 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セ

ライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、5,5-ジメチル-1-フェニルヘキサン-1,4-ジオンを得た。

#### 5,5-ジメチル-1-フェニルヘキサン-1,4-ジオン(2-7)

収率 89% (収量 29.0 mg)

透明油状

Rf 値 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回上げ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (s, 9H), 2.90 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.18 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.36-7.52 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 26.7, 30.9, 32.5, 44.7, 128.1, 128.7, 133.2, 136.9, 199.1, 214.8.

IR(neat) 2967, 1705, 1687, 1597, 1448, 1002  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 218.13068, found 218.1299.

### 第三章 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

#### 第二節 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応

$\alpha$ -アセトキシ-*p*-メチルアセトフェノン **3-2**,  $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-*p*-メチルアセトフェノン **3-3**,  $\alpha$ -トシルオキシ-*p*-メチルアセトフェノン **3-4**,  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5**,  $\alpha$ -メシルオキシプロピ

オフエノン **3-6** は文献の方法に従って合成した。<sup>75)76)</sup>

**Table 3-1**  $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体 **3-1~3-6** の還元反応の検討

**(Entry 1)**  $\alpha$ -ベンジルオキシアセトフェノン **3-1** の還元反応(**INA-18**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 222.2 mg (0.4 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $\alpha$ -ベンジルオキシアセトフェノン **3-1** 45.2 mg (0.2 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、2-ヒドロキシアセトフェノンを得た。

2-ヒドロキシアセトフェノン(3-7)

収率 71% (収量 19.2 mg)

白色粉末 融点 87 - 88 °C

Rf 値 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.51 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 65.4, 127.7, 129.0, 130.1, 134.3, 198.4.

IR(KBr) 3434, 1682, 1599, 1452, 1407, 1235, 1110, 975, 754, 688, 613, 568 cm<sup>-1</sup>.

HRMS(EI): Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 136.05243, found 136.0519.



(Entry 2)  $\alpha$ -アセトキシ-*p*-メチルアセトフェノン 3-2 の還元反応  
(INA-17)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 222.2 mg (0.4 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に  $\alpha$ -アセトキシ-*p*-メチルアセトフェノン 3-2 38.4 mg (0.2 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 17 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、*p*-メチルアセトフェノンを得た。

*p*-メチルアセトフェノン(3-8)

収率 74% (収量 19.9 mg)

透明油状

Rf 値 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.84-7.86 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.5, 26.4, 128.3, 129.1, 134.6, 143.8, 197.7.

IR(neat) 3004, 1681, 1606, 1573, 1407, 1358, 1268, 1212, 1182, 1116, 1020, 954, 816, 756, 673, 592, 567, 461  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI):Calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ) 134.07316, found 134.0735. <sup>77)</sup>

**(Entry 3)**  $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-*p*-メチルアセトフェノン **3-3** の還元  
反応 (INA-50)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に  $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-*p*-メチルアセトフェノン **3-3** 38.1 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 17 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1, 1 回あげ) によって精製を行い、*p*-メチルアセトフェノンを得た。

*p*-メチルアセトフェノン(3-8)

収率 74% (収量 14.9 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については (INA-17) と同じである。

**(Entry 4)**  $\alpha$ -トシルオキシ-*p*-メチルアセトフェノン **3-4** を用いた還元  
反応 (INA-99)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0°C に冷却し、 $\alpha$ -トシルオキシ-*p*-メチルアセトフェノン **3-4** 45.7 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、1.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水

溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、*p*-メチルアセトフェノンを得た。

#### *p*-メチルアセトフェノン(2-6)

収率 53% (収量 10.6 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-17)と同じである。

#### (Entry 5) $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 の還元反応

##### (INA-327)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 45.7 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、プロピオフェノンを得た。

#### プロピオフェノン(3-9)

収率 85% (収量 17.0 mg)

透明油状

Rf 値 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.99 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.1, 31.6, 127.8, 128.4, 132.7, 136.8, 200.6.

IR(neat): 2978, 2938, 1689, 1597, 1583, 1449, 1354, 1220, 952, 746, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ) 134.07316, found 134.0730. <sup>77)</sup>

(Entry 6)  $\alpha$ -メシロキシプロピオフェノン 3-6 の還元反応

(INA-134)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -メシロキシプロピオフェノン 3-6 34.2 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 13 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、プロピオフェノンを得た。

プロピオフェノン(3-9)

収率 80% (収量 16.1 mg)

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(INA-327)と同じである。

**Table 3-2**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** を用いた還元反応の  
検討

**(Entry 1)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-6** の還元反応  
**(INA-327)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-6** 45.7 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ) によって精製を行い、プロピオフェノンを得た。

プロピオフェノン(3-9)

収率 85% (収量 17.0 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-327)と同じである。

**(Entry 2)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-6** の還元反応  
**(INA-223)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキ

シプロピオフェノン **3-6** 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mLを 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mLと三回に分けて滴下し、室温で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1回あげ)によって精製を行い、プロピオフェノンを得た。

### プロピオフェノン(3-9)

収率 35% (収量 7.1 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-327)と同じである。

(Entry 3)  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-6** の還元反応

### (INA-307)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL にサリチル酸 20.7mg (0.15 mmol)を加え、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-6** 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mLを 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mLと三回に分けて滴下し、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1回あげ)によって精製を行い、プロピオフェノンを

得た。

プロピオフェノン(3-9)

収率 70% (収量 14.0 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-327)と同じである。

(Entry 4)  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-6 の還元反応

(KY-34)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-6 45.7 mg (0.15 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、プロピオフェノンを得た。

プロピオフェノン(3-9)

収率 17% (収量 3.5 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-327)と同じである。

(Entry 5)  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-6 の還元反応

**(KY-26)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)の THF 溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-6** 45.7 mg (0.15 mmol)の THF 溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 20 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、プロピオフェノンを得た。

**プロピオフェノン(3-9)**

収率 65% (収量 13.0 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-327)と同じである。

**(Entry 6)  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-6** の還元反応****(INA-195)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-6** 45.7 mg (0.15 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 7 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥さ



せ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、プロピオフェノンを得た。

### プロピオフェノン(3-9)

収率 75% (収量 15.1 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-327)と同じである。

### **Table 3-3** $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討

#### **(Entry 1)** $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-209)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 45.7 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 6 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 14 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行ったが、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン

-1-オンは得られなかった。

**(Entry 2)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒド  
との還元的アルドール反応の検討(**INA-233**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ) によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 50% (収量 18.1 mg) *syn* : *anti* = 82 : 18

*syn* isomer

透明油状

R<sub>f</sub> 値 0.70 (トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 1.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.66-3.73 (m, 2H), 5.23 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.92-7.93 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 11.2, 47.0, 73.1, 126.0, 127.3, 128.2, 128.4, 128.7, 133.5, 135.6, 141.8, 205.7.

IR(neat): 3460, 3063, 1677, 1596, 1578, 1493, 1449, 1347, 1215, 1025, 1001, 971, 760, 701, 657, 570  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 240.11503, found 240.1151.<sup>78)</sup>

*anti* isomer

透明油状

Rf 値 0.57 (トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)

$^1\text{H}$ -NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1.07 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.96 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 5.00 (dd,  $J = 4.3, 7.9$  Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.97-7.98 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 15.7, 48.0, 76.7, 126.7, 127.9, 128.4, 128.5, 128.6, 133.3, 136.7, 142.2, 204.9.

IR(neat): 3460, 2933, 2360, 1678, 1595, 1452, 1373, 1250, 1206, 971, 769, 701, 556  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 240.11503, found 240.1151.<sup>78)</sup>

**(Entry 3)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-236)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分け

て滴下し、室温で 11 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

### 3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 45% (収量 18.1 mg) *syn* : *anti* = 78 : 22

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

### (Entry 4) $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-203)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 45.7 mg (0.15 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 15 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒド

ロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 4% (収量 1.5 mg) *syn* : *anti* = 1 : >99

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

**Table 3-4**  $\alpha$ -トシロキシプロピオフェノン 3-5 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(2)

**(Entry 1)**  $\alpha$ -トシロキシプロピオフェノン 3-5 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-233)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシロキシプロピオフェノン 3-5 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 50% (収量 18.1 mg) *syn* : *anti* = 82 : 18

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

**(Entry 2)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-245)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 29% (収量 10.4 mg) *syn* : *anti* = 54 : 46

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

**(Entry 3)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-247)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 57% (収量 20.5 mg) *syn* : *anti* = 88 : 12

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

**(Entry 4)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-248)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル

溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol) の THF 溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

### 3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 8% (収量 3.0 mg) *syn* : *anti* = 97 : 3

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

### (Entry 5) $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-250)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 45.7 mg (0.15 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol) のジオキサン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶



液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ) によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

### 3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 43% (収量 15.5 mg) *syn* : *anti* = 86 : 14

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

### (Entry 6) $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-249)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 59% (収量 21.3 mg) *syn* : *anti* = 89 : 11

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

**Table 3-5**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(3)**(Entry 1)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-370)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 85% (収量 20.4 mg) *syn* : *anti* = 73 : 27

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

**(Entry 2)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-370)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 222.2 mg (0.4 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 60.9 mg (0.2 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 91% (収量 21.9 mg) *syn* : *anti* = 63 : 37

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

**(Entry 3)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒド

## ドとの還元的アルドール反応の検討(INA-366)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 111.1 mg (0.2 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 30.4 mg (0.1 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 15.7 mg (0.15 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 66% (収量 15.8 mg) *syn* : *anti* = 80 : 20

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

**(Entry 4)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒド

## ドとの還元的アルドール反応の検討(INA-366)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 111.1 mg (0.2 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 30.4 mg (0.1 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で

2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 21.2 mg (0.2 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

### 3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 67% (収量 16.2 mg) *syn* : *anti* = 81 : 19

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

#### **Eq 3-1** $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-377)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層

を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ) によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

### 3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 92% (収量 22.0 mg) *syn* : *anti* = 85 : 15

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

### Table 3-6 様々な $\alpha$ -置換, $\alpha$ -トシルオキシケトン 3-5,3-11~3-14 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討

#### (Entry 1) $\alpha$ -トシルオキシアセトフェノン 3-11 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-419)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシアセトフェノン 3-11 43.5 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL とベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を混ぜて 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 5 : 1, 2 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-1,3-ジフェ

ニルプロパン-1-オンとカルコンを得た。

3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-15)

収率 14% (収量 3.1 mg)

透明油状

Rf値 0.4 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 5 : 1,  
2回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 3.31 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.51 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 5.26-5.30 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 4H), 7.50-7.88 (m, 1H), 7.88-7.89 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 47.4, 70.0, 125.7, 127.7, 128.1, 128.6, 128.7, 133.6, 136.5, 142.9, 200.2.

IR(neat): 3460, 3059, 2964, 1683, 1597, 1580, 1495, 1449, 1268, 1213, 1022, 750, 701, 572  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 226.09938, found 226.0994.<sup>79)</sup>

カルコン(3-16)

収率 66% (収量 13.8 mg)

白色固体 融点 57 - 58 °C

Rf値 0.32 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 5 : 1, 2回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7.41-7.44 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.80-7.83 (m, 1H) 8.02-8.03 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 122.1, 128.5, 128.5, 128.6, 129.0, 130.6, 132.8, 134.9, 138.2, 144.9, 190.6.

IR(KBr): 1663, 1604, 1574, 1452, 1336, 1215, 1016, 745, 688, 576, 565

cm<sup>-1</sup>.

HRMS(EI): Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O (M<sup>+</sup>) 208.08882, found 208.0892.

**(Entry 2)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(**INA-233**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol) のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ) によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(**3-10**)

収率 92% (収量 22.0 mg) *syn* : *anti* = 85 : 15

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(**INA-233**)と同じである。

**(Entry 3)**  $\alpha$ -イソプロピル- $\alpha$ -トシルオキシアセトフェノン **3-12** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討



## (INA-599)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 275.4 mg (0.5 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -イソプロピル- $\alpha$ -トシルオキシアセトフェノン **3-12** 82.4 mg (0.25 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 17.5 mg (0.165 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-メチル-1-フェニルブタン-1-オンを得た。

2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-メチル-1-フェニルブタン-1-オン

## (3-17)

収率 66% (収量 29.3 mg) *syn* : *anti* = 32 : 68

*syn* isomer

透明油状

R<sub>f</sub> 値 0.32 (トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.40-2.47 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 4.2, 7.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 4.2, 7.2 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 21.0, 21.2, 29.5, 58.6, 73.5, 125.6, 127.2,

128.0, 128.3, 128.4, 133.1, 138.8, 143.1, 207.3.

IR(neat) : 3410, 2926, 1670, 848, 841, 835, 796, 790, 768, 760, 701, 675, 647, 635, 622, 607  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI):Caluculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 268.14633, found 268.1502. <sup>80)</sup>

*anti* isomer

透明油状

Rf 値 0.36 (トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 0.87 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 2.25-2.33 (m, 1H), 3.59 (dd,  $J = 4.3, 8.5$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 3H), 5.17 (dd,  $J = 4.3, 8.5$  Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.44-7.63 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 21.0, 21.2, 29.5, 58.6, 73.5, 125.6, 127.2, 128.0, 128.3, 128.4, 133.1, 138.8, 143.1, 207.3.

IR(neat) : 3464, 2961, 1673, 1596, 1448, 1369, 1208, 1006, 928, 770, 701, 572, 554  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI):Caluculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 268.14633, found 268.1502. <sup>80)</sup>

(Entry 4)  $\alpha$ -トシルオキシデオキシベンゾイン **3-13** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-363)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシデオキシベンゾイン **3-13** 55.0 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 5 分間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を

停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 1回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-1,2,3-トリフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-1,2,3-トリフェニルプロパン-1-オン(3-18)

収率 36% (収量 11.0 mg) *syn* : *anti* = 54 : 46

*syn* isomer

透明油状

Rf 値 0.38 (トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 1回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 3.26 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J = 3.7, 8.5$  Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 4H), 7.18-7.23 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 62.5, 76.9, 126.7, 127.4, 127.6, 128.0, 128.6, 128.6, 128.8, 129.0, 133.3, 135.4, 136.6, 141.0, 200.5.

IR(neat): 3502, 2360, 2341, 1675, 1597, 1448, 1025, 768, 697, 668, 612, 576, 568  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 302.13068, found 302.1298.

*anti* isomer

透明油状

Rf 値 0.40 (トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 1回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 3.33 (s, 1H), 4.80 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.53 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 8H), 7.32-7.33 (m,

2H), 7.35-7.47 (m, 1H), 7.83-7.84 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 45.5, 60.9, 74.7, 126.7, 127.6, 127.7, 128.1, 128.6, 128.6, 128.9, 129.7, 133.3, 141.3, 200.6.

IR(neat): 3433, 2963, 2252, 1674, 1495, 1448, 1377, 1217, 911, 730, 699, 650, 565  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 302.13068, found 302.1301.

**(Entry 5)**  $\alpha$ -トシルオキシイソブチロフェノン **3-14** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(**INA-591**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシイソブチロフェノン **3-14** 47.8 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 5 分間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 5 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-19)

収率 17% (収量 6.6 mg)

白色固体 融点 104 - 105 °C

R<sub>f</sub> 値 0.35 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 5 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 1.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.28-7.47 (m, 8H), 7.55-7.56 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 19.7, 24.3, 52.5, 79.0, 127.2, 127.8, 127.8, 128.0, 128.0, 128.6, 130.6, 140.3, 211.9.

IR(neat) : 3422, 2361, 1649, 668, 556 cm<sup>-1</sup>.

HRMS(EI):Caluculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 254.13068, found 254.1298.

**Table 3-7** 様々な  $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -トシルオキシケトン 3-5,3-20~3-22 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討

**(Entry 1)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-233)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン 3-5 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン

-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(3-10)

収率 92% (収量 22.0 mg) *syn* : *anti* = 85 : 15

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-233)と同じである。

(Entry 2) 2,2-ジメチル-4-トシルオキシ-3-ペンタノン 3-20 とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-390)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、2,2-ジメチル-4-トシルオキシ-3-ペンタノン 3-20 42.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1-ヒドロキシ-2,4,4-トリメチル-1-フェニルペンタン-3-オンを得た。

1-ヒドロキシ-2,4,4-トリメチル-1-フェニルペンタン-3-オン(3-23)

収率 68% (収量 15.0 mg) *syn* : *anti* = 85 : 15

*syn* isomer

透明油状

Rf 値 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ : 1.06 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 3.22-3.47 (m, 1H), 3.47 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.90 (dd,  $J = 1.2, 3.6$  Hz, 1H), 7.33-7.34 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ : 12.0, 25.8, 45.1, 46.3, 73.9, 126.1, 127.4, 128.2, 141.9, 221.4.

IR(neat) : 3459, 2970, 1697, 1478, 1454, 1367, 1023, 985, 768, 701, 567, 553  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI):Caluculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 220.14633, found 220.1474.

**(Entry 3)**  $\alpha$ -トシルオキシシクロヘキシルプロパノン **3-21** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(**INA-399**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシシクロヘキシルプロパノン **3-21** 46.6 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、1-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニルプロパン-1-オンを得た。

1-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニルプロパン-1-オン**(3-24)**

収率 33% (収量 8.0 mg) *syn* : *anti* = 51 : 49 (<sup>1</sup>H-NMR より換算)

Mixture

透明油状

Rf 値 0.50 (トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 0.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05-1.09 (m, 4H), 1.20-1.39 (m, 8H), 1.66-1.76 (m, 8H), 2.35-2.38 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 2.4, 4.2 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 5H), 7.31-7.36 (m, 5H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 10.7, 14.9, 25.5, 25.7, 25.8, 25.8, 28.0, 28.4, 50.5, 50.6, 51.1, 51.3, 73.4, 76.8, 126.0, 126.5, 127.4, 127.8, 128.2, 128.4, 141.9, 142.5, 218.8, 219.0.

IR(neat): 3459, 2931, 2854, 2362, 1701, 1451, 989, 762, 701, 555 cm<sup>-1</sup>.

HRMS(EI): Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 246.16198, found 246.1618.

**(Entry 4)** α-トシルオキシ-2-フラニルプロパノン **3-22** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(**INA-398**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、α-トシルオキシ-2-フラニルプロパノン **3-22** 44.1 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴



下し、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1回あげ)によって精製を行い、1-(フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニルプロパン-1-オンを得た。

1-(フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニルプロパン-1-オン

(3-25)

収率 52% (収量 12.0 mg) *syn* : *anti* = 63 : 37 (<sup>1</sup>H-NMR より換算)

Mixture

透明油状

R<sub>f</sub> 値 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.32 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 2.4, 6.7 Hz, 3H), 3.61-3.66 (m, 1H), 4.96 (dd, *J* = 4.3, 7.9 Hz, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 11H), 7.61 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 15.3, 28.0, 48.7, 70.3, 76.5, 112.4, 116.0, 117.1, 118.2, 122.6, 123.4, 125.5, 126.7, 128.0, 128.5, 128.9, 129.0, 141.0, 142.1, 147.0, 152.6, 193.0.

IR(neat): 3444, 2358, 2252, 1662, 1566, 1466, 1397, 1263, 1086, 1017, 980, 912, 767, 733, 701 cm<sup>-1</sup>.

HRMS(EI): Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 230.09429, found 230.0948.

**Table 3-8** α-トシルオキシプロピオフェノン 3-5 と様々なアルデヒ

## ドとの還元的アルドール反応の検討

**(Entry 1)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(**INA-233**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド 10.6 mg (0.1 mmol) のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : 酢酸エチル = 10 : 1, 3 回あげ) によって精製を行い、3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(**3-10**)

収率 92% (収量 22.0 mg) *syn* : *anti* = 85 : 15

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(**INA-233**)と同じである。

**(Entry 2)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とピバルアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(**INA-405**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6

mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mLに、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mLを 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mLと三回に分けて滴下し、室温で2時間攪拌した後、ピバルアルデヒド 8.6 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mLを 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mLと三回に分けて滴下し、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : ジエチルエーテル = 10 : 1, 3回あげ)によって精製を行ったが、3-ヒドロキシ-2,4,4-トリメチル-1-フェニルペンタン-1-オンは得られなかった。

**(Entry 3)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5**とシクロヘキサンカルボキシアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討  
**(INA-404)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mLに、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mLを 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mLと三回に分けて滴下し、室温で2時間攪拌した後、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド 11.2 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mLを 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mLと三回に分けて滴下し、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮する

ことで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1回あげ)によって精製を行い、3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-2-メチル-1-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-2-メチル-1-ジフェニルプロパン-1-オン(3-27)

収率 28% (収量 6.8 mg) *syn* : *anti* = 50 : 50

*syn* isomer

透明油状

Rf 値 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1.10-1.25 (m, 5H), 1.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.44-1.55 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 3H), 1.94-1.96 (m, 1H), 2.98 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 16.1, 26.1, 26.4, 27.7, 30.3, 41.4, 41.8, 78.9, 128.3, 128.8, 133.4, 206.4.

IR(neat): 3420, 1653, 1558, 913, 776, 741, 625, 614, 585, 575, 568, 559  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 246.16198, found 246.1622.

*anti* isomer

透明油状

Rf 値 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 0.97-1.05 (m, 2H), 1.14-1.31 (m, 7H), 1.47-1.50 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 4H), 2.10-2.13 (m, 1H), 3.05 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ : 10.5, 25.9, 26.1, 26.4, 29.5, 40.2, 41.3, 75.4, 128.4, 128.8, 133.4, 205.9.

IR(neat) : 3420, 1669, 913, 741, 625, 614, 585, 575, 568, 559  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI):Caluculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 246.16198, found 246.1617.

**(Entry 4)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** とフルフラールとの  
還元的アルドール反応の検討(**INA-406**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、フルフラール 9.6 mg (0.1 mmol)のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、3-(フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-1-ジフェニルプロパン-1-オンを得た。

3-(フラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-1-ジフェニルプロパン-1-オン  
ン(3-28)

収率 28% (収量 6.5 mg) *syn* : *anti* = 100 : 0

*syn* isomer

透明油状

Rf 値 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1.34 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 4.12 (s, 1H), 4.23-4.25 (m, 1H), 5.45 (dd,  $J = 4.3, 9.2$  Hz, 1H), 6.12-6.12 (m, 1H), 6.21-6.22 (m, 1H), 7.22-7.22 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.92-7.93 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 15.7, 41.9, 42.6, 50.5, 106.6, 110.4, 128.4, 128.8, 133.6, 141.9, 152.7, 203.9.

IR(neat): 3299, 1676, 1595, 1517, 1448, 1219, 1150, 1011, 972, 741, 704, 599, 558  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 230.09429, found 230.0948.

**(Entry 5)**  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** と (*E*)-シンナムアルデヒドとの還元的アルドール反応の検討(INA-407)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.3 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に、 $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノン **3-5** 45.7 mg (0.15 mmol) のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、(*E*)-シンナムアルデヒド 11.2 mg (0.1 mmol) のクロロベンゼン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(トルエン : ジエチルエーテル = 10 : 1, 3 回あげ)によって精製を行い、(*E*)-3-ヒドロキシ-2-メチル-1,5-ジフェニルペンタ-4-エン-1-オンを得た。

(E)-3-ヒドロキシ-2-メチル-1,5-ジフェニルペンタ-4-エン-1-オン(3-29)

収率 49% (収量 13.1 mg) *syn* : *anti* = 75 : 25 (<sup>1</sup>H-NMR より換算)

Mixture

透明油状

Rf 値 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.95-3.96 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 6.15 (dd, *J* = 6.7, 15.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.3, 15.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 6.7, 15.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.61 (m, 16H), 7.92-8.13 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 14.8, 15.8, 42.7, 42.8, 43.7, 44.4, 54.4, 54.6, 126.5, 126.6, 127.1, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 132.2, 133.4, 133.5, 133.8, 136.1, 136.2, 165.2, 166.0, 202.3, 204.2.

IR(neat): 3392, 2360, 1676, 1596, 1521, 1448, 1212, 969, 749, 694, 668, 575, 557 cm<sup>-1</sup>.

HRMS(EI): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 266.13068, found 266.1306. <sup>78)</sup>

#### 第四章 四ヨウ化チタンにより促進される γ-アルコキシアルキニルケトン誘導体の Prins 型反応

##### 第三節 四ヨウ化チタンにより促進される γ-アルコキシアルキニルケトン誘導体の Prins 型反応

4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-1,4,4-ジエトキシ-1-

フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-8** は文献の方法に従って合成した。<sup>52)53)</sup>

**Table 4-1**  $\alpha$ -ヒドロキシアルキルケトン **4-1** を基質としてを用いた還元反応の検討

**(Entry 1)** 四ヨウ化チタンを用いた 4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-1** の還元反応(INA-421)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-1** 24.0 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4-ヨード-2-フェニルフランを得た。

4-ヨード-2-フェニルフラン(4-3)

収率 89% (収量 35.9 mg)

赤色油状

Rf 値 0.74 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ : 6.72 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.62-7.63 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ : 65.7, 111.8, 123.9, 128.1, 128.8, 129.6, 144.9, 155.4.



IR(neat) : 3142, 1474, 1443, 1272, 1070, 1014, 909, 794, 763, 689, 659, 585, 557  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI):Caluculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{IO}$  ( $\text{M}^+$ ) 269.95416, found 269.9544.

(Entry 2) 四臭化チタンを用いた 4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-1 の還元反応(INA-422)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四臭化チタン 55.1 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-1 24.0 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4-ブロモ-2-フェニルフランを得た。

4-ブロモ-2-フェニルフラン(4-4)

収率 92% (収量 30.8 mg)

赤色油状

Rf 値 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ : 6.68 (s, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ : 101.4, 108.2, 123.9, 128.1, 128.8, 129.8, 140.2, 154.7.

IR(neat) : 3145, 1442, 1069, 909, 800, 762, 689, 586, 559, 554  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI):Caluculated for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrO (M<sup>+</sup>) 221.96803, found 221.9684.

**(Entry 3)** 四塩化チタンを用いた 4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-2-  
イン-1-オン **4-1** の還元反応(**INA-423**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、1M のジクロロメタン溶液の四塩化チタン 0.15 ml (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に、4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-1** 24.0 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、室温で 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4-クロロ-2-フェニルフランを得た。

4-クロロ-2-フェニルフラン(4-5)

収率 66% (収量 17.7 mg)

赤色油状

Rf 値 0.90 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 6.63 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ: 106.4, 117.5, 123.8, 128.1, 128.8, 129.9, 138.0, 154.2.

IR(neat): 3142, 2361, 1445, 1072, 1014, 908, 804, 762, 688, 668, 588, 580, 565 cm<sup>-1</sup>.

HRMS(EI):Caluculated for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClO (M<sup>+</sup>) 178.01854, found 178.0190.

**Eq 4-1**  $\gamma$ -アセトキシアルキニルケトン 4-6 を基質として用いた還元  
反応の検討 (INA-469)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 250.0 mg (0.45 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、4-オキシ-4-フェニルブタ-2-エニルアセテート 4-6 30.3 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、14 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、3-ヨード-4-オキシ-4-フェニルブタ-2-エニルアセテートを得た。

3-ヨード-4-オキシ-4-フェニルブタ-2-エニルアセテート(4-7)

収率 21% (収量 10.6 mg)

黄色油状

R<sub>f</sub> 値 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ : 2.13 (s, 3H), 5.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.92-7.94 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ : 21.0, 66.1, 120.5, 128.7, 128.8, 133.5, 136.4, 138.5, 169.9, 188.4.

IR(neat) : 3430, 2097, 1740, 1652, 1449, 1359, 1214, 1037, 584, 555 cm<sup>-1</sup>.

HRMS(EI):Caluculated for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 329.97529, found 329.9751.

**Table 4-2**  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応の検討(1)

**(Entry 1)**  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応(**INA-459**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 250.0 mg (0.45 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78℃ に冷却し、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**4-10**)

収率 3% (収量 1.6 mg)

黄色油状

Rf 値 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 1.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.94-7.95 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 15.0, 63.0, 97.4, 125.6, 128.8, 129.9, 133.6, 136.5, 138.9, 189.0.

IR(neat): 3423, 3017, 1659, 1215, 1061, 752, 666, 560  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 360.02224, found 360.0224.

**(Entry 2)**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応 (**INA-493**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 250.0 mg (0.45 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、サリチル酸 20.7 mg (0.15 mmol) を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ) によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 79% (収量 39.4 mg)

黄色油状

Rf 値 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H}$ -NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1.30 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 2H), 4.97 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.58-7.62

(m, 1H), 7.76 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ : 15.1, 62.0, 104.1, 112.8, 128.7, 128.8, 132.6, 133.6, 136.2, 191.4.

IR(neat) : 3422, 2975, 2882, 1668, 1598, 1448, 1314, 1263, 1222, 1177, 1121, 1061, 1023, 855, 769, 694  $\text{cm}^{-1}$

HRMS(EI):Caluculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 360.02224, found 360.0224.

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-10)

収率 6% (収量 3.4 mg)

形状、 $R_f$  値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(INA-459)と同じである。

(Entry 3)  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-482)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 250.0 mg (0.45 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、メタクロロ安息香酸 23.5 mg (0.15 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-8 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 44% (収量 23.9 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-493)と同じである。

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-10)

収率 5% (収量 2.7 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-459)と同じである。

**(Entry 4)**  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-483)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 250.0 mg (0.45 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、安息香酸 18.3 mg (0.15 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行ったが、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンも 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンも得られなかった。

**(Entry 5)**  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-473)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 250.0 mg (0.45 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、サリチル酸 20.7 mg (0.15 mmol) を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、14 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ) によって精製を行ったが、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンも 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンも得られなかった。

**Table 4-3**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応の検討(2)

**(Entry 1)**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応(**INA-493**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 250.0 mg (0.45 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、サリチル酸 20.7 mg (0.15 mmol) を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾



燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 79% (収量 42.6 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-493)と同じである。

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-10)

収率 6% (収量 3.1 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-459)と同じである。

**(Entry 2)**  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-487)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.30 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 20.7 mg (0.15 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエ

トキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 86% (収量 46.4 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-493)と同じである。

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-10)

収率 8% (収量 4.2 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-459)と同じである。

**(Entry 3)**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-498)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 166.6 mg (0.30 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 84% (収量 45.1 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-493)と同じである。

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-10)

収率 8% (収量 4.4 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-459)と同じである。

(Entry 4)  $\gamma$ ,  $\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-497)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 20.7 mg (0.15 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-8 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 83% (収量 44.7 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-493)と同じである。

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-10)

収率 9% (収量 5.0 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-459)と同じである。

**(Entry 5)  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-488)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-8 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 85% (収量 45.7 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-493)と

同じである。

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-10)

収率 12% (収量 6.4 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-459)と同じである。

(Entry 6)  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-489)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 41.4 mg (0.30 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-8 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 83% (収量 44.9 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-493)と同じである。

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-10)

収率 12% (収量 6.4 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-459)と同じである。

**Table 4-4**  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応の検討(3)

**(Entry 1)**  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-488)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を-78°Cに冷却し、サリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 85% (収量 45.7 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-493)と同じである。

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-10)

収率 12% (収量 6.4 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-459)と同じである。

(Entry 2)  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-490)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-8 34.8 mg (0.15 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 39% (収量 21.0 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-493)と同じである。

4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-10)

収率 3% (収量 1.6 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-459)と同じである。

**(Entry 3)**  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-491)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)の THF 溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol)の THF 溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行ったが、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンも 4,4-ジエトキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンも得られなかった。

**(Entry 4)**  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** を基質としたヒドロヨウ素化反応(INA-492)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%



亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

#### 4,4-ジエトキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(4-9)

収率 15% (収量 7.8 mg)

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-493)と同じである。

#### **Eq 4-2 四臭化チタンを用いた $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 の還元反応の検討(INA-499)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四臭化チタン 55.1 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78°C に冷却し、サリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加え、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-8 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって精製を行ったが、4,4-ジエトキシ-2-ブロモ-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンと 4,4-ジエトキシ-3-ブロモ-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンは得られなかった。

### Eq 4-3,4,5,6 様々な $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体

4-1、4-14、4-16、4-18、4-20 を基質としたヒドロヨウ素化反応の検討

#### Eq 4-3 四ヨウ化チタンを用いた 4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-1 のヒドロヨウ素化反応(INA-504)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却しサリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol) を加え、4-ヒドロキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-1 24.0 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 1 回あげ) によって精製を行い、4-ヨード-2-フェニルフランを得た。

#### 4-ヨード-2-フェニルフラン(4-3)

収率 93% (収量 37.8 mg)

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR、HRMS については(INA-421)と同じである。

#### Eq 4-4 四ヨウ化チタンを用いた 4-ベンジルオキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン 4-14 のヒドロヨウ素化反応(INA-522)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3

mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mLを $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却しサリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加え、4-ベンジルオキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-14** 37.5 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mLを 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 1 回あげ)によって精製を行ったが、4-(ベンジルオキシ)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンは得られなかった。

**Eq 4-5** 四ヨウ化チタンを用いた 4-テトラヒドロピラニルオキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-16** のヒドロヨウ素化反応  
(INA-510)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mLを $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却しサリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加え、4-テトラヒドロピラニルオキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-16** 37.5 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mLを 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 1 回あげ)によって精製を行ったが、2-ヨード-1-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イ

ロキシ)ブタ-2-エン-1-オンは得られなかった。

**Eq 4-6** 四ヨウ化チタンを用いた 4-メトキシメトキシ-1-フェニルブ  
タ-2-イン-1-オン **4-18** のヒドロヨウ素化反応(**INA-511**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mLを-78℃に冷却しサリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加え、4-メトキシメトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン **4-18** 37.5 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mLを 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、2-ヨード-4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

2-ヨード-4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**4-19**)

収率 58% (収量 29.1 mg) *E* : *Z* = 90 : 10

*E* isomer

黄色油状

R<sub>f</sub> 値 0.80 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 3.45 (s, 3H), 4.42 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.69 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.97-7.98 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ : 55.9, 76.2, 95.9, 112.0, 128.4, 128.7, 128.7, 133.5, 136.8, 190.3.

IR(neat): 2948, 2361, 1669, 1598, 1448, 1221, 1150, 1110, 1044, 920, 860, 773, 700, 560, 553  $\text{cm}^{-1}$

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 331.99094, found 331.9907.

Z isomer

黄色油状

Rf 値 0.67 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 3.38 (s, 3H), 4.63 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.77 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.92-7.94 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 56.0, 69.5, 96.0, 124.0, 128.7, 128.8, 133.5, 136.6, 138.2, 188.6.

IR(neat): 2937, 1659, 1577, 1446, 1227, 1151, 1107, 1058, 919, 704, 561  $\text{cm}^{-1}$

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 331.99094, found 331.9909.

**Table 4-5**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 と様々な求電子剤との Prins 型反応の検討

**(Entry 1)**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 とベンズアルデヒドとの Prins 型反応の検討 (INA-517)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、 $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 34.8 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL とベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を混ぜて 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し 1.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を

停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル : ジクロロメタン = 6 : 1 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、3-(ジエトキシメチル)-4-ヒドロキシ-2-ヨード-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

3-(ジエトキシメチル)-4-ヒドロキシ-2-ヨード-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(4-20)

収率 63% (収量 44.1 mg)  $dr = 75 : 25$

Major isomer

透明油状

Rf 値 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル : ジクロロメタン = 6 : 1 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 0.99 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.04 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 3.07-3.13 (m, 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 4H), 4.13 (s, 1H), 6.03 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.71-7.73 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 14.6, 14.6, 62.4, 62.4, 80.6, 100.5, 111.7, 126.4, 128.0, 128.2, 128.3, 129.7, 133.8, 136.2, 140.1, 148.1, 195.9.

IR(neat): 3479, 2977, 2878, 1668, 1595, 1449, 1316, 1241, 1155, 1108, 1061, 954, 820, 754, 701  $\text{cm}^{-1}$

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{IO}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 466.0641, found 466.0627.

Minor isomer

透明油状

Rf 値 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル : ジクロロメタン = 6 : 1 : 1, 1 回あげ)

げ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 3.42 (brd,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.58-3.71 (m, 4H), 4.94 (s, 1H), 6.07 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.81-7.82 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 15.0, 15.1, 62.8, 62.8, 73.2, 99.6, 106.5, 126.5, 128.0, 128.5, 128.6, 129.9, 133.6, 134.0, 140.2, 151.0, 197.1.

IR(neat): 3448, 2976, 2361, 1667, 1452, 1258, 1146, 1059, 696, 577, 558  $\text{cm}^{-1}$

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{IO}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 466.0641, found 466.0627.

**(Entry 2)**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** とベンズアルデヒドジメチルアセタールとの Prins 型反応の検討(INA-509)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、 $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL とベンズアルデヒドジメチルアセタール 22.8 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を混ぜて 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し 1.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル : ジクロロメタン = 6 : 1 : 1, 1 回あげ)によって精製を行い、3-(ジエトキシメチル)-2-ヨード-4-メトキシ-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オンを得た。

3-(ジエトキシメチル)-4-ヒドロキシ-2-ヨード-1,4-ジフェニルブタ-2-  
エン-1-オン(4-21)

収率 12% (収量 44.1 mg)  $dr = 100 : 0$

透明油状

Rf 値 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル : ジクロロメタン = 6 : 1 : 1, 1回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.49-3.64 (m, 4H), 4.92 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 4H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  : 15.1, 15.1, 57.3, 62.6, 62.7, 82.6, 98.5, 107.6, 127.3, 128.1, 128.4, 128.4, 129.9, 133.2, 134.3, 138.4, 149.8, 195.6.

IR(neat) : 2976, 2929, 2360, 1670, 1596, 1451, 1317, 1259, 1148, 1092, 1065, 769, 699, 587, 558  $\text{cm}^{-1}$

HRMS(EI): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{IO}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 480.07975, found 480.0799.

**(Entry 3)**  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Prins 型反応の検討(**INA-515**)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、 $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン **4-8** 34.8 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL とベンズアルデヒド由来のトシルイミン 38.9 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を混ぜて 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し 1.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10% 亜



硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル : ジクロロメタン = 6 : 1 : 1, 1 回あげ)によって精製を行ったが、3-(ジエトキシメチル)-2-ヨード-1,4-ジフェニル-4-(トシルアミノ)ブタ-2-エン-1-オンは得られなかった。

**(Entry 4)  $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 とメチルビニルケトンとの Prins 型反応の検討 (INA-518)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 83.3 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、 $\gamma,\gamma$ -ジエトキシアルキニルケトン 4-8 34.8 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL とメチルビニルケトン 10.5 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を混ぜて 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し 1.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン : 酢酸エチル : ジクロロメタン = 6 : 1 : 1, 1 回あげ)によって精製を行ったが、3-(ジエトキシメチル)-2-ヨード-1-フェニルヘプタ-2-エン-1,6-ジオンは得られなかった。

## 総括

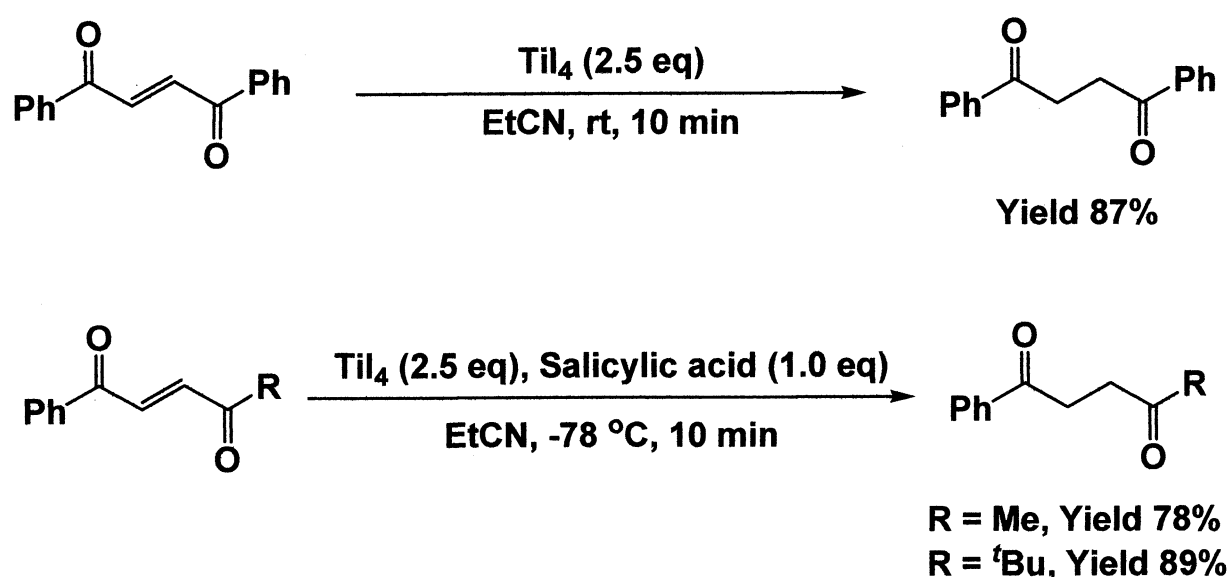
本修士論文では、「四ヨウ化チタンにより促進される  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体及びアルコキシケトン誘導体の還元を活用する新規合成反応の開発研究」と題し、入手容易で取り扱いやすい四ヨウ化チタンを用いて、 $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体から還元的にエノラートを形成させ、そのビスエノラートとイミンとの還元的 Mannich 型反応が進行することにより、 $\beta$ -アミノ- $\gamma$ -ジカルボニル化合物を合成する研究、 $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体から還元的にエノラートを形成させ、そのエノラートとアルデヒドとの還元的アルドール反応が進行することにより、 $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物を合成する研究、 $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の極性転換を伴うヨードチタニウム化に続くアルデヒドとの Prins 型が進行することにより対応する  $\alpha$ -ヨード- $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma, \gamma, \gamma'$ -トリアルコキシカルボニル化合物を合成する研究を行ったもので、全四章十節から構成される。

第一章においては、「四ヨウ化チタンにより促進される炭素-炭素結合反応」と題し、第一節ではハロゲン化チタン化合物が有機合成に用いられることについて述べた。本研究室では特に四ヨウ化チタンに注目しており、四ヨウ化チタンは安価で入手容易で取り扱いやすく、毒性が低いという利点が挙げられる。第二節では「還元的エノラート形成を利用した炭素-炭素結合形成反応」と題し、Reformatsky 反応などの還元的エノラート形成を利用した炭素-炭素結合形成について述べた。第三節では「四ヨウ化チタンと炭素-炭素多重結合形成反応」と題し、四ヨウ化チタンにより促進されるヒドロヨウ素化反応と Prins 型反応について述べた。

第二章においては、「四ヨウ化チタンにより促進される  $\alpha, \beta$ -不飽和

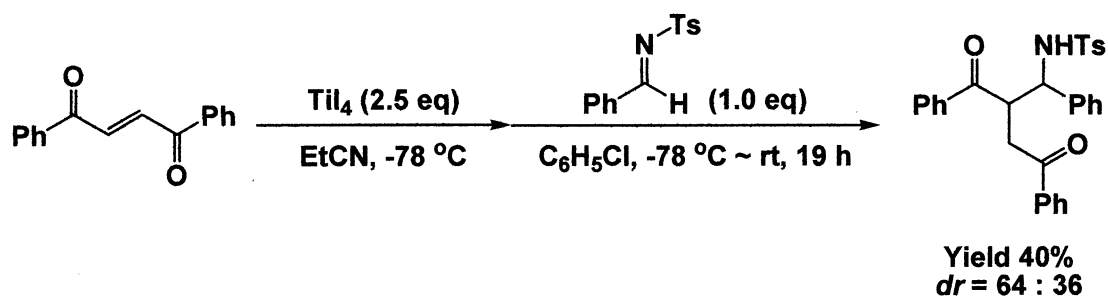
- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応」と題し、第一節では「従来の $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元反応」について述べ、第二節では「四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応」を行った。 $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体に四ヨウ化チタンを作用させることにより還元反応が良好な収率で進行することを見出した。(Scheme 1)

Scheme 1 四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元反応



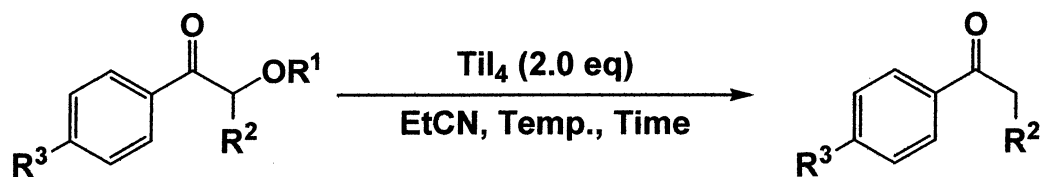
また、(*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレンとベンズアルデヒド由来のトシリミンとの還元的 Mannich 型反応がエノラート形成のステップにはプロピオニトリルを用いることで短時間で還元的にエノラートを形成し、エノラートの求核付加のステップにはクロロベンゼンを用いてイミンを滴下することで求核付加が促進され、還元的 Mannich 型反応が進行することを見出した。(Scheme 2)

Scheme 2 四ヨウ化チタンにより促進される (*E*)-1,2-ジベンゾイルエチレンとベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応



第三章においては、「四ヨウ化チタンにより促進される  $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応」と題し、第一節では「従来の  $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元反応」について述べ、第二節では「四ヨウ化チタンにより促進される  $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元的エノラート生成とその反応」を行った。 $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体に四ヨウ化チタンを作用させることにより還元反応が良好な収率で進行することを見出した。(Table 1)

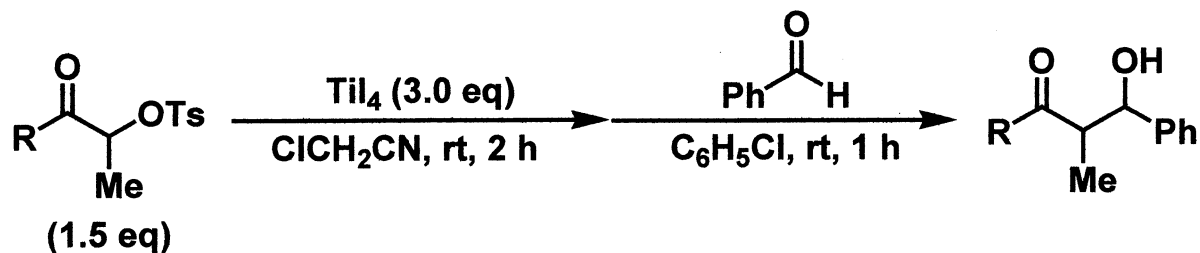
Table 1 四ヨウ化チタンにより促進される  $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元反応



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1	Ac	H	Me	rt	17	74
2	Bz	H	Me	rt	17	74
3	Ts	H	Me	0 °C	1.5	53
4	Ts	Me	H	rt	16	85
5	Ms	Me	H	rt	13	80

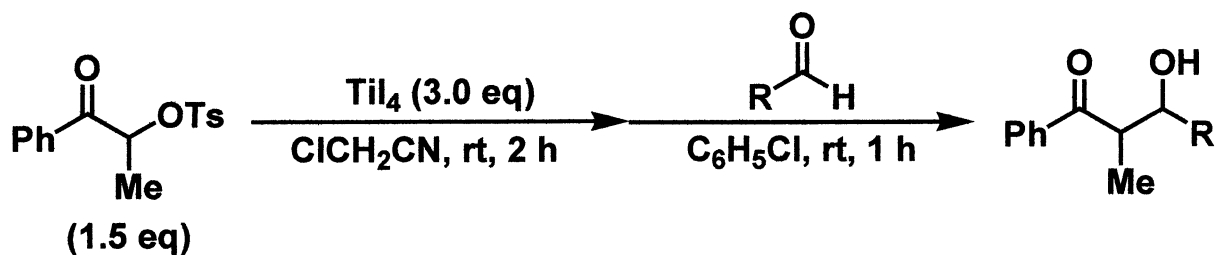
また、様々な  $\alpha$ -トシルオキシケトンと様々なアルデヒドとの還元的アルドール反応がエノラート形成のステップにはクロロアセトニトリルを用いることで短時間で還元的にエノラートを形成し、エノラートの求核付加のステップにはクロロベンゼンを用いてアルデヒドを滴下することで求核付加が促進され、還元的アルドール反応が進行することを見出した。(Table 2,3)

Table 2 四ヨウ化チタンにより促進される様々な  $\alpha$ -トシルオキシケトンとベンズアルデヒドとの還元的アルドール反応



Entry	Ketone (R)	Yield (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i>
1	Ph	92	85 : 15
2	<sup>t</sup> Bu	68	85 : 15
3	Cy	33	51 : 49
4	2-Furyl	52	63 : 37

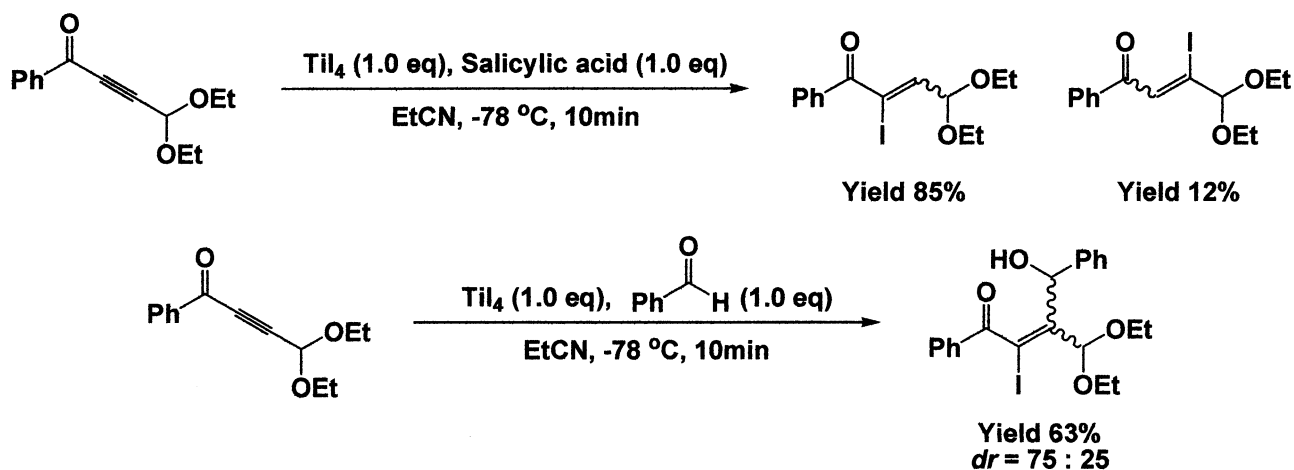
Table 3 四ヨウ化チタンにより促進される  $\alpha$ -トシルオキシプロピオフェノンと様々なアルデヒドとの還元的アルドール反応



Entry	Aldehyde (R)	Yield (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i>
1	Ph	92	85 : 15
2	Cy	28	50 : 50
3	2-Furyl	28	63 : 37
4	( <i>E</i> )-PhCH=CH-	49	75 : 25

第四章においては、「四ヨウ化チタンにより促進される  $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の Prins 型反応」と題し、第一節では「従来の  $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の反応」について述べ、第二節では「従来の Prins 反応」について述べ、第三節では「四ヨウ化チタンにより促進される  $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の Prins 型反応」を行った。 $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトンに四ヨウ化チタンを作用させ、さらに添加剤としてサリチル酸を用いることで極性転換を伴うヒドロヨウ素化反応が良好な収率で進行することを見出し、また求電子剤としてベンズアルデヒドを用いることで Prins 型反応が良好な収率で進行することを見出した。(Scheme 3)

Scheme 3 四ヨウ化チタンにより促進される  $\gamma, \gamma$ -ジエトキシアルキニルケトンのヒドロヨウ素化反応及びベンズアルデヒドとの Prins 型反応



以上のように四ヨウ化チタンにより促進される  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成を活用する還元的 Mannich 型反応では、四ヨウ化チタンを用いることで還元的に  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\gamma$ -ジケ

トン誘導体からチタンビスエノラートが形成され、イミンに求核付加することで目的の付加体を得られた。また、四ヨウ化チタンにより促進される $\alpha$ -アルコキシケトン誘導体の還元的エノラート生成を活用する還元的アルドール反応では、四ヨウ化チタンを用いることで還元的に $\alpha$ -アルコキシケトンからチタンエノラートが形成され、アルデヒドに求核付加することで目的の付加体を得られた。また、四ヨウ化チタンにより促進される $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体の Prins 型反応では、四ヨウ化チタンを用いることで $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトンから極性転換を伴うヨードチタニウム種が形成され、アルデヒドに求核付加することで目的の付加体を得られた。

これらの反応は安価で毒性が低く、取り扱いやすい四ヨウ化チタンを用いることで穏和な条件下、簡便な操作法で行えることが利点として挙げられる。したがって、これらの反応は有機合成上有用であると言える。



## 参考文献

- 1) ジョーンズ有機化学(上)第2版 東京化学同人 (2000).
- 2) ORGANIC CHEMISTRY OXFORD (2001).
- 3) モリソンボイド有機化学(上)第6版 東京化学同人 (1994).
- 4) 有機化学序説 丸山和博、速水醇一、大谷晋一、児島真平共著 東京化学同人 (1980).
- 5) 有機化学概論 塩田三千夫、福岡久雄著 裳華房 (1991).
- 6) 演習・ライフサイエンス有機化学 (1982).
- 7) 医薬品のプロセス化学 日本プロセス化学会編 化学同人 (2005).
- 8) 有機化学美術館へようこそ-分子の世界の造形とドラマ- 佐藤健太郎 技術評論社 (2007).
- 9) コットン・ウィルキンソン, 無機化学(下) 第四版 培風館 (1988).
- 10) T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.*, **1973**, 1041.
- 11) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7503 (1974).
- 12) K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1974**, 1223.
- 13) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980).
- 14) M. Shimizu, K. Shibuya, R. Hayakawa, *Chem. Lett.*, **1996**, 545.
- 15) M. Shimizu, A. Morita, T. Kaga, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8401 (1999).
- 16) R. Hayakawa, M. Shimizu, *Chem. Lett.*, **2000**, 724.
- 17) M. Shimizu, H. Goto, R. Hayakawa, *Org. Lett.*, **4**, 4097 (2002).
- 18) M. Shimizu, K. Shibuya, R. Hayakawa, *Synlett*, **2000**, 1437.
- 19) R. Hayakawa, T. Sahara, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7939

- (2000).
- 20) Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **20**, 1210 (1887).
  - 21) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1982**, 467.
  - 22) A. Kagayama, K. Igarashi, I. Shiina, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **73**, 2579 (2000).
  - 23) K. Maeda, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **63**, 4458 (1998).
  - 24) S. F. Kirsch, C. Liébert, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3711.
  - 25) I. Shibata, T. Suwa, H. Sakakibara, A. Baba, *Org. Lett.*, **4**, 301 (2002).
  - 26) Y. J. Lee, T. K. Chan, *Can. J. Chem.*, **81**, 1406 (2003).
  - 27) I. Shibata, H. Kato, T. Ishida, M. Yasuda, A. Baba, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 711 (2004).
  - 28) J. Ito, T. Shiomi, H. Nishiyama, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1235.
  - 29) C. C. Chrovian, J. Montgomery, *Org. Lett.*, **9**, 537 (2007).
  - 30) M. Shimizu, H. Kobayashi, R. Hayakawa, *Tetrahedron*, **57**, 9591 (2001).
  - 31) M. Shimizu, K. Inayoshi, T. Sahara, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 2237 (2005).
  - 32) R. Hayakawa, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **2**, 4079 (2000).
  - 33) M. Shimizu, T. Toyoda, T. Baba, *Synlett*, **2005**, 2516.
  - 34) C. E. Castro, R. E. Stephens, S. Mojè, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4964 (1966).
  - 35) L. C. Blaszcak, J. E. McMurry, *J. Org. Chem.*, **39**, 258 (1974).
  - 36) C. W. Hung, H. N. C. Wong, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2393 (1987).
  - 37) S. K. Pradhan, G. Subrahmanyam, H. J. Ringold, *J. Org. Chem.*, **32**, 3004 (1967).
  - 38) A. P. Marchand, G. M. Reddy, *Synthesis*, **1991**, 198.

- 39) T. Mukaiyama, J. Ichikawa, M. Toba, M. Hayashi, *Chem. Lett.*, **1985**, 1539.
- 40) W. R. Nes, H. L. Mason, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4765 (1951).
- 41) R. S. Rosenfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5540 (1957).
- 42) Z. Yao, D. Ye, H. Liu, K. Chen, *Synth. Comm.*, **37**, 147 (2007).
- 43) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.*, **51**, 1135 (1986).
- 44) K. Kusuda, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2945 (1989).
- 45) K. Mikami, M. Yamaoka, A. Yoshida, Y. Nakamura, S. Takeuchi, Y. Ohgo, *Synlett*, **1998**, 607.
- 46) T. Inokuchi, H. Kawafuchi, S. Torii, *Chem. Lett.*, **1992**, 1895.
- 47) M. Ueki, A. Okamura, J. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7467 (1995).
- 48) M. Hojo, H. Harada, H. Ito, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5459 (1997).
- 49) M. Hojo, K. Sakata, N. Ushioda, T. Watanabe, H. Nishikori, A. Hosomi, *Organometallics*, **20**, 5014 (2001).
- 50) M. Shimizu, T. Sahara, *Chem. Lett.*, **2002**, 888.
- 51) R. C. Larock, C. L. Liu, *J. Org. Chem.*, **48**, 2151 (1983).
- 52) D. Obrecht, B. Weiss, *Helv. Chem. Acta*, **72**, 117 (1989).
- 53) D. Obrecht, *Helv. Chem. Acta*, **72**, 447 (1989).
- 54) H. Saimoto, M. Yasui, S. Ohrai, H. Oikawa, K. Yokoyama, Y. Shigemasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 279 (1999).
- 55) J. T. Kim, A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 98 (2003).
- 56) A. W. Sromek, A. V. Kel'in, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**,

- 2280 (2004).
- 57) A. W. Sromek, M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10500 (2005).
- 58) A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2074 (2001).
- 59) A. W. Sromek, A. L. Rheingold, D.J. Wink, V. Gevorgyan, *Synlett*, **2006**, 2325.
- 60) C. S. Vizniowski, J. R. Green, T. L. Breen, A. V. Dalacu, *J. Org. Chem.*, **60**, 7496 (1995).
- 61) P. R. Stapp, *J. Org. Chem.*, **34**, 479 (1969).
- 62) P. R. Stapp, J. C. Randall, *J. Org. Chem.*, **34**, 479 (1969).
- 63) P. O. Miranda, D. D. Diaz, J. I. Padron, J. Bermejo, V. S. Martin, *Org. Lett.*, **5**, 1979 (2003).
- 64) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. S. Reddy, N. Niranjana, A. R. Prasad, *Euro. J. Org. Chem.*, **2003**, 1779.
- 65) R. Jasti, J. Vitale, S. D. Pychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 9904 (2004).
- 66) B. Patterson, S. D. Pychnovsky, *Synlett*, **2004**, 543.
- 67) C. M. Yu, S. K. Yoon, Y. T. Hong, J. Kim, *Chem. Commun.*, **2004**, 1840.
- 68) I. L. Lysenko, H. S. Oh, J. K. Cha, *J. Org. Chem.*, **72**, 7903 (2007).
- 69) C. Oliver, S. Gastaldi, G. Gil, M. P. Bertrand, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7801 (2007).
- 70) K. Takami, H. Yorimitsu, H. Shinoubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Synlett*, **2001**, 293.
- 71) G. W. Kabalka, Z. Wu, Y. Ju, *Org. Lett.*, **4**, 1491 (2002).

- 72) G. W. Kabalka, Z. Wu, Y. Ju, *Org. Lett.*, **4**, 3415 (2002).
- 73) I. Shibata, H. Kato, M. Yasuda, A. Baba, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 604.
- 74) J. Zhang, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7149 (1989).
- 75) S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1985**, 2039.
- 76) Y. Yamamoto, Y. Kawano, P. H. Toy, H. Togo, *Tetrahedron*, **63**, 4680 (2007).
- 77) J. Ruan, X. Li, O. Saidi, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 2424 (2008).
- 78) Y. Gu, C. Ogawa, J. Kobayashi, Y. Mori, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 7217 (2006).
- 79) T. P. Loh, X. R. Li, *Tetrahedron*, **55**, 10789 (1999).
- 80) Y. Ohtsuka, K. Koyasu, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.*, **3**, 2543 (2001).

## 謝辞

この有機精密化学研究室で過ごして三年が経ち、ここでの生活で大きく成長できたと思えます。ひとえに研究室の皆様のおかげです。

清水先生には、研究に対する熱意を教えていただきときに厳しく何よりも温かく指導していただき大変お世話になりました。本当にありがとうございます。八谷先生には色々ご迷惑をお掛けしました。事務の森川さんとは時折話をするだけでしたが、いい思い出だと思います。

D2の溝田さんとはM1の夏からよく話し始めましたが研究のことからくだらないことまで夜遅くまで盛り上がって楽しかったです。D1の波多さんには4研でいつも相談に乗っていただきありがとうございます。

同期の大倉さんの笑顔には少し元気をもらいました。こんちとはよく飯食いに行ったり、トイレに行ったりしました。松田さんとはよく口げんかしました。やすとは一服に行つて愚痴を聞いてもらいました。個性的な同期がいてなかなか楽しかったよ。

M1やB4のみんなとは後輩ということもあってかうまく絡めないことがあって、大部屋でアホなことばっかしてたからなんとなく先輩っぽくないかも・・・って思われてるかもしれないけど、『そんなの関係ねえ』（古）って感じです。

これから先それぞれの人生があつて会うことがなくなる人もいると思うけどこの研究室での生活が大切な思い出になっているように頑張ります。だから残るみんなも卒業するみんなも頑張れ！（何様だ俺？）

最後に本研究室の益々の発展を祈りつつ謝辞とさせていただきます。