

研究題目

四ヨウ化チタンの還元能力およびヨウ素化能力を利用した
新規炭素 - 炭素結合形成反応の開発研究



平成 23 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

伊藤 進悟

目次

序論

本論

第一章 還元的エノラート生成およびハロチタン化を利用した炭素 - 炭素結合形成反応

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による炭素 - 炭素結合形成反応

第二章 四ヨウ化チタンにより促進される α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成と炭素 - 炭素結合形成反応

第一節 従来の α, β -不飽和- γ -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 α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成と炭素 - 炭素結合形成反応

第三章 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のハロアルドール反応

第一節 α, β -不飽和カルボニル化合物のハロアルドール反応

第二節 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のハロアルドール反応

実験の部

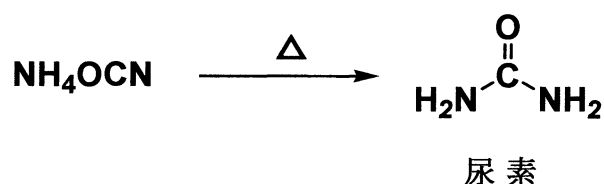
総括

参考文献

謝辞

序論¹⁻⁴⁾

伝統的に有機化学とは炭素を含む化合物における化学である。19世紀においては、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、そのために有機という言葉が用いられた。また、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まり、炭素を含む化合物には生命力があるという概念が提唱された。1828年 Wöhler は無機化合物であるシアン酸アンモニウムを加熱することで有機化合物である尿素を合成した。



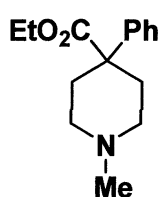
この成功は当時化学者たちの有機化合物研究への勇気を奮い立たせると共に、有機化学と無機化学の本質的な区別が無いことを明らかにした。また、その数年後 Kolbe は石炭から酢酸を合成することに成功しており、その後、有機化合物を人工的に合成する研究が重ねられ、現在では数多くの有機化合物が合成されている。

中でも窒素有機化合物は、有機化学だけでなく医学、薬学、生物学、食品、無機・材料化学などの分野においても重要な位置を占めており、研究が盛んに行われている。

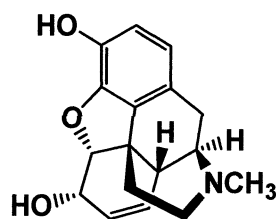
窒素の役割について医薬品を例に考えると、生体内の特定の作用点、すなわち受容体との相互作用によって薬理作用が現れる。薬物が受容体と相互作用する際の様式としては、イオン結合、水素結合、van der Waals 結合などが主であり、まれに共有結合の場合もあるが、このよ

うな相互作用に関与する化合物の部位は一般に種々の極性官能基であり、とりわけ酸素原子また窒素原子からなる官能基、あるいはフェニル基などの芳香環である場合が多い。特に窒素原子は種々の酸化還元状態をとりうること、及び様々な置換基によって置換されるために、例えば、第一級、第二級、第三級アミノ基及び第四級アンモニウム基、アシルアミノ基、イミノ基、ヒドラジノ基、ニトロソノ基、ニトロ基などの広範囲の pK_a を持つ多種多様の官能基として存在することができ、色々な様式によって受容体と相互作用することが可能となる。また、アミノ基は各種の酸と水溶性の塩を形成することによって、医薬品の体内での輸送を容易にしたり、吸収、透過に選択性を持たせたりすることにも役立つ。

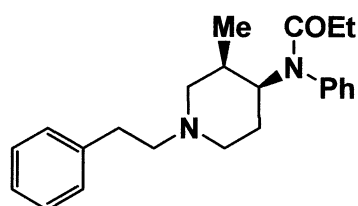
今まで、非常に多くの窒素有機化合物が鎮痛剤として臨床的に使用されており、例えば、極めて簡単な構造の **pethidine** や複雑な **morphine** などが代表的である。下記の **piperidine 誘導体 1** には **morphine** の 6.6 倍の鎮痛効果が見られ、更に **morphine** に比べ 22 倍安全度が高いと言われている。



pethidine



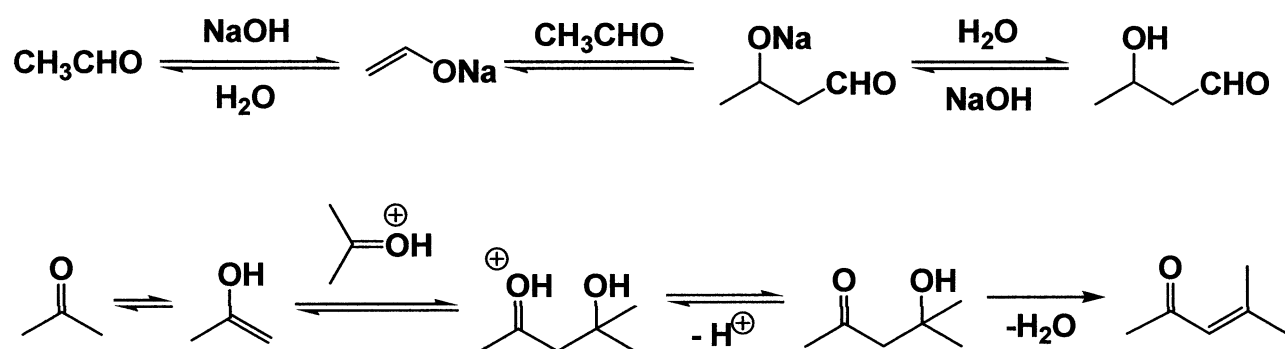
morphine



piperidine 誘導体 1

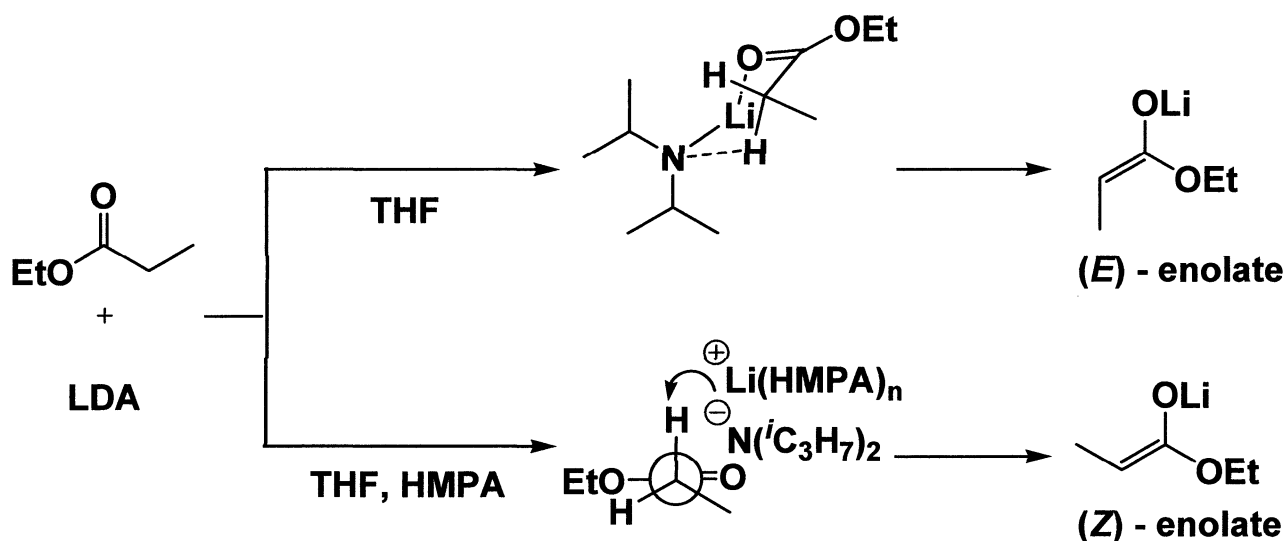
上記の pethidine は、1939 年に Eisleb と Schaumann によりベンジルシアニドとメチル・ビス（2-クロロエチル）アミンを出発物質に用いて合成された化合物であり、その後、類似の化合物が数多く合成され、それぞれ鎮痛効果が検討されている。これにとどまらず、窒素有機化合物については様々な分野で研究、応用されている

しかし有機合成において最も重要となるのが、炭素 - 炭素結合形成反応であり、目的分子の基本骨格形成に不可欠である。例えば、アルドール反応に見られるカルボニル化合物の求電子炭素に対する炭素求核剤の付加反応が挙げられるが、これは有機合成上極めて重要である。アルドール反応は古くから、エタノールなどのプロトン性溶媒中で塩基を用いてカルボニル化合物から平衡的に生成するエノラートを、アルデヒドやケトンと反応させて行われてきた。またこの反応は酸によっても促進され、ケトンと平衡にある微量のエノールがプロトン化により活性化されたカルボニル基に付加する。



しかし、これらの条件下では生成する β -ヒドロキシカルボニル化合物の脱水が起こったり、繰り返しアルドール反応が起こってしまうというリスクもあるため、多くの副生成物を生じてしまう。しかし現在では数多くの研究により発展し、遷移状態を考察することで立体選択的にエノラートを形成し、アルドール反応における立体制御が可能となっている。

プロピオン酸エステルに THF 中 LDA を作用させると、環状遷移状態を経て (*E*)-エノラートが優先的に生成する。しかし、溶媒に HMPA を添加して反応を行なうと、立体選択性が逆転し、(*Z*)-エノラートが生成する。これは HMPA によって、非環状遷移状態を経てエノラート形成が進行するためである。



本反応では、種々の金属エノラートを用いることでアルデヒドへの付加における遷移状態の制御が可能である。

また詳細は後述するが、炭素 - 炭素結合形成反応には他にも Reformatsky 反応のように還元的にエノラートを生成する例や、ハロアルドール反応のようにハロゲン化によってエノラートを生成する例も存在する。

四ヨウ化チタンは還元能力とハロゲン化能力の二つの特徴を兼ね備えているため、それらの炭素 - 炭素結合形成反応の適用が期待できる。そこで本研究では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て、 α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成及び、そのエノラートと求電子剤との反応を詳細に研究した。また四ヨウ化チタンのもう一つの特徴である高いハロゲン化能力を利用して

γ -アルコキシアルキニルケトンのハロアルドール反応の研究を行ったので以下報告する。

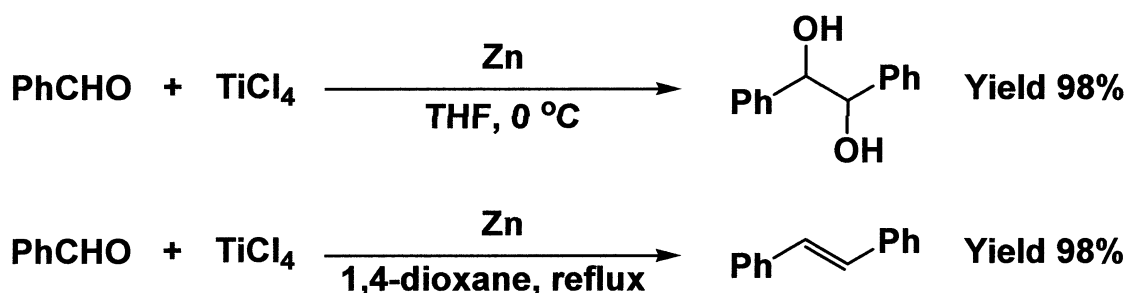
本 論

第一章 還元的エノラート生成およびハロチタン化を利用した炭素 - 炭素結合形成反応

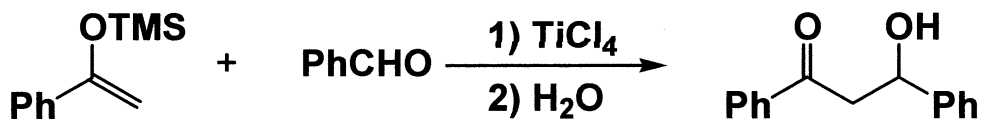
第一節 ハロゲン化チタン化合物の特性と反応

現在の有機化学において、金属は触媒、ルイス酸として多く利用され、大変重要な物質とされている。中でも、チタンは代表的な金属である。チタンは地殻中において多く存在し、主要な鉱石としてチタン鉱石(FeTiO_3)およびルチル(TiO_2)が挙げられる。金属チタンは六方最密パッキング格子となっており、硬度は鉄やニッケル、その他の遷移金属に匹敵し、耐熱性や電導性にも優れている。しかし、同等の機械的、熱的性質を持つ他の金属に比べ極めて軽量であり、海水や酸などのある種の侵食に対して耐食性も強い。そのため、戦闘機や旅客機、ロケット、ミサイル、自動車、潜水艦、船具、またより身近な所でも、フライパン、スプーン・フォーク、ゴルフクラブ、眼鏡のツルなど多岐にわたって使用されている。また、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、二臭化物、二ヨウ化物および酸化物 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、 Ti^{2+} イオンの強い還元力により、水素イオンを水素に還元する。チタン(III)の化合物としては、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。 Ti^{3+} イオンは、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、アルミニウムの3価の金属イオンと似たイオン半径をもっているため、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もち、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。⁵⁾

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。四塩化チタンと低原子価金属を用いることでカルボニル化合物の還元的カップリング反応を行うことが出来る。反応温度で生成物を制御することができ、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、アルケンを選択的に合成する事ができる。⁶⁾

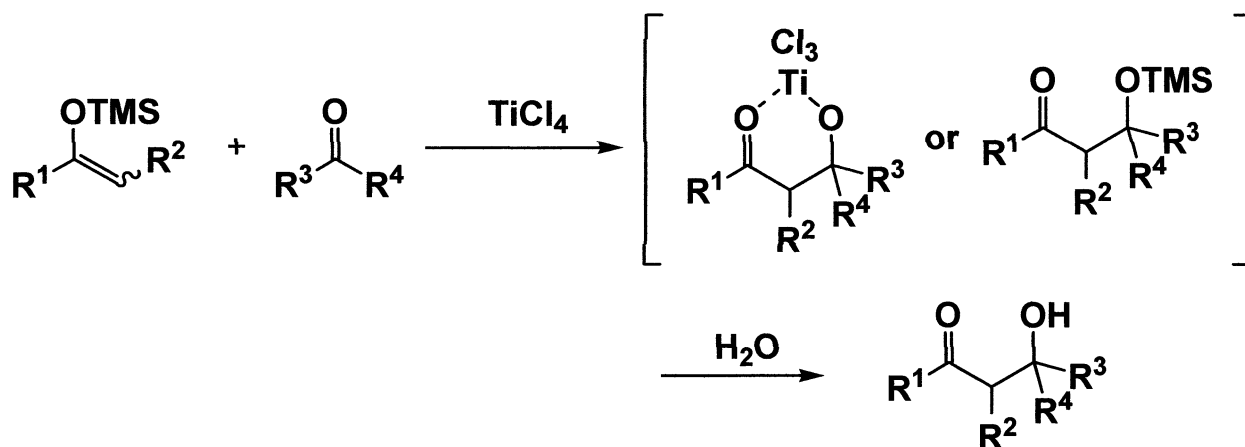


四塩化チタンをルイス酸として活用した代表的な例として向山アルドール反応が挙げられる。向山らは四塩化チタン存在下、アセトフェノン由来のシリルエノールエーテルとベンズアルデヒドを反応させることで、対応するアルドール付加体を収率良く合成する事に成功している。この反応はチタン化合物の酸素原子への強い親和性を利用してベンズアルデヒドのカルボニル基を活性化し、求核剤による攻撃を促すことで効率よく進行すると考えられている。^{7,8)}



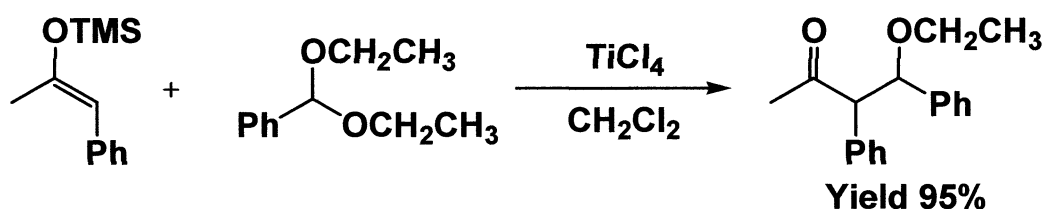
その後、更なる研究が行われ、チタン化合物の同一分子内の異なる二つの酸素原子と同時に配位構造をとる事ができるという性質を応用し、非対称ケトン由来のシリルエノールエーテルを求核剤とし、ケトンに対し交差アルドール反応が行われた。反応は円滑に進行し、良好

な収率でアルドール付加体が得られている。この反応の中間体として六員環チタンキレートもしくはシリルエーテルが存在すると考えられている。

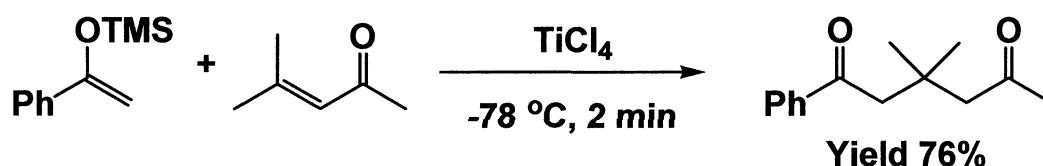


四塩化チタンを用いたアルドール反応には多くの利点が見られる。従来のアルドール反応は一般的に塩基性条件下、平衡反応で行われることが多く、生成系が平衡的に不利であるケトン間のアルドール反応を行うと反応が進行しないかあるいは自己アルドール反応も起きてしまう。一方、向山アルドール反応は四塩化チタンを用いることにより酸性条件下で速やかに反応し、比較的弱い求核剤であるシリルエノールエーテルを用いた場合、交差アルドール反応が収率良く、かつエノール部位で位置選択的に反応する。

また、求電子剤としてカルボニル化合物のみならずアセタールでも同様に反応させることができ、シリルエノールエーテルなどの単離可能な求核剤と反応させると効率よく対応する付加体を得られる。⁹⁾

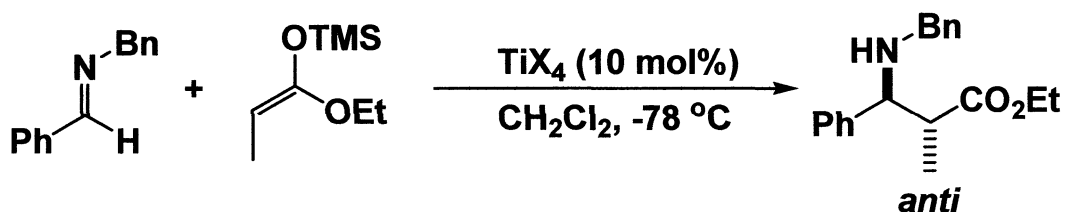


この向山アルドール反応が報告されて以来、活性化剤として四塩化チタンを用いた様々な酸性条件下の反応が研究されるようになった。炭素 - 炭素結合形成反応の一つである Michael 付加反応にも四塩化チタンは利用でき、四塩化チタン存在下、 α, β -不飽和カルボニル化合物をシリルエノールエーテルもしくはケテンシリルアセタールと反応させると Michael 付加反応が進行することが知られている。¹⁰⁾



また、本研究室でもハロゲン化チタンを用いた様々な反応が研究されている。

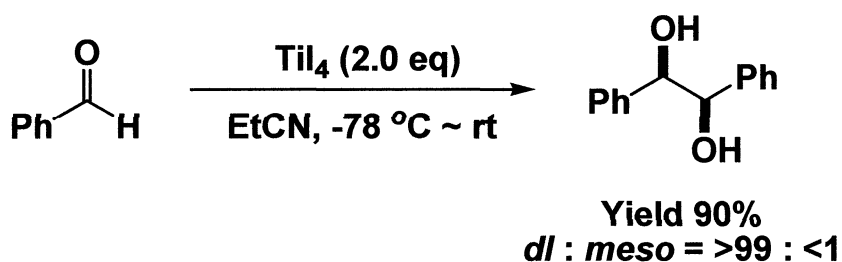
ハロゲン化チタン存在下、ベンジルベンザルイミンとプロピオン酸エチル由来のケテンシリルアセタールを反応させたところ、四臭化チタン及び四ヨウ化チタンを用いた場合に収率、ジアステレオ選択性共に良好な結果が得られている。¹¹⁾



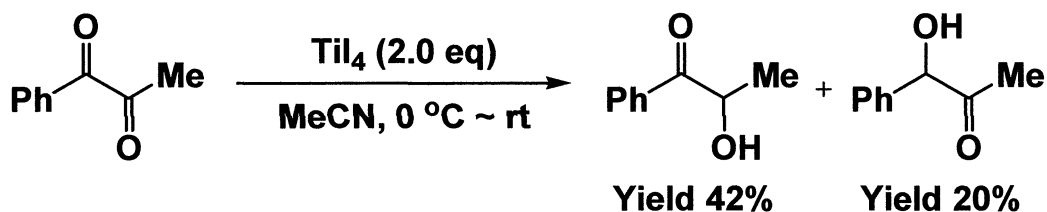
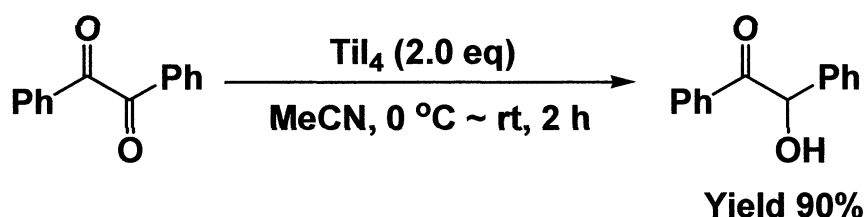
TiX_4	Yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
TiF_4	42	92 : 8
TiCl_4	53	93 : 7
TiBr_4	98	95 : 5
TiI_4	99	97 : 3

また、四ヨウ化チタンのルイス酸性としての効果と高い還元能力に注目し、様々な反応を検討し報告している。四ヨウ化チタンを芳香族

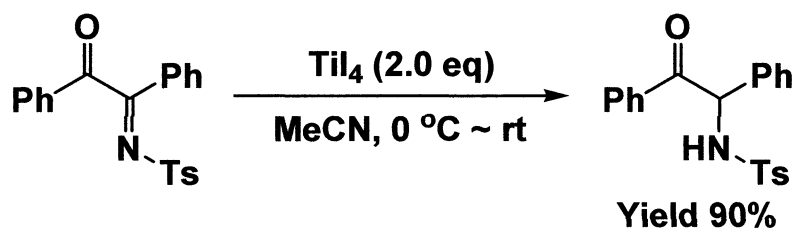
アルデヒドのピナコールカップリング反応に用いると、高収率かつ高ジアステレオ選択的に 1,2-ジオールが得られる事を見出している。¹²⁾



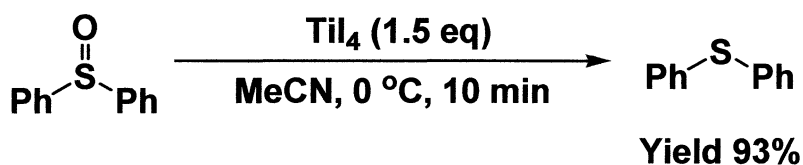
また、1,2-ジケトンでは還元反応が進行し、高収率で α -ヒドロキシケトンが得られる。また非対称な 1,2-ジカルボニル化合物では位置選択的に還元反応が進行する。¹³⁾



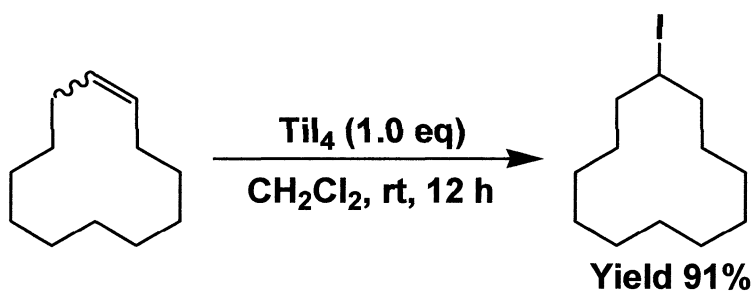
更に、 α -イミノカルボニル化合物のイミノ基のみを官能基選択的に還元することも可能である。¹⁴⁾



更に、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。 β -ケト基や β -メトキシカルボニル基をもったスルホキシドでも還元反応が進行し、対応するスルフィドが得られている。¹⁵⁾



一方、四ヨウ化チタンのもう一つの特徴であるヨードチタン化能力にも着目しアルケンやアルキンのヒドロヨウ素化反応も見出している。¹⁶⁾



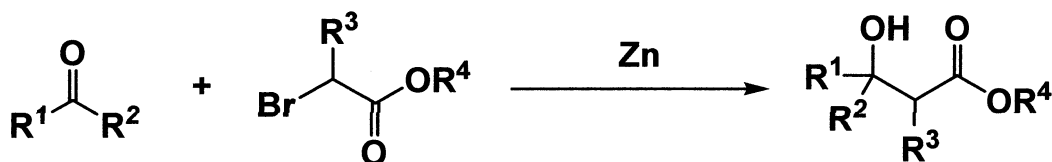
以上のように、ハロゲン化チタン化合物の有用性が近年注目を集め、その活用の幅が広がられている。中でも、四ヨウ化チタンのルイス酸性とその還元力、およびヨウ素化能力に着目した。近年、カルボニル化合物などに様々な金属化合物を作用して還元的にエノラートを形成し、炭素-炭素結合形成反応させるという研究が注目を集めている。

次節では、四ヨウ化チタンを含む様々な金属化合物を用いる還元的エノラート形成を利用した炭素-炭素結合形成反応について述べる。

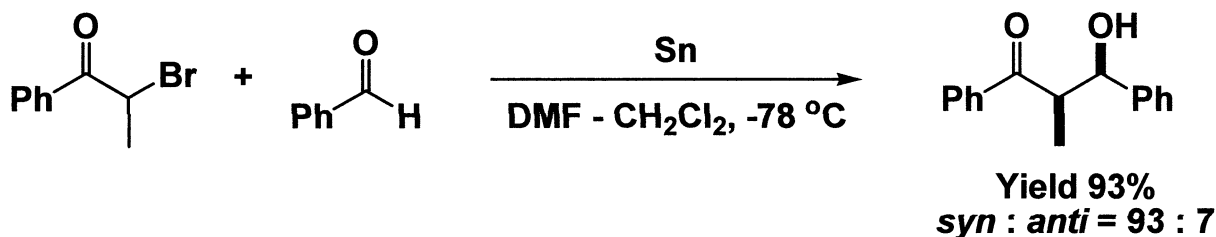
第二節 還元的エノラート生成による炭素 - 炭素結合形成反応

近年、1,2-ジカルボニル化合物や α -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、還元的にエノラートを生成し、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。ここでは、還元的エノラート形成を利用した様々な反応についていくつか述べる。

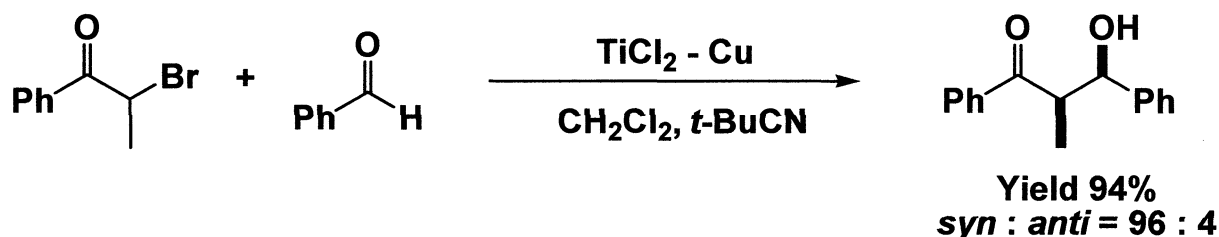
1887 年、Reformatsky によって α -ハロカルボニル化合物に亜鉛を作用させることにより亜鉛エノラートが生成された。この Reformatsky 反応は金属エノラート等価体を形成する代表的な方法であり、リチウムエノラートやマグネシウムエノラートよりも塩基性が低く、低活性であるため官能基受容性が高いという特徴がある。¹⁷⁾ この反応が報告されて以来、様々な金属による還元的エノラートの調製が多く、多くの反応に利用されるようになった。



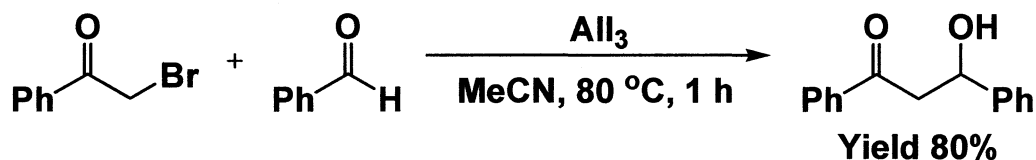
還元的エノラートの調製に用いることができる他の金属の例としてスズが挙げられる。向山らは 1982 年、 α -ブロモケトンにスズを作用させることでスズエノラートを形成し、アルデヒドやケトンと反応させ、 β -ヒドロキシケトンを経験的な収率で得ることに成功し報告している。また、高ジアステレオ選択性を示すのもこのスズエノラートの大きな特徴である。¹⁸⁾



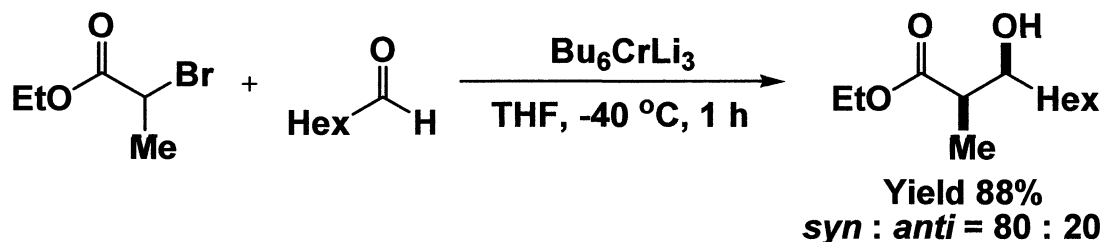
同様に、向山らは低原子価金属である TiCl_2 を α -ブロモケトンに作用させることによりチタンエノラートを形成し、アルデヒドと反応させることで高収率、高ジアステレオ選択的に β -ヒドロキシケトンが得られることも報告している。¹⁹⁾



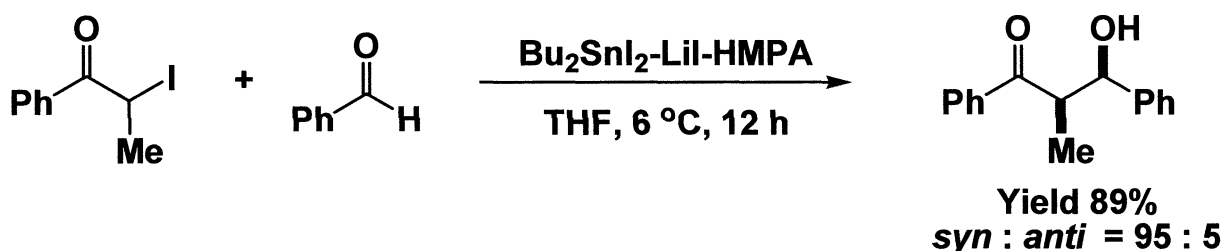
また、低原子価金属以外でもエノラートは調製できる。Sandhu らは、 AlI_3 を用いてアルミニウムエノラートを形成し、種々のアルデヒドと Reformatsky 型の反応を検討し報告している。ベンズアルデヒドを用いた場合、80%の収率でアルドール付加体を得ている。²⁰⁾



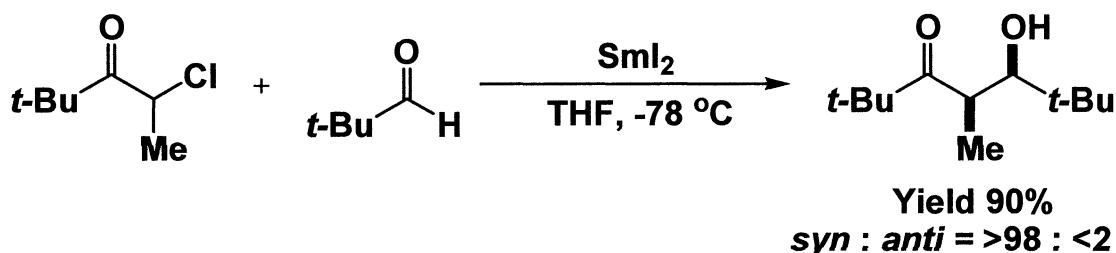
また、細見らは三価のクロムのアート型試薬を用いて α -ブロモケトンから還元的にエノラートを形成し、様々な求電子剤と Reformatsky 型の反応をさせ β -ヒドロキシケトンを高収率、高ジアステレオ選択的に得ている。²¹⁾



馬場らは、ヨウ化スズアート錯体により、Reformatsky 型の反応が促進することを見出している。 α -ハロケトンから還元的にエノラートを生成し、アルデヒドと反応させ、高収率、高ジアステレオ選択的に目的の付加体を得ている。²²⁾

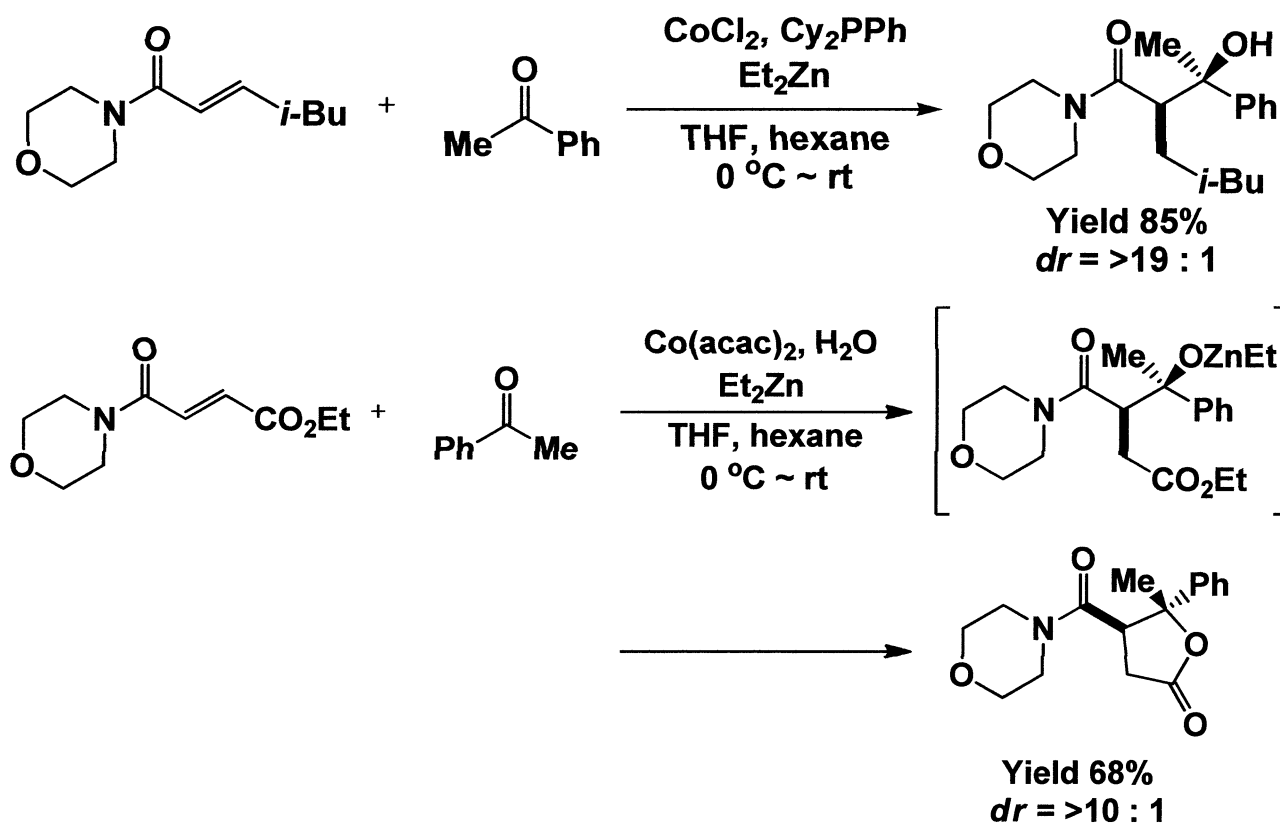


Jamison らは 2008 年、ヨウ化サマリウムを用い、嵩高い *t*-Bu 基を有する α -ハロケトンから還元的にエノラートを形成し、カルボニル化合物との Reformatsky 型の反応に成功している。²³⁾

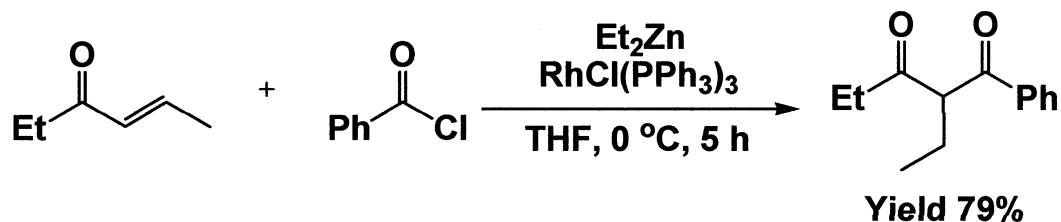


また他にも、 α, β -不飽和カルボニル化合物を 1,4-還元することでエノラートを調製する手法も報告されている。

その例として Lam らは、 α, β -不飽和アミドにコバルト触媒を作用させることで 1,4-還元を利用して亜鉛エノラートを形成し、ケトンへのアルドール反応を検討している。更にその反応を応用し、そのアルドール中間体を分子内環化させる事で γ -ラク톤の合成にも成功している。²⁴⁾

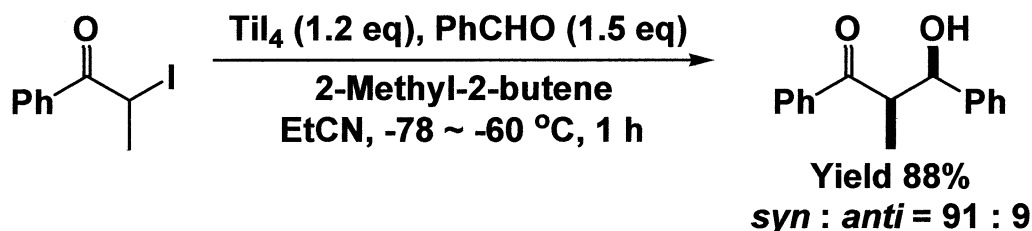
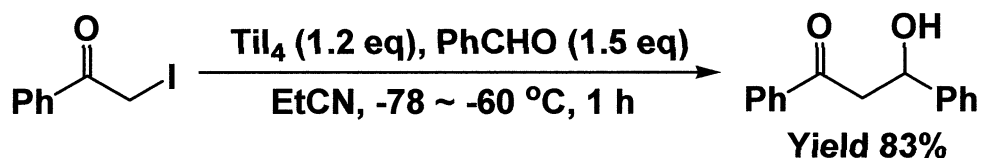


また、安藤らはロジウム触媒を用いて α, β -不飽和カルボニル化合物を還元的に α -アシル化することで、直接的な 1,3-ジケトンの合成を達成し報告している。²⁵⁾

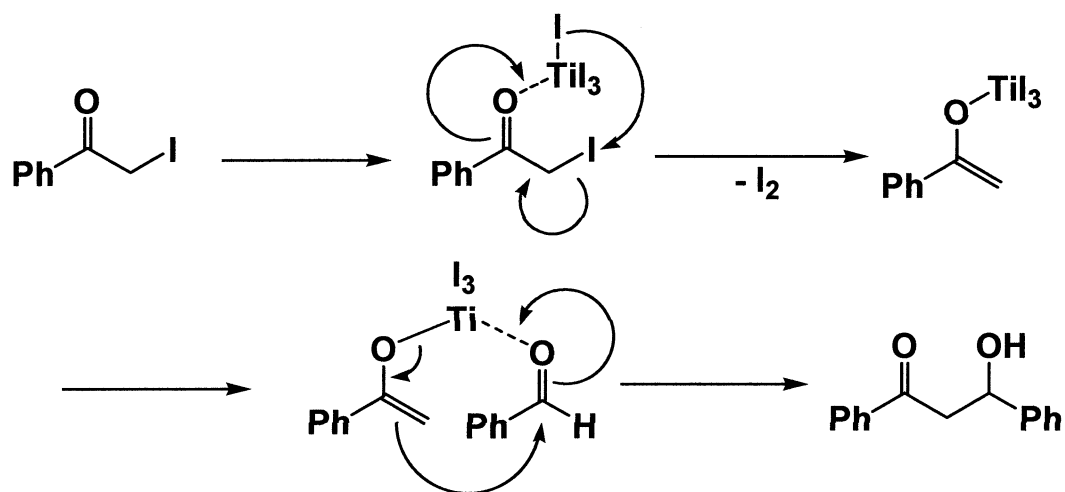


本研究室では四ヨウ化チタンを用いて効率よくチタンエノラートを発生させる手法を開発している。 α -ヨードケトンに四ヨウ化チタンを作用させることでチタンエノラートを形成させ、そこへアルデヒドを加えることでアルドール反応が進行し、良好な収率で付加体を得ている。また、 α -ヨードプロピオフェノンを用いた場合も、高収率、高ジ

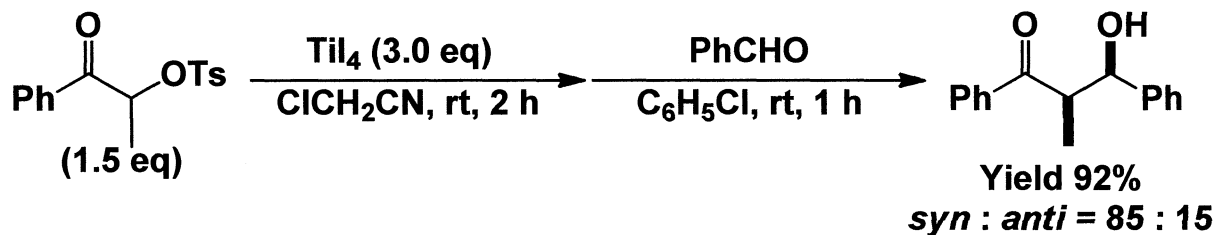
アステレオ選択的に目的の付加体を得ている。²⁶⁾



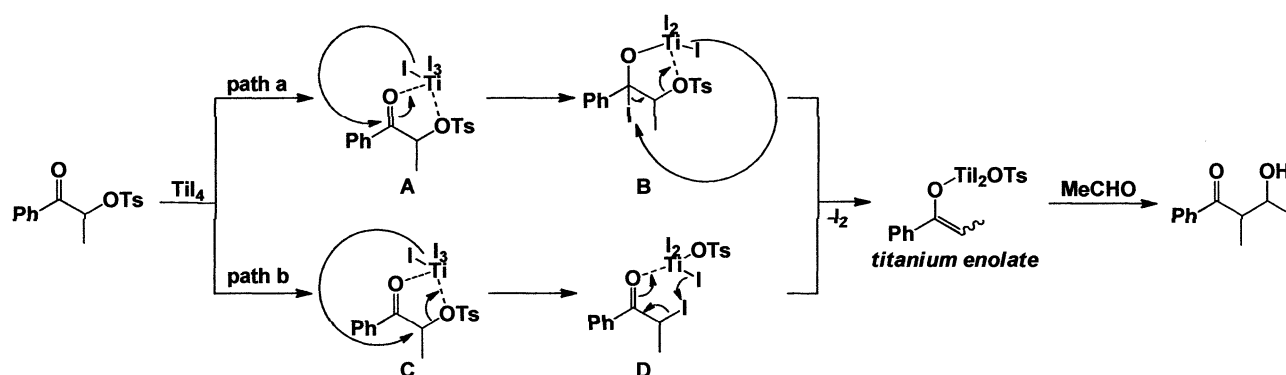
本反応の反応機構は、以下に示すようにまず四ヨウ化チタンがケトンのカルボニル基の酸素原子に配位する。次に、チタン上のヨウ化物イオンがケトンの α 位のヨウ素を求核攻撃しヨウ素が脱離するとともにチタンエノラートが形成する。そしてチタンがアルデヒドの酸素原子に配位した後にエノラートが求核攻撃し、アルドール付加体が得られるというものである。



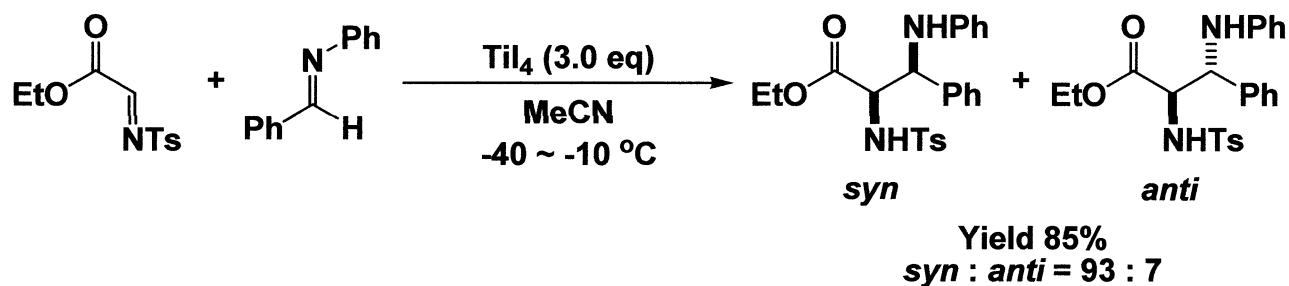
また、 α -トシルオキシケトンに対して四ヨウ化チタンを作用させても、還元及び脱トシルオキシ化が進行してエノラートが生成し、アルドール反応が進行する事も見出している。²⁷⁾



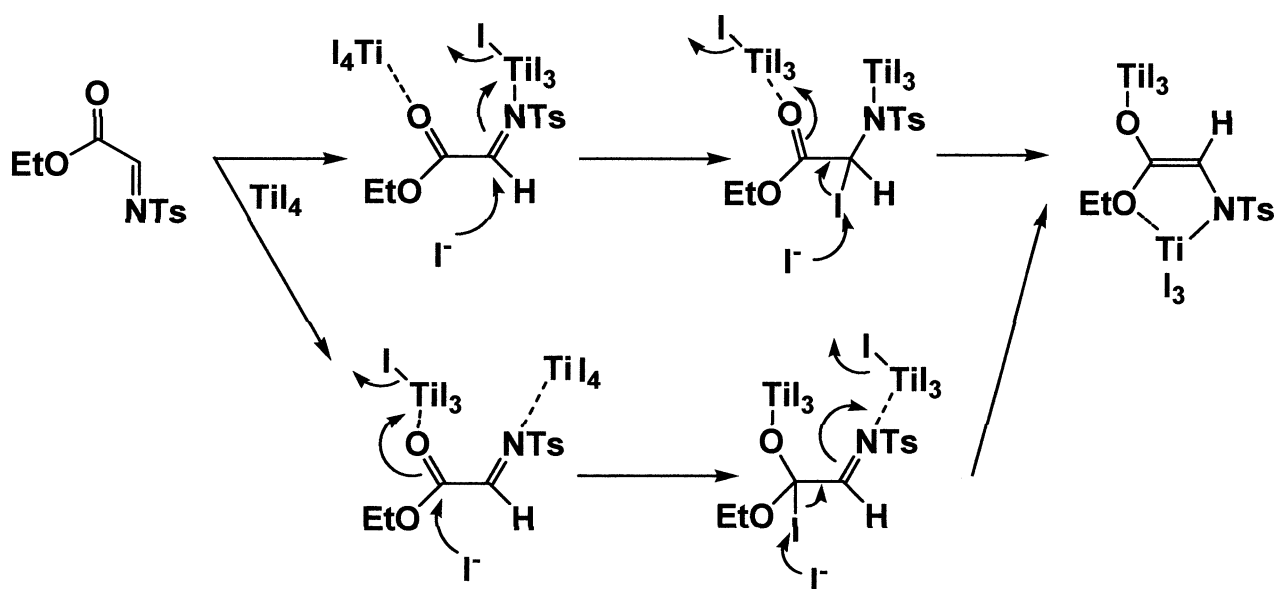
反応機構は以下に示すように二通りが考えられる。まず四ヨウ化チタンがカルボニル、トシルオキシの酸素原子二つに配位し、**path a** の A のようにチタン上のヨウ化物イオンがカルボニルの炭素に攻撃することで中間体 B を形成し、更にヨウ素をチタン上のもう一つのヨウ化物イオンが攻撃することで脱ヨウ素及び、電子が流れることで還元的にチタニウムエノラートが形成される。または **path b** の C のようにチタン上のヨウ化物イオンが α 位に攻撃することでトシルオキシ基が脱離して中間体 D となり、更にチタン上のもう一つのヨウ化物イオンがヨウ素を攻撃することで脱ヨウ素及び、電子が流れることで還元的にチタニウムエノラートが形成される。そして最後にアルドヒドへの付加によってアルドール付加体が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て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。²⁸⁾



エノラート形成の反応機構は次のように考えられる。まず、ヨウ化物イオンがイミノ基またはカルボニル基に対して求核攻撃し、付加したヨウ素に対してヨウ化物イオンが求核攻撃を行うことによりチタンエノラートが形成されるというものである。



このように還元的エノラートを利用した反応は数多く研究されている。中でも本研究室で注目している四ヨウ化チタンは強い還元力と適度なルイス酸性を併せもち、安価で扱い易く有用な金属試薬であるといえる。本研究では、ここで挙げたような四ヨウ化チタンの還元力とルイス酸性を利用して α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体からビスエノラートを形成させ、更にそのエノラートと求電子剤との炭素-炭素結

合形成反応を検討したので次章にて詳しく報告する。

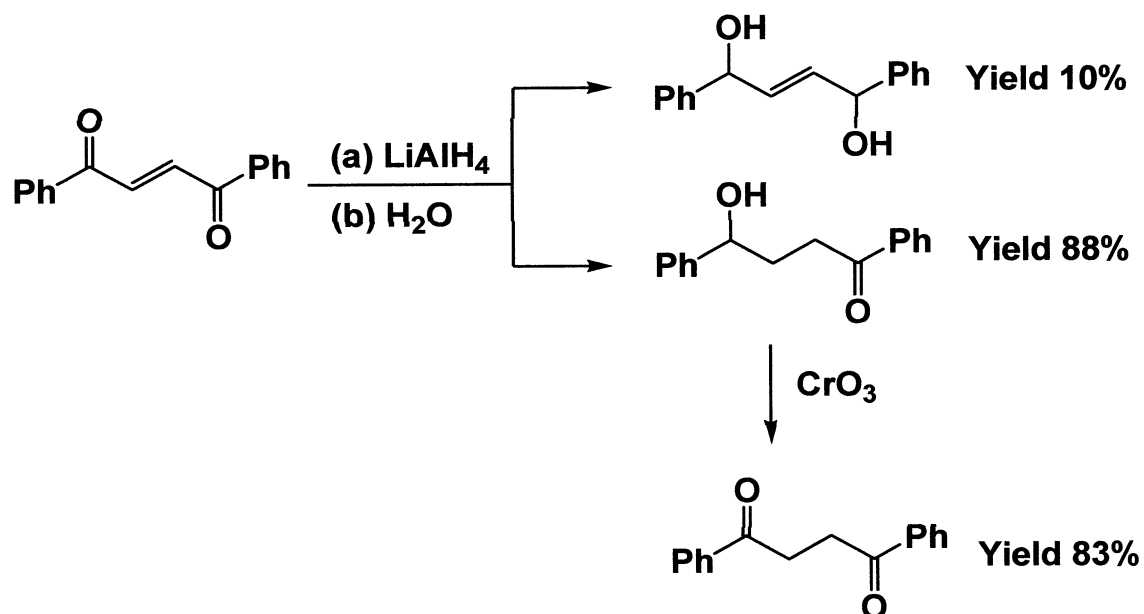
一方、前節でも述べたがアルドール反応の中にはハロゲンの付加によってハロゲン化エノラートが形成し、ハロゲンを有するアルドール付加体を得る手法も開発されている。この反応はハロアルドール反応と呼ばれ、その詳細は第三章で述べる。

第二章 四ヨウ化チタンにより促進される α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成と炭素-炭素結合形成反応

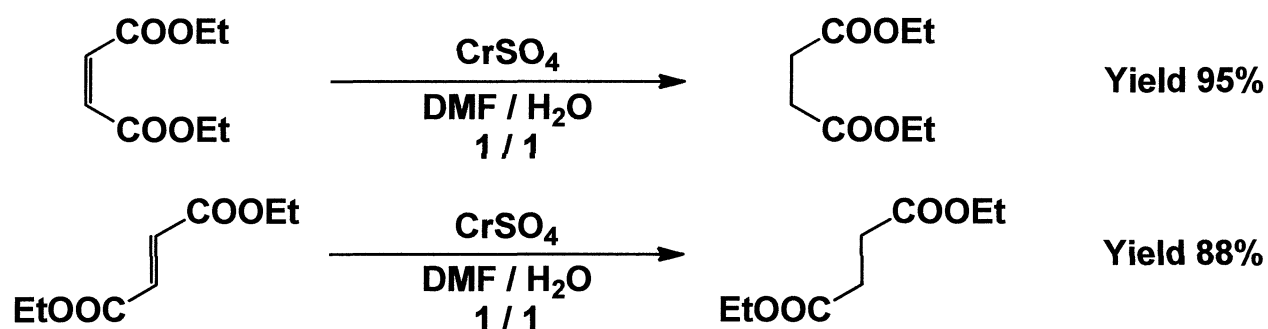
第一節 従来の α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体の還元反応

α, β -不飽和- γ -ジケトンやキノン、 α, β -不飽和- γ -ジカルボン酸、ジエステルの二重結合の選択的還元は有機合成において大変有用であり、天然物の全合成中の一段階においても多く用いられている。ところが、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、これまでに報告された α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体の還元反応について述べる。

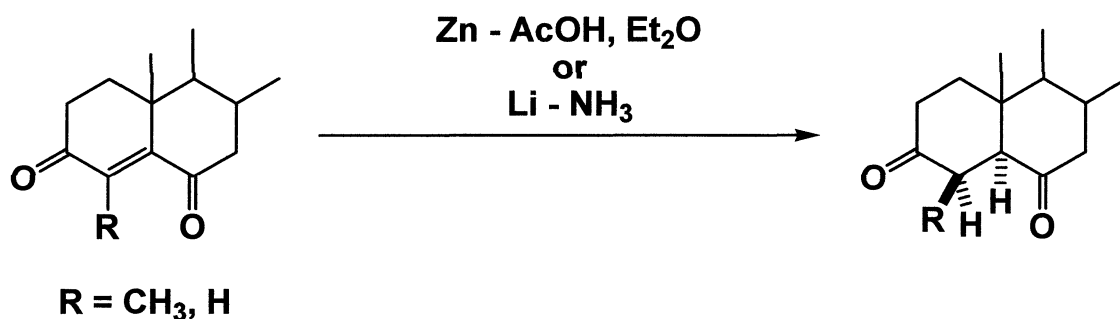
1950 年、Gillespie らは水素化アルミニウムリチウムを用いた 1,4-ジベンゾイルエチレンの 1,4-還元を検討しているが、二重結合だけを選択的に還元することはできず、二つのカルボニル部位が還元された化合物と、二重結合とカルボニル部位が一つ還元された化合物との混合物が得られている。ゆえにクロム酸で酸化することで 1,4-ジベンゾイルエタンを得ている。²⁹⁾



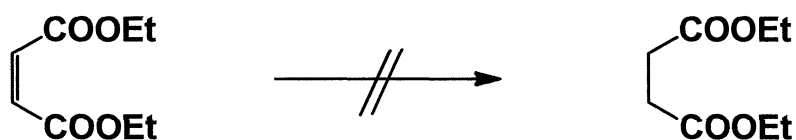
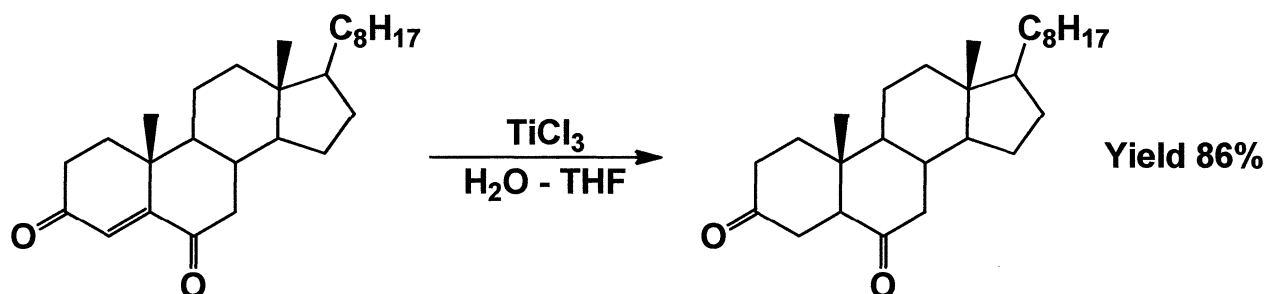
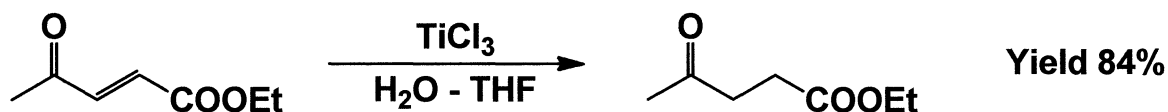
20 世紀前半には低原子価金属を用いた二重結合の還元が注目され、クロム酸や塩化クロムを用いたマレイン酸やフマル酸のスクシン酸への還元が報告されている。更に、Moje らは硫酸クロムを用いてフマル酸ジエチル、マレイン酸ジエチルがスクシン酸ジエチルに還元することを見出し報告している。³⁰⁾



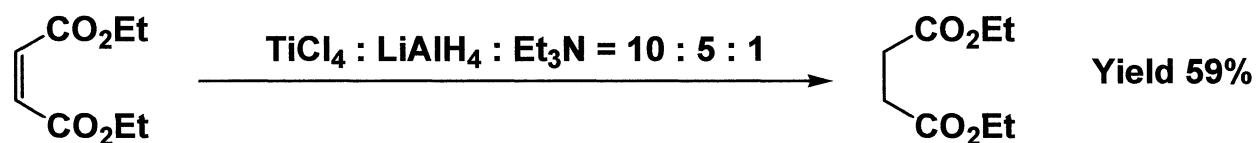
1967 年、Pradhan らは亜鉛粉末-酢酸またはリチウム-液体アンモニアを用い、コレステレン誘導体のエンジオン二重結合の官能基、立体選択的還元成功している。³¹⁾また著者らは、リチウム-液体アンモニアを用いる方が亜鉛を用いるよりも安価で有用であると述べている。

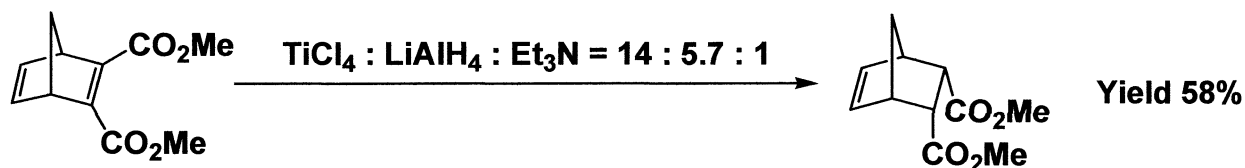
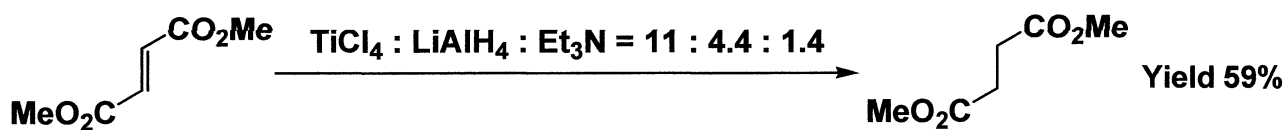


McMurry らは 1974 年に、三塩化チタンを一電子還元剤として用いエンジカルボニル化合物の還元を行っている。³²⁾ケトエステルやジカルボン酸よりはジケトンを用いた方が良好に還元は進行したが、ジエステルでは反応が進行しないことを報告している。

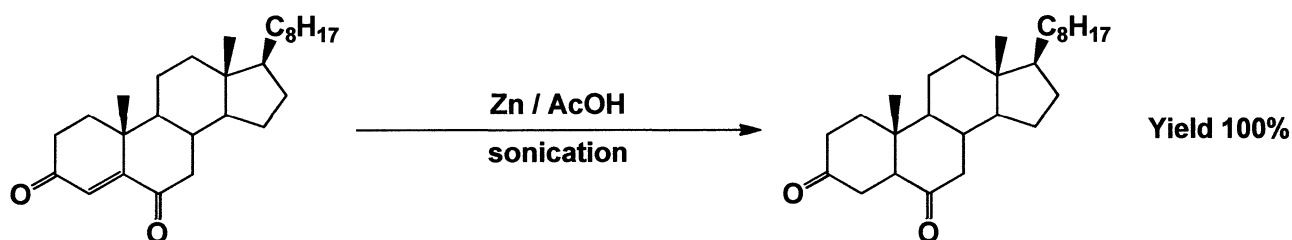
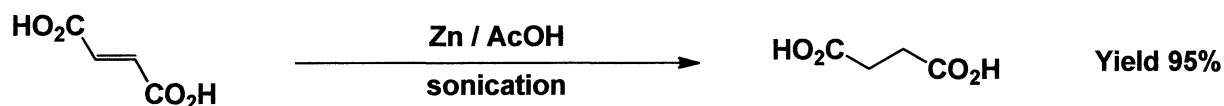
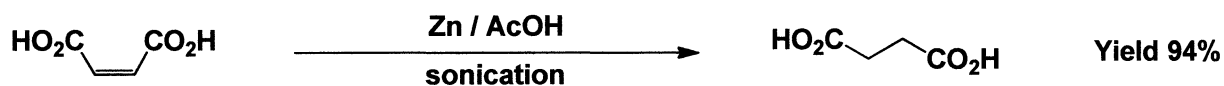
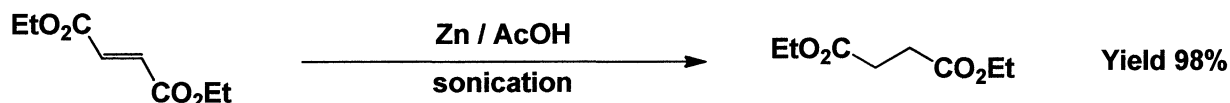
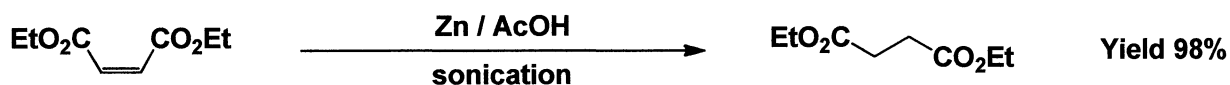


McMurry らが報告した三塩化チタンを用いる還元ではジエステルに関しては全く反応が進行しなかったことに対して、1987 年 Wong らは、四塩化チタン、水素化アルミニウムリチウム、トリエチルアミンを併用することで二重結合の選択的還元反応が進行することを報告している。³³⁾しかしこの反応はトリエチルアミンの微妙な当量の調整が必要である。その上、収率は中程度である。また、基質の例はジエステルに限られるといった欠点がある。



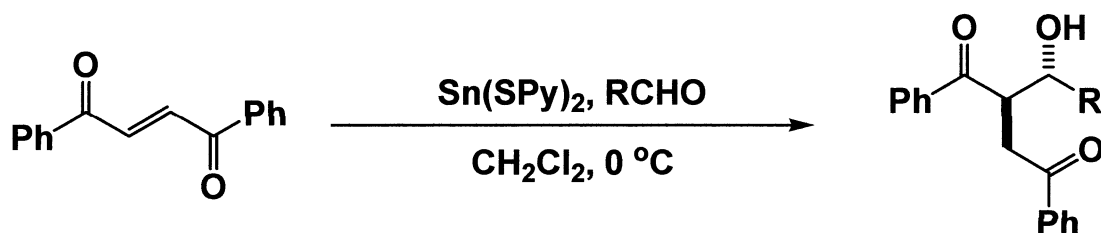


また Marchand らは 1991 年、高温で長時間反応させる必要があった亜鉛-酢酸を用いた還元反応において、超音波を利用することで α, β -不飽和- γ -ジカルボニル化合物の選択的還元が温和な条件下、短時間で良好に進行することを報告している。³⁴⁾ また、この反応はジエステル、ジカルボン酸、ジケトン、二重結合の立体に関わらず反応はほぼ定量的に進行するので有用性が高い。



これらの α, β -不飽和- γ -ジカルボニル化合物の二重結合選択的還元を利用し炭素-炭素結合形成反応を行った報告もされているが、その例は我々の知る限り一例しか存在しない。1985年、向山らは二価のスズを還元剤として用い、 α, β -不飽和- γ -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、アルデヒドとのアルドール反応を行うことで付加体が位置、立体選択的に得られたことを報告している。

35)



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

しかしながら、この反応における求電子剤の例はアルデヒドのみであり、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する必要がある。また、その際に副生するメチルシクロペンタジエンが 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阻害してしまうため、除去する必要がある。このように反応操作において難点がある。よって、 α, β -不飽和- γ -ジカルボニル化合物から還元的に調製する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大きく研究の余地を残しているといえる。

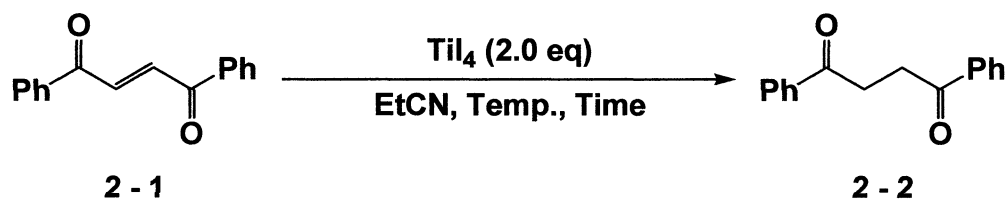
以上述べたように α, β -不飽和- γ -ジカルボニル化合物の二重結合選択的還元は、還元剤が低原子価金属や溶解性金属などに限られている。またこの還元反応を利用してビスエノラートを調製し、求電子剤と反応させている例はアルデヒドのみである。そこで、四ヨウ化チタンを用いて α, β -不飽和- γ -ジカルボニル化合物から還元的にビスエノラートを調製し、それに続く求電子剤への付加反応について研究を行った。この反応の詳細は次節で述べる。

第二節 四ヨウ化チタンにより促進される α, β -不飽和- γ -ジケトン 誘導体の還元的エノラート生成と炭素-炭素結合形成反応

前節でも述べたように、 α, β -不飽和- γ -ジカルボニル化合物の二重結合の選択的還元反応及び、その際に形成されるビスエノラートの求電子剤への付加反応は有機合成上大変有用であるにも関わらず、多くの研究の余地を残しており、より容易で効率的な手法が求められている。

そこで (E) -1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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) -1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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	41
5	-78 °C ~ rt	15 h	66

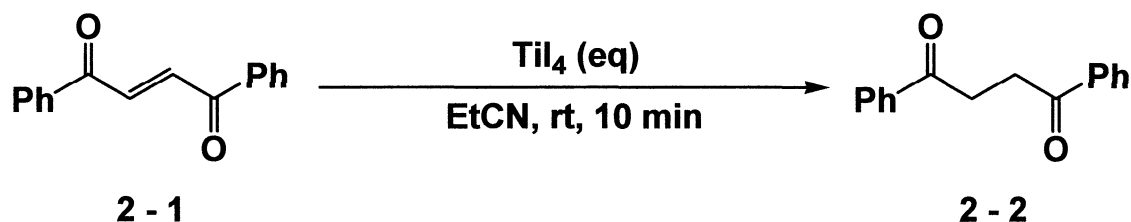
出発物質 **2-1** に対し、四ヨウ化チタンを 2.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中 -78 °C で 10 分反応させたところ、目的の還元体 **2-2** を収率 79% で得た。(Entry 1) 反応温度を 0 °C に変え、同様に反応を行うと収率は 67% とわずかに低下した。(Entry 2) 更に、反応温度を室温

に変わると、収率は 80%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) しかしながら、反応温度を -78 °C から室温まで自然昇温させて 15 時間反応させると、収率は 66%に向上したが、室温で反応させた場合の収率には及ばなかった。(Entry 5)

以上の検討より (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応は室温条件下、短時間で良好に進行する事が分かった。また、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)から調製されるビスエノラートは、室温での長時間反応では不安定であり壊れてしまったと考えられる。よって以下の還元反応の検討では反応時間を 10 分間に固定した。

次に Table 2-1 の Entry 3 の条件を基準とし、更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)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応の検討(2)



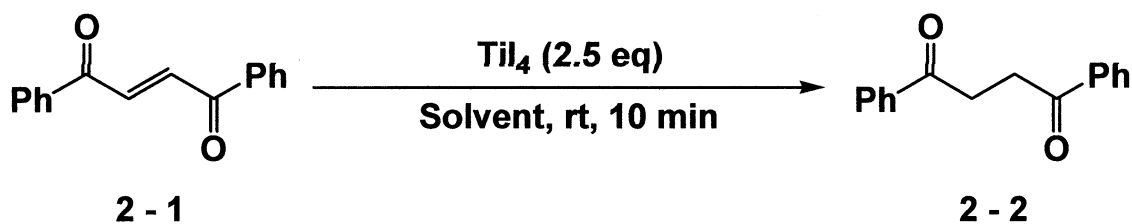
Entry	TiI ₄ (eq)	Yield (%)
1	1.0	72
2	2.0	80
3	2.5	87
4	3.0	91
5 ^a	1.0	84

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

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) 続いて四ヨウ化チタンを 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。(Entry 4) 更に四ヨウ化チタンの量を極力抑えたまま収率を向上させるため、四ヨウ化チタンを 1.0 当量用い、添加剤としてサリチル酸を 1.0 当量加えて反応を行った。その結果、サリチル酸を用いない場合 (Entry 1) と比べ収率が向上し 84% で目的の還元体 **2-2** が得られた。(Entry 5)

次に Table 2-2 の Entry 3 の条件に対して、更なる収率の向上を目指し溶媒検討を行った。(Table 2-3)

Table 2-3 (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**) の還元反応の検討 (3)

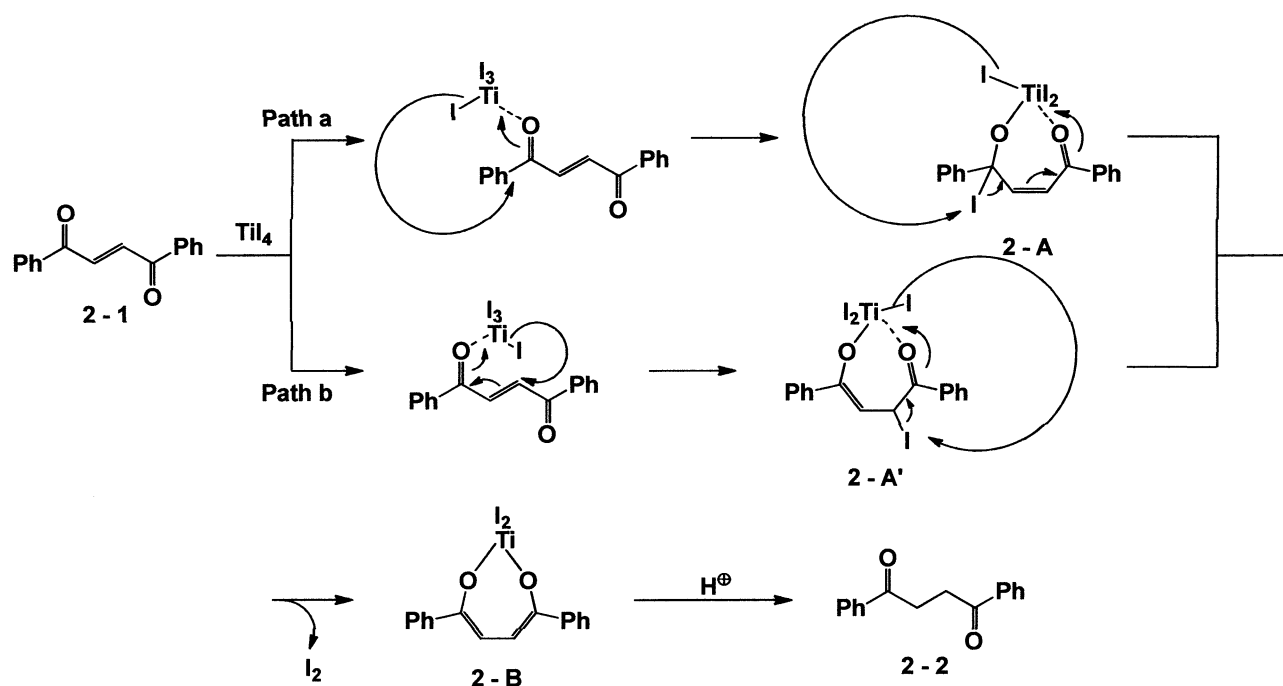


Entry	Solvent	Yield (%)	S.M. recovery (%)
1	EtCN	87	0
2	Toluene	6	21
3	THF	68	0
4	ClCH ₂ CN	86	0

溶媒としてトルエンを用い、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%しか得られず、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は得られなかった。これは THF をチタン上のヨウ化物イオンが求核攻撃した結果、アルコキシチタン種となることで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、同様に反応を行うと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 **Scheme 2-1** に示すような反応機構で進行していると考えられる。

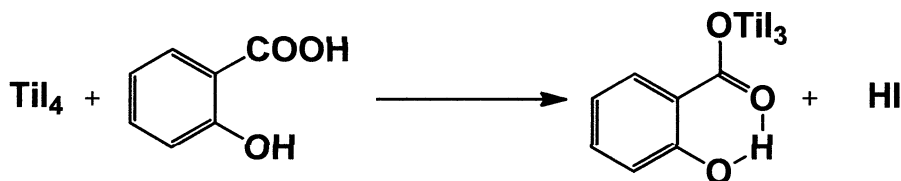
Scheme 2-1



(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)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、更にチタン上のヨウ化物イオンがヨウ素を求核攻撃する

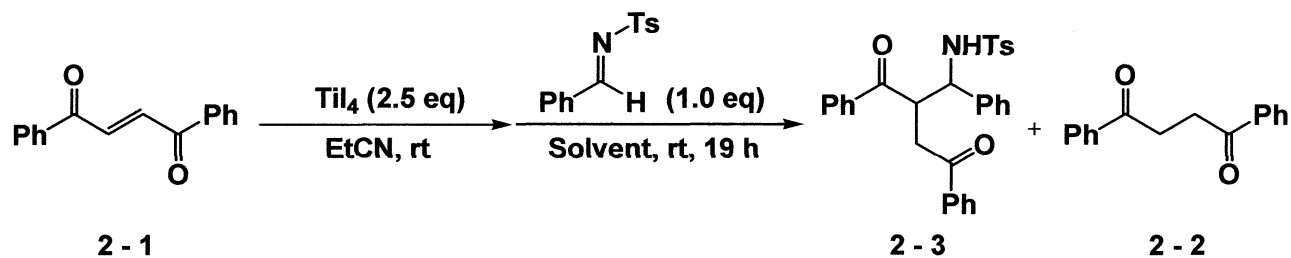
ことでヨウ素が脱離し、電子が流れビスエノラート **2-B** を形成し、プロトン化することで還元体 **2-2** が得られる **Path a** と、チタン上のヨウ化物イオンが 1,4-付加しヨードカルボニル化合物中間体 **2-A'** となり、更にチタン上のヨウ化物イオンがヨウ素を求核攻撃することでヨウ素が脱離し、電子が流れてビスエノラート **2-B** を形成し、プロトン化することで還元体 **2-2** が得られる **Path b** の二つの経路が考えられるが、どちらの経路で進行しているかは不明である。また、理論的には四ヨウ化チタンは 1.0 当量で反応は進行すると考えられ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

ここでサリチル酸の効果について述べる。下記の反応式のようにサリチル酸と四ヨウ化チタンが反応する事で、三ヨウ化チタン種と優れたプロトン源であるヨウ化水素が生成する事で系内の酸性度が変化し、これらが反応を促進していると考えられる。



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*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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(1)



Entry	Solvent	Yield of 2-3 (%)	Dr	Yield of 2-2 (%)
1	EtCN	7	100 : 0	30
2	THF	0	-	27
3	CH ₂ Cl ₂	7	100 : 0	39
4	Toluene	11	100 : 0	0
5	C ₆ H ₅ Cl	12	100 : 0	43
6 ^a	Toluene	26	100 : 0	29
7 ^b	Toluene	15	46 : 54	65

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

b : Reaction temperature was -78 °C.

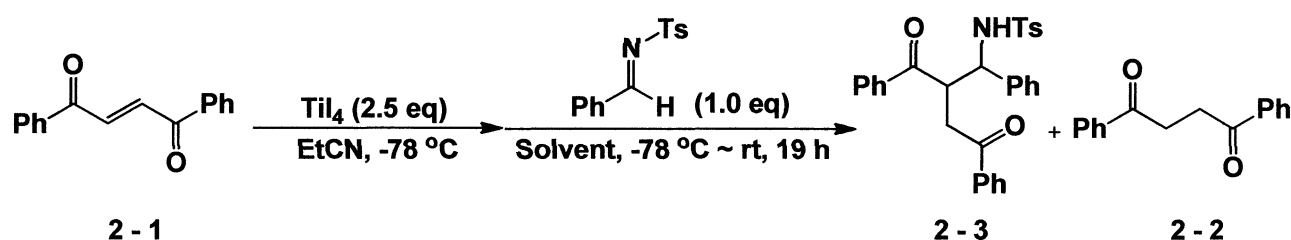
出発物質に対し、2.5 当量の四ヨウ化チタンを用い溶媒としてプロピオニトリルを用いて還元反応を行い、さらに求電子剤としてベンズアルデヒド由来のトシルイミンをプロピオニトリルに溶かして連続的に加え室温で 19 時間反応させたところ、目的の付加体 **2-3** が収率 7% で得られた。また、還元体 **2-2** を 30% で得た。**(Entry 1)** イミンを加える際の溶媒を THF に変え同様に反応を行ったが反応は複雑となり、目的の付加体は得られず、還元体 **2-2** のみを 27% で得た。**(Entry 2)** 次に溶媒をジクロロメタンに換え同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **2-3** は収率 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換え同様に反応を行ったところ、目的の付加体 **2-3** は収率 11% で得られた。**(Entry 4)** 溶媒をクロロベンゼンに換えて同様に反応

を行ったところ、目的の付加体 **2-3** は収率 12% で得られた。(Entry 5)

以上より、室温条件では溶媒に関わらず目的の付加体 **2-3** は低収率でしか得られず、還元体 **2-2** も十分に得られなかったことから、付加反応が進行する前にビスエノラートが壊れてしまっていると考えられる。よって低温条件で反応させれば、ビスエノラートが壊れる前に付加反応が進行するのではないかと考えた。そこで Entry 4 の条件に対して反応温度を -78 °C から室温まで自然昇温させたところ、目的の付加体 **2-3** は収率 26% で得られた。(Entry 6) 同様に反応温度を -78 °C 一定として反応を行ったところ、目的の付加体 **2-3** は収率 15% でしか得られずジアステレオ選択性も低下した。(Entry 7)

上記の検討より、反応温度を -78 °C から室温まで自然昇温させた時に収率、ジアステレオ選択性共に最良の結果が得られたので、この温度条件に固定し、再度溶媒の検討を行った。(Table 2-5)

Table 2-5 (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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(2)



Entry	Solvent	Yield of 2-3 (%)	Dr	Yield of 2-2 (%)
1	Toluene	26	100 : 0	29
2	CH ₂ Cl ₂	18	72 : 28	33
3	EtCN	19	100 : 0	42
4	C ₆ H ₅ Cl	40	64 : 36	22
5 ^a	C ₆ H ₅ Cl	21	54 : 46	37

a : Reaction time was 8 h.

イミンを加える際の溶媒としてジクロロメタンを用いて付加反応を行ったところ、目的の付加体 **2-3** は収率 18% で得られた。(Entry 2) 溶媒をプロピオニトリルに変えて同様の反応を行ったところ、目的の付加体 **2-3** は収率 19% で得られた。(Entry 3) 同様に、溶媒をクロロベンゼンに変えて検討を行ったところ、収率は 40% へと向上した。(Entry 4) また、付加反応の進行の様子を調べるため、ほぼ室温まで昇温した 8 時間後に反応を止めたところ、収率は 21% と低下した。(Entry 5)

以上の検討より、イミンを加える際の最適な溶媒はクロロベンゼンであることと、8 時間かけて室温まで自然昇温させた後でも付加反応の進行は不十分であったことから十分な反応時間が必要であることが分かった。よってイミンを加える際の溶媒をクロロベンゼン、反応時間を 19 時間に固定して、イミンの活性化のための添加剤の検討を行った。(Table 2-6)

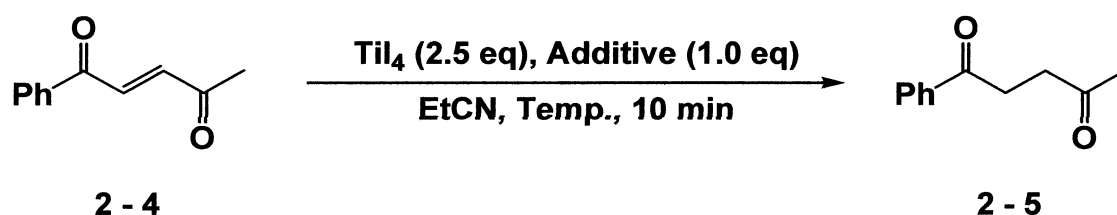
Table 2-6 (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)とベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの還元的 Mannich 型反応の検討 (3)

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> 2-1 </div> <div style="text-align: center;"> 2-3 </div> <div style="text-align: center;"> 2-2 </div> </div>				
Entry	Additive	Yield of 2-3 (%)	<i>Dr</i>	Yield of 2-2 (%)
1	TiCl ₄	46	53 : 47	36
2	InCl ₃	11	100 : 0	45
3	BF ₃ ·OEt ₂	38	61 : 39	22
4	Yb(OTf) ₃	8	100 : 0	48
5	MgCl ₂	8	100 : 0	60
6	ZnBr ₂	6	100 : 0	40
7	ZnCl ₂	59	54 : 46	26

種々のルイス酸を用い検討した結果、ほとんどのルイス酸で効果がみられないどころか、反応を阻害してしまう結果となった。しかしながら塩化亜鉛を用いた場合のみ収率の向上が見られ、59%で目的の付加体が得られた。(Entry 7)

次に基質の適用範囲を調べるため、出発物質を (*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 2-7)

Table 2-7 (*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



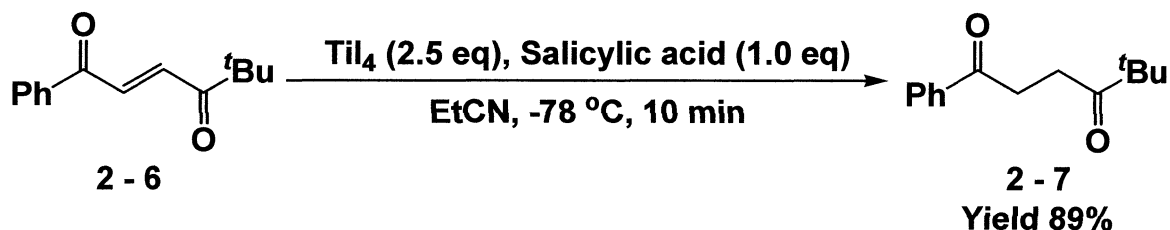
Entry	Additive	Temp.	Yield (%)
1	none	rt	60
2	Salicylic acid	rt	40
3	none	-78 °C	68
4	Salicylic acid	-78 °C	78

(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**) の還元反応における最適条件で反応を行ったところ、目的の還元体 (**2-5**) は収率 60% で得られた。(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、-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) 更に添加剤としてサリチル酸を用いて同じく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)

更に Table 2-7 の Entry 4 の条件を用い、出発物質を二重結合の一方の末端に *tert*-ブチルカルボニル基を有する基質に変えて還元反応を

行った。(Eq 2-1)

Eq 2-1 (*E*)-1-フェニル-4-*tert*-ブチルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-6**)の還元反応



(*E*)-1-フェニル-4-*tert*-ブチルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-6**)を出発物質として還元反応を行ったところ収率 89%で目的の還元体(**2-7**)が得られた。

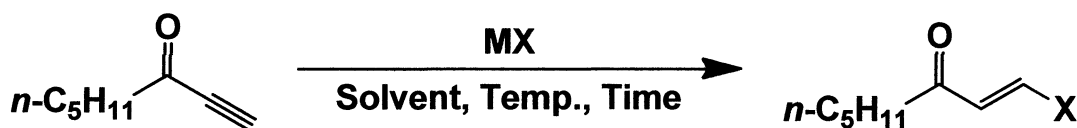
以上述べてきたように、四ヨウ化チタンにより促進される α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体の選択的還元反応は、基質を変えてもそれぞれ良好に進行した。また、還元的なビスエノラートの形成に続く炭素-炭素結合形成反応は、出発物質として(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)、求電子剤としてベンズアルデヒド由来のトシルイミン、添加剤として塩化亜鉛を用いた時に、還元的 Mannich 型反応が中程度の収率ではあるが進行する事を見出すことが出来た。今後、さらに当量検討、反応時間の短縮、基質の適用範囲などの検討を行うことでより発展させることができると考えられる。

第三章 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 ケトンのハロアルドール反応

第一節 α, β -不飽和カルボニル化合物のハロアルドール反応

第一章では還元的にエノラートを調製する炭素 - 炭素結合形成反応を取り上げた。本章ではハロゲン化によって形成されたエノラートによるアルドール反応をいくつか取り上げる。この反応は生成物がハロゲン化体であるという特徴があり、官能基変換やカップリングに用いることが出来るという利点が挙げられる。

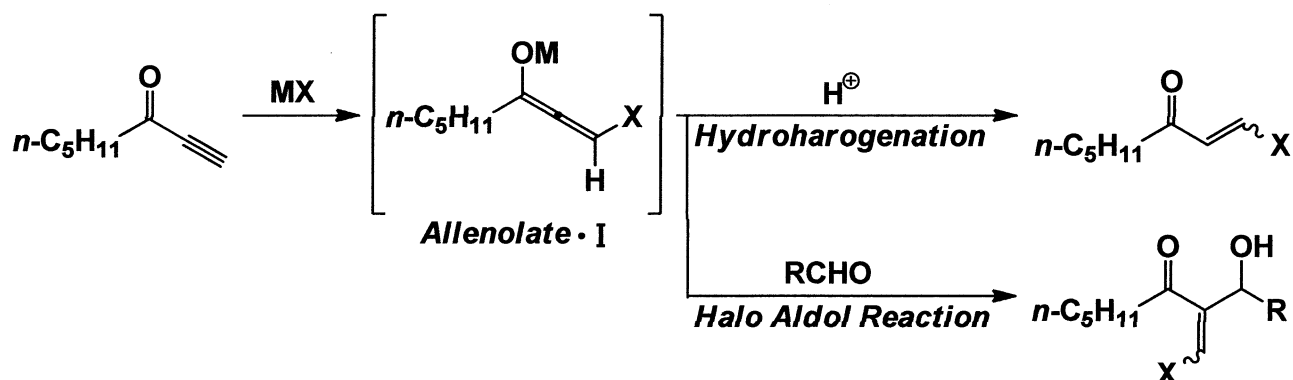
岸らは 1986 年、アルキニルケトンに対してハロゲン化試薬を作用させると、ヒドロハロゲン化反応が良好に進行することを見出している。
(36,37)



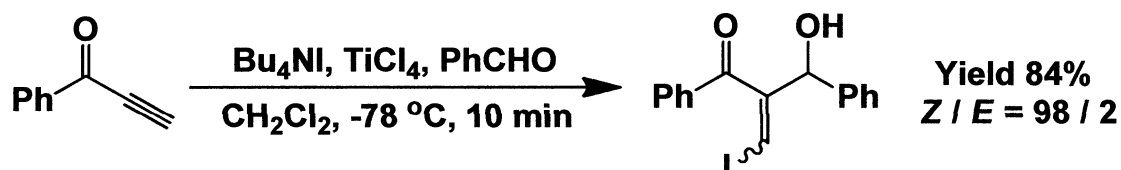
Entry	MX	Solvent	Conditions	Yield (%)	<i>E</i> / <i>Z</i>
1	TMSI	CH ₂ Cl ₂	-78 °C, 10 min	91	100 : 0
2	NaI	TFA	rt, 30 min	95	100 : 0
3	NaI	AcOH	rt, 30 min	87	20 : 80
4	LiBr	TFA	rt, 30 min	90	99 : 1
5	LiBr	AcOH	rt, overnight	80	15 : 85

ヨウ化トリメチルシリルを作用させた場合は低温条件で速やかにヒドロヨウ素化が進行し、*E* 選択的に生成物が得られる。またヨウ化ナトリウムでも溶媒としてトリフルオロ酢酸を用いることで同様に *E* 選択的に進行するが、溶媒を酢酸に変えると *E/Z* 選択性が逆転する結果が得られる。また、臭化リチウムによるヒドロ臭素化でも同様の傾向が見られる。彼らは、この理由をプロトン化の際のハロゲン原子の立体相互作用によるものと説明している。

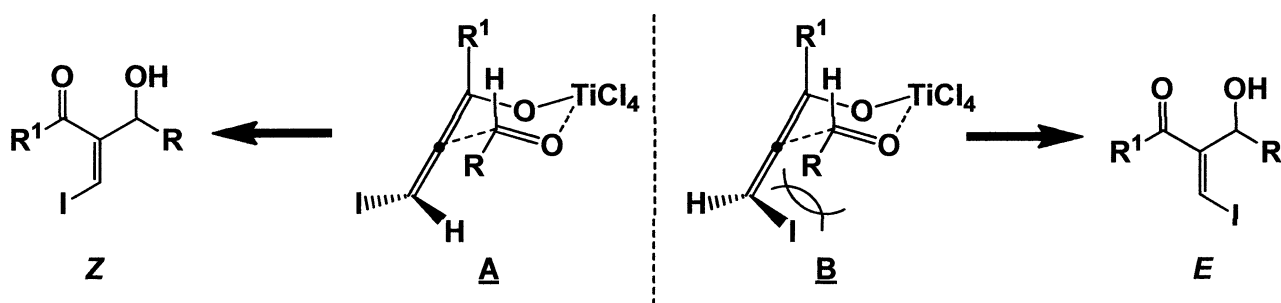
本反応は下に示すように、アルキニルケトンにハロゲン化金属が作用することでアレノラート中間体 I が形成されて進行する。



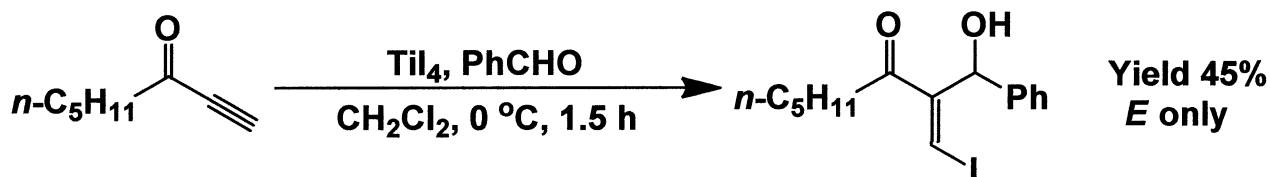
また彼らは同年、アレノラート I に対してアルデヒドを加えることによりアルドール反応が進行することを見出している。³⁸⁾ハロゲン化によるエノラート形成によって進行する本反応は、後にハロアルドール反応と呼ばれ多く研究されることとなる。アルキニルケトンにルイス酸として四塩化チタン、ヨウ素源として TBAI を作用させることで良好に進行する。



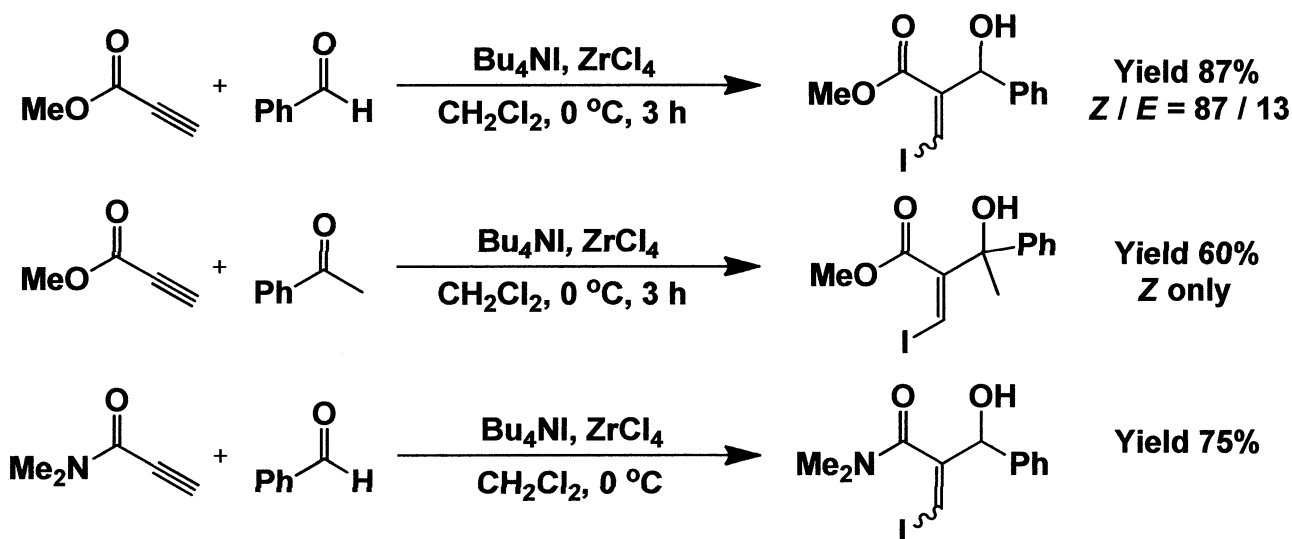
Z 体が優先して得られる理由は下に示す二種類の六員環遷移状態 A と B の比較から説明できる。六員環遷移状態形成時のアルデヒドの置換基 R と 1,4 付加したヨウ素原子との立体障害を考慮すると遷移状態 B よりも A が優先となるためである。



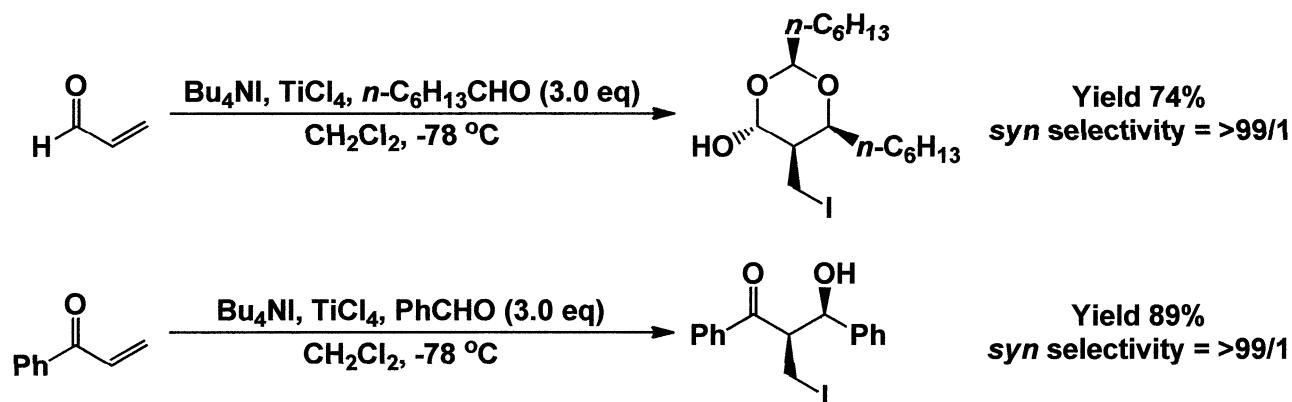
一方、彼らは四ヨウ化チタンのみを用いた検討も行っており、その場合は *E* 体のみが得られる。その理由として、チタン上のヨウ素原子が直接 1,4 付加するためヨウ素原子が求核付加してくる方向が限定される事と、反応温度が 0 °C では、熱力学的に安定な *E* 体が有利となるという二点が考えられる。



Lu らは 1996 年、塩化ジルコニウムをルイス酸として用いる事で、基質がエステルやアミドにおいても、また求電子剤においてもアルデヒドのみならずケトンでも、同反応が良好に進行することを見出している。³⁹⁾ 塩化ジルコニウムを用いる本反応系では、0 °C において速度論支配で反応が進行し *Z* 体選択的に生成物が得られる。



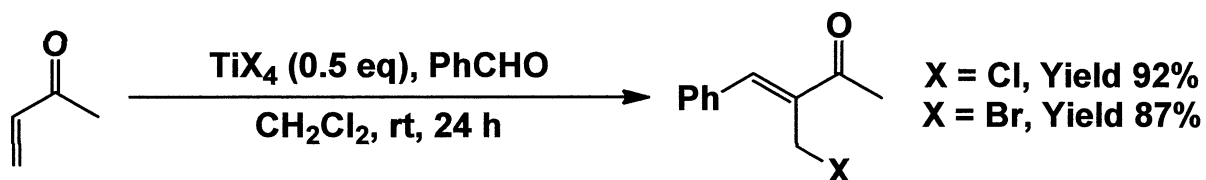
大畠らは 1999 年、アクロレインやビニルケトンを経質として、岸らが開発した TBAI と四塩化チタンを用いる手法によるハロアルドール反応を達成している。⁴⁰⁾



Z エノラートを形成し、六員環遷移状態を経由することで *syn* 選択的となる。また、基質がアクロレインの場合はアルデヒド 2 分子と反応した環状ヘミアセタールが得られ、ビニルケトンの場合はアルドール付加体を得られる。

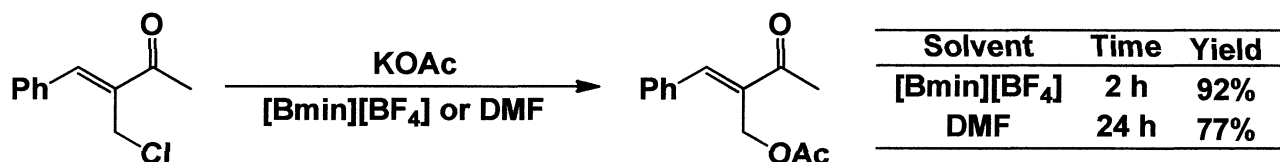
Li らは、ハロアルドール反応によって得られる生成物が、Baylis-Hillman 反応では直截的に合成することが困難であった β 位にハロゲンをもつ Baylis-Hillman 付加体とみなすことができ、それが抗癌剤として有用な β -置換 α -(アミノアルキル)アクリレート誘導体の前駆体となる事に着目し、ハロアルドール反応の研究を精力的に行っている。

彼らは 2000 年、四塩化チタンあるいは四臭化チタンを用いる事で直截的にハロゲン化及び付加反応が進行することを見出している。アルケニルケトンを基質とした場合は脱ヒドロキシ化が進行した対応するエノン生成物を得られる。⁴¹⁾



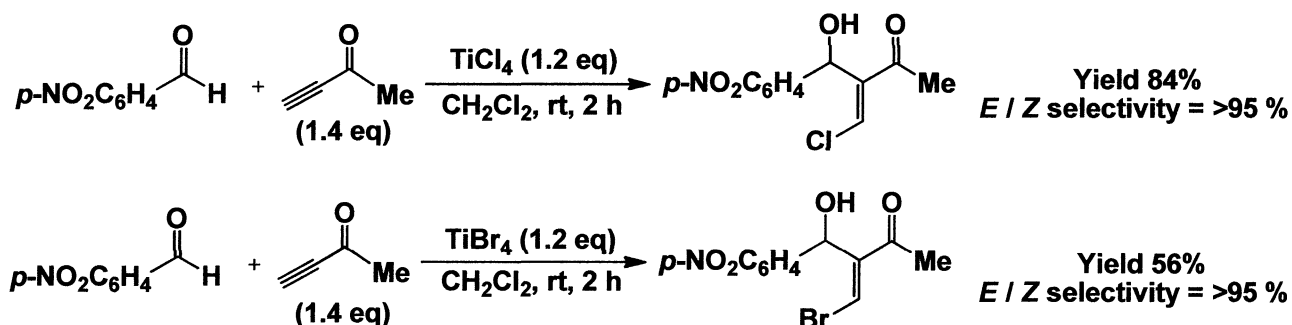
また、本反応の生成物のハロゲン部位を求核置換反応させることにも成功している。⁴²⁾イオン液体であるブチルメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレートを溶媒として用いることで、より良好に反応が

進行する。

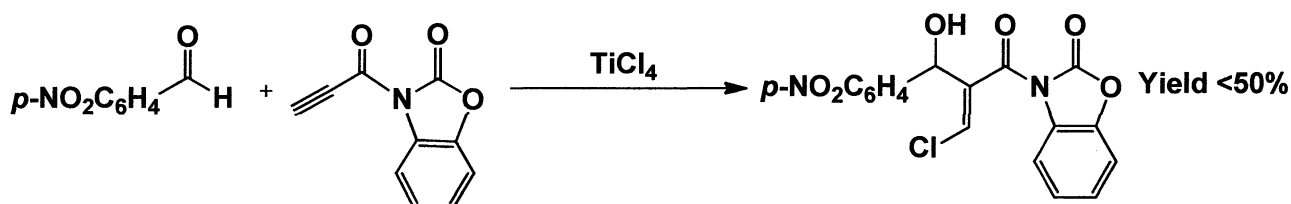


イオン液体は不揮発性、不燃性、極性化合物に対する溶解性といった優れた性質を有するだけでなく、再利用し易く環境にやさしいという利点もあり、有機合成分野で注目を集めている。

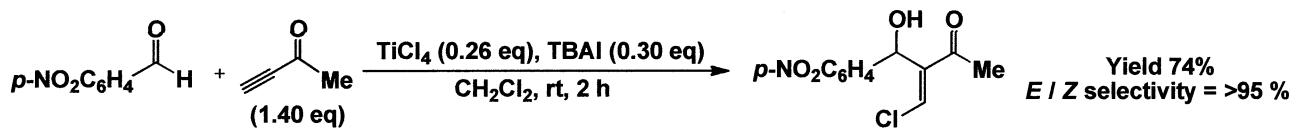
また、Liらはアルキニルケトンのハロアルドール反応も同様に進行し、対応する β -ハロゲノ Baylis-Hillman 付加体が良好に得られることを見出している。^{43,44)} 室温条件で行っており、熱力学的に安定な *E* 体が優先する。



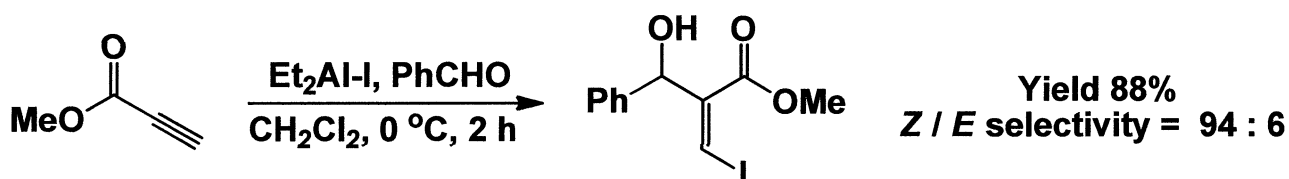
また、基質として *N*-アシルベンゾキサリノンを用いても中程度の収率で反応が進行する。⁴³⁾



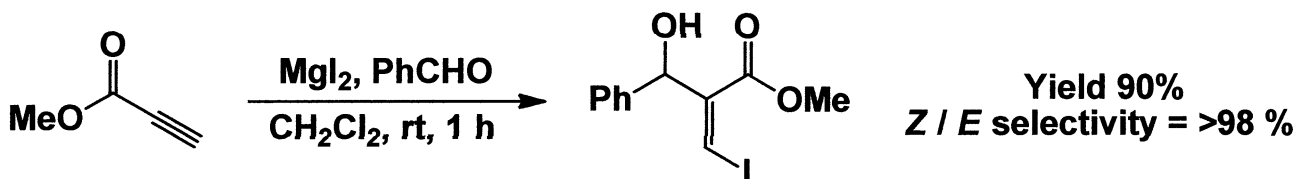
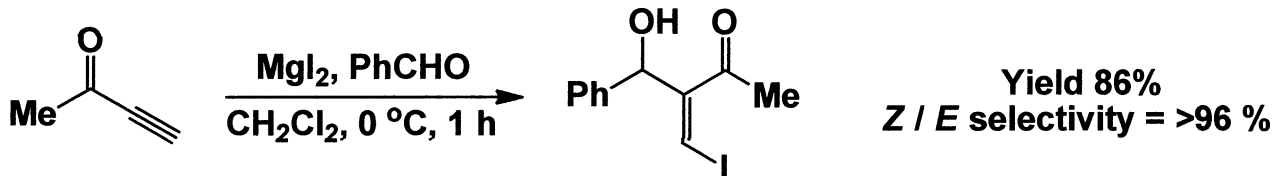
更に、四塩化チタンに加え TBAI を添加すると、半化学量論量の四塩化チタンでも反応が良好に進行することを見出している。⁴⁵⁾ 生成物は、ヨウ素化体は得られず塩素化体のみが選択的に得られる。



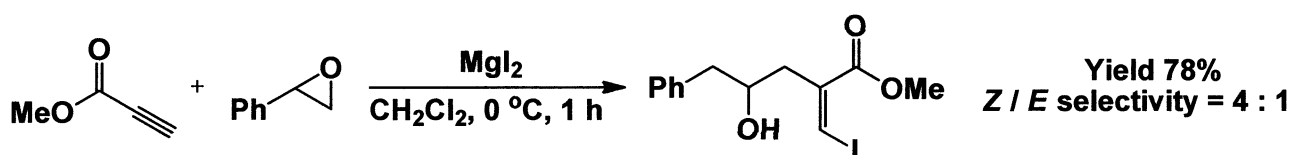
また、ヨウ化ジエチルアルミニウムを用いてもハロアルドールが進行し、0 °C 条件において速度論支配で進行し、Z 体選択的に生成物が得られる。⁴⁶⁾



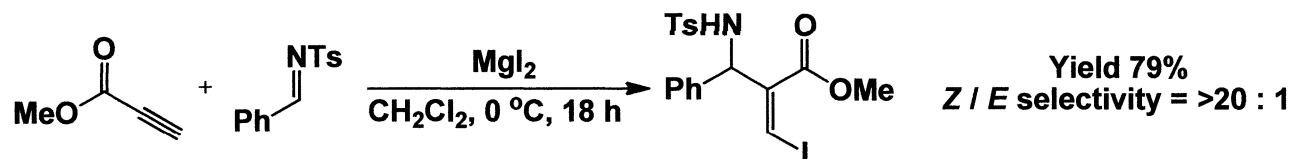
更に、比較的ルイス酸性の弱いヨウ化マグネシウムを用いると、0 °C や室温条件でも速度論支配で反応が進行し、Z 体選択的に生成物が得られることを見出している。^{47,48)}



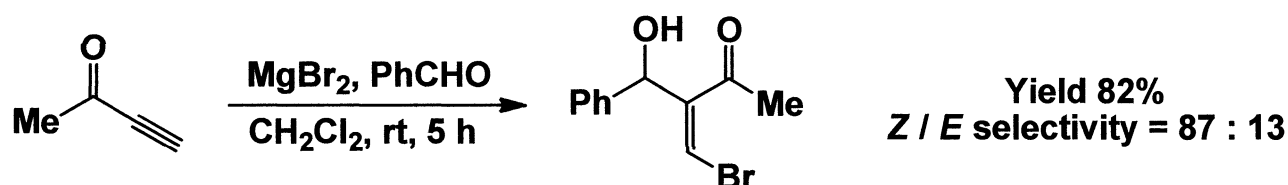
求電子剤としてアリールオキシランを用いても、位置選択的に開環が進行し、対応するホモアリルアルコール生成物が得られる。同様に速度論支配で反応が進行し Z 体選択的となる。⁴⁹⁾



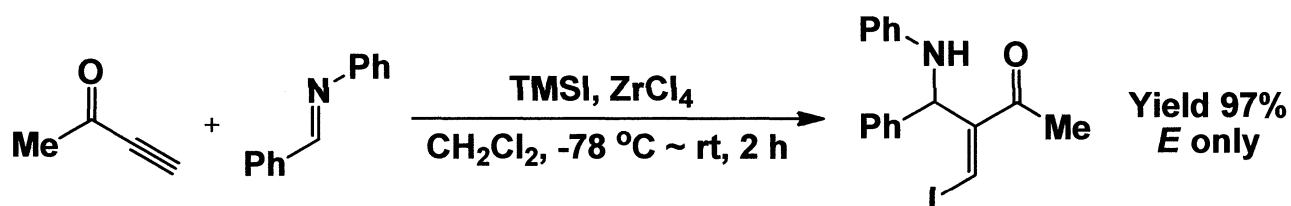
また本反応系は、イミンとのハロ-Mannich 型反応にも適用でき、同様にアザ-森田-Baylis-Hillman 付加体を高 *Z* 体選択的に得る事が出来る。⁵⁰⁾



更に、臭化マグネシウムを用いても同様に臭素化生成物を得る事が出来る。この場合も室温条件において速度論支配で反応は進行し、*Z* 体選択的に生成物が得られる。⁵¹⁾

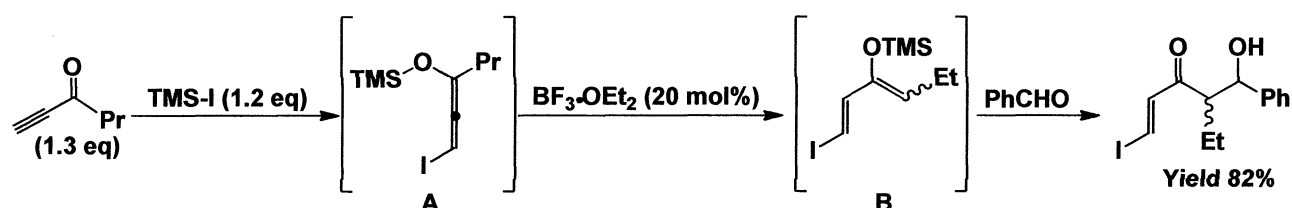


また、2006 年 Li らは、よりソフトなルイス酸であり、窒素原子との配位性がチタンなどに比べて高いジルコニウムを用いることで、不活性イミンを求電子剤としたハロ-Mannich 型反応を達成している。⁵²⁾ 低温から室温まで昇温しており、熱力学的に安定な *E* 体が優位となる。



また Li らは 2002 年アルキニルケトンに対して TMSI を作用させヨウ化シリルアレノート **A** を形成させた後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させることで異性化させ Danishefsky 型ジエン中間体 **B**⁵³⁾ とした後にベンズアルデヒドに付加させることで、Baylis-Hillman 付加体とは異なる付加体

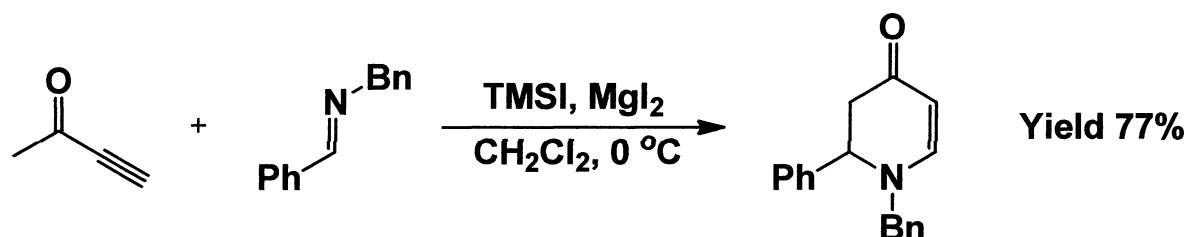
が得られる事を見出している。⁵⁴⁾



しかしながら本反応は温度に敏感であり、反応系に試薬を加える度に昇温、冷却を繰り返す必要があるため、操作上で難点がある。

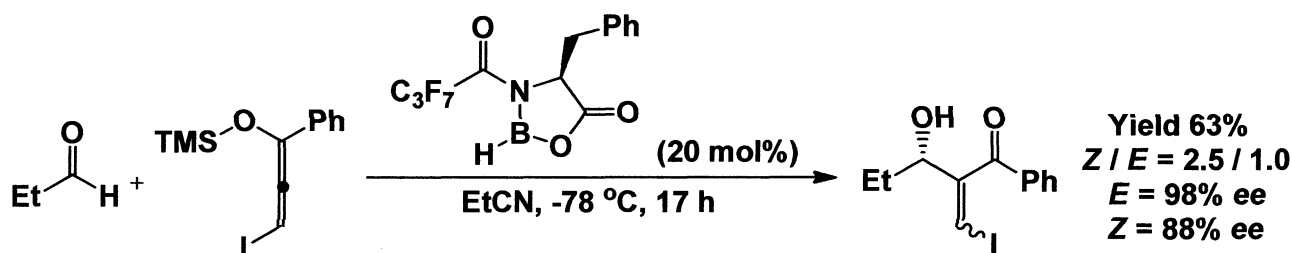
そこで Li らは後に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の代わりにヨウ化マグネシウムを加えることで、 0°C 一定で行っても良好に反応が進行することを見出している。⁵⁵⁾

また Li らは後に中間体 B を利用した、イミンとのアザ-Diels-Alder 反応を達成している。⁵⁶⁾ 中間体 B に対して、イミンに加えヨウ化マグネシウムを加えることで Diels-Alder 反応が進行し、環化体が得られる。

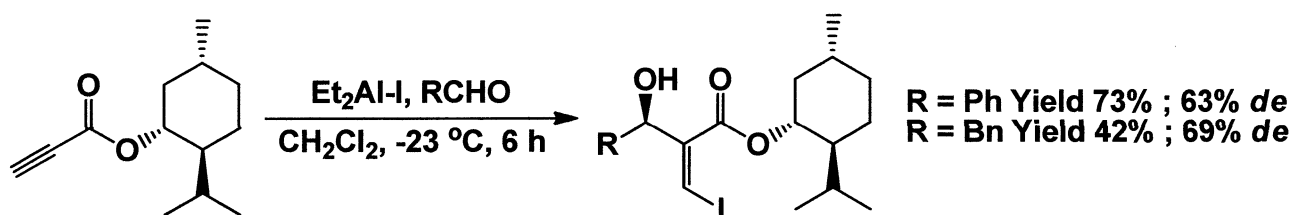


また Li らは、不斉ハロアルドール反応の研究も精力的に行っている。

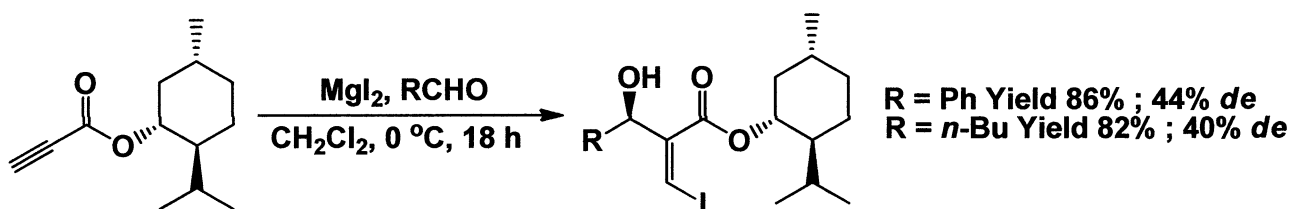
2001 年、*N*-フルオロアシルオキサザボロリジンを経験としてシリルアレンオラートをを用いる事で不斉アルドール反応を行い、Baylis-Hillman 付加体がエナンチオ選択的に得られる事を見出している。⁵⁷⁾



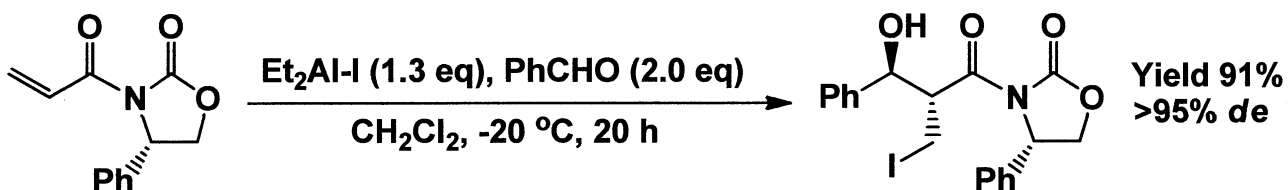
更に Li らは 2003 年、キラル補助基としてメントールを有するアルキニルエステルの不斉ハロアルドール反応を達成し、ジアステレオ選択的にアルドール付加体が見出している。⁵⁸⁾



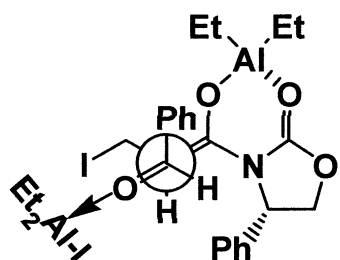
しかしながら、ヨウ化ジエチルアルミニウムを用いた場合は、脂肪族アルデヒドを用いると収率が低下する傾向が見られる。代わりにヨウ化マグネシウムを用いることでジアステレオ選択性は若干低下するが、収率は改善される。⁵⁹⁾



また Li らは、キラル補助基として Evans オキサゾリジノンを用いた α, β -不飽和アミドを用いた不斉ハロアルドール反応も達成している。⁶⁰⁾



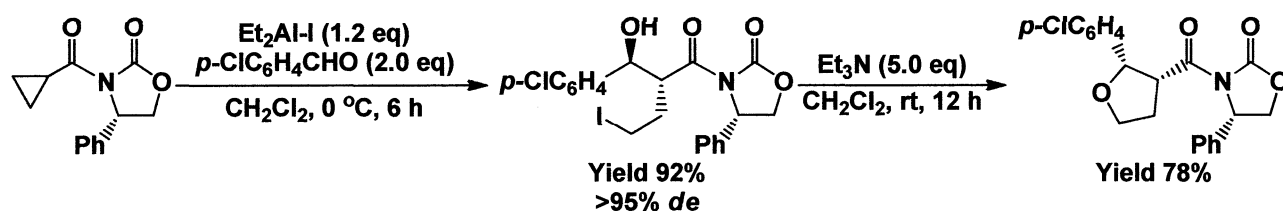
本反応のジアステレオ選択性やキラリティーは左に示す Heathcock によって提唱された遷移状態モデルによって説明できる。⁶¹⁾



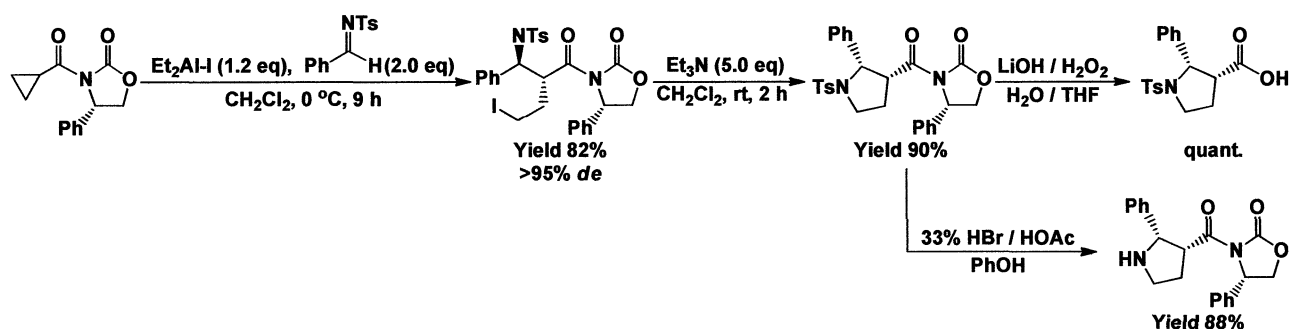
Evans オキサゾリジノンにジエチルアルミニウムヨードが作用することで、アルミニウムエノラートを形成し、更にもう一つのカルボニルの酸素に配位する

ことで平面が固定化されることでジアステレオ選択的に反応が進行する。また、低温条件においてはアルミニウムエノラートの反応性が極端に低下することが知られている。⁶²⁾そのため実際には、もう一分子のジエチルアルミニウムヨードがアルデヒドの活性剤として働いて反応は進行しており、過剰量のアルミニウムが必要なのはそのためである。

更に Li らは本反応を応用して、末端にシクロプロピル基を有する基質を用いる事でヨウ素化によるシクロプロピル環の開環反応を経由する不斉アルドール反応を行い、更なる分子内環化により生物学や薬学において重要な環状エーテルへの誘導に成功している。⁶³⁾

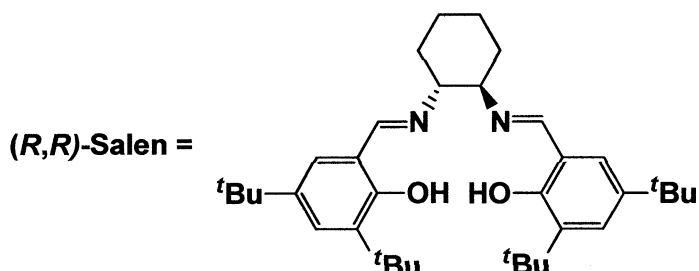
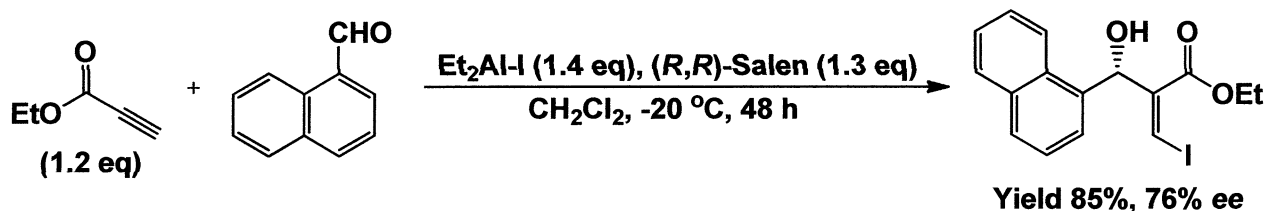


更に Li らは同様に、ハロ-Mannich 型反応を行い、環化反応と脱保護により二置換ピロリジンへの誘導に成功している。⁶⁴⁾



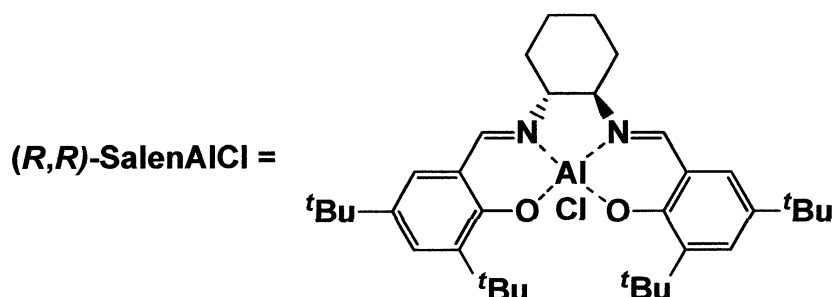
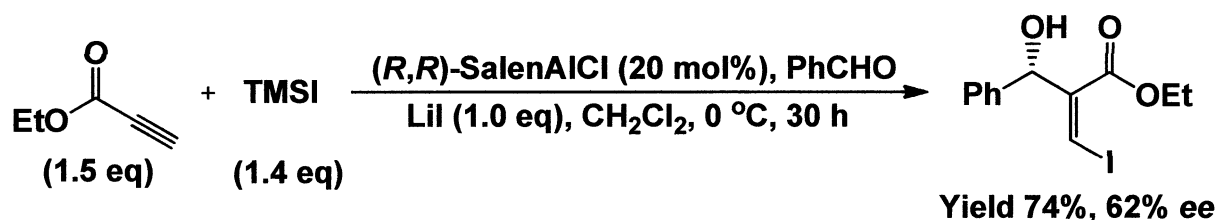
しかし、これらの例のようなキラル補助基によって不斉合成を行う手法は、キラル補助基の導入や開裂など余分な反応段階が生じてしまう。この問題を解決するため、Li らはアルミニウムのサレン錯体を用

いる不斉ハロアルドール反応を開発している。⁶⁵⁾



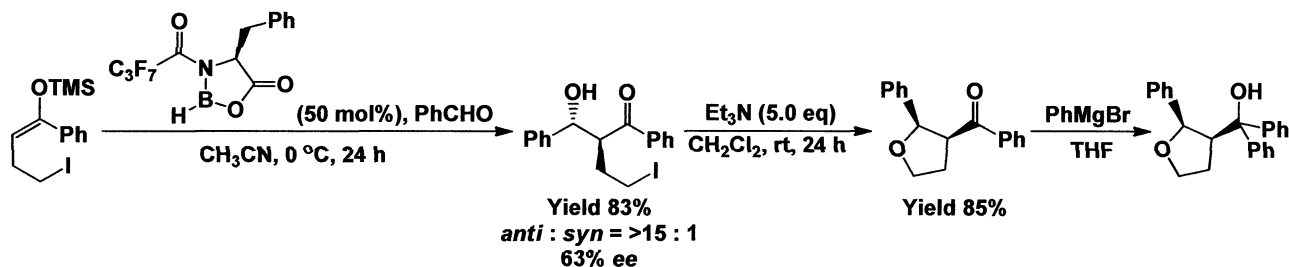
ところが、本反応はサレン錯体が当量必要であり、更にそのサレン錯体を系内調製する必要があるといった難点がある。

そこで後に Liらはシリルアレノラートを形成することにより、触媒量のサレン錯体で良好に反応を進行させる手法を見出している。⁶⁶⁾ 本反応で用いているアルミニウムサレン錯体は市販されており、系内調製する必要が無いため利点大きい。また、ヨウ化リチウムを添加することで触媒活性が向上し、反応がより良好に進行する。



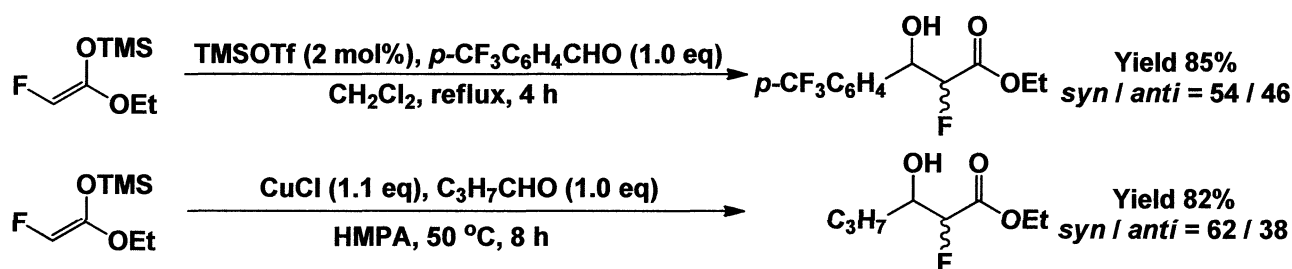
更に Liらは 2005 年、前述の *N*-フルオロアシルオキサザボロリジン をキラル触媒として用い、 γ -ヨードシリルエノールエーテルのエナン

チオ選択的向山型アルドール反応を達成し、同様に環化を行い薬学や天然化合物において重要なシス-2,3-二置換テトラヒドロフラン誘導体の合成に成功している。⁶⁷⁾

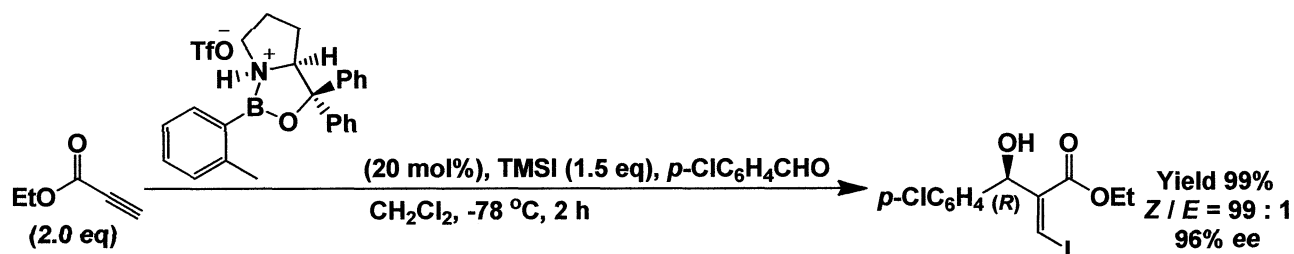


以上のように Li らの研究によってハロアルドール反応の改良が重ねられ、本反応がヘテロ環化合物誘導体の簡便な合成法の一つである事が示された。また、他のいくつかの研究グループもハロアルドール反応の研究を行い報告している。

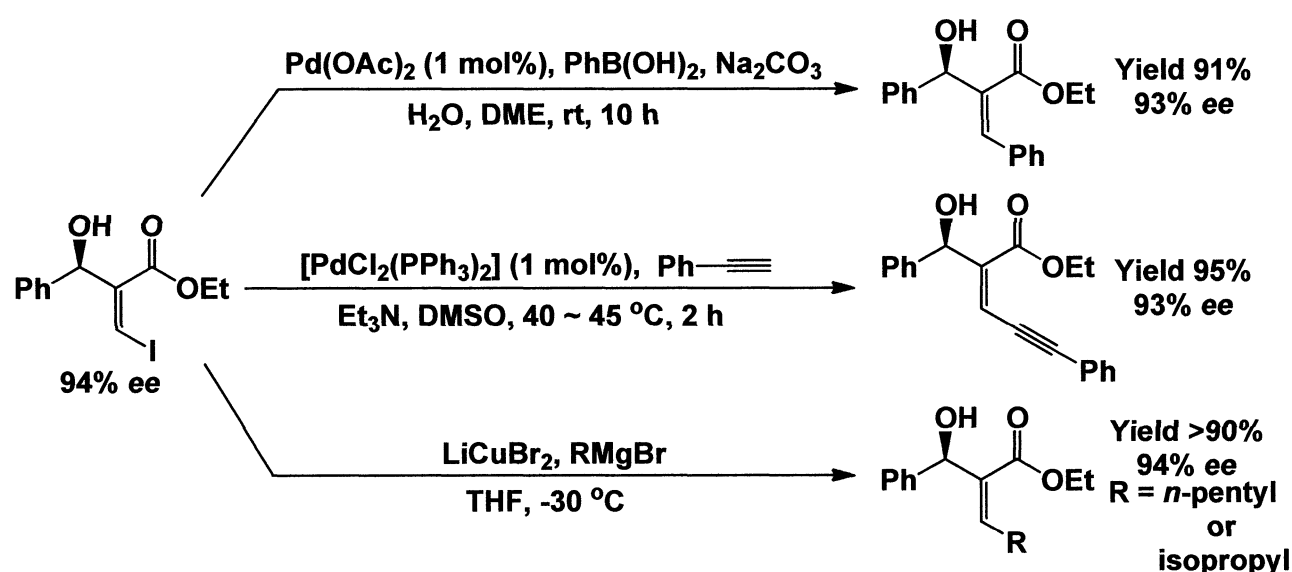
2002年 Chenらはエステル由来の α -フルオロケテンシリルアセタールを用いた向山型アルドール反応によってフッ素化されたアルドール付加体を得ることに成功している。⁶⁸⁾ルイス酸としては電子不足な芳香族アルデヒドには TMSOTf、電子豊富なアルデヒド及びケトンには CuCl が最適であることを見出している。



2009年 Ryuらはキラルなオキサボロリジウム塩を触媒として用いた不斉ハロアルドール反応を達成し、高ジアステレオ、エナンチオ選択的に付加体を得ることに成功している。⁶⁹⁾



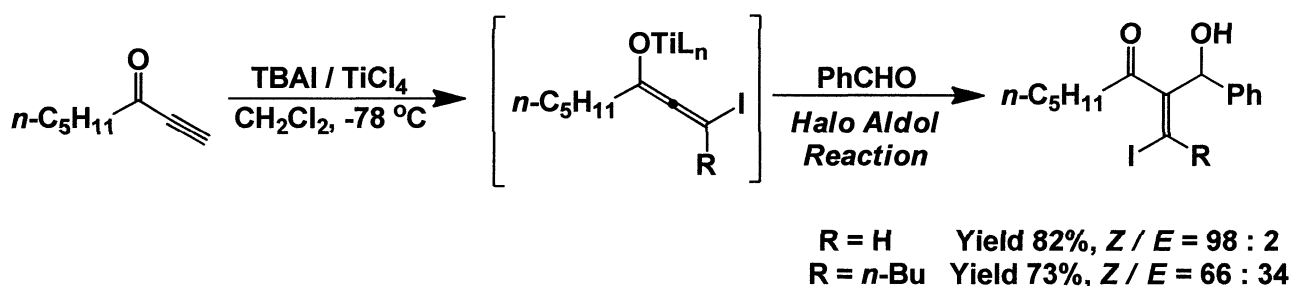
また、彼らはこの生成物が鈴木カップリングや菌頭カップリング、有機銅による共役付加といった種々のカップリング反応に適用できることを見出している。



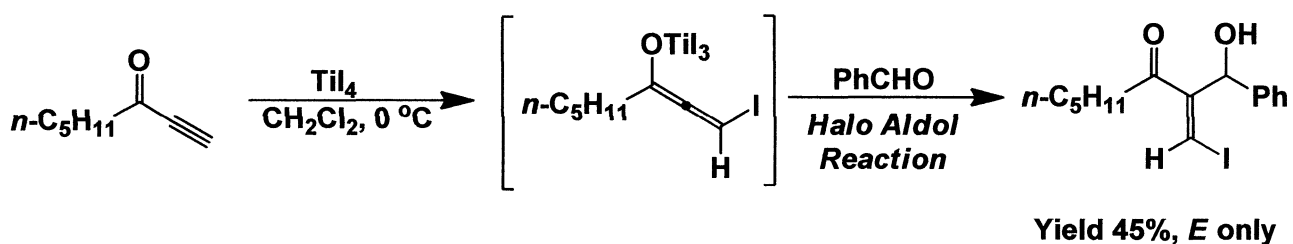
以上述べてきたように、ハロゲン化によってエノラートを形成するハロアルドール反応の研究は盛んに行われており、得られるハロゲン化生成物が更なる変換に用いる事も可能であるため、有用性の高い重要な反応と言える。これらハロアルドール反応の例では、ハロゲン化は全て基質のカルボニル基の β 位でのみ起こる。本研究ではカルボニル基の α 位で選択的にハロゲン化させた炭素-炭素結合形成反応を見出したので、第三章にてその詳細を述べる。

第二節 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 ケトンのハロアルドール反応

前節で述べたようにアルキニルケトンに四ヨウ化チタン、あるいはその他のハロゲン化金属を作用させるとハロゲンが β 位に付加する事でアレノラートが形成されてハロアルドール反応が進行することが知られている。末端アルキンの場合は良好な収率、高 Z 体選択的に反応が進行する。ところが内部アルキンの場合は立体選択性が低下する。



また、安価で毒性が低く、取扱いが容易である四ヨウ化チタンを用いると収率が中程度に留まる結果が得られる。

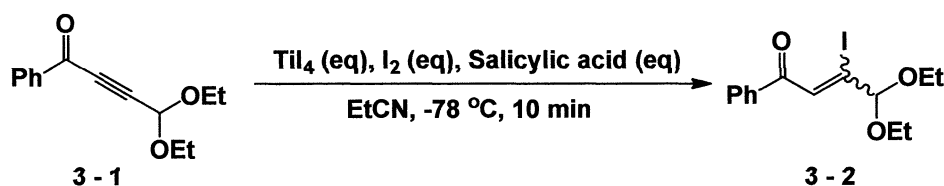


以後内部アルキンで収率、立体選択性の面で良好な結果が得られる例はなく、また四ヨウ化チタンで行われた例も存在しない。よって四ヨウ化チタンのハロゲン化能力を活かし、 γ 位にアルコキシ基を有するアルキニルケトンのハロアルドール反応の研究を行ったので詳細を述べる。

まず、アルコキシ部位も更なる合成シントンとして期待できると考 γ 位にジアルコキシ、即ちアセタール構造を有する基質を選びヒドロ

ヨウ素化の検討を行った。(Table 3-1)

Table 3-1 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のヒドロヨウ素化反応の検討(1)



Entry	TiI ₄ (eq)	I ₂ (eq)	Salicylic acid (eq)	Yield of 3-2 (%)	Z / E	S.M. recovery (%)
1	1.0	none	none	32	72 : 28	37
2	1.0	none	1.5	36	94 : 6	31
3	1.0	0.1	1.5	36	94 : 6	13
4	1.0	0.5	1.5	54	93 : 7	7
5	1.0	1.0	1.5	49	88 : 12	7
6	1.5	none	1.5	56	89 : 11	13
7	none	1.0	1.5	0	-	quant.

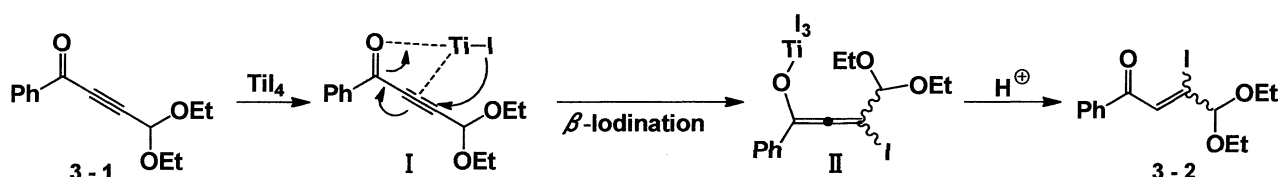
まず、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)に対し四ヨウ化チタンを 1.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中、-78 °C で 10 分間反応させたところ目的 β-ヨウ素化体 3-2 を収率 26% で得た。

(Entry 1) 出発物質を多く回収したため、反応の効率を向上させる効果を期待し、サリチル酸を 1.5 当量添加して検討を行ったところ収率は 36% に向上した。(Entry 2) 更に反応の効率を上げるため、ヨウ素を添加剤として加えて検討を行った。(Entry 3~5) その結果、1.5 当量のサリチル酸に加え、0.5 当量のヨウ素を添加した場合に収率が 54% まで向上した。(Entry 5) また、添加剤を加えず四ヨウ化チタンを過剰量用いる事で収率が向上するのではないかと考え検討を行ったが、収率の向上は見られたものの最適な結果は得られなかった。(Entry 6) また、四ヨウ化チタンを用いず、ヨウ素とサリチル酸のみを加えて検討を行ったが、反応は全く進行しなかった。(Entry 7) この結果より、

ヨウ素自体がヨウ素化剤となり、反応が進行している訳ではないということが分かった。

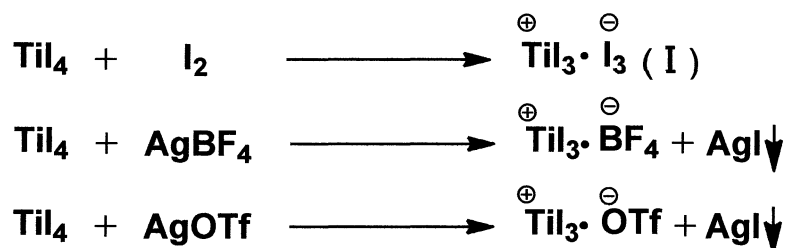
このヒドロヨウ素化反応は次の **Scheme 3-1** に示すような反応機構で進行していると考えられる。

Scheme 3-1



まず 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) のアルキン部位とエトキシの酸素に四ヨウ化チタンが **I** のように配位する。続いてカルボニルの β 位にヨウ化物イオンが付加する事でヨードチタン化が進行しチタン種 **II** を形成する。最後にプロトン化する事で β -ヨウ素化生成物 **3-2** が得られる。またこのプロトン化をする向きがヨウ素原子の嵩高さのよって限定されることにより、*Z* 体選択的となる。

またここで、添加剤としてのヨウ素の効果について述べる。当研究室ではヨウ素が四ヨウ化チタンと反応し、よりルイス酸性の強い錯体 **I** を形成すると考えている。¹¹³⁾ また AgBF_4 や AgOTf のような銀塩でも同様の効果が期待できる。

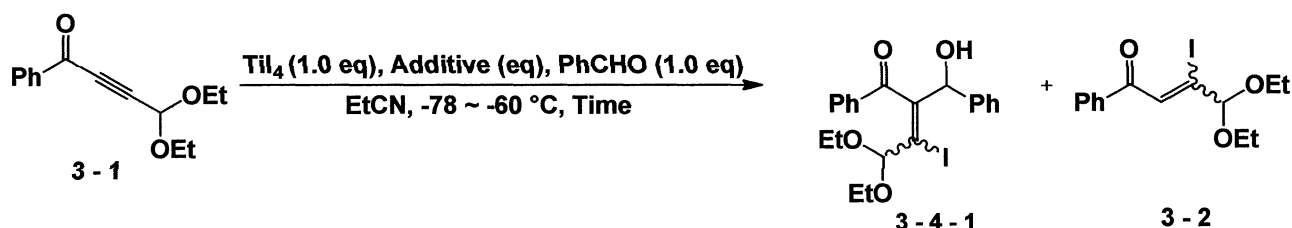


次に、求電子剤を加えることでハロアルドール反応が進行するのではないかと考えた。

まず求電子剤としてベンズアルデヒドを用いて条件検討を行った。

(Table 3-2)

Table 3-2 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロアルドール反応の検討(1)

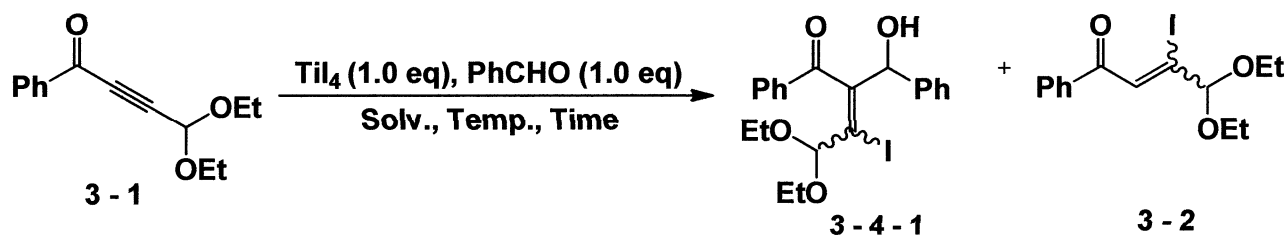


Entry	Additive (eq)	Time (min)	Yield of 3-4-1 (%)	Dr	Yield of 3-2 (%)	S.M. recovery (%)
1	I ₂ (1.0)	100	21	59 : 41	35	23
2	I ₂ (0.1)	80	21	60 : 40	33	9
3	I ₂ (0.05)	100	34	59 : 41	12	7
4	none	85	45	72 : 28	39	1
5	AgBF ₄ (1.0)	90	3	-	34	20
6	AgOTf (1.0)	90	13	57 : 43	23	35

ベンズアルデヒドを 1.0 当量加え、-78 °C で反応を開始し -60 °C まです自然昇温した時に反応を停止する条件で検討を行った。まず、ヒドロヨウ素化反応で良い結果を与えたヨウ素を添加して検討を行ったが、目的の付加体 **3-4-1** は低収率で得られた。(Entries 1~3) 結果としてヨウ素を加えない場合に収率は 45% まで向上した。(Entry 4) 更に収率を向上させるため AgBF₄ や AgOTf を添加して検討を行ったが、本反応ではどちらも効果的に働かなかった。(Entries 5, 6)

次に溶媒、反応温度、時間の検討を行った。(Table 3-3)

Table 3-3 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロアルドール反応の検討(2)



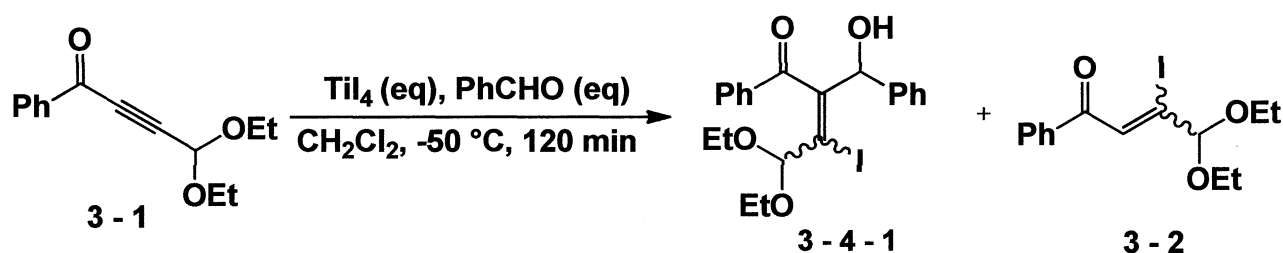
Entry	Solv.	Temp. (°C)	Time (min)	Yield of 3-4-1 (%)	Dr	Yield of 3-2 (%)	S.M. recovery (%)
1	EtCN	-78 ~ -60	85	45	72 : 28	39	1
2	CH ₂ Cl ₂	-78 ~ -60	110	13	79 : 21	25	47
3	Toluene	-78 ~ -60	110	17	84 : 16	19	42
4	THF	-78 ~ -60	80	11	86 : 14	15	55
5	CH ₂ Cl ₂	-78	120	4	100 : 0	45	37
6	CH ₂ Cl ₂	-60	120	9	100 : 0	38	26
7	CH ₂ Cl ₂	-40	120	64	89 : 11	3	0
8	CH ₂ Cl ₂	-20	120	28	100 : 0	0	0
9	CH ₂ Cl ₂	-50	120	55	90 : 10	14	20

まず、-78 °Cで反応を開始し-60 °Cまで自然昇温した時に反応を停止する条件に固定し、溶媒の検討を行った。ジクロロメタン、トルエン、THFでそれぞれ検討を行ったが、どれもプロピオニトリルに比べて収率は低下した。(Entries 2~4) しかし、ジクロロメタンで検討を行った時反応系内が非常に綺麗であったため、温度を上げることで収率が向上するのではないかと考え、反応時間を2時間に固定して温度検討を行った。その結果、予想通り温度を上げると反応はより進行する傾向が見られた。(Entries 5~9) -40 °Cで行った時に収率は64%まで向上した。(Entry 7) また、温度を-20 °Cまで上げると反応が複雑となり、収率の低下が見られた。(Entry 8) 収率は最良ではないが、マスバランスが最も良かった-50 °Cで行った条件を最適とした。(Entry 9)

更に収率を向上させるため、四ヨウ化チタン、ベンズアルデヒドの当量検討を行った。(Table 3-4)

Table 3-4 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロア

ルドル反応の検討(3)

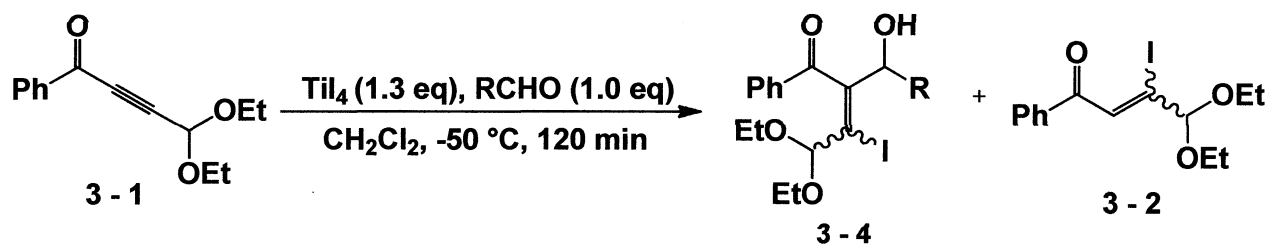


Entry	TiI_4 (eq)	PhCHO (eq)	Yield of 3-4-1 (%)	<i>Dr</i>	Yield of 3-2 (%)	S.M. recovery (%)
1	1.0	1.0	55	90 : 10	14	20
2	1.2	1.0	67	89 : 11	18	6
3	1.3	1.0	65	97 : 3	0	0
4	1.5	1.0	56	97 : 3	11	4
5	1.3	1.2	36	83 : 17	29	30

まず四ヨウ化チタンの当量を増やして検討を行った。1.2 当量で検討を行った時、収率は 67%まで向上した。(Entry 2) 更に 1.3 当量まで増やした場合、収率の向上は見られなかったが、ジアステレオ選択性が若干向上した。(Entry 3) 更に 1.5 当量まで増やした場合、収率の低下が見られた。(Entry 4) 次に 1.3 当量を最適な量として、ベンズアルデヒドの当量を増やして検討を行ったが、反応が進行しにくくなり収率は低下した。(Entry 5) よって最適な当量関係は、四ヨウ化チタンは 1.3 当量、ベンズアルデヒドは 1.0 当量であることが分かった。

以上の結果から収率とジアステレオ選択性を考慮して四ヨウ化チタンを 1.3 当量、ベンズアルデヒドを 1.0 当量用いた条件を最適条件とし、(Entry 3)アルデヒドの基質検討を行った。(Table 3-5)

Table 3-5 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドル反応の検討(4)



Entry	R	Products	Yield of 3-4 (%)	Dr	Yield of 3-2 (%)	S.M. recovery (%)
1	Ph	3-4-1	65	97 : 3	0	0
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	3-4-2	52	100 : 0	0	0
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	3-4-3	61	100 : 0	0	0
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	3-4-4	64	89 : 11	0	0
5	Cl ₃ C	3-4-5	41	100 : 0	0	0

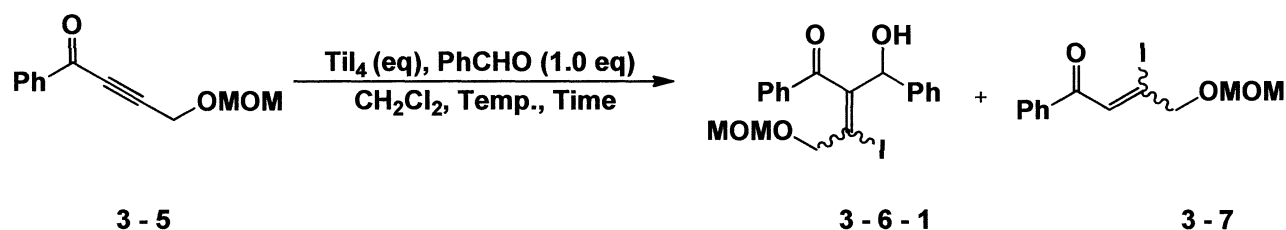
電子供与性基、求引性基を有する芳香族アルデヒドでは、電子求引性では若干の収率の低下がみられたものの、それぞれ中程度から良好な収率で対応する生成物 **3-4-3** 及び **3-4-4** が得られた。(Entries 2~4) クロラルを用いた場合も収率の低下はみられるものの反応は進行した。(Entry 5) 結果として何れのアルデヒドでもベンズアルデヒドを超える結果は得られなかった。

以上、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドール反応の検討を行った。最も良い結果においても収率は 64%と必ずしも満足できる結果ではないが、ジアステレオ選択性は 97:3 と良好な結果が得られた。(Table 3-4 Entry 3) 今後、ジアルコキシ部位の基質を検討することで更に改善することが期待できる。また、ジアルコキシ部位を合成シントンとして利用した更なる炭素-結合形成反応に展開することも期待できる。

次に基質を γ 位にアルコキシ基を一つだけ有するアルキニルケトン、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)のハロアルドール反応の検討を行った。(Table 3-6)

Table 3-6 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)の

ハロアルドール反応の検討(1)



Entry	TiCl ₄ (eq)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield of 3-6-1 (%)	Dr	Yield of 3-7 (%)	S.M. recovery (%)
1	1.3	-50	1.5	65	72 : 28	5	1
2	1.0	-50	1.5	66	73 : 27	9	3
3	1.0	-60	1.5	69	77 : 23	3	1
4	1.0	-60	0.5	72	77 : 23	2	2
5	1.0	-70	1.5	75	78 : 22	5	1
6	1.0	-78	1.5	67	80 : 20	12	5
7	1.0	-78	3	76	79 : 21	8	4

まず 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロアルドール反応での最適条件で反応を行った。1.5 時間反応を行ったところで出発物質の消費を確認し、反応を止めたところ目的の付加体(3-6-1)を収率 65%で得た。(Entry 1) 次に四ヨウ化チタンの量を 1.0 当量に減らして検討を行ったところ、収率の低下は見られなかった。(Entry 2) -50 °C ではマスバランスが悪く、穏やかな条件で行えばマスバランスが向上するのではないかと考え反応温度を下げて検討を行った。(Entries 3~7) その結果、-78 °C の時最も良いマスバランスが得られた。(Entry 6) また反応時間を 3 時間へと延ばした場合、収率が 76%まで向上した。(Entry 7)

次に、更なる収率の向上を目指し、四ヨウ化チタンとアルデヒドの当量検討を行った。(Table 3-7)

Table 3-7 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)の

2

b : The reaction was carried out at -50 °C for 3.0 hours.

三重大学大学院 工学研究科

更にハロ-Mannich 型反応も中程度の収率ではあるが進行した。
(Entry 6)また反応時間を延ばすと、ジアステレオ選択性の低下が見られた。(Entries 6,7) この事から長時間反応させるほど、異性化が起これることによってジアステレオ選択性が損なわれると考えられる。

以上、 γ 位にアルコキシを有するアルキニルケトンジアステレオ選択的ハロアルドール反応が良好に進行することを見出した。今後は、更なる基質の適用範囲の拡大、詳細な反応機構の解明、生成物をシントンとした更なる変換を行うことで本反応をより発展させることができると考えられる。

実験の部

NMR スペクトルは ECX-400P 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-460 Plus を使用した。マススペクトルは日本電子製 JMS-700D を使用した。試薬類は市販品を精製するかもしれないがそのまま使用した。四ヨウ化チタンは市販品を 0.8mmHg 減圧条件下、110～120℃で不純物を除去した後、180℃まで昇温させて昇華精製を行ったものを使用した。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から蒸留したものを、さらに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。トルエンは塩化カルシウムで前処理した後、蒸留することで含まれる水を共沸させた後に再度蒸留し、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ーを用いた精製では Merck Kiesel Gel GF254 を担持したものを使用し、カラムクロマトグラフィー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及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 α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成と炭素-炭素結合形成反応

第二節 四ヨウ化チタンにより促進される α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成と炭素-炭素結合形成反応

(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**)^{70,71)}、(*E*)-1-フェニルペンタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-4**)^{72,73)}、(*E*)-1-フェニル-4-*tert*-ブチルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-6**)⁷⁴⁾は、それぞれ文献を参考に合成した。

Table 2-1 (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**)の還元反応の検討(1)

(Entry 1) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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 (0.30 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を -78 °C に冷却し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)

収率 79% (収量 28.1 mg)

白色結晶 融点 150 - 152 °C

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.47 (s, 4H), 7.46-7.60 (m, 6H), 8.03-8.06 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 32.6, 128.1, 128.6, 133.2, 136.8, 198.7.
IR(neat) 3450, 2912, 1676, 1594, 1447, 1399, 1354, 1225, 1181, 992, 773, 694, 553 cm^{-1} .

HRMS : Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2(\text{M})^+$ 238.0994, found 238.0991.

(Entry 2) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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 (0.30 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を 0 °C に冷却し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)

収率 67% (収量 23.8 mg)

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

(Entry 3) (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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 (0.30 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に対し、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)

収率 80% (収量 28.5 mg)

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

(Entry 4) (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応(SI-38)

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 に対し、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(2-2)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 41% (収量 14.8 mg)

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

(Entry 5) *(E)*-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)の還元反応(**SI-24**)

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、*(E)*-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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、室温まで自然昇温させながら 15 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)

収率 66% (収量 23.7 mg)

形状、R_f 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については(**SI-22**)と同じである。

Table 2-2 *(E)*-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)の還元反応の検討(2)

(Entry 1) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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 に対し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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、1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)

収率 72% (収量 25.7 mg)

形状、*R_f* 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については(**SI-22**)と同じである。

(Entry 2) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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 (0.30 mmol) のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に対し、

(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)

収率 80% (収量 28.5 mg)

形状、*R_f* 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については(**SI-22**)と同じである。

(**Entry 3**) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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 208.3mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に対し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライト

ろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)

収率 87% (収量 31.0 mg)

形状、R_f 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については(**SI-22**)と同じである。

(**Entry 4**) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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 に対し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 91% (収量 32.7 mg)

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

(Entry 5) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応(SI-64)

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 83.3mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に対してサリチル酸 20.7mg (0.15 mmol)を加え、続いて(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(2-2)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 84% (収量 29.9mg)

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

Table 2-3 (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)の還元反応の検討(3)

(Entry 1) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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 208.3mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に対し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)

収率 87% (収量 31.0 mg)

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

(Entry 2) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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 208.3mg (0.375 mmol)のトルエン溶液 1.0 mL に対し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、次に TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 2 回あげ)によって再精製を行い、更に TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1, 1 回あげ)によって再々精製を行って 1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)

収率 6% (収量 2.3 mg)

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

(Entry 3) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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

208.3mg (0.375 mmol)の THF 溶液 1.0 mL に対し、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、次に TLC(ヘキサン : 酢酸エチル : ジクロロメタン = 3 : 1 : 1, 1 回あげ)によって再精製を行い、更に TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)によって再々精製を行い 1,4-ジベンゾイルエタン(2-2)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(2-2)

収率 68% (収量 24.4 mg)

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

(Entry4) (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応 (SI-47)

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 208.3mg (0.375 mmol)のクロロアセトニトリル溶液 1.0 mL に対し、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)を得た。

1,4-ジベンゾイルエタン(**2-2**)

収率 86% (収量 30.8 mg)

形状、R_f 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については(**SI-22**)と同じである。

Table 2-4 (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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(1)

(Entry 1) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(**SI-48**)

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 に対し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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て室温で攪拌し、続いてベンズアルデヒド由来のト

シリイミン 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、19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、続いて TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 2 回あげ)によって再精製を行い、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(2-3)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) $Dr = 100 : 0$

upper : 透明油状

R_f 値 0.4 (ヘキサン : ジクロロメタン : 酢酸エチル = 9 : 1, 2 回あげ)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.23 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 6.1, 18.7$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 6.7, 18.6$ Hz, 1H), 4.56 (ddd, $J = 4.2, 6.3, 6.3$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.88-7.90 (m, 2H).

¹³C-NMR(125 MHz, CDCl₃) δ : 21.3, 39.7, 45.9, 58.5, 126.3, 126.8, 127.3, 128.2, 128.5, 128.6, 129.3, 133.4, 133.5, 136.5, 137.8, 139.1, 142.9, 197.1, 203.1.

IR(neat) 3341, 3262, 3064, 1676, 1597, 1580, 1493, 1449, 1344, 1221,

1159, 1092, 957, 815, 746, 690, 662 cm^{-1} .

HRMS : Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_2(\text{M}-\text{H})^+$ 497.16608, found 497.16550.

(Entry 2) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応 (**SI-58**)

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 に対し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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て室温で攪拌し、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、19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、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**)は得られなかった。

(Entry 3) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**)の還元反

応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの
Mannich 型反応 (SI-52)

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) のジクロロメタン溶液 1.0 mL に対し、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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て室温で攪拌し、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、19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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、1,4-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**) 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、 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 4) (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**) の還元反

応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの
Mannich 型反応(SI-49)

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 に対し、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(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て室温で攪拌し、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、19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、続いて TLC(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 2 回あげ)によって再精製を行い、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(2-3)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*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(SI-56)

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 に対し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(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て室温で攪拌し、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、19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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, 2 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(2-3)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、 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 6) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(**SI-65**)

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、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**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て攪拌し、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、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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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(**2-3**)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 19.4 mg) *Dr* = 100 : 0

形状、*R_f* 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については(**SI-48**)と同じである。

(Entry 7) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応 (**SI-70**)

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、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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て攪拌し、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、-78 °C 一定で 19 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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 (**2-3**) 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 15% (収量 14.5 mg) *Dr* = 46 : 54

Upper の形状、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については (**SI-48**) と同じである。

Rf 値 0.3 (ヘキサン : ジクロロメタン : 酢酸エチル = 20 : 20 : 1, 1 回あげ)

lower : 透明油状 融点 73 - 74 °C

Rf 値 0.2 (ヘキサン : ジクロロメタン : 酢酸エチル = 20 : 20 : 1, 1 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.27 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 4.5, 18.5$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 7.9, 18.5$ Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 4.62-4.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 3H) 7.30-7.34 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.88-7.90 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.4, 38.3, 47.2, 58.8, 126.8, 127.1, 127.6, 128.2, 128.4, 128.4, 128.6, 129.3, 133.1, 133.5, 136.0, 136.0, 138.9, 143.2, 198.2, 200.8.

IR(neat) 3270, 1686, 1658, 1596, 1447, 1400, 1332, 1261, 1223, 1157, 1088, 1071, 1001, 950, 812, 759, 734, 699, 682, 662 cm^{-1} .

HRMS : Calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_2(\text{M-H})^+$ 497.16537, found 497.16550.

Table 2-5 (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(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(2)

(Entry 1) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(SI-65)

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、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(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て攪拌し、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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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(2-3)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 19.4 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 2) (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(SI-75)

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、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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て攪拌し、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 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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 (**2-3**) 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 18% (収量 9.9 mg) $Dr = 72 : 28$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については (**SI-48**) と (**SI-70**) 同じである。

(Entry 3) (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**) の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの

Mannich 型反応 (SI-79)

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、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**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て攪拌し、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 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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 (**2-3**) 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 19% (収量 14.0 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 4) (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**) の還元反

応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの
Mannich 型反応(SI-80)

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、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1) 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリルとクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下して攪拌し、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とクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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(2-3)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) $Dr = 64 : 36$

形状、 R_f 値、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR、HRMS については(SI-52)と(SI-70)同じである。

(Entry 5) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(SI-86)

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、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1) 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリルとクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下して攪拌し、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とクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 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 8 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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(2-3)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 21% (収量 15.7 mg) $Dr = 54 : 46$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-52)と(SI-70)

同じである。

Table 2-6 (*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*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(SI-95)

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、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1) 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリルとクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下して攪拌し、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とクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、更に四塩化チタンの 1M ジクロロメタン溶液(0.15 mL)を加え、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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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(2-3)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 46% (収量 34.3 mg) $Dr = 53 : 47$

形状、 R_f 値、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR、HRMS については(SI-52)と(SI-70)同じである。

(Entry 2) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(SI-97)

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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1) 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリルとクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下して攪拌し、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とクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、更に塩化インジウムの 33.2 mg (0.15 mmol)を加え、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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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(2-3)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 7.9 mg) $Dr = 100 : 0$

形状、 R_f 値、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR、HRMS については(SI-52)と(SI-70)同じである。

(Entry 3) (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(SI-84)

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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1) 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリルとクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下して攪拌し、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とクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、更に $BF_3 \cdot OEt_2$ の 1M ジクロロメタン溶液(0.15 mL)を加え、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(10 mL)で反応を停止

させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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(**2-3**)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 38% (収量 28.5 mg) $Dr = 61 : 39$

形状、 R_f 値、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR、HRMS については(**SI-52**)と(**SI-70**)同じである。

(Entry 4) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(**SI-96**)

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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**) 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリルとクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下して攪拌し、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とクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL,

0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、更にイッテルビウムトリフラート 80.4 mg (0.15 mmol)を加え、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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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(**2-3**)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 8% (収量 5.9 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-52**)と(**SI-70**)同じである。

(Entry 5) (*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(**SI-103**)

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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**) 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリルとクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下して攪拌し、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とクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mLを 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、更に塩化マグネシウム 14.3 mg (0.15 mL)を加え、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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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(2-3)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 46% (収量 34.3 mg) $Dr = 53 : 47$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-52)と(SI-70)同じである。

(Entry 6) (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(SI-98)

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、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1) 35.4 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリルとクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下して攪拌し、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とクロロベンゼン(1 : 1)の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、更に臭化亜鉛 33.8 mg (0.15 mL)を加え、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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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(2-3)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 6% (収量 4.7 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-52)と(SI-70)同じである。

(Entry 7) (E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(2-1)の還元反応を用いたベンズアルデヒド由来のトシルイミンとの Mannich 型反応(SI-106)

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、(E)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-1**) 35.4 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリルとクロロベンゼン (1 : 1) の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下して攪拌し、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とクロロベンゼン (1 : 1) の混合溶液 1.0 mL を 0.5 mL, 0.25 mL, 0.25 mL と三回に分けて滴下し、更に塩化亜鉛 20.4 mg (0.15 mL) を加え、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 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 : 酢酸エチル = 20 : 20 : 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 (**2-3**) 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 59% (収量 44.1 mg) $Dr = 54 : 46$

形状、 R_f 値、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR、HRMS については (SI-52) と (SI-70) 同じである。

Table 2-7 (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 2-ペンテン-1,4-ジオン(2-4)の還元反応
(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 に対し、(*E*)-1-フェニル 2-ペンテン-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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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-フェニルペンタン-1,4-ジオン(2-5)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

R_f 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.26 (s, 9H), 2.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 30.2, 32.5, 37.1, 128.1, 128.6, 133.2, 136.7, 198.6, 207.4.

IR(neat) 2922, 2855, 1716, 1687, 1597, 1449, 1359, 1241, 1213, 1163,

1002, 746, 690 cm^{-1} .

HRMS : Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2(\text{M}-\text{H})^+$ 176.08373, found 176.08321.

(Entry 2) (*E*)-1-フェニル 2-ペンテン-1,4-ジオン (**2-4**)の還元反応
(SI-55)

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 208.3mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に対してサリチル酸 20.7mg (0.15 mmol)を加え、続いて(*E*)-1-フェニル-2-ペンテン 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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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-フェニルペンタン-1,4-ジオン (**2-5**)を得た。

1-フェニルペンタン-1,4-ジオン (**2-5**)

収率 40% (収量 10.5 mg)

形状、 R_f 値、 ^1H -NMR、 ^{13}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 2-ペンテン-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 208.3mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL を-78 °Cに冷却し、(E)-1-フェニル 2-ペンテン-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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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-フェニルペンタン-1,4-ジオン(2-5)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、R_f 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については(SI-45)と同じである。

**(Entry 4) (E)-1-フェニル 2-ペンテン-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 208.3mg (0.375 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に対してサリチル酸 20.7mg (0.15 mmol)を加えて-78°Cに冷却し、続いて(E)-1-フ

エニル 2-ペンテン-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 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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-フェニルペンタン-1,4-ジオン (**2-5**) 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_f 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については (**SI-45**) と同じである。

Eq 2-1 (*E*)-1-フェニル-4-*tert*-ブチルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-6**) の還元反応 (**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 に対してサリチル酸 20.7 mg (0.15 mmol) を加えて -78℃ に冷却し、続いて (*E*)-1-フェニル-4-*tert*-ブチルブタ-2-エン-1,4-ジオン (**2-6**) 32.4 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 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分

離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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、(E)-1-フェニル-4-*tert*-ブチルブタン-1,4-ジオン(**2-7**)を得た。

(E)-1-フェニル-4-*tert*-ブチルブタン-1,4-ジオン(**2-7**)

収率 89% (収量 29.0 mg)

黄色油状

R_f 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1 回あげ)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.22 (s, 9H), 2.97 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.98-8.00 (m, 2H).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 26.6, 30.8, 32.4, 44.1, 128.1, 128.6, 133.1, 136.9, 199.0, 214.7.

IR(neat) 2971, 1706, 1686, 1597, 1478, 1448, 1366, 1240, 1003, 767, 723, 690 cm⁻¹.

HRMS : Calculated for C₁₆H₁₄O₂(M-H)⁺ 218.13068, found 218.12988.

第三章 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のハロアルドール反応

第二節 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のハロアルドール反応

4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)は、それぞれ文献を参考に合成した。^{75,76)}

また、以下のヒドロヨウ素化反応及びハロアルドール反応の一連の実験操作は全て、完全に遮光させながら行った。

原料合成

4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)の合成(SI-327,328)

アルゴン気流下 200 mL 二口ナス型フラスコ中、プロパルギルアルコールジエチルアセタール 2.9 mL (20.0 mmol)の THF 溶液 60 mL を -78 °C に冷却し、1.61N の n BuLi ヘキサン溶液 12.4 mL (20.0 mmol) をゆっくり滴下した後 -78 °C で 30 分間攪拌し、続いてベンズアルデヒド 2.1 mL (20.0 mmol) を加え、更に -78 °C で 30 分間攪拌した後室温まで急速昇温させながら 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加えて反応を停止し、ジエチルエーテル (30 mL) で有機層を分離し、氷を加えた。酢酸エチル (30 mL) 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 4.86

g 得た。

続いて、アルゴン気流下 200 mL ニロナス型フラスコ中、二酸化マンガ ン 17.39 g(200 mmol)のジクロロメタン溶液 20 mL を 0 °C に冷却し、得られた粗生成物 4.86 g のジクロロメタン溶液 20 mL を 10 mL, 5 mL, 5 mL と三回に分けて滴下し、0 °C で 1 時間攪拌した後、室温まで急速昇温させながら更に 1 時間攪拌した。セライトろ過を行った後、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)を得た。

4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)

2 ステップ収率 89% (収量 4.14 g)

黄色油状

R_f 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz 6H), 3.70 (qd, *J* = 7.1, 9.3 Hz, 2H), 3.83 (qd, *J* = 7.0, 9.4 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.13-8.15 (m, 2H).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 15.0, 61.6, 81.4, 87.6, 91.2, 128.6, 129.6, 134.4, 136.2, 177.2.

IR(neat) : 2979, 1650, 1597, 1450, 1318, 1259, 1118, 1055, 701 cm⁻¹.

HRMS : .

4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)の合成 (SI-285,330,371,379,399)

アルゴン気流下 50 mL ニロナス型フラスコ中、プロパルギルアルコール 5.8 mL (100.0 mmol)のジクロロメタン溶液 7.0 mL に対してトシル酸一水和物 190.2 mg(1.0 mmol)を加えて 0 °C に冷却し、ジヒドロピラン 9.1 mL(100 mmol)を滴下して室温まで自然昇温しながら 14 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を加えて反応を停止し、ジクロロメタン(20 mL)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 15.0 g 得た。

続いて、アルゴン気流下 200 mL ニロナス型フラスコ中、得られた粗生成物 9.6 g(68.5 mmol)の THF 溶液 100 mL を -78 °C に冷却し、1.61N の n BuLi ヘキサン溶液 50.0 mL(75.3 mmol)をゆっくり滴下した後、-30 °C まで急速昇温させ、-30 °C で 30 分間攪拌し、再び -78 °C に冷却してベンズアルデヒド 7.7 mL(75.3 mmol)加えて 30 分間攪拌した後、0 °C まで急速昇温させ、0 °C で 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)を加えて反応を停止し、ジエチルエーテル(30 mL)で有機層を分離し、氷を加えた。酢酸エチル(30 mL)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 18.6 g を得た。

続いて、アルゴン気流下 500 mL ニロナス型フラスコ中、二酸化マンガン 52.7 g(605.7 mmol)のジクロロメタン溶液 150 mL を 0 °C に冷却し、得られた粗生成物 18.6 g のジクロロメタン溶液 50 mL を 20 mL, 10 mL, 10 mL と三回に分けて滴下し、室温まで自然昇温させながら 44 時間攪拌した。セライトろ過を行った後、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)によって精製を行い、純生成物を 13.7g 得た。

続いて、アルゴン気流下 300 mL ニロナス型フラスコ中、得られた純生成物 13.7 g(55.9 mmol)のエタノール溶液 100 mL に対し、*p*-トルエンスルホナートピリジニウム塩 2.0 g(7.83 mmol)を加え、90 °Cまで加熱し、90 °Cで 24 時間攪拌した。水(30 mL)と酢酸エチル(30 mL)を加え、有機層と水層を分離し、酢酸エチル(30 mL)で抽出し、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル : ジクロロメタン = 4 : 1 : 1)によって精製を行い、純生成物 3.0g を得た。

続いてアルゴン気流下 300 mL ニロナス型フラスコ中、得られた純生成物 2.1 g (13.3 mmol)のジクロロメタン溶液 60 mL に対し、ヒューニッヒ塩基 7.0 mL (40.0 mmol)を滴下した後 -15 °Cに冷却し、クロロメチルメチルエーテル 1.0 mL (20.0 mmol)のジクロロメタン溶液 10 mL を滴下し、室温まで自然昇温させながら 49 時間攪拌した。水を 20 mL 加えて水層を分離し、ジクロロメタンで抽出した後、1.5N 塩酸(20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)、水(20 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液(20 mL)で順に有機層を洗い、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)によって精製を行い、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)を得た。

4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)

5 ステップ収率 8% (収量 0.9 g)

赤色油状

R_f 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 3.43 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.13-8.16 (m, 2H).

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 54.2, 55.8, 83.7, 89.8, 95.3, 128.6, 129.6, 134.3, 136.3, 177.4.

IR(neat) : 2948, 2230, 1652, 1599, 1451, 1312, 1264, 1149, 1106, 1047, 921, 699 cm^{-1} .

HRMS : Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3(\text{M})^+$ 204.0786, found 238.0783.

Table 3-1 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のヒドロヨウ素化反応の検討(1)

(Entry 1) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のヒドロヨウ素化反応 (SKA-21)

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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 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 (3-2)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(3-2)

収率 32% (収量 14.2 mg) $Dr = 72 : 28$

upper

黄色油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 2 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 3.59 (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).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 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 cm^{-1} .

HRMS : .

lower

黄色油状

Rf 値 0.5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 2 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.36 (m, 6H), 3.69 (qd, $J = 7.1, 9.4$
Hz, 2H), 3.78 (qd, $J = 7.0, 9.4$ Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H),
7.62-7.66 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 15.2, 63.0, 92.5, 104.1, 104.3, 129.1,
130.4, 131.2, 134.3, 190.8.

IR(neat) : 2977, 2889, 1666, 1590, 1449, 1368, 1327, 1240, 1058, 821,
782, 724, 688, 661, 619 cm^{-1} .

HRMS : .

(Entry 2) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のヒドロヨウ素化反応 (SI-204)

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 に対してサリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)加えた後、-78 °Cに冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 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(3-2)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(3-2)

収率 36% (収量 23.5 mg) $Dr = 94 : 6$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SKA-21)と同じである。

(Entry 3) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のヒドロヨウ素化反応 (SI-207)

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 に対してヨウ素 3.8 mg (0.015 mmol) 及び、サリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol) 加えた後、-78 °C に冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-1**) 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 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 = 9 : 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 (**3-2**) を得た。

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

収率 36% (収量 35.2 mg) $Dr = 94 : 6$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については (**SKA-21**) と同じである。

(Entry 4) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-1**) のヒドロヨウ素化反応 (**SI-208**)

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 に対してヨウ素 19.0 mg (0.075 mmol) 及び、サリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol) 加えた後、

-78 °Cに冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 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(3-2)を得た。

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

収率 54% (収量 41.7 mg) $Dr = 93 : 7$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SKA-21)と同じである。

(Entry 5) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のヒドロヨウ素化反応 (SI-209)

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 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mLに対してヨウ素 38.1 mg (0.15 mmol)及び、サリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)加えた後、-78 °Cに冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 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(**3-2**)を得た。

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

収率 49% (収量 42.2 mg) $Dr = 88 : 12$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(**SKA-21**)と同じである。

(Entry 6) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のヒドロヨウ素化反応 (**SI-210**)

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 125.0 mg (0.225 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に対してサリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)を加えた後、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 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 (**3-2**)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 (**3-2**)

収率 56% (収量 36.1 mg) $Dr = 89 : 11$

形状、 R_f 値、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR、HRMS については(**SKA-21**)と同じである。

(**Entry 7**) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**)のヒドロヨウ素化反応 (**SKA-19**)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、ヨウ素 38.1mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に対してサリチル酸 31.1 mg (0.225 mmol)加えた後、-78 °Cに冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 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(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮したが、目的の 4,4-ジエトキシ-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。

Table 3-2 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロアルドールの検討(1)

(Entry 1) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロアルドール反応 (SI-227)

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 に対してヨウ素 38.1 mg (0.15 mmol)を加えた後、-78 °Cに冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-60 °Cまで自然昇温させながら 100 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)

収率 21% (収量 15.0 mg) $Dr = 59 : 41$

upper : 白色結晶

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98-1.05 (m, 6H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 6.03 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.71-7.73 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.6, 14.6, 62.4, 62.4, 80.7, 100.5, 111.7, 126.3, 128.0, 128.3, 129.7, 133.8, 136.2, 140.1, 148.1, 195.9.

IR(neat) : 3466, 2975, 2880, 1653, 1493, 1449, 1407, 1374, 1349, 1243, 1058, 951, 848, 760, 703 cm^{-1} .

HRMS :.

lower : 橙色油状

Rf 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.31 (m, 6H), 3.40 (br, 1H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 6.07 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 15.1, 62.8, 62.8, 73.2, 77.2, 99.6, 126.5, 128.0, 128.4, 128.6, 129.9, 133.6, 134.1, 140.2, 151.0, 197.1.

IR(neat) : 3424, 2924, 1665, 1595, 1449, 1257, 1145, 1059, 769, 697, 634 cm^{-1} .

HRMS :.

(Entry 2) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハ

ロアルドール反応 (SI-217)

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 に対してヨウ素 3.8 mg (0.015 mmol) を加えた後、-78 °C に冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-60 °C まで自然昇温させながら 80 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-4-1**) を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-4-1**)

収率 21% (収量 14.9 mg) $Dr = 60 : 40$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については (SI-227) と同じである。

(Entry 3) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) のハロアルドール反応 (SI-226)

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 に対してヨウ素 1.9 mg (0.0075 mmol)を加えた後、-78 °Cに冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-60 °Cまで自然昇温させながら 100 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)

収率 34% (収量 24.0 mg) $Dr = 59 : 41$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(**SI-227**)と同じである。

(**Entry 4**) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドール反応 (**SI-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 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、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-60 °C まで自然昇温させながら 85 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)

収率 45% (収量 31.5 mg) $Dr = 72 : 28$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(**SI-227**)と同じである。

(Entry 5) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドール反応 (**SI-232**)

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 に対して四フッ

化ホウ素銀 29.2 mg (0.15 mmol)を加えた後、-78 °Cに冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-60 °Cまで自然昇温させながら 90 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)

収率 3% (収量 0.7 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-227**)と同じである。

(Entry 6) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)の P
ハロアルドール反応 (**SI-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 83.3 mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル溶液 1.0 mL に対してシルバートリフラート 38.5 mg (0.15 mmol)を加えた後、-78 °Cに冷却し、

続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol) のプロピオニトリル混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-60 °C まで自然昇温させながら 90 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-4-1**) を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-4-1**)

収率 13% (収量 9.3 mg) $Dr = 57 : 43$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については (**SI-227**) と同じである。

Table 3-3 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1**) のハロアルドール反応の検討 (2)**

(Entry 1) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) のハロアルドール反応 (**SI-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 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、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (3-1) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のプロピオニトリル混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-60 °Cまで自然昇温させながら 85 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)

収率 45% (収量 31.5 mg) $Dr = 72 : 28$

形状、 R_f 値、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR、HRMS については(SI-227)と同じである。

(Entry 2) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-1)のハロアルドール反応 (SI-228)

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、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (3-1) 34.8 mg

(0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-60 °Cまで自然昇温させながら 110 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)

収率 13% (収量 9.0 mg) $Dr = 79 : 21$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(**SI-227**)と同じである。

(Entry 3) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のアルアルドール反応 (**SI-229**)

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、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のトルエン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-60 °Cま

で自然昇温させながら 110 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)

収率 17% (収量 11.6 mg) $Dr = 84 : 16$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(**SI-227**)と同じである。

(Entry 4) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドール反応 (**SI-230**)

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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、続いて 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)の THF 混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで自然昇温させながら 80 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%

亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-4-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)

収率 11% (収量 7.6 mg) $Dr = 86 : 14$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(**SI-227**)と同じである。

(**Entry 5**) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドール反応 (**SI-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 83.3 mg (0.15 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)

収率 4% (収量 3.0 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-227**)と同じである。

(**Entry 6**) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドール反応 (**SI-234**)

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 83.3 mg (0.15 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエ

トキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)

収率 9% (収量 6.6 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-227)と同じである。

(Entry 7) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロアルドール反応 (SI-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 83.3 mg (0.15 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニル
ブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)

収率 64% (収量 45.0 mg) $Dr = 89 : 11$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-227)と同じである。

(Entry 8) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハ
ロアルドール反応 (SI-241)

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 -20 °C に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-20 °C で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニル

ルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)

収率 28% (収量 19.6 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-227)と同じである。

(Entry 9) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロアルドール反応 (SI-263)

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-50 °Cに冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °Cで 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)

収率 55% (収量 38.5 mg) $Dr = 90 : 10$

形状、R_f 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については(SI-227)と同じである。

Table 3-4 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロアルドール反応の検討(3)

(Entry 1) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロアルドール反応 (SI-263)

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 83.3 mg (0.15 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を-50 °Cに冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °Cで 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)

収率 55% (収量 38.5 mg) $Dr = 90 : 10$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-227)と同じである。

(Entry 2) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) の
Prins 型反応 (SI-264)

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 100.0 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 34.8 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (3-4-1) を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (3-4-1)

収率 67% (収量 38.5 mg) $Dr = 89 : 11$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-227)と

同じである。

(Entry 3) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-1)のハロアルドール反応 (SI-428)

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 108.3 mg (0.195 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を-50 °Cに冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °Cで2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-4-1)

収率 65% (収量 45.6 mg) $Dr = 97 : 3$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-227)と同じである。

(Entry 4) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) のハロアルドール反応 (**SI-269**)

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 125.0 mg (0.225 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -50 °C に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °C で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-3-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-4-1**) を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-4-1**)

収率 56% (収量 39.2 mg) $Dr = 97 : 3$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については (**SI-227**) と同じである。

(Entry 5) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) の

Prins 型反応 (SI-271)

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 108.3 mg (0.195 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -50 °C に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) 34.8 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 19.1 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °C で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (3-4-1) を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (3-4-1)

収率 36% (収量 24.9 mg) $Dr = 83 : 17$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については (SI-227) と同じである。

Table 3-5 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-1) のハロアルドール反応の検討 (4)

(Entry 1) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドール反応 (**SI-428**)

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 108.3 mg (0.195 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -50 °C に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °C で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)を得た。

4,4-ジエトキシ-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-1**)

収率 65% (収量 45.6 mg) $Dr = 97 : 3$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(**SI-227**)と同じである。

(Entry 2) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドール反応 (**SI-426**)

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 108.3 mg (0.195 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -50 °C に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol) と *p*-クロロベンズアルデヒド 21.1 mg (0.15 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °C で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4-(4-クロロフェニル)-3-(ジエトキシメチル)-4-ヒドロキシ-2-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-4-2**) を得た。

3-(4-クロロフェニル)-3-(ジエトキシメチル)-3-ヒドロキシ-3-ヨード-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-4-2**)

収率 52% (収量 38.8 mg) $Dr = 100 : 0$

黄色結晶

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99-1.05 (m, 6H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.6, 62.4, 80.1, 100.5, 112.1, 127.8, 128.4, 128.5, 129.6, 134.0, 136.1, 138.6, 147.6, 195.6.

IR(neat) : 3440, 2979, 2923, 1650, 1594, 1492, 1448, 1405, 1350, 1249, 1056, 858, 814, 736, 687 cm^{-1} .

HRMS : .

(Entry 3) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドール反応 (**SI-427**)

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 108.3 mg (0.195 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -50 °C に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol)と *p*-アニスアルデヒド 20.4mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °C で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、3-(ジエトキシメチル)-3-ヒドロキシ-3-ヨード-3-(4-メトキシフェニル)-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-3**)を得た。

3-(ジエトキシメチル)-3-ヒドロキシ-3-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-4-3**)

収率 61% (収量 42.9 mg) *Dr* = 100 : 0

橙色油状

Rf 値 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98-1.04 (m, 6H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 5.93 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.6, 55.2, 62.3, 80.3, 100.4, 111.0, 113.7, 127.9, 128.3, 129.7, 132.4, 133.7, 136.3, 148.5, 159.3, 195.9.

IR(neat) : 3475, 2977, 1668, 1610, 1510, 1449, 1249, 1175, 1061, 821, 755 cm^{-1} .

HRMS : Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{IO}_5(\text{M})^+$ 496.0747, found 496.0739..

(Entry 4) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-1**)のハロアルドール反応 (**SI-433**)

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 108.3 mg (0.195 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -50 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol)と *p*-トルアルデヒド 18.0mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 -50 $^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、3-(ジエ

トキシメチル)-3-ヒドロキシ-3-ヨード-1-フェニル-4-*p*-トリルブタ
-2-エン-1-オン(3-4-4)を得た。

3-(ジエトキシメチル)-4-ヒドロキシ-2-ヨード-1-フェニル-4-*p*-トリ
ルブタ-2-エン-1-オン(3-4-4)

収率 64% (収量 46.4 mg) $Dr = 89 : 11$

upper

白色結晶

Rf 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98-1.04 (m, 6H), 2.3 (s, 1H), 2.90 (d, J
= 5.5 Hz, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H),
4.12 (s, 1H), 5.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.04-7.05 (m, 2H), 7.33-7.38 (m,
4H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.6, 21.1, 62.3, 80.6, 100.4, 111.3,
126.4, 128.3, 129.0, 129.7, 133.7, 136.4, 137.2, 137.7, 148.4, 195.9.

IR(neat) : 3450, 2978, 2920, 1654, 1514, 1447, 1406, 1351, 1244, 1163,
1056, 951, 811, 745, 687 cm^{-1} .

HRMS : .

lower

黄色油状

Rf 値 0.1 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.31 (m, 6H), 2.26 (s, 1H), 3.23 (d,
 J = 5.5 Hz, 1H), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.91 (s, 1H),
6.02 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H),
7.36-7.40 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H).

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 15.1, 15.1, 21.1, 62.8, 73.3, 77.2, 99.2, 126.5, 128.6, 129.1, 129.9, 133.5, 134.2, 137.3, 137.8, 151.2, 197.1.

IR(neat) : 3449, 2976, 1665, 1511, 1449, 1255, 1146, 1105, 1061, 807 cm^{-1} .

HRMS : .

(Entry 5) 4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) の
Prins 型反応 (SI-438)

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 108.3 mg (0.195 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4,4-ジエトキシ-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-1**) 34.8 mg (0.15 mmol) とクロラル 22.1 mg (0.15 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮したが、目的の付加体 (**3-4-5**) は得られなかった。

Table 3-6 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-5**)
のハロアルドール反応の検討(1)

(Entry 1) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-5**)

のハロアルドール反応 (SI-367)

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 108.3 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -50 °C に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-5) 30.6 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °C で 90 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)

収率 65% (収量 42.6 mg) $Dr = 72 : 28$

upper

橙色油状

R_f 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 3.08 (s, 3H), 3.23 (br, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 4.34-4.38 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.66-7.69 (m, 2H).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 55.7, 72.9, 81.3, 95.9, 106.7, 126.3,

128.1, 128.5, 129.5, 133.9, 136.4, 140.3, 147.5, 195.6.

IR(neat) : 3446, 3016, 2930, 1668, 1449, 1253, 1150, 1051, 939, 757,
698 cm^{-1} .

HRMS : .

lower

橙色結晶

Rf 値 0.1 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 3.47 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.78 (m, 2H),
5.96 (s, 1H), 7.10-7.25 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.47-7.51 (m, 1H),
7.76-7.78 (m, 2H).

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 56.3, 70.5, 73.0, 95.5, 101.2, 126.4,
128.1, 128.6, 130.0, 133.7, 134.2, 140.2, 151.4, 197.3.

IR(neat) : 3521, 3058, 2933, 1966, 1660, 1587, 1449, 1387, 1272, 1033,
805, 761, 691, 598 cm^{-1} .

HRMS : .

(Entry 2) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)
のハロアルドール反応 (SI-368)

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-50 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し
た後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)
30.6 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジク
ロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分け

て滴下し、-50 °C で 90 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-6-1**) を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン (**3-6-1**)

収率 66% (収量 43.7 mg) $Dr = 73 : 27$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については (**SI-367**) と同じである。

(Entry 3) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-5**)
のハロアルドール反応 (**SI-387**)

酸素雰囲気下 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 -60 °C に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-5**) 30.6 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 15.9 mg (0.15 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-60 °C で 90 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、

酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-6-1**)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-6-1**)

収率 69% (収量 45.5 mg) $Dr = 77 : 23$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(**SI-367**)と同じである。

(**Entry 4**) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)
のハロアルドール反応 (**SI-388**)

酸素雰囲気下 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 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**) 30.6 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-6-1**)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-6-1**)

収率 72% (収量 47.1 mg) $Dr = 77 : 23$

形状、 R_f 値、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR、HRMS については(**SI-367**)と同じである。

(**Entry 5**) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)
のハロアルドール反応 (**SI-389**)

酸素雰囲気下 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 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**) 30.6 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 90 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ

-2-エン-1-オン(**3-6-1**)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニル
ルブタ-2-エン-1-オン(**3-6-1**)

収率 75% (収量 49.0 mg) $Dr = 78 : 22$

形状、 R_f 値、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR、HRMS については(**SI-367**)と同じである。

(**Entry 6**) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)
のハロアルドール反応 (**SI-390**)

酸素雰囲気下 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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**) 30.6 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 90 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルルブタ-2-エン-1-オン(**3-6-1**)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニル
ブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)

収率 67% (収量 44.2 mg) $Dr = 80 : 20$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-367)と同じである。

(Entry 7) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)
のハロアルドール反応 (SI-392)

酸素雰囲気下 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 に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5) 30.6 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 -78°C で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニル
ブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)

収率 76% (収量 49.7 mg) $Dr = 79 : 21$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-367)と同じである。

**Table 3-7 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)
のハロアルドール反応の検討(2)**

**(Entry 1) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)
のハロアルドール反応 (SI-392)**

酸素雰囲気下 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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5) 30.6 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニ

ルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)

収率 76% (収量 49.7 mg) $Dr = 79 : 21$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-367)と同じである。

(Entry 2) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)
のハロアルドール反応 (SI-393)

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 91.7 mg (0.165 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5) 30.6 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 15.9mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)

収率 75% (収量 49.5 mg) $Dr = 78 : 22$

形状、R_f 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については(SI-367)と同じである。

(Entry 3) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)
のハロアルドール反応 (SI-394)

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 91.7 mg (0.165 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を-78 °Cに冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5) 30.6 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド 19.1 mg (0.18 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-78 °Cで3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4回あげ)によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)

収率 75% (収量 49.2 mg) *Dr* = 77 : 23

形状、R_f 値、¹H-NMR、¹³C-NMR、IR、HRMS については(SI-367)と同じである。

(Entry 4) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)
 のハロアルドール反応 (SI-395)

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 100.0 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -78 °C に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5) 30.6 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 19.1 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-78 °C で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL) で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)

収率 82% (収量 53.7 mg) $Dr = 77 : 23$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-367)と同じである。

(Entry 5) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)
 の Prins 型反応 (SI-397)

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 100.0 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -78 °C に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5) 30.6 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 23.9 mg (0.225 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-78 °C で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL) で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-1)

収率 78% (収量 51.0 mg) $Dr = 75 : 25$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-367)と同じである。

Table 3-8 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(3-5)
 のハロアルドール反応の検討(3)

(Entry 1) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)
の Prins 型反応 (SI-395)

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 100.0 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -78 °C に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**) 30.6 mg (0.15 mmol) とベンズアルデヒド 19.1 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-78 °C で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-6-1**)を得た。

4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1-オン(**3-6-1**)

収率 82% (収量 53.7 mg) $Dr = 77 : 23$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については(SI-367)と同じである。

(Entry 2) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)

のハロアルドール反応 (SI-402)

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 100.0 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -78 °C に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-5) 30.6 mg (0.15 mmol) と *p*-クロロベンズアルデヒド 25.3 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-78 °C で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-2)を得た。

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1-フェニルブタ-2-エン-1-オン(3-6-2)

収率 72% (収量 51.1 mg) $Dr = 75 : 25$

upper

透明油状

R_f 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.02 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.28-4.31 (m, 2H), 5.85 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H).

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 55.7, 72.8, 80.7, 95.9, 107.2, 127.8, 128.6, 128.7, 129.5, 133.9, 134.1, 136.3, 138.8, 146.9, 195.4.

IR(neat) : 3440, 1667, 1489, 1255, 1150, 1012, 812, 688 cm^{-1} .

HRMS : .

lower

茶色結晶

Rf 値 0.1 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 3.49 (s, 3H), 3.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.75-4.80 (m, 2H), 5.94 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 2H).

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 56.2, 70.6, 72.1, 77.2, 95.4, 101.5, 127.7, 128.6, 129.9, 133.8, 133.8, 133.9, 138.5, 150.9, 197.1.

IR(neat) : 3510, 2947, 1661, 1590, 1488, 1445, 1403, 1275, 1147, 1101, 1029, 948, 850, 813, 710 cm^{-1} .

HRMS : .

(Entry 3) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)
のハロアルドール反応 (**SI-403**)

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 100.0 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**) 30.6 mg (0.15 mmol) と *p*-アニスアルデヒド 24.5 mg (0.18 mmol) のジクロロメ

タン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-78 °C で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、3-(ヒドロキシ(4-メトキシフェニル)メチル)-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(**3-6-3**)を得た。

3-(ヒドロキシ(4-メトキシフェニル)メチル)-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(**3-6-3**)

収率 56% (収量 39.3 mg) $Dr = 88 : 12$

upper

橙色結晶

R_f 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 3.02 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.04-4.11 (m, 2H), 4.35-4.39 (m, 2H), 5.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 55.2, 55.5, 72.6, 80.9, 95.8, 105.8, 113.7, 127.7, 128.5, 129.4, 132.4, 133.8, 136.4, 147.7, 159.3, 195.6.

IR(neat) : 3451, 3007, 2938, 1673, 1611, 1510, 1452, 1377, 1247, 1025, 864, 822, 745 cm⁻¹.

HRMS : .

lower

黄色結晶

Rf 値 0.1 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.28-3.29 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.54-4.61 (m, 2H), 4.71-4.79 (m, 2H), 5.93 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 55.3, 56.2, 70.3, 72.8, 77.2, 95.4, 100.6, 113.9, 127.7, 128.5, 129.9, 132.3, 133.6, 151.6, 159.3, 197.0.

IR(neat) : 3520, 2938, 2842, 1662, 1606, 1513, 1444, 1256, 1179, 1143, 1032, 942, 815, 724, 684 cm^{-1} .

HRMS : .

(Entry 4) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**)
のハロアルドール反応 (SI-404)

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 100.0 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン(**3-5**) 30.6 mg (0.15 mmol) と *p*-トルアルデヒド 21.6 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、 -78 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL) で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ)によって精製を行い、4-(ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1-フェニル-4-*p*-トリルブタ-2-エン-1-オン(**3-6-4**)を得た。

4-(ヒドロキシ-2-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-1-フェニル-4-*p*-トリルブタ-2-エン-1-オン(**3-6-4**)

収率 73% (収量 49.3 mg) *Dr* = 79 : 21

upper

白色結晶

R_f 値 0.2 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.26 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.35-4.38 (m, 2H), 5.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 21.1, 55.5, 72.7, 81.1, 95.8, 106.2, 126.3, 128.4, 129.0, 129.5, 133.7, 136.4, 137.2, 137.8, 147.6, 195.5.

IR(neat) : 3483, 2932, 1659, 1513, 1448, 1402, 1317, 1242, 1063, 928, 802, 760, 692, 604, 564 cm⁻¹.

HRMS : .

lower

白色結晶

R_f 値 0.1 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 4 回あげ)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.26 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 4.53-4.61 (m, 2H), 4.73-4.79 (m, 2H), 5.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H),

7.50-7.54 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H).

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 21.1, 56.1, 70.3, 73.0, 77.2, 95.4, 126.3, 128.5, 129.2, 129.9, 133.5, 134.2, .137.2, 137.8, 151.5, 197.2.

IR(neat) : 3504, 2934, 1728, 1652, 1591, 1516, 1445, 1244, 1144, 1044, 923, 806, 686, 623, 565 cm^{-1} .

HRMS : .

(Entry 5) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン
(3-5)のハロアルドール反応 (SI-369)

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 100.0 mg (0.18 mmol)のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -78 °C に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-5) 30.6 mg (0.15 mmol)とベンズアルデヒド由来のトシルイミン 38.9 mg (0.15 mmol)のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-78 °C で 90 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル(10 mL)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮したが目的の付加体 3-6-5 は得られなかった。

(Entry 6) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (3-5)
のハロアルドール反応 (SI-370)

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 100.0 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -50 °C に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-5**) 30.6 mg (0.15 mmol) とエチルグリオキシレート由来のトシルイミン 31.1 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °C で 90 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 : トルエン : 酢酸エチル = 4 : 4 : 1, 5 回あげ) によって精製を行い、2-(4-メトキシフェニルアミノ)-4-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-5-オキソ-5-フェニルペンタ-3-エノエート (**3-6-6**) を得た。

2-(4-メトキシフェニルアミノ)-4-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-5-オキソ-5-フェニルペンタ-3-エノエート (**3-6-6**)

収率 49% (収量 40.0 mg) $Dr = 77 : 23$

upper

橙色油状

R_f 値 0.2 (ヘキサン : トルエン : 酢酸エチル = 4 : 4 : 1, 5 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (t, $J = 71.0$ Hz, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.25-4.33 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 6.9, 16.2$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H),

7.69-7.71 (m, 2H).

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 55.6, 55.7, 67.7, 72.2, 95.3, 110.2, 114.8, 115.3, 128.5, 129.0, 133.7, 136.4, 140.2, 144.9, 152.8, 169.6, 193.9.

IR(neat) : 3377, 2945, 1740, 1664, 1511, 1449, 1239, 1151, 1105, 1034, 944, 822, 755 cm^{-1} .

HRMS : .

lower

黄色油状

Rf 値 0.1 (ヘキサン : トルエン : 酢酸エチル = 4 : 4 : 1, 5 回あげ)

^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J = 71.0$ Hz, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.16-4.30 (m, 2H), 4.45 (d, $J = 13.5$, 1H), 4.82-4.86 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.71-6.75 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H).

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 55.7, 56.2, 59.3, 62.5, 70.3, 95.7, 103.0, 114.8, 115.1, 128.4, 129.7, 133.5, 134.2, 139.9, 145.6, 153.0, 169.2, 196.3.

IR(neat) : 3376, 2943, 1741, 1663, 1595, 1511, 1450, 1240, 1151, 1105, 1031, 942, 822, 755 cm^{-1} .

HRMS : .

(Entry 7) 4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン**(3-5)**
のハロアルドール反応 **(SI-435)**

酸素雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン 100.0 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン溶液 1.0 mL を -50 °C に冷却した後、4-(メトキシメトキシ)-1-フェニルブタ-2-イン-1-オン (**3-5**) 30.6 mg (0.15 mmol) とエチルグリオキシレート由来のトシルイミン 37.3 mg (0.18 mmol) のジクロロメタン混合溶液 2.0 mL を 1.0 mL, 0.5 mL, 0.5 mL と三回に分けて滴下し、-50 °C で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチル (10 mL) 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 = 9 : 1, 4 回あげ) によって精製を行い、2-(4-メトキシフェニルアミノ)-4-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-5-オキソ-5-フェニルペンタ-3-エノエート (**3-6-6**) を得た。

2-(4-メトキシフェニルアミノ)-4-ヨード-3-((メトキシメトキシ)メチル)-5-オキソ-5-フェニルペンタ-3-エノエート (**3-6-6**)

収率 50 % (収量 40.6 mg) $Dr = 48 : 52$

形状、 R_f 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、HRMS については (**SI-370**) と同じである。

総括

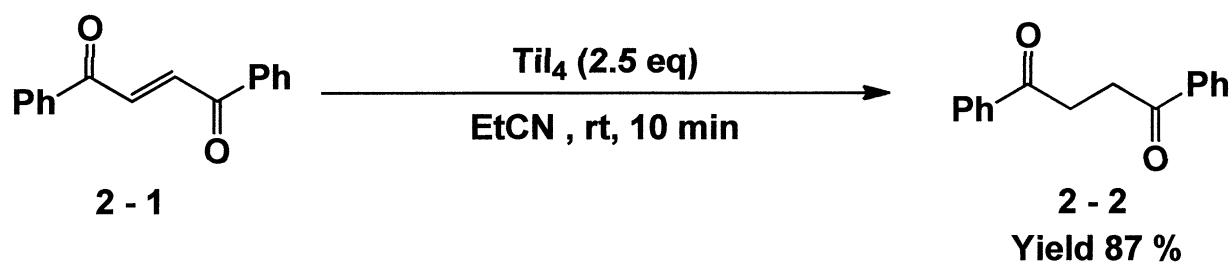
本修士論文では、「四ヨウ化チタンの還元能力及びヨウ素化能力を利用した新規炭素 - 炭素結合形成反応の開発研究」と題し、入手容易で取り扱いしやすい四ヨウ化チタンを用いて、 α, β -不飽和 γ -ジケトンの二重結合の選択的還元とその際に生じるエノラートとイミンとの Mannich 型反応、 γ -アルコキシアルキニルケトンと求電子剤とのハロアルドール反応の研究を行ったもので、全三章六節から構成される。

第一章においては「還元的エノラート生成及びハロチタン化を利用した炭素 - 炭素結合形成反応」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広く用いられてい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あり、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「還元的エノラート生成による炭素 - 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生成を利用した炭素 - 炭素結合形成反応について述べ、特に四ヨウ化チタンを用いた還元的エノラートの炭素 - 炭素結合形成について述べた。第三節では「 α, β -不飽和カルボニル化合物のハロアルドール反応」と題し、ハロゲン化によるエノラート生成を利用したアルドール反応について述べた。

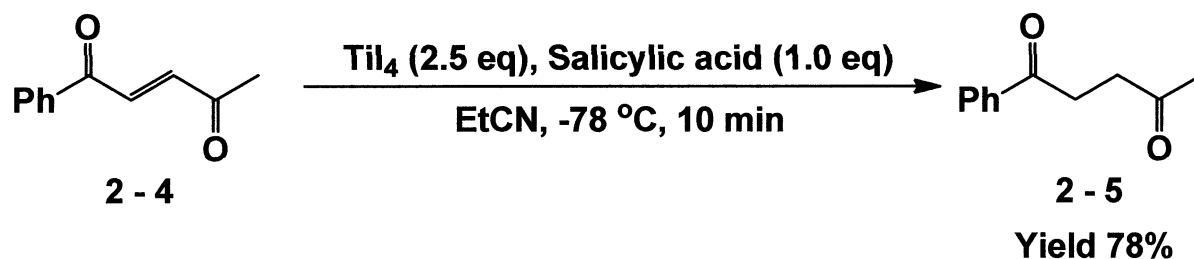
第二章では「四ヨウ化チタンにより促進される α, β -不飽和- γ -ジケトン誘導体の還元的エノラート生成と炭素 - 炭素結合形成反応」と題し、第一節では従来の α, β -不飽和- γ -ジケトンの還元反応について述べ、第二節では四ヨウ化チタンにより促進される α, β -不飽和 γ -ジケ

トンの還元的エノラート形成とその求電子剤への付加反応を検討した。
(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)の還元反応は良好に進行し、また反応性の高い α, β -不飽和 γ -ジケトン **2-4** および **2-6** を用いる際には低温で行い、プロトン源としてサリチル酸を加えることで収率が向上した。(Eqs 1~3)

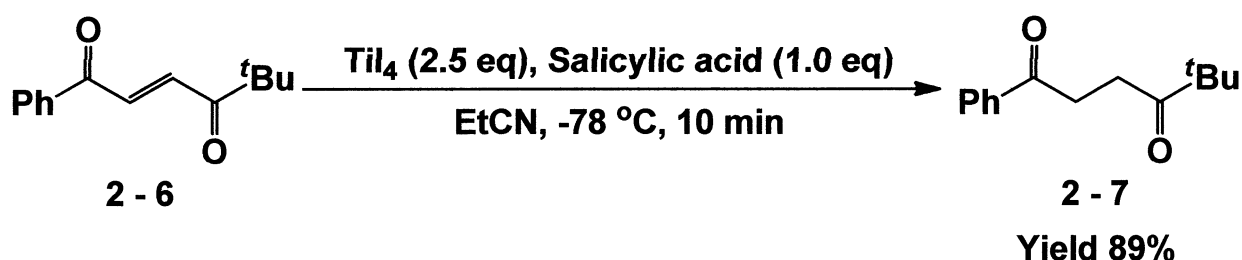
Eq 1



Eq 2

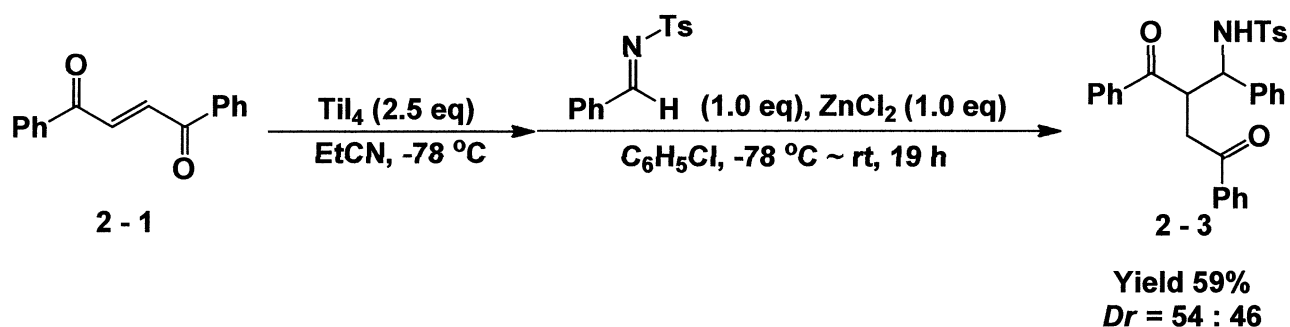


Eq 3



また(*E*)-1,4-ジフェニルブタ-2-エン-1,4-ジオン(**2-1**)から還元的に調製したエノラートに対してイミンを作用させることで、Mannich 型反応が中程度の収率ではあるが、進行することを見出した。(Eq 4)

Eq 4



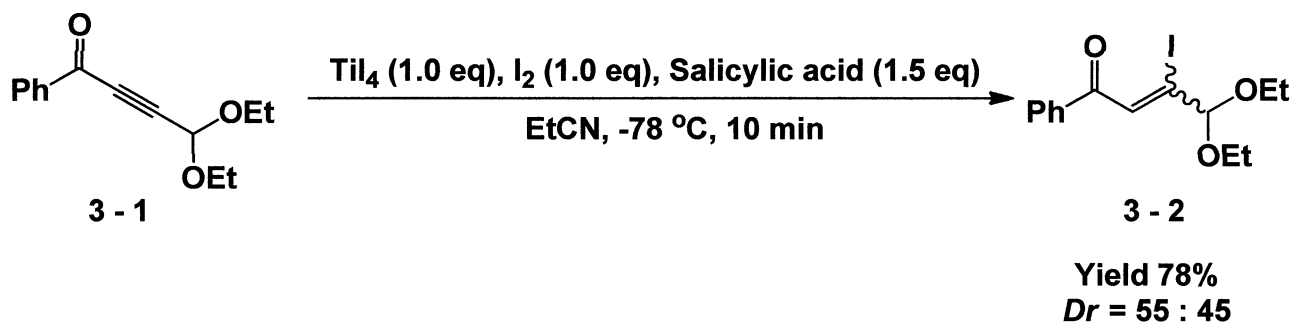
以上のように四ヨウ化チタンにより促進される α, β -不飽和 γ -ジケトンおよび α -アルコキシケトンの還元反応が良好に進すること、さらにその際に生じるエノラートとイミンとの Mannich 型反応が進行し、 β -アミノ- γ -ジケトン誘導体 **2-3** が得られることを見出した。

第三章では「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のハロアルドール反応」と題し、第一節では従来のハロアルドール反応について述べ、第二節では四ヨウ化チタンの優れたヨウ素化能力に着目し γ -アルコキシアルキニルケトンのハロアルドール反応を検討した。

γ 位にジエトキシを有するアルキニルケトン **3-1** のヒドロヨウ素化反応は良好に進行し、 β 位でヨウ素化された生成物 **3-2** が得られた。

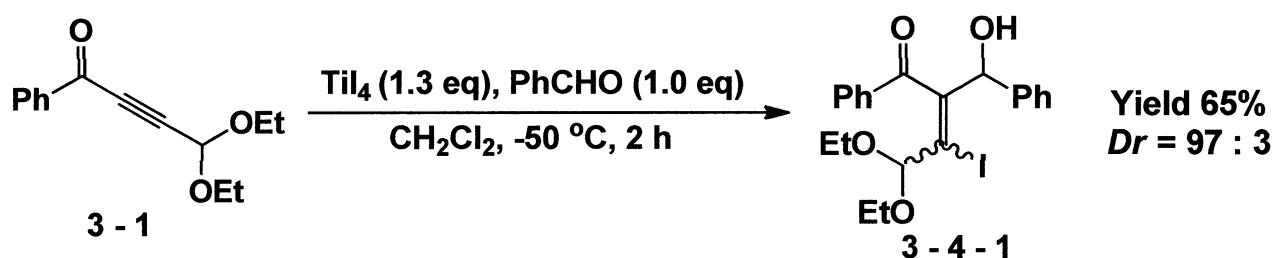
(Eq 5)

Eq 5



また四ヨウ化チタン存在下、基質 **3-1** と求電子剤としてアルデヒドを共存させると Prins 型反応が進行し、対応する付加体 **3-4-1** が良好な収率で得られた。(Eq 6)

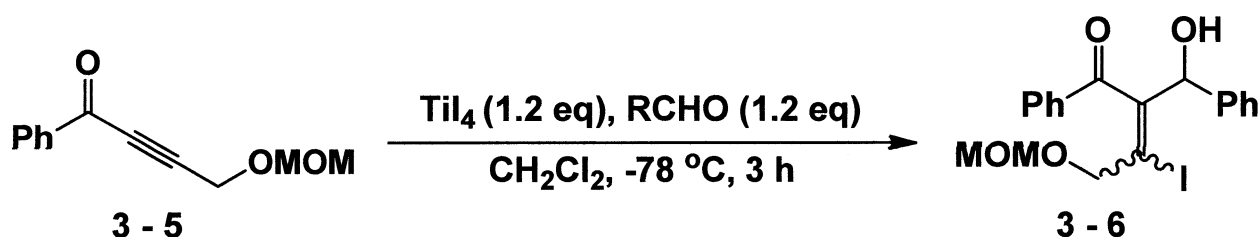
Eq 6



更に γ 位にモノアルコキシを有するアルキニルケトン **3-5** を基質として用いた場合に、種々のアルデヒドとのハロアルドール反応、及びイミンとのハロ-Mannich 型反応が良好に進行することを見出した。

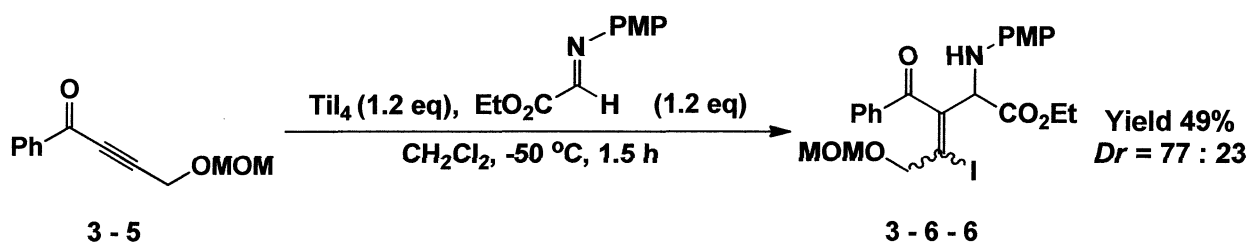
(Table 1, Eq 7)

Table 1



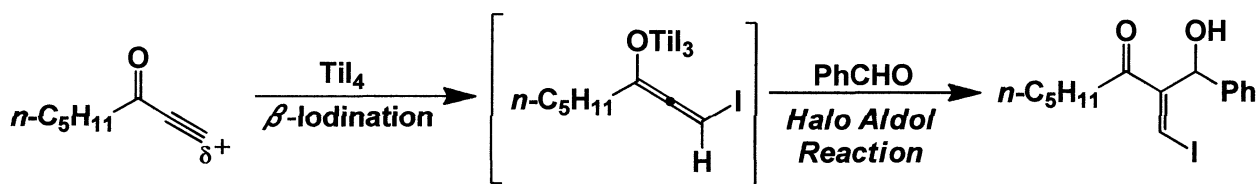
Entry	R	Yield (%)	Dr	Entry	R	Yield (%)	Dr
1	Ph	82	77 : 23	3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	56	88 : 12
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	72	75 : 25	4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	73	79 : 21

Eq 7

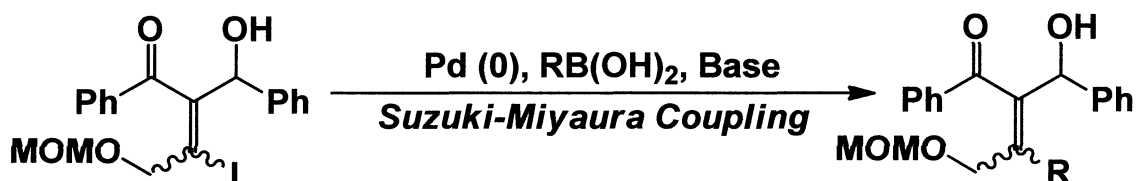


本研究では四ヨウ化チタンの大きな特徴である還元能力とハロゲン化能力を最大限に活用し、新規炭素 - 炭素結合形成反応の開発を行った。これらの反応は用いる四ヨウ化チタンが安価で毒性が低い試薬のため取り扱いが容易であり、穏和な条件下で簡便な操作法で行うことができる。

また、ハロアルドール反応における最大の特徴はジアステレオ選択性である。通常、内部アルキニルケトンに対しハロゲン化金属を作用させるとハロアルドール反応のジアステレオ選択性は低下するのに対し³¹⁾、今回にアルコキシ基を有するアルキニルケトンを経験としたことにより、高ジアステレオ選択的にハロアルドール反応進行することを見出した。



また、生成物に導入されたヨウ素を利用することで、鈴木-宮浦カップリングなどのカップリング反応への適用が期待でき、今後検討することで本反応の有用性を更に高めることが出来ると考えられる。



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) 野依良治他, 大学院講義有機化学Ⅱ有機合成化学・生物有機化学, 東京化学同人 (1998).
- 3) 佐藤匡, 有機合成化学 精密合成へのアプローチ, 共立出版 (1989).
- 4) 大木道則, 金岡祐一, 吉田善一, 化学増刊 79 ナイトロジェンフ
ァインケミカルズ 窒素有機資源の開発と有効利用, 化学同人
(2000).
- 5) コットン・ウィルキンソン, 無機化学 (下) 第四版 培風館
(1988).
- 6) T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.* **1973**, 1041.
- 7) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 1011.
- 8) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96,
7503.
- 9) T. Mukaiyama, M. Hayashi, *Chem. Lett.* **1974**, 15.
- 10) K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, 1223.
- 11) M. Shimizu, K. Kume, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1996**, 545.
- 12) M. Shimizu, A. Morita, T. Kaga, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8401.
- 13) R. Hayakawa, T. Sahara, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41,
7939.
- 14) 佐原徹哉, 修士論文.
- 15) M. Shimizu, K. Shibuya, R. Hayakawa, *Synlett* **2000**, 1437.
- 16) M. Shimizu, T. Toyoda, T. Baba, *Synlett* **2005**, 2516.
- 17) S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210.
- 18) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 467.

- 19) A. Kagayama, K. Igarashi, I. Shiina, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 2579.
- 20) H. N. Borah, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Chem. Commun.* **1991**, 154.
- 21) M. Hojo, K. Sakata, N. Ushioda, T. Watanabe, H. Nishikori, A. Hosomi, *Organometallics* **2001**, 20, 5014.
- 22) I. Shibata, T. Suwa, H. Sakakibara, A. Baba, *Org. Lett.* **2002**, 4, 303.
- 23) B. A. Sparling, R. M. Moslin, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1291.
- 24) R. J. R. Lumby, P. M. Joensuu, H. W. Lam, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4367.
- 25) K. Sato, S. Yamazoe, R. Yamamoto, S. Ohata, A. Tarui, M. Omote, I. Kumadaki, A. Ando, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2405.
- 26) F. Kobayashi, R. Hayakawa, M. Shimizu, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9591.
- 27) I. Hachiya, T. Inagaki, Y. Ishihara, M. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, 84, 419.
- 28) M. Shimizu, K. Inayoshi, T. Sahara, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2237.
- 29) R. E. Lutz, J. S. Gillespie Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2002.
- 30) C. E. Castro, R. D. Stephens, S. Moje, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4964.
- 31) S. K. Pradhan, G. Subrahmanyam, H. J. Ringold, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3004.
- 32) L. C. Blaszcak, J. E. McMurry, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 258.
- 33) C. W. Hung, H. N. C. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2393.
- 34) A. P. Marchand, G. M. Reddy, *Synthesis* **1991**, 198.

- 35) T. Mukaiyama, J. Ichikawa, M. Toba, M. Hayashi, *Chem. Lett.* **1985**, 14, 1539.
- 36) S. H. Cheon, W. J. Christ, L. D. Hawkins, H. Jin, Taniguchi, Y. Kishi, M. Taniguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4759.
- 37) M. Taniguchi, S. Kobayashi, M. Nakagawa, T. Hino, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4763.
- 38) M. Taniguchi, T. Hino, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4767.
- 39) C. Zhang, X. Lu, *Synthesis* **1996**, 587.
- 40) S. Uehira, Z. Han, H. Shinkubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1383.
- 41) G. Li, J. Gao, H. X. Wei, M. Enright, *Org. Lett.* **2000**, 2, 617.
- 42) S. R. S. S. Kotti, X. Xu, G. Li, A. D. Headley, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1427.
- 43) H. X. Wei, S. H. Kim, T. D. Caputo, D. W. Purkiss, G. Li, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2397.
- 44) G. Li, H. X. Wei, J. J. Gao, J. Johnson, *Synthetic Communications* **2002**, 32, 1765.
- 45) H. X. Wei, J. J. Gao, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9119.
- 46) H. X. Wei, J. J. Gao, G. Li, P. W. Pare, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5677.
- 47) H. X. Wei, J. Hu, D. W. Purkiss, P. W. Pare, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 949.
- 48) H. X. Wei, J. Hu, R. L. Jasoni, G. Li, P. W. Pare, *Helv. Chem. Acta* **2004**, 87, 2359.
- 49) A. Kattuboina, P. Kaur, C. Timmons, G. Li, *Org. Lett.* **8**, 2771.
- 50) C. Timmons, A. Kattubonia, S. Banerjee, G. Li, *Tetrahedron* **2006**,

62, 7151.

- 51) H. W. Wei, R. L. Jasoni, J. Hu, G. Li. P. W. Pare, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10233.
- 52) Q. Li, M. Shi, J. M. Lyte, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7699.
- 53) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, *34*, 9413.
- 54) H. W. Wei, S. H. Kim, G. Li, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3691.
- 55) H. W. Wei, C. Timmons, M. A. Farag, P. W. Pare, G. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2893.
- 56) C. Timmons, A. Kattubonia, L. McPherson, J. Mille, G. Li, **2005**, *61*, 11837.
- 57) G. Li, H. X. Wei, B. S. Phelps, S. H. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 823.
- 58) X. Xu. D. Chen, H. X. Wei, G. Li, T. L. Xiao, D. W. Armstrong, *Chirality* **2003**, *15*, 139.
- 59) H. X. Wei, D. Chen, X. Xu, G. Li, P. W. Pare, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 971.
- 60) G. Li, X. Xu, D. Chen, C. Timmons, M. D. Carducci, A. D. Headley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 329.
- 61) M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747.
- 62) D. A. Evans, J. Bartrolli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- 63) C. Timmons, D. Chen, J. F. Cannon, A. D. Headley, G. Li, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2075.
- 64) C. Timmons, L. Guo, J. Liu, J. F. Cannon, G. Li, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7634.
- 65) D. Chen, C. Timmons, J. Liu, A. Headley, G. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**. 3330.

- 66) D. Chen, L. Guo, S. R. S. S. Kotti, G. Li, **2005**, *16*, 1757.
- 67) C. Timmons, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6949.
- 68) X. T. Huang, Q. Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3231.
- 69) B. K. Senapati, G. S. Hwang, S. Lee, D. H. Ryu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4398.
- 70) B. U. Eisner, J. A. Elvidge, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1051.
- 71) J. B. Conant, R. E. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 1303.
- 72) H. Kuroda, E. Hanaki, H. Izawa, M. Kano, H. Itahashi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1913.
- 73) C. S. Chien, T. Kawasaki, M. Sakamoto, Y. Tamura, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2743.
- 74) W. Kroutil, M. E. L. Sánchez, S. J. Maddrell, P. Mayon, P. Morgan, S. M. Roberts, S. R. Thornton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans, I* **1996**, 2842.
- 75) D. Obrecht, B. Weiss, *Helv. Chem. Acta* **1989**, *72*, 117.
- 76) D. Obrecht, *Helv. Chem. Acta* **1989**, *72*, 447.

謝 辞

卒業と言われても、なかなか実感の湧かない今日この頃です。研究室最後の日というのに徹夜で立体配置を決めたり、反応機構考えたり、修論直したり、最後の最後まで落ち着きのない日々でした。思えば、この3年間ずっとそんな感じでした。四ヨウ化チタンの再現性の無さに悩まされ、昇華を何度も繰り返し、ゴールのない迷路をぐるぐる回っているようでした。

ずっと信じていた α 位でのヨウ素化、栢木君に申し訳ない。迷路と一緒に回ってくれた彼には大変感謝していますが、今後彼の研究が上手くいくことを心から願います。

ただこんなに辛い研究室を乗り越えた自分に、何のプラスもなかったかといえそうではありません。精神力、忍耐力はもちろん、考える力、英語力、苦しみを分かち合う友情。これらは確かに自分の中に蓄積されており、今後の人生における自分自身の財産となると信じています。

清水先生、八谷先生、同期や先輩後輩のみんな本当に感謝しています。

将来の役に立つと信じて、もう一頑張り、年会のために反応機構でも考えます。

平成 24 年 3 月 吉日