

プロパルギル化合物のカルボニル化反応における
新規な中間錯体の発見とクロスカップリング反応への応用

**Discovery of Novel Intermediate Complexes in the
Carbonylation of Propargyl Compounds
and Their Application to Cross-Coupling Reaction**

埼玉工業大学大学院 工学研究科 応用化学専攻
合成化学 (岩崎) 研究室
博士後期課程 浅見 秀和
2018年3月

< 目次 >

| | |
|---|----|
| 【 謝辞 】 | 3 |
| 第1章 【 背景 】 | 4 |
| 1-1. クロスカップリング反応の歴史 | 4 |
| 1-2. クロスカップリング反応の反応機構 | 7 |
| 1-3. クロスカップリング反応の利用 | 8 |
| 1-4. プロパルギル化合物の利用 | 9 |
| 1-5. [Reference: 第1章] | 12 |
| 第2章 【 目的 】 | 16 |
| 2-1. 遷移金属触媒を用いた有機合成 | 16 |
| 2-2. プロパルギル化合物の遷移金属錯体上での反応 | 16 |
| 2-3. 有機合成化学における一酸化炭素の工業的利用 | 18 |
| 2-4. プロパルギル化合物のカルボニル化反応 | 19 |
| 2-5. [Reference: 第2章] | 22 |
| 第3章 【 Pd(0), Pt(0)錯体とプロパルギルハライド類の一酸化炭素下での反応 】 | 23 |
| 3-1. 緒言 | 23 |
| 3-2. 目的 | 24 |
| 3-3. 結果・考察 | 25 |
| 3-4. 第3章 結論 | 38 |
| 3-5. [Reference: 第3章] | 39 |
| 3-6. 実験項 | 40 |
| 3-7. 各種原料合 | 41 |
| 第4章 【 オキシシクロブテニル Pd(II)錯体の反応性に関する研究 】 | 54 |
| 4-1. 緒言 | 54 |
| 4-2. 目的 | 57 |
| 4-3. Negishi 型反応—結果・考察 | 58 |
| 4-4. Sonogashira 型反応—結果・考察 | 60 |
| 4-5. Suzuki・Miyaura 型反応—結果・考察 | 65 |
| 4-6. Kumada・Tamao・Corriu 型反応—結果・考察 | 67 |
| 4-7. 有機リチウム試薬との反応—結果・考察 | 80 |
| 4-8. 第4章 結論 | 84 |

| | |
|-------------------------------|-----|
| 4-9. [Reference: 第4章] | 86 |
| 4-10. [実験項]—分析機器・試薬 | 87 |
| 4-11. 実験方法 | 88 |
| 4-12. [各種 NMR データ] | 90 |
| | |
| 第5章 【 総括 】 | 99 |
| | |
| 【 業績リスト 】 | 101 |
| 発表論文 | 101 |
| 学会発表 | 102 |
| [助成金獲得] | 103 |
| [受賞歴] | 104 |

【 謝辞 】

本学位論文は、2015 年度より現在までの間に埼玉工業大学大学院工学研究科応用化学専攻 岩崎 政和 教授の御指導の下で行われた研究成果をまとめたものであります。

2012 年度より研究室に配属以来、6 年間にわたり終始御指導、御鞭撻を賜りました指導教官の岩崎 政和 教授に心より感謝申し上げます。また、副査として本博士論文の査読をしていただきました石川 正英 教授、有谷 博文 准教授、木下 基 准教授、萩原 時男 名誉教授に厚く御礼申し上げます。

本研究の全ての質量分析データにおきまして、本学の生命環境化学科 浜名 浩 教授に分析していただきました。心より感謝申し上げます。

私自身に置きましてこれまでの 27 年間は、数々の困難に直面する事がありましたが、これらを乗り越えられたのは、その都度優しく手を差し伸べてくれた両親や友人、尊敬する先輩・後輩の方々など、数え切れないほど沢山の人々の、支えがあったからだと思えます。今後の人生は、今までお世話になった全ての方々に恩返しができるよう、歩んでいく所存であります。

最後にこれまで、私自身の人生に関わった全ての人に心の底からひとことを...

“ ありがとう ”

2018 年 3 月 浅見 秀和

第 1 章 【 背景 】

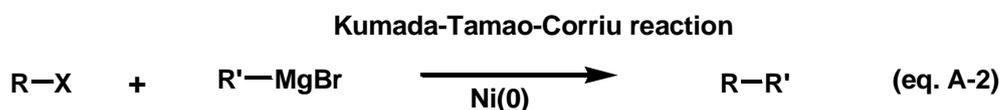
1-1. クロスカップリング反応の歴史

遷移金属触媒存在下、有機ハロゲン化合物あるいは擬ハロゲン化物などの有機求電子試薬を有機金属化合物などの有機求核試薬と反応させ炭素-炭素結合を形成するカップリング反応は、我々に数多くの恩恵をもたらしている。抗炎症剤や抗ガン剤、エイズ治療薬、抗生物質などの優れた医薬品の開発に用いられているとともに、農薬や液晶、有機 EL の合成など幅広い産業分野に応用されている。

カップリング反応に関する、有機合成の長い歴史を紐解いてみると、古くは 1855 年に Wurtz らにより 2 分子の有機ハロゲン化合物を化学量論量のアルカリ金属を用いて反応させることによる炭素-炭素結合カップリング反応を発見した (eq. A-1)^[1]。



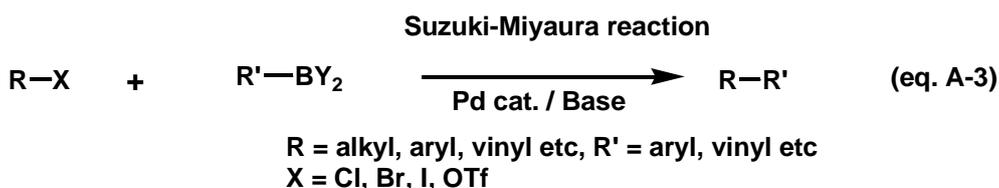
しかし、一般にアルカリ金属は多くの官能基と反応してしまうため、この反応が使用できる基質は極めて限定される。そのため、有機合成化学におけるこの反応の有用性は低いとされている。その後の研究も、多くはアルカンなどの sp^3 炭素上でのみの置換反応であり、更なる基質の適用範囲拡大の模索が続けられてきた。このような背景の中で 1972 年に、ニッケル触媒を用いた Kumada-Tamao-Corriu 反応^[2]が発明されて以来、急速にカップリング反応の技術が進歩し、これまでに数多くの研究が報告されてきた (eq. A-2)。



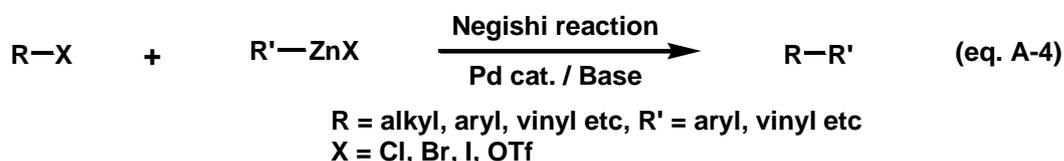
特に、求核置換反応では困難とされていた、ベンゼンやアルケンなどの sp^2 炭素あるいはアルキンの sp 炭素上での置換反応が有効になったことは大きな成果である。

そしてカップリング反応の中でも、2010年にノーベル化学賞を受賞した Suzuki-Miyaura 反応^[3]、Negishi 反応^[4]、Mizoroki-Heck 反応^[5]は、誰もが知る有名な反応であろう。

すなわち鈴木章氏は、有機ハロゲン化合物と有機金属試薬の反応において、有機金属試薬として、有機ホウ素化合物を用いたカップリング反応を発明した(eq. A-3)。

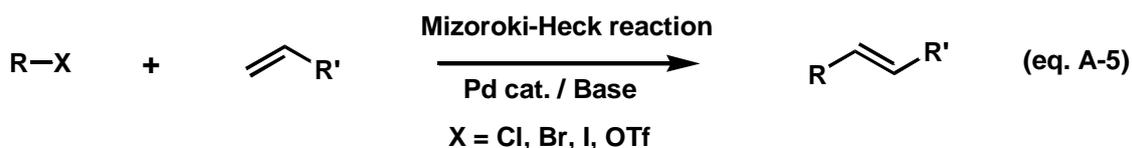


有機ホウ素化合物は共存する各種の官能基と反応せず、毒性は比較的lowく、反応後、無機ホウ素化合物として回収が容易であるなどの利点のある有用なカップリング剤として、実験室だけでなく、工業生産にも広く活用されている。また根岸英一氏は、有機金属試薬として、有機亜鉛化合物を用いたカップリング反応を発明した (eq. A-4)。

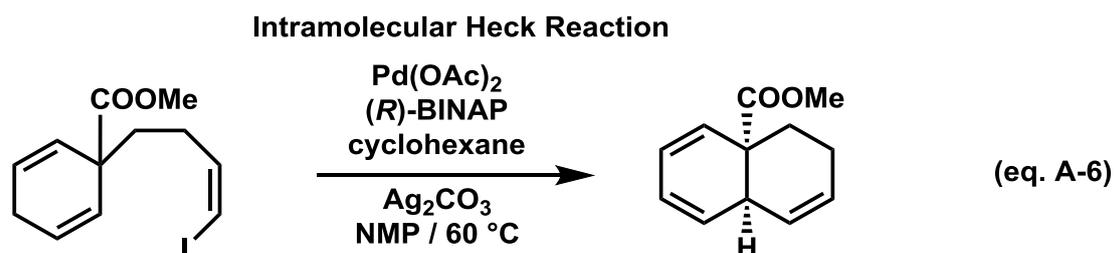


有機亜鉛化合物は、有機ハロゲン化合物と活性化させた亜鉛との酸化的付加や、ジアルキル亜鉛やハロゲン化亜鉛を用いたトランスメタル化により官能基を持つものも調製できるため、クロスカップリング反応の中でも基質の適用範囲が広い。

そして、Richard Fred Heck 氏は、ハロゲン化アリールを用いた、アルケンの水素置換反応を発明した (eq. A-5)。



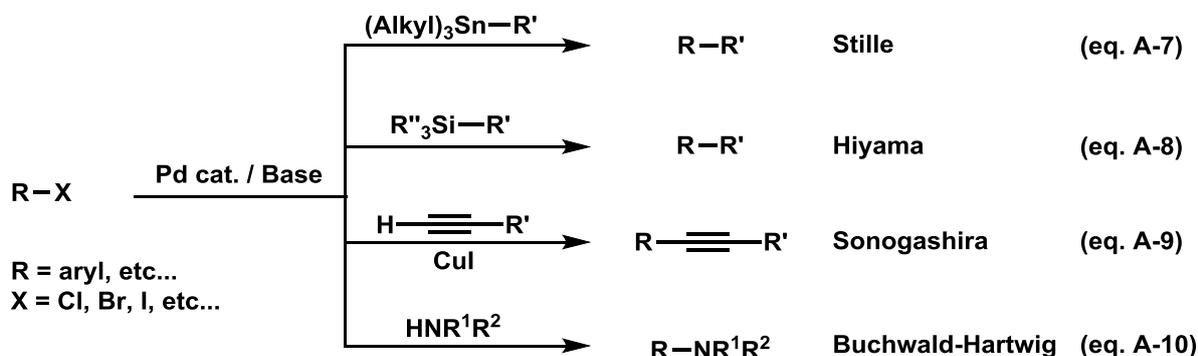
この反応の特徴は、酸化的付加後、ハロゲン化パラジウムと嵩高い有機基が互いに避けるように回転し、トランス異性体となるので、立体選択性を示すことである。また、反応するハロゲン化アリールとアルケンが同一分子内にある場合、生成物は環状化合物となる。この反応は分子内 Heck 反応と呼ばれ様々な合成例が報告されている^[50] (eq. A-6)。



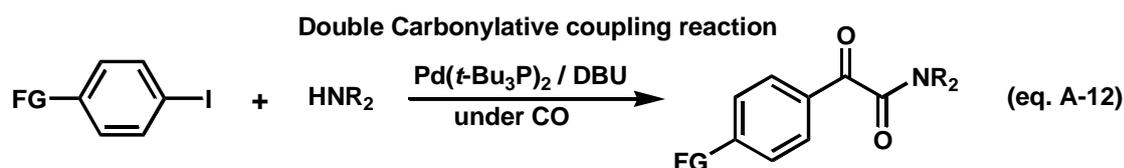
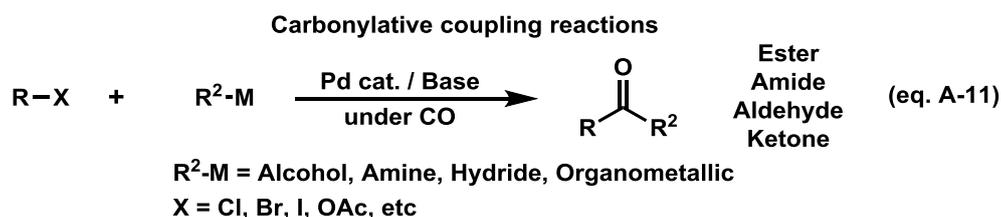
分子内 Heck 反応では、分子間の反応に比べて立体障害の影響を受けにくいため、環を形成する反応として非常に有用である。そのため立体的に混雑して合成しにくい多環式の天然物の環構築などに利用されている。

上記反応は、いずれもパラジウムを遷移金属触媒として用いているが、パラジウムは、最も多角的な機能を有していることから、その他にも数多くの触媒反応が発明されている^[6]。

有機金属試薬を用いた反応では、有機スズ試薬の Stille 反応^[7] (eq. A-7)や有機ケイ素試薬の Hiyama 反応^[8] (eq. A-8)などが広く知られている。また、銅を助触媒として用い、末端アルキン化合物と反応する Sonogashira 反応^[9] (eq. A-9)や、アミン化合物と反応する Buchwald-Hartwig アミノ化反応^[10] (eq. A-10)などが報告されている。



またカルボニル化を伴うカップリング反応として、アルコールとの反応でエステルが合成でき、アミンを用いればアミドが、ヒドリド源を用いればアルデヒドが、有機金属化合物を用いればケトンが生成する事を見出された^[11] (eq. A-11)。また特定の条件下においては、一酸化炭素が 2 分子挿入されて α -ケト酸誘導体が生成するという二重カルボニル化反応が起こることも知られ、この分野における多くの有機合成に応用されている^[12] (eq. A-12)。

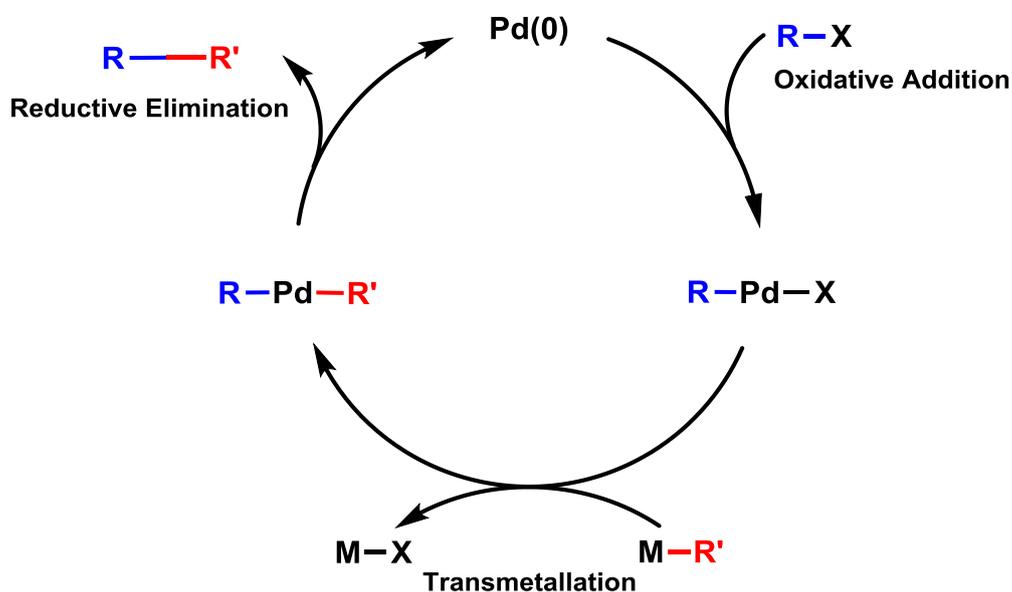


パラジウムを始めとする金属触媒を用いたカップリング反応は、日本のお家芸として称されており、数多くの研究が日本人より報告されている。これは、有機金属に関する研究と有機合成の研究を、効果的に組合せて考える研究者が多いことが背景にあると考えられる。カップリング反応は日本で生まれ、日本で育った化学技術であると言っても過言ではないであろう。

1-2. クロスカップリング反応の反応機構

パラジウム触媒による炭素-炭素結合構築カップリング反応は、多くの場合、その触媒機構は主に三段階の反応によって進行するものとされている (scheme A-1)^[10]。まず Pd 錯体に対し、有機ハロゲン化合物が酸化的付加し、アルキル-Pd-ハライド錯体が形成される。ここで他の有機金属化合物が存在することで Pd 上のハロゲンと R' と

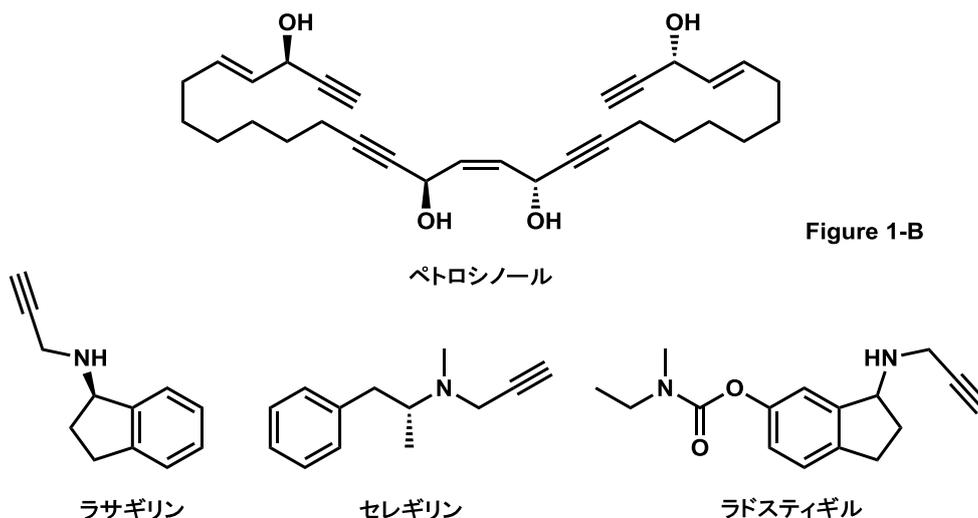
がトランスメタル化（金属交換反応）し、 R' 配位子を有する Pd 錯体が形成される。このときハロゲンハロゲン化物は $X-M$ として反応系外に排出される。最後に還元的脱離が進行することで目的のカップリング生成物が得られ、かつ触媒の Pd 錯体が再生するという触媒サイクルである。一般に、種々のハロゲン化物の反応性はヨウ素化物 > 臭素化物 > 塩素化物である。また単純なフッ素化物では事実上、酸化的付加せず反応は進行しないとされている。これらは基質の炭素-ハロゲン原子の結合強度に大きく起因するとされている。



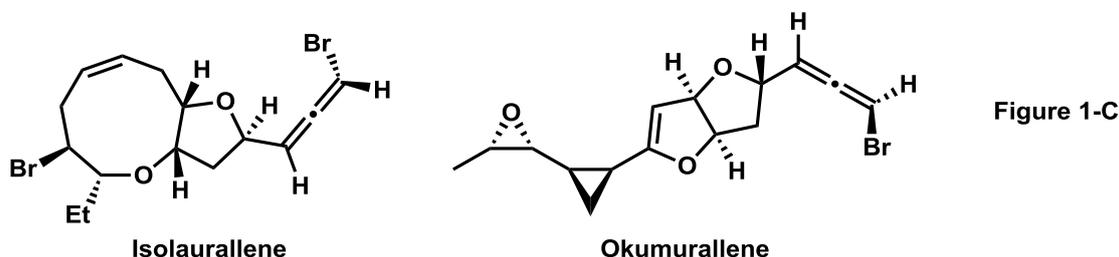
Scheme A-1: A general catalytic cycle for cross coupling.

1-3. クロスカップリング反応の利用

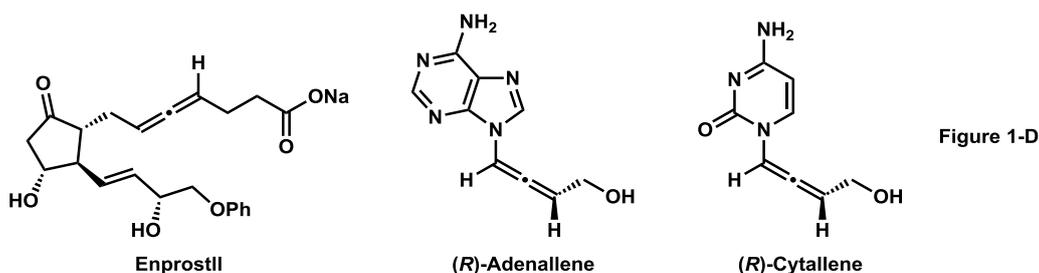
上記の反応は天然物や生理活性物質、医薬農薬品、機能性材料物質のデザインおよび合成において重要な反応とされており、実際に工業的にも幅広く利用されている^[13]。例えば医薬品のおよそ 80%はその分子内に芳香環もしくはヘテロ芳香環を有している^[14]。したがって、医薬品およびその中間体を合成する上でパラジウム触媒による芳香族ハロゲン化物のカップリング反応は非常に有用であり、より高活性な触媒を開発することで省資源、省エネルギーなど環境的、工業的にも効率よく目的とするカップ



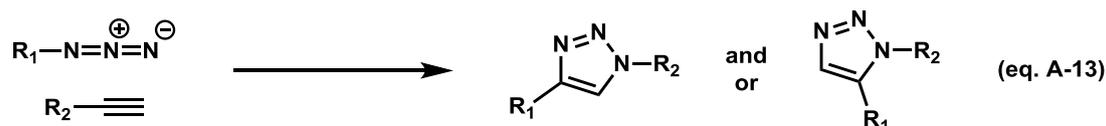
上記のようにアルキン部分を直接的に利用する例も存在するが、一般的にはアレン化合物や環状化合物の前駆体としての利用が最も重要であると言える。アレンはプロパルギル基よりも多く天然物に存在し、また医薬品にも多く使用されている官能基である。例えば、天然物では紅藻から単離された Isolaurallene^[25]、Okumurallene^[26]などが報告されている。



また、医薬品では胃薬として用いられている Enprostil^[27]、HIV 増殖阻害剤として (*R*)-Cytallene^[28]、(*R*)-Adenallene^[29]などにも利用されている。プロパルギル基は、これらの構造に対しアレン類を織り込む手段として、強力なツールとなっている。



一方では、クリックケミストリー^[30]としての利用も盛んに研究が行われている。プロパルギル基がもつ三重結合はアジドと良好に反応し、さらにはクリック反応より得られた生成物の分子構造は医薬品などに頻繁に存在し、合成化学的な利用だけでなく様々な機能を果たすことを狙いプロパルギル基が導入されている例が存在する(eq. A-13)。



また 2012 年頃より、プロパルギル基の三重結合が細胞へ直接結合する性質を生かした分子プローブ^[31]への応用も盛んにおこなわれるようになり、各種天然物合成、医薬品類の合成、細胞内での機能解明等への応用がますます広がり、近年プロパルギル基は分子生物学においても、欠かせない分子となっている。

しかしながら、プロパルギル基を導入する際には、比較的単純な三重結合の導入だけであるならば Sonogashira 反応を用いる事で導入が可能であるが、分子構造の都合より導入しにくい場合も多数存在するため、それらの効率的かつ温和で容易な合成手法が求められている。また近年では、特にエナンチオ選択性の高い合成手法の模索も続けられるようになり、それらの重要性は増すばかりとなっている。

1 – 5 . [Reference: 第 1 章]

- [1] (a): A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* **1855**, 44, 275. (b): A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* **1855**, 96, 364. (c): B. Tollens, R. Fittig, *Ann. Chem. Pharm.* **1864**, 131, 303. (d): D. C. Hilington, *Comprehensive Organic Synthesis.* **1991**, 3, 413.
- [2] (a): K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374. (c): A. Minato, K. Tamao, T. Hayashi, K. Suzuki, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5319. (d): T. Hayashi, Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 158. (e): R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a. (f): K. Tamao, K. Sumitani, Y. Kiso, M. Zembayashi, A. Fujioka, S. Kodama, I. Nakajima, A. Minato, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1958. (g): K. Tamao, Y. Kiso, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9268.
- [3] (a): N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866. (b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147. (c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- [4] (a): S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729. (b): E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596b. (c): E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821. (d): A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683. (e): E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.
- [5] (a): R. F. Heck, *Synlett* **2006**, 2855. (b): P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1595. (c): R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518. (d): R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5526. (e): R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5531. (f): R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5535. (g): R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5538. (h): R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5542. (i): R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5546. (j): T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 1505. (k): T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581. (l): H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1133. (m): R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320. (o): A. B. Dounary, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945. (p): Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4738.
- [6] (a): E. Drent, P. H. M. Budzelaar, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 663. (b): V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2011. (c): A. Dedieu, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 543. (d): I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009. (e): R. Zimmer, C. U. Dinesh, E. Nandan, F. A. Khan, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3067. (f): G. Kiss, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3435. (g): L. A. Agrofoglio, I. Gillaizeau, Y. Saito, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1875. (h): G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2285. (i): L. F. Tietze, H. Ila, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3453. (j): S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2873.
- [7] (a): D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992. (b): J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, 25, 508.
- [8] (a): Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1711. (b): K. Gouda, E. Hagiwara, Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7232. (c): E. Hagiwara, K. Gouda, Y. Hatanaka, T.

- Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 439. (e): A. K. Sahoo, Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 632.
- [9] (a): K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46. (b): K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagiwara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467. (b): T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729. (c): R. A. Batey, M. Shen, A. Lough, *J. Org. Lett.* **2002**, 4, 1411. (d): T. Fukuyama, M. Shinmen, S. Nishitani, M. Sato, I. Ryu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1691. (e): D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9365. (f): M. Eckhardt, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642. (g): Y. Ma, C. Song, W. Jiang, Q. Wu, Y. Wang, X. Liu, M. B. Andrus, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3317.
- [10] (a): M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7217. (b): J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1133. (c): J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6066. (d): B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125. (e): D. W. Old, M. C. Harris, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1403. (f): M. H. Ali, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2560. (g): Suzuki, A. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; F. Diederich, P. J. ang, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, 49. (h): J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis; Wiley: New York, **1995**. (i): K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*; VCH: New York, **1996**.
- [11] (a): N. D. Trieu, C. J. Elsevier, K. Vrieze, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 325, C23. (b): D. Milstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 817. (c): H. Arzoumanian, M'D. Choukrad, D. Nuel, *J. Mol. Catal.* **1993**, 85, 287. (d): E. D. Edstrom, Y. Wei, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5069.
- [12] (a): M. Mori, Y. Uozumi, M. Kimura, Y. Ban, *Tetrahedron.* **1986**, 42, 3793. (b): A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3327.
- [13] (a): A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7761. (b): R. Mutin, C. Lucas, J. Thivolle-Cazat, V. Dufaud, F. Dany, J. M. Basset, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 896.
- [14] Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1816. (a): K. Yasui, K. Fugami, S. Tanaka, Y. Tamaru, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1365. (b): A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1557. (c): Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Tetrahedron.* **1992**, 48, 2113.
- [15] (a): Y. Uozumi, T. Arai, T. Watanabe *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5272. (b): F. Ozawa, H. Soyma, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3383. (c): F. Ozawa, T. Sugimoto, Y. Yuasa, M. Santra, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics.* **1984**, 3, 683. (d): T. Sakakura, H. Yamashita, T. Kobayashi, T. Hayashi, M. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5733. (e): S. Tae-il, Y. Hisayoshi, O. Fumiyuki Y. Akio, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 1251. (f): F. Ozawa, H. Soyama, H. Yanagihara, I. Aoyama, H. Takino, K. Izawa, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3235. (g): F. Ozawa, N. Kawasaki, H. Okamoto, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics.* **1987**, 6, 1640. (h): L. Huang, F. Ozawa, A. Yamamoto, *Organometallics.* **1990**, 9, 2603. (i): Y. Hajime, S. Nobuyuki, K. Kiyoshi, T. Yoshimasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 61, 1681. (j): A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7761.

- [16] (a): M. Beller, A. Zapf, W. Mägerlein, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 575. (b): J. G. Vries, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1086. (c): M. Beller, A. Zapf, W. Mägerlein, *Top. Catal.* **2002**, 19, 101. (d): A. Zapf, W. Mägerlein, *Chem. Commun.* **2005**, 431. (e): S. P. Buchwald, C. Mauger, G. Mignani, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 23.
- [17] (a): T. Henkel, R. M. Brunne, H. Müller, F. Reichel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 643. (b): J. Stetter, F. Lieb, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1724.
- [18] (a): D. J. Carini, J. V. Duncia, P. E. Aldrich, A. T. Chiu, A. L. Johnson, M. E. Pierce, W. A. Price, J. B. Santella III, G. J. Wells, R. R. Wexler, P. C. Wong, S. Yoo, P. B. M. W. M. Timmermans, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2525. (b): A. Matsuda, Y. Nakajima, A. Azuma, M. Tanaka, T. Sasaki, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2919. (c): Y. M. A. Yamada, K. Takeda, H. Takahashi, S. Ikegami, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7733.
- [19] (a): P. J. Harrington, E. Lodewijk, *Org. Process. Res. Dev.* **1997**, 1, 72. (b): M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 481. (c): S. Gibson, D. F. Foster, G. R. Eastham, R. P. Tooze, D. Cole-Hamilton, *J. Chem. Commun.* **2001**, 779.
- [20] (a): M. Alami, F. Ferri, Y. Gaslain, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 37, 57. (b): M. Alami, B. Crousse, F. Ferri, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 114.
- [21] D. A. Gallagher, A. Schrag, *CNS Drugs.* **2008**, 22, 563.
- [22] 精神医療の歴史, 松下正明, *臨床精神医学講座 S1*, **1999** 年, 293 頁.
- [23] V. J. Paul, W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3327.
- [24] (a): O. Weinreb, S. Mandel, O. Bar-Am, M. Yogev-Falach, Y. Avramovich-Tirosh, T. Amit, M. B.H. Youdim, *Neurotherapeutics.* **2009**, 6, 163. (b): I. H.A. Franken, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* **2003**, 27, 555.
- [25] (a): M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1533. (b): M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, A. L. Choy, *Tetrahedron.* **2002**, 58, 1817. (c): W. Jeong, M. J. Kim, H. Kim, S. Kim, D. Kim, K. J. Shin, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 764. (d): M. T. Crimmins, M. T. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7592.
- [26] (a): M. Suzuki, Y. Sasage, M. Ikura, K. Hikichi, E. Kurosawa, *Phytochemistry.* **1989**, 28, 2145. (b): M. Suzuki, E. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3853. (c): N. Y. Ji, X. M. Li, K. Li, L. P. Ding, J. B. Gloer, B. G. Wang, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1901.
- [27] J. J. Moreno, *Eur. J. Pharmacol.* **2017**, 796, 7.
- [28] (a): B. C. N. M. Jones, J. V. Silverton, C. Simons, S. Megati, H. Nishimura, Y. Maeda, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1397. (b): S. Megati, Z. Goren, J. V. Silverton, J. Orlina, H. Nishimura, T. Shirasaki, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4098.
- [29] (a): Y. L. Qiu, A. Hempel, N. Camerman, A. Camerman, F. Geiser, R. G. Ptak, J. M. Breitenbach, T. Kira, L. Li, E. Gullen, Y. C. Cheng, J. C. Drach, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 5257. (b): S. Megati, Z. Goren, J. V. Silverton, J. Orlina, H. Nishimura, T. Shirasaki, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4098. (c): B. C. N. M. Jones, J. V. Silverton, C. Simons, S. Megati, H.

- Nishimura, Y. Maeda, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1397. (d): H. Winter, Y. Maeda, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3300.
- [30] M. H. Lee, A. Sharma, M. J. Chang, J. Lee, S. Son, J. L. Sessler, C. Kang, J. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1369.
- [31] L. Wei, F. Hu, Y. Shen, Z. Chen, Y. Yu, C. C. Lin, M. C. Wang, W. Min, *Nat. Methods.* **2014**, 11, 410.

[その他クロスカップリング反応に関する総説の引用]

- K. C. Nicolaou, Paul G. Bulger, David Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.
- C. C. C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062.

第2章 【目的】

2-1. 遷移金属触媒を用いた有機合成

近年、遷移金属錯体触媒を用いる有機合成は合成化学において極めて重要になっており、遷移金属なしに効率のよい合成反応はほとんどありえないと言えるだろう。このような状況下において、いくつもの有用な反応が開発され、そのうちのいくつかは実際に広い範囲にわたり実験室的、工業的に使用されるようになってきている。

しかしそれらの反応系中において、どのような化学種が発生するのか、実際の反応過程はどうなっているのかという事については分かっていないことが多く、この点において反応効率のさらなる向上を困難にさせているのではないかと考える。

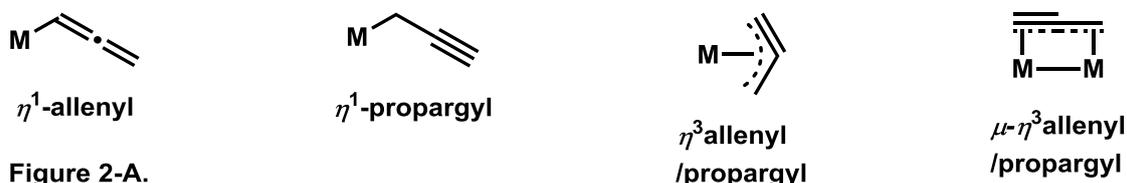
これらの理由として、反応の中間体を見極めるのが難しいこと、重要となる中間体の単離手法が確立されていなかった、あるいは考えられていた反応経路とその中間体が違っているなどの要因が考えられる。これゆえに、新しい現象を説明するには新しい反応機構が存在し、そこには新しい化学種の関与を考える必要がある。

新しい化学種を見つけることができれば新しい現象をも見出す事ができ、なおかつこれまで説明が困難であった現象について理解することも可能となる。このような現状において今後は、種々の有機合成反応に応用されている触媒反応について中間体として関係している可能性の高い新しい型の遷移金属錯体を合成し、錯体化学的なアプローチから新しい錯体が実際の触媒反応においてどのような役割を担っているのかについて研究を行うことは今後も重要な研究課題であると言える。

2-2. プロパルギル化合物の遷移金属錯体上での反応

アレニル錯体、プロパルギル錯体は古くから知られており、最初に単離された η^1 -アレニル錯体は30年以上も前に報告されており^[1]、その後もいくつかの錯体が生越氏らにより多数報告されてきた。しかしながらアレニル錯体、プロパルギル錯体の研究はその反応性や性質に関しての報告は極めて少なかった^[2]。これはアレニル錯体、プロパルギル錯体に関する研究は、アリル錯体の性質がわかれば十分に推測できるであ

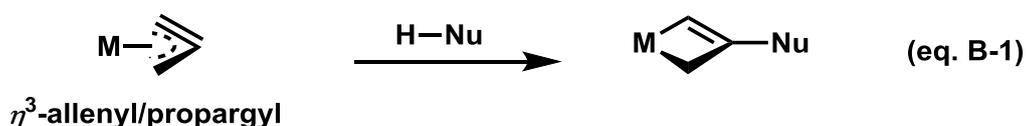
ろうという風潮があり、その後の研究はアリル錯体が主流となっていた。



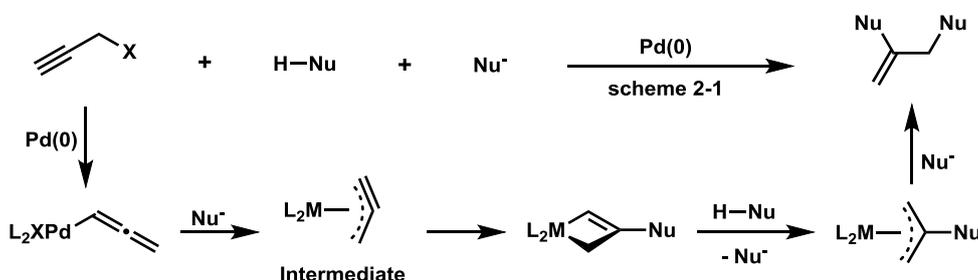
しかし、プロパルギル化合物の利用価値は極めて大きく遷移金属を用いるアレニル・プロパルギル化合物の反応は、炭素-炭素結合を構築するための有用な反応として数多くの研究が報告されてきた^[3]。その中でも、パラジウム錯体触媒を用いる反応は広く研究されておりその重要性は高まりつつあった。その一方で、プロパルギル化合物を原料とする反応生成物についての多くはアリル化合物の反応からの類推では到底、反応経路の説明ができない化合物が多数存在した。これは、反応中間体であるアレニル・プロパルギル錯体の反応性があまり明らかにされていなかったために、提唱されていた反応機構には誤りが多かったためである。これらの問題点は、1990年代から新しい型の η^3 型のアレニル/プロパルギル錯体が単離されるようになるまで、その特異な反応性について不可解な点が多数存在した^[4]。すなわち、アレニル・プロパルギル錯体の反応性については、まだまだ未知の部分が多い存在し、現時点においては錯体の基本的な性質、反応性がようやく見えてきたという段階であろう。このような背景のもと、生越氏は種々の η^3 型アレニル、プロパルギルパラジウム錯体あるいは白金錯体の合成を行い、配位形態と反応性との相関関係を明らかにした。さらに、触媒反応におけるいくつかの重要な中間過程(酸化的付加、アレニル-プロパルギル間の異性化)においてこれらの錯体が深く関与していることも明らかにされてきた。

上記以外にもプロパルギルあるいはアレニル金属錯体としては η^1 型の錯体が報告されるようになり、その後の研究により種々の η^3 型のアレニル/プロパルギル錯体の合成や反応が報告されるようになった^[5]。これら η^3 アレニル/プロパルギル錯体の構造は、類似の η^3 型のアリル錯体とは大きく異なり配位子の3つの炭素が金属の配位平面と同一平面上に存在している。また、プロパルギル配位子は本来直線の化学種であ

るにもかかわらず、曲がった構造をしていることも明らかとなっている。



この歪みは、遷移金属の η^3 型のアレニル/プロパルギル錯体の特徴の 1 つとなり、求核剤との中心炭素上での高い反応性を説明する理由の 1 つにもなっている (eq. B-1)。さらにはこの高い反応性が近年に至るまで η^3 型錯体の単離の報告がなかった原因のひとつになっているとも考えられる。また一方では、アレニルあるいはプロパルギル求電子剤との触媒反応で広く使用されているパラジウムについての研究例はこれまでなかったが、1995 年頃より生越氏らによって η^3 アレニル/プロパルギル型の Pd 錯体が報告され始めてきた。すなわち、種々の η^3 アレニル/プロパルギル Pd 錯体が報告されるようになったことで反応の中間体として関与している錯体が明らかになったことで、従来の反応機構では推定することのできない反応機構が提案されるようになり、この分野における極めて重要な成果となった (scheme 2-1)。



これらの研究成果は、従来提唱されていた η^1 アレニルあるいはプロパルギルパラジウムを中間体とする触媒反応機構を再考察すべきであることを示唆している。

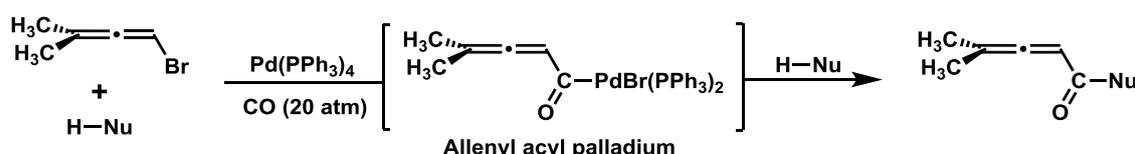
2-3. 有機合成化学における一酸化炭素の工業的利用

一酸化炭素を用いた遷移金属錯体触媒によるカルボニル化反応は、医薬・農薬やそれらの中間体から有機材料まで、様々な機能性有機化合物を合成できる有効な手法として広く研究されている^[6]。これまでに、多種多様なカルボニル化反応が報告され、

様々なカルボニル化合物を直接的に合成する際に用いられてきた。これらの反応は有機合成化学上、極めて重要な反応の1つであると言える。またその多様性、有用性ゆえに広く利用されているが、毒性が極めて高く、常温常圧下で気体である一酸化炭素を使わなければならないことは、安全面、取扱い面、装置・設備面からこの合成手段の持つ最大の欠点と言える。しかし、他の一酸化炭素等価体と比べ圧倒的に安価な一酸化炭素は、現代の有機合成化学において重要な役割を担っていることには変わりはないと言ってよいだろう。

2-4. プロパルギル化合物のカルボニル化反応

プロパルギル化合物を用いての均一系触媒反応としては、パラジウム錯体を触媒として用いる多種多様な研究が報告されており、その触媒反応機構もいくつか提案されてきた。その過程における鍵中間体として η^1 型のアレニル錯体、あるいはプロパルギル錯体が提案されていた^[1]。また近年では、アレニル/プロパルギル化合物が関与する触媒反応において、中間体として η^3 型のアレニル/プロパルギル錯体が存在することが明らかになりつつある^[7]。しかし、これらの反応は全て窒素下での反応より得られた錯体であり、一酸化炭素存在下での反応で得られた錯体の報告はこれまで報告されていなかった。

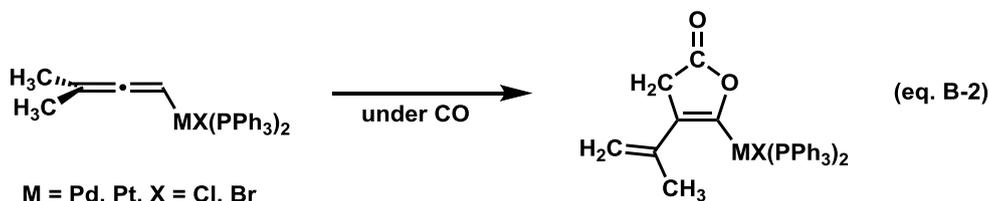


scheme 2-2: Allenyl acyl palladium complexes reported by C.J.Elsevier co-works.

これらの知見は1980年代後半頃になり、C. J. Elsevier氏をはじめとするグループにより、 γ,γ -ジメチルアレニルパラジウム種に対しそのまま一酸化炭素が挿入した、アレニルアシルパラジウム種が初めて単離し報告されるようになった^[8] (scheme 2-2)。

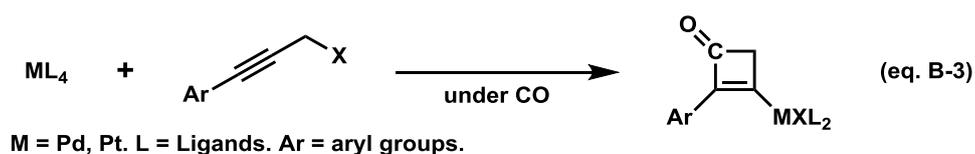
しかし、詳細な単結晶 X 線結晶構造解析等による詳細な構造解析は行われず、¹H NMR、IR 分析のみの報告でありその不確実性は否定できずにあった。その後の研究

も、多くはアレニルパラジウム種に対しそのまま一酸化炭素が挿入した、アレニルアシルパラジウム種が中間体として提案されており^[9]、詳細な構造解析はされずに研究が行われるようになっていた。

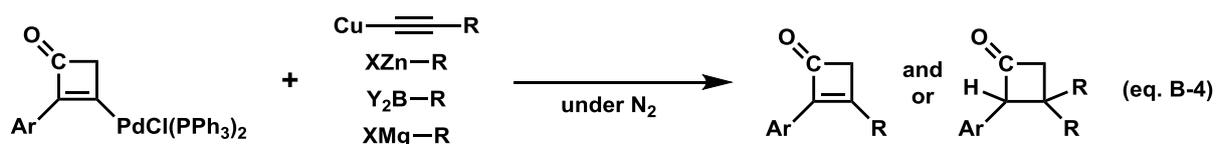


1990年にC. J. Elsevier氏らのグループが、 γ,γ -ジメチルアレニルパラジウム錯体の一酸化炭素存在下での研究に関して再度調査を行ったところ、アレニルアシルパラジウム錯体は単離されず、フラノン錯体が生成していることを明らかにした^[10] (eq. B-2)。この錯体は、¹H、¹³C NMR、並びに単結晶 X 線結晶構造解析により詳細な構造解析が明らかになっており、1987年に同氏らが報告したパラジウム錯体とは異なる結果となった^[8]。この結果は、プロパルギル化合物のカルボニル化反応を研究する上で極めて重要な知見であるといえ、同反応系における研究は未だに十分とは言えないこととなる。

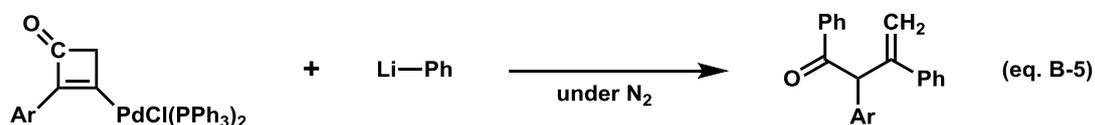
上記の様な背景の下において本研究では、Pd(0)、Pt(0) 錯体と種々のプロパルギルハライド類の一酸化炭素存在下での反応について検証を行った(eq. B-3)。



その結果、新規なシクロブテノン配位子を有するパラジウムないし、白金錯体が生成する事を単結晶 X 線結晶構造解析により明らかにした(第3章)。また、得られたシクロブテニルパラジウム錯体と種々の有機金属試薬(銅アセチリド、有機亜鉛試薬、有機ホウ素試薬、Grignard 試薬)との反応を試み、新規な四員環合成手法へと展開しうることを示した(eq. B-4)。



本反応において Sonogashira タイプの反応についてはパラジウムを触媒的に用いる反応の検討を行った。その結果、低収率ではあるがパラジウム錯体に対し触媒的にシクロブテノン化合物が合成できる事を見出した。一方で、有機リチウム試薬を用いた系においては四員環生成物得られず、開環した生成物が得られることが分かった(eq. B-5)。



この反応は、他の有機金属試薬を用いた系とは異なる反応性を示すことが明らかとなった(第4章)。これらの結果は従来の手法では、合成が困難であったシクロブテノン化合物の合成において一石を投じるであろう成果となった。

2 - 5. [Reference: 第 2 章]

- [1] (a): R. B. King, *Inorg. Chem.* **1963**, 2, 531. (b): P. W. Jolly, R. Pettit, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 491. (c): M. D. Johnson, C. Mayle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 192. (d): J. P. Collman, J. N. Cawse, J. W. Kang, *Inorg. Chem.* **1969**, 8, 2574.
- [2] (a): A. Wojcicki, *New J. Chem.* **1994**, 18, 61. (b): J. T. Chen, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 190, 1143. (c): A. Wojcicki, *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, 5, 82.
- [3] J. Tsuji, T. Mandai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2589.
- [4] (a): V. V. Krivykh, E. S. Taitis, P. V. Petrovskii, Y. T. Struchkov, A. I. Yanovski, *Mendeleev. Commun.* **1991**, 103. (b): Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, Y. Maruyama, I. Shimizu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 261. (c): C. P. Casey, C. S. Yi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6597. (d): T.-M. Huang, J.-T. Chen, G.-H. Lee, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1170. (e): P. W. Blosser, J. C. Gallucci, A. Wojcicki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2994. (f): P. W. Blosser, D. G. Schimpff, J. C. Gallucci, A. Wojcicki, *Organometallics.* **1993**, 12, 1993. (g) P. J. Stang, C. M. Crittall, A. M. Arif, *Organometallics.* **1993**, 12, 4799. (h): G. Rodriguez, G. C. Bazan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 343. (i): S. Ogoshi, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3514.
- [5] C. P. Casey, J. R. Nash, C. S. Yi, A. D. Selmezy, S. Chung, D. R. Powell, R. K. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 722.
- [6] (a): H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, "Carbonylation: Direct Synthesis of Carbonyl Compounds" Plenum. Press, New York, **1991**. (b): M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, 104, 17.
- [7] C. P. Lenges, M. Brookhart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3533.
- [8] N. D. Trieu, C. J. Elsevier, K. Vrieze, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 325, C23.
- [9] (a): J. Tsuji, T. Sugiura, I. Minami, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 27, 731. (b): Y. Imada, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6766. (c): J. Kiji, H. Konishi, T. Okano, S. Kometani, A. Iwasa, *Chem. Lett.* **1987**, 16, 313.
- [10] J. M. A. Wouters, M. W. Avis, C. J. Elsevier, C. E. Kyriakidis, C. H. Stam, *Organometallics.* **1990**, 9, 2203.

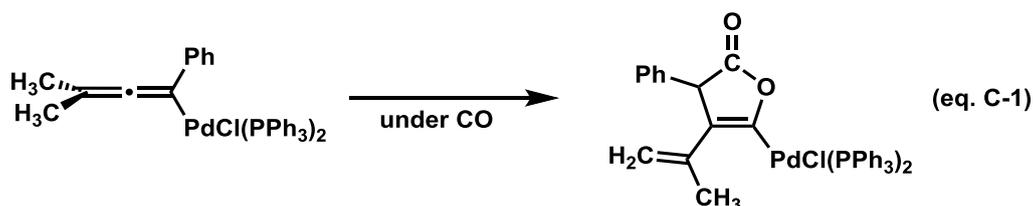
第3章 【 Pd(0), Pt(0)錯体とプロパルギルハライド類の一酸化炭素下での反応 】

3-1. 緒言

モデル錯体を用いた中間生成経路の解明は、種々の遷移金属錯体を用いた触媒的反応を構築する上で重要な研究であり、これまでに様々な中間錯体が報告されてきた。それにより触媒反応における高効率化、高選択性などの条件を探るうえで重要な役割を担っており、その後の研究により用いる触媒や配位子の検討、溶媒や加える添加物などの詳細な反応条件を検討する上で重要な研究課題となりつつある。

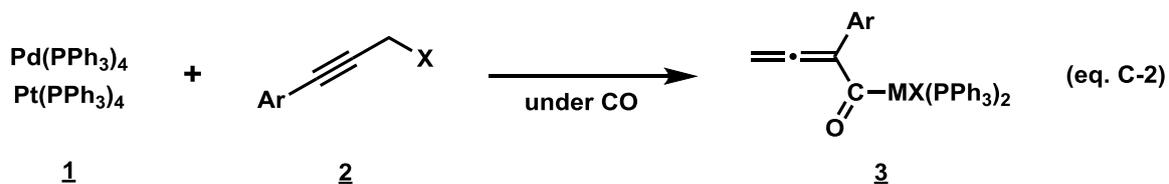
前章でも示したが、プロパルギル化合物を用いての均一系触媒反応としては、パラジウムないし白金錯体を触媒として用いる反応が数多く報告され、その触媒反応機構もいくつか提案されてきた^[1]。その過程における中間体として η^1 型のアレニル錯体、あるいはプロパルギル錯体が提案されており近年では、 η^3 型のアレニル/プロパルギル錯体が存在することが明らかになりつつある^[1]。一方で、一酸化炭素存在下での反応は C. J. Elsevier 氏らの報告により、フラノン錯体が得られることを単結晶 X 線結晶構造解析により明らかにしており、これまで様々な研究者により報告されてきた結果とは、異なる錯体が生成することが示されている^[2]。

一方我々も類似の系において、同様のフラノン錯体が生成することを明らかにしており、その一般性についてはすでに検証済みである(Figure 3-A)。

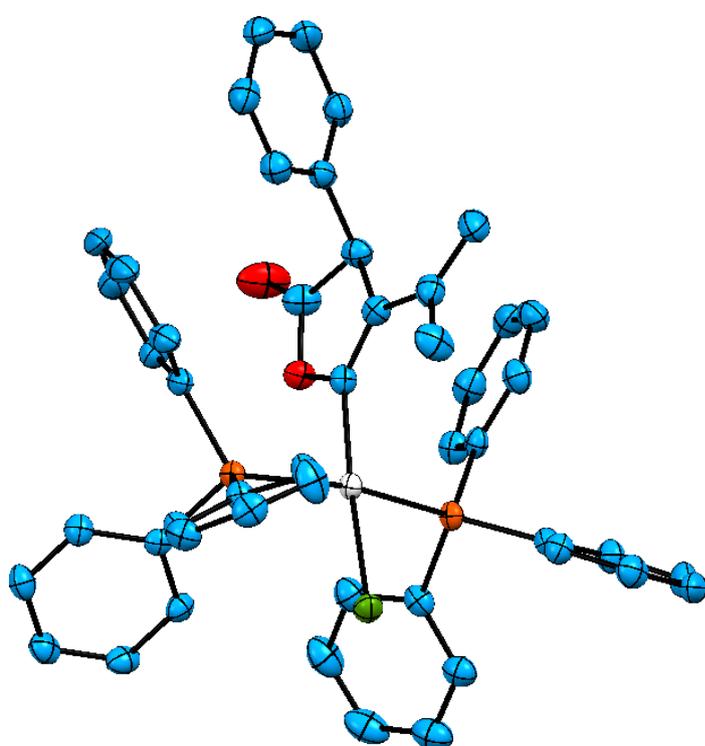


上記の反応は原料であるプロパルギルハライドの α 位に2つのメチル基が置換している系についての検証のみである。すなわち、アレニル錯体の γ 位に2つのメチル基が置換しているアレニル錯体より生成したものであり、無置換の系については未だ報告されていない。

3-2. 目的



上記の様な背景の下において本研究では、Pd(0)、Pt(0) 錯体と γ 位がアリール基かつ α 位が無置換のプロパルギルハライド類の一酸化炭素存在下での反応を行い、これまでの報告同様アレニルアシル錯体が生成するか検証を行った(eq. C-2)。



〈 Crystal Data 〉

Crystal Color: Habit yellow, needle

Crystal System: monoclinic

Lattice Type: Primitive

Lattice Parameters

$a = 9.0351(3) \text{ \AA}$

$b = 19.1075(6) \text{ \AA}$

$c = 23.4228(6) \text{ \AA}$

$\beta = 96.0634(9)^\circ$

$V = 4021.0(2) \text{ \AA}^3$

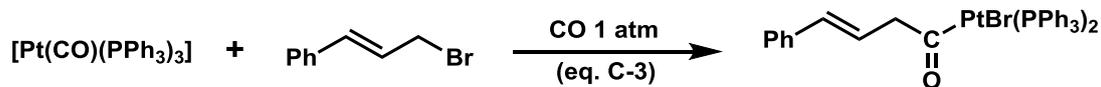
$R1 (I > 2.00\sigma(I)) : 4.03 \%$

$R (\text{All reflections}) : 4.24 \%$

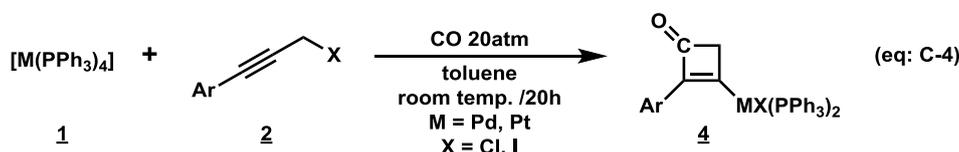
$wR2 (\text{All reflections}) : 9.09 \%$

Figure 3-A. Ortep Darwing of Furanone complex.

3-3. 結果・考察



本検証を行うにあたり、松坂氏らの報告を参考に検証を行った(eq. C-3)^[3]。すなわち松坂氏らは、シンナミル化合物の環化カルボニル化反応を検討する過程において $[\text{Pt}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ 錯体とシンナミルブロミを一酸化炭素下で反応を行ったところ、フェニルブテノイル錯体が生成していることを明らかにしている。本系を参考に Pd(0)、Pt(0)錯体とプロパルギルハライド類の一酸化炭素存在下での反応を行った。



実験方法としては、ステンレス製のオートクレーブ中に各種金属(0)錯体、 γ -アリアル置換プロパルギルハライドをトルエン中、一酸化炭素 (20atm)、室温で 20 時間撹拌を行った。その後、反応液をヘキサン中に加え生じた沈殿物を回収しジエチルエーテルで数回洗浄し生成物を得た。その後、各種 2 層再結晶を行い各種 NMR 分析ならびに単結晶 X 線結晶構造解析で分析を行った (Table 1-A, Figure 3-B)。

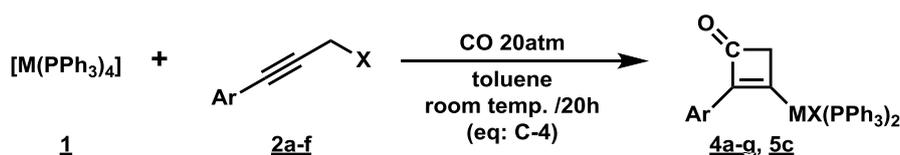


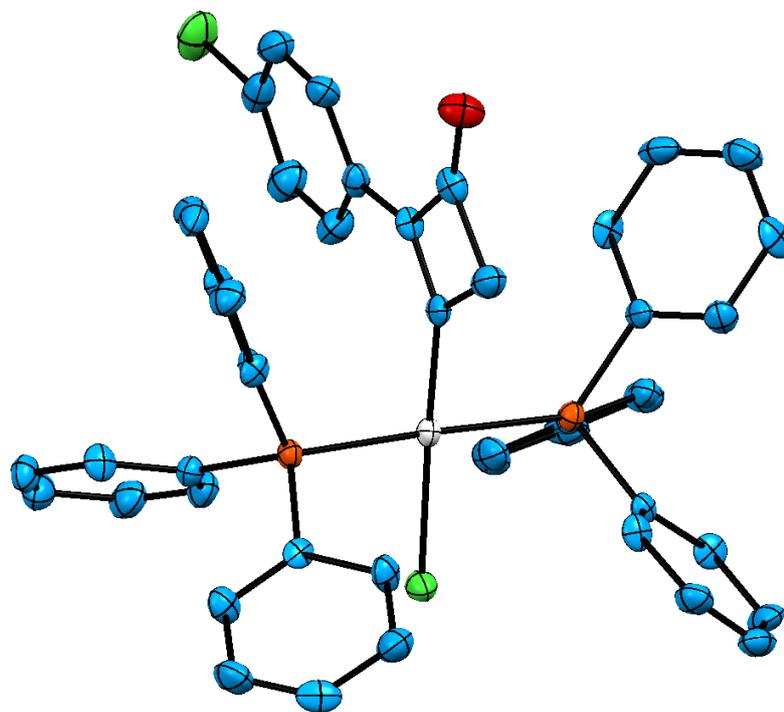
Table 1-A. Formation of oxocyclobutenyl complexes 4a-4g and 5c.

| Run | M | Ar | X | Compds. | Yield/% ^{*1} |
|-----|----|--|----|-----------|-----------------------|
| 1 | Pd | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ - (2a) | Cl | 4a | 75 |
| 2 | Pd | <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ - (2b) | Cl | 4b | 87 |
| 3 | Pd | <i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ - (2c) | Cl | 4c | 88 |
| 4 | Pd | α -naph- (2d) ^{*2} | Cl | 4d | 95 |
| 5 | Pd | <i>p</i> -BrBiPh- (2e) ^{*3} | Cl | 4e | 57 |
| 6 | Pd | C ₆ H ₅ - (2f) | Cl | 4f | 89 |
| 7 | Pd | C ₆ H ₅ - (2g) | I | 4g | 97 |
| 8 | Pt | 2c | Cl | 5c | 31 |

^{*1} Isolated yield after recrystallization based on $[\text{M}(\text{PPh}_3)_4]$. ^{*2} α -naph (**2d**) = α -naphthyl.

^{*3} *p*-BrBiPh (**2e**) = 4-bromo-1,1'-biphenyl

結果、アレンルアシル錯体は生成せず新規なシクロブテノン配位子を有する各種 (3-oxo-2-arylcyclobut-1-en-1-yl)MX(PPh₃)₂ 錯体(M = Pd, Pt, X = Cl, I)が得られていることが明らかとなった(Figure 3-B; Run 1)。1960年代より、盛んに研究が行われているプロパルギル化合物のカルボニル化反応において、このような四員環配位子の形成に関する報告はなく、本検証において世界で初めての事例となった。各種 NMR 分析においてシクロブテノン環のメチレンのシグナルは、¹H-NMR において Pd 錯体では δ 2.1 ppm (singlet)、Pt 錯体では δ 1.9 ppm に観測され、¹³C-NMR においてはどちらもおよそ δ 53.8 ppm (singlet) に観測された。また、シクロブテノン環の C=C 結合は ¹³C-NMR において 183.0 ppm (triplet)と 153.8 ppm (triplet) に観測され、カルボニル(C=O) 炭素は 211.2 ppm に観測された。



【 Figure 3-B. Ortep Darwing of Cyclobutenyl Palladium complex **4a**. 】

Crystal Color, Habit: colorless, block, Crystal Dimensions: 0.25 X 0.25 X 0.10 mm

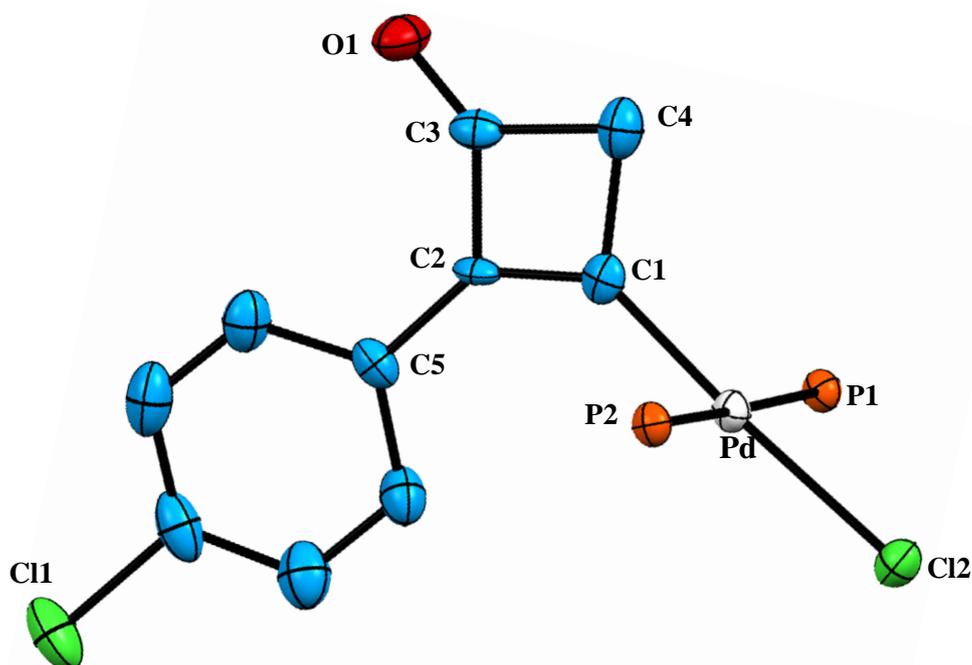
Crystal System: monoclinic, Lattice Type: Primitive

Lattice Parameters: a = 15.183(9) Å, b = 15.655(7) Å, c = 18.690(12) Å

β = 92.95(3)°, V = 4436.5(43) Å³

Space Group: P2₁/n (#14)

Residuals: R1 (I>2.00 σ (I)): 4.51%, R (All reflections): 6.34%, wR2 (All reflections): 13.84%



【 Figure 3-C. Ortep Darwing of Oxocyclobutenyl Palladium complex **4a**. 】

Figure 3-C に錯体 **4a** の一部拡大図を示す。この錯体の Pd 周りは典型的な平面 4 配位構造であり 2 つの PPh₃ は互いに *trans*-位を占めている。シクロブテニル環は Pd 周りの配位平面に対し垂直に配向している。また、シクロブテニル配位子において、C1-C4 間の結合距離は 1.562 Å、C4-C3 間の結合距離は 1.556 Å であることから単結合であると判断した。また、C1-C2 間の結合距離が 1.366 Å であることから、2 重結合であると判断した。C4 は酸素である疑いもあったが、C1-C4 間、C4-C3 間の結合距離 1.5 Å 以上であり、典型的な C-O 単結合である 1.2 Å よりも長いことから、C4 は炭素であると判断した。C3-C2 間の結合距離は 1.456 Å であり他の単結合と比較し若干短い。これは、2 重結合に挟まれることで共役しているものと推測される。また 2 面角である Pd-C1-C2-C5 の角度が 0.91° であり、C5-C2-C3-O1 の角度が 0.80° と十分小さいと言える。このことから、オキシシクロブテニル骨格は極めて平面的であることが言え、C1, C2, C3 について sp^2 混成状態を示すこととなる。

モノホスフィンとしてメチルジフェニルホスフィン(略: P_{Me}Ph₂)、ジホスフィンとして1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (略: dppf) について検証し、これまで合成した PPh₃ 錯体との違いがあるか検討した(Table 1-C)。また dppf を用いた系においてはこれまでの *trans*-型の錯体ではなく、*cis*-型の錯体が生成が期待される。

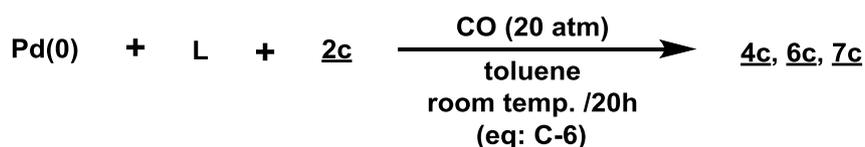


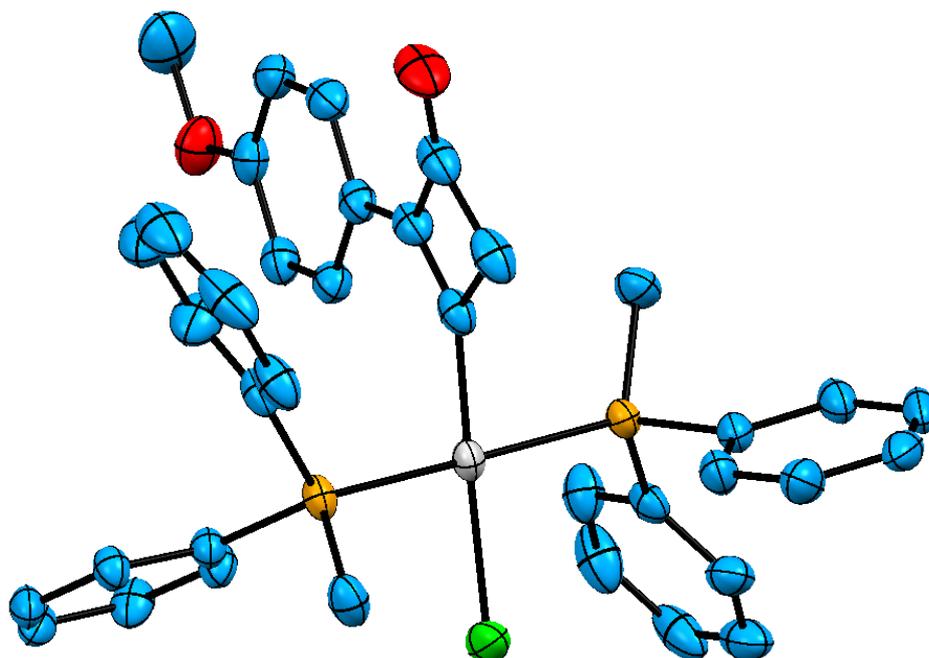
Table 1-C. Formation of oxocyclobutenyl complexes 4c, 6c and 7c.

| Run | Pd(0) | L | comps. | Yield/%* |
|-----|---|---------------------------------|-----------|----------|
| 1 | [Pd(dba) ₂] | PPh ₃ (<u>4</u>) | <u>4c</u> | 70-97 |
| 2 | [Pd ₂ (dba) ₃]·CHCl ₃ | <u>4</u> | <u>4c</u> | 85 |
| 3 | [Pd(dba) ₂] | PMePh ₂ (<u>6</u>) | <u>6c</u> | 46 |
| 4 | [Pd(dba) ₂] | dppf (<u>7</u>) | <u>7c</u> | trace |

*Isolated yield after recrystallization based on Pd(0).

まず、配位子として PPh₃ を用いた(Table 1-C, Run 1, 2) 系について述べる。本系は先に示した(Table 1-A, Run 3) 錯体と同様の配位子であることから、各種 Pd(0) の前駆体を用いた場合における収率の比較を行った。その結果、[Pd(PPh₃)₄] の系と比較し [Pd(dba)₂]、[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ を用いた場合においても、70-97% と比較的同様の収率で目的生成物 4c が得られた。

一方 P_{Me}Ph₂ を用いた系においては、新たに P_{Me}Ph₂ が配位した新規な Pd 錯体 6c が生成していることが単結晶 X 線結晶構造解析により明らかとなった(Figure 3-D, 3-E)。



【 Figure 3-D. Ortep Darling of Oxocyclobutenyl Palladium complex **6a**. 】

Crystal Color, Habit: yellow, block

Crystal Dimensions: 0.480 X 0.400 X 0.300 mm

Crystal System: monoclinic

Lattice Type: Primitive

Lattice Parameters: $a = 12.9931(7) \text{ \AA}$, $b = 12.3702(9) \text{ \AA}$, $c = 20.8956(14) \text{ \AA}$

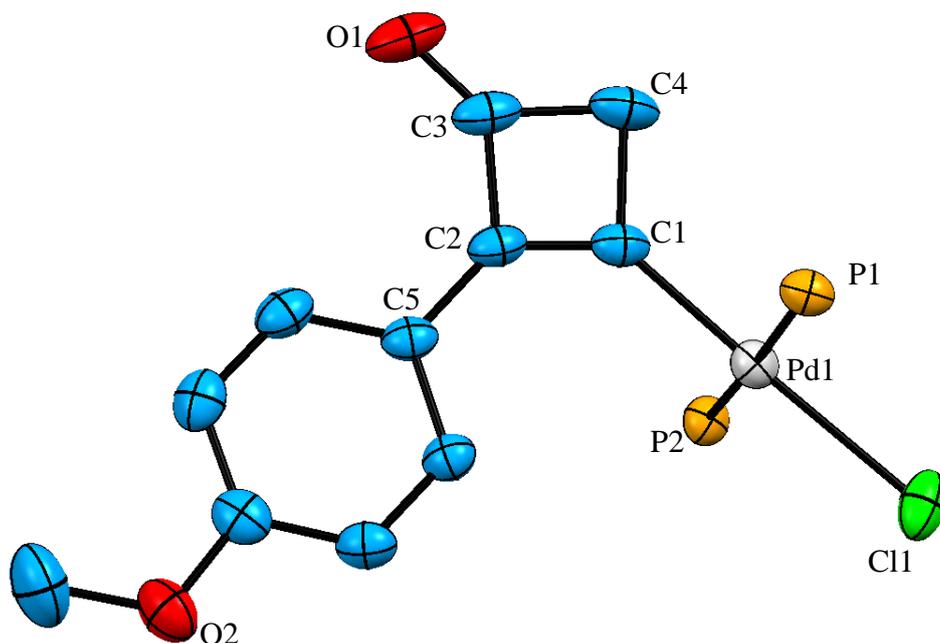
$$\beta = 94.805(7)^\circ V = 3346.7(4) \text{ \AA}^3$$

Space Group P21/c (#14)

Residuals: R1 ($I > 2.00 \sigma(I)$) : 2.99%

Residuals: R (All reflections) : 3.59%

Residuals: wR2 (All reflections) : 7.01%



【 Figure 3-E. Ortep Darwing of Oxocyclobutenyl Palladium complex **6a**. 】

各種 NMR 分析においてシクロブテノン環のメチレンのシグナルは、 $^1\text{H-NMR}$ においては δ 2.5 ppm (singlet) に観測された。これは類似の Pd **4c** 錯体、Pt **5c** 錯体とは異なる結果となった(Table 1-D)。

Table 1-D. CH_2 - NMR/ppm.

| M | Pd | Pd | Pt |
|-----------------|--------------------|------------------|------------------|
| L | PMePh ₂ | PPh ₃ | PPh ₃ |
| ^{13}C | 54.8 | 53.6 | 54.6 |
| ^1H | 2.50 | 2.08 | 1.89 |

$^{13}\text{C-NMR}$ においては δ 54.8 ppm (singlet) に観測され、シクロブテノン環の C=C 結合は $^{13}\text{C-NMR}$ において 183.3 ppm (triplet)と 153.7 ppm (triplet) に観測され、カルボニル(C=O) 炭素は 204.1 ppm に観測され、これまでの錯体とほぼ同様の結果であった。また単結晶 X 線結晶構造解析の結果 Pd 錯体 **6c** は、類似の Pd 錯体、Pt 錯体と比較し

結合距離、結合角度、2面角等に優位な差は見られなかった。すなわち、これまでと同様のオキソシクロブテニル Pd 錯体が生成することが明らかとなった(Table 1-D)。

Table 1-E. Bond Length, Bond angles and Torsion angles.

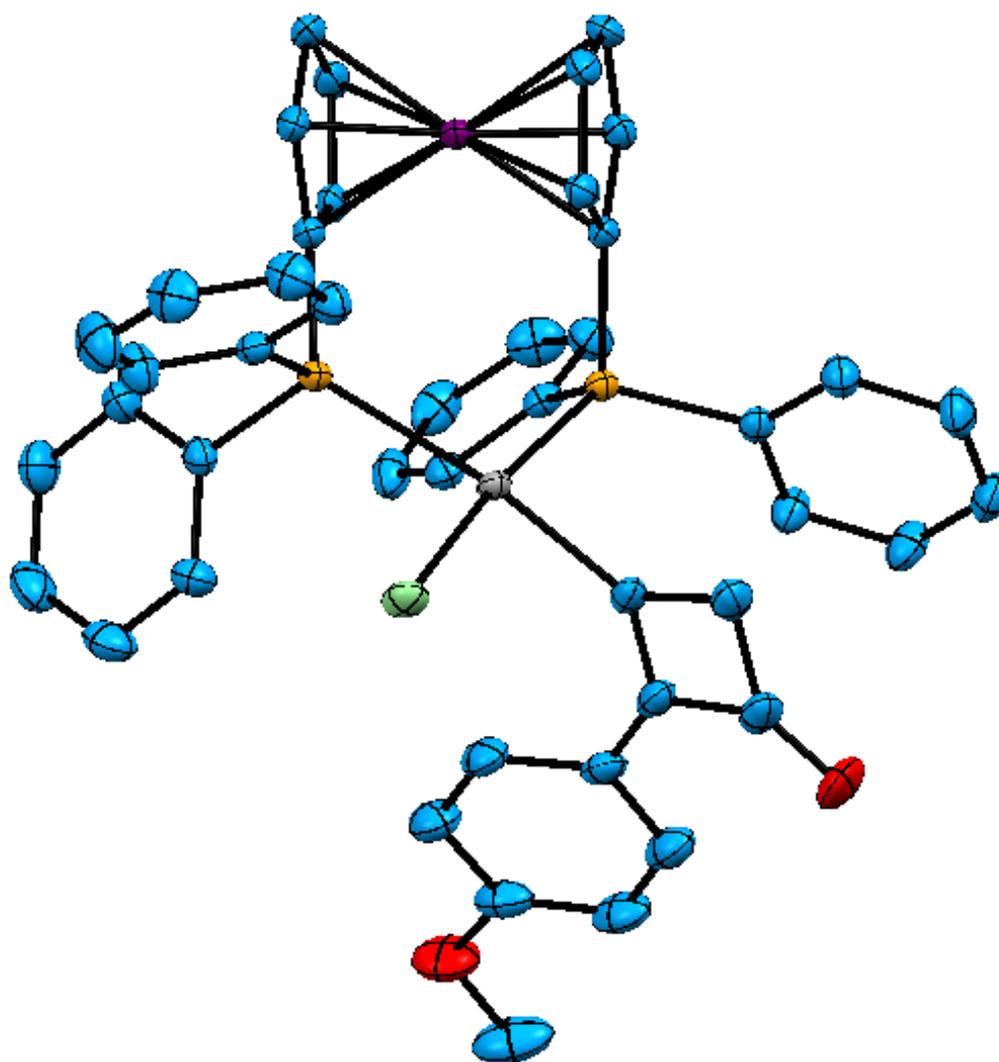
| M | Pd | Pd | Pd | Pt |
|---------------------------|--------|--------------------|------------------|------------------|
| L | dppf | PMePh ₂ | PPh ₃ | PPh ₃ |
| Bond Length / Å | | | | |
| M-C1 | 1.955 | 1.955 | 1.971 | 1.977 |
| C1-C2 | 1.365 | 1.363 | 1.369 | 1.363 |
| C1-C4 | 1.536 | 1.536 | 1.537 | 1.557 |
| C2-C3 | 1.477 | 1.477 | 1.476 | 1.460 |
| C3-C4 | 1.543 | 1.538 | 1.549 | 1.564 |
| C3-O1 | 1.211 | 1.211 | 1.205 | 1.218 |
| Bond angles / ° | | | | |
| M1-C1-C2 | 133.15 | 135.76 | 133.28 | 134.97 |
| M1-C1-C4 | 131.29 | 129.47 | 131.78 | 129.54 |
| C4-C1-C2 | 95.25 | 94.47 | 94.87 | 95.32 |
| C1-C2-C5 | 91.39 | 134.75 | 134.01 | 134.17 |
| C3-C2-C5 | 133.44 | 133.37 | 134.23 | 133.35 |
| C2-C3-O1 | 133.37 | 135.64 | 136.15 | 136.35 |
| O1-C3-C4 | 90.19 | 134.14 | 133.50 | 132.37 |
| Torsion angles / ° | | | | |
| L1-M1-C1-C2 | 136.13 | 89.26 | 89.43 | -98.71 |
| M1-C1-C2-C5 | 133.32 | -2.98 | 5.71 | 4.83 |
| M1-C1-C2-C3 | 82.77 | 174.77 | -173.36 | -171.98 |

次に、dppf を用いた系について示す。単結晶 X 線結晶構造解析により新たに dppf が配位した新規な Pd 錯体 **6c** が生成していることが明らかとなった(Figure 3-F, 3-G)。

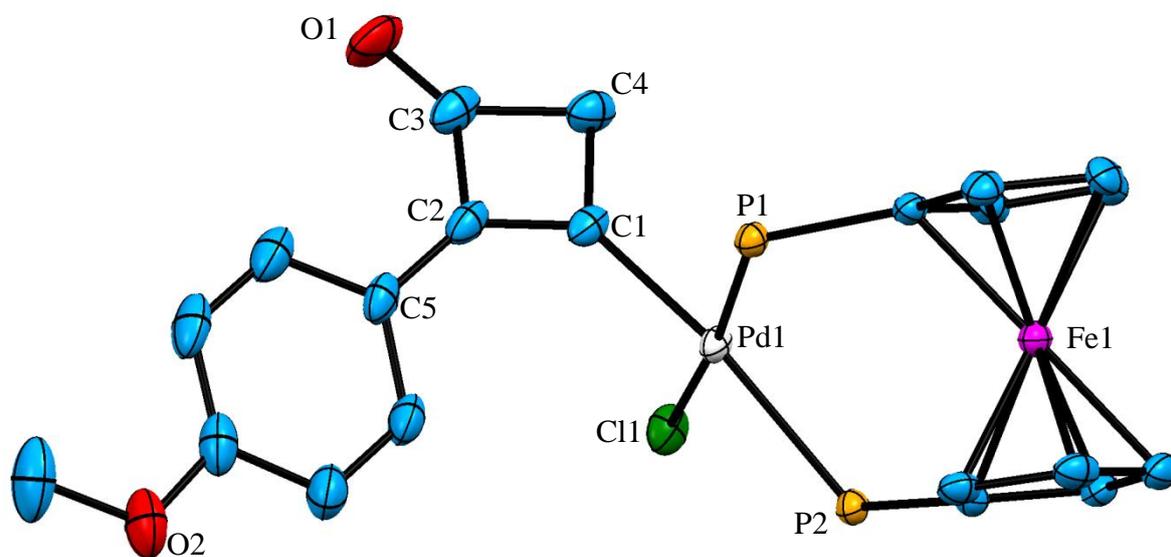
この Pd 周りは、典型的な平面四配位構造をしており、リンは *cis*-位に配位しており、dppf のバイトアングルは 98.5° と典型的な数値の範囲である。また、塩素とオキソシクロブテニル配位子は *cis*-配位していることから、これまで構造解析した *trans*-型の

オキシシクロブテニル錯体と異なりシクロブテノン骨格に対する立体障害が少なく、これまでと異なる反応性があると期待される。

各種オキシシクロブテニル錯体と **dppf** 錯体のオキシシクロブテニル骨格の比較を行った。**Pd-C1** の結合距離から **C3-O1** の結合距離を比較したが、有意な差は見られなかった。また、結合角度、2面角等の比較を行ったが、有意な差は見られなかった。以上の結果より、既知錯体と結合距離、結合角度、2面角に有意な差が見られなかったため、合成に成功した **dppf** のオキシシクロブテニル錯体はトランス型の錯体と比べてシクロブテノン部位について構造上の差がないことがわかった(**Table 1-E**)。



【 Figure 3-F. Ortep Darwing of Oxocyclobutenyl Palladium complex **7c**. 】



【 Figure 3-G. Ortep Darwing of Oxocyclobutenyl Palladium complex 7c. 】

Crystal Color, Habit: yellow, platelet, Crystal Dimensions: 0.60 X 0.30 X 0.05 mm

Crystal System: triclinic, Lattice Type: Primitive

Lattice Parameters: $a = 10.2555(5) \text{ \AA}$, $b = 13.1929(5) \text{ \AA}$, $c = 16.4923(7) \text{ \AA}$

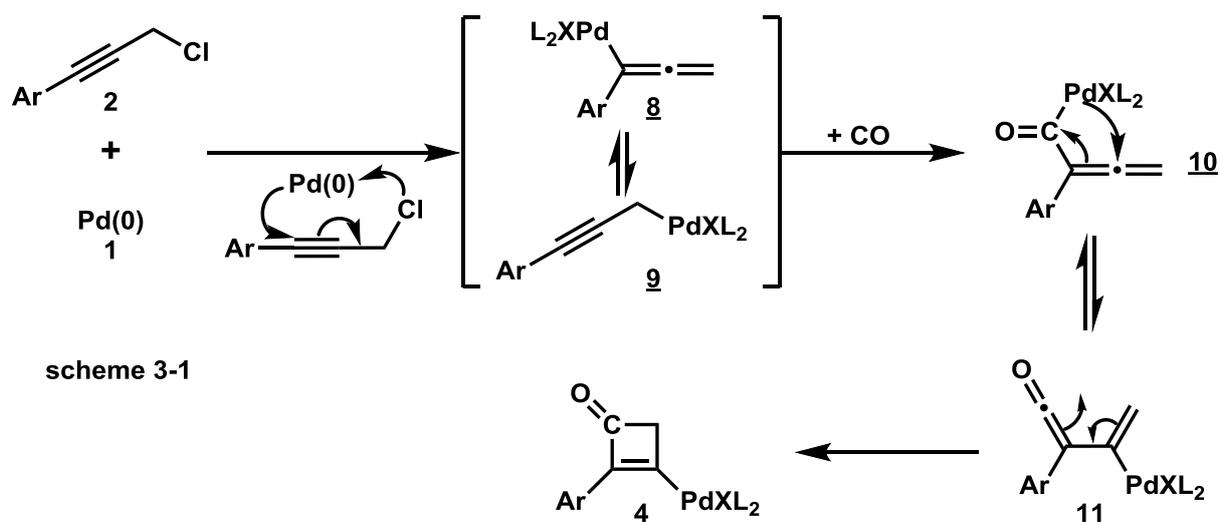
$\alpha = 100.367(7)^\circ$, $\beta = 104.991(7)^\circ$, $\gamma = 97.849(7)^\circ$, $V = 2080.53(19) \text{ \AA}^3$

Space Group: P-1 (#2)

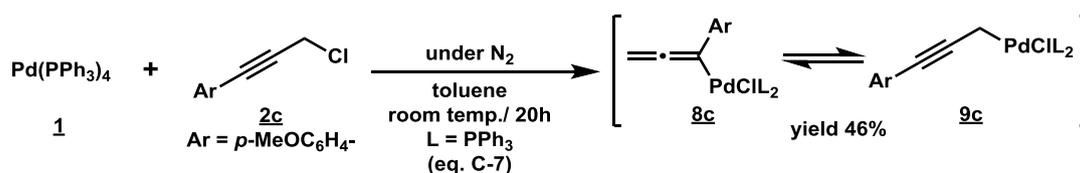
Residuals: R1 ($I > 2.00 \sigma(I)$): 3.36%

Residuals: R (All reflections): 4.40%

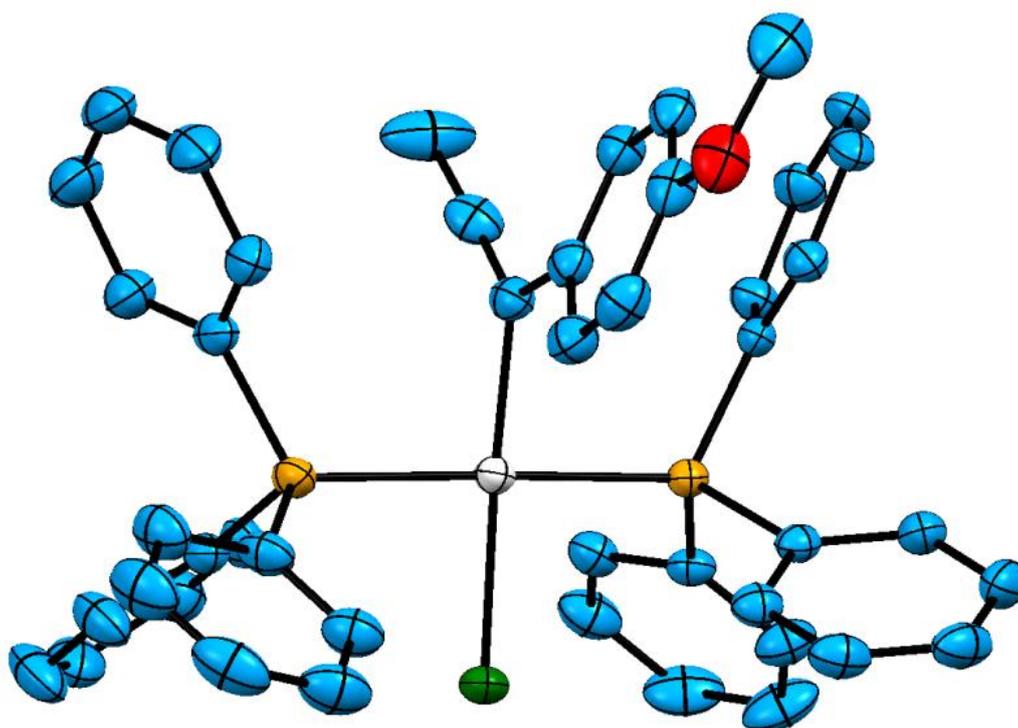
Residuals: wR2 (All reflections): 8.30%



次に、オキソシクロブテニル錯体の推定生成経路を示す(scheme 3-1)。まず、プロパルギルハライドが Pd(0)錯体に対する酸化付加により、アレニル/プロパルギル Pd 種(8/9)が生成し一酸化炭素の挿入反応が進行する。これにより、系中にブタジエノイル錯体(10) が生成する。その後、Pd ユニットの 1, 3-転移が進行し Single Bond-*cis* 型のビニルケテン錯体(11)となる。同様のアシルアレンビニルケテン型の異性化は、Elsevier らは Pd 錯体と Pt 錯体で報告^[2]しており、Wernar らは Rh 錯体^[5]について報告している。また Wernar らは、類似のシクロブテノン錯体の生成過程においてビニルケテン中間体を提案しており、その後の[2+2]分子内環化においてシクロブテニル配位子が形成すると提案している。本反応においても、同様の反応が進行することでシクロブテニル錯体が生成したものと推測される。そこで、上記の仮説を立証するため Pd(0)錯体とプロパルギルハライドの窒素下での反応を行い、アレニル/プロパルギル Pd 錯体(8/9)が生成するか検証を行った(eq: C-7)。



その結果、各種 NMR 分析においてアレニル/プロパルギル Pd 錯体であることが明らかとなった。溶液中におけるアレニル：プロパルギル Pd 錯体の存在比は、概ね 10 : 7 でアレニル錯体が若干ではあるが多く生成していることも明らかとなった。一方、単結晶 X 線結晶構造解析では純粋なアレニル錯体 **8c** であることが明らかとなった。



【 Figure 3-H. Ortep Darwing of Allenyl Palladium complex **8c**. 】

Crystal Color, Habit: yellow, block

Crystal Dimensions: 0.650 X 0.500 X 0.500 mm

Crystal System: orthorhombic

Lattice Type: Primitive

Lattice Parameters: a = 11.3481(3) Å, b = 22.4985(5) Å, c = 30.9511(7) Å

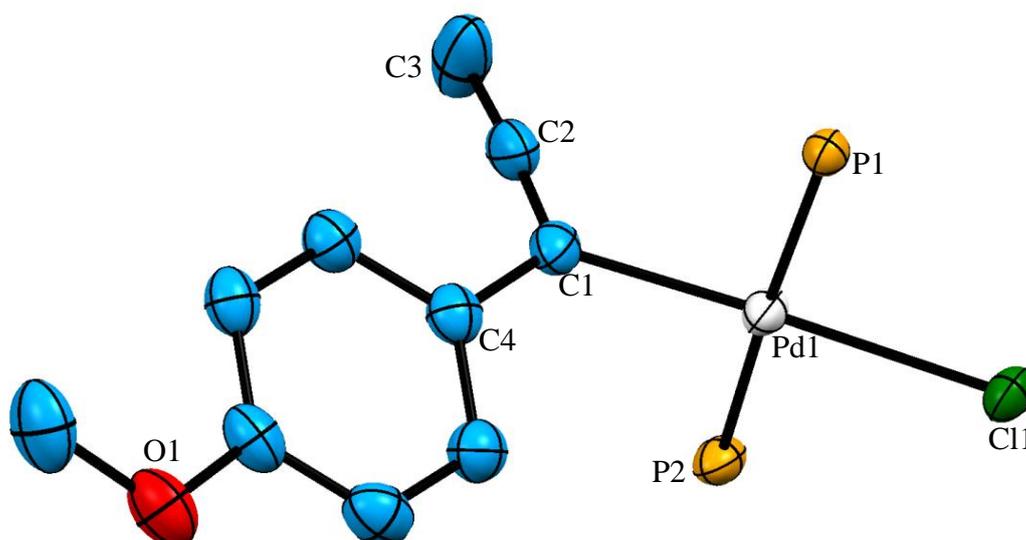
V = 7902.3(3) Å³

Space Group: Pbc_a (#61)

Residuals: R1 (I > 2.00 σ (I)): 3.98%

Residuals: R (All reflections): 4.59%

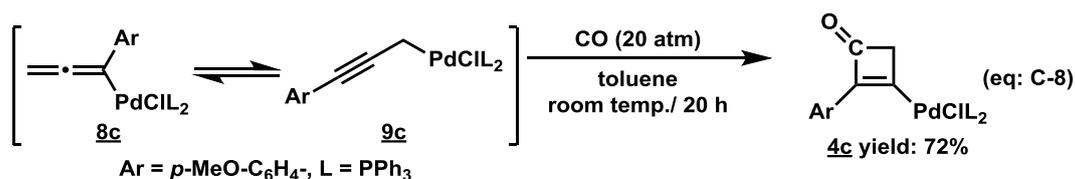
Residuals: wR2 (All reflections): 10.27%



【 Figure 3-I. Ortep Darwing of Allenyl Palladium complex **8c**. 】

Figure 3-I に一部拡大図を示す。錯体 **8c** の Pd 周りは、典型的平面 4 配位構造をしており、2 つの PPh₃ は互いに *trans*-位を占めている。またアレニル部分は Pd の配位平面に対し垂直に配向している。アレニル部分の結合距離は、C1-C2 間が 1.277 Å であり C2-C3 間は 1.318 Å であった。また C1-C2-C3 間の結合角度は、175.38° であり直線的であると言える。

次に、錯体 **8c** の一酸化炭素存在下での反応を試みた(eq: C-8)。



各種 NMR 分析の結果、Table 1-A Run 3 の系で得られた生成物の NMR の結果と一致することから、目的生成物である錯体 **4c** が生成していることが明らかとなった。この結果は、シクロブテニル錯体の生成経路においてアレニル/プロパルギル錯体 **8c/9c** が存在することを強く示唆する結果となった。

3-4. 第3章 結論

本章では、各種 ML_4 型錯体と種々のプロパルギルハライド類の一酸化炭素存在下での反応を行った。その結果、新規なシクロブテノン配位子を有する Pd ないし Pt 錯体が生成することを見出した (Table 1-A)。また一酸化炭素圧を (1, 5, 20, 50 atm) 各圧力にて変更し、実験を行ったところ 1 気圧条件下において顕著に収率の低下することが明らかとなった。また 20 気圧以上の高圧条件下で検討を行ったが、収率の向上には至らなかった。一方で Pd(0) 錯体前駆体とモノホスフィン、ジホスフィンとの組み合わせにより、Pd 上の配位が $PMePh_2$ 、 $dppf$ であるシクロブテニル錯体が生成することを明らかにした (Table 1-D)。 $dppf$ の系においては、本系において唯一 *cis*-型の錯体であることから他の *trans*-型の錯体とは異なる反応性を示す可能性が考えられ得る。

またシクロブテニル錯体の生成経路においては、先ずアレニル/プロパルギル錯体を合成し、その後一酸化炭素存在下で反応を行った。その結果、同様のシクロブテニル錯体が生成することが分かった。これは、反応系中において一度アレニル錯体が生成し、さらに一酸化炭素挿入後に **Single Bond-*cis*** 型のアシルアレンビニルケテン転移を経て、最終的に [2+2] の分子内環化反応することで、シクロブテノン骨格が形成したものと推測した。

本系で得られた新規なシクロブテニル錯体は、これまで報告されている $Rh^{[5]} \cdot Pt^{[6]} \cdot Ni^{[7]} \cdot Ru^{[8]}$ などで知られているシクロブテニル錯体と比べ、合成法は比較的簡便であり、かつ他の有機合成反応へ応用-展開しうる錯体であると言える。第 4 章にて、本系で得られたシクロブテニル錯体と有機金属試薬との反応について述べる。

3 - 5. Reference: 第3章

- [1] 生越専介, 黒沢英夫, *有機合成化学協会*, **2003**, 61, 14.
- [2] J. M. A. Wouters, M. W. Avis, C. J. Elsevier, C. E. Kyriakidis, C. H. Stam, *Organometallics*. **1990**, 9, 2203.
- [3] a) H. Matstuzaka, Y. Hiroe, M. Iwasaki, Y. Ishii, Y. Koyastj, M. Hidai, *Chem. Lett.* **1988**, 17, 377. b) H. Matsuzaka, Y. Hiroe, M. Iwasaki, Y. Ishii, Y. Koyasu, M. Hidai, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3832.
- [4] M. Majchrzak, S. Kostera, M. Kubicki, I. Kownacki, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 15535.
- [5] J. Gil-Rubio, B. Weberndörfer, H. Werner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 786.
- [6] A. C. Dema, C.M. Lukehart, *Inorganica Chimica Acta.* **1997**, 264, 193.
- [7] P. Hong, K. Sonogashira, N. Hagihara, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 219, 363.
- [8] C. Wu, H. Chou, Lin, Y. Wang, Y. Liu, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3221.
- [9] Y. Nishimoto, A. Okita, M. Yasuda, A. Baba, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1846.
- [10] T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald, .G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1729.
- [11] P. J. Riss, R. Hummerich, P. Schloss, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2688.
- [12] R. Appel, *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1975**, 14, 801.
- [13] K. Asano, Y. Uesugi, .J. Yoshida, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2398.
- [14] C. J. Elsevier, H. Kleijn, J. Boersma, P. Vermeer, *Organometallics*. **1986**, 5, 716.

3-6. 実験項

分析機器

核磁気共鳴スペクトル (NMR).

測定装置は、日本電子株式会社製 JEOL JNM ECP-500 FT-NMR(^1H , 500 MHz; ^{13}C , 126 MHz; ^{31}P , 202 MHz) を使用した。 ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ カミカルシフトの内部標準物質として、 CHCl_3 を使用した。 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR 分析では、外部標準物質として 85% H_3PO_4 を使用し分析した。

赤外吸収スペクトル (IR).

測定装置は、日本分光株式会社製 JASCO FT/IR-4100 を使用した。

有機微量元素分析 (燃焼法).

測定装置は、Perkin-Elmer 2400 II CHNS/O を使用した。

単結晶 X 線結晶構造解析 (X-ray).

測定装置は、リガク社製イメージングプレート単結晶自動 X 線構造解析装置を使用し、グラフィイトで単色化した Mo-K α 線もしくは Cu-K α 線を X 線源とした。

高分解能質量分析装置 (HR-MS)

測定装置は、日本電子株式会社製 JMS-T100LP(DART-TOF mode)、JMS-SX102 (EI mode) を用いて分析し、その結果を m/z の形式で示した。

使用した全ての溶媒は、モレキュラーシーブス 4A、金属ナトリウム、 CaH_2 、 LiAlH_4 のいずれかの方法により脱水・蒸留し窒素ガスで 30 分程度バブリングしたものを使用した。

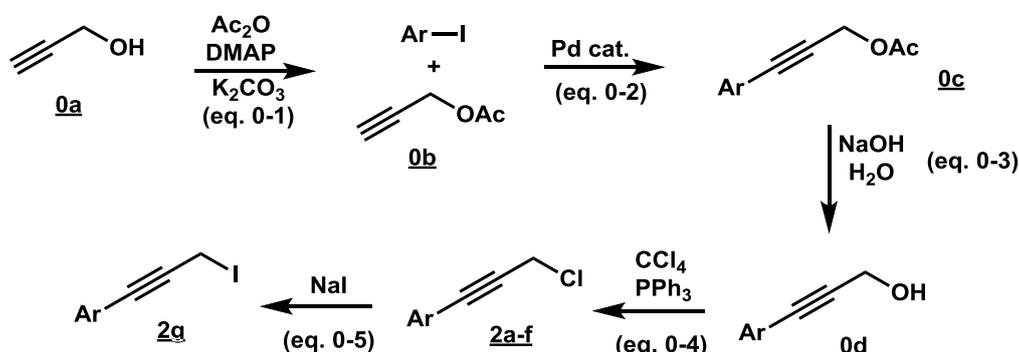
$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ 、 $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ 、 $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ は、第 4 版 新実験化講座 18 有機金属錯体に記載されている方法により合成した。

$[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4]$ は、Sigma-Aldrich Co. より市販品を購入した。

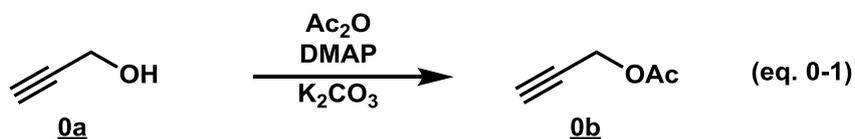
プロパルギルハライド類 **2a-f** の合成法は、下記に記した。

3-7. 各種原料合

〈オキソシクロブテニル錯体の合成経路〉



〈prop-2-yn-1-yl acetate: eq. 0-1〉^[9]



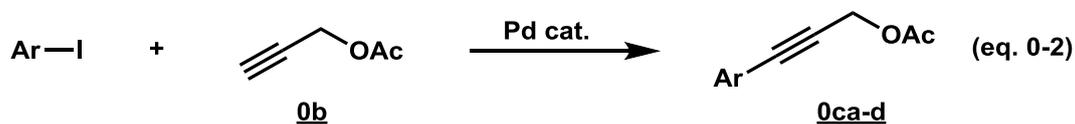
プロパルギルアルコール **0a** を(1500 mmol, 84.11 g)、K₂CO₃ (1750 mmol, 241.85 g)、DMAP (30 mmol, 3.67 g)、ジエチルエーテル 700mL を入れ、無水酢酸(1750 mmol, 178.68 g)は滴下ロートを用いて発熱状況を確認し、メカニカルスターラーを用いて攪拌しながら 30 分で加えた。無水酢酸の滴下終了後、さらに室温で 20 時間攪拌を行った。反応終了後、吸引ろ過により反応液中の固体を除去し常圧蒸留(122-124 °C)にての無色液体を **0b** 得た。

prop-2-yn-1-yl acetate 0b: 無色液体, yield: 75 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 4.59 (d, 2H, -CH₂-), 2.45 (t, 1H, ≡CH), 2.03 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 170.2 (C=O), 74.9 (HC-), 72.9 (-C≡C-), 49.5 (-CH₂-), 27.0 (-CH₃).

〈γ-アリーールプロパルギルアセテート: eq. 0-2〉^[10]



[PdCl₂(PhCN)₂] (0.2 mol%, 0.2 mmol, 76.7 mg), PPh₃ (1.5 mol%, 1.5 mmol, 0.39 g), CuI (0.5 mol%, 0.5 mmol, 95.2 mg), (*i*-Pr)₂NH (1.3 eq, 130 mmol, 13.15 g), ジオキサン 150 mL の触媒溶液中に滴下漏斗で Ar-I (1.0 eq, 100 mmol), 酢酸プロパルギル **0b** (1.2 eq, 110 mmol, 10.79 g) のジオキサン 50 mL 混合溶液を加え、窒素下室温で 4 時間攪拌した。その後、酢酸エチルで抽出し、洗浄(1N-HCl, 水, 飽和重曹水, 飽和食塩水)し MgSO₄ で乾燥した。その後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 70 g, ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1)で単離精製を行い生成物 **0ca-e** を得た。

3-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl acetate 0ca

黄色粉末, yield: 95 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$), 4.88 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.21 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 170.4 (C=O), 135.0, 133.2, 128.8, 120.7, 85.4 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 84.0 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 52.8 ($-\text{CH}_2-$), 20.9 ($-\text{CH}_3$).

3-(*p*-tolyl)prop-2-yn-1-yl acetate 0cb

黄色油状物, yield: 98 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 4.89 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.33 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.11 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 170.4 (C=O), 139.1, 131.9, 129.2, 119.2, 86.8 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 82.3 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 53.0 ($-\text{CH}_2-$), 21.6 ($-\text{CH}_3$), 20.9 (s, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$).

3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl acetate 0cc

黄色油状物, yield: 99 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$), 4.88 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.79 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$), 2.11 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 170.5 (C=O), 160.1, 133.5, 114.2, 114.0, 86.6 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 81.7 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 55.4 (s, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$), 53.1 ($-\text{CH}_2-$), 20.9 ($-\text{CH}_3$).

3-(naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl acetate 0cd

黄色油状物, yield: 82 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $-\text{Ar}$), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $-\text{Ar}$), 7.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{Ar}$), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, $-\text{Ar}$), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $-\text{Ar}$), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, $-\text{Ar}$), 5.06 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 170.5 (C=O), 133.5, 133.2, 131.1, 129.4, 128.4, 127.1, 126.6, 126.1, 125.2, 119.9, 87.9 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 84.7 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 53.1 ($-\text{CH}_2-$), 21.0 ($-\text{CH}_3$).

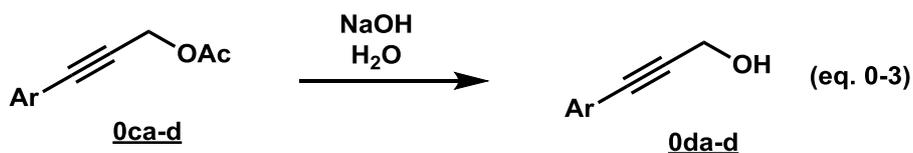
3-(4'-bromo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)prop-2-yn-1-yl acetate 0ce

茶褐色固体. yield: 88%

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm): 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$), 7.51 (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$), 4.93 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.15 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ/ppm): 170.5 (C=O), 140.4, 139.2, 132.6, 132.1, 128.7, 126.9, 122.2, 121.5, 86.3 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 84.0 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 53.0 ($-\text{CH}_2-$), 21.0 ($-\text{CH}_3$).

〈 γ -アリールプロパルギルアルコール: **0-3** 〉^[11]



氷冷下で MeOH(200 mL)に NaOH(250 mmol, 10.00 g), H₂O(20 mL)、 γ -アリールプロパルギルアセテート **0ca-d** (50 mmol)を入れ、室温で 1 時間攪拌を行った。反応終了後、反応液を NaOH と等モルの塩酸で中和した後、不純物をろ過、MeOH を留去、酢酸エチルで抽出し、洗浄(水, 飽和重曹水, 飽和食塩水)を行い、MgSO₄ で乾燥し溶媒を留去し生成物 **0da-d** を得た。

3-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-ol **0da**

白色粉末, yield: 95 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, -C₆H₄-Cl), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, -C₆H₄-Cl), 4.44 (s, 2H, -CH₂-), 1.96 (brs, 1H, -OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ : 134.7, 133.0, 128.8, 121.1, 88.3 (-C \equiv C-), 84.7 (-C \equiv C-), 51.7 (-CH₂-).

3-(*p*-tolyl)prop-2-yn-1-ol **0db**

黄色固体, yield: 99 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 4.48 (s, 2H, -CH₂-), 2.44 (brs, 1H, -OH), 2.34 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ : 138.8, 131.7, 129.2, 119.6, 86.7 (-C \equiv C-), 85.9 (-C \equiv C-), 51.8 (-CH₂-), 21.6 (-C₆H₄-CH₃).

3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol **0dc**

黄色固体, yield: 91 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 4.46 (s, 2H, -CH₂-), 3.78 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃), 2.28 (brs, 1H, -OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ : 159.8, 133.3, 114.7, 114.0, 86.0 (-C \equiv C-), 85.6 (-C \equiv C-), 55.4 (-C₆H₄-OCH₃), 51.6 (-CH₂-).

3-(naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-ol **0cd**

黄色油状物, yield: 98 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, -Ar), 7.83 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H, -Ar), 7.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -Ar), 7.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, -Ar), 7.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, -Ar), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, -Ar), 4.66 (s, 2H, -CH₂-), 2.35 (brs, 1H, -OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ : 133.4, 133.2, 130.8, 129.1, 128.4, 126.9, 126.6, 126.2, 125.3, 120.3, 92.3 (-C \equiv C-), 83.9 (-C \equiv C-), 51.9 (-CH₂-).

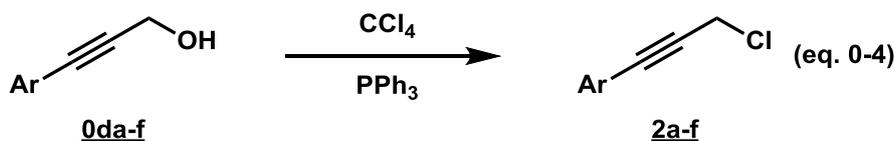
3-(4'-bromo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)prop-2-yn-1-ol 0ce

茶褐色固体, yield: 99%.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, -C₆H₄-C₆H₄-Br), 7.50 (m, 4H, -C₆H₄-C₆H₄-Br), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, -C₆H₄-C₆H₄-Br), 4.53 (s, 2H, -CH₂-), 1.86 (brs, 1H, -OH).

¹³C-NMR (δ/ppm): 140.1, 139.2, 132.4, 132.1, 128.7, 126.9, 122.1, 122.0, 88.2 (-C≡C-), 85.5 (-C≡C-), 51.8 (-CH₂-).

〈 γ -アリールプロパルギルハライド: eq. 0-3 〉^[12]



2口丸底フラスコに 0da-f を (10 mmol)、PPh₃ (13 mmol)、CCl₄ (10 mL) 加え、80 °Cで1時間加熱撹拌を行った。室温まで冷ましヘキサンを加え、更に5分間撹拌を行った。反応終了後、沈殿物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 70 g, ヘキサン = 100%)で単離精製を行い生成物 2a-f を得た。

1-chloro-4-(3-chloroprop-1-yn-1-yl)benzene 2a

黄色固体, yield: 83 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, -C₆H₄-Cl), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, -C₆H₄-Cl), 4.36 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 135.1, 133.2, 128.8, 120.6, 85.3 (-C≡C-), 84.9 (-C≡C-), 31.1 (-CH₂-).

1-(3-chloroprop-1-yn-1-yl)-4-methylbenzene 2b

黄色油状, yield: 83 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 4.38 (s, 2H, -CH₂-), 2.36 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 139.1, 131.8, 129.1, 118.9, 86.6 (-C≡C-), 83.1 (-C≡C-), 31.3 (-CH₂-), 21.5(-C₆H₄-CH₃).

1-(3-chloroprop-1-yn-1-yl)-4-methoxybenzene 2c

黄色固体, yield: 72 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 4.38 (s, 2H, -CH₂-), 3.81 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ: 160.2, 133.6, 114.2, 114.1, 86.6 (-C≡C-), 82.6 (-C≡C-), 55.4(-C₆H₄-OCH₃), 31.6 (-CH₂-).

1-(3-chloroprop-1-yn-1-yl)naphthalene **2d**

黄色油状物, yield: 73 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, -Ar), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, -Ar), 7.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, -Ar), 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, -Ar), 7.45 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, -Ar), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, -Ar), 4.55 (s, 2H, - CH_2 -),

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 133.4, 133.3, 131.1, 129.6, 128.5, 127.2, 126.7, 126.2, 125.3, 119.9, 88.8 (- $\text{C}\equiv\text{C}$ -), 84.8 (- $\text{C}\equiv\text{C}$ -), 31.6 (- CH_2 -).

4-bromo-4'-(3-chloroprop-1-yn-1-yl)-1,1'-biphenyl **2e**

黄色固体. yield: 78%. mp: 97°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, - C_6H_4 - C_6H_4 -Br), 7.52 (m, 4H, - C_6H_4 - C_6H_4 -Br), 7.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, - C_6H_4 - C_6H_4 -Br), 4.40 (s, 2H, - CH_2 -).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 140.5, 139.2, 132.5, 132.1, 128.7, 126.9, 122.2, 121.4, 86.1 (- $\text{C}\equiv\text{C}$ -), 84.8 (- $\text{C}\equiv\text{C}$ -), 31.3 (- CH_2 -).

HR-MS (EI) m/z Calcd: 303.9654 for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ Found: 303.9656;

HR-MS (EI) m/z Calcd: 307.9604 for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$ Found: 307.9630;

(3-chloroprop-1-yn-1-yl)benzene **2f**

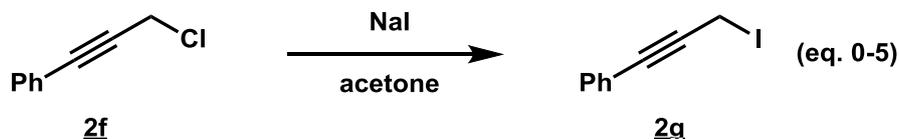
原料である γ -フェニルプロパルギルアルコール (**0cf**)は、市販品(和光)を購入し使用した。

黄色油状物, yield: 84 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.45 (m, 2H, - C_6H_5), 7.34 (m, 3H, - C_6H_5), 4.39 (s, 2H, - CH_2 -).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 131.7, 128.7, 128.2, 121.9, 86.3 (- $\text{C}\equiv\text{C}$ -), 83.7 (- $\text{C}\equiv\text{C}$ -), 31.2 (- CH_2 -).

〈(3-iodoprop-1-yn-1-yl)benzene: eq. 0-5〉^[13]



プロパルギルクロリド **2f** (50 mmol, 7.53g)、NaI(120 mmol, 8.99g)、脱水アセトンを加え 50°Cで 20 時間加熱攪拌し、その後、脱水アセトンで抽出、水→飽和食塩水で分液し Na_2SO_4 で脱水し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane : 100%)で単離精製した。

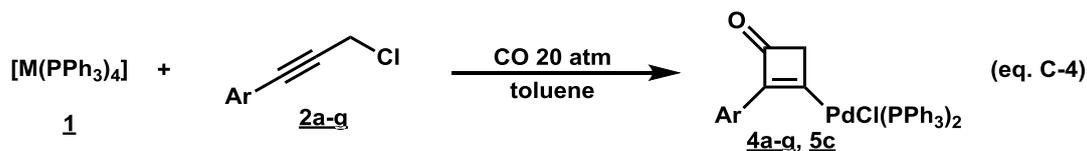
(3-iodoprop-1-yn-1-yl)benzene **2g**

黄色油状物, yield: 84 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.42 (m, 2H, - C_6H_5), 7.31 (m, 3H, - C_6H_5), 3.96 (s, 2H, - CH_2 -).

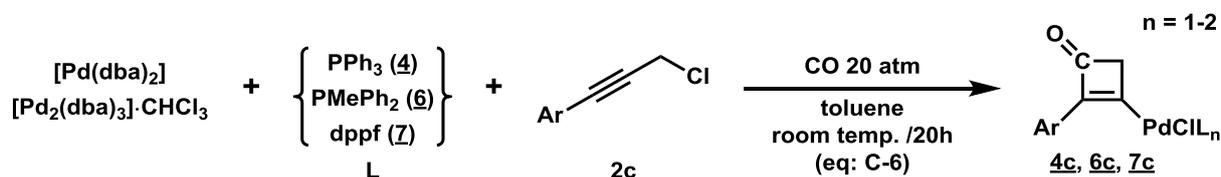
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 139.9, 128.8, 128.4, 122.7, 86.4 (- $\text{C}\equiv\text{C}$ -), 85.5 (- $\text{C}\equiv\text{C}$ -), -17.3 (- CH_2 -).

〈オキシシクロブテニル錯体の合成〉^[3,4]



ステンレス製オートクレーブ中に[M(PPh₃)₄] (M = Pd, Pt) (0.1 mmol)、プロパルギルハライド **2a-g** (0.5 mmol)、トルエン (10 mL)を仕込み、一酸化炭素 (1, 5, 20, 50 atm) 加圧下にて室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、残った一酸化炭素を焼却処理し反応液をヘキサンに加え、沈殿を回収した後にヘキサンで 3 回、ジエチルエーテル 3 回洗浄を行い真空乾燥し 2 層再結晶を行った。

また、アレニル/プロパルギル錯体 **8c/9c** の合成は、上記の反応を窒素下(1 atm)で反応を行うことで目的錯体が得られた。その後、一酸化炭素下(20 atm)で反応を行った。



ステンレス製オートクレーブ中に[Pd(dba)₂]もしくは[Pd₂(dba)₃]·CHCl₃ (1.0 mmol)、PPh₃, PMePh₂ (2.0 mmol)もしくは dppf (1.5 mmol) プロパルギルハライド **2c** (3.0 mmol)、トルエン (10 mL)を仕込み、一酸化炭素 (20 atm) 加圧下にて室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、残った一酸化炭素を焼却処理し反応液をヘキサンに加え、沈殿を回収した後にヘキサンで 3 回、ジエチルエーテル 3 回洗浄を行い真空乾燥し 2 層再結晶を行った。

[各種 NMR データ]

trans-(α -(*p*-CH₃O-C₆H₄)allenyl) / γ -(*p*-CH₃O-C₆H₄)propargyl)PdCl(PPh₃)₂ (**8c/9c**):

Yield: 46 % from [Pd(PPh₃)₄]. Yellow blocks. mp 142-145 °C (decomp.).

ヘキサン/ベンゼン系の 2 層再結晶で純粋なアレニル Pd 錯体 **8c** の単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。また、¹H-NMR 分析にて CDCl₃ 溶液中に **8c** と **9c** が 10 : 7 の割合で存在することを確認した。¹H-NMR(δ /ppm): 7.82-7.80 (m), 7.64-7.61 (m), 7.42-7.23 (m); アレニル/プロパルギル錯体の PPh₃ 由来の 30H 分のシグナル。

アレニル Pd 錯体 **8c**: δ /ppm: 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 6.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 3.67 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃), 3.52 (brs, 2H, =CH₂).

プロパルギル Pd 錯体 **9c**: δ /ppm: 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 3.79 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃), 1.54 (brs, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR: δ /ppm 199.3 (t, $J_{\text{CP}} = 4.3$ Hz), 158.2, 157.5, 134.9, 134.7 (t, $J_{\text{CP}} = 6.4$ Hz), 132.2 (t, $J_{\text{CP}} = 2.4$ Hz), 131.7, 131.1 (t, $J_{\text{CP}} = 22.7$ Hz), 130.5, 130.1, 129.9, 129.5, 128.3, 128.1, 127.7 (t, $J_{\text{CP}} = 5.0$ Hz), 118.0, 113.5, 112.2, 102.9 (t, $J_{\text{CP}} = 2.9$ Hz), 68.2, 55.2

IR (KBr, cm⁻¹): 1913 ν (C=C=C).

Anal: Calcd for C₄₆H₃₉ClOP₂Pd: C, 68.07%; H, 4.84%, found: C, 67.95%; H, 4.94%.

***trans*-(2-(*p*-Cl-C₆H₄)-3-oxocyclobut-1-enyl)PdCl(PPh₃)₂ (**4a**):**

Yield: 75 % from [Pd(PPh₃)₄]. Colorless blocks. mp 160-161 °C (decomp.).

ヘキサン/トルエン系の2層再結晶で単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。錯体と 1 : 1 の割合でトルエンが存在した。

¹H-NMR (δ/ppm): 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -C₆H₄-Cl), 7.65-7.63 (m, 12H), 7.43-7.41 (m, 6H), 7.33-7.31 (m, 12H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -C₆H₄-Cl), 2.13 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 211.2 (C=O), 183.0 (t, *J*_{CP} = 4.2 Hz, -C=C-PdCl), 153.8 (t, *J*_{CP} = 4.2 Hz, -C=C-PdCl), 134.5 (t, *J*_{CP} = 6.4 Hz), 130.8, 130.1 (t, *J*_{CP} = 24.0 Hz), 128.3, 128.2 (t, *J*_{CP} = 5.2 Hz), 127.9, 127.7 (t, *J*_{CP} = 5.0 Hz), 125.7, 53.8 (-CH₂-).

³¹P-NMR (δ/ppm): 22.2

IR (KBr, cm⁻¹): 1721 ν(C=O).

Anal: Calcd for C₄₆H₃₆Cl₂OP₂Pd: C, 65.46%; H, 4.30%, Found: C, 65.11%; H, 4.56%.

***trans*-(2-(*p*-CH₃-C₆H₄)-3-oxocyclobut-1-enyl)PdCl(PPh₃)₂ (**2b**):**

Yield: 87% from [Pd(PPh₃)₄]. Colorless blocks. mp 157-159 °C (decomp.).

ヘキサン/*p*-キシレン系の2層再結晶で単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。錯体と 1 : 1 の割合で *p*-キシレンが存在した。NMR 分析および燃焼法元素分析には、ヘキサン/ベンゼン系で得られた錯体を用い分析を行った。その際、錯体と 1 : 1 の割合でベンゼンが存在した。

¹H-NMR (δ/ppm): 7.82(d, *J* = 6.7 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.69-7.61 (m, 12H), 7.45-7.39 (m, 6H), 7.37 (m, 6H, benzene), 7.35-7.29 (m, 12H), 6.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 2.28 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃), 2.07 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 209.6 (t, *J*_{CP} = 9.2 Hz, C=O), 183.0 (t, *J*_{CP} = 4.4 Hz, C=C-PdCl), 153.7 (t, *J*_{CP} = 4.3 Hz, -C=C-PdCl), 136.9, 134.5 (t, *J*_{CP} = 6.4 Hz), 130.7, 130.1 (t, *J*_{CP} = 24.0 Hz), 129.5, 128.6, 128.2 (benzene), 128.1 (t, *J*_{CP} = 5.2 Hz), 125.7, 53.6 (-CH₂-), 21.3 (-C₆H₄-CH₃).

³¹P-NMR (δ/ppm): 23.5

IR (KBr, cm⁻¹): 1717 ν(C=O).

Anal. Calcd for C₄₇H₃₉ClO₂P₂Pd and C₆H₆: C, 70.59%; H, 5.03%, found: C, 70.48%; H, 5.34%.

***trans*-(2-(*p*-CH₃O-C₆H₄)-3-oxocyclobut-1-enyl)PdCl(PPh₃)₂ (**4c**):**

Yield: 88 % from [Pd(PPh₃)₄]. Yellow blocks. mp 150-152 °C (decomp.).

ヘキサン/トルエン系の2層再結晶で単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。

¹H-NMR(δ/ppm): 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 7.66-7.63 (m, 12H), 7.42-7.39 (m, 6H), 7.32-7.30 (m, 12H), 6.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 3.75 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃), 2.08 (s, 2H, -CH₂-).

$^{13}\text{C-NMR}(\delta/\text{ppm})$: 207.6 (t, $J_{\text{CP}} = 9.4$ Hz, $\text{C}=\text{O}$), 182.9 (t, $J_{\text{CP}} = 4.4$ Hz, $-\text{C}=\text{C}-\text{PdCl}$), 158.7, 153.3 (t, $J_{\text{CP}} = 4.4$ Hz, $-\text{C}=\text{C}-\text{PdCl}$), 135.0 (t, $J_{\text{CP}} = 6.2$ Hz), 134.5 (t, $J_{\text{CP}} = 6.4$ Hz), 130.8, 130.1 (t, $J_{\text{CP}} = 24.0$ Hz), 128.1 (t, $J_{\text{CP}} = 5.2$ Hz), 125.4, 113.3, 55.1 ($-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$), 53.6 (t, $J_{\text{CP}} = 2.7$ Hz, $-\text{CH}_2-$).

$^{31}\text{P-NMR}(\delta/\text{ppm})$: 23.5

IR (KBr, cm^{-1}): 1717 $\nu(\text{C}=\text{O})$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{39}\text{ClO}_2\text{P}_2\text{Pd}$: C, 67.23%; H, 4.68%. Found: C, 66.92%; H, 4.94%.

***trans*-(2-(naphthalen-1-yl)-3-oxocyclobut-1-en-1-yl)PdCl(PPh₃)₂ (**4d**):**

ヘキサン/THF 系の 2 層再結晶で単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。錯体と 1 : 1 の割合で THF が存在した。NMR 分析および燃焼法元素分析には、ヘキサン/ベンゼン系で得られた錯体を用い分析を行った。

$^1\text{H-NMR}(\delta/\text{ppm})$: 7.89 (m), 7.67-7.62 (m), 7.46-7.36 (m), 3.20-7.26 (m): PPh₃ 由来の 30H 分のシグナル。8.61 (m, α -naphyl), 8.56 (m, α -naphyl), 7.76 (m, α -naphyl), 7.72 (m, α -naphyl), 2.26 (s, $-\text{CH}_2-$), 1.77 (brs, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C-NMR}(\delta/\text{ppm})$: 214.4 (t, $J_{\text{CP}} = 8.4$ Hz, $\text{C}=\text{O}$), 182.7 (t, $J_{\text{CP}} = 4.3$ Hz, $-\text{C}=\text{C}-\text{PdCl}$), 155.1 (t, $J_{\text{CP}} = 4.6$ Hz, $-\text{C}=\text{C}-\text{PdCl}$), 135.1, 134.5 (t, $J_{\text{CP}} = 6.4$ Hz), 133.8, 133.3, 130.9, 130.4, 130.3, 130.2, 130.0, 128.4, 128.37 (t, $J_{\text{CP}} = 4.6$ Hz), 128.3, 128.0, 127.9, 127.6, 126.1, 125.7, 125.6, 125.4, 125.3, 124.9, 53.0 (s, $-\text{CH}_2-$).

$^{31}\text{P-NMR}(\delta/\text{ppm})$, (強度比): 27.7 (13.8), 23.5 (100).

IR (KBr, cm^{-1}): 1723 $\nu(\text{C}=\text{O})$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{39}\text{ClO}_2\text{P}_2\text{Pd}$: C, 69.86%; H, 4.57%. Found: C, 70.09%; H, 4.28%.

***trans*-(2-(4'-bromo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxocyclobut-1-en-1-yl)PdCl(PPh₃)₂ (**2e**):**

ヘキサン/トルエン系の 2 層再結晶で単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。錯体と 1 : 1 の割合でトルエンが存在した。NMR 分析では、ヘキサン/ベンゼン系で得られた錯体を用い、燃焼法元素分析には、ヘキサン/トルエン系で得られた錯体を用い分析を行った。

Yield: 57% from $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. Yellow Solid. mp: 165-167 $^\circ\text{C}$ (decomp.)

$^1\text{H-NMR}(\delta/\text{ppm})$: 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$), 7.78-7.65 (m, 12H, $-\text{Ar}$), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$), 7.53-7.42 (m, 8H, $-\text{Ar}$), 7.41-7.28 (m, 20H, $-\text{Ar}$), 2.16 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C-NMR}(\delta/\text{ppm})$: 212.4 (t, $J_{\text{CP}} = 9.7$ Hz, $\text{C}=\text{O}$), 183.2 (t, $J_{\text{CP}} = 4.2$ Hz, $-\text{C}=\text{C}-\text{PdCl}$), 153.3 (t, $J_{\text{CP}} = 4.2$ Hz, $-\text{C}=\text{C}-\text{PdCl}$), 139.8, 138.5, 134.6 (t, $J_{\text{CP}} = 6.4$ Hz), 131.9, 131.6, 131.0, 130.1 (t, $J_{\text{CP}} = 24.0$ Hz), 128.5, 128.4 (benzene), 128.3 (t, $J_{\text{CP}} = 5.3$ Hz), 126.5, 126.3, 121.5, 54.1 (t, $J_{\text{CP}} = 2.5$ Hz, $-\text{CH}_2-$).

$^{31}\text{P-NMR}(\delta/\text{ppm})$: 23.4

Anal. Calcd $\text{C}_{52}\text{H}_{40}\text{BrClO}_2\text{P}_2\text{Pd}$ and toluene (C_7H_8): C, 67.06%; H, 4.58% for Found: C, 66.80%; H, 4.20%

***trans*-(3-oxo-2-phenylcyclobut-1-en-1-yl)PdCl(PPh₃)₂ (4f):**

ヘキサン/トルエン系の2層再結晶で単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。

Yield: 88% from [Pd(PPh₃)₄]. Yellow Solid. mp: 171-173°C (decomp.)

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃): 7.81 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 12H), 7.34-7.27 (m, 6H), 7.24-7.18 (m, 12H), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.01 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃) δ 211.2 (t, *J*_{CP} = 9.5 Hz, C=O), 183.1 (t, *J*_{CP} = 4.2 Hz, -C=C-PdCl), 153.8 (t, *J*_{CP} = 4.0 Hz, -C=C-PdCl), 134.8 (t, *J*_{CP} = 6.4 Hz), 134.5 (t, *J*_{CP} = 6.4 Hz), 132.2, 130.8, 130.1 (t, *J*_{CP} = 24.0 Hz), 129.9, 128.29, 128.19 (t, *J*_{CP} = 5.1 Hz), 127.9, 127.8 (t, *J*_{CP} = 5.1 Hz), 127.2, 125.7, 53.8 (-CH₂-).

³¹P-NMR (δ/ppm, CDCl₃): 23.5

IR (KBr, cm⁻¹): 1716 ν(C=O).

Anal. Calcd. for C₄₆H₃₇ClOP₂Pd: C, 68.24%; H, 4.61%. Found. C, 67.98%; H, 4.53%

***trans*-(3-oxo-2-phenylcyclobut-1-en-1-yl)PdI(PPh₃)₂ (4g):**

ヘキサン/トルエン系の2層再結晶で単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。

Yield: 57% from [Pd(PPh₃)₄]. Yellow Solid. mp: 160-162°C (decomp.)

¹H-NMR (δ/ppm): 7.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, -C₆H₅), 7.66-7.62 (m, 12H), 7.43-7.39 (m, 6H), 7.33-7.30 (m, 12H), 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -C₆H₅), 2.11 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 183.0 (t, *J*_{CP} = 4.5 Hz, -C=C-PdI), 153.9 (t, *J*_{CP} = 4.3 Hz, -C=C-PdI), 135.3 (t, *J*_{CP} = 5.9 Hz), 134.9 (t, *J*_{CP} = 7.6 Hz), 132.4, 131.3 (t, *J*_{CP} = 24.3 Hz), 130.9, 128.2 (t, *J*_{CP} = 5.5 Hz), 127.8 (t, *J*_{CP} = 5.4 Hz), 127.5, 126.0, 53.5 (t, *J*_{CP} = 2.3 Hz, -CH₂-). (Possibly due to low S/N ratio, the carbonyl carbon is missing).

³¹P-NMR (δ/ppm):

IR (KBr, cm⁻¹): ν(C=O).

Anal. Calcd for C₄₆H₃₇IOP₂Pd: C, 61.32%; H, 4.14%. Found: C, 60.96 %; H, 4.03%.

***trans*-(2-(*p*-CH₃O-C₆H₄)-3-oxocyclobut-1-enyl)PtCl(PPh₃)₂ (5c):**

Yield: 31 % from [Pt(PPh₃)₄]. Yellow blocks. mp 224-228 °C (decomp.).

ヘキサン/トルエン系の2層再結晶で単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。

¹H-NMR(δ/ppm): 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 7.67-7.63 (m, 12H), 7.43-7.40 (m, 6H), 7.34-7.31 (m, 12H), 6.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 3.75 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃), 1.89 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 186.9 (-C=C-PtCl), 158.3 (-C=C-PtCl), 134.6 (t, *J*_{CP} = 6.2 Hz), 130.9, 129.3 (t, *J*_{CP} = 28.9 Hz), 128.1, 127.0, 126.0, 125.3, 113.1, 55.1, 54.6 (-CH₂-). (Possibly due to low S/N ratio, the carbonyl carbon is missing).

³¹P-NMR(δ/ppm): 21.9.

IR (KBr, cm⁻¹) 1717 ν(C=O).

Anal: Calcd for C₄₇H₃₉ClO₂P₂Pt: C, 60.81%; H, 4.23%. Found: C, 61.03%; H, 4.55%.

***trans*-(2-(*p*-methoxyphenyl)-3-oxocyclobut-1-en-1-yl)PdCl(PMePh₂)₂ (**6c**):**

Yield: 46% from [Pd(dba)₂]. yellow solid. mp; 142-144°C (Decomp.)

ヘキサン/トルエン系の2層再結晶で単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃): 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 7.68-7.61 (dd, *J*_{PH} = 6.1 Hz, 12.7 Hz, 4H), 7.48-7.33 (m, 10H), 7.29 (t, *J*_{PH} = 7.4 Hz, 2H), 7.21-7.15 (t, *J*_{PH} = 7.6 Hz, 4H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 3.81 (s, 3H, C₆H₄-OCH₃), 2.48 (s, 2H, -CH₂-), 2.08 (t, *J*_{PH} = 1.7 Hz, 6H, P-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃) δ 204.1 (t, *J*_{CP} = 10.0 Hz, C=O), 183.3 (t, *J*_{CP} = 3.8 Hz, C=C-PdCl), 159.0, 153.7 (t, *J*_{CP} = 4.4 Hz, C=C-PdCl), 133.3 (t, *J*_{CP} = 6.6 Hz), 132.3 (t, *J*_{CP} = 6.4 Hz), 131.9 (t, *J*_{CP} = 24.2 Hz), 131.0, 130.6, 128.6, 128.3, 126.8, 125.3, 113.5, 55.4 (s, C₆H₄-OCH₃), 54.8 (s, -CH₂-), 13.4 (t, *J*_{CP} = 15.2 Hz, P-CH₃).

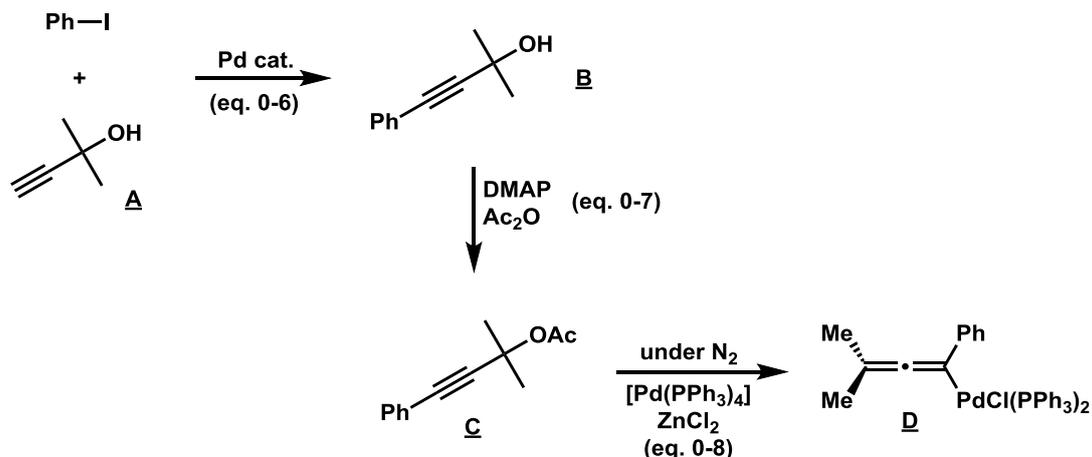
³¹P-NMR (δ/ppm, CDCl₃): 8.56

IR (KBr, cm⁻¹): 1712 ν(C=O).

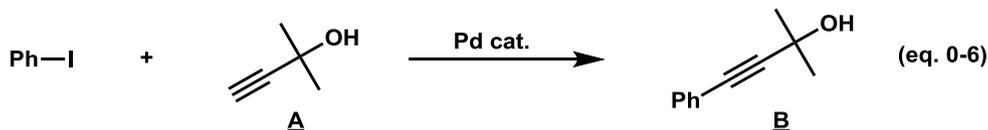
Anal: Calcd for C₃₇H₃₅ClO₂P₂Pd C, 62.11%; H, 4.93%; Found. C, 61.99%; H, 5.09%

***cis*-(2-(*p*-methoxyphenyl)-3-oxocyclobut-1-en-1-yl)PdCl(dppf) (**7c**): Only X-ray structure.**

〈 アレニル Pd(II)錯体の合成経路 〉



〈 2-methyl-4-phenylbut-3-yn-2-ol B の合成 〉^[10]



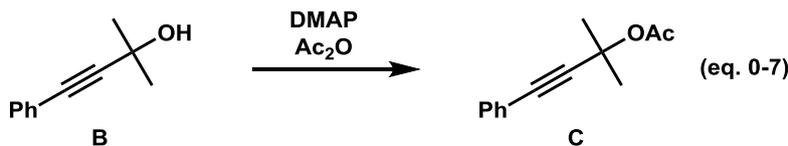
[PdCl₂(PhCN)₂] (5.0 mol%, 5.0 mmol, 1.25 g), PPh₃ (10 mol%, 10 mmol, 1.25 g), CuI (5.0 mol%, 5.0 mmol, 0.95 g), (*i*-Pr)₂NH (1.2 eq, 120 mmol, 12.14 g), ジオキサン 200 mL の触媒溶液中に滴下漏斗で Ph-I (100 mmol, 20.40), プロパルギル A (110 mmol, 9.25 g) のジオキサン 100 mL 混合溶液を加え、窒素下室温で 1.5 時間攪拌した。その後、酢酸エチルで抽出し、洗浄(1N-HCl, 水, 飽和重曹水, 飽和食塩水)し MgSO₄ で乾燥した。その後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 70 g へキサン : 酢酸エチル : Et₂O = 18 : 1 : 1) で単離精製し無色油状物を得た。

2-methyl-4-phenylbut-3-yn-2-ol B:

無色油状物, yield: 97 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.41 (m, 2H, -C₆H₅), 7.29 (m, 3H, -C₆H₅), 2.35 (brs, 1H, -OH), 1.62 (s, 6H, -CH₃).

〈 2-methyl-4-phenylbut-3-yn-2-yl acetate C の合成 〉^[9]



プロパルギルアルコール B (30.0 mmol, 5.00 g), DMAP (20 mol%, 6.0mmol, 0.60 g), 無水酢酸(50 mmol, 5.10 g), トリエチルアミン(50 mmol, 5.06 g), 酢酸エチル(100 mL) を仕込み室温で 20 時間攪拌した。その後、洗浄(1N-HCl, 水, 飽和重曹水, 飽和食塩水)し MgSO₄ で乾燥した。その後、カラ

ムクロマトグラフィー (シリカゲル: 70 g ヘキサン: 酢酸エチル = 19 : 1) で単離精製し黄色油状物を得た。

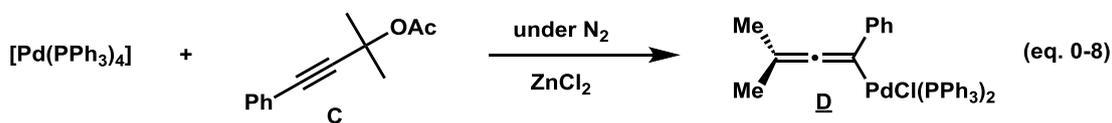
2-methyl-4-phenylbut-3-yn-2-yl acetate C:

黄色油状物, yield: 92 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.42 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.26 (m, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 2.02 (s, 3H, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$), 1.74 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 169.3 ($\text{C}=\text{O}$), 131.9, 128.4, 128.3, 122.8, 90.4 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 84.1 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 72.5, 29.1 ($-\text{CH}_3$), 22.0 ($-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$).

〈 *trans*-(3-methyl-1-phenylbuta-1,2-dien-1-yl)PdCl(PPh₃)₂ D の合成 〉^[14]



シュレンク中に[Pd(PPh₃)₄] (2.0 mmol, 2.31 g), プロパルギルアセテート C (3.0 mmol, 0.64 g), 塩化亜鉛 (5.0 mmol, 0.68 g) THF (30 mL) を仕込み窒素下室温で 3 時間攪拌した。その後、水で沈殿し沈殿物をガラスフィルターで回収しヘキサン、エーテルで洗浄し生成物を得た。

***trans*-(3-methyl-1-phenylbuta-1,2-dien-1-yl)PdCl(PPh₃)₂ D:**

黄色固体 ; yield 97 %, mp; 118-121 °C (decmp.).

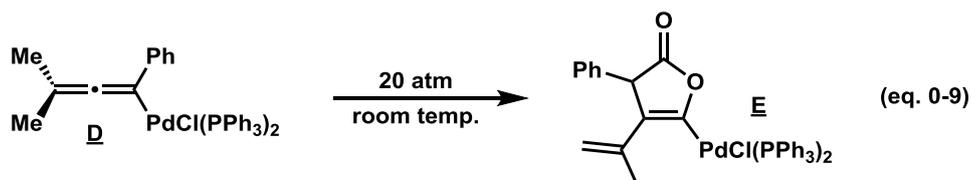
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.54-7.51 (m, 11H), 7.24-7.21 (m, 9H), 7.15-7.12 (m, 12H), 6.70 (m, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 0.87-0.85 (t, $J_{\text{PH}} = 1.9$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ : 195.5($=\text{C}=\text{C}$), 141.2, 135.1, 132.3, 132.1, 131.9, 131.8, 129.9, 129.6, 128.6, 127.9, 126.9, 125.0, 100.1, 93.3, 19.6 ($-\text{CH}_3$)

$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 202 MHz) δ : 23.0

IR (KBr, cm^{-1}) 1893 $\nu(\text{C}=\text{C}=\text{C})$.

〈 *trans*-(5-oxo-4-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-4,5-dihydrofuran-2-yl)PdCl(PPh₃)₂ E の合成 〉^[2]



ステンレス製のオートクレーブ中に、アレニル Pd(II) 錯体 D (0.1 mmol, 0.16 g), PPh₃ (0.5 mmol, 0.13 g), THF (5.0 mL) 一酸化炭素 (20 atm) 加圧下にて室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、残った一

酸化炭素を焼却処理し反応液をヘキサンに加え、沈殿を回収した後にヘキサンで3回、ジエチルエーテル3回洗浄を行い真空乾燥し生成物を得た。

ヘキサン/トルエン系の2層再結晶で単結晶を生成し単結晶 X 線結晶構造解析した。

***trans*- (5-oxo-4-phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-4,5-dihydrofuran-2-yl)PdCl(PPh₃)₂ **E**:**

yield: 64 % from Pd **D**.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.73 (m, 12H), 7.47 (m, 3H), 7.40 (m, 9H), 7.32 (m, 6H), 7.07 (m, 3H), 6.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -C₆H₅), 4.55 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.18 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 126 MHz) δ 177.9, 166.6, 137.5, 135.7, 134.8, 131.3, 131.2, 131.1, 130.9, 130.8, 130.7, 130.6, 128.4, 128.2, 126.9, 126.7, 110.2, 50.5, 23.1

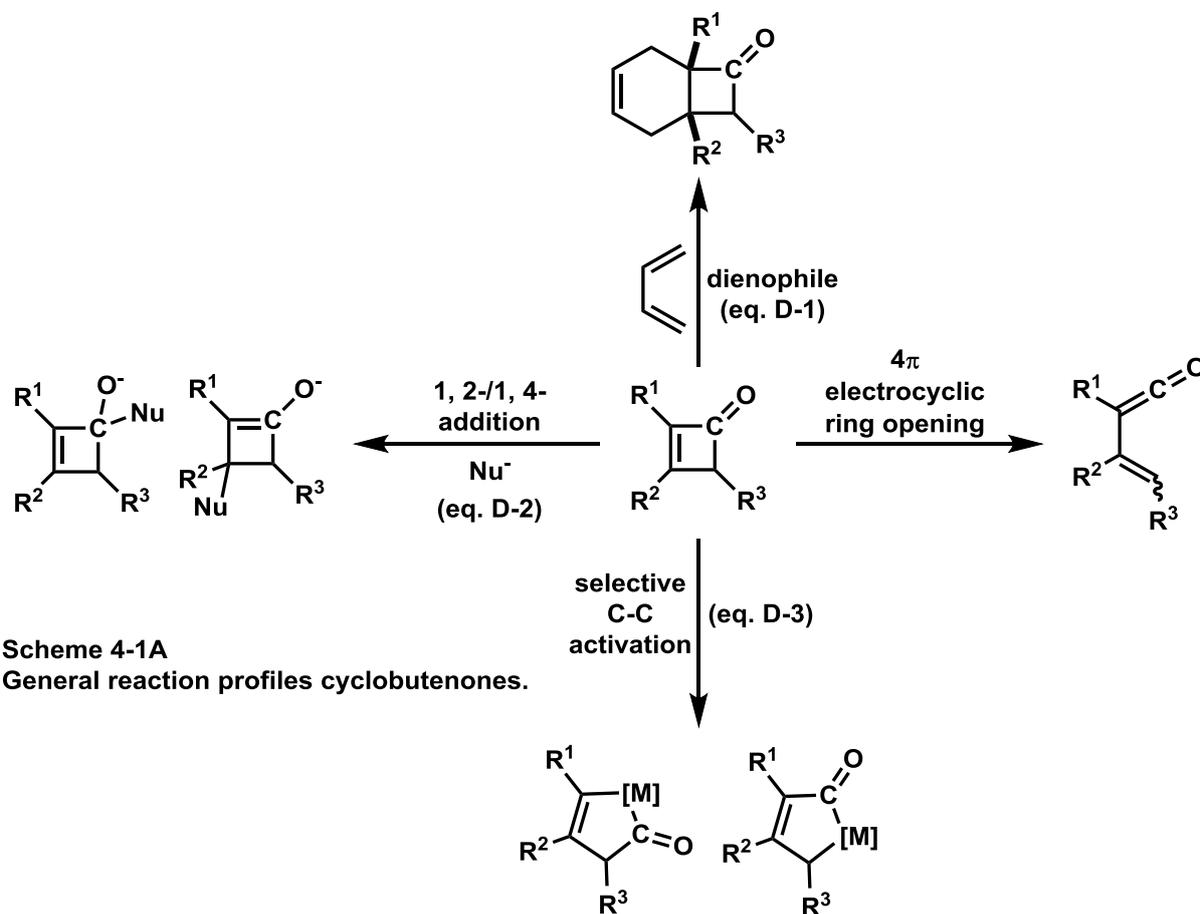
³¹P-NMR (CDCl₃, 202 MHz) δ 24.7 (d, *J*_{PP} = 444 Hz), 22.0 (d, *J*_{PP} = 444 Hz)

IR (KBr, cm⁻¹) 1781 (vs)ν(O-C=O), 1617 ν(C=C).

mp; 182-185 °C (decmp.)

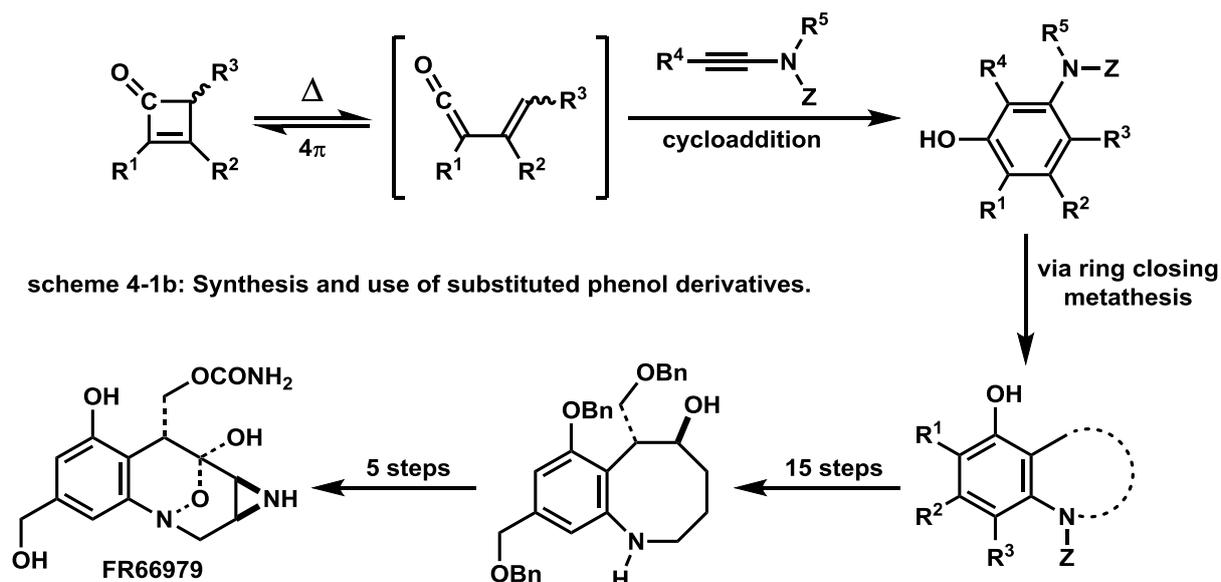
第4章 【 オキシシクロブテニル Pd(II)錯体の反応性に関する研究 】

4-1. 緒言

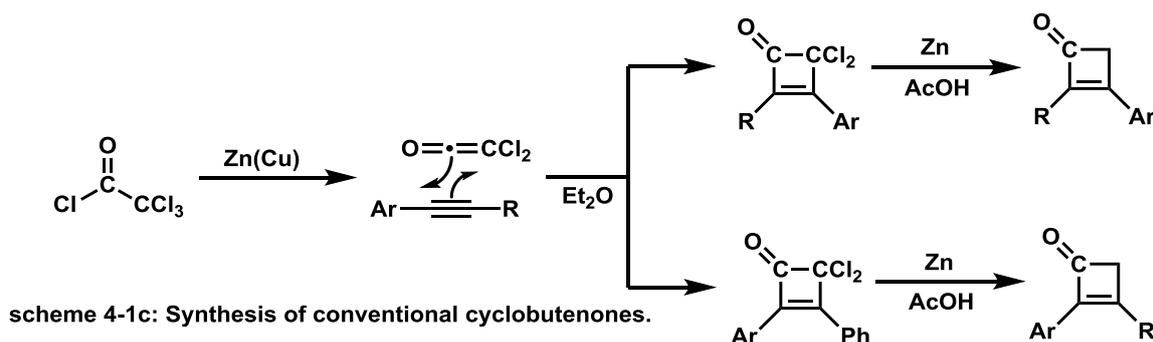


シクロブテノン化合物は、その独特な歪んだ構造を有していることから多種多様な反応性を示すことが知られており、近年合成化学界において注目の分子であり総説で取り上げられるほどになっている^[1]。Scheme 4-1A. に反応例を示す。まず Diels–Alder 反応の様なジエン類との共役付加(eq. D-1)、あるいは各種求核試薬による 1, 2-付加、1, 4-付加反応が進行する(eq. D-2)。さらには C–C 結合間へのニッケル、ルテニウム、コバルトなどの金属錯体の挿入反応等(eq. D-3)も報告されており、その研究は多岐にわたりその重要性が高まりつつある。

その中でも近年の研究においては、六員環合成の極めて重要な前駆体として用いられるようになり、その合成化学的価値は目覚ましい発展を遂げている (scheme 4-1b)^[2]。

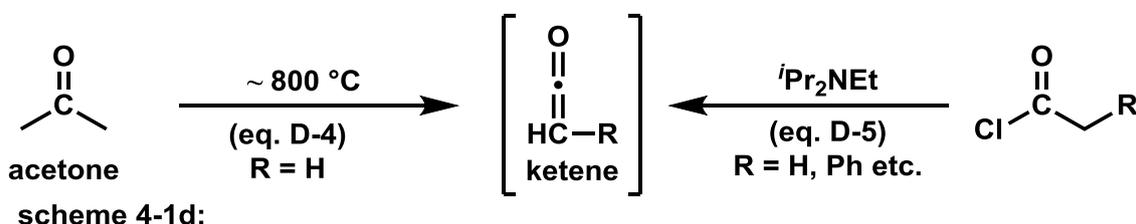


scheme 4-1b. に置換フェノール誘導体の合成およびその利用について示す。一般にシクロブテノン化合物は、熱的に開環することでビニルケテン型となることが知られている。このビニルケテン類は、各種アミノアルキンなどと付加環化反応が進行することで、置換フェノール誘導体等を合成する反応として近年盛んに研究が行われている。上記の付加環化反応は、Danheiser 反応として知られており各種天然物の合成や、FR66979 などの抗がん剤合成の一手法として徳山氏らにより提案されている^[3]。そのため近年、様々な置換基の導入が可能な四員環合成手法の開発が求められている。



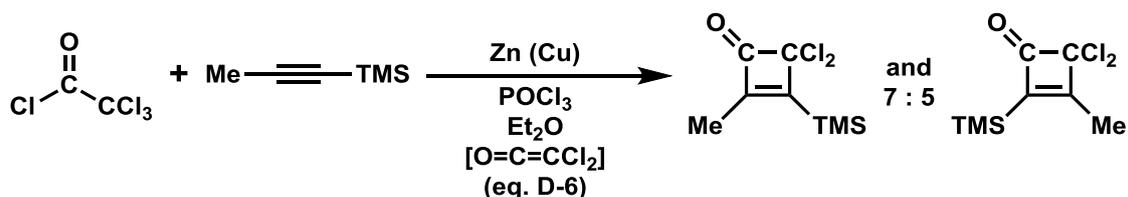
scheme 4-1c. に一般的な、シクロブテノン類の合成法を示す^[4]。まず、トリクロロアセチルクロリドと亜鉛-銅との反応により系中にジクロロケテンが発生する。これが各種アセチレン化合物に付加環化することで、シクロブテノン骨格が形成し、最終的に塩素を亜鉛で還元することで各種のシクロブテノン類を合成している。現在、

様々なシクロブテノン類の合成法が多数報告されているが、おおむね反応系中にケテンを発生させた後に、アセチレン類と付加環化反応が進行することでシクロブテノン類を合成している。



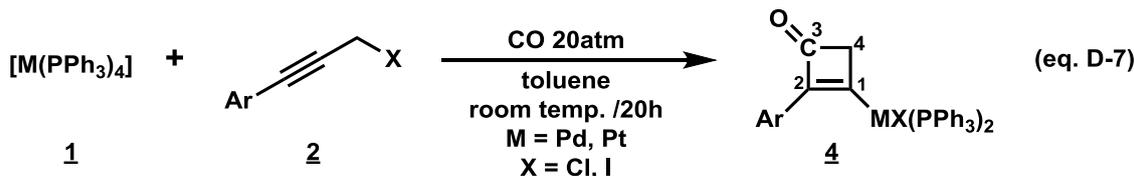
ケテンの発生方法は上記以外にも、800°C下におけるアセトンの熱分解(eq. D-4)^[5]や置換アセチルクロリド類+*iPr*₂NEt (Hünig's 塩基) (eq. D-5)^[6]などのアミン類との反応により生成することが知られている(scheme 4-1d)。しかしアセトンの熱分解による発生方法では、空気中の酸素の流入により爆発や火災の危険がある、また塩化アセチル + *iPr*₂NEt (Hünig's 塩基)との反応では、用いる塩化アセチルや Hünig's 塩基と反応してしまう基質は使用できないという欠点が存在し、その合成化学的利用には一定の制限がある。しかし、これらの課題は今後の研究開発により十分に改良の余地が残されていると筆者は考える。

すなわちこれらの手法における最大の欠点は、反応初期の段階においてケテンの付加方向を制御出来ないことから異性体が生じ目的物が混合物となることである。

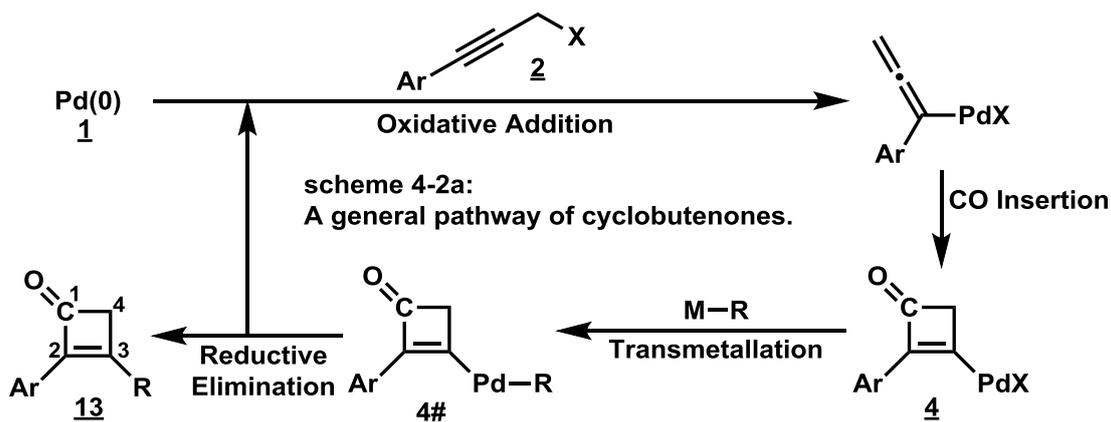


これらの知見は Hassner 氏らにより報告されており、上記の反応系における欠点が明るみになったと言えよう(eq. D-6)^[7]。そのため、シクロブテノン合成において置換基の位置を明確に限定し導入することが可能な合成手法が求められており、これが可能となれば新たな有機合成の分野を切り開くこととなるであろう。

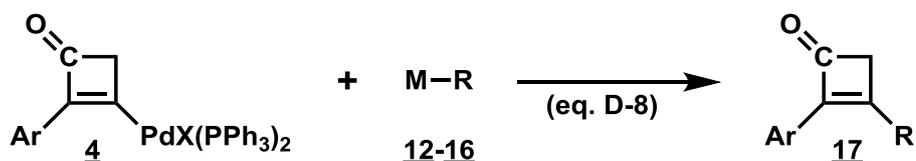
4-2. 目的



第3章で述べた様に、本研究ではパラジウムないし白金錯体におけるプロパルギルハライド類の一酸化炭素存在下での反応を試みたところ新規なシクロブテノン配位子を有する各種金属錯体 **4** が生成すること明らかにした(eq. D-7)。またその際、シクロブテニル錯体 **4** においてシクロブテノン上の置換基の位置は、必ずプロパルギル基に置換した芳香族置換基は2位に、一酸化炭素由来であるカルボニル基が必ず3位に、置換することが前項に示した、単結晶 X 線結晶構造解析により明らかになっている。



一方で本錯体 **4** は、アルキルパラジウムハライド種 (R-Pd-X) であることから、クロスカップリング反応の素反応における酸化的付加ならびに一酸化炭素挿入が進行した、中間錯体であることが提案できる(scheme 4-2a)。このことから、その後の有機金属試薬とのトランスメタル化反応ならびに還元的脱離が進行することでシクロブテノン骨格を有機物として取り出すことが可能である、新規な四員環合成手法への展開が期待できる。また、トランスメタル化ならびに還元的脱離により生成したシクロブテノン化合物は、1位にカルボニル基、2位にプロパルギル基由来の置換基、3位に有機金属試薬由来の置換基が導入可能であることが示唆される。

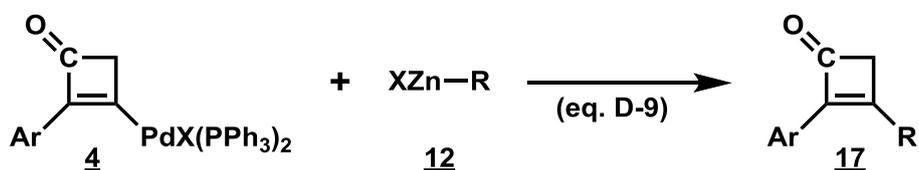


Stoichiometric reaction between Pd complexes and Organometallics reagents.

すなわちシクロブテニル錯体 **4** の存在は、これまで制御が困難であった置換基の位置選択を明確に導入仕分けることが可能な、新規な四員環合成手法の開発に繋がるものと考えた。そこで本実験ではまず、化学量論量のシクロブテニル錯体と各種有機金属試薬(有機亜鉛試薬、有機ホウ素試薬、銅アセチリド、Grignard 試薬、有機リチウム試薬)との反応を試みた(eq. D-8)。

4-3. Negishi 型反応—結果・考察

まず各種有機亜鉛試薬を用いた、Negishi 型のトランスメタル化反応についての検証を行った(eq. D-9, Table 2-A)。



実験方法としては、窒素下のシュレンク中に、先の実験で得られた各種シクロブテニル錯体 **4** とフェニル亜鉛ブロミドもしくはジエチル亜鉛をテトラヒドロフラン (THF)中、室温で3時間攪拌を行った。

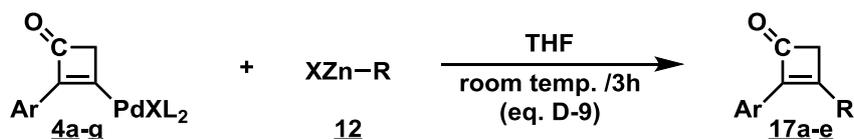


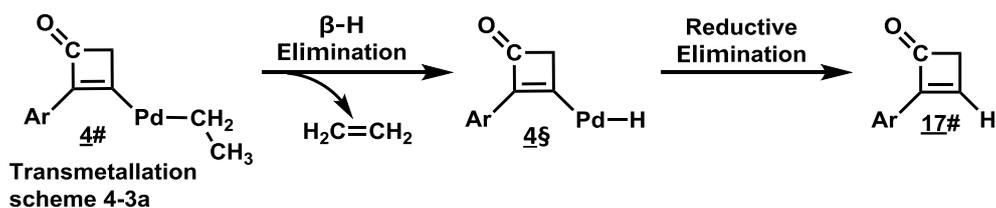
Table 2-A. Coupling between complexe **4** and **12**.

| Run | Ar | XZn-R | Compds. | Yield / %* |
|-----|---|-------------------|------------|------------|
| 1 | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ - (4a) | BrZn-Ph | 17a | 31 |
| 2 | <i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ - (4c) | BrZn-Ph | 17c | 33 |
| 3 | C ₆ H ₅ - (4f) | BrZn-Ph | 17f | 19 |
| 4 | C ₆ H ₅ - (4g) | BrZn-Ph | 17f | 32 |
| 5 | 4f | ZnEt ₂ | 17d | 74 |
| 6 | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ - (4b) | ZnEt ₂ | 17b | 40 |

*Isolated yield of **17** based on **4**. Not optimized. L = PPh₃. **4a-f**: X = Cl. **4g**: X = I.

上記の反応において Run 3, 4 の系で得られた、2,3-ジフェニルシクロブテノン **17f** については、Sugimoto 氏らにより文献既知^[4]の化合物であることから、各種 NMR 分析の結果の比較を行った。まず ¹H-NMR 分析においてシクロブテノン骨格のメチレン水素のシグナルは δ 3.64 ppm であり、文献報告値 (δ 3.66 ppm) とほぼ一致する。また ¹³C-NMR 分析において、δ 49.6 ppm であり文献値の δ 49.5 ppm とどちらもほぼ一致することから、目的生成物が得られていることが明らかとなった。これは当初想定していた、トランスメル化ならびに還元的脱離反応が進行したものと考えられる。収率はおおむね 19~74% で得られた。

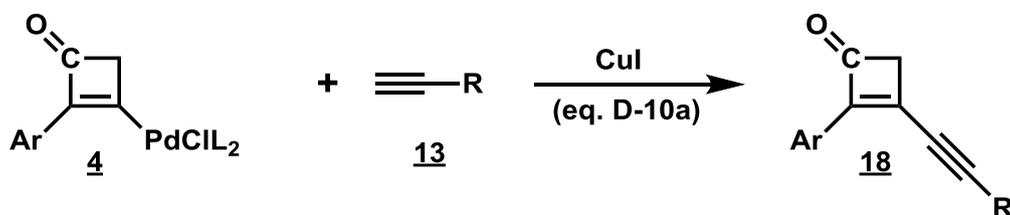
次に、各種置換基の検討を行った。シクロブテニル錯体をアリール基とし、有機亜鉛試薬を Run 1-4 ではフェニル亜鉛ブロミド、Run 5-6 ではジエチル亜鉛を用いて検証を行った。その結果、目的生成物である **17a-d**, **17f** が生成していることが明らかとなった (Table 2-A)。



ジエチル亜鉛を用いた系においては、トランスメタル化した **4#** にエチル基が置換することでパラジウム錯体から見て β 位に、メチル水素が存在することから、 β 水素脱離が進行することでパラジウムヒドリド(R-Pd-H) 錯体(**4\$**) が生成し、還元的脱離により生成したシクロブテノンの 3 位が無置換の生成物 **17#** であることが予測された(scheme 4-3a)。しかしそれらは進行せず、典型的なトランスメタル化ならびに還元的脱離が進行することが各種 NMR 分析の結果、明らかとなった。また Run 3 と Run 4 の系において、シクロブテノン錯体のハロゲン部位を塩素からヨウ素に変更することで、収率の向上が確認できた。これはパラジウム上のハロゲンにおいては、塩素よりもヨウ素の方がトランスメタル化反応は進行しやすいものとする。

4-4. Sonogashira 型反応—結果・考察

次にヨウ化銅存在下において末端アルキンを用いた、Sonogashira 型のトランスメタル化反応についての検証を行った(eq. D-10a, Table 2-B1)。Sonogashira 反応は、分子内に直接的に 3 重結合を導入する有用なカップリング反応であり、その応用例も幅広く報告されており、各種クロスカップリング反応の中でも直接有機金属を用いることなくアルキンを導入する有用なカップリング反応である。



実験方法としては、窒素下のシュレンク中に、先の実験で得られた各種シクロブテニル錯体 **4** と各種末端アルキン **14**、ヨウ化銅、トリエチルアミンを 1,4-ジオキサン中、室温で 20 時間撹拌を行った。

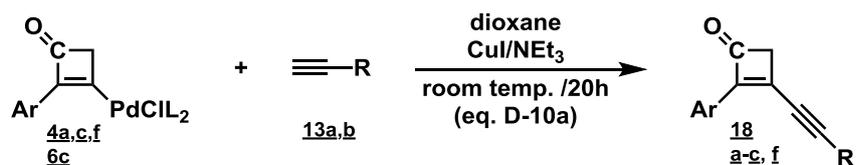
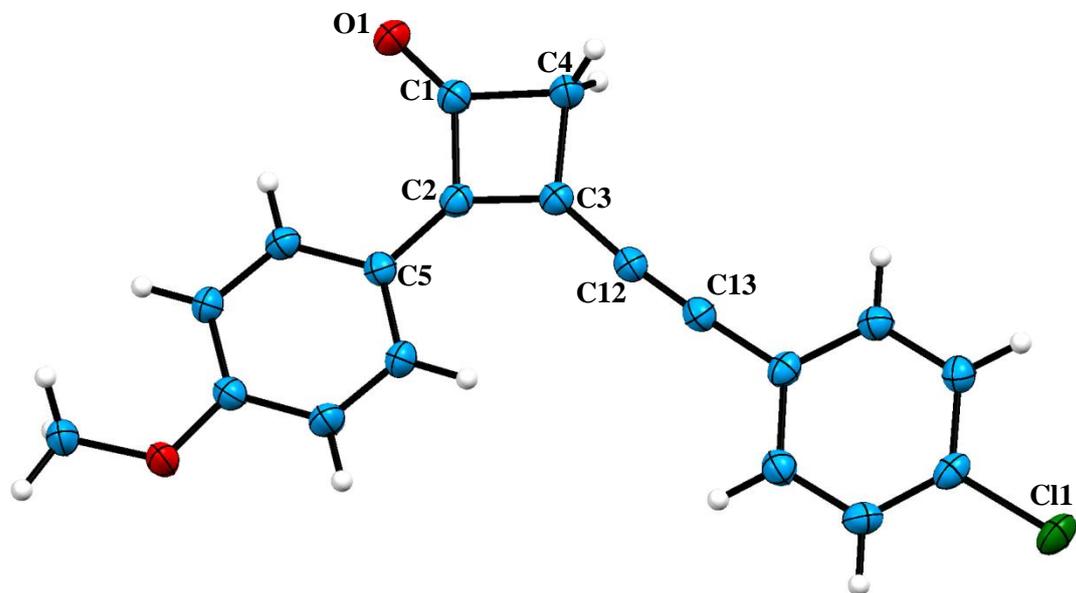


Table 2-B1. Coupling between complex **4** and **18**.

| Run | Ar | R | Compds. | Yield / %* |
|-----|---|---|------------|------------|
| 1 | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ - (4a) | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ - (13a) | 18a | 46 |
| 2 | <i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ - (4c) | 13a | 18b | 29 |
| 3 | 4c | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ - (13b) | 18c | 49 |
| 4 | C ₆ H ₅ - (4f) | 13b | 18f | 50 |
| 5 | <i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ - (6c) | 13b | 18c | 64 |

*Isolated yield of **18** based on **4**. Not optimized. **4a,c,f**: L = PPh₃, **6c**: L = PMePh₂.

各種 NMR 分析の結果、¹H-NMR 分析においてシクロブテノン骨格のメチレン水素のシグナルは、おおむね δ 3.55 ppm であり、¹³C-NMR 分析では δ 52.5 ppm であった。またカルボニル炭素は、δ 189.5 ppm に観測された。詳細な構造解析を行うため Run 2 の系について *n*-オクタン/ジクロロメタン中で再結晶を行い、得られた針状結晶について単結晶 X 線結晶構造解析を行った(Figure 4-A, Run 2: **18b**)。その結果、目的である 2 位にアリール基、3 位にアルキニル基が置換したシクロブテノン **18b** であることを明らかにした。収率はおおむね配位子が PPh₃ の系においては、29~50%であり、PMePh₂ の系においては 62%と収率の向上が見られた。これは用いた配位子の立体障害もしくは配位子の電子的効果ではないかと考えられる。すなわち、PPh₃ より PMePh₂ は立体障害が少なくかつ電子豊富であることから、PPh₃ を用いた系よりシクロブテニル錯体自体の反応性高いことが考えられる。これが収率の向上につながったものと考えられる。また、その後の文献調査によりこのような、シクロブテノン骨格の 3 位のみにアルキニル基が置換したシクロブテノン類は、これまで報告のない新規な化合物であることが明らかとなった。



【 Figure 4-A. Ortep Darwing of Cyclobutenone **18b**. 】

Crystal Color, Habit: yellow, needle

Crystal Dimensions: 0.700 X 0.350 X 0.250 mm

Crystal System: monoclinic

Lattice Type: Primitive

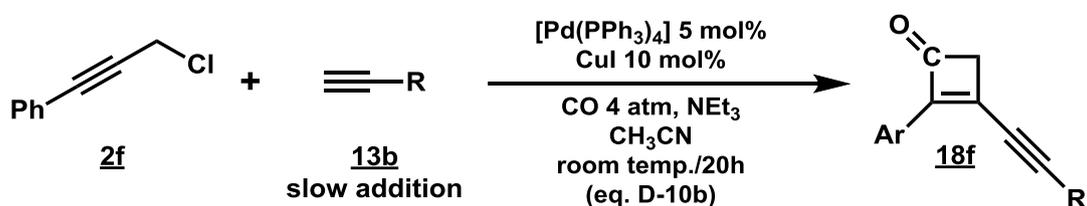
Lattice Parameters: $a = 4.88222(12) \text{ \AA}$, $b = 10.3797(3) \text{ \AA}$, $c = 28.7525(7) \text{ \AA}$

$$\beta = 90.026(6)^\circ, V = 1457.06(6) \text{ \AA}^3$$

| | |
|--|----------------|
| Space Group | $P2_1/c$ (#14) |
| Residuals: R1 ($I > 2.00 \sigma(I)$) | 4.46% |
| Residuals: R (All reflections) | 4.67% |
| Residuals: wR2 (All reflections) | 11.46% |

上記の Figure 4-A に示した、シクロブテノン化合物 **18b** の四員環と 2 つの芳香族環は同一平面状に存在している。また、シクロブテノン骨格における結合距離は、C1-C4 間の結合距離は 1.545 \AA 、C4-C3 間の結合距離は 1.536 \AA であることから単結合であると判断した。また、C3-C2 間の結合距離が 1.369 \AA であることから、2 重結合で

あると判断した。C1-C2間の結合距離は1.485 Åであり他の単結合と比較し若干短い。これは、2重結合に挟まれることで共役しているものと推測される。また2面角であるO1-C1-C2-C5の角度が-2.97°であり、C5-C2-C3-C12の角度が3.17°と十分小さいと言える。このことから、シクロブテノン骨格は平面的であることが言え、C1, C2, C3について sp^2 混成状態を示すこととなる。また、これらの結合距離・結合角度・2面角はPdの配位子として結合していた際の構造 (Pd **4c**: C1-C2: 1.369 Å, C2-C3: 1.476 Å, C3-C4: 1.549 Å, C4-C1: 1.537 Å, Pd-C1-C2-C5: 5.71°, O1-C3-C2-C5: 6.39°) とほぼ同等のものであることが明らかとなった。



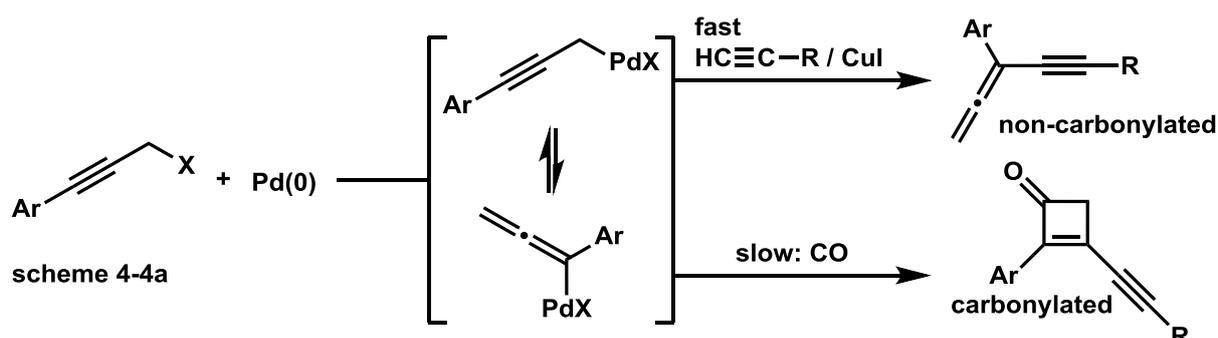
一方この Sonogashira 型のトランスメタリゼーション反応においては、パラジウム(0)錯体を触媒的に用いた系についても実験を行った(eq. D-10b)。すなわち、パラジウム(0)錯体触媒を用いたプロパルギルハライド類と末端アルキンの一酸化炭素挿入を伴うクロスカップリング反応による新規なシクロブテノン類合成の検証を行った(Table 2-B2)。

Table 2-B2. Pd-catalyzed carbonylative coupling of **2f** with **13b**.

| Run | CO/atm | Addition of 13b | yield/%* |
|-----|--------|------------------------|----------|
| 1 | 4 | In one portion | 6 |
| 2 | 4 | Slow addition over 5h | 20 |
| 3 | 45 | Slow addition over 5h | 15 |

*Isolated yield of **18f** based on **2f**.

先ず Run 1 ではオートクレーブ中に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.1 mmol)、ヨウ化銅(0.2 mmol)、トリエチルアミン(2.0 mmol)、プロパルギルクロリド **2f** (2.0 mmol)、エチニルトルエン **13b** (2.5 mmol)、溶媒としてアセトニトリルを加え一酸化炭素 4 気圧下室温で 20 時間攪拌を行った。その結果、収率 6% で目的のシクロブテノン **18f** が得られた。しかし、加えたパラジウム触媒 5 mol% に対しシクロブテノン **18f** は 6% しか生成しておらず、本系は触媒的な反応とはいいがたい。この収率が低い理由は一酸化炭素挿入を経由しない生成物が発生したためと考えられる(scheme 4-4a)。すなわち、反応系中にエチニルトルエンと銅塩とが最初から大量に存在している場合には、一酸化炭素挿入するより早くトランスメタル化、還元的脱離反応が進行してしまい、アレン型のカップリング生成物を副生するものと考えた。



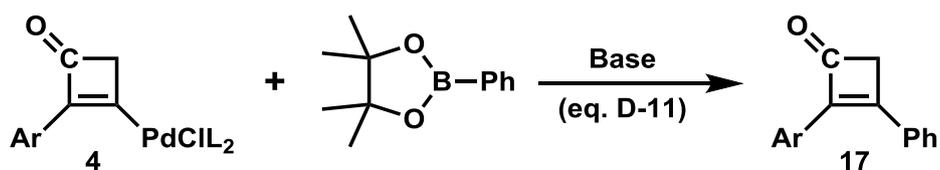
そこで反応系中にオキシシクロブテニル錯体を十分に発生させた後に、エチニルトルエンとトランスメタル化反応が進行すれば収率の向上に繋がるものと考えた。そこでエチニルトルエンを HPLC ポンプを用いて 5 時間かけ添加し、収率が向上するか検証を行った(Run 2)。その結果、当初 6% であった収率は 20%(TON: 4)へと改善することが可能となった。一方 Run 3 では、一酸化炭素圧を 45 気圧まで上げエチニルトルエンを 5 時間かけ添加し反応を行ったところ、収率は 15% であり有意な差が見られないことから一酸化炭素圧の収率への影響は少ないと考えられる。

これらの結果より、当初計画していたパラジウム錯体触媒によるプロパルギルハライド、末端アルキン、一酸化炭素を用いた新規なカルボニル化クロスカップリング反応によるシクロブテノン類の合成が可能であることが示唆された。

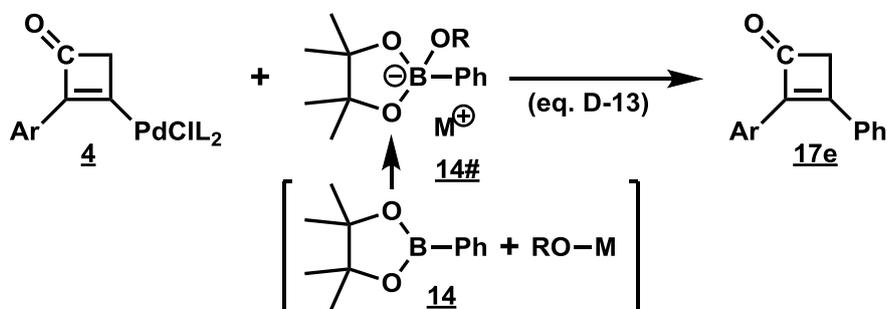
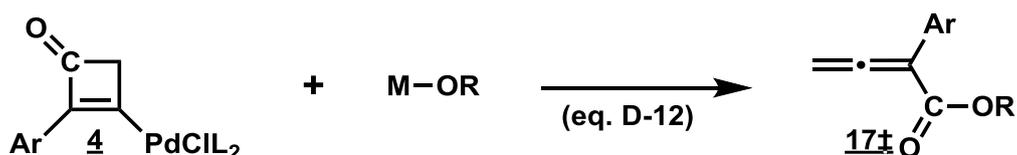
4-5. Suzuki・Miyaura 型反応—結果・考察

有機ホウ素試薬を用いたクロスカップリング反応は、比較的温和な条件で反応が進行し官能基選択性も高く、パラジウムを用いたカップリング反応のなかでも幅広い分野で用いられている。また数ある有機金属試薬において、有機ホウ素試薬は合成が容易で、水や空気に安定で結晶性が高く、ホウ素を含む副生成物が水溶性で毒性も低いなど、様々な利点もあり、比較的使い勝手のよい試薬である。一方、有機ホウ素試薬が用いる事ができる反応は工業的にも有用であり、医薬品合成・精密有機合成や液晶分子・有機マテリアルの合成などにも利用されており、実用性の高い反応と言える。

本検証においては、オキシシクロブテニル錯体 **4b** とフェニルボロン酸エステル **14** に各種塩基を用いて反応を試みた(eq. D-11, Table 2-C)。



その際、アルコキシド類(RO-M)を用いる反応では副反応が進行しアレンカルボン酸エステルが生成する可能性が考えられた(eq. D-12)。



そこで反応初期の段階で有機ホウ素試薬と塩基のみを反応させ系中にボロネートイオン(**14#**)を生成した後にオキシシクロブテニル錯体と反応を試みた(eq. D-13)。

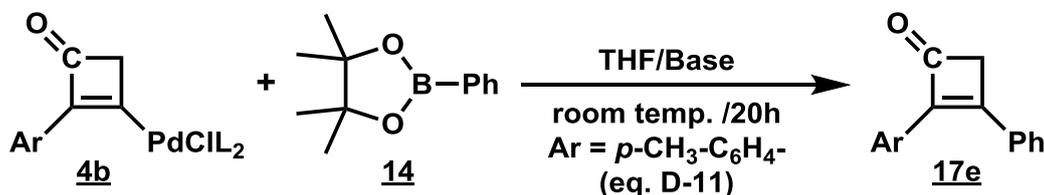


Table 2-C. Coupling between complex **4b** and **14**.

| Run | Base | yield (%) ^{*a} | Run | Base | yield/% ^{*a} |
|-----|----------------------------|-------------------------|-----|---|-----------------------|
| 1 | ^t BuONa | 13 ^{*de} | 9 | ^t BuOLi | 8 |
| 2 | ^t BuONa | 30 ^{*e} | 10 | ^t BuOK | 70 |
| 3 | ^t BuONa | 56 | 11 | AcOK | 67 |
| 4 | EtONa | 68 | 12 | AcOK + 18c6 ^{*c} | 64 |
| 5 | MeONa | 49 | 13 | K ₃ PO ₄ | 37 |
| 6 | AcONa | 18 | 14 | K ₃ PO ₄ + 18c6 ^{*c} | 28 |
| 7 | AcONa + 15c5 ^{*b} | 14 | 15 | NEt ₃ | 0 |
| 8 | NaOH | 63 | 16 | none | 0 |

L = PPh₃. ^{*a} Isolated yield of **17e** based on **4b**. ^{*b} 15c5 = 15-crown-5. ^{*c} 18c6 = 18-crown-6.

^{*d} All was added at once. ^{*e} Don't washed.

実験方法としては、窒素下のシュレンク中に、フェニルボロン酸エステル **14**、塩基、THF を加え、反応系が均一溶液になった後、シクロブテニル錯体 **4b** の THF 溶液に加え室温で 20 時間攪拌を行った。各種 NMR 分析の結果、Run 1-13 の系において目的である 2 位にパラトリル基、3 位にフェニル基が置換したシクロブテノン **17e** であることを確認した。これは当初想定していた、トランスメタル化—還元的脱離が進行したものと考えられる。

次に各種の条件検討を行った。まず Run 1 では、全ての原料・塩基を一度に加え反応を行ったところ、収率は 13%であった。これは eq. D-13 で示したように、反応系中にボロネートイオン(**14#**)が十分に生成せず、有機ホウ素試薬の活性が十分に向上しなかったものと考えられる。また Run 2 では、反応終了後に飽和重曹水で洗浄を行わずにカラムによる生成処理を行ったところ、収率は 30%であり Run 3 での飽和重曹水で

洗浄を行った系は収率 56%であった。この結果は、反応終了後による飽和重曹水を用いた洗浄により収率が向上することが明らかとなった。そこで Run 3 で行った後処理の条件において用いる塩基を変更し検証を行った。

まずナトリウム系のアルコキシド類で検証を行った。その結果、Run 4 の EtONa を用いた系において最大収率の 68%となった。また塩基として酢酸ナトリウムを用いた系では、収率が 18%となった、これは酢酸ナトリウムが完全に溶解しきらず系中に固体として残ってしまった為と考え、15-クラウン-5 を用いて塩基の溶解性の向上を試みた。しかし、収率には変化は見られなかった。上記の結果を踏まえると、用いる塩基は比較的立体障害が少なく、電子豊富な塩基を用いる事が有効であると考えられる。

次に ^tBuOK、酢酸カリウム、リン酸カリウムで検証を行った。まず各収率の比較を行うと、^tBuOK(70%) > 酢酸カリウム(67%) > リン酸カリウム(37%)であり、^tBuOK の系にて収率が最大となった。一方で Run 15 の NEt₃ を用いた系ならびに Run 15 の塩基を使用しない系においては、目的生成物は得られなかった。これは eq. D-13 で示したようなボロネートイオン活性種(14#)が生成しないものと考えられる。また各金属種の比較を行ったところ、カリウムカチオンが最大収率でありリチウムカチオンが最低の収率であった [^tBuOK(70%) > ^tBuONa(56%) > ^tBuOLi(8%)]. これは、それぞれの金属のイオン半径に由来するものと考えられる。すなわち、用いる金属種のイオン半径の大きい方が収率が向上し小さいと減少するもの考える。

4-6. Kumada・Tamao・Corriu 型反応—結果・考察

Kumada・Tamao・Corriu 反応は、パラジウム触媒を用いた種々のクロスカップリング反応の先駆けとなった研究として、歴史的にも高く評価されている反応の一つである。

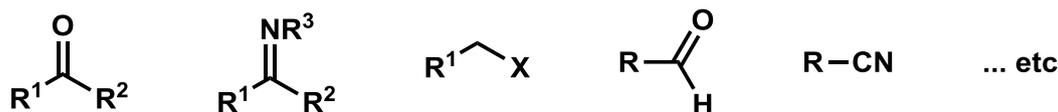
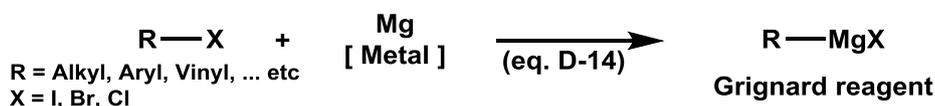


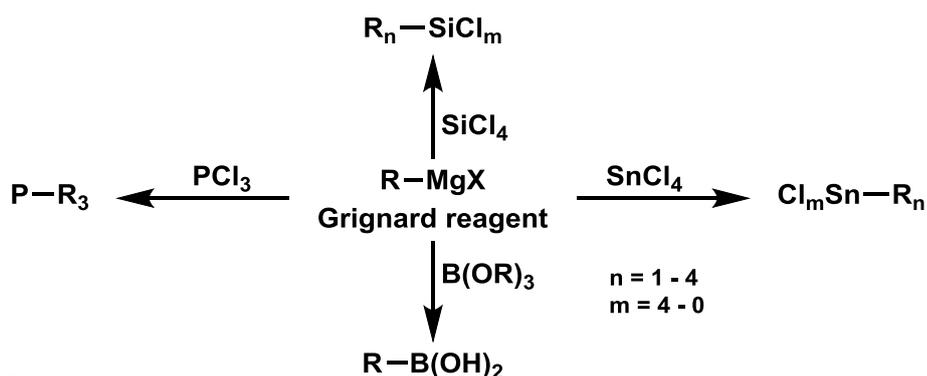
Figure 4-B.

しかしながら、有機金属試薬として用いる、Grignard 試薬の反応性の高さゆえに、クロスカップリング反応だけでなく各種置換基に対し求核攻撃等が進行することが

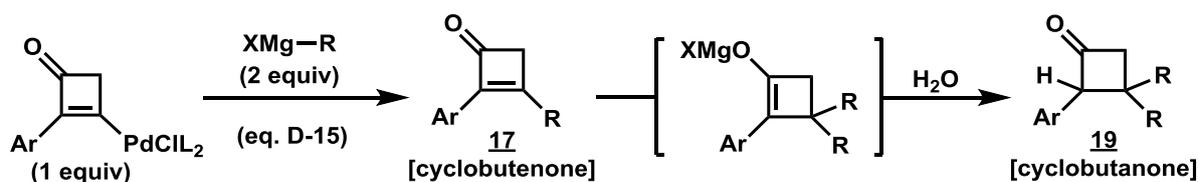
知られており、この点において、鈴木-宮浦反応をはじめとする、他の有機金属試薬を用いた、クロスカップリング反応より、用いる事のできる基質の適用範囲が狭く、しばしば他のクロスカップリング反応よりも劣る点が存在する(Figure 4-B)。



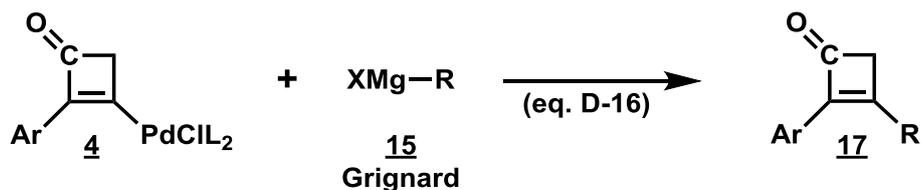
しかしながら、Grignard 試薬は金属マグネシウムと有機ハロゲン化合物との反応から容易に調整することができ、この調整方法の簡便さは、他の有機金属試薬とは、一線を画すものである(eq. D-14)^[8]。また、亜鉛やホウ素などの有機金属試薬も、多くは Grignard 試薬から調整されることを鑑みれば、反応で直接 Grignard 試薬を用いる事が可能であれば、有機合成上大変有用なものとなる(scheme 4-6a)^[9]。



scheme 4-6a.
Synthesis of organometallic from Grignard reagent.



そこで本実験では、実験計画段階において、パラジウム錯体に対し、2 倍量の Grignard 試薬を用いる事でトランスメタル化反応だけでなく共役付加反応が進行し、加水分解を経て三置換シクロブタノン **19** が、合成出来るのではないかと考え検証を行った(eq. D-15)。



また一方では、Grignard 試薬を用いた場合においても、共役付加反応が進行せずシクロブテノン **17** が生成する系についても検証を行った(eq. D-16)。

実験方法としては、窒素下のシュレンク中に、各種シクロブテニル錯体 **4**、塩化亜鉛(2 equiv)^[10]、THF を加え反応系が均一溶液になった後、各種 Grignard 試薬(2 equiv) を加え室温で 20 時間攪拌を行いその後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え加水分解を行った。

¹H-NMR 分析の結果、シクロブタノン **19** のメチレン水素のシグナルが δ 3.98 ppm, δ 3.74 ppm に 1H ずつ観測された。またメチン水素のシグナルは δ 5.29 ppm に観測された。このことから目的である 2,3,3-三置換シクロブタノン **19** であることが推測された。これは当初想定した通り、オキシシクロブテニル錯体が Grignard 試薬によるトランスメタル化を受け、還元的脱離が進行し 2 分子目の Grignard 試薬が共役付加し加水分解を経てシクロブタノン **19** が生成したものと推測できる。次に用いるアリール基ならびに Grignard 試薬の置換基の検討を行った(Table 2-D)。

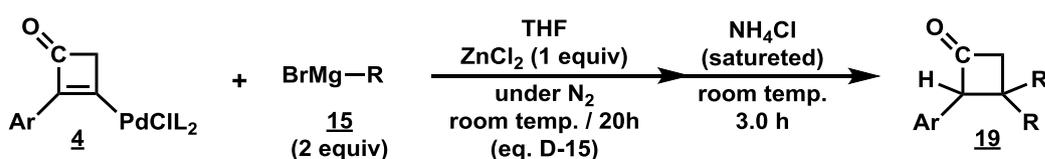
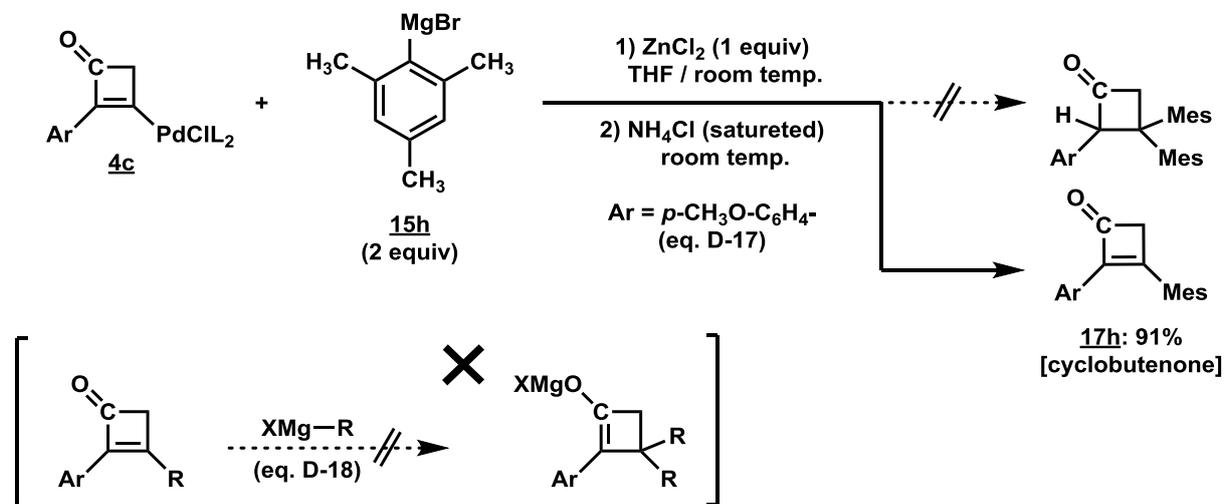


Table 2-D. Coupling and conjugate addition of complex **4** and Grignard reagents.

| Run | Ar | XMg-R | comps. | yield/% ^{*1} |
|-----|--|---|------------|-----------------------|
| 1 | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ - (4a) | BrMg-C ₆ H ₅ (15a) | 19a | 90 |
| 2 | 4a | ClMg-C ₆ H ₅ (15b) | 19a | 95 |
| 3 | 4a | BrMg-C ₆ H ₄ -C(CH ₃) ₃ (15c) | 19c | 88 |
| 4 | 4a | BrMg-BiPh (15d) ^{*2} | 19d | 79 |
| 5 | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ - (4b) | ClMg-CH ₂ CH ₃ (15e) | 19b | 87 |
| 6 | C ₆ H ₅ - (4f) | BrMg-C ₆ H ₄ -CH ₃ (15f) | 19f | 85 |

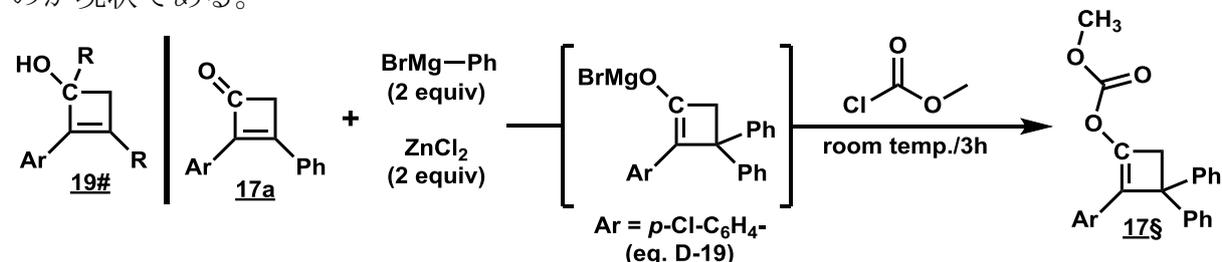
L = PPh₃. ^{*1}Isolated yield. Base on **4**. ^{*2}**15d**: BrMg-BiPh = [1,1'-biphenyl]-4-yl-MgBr.

その結果、上記の系においてそれぞれシクロブタノン **19a-f** の生成を各種 NMR 分析により確認した。収率はおおむね 79~95% であり比較的高収率で目的物が得られた。



一方、上記の系において Grignard 試薬を 2-メシチルマグネシウムブロミド(**15h**)を用いて検証を行ったところ、シクロブタノン **19** は生成せず、典型的なトランスメタル化—還元的脱離のみが進行した、シクロブテノン **17h** が生成していること各種 NMR 分析の結果より明らかとなった(eq. D-17, 収率 91%)。この結果は 2-メシチル基の様に、両オルト位にメチル基が置換している場合、これらの立体障害により共役付加が進行しないものとする(eq. D-18)。

種々の Grignard 試薬との反応の結果、シクロブタノン類 **19** が生成していることはほぼ確実であるが、単結晶 X 線結晶構造解析による分析については、良質な単結晶が生成しないことからシクロブタノン類についての詳細な構造解析が行われていないのが現状である。

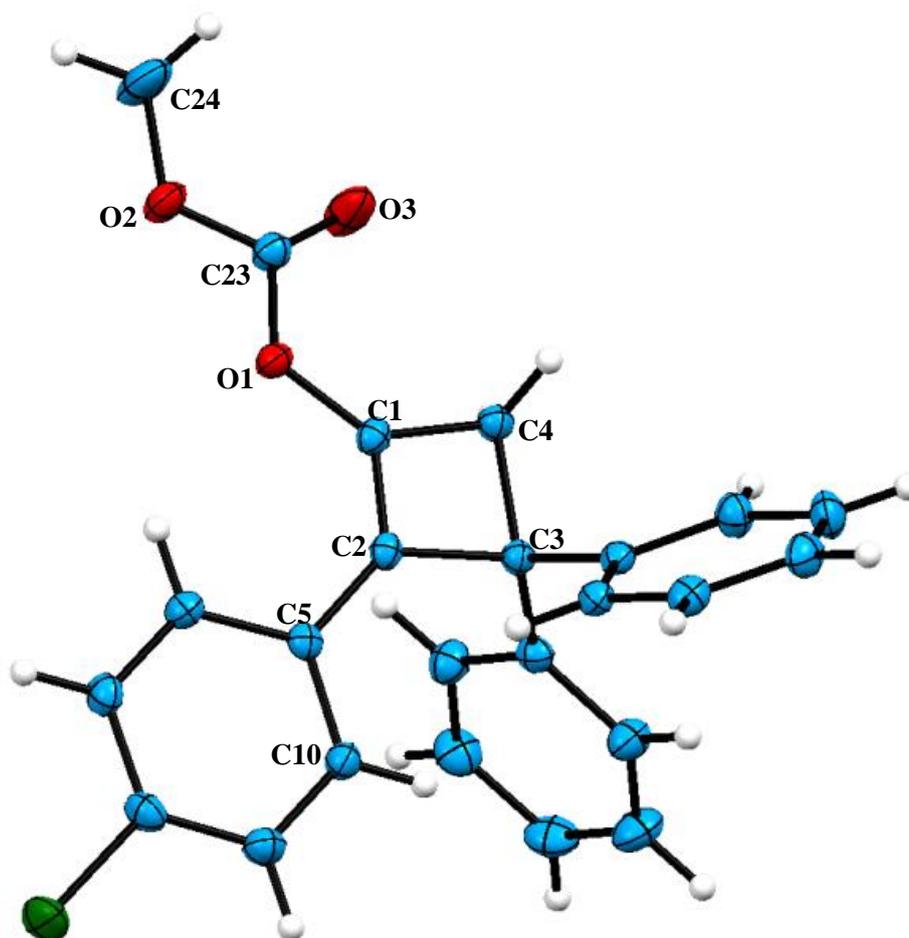


また一方では、1,2-付加が進行したシクロブタノール体(**19#**)である可能性が否定できないことから、シクロブタノン類の詳細な構造解析が求められる。そこで一度単離

したシクロブテノン化合物と Grignard 試薬と反応を行い共役付加が進行した段階の化合物の単離を目指した。本検証では、最終段階においてクロロギ酸メチルでマグネシウムアルコキシド(-OMgBr)を分解し、三置換カーボネイト **17§** が生成することで共役付加が進行していることの裏付けになると考え検証を行った(eq. D-19)。

その結果、各種 NMR 分析ならびに単結晶 X 線結晶構造解析により目的である、三置換カーボネイト **17§** が得られた(Figure 4-B)。これは、当初想定した通り共役付加が進行していることが明らかとなった。またこの結果は、シクロブタノン **19** が生成していることを強く示唆する結果となった。

またこの三置換カーボネイト **17§**の構造は、C4-C3 間は 1.598 Å、C2-C3 間は 1.544 Åであることから単結合であると判断した。また、C1-C2 間は 1.338 Åであることから二重結合であると判断した。一方で C1-C4 間は単結合ではあるが、1.497 Åと他の単結合よりも少し短いことが明らかとなった。また二面角において、C3-C2-C5-C10の角度は 1.80°、C5-C2-C1-O1の角度は 8.67°、C4-C1-O1-C23の角度は 7.72°であった。このことから、四員環部分については比較的平面的であると言える。しかし、シクロブテノン化合物と二面角の比較を行うと、どの角度においてもやや増大傾向にあることが分かった [Cyclobutenone **18b**: O1-C1-C2-C5: -2.97°, C5-C2-C3-C12: 3.17°]。



【 Figure 4-B. Ortep Darwing of Trisubstituted carbonate 17§. 】

Crystal Color, Habit: colorless, block

Crystal Dimensions: 0.700 X 0.700 X 0.200 mm

Crystal System: triclinic

Lattice Type: Primitive

Lattice Parameters: $a = 8.9958(8) \text{ \AA}$, $b = 10.9369(9) \text{ \AA}$, $c = 11.9682(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 113.365(8)^\circ$

$\beta = 90.169(6)^\circ$, $\gamma = 111.970(8)^\circ$, $V = 986.49(17) \text{ \AA}^3$

Space Group P-1 (#2)

Residuals: R1 ($I > 2.00\sigma(I)$) 4.94%

Residuals: R (All reflections) 5.26%

Residuals: wR2 (All reflections) 12.10%

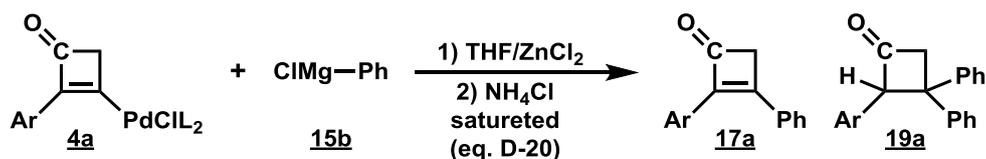


Table 2-E. Effect of ZnCl₂ on Conjugate Addition.

| Run | ZnCl ₂ (equiv) | ClMg-Ph ^{b)} (equiv) | Yield % ^{c)} | selectivity <u>17a</u> / % | selectivity <u>19a</u> / % |
|-----|------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1 | 1 | 2 | 95 | - | 100 |
| 2 | 1 | 1 | 64 | 100 | - |
| 3 | 2 | 2 | 90 | 100 | - |
| 4 | 0 | 2 | 15 | 86 | 14 |

a) Ar = *p*-Cl-C₆H₄-, b) Ph-MgCl (2 M in THF). c) Combined, isolated yield of 17a and 19a based on 4a.

次に、共役付加を促進させるために加えた塩化亜鉛の、添加効果について検証を行った(Table 2-E, eq. D-20)。まず Run 1 では、Table 2-D, Run 1 で示したように Grignard 試薬と塩化亜鉛をシクロブテニル錯体 4a に対し、モル比 2 : 1 : 1 の割合で反応を行ったところ、シクロブタノン 19a が収率 95% で得られた。また Run 2 では、Grignard 試薬と塩化亜鉛を、モル比 1 : 1 の割合で加え反応を行ったところ、シクロブテノン 17a のみが収率 64% で得られた。Run 3 では、モル比 2 : 2 で反応を行ったところシクロブテノン 17a のみが収率 90% で得られ、1 : 1 で加えた系より収率の向上が確認できた。また一方では、塩化亜鉛を加えない系について検証を行ったところ、収率 15% かつ生成物はシクロブテノン 17a とシクロブタノン 19a との 84 : 16 の混合物となった。この結果から、反応系中において塩化亜鉛が生成物の選択性について、重要な役割を担っていることが明らかとなった。

一方で、塩化亜鉛と Grignard 試薬のみを最初に混合しその後、錯体 4a の THF 溶液を加え反応を行った場合、1 : 1, 1 : 2 のいずれの系においてもシクロブテノン 17a のみが 1 : 1 の場合では収率 40%, 1 : 2 では 65% で得られた。

次に Table 2-E, Run 3 の系において、Grignard 試薬と塩化亜鉛とのモル比 2 : 2 の組み合わせによりシクロブテノン 17a のみが選択的に得られたことが明らかとなった。

この結果は、Grignard 試薬を用いたシクロブテノン合成への展開が期待できることから、塩化亜鉛と種々の Grignard 試薬を用いたシクロブテニル錯体 **4** との反応を試みた (Table 2-F, eq. D-16)。

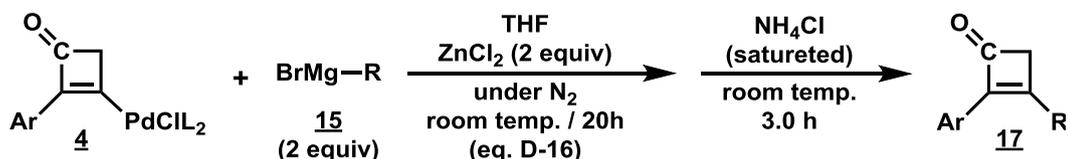


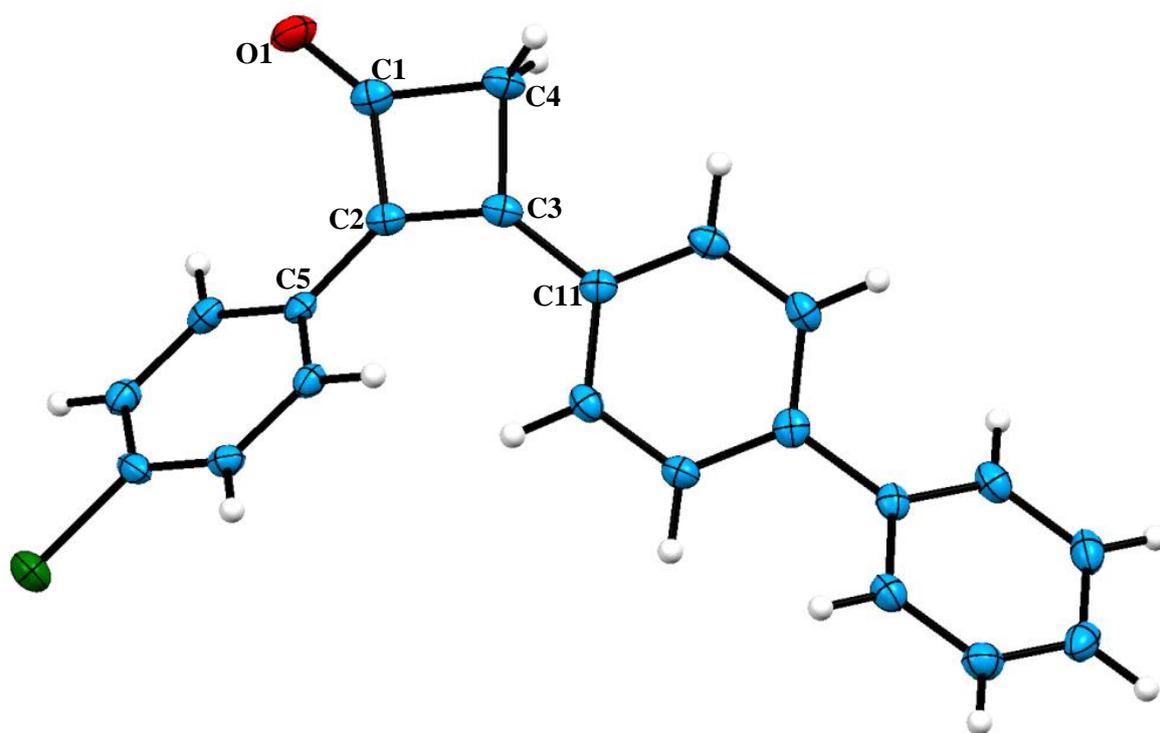
Table 2-F. Coupling and conjugate addition of complex **4** and Grignard reagents.

| Run | Ar | XMg-R | compds. | yield/% ^{*1} |
|-----|---|---|------------|-----------------------|
| 1 | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ - (4a) | BrMg-C ₆ H ₅ (15a) | 17a | 90 |
| 2 | 4a | ClMg-C ₆ H ₅ (15b) | 17a | 90 |
| 3 | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ - (4b) | ClMg-CH ₂ CH ₃ (15g) | 17b | 76 |
| 4 | <i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ - (4c) | 15a | 17c | 91 |
| 5 | C ₆ H ₅ - (4f) | 15g | 17d | 77 |
| 6 | 4b | 15a | 17e | 72 |
| 7 | 4f | 15a | 17f | 86 |
| 8 | 4c | BrMg-C ₆ H ₄ -C(CH ₃) ₃ (15c) | 17g | 53 |
| 9 | 4a | BrMg-Mes (15h) ^{*3} | 17i | 85 |
| 10 | 4a | BrMg-BiPh (15d) ^{*2} | 17j | 81 |
| 11 | 4a | 15c | 17k | 97 |
| 12 | 4f | BrMg-C ₆ H ₄ -CH ₃ (15i) | 17l | 90 |
| 13 | 4b | BrMg-CH=CH ₂ (15j) | 17m | 79 |
| 14 | 4b | BrMg-C≡CPh (15k) | 17n | 65 |
| 15 | 4a | 15i | 17o | 70 |
| 16 | 4b | 15i | 17p | 73 |
| 17 | 4a | BrMg-Anth (15l) ^{*4} | 17t | 30 |

L = PPh₃. ^{*1}Isolated yield. Base on **3**. ^{*2}**15d**: BrMg-BiPh = [1,1'-biphenyl]-4-yl-MgBr.

^{*3}**15h**: BrMg-Mes = 2-mesityl-MgBr. ^{*4}**15l**: BrMg-Anth = anthracen-9-yl-MgBr.

各種 NMR 分析の結果、目的である各種二置換シクロブテノン **17** が得られていることが明らかとなった。詳細な構造解析については、**17j**, **17l** についてジクロロエタン/*n*-オクタン系で再結晶を行い生成した単結晶について X 線結晶構造解析を行い目的であるシクロブテノン **17j** (Figure 4-C), **17l** (Figure 4-D)であることを確認した。



【 Figure 4-C. Ortep Darwing of Cyclobutenone 17j. 】

Crystal Color, Habit: yellow, platelet

Crystal Dimensions: 0.750 X 0.150 X 0.100 mm

Crystal System: monoclinic

Lattice Type: Primitive

Lattice Parameters: $a = 3.9085(3)\text{\AA}$, $b = 14.4004(9)\text{\AA}$, $c = 14.1832(11)\text{\AA}$, $\beta = 90.315(6)^\circ$

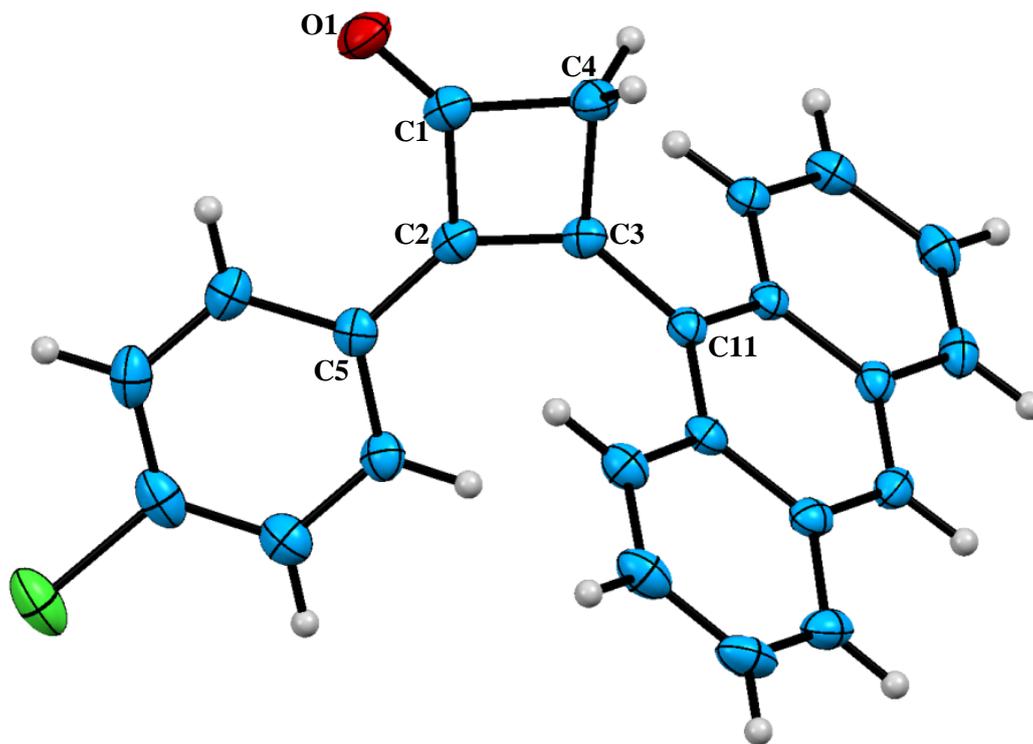
$$V = 798.27(10) \text{\AA}^3$$

Space Group: $P2_1$ (#4)

Residuals: R_1 ($I > 2.00 \sigma(I)$) 3.25%

Residuals: R (All reflections) 3.94%

Residuals: wR_2 (All reflections) 7.17%



【 Figure 4-D. Ortep Darwing of Cyclobutenone 171. 】

Crystal Color, Habit: yellow, block

Crystal Dimensions: 0.700 X 0.600 X 0.500 mm

Crystal System: monoclinic

Lattice Type: C-centered

Lattice Parameters: $a = 21.8032(10) \text{ \AA}$, $b = 11.3496(6) \text{ \AA}$, $c = 14.2866(6) \text{ \AA}$

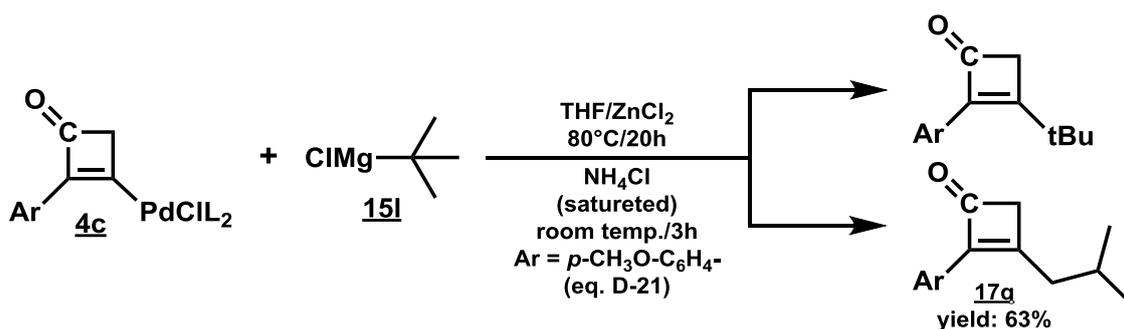
$$\beta = 100.949(7)^\circ, V = 3471.0(3) \text{ \AA}^3$$

Space Group C2/c (#15)

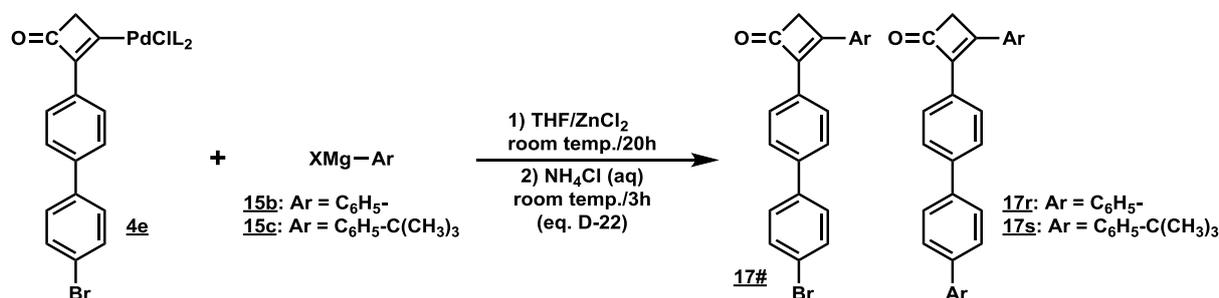
Residuals: R1 ($I > 2.00\sigma(I)$) 4.71%

Residuals: R (All reflections) 5.31%

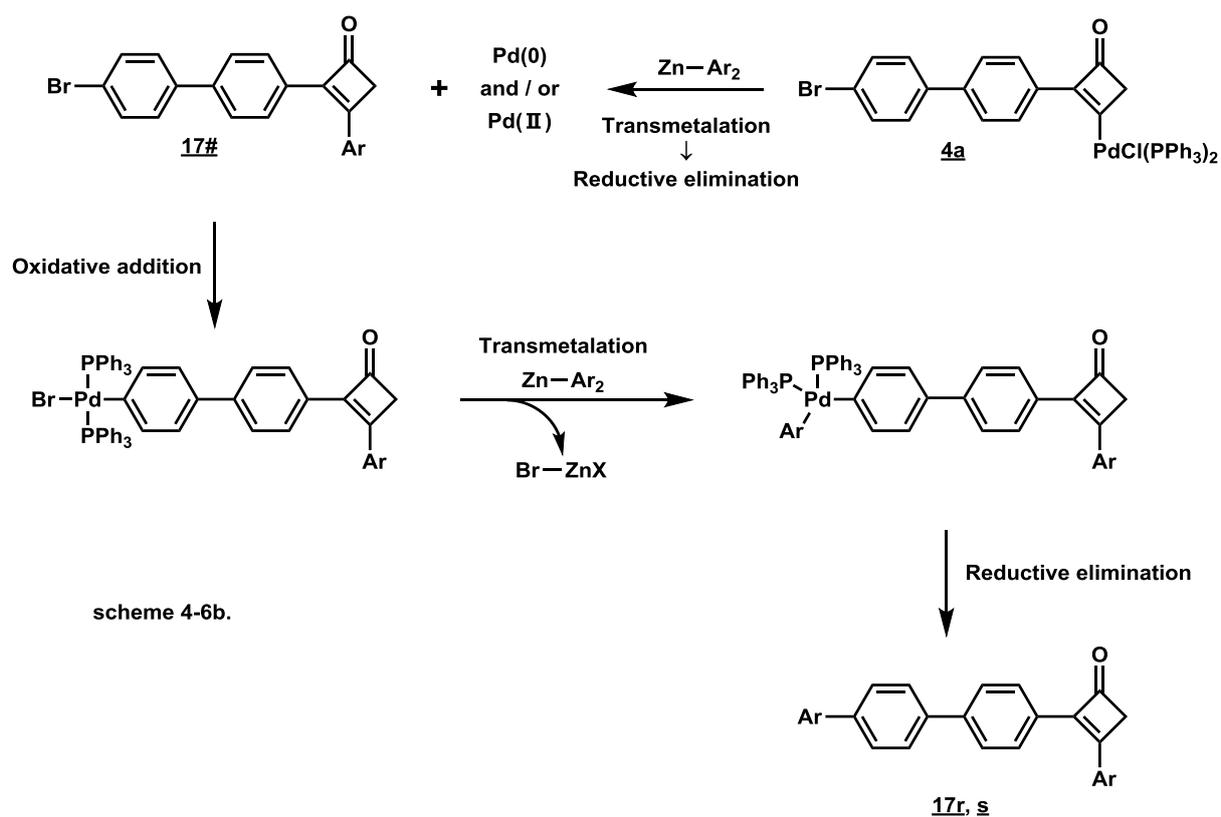
Residuals: wR2 (All reflections) 12.04%



上記の Grignard 試薬との反応において、*tert*-ブチルのように嵩高い置換基を用いた場合においては、*iso*-ブテンへの異性化が進行することが明らかとなった(eq. D-21)。これはトランスメタル化の際に、*tert*-ブチルの立体障害により求核攻撃が進行しにくいことから、それらを解消しようとパラジウム上において *iso*-ブテンへと異性化し、これがトランスメタル化し還元的脱離反応を経てシクロブテノン **17q** が得られたと推測される。



また一方で、シクロブテニル錯体 **4e** と Grignard 試薬とのトランスメタル化反応の検証を行ったところ、目的物のシクロブテノン **17#** は得られず、ブロモビフェニル基の臭素がさらにアリール基に置換され、2位が *ter*-フェニル基であるシクロブテノン **17r**, **17s** が収率 44~58% で得られることが明らかとなった(eq. D-22)。これは典型的な Kumada・Tamao・Corriu 型反応が進行したものと考えられる。下記にその推定生成経路を示す(scheme 4-6b)。

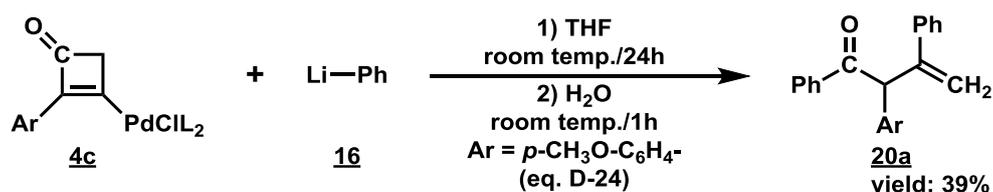


まず Grignard 試薬と塩化亜鉛との反応により生成した、有機金属種がシクロブテニル錯体 **4e** に対しトランスメタル化が進行し還元的脱離を経て、反応系中にブロモビフェニル基が置換したシクロブテノン **17#** が生成する。その後、先ほどの還元的脱離により生成したパラジウム種に対し、シクロブテノン **17#** が再度酸化的付加する。さらに、系中に残存している有機金属種によるトランスメタル化を受け還元的脱離が進行することで2位が *ter*-フェニル基であるシクロブテノン **17r, s** が生成したものと考えられる。

また一方、シクロブテノン **17** の合成においては、Grignard 試薬と塩化亜鉛との反応により、種々のアルキル亜鉛ないしはマグネシウムの錯体を保持し、最終的に求核性の低い亜鉛型の有機金属試薬が支配的となり、これがトランスメタル化し、シクロブテノン **17** が得られたと考えられる。

4-7. 有機リチウム試薬との反応—結果・考察

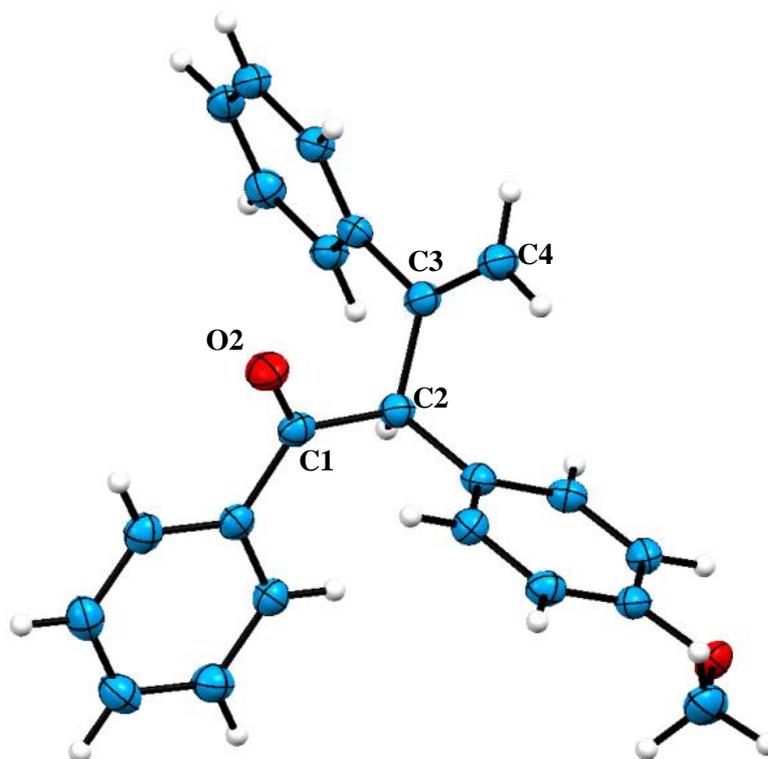
有機金属試薬の反応性は、おおむね炭素—金属結合の分極度合いで決まり、炭素—リチウム結合は最も大きな分極を有し、有機金属試薬においてカリウムに次ぐイオン結合性を示すものである。そのため有機リチウム化合物は、有機金属試薬の中では極めて強力な反応性を有し、Grignard 試薬、有機亜鉛試薬などの有機金属試薬よりも反応性が高い。また一方で、空気・水には極めて不安定であり、反応する際には激しく発熱する場合もある。この事から有機リチウム試薬は、不活性ガス雰囲気下・脱水溶媒・低温条件で反応を行う必要がある。しかしながら、その強力な反応性は興味深いものであり、他の有機金属種にはない特徴である。そこで本研究では、オキシシクロブテニル錯体と有機リチウム試薬との反応を試みた(eq. D-24)。有機リチウム試薬の中でも、フェニルリチウムは、他のアルキルリチウム試薬よりも反応性は比較的低いものであり、扱いが容易であると考えた。



実験方法としては、窒素下のシュレンク中に、シクロブテニル錯体 **4c**、フェニルリチウム (2 equiv)、THF を加え室温で 20 時間攪拌を行いその後、イオン交換水を加え加水分解を行った。

まず $^1\text{H-NMR}$ 分析の結果、シクロブテノン骨格特有のメチレン水素のシグナルが観測されないことから、四員環化合物ではないと判断した。また δ 5.83 ppm, δ 5.65 ppm, δ 5.01 ppm にそれぞれシングレット 1H 分のシグナルが観測され、 $^{13}\text{C-NMR}$ ならびに

2D-NMR における HMQC 測定の結果を踏まえると ^{13}C -NMR の δ 114.3 ppm、 ^1H -NMR における δ 5.83 ppm、 δ 5.01 ppm のシグナルは、それぞれ末端メチレンに帰属され、 ^1H -NMR の δ 5.65 ppm、 ^{13}C -NMR の δ 58.1 ppm のシグナルはそれぞれメチンに帰属された。このことから、シクロブテノン部位は開環したものと考えた。



【 Figure 4-E. Ortep Darwing of Triarylbutenone **20a**. 】

Crystal Color, Habit: colorless, needle

Crystal Dimensions: 0.700 X 0.250 X 0.150 mm

Crystal System: monoclinic, Lattice Type: C-centered

Lattice Parameters: $a = 18.6716(3) \text{ \AA}$, $b = 5.59221(10) \text{ \AA}$, $c = 33.6318(6) \text{ \AA}$

$$\beta = 104.394(7)^\circ, V = 3401.45(15) \text{ \AA}^3$$

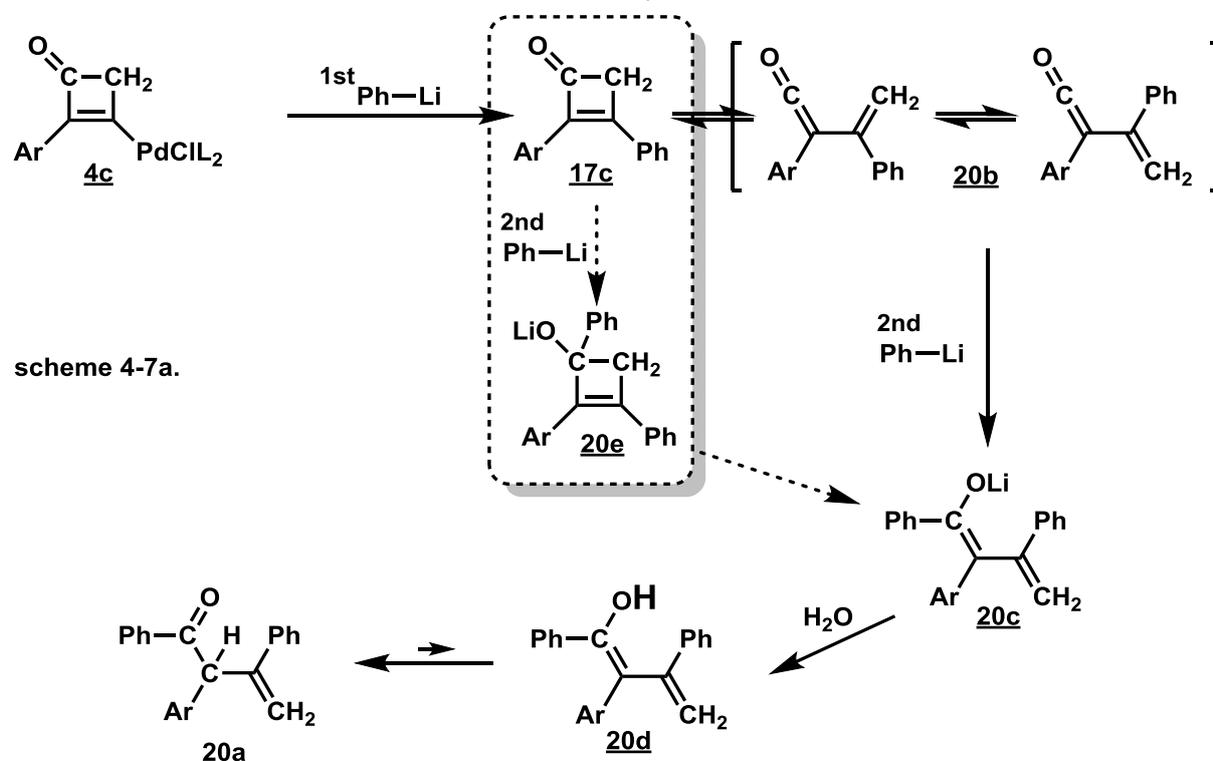
Space Group: C2/c (#15),

Residuals: R1 ($I > 2.00 \sigma(I)$) 4.71%

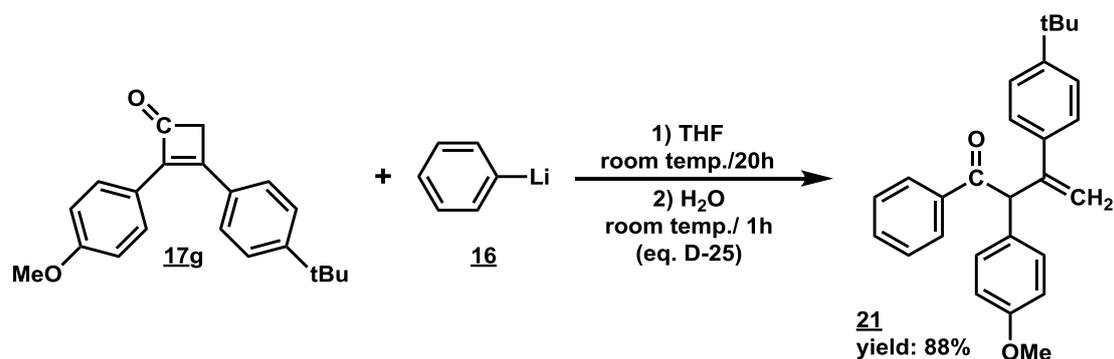
Residuals: R (All reflections) 4.95%

Residuals: wR2 (All reflections) 11.70%

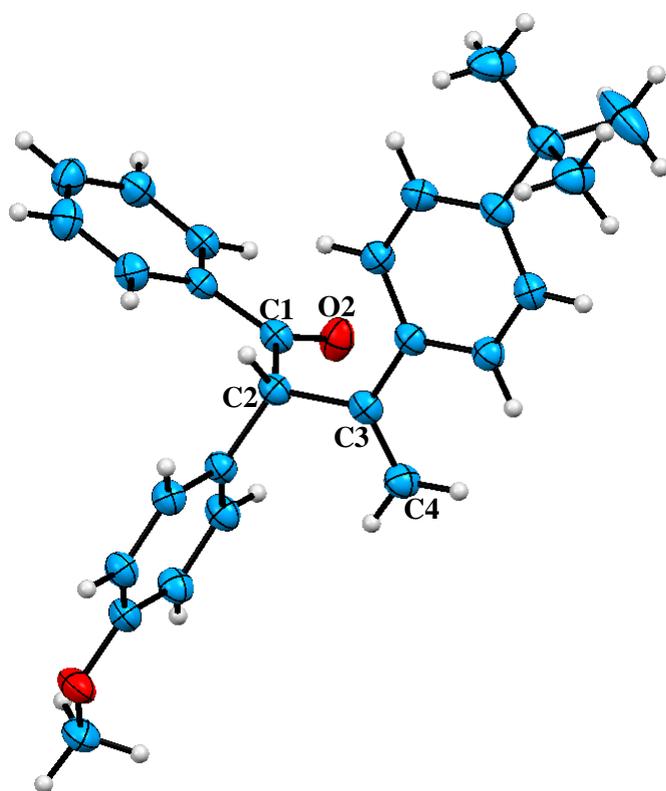
また更なる詳細な構造解析を行うため、ジクロロエタン/*n*-オクタン中で再結晶を行い、単結晶を生成し X 線結晶構造解析を行った(Figure 4-E)。その結果、トリアリールブテノン **20a** であることが明らかとなった(収率 39%, Figure 4-E)。トリアリールブテノン **20a** におけるそれぞれの結合距離は、C1-C2 間は 1.535 Å、C2-C3 間は 1.528 Å であることから、単結合であると判断した。また C3-C4 間の結合距離は、1.327 Å であり典型的な C=C 二重結合距離の範囲内であることから C=C 二重結合であると判断した。一方、C1-O2 間は 1.218 Å でありこれは典型的なカルボニル基の結合距離であることから C=O 二重結合であると判断した。



上記にトリアリールブテノンの推定生成経路を示す(scheme 4-7a)。まず、シクロブテニル錯体 **4a** がフェニルリチウムによるトランスメタル化を受け、還元的脱離が進行し、反応系中にシクロブテノン **17c** が生成する。これがビニルケテン型 **20b** に転移し、ケテンに対する 2 分子目のフェニルリチウムの付加が進行する。もしくは、フェニルリチウムの高い求核性により、シクロブテノン **17c** のカルボニル基を求核攻撃しリチウムジエノレート型 **20c** となる。その後、加水分解を経てジエノール型 **20d** となり最終的にトリアリールブテノン **20a** へと異性化すると考えている。



次に上記の生成機構を検証するため、単離したシクロブテノン **17g** とフェニルリチウムとの反応を行った(eq. D-25)。その結果、目的のトリアリールブテノン **21** の生成を各種 NMR 分析ならびに単結晶 X 線結晶構造解析により明らかとなった(Figure 4-F)。この結果は、トリアリールブテノンの中間生成経路においてシクロブテノン化合物が存在していることを示している。



Crystal Color, Habit: colorless, block

Crystal Dimensions

0.650 X 0.600 X 0.500 mm

Crystal System: triclinic

Lattice Type: Primitive

Lattice Parameters

$a = 7.97266(17)\text{\AA}$

$b = 11.3153(3)\text{\AA}$

$c = 12.3458(3)\text{\AA}$

$\alpha = 82.7801(15)^\circ$

$\beta = 85.3744(14)^\circ$

$\gamma = 74.2154(15)^\circ$

$V = 1061.99(4)\text{\AA}^3$

Space Group: P-1 (#2)

Residuals

R1 ($I > 2.00 \sigma(I)$): 5.61%

R (All reflections): 5.86%

wR2 (All reflections): 14.63%

【 Figure 4-F. Ortep Darwing of Triarylbutenone **21**. 】

4-8. 第4章 結論

本章では、オキソシクロブテニル錯体と各種有機金属試薬(有機亜鉛試薬、末端アルキン+ヨウ化銅、有機ホウ素試薬、Grignard 試薬、有機リチウム試薬)との反応によりトランスメタル化ならびに還元的脱離が進行しシクロブテノン配位子を四員環化合物として単離することを目的として検証を行った。

まず有機亜鉛試薬を用いた反応では、収率 19~74%で目的のシクロブテノン類が合成できることが明らかとなった。またジエチル亜鉛を用いた系においては、パラジウム上において β 水素脱離が進行し3位が無置換であるシクロブテノン類の生成が期待された。しかし、 β 水素脱離は進行せず典型的なトランスメタル化—還元的脱離が進行した生成物が得られた。またパラジウム上のハロゲン塩素からヨウ素へ変更したことにより収率の向上が見られた。これは、塩素よりもヨウ素の方がトランスメタル化しやすいものと考えられる。

次にヨウ化銅存在下における末端アルキンとの反応では、3位にアルキニル基を置換したシクロブテノン類が収率 29~64%で合成できることを明らかにした。本系においては、単結晶 X 線結晶構造解析によりその構造を明らかにした。またこのような、3位にのみアルキニル基が置換したシクロブテノン類は、これまで報告はなく新規物質であることが文献調査により明らかとなった。一方用いる配位子を、 PPh_3 から PMePh_2 に変更したことにより収率の向上が見られた。これは PMePh_2 を用いたことで、トランスメタル化が進行する際の立体障害を低減することで、反応が促進されたものと考えられる。また本系においては、パラジウムについて触媒的は反応についても着手した。その結果、TON は 4 ではあるが加えたパラジウムに対し触媒的にシクロブテノン化合物が得られることが明らかとなった。

次に有機ホウ素試薬と反応を行った。その際、用いるアルコキシド類とシクロブテニル錯体とが反応してしまう恐れがあったが、有機ホウ素試薬と各種アルコキシド類を先に反応させることで、その後のトランスメタル化—還元的脱離が効率よく進行することが可能となった。また収率は、 tBuOK の系で最大となり tBuOLi の系で最小の

収率となった。一方 NEt_3 を用いた系では、目的生成物のシクロブテノンの生成が確認できなかった。

Grignard 試薬を用いたトランスメタル化反応では、共役付加を想定シクロブテニル錯体に対し 2 当量の Grignard 試薬と塩化亜鉛を用いて反応を行った。まず塩化亜鉛を 1 当量加えた系においてはシクロブタノンのみが収率 79~95% で選択的に生成し、2 当量加えた場合においてはシクロブテノンのみが収率 55~97% で選択的に生成することが明らかとなった。これは加える塩化亜鉛の量を調整することで、選択的に目的物が生成すること示す結果となった。

最後に有機リチウム試薬を用いた反応では、四員環化合物は生成せずシクロブテノン部位が開環した、トリアリールブテノン収率 39% で生成することが明らかとなった。これは、有機リチウム試薬の高い求核性により、他の有機金属試薬とは異なる反応性を示すことが明らかとなった。

4 - 9 . [Reference: 第 4 章]

- [1] P. Chen, G. Dong, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 18290.
- [2] a) X. Y. Mak, A. L. Crombie, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1852. b) T. P. Willumstad, O. Haze, X. Y. Mak, T. Y. Lam, Y. Wang, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11450. c) T. Y. Lam, Y. Wang, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9396.
- [3] 徳山英利, 鈴木雅士, 福山透, *有機合成化学協会*, **2007**, 65, 470.
- [4] K. Sugimoto, R. Hayashi, H. Nemoto, N. Toyooka, Y. Matsuya, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3510.
- [5] a) G. G. Nyanikova, L. M. Popova, I. N. Gaidukov, O. P. Shabrina, S. V. Vershilov, *Russian Journal of General Chemistry. December* **2013**, 83, 2738. b) T. F. Kahan, T. K. Ormond, G. Ellison, V. Vaida, *Chemical Physics Letters.* **2013**, 565, 1. c) T. P. Willumstad, O. Haze, X. Y. Mak, T. Y. Lam, Y. Wang, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11450.
- [6] a) K. X. Rodriguez, N. Kaltwasser, T. A. Toni, B. L. Ashfeld, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2482. b) J. J. Douglas, G. nChurchill, A. M. Z. Slawin, D. J. Fox, A. D. Smith, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 16354. c) R. Moradivalikboni, Z. Heidarneshad, Y. Hozhiboevand, R. Rahmanov, *Chem Sci Trans.* **2014**, 3, 582. d) Takafumi Yamagami, Masanori Hatsuda, Masayuki Utsugi, Ryo Kobayashi, Yasunori Moritani, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7467. e) James Douglas, James E. Taylor, Gwydion Churchill, Alexandra M. Z. Slawin, Andrew D. Smith, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3925. f) J. Matsuo, T. Hoshikawa, S. Sasaki, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 8, 591.
- [7] A. Hassner, J. L. Dillon, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3382.
- [8] a) V. Grignard, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1900**, 130, 1322. b) V. Grignard, *Rev. Sci. Tech. Oie.* **1913**, 51, 449.
- [9] 日東化成株式会社 URL: <http://www.nittokasei.co.jp/grignard/>
- [10] M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9998.
- [11] M. Wang, F. Nudelman, R. R. Matthes, M. P. Shaver, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 40, 14232.

4-10. [実験項]—分析機器・試薬

核磁気共鳴スペクトル (NMR)、赤外吸収スペクトル (IR)、有機微量元素分析 (燃焼法)、単結晶 X 線結晶構造解析 (X-ray)については第 3 章と同様の分析機器を使用した。

反応に使用した全ての溶媒は、モレキュラーシーブス 4A、金属ナトリウム、CaH₂、LiAlH₄ のいずれかの方法により脱水・蒸留し窒素ガスで 30 分程度バブリングしたものをを使用した。

各種シクロブテニル錯体の合成法は第 3 章に示した通りの手法で[Pd(PPh₃)₄]の使用量を 1~3 mmol の範囲で合成を行った。

塩化亜鉛は、ドライブロックバスで 100°C に加熱しながら 3 日間真空乾燥したものをを使用した。

使用したアルコキシド類は、tBuOK、tBuONa、tBuOLi は、Sigma-Aldrich より購入したものをを使用した。また MeONa、EtONa は金属ナトリウムを MeOH もしくは EtOH 中に入れ、系中に金属ナトリウムが無くなり次第真空乾燥を行い、各種アルコキシド類を得た。

有機亜鉛試薬および Grignard 試薬は、下記の業者より市販品を購入しそのまま使用した。

Sigma-Aldrich Co.

phenyl-ZnBr (0.5 M in THF), phenyl-MgCl (2.0 M in THF), ethyl-MgCl (2.0 M in THF), (4-(tert-butyl)phenyl)-MgBr (0.5 M in THF), mesityl-MgBr (1.0 M in THF), [1,1'-biphenyl]-4-yl-MgBr (0.5 M in THF), (phenylethynyl)-MgBr (1.0 M in THF), tert-butyl-MgCl (1.0 M in THF).

東京化成工業

4,4,5,5-tetramethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolane **14**, diethylzinc (1.0 M in *n*-hexane), *p*-tolyl-MgBr (1.0 M in THF).

関東化学

phenyl-MgBr (1.0 M in THF), ethyl-MgBr (1.0 M in THF), vinyl-MgBr (1.0 M in THF), phenyl-Li (1.6 M in).

anthracen-9-yl-MgBr は、上記文献[11]の合成方法を参考に調整した。

4-1-1. 実験方法

4-3. Negishi 型反応

シュレンク中に各種シクロブテニル錯体(0.1 mmol)、THF (20 mL)を加え窒素下室温で 20 時間撹拌を行った。その後、シリカゲル-カラムクロマトグラフィー(hexane : EtOAc = 9 : 1)ならびに中圧カラム(hexane : EtOAc = 19 : 1)で単離生成を行い各種シクロブテノン化合物 **17a-d, f** を得た。

4-4. Sonogashira 型反応

シュレンク中に各種シクロブテニル錯体(0.1 mmol)、NEt₃ (0.11 mmol)、CuI (25 μmol)、1,4-ジオキサン(20 mL)を加え窒素下室温で 20 時間撹拌を行った。その後、シリカゲル-カラムクロマトグラフィー(hexane : EtOAc = 9 : 1)ならびに中圧カラム(hexane : EtOAc = 19 : 1)で単離生成を行い各種シクロブテノン化合物 **18a-c, f** を得た。また、シクロブテノン **18b** の系については、*n*-オクタジクロロメタン中で再結晶を行い、黄色針状の単結晶を生成し X 線結晶構造解析に使用した。

触媒反応の検討: ステンレス製のオートクレーブ中に、[Pd(PPh₃)₄] (0.1 mmol)、ヨウ化銅(0.2 mmol)、プロパルギルクロリド **2f** (2.0 mmol)、トリエチルアミン(2.5 mmol)、アセトニトリル(20 mL)を加え一酸化炭素 20 気圧の条件下にて、エチニルトルエン **13b** (2.5 mmol)のアセトニトリル(10 mL)溶液を HPLC ポンプで 5 時間かけ加え 20 時間撹拌を行った。その後、一酸化炭素を焼却処理しシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(hexane : EtOAc = 97 : 3)で単離精製を行い黄色固体のシクロブテノン **18f** を得た。

4-5. Suzuki・Miyaura 型反応

シュレンク中にフェニルボロン酸エステル **14** (0.55 mmol)、各種塩基 (0.55 mmol)の THF 溶液としその後、シクロブテニル錯体(0.5 mmol) の THF 溶液中に加え窒素下室温で 20 時間撹拌を行った。その後、飽和重層水-飽和食塩水の順で洗浄を行い、無水硫酸マグネシウムで脱水を行った。これをシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(hexane : EtOAc = 19 : 1)で単離生成を行いシクロブテノン化合物 **17e** を得た。

4-6. Kumada・Tamao・Corriu 型反応 (シクロブタノン **19** 合成)

シュレンク中に各種シクロブテニル錯体(0.3 mmol)、塩化亜鉛(0.3 mmol)、THF を加え均一系溶液とした。これに Grignard 試薬 (0.6 mmol)を加え窒素下室温で 20 時間撹拌を行った。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を 5 mL を加え窒素下室温で 3 時間撹拌を行ったのち、飽和食塩水で洗浄を行い、無水硫酸マグネシウムで脱水を行った。これをシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(hexane : EtOAc = 19 : 1)で単離生成を行いシクロブタノン化合物 **19a-d, f** を得た。

(シクロブテノン **17** 合成)

シュレンク中に各種シクロブテニル錯体(0.3 mmol)、塩化亜鉛(0.6 mmol)、THF を加え均一系溶液とした。これに Grignard 試薬 (0.6 mmol)を加え窒素下室温で 20 時間攪拌を行った。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を 5 mL を加え窒素下室温で 3 時間攪拌を行ったのち、飽和食塩水で洗浄を行い、無水硫酸マグネシウムで脱水を行った。これをシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(hexane : EtOAc = 19 : 1)で単離生成を行いシクロブテノン化合物 **17a-t** を得た。また、シクロブテノン **17j**, **17t** の系については、*n*-オクタン/ジクロロエタン中で再結晶を行い、黄色針状の単結晶を生成し X 線結晶構造解析に使用した。

3 置換カーボネイト **17§** の合成

シュレンク中に、シクロブテノン **17a** (0.5 mmol)、塩化亜鉛 (0.5mmol)、Ph-MgBr (1.0 mmol)、THF を加え窒素下室温で 20 時間攪拌を行った。その後、クロロギ酸メチル (5.0 mmol) を加えさらに室温で 3 時間攪拌を行ったのち、飽和食塩水で洗浄を行い、無水硫酸マグネシウムで脱水を行った。これをシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(hexane : EtOAc = 19 : 1)で単離生成を行い 3 置換カーボネイト **17§** を得た。また、*n*-オクタン/ジクロロエタン中で再結晶を行い、無色ブロック状の単結晶を生成し X 線結晶構造解析に使用した。

4-7. 有機リチウム試薬との反応 (トリアリールブテノン **20a**)

シュレンク中に、シクロブテニル錯体 **4c** (0.4 mmol)、Ph-Li (0.85 mmol)と THF を加え窒素下室温で 20 時間攪拌を行った。その後、純水 5 mL 加えさらに 1 時間攪拌を行ったのち、飽和食塩水で洗浄を行い、無水硫酸マグネシウムで脱水を行った。これをシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(hexane : EtOAc = 9 : 1)で単離生成を行いトリアリールブテノン **20a** を得た。また、*n*-オクタン/ジクロロエタン中で再結晶を行い、無色ブロック状の単結晶を生成し X 線結晶構造解析に使用した。

トリアリールブテノン **21** の合成

シュレンク中に、シクロブテノン **17g** (0.69 mmol)、Ph-Li (1.47 mmol)と THF を加え窒素下室温で 20 時間攪拌を行った。その後、純水 5 mL 加えさらに 1 時間攪拌を行ったのち、飽和食塩水で洗浄を行い、無水硫酸マグネシウムで脱水を行った。これをシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(hexane : EtOAc = 9 : 1)で単離生成を行いトリアリールブテノン **21** を得た。また *n*-オクタン/ジクロロエタン中で再結晶を行い、無色ブロック状の単結晶を生成し X 線結晶構造解析に使用した。

4-12. [各種 NMR データ]

2-(4-chlorophenyl)-3-phenylcyclobut-2-en-1-one (**17a**):

Yield: Negishi type 31%, Grignard type 90% from **4a**. White Solid. mp: 88-90°C.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.70 (m, 2H, C₆H₅-), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, C₆H₄-Cl), 7.47 (m, 3H, C₆H₅-), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C₆H₄-Cl), 3.62 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 187.5 (C=O), 162.1 (-C=C-), 140.73 (-C=C-), 134.6, 132.1, 131.8, 128.93 (possibly two signals overlapping), 128.88, 128.84, 128.1, 49.8 (-CH₂-).

Anal. Calcd for C₁₆H₁₁ClO: C, 75.45%; H, 4.35%, Found: C, 75.22%; H, 4.33%

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 254.0498 for C₁₆H₁₁ClO Found: 254.0478;

3-ethyl-2-(*p*-tolyl)cyclobut-2-en-1-one (**17b**):

Yield: Negishi type 40%, from **4b**. Yellow Oil.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C₆H₄-CH₃), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C₆H₄-CH₃), 3.29 (s, 2H, -CH₂-), 2.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 2.35 (s, 3H, C₆H₄-CH₃), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, -CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.3 (C=O), 171.3 (-C=C-), 143.0 (-C=C-), 138.4, 129.4, 127.4, 127.0, 50.0 (-CH₂-), 24.0 (-CH₂-CH₃), 21.5 (C₆H₄-CH₃), 10.8 (-CH₂-CH₃)

HR-MS(EI) *m/z* Calcd for C₁₂H₁₂O: 186.1045, Found: 186.1060;

2-(4-methoxyphenyl)-3-phenylcyclobut-2-en-1-one (**17c**):

Yield: Negishi type 33% from **4c**. Yellow Solid. mp: 51-52°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.75 (m, 2H, C₆H₅-), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 7.46 (m, 3H, C₆H₅-), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 3.83 (s, 3H, C₆H₄-OCH₃), 3.60 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm) δ 188.4 (C=O), 160.0 (-C=C-), 159.8, 141.4 (-C=C-), 132.7, 131.3, 129.1, 128.83, 128.78, 122.4, 114.1, 55.3 (C₆H₄-OCH₃), 49.4 (-CH₂-).

HR-MS(EI) *m/z* Calcd for C₁₇H₁₄O₂: 250.0994, Found: 250.1013;

3-ethyl-2-phenylcyclobut-2-en-1-one (**17d**):

Yield: Negishi type 74% from **4f**. Yellow Oil.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, -C₆H₅), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, -C₆H₅), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, -C₆H₅), 3.31 (s, 2H, -CH₂-), 2.91 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, -CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.1 (C=O), 172.4 (-C=C-), 143.1 (-C=C-), 130.2, 128.8, 128.4, 127.1, 50.2 (-CH₂-), 24.1 (-CH₂-CH₃), 10.8 (-CH₂-CH₃).

HR-MS(EI) *m/z* Calcd for C₁₂H₁₂O: 172.0888, Found: 172.0900;

3-phenyl-2-(*p*-tolyl)cyclobut-2-en-1-one (17e):

Yield: 72% from **4b**. Yellow Solid. mp: 103°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, -C₆H₅), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.47 (m, 3H, -C₆H₅), 7.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 3.61 (s, 2H, -CH₂-), 2.39 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.1 (C=O), 160.8 (-C=C-), 141.6 (-C=C-), 138.9, 132.5, 131.3, 129.3, 128.8, 128.7, 127.4, 126.8, 49.5 (-CH₂-), 21.4 (-C₆H₄-CH₃).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 234.1045 for C₁₇H₁₄O Found: 234.1029;

2,3-diphenylcyclobut-2-en-1-one (17f):

Yield: Negishi type 19-32% from **4f-4g**. Yellow Oil.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.75 (m, 2H, C₆H₅-), 7.68 (m, 2H, C₆H₅-), 7.47 (m, 3H, C₆H₅-), 7.41 (m, 2H, C₆H₅-), 7.35 (m, 1H, C₆H₅-), 3.64 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.0 (C=O), 161.7 (-C=C-), 141.7 (-C=C-), 132.4, 131.6, 129.7, 129.0, 128.88, 128.87, 128.7, 127.6, 49.6 (-CH₂-).

HR-MS (DART-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃O: 221.0950, Found: 221.0966;

3-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-2-(4-methoxyphenyl)cyclobut-2-en-1-one (17g):

Yield: Grignard type 53% from **4c**. Yellow Solid. mp: 76°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.68 (t, *J* = 9.1 Hz, 9.3 Hz, 4H, -Ar), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -Ar), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -Ar), 3.84 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃), 3.59 (s, 2H, -CH₂-), 1.36 (s, 9H, -C₆H₄-C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.6 (C=O), 160.1 (-C=C-), 159.9, 155.3, 140.7 (-C=C-), 130.1, 129.2, 128.9, 126.0, 122.7, 114.2, 55.4 (-C₆H₄-OCH₃), 49.5 (-CH₂-), 35.3 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 31.2 (-C₆H₄-C(CH₃)₃).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 306.1620 for C₂₁H₂₂O₂ Found: 306.1638;

3-mesityl-2-(4-methoxyphenyl)cyclobut-2-en-1-one (17h):

Yield: Grignard type 91% from **4c**. Yellow oil.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 6.97 (s, 2H, -C₆H₂-(2,4,6-(CH₃)₃)), 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 3.76 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃), 3.61 (s, 2H, -CH₂-), 2.35 (s, 3H, -C₆H₂-(2,4,6-(CH₃)₃)), 2.23 (s, 6H, -C₆H₂-(2,4,6-(CH₃)₃)).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.0 (C=O), 162.7 (-C=C-), 159.9, 145.3 (-C=C-), 138.5, 134.1, 130.9, 128.5, 127.9, 123.0, 113.9, 55.1 (-C₆H₄-OCH₃), 52.5 (-CH₂-), 21.0 (-C₆H₂-(2,4,6-(CH₃)₃)), 19.9 (-C₆H₂-(2,4,6-(CH₃)₃)).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 292.1463 for C₂₀H₂₀O₂ Found: 292.1476;

2-(4-chlorophenyl)-3-mesitylcyclobut-2-en-1-one (17i):

Yield: Grignard type 85% from **4a**. Yellow Solid. mp: 103°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, -C₆H₄-Cl), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, -C₆H₄-Cl), 6.98 (s, 2H, -C₆H₂-(2,4,6-3CH₃)), 3.65 (s, 2H, -CH₂-), 2.36 (s, 3H, -C₆H₂-(2,4,6-(CH₃)₃)), 2.22 (s, 6H, -C₆H₂-(2,4,6-(CH₃)₃)).

¹³C-NMR (δ/ppm): 187.7 (C=O), 166.3 (-C=C-), 144.7 (-C=C-), 139.2, 134.9, 134.1, 130.6, 129.1, 128.9, 128.6, 127.9, 53.1 (-CH₂-), 21.3 (-C₆H₂-(2,4,6-(CH₃)₃)), 20.2 (-C₆H₂-(2,4,6-(CH₃)₃)).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 296.0968 for C₁₉H₁₇ClO Found: 296.0982;

3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(4-chlorophenyl)cyclobut-2-en-1-one (17j):

Yield: Grignard type 81% from **4a**. Yellow Solid. mp: 139°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, -Ar), 7.72-7.64 (m, 6H, -Ar), 7.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, -C₆H₄-C₆H₅), 7.42 (t, *J* = 9.0 Hz, 3H, -C₆H₄-C₆H₅), 3.67 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 187.6 (C=O), 161.8 (-C=C-), 144.6 (-C=C-), 140.3, 139.8, 134.8, 131.2, 129.6, 129.2, 129.1, 128.5, 128.3, 127.7, 127.2, 49.9 (-CH₂-).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 330.0811 for C₂₂H₁₅ClO Found: 330.0821;

Anal. Calcd: C, 79.88%; H, 4.57% for C₂₂H₁₅ClO Found: C, 79.65%; H, 4.39%

3-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-(4-chlorophenyl)cyclobut-2-en-1-one (17k):

Yield: Grignard type 97% from **4a**. Yellow Solid. mp: 65°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.65 (t, *J* = 9.3 Hz, 4H, -Ar), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -Ar), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, -Ar), 3.60 (s, 2H, -CH₂-), 1.35 (s, 9H, -C₆H₄-C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 187.5 (C=O), 162.2 (-C=C-), 155.8, 139.4 (-C=C-), 134.4, 129.4, 128.91, 128.88, 128.86, 128.3, 125.9, 49.6 (-CH₂-), 35.1 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 31.0 (-C₆H₄-C(CH₃)₃).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 310.1124 for C₂₀H₁₉ClO Found: 310.1099;

2-phenyl-3-(*p*-tolyl)cyclobut-2-en-1-one (17l):

Yield: Grignard type 90% from **4b**. White Solid. mp: 74°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, -Ar), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, -Ar), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, -C₆H₅), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, -C₆H₅), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, -Ar), 3.61 (s, 2H, -CH₂-), 2.43 (s, 2H, -C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 187.9 (C=O), 161.8 (-C=C-), 142.4 (-C=C-), 140.7, 129.9, 129.7, 129.6, 129.0, 128.7, 128.6, 127.5, 49.5 (-CH₂-), 21.7 (-C₆H₄-CH₃).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 234.1045 for C₁₇H₁₄O Found: 234.1029;

2-(*p*-tolyl)-3-vinylcyclobut-2-en-1-one (17m):

Yield: Grignard type 79% from **4b**. Yellow oil.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.33 (dd, *J* = 10.3, 6.6 Hz, 1H, -CHCH₂), 7.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 5.92 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz, -CHH), 5.92 (d, 2H, *J* = 16.9 Hz, -CHH), 3.40 (s, 2H, -CH₂-), 2.88 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 189.1 (C=O), 158.7 (-C=C-), 142.3 (-C=C-), 139.1, 129.6, 129.4, 128.4, 127.5, 127.3, 48.5 (-CH₂-), 21.6 (-C₆H₄-CH₃).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 184.0888 for C₁₃H₁₂O Found: 184.0873;

3-(phenylethynyl)-2-(*p*-tolyl)cyclobut-2-en-1-one (17n):

Yield: Grignard type 65% from **4f**. Yellow Solid. mp: 74°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, -C₆H₅), 7.45 (m, 3H, -C₆H₅), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 3.56 (s, 2H, -CH₂-), 2.38 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 189.5 (C=O), 149.0 (-C=C-), 140.0 (-C=C-), 139.8, 132.1, 130.2, 129.4, 128.8, 127.1, 126.9, 121.9, 113.7 (-C≡C-), 84.1 (-C≡C-), 52.6 (-CH₂-), 21.7 (-C₆H₄-CH₃).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 258.1045 for C₁₉H₁₄O Found: 258.1054;

2-(4-chlorophenyl)-3-(*p*-tolyl)cyclobut-2-en-1-one (17o):

Yield: Grignard type 70% from **4a**. White Solid. mp: 102°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, -Ar), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -Ar), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -Ar), 3.61 (s, 2H, -CH₂-), 2.43 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 187.7 (C=O), 162.4 (-C=C-), 142.9 (-C=C-), 139.5, 134.6, 129.8, 129.6, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 49.8 (-CH₂-), 21.9 (-C₆H₄-CH₃).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 268.0655 for C₁₇H₁₃ClO Found: 268.0635

2,3-di-*p*-tolylcyclobut-2-en-1-one (17p):

Yield: Grignard type 73% from **4b**. White Solid. mp: 89°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, -C₆H₄-CH₃), 3.59 (s, 2H, -CH₂-), 2.45 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃), 2.39 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.3 (C=O), 161.2 (-C=C-), 142.3 (-C=C-), 141.0, 138.9, 130.0, 129.7, 129.5, 129.1, 127.6, 127.2, 49.6 (-CH₂-), 21.9 (-C₆H₄-CH₃), 21.6 (-C₆H₄-CH₃).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 248.1201 for C₁₈H₁₆O Found: 248.1209;

3-isobutyl-2-(4-methoxyphenyl)cyclobut-2-en-1-one (17q):

Yield: Grignard type 63% from **4c**. Yellow oil.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 6.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 3.78 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃), 3.26 (s, 2H, -CH₂-), 2.71 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, -CH₂-CH-), 2.07 (sept, 1H, -CH₂-CH-), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, -CH-(CH₃)₂).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.5 (C=O), 168.3 (-C=C-), 159.5, 144.1 (-C=C-), 128.4, 123.0, 114.0, 55.3 (-C₆H₄-OCH₃), 50.8 (-CH₂-), 39.9 (-CH₂-CH-), 27.1 (-CH₂-CH-), 23.0 (-CH-(CH₃)₂)

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 230.1307 for C₁₅H₁₈O₂ Found: 230.1300;

2-([1,1':4',1''-terphenyl]-4-yl)-3-phenylcyclobut-2-en-1-one (17r):

Yield: Grignard type 44% from **4e**. Yellow Solid. mp: 169°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.82 (m, 4H, -Ar), 7.71 (m, 6H, -Ar), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, -Ar), 7.50 (m, 5H, -Ar), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, -Ar), 3.68 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.1 (C=O), 161.7 (-C=C-), 141.3, 141.1, 140.57, 140.52, 139.3, 132.6, 131.7, 129.09, 129.00, 128.9, 128.8, 128.2, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 127.1, 49.9 (-CH₂-).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 372.1514 for C₂₈H₂₀O Found: 372.1526;

2-(4''-(tert-butyl)-[1,1':4',1''-terphenyl]-4-yl)-3-(4-(tert-butyl)phenyl)cyclobut-2-en-1-one (17s):

Yield: Grignard type 58% from **4e**. Yellow Solid. mp: 182°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -Ar), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, -Ar), 7.71 (m, 6H, -Ar), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -Ar), 7.52 (m, 4H, -Ar), 3.66 (s, 2H, -CH₂-), 1.40 (s, 9H, -C₆H₄-C(CH₃)₃), 1.39 (s, 9H, -C₆H₄-C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.2 (C=O), 161.8 (-C=C-), 155.7, 150.6, 141.1, 140.6, 140.4, 139.2, 137.8, 129.9, 129.2, 129.0, 128.2, 127.5, 127.4, 127.3, 126.8, 126.0, 125.9, 49.8 (-CH₂-), 35.3 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 34.7 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 31.5 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 31.2 (-C₆H₄-C(CH₃)₃).

HR-MS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ Calcd: 485 for C₃₆H₃₇O Found: 485;

3-(anthracen-9-yl)-2-(4-chlorophenyl)cyclobut-2-en-1-one (17t):

Yield: Grignard type 30% from **4a**. Yellow Solid. mp: 146°C

¹H-NMR (δ/ppm): 8.60 (s, 1H, anth), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, -Ar), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -Ar), 7.56-7.49 (m, 4H, -Ar), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, -Ar), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -Ar), 3.99 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 187.7 (C=O), 163.5 (-C=C-), 147.2 (-C=C-), 135.1, 131.4, 129.3, 129.1, 128.9, 128.5, 127.9, 127.9, 127.2, 127.0, 125.9, 125.2, 55.4 (-CH₂-).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 354.0811 for C₂₄H₁₅ClO Found: 354.0836;

2-(4-chlorophenyl)-3,3-diphenylcyclobut-1-en-1-yl methyl carbonate (17§):

Yield: % from **4a**. White Solid. mp: 129°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.35 (m, 8H, -Ar), 7.28 (m, 4H, -Ar), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, -Ar), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 3.68 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 152.3 (C=O), 143.3, 139.8 (O-C=C), 133.0, 130.6, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 126.9 (C=C-C₆H₄-Cl), 126.7, 55.6 (-OCH₃), 53.3 (-CH₂-), 52.2 (CPh₂).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 390.1023 for C₂₄H₁₉ClO₃ Found: 390.1020;

2-(4-chlorophenyl)-3-((4-chlorophenyl)ethynyl)cyclobut-2-en-1-one (18a):

Yield: Sonogashira type 46% from **4a**. Yellow Solid. mp: 157-160°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C₆H₄-Cl), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, C₆H₄-Cl), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C₆H₄-Cl), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, C₆H₄-Cl), 3.58 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 188.7 (C=O), 147.8 (-C=C-), 140.8 (-C=C-), 136.7, 135.5, 133.2, 129.2, 129.0, 128.1, 127.9, 119.9, 113.0 (-C≡C-), 84.4 (-C≡C-), 52.9 (-CH₂-).

Anal. Calcd for C₁₈H₁₀Cl₂O: C, 69.03%; H, 3.22%, Found: C, 68.80%; H, 2.98%

3-((4-chlorophenyl)ethynyl)-2-(4-methoxyphenyl)cyclobut-2-en-1-one (18b):

Yield: Sonogashira type 29% from **4c**. Yellow Solid. mp: 143-145°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 3.83 (s, 3H, C₆H₄-OCH₃), 3.55 (s, 2H, -CH₂-).

¹³C-NMR (δ/ppm): 189.5 (C=O), 160.6 (-C=C-), 148.9 (-C=C-), 137.3, 136.3, 133.1, 129.1, 128.6, 122.6, 120.3, 114.1, 111.4 (-C≡C-), 84.9 (-C≡C-), 55.3 (C₆H₄-OCH₃), 52.5 (-CH₂-).

Anal. Calcd for C₁₉H₁₃ClO₂: C, 73.91%; H, 4.24%, Found: C, 73.77%; H, 4.14%

2-(4-methoxyphenyl)-3-(*p*-tolylethynyl)cyclobut-2-en-1-one (18c):

Yield: Sonogashira type 49-64% from **4c-6c**. Yellow Solid. mp: 148-150°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, C₆H₄-OCH₃), 3.83 (s, 3H, C₆H₄-OCH₃), 3.54 (s, 2H, -CH₂-), 2.40 (s, 3H, C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 189.7 (C=O), 160.4 (-C=C-), 148.1 (-C=C-), 140.7, 138.3, 131.9, 129.5, 128.4, 122.8, 118.8, 114.1, 113.6 (-C≡C-), 83.8 (-C≡C-), 55.3 (C₆H₄-OCH₃), 52.5 (-CH₂-), 21.7 (C₆H₄-CH₃).

HR-MS(EI) *m/z* Calcd for C₂₀H₁₆O₂: 288.1150, Found: 288.1131;

2-phenyl-3-(*p*-tolylethynyl)cyclobut-2-en-1-one (18f):

Yield: 50% from **4f**. Yellow Solid. mp: 78-80°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, C₆H₅-), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C₆H₄-CH₃), 7.41 (m, 2H, C₆H₅-), 7.35 (m, 1H, C₆H₅-), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, C₆H₄-CH₃), 3.58 (s, 2H, -CH₂-), 2.41 (s, 3H, C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 189.7 (C=O), 148.6 (-C=C-), 141.7 (-C=C-), 141.3, 132.4, 130.1, 129.87, 129.85, 128.99, 127.2, 119.0, 115.1 (-C≡C-), 84.0 (-C≡C-), 53.0 (-CH₂-), 22.1 (C₆H₄-CH₃).

HR-MS (DART-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₅O: 259.1116, Found: 259.1123;

2-(4-chlorophenyl)-3,3-diphenylcyclobutan-1-one (19a):

Yield: 90-95% from 2b. Yellow oil.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.44 (m, 4H, -Ar), 7.33 (m, 1H, -Ar), 7.10 (m, 5H, -Ar), 6.89 (m, 4H, -Ar), 5.29 (s, 1H, -CH), 3.98 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, =CHH), 3.74 (dd, *J* = 17.1, 2.7 Hz, =CHH).

¹³C-NMR (δ/ppm): 203.8 (C=O), 148.0, 141.5, 133.0, 132.4, 130.2, 128.7, 128.1, 128.0, 127.9, 127.1, 126.8, 126.6, 72.5 (-CH), 57.5 (-CH₂-), 48.6 (HC-C).

3,3-diethyl-2-(*p*-tolyl)cyclobutan-1-one (19b):

Yield: 87% from 2b. Yellow oil.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.10 (m, 4H, -C₆H₄-CH₃), 4.24 (s, 1H, -CH), 2.81 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, =CHH), 2.68 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, =CHH), 2.32 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃), 1.85 (m, 2H, -CH₂CH₃), 1.29 (m, 2H, -CH₂CH₃), 1.02 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, -CH₂CH₃), 0.69 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, -CH₂CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 208.4 (C=O), 136.7, 131.5, 129.9, 128.8, 71.0 (-CH), 54.3 (-CH₂-), 39.5 (HC-C), 31.3 (C₆H₄-CH₃), 26.0 (-CH₂-CH₃), 21.2 (-CH₂-CH₃), 9.5 (-CH₂-CH₃), 8.4 (-CH₂-CH₃).

3,3-bis(4-*tert*-butylphenyl)-2-(4-chlorophenyl)cyclobutan-1-one (19c):

Yield: 88% from 2b. Yellow solid.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, -Ar), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -Ar), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -Ar), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -Ar), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -Ar), 5.23 (s, 1H, -CH), 3.95 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, =CHH), 3.73 (dd, *J* = 17.0, 2.6 Hz, 1H, =CHH), 1.37 (s, 9H, -C₆H₄-C(CH₃)₃), 1.23 (s, 9H, -C₆H₄-C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 204.1 (C=O), 149.57, 149.56, 145.1, 138.5, 132.9, 132.6, 130.3, 128.0, 127.6, 126.8, 125.5, 124.9, 72.9 (-CH), 57.3 (-CH₂-), 47.9 (HC-C), 34.4 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 34.2 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 31.3 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 31.2 (-C₆H₄-C(CH₃)₃).

3,3-di([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-(4-chlorophenyl)cyclobutan-1-one (19d):

Yield: 79% from 2b. Yellow Solid.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.73-7.68 (m, 4H, -Ar), 7.59-7.51 (m, 6H, -Ar), 7.44 (m, 6H, -Ar), 7.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, -Ar), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, -Ar), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -Ar), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -Ar), 5.37 (s, 1H, -CH), 4.06 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, =CHH), 3.82 (dd, 1H, *J* = 17.0, 2.1 Hz, =CHH).

¹³C-NMR (δ/ppm): 203.8 (C=O), 147.1, 140.6, 140.4, 140.2, 139.9, 139.4, 133.3, 132.5, 130.4, 129.0, 128.8, 128.6, 128.4, 127.7, 127.6, 127.51, 127.48, 127.1, 126.9, 126.8, 72.8 (-CH), 57.7 (-CH₂-), 48.4 (HC-C).

2-phenyl-3,3-di-*p*-tolylcyclobutan-1-one (19f):

Yield: 85% from 2b. Yellow oil.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.37 (d, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.23 (d, 2H, -C₆H₄-CH₃), 7.13 (m, 3H, -C₆H₅), 6.99 (m, 3H, -C₆H₅), 6.90 (d, 3H, -C₆H₄-CH₃), 6.81 (d, 3H, -C₆H₄-CH₃), 5.30 (s, 1H, -CH), 3.94 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, =CHH), 3.69 (dd, 1H, *J* = 17.0, 2.6 Hz, =CHH), 2.39 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃), 2.21 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 204.7 (C=O), 145.7, 139.0, 136.1, 135.8, 134.1, 129.2, 128.9, 128.5, 127.89, 127.84, 126.98, 126.91, 73.3 (-CH), 57.6 (-CH₂-), 48.0 (HC-C), 20.9 (C₆H₄-CH₃), 20.7 (C₆H₄-CH₃).

3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-2-(4-chlorophenyl)cyclobutan-1-one (19g):

Yield: 55% from 2b. Yellow solid.

¹H-NMR (δ/ppm): 7.67 (m, 2H, -Ar), 7.52 (m, 4H, -Ar), 7.40 (m, 4H, -Ar), 7.19 (m, 1H, -Ar), 7.12 (m, 2H, -Ar), 6.99 (m, 2H, -Ar), 6.89 (m, 2H, -Ar), 5.34 (s, 0.5H, -CH), 5.30 (s, 0.5H, -CH), 4.02 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, =CHH), 3.79 (m, 1H, =CHH), 1.41 (s, 4.5H, -C₆H₄-C(CH₃)₃), 1.27 (s, 4.5H, -C₆H₄-C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 204.1 (C=O), 203.8 (C=O), 149.80, 149.79, 147.3, 145.1, 140.9, 140.5, 140.2, 139.7, 139.2, 138.3, 133.13, 133.12, 132.6, 132.5, 130.42, 130.37, 128.9, 128.8, 128.5, 128.3, 128.1, 127.68, 127.67, 127.5, 127.38, 127.36, 127.1, 126.89, 126.88, 126.7, 125.7, 125.1, 72.9 (-CH), 72.8 (-CH), 57.7 (-CH₂-), 57.3 (-CH₂-), 48.18 (HC-C), 48.15 (HC-C), 34.6 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 34.3 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 31.4 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 31.2 (-C₆H₄-C(CH₃)₃).

2-(4-methoxyphenyl)-1,3-diphenylbut-3-en-1-one (20a)

Yield: 39% from **4c**. Colorless Solid. mp: 109°C

¹H-NMR (δ/ppm): 7.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 7.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, -C₆H₅), 7.42-7.37 (m, 4H, -C₆H₅), 7.30-7.24 (m, 5H, -C₆H₅), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 5.83 (s, 1H, =CHH), 5.65 (s, 1H, -CH), 5.01 (s, 1H, =CHH), 3.78 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 197.8 (C=O), 159.1, 146.3 (-C=CH₂), 141.2, 139.7, 133.1, 130.7, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 127.9, 126.3, 117.6, 114.3 (=CH₂), 58.1 (-CH), 55.3 (-C₆H₄-OCH₃).

Anal. Calcd: C, 84.12%; H, 6.14% for C₂₃H₂₀O₂ Found: C, 84.08%; H, 5.77%

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 328.1463 for C₂₃H₂₀O₂ Found: 328.1476;

3-(4-tert-butylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1-phenylbut-3-en-1-one (21):

Yield: 88% from **17g**. Colorless Solid. mp: 107°C

¹H-NMR (δ/ppm): 8.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, -C₆H₄-OCH₃), 7.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, -C₆H₅), 7.48-7.42 (m, 4H, -Ar), 7.40-7.35 (m, 4H, -Ar), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, -Ar), 5.95 (s, 1H, =CHH), 5.76 (s, 1H, -CH), 5.08 (s, 1H, =CHH), 3.81 (s, 3H, -C₆H₄-OCH₃), 1.36 (s, 9H, -C₆H₄-C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (δ/ppm): 197.8 (C=O), 158.9, 150.8, 145.7 (-C=CH₂), 137.8, 136.6, 132.9, 130.6, 129.2, 128.8, 128.6, 125.7, 125.5, 116.7, 114.2 (=CH₂), 57.9 (-CH), 55.2 (-C₆H₄-OCH₃), 34.5 (-C₆H₄-C(CH₃)₃), 31.3 (-C₆H₄-C(CH₃)₃).

HR-MS (EI) *m/z* Calcd: 384.2089 for C₂₇H₂₈O₂ Found: 384.2088;

第5章 【総括】

本論文では、パラジウム(0)、白金(0)錯体におけるプロパルギルハライド類の一酸化炭素存在下での反応により生成した、新規なシクロブテニル錯体の合成および、その反応性についてまとめたものである。

第1章では背景として、鈴木・宮浦反応を代表とするクロスカップリング反応を例に、その後目覚ましい発展を遂げたクロスカップリング反応が、現代の有機合成化学を築き上げるまでに至った歴史的背景を示した。また、プロパルギル化合物の利用についても述べ、種々の金属錯体触媒を用いた有機合成反応ならびにプロパルギル化合物の合成化学的な重要性を示した。

第2章では、プロパルギル化合物の金属錯体上での反応について従来の知見を述べ、触媒反応における鍵中間体として種々の η^1 型のアレニル錯体、プロパルギル錯体が提案されていることを示した。しかしながら、重要性が示唆されるカルボニル化反応についての知見は少なく、またそれらの詳細な構造解析は行われていない。そこで本研究において、パラジウム(0)、白金(0)錯体とプロパルギルハライド類のカルボニル化反応について検討を行い、新たな中間錯体の単離—分析を試みた。

第3章では、先に述べた様にパラジウム(0)、白金(0)錯体上でのプロパルギルハライド類の一酸化炭素存在下での反応について検証を行い、得られた各種錯体を単結晶X線結晶構造解析で分析をしたところ、新規なシクロブテノン配位子を有する金属錯体が生成することを明らかにした。プロパルギル化合物の触媒的カルボニル化反応でこのような中間錯体の存在は提案されておらず、本研究の重要性を再認識することとなった。また、各種パラジウム(0)錯体前駆体とモノホスフィン・ジホスフィンとの組み合わせにより、種々のホスフィン配位子を有するシクロブテニル錯体が生成することを明らかにした。一方で本錯体は、ビニルパラジウムハライド種であることから、新規な四員環合成手法の開発につながるものと示唆されることから、その重要性は他の四員環配位子を有する金属錯体とは一線を画すものであると考えられる。そこで第4章にて、各種有機金属試薬との反応を行った。

第4章では、第3章で報告したシクロブテニル錯体と各種有機金属試薬 (銅アセチリド、有機亜鉛試薬、有機ホウ素試薬、Grignard 試薬)との反応を試みた。その結果、銅アセチリド、有機亜鉛試薬、有機ホウ素試薬、Grignard 試薬のいずれの系においても、シクロブテノン骨格を有機物として取り出すことが可能であることを見出した。また、Grignard 試薬との反応では、塩化亜鉛を2当量加えた系においては、シクロブテノンのみが選択的に生成し、1当量加えた系においては、シクロブタノンのみが選択的に生成することを明らかにし、塩化亜鉛を用いない系では、シクロブテノン・シクロブタノンの混合物となった。一方 Sonogashira 型の反応については、パラジウム(0)錯体を触媒的に用いた反応系についても検証を行い、プロパルギルクロリド+末端アルキンを一酸化炭素加圧下で反応をさせることで、低収率ではあるが2位にアリール基・3位にアルキニル基が置換したシクロブテノン化合物が、パラジウム(0)に対し触媒的に生成することを世界で初めて見出し、本反応は新規な四員環合成手法へと展開しうることを明らかにした。また、有機リチウム試薬を用いた系においては四員環生成物得られず、開環したトリアリールブテノン構造を有する生成物が得られることを単結晶 X 線結晶構造解析の結果において明らかとなり、他の有機金属試薬を用いた系とは異なる反応性を示すことを明らかにした。これは、他の有機金属試薬と比較し有機リチウム試薬は極めて高い求核性を有することから、シクロブテノン骨格が開環したものと推測される。

これらの結果は、従来合成法が限られていたシクロブテノン類の合成方において、新たに大きな一歩を踏み出すものとなったと言えるであろう。今後、本研究の成果が新規な機能性分子の開発や、新たな有機合成化学の分野を切り開くものと期待し、これをもって本論文の総括とする。

【 業績リスト 】

発表論文

第 3 章

1. **Hidekazu Azami**, Takuro Tsukada, Ryutaro Tanifuji, Ryosuke Seki, Masakazu Iwasaki
Unprecedented Formation of 2-Aryl-3-oxocyclobut-1-enyl Ligand from 3-Arylpropargyl Chloride,
Carbon Monoxide, and Pd(0) or Pt(0) Complex
The Chemical Society of Japan, *Chemistry Letters*, Vol.44, No.11, **2015**, 1550-1551.

第 4 章

2. **Hidekazu Azami**, Masaki Miyashita, Daichi Aoki, Hidemi Andou, Atsuki Matsumura, Masakazu Iwasaki
Reaction of Oxocyclobutenyl Palladium(II) Complex with Terminal Alkynes or Organozincs
Affording Differently 2,3-Disubstituted Cyclobutenones
The Chemical Society of Japan, *Chemistry Letters*, Vol.46, No.9, **2017**, 1285-1287.

- 埼玉工業大学工学部紀要
オキシシクロブテニル Pd(II)錯体と Grignard 試薬との反応性に関する研究
～新規シクロブタノン合成への展開～
浅見 秀和, 岩崎 政和, 2016 年, 第 26 号, 25-27.

学会発表

[国内学会]

1. 四員環配位子を有する新規な Pd 錯体の反応性に関する研究
～根岸反応への応用～
平成 27 年度日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会 (旧・群馬地区地域懇談会)
○浅見秀和, 安藤秀美, 岩崎政和 P-63.
2. シクロブテノン配位子を有する Pd 錯体と Grignard 試薬との反応
～新規な四員環合成手法の提案～
平成 28 年度日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会 (旧・群馬地区地域懇談会)
○浅見秀和, 岩崎政和 P-4.
3. シクロブテノン配位子を有する新規な Pd(II)錯体と各種有機金属試薬との反応
平成 29 年度日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会 (旧・群馬地区地域懇談会)
○浅見秀和, 宮下聖樹, 奥田光司, 岩崎政和 P-60.
4. オキシシクロブテニル錯体の反応性に関する研究
-新規なシクロブテノール合成への展開-
第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016
○浅見秀和, 岩崎政和 P3-072.
5. 四員環配位子を有する Pd(II)錯体と有機金属試薬との反応による
新規な四員環合成手法の開発
第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017
○浅見 秀和, 宮下 聖樹, 井出 朱音, 岩崎 政和 P1-033.
6. Study on the Reactivity of 3-Oxocyclobut-1-en-1-yl Pd(II) Complex
日本化学会 第 96 回春季年会
○AZAMI Hidekazu, ANDOU Hidemi, MATSUMURA Atsuki, IWASAKI Masakazu. 3PA-093.
7. オキシシクロブテニル錯体の反応性に関する研究 ~ Grignard 試薬との反応~
日本化学会 第 97 回春季年会
○浅見秀和, 岩崎政和 2PA-137.

8. オキシシクロブテニル錯体を用いた四員環化合物の合成
日本化学会 第 98 回春季年会
○浅見秀和, 岩崎政和 3A8-43.

[国際学会]

9. Unprecedented formation of 2-aryl-3-oxocyclobut-1-en-1-yl ligand from 3-arylpropargyl chloride, carbon monoxide, and Pd(0) or Pt(0) complex.
Pacifichem 2015, Hawaii Convention Center.
○Masakazu IWASAKI, Hidekazu AZAMI. ORGN 443.

<若手研究フォーラム (埼玉工業大学)>

10. アレニル Pd(II)錯体のカルボニル化反応による分子内環化反応
第 13 回 若手研究フォーラム (埼玉工業大学)
○浅見 秀和, 岩崎 政和 A04
11. Grignard 試薬を用いたオキシシクロブテニル Pd(II)錯体の反応性に関する研究
～ 新規シクロブテノール合成への展開 ～
第 14 回 若手研究フォーラム (埼玉工業大学)
○浅見秀和, 岩崎政和 A01
12. シクロブテノン配位子を有する Pd 錯体を用いた新規な四員環合成手法の開発
第 15 回 若手研究フォーラム (埼玉工業大学)
○浅見 秀和, 奥田 光司, 宮下 聖樹, 青木 大知, 岩崎 政和 A01

[助成金獲得]

- 公益財団法人 日本科学協会
平成 28 年度 笹川科学研究助成金 ¥750,000-
研究番号: 28-322.

[受賞歴]

➤ ポスター賞

四員環配位子を有する新規な Pd 錯体の反応性に関する研究
～根岸反応への応用～

平成 27 年度日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会 (旧・群馬地区地域懇談会)

○浅見秀和, 安藤秀美, 岩崎政和 P-63.

➤ ポスター賞

四員環配位子を有する Pd(II)錯体と有機金属試薬との反応による
新規な四員環合成手法の開発

第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017

○浅見 秀和, 宮下 聖樹, 井出 朱音, 岩崎 政和 P1-033.