

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	官能性共役ジエン類を基盤とする新規合成反応の開発と利用
Title(English)	
著者(和文)	福原孝樹
Author(English)	
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第6118号, 授与年月日:2005年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:
Citation(English)	Degree:Doctor of Engineering, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第6118号, Conferred date:2005/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

平成16年度博士論文

官能性共役ジエン類を基盤とする
新規合成反応の開発と利用

東京工業大学大学院 生命理工学研究科

生体分子機能工学専攻 佐藤史衛研究室

02D25052 福原孝樹

目 次

第1章 緒論	1
References and Notes (Chapter 1)	7
第2章 1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン類の選択的金属ハロゲン交換反応と その合成的利用	
2-1 緒言	8
2-2 結果と考察	
第1節 1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン類の 選択的金属ハロゲン交換反応	13
第2節 分子内 Heck 反応を用いた位置選択的な 多置換芳香族化合物の簡便合成	20
Experimental Section (Chapter 2)	23
References and Notes (Chapter 2)	37
第3章 鉄触媒による2,4-ジエノエートや2,4-ジエンアミドに対する アリールグリニャール試薬の1,6-共役付加反応	
3-1 緒言	39
3-2 結果と考察	45
Experimental Section (Chapter 3)	51
References and Notes (Chapter 3)	63
第4章 総括	66
発表論文、学会発表リスト	69
謝辞	72

略語表

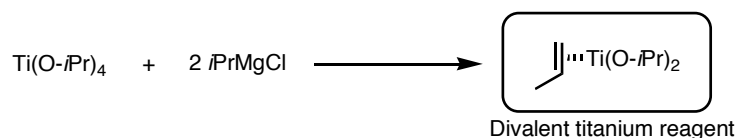
acac	acetylacetonato	NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ar	aryl	<i>o</i> -	ortho
Bipy	bipyridyl	<i>p</i> -	para
Bn	benzyl	Ph	phenyl
br	broad	ppm	parts per milion
Bu	butyl	Pr	propyl
<i>c</i>	cyclo	q	quartet
Cp	cyclopentadienyl	r.t.	room temperature
d	doublet	s	singlet
dba	dibenzylideneacetone	<i>s</i>	secondary
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride	t	triplet
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	<i>t</i>	tertiary
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
DMSO	dimethyl sulfoxide	TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
Ed.	edition	THF	tetrahydrofuran
El	electrophile	TLC	thin-layer chromatography
equiv	equivarent	TMS	trimethylsilyl
Et	ethyl	tol	tolyl
FT	Fourier transform	Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
h	hour(s)	UV	ultraviolet
HMPA	hexamethylphosphoramide		
<i>i</i>	iso		
IR	Infrared		
L	ligand		
m	multiplet		
<i>m</i> -	meta		
M	molar (1M = 1 mol/l)		
M	metal		
Me	methyl		
min	minute(s)		
mL	1mL = 1cm ³		
mmol	milimol		
<i>n</i>	normal		
NMR	nuclear magnetic resonance		
nOe	nuclear Overhauser effect		

第1章 緒論

有機合成化学の進歩に伴い多種多様な新規反応および効率的な合成法が開発されており、その結果、かつては合成不可能と思われていた生理活性物質の合成や、多段階を要する有用化合物の短工程での合成などが達成されるようになった。このような目覚ましい発展の中でも、有機金属試薬の貢献はとりわけ大きく、有機リチウムやグリニヤール試薬に代表される典型金属試薬は勿論のこと、今や多くの遷移金属試薬も有機合成において必要不可欠なものとして利用されている。

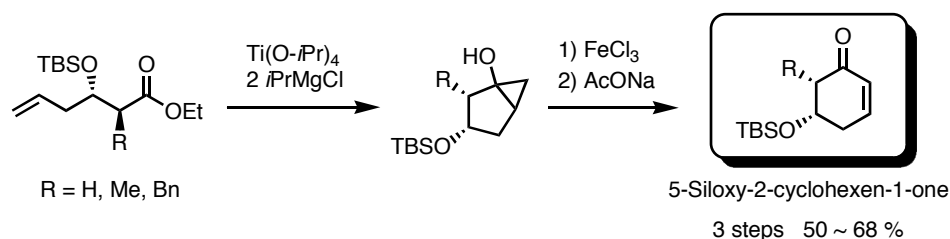
数多くの遷移金属試薬が存在する中で、当研究室においては近年、4族遷移金属化合物であるチタンテトライソプロポキシド $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ と、2当量のイソプロピルグリニヤール試薬 $i\text{PrMgCl}$ から発生される2価チタン反応剤を用いた、数多くの実用的な反応の開発を行っており¹ (Scheme 1-1)、筆者もいくつかの反応開発に携わってきた。

Scheme 1-1

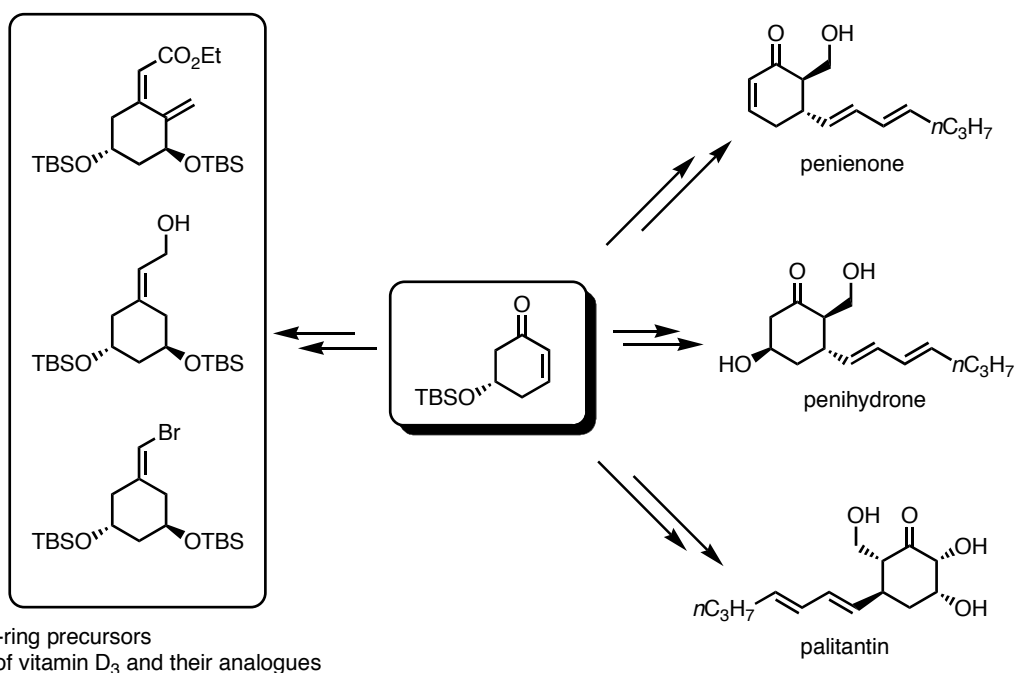


また当研究室では研究方針として新規反応の開発だけでなく、2価チタンの反応によって得られる独自の生成物を合成へと利用する応用的な研究もしばしば行われてきた。例えば近年では、2価チタン反応剤による分子内求核アシル置換反応を利用した光学活性な5-シロキシー-2-シクロヘキセノン類の簡便合成を報告しており²、これをキラルビルディングブロックとして vitamin D₃ やその誘導體³をはじめ、様々な生理活性物質の合成を報告している^{2,4} (Scheme 1-2)。

Scheme 1-2



• Applications



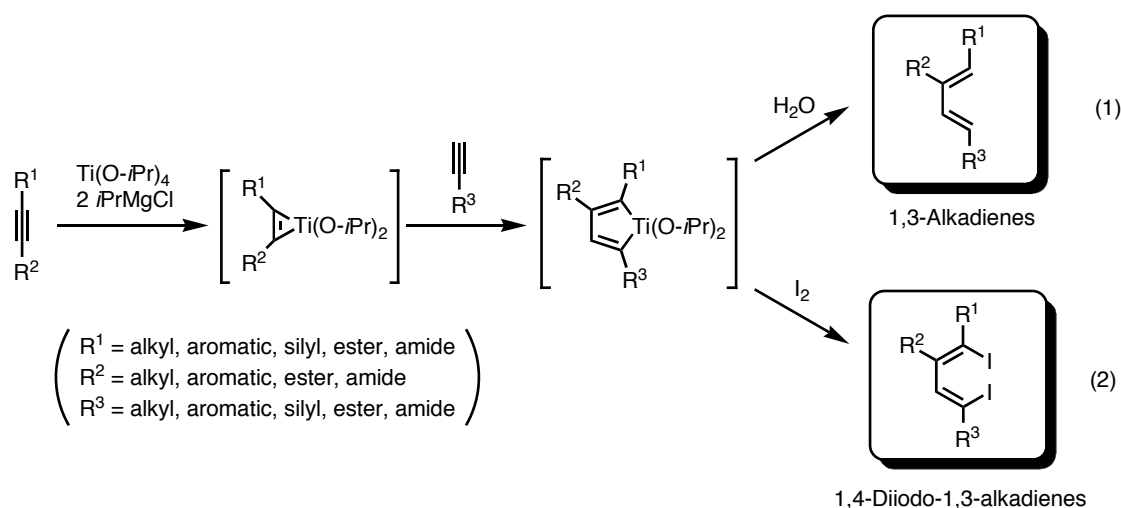
筆者は以上述べた、「生成物のさらなる応用利用」といった展開手法に興味を持ち、近年ではこのようなテーマに積極的に取り組んできた。そして研究室ではごく最近から、1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体を基盤とした研究が行われており、筆者もこれらに携わってきた。

1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体は、1位と4位にビニルヨウ素を有する共役ジエン化合物であるが、この化合物は合成上、重要な中間体になり得る可能性を持つと言える。なぜなら共役ジエン骨格は、カロテノイドやテルペノイドなどといった生理活性物質群にしばしば含まれていることや、Diels-Alder 反応をはじめとして多くの合成反応に用いられているなど非常に利用価値の高い骨格と言えるからである。

そして何よりも、2種類のアセチレンと2価チタン反応剤によって発生したチタナシクロペンタジエン中間体に対し、加水分解処理 (Eq 1 in Scheme 1-3) の

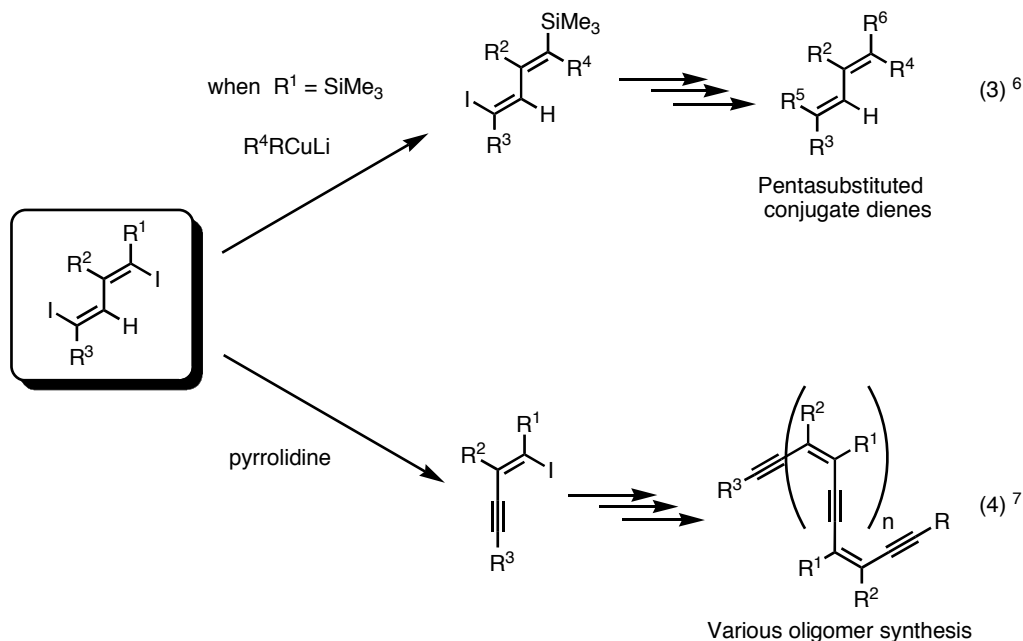
代わりに、ヨウ素で処理するだけ⁵ (Eq 2 in Scheme 1-3) という非常に簡便な操作で入手できる一方、生成物の有効な利用法がほとんどなされていなかったという理由が挙げられる。

Scheme 1-3



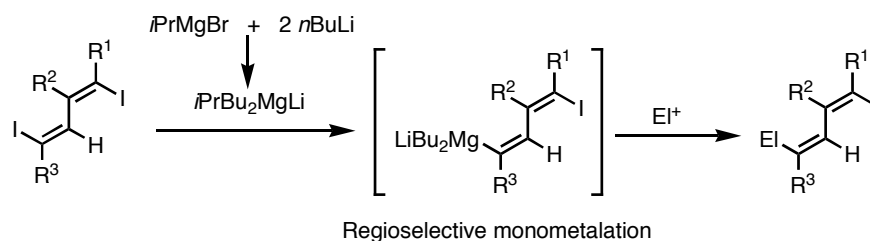
そしてこの1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体のこれまでに達成された活用法として、本論文でこの後に紹介する筆者が行った有機マグネシウム試薬による方法の他にも、2例を報告している (Scheme 1-4)。ジヨードジエンの特殊な反応性を利用したマグネシウム試薬以外の例として、有機銅試薬によるビニルヨウ素の α 位にあるケイ素の電子的な効果を利用した位置選択的な置換基の導入法がある (式3)。そしてこの反応で得られた生成物をさらに利用して、位置選択的に任意の置換基を導入した5置換共役ジエンの合成などさらなる合成展開を行っている⁶。また、ジヨードジエンから1段階で得られるヨードエンイン化合物をユニットとして用いることで、置換基や立体などを任意に作り分けることが可能なオリゴマーの合成法を報告している⁷ (式4)。

Scheme 1-4

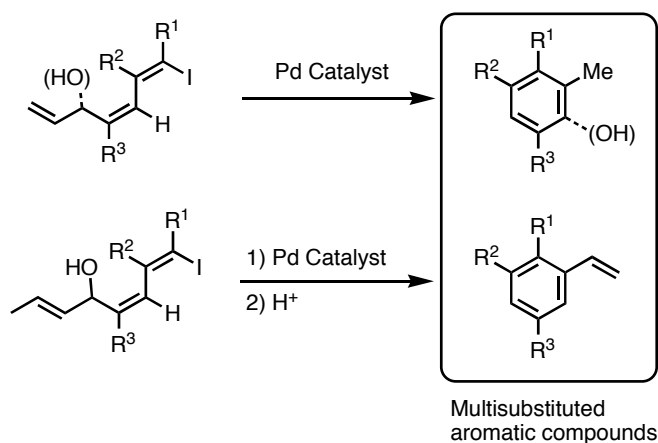


本論文の第2章では、1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体に、有機リチウムとグリニヤール試薬から調製したマグネシウムアート錯体を作用させると、2つのビニルヨウ素部位に対して非常に高い位置選択性でモノメタル化反応が進行することを見出したので、この内容について言及する。この反応は1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体の側鎖の置換形式に起因する位置選択性を伴って進行しており、先の有機銅による位置選択的な反応とは異なる反応性である。加えてこの反応を用いたさらなる展開として、スチレンおよびフェノール類の多置換の芳香族化合物の合成も達成している (Scheme 1-5)。

Scheme 1-5

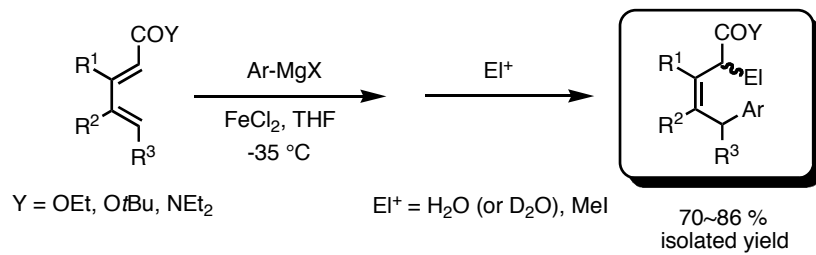


• Applications



そして第3章では、多置換官能性共役ジエンを用いた鉄触媒による立体制御された1,6-共役付加反応について述べる。すなわち、「生成物の応用利用」という観点から、2価チタン反応剤によってジヨードジエンと同様に、1段階で簡便に合成できるエステルやアミドを含んだ官能性共役ジエン化合物に注目した。その上でこれらの反応性について勘案した結果、未だに解決すべき問題点を含んでいる共役付加反応の改善を目標に検討を行った。その結果、従来反応が難しかった芳香族置換基の1,6-共役付加による導入や、多置換の2,4-ジエノエートや2,4-ジエンアミドへの1,6-共役付加反応といった反応が、塩化第一鉄という安価で毒性のない試薬で迅速に進行することを見出した。さらにはこの反応によって得られる化合物のオレフィンの立体が、これまでに銅試薬による1,6-付加反応で報告されているものと逆であることから、この反応が新たな多置換オレフィン合成手法の1つになり得るものと考えられる (Scheme 1-6)。

Scheme 1-6



第4章では、結論として、本論文の総括を行う。

References and Notes (Chapter 1)

- 1) Recent reviews of synthetic reactions mediated by a $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/2 i\text{PrMgCl}$ reagent, see: (a) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835-2886. (b) Sato, F.; Okamoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 759-784. (c) Sato, F.; Urabe, H. In *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002; pp 319-354.
- 2) Hareau, G. P.-J.; Koiwa, M.; Hikichi, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3640-3650.
- 3) (a) Hareau, G. P.-J.; Koiwa, M.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2385-2388. (b) Koiwa, M.; Hareau, G. P.-J.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2389-2390. (c) Hanazawa, T.; Inamori, H.; Masuda, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2205-2207. (d) Hanazawa, T.; Wada, T.; Masuda, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3975-3977.
- 4) Hareau, G. P.-J.; Koiwa, M.; Hanazawa, T.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7493-7496.
- 5) Hamada, T.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *122*, 7342-7344.
- 6) Nakajima, R.; Delas, C.; Takayama, Y.; Sato, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3023-3025.
- 7) (a) Takayama, Y.; Delas, C.; Muraoka, K.; Sato, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 365-368. (b) Takayama, Y.; Delas, C.; Muraoka, K.; Uemura, M.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14163-14167.

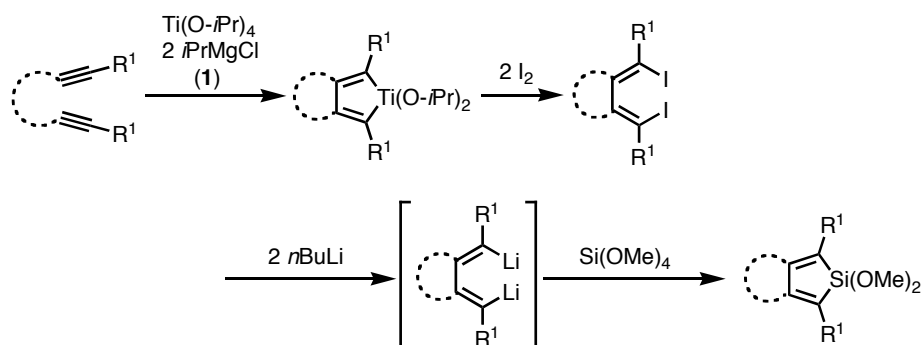
第2章 1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン類の選択的 金属ハロゲン交換反応とその合成的利用

2-1 緒言

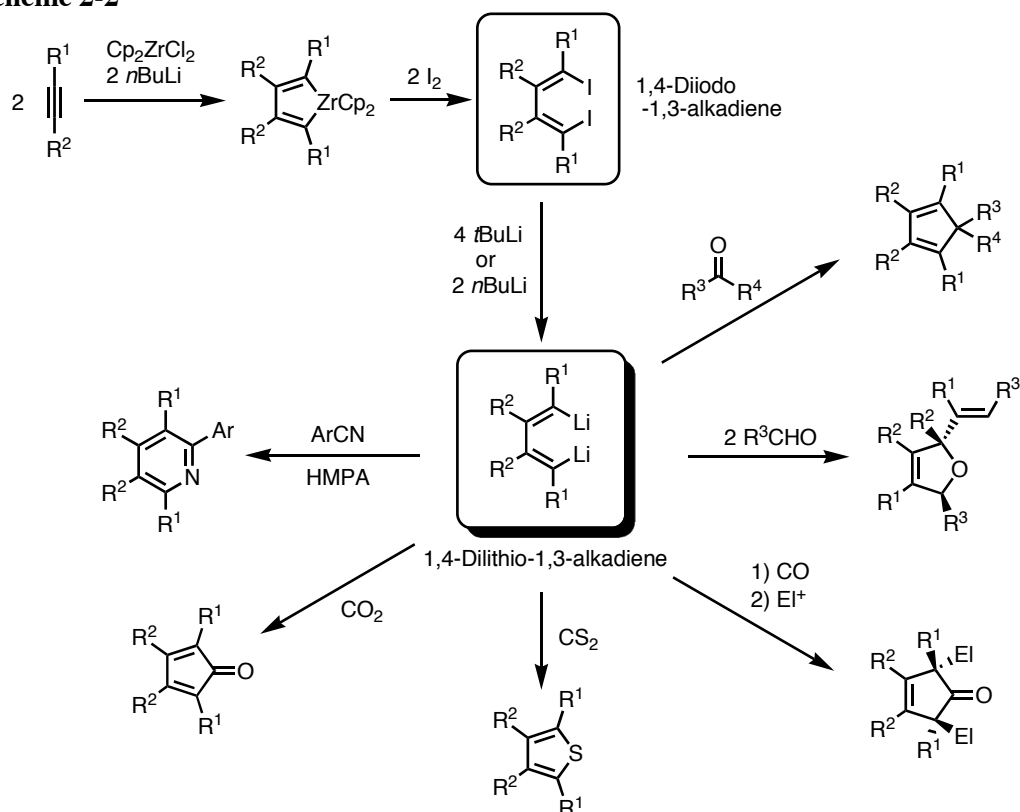
緒論でも述べた1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体の合成は、当研究室の2価チタン反応剤 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4/2 \text{ } i\text{PrMgCl}$ (1)¹をはじめ、主に第4族の遷移金属による方法が報告されている²。その方法とは、2つのアセチレンのカップリング反応により発生するメタラシクロペンタジエン中間体をヨウ素で処理する、といった簡便なものである。そしてこのジヨードジエンには合成上しばしば用いられるビニルヨウ素部位を2カ所含んでいることから、様々な官能基変換が期待できる合成中間体として非常に有用であると考えられるが、この化合物を応用展開した報告例はほんの僅かであった。それ故、当研究室ではここ2,3年で、ジヨードジエンを原料として合成的利用へと展開した1つの大きなテーマができ、その中の1つが本章の内容となっている。

これまでに報告されていた1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体の活用例は、メタラシクロペンタジエンを経由して合成された1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体に対し、2当量のブチルリチウムによるジリチオ化を行い、続いて、テトラメトキシシラン $\text{Si}(\text{OMe})_4$ を用いた玉尾らによるシロール合成や^{3,4}、アルデヒドなど様々な求電子剤との反応による、Xi らのヘテロ環化合物や5員環化合物の合成⁵などがある (Scheme 2-1, 2-2)。

Scheme 2-1



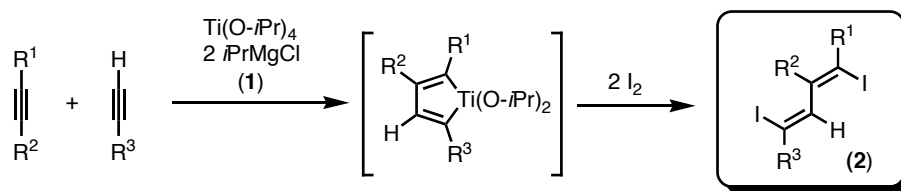
Scheme 2-2



しかしこれらの方法は2つのヨウ素部位のメタル化を同時に行っているため、位置選択的な置換基の導入といった制御ができず、また合成されたジヨードジエンも対称形のアセチレン由来のものであることから、合成的には制約の多い利用法となっている。したがって、2つのヨウ素の選択的な識別が可能な反応の開発は非常に重要な課題と見なすことができ、これを目標に当研究室では、1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物の研究が行われた。

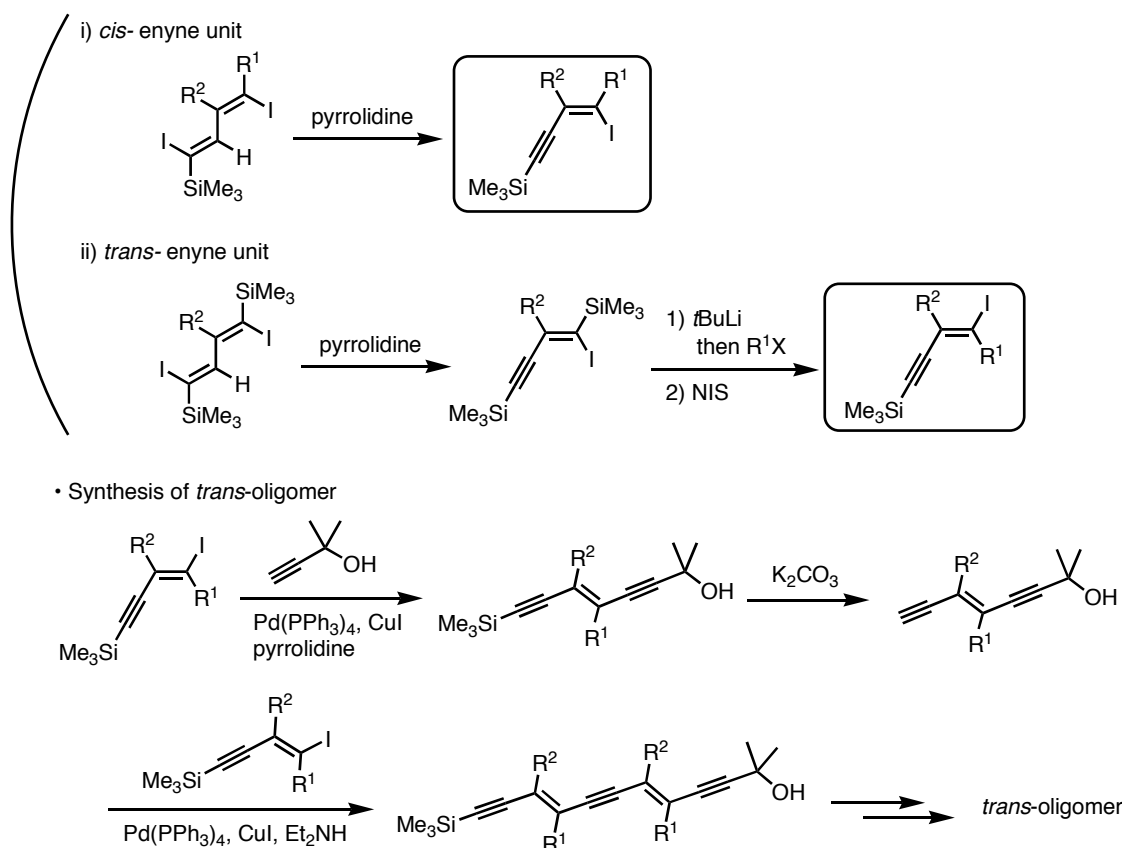
当研究室の2価チタン反応剤 **1** によるジエン合成法では、これまでのものと違い、内部アセチレンと末端アセチレンによる異なる2分子の官能性アセチレンのカップリングにより、位置・立体選択的にコントロールされた多官能性の非対称1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物 **2** を簡便に合成することが可能である⁶ (Scheme 2-3)。実際、**2** はその置換形式から、ピロリジンで処理するとヨードエンイン化合物を簡便に得ることができ、これをアセチレンとカップリングさせることで得られるシスおよびトランスエンジン化合物、さらにはヨードエンインをユニットとして繋げたオリゴマー合成など、材料化学の分野へと利用できることを報告している⁷ (Scheme 2-4)。

Scheme 2-3



R = alkyl, silyl, ester, amide, aromatic etc.

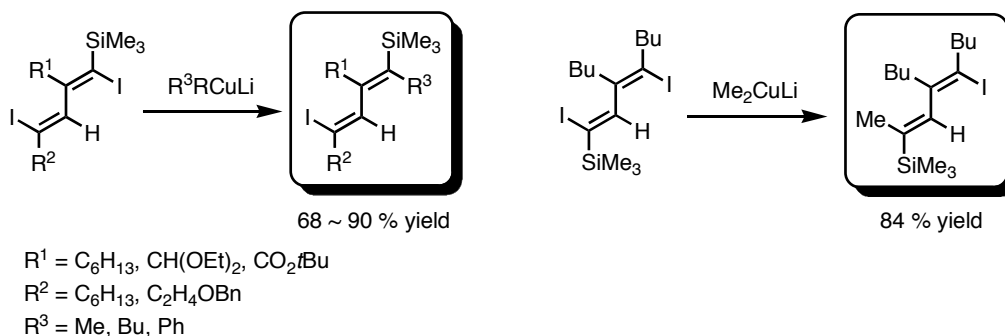
Scheme 2-4



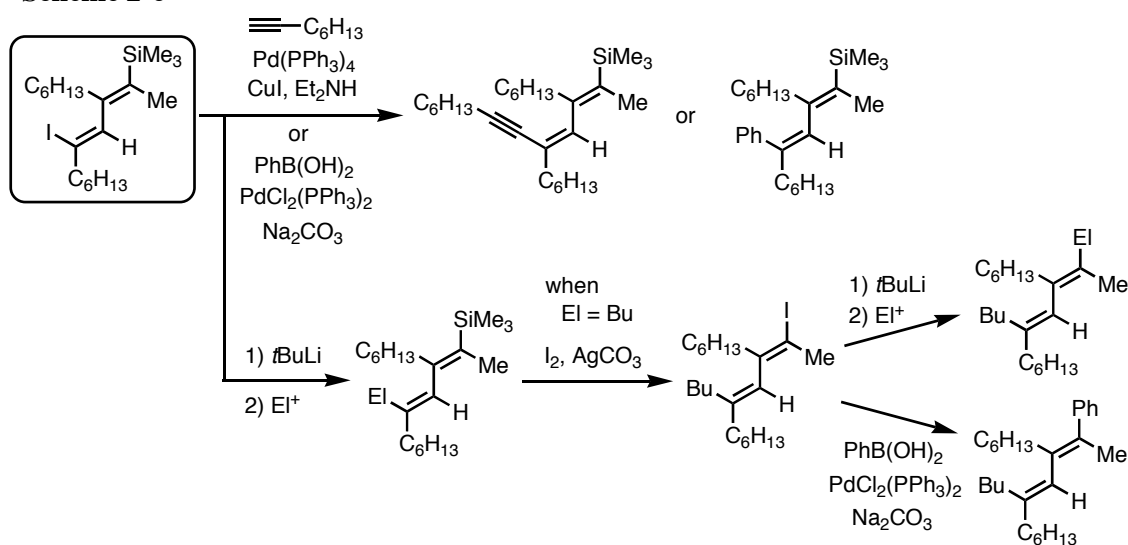
さて、2価チタン反応剤 **1** で合成された1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体 **2** は非対称であることから、これまでに報告例のなかった選択的なヨウ素の識別が可能ではないかという観点から研究がごく最近行われ、その結果、本章で述べる有機マグネシウムの他に、有機銅による反応が見出された。これは、ビニルヨウ素の α 位にケイ素官能基を持つ1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体 **2** に対して有機銅試薬を作用させると、2つのビニルヨウ素に隣接するケイ素官能基の有無によって生じる電子的な環境の違いにより、選択的にケイ素官能基の隣接するビニルヨウ素のみが反応し、高い位置選択性でカッ

プリング反応が進行することを見出し報告している (Scheme 2-5)。そしてこの反応による生成物を利用することで、一般性の高い位置および立体選択的な多置換共役ジエン合成を従来法より簡便に行えることも報告している⁸ (Scheme 2-6)。

Scheme 2-5



Scheme 2-6

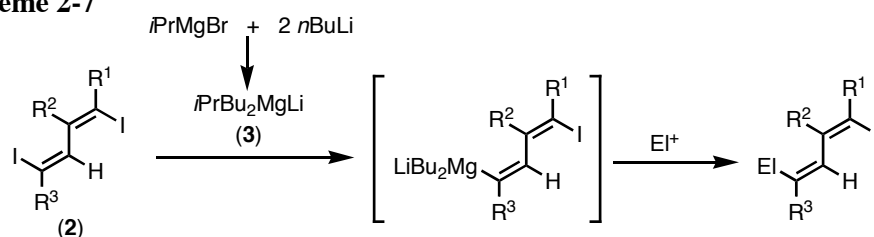


そして本章では有機マグネシウム試薬による位置選択的な反応について詳しく言及する。こちらは、2当量のブチルリチウムと1当量のイソプロピルグリニヤール試薬から発生するマグネシウムアート錯体 $iPrBu_2MgLi$ (**3**)⁹ を1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体 **2** に作用させると、前述の有機銅の反応とは異なる位置選択性で片方のヨウ素のみが効率良くメタル化できるという反応である。さらに得られたモノメタル化合物に対し、様々な求電子剤を反応させることで、それぞれに対応する付加物を効率よく得ることができ、1-ヨード-1,3-アルカジエン化合物を簡便に合成することを達成した。加えて本反

応を用いての合成的利用についても検討を行った。

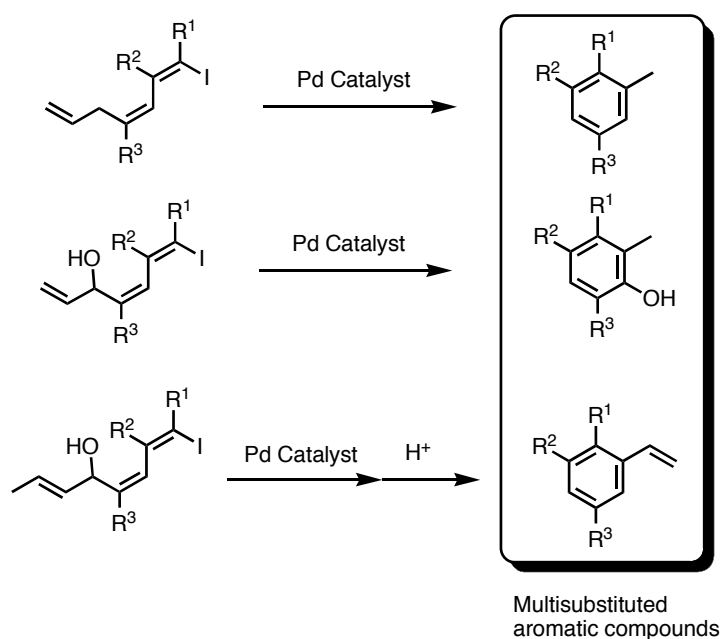
第1節では、1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体 **2** に対する、マグネシウムアート錯体 $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ (**3**) の反応により、2つのビニルヨウ素の位置選択的なモノメタル化反応が進行したことに関する検討結果について述べる (Scheme 2-7)。

Scheme 2-7



第2節では、第1節のモノメタル化反応による生成物のさらなる利用として、反応で残ったもう一方のヨウ素を利用した分子内 Heck 反応による、位置選択的な多置換トルエン、スチレンおよびフェノールの簡便合成を達成したので、これらの結果について述べる (Scheme 2-8)。

Scheme 2-8

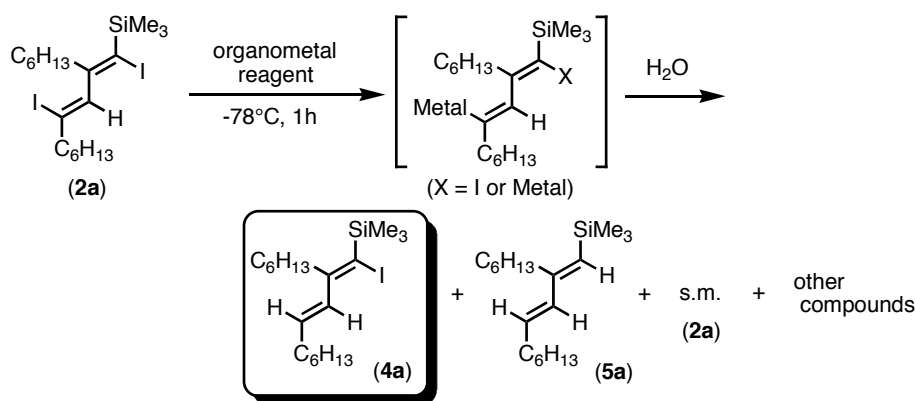


2-2 結果と考察

第1節 1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン類の選択的金属ハロゲン交換反応

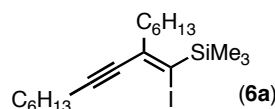
まず、緒言で述べた2価チタン反応剤を用いて調製した1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物 **2a** に対して、様々な有機金属試薬を作用させてその反応性についての検討を行った (Table 2-1)。そして entry 4 に示した、2当量のブチルリチウムと1当量のイソプロピルグリニャール試薬から発生するマグネシウムアート錯体 $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ (**3**) を1当量分加えて -78°C で1時間攪拌、という反応条件の時に高い位置選択性でモノメタル化が進行し、それに対応する加水分解物である1-ヨード-1,3-アルカジエン化合物 **4a** を高い収率で得ることができた。

Table 2-1



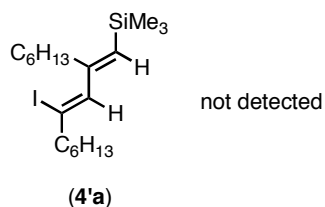
entry	organometal reagent	solvent	yield (%) ^a			
			4a	5a	2a (s.m.)	others
1	<i>n</i> BuLi (1 equiv)	THF	55	0	15	22 ^b
2	<i>t</i> BuLi (2 equiv)	Et ₂ O	80	18	0	< 2
3	<i>i</i> PrMgBr (1 equiv)	THF	0	0	quant.	0
4	$i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ (1 equiv)	THF	90	4	< 1	0
5	<i>t</i> Bu ₃ ZnLi (1 equiv)	THF	0	0	quant.	0

^a NMR yield. ^b Main product is **6a**.



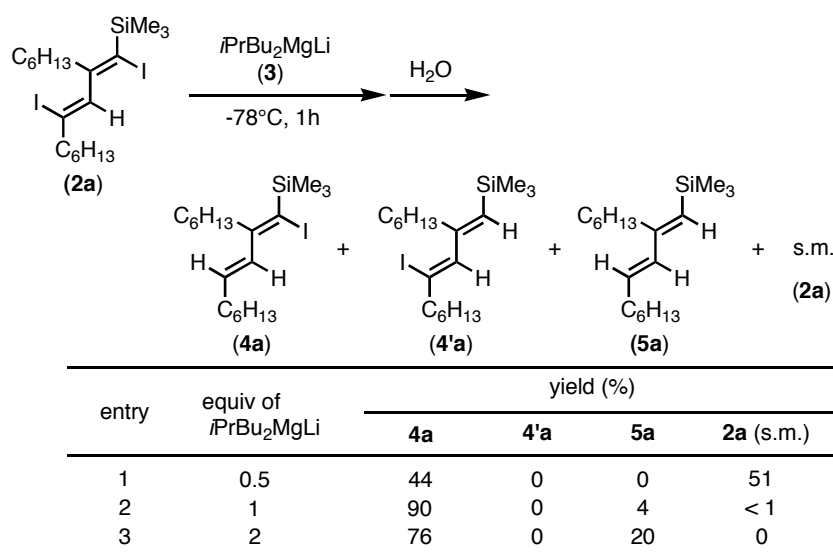
この時、位置異性体であるもう 1 種類のモノメタル化合物 **4'a** が生成する可能性があるが、NMR の分析の結果、いずれの条件においても化合物 **4'a** は確認されなかった (Figure 2-1)。

Figure 2-1



さらに、このマグネシウムアート錯体 $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ (**3**) の 1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物に対する詳細な反応性および位置異性体 **4'a** について検討するため、**3** の加える当量を 0.5, 1 および 2 当量といった条件で検討を行った (Table 2-2)。

Table 2-2

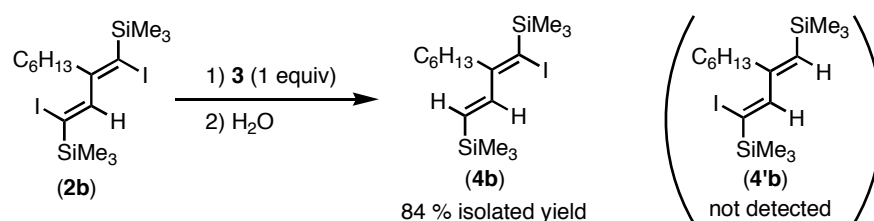


まず、0.5 当量 (entry 1) の場合では、モノメタル化された生成物 (1-ヨード-1,3-ジエン化合物) **4a** と出発原料 **2a** がほぼ半分ずつ生成しているのに対し、2 当量 (entry 3) では、ジメタル化されたもの **5a** も生成しているが、それでもモノメタル化されてできた 1-ヨード-1,3-ジエン化合物 **4a** が主生成物となっている。このことは、マグネシウムアート錯体の反応性ではジアニオンの生成が難しい事を示している。またこれらの検討でも、モノメタル化

の位置異性体である化合物 **4'a** は全く検出されなかった。

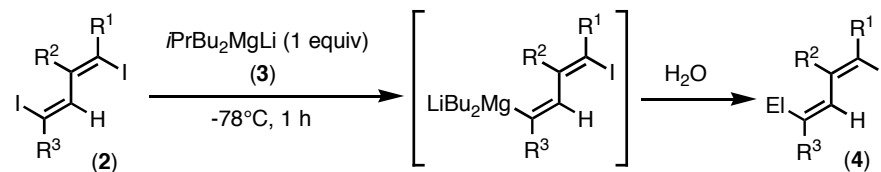
このモノメタル化の高い位置選択性の発生についてであるが当初は、上の出発原料 **2a** のように、ヨウ素の α 位にあたる置換基の立体障害や電子的な効果の差に起因していると考えていた。それを確認するため、Scheme 2-9 に示すような α 位が共にケイ素で置換されている1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物 **2b** でも検討を行ったところ、**2b** でも先のものと同じ位置で、しかも高い選択性を発現することがわかった。このことからこの選択性の差は、ビニルヨウ素の β 位にあたるオレフィンの置換基の有無に起因していることが予想されるが、この選択性が生じることに対する明確な説明は今のところできていない。

Scheme 2-9



しかしながら、他のいくつかのジヨードジエンについてもマグネシウムアールト錯体 $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ (**3**) を作用させ、加水分解してその生成物について検討したところ、先の2つの場合と同じ反応性を示すことから、この反応は一般性を持つということがわかる。そしてその加水分解の結果を次に示す Table 2-3 にまとめた。R³ に2級のアシル基を持つもの (entry 3)、Cl や OBn などの官能基を有するもの (entry 4)、さらにはすべて同じアシル基 (entry 5) や環状構造を含むもの (entry 6) など、いずれの1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物でも非常に高い位置選択性で、下側のヨウ素がモノメタル化されて加水分解を受けた1-ヨード-1,3-アルカジエン化合物 **4** が得られ、満足できる収率で単離することができた。

Table 2-3

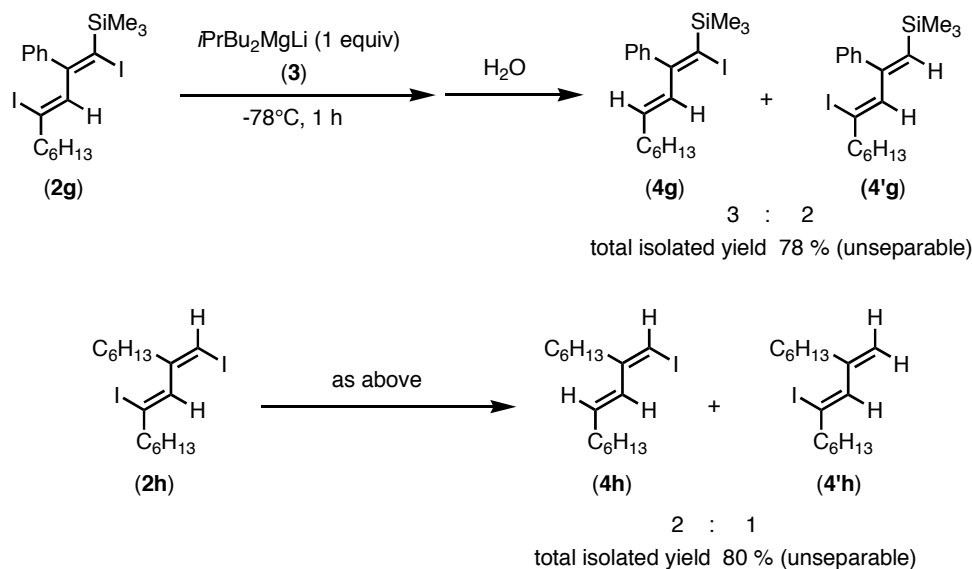


Entry	Diiodo dienes	Product	Yield (%) ^b
1	 (2a)	 (4a)	83
2	 (2b)	 (4b)	84
3	 (2c)	 (4c)	79
4	 (2d)	 (4d)	89
5	 (2e)	 (4e)	86
6 ^a	 (2f)	 (4f)	76

^a 1.5 eq of $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ was used. ^b Isolated yield.

また、上の Table 2-3 以外の 1,4-ジヨード-1,3-ジエン化合物 **2g**、**2h** でも同様の検討を行った (Scheme 2-10)。

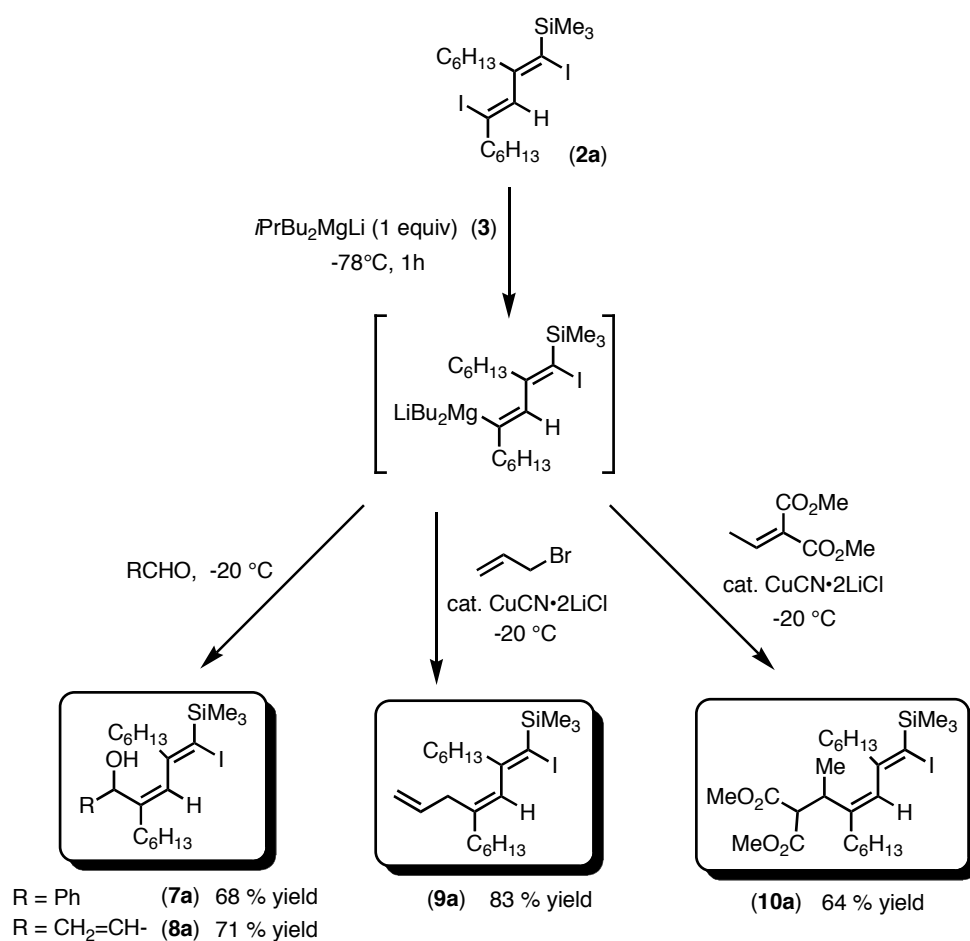
Scheme 2-10



1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物の置換基にフェニル基が入った **2g** では、明確な理由はわかっていないが、モノメタル化そのものは収率良く進行するものの、これまでに見られた位置選択性はあまり発現せず に **4g** と位置異性体である **4'g** の比が 3 : 2 という結果となった。また、ジヨードジエン **2a** のシリル基をはずした化合物 **2h** でも検討したところ、反応点の立体障害の大きな差によるものと思われるが、こちらもあまり良い位置選択性でモノメタル化されたものを得ることはできなかった (**4h** : **4'h** = 2 : 1)。

次に、モノメタル化後の処理を加水分解ではなく、求電子剤を加えることによる炭素-炭素結合生成反応についても検討を行った (Scheme 2-11)。

Scheme 2-11



ジヨードジエン **2a** をモノメタル化した後にアルデヒド処理を行った結果、それぞれに対応するヨードジエンアルコール **7a** および **8a** を満足いく収率で得ることができた。また、モノメタル化後に触媒量の銅試薬 $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ ¹⁰ を加え、続いてアリルブロミドもしくはジメチルエチリデンマロネートを加えて反応を行うと、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 置換反応もしくは1,4-付加反応した生成物 **9a** および **10a** をそれぞれ収率良く得ることができた。

以上、第1節では1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物 **2** に対し、1当量のマグネシウムアート錯体 $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ (**3**) を作用させると、2つのビニルヨウ素部位に対し位置選択的にモノメタル化反応が進行し、その結果、様々な1-ヨード-1,3-アルカジエン化合物が得られることについて述べた。出発原料の1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物 **2** は、2価チタン反応剤 **1**

を用いて簡便に合成できるものであり、また、緒言で述べた有機銅試薬によるものとは異なる反応性を示すことから、これらの方法と併せると、多置換共役ジエン化合物の有効な合成法になり得ると考えられる。

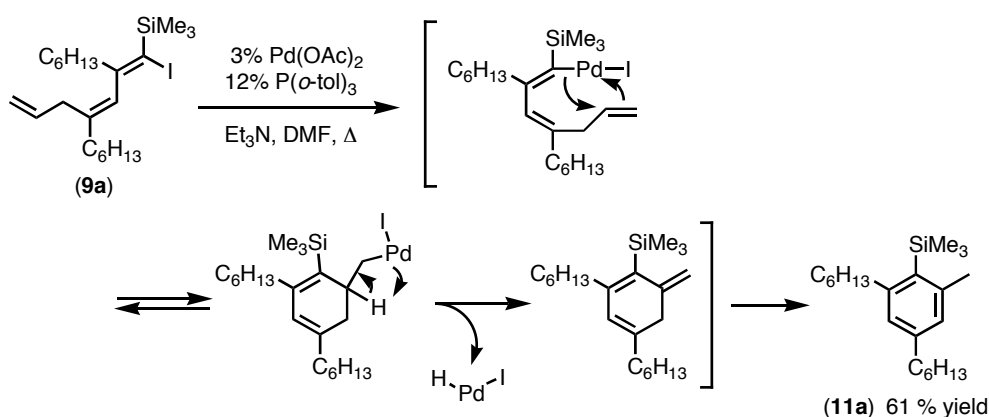
次の第2節では、モノメタル化によって得られる生成物を利用した多置換芳香族化合物の合成について言及する。

第2節 分子内 Heck 反応を用いた位置選択的な多置換芳香族化合物の簡便合成

前節において、マグネシウムアート錯体 $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ (**3**) を用いることによって、1-ヨード-1,3-ジエン化合物が簡便に得ることができた。この化合物も一般には合成に多段階を要する有機合成上重要な中間体であり、当研究室の中島らによる5置換共役ジエン化合物合成⁸や、緒言で引用した Xi らが、ジヨードの場合とは別に、シクロペンテノン¹¹やピリジン合成¹²に用いている。したがって、今回の反応で得られたこの種の化合物には新たな合成的な利用価値があると考え、様々な検討を行った。

まず、第1節の Scheme 2-11 で示してある、分子内に末端オレフィンをもつ1-ヨード-1,3-アルカジエン化合物 **9a** を原料にして、ビニルヨウ素を利用した分子内での環化反応を目標として検討したところ、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ と $\text{P}(o\text{-tol})_3$ を用いての分子内 Heck 反応によって環化が進行し、生成したエキソ-メチレン骨格の異性化を経て、多置換芳香族化合物 **11a** を61%の単離収率で得ることに成功した (Scheme 2-12)。

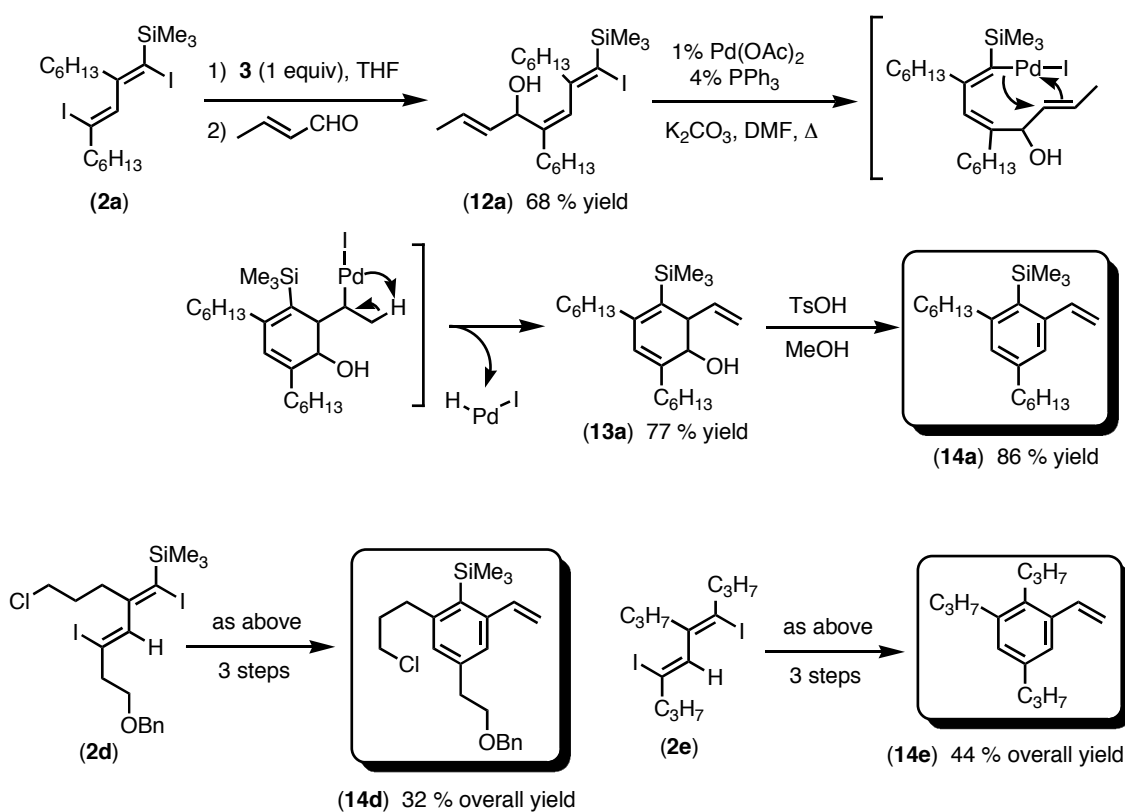
Scheme 2-12



この結果から、Pd 触媒による分子内 Heck 反応が有効であると判断し、**9a** と類似の構造を持つ基質数種類について検討を行った。その結果、求電子剤としてクロチルアルデヒドをモノメタル化された **2** と反応させて得られる化合物 **12** を用いた時に、**12** から2段階でスチレン化合物 **14** に簡便に合成できることを見出した (Scheme 2-13)。まず、1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物 **2a** に対してモノメタル化を行い、続いてクロチルアルデヒド処理することで対応するアルコール **12a** を得る。化合物 **12a** に、パラジウム触媒を用いた分子内 Heck

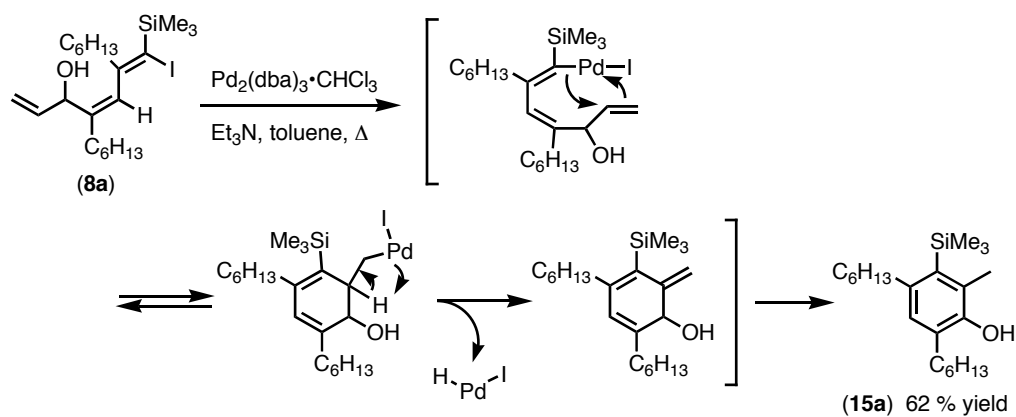
反応を行うと、ビニルシクロヘキサジエンアルコール化合物 **13a** を高い収率で得ることができた。そして **13a** を酸で処理することにより容易に脱水反応が起こり、スチレン化合物 **14a** に変換することができた。また出発原料のジヨードジエンとして **2d** および **2e** についても同様の反応を検討した結果、それぞれに対応するスチレン化合物 **14d** および **14e** を効率良く得ることができた。

Scheme 2-13



さらに **2a** のモノメタル化後に、クロチルアルデヒドの代わりにアクロレインで処理することで得られるアルコールジエン **8a** に対してパラジウムで環化反応を行うと、こちらはトルエン化合物の時と同様の機構を経て、従来、合成に多段階を要する多置換フェノール化合物 **15a** を 62% の単離収率で簡便に得ることができた (Scheme 2-14)。

Scheme 2-14



以上、第2節では1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物 **2** のモノメタル化後に得られる化合物を利用して、多置換の芳香族化合物の簡便合成法の確立について述べた。特に、多置換スチレン・フェノール化合物は有機・高分子化学においては有用な中間体であり、いまだに任意の置換基を含むスチレン¹³・フェノール¹⁴化合物の効率的な合成法の開発が望まれており、この方法は多置換スチレン・フェノール化合物の合成法として非常に有用な方法の1つであると思われる。

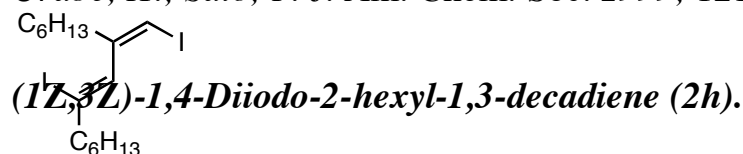
Experimental Section (Chapter 2)

General. ^1H and ^{13}C NMR spectra were taken on a Varian Gemini-300 spectrometer at 300 and 75 MHz, respectively. CDCl_3 was used as the solvent. Chemical shifts are reported in parts per million shift (δ value) from Me_4Si (δ 0 ppm for ^1H) or based on the middle peak of the solvent (CDCl_3) (δ 77.00 ppm for ^{13}C NMR) as an internal standard. Signal patterns are indicated as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet. Coupling constants (J) are given in hertz. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO A-230 FT/IR spectrometer and are reported in wave numbers (cm^{-1}). Elemental analyses were performed on an Elementar Vario-EL. All reactions were carried out under an argon atmosphere, using flame-dried glassware and were monitored by TLC (Merck, Kieselgel 60 F254); visualization was done with UV light (254 nm) / KMnO_4 .

Material. Isopropylmagnesium bromide was prepared in THF as 0.7-1.0 M solution from isopropyl bromide and magnesium turnings by the usual procedure, titrated and stored under an argon atmosphere. Dry solvents (THF, ethyl ether, CH_2Cl_2 , toluene) and butyllithium in hexane as 1.56-1.60 M solution were purchased from Kanto Chemicals Co. (Japan). Chemicals were purified or dried in a standard manner, if necessary.

Preparation of 1,4-Diiodo-1,3-alkadienes 2.

These were prepared according to the literature [Hamada, T.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 7342-7344].



This Compound was prepared according to the literature [Uemura, M.; Takayama, Y.; Sato, F. Org. Lett. **2004**, 6, 5001-5004].

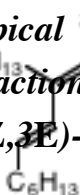
Preparation of Lithium dibutylisopropylmagnesiolate reagent, $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$

(3).

To a solution of isopropylmagnesium bromide (1.16 ml, 0.860 M solution in THF, 1.00 mmol) in THF (1.06 ml) was added butyllithium (1.28 ml, 1.56 M solution in hexane, 2.00 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 10 min. This reagent was used for the next reaction immediately.

Typical Procedure for the Site-selective Iodine-Magnesium Exchange Reaction of 1,4-Diiodo-1,3-alkadienes 2.

(1Z,3E)-2-Hexyl-1-iodo-1-(trimethylsilyl)-1,3-decadiene (4a).



To a solution of **2a** (0.109 g, 0.200 mmol) in THF (1.00 mL) was added a *i*PrBu₂MgLi (0.700 mL, 0.285 M solution, 0.200 mmol) at -78 °C, and the mixture was stirred for 1 hr at the same temperature. Then the reaction was terminated by the addition of saturated aqueous NH₄Cl and resulting mixture was extracted with ether. The extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. Evaporation in vacuo afforded a crude oil, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford the title compounds **4a** (0.0698 g) in 83 % yield

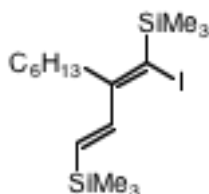
¹H NMR δ 0.32 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.85-0.92 (m, 6H, -(CH₂)₅CH₃), 1.20-1.50 (m, 16H, alkyl-H), 2.17 (dt, J = 6.9, 7.2 Hz, 2H, allylic-H), 2.42-2.49 (m, 2H, allylic-H), 5.86 (dt, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H, -CH=CH-Hex), 6.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H, -CH=CH-Hex)

¹³C NMR δ 2.09, 13.90, 13.94, 22.49, 22.51, 28.79, 29.02, 29.30, 30.45, 31.55, 31.63, 32.81, 33.38, 111.09, 135.88, 137.52, 153.82

IR (neat) 2926, 2855, 1629, 1534, 1466, 1378, 1249, 964, 841 cm⁻¹

Anal. Calcd for C₁₉H₃₇ISi: C, 54.27 ; H, 8.87. Found : C, 54.40 ; H, 8.85.

(1Z,3E)-1,4-Bis(trimethylsilyl)-2-hexyl-1-iodo-1,3-butadiene (4b).



¹H NMR δ 0.14 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.33 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.84-0.94 (m, 3H, -CH₃),

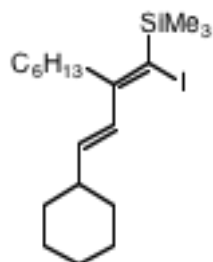
1.20-1.44 (m, 8H, alkyl-H), 2.44-2.52 (m, 2H, allylic-H), 5.99 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CHTMS}$), 6.97 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CHTMS}$)

^{13}C NMR δ 2.00, 2.22, 14.14, 22.66, 29.46, 30.44, 31.66, 33.05, 114.62, 133.98, 150.65, 153.96

IR (neat) 2955, 2862, 1529, 1466, 1405, 1378, 1248, 1195, 985, 839, 759, 693 cm^{-1}

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{ISi}_2$: C, 47.04 ; H, 8.14. Found : C, 46.85 ; H, 8.03.

(1Z,3E)-4-Cyclohexyl-2-hexyl-1-iodo-1-(trimethylsilyl)-1,3-butadiene (4c).



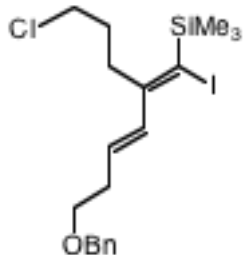
^1H NMR δ 0.31 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.10-1.80 (m, 18H, alkyl-H), 2.05-2.20 (m, 1H, $=\text{CHCH}<$), 2.41-2.48 (m, 2H, allylic-H), 5.78 (dd, $J = 7.2$, 15.9 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-c\text{-Hex}$), 6.50 (dd, $J = 1.2$, 15.9 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-c\text{-Hex}$)

^{13}C NMR δ 2.08, 13.90, 22.46, 22.51, 25.83, 25.94, 26.03, 29.27, 30.40, 31.52, 32.63, 33.26, 41.03, 111.49, 135.22, 141.31, 153.92

IR (neat) 2926, 2854, 1628, 1534, 1448, 1249, 965, 840, 759, 686 cm^{-1}

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{ISi}$: C, 54.53; H, 8.43. Found: C, 54.30; H, 8.25.

(E)-1-Benzyloxy-8-chloro-5-[(Z)-iodo(trimethylsilyl)methylene]-3-octene (4d).



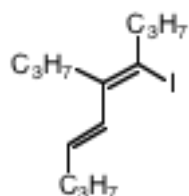
^1H NMR δ 0.34 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.84-1.95 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.45-2.54 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 2.61-2.68 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.53 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OBn}$), 4.54 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5.95 (dt, $J = 15.9$, 6.9 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 6.64 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 7.20-7.38 (m, 5H, Ph)

^{13}C NMR δ 2.06, 30.45, 32.64, 33.21, 44.50, 69.44, 72.95, 113.04, 127.64, 127.75, 128.43, 132.27, 138.39, 138.81, 151.63

IR (neat) 3425, 2953, 2854, 1630, 1534, 1454, 1362, 1249, 1115, 967, 841, 736, 697 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClIOSi}$: C, 49.30 ; H, 6.10. Found: C, 49.64 ; H, 5.73.

(4Z,6E)-4-Iodo-5-propyl-4,6-decadiene (4e).



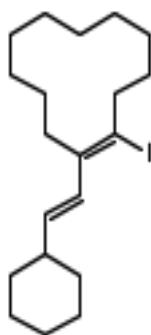
^1H NMR δ 0.89-0.96 (m, 6H, $-\text{CH}_3$ x2), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.35-1.49 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ x 2), 1.52-1.66 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.13 (ddt, $J = 1.5, 6.9, 6.9$ Hz, 2H, allylic-H), 2.28-2.36 (m, 2H, allylic-H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, allylic-H), 5.74 (dt, $J = 15.6, 6.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CHC}_3\text{H}_7$), 6.34 (dt, $J = 15.6, 1.5$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CHC}_3\text{H}_7$)

^{13}C NMR δ 13.01, 13.62, 14.04, 22.42, 22.52, 23.06, 31.15, 35.03, 43.80, 108.50, 133.50, 136.51, 140.20

IR (neat) 2959, 2870, 1636, 1577, 1463, 1378, 1102, 962, 889, 746 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{I}$: C, 50.99 ; H, 7.57. Found: C, 50.89 ; H, 7.44.

(Z)-2-[(E)-2-Cyclohexylethenyl]-1-iodo-1-cyclododecene (4f)



^1H NMR δ 1.06-1.85 (m, 26H, alkyl-H), 2.02-2.15 (m, 1H, $=\text{CH}-\text{CH}<$), 2.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, allyl-H), 2.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, allyl-H), 5.69 (dd, $J = 6.6, 15.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{c-Hex})$), 6.32 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{c-Hex})$)

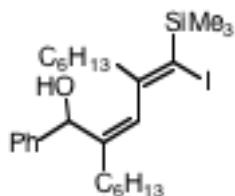
^{13}C NMR δ 22.95, 24.63, 25.28, 25.35, 25.73, 26.06 (x 2), 26.23, 26.61, 27.13, 28.01, 32.97 (x 3), 38.68, 41.29, 110.57, 133.99, 139.64, 140.03

IR (neat) 2923, 2848, 1636, 1570, 1468, 1348, 1247, 1091, 1028, 963, 907, 734 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{I}$: C, 60.00 ; H, 8.31. Found: C, 59.86 ; H, 8.31.

Typical Procedure for the Site-selective Iodine-Magnesium Exchange of 1,4-Diiodo-1,3-alkadienes **2 and the Following Reaction with Aldehydes.**

(Z)-2-Hexyl-4-[(Z)-iodo(trimethylsilyl)methylene]-1-phenyl-2-decen-1-ol (7a**).**



To a solution **2a** (0.109 g, 0.200 mmol) in THF (1.00 mL) was dropwise added a *i*PrBu₂MgLi (0.700 mL, 0.285 M solution in THF/hexane, 0.200 mmol) at -78 °C. After the mixture was stirred for 1 hr at the same temperature, benzaldehyde (0.0710 mL, 0.700 mmol) was sequentially added, and warmed up to -20 °C. After the mixture was stirred for 14 hr at -20 °C, the reaction was terminated by the addition of saturated aqueous NH₄Cl and the resulting mixture was extracted with ether. The extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. Evaporation *in vacuo* afforded a crude oil, which was purified by silica gel column chromatography (hexane-Et₂O) to afford the title compounds **7a** (0.0716 g) in 68 % yield.

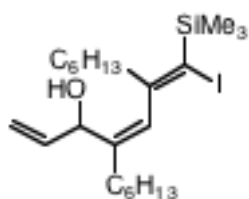
¹H NMR δ 0.33 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃), 1.15-1.60 (m, 16H, alkyl-H), 1.76-1.88 (m, 1H, allylic-H), 2.00-2.12 (m, 1H, allylic-H), 2.16 (br, 1H, -OH), 2.36-2.47 (m, 1H, allylic-H), 2.50-2.61 (m, 1H, allylic-H), 5.51 (s, 1H, -CH(OH)Ph), 5.85 (s, 1H, -CH=C(C₆H₁₃-)), 7.24-7.40 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR δ 1.87, 13.91, 13.96, 22.50, 22.52, 28.31, 29.16, 29.20, 29.23, 29.26, 31.54, 31.65, 38.86, 72.43, 110.18, 126.00, 127.02, 128.18, 135.55, 140.57, 141.81, 158.75

IR (neat) 3461, 2927, 2862, 1735, 1653, 1560, 1449, 1377, 1249, 1185, 1024, 841, 735, 700 cm⁻¹

Anal. Calcd. for C₂₆H₄₃IOSi: C, 59.30 ; H, 8.23. Found: C, 59.28 ; H, 8.14.

(Z)-4-Hexyl-6-[(Z)-iodo(trimethylsilyl)methylene]-1,4-dodecadien-3-ol (8a**).**



^1H NMR δ 0.30 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.83-0.91 (m, 6H, $-\text{CH}_3 \times 2$), 1.20-1.43 (m, 14H, alkyl-H), 1.46-1.60 (m, 2H, alkyl-H), 1.91 (br, 1H, $-\text{OH}$), 1.97-2.26 (m, 2H, allylic-H), 2.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, allylic-H), 4.86 (br, 1H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{OH})-$), 5.17 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.31 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.69 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$), 5.87 (ddd, $J = 4.8, 10.8, 17.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$)

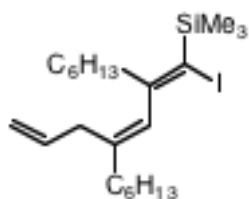
^{13}C NMR δ 1.82, 13.88, 13.98, 22.43, 22.57, 28.55, 29.04 ($\times 2$), 29.15, 29.27, 31.52, 31.71, 38.36, 71.88, 109.51, 114.84, 134.51, 138.17, 139.96, 158.65

IR (neat) 3461, 2927, 2862, 1653, 1560, 1466, 1249, 1116, 988, 841, 759 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{IOSi}$: C, 55.45 ; H, 8.67. Found: C, 55.66 ; H, 8.28.

Typical Procedure for the Site-selective Iodine-Magnesium Exchange of 1,4-Diiodo-1,3-alkadienes **2** and the Following Reaction with Allyl bromide.

(1Z,3Z)-2-Hexyl-1-iodo-4-(2-propenyl)-1-(trimethylsilyl)-1,3-decadiene (**9a**).



To a solution of **2a** (0.109 g, 0.200 mmol) in THF (1.00 mL) was added a $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ (0.700 mL, 0.285 M solution, 0.200 mmol) at -78 °C. After the reaction mixture was stirred for 1 hr at the same temperature, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (0.120 mL, 0.500 M solution in THF, 0.0600 mmol) and allyl bromide (0.0610 mL, 0.700 mmol) were sequentially added, and warmed up to -20 °C. After the resulting mixture was stirred for 14 hr at -20 °C, the reaction was terminated by the addition of saturated aqueous NH_4Cl and the resulting mixture was extracted with ether. The extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . Evaporation *in vacuo* afforded a crude oil, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford the title compounds **9a** (0.0765 g) in 83 % yield.

^1H NMR δ 0.31 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.84-0.94 (m, 6H, $-\text{CH}_3$), 1.20-1.53 (m, 16H, alkyl-H), 2.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, allylic-H), 2.29-2.37 (m, 2H, allylic-H), 2.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, bis-allylic-H), 4.99-5.08 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.63 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}(\text{allyl})-$), 5.78 (ddt, $J = 10.1, 17.0, 6.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$)

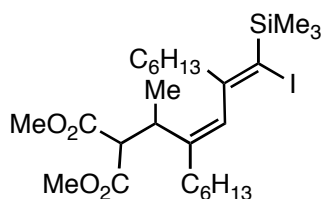
^{13}C NMR δ 1.92, 13.90, 14.01, 22.46, 22.59, 27.53, 29.04, 29.19, 29.22, 31.58, 31.71, 35.11, 36.11, 37.78, 109.07, 116.13, 133.27, 136.17, 138.14, 158.90

IR (neat) 2928, 2862, 1636, 1570, 1466, 1249, 993, 840, 759, 687 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{ISi}$: C, 57.37 ; H, 8.97. Found: C, 57.65 ; H, 8.80.

Methyl

(4Z)-4-Hexyl-6-[(Z)-iodo(trimethylsilyl)methylene]-2-methoxycarbonyl-3-methyldec-4-enoate (10a)



To a solution of **2a** (0.109 g, 0.200 mmol) in THF (1.00 mL) was added a $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ (0.700 mL, 0.285 M solution, 0.200 mmol) at -78°C . After the reaction mixture was stirred for 1 hr at the same temperature, $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ (0.120 mL, 0.500 M solution in THF, 0.0600 mmol) and dimethyl ethylidene malonate (0.0997 mL, 0.700 mmol) were sequentially added, and warmed up to -20°C . After the resulting mixture was stirred for 14 hr at -20°C , the reaction was terminated by the addition of saturated aqueous NH_4Cl and the resulting mixture was extracted with ether. The extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . Evaporation *in vacuo* afforded a crude oil, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford the title compounds **9a** (0.0740 g) in 64 % yield.

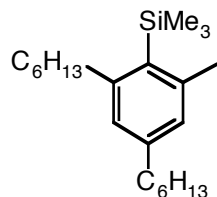
^1H NMR δ 0.31 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1.20-1.40 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_4 \times 2$), 2.00 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 3.23 (qd, $J = 6.9, 10.5$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 3.51 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 3.68 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.73 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 5.65 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$)

^{13}C NMR δ 2.00, 13.97, 14.07, 16.93, 22.51, 22.66, 28.22, 29.09, 29.43, 29.64, 29.84, 31.69, 31.81, 36.61, 37.62, 52.32, 52.49, 55.60, 110.15, 134.09, 138.87, 158.25, 168.41, 169.05

IR (neat) 2927, 2857, 1740, 1647, 1559, 1434, 1250, 1197, 1154, 1024, 841, 759 cm^{-1}

Anal. Calcd. For $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{IO}_4\text{Si}$: C, 53.97; H, 8.19. Found: C, 53.98 ; H, 8.13.

Typical Procedure of Synthesis of 2,3,5-Trisubstituted toluene 11a by Intramolecular Heck Reaction.

1,5-Dihexyl-3-methyl-2-(trimethylsilyl)benzene (11a)

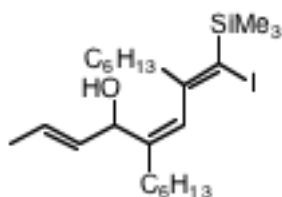
To a mixture of Et₃N (0.139 mL, 1.00 mmol), Pd(OAc)₂ (0.0168 g, 0.0750 mmol) and P(*o*-tol)₃ (0.0684 g, 0.225 mmol) in DMF (7.50 mL) was added compound **9a** (0.230 g, 0.500 mmol) in DMF (0.45 mL), and the solution was heated to 70~80 °C and stirred for 12 hr. After the mixture was cooled down to room temperature, diethyl ether was added and the precipitate filtered off. The organic solution was treated with water and the resulting mixture was extracted with ether. The extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. Evaporation *in vacuo* afforded a crude oil, which was purified by silica-gel column chromatography (hexane-Et₂O) to afford the title compounds **13a** (0.101 g) in 61 % yield.

¹H NMR δ 0.38 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.85-0.93 (m, 6H, -CH₃ x 2), 1.26-1.63 (m, 16H, alkyl-H), 2.44 (s, 3H, ArCH₃), 2.50 (t, *J*=7.5Hz, 2H, ArCH₂-), 2.68 (t, *J*=8.1Hz, 2H, ArCH₂-), 6.81 (s, 1H, Ar-H), 6.83 (s, 1H, Ar-H)

¹³C NMR δ 3.7, 13.9, 14.0, 22.5 (x 2), 24.7, 29.2, 29.4, 31.1, 31.7, 31.8, 33.7, 35.5, 36.9, 127.4, 128.6, 132.8, 143.5, 144.3, 149.8

IR (neat) 2923, 2862, 1604, 1466, 1250, 1061, 851, 766cm⁻¹

Anal. Calcd for C₂₂H₄₀Si: C, 79.44; H, 12.12. Found: C, 79.27; H, 12.02

(2*E*,5*Z*)-5-Hexyl-7-[(*Z*)-iodo(trimethylsilyl)methylene]-2,5-tridecadien-4-ol (12a).

¹H NMR δ 0.30 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.82-0.96 (m, 6H, -CH₃ x 2), 1.20-1.42 (m, 14H, alkyl-H), 1.46-1.60 (m, 2H, alkyl-H), 1.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, -CH=CHCH₃), 1.80 (s, 1H, -OH), 1.99-2.24 (m, 2H, allylic-H), 2.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, allylic-H), 4.79 (br, 1H, -CH(OH)-), 5.48-5.57 (m, 1H, -CH=CHCH₃), 5.59-5.75 (m, 1H, -CH=CHCH₃), 5.64 (s, 1H, -CH=C(C₆H₁₃)-)

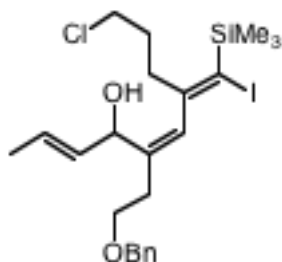
¹³C NMR δ 1.84, 13.90, 14.00, 17.69, 22.43, 22.58, 28.62, 29.10, 29.16, 29.25, 29.30,

31.54, 31.74, 38.26, 72.01, 109.25, 127.04, 130.87, 133.94, 140.58, 158.86

IR (neat) 3448, 2928, 2862, 1636, 1560, 1458, 1249, 1071, 967, 841, 759 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{IOSi}$: C, 56.31 ; H, 8.83. Found: C, 56.28 ; H, 8.91.

(2E,5Z)-5-[2-(Benzyloxy)ethyl]-10-chloro-7-[(Z)-iodo(trimethylsilyl)methylene]-2,5-decadien-4-ol (12d).



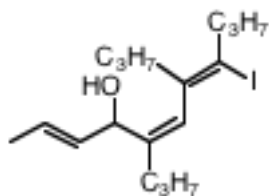
^1H NMR δ 0.33 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.64-1.76 (br, 1H, $-\text{OH}$), 1.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.80-1.91 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.28-2.37 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 2.42-2.60 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 2.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.57-3.66 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{OBn}$), 3.70-3.78 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{OBn}$), 4.55 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.71 (br, 1H, $=\text{CHCH}(\text{OH})\text{CH}=\text{}$), 5.45-5.54 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.60-5.80 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.72 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn})-$), 7.21-7.42 (m, 5H, Ph)

^{13}C NMR δ 2.03, 17.86, 30.83, 31.72, 35.38, 44.44, 70.58, 71.08, 73.26, 111.31, 126.55, 127.66, 127.68, 128.30, 131.09, 135.54, 137.40, 138.93, 155.30

IR (neat) 3430, 2954, 2857, 1635, 1570, 1453, 1362, 1250, 1096, 969, 911, 842, 735, 698 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ClIO}_2\text{Si}$: C, 51.83 ; H, 6.43. Found: C, 52.10 ; H, 6.50.

(2E,5Z,7Z)-5,7-Dipropyl-8-iodo-2,5,7-undecatrien-4-ol (12e).



^1H NMR δ 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.35-1.62 (m, 6H, alkyl-H), 1.71 (ddd, $J = 1.3, 1.5, 6.3$ Hz, 3H, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, $-\text{OH}$), 1.96-2.20 (m, 2H, allylic-H), 2.24 (dt, $J = 2.3, 7.7$ Hz, 2H, allylic-H), 2.54 (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 2H, allylic-H), 4.82-4.85 (m, 1H,

- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})$ -), 5.54 (ddq, $J = 5.7, 15.3, 1.5$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCH}_3$), 5.65 (s, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}(\text{C}_3)$ -), 5.60-5.74 (m, 1H, $-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$)

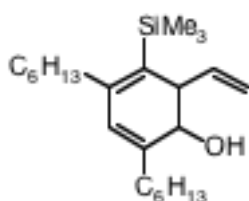
^{13}C NMR δ 12.87, 13.87, 14.11, 17.69, 21.52, 21.82, 22.85, 31.49, 36.19, 42.26, 71.89, 106.88, 126.83, 130.94, 132.48, 141.61, 143.25

IR (neat) 3446, 2959, 2870, 1653, 1456, 1377, 1238, 1101, 968 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{IO}$: C, 54.62 ; H, 7.77. Found: C, 54.32 ; H, 7.44.

Typical Procedure for Intramolecular Heck Reaction of **12**.

4,6-Dihexyl-3-(trimethylsilyl)-2-ethenyl-3,5-cyclohexadien-1-ol (**13a**).



To a mixture of K_2CO_3 (86.3 mg, 0.625 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.40 mg, 0.0150 mmol), PPh_3 (15.7 mg, 0.0600 mmol) in DMF (0.750 mL) was added compound **12a** (73.6 mg, 0.150 mmol) in DMF (0.45 mL), and the solution was heated to 70~80 °C and stirred for 10 hr. After the mixture was cooled down to room temperature, diethyl ether was added and the precipitate filtered off. The organic solution was treated with water and the resulting mixture was extracted with ether. The extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . Evaporation *in vacuo* afforded a crude oil, which was purified by silica-gel column chromatography (hexane-Et₂O) to afford the title compounds **13a** (41.9 mg) in 77 % yield.

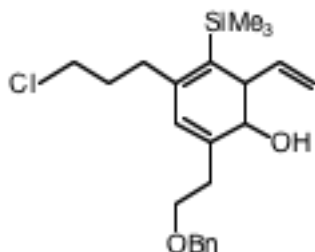
^1H NMR δ 0.14 (s, 9H, $-\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 0.85-0.93 (m, 6H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_3 \times 2$), 1.20-1.54 (m, 16H, alkyl-H), 1.51 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $-\text{OH}$), 2.09-2.26 (m, 4H, allylic-H), 3.26 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}=\text{CH}_2)$ -), 3.64 (dd, $J = 1.8, 10.2$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OH})$ -), 4.92-4.98 (m, 1H, $-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.01-5.09 (m, 1H, $-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.40 (ddd, $J = 7.7, 10.0, 17.5$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 5.66 (s, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})$ -)

^{13}C NMR δ 0.25, 13.93, 13.96, 22.50 (x 2), 27.40, 28.88, 29.51, 30.0, 31.58, 31.74, 34.88, 36.19, 50.32, 70.66, 115.91, 124.14, 127.23, 137.72, 140.92, 145.31

IR (neat) 3431, 2927, 2854, 2177, 1635, 1560, 1466, 1248, 1009, 838, 759 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{IOSi}$: C, 76.17 ; H, 11.67. Found: C, 76.37 ; H, 11.67.

6-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(3-chloropropyl)-2-ethenyl-3-(trimethylsilyl)-3,5-cyclohex

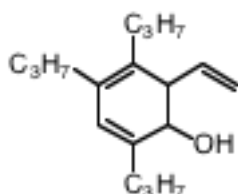
adien-1-ol (13d)

^1H NMR δ 0.16 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.84-1.95 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.33-2.41 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 2.41-2.52 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.55 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, $-\text{OH}$), 3.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CH}_2)-$), 3.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.58-3.72 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OBn}$), 3.73 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 4.52 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.92-4.98 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.99-5.08 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.41 (ddd, $J = 7.8, 9.6, 17.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.77 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn})-$), 7.26-7.38 (m, 5H, Ph)

^{13}C NMR δ 0.52, 32.89, 33.41, 36.23, 44.93, 49.66, 69.48, 70.43, 73.04, 115.86, 125.79, 127.60 (x 2), 128.30, 130.03, 137.28, 137.40, 137.65, 142.18

IR(neat) 3431, 2954, 2854, 1632, 1569, 1454, 1363, 1248, 1099, 1013, 918, 837, 753, 698 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClO}_2\text{Si}$: C, 68.20 ; H, 8.21. Found: C, 68.12 ; H, 8.34.

3,4,6-Tripropyl-2-ethenyl-3,5-cyclohexadien-1-ol (13e).

^1H NMR δ 0.86-0.94 (m, 9H, $-\text{CH}_3$ x3), 1.30-1.58 (m, 6H, alkyl-H), 1.75-1.87 (m, 1H, allylic-H), 2.00-2.32 (m, 6H, allylic-H and $-\text{OH}$), 2.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CH}_2)-$), 3.65 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 4.97 (dd, $J = 1.8, 9.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.04-5.12 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.40 (ddd, $J = 8.4, 9.9, 17.1$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.64 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_3)-$)

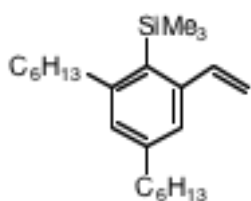
^{13}C NMR δ 13.88, 14.09, 14.35, 21.22, 22.02, 22.64, 32.85, 33.20, 36.88, 51.84, 71.17, 115.74, 124.59, 128.66, 130.16, 136.62, 136.71

IR (neat) 3391, 3075, 2927, 1633, 1465, 1377, 1256, 1075, 995, 911, 741 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$: C, 82.20 ; H, 11.36. Found: C, 82.34 ; H, 11.45.

Typical Procedure for the Conversion of **7** to Styrene Derivatives **13**.

3,5-Dihexyl-2-(trimethylsilyl)styrene (**14a**).



To a mixture of compound **13a** (41.9 mg, 0.115 mmol) in MeOH (1.00 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (4.40 mg, 0.0230 mmol) and the solution was stirred for 20 min at room temperature. After addition of water, the solution was extracted with ether. The extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. Evaporation *in vacuo* afforded a crude oil, which was purified by silica gel column chromatography (hexane) to afford the title derivative **14a** (34.0 mg) in 86 % yield.

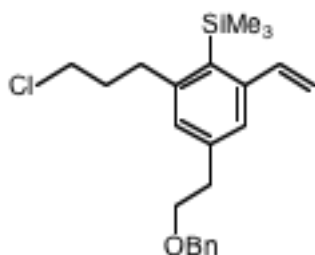
¹H NMR δ 0.38 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.85-0.93 (m, 6H, -CH₃ x 2), 1.24-1.42 (m, 12H, alkyl-H), 1.44-1.67 (m, 4H, alkyl-H), 2.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArCH₂-), 2.68 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArCH₂-), 5.19 (dd, *J* = 1.5, 10.8 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.46 (dd, *J* = 1.5, 17.1 Hz, 1H, -CH=CH₂), 6.92 (s, 1H, Ar-H), 7.09 (s, 1H, Ar-H), 7.13 (dd, *J* = 10.8, 17.1 Hz, 1H, -CH=CH₂)

¹³C NMR δ 3.71, 13.97 (x 2), 22.54 (x 2), 29.13, 29.41, 31.10, 31.67, 31.80, 33.59, 35.64, 36.79, 114.67, 124.97, 129.18, 132.60, 140.89, 143.69, 145.83, 149.57

IR (neat) 3082, 2926, 1597, 1466, 1250, 1062, 993, 841, 691 cm⁻¹

Anal. Calcd. for C₂₃H₄₀Si: C, 80.15 ; H, 11.70. Found: C, 80.00 ; H, 11.66.

5-[2-(Benzyloxy)ethyl]-3-(3-chloropropyl)-2-(trimethylsilyl)styrene (**14d**)



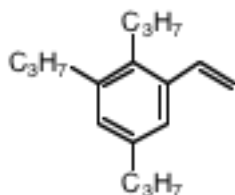
¹H NMR δ 0.41 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 1.98-2.09 (m, 2H, -CH₂CH₂Cl), 2.82-2.95 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂Cl and -CH₂CH₂OBn), 3.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, -CH₂Cl), 3.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂OBn), 4.55 (s, 2H, -OCH₂Ph), 5.23 (dd, *J* = 1.5, 10.8 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.48 (dd, *J* = 1.5, 17.1 Hz, 1H, -CH=CH₂), 6.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (dd, *J* = 10.8, 17.1 Hz, 1H, -CH=CH₂), 7.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.26-7.38 (m, 5H, Ph)

^{13}C NMR δ 3.93, 33.75, 35.79, 36.02, 44.59, 70.88, 72.97, 115.06, 125.67, 127.44, 127.53, 128.25, 129.45, 133.53, 138.22, 139.74, 140.18, 145.91, 147.19

IR(neat) 2952, 2853, 1598, 1544, 1454, 1361, 1251, 1102, 909, 842, 742, 697 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClO}_2\text{Si}$: C, 71.38 ; H, 8.07. Found: C, 71.14 ; H, 7.97.

2,3,5-Tripropylstyrene (14e).



^1H NMR δ 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.43-1.70 (m, 6H, alkyl-H), 2.49-2.64 (m, 6H, ArCH_2 - x3), 5.24 (dd, $J = 1.8, 10.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.59 (dd, $J = 1.8, 17.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (dd, $J = 10.8, 17.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H)

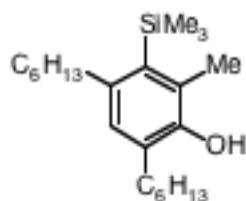
^{13}C NMR δ 14.11, 14.47, 14.75, 24.37, 24.67, 24.84, 30.79, 35.41, 37.84, 114.88, 123.76, 129.20, 135.33, 135.78, 136.74, 139.69, 140.32

IR (neat) 3084, 2957, 1625, 1604, 1570, 1465, 1377, 1263, 1090, 989, 907 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}$: C, 88.63 ; H, 11.37. Found: C, 88.59 ; H, 11.23.

Typical Procedure of Synthesis of 2-Methyl-3,4,6-Trisubstituted Phenols by Intramolecular Heck Reaction.

4,6-Dihexyl-2-methyl-3-(trimethylsilyl)phenol (15a).



To a mixture of Et_3N (0.278 mL, 2.00 mmol) and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (3.40 mg, 0.0200 mmol) in dry toluene (0.500 mL) was added compound **8a** (73.6 mg, 0.200 mmol) in dry toluene (0.500 mL), and the solution was heated to 100 $^\circ\text{C}$ and stirred for 36 hr. After the mixture was cooled down to room temperature, the reaction was terminated by the addition of saturated aqueous NH_4Cl and the resulting mixture was extracted with ether. The extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . Evaporation *in*

vacuo afforded a crude oil, which was purified by silica gel column chromatography (hexane-Et₂O) to afford the phenol derivative **15a** (41.9 mg) in 77 % yield.

¹H NMR δ 0.39 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.85-0.92 (m, 6H, -CH₃ x 2), 1.20-1.65 (m, 16H, alkyl-H), 2.34 (s, 3H, ArMe), 2.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArCH₂-), 2.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArCH₂-), 4.48 (s, 1H, -OH), 6.79 (s, 1H, Ar-H)

¹³C NMR δ 3.65, 13.97 (x 2), 16.82, 22.53 (x 2), 29.28, 29.32, 29.46, 30.16, 31.64, 31.81, 34.16, 36.27, 128.57, 129.02, 129.18, 135.12, 141.32, 149.81

IR (neat) 3481, 2927, 2862, 1636, 1467, 1251, 1170, 1015, 841, 763 cm⁻¹

Anal. Calcd. for C₂₂H₄₀IOSi: C, 75.79 ; H, 11.56. Found: C, 75.85 ; H, 11.54

References and Notes (Chapter 2)

- 1) Recent reviews of synthetic reactions mediated by a $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/2 i\text{PrMgCl}$ reagent, see: (a) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835-2886. (b) Sato, F.; Okamoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 759-784. (c) Sato, F.; Urabe, H. In *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002; pp 319-354.
- 2) For preparation of 1,4-diiodo-1,3-alkadienes mediated by Zirconium reagents, see: (a) Xi, C.; Huo, S.; Afifi, T. H.; Hara, R.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4099-4102. (b) Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Swanson, D. R.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829-2832. (c) Negishi, E.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A.; Cederbaum, F. E.; Swanson, D. R.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336-3346. (d) Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2870-2874.
- 3) Yamaguchi, S.; Jin, R.-Z.; Tamao, K.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10060-10062.
- 4) Block, E.; Birringer, M.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1604-1607.
- 5) Xi, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2773-2781 and references cited therein.
- 6) Hamada, T.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *122*, 7342-7344.
- 7) (a) Takayama, Y.; Delas, C.; Muraoka, K.; Sato, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 365-368. (b) Takayama, Y.; Delas, C.; Muraoka, K.; Uemura, M.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14163-14167.
- 8) Nakajima, R.; Delas, C.; Takayama, Y.; Sato, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3023-3025.
- 9) (a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481-2483. (b) Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333-4339.
- 10) (a) Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390. (b) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. (c) Knochel, P. *Synlett* **1995**, 393.
- 11) Song, Q.; Li, Z.; Chen, J.; Wang, C.; Xi, Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4627-4629.
- 12) Chen, J.; Song, Q.; Wang, C.; Xi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6238-6239.
- 13) Gevorgyan, V.; Tando, K.; Uchiyama, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*,

7022-7025.

- 14) Gevorgyan, V.; Quan, L. G.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1244-1247 and references cited therein.

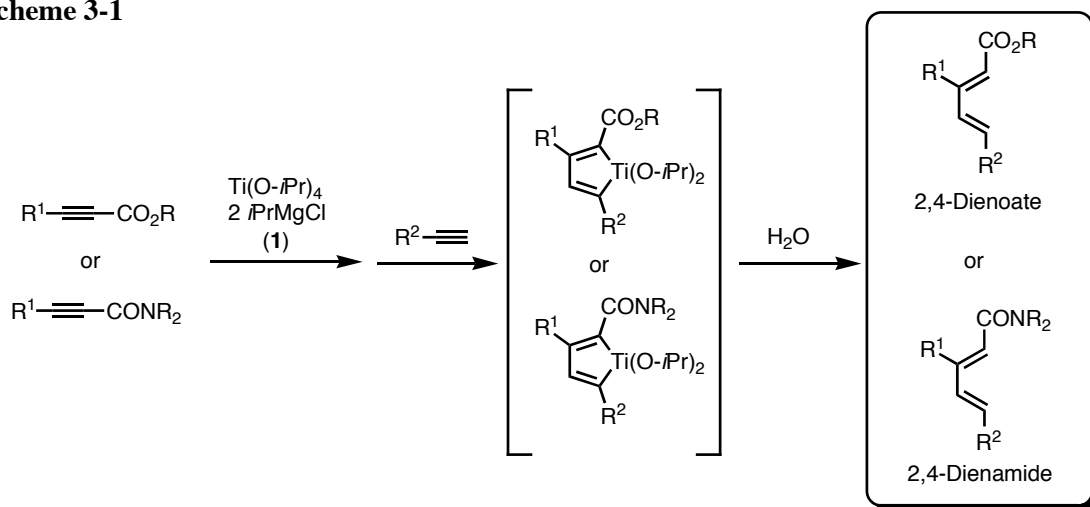
第3章 鉄触媒による2,4-ジエノートまたは2,4-ジエンアミドに対するアリールグリニヤール試薬の1,6-共役付加反応

3-1 緒言

緒論では、当研究室の2価チタン反応剤 **1** により、2種類の異なるアセチレンから共役ジエン化合物が簡便に合成できることについて述べた。そして前の章において、**1** を用いて合成した1,4-ジヨード-1,3-アルカジエンを出発原料として用い、マグネシウムを用いた位置選択的なメタル化という新たな反応の開発に有効活用することができた。

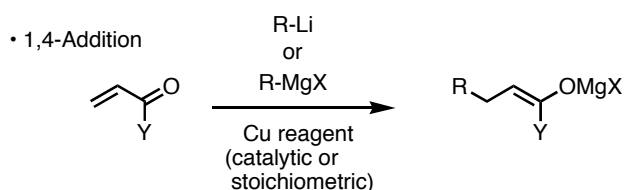
1 を用いて得られる独自の共役ジエンとしては、1,4-ジヨード-1,3-アルカジエンの他に、エステルやアミド基を有するアセチレンから同じ手法で得られる官能性共役ジエン化合物も挙げられる¹ (Scheme 3-1)。筆者はこのようなエステルやアミドを有する共役ジエンの新たな利用法を目指して官能性共役ジエン化合物の反応性を勘案した結果、それらへの共役付加反応に注目することにした。

Scheme 3-1



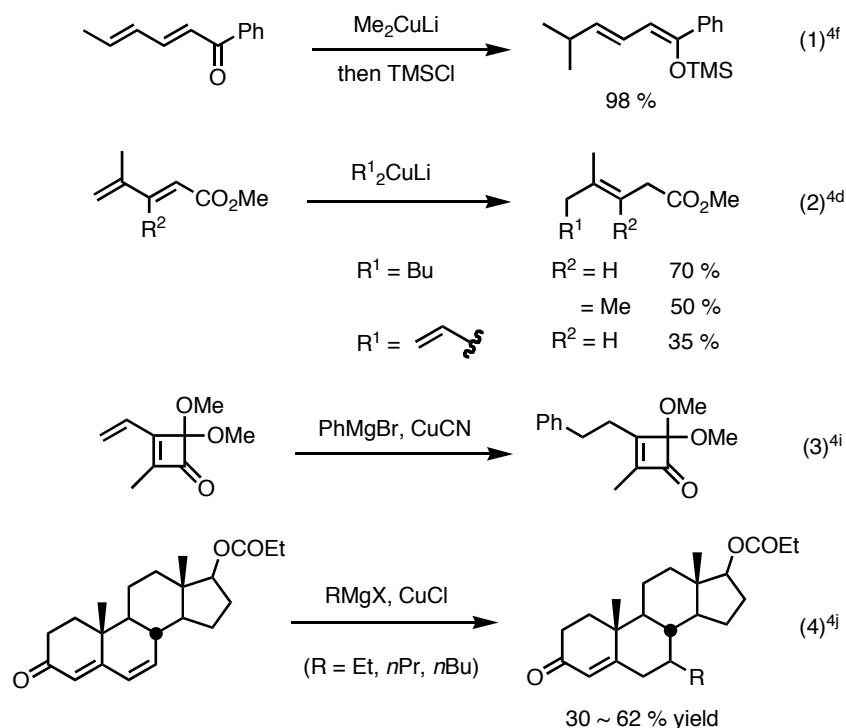
一般に、不飽和カルボニル化合物に対する共役付加反応は、有機化学において基本的な炭素-炭素結合生成反応の1つとなっており、共役付加反応を行うための求核剤やルイス酸などの検討を含めて、現在までに様々な金属を用いて行われてきた。その中でもヨウ化銅やシアン化銅などの銅塩を用いた手法が効率的で最も広く使われており、これまでに1,4-付加反応^{2,3} (Scheme 3-2) に関しては相当数の報告例がある。

Scheme 3-2



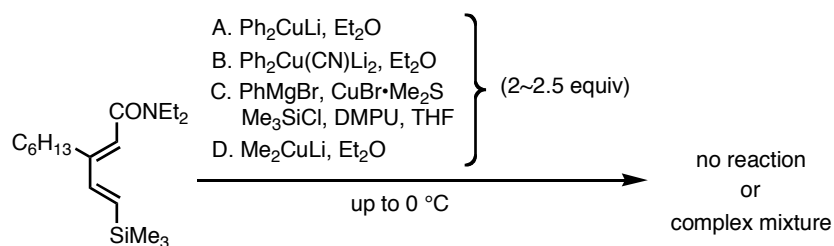
それに対し $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物が対象となる共役付加反応では、1,4-付加または1,6-付加の両方の可能性が出てくるため、どのように選択的に付加させるという問題が生じる。実際に選択的に行っている例は少なく、1,6-付加反応の例を見ても、不飽和カルボニル化合物の種類がソルビン酸などの単純な2,4-ジエノエート(式1,2)や、立体的に1,4-付加が不利な基質を用いている例(式3,4)が報告されているのみである。また付加させる試薬についても、非常に限られた例しか報告例がなされていない⁴ (Scheme 3-3)。

Scheme 3-3



実際にいくつかの銅試薬を用いて本章の冒頭で述べた2,4-ジエノエートおよび2,4-ジエンアミドへの共役付加反応を試みた (Scheme 3-4)。その結果、反応条件 A、B、C のいずれにおいても反応が複雑になるか原料回収となり、フェニル基が共役付加した化合物を得ることができなかった。また、 Me_2CuLi を用いたメチル基の付加 (反応条件 D) についても検討したが、こちらも予想された反応が進行することはなかった。

Scheme 3-4

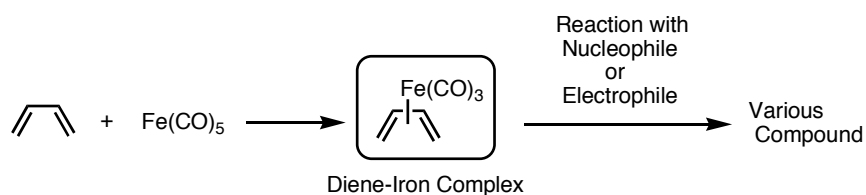


これらの結果から、これまでに報告されている銅試薬を用いる共役付加反応の手法は必ずしも万能というわけではなく、共役付加反応の新たな手法の開発がこの問題点の解決のために必要であり、ひいては、2価チタン反応剤 **1** によ

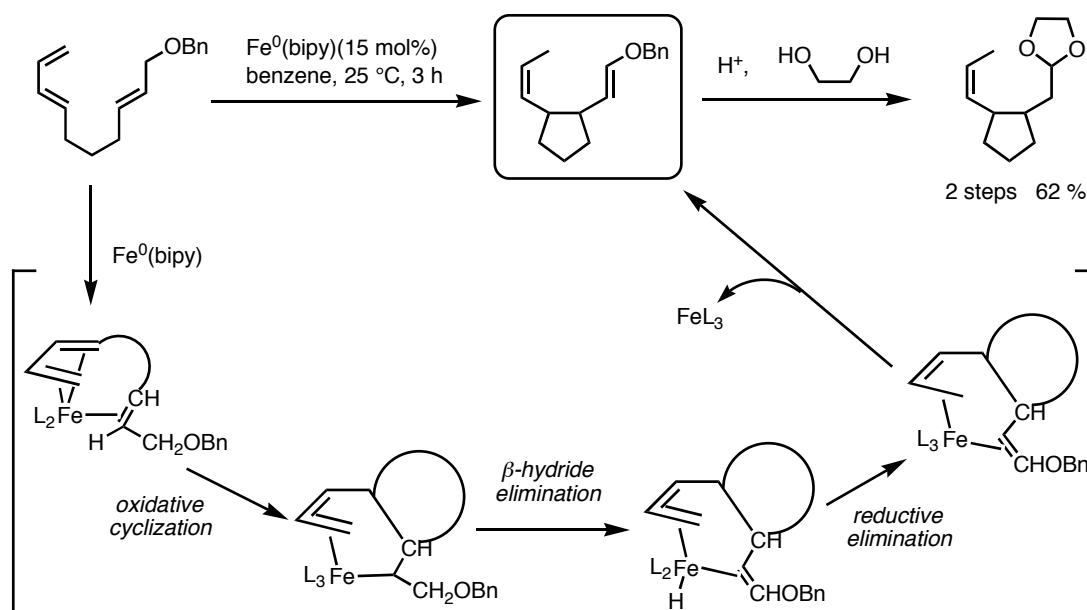
って官能性共役ジエン化合物の有効利用の実現に繋がる。故に筆者は、共役付加反応の反応性の向上を目標として取り組むことにした。

まず、共役付加反応の検討を行うにあたって、それを実行するための金属試薬の探索から始めることにした。その過程で共役ジエンに対する親和性が報告されている金属試薬をいくつか列挙し考察した結果、筆者は鉄試薬³に注目することにした。その理由として、鉄の共役ジエンに対する良好な反応性が挙げられる。すなわち、カルボニル基を配位子とした鉄 ($\text{Fe}(\text{CO})_5$ や $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ など) を反応剤に用いて1,3-アルカジエンと反応させたジエン-鉄カルボニル錯体 (Scheme 3-5)^{5a,b} や、塩化鉄 (無水または含水) やトリス (2,4-ペンタンジオナト) 鉄 ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) から発生させた活性な低原子価鉄を触媒とするエン反応 (Scheme 3-6)^{6a} などの環化反応に示されるように、鉄試薬は共役ジエン化合物に対して非常に相互作用しやすい金属であると言える。

Scheme 3-5

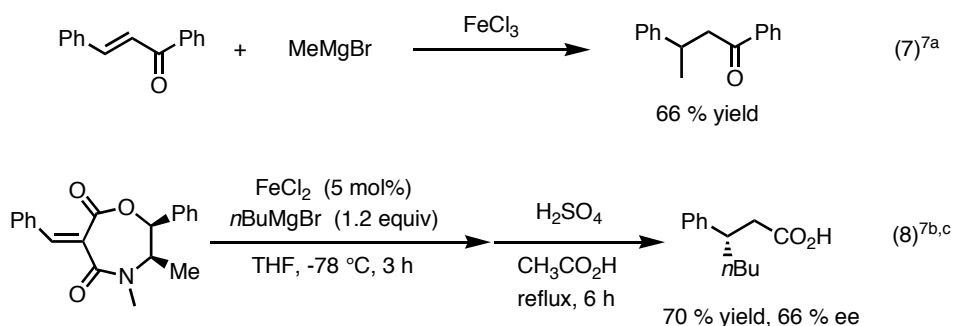


Scheme 3-6



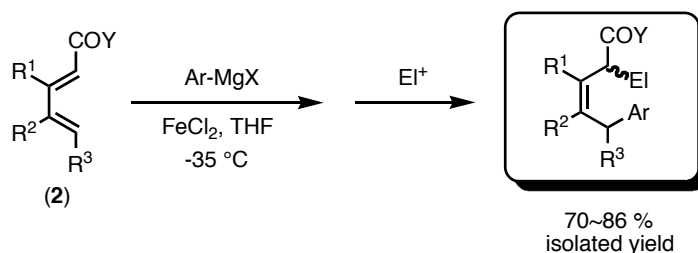
また本研究テーマに密接に関係する鉄試薬を用いた共役付加反応についてはいくつか報告例があるが、グリニヤール試薬の共役付加といったケースはこれまでに、 α,β -不飽和化合物に対する1,4-付加の報告例が2つあるだけとなっている (Scheme 3-7)。⁷

Scheme 3-7



以上のことより、共役ジエンとの反応性に富む鉄試薬ならば、2,4-ジエノエートや2,4-ジエンアミド (2) に対して、従来法では困難であった基質の共役付加反応が進行する可能性があるのではないかと考えた。そして様々な鉄試薬や有機金属試薬を用いて検討を行った結果、安価かつ毒性のない塩化第一鉄 FeCl_2 を用いた時に、これまで銅試薬ではほとんど報告例のなかったアリールグリニヤール試薬の1,6-共役付加反応が、ソルビン酸のような単純な2,4-ジエノエートのみならず、多置換の2,4-ジエノエートや2,4-ジエンアミド (2) に対しても非常に効率良くまた迅速に反応することを見出した (Scheme 3-8)。

Scheme 3-8



この反応は、

- i) これまでの銅試薬ではほとんど反応例がなかった芳香族置換基の1,6-付加が2,4-ジエノエートやジエンアミドに対して反応する、という一般性を有する優れた反応であり、前述の2価チタン反応剤 **1** によって簡便に

合成できる様々な官能基を持つ非対称な2,4-ジエノエートや2,4-ジエンアミド (2) の有効な活用法の一つになり得る。

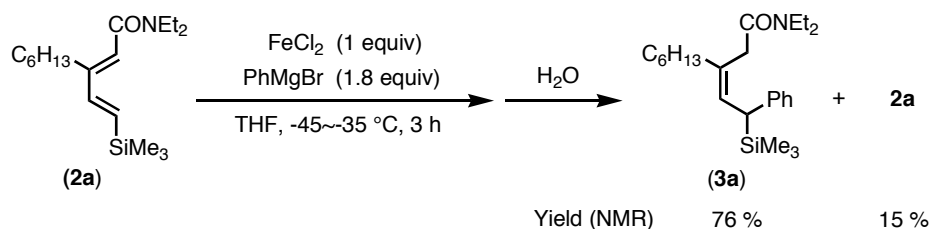
- ii) これまで報告されていた銅試薬による1,6-付加体は生成するオレフィンがトランス体 (Scheme 3-3) であるのに対し、今回の反応ではオレフィンがシス体の生成物 (Scheme 3-8) を得ることから銅による反応とは異なる挙動であると共に、新たなオレフィン合成法の可能性を秘めている。といった新しい知見を含んでいる。

本章ではこの反応について詳しく論ずる。

3-2 結果と考察

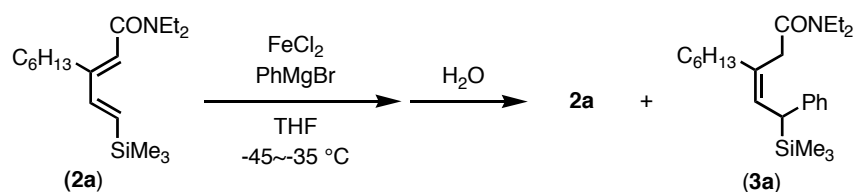
緒言で述べたように、2価チタン反応剤 **1** によって簡便に合成できる2,4-ジエンアミド **2a** に対して、様々な鉄試薬および有機金属試薬の共役付加反応の検討を行った。その結果、塩化第一鉄 (1 当量)、フェニルグリニヤール試薬 (1.8 当量) を THF 溶液中で -45~-35 °C の低温条件下で 3 時間反応させると、フェニル基が選択的に 1,6-付加した化合物 **3a** が、76% の好収率で得ることができた (Scheme 3-9)。

Scheme 3-9



この結果はこれまでの1,6-付加の反応としては報告されていないものであり、緒言の Scheme 3-4 で述べた銅試薬による反応の結果と比較すると、この鉄試薬の反応は格段に優れた反応性を有していることがわかる。そこで、下の Table

Table 3-1



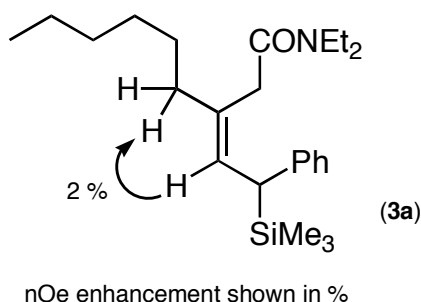
Entry	PhMgBr (equiv)	FeCl ₂ (equiv)	Period (h)	Yield (%) ^a	
				Recvd. 2a	Product 3a
1	2.5	0	3	quant.	
2	1.0	1.0	3	quant.	
3	1.8	1.0	3	15	76
4	1.3	0.1	5		90 (75)
5	1.5	0.1	3		72
6	1.8	0.1	3		83 (72)
7	1.3	0.05	3		28
8	1.5	0.05	3		72
9	1.8	0.05	3		83

^a Yield were determined by ¹H NMR. Isolated yield in parentheses.

3-1 に示してあるように、この 1,6-付加反応における塩化第一鉄およびグリニヤール試薬の当量関係や温度条件などの検討を行って、反応性の向上を試みた。Entries 1, 2 において、フェニルグリニヤール試薬のみ、またはフェニルグリニヤール試薬と塩化鉄(II)を同当量加えた場合では、付加反応が進行することなく原料回収となった。Entry 3 (前述の条件、Scheme 3-9) で反応が進行することがわかったので、続いて塩化鉄(II)の量を 0.1 当量 (Entries 4~6)、0.05 当量 (Entries 7~9) とし、フェニルグリニヤール試薬量を変化させて検討を行った。その結果いずれの場合でも、期待される 1,6-付加体を得ることができたが、0.05 当量の塩化鉄(II)では反応性の若干の低下と副生成物の多さから、0.1 当量が適量だということがわかった。さらに、Entry 4 または Entry 6 では共に高収率で反応が最もきれいに進行しており、この基質においては Entry 4 を最適な条件とみなすことができるが、その後、別のジエンを用いた時の検討結果から、Entry 6 の条件を一般性のある最適条件とするに至った。

また、生成した 1,6-付加体が単一のものとして得られたことから、生成物のオレフィンの立体を ^1H NMR による nOe を用いて調べたところ、シス体のオレフィンであることが明らかになった (Figure 3-1)。これまで銅試薬を用いたアルキルグリニヤール試薬などの 1,6-付加体では常にトランス体のものが高い選択性で得られることが報告されているため、今回の鉄の反応は、銅とは全く異なった機構で反応しているものと思われる。予想される反応機構については後で述べる。

Figure 3-1



続いてこの反応の一般性を調べる為に、様々な置換基のパターンの 2,4-ジエノエートや 2,4-ジエンアミド (2) を原料にし、またグリニヤール試薬も数種類の置換基を有する芳香族のもので検討を行い、結果を Table 3-2 にまとめた。

Table 3-2

Reaction scheme: A substituted olefin (2) with substituents R¹, R², R³, and COY reacts with ArMgBr (1.8 equiv) and FeCl₂ (0.1 equiv) in THF at -45 ~ -35 °C for 3 h. Subsequent treatment with E⁺ yields product (3,4,5,6,7).

Entry	Substrate	ArMgBr	E ⁺	Product ^a	Yield (%) ^b [Ds] ^c
1			H ⁺		78
2	(2b)	PhMgBr	D ⁺		71 (>98% ^d) [58:42]
3			MeI		70 [61:39]
4	2b		H ⁺		(6b) 65
5		PhMgBr	H ⁺		(3c) 84
6		PhMgBr	H ⁺		(3d) 86
7		PhMgBr	H ⁺		(3e) 86
8		PhMgBr	H ⁺		(3a) 72
9	2a		H ⁺		(7a) 73
10		PhMgBr	H ⁺		(3f) 79

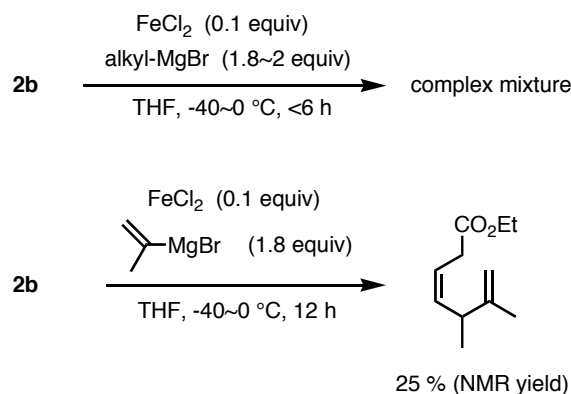
^a A single olefinic isomer was obtained in all cases. Its stereochemistry was confirmed as depicted for **3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **4b**, **5b**, and **6b**. ^b Isolated yields. ^c Diastereoselectivity with respect to the introduction of E⁺. The relative stereoselectivity has not been determined.

Entries 1~4 で用いたソルビン酸エチルは、銅試薬におけるグリニヤール試薬の1,4-または1,6-付加を調べるための基質として使われてきたが、芳香族の置換基の例は全く報告されていない。事実、確認実験としてソルビン酸エチルに対する銅試薬を用いたフェニルグリニヤール試薬の付加を筆者が行ったが、反応は進行せず、共役付加体は得られなかった。

Entry 1 に示すように、鉄触媒ではフェニル基の付加体 **3b** が78%で得られ、オレフィンの立体は ^1H NMR からのカップリング定数からやはりシス体であることが明らかになった。さらに、中間体として考えられるジエノレートに対して重水やヨウ化メチルで処理することにより、重水素化された付加体 **4b** や、メチル基が導入された **5b** も簡便に得ることができた (Entries 2,3)。また、立体障害のある *o*-トリル基のグリニヤール試薬でも同様に1,6-付加した化合物 **6b** が65%で得られている (Entry 4)。置換基が増えた2,4-ジエノエート **2c**、**2d** においても反応は進行し、対応する付加物 **3c**、**3d** が収率良く得られた (Entries 5,6)。2,4-ジエンアミド **2a**、**2e**、**2f** も同様に、それぞれ対応する付加物 **6a**、**3e**、**3f** が満足できる収率で得られている。また、いずれの1,6-付加体においても生成するオレフィンの立体は、カルボニル基に対して導入される芳香環がシスの位置に入ったものであることが生成物の NOESY の結果から確認された。

Table 3-2 で示している芳香族のグリニヤール試薬の代わりに、アルキルやアルケニルのグリニヤール試薬でも検討を行った (Scheme 3-10)。その結果、アルキルのグリニヤール試薬では反応が複雑になり、期待された1,6-付加が進行した形跡はなかった。また、アルケニルの場合では、反応自体は進行するもののアルキルと同様に反応が複雑化することから、25%程度の低収率でしか1,6-付加体を得られないという結果になった。

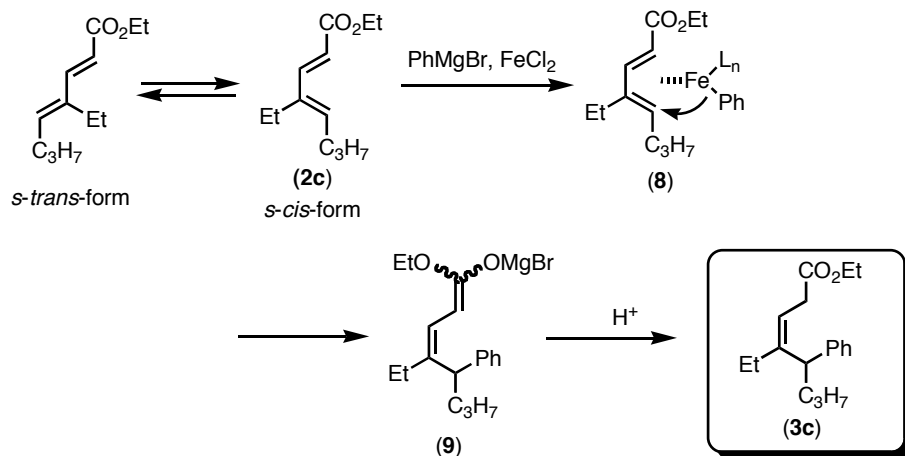
Scheme 3-10



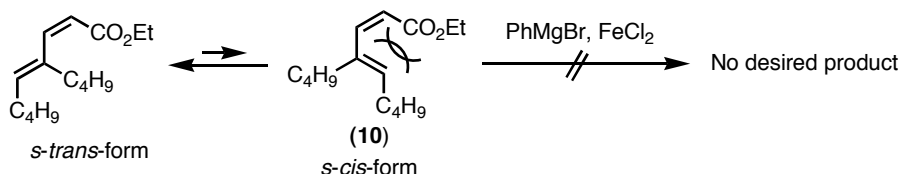
次に Scheme 3-11 において、予測される反応機構とそれを支持する実験結果を示した。

Scheme 3-11

• (2E)-Olefin geometry



• (2Z)-Olefin geometry



エステルの α 位のオレフィンがE体の化合物である共役ジエン **2c** に関しては、フェニル基の1,6-付加が問題なく進行している (Table 4-2 の Entry 5 に既に示してある)。これに対して別途合成した、エステルの α 位のオレフィンがZ体の共役ジエン化合物 **10** に対して同様の反応を行ったところ、こちらは期待された1,6-付加反応は全く起こらずに、未反応もしくはジエンのオレフィンの異性化が起こるといった結果となった。

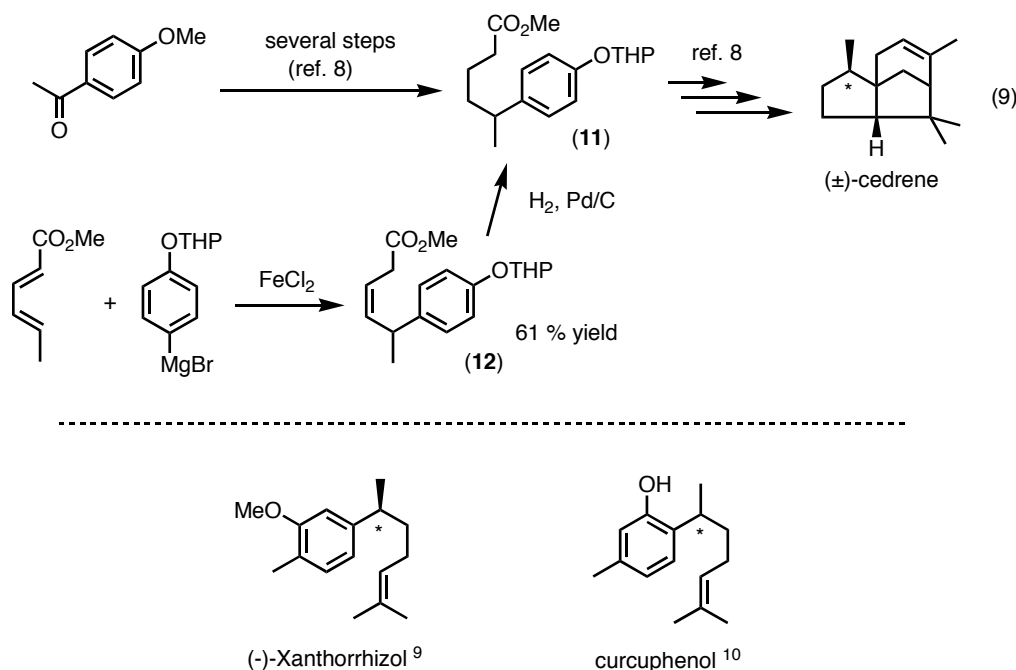
この結果から今回の反応が進行するには、ジエンが **2c** や **10** にみられような *s-cis* 型の構造をとる時に、鉄試薬との反応が進行するものと考えられる。そして **10** においてはエステル基が立体障害となって鉄の接近を阻害することから、**2c** でのみ **8** に示したようなジエン-鉄錯体のような中間体をとることができ、そのまま芳香環の1,6-付加が進行して **3c** が生成するといった機構になると予測している。新たに生成するオレフィンの立体がシス体になるのもジエン-鉄錯体のような中間体を取りつつ芳香環の付加が進行するためと考えている。アルキルグリニヤール試薬で共役付加体を得られないのは、中間体のアルキル

鉄反応種がβ水素脱離を起こしやすい、という鉄の性質によって、アルキル反応種が付加体に利用できる形として発生し得ないからではないかと考えられる。

以上、本章では、様々な置換基を有する2,4-ジエノエートや2,4-ジエンアミドに対し、これまで実際に報告例のない芳香族グリニヤール試薬の1,6-付加反応が一般性をもって進行することについて述べた。

この反応で形成されるオレフィンの立体が、銅試薬を用いた際に得られていた生成物のものと逆であることから、この鉄による反応が、新たな多置換オレフィンの合成法の1つとして活用することができると考えられる。その実例として、既に **11** のような化合物は cedrene の合成中間体として用いられており⁸、本反応では下の式9に従って化合物 **12** を経由することで、**11** の短行程での入手が可能である。また将来的には、この鉄試薬による1,6-付加反応が不斉反応として実現できれば、cedrene の他に、xanthorrhizol⁹、curcuphenol¹⁰ などのテルペン類の光学活性中間体を容易に合成することが可能になるものと思われる (Scheme 3-12)。

Scheme 3-12



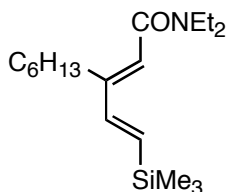
さらには本論文で、系内で発生していると考えられる低原子価鉄反応種^{11,12}の新たな利用法の一端を示すこともできたと考えており、さらなる展開が望まれる。

Experimental Section (Chapter 3)

General. ^1H and ^{13}C NMR spectra were taken on a Varian Gemini-300 spectrometer at 300 and 75 MHz, respectively. CDCl_3 was used as the solvent. Chemical shifts are reported in parts per million shift (δ value) from Me_4Si (δ 0 ppm for ^1H) or based on the middle peak of the solvent (CDCl_3) (δ 77.00 ppm for ^{13}C NMR) as an internal standard. Signal patterns are indicated as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet. Coupling constants (J) are given in Hertz. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO A-230 FT/IR spectrometer and are reported in wave numbers (cm^{-1}). Elemental analyses were performed on an Elementar Vario-EL. All reactions were carried out under an argon atmosphere, using flame-dried glassware, and were monitored by TLC (Merck, Kieselgel 60 F254) visualized with UV light (254 nm) and/or an aqueous KMnO_4 solution.

Material. Aryl Grignard reagents were prepared in THF as 0.7-1.1 M solution from aryl bromide and magnesium turnings by the usual procedure, titrated and stored under an argon atmosphere. Dry solvents (THF, ethyl ether, CH_2Cl_2 , toluene) and butyllithium in hexane as 1.56-1.60 M solution were purchased from Kanto Chemicals Co. (Japan). Chemicals were purified or dried in a standard manner, if necessary.

(2Z, 4E)-N,N-Diethyl-3-hexyl-5-(trimethylsilyl)-2,4-pentadienamide (1).



This is a known compound [Hamada, T.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7342-7344; Urabe, H.; Mitsui, K.; Ohta, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6074-6075].

To a stirred solution of *N,N*-diethyl-2-nonynamide (2.09g, 10.0 mmol) and $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (3.69 mL, 12.5 mmol) in 80 mL of Et_2O was added 1.76 M solution of *i*PrMgCl in Et_2O (14.2 mL, 25 mmol) at $-65\text{ }^\circ\text{C}$ under argon to give a yellow homogeneous solution. The solution was warmed to $-50\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ for 5 h, trimethylsilylacetylene

(1.70 mL, 12 mmol) was introduced to the reaction mixture at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. After solution was stirred for another 3 h, the reaction was terminated by the addition of 1N HCl (100 mL) and the organic products were extracted with ether (100 mL x 3). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to give a crude oil. The crude product was chromatographed on silica gel to afford the title compound (2.16 g, 70 %) as a colorless oil.

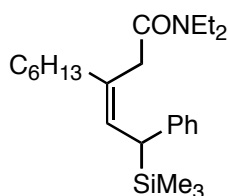
^1H NMR δ 0.11 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.22-1.35 (m, 8H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 3.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 5.95 (s, 1H, $=\text{CHCONEt}_2$), 6.10 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H, $=\text{CHSiMe}_3$), 6.42 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CHSiMe}_3$)

^{13}C NMR δ -1.46 (SiMe_3), 12.93, 13.95, 14.19, 22.53, 27.61, 29.23, 29.62, 31.58, 39.23, 42.32, 122.84, 132.32, 145.78, 149.38, 167.53 (C=O)

IR (neat) 2956, 2930, 2858, 1634 (C=O), 1577, 1459, 1427, 1379, 1249 (SiMe_3), 1138, 985, 867, 839 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NOSi}$: C, 69.84; H, 11.40; N, 4.52. Found: C, 70.08; H, 11.79; N, 4.77.

(Z)-N,N-Diethyl-3-hexyl-5-phenyl-5-(trimethylsilyl)-3-pentenamide (2).



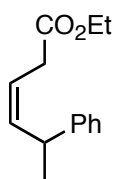
^1H NMR δ 0.04 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.24-1.34 (m, 8H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.98-2.19 (m, 2H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2.92 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CONEt}_2$), 2.94-3.02 (m, 1H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.04-3.20 (m, 2H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.09 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{Ph})\text{SiMe}_3$), 3.36 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CONEt}_2$), 3.33-3.48 (m, 1H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 5.75 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}(\text{Ph})\text{SiMe}_3$), 7.03-7.10 (m, 3H, Ph-H), 7.19-7.25 (m, 2H, Ph-H). Irradiation of the proton at δ 5.75 ppm ($=\text{CHCH}(\text{Ph})\text{SiMe}_3$) showed 2% nOe enhancement to the peak at δ 1.98-2.19 ppm ($-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$). Thus, the stereochemistry of the olefinic bond has been confirmed.

^{13}C NMR δ 2.98, 12.78, 13.91, 14.06, 22.68, 28.33, 28.99, 31.71, 36.78, 36.84, 38.00, 39.82, 41.61, 124.41, 125.40, 126.90, 128.17, 132.58, 142.72, 170.01 (C=O)

IR (neat) 3026 (Ph), 2928, 1636 (C=O), 1458, 1379, 1248, 1136, 1079, 841, 700 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NOSi}$: C, 74.36; H, 10.66; N, 3.61. Found: C, 74.03; H, 10.98; N, 3.96.

Ethyl (Z)-5-Phenyl-3-hexenoate (4).



To a stirred solution of ethyl sorbate (70.1 mg, 0.5 mmol) and FeCl_2 (6.40 mg, 0.05 mmol) in 3 mL of THF was added a 1.09 M solution of PhMgBr in THF (0.826 mL, 0.9 mmol) at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ under argon to give a dark brown to black homogeneous solution. Then the solution was stirred at $-50\sim-40\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h. The reaction was terminated at that temperature by the addition of a saturated NH_4Cl aqueous solution (5 mL). The organic products were extracted with ether (6~7 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to give a crude oil, ^1H NMR analysis of which did not show the peaks of other regio- and stereoisomers. The crude product was chromatographed on silica gel (hexane-ether) to afford the title compound (85.5 mg, 78 %) as an isomerically pure form.

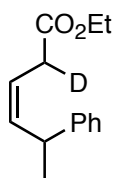
^1H NMR δ 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_3$), 3.10 (ddd, $J = 1.8, 6.9, 16.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.20 (ddd, $J = 1.8, 7.4, 16.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.74 (qd, $J = 7.2, 9.3$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_3$), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.60 (td, $J = 7.2, 10.8$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 5.73 (tdd, $J = 1.8, 9.3, 10.8$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}(\text{Ph})\text{CH}_3$), 7.16-7.33 (m, 5H, Ph-H). The (Z)-olefinic geometry was determined by the coupling constant.

^{13}C NMR δ 14.15, 22.00, 33.18, 37.49, 60.65, 119.95, 126.07, 126.85, 128.47, 138.07, 145.65, 171.72 (C=O)

IR (neat) 3024 (Ph), 2968, 1735 (C=O), 1451, 1367, 1262, 1174, 1034, 699 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 77.03; H, 8.31. Found: C, 77.06; H, 8.42.

Ethyl (Z)-2-Deuterio-5-phenyl-3-hexenoate as a 58:42 mixture of diastereomers (5).

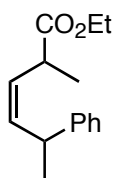


To a stirred solution of ethyl sorbate (70.1 mg, 0.5 mmol) and FeCl₂ (6.4 mg, 0.05 mmol) in 3 mL of THF was added a 1.09 M solution of PhMgBr in THF (0.826 mL, 0.9 mmol) at -50 °C under argon to give a dark brown to black homogeneous solution. Then the solution was stirred at -50~-40 °C for 2 h. The reaction was terminated at that temperature by the addition of D₂O (5 mL). After stirring for 15 min, the organic products were extracted with ether (6~7 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to give a crude oil. The crude product was chromatographed on silica gel (hexane-ether) to afford the title compound (78.7 mg, 71 %).

¹H NMR δ 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CO₂CH₂CH₃), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH(Ph)CH₃), 3.06-3.13 (m, 0.58H, -CHDCO₂Et) and 3.15-3.21 (m, 0.42H, -CHDCO₂Et), 3.75 (qd, *J* = 6.9, 9.3 Hz, 1H, -CH(Ph)CH₃), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CO₂CH₂CH₃), 5.60 (dd, *J* = 6.9, 10.8 Hz, 1H, =CHCHDCO₂Et), 5.74 (ddd, *J* = 1.5, 9.3, 10.8 Hz, 1H, -CH=CHCHDCO₂Et), 7.17-7.34 (m, 5H, Ph-H). The integration of the peaks at δ 3.06-3.13 and 3.15-3.21 ppm (-CHDCO₂Et) showed nearly complete deuterium incorporation (>98%*d*).

¹³C NMR δ 14.10, 21.95, 32.87 (t, *J* = 19.5 Hz, C-D coupling), 37.44, 60.59, 119.85, 126.02, 126.80, 128.42, 138.06, 145.59, 171.66 (C=O) for a 58:42 mixture of diastereomers.

Ethyl (*Z*)-2-Methyl-5-phenyl-3-hexenoate as a 61:39 mixture of diastereomers (6).



To a stirred solution of ethyl sorbate (70.1 mg, 0.5 mmol) and FeCl₂ (6.4 mg, 0.05 mmol) in 3 mL of THF was added a 1.09 M solution of PhMgBr in THF (0.826 mL, 0.9 mmol) at -50 °C under argon to give a dark brown to black homogeneous solution. After the solution was stirred at -50~-40 °C for 2 h, MeI (0.156 mL, 2.5 mmol) was

added at the same temperature. Then the solution was warmed to 0 °C and was stirred for an additional 5 h. The reaction was terminated at that temperature by the addition of saturated NH₄Cl aqueous solution (5 mL). After stirring for 15 min, the organic products were extracted with ether (6~7 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to give a crude oil. The crude product was chromatographed on silica gel (hexane-ether) to afford the title compound (82.2 mg, 70 %).

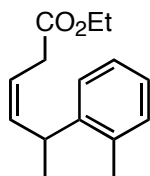
¹H NMR (major isomer) δ 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CO₂CH₂CH₃), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, -CH₃), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃), 3.56 (m, 1H, -CH(Me)CO₂Et), 3.78-3.91 (m, 1H, -CH(Me)Ph), 4.06 (dq, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H, -CO₂CH₂CH₃), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, -CO₂CH₂CH₃), 5.43 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, -CH=CH-), 5.63 (t, *J* = 10.5 Hz, -CH=CH-), 7.16-7.35 (m, 5H, Ph); (minor isomer, characteristic peaks) δ 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CO₂CH₂CH₃), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH₃). The (*Z*)-olefinic geometry was determined by the coupling constant.

¹³C NMR (major isomer) δ 13.96, 18.16, 21.90, 37.32, 38.26, 60.40, 125.95, 126.86, 127.33, 128.29, 136.42, 145.89, 174.61; (minor isomer) δ 14.10, 17.71, 22.13, 37.54, 38.34, 60.48, 126.01, 126.70, 127.47, 128.43, 136.44, 145.46, 174.74

IR (neat) 3028 (Ph), 2975, 1734 (C=O), 1452, 1374, 1326, 1244, 1178, 1097, 1043, 741, 699 cm⁻¹ for a 61:39 mixture of diastereomers.

Anal. Calcd. for C₁₅H₂₀O₂: C, 77.55; H, 8.68. Found: C, 77.42; H, 8.88 for a 61:39 mixture of diastereomers.

Ethyl (*Z*)-5-(*o*-Tolyl)-3-hexenoate (7).



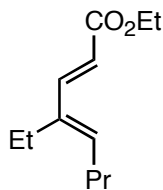
¹H NMR δ 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CO₂CH₂CH₃), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, -CH(CH₃)Ar), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 3.08 (ddd, *J* = 1.5, 6.9, 16.6 Hz, 1H, -CH₂CO₂Et), 3.20 (ddd, *J* = 1.5, 6.9, 16.6 Hz, 1H, -CH₂CO₂Et), 3.91 (qd, *J* = 7.2, 9.0 Hz, 1H, -CH(Me)Ar), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CO₂CH₂CH₃), 5.61 (td, *J* = 6.9, 10.8 Hz, 1H, =CHCH₂CO₂Et), 5.72 (tdd, *J* = 1.5, 9.0, 10.8 Hz, 1H, =CHCH(Me)Ar), 7.10-7.30 (m, 4H, Ar-H). The (*Z*)-olefinic geometry was determined by the coupling constant.

^{13}C NMR δ 14.07, 19.39, 21.59, 33.19, 33.63, 60.56, 119.98, 125.66, 125.86, 126.26, 130.24, 135.15, 137.80, 143.88, 171.56 (C=O)

IR (neat) 3025 (Ar), 2968, 1735 (C=O), 1462, 1367, 1262, 1162, 1037, 757, 727 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 77.55; H, 8.68. Found: C, 77.44; H, 8.95.

Ethyl (2E, 4E)-4-Ethyl-2,4-octadienoate (8).



To a stirred suspension of Sodium hydride (0.66 g of 55 %w/w dispersion in oil, 16.5 mmol), which was washed with hexane prior to use, in 20 mL of THF was added triethyl phosphonoacetate (3.54 mL, 16.5 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 30 min at room temperature, (E)-2-ethyl-2-hexenal (2.23 mL, 15 mmol) in 20 mL of THF was added at 0 °C and then stirred for 1.5 h at the same temperature. The reaction was terminated by the addition of water (50 mL) and the organic products were extracted with ether (40 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo* to give a crude oil. Chromatography on silica gel (hexane-ether) afforded the title compound (2.30 g, 85 %) as an oil.

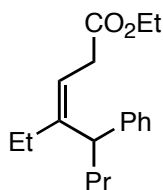
^1H NMR δ 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 (sextet, $J = 7.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.13 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, allylic-H), 2.23 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, allylic-H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.78 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$), 5.77-5.84 (m, 1H, $=\text{CHPr}$), 7.20 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, $=\text{CHCO}_2\text{Et}$)

^{13}C NMR δ 13.26, 13.79, 14.26, 19.62, 22.36, 30.46, 60.04, 114.96, 139.06, 141.68, 148.41, 167.62

IR (neat) 2964, 1716 (C=O), 1624 (C=C), 1457, 1366, 1266, 1174, 1040, 984, 859 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 73.43; H, 10.27. Found: C, 73.10; H, 10.06.

Ethyl (Z)-4-Ethyl-5-phenyl-3-octenoate (9).



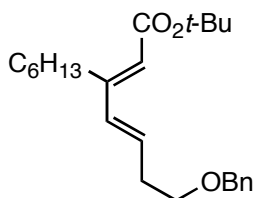
^1H NMR δ 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.68-2.10 (m, 6H, $=\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.89 (dd, J = 6.6, 9.0 Hz, $-\text{CH}(\text{Ph})\text{Pr}$), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H, $=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 7.13-7.32 (m, 5H, Ph-H). NOESY experiments showed the correlation between the peaks at δ 3.30 ppm ($-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$) and at δ 3.89 ppm ($-\text{CH}(\text{Ph})\text{Pr}$). Thus, the stereochemistry of the olefinic bond has been confirmed.

^{13}C NMR δ 12.42, 14.14, 14.20, 20.78, 23.51, 33.33, 33.67, 45.19, 60.46, 115.25, 125.83, 127.70, 128.02, 143.26, 146.31, 172.27 (C=O)

IR (neat) 3030 (Ph), 2960, 1739 (C=O), 1601, 1465, 1368, 1258, 1178, 1032, 855, 700 cm^{-1}

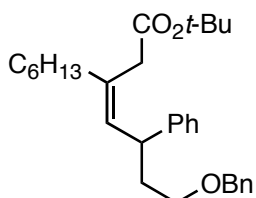
Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 78.79; H, 9.55. Found: C, 78.86; H, 9.81.

***tert*-Butyl (2*E*,4*E*)-7-Benzyloxy-3-hexyl-2,4-heptadienoate (10).**



This is a known compound [Hamada, T.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7342-7344].

***tert*-Butyl (3*E*)-7-Benzyloxy-3-hexyl-5-phenyl-heptenoate (11).**



^1H NMR δ 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1.20-1.30 (m, 8H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.37 (s, 9H, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.82-2.10 (m, 2H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2.06 (dt, J = 6.6 Hz, 2H, $-\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$), 2.97 (d, J = 14.7 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 3.05 (t, J = 14.7 Hz,

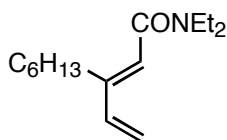
1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 3.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{OBn}$), 3.72 (dt, $J = 7.2, 9.6$ Hz, 1H, $-\text{C}\underline{\text{H}}(\text{Ph})\text{C}\underline{\text{H}}_2-$), 4.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 5.42 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, $=\text{C}\underline{\text{H}}\text{C}\underline{\text{H}}(\text{Ph})-$), 7.12-7.36 (m, 10H, Ph-H). NOESY experiments showed the correlation between the peaks at δ 2.97 and 3.05 ppm ($-\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$) and at δ 3.72 ppm ($-\text{C}\underline{\text{H}}(\text{Ph})\text{C}\underline{\text{H}}_2-$). Thus, the stereochemistry of the olefinic bond has been confirmed.

^{13}C NMR δ 14.03, 22.59, 27.70, 27.92, 28.92, 31.65, 36.66, 37.39, 37.51, 40.45, 68.16, 72.83, 80.29, 125.88, 127.40 (2 peaks), 127.59, 128.25, 128.31, 131.20, 133.27, 138.55, 144.89, 170.68 (C=O)

IR (neat) 3033 (Ph), 2928, 1729 (C=O), 1454, 1367, 1256, 1144, 952, 841, 698 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_3$: C, 79.96; H, 9.39. Found: C, 80.35; H, 9.63.

(2Z)-N,N-Diethyl-3-hexyl-2,4-pentadienamide (12).



To a stirred solution of (2Z,4E)-N,N-diethyl-3-hexyl-5-(trimethylsilyl)-2,4-pentadienamide **1** (1.55 g, 5 mmol) in 25 mL of dry DMSO was added 1 M solution of tetraammonium fluoride in dimethylsulfoxide (25 mL, 25 mmol), and the mixture was stirred for 2 h at 80 °C. The solution was diluted with ether (80 mL), washed with water (50 mL x 3) and concentrated *in vacuo* to give a crude oil, which was chromatographed on silica gel (hexane-ether) to afford the title compound (0.85 g, 72 %).

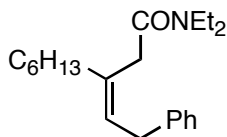
^1H NMR δ 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, $-\text{N}(\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2$), 1.21-1.53 (m, 8H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2(\text{C}\underline{\text{H}}_2)_4\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 2.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2(\text{C}\underline{\text{H}}_2)_4\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 3.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{N}(\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2$), 3.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{N}(\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2$), 5.22 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 5.43 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, $-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 5.94 (s, 1H, $=\text{C}\underline{\text{H}}\text{C}\underline{\text{O}}\text{N}\text{E}\text{t}_2$), 6.29 (dd, $J = 10.8, 17.4$ Hz, 1H, $-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{C}\underline{\text{H}}_2$). NOESY experiments showed the correlation between the peaks at δ 5.94 ppm ($=\text{C}\underline{\text{H}}\text{C}\underline{\text{O}}\text{N}\text{E}\text{t}_2$) and at δ 6.29 ppm ($-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{C}\underline{\text{H}}_2$). Thus, the stereochemistry of the diene has been confirmed.

^{13}C NMR δ 13.04, 14.06, 14.23, 22.62, 27.78, 29.25, 29.68, 31.67, 39.36, 42.40, 116.17, 122.44, 138.95, 148.42, 167.20 (C=O)

IR (neat) 2928, 2862, 1636 (C=O), 1425, 1379, 1269, 1142, 1097, 988, 907 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $C_{15}H_{27}NO$: C, 75.90; H, 11.46; N, 5.90. Found: C, 75.51; H, 11.16; N, 6.28.

(Z)-N,N-Diethyl-3-hexyl-5-phenyl-3-pentenamide (13).



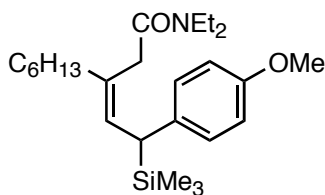
1H NMR δ 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-CH_3$), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-N(CH_2CH_3)_2$), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-N(CH_2CH_3)_2$), 1.23-1.50 (m, 8H, $-CH_2(CH_2)_4CH_3$), 2.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $-CH_2(CH_2)_4CH_3$), 3.19 (s, 2H, $-CH_2CONEt_2$), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-N(CH_2CH_3)_2$), 3.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-N(CH_2CH_3)_2$), 3.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $-CH_2Ph$), 5.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $=CHCH_2Ph$), 7.17-7.31 (m, 5H, Ph-H). NOESY experiments showed the correlation between the peaks at δ 2.09 ppm ($-CH_2(CH_2)_4CH_3$) and at δ 5.53 ppm ($=CHCH_2Ph$). Thus, the stereochemistry of the olefinic bond has been confirmed.

^{13}C NMR δ 13.07, 14.15, 14.36, 22.72, 28.06, 29.14, 31.81, 34.29, 35.60, 37.21, 40.32, 42.09, 125.51, 125.96, 128.43, 128.48, 135.20, 141.13, 169.97 (C=O)

IR (neat) 3026 (Ph), 2928, 2854, 1641 (C=O), 1453, 1379, 1252, 1135, 744, 699 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $C_{21}H_{33}NO$: C, 79.95; H, 10.54; N, 4.44. Found: C, 80.10; H, 10.70; N, 4.05.

(Z)-N,N-Diethyl-3-hexyl-5-(p-anisyl)-5-(trimethylsilyl)-3-pentenamide (14).



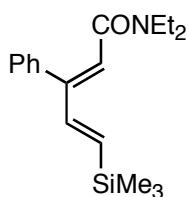
1H NMR δ 0.06 (s, 9H, $-Si(CH_3)_3$), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-(CH_2)_5CH_3$), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-CON(CH_2CH_3)_2$), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-CON(CH_2CH_3)_2$), 1.24-1.34 (m, 8H, $-CH_2(CH_2)_4CH_3$), 1.97-2.18 (m, 2H, $-CH_2(CH_2)_4CH_3$), 2.91 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, $-CH_2CONEt_2$), 2.88-3.04 (m, 1H, $-CON(CH_2CH_3)_2$), 3.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $-CH(Ar)SiMe_3$), 3.07-3.21 (m, 2H, $-CON(CH_2CH_3)_2$), 3.35 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, $-CH_2CONEt_2$), 3.35-3.48 (m, 1H, $-CON(CH_2CH_3)_2$), 3.77 (s, 3H, $-OCH_3$), 5.69 (d, $J = 11.4$ Hz, $=CHCH(Ar)SiMe_3$), 6.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar-H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar-H)

^{13}C NMR δ 2.94 (SiMe₃), 12.81, 13.99, 14.08, 22.70, 28.37, 29.01, 31.73, 36.79, 36.83, 36.88, 39.84, 41.62, 55.20, 113.70, 125.79, 127.69, 132.33, 134.77, 156.78, 170.06 (C=O)

IR (neat) 3030 (Ar), 2929, 1636 (C=O), 1458, 1379, 1247, 1178, 1136, 1037, 841, 692 cm⁻¹

Anal. Calcd. for C₂₅H₄₃NOSi: C, 71.89; H, 10.38; N, 3.35. Found: C, 71.66; H, 10.36; N, 3.50.

(2Z, 4E)-N,N-Diethyl-3-phenyl-5-(trimethylsilyl)-2,4-pentadienamide (15).



This was prepared according to the literature [Hamada, T.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7342-7344].

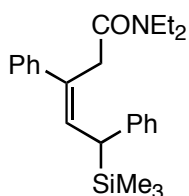
^1H NMR δ 0.04 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H, -CH₃), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H, -CH₃), 3.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H, -CON(CH₂CH₃)₂), 3.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H, -CON(CH₂CH₃)₂), 5.79 (d, J = 18.6 Hz, 1H, =CHSiMe₃), 6.11 (s, 1H, =CHCONEt₂), 6.69 (d, J = 18.6 Hz, 1H, -CH=CHSiMe₃), 7.17-7.33 (m, 5H, Ph-H). NOESY experiments showed the correlation between the peaks at δ 5.79 ppm (=CHSiMe₃) and at δ 6.11 ppm (=CHCONEt₂) and δ 6.69 (-CH=CHSiMe₃). Thus, the stereochemistry of the diene has been confirmed.

^{13}C NMR δ 1.51 (SiMe₃), 12.08, 13.81, 38.23, 42.09, 124.29, 127.56, 127.77, 128.94, 135.75, 136.22, 145.06, 145.68, 167.19 (C=O)

IR (neat) 3060 (Ph), 2957, 1634 (C=O), 1429, 1380, 1247 (SiMe₃), 1156, 1072, 988, 829, 701 cm⁻¹

Anal. Calcd. for C₁₈H₃₅NOSi: C, 71.71; H, 9.03; N, 4.65. Found: C, 71.34; H, 8.89; N, 4.62.

(E)-N,N-Diethyl-3,5-diphenyl-5-(trimethylsilyl)-3-pentenamide (16).



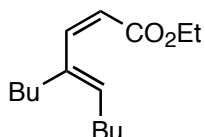
^1H NMR δ 0.02 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.95-3.38 (m, 4H, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.35 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{Ph})\text{SiMe}_3$), 3.48 (dd, $J = 1.2, 15.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CONEt}_2$), 3.65 (dd, $J = 1.2, 15.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CONEt}_2$), 6.22 (td, $J = 1.2, 12.0$ Hz, 1H, $=\text{CHCH}(\text{Ph})\text{SiMe}_3$), 7.07-7.38 (m, 10H, Ph-H)

^{13}C NMR δ 2.84 (SiMe_3), 12.52, 13.97, 36.56, 38.98, 39.80, 41.70, 124.58, 126.69, 126.72, 126.99, 128.04, 128.27, 130.73, 133.34, 142.30, 142.89, 169.33 (C=O)

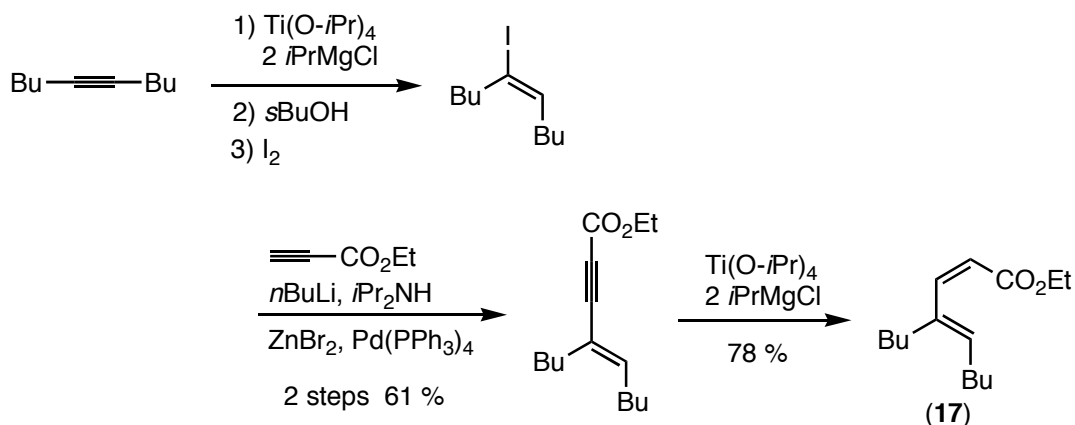
IR (neat) 3025 (Ph), 2964, 1645 (C=O), 1429, 1379, 1249, 1136, 843, 733, 699 cm^{-1}

Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NOSi}$: C, 75.93; H, 8.76; N, 3.69. Found: C, 75.84; H, 9.11; N, 3.40.

Ethyl (2Z, 4E)-4-Butyl-2,4-nonadienoate (17).



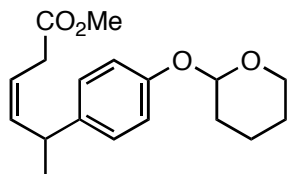
This was prepared as follows. Yields were not optimized.



^1H NMR δ 0.84-0.95 (m, 6H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.24-1.40 (m, 8H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 2.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 2.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}-$), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.63 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $=\text{CHCO}_2\text{Et}$), 5.60-5.67 (m, 1H, $=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 6.34 (d,

$J = 12.3$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCO}_2\text{Et}$).

Methyl (Z)-5-[4-(2-tetrahydropyranyl)oxyphenyl]-3-hexenoate (12).



^1H NMR δ 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.55-2.10 (m, 6H, tetrahydropyranyl-H), 3.10 (ddd, $J = 1.8, 6.9, 16.9$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.20 (ddd, $J = 1.2, 7.5, 16.9$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.54-3.71 (m, 2H, $=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})\text{Ar}$ and tetrahydropyranyl-H), 3.68 (s, 3H, $-\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.92 (ddd, $J = 3.0, 8.4, 13.5$ Hz, 1H, tetrahydropyranyl-H), 5.38 (t, $J = 3, 3$ Hz, 1H, tetrahydropyranyl-H), 5.56 (td, $J = 7.5, 10.8$ Hz, 1H, $=\underline{\text{C}}\text{H}\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 5.69 (tdd, $J = 1.5, 9.6, 10.8$ Hz, $=\underline{\text{C}}\text{H}\text{CH}(\text{Me})\text{Ar}$), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H)

References and Notes (Chapter 3)

- 1) Starting dienes **2a**, **2d**, **2e**, and **2f** were readily prepared via the coupling of acetylenes with a titanium reagent. Hamada, T.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7342-7344.
- 2) For reviews on the copper-mediated conjugate addition, see: (a) Lipshutz, B. H. In *Organometallics in Organic Synthesis. A Manual*, 2nd ed.; Schlosser, M., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2002; pp 665-815. (b) Urabe, H.; Sato, F. In *Handbook of Grignard Reactions*; Silverman, G. S., Rakita, P. E., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1996; pp 577-632. (c) Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. In *Organic Reactions*; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1992; Vol. 41, pp 135-631. (d) Lipshutz, B. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 1, pp 107-138. (e) Kozlowski, J. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4, pp 169-198 and references cited therein.
- 3) For conjugate addition of arylmetal species to unsaturated carbonyl compounds catalyzed by a metal other than copper, see: Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231. Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Inoue, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 305-307. See also: Mori, A.; Danda, Y.; Fujii, T.; Hirabayashi, K.; Osakada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10774-10775.
- 4) For copper-mediated 1,6-addition, see the following. To 2,4-dienoates: (a) Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4467-4470. (b) Yamamoto, Y.; Yamamoto, S.; Yatagai, H.; Ishihara, Y.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 119-126. (c) Corey, E. J.; Kim, C. U.; Chen, R. H. K.; Takeda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4395-4396. (d) Corey, E. J.; Chen, R. H. K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1611-1614. To 2,4-dienamide: (e) Barbot, F.; Kadib-Elban, A.; Miginiac, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5089-5090. To 2,4-dienones: (f) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019-6022. (g) Barbot, F.; Kadib-Elban, A.; Miginiac, P. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *255*, 1-9. (h) Uerdingen, M.; Krause, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2799-2804. (i) Liu, H.; Gayo, L. M.; Sullivan, R. W.; Choi, A. Y. H.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3284-3288. (j) Modi, S. P.; Gardner, J. O.; Milowsky, A.; Wierzba, M.; Forgione, L.; Mazur, P.; Solo, A. J.; Duax, W. L.; Galdecki, Z.; Grochulski, P.; Wawrzak, Z. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2317-2321. To enynoates: (k) Krause, N.; Gerold, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*,

- 186-204.
- 5) For reviews on the general utility of iron compounds in organic synthesis, see: (a) Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2941-2961. (b) Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, 1982; Vol. 4, pp 243-649. (c) Li, C.-L.; Liu, R.-S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3127-3161. (d) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254. (e) Semmelhack, M. F. In *Organometallics in Organic Synthesis. A Manual*, 2nd ed.; Schlosser, M., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2002; pp 1006-1121. (f) Urabe, H.; Sato, F. In *Handbook of Grignard Reactions*; Silverman, G. S., Rakita, P. E., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1996; pp 577-632.
 - 6) (a) Takacs, J. M.; Anderson, L. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2200-2202. (b) Takacs, J. M.; Anderson, L. G.; Bindu Madhavan, G. V.; Creswell, M. W.; Seely, F. L.; Devroy, W. F. *Organometallics* **1986**, *5*, 2395-2398. (c) Takacs, J. M.; Anderson, L. G.; Newsome, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2542-2544. (d) Takacs, J. M.; Anderson, L. G.; Bindu Madhavan, G. V.; Seely, F. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, *26*, 1013-1015. (e) Takacs, J. M.; Anderson, L. G.; Creswell, M. W.; Takacs, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5627-5630. (f) Takacs, B. E.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2865-2868. (g) Takacs, J. M.; Newsome, P. W.; Kuehn, C.; Takusagawa, F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5507-5522. (h) Takacs, J. M.; Myoung, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 317-320. (i) Takacs, J. M.; Weinder, J. J.; Takacs, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6219-6222. (j) Takacs, J. M.; Myoung, Y.-C.; Anderson, L. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6928-6942. (k) Takacs, J. M.; Weinder, J. J.; Newsome, P. W.; Takacs, B. E.; Chidambaram, R.; Shoemaker, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3473-3486. (l) Takacs, J. M.; Boito, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2941-2944. (m) Takacs, J. M.; Vayalakkada, S.; Mehrman, S. J.; Kingsbury, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8417-8420.
 - 7) To the best knowledge, only a few reports described an iron-catalyzed conjugate addition of Grignard reagents, with accompanying side reactions, see: (a) Kharasch, M. S.; Sayles, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *24*, 2972-2975. (b) Mukaiyama, T.; Takeda, T.; Osaki, M. *Chem. Lett.* **1977**, 1165-1168. (c) Mukaiyama, T.; Takeda, T.; Fujimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 3368-3372.
 - 8) Corey, E. J.; Girotra, N. N.; Mathew, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1557 and references cited therein.
 - 9) John, T. K.; Krishna Rao, G. S. *Indian J. Chem.* **1985**, *24B*, 35-37 and references

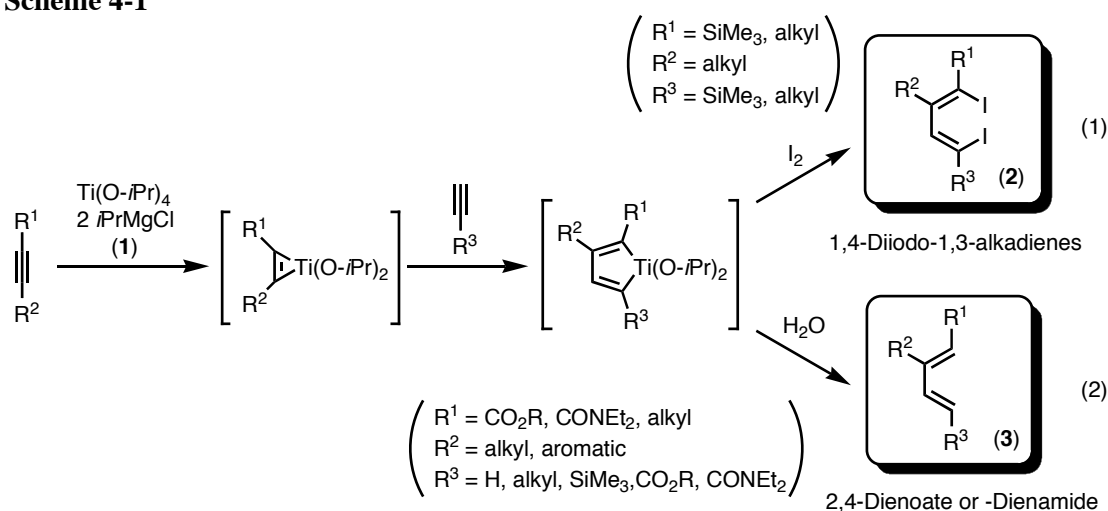
cited therein.

- 10) Ono, M.; Ogura, Y.; Hatogai, K.; Akita, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1829-1832 and references cited therein.
- 11) For iron-catalyzed cross-coupling reactions with Grignard Reagents, see: (a) Dohle, W.; Kopp, F.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett* **2001**, 1901-1904. (b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612. (c) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856-13863. (d) Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686-3687. (e) Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297-1299. (f) Fiandanese, V.; Marchese, G.; Martina, V.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4805-4808. (g) Cardellicchio, C.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2053-2056. (h) Babudri, F.; D'Ettola, A.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *405*, 53-58. (i) Dell'Anna, M. M.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Marchese, G.; Taurino, M. R. *J. Mol. Catal. A* **2000**, *161*, 239-243. (j) Ritter, K.; Hanack, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1285-1288. (k) Cardellicchio, C.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3595-3598. (l) Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3587-3590.
- 12) For iron-catalyzed ring opening reactions, see: (a) Iranpoor, N.; Salehi, P. *Synthesis* **1994**, 1152-1154. (b) Iranpoor, N.; Tarran, T.; Movahedi, Z. *Synthesis* **1996**, 1473-1476. (c) Fürstner, A.; Méndez, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5355-5357. (d) Nakamura, M.; Matsuo, K.; Inoue, T.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1373-1375.

第4章 総括

本博士論文では、当研究室で開発された2価チタン反応剤 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4/2 i\text{PrMgCl}$ (1) によって簡便に合成できるジエン類の反応とその利用法の開発について述べたものである。すなわち、1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体 **2** (式1) や、多置換の2,4-ジエノエートや2,4-ジエンアミド **3** (式2) (Scheme 4-1) といった官能性共役ジエン化合物の有効活用法について検討を行い、以下に示した2つの新しい知見を得ることができた。以下に各章を総括する。

Scheme 4-1

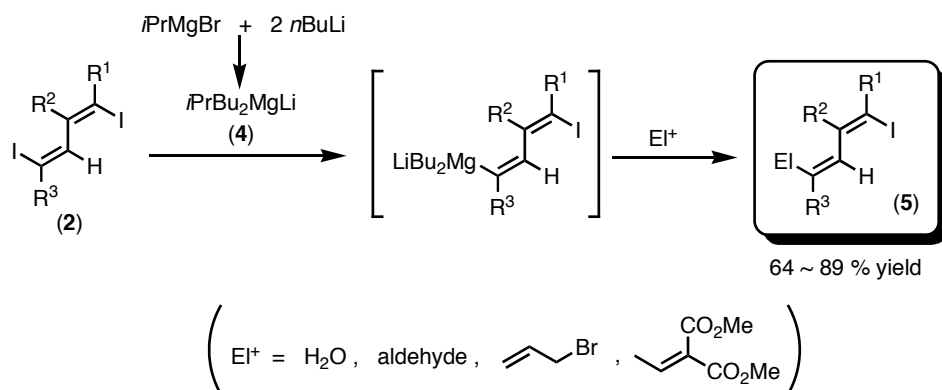


～第2章～

<1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン類の選択的金属ハロゲン交換反応とその合成的利用>

2分子のアセチレンと2価チタン反応剤 **1** からなるチタナシクロペンタジエンのヨウ素化で合成できる1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン誘導体 **2** には、合成上有用なビニルヨウ素部位を2カ所含んでいるので、その選択的な識別ができれば非常に有用な合成中間体になり得ると考えられる。そして、イソプロピルグリニャール試薬と2当量のブチルリチウムから調製したマグネシウムアート錯体 (**4**) を用いた時に、位置選択的に片方のビニルヨウ素をメタル化できることを見出し、様々な1-ヨード-1,3-アルカジエン化合物 **5** を簡便に得ることができた (Scheme 4-2)。

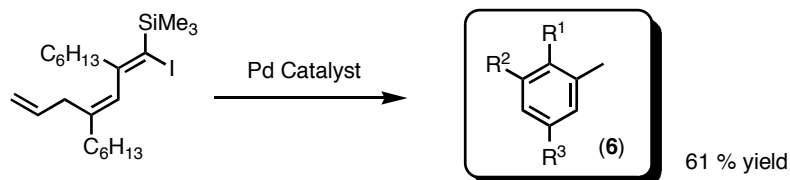
Scheme 4-2



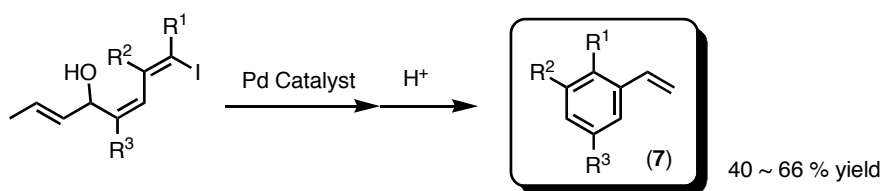
さらに、得られた1-ヨード-1,3-アルカジエン化合物 **5** による分子内の Heck 反応により、多くの置換基が導入されたトルエン **6**、スチレン **7** およびフェノール **8** などの芳香族化合物の合成を達成し、この反応の応用法を示すことができた (Scheme 4-3)。

Scheme 4-3

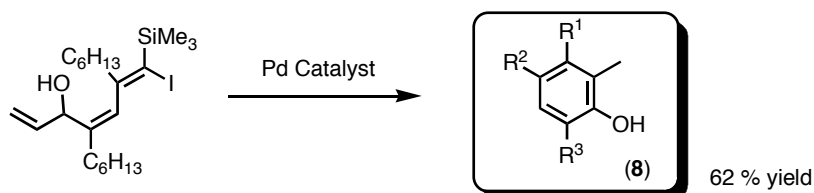
i) Multi-substituted toluene compounds



ii) Multi-substituted styrene compounds



iii) Multi-substituted phenol compounds

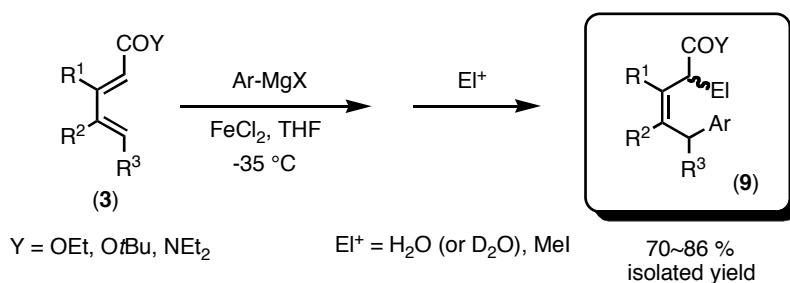


~第3章~

＜鉄触媒による2,4-ジエノエートまたは2,4-ジエンアミドに対するアリールグリニャール試薬の1,6-付加反応＞

2価チタン反応剤 **1** を用いて簡便に合成できる官能性共役ジエンである2,4-ジエノエートや2,4-ジエンアミド **3** を用いる炭素-炭素結合生成反応として、共役付加反応を指向した。その結果、安価で毒性のない塩化第一鉄を用いた時に、これまでの銅試薬を用いる反応では報告例のほとんどなかったアリールグリニャール試薬の共役付加反応が、1,6-付加の形式で選択的に進行することを見出し、生成物 **9** を得ることができた (Scheme 4-4)。

Scheme 4-4



この反応ではソルビン酸のような比較的単純な2,4-ジエノエートのみならず、様々な多置換2,4-ジエノエートや2,4-ジエンアミドに対してもアリールグリニャール試薬が容易に1,6-共役付加するため、一般性のある反応であることがわかった。さらに、今回の鉄試薬による1,6-付加体 **9** で生成するオレフィンの立体は常に単一であり、類似の銅試薬によるものと逆であることを見出し、多置換オレフィンの立体選択的な、新たな合成手法の1つになり得るものと考えられる。

以上、本論文では2価チタン反応剤によって簡便に合成できる官能性共役ジエン化合物を基盤とした新規反応の開発とその利用法について述べた。本研究を基点として、共役ジエン化合物の有効利用法へのさらなる研究と、精密有機合成における有効活用がなされていくことを希望する。

発表論文、学会発表リスト

<本博士論文に関する発表論文>

1. “Site-Selective Iodine-Magnesium Exchange Reaction of 1,4-Diiodo-1,3-Alkadienes by an Organomagnesium Ate Complex, and Its Application to Synthesis of Polysubstituted Styrenes and Phenols.”
Kohki Fukuhara, Yuuki Takayama, and Fumie Sato*
J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 6884-6885.
2. “Iron-Catalyzed 1,6-Addition of Aryl Grignard Reagents to 2,4-Dienoates and -Dienamides”
Kohki Fukuhara, and Hirokazu Urabe*
Tetrahedron Lett. **2005**, *46*, 603-606.

<その他の発表論文>

3. “An efficient and practical preparation of optically active syn-1-vinyl-2-amino alcohol derivatives by the regio- and diastereoselective addition reaction of (γ -alkoxyallyl)titaniums with chiral imines. Formal synthesis of statine.”
Sentaro Okamoto, Kohki Fukuhara, and Fumie Sato*
Tetrahedron Lett. **2000**, *41*, 5561-5565.
4. “Asymmetric Synthesis of Allyl- and α -Allenylamines from Chiral Imines and Alkynes via (η^2 -Imine)Ti(O-*i*-Pr)₂ Complexes”
Kohki Fukuhara, Sentaro Okamoto, and Fumie Sato*
Org. Lett. **2003**, *5*, 2145-2148.

<学会発表>

1. γ -アルコキシアリルチタンの合成とそのイミンへの立体選択的付加反応

- 福原孝樹、岡本専太郎、佐藤史衛
日本化学会第78春季年会（船橋） 2000年3月
2. α -および γ -アルコキシアリルチタンの発生とそのイミンへの高選択的付加反応による光学活性アミン類の合成
岡本専太郎、Teng Xin、藤井慎太郎、福原孝樹、高山祐樹、佐藤史衛
有機合成シンポジウム（東京） 2001年6月
3. キラルな(η^2 -イミン)Ti(O-*i*-Pr)₂ 錯体とアルキンの反応による光学活性アリルアミンの合成
福原孝樹、多中章吾、岡本専太郎、佐藤史衛
日本化学会第81春季年会（早稲田） 2002年3月
4. キラルな(η^2 -イミン)Ti(O-*i*-Pr)₂ 錯体とアルキンの反応による光学活性アリルアミンの合成および α -アレニルアミンの合成
岡本専太郎、福原孝樹、高原、佐藤史衛
第49回有機金属化学討論会（神戸） 2002年9月
5. 1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン類の選択的金属ハロゲン交換反応
福原孝樹、高山祐樹、佐藤史衛
日本化学会第83春季年会（早稲田） 2003年3月
6. 位置選択的反応を利用した1,4-ジヨード-1,3-アルカジエン化合物の合成的利用
高山祐樹、福原孝樹、中島良太、デラス クリストフエ、村岡健司、上村稔、佐藤史衛
第50回有機金属化学討論会（大阪） 2003年9月
7. Synthetic Application of 1,4-Diiodo-1,3-Alkadienes Based on Their Regioselective Reactions
Kohki Fukuhara, Minoru Uemura, Yuuki Takayama, and Fumie Sato
第9回国際有機化学京都会議（京都） 2003年11月

8. 2価チタン反応剤を用いたアセチレンの環化三量化によるポリ芳香族化合物の簡便合成
福原孝樹、村岡健司、高山祐樹、占部弘和、佐藤史衛
日本化学会第84春季年会（西宮） 2004年3月

謝 辞

本研究を進めるにあたり、実験上直接に、終始適切な御指導、御鞭撻を賜りました、東京工業大学生命理工学研究科生体分子機能工学専攻佐藤史衛教授ならびに占部弘和教授に深い感謝の意を表します。

さらに、常に親身に相談にのっていただき、有益な御助言をいただきました高山祐樹助手に深く感謝いたします。

本博士論文の内容ではありませんが、修士論文にて直接御指導賜りました神奈川大学岡本専太郎助教授に深く感謝いたします。

研究室独立後も、常に激励および有益な助言をして頂いた小林雄一助教授に深く感謝いたします。

研究に伴う事務的な手続きについて、いろいろとお世話になりました藤井浩子事務官ならびに小池崇子事務官に深く感謝いたします。

平成16年3月までの5年間、常に適切な助言を数多く頂き、研究を進めるにあたり、大変お世話になりました鈴木大輔博士、花澤毅博士に心よりお礼申し上げます。

博士課程1年からの3年間、共に研究生活を送った小林研の服部初彦君に感謝します。

占部研のドクター、田中亮一君にも5年間、色々とお世話になりました。残り1年間、がんばって実験および後輩の指導にあたって下さい。

第3章の遂行にあたり御協力頂いた原圭一君に感謝します。

卒業されていかれた諸先輩方、ならびに佐藤、小林、占部研究室の皆様に感謝いたします。

身内ではありますが、28年間経済的に、また心の支えになって頂いた家族に深く感謝いたします。

平成16年12月 福原 孝樹