



Title	1,2,3-トリアゾールの機能化を基盤とするキラルな新規スピロ型有機塩およびヘリセン類の開発研究
Author(s)	吉田, 泰志
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/52314
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

1,2,3-トリアゾールの機能化を基盤とする
キラルな新規スピロ型有機塩およびヘリセン類の開発研究

大阪大学
理学研究科
化学専攻

2015 年
吉田泰志

目次

諸言

第一章 研究背景

- 第一節 キラルスピロ骨格の特徴
- 第二節 キラルヘリセン骨格の特徴
- 第三節 Huisgen 反応について
- 第四節 1,2,3-トリアゾールのリンカーとしての応用研究
- 第五節 1,2,3-トリアゾールの活性中心としての応用研究
- 第六節 本研究

第二章 新規光学活性スピロ型ビス 1,2,3-トリアゾリウム塩の開発とイオン性液体、有機分子触媒への応用

- 第一節 キラルスピロ 1,2,3-トリアゾール (spiro[4.4]nonane 体)のラセミ体合成
- 第二節 キラルスピロ 1,2,3-トリアゾール (spiro[4.4]nonane 体)の不斉合成
- 第三節 非対称光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾールの合成
- 第四節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾール (spiro[5.5]undecane 体)のラセミ体合成
- 第五節 キラルスピロ 1,2,3-トリアゾールの光学分割
- 第六節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾール (spiro[4.4]nonane 体)の絶対配置の決定
- 第七節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾリウム型イオン性液体の合成
- 第八節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩のイオン性液体への応用
- 第九節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩の有機分子触媒への応用
- 第十節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩のアニオン認識部位への応用

第三章 新規光学活性ヘリセン型ビス 1,2,3-トリアゾリウム塩の開発

- 第一節 超原子価ヨウ素試薬を用いたキラルヘリセン誘導体のラセミ体合成
- 第二節 光学活性超原子価ヨウ素試薬を用いたキラルヘリセン誘導体のエナンチオ選択的合成

総括

Experimental section

References

諸言

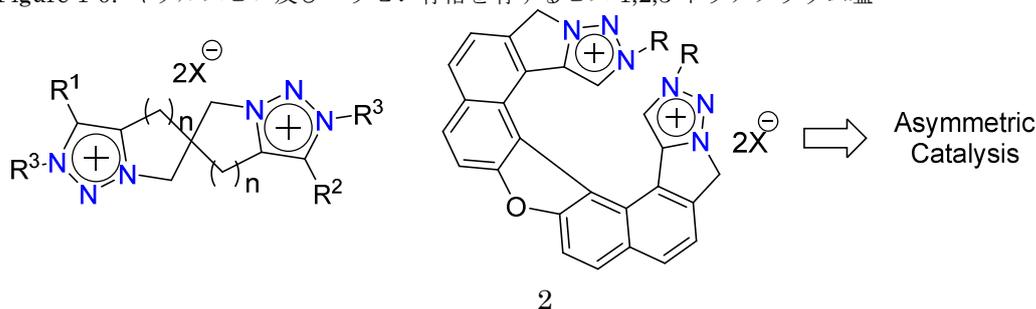
近年、医薬品などを中心に光学活性化合物の重要性がますます高まっている。光学活性化合物を得る方法としては、光学分割法、酵素や不斉補助基を用いる方法、キラルプール法、そして触媒的不斉合成法がある。光学分割法はコスト面では有利であるものの、一方のエナンチオマーのみが必要となる場合には鏡像異性体は廃棄物となる。自然界に存在するアミノ酸や糖などの天然物を不斉源に利用するキラルプール法や不斉補助基を用いる方法では、化学量論量の不斉源が必要となり、不斉補助基が回収、再利用できないため、コストパフォーマンスやアトムエコノミーといった面で問題点が多い。酵素を用いる方法は、キラル生成物が非常に高い光学純度で得られるものの、酵素の耐有機溶媒性、pH・温度依存性、基質特異性といった条件の制限が多く、汎用性に乏しい。これらの方法に対し、触媒的不斉合成法は少量の不斉源から大量の光学活性体を供給できるため、その有効性は高い。特に触媒的不斉合成法に関する研究は急速に発展してきており、2001年には触媒的不斉還元・酸化の発展に寄与した業績が称えられ、野依良治教授、W. S. Knowles 博士、K. B. Sharpless 教授の3氏にノーベル化学賞が贈られている。触媒的不斉合成は学術と応用の両面で極めて重要である。

しかしながら、その触媒的不斉合成法においても精製・後処理で生成する多量の廃有機溶媒が生じ、真に環境に調和しているとは言えない。現地球環境を維持しつつ世界が発展していくためには、次世代型有機合成化学が必要となる。資源の有効利用に伴った溶媒の再利用、廃液を出さない生成物の単離方法を達成した時こそ、真に環境調和な反応といえるだろう。

そこで本研究では、Huisgen 反応を鍵工程に用いるキラルなスピロ及びヘリセン型 1,2,3-トリアゾリウム塩の高効率合成法を確立し、生成物をキラルなイオン性液体や不斉有機分子触媒として応用することを目指した。

具体的には、興味深い反応性、選択性を示すものの合成が煩雑であるキラルスピロ骨格、ヘリセン骨格を、化学選択性の高い Huisgen 反応により簡便かつ原子効率に優れた方法で合成できると考えた。生成物は、キラルトリアゾールとしては従来に例のないキラル構造を有しているため、その応用面でも新たな分野を開拓できると考えた。本研究では、Figure 1-0 に示す 1,2,3-トリアゾリウム部位を二つ含むことで、それらが基質を協調的に活性化する効果を期待した、キラルなスピロ化合物とヘリセン化合物をデザインし、それらの合成に取り組んだ。

Figure 1-0. キラルスピロ及びヘリセン骨格を有するビス 1,2,3-トリアゾリウム塩



第一章 研究背景

第一節 キラルスピロ骨格の特徴

一つの四級炭素を中心に含むビスクロ骨格を有し、二つの環は互いに直交する構造を持つスピロ化合物は、官能基の適切な配置によりキラリティーを有する。キラルスピロ骨格は、軸性キラリティーを有するビフェニル骨格やビナフチル骨格などに比べ剛直であり、熱によってラセミ化することもない、他の骨格には見られない特徴的な不斉場を形成する。

分子不斉を有する骨格として、 C_2 対称なキラルな軸性化合物やスピロ化合物を用いれば、分子全体で大きな不斉環境を構築可能なので、高い不斉誘起能が期待できる。軸性キラリティーを有する骨格はBINOLやBINAPをはじめとする多種多様な不斉触媒が報告されている¹⁾。それと比べて、キラルなスピロ化合物の不斉反応への応用例は少ない。不斉配位子として用いられている、その代表的な例をFigure 1-1に示す。

Spiro Compound

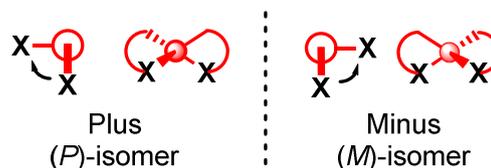
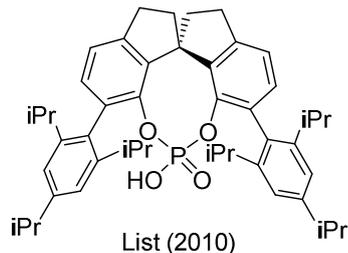
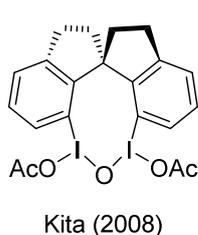
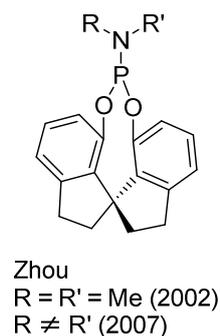
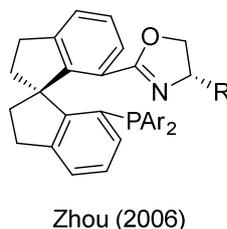
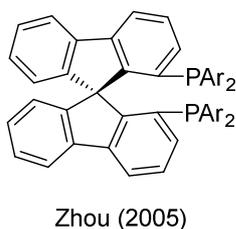
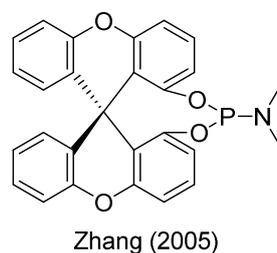
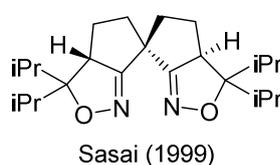
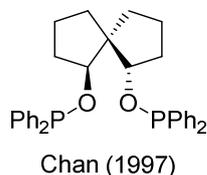
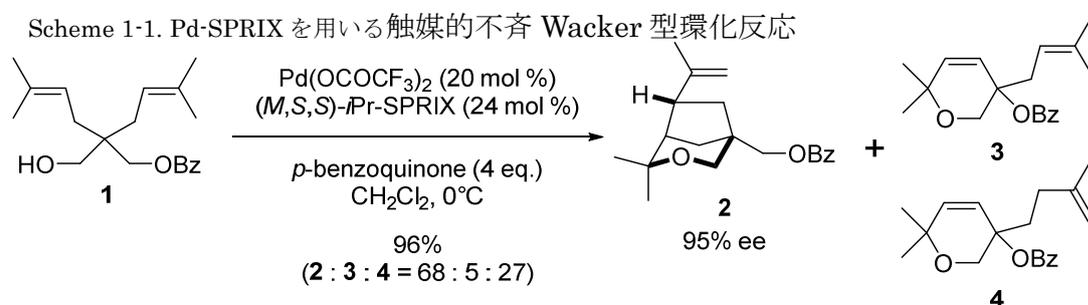


Figure 1-1. スピロ化合物の例

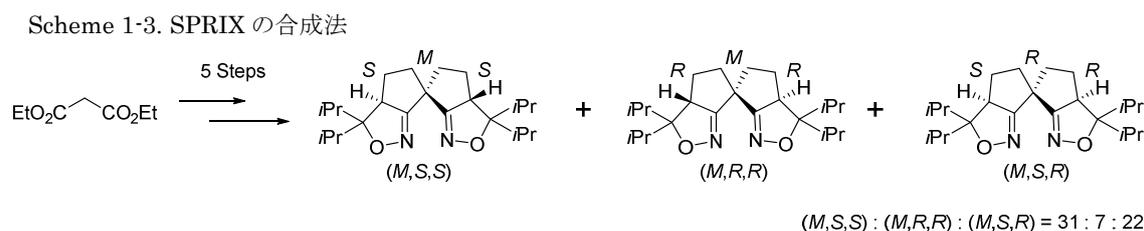


笹井らはキラルスピロ骨格が構築する特異な不斉環境にいち早く着目し研究してきており²⁾、1999年にこれまで配位子として研究例のなかったイソオキサゾリンとスピロ骨格を併せ持つ、スピロビスイソオキサゾリン配位子 (Spiro Bis(isoxazoline) Ligands; SPRIXs) の開発に成功している³⁾。

SPRIXs は二価のパラジウムと特に良い親和性を示し、酸化的条件で極めて安定である。例えば、アルケニルアルコールの触媒的不斉 Wacker 型環化反応へ Pd(II)-SPRIX 錯体を適用し、Wacker 型環化体、とともに二環式化合物を単一のジアステレオマーとして最高 95% ee にて得ることができる^{3b)} (Scheme 1-1)。SPRIXs は Pd(0/II)触媒サイクルを経る反応だけでなく、Pd(II/IV)触媒サイクルを経る反応にも適用でき、Pd(II)-*i*-Pr-SPRIX 触媒をエニンの環化反応に適用し、Pd(II/IV)触媒サイクルを経る反応の不斉化に初めて成功している^{3c)} (Scheme 1-2)。



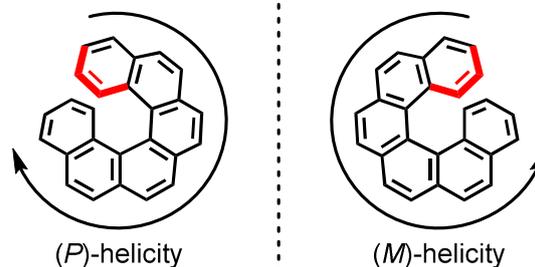
このようにキラルスピロ化合物は有用であるものの、その応用例が少ない原因として合成の煩雑さが挙げられる。例えば SPRIX の場合、Scheme 1-3 のようにマロン酸ジエチルから 5 段階で合成可能であるものの、生成物は 3 種類のジアステレオマー混合物となり、それらのシリカゲルカラムによる分離が困難であることや、ジアステレオマー比が低い等の問題点があった^{3a)}。



第二節 キラルヘリセン骨格の特徴

ヘリセンは複数の芳香環が一辺を共有しながらそれぞれのオルト位で縮環したらせん状の化合物で、ベンゼン環が6つ以上縮環したヘリセンはらせん状のキラリティーを安定に保持することが知られている⁴⁾。その特徴は、高い旋光度、大きなCD値、特異な不斉環境を構築できることなどが挙げられる。ヘリセンの応用も近年検討されており、

Helicene



Scheme 1-4 に示す、2000年にKatzらは初めてキラルヘリセン化合物を不斉触媒へと応用した。彼らは、[5]HELOL (**8**)を配位子として用いる、ジエチル亜鉛のベンズアルデヒドへの付加反応を行い、生成物**7**を93%収率、81% eeにて得ている⁵⁾。

その他にもFigure 1-2のようにTakenaka (University of Miami)らは**9**を不斉有機分子触媒として⁶⁾、Liuらは**10**をOLEDとして⁷⁾、Marinettiらは**11**を金属触媒の不斉配位子として用いている⁸⁾ものの、いまだその例は少ない。

Scheme 1-4. ヘリセン**8**を配位子とする有機亜鉛試薬の不斉1,2-付加反応

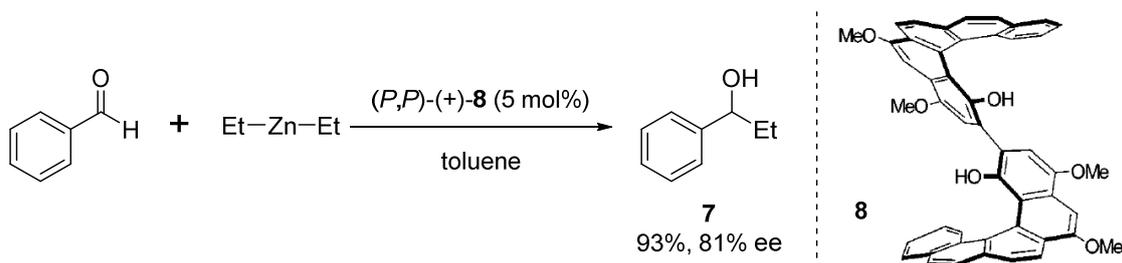
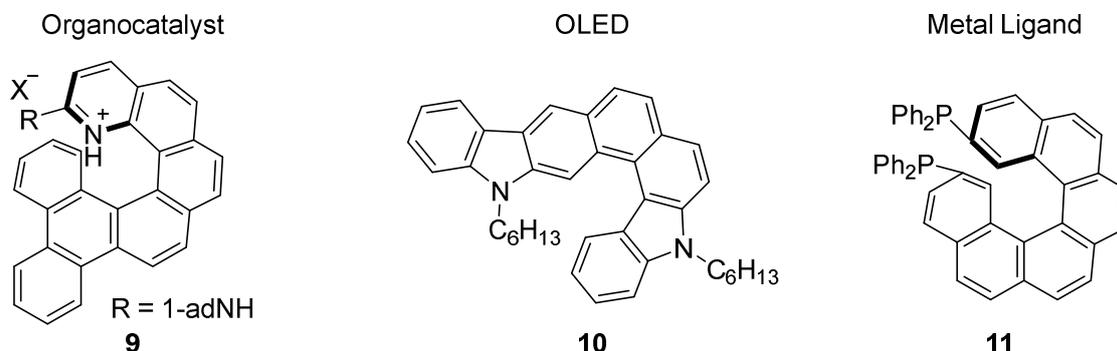
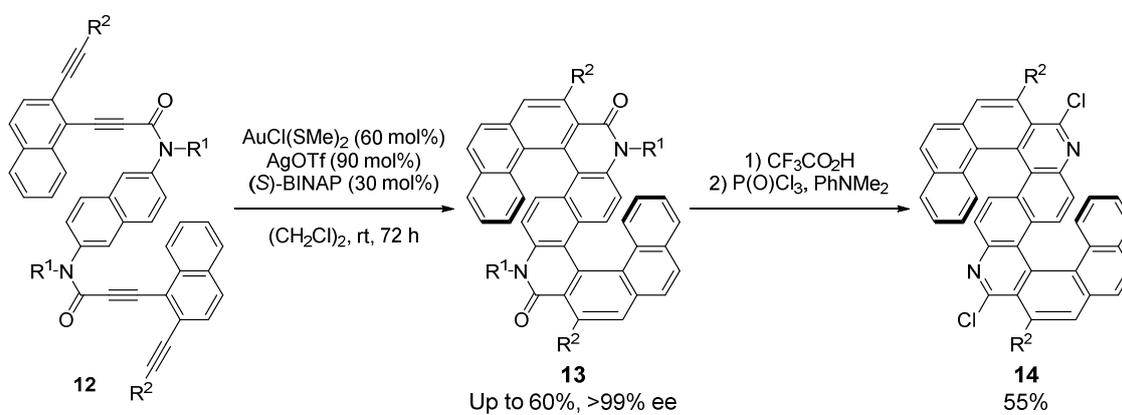


Figure-1-2. ヘリセンの応用例

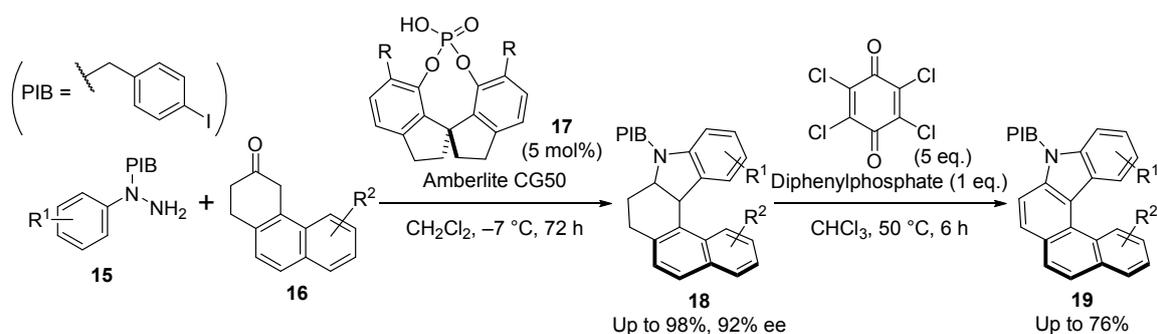


ヘリセンのエナンチオ選択的合成は数例行われているものの、その数は限られている。Scheme1-5 に示すように田中らは、テトライン **12** の金触媒を用いた環化反応により目的の環化体 **13** を最高 60%、99%ee 以上で得ており、その後の変換によりヘリセン **14** を得ている⁹⁾。また Scheme1-6 に示すように List らは、ヒドラジン **15** とケトン **16** の 3,3-シグマトロピー転位を、キラルリン酸 **17** を用いて環化体 **18** を得、その後の酸化によりアザヘリセン **19** を高収率、高エナンチオ選択的に得ている¹⁰⁾。これらの結果は良い結果であるものの、金属触媒の触媒量が多いことや、ヒドラジン上置換基としてパラヨードベンジル基が必須であること等の問題点があった。

Scheme 1-5. 田中らによるヘリセン **14** の触媒的不斉合成



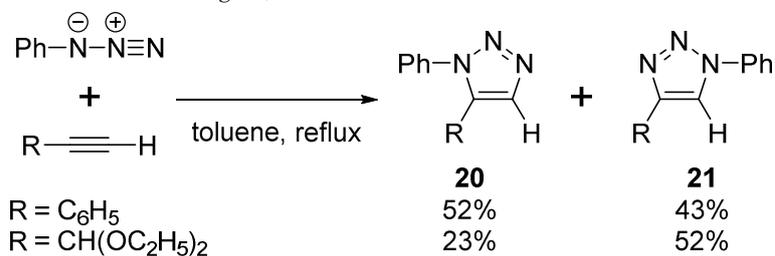
Scheme 1-6. List らによるヘリセン **19** の有機分子触媒による不斉合成



第三節 Huisgen 反応について

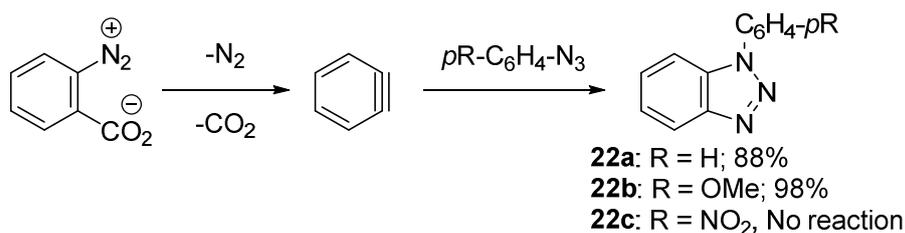
Huisgen 反応は、1963年に R. Huisgen によって見出されたアジドとアルキンの[3+2]環化付加反応により 1,2,3-トリアゾールが得られる反応である¹¹⁾。この反応は、高収率、高化学選択性、原子効率が 100%であること等の特徴があり、容易に導入可能な官能基によって安定な芳香族化合物である 1,2,3-トリアゾールが得られる (Scheme 1-7)。この論文で彼らは、フェニルアジドとアルキンをトルエン中、加熱還流することで、対応する 1,2,3-トリアゾールを良い収率で得ている。アルキンの電子的、立体的要因に関係なく生成物を得ているものの、どちらの場合も 1,5-二置換 1,2,3-トリアゾール **20** と 1,4-二置換 1,2,3-トリアゾール **21** の混合物が得られている。

Scheme 1-7. Huisgen 反応



また同じ論文で、ジアゾニウム塩から系中で調製したベンザインに対して芳香族アジドを作用させたところ、フェニルアジドやパラメトキシフェニルアジドのような電子豊富なアジドを用いた場合には良い収率で対応する 1,2,3-トリアゾール **22** を与えたものの、パラニトロフェニルアジドのような電子不足アジドを用いた場合には反応は全く進行しないことを報告している (Scheme 1-8)。

Scheme 1-8. ベンザインを用いた Huisgen 反応

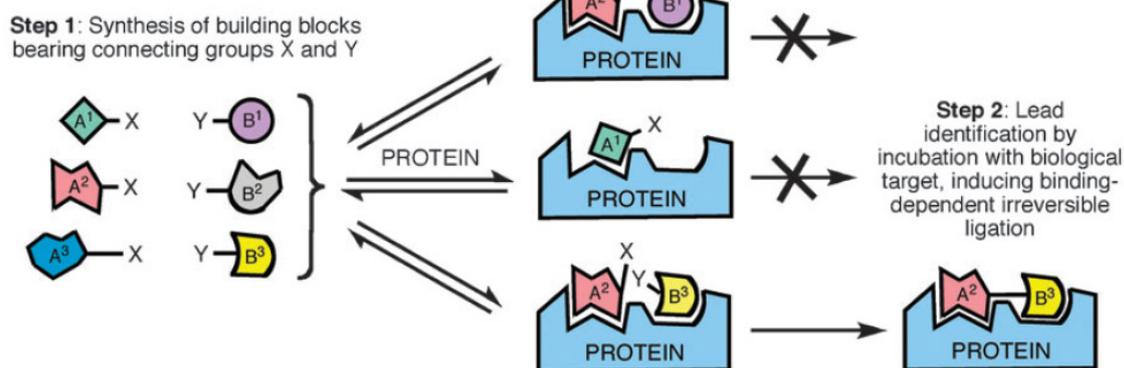


第四節 1,2,3-トリアゾールのリンカーとしての応用研究

Huisgen 反応は高化学選択的かつ高収率で進行し、安定な 1,2,3-トリアゾール部位を構築できるため、機能性分子同士をつなぐリンカーとして広く用いられている。

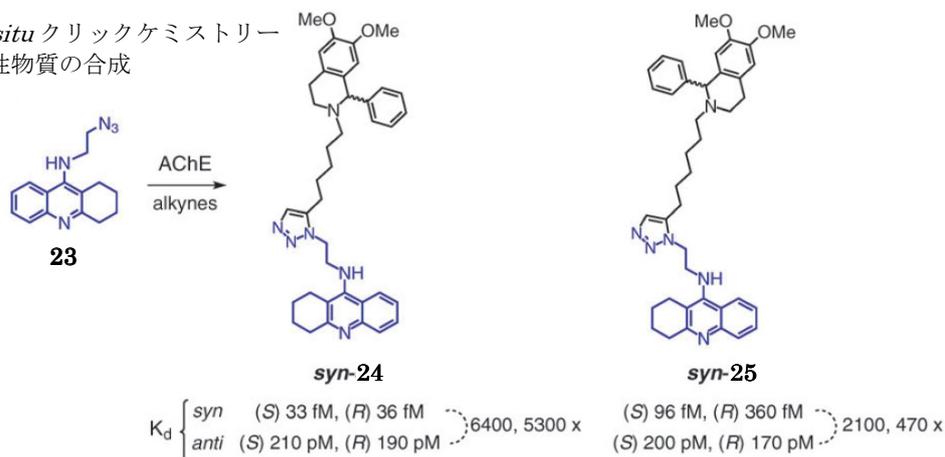
2002 年に Finn、Sharpless らは 1,2,3-トリアゾール部位をリンカーとして用いた、AChE (アセチルコリンエステラーゼ) 阻害活性剤の開発を、彼らが開発した *In situ* クリックケミストリーという方法を用いて行った¹²⁾。*In situ* クリックケミストリーとは、Figure 1-3 に示すように標的化合物に対する阻害活性を有する部分構造同士を、標的化合物存在下で互いに適切な配向を有した状態で 1,2,3-トリアゾール環構築することにより、二つの阻害活性部位を結合させる方法である。こうして得られた化合物は標的化合物と二点で配向するため、結合形成前よりも高い親和性を示し新薬開発に用いられている。この場合の 1,2,3-トリアゾールの役割としては、アミド結合とほぼ同等の双極子モーメントをもつことにより酵素との水素結合が形成でき、酵素とより強固な相互作用を有することができる。

Figure 1-3. *In situ* クリックケミストリー

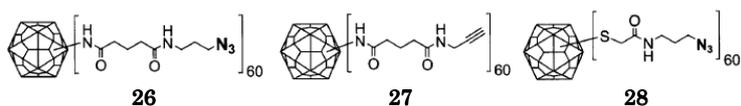


こうして得られた AChE 阻害活性剤 **24** や **25** は、キラルな分子であることや 1,2,3-トリアゾール環の形成様式 (1,4-置換体 = *anti*, 1,5-置換体 = *syn*) の組み合わせにより 4 つずつ異性体が存在する (Scheme 1-9)。それらの解離定数 (K_d) を求めた結果、どちらの場合も *Syn* 体の方が *Anti* 体よりも高い阻害活性剤を有していること、またどちらのエナンチオマーの場合も同等に AChE を阻害することがわかった。

Scheme 1-9. *In situ* クリックケミストリーを用いる生理活性物質の合成



ウイルス表面の蛍光色素分子による修飾は、ウイルス本体やその表面の生体内における動きを可視化することで、その働きを理解できるため近年盛んに研究されている¹³⁾。2003年に Fokin, Sharpless, Finn らは、ウイルス表面の色素分子による修飾を Huisgen 反応によって行った¹⁴⁾ (Scheme 1-10)。彼らは Cowpea mosaic virus (CPMV) の表面のリジンやシステイン残基をアジドやアルキンで修飾し、それらとアルキンやアジドを含んだ Dye molecule (色素分子) を 1,2,3-トリアゾール環をリンカーとして用いることで結合し、ウイルス表面に色素分子の導入を試みた (Table



Scheme 1-10. CPMV 表面の修飾

1-1)。Entries 1 and 2 のように銅触媒や、還元剤である

Tris(carboxyethyl)phosphosine (TCEP) が入っていない場合反応がほとんど

進行しないことから、反応の触媒として一価の銅が考えられる。Entries 3 and 4 から、tris-(triazolyl)amine **31** を入れた場合にはすべてのアジド基がトリアゾールへと変換されていることから、**31** が配位子として重要である事がわかる。

Entries 11-13 の **27** と **30** の組み合わせにおいても銅イオンの濃度を上げることで目的物を効率よく得ている。

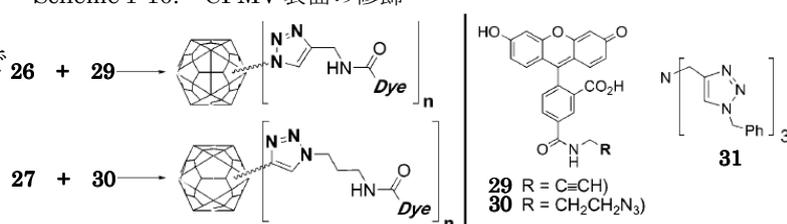
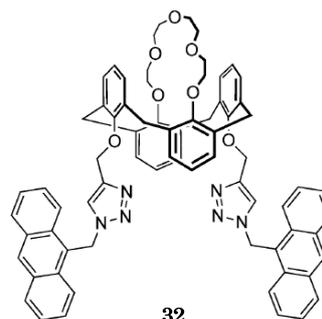


Table 1-1. ウイルスアジド / アルキン **26-28** と Dye-アルキン **29** と Dye-アジド **30** の [3 + 2] 環化付加反応^e

entry	reagent	CuSO ₄ (mM)	31 (mM)	TCEP (mM)	Cu wire	loading ^b	yield (%) ^c
1	26 + 29		2.0	2.0	-	<1 (<2%)	94
2	26 + 29	1.0	2.0		-	<1 (<2%)	80
3	26 + 29	1.0			+	23 (22%)	87
4	26 + 29	1.0	2.0		+	60 (100%)	94
5	26 + 29	1.0	2.0	2.0	-	60 (100%)	96
6	26 + 29	1.0		2.0	+	17 (29%)	95
7	26 + 29	1.0		2.0	-	10 (17%)	94
8	26 + 29	1.0	2.0	2.0	+	60 (100%)	86
9	26 + 29	1.0	2.0		+	22 (37%)	87
10	26 + 29				-	2 (3%)	100
11	27 + 30	1.0	2.0		+	10 (17%)	96
12	27 + 30	2.0	2.0	5.0	-	48 (80%)	80
13	27 + 30	2.0	2.0	5.0	+	43 (71%)	75

^a Replacing virus **26** with **28** gave identical results within experimental error for all reactions. ^b Number of dye molecules attached per virion (percentage); average of three independent reactions, error range is $\pm 10\%$ of the reported value (for example, 60 ± 6 or 10 ± 1 dyes per particle). ^c Overall recovery of derivatized virus; error is $\pm 5\%$. ^d pH 7.0. ^e **26-28** at 2.0 mg/mL (360 nM in virus particles, 21.4 μ M in viral protein and reactive groups); **29** at 2.5 mM, 117 equiv; **30** at 5.0 mM, 234 equiv; reactions in pH 8.0 potassium phosphate buffer containing 5% *tert*-butyl alcohol, 4 °C for 16 h.

Huisgen 反応を用いた化学センサーの合成は、近年盛んにおこなわれている。2007 年に Chung らは、初めて Huisgen 反応を利用した Calixarene 型化学センサーの開発を行った¹⁵⁾。彼らはアントラセンユニットと Calixarene ユニットの Huisgen 反応によって結合し、Calixarene 部位の上側に位置するクラウンエーテル部位と、下側に位置するアントラセン部位の二か所金属イオン配位部を有する **32** を合成した。**32** はアセトニトリル / クロロホルム中で Hg^{2+} , Cu^{2+} , Cr^{3+} , Pb^{2+} によって蛍光が消え、 K^+ , Ba^{2+} , Zn^{2+} によって蛍光が強まる。興味深いことに、**32** を Pb^{2+} によって蛍光を消したのち、 K^+ をそこへ加えると蛍光が復活する。そこへ再び Pb^{2+} を添加すると蛍光の消失が確認されたことから、**32** は切り替え可能な K^+ と Pb^{2+} の化学センサーとして用いられる可能性がある。¹H NMR による分析により、 K^+ はクラウンエーテル部位、 Pb^{2+} はトリアゾール配位ポケットに選択的に配位されていることが示唆された。



第五節 1,2,3-トリアゾールの活性中心としての応用研究

1,2,3-トリアゾールは安定な芳香族化合物であり容易に合成可能なことから、その応用研究が検討されているものの、その反応活性中心としての応用例は限られている。

例えば、1,2,3-トリアゾールが *N*-アルキル化された 1,2,3-トリアゾリウム塩 **34** が、含窒素複素環カルベン (*N*-Heterocyclic Carbene; NHC) 前駆体として働くことが近年明らかになっており、金属触媒の配位子として働くことが 2008 年に Albrecht らによって報告されている¹⁶⁾ (Scheme 1-11)。1,2,3-トリアゾール **33** の *N*-メチル化をヨードメタンによって行いほぼ定量的に

34 を得、**34** と酢酸パラジウムを DMSO 中で反応させることで、C-H 結合活性化反応により中程度の収率で、1,2,3-トリアゾール型 NHC 配位子を有する二量体 **35** を得た。

通常のエミダゾリウム塩由来の NHC のようにカルベン発生部位の両側にヘテロ原子がある場合と異なり、1,2,3-トリアゾール型 NHC はアブノーマル NHC と呼ばれ、片側しかヘテロ原子が存在しない。このため、アブノーマル NHC は通常の NHC よりも不安定であり、金属原子と強く配位する。

Figure 1-4 に示すように実際に彼らが **35b** の X 線結晶構造解析を行った結果、赤色で示している Pd-C 結合長が 1.967 Å となっており、下に示したイミダゾリウム塩由来の NHC 配位子 **36**¹⁷⁾ の場合 (1.990(9) Å) と比べて短くなっている特徴がある。

Scheme 1-11. 1,2,3-トリアゾール型 NHC 配位子を有する錯体 **35** の合成

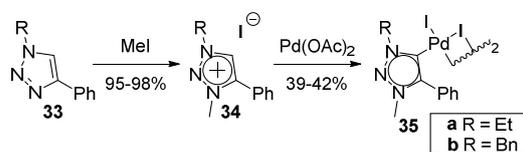
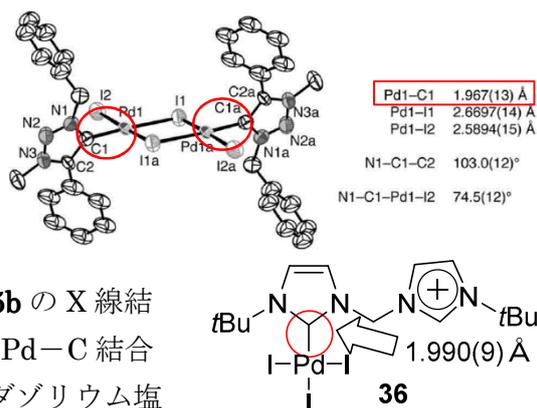


Figure 1-4. **35b** の X 線結晶構造



また 2010 年に Bertrand らによって、比較的安定な 1,2,3-トリアゾール-5-イリデン **38** が単離され、X 線結晶構造解析により構造が明らかとなっている¹⁸⁾ (Scheme 1-12)。彼らは 1,2,3-トリアゾール上にかさ高い Dipp 基を有する 1,2,3-トリアゾリウム塩 **37** に強塩基 KHMDS を作用させ、赤色の酸性プロトンをも脱プロトン化することで NHC**38** を 55%収率で合成した。**38** の構造は ¹H NMR スペクトル上でトリアゾリウム上の CH シグナルが消失したことや、X 線結晶構造解析を行った結果から決定された。Figure 1-5 に示す X 線結晶構造解析の結果、固体状態において平面状のヘテロ環を有しており、また各々の結合長が単結合と二重結合の中間の値であることがわかり、これらはどちらも環電子の非局在化を示唆している。C5 炭素原子周りの結合角についても、**37** は 106° , **38** は 100° となっており、これは前駆体 **37** の C-H 結合軌道よりもカルベン **38** の σ-非共有電子対軌道の方が、軌道の s 性が高まっていることと合致する。**38** の安定性に関しては固体状態では -30°C においては数日間、室温では数時間安定に存在する。

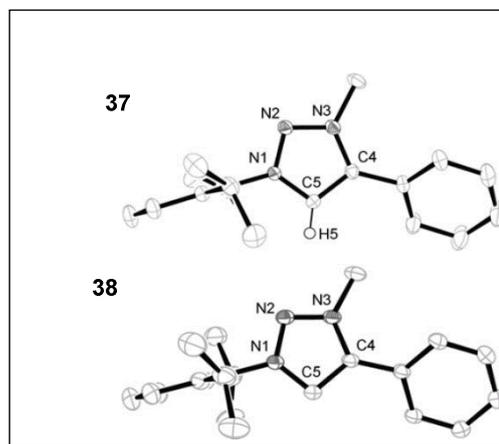
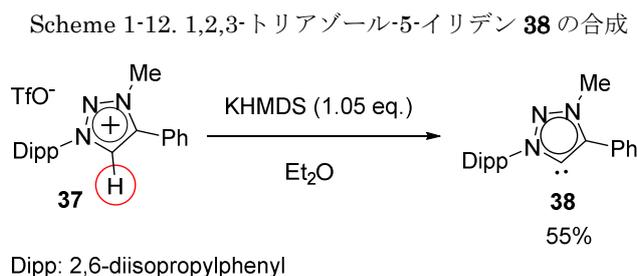


Figure 1-5. **37** と **38** の X 線結晶構造
結合の長さ[Å]と角度[°]

37: N1–N2 1.3208(16), N2–N3 1.3183(16), N3–C4 1.3559(17), C4–C5 1.3647(19), C5–N1 1.3446(17); N1–C5–C4 **105.85(12)**.

38: N1–N2 1.3439(12), N2–N3 1.3216(13), N3–C4 1.3682(13), C4–C5 1.4053(14), C5–N1 1.3662(13); N1–C5–C4 **99.70(8)**.

1,2,3-トリアゾリウム塩をアニオン認識部位とする不斉有機分子触媒の開発も行われている。2011年に大井らは、フェニルアラニン由来のキラル1,2,3-トリアゾリウム塩**39**を開発し、そのX線結晶構造解析を行った (Figure 1-6)¹⁹⁾。その結果、トリアゾリウム塩のカウンターイオンである塩化物イオンがトリアゾリウム部位とアミド部位のプロトンとの間で水素結合を形成していることが示唆された。彼らはこの構造により、反応系中で生じたアニオンが**39**によって二点認識的に捕捉され、その結果トリアゾリウム部位と不斉中心間の軸回転が制限され良好な不斉環境を構築できると考えた。この二重水素結合構造は¹H NMRによっても示唆されており (Figure 1-7)、様々なカウンターアニオンを有する**39**の¹H NMRを測定した結果、カウンターアニオンのブレンステッド塩基性が増加するにつれてプロトンaとbの顕著な低磁場シフトが確認された。Scheme 1-13に示すように彼らは**39**を触媒とする、オキシインドールの不斉アルキル化反応を報告しており、アニオン中間体をトリアゾリウム塩が補足することでキラルなイオン対**40**を形成し、それが臭化アルキルに求核置換反応することで生成物を最高99%収率、98% eeにて与えている。

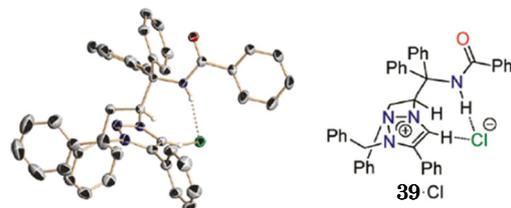


Figure 1-6. **39-Cl**のORTEP図

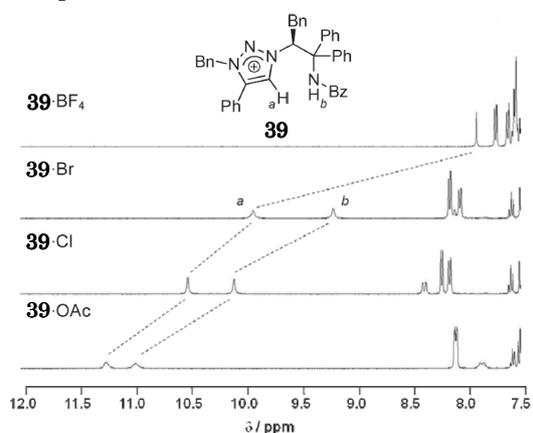
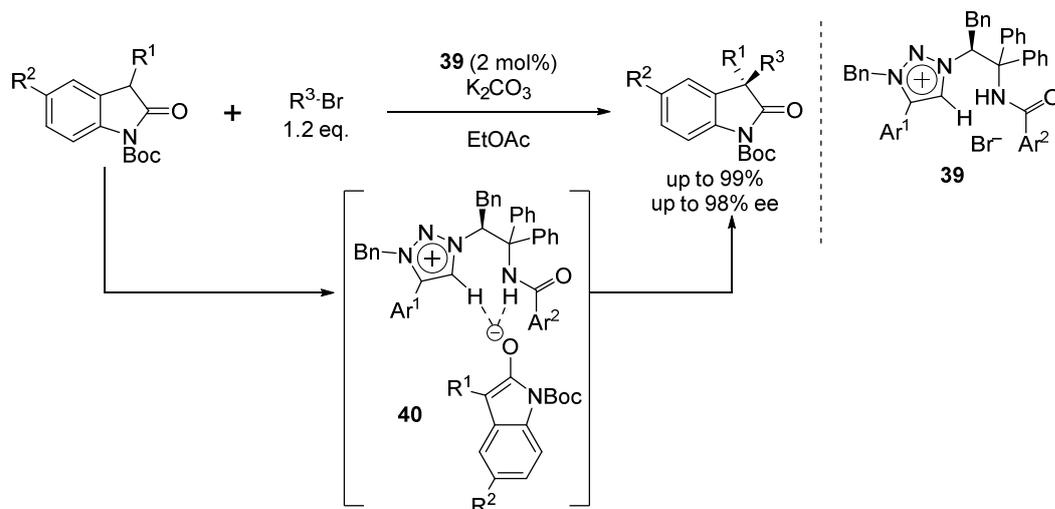


Figure 1-7. **39-BF₄**, **39-Br**, **39-Cl**, **39-OAc**の¹H NMRスペクトル (CD₂Cl₂ (0.01 M), 293 K)

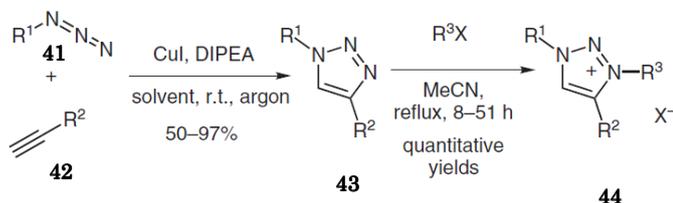
Scheme 1-13. 1,2,3-トリアゾリウム塩**39**を触媒とするオキシインドールの不斉アルキル化反応



1,2,3-トリアゾリウム塩はイオン性液体になる事が報告されており、2008年に Liebscher らは初めて1,2,3-トリアゾリウム塩型イオン性液体を合成している²⁰⁾。

Scheme 1-14 に示すように、彼らはアジド **41** とアルキン **42** の [3+2]環化反応により **43** を良い収率で得、1,2,3-トリアゾールの *N*-アルキル化反応をハロゲン化アルキルにより行い、定量的にトリアゾリウム塩 **44** を得た。

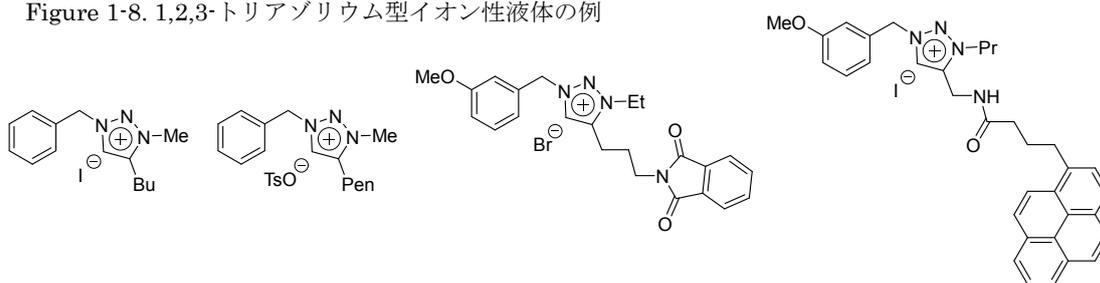
Scheme 1-14. 1,2,3-トリアゾリウム型イオン性液体 **44** の初の合成



アルキル化の位置に関してはトリアゾール環 3 位でのみ選択的に進行していることが NOESY 測定により明らかになっている。

得られた塩の融点に関する正確な記述はないものの、Figure. 1-8 に示す例は油状化合物であったとの記述があり、 R^2 として長鎖のアルキル基を用いることが融点を下げる上で有利であることがわかる。

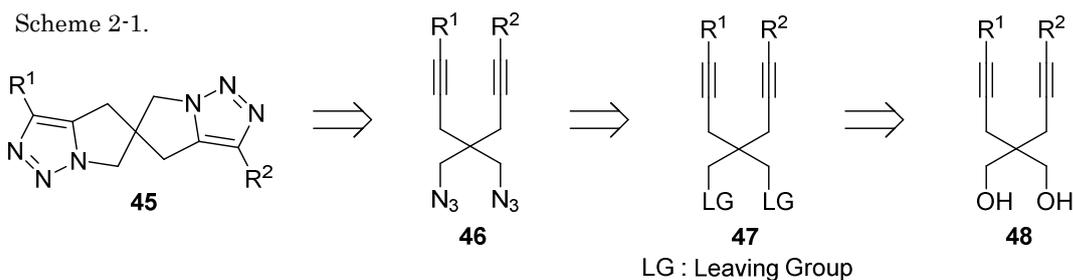
Figure 1-8. 1,2,3-トリアゾリウム型イオン性液体の例



第二章 新規光学活性スピロ型ビス 1,2,3-トリアゾリウム塩の開発とイオン性液体、有機分子触媒への応用

第一節 キラルスピロ 1,2,3-トリアゾール (spiro[4.4]nonane 体)のラセミ体合成

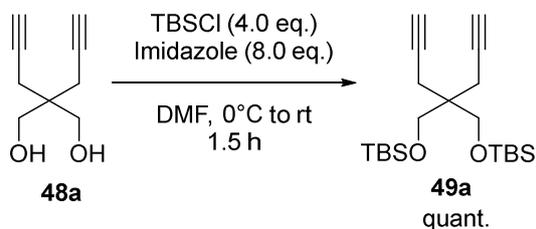
spiro[4.4]nonane 体 **45** の合成計画を Scheme 2-1 に示す。



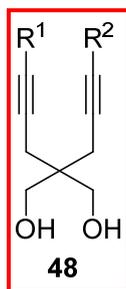
スピロトリアゾール **45** は、既知化合物である **48** から三段階で合成できると考えた。すなわち、**48** のヒドロキシ基を脱離基に変換することで **47** を得たのち、 NaN_3 等のアジド化剤を作用させると **46** が得られる。そして最後に、分子内に二つずつアジド基と三重結合を持つ **46** を基質とする、分子内ダブル Huisgen 反応によって一度に二つのトリアゾール環を構築できると考えた。

48a は既知反応に従い、安価なマロン酸ジメチルから二段階で容易に合成できた²¹⁾。

Scheme 2-2. **49a** の合成

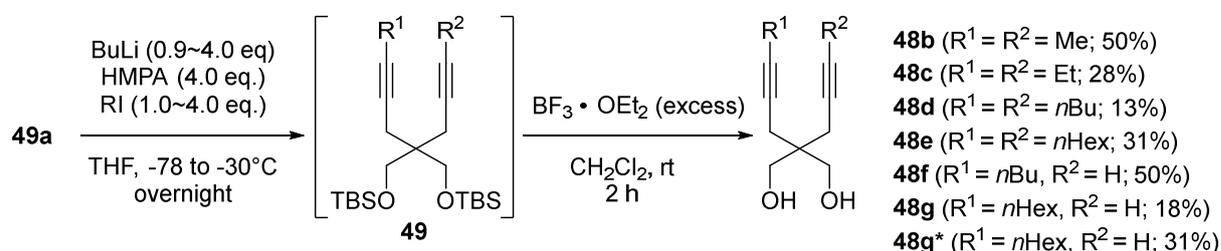


48a のアルキン末端の修飾をヒドロキシ基未保護のまま行った場合、*O*-アルキル化等の副反応が予想される。そこで、ヒドロキシ基の TBS 基による保護を行った (Scheme 2-2)。DMF 中において、ジオール **48a** を imidazole と TBSCl と反応させて、**49a** を定量的に得、得られたスペクトルデータは既知物と完全に一致した²²⁾。



49a のアルキン末端のアルキル修飾は、アルキン末端を BuLi でリチオ化した後、ヨウ化アルキルを作用させることで行った (Scheme 2-3)。目的化合物 **49** と残渣は低極性であり、シリカゲルカラムで単離することが困難であった。そこで、ルイス酸として三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯塩を用いて TBS 基を除去した後、得られたジオール **48** をシリカゲルカラムにより精製した。しかしながら **48b~g** の収率は 50%以下と低収率であった。これは、生成物がジオールであり水溶性が比較的高いことから、後処理での抽出操作に問題があった事、および用いたヨウ化アルキルが強塩基性条件で β 水素脱離を起こし、アルケンへと分解したためと考えられる。実際、反応基質 **49a** の転換率は低く、 $R^1 = \text{Me}$ である場合を除いてすべてにおいて多量の原料回収がみられた。この問題を解決するために、より分解しにくい臭化アルキルの使用や、塩基の当量を減らすなど検討を行ったものの、顕著な収率の向上は見られなかった。

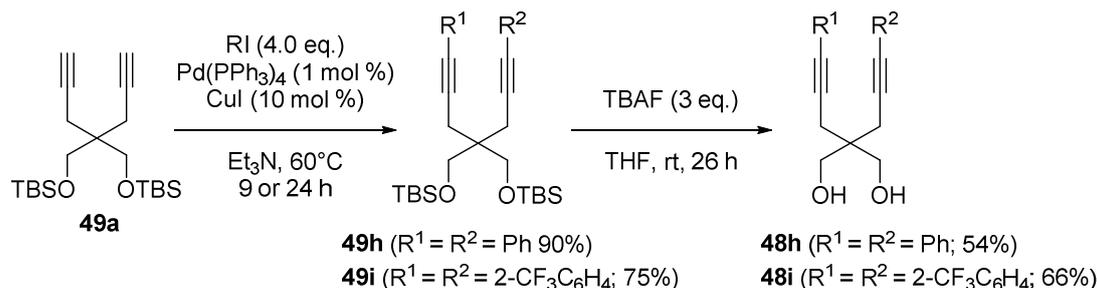
Scheme 2-3. アルキン末端がアルキル化されたジオール **48** の合成



*1-Bromohexane was used instead of 1-Iodohexane.

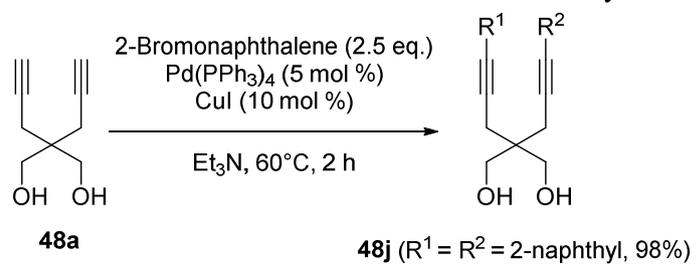
一方、**49a** のアルキン末端の芳香族置換基導入には菌頭反応を用いた (Scheme 2-4)。本反応においては **49a** の転換率は高く、TBS 保護体である **49h, i** を良い収率で与えたものの、その後の TBS 基の除去がアルキル置換基の場合と同様に低収率であった。

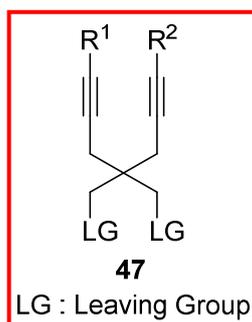
Scheme 2-4. アルキン末端がアリール化されたジオール **48** の合成



そこで、基質のヒドロキシ基を保護することなく菌頭カップリング反応を行うことによりアルキン末端部位に 2-ナフチル基の導入を試みたところ、目的物 **48j** が 98%収率で得られた(Scheme 2-5)。

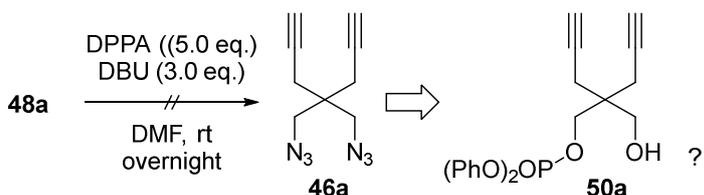
Scheme 2-5. 無保護ジオールのアリール化による **48j** の合成





DPPA
(Diphenylphosphoryl azide) を用いてジオールから直接ジアジド **46a** を合成しようと試みた²³⁾。しかしながら、アジ化物イオンの求核攻撃が起こらず **50a** と

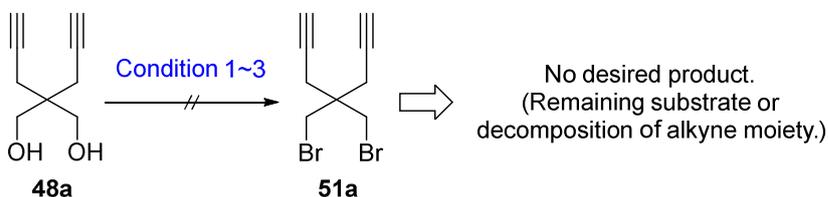
Scheme 2-6. ジオール **48a** の直接ジアジドへの変換



と思われる化合物が得られた。このことから、この骨格は求核剤に対して低活性であることが示唆された (Scheme 2-6)。

直接ジオールからジアジドの合成が困難であったため、ジオール **48a** のヒドロキシ基の脱離基へと変換し、その後アジド基へと変換する段階的合成を検討した。Scheme 2-7 に示すようにヒドロキシ基の臭素化を行おうと考え、1~2 当量の三臭化リンと **48a** を CHCl_3 中、室温で攪拌する Condition 1 や、三臭化リンと基質をトルエン中で還流する条件である Condition 2 を検討したところ、複雑な混合物を与えるのみであった。反応系中で発生する臭化水素酸が副反応の原因と考え、四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを用いる Condition 3 を試したものの、原料回収と複雑な混合物を与えるのみであった。

Scheme 2-7. ジオールのジブロモ化



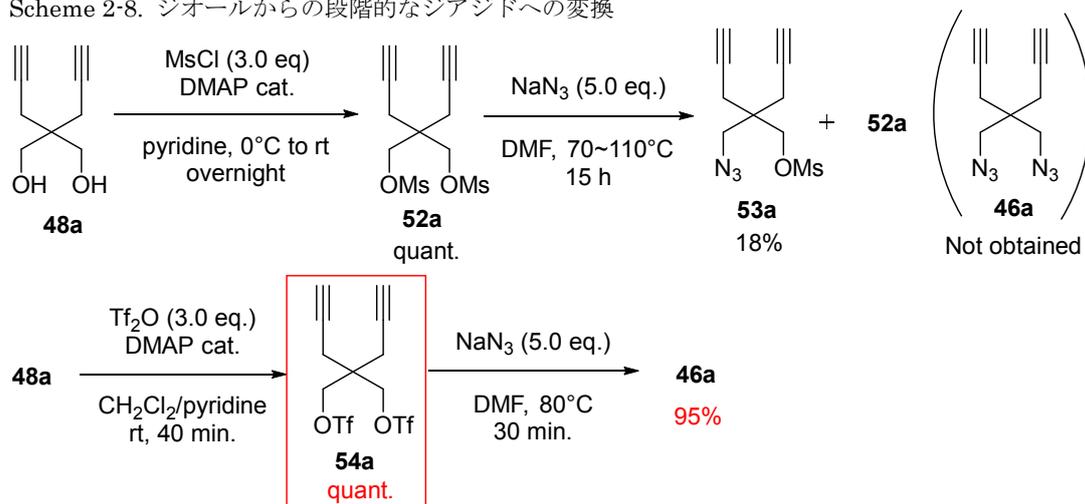
Condition 1;
 PBr_3 (1.0 or 2.0 eq.)
rt, 24 h in CHCl_3

Condition 2;
 PBr_3 (2.0 eq.)
reflux, 48 h in toluene

Condition 3;
 CBr_4 (2.4 eq.), PPh_3 (2.4 eq.)
2,6-lutidine (2.4 eq.)
rt, 48 h in CH_2Cl_2

Scheme 2-8のように**51a**と比べてより簡便に合成可能なジメシラート**52a**を合成しアジド化を行ったところ、モノアジド化体**53a**が少量ではあるものの得られた²⁴⁾。この結果はメシラートの脱離能が低いために基質の転換率が上がらなかったと考え、**52a**よりも反応性の高いジトリフレート**54a**を合成しアジド化させたところ、短時間、かつ高収率でジアジド**46a**を得ることに成功した。

Scheme 2-8. ジオールからの段階的なジアジドへの変換



以上に結果からジアジド**46**を合成する前駆体として、ジトリフレート**54**が適切であることが示唆された。そこで、他の置換基を有するジオール**48**もジトリフレート**54**へと変換することとした。

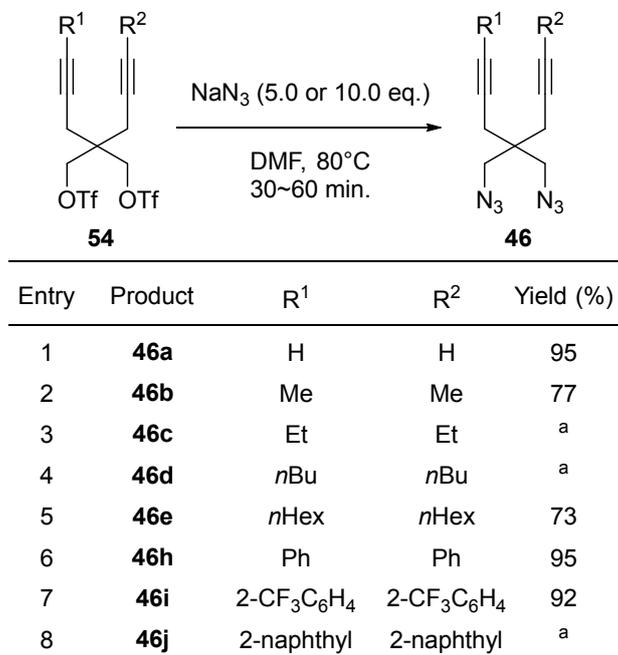
Table 2-1. ジオールのジトリフラート化

Entry	Product	R ¹	R ²	Yield (%)
1	54a	H	H	quant.
2	54b	Me	Me	51
3	54c	Et	Et	^a
4	54d	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	^a
5	54e	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Hex	quant.
6	54h	Ph	Ph	82
7	54i	2-CF ₃ C ₆ H ₄	2-CF ₃ C ₆ H ₄	48
8	54j	2-naphthyl	2-naphthyl	quant.

^aUsed without purification to next step

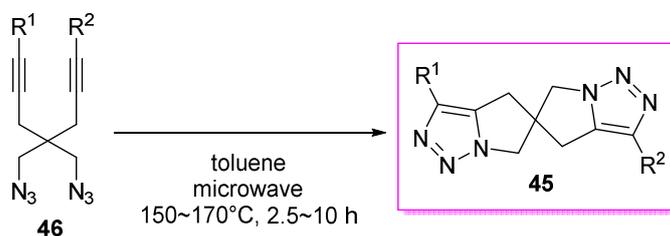
本トリフラート化条件を、アルキン末端修飾ジオール **48** にも適用した (Table 2-1)。結果としては、アルキン末端がアルキル基、アリール基どちらで修飾されていても目的物をおおむね良い収率で得ることができた。Entries 3, 4 and 7 の場合には収率が著しく低下している。これらの場合には反応の後処理後に、後処理前にはなかった R_f 値の近い副生成物が TLC 上で見られた。後処理に用いた 1N HCl aq 存在下でジトリフラート体は不安定であると考えられる。また Entries 3 and 4 の生成物に関しては、R_f 値の近い副生成物とジトリフラート体の混合物のまま次の反応へと用いた。

Table 2-2. ジトリフラートのジアジド化

^aUsed to next step without purification

ジトリフラート **54** を基質に用いてアジド化反応を行った結果を示す (Table 2-2)。アルキン末端の置換基がアルキル基の場合もアリール基の場合でも良い収率で対応するジアジド **46** を与えた。特に、アリール基で置換された基質の場合は速やか、かつほぼ定量的に反応が進行した。また、混合物を基質に用いた Entries 3 and 4 に関しては、精製が困難だったため単離せずに次の段階に用いた。

Table 2-3. ジアジドのスピロビス 1,2,3-トリアゾールへの変換



Entry	Product	R ¹	R ²	Yield (%)
1	45a	H	H	94
2	45b	Me	Me	53
3	45c	Et	Et	75 ^a
4	45d	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	56 ^a
5	45e	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Hex	quant.
6	45h	Ph	Ph	quant.
7	45i	2-CF ₃ C ₆ H ₄	2-CF ₃ C ₆ H ₄	quant.
8	45j	2-naphthyl	2-naphthyl	quant. ^b

^afor 3 steps from diol **48**

^bfor 2 steps from triflate **54**

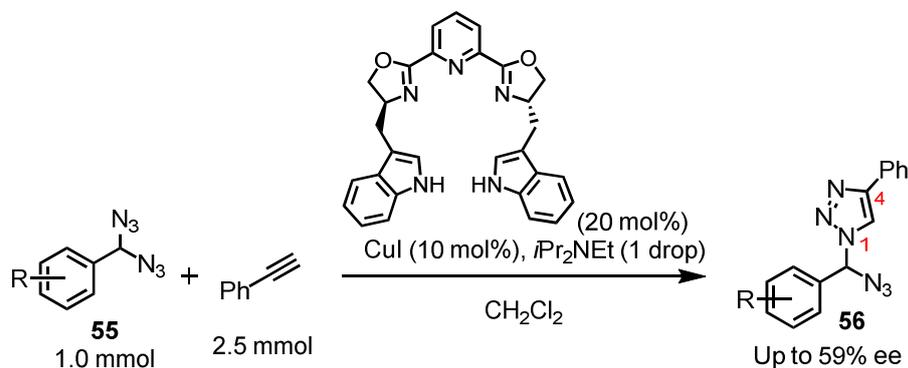
ジアジド **46** の分子内ダブル Huisgen 反応による、スピロビス 1,2,3-トリアゾール (spiro[4.4]nonane 体) **45** の合成を行った (Table 2-3)。アルキン末端の置換基がアルキル基の場合もアール基の場合でも良い収率で対応するスピロトリアゾール **45** を与えた。アルキン末端に置換基がある場合には、無置換の場合に比べて多少時間がかかったものの、良い収率であった。Entries 3, 4 and 8 の場合には混合物を基質として用い、ジオール **48** から三段階で 75%と 56%で **45** を得 (Entries 3 and 4)、もしくはジトリフラート **54** から二段階で定量的に **45** を得た (Entry 8)。

第二節 キラルスピロ 1,2,3-トリアゾール(spiro[4.4]nonane 体)の不斉合成

キラルスピロ 1,2,3-トリアゾール骨格を構築する段階をエナンチオ選択的に進行させることで、本スピロ化合物の不斉合成が可能ではないかと考えた。

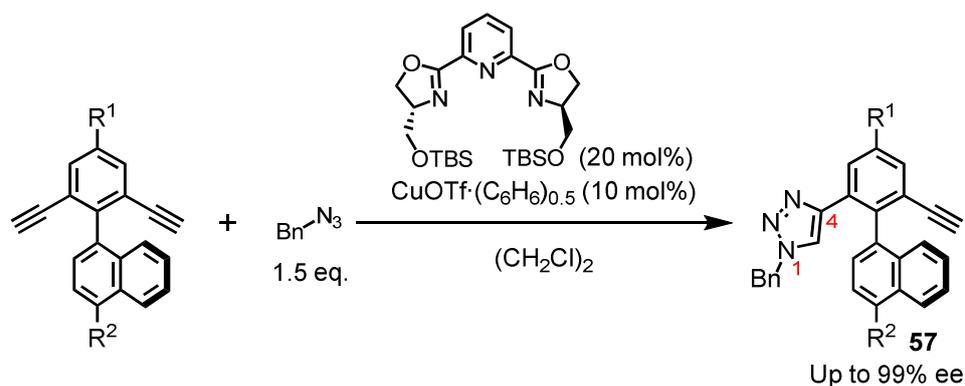
Huisgen 反応による初の不斉導入は、2005 年に Fokin、Finn らによって報告されている²⁵⁾。彼らは、ジェミナルジアジド **55** のキラル銅触媒を用いたヒュスゲン反応による非対称化と続く速度論分割により、目的物のキラル 1,2,3-トリアゾール **56** を最高 59% ee で得ている。

Scheme 2-9. Fokin, Finn らによる Huisgen 反応による初の不斉導入例



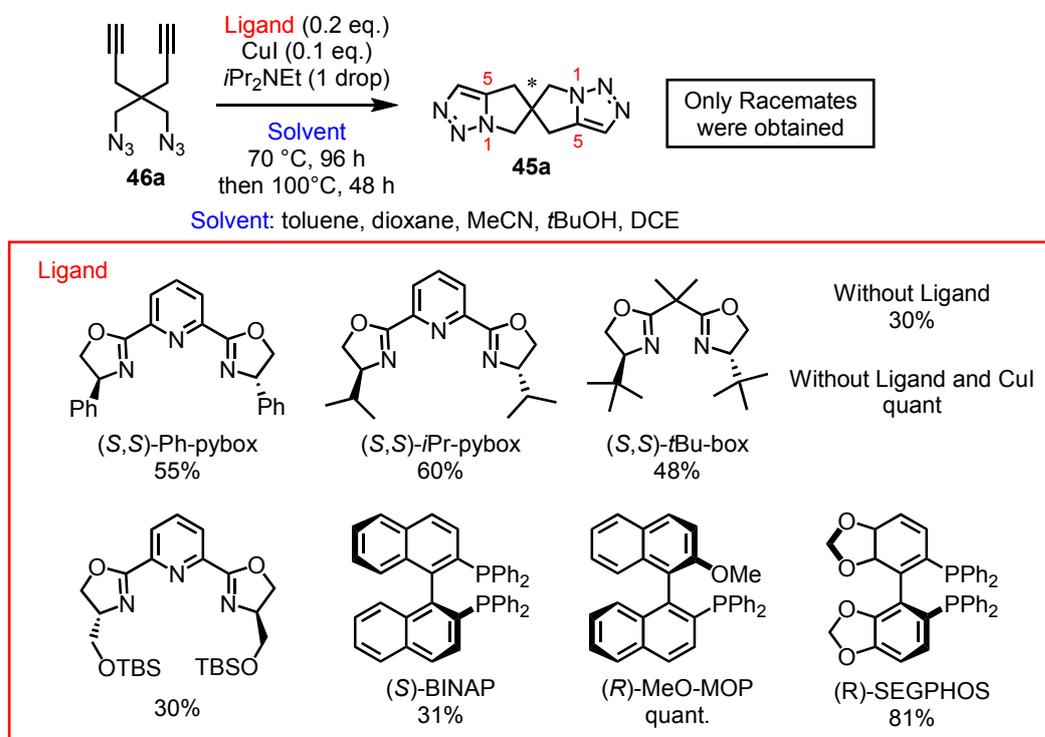
一方大迫、魚住らは最近ジインのキラル銅触媒による非対称化と続く速度論分割により、キラルトリアゾール **57** を最高 99% ee にて得ている²⁶⁾。

Scheme 2-10. 大迫、魚住らによる Huisgen 反応による初の高不斉導入例



そこで、キラルスピロ骨格を構築する本分子内ダブルヒュスゲン反応にも適用できると考え、研究を行った。銅触媒の配位子として、オキサゾリン配位子や、ホスフィン配位子、溶媒も toluene、dioxane、MeCN、*t*BuOH、DCE を検討し、反応温度に関しては一つ目のトリアゾール環構築の段階で最終生成物のエナンチオ選択性が決まる為、そこまでを比較的低温(70°C)で行い、その後昇温することでスピロ骨格の構築を行った。その結果、最高で定量的な収率で反応は進行したものの、得られた化合物はいずれもラセミ体であった。また、配位子を除いた条件で反応を行った場合においても 30%収率で目的物が得られ、ヨウ化銅と配位子のどちらも除去した場合には定量的な収率で反応が進行した。これらの結果から、生成物の収率低下原因は生成物の結晶性が高い為、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによる精製中にカラム内で結晶化した為であると考えられる。ヨウ化銅を用いない場合にはカラム精製が不要であったため、精製によるロスがなく定量的に生成物が得られたと考えられる。生成物がどの触媒を用いた場合でもラセミ体としてのみ得られた理由としては、今回の系は報告されている系とは異なる 1,5-二置換 1,2,3-トリアゾールが得られる反応であるため、銅触媒を用いた場合の反応加速効果は見られなかった。そのため、室温下において反応が全く進行せず昇温したことにより、バックグラウンド反応が進行したためであると考えている。

Figure 2-1. 分子内ダブル Huisgen 反応における不斉導入検討

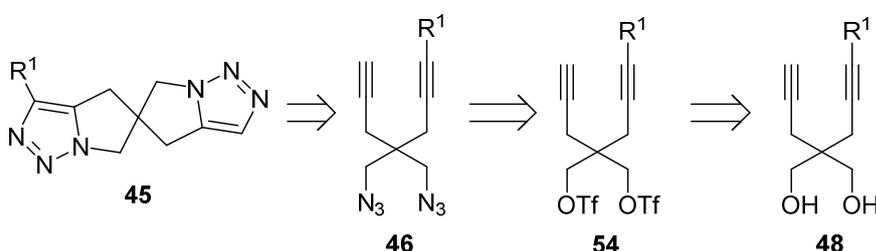


第三節 非対称光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾールの合成

二つのトリアゾール部位が互いに別の働き（例えば片方が基質の活性化、もう一方は中間体の安定化等）をすることで、より有用な触媒が合成できるのではないかと考え、非対称型スピロ 1,2,3-トリアゾールの合成を検討した (Scheme 2-11)。

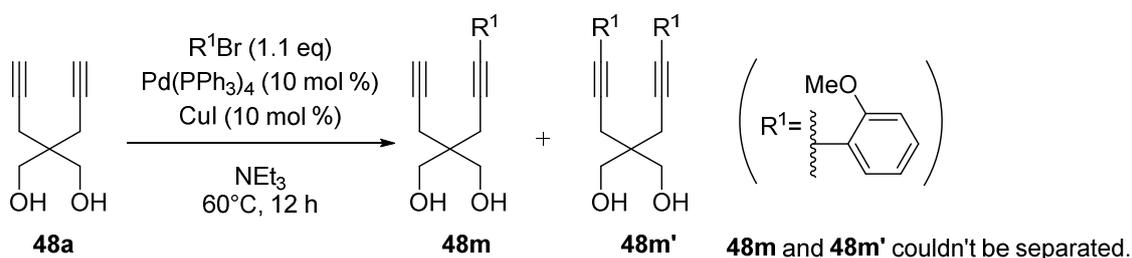
非対称型スピロ 1,2,3-トリアゾール **45** は、対称型スピロ 1,2,3-トリアゾールと同様にルートで合成可能であると考えた。すなわち、スピロ 1,2,3-トリアゾール **45** はジアジド **46** の分子内ダブル Huisgen 反応で合成できると考え、**46** はジトリフラート **54** のジアジド化、**54** はジオール **48** のジトリフラート化で得られると考えた。

Scheme 2-11. 非対称型スピロ 1,2,3-トリアゾール **45** の合成計画



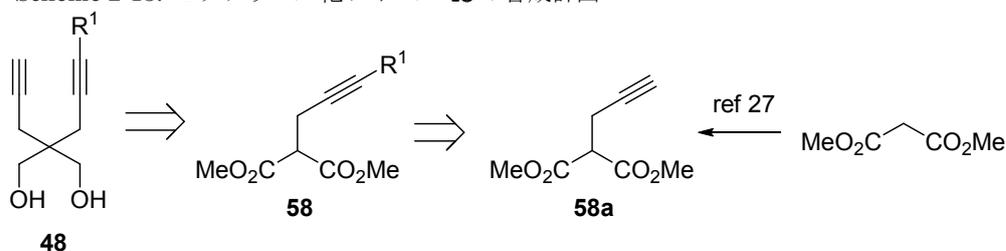
48a を基質に用いた菌頭反応によって、モノアリール化体 **48m** の合成を試みた (Scheme 2-12)。導入するアリール基として、2-メトキシフェニル基を選択した。理由はスピロトリアゾール骨格構築後にメトキシ基の脱メチル化することでフェノール誘導体となり、フェノール性水酸基を介した基質との水素結合による相互作用により有用な触媒になりうると考えたためである。アルキン末端のモノアリール化体 **48m** を得ようとしたものの、モノアリール化体のほかにジアリール化体 **48m'** も同時に生成し、それらを分離することが困難であった。

Scheme 2-12. モノアリール化ジオール **48m** の合成検討



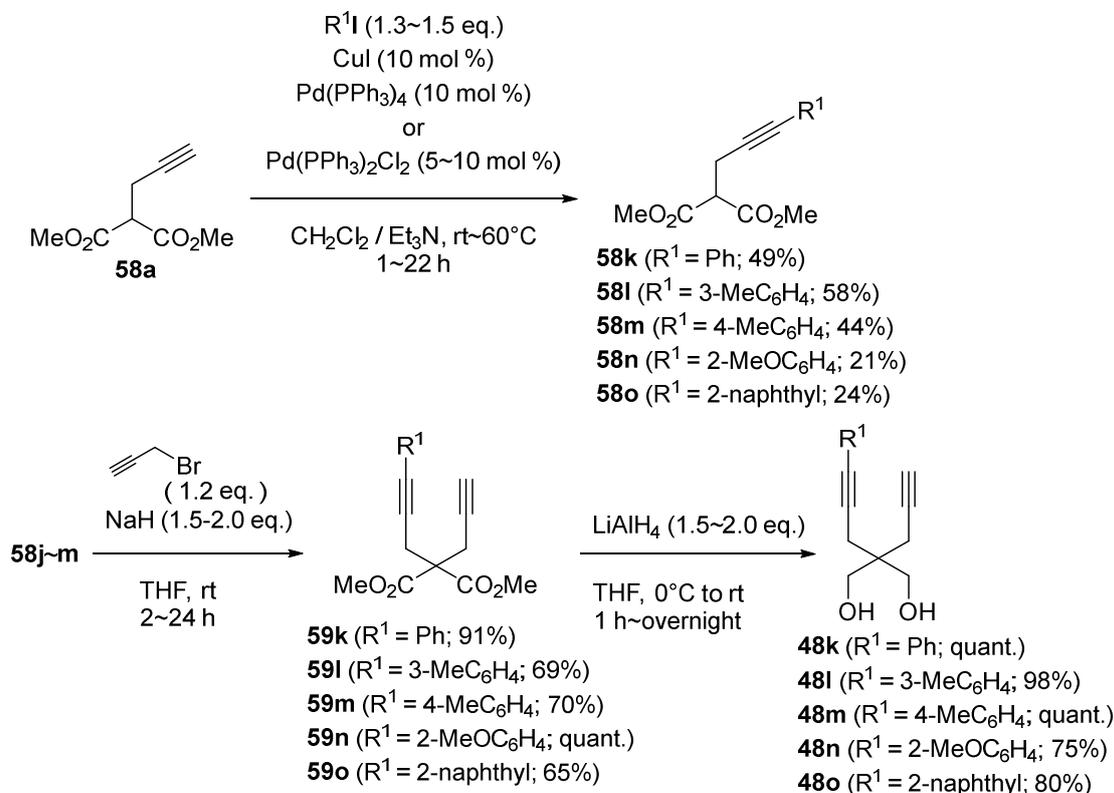
用いる臭化アリーの当量や反応温度、濃度等の検討を行ったもののジアリール化体 **48m'** の生成が確認されたため、Scheme 2-13 に示すように既知物 **58a** のアルキン末端のアリール化で **58** を合成し、その後無置換のプロパルギル鎖の導入、水素化リチウムアルミニウムによるエステル部位の還元を経てモノアリール化体 **48** を合成するルートを検討した²⁷⁾。

Scheme 2-13. モノアリール化ジオール **48** の合成計画



非対称ジオール **48** の合成を示す (Scheme 2-14)。反応基質 **58a** の菌頭反応の収率はやや悪く、この低収率の原因は銅触媒存在下でジエステル α -アリール化反応が進行することが報告されている為²⁸⁾、同様の副反応が進行した為であると考えられる。その後のプロパルギル基の導入は良好な収率で進行し、続く水素化リチウムアルミニウムによるメトキシカルボニル基の還元においても、反応活性な三重結合を損なうことなく良好な収率で **48** を得ることができた。

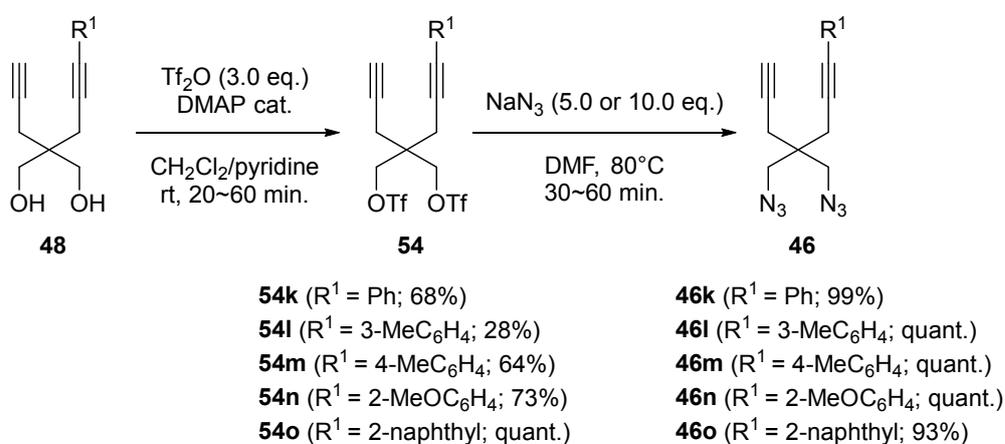
Scheme 2-14. モノアリール化ジオール **48** の合成



ジオール **48** のジトリフラート化、続くジアジド **46** の合成は対称体 **46a~j** 合成と同様に行った (Scheme 2-15)。ジオール **48** のジトリフラート **54** への変換は、おおむね良い収率で進行したものの、ベンゼン環上にメチル基がある **54k** や **54l** の場合には収率が著しく低下した。**48k** や **48l** を基質として用いた場合、反応の後処理後に処理前にはなかった目的物 **54k** や **54l** と Rf 値の近い副生成物が TLC 上で見られた。後処理に用いた 1N HCl aq 存在下で、ジトリフラート体が不安定であると考えられる。

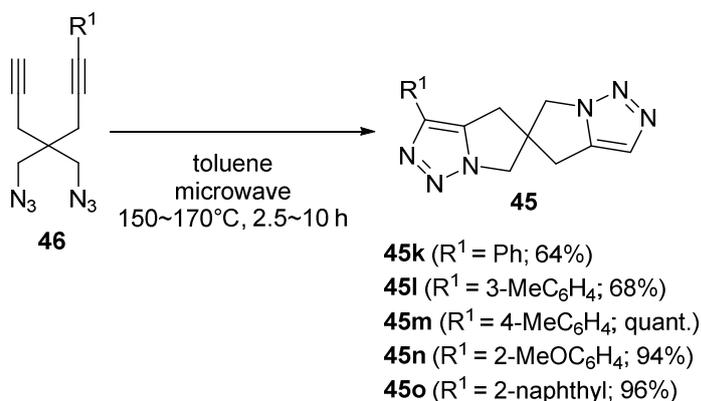
ジトリフラート **54** のアジド化については、どの基質を用いた場合でも速やかかつ良好な収率で反応が進行し、ほぼ定量的にジアジド **46** を得られた。

Scheme 2-15. モノアリアル化ジアジド **46** の合成



ジアジド **46** の分子内ダブル Huisgen 反応による、非対称スピロビス 1,2,3-トリアゾール **45** の合成を行った (Scheme 2-16)。R¹ の芳香環上に置換基がある場合でも速やかかつ良い収率で反応は進行し、非対称スピロ 1,2,3-トリアゾール **45** を得ることができた。

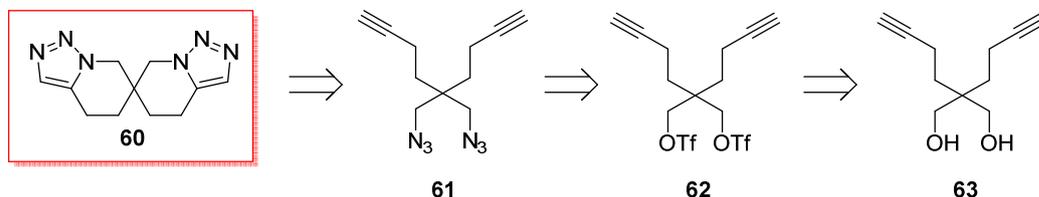
Scheme 2-16. モノアリアル化スピロビス 1,2,3-トリアゾール **45** の合成



第四節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾール (spiro[5.5]undecane 体)の合成

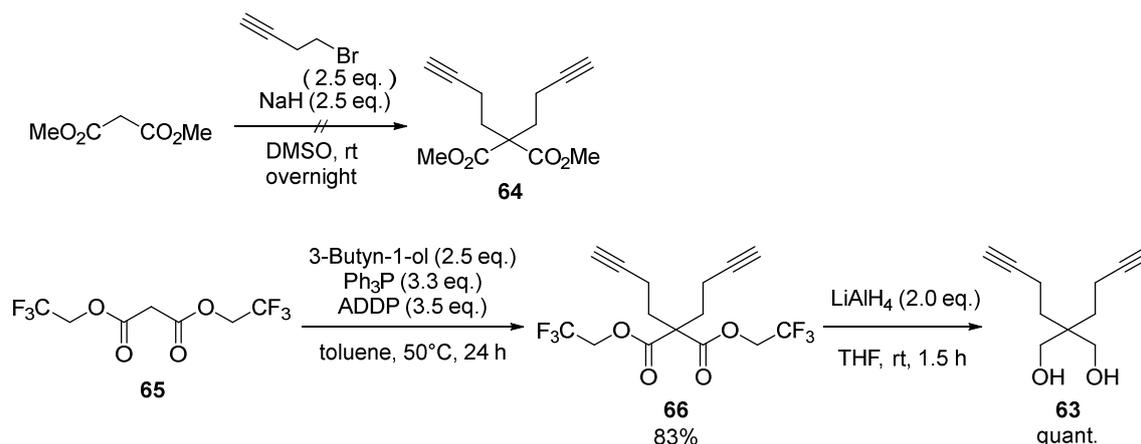
spiro[5.5]undecane 体 **60** の合成計画を Scheme 2-17 に示す。

Scheme 2-17.



スピロトリアゾール **60** は、**63** から三段階で合成できると考えた。すなわち、**63** のヒドロキシ基をトリフラート化することで **62** を得たのち、 NaN_3 等のアジド化剤を作用させると **61** が得られる。最後に、分子内に二つずつアジド基と三重結合を持つ **61** を用いた、分子内ダブル Huisgen 反応によって一度に二つのトリアゾール環を構築できると考えた。そこで、まずは **63** の合成を行った (Scheme 2-18)。

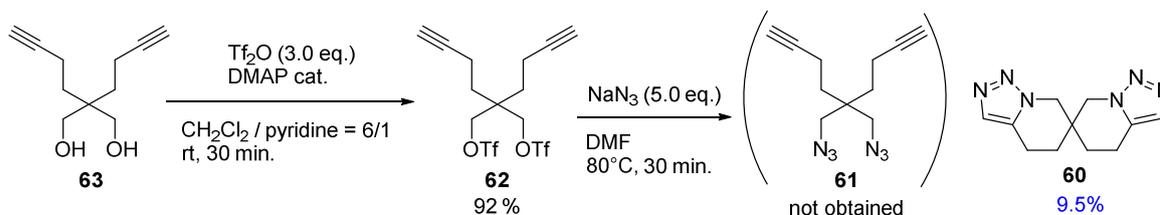
Scheme 2-18. ジオール **63** の合成



spiro[4.4]nonane 体の合成と同様に、ジメチルマロネートを基質に用いた活性メチレン部位のアルキル化反応によりアルキル鎖の導入を試みたものの、**64** は得られなかった。臭化アルキルの塩基性条件における分解が原因であると思われる。そこで、新たなアルキル化法として光延反応を選択した。トリフルオロエチルマロネート **65** を用いた光延反応の条件²⁹⁾を適用したところ、目的のジアルキル化体 **66** が 83%収率で得られた。**66** の還元は水素化リチウムアルミニウムを用いて行い、ジオール **63** を定量的に得た。

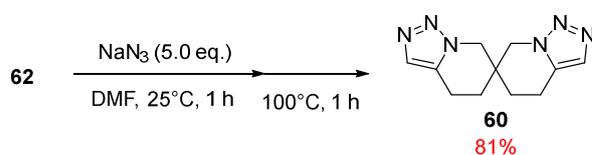
ジオール **63** を基質に用いたジトリフラート **62** の合成と、スピロトリアゾール **60** の合成を示す (Scheme 2-19)。ジトリフラート **62** の合成は穏和な条件において速やかかつ高収率で進行した。ジアジド **61** の合成は DMF 中で **62** と NaN_3 を反応させたものの、目的物である **61** は得られず、環化体の **60** が 9.5% 収率で得られた。

Scheme 2-19. スピロトリアゾール **60** の合成



上記の結果から、ジトリフラート **62** が高温条件において不安定であることが示唆されたため反応条件を変更した。すなわち、ジトリフラート **62** を 25°C で NaN_3 と反応させ、系中でジアジド **61** に完全に変換されたことを TLC で確認した後、 100°C に昇温して環化させることで、スピロトリアゾール (spiro[5.5]undecane 体) **60** を 81% で得た (Scheme 2-20)。

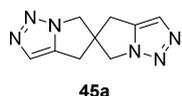
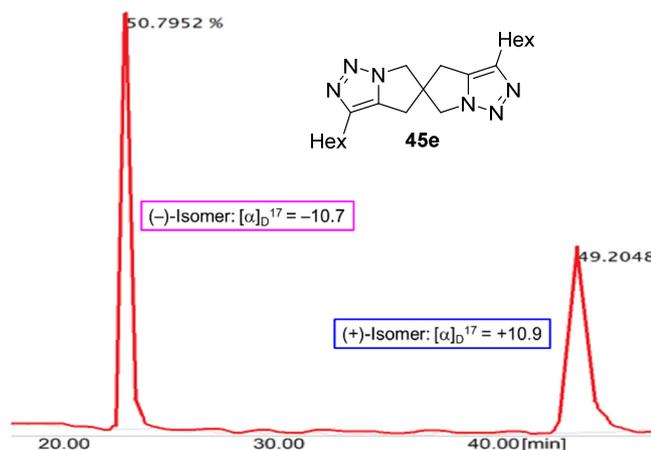
Scheme 2-20. スピロトリアゾール **60** の効率的合成



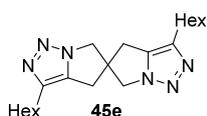
第五節 キラルスピロ 1,2,3-トリアゾールの光学分割

キラルスピロ 1,2,3-トリアゾールの不斉合成は困難であったため、その光学分割は光学異性体分離カラムを用いた HPLC により行った。Figure 2-2 に示す 45e の HPLC チャートのように、他の spiro[4.4]nonane 体も同様に、容易に光学分割が可能であった。それらの光学分割条件を示す。

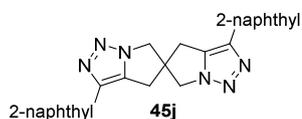
Figure 2-2. スピロトリアゾール 45 の HPLC による光学分割条件



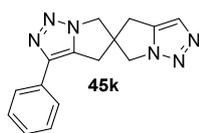
Using DAICEL CHIRALPAK IC column
 $\lambda = 227$ (nm), 1 : 1 = dichloromethane : 2-propanol
 5.0 mL/min, $t_r = 55$ min, 117 min
 First peak in HPLC $[\alpha]_D^{27} = -0.68$ (c 0.50, CH_2Cl_2);
 second peak in HPLC $[\alpha]_D^{27} = +0.56$ (c 0.36, CH_2Cl_2)



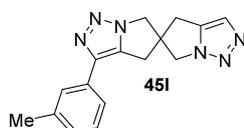
Using DAICEL CHIRALPAK IC column
 $\lambda = 235$ (nm), 4 : 1 = dichloromethane : 2-propanol,
 5.0 mL/min, $t_r = 24$ min, 44 min
 First peak in HPLC $[\alpha]_D^{17} = -10.71$ (c 1.43, CHCl_3);
 second peak in HPLC $[\alpha]_D^{17} = +10.93$ (c 1.38, CHCl_3)



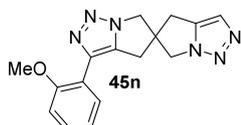
Using DAICEL CHIRALPAK IB column
 $\lambda = 247$ (nm), 20 : 1 = dichloromethane : 2-propanol,
 0.8 mL/min, $t_r = 4.9$ min, 5.4 min
 First peak in HPLC $[\alpha]_D^{23} = -343$ (c 0.17, THF);
 second peak in HPLC $[\alpha]_D^{23} = +365$ (c 0.18, THF)



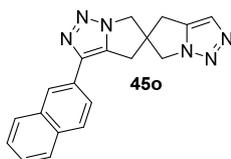
DAICEL CHIRALPAK IC column
 $\lambda = 239$ (nm), 9:1 = dichloromethane : 2-propanol
 5.0 mL/min, $t_r = 80$ min, 92 min
 First peak in HPLC $[\alpha]_D^{22} = -9.67$ (c 0.82, CHCl_3);
 second peak in HPLC $[\alpha]_D^{22} = +9.54$ (c 0.76, CHCl_3)



DAICEL CHIRALPAK IC column
 $\lambda = 247$ (nm), 9:1 = dichloromethane : 2-propanol
 5.0 mL/min, $t_r = 70$ min, 84 min
 First peak in HPLC $[\alpha]_D^{27} = -12.00$ (c 0.26, CHCl_3);
 second peak in HPLC $[\alpha]_D^{27} = +11.91$ (c 0.22, CHCl_3)



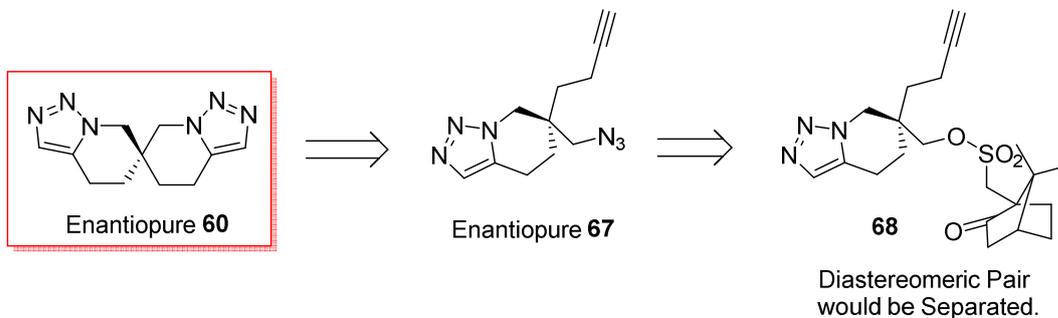
DAICEL CHIRALPAK IC column
 $\lambda = 247$ (nm), 4:1 = dichloromethane : 2-propanol
 5.0 mL/min, $t_r = 46$ min, 57 min
 First peak in HPLC $[\alpha]_D^{20} = +5.90$ (c 1.02, CHCl_3);
 second peak in HPLC $[\alpha]_D^{20} = -5.72$ (c 1.01, CHCl_3)



DAICEL CHIRALPAK IC column
 $\lambda = 247$ (nm), 9:1 = dichloromethane : 2-propanol
 5.0 mL/min, $t_r = 79$ min, 94 min
 First peak in HPLC $[\alpha]_D^{24} = -7.26$ (c 0.18, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95/5$);
 second peak in HPLC $[\alpha]_D^{20} = +7.71$ (c 0.19, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95/5$)

光学的に純粋な **60** を得るために、ラセミ体 **60** の HPLC による光学分割 (DAICEL IC, IB, SUMICHIRAL OA-4500) を試みたものの、分割は困難であった。

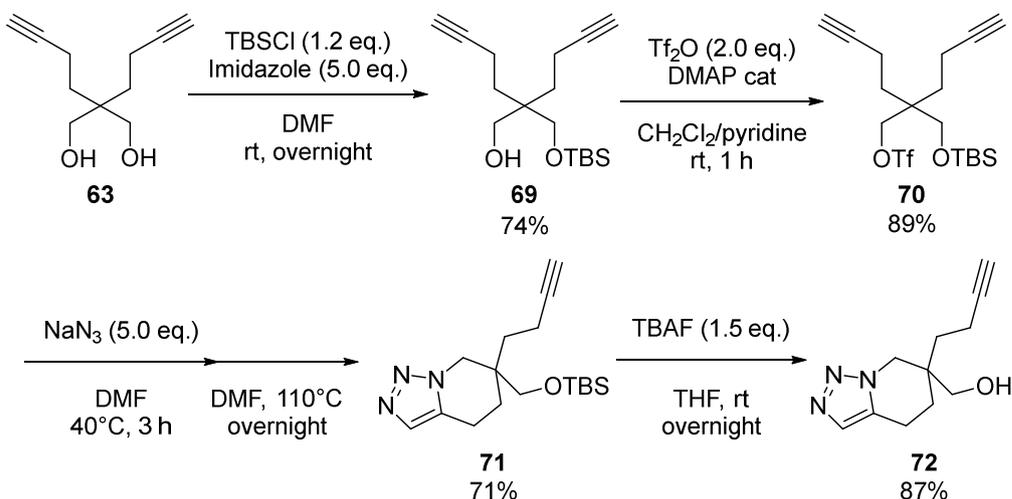
Scheme 2-21. スピロトリアゾール **60** の不斉合成計画



光学的に純粋な **60** を得るために、不斉補助基としてカンファースルホン酸ユニットを導入した **68** を合成し、そのジアステレオマーをシリカゲルカラムで分割することで光学的に純粋な **68** を得たのち、**67** へ誘導し **60** を合成する手法を考えた (Scheme 2-21)。

ジオール **63** の TBS 保護を行い、モノ TBS 保護体 **69** を 74% 収率で得たのちヒドロキシ基のトリフラート化を行い、**70** を 89% 収率で得た (Scheme 2-22)。TBS 保護体 **70** のヒドロキシ基を保護したままアジド化を行い基質の消失を TLC で確認したのち、そのまま One-pot でのトリアゾール環形成により **71** を合成し、TBS 基の除去により **72** を得た。

Scheme 2-22. トリアゾール **72** の合成



72 に(+)-カンファースルホン酸塩化物を作用させ、**68** をジアステレオマー混合物として合成した (Scheme 2-23)。シリカゲルカラムによって互いのジアステレオマーの分離を試みたものの、様々な条件下において分離が困難であったため、**72** の HPLC による光学分割を行った (Figure 2-3)。

Scheme 2-23. カンファースルホン酸エステル **68** の合成

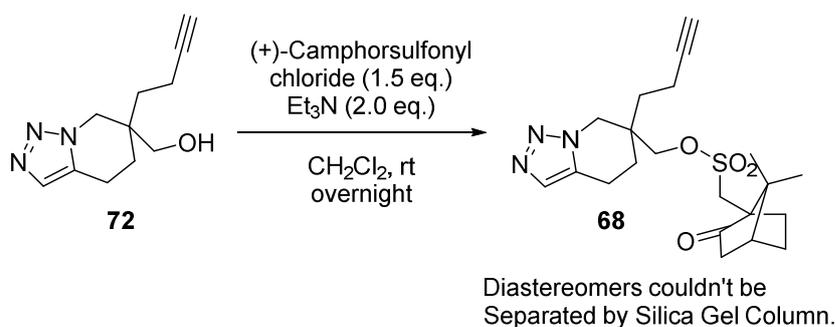
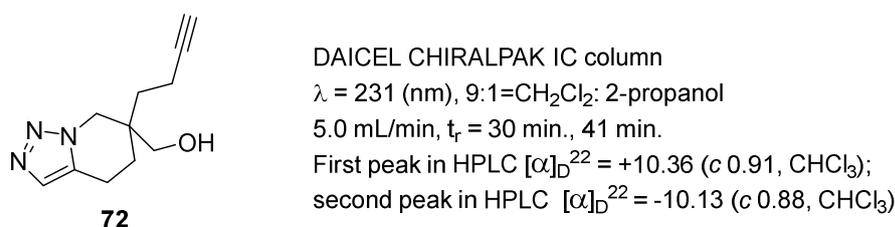
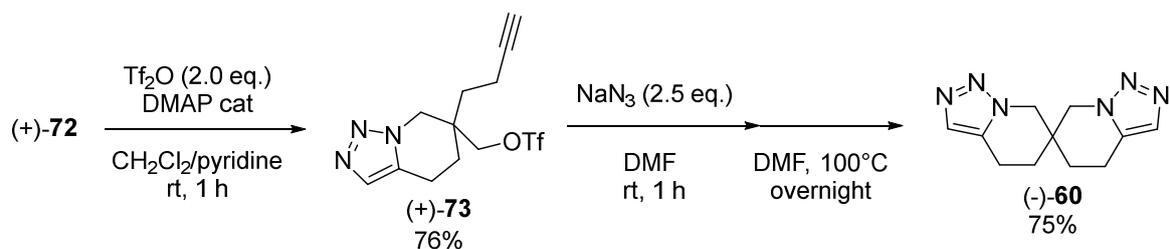


Figure 2-3. トリアゾール **72** の光学分割



(+)-**72** のヒドロキシ基のトリフラート化によって(+)-**73** を得たのち、アジド化に続く Huisgen 反応によって(-)-**60** を得た (Scheme 2-24)。

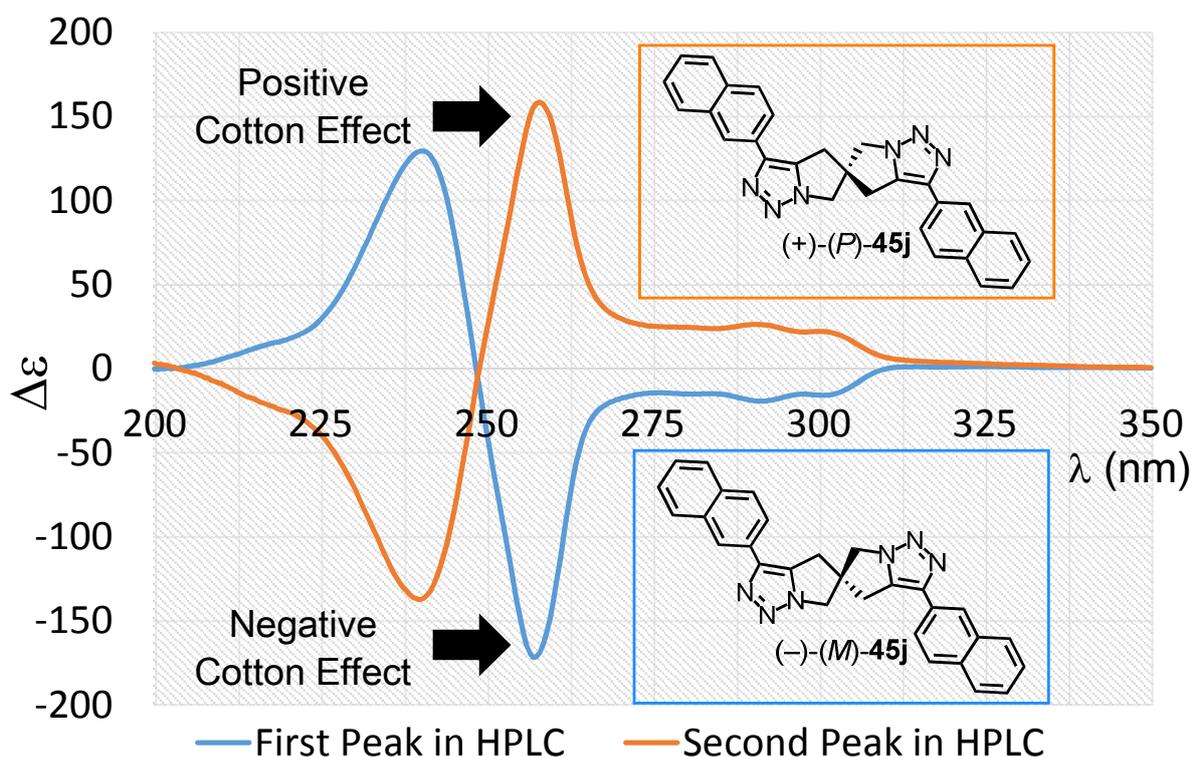
Scheme 2-24. スピロトリアゾール **60** の不斉合成



第六節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾール (spiro[4.4]nonane 体)の絶対配置の決定

CD スペクトルを用いた絶対配置の決定法は、非経験的に化合物の絶対配置を決定できる優れた方法であり、これまでにさまざまな化合物に利用されてきている³⁰⁾。この方法は分子内に 2 個の等価な発色団が存在する光学活性有機化合物の絶対配置の決定に有効な手段であり、特に、スピロ化合物のような剛直な骨格に基づく絶対配置は高い精度で判別できる。そこで、分子内に二つの 2-ナフチル基を有するスピロトリアゾール **45j** の両エナンチオマーを光学異性体分離カラムを用いた HPLC で単離し、その CD スペクトルを測定した。その結果、青色で示している 1st エナンチオマーは負の第一コットン効果を示したため *M* 体であり、オレンジ色で示している 2nd エナンチオマーは正の第一コットン効果を示したため *P* 体である事がわかった。

Figure 2-4. スピロトリアゾール **45** の絶対配置決定



第七節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾリウム型イオン性液体の合成

Figure 2-5 に示すようにイオン性液体は、カチオンとアニオンが組み合わさった有機塩で、難燃性、低い蒸気圧、高い化学、温度安定性などの特徴があり、反応終了後に再利用が可能な環境調

和型の反応溶媒として注目されている³¹⁾。用いるカチオンとしてはアンモニウム³²⁾、ホスホニウム³³⁾、イミダゾリウム³⁴⁾、そして2008年に1,2,3-トリアゾリウム¹⁰⁾をカチオン部位に持つイオン性液体が報告されている。

アニオンとしては、負電荷を非局在化させることによりカチオン—アニオン相互作用を弱くすることによって、イオン性液体の融点を低下させることができるため、これらの電子求引性置換基を有したものがよく用いられている。

Figure 2-6 に示すように、キラルなイオン性液体の合成も近年行われておりさまざまな骨格の化合物が報告されている。しかしながら、1,2,3-トリアゾリウム骨格を有するキラルなイオン性液体は、2009年に Liebscher らが初めて合成を報告したものの、これまでに天然物から誘導した例以外、報告されていなかった。そこで、スピロキラリティーを有するキラルなイオン性液体の合成を試みた。

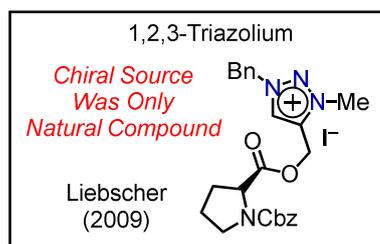
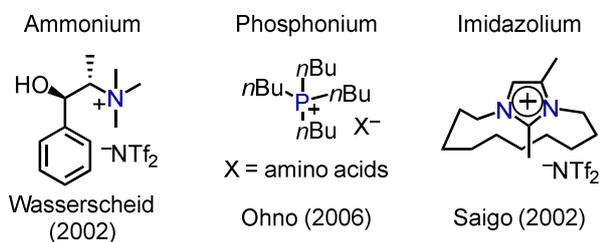
Figure 2-5. イオン性液体



Anions: X = BF₄, PF₆, SbF₆, CH₃CO₂, HSO₄, NO₃, CF₃SO₃, NTf₂

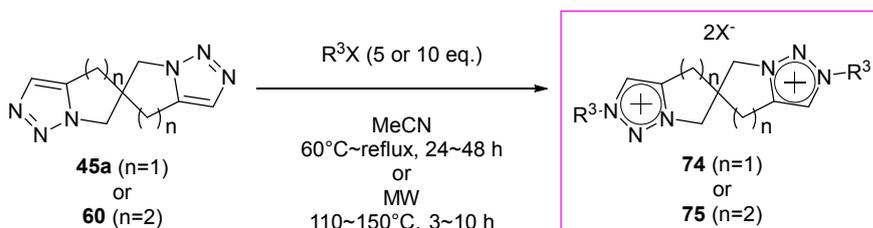
- * Nonflammability
- * Low Volatility
- * Chemical and Thermal Stability
- * Recyclable and Greener Reaction Media

Figure 2-6. キラルイオン性液体



第一節と第二節で合成したスピロ 1,2,3-トリアゾール **45** と **60** のアルキル化によって、スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩を合成した。まず、二置換スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74** と **75** の合成を示す (Table 2-4)。

Table 2-4. 二置換スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74** と **75** の合成

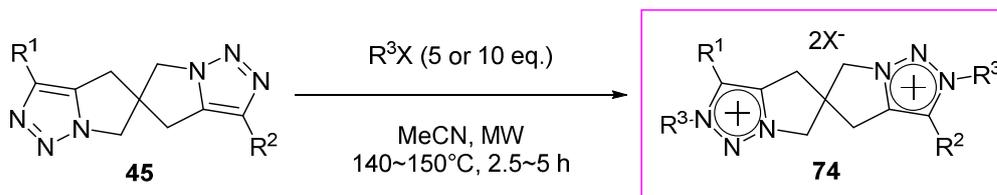


Entry	Product	R ³	X	n	Yield (%)	Entry	Product	R ³	X	n	Yield (%)
1	74a	Me	I	1	quant.	8	74h	2-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	Br	1	quant.
2	74b	Et	I	1	80	9	74i	2-NHTsC ₆ H ₄ CH ₂	Br	1	quant.
3	74c	<i>n</i> Pr	I	1	quant.	10	74j	2-NHBocC ₆ H ₄ CH ₂	Br	1	decomp.
4	74d	<i>i</i> Pr	I	1	64	11	74k	Ph ₂ CH	Br	1	76
5	74e	<i>n</i> Bu	I	1	quant.	12	75a	Me	I	2	quant.
6	74f	<i>n</i> Hex	I	1	quant.	13	75b	Et	I	2	quant.
7	74g	Bn	Br	1	71	14	75c	<i>n</i> Bu	I	2	86
						15	75d	<i>n</i> Hex	I	2	quant.

spiro[4.4]nonane 体 (n=1) を基質に用いた場合は、一級アルキル基、二級アルキル基、ベンジル基をトリアゾール上にいずれも良い収率で導入することができた。

Entry 4 のイソプロピル基を導入する場合は反応が遅く、高温・長時間の条件 (140°C, 8 h) においても目的物とモノアルキル化体の混合物となった。三級アルキルハライドである *t*BuI を用いた場合には殆ど反応が進行せず、三日間還流した後に基質の分解が確認された。ベンジル基を導入する場合は速やかかつ高収率で反応が進行し、トリアゾリウム塩 **74g-k** を与えたものの、オルト位に Boc 保護アミノ基がある Entry 10 の場合には Boc 基の熱による脱保護が起きた結果、複雑な生成物を与えた。Entry 11 のジフェニルメチル基を導入する場合は生成物が不安定なためか、一部分解が確認された。

spiro[5.5]undecane 体 (n=2) を基質に用いた Entries 12-15 の場合も、良好な収率でアルキル化が進行した。

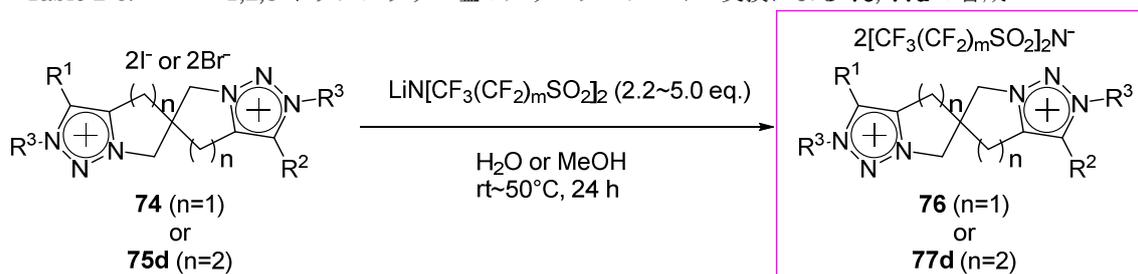
Table 2-5. 三置換、四置換スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74** の合成

Entry	Substrate	Product	R ¹	R ²	R ³	X	Yield (%)
1	45b	74l	Me	Me	Et	I	97
2	45c	74m	Et	Et	Et	I	82
3	45d	74n	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	Et	I	quant.
4	45e	74o	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Bu	I	94
5	45h	74p	Ph	Ph	Me	I	95
6	45i	74q	2-CF ₃ C ₆ H ₄	2-CF ₃ C ₆ H ₄	Me	I	decomp.
7	45i	74r	2-CF ₃ C ₆ H ₄	2-CF ₃ C ₆ H ₄	Et	I	decomp.
8	45i	74s	2-CF ₃ C ₆ H ₄	2-CF ₃ C ₆ H ₄	Bn	Br	decomp.
9	45k	74t	Ph	H	Me	I	70
10	45k	74u	Ph	H	<i>n</i> Hex	I	decomp.
11	45l	74v	3-MeC ₆ H ₄	H	Me	I	quant.
12	45m	74w	4-MeC ₆ H ₄	H	Me	I	decomp.
13	45n	74x	2-MeOC ₆ H ₄	H	Bn	Br	decomp.

三置換、四置換スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74** の合成を示す (Table 2-5)。Entries 1-4 のアルキル置換トリアゾール基質の場合は、良好な収率で 1 級アルキル基を導入することができた。Entries 5-8 のアリール置換トリアゾール基質においては、Entry 5 (R¹ = R² = Ph) の場合は 95% 収率でメチル基を導入できたものの、Entries 6~8 (R¹ = R² = 2-CF₃C₆H₄) の場合にはヨウ化アルキル、臭化ベンジルいずれを用いた場合でも原料が分解する結果となった。原料の分解を防ぐため、より強いアルキル化剤であるトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートを用いて室温で反応を行ったものの、原料が分解する結果となり、目的物を得ることはできなかった。

三置換スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩の場合、R¹ としてフェニル基を有する **45k** のメチル化は速やかに進行し、対応する **74t** を 70% 収率で合成できたものの、**45k** のノルマルヘキシル化は、メチル化と同じ 130°C では進行せず昇温した結果、基質の分解物と思われる複雑な混合物を与えるのみであった。R¹ として *m*-トリル基を有する **45l** のメチル化体は定量的に合成できたものの、*p*-トリル基を有する **45m** や *o*-アニシル基を有する **45n** のアルキル化体は得られず、基質の分解物とみられる複雑な混合物が得られた。Entries 6-8 の結果と併せて、トリアゾリウム環上に導入可能な芳香族置換基には制限があることがわかった。

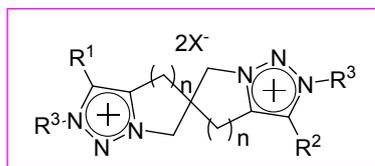
Table 2-6. Spiro 1,2,3-triazolium salt counter-anion exchange to synthesize **76**, **77d**



Entry	Substrate	Product	R ¹	R ²	R ³	n	m	Yield (%)
1	74a	76a	H	H	Me	1	0	quant.
2	74b	76b	H	H	Et	1	0	84
3	74e	76e	H	H	<i>n</i> Bu	1	0	quant.
4	74g	76g	H	H	Bn	1	0	quant.
5	74g	76g'	H	H	Bn	1	2	79
6	74n	76n	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	Et	1	0	73
7	74o	76o	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Bu	1	0	quant.
8	75d	77d	H	H	<i>n</i> Hex	2	0	87

イオン性液体はカウンターアニオンとして、より負電荷を非局在化させるアニオンを選択することで、融点が低下することが知られている³⁵⁾。スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74**、**75d** のカウンターアニオン交換反応を行った結果を示す (Table 2-6)。基質のカウンターアニオンがヨウ素、臭素に関係なく良い収率で交換反応は進行した。Entry 8 の spiro[5.5]undecane 体 (n=2) **75d** を基質に用いた場合でも、多少反応が遅くなったものの、良好な収率で反応が進行した。

Table 2-7. スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩の融点



Entry	Compound	R ¹	R ²	R ³	n	X	Mp (°C)
1	74a	H	H	Me	1	I	250
2	74b	H	H	Et	1	I	177
3	74d	H	H	<i>i</i> Pr	1	I	249
4	74e	H	H	<i>n</i> Bu	1	I	240
5	74f	H	H	<i>n</i> Hex	1	I	>200
6	74g	H	H	Bn	1	Br	220
7	74h	H	H	2-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	1	Br	127
8	75a	H	H	Me	2	I	87
9	75b	H	H	Et	2	I	48
10	75c	H	H	<i>n</i> Bu	2	I	-11
11	75d	H	H	<i>n</i> Hex	2	I	-11 (10) ^a
12	74l	Me	Me	Et	1	I	44
13	74m	Et	Et	Et	1	I	25
14	74n	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	Et	1	I	10
15	74o	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Bu	1	I	26 (17) [*]
16	76a	H	H	Me	1	N(CF ₃ SO ₂) ₂	126
17	76b	H	H	Et	1	N(CF ₃ SO ₂) ₂	114
18	76e	H	H	<i>n</i> Bu	1	N(CF ₃ SO ₂) ₂	20
19	76g	H	H	Bn	1	N(CF ₃ SO ₂) ₂	123
20	76g'	H	H	Bn	1	N(CF ₃ (CF ₂) ₂ SO ₂) ₂	124
21	76n	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Bu	Et	1	N(CF ₃ SO ₂) ₂	25
22	76o	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Hex	<i>n</i> Bu	1	N(CF ₃ SO ₂) ₂	7 (-18) ^a
23	77d	H	H	<i>n</i> Hex	2	N(CF ₃ SO ₂) ₂	-32 (-16) ^a

^a(-)-isomer was used

合成したスピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74~77** の融点を測定した結果を示す (Table 2-7)。spiro[4.4]nonane 体 (n=1) に関して、Entries 1~7 の二置換スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩の場合、融点は比較的高かった (127~250°C)。ところが、Entries 12~15 の四置換スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩の場合は、顕著な融点の低下がみられ、特に *n*Bu 基や、*n*Hex 基のような長鎖アルキル基を導入した **74n** や **74o** が低融点となった (10~44°C)。この理由としては、二置換体の場合は酸性度の高いプロトンがトリアゾリウム環上に存在するため、酸性プロトンともう一分子のトリアゾリウム環窒素原子間に分子間水素結合を形成しており、その結果、結晶パッキングが強まったためであると考えられる。長鎖アルキル基の導入により融点が低下した原因としては、フレキシブルなアルキル基が結晶パッキングを弱めているためだと考えられる。

カウンターアニオンとして、より負電荷を非局在化させるビストリフルオロメタンス

ルホニルイミドアニオンに変えた **Entries 16-22** の化合物の場合はさらに融点が低下し、長鎖アルキル置換基と組み合わせた **76o** の融点は 7°C まで低下した。この理由として、カウンターアニオンの負電荷が非局在化することで、カチオンとの静電的相互作用が低下した為であると考えられる。光学的に純粋な塩の場合には融点のさらなる低下がみられた (**Entries 15 and 22**) ことから、これらの場合に関してはホモキラル相互作用の方がヘテロキラル相互作用よりも弱い為であると考えられる。

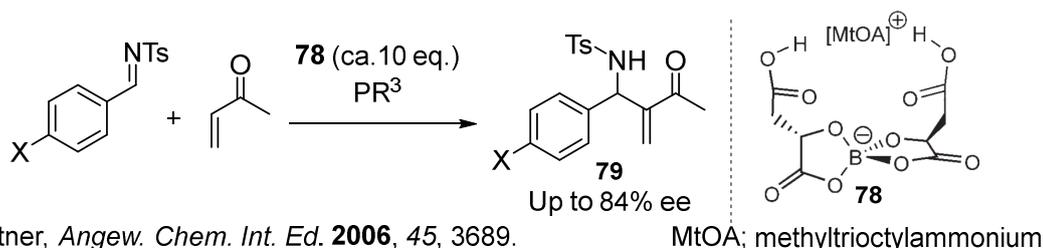
一方、spiro[5.5]undecane 体 ($n=2$) に関しては、**Entries 8~11** の二置換スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩でも低融点であり ($-11\sim 87^{\circ}\text{C}$)、カウンターアニオン交換後の **77d** の融点は -32°C であった。この理由としては、スピロ骨格を構築する環が大きくなったことによる立体的反発に起因する分子間相互作用の低下だと考えられる。さらなる融点の低下を期待し光学的に純粋な **77d** を合成したものの、その融点はラセミ体より高い結果となった。

第八節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩のイオン性液体への応用

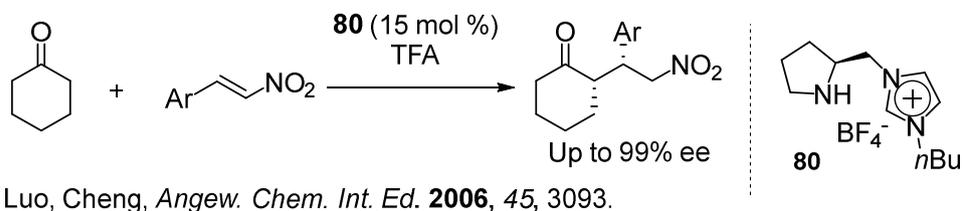
キラルイオン性液体を不斉反応に用いる研究は、貴重なキラル化合物を回収、再利用可能であり、無溶媒条件下で反応が行えるため近年注目されている。しかしながら、その高エナンチオ選択的反応への展開例は限られていた。

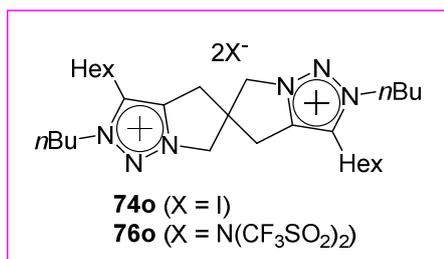
2006年に Leitner らは L-(−)-malic acid から容易に合成可能なボレート型キラルイオン性液体 **78** を溶媒として用い、アルジミンとメチルビニルケトンとの Aza-Morita-Baylis-Hillman 反応に用いた結果、生成物 **79** が最高 84% ee で得られることを報告した³⁶⁾。一方、Luo、Cheng らは 2006 年にシクロヘキサノンのニトロスチレン誘導体へのマイケル付加反応を、トリフルオロ酢酸と 15 mol% のプロリン由来キラルイオン性液体 **80** 存在下で行ったところ、生成物が最高 99% ee で得られることを報告した³⁷⁾。

Scheme 2-25. Leitner らによる初のキラルイオン性液体を用いる高不斉導入例



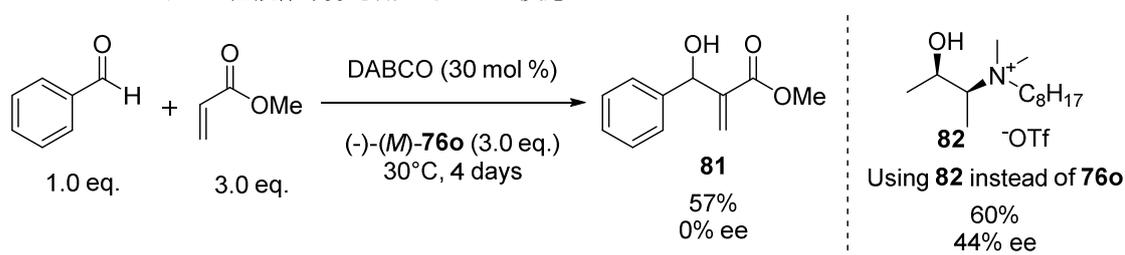
Scheme 2-26. Luo、Cheng らによるイオン性液体 **80** を用いる不斉マイケル付加反応





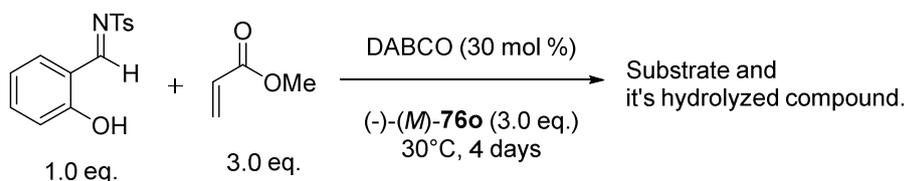
スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩をキラルなイオン性液体を溶媒として用いた反応の結果を示す (Scheme 2-27, 28, 30 and 31)。光学的に純粋な(-)-(*M*)-**74o** と(-)-(*M*)-**76o** は、グラムスケールでの合成に成功した。中でも粘度が比較的 low、溶媒として使用可能な(-)-(*M*)-**76o** を Morita-Baylis-Hillman 反応 (MBH 反応) で溶媒として用いた。

Scheme 2-27. イオン性液体 **76o** を用いる MBH 反応



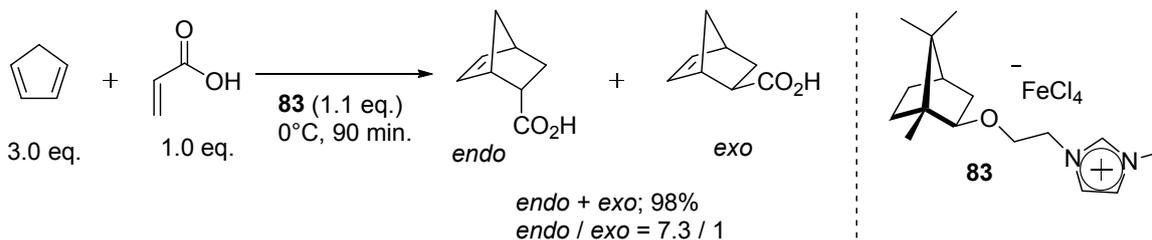
Thanh らはベンズアルデヒドのアクリル酸メチルとの MBH 反応を **82** 溶媒中で行ったところ、最高で 44% ee で **81** が得られることを報告している³⁸⁾。そこで今回合成した(-)-(*M*)-**76o** 溶媒中で同反応を行った (Scheme 2-27)。触媒量の DABCO 存在下で 30°C, 4 日間攪拌後に目的 **81** を得たものの、その不斉収率は 0%であった。

Scheme 2-28. イオン性液体 **76o** を用いる Aza-MBH 反応

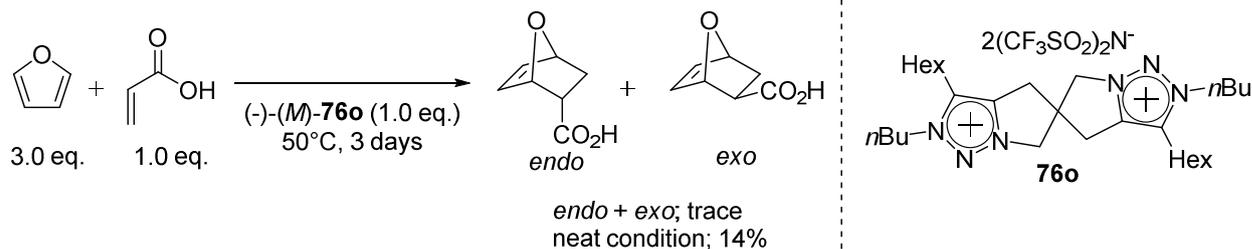


そこで次に、イオン性液体と強く相互作用する事でより高い ee の生成物が得られることを期待し、ヒドロキシ基を持ったサリチルアルデヒドの *N*-トシルイミンを基質に反応を検討した (Scheme 2-28)。30 °C で 4 日間反応させたものの目的の aza-MBH 生成物は得られず、原料とその加水分解体であるサリチルアルデヒドの回収のみとなった。

Scheme 2-29. Gaertner らによるイオン性液体 **83** を用いる不斉 Diels-Alder 反応例

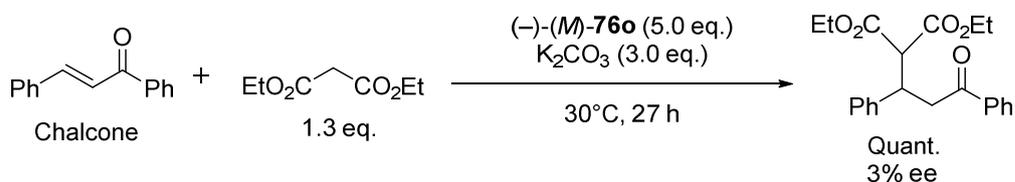


Scheme 2-30. スピロイオン性液体 **76o** を用いる Diels-Alder 反応



2007年に Gaertner らはシクロペンタジエンとアクリル酸との Diels-Alder 反応をイオン性液体 **83** 中で行うと、生成物が高収率、かつ高ジアステレオ選択的に得られることを報告している³⁹⁾ (Scheme 2-29)。そこで、フランとアクリル酸との Diels-Alder 反応を、エナンチオ、ジアステレオ選択性発現を期待し(-)-**(M)**-**76o** 中に行ったものの、得られた目的物はごく少量であり反応の加速効果は見られなかった(Scheme 2-30)。

Scheme 2-31. スピロイオン性液体 **76o** を用いるマイケル付加反応



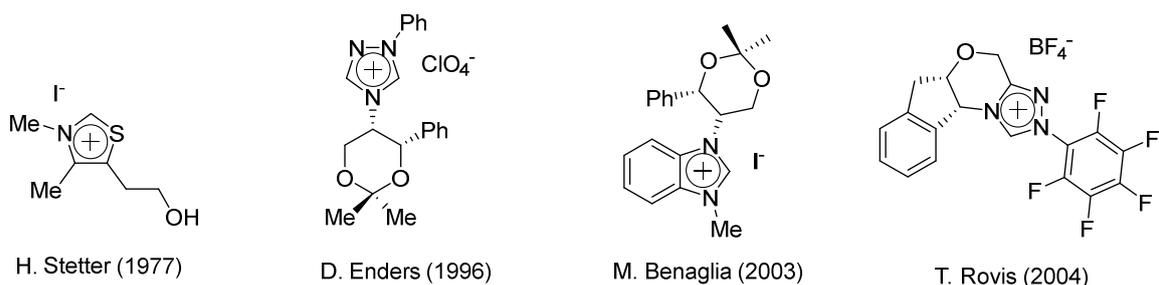
マロン酸ジエチルのカルボンへのマイケル付加反応を、無溶媒条件にて 5 当量の (-)-**(M)**-**76o** と炭酸カリウム存在下で行ったところ、定量的に目的物が得られ、(-)-**(M)**-**76o** を添加しない場合と比べて一定の加速効果は見られたものの、その ee は 3% でした。

今後、他の反応における立体選択性発現を検討する予定である。

第九節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩の有機分子触媒への応用

Figure 2-7 に示すように、これまでにチアゾリウム塩、1,2,4-トリアゾリウム塩、イミダゾリウム塩を NHC 前駆体として用いた例が報告されている。第一章で述べたように、1,2,3-トリアゾリウム塩を塩基で処理することで NHC が生成することが報告されているものの、その有機分子触媒としての利用例は全くなかった。そこで今回、1,2,3-トリアゾリウム塩を NHC 前駆体として用いる有機分子触媒反応を開発した。

Figure 2-7. NHC 前駆体例



ベンゾイン縮合反応の不斉化は 1966 年に Sheehan らによってされており、彼らはベンズアルデヒドに対し光学活性チアゾリウム NHC 前駆体として用いることで、ベンゾインを 2% ee ながらも光して得ている⁴⁰⁾。高エナンチオ選択的ベンゾイン縮合反応の例と年に Enders らは、**85** を NHC 前駆体として用いると、目的化合物、90% ee で得られることを報告している⁴¹⁾。

初めて報告
塩 **84** を
学活性体と
して、2002
物が 83% 収

Scheme 2-32. キラル NHC を用いる不斉ベンゾイン縮合反応

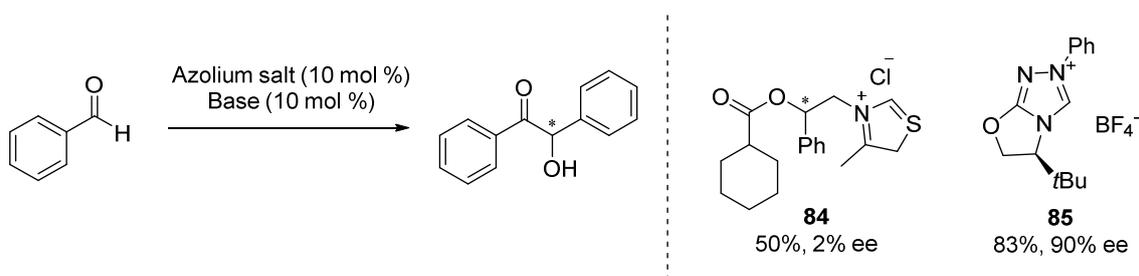
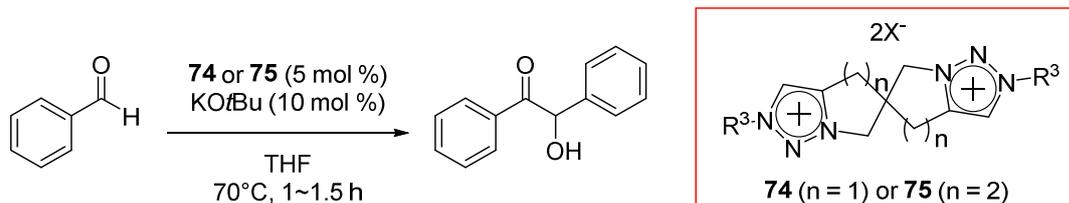


Table 2-8. スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74**, **75** を用いるベンゾイン縮合反応



Entry	NHC precursor	R ³	X	Yield ¹ (%)	Entry	NHC precursor	R ³	X	Yield ¹ (%)
1	74a	Me	I	15	5	74d	<i>i</i> Pr	I	13
2	74e	<i>n</i> Bu	I	50	6	(-)-(<i>M</i>)- 74g	Bn	Br	50 ³
3	74f	<i>n</i> Hex	I	57 (46 ²)	7	75c	<i>n</i> Bu	I	trace
4	74y	<i>n</i> Oct	I	11	8	75d	<i>n</i> Hex	I	no reaction

¹NMR yield using benzyl phenyl ether as a internal standard

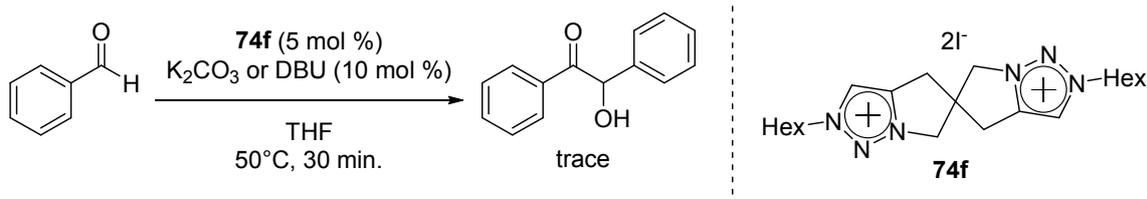
²10 mol % of triazolium salt was used

³Reaction at 40 °C, 30 min., but product was racemate.

今回合成したスピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩を本反応に適用した結果を示す (Table 2-8)。スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74** (spiro[4.4]nonane 体 (n=1)) を NHC 前駆体に用いた場合、ベンゾイン縮合が進行し **74f** を用いた場合に最高 57% 収率で目的物を与えた (Entry 3)。Entries 1~6 のように窒素上の置換基を変えた場合に収率は大きく変化した。一方、Entries 7 and 8 のスピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 **75** (spiro[5.5]undecane 体 (n=2)) を用いた場合、反応は殆ど進行しなかった。原因は **75** の THF に対する溶解性が悪い為であると思われる。Entry 3 では用いるトリアゾリウム塩の量を 10 mol % に増やしたものの、収率は低下した。Entry 6 の光学的に純粋な (-)-(*M*)-**74g** を用いた場合、収率は中程度であったものの、得られた生成物はラセミ体であった。

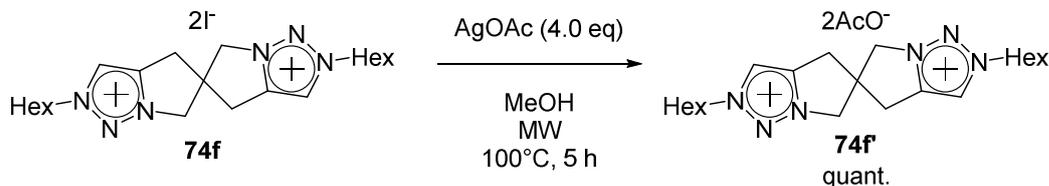
ラセミ体が得られた結果は反応生成物であるベンゾインが生成するものの、高温で KOtBu が存在する強塩基条件下ではベンジル位の脱プロトン化が起こる結果、生成物のラセミ化が起こった、もしくはスピロトリアゾリウム塩由来の NHC 自体の不斉誘起能が低い為であると思われる。

Scheme 2-33. 比較的弱い塩基を用いるベンゾイン縮合反応の検討



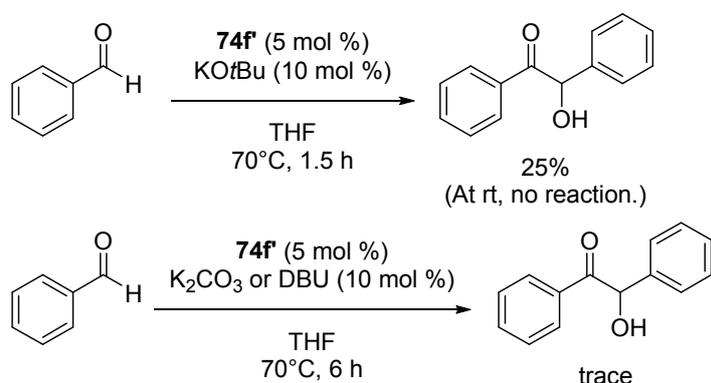
そこで、比較的弱い塩基である炭酸カリウムと DBU を用いて反応を行った。しかし、ほとんど反応は進行しなかった (Scheme 2-33)。

Scheme 2-34. **74f** のカウンターアニオン交換反応



弱い塩基でも NHC が発生するよう、酢酸銀を作用させ **74f** のカウンターアニオンを変換した (Scheme 2-34) ⁴²⁾。

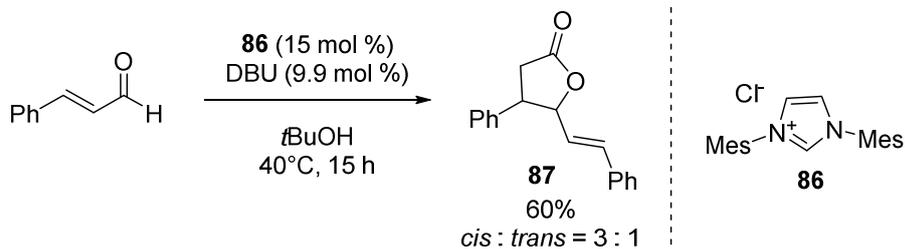
Scheme 2-35. **74f'** を用いたベンゾイン縮合反応



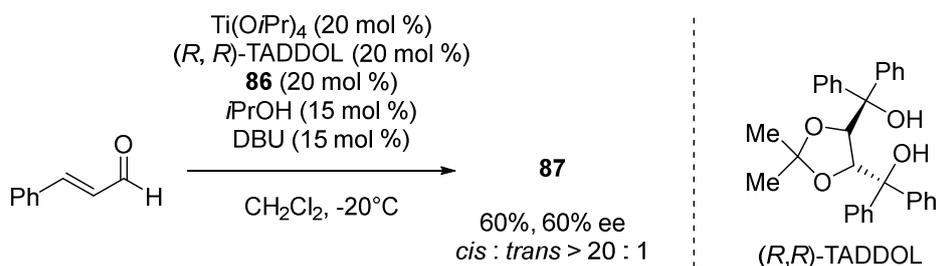
74f' をベンゾイン縮合反応の NHC 前駆体として用いた (Scheme 2-35)。KOtBu を用いた場合、期待したような室温付近での反応は進行せず、還流条件では反応が進行したものの、収率は低下した。塩基として炭酸カリウムや DBU を用いた場合は、室温でも還流条件においてもほとんど反応は進行しなかった。これらの結果から、NHC 前駆体のカウンターアニオンは、NHC の発生しやすさにあまり影響がないことが示唆された。

スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩を NHC 前駆体を用いたベンゾイン縮合において、生成物がラセミ体としてのみ得られたため、本塩がベンゾイン縮合反応に適していないのか、それとも本塩の不斉導入効率が悪いだけなのかを確かめるため、NHC 触媒による他の立体選択的反応にも適用することとした。

Scheme 2-36. Bode らによる初のシナナムアルデヒドのホモカップリング反応例



Scheme 2-37. Scheidt らによる初のシナナムアルデヒドの不斉ホモカップリング反応例



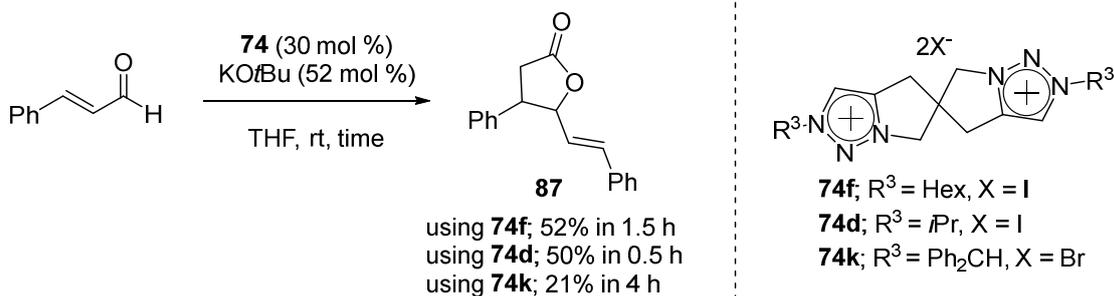
Scheme 2-38. Xie らによるシナナムアルデヒドの有機分子触媒的不斉ホモカップリング反応



2004年にBodeらは**86**をNHC前駆体として用いると、シナナムアルデヒドのホモカップリング反応が進行し、環化体**87**が得られることを報告している⁴³⁾(Scheme 2-36)。本反応の不斉化は2010年のScheidtらと2013年のXieらの報告2例のみであり、Scheme 2-37に示すようにScheidtらはキラル配位子を用いたTi触媒による不斉反応で目的物を最高60% eeで得ており^{44a)}、Scheme 2-38に示すようにXieらはキラルイミダゾリウム塩をNHC前駆体として用いているものの、その立体選択性は最高22% eeにとどまっていた^{44b)}。

反応生成物**87**は2つの不斉炭素それぞれにプロトンを有しているものの、その酸性度は低いため反応系中でのラセミ化が避けられ、強塩基存在下であっても反応の不斉化が可能であると考え、研究を開始した。

Scheme 2-39. **74** を用いたシナナムアルデヒドのホモカップリング反応



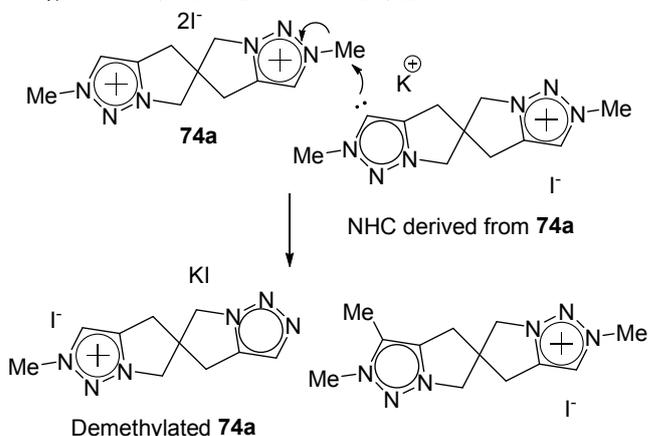
74f を 30 mol %, **KO*t*Bu** を 52 mol % 用いて室温で本反応を行ったところ、目的物 **87** が 52% 収率で得られた (Scheme 2-39)。窒素原子上の置換基効果を調べるため、R³ が二級アルキル基である NHC 前駆体 **74d** (R³ = *i*Pr) と **74k** (R³ = Ph₂CH) を用いて反応を行った。**74d** の場合は、R³ が一級アルキル基である場合と比べて反応速度の向上がみられたものの、収率は依然中程度であった。**74k** の場合は反応速度が遅くなった。理由としては、電子供与性ジフェニルメチル基の影響でトリアゾリウム環上の

Table 2-9. 光学的に純粋な **74** を用いたシナナムアルデヒドのホモカップリング反応

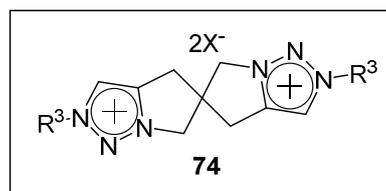
Entry	74	R ³	X	Yield (%)	Ee (%)
1	(+)- 74a	Me	I	47	-4
2	(+)- 74b	Et	I	21	-2
3	(-)- 74c	<i>n</i> Pr	I	0	n.d.*
4	(-)- 74e	<i>n</i> Bu	I	28	4
5	(-)- 74f	<i>n</i> Hex	I	66	6
6	(+)- 74g	Bn	Br	18	-8

*not determined

Figure 2-8. 反応が低収率である原因考察

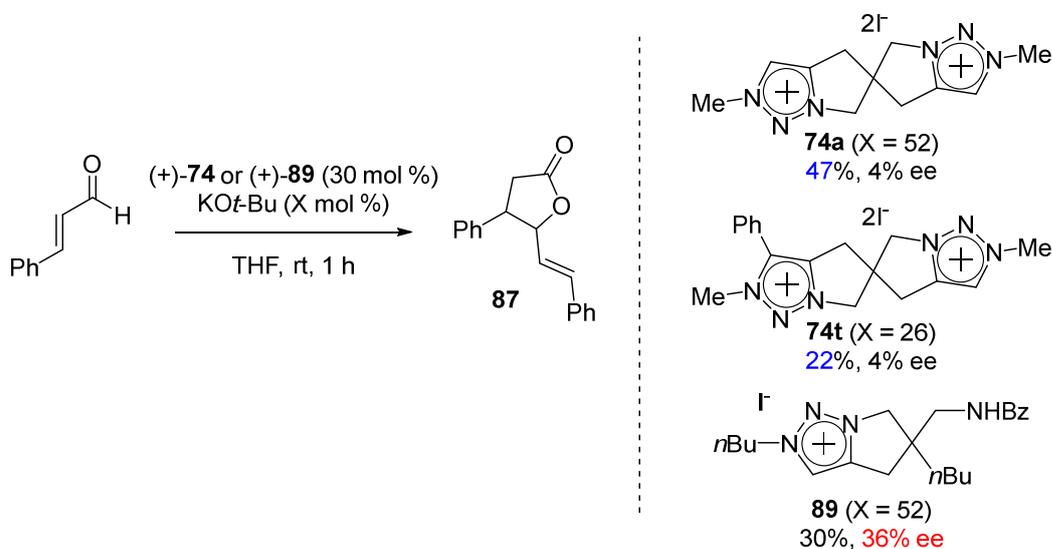


プロトンの酸性度が低下し、NHC 生成が遅くなったことが考えられる。



光学的に純粋なスピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74** を用いて、反応を行った結果を示す (Table 2-9)。反応は室温、1~1.5 h で速やかに進行し、最高収率 66%, 8% ee で目的物 **87** を与えた。収率が中程度以下となっている原因は、反応系中で NHC が失活した為であると思われる。**74a** (R³ = Me) の場合では脱メチル化が起こったトリアゾールが得られており、NHC がメチル基に求核攻撃した結果であると思われる (Figure 2-8)。Ee は最高 8% ee であり低い値ではあるものの、反応系中で生成物が完全にはラセミ化しないことが確認された。

Scheme 2-40. 光学的に純粋なトリアゾリウム塩を用いたシンナムアルデヒドのホモカップリング反応



非対称スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩 (+)-**74t** を NHC 前駆体を用いて、シンナムアルデヒドの立体選択的ホモカップリング反応を行った (Scheme 2-40)。得られた生成物 **87** の ee は 4% ee であり、二置換体 **74a** を用いた場合と変わらなかった。

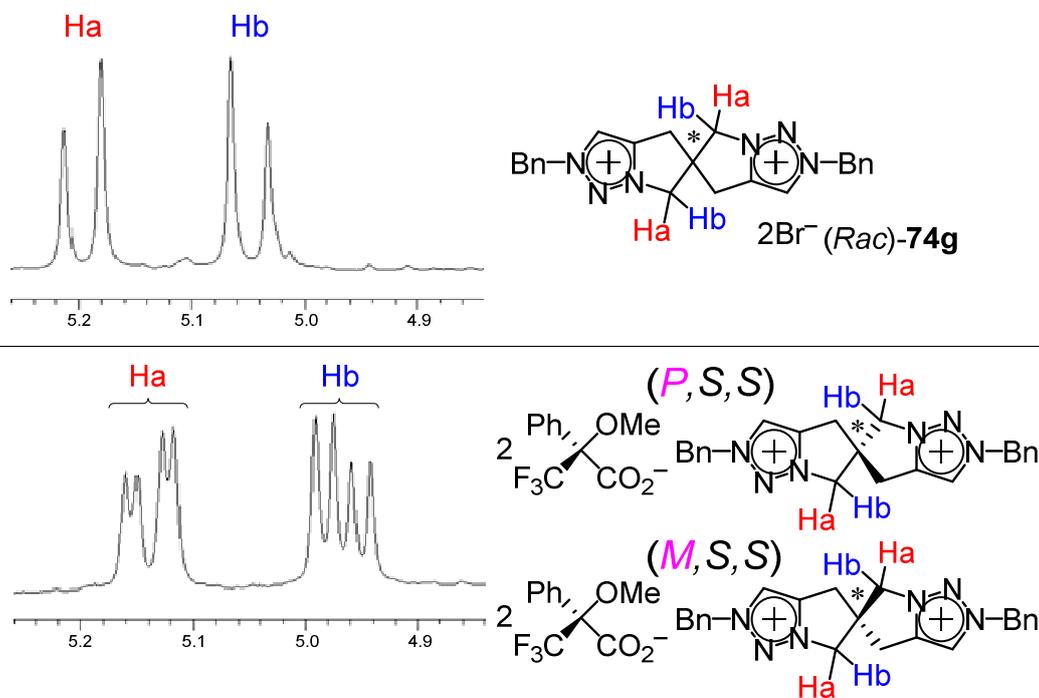
これまでスピロトリアゾリウム環上の窒素や炭素原子上の置換基を検討してきたものの、生成物を高立体選択的に得ることができなかった。そこで、分子内にアミド基を有する光学的に純粋なトリアゾリウム塩 **89** を合成し、シンナムアルデヒドの立体選択的ホモカップリング反応に触媒前駆体として用いた。その結果、収率には改善の余地があるものの、**89** を用いた場合に立体選択性は最高で 36% ee まで向上した。

剛直なスピロ骨格ではなく、よりフレキシブルな骨格を持つ NHC 前駆体を用いる事で、シンナムアルデヒドのホモカップリング生成物の立体選択性が向上する事がわかった。今後、収率向上のためには NHC の安定性を高める検討が必要と考えられる。

第十節 光学活性スピロ 1,2,3-トリアゾリウム塩のアニオン認識部位への応用

2002年に西郷らは、面不斉を有するキラルイミダゾリウム塩のカウンターアニオンとして(+)-カンファースルホネートを用い¹H NMRを測定すると、2種類のジアステレオマーに由来するシグナルが観測されたことを報告している⁴⁵⁾。そこで今回合成したスピロキラリティーを有する本塩にも、同様の機能があるのかを確かめた (Figure 2-9)。ラセミ体の **74g** に(S)体のモッシュャー試薬カリウム塩を作用させカウンターアニオン変換を行った後、¹H NMRを測定した。その結果、カウンターアニオン交換前は2本のダブルレットピークが得られたものの、交換後は二種類のジアステレオマーに由来する4本のダブルレットピークが得られた。このことは、本スピロトリアゾリウム塩がキラルなアニオンを認識可能であることを示唆している。

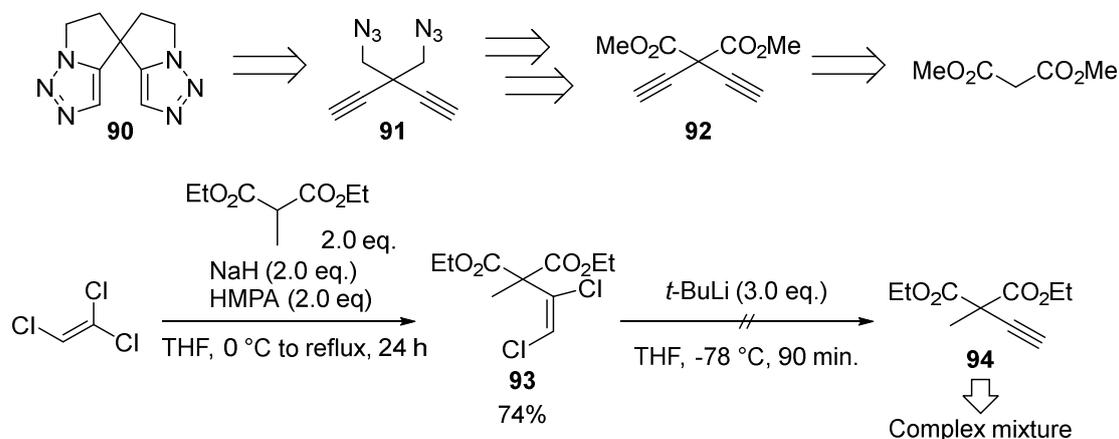
Figure 2-9. **74d** のアニオン認識部位への応用



第二章の結論

今回合成したスピロビス 1,2,3-トリアゾリウム塩はキラルイオン性液体として機能することと、NHC 前駆体としてシナムアルデヒドのホモカップリング反応を進行させられることがわかった。しかしながら、不斉反応のこれらを用いた場合の生成物のエナンチオ選択性は低かった (>10% ee)。この原因は、2つのトリアゾリウム部位が互いに遠い位置にあるため、協調的に働くことができず、その結果不斉導入効率が低くなったと考えられる。

Scheme 2-41. スピロ 1,2,3-トリアゾール **90** の合成検討



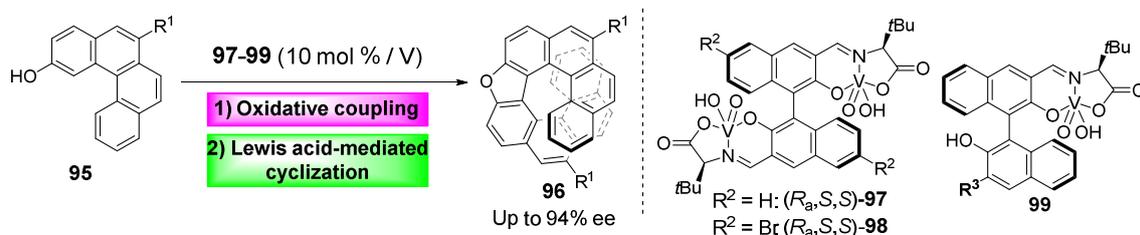
そこで、互いのトリアゾール部位が近傍に位置する **90** の合成を試みた (Scheme 2-41)。 **90** はジアジド **91** の分子内ダブル Huisgen 反応により合成可能であると考え、 **91** はジエン **92** より誘導可能であると考えた。まず **92** 合成のモデル反応として、2-メチルマロン酸ジエチルを原料に用い、活性メチレン部位のエチニル化を類似反応⁴⁶⁾を参考に行ったところ、中間体 **93** は得られたものの、*t*-BuLi での処理後には複雑な混合物を与えるのみであった。この結果は、2つのエチニル基の導入を必要とする **92** の合成が困難であることを示唆している。

2つのトリアゾリウム部位を近づけたスピロ化合物の合成が困難であったため、次にヘリセン化合物に注目した。

第三章 新規光学活性ヘリセン型ビス 1,2,3-トリアゾリウム塩の開発

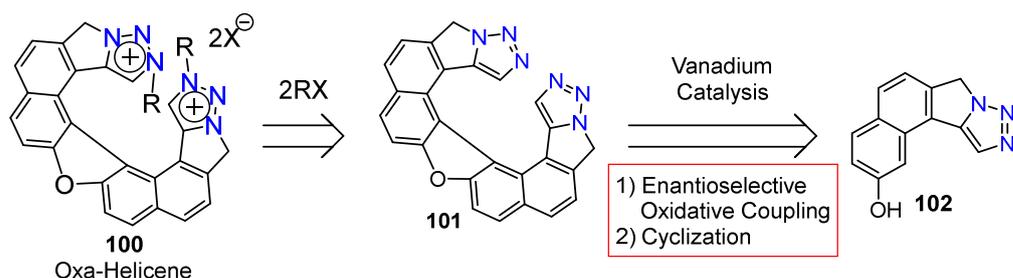
第一節 キラルバナジウム触媒を用いたキラルヘリセン誘導体の合成

Scheme 3-1. 笹井らによるオキサ[9]ヘリセンの合成



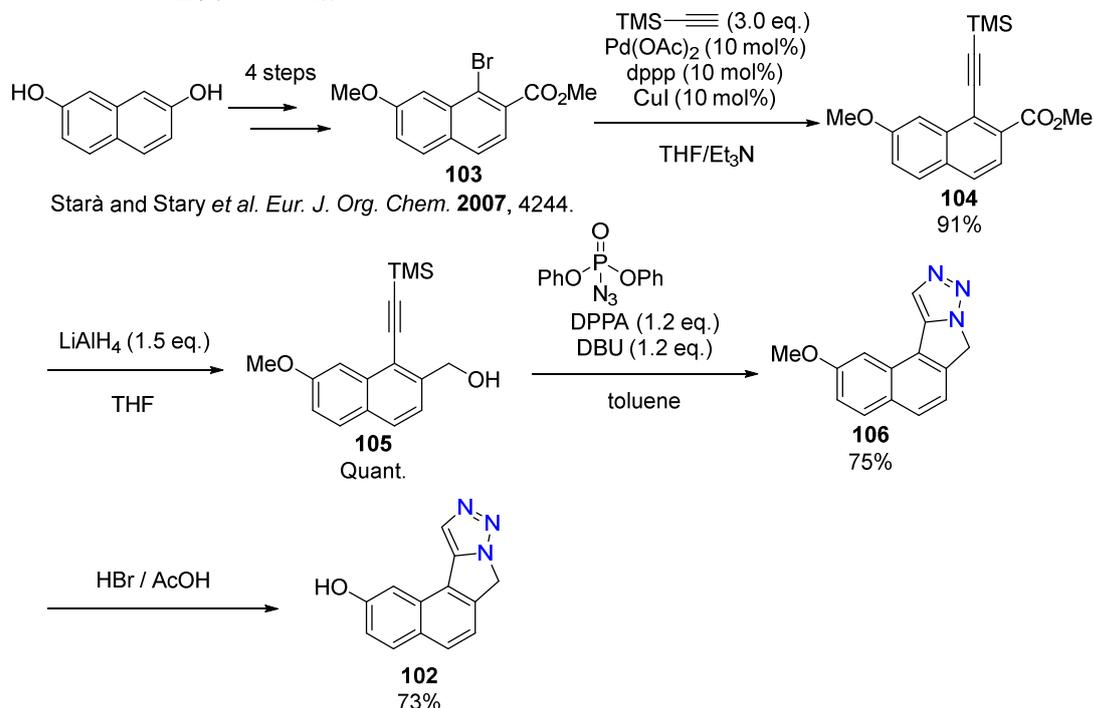
最近笹井らは、Scheme 3-1 に示す 2-ナフトール誘導体 **95** のカップリング反応をキラルバナジウム **97-99** 存在下、酸素雰囲気下で行ったところ、カップリング反応とルイス酸触媒能による脱水環化反応が進行し、オキサ[9]ヘリセン **96** が一挙に得られることを報告している⁴⁷⁾。

Scheme 3-2. バナジウム触媒によるオキサヘリセン **100** の逆合成解析



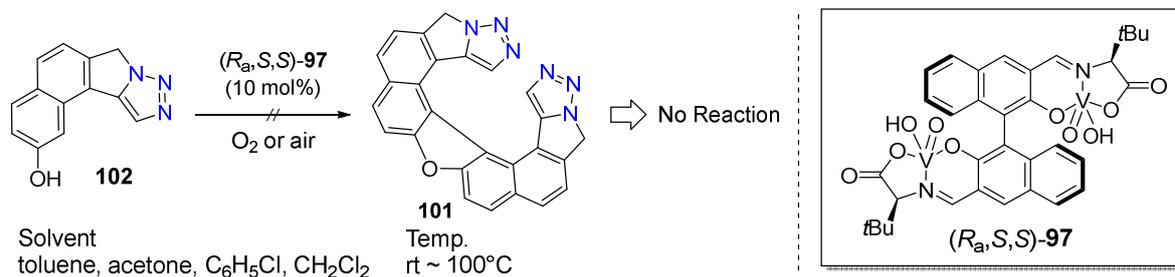
そこで、この反応が本ビス 1,2,3-トリアゾールヘリセンの合成にも応用できるのではないかと考え、研究を行った (Scheme 3-2)。トリアゾリウム塩 **100** は対応するトリアゾール **101** の *N*-アルキル化で得られるものとし、**101** は 2-ナフトール誘導体 **102** の、キラルバナジウム触媒を用いた酸化的カップリング反応と続く脱水環化反応により得られるものと考えた。

Scheme 3-3. 基質 **102** の合成



カップリング反応の基質 **102** の合成を示す(Scheme 3-3)。2,7-ジヒドロキシナフタレンを出発原料に用い、4段階の変換ののち既知物 **103** を得た⁴⁸⁾。**103** のトリメチルシリルアセチレンとの菌頭カップリング反応により **104** を得、水素化リチウムアルミニウムによる還元ののちにアルコール **105** を得た。**105** に DPPA と DBU を作用させることで、ヒドロキシ基のアジド化、続く分子内 Huisgen 反応が進行した結果、トリアゾール **106** が 75%収率で得られた。最後に、**106** の脱メチル化を臭化水素酸と酢酸よって行い、**102** を 73%収率で得た。

Scheme 3-4. キラルバナジウム触媒によるオキサヘリセン **101** の合成検討

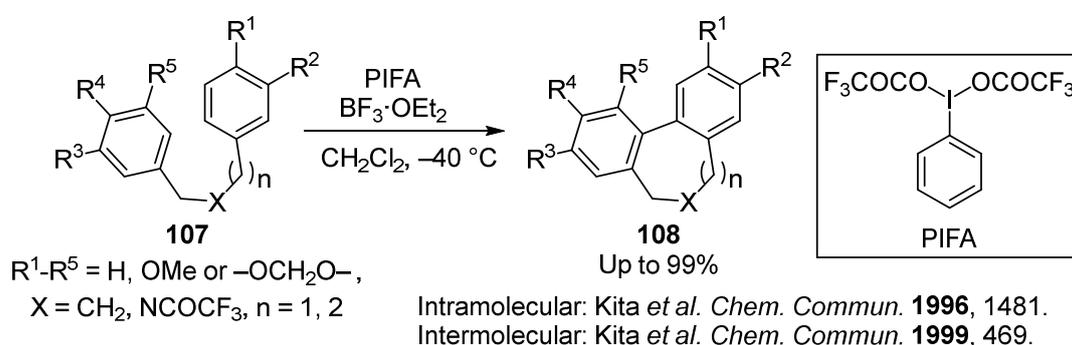


102 の酸化的カップリング反応を検討した(Scheme 3-4)。触媒として(*R_a,S,S*)-**97**⁴⁵⁾を用いて、種々の溶媒、室温から 100°Cまで温度を変化させて反応を行ったものの、反応は全く進行しなかった。この理由として、1,2,3-トリアゾール部位は遷移金属に対して配位子として働くことが報告されており⁴⁹⁾、本反応においても同部位がバナジウム中心に対して配位したため触媒が失活したことや、**102** の有機溶媒に対する溶解性が低い事が考えられる。

第二節 光学活性超原子価ヨウ素試薬を用いたキラルヘリセン誘導体のラセミ体合成

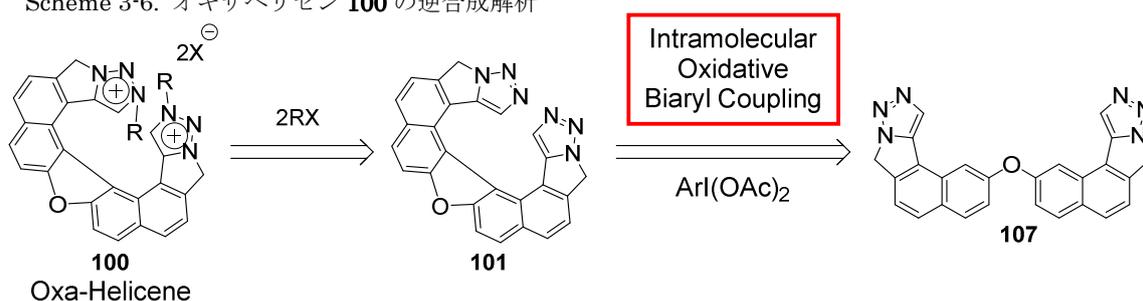
超原子価ヨウ素試薬を用いた酸化的カップリング反応は、1996年に北らにより見出された⁵⁰⁾。彼らは、電子豊富な芳香族化合物 **107** に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、超原子価ヨウ素試薬 PIFA を作用させることにより分子内カップリング反応が進行し、目的のビアリール化合物 **108** を最高 99% 収率で得られることを報告している。また、分子間カップリング反応にも適用可能であることも 1999 年に報告している。そこで、これらの反応を我々のヘリセン合成へと応用することにした。

Scheme 3-5. 北らによる初の超原子価ヨウ素試薬を用いるビアリールカップリング反応



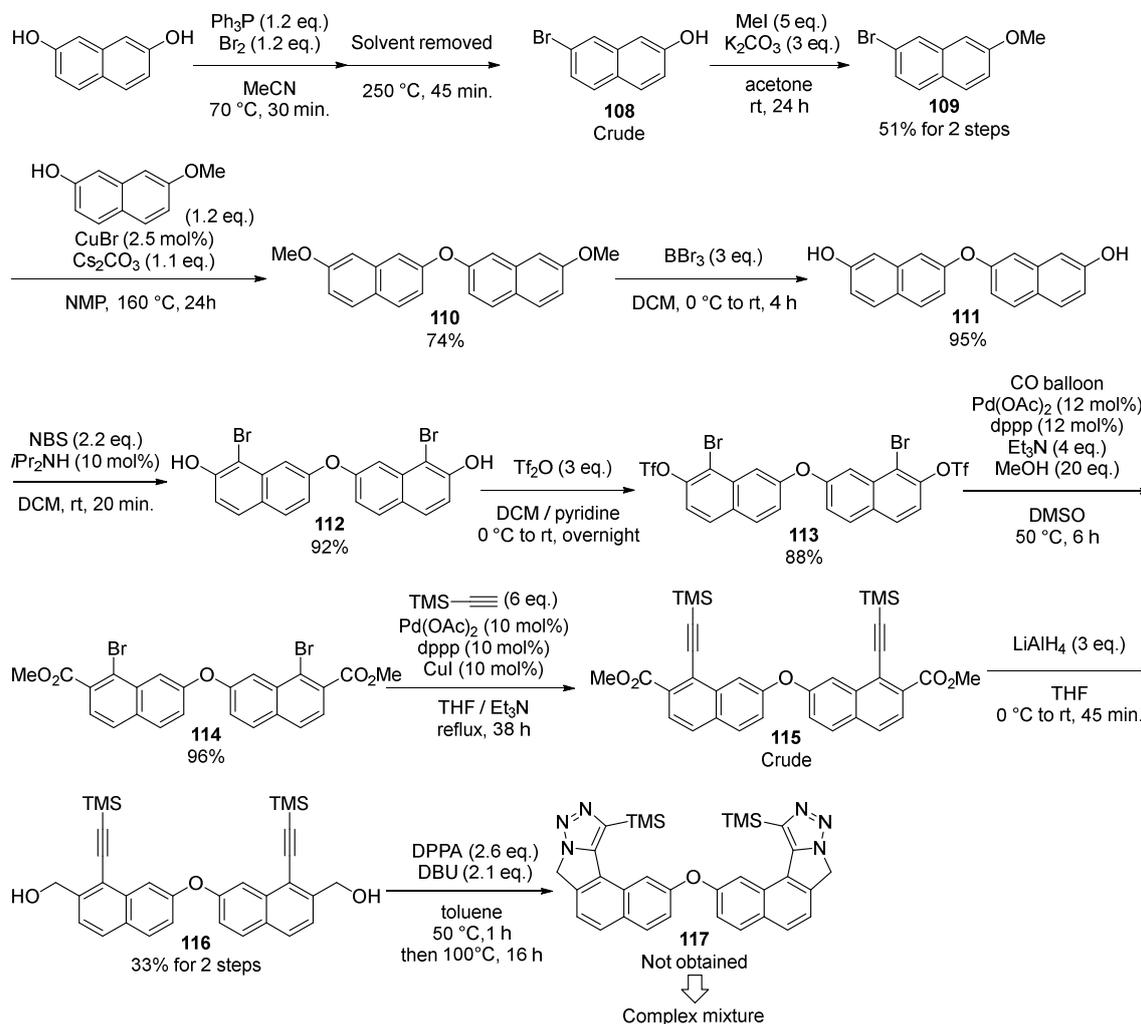
ヘリセン型ビストリアゾールの合成法として Scheme 3-6 のように考えた。すなわち、目的とする分子内に 2 つの 1,2,3-トリアゾリウム部位を有するオキサヘリセン **100** は対応するトリアゾール **101** の *N*-アルキル化によって得られるものとし、トリアゾール **101** はジアリールエーテル **107** の超原子価ヨウ素試薬を用いた、分子内ビアリールカップリング反応により合成が可能であると考えた。

Scheme 3-6. オキサヘリセン **100** の逆合成解析



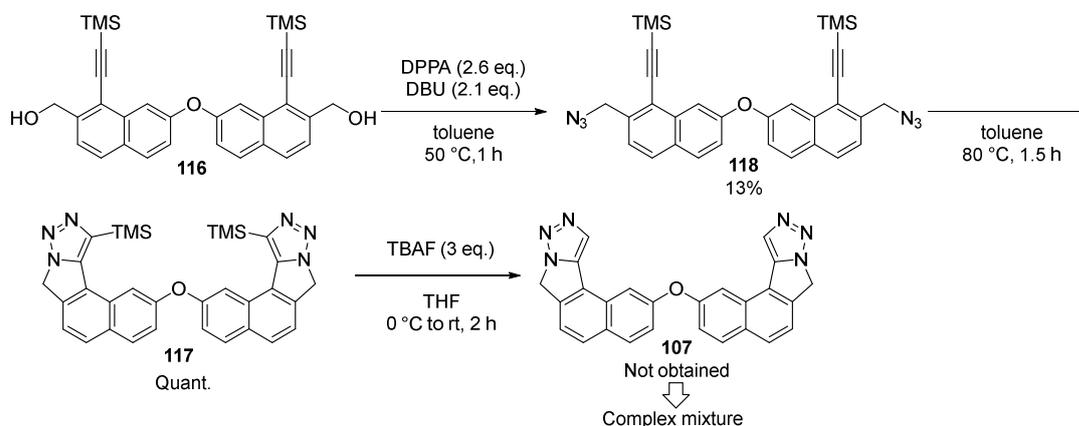
カップリング反応基質 **107** の合成検討結果を示す(Scheme 3-7)。既知物である臭化アリール **109** は 2,7-ジヒドロキシナフタレンから 2 段階で合成した⁵¹⁾。**109** に臭化銅触媒存在下で 7-メトキシ 2-ナフトールを作用させることでジアリールエーテル **110** が 74% 収率で得、**110** の三臭化ホウ素による脱メチル化により 95% 収率でジオール **111** を得た。**111** の NBS を用いた位置選択的臭素化反応を触媒量のジイソプロピルアミン存在下で行い、**112** を 92% 収率にて得た。

Scheme 3-7. トリアゾール **117** の合成検討



ジオール **112** のヒドロキシ基をトリフラート化することで、**113** を 88% 収率で得た。**113** に一酸化炭素雰囲気下でパラジウム触媒とメタノールを作用させることでメチルエステル **114** を得たのち、トリメチルシリルアセチレンとの菌頭カップリング反応によってジイン **115** を得た。**115** はシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによる精製が困難であったため、メトキシカルボニル基の水素化リチウムアルミニウムによる還元のものに、33% 収率と改善の余地があるものの、ジオール **116** を得た。なお、この反応の副生成物はモノイン化合物であった。ジオール **116** のアジド化を DPPA と DBU を用いて行い、得られたジアジド **118** をそのまま One-pot で 80 °C に昇温することで続く分子内ダブル Huisgen 反応を行ったところ、目的とするトリアゾール **117** は得られず、複雑な混合物を与えるのみであった。

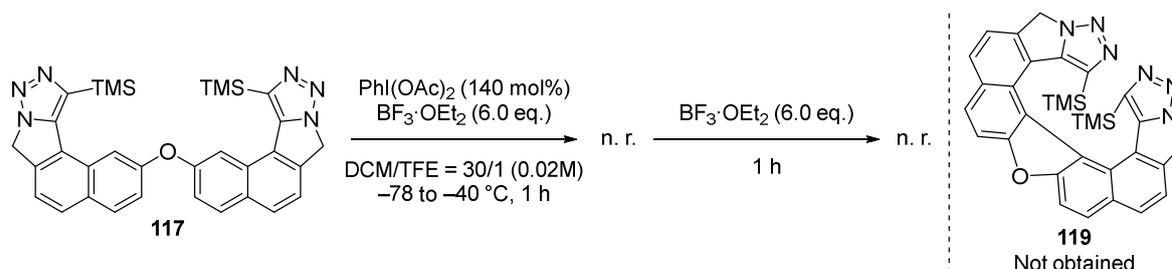
Scheme 3-8. トリアゾール **107** の合成検討



117 は高温、塩基性条件下において不安定であることが示唆されたため、**117** の収率向上を目指してまずはアジド化反応を 50°C、1 時間の時点で終了し様子を確認した結果、基質 **116** は残っておらず、反応中間体であるジアジド **118** が 13%収率で単離される結果となった(Scheme 3-8)。本系ではモノアジドが少量生成していることが ¹H NMR で確認できたものの、TLC モニタリング (展開溶媒: ヘキサン/ジエチルエーテル = 1/1) では原点に強い UV 吸収を有するスポットが確認されたことから、基質 **116** か **118** は塩基性条件下で分解してしまった可能性がある。得られた **118** をトルエン中 80°C、1.5 時間反応させることでビストリアゾール **117** が定量的に得られた。その後 **117** の TBAF による TMS 基の除去を試みたものの、目的とする **107** は得られず複雑な混合物を与えるのみであった。

そこで、ビストリアゾール **117** を用い超原子価ヨウ素試薬による、分子内酸化的ビアリールカップリング反応を検討した(Scheme 3-9)。**117** に対して 1.4 当量の PhI(OAc)₂ と 6.0 当量の BF₃·OEt₂ をジクロロメタンとトリフルオロエタノール混合溶媒中、-78°C から -40°C に昇温後一時間攪拌し反応の進行を確認したものの、反応は全く進行しなかった。そこで、さらに 6.0 当量の BF₃·OEt₂ を加えたものの反応は全く進行せず、原料を回収するのみであり **119** は得られなかった。ジアリールエーテル基質の立体のかさ高さの為、反応点であるナフタレン環 1 位同士が近づくことが困難になった為であると考えられる。

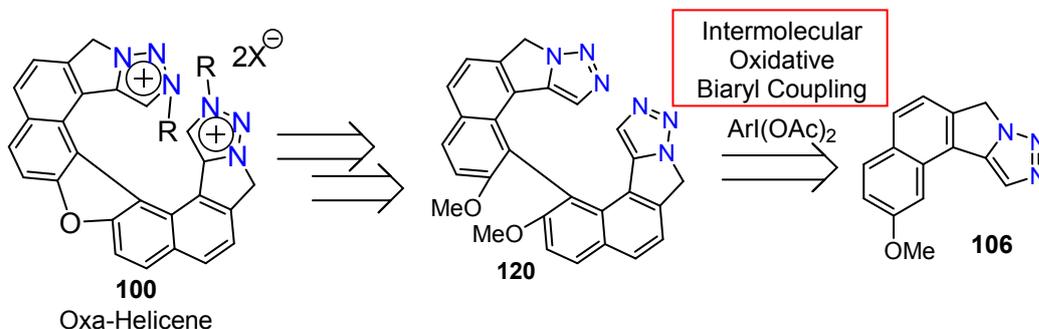
Scheme 3-9. 超原子価ヨウ素試薬を用いる **117** の分子内ビアリールカップリング反応検討



そこで、分子間カップリング反応によるヘリセン **100** の合成を考察した(Scheme 3-

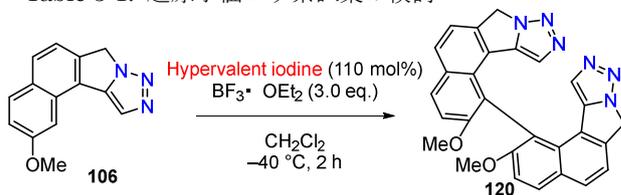
10). オキサヘリセン **100** は対応するビアリール **120** の分子内閉環反応で得、**120** は **106** のキラル超原子価ヨウ素試薬を用いた分子間ビアリールカップリング反応で得られると考えた。

Scheme 3-10. 分子間ビアリールカップリング反応を用いるオキサヘリセン **100** の逆合成解析



次に **106** のカップリング反応において、まずは超原子価ヨウ素試薬の検討を行った (Table 3-1)。PIFA (Entry 1) や PIDA (Entry 2) を用いた場合には基質の回収が見られるものの、低収率ながら反応が進行し、目的とする **120** を単一の位置異性体として得た。一方、 $[\text{PhIO}]_n$ (Entry 3) や PhICl_2 (Entry 4) を用いた場合には反応は全く進行しなかった。検討した超原子価ヨウ素試薬の中で最も反応が進行した PIDA を用いて、まずは反応溶媒の検討を行った (Table 3-2)。TFE, HFIP, DCM を用いた場合に反応が進行し、TFE を用いた場合に 39% 収率で生成物が得られた。HFIP を用いた場合に収率が低下した原因は、反応温度において溶媒が固化した為であると考えられる (HFIP の融点は -4°C)。また、本反応に用いる $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の当量を検討した結果、8.0 当量用いた場合に最高で 52% 収率でカップリング体を得た。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を 3.0 当量用いた場合にはほとんど反応が進行しなかった理由として、本カップリング反応基質はルイス塩基性の 1,2,3-トリアゾール部位を有しているため、その $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ との付加体である 1,2,3-トリアゾリウム塩の生成が、超原子価ヨウ素試薬の活性化よりも優先して起きたためであると推測される。

Table 3-1. 超原子価ヨウ素試薬の検討



Entry	Hypervalent iodine	Yield (%)
1	PIFA	2.4
2	PIDA	7.6
3	$[\text{PhIO}]_n$	trace
4	PhICl_2	n.r

Table 3-2. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の当量と溶媒検討

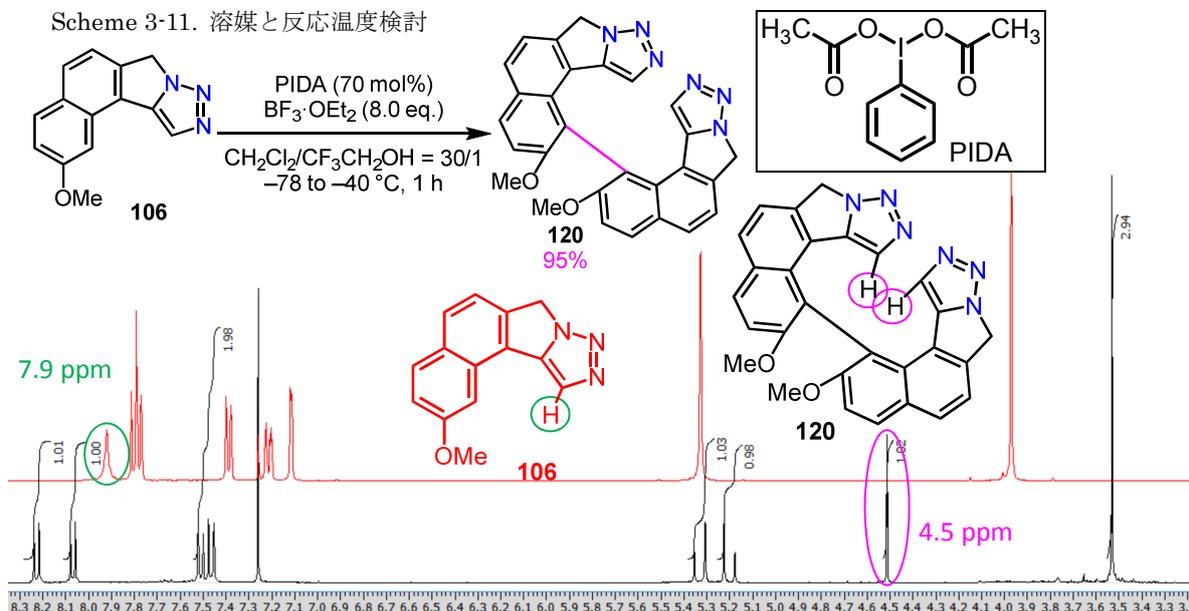
$\text{106} \xrightarrow[\text{Solvent, } -40^\circ\text{C, 2 h}]{\text{PIDA (110 mol%), } \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 \text{ (X eq.)}} \text{120}$			
Entry	Solvent	X	Yield (%)
1	TFE	4.4	39
2	HFIP	4.4	18
3	DCM	4.4	35
4	MeCN	4.4	n.r
5	toluene	4.4	n.r
6	TFE	3.0	trace
7	TFE	5.0	41
8	TFE	8.0	52
9	TFE	10	42

Table 3-3. PIDA の当量と反応濃度検討

		$\xrightarrow[\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 (8.0 \text{ eq.})]{\text{PIDA (X mol\%)}}$			
		$\xrightarrow[\text{-40}^\circ\text{C, 30 min.}]{\text{TFE (Conc.)}}$			
Entry	Conc. (M)	X (mol%)	Yield ^{a)} (%)	Comment	
1	0.04	110	52		
2	0.04	110	16	TMS-OTf (3 eq.) was used instead of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	
3	0.02	110	53		
4	0.01	110	48		
5	0.02	110	30	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ was added for 30 min. using syringe pump	
6	0.02	60	67	~15 % of 106 remained	
7	0.02	70	89	Yield of isolated product	

a) NMR yield using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard

次に PIDA の当量と反応濃度の検討を行った (Table 3-3)。において $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の代わりに TMS-OTf を用いて反応を行ったところ、収率は低下した (Entry 2)。次に反応濃度の検討を行った結果、0.02 M において若干の収率の向上が見られた。超原子価ヨウ素試薬の当量の検討を行った結果、0.7 当量用いた場合に収率は 89%まで向上した (Entry 7)。この理由として、PIDA を 1.1 当量用いた場合には過剰反応生成物とみられるスポットが TLC 上で観測されていたため、当量を減らすことで過剰反応が抑制されたためだと考えられる。



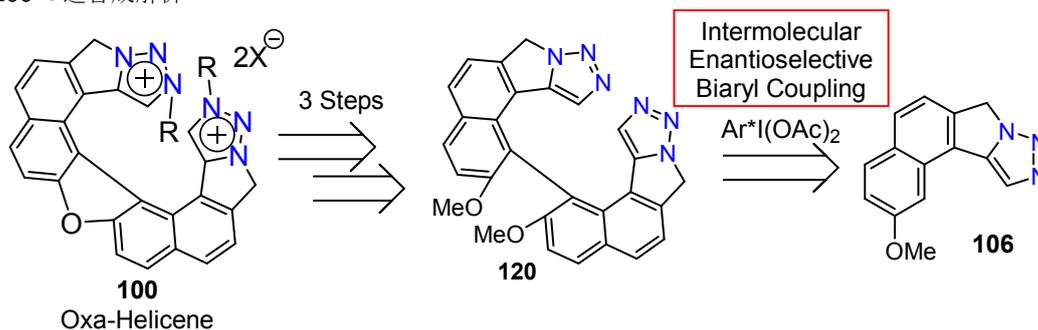
反応温度等の検討を行った結果、Scheme 3-11 に示すように PIDA を 0.7 当量、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を 8.0 当量用い、ジクロロメタンとトリフルオロエタノール混合溶媒中、 -78°C で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を加え -40°C に昇温後一時間攪拌することで、目的とするビアロール **120** が 95%収率で、単一の位置異性体として得られることを見出した。

第二節 光学活性超原子価ヨウ素試薬を用いたキラルヘリセン誘導体のエナンチオ選択的合成

①エナンチオ選択的ビアリールカップリング反応の検討

106 のビアリールカップリング反応を、キラル超原子価ヨウ素試薬を用いてエナンチオ選択的に行うことができれば、ヘリセンのエナンチオ選択的合成が可能であると考えられる (Scheme 3-12)。

Scheme 3-12. 超原子価ヨウ素試薬を用いた分子間ビアリールカップリング反応を用いる 100 の逆合成解析



キラル超原子価ヨウ素試薬を不斉酸化反応に用いる研究は、近年盛んに行われている (Figure 3-1)。北らはスピロ骨格を有するキラル超原子価ヨウ素試薬の開発を行っている⁵²⁾。また、藤田、杉村らは乳酸由来のエステル型超原子価ヨウ素試薬や、その C2 対称な化合物の開発を行っている⁵³⁾。その後、石原らも C2 対称なアミド型や、長鎖の末端に中心性キラルティーターを導入した超原子価ヨウ素前駆体の開発を行っている⁵⁴⁾。

Figure 3-1. キラル超原子価ヨウ素試薬

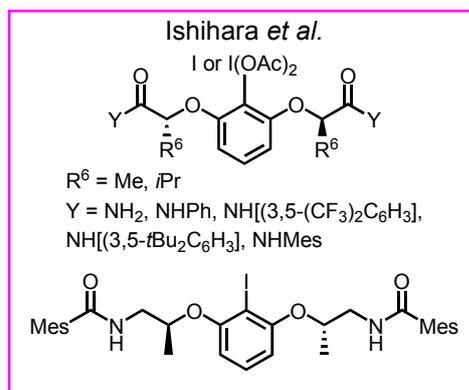
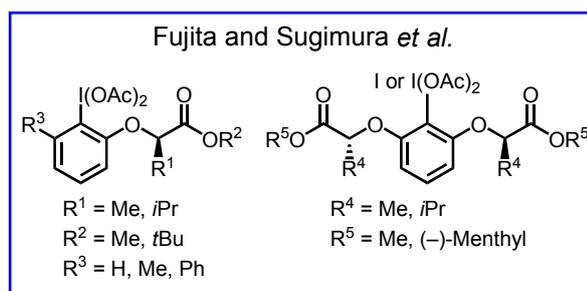
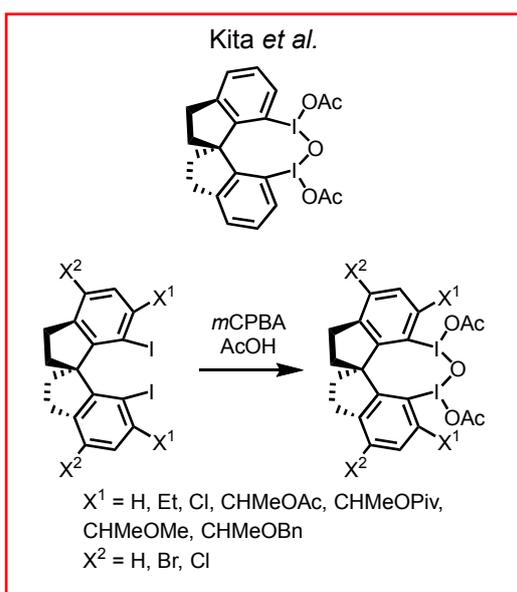
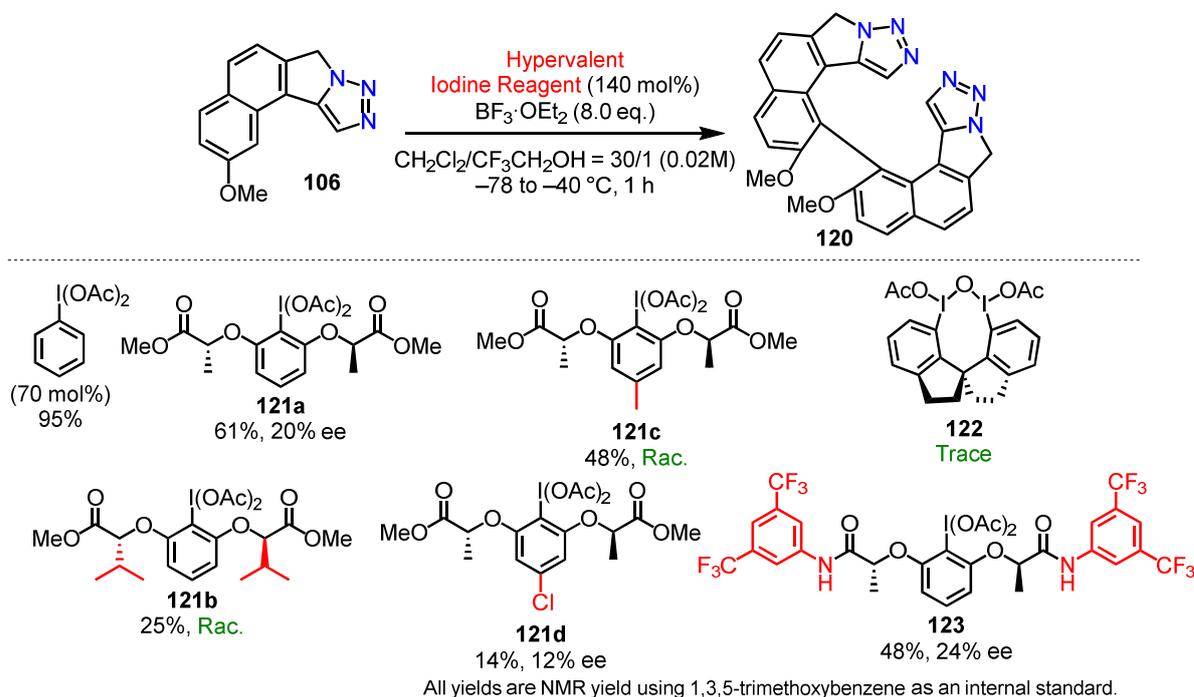


Figure 3-2. キラル超原子価ヨウ素試薬の検討 1



キラル超原子価ヨウ素試薬を **106** のカップリング反応に適用した結果を示す(Figure 3-2)。末端にメトキシカルボニル基を有する超原子価ヨウ素試薬 **121a** を用いて反応を行った結果、基質 **106** が反応終了後に多く回収されたため、当量を 0.7 当量から 1.4 当量に増やすことで、ビアール **120** が 61%, 20% ee にて得られた。生成物の収率や立体選択性を向上させるべく、不斉点上の置換基としてメチル基ではなくイソプロピル基を用いた **121b** の場合、収率、ee とともに低下した。ヨウ素原子が結合しているベンゼン環上の置換基としてヨウ素原子の *p* 位にメチル基、クロロ基を導入した **121c**、**121d** を検討したものの、生成物の ee は向上しなかった。北らの開発したスピロ型超原子価ヨウ素試薬 **122**、石原らにより開発された 3,5-ビストリフルオロメチルフェニルカルバモイル基を有する超原子価ヨウ素試薬 **123** を用いた場合、ほとんど反応が進行しないか、進行しても **121a** の場合より収率が低下する結果となった。

Figure 3-3. キラル超原子価ヨウ素試薬の検討 2

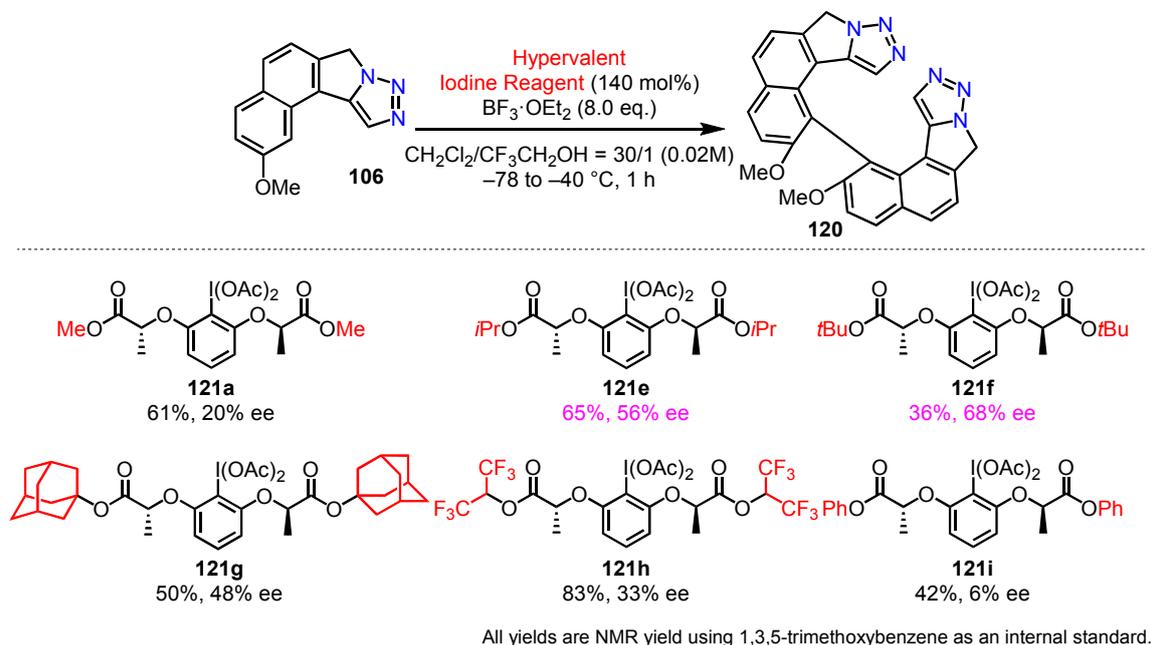
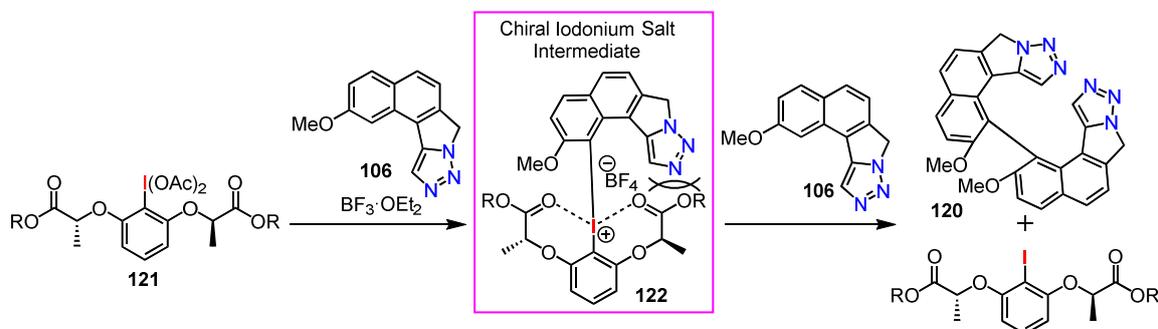


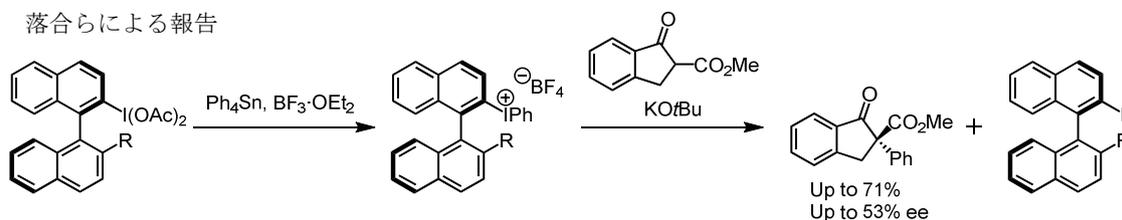
Figure 3-2 の検討結果から、藤田、杉村型キラル超原子価ヨウ素試薬が良好な結果を示すことが示唆されたため、末端のエステル部位の影響について考察した(Figure 3-3)。メトキシカルボニルを有するキラル超原子価ヨウ素試薬 **121a** を用いた場合は 61%、20% ee であったものの、イソプロポキシカルボニル基を有する試薬 **121e** を用いたところ、65%収率、56% ee にてピアリアル化合物が得られた。アルコキシカルボニル基の立体的かさ高さが生成物の立体選択性に良い影響があると考え、*tert*ブトキシカルボニル基を有する超原子価ヨウ素試薬 **121f** を用いたところ、これまでで最高の 68% ee にて生成物が得られた。よりかさ高い 1-アダマンタノキシカルボニル基を有する **121g** や、電子不足な 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロポキシカルボニル基を有する **121h** を反応に用いたところ、高収率でカップリング体が得られたものの、そのエナンチオ選択性は低下した。また、フェノキシカルボニル基を有する超原子価ヨウ素試薬 **121i** を本反応に用いたところ生成物の ee は 6%となり、アリアルエステルは不適切であることが示唆された。

以上のキラル超原子価ヨウ素試薬検討結果から、本反応の立体選択性発現機構を推察した(Scheme 3-13)。まず、基質 **106** がキラル超原子価ヨウ素試薬 **121** によって酸化されることで、キラルなヨードニウム塩中間体 **122** が得られ、本塩に対してもう一分子の基質が求核置換反応を起こすことで、ビアリール生成物 **120** が立体選択的に得られるとともに、ヨードアレーンが得られる。この推定反応機構において、キラル超原子価ヨウ素試薬のエステル部位が電子豊富であり、かつかさ高いほどカルボニル酸素原子が電子不足なヨードニウムカチオン部位に対して配位しやすくなり、その結果としてより効果的な不斉環境を構築しているのではないかと考えられる。また、キラルヨードニウム塩を用いた不斉合成に関しては落合らがインダノンの α -アリール化反応において、ビナフチル骨格を有するキラルヨードニウム塩を用いることで、目的とするアリール化体を最高 53% ee で得られることを報告している⁵⁵⁾。

Scheme 3-13. ビアリールカップリング反応の推定反応機構



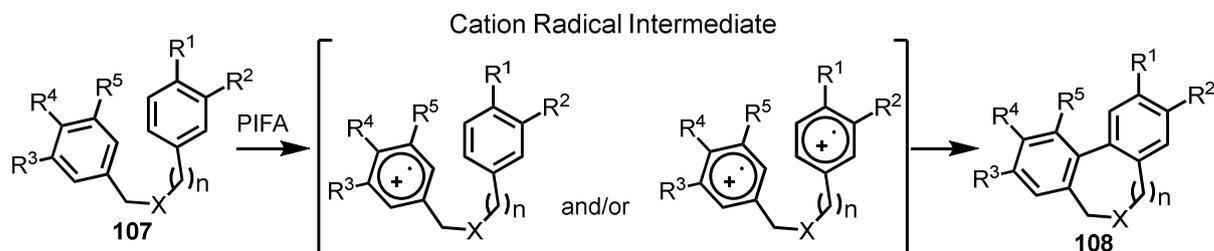
落合らによる報告



しかしながら、Scheme 3-14 に示すように、北らは超原子価ヨウ素試薬を用いたビアリールカップリング反応の反応機構としてカチオンラジカル中間体を提唱しており、この構造に関しては反応混合物の UV スペクトルや ESR スペクトルから確認されている⁵⁶⁾。反応機構が正しいとするならば、エナンチオ選択的段階の中間体において超原子価ヨウ素試薬由来のキラル部位が含まれていないため、生成物はラセミ体としてのみ得られるはずである。しかしながら、本反応においてはエナンチオ選択的にカップリング体得られているため、北らの提唱している反応機構と矛盾する。反応機構の解明のため、反応中間体の単離を試みたものの、生成物が分解したと思われる複雑な混合物を与えるのみであった。そのため、現時点では直接的証拠はないものの、生成物がエナンチオ選択的に得られたという事実から、おそらくカチオンラジカルではなくヨードニウム塩中間体を経由して反応が進行していると考えている。しかしながら、生成物の ee が中程

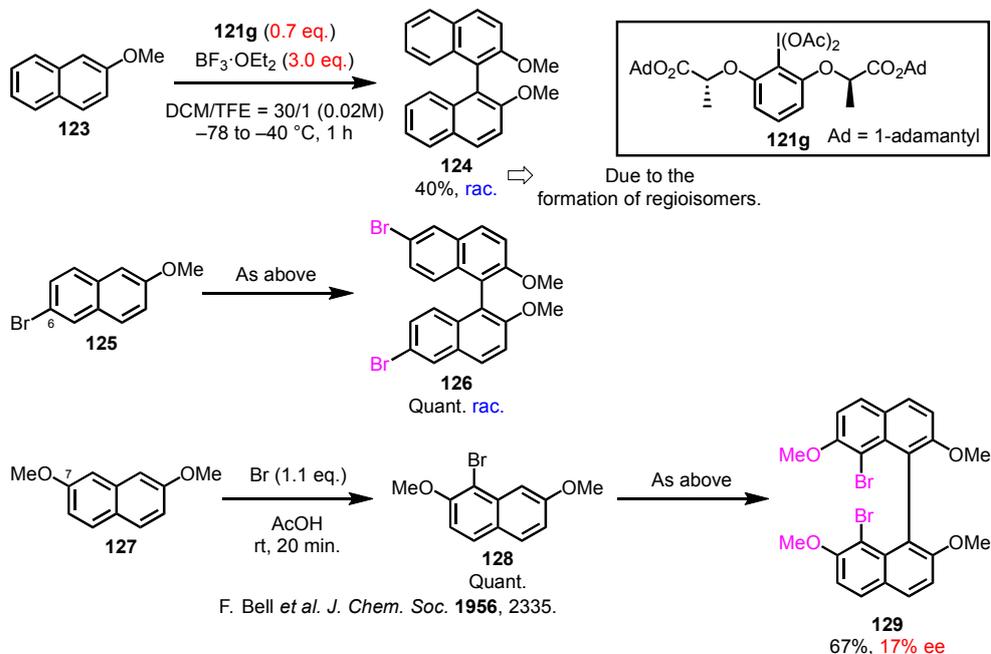
度にとどまっていることや、本反応を室温で行った場合にはラセミ体として生成物が得られていることから、反応機構としては一部カチオンラジカル中間体を経る経路が含まれている可能性がある。

Scheme 3-14. 北らの提唱しているビアリアルカップリング反応の推定反応機構



本超原子価ヨウ素試薬を用いたエナンチオ選択的ビアリアルカップリング反応の一般性を見るために、他の基質を用いた結果を Scheme 3-15 に示す。ナフタレン環上にメトキシ基のみを有する **123** を用いた場合や、2-ブロモ-6-メトキシナフタレン (**125**) を用いた場合には、中程度から定量的な収率で反応が進行したものの、生成物はラセミ体であった。一方、1-ブロモ-2,7-ジメトキシナフタレン (**128**)⁵⁷⁾ を基質として用いた場合には 67% 収率、17% ee でカップリング生成物が得られた。このことから、生成物のナフタレン環 7 位もしくは 8 位に置換基を有する場合に生成物がエナンチオ選択的に得られることがわかった。

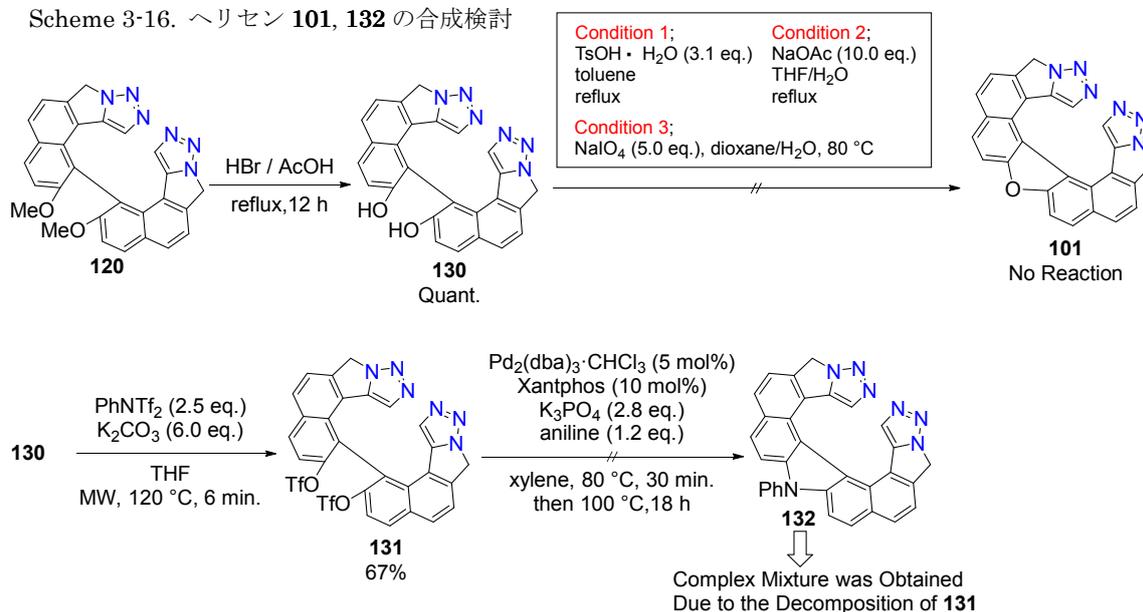
Scheme 3-15. キラル超原子価ヨウ素試薬を用いたビアリアルカップリング反応の基質検討



②ヘリセンの合成

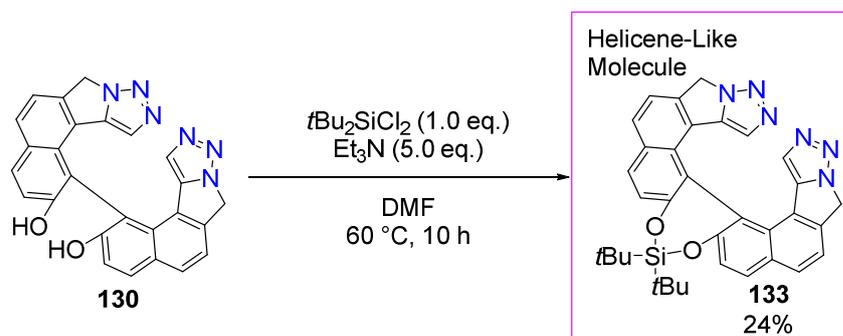
合成したビアリアル **120** のヘリセンへの変換を試みた(Scheme 3-16)。 **120** の脱メチル化を臭化水素酸と酢酸を用いる還流条件下で行い、BINOL 誘導体 **130** を定量的に得、その分子内脱水環化反応を種々の条件で行ったものの、オキサヘリセン **101** は得られなかった。また、**120** のヒドロキシ基のトリフラート化を PhNTf_2 と炭酸カリウムを用いて行い、目的物 **131** を 67% 収率で得た。 **131** のアニリンとのパラジウム触媒を用いたカップリング反応⁵⁸⁾によりアザヘリセン誘導体 **132** を得ようとしたものの、基質が塩基性条件下で分解したと思われる複雑な混合物を与えるのみであり、ヘリセンは得られなかった。

Scheme 3-16. ヘリセン **101**, **132** の合成検討



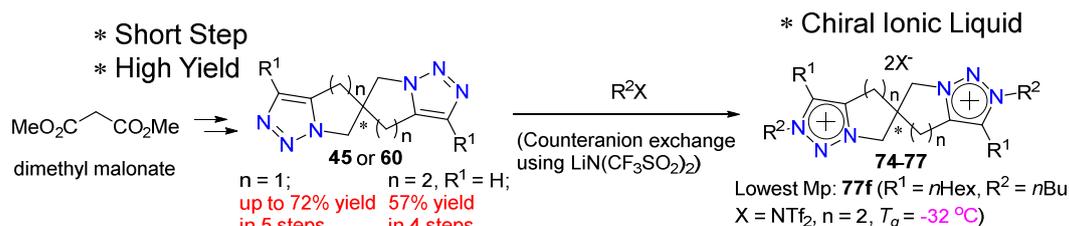
ヘリセンの合成が困難であったため、ヘリセン様分子の合成を行った(Scheme 3-17)。キラルビナフチル骨格を有するジオール **130** に 1.0 当量のジ tert ブチルジクロロシランを 5.0 当量のトリエチルアミン存在下で作用させることで、2つのヒドロキシ基を介して環化したヘリセン様分子 **133** が 24% 収率で得られた。低収率の原因は、反応終了後に基質 **130** が回収されなかったことや TLC 上で原点に強い UV 吸収を有するスポットがあったことから、基質の分解が進行したことや、**130** が立体的に閉環しにくい為だと考えられる。

Scheme 3-17. **130** のシリル化によるヘリセン様分子 **133** の合成



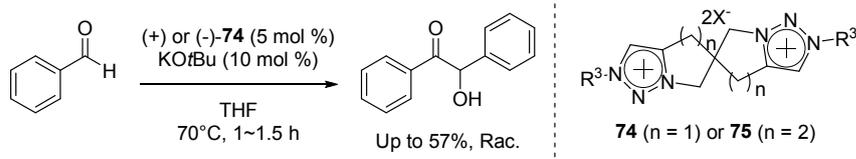
総括

- ・安価なジメチルマロネートを基質に用いて最短 4 段階、89%収率で、有用なスピロビス 1,2,3-トリアゾール **45**, **60** を得る方法を開発した。
- ・得られた化合物の *N*-アルキル化によってスピロビス 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74-77** を合成し、イオン性液体として機能することを見出した。



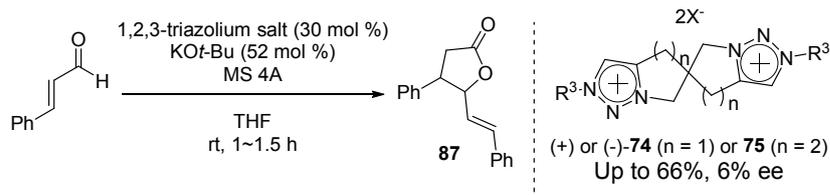
- ・スピロビス 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74** や **75** を NHC 前駆体としてベンゾイン縮合反応に用いることで、本塩由来の NHC が有機分子触媒として機能することを見出した。

* First Example for NHC Catalyst Derived from 1,2,3-Triazolium Salt

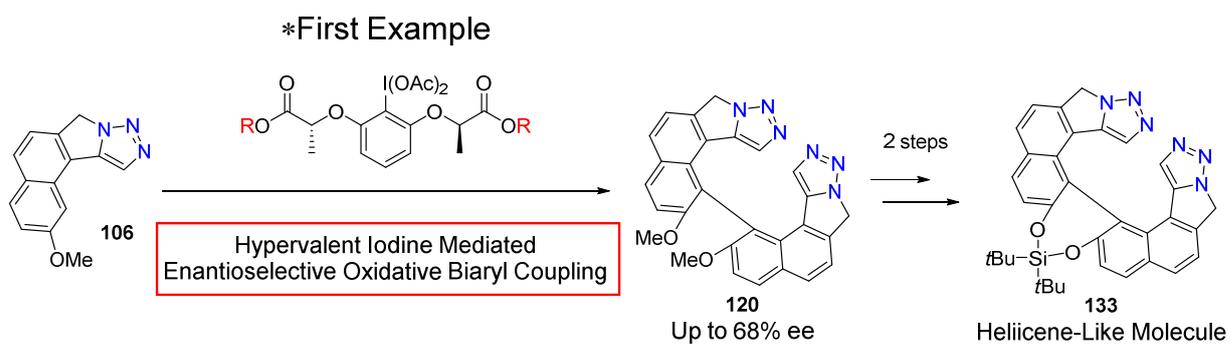


- ・スピロビス 1,2,3-トリアゾリウム塩 **74** や **75** を NHC 前駆体として、シナナムアルデヒドのホモカップリング反応に用い、不斉導入が可能であることを初めて示した。

* First Enantioselective NHC Reaction Derived from 1,2,3-Triazolium Salt



- 2,7-ジヒドロキシナフタレンから容易に調製可能な1,2,3-トリアゾール **106** の、キラル超原子価ヨウ素試薬を用いた立体選択的ビアリールカップリング反応を初めて開発し、中程度の立体選択性ながらも軸不斉を有するビストリアゾール **120** を合成した。
- 本反応を鍵工程とするヘリセン様分子の合成を行い、収率に改善の余地があるものの、目的物 **133** の合成に成功した。



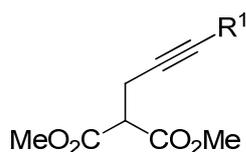
Experimental section

General information:

^1H -, ^{13}C -, and ^{19}F -NMR spectra were recorded with JEOL JMN LA-400 FT NMR (^1H -NMR 400 MHz, ^{13}C -NMR 100 MHz, ^{19}F -NMR 376 MHz). ^1H -NMR spectra are reported as follows: chemical shift in ppm (δ) relative to the chemical shift of CHCl_3 at 7.26 ppm, integration, multiplicities (s = singlet, d = doublet, q = quartet, t = triplet, m = multiplet), and coupling constants (Hz). ^{13}C -NMR spectra reported in ppm (δ) relative to the central line of triplet for CDCl_3 at 77 ppm. Trifluoroacetic acid used as external standard for ^{19}F -NMR. FTMS spectra were obtained with LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific). ESI mass spectra were obtained with JMS-T100LC (JEOL). Optical rotations were measured with JASCO P-1030 polarimeter. HPLC analyses were performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU 980 pump and UV-975 UV/Vis detector) using a mixture of CH_2Cl_2 and *i*PrOH as eluents. FT-IR spectra were recorded on a JASCO FT-IR system (FT/IR4100). Mp and T_g were measured with SHIMADZU DSC-60. Reactions using microwave were carried out with Biotage Initiator 2.5. Column chromatography on SiO_2 was performed with Kanto Silica Gel 60 (40-100 μm). Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification except for the solvent, which was distilled from sodium/benzophenone or CaH_2 .

Preparation of compounds:

Caution! Azide compound is potentially explosive. All organic and inorganic azides should be handled carefully and transferred by plastic spoon and contact with metal should be avoided.



58k ($\text{R}^1 = \text{Ph}$), **58l** ($\text{R}^1 = 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4$), **58m** ($\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$), **58n** ($\text{R}^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$), **58o** ($\text{R}^1 = 2\text{-naphthyl}$)

58k ($\text{R}^1 = \text{Ph}$): To a solution of **58a** (500 mg, 2.9 mmol, 1.0 eq) in CH_2CH_2 (20 ml) and Et_3N (10 mL) was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (105 mg, 0.15 mmol, 5 mol %), CuI (57.1 mg, 0.30 mmol, 10 mol %) and PhI (769 mg, 3.8 mmol, 1.3 eq) at rt. After stirring for 20 h at rt, solvent was removed and the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ $\text{EtOAc} = 9/1$) to afford **58k** (353 mg, 1.4 mmol, 49%) as a orange oil, which was identical in all respects with reported in the literature. (Pour *et al.* *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6761)

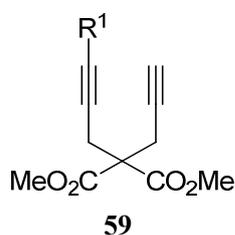
58l ($\text{R}^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$): To a solution of **58a** (500 mg, 2.9 mmol, 1.0 eq) in CH_2CH_2 (6 ml) and Et_3N

(1.6 mL) was added Pd(PPh₃)₂Cl₂ (102 mg, 0.15 mmol, 5 mol %), CuI (28.6 mg, 0.15 mmol, 5 mol %) and 3-MeC₆H₄I (704 mg, 3.2 mmol, 1.1 eq) at rt. After stirring for 4.5 h at rt, solvent was removed and the residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 93/7) to afford **58l** (442 mg, 1.7 mmol, 58%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.15-7.20 (m, 4H), 3.79 (s, 6H), 3.69 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 3.01 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.30 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.39, 137.81, 132.17, 128.87, 128.64, 128.04, 122.82, 84.70, 82.63, 52.76, 51.14, 21.12, 19.45

58m (R¹ = 4-MeC₆H₄) was synthesized in the same method of **58k** except for the used aryl halide and purification. Purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 95/5) to afford **58m** (355 mg, 1.4 mmol, 44%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.26(d, 2H, *J* = 8.2Hz), 7.08(d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 3.78(s, 6H), 3.69(t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 3.00(d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.32(s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): = 168.43, 138.03, 131.46, 128.90, 119.95, 84.33, 82.57, 52.75, 51.18, 21.37, 19.48

58n (R¹ = 2-MeOC₆H₄): To a solution of **58a** (1.0 g, 5.8 mol, 1.0 eq) in Et₃N (30 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (679 mg, 0.58 mmol, 10 mol %), CuI (110 mg, 0.58 mmol, 10 mol %) and 2-MeOC₆H₄I (2.0 g, 8.7 mmol, 1.5 eq) at rt. After stirring for overnight at 60°C, solvent was removed and the residue was filtrated by short column chromatography (SiO₂, EtOAc only) to afford crude **58n**. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 4/1) to afford **58n** (328 mg, 1.2 mmol, 21%) as a yellow oil, which was identical in all respects with reported in the literature. (Echavarren *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269)

58o (R¹ = 2-naphthyl) was synthesized in the same method of **58k** except for use of 2-Bromo naphthalene instead of PhI. **58o** (203.1 mg, 0.69 mmol, 24%), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.90 (s, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.50-7.40 (m, 3H), 3.81(s, 6H), 3.75 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 3.09 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.35, 132.79, 132.55, 131.28, 128.41, 127.76, 127.60, 127.53, 126.44, 126.37, 120.28, 85.47, 82.80, 52.76, 51.08, 19.51



59k (R¹ = Ph), **59l** (R¹ = 3-MeC₆H₄), **59m** (R¹ = 4-MeC₆H₄), **59n** (R¹ = 2-MeOC₆H₄), **59o** (R¹ = 2-naphthyl)

59k (R¹ = Ph): **58k** (353 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq) was added to a mixture of NaH (60% in mineral oil, 84 mg, 2.1 mmol, 1.5 eq) in dry THF (30 mL) at 0°C. Then the reaction mixture was stirred for 0.5 h at rt. After the addition of propargyl bromide (217 mg, 1.8 mmol, 1.3 eq) at 0°C, the mixture was

stirred for 24 h at rt, quenched by saturated aqueous ammonium chloride, extracted with EtOAc, and dried over MgSO₄. After the removal of solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 9/1) to afford **59k** (360 mg, 1.3 mmol, 91% yield) as an orange oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.38-7.34 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.21 (s, 2H), 3.06 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.06 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz)

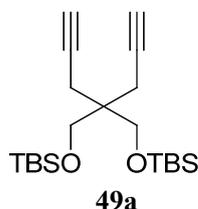
59l (R¹ = 3-MeC₆H₄), **59m** (R¹ = 4-MeC₆H₄), **59n** (R¹ = 2-MeOC₆H₄), **59o** (R¹ = 2-naphthyl) were synthesized in the same method of **59k** except for purification.

59l (R¹ = 3-MeC₆H₄): Purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ only) to afford **59l** (348 mg, 1.17 mmol, 69 %) as a brown oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.15-7.20 (m, 4H), 3.79 (s, 6H), 3.20 (s, 2H), 3.06 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.05 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.22, 137.87, 132.22, 128.96, 128.73, 128.08, 122.73, 83.15, 78.46, 71.75, 71.69, 56.83, 53.12, 23.60, 22.82, 21.15

59m (R¹ = 4-MeC₆H₄): Purified by column chromatography (SiO₂, hexane / EtOAc = 1/4) to afford **59m** (270 mg, 0.91 mmol, 70 %) as a yellow solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.25 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 3.78 (s, 6H), 3.20 (s, 2H), 3.05 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.05 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.26, 138.16, 131.56, 128.94, 119.91, 83.89, 82.83, 78.56, 71.65, 56.92, 53.09, 23.66, 22.86, 21.40

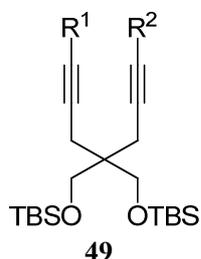
59n (R¹ = 2-MeOC₆H₄): Without purification to afford **59n** (323 mg, 1.0 mmol, quant.) as a brown oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.32 (dd, 1H, *J* = 1.4, 7.3 Hz), 7.25 (dt, 1H, *J* = 1.4, 8.2 Hz), 6.87 (dd, 1H, *J* = 1.4, 7.3 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.26 (s, 2H), 3.09 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.04 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.23, 160.17, 133.54, 129.43, 120.29, 112.19, 110.56, 87.79, 80.02, 78.67, 71.58, 56.97, 55.68, 53.07, 23.93, 22.79; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₈O₅Na (M+Na)⁺; 337.1046, found 337.1025.

59o (R¹ = 2-naphthyl): Purified by column chromatography (SiO₂, hexane / EtOAc = 93/7) to afford **59o** (151 mg, 0.45 mmol, 65%) as orange oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.90 (s, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 3.13 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.11 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.13, 132.78, 132.59, 131.33, 128.42, 127.78, 127.61, 127.53, 126.48, 126.40, 120.13, 84.10, 83.87, 78.41, 71.79, 56.78, 53.08, 23.65, 22.84



49a: To a solution of **48a** (2.0 g, 0.013 mol, 1.0 eq) in DMF (100 mL) was added imidazole (7.2 g, 0.10 mol, 8.0 eq) and TBSCl (7.9 g, 0.052 mol, 4.0 eq) at 0°C. After stirring for 5 h at rt, the reaction mixture was quenched by water, extracted with EtOAc/hexane, and dried over MgSO₄. After the

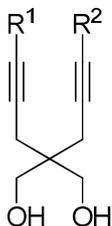
removal of solvent, **49a** (5.2 g, 0.013 mol, quant) was obtained as a yellow oil, which was identical in all respects with reported in the literature. (Widenhoefer *et al.*, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 385)



49h ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$), **49i** ($R^1 = R^2 = 2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$)

49h: To a solution of **49a** (30.0 mg, 0.078 mmol, 1.0 eq) in Et_3N (5 mL) was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.9 mg, 0.78 μmol , 1 mol %), CuI (1.5 mg, 7.8 μmol , 10 mol %) and PhI (63.7 mg, 0.31 mmol, 4.0 eq) at rt. After stirring for 16 h at 60°C , solvent was removed and the residue was filtrated by short column chromatography (SiO_2 , hexane/ $\text{EtOAc} = 20/1$) to afford pure **49h** (37.2 mg, 0.070 mmol, 90%) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.41\text{-}7.35$ (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 6H), 3.66 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 0.92 (s, 18H), 0.09 (s, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 131.57, 128.18, 127.51, 124.06, 87.16, 82.39, 63.66, 44.46, 25.90, 22.12, 18.31, -5.51$

49i ($R^1 = R^2 = 2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) was synthesized in the same method of **49h** except for the used aryl iodide and purification. Purified by column chromatography (SiO_2 , hexane only) to afford **49i** (756 mg, 1.13 mmol, 75 %) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.62$ (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.35 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.67 (s, 4H), 2.62 (s, 4H), 0.91 (s, 18H), 0.06 (s, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 134.13, 131.22$ (q, $J = 16.3$ Hz), 127.14, 125.59 (q, $J = 4.8$ Hz), 123.62 (q, $J = 273$ Hz), 122.37, 93.62, 78.38, 63.39, 44.79, 25.05, 22.24, 18.25, -5.67; $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): δ (ppm) = -62.19



48b ($R^1 = R^2 = \text{Me}$), **48c** ($R^1 = R^2 = \text{Et}$), **48d** ($R^1 = R^2 = n\text{Bu}$), **48e** ($R^1 = R^2 = n\text{Hex}$), **48h** ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$), **48i** ($R^1 = R^2 = 2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$), **48j** ($R^1 = R^2 = 2\text{-naphthyl}$), **48k** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$), **48l** ($R^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$), **48m** ($R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$), **48n** ($R^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$), **48o** ($R^1 = 2\text{-naphthyl}$, $R^2 = \text{H}$)

48b ($R^1 = R^2 = \text{Me}$): To a solution of **49a** (700 mg, 1.80 mmol, 1.0 eq) in THF (40 mL) was slowly added *n*BuLi (1.65 M in hexane, 4.4 mL, 7.2 mmol, 4.0 eq) at -78°C . After stirring for 1 h at -50°C , MeI (1.02 g, 7.2 mmol, 4.0 eq) was added. The mixture was stirred for 1 h at -50°C and subsequently for 1 h at rt. The reaction was quenched by H_2O , concentrated in *vacuo*, extracted with CH_2Cl_2 and dried over MgSO_4 . Removal of solvent afforded pure TBS protected **48b** (769 mg, 1.88 mmol, quant) Consequently to a solution of TBS protected **48b** in THF (20 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 7.52 mL, 7.52 mmol, 4.0 eq) at rt. After stirring for 2.5 h, the mixture was concentrated in *vacuo*. Then CH_2Cl_2 and 1N HCl *aq.* were added to the obtained residue. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 and dried over Na_2SO_4 . After the removal of solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 1/1) to afford **48b** ($R = \text{Me}$) (171 mg, 0.95 mmol, 50% yield) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.68 (s, 4H), 2.24 (q, 4H, $J = 2.7$ Hz), 1.86 (brs, 2H), 1.77 (t, 6H, $J = 2.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 78.4, 75.0, 67.1, 42.3, 22.3, 3.5; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 181.1223, found 181.1221.

48c ($R^1 = R^2 = \text{Et}$): To a solution of **49a** (570 mg, 1.50 mmol, 1.0 eq) in THF (15 mL) was slowly added *n*BuLi (1.62 M in hexane, 2.7 mL, 4.5 mmol, 3.0 eq) at -78°C . After stirring for 1 h at -30°C , HMPA (1.1 g, 6.1 mmol, 4.0 eq) was added to the reaction mixture. Then after stirring for 0.5 h, EtI (702 mg, 4.5 mmol, 3.0 eq) was added. The reaction mixture was stirred overnight at -30°C , quenched by H_2O and 1 N HCl *aq.*, extracted with diethyl ether, and dried over MgSO_4 . Removal of solvent gave pure TBS protected **48c**. Then $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3 mL) was added to the solution of TBS protected **48c** in CH_2Cl_2 (10 mL). After stirring for 2 h at rt, the reaction was quenched with 1 N HCl *aq.*, extracted with EtOAc, washed with saturated NaHCO_3 *aq.*, brine and dried over Na_2SO_4 . After the removal of solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 3/1) to afford **48c** ($R = \text{Et}$) (88.1 mg, 0.42 mmol, 28% yield) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.65 (s, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.22 (d, 4H, $J = 2.3$ Hz), 2.12 (tq, 4H, $J = 2.3, 7.3$ Hz), 1.08 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 84.4, 75.1, 66.6, 42.1, 22.1, 14.1, 12.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 231.1356, found 231.1345.

48d-e were synthesized in the same method of **48c** except for the used alkyl halides.

48d ($R^1 = R^2 = n\text{Bu}$): 13% yield as a yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.67 (s, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.25 (t, 4H, $J = 2.7$ Hz), 2.13 (tq, 4H, $J = 2.7, 7.3$ Hz), 1.31-1.50 (m, 8H), 0.88 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 83.1, 75.8, 66.9, 42.3, 31.0, 22.0, 21.9, 18.4, 13.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 287.1982, found 287.1974.

48e ($R^1 = R^2 = n\text{Hex}$): 31% yield as a yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.64 (s, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.22 (t, 4H, $J = 2.3$ Hz), 2.10 (tt, 4H, $J = 7.4, 2.3$ Hz), 1.50-1.19 (m, 16H), 0.85 (t, 6H, $J = 6.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 83.0, 75.7, 66.6, 42.2, 31.2, 28.9, 28.5, 22.5, 22.1, 18.7, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 343.2608, found 343.2595.

48f ($R^1 = n\text{Bu}, R^2 = \text{H}$): To a solution of **49a** (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) in THF (3 mL) was slowly

added *n*BuLi (1.65 M in hexane, 0.32 mL, 0.53 mmol, 2.0 eq) at -78°C. After stirring for 0.5 h at -78°C, HMPA (0.2 ml, 1.1 mmol, 4.0 eq) and *n*BuI (47.8 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) were added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred 2.5 h at -30°C, quenched by H₂O and 1 N HCl *aq.*, extracted with diethyl ether, and dried over MgSO₄. Removal of solvent gave pure TBS protected **48f**. Then BF₃ • OEt₂ (0.5 mL) was added to the solution of TBS protected **48f** in CH₂Cl₂ (10 mL). After stirring for 2 h at rt, the reaction was quenched with 1 N HCl *aq.*, extracted with EtOAc, and dried over Na₂SO₄. After the removal of solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 9/1) to afford **48f** (27.8 mg, 0.13 mmol, 50% yield) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃): 3.72 (s, 4H), 2.35 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz), 2.29 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz), 2.24 (s, 2H), 2.15 (tt, 2H, *J* = 2.1, 6.9 Hz), 2.03 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): 83.44, 80.58, 75.43, 70.95, 66.79, 42.18, 31.04, 22.28, 21.96, 21.81, 18.39, 13.58

48g (R¹ = *n*Hex, R² = H) was synthesized in the same method of **48f** except for the used alkyl halides. Obtained (54 mg, 0.23 mmol, 18%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃): 3.68 (s, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.32 (d, 2H, *J* = 2.8 Hz), 2.26 (t, 2H, *J* = 2.3 Hz), 2.12 (tt, 2H, *J* = 7.3, 2.3 Hz), 2.01 (t, 1H, *J* = 2.8 Hz), 1.47-1.23 (m, 8H), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): 83.37, 80.54, 75.40, 70.86, 66.41, 42.10, 31.23, 28.89, 28.51, 22.47, 22.08, 21.62, 18.66, 13.96

48h (R¹ = R² = Ph) and **48i** (R¹ = R² = 2-CF₃C₆H₄): Removal of TBS group was performed in the same method of **48f**.

48h (R¹ = R² = Ph): Obtained (11.6 mg, 0.038 mmol, 54%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.45-7.38 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 6H), 3.89 (s, 4H), 2.66 (s, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 131.60, 128.26, 127.92, 123.32, 85.77, 83.37, 67.10, 43.03, 23.02

48i (R¹ = R² = 2-CF₃C₆H₄): Obtained (330 mg, 0.75 mmol, 66%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.58 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.54 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.41 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.32 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 3.87 (s, 4H), 2.69 (s, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 134.07, 131.26, 131.05 (q, *J* = 30.7 Hz), 127.41, 125.49 (q, *J* = 4.8 Hz), 123.53 (q, *J* = 273 Hz), 121.69 (q, *J* = 1.9 Hz), 92.10, 78.99, 65.92, 43.34, 22.47; ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -62.23

48j (R¹ = R² = 2-naphthyl): Obtained (789.3 mg, 1.95 mmol, 98%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.01 (s, 2H), 7.91-7.85 (m, 6H), 7.53-7.49 (m, 4H), 7.48 (dd, 2H, *J* = 8.9, 1.4 Hz), 4.78 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 3.57 (d, 4H, *J* = 5.5 Hz), 2.59 (s, 4H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 132.7, 132.1, 130.7, 128.4, 128.1, 127.6, 127.5, 126.7, 126.6, 120.6, 88.2, 82.6, 62.3, 43.6, 22.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₄NaO₂ (M+Na)⁺; 427.1669, found 427.1668.

48k (R¹ = Ph, R² = H): To a mixture of lithium aluminium hydride (70 mg, 1.8 mmol, 1.5 eq) in THF (20 mL) was added **59k** (360 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq) in THF (5 ml) at 0°C. After being stirred at rt for overnight, the reaction was quenched by saturated aqueous solution of Rochelle salt. After being stirred for 30 minutes at rt, extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄. The organic layer was concentrated in *vacuo* to afford **48k** (305 mg, 1.3 mol, quantitative yield) as a brown oil. ¹H-NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.42-7.38 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 3.82 (d, 4H, J = 3.7 Hz), 2.58 (s, 2H), 2.44 (d, 2H, J = 2.7 Hz), 2.11 (t, 2H, J = 3.7 Hz), 2.07 (t, 1H, J = 2.7 Hz)

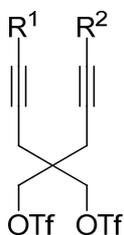
48l (R^1 = 3-MeC₆H₄, R^2 = H), **48m** (R^1 = 4-MeC₆H₄), **48n** (R^1 = 2-MeOC₆H₄), **48o** (R^1 = 2-naphthyl) were synthesized in the same method of **48k** except for purification.

48l (R^1 = 3-MeC₆H₄, R^2 = H): Without purification to afford **48l** (260 mg, 1.07 mmol, quant) as brown oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.07-7.24 (m, 4H), 3.79 (s, 4H), 2.76 (brs, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.42 (d, 2H, J = 2.7 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.06 (t, 1H, J = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 137.90, 132.16, 128.78, 128.59, 128.12, 123.06, 85.15, 83.41, 80.41, 71.14, 66.55, 42.48, 22.65, 21.79, 21.14

48m (R^1 = 4-MeC₆H₄, R^2 = H): Without purification to afford **48m** (221 mg, 0.91 mmol, quant) as yellow solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.28 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 3.78 (s, 4H), 2.76 (brs, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.41 (d, 2H, J = 2.7 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.05 (t, 1H, J = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 137.93, 131.42, 128.96, 120.20, 84.76, 83.34, 80.46, 71.10, 66.54, 42.48, 22.70, 21.82, 21.36

48n (R^1 = 2-MeOC₆H₄, R^2 = H) Purified by column chromatography (SiO₂, hexane / EtOAc = 1/1) to afford **48n** (194 mg, 0.75 mmol, 75%) as yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.34 (dd, 1H, J = 1.4, 7.3 Hz), 7.25 (dt, 1H, J = 1.4, 8.2 Hz), 6.89 (dd, 1H, J = 1.4, 7.3 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.82 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.75 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 2.94 (s, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.49 (d, 2H, J = 2.7 Hz), 2.04 (t, 1H, J = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 159.96, 132.94, 129.26, 120.42, 112.36, 110.38, 90.46, 80.53, 79.27, 70.98, 66.42, 55.61, 42.69, 23.42, 22.17; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₈O₃Na (M+Na)⁺; 281.1148, found 281.1127.

48o (R^1 = 2-naphthyl, R^2 = H) Purified by recrystallization (CH₂Cl₂/ hexane) to afford **48o** (120 mg, 0.43 mmol, 80%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.91 (s, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.51-7.42 (m, 3H), 3.85 (s, 4H), 2.63 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.09 (t, 1H, J = 2.7 Hz); ¹³C-NMR(CDCl₃, 100 MHz): δ = 132.91, 132.57, 131.25, 128.49, 127.89, 127.69, 127.56, 126.56, 120.54, 85.92, 83.6680.39, 71.24, 66.76, 42.55, 22.83, 21.92



54a (R^1 = R^2 = H), **54b** (R^1 = R^2 = Me), **54c** (R^1 = R^2 = Et), **54d** (R^1 = R^2 = *n*Bu), **54e** (R^1 = R^2 = *n*Hex), **54h** (R^1 = R^2 = Ph), **54i** (R^1 = R^2 = 2-CF₃C₆H₄), **54j** (R^1 = R^2 = 2-naphthyl), **54k** (R^1 = Ph, R^2 = H), **54l** (R^1 = 3-MeC₆H₄, R^2 = H), **54m** (R^1 = 4-MeC₆H₄, R^2 = H), **54n** (R^1 = 2-MeOC₆H₄, R^2 = H), **54o** (R^1 = 2-naphthyl, R^2 = H)

54a ($R^1 = R^2 = H$): To a solution of **48a** (650 mg, 4.2 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (10 mL) with pyridine (2 mL) was added catalytic amount of DMAP. Subsequently Tf_2O (3.60 g, 12.8 mmol, 3.0 eq) was added at $0^\circ C$. After stirring for 40 minutes at rt, the reaction was quenched with 1 N HCl *aq.*, extracted with CH_2Cl_2 , washed with brine, and dried over $MgSO_4$. Removal of solvent in *vacuo* afforded **54a** (1.74 g, 4.2 mmol, quant) as a red solid. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 4.56 (s, 4H), 2.52 (d, 4H, $J = 2.7$ Hz), 2.21 (t, 2H, $J = 2.7$ Hz); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 123.3, 120.1, 116.9, 113.8, 75.9, 74.8, 73.7, 41.4, 21.3; IR (KBr) 3457, 3305, 3105, 2936, 1645, 1418, 1209, 1143, 939, 842, 630 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{10}F_6O_6S_2Na$ ($M+Na$) $^+$; 438.9715, found 438.9713.

54b, e were synthesized in the same method of **54a** ($R = H$).

54b ($R^1 = R^2 = Me$): 51% yield as a yellow oil; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 4.50 (s, 4H), 2.38 (q, 4H, $J = 2.7$ Hz), 1.79 (t, 6H, $J = 2.7$ Hz); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 123.3, 120.2, 117.0, 113.8, 81.0, 75.6, 70.9, 41.8, 21.7, 3.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{14}F_6O_6S_2Na$ ($M+Na$) $^+$; 467.0028, found 467.0024.

54e ($R^1 = R^2 = nHex$): quantitative yield as a yellow oil; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 4.52 (s, 4H), 2.42 (t, 2H, $J = 2.3$ Hz), 2.16 (tt, 4H, $J = 7.3, 2.3$ Hz), 1.56-1.22 (m, 16H), 0.88 (t, 6H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 118.6 (q, $J = 320.1$ Hz), 85.7, 75.7, 71.7, 41.8, 31.3, 28.6, 28.5, 22.5, 21.7, 18.5, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{34}F_6O_6S_2Na$ ($M+Na$) $^+$; 607.1593, found 607.1593.

54c ($R^1 = R^2 = Et$): To a solution of **48c** ($R^1 = R^2 = Et$) (88 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (10 mL) and pyridine (3 mL) was added catalytic amount of DMAP. To the solution was added Tf_2O (357 mg, 1.26 mmol, 3.0 eq) at $0^\circ C$. After be stirred for 20 min at rt, the reaction was quenched with 1 N HCl *aq.*, extracted with CH_2Cl_2 , and dried over $MgSO_4$. Removal of solvent afforded crude **54c** ($R = Et$), which was used for next transformation without further purification.

54d ($R^1 = R^2 = nBu$): To a solution of **48c** ($R^1 = R^2 = nBu$) (54 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) and pyridine (3 mL) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added catalytic amount of DMAP. To the solution was added Tf_2O (169 mg, 0.60 mmol, 3.0 eq) at $0^\circ C$. After stirring for 20 min at rt, the reaction was quenched with 1 N HCl *aq.*, extracted with CH_2Cl_2 , and dried over $MgSO_4$. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was filtrated by short column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 4/1) to afford crude **54d** ($R^1 = R^2 = nBu$) (105 mg), which was used for next transformation without further purification.

54h ($R^1 = R^2 = Ph$), **54i** ($R^1 = R^2 = 2-CF_3C_6H_4$), **54j** ($R^1 = R^2 = 2-naphthyl$), **54k** ($R^1 = Ph, R^2 = H$), **54l** ($R^1 = 3-MeC_6H_4, R^2 = H$), **54m** ($R^1 = 4-MeC_6H_4, R^2 = H$), **54n** ($R^1 = 2-MeOC_6H_4, R^2 = H$), **54o** ($R^1 = 2-naphthyl, R^2 = H$) were synthesized in the same method of **54a** except for purification.

54h ($R^1 = R^2 = Ph$): Purified by short column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 4/1) to afford **54h** (125.2 mg, 0.22 mmol, 82%). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7.49-7.45 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 6H), 4.71 (s, 4H), 2.81 (s, 4H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3, 100$ MHz): $\delta = 131.73, 128.65, 128.39, 122.20, 118.60$ (q, $J = 319.2$ Hz), 85.49, 81.06, 75.32, 42.37, 22.46

54i ($R^1 = R^2 = 2-CF_3C_6H_4$): Purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 20/1) to

afford titled compound **54i** (2.52 g, 3.6 mmol, 48% yield). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.67 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.59 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.44 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 4.70 (s, 4H), 2.87 (s, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 134.23, 131.61, 131.45 (q, *J* = 29.7 Hz), 128.42, 125.84 (q, *J* = 4.8 Hz), 123.61 (q, *J* = 272.2 Hz), 120.52 (q, *J* = 1.9 Hz), 118.63 (q, *J* = 319.2 Hz), 87.28, 81.28, 75.08, 42.72, 22.44; ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -62.23, -73.94

54j (R¹ = R² = 2-naphthyl): Purified by short column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 4/1) to afford **54j** (100% as yellow solid). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 2H), 7.87–7.80 (m, 6H), 7.56–7.50 (m, 6H), 4.79 (s, 4H), 2.90 (s, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 132.9, 132.8, 131.7, 128.2, 128.1, 127.71, 127.68, 126.8, 126.6, 119.4, 118.6 (q, *J* = 320.8 Hz), 85.8, 81.4, 75.4, 42.4, 22.6; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ -73.7; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₂₂F₆NaO₆S₂ (M+Na)⁺; 691.0654, found 691.0660.

54k (R¹ = Ph, R² = H): Purified by short column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 4/1) to afford **54k** (433 mg, 0.88 mmol, 68%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 4.62 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.57 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.23 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 131.73, 128.71, 128.41, 122.11, 118.59 (q, *J* = 320.10 Hz), 85.51, 80.81, 76.09, 75.04, 73.74, 41.92, 22.28, 21.47

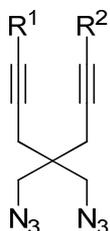
54l (R¹ = 3-MeC₆H₄, R² = H): Purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 97/3) to afford titled compound **54l** (145 mg, 0.29 mmol, 28% yield) as brown oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.12-7.28 (m, 4H), 4.62 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.57 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.23 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 138.16, 132.28, 129.58, 128.80, 128.31, 118.60 (q, *J* = 322.13 Hz), 121.92, 85.69, 80.39, 76.12, 75.06, 73.70, 41.92, 22.27, 21.45, 21.16

54m (R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = H): Purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 4/1) to afford titled compound **54m** (285 mg, 0.56 mmol, 64% yield) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.31(d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 4.61(s, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.56 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.22 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 138.89, 131.62, 129.16, 119.08, 118.58 (q, *J* = 322.13 Hz), 85.64, 80.09, 76.18, 75.10, 73.67, 41.92, 22.34, 21.50, 21.42

54n (R¹ = 2-MeOC₆H₄, R² = H): Purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ only) to afford titled compound **54n** (281 mg, 0.54 mmol, 73% yield) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.39 (dd, 1H, *J* = 1.4, 7.3 Hz), 7.32 (dt, 1H, *J* = 1.4, 8.2 Hz), 6.93 (dd, 1H, *J* = 1.4, 7.3 Hz), 6.89 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 4.71 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.63 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.24 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 160.48, 132.89, 129.94, 123.32, 120.31, 120.15, 116.96, 113.78, 111.38, 110.42, 85.28, 81.76, 76.29, 75.33, 73.44, 55.39, 41.98, 22.42, 21.27; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₆F₆O₇S₂Na (M+Na)⁺; 545.0134, found 545.0120.

54o (R¹ = 2-naphthyl, R² = H): Purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 4/1) to afford titled compound **54o** (113 mg, 0.21 mmol, quant) as a brown oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.95 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.54-7.42 (m, 3H), 4.69-4.62 (m, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.61(d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.25 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz); ¹³C-NMR(CDCl₃, 100 MHz): δ = 132.92, 132.84, 131.79, 128.23,

128.14, 127.76, 127.73, 12691, 126.69, 119.35, 118.63 (q, $J = 321.09$ Hz), 85.87, 81.11, 76.12, 75.06, 73.79, 41.98, 22.40, 21.52



46a ($R^1 = R^2 = H$), **46b** ($R^1 = R^2 = Me$), **46c** ($R^1 = R^2 = Et$), **46d** ($R^1 = R^2 = nBu$), **46e** ($R^1 = R^2 = nHex$), **46h** ($R^1 = R^2 = Ph$), **46i** ($R^1 = R^2 = 2-CF_3C_6H_4$), **46h** ($R^1 = R^2 = Ph$), **46i** ($R^1 = R^2 = 2-CF_3C_6H_4$), **46j** ($R^1 = R^2 = 2-naphthyl$), **46k** ($R^1 = Ph, R^2 = H$), **46l** ($R^1 = 3-MeC_6H_4, R^2 = H$), **46m** ($R^1 = 4-MeC_6H_4, R^2 = H$), **46n** ($R^1 = 2-MeOC_6H_4, R^2 = H$), **46o** ($R^1 = 2-naphthyl, R^2 = H$)

46a ($R^1 = R^2 = H$): To a solution of **54a** (2.5 g, 6.0 mmol, 1.0 eq) in DMF (50 mL) was added NaN₃ (1.95 g, 30.0 mol, 5.0 eq). After stirring for 0.5 h at 80°C, the reaction was quenched with 1N HCl *aq.*, extracted with EtOAc/hexane, and dried over MgSO₄. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 5/1) to afford **46a** (1.16 g, 5.70 mmol, 95% yield) as a clear oil. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.45 (s, 4H), 2.34 (d, 4H, $J = 2.8$ Hz), 2.09 (t, 2H, $J = 2.8$ Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 78.9, 72.0, 54.1, 41.7, 23.0; IR (KBr) 3297, 2928, 2867, 2532, 2372, 2104, 1732, 1445, 1291, 650 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₀N₆Na (M+Na)⁺; 225.0859, found 225.0857.

46b ($R^1 = R^2 = Me$): To a solution of **54b** ($R = Me$) (194 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq) in DMF (5 mL) was added NaN₃ (312 mg, 4.8 mmol, 10 eq). After stirring for 1 h at 80°C, the reaction was quenched with 1N HCl *aq.*, extracted with diethyl ether, washed with 1N HCl *aq.*, and dried over MgSO₄. After the removal of solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 9/1) to afford titled compound **46b** (75.9 mg, 0.33 mmol, 77% yield) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.37 (s, 4H), 2.21 (q, 4H, $J = 2.7$ Hz), 1.78 (t, 6H, $J = 2.7$ Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 79.1, 73.7, 54.5, 42.1, 23.4, 3.53; HRMS (APCI) calcd for C₁₁H₁₅N₆ (M+H)⁺; 231.1353, found 231.1347.

46c ($R^1 = R^2 = Et$), **46d** ($R = nBu$) and **46j** ($R = 2-naphthyl$) were synthesized in same method of **46a**, which were used for next transformation without further purification.

46e ($R^1 = R^2 = nHex$) was synthesized in same method of **46a**: 73% yield as a yellow oil; ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.44 (s, 4H), 2.26 (t, 2H, $J = 2.3$ Hz), 2.16 (tt, 4H, $J = 7.3, 2.3$ Hz), 1.53-1.22 (m, 16H), 0.89 (t, 6H, $J = 6.9$ Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 84.0, 74.5, 54.6, 42.2, 31.3, 28.9, 28.6, 23.4, 22.6, 18.7, 14.0; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₃₅N₆ (M+H)⁺; 371.2918, found 371.2909.

46h ($R^1 = R^2 = Ph$), **46i** ($R^1 = R^2 = 2-CF_3C_6H_4$) were synthesized in same method of **46b** except for purification.

46h ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$): Purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 20/1) to afford **46h** (71 mg, 0.20 mmol, 95% yield) as a clear oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.48-7.43 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 6H), 3.57 (s, 4H), 2.64 (s, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 131.65, 128.27, 128.12, 123.02, 84.36, 84.05, 54.66, 42.63, 24.22

46i ($R^1 = R^2 = 2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$): Purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 15/1) to afford **46i** (42.3 mg, 0.086 mmol, 92% yield) as a clear oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.65 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.49 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.57 (s, 4H), 2.67 (s, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 134.19, 131.44, 131.18, 127.84, 125.74 (q, $J = 5.8$ Hz), 123.64 (q, $J = 274.1$ Hz), 121.39 (q, $J = 1.9$ Hz), 90.67, 79.89, 54.15, 42.91, 24.16; $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): δ (ppm) = -62.07

46k ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$), **46l** ($R^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$), **46m** ($R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$), **46n** ($R^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$), **46o** ($R^1 = 2\text{-naphthyl}$, $R^2 = \text{H}$) were synthesized in same method of **46a** except for purification.

46k ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$): Without purification to afford **46k** (227 mg, 0.82 mmol, 99%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.43-7.40 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.56 (s, 2H), 2.39 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz), 2.11 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 131.61, 128.26, 128.12, 122.92, 84.14, 83.98, 78.96, 71.98, 54.29, 42.09, 23.95, 23.12

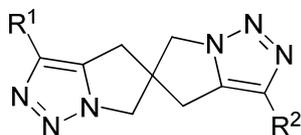
46l ($R^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$): Purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 4/1) to afford titled compound **46l** (85.0 mg, 0.29 mmol, quant) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.10-7.26 (m, 4H), 3.51 (s, 4H), 2.56 (s, 2H), 2.40 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.11 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 137.99, 132.23, 129.04, 128.71, 128.19, 122.76, 84.18, 83.74, 71.97, 71.92, 54.34, 42.14, 23.99, 23.16, 21.17

46m ($R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$): Purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 5/1) to afford titled compound **46m** (163 mg, 0.55 mmol, quant) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.31 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 3.50 (s, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.39 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz), 2.35 (s, 3H), 2.11 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 138.24, 131.52, 129.03, 119.88, 84.10, 83.36, 79.06, 71.95, 54.37, 42.15, 24.02, 23.17, 21.41

46n ($R^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$): Purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 7/3) to afford titled compound **46n** (165.3 mg, 0.53 mmol, quant) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.38 (dd, 1H, $J = 1.4, 7.3$ Hz), 7.28 (dt, 1H, $J = 1.4, 8.2$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J = 1.4, 7.3$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.43 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz), 2.12 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 160.18, 133.01, 129.36, 120.23, 112.13, 110.37, 88.46, 80.20, 79.12, 71.79, 55.49, 54.17, 42.15, 24.19, 22.93; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 309.1458, found 309.1439.

46o ($R^1 = 2\text{-naphthyl}$, $R^2 = \text{H}$): Without purification to afford **46o** (63.8 mg, 0.19 mmol, 93%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.93 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 3H), 7.51-7.43 (m, 3H), 3.54 (s, 4H), 2.62 (s, 2H)

2.43 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz), 2.13 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 132.89, 132.68, 131.43, 128.46, 127.97, 127.72, 127.61, 126.61, 126.55, 120.22, 84.50, 84.38, 79.02, 72.05, 54.37, 42.20, 24.10, 23.23



45a ($R^1 = R^2 = \text{H}$), **45b** ($R^1 = R^2 = \text{Me}$), **45c** ($R^1 = R^2 = \text{Et}$), **45d** ($R^1 = R^2 = n\text{Bu}$), **45e** ($R^1 = R^2 = n\text{Hex}$), **45h** ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$), **45i** ($R^1 = R^2 = 2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$), **45j** ($R^1 = R^2 = 2\text{-naphthyl}$), **45k** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$), **45l** ($R^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$), **45m** ($R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$), **45n** ($R^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$), **45o** ($R^1 = 2\text{-naphthyl}$, $R^2 = \text{H}$)

45a ($R^1 = R^2 = \text{H}$): A solution of **46a** (20.0 mg, 0.098 mmol, 1.0 eq) in toluene (3 mL) was heated in a microwave oven at 170°C for 2.5 h. The removal of solvent afforded **45a** ($R = \text{H}$) (18.8 mg, 0.093 mmol, 94% yield) as a white solid. ^1H -NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ 7.52 (s, 2H), 4.60 (d, 2H, $J = 11.4$ Hz), 4.51 (d, 2H, $J = 11.4$ Hz), 3.22 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz), 3.12 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz); ^{13}C -NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ 140.3, 127.0, 60.3, 56.2, 33.4; IR (KBr) 3120, 2988, 1550, 1446, 1328, 1273, 1210, 1101, 992, 858, 620 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$); 225.0859, found 225.0857.

45b ($R^1 = R^2 = \text{Me}$): A solution of **46b** ($R = \text{Me}$) (10.5 mg, 0.045 mmol, 1.0 eq) in toluene (5 mL) was heated in a microwave oven at 150°C for 5 h. After the removal of solvent, the residue was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ to afford **45b** ($R = \text{Me}$) (5.6 mg, 0.024 mmol, 53% yield) as a white solid. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 4.47 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 4.42 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 3.12 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz), 3.05 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz), 2.28 (s, 6H); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 136.9, 135.9, 61.0, 57.1, 33.9, 10.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$); 253.1172, found 253.1162.

45c ($R^1 = R^2 = \text{Et}$): A solution of **46c** ($R = \text{Et}$) (108 mg as a crude) in toluene (5 mL) was heated in a microwave oven at 170°C for 2.5 h. After the removal of solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) to afford **45c** ($R = \text{Et}$) (81.0 mg, 0.31 mmol, 75% yield from **48c**) as a yellow oil. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 4.47 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 4.42 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 3.16 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz), 3.09 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz), 2.74 (q, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.27 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 142.4, 135.3, 60.6, 56.6, 34.1, 18.6, 12.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$); 281.1485, found 281.1476.

45d ($R^1 = R^2 = n\text{Bu}$): A solution of **46d** ($R = n\text{Bu}$) (90.1 mg as a crude) in toluene (5 mL) was heated in a microwave oven at 170°C for 2.5 h. After the removal of solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) to afford **45d** ($R = n\text{Bu}$) (35.2 mg, 0.11 mmol, 56% yield from **48d**) as a yellow oil. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 4.45 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 4.39 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 3.12 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz), 3.04 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz), 2.64 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.59 (quin, 4H,

$J = 7.3$ Hz), 0.89 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 141.5, 135.5, 60.7, 56.7, 34.3, 30.9, 25.1, 22.2, 13.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 337.2111, found 337.2101.

45e ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Hex}$): A solution of **46e** ($\text{R} = n\text{Hex}$) (30.0 mg 0.081 mmol, 1.0 eq) in toluene (5 mL) was heated in a microwave oven at 150°C for 10 h. After the removal of solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$) to afford **45e** ($\text{R} = n\text{Hex}$) (34.0 mg, 0.091 mmol, quant) as a yellow oil. ^1H -NMR (CD_3OD): δ 4.59 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 4.51 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 3.24 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz), 3.15 (d, 2H, $J = 15.6$ Hz), 2.67 (t, 4H, $J = 7.8$ Hz), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.42-1.25 (m, 12H), 0.95 (t, 6H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ 142.2, 138.4, 61.9, 57.8, 34.8, 32.7, 29.97, 29.95, 26.1, 23.7, 14.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 393.2737, found 393.2728.

45h ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$): A solution of **46h** (20.0 mg, 0.056 mmol, 1.0 eq) in toluene (3 mL) was heated in a microwave oven at 150°C for 12 h. After the removal of solvent, residue was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ to afford **45h** (21 mg, 0.059 mmol, quant.) as a white solid. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.75 (d, 4H, $J = 7.3$ Hz), 7.43 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz), 7.31 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.71 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 4.66 (d, 2H, $J = 11.9$ Hz), 3.54 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz), 3.49 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz); ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 138.92, 137.15, 131.00, 128.90, 127.46, 124.94, 60.61, 56.40, 34.70

45i ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = 2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$): A solution of **46i** (17.0 mg, 0.035 mmol, 1.0 eq) in toluene (5 mL) was heated in a microwave oven at 150°C for 10 h. After the removal of solvent, residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 1/1$) to afford **45i** (18.0 mg, 0.036 mmol, quant.) as a white solid. ^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.75 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.65-7.58 (m, 4H), 7.56-7.50 (m, 2H), 4.64 (d, 2H, $J = 12.4$ Hz), 4.55 (d, 2H, $J = 12.4$ Hz), 3.25 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 3.17 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 138.81, 137.63, 132.76, 132.03, 129.34, 128.96, 128.13 (q, $J = 31.6$ Hz), 126.23 (q, $J = 5.8$ Hz), 124.86 (q, $J = 273.2$ Hz), 60.80, 57.00, 34.71

45j ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = 2\text{-naphthyl}$): A solution of crude diazide **46j** (0.53 mmol) in DMF (10 mL) was heated in a microwave oven at 160°C for 10 h. After removal of the solvent, the residue was purified by short column chromatography (SiO_2 , acetone only). The mixture obtained was purified by recrystallization ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ether}$) to afford **45j** (235 mg, 0.52 mmol, 98% yield from **54j**) as a white solid. ^1H NMR ($\text{DMF}-d_7$): δ 8.37 (s, 2H), 8.09 (dd, 2H, $J = 8.9, 1.4$ Hz), 8.07-8.03 (m, 4H), 7.96 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.57-7.50 (m, 4H), 4.96 (d, 2H, $J = 11.7$ Hz), 4.93 (d, 2H, $J = 11.7$ Hz), 3.85 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz), 3.82 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz); ^{13}C NMR ($\text{DMF}-d_7$): δ 140.1, 138.3, 134.4, 133.4, 129.8, 129.2, 128.7, 128.4, 127.2, 126.7, 124.2, 124.1, 61.9, 57.2, 36.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 477.1798, found 477.1801. The resolution of **45j** was readily achieved by HPLC. Conditions: Daicel Chiralpak IC, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH} = 9/1$, flow rate = 8 mL/min; first peak ($t_r = 55$ min) in HPLC, (-)-(*M*)-**45j**: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -343.9$ (c 0.17, THF); second peak ($t_r = 59$ min) in HPLC, (+)-(*P*)-**45j**: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +365.3$ (c 0.18, THF). The absolute configuration of **45j** was determined by exciton CD Cotton effects in MeCN.

45k ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$): A solution of **46k** (100.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq) in toluene (15 mL) was heated in a microwave oven at 160°C for 6 h. After the removal of solvent, residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 1/1 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 4/1$) to afford **45k** (64.4 mg, 0.23 mmol, 64% yield) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.72-7.66 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.34-7.28 (m, 1H), 4.53 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.50 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.49 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.44 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 3.35 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.27 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.23 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.17 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 140.45, 139.02, 135.37, 130.28, 128.94, 128.04, 127.81, 125.20, 60.87, 56.87, 56.63, 35.30, 34.41

45l ($R^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$): A solution of **46l** (70.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) in toluene (5 mL) was heated in a microwave oven at 170°C for 3 h. After the removal of solvent, residue was recrystallized from CH_2Cl_2 /hexane to afford **45l** (47.9 mg, 0.16 mmol, 68%) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 4.50 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 3.40 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.32 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.20 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 2.39 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 140.80, 138.97, 138.76, 135.17, 130.19, 128.91, 128.87, 127.96, 125.94, 122.41, 61.00, 56.96, 56.68, 35.48, 34.46, 21.46

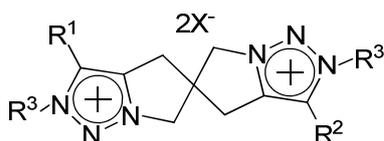
45m ($R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$): A solution of **45n** (20.0 mg, 0.068 mmol, 1.0 eq) in toluene (3 mL) was heated in a microwave oven at 170°C for 3 h. After the removal of solvent, residue was recrystallized from CH_2Cl_2 /hexane to afford **45m** (21.0 mg, 0.071 mmol, quant.) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.61 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.52 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 4.56 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.52 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 4.48 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 3.37 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.30 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 3.20 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 2.37 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 140.78, 138.98, 138.04, 134.85, 129.65, 127.92, 127.50, 125.23, 60.99, 56.96, 56.69, 35.40, 34.48, 21.26

45n ($R^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$): A solution of **46n** (163.0 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq) in toluene (20 mL) was heated in a microwave oven at 150°C for 10 h. After the removal of solvent, **45n** (153.0 mg, 0.50 mmol, 94% yield) was afforded as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.14 (dd, 1H, $J = 1.4, 7.3$ Hz), 7.34 (s, 1H), 7.09 (dt, 1H, $J = 0.9, 7.8$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.56 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.52 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz), 3.40 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.33 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.24 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 155.21, 139.22, 137.44, 137.01, 129.21, 128.09, 127.48, 120.84, 119.23, 110.50, 59.50, 56.60, 56.59, 54.91, 37.13, 34.01; HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 309.1458, found 309.1438.

45o ($R^1 = 2\text{-naphthyl}$, $R^2 = \text{H}$): A solution of **46o** (62.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq) in toluene (6 mL) was heated in a microwave oven at 160°C for 6 h. After the removal of solvent, the residue was recrystallized from CH_2Cl_2 /hexane to afford **45o** (59.6 mg, 0.18 mmol, 96%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): $\delta = 8.24$ (s, 1H), 8.00-7.88 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H),

4.70 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz), 4.67 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz), 4.64 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz), 3.59 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.49 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.31 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 3.25 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 100 MHz): $\delta = 140.35, 138.94, 137.58, 133.23, 132.27, 128.55, 128.52, 127.97, 127.70, 127.16, 126.59, 126.08, 123.33, 123.28, 60.52, 56.56, 56.17, 34.88, 33.66$



74a ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}, X = \text{I}$), **74b** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Et}, X = \text{I}$), **74c** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = n\text{Pr}, X = \text{I}$), **74d** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = i\text{Pr}, X = \text{I}$), **74e** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = n\text{Bu}, X = \text{I}$), **74f** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = n\text{Hex}, X = \text{I}$), **74g** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Bn}, X = \text{Br}$), **74h** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, X = \text{Br}$), **74i** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = 2\text{-NHTsC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, X = \text{Br}$), **74k** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Ph}_2\text{CH}_2, X = \text{Br}$), **76a** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}, X = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$), **76b** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Et}, X = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$), **76e** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = n\text{Bu}, X = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$), **76g** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Bn}, X = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$), **76g'** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Bn}, X = \text{N}(\text{SO}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3)_2$), (+)-**74t** ($R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}, X = \text{I}$), **74v** ($R^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}, X = \text{I}$), **74l** ($R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{Et}, X = \text{I}$), **74m** ($R^1 = R^2 = R^3 = \text{Et}, X = \text{I}$), **74n** ($R^1 = R^2 = n\text{Bu}, R^3 = \text{Et}, X = \text{I}$), **74o** ($R^1 = R^2 = n\text{Hex}, R^3 = n\text{Bu}, X = \text{I}$), **74p** ($R^1 = R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{Me}, X = \text{I}$), **76n** ($R^1 = R^2 = n\text{Bu}, R^3 = \text{Et}, X = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$), **76o** ($R^1 = R^2 = n\text{Hex}, R^3 = n\text{Bu}, X = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$).

74a ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}, X = \text{I}$): To a solution of **44a** (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) in MeCN (5 mL) was added MeI (50 mg, 0.03 mmol, 10 eq). The mixture was refluxed for 24 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was washed with hexane/ether, affording **72aa** (85 mg, 0.17 mmol, quant) as a yellow solid. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.57 (s, 2H), 5.17 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 5.09 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.41 (s, 3H), 3.80 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.71 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz): δ 146.5, 128.0, 61.3, 58.6, 41.4, 36.7; IR (KBr) 3490, 3126, 3069, 2938, 1589, 1428, 1349, 1289, 1156, 1067 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{IN}_6$ (M-I^+); 359.0476, found 359.0465.

(+)-**74a** was synthesized in same method of **74a** in quantitative yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +0.51$ (c 1.23, CH_3OH)
74b ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Et}, X = \text{I}$): Titled compound was synthesized in same method to **74a** ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}, X = \text{I}$) except for use of EtI instead of MeI. 80% yield as a yellow solid; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.66 (s, 2H), 5.22 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 5.13 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.75 (q, 4H, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.75 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 1.71 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 146.3, 126.7, 61.5, 58.5, 51.3, 36.9, 15.0; IR (KBr) 3519, 3460, 3065, 2980, 2374, 1589, 1429, 1342, 1161, 1072 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{IN}_6$ (M-I^+); 387.0789, found 387.0780.

(+)-**74b** was synthesized in same method of **74b** in quantitative yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +0.73$ (c 1.25, CH_3OH)
74c ($R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = n\text{Pr}, X = \text{I}$): To a solution of (+)-**45a** (5.0 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq) in MeCN

(3 mL) was added *n*PrI (20.3 mg, 0.12 mmol, 5.0 eq). The mixture was heated in a microwave oven at 140°C for 3.5 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was washed with EtOAc to afford (-)-**74c** ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = nPr$, $X = I$) (12.8 mg, 0.024 mmol, quant.) as a white solid.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): $\delta = 8.64$ (s, 2H), 5.18 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 5.10 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.66 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz), 3.82 (d, 2H, $J = 17.4$ Hz), 3.73 (d, 2H, $J = 17.4$ Hz), 2.10 (sex, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.07 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz), ¹³C-NMR (CD₃OD, 100MHz): $\delta = 146.43, 127.00, 61.49, 58.48, 57.29, 36.90, 24.13, 11.09$; $[\alpha]_D^{22} = -0.44$ (*c* 0.64, CH₃OH)

74d ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = iPr$, $X = I$): To a solution of **45a** (100 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq) in MeCN (10 mL) was added *i*PrI (420 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq). The mixture was heated in a microwave oven at 140°C for 8 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized with MeOH/EtOAc to afford **74d** ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = iPr$, $X = I$) (169 mg, 0.31 mmol, 64%) as an orange solid.; ¹H-NMR (DMF-*d*₇): $\delta 9.04$ (s, 2H), 5.41 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz), 5.29 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz), 5.26 (quin, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.98 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.85 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 1.67 (d, 12H, $J = 6.9$ Hz); ¹³C-NMR (DMF-*d*₇): $\delta 146.19, 124.99, 60.97, 59.01, 58.16, 36.16, 22.36$; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₄IN₆ (M-I)⁺; 415.1102, found 415.1104.

74e ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = nBu$, $X = I$): Titled compound was synthesized in same method to **74a** except for use of *n*BuI instead of MeI. Quantitative yield as a yellow solid; ¹H-NMR (DMF-*d*₇): $\delta 9.02$ (s, 2H), 5.45 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz), 5.33 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz), 4.81 (t, 4H, $J = 6.9$ Hz), 3.99 (d, 2H, $J = 17.9$ Hz), 3.87 (d, 2H, $J = 17.9$ Hz), 1.96 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 4H), 1.01 (t, 6H, $J = 7.8$ Hz); ¹³C-NMR (DMF-*d*₇): $\delta 162.9, 146.3, 125.5, 122.3, 119.1, 115.9, 60.9, 58.0, 54.4, 36.2, 32.1, 19.6, 13.5$; IR (KBr) 3053, 2950, 2870, 2374, 1581, 1433, 1368, 1180, 1153, 1066 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₈IN₆ (M-I)⁺; 443.1415, found 443.1404.

(-)-**74e** was synthesized in same method of **74e** in quantitative yield; $[\alpha]_D^{22} = -0.35$ (*c* 0.69, CH₃OH)

74f ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = nHex$, $X = I$): A solution of **45a** (50 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) and *n*HexI (245 mg, 1.2 mmol, 5.0 eq) in MeCN (5 mL) was heated in a microwave oven at 140°C for 4 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was washed with hexane/EtOAc to afford **74f** ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = nHex$, $X = I$) (176 mg, 0.28 mmol, quant) as a yellow solid. ¹H-NMR (CD₃OD): $\delta 5.26$ (d, 2H, $J = 12.4$ Hz), 5.16 (d, 2H, $J = 12.4$ Hz), 4.71 (q, 4H, $J = 7.3$ Hz), 3.88 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.77 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 2.08 (quin, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.31-1.54 (m, 12H), 0.94 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); ¹³C-NMR (CD₃OD): $\delta 146.2, 127.0, 126.8, 126.5, 61.7, 58.4, 55.8, 37.1, 32.2, 30.5, 26.9, 23.4, 14.4$ (the protons on triazolium ring were deuterized.); IR (KBr) 3046, 2933, 2861, 2373, 1581, 1456, 1431, 1352, 1191, 1153 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₃₆IN₆ (M-I)⁺; 499.2041, found 499.2028.

(-)-**74f** was synthesized in same method of **74f** in 81% yield; $[\alpha]_D^{13} = -2.56$ (*c* 0.25, CH₃OH)

74g ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Bn$, $X = Br$): A solution of **45a** (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) and BnBr (253 mg, 1.5 mmol, 10 eq) in MeCN (5 mL) was heated in a microwave oven at 110°C for 10 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was washed with hexane/EtOAc to afford **74g** ($R^1 = R^2 = H$,

R³ = Bn, X = Br) (67 mg, 0.11 mmol, 71% yield) as a brown oil. ¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.65 (s, 2H), 7.59-7.57 (m, 4H), 7.47-7.44 (m, 6H), 5.91 (s, 4H), 5.16 (d, 2H, *J* = 12.8 Hz), 5.07 (d, 2H, *J* = 12.8 Hz), 3.76 (d, 2H, *J* = 17.4 Hz), 3.66 (d, 2H, *J* = 17.4 Hz); ¹³C-NMR (CD₃OD): δ 146.7, 133.7, 130.8, 130.4, 130.4, 126.8, 61.4, 58.9, 58.4, 36.7; IR (KBr) 3403, 3050, 2995, 2948, 1628, 1587, 1448, 1345, 1154, 1037, 718 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₄BrN₆ (M-Br)⁺; 463.1240, found 463.1223; (+)-**74g** was synthesized in same method of **74g** in 88% yield; [α]_D¹³ = +3.12 (*c* 0.84, CH₃OH)

74h (R¹ = R² = H, R³ = 2-MeOC₆H₄CH₂, X = Br): To a solution of **45a** (18 mg, 0.089 mmol, 1.0 eq) in MeCN (5 mL) was added 1-(bromomethyl)-2-methoxybenzene (71 mg, 0.035 mmol, 4.0 eq). The mixture was refluxed for 24 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOAc, affording **74h** (R¹ = R² = H, R³ = 2-MeOC₆H₄CH₂, X = Br) (64 mg, 0.9 mmol, quant) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.51 (s, 2H), 7.44 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.34 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 6.91 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 6.87 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz), 5.69 (s, 4H), 5.48 (d, 2H, *J* = 13.7 Hz), 5.29 (d, 2H, *J* = 13.7 Hz), 3.99 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 3.85 (d, 2H, *J* = 16.0 Hz), 3.82 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 157.53, 144.73, 131.88, 131.66, 126.05, 120.97, 119.19, 111.03, 59.91, 57.72, 55.84, 53.81, 36.03

74i (R¹ = R² = H, R³ = 2-NHTsC₆H₄CH₂, X = Br): To a solution of **45a** (15 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) in MeCN (5 mL) was added N-(2-(bromomethyl)phenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (95 mg, 0.28 mmol, 4.0 eq). The mixture was refluxed for 24 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOAc, affording **74i** (R¹ = R² = H, R³ = 2-NHTsC₆H₄CH₂, X = Br) (69.9 mg, 0.07 mmol, quant) as a white solid. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ (ppm) = 8.56 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 6H), 7.37-7.33 (m, 6H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.56 (dd, 2H, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 6.09 (s, 4H), 5.19 (d, 2H, *J* = 12.8 Hz), 5.09 (d, 2H, *J* = 12.8 Hz), 3.79 (d, 2H, *J* = 16.9 Hz), 3.69 (d, 2H, *J* = 16.9 Hz), 2.43 (s, 6H); ¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz): δ (ppm) = 146.53, 145.63, 137.53, 136.64, 132.72, 132.46, 131.52, 130.82, 129.70, 129.66, 128.66, 127.39, 61.24, 58.71, 55.64, 36.57, 21.55

74k (R¹ = R² = H, R³ = Ph₂CH, X = Br): To a solution of **45a** (20 mg, 0.099 mmol, 1.0 eq) in MeCN (2 mL) was added Diphenylbromomethane (98.8 mg, 0.40 mmol, 4.0 eq). The mixture was heated at 60°C for 6 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized from MeOH/EtOAc, affording **74k** (R¹ = R² = H, R³ = Ph₂CH, X = Br) (52.4 mg, 0.075 mmol, 76%) as a white solid. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ (ppm) = 8.56 (s, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.49-7.43 (m, 12H), 7.40-7.36 (m, 8H), 5.14 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz), 5.06 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz), 3.75 (d, 2H, *J* = 16.9 Hz), 3.66 (d, 2H, *J* = 16.9 Hz); ¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz): δ (ppm) = 146.78, 137.12, 130.55, 130.30, 129.71, 127.11, 73.38, 61.89, 58.16, 37.07

76a (R¹ = R² = H, R³ = Me, X = N(SO₂CF₃)₂): To a solution of **74a** (15 mg, 0.031 mmol, 1.0 eq) in H₂O (3 mL) was added LiN(CF₃SO₂)₂ (20.5 mg, 0.015 mmol, 2.3 eq). The reaction mixture was stirred for 21 h at rt. After the removal of solvent, the residue was washed with H₂O and dried in *vacuo*, affording **76a** (R¹ = R² = H, R³ = Me, X = N(SO₂CF₃)₂) (25.1 mg, 0.031 mmol, quant) as a white solid. ¹H-NMR (CD₃OD): δ 8.50 (s, 2H), 5.10 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz), 5.02 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz), 4.38 (s,

3H), 3.74 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.66 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 146.4, 127.8, 126.0, 122.7, 119.6, 115.8, 61.1, 58.5, 41.3, 36.5; $^{19}\text{F-NMR}$ (CD_3OD): δ -80.6; IR (KBr) 3397, 3136, 3039, 1591, 1400, 1354, 1204, 1143, 1057, 618, 514 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$ (M-TfN^+); 512.0604, found 512.0586.

76b ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$), **76e** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = n\text{Bu}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$), **76g** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$), **76g'** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3)_2$) were synthesized in same method to **76a**.

76b ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$): 84% yield as a clear oil; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.55 (s, 2H), 5.06 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.98 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.70 (q, 4H, $J = 7.3$ Hz), 3.71 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.62 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 1.67 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 146.2, 126.3, 124.3, 122.2, 120.1, 118.0, 61.0, 58.5, 51.2, 36.3, 14.7; IR (KBr) 3430, 3132, 3027, 1589, 1450, 1353, 1197, 1143, 1057, 620 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$ (M-TfN^+); 540.0917, found 540.0895.

76e ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = n\text{Bu}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$): quantitative yield as a yellow solid; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMF-}d_7$): δ 8.93 (s, 2H), 5.38 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz), 5.26 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz), 4.79 (q, 4H, $J = 7.3$ Hz), 3.95 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.82 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 1.97 (quin, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.37 (sext, 4H), 0.92 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMF-}d_7$): δ 162.9, 146.3, 125.5, 122.3, 119.1, 115.9, 60.9, 58.0, 54.4, 36.2, 32.1, 19.6, 13.5; IR (KBr) 3446, 3021, 2402, 1644, 1525, 1338, 1214, 1138, 1056, 672 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$ (M-TfN^+); 596.1543, found 596.1525.

76g ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$): quantitative yield as a brown oil; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.53 (s, 2H), 7.53-7.50 (m, 4H), 7.47-7.43 (m, 6H), 5.84 (s, 4H), 5.04 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.96 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 3.66 (d, 2H, $J = 17.4$ Hz), 3.58 (d, 2H, $J = 17.4$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 146.7, 133.5, 130.8, 130.4, 130.3, 126.6, 125.9, 122.7, 119.5, 116.4, 61.2, 59.0, 58.3, 36.4; IR (KBr) 3489, 3024, 2927, 2858, 2375, 2113, 1645, 1456, 1212, 764 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$ (M-TfN^+); 664.1230, found 664.1209.

76g' ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3)_2$): 79% yield as a brown solid; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.54 (s, 2H), 7.53-7.50 (m, 4H), 7.45-7.44 (m, 6H), 5.84 (s, 4H), 5.05 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.96 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 3.67 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.57 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz); $^{19}\text{F-NMR}$ (CD_3OD): δ -82.3, -114.8, -125.5; IR (KBr) 3456, 3188, 3068, 3008, 2544, 2375, 1590, 1453, 1353, 1221, 1069, 867 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_{14}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$ $\{\text{M}-(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_2\text{SO}_2)_2\text{N}^+\}$; 864.1102, found 864.1079.

(+)-**74t** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{I}$): To a solution of (-)-**45k** (6.4 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) in MeCN (3 mL) was added MeI (16.3 mg, 0.11 mmol, 5.0 eq). The mixture was heated in a microwave oven at 130°C for 3 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized with MeOH/ether to afford (+)-**74t** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{I}$) (8.9 mg, 0.016 mmol, 70%) as a brown solid. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.57 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 3H), 5.22 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 5.18 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 5.14 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 5.13 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 4.40 (s,

3H), 4.36 (s, 3H), 3.88-3.74 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 146.36, 144.12, 139.20, 132.93, 130.85, 130.65, 129.63, 123.75, 61.52, 61.47, 58.58, 41.33, 40.15, 36.82, 36.76; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +1.35$ (c 0.45, CH_3OH)

74v ($\text{R}^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{I}$): To a solution of **45i** (10.0 mg, 0.034 mmol, 1.0 eq) in MeCN (3 mL) was added MeI (24.0 mg, 0.17 mmol, 5.0 eq). The mixture was heated in a microwave oven at 130°C for 6 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ to afford **74v** ($\text{R}^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{I}$) (21.1 mg, 0.036 mmol, quant) as a brown solid. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8.57 (s, 1H), 7.64-7.46 (m, 4H), 5.24 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 5.22 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 5.17 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 4.40 (s, 3H), 4.34 (s, 3H), 3.89 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz), 3.86 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz), 3.80 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz), 3.79 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz), 2.47 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 146.46, 144.04, 141.23, 139.35, 133.62, 130.99, 130.70, 128.01, 127.73, 123.62, 61.58, 61.56, 58.55, 41.47, 40.22, 36.95, 36.92, 21.37

74l ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{I}$): A solution of **45b** (13.7 mg, 0.059 mmol, 1.0 eq) and EtI (46 mg, 0.3 mmol, 5.0 eq) in MeCN (3 mL) was heated in a microwave oven at 130°C for 3 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was washed with hexane/EtOAc to afford **74l** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{I}$) (31 mg, 0.057 mmol, 97% yield) as a brown oil. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 5.10 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz), 5.04 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz), 4.62 (q, 4H, $J = 7.8$ Hz), 3.72 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 3.66 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 2.57 (s, 6H), 1.65 (t, 6H, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 144.0, 136.4, 61.3, 58.6, 48.4, 36.3, 14.3, 9.3; IR (KBr) 3449, 3110, 2938, 2437, 1621, 1441, 1348, 1227, 1090, 755 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{IN}_6$ (M-I) $^+$; 415.1102, found 415.1085.

74m ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{I}$): A solution of **45c** (14 mg, 0.054 mmol, 1.0 eq) and EtI (42 mg, 0.27 mmol, 5.0 eq) in MeCN (3 mL) was heated in a microwave oven at 140°C for 4 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was washed with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ to afford **74m** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{I}$) (25.1 mg, 0.044 mmol, 82% yield) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 5.08 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 5.04 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.60 (q, 4H, $J = 7.3$ Hz), 3.81 (d, 2H, $J = 17.4$ Hz), 3.76 (d, 2H, $J = 17.4$ Hz), 2.97 (q, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.65 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz), 1.42 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 143.5, 141.0, 61.0, 58.6, 48.4, 37.2, 18.2, 14.4, 11.2; IR (KBr) 3509, 2978, 1615, 1452, 1362, 1304, 1266, 1087, 993, 611, 498 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{IN}_6$ (M-I) $^+$; 443.1415, found 443.1397.

74n ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Bu}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{I}$): To a solution of **45d** (7.0 mg, 0.022 mmol, 1.0 eq) and EtI (17 mg, 0.1 mmol, 5.0 eq) in MeCN (3 mL) was heated in a microwave oven at 150°C for 2.5 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was washed with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ to afford **74n** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Bu}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{I}$) (14.2 mg, 0.022 mmol, quant) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 5.08 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 5.04 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.61 (q, 4H, $J = 7.3$ Hz), 3.78 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.73 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 2.94 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.79 (quin, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.65 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz), 1.50 (sext, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.02 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 143.5, 140.1, 61.0, 58.5, 48.3,

37.2, 29.6, 24.2, 23.5, 14.5, 14.0; IR (KBr) 3021, 2942, 2403, 1603, 1520, 1429, 1357, 1215, 928, 672 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{IN}_6$ (M-I) $^+$; 499.2041, found 499.2024.

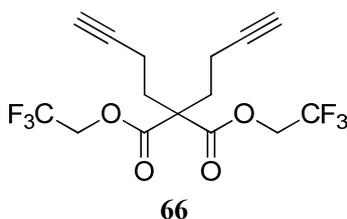
74o ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Hex}$, $\text{R}^3 = n\text{Bu}$, $\text{X} = \text{I}$): To a solution of **45e** (6.3 mg, 0.017 mmol, 1.0 eq) and $n\text{BuI}$ (16 mg, 0.085 mmol, 5.0 eq) in MeCN (3 mL) was heated in a microwave oven at 140°C for 5 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was washed with hexane/EtOAc to afford **74o** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Hex}$, $\text{R}^3 = n\text{Bu}$, $\text{X} = \text{I}$) (11.5 mg, 0.16 mmol, 94% yield) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 5.05 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz), 5.04 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz), 4.56 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz), 2.94 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.92 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.00 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.54-1.37 (m, 16H), 1.02 (t, 6H, $J = 7.8$ Hz), 0.93 (t, 6H, $J = 6.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 143.55, 140.27, 61.10, 58.50, 52.62, 37.40, 32.49, 32.01, 30.03, 27.60, 24.54, 23.58, 20.62, 14.41, 13.82; IR (KBr) 3021, 2957, 2938, 2868, 2403, 1601, 1517, 1429, 1215, 672 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{IN}_6$ (M-I) $^+$; 611.3293, found 611.3270. (-)-**74o** was synthesized in same method of **74o** in 94% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -0.30$ (c 1.78, CHCl_3).

74p ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{I}$): To a solution of **45h** (20.0 mg, 0.056 mmol, 1.0 eq) in MeCN (3 mL) was added MeI (80.1 mg, 0.56 mmol, 10.0 eq). The mixture was heated in a microwave oven at 130°C for 3 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized from MeOH/ CH_2Cl_2 /hexane, affording **74p** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{I}$) (33.6 mg, 0.053 mmol, 95%) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 7.83-7.78 (m, 4H), 7.70-7.65 (m, 6H), 5.21 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz), 5.14 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz), 4.38 (s, 6H), 3.84 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.75 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 142.86, 136.61, 131.51, 129.54, 129.10, 122.55, 59.61, 57.03, 34.90, 26.19 HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{IN}_6$ (M-I) $^+$; 511.1102, found 511.1097.

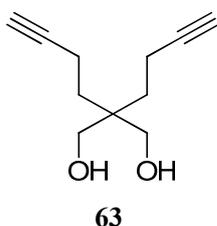
76n ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Bu}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$): To a solution of **74n** (8.0 mg, 0.012 mmol, 1.0 eq) in MeOH (1 mL) was added $\text{LiN}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ (7.5 mg, 0.026 mmol, 2.2 eq). After stirring for 24 h at rt, the crude mixture was extracted with EtOAc. Removal of solvent in *vacuo* afforded **76n** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Bu}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$) (8.2 mg, 0.0088 mmol, 73% yield) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ 4.81 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.75 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 4.47 (q, 4H, $J = 7.3$ Hz), 3.51 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 3.43 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz), 2.80 (t, 4H, $J = 7.8$ Hz), 1.65 (quin, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.53 (t, 6H, $J = 7.8$ Hz), 1.40 (sext, 4H, $J = 7.8$ Hz), 0.93 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN): δ 142.8, 139.6, 125.6, 122.4, 119.2, 116.1, 60.2, 58.1, 48.1, 36.1, 29.1, 23.4, 22.8, 14.6, 13.7; $^{19}\text{F-NMR}$ (CD_3CN): δ -80.1; IR (KBr) 3432, 3022, 2931, 2863, 2402, 1636, 1520, 1330, 1213, 1143, 1057, 673 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$ (M-TfN) $^+$; 652.2169, found 652.2143.

76o ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Hex}$, $\text{R}^3 = n\text{Bu}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$): To a solution of **74o** (7.3 mg, 0.0098 mmol, 1.0 eq) in MeOH (1 mL) was added $\text{LiN}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ (6.2 mg, 0.021 mmol, 2.2 eq). The mixture was stirred for 20 h at rt. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 1/1$) to afford **76o** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Hex}$, $\text{R}^3 = n\text{Bu}$, $\text{X} = \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$) (10.5 mg, 0.010 mmol, quant) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.00 (d, 2H, $J =$

13.7 Hz), 4.91 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz), 4.37 (t, 4H, $J = 7.8$ Hz), 2.76 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.50-1.24 (m, 16H), 1.00 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz), 0.88 (t, 6H, $J = 6.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 141.8, 138.9, 121.1, 117.9, 59.6, 56.9, 51.6, 36.3, 30.9, 30.6, 28.8, 26.1, 23.4, 22.3, 19.5, 13.8, 13.2; $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -78.9; IR (KBr) 3440, 3022, 2965, 2869, 2402, 1612, 1344, 1213, 1138, 1055, 673 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$ (M-TfN $^+$); 764.3421, found 764.3392. (-)-**76o** was synthesized in same method of **76o** in quantitative yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -8.16$ (c 0.49, CHCl_3).

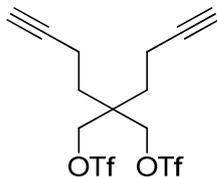


66: To a mixture of bis(2,2,2-trifluoroethyl) malonate (1.5 g, 5.4 mmol, 1.0 eq.) in toluene (50 ml) was added 3-Butyn-1-ol (946 mg, 13.5 mmol, 2.5 eq.) and Ph_3P (4.3 g, 16.0 mmol, 3.3 eq.). To this solution was added ADDP (5.0 g, 19.0 mmol, 3.5 eq.) in toluene (50 ml). After increasing temperature for 50°C , toluene (50 ml) was added to the reaction. After being stirred for 16 h at 50°C , reaction was cool to rt and filtrated by short column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2) to afford crude **66**. Which was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 93/7) to afford **66** (1.67 g, 4.5 mmol, 83% yield) as a clear oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 4.51$ (q, 4H, $J = 8.2$ Hz), 2.32-2.18 (m, 8H), 1.97 (t, 2H, $J = 2.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 168.32$, 122.56 (q, $J = 277.0$ Hz), 82.03, 69.41, 61.14 (q, $J = 37.4$ Hz), 56.45, 31.37, 13.73; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_4\text{Na}$ (M+Na) $^+$; 395.0688, found 395.0691.



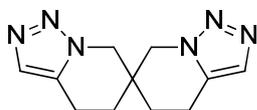
63: To a mixture of lithium aluminium hydride (118 mg, 3.1 mmol, 2.0 eq) in THF (50 mL) was added **66** (573 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq) in THF (10 ml) at 0°C . After being stirred at rt for overnight, the reaction was quenched by saturated aqueous solution of Rochelle salt. After being stirred for 30 minutes at rt, extracted with EtOAc, dried over Na_2SO_4 . The organic layer was concentrated in *vacuo*. The residue was purified by short column chromatography (SiO_2 , EtOAc only) to afford **63** (279 mg, 1.5 mol, quantitative yield) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.55$ (s, 4H), 2.20 (dt, 4H, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 1.98 (t, 2H, $J = 2.7$ Hz), 1.59 (t, 4H, $J = 8.2$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

$\delta = 84.63, 68.52, 66.88, 41.46, 29.64, 12.73$; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{16}O_2Na$ ($M+Na$)⁺; 203.1043, found 203.1045.



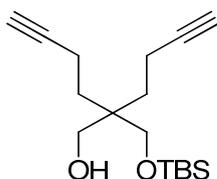
62

62: To a solution of **63** (680 mg, 3.7 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (30 mL) with pyridine (5 mL) was added catalytic amount of DMAP. Subsequently Tf_2O (3.20 g, 11.3 mmol, 3.0 eq) was added at 0°C. After stirring for 30 minutes at rt, the reaction was quenched with 1 N HCl *aq.*, extracted with CH_2Cl_2 , washed with brine, and dried over $MgSO_4$. Removal of solvent in *vacuo* afforded **62** (1.51 g, 3.4 mmol, 92%) as a yellow oil. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 4.47$ (s, 4H), 2.29 (dt, 4H, $J = 7.8, 2.7$ Hz), 2.05 (t, 2H, $J = 2.7$ Hz), 1.76 (t, 4H, $J = 7.8$ Hz); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 118.51$ (q, $J = 321.1$ Hz), 81.80, 75.47, 70.30, 41.62, 28.17, 12.48; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{14}F_6O_6S_2Na$ ($M+Na$)⁺; 467.0028, found 467.0025.



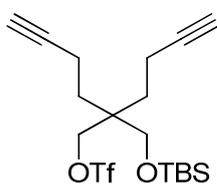
60

60: To a solution of **62** (30.0 mg, 0.067 mmol, 1.0 eq) in DMF (3 mL) was added NaN_3 (22.0 mg, 0.34 mmol, 5.0 eq). After stirring for 1 h at rt, the reaction was heated at 100°C for 1 h. The reaction was quenched with H_2O , extracted with CH_2Cl_2 , washed with H_2O , and dried over Na_2SO_4 . Removal of solvent in *vacuo* afforded **60** (12.4 mg, 0.054 mmol, 81%) as a yellow solid. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7.53$ (s, 2H), 4.32 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz), 4.26 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz), 2.98 (t, 4H, $J = 6.9$ Hz), 1.99 (t, 4H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 131.54, 130.82, 51.97, 34.50, 34.50, 28.52, 16.28$; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{14}N_6Na$ ($M+Na$)⁺; 253.1172, found 253.1174.



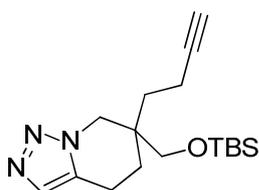
69

69: To a solution of **63** (50.0 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq) in DMF (15 mL) was added imidazole (94.4 mg, 1.39 mmol, 5.0 eq) and TBSCl (50.6 mg, 0.33 mmol, 1.2 eq) at 0°C, and the reaction stirred at 0°C for 10 minutes. After stirring for overnight at rt, the solvent was evaporated, and which was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 3/1) to afford **69** (58.5 mg, 0.20 mmol, 74% yield) as a clear oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.51 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.50 (s, 2H), 2.48 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 2.23-2.15 (m, 4H), 1.96 (t, 2H, *J* = 2.3 Hz), 1.68-1.49 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 84.62, 68.31, 68.06, 66.98, 41.49, 30.07, 25.80, 18.10, 12.85, -5.71; HRMS (APCI) calcd for C₁₇H₃₁O₂Si (M+H)⁺; 295.2088, found 295.2086.



70

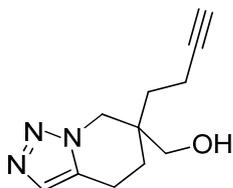
70: To a solution of **69** (55.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) in CH₂Cl₂ (20 mL) with pyridine (2 mL) was added catalytic amount of DMAP. Subsequently Tf₂O (105.4 mg, 0.37 mmol, 2.0 eq) was added at 0°C. After stirring for 1 h at rt, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH₄Cl, extracted with CH₂Cl₂, washed with brine, and dried over Na₂SO₄. The organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by short column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc=4/1) to afford **70** (66.6 mg, 0.16 mmol, 89%) as a clear oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.42 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.22 (dt, 4H, *J* = 7.3, 2.3 Hz), 1.98 (t, 2H, *J* = 2.7 Hz), 1.68-1.56 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 118.56 (q, *J* = 321.1 Hz), 83.20, 77.49, 69.09, 63.32, 42.08, 28.93, 25.68, 18.07, 12.60, -5.85



71

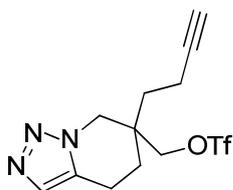
71: To a solution of **70** (32.0 mg, 0.070 mmol, 1.0 eq) in DMF (10 mL) was added NaN₃ (24.4 mg, 0.38 mmol, 5.0 eq). After stirring for 4 h at 40°C, the reaction was heated at 110°C for overnight. Solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 1/1) to afford **71** (15.0 mg, 0.05 mmol, 71% yield) as a clear oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.46 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.53 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 3.43 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 2.84 (dt, 2H, *J* = 6.9,

3.7 Hz), 2.25 (dt, 2H, $J = 7.8, 2.7$ Hz), 1.96 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz), 1.93-1.61 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 132.10, 130.63, 83.68, 68.94, 65.18, 51.56, 38.63, 32.19, 26.39, 25.71, 16.47, 13.01, -5.74$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 320.2153, found 320.2149.



72

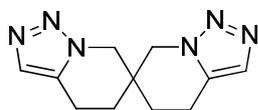
72: To a solution of **71** (96.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq) in THF (20 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.45 ml, 0.45 mmol, 1.5 eq). After stirring for overnight at rt, solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone} = 1/1$) to afford **72** (53.3 mg, 0.26 mmol, 87% yield) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.41$ (s, 1H), 4.26 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz), 4.07 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz), 3.58 (s, 2H), 2.84 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.30 (dt, 2H, $J = 7.8, 2.7$ Hz), 1.98 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz), 1.97-1.41 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 132.32, 130.30, 83.98, 68.97, 63.66, 51.63, 38.46, 32.32, 26.43, 16.43, 12.92$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 228.1107, found 228.1108.



(+)-73

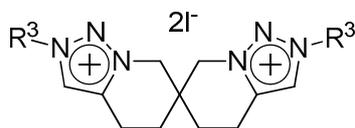
(+)-73: To a solution of **(+)-72** (15.0 mg, 0.073 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) with pyridine (1 mL) was added catalytic amount of DMAP. Subsequently Tf_2O (41.0 mg, 0.14 mmol, 2.0 eq) was added at 0°C . After stirring for 30 minutes at rt, the reaction was quenched with H_2O , extracted with CH_2Cl_2 , and dried over Na_2SO_4 . The organic layer was concentrated in *vacuo*. The residue was purified by short column chromatography (SiO_2 , EtOAc only) to afford **(+)-73** (18.7 mg, 0.055 mmol, 76%) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.51$ (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.37 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 4.30 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 2.95 (td, 2H, $J = 6.4, 4.1$ Hz), 2.33 (td, 2H, $J = 7.3, 2.7$ Hz), 2.06 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.84 (td, 2H, $J = 7.3, 1.4$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 131.19, 130.98, 118.48 (q, $J = 319.2$ Hz), 82.14, 70.41, 50.95, 38.13, 31.09, 26.16, 16.10, 12.89, 12.86; HRMS (ESI) calcd

for $C_{12}H_{14}F_3N_3O_3SNa$ ($M+Na$)⁺; 360.0600, found 360.0594; $[\alpha]_D^{18} = +3.83$ (c 0.94, $CHCl_3$).



(-)-**60**

(-)-**60**: To a solution of (+)-**73** (16.0 mg, 0.047 mmol, 1.0 eq) in DMF (3 mL) was added NaN_3 (7.8 mg, 0.12 mmol, 2.5 eq). After stirring for 1 h at rt, the reaction was heated at 100°C for overnight. The reaction was quenched with H_2O , extracted with CH_2Cl_2 , washed with H_2O , and dried over Na_2SO_4 . Removal of solvent in *vacuo* afforded (-)-**60** (8.1 mg, 0.035 mmol, 75%) as a white solid; $[\alpha]_D^{17} = -3.36$ (c 0.41, $CHCl_3$);



75a ($R^3 = Me$), **75b** ($R^3 = Et$), **75c** ($R^3 = nBu$), **75d** ($R^3 = nHex$),

75a ($R^3 = Me$): A solution of **60** (5.0 mg, 0.021 mmol, 1.0 eq) and MeI (15.0 mg, 0.11 mmol, 5.0 eq) in MeCN (2 mL) was heated in a microwave oven at 130°C for 3 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized by MeOH/ CH_2Cl_2 /hexane to afford **75a** (12.4 mg, 0.024 mmol, quant) as a brown solid. 1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 8.54$ (s, 2H), 4.80 (d, 2H, $J = 14.2$ Hz), 4.66 (d, 2H, $J = 14.2$ Hz), 4.35 (s, 6H), 3.35-3.12 (m, 4H), 2.23 (t, 4H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C -NMR (CD_3OD , 100 MHz): $\delta = 140.78$, 130.01, 54.78, 40.77, 34.83, 27.38, 17.56; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{20}IN_6$ ($M-I$)⁺; 387.0789, found 387.0791.

75b ($R^3 = Et$): A solution of **60** (5.0 mg, 0.021 mmol, 1.0 eq) and EtI (17.0 mg, 0.11 mmol, 5.0 eq) in MeCN (2 mL) was heated in a microwave oven at 130°C for 6 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was washed with CH_2Cl_2 /hexane to afford **75b** (11.5 mg, 0.021 mmol, quant) as a brown solid. 1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 8.61$ (s, 2H), 4.82 (d, 2H, $J = 14.2$ Hz), 4.68 (q, 4H, $J = 7.8$ Hz), 4.66 (d, 2H, $J = 14.2$ Hz), 4.35 (s, 6H), 3.35-3.12 (m, 4H), 2.23 (t, 4H, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C -NMR (CD_3OD , 100 MHz): $\delta = 140.71$, 128.65, 54.82, 50.62, 34.84, 27.57, 17.62, 14.63; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{24}IN_6$ ($M-I$)⁺; 415.1102, found 415.1104.

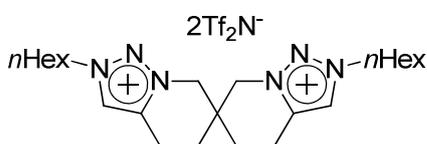
75c ($R^3 = nBu$) and **75d** ($R^3 = nHex$) were synthesized in same method to **75b** except for use of alkyl iodide.

75c ($R^3 = nBu$): (10.5 mg, 0.018 mmol, 86%), 1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 8.61$ (s, 2H), 4.84 (d, 2H, $J = 14.2$ Hz), 4.66 (d, 2H, $J = 14.2$ Hz), 4.64 (t, 4H, $J = 7.8$ Hz), 3.35-3.01 (m, 4H), 2.23 (t, 4H, $J = 6.9$ Hz), 2.02 (quin, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.46 (sex, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.01 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C -

NMR (CD₃OD, 100MHz): δ = 140.77, 129.00, 54.96, 54.84, 34.83, 32.27, 27.57, 20.48, 17.63, 13.69; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₃₂IN₆ (M-I)⁺; 471.1728, found 471.1724.

75d (R³ = *n*Hex): (14.9 mg, 0.022 mmol, quant), ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8.62 (s, 2H), 4.84 (d, 2H, *J* = 14.2 Hz), 4.67 (d, 2H, *J* = 14.2 Hz), 4.63 (t, 4H, *J* = 7.3 Hz), 3.36-3.01 (m, 4H), 2.24 (t, 4H, *J* = 7.3 Hz), 2.04 (quin, 4H, *J* = 7.3 Hz), 1.50-1.29 (m, 12H), 0.93 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CD₃OD, 100MHz): δ = 140.74, 129.02, 55.25, 54.85, 34.83, 32.25, 30.31, 27.60, 26.97, 23.46, 17.67, 14.31; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₄₀IN₆ (M-I)⁺; 527.2354, found 527.2356.

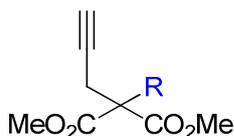
(-)-**75d** was synthesized in same method to **75d** in quantitative yield; $[\alpha]_D^{19}$ = -31.29 (*c* 0.20, CH₂Cl₂)



77d

77d: To a solution of **75d** (5.5 mg, 8.4 μ mol, 1.0 eq) in MeOH (3 mL) was added LiN(CF₃SO₂)₂ (12.1 mg, 42 μ mol, 5.0 eq). After stirring for 24 h at 50°C, the crude mixture was added CH₂Cl₂ and washed with H₂O. Removal of solvent in *vacuo* afforded **77d** (7.0 mg, 7.3 μ mol, 87%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8.57 (s, 2H), 4.75 (d, 2H, *J* = 13.7 Hz), 4.62 (d, 2H, *J* = 13.7 Hz), 4.61 (t, 4H, *J* = 7.3 Hz), 3.29-3.10 (m, 4H), 2.19 (t, 4H, *J* = 7.3 Hz), 2.02 (quin, 4H, *J* = 7.3 Hz), 1.47-1.32 (m, 12H), 0.92 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz): δ = 140.05, 128.86, 121.16 (q, *J* = 321.1 Hz), 55.17, 54.58, 34.75, 32.22, 30.26, 27.41, 26.89, 23.43, 17.33, 14.27; ¹⁹F-NMR (CD₃OD): δ -80.58; HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₄₀F₆N₇O₄S₂ (M-(Tf₂N)⁻)⁺; 680.2482, found 680.2482.

(-)-**77d** was synthesized in same method to **77d** in 72% yield. $[\alpha]_D^{22}$ = -11.30 (*c* 0.97, CH₂Cl₂)



S1a (R = Me), **S1b** (R = Et), **S1c** (R = *n*Bu)

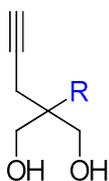
S1a (R = Me): **58a** (1.0 g, 5.9 mmol, 1.0 eq) was added to a mixture of NaH (60% in mineral oil, 356 mg, 8.9 mmol, 1.5 eq) in dry THF (30 mL) at 0°C. Then the reaction mixture was stirred for 20 minutes at rt. After the addition of MeI (1.7 g, 11.8 mmol, 2.0 eq) at 0°C, the mixture was stirred for overnight at rt, quenched by saturated aqueous ammonium chloride, extracted with EtOAc, and dried over MgSO₄. After the removal of solvent, the residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 9/1) to afford **58a** (737 mg, 4.0 mmol, 68% yield) as a clear oil, which was identical

in all respects with reported in the literature. (Jones and Harvey *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9602.)

S1b (R = Et) and **S1c** (R = *n*Bu) were synthesized in same method to **S1a** except for use of alkyl iodide and the amount of NaH (2.0 eq.). These spectral data were identical in all respects with reported in the literature. (Renaud *et al. Org. Lett.* **2004**, *6*, 2563)

S1b (R = Et): 73% yield as a yellow oil.

S1c (R = *n*Bu): 42% yield as a yellow oil.



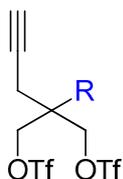
S2a (R = Me), **S2b** (R = Et), **S2c** (R = *n*Bu)

S2a (R = Me): To a mixture of lithium aluminium hydride (304 mg, 8.0 mmol, 2.0 eq) in THF (30 mL) was added **S1a** (730 mg, 4.0 mmol, 1.0 eq) in THF (10 ml) at 0°C. After being stirred at rt for 2 h, the reaction was quenched by saturated aqueous solution of Rochelle salt. After being stirred for 30 minutes at rt, extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄. The organic layer was concentrated in *vacuo* to afford **S2a** (544 mg, 4.2 mmol, quantitative yield) as a white solid, which was identical in all respects with reported in the literature. (Gade *et al. J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 3952)

S2b (R = Et), **S2c** (R = *n*Bu) were synthesized in same method to **S2a** except for longer the reaction time to overnight.

S2b (R = Et): (547 mg, 3.8 mmol, 92%); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.66 (d, 2H, *J* = 10.9 Hz), 3.61 (d, 2H, *J* = 10.9 Hz), 2.64 (br, 2H), 2.26 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 1.99 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 1.40 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 0.86 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 81.09, 70.47, 67.54, 41.54, 23.87, 20.80, 7.39

S2c (R = *n*Bu): (414 mg, 2.4 mmol, quant); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.65 (d, 2H, *J* = 10.9 Hz), 3.61 (d, 2H, *J* = 10.9 Hz), 2.67 (br, 2H), 2.27 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 1.99 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 1.36-1.16 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 81.13, 70.49, 67.89, 41.44, 31.26, 25.06, 23.44, 21.27, 13.98



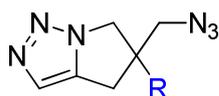
S3a (R = Me), **S3b** (R = Et), **S3c** (R = *n*Bu)

S3a (R = Me): To a solution of **S2a** (30.0 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (10 mL) with pyridine (3 mL) was added catalytic amount of DMAP. Subsequently Tf₂O (194.7 mg, 0.69 mmol, 3.0 eq) was added at 0°C. After stirring for 6 h at rt, the reaction was quenched with 1 N HCl *aq.*, extracted with CH₂Cl₂, washed with 1 N HCl *aq.*, and dried over MgSO₄. Removal of solvent in *vacuo*, and the residue was purified by short column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 1/1) afforded **S3a** (88.5 mg, 0.22 mmol, 98%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.46 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz), 4.41 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz), 2.37 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.18 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 1.22 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 118.57 (q, *J* = 320.13 Hz), 76.53, 73.29, 72.40, 38.83, 23.78, 17.86; HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₀F₆O₆S₂Na (M+Na)⁺; 414.9715, found 414.9714.

S3b (R = Et), **S3c** (R = *n*Bu) were synthesized in the same method of **S3a** except for purification.

S3b (R = Et): Purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 9/1) to afford **S3b** (1.18 g, 2.9 mmol, 76% yield) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.46 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz), 4.43 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz), 2.34 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.15 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 1.62 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 0.79 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 118.58 (q, *J* = 319.17 Hz), 76.28, 75.36, 73.08, 41.45, 22.75, 20.45, 6.67

S3c (R = *n*Bu) Purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 3/1) to afford **S3c** (879 mg, 2.0 mmol, 84% yield) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.46 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz), 4.43 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz), 2.34 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 2.15 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.43-1.21 (m, 4H), 0.94 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 118.56 (q, *J* = 319.17 Hz), 76.36, 75.63, 73.10, 41.27, 29.59, 24.30, 22.85, 20.95, 13.66



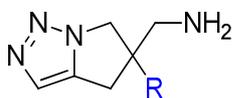
S4a (R = Me), **S4b** (R = Et), **S4c** (R = *n*Bu)

S4a (R = Me): To a solution of **S3a** (902 mg, 2.3 mmol, 1.0 eq) in DMF (20 mL) was added NaN₃ (748 mg, 11.5 mmol, 5.0 eq). After stirring for 0.5 h at 70°C, the reaction was heated at 140°C for overnight. Solvent was evaporated and the residue was purified by short column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 4/1) to afford **S4a** (217 mg, 1.2 mmol, 53% yield) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.42 (s, 1H), 4.29 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.04 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 3.47 (s, 2H), 2.91 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 2.68 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 1.37 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 139.81, 127.59, 58.90, 55.24, 49.90, 32.15, 24.30; HRMS (ESI) calcd for C₇H₁₁N₃ONa (M+Na)⁺; 201.0859, found 201.0863.

S4b (R = Et): To a solution of **S3b** (20.0 mg, 0.049 mmol, 1.0 eq) in DMF (2 mL) was added NaN₃ (16.0 mg, 0.25 mmol, 5.0 eq). After stirring for overnight at 70°C, the reaction was heated at 100°C

for 10 h. Solvent was evaporated and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, and washed with H₂O, dried over Na₂SO₄ to afford **S4b** (7.8 mg, 0.041 mmol, 84% yield) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.34 (s, 1H), 4.19 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 4.03 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 3.48 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 3.44 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 2.78 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 2.69 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 1.69 (q, 2H, *J* = 7.8 Hz), 0.88 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 139.92, 127.14, 56.61, 53.41, 53.20, 29.80, 29.34, 8.21

S4c (R = *n*Bu) was synthesized in the same method of **S4b**. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.37 (s, 1H), 4.22 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 4.06 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 3.49 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 3.46 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 2.81 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 2.72 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.38-1.16 (m, 4H), 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 139.94, 127.28, 57.04, 53.86, 53.02, 36.60, 30.38, 26.10, 22.93, 13.79



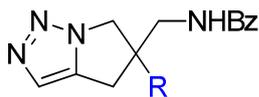
S5a (R = Me), **S5b** (R = Et), **S5c** (R = *n*Bu)

S5a (R = Me): To a solution of **S4a** (100 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq) and PPh₃ (221 mg, 0.84 mmol, 1.5 eq) in 1,4-dioxane (10 mL) was added H₂O (2 ml). After stirring for overnight at 50°C, solvent was evaporated and the residue (156.3 mg) was used for next step without further purification.

S5b (R = Et) and **S5c** (R = *n*Bu) were synthesized in the same method of **S5a** except for purification.

S5b (R = Et): Purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/acetone = 1/1) to afford **S5b** (43.2 mg, 0.26 mmol, 72%); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.39 (s, 1H), 4.29 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.05 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 2.83 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 2.80 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 2.77 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 2.67 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 1.69 (q, 2H, *J* = 7.8 Hz), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz)

S5c (R = *n*Bu): Purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/acetone = 1/1) to afford **S5c** (35.7 mg, 0.18 mmol, 57%); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.39 (s, 1H), 4.29 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.06 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 2.81 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 2.80 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 2.77 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 2.68 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz)



S6a (R = Me), **S6b** (R = Et), **S6c** (R = *n*Bu)

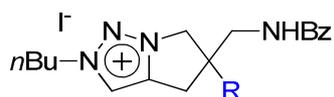
S6a: To a solution of crude **S5a** (156.3 mg) in THF (20 mL) and pyridine (2 ml) was added BzCl (102.3 mg, 0.73 mmol, 1.3 eq). After stirring for 2 h at rt, solvent was evaporated and the residue was

purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/acetone = 85/15) to afford **S6a** (47.6 mg, 0.19 mmol, 34% yield for two steps) as a clear oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.69-7.64 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 6.56 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.37 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.06 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 3.69 (dd, 1H, *J* = 6.9, 14.2 Hz), 3.64 (dd, 1H, *J* = 6.9, 14.2 Hz), 3.03 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 2.73 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 1.40 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.46, 140.60, 134.04, 131.72, 128.56, 127.36, 126.99, 55.73, 50.88, 47.48, 32.50, 24.51 ; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₆N₄ONa (M+Na)⁺; 279.1216, found 279.1214.

S6b (R = Et) and **S6c** (R = *n*Bu) were synthesized in same method to **S6a** except for longer the reaction time to overnight.

S6b (R = Et): (45.7 mg, 0.17 mmol, 65%); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.65 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.44 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.34 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 7.15 (s, 1H), 4.43 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.08 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 3.64 (s, 2H), 3.01 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 2.75 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 1.73 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 0.97 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.73, 141.30, 134.11, 131.79, 128.63, 127.17, 126.85, 54.34, 54.27, 45.89, 30.32, 30.27, 8.75

S6c (R = *n*Bu): (34.7 mg, 0.12 mmol, 67%); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.61-7.59 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.52 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz), 4.35 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.13 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 3.70 (dd, 1H, *J* = 6.4, 14.6 Hz), 3.64 (dd, 1H, *J* = 6.4, 14.6 Hz), 2.97 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 2.77 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.42, 140.63, 134.01, 131.78, 128.64, 127.15, 126.85, 54.29, 53.79, 46.30, 37.49, 30.63, 26.35, 13.91



S7a (R = Me), **S7b** (R = Et), **S7c** (R = *n*Bu)

S7a (R = Me): A solution of (+)-**S6a** (5.0 mg, 0.020 mmol, 1.0 eq) and *n*BuI (11.0 mg, 0.06 mmol, 3.0 eq) in MeCN (3 mL) was heated in a microwave oven at 140°C for 4 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized by EtOAc/hexane to afford (-)-**S7a** (10.8 mg, 0.020 mmol, quant) as a yellow solid; [α]_D¹⁵ = -22.30 (*c* 0.61, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.48 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.81 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.48 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.40 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 5.20 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 4.45 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.33 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 4.02 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz), 3.96 (dd, 1H, *J* = 7.3, 14.2 Hz), 3.58 (dd, 1H, *J* = 7.3, 14.2 Hz), 3.11 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz), 1.80 (d-quint, 2H, *J* = 3.7, 7.3 Hz), 1.53 (s, 3H), 1.29 (sex, 2H, *J* = 7.3 Hz), 0.88 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 68.88, 146.80, 132.55, 132.05, 128.58, 127.78, 125.73, 60.10, 54.64, 50.96, 47.60, 35.42, 31.31, 24.15, 19.41, 13.31 ; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₅N₄O (M-I)⁺; 313.2023, found

313.2020.

S7b (R = Et): A solution of (-)-**S6b** (19.0 mg, 0.070 mmol, 1.0 eq) and *n*BuI (65.0 mg, 0.35 mmol, 5.0 eq) in MeCN (5 mL) was heated in a microwave oven at 140°C for 4 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized by CH₂Cl₂/hexane to afford (+)-**S7b** (31.1 mg, 0.068 mmol, 98% yield) as a yellow oil; $[\alpha]_D^{18} = +75.50$ (*c* 0.31, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 8.41$ (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.69 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.48 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.42 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 5.26 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 4.35 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.32 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 4.15 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz), 4.10 (dd, 1H, *J* = 7.3, 14.2 Hz), 3.55 (dd, 1H, *J* = 7.3, 14.2 Hz), 3.09 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz), 1.91 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.25 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.19 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 0.87 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 168.89, 146.90, 132.74, 132.09, 128.64, 127.88, 125.51, 58.61, 54.72, 54.66, 46.08, 33.45, 31.42, 30.24, 19.49, 13.46, 9.38$

S7c (R = *n*Bu): A solution of (+)-**S6c** (9.8 mg, 0.032 mmol, 1.0 eq) and *n*BuI (30.0 mg, 0.16 mmol, 5.0 eq) in MeCN (5 mL) was heated in a microwave oven at 140°C for 3 h. After the removal of solvent in *vacuo*, the residue was recrystallized by CH₂Cl₂/hexane to afford (+)-**S7c** (14.5 mg, 0.030 mmol, 94% yield) as a yellow oil; $[\alpha]_D^{15} = +161.84$ (*c* 0.14, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 8.40$ (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.81 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.48 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.41 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 5.20 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 4.42 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 4.39 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 4.05 (dd, 1H, *J* = 7.3, 14.2 Hz), 3.94 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz), 3.55 (dd, 1H, *J* = 7.3, 14.2 Hz), 3.19 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz), 1.90-1.67 (m, 4H), 1.49-1.34 (m, 4H), 1.25 (sex, 2H, *J* = 7.3 Hz), 0.95 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 0.86 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 168.91, 147.01, 132.63, 132.20, 128.77, 127.77, 125.88, 59.00, 54.85, 54.42, 46.83, 37.42, 34.16, 31.41, 26.98, 23.25, 19.53, 14.06, 13.46$

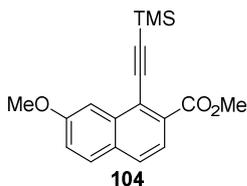
General procedure for NHC-catalyzed Benzoin condensation reaction

NHC precursor (8 μ mol, 5 mol %) and base (8 or 16 μ mol, 5 or 10 mol %) were added dry THF (0.6 ml) and stirred for 5 minutes at rt. Benzaldehyde (17.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) was added to the mixture and stirred for 1 or 1.5 h at reflux condition. The reaction was quenched by saturated NH₄Cl *aq.* and filtered by short column chromatography (SiO₂, EtOAc only) to afford crude product. Product yield was determined by NMR analysis (benzyl phenyl ether was used as an internal standard). Analytically pure compound was obtained by silica gel PTLC (hexane/EtOAc = 4/1). Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using chiral stationary phase column (DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 0.8 ml/min, $\lambda = 243$ nm; 26.9 min and 38.2 min).

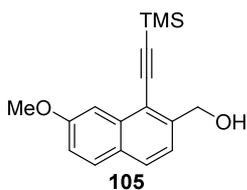
General procedure for NHC-catalyzed homocoupling reaction of Cinnamaldehyde.

NHC precursor (14 μ mol, 30 mol %), base (12 or 24 μ mol, 26 or 52 mol %) and MS 4A (same weight to NHC precursor) were added dry THF (0.3 ml) and stirred for 5 minutes at rt. *trans*-Cinnamaldehyde

(6.2 mg, 47 μ mol, 1.0 eq) was added to the mixture and stirred for appropriate time at rt. The reaction was quenched by H₂O, extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄ to afford crude product. Crude product was purified by silica gel PTLC (hexane/EtOAc = 4/1). Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using chiral stationary phase column (DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane/*i*PrOH = 95/5, flow rate = 1.0 ml/min, λ = 251 nm; 15.5 min and 18.0 min).

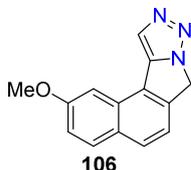


104; To a solution of **103** (6.3 g, 21.4 mmol, 1.0 eq.), Pd(OAc)₂ (471 mg, 2.1 mmol, 10 mol%), dppp (866 mg, 2.1 mmol, 10 mol%) and CuI (419 mg, 2.1 mmol, 10 mol%) in THF (50 mL) and Et₃N (50 ml) was added trimethylsilylacetylene (6.3 g, 64.2 mmol, 3.0 eq.). After stirring for 6 h at refluxing condition, the reaction mixture was passed through short column (SiO₂, CH₂Cl₂ only) to afford crude product. Removal of solvent in *vacuo*, and the residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/CH₂Cl₂ = 4/1) afforded **104** (6.0 g, 19.2 mmol, 91%) as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.87 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 0.36 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167.52, 159.05, 135.33, 131.39, 129.92, 129.61, 128.14, 123.48, 121.04, 120.20, 106.39, 105.62, 101.24, 55.20, 52.10, 0.08; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₀NaO₃Si⁺ (M+Na)⁺; 335.1074, found: 335.1076



105; To a solution of LiAlH₄ (474 mg, 12.5 mmol, 1.5 eq.) in THF (100 mL) was added **104** (2.6 g, 8.3 mmol, 1.0 eq.) in THF (50 ml) at 0°C. After stirring for 1 h at 0°C, the reaction was quenched by saturated aqueous solution of Rochelle salt. After being stirred for 30 minutes at rt, extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄. The organic layer was concentrated in *vacuo*. The residue was purified by short column chromatography (SiO₂, EtOAc only) to afford **105** (1.8 g, 8.5 mmol, quantitative yield) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.73-7.64 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.14 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 5.01 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.95 (s, 3H), 2.60 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 0.37 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 158.65, 142.27, 134.92, 129.61, 128.69, 127.81, 122.59, 118.92, 116.64, 105.08, 104.26, 100.91, 64.29, 55.04, -0.06; HRMS (ESI) calcd for

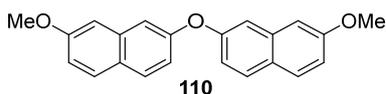
$C_{17}H_{20}NaO_2Si^+$ ($M+Na$) $^+$; 307.1125, found: 307.1125



106; To a solution of **105** (1.8 g, 8.5 mmol, 1.0 eq.) in toluene (300 mL) was added DPPA (2.8 g, 10.0 mmol, 1.2 eq.) and followed by DBU (1.5 g, 10.0 mmol, 1.2 eq.). After stirring for 0.5 h at 50°C, the reaction temperature was increased to 70°C and stirred for 12 h. After that the reaction was diluted by EtOAc and washed by 1N HCl *aq.*, and followed by NaHCO₃ *aq.* to obtain crude product. The crude mixture was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/acetone = 95/5) to afford **106** (1.5 g, 6.2 mmol, 75% yield) as a pale purple solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.22 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 7.12 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 5.33 (s, 2H), 3.97 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 158.88, 142.66, 139.67, 130.29, 128.86, 128.58, 127.78, 124.29, 123.36, 119.42, 118.62, 102.27, 55.36, 51.65; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁N₃NaO⁺ ($M+Na$) $^+$; 260.0794, found: 260.0796

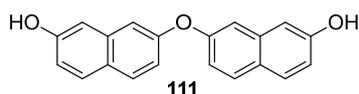


102; A solution of **106** (106.8 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.) in 48% HBr *aq.* (5 ml) and AcOH (10 mL) was refluxed for 4 h. After the removal of solvents, the residue was washed by NaHCO₃ *aq.* and EtOAc to give the titled compound (103.6 mg, 0.46 mmol, quantitative yield) as black solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.91 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.21 (dd, 1H, *J* = 7.2, 2.4 Hz), 5.63 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ = 156.8, 142.1, 140.8, 130.4, 128.6, 127.6, 127.2, 123.6, 121.8, 119.2, 118.5, 105.3, 51.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₉N₃NaO⁺ ($M+Na$) $^+$; 246.0638, found: 246.0639

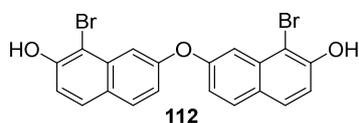


110; A solution of **109** (5.70 g, 23.9 mmol, 1.0 eq.), CuBr (85.7 mg, 0.60 mmol, 2.5 mol %), 7-methoxynaphthalen-2-ol (5.0 g, 28.7 mmol, 1.2 eq.), Cs₂CO₃ (8.50 g, 26.3 mmol, 1.1 eq.) in NMP (56 mL) was heated at 160°C for 24 h. After cool to rt, the residue was purified by short column chromatography (SiO₂, EtOAc only) to afford crude **110**, which was purified by column

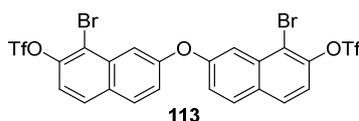
chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/hexane = 3/7) to afford **110** (5.80 g, 17.6 mmol, 74% yield) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.78 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 7.17 (dd, 2H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 7.08 (dd, 2H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 7.01 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 3.88 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 158.22, 155.72, 135.69, 129.60, 125.63, 177.61, 177.54, 113.62, 105.22, 55.26



111; A solution of **110** (4.50 g, 13.6 mmol, 1.0 eq.) in DCM (200 mL) was added BBr₃ (1.0 M in DCM, 40.9 ml, 3.0 eq.) at 0°C, which was stirred for 4 h at room temperature. This reaction was quenched by the addition of MeOH, and solvent was evaporated. The residue was treated with 1N NaOH *aq.*, and washed by DCM. The water layer was acidified by 1N HCl *aq.*, which was extracted by EtOAc and dried over Na₂SO₄. The organic layer was concentrated in *vacuo* to afford **111** (3.9 g, 12.9 mmol, 95% yield) as a white solid. ¹H-NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ = 8.72 (s, 2H), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.23 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 7.12 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 7.13-7.05 (m, 4H); ¹³C-NMR (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ = 156.99, 156.52, 137.17, 130.67, 130.30, 126.20, 118.09, 117.66, 113.64, 109.36

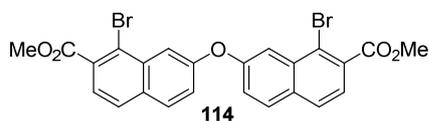


112; A solution of **111** (3.80 g, 12.5 mmol, 1.0 eq.) in DCM (200 mL) was added *i*Pr₂NH (126 mg, 1.25 mmol, 10 mol %), and followed by NBS (4.9 g, 27.7 mmol, 2.2 eq.) in DCM (200 ml). The mixture was stirred for 20 min. at room temperature, and washed with 1N HCl *aq.* to afford crude product. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, EtOAc/hexane = 3/7) to afford **112** (5.30 g, 11.5 mmol, 92% yield) as a white solid. ¹H-NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz): δ = 9.16 (s, 2H), 7.94 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.73 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.22 (dd, 2H, *J* = 8.3, 2.7 Hz); ¹³C-NMR (Acetone-*d*₆, 100 MHz): δ = 157.57, 153.93, 135.47, 131.71, 129.91, 127.08, 118.21, 117.90, 113.39, 104.95

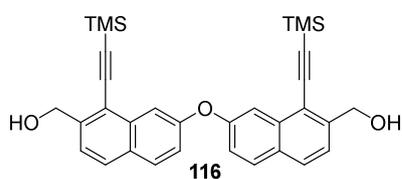


113; A solution of **112** (5.30 g, 11.5 mmol, 1.0 eq.) in DCM (150 mL) and pyridine (30 ml) was added Tf₂O (9.70 g, 34.5 mmol, 3.0 eq.). The mixture was stirred for overnight at room temperature, and

washed with 1N HCl *aq.* to afford **112** (7.30 g, 10.1 mmol, 88% yield) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.98-7.93 (m, 4H), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.43 (dd, 2H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz)



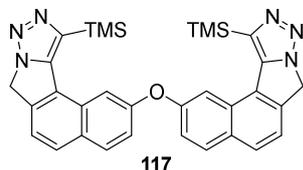
114; A solution of **113** (4.1 g, 5.7 mmol, 1.0 eq.), Pd(OAc)₂ (152.7 mg, 0.68 mmol, 12 mol%), dppp (280.5 mg, 0.68 mmol, 12 mol%) in DMSO (150 mL) was added Et₃N (3.0 g, 22.6 mmol, 4.0 eq.) and MeOH (3.6 g, 113.2 mmol, 20 eq.) under CO atmosphere. The mixture was stirred for 6 h at 50°C, and EtOAc was added. The mixture was washed with H₂O for three times, and solvent was evaporated. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, DCM/hexane = 3/7 to DCM only) to afford **114** (2.96 g, 5.4 mmol, 96% yield) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.08 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.41 (dd, 2H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 4.00 (s, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167.77, 156.32, 133.64, 132.06, 131.95, 131.60, 127.62, 124.86, 121.89, 121.39, 115.66, 52.73



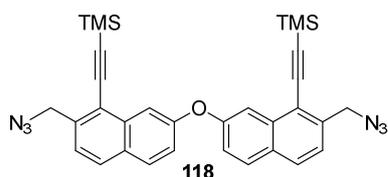
116; A solution of **114** (760.0 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq.), Pd(OAc)₂ (31.4 mg, 0.14 mmol, 10 mol %), dppp (57.7 mg, 0.14 mmol, 10 mol %), CuI (26.7 mg, 0.14 mmol, 10 mol %) in THF (5 mL) was stirred for 10 min. at room temperature. Et₃N (5 ml) and Trimethylsilylacetylene (825.0 mg, 8.4 mmol, 6.0 eq.) was added to the reaction mixture, and it was refluxed for 30 h. After cool to rt, the residue was purified by short column chromatography (SiO₂, EtOAc only) to afford crude **115**, which was purified by column chromatography (SiO₂, ether/hexane = 2/3) to afford crude **115** (598.4 mg), which was used for next step without further purification.

Crude **115** in THF (30 ml) was added LiAlH₄ (96.7 mg, 2.50 mmol, 2.5 eq.) at 0°C, which was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched by saturated aqueous solution of Rochelle salt, and after being stirred for 30 minutes at room temperature, extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄. The organic layer was concentrated in *vacuo*. The residue was purified by short column chromatography (SiO₂, EtOAc/hexane = 3/7) to afford **116** (240.0 mg, 0.46 mmol, 33% yield for 2 steps) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.90 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.37 (dd, 2H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 5.00 (s, 4H), 0.10 (s, 18H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 155.99, 142.62, 134.76, 130.29, 129.34, 128.75,

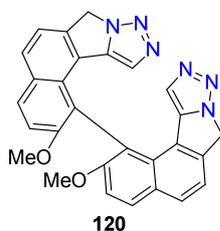
124.04, 120.44, 117.52, 113.10, 105.70, 100.05, 64.38, -0.27; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{34}NaO_3Si_2^+$ ($M+Na$)⁺; 545.7802, found 545.1933.



117; A solution of **118** (10.0 mg, 0.017 mmol, 1.0 eq.) was heated in toluene (1 ml) at 80°C for 1.5 h, and solvent was evaporated to afford pure **117** (10.6 mg, 0.018 mmol, quantitative yield) as white solid. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.17 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 7.99 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.94 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.35 (dd, 2H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 5.47 (s, 4H), 0.41 (s, 18H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156.03, 147.94, 140.72, 137.63, 131.30, 130.39, 129.14, 128.03, 125.89, 120.33, 119.86, 113.32, 50.74, 0.51



118; A solution of **116** (90.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) in toluene (1 mL) was added DPPA (112.3 mg, 0.41 mmol, 2.4 eq.) and followed by DBU (56.9 mg, 0.37 mmol, 2.2 eq.). After stirring for 1 h at 50°C, the reaction was diluted by EtOAc and washed by 1N HCl *aq.*, and followed by NaHCO₃ *aq.* to obtain crude product. The crude mixture was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/ether = 7/3) to afford **118** (12.8 mg, 0.022 mmol, 13% yield) as a pale yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.93 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz), 7.88 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.40 (dd, 2H, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 4.72 (s, 4H), 0.11 (s, 18H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156.13, 137.06, 134.77, 130.34, 129.54, 128.81, 124.66, 120.85, 119.45, 113.53, 106.17, 99.76, 53.57, -0.34; HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{32}N_6NaOSi_2^+$ ($M+Na$)⁺; 595.2068, found 595.2065.

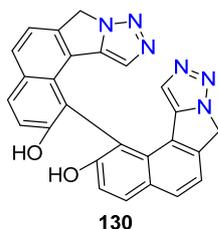


General procedure for preparation of **120**.

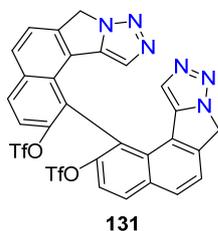
A solution of **106** (13.7 mg, 0.057 mmol, 1.0 eq.), Ar*I(OAc)₂ (0.080 mmol, 140 mol %) in DCM/CF₃CH₂OH = 30/1 (0.02 M) was cooled to -78°C. BF₃·OEt₂ (43 μl, 8.0 eq.) was added to the

reaction mixture and the temperature was increased to -40°C , and stirred for 1 h. The reaction was quenched by the addition of saturated NaHCO_3 aq., extracted by DCM, evaporation of solvent gave the crude product. Crude mixture was purified by column chromatography (SiO_2 , DCM/acetone = 3/1) to afford **120** as white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.23 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 8.08 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 5.33 (d, 2H, J = 18.3 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 18.3 Hz), 4.51 (s, 2H), 3.53 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 157.44, 143.38, 141.98, 132.30, 131.18, 129.84, 129.45, 126.62, 123.52, 119.15, 118.49, 114.05, 56.50, 50.43; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{NaO}_2^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 495.1540, found: 495.1535. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using chiral stationary phase column (DAICEL CHIRALPAK IF, DCM/2-propanol = 97/3, flow rate = 1 ml/min, λ = 310 nm; 5.7 min and 13.8 min).

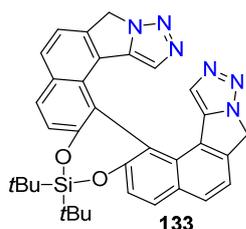


130; A solution of **120** (58.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) in 48% HBr aq. (5 ml) and AcOH (5 mL) was refluxed for 8 h. After the removal of solvents, the residue was washed by NaHCO_3 aq. and EtOAc to give the titled compound (53.5 mg, 0.12 mmol, quantitative yield) as black solid. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 600 MHz): δ = 9.56 (brs, 2H), 8.18 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.16 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.54 (d, 2H, J = 18.8 Hz), 5.44 (d, 2H, J = 18.8 Hz), 4.46 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz): δ = 155.68, 143.12, 142.59, 131.11, 130.54, 129.98, 128.39, 125.27, 122.25, 118.63, 118.49, 115.44, 50.19; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{NaO}_2^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 467.1227, found: 467.1227



131; A solution of **130** (11.6 mg, 0.026 mmol, 1.0 eq.), K_2CO_3 (21.5 mg, 0.156 mmol, 6.0 eq.), PhNTf_2 (23.2 mg, 0.065 mmol, 2.5 eq.) in THF (3 ml) was heated in a microwave oven at 120°C for 6 min. The reaction was filtered and solvent was removed to afford crude product, which was purified by column chromatography (SiO_2 , DCM/acetone = 4/1 to 7/3) to afford **131** (12.3 mg, 0.017 mmol, 67%

yield) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.41 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 8.25 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 5.49 (d, 2H, J = 19.2 Hz), 5.36 (d, 2H, J = 19.2 Hz), 4.68 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 148.09, 143.82, 141.91, 134.55, 132.85, 131.08, 128.27, 126.33, 124.83, 123.32, 122.16, 119.95, 118.88, 116.74, 114.62, 50.66; $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): δ -74.61; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_6\text{NaO}_6\text{S}_2^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 731.0213, found: 731.0213



133; A solution of **130** (20.0 mg, 0.045 mmol, 1.0 eq.), Et_3N (23.3 mg, 0.23 mmol, 5.0 eq.) in DMF (5 ml) was added $t\text{BuSiCl}_2$ (9.6 mg, 0.045 mmol, 1.0 eq.), and it was heated at 60°C for 12 h. The reaction was diluted by EtOAc and washed by NaHCO_3 aq. to obtain crude product, which was purified by column chromatography (SiO_2 , DCM/MeOH = 9/1) to afford **133** (6.2 mg, 0.011 mmol, 24% yield) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.17 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.85 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.70 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 5.05 (d, 2H, J = 18.6 Hz), 4.975 (s, 2H), 4.94 (d, 2H, J = 18.6 Hz), 1.07 (s, 18H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 155.19, 142.99, 141.70, 132.65, 131.73, 130.80, 129.81, 124.94, 123.49, 122.54, 119.99, 119.92, 50.08, 27.74, 21.51; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{NaO}_2\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; 607.2248, found: 607.2248

References

- 1) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- 2) For recent review, see; G. B. Bajracharya, M. A. Arai, P. S. Koranne, T. Suzuki, S. Takizawa, H. Sasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 285.
- 3) a) M. A. Arai, T. Arai, H. Sasai, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1795; b) M. A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907; c) T. Tsujihara, K. Takenaka, K. Onitsuka, M. Hatanaka, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452.
- 4) M. Gingra, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051.
- 5) S. D. Dreher, T. J. Katz, K.-C. Lam A. L. Rheingold, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 815.
- 6) N. Takenaka, J. Chen, B. Captain, R. S. Sarangthem, A. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4536.
- 7) L. Shi, Z. Liu, G. Dong, L. Duan, Y. Qiu, J. Jia, W. Guo, D. Zhao, D. Cui, X. Tao, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8092.
- 8) P. Aillard, A. Voituriez, A. Marinetti, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15263.
- 9) K. Nakamura, S. Furumi, M. Takeuchi, T. Shibuya, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5555.
- 10) L. Kętzner, M. J. Webber, A. Martínez, C. D. Fusco, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5202.
- 11) R. Huisgen *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565.
- 12) W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radić, P. R. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053; S. K. Mamidyala, M. G. Finn, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252. For a review, see; H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- 13) X. Zhang, Y. Zhang, *Molecules* **2013**, *18*, 7145.
- 14) Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192.
- 15) K. -C. Chang, I. -H. Su, A. Senthivelan, W. -S. Chung, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3363.
- 16) P. Mathew, A. Neels, M. Albrecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13534.
- 17) W. A. Herrmann, J. Schwatz, *Organometallics*, **1999**, *18*, 4082.
- 18) G. G.-Barrios, J. Bouffard, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4759.
- 19) K. Ohmatsu, M. Kiyokawa, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1307; K. Ohmatsu, Y. Ando, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18706.
- 20) S. Hanelt, J. Liebscher, *Synlett.* **2008**, *7*, 1058.

- 21) S. Y. Seo, T. J. Marks, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5148.
- 22) J. W. Madine, X. Wang, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 385.
- 23) A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. DeMarco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886.
- 24) R. Goto, K. Okura, H. Sakazaki, T. Sugawara, S. Matsuoka, M. Inoue, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 6659.
- 25) J.-c. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543.
- 26) T. Osako, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5866.
- 27) D. Llerena, O. Buisine, C. Aubert, M. Malacria, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9373.
- 28) S. F. Yip, H. Y. Cheung, Z. Zhou, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3469.
- 29) J. M. Takacs, Z. Xu, X. -T. Jiang, A. P. Leonov, G. C. Theriot, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3843.
- 30) N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy - Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*, University Science Books, Mill Valley, Calif., and Oxford University Press, Oxford, **1983**.
- 31) P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
- 32) P. Walden, *Bull. Acad. Imper. Sci. (St. Petersburg)* **1914**, *8*, 405.
- 33) K. J. Fraser, D. R. MacFarlane, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 309.
- 34) E. E. Fileti, V. V. Chaban, *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 1795.
- 35) A. George, K. Tran, T. J. Morgan, P. I. Benke, C. Berruoco, E. Lorente, B. C. Wu, J. D. Keasling, B. A. Simmons, B. M. Holmes, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3375.
- 36) R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C. W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3689.
- 37) S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J. -P. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093
- 38) B. Pégot, G. V-Thanh, D. Gori, A. Loupy, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 6425.
- 39) K. Bica, P. Gaertner, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3235.
- 40) J. Sheehan, D. H. Hunnemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666.
- 41) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743
- 42) K. Nakamura, S. Furumi, M. Takeuchi, T. Shibuya, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5555.
- 43) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370.
- 44) a) C.-David, D. E. A. Raup, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345; b) F. -L. Yu, J. -J. Jiang, D. -M. Zhao, C. -X. Xie. S. -T. Yub, *RSC Advances*, **2013**, *3*, 3996.

- 45) Y. Ishida, H. Miyauchi K. Saigo, *Chem. Commun.* **2002**, 2240.
- 46) A. S. Kende, P. Fludzinski, J. H. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3551.
- 47) 滝澤忍、辻原哲也、小寺純平、吉田泰志、佐古真、河野富一、笹井宏明、第 61 回有機金属化学討論会, 2014, P2A-07
- 48) F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, D. Luštinec, Z. Krausová, D. Šaman, P. Fiedler, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4244.
- 49) D. Schweinfurth, R. Pattacini, S. Strobela, B. Sarkar, *Dalton Trans.* **2009**, 9291.
- 50) Y. Kita, M. Gyoten, M. Ohtsubo, H. Tohma, T. Takada, *Chem. Commun.* **1996**, 1481.
- 51) Q. Zou, X. Li, J. Zhou, K. Bai, H. Ågren, *Dyes and Pigments*, **2014**, *107*, 174.
- 52) T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787; T. Dohi, N. Takenaga, T. Nakae, Y. Toyoda, M. Yamasaki, M. Shiro, H. Fujioka, A. Maruyama, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558.
- 53) M. Fujita, S. Okuno, H. J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8691; M. Fujita, Y. Yoshida, K. Miyata, A. Wakisaka, T. Sugimura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7068; M. Shimogaki, M. Fujita, T. Sugimura, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7128.
- 54) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175; M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9215.
- 55) M. Ochiai, Y. Kitagawa, N. Takayama, Y. Takaoka, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9233.
- 56) Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, S. Fujita, S. Mitoh, H. Sakurai, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684.
- 57) F. Bell, J. A. Gibson, R. D. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1956**, 2335.
- 58) K. Nakano, Y. Hidehira, K. Takahashi, T. Hiyama, K. Nozaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7136.

謝辞

本研究を行うにあたり大変な御理解をいただき御指導，御鞭撻を賜りました大阪大学産業科学研究所教授 笹井宏明先生に心から感謝いたします。

本研究の遂行にあたり直接御指導していただき多大な御助言、御指導いただきました大阪大学産業科学研究所准教授 滝澤忍先生に深く感謝いたします。

本研究を進めるにあたり有益な御助言，御指導をいただきました大阪大学産業科学研究所准教授 鈴木健之先生に深く感謝いたします。

本研究を進めるにあたり有益な御助言，御指導をいただきました大阪大学産業科学研究所助教 竹中和浩先生に深く感謝いたします。

各種機器分析で御世話になりました大阪大学産業科学研究所総合解析センターの皆様に厚く御礼申し上げます。

公私にわたり様々な御援助をいただきました大阪大学産業科学研究所分子合成化学研究分野の皆様に感謝いたします。

最後に、研究生生活を理解し応援を続けてくれた家族，友人に心より感謝いたします。