

学位論文 博士（理学）

パラジウム触媒を用いたアルケン類に対する
ホウ素官能基の新規導入法に関する研究

2022 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

菅野 翔太

目次

序論		p.1
本論		p.19
第1章		
	1,n-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応	
緒言		p.19
第1節		p.23
第2節		p.31
第3節		p.32
結言		p.33
第2章		
	1,6-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応	
緒言		p.35
第1節		p.40
第2節		p.45
第3節		p.47
第4節		p.50
第5節		p.53
結言		p.56
第3章		
	1,n-ジエンの遠隔ジボリル化・環化反応	
緒言		p.57
第1節		p.60
第2節		p.63
第3節		p.70
第4節		p.72
結言		p.76

第4章

アリルベンゼン類の遠隔ジボリル化反応

緒言	p.77
第1節	p.80
第2節	p.85
第3節	p.86
結言	p.87
結論	p.88
実験項	p.91
引用文献	p.136
参考論文	p.146
謝辞	p.147

略語

Bn	benzyl
DCE	1,2-dichloroethane
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	N,N-dimethylformamide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
HBdan	1,8-diaminonaphthaleneborane
HBpin	pinacolborane
Me ₄ phen	3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline
phen	1,10-phenanthroline
THF	tetrahydrofuran
Ts	tosyl
dba	dibenzylideneacetone

序論

有機化合物は、食品やプラスチック、医薬品など我々が日々安全・安心・快適な日常生活を過ごすために重要な貢献をしている。そうした有機化合物の合成法を体系立てたものが有機合成化学である。有機分子に対する新たな反応形式を開発することは、新奇化合物の創製のみならず既存化合物の革新的な合成戦略実現に繋がるため重要な課題である。中でも遷移金属触媒を用いた手法は、クロスカップリング反応や C-H 結合官能基化をはじめとして、古典的な有機化学では困難な反応形式を提供することが明らかにされてきたため、近年盛んに研究されている。

こうした背景から我々のグループでは、チェーンウォーキングを活用した触媒的な有機合成手法の開発を行ってきた¹。チェーンウォーキングとは、アルキル金属種が β -ヒドリド脱離と挿入を繰り返すことで、アルケン交換を起こすことなく、金属がアルキル鎖上を移動する現象である(Fig. 0.1)。

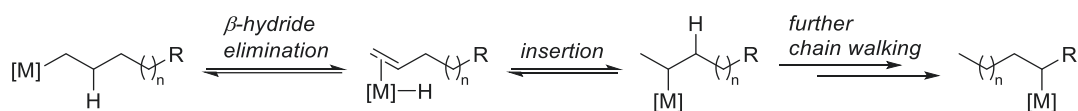


Fig. 0.1. Mechanism of chain walking

Brookhart らは 1995 年に、後周期遷移金属錯体を用いたチェーンウォーキングを経る高分子量・高分岐のポリエチレンなどの合成法²を報告して以来、チェーンウォーキングを用いた高分子合成反応は数多く報告されるようになった³。一方で小分子の有機合成手法としても、我々の研究グループをはじめとして、近年その研究が行われるようになってきている⁴。

有機反応においてチェーンウォーキングを活用することの一つの特長は、通常は反応困難な部位における官能基化が可能となることである。たとえばチェーンウォーキングを活用した小分子の有機合成手法の先駆的な研究の一つとして、当研究室では1,n-ジエン類の環化異性化反応を報告している(Fig. 0.2)^{1b-d}。この反応ではまず、系中で生じたパラジウムヒドライド種に対してジエン基質の末端アルケン部位が配位・挿入することでC-Pd結合が形成される。続いて五員環が形成可能な位置まで金属が移動し、基質の内部アルケン部位がアルキルパラジウム種へ配位・挿入することでC-C結合を形成し五員環を構築する。最後にオレフィン交換を経ることで生成物を与えると同時にパラジウムヒドライド種が再生する。このようにチェーンウォーキングを経ることで、通常は反応困難な不活性メチレンの官能基化が進行している。

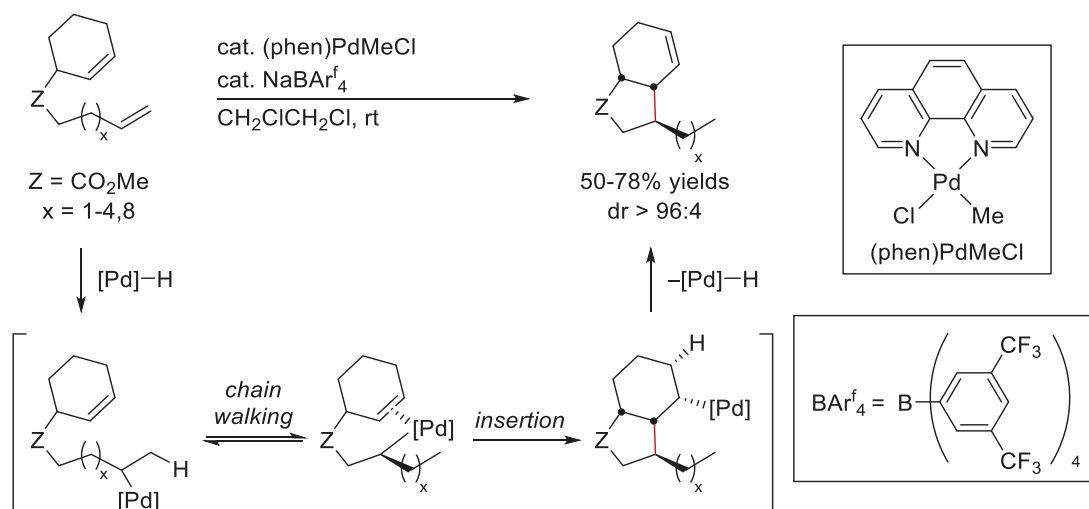


Fig. 0.2. Palladium-catalyzed cycloisomerization of 1,n-dienes via chain walking

一般に、特定の官能基から離れた位置における位置選択的な反応を実現する手法は、遠隔官能基化(Remote Functionalization)と呼ばれる⁵。たとえば、アルケンの長距離異性化を利用した遠隔官能基化は古くから知られている。代表例としては 1974 年に初めて報告された Schwartz 試薬が挙げられ、通常反応困難なアルキル鎖末端部位の官能基化を行うことができる(Fig. 0.3, A)^{6a}。その後 1990 年代後半には、触媒的なアルケンの遠隔官能基化が報告されるようになった(Fig. 0.3, B)^{6b,c}。以来、遷移金属触媒によるアルケンの遠隔官能基化は、従来困難であった分子変換を実現する手法として現在にいたるまで数多く報告されてきた⁷。こうしたアルケンの遠隔官能基化においては、反応開始点であるアルケン部位には水素原子が導入される。

(A) stoichiometric remote functionalization



(B) catalytic remote functionalization

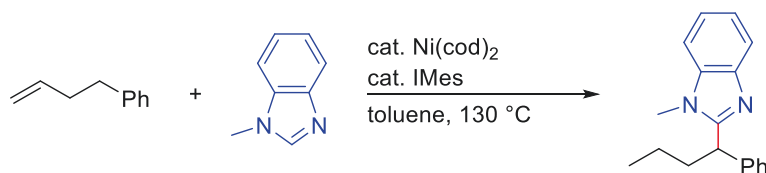
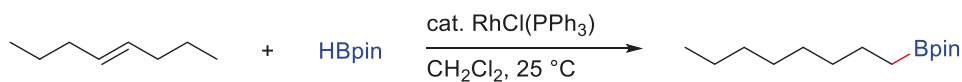
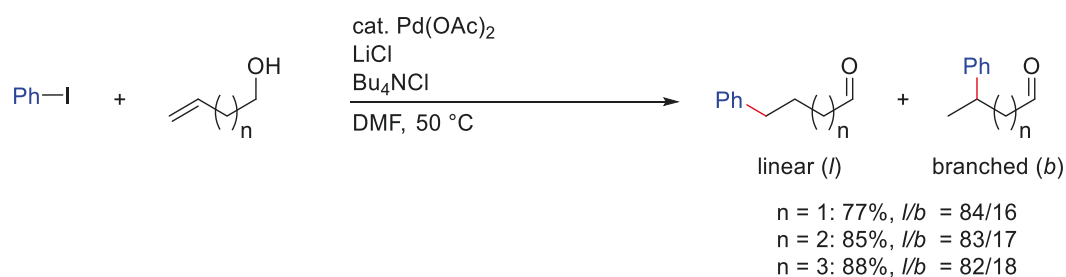


Fig. 0.3. Remote functionalization of alkenes

一方で、アルケン部位の官能基化に続く長距離異性化を位置選択的に制御した例は知られている。たとえばアルケニルアルコールの溝呂木・Heck 反応⁸においては、末端アルケンのアリール化に続けて、遠隔位に位置するヒドロキシ基をカルボニル基へ変換することを駆動力として位置選択的な長距離異性化が進行する(Fig. 0.4, A)。特に近年では、不斉化への展開が進められている(Fig. 0.4, B)。DFT 計算による機構解明も行なわれており、反応開始点であるアルケン部位の官能基化に続けてチェーンウォーキングが進行し、熱力学的に安定な酸素原子 α 位まで金属が選択的に移動したのち、酸化的な脱プロトン化を経て進行するとされている^{8d}。

(A) Mizoroki-Heck arylation of non-allylic unsaturated alcohols



(B) enantioselective Mizoroki-Heck arylation of acyclic alkenyl alcohols

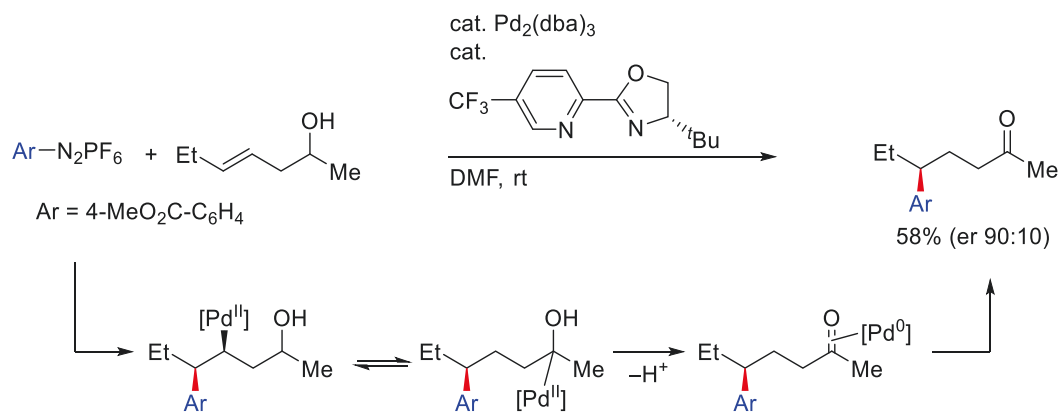
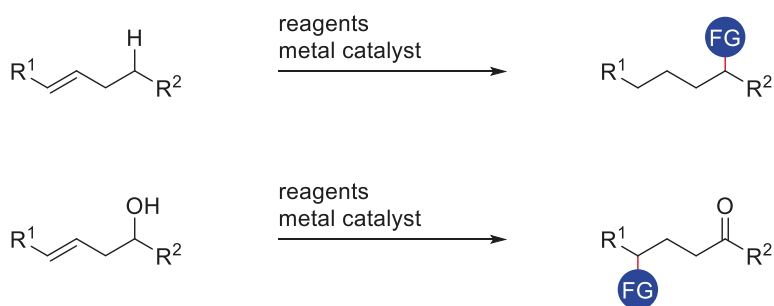


Fig. 0.4. Redox-relay Mizoroki-Heck reaction

したがってアルケンに対して遠隔官能基化を実現した例としては、反応開始点には水素が導入されて官能基化が困難なもの、もしくは反応開始点の官能基化が可能でも遠隔位の官能基化が困難であるもの、のいずれかがほとんどである(Fig. 0.5, A)。反応開始点であるアルケン部位の官能基化に続くアルケンの遠隔官能基化、すなわち触媒的なアルケンの遠隔二官能基化(Remote Difunctionalization of Alkenes)の例は非常に限られており、未だ挑戦的な課題である(Fig. 0.5, B)⁹。本手法は、よく知られたアルケンの二官能基化に対する常識を覆すものであり¹⁰、反応開始点において重要な骨格を構築しながら反応不活性な位置においても有用かつ新たな活性点を構築するという、従来なかった新たな合成戦略を提供するものでもある。

(A) mono functionalization (well-explored)



(B) difunctionalization (challenging)

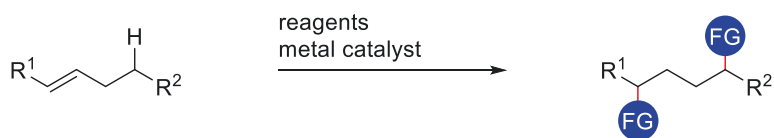


Fig. 0.5. Catalytic remote difunctionalization of alkenes

アルケンの異性化を利用して遠隔二官能基化を実現する上での課題は 2 点ある。まず第一に、アルケン交換を抑制することである(Fig. 0.6, A)。たとえば反応開始点の官能基化が進行したのちアルケンが異性化する過程において、基質とアルケン交換が進行した場合、反応開始点に官能基が導入されない副生成物が生じる。そして第二に、効率的かつ信頼性の高い遠隔官能基化が進行することである(Fig. 0.6, B)。

したがって、チェーンウォーキングが効率よく進行したうえで、遠隔官能基化をも実現できるように反応系を設計する必要がある。

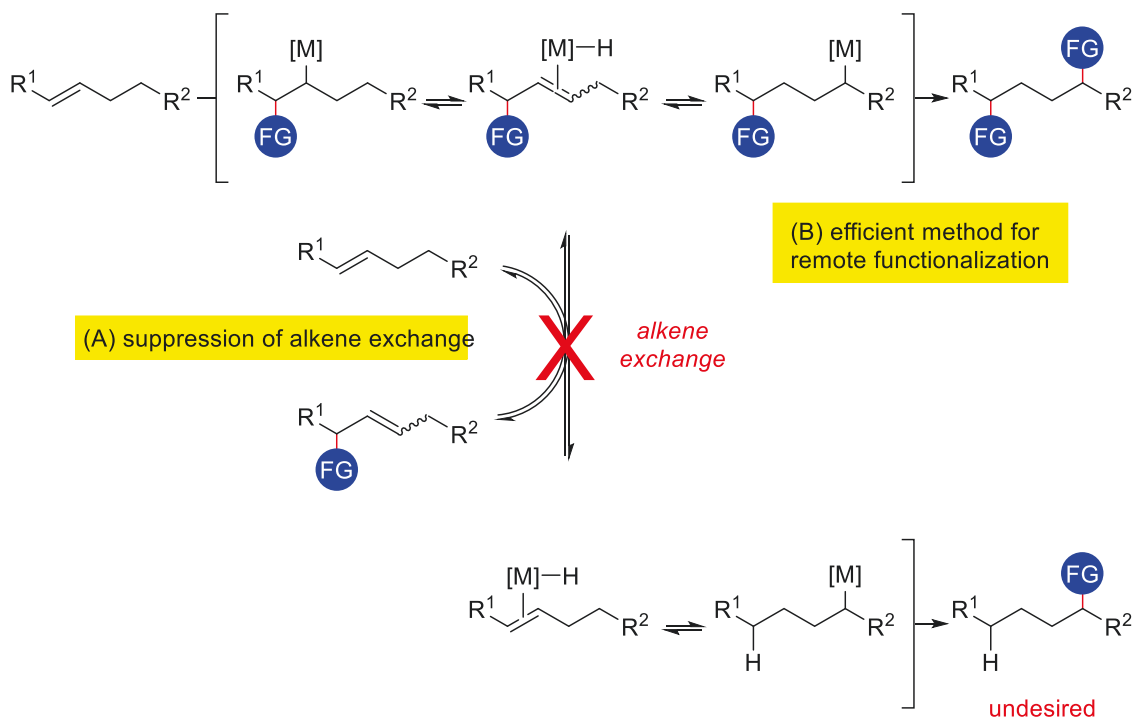


Fig. 0.6. Challenges for catalytic remote difunctionalization of alkenes

チェーンウォーキングを経る遠隔二官能基化の先駆的な例として、1991年に報告されたパラジウム触媒を用いた末端二重結合部位を2つもつジエンの遠隔二官能基化が知られている(Fig. 0.7)^{9a}。この反応では、熱力学的に安定な π -アリル中間体への異性化を利用し、もともとアルケンであった炭素上に炭素求核剤が導入される。同著者は、その後反応基質や求核剤の拡大も報告している^{9b,c}。

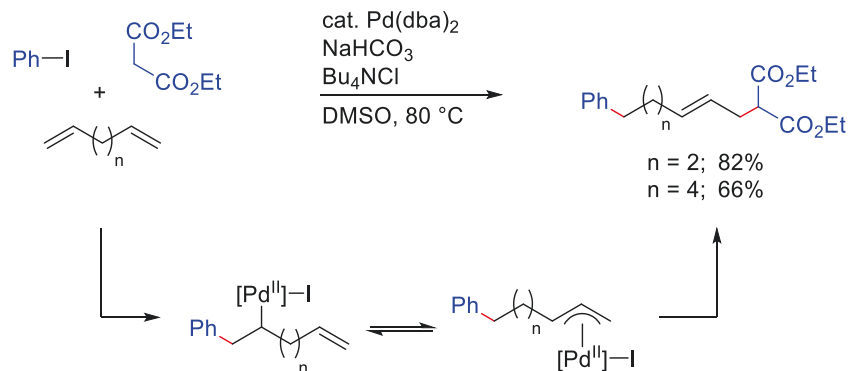


Fig. 0.7. Palladium-catalyzed arylation/remote carbofunctionalization of unconjugated dienes

その後2018年には、ニッケル触媒を用いたピリミジン配向基を有するアリルアミンの1,3-炭素二官能基化が報告された(Fig. 0.8)^{11e}。本反応では、メタラサイクル中間体を経てアリル位へ二つ目の官能基が導入されると考えられている。

こうした末端アルケン部位およびアリル位へ官能基を導入する 1,3-二官能基化¹¹をはじめとして、チェーンウォーキングを経る遠隔二官能基化の例はいくつか報告例があるが、いずれも先に述べたような π -アリル中間体やメタラサイクル中間体など、熱力学的に安定な中間体を経るタイプの反応がほとんどである。

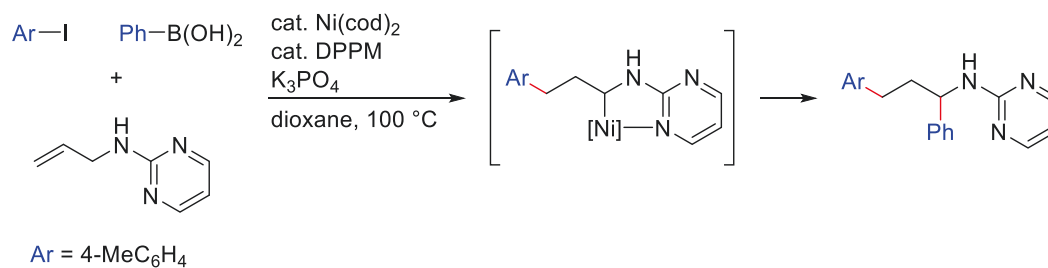


Fig. 0.8. Nickel-catalyzed 1,3-dicarbonylation of allylamine bearing pyrimidine directing group

こうした中で当研究室は、既に述べたチェーンウォーキングを経る 1,n-ジエンの環化異性化反応(Fig. 0.2)に対してヒドロシリル化¹²を組み込んだ分子内の遠隔二官能基化を報告している(Fig. 0.9)¹³。この反応では、系中で生じたシリルパラジウム錯体へ基質の末端アルケンが配位、挿入することで C-Si 結合および C-Pd 結合を形成する。続けて Fig. 0.2 に示した環化異性化反応と同様の機構により五員環を構築したのち、アルキルパラジウム種がヒドロシランと σ 結合メタセシスを起こすことで、五員環部位を有するアルキルシランを与えると同時に、シリルパラジウム錯体が再生する。

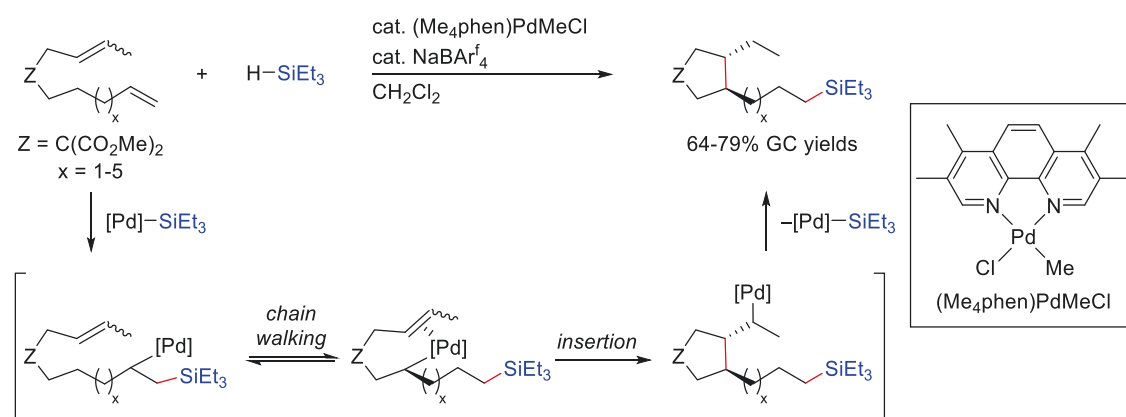


Fig. 0.9. Palladium-catalyzed hydrosilylation/cyclization of 1,n-dienes via chain walking

当研究室が見出した反応系(Fig. 0.9)においては、互いに2炭素以上離れた位置に官能基を導入しており、かつ隣接する官能基によって活性化を受けていない不活性な結合の変換を達成している。本反応系をさらに有用な分子変換手法として確立させていく一つの戦略として、有機合成上の有用性がより高い官能基の導入が考えられる。

そこで著者は、当研究室が開発した反応系を足掛かりに、有機合成上の有用性が高いホウ素官能基の導入を組み込んだ新規遠隔二官能基化の開発を目指すこととした。

炭素-ホウ素結合(以下、C-B 結合と略記)の形成を伴う遠隔二官能基化については本研究着手時点では報告例がなく、現段階でも最近報告された4例に限られる¹⁴。

Yin らは 2019 年に、反応開始点であるアルケンの官能基化に続く遠隔ホウ素化として、パラジウム触媒を用いた 1,4-シクロヘキサジエンのアリール化・遠隔ホウ素化反応を報告した(Fig. 0.10)^{14a}。本反応では、一方のアルケン部位へのアリールパラデーシヨンののちにチェーンウォーキングによってパラジウム中心が移動し、生じた熱力学的に安定な π -アリル中間体がジボロンと反応することで進行すると考えられる。

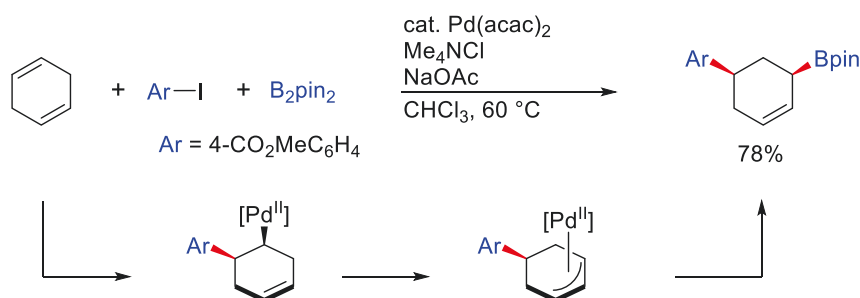


Fig. 0.10. Palladium-catalyzed arylation/remote boration of 1,4-cyclohexadienes

さらに同著者らは、ニッケル触媒を用いた ω -アリール-1 アルケン類のボリル化・遠隔アリール化を報告している(Fig. 0.11)^{14b}。本反応では、末端アルケンのボリルニッケル化の後にチェーンウォーキングによってニッケル中心がベンジル位まで移動し、アリールハロゲン種と反応することで進行すると考えられる。本反応は、ベンジル位において反応が選択的に進行することから、熱力学的に安定な π -ベンジル中間体が寄与しているとされている。アルケン基質としてはその多くがアリルベンゼン類であるが、よりメチレン鎖の長い基質に対しても収率は劣るものの達成されている。この後に、類似の触媒系を用いてアリルベンゼン類の塩化ベンジルによる 1,3-ボリル化・遠隔ベンジル化も達成している^{14c}。

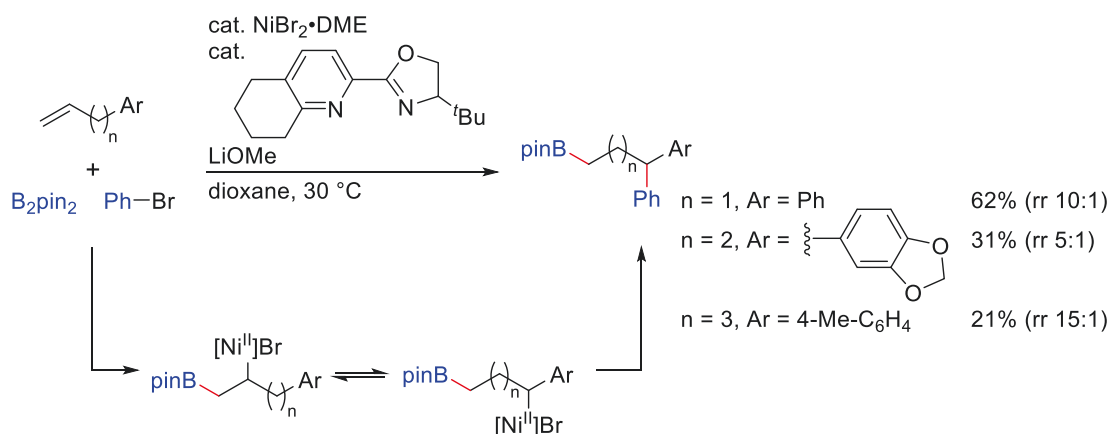


Fig. 0.11. Nickel-catalyzed boration/remote arylation of arylalkenes

また類似の反応系を用いることで、ヘテロ環アルケン類のジボロンと臭化アルキルによるホウ素化・遠隔アルキル化を達成しており、さらにそれらの不斉反応への展開にも成功している(Fig. 0.12)^{14d}。ただしその多くはアリル位の官能基化を含むものであり、より遠隔位の官能基化が進行したものはテトラヒドロアゼピン誘導体を用いた 1,4-二官能基化の 1 例である。

以上述べてきたように、C-B 結合の形成を伴う遠隔二官能基化の報告例は少なく、現状では遠隔官能基化が可能であるのはアリル位やベンジル位、ヘテロ原子隣接位などの比較的活性化を受けた部位に限られる。

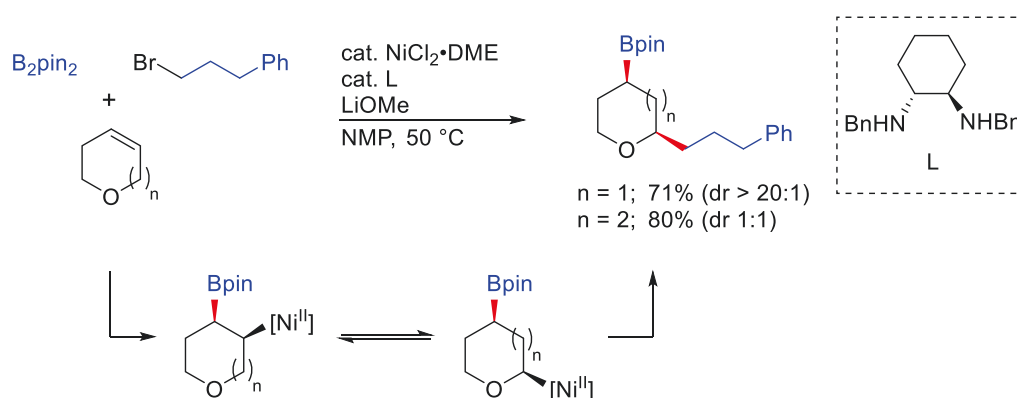
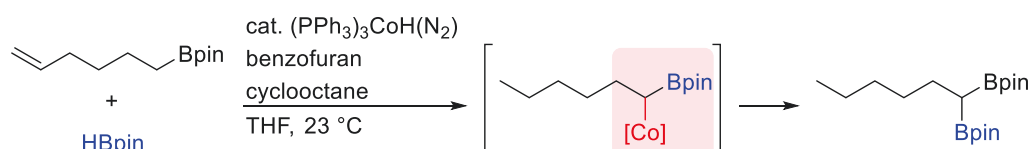


Fig. 0.12. Nickel-catalyzed boration/remote alkylation of heterocyclic alkenes

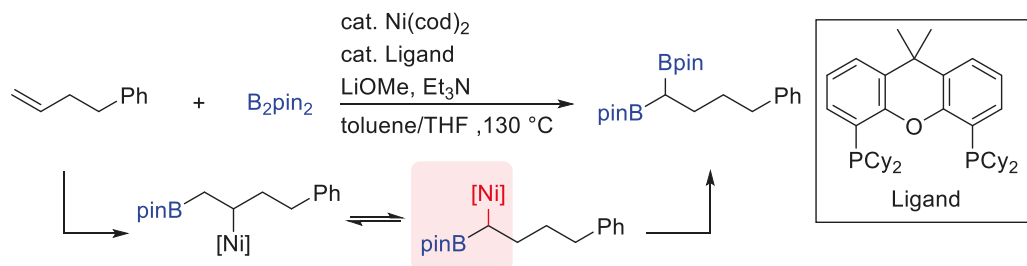
C-B 結合の形成を伴う遠隔二官能基化を開発する際の潜在的な課題として、 α ボリルアルキル錯体が安定となる点がある。実際にこの点を活用することで、遠隔官能基化を実現した例が知られている(Fig. 0.13, A)¹⁵。またアルケン基質に対してボリル基の導入に続けて α 位へさらに二つ目の官能基を導入する反応も知られており、たとえば 1,1-ジボリル化(Fig. 0.13, B)^{16a} や 1,1-ボリルアルキル化(Fig. 0.13, C)^{16b} が報告されている。これらの反応では、ボリルニッケル化ののちにチェーンウォーキングによる金属の移動がボリル基 α へ制御され、続く反応を経て 1,1-二官能基化が進行している。

したがって、ボリル基 α 位ではない遠隔位へと金属中心が移動できるようにチェーンウォーキングを制御する必要が生じ得る。

(A) Remote functionalization



(B) 1,1-Diboration



(C) 1,1-Borylalkylation

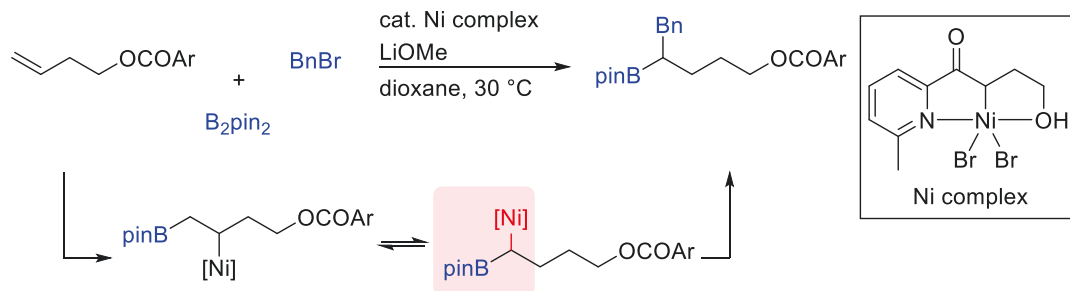


Fig. 0.13. Potential drawback: stabilization of alkyl complexes by α -boryl group

以上述べてきたように、遷移金属触媒を用いたアルケンの遠隔二官能基化の開発は未だ挑戦的な課題であり、当研究室が開発に成功した例以外では、末端アルケン部位やベンジル位、ヘテロ原子隣接位など比較的活性化を受けた遠隔位の官能基化を含むものに限られていた。またこれらの多くは、反応を進行させるために π -アリルまたは π -ベンジル錯体などの熱力学的に安定な中間体の形成を必要としており、反応の指導原理が限定的だといえる。

当研究室が開発してきた反応系においては、遠隔位における不活性な結合の変換を伴う遠隔二官能基化が可能であるため、有機合成上の有用性が高いホウ素官能基の導入が可能となれば、革新的な合成戦略を実現することに繋がると期待できる。

第一章では、チェーンウォーキングを経る 1,n-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応について述べる(Fig. 0.14)。著者は、当研究室が開発した触媒系を足掛かりに、ヒドロシランに代えてヒドロボランを用いることで、反応開始点であるアルケン部位へ有機合成上の有用性が高いホウ素官能基を導入することに成功した。これは隣接する官能基によって活性化を受けていない遠隔位の官能基化と共に C-B 結合を形成する新しいタイプの遠隔二官能基化といえる。また、C-B 結合の形成を伴う遠隔二官能基化において、ホウ素源としてヒドロボランを用いた初めての例でもある。

本反応の収率は中程度に留まった。末端アルケン部位の単純なヒドロホウ素化のみが進行した副生成物が多く生成したことから、反応開始点であるアルケンのポリルパラジウム化に続く、環化前中間体に至るまでのチェーンウォーキング過程が困難であることが示唆される結果が得られた。

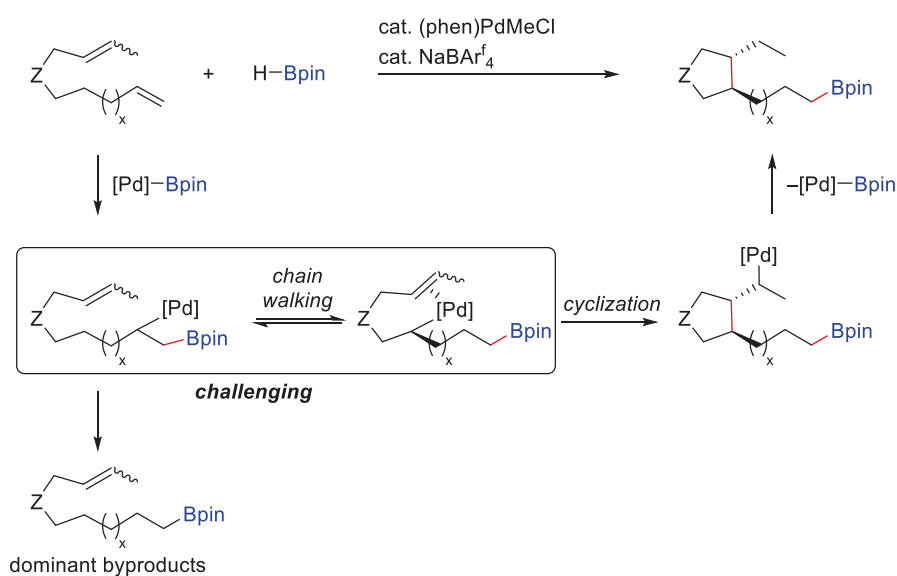


Fig. 0.14. Palladium-catalyzed hydroboration/cyclization of 1,n-dienes via chain walking

第二章では、1,6-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応について述べる(Fig. 0.15)。著者は、第一章で開発した触媒系を足掛かりに、1,6-ジエン類とヒドロボランの反応によりポリルアルキルシクロペンタン誘導体を合成する手法を開発した。

環化前段階におけるチェーンウォーキングを必要としないジエン基質であれば、ホウ素化・環化が効率よく進行し得るという重要な知見が得られた。

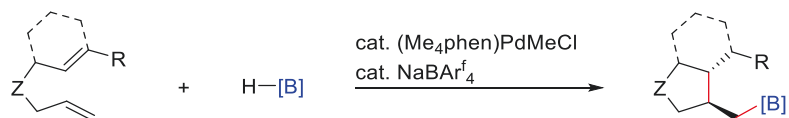


Fig. 0.15. Palladium-catalyzed hydroboration/cyclization of 1,6-dienes

第三章では、チェーンウォーキングを経る 1,n-ジエンの遠隔ジボリル化・環化反応について述べる(Fig. 0.16)。著者は、1,6-ジエン類とジボロンを反応させることにより、ホウ素化・環化の後にチェーンウォーキングを経る遠隔位の不活性な炭素-水素結合のホウ素化を達成した。本反応は、アルケン類に対する遠隔ビスメタル化を達成した初めての例である。ジエン基質としては 1,n-ジエン($n > 6$)も利用可能であり、互いに離れた C-B, C-C, C-B という 3 つの結合の連続的な構築も可能であった。

応用として生成物の変換も行ったところ、導入された 2 つのホウ素官能基を活用することで、従来達成されていなかった遠隔二官能基化を形式的に実現可能であることが分かった。

反応機構に関する検討を行ったところ、本反応の重要な過程である遠隔位不活性な C(sp³)-H 結合の C(sp³)-B 結合への変換は、アルキルパラジウム種とジボロンの形式的 σ 結合メタセシスという珍しい素過程を含むことが明らかになり、さらなる遠隔二官能基化の開発に繋がる重要な知見が得られた。

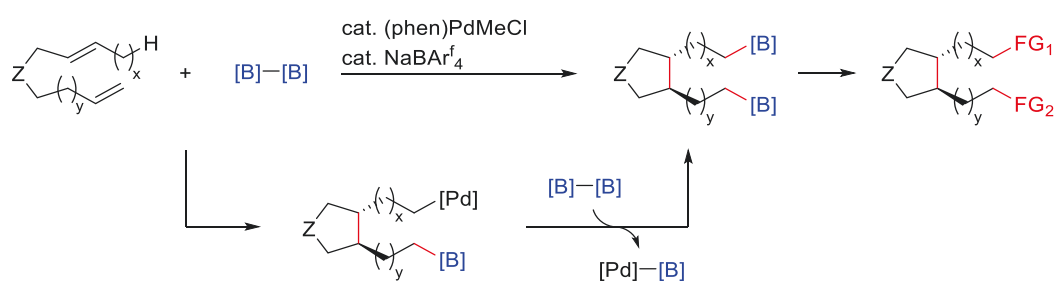


Fig. 0.16. Palladium-catalyzed remote diborylation/cyclization of 1,n-dienes

第四章では、チェーンウォーキングを経るアリルベンゼン類の遠隔ジボリル化について述べる。著者は、ジボロンとの反応においてアリルベンゼンをアルケン基質として用いることで、アリルベンゼン類のベンジル位および末端炭素にボリル基を導入できることを見出した(Fig. 0.17)。したがって現在の触媒系においては、アルケン上に芳香環を導入することで、反応開始点のボリルパラジウム化後のチェーンウォーキングを、環化過程を組み込むことなく効率よく進行させられることが明らかになった。

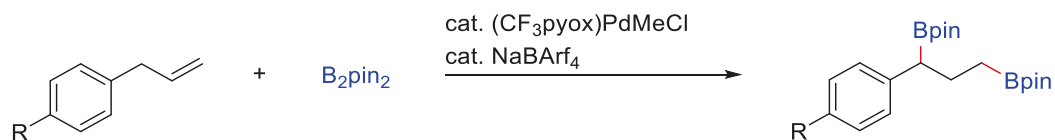


Fig. 0.17. Palladium-catalyzed remote diborylation of allylbenzene

本論

第一章

1,n-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応

緒言

序論において既に述べた通り、当研究室はチェーンウォーキングを利用した触媒的な有機合成法の開発を行っており、2019年にはチェーンウォーキングを経る1,n-ジエン類のヒドロシリル化・環化反応を報告し、分子内での遠隔二官能基化を達成した(Fig. 1.1)¹³。この反応では、系中で生じたシリルパラジウム錯体へ基質の末端アルケンが配位、挿入することでC-Si結合およびC-Pd結合を形成する。続いて五員環が形成可能な位置までパラジウム中心が移動し、基質の内部アルケン部位がアルキルパラジウム種へ配位・挿入することでC-C結合を形成し五員環を構築する。最後にアルキルパラジウム種がヒドロシランと σ 結合メタセシスを起こすことで、五員環部位を有するアルキルシランを与えると同時に、シリルパラジウム錯体が再生する。

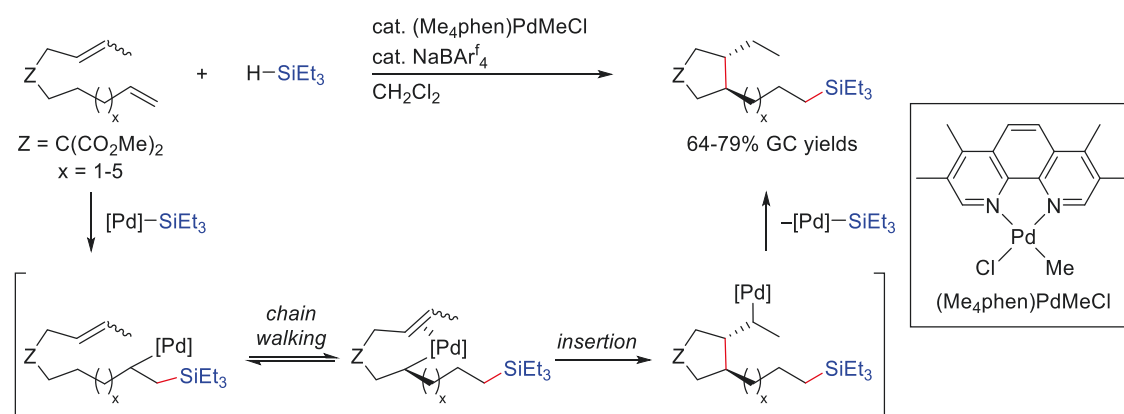


Fig. 1.1. Palladium-catalyzed hydrosilylation/cyclization of 1,n-dienes via chain walking

このように当研究室が見出した反応系においては、遠隔位における不活性な結合の変換を伴う遠隔二官能基化が可能である。本反応系を有用な分子変換手法として確立させていく一つの戦略として、有機合成上の有用性がより高い官能基の導入が考えられる。そこで著者は、近年の有機合成化学において重要な役割を担っているホウ素官能基の導入を目指し、ヒドロホウ素化反応¹⁷を活用できないかと考えた。すなわち、ヒドロシランに代えてヒドロボランを用いることができれば、1,n-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応を実現できるのではないかと作業仮説を立てた(Fig. 1.2)。

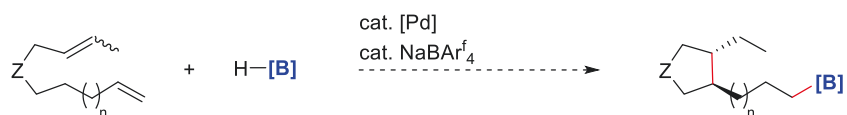


Fig. 1.2. Working hypothesis for palladium-catalyzed hydroboration/cyclization of 1,n-dienes via chain walking

アルケン基質とヒドロボランの反応により、反応開始点のアルケン部位から離れた位置にホウ素官能基を導入する触媒的な手法は、遠隔官能基化の開発における初期のころから知られている^{6b,18}。1992年にEvansらは、Rh触媒によるカテコールボラン(HBcat)を用いたアルケン類のヒドロホウ素化を検討していた際、内部アルケンに対して末端選択的なヒドロホウ素化が進行し得ることを見出した(Fig 1.3)^{18a}。著者らは、異性化によってロジウム中心がアルキル鎖末端へ選択的に移動することで進行すると述べている。

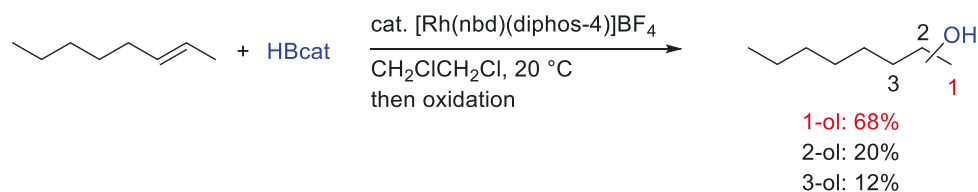


Fig. 1.3. Rhodium-catalyzed terminal-selective hydroboration of internal alkenes

後にSrebnikらは、Rh触媒によるピナコールボラン(HBpin)を用いた内部アルケンの選択的なヒドロホウ素化を報告した(Fig 1.4)^{6b}。一般にRh触媒系においてヒドロボランとしてピナコールボランを用いた場合、末端選択的にヒドロホウ素化が進行することが知られている^{18d}。以来、Rh以外にも遷移金属触媒を用いた同様の遠隔ホウ素化は数多く報告されるようになったが、これらにおいては反応開始点であるアルケン部位には水素原子以外の官能基は導入されない。

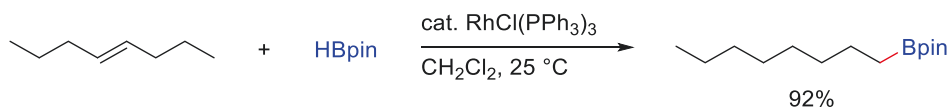


Fig. 1.4. Rhodium-catalyzed efficient terminal-selective hydroboration of internal alkenes using HBpin as a hydroborane

序論でも述べた通り、C-B 結合の形成を伴う遠隔二官能基化については本研究着手時点では報告例がなく、序論で述べた Yin らによって報告された最近の 4 例に限られる¹⁴。これらの報告において、遠隔官能基化が可能であるのはアリル位やベンジル位、ヘテロ原子隣接位などの比較的活性化を受けた部位に限られる。また反応を進行させるためには、 π -アリルまたは π -ベンジル錯体などの熱力学的に安定な中間体の形成を必要とする場合がほとんどである。

そこで著者は、C-B 結合の形成と共に遠隔位不活性な結合の変換を経る新しいタイプの遠隔二官能基化の実現を目的に、1,n-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応の開発に着手した。その結果を第一章で述べる。

第1節 反応条件の検討

§ 1.1.1. 初期検討

緒言で示した通り、1,n-ジエン類の環化・ヒドロシリル化反応を実現していた3,4,7,8-テトラメチルフェナントロリンメチルパラジウム錯体(**3a**)を触媒として用い、1,8-ジエン(**1a**)とピナコールボラン(HBpin, **2a**)の反応を行なった。その結果、環状構造を有するアルキルボラン**4aa**の生成が観測され、目的とするヒドロホウ素化・環化反応の進行が確認された(Fig. 1.5)。

その他にも複数の生成物が観測されたが、主なものとしては大きく分けると2種類であった。一つはボリル基が導入されていない生成物であり、両方のアルケン部位が水素化された生成物(**A**)、末端アルケンのみ水素化された生成物(**B**)、環化と還元が進行した生成物(**C**)、その他複数の原料異性体であった。これらの生成物に関しては、系中で生じたパラジウムヒドリド種がジエン基質と反応したのち、続くβ水素脱離またはσ結合メタセシスによって生成していると考えられる。そしてもう一つはボリル基が導入された生成物であり、内部アルケン水素化および末端アルケンのヒドロホウ素化が進行した生成物(**D**)、末端アルケンのヒドロホウ素化のみ進行した異性体(**E**)、そして目的物**4aa**より分子量が2小さい脱水素ホウ素化が進行したと考えられる生成物が複数観測された。

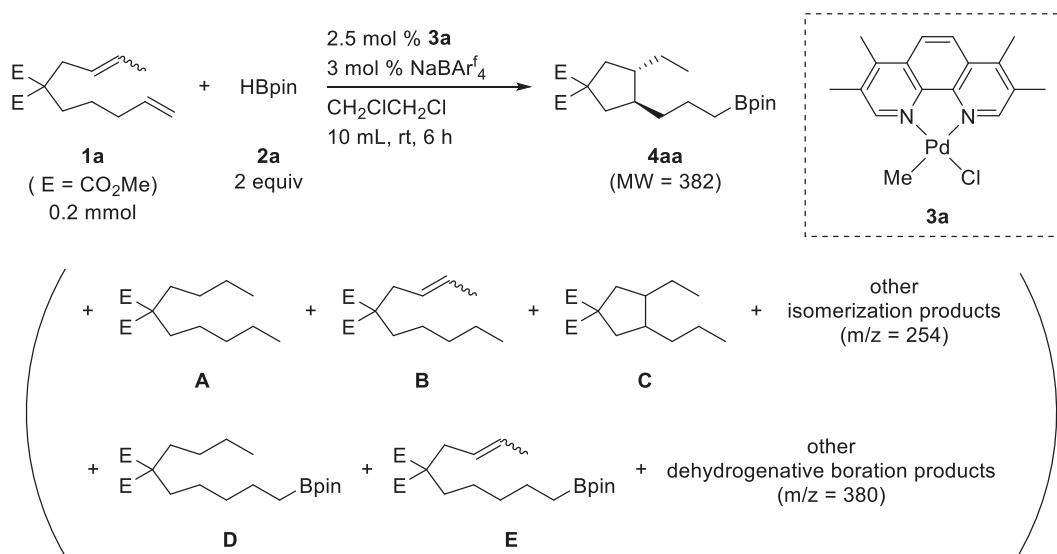
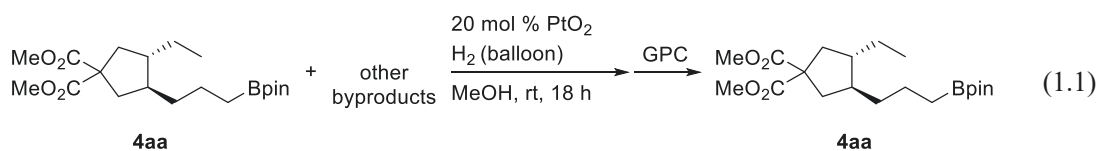


Fig. 1.5. Initial attempt

§ 1.1.2. 単離法の検討

反応条件の検討を行なううえで GC 収率を利用するにあたり、目的物 **4aa** の単離を検討した。ホウ素が導入された副生成物(**D**, **E**)はいずれもシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの分離は困難であった。また先行研究においてアルケン体を分離する上で硝酸銀シリカゲルが効果的であるという知見があったため^{1c} こちらも検討したが、分離は困難であった。次にゲル浸透クロマトグラフィー(以下、GPC と略す)による分離を試みたところ、アルケン部位を持たない非環化体(**D**)の分離は可能であった一方で、内部アルケン部位をもつ非環化体(**E**)の分離は困難であることが分かった。そこで、まず反応後の粗生成物に水素添加を施してアルケン部位をもたない生成物へ転化させたのち、改めて GPC を行なったところ目的物 **4aa** を単離することができた(eq. 1.1)。



§ 1.1.3. 配位子の検討

収率が算出できるようになったので、配位子検討を行なった(Table 1.1)¹⁹。まず 1,10-フェナントロリンを配位子としてもつ錯体 **3b** を用いると収率が 40%に向上した(entry 2)。錯体 **3a** と比べると、ホウ素の導入効率に加えて目的物への選択性も向上していることが GC 解析の結果から分かった(entry 2 vs 1)。他の含窒素二座配位子として、ビピリジンを含む錯体(**3c**)やピリジンオキサゾリンを含む錯体(**3d**)を用いた場合は、目的物はほとんど観測されなかった(entries 3, 4)。二座ホスフィン配位子である 1,3-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタンを含む錯体(**3e**)を用いた場合は、目的物は観測されなかった(entry 5)。なおパラジウム錯体を用いない場合も検討したが、反応しなかった(entry 6)。

以上より以降の検討では、錯体 **3b** を用いることとした。

Table 1.1. Screening of Ligands

entry	3	GC yield of 4aa
1	3a	22%
2	3b	40%
3	3c	trace
4	3d	trace
5	3e	not detected
6	w/o Pd cat.	not detected

§ 1.1.4. 溶媒の検討

続いて溶媒の検討を行なった(Table 1.2)。ジクロロメタンの場合、原料は9割以上転化したが収率は低下した(entry 2)。トルエンの場合も収率は低下した(entry 3)。生成物のGC解析の結果、アルケン部位を有する副生成物が比較的多く生成していることが分かった。一方でTHFやアセトンではほとんど反応が進行せず、目的物は痕跡量以下しか観測されなかった(entries 4, 5)。これらにおいては、溶媒の配位力が高く触媒が失活したと考えられる。

以上より、引き続き1,2-ジクロロエタンを溶媒として用いることとした。

Table 1.2. Screening of Solvents

Reaction scheme showing the conversion of diene **1a** (0.2 mmol) to cyclopentane **4aa** using **2a** (HBpin, 2 equiv) as a catalyst. The reaction conditions are 2.5 mol % **3b**, 3 mol % NaBAR₄^f, solvent 10 mL, rt, 6 h.

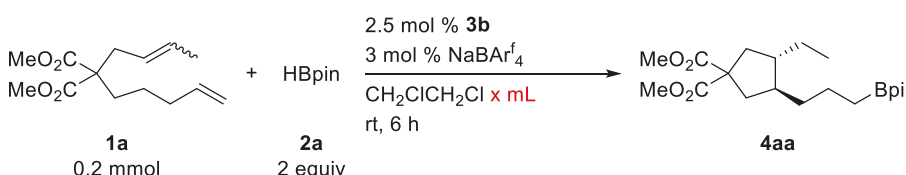
entry	solvent	GC yield of 4aa
1	CH ₂ ClCH ₂ Cl	40%
2	CH ₂ Cl ₂	32%
3	toluene	33%
4	THF	trace
5	acetone	not detected

§ 1.1.5. 溶媒量の検討

次に溶媒量の検討を行なった(Table 1.3)。まず2倍の20 mL とすると、目的物の収率は同程度であったが、ヒドロホウ素化のみが進行した生成物 **E** の割合が低下していたことが GC 解析によって示唆された(entry 2)。しかしながら、さらに溶媒量を増加させると収率は低下し(entries 3, 4)、ホウ素を含まない化合物(**A**, **B**, **C**, および原料の異性体)の生成量が増加したことが、GC 解析の結果から示唆された。ボラン濃度が低下したことで、ボランと σ 結合メタセシスを起こしにくくなったと考えられる。

以上より、溶媒量を 20 mL にすることとした。

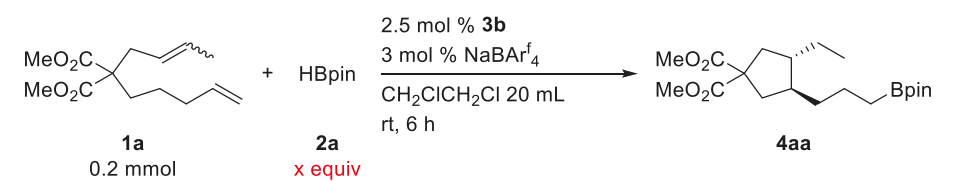
Table 1.3. Optimization of Solvent Volume

		
1a 0.2 mmol	2a 2 equiv	4aa
entry	CH ₂ ClCH ₂ Cl	GC yield of 4aa
1	10 mL	40%
2	20 mL	42%
3	40 mL	26%
4	60 mL	24%

§ 1.1.6. ボラン当量の検討

続いてボラン当量の検討を行なった(Table 1.4)。まず2倍の4当量とすると、目的物の収率は54%まで向上した(entry 2)。さらに増加させて8当量とすると収率は低下し(entry 3)、末端アルケンのヒドロホウ素化のみが進行した生成物(**E**)の割合が大きく増加したことが、GC解析の結果から示唆された¹²。

Table 1.4. Optimization of Borane Loading

				
1a 0.2 mmol	+	2a x equiv		4aa
entry		HBpin		GC yield of 4aa
1		2 equiv		42%
2		4 equiv		54%
3		8 equiv		46%

ボラン当量を増加させることで副生成物 **E** が向上した理由は以下のように解釈できる。ボラン濃度が増加しすぎると、環化過程よりもアルキルパラジウム種とヒドロボランの σ 結合メタセシスが相対的に進行しやすくなり、末端アルケン部位の単純なヒドロホウ素化反応が進行しやすくなる(Fig. 1.6)。

以上より、ボランは4当量用いることとした。

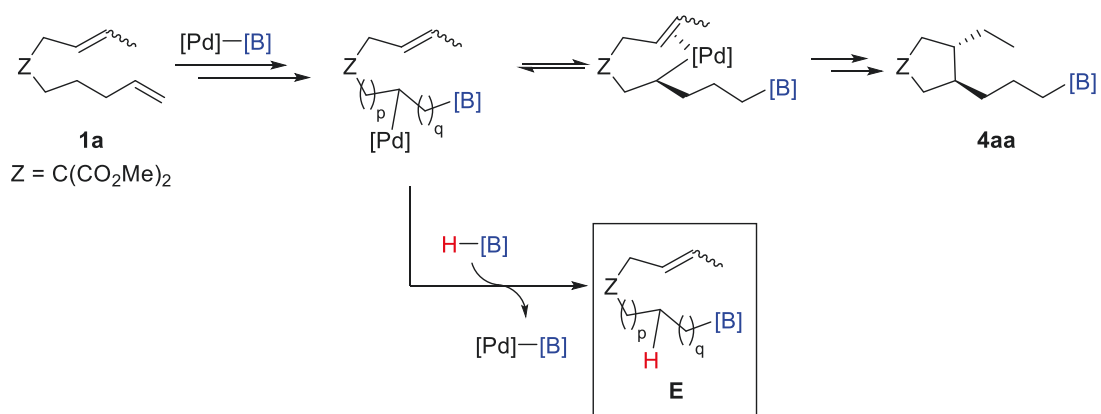


Fig. 1.6. Effect of excessive borane loading

§ 1.1.7. 温度検討

続いて反応温度の検討を行なった(Table 1.5)。温度を 0 °C へ低下させた場合、収率の低下が見られるとともに、内部アルケン部位をもつ非環化体の生成量の増加が示唆された(entry 2)。一方で 40 °C へ昇温させた場合にも収率が低下したが(entry 3)、この場合にはホウ素を含まない化合物(A, B, C, および原料の異性体)の生成量が増加した。また、反応系の色が黒くなるのが室温に比べて早かったことから、触媒が早期に失活したことが示唆される。

Table 1.5. Optimization of Reaction Temperature

MeO_2C 1a + HBpin 2a $\xrightarrow[\text{temp, 6 h}]{\text{2.5 mol \% 3b, 3 mol \% NaBAR}_4^f, \text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl 20 mL}}$ MeO_2C 4aa
 0.2 mmol 4 equiv

entry	temp	GC yield of 4aa
1	rt	54%
2	0 °C	38%
3	40 °C	31%

第2節 ジエン基質適用範囲の検討

§ 1.2.1. 炭素鎖長さの影響について

これまでの最適条件のもとで、基質の検討を行なった(Table 1.6)¹⁶。GC 収率から大きく低下しているのは、単離の過程(§ 1.1.2)において失われたからであると考えている。二つのオレフィン鎖の間の距離が長くなると、収率が低下する傾向がみられた。また、副生成物としては末端アルケンのヒドロホウ素化のみが進行した生成物(**E**)の割合が増加しており、炭素鎖が長くなることで環化が困難になると考えられる。

Table 1.6. Palladium-Catalyzed Hydroboration/Cyclization of 1,*n*-Dienes

Reaction conditions:
 2.5 mol % **3b**
 3 mol % NaBARf₄
 CH₂ClCH₂Cl 20 mL
 rt, 6 h

entry	1,<i>n</i>-dienes	1	4	isolated yield
1		1a	4aa	21%, dr > 99:1
2		1b	4ba	29%, dr > 99:1
3		1c	4ca	16%, dr > 99:1

第3節 推定反応機構

§ 1.3.1. 推定反応機構

本章で述べた 1,n-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応の推定反応機構は、先行研究である 1,n-ジエンのヒドロシリル化・環化反応と同様の機構で進行すると考えられる。ジエン **1a** の反応を例にあげる(Fig. 1.7.)。まずピナコールボラン(**2a**)とカチオン性パラジウム錯体(**F**)が σ 結合メタセシスによってメタンを生じると同時にボリルパラジウム錯体(**G**)を与える。続いて、基質の末端アルケンが錯体へ配位、続く Pd-B 結合への挿入により C-B 結合を形成する(**I**)。その後、チェーンウォーキングを経る環化反応が進行したのち、アルキルパラジウム種(**L**)がボランと σ 結合メタセシスを起こすことで目的物 **4aa** を与えると同時に、ボリルパラジウム錯体(**G**)が再生すると考えている。

主たる副生成物(Fig. 1.5)に関しては以下のように生じると考えられる。環化前段階におけるアルキルパラジウム中間体(**J**)とボランが反応すると、末端アルケンのヒドロホウ素化のみが進行した生成物(**E**)が生成する。一方で環化前中間体(**J**)が基質とアルケン交換すると、非環化の脱水素ホウ素化体(**M**)が生じるとともに、ヒドリドパラジウム錯体に基質が配位した化学種(**N**)が生じる。続く Pd-H 結合へのアルケン挿入の後にボラン **2a** と反応すれば末端アルケンの水素化体(**C**)が生成し、ボランと反応せずにアルケン交換が進行すると基質の異性体が生成する。なお上記の副反応は、環化後のアルキルパラジウム種(**L**)に対しても同様に進行すると考えられる。低温下では分子間反応である σ 結合メタセシスが分子内反応である環化よりも相対的に進行しやすくなることで、末端アルケンのヒドロホウ素化のみが進行した生成物(**E**)が増加する一方、昇温条件ではボリルパラジウム錯体が早期に失活し、異性化や還元反応などの副反応が進行した結果、ホウ素を含まない生成物(**A, B, C**)が増加したと考えられる。

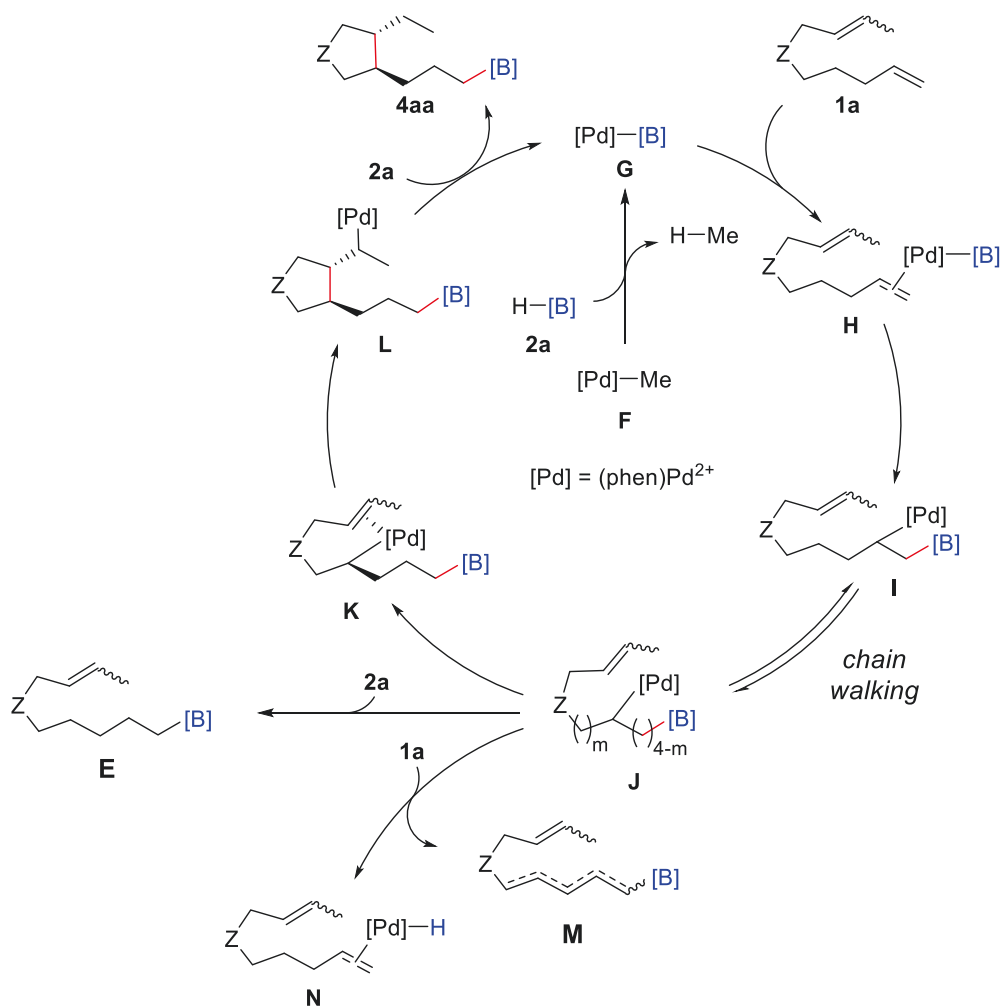


Fig. 1.7. Proposed mechanism

結言

本章では、チェーンウォーキングを経る 1,n-ジエン類のヒドロホウ素化・環化反応について述べた。

著者は、我々のグループが報告した触媒系を基に、1,8-ジエン(**1a**)とピナコールボラン(**2a**)を用いたチェーンウォーキングを経るヒドロホウ素化・環化反応の開発に成功した。本反応は、隣接する官能基によって活性化を受けていない遠隔位の官能基化と共に C-B 結合の形成を実現した初めての例である。また、C-B 結合の形成を伴う遠隔二官能基化において、ホウ素源としてヒドロボランを用いた初めての例でもある。

主な副生成物としては、ホウ素が導入されていない異性体(**A, B, C**)や、ホウ素が導入された非環化体(**D, E**)が観測された。条件検討の結果、特に前者に関してはボラン当量を増加させることで、後者に関しては溶媒量を増加させることで減少させられることを見出し、最終的に GC 収率 54%まで反応の効率を改善することができた。

基質適用範囲を調べた結果、1,7-ジエン(**1b**)や 1,9-ジエン(**1c**)に対しても反応が進行することを見出した。二つのアルケン部位の間のメチレン部位が多くなると、ホウ素が導入されていない異性体の割合に大きな変化はないが、ホウ素が導入された非環化体の割合が増加する傾向がみられた。

第二章

1,6-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応

緒言

第一章で述べたように、著書はヒドロボランによる 1,n-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応を開発し、遠隔位不活性な結合の官能基化を実現するための反応開始点であるアルケン部位へ、有機合成上の有用性が高い C-B 結合を構築できることを見出した。しかし本反応においては、末端アルケン部位の単純なヒドロホウ素化という副反応が顕著であり、環化前段階におけるアルキルパラジウム中間体はヒドロボランと容易に反応し得ることが明らかになった。本触媒系は、我々が報告しているチェーンウォーキングを経る 1,n-ジエン類の環化異性化反応^{1a,b}で用いられているものと同じであることから、環化過程は速やかに進行するものの、反応開始点であるアルケンのボリルパラジウム化に続く、環化前中間体に至るまでのチェーンウォーキング過程が困難であると考えられる(Fig. 2.1)。

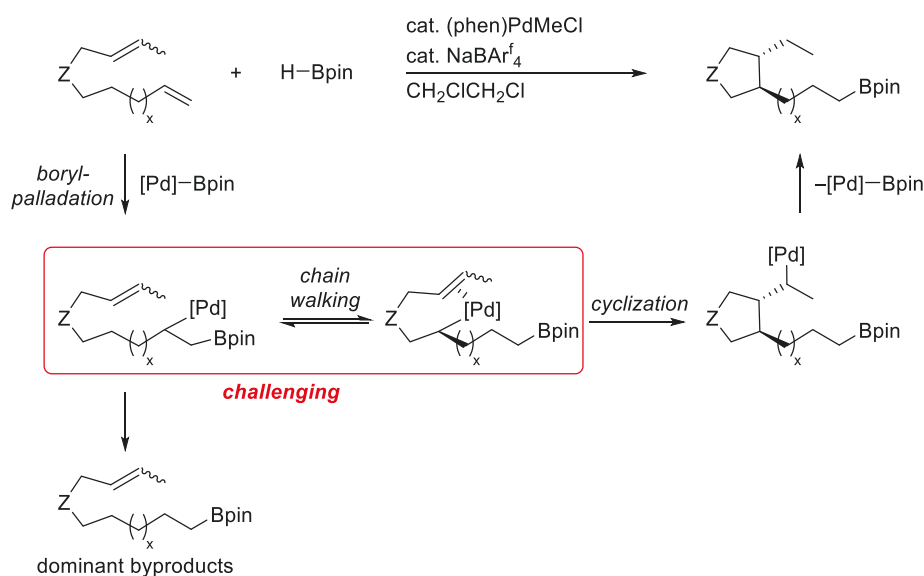


Fig. 2.1. Probable obstacle for the palladium-catalyzed hydroboration/cyclization of 1,n-dienes via chain walking

こうした背景から、ホウ素化直後に環化が進行する系、すなわち環化前段階におけるチェーンウォーキングを必要としない系におけるヒドロホウ素化・環化反応を検証することで、本触媒系を用いた新規遠隔二官能基化の開発に向けた有意義な知見が得られると考えた。

一般に、ホウ素官能基の導入と共に環状構造を構築する手法はホウ素化環化反応 (Borylative Cyclization Reactions) と呼ばれ、有用なカスケード反応であるためその開発が精力的に行われてきた²⁰。基質としてはエンインなどのポリ不飽和化合物が用いられるが、ジエンを基質とした報告は限られている²¹。

2001年に Molander らは、サマリウムなどを中心金属とするランタニド触媒による 1,5-および 1,6-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応を報告した (Fig. 2.2)^{21a}。この反応では、ランタニドヒドリド種の付加、環化、続くヒドロボランとの σ 結合メタセシスを経て進行するとされている。

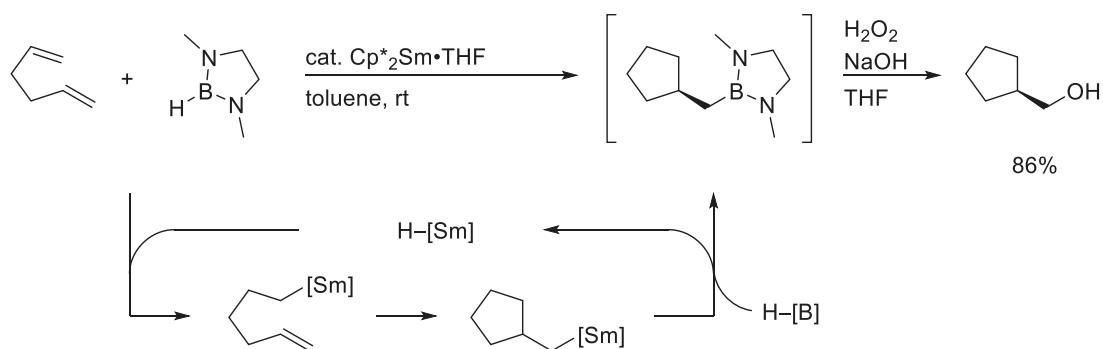


Fig. 2.2. Organolanthanide-catalyzed hydroboration/cyclization of 1,5- and 1,6-Dienes

2018年にWangらは、NHC ボランを用いた1,6-ジエンのラジカル的なホウ素・環化反応を報告している(Fig. 2.3)^{21b}。この反応では、電子求引基をもつアルケン部位へのボリルラジカルの付加に続けて六員環形成が進行し、最後にチオールからの水素原子移動が起こることによって進行すると考えられており、ラジカル的なヒドロホウ素化・環化反応といえる。

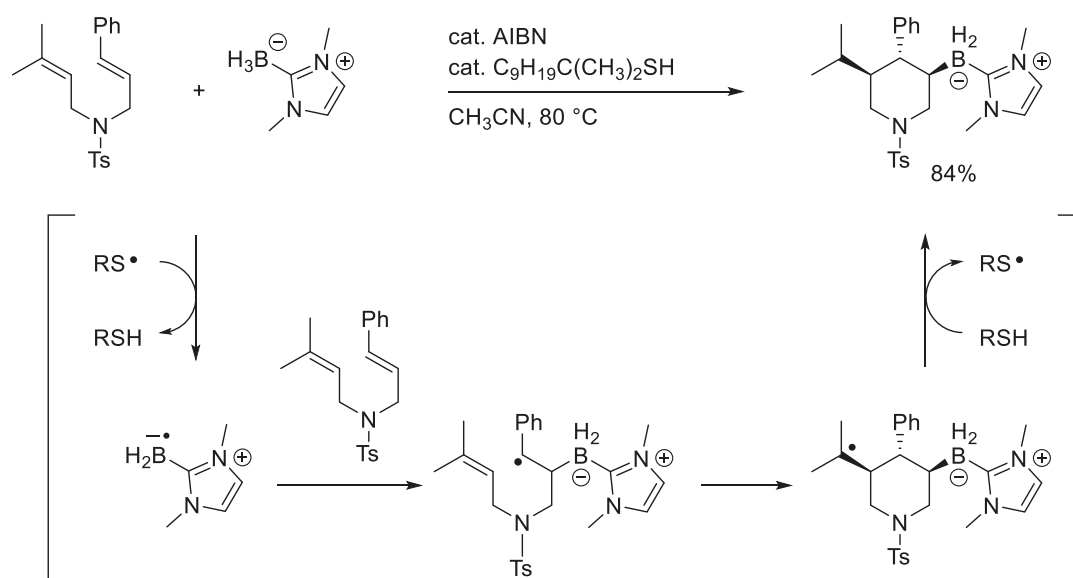


Fig. 2.3. Hydroboration/cyclization of 1,6-dienes with NHC boranes

一方 2019 年に Tian, Hong, Lin らは、ピンサー型ロジウム触媒を用いたシクロヘキサジエンオン部位をもつ 1,6-ジエンの不斉ホウ素化環化反応を報告している(Fig. 2.4)^{21c}。この反応ではヒドロボランを用いているわけではないが、末端アルケン部位へのボリルロジウム化に続く共役エノン部位への付加を経て五員環が形成されたのち、メタノールからプロトン化を受けることで生成物を与えると考えられており、正味のヒドロホウ素化・環化反応が進行している。

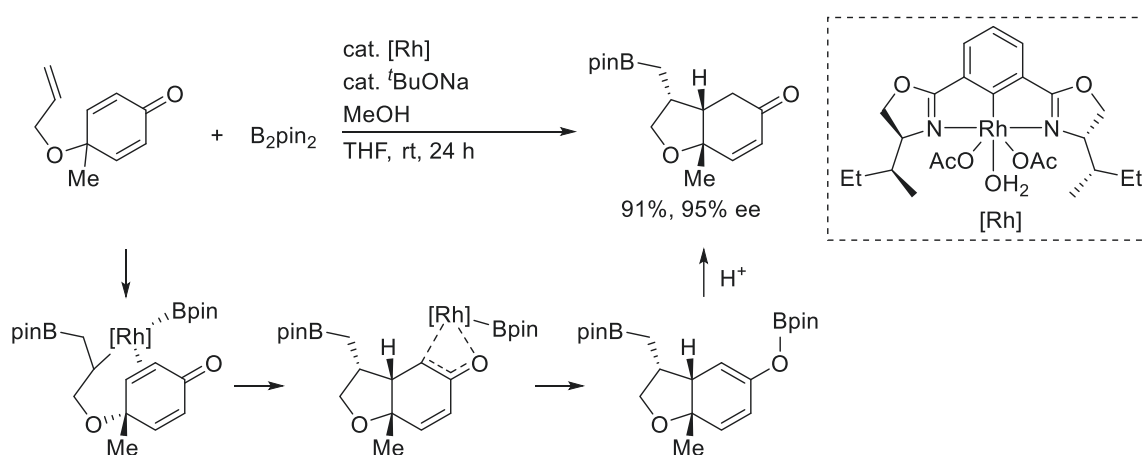


Fig. 2.4. Rhodium-catalyzed asymmetric hydroboration/cyclization of cyclohexadienone-containing 1,6-dienes with bis(pinacolato)diboron

さらに同グループは、同様の反応を銅触媒系においても実現している(Fig. 2.5)^{21d}。

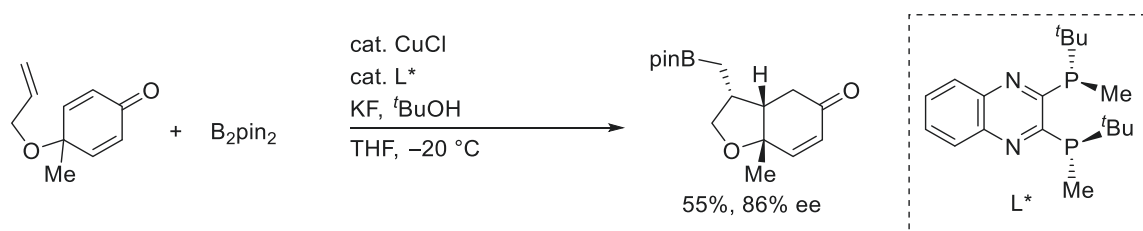


Fig. 2.5. Copper-catalyzed asymmetric hydroboration/cyclization of cyclohexadienone-containing 1,6-dienes with bis(pinacolato)diboron

以上のように、ホウ素化に続けて五員環を構築するジエン類の反応はほとんど知られておらず、特に 1,6-ジエンとヒドロボランの反応は報告されていない。

そこで、著者が第一章までに見出した触媒系を足掛かりとして、1,6-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応の開発に着手することとした(Fig. 2.6)。本反応は、1,6-ジエンという広く知られた基質に対し、五員環構築と C-B 結合形成を一挙に実現する新規手法を提供するものであり、有機合成上の有用性が高い反応として期待できる。その結果を第二章で述べる。

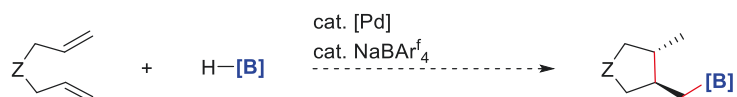


Fig. 2.6. Working hypothesis for palladium-catalyzed hydroboration/cyclization of 1,6-dienes

第1節 反応条件の検討

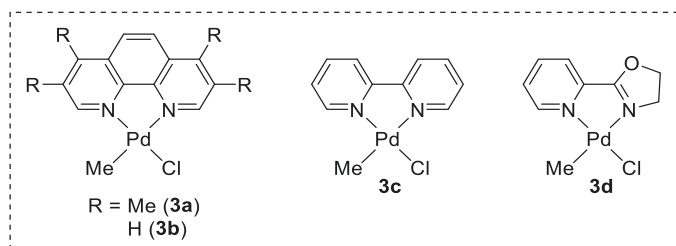
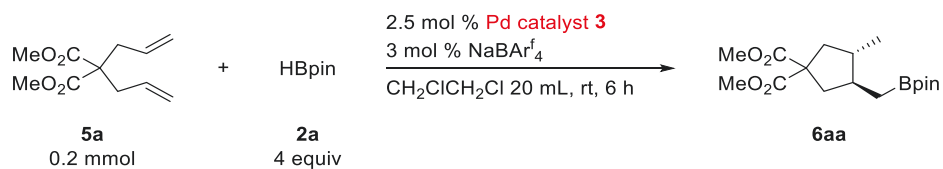
§ 2.1.1. 配位子検討

まず、第一章で述べた 1,n-ジエンの遠隔ヒドロホウ素化・環化反応の条件を用い、最も単純な 1,6-ジエンの一つであるジアリルマロン酸ジメチルエステル(**5a**)とピナコールボラン(**2a**)の反応を行った。その結果、対応するボリルメチルシクロペンタン誘導体 **6aa** が NMR 収率 33% で観測され、目的とするヒドロホウ素化・環化反応の進行が確認された(Table 2.1, entry 1)。主な副生成物としてはホウ素を含まない生成物であり、また環化が進行していない生成物がホウ素の有る無しにかかわらず多く存在することが GC 解析によって示唆された。従って反応収率向上のためには、選択性を向上させる必要がある。

第一章で述べた 1,n-ジエンの遠隔ヒドロホウ素化・環化反応においては、フェナントロリン類ではおおむね良好に反応が進行することが分かっていた。また、フェナントロリン上に置換基を導入することで、環化前段階におけるアルケン交換や σ 結合メタセシスに違いが生じることが見出されていた。そこで反応性への影響を調べるため配位子検討を行なった。まず 4 つのメチル基で置換された 3,4,7,8-テトラメチルフェナントロリンを配位子にもつ錯体 **3a** では、転化率は低下したが副生成物の比率が減少した(entry 2 vs 1)。すなわち、ボランとの反応が遅くなったことが示唆された。ビピリジンやピリジンオキサゾリンを配位子にもつ錯体では、ホウ素がほとんど導入されないのに加え環化もほとんど進行しなかった(entries 3, 4)。これらは第一章で述べた反応とも合致する。

以上より 3,4,7,8-テトラメチルフェナントロリンを配位子としてもつパラジウム錯体 **3a** を用いて以降の検討を行うこととした。

Table 2.1. Screening of Ligands



entry	Pd catalyst 3	NMR results	
		conversion of 5a	yield of 6aa
1	3b	88%	33%
2	3a	39%	29%
3	3c	94%	trace
4	3d	78%	8%

§ 2.1.2. 溶媒の検討

続けて溶媒の検討を行なった(Table 2.2)。ヘキサンやベンゼン、DCM を溶媒として検討したが、いずれも収率の向上は見られなかった(entries 2-4 vs 1)。

以上より、引き続き DCE を溶媒として用いることとした。

Table 2.2. Screening of Solvents

entry	solvent	NMR results	
		conversion of 5a	yield of 6aa
1	CH ₂ ClCH ₂ Cl	39%	29%
2	hexane	27%	17%
3	benzene	53%	21%
4	CH ₂ Cl ₂	27%	14%

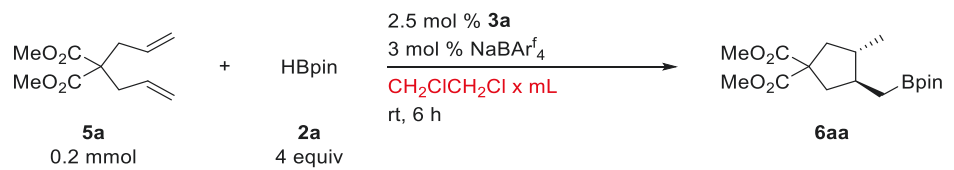
Reaction scheme: **5a** (0.2 mmol) + **2a** (4 equiv) $\xrightarrow[\text{solvent 20 mL, rt, 6 h}]{\text{2.5 mol \% 3a, 3 mol \% NaBARf}_4}$ **6aa**

§ 2.1.3. 溶媒量の検討

次に溶媒量の検討を行なった(Table 2.3)。溶媒量を 10 mL へ減少させると収率が向上した(entry 2 vs 1)。反応時間を 24 時間へ延長すると原料は完全に転化し収率は 58% まで向上した(entry 3 vs 2)。一方で溶媒量を減少させると、転化率とホウ素の導入効率が改善し、2.5 mL において収率は 72% まで向上した(entry 5)。しかし更なる溶媒量の減少は収率改善につながらなかった(entries 5-7)。主な副生成物としては、ホウ素が導入されていない生成物(還元的環化体および還元的非環化体)であった。これらは第一章で述べたのと同様にして、パラジウムヒドリド種が与えていると考えられる。

以上より溶媒量は 2.5 mL とした。溶媒量を減少させても選択性には大きな変化はないものの転化率が向上する傾向が見られた。ボラン濃度がある一定の値までは、ボラン濃度が向上することで反応が促進されると考えられる。この理由については後に考察する。

Table 2.3. Optimization of Solvent Volume

			
entry	CH ₂ ClCH ₂ Cl	NMR results	
		conversion of 5a	yield of 6aa
1	20 mL	39%	29%
2	10 mL	58%	42%
3 ^a	10 mL	> 99%	58%
4	5 mL	> 99%	69%
5	2.5 mL	> 99%	76%
6	1.3 mL	> 99%	73%
7	0.6 mL	> 99%	73%

^aPerformed for 24 h.

§ 2.1.4. その他の検討 (ボラン当量、反応温度、触媒量)

次にボラン当量、反応温度、触媒量の検討を行なった(Table 2.4)。まずボランを2当量へ減じても転化率と収率にはほとんど影響が見られなかった一方で(entry 2)、さらに減らして1当量とすると転化率と選択性が低下した(entry 3)。

続いてボランを2当量として温度検討を行った。まず10 °Cに下げると、収率は向上したものの新たな異性体ピークがGC/MS分析により観測され、反応系はやや複雑になった(entry 4)。一方40 °Cへ昇温したところ収率はやや向上して79%となったが(entry 5)、さらに50 °Cへ昇温すると収率は低下した(entry 6)。

最後に反応温度を40 °Cとして触媒量の検討をおこなった。触媒量を半分にしたところ副生成物が増加して収率は低下した(entry 7)。一方で触媒量を増加させると収率は同程度であったが、環化が進行していない生成物がわずかに減少していることがGC解析より示唆された(entry 8)。触媒量を増加させることで環化効率が向上し、副反応が抑制されたと考えられる。この影響については後に考察する。

以上より、ボラン2当量、反応温度40 °C、触媒量5 mol %のentry 8を最適条件とした。

Table 2.4. Optimization of Borane Loading, Reaction Temperature, and Catalyst Loading

5a (0.2 mmol) + HBpin (2a , x equiv) $\xrightarrow[\text{temp, 6 h}]{\text{y mol \% 3a, 1.2y mol \% NaBARf}_4, \text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl 2.5 mL}}$ 6aa

entry	HBpin	temp	NMR results	
			conversion of 5a	yield of 6aa
1	4 equiv	rt	>99%	76%
2	2 equiv	rt	>99%	77%
3	1 equiv	rt	69%	46%
4	2 equiv	10 °C	>99%	79%
5	2 equiv	40 °C	>99%	79%
6	2 equiv	50 °C	>99%	58%
7 ^a	2 equiv	40 °C	>99%	60%
8 ^b	2 equiv	40 °C	>99%	81%

^aPerformed with 1.25 mol % of **3a** and 1.5 mol % of NaBARf₄.

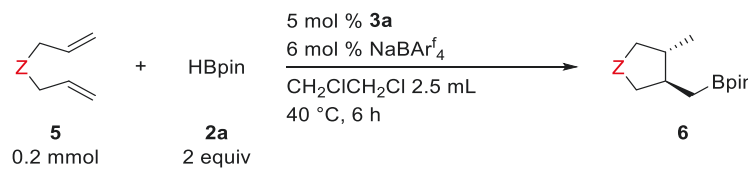
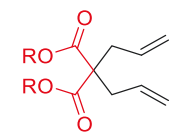
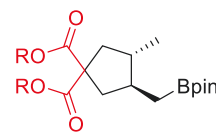
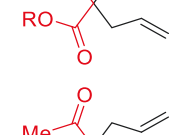
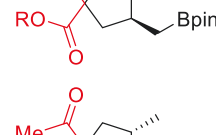
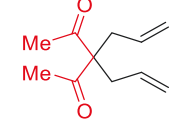
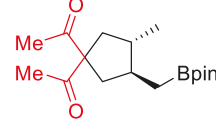
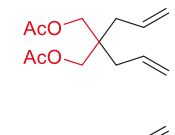
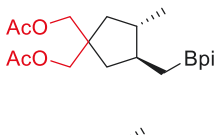
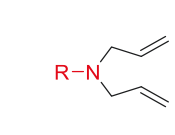
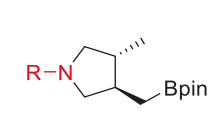
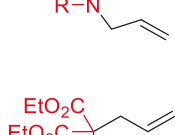
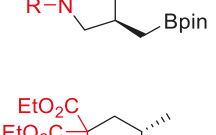
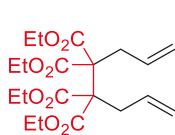
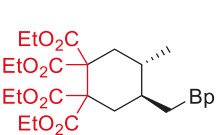
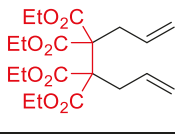
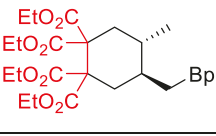
^bPerformed with 5 mol % of **3a** and 6 mol % of NaBARf₄.

第2節 ジエンの適用範囲

§ 2.2.1. アルケン部位に置換基を持たない1,6-ジエン（ジアリル化合物）

得られた最適条件を基に、まずアルケン部位に置換基を持たない1,6-ジエン（ジアリル化合物）の適用範囲を調べた(Table 2.5)。エステル(**5a**, **5b**)、ケトン(**1c**)では原料が完全に転化し、生成物を良好な収率で与えた(entries 1-3)。アルコール保護体であるアセテート部位(**5d**)を有する基質でも原料は完全に転化するとともに望みの環化ヒドロホウ素化体を与えた。副生成物としてホウ素を含まない生成物が増加していた。アミン保護体(**5e-g**)も適用可能であり、Bocの基質は反応時間を14時間に延長し、それ以外の基質では最適条件下で原料が完全に転化して対応するピロリジン誘導体を得られた(entries 5-7)。また、2つのジエステルを連結させた1,7-ジエン(**5h**)を反応させることにより、6員環を構築することも可能であった。

Table 2.5. Palladium-Catalyzed Hydroboration/Cyclization of Diallyl Derivatives

entry	dienes	5	product	6	isolated yield ^a
					
1	 R = Me	5a		6aa	81% (dr >99:1)
2	 = Et	5b		6ba	76% (dr >99:1)
3		5c		6ca	73% (dr 98:2)
4		5d		6da	54% (dr 94:6)
5	 R = Ts	5e		6ea	70% (dr 98:2)
6 ^b	 = Boc	5f		6fa	54% (dr 93:7)
7	 = COCF ₃	5g		6ga	70% (dr 93:7)
8 ^c		5h		6ha	41%

^aDiastereomeric ratio was determined by GC analysis.

^bPerformed for 14 h.

^cPerformed with 10 mL of CH₂ClCH₂Cl. Diastereomeric ratio was not determined because the minor diastereomer was not observed.

§ 2.2.2. アルケン部位に置換基を有する 1,6-ジエン

続けて片方のアルケン部位に置換基を有する 1,6-ジエンの反応も検討した(Table 2.6)。クロチル基を有するジエン(**5i**)では、対応するジアリル化合物と同程度の反応性で目的物を与えた(entry 1)。また *E* 体の基質(**5i-E**)を用いた場合でも同様の収率とジアステレオマー比で目的物を与えた(entry 2)。したがって、内部アルケン部位の立体は反応性に大きな影響を与えないことが示唆された。一方、シクロヘキセン部位(**5j**)やスチレン部位(**5k**)を有する 1,6-ジエンにおいては、最適条件下では原料は転化したものの環化が進行していない生成物が顕著に生成した。そこで再度条件検討を行なったところ、**5j** では配位子をピリジンオキサゾリン(pyox)とすることで、**5j** では配位子を無置換のフェナントロリン(phen)とすることで環化効率が向上するとともに原料は完全に転化し、対応する生成物を中程度の収率で与えた(entries 3,4)。

Table 2.6. Palladium-Catalyzed Hydroboration/Cyclization of Substituted 1,6-Dienes

entry	dienes	5	product	6	isolated yield ^a
1	 <i>E/Z</i> = 83/17	5i		6ia	74% (dr >99:1)
2	 <i>(E)</i>	5i-E		6ia	73% (dr >99:1)
3 ^b		5j		6ja	55% (dr 99:1)
4 ^c		5k		6ka	53% (dr >94:6)

^aDiastereomeric ratio was determined by GC analysis.

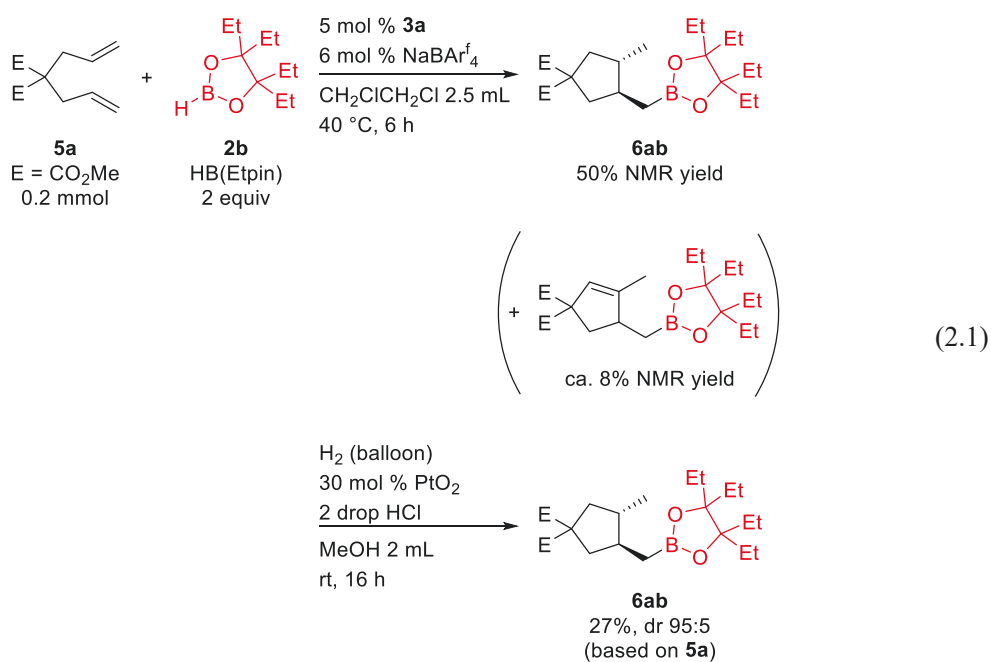
^bPerformed with 5 mol % of **3d**, 1.3 mL of CH₂ClCH₂Cl, rt.

^cPerformed with 4 equiv of **2a**, 10 mol % of **3b**, 5 mL of CH₂ClCH₂Cl, rt.

第3節 ヒドロボランの適用範囲

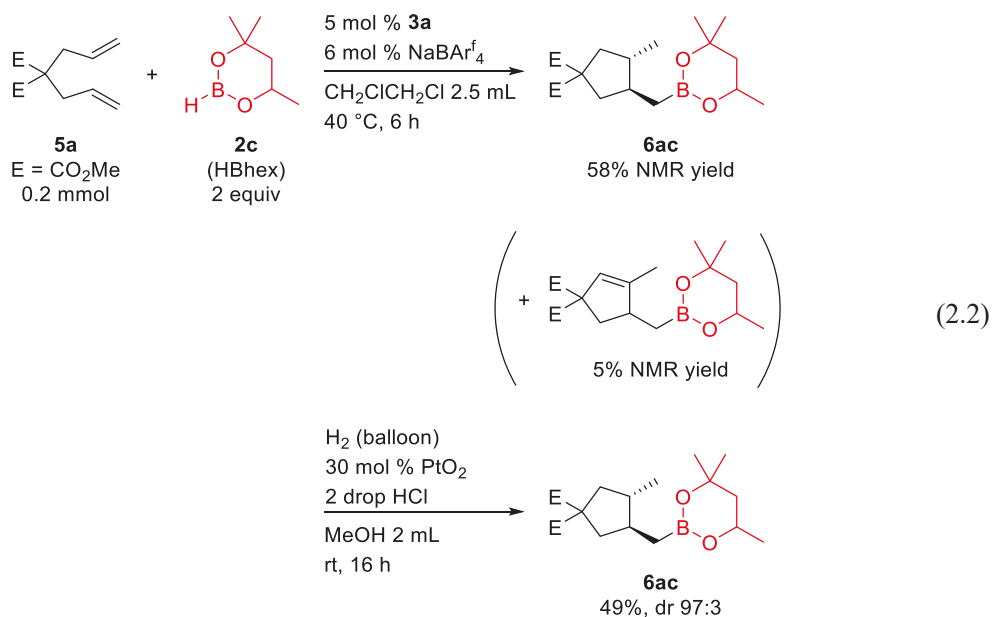
§ 2.3.1. HB(Etpin) (2b)の検討

HBpin のメチル基 4 つをエチル基で置換した HB(Etpin) (**2b**) で反応を行ったところ、原料は完全に転化して NMR 収率 50% で目的物 **6ab** が観測された (eq 2.1)。しかしながら、NMR および GC/MS 分析において **6ab** よりも 2 小さい m/z 値を示す複数の副生成物が存在しており、主なものはシクロペンタン上にアルケンを有するものであった。これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーや GPC での分離が困難であったため、反応後の粗生成物に対し、副生成物であるアルケン体を変換することを目的に水素添加を行ったところ、アルケン体は完全に消失して目的物 **6ab** を収率 27% で単離することができた。



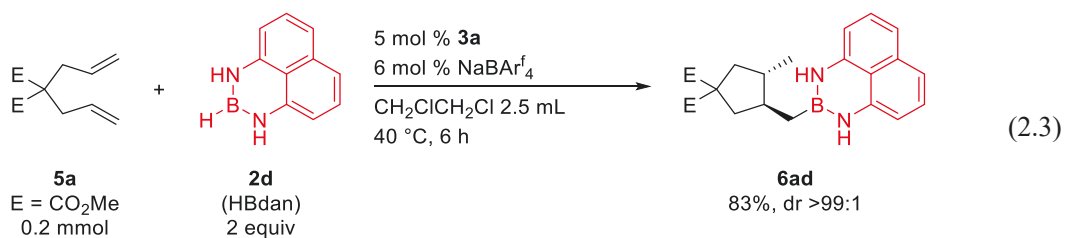
§ 2.3.2. HBhex (2c)の検討

ヒドロボランとして HBhex (2c)を用いたところ、NMR 収率 58%で目的物 6ac が観測された(eq. 2.2)。しかしながら、NMR および GC/MS 分析において 6ac よりも 2 小さい m/z 値を示す複数の副生成物が存在しており、主なものはシクロペンタン上にアルケンを有するものであった。シリカゲルクロマトグラフィーではテーリングし、GPC では分離が困難であると予想されたため、先ほどのボラン 2b を用いた時と同様に、反応後の粗生成物に対して水素添加を行ったところ、アルケン体は完全に消失し、最終的に目的物 6ac を収率 49%で単離することができた。



§ 2.3.3. HBdan (2d)の検討

ヒドロボランとして HBdan (2d)を用いたところ、反応は良好に進行し (NMR 収率 91%)、目的物 6ad を収率 83%で得ることができた(eq. 2.3)²²。ボランとして HBpin を用いた場合よりも反応の収率は向上したが、生成物を多様に変換する手法が Bpin では確立されていることに加えてより広く知られたボランであることから、HBpin を用いて基質検討を行なっている (§ 2.2.1)。なお、HBdan とアルケンの反応例としては、スチレン類の脱水素ホウ素化のみが知られている²³。本反応は、HBdan を用いたアルケン類のヒドロホウ素化の初めての例である。

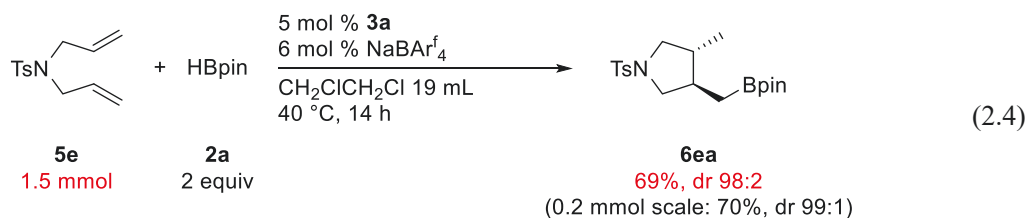


第4節 ヒドロホウ素化・環化生成物の誘導化

生物活性物質のいくつかは、3,4-ジアルキルピロリジンを中心骨格とするものが知られている²⁴。本反応ではこの骨格を、容易に入手可能なジアリルアミン類から一工程で構築するとともに、さらなる変換が可能なホウ素官能基を導入することができるため、有機合成上の有用性を示すことができると考えた。

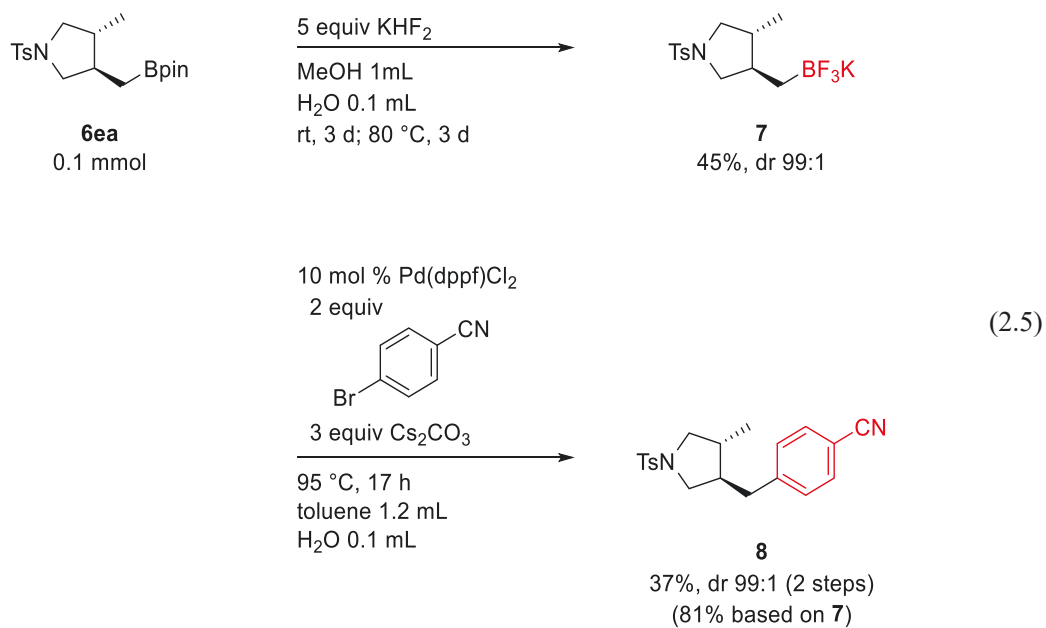
§ 2.4.1. スケールアップ下におけるジアリルアミン **5e** の反応

変換に用いる生成物を得るため、スケールを上げた状況における反応を試みた。ジアリルアミン基質において最も収率が優れているジエン **5e** を選び(§ 2.2.1.)、通常の 7.5 倍である 1.5 mmol スケールで反応を行った(eq. 2.4)。その結果、0.2 mmol スケールの時と同様の収率で目的物 **6ea** を得られることが分かった。また副生成物であるホウ素を含まない生成物に関しても、0.2 mmol スケールの時と同様の選択性で生じていた。



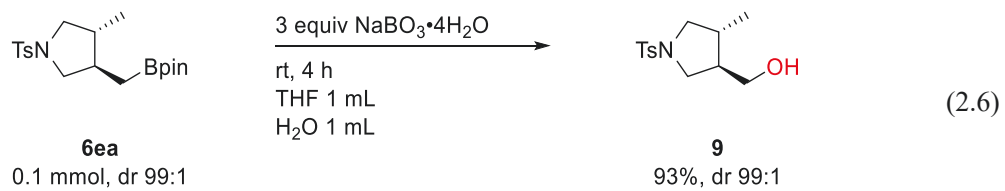
§ 2.4.2. ヒドロホウ素化・環化生成物 **6ea** のアリール化

既報のトリフルオロボラート塩を用いた鈴木・宮浦カップリング反応²⁵を参考にアリール化を試みた。まず生成物 **6ea** を KHF_2 と反応させることで、トリフルオロボラート塩 **7** に変換した。次いで、**7** と 4-シアノブロモベンゼンとのカップリング反応を行ったところ、アリール化生成物 **8** が 2 工程、収率 37% で得られた (eq. 2.5)。



§ 2.4.2. ヒドロホウ素化・環化生成物 **6ea** の酸化

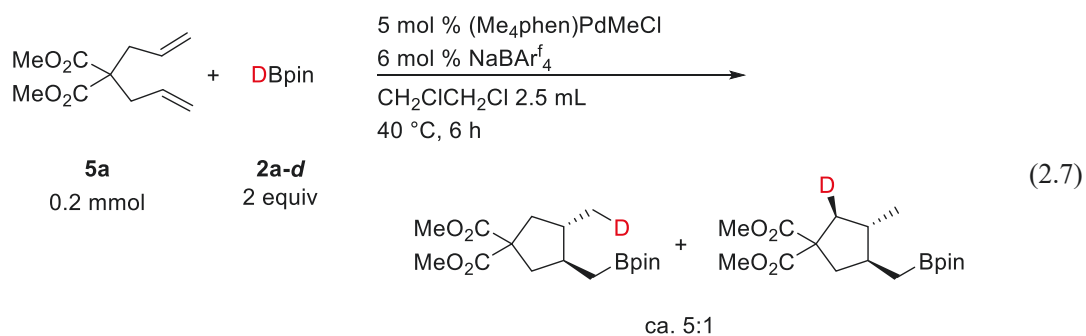
NaBO_3 を用いたアルキルボロン酸エステルの酸化に関する既報²⁶を参考に酸化を試みたところ、目的とするアルコール **9** を収率 93% で得ることができた(eq. 2.6)。



第 5 節 推定反応機構

§ 2.5.1. DBpin(**2a-d**)を用いた反応

反応機構に関する知見を得るため、重水素化されたボラン DBpin の反応を行った(eq. 2.7)。その結果、重水素ホウ素化・環化反応生成物として、末端メチル基およびシクロペンタン上のメチル基トランス位に重水素が導入された生成物がおよそ 5:1 の比率で観測された。従って、環化後にボランと反応する前段階において、パラジウムはシクロペンタン上へチェーンウォーキングによって移動し得ることが分かった。



§ 2.5.2. 推定反応機構

本章で述べた 1,6-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応の反応機構は、先行研究である 1,n-ジエンのヒドロシリル化・環化反応と同様の機構で進行すると考えられる(Fig. 2.9)。まずボラン **2** とカチオン性パラジウム錯体(**O**)が σ 結合メタセシスを起こすことによって、メタンを生じると同時にボリルパラジウム錯体(**P**)を与える。続いて、基質 **5** の末端アルケン部位が錯体へ配位、Pd-B 結合へ挿入することで C-B 結合を形成したのちに環化が進行する(**Q**→**R**→**S**)。最後にアルキルパラジウム種(**S**)がボラン **2** と σ 結合メタセシスを起こすことで目的物 **6** を与えると同時に、ボリルパラジウム種(**P**)が再生すると考えている。

これに加えて重水素標識実験の結果から、環化後にパラジウムがシクロペンタン上へチェーンウォーキングによって移動したのち(**S'**)、ボランと反応することで生成物を与えるという経路も存在すると考えられる。

アルケン部位にかさ高い置換基をもつ基質(**5j**, **5k**)においては非環化体が多く観測されたが、これは環化過程(**Q**→**R**→**S**)が困難であり、環化前段階においてボランと反応したからであると考えられる。またボランとして **2b** や **2c** を用いた際は、シクロペンタン上で β 水素脱離した生成物が多く観測されたが、これは環化後のボランとの反応過程(**S**→**P**)が難しく、**S'**からアルケン交換が進行しやすくなったためと考えられる。

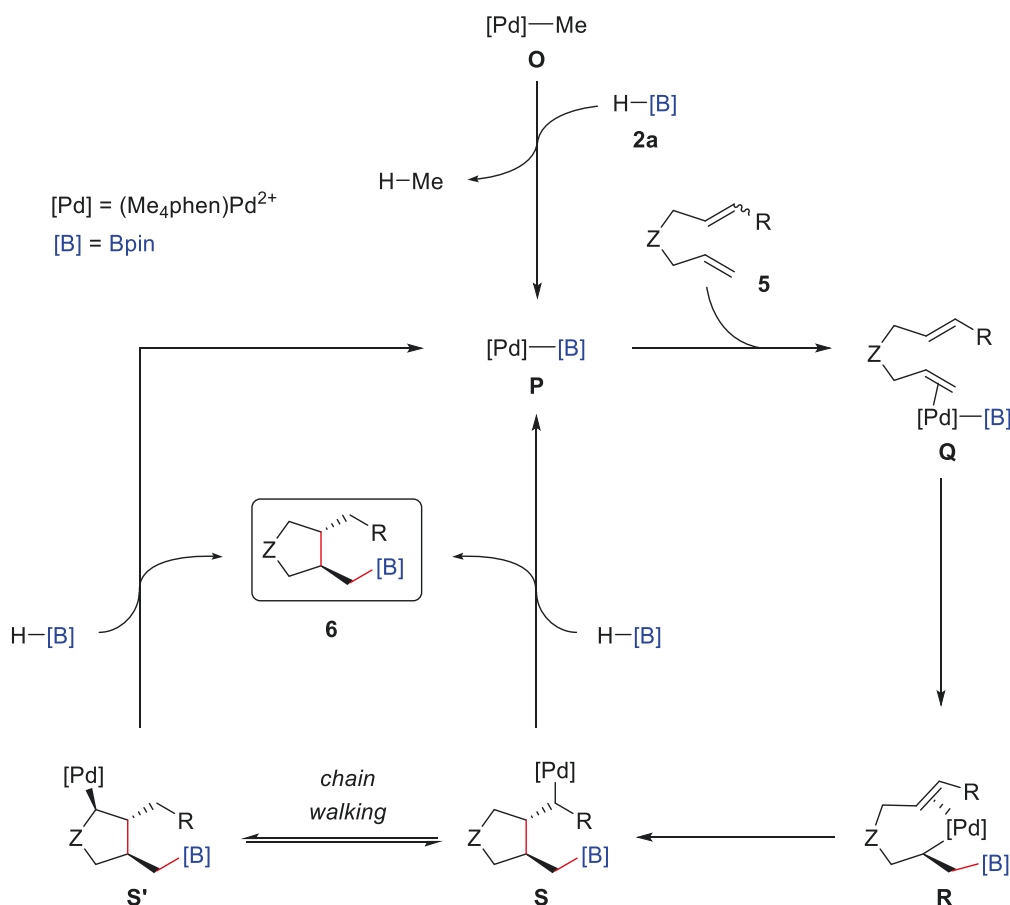


Fig. 2.9. Proposed mechanism

溶媒量と触媒量の影響は以下のように考えている。同様の触媒系を用いた Widenhoefer らによる 1,6-ジエンのヒドロシランによるヒドロシリル化・環化反応¹²においては、シラン濃度が低い場合はヒドロシランと環化後のアルキル金属種の反応が律速段階とされている。したがって本反応においても、溶媒量が多い条件下ではボランとのアルキル金属種の反応化過程(**S**→**P**)が律速となり、溶媒量を減少させることで反応が促進されたと考えられる。一方でボラン濃度が十分高い場合は、先のヒドロシリル化・環化反応においては環化過程が律速であるとされている。そのため本反応系においても、触媒量を増加させることで環化過程(**Q**→**R**→**S**)が促進されたと類推できる。

結言

本章では、1,6-ジエン類のヒドロホウ素化・環化反応について述べた。

著者は、第一章で得られた知見をもとに、ホウ素化後のチェーンウォーキングを必要としないジエン基質であれば効率よく環化が進行すると考え本研究に着手し、様々な1,6-ジエン(5)とヒドロボラン(2)を用いたヒドロホウ素化・環化反応を開発することに成功した。本反応は、ボリルアルキルシクロペンタン類を1,6-ジエンとヒドロボランから合成することに成功した初めての例である。

本反応の適用範囲を調べた結果、1,6-ジエンとして単純なジアリル化合物だけでなく、様々な置換基をアルケン上に有する化合物が利用可能であり、いずれも中程度から高い収率で目的物を与えることが分かった。導入可能なボリル基についても検討を行っており、広く用いられる **Bpin** だけでなく、**Bpin** とは異なる反応性を示すことが知られる **Bdan** なども対応するヒドロボランを用いて導入可能であることが分かった。

本反応の有用性を示すための応用展開も行った。いくつかの生物活性物質の骨格として知られている3,4-ジアルキルピロリジンを、容易に入手可能なジアリルアミン類から一工程で構築できるだけでなく、導入されたホウ素官能基を用いたさらなる変換も可能であることを実証した。

第三章

1,n-ジエンの遠隔ジボリル化・環化反応

緒言

第二章で述べたように、触媒サイクルの環化前段階においてチェーンウォーキングを必要としない1,6-ジエン基質であれば、ホウ素および環化が速やかに進行し得ることが分かった。一方、当研究室が報告している1,n-ジエンのヒドロシリル化・環化反応においては、環化後にもパラジウム中心がチェーンウォーキングを経て選択的に遠隔位へ移動し得ることが重水素標識実験により分かっており(Fig. 3.1)¹³、環化「後」のチェーンウォーキングを活用することによる遠隔二官能基化も実現できると考えられる。

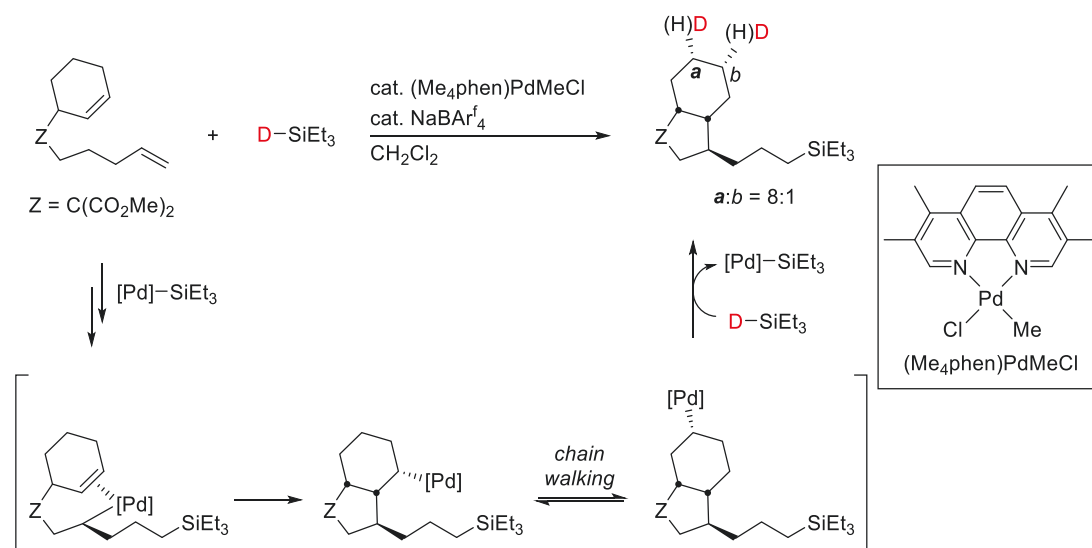


Fig. 3.1. The possibility of post-cyclization chain walking suggested by the hydro-silylation/cyclization with a deuterium-labeled hydrosilane

そこで著者は、ホウ素化および環化後におけるチェーンウォーキングを活用した新規遠隔二官能基化の開発を目指すこととした。すなわち、1,6-ジエン基質を用い、ホウ素源としてヒドロボランに代えてジボロンを反応させることができれば、ホウ素化・環化に続いて遠隔位でのホウ素化、すなわち遠隔ジボリル化・環化反応が進行するのではないかと作業仮説を立てた(Fig. 3.2)。なお、この反応においては触媒活性種としてポリルパラジウム種を想定しているため、反応を実現するためには、アルキルパラジウム種とジボロン間で σ 結合メタセシスが進行する必要があるが、このような過程の報告例は限られている²⁷。

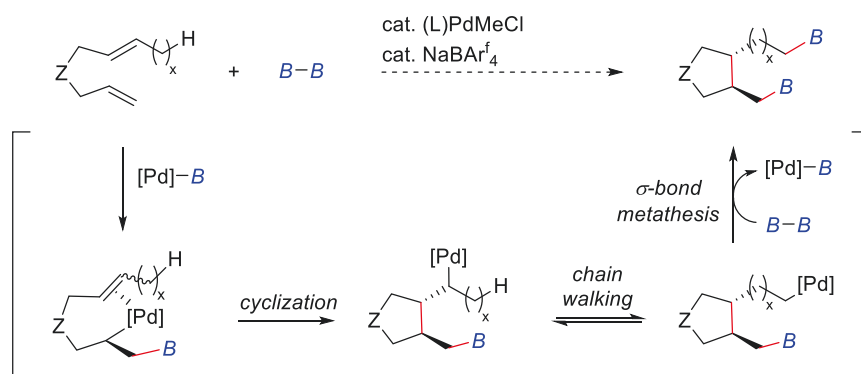


Fig. 3.2. Working hypothesis for palladium-catalyzed remote diborylative cyclization of 1,6-dienes via post-cyclization chain walking

一般に、アルケン基質に対してジメタル試薬 $M-M$ ($M = Si, B, Sn$ など)を付加させることで2つの $C-M$ 結合を構築する反応はビスメタル化(bismetallation)と呼ばれ、有用な有機合成手法として古くから研究が行なわれてきた²⁸。通常、触媒的なビスメタル化において2つの $C-M$ 結合は vinal または geminal 位に導入される(Fig. 3.3, left)。また vicinal 位に分子内 $C-C$ 結合構築を組み込むことによる環化・ビスメタル化²⁹も知られており(Fig. 3.3, right)、エンイン、ジエン、ジアレン、アレンイン、ビスジエンに対して達成されている。

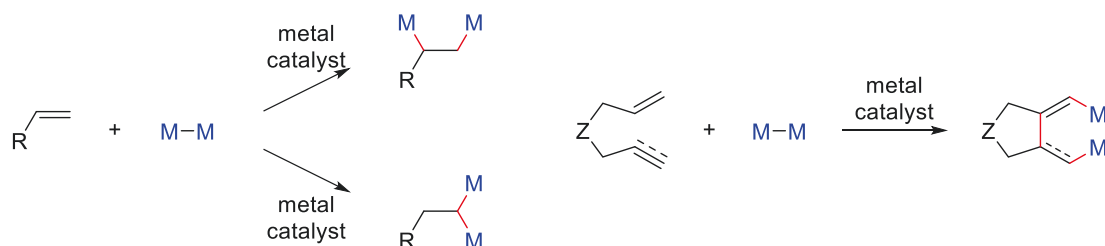
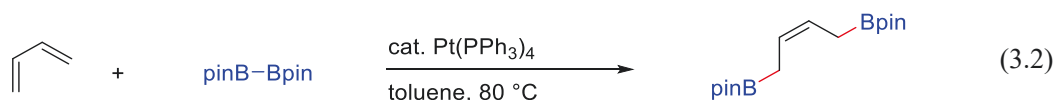
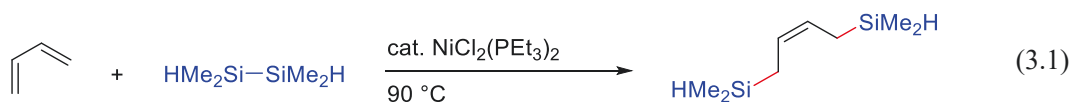
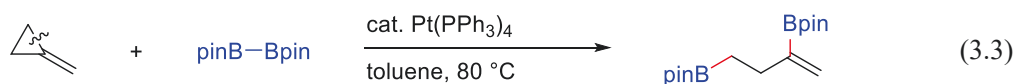


Fig. 3.3. Conventional catalytic bismetallation of alkenes using dimetal reagents
(formation of vicinal/geminal bonds)

一方、特殊なアルケン基質を用いた場合、より離れた位置に2つの $C-M$ 結合を形成することは可能である。例えば、1,3-ブタジエン類に対してビスメタル化³⁰を行うことで、1,4-ビスメタル化が進行する例が知られている(eq. 3.1)^{30a}。ジボロンを用いた同様の1,4-ジボリル化も後に報告されている(eq. 3.2)^{30b}。



また、歪んだ炭素環を有するアルケン基質に対するビスメタル化³¹を行った場合、 $C-C$ 結合の切断を経て2つの $C-M$ 結合を離れた位置へ導入する例も知られている(eq. 3.3)^{31a}。



しかしながら、これらは基質の反応活性な位置へ $C-M$ 結合を構築しており、通常反応困難な遠隔位における $C-M$ 結合形成を伴うビスメタル化は報告されていない。

そこで著者は、反応開始点の $C-M$ 結合形成に続く、不活性遠隔位における $C-M$ 結合の連続的な形成、すなわちこれまで達成されていないタイプの遠隔二官能基化である「遠隔」ビスメタル化の実現を目的に、1,n-ジエンの遠隔ジボリル化・環化反応の開発に着手した。第三章ではその結果について述べる。

第1節 反応条件の検討

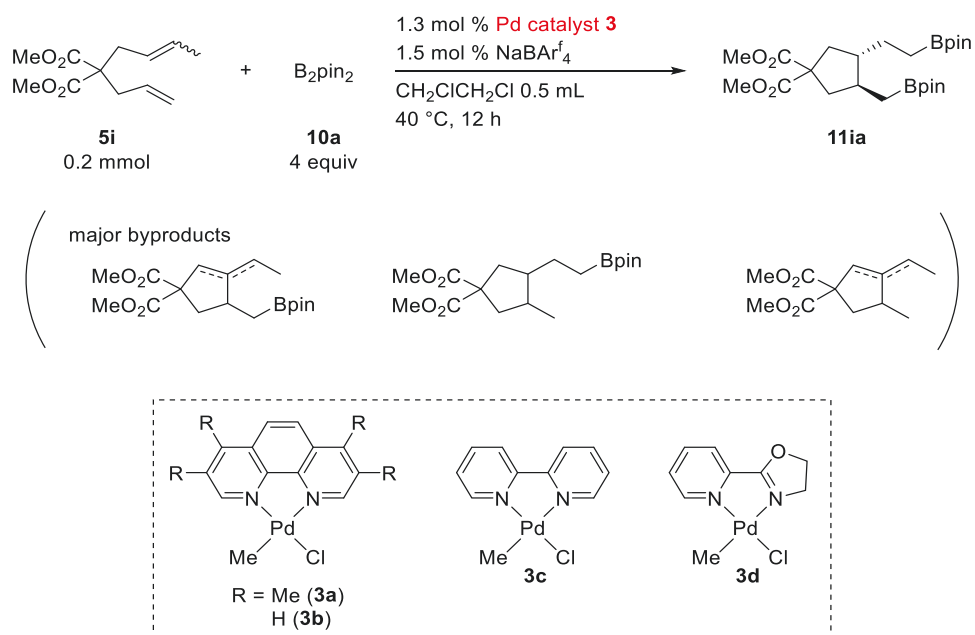
§ 3.1.1. 配位子検討

第一章で述べた 1,n-ジエン類の環化・ヒドロホウ素化反応において用いていた 1,10-フェナントロリンメチルパラジウム錯体 **3b** を触媒として用い、片方のビニル基上にアルキル基をもつ 1,6-ジエン **5i** とビスピナコラトジボロン(**10a**)の反応を行なった(Table 3.1)。その結果、ホウ素化・環化の後に、アルキル鎖末端にホウ素が導入された生成物 **11ia** の生成が観測され、目的とするジボリル化・環化反応の進行が確認された。主な副生成物としては、環化異性化に加えてホウ素化も進行したオレフィン体、2-ボリルメチル基を有するシクロペンタン誘導体、そして環化異性化が進行したオレフィン体などが観測された。

続けて配位子検討を行なった。なお原料の転化率に関しては、GC において異性体ピークとの分離が困難であったため NMR 収率を用いている。配位子の骨格としては、これまでの検討でチェーンウォーキングが進行することを確認していたフェナントロリン、ピピリジン、ピリジンオキサゾリンを用いることとした。そこでまず 3,4,7,8-テトラメチルフェナントロリン配位子をもつ錯体 **3a** を用いると、転化率と収率がともに低下した(entry 2)。他の含窒素二座配位子としてピピリジンやピリジンオキサゾリンをもつ錯体 **3c** や **3d** を用いた場合においても目的物は観測されたが、転化率と収率はともに低下した(entries 3, 4)。

以上より以降の検討では、1,10-フェナントロリン配位子をもつ錯体 **3b** を触媒に用いることとした。

Table 3.1. Screening of Ligands



entry	Pd catalyst 3	conversion of 5i ^a	GC yield of 11ia
1	3b	>99%	70%
2	3a	69%	45%
3	3c	60%	32%
4	3d	85%	50%

^aDetermined by ¹H NMR analysis.

§ 3.1.2. 溶媒の検討

続いて溶媒の検討を行なった(Table 3.2)。高い配位力を持つと考えられる酢酸エチルでは反応がほとんど進行しなかった(entry 2)。ジクロロメタンを用いた場合は収率が若干低下した(entry 3)。炭化水素系の溶媒を用いた場合はいずれも収率が向上し(entries 4-8)、特にシクロヘキサン溶媒を用いることで 82%まで向上した(entry 8)。いずれも原料は完全に転化しているが、概ね極性が低い溶媒ほど目的物の選択性は向上する傾向がみられた。さらにシクロヘキサンを溶媒に用いて触媒量を 2 倍に増加させた条件下では収率が 86%まで向上したため、こちらの条件を最適とした(entry 9)³²。HBpin を用いた場合に比べて、非環化の副生成物は少なくなっており、環化前段階における σ 結合メタセシスが起こりにくいことが示唆される。ボランとの競争実験は後述する。

Table 3.2. Screening of Solvents

entry	solvent	conversion of 5i ^a	GC yield of 11ia
1	CH ₂ ClCH ₂ Cl	>99%	70%
2	EtOAc	13%	3%
3	CH ₂ Cl ₂	>99%	63%
4	toluene	>99%	74%
5	xylenes	>99%	75%
6	mesitylene	>99%	81%
7	hexane	>99%	77%
8	cyclohexane	>99%	82%
9 ^b	cyclohexane	>99%	86%

^aDetermined by ¹H NMR analysis.

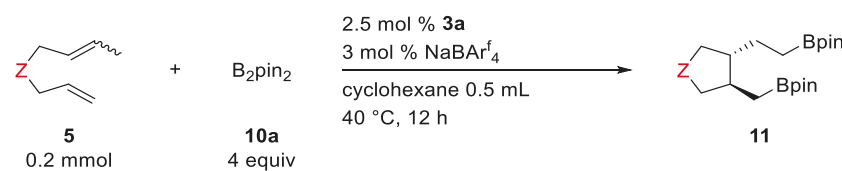
^bPerformed with 2.5 mol % of **3b** and 3 mol % of NaBARf₄.

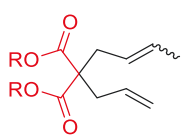
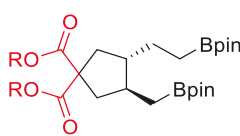
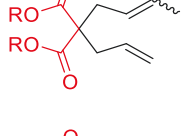
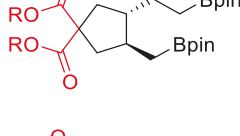
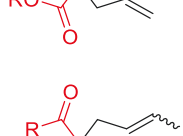
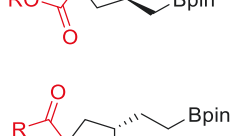
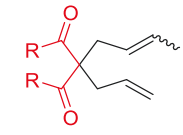
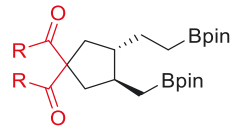
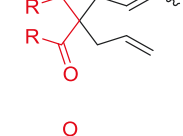
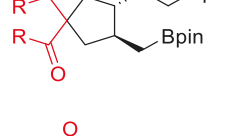
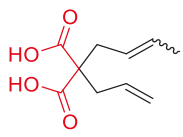
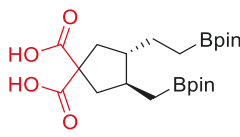
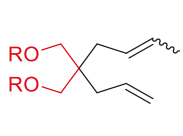
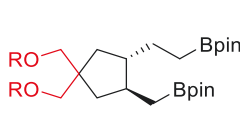
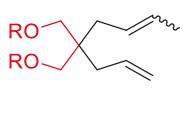
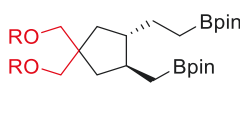
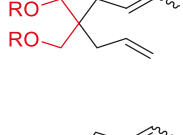
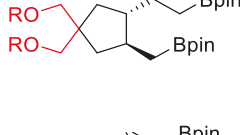
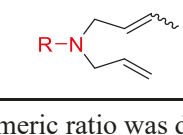
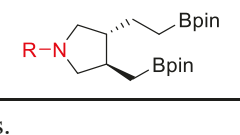
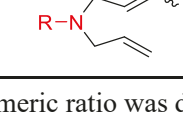
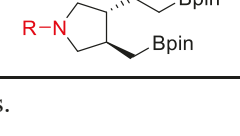
第2節 基質適用範囲の検討

§ 3.2.1. 官能基許容性について

基質のリンカー部位を変更することで本反応系の官能基許容性を検証した(Table 3.3.)³³。エチル(**5l**)および *tert*-ブチルエステル(**5m**)、アルキル(**5n**)およびアリアルケトン(**5o**)を有する基質において良好な収率で目的物を与えた(entries 1-5)。またカルボン酸(**5p**)やジオール(**5q**)を有する基質においても官能基を損なうことなく反応が進行した(entries 5, 6)。これは反応後にエステル化、シリル化を行うことで誘導体を単離している。またジオールをベンジル基(**5r**)やシリル基(**5s**)で保護した基質も目的生成物を与えた(entries 7-9)。保護基をもつアミン類も適用可能であり、トシルアミド(**5t**)やトリフルオロアセトアミド(**5u**)部位をもつジエンから対応するピロリジン誘導体を与えた(entries 10, 11)。

Table 3.3. Palladium-Catalyzed Remote Diborylative Cyclization of 1,6-Heptadiene Derivatives with Various Linker Moieties



entry	dienes	5	product	11	isolated yield ^a
1		R = Me 5i		11ia	81% (dr 99:1)
2		= Et 5l		11la	84% (dr 99:1)
3		= tBu 5m		11ma	81% (dr 99:1)
4		R = Me 5n		11na	70% (dr 97:3)
5		R = Ph 5o		11oa	64% (dr 97:3)
6 ^b		5p		11ia	53% (dr 99:1)
7 ^c		R = H 5q		11sa	23% (dr 99:1)
8		= Bn 5r		11ra	51%
9		= Si ^t BuMe ₂ 5s		11sa	57% (dr 97:3)
10		R = Ts 5t		11ta	27% (dr 97:3)
11 ^d		R = COCF ₃ 5u		11ua	66% (dr 94:6)

^aDiastereomeric ratio was determined by GC analysis.

^bReaction time was 24 h, and isolated as **11ia** after esterification of **11pa**.

^cIsolated as **11sa** after silyl protection of **11qa**.

^dPerformed with 5 mol % of **3b** and 6 mol % of NaBAR^f₄, 64 h.

§ 3.2.2. 基質内部アルケン部位の影響について

続いて、遠隔ジボリル化・環化反応を検証するため 1,6-ジエンにおける内部アルケン部位の影響を調べた (Table 3.4)。内部アルケン上アルキル鎖が長い 1,6-ジエンに対しても反応が進行し、遠隔ジボリル化・環化体を良好な収率で与えた (entries 1-3)。さらに、シクロヘキセン部位を有するジエンも適用可能であり、不活性な第二級 C (sp³)-H 結合の位置および立体選択的な C-B 結合への変換を経て、縮環した遠隔ジボリル化体 **11ba** が得られた (entry 4)。生成物が高いジアステレオ選択性で得られたことから、環化後にもパラジウムは同じ面上を移動しジボロンと反応していることが分かる。すなわち、本反応がチェーンウォーキングを経て進行することが支持される。

Table 3.4. Palladium-Catalyzed Remote Diborylative Cyclization of 1,6-Dienes with Various Internal Alkene Moieties

Reaction conditions: 2.5 mol % **3b**, 3 mol % NaBAR_f⁴, cyclohexane 0.5 mL, 40 °C, 12 h.

entry	dienes	5	product	11	isolated yield ^a
1		5v		11va	79% (dr 99:1)
2		5w		11wa	74% (dr 99:1)
3		5x		11xa	59% (dr 99:1)
4 ^b		5b		11ba	43%

^aDiastereomeric ratio was determined by GC analysis.

^bPerformed with 1.2 mol % of **3b**, 1.5 mol % of NaBAR_f⁴, 0.5 mL of xylene. Isolated product contained ca. 7% yield of other diastereo/regioisomers.

§ 3.2.3. ジボロンの適用範囲

次に、ジボロンの適用範囲を検証した(Table 3.5)³⁴。B₂pin₂ (**10a**)のメチル基をエチル基へ置き換えたジボロン(**10b**)では、原料が完全に転化して同程度の収率で目的物を与えた(entry 1)。六員環である1,3,2-ジオキサボリナン骨格をもつジボロンの検討も行なっており、例えば市販のビスネオペンチルグリコラトジボロン(**10c**)やビスヘキシレングリコラトジボロン(**10d**)を用いた場合でも、触媒量を増加させることで原料が完全に転化するとともに対応する生成物を良好な収率で与えた(entries 2, 3)。単離収率が低下した原因は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて著しくテーリングしたためである。

Table 3.5. Palladium-Catalyzed Remote Diborylative Cyclization of 1,6-Diene **5i** with Various Diborons

entry	diborons	10	11	isolated yield ^a
1 ^b		10b	11b	85%, dr 98:2
2 ^c		10c	11c	44%, dr 99:1 (65% NMR yield)
3 ^d		10d	11d	46%, dr 98:2 (74% GC yield)

^aDiastereomeric ratio was determined by GC analysis.

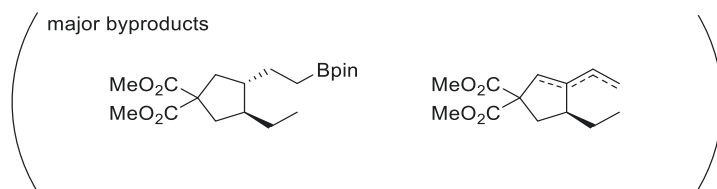
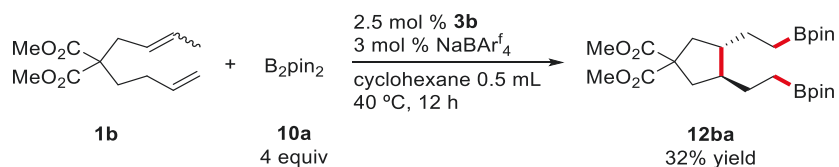
^bPerformed with 0.4 mmol of **10b**.

^cPerformed with 10 mol % of **3b**, 12 mol % of NaBARf₄.

^dPerformed with 5 mol % of **3b**, 6 mol % of NaBARf₄. Diastereomeric ratio derived from stereocenter on the boronate moiety could not be determined because the diastereomers were indistinguishable.

§ 3.2.4. 1,n-ジエン(n > 6)の検討

続いて、1,n-ジエンの検討を行なった。この場合、環化前段階におけるチェーンウォーキングを必要とするため挑戦的であると考えられる。まず1,7-ジエン(**1b**)の反応を行ったところ、目的とする遠隔ジボリル化体 **12ba** が収率 32%で得られた (eq. 3.4)。主な副生成物としては、末端アルケン部位にホウ素が導入されていない生成物であった。アルケン交換が著しく進行したと考えられる。



(3.4)

収率向上を目指して反応条件の再検討を行なった(Table 3.6)。キシレン溶媒 10 mL 下で行うと収率は 44%まで向上した(entry 2)。溶媒量を増加させることで、アルケン交換をある程度抑制でき、収率向上に寄与したと考えている。得られた条件下で 1,8-ジエン(**1a**)および 1,9-ジエン(**1c**)の反応を行うと、対応する生成物がそれぞれ収率 48%, 37%で得られた(entries 3, 4)。

本反応では、従来困難であった「互いに離れた位置における 3 つの結合の連続的な構築」を達成している。

Table 3.6. Sequential Formation of Three Distant Bonds Using 1,n-Dienes ($n > 6$)

entry	dienes	1	product	12	isolated yield ^a
1 ^b		1b		12ba	32% (dr 98:2)
2		1a		12ba	44% (dr 98:2)
3		1a		12aa	48% (dr 99:1)
4		1c		12ca	37% (dr 99:1)

^aDiastereomeric ratio was determined by GC analysis.

^bPerformed with 0.5 mL of cyclohexane, 12 h.

§ 3.2.5. ジアリル化合物の検討

先の検討を受けて、チェーンウォーキングを必要としないジアリル化合物の反応も検討した(Table 3.7)。1,6-ジエンに対する最適条件下、ジアリルマロン酸ジメチルエステル(**5a**)の反応を行うと、両アルケン末端にボリル基が導入された五員環化合物 **13aa** が収率 58%、ジアステレオマー比>99:1 で得られた(entry 1)。さらにジオール誘導体(**5d**)や、ジアリルアミン(**5g**)に対しても反応が進行し、対応する生成物を与えた(entries 2, 3)。

緒言で述べた通り、本反応は単純なジエンとジメタル試薬によるジメタル化・環化反応を達成した初めての例である。

Table 3.7. Palladium-Catalyzed Diborylative Cyclization of Diallyl Derivatives

entry	dienes	5	product	13	isolated yield ^a	
		5 0.2 mmol	10a 4 equiv	2.5 mol % 3b 3 mol % NaBAR ₄ ^f cyclohexane 0.5 mL 40 °C, 12 h	13	
1		5a		13aa	58% (dr >99:1)	
2		5d		13da	35% (dr 99:1)	
3 ^b		5g		13ga	52% (dr 96:4)	

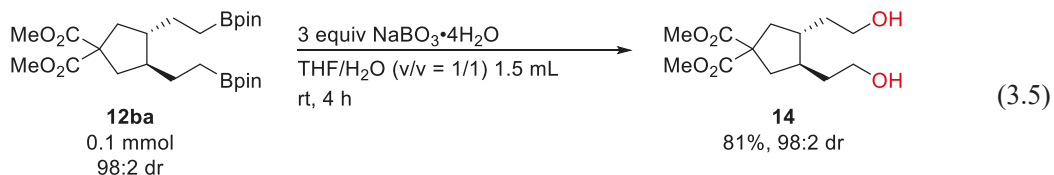
^aDiastereomeric ratio was determined by GC analysis.

^bPerformed with 10 mol % of **3b** and 12 mol % of NaBAR₄^f, 48 h.

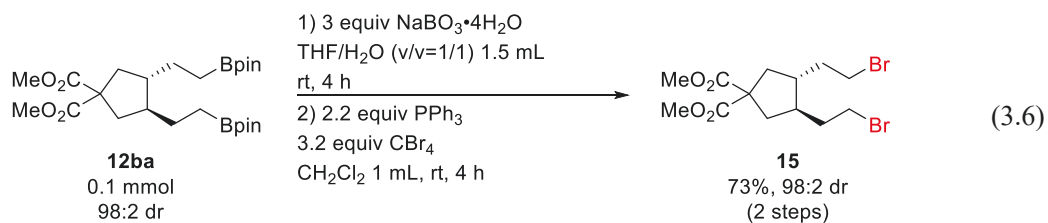
第3節 遠隔ジボリル化生成物の変換

§ 3.3.1. 酸化反応

NaBO₃ を用いたアルキルボロン酸エステルの酸化に関する既報²⁶を参考に、遠隔ジボリル化体 **12ba** の酸化を行なったところ、2つの C-B 結合が酸化されたジオール **14** が良好な収率で得られた(eq. 3.5)。



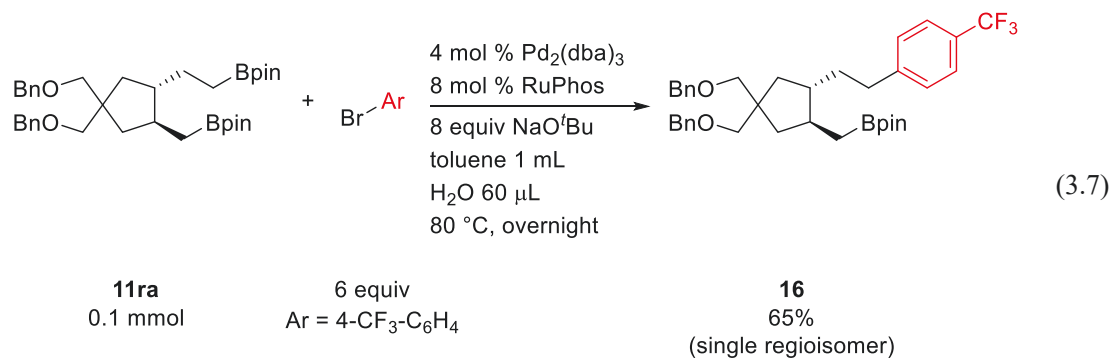
また上記の酸化ののち、単離することなく CBr₄ を用いた Appel 反応 (ブロモ化)³⁵ を続けて行なったところ、目的とするジブロモ化体 **15** が良好な収率で得られた(eq. 3.6)。



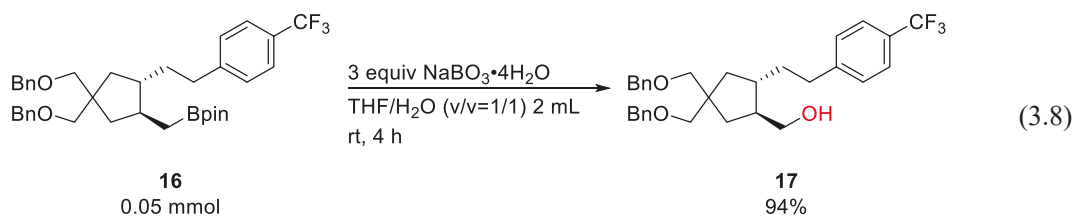
上記は形式的な遠隔二酸素化、遠隔二臭素化であり、これまでに報告されている遠隔二官能基化のいずれの手法によっても達成されていない型の反応である。

§ 3.3.2. 鈴木・宮浦カップリング反応

既報のアルキルボロン酸エステルに対する鈴木・宮浦カップリング反応³⁶を参考に、遠隔ジボリル化体 **11ra** と 4-トリフルオロメチルブロモベンゼンとのカップリングを試みたところ、モノアリアル化体 **16** が主生成物として得られた(eq. 3.7)。アリアル基は炭素鎖の長い方のみに導入されており、位置異性体は観測されていない。立体的に込み合いが大きい方でのカップリング反応が困難であったと考えられる。



そこで、上記カップリング反応でカップリング反応が進行せずに残った Bpin 基の変換を検討した。§ 3.3.1.と同じ手法を用いて酸化を試みたところ、問題なく C-B 結合の酸化反応が進行し、対応するアルコール **17** が収率 94%で得られた(eq. 3.8)。



第4節 反応機構に関する検討

§ 3.4.1. パラジウム錯体 **3b** とジボロン **10a** の反応

まず触媒であるパラジウム錯体とジボロンの量論反応を行なった(Fig. 3.4)。まず前駆体であるクロロパラジウム錯体 **3b** とジボロン **10a** の反応を試みたが、反応の進行は確認されなかった(Fig. 3.4, a)。一方で、クロロ錯体 **3b** と NaBAR₄^f を反応させることでカチオン性パラジウム錯体 **F** が生じたことを ¹H NMR および HRMS 測定で確認した。この反応液中に小過剰のジボロン **10a** を加えたところ、速やかに反応が進行して反応系が赤色から黒くなるとともに MeBpin が NMR 収率 83% で得られた(Fig. 3.4, b)。反応後のパラジウム錯体は速やかに分解したと考えられ、構造は決定できていない。なお、カチオン性銅錯体とジボロンの σ 結合メタセシスに関する先行文献^{37c} においては、反応後に生じる錯体は速やかに分解したという言及がなされている。

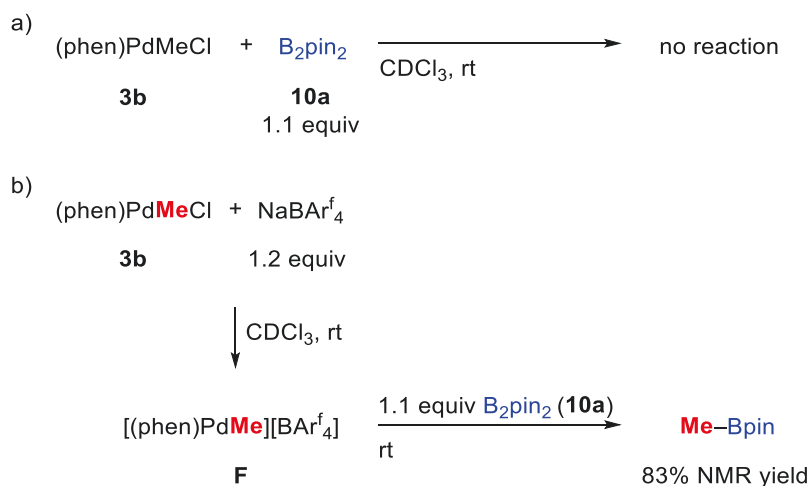
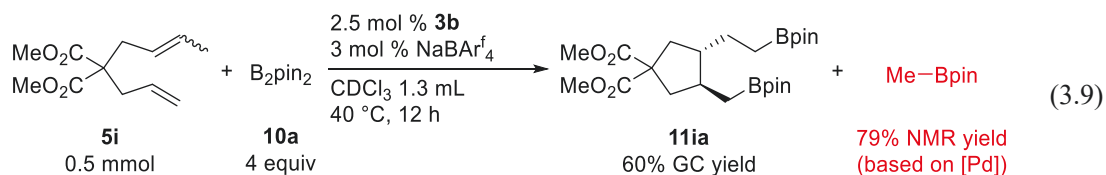


Fig. 3.4. NMR experiments on reaction of palladium complex **3b**

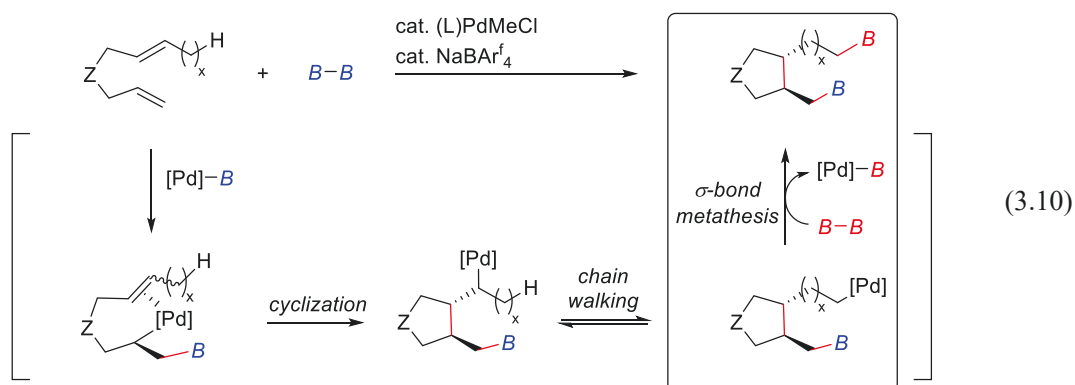
また触媒的なジボリル化・環化反応を CDCl₃ 溶媒下で行なったところ、ジボリル化体生成物 **11ia** に加えて MeBpin が NMR 収率 79% で生成していることが分かった(eq. 3.9)。



以上より、前駆体であるカチオン性メチルパラジウム錯体 **F** は本触媒系においてジボロンと反応することで、MeBpin を生成することが分かった。

§ 3.4.2. 2種類のジボロンを用いた競争実験

本反応の重要な過程である $C(sp^3)-H$ 結合の $C(sp^3)-B$ 結合への変換過程は、 σ 結合メタセシスを経るものと想定しているが、この場合 2 つのボリル基は別のジボロン分子に由来する(eq. 3.10)。



そこで、 B_2pin_2 (**10a**)と $B_2pin_2-d_{24}$ (**10a-d₂₄**)の等モル混合物を用いた競争実験^{38c,g}を行なうことで、交差生成物が得られるかどうか検証した(Fig. 3.5)。その結果、「Bpin を 2 つ有する生成物 **11ia**」、 「B(pin- d_{12})を 2 つ有する生成物 **11ia-d₂₄**」に加え、「Bpin と B(pin- d_{12})をそれぞれ 1 つずつ有する交差生成物 **11ia-d₁₂**」が GC 面積比 1:1:2 の混合物として単離収率 79%で得られた。したがって、想定しているような σ 結合メタセシスで進行していることに矛盾しない結果が得られた。

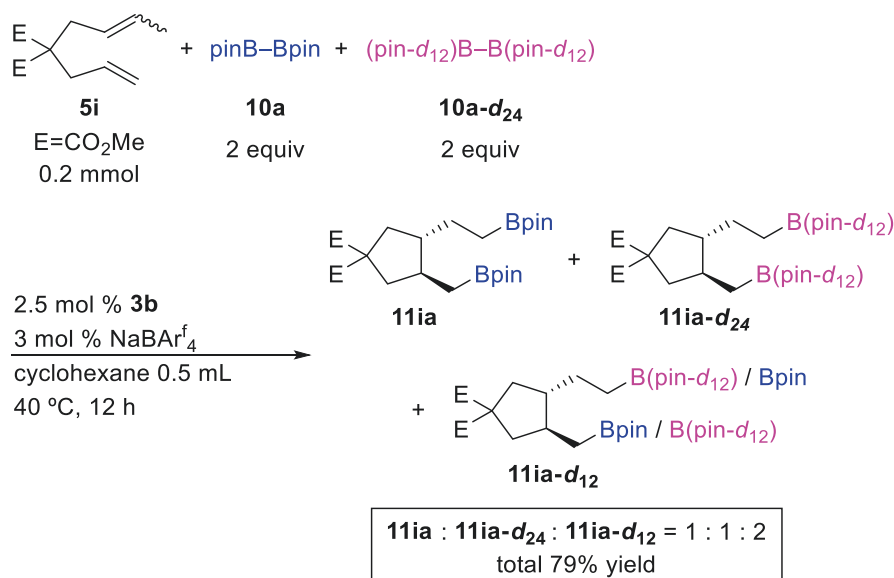


Fig. 3.5. Competition experiment using two different diborons

§ 3.4.3. ボラン **2a** とジボロン **10a** の競争実験

HBpin(**2a**)と B₂pin₂(**10a**)の競争実験を行ったところ、ジボリル化体に加えてヒドロホウ素化・環化体が得られた(Fig. 3.6)。ヒドロホウ素化体の方が多いうえ、ジボロンの反応では生じない副生成物が多いことから、HBpinの方が早く反応すると考えられる。

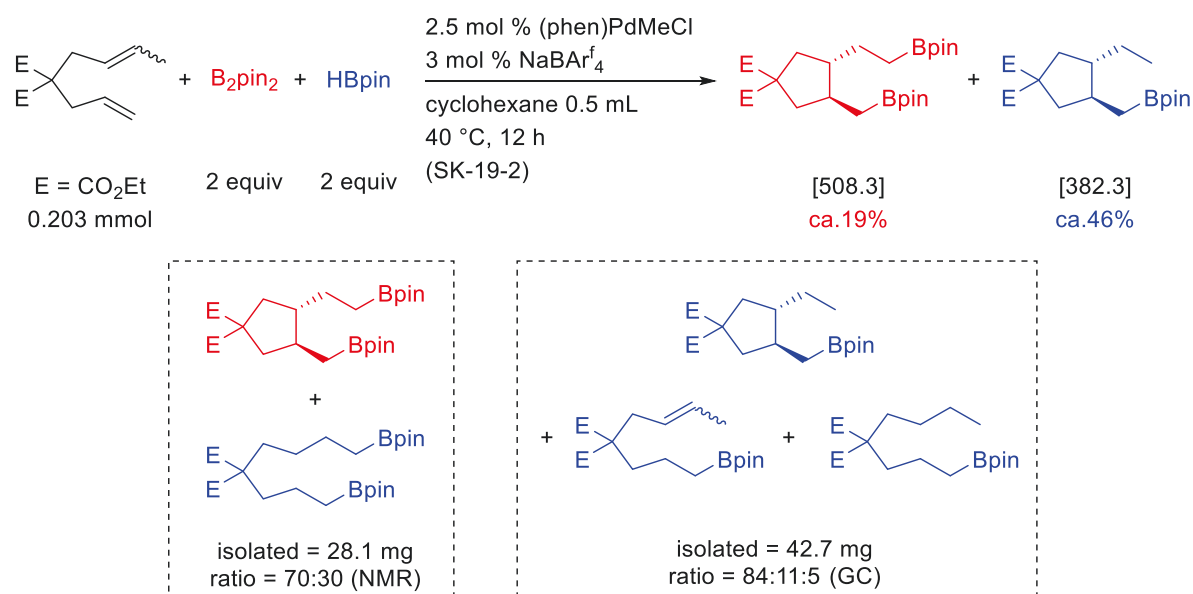


Fig. 3.6. Competition experiment using HBpin and B₂pin₂

§ 3.4.4. 推定反応機構

本章で述べた 1,n-ジエンの遠隔ジボリル化・環化反応の推定反応機構は、§ 3.4 の結果と、先行研究である 1,n-ジエンのヒドロシリル化・環化反応を参考にすると、以下のように進行すると考えられる(Fig. 3.7)。まずビスピナコラトジボロン(10a)とカチオン性パラジウム錯体(F)が形式的 σ 結合メタセシスによって MeBpin を生じると同時にボリルパラジウム錯体(G)を与える。続いて、基質の末端アルケンが錯体へ配位、続く Pd-B 結合への挿入により C-B 結合を形成し、環化が進行する(Y→Z→AA)。続けてパラジウム中心がチェーンウォーキングによってアルキル鎖末端まで移動したのち、生じたアルキルパラジウム種(AA)がジボロン(10a)と形式的 σ 結合メタセシスを起こすことで目的物を与えると同時に、ボリルパラジウム錯体(G)が再生する。

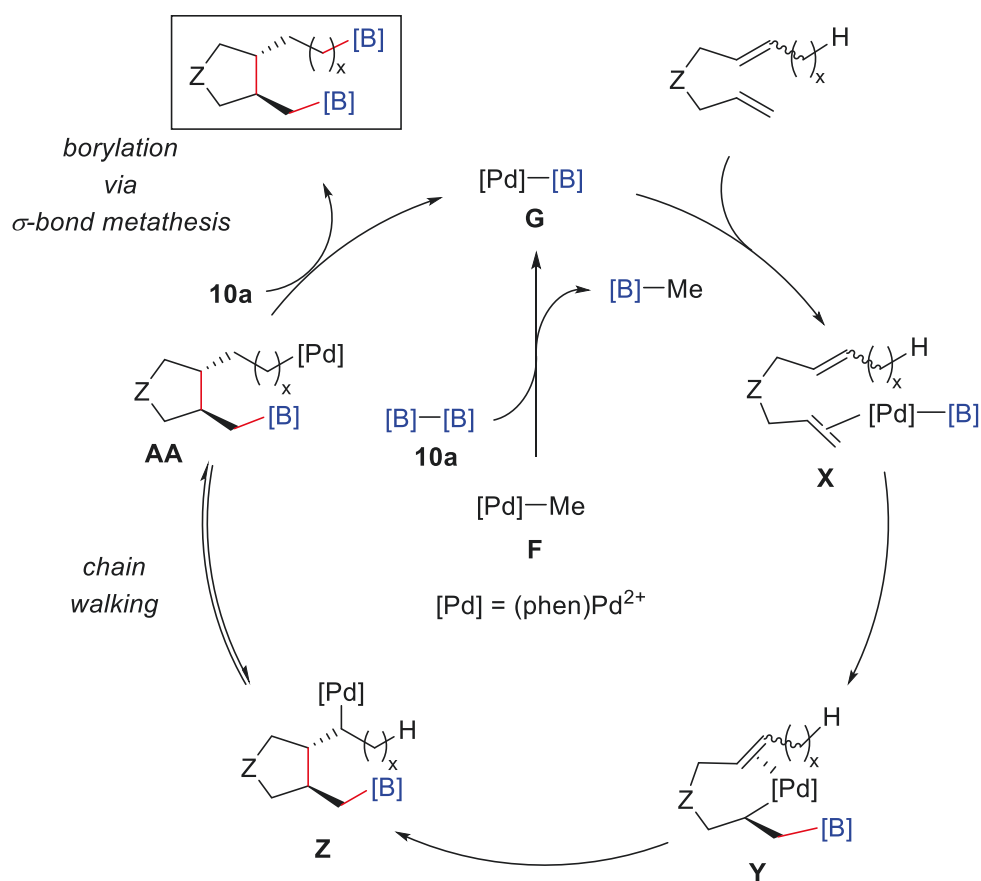


Fig. 3.7. Proposed mechanism

結言

本章では、チェーンウォーキングを経る 1,n-ジエン類の遠隔ジボリル化・環化反応について述べた。

著者は、様々な 1,n-ジエンとジボロンの反応によるチェーンウォーキングを経る遠隔ジボリル化・環化反応を開発した。本反応では、反応開始点アルケン部位に対する C-B および分子内 C-C 結合形成という官能基化に続けて、遠隔位の不活性な C(sp³)-H 結合の C(sp³)-B 結合への変換が進行しており、アルケン類に対する遠隔ビスメタル化を達成した初めての例となった。

本反応の適用範囲を調べた結果、1,6-ジエンとして様々な官能基を有する基質や、環化後に金属が移動する距離の大きい基質が利用可能であり、対応する遠隔ジボリル化・環化反応生成物を中程度～良好な収率で与えた。また本反応系は、ジアリル化合物にも適用可能であり、報告例のなかったジエン類の単純なジボリル化・環化反応も達成した。導入できるホウ素官能基の検討も行なっており、様々な種類のもを対応するジボロンから導入可能であった。また、1,n-ジエン(n > 6)を用いても反応が進行し、従来困難であった「離れた位置における 3 つの結合の連続的な構築」を達成した。

さらに遠隔ジボリル化・環化生成物の応用として生成物の変換も行なったところ、導入された 2 つのホウ素官能基を活用することで、従来達成されていなかった遠隔二官能基化を形式的に実現可能であることが分かった。

反応機構に関する検討を行なったところ、本反応の重要な過程である遠隔位不活性な C(sp³)-H 結合の C(sp³)-B 結合への変換は、アルキルパラジウム種とジボロンの間の σ 結合メタセシスという珍しい素過程を含むことが明らかになり、さらなる遠隔二官能基化の開発に繋がる重要な知見が得られた。

第四章

アリルベンゼン類の遠隔ジボリル化

緒言

第三章で述べたように、著者はホウ素化・環化「後」のチェーンウォーキングを活用することで、1,6-ジエンとジボロンによる遠隔ジボリル化・環化反応を開発し、アルケン類の遠隔ビスメタル化を達成した。本反応は 1,*n*-ジエン($n > 6$)に対しても反応が進行したが、1,6-ジエンに比べて収率は低く、末端アルケン部位に水素が導入された副生成物が顕著に生成した。これは 1,*n*-ジエン($n > 6$)を基質とした場合、パラジウムヒドリド種と末端アルケンの反応が起りやすくなったことを示しており、チェーンウォーキング中に生成するアルケンヒドリド錯体と基質の間でのアルケン交換が進行しやすくなったことを示唆している。

この原因は以下のように考えられる。序論で述べたように、一般に α -ボリルアルキル錯体は比較的安定になることが知られている^{15,16}。本反応系においても、ボリルパラジウム化の後にパラジウム中心がボリル基 α 位の炭素へ選択的に移動し、続けてアルケン交換が進行する(Fig. 4.1)³⁹。環化前段階においてチェーンウォーキングを必要としない 1,6-ジエン基質においては、ホウ素化とともに環化が速やかに進行するため、この影響は無視できたと考えられる。

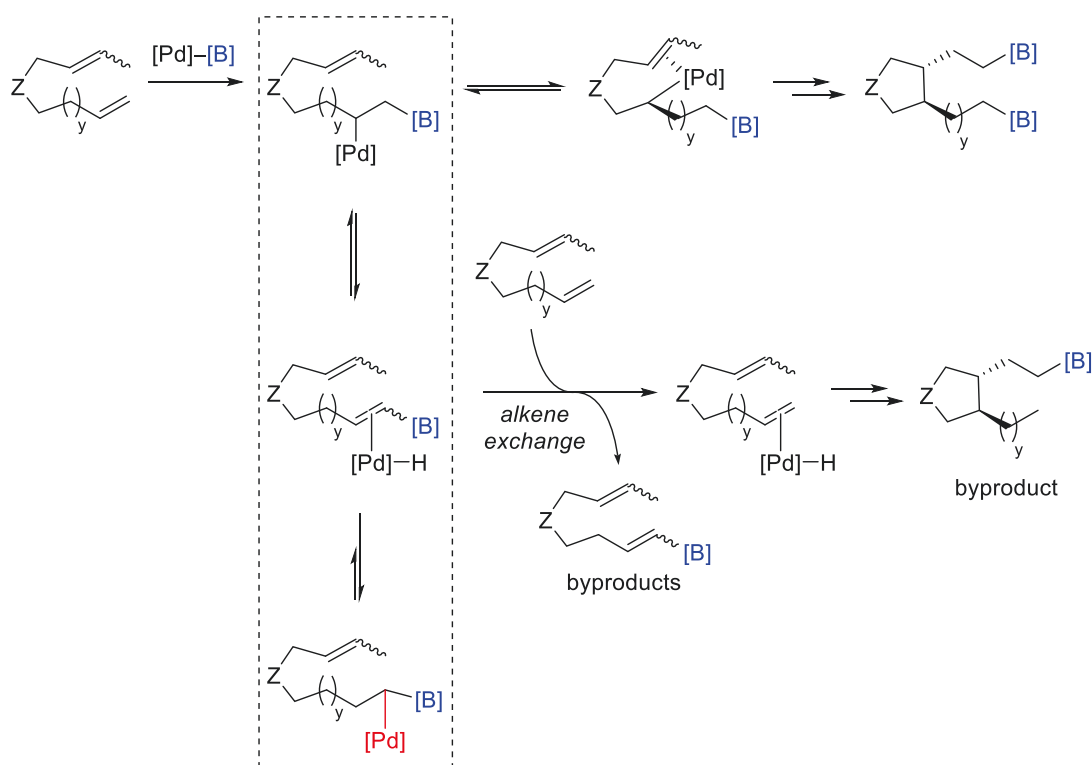


Fig. 4.1. Probable obstacle for the palladium-catalyzed remote diborylative cyclization of 1,*n*-dienes ($n > 6$) via chain walking

環化過程を必要とせずに遠隔ジボリル化を実現する戦略の一つとして、チェーンウォーキングによる金属中心の移動を、ボリル基の α 位ではない遠隔位へ誘引させる方法が考えられる。たとえばアリルベンゼン類は、入手や合成が容易であるうえ、様々な置換基を導入することで立体的・電子的な効果を調整しやすい。序論で述べたように、実際に Yin らは ω -アリーール-1-アルケン類のジボロンと臭化アリーールによるホウ素化・遠隔アリーール化を報告しており、ベンジル位での選択的な官能基化を達成している^{14b,c}。そこで著者は、アリルベンゼン類を基質として用いれば、ボリルパラジウム化後のチェーンウォーキングによって金属がホウ素官能基の α 位よりもベンジル位へ選択的に移動し、環化を必要としないシンプルな遠隔ジボリル化を実現できるのではないかと作業仮説を立てた(Fig. 4.2)。

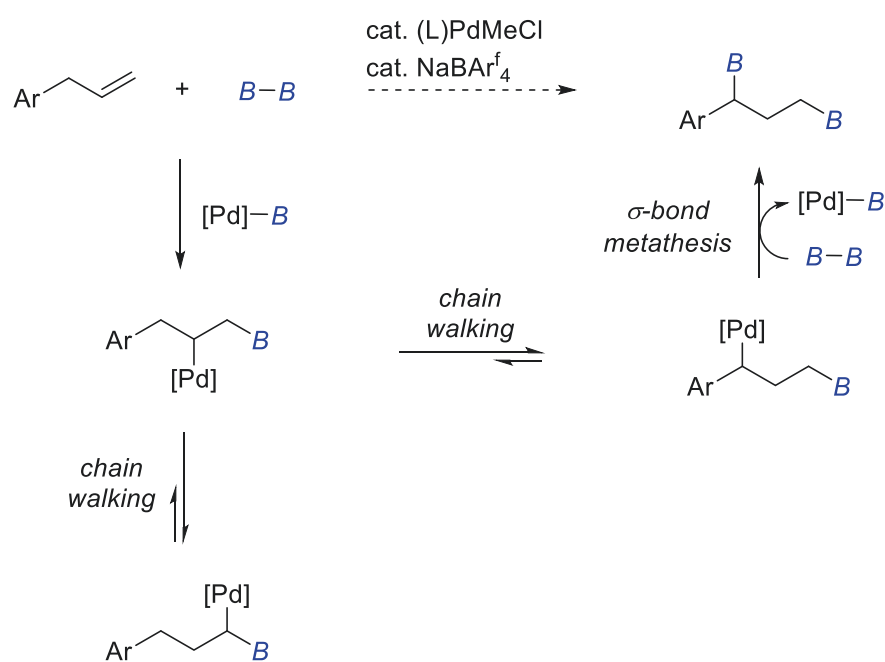


Fig. 4.2. Working hypothesis for palladium-catalyzed remote diboration of allylbenzenes via chain walking

第三章で述べたように、C-B 結合の形成を伴うアルケンの遠隔二官能基化の報告は少なく、特に遠隔位へホウ素官能基を導入する例は、Yin らによる 1,4-シクロヘキサジエンを用いた 1,3-アリアル化・ボリル化の一例に限られる^{14a}。また、アルケン基質に対して 2 つの C-B 結合を互いに離れた位置へ連続的に導入する手法は、第三章で述べた遠隔ジボリル化・環化反応のみである。

そこで著者は、環化過程を必要としない遠隔ジボリル化の実現を目的に、アリルベンゼン類を基質とした反応の開発に着手した。第四章ではその結果について述べる。

第1節 反応条件の検討

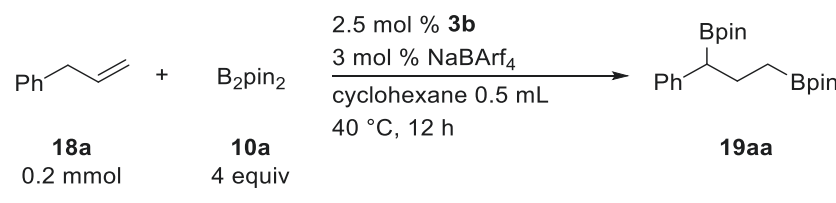
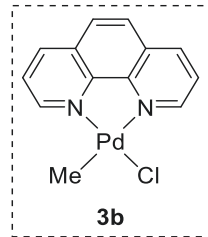
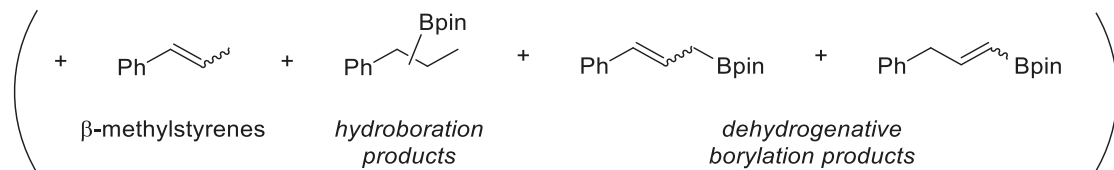
§ 4.1.1. 初期検討

第三章で述べた 1,n-ジエンの遠隔ジボリル化・環化反応において用いていた 1,10-フェナントロリンメチルパラジウム錯体 **3b** を触媒として用い、もっとも単純なアリルベンゼン類であるアリルベンゼン **18a** をアルケン基質として選び、ビスピナコラトジボロン(**10a**)の反応を行なった(Table 4.1, entry 1)。その結果、アルキル鎖末端とベンジル位にホウ素が導入された生成物 **19aa** が NMR 収率 18%で生成しており、目的とする 1,3-ジボリル化反応の進行が確認された。また、基質の異性体である β -メチルスチレン(**AB**)、脱水素ホウ素化体、ヒドロホウ素化体などの副生成物も観測された。

反応条件を検討するにあたり、簡単な初期検討を行った。まず反応時間を 4 分の 1 である 3 時間にしたところ、転化率と目的物 **19aa** の収率は若干低下したが、転化率に対する選択性は同程度であった(entry 2)。次にジボロンを 2 当量に減らしたところ、転化率は向上したが、目的物 **19aa** の収率はほとんど向上しなかった(entry 3)。

以上より、引き続き entry1 の条件で今後の検討を行うこととした。

Table 4.1. Initial Attempt

			
			
entry	deviation from standard conditions	conversion of 18a ^a	NMR yield of 19aa
1	none	73%	18%
2	performed for 3 h	61%	15%
3	2 equiv of B ₂ pin ₂	87%	20%

^aDetermined by GC analysis.

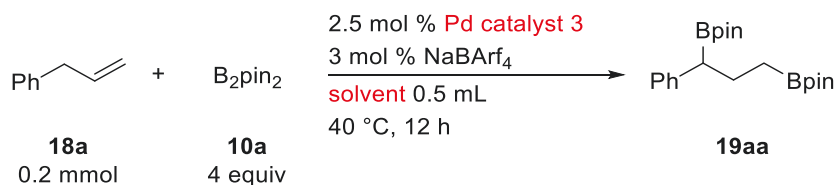
§ 4.1.2. 配位子検討

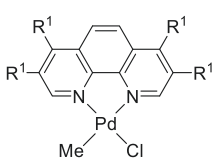
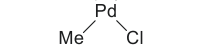
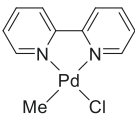
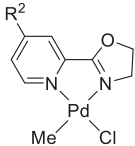
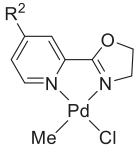
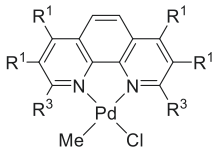
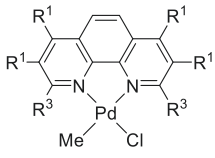
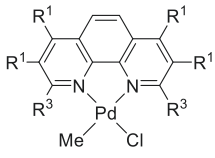
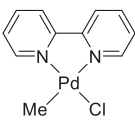
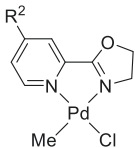
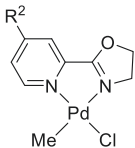
続けて配位子検討を行った。配位子の骨格としては、第三章で述べた遠隔ジボリル化での知見を参考にするため、引き続きフェナントロリン、ビピリジン、ピリジンオキサゾリンを用いることとした。まず3,4,7,8-テトラメチルフェナントロリンを配位子としてもつ錯体 **3a** では、転化率と収率がともに低下した(entry 2)。他の含窒素二座配位子としてビピリジンを有する錯体(**3c**)を用いると収率は低下したが(entry 3)、ピリジンオキサゾリン(**3d**)を用いた場合は収率が 59%まで向上した(entry 4)。錯体 **3d** におけるピリジン 4 位に CF₃ 基を導入した錯体 **3g** を用いた場合は収率が劣る結果となった(entry 5)。

溶媒を DCE とした場合の検討も行った。フェナントロリン誘導体やビピリジンを配位子としてする錯体ではほとんど反応が進行しなかった(entries 6-9)。一方でピリジンオキサゾリン(**3d**)を用いた場合は収率が 57%であり(entry 10)、特にピリジン 4 位に CF₃ 基を導入した配位子を有する錯体 **3g** を用いると、収率が 67%まで向上した(entry 11)。

以上より、錯体 **3g** を最適な錯体として以降の検討を行うこととした。

Table 4.2. Screening of Ligands



entry	Pd catalyst	3	solvent	conversion of 18a ^a	NMR yield of 19aa
1	 R ¹ = H	3b	cyclohexane	73%	18%
2	 R ¹ = Me	3a	cyclohexane	28%	8%
3		3c	cyclohexane	54%	8%
4	 R ² = H	3d	cyclohexane	88%	59%
5	 R ² = CF ₃	3g	cyclohexane	83%	41%
6	 R ¹ = H, R ³ = H	3b	DCE	49%	trace
7	 R ¹ = Me, R ³ = H	3a	DCE	46%	trace
8	 R ¹ = H, R ³ = Me	3f	DCE	96%	trace
9		3c	DCE	28%	trace
10	 R ² = H	3d	DCE	98%	57%
11	 R ² = CF ₃	3g	DCE	96%	67%

^aDetermined by GC analysis.

§ 4.1.3. 溶媒の検討

前項では、パラジウム錯体 **3g** を用いた場合の溶媒として DCE, シクロヘキサンを検証したが、ここでは引き続き他の溶媒も調べた(Table 4.3, entries 3-5)。高い配位力を持つと考えられる酢酸エチルでは反応がほとんど進行しなかった(entry 3)。DCM を用いた場合は収率が若干低下した(entry 4)。芳香族系の溶媒を用いた場合も収率は同程度であったが、新たな異性体ピークが生じており、反応系がやや複雑になっていることが GC 解析によって分かった(entries 5-7)。

以上より、引き続き DCE を溶媒として用いることとした。

Table 4.3. Screening of Solvents

Ph-CH=CH_2 + B_2pin_2 $\xrightarrow[\text{40 } ^\circ\text{C, 12 h}]{\text{2.5 mol \% } \mathbf{3g}, \text{3 mol \% NaBARf}_4, \text{solvent 0.5 mL}}$ $\text{Ph-CH}_2\text{-CH(Bpin)-CH}_2\text{-Bpin}$

18a (0.2 mmol) + **10a** (4 equiv) → **19aa**

entry	solvent	conversion of 18a ^a	NMR yield of 19aa
1	CH ₂ ClCH ₂ Cl	96%	67%
2	cyclohexane	83%	41%
3	EtOAc	13%	trace
4	CH ₂ Cl ₂	96%	63%
5	toluene	98%	66%
6	trifluorotoluene	98%	61%
7	anisole	not determined ^b	67%

^aDetermined by GC analysis.

^bSolvent peak overlapped.

§ 4.1.4. 溶媒量と反応温度の検討

続いて溶媒量と反応温度の検討を行った(Table 4.4)。溶媒量を低下させた場合は収率がやや低下したが(entry 2)、溶媒量を増加させた場合には収率に変化は見られなかった(entry 3)。続いて反応温度の検討を行った。まず 50 度へ昇温させた場合、収率に変化は見られなかった(entry 4)。一方で室温へ下げると、収率はやや向上して 72%となった(entry 5)。さらに 10 度へ下げても収率の向上は見られなかった(entry 6)。温度が低下すると転化率が向上している点に関しては、錯体の安定性が寄与していると考えられる。

Table 4.4. Screening of Solvents

$$\text{Ph-CH=CH}_2 + \text{B}_2\text{pin}_2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl, temp, 12 h}]{\text{2.5 mol \% 3g, 3 mol \% NaBARf}_4} \text{Ph-CH(Bpin)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Bpin}$$

18a (0.2 mmol) + **10a** (4 equiv) → **19aa**

entry	CH ₂ ClCH ₂ Cl	temp	conversion of 18a ^a	NMR yield of 19aa
1	0.5 mL	40 °C	96%	67%
2	0.25 mL	40 °C	96%	57%
3	1 mL	40 °C	99%	66%
4	0.5 mL	50 °C	96%	66%
5	0.5 mL	rt	>99%	72%
6	0.5 mL	10 °C	>99%	72%

^aDetermined by GC analysis.

第2節 基質の検討

§ 4.2.1. アリルベンゼン基質の検討

これまでに得られた条件をもとに、基質の検討を行った(Table 4.5)。パラ位にメチル基を有する基質では同程度の収率で目的物が得られた一方で(entry 2)、フルオロ基を有する基質では収率の低下が見られた(entry 3)。無置換のアリルベンゼンの場合と比べると、異性化のみが進行した生成物が増加していることが GC 解析によって示唆されたほか、反応開始から数秒で反応系が黒く変色した。ベンジル位での σ 結合メタセシスが起これにくかった可能性がある。

Table 4.5. Screening of Allylbenzenes

entry	allylbenzene	18	product	19	NMR yield
1		18a		19aa	72%
2		18b		19ba	70%
3 ^b		18c		19ca	42%

第3節 推定反応機構

§ 4.3.1. 推定反応機構

本章で述べたアリルベンゼンの遠隔ジボリル化の推定反応機構は、第三章で述べた結果を参考にすると、以下のように進行すると考えられる(Fig. 4.3)。まずビスピナコラトジボロン(10a)とカチオン性パラジウム錯体(AC)が形式的 σ 結合メタセシスによって MeBpin を生じると同時にボリルパラジウム錯体(AD)を与える。続いて、基質の末端アルケンが錯体へ配位、続く Pd-B 結合への挿入により C-B 結合を形成する(AE)。続けてパラジウム中心がチェーンウォーキングによってベンジル位へ移動し、生じたベンジルパラジウム種(AG)がジボロン(10a)と形式的 σ 結合メタセシスを起こすことで目的物を与えると同時に、ボリルパラジウム錯体(AD)が再生する。

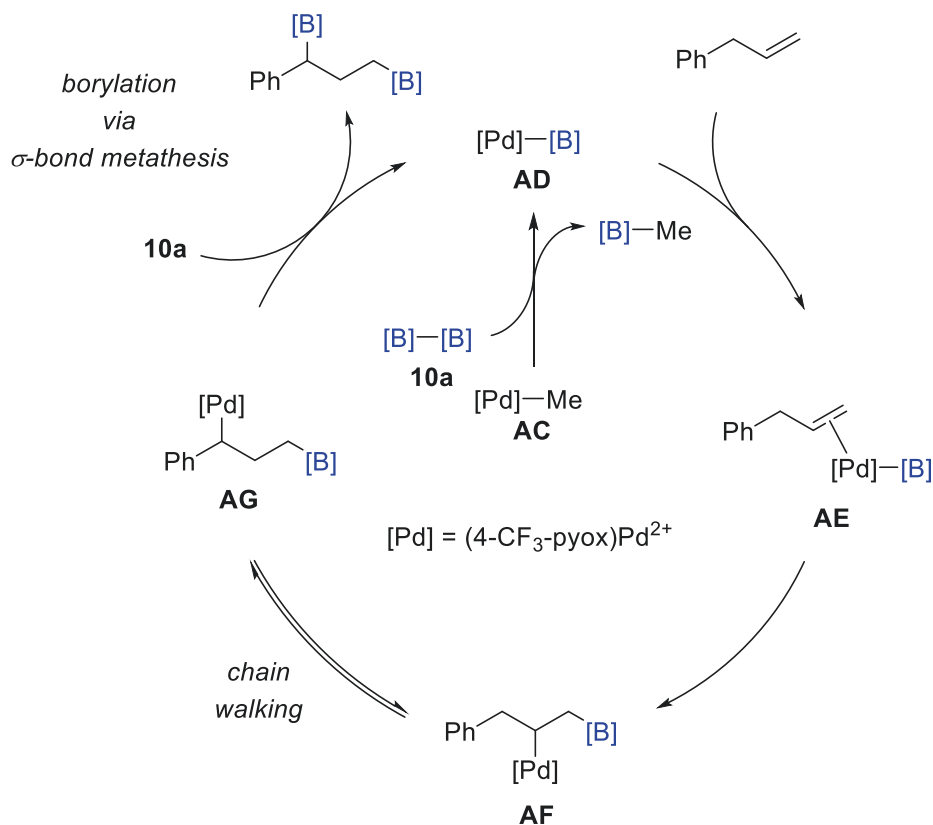


Fig. 4.3. Proposed mechanism

結言

本章では、チェーンウォーキングを経るアリルベンゼン類の遠隔ジボリル化について述べた。

著者は、ジボロンとの反応においてアリルベンゼン類を基質に用いることで1,3-ジボリル化を達成した。現在の触媒系においては、アルケン上に芳香環を導入することで、反応開始点のボリルパラジウム化後のチェーンウォーキングを、環化過程を組み込むことなく効率よく進行させられることが明らかになった。

結論

本研究では、現在でも挑戦的な課題であるアルケン類の遠隔二官能基化の開発に取り組んだ。特にジエンなどのアルケン基質とホウ素試薬を反応させることで、反応開始点であるアルケン部位へ有機合成上の有用性が高いホウ素官能基を導入しながら、通常反応困難な遠隔位における C-C 結合や C-B 結合形成を可能とする新規遠隔二官能基化の開発に成功した。

第一章では、チェーンウォーキングを経る 1,n-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応について述べた。

著者は、当研究室が開発した触媒系を基に、1,8-ジエン(**1a**)とピナコールボラン(**2a**)を用いたチェーンウォーキングを経るヒドロホウ素化・環化反応の開発に成功した。本反応は、隣接する官能基によって活性化を受けていない遠隔位の官能基化と共に C-B 結合の形成を実現した初めての例である。また、C-B 結合の形成を伴う遠隔二官能基化において、ホウ素源としてヒドロボランを用いた初めての例でもある。

主な副生成物としては、ホウ素が導入されていない異性体(**A, B, C**)や、ホウ素が導入された非環化体(**D, E**)が観測された。条件検討の結果、特に前者に関してはボランの当量を増加させることで、また後者に関しては溶媒量を増加させることで減少させられることを見出し、最終的に GC 収率 54%まで反応の効率を改善することができた。

基質適用範囲を調べた結果、1,7-ジエン(**1b**)や 1,9-ジエン(**1c**)に対しても反応が進行することを見出した。二つのアルケン部位の間のメチレン部位を多くした場合、ホウ素が導入されていない異性体の割合に大きな変化はなかったものの、ホウ素が導入された非環化体の割合が増加する傾向がみられた。いずれの基質を用いた場合においても、末端アルケン部位の単純なヒドロホウ素化のみが進行した副生成物が多く生成したことから、反応開始点であるアルケンのポリルパラジウム化に続く、環化前中間体に至るまでのチェーンウォーキング過程が困難であることが示唆された。

第二章では、1,6-ジエンのヒドロホウ素化・環化反応について述べた。

著者は、第一章で得られた知見をもとに、ホウ素化後のチェーンウォーキングを必要としないジエン基質であれば効率よく環化が進行すると考え本研究に着手し、様々な 1,6-ジエン(**5**)とヒドロボラン(**2**)を用いたヒドロホウ素化・環化反応を開発することに成功した。本反応は、ポリルアルキルシクロペンタン類(**6**)を 1,6-ジエンとヒドロボランから合成することに成功した初めての例である。

本反応の有用性を示すための応用展開も行った。いくつかの生物活性物質の骨格として知られている 3,4-ジアルキルピロリジンを、容易に入手可能なジアリルアミン類から一工程で構築できるだけでなく、導入されたホウ素官能基を用いたさらなる変換も可能であるこ

とを実証した。

第三章では、チェーンウォーキングを経る 1,n-ジエンの遠隔ジボリル化・環化反応について述べた。

著者はまず第 2 章までに得た知見をもとに、ホウ素化・環化「後」におけるチェーンウォーキングを経る遠隔位不活性な結合の官能基化を目指し、1,6-ジエンとジボロンを反応させたところ、遠隔ジボリル化・環化反応が実現できることを見出した。本反応は、アルケン類に対する遠隔ビスメタル化を達成した初めての例である。

本反応の適用範囲を調べた結果、1,6-ジエンとして様々な官能基を有する基質(**5i-5u**)や、環化後に金属が移動する距離の大きい基質(**5v-5x**)が利用可能であり、対応する遠隔ジボリル化・環化反応生成物(**12**)を与えた。また本反応系は、基質としてジアリル化合物(**5a, 5d, 5g**)にも適用可能であり、報告例のなかった単純な(遠隔ではない)ジエン類のジボリル化・環化反応も達成した。導入できるホウ素官能基の検討も行っており、様々な種類のもを対応するジボロン(**10**)から導入可能であった。また、1,n-ジエン($n > 6$, **1**)を用いても反応が進行し、互いに離れた C-B, C-C, C-B という 3 つの結合の連続的な構築も可能であった。

さらに遠隔ジボリル化・環化生成物の応用として生成物の変換も行ったところ、導入された 2 つのホウ素官能基を活用することで、従来法では達成されていなかった遠隔二官能基化を形式的に実現可能であることが分かった。

反応機構に関する検討を行ったところ、本反応の重要な過程である遠隔位の不活性な C(sp³)-H 結合の C(sp³)-B 結合への変換は、アルキルパラジウム種とジボロンの間の σ 結合メタセシスという珍しい素過程を含むことを明らかにし、さらなる遠隔二官能基化の開発に繋がる重要な知見を得た。

第四章では、チェーンウォーキングを経るアリルベンゼン類の遠隔ジボリル化について述べた。

著者は第三章までに得た知見をもとに、環化過程を必要としない遠隔ジボリル化の実現を目指し、アリルベンゼン(**18**)とジボロン(**10a**)を反応させたところ、1,3-ジボリル化を達成した。現在の触媒系においては、アルケン上に芳香環を導入することで、反応開始点のボリルパラジウム化後のチェーンウォーキングを、環化過程を組み込むことなく効率よく進行させられることが明らかになった。

アルケンの遠隔二官能基化は非常に限られており、未だ挑戦的な課題である。本手法は、よく知られたアルケンの二官能基化に対する常識を覆すものであり、反応開始点において重要な骨格を構築しながら反応不活性な位置においても有用かつ新たな活性点を構築するという、従来なかった新たな合成戦略を提供するものでもある。特に有機合成上の有用性が高い C-B 結合の形成を伴う遠隔二官能基化の報告例は少なく、遠隔官能基化が可能である

のはアリル位やベンジル位、ヘテロ原子隣接位などの比較的活性化を受けた部位に限られていた。

このような状況のもと著者は、C-B 結合の形成と共に遠隔位不活性な結合の変換を経る新しいタイプの遠隔二官能基化の開発、およびその応用展開に成功した。また従来報告されていなかった遠隔ビスメタル化を実現した。この反応には「アルキルパラジウム種とジボロンの間で σ 結合メタセシス」という珍しい素過程が含まれており、さらなる遠隔二官能基化の開発に繋がるだけでなく、従来法にはなかった新奇有機金属触媒反応の実現にもつながり得る意義深い発見である。

実験項

General Information

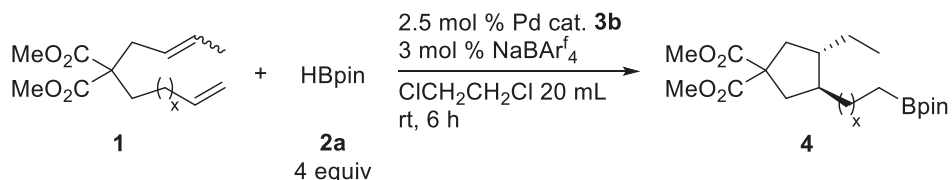
^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ and ^{19}F NMR spectra were recorded on a JEOL ECS-400, ECX-400 spectrometer. Chemical shifts were reported in ppm relative to residual solvent peak. In $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra, boron-bound carbons were not detected in most cases because of quadrupolar relaxation. Gas chromatography (GC) analyses were performed using a CBP-10 capillary column (25 m \times 0.22 mm, film thickness 0.25 μm). IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-410 infrared spectrometer. ESI-MS analyses were performed on a JEOL JMS-T100LCS. Flash chromatography was carried out with silica gel 60N (Kanto Chemical Co., Inc.). Melting points were determined on a Stanford Research Systems MPA 100 instrument. Gel permeation chromatography (GPC) was carried out with JAI LaboACE LC-5060.

Solvent and Materials

Unless otherwise noted, all reactions were carried out under nitrogen. Anhydrous dichloromethane, THF, toluene, hexane, and DMF were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. and passed through solvent purification columns (Glass Counter Solvent purification system). NaH was washed three times with hexane prior to use. Dimethyl malonate (**S1**) and Diethyl malonate (**S2**) were purchased from nacalai tesque and used as received. Dimethyl Sulfide Borane (**S3**) was purchased from TCI and used as received. Dimethyl allylmalonate (**S6**) was purchased from Aldrich and distilled from DRIELITE[®]. 3,4-diethylhexane-3,4-diol (**S4**),⁴⁰ Di-*tert*-butyl malonate (**S5**),⁴¹ 3-Allylpentane-2,4-dione (**S7**),⁴² 2-allyl-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (**S8**),⁴³ and *tert*-butyl allyl(but-2-en-1-yl)carbamate (**S9**)⁴⁴ were prepared according to the literature procedures. Pinacolborane (**2a**) was purchased from Aldrich and used as received. 1,2-Dichloroethane was purchased from Kanto Chemical Co., Inc. and distilled from P₂O₅. Diene substrate **1a-c**,^{1b} **5c**,⁴² **5d**,^{12c} **5e**,⁴⁵ **5f**,⁴⁶ **5g**,⁴⁷ **5h**,⁴⁸ **5i**,^{12c} **5j**,^{12b} **5k**,^{12b} and **5t**,⁴⁹ were prepared according to the literature. Borane **2c**,⁵⁰ **2d**,⁵¹ **2a-d**,⁵² and diboron **10b**⁵³ were prepared according to the literature. Diene **5i-E** was synthesized from *E*-crotylbromide⁵⁴ using a procedure similar to the one for preparation of **5i**, and the analytic data was in accordance with the literature.^{12c} Palladium complexes **3a-c**,^{1b} **3d**,^{1d} **3e**,⁵⁵ **3f**,^{1a} **3g**^{1d} and NaBAr₄^{f,56} were prepared according to the literature.

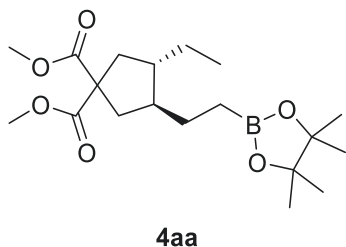
第 1 章

General Procedure for Palladium-Catalyzed Hydroboration/Cyclization of 1,n-Dienes.

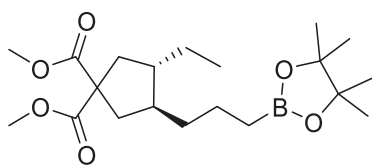


An oven-dried 10 mL Schlenk tube containing a magnetic stirring bar was charged with diene **1** (0.2 mmol, 1 equiv), borane **2a** (0.8 mmol, 4 equiv), palladium complex **3b** (0.005 mmol, 2.5 mol %), and 1,2-dichloroethane (20 mL). After stirring for 5 min, NaBAR₄^f (0.006 mmol, 3 mol %) was added and the mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was passed through a short plug of silica gel (4:1 hexane/EtOAc). All the volatile materials of the eluate were removed by rotary evaporation and further reduced under vacuum to afford the crude product.

The crude material was transferred to a Schlenk tube, then methanol (2 mL) and platinum oxide (0.06 mmol, 30 mol %) was added. A balloon filled with hydrogen was attached to the tube, and brief evacuation, and backfilling with hydrogen gas were repeated three times. The mixture was stirred overnight at room temperature. The resulting mixture was then diluted with Et₂O and filtered through Celite. All the volatile materials in the eluate were removed by rotary evaporation. Gel permeation chromatography afforded the desired remote hydroboration/cyclization product **4**.

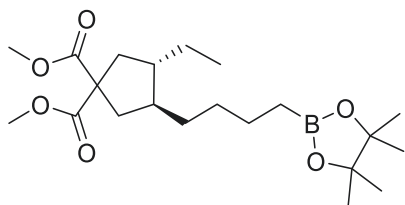


Hydroboration/cyclization product 4aa. General Procedure B was followed with 47.6 mg of diene **1a** (0.198 mmol) and 102 mg of pinacolborane **2a** (0.797 mmol). The product **4aa** was obtained in 54% GC yield and the further purification afforded **4aa** in 29% yield (20.9 mg, 0.0568 mmol, dr > 99:1) as a colorless oil: ¹H NMR (391.78 MHz, CDCl₃): δ 3.70 (s, 6H), 2.48-2.55 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.38-1.53 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.03-1.20 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.66-0.84 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (98.52 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 173.4, 82.9, 58.2, 52.6, 47.1, 46.7, 40.1, 40.1, 27.8, 26.3, 24.8, 24.8, 12.4; ¹¹B{¹H} NMR (125.70 MHz, CDCl₃): δ 32.9 (brs); IR (neat): 2977 s, 2957 s, 2930 s, 2875 m, 1736 s, 1435 m, 1379 s, 1317 s, 1252 s, 1199 s, 1166 s, 1146 s, 1056 w, 1022 w, 968 m, 884 w, 849 m cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₃BNaO₆ 391.2262; Found 391.2263.



4ba

Hydroboration/cyclization product 4ba. General Procedure B was followed with 50.4 mg of diene **1b** (0.198 mmol) and 102 mg of pinacolborane **2a** (0.799 mmol). The product **4ba** was isolated in 21% yield (16.1 mg, 0.0421 mmol, dr > 99:1) as a colorless oil: ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3): δ 3.70 (s, 6H), 2.47-2.55 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.41-1.57 (m, 4H), 1.27-1.38 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.03-1.14 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.73-0.78 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, CDCl_3): δ 173.4, 173.4, 82.9, 58.3, 52.6, 46.9, 44.9, 40.5, 40.0, 36.6, 26.2, 24.8, 22.6, 12.4; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 33.0 (brs); IR (neat): 2977 m, 2956 m, 2929 m, 2874 m, 1736 s, 1459 m, 1436 m, 1407 w, 1379 s, 1319 m, 1250 s, 1198 m, 1166 m, 1146 s, 968 w, 848 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{BNaO}_6$ 405.2419; Found 405.2418.

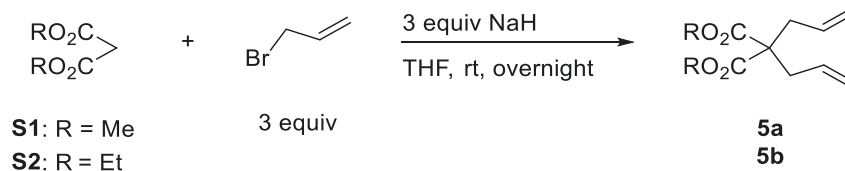


4ca

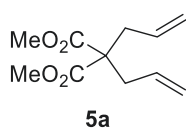
Hydroboration/cyclization product 4ca. General Procedure B was followed with 53.1 mg of diene **1c** (0.198 mmol) and 102 mg of pinacolborane **2a** (0.795 mmol). The product **4ca** was isolated in 16% yield (12.2 mg, 0.0308 mmol, dr > 99:1) as a colorless oil: ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3): δ 3.70 (s, 6H), 2.51 (dd, $J = 13.4, 7.1$ Hz, 2H), 1.75 (dd, $J = 13.5, 10.1$ Hz, 2H), 1.19-1.64 (m, 20H), 1.03-1.14 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, CDCl_3): δ 173.5, 82.9, 58.2, 52.6, 47.0, 44.9, 40.5, 40.1, 33.5, 30.9, 26.3, 24.8, 24.2, 12.5; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 33.0 (brs); IR (neat): 2977 s, 2956 s, 2926 s, 2874 s, 2857 s, 1736 s, 1460 s, 1435 s, 1407 m, 1379 s, 1318 s, 1252 s, 1197 s, 1146 s, 1025 m, 968 m, 878 m, 848 m, 820 w, 721 w, 673 w, 579 w, 544 w, 518 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{BNaO}_6$ 419.2575; Found 419.2575.

第 2 章

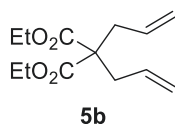
General Procedure for Preparation of 1,6-Dienes **5a** and **5b**.



To a suspension of NaH (3 equiv) in THF (2 mL per 1 mmol of the malonic ester) was slowly added malonic ester **S1** or **S2** (1 equiv) at 0 °C. The solution was warmed up to room temperature, and allyl bromide (3 equiv) was added to the mixture, which was stirred overnight and then quenched by addition of a saturated ammonium chloride solution. The resulting mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed twice with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification of the crude material by column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1) gave the 1,6-dienes **5a** and **5b**.

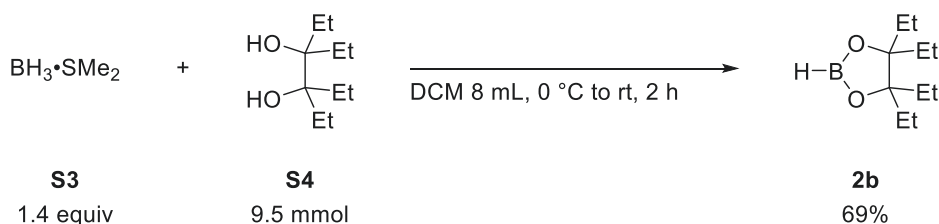


Diene 5a. General Procedure A was followed with 6.61 g of **S1** (50.0 mmol) and 18.6 g of allyl bromide (154 mmol) to obtain in 81% yield (8.63 g, 40.7 mmol) as a colorless oil. The analytical data were in good agreement with those reported in literature.⁴¹



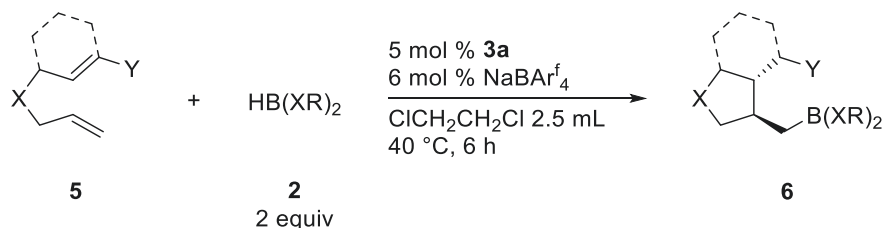
Diene 5b. General Procedure A was followed with 0.809 g of **S2** (5.05 mmol) and 1.82 g of allyl bromide (15.0 mmol) to obtain in 72% yield (0.869 g, 3.62 mmol) as a colorless oil. The analytical data were in good agreement with those reported in literature.⁵⁷

Preparation of Hydroborane **2b**.⁵⁸

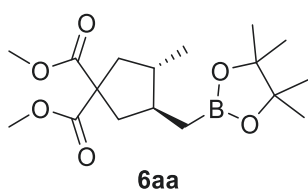


Hydroborane **2b** was prepared using a procedure similar to the one for preparation of borane **2c**.⁴² To a solution of diol **S4** (1.66g, 9.52 mmol) in dichloromethane (8 mL) was slowly added dimethyl sulfide borane **S3** (90% assay, 1.1 g, 13 mmol) at 0 °C. The solution was warmed up to room temperature and stirred for 2 h. Then, the volatile materials such as dichloromethane, dimethyl sulfide, and the residual dimethyl sulfide borane were carefully removed by rotary evaporation using a water bath without heating. Distillation of the resulting material under reduced pressure (oil bath temp: 60 °C, ca. 50 mmHg) afforded borane **2b** as a colorless liquid in 69% yield (1.20 g, 6.52 mmol): ¹H NMR (391.78 MHz, C₆D₆): δ 4.28 (q, *J* = 162.0 Hz, 1H), 1.52-1.61 (m, 4H), 1.39-1.48 (m, 4H), 0.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 12H); ¹³C{¹H} NMR (98.52 MHz, C₆D₆): δ 88.4, 26.5, 8.9; ¹¹B{¹H} NMR (125.70 MHz, C₆D₆): δ 26.9 (brs); IR (neat): 2979 s, 2947 s, 2886 m, 2575 m, 1459 m, 1384 m, 1359s, 1314 m, 1289 m, 1207 m, 1182 m, 1142 w, 1113 m, 910 s, 889 m cm⁻¹; HRMS (DART-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₂₂BO₂ 185.1707; Found 185.1705.

General Procedure for Palladium-Catalyzed Hydroboration/Cyclization of 1,6-Dienes.

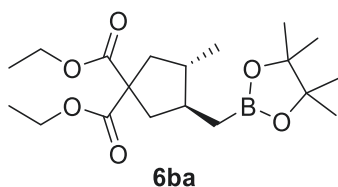


An oven-dried 10 mL Schlenk tube containing a magnetic stirring bar was charged with diene **5** (0.2 mmol, 1 equiv), borane **2** (0.8 mmol, 4 equiv), palladium complex **3a** (0.01 mmol, 5 mol %), and 1,2-dichloroethane (2.5 mL). After stirring for 5 min, NaBAR^f₄ (0.012 mmol, 6 mol %) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 6 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and passed through a short plug of silica gel (4:1 hexane/EtOAc). All the volatile materials of the eluate were removed by rotary evaporation. Silica gel column chromatography (or gel permeation chromatography in some cases) afforded the desired hydroboration/cyclization product **6**.



Hydroboration/cyclization product 6aa. General Procedure was followed with 42.3 mg of diene **5a** (0.199 mmol) and 50.4 mg of pinacolborane **2a** (0.394 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **6aa** in 81% yield (54.7 mg, 0.161 mmol, dr > 99:1) as a colorless oil: ¹H NMR (391.78 MHz, CDCl₃): δ 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.62 (dd, *J* = 12.9, 7.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.76 (dd, *J* = 13.2,

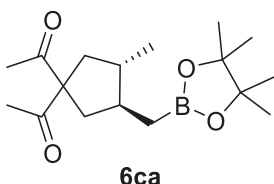
10.8 Hz, 1H), 1.70 (dd, *J* = 12.9, 11.0 Hz, 1H), 1.47-1.64 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.02 (dd, *J* = 15.4, 4.6 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.62 (dd, *J* = 15.4, 8.9 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (98.52 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 173.4, 83.0, 58.0, 52.6, 43.0, 42.6, 42.4, 42.4, 24.9, 24.7, 17.2; ¹¹B{¹H} NMR (125.70 MHz, CDCl₃): δ 32.9 (brs); IR (neat): 2977 s, 2954 s, 2930 s, 2873 s, 1734 s, 1436 s, 1379 s, 1323 s, 1256 s, 1208 s, 1146 s, 1068 m, 1047 m, 1016 m, 992 w, 968 s, 883 m, 847 s, 676 m cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₉BNaO₆ 363.1949; Found 363.1949.



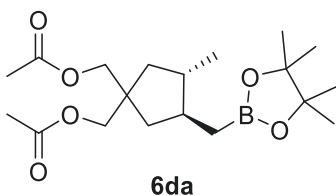
Hydroboration/cyclization product 6ba. General Procedure was followed with 47.6 mg of diene **5b** (0.198 mmol) and 51.0 mg of pinacolborane **2a** (0.398 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 8:1) afforded **6ba** in 76% yield (55.2 mg, 0.150 mmol, dr > 99:1) as a colorless oil: ¹H NMR (395.88 MHz, CDCl₃):

δ 4.10-4.22 (m, 4H), 2.60 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 13.6, 10.9 Hz, 1H), 1.70 (dd, *J* = 13.6, 10.9 Hz, 1H), 1.45-1.63 (m, 2H), 1.21-1.25 (m, 18H), 1.01 (dd, *J* = 15.4, 4.5 Hz, 1H), 0.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.61 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (98.52 MHz, CDCl₃): δ 173.0, 172.9, 83.0, 61.2, 61.1, 58.1, 43.0, 42.5, 42.4, 42.3, 24.9, 24.7, 17.3, 14.0;

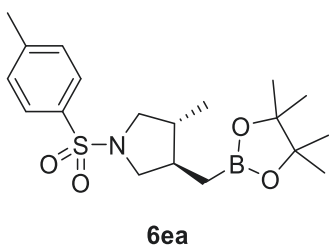
$^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 32.7 (brs); IR (neat): 2979 s, 2958 m, 2928 m, 2873 m, 1735 s, 1464 m, 1447 m, 1378 s, 1323 s, 1254 s, 1206 m, 1146 s, 1098 m, 1046 m, 968 m, 884 m, 861 m, 847 m, 676 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{BNaO}_6$ 391.2262; Found 391.2263.



Hydroboration/cyclization product 6ca. General Procedure was followed with 35.3 mg of diene **5c** (0.196 mmol) and 51.9 mg of pinacolborane **2a** (0.405 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **6ca** in 73% yield (44.2 mg, 0.143 mmol, dr 98:2) as a colorless oil: ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3): δ 2.64 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.54 (dd, J = 13.0, 10.8 Hz, 1H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.48 (dd, J = 12.8, 11.0 Hz, 1H), 1.25 (s, 12H), 1.00 (dd, J = 15.4, 4.2 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.61 (dd, J = 15.5, 8.5 Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, CDCl_3): δ 205.5, 83.0, 73.1, 43.0, 42.1, 39.4, 39.0, 26.3, 24.9, 24.7, 17.3; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 32.5 (brs); IR (neat): 2978 s, 2955 s, 2927 s, 2871 s, 1719 s, 1698 s, 1375 s, 1323 s, 1268 m, 1216 s, 1166 s, 1146 s, 1106 m, 1006 w, 968 s, 883 m, 847 s, 676 w, 619 w, 579 m cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{BNaO}_4$ 331.2051; Found 331.2052.

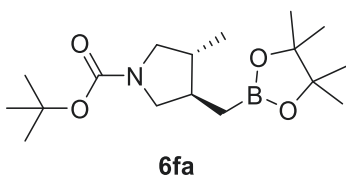


Hydroboration/cyclization product 6da. General Procedure was followed with 48.0 mg of diene **5d** (0.200 mmol) and 51.2 mg of pinacolborane **2a** (0.400 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **6da** in 54% yield (39.7 mg, 0.108 mmol, dr 94:6) as a colorless oil: ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3): δ 3.90-3.94 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.79 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.42-1.59 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 0.98-1.11 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.57 (dd, J = 15.3, 8.8 Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (99.55 MHz, CDCl_3): δ 171.3, 83.0, 68.3, 68.3, 43.0, 42.5, 41.8, 41.3, 40.9, 24.9, 24.7, 20.9, 17.5, 10.9; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 32.8 (brs); IR (neat): 2979 s, 2952 s, 2870 s, 1736 s, 1467 s, 1373 s, 1321 s, 1239 s, 1146 s, 1108 m, 1034 s, 969 s, 884 m, 848 s, 676 w, 641 w, 605 m, 579 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{BNaO}_6$ 391.2262; Found 391.2263.

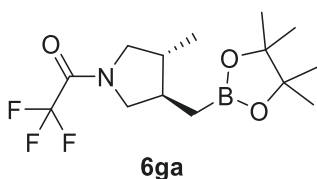


Hydroboration/cyclization product 6ea. General Procedure was followed with 49.1 mg of diene **5e** (0.195 mmol) and 47.8 mg of pinacolborane **2a** (0.373 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 4:1) afforded **6ea** in 70% yield (51.9 mg, 0.137 mmol, dr 98:2) as a colorless oil: ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.60 (dd, $J = 9.8$, 7.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.8$, 7.2 Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 9.8$, 5.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 9.8$, 5.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.21 (s, 12H), 0.92 (dd, $J = 15.7$, 4.5 Hz, 1H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.52 (dd, $J = 15.7$, 9.2 Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, CDCl_3): δ 143.1, 143.1, 129.5, 127.4, 83.3, 54.8, 54.7, 41.8, 40.9, 24.8, 24.7, 21.5, 15.5, 12.8; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 32.3 (brs); IR (neat): 3064 w, 3028 m, 2977 s, 2930 s, 2877 m, 1598 m, 1494 m, 1468 s, 1382 s, 1343 s, 1272 s, 1239 s, 1214 s, 1159 s, 1093 s, 1040 s, 1017 s, 1009 m, 967 s, 882 m, 847 s, 815 s, 787 s, 709 m, 662 s, 588 s, 549 s cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BNNaO}_4\text{S}$ 402.1881; Found 402.1880.

In a 1.5 mmol scaled reaction, General Procedure A was followed with 376.6 mg of diene **5e** (1.50 mmol) and 382.7 mg of pinacolborane **2a** (2.99 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 4:1) afforded **6ea** in 69% yield (390.3 mg, 1.03 mmol, dr 98:2) as a colorless oil.

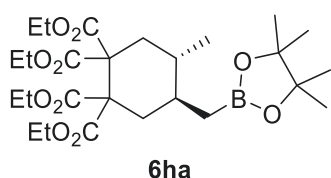


Hydroboration/cyclization product 6fa. General Procedure was followed with 39.7 mg of diene **5f** (0.201 mmol) and 51.8 mg of pinacolborane **2a** (0.405 mmol) except that the reaction time was 14 h. Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 6:1) afforded **6fa** in 60% yield (39.3 mg, 0.121 mmol, dr 93:7) as a white solid: Mp 65-70°C; ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3 , a mixture of rotamers): δ 3.48-3.72 (m, 2H), 2.76-2.85 (m, 2H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22-1.22 (m, 12H), 1.03-1.08 (m, 1H), 0.97-1.00 (m, 3H), 0.58-0.67 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, CDCl_3 , a mixture of rotamers): δ 154.4, 83.2, 53.3, 53.3, 52.8, 52.7, 41.9, 41.3, 41.2, 40.5, 28.5, 28.5, 24.8, 24.8, 24.7, 24.7, 15.6, 15.5; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 32.6 (brs); IR (KBr): 2978 m, 2952 m, 2934 m, 2889 m, 2867 w, 1693 s, 1481 m, 1458 m, 1409 s, 1381 s, 1366 s, 1355 s, 1324 s, 1307 m, 1271 w, 1254 w, 1218 m, 1146 s, 1126 m, 1075 m, 968 m, 882 m, 848 m, 771 m, 676 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{BNNaO}_4$ 348.2317; Found 348.2316.



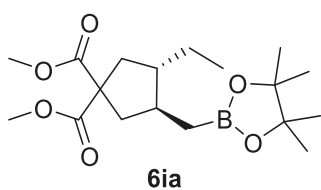
Hydroboration/cyclization product 6ga. General Procedure was followed with 38.0 mg of diene **5g** (0.197 mmol) and 51.1 mg of pinacolborane **2a** (0.399 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 6:1) afforded **6ga** in 70% yield (44.0 mg, 0.137 mmol,

dr 93:7) as a colorless oil: ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3 , a mixture of rotamers): δ 3.81-4.00 (m, 2H), 3.01-3.19 (m, 2H), 1.70-1.99 (m, 2H), 1.25 (s, 13H), 1.05-1.15 (m, 4H), 0.66-0.73 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, CDCl_3 , a mixture of rotamers): δ 155.3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 36.6$ Hz), 155.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 36.6$ Hz), 116.5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 286.6$ Hz), 83.5, 83.4, 54.2, 54.2, 53.5, 53.5, 53.4, 53.4, 53.3, 53.3, 53.3, 53.2, 42.3, 41.5, 39.8, 38.9, 24.8, 24.8, 24.7, 15.2, 15.0, 12.5; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 32.5 (brs); ^{19}F NMR (368.64 MHz, CDCl_3 , a mixture of rotamers): δ -72.3, -72.2; IR (neat): 2979 s, 2936 s, 2880 s, 1687 s, 1591 w, 1517 m, 1460 s, 1382 s, 1252 s, 1202 s, 1138 s, 1006 m, 968 s, 950 m, 935 m, 903 w, 883 s, 847 s, 758 s, 715 s, 676 m, 622 m, 579 m, 544 w, 526 m cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BF}_3\text{NNaO}_3$ 344.1615; Found 344.1615.



Hydroboration/cyclization product 6ha. General Procedure was followed with 78.5 mg of diene **5h** (0.197 mmol) and 50.8 mg of pinacolborane **2a** (0.397 mmol) except that 10 mL of 1,2-dichloroethane were used. Gel permeation chromatography afforded **6ha** in 41% yield (42.4 mg, 0.0805 mmol) as a colorless oil: ^1H NMR

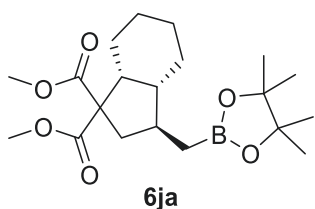
(391.78 MHz, CDCl_3): δ 4.09-4.24 (m, 8H), 2.26 (dd, $J = 14.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.02-2.17 (m, 3H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 24H), 1.03 (dd, $J = 15.7, 3.8$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.57 (dd, $J = 15.5, 8.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, CDCl_3): δ 171.0, 170.9, 169.5, 169.5, 82.9, 61.4, 61.2, 61.2, 59.5, 59.0, 37.2, 37.0, 35.2, 34.0, 24.9, 24.7, 19.7, 14.0, 13.9, 13.8; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 32.8 (brs); IR (neat): 2979 m, 2937 m, 2906 m, 2872 m, 1735 s, 1465 m, 1445 m, 1371 s, 1325 s, 1301 s, 1262 s, 1186 s, 1146 s, 1100 s, 1032 s, 969 m, 866 m, 848 m, 773 w, 678 w, 623 w, 580 w, 563 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{BNaO}_{10}$ 549.2842; Found 549.2844.



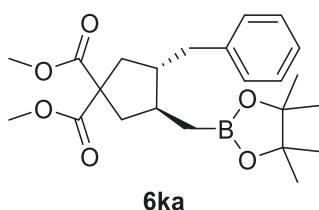
Hydroboration/cyclization product 6ia. General Procedure was followed with 44.8 mg of diene **5i** (0.198 mmol) and 52.1 mg of pinacolborane **2a** (0.407 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 7:1) afforded **6ia** in 74% yield (51.7 mg, 0.146 mmol, dr > 99:1) as a colorless oil: ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3): δ 3.71 (s,

3H), 3.70 (s, 3H), 2.59 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 13.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.76 (dd, $J = 13.5, 11.0$ Hz, 1H), 1.72 (dd, $J = 13.0, 10.8$ Hz, 1H), 1.59-1.71 (m, 2H), 1.32-1.43 (m, 1H), 1.24 (s, 12H), 0.96-1.12 (m, 1H), 1.01 (dd, $J = 15.4, 4.7$ Hz, 1H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.62 (dd, $J = 15.4, 9.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, CDCl_3): δ 173.5, 83.0, 58.0, 52.6, 49.2, 42.3, 41.2, 39.9, 25.7, 24.9, 24.7, 12.5; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 32.6 (brs); IR (neat): 2976 s, 2956 s, 2928 s, 2876 s, 1736 s, 1461 s, 1435 s, 1377 s, 1323 s, 1250 s, 1207 s, 1166 s, 1145 s, 1055 m, 1028 m, 968 s, 949

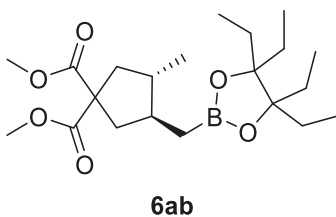
m, 883 m, 848 m, 819 w, 704 w, 676 w, 579 w, 545 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{BNaO}_6$ 377.2106; Found 377.2103.



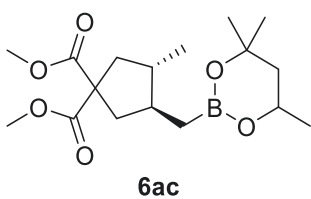
Hydroboration/cyclization product 6ja. General Procedure was followed with 50.4 mg of diene **5j** (0.200 mmol) and 52.6 mg of pinacolborane **2a** (0.411 mmol) except that 3.14 mg of the palladium complex **3d** (0.0103 mmol, 5 mol %) and 1.3 mL of 1,2-dichloroethane were used and performed at room temperature. Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 8:1) afforded **6ja** in 55% yield (41.4 mg, 0.109 mmol, dr 99:1) as a white solid: Mp 83-87°C; ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3): δ 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.00 (dd, J = 14.6, 9.4 Hz, 1H), 2.65 (dt, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 2.15-2.27 (m, 1H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.56 (dd, J = 14.6, 8.5 Hz, 1H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.40-1.42 (m, 1H), 1.16-1.35 (m, 15H), 1.01-1.14 (m, 1H), 0.93 (dd, J = 15.5, 4.8 Hz, 1H), 0.55 (dd, J = 15.5, 9.4 Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, CDCl_3): δ 171.5, 171.3, 83.0, 62.9, 52.5, 52.1, 46.9, 45.4, 39.6, 33.4, 25.5, 24.9, 24.7, 24.3, 24.0, 20.5; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 32.9 (brs); IR (KBr): 2988 m, 2976 m, 2951 m, 2929 m, 2868 m, 1734 s, 1460 m, 1450 m, 1430 m, 1408 m, 1382 s, 1366 s, 1320 s, 1261 s, 1227 s, 1211 s, 1200 m, 1171 m, 1141 s, 1065 m, 1033 m, 966 m, 920 w, 883 w, 848 m, 696 w, 674 w, 549 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BNaO}_6$ 403.2262; Found 403.2262.



Hydroboration/cyclization product 6ka. General Procedure was followed with 38.0 mg of diene **5k** (0.197 mmol) except that 107.2 mg of pinacolborane **2a** (0.838 mmol, 4 equiv), 6.58 mg of the palladium complex **3c** (0.0195 mmol, 10 mol %), 20.9 mg of NaBARf_4 (0.0236 mmol, 12 mol %) and 5 mL of 1,2-dichloroethane were used and performed at room temperature. Gel permeation chromatography afforded **6ka** in 53% yield (43.7 mg, 0.105 mmol, dr > 99:1) as a white solid: Mp 67-72°C; ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3): ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.24-7.28 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.97 (dd, J = 13.5, 2.2 Hz, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.23-2.25 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 4H), 1.25 (s, 12H), 1.10 (dd, J = 15.4, 3.3 Hz, 1H), 0.74 (dd, J = 15.4, 8.0 Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 173.2, 141.1, 128.8, 128.3, 125.8, 83.1, 57.9, 52.6, 52.6, 49.0, 42.1, 41.4, 40.1, 39.5, 24.9, 24.7; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 32.6 (brs); IR (KBr): 3027 w, 2979 w, 2952 w, 2916 w, 2876 w, 2859 w, 1736 s, 1458 m, 1437 m, 1374 m, 1335 m, 1298 w, 1257 m, 1234 m, 1208 m, 1166 m, 1143 m, 1107 m, 1043 w, 968 w, 847 w, 750 w, 702 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BNaO}_6$ 439.2262; Found 439.2262.

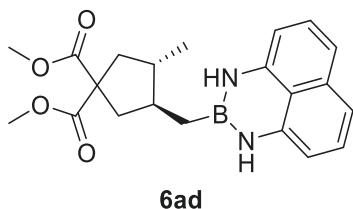


Hydroboration/cyclization product 6ab. General Procedure was followed with 42.3 mg of diene **5a** (0.199 mmol) and 74.8 mg of borane **2b** (0.406 mmol) to obtain the crude product in 50% NMR yield. Further purification was performed with hydrogenation and Gel permeation chromatography as follows. The crude material was transferred to a Schlenk tube, then methanol (2 mL), platinum oxide (0.06 mmol, 30 mol %), and HCl (2 drops) were added. To the tube was attached a balloon filled with hydrogen, briefly evacuated, and backfilled with hydrogen gas three times, which was stirred overnight at room temperature. After the reaction, the solution was diluted with Et₂O and filtered through Celite, and all the volatile materials of the eluate were removed by rotary evaporation. Gel permeation chromatography afforded the product **6ab** in 27% yield (21.5 mg, 0.0542 mmol, dr 95:5) as a colorless oil: ¹H NMR (391.78 MHz, CDCl₃): δ 3.70 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.62 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 8H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.04 (dd, *J* = 15.6, 3.9 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.87-0.92 (m, 12H), 0.60 (dd, *J* = 15.6, 9.1 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (98.52 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 173.5, 88.1, 58.0, 52.5, 43.1, 42.6, 42.4, 42.3, 26.3, 26.1, 17.2, 8.8, 8.7; ¹¹B{¹H} NMR (125.70 MHz, CDCl₃): δ 32.0 (brs); IR (neat): 2973 s, 2954 s, 2884 s, 1735 s, 1458 s, 1436 s, 1385 s, 1348 s, 1256 s, 1205 s, 1172 s, 1144 s, 1115 s, 1043 s, 991 m, 973 m, 957 m, 930 s, 858 m, 826 m, 704 w, 674 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₇BNaO₆ 419.2575; Found 419.2577.



Hydroboration/cyclization product 6ac. General Procedure was followed with 42.8 mg of diene **5a** (0.202 mmol) and 50.9 mg of borane **2c** (0.398 mmol) to obtain the crude product in 58% NMR yield. Further purification was performed with hydrogenation and Gel permeation chromatography as follows. The crude material was transferred to a Schlenk tube, then methanol (2 mL), platinum oxide (0.06 mmol, 30 mol %), and HCl (2 drops) were added. To the tube was attached a balloon filled with hydrogen, briefly evacuated, and backfilled with hydrogen gas three times, which was stirred overnight at room temperature. After the reaction, the solution was diluted with Et₂O and filtered through Celite, and all the volatile materials of the eluate were removed by rotary evaporation. Gel permeation chromatography afforded the product **6ac** in 49% yield (33.6 mg, 0.0988 mmol, dr (*anti:syn*) 97:3) as a colorless oil: ¹H NMR (391.78 MHz, CDCl₃): δ 4.10-4.19 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.60 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.66-1.77 (m, 3H), 1.41-1.58 (m, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (dd, *J* = 15.3, 5.2 Hz, 1H), 0.50 (dd, *J* = 15.3, 8.3 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (98.52 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 173.6, 70.5, 70.5, 64.5, 58.0, 52.5, 45.9, 45.9, 43.2, 43.2, 42.7, 42.7, 42.6, 42.6, 42.2, 42.2, 31.2, 28.1, 28.0, 23.2, 17.4, 17.3; ¹¹B{¹H} NMR (125.70 MHz, CDCl₃): δ 29.1

(brs); IR (neat): 2973 s, 2953 s, 2930 s, 2912 s, 2873 s, 1734 s, 1435 s, 1391 s, 1304 s, 1254 s, 1207 s, 1165 s, 1099 s, 1053 m, 996 w, 957 w, 941 w, 894 m, 857 m, 813 w, 796 w, 768 m, 704 w, 532 w, 514 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{BNaO}_6$ 363.1949; Found 363.1947.



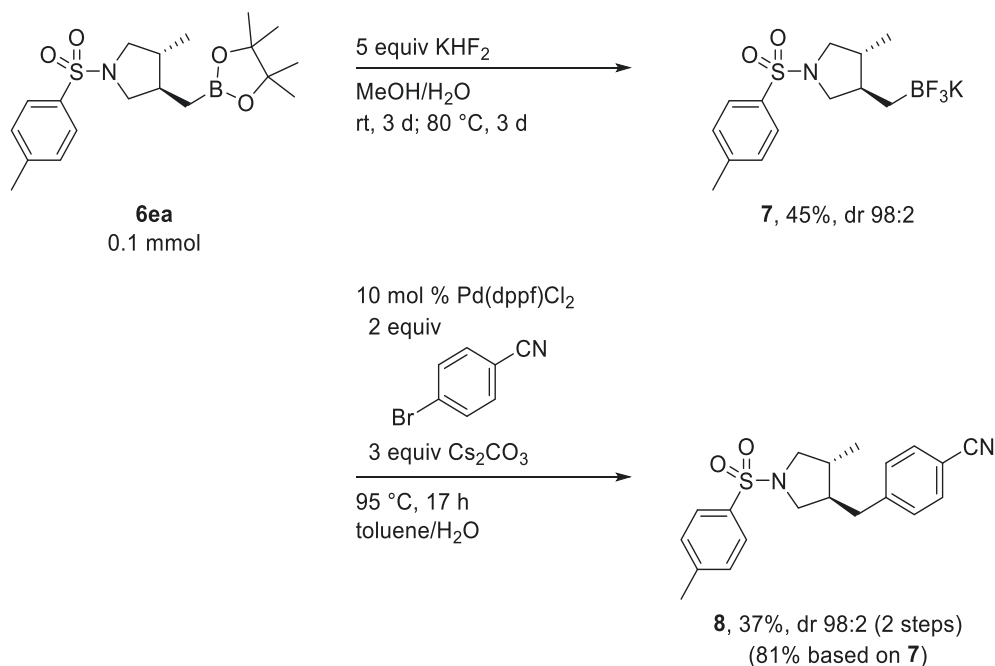
6ad

Hydroboration/cyclization product 6ad. General Procedure was followed with 42.2 mg of diene **5a** (0.199 mmol) and 66.3 mg of borane **2d** (0.395 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1 + 2% Et_3N) afforded **6ad** in 83% yield (63.0 mg, 0.166 mmol, dr > 99:1) as an yellow sticky oil: ^1H NMR (395.88 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 7.2$

Hz, 2H), 5.68 (br s, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.52-2.62 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.14 (dd, $J = 15.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.67 (dd, $J = 15.0, 9.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (99.55 MHz, CDCl_3): δ 173.4, 141.0, 136.2, 127.5, 119.5, 117.4, 105.5, 57.9, 52.7, 43.8, 42.5, 42.5, 42.5, 18.9, 17.5; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, CDCl_3): δ 30.6 (brs); IR (neat): 3396 s, 3053 m, 2952 s, 2925 m, 2871 m, 1725 s, 1629 s, 1601 s, 1509 s, 1434 s, 1412 s, 1372 s, 1335 m, 1260 s, 1199 m, 1145 s, 1038 m, 909 m, 859 w, 821 m, 767 s, 732 m, 644 m, 610 m cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{NaO}_4$ 403.1800; Found 403.1799.

Transformations of Hydroboration/Cyclization Product.

Synthesis of **8**



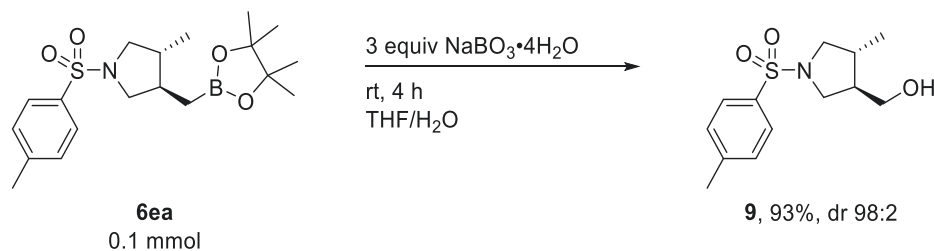
Alkylarene **8** was prepared from **6ea** referring literatures for preparation of alkyl trifluoroborate salt from alkylboronic acid pinacol ester^{25a,b} and Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of alkyl trifluoroborate salt.^{25c}

A 25 mL PFA bottle containing a magnetic stirring bar was charged with hydroboration/cyclization product **6ea** (39.4 mg, 0.104 mmol), KHF_2 (39 mg, 0.50 mmol), MeOH (1 mL), and H_2O (0.1 mL). The bottle was capped, and the mixture was stirred at room temperature for 3 days, and further at 80 °C for 3 days. After cooling to room temperature, all the volatile materials were removed. A process, in which the residue was dissolved in toluene (1 mL) and concentrated in vacuo to remove the residual water, was conducted three times. Acetone (3 mL) was added to the resulting material, which was then filtered, and concentrated to obtain a colorless sticky solid. The solid was collected and triturated, washed with Et_2O (3 mL \times 3) to remove the residual pinacol, and dried in vacuo to obtain trifluoroborate salt **7** as a white deliquescent powder in 45% yield (16.8 mg, 0.0468 mmol, dr 98:2): Mp 116-124°C; ^1H NMR (391.78 MHz, acetone- d_6): δ 7.67-7.70 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.50-1.28 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.36-0.46 (m, 1H), -0.32-0.21 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (98.52 MHz, acetone- d_6): δ 143.6, 135.8, 130.2, 128.2, 56.6, 55.8, 44.8, 44.7, 44.7, 44.7, 42.6, 21.3, 15.7; $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ NMR (125.70 MHz, acetone- d_6): δ 1.6-5.0 (brm); ^{19}F NMR (368.64 MHz, acetone- d_6): δ -139.6; IR (KBr): 3035 w, 2957 m, 2924 m, 2898 m, 2878 m, 2814 w, 1637 w, 1599 m, 1458 m, 1420 m, 1399 m, 1376 s, 1333 s, 1308 s, 1290 m, 1258 m, 1161 s, 1092 s, 1030 s, 970 s, 927 s, 815 m, 765 m, 709 m, 666 s, 593 s, 565 m, 549 s cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{K}]^-$

$C_{13}H_{18}BF_3NO_2S$ 320.1109; Found 320.1109.

The solid **7** (16.8 mg, 0.0468 mmol, dr 98:2) was transferred to a 10 mL Schlenk tube containing a magnetic stirring bar, Pd(dppf)Cl₂ (7.28 mg, 0.00994 mmol), 4-bromobenzonitrile (36.6 mg, 0.201 mmol), and Cs₂CO₃ (97.3 mg, 0.299 mmol). Toluene (1.2 mL), H₂O (0.1 mL) was added to the mixture, which was then stirred at 95 °C for 17 h. The reaction was allowed to cool to room temperature and then concentrated. Purification of the crude material by gel permeation chromatography gave alkylarene **8** as a white solid in 37% yield (13.5 mg, 0.0381 mmol, dr 98:2): Mp 88-92°C; ¹H NMR (391.78 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.67 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 2.77-2.84 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 4H), 1.76-1.92 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C{¹H} NMR (98.52 MHz, CDCl₃): δ 145.2, 143.5, 133.7, 132.4, 129.6, 129.4, 127.4, 118.7, 110.4, 54.5, 52.5, 46.8, 38.6, 38.2, 21.5, 16.5; IR (KBr): 3088 w, 3065 w, 2984 w, 2960 w, 2932 w, 2877 w, 2850 w, 2226 m, 1606 w, 1596 w, 1505 w, 1459 w, 1415 w, 1399 w, 1335 s, 1302 w, 1191 m, 1159 s, 1119 m, 1090 m, 1040 m, 1016 m, 845 m, 820 m, 667 s, 584 s, 550 s cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₀H₂₂N₂NaO₂S 377.1294; Found 377.1292.

Synthesis of **9**



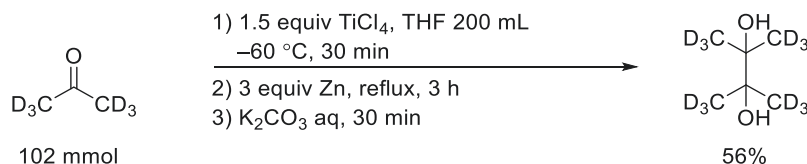
Alcohol **9** was prepared from **6ea** using a procedure similar to the one for the oxidation of alkylboronic acid pinacol ester.²⁶

To a vigorously stirred solution of **6ea** (39.7 mg, 0.105 mmol) in THF/H₂O (1 mL each) at room temperature was added sodium perborate tetrahydrate (46.3 mg, 0.301 mmol). After stirring for 4 h, the mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 1:2) gave alcohol **9** as a colorless clear solid in 93% yield (26.3 mg, 0.0976 mmol, dr 98:2): Mp 56-60°C; ¹H NMR (391.78 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.73 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.6, 7.4 Hz, 1H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.12 (dd, *J* = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 9.6, 8.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.79-1.98 (m, 2H), 1.36 (br s, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C {¹H} NMR (98.52 MHz, CDCl₃): δ 143.4, 133.4, 129.6, 127.6, 63.2, 54.8, 50.6, 47.8, 35.0, 21.5, 17.1; IR (KBr): 3559 m sh, 3054 w, 2968 w, 2937 w, 2882 w, 1597 w, 1491 w, 1474 w, 1467 w, 1385 w, 1326 m, 1302 m, 1289 w, 1155 s, 1088 m, 1034 m, 1015 m, 817 m, 804 m, 786 w, 663 s, 589 m, 549 m cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₃H₁₉NNaO₃S 292.0978; Found 292.0977.

第 3 章

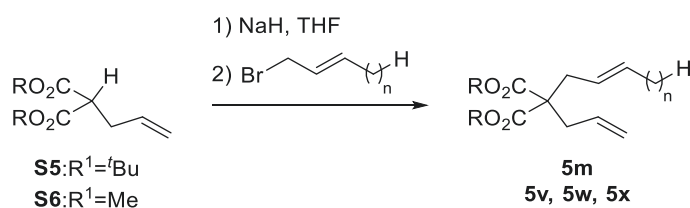
Preparation of Deuterium-Labeled Diboron 10a-d₂₄.

The titled diboron was prepared from pinacol-d₁₂ following the procedure.⁶¹ Pinacol-d₁₂ was prepared with the McMurry coupling under low temperature conditions⁴⁰ using acetone-d₆ as a ketone substrate:

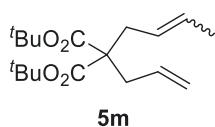


In a 500 mL three-necked flask charged with a magnetic stir bar, acetone-d₆ (6.58 g, 102 mmol) was added via syringe and diluted with dry THF (200 mL). After cooling to -60 °C, TiCl₄ (16.5 mL, 152 mmol) was slowly added, and the solution was stirred at the same temperature for 30 min. Then, Zn dust (19.1 g, 298 mmol) was added, and the mixture was further stirred at 70 °C for 3 h. The reaction was quenched by slow addition of a saturated aqueous solution of K₂CO₃ with vigorous stirring at 0 °C, and the mixture was stirred further for 30 min at room temperature. The insoluble materials were removed by filtration and washed with Et₂O. The filtrate was washed with brine, dried over NaSO₄, filtered, and concentrated to give a yellow oil. The oil was dissolved in distilled water and cooled to 0 °C to afford a white solid. The solid was dried azeotropically by refluxing in benzene in a Dean-Stark trap, and evaporation of the volatile materials provided pinacol-d₁₂ as a colorless oily solid (3.73 g, 56% yield). The analytic data were in accordance with the literature.⁶¹

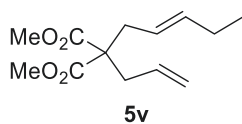
General Procedure for Preparation of 1,6-Dienes **5m**, **5v**, **5w**, **5x**.



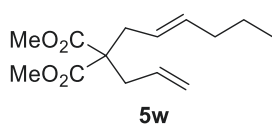
To a suspension of NaH (1.4 equiv) in THF (ca. 5 mL per 1 mmol of the allylbromide) was slowly added the monoallylated malonic ester **S5** or **S6** (1 equiv) at 0 °C. The solution was warmed up to room temperature, and the allylbromide (1.2 equiv) was added. The mixture was stirred for 12 h and was then quenched by addition of a saturated ammonium chloride solution. The resulting mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed twice with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification of the crude material by column chromatography (hexane/EtOAc) gave the 1,6-dienes **5m**, **5v**, **5w**, **5x**.



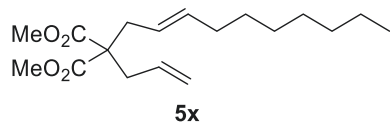
Diene 5m. General Procedure was followed with 0.759 g of **S5** (2.96 mmol) and 0.528 g of crotyl bromide (3.90 mmol), and diene **5m** was obtained as a colorless oil in 97% yield (2.06 g, 8.57 mmol, *E/Z* = 85/15) after silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 40:1): ¹H NMR (391.7 MHz, CDCl₃): δ 1.43-1.46 (18H, m), 1.61-1.67 (3H, m), 2.46-2.58 (4H, m), 5.08-5.11 (2H, m), 5.21-5.30 (1H, m), 5.47-5.71 (2H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃, *E*-isomer): δ 18.0, 27.9, 35.2, 36.5, 57.9, 81.1, 118.6, 124.9, 129.4, 132.8, 170.2; IR (neat): 3078 w, 3004 w, 2978 s, 2933 m, 1729 s, 1642 w, 1455 m, 1392 m, 1368 s, 1294 s, 1249 s, 1222 s, 1171 s, 1144 s, 1050 w, 1031 w, 992 w, 968 m, 917 m, 847 m, 745 m, 649 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₃₀NaO₄⁺ 333.2036; Found 333.2036.



Diene 5v. General Procedure was followed with **S6** (2.72 mmol) and 0.378 g of (*E*)-1-bromopent-2-ene (2.54 mmol), and diene **5v** was obtained as a colorless oil in 21% yield (0.128 g, 0.533 mmol) after silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 25:1): ¹H NMR (391.7 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.99 (2H, dq, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 2.57 (2H, dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz), 2.63 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 3.71 (6H, s), 5.07-5.12 (2H, m), 5.18-5.27 (1H, m), 5.51-5.58 (1H, m), 5.59-5.70 (1H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃): δ 13.8, 25.7, 35.7, 36.8, 52.3, 57.9, 119.1, 122.2, 132.4, 137.2, 171.4; IR (neat): 3079 w, 3031 w, 2958 m, 2874 w, 1736 s, 1642 w, 1437 m, 1281 m, 1213 s, 1143 m, 1050 w, 996 w, 971 m, 922 m, 857 w, 655 w, 560 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₂₀NaO₄⁺ 263.1254; Found 263.1254.

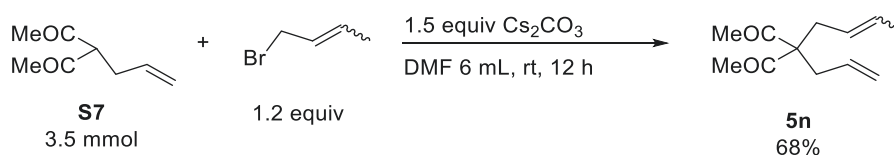


Diene 5w. General Procedure was followed with 0.684 g of **S6** (3.97 mmol) and 0.719 g of (*E*)-1-bromohex-2-ene (4.41 mmol) and, diene **5w** was obtained as a colorless oil in 29% yield (0.297 g, 1.17 mmol) after silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 15:1): ¹H NMR (391.7 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.35 (2H, tq, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 1.96 (2H, dt, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 2.58 (2H, dd, *J* = 7.3, 0.6 Hz), 2.63 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 3.71 (6H, s), 5.08-5.12 (2H, m), 5.19-5.27 (1H, m), 5.46-5.54 (1H, m), 5.59-5.70 (1H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃): δ 13.6, 22.5, 34.7, 35.7, 36.8, 52.3, 57.9, 119.0, 123.4, 132.4, 135.5, 171.4; IR (neat): 3079 w, 2956 s, 2873 m, 1738 s, 1642 w, 1437 s, 1325 m, 1284 s, 1210 s, 1143 s, 1056 m, 995 m, 971 m, 920 m, 856 w, 656 w, 561 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₂₂NaO₄⁺ 277.1410; Found 277.1411.



Diene 5x. General Procedure was followed with 0.610 g of **S6** (3.54 mmol) and 0.908 g of (*E*)-1-bromodec-2-ene (4.14 mmol) and, diene **5x** was obtained as a colorless oil in 59% yield (0.652 g, 2.10 mmol) after silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1): ¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.26-1.35 (10H, m), 1.97 (2H, dt, *J* = 6.8, 6.8 Hz), 2.58 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 2.62 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 3.71 (6H, s), 5.08-5.12 (2H, m), 5.18-5.25 (1H, m), 5.46-5.54 (1H, m), 5.59-5.70 (1H, m); ¹³C NMR (100.0 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 22.6, 29.1, 29.1, 29.4, 31.8, 32.6, 35.7, 36.8, 52.3, 57.9, 119.0, 123.1, 132.5, 135.8, 171.4; IR (neat): 3079 w, 2954 m, 2926 m, 2855 m, 1737 s, 1642 w, 1436 m, 1323 w, 1284 m, 1213 m, 1142 w, 1035 w, 994 w, 970 w, 919 w, 858 w, 698 w, 547 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₃₀NaO₄ 333.2036; Found 333.2037.

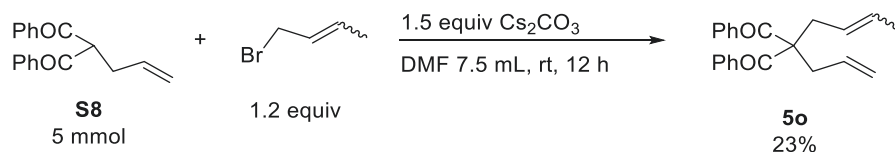
Preparation of Diene 5n.



Diene **5n** was prepared from **S7** using a procedure similar to the one for the allylation of 1,3-diketone.⁴²

To a solution of **S7** (0.483 g, 3.5 mmol) in DMF (6 mL) at 0 °C was added Cs₂CO₃ (1.72 g, 5.3 mmol), and the mixture was stirred for 10 min. Crotylbromide (assay 85%, 0.667 g, 4.2 mmol) was added dropwise to the mixture, which was then stirred at room temperature for 12 h. After separating with the organic layer, the aqueous layer was extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed twice with water and with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification of the crude material by column chromatography (hexane:EtOAc = 10:1) gave 0.458 g (68%, *E/Z* = 83/17) of the diene **5n** as a colorless oil: ¹H NMR (399.6 MHz, CDCl₃): δ 1.64 (3H, dd, *J* = 6.6, 1.2 Hz), 2.09-2.10 (6H, m), 2.58-2.67 (4H, m), 5.08-5.17 (3H, m), 5.47-5.62 (2H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃, *E*-isomer): δ 18.0, 27.2, 33.7, 34.9, 70.5, 119.1, 124.1, 130.0, 132.2, 206.0; IR (neat): 3078 m, 3024 m, 2980 m, 2920 m, 2857 m, 1698 s, 1640 m, 1438 s, 1357 s, 1186 s, 1165 s, 1130 m, 997 m, 968 s, 620 w, 592 m cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₂H₁₈NaO₂ 217.1199; Found 217.1198.

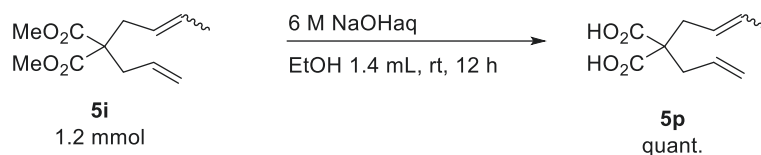
Preparation of Diene 5o.



Diene **5o** was prepared from **S8** using a procedure similar to the one for the allylation of 1,3-diketone.⁴²

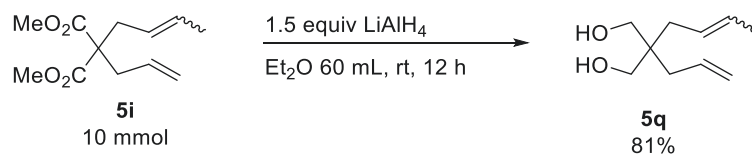
To a solution of **S8** (1.31 g, 5 mmol) in DMF (10 mL) at 0 °C was added Cs₂CO₃ (2.44 g, 7.5 mmol), and the mixture was stirred for 10 min. Then, crotylbromide (assay 85%, 0.951 g, 6 mmol) was added dropwise to the mixture, which was then stirred at room temperature for 12 h. The organic layer was extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed twice with water and with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification of the crude material by column chromatography (hexane:EtOAc = 20:1) gave 0.354 g (23%, *E/Z* = 89/11) of diene **5o** as a colorless oil: ¹H NMR (399.6 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (*Z*-isomer, 1H, dt, *J* = 6.7, 0.8 Hz), 1.58 (*E*-isomer, 2H, dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz), 2.89-2.98 (4H, m), 4.95 (2H, tt, *J* = 34.4, 11.6 Hz), 5.06-5.14 (1H, m), 5.25-5.54 (2H, m), 7.31-7.35 (4H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.82-7.86 (4H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃, *E*-isomer): δ 18.1, 36.4, 37.5, 66.6, 119.4, 123.7, 128.6, 128.9, 130.3, 131.8, 133.0, 136.4, 198.8; IR (neat): 3072 w, 3025 w, 2978 w, 2934 w, 2917 w, 2854 w, 1661 s, 1639 w, 1596 m, 1579 w, 1447 m, 1271 m, 1213 m, 1182 m, 730 m, 690 m cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₂H₂₂NaO₂ 341.1512; Found 341.1513.

Preparation of Diene 5p.



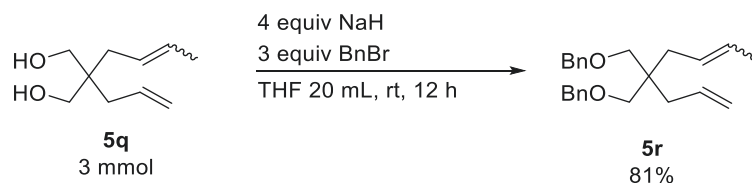
To a solution of **5i** (0.272 g, 1.2 mmol) in EtOH (1.4 mL) was added NaOH aq (6 M, 10 mL), and the mixture was stirred for 18 h. After cooling to 0 °C, an aqueous HCl solution (6 M) was added to adjust the pH value to ca. 4. The organic layer was extracted three times with Et₂O, and the combined organic portions were washed twice with water and with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Further removal of the volatile materials *in vacuo* at 90 °C for 20 min afforded 0.244 g (quant., *E/Z* = 81/19) of diene **5p** as a white solid: Mp 76-78 °C; ¹H NMR (398.5 MHz, CDCl₃): δ 1.62-1.67 (3H, m), 2.62-2.73 (4H, m), 5.13-5.19 (2H, m), 5.28-5.36 (1H, m), 5.56-5.77 (2H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃, *E*-isomer): δ 18.0, 37.1, 38.0, 58.1, 119.9, 123.5, 131.0, 131.5, 176.0; IR (KBr): 3083 m, 2980 m, 1704 s, 1438 m, 1397 m, 1293 m, 1230 m, 967 m, 921 m, 681 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M-H]⁻ Calcd for C₁₀H₁₃O₄ 197.0819; Found 197.0820.

Preparation of Diene **5q**.



To a suspension of 0.63 g of LiAlH₄ (15 mmol) in 60 mL of Et₂O was added dropwise 2.35 g of **5i** (10 mmol) at 0 °C for 10 min. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 h. After cooled to 0 °C, a saturated aqueous solution of potassium tartrate and an aqueous KOH solution were added to the mixture, which was then stirred vigorously for 10 min. After collecting the organic layer, the aqueous layer was extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude material by column chromatography (hexane:Et₂O = 1:2) gave 1.42 g (81%, *E/Z* = 79/21) of the diene **5q** as a colorless oil: ¹H NMR (399.6 MHz, CDCl₃): δ 1.63-1.68 (3H, m), 1.99-2.11 (6H, m), 3.57-3.60 (4H, m), 5.04-5.13 (2H, m), 5.40-5.65 (2H, m), 5.79-5.90 (1H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃, *E*-isomer): δ 18.1, 34.8, 36.1, 42.2, 68.4, 118.0, 126.0, 128.7, 134.1; IR (neat): 3366 s br, 3074 w, 2917 s, 2883 s, 2856 m, 1638 m, 1439 s, 1059 s, 1026 s, 970 m, 914 s, 654 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₀H₁₈NaO₂ 193.1199; Found 193.1198.

Preparation of Diene **5r**.

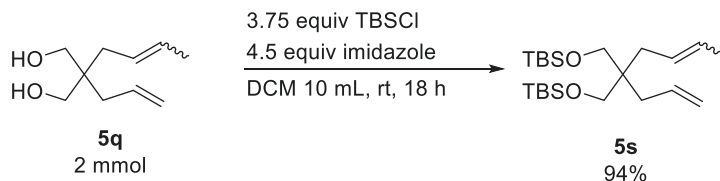


The diene **5r** was prepared from **5q** using a procedure similar to the one for Bn protection of 2,2-diallylpropane-1,3-diol.⁶²

To a suspension of NaH (0.62 g, 12 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C was added **5r** (0.388 g, 3 mmol). A solution of benzyl bromide (0.81 mL, 9 mmol) in THF (5 mL) was added, and the reaction mixture was stirred for 12 h. A solution of K₂CO₃ in MeOH was added to the reaction mixture, which was stirred for 3 h, with the aim of quenching excess BnBr. The resulting mixture was extracted three times with Et₂O, and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude material by column chromatography (hexane:EtOAc = 40:1) afforded 0.645 g (81%, *E/Z* = 78/22) of the diene **5r** as a colorless oil: ¹H NMR (395.8 MHz, CDCl₃): δ 1.59-1.64 (3H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 3.29-3.31 (4H, m), 4.47 (4H, s), 5.01-5.05 (2H, m), 5.33-5.59 (2H, m), 5.74-5.86 (1H, m), 7.28-7.37 (10H, m); ¹³C NMR (99.5 MHz, CDCl₃, *E*-isomer): δ 18.1, 35.0, 36.4, 42.1, 72.5, 73.1, 117.4, 126.4, 127.3, 127.3, 128.0, 128.2, 134.6, 139.0; IR (neat): 3065 m, 3028 m, 2913 m, 2856 s, 1638 w, 1496 m, 1453 m, 1363 m, 1100 s, 1027 w, 999 w, 970 m, 914 m, 734 s, 697

s cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₄H₃₀NaO₂ 373.2138; Found 372.2137.

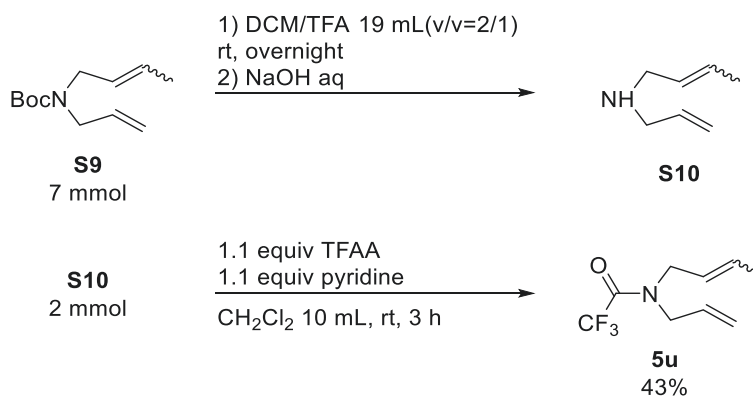
Preparation of Diene 5s.



The diene **5s** was prepared from **5q** using a procedure similar to the one for TBS protection of 2,2-diallylpropane-1,3-diol⁶³ with slight modifications.

To a stirred solution of **5q** (0.345 g, 2 mmol) in DCM (10 mL) at room temperature was added imidazole (0.6 g, 9 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.1 g, 7.5 mmol). After stirred for 18 h, the mixture was diluted with hexane and washed with a saturated NaHCO₃ solution. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated *in vacuo*. Purification of the crude material by column chromatography (hexane) gave 0.757 g (94%, *E/Z* = 81/19) of diene **5s** as a colorless oil: ¹H NMR (395.8 MHz, CDCl₃): δ 0.01 (12H, s), 0.89 (18H, s), 1.59-1.66 (3H, m), 1.87-1.99 (4H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 5.01-5.06 (2H, m), 5.36-5.55 (2H, m), 5.75-5.85 (1H, m); ¹³C NMR (99.5 MHz, CDCl₃, *E*-isomer): δ -5.6, 13.1, 18.1, 18.2, 25.9, 27.9, 33.7, 35.1, 35.4, 43.3, 63.9, 64.1, 117.1, 125.7, 126.0, 126.7, 127.6, 134.8; IR (neat): 3075 w, 2955 s, 2929 s, 2899 s, 2857 s, 1471 m, 1255 s, 1091 s, 913 m, 835 s, 669 m cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₂H₄₆NaO₂Si₂ 421.2929; Found 421.2929.

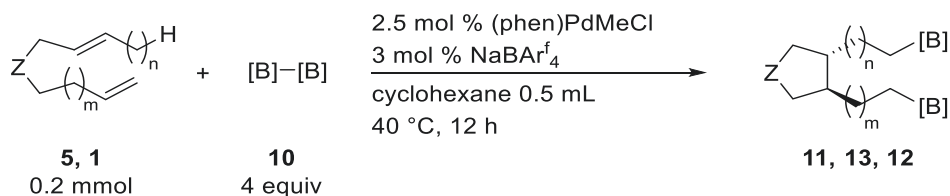
Preparation of Diene 5u.



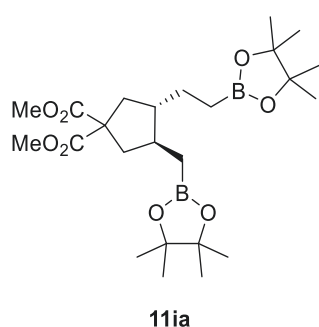
Deprotection was conducted by stirring a solution of **S9** (1.39 g, 7.10 mmol) in DCM/TFA (2:1 v/v, 19 mL) overnight at room temperature, which was made basic by addition of 1 M NaOH solution. The mixture was extracted three times with Et₂O, and the combined organic portions were dried over MgSO₄. The solvent was carefully evaporated, and the obtained product **S10** was used in the next step without further purification.

To a solution of **S10** (0.228 g, 2 mmol) and pyridine (0.174 g, 2.20 mmol) in DCM (10 mL) at 0 °C was carefully added TFAA (0.475 g, 2.2 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then, the mixture was extracted with Et₂O and washed with a saturated NaHCO₃ solution. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. Purification of the crude material by column chromatography (hexane:Et₂O = 20:1) gave 0.182 g (43%, *E/Z* = 89/11) of diene **5u** as a colorless oil: ¹H NMR (395.8 MHz, CDCl₃): δ 1.67-1.74 (3H, m), 3.90-4.07 (4H, m), 5.15-5.31 (2H, m), 5.33-5.44 (1H, m), 5.61-5.82 (2H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃, a mixture of *E/Z* isomers and their rotamers): δ 12.9, 13.0, 17.6, 17.7, 42.2, 43.1, 47.5, 47.6, 47.9, 48.5 (q, ⁴J_{CF} = 2.8 Hz), 48.7 (q, ⁴J_{CF} = 2.8 Hz), 49.0 (q, ⁴J_{CF} = 3.8 Hz), 116.5 (q, ¹J_{CF} = 282.8 Hz), 118.5, 118.6, 119.0, 119.1, 123.3, 123.6, 124.1, 124.5, 129.5, 129.6, 130.9, 131.0, 131.1, 131.3, 131.8, 131.9, 156.5 (q, ²J_{CF} = 35.7 Hz), 156.6 (q, ²J_{CF} = 35.7 Hz) (The carbonyl carbons of the *Z* isomers were not detected); ¹⁹F NMR (368.6 MHz, CDCl₃): δ -102.8, -102.8, -102.7; IR (neat): 3088 w, 3019 w, 2971 w, 2924 w, 2888 w, 2860 w, 1695 s, 1646 w, 1453 m, 1206 s, 1164 s, 1143 s, 986 m, 969 m, 932 w, 757 w, 710 w, 676 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₉H₁₂F₃NNaO 230.0763; Found 230.0764.

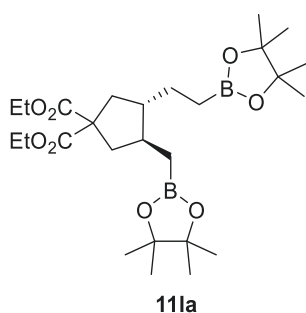
General Procedure for Palladium-Catalyzed (Remote) Diborylative Cyclization of Dienes with Diborons.



An oven-dried 10 mL Schlenk tube containing a magnetic stirring bar was charged with diene **5** or **1** (0.2 mmol, 1 equiv), diboron **10** (0.8 mmol, 4 equiv), palladium complex **3b** (0.005 mmol, 2.5 mol %), and cyclohexane (0.5 mL). After stirring for 5 min, NaBAR₄^f (0.006 mmol, 3 mol %) was added and the mixture was stirred at 40 °C for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and passed through a short plug of silica gel (1:1 hexane/EtOAc). All the volatile materials of the eluate were removed by rotary evaporation. Removal of the remaining diboron by Kugelrohr distillation (25 pa, 120 °C, 30 min), followed by silica gel column chromatography afforded the desired (remote) diborylation/cyclization product **11**, **12** or **13**.

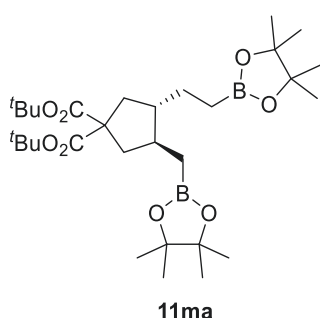


Remote diborylative cyclization product 11ia. General Procedure was followed with 45.0 mg of diene **5i** (0.199 mmol) and 203 mg of diboron **10a** (0.799 mmol). 86% GC yield. Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **11ia** in 81% yield (77.5 mg, 0.161 mmol, dr 99:1) as a colorless oil: ¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃): δ 0.61 (1H, dd, *J* = 15.4, 9.1 Hz), 0.67-0.88 (2H, m), 1.03 (1H, dd, *J* = 15.4, 4.5 Hz), 1.07-1.27 (25H, m), 1.38-1.43 (1H, m), 1.64-1.78 (4H, m), 2.51-2.60 (2H, m), 3.69 (6H, s); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃): δ 24.8, 24.8, 24.8, 24.9, 27.3, 40.0, 41.3, 42.4, 49.7, 52.5, 52.6, 58.0, 82.9, 83.0, 173.4, 173.5; ¹¹B NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 32.7 (brs); IR (neat): 2978 s, 2951 m, 2929 m, 1736 s, 1435 m, 1377 s, 1320 s, 1253 s, 1210 s, 1145 s, 1109 m, 968 m, 884 w, 847 m, 673 w, 578 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₄₂B₂NaO₈ 503.2958; Found 503.2957.



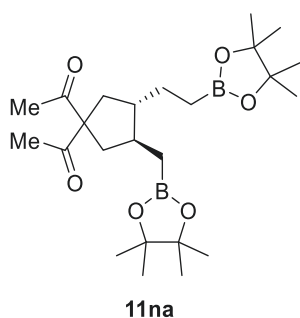
Remote diborylative cyclization product 11la. General Procedure was followed with 45.0 mg of diene **11a** (0.199 mmol) and 202 mg of diboron **10a** (0.798 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **11la** in 84% yield (84.9 mg, 0.167 mmol, dr 99:1) as a colorless oil: ¹H NMR (391.7 MHz, CDCl₃): δ 0.61 (1H, dd, *J* = 15.3, 9.2 Hz), 0.66-0.74 (1H, m), 0.82-0.86 (1H, m), 1.04 (1H, dd, *J* = 15.5, 4.5 Hz), 1.11-1.15 (1H, m), 1.20-1.28 (30H, m), 1.34-1.39 (1H, m), 1.63-

1.69 (1H, m), 1.72-1.76 (3H, m), 2.51 (1H, dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 12.9, 6.8$ Hz), 4.10-4.22 (4H, m); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): δ 14.0 (1C x 2), 24.7, 24.8, 24.8, 24.9, 27.3, 39.8, 41.2, 42.3, 49.7, 58.1, 61.1, 61.1, 82.9, 83.0, 172.9, 173.0; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 32.4 (brs); IR (neat): 2978 s, 2931 m, 1732 s, 1447 m, 1375 s, 1320 s, 1252 s, 1209 m, 1147 s, 1109 m, 1047 w, 969 m, 884 m, 847 m, 674 w, 577 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 531.3271; Found 531.3271.



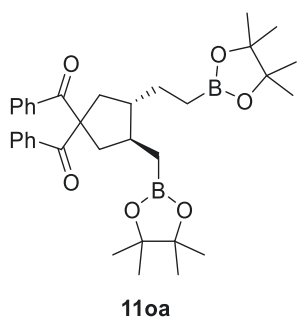
Remote diborylative cyclization product 11ma. General Procedure B was followed with 62.1 mg of diene **5m** (0.200 mmol) and 202 mg of diboron **10a** (0.798 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 3:1) afforded **11ma** in 81% yield (91.4 mg, 0.162 mmol, dr 97:3) as a white solid: Mp 92-94 °C; ^1H NMR (391.7 MHz, CDCl_3): δ 0.60 (1H, dd, $J = 15.5, 9.0$ Hz), 0.65-0.74 (1H, m), 0.79-0.87 (1H, m), 1.02 (1H, dd, $J = 15.4, 3.9$ Hz), 1.09-1.18 (1H, m), 1.23 (12H, s), 1.23 (12H, s), 1.35-1.41 (19H, m), 1.61-1.75 (4H, m), 2.37 (1H, dd,

$J = 13.5, 7.4$ Hz), 2.45-2.46 (1H, m); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): δ 24.8 (2C x 2), 24.9, 24.9, 27.4, 27.9 (3C x 2), 39.6, 41.0, 42.1, 49.7, 59.4, 80.4, 80.5, 82.8, 82.9, 172.1, 172.3; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 32.5 (brs); IR (KBr): 2981 m, 2938 m, 1722 s, 1474 m, 1370 s, 1328 s, 1277 s, 1215 m, 1171 s, 1149 s, 969 m, 848 m, 744 w, 578 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 587.3897; Found 587.3897.



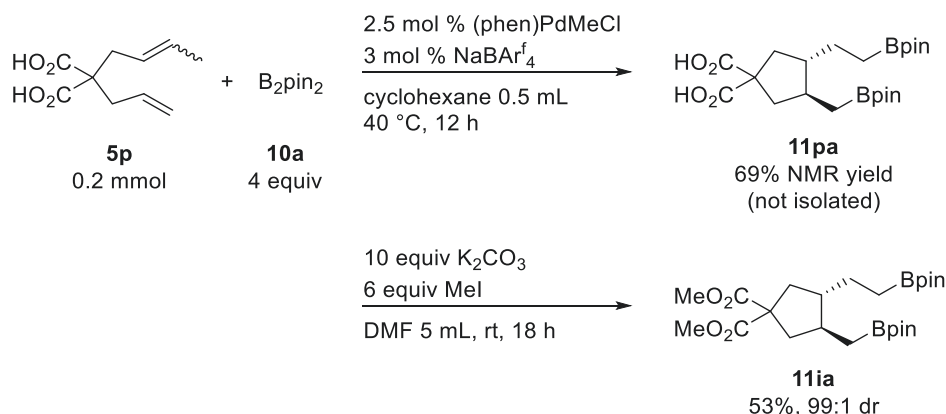
Remote diborylative cyclization product 11na. General Procedure B was followed with 39.8 mg of diene **5n** (0.204 mmol) and 203 mg of diboron **10a** (0.799 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 4:1) afforded **11na** in 70% yield (64.3 mg, 0.143 mmol, dr 97:3) as a colorless oil: ^1H NMR (395.8 MHz, CDCl_3): δ 0.60 (1H, dd, $J = 15.4, 8.6$ Hz), 0.66-0.75 (1H, m), 0.80-0.88 (1H, m), 1.02 (1H, dd, $J = 15.4, 4.1$ Hz), 1.07-1.15 (1H, m), 1.21-1.28 (25H, m), 1.48-1.59 (3H, m), 1.66-1.75 (1H, m), 2.07 (6H, s), 2.51-2.61 (2H, m); ^{13}C NMR (99.5 MHz,

CDCl_3): δ 24.7, 24.8, 24.9, 24.9, 26.3 (1C x 2), 27.2, 36.7, 39.2, 41.2, 49.5, 73.1, 82.9, 83.0, 205.6 (1C x 2); ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 32.8 (brs); IR (neat): 2977 s, 2928 m, 1719 m, 1698 s, 1446 m, 1378 s, 1319 s, 1214 m, 1163 s, 1145 s, 1109 m, 968 m, 884 m, 847 m, 673 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{B}_2\text{NaO}_6$ 471.3060; Found 471.3060.



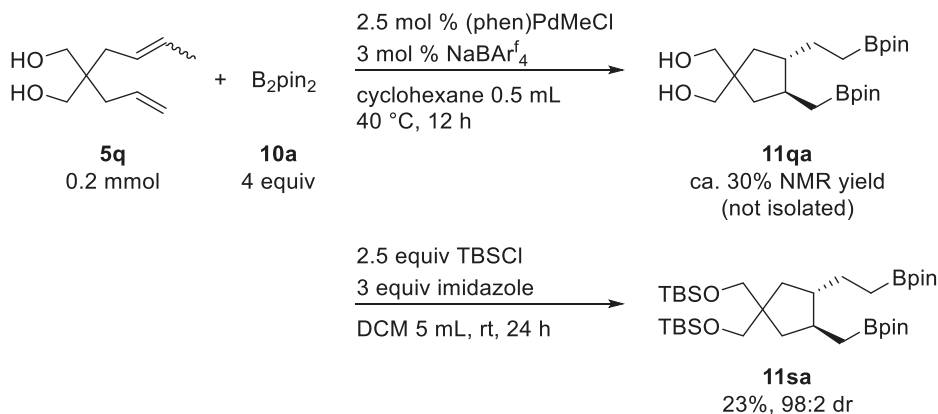
Remote diborylative cyclization product 11oa. General Procedure B was followed with 64.1 mg of diene **5o** (0.201 mmol) and 202 mg of diboron **10a** (0.201 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 6:1) afforded **11oa** in 64% yield (73.5 mg, 0.128 mmol, dr 97:3) as a colorless solid: Mp 50-53 °C; ¹H NMR (399.6 MHz, CDCl₃): δ 0.67 (1H, dd, *J* = 15.4, 8.6 Hz), 0.71-0.89 (2H, m), 1.05 (1H, dd, *J* = 15.4, 5.0 Hz), 1.10-1.29 (25H, m), 1.44-1.54 (1H, m), 1.69-1.82 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 7.26-7.29 (4H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.73-7.84 (4H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃): δ 24.7, 24.8, 24.8 (2C x 2), 27.1, 40.9, 41.4, 43.3, 49.8, 68.0, 82.9, 83.0, 128.4, 129.3, 132.7, 132.7, 135.9, 136.0, 198.4, 198.4; ¹¹B NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 32.7 (brs); IR (KBr): 3061 m, 2977 s, 2928 s, 1666 s, 1597 s, 1580 s, 1448 s, 1378 s, 1318 s, 1248 s, 1145 s, 1107 m, 968 s, 730 m, 700 s cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₃₄H₄₆B₂NaO₆, 595.3372; Found 595.3373.

Reaction of diene **5p** and conversion to **11ia** for isolation

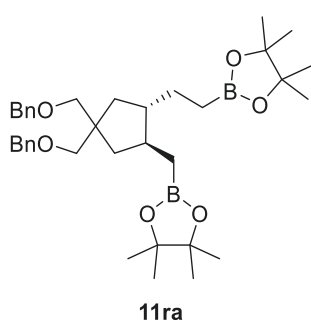


General Procedure B was followed with 39.3 mg of diene **5p** (0.198 mmol) and 201 mg of diboron **10a** (0.793 mmol), and remote diborylative cyclization product **11pa** was obtained in 69% NMR yield. Compound **11pa** could not be isolated in a pure form and was obtained as a mixture with other (cyclo)isomerization or/and borylation products. With the aim of isolation by derivatization, methylation of carboxylic acid moieties was conducted following the literature procedure.⁶⁴ The crude material containing **11pa** was dissolved in DMF (5 mL), and K₂CO₃ (0.283 g, 2.04 mmol) and MeI (0.172 g, 1.21 mmol) was added to the solution. After stirring at room temperature for 18 h, the organic layer was collected, and the aqueous layer was extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed three times with water and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification of the crude material by column chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) gave esterification product **11ia** as a colorless oil in 53% yield (50.5 mg, 0.105 mmol, dr 99:1).

Reaction of diene **5q** and conversion to **11sa** for isolation

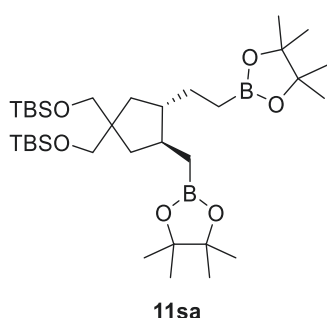


General Procedure was followed with 34.4 mg of diene **5q** (0.202 mmol) and 202 mg of diboron **10a** (0.795 mmol), and remote diborylative cyclization product **11qa** was obtained in ca. 30% NMR yield. Compound **11qa** could not be isolated in a pure form and was obtained as a mixture with other (cyclo)isomerization or/and borylation products. With the aim of isolation by derivatization, TBS protection of hydroxyl moieties was conducted following the literature procedure.⁶³ The crude mixture containing **11qa** was dissolved in DCM (5 mL), and imidazole (94.6 mg, 1.38 mmol), and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (218 mg, 1.44 mmol) was added to the solution. After stirring at room temperature for 18 h, the mixture was diluted with hexane and washed with a saturated NaHCO₃ solution. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude material by column chromatography (hexane) gave TBS-protected product **11sa** as a colorless oil in 23% yield (29.8 mg, 0.0456 mmol, dr 98:2).



Remote diborylative cyclization product 11ra. General Procedure was followed with 71.0 mg of diene **5r** (0.202 mmol) and 202.2 mg of diboron **10a** (0.796 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 7:1) afforded **11ra** in 51% yield (62.0 mg, 0.103 mmol, dr was not determined) as a colorless oil: ¹H NMR (399.6 MHz, CDCl₃): δ 0.54 (1H, dd, *J* = 15.4, 9.5 Hz), 0.61-0.69 (1H, m), 0.76-0.84 (1H, m), 1.00-1.06 (4H, m), 1.19-1.25 (25H, m), 1.53-1.56 (1H, m), 1.65-1.73 (1H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 3.30-3.36 (4H, m), 4.50 (4H, s), 7.25-7.31 (10H, m);

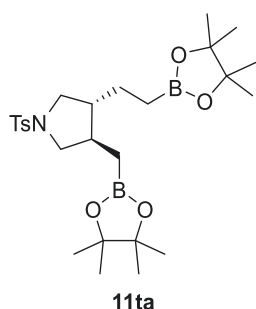
¹³C NMR (99.5 MHz, CDCl₃): δ 24.8, 24.8, 24.9, 25.0, 27.7, 38.9, 40.9, 41.6, 45.2, 49.6, 73.0, 73.1, 75.2, 75.3, 82.8, 82.8, 127.1, 127.2, 127.2, 127.3, 128.2 (2C x 2), 139.1, 139.1; ¹¹B NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 33.1 (brs); IR (neat): 3087 w, 3063 w, 3029 w, 2977 m, 2925 m, 2855 m, 1453 m, 1372 s, 1318 s, 1145 s, 1101 s, 968 m, 847 s, 735 m, 697 m cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₃₆H₅₄B₂NaO₆ 627.3999; Found 627.4000.



Remote diborylative cyclization product 11sa. General Procedure

B was followed with 79.3 mg of diene **5s** (0.198 mmol) and 203 mg of diboron **10a** (0.800 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 20:1) afforded **11sa** in 57% yield (73.7 mg, 0.113 mmol, dr 97:3) as a colorless oil: ¹H NMR (395.8 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (6H, s), 0.01 (6H, s), 0.48 (1H, dd, *J* = 15.0, 10.0 Hz), 0.64-0.68 (1H, m), 0.74-0.83 (3H, m), 0.86 (18H, s), 1.01-1.07 (2H, m), 1.23 (25H, s), 1.49-1.52 (1H, m), 1.69-1.74 (3H, m), 3.27 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 3.37 (2H, d, *J* = 9.1 Hz);

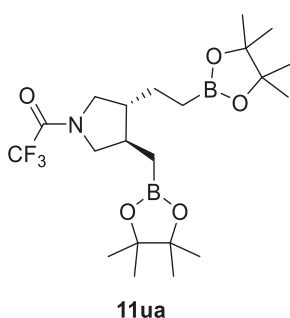
¹³C NMR (99.5 MHz, CDCl₃): δ -5.5 (2C x 2), 18.3 (1C x 2), 24.8, 24.8, 24.9 (2C x 2), 25.9 (3C x 2), 27.7, 37.6, 40.3, 40.7, 47.1, 49.8, 66.8, 66.8, 82.8 (2C x 2); ¹¹B NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 32.9 (brs); IR (neat): 2977 s, 2954 s, 2929 s, 2899 s, 2856 s, 1470 m, 1372 s, 1317 s, 1254 s, 1146 s, 1090 s, 969 m, 848 s, 836 s, 775 s, 669 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₃₄H₇₀B₂NaO₆Si₂ 675.4789; Found 675.4790.



Remote diborylative cyclization product 11ta. General Procedure B was

followed with 52.9 mg of diene **5t** (0.199 mmol) and 203 mg of diboron **10a** (0.800 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 3:1) afforded **11ta** in 27% yield (28.1 mg, 0.0541 mmol, dr 97:3) as a colorless oil: ¹H NMR (391.7 MHz, CDCl₃): δ 0.54 (1H, dd, *J* = 15.8, 9.5 Hz), 0.59-0.75 (2H, m), 0.93 (1H, dd, *J* = 15.8, 4.8 Hz), 1.05-1.24 (25H, m), 1.43-1.51 (1H, m), 1.56-1.65 (1H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.79 (2H, q, *J* = 9.1 Hz),

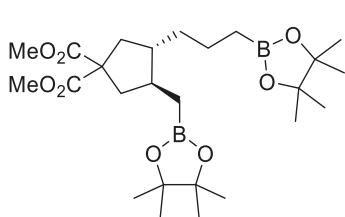
3.48 (1H, dd, *J* = 9.8, 7.5 Hz), 3.57 (1H, dd, *J* = 9.8, 7.5 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.70 (2H, d, *J* = 8.1 Hz); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃): δ 21.5, 24.8 (2C x 2), 24.8 (2C x 2), 25.9, 40.0, 48.5, 53.2, 54.9, 83.1, 83.2, 127.5, 129.5, 134.0, 143.1; ¹¹B NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 32.6 (brs); IR (neat): 2977 m, 2928 m, 2887 m, 1734 w, 1597 w, 1468 w, 1344 s, 1214 m, 1160 s, 1030 w, 968 m, 883 w, 846 m, 814 m, 664 s, 589 m, 548 m cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₂₆H₄₃B₂NNaO₆S 542.2889; Found 542.2890.



Remote diborylative cyclization product 11ua. General Procedure B

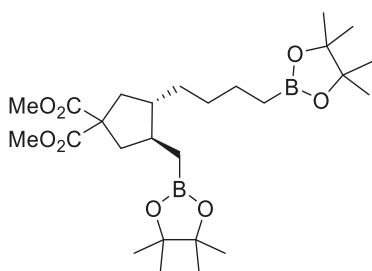
was followed with 41.2 mg of diene **5u** (0.198 mmol) and 201 mg of diboron **10a** (0.794 mmol) except that 3.31 mg of **3b** (0.00981 mmol) and 10.6 mg of NaBAR₄^f (0.0120 mmol) was used and reaction time was 66 h. Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 4:1) afforded **11ua** in 66% yield (60.6 mg, 0.131 mmol dr 94:6) as a colorless oil: ¹H NMR (399.6 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ 0.63-0.85 (3H, m), 1.06-1.12 (1H, m), 1.19-1.31

(25H, m), 1.62-2.01 (3H, m), 2.99-3.17 (2H, m), 3.80-3.95 (2H, m); ^{13}C NMR (99.5 MHz, CDCl_3 , a mixture of rotamers): δ 9.5, 13.1, 24.7, 24.8, 24.8, 25.3, 25.6, 38.0, 40.5, 46.3, 48.9, 51.8 (q, $^4J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz), 52.7, 53.3 (q, $^4J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz), 54.3, 83.1, 83.2, 83.4, 83.4, 116.3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 287.1$ Hz), 155.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 38.1$ Hz); ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 32.5 (brs); ^{19}F NMR (372.5 MHz, CDCl_3 , a mixture of rotamers): δ -72.29, -72.23; IR (neat): 2979 m, 2932 m, 1694 s, 1458 m, 1380 s, 1325 s, 1246 m, 1204 m, 1143 s, 968 w, 846 m, 714 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{B}_2\text{F}_3\text{NNaO}_5$ 484.2624; Found 484.2625.



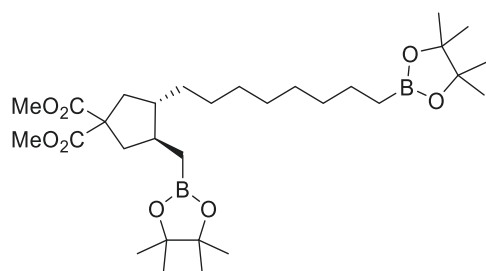
11va

Remote diborylative cyclization product 11va. General Procedure was followed with 49.1 mg of diene **5v** (0.204 mmol) and 202 mg of diboron **10a** (0.798 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **11va** in 79% yield (79.8 mg, 0.161 mmol, dr 98:2) as a colorless oil: ^1H NMR (391.7 MHz, CDCl_3): δ 0.61 (1H, dd, $J = 15.4, 9.1$ Hz), 0.68-0.82 (2H, m), 0.95-1.10 (2H, m), 1.24-1.36 (25H, m), 1.40-1.49 (2H, m), 1.52-1.78 (4H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.70 (6H, s); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3 , 40 $^\circ\text{C}$): δ 22.7, 24.8, 24.8 (2C x 2), 24.9, 36.2, 40.5, 41.5, 42.3, 47.6, 52.5, 52.5, 58.3, 82.9, 83.0, 173.4, 173.5; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 33.0 (brs); IR (neat): 2978 s, 2929 s, 1736 s, 1435 s, 1372 s, 1321 s, 1251 s, 1211 s, 1145 s, 1110 m, 968 m, 884 m, 847 m, 674 w, 578 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 517.3115; Found 517.3114.



11wa

Remote diborylative cyclization product 11wa. General Procedure B was followed with 50.8 mg of diene **5w** (0.200 mmol) and 203 mg of diboron **10a** (0.800 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **11wa** in 74% yield (73.7 mg, 0.145 mmol, dr 99:1) as a colorless oil: ^1H NMR (391.7 MHz, CDCl_3): δ 0.61 (1H, dd, $J = 15.5, 9.2$ Hz), 0.76 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.99-1.09 (2H, m), 1.19-1.29 (25H, m), 1.30-1.48 (4H, m), 1.52-1.78 (4H, m), 2.50-2.61 (2H, m), 3.70 (6H, s); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): δ 24.3, 24.7, 24.8 (2C x 2), 24.9, 30.9, 32.9, 40.4, 41.5, 42.2, 47.4, 52.6 (1C x 2), 58.1, 82.8, 83.0, 173.4, 173.5; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 33.2 (brs); IR (neat): 2879 s, 2927 s, 2858 m, 1734 s, 1435 s, 1378 s, 1320 s, 1254 s, 1210 s, 1145 s, 1110 m, 968 m 882 w, 846 m, 673 w, 546 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 531.3271; Found 531.3270.

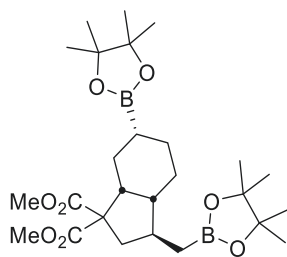


11xa

Remote diborylative cyclization product 11xa.

General Procedure B was followed with 61.3 mg of diene **5x** (0.197 mmol) and 203 mg of diboron **10a** (0.800 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **11xa** in 59% yield (65.6 mg, 0.116 mmol, dr 99:1) as a colorless oil: ^1H NMR (391.7 MHz, CDCl_3): δ 0.63 (1H, dd, $J = 15.4, 8.9$ Hz),

0.76 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 0.96-1.08 (2H, m), 1.26-1.31 (34H, m), 1.33-1.47 (3H, m), 1.52-1.78 (4H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 13.1, 6.9$ Hz), 3.71 (6H, s); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): δ 24.0, 24.7, 24.8 (2C x 2), 24.9, 28.3, 29.4, 29.5, 30.0, 32.4, 33.2, 40.4, 41.5, 42.3, 47.6, 52.6 (1C x 2), 58.1, 82.8, 83.0, 173.4, 173.5; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 33.0 (brs); IR (neat): 2977 s, 2925 s, 2855 m, 1736 s, 1435 m, 1378 s, 1320 s, 1253 s, 1211 m, 1164 s, 1145 s, 1110 w, 968 m, 883 w, 846 m, 673 w, 578 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 587.3897; Found 587.3897.

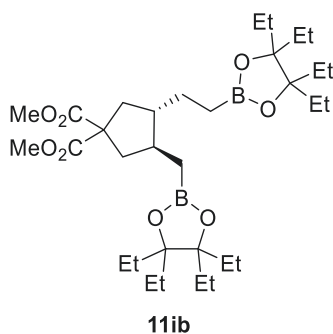


11ba

Remote diborylative cyclization product 11ba.

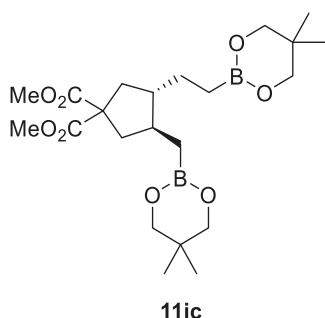
General Procedure B was followed with 51.2 mg of diene **5b** (0.203 mmol) and 203 mg of diboron **10a** (0.800 mmol) except that 0.81 mg of **3b** (0.0024 mmol), 2.77 mg of NaBAr_4^f (0.00312 mmol), and xylene was used as a solvent. Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **11ba** in 41% yield (ca. 93% regioisomeric/diastereomeric purity) as a colorless solid: Mp 49-52 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (391.7 MHz, CDCl_3): δ 0.52 (1H, dd, $J = 15.4, 10.0$ Hz),

0.86 (1H, tt, $J = 12.9, 2.5$ Hz), 0.95 (1H, dd, $J = 15.4, 4.2$ Hz), 1.03 (1H, ddd, $J = 12.9, 12.6, 12.6$ Hz), 1.20-1.29 (26H, m), 1.47-1.50 (1H, m), 1.53-1.61 (2H, m), 1.68-1.71 (1H, m), 1.77-1.83 (1H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.62 (1H, dt, $J = 12.6, 5.4$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.6, 9.6$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.69 (3H, s); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): δ 21.8, 24.7, 24.7 (2C x 2), 24.7, 24.9 (2C x 2), 25.1, 33.2, 39.2, 46.0, 46.7, 52.2, 52.5, 63.1, 82.8, 83.0, 171.3, 173.5; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 32.4 (brs); IR (KBr): 2978 s, 2930 s, 2860 m, 1736 s, 1434 s, 1382 s, 1321 s, 1255 s, 1223 s, 1144 s, 1110 m, 1061 m, 1009 w, 967 m, 883 m, 850 m, 705 w, 671 w, 578 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 529.3115; Found 529.3115.



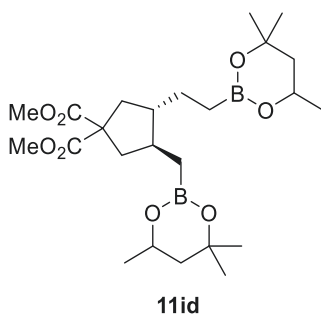
Remote diborylative cyclization product 11ib. General Procedure B was followed with 44.7 mg of diene **5i** (0.197 mmol) and 132 mg of diboron **10b** (0.360 mmol). Silica gel chromatography (hexane:Et₂O = 5:1) afforded **11ib** in 85% yield (100 mg, 0.169 mmol dr 98:2) as a colorless oil: ¹H NMR (399.6 MHz, CDCl₃): δ 0.51 (1H, dd, *J* = 15.9, 10.0 Hz), 0.59-0.67 (1H, m), 0.72-0.77 (1H, m), 0.82-0.84 (24H, m), 1.01 (1H, dd, *J* = 15.9, 4.3 Hz), 1.06-1.10 (1H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 1.52-1.73 (20H, m), 2.45 (1H, dd, *J* = 13.6, 7.2

Hz), 2.52 (1H, dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz), 3.63 (6H, s); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃): δ 8.7, 8.8 (2C x 3), 9.4 (C-CH₂-B), 14.7 (C-CH₂-B), 26.1, 26.3 (2C x 3), 27.3, 40.0, 41.3, 42.4, 49.7, 52.5 (1C x 2), 58.0, 87.9, 88.0, 173.5 (1C x 2); ¹¹B NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 32.0 (brs); IR (neat): 2977 s, 2947 s, 2884 s, 1736 s, 1457 m, 1435 m, 1384 s, 1349 s, 1252 s, 1206 m, 1113 m, 1026 w, 972 w, 929 m, 858 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₃₂H₅₈B₂NaO₈ 615.4210; Found 615.4210.



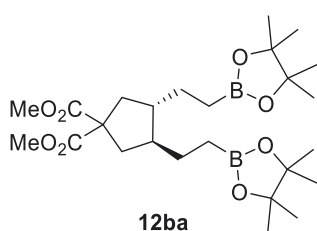
Remote diborylative cyclization product 11ic. General Procedure B was followed with 45.0 mg of diene **5i** (0.199 mmol) and 179 mg of diboron **10c** (0.795 mmol). 65% NMR yield. Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 1:1) afforded **11ic** in 44% yield (39.1 mg, 0.0865 mmol, dr 99:1) as a colorless oil: ¹H NMR (391.7 MHz, CDCl₃): δ 0.50 (1H, dd, *J* = 15.4, 9.8 Hz), 0.58-0.66 (1H, m), 0.72-0.80 (1H, m), 0.86-1.15 (14H, m), 1.32-1.43 (1H, m), 1.58-1.77 (4H, m), 2.50-2.62 (2H, m), 3.57 (8H, s), 3.69 (6H, s); ¹³C NMR (98.5

MHz, CDCl₃): δ 21.8, 21.9, 27.4, 31.5, 31.6, 40.1, 41.3, 42.6, 49.7, 52.5, 52.5, 58.1, 71.9, 71.9, 173.6, 173.6; ¹¹B NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 29.6 (brs); IR (neat): 2959 s, 2931 s, 2885 s, 1734 s, 1479 s, 1433 s, 1417 s, 1377 s, 1308 s, 1251 s, 1197 s, 1161 s, 1080 m, 1009 m, 931 w, 858 w, 813 m, 742 w, 665 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₃₈B₂NaO₈ 475.2645; Found 475.2645.



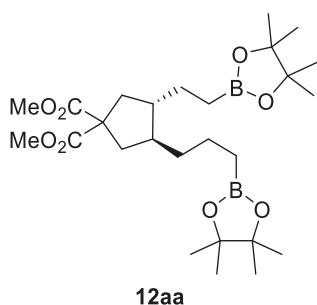
Remote diborylative cyclization product 11id. General Procedure B was followed with 44.4 mg of diene **5i** (0.196 mmol) and 201 mg of diboron **10d** (0.792 mmol). 74% GC yield. Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 12:1) afforded **11id** in 46% yield (43.4 mg, 0.0904 mmol, dr (*anti:syn*) 98:2) as a colorless oil: ¹H NMR (395.8 MHz, CDCl₃): δ 0.47-0.62 (2H, m), 0.65-0.74 (1H, m), 0.85-0.92 (1H, m), 1.03-1.12 (1H, m), 1.22 (3H, d, *J* = 3.6 Hz), 1.23 (3H, d, *J* = 3.6 Hz), 1.25 (6H, s), 1.26 (6H, s), 1.33-1.40 (1H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.69-1.76 (4H, m), 2.48-2.58 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.10-4.19 (2H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃, many signals

appeared due to the presence of a stereocenter in two dioxaborinane moieties): δ 23.2, 23.2, 27.5, 27.5, 27.5, 28.1, 28.1, 31.2, 31.3, 31.3, 40.1, 40.2, 41.5, 42.7, 42.7, 42.8, 45.8, 45.9, 49.6, 49.6, 49.7, 49.7, 52.4, 52.5, 58.0, 64.4, 64.4, 64.5, 70.3, 70.4, 70.5, 173.7; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 29.1 (brs); IR (neat): 2973 s, 2931 m, 1735 s, 1433 m, 1390 s, 1302 s, 1250 s, 1208 s, 1161 m, 1091 w, 943 w, 891 w, 799 w, 767 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 503.2958; Found 503.2958.



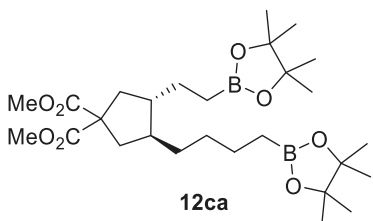
Remote diborylative cyclization product 12ba. General Procedure

B was followed with 47.5 mg of diene **1b** (0.197 mmol) and 203 mg of diboron **10a** (0.800 mmol) except that xylene (10 mL) was used as a solvent and the reaction time was 6 h. Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **12ba** in 44% yield (43.4 mg, 0.0878 mmol, dr 98:2) as a white solid: Mp 53-56 °C; ^1H NMR (391.7 MHz, CDCl_3): δ 0.65-0.89 (4H, m), 1.12-1.28 (26H, m), 1.42-1.53 (2H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 2.52 (2H, dd, J = 13.5, 7.0 Hz), 3.69 (6H, s); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): δ 24.8, 24.8, 27.7, 40.2, 47.2, 52.5, 58.1, 82.9, 173.4; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 32.5 (brs); IR (KBr): 2978 s, 2930 s, 1735 s, 1435 s, 1374 s, 1318 s, 1249 s, 1201 s, 1144 s, 1109 m, 968 m, 884 m, 848 m, 741 w, 673 w, 578 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 517.3115; Found 517.3115.



Remote diborylative cyclization product 12aa. General Procedure

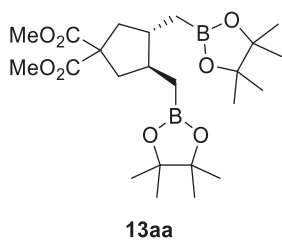
B was followed with 52.1 mg of diene **1a** (0.204 mmol) and 202 mg of diboron **10a** (0.795 mmol) except that xylene (10 mL) was used as a solvent and the reaction time was 6 h. Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **12aa** in 48% yield (49.7 mg, 0.0977 mmol, dr 99:1) as a colorless oil: ^1H NMR (395.8 MHz, CDCl_3): δ 0.66-0.89 (4H, m), 1.03-1.35 (27H, m), 1.37-1.70 (5H, m), 1.76 (2H, dd, J = 13.8, 9.5 Hz), 2.48-2.54 (2H, m), 3.70 (6H, s); ^{13}C NMR (99.5 MHz, CDCl_3): δ 22.6, 24.8, 24.8, 24.8, 24.8, 27.7, 36.6, 40.0, 40.6, 45.0, 47.4, 52.6 (1C x 2), 58.2, 82.8, 82.9, 173.4, 173.4; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 32.9 (brs); IR (neat): 2977 s, 2928 m, 2862 m, 1735 s, 1435 m, 1372 s, 1319 s, 1250 s, 1199 m, 1146 s, 1110 m, 968 m, 848 m, 672 w, 578 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 531.3271; Found 531.3270.



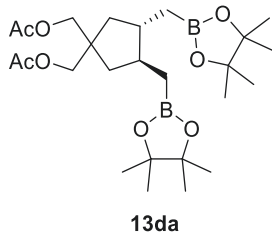
Remote diborylative cyclization product 12ca. General

Procedure B was followed with 53.6 mg of diene **1c** (0.199 mmol) and 200 mg of diboron **10a** (0.788 mmol) except that xylene (10 mL) was used as solvent and the reaction time was 6 h. Silica gel

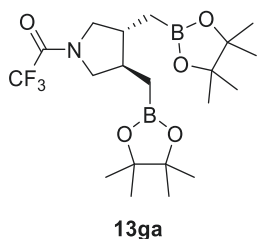
chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **12ca** in 37% yield (38.7 mg, 0.0741 mmol, 99:1 dr) as a colorless oil: ^1H NMR (399.6 MHz, CDCl_3): δ 0.66-0.89 (4H, m), 1.02-1.10 (1H, m), 1.19-1.23 (26H, m), 1.30-1.51 (5H, m), 1.53-1.58 (1H, m), 1.64-1.70 (1H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 2.48-2.54 (2H, m), 3.70 (6H, s); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): δ 24.3, 24.8, 24.8 (2C x 2), 24.8, 27.7, 30.9, 33.5, 40.1, 40.5, 45.0, 47.5, 52.6 (1C x 2), 58.2, 82.8, 82.9, 173.4, 173.4; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 33.2 (brs); IR (neat): 2977 s, 2927 s, 2857 s, 1735 s, 1435 s, 1372 s, 1318 s, 1253 s, 1199 s, 1145 s, 1005 m, 968 s, 848 s, 740 w, 673 m, 578 w, 545 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 545.3428; Found 545.3427.



Diborylative cyclization product 13aa. General Procedure B was followed with 41.7 mg of diene **5a** (0.197 mmol) and 203 mg of diboron **10a** (0.800 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) afforded **13aa** in 59% yield (46.4 mg, 0.0995 mmol, dr > 99:1) as a white solid: Mp 89-91 °C; ^1H NMR (391.7 MHz, CDCl_3): δ 0.55 (2H, dd, J = 15.3, 9.6 Hz), 1.06 (2H, dd, J = 15.3, 3.4 Hz), 1.24 (24H, d, J = 1.1 Hz), 1.53-1.65 (2H, m), 1.71 (2H, dd, J = 13.1, 11.1 Hz), 2.61 (2H, dd, J = 13.1, 6.4 Hz), 3.70 (6H, s); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): δ 24.7, 24.9, 42.0, 43.9, 52.6, 57.9, 83.0, 173.4; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 32.6 (brs); IR (KBr): 2978 s, 2924 m, 1745 s, 1728 s, 1439 m, 1412 s, 1375 s, 1318 s, 1265 s, 1208 s, 1159 s, 1144 s, 1107 m, 1071 m, 1025 m, 968 m, 881 m, 846 s, 807 m, 676 w, 578 w, 548 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 489.2802; Found 489.2801.



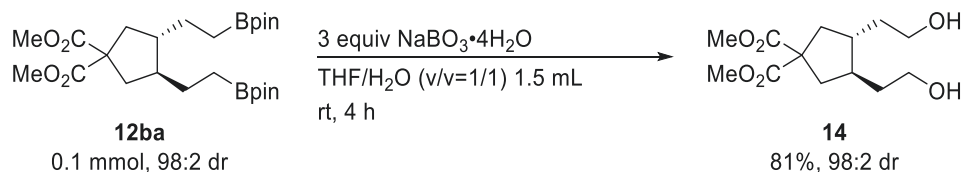
Diborylative cyclization product 13da. General Procedure B was followed with 48.0 mg of diene **5d** (0.199 mmol) and 201 mg of diboron **10a** (0.795 mmol). Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 3:1) afforded **13da** in 35% yield (34.5 mg, 0.0698 mmol, dr 99:1) as a colorless oil: ^1H NMR (395.8 MHz, CDCl_3): δ 0.52 (2H, dd, J = 15.2, 8.8 Hz), 1.04-1.11 (4H, m), 1.20-1.27 (26H, m), 1.78 (2H, dd, J = 13.1, 5.9 Hz), 2.04 (6H, s), 3.93 (4H, s); ^{13}C NMR (99.5 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 24.7, 24.9, 40.6, 42.8, 43.3, 68.4, 82.9, 171.3; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 33.0 (brs); IR (neat): 2977 s, 2931 s, 1742 s, 1468 m, 1371 s, 1317 s, 1242 s, 1144 s, 1107 m, 1036 s, 969 s, 883 m, 846 s, 674 w, 604 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{B}_2\text{NaO}_8$ 517.3115; Found 517.3115.



Diborylative cyclization product 13ga. General Procedure B was followed with 38.9 mg of diene **5g** (0.201 mmol) and 202.9 mg of diboron **10a** (0.799 mmol) except that 6.69 mg of **3b** (0.0198 mmol) and 21.4 mg of NaBAR^f₄ (0.0241 mmol) was used and the reaction time was 48 h. Silica gel chromatography (hexane:EtOAc = 3:1) afforded **13ga** in 52% yield (47.1 mg, 0.105 mmol, dr 96:4) as a white solid: Mp 113-115 °C; ¹H NMR (399.6 MHz, CDCl₃): δ 0.64 (2H, ddd, *J* = 16.0, 10.1, 2.6 Hz), 1.10-1.15 (2H, m), 1.21-1.26 (24H, m), 1.77-1.95 (2H, m), 3.01 (1H, t, *J* = 11.5 Hz), 3.12 (1H, t, *J* = 10.5 Hz), 3.90-3.98 (2H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃): δ 12.4 (C-CH₂-B), 24.6, 24.7, 24.8 (2C x 2), 40.4, 42.9, 53.0, 53.9, 83.4 (2C x 2), 116.3 (q, ¹*J*_{CF} = 286.5 Hz), 155.1 (q, ²*J*_{CF} = 37.5 Hz); ¹¹B NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ 32.6 (brs); ¹⁹F NMR (368.6 MHz, CDCl₃): δ -72.2; IR (KBr): 2980 m, 2919 m, 2892 m, 1697 s, 1461 m, 1408 m, 1375 s, 1323 s, 1255 s, 1209 s, 1168 s, 1134 s, 968 m, 883 m, 846 m, 757 w, 714 m, 676 w, 578 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₀H₃₄B₂F₃NNaO₅ 470.2467; Found 470.2468.

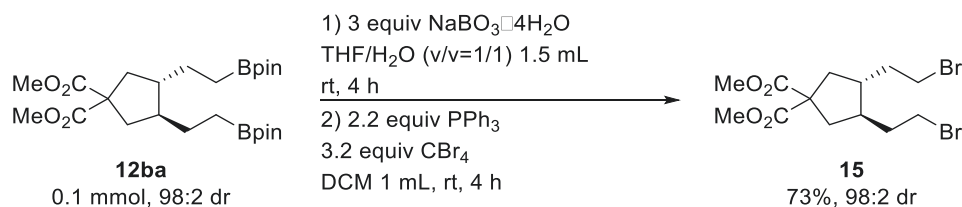
Transformation of Remote Diborylative Cyclization Products.

Synthesis of **14**



Diol **14** was prepared from **12ba** using a procedure similar to the one for the oxidation of alkylboronic acid pinacol ester.²⁶ To a vigorously stirred solution of **12ba** (48.9 mg, 0.0989 mmol) in THF/H₂O (0.75 mL each) at room temperature was added sodium perborate tetrahydrate (45.8 mg, 0.297 mmol). After stirring for 4 h, the mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Purification of the crude material by silica gel column chromatography (hexane:acetone = 10:1) gave diol **14** as a colorless oil in 81% yield (22.1 mg, 0.0805 mmol, dr 98:2): ¹H NMR (399.6 MHz, CDCl₃): δ 1.37-1.46 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.78-1.88 (4H, m), 2.18 (2H, br s), 2.54 (2H, dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz), 3.60-3.74 (10H, m); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃): δ 36.5, 40.1, 42.0, 52.8, 58.6, 61.6, 173.1; IR (neat): 3375 s br, 2929 s, 2879 s, 1730 s, 1435 s, 1263 s, 1199 s, 1168 s, 1116 m, 1048 s, 999 m, 957 w, 862 w, 707 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₃H₂₂NaO₆ 297.1309; Found 297.1308.

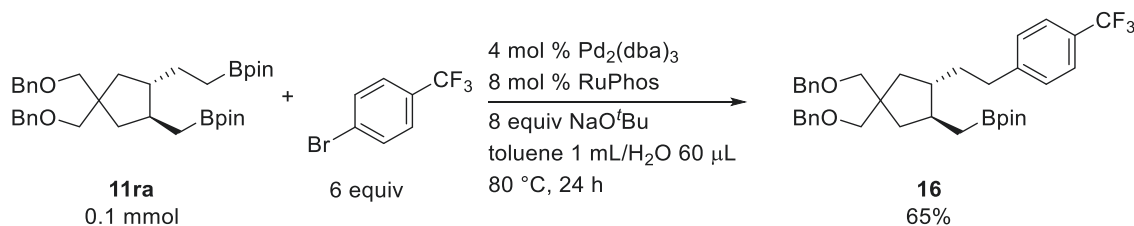
Synthesis of **15**



Dibromide **15** was prepared from **12ba** via oxidation with sodium perborate followed by Appel reaction.³⁵ To a well stirred solution of **12ba** (45.0 mg, 0.0910 mol) in THF/H₂O (0.75 mL each) at room temperature was added sodium perborate tetrahydrate (46.1 mg, 0.299 mmol). After stirring for 4 h, the mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. DCM (1 mL) and CBr₄ (116 mg, 0.349 mmol) were added to the resulting material, and the mixture was stirred at 0 °C for 5 min. Then, PPh₃ (59 mg, 0.22 mmol) was added to the reaction mixture, which was then stirred at room temperature for 4 h. All the volatile materials were removed by rotary evaporation, and purification of the crude material by column chromatography (hexane:EtOAc = 7:1) gave dibromide **15** as a colorless oil in 73% yield (26.4 mg, 0.0659 mmol, dr 98:2): ¹H NMR (395.8 MHz, CDCl₃): δ 1.72-1.92 (6H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.55 (2H, dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz), 3.31-3.37 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.73

(6H, s); ^{13}C NMR (99.5 MHz, CDCl_3): δ 31.8, 36.9, 39.3, 43.4, 52.9, 58.5, 172.6; IR (neat): 2998 m, 2952 s, 2898 m, 2842 m, 1732 s, 1434 s, 1256 s, 1200 s, 1155 s, 1105 m, 1053 m, 1008 w, 940 w, 861 w, 752 w, 645 w, 563 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NaO}_4$ 422.9600; Found 422.9600.

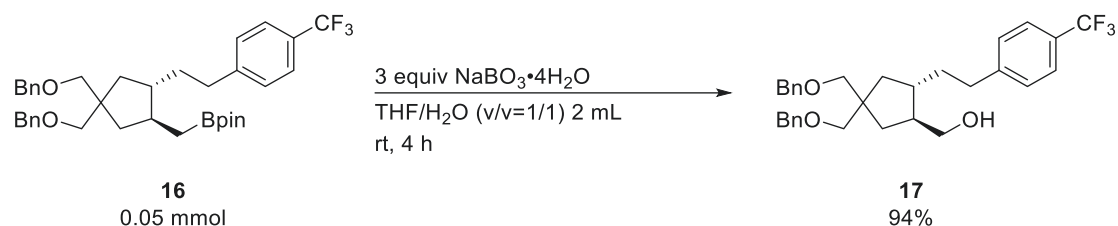
Synthesis of **16**



Monoarylation product **16** was prepared from **11ra** using a procedure similar to the one for Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of alkylboronic acid pinacol ester.³⁶

An oven-dried 10 mL Schlenk tube containing a magnetic stirring bar was charged with remote diborylative cyclization product **11ra** (56.0 mg, 0.0970 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.7 mg, 0.004 mmol), RuPhos (3.8 mg, 0.008 mmol), and NaO^tBu (77.2 mg, 0.8 mmol). Toluene (1 mL), H_2O (60 μL), and 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (90 μL , 0.6 mmol) was added to the mixture, which was then stirred at 80 $^\circ\text{C}$ for 24 h. The reaction was allowed to cool to room temperature and diluted with Et_2O . The resulting mixture was filtered through a plug of Celite, and the filtrate was concentrated. Silica gel column chromatography (hexane: EtOAc = 10:1) of the crude material gave monoarylation product **16** in 65% yield (37.7 mg, 0.0634 mmol) as a yellow oil: ^1H NMR (399.6 MHz, CDCl_3): δ 0.49 (1H, dd, J = 15.2, 9.1 Hz), 0.90 (1H, dd, J = 15.2, 4.5 Hz), 0.99-1.02 (2H, m), 1.11 (12H, s), 1.21-1.29 (2H, m), 1.55-1.57 (1H, m), 1.77-1.87 (3H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.62-2.67 (1H, m), 3.28 (4H, d, J = 11.5 Hz), 4.41-4.48 (4H, m), 7.19-7.23 (12H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): δ 15.2 (C- CH_2 -B), 24.7, 24.9, 34.6, 35.3, 39.2, 41.1, 41.3, 45.3, 46.7, 73.1, 73.2, 75.2, 75.2, 82.9, 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 272.8 Hz), 125.1 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.7 Hz), 127.3, 127.3, 127.3, 127.4, 127.8 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 31.9 Hz), 128.2 (2C x 2), 128.5, 138.9, 139.0, 147.1; ^{11}B NMR (125.7 MHz, CDCl_3): δ 32.2 (brs); ^{19}F NMR (368.6 MHz, CDCl_3): δ -62.1; IR (neat): 3088 w, 3064 w, 3030 w, 2977 s, 2925 s, 2856 s, 2786 w, 1617 m, 1496 w, 1454 s, 1416 m, 1371 s, 1325 s, 1249 m, 1206 m, 1163 s, 1121 s, 1067 s, 1018 m, 968 m, 884 w, 846 m, 826 m, 735 m, 698 m, 612 w, 596 w cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{BF}_3\text{NaO}_4$ 645.3334; Found 645.3334.

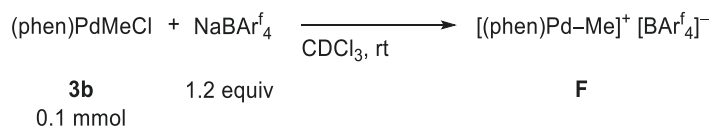
Synthesis of **17**



Alcohol **17** was prepared from **16** using a procedure similar to the one for the oxidation of alkylboronic acid pinacol ester.²⁶ To a vigorously stirred solution of **16** (30.9 mg, 0.0519 mmol) in THF/H₂O (1 mL each) at room temperature was added sodium perborate tetrahydrate (23.7 mg, 0.154 mmol). After stirring for 4 h, the mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic portions were washed with brine, quickly dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Purification of the crude material by column chromatography (hexane:AcOEt = 3:1) gave the alcohol **17** in 94% yield (25.0 mg, 0.0488 mmol) as a colorless oil: ¹H NMR (391.7 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (1H, dd, *J* = 13.2, 10.3 Hz), 1.25 (1H, dd, *J* = 12.7, 9.3 Hz), 1.29-1.38 (1H, m), 1.55-1.73 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 1.91 (1H, dd, *J* = 12.9, 7.3 Hz), 2.44-2.52 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 3.29 (2H, s), 3.30 (2H, s), 3.41 (1H, dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz), 3.59 (1H, dd, *J* = 10.7, 4.2 Hz), 4.44 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.17-7.28 (12H, m), 7.43 (2H, d, *J* = 8.3 Hz); ¹³C NMR (98.5 MHz, CDCl₃): δ 34.5, 36.2, 36.4, 39.5, 41.0, 45.9, 47.5, 65.5, 73.2 (1C x 2), 75.0, 75.2, 124.3 (q, ¹*J*_{CF} = 272.4 Hz), 125.2 (q, ³*J*_{CF} = 3.7 Hz), 127.4 (3 signals, 2C x 2 + 1C x 2), 127.8 (q, ²*J*_{CF} = 31.9 Hz), 128.3 (2C x 2), 128.5, 138.7, 138.7, 146.8; ¹⁹F NMR (368.6 MHz, CDCl₃): δ -62.1; IR (neat): 3409 m br, 3087 w, 3064 w, 3030 w, 2923 s, 2857 s, 2788 w, 1617 m, 1496 m, 1454 s, 1416 m, 1361 m, 1325 s, 1251 w, 1162 s, 1220 s, 1067 s, 1018 m, 907 w, 825 m, 735 s, 698 s, 596 w cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₃₁H₃₅F₃NaO₃ 535.2431; Found 535.2431.

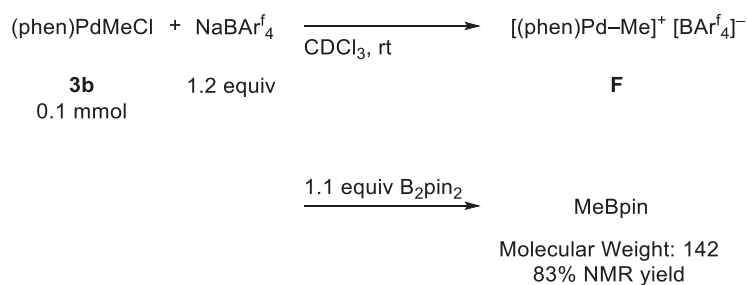
Mechanistic Considerations.

Reaction of palladium complex **3b** with NaBAR^f₄

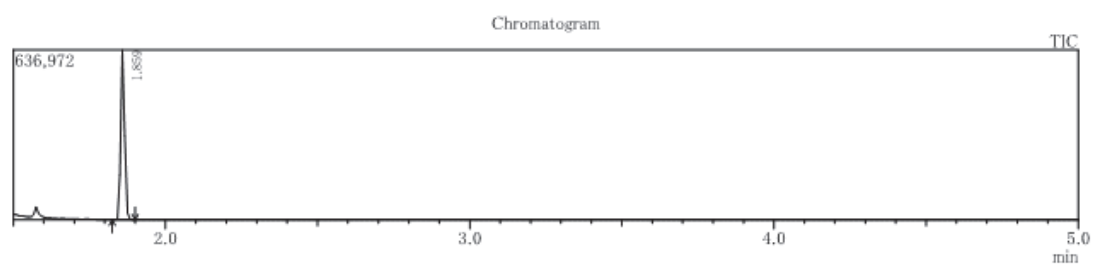


To an oven-dried NMR tube, palladium complex **3b** (3.35 mg, 0.00993 mmol) was charged and the tube was purged with N₂. Then, degassed CDCl₃ (0.7 mL) was added via syringe, and NaBAR^f₄ (10.6 mg, 0.0120 mmol, 1.2 equiv) was added, sealed and subjected to NMR analysis (Figure S1). Complete disappearance of **3b** along with formation of the palladium species **F** was observed: ¹H NMR (391.8 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (3H, s), 7.46-7.48 (3H, m), 7.70-7.71 (6H, m), 7.83 (1H, dd, *J* = 8.2, 5.3 Hz), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.47 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 8.52 (1H, dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz), 8.92 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 9.38 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.0 Hz); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M-BAR^f₄]⁺ Calcd for C₁₃H₁₁N₂Pd 300.9952; Found 300.9952. The analytic data for **F** are in good agreement with those for similar cationic phenanthroline methyl palladium complexes.⁶⁵

Reaction of **F** with diboron **10a**

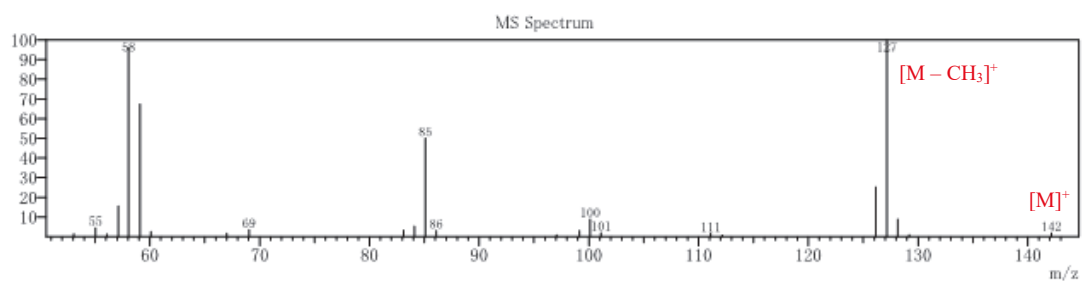


In an NMR tube purged with N₂, cationic methyl palladium complex **F** was generated following the above-mentioned procedure. To this solution was added B₂pin₂ (2.74 mg, 0.0108 mmol, 1.1 equiv) at room temperature, and the color of the yellow solution immediately changed to red, then dark brown within 2-3 second with the concomitant formation of MeBpin in 83% NMR yield (1,3,5-trimethoxybenzene was used as an internal standard): ¹H NMR (391.8 MHz, CDCl₃): δ 0.26 (3H, brs), 1.25 (12H, s). The analytic data was in accordance with the literature.⁶⁶ GC/MS analysis also supported the formation of MeBpin (Figure S1).



Peak Table TIC

Ret. Time	Start	End	Area	Height
1.859	1.825	1.900	577781	636972
			577781	636972

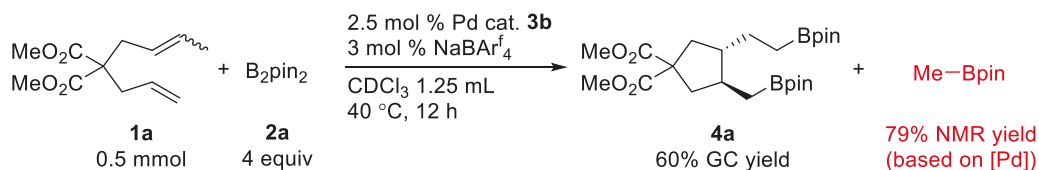


Mass Table

#	m/z	Abs. Intens.	Rel. Intens.
1	53.05	2355	1.52
2	55.05	7004	4.53
3	56.10	2177	1.41
4	57.10	24122	15.60
5	58.05	148737	96.20
6	59.10	104271	67.44
7	60.10	4146	2.68
8	67.00	2842	1.84
9	69.05	5494	3.55
10	83.10	5178	3.35
11	84.10	8457	5.47
12	85.10	77486	50.12
13	86.10	4894	3.17
14	97.05	1440	0.93
15	99.15	4933	3.19
16	100.10	13894	8.99
17	101.10	3177	2.05
18	111.10	2658	1.72
19	112.15	1182	0.76
20	126.15	39268	25.40
21	127.15	154616	100.00
22	128.15	13930	9.01
23	129.20	1807	1.17
24	142.15	2904	1.88

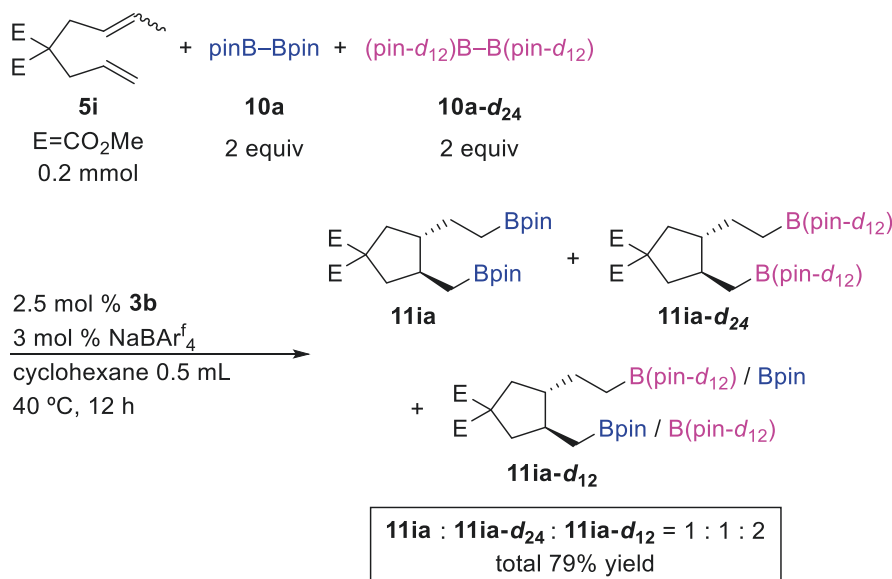
Figure S1. Formation of MeBpin detected by GC/MS

Formation of MeBpin in remote diborylative cyclization of diene **5i** with diboron **10a**



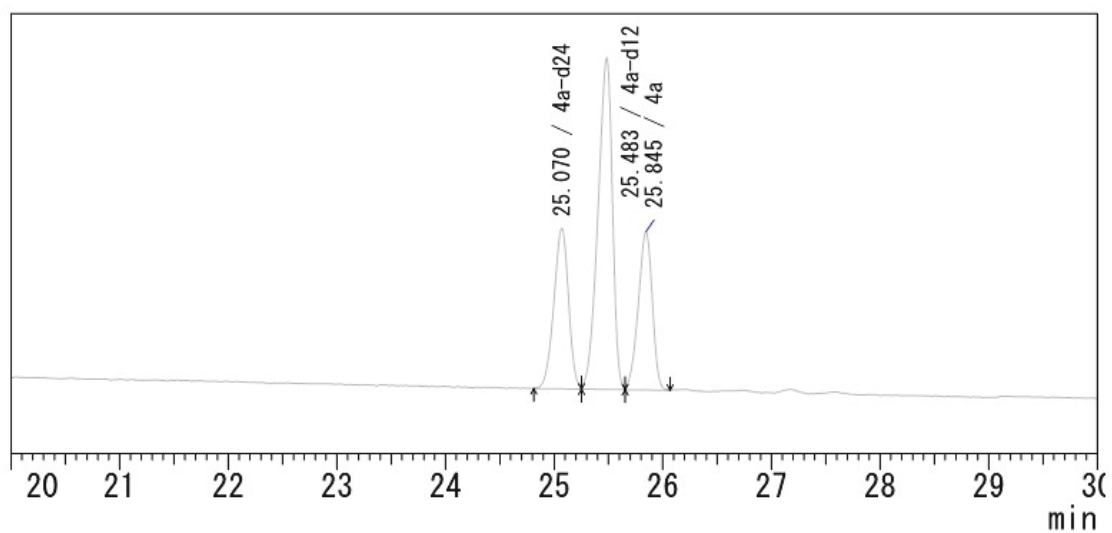
The reaction was conducted following General procedure in a 0.5 mmol scale except that CDCl₃ was used as a solvent. An oven-dried 10 mL Schlenk tube containing a magnetic stirring bar was charged with diene **5i** (113 mg, 0.499 mmol), diboron **10a** (505 mg, 1.99 mmol), palladium complex **3b** (4.16 mg, 0.0123 mmol), 1,3,5-trimethoxybenzene (internal standard) and CDCl₃ (1.25 mL). After stirring for 5 min, NaBAR₄^f (13.5 mg, 0.0152 mmol) was added, and the mixture was stirred at 40 °C for 12 h. The crude mixture was directly subjected to NMR analysis, which indicated the formation of MeBpin in 79% yield.

Competition experiment using diboron **10a** and **10a-d₂₄**



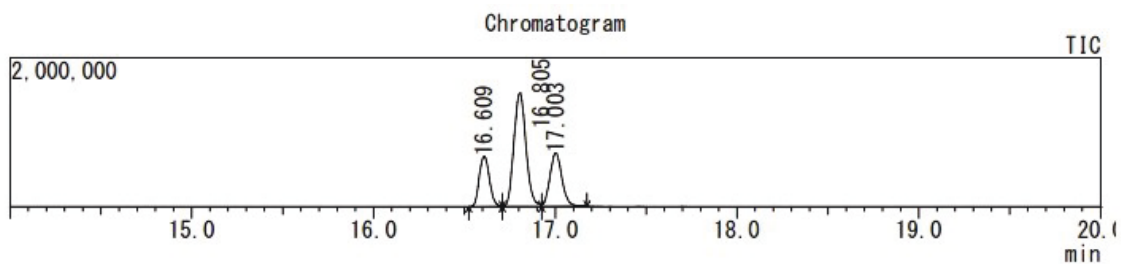
The general procedure was followed with 44.8 mg of diene **5i** (0.198 mmol), 101 mg of diboron **10a** (0.397 mmol, 2 equiv), and 111 mg of diboron **10a-d₂₄** (0.399 mmol, 2 equiv). Purification of the crude mixture by silica gel column chromatography furnished 77.4 mg of a colorless oil as a mixture of **11ia**, **11ia-d₁₂** and **11ia-d₂₄** (1:2:1 GC area ratio, total 79% isolated yield). The existence of the crossover product **11ia-d₁₂**, which accounts for half of all the products, supports that the C–B bond formation proceeds via formal sigma bond metathesis (Figure S2, S3 and S4).

GC analysis



Peak	Ret. time	Area	Area%	Product
1	25.070	89007	25.1905	4a-d24
2	25.483	180605	51.1146	4a-d12
3	25.845	83722	23.6949	4a

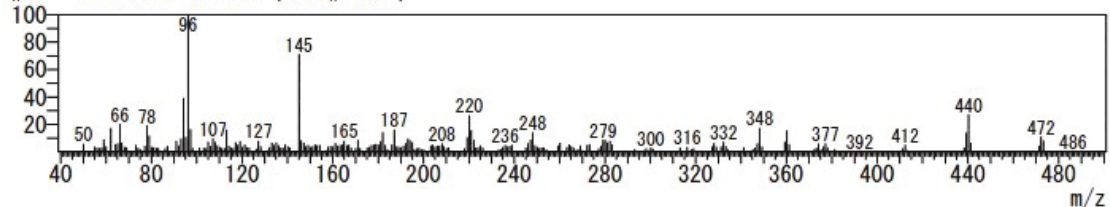
Figure S2. GC analysis on the products obtained from the reaction using **10a** and **10a-d₂₄**



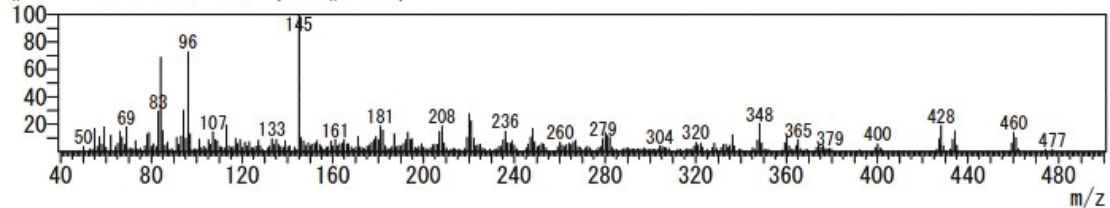
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Product
1	16.609	2646319	20.39	4a-d ₂₄ (MW=504)
2	16.805	7050652	54.33	4a-d ₁₂ (MW=492)
3	17.003	3281030	25.28	4a (MW=480)

MS spectrum

#:1 Ret. time:16.608 (Scan#:1754)



#:2 Ret. time:16.800 (Scan#:1777)



#:3 Ret. time:17.000 (Scan#:1801)

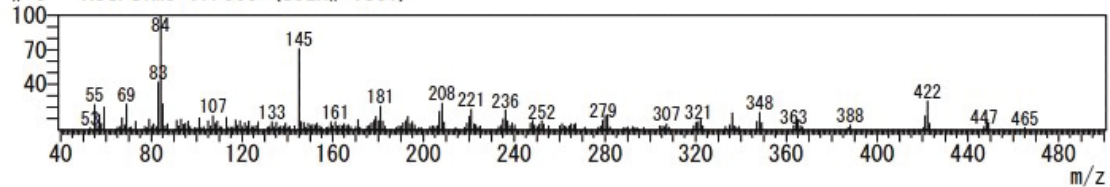


Figure S3. GC/MS analysis on the products obtained from the reaction using **10a** and **10a-d₂₄**

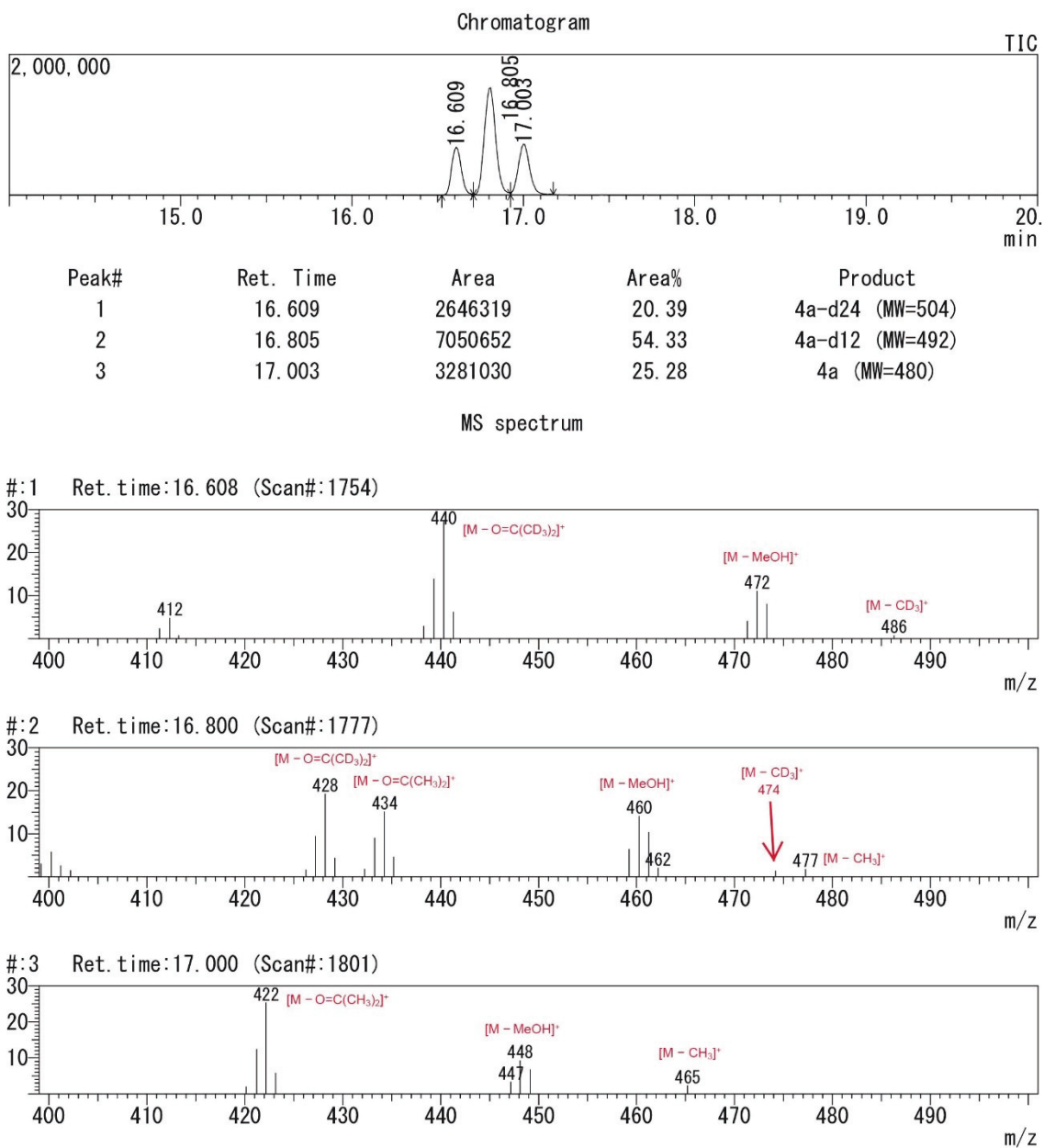
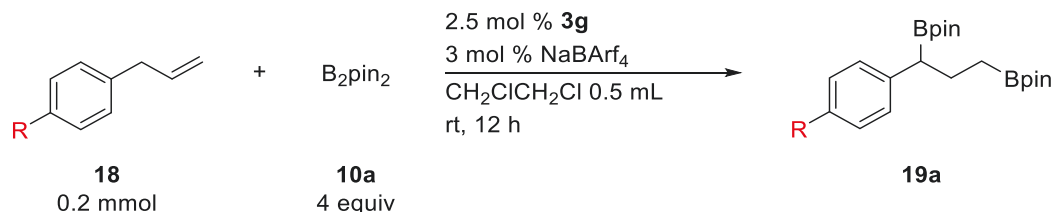


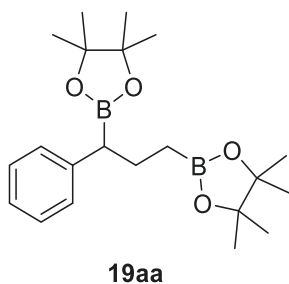
Figure S4. GC/MS analysis on the products obtained from the reaction using **10a** and **10a-d₂₄** (same as Figure S3, m/z region 400-500 expanded)

第 4 章

General Procedure for Palladium-Catalyzed Remote Diborylation of Allylbenzenes.

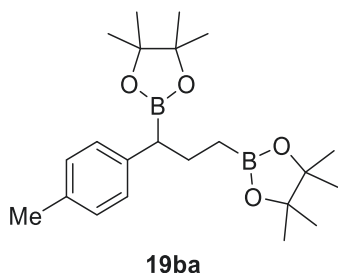


An oven-dried 10 mL Schlenk tube containing a magnetic stirring bar was charged with alkene **18** (0.2 mmol, 1 equiv), diboron **10a** (0.8 mmol, 4 equiv), palladium complex **3g** (0.005 mmol, 2.5 mol %), and CH_2ClCH_2 (0.5 mL). After stirring for 5 min, NaBARf_4 (0.006 mmol, 3 mol %) was added and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was diluted with Et_2OAc (4 mL) and hexane (4 mL) and passed through a short plug of silica gel (4:1 hexane/ EtOAc). All the volatile materials of the eluate were removed by rotary evaporation. The crude material was subjected to NMR analysis with fluorene as an internal standard.

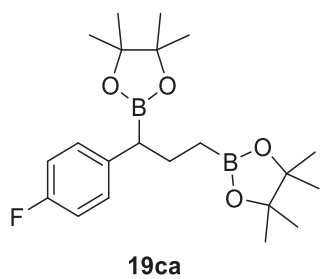


Remote diborylation product 19aa. General Procedure was followed with 24.4 mg of alkene **18a** (0.206 mmol) and 203 mg of diboron **10a** (0.798 mmol). Product **19aa** was obtained in 72% NMR yield.

In a separate experiment, product **19aa** was isolated as follows. After the reaction completed, all the volatile materials of the eluate were removed by rotary evaporation. Removal of the remaining diboron by Kugelrohr distillation (25 pa, 120 °C, 30 min), followed by silica gel column chromatography afforded **19aa** as a colorless oil: ^1H NMR (391.78 MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.09 (m, 5H), 2.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.21 (s, 12H), 1.20 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 0.79-0.73 (m, 2H); ^{13}C NMR (98.5 MHz, CDCl_3): δ 143.3, 128.6, 128.1, 125.1, 83.2, 82.8, 27.1, 24.8, 24.6, 24.6.



Remote diborylation product 19ba. General Procedure was followed with 26.5 mg of alkene **18b** (0.200 mmol) and 204 mg of diboron **10a** (0.802 mmol). Product **19ba** was obtained in 70% NMR yield.



Remote diborylation product 19ca. General Procedure was followed with 27.2 mg of alkene **18c** (0.200 mmol) and 204 mg of diboron **10a** (0.802 mmol). Product **19ca** was obtained in 70% NMR yield.

引用文献

- (1) For a review: (a) Kochi, T.; Kanno, S.; Kakiuchi, F. Nondissociative chain walking as a strategy in catalytic organic synthesis. *Tetrahedron Lett.*, **2019**, *60*, 150938-150949. For reports: (b) Kochi, T.; Hamasaki, T.; Aoyama, Y.; Kawasaki, J.; Kakiuchi, F. Chain-Walking Strategy for Organic Synthesis: Catalytic Cycloisomerization of 1,n-Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16544-16547. (c) Hamasaki, T.; Aoyama, Y.; Kawasaki, J.; Kakiuchi, F.; Kochi, T. Chain Walking as a Strategy for Carbon–Carbon Bond Formation at Unreactive Sites in Organic Synthesis: Catalytic Cycloisomerization of Various 1,n-Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 16163-16171. (d) Hamasaki, T.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Chain-walking Cycloisomerization of 1,n-Dienes Catalyzed by Pyridine–Oxazoline Palladium Catalysts and Its Application to Asymmetric Synthesis. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 297-299. (e) Yamasaki, Y.; Kumagai, T.; Kanno, S.; Kakiuchi, F.; Kochi, T. Selective Long-Distance Isomerization of Terminal Alkenes via Nondissociative Chain Walking. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9322-9338.
- (2) Johnson, L. K.; Killian, C. M.; Brookhart, M. New Pd(II)- and Ni(II)-Based Catalysts for Polymerization of Ethylene and α -Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6414-6415.
- (3) For a recent review, see: Guo, L.; Dai, S.; Sui, Z.; Chen, C. Palladium and Nickel Catalyzed Chain Walking Olefin Polymerization and Copolymerization. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 428-441.
- (4) (a) Aspin, S.; Goutierre, A.-S.; Larini, P.; Jazzar, R.; Baudoin, O. Synthesis of Aromatic α -Aminoesters: Palladium-Catalyzed Long-Range Arylation of Primary C_{sp3}-H Bonds. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10808-10811. (c) Werner, E. W.; Mei, T.-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. Enantioselective Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols Using a Redox-Relay Strategy. *Science* **2012**, *338*, 1455-1458. (d) Bair, J. S.; Schramm, Y.; Sergeev, A. G.; Clot, E.; Eisenstein, O.; Hartwig, J. F. Linear-Selective Hydroarylation of Unactivated Terminal and Internal Olefins with Trifluoromethyl-Substituted Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13098-13101. (f) Mei, T. S.; Patel, H. H.; Sigman, M. S. Enantioselective construction of remote quaternary stereocentres. *Nature* **2014**, *508*, 340-344. (g) Lin, L.; Romano, C.; Mazet, C. Palladium-Catalyzed Long-Range Deconjugative Isomerization of Highly Substituted α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10344-10350. (h) Dupuy, S.; Zhang, K.-F.; Goutierre, A.-S.; Baudoin, O. Terminal-Selective Functionalization of Alkyl Chains by Regioconvergent Cross-Coupling. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14793-14797. (j) Singh, S.; Bruffaerts, J.; Vasseur, A.; Marek, I. A unique Pd-catalysed Heck arylation as a remote trigger for cyclopropane selective ring-opening. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14200-14209. (k) Juliá-Hernández, F.; Moragas, T.; Martin, R. Remote carboxylation of halogenated aliphatic hydrocarbons with carbon dioxide. *Nature* **2017**, *545*, 84-89. (l) Gaydou, M.; Moragas, T.; Juliá-Hernández, F.; Martin, R. Site-Selective Catalytic Carboxylation of Unsaturated Hydrocarbons with CO₂ and Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12161-12164.
- (5) (a) Breslow, R. Centenary Lecture. Biomimetic chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 553-580. (b) Breslow, R. Biomimetic control of chemical selectivity. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 170-177. (c) Schwarz, H. Remote functionalization of C-H and C-C bonds by “naked” transition-metal ions (Cosi Fan Tutte). *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 282-287.
- (6) (a) Carr, D. B.; Schwartz, J. Preparation of organoaluminum compounds by hydrozirconation-transmetalation. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3521-3531. (b) Pereira, S.; Srebnik, M. Transition Metal-Catalyzed Hydroboration of and CCl₄ Addition to Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 909-910. (c) van der Veen, L. A.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. Hydroformylation of Internal Olefins to Linear Aldehydes with Novel Rhodium Catalysts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 336-338.
- (7) Recent reviews: (c) Vasseur, A.; Bruffaerts, J.; Marek, I. Remote functionalization through alkene

- isomerization. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 209-219. (d) Sommer, H.; Juliá-Hernández, F.; Martin, R.; Marek, I. Walking Metals for Remote Functionalization. *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 153-165.
- (8) (a) Melpolder, J. B.; Heck, R. F. Palladium-catalyzed arylation of allylic alcohols with aryl halides. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 265-272. (b) Larock, R. C.; Leung, W.-Y.; Stolz-Dunn, S. Synthesis of arylsubstituted aldehydes and ketones via palladium-catalyzed coupling of aryl halides and non-allylic unsaturated alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6629-6632. (c) Werner, E. W.; Mei, T.-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. *Science* **2012**, *338*, 1455-1458. (d) Xu, L.; Hilton, M. J.; Zhang, X.; Norrby, P. O.; Wu, Y.-D.; Sigman, M. S.; Wiest, O. Mechanism, Reactivity, and Selectivity in Palladium-Catalyzed Redox-Relay Heck Arylations of Alkenyl Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1960-1967.
- (9) For reports on catalytic remote difunctionalization of alkenes using isomerization of alkenes: (a) Larock, R. C.; Lu, Y. D.; Bain, A. C.; Russell, C. E. Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides, Nonconjugated Dienes, and Carbon Nucleophiles by Palladium Migration. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4589-4590. (b) Larock, R. C.; Wang, Y.; Lu, Y.; Russell, C. E. Synthesis of Aryl-Substituted Allylic Amines via Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides, Nonconjugated Dienes, and Amines. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8107-8114. (c) Wang, Y.; Dong, X.; Larock, R. C. Synthesis of Naturally Occurring Pyridine Alkaloids via Palladium-Catalyzed Coupling/Migration Chemistry. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090-3098. (d) Han, C.; Fu, Z.; Guo, S.; Fang, X.; Lin, A.; Yao, H. Palladium-Catalyzed Remote 1,*n*-Arylamination of Unactivated Terminal Alkenes. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4196-4202.
- (10) Dhungana, R. K.; Sapkota, R. R.; Niroula, D.; Giri, R. Walking metals: catalytic difunctionalization of alkenes at nonclassical sites. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 9757-9774.
- (11) For examples of catalytic 1,3-difunctionalization of alkenes using isomerization of alkenes: (a) Tamaru, Y.; Hojo, M.; Higashimura, H.; Yoshida, Z. Pd^{II}-Catalyzed Regioselective Arylchlorination and Oxyarylation of Unsaturated Alcohols. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 735-737. (b) Han, X.; Larock, R. C. *Synlett*, **1998**, *1998*, 748-750. (c) Larock, R. C.; Han, X. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of 2,5-Cyclohexadienyl-Substituted Aryl or Vinylic Iodides and Carbon or Heteroatom Nucleophiles. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1875-1887. (d) Ney, J. E.; Wolfe, J. P. Selective Synthesis of 5- or 6-Aryl Octahydrocyclopenta[*b*]pyrroles from a Common Precursor through Control of Competing Pathways in a Pd-Catalyzed Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8644-8651. (e) Thornbury, R. T.; Saini, V.; Fernandes, T. A.; Santiago, C. B.; Talbot, E. P. A.; Sigman, M. S.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. The Development and Mechanistic Investigation of a Palladium-Catalyzed 1,3-Arylfluorination of Chromenes. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2890-2897. (f) Li, W.; Boon, J. K.; Zhao, Y. Nickel-catalyzed Difunctionalization of Allyl Moieties Using Organoboronic Acids and Halides with Divergent Regioselectivities. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 600-607. (g) Basnet, P.; Dhungana, R. K.; Thapa, S.; Shrestha, B.; Kc, S.; Sears, J. M.; Giri, R. Ni-Catalyzed Regioselective β,δ -Diarylation of Unactivated Olefins in Ketimines via Ligand-Enabled Contraction of Transient Nickellacycles: Rapid Access to Remotely Diarylated Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7782-7786. (h) Zhang, Y.; Shen, H.-C.; Li, Y.-Y.; Huang, Y.-S.; Han, Z.-Y.; Wu, X. Access to chiral tetrahydrofluorenes through a palladium-catalyzed enantioselective tandem intramolecular Heck/Tsuji-Trost reaction. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3769-3772. (i) Dhungana, R. K.; KC, S.; Basnet, P.; Aryal, V.; Chesley, L. J.; Giri, R. Ni(I)-Catalyzed β,δ -Vinylarylation of γ,δ -Alkenyl α -Cyanocarboxylic Esters via Contraction of Transient Nickellacycles. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10887-10893. (j) Zhu, D.; Jiao, Z.; Chi, Y. R.; Gonçalves, T. P.; Huang, K.-W.; Zhou, J. S. Asymmetric Three-Component Heck Arylation/Amination of Nonconjugated Cycloienes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5341-5345.
- (12) (a) Widenhofer, R. A. Synthetic and Mechanistic Studies of the Cycloisomerization and

- Cyclization/Hydrosilylation of Functionalized Dienes Catalyzed by Cationic Palladium(II) Complexes. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 905–913. (b) Widenhoefer, R. A.; DeCarli, M. A. Tandem Cyclization/Hydrosilylation of Functionalized 1,6-Dienes Catalyzed by a Cationic Palladium Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3805–3806. (c) Perch, N. S.; Widenhoefer, R. A. Asymmetric Cyclization/Hydrosilylation of Functionalized 1,6-Dienes Catalyzed by Enantiomerically Pure Palladium Pyridine-Oxazoline Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6960–6961. (d) Stengone, C. N.; Widenhoefer, R. A. Cyclization/Hydrosilylation of Functionalized 1,7-Dienes to Form Substituted Six-Membered Carbocycles. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1451–1454. (e) Widenhoefer, R. A.; Stengone, C. N. Cyclization/Hydrosilylation of Functionalized Dienes Catalyzed by a Cationic Palladium Phenanthroline Complex. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8681–8692. (f) Widenhoefer, R. A.; Vadehra, A. An improved catalyst for the cyclization/hydrosilylation of functionalized 1,6-dienes employing dimethylphenylsilane. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8499–8502. (g) Pei, T.; Widenhoefer, R. A. Use of Pentamethyldisiloxane in the Palladium-Catalyzed Cyclization/Hydrosilylation of Functionalized Dienes. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1469–1471. (h) Wang, X.; Stankovich, S. Z.; Widenhoefer, R. A. Palladium-Catalyzed Ring-Opening Cyclization/Hydrosilylation of 1-Cyclopropyl-1,6-heptadienes to Form (E)-1-Butenyl Cyclopentanes. *Organometallics* **2002**, *21*, 901–905. (i) Perch, N. S.; Widenhoefer, R. A. Mechanism of Palladium-Catalyzed Diene Cyclization/Hydrosilylation: Direct Observation of Intramolecular Carbometalation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6332–6346.
- (13) Kochi, T.; Ichinose, K.; Shigekane, M.; Hamasaki, T.; Kakiuchi, F. Metal-Catalyzed Sequential Formation of Distant Bonds in Organic Molecules: Palladium-Catalyzed Hydrosilylation/Cyclization of 1,n-Dienes by Chain Walking. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 5261-5265.
- (14) (a) Pang, H.; Wu, D.; Cong, H.; Yin, G. Stereoselective Palladium-Catalyzed 1,3-Arylboration of Unconjugated Dienes for Expedient Synthesis of 1,3-Disubstituted Cyclohexanes. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8555-8560. (b) Wang, W.; Ding, C.; Li, Y.; Li, Z.; Li, Y.; Peng, L.; Yin, G. Migratory Arylboration of Unactivated Alkenes Enabled by Nickel Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4612-4616. (c) Ding, C.; Ren, Y.; Sun, C.; Long, J.; Yin, G. Regio- and Stereoselective Alkylboration of Endocyclic Olefins Enabled by Nickel Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20027-20034. (d) Li, Y.; Wei, H.; Yin, G. Nickel-Catalyzed Migratory Benzylboration of Allylbenzenes, *Tetrahedron Lett.* **2022**, *100*, 153889-153892.
- (15) (a) Scheuermann, M. L.; Johnson, E. J.; Chirik, P. J. Alkene Isomerization–Hydroboration Promoted by Phosphine-Ligated Cobalt Catalysts. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2716-2719. (b) Zhang, Y.; Han, B.; Zhu, S. Rapid Access to Highly Functionalized Alkylboronates via NiH-Catalyzed Remote Hydroarylation of Boron-Containing Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1-6.
- (16) (a) Li, L.; Gong, T.; Lu, X.; Xiao, B.; Fu, Y. Nickel-catalyzed synthesis of 1,1-diborylalkanes from terminal alkenes. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 345-351. (b) Li, Y.; Pang, H.; Wu, D.; Li, Z.; Wang, W.; Wei, H.; Fu, Y.; Yin, G. Nickel-Catalyzed 1,1-Alkylboration of Electronically Unbiased Terminal Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 8872-8876.
- (17) (a) Dhillon, R. S. *Hydroboration and Organic Synthesis*; Springer Berlin Heidelberg: New York, 2007; pp 59–99. (b) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. Transition-Metal Promoted Hydroborations of Alkenes, Emerging Methodology for Organic Transformations. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179–1191. (c) Beletskaya, I.; Pelter, A. Hydroborations Catalysed by Transition Metal Complexes. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957–5026. (d) Fan, W. W.; Li, L.; Zhang, G. Q. Branched-Selective Alkene Hydroboration Catalyzed by Earth-Abundant Metals. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5987–5996.

- (18) (a) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Anderson, B. A. Mechanistic study of the rhodium(I)-catalyzed hydroboration reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679-6685. (b) Pereira, S.; Srebnik, M. A study of hydroboration of alkenes and alkynes with pinacolborane catalyzed by transition metals. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 3283-3286. (c) Edwards, D. R.; Crudden, C. M.; Yam, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 50-54. (d) Lata, C. J.; Crudden, C. M. One-Pot Carbon Monoxide-Free Hydroformylation of Internal Olefins to Terminal Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 131-137. (e) Obligacion, J. V.; Chirik, P. J. Highly Selective Bis(imino)pyridine Iron-Catalyzed Alkene Hydroboration. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2680-2683. (f) Zhang, L.; Peng, D.; Leng, X.; Huang, Z. Iron-Catalyzed, Atom-Economical, Chemo- and Regioselective Alkene Hydroboration with Pinacolborane. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3676-3680. (g) Jia, X.; Huang, Z. Conversion of alkanes to linear alkylsilanes using an iridium-iron-catalysed tandem dehydrogenation-isomerization-hydrosilylation. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 157-161. (h) Yamamoto, Y.; Fujikawa, R.; Umemoto, T.; Miyaura, N. Iridium-catalyzed hydroboration of alkenes with pinacolborane. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10695-10700. (i) Obligacion, J. V.; Chirik, P. J. Bis(imino)pyridine Cobalt-Catalyzed Alkene Isomerization-Hydroboration: A Strategy for Remote Hydrofunctionalization with Terminal Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19107-19110. (j) Ruddy, A. J.; Sydora, O. L.; Small, B. L.; Stradiotto, M.; Turculet, L. (N-Phosphinoamidinate)cobalt-Catalyzed Hydroboration: Alkene Isomerization Affords Terminal Selectivity. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13918-13922. (k) Palmer, W. N.; Diao, T.; Pappas, I.; Chirik, P. J. High-Activity Cobalt Catalysts for Alkene Hydroboration with Electronically Responsive Terpyridine and α -Diimine Ligands. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 622-626. (l) Scheuermann, M. L.; Johnson, E. J.; Chirik, P. J. Alkene Isomerization-Hydroboration Promoted by Phosphine-Ligated Cobalt Catalysts. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2716-2719. (m) Ogawa, T.; Ruddy, A. J.; Sydora, O. L.; Stradiotto, M.; Turculet, L. Cobalt- and Iron-Catalyzed Isomerization-Hydroboration of Branched Alkenes: Terminal Hydroboration with Pinacolborane and 1,3,2-Diazaborolanes. *Organometallics* **2017**, *36*, 417-423. (n) Chen, X.; Cheng, Z.; Guo, J.; Lu, Z. Asymmetric remote C-H borylation of internal alkenes via alkene isomerization. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3939. Also, isomerization of trialkylboranes has been reported: (o) Brown, H. C.; Rao, B. C. Communications - Selective Conversion of Olefins into Organoboranes Through Competitive Hydroboration, Isomerization and Displacement Reactions. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1137-1138.
- (19) 条件検討において主に観測される副生成物は **B**, **C**, **E** であるが、¹H NMR や GC では他のピークとの分離が困難であり、正確な収率を出せていない。また、アルコールへの酸化は可能であるが、アルケン体を分離することは依然として困難であった。
- (20) Review on (formal) hydroboration/cyclization reactions: (a) Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. Borylative Cyclization Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5446-5464. (b) Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. Towards Useful Boronates through Atom-Economical Catalyzed Cascade Reactions. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11239-11244.
- (21) (a) Molander, G. A.; Pfeiffer, D. Organolanthanide-Catalyzed Cyclization/Boration of 1,5- and 1,6-Dienes. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 361-363. (b) Qi, J.; Zhang, F.-L.; Huang, Y.-S.; Xu, A.-Q.; Ren, S.-C.; Yi, Z.-Y.; Wang, Y.-F. Radical Borylative Cyclization of 1,6-Dienes: Synthesis of Boron-Substituted Six-Membered Heterocycles and Carbocycles. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2360-2364. (c) Tan, Y.-X.; Zhang, F.; Xie, P.-P.; Zhang, S.-Q.; Wang, Y.-F.; Li, Q.-H.; Tian, P.; Hong, X.; Lin, G.-Q. Rhodium(III)-Catalyzed Asymmetric Borylative Cyclization of Cyclohexadienone-Containing 1,6-Dienes: An Experimental and DFT Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12770-12779. (d) He, C.-Y.; Li, Q.-H.; Wang, X.; Wang, F.; Tian, P.; Lin, G.-Q. Copper-Catalyzed Asymmetric Borylative Cyclization of Cyclohexadienone-Containing 1,6-Dienes. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 765-770.
- (22) 1,n-ジエンの反応 (第一章) において HBdan を用いたところ、原料は完全に転化し、目的とする生成物がおおよそ収率 30%で得られ、HBpin よりも収率が低下する結果となっ

た。

- (23) Iwadate, N.; Suginome, M. Rhodium-catalyzed Dehydroborylation of Styrenes with Naphthalene-1,8-diaminoborane [(dan)BH]: New Synthesis of Masked β -Borylstyrenes as New Phenylene–Vinylene Cross-coupling Modules. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 558–560.
- (24) Selected examples of 3,4-dialkylpyrrolidines as the use of bioactive compounds: (a) Bao, J.; Baker, R. K.; Parsons, W. H.; Rupprecht, K. Preparation of 4-(4-fluorophenyl)piperidinylcarbonylpyrrolidines as modulators of chemokine receptors for preventing or treating of HIV infection, inflammatory, and immunoregulatory diseases. WO/2000/051609, September 8, 2000. (b) Breitenstein, W.; Cottens, S.; Ehrhardt, C.; Jacoby, E.; Lorthiois, E.; Liliane, J.; Maibaum, J. K.; Ostermann, N.; Sellner, H.; Simic, O. Preparation of substituted pyrrolidines as renin inhibitors. WO/2006/066896, Jun 29, 2006. (c) Ehrhardt, C.; Irie, O.; Lorthiois, E. L. J. Maibaum, J. K. Ostermann, N.; Sellner, H. WO/2006/100036, September 28, 2006. (d) Shi, J.; Stover, J. S.; Whitby, L. R.; Vogt, P. K.; Boger, D. L. Small Molecule Inhibitors of Myc/Max Dimerization and Myc-Induced Cell Transformation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6038–6041. (e) Morin, M. D.; Wang, Y.; Jones, B. T.; Mifune, Y.; Su, L.; Shi, H.; Moresco, E. M. Y.; Zhang, H.; Beutler, B.; Boger, D. L. Diprovocims: A New and Exceptionally Potent Class of Toll-like Receptor Agonists. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 14440–14454.
- (25) Synthesis of trifluoroborate: (a) Harris, M. R.; Wisniewska, H. M.; Jiao, W.; Wang, X.; Bradow, J. N. A Modular Approach to the Synthesis of gem-Disubstituted Cyclopropanes. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2867–2871. (b) Lyu, H.; Kevlishvili, I.; Yu, S.; Liu, P.; Dong, G. Boron insertion into alkyl ether bonds via zinc/nickel tandem catalysis. *Science* **2021**, 372, 175–182. Suzuki-Miyaura coupling of trifluoroborate: (c) Cabrera-Lobera, N.; Teresa Quirós, M.; Brennessel, W. W.; Neidig, M. L.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. Atom-Economical Ni-Catalyzed Diborylative Cyclization of Enynes: Preparation of Unsymmetrical Diboronates. *Org. Lett.* **2019**, 21, 6552–6556.
- (26) Hussain, M. M.; Li, H.; Hussain, N.; Ureña, M.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. Applications of 1-Alkenyl-1,1-Heterobimetallics in the Stereoselective Synthesis of Cyclopropylboronate Esters, Trisubstituted Cyclopropanols and 2,3-Disubstituted Cyclobutanones. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6516–6524.
- (27) There have been few reports on the corresponding process, only in the presence of an external base: (a) Lillo, V.; Mas-Marza, E.; Segarra, A. M.; Carbo, J. J.; Bo, C.; Peris, E.; Fernández, E. Palladium–NHC complexes do catalyse the diboration of alkenes: mechanistic insights. *Chem. Commun.* **2007**, 3380–3382. In a later review article, Fernández and Gulyás proposed that the reaction of ref 27a proceeds via formal σ -bond metathesis between [Pd]–C and B–B bonds with the assist of external base: (b) Pubill-Ulldemolins, C.; Bonet, A.; Bo, C.; Gulyás, H.; Fernández, E. A new context for palladium mediated B-addition reaction: an open door to consecutive functionalization. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2667–2682. Meanwhile, Fernández reported another diborylation reaction of alkenes, which was suggested to proceed via a similar mechanism as that of the report in ref 2a: (c) Pubill-Ulldemolins, C.; Bo, C.; Mata, J. A.; Fernández, E. Perceptible Influence of Pd and Pt Heterocyclic Carbene–Pyridyl Complexes in Catalytic Diboration of Cyclic Alkenes. *Chem. Asian J.*, **2010**, 5, 261–264. See also ref 37.
- (28) Selected reviews on catalytic bismetallation of alkenes to form two C–M bonds: (a) Beletskaya, I.; Moberg, C. Element-Element Additions to Unsaturated Carbon-Carbon Bonds Catalyzed by Transition Metal Complexes. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2320–2354. (b) Morken, J. P. *Comprehensive Organic Synthesis*, 2nd ed.; John Wiley and Sons, Inc.: New York, 2014; Vol. 4, p 939. (c) Cho, H. Y.; Morken, J. P. Catalytic Bismetallative Multicomponent Coupling Reactions: Scope, Applications, and Mechanisms. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 4368–4380. (d) Feng, J.-J.; Mao, W.; Zhang, L.; Oestreich, M. Activation of the Si–B Interelement Bond Related

to Catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 2010–2073.

- (29) Examples of catalytic bismetallative cyclization of alkene substrates: (a) Obara, Y.; Tsuji, Y.; Kakehi, T.; Kobayashi, M.; Shinkai, Y.; Ebihara, M.; Kawamura, T. Palladium complex-catalysed carbocyclization–distannylation, –disilylation and –silastannylation of bis-dienes using distannanes, disilanes and silylstannanes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 599–608. (b) Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Tanaka, M. Palladium-catalysed borylsilylation of alkynes and borylsilylative carbocyclization of diynes and an enyne compound. *Chem. Commun.* **1997**, 1229–1230. (c) Onozawa, S.-y.; Hatanaka, Y.; Choi, N.; Tanaka, M. Palladium-catalyzed borylstannylation carbocyclization of diynes and an enyne compound. *Organometallics* **1997**, *16*, 5389–5391. (d) Kang, S. K.; Baik, T. G.; Kulak, A. N.; Ha, Y. H.; Lim, Y.; Park, J. Palladium-catalyzed carbocyclization/silastannylation and distannylation of bis(allenes). *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11529–11530. (e) Shin, S.; RajanBabu, T. V. Regio- and Stereochemical Control in Bis-functionalization-Cyclization: Use of Alleneyne Precursors for Carbocyclic and Heterocyclic Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8416–8417. (f) Mori, M.; Hirose, T.; Wakamatsu, H.; Imakuni, N.; Sato, Y. Palladium-Catalyzed Bismetallative Cyclization of Enynes. *Organometallics* **2001**, *20*, 1907–1909. (g) Sato, Y.; Imakuni, N.; Mori, M. Pd(0)-Catalyzed Bismetallative Cyclization of Enynes in the Presence of Bu₃SnSiMe₃ Using N-Heterocyclic Carbene as a Ligand. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 488–491. (h) Sato, Y.; Imakuni, N.; Hirose, T.; Wakamatsu, H.; Mori, M. Further studies on palladium-catalyzed bismetallative cyclization of enynes in the presence of Bu₃SnSiMe₃. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 392–402. (i) Hong, Y.-T.; Yoon, S.-K.; Kang, S.-K.; Yu, C.-M. A stereoselective carbocyclization of bis(allenes) with germylstannane catalyzed by palladium complexes. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4628–4635. (j) Kumareswaran, R.; Shin, S.; RajanBabu, T. Silylstannylation of Allenes and Silylstannylation-Cyclization of Allenynes. Synthesis of Highly Functionalized Allylstannanes and Carbocyclic and Heterocyclic Compounds. *V. J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7157–7170. (k) Gerdin, M.; Nadakudity, S. K.; Worch, C.; Moberg, C. Regioselective Preparation of Functionalized exo-Methylenecyclopentanes and exo-Methylenepyrrolidines via Silaborative Carbocyclization of 1,6-Enynes. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2559–2570. (l) Xiao, Y.-C.; Moberg, C. Silaborative Carbocyclizations of 1,7-Enynes. Diastereoselective Preparation of Chromane Derivatives. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 308–311. (m) Cabrera-Lobera, N.; Teresa Quirós, M.; Brennessel, W. W.; Neidig, M. L.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. Atom-Economical Ni-Catalyzed Diborylative Cyclization of Enynes: Preparation of Unsymmetrical Diboronates. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6552–6556. (n) Zanghi, J. M.; Liu, S.; Meek, S. J. Enantio- and Diastereoselective Synthesis of Functionalized Carbocycles by Cu-Catalyzed Borylative Cyclization of Alkynes with Ketones. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5172–5177.
- (30) Catalytic bismetallation of 1,3-butadienes provides 1,4-bismetallation products: (a) Okinoshima, H.; Yamamoto, K.; Kumada, M. Dichlorobis(triethylphosphine)nickel(II) as a Catalyst for Reactions of sym-*trans*-1,2-dimethyl-1,3-butadiene with Unsaturated Hydrocarbons. Novel Synthetic Routes to 1-Silacyclopentadienes and 1,4-Bis(dimethylsilyl)-2-butenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9263–9264. (b) Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. Platinum(0)-catalysed diboration of alka-1,3-dienes with bis(pinacolato)diboron. *Chem. Commun.* **1996**, 2073–2074.
- (31) Catalytic bismetallation of alkene substrates possessing strained rings could furnish formation of remote C–M bonds via C–C bond cleavages: (c) Ishiyama, T.; Momota, S.; Miyaura, N. Platinum(0)-Catalyzed Diboration of Methylenecyclopropanes with Bis(pinacolato)diboron: A Selective Route to 2,4-Bis(boryl)-1-butenes. *Synlett* **1999**, 1790–1792. (d) Suginome, M.; Matsuda, T.; Ito, Y. Palladium- and Platinum-Catalyzed Silaboration of Methylenecyclopropanes through Selective Proximal or Distal C–C Bond Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11015–11016. (e) Suginome, M.; Matsuda, T.; Yoshimoto, T.; Ito, Y. Nickel-Catalyzed Silaboration of Small-Ring Vinylcycloalkanes: Regio- and Stereoselective (*E*)-Allylsilane Formation via C–C Bond Cleavage. *Organometallics* **2002**, *21*, 1537–1539.

- (32) $^1\text{H NMR}$ では末端アルケン鎖の 1,n-ジボリル化体は観測されていない。
- (33) 生成物 **11oa** は NMR 収率 80% で目的物を与えており、単離過程で収率が低下したと考えられる。生成物 **11ia** は、NMR 収率 69% で目的物を与えており、単離の過程での収率低下がある。また、反応時間をさらに延長すると生成物の分解が示唆された。ジオールおよびその誘導体を有するジエン基質 **5q-s** に関しては、ホウ素を 1 つ含む環化体が多いため、アルケン交換が著しいことが示唆された。そこで反応温度を上昇させたが、収率は向上しなかった。生成物 **11ta** は、転化率が 38% にとどまっていることが低収率の主な課題であった。そこで反応時間や触媒量を増加したが、収率は向上しなかった。溶解性の悪さも考えられたため溶媒検討も行ったが、転化率および収率の向上はみられていない。生成物 **11ua** は、ホウ素を 1 つ含む環化体が多いため、アルケン交換が著しいことが示唆された。そこで溶媒量を増加させたが、選択性は同程度であり、また転化率および収率の向上もみられなかった。
- (34) 第三章において、danB–Bdan をジボロンとして用いた場合、構造は同定できていないがホウ素が導入されたと考えられる生成物がわずかに生成していることが $^1\text{H NMR}$ で観測された。なお本ジボロンは溶媒（シクロヘキサン）にほとんど溶解していなかった。文献では DMF 溶媒に溶解することが示されていたが、本反応系で配位性溶媒は触媒を失活させるため DMF を用いた検討は行っていない。
- (35) Radivojevic, J.; Skaro, S.; Senerovic, L.; Vasiljevic, B.; Guzik, M.; Kenny, S. T.; Maslak, V.; Nikodinovic-Runic, J.; O'Connor, K. Polyhydroxyalkanoate-based 3-hydroxyoctanoic acid and its derivatives as a platform of bioactive compounds. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2015**, *100*, 161-172.
- (36) Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Tajuddin, H.; Wu, C.-C.; Liang, J.; Liu, J.-H.; Fu, Y.; Czyzewska, M.; Steel, P. G.; Marder, T. B.; Liu, L. Alkylboronic Esters from Copper-Catalyzed Borylation of Primary and Secondary Alkyl Halides and Pseudohalides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 528–532.
- (37) σ -Bond metathesis between alkylmetal species of metals other than palladium and diborons, which were observed or considered to be involved in catalysis: (a) Iverson, C. N.; Smith, M. R. Reactivity of Organoplatinum Complexes with $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{B}-\text{BO}_2\text{C}_6\text{H}_4$: Syntheses of a Platinum Diboryl Complex with, and without, Metathesis of Boron-Boron and Metal-Carbon Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4403-4404. (b) Marder, T. B.; Norman, N. C.; Rice, C. R.; Robins, E. G. Reaction between rhodium(III) bisboryls and diborane(4) compounds: evidence for a σ -bond metathesis process. *Chem. Commun.* **1997**, 53-54. (c) Lillo, V.; Fructos, M. R.; Ramírez, J.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J.; Fernández, E. A Valuable, Inexpensive CuI/N-Heterocyclic Carbene Catalyst for the Selective Diboration of Styrene. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2614–2621. (d) Corberán, R.; Lillo, V.; Mata, J. A.; Fernández, E.; Peris, E. Enantioselective Preparation of a Chiral-at-Metal $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NHC})$ Complex and Its Application in the Catalytic Diboration of Olefins. *Organometallics* **2007**, *26*, 4350–4353. (e) Dang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Marder, T. B. Understanding the Higher Reactivity of B_2cat_2 versus B_2pin_2 in Copper(I)-Catalyzed Alkene Diboration Reactions. *Organometallics* **2008**, *27*, 1178–1186. (f) Braunschweig, H.; Bertermann, R.; Brenner, P.; Burzler, M.; Dewhurst, R. D.; Radacki, K.; Seeler, F. *trans*-[Pt(BCat')Me(PCy₃)₂]: An Experimental Case Study of Reductive Elimination Processes in Pt–Boryls through Associative Mechanisms. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11828-11837.
- (38) Recent reviews of catalytic diboration reactions: (a) Takaya, J.; Iwasawa, N. Catalytic, Direct Synthesis of Bis(boronate) Compounds. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1993-2006. (b) Neeve, E. C.; Geier,

S. J.; Mkhaliid, I. A. I.; Westcott, S. A.; Marder, T. B. Diboron(4) Compounds: From Structural Curiosity to Synthetic Workhorse. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9091-9161.

Selected examples: (c) Ishiyama, T.; Matsuda, N.; Miyaura, N.; Suzuki, A. Platinum(0)-catalyzed diboration of alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11018-11019. (d) Baker, R. T.; Nguyen, P.; Marder, T. B.; Westcott, S. A. Transition Metal Catalyzed Diboration of Vinylarenes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1336-1338. (e) Burks, H. E.; Liu, S.; Morken, J. P. Development, Mechanism, and Scope of the Palladium-Catalyzed Enantioselective Allene Diboration. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8766-8773. (f) Lillo, V.; Fructos, M. R.; Ramírez, J.; Braga, A. A.; Maseras, F.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Fernández, E. A Valuable, Inexpensive CuI/N-Heterocyclic Carbene Catalyst for the Selective Diboration of Styrene. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2614. (g) Ramirez, J.; Sanau, M.; Fernández, E. Gold(0) Nanoparticles for Selective Catalytic Diboration. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5194-5197.

- (39) *gem*-ジボリル化体が量生じることは ¹H NMR や GC/MS 分析により確認しているが、痕跡量のみであるため酸化反応を行えていない。また *gem*-ジボリル化体の酸化は驚くことに報告されていないため、*gem*-ジオールが生成するかどうか確かめる必要がある。
- (40) Hu, Y.; Li, L.; Li, G.; Wang, A.; Cong, Y.; Wang, X.; Zhang, T. Solid Acid-Catalyzed Dehydration of Pinacol Derivatives in Ionic Liquid: Simple and Efficient Access to Branched 1,3-Dienes. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2576-2582.
- (41) Malmedy, F.; Wirth, T. Cyclization of Malonate Derivatives with Iodine(III) Reagents. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 786-789.
- (42) Sankar, U.; Raju, C.; Uma, R. Cesium carbonate mediated exclusive dialkylation of active methylene compounds. *Current Chemistry Letters 1*, **2012**, 123-132.
- (43) Ba, D.; Wen, S.; Tian, Q.; Chen, Y.; Lv, W.; Cheng, G. Rhodium(II)-catalyzed multicomponent assembly of α, α, α -trisubstituted esters via formal insertion of O-C(sp³)-C(sp²) into C-C bonds. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 4219-4224.
- (44) Ramharter, J.; Weinstabl, H.; Mulzer, J. Synthesis of the Lycopodium Alkaloid (+)-Lycoflexine. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14338-14339.
- (45) So, C. M.; Kume, S.; Hayashi, T. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydroarylation of 3-Pyrrolines Giving 3-Arylpyrrolidines: Protonation as a Key Step. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10990-10993.
- (46) Millet, A.; Baudoin, O. Palladium-Catalyzed Γ -Selective Arylation of Zincated Boc-Allylamines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3998-4000.
- (47) Nugent, W. A.; Feldman, J.; Calabrese, J. C. Practical catalyst for cyclic metathesis. Synthesis of functional and/or enantiopure cycloalkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8992-8998.
- (48) Unold, J.; Wang, D.; Frey, W.; Buchmeiser, M. R. Stereo- and regioselective cyclopolymerization of chiral 1,7-octadiynes. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 4219-4233.
- (49) Dong, X.; Sang, R.; Wang, Q.; Tang, X.-Y. Copper-Catalyzed Trifluoromethylation and Cyclization of Aromatic-Sulfonyl-Group-Tethered Alkenes for the Construction of 1,2-Benzothiazinane Dioxide Type Compounds. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 16910-16915.
- (50) Smith, S. M.; Uteuliyev, M.; Takacs, J. M. Catalytic Asymmetric Hydroboration of β, γ -Unsaturated Weinreb Amides: Striking Influence of the Borane. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7812-

7814.

- (51) Iwadate, N.; Suginome, M. Synthesis of Masked Haloareneboronic Acids via Iridium-Catalyzed Aromatic C–H Borylation with 1,8-Naphthalenediaminatoborane (danBH). *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1713–1717.
- (52) Wang, X.; Xu, X. Hydroboration of Nitriles and Imines by Highly Active Zinc Dihydride Catalysts. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 1128–1133.
- (53) Villar, L.; Orlov, N. V.; Kondratyev, N. S.; Uria, U.; Vicario, J. L.; Malkov, A. V. Kinetic Resolution of Secondary Allyl Boronates and Their Application in the Synthesis of Homoallylic Amines. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16262–16265.
- (54) Mupparapu, N.; Lin, Y. C.; Kim, T. H.; Elshahawi, S. I. Regiospecific Synthesis of Calcium-Independent Daptomycin Antibiotics Using a Chemoenzymatic Method. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 4176–4182.
- (55) Larionov, E.; Lin, L.; Guénée, L.; Mazet, C. Scope and Mechanism in Palladium-Catalyzed Isomerizations of Highly Substituted Allylic, Homoallylic, and Alkenyl Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16882–16894.
- (56) Yakelis, N. A.; Bergman, R. G. Safe preparation and purification of sodium tetrakis [(3,5-trifluoromethyl) phenyl] borate (NaBArF₂₄): reliable and sensitive analysis of water in solutions of fluorinated tetraarylborationates. *Organometallics* **2005**, *24*, 3579–3581.
- (57) Nečas, D.; Turský, M.; Kotora, M. Catalytic Deallylation of Allyl- and Diallylmalonates. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10222–10223.
- (58) Incerti-Pradillos, C. A.; Kabeshov, M. A.; Malkov, A. V. Highly Stereoselective Synthesis of Z-Homoallylic Alcohols by Kinetic Resolution of Racemic Secondary Allyl Boronates. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5338–5341.
- (59) (a) Harris, M. R.; Wisniewska, H. M.; Jiao, W.; Wang, X.; Bradow, J. N. A Modular Approach to the Synthesis of gem-Disubstituted Cyclopropanes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2867–2871. (b) Lyu, H.; Kevlishvili, I.; Yu, S.; Liu, P.; Dong, G. Boron insertion into alkyl ether bonds via zinc/nickel tandem catalysis. *Science* **2021**, *372*, 175–182.
- (60) Cabrera-Lobera, N.; Teresa Quirós, M.; Brennessel, W. W.; Neidig, M. L.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. Atom-Economical Ni-Catalyzed Diborylative Cyclization of Enynes: Preparation of Unsymmetrical Diboronates. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6552–6556.
- (61) Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. Mechanism of the Mild Functionalization of Arenes by Diboron Reagents Catalyzed by Iridium Complexes. Intermediacy and Chemistry of Bipyridine-Ligated Iridium Trisboryl Complexes *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263–14278.
- (62) Nečas, D.; Turský, M.; Tišlerová, I.; Kotora, M. Nickel-catalyzed cyclization of α,ω -dienes: formation vs. cleavage of C–C bonds. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 671–674.
- (63) Hodgson, D. M.; Chung, Y. K.; Paris, J.-M. Intramolecular Cyclopropanation of Unsaturated Terminal Epoxides and Chlorohydrins. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4456–4462.

- (64) Kang, C. W.; Ranatunga, S.; Sarnowski, M. P.; Del Valle, J. R. Solid-Phase Synthesis of Tetrahydropyridazinedione-Constrained Peptides. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5434–5437.
- (65) Durand, J.; Zangrando, E.; Stener, M.; Giovanna, F.; Carfagna, C.; Binotti, B.; Kamer, P. C. J.; Müller, C.; Caporali, M.; PietW.; v. Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D.; Milani, B. Long-Lived Palladium Catalysts for CO/Vinyl Arene Polyketones Synthesis: A Solution to Deactivation Problems. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 7639-7651.
- (66) Glasspoole, B. W.; Ghozati, K.; Moir, J. W.; Crudden, C. M. Suzuki–Miyaura cross-couplings of secondary allylic boronic esters. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1230-1232.

参考論文

1. Shota Kanno, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi
“Palladium-Catalyzed Remote Diborylative Cyclization of Dienes with Diborons via Chain Walking”
Journal of the American Chemical Society **2021**, *143*, 19275-19281.
2. Shota Kanno, Fumitoshi Kakiuchi, and Takuya Kochi
“Palladium-Catalyzed Hydroboration/Cyclization of 1,n-Dienes”
The Journal of Organic Chemistry, *accepted*.

謝辞

本研究の遂行にあたり、多大なる御指導、御鞭撻を賜りました、慶應義塾大学理工学部教授 垣内史敏先生に深く感謝申し上げます。

慶應義塾大学理工学部准教授 河内卓彌先生からは、研究以外に関しても数多くの御指導、御鞭撻を賜りました。厚く御礼申し上げます。

本論文の作成にあたり、有益な御助言を頂きました慶應義塾大学理工学部教授 山田徹先生、慶應義塾大学理工学部教授 高尾賢一先生、慶應義塾大学理工学部准教授 佐藤隆章先生に深く感謝申し上げます。

本研究の一部は慶應義塾大学助教（有期・研究奨励）、慶應義塾大学大学院博士課程学生研究支援プログラム、独立行政法人科学技術振興機構次世代研究者挑戦的研究プログラム、独立行政法人日本学術振興会特別研究員奨励費からの御支援を頂戴致しました。心からの感謝を申し上げます。

慶應義塾大学に入学してからの9年間、多くの方々に支えられてきました。特に慶應義塾大学理工学部化学科、基礎理工学専攻分子化学専修の皆様には大変お世話になりました。特にそのハイライトともいえる研究生活において有機金属化学研究室の皆様には大変お世話になりました。先輩である、濱崎太郎博士、近藤晃博士、鷹野祥太郎博士、山崎裕也氏、小野寺俊亮博士、小西美葵氏、浜田百絵氏、三宅将士氏、木村直貴博士、熊谷貴明氏、山田浩平氏、重金政之氏、森本圭彦博士、渡辺健太郎氏には大変お世話になりました。また後輩にも恵まれ、佐藤有希氏、塩見亮介氏、武藤一馬氏、荒井智慶氏、北澤瑤一氏、佐々木歩氏、富樫諒氏、勝田史織氏、菊池真緒氏、増田侑希氏、廣田大和氏、植田遼佑氏、後藤響己氏、田村誠氏、宮坂仁大氏、小川大輔氏、周航氏のおかげで楽しい研究室生活を送ることができました。また、秘書の市川温子氏、高井聡香氏、佐藤奈津氏も大変お世話になりました。皆様に深く感謝申し上げます。学部2年次から修士課程までの実に5年間を共に過ごした石川聡也氏、鈴木一聖氏、佐野勝也氏には研究面以外にも多くの苦楽を共にし、かけがえのない思い出となりました。深く感謝申し上げます。

学生生活を送るにあたり、学外の方にも心身共に多くの方から助けを受けました。すべての方を挙げきることはできませんが、最高の師となってくださった皆様に、この場を借りて感謝申し上げます。

最後となりますが、すべてを望むままに支え見守ってくれた家族に深く感謝申し上げます。

2023年2月 菅野 翔太