ベンザインの効率的発生法の開発

高木 晃[†]

Development of Efficient Methods for Benzyne Generation

Akira Takagi[†]

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University; 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

(Received June 30, 2017)

2-[(Neopentyl glycolato) boryl]phenyl triflates, readily synthesized from 2-iodophenol derivatives *via* halogen-magnesium exchange or Miyaura borylation, were developed as new benzyne precursors. Benzyne were generated under fluoride-ion-mediated conditions and reacted immediately with various arynophiles. Herein, we describe the generation of benzyne having reactive functional groups, such as methoxycarbonyl, acetyl, bromo, and amino groups, as well as their [4+2], (3+2), and [2+2] cycloaddition reactions which produce corresponding benzo-fused compounds.

Key words—benzyne; aryne; boryl group; cycloaddition; benzo fused ring

1. はじめに

ベンザイン **1** は、ベンゼン環内に三重結合を1つ有する高反応性中間体で、様々な多置換ベンゼン誘導体の合成に汎用されている。¹⁻⁵⁾ また、その発生法に関する研究報告も数多く、多様な前駆体から様々な条件で **1** を発生させることが可能である (Scheme 1)。⁶⁻⁹⁾ その中でも、小林らの開発したオルト (トリメチルシリル) フェニルトリフラート **9** を前駆体に用いる手法は、ケイ素の持つフッ素への親和性やトリフラートの高い脱離能を活かし、極めて温和な、フッ素アニオンを用いる反応条件でのベンザイン発生が可能である。そのため **9** は、遷移金属触媒反応等、従来のベンザイン発生法では適用困難であった反応に利用されるようになり、ベンザインの化学に大きな躍進をもたらした。¹⁰⁻¹²⁾ 現在では **9** を基に更なる応用例も開発され、幅広い分野でのベンザインの利用が期待できる。¹³⁻¹⁵⁾ しかし、前駆体 **9** の合成には反応性の高いアルキルリチウムを用いる必要があり、官能基を有するベンザインを発生させることは困難であった。¹⁶⁻¹⁸⁾ 本総説では、筆者

が開発した官能基共存性の高いベンザインの効率的発生法について紹介する。¹⁹⁾

2. 2-ピナコラートボリルフェニルトリフラートからのベンザイン発生

まず、ベンザインの代表的な反応について概説し、その際の反応位置の制御が難しいことを述べる。先述のようにベンザインは非常に反応性が高く、環化付加反応・求核付加反応・多成分連結反応など数多くの反応に利用される。しかし、非対称に置換されたベンザインを用いた反応では、反応生成物が二種類の位置異性体混合物となることがしばしばある。ベンザインの3位にアルコキシ基やハロゲンなど、電気陰性度の高い原子を有する官能基が置換した場合には、電子的な効果と立体的な効果によって反応位置が制御されるが、²⁰⁻²²⁾ その他の置換基では多くの例において、十分な位置選択性が得られないままであった。その課題を解決すべく、筆者は最近、ベンザイン3位の置換基を活用するベンザイン反応の位置制御法の開発研究を行っていた。これまでに、シリル基、ボリル基が置換したベンザイン **1** の発生に成功し、それらが種々の基質と Diels-Alder 反応、²³⁻²⁶⁾ (3+2) 付加環化反応、^{26,27)} 及び求核付加反応²⁸⁻³⁰⁾ を起こし、位置選択的に生成物が生じることを見出した。なかでもボリルベンザインはこれまでに前例がなく、ボリル基の電子的な効果により非常に高い選択性を示すことが明らかになっ

大阪大学大学院薬学研究科 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-6)

現所属: [†]神戸薬科大学 (〒658-8558 神戸市東灘区本山北町 4-19-1)

e-mail: takagi@kobepharm-u.ac.jp

本総説は、平成 28 年度日本薬学会近畿支部奨励賞 (化学系薬学) の受賞を記念して記述したものである。

Scheme 1. Preparation of Benzyne

た (Scheme 2). さらに、ポリルベンザインとの反応の生成物 (**13**, **16**, **20**) のポリル基を種々の置換基へ変換し、多様な多置換芳香族化合物を構築する有用な方法であることを示した. その研究の過程で筆者は、より温和な条件でのポリルベンザインの発生を目的として、ポリル基を有するシリルトリフラート型前駆体 **22** にフッ素アニオンを反応させてポリルベンザイン **12a** の発生を試みた (Scheme 3).²⁴⁾ しかし、**12a** の発生を示唆する環化生成物 **13a** の収率は低く、シリルベンザイン **23** 由来の環化生成物 **24** が主に得られた. これは、当初予想した、フッ素アニオンがケイ素へ攻撃するよりもホウ素へ攻撃する方が優先的に起こったことを示唆しており、2-ピナコラートポリルフェニルトリフラートがベンザイン前駆体として利用できることを示した初めての例である. この予想外の発見を契機に、筆者はベンザイン前駆体として2-ポリルフェニルトリフラートを積極的に利用する研究を開始した. 一方で上記の論文発表の後に、2-ポリルフェニルトリフラートを前駆体とするベンザイン発生法が2件報告された.^{31,32)} これらの報告は新たなベンザイン発生法として有用な手法であるが、適用可能な官能基や反応にはいまだ制限があった. そこで筆者は Scheme 3 の実験結果を基に、2-ポリルフェニルトリフラートにフッ素アニオンを作用させる温和な反応条件を利用すれば、多様な官能基を有するベンザインが発生できると考えた. また、比較的温和な反応条件下に、ベンゼン環へホウ素官能基を導入する

方法がいくつか開発されているので、官能基 (Fg) を有するフェノール誘導体を原料として多様な前駆体を合成できると予想した (Scheme 4). したがって、前駆体合成とベンザイン発生との両反応を温和な条件下に行うことで、より幅広い官能基を有するベンザインの発生が達成できる.

3. 含ホウ素前駆体からのベンザイン発生

まず先の結果の再現性を確認するため、置換基を持たない2-(ピナコラートポリル)フェニルトリフラート **25a** を前駆体として、Scheme 3 と同様の条件でベンザイン発生を試みた (Table 1, Entry 1). すなわち、アセトニトリル中、**25a** と2,5-ジメチルフラン **11b** の混合物に、フッ化セシウムを加え、60°C に加熱し24時間攪拌した. しかし、ベンザインはほとんど発生せず、ほぼ定量的に原料を回収した. そこで、microwave 反応装置を用い120°C に加熱したところ、収率56%で環化体 **26** が得られた (Entry 2). 次に、ホウ素上の置換基を種々検討した結果、ネオペンチルグリコラートポリル基 [B (neop)] を有する前駆体 **25b** を用い120°C で反応を行ったとき、ベンザイン **1** が最も効率的に発生し、**26** が収率85%で生成した (Entry 4). 一方、その他のホウ素上置換基を有する前駆体 **25c**–**25i** を用いたときは低収率であったため (Entries 5–11)、以降の検討ではすべて B (neop) 基を有する前駆体を用いた.

次に、官能基を有するベンザインの発生を可能とするべく、メトキシカルボニル基を有する含ホウ素ベンザイン前駆体 **27a** を用いて、詳細な条件検討を行った (Table 2). すなわち、**11b** をベンザイン **28a** の捕捉剤として用い、溶媒やフッ素アニオン源、反応温度、反応時間を種々変更して付加環化生成物 **29a** の収率を比較した. その結果、フッ素アニオン源としてフッ化セシウム、溶媒にアセトニトリルを用い、microwave 反応装置を用い120°C で1–2時間反応を行うことで、環化体 **29a** が高収率で得ら

高木 晃

神戸薬科大学薬化学研究室 特任助教.
2008年静岡県立大学薬学部製薬学科卒業.
2013年静岡県立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了 博士(薬学).
2013年マックスプランク研究所 博士研究員,
2014年大阪大学大学院薬学研究科 特任助教を経て2016年10月より現職.

Scheme 2. Regioselective Reactions of 3-Borylbenzynes with Various Arynophiles

Scheme 3. Generation of 3-Silylbenzyne **23** by the Attack of a Fluoride Ion to the Boryl Group of **22** Scheme 4. Synthetic Route to Benzyne Precursors **27**

れた (Entries 6 and 7). 本反応では、反応開始後 15 分後には **27a** が完全に消費されていたが、その時点では **29a** の収率が低く (Entry 4), その後、反応時間を長くすることで徐々に収率が上昇したことから (Entries 5–7), ボレートの形成は速やかに起こっていると考えられる。また、本反応の重要な副生成物として、脱ホウ素化が進行した **30** がほとん

どのケースで観察された。特に、**30** は反応系中に水が混入すると多く生成するため、フッ化セシウムを使用前に減圧下で加熱乾燥することが重要である。

4. ベンザインの新規発生法の開発を目的とした前駆体候補化合物の合成

前述の結果より、2-ボリルフェニルトリフラートとフッ素アニオンの組み合わせが、新たな温和な反

Table 1. Substituent Effect on Boryl Groups under Fluoride Ion Conditions^a

Entry	BR¹R²	Yield (%) ^b	Entry	BR¹R²	Yield (%) ^b
1		3 ^c	7		15
2		56	8		32
3		61 ^c	9		14
4		85 (84) ^d	10	BF ₃ K (25h)	0
5		10	11	B(OH) ₂ (25i)	2
6		22			

^a Reaction conditions: **25** (1.0 equiv), **11b** (10 equiv), CsF (2.0 equiv) in MeCN (0.10 M) at 120°C using microwave for 2 h unless otherwise noted. ^b The yield was determined *via* the analysis of ¹H NMR spectra of crude products using 1,4-dimethoxybenzene as an internal standard. ^c The reaction was performed at 60°C for 24 h using an oil bath. ^d Isolated yield of **26** is shown in parentheses.

Table 2. Optimization of Reaction Conditions to Generation of Functionalized Benzyne^a

Entry	Solvent	F ⁻ source	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) ^b	Yield (%) of 30
1	THF	KF, 18-c-6 ^c	120	2	32	0
2	THF	Bu ₄ NF	120	2	32	—
3	THF	CsF	120	2	19	5
4	MeCN	CsF	120	0.25	45	16
5	MeCN	CsF	120	0.5	68	13
6	MeCN	CsF	120	1	79 (67) ^d	24
7	MeCN	CsF	120	2	76 (67) ^d	5
8	MeCN	CsF	60 ^e	24	50	—

^a Reaction conditions: **27a** (1.0 equiv), **11b** (10 equiv), F⁻ source (2.0 equiv) in solvent (0.10 M) using microwave. ^b The yield of **29a** was determined *via* the analysis of ¹H NMR spectra of crude products using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

^c 18-c-6: 18-crown-6. ^d Isolated yield of **30** is shown in parenthesis. ^e Oil bath heating.

応条件でのベンザイン発生法となる可能性が示唆された。そこでまず、フェノール誘導体 **31** 及び **32** を原料として、官能基化されたボリルトリフラート型ベンザイン前駆体候補化合物を合成した結果について論述する。Scheme 4 に、考案した 3 つの経路を示す。すなわち、Grignard 試薬を用いた X-Mg 交換反応 (route A)、パラジウム触媒を用いる宮浦ホ

ウ素化 (route B)、イリジウム触媒を用いる C-H ホウ素化 (route C) によってホウ素を導入後、トリフラート化により **27** を合成する。いずれの反応も温和な条件で進行することが知られており、多様な官能基を有するボロン酸誘導体を合成できると考えた。以下、それぞれのルートについて検討した結果を各項に分けて論述する。

Scheme 5. Preparation of Benzyne Precursor (route A)

Table 3. Preparation of Benzyne Precursors (route B)

Entry	32	R	34	Yield of 34 (%) ^c	Yield of 34 (%) ^d	37	Yield of 37 (%) ^d	27	Yield of 27 (%) ^c	Yield of 27 (%) ^d
1	32a	CO ₂ Me	34a	68	80	37a	7	27a	93	99
2	32b	COMe	34b	41	—	37b	—	27b	quant	—
3	32c	CN	34c	30	56	37c	—	27c	90	97
4	32d	Br	34d	62	71	37d	12	27d	30 ^e	—

^a Reaction conditions: **32** (1.0 equiv), B₂(neop)₂ (1.2 equiv), PdCl₂(dppf) (3.0 mol%), AcOK (3.0 equiv) in DMSO (0.13 M) at 80°C. ^b Reaction conditions: **34** (1.0 equiv), Tf₂O (1.5 equiv), pyridine (3.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.20 M) at r.t. ^c Isolated yield. ^d Determined by ¹H NMR. Tetrachloroethane was used as an internal standard. ^e Overall isolated yield from **32**.

4-1. Grignard 試薬を用いたボロン酸導入法 (route A) Grignard 試薬は、ボロン酸誘導体合成に有用な求核剤として広く利用される。特に、芳香族ヨウ素化合物から、*i*PrMgCl を用いてアリール Grignard 試薬を調製することで、多くの官能基共存下にボロン酸誘導体を合成可能である。^{33,34)} そこでまず、分子内にメトキシカルボニル基を有するベンザイン前駆体候補化合物 **27a** の合成を目指した (Scheme 5)。市販のヨードフェノール誘導体 **32a** の MOM 保護により **35** を合成後、*i*PrMgCl を -78°C で加え、室温まで昇温させることで Grignard 試薬を調製し、過剰量のトリメトキシボランを加えることでボリル基を導入した。得られたボロン酸誘導体 **36** にネオペンチルグリコールを縮合し、MOM 基の脱保護を行った後、最後にトリフラート化することで **27a** を合成した。

以上、Grignard 試薬との共存が可能な官能基を有する含ホウ素前駆体の合成には本法が利用可能であることが分かった。各工程の反応は信頼性が高く、大量合成にも適用可能な有力な前駆体合成法であるが、水酸基の保護・脱保護を含むため、合成に多段階を要する。

4-2. パラジウム触媒を用いる宮浦ホウ素化 (route B) 宮浦ホウ素化反応は、芳香環にボリル基を導入する有用な反応の 1 つである。^{35,36)} 本反

応は、比較的低温、かつ弱塩基性条件で進行するため、特に官能基共存性において優れている。本項では、本手法を用いてメトキシカルボニル基、アシル基、シアノ基、プロモ基を有するベンザイン前駆体候補化合物 **27a–27d** を合成した (Table 3)。なお、オルト位に水酸基を有する芳香族ヨウ素化合物の宮浦ホウ素化反応では、ピナコラートボリル基 [B(pin)] の導入は困難であるが、ネオペンチルグリコラートボリル基 [B(neop)] を導入する場合には極めて有力である。³⁷⁾

まず、既存の方法にて合成した種々のオルトヨードフェノール誘導体 **32** を原料とし、パラジウム触媒及び塩基存在下、B₂(neop)₂ を用いて宮浦ホウ素化を行った。その結果、いずれの場合も反応は首尾よく進行し、ボリルフェノール **34a–34d** が得られた。このとき、脱ヨウ素化反応が進行し副生成物 **37** が生成した。次に、得られたボロン酸エステル **34** をトリフルオロメタンスルホン酸無水物を使ってそれぞれトリフラート化することで、官能基を有する前駆体候補化合物 **27a–27d** を合成した。本法は、Grignard 試薬を用いる合成法と比較して、反応工程数が少なく、共存できる官能基が多い。したがって、多様な前駆体を簡便に合成する手法として優れているが、宮浦ホウ素化の際にプロトン化生成物 **37** が副生するため、単離精製の面で改善の余地

Scheme 6. Preparation of Benzyne Precursor (route C)

Table 4. [4+2] Cycloaddition with Functionalized Benzyne and **11b**^a

Entry	27	28	29	Yield (%) ^b	Entry	41, 42	1, 28	26, 29	Yield (%) ^b
1	27b (R=COMe)			77 (50) ^c	4 ^d	41a (R=H)			86
2	27c (R=CN)			70 (64) ^c	5 ^d	41b (R=H)			67 (49) ^c
3 ^d	27d (R=Br)			82 (69) ^c	6	42 (R=NH ₂)			65 (38) ^c

^a Reaction conditions: **27**, **41**, **42** (1.0 equiv), **11b** (10 equiv), CsF (2.0 equiv) in MeCN (0.10 M) at 120°C using microwave for 2 h. ^b The yield of **29** and **26** was determined *via* the analysis of ¹H NMR spectra of crude products using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. ^c Isolated yield of **29** and **26** in parentheses. ^d Reaction was performed for 1 h.

がある。今後は、反応条件を詳細に検討し、さらに収率よく目的化合物が得られる手法を開発する必要がある。

4-3. イリジウム触媒を用いる C-H ボリル化 (route C) 芳香族化合物の C-H ボリル化反応は、芳香環上に存在する C-H 結合を活性化し、ボリル基を導入する手法として極めて有用である。^{38,39)} Hartwig らは、シリル基を配向基とすることでフェノールのオルト位選択的な C-H ボリル化反応を開発した。⁴⁰⁾ そこで、Hartwig らの反応を用いてベンザイン前駆体の合成を行った。グアヤコール **38** を原料に用いて Scheme 6 に示すように前駆体合成を行い、前駆体 **40** を合成した。なお、ネオペンチルグリコラートボリル基の直接導入は複雑な混合物を与えたため、ピナコラートボリル基以外のボリル基を導入する場合には多段階となる。した

がって現段階にて本法は適用可能な基質に制限が多いため、前駆体合成には route A 及び route B の手法を採用することとした。

5. 官能基化されたベンザインの発生と反応

5-1. ジエン類との [4+2] 付加環化反応 先に確立した最適条件を用いて、前駆体上に置換する官能基 (R) の一般性及び、他の脱離基 (X) の利用可能性について検討した (Table 4)。すなわち、多様な官能基 R 及び脱離基 X を有する前駆体 **27**, **41**, **42** とフラン **11b** をフッ化セシウム存在下アセトニトリル中、microwave 反応装置を用い 120°C で 1–2 時間加熱し、[4+2] 付加環化生成物 **29**, **26** の収率を求めた。その結果、アセチル基、シアノ基、ブromo基を有するベンザインの発生に成功し、付加環化体 **29b–29d** を収率 50–69% で得た (Entries 1–3)。また、脱離基として臭素やヨウ素を用いた場合

Table 5. Cycloaddition of **28** with 1,3- and 1,2-Dipoles^a

Entry	27	28	43	44	Yield (%) ^b
1			 43a	 44a^c	80 (68) ^d
2			 43a	 44b^e	84 (68) ^d
3	27a	28a	 43b	 44c^f	74 (51) ^d
4			 43c	 44d^g	71 (54) ^d

^a Reaction conditions: **27** (1.0 equiv), **43** (10 equiv), CsF (2.0 equiv) in MeCN (0.10 M) at 120°C using microwave for 2 h. ^b The yield of **44** was determined via the analysis of ¹H NMR spectra of crude products using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. ^c *distal-44a* and *proximal-44a* = 1 : 1. ^d Total isolated yield of *distal-44* and *proximal-44*. ^e *distal-44b* and *proximal-44b* = 1.4 : 1. ^f *distal-44c* and *proximal-44c* = 1 : 1. ^g *distal-44d* and *proximal-44d* = 1.2 : 1.

にも首尾よくベンザインは発生し、環化体 **26** を与えた (Entries 4 and 5). また、無保護のアミノ基を有する前駆体 **42** より、アミノ基を有するベンザイン **28e** を世界で初めて発生させることに成功し、**11b** との付加環化体 **29e** が得られた (Entry 6).⁴¹⁾

5-2. 双極子化合物との [2+2] 及び (3+2) 付加環化反応 新規含ホウ素ベンザイン前駆体から発生させた官能基化ベンザインとフランとの [4+2] 付加環化反応は良好に進行することが明らかになった. 続いて本ベンザイン発生法の適用性を調べるため、他の反応への適用性を検討した (Table 5). すなわち、arynophile としてアジド **43a**,⁴²⁾ ケテンアセタール **43b**,⁴³⁾ ニトロソ **43c**⁴⁴⁾ を用い、先と同様の反応条件、microwave 反応装置を用い 120°C にて 1-2 時間加熱し、反応を行った. その結果、それぞれ対応する環化付加体 **44a–44d** が単離収率 51–68% で得られた (Entries 1–4). このとき、付加環化体の 2 種の位置異性体が 1 : 1–1 : 1.4 の比で生じた. 以上の結果より、今回開発した官能基化ベンザイン発生法は多様な反応に適用できる一般性ある手法であることが明らかになった.

6. おわりに

本稿で筆者は、オルト位に脱離基を有するポリル

ベンゼン誘導体を用いてベンザインの効率的な発生法を開発した. 本法は Grignard 試薬やパラジウム触媒を用いることで多様な前駆体合成が可能であること、フッ素アニオンを用いたベンザイン発生が可能であることから、反応性の官能基を持つベンザインの発生が可能となった. 現在、より温和な条件でのベンザイン発生や市販のボロン酸誘導体からの直接的ベンザイン発生法の開発を検討中であり、今後のベンザイン反応を用いた新規反応の開発や生物活性化合物の合成に貢献できるものと期待している.

謝辞 本研究を行うにあたり終始ご指導を賜りました、大阪大学大学院薬学研究科教授 赤井周司先生、准教授 井川貴詞先生に厚く御礼申し上げます. また、本研究に関してご助言を賜りました神戸薬科大学教授 奥田健介先生、静岡県立大学大学院薬学部教授 濱島義隆先生、岡山大学大学院医歯薬総合研究科教授 好光健彦先生に深く感謝致します. さらに本研究成果は、実際に実験にご協力頂きました山本梨加学士、伊藤豊浩修士を始め多くの共同研究者との討論により得られたものであり、この場を借りて彼らに深く感謝致します.

利益相反 開示すべき利益相反はない.

REFERENCES

- 1) Wenk H. H., Winkler M., Sander W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 502–528 (2003).
- 2) Sanz R., *Org. Prep. Proced. Int.*, **40**, 215–291 (2008).
- 3) Yoshida H., Ohshita J., Kunai A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **83**, 199–219 (2010).
- 4) Tadross P. M., Stoltz B. M., *Chem. Rev.*, **112**, 3550–3577 (2012).
- 5) Dubrovskiy A. V., Markina N. A., Larock R. C., *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 191–218 (2013).
- 6) Stiles M., Miller R. G., Burckhardt U., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1792–1797 (1963).
- 7) Matsumoto T., Hosoya T., Katsuki M., Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6735–6736 (1991).
- 8) Kitamura T., Yamane M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 983–984 (1995).
- 9) Gann A. W., Amoroso J. W., Einck V. J., Rice W. P., Chambers J. J., Schnarr N. A., *Org. Lett.*, **16**, 2003–2005 (2014).
- 10) Himeshima Y., Sonoda T., Kobayashi H., *Chem. Lett.*, **12**, 1211–1214 (1983).
- 11) Peña D., Cobas A., Pérez D., Guitián E., *Synthesis*, 1454–1458 (2002).
- 12) Michel B., Greaney M. F., *Org. Lett.*, **16**, 2684–2687 (2014).
- 13) Smith A. B. III, Kim W.-S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 6787–6792 (2011).
- 14) Yoshida S., Hazama Y., Sumida Y., Yano T., Hosoya T., *Molecules*, **20**, 10131–10140 (2015).
- 15) Ikawa T., Nishiyama T., Nosaki T., Takagi A., Akai S., *Org. Lett.*, **13**, 1730–1733 (2011).
- 16) Sapountzis I., Lin W., Fischer M., Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 4364–4366 (2004).
- 17) Uchiyama M., Kobayashi Y., Furuyama T., Nakamura S., Kajihara Y., Miyoshi T., Sakamoto T., Kondo Y., Morokuma K., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 472–480 (2008).
- 18) Yoshida S., Uchida K., Hosoya T., *Chem. Lett.*, **44**, 691–693 (2015).
- 19) Ikawa T., Yamamoto R., Takagi A., Ito T., Shimizu K., Goto M., Hamashima Y., Akai S., *Adv. Synth. Catal.*, **357**, 2287–2300 (2015).
- 20) Matsumoto T., Hosoya T., Suzuki K., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3568–3570 (1992).
- 21) Ohmori K., Mori K., Ishikawa Y., Tsuruta H., Kuwahara S., Harada N., Suzuki K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 3167–3171 (2004).
- 22) Medina J. M., Mackey J. L., Garg N. K., Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 15798–15805 (2014).
- 23) Akai S., Ikawa T., Takayanagi S., Morikawa Y., Mohri S., Tsubakiyama M., Egi M., Wada Y., Kita Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 7673–7676 (2008).
- 24) Ikawa T., Takagi A., Kurita Y., Saito K., Azechi K., Egi M., Kakiguchi K., Kita Y., Akai S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5563–5566 (2010).
- 25) Takagi A., Ikawa T., Kurita Y., Saito K., Azechi K., Egi M., Itoh Y., Tokiwa H., Kita Y., Akai S., *Tetrahedron*, **69**, 4338–4352 (2013).
- 26) Ikawa T., Tokiwa H., Akai S., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **70**, 1123–1133 (2012).
- 27) Ikawa T., Takagi A., Goto M., Aoyama Y., Ishikawa Y., Itoh Y., Fujii S., Tokiwa H., Akai S., *J. Org. Chem.*, **78**, 2965–2983 (2013).
- 28) Ikawa T., Nishiyama T., Shigeta T., Mohri S., Morita S., Takayanagi S., Terauchi Y., Morikawa Y., Takagi A., Ishikawa Y., Fujii S., Kita Y., Akai S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 5674–5677 (2011).
- 29) Takagi A., Ikawa T., Saito K., Masuda S., Ito T., Akai S., *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 8145–8150 (2013).
- 30) Ikawa T., Masuda S., Nishiyama T., Takagi A., Akai S., *Aust. J. Chem.*, **67**, 475–480 (2014).
- 31) Sumida Y., Kato T., Hosoya T., *Org. Lett.*, **15**, 2806–2809 (2013).
- 32) García-López J.-A., Greaney M. F., *Org. Lett.*, **16**, 2338–2341 (2014).
- 33) Wang X.-J., Sun X., Zhang L., Xu Y., Krishnamurthy D., Senanayake C. H., *Org. Lett.*, **8**, 305–307 (2006).
- 34) Leermann T., Leroux F. R., Colobert F., *Org. Lett.*, **13**, 4479–4481 (2011).
- 35) Ishiyama T., Murata M., Miyaura N., *J. Org. Chem.*, **60**, 7508–7510 (1995).

-
- 36) Murata M., Oyama T., Watanabe S., Masuda Y., *J. Org. Chem.*, **65**, 164–168 (2000).
- 37) Fang H., Kaur G., Yan J., Wang B., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1671–1674 (2005).
- 38) Ishiyama T., Takagi J., Ishida K., Miyaoura N., Anastasi N. R., Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 390–391 (2002).
- 39) Mkhalid I. A., Barnard J. H., Marder T. B., Murphy J. M., Hartwig J. F., *Chem. Rev.*, **110**, 890–931 (2010).
- 40) Boebel T. A., Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 7534–7535 (2008).
- 41) Maurin P., Ibrahim-Ouali M., Parrain J.-L., Santelli M., *Theochem*, **637**, 91–100 (2003).
- 42) Shi F., Waldo J. P., Chen Y., Larock R. C., *Org. Lett.*, **10**, 2409–2412 (2008).
- 43) Stevens R. V., Bisacchi G. S., *J. Org. Chem.*, **47**, 2393–2396 (1982).
- 44) Lu C., Dubrovskiy A. V., Larock R. C., *J. Org. Chem.*, **77**, 2279–2284 (2012).