研究題目

2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応に続くタンデム付加反応に関する研究



平成 28 年度

三重大学大学院 工学研究科
博士前期課程 分子素材工学専攻

田中　孝典

目次

序論

本論

第一章　α-イミノエステルの極性転換反応

第二章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応

第一節　従来の 1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成法
第二節　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応

第三章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換/酸化反応を利用するタンデム付加反応による四級炭素の構築

第一節　従来のイミニウム塩を経る四級炭素の構築
第二節　イミニウム塩への求核付加反応による四級炭素の構築

第四章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応に続く求電子付加反応

第一節　従来のマロン酸エステルに対する Mannich 反応
第二節　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応に続く Mannich 反応

実験の部

総括

参考文献

謝辞

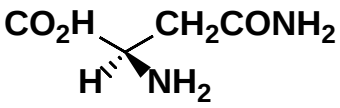
序論 [1)-15)]

有機化学とは炭素と炭素化合物を取り扱う化学である。この炭素化合物が有機分子と呼ばれている。今日、有機分子は生命にとって不可欠である。脂肪、タンパク質、糖、核酸はいずれも炭素を主成分とする化合物であり、我々は日常生活の中で無数の有機物質を何気なく使っている。例えば、日ごろ我々が身につけている衣服は有機分子でできており、綿や絹のような天然繊維やポリエステルのような人口繊維から成る。さらに紙、ペン、プラスチック、ガソリン、タイヤ、医薬品、染料、塗料、食品などのありとあらゆるものが有機化合物から形成されている。炭素化合物は、元来有機生命体だけがつくり出すことのできるものと考えられていたため“有機”化合物と呼ばれていたが、1828 年に Friedrich Wöhler によって無機化合物であるシアン酸アンモニウムから有機化合物である尿素を合成したため有機化合物の従来の定義が見直され、現在は炭素を含む化合物を有機化合物としている。

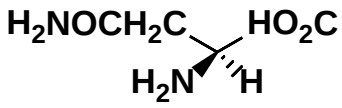
有機化合物は炭素に加え、水素、窒素、酸素、ハロゲン、硫黄、リンなどわずか数種類の元素から構成される。有機化合物の基本骨格が炭素から成る理由は、炭素原子は炭素を含む他の 4 個の原子と安定な共有結合をつくれることにある。また、炭素原子を中心とした四面体構造をとり、その四面体の頂点に他の 4 個の原子が位置する。そのため、ある炭素が異なった 4 種類の原子と結合する場合、この炭素原子は不斉炭素原子と呼ばれ、2 種類の異性体（対掌体）が存在し得る。不斉炭素原子を一つ持つ分子では対称面が存在せず、その構造はキラルとなる。キラルな分子の対掌体は生体内に取り込まれたとき、きわ

めて多様な生理学的な反応を生じる。味覚、匂い、毒性、殺菌性、殺虫性、医薬的効果などの性質は、対掌体の間で広範囲にわたって異なる。ここにいくつかの例を挙げる。アミノ酸の(*R*)-アスパラギンは甘いが、(*S*)-アスパラギンは苦い。(*R*)-カルボンはハッカの香りがするが、(*S*)-カルボンはキャラウェイの匂いがする。(*S*)-ナプロキセンは抗炎症薬であるが、(*R*)-ナプロキセンは肝臓毒である。(*R*,*R*)-クロラムフェニコールは有用な抗生物質であるのに対し、(*S*,*S*)-クロラムフェニコールはバクテリアに無効である(**Scheme 1**)。

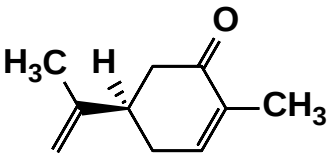
Scheme 1.　　生理活性を示す対掌体化合物の構造



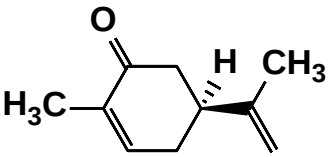
(*R*) - アスパラギン
【甘い】



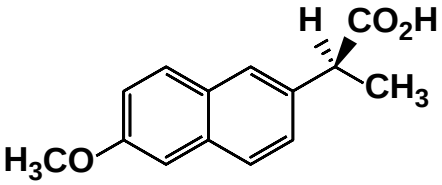
(*S*) - アスパラギン
【苦い】



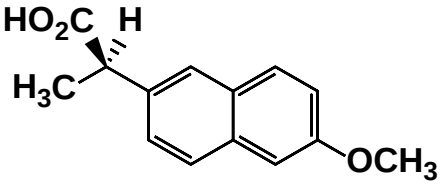
(*R*) - カルボン
【ハッカの香り】



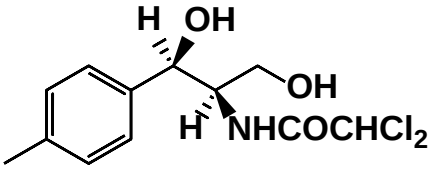
(*S*) - カルボン
【キャラウェイの匂い】



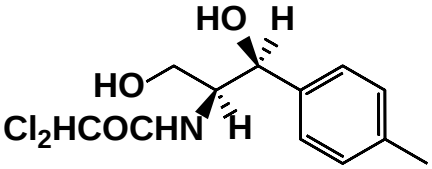
(*S*) - ナプロキセン
【抗炎症薬】



(*R*) - ナプロキセン
【肝臓毒】



(*R, R*) - クロラムフェニコール
【抗生物質】



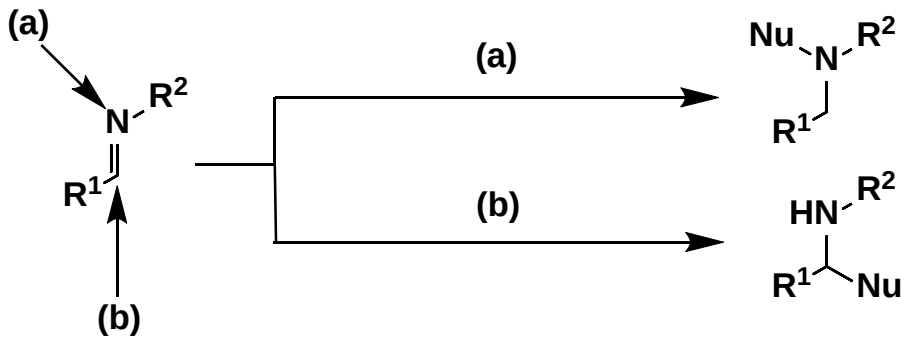
(*S, S*) - クロラムフェニコール
【バクテリアに無効】

このように構造が類似しているにも関わらず二つの対掌体が異なる生理活性を示すのは、これらの小さな分子が生命体のもつ受容体と結

合し、一種の錯体を形成するためである。この受容体はタンパク質や複雑な炭水化物あるいは核酸のようなキラルで非ラセミ型の分子であるので、二つの対掌体のうち一方とだけ強く結合する性質を示す。このようにキラル分子の対掌体の一方が望ましい生理活性を示すのに対し、もう一方が有害な性質を示す例が多く見出されている。したがってキラルな医薬品や農薬をつくるには、ラセミ体混合物ではなく単一の対掌体を得る必要がある。ゆえに現代の有機合成においては、立体を適切に制御し、炭素－炭素結合形成を行うことが重要である。

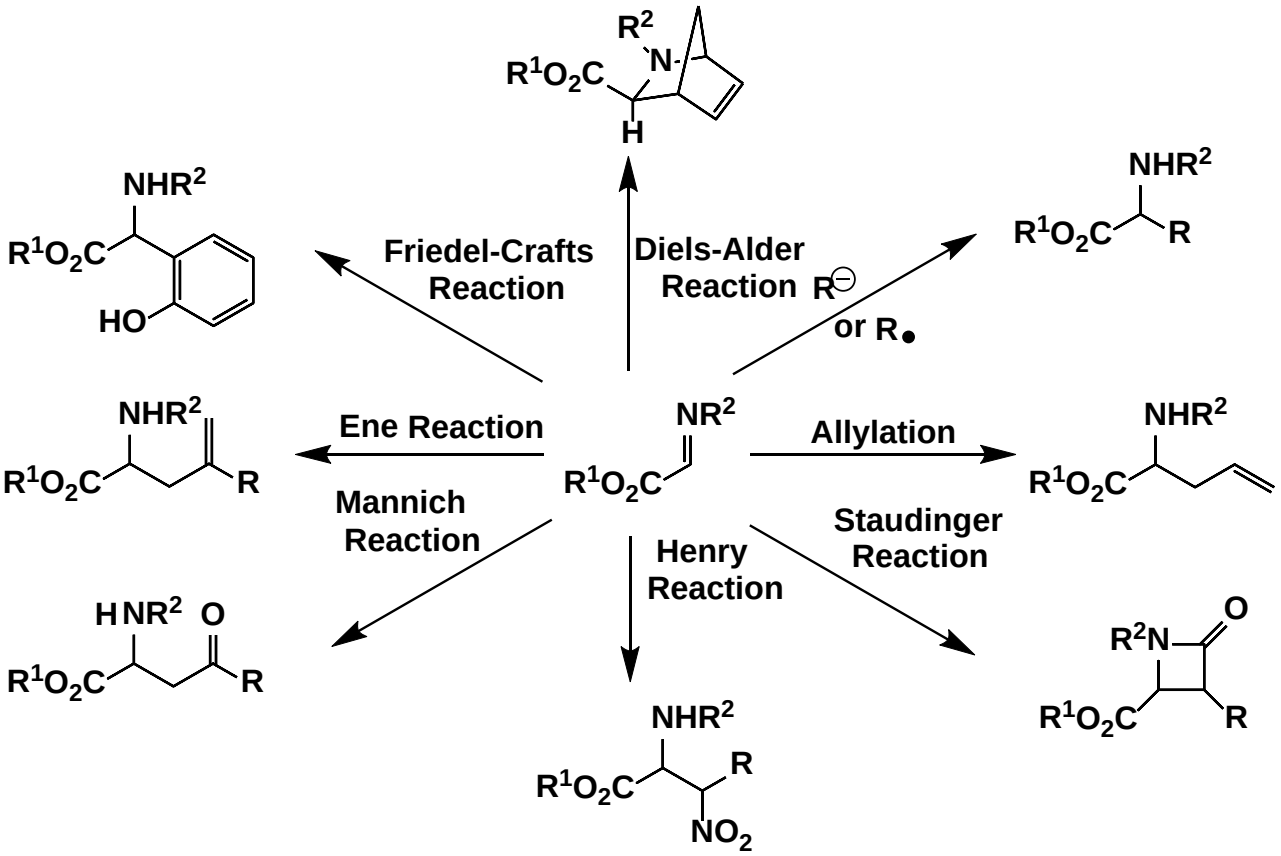
この炭素－炭素結合の構築を行う方法の一つにイミノ基に対する求核付加反応がある。この手法は炭素－炭素結合の構築だけでなくアミノ基の導入も行うことができるため、適切に立体化学の制御を行うことができれば有機合成上欠くことのできない手法になる。そのため種々の有機金属反応剤やエノラートの付加、アリル化反応などが研究されている。しかし、イミンに対する付加反応はイミノ炭素上だけで起こるわけではない。イミンには攻撃を受けるサイトとして炭素原子と窒素原子があるが、求核試薬の付加反応を考えた場合電気陰性度の問題から一般にイミノ炭素上での反応(b)が進行し、窒素原子への付加(a)は起こらない(**Scheme 2**)。

Scheme 2.　　イミノ基に対する求核付加反応の位置選択性



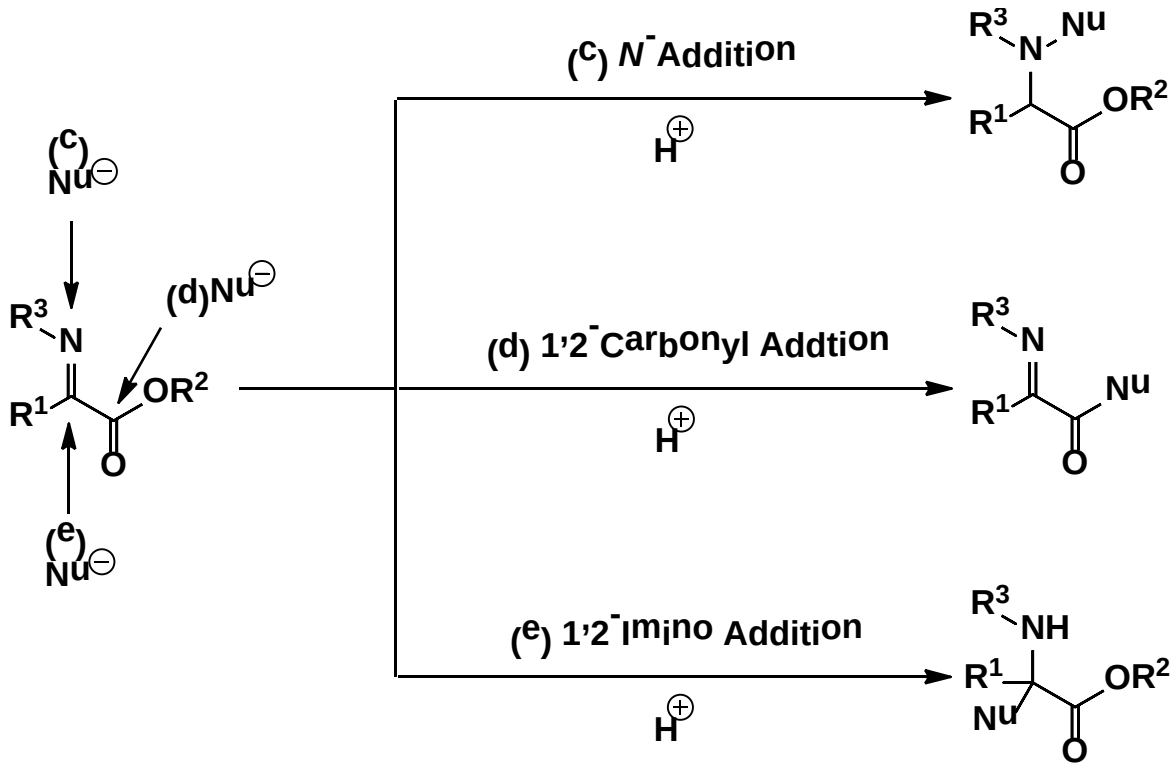
一方、イミンに対するラジカルの付加反応では軌道の重なりや生成するラジカルの安定性が重要となるために(b)の経路ではなく(a)の経路も起こり得る。α-イミノエステルのように隣接する置換基に電子求引基を有する場合は一般的なイミンと異なった挙動を示すことがあり、エステル部位の影響からLUMOのエネルギー低下やイミノ炭素の求電子性の増加が起こり反応性の高いイミンとして知られている。またα-アミノ酸部位を一挙に導入できる利点があることから有機合成によく用いられており、ジアステレオ選択的あるいはエナンチオ選択的な反応が研究されている(**Scheme 3**)。

Scheme 3.　　α-イミノエステルの反応



しかし、このイミンの最大の特徴は求核試薬の付加反応が必ずしも炭素原子へ起こるわけではなく、求核試薬やルイス酸、溶媒等を選択することでイミノ窒素上への付加反応(c)も進行することである(**Scheme 4**)。

Scheme 4. *α*-イミノエステルへの求核付加反応

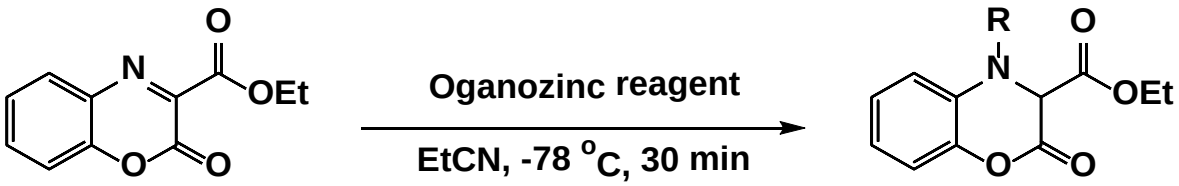


(c)のパスを経て反応が進行する場合、求核試薬との間での炭素－炭素結合ではなく、炭素－窒素結合が形成される。これはカルボアニオンが窒素原子を攻撃するという極性反転(umpolung)を伴う反応である。また、(d)の経路のようにイミン部位に比べエステル部位の求核性は弱いもののエステル部位への付加が起こることもある。このような極性転換反応は、Grignard 反応剤や、アルキルアルミニウム反応剤のような有機金属反応剤で起こり、*α*-イミノエステルの特異な反応性は、イミノ窒素上やエステル部位の置換基、Lewis 酸の選択により制御する

ことが出来る。

本修士研究ではこの α-イミノエステルの反応性に注目し、新たに 1,4-ベンゾオキサジン誘導体を基質として用いることで極性転換反応が進行することを見出した(**Scheme 5**) 。

Scheme 5. **1,4-ベンゾオキサジン誘導体の極性転換反応**



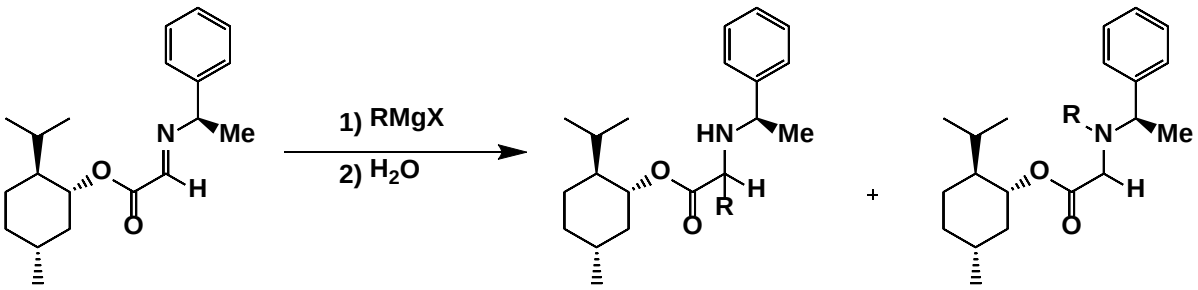
以下、本論中で詳細に述べる。

第一章　α-イミノエステルの極性転換反応

有機化学において極性転換とは、あるシントンに対応する官能基を化学変換して、そのシントンとは逆の電荷をもつシントンとして用いることをいう。序論で述べたようにイミンに対する求核付加反応は通常イミノ炭素上で起こるが、α-イミノエステルへの求核付加を行う場合、極性転換により通常のイミノ炭素上への求核付加は起こらずイミノ窒素上に求核付加を起こす。この章では、これまで報告されているα-イミノエステルの極性転換反応について述べる。

α-イミノエステルの極性転換反応は 1971 年、Kagan らによって初めて発見され報告されている(**Table 1-1**)。[1)]

Table 1-1. Kagan らによる極性転換反応

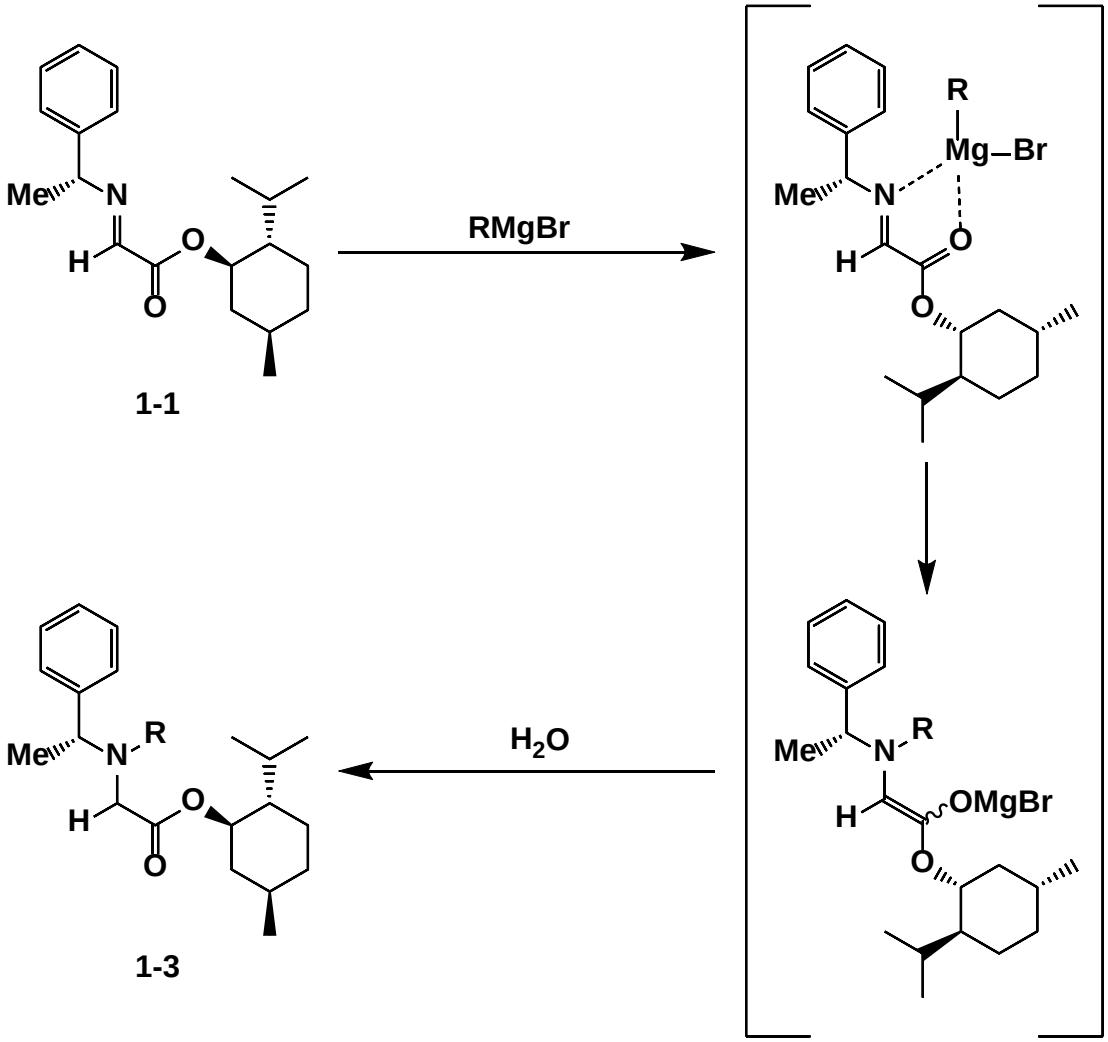


1-1　　1-2　　1-3

		Yield (%)	
Entry	R	1-2	1-3
1	Et	5	95
2	^{n}Pr	4	96
3	^{i}Bu	4	96
4	^{i}Pr	40	60
5	^{t}Bu	100	0
6	Bn	0	100

アルジミン **1-1** に対し、Grignard 反応剤を作用させることで位置選択的に *C*-アルキル化体 **1-2** と *N*-アルキル化体 **1-3** を得ている。エチル、プロピル、イソブチル、ベンジルのような Grignard 反応剤では、選択的に *N*-アルキル化体が得られている。しかし、イソプロピル、*tert*-ブチルでは選択的に *C*-アルキル化体を得ている。この *α*-イミノエステルの極性転換による *N*-アルキル化の反応機構は次のように考えられる (**Scheme 1-1**)。

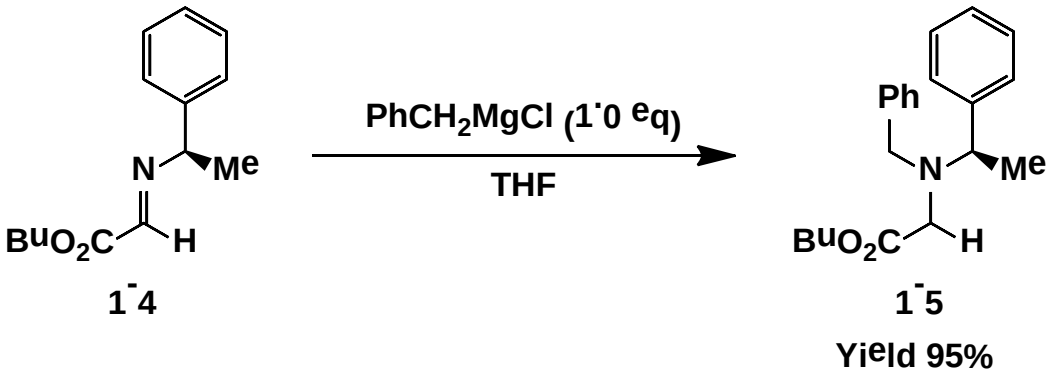
Scheme 1-1.　　*N*-アルキル化の反応機構



まず、アルジミン **1-1** に対し Grignard 反応剤がイミノ窒素とカルボニル酸素との間で二座配位を形成し、窒素上の電子密度を下げることで正電荷をもたせる。それに続く窒素原子上への求核付加によりエノラートが生成され、エノラートが水によりプロトン化されることにより、目的の *N*-アルキル化生成物 **1-3** が得られると考えられる。

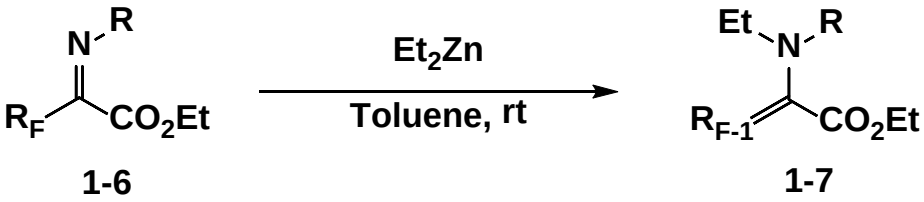
1988 年、山本らはアルジミン由来の生成物 **1-4** にベンジル Grignard 反応剤を用いることで目的の *N*-ベンジル化体 **1-5** が高収率で得られることを報告している(**Scheme 1-2**)。[2)]

Scheme 1-2.　ベンジルマグネシウムクロリドを用いた *N*-ベンジル化反応



1996 年、宇根山らは *α*-イミノエステル **1-6** に対し Et_2Zn を用いることで *N*-エチル化体 **1-7** が高収率で得られることを見出している(**Table 1-2**)。[3)]

Table 1-2. 有機亜鉛反応剤を用いた *N*-エチル化反応

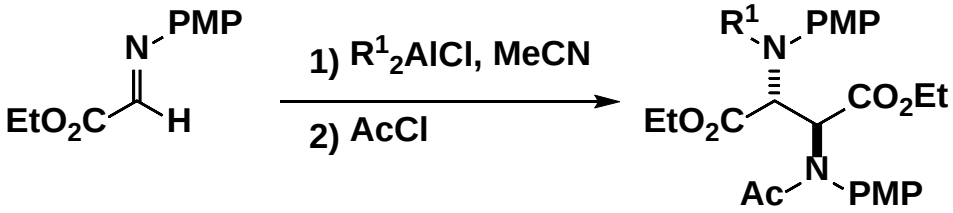


1-6 **1-7**

Entry	R_F	R	Yield (%)	Recovery (%)
1	CF_3	*p*-$MeOC_6H_4$	88	0
2	CF_3	C_6H_4	80	0
3	CF_3	*p*-ClC_6H_4	84	0
4	CF_3	*o*-EtC_6H_4	65	12
5	CF_3	2,6-$Me_2C_6H_3$	1	>90
6	C_3F_7	*p*-$MeOC_6H_4$	77	0

当研究室でも *α*-イミノエステルに対する極性転換反応を報告している。2001 年にグリオキシル酸エステル由来の *α*-アルジミノエステル **1-8** に対し、ジアルキルアルミニウムクロリドを反応させることにより、*N*-アルキル化に続く、もう 1 分子の出発物質の *α*-アルジミノエステル **1-8** とのカップリング反応が進行し、生成物 **1-9** が高収率で得られることを見出している(**Table 1-3**)。[4)]

Table 1-3. グリオキシル酸エステル由来の *α*-イミノエステルの *N*-アルキル化/カップリング反応



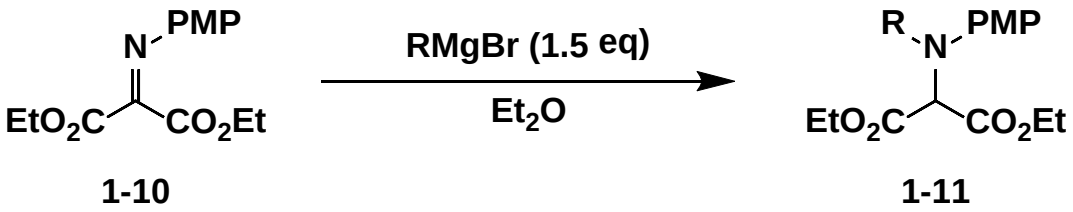
1-8 **1-9**

Entry	R^1_2AlCl(eq)	Yield (%)	*anti* : *syn*
1	Et_2AlCl (5.0)	79	70 : 30
2	$^{i}Bu_2AlCl$ (5.0)	59	90 : 10
3	$^{i}Bu_2AlCl$ (7.0)	61	88 : 12
4	Oct_2AlCl (5.0)	81	62 : 38
5	Oct_2AlCl (7.0)	95	72 : 28

PMP = *p*-$MeOC_6H_4$

同じく 2001 年に 2-オキソマロン酸ジエチル由来のイミノエステル **1-10** に対し、種々の Grignard 反応剤を作用させることで目的の N 上に求核攻撃した生成物 **1-11** を中程度から高収率で得ている(**Table 1-4**)。[5)]

Table 1-4. イミノマロン酸エステルでの *N*-アルキル化反応

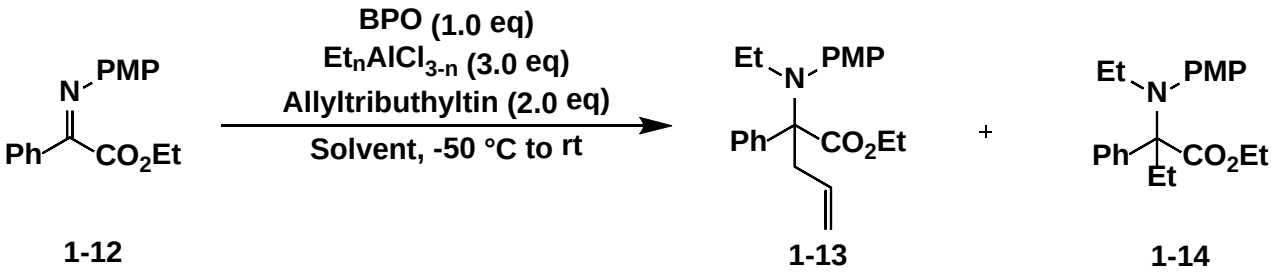


1-10 **1-11**

Entry	R	Yield (%)
1	Me	81
2	Et	91
3	^{n}Pr	81
4	^{n}Bu	87
5	^{t}Bu	68
6	Ph	44

また 2003 年には、*α*-イミノエステルに対する *N,C*-ジエチル化反応、及び *N*-エチル-*C*-アリル化反応を報告している。*α*-イミノエステル **1-12** に対して塩化ジエチルアルミニウムを作用させ、*N*-エチル化を行った後、過酸化ベンゾイル(BPO)を用いて酸化を行い、イミニウム塩を調製し、アリルトリブチルスズを加え反応させることで、タンデム *N*-エチル-*C*-アリル化反応が進行し、目的の生成物 **1-13** を中程度から良好な収率で得ている(**Table 1-5**)。[6)]

Table 1-5. タンデム *N*-エチル-*C*-アリル化反応

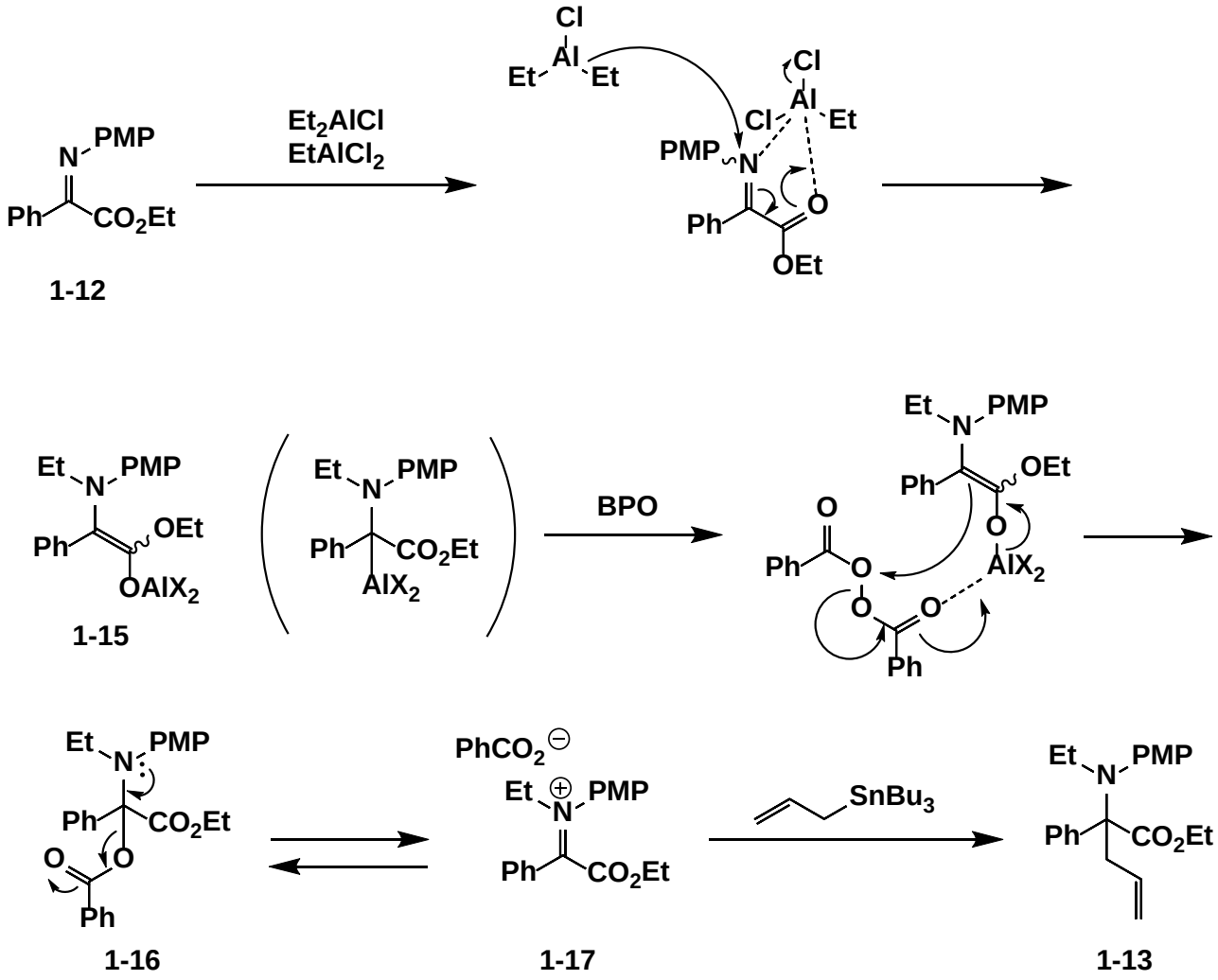


1-12　　1-13　　1-14

Entry	Et_nAlCl_{3-n}	Solvent	Time (h)	Yield (%)	
				1-13	1-14
1	Et_2AlCl	DME	9	67	8
2	$EtAlCl_2$	DME	8	57	1
3	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	DME	9	73	2
4	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	Et_2O	9	41	6
5	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	THF	9	65	1
6	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	CH_2Cl_2	20	22	<1
7	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	EtCN	7	73	<1
8	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	MeCN	8	70	2

この反応の反応機構は次のように考えられる(**Scheme 1-3**)。

Scheme 1-3.　　*N*-エチル-*C*-アリル化反応の反応機構

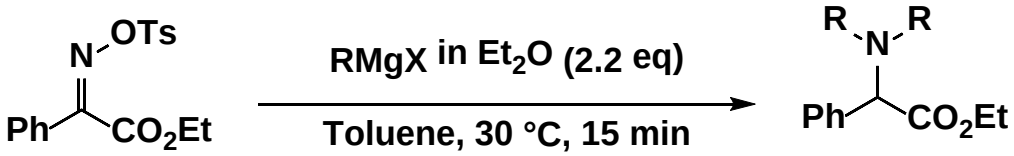


まず強い Lewis 酸性を示す $EtAlCl_2$ が *α*-イミノエステル **1-12** のイミノ窒素とエステルのカルボニル酸素との間で二座配位を形成し、イミノ窒素上の電荷を下げ、Et_2AlCl が求核付加することでエチル化反応が進行し、アルミニウムエノラート **1-15** が形成される。続いて、このエノラートのアルミニウムに BPO が配位し、図のような電子の流れにより酸化が進行することによって *N,O*-アセタール **1-16** が形成され、ベンゾイルオキシ基の脱離によりイミニウム塩 **1-17** が形成される。このイミニウム塩 **1-17** に対してアリルトリブチルスズが求核攻撃をすることにより、*N*-エチル化-*C*-アリル化体 **1-13** が得られると考えられて

いる。

2012 年には、*α*-スルホキシイミノエステルに対する *N,N*-ジアルキル化について報告している。*α*-スルホキシイミノエステル **1-18** に対し、種々の Grignard 反応剤を作用させ、*N,N*-ジアルキル化体 **1-19** を中程度から良好な収率で得られることを見出している(**Table 1-6**)。[7)]

Table 1-6. *N,N*-ジアルキル化反応



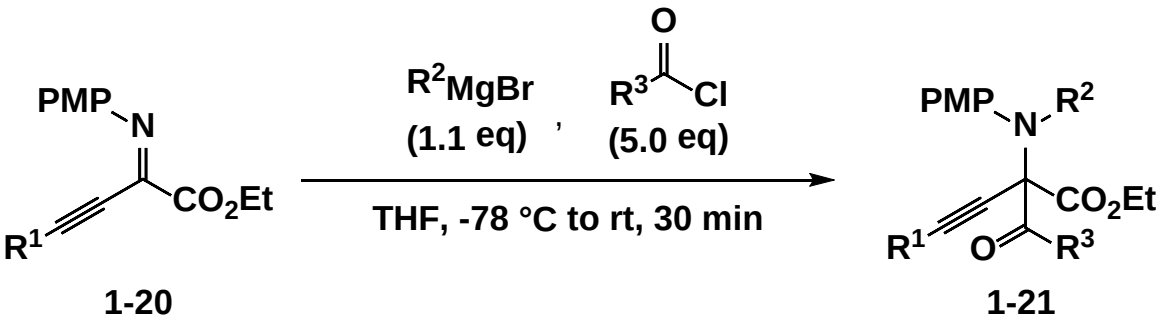
1-18 **1-19**

Entry	RMgX	Yield (%)
1	EtMgBr	85
2	^{n}PrMgBr	65
3	^{i}PrMgBr	32
4	^{c}HexMgBr	24
5	BnMgBr	50

2013 年には、*β,γ*-アルキニル-*α*-イミノエステルに対するタンデム *N*-アルキル化-*C*-アシル化を報告している。*β,γ*-アルキニル-*α*-イミノエステル **1-20** に対し、Grignard 反応剤を作用させ、*N*-アルキル化を行った後、求電子剤として酸クロリドを加えることで、*N*-アルキル化-*C*-アシ

ル化体 **1-21** を良好な収率で得られることを見出している(**Table 1-7**)。[8)]

Table 1-7. *β,γ*アルキニル-*α*-イミノエステルに対するタンデム *N*-エチル-*C*-アリル化反応



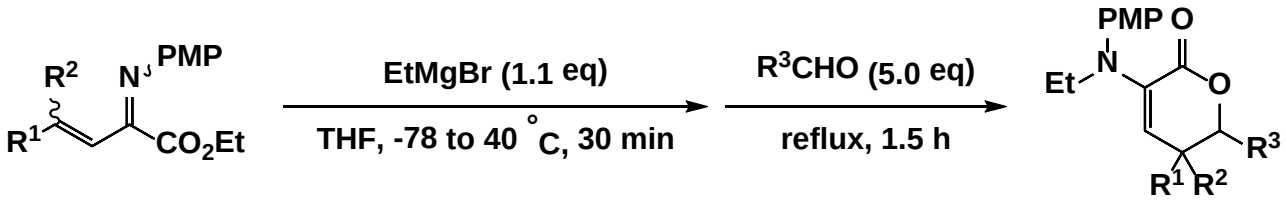
1-20 **1-21**

Entry	R^1	R^2	R^3	Yield (%)
1	Ph	Et	Me	79
2	Ph	Et	Et	78
3	TIPS	Et	Ph	88
4	TIPS	Et	2-thienyl	98
5	TES	Et	2-thienyl	quant
6	Ph	Me	Me	73

2014年には、*β,γ*-アルケニル-*α*-イミノエステルに対するタンデム *N*-アルキル化/ビニロガスアルドール反応を報告している。*β,γ*-アルケニル-*α*-イミノエステル **1-22** に対し、Grignard 反応剤を作用させ、*N*-アルキル化を行った後、求電子剤としてアルデヒドを加えることで、ビ

ニロガスアルドール反応が進行し、目的の生成物 **1-23** が得られることを見出している(**Table 1-8**)。[9)]

Table 1-8. *β,γ*-アルケニル-*α*-イミノエステルに対するタンデム *N*-アルキル化/ビニロガスアルドール反応

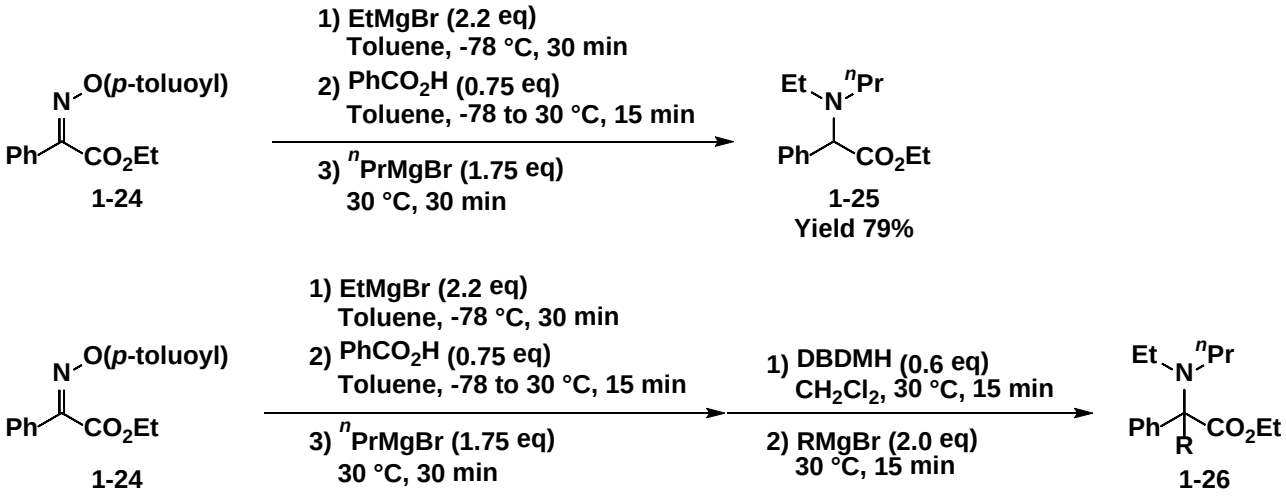


1-22 **1-23**

Entry	R^1	R^2	R^3	Yield (%)
1	2-thienyl	2-thienyl	Ph	64
2	Ph	Ph	2-thienyl	74
3	Ph	Ph	4-$MeOC_6H_4$	58
4	Ph	Ph	4-ClC_6H_4	56
5	Ph	Ph	2-Py	81
6	Ph	Ph	$PhCH^{=}CH$	79
7	Ph	Ph	$PhC^{\equiv}C$	25

2015 年には、*Z* 体の *α*-アシロキシイミノエステル **1-24** を用いることでモノアルキル化体の単離に成功し、異なる置換基を導入した *N,N*-ジアルキル化体 **1-25** を得ている。また *N,N*-ジアルキル化反応に続く *C*-アルキル化反応を進行させ、異なるアルキル鎖を導入した *N,N,C*-トリアルキル化体 **1-26** が得られることを見出している(**Scheme 1-4**)。[10)]

Scheme 1-4. *α*-アシロキシイミノエステルの *N*,*N*-ジアルキル化反応および *N*,*N*,*C*-トリアルキル化反応

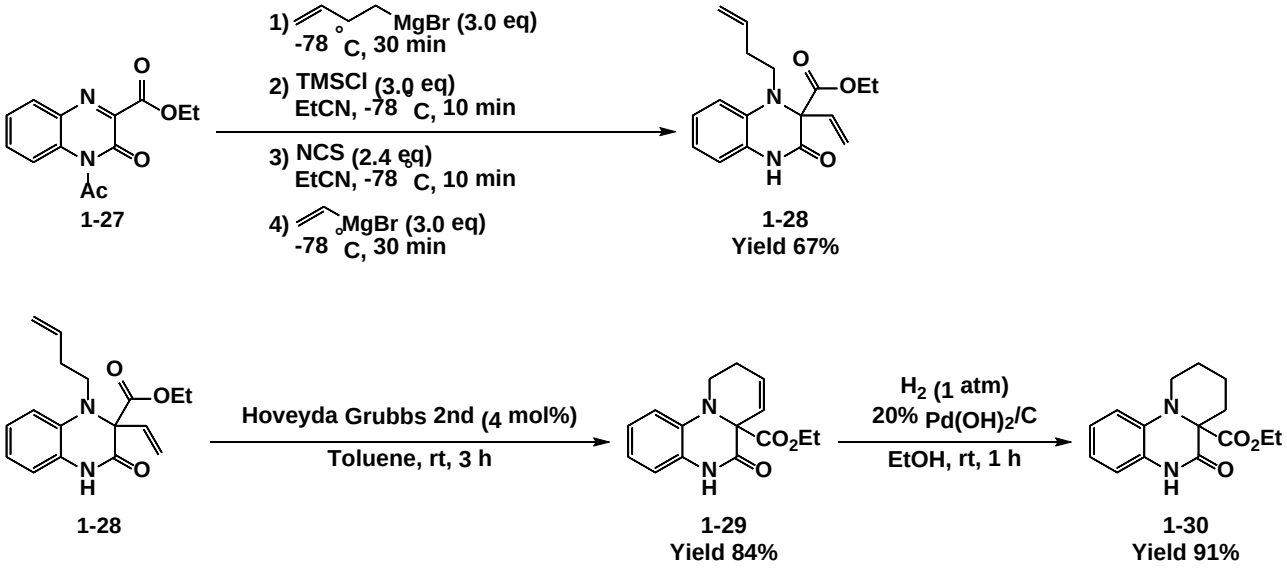


Entry	R	Yield (%)
1	Me	59
2	cHex	31
3	Bn	64
4	Ph	57
5	2-thienyl	43
6	vinyl	54

さらに 2015 年には、*α*-イミノエステルを有するキノキサリン誘導体の *N*-アルキル化反応/*C*-アルキル化反応を報告している。*N*-アセチル保護されたキノキサリン誘導体 **1-27** に対し、Grignard 反応剤を用いることで *N*-アルキル化反応が進行した後、酸化し系内でイミニウム塩を調製し、Grignard 反応剤を加えることで *N*,*C*-ジアルキル化反応が進行した多置換ジヒドロキノキサリン誘導体 **1-28** の合成に成功している。また、末端オレフィンを有する *N*,*C*-ジアルキル化体 **1-28** に対し、Hoveyda Grubbs 2nd 触媒を用いることで閉環メタセシス反応が進行し

た生成物 **1-29** を得ている。さらに水素添加することで三環式化合物 **1-30** が得られることも見出し、報告している(**Scheme 1-5**)。[11)]

Scheme 1-5. *α*-イミノエステルを有するキノキサリン誘導体の *N*-アルキル化反応/*C*-アルキル化反応



このように、*α*-イミノエステルへの *N*-アルキル化反応はこれまでいくつか報告されてきた。当研究室でも、さまざまな方法で *N*-アルキル化反応を行っているが、基質適用範囲の拡大や官能基の選択的 *N*-アルキル化反応などまだ多くの研究の余地を残している。

第二章では、*α*-イミノエステルを有する 1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する *N*-アルキル化反応の検討を行ったので詳細に述べる。

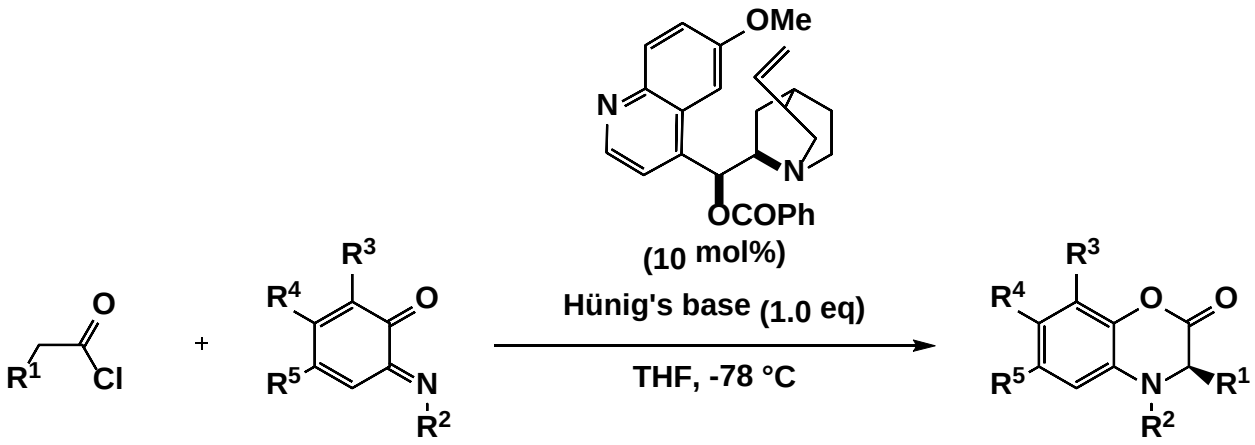
第二章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応

第一節　　従来の 1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成法

1,4-ベンゾオキサジン誘導体は、ジヒドロキノキサリン誘導体と同様の生理活性を示す骨格であり、薬剤や農薬、HIV 抗ウィルス剤などにみられ、また 1,4-ベンゾオキサジン骨格は抗菌性を示し、イネ科の植物では微生物疾患や昆虫への耐性を示す。しかし、この骨格の合成法はいまだ少なく、その合成の研究をすることは重要である。本節では、様々な 1,4-ベンゾオキサジン骨格を有する化合物の合成法とその有用性について述べる。

2006 年、Wolfer らは、酸クロリド **2-1-1** と *o*-ベンゾキノンイミン **2-1-2**、キラルな触媒としてベンゾキニジンを用いることで 1,4-ベンゾオキサジン誘導体を中程度の収率、高エナンチオ選択的に得られることを報告している **(Scheme 2-1-1)**。[1)]

Scheme 2-1-1.　エナンチオ選択的な 1,4-ベンゾオキサジンの合成法



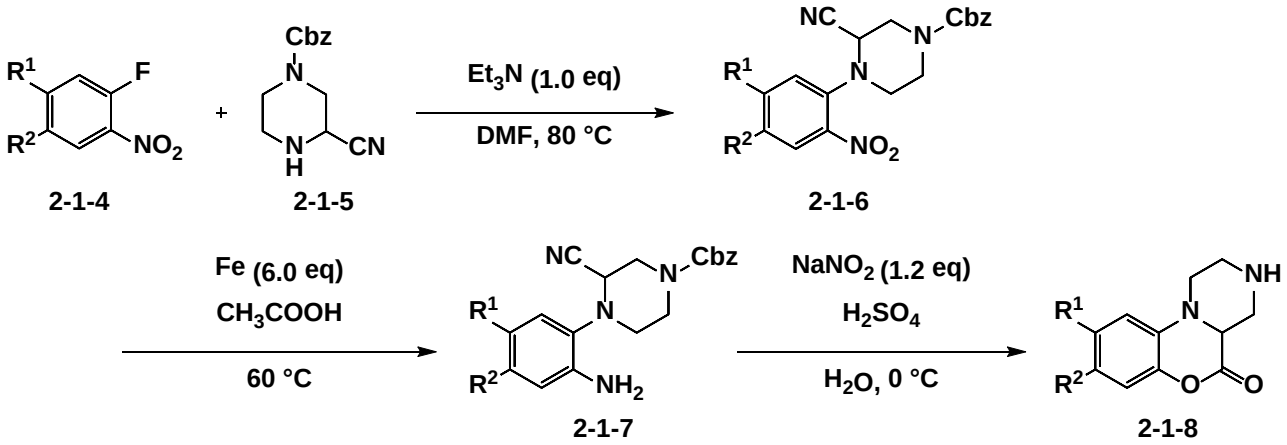
2-1-1　　2-1-2　　2-1-3

Entry	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	ee (%)	Yield (%)
1	^{i}Bu	*p*-NO_2PhCO	H	Cl	Cl	>99	65
2	Bn	Fmoc	Cl	CH_3	Cl	>99	63
3	Et	*p*-NO_2PhCO	H	H	CF_3	>99	62
4	Bn	*p*-NO_2PhCO	H	H	^{t}Bu	>99	61

Fmoc = 9-fluorenylmethoxycarbonyl

2008 年、Yoon らは、*o*-ニトロフルオロベンゼン **2-1-4** と 4-カルボ-ベンジルオキシ-2-シアノピペラジン誘導体 **2-1-5** に対し塩基としてトリエチルアミンを用い、化合物 **2-1-6** とし、鉄と酢酸により還元することで化合物 **2-1-7** を得、さらに酸性条件下でヒドロキシ化に続くジアゾ化、Pinner 環化により食欲抑制作用を持つセロトニン受容体アゴニストである 1,4-ベンゾオキサジン誘導体 **2-1-8** を得る方法を報告している(**Scheme 2-1-2**)。[2)]

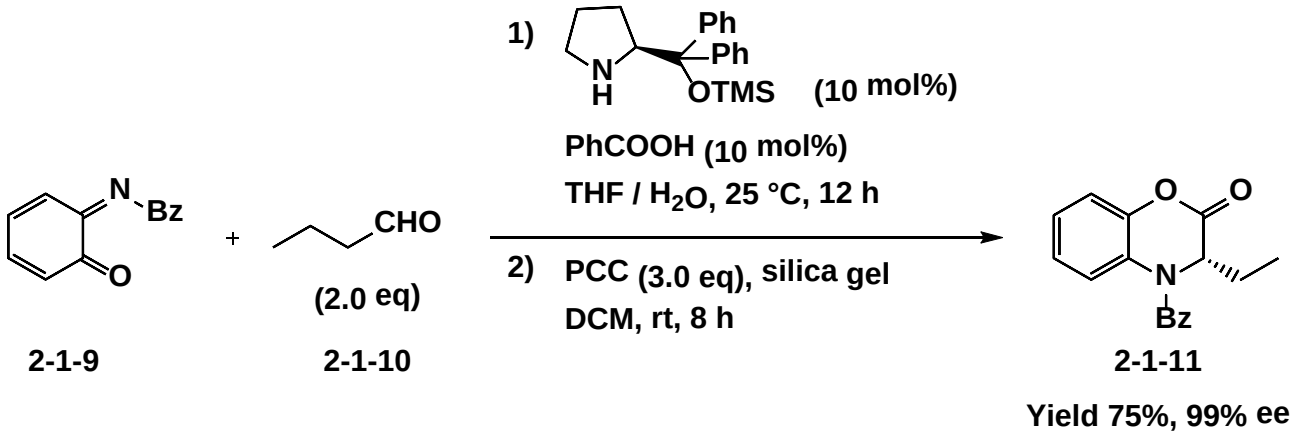
Scheme 2-1-2.　食欲抑制作用を持つセロトニン受容体アゴニストである 1,4-ベンゾオキサジン骨格の合成法



Entry	R^1	R^2	Yield (%)		
			2-1-6	2-1-7	2-1-8
1	H	H	92	71	47
2	Cl	Cl	90	62	42
3	H	F	87	66	39
4	F	H	21	65	44
5	H	CF_3	98	60	42

2009 年、Li らは、*o*-ベンゾキノンイミド **2-1-9** とブチルアルデヒド **2-1-10** との有機触媒を用いたヘテロ-Diels-Alder 反応により HIV 抗ウィルス活性を示す 1,4-ベンゾオキサジン **2-1-11** を高エナンチオ選択的に得ることに成功している(**Scheme 2-1-3**)。[3)]

Scheme 2-1-3.　HIV 抗ウィルス活性を示す 1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成法

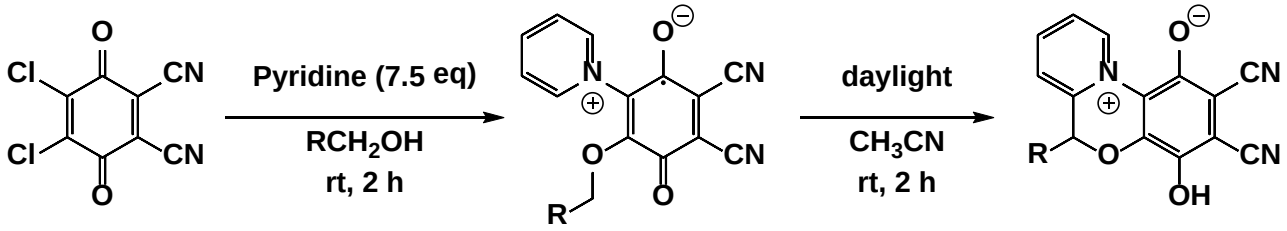


2-1-9　　**2-1-10**　　**2-1-11**

Yield 75%, 99% ee

同じく 2009 年、Yi らは 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(DDQ)**2-1-12** を過剰のピリジンとアルコール溶媒中で反応させ **2-1-13** とし、光を照射することで 1,5-水素移動に続く環化、再芳香族化が進行し、1,4-ベンゾオキサジニウム両性イオン **2-1-14** を得る方法を報告している(**Scheme 2-1-4**)。[4)]

Scheme 2-1-4.　光化学反応を用いた 1,4-ベンゾオキサジニウム両性イオンの合成法

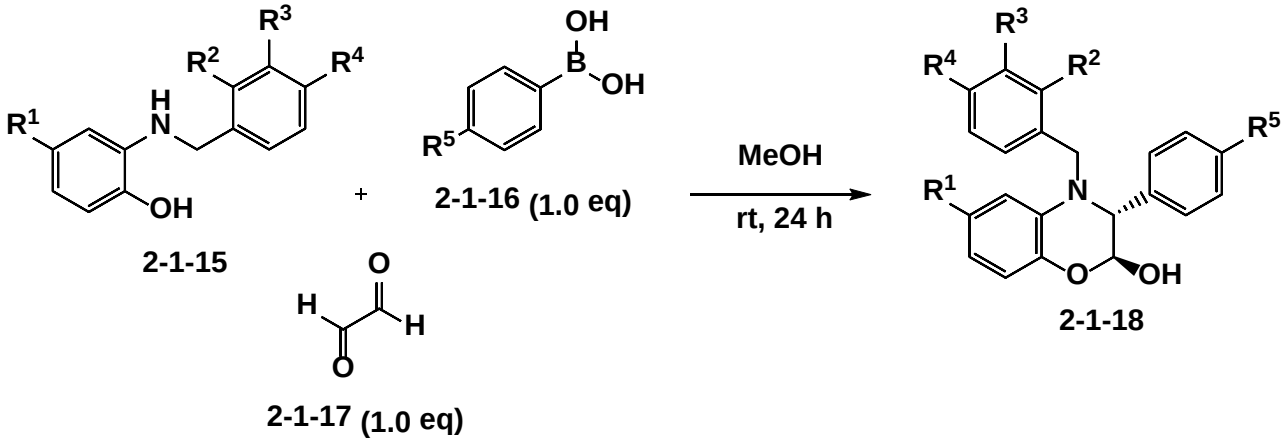


2-1-12　　**2-1-13**　　**2-1-14**

		Yield (%)	
Entry	R	2-1-13	2-1-14
1	H	45	70
2	Me	41	72
3	Et	28	68
4	$MeOCH_2$	44	61

2014 年、Chouguiat らは、二級アミン **2-1-15** とフェニルボロン酸 **2-1-16** とグリオキサール **2-1-17** との三成分 Petasis 反応により 1,4-ベンゾオキサジン誘導体 **2-1-18** が中程度から高収率、高ジアステレオ選択的に得られることを報告している(**Scheme 2-1-5**)。[5)]

Scheme 2-1-5. 三成分 Petasis 反応による 1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成法



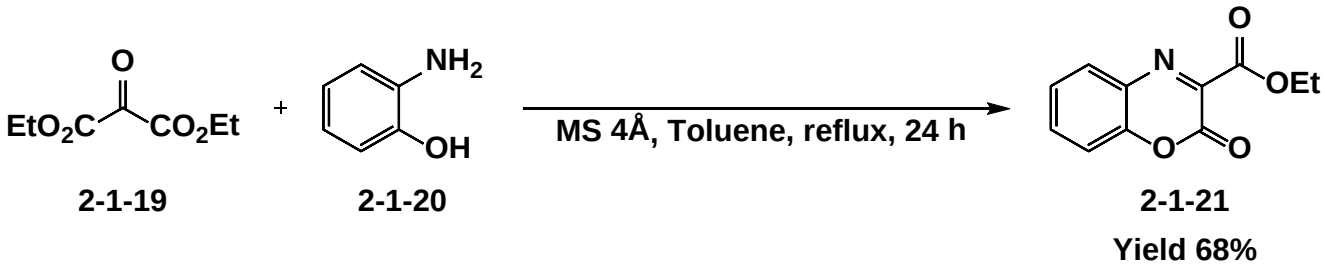
Entry	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Yield (%)	*dr*
1	H	H	H	OCH_3	CH_3	76	95 : 5
2	CH_3	H	H	OCH_3	H	89	86 : 14
3	Cl	H	H	OCH_3	H	70	88 : 12
4	CH_3	H	H	Br	H	72	90 : 10
5	CH_3	H	H	Br	CH_3	86	97 : 3
6	H	NO_2	H	H	H	56	83 : 17
7	H	NO_2	H	H	CH_3	46	90 : 10
8	CH_3	H	NO_2	H	H	64	85 : 15
9	CH_3	H	NO_2	H	CH_3	38	95 : 5

以上のように、1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成は様々な方法で行われ、またその生成物は抗菌性や微生物疾患、昆虫への耐性、食欲抑制作用、HIV 抗ウィルス活性を示し、多くの薬剤や農薬に使用され

ているため、1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成は重要であり、本修士研究が有用であると考えられる。

次節では、ジエチルメソキサレート **2-1-19** と *o*-アミノフェノール **2-1-20** から生成した 2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート **2-1-21** に対し、有機金属反応剤を用いた *N*-アルキル化反応により 1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成を行ったので詳細に述べる (**Scheme 2-1-6**)。[6)]

Scheme 2-1-6. 2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラートの合成



2-1-19 **2-1-20** **2-1-21**

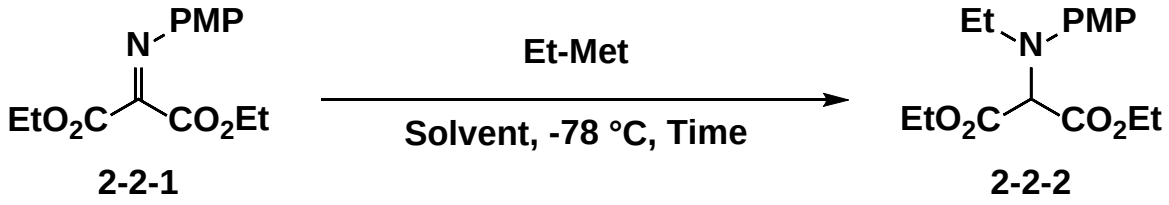
Yield 68%

第二節　　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応

前章で述べたように、当研究室では α-イミノエステルに対して有機金属反応剤を作用させることにより *N*-アルキル化反応が良好に進行することを見出している。また前節では 1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成やその化学的性質を述べた。そこで本修士研究では、*N*-アルキル化剤として有機金属反応剤を用いることで 1,4-ベンゾオキサジン誘導体が得られると考え検討を行った。本節ではその詳細を報告する。

2001 年、当研究室においてイミノマロネートに対し有機金属反応剤を用いて *N*-アルキル化が進行することを見出している**(Table 2-2-1)**。[1)]

Table 2-2-1.　有機金属反応剤を用いたイミノマロネートに対する *N*-アルキル化反応



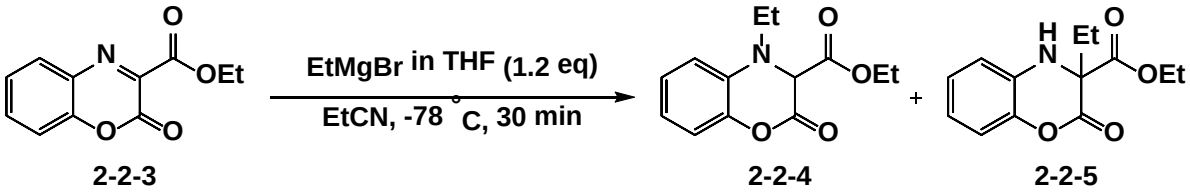
2-2-1　　2-2-2

Entry	Et-Met (eq)	Solvent	Time (min)	Yield (%)
1	$EtAlCl_2$ (3.0)	CH_2Cl_2	65	32
2	Et_2AlCl (3.0)	CH_2Cl_2	18	66
3	Et_3Al (3.0)	CH_2Cl_2	42	25
4	Et_2Zn (3.0)	Toluene	17	80
5	EtMgBr (1.5)	THF	48	91

この条件から、*N*-アルキル化剤として最も収率の良い EtMgBr を用いて本修士研究を行った(**Table 2-2-1, entry 5**)。

最初に、2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3** に対し、EtMgBr を 1.2 当量用い、プロピオニトリル(EtCN)溶媒中、-78 ℃で 30 分反応を行った(**Table 2-2-2, entry 1**)。

Table 2-2-2.　1,4-ベンゾオキサジン 2-2-3 に対する Grignard 反応剤の検討



2-2-3　　2-2-4　　2-2-5

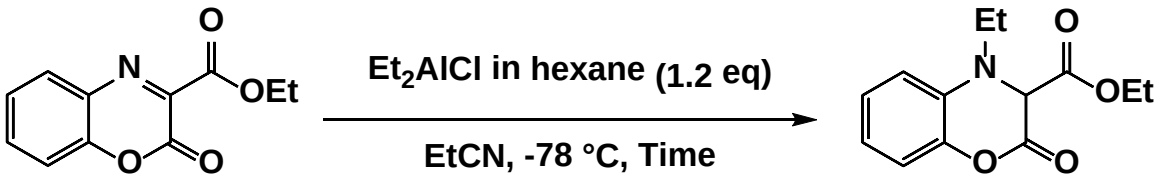
Entry	Yield (%)	
	2-2-4	2-2-5
1[a]	0	0
2[b]	12	59

[a] Purification of products was performed by TLC on silica gel.
[b] Purification of products was performed by column chromatography on silica gel.

その結果、*N*-エチル化体 **2-2-4**、および *C*-エチル化体 **2-2-5** は得られなかった(**entry 1**)。この時、粗生成物の ^{1}H NMR から *N*-エチル化体と *C*-エチル化体のピークが確認できたが、TLC で精製を行ったところ TLC 上で分解し解析できない生成物を得た。粗生成物の ^{1}H NMR では生成物のピークを確認しているため、ショートカラムで精製を行ったところ目的の *N*-エチル化体 **2-2-4** を収率 12%で得、*C*-エチル化体 **2-2-5** を収率 59%で得た(**entry 2**)。

また、求核剤を有機アルミニウム反応剤で行えば *N*-エチル化反応が進行すると考え、有機アルミニウム反応剤を用い、反応を行った(**Table 2-2-3**)。

Table 2-2-3.　有機アルミニウム反応剤による *N*-アルキル化における時間検討



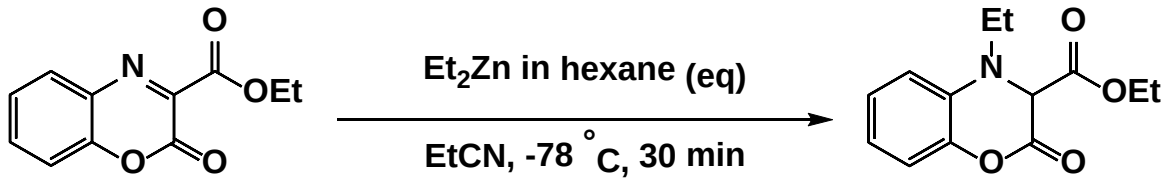
2-2-3　　**2-2-4**

Entry	Time (min)	Yield (%)
1	15	69
2	30	73
3	45	72

反応時間 15 分で行ったところ、*N*-エチル化体 **2-2-4** を収率 69%で得た(**entry 1**)。次に反応時間を 30 分に延ばしたところ、*N*-エチル化体 **2-2-4** を収率 73%で得た(**entry 2**)。さらに反応時間を延ばし 45 分で行ったところ、*N*-エチル化体 **2-2-4** を収率 72%で得た(**entry 3**)。反応時間を 30 分で行った場合が最も収率がよく、30 分を最適条件とした。これらの結果から有機アルミニウム反応剤は Grignard 反応剤よりも反応性が乏しいため、*C*-エチル化反応ではなく *N*-エチル化反応が進行したと考えられる。

さらに反応性を下げるために求核剤を有機亜鉛反応剤にすることで *N*-エチル化反応が円滑に進行しやすくなると考え、Et_2Zn を求核剤として用い反応を行った(**Table 2-2-4**)。

Table 2-2-4. 有機亜鉛反応剤による *N*-アルキル化における当量検討



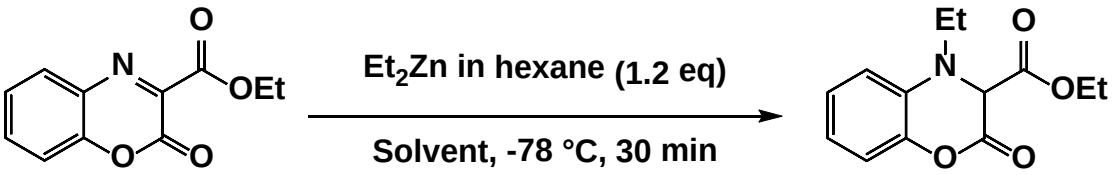
2-2-3 **2-2-4**

Entry	Et_2Zn (eq)	Yield (%)
1	1.2	88
2	1.0	80
3	1.5	82
4	2.0	78

まず初めに Et_2Zn を 1.2 当量で行ったところ、*N*-エチル化体を収率 88%で得た(**entry 1**)。次に Et_2Zn の当量を 1.0 当量、1.5 当量、2.0 当量とし行ったところ、*N*-エチル化体をそれぞれ収率 80%、82%、78%で得た(**entries 2-4**)。これらの結果から収率が最も良かった 1.2 当量を最適条件とした。これらの結果から有機金属反応剤は Grignard 反応剤、有機アルミニウム反応剤、有機亜鉛反応剤の順に反応性が低くなり、反応性が高いと *C*-アルキル化が起こり、反応性が低いと *N*-アルキル化が進行すると考えられる。

次に溶媒の検討を行った(**Table 2-2-5**)。

Table 2-2-5.　　溶媒検討



2-2-3　　**2-2-4**

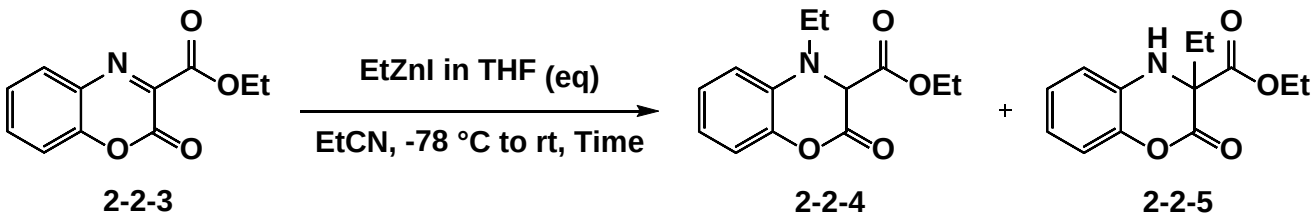
Entry	Solvent	Yield (%)
1[a]	EtCN	93
2	THF	77
3	DME	73
4	Toluene	84
5	CH_2Cl_2	71

[a] The reaction was quenched with ^{i}PrOH.

EtCN 溶媒中、^{i}PrOH でクエンチを行ったところ、生成物 **2-2-4** を収率 93%で得た(**entry 1**)。エーテル系の溶媒である THF、DME で反応を行ったところ、生成物 **2-2-4** をそれぞれ収率 77%、73%で得た(**entries 2, 3**)。また、無極性溶媒であるトルエン、ジクロロメタンで反応を行ったところ、生成物 **2-2-4** をそれぞれ収率 84%、71%で得た(**entries 4, 5**)。これらの結果から、極性溶媒、無極性溶媒を用いたどちらの場合でも良好な収率で目的の *N*-エチル化体 **2-2-4** を得ることができ、最も収率の良かった EtCN を最適溶媒とした。

R_2Zn は入手困難で R に制限がある一方で、RZnX は容易に調製することができるため Et_2Zn の代わりに EtZnI を用い、*N*-アルキル化反応の当量、および時間の検討を行った(**Table 2-2-6**)。

Table 2-2-6.　　当量・時間検討



2-2-3　　2-2-4　　2-2-5

Entry	EtZnI (eq)	Time	Yield (%)	
			2-2-4	2-2-5
1	1.5	2 h	80	3
2	1.0	1 h	73	3
3	1.2	35 min	84	3
4[a]	1.2	35 min	89	4

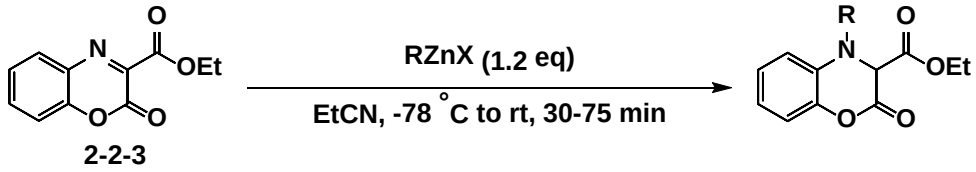
[a] The reaction was performed in toluene.

初めに EtZnI を 1.5 当量、EtCN 溶媒中、-78 ℃で 30 分反応させたところ、原料が消費されていなかったので-50 ℃まで自然昇温し 1 時間反応させたが、まだ原料が残っていたので室温まで急速昇温し 30 分反応させた。その結果、*N*-エチル化体 **2-2-4** を収率 80%で得、*C*-エチル化体 **2-2-5** を収率 3%で得た(**entry 1**)。次に EtZnI を 1.0 当量用い、-78 ℃で 30 分、室温まで急速昇温し 30 分反応させたところ、目的の *N*-エチル化体 **2-2-4** を収率 73%で得、*C*-エチル化体 **2-2-5** を 3%で得たが、5%の原料回収という結果となった(**entry 2**)。これは EtZnI の量が足りなかったため収率が低下したと考えた。次に EtZnI を 1.2 当量用い、-78 ℃で 30 分、室温まで急速昇温し 5 分反応させることで生成物 **2-2-4** を収率 84%、生成物 **2-2-5** を収率 3%で得た(**entry 3**)。これらの結果から最も収率の良い **entry 3** の 1.2 当量を最適条件とした。さらに

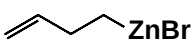
Table 2-2-5 で 2 番目に収率が良かったトルエン溶媒中で反応を行ったところ、反応は円滑に進行し、*N*-エチル化体 **2-2-4** を収率 89%で得た **(entry 4)**。この結果から EtZnI においても極性溶媒、無極性溶媒に関係なく反応が進行すると考えた。

Et_2Zn は通常不活性であるが、配位によりその結合角度が変化することで反応する。また、EtZnI は温度を要するものの、Et_2Zn と同等の反応性で *N*-エチル化することができた。そこで様々な RZnX を用いて *N*-アルキル化反応を行った **(Table 2-2-7)**。

Table 2-2-7.　　様々な有機亜鉛反応剤の検討



2-2-3

Entry	RZnX	Product	Yield (%)	Entry	RZnX	Product	Yield (%)
1[a]	Et_2Zn	2-2-4	93	7	^{t}BuZnI	2-2-10	88
2	EtZnI	2-2-4	84	8	BnZnI	2-2-11	98
3	^{n}BuZnI	2-2-6	96	9	PhZnBr	2-2-12	66
4	^{i}PrZnI	2-2-7	96	10	PhZnI•LiCl	2-2-12	31
5	^{c}HexZnI	2-2-8	91	11	MeZnBr	2-2-13	36
6	^{i}BuZnI	2-2-9	64	12		2-2-14	56

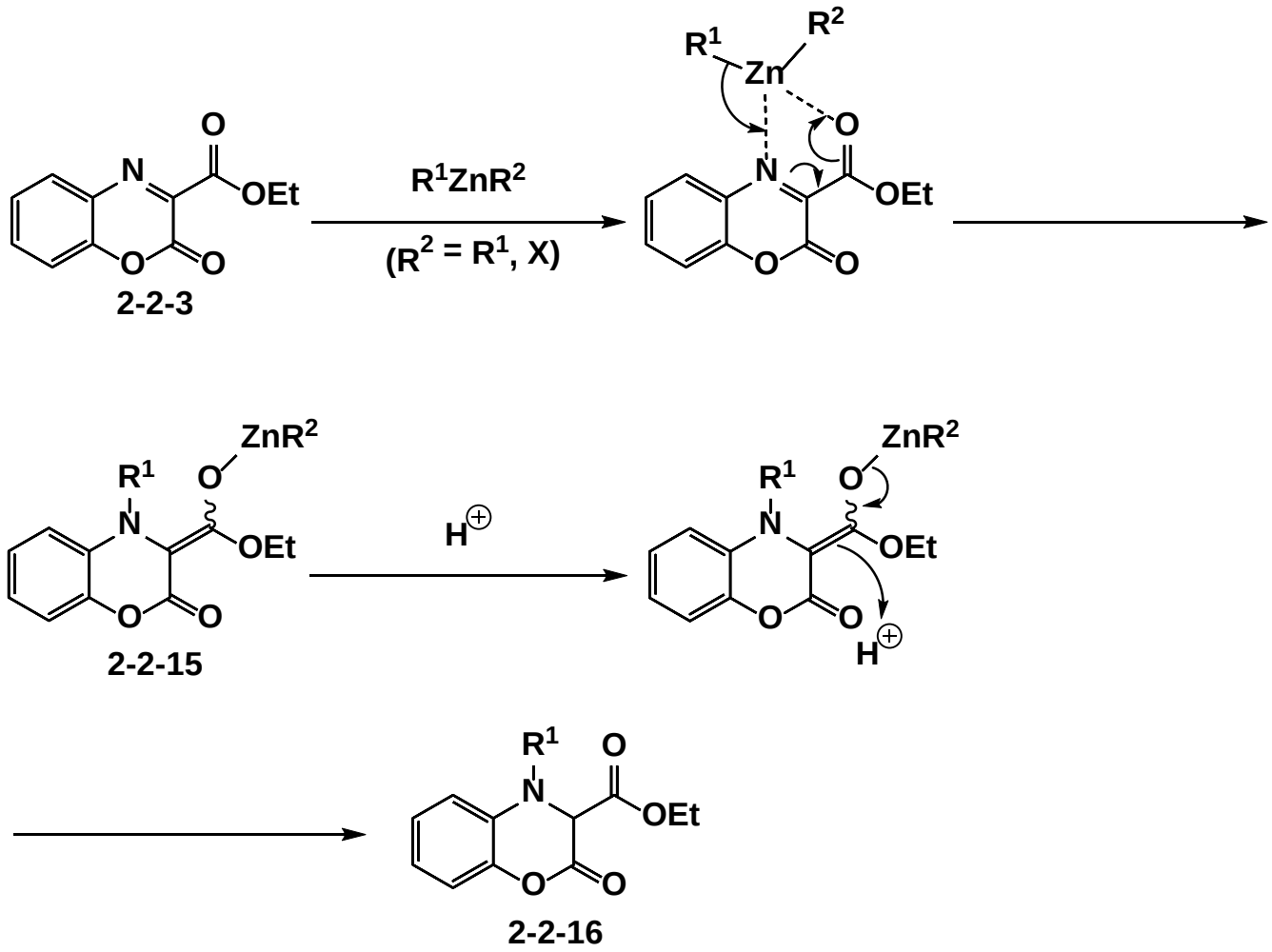
[a] The reaction was quenched with ^{i}PrOH.

検討の結果、第一級、第二級、第三級のどのアルキル基でも反応は進行し、良好な収率で対応する *N*-アルキル化体を得た **(entries 1-8)**。また、通常 *N*-アルキル化反応が進行しにくいとされる Ph 基、Me 基の場合でも、それぞれ中程度の収率で対応する *N*-アルキル化体を得た

(**entries 9-11**)。さらに、官能基変換に有効なホモアリル基を有する有機亜鉛反応剤でも中程度の収率で対応する *N*-アルキル化体を得た(**entry 12**)。

次に、様々な検討の結果から本反応の反応機構を考えた(**Scheme 2-2-3**)。

Scheme 2-2-3.　反応機構



まず、有機亜鉛反応剤が 1,4-ベンゾオキサジン誘導体 **2-2-3** のエステル部位のカルボニル基とイミノ窒素に配位し、イミノ窒素上の電子

密度を下げ、正電荷をより大きくすることで窒素上に求核付加が進行し亜鉛エノラート **2-2-15** が形成される。その後、プロトン化されることで目的の生成物である *N*-アルキル化体 **2-2-16** が得られると考えた。

以上のように、*α*-イミノエステルを有する 1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する *N*-アルキル化反応は、有機亜鉛反応剤を用いると反応が円滑に進行し、良好な収率で *N*-アルキル化体が得られることがわかった。

次章では、*N*-アルキル化後にイミニウム塩を形成し、求核剤を用いることでイミノ炭素への付加反応による四級炭素の構築の検討を行ったので詳細に述べる。

第三章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換/酸化反応を利用するタンデム付加反応による四級炭素の構築

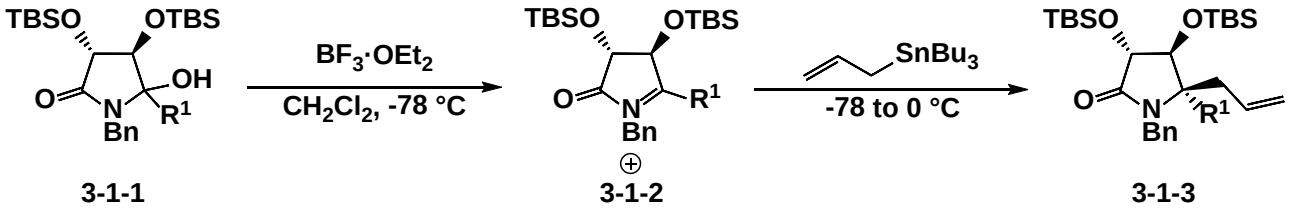
第一節　　従来のイミニウム塩を経る四級炭素の構築

イミニウム塩はイミンよりも求電子性が高く、イミンに対して反応できない求核剤でもイミニウム塩に対しては反応することができるものもあり、イミニウム塩の形成は反応の適用範囲が広がるので有用である。

そこで、本節ではイミニウム塩に対する求核付加反応による四級炭素構築反応について報告する。

2000年、Pilliらは、環状アミド**3-1-1**からBF_3・OEt_2により調製したアシルイミニウム塩**3-1-2**に対し、アリルトリブチルスズを求核剤として作用させることで目的の四級炭素を有する環状アミド**3-1-3**が中程度の収率かつジアステレオ選択的に得られることを報告している**(Scheme 3-1-1)**。[1)]

Scheme 3-1-1.　アシルイミニウム塩を経る四級炭素構築反応

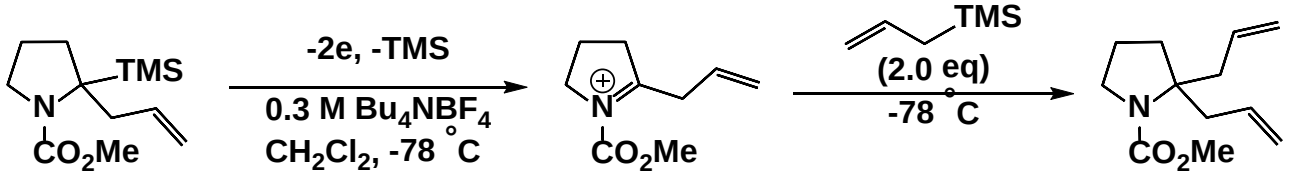


3-1-1　　3-1-2　　3-1-3

Entry	R^1	Yield (%)	de (%)
1	Me	45	50
2	Bu	65	>95

2002 年、吉田らは、環状アミン **3-1-4** から電極反応により調製したイミニウム塩 **3-1-5** に対し、アリルシランを求核剤として用いることで、目的の四級炭素を有する環状アミン **3-1-6** が得られることを報告している(**Scheme 3-1-2**)。[2)]

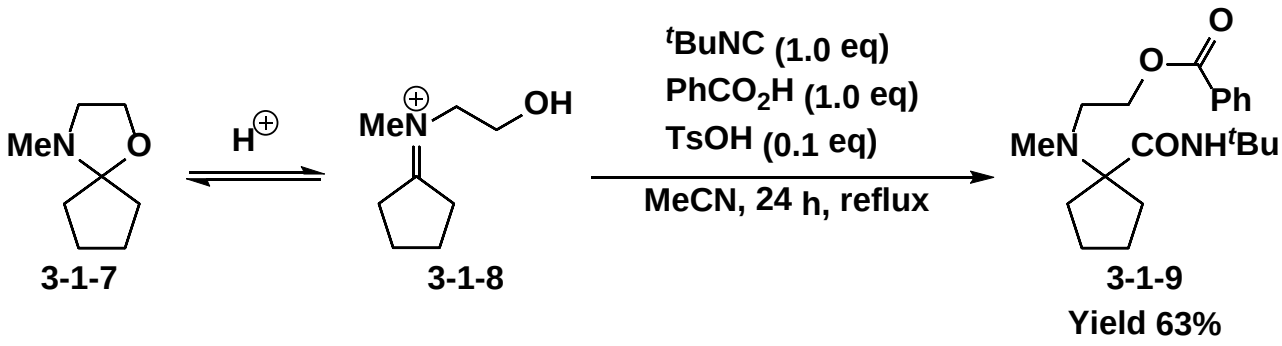
Scheme 3-1-2.　電極反応を用いたイミニウム塩の調製、
および求核付加反応



3-1-4　　3-1-5　　3-1-6
Yield 46%

2006 年、Motherwell らは、*N,O*-アセタール構造の基質 **3-1-7** から調製したイミニウム塩 **3-1-8** に対し、*tert*-ブチルイソシアニド、安息香酸を用いた多成分反応により目的の四級炭素を有する α-アミノ酸誘導体 **3-1-9** が良好な収率で得られることを報告している(**Scheme 3-1-3**)。[3)]

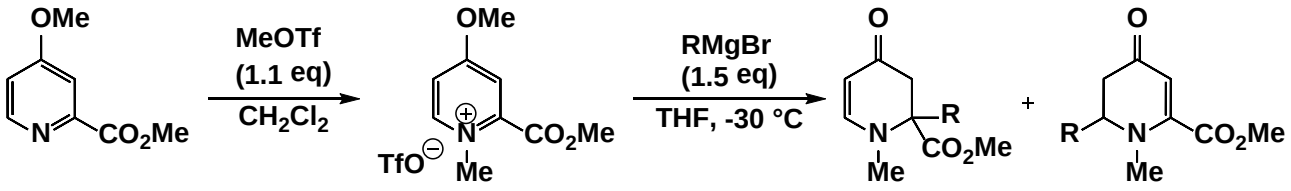
Scheme 3-1-3. ***N,O*-アセタールから調製されたイミニウム塩に対する三成分反応**



3-1-7 **3-1-8** **3-1-9**
Yield 63%

2009 年、Donohoe らは、ピリジン誘導体 **3-1-10** から調製したイミニウム塩 **3-1-11** に対し、様々な Grignard 反応剤を求核剤として用いることで、目的の環状 α-アミノ酸誘導体 **3-1-12** が位置選択的に良好な収率で得られることを報告している(**Scheme 3-1-4**)。[4)]

Scheme 3-1-4.　ピリジン誘導体から調製されたイミニウム塩に対する位置選択的求核付加反応



3-1-10　　3-1-11　　3-1-12　　3-1-13

Entry	R	Yield (%)	
		3-1-12	3-1-13
1	Me	89	0
2	Et	97	0
3	^{n}Hex	92	0
4	^{i}Bu	91	0
5	CH_2=CH	0	69

2010 年、同じく Donohoe らは、2009 年に報告したイミニウム塩への求核付加反応を鍵反応として用い、ピリジン誘導体 **3-1-14** からイミニウム塩 **3-1-15** とし、Cyclindricine A および C **3-1-16** への全合成を報告している(**Scheme 3-1-5**)。[5)]

Scheme 3-1-5.　イミニウム塩を経る四級炭素構築反応を鍵反応とした全合成



3-1-14　　3-1-15　　3-1-16

DMB = 3,4-dimethoxybenzyl

以上のように、イミニウム塩を経る反応は様々な種類の求核剤を用いることができる。

しかし、本修士研究の基質である 1,4-ベンゾオキサジン誘導体に関するイミニウム塩の形成はほとんど報告されていない。イミニウム塩を形成することで 1,4-ベンゾオキサジン骨格に四級炭素を構築し、その後の求核剤の導入や官能基変換により様々な誘導体を合成することができるので本修士研究は有用である。

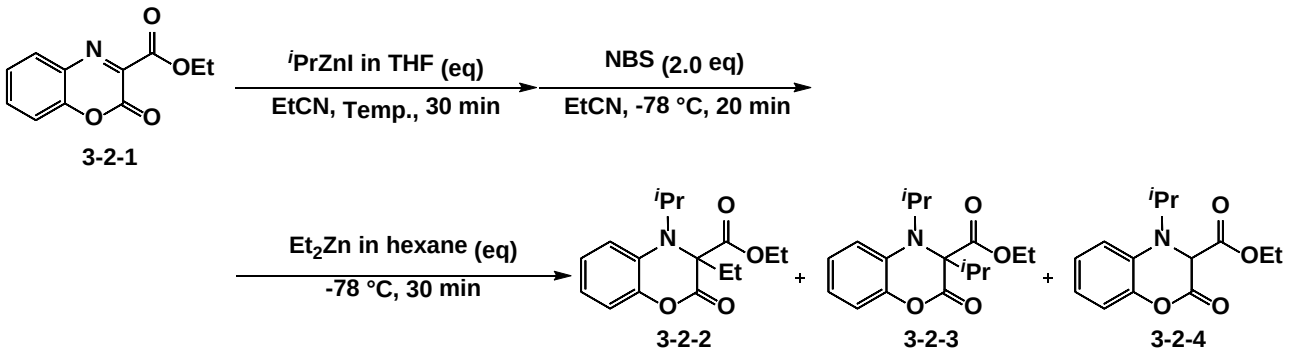
次節では、2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体の極性転換に続く酸化反応による四級炭素の構築について詳細に述べる。

第二節　　イミニウム塩への求核付加反応による四級炭素の構築

前節では従来のイミニウム塩を経る四級炭素の構築の例を紹介した。そこで本修士研究では、2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対し、*N*-アルキル化剤として有機亜鉛反応剤を作用させ、酸化剤によって系内でイミニウム塩を調製した後に、種々の求核剤と反応させることで、四級炭素を構築し有用な骨格の形成に誘導できると考え、様々な検討を行ったので、本節ではその詳細を報告する。

初めに、第二章、第二節の検討で得た結果から *N*-アルキル化剤として **Table 2-2-7** の **entry 4** で最も収率の良かった ^{i}PrZnI を用い、EtCN 溶媒中、-78 ℃で 30 分反応させた後に、酸化剤として *N*-ブロモスクシンイミド(NBS)を-78 ℃で用い系内でイミニウム塩を形成し、求核剤として Et_2Zn を作用させ、*N*-イソプロピル-*C*-エチル化する反応を行った(**Table 3-2-1**)。

Table 3-2-1. *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応



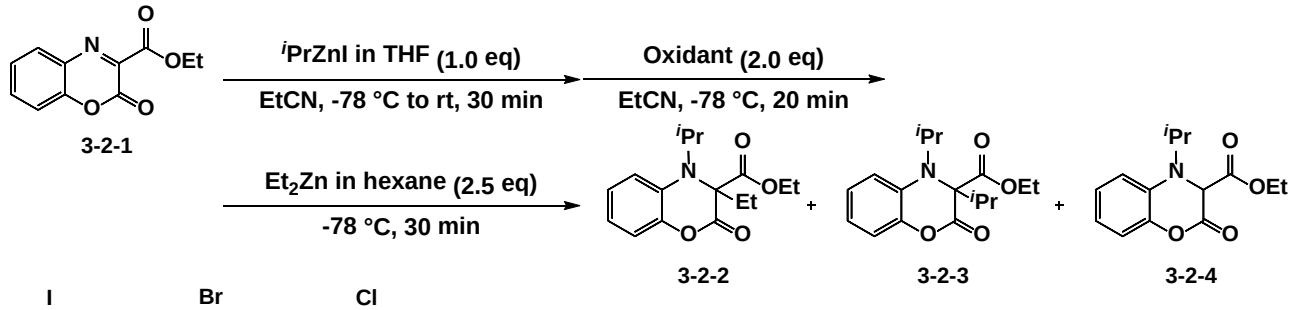
Entry	^{i}PrZnI (eq)	Et_2Zn (eq)	Temp. (°C)	Yield (%)		
				3-2-2	3-2-3	3-2-4
1	1.2	2.5	-78	26	44	0
2	1.0	2.5	-78	16	18	15
3	1.0	2.5	-78 to rt	33	6	26
4	1.0	3.0	-78 to rt	31	12	23

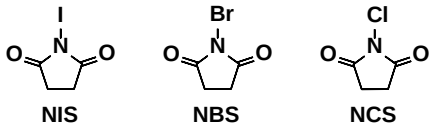
まず、^{i}PrZnIの当量を1.2当量用い反応を行ったところ、目的の*N*-イソプロピル-*C*-エチル化体**3-2-2**を収率26%で得たが、副生成物として*N,C*-ジイソプロピル化体**3-2-3**を収率44%で得た(**entry 1**)。そこで副反応を防ぐために^{i}PrZnIの当量を1.0当量に減らしたところ、目的の*N*-イソプロピル-*C*-エチル化体**3-2-2**が収率16%で得られ、*N,C*-ジイソプロピル化体**3-2-3**が収率18%で得られた(**entry 2**)。これらの結果から、*N*-イソプロピル化で残った^{i}PrZnIがNBSで酸化した際に反応し

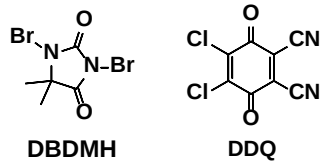
てしまい、*C*-イソプロピル化反応が起こったと考え、^{i}PrZnI が消費されるように-78 ℃から室温まで急速昇温し、30 分反応させた後に-78 ℃に戻し、NBS を加え、Et_2Zn を作用させた。その結果、目的の*N*-イソプロピル-*C*-エチル化体 **3-2-2** を収率 33%で得、*N*,*C*-ジイソプロピル化体 **3-2-3** を収率 6%で得、*N*-イソプロピル化体 **3-2-4** を収率 26%で得た(**entry 3**)。この条件では ^{i}PrZnI はほとんど消費されたが *N*-イソプロピル-*C*-エチル化体 **3-2-3** の収率が大幅に増加しなかった。そこで、酸化した後に残った有機亜鉛反応剤が求核付加していたので、酸化は進行していると考え、酸化後に入れる求核剤の当量を 3.0 当量に増やし行ったところ、目的の *N*-イソプロピル-*C*-エチル化体 **3-2-2** を収率 31%で得、*N*,*C*-ジイソプロピル化体 **3-2-3** を収率 12%で得、*N*-イソプロピル化体 **3-2-4** を収率 23%で得た(**entry 4**)。

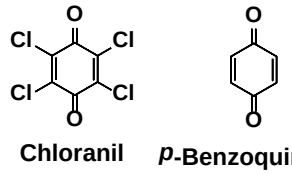
続いて、種々の酸化剤を検討することで収率が向上すると考え、酸化剤の検討を行った(**Table 3-2-2**)。

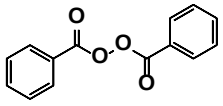
Table 3-2-2.　　酸化剤の検討











Entry	Oxidant	Yield (%)		
		3-2-2	3-2-3	3-2-4
1	NBS	33	6	26
2	NIS	0	0	0
3	NCS	24	10	18
4	DBDMH	40	0	10
5[a]	DDQ	57	4	6
6[a]	Chloranil	54	0	0
7[a]	*p*-Benzoquinone	0	0	79
8[a]	BPO	0	0	47
9[b]	O_2	0	0	0

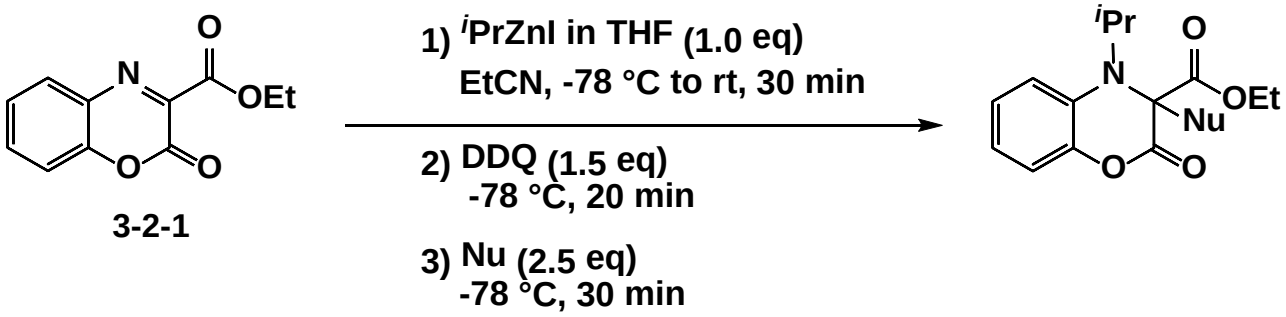
[a] Oxidant (1.5 eq) was used.
[b] O_2 balloon was used.

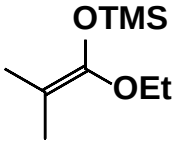
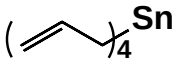
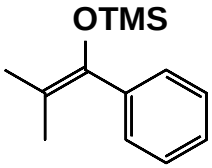
酸化剤に *N*-ヨードスクシンイミド(NIS)を 2.0 当量用い反応を行ったところ、目的の *N*-イソプロピル-*C*-エチル化体 **3-2-2** は得られなかった(**entry 2**)。これは、NIS では酸化能力が足りないため系内でイミニウム塩がうまく調製できなかったと考えた。また、*N*-クロロスクシンイミド(NCS)を用いた場合、目的の *N*-イソプロピル-*C*-エチル化体 **3-2-2** の収率は低下した(**entry 3**)。これは、NCS が NBS に比べ酸化能力が高いため、系内が複雑化したと考えられる。次に、ヒダントイン系の酸化剤である 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(DBDMH)を用い反応を行ったところ、目的の *N*-イソプロピル-*C*-エチル化体 **3-2-2** を収率 40%で得た(**entry 4**)。また、キノン系の酸化剤である 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン(DDQ)、テトラクロロ-1,4-ベンゾキノン

(Chloranil)、*p*-Benzoquinone を 1.5 当量用い反応を行ったところ、DDQ、Chloranil を用いた場合に目的の *N*-イソプロピル-*C*-エチル化体 **3-2-2** をそれぞれ収率 57%、54%で得、*p*-Benzoquinone を用いた場合は、*N*-イソプロピル化体 **3-2-4** を収率 79%で得た(**entries 5-7**)。この結果から、酸化剤が DDQ や Chloranil のような、*p*-Benzoquinone に比べ酸化能力の高いキノン系の酸化剤がこの酸化反応に適していると考えた。さらに過酸化ベンゾイル(BPO)や O_2 を酸化剤として用い反応を行ったところ、目的の *N*-イソプロピル-*C*-エチル化体 **3-2-2** は得られなかった(**entries 8, 9**)。よって **entry 5** の条件を最適条件とした。

続いて、二つ目の求核剤を変更することでさらに収率が向上すると考え、種々の求核剤の検討を行った(**Table 3-2-3**)。

Table 3-2-3.　　二つ目の求核剤の検討



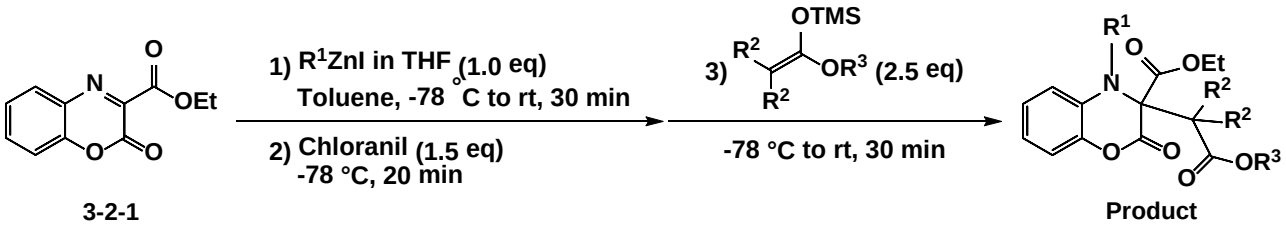
Entry	Nu	Product	Yield (%)
1	Et_2Zn in hexane	3-2-2	57
2	EtZnI in THF	3-2-2	55
3	EtMgBr in THF	3-2-2	21
4		3-2-5	71
5		3-2-6	49
6		3-2-7	0

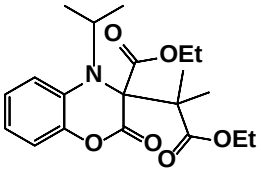
有機亜鉛反応剤である EtZnI を求核剤として用い反応を行ったところ、**entry 1** の Et_2Zn を求核剤に用いた際の収率と同程度の収率で目的の *N,C*-ジアルキル化体 **3-2-2** を得た(**entry 2**)。求核剤の求核性が足りないと考え、有機亜鉛反応剤よりも求核性が高い Grignard 反応剤を用い反応を行ったところ、収率が低下した(**entry 3**)。この結果から、系内で形成したイミニウム塩は反応性が高いため、求核性の高い求核剤を作用させると反応が行き過ぎてしまい、系内が複雑化してしまうと考えた。そこで次に、有機亜鉛反応剤よりも求核性の低い求核剤を用いることで収率が向上すると考え、求核剤としてケテンシリルアセタールを用い反応を行ったところ、目的の対応する *N,C*-ジアルキル化体

3-2-5 を収率 71%で得た(**entry 4**)。また、求核剤としてテトラアリルスズを用いた場合、目的の対応する *N,C*-ジアルキル化体 **3-2-6** を収率 49%で得た(**entry 5**)。さらに反応性の低い求核剤であるシリルエノールエーテルを用いた場合、反応は進行しなかった(**entry 6**)。これは、シリルエノールエーテルの求核性が足りなかったためであると考えた。よって、**entry 4** の条件を最適条件とした。

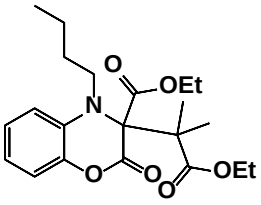
続いて最適条件を用い、様々な有機亜鉛反応剤、様々なケテンシリルアセタールを作用させ、*N,C*-ジアルキル化反応の検討を行った(**Scheme 3-2-1**)。

Scheme 3-2-1. 様々な有機亜鉛反応剤、ケテンシリルアセタールでの検討

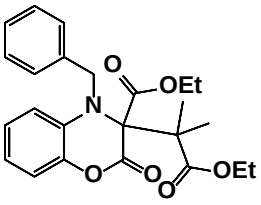




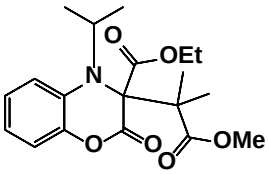
3-2-5
71%[a]



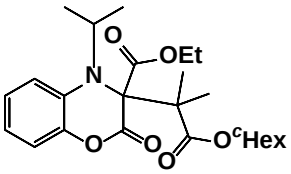
3-2-8
42%[b]



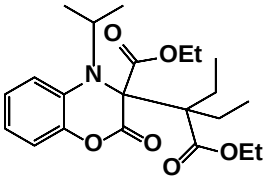
3-2-9
48%[b]



3-2-10
59%



3-2-11
40%



3-2-12
32%

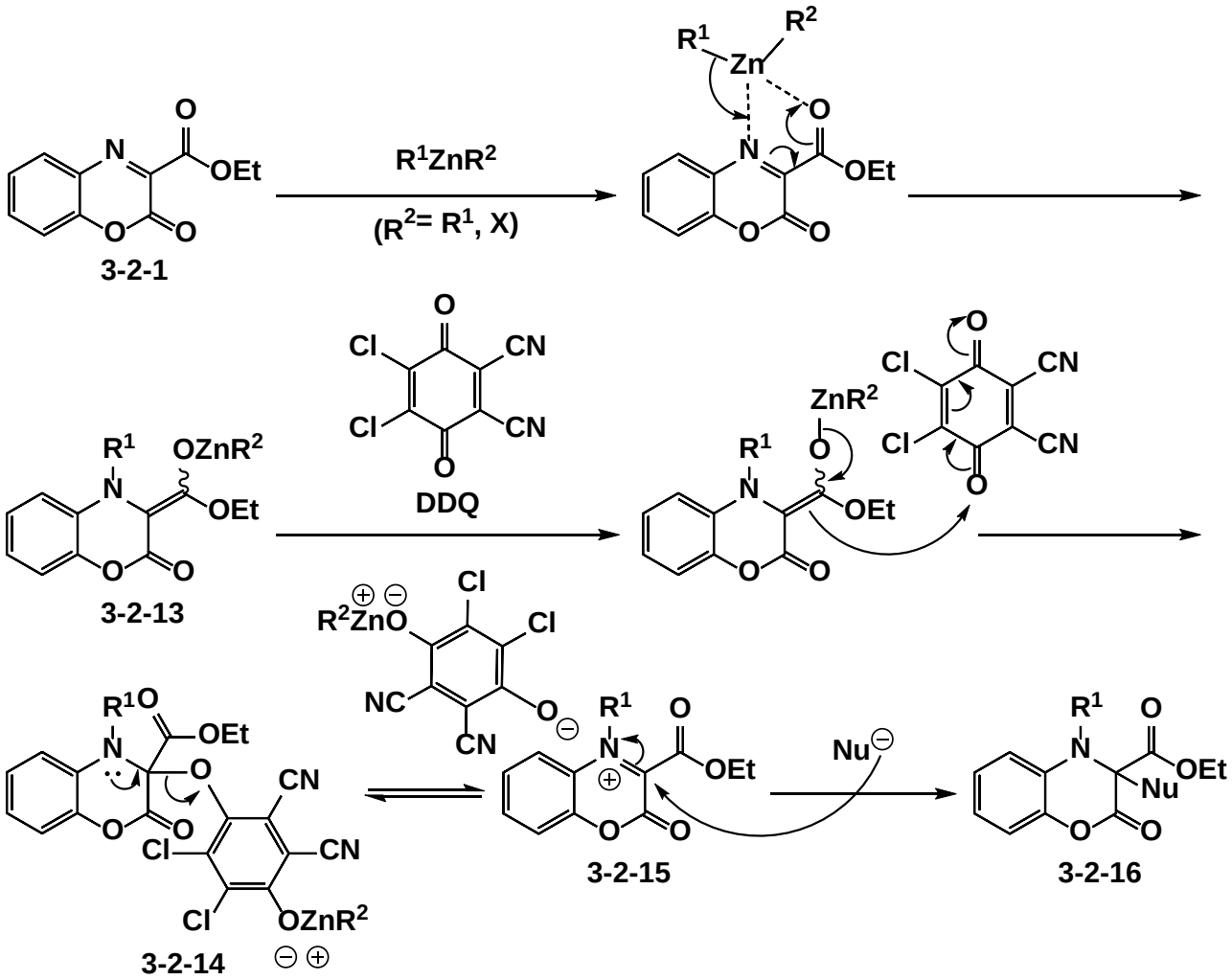
a DDQ (1.5 eq) was used as an oxidant. EtCN was used as a solvent.
b Chloranil (2.0 eq) was used.

検討の結果、第一級有機亜鉛反応剤である ^{n}BuZnI や BnZnI を用い反応を行ったところ、対応する *N,C*-ジアルキル化体 **3-2-8**、**3-2-9** をそれぞれ収率 42%、48%で得た。また、ケテンシリルアセタールのエステル部位の R^3 を Me 基に変更し反応を行ったところ、目的の対応する *N,C*-ジアルキル化体 **3-2-10** を収率 59%で得た。エステル部位の R^3 を第二級アルキル基の ^{c}Hex 基に変更した場合、収率が低下し、対応する *N,C*-ジアルキル化体 **3-2-11** を収率 40%で得た。さらに、ケテンシリルアセタールの R^2 を Et 基とし反応を行ったところ、収率は低下し、対応する *N,C*-ジアルキル化体 **3-2-12** を収率 32%で得た。これは、反応点がかさ高いために付加反応が進行しにくかったためであると考えた。

次に、様々な検討の結果から本反応の反応機構を考えた(**Scheme**

3-2-2)。

Scheme 3-2-2.　反応機構



まず、有機亜鉛反応剤が 1,4-ベンゾオキサジン誘導体 **3-2-1** のエステル部位のカルボニル基とイミノ窒素に配位し、イミノ窒素上の電子密度を下げ、正電荷をより大きくすることで窒素上に求核付加が進行し亜鉛エノラート **3-2-13** が形成される。続いて、この亜鉛エノラートと DDQ が作用することで酸化が進行し、**3-2-14** を形成し、窒素上の非共有電子対から電子が流れることでイミニウム塩 **3-2-15** が形成される。このイミニウム塩に対して求核剤が攻撃することで四級炭素が構

築され、*N,C*-ジアルキル化体 **3-2-16** が得られると考えた。

以上述べてきたように、本修士研究では様々な有機亜鉛反応で *N*-アルキル化が可能であり、さらに酸化剤、求核剤を加えることでイミニウム塩を経る四級炭素の構築ができた。1,4-ベンゾオキサジン誘導体は薬剤や農薬などの原料となるので本反応は非常に有用な反応として期待できる。

また、系内で形成した亜鉛エノラートに対し、求電子剤を作用させることで酸化を経ず四級炭素の構築ができる。四章ではその詳細を述べる。

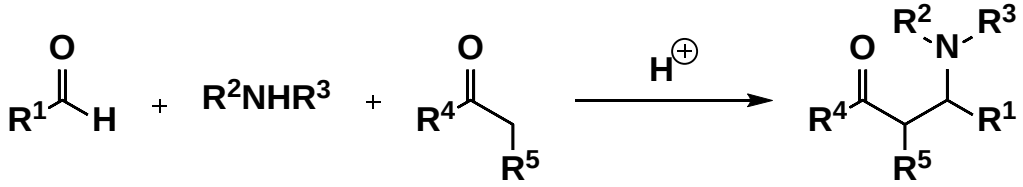
第四章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応

に続く求電子付加反応

第一節　　従来のマロン酸エステルに対する Mannich 反応

Mannich 反応とは、有機化学における化学反応の一種であり、α-水素を持たないカルボニル化合物とα-水素を持つカルボニル化合物、そして第一級もしくは第二級アミンが反応してβ-アミノカルボニル化合物を与える反応である。一般的には活性なα-水素を持つ化合物、つまりエノールやエノラートのイミニウム塩に対する求核付加反応であり、求電子剤としてはアルデヒドが用いられる(**Scheme 4-1-1**)。

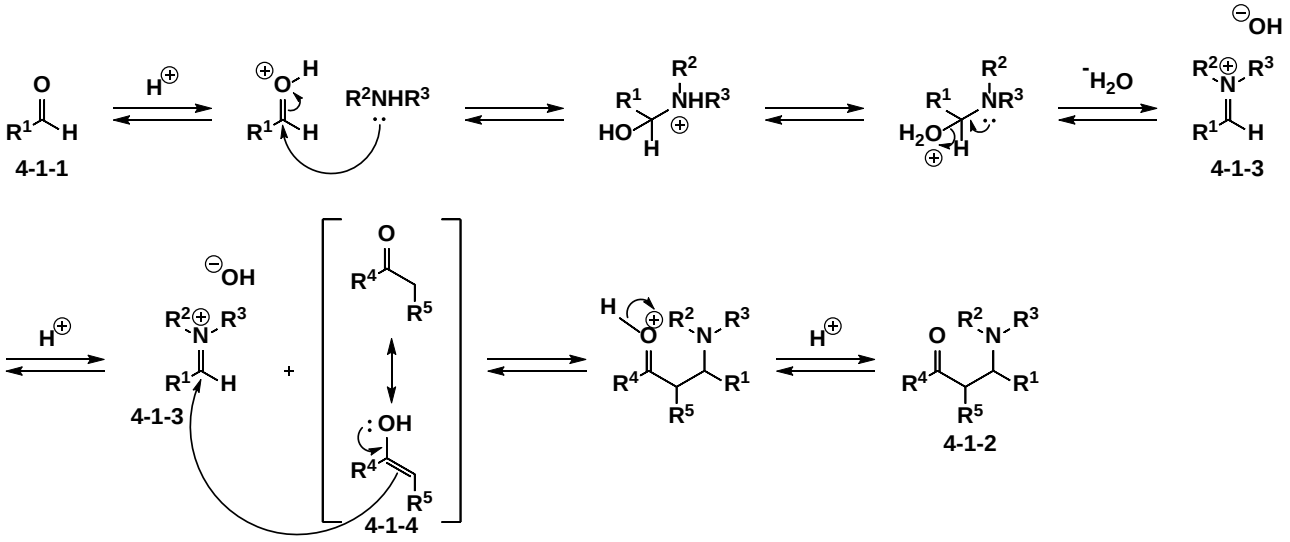
Scheme 4-1-1.　Mannich 反応



4-1-1　　**4-1-2**

反応機構はプロトン酸によってアルデヒド **4-1-1** が活性化されオキソカルベニウムイオン中間体を形成し、アミンの求核攻撃によってイミン **4-1-3** が生成する。次いで、イミンがプロトン酸によって活性化され生成したイミニウム塩 **4-1-4** に対してエノールの求核攻撃により、β-アミノケトン **4-1-2** が形成される(**Scheme 4-1-2**)。

Scheme 4-1-2.　Mannich 反応の反応機構

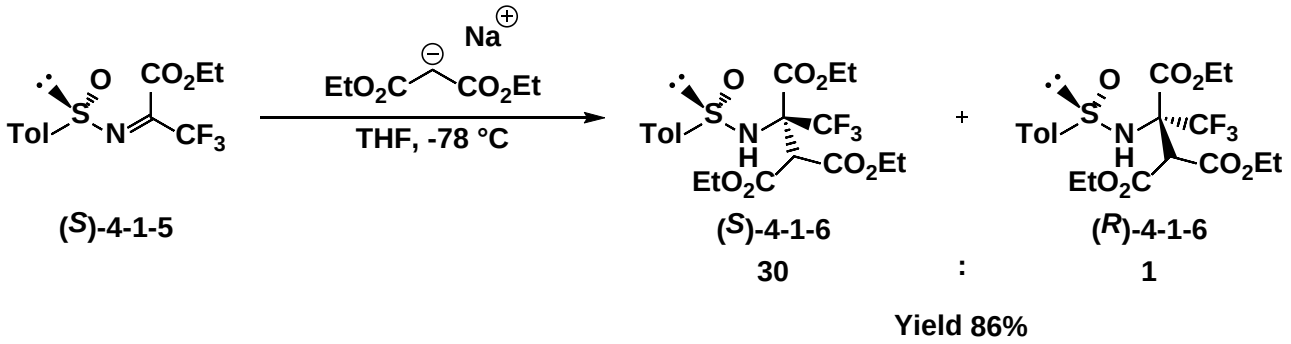


Mannich 反応の魅力の一つは、β 位にカルボニル炭素を持つ β-アミノカルボニル化合物を容易に合成できるところにある。中でも β-アミノエステルは多くの医薬や香料、農薬、ポリマー等の原料もしくは合成中間体として有用であり、様々な研究が行われている。

そこで本節では、特にマロン酸エステルを求核剤として用いる Mannich 反応について報告する。

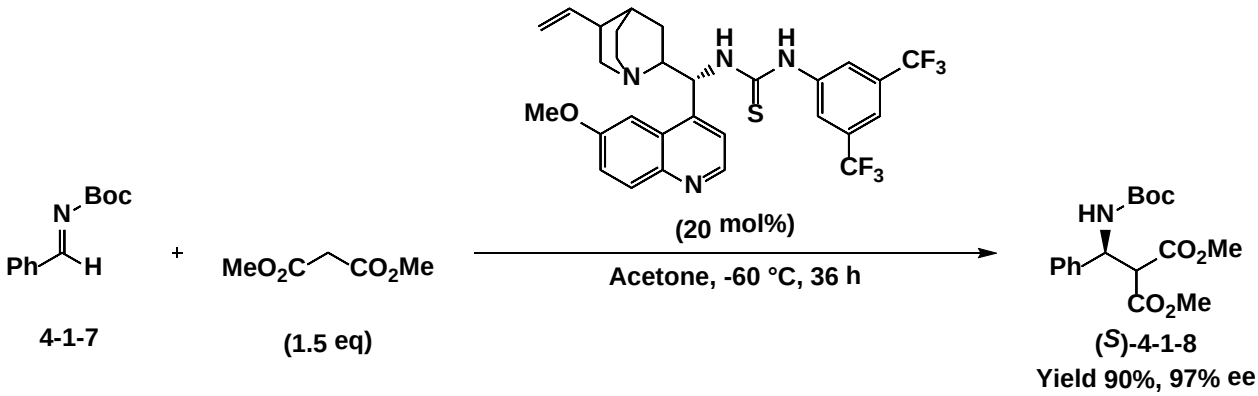
2005 年、Zanda らは、α-イミノエステル **4-1-5** を出発物質として用い、求核剤としてマロン酸ジエチル由来のナトリウムエノラートを用いることで β-アミノ酸誘導体 **4-1-6** が良好な収率で得られることを報告している(**Scheme 4-1-3**)。[1)]

Scheme 4-1-3. マロン酸エステル由来のナトリウムエノラートとの反応



2006 年、Deng らは、単純なイミン **4-1-7** とマロン酸ジメチル、キラルな触媒としてシンコナアルカロイドを用いることで *β*-アミノ酸誘導体 **4-1-8** を高収率、高エナンチオ選択的に得られることを報告している (**Scheme 4-1-4**)。[2)]

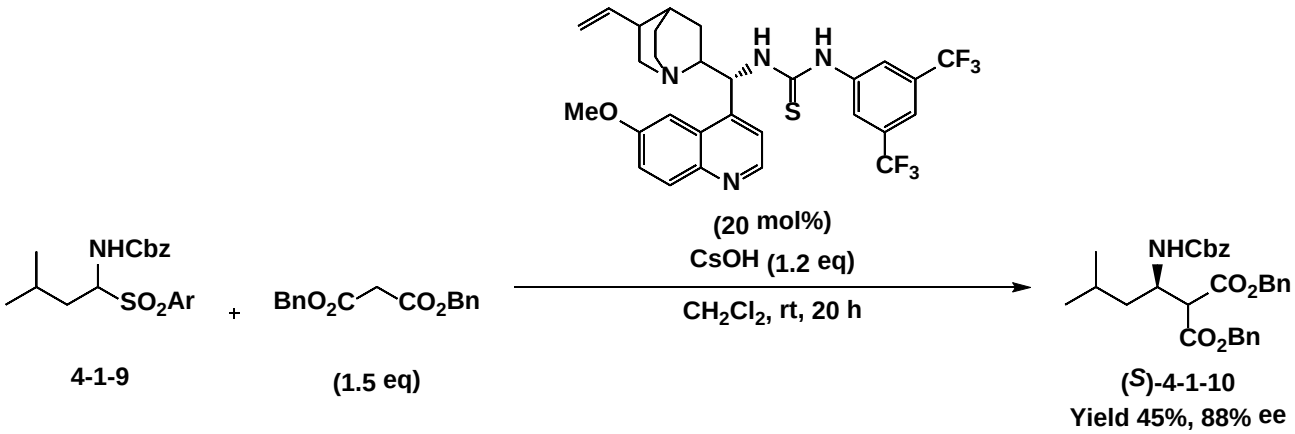
Scheme 4-1-4. キラルなシンコナアルカロイド触媒によるエナンチオ選択的 **Mannich** 反応



2007 年、同じく Deng らは、スルホンアミド **4-1-9** とマロン酸ジベンジル、キラルな触媒としてシンコナアルカロイドを用いることで、系内でアルキルイミンを形成することで *β*-アミノ酸誘導体 **4-1-10** を中

程度の収率、高エナンチオ選択的に得られることを報告している(**Scheme 4-1-5**)。[3)]

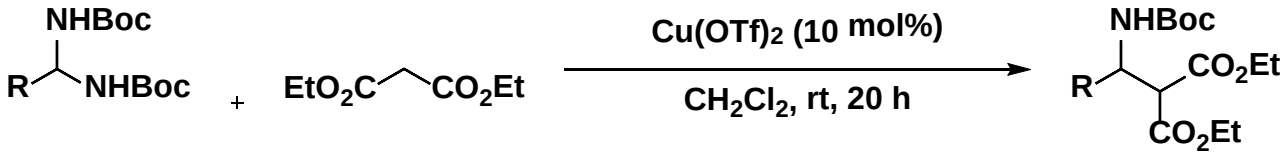
Scheme 4-1-5.　系内でイミンを形成するエナンチオ選択的 Mannich 反応



2013 年、丸岡らは、アミナール **4-1-11** とマロン酸ジエチル、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)をルイス酸触媒として用いることで系内でイミンを形成し、アルキル、アルキニル、アルケニル、アリールイミン由来の Mannich 生成物 **4-1-12** を良好な収率で得られることを報告している(**Scheme 4-1-6**)。[4)]

Scheme 4-1-6.　系内でアルキニルイミン、アルケニルイミンを形成

する Mannich 反応



4-1-11　　(1.5 eq)　　4-1-12

Entry	R	Yield (%)
1	PhC≡C	67
2	4-OMeC$_6$H$_4$C≡C	74
3	4-BrC$_6$H$_4$C≡C	60
4	C$_5$H$_{11}$C≡C	57
5	*c*-C$_6$H$_{11}$C≡C	55
6	PhCH=CH	84
7	PhCH$_2$CH$_2$	72
8	Et	76
9	[c]Hex	89
10	Ph	93

[a] Use of CuOTf·toluene instead of Cu(OTf)$_2$.
[b] Use of 1,2-dichloroethane instead of dichloromethane.
[c] Use of 4 Å molecular sieves.

以上のように、Mannich 反応は *β*-アミノエステルを合成する有力な手法である。

しかし、本修士研究の基質である 1,4-ベンゾオキサジン誘導体に関する Mannich 反応はほとんど報告されていない。1,4-ベンゾオキサジン誘導体に対する極性転換反応に続く Mannich 型反応を行うことで四

級炭素を有する様々な 1,4-ベンゾオキサジン骨格を合成することができるため本修士研究は有用である。次節では、2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体の極性転換に続く Mannich 型反応による四級炭素の構築について詳細に述べる。

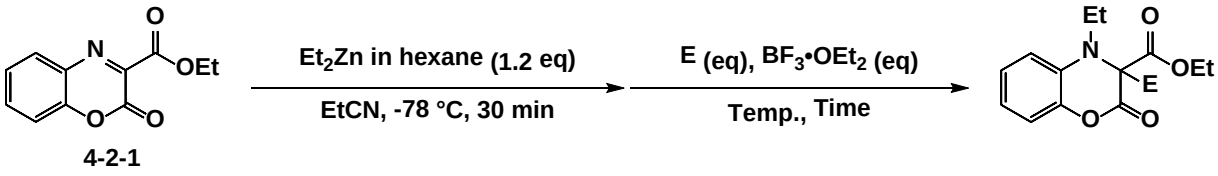
第二節　　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導

体に対する極性転換反応に続く Mannich 型反応

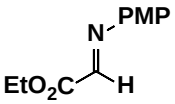
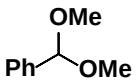
第一節ではマロン酸エステルに対する Mannich 反応の例を紹介してきた。そこで本修士研究では、1,4-ベンゾオキサジン誘導体に *N*-アルキル化剤として有機亜鉛反応剤を作用させ調製したエノラートに対し、様々な求電子剤を反応させることで求電子付加反応が進行した *N*,*C*-ジアルキル化体が得られるものと考え、様々な検討を行った。本節では、その詳細を報告する。

初めに、*N*-アルキル化剤として Et_2Zn を用い、EtCN 溶媒中、-78 ℃で 30 分反応させた後に、求電子剤を-78 ℃で作用させる *N*,*C*-ジアルキル化反応を行った(**Table 4-2-1**)。

Table 4-2-1.　　求電子剤の検討



4-2-1

Entry	E (eq)	BF_3•OEt_2 (eq)	Temp. (°C)	Time	Product	Yield (%)
1	AcCl (5.0 eq)	0	-78 to rt	5 h	4-2-3	0
2	AcCN (5.0 eq)	0	-78 to -30	2.5 h	4-2-3	39
3[a]	MeI (5.0 eq)	0	-78 to rt	9.5 h	4-2-4	0
4	BnBr (5.0 eq)	0	-78 to rt	12 h	4-2-5	0[c]
5	MVK (3.0 eq)	1.0	-78 to rt	12 h	4-2-6	32
6[b]	 (3.0 eq)	1.0	-78	30 min	4-2-7	66 (65 : 35 *dr*)
7	PhCHO (3.0 eq)	3.0	-78	20 min	4-2-8	0
8	 (3.0 eq)	1.0	-78 to rt	7 h	4-2-9	0

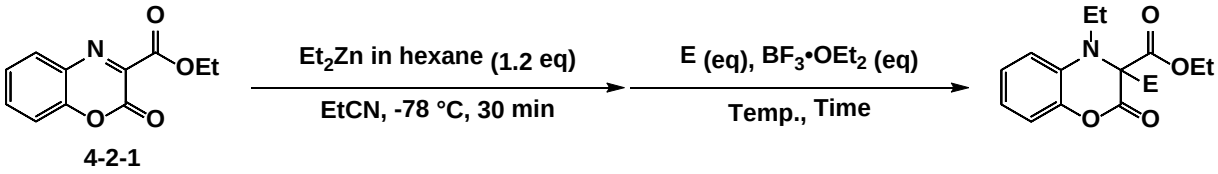
[a] MeI was dissolved in DMF.
[b] Yield was determined by ^{1}H NMR.
[c] *N*-Ethylated product was obtained in 59% yield.

まず初めに AcCl を 5.0 当量用い反応を行ったところ、粗生成物の ^{1}H NMR から *N*-エチル化体 **4-2-2** のピークのみしか観測されず、目的の *N,C*-ジアルキル化体 **4-2-3** は得られなかった(**entry 1**)。そこで *C*-アルキル化反応が起こりやすい AcCN を用いたところ、**4-2-3** を収率 39%で得た(**entry 2**)。また、MeI を求電子剤として用い反応を行ったところ、粗生成物の ^{1}H NMR から *N*-エチル化体 **4-2-2** のピークのみしか観測され、目的の *N,C*-ジアルキル化体 **4-2-4** は得られなかった(**entry 3**)。BnBr を求電子剤として用い反応を行ったところ、目的の *N,C*-ジアルキル化体 **4-2-4** は得られず、*N*-エチル化体 **4-2-2** を収率 59%で得た

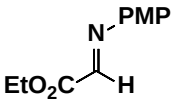
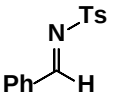
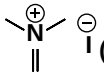
(**entry 4**)。次に、メチルビニルケトン(MVK)を 3.0 当量、Lewis 酸として BF_3・OEt_2 を 1.0 当量用い反応を行ったところ、目的の *N,C*-ジアルキル化体 **4-2-6** を収率 32%で得た(**entry 5**)。グリオキシル酸エステル由来のイミンを 3.0 当量、BF_3・OEt_2 を 1.0 当量用い-78 ℃で反応を行ったところ、目的の *N,C*-ジアルキル化体 **4-2-7** を NMR 収率 66%で得た(**entry 6**)。ベンズアルデヒドやベンズアルデヒドジメチルアセタールを 3.0 当量用い BF_3･OEt_2 存在下で反応を行ったところ、目的の *N,C*-ジアルキル化体 **4-2-8**、**4-2-9** は得られなかった(**entries 7, 8**)。**Entry 7** では、粗生成物の ^{1}H NMR から *N*-エチル化体 **4-2-2** のピークのみしか観測されなかったことからクエンチの際にレトロアルドール反応が進行したと考え、**entry 8** では、ベンズアルデヒドジメチルアセタールの反応性が足りなかったと考えた。

これらの結果から、イミンが求電子剤として適していると考え、イミンの検討を行った(**Table 4-2-2**)。

Table 4-2-2.　　イミンの検討



4-2-1

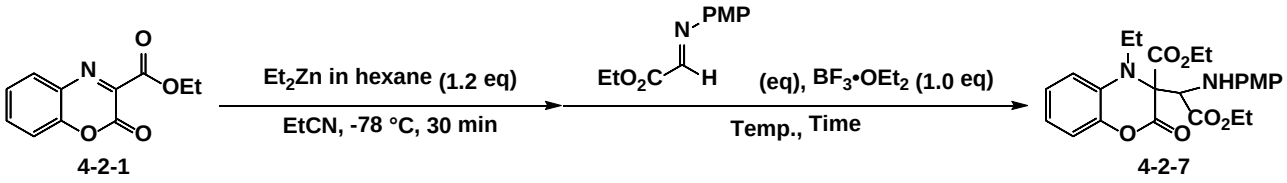
Entry	E (eq)	BF_3•OEt_2 (eq)	Temp. (°C)	Time	Product	Yield (%)
1[a]	 (3.0 eq)	1.0	-78	30 min	4-2-7	66 (65 : 35 *dr*)
2	 (3.0 eq)	1.0	-78 to rt	3 h	4-2-10	0[b]
3	 (5.0 eq)	0	-78 to rt	6 h	4-2-11	0[c]

[a] Yield was determined by ^{1}H NMR.
[b] *N*-Ethylated product was obtained in 71% yield.
[c] *N*-Ethylated product was obtained in 21% yield.

N 上に電子求引性のトシル基を有するアルジミンを 3.0 当量、BF_3・OEt_2 を 1.0 当量用い反応を行ったところ、目的の *N*,*C*-ジアルキル化体 **4-2-10** は得られず、*N*-エチル化体 **4-2-2** を収率 71%で得た(**entry 2**)。また、Eschenmoser 塩を 5.0 当量用い反応を行ったところ、目的の *N*,*C*-ジアルキル化体 **4-2-11** は得られず、*N*-エチル化体 **4-2-2** を収率 21%で得た(**entry 3**)。

次に、グリオキシル酸エステル由来のイミンを用い、条件検討を行った(**Table 4-2-3**)。

Table 4-2-3. 条件検討



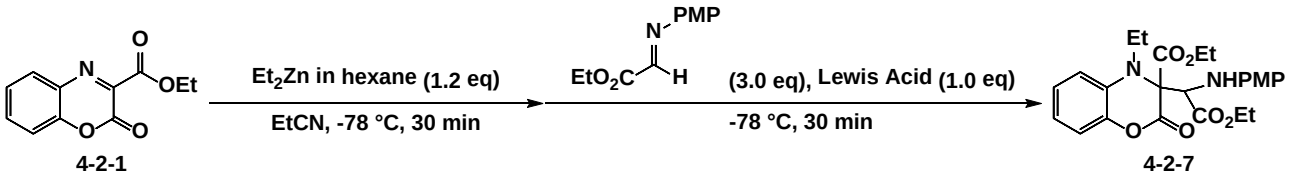
Entry	(eq)	Temp. (°C)	Time	Yield (%)	*dr*
1[a]	3.0	-78 to rt	11 h	8	65 : 35
2	1.0	-78 to rt	9.5 h	0[c]	-
3[b]	3.0	-78	30 min	66	65 : 35
4[b]	5.0	-78 to rt	7 h	64	65 : 35

[a] BF_3•OEt_2 was not used.
[b] Yield was determined by ^{1}H NMR.
[c] *N*-Ethylated product was obtained in 59% yield.

グリオキシル酸エステル由来のイミンを 3.0 当量用い Lewis 酸非存在下、反応を行ったところ、目的の *N,C*-ジアルキル化体 **4-2-7** は収率 8%しか得られなかった(**entry 1**)。Lewis 酸存在下、イミンの当量を 1.0 当量に減らし反応を行ったところ、目的の生成物は得られず、*N*-エチル化体 **4-2-2** を収率 59%で得た(**entry 2**)。一方でイミンの当量を 5.0 当量に増やした際に、目的の *N,C*-ジアルキル化体 **4-2-7** を収率 64%で得た(**entry 4**)。

これらの結果から **entry 3** の条件を最適とし、Lewis 酸の検討を行った(**Table 4-2-4**)。

Table 4-2-4.　　Lewis 酸の検討



4-2-1　　4-2-7

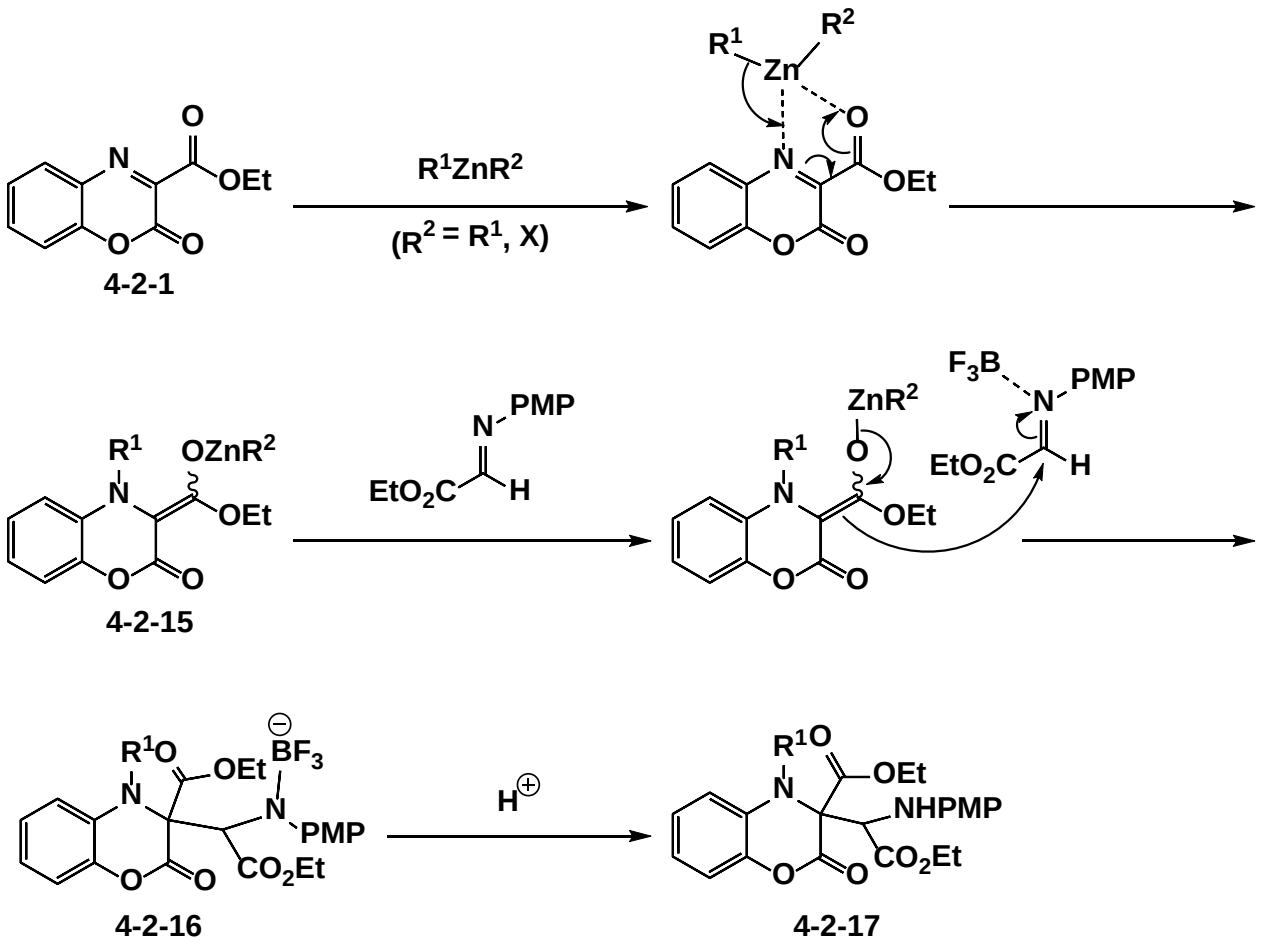
Entry	Lewis Acid	Yield (%)	*dr*
1[a]	BF_3•OEt_2	66	65 : 35
2[a]	$AlCl_3$	21	65 : 35
3	$EtAlCl_2$	0[c]	-
4[a,b]	BF_3•OEt_2	78	64 : 36

[a] Yield was determined by ^{1}H NMR.
[b] EtZnI (1.2 eq) was used instead of Et_2Zn.
[c] *N*-Ethylated product was obtained in 61% yield.

グリオキシル酸エステル由来のイミンを 3.0 当量用い Lewis 酸として $AlCl_3$ を 1.0 当量用い反応を行ったところ、目的の *N*,*C*-ジアルキル化体 **4-2-7** を NMR 収率 21%で得た(**entry 2**)。また、Lewis 酸として $EtAlCl_2$ を 1.0 当量用い反応を行ったところ、目的の *N*,*C*-ジアルキル化体 **4-2-7** は得られず、*N*-エチル化体 **4-2-2** を収率 61%で得た(**entry 3**)。これは $EtAlCl_2$ の Lewis 酸性が低いためであると考えた。一つ目の有機亜鉛反応剤を EtZnI に変更し反応を行ったところ、目的の *N*,*C*-ジアルキル化体 **4-2-7** を収率 78%で得た(**entry 4**)。

次に、様々な検討の結果から本反応の反応機構を考えた(**Scheme 4-2-1**)。

Scheme 4-2-1.　反応機構



まず、有機亜鉛反応剤が 1,4-ベンゾオキサジン誘導体 **4-2-1** のエステル部位のカルボニル基とイミノ窒素に配位し、イミノ窒素上の電子密度を下げ、正電荷をより大きくすることで窒素上に求核付加が進行し亜鉛エノラート **4-2-15** が形成される。続いて、この亜鉛エノラートと BF_3・OEt_2 によって活性化されたグリオキシル酸エステル由来のイミンが作用することで Mannich 型反応が進行し、**4-2-16** が形成される。その後、プロトン化されることで四級炭素が構築され、*N*,*C*-ジアルキル化体 **4-2-17** が得られると考えた。

以上述べてきたように、本修士研究では様々な有機亜鉛反応剤で *N*-

アルキル化が可能であり、さらに求電子剤としてグリオキシル酸エステル由来のイミンを加えることで Mannich 型反応が進行し、四級炭素の構築ができた。1,4-ベンゾオキサジン誘導体は薬剤や農薬などの原料となるので本反応は非常に有用な反応として期待できる。

今後は、官能基変換することで様々な生理活性を示す有用な 1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成を目指す。

実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 JEOL-A500 或いは ECX-400P を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは日本分光製 FT/IR-460Plus 型分光計を使用した。マススペクトルは日本電子製 JMS-700D により測定した。反応に用いた溶媒は、プロピオニトリル(EtCN)は水素化カルシウムで前乾燥した後、五酸化リンから蒸留したものを使用した。テトラヒドロフラン(THF)はニッコー・ハンセン社製の溶媒精製装置を通したものを使用した。ジメトキシエタン(DME)は水素化カルシウム存在下蒸留したものをさらに塩化銅存在下蒸留したものを使用した。トルエンは塩化カルシウムで前乾燥した後、素蒸留したものを用いた。塩化メチレン(CH_2Cl_2)は五酸化リンで前処理した後、水素化カルシウム存在下で蒸留したものを使用した。ジメチルホルムアミド(DMF)は五酸化二リンで前乾燥した後、硫酸マグネシウム存在下減圧蒸留したものを用いた。ジエチルジンク(Et_2Zn)は Aldrich で販売されているヘキサン溶媒のものを、ジエチルアルミニウムクロリド(Et_2AlCl)は関東化学(株)で販売されているヘキサン溶媒のものを、エチルアルミニウムジクロリド($EtAlCl_2$)は関東化学(株)で販売されているヘキサン溶媒のものを、メチルマグネシウムブロミド(MeMgBr)は関東化学(株)で販売されている THF 溶媒のものを用いた。その他の試薬類は市販品を蒸留し精製したもの、もしくはそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学(株) シリカゲル 60 N (球状、中性) を使用した。全ての反応は特別な場合を除き、アルゴン気流下で行い反応容器はセ

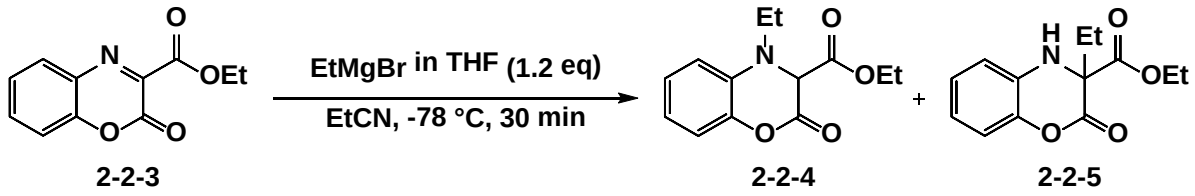
プタムで栓をした。また、実験で用いたガラス器具及びシリンジはすべて高減圧ポンプによって前乾燥したものを使用した。

実験タイトルの後ろに実験番号を添付した。

第二章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応

第三節　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応

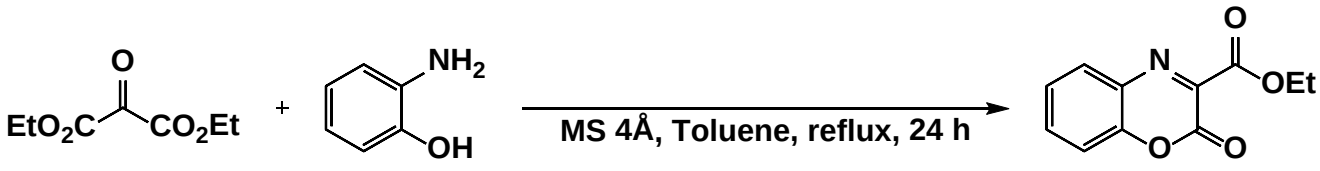
Table 2-2-2　1,4-ベンゾオキサジン 2-2-3 に対する Grignard 反応剤の検討



2-2-3　2-2-4　2-2-5

原料合成

出発物に用いたエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート 2-2-3 の合成(TT-40)

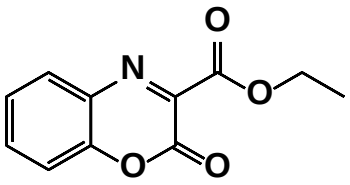


2-2-3
Yield 68%

アルゴン雰囲気下、100 mL 二口ナス型フラスコにモレキュラーシーブス 4 Å、2-アミノフェノール(1.09 g, 10.0 mmol)、トルエン(40 mL)を加え攪拌し、さらにジエチルメソキサレート(3.05 mL, 3.43g, 20.0

mmol)を加え 24 時間加熱還流した。還流後、モレキュラーシーブスをセライト濾過で留去し、溶媒をエバポレーターで留去し濃縮することで粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 5：1)によって精製を行い、エチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3** を得た。

エチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート (2-2-3)[1)]



収率 68%(収量 1.49 g)

m.p. 80-82 ℃

R*f* 0.38 (ヘキサン：酢酸エチル = 5：1)

(Entry 1) EtMgBr を用いた *N*-アルキル化反応(TT-15)

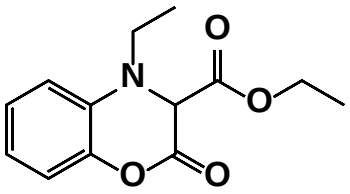
30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に EtMgBr(0.19 mL, 0.18 mmol, 0.94 *N* THF 溶液) を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を 5%のトリエチルアミン処理した TLC(ヘキサン：

酢酸エチル = 4 : 1)によって精製を行ったが、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得ることはできなかった。

(Entry 2)　EtMgBr を用いた *N*-アルキル化反応(TT-104)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に EtMgBr(0.15 mL, 0.18 mmol, 1.20 *N* THF 溶液) を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 8 : 1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** とエチル-3-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-[*b*]ベンゾ[1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-5** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率　12% (収量　4.3 mg)

R*f* 0.39 (ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)

形状　黄色油状

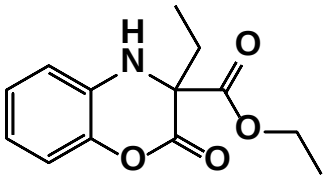
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.14 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.29 (dq, *J* = 7.0, 13.5 Hz, 1H), 3.61 (dq, *J* = 7.0, 13.5 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：12.3, 13.9, 43.4, 62.2, 62.3, 113.3, 116.7, 120.0, 125.4, 132.8, 141.3, 161.0, 166.0.

IR (neat) 2981, 2938, 1781, 1746, 1613, 1502, 1462, 1271, 1207, 1018, 748, 664, 562 cm^{-1}.

HRMS (EI): Calcd for $C_{13}H_{15}NO_4(M)^+$ 249.1001, found 249.1003.

エチル-3-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-[*b*]ベンゾ[1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-5)[1)]



収率　59% (収量　22.1 mg)

R*f* 0.18 (ヘキサン：酢酸エチル = 8：1)

形状　橙色油状

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ：1.12(t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.13(t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.10(m, 1H), 2.26(m, 1H), 4.13(m, 2H), 4.42(s, 1H), 6.87(m, 2H), 7.01(m, 2H).

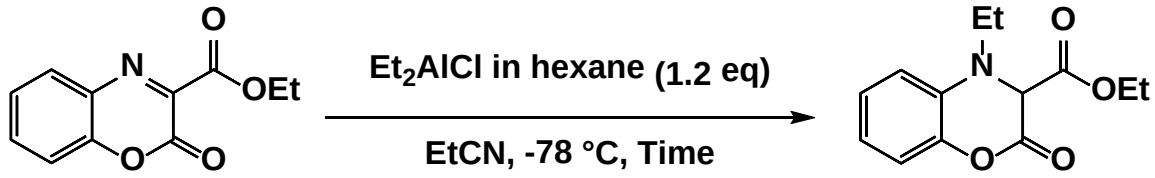
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ：7.9, 13.9, 28.3, 62.6, 65.9, 115.7, 116.7, 121.1, 125.1, 132.1, 140.8, 163.4, 170.2.

IR (neat) 751, 1019, 1097, 1205, 1238, 1459, 1504, 1616, 1741, 1776,

2939, 2980 cm^{-1}.

HRMS (EI): Calcd for $C_{13}H_{15}NO_4(M)^+$ 249.1001, found 249.0992.

Table 2-2-3　　有機アルミニウム反応剤による *N*-アルキル化における時間検討

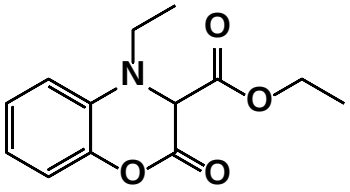


2-2-3　　**2-2-4**

(Entry 1)　反応時間 15 分での Et_2AlCl を用いた *N*-アルキル化反応 (TT-24)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2AlCl(0.17 mL, 0.18 mmol, 1.07 M ヘキサン溶液) を加え 15 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



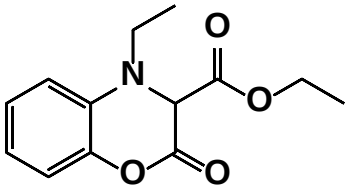
収率　69% (収量　25.9 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 2)　反応時間 30 分での Et_2AlCl を用いた *N*-アルキル化反応 (TT-20)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、トルエン(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2AlCl(0.17 mL, 0.18 mmol, 1.07 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



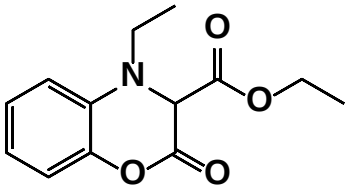
収率　73% (収量　27.3 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 3)　反応時間 45 分での Et_2AlCl を用いた *N*-アルキル化反応 (TT-90)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2AlCl(0.17 mL, 0.18 mmol, 1.07 M ヘキサン溶液)を加え 45 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 8：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

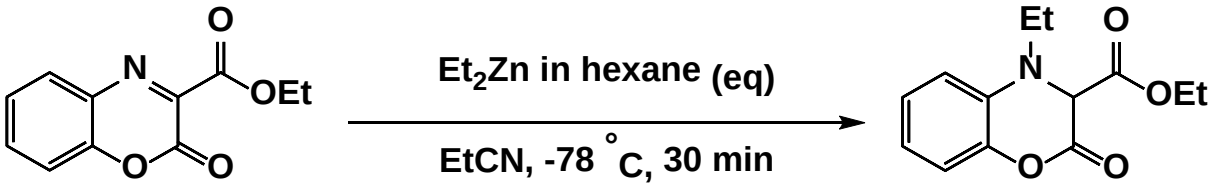
エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率 72% (収量 26.9 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

Table 2-2-4　　有機亜鉛反応剤による *N*-アルキル化における当量検討



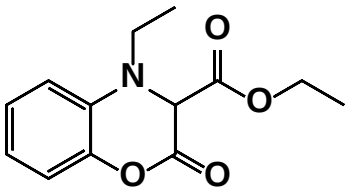
2-2-3　　**2-2-4**

(Entry 1)　**1.2 当量の Et_2Zn を用いた *N*-アルキル化反応(TT-27)**

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エ

チル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率 88% (収量 32.8 mg)

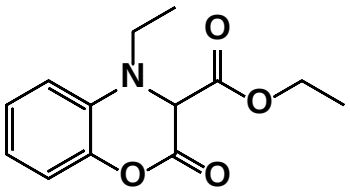
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 2)　1.0 当量の Et_2Zn を用いた *N*-アルキル化反応(TT-30)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.15 mL, 0.15 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得

た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



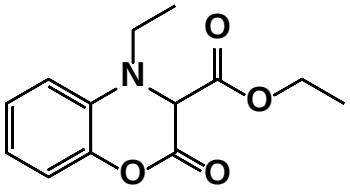
収率 80% (収量 29.9 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 3)　1.5 当量の Et_2Zn を用いた *N*-アルキル化反応(TT-30)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラートト **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.23 mL, 0.23 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



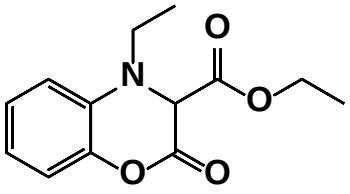
収率　82% (収量　30.6 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 4)　　2.0 当量の Et_2Zn を用いた *N*-アルキル化反応(TT-30)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.30 mL, 0.30 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル　= 6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

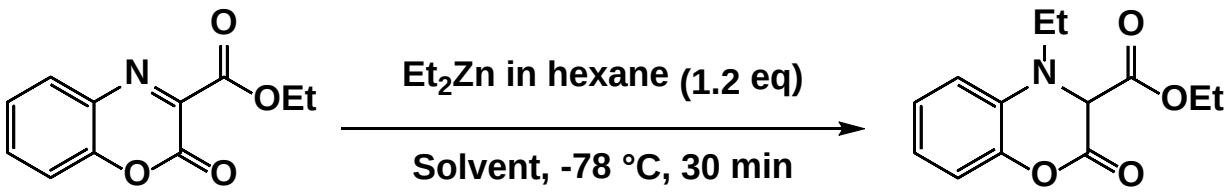
エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率 78% (収量 29.0mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

Table 2-2-5　　溶媒検討



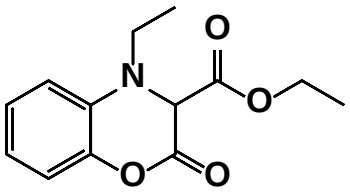
2-2-3　　**2-2-4**

(Entry 1)　EtCN 溶媒中での Et_2Zn を用いた *N*-アルキル化反応(TT-70)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) を加え 30 分間攪拌した。^{i}PrOH (5 mL)で反応を停止させ、イオン交換水(20 mL)を加え、酢

酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率 93% (収量 34.8 mg)

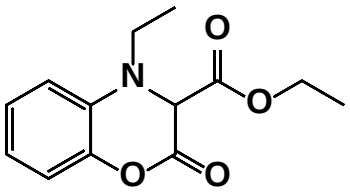
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 2) THF 溶媒中での Et_2Zn を用いた *N*-アルキル化反応(TT-33)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、THF(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得

た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



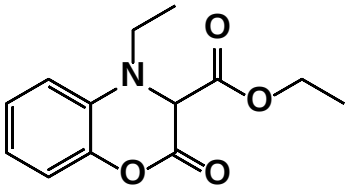
収率 77% (収量 28.8 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 3)　DME 溶媒中での Et_2Zn を用いた *N*-アルキル化反(TT-35)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、DME(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



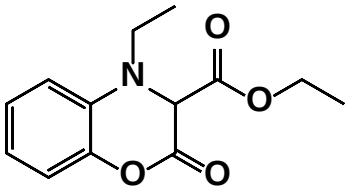
収率 73% (収量 27.2 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 4)　トルエン溶媒中での Et_2Zn を用いた *N*-アルキル化反応 (TT-35)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、トルエン(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率　84% (収量　31.3 mg)

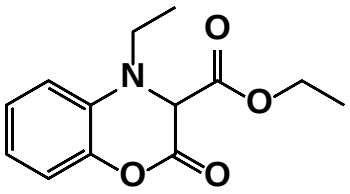
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 5)　CH_2Cl_2 溶媒中での Et_2Zn を用いた *N*-アルキル化反応 (TT-32)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、CH_2Cl_2(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) を加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** を得

た。

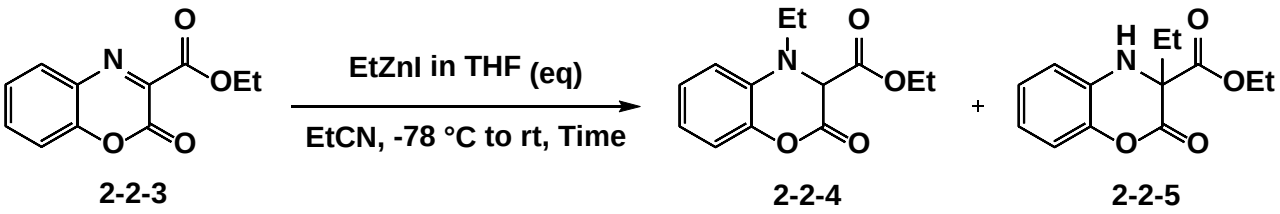
エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率 71% (収量 26.5 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

Table 2-2-6　　当量・時間検討

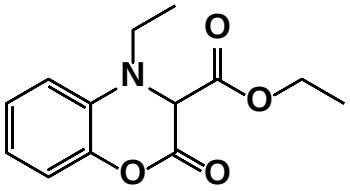


(Entry 1)　**反応時間 2 時間での 1.5 当量の EtZnI を用いた *N*-アルキル化反応(TT-44)**

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に

EtZnI(0.68 mL, 0.23 mmol, 0.66 *N* THF 溶液) を加え 30 分間攪拌した後、-50 ℃まで 1 時間自然昇温し、その後、急速昇温し室温で 30 分撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** とエチル-3-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-5** を得た。

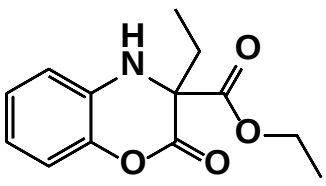
エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率 80% (収量 29.9 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2、Entry 2** の **2-2-4** と同様。

エチル-3-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-5)



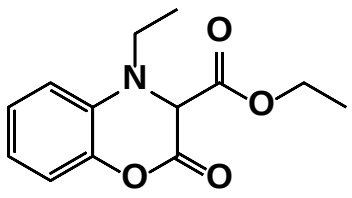
収率 3% (収量 1.1 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-5** と同様。

(Entry 2)　反応時間 1 時間での 1.0 当量の EtZnI を用いた *N*-アルキル化反応(TT-45)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に EtZnI(0.45 mL, 0.15 mmol, 0.66 *N* THF 溶液) を加え 30 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 30 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** とエチル-3-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-5** を得た。

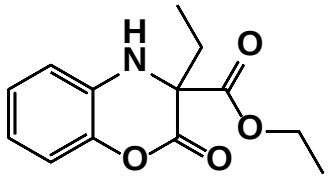
エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率 73% (収量 27.2 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

エチル-3-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-5)



収率 3% (収量 1.1 mg)

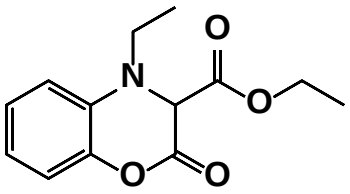
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-5** と同様。

(Entry 3)　反応時間 35 分での 1.2 当量の EtZnI を用いた *N*-アルキル化反応(TT-58)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に EtZnI(0.20 mL, 0.18 mmol, 0.89 *N* THF 溶液) を加え 30 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)によって精製を行い、

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** とエチル-3-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-5** を得た。

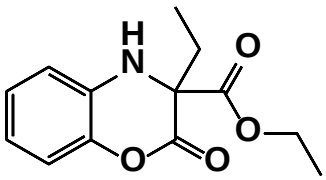
エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率 84% (収量 31.2 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

エチル-3-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-5)



収率 3% (収量 1.0 mg)

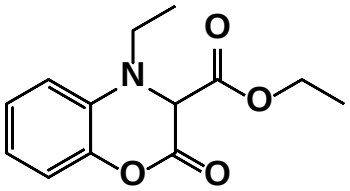
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は Table **2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-5** と同様。

(Entry 4)　トルエン溶媒中反応時間 35 分での 1.2 当量の EtZnI を用いた *N*-アルキル化反応(TT-98)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オ

キサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、トルエン(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に EtZnI(0.20 mL, 0.18 mmol, 0.89 *N* THF 溶液) を加え 30 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-4** とエチル-3-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-5** を得た。

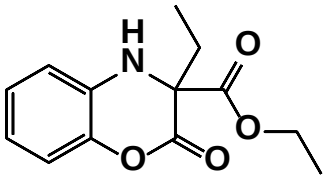
エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-4)



収率 89% (収量 33.3 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

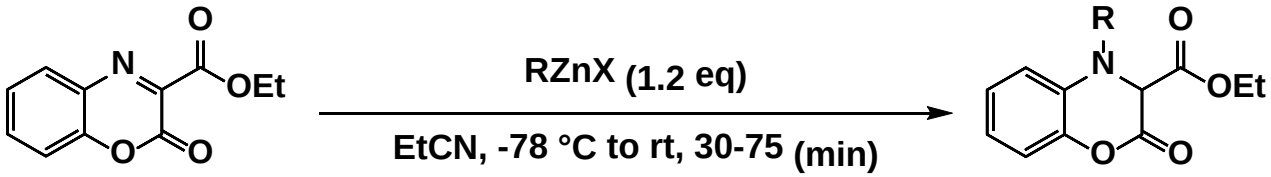
エチル-3-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-5)



収率　4% (収量　1.5 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は Table **2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-5** と同様。

Table 2-2-7　　様々な有機亜鉛反応剤の検討



2-2-3

(Entry 1)　**Table 2-2-5**、**Entry1** と同じ

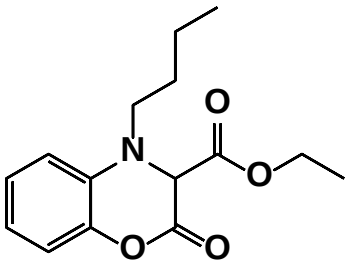
(Entry 2)　**Table 2-2-6**、**Entry3** と同じ

(Entry 3)　反応時間 45 分での ^{n}**BuZnI** を用いた *N*-アルキル化反応 **(TT-53)**

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{n}BuZnI(0.21 mL, 0.18 mmol, 0.87 *N* THF 溶液) を加え 30 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 15 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩

水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)によって精製を行い、エチル-4-ブチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-6** を得た。

エチル-4-ブチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-6)



収率　96% (収量　40.0 mg)

R*f* 0.44 (ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)

形状　褐色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* =7.1 Hz, 3H), 1.40 (ddq, *J* = 7.4, 7.4, 7.4 Hz, 2H), 1.57-1.73 (m, 2H), 3.18 (ddd, *J* = 6.0, 8.3, 14.0 Hz, 1H), 3.57 (ddd, *J* = 5.8, 8.1, 14.0 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：13.7, 13.9, 20.1, 28.9, 48.8, 62.3, 62.9, 113.3, 116.7, 119.9, 125.4, 132.9, 141.3, 160.9, 166.0.

IR (neat) 2960, 2934, 2873, 1779, 1747, 1694, 1502, 1462, 1265, 1207, 1018, 747 cm^{-1}.

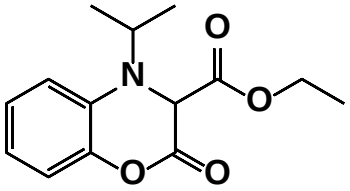
HRMS (EI): Calcd for $C_{15}H_{19}NO_4(M)^+$ 277.1314, found 277.1303.

(Entry 4)　反応時間 35 分での ^{i}PrZnI を用いた *N*-アルキル化反応

(TT-55)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.20 mL, 0.18 mmol, 0.90 *N* THF 溶液) を加え 30 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)によって精製を行い、エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-7** を得た。

エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-7)



収率　96% (収量　38.0 mg)

R*f* 0.37 (ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)

形状　橙色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 4.02 (qq, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.03-7.06

(m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：13.8, 20.1, 20.8, 50.3, 58.0, 62.3, 115.7, 116.8, 120.3, 125.2, 132.6, 142.1, 161.3, 166.9.

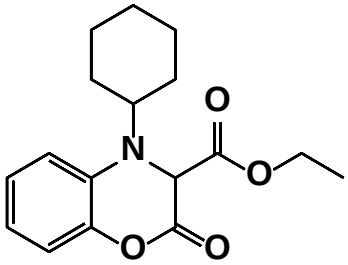
IR (neat) 2979, 2937, 1781, 1611, 1501, 1462, 1269, 1203, 1113, 1020, 926, 749, 663, 600 cm^{-1}.

HRMS (EI): Calcd for $C_{14}H_{17}NO_4(M)^+$ 263.1158, found 263.1162.

(Entry 5)　反応時間 35 分での ^{c}HexZnI を用いた *N*-アルキル化反応 (TT-112)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{c}HexZnI(0.06 mL, 0.18 mmol, 3.00 *N* THF 溶液) を加え 30 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10：1)によって精製を行い、エチル-4-シクロヘキシル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-7** を得た。

エチル-4-シクロヘキシル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-8)



収率　91% (収量　41.5 mg)

R*f* 0.38 (ヘキサン：酢酸エチル　= 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.12-1.21 (m, 4H, including triplet at 1.14 ppm, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26-1.47 (m, 4H), 1.68-1.71 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 3H), 2.11-2.14 (m, 1H), 3.56 (dddd, *J* = 3.3, 3.3, 11.0, 11.0 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：13.9, 25.5, 25.6, 25.8, 30.9, 31.3, 58.5, 58.7, 62.3, 115.9, 116.8, 120.3, 125.2, 132.7, 142.2, 161.4, 167.0.

IR (neat) 2934, 2857, 1779, 1751, 1501, 1457, 1269, 1202, 1047, 1019, 930, 882, 748 cm^{-1}.

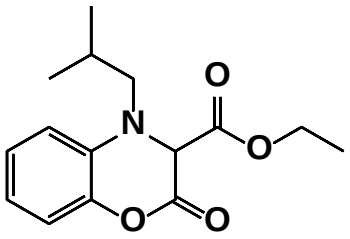
HRMS (EI): Calcd for $C_{17}H_{21}NO_4(M)^+$ 303.1471, found 303.1474.

(Entry 6)　反応時間 75 分での ^{i}BuZnI を用いた *N*-アルキル化反応 (TT-113)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}BuZnI(0.24 mL, 0.18 mmol, 0.74 *N* THF 溶液) を加え 30 分間撹拌した後、急速昇温し室温で 45 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10：1)によって精製を行い、エチル-4-イソブチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-9** を得た。

エチル-4-イソブチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-9)



収率　64% (収量　26.6 mg)

R*f* 0.39 (ヘキサン：酢酸エチル = 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.01 (ddqq, *J* = 6.5, 6.6, 6.6, 8.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 8.4, 13.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 6.5, 13.9 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 14.0, 19.9, 20.4, 26.1, 57.1, 62.3, 64.0, 113.4, 116.8, 120.0, 125.4, 133.0, 141.3, 160.8, 166.0.

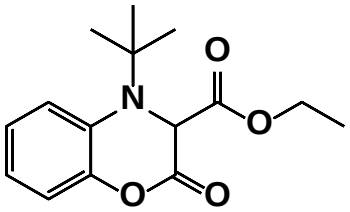
IR (neat) 2963, 2871, 1741, 1579, 1501, 1466, 1366, 1264, 1202, 1124, 1017, 876, 746 cm^{-1}.

HRMS (EI): Calcd for $C_{15}H_{19}NO_4(M)^+$ 277.1314, found 277.1303.

(Entry 7)　反応時間 30 分での ^{t}BuZnI を用いた *N*-アルキル化反応 (TT-62)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{t}BuZnI(0.38 mL, 0.18 mmol, 0.48 *N* THF 溶液) を加え 30 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 6 : 1)によって精製を行い、エチル-4-(*tert*-ブチル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-10** を得た。

エチル-4-(*tert*-ブチル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-10)



収率　88% (収量　36.8 mg)

R*f* 0.31 (ヘキサン：酢酸エチル　= 6 : 1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.04 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H),

4.01 (dq, *J* = 7.1, 14.2 Hz, 1H), 4.07 (dq, *J* = 7.1, 14.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.05-7.13 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.8, 28.5, 57.8, 60.4, 62.2, 117.2, 124.1, 125.3, 128.2, 129.7, 147.3, 165.3, 166.5.

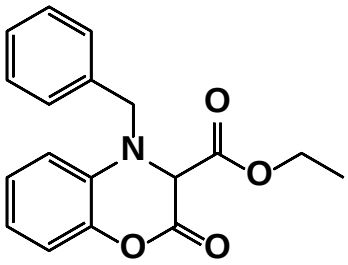
IR (neat) 2979, 2960, 2853, 1783, 1754, 1487, 1397, 1369, 1260, 1200, 1112, 1032, 757 cm^{-1}.

HRMS (EI): Calcd for $C_{15}H_{19}NO_4(M)^+$ 277.1314, found 277.1301.

(Entry 8)　反応時間 30 分での BnZnI を用いた *N*-アルキル化反応(TT-62)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に BnZnI(0.18 mL, 0.18 mmol, 0.99 *N* THF 溶液) を加え 25 分間撹拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)によって精製を行い、エチル-4-ベンジル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-11** を得た。

エチル-4-ベンジル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-11)



収率　98% (収量　45.6 mg)

R*f* 0.42 (ヘキサン：酢酸エチル　= 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：13.9, 52.5, 61.4, 62.3, 113.9, 116.7, 120.6, 125.4, 128.2, 128.4, 129.0, 133.3, 135.0, 141.4, 160.8, 165.8.

IR (neat) 2979, 1779, 1751, 1611, 1502, 1462, 1397, 1323, 1269, 1189, 1019, 928, 748 cm^{-1}.

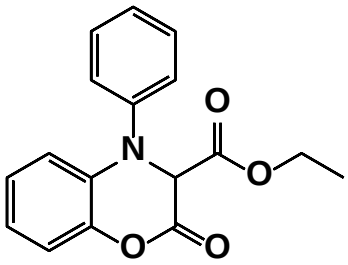
HRMS (EI): Calcd for $C_{18}H_{17}NO_4(M)^+$ 311.1158, found 311.1157.

(Entry 9)　反応時間 30 分での PhZnBr を用いた *N*-アルキル化反応 (TT-171)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に PhZnBr(0.50 mL, 0.18 mmol, 0.36 *N* THF 溶液) を加え 25 分間撹拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、

綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10：1)によって精製を行い、エチル-2-オキソ-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-12** を得た。

エチル-2-オキソ-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-12)



収率　66% (収量　29.5 mg)

R*f* 0.51 (ヘキサン：酢酸エチル = 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 6.81-7.38 (m, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 13.9, 62.9, 63.6, 115.3, 117.4, 118.0, 121.1, 122.4, 124.4, 125.2, 129.6, 130.1, 142.4, 143.0, 160.4, 166.1.

IR (neat) 2982, 1781, 1748, 1594, 1499, 1374, 1285, 1197, 1105, 1018, 941, 751, 695 cm^{-1}.

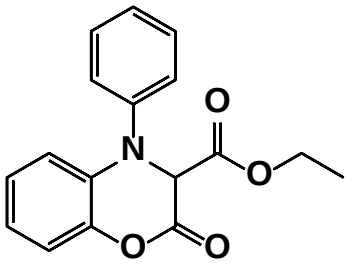
HRMS (EI): Calcd for $C_{17}H_{15}NO_4(M)^+$ 297.1001, found 297.0996.

(Entry 10)　反応時間 30 分での PhZnI･LiCl を用いた *N*-アルキル化反

応 (TT-217)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に PhZnI・LiCl(0.17 mL, 0.18 mmol, 1.09 *N* THF 溶液) を加え 25 分間撹拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10：1)によって精製を行い、エチル-2-オキソ-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-12** を得た。

エチル-2-オキソ-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-12)



収率 31% (収量 13.9 mg)

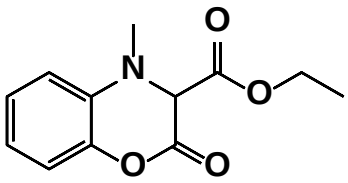
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-7、Entry 9** の **2-2-12** と同様。

(Entry 11) 反応時間 30 分での MeZnBr を用いた *N*-アルキル化反応

(TT-251)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にMeZnBr(0.31 mL, 0.18 mmol, 0.59 *N* THF 溶液) を加え 25 分間撹拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10：1)によって精製を行い、エチル-4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-13** を得た。

エチル-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-13)



収率　36% (収量　12.6 mg)

R*f* 0.34 (ヘキサン：酢酸エチル = 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.03-7.13 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：14.0, 36.4, 62.3, 65.0, 112.9, 116.5, 120.2,

125.5, 133.5, 141.2, 160.5, 165.4.

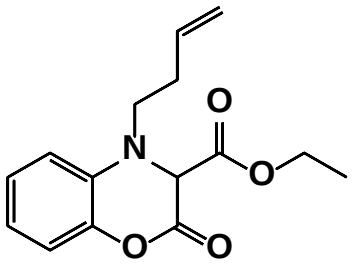
IR (neat) 2983, 1738, 1612, 1504, 1453, 1276, 1200, 1035, 747, 665, 554 cm^{-1}.

HRMS (EI): Calcd for $C_{12}H_{13}NO_4(M)^+$ 235.0845, found 235.0849.

(Entry 12) 反応時間 30 分での But-3-en-1-ylZnBr を用いた *N*-アルキル化反応(TT-249)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-3**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に But-3-en-1-ylZnBr (0.50 mL, 0.18 mmol, 0.36 *N* THF 溶液) を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)によって精製を行い、エチル-3-ホモアリル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **2-2-14** を得た。

エチル-4-ホモアリル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(2-2-14)



収率　56% (収量　23.0 mg)

R*f* 0.50 (ヘキサン：酢酸エチル　= 5：1)

形状　　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.36-2.50 (m, 2H), 3.27 (ddd, *J* = 6.5, 7.5, 13.9 Hz, 1H), 3.67 (ddd, *J* = 6.5, 7.5, 13.9 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 5.08-5.16 (m, 2H), 5.80 (dddd, *J* = 6.8, 6.8, 10.0, 16.8 Hz, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：13.9, 31.2, 48.5, 62.4, 63.0, 113.3, 116.8, 117.4, 120.1, 125.4, 132.6, 134.5, 141.3, 160.7, 166.0.

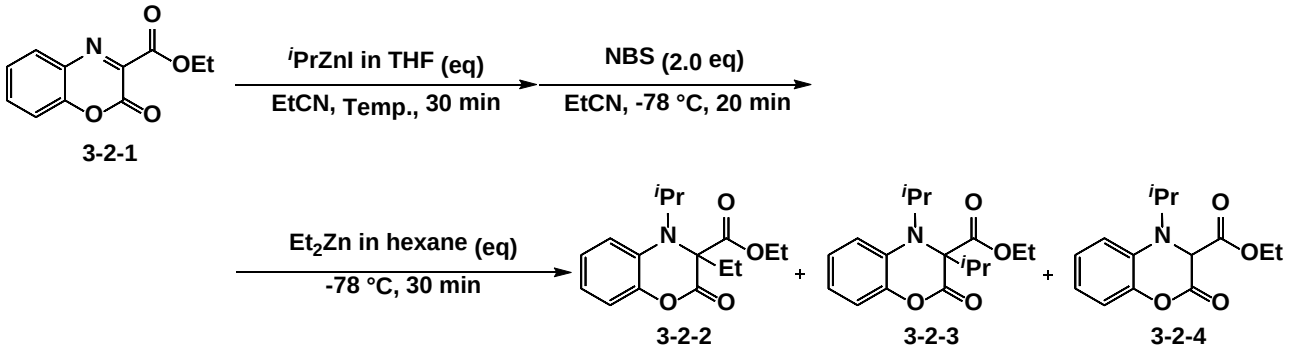
IR (neat) 2981, 2935, 2873, 1779, 1743, 1612, 1502, 1464, 1268, 1207, 1018, 923, 826, 748 cm^{-1}.

HRMS (EI): Calcd for $C_{14}H_{15}NO_4(M)^+$275.1158, found 275.1168.

第三章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換/酸化反応を利用するタンデム付加反応による四級炭素の構築

第二節　イミニウム塩への求核付加反応による四級炭素の構築

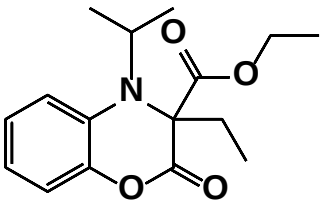
Table 3-2-1　*N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応



(Entry 1)　^{i}PrZnI(1.2 当量)と Et_2Zn を用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-73)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI (0.20 mL, 0.18 mmol, 0.90 *N* THF 溶液) を加え 30 分間攪拌した後、酸化剤として NBS(53.4 mg, 0.30 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分間攪拌し、Et_2Zn (0.38 mL, 0.38 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** とエチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-3** を得た。

エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-2)



収率　26% (収量　11.2 mg)

R*f* 0.53 (ヘキサン：酢酸エチル　= 5：1)

形状　黄色油状

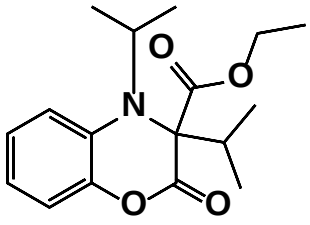
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.01 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.25 (dq, *J* = 7.2, 14.7 Hz, 1H), 2.32 (dq, *J* = 7.2, 14.7 Hz, 1H), 3.57 (qq, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.95-7.14 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.6, 13.7, 18.7, 22.3, 25.5, 48.3, 61.9, 70.7, 116.9, 122.9, 123.0, 124.2, 130.6, 144.9, 166.0, 168.4.

IR (neat) 2980, 1751, 1504, 1460, 1298, 1245, 1141, 1100, 1021, 889, 754 cm^{-1}.

HRMS (EI): Calcd for $C_{16}H_{21}NO_4(M)^+$ 291.1471, found 291.1459.

エチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-3)



収率　44% (収量　20.1 mg)

R*f* 0.47 (ヘキサン：酢酸エチル　= 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (qq, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.57 (qq, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.14-7.18 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.7, 13.8, 18.7, 22.4, 25.6, 48.3, 61.9, 70.8, 117.0, 123.0, 123.1, 124.2, 130.7, 145.0, 166.1, 168.5.

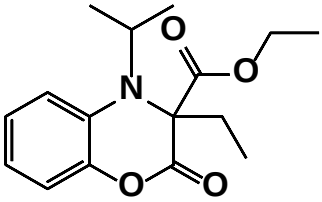
IR (neat) 2980, 2939, 1768, 1747, 1486, 1462, 1370, 1253, 1182, 1025, 890, 755 cm^{-1}.

HRMS (EI): Calcd for $C_{17}H_{23}NO_4(M)^+$ 305.1627, found 305.1629.

(Entry 2)　^{i}PrZnI(1.0 当量)と Et_2Zn を用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-74)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 30 分間攪拌した後、酸化剤として NBS(53.4 mg, 0.30 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分間攪拌し、Et_2Zn(0.38 mL, 0.38 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝8：1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** とエチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-3** とエチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-4** を得た。

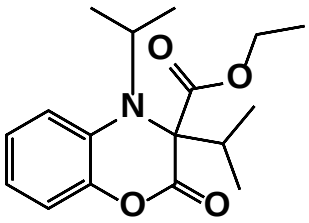
エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-2)



収率　16% (収量　7.0 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-2** と同様。

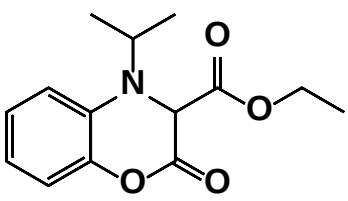
エチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-3)



収率　18% (収量　8.2 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-3** と同様。

エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-4)



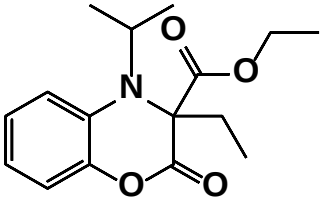
収率　15% (収量　5.8 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-7**、**Entry 4** の **2-2-7** と同様。

(Entry 3)　^{i}PrZnI(1.0 当量)と Et_2Zn を用い、急速昇温した *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-88)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として NBS(53.4 mg, 0.30 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、Et_2Zn(0.38 mL, 0.38 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 8：1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** とエチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-3** とエチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-4** を得た。

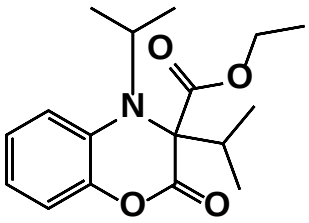
エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-2)



収率　33% (収量　14.5 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-2** と同様。

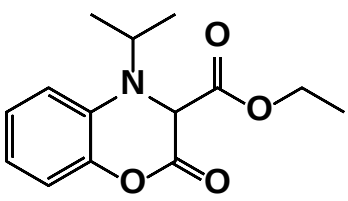
エチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-3)



収率　6% (収量　2.9 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-3** と同様。

エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-4)



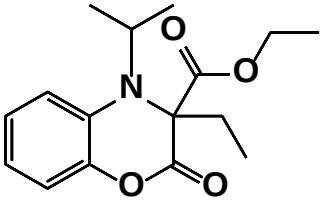
収率　26% (収量　10.4 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-7**、**Entry 4** の **2-2-7** と同様。

(Entry 4)　^{i}PrZnI(1.0 当量)と Et_2Zn(3.0 当量)を用い、急速昇温した *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-91)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。次に、酸化剤として NBS(53.4 mg, 0.30 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分間攪拌し、Et_2Zn (0.45 mL, 0.45 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 8 : 1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** とエチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-3** とエチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-4** を得た。

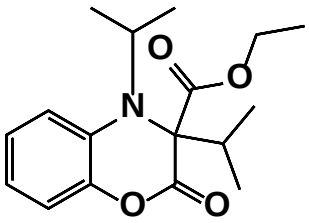
エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-2)



収率　31% (収量　12.6 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-2** と同様。

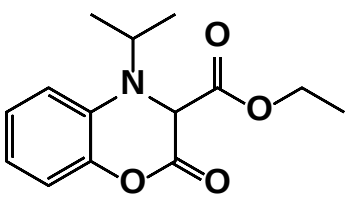
エチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-3)



収率　12% (収量　5.5 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-3** と同様。

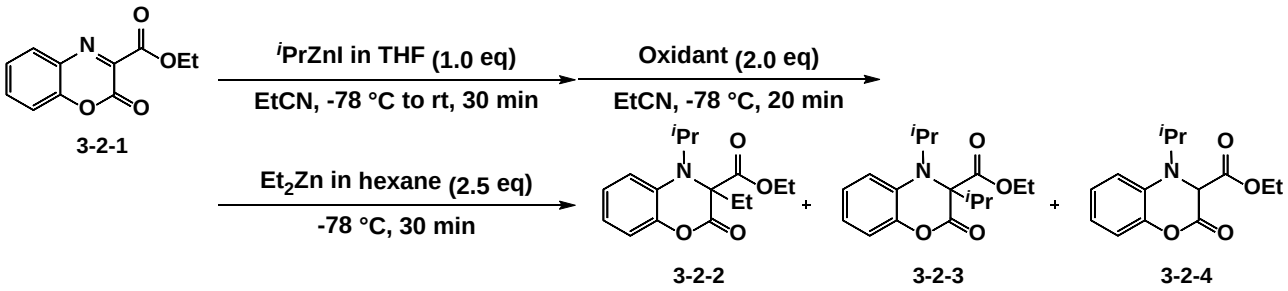
エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-4)



収率　23% (収量　9.0 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-7**、**Entry 4** の **2-2-7** と同様。

Table 3-2-2　　酸化剤の検討



(Entry 1)　**Table 3-2-1**、**Entry4** と同じ

(Entry 2)　**NIS(2.0 当量)を酸化剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-86)**

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として NIS(67.5 mg, 0.30 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、Et_2Zn(0.38 mL, 0.38 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバ

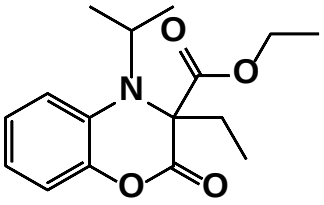
ポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝8：1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** を得ることはできなかった。

(Entry 3)　NCS(2.0 当量)を酸化剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-100)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として NCS(40.1 mg, 0.30 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、Et_2Zn(0.38 mL, 0.38 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝8：1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** とエチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-3** とエチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート

3-2-4 を得た。

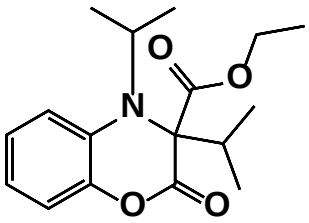
エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-2)



収率　24% (収量　10.4 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-2** と同様。

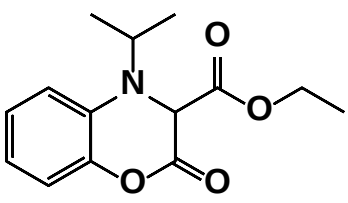
エチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-3)



収率　10% (収量　4.5 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-3** と同様。

エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-4)



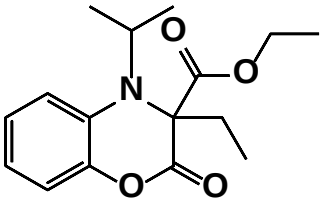
収率　18% (収量　7.0 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-7**、**Entry 4** の **2-2-7** と同様。

(Entry 4)　DBDMH(1.0 当量)を酸化剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-108)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として DBDMH(42.9 mg, 0.15 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、Et_2Zn(0.38 mL, 0.38 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 8 : 1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** とエチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-4** を得た。

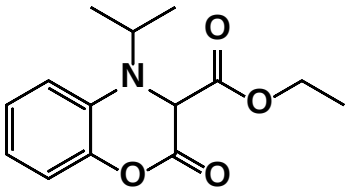
エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-2)



収率　40% (収量　17.4 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-2** と同様。

エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-4)



収率　10% (収量　4.0 mg)

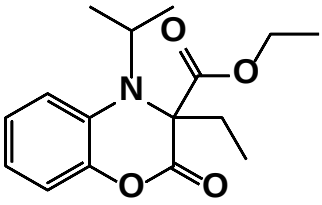
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-7**、**Entry 4** の **2-2-7** と同様。

(Entry 5)　DDQ(1.5 当量)を酸化剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-119)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に

^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として DDQ(51.1 mg, 0.23 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、Et_2Zn(0.38 mL, 0.38 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20：1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** とエチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-3** とエチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-4** を得た。

エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-2)

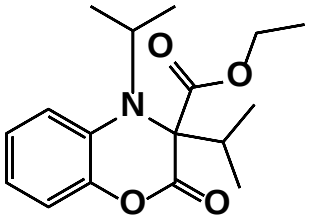


収率 57% (収量 25.1 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-2** と同様。

エチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]

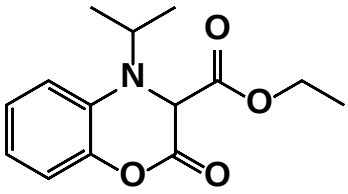
オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-3)



収率　4% (収量　1.9 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-3** と同様。

エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-4)



収率　6% (収量　2.4 mg)

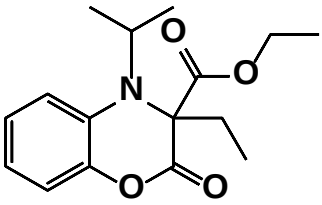
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-7**、**Entry 4** の **2-2-7** と同様。

(Entry 6)　Chloranil(1.5 当量)を酸化剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-140)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に

^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として Chloranil(55.3 mg, 0.23 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、Et_2Zn(0.38 mL, 0.38 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 25 : 1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** を得た。

エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-2)



収率　54% (収量　23.7 mg)

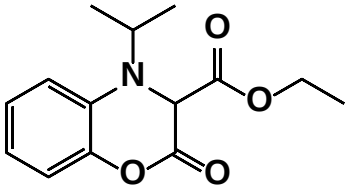
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-2** と同様。

(Entry 7)　*p*-Benzoquinone(1.5 当量)を酸化剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-139)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オ

キサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として *p*-Benzoquinone (24.3 mg, 0.23 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、Et_2Zn (0.38 mL, 0.38 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 8：1)によって精製を行い、エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-4** を得た。

エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-4)



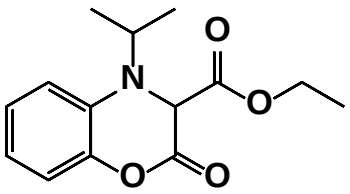
収率　79% (収量　31.2 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-7**、**Entry 4** の **2-2-7** と同様。

(Entry 8)　BPO(1.5 当量)を酸化剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-130)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として BPO(72.7 mg, 0.23 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、Et_2Zn(0.38 mL, 0.38 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 8：1)によって精製を行い、エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-4** を得た。

エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-4)



収率 47% (収量 18.6 mg)

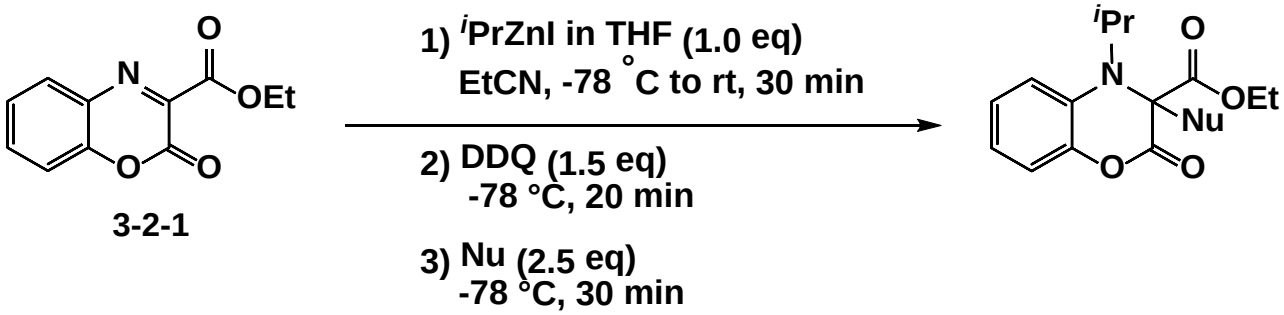
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-7**、**Entry 4** の **2-2-7** と同様。

(Entry 9)　O_2 を酸化剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反

応 (TT-132)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、アルゴン風船を酸素風船に換え酸素置換後、-78 ℃20 分攪拌し、Et_2Zn(0.38 mL, 0.38 mmol 1.0 M ヘキサン溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝8：1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** を得ることはできなかった。

Table 3-2-3　　二つ目の求核剤の検討



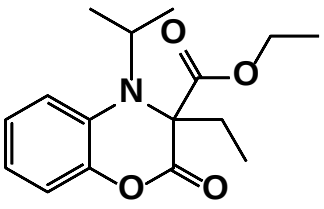
3-2-1

(Entry 1)　**Table 3-2-2**、**Entry 5** と同じ

(Entry 2)　EtZnI を求核剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応 (TT-179)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として DDQ(51.1 mg, 0.23 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、EtZnI(0.39 mL, 0.38 mmol 0.96 *N* THF 溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 12：1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** を得た。

エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-2)



収率　55% (収量　23.9 mg)

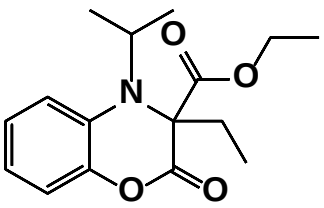
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry**

1 の **3-2-2** と同様。

(Entry 3)　EtMgBr を求核剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応 (TT-176)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として DDQ(51.1 mg, 0.23 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、EtMgBr (0.45 mL, 0.38 mmol 0.84 *N* THF 溶液)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10：1)によって精製を行い、エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** を得た。

エチル-3-エチル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート (3-2-2)



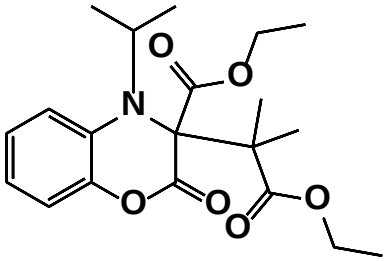
収率　21% (収量　7.9 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 3-2-1**、**Entry 1** の **3-2-2** と同様。

(Entry 4)　dimethylketene ethyl trimethylsilyl acetal を求核剤として用いた *N,C*-ジアルキル化反応(TT-177)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として DDQ(51.1 mg, 0.23 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、dimethylketene ethyl trimethylsilyl acetal(70.6 mg, 0.38 mmol)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 12 : 1)によって精製を行い、エチル-3-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-5** を得た。

エチル-3-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-5)



収率　71% (収量　40.3 mg)

R*f* 0.30 (ヘキサン：酢酸エチル　= 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.11 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.22 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 1H), 4.17 (dq, *J* = 7.2, 10.9 Hz, 1H), 4.24 (dq, *J* = 7.2, 10.9 Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.12-7.14 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：13.5, 13.6, 20.4, 21.2, 24.2, 25.3, 51.0, 54.1, 61.2, 62.3, 77.5, 116.5, 118.9, 120.5, 124.4, 129.7, 142.7, 163.4, 166.4, 174.4.

IR (neat)：2984, 1757, 1614, 1504, 1464, 1387, 1365, 1305, 1248, 1139, 1036, 863, 749 cm^{-1}.

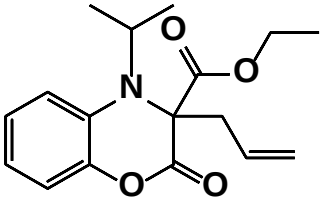
HRMS(EI)：Calcd for $C_{20}H_{27}NO_6(M)^+$ 377.1838, found 377.1824.

(Entry 5)　tetraallyltin を求核剤として用いた *N,C*-ジアルキル化反応 (TT-188)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、

急速昇温し室温で5分攪拌した。次に、酸化剤としてDDQ(51.1 mg, 0.23 mmol)とEtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20分攪拌し、tetraallyltin(0.09 mL, 0.38 mmol)を加え-78 ℃で30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 12：1)によって精製を行い、エチル-3-アリル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-6** を得た。

エチル-3-アリル-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-6)



収率　49%(収量　22.1 mg)

R*f* 0.40 (ヘキサン：酢酸エチル = 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.02 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.97 (dd, *J* = 7.8, 14.7 Hz, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.66 (qq, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 5.15-5.17 (m, 1H), 5.22 (dd, *J* = 1.4, 16.9 Hz, 1H), 5.95 (dddd, *J* = 7.8, 7.8, 10.4, 16.9 Hz, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 7.14-7.16 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：13.8, 18.8, 22.5, 36.9, 48.6, 62.0, 70.5, 117.0, 119.7, 123.3, 124.3, 130.5, 131.4, 145.1, 165.8, 168.1.

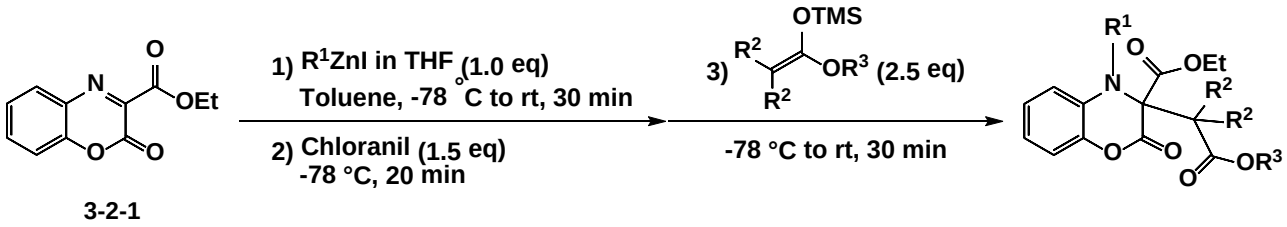
IR (neat)：3078, 2980, 2937, 1757, 1500, 1461, 1368, 1258, 1223, 1025, 925, 752, 662 cm^{-1}.

HRMS(EI)：Calcd for $C_{17}H_{21}NO_4(M)^+$ 303.1471, found 303.1459.

(Entry 6)　silyl enol ether を求核剤として用いた *N*-イソプロピル-*C*-エチル化反応(TT-206)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として DDQ(51.1 mg, 0.23 mmol)と EtCN(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、silyl enol ether(82.6 mg, 0.38 mmol)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 14：1)によって精製を行い、エチル-4-ブチル-3-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-7** を得ることはできなかった。

Scheme 3-2-1　様々な有機亜鉛反応剤、ケテンシリルアセタールでの検討



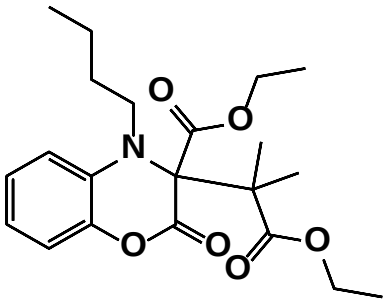
3-2-1

(Entry 1)　Table 3-2-3、Entry4 と同じ

(Entry 2)　^{n}BuZnI と dimethylketene ethyl trimethylsilyl acetal を求核剤として用いた *N,C*-ジアルキル化反応(TT-252)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、Toluene(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{n}BuZnI(0.18 mL, 0.15 mmol, 0.85 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として Chloranil(73.8 mg, 0.30 mmol)と Toluene(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、dimethylketene ethyl trimethylsilyl acetal(70.6 mg, 0.38 mmol)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15：1)によって精製を行い、エチル-4-ブチル-3-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル) -2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-8** を得た。

エチル-4-ブチル-3-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-8)



収率　42% (収量　24.9 mg)

R*f* 0.55 (ヘキサン：酢酸エチル　= 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：：0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.71-1.83 (m, 2H), 2.97 (ddt, *J* = 6.9, 11.9, 17.0 Hz, 2H), 3.54-3.73 (m, 4H), 4.24 (dq, *J* = 7.1, 10.6 Hz, 1H), 4.33 (dq, *J* = 7.1, 10.6 Hz, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：13.6, 13.6, 13.8, 20.1, 22.2, 24.5, 28.6, 50.3, 51.9, 61.3, 62.6, 114.2, 116.1, 118.9, 125.2, 130.5, 141.1, 162.0, 166.4, 174.4.

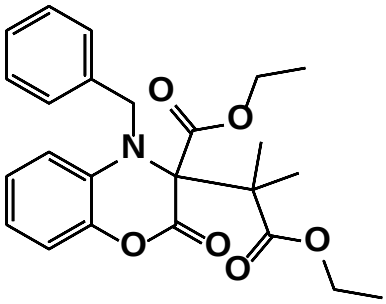
IR (neat)：2960, 2873, 1758, 1616, 1504, 1391, 1359, 1243, 1148, 1114, 1059, 1030, 863, 746 cm^{-1}.

HRMS(EI)：Calcd for $C_{21}H_{29}NO_6(M)^+$ 391.1995, found 391.2009.

(Entry 3)　BnZnI と dimethylketene ethyl trimethylsilyl acetal を求核剤として用いた *N,C*-ジアルキル化反応(TT-253)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、Toluene(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として Chloranil(73.8 mg, 0.30 mmol)と Toluene(1.0 mL)を加え-78 ℃20 分攪拌し、dimethylketene ethyl trimethylsilyl acetal(70.6 mg, 0.38 mmol)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15：1)によって精製を行い、エチル-4-ベンジル-3-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル) -2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-9** を得た。

エチル-4-ベンジル-3-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル) -2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-9)



収率 48% (収量 30.5 mg)

R*f* 0.55 (ヘキサン：酢酸エチル = 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.02 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.17 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.71 (dq, *J* = 7.1, 10.8 Hz, 1H), 3.79 (dq, *J* = 7.1, 10.8 Hz, 1H), 4.04 (dq, *J* = 7.1, 10.7 Hz, 1H), 4.17 (dq, *J* = 7.1, 10.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 6.49-6.99 (m, 4H), 7.16-7.31 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：13.3, 13.7, 22.7, 24.9, 51.8, 53.7, 61.4, 62.8, 115.2, 115.8, 119.4, 125.1, 126.7, 127.0, 127.9, 128.3, 130.6, 136.4, 141.0, 161.6, 166.4, 174.7.

IR (neat)：2988, 2937, 1758, 1616, 1503, 1456, 1391, 1343, 1243, 1147, 1066, 859, 735, 696 cm^{-1}.

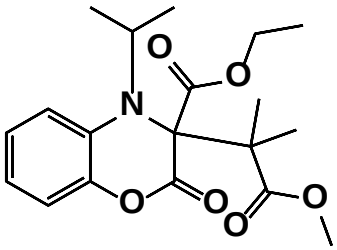
HRMS(EI)：Calcd for $C_{24}H_{27}NO_6(M)^+$ 425.1838, found 425.1831.

(Entry 4)　^{i}PrZnI と dimethylketene methyl trimethylsilyl acetal を求核剤として用いた *N,C*-ジアルキル化反応(TT-246)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、Toluene(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として Chloranil(55.3 mg, 0.23 mmol)と Toluene(1.0 mL)を加え-78 ℃ 20 分攪拌し、dimethylketene methyl trimethylsilyl acetal(65.4 mg, 0.38 mmol)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗

浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 20:1)によって精製を行い、エチル-3-(1-メトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-10** を得た。

エチル-3-(1-メトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-10)



収率　59% (収量　32.2 mg)

R*f* 0.53 (ヘキサン：酢酸エチル = 5：1)

形状　黄色油状

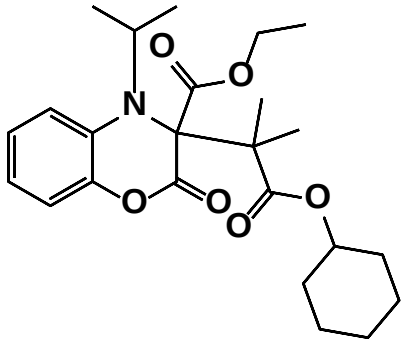
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.23 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.46 (qq, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.18 (dq, *J* = 7.1, 10.8 Hz, 1H), 4.24 (dq, *J* = 7.1, 10.8 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.5, 20.4, 21.2, 24.3, 25.2, 51.0, 52.0, 54.3, 62.3, 116.6, 118.9, 120.5, 124.5, 129.5, 142.6, 163.5, 166.3, 174.8.
IR (neat) : 2986, 2952, 1755, 1503, 1368, 1307, 1230, 1206, 1136, 1038, 863, 748 cm^{-1}.
HRMS(EI) : Calcd for $C_{19}H_{25}NO_6(M)^+$ 363.1682, found 363.1670.

(Entry 5)　^{i}PrZnI と dimethylketene cyclohexyl trimethylsilyl acetal を求核剤として用いた *N,C*-ジアルキル化反応(TT-254)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、Toluene(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として Chloranil(55.3 mg, 0.23 mmol)と Toluene(1.0 mL)を加え-78 ℃ 20 分攪拌し、dimethylketene cyclohexyl trimethylsilyl acetal(90.9 mg, 0.38 mmol)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20：1)によって精製を行い、エチル-3-[1-(シクロヘキシロキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル]-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-11** を得た。

エチル-3-[1-(シクロヘキシロキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル]-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-11)



収率　40% (収量　25.7 mg)

R*f* 0.63 (ヘキサン：酢酸エチル　= 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.18 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 8H, including doublet at 1.31 ppm, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.64-1.72 (m, 5H), 3.62 (qq, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 4.14 (dq, *J* = 7.2, 11.0 Hz, 1H), 4.19 (dq, *J* = 7.2, 11.0 Hz, 1H), 4.45-4.48 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 13.5, 20.7, 21.9, 23.4, 23.5, 25.4, 25.6, 30.9, 30.9, 51.1, 53.7, 62.2, 73.6, 116.7, 119.6, 121.0, 124.3, 130.2, 143.4, 163.5, 166.7, 174.1.

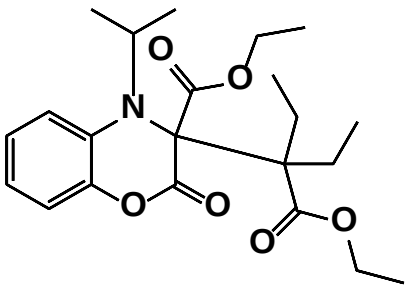
IR (neat): 2938, 2860, 1757, 1612, 1503, 1459, 1390, 1367, 1306, 1242, 1154, 1037, 864, 745 cm^{-1}.

HRMS(EI): Calcd for $C_{24}H_{33}NO_6(M)^+$ 431.2308, found 431.2311.

(Entry 6)　^{i}PrZnI と diethylketene ethyl trimethylsilyl acetal を求核剤として用いた *N,C*-ジアルキル化反応(TT-255)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、Toluene(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に ^{i}PrZnI(0.17 mL, 0.15 mmol, 0.90 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分攪拌した。次に、酸化剤として Chloranil(55.3 mg, 0.23 mmol)と Toluene(1.0 mL)を加え-78 ℃ 20 分攪拌し、diethylketene ethyl trimethylsilyl acetal(81.2 mg, 0.38 mmol)を加え-78 ℃で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20：1)によって精製を行い、エチル-3-[3-(エトキシカルボニル)ペンタン-3-イル]-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-12** を得た。

エチル-3-[3-(エトキシカルボニル)ペンタン-3-イル]-4-イソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(3-2-12)



収率　32% (収量　19.7 mg)

R*f* 0.64 (ヘキサン：酢酸エチル　= 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：0.81 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 3H), 0.99 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 1.15 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.21-1.29 (m, 6H), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.84 (dq, *J* = 7.4, 14.7 Hz, 1H), 2.04 (dq, *J* = 7.4, 14.7 Hz, 1H), 2.19 (dq, *J* = 7.5, 15.8 Hz, 2H), 3.45 (qq, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.63 (dq, *J* = 7.1, 10.5 Hz, 1H), 3.76 (dq, *J* = 7.1, 10.5 Hz, 1H), 4.18 (dq, *J* = 7.1, 10.9 Hz, 1H), 4.26 (dq, *J* = 7.1, 10.9 Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：10.1, 10.4, 13.6, 13.9, 20.4, 24.0, 24.6, 26.1, 55.0, 58.9, 60.9, 62.4, 79.4, 116.6, 119.7, 120.9, 124.6, 129.9, 143.2, 163.9, 166.7, 173.1.

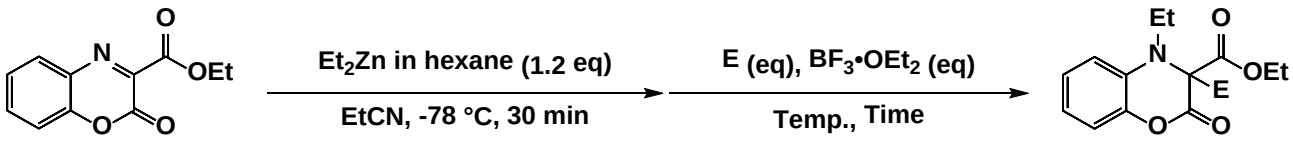
IR (neat)：2981, 2940, 1758, 1612, 1502, 1499, 1461, 1387, 1367, 1302, 1229, 1132, 1033, 862, 747 cm^{-1}.

HRMS(EI)：Calcd for $C_{22}H_{31}NO_6(M)^+$ 405.2151, found 405.2138.

第四章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応に続く求電子付加反応

第二節　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応に続く Mannich 型反応

Table 4-2-1　求電子剤の検討



(Entry 1)　**Et_2Zn と AcCl(5.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-271)**

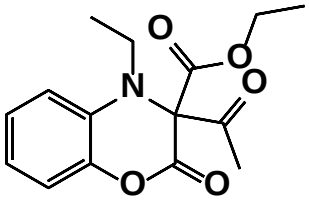
30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、求電子剤として AcCl(0.053 mL, 0.75 mmol)を-78 ℃で加え自然昇温で室温まで 5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得たが、エチル-3-アセチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-2** を得ることはできなかった。

(Entry 2)　Et_2Zn と AcCN(5.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-282)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、求電子剤として AcCN(0.053 mL, 0.75 mmol)を-78 ℃で加え自然昇温で-30 ℃まで 2.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムク

ロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝4：1)によって精製を行い、エチル-3-アセチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-3** を得た。

エチル-3-アセチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-3)



収率 39% (収量 17.2 mg)

R*f* 0.38 (ヘキサン：酢酸エチル ＝5：1)

形状 黄色油状

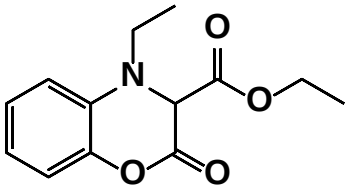
(Entry 3)　Et_2Zn と MeI(5.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-298)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、求電子剤として MeI(0.047 mg, 0.75 mmol)と DMF(1.0 mL)を-78 ℃で加え自然昇温で室温まで 9.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得たが、エチル-3-アセチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-4** を得ることはできなかった。

(Entry 4)　Et_2Zn と BnBr(5.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-285)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn (0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液) を加え 30 分間攪拌した後、求電子剤として BnBr(0.089 mL, 0.75 mmol)を-78 ℃で加え自然昇温で室温まで 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝15：1)によって精製を行い、エチル-3-ベンジル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-5** は得られず、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-2** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-2)



収率　59% (収量　22.0 mg)

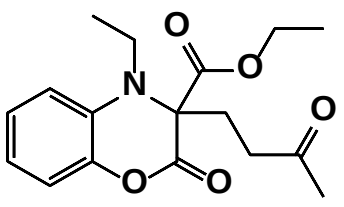
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2、Entry**

2 の **2-2-4** と同様。

(Entry 5)　Et_2Zn と MVK(3.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-284)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、Lewis 酸として BF_3・OEt_2(0.019 mL, 0.15 mmol)、求電子剤として MVK(0.038 mL, 0.45 mmol)を-78 ℃で加え自然昇温で室温まで 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 12：1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-2-オキソ-3-(3-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **3-2-2** とエチル-3,4-ジイソプロピル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-6** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3-(3-オキソブチル)-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-6)



収率　32% (収量　15.5 mg)

R*f* 0.21 (ヘキサン：酢酸エチル　= 5：1)

形状　黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：1.10 (dd, *J* = 7.2, 7.3 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.43-2.64 (m, 3H), 2.69-2.80 (m, 1H), 3.26 (dq, *J* = 7.2, 14.1 Hz, 1H), 3.37 (dq, *J* = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ：13.1, 13.9, 25.7, 30.0, 37.9, 39.9, 62.4, 70.2, 113.8, 116.7, 120.0, 125.4, 132.4, 140.5, 163.7, 168.2, 206.7.

IR (neat) 750, 1020, 1091, 1220, 1249, 1458, 1501, 1614, 1738, 1766, 2937, 2980 cm^{-1}.

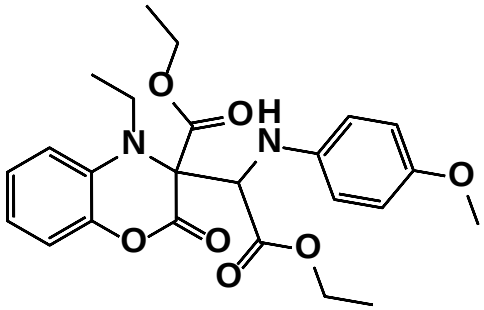
HRMS (EI): Calcd for $C_{17}H_{21}NO_5(M)^+$ 319.1420, found 319.1404.

(Entry 6)　Et_2Zn と ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate (3.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-272)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、Lewis 酸として BF_3・OEt_2(0.019 mL, 0.15 mmol)、求電子剤として ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate(93.3 mg, 0.45 mmol)と EtCN(1.0 mL)を-78 ℃で加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレータ

ーで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6：1)によって精製を行い、エチル-3-{2-エトキシ-1- [(4-メトキシフェニル)アミノ] -2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-7** を得た。

エチル-3-{2-エトキシ-1- [(4-メトキシフェニル)アミノ] -2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-7)



収率 66% (収量 44.9 mg)

dr 65：35

R*f* 0.48 (ヘキサン：酢酸エチル = 5：1)

形状 黄色油状

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.15-1.25 (m, 9H), 3.36 (dq, J = 7.4, 14.1 Hz,

1H), 3.66 (dq, J = 7.2, 14.1 Hz, 1H), 4.01-4.10 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.54 (s, 0.35H), 4.57 (s, 0.65H), 4.67 (s, 0.65H), 4.69 (s, 0.35H), 6.57-6.59 (m, 2H), 6.71-6.73 (m, 2H), 6.84-6.93 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.0, 13.8, 41.6, 55.6, 60.9, 61.9, 62.8, 73.3, 113.7, 114.6, 116.5, 116.8, 119.9, 125.5, 130.6, 140.4, 153.4, 162.3, 166.1, 169.7.

IR (neat) 661, 750, 826, 1030, 1236, 1285, 1464, 1510, 1614, 1740, 2937, 2982 cm^{-1}.

HRMS (EI): Calcd for $C_{24}H_{28}N_2O_7(M)^+$ 456.1897, found 456.1911.

(Entry 7)　Et_2Zn と benzaldehyde(3.0 当量)を用いた求電子付加反応 (TT-267)

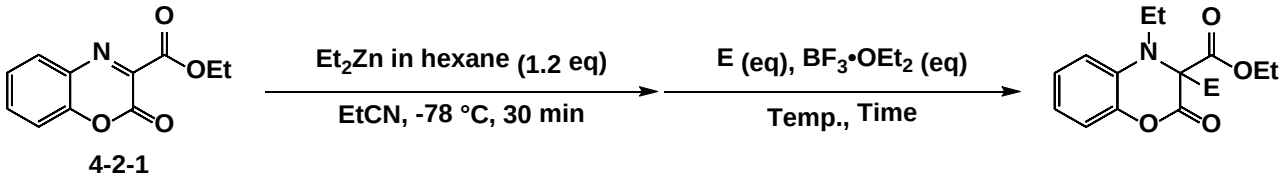
30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、Lewis 酸として BF_3・OEt_2(0.057 mL, 0.45 mmol)、求電子剤として benzaldehyde(0.045 mL, 0.45 mmol)を-78 ℃で加え 20 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得たが、

エチル-4-エチル-3-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-8** は得られなかった。

(Entry 8)　Et_2Zn と benzaldehydedimethylacetal (3.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-293)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、Lewis 酸として BF_3・OEt_2(0.019 mL, 0.15 mmol)、求電子剤として benzaldehydedimethylacetal (0.068 mL, 0.45 mmol)を-78 ℃で加え自然昇温で室温まで 7 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10：1)によって精製を行ったが、エチル-4-エチル-3-[メトキシ(フェニル)メチル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-9** は得られなかった。

Table 4-2-2　　イミンの検討

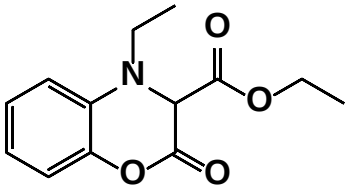


(Entry 1)　Table 4-2-1、Entry6 と同じ

(Entry 2)　Et_2Zn と(*E*)-*N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide (3.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-276)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、Lewis 酸として BF_3・OEt_2(0.019 mL, 0.15 mmol)、求電子剤として(*E*)-*N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide(116.7 mg, 0.45 mmol)と EtCN(1.0 mL)を-78 ℃で加え自然昇温で室温まで 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10:1)によって精製を行い、エチル-4-エチル-3-[{(4-メチルフェニル)スルホンアミド}(フェニル)メチル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-10** は得られず、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-2** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-2)



収率　71% (収量　26.7 mg)

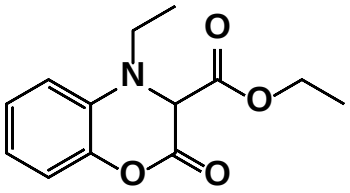
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 3)　Et_2Zn と Eschenmoser 塩(5.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-292)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、求電子剤として Eschenmoser 塩(138.8 mg, 0.75 mmol)と EtCN(3.0 mL)を-78 ℃で加え自然昇温で室温まで 6 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15：1)によって精製を行い、エチル-3-(ジメチルアミノ)-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート

4-2-11 は得られず、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-2** を得た。

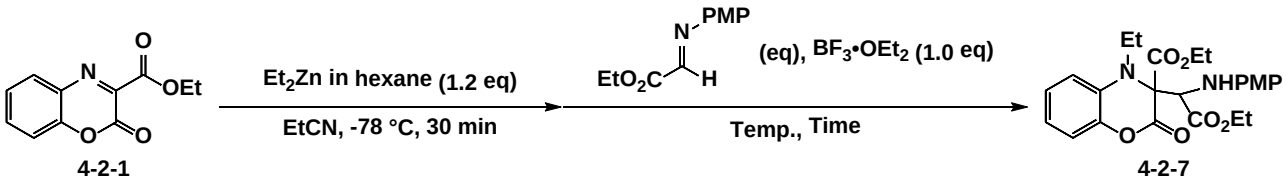
エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-2)



収率 21% (収量 7.8 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

Table 4-2-3　　条件検討



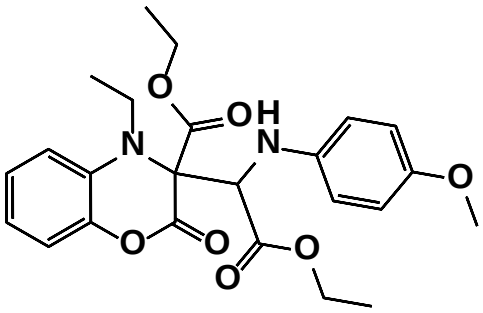
4-2-1　　4-2-7

(Entry 1)　BF_3・OEt_2 非存在下 Et_2Zn と ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate(3.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-303)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、

アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にEt_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、求電子剤として ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate (93.3 mg, 0.45 mmol)と EtCN(1.0 mL)を-78 ℃で加え室温まで 11 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝10：1)によって精製を行い、エチル-3-{2-エトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-7** を得た。

エチル-3-[2-エトキシ-1-{(4-メトキシフェニル)アミノ}-2-オキソエチル]-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-7)



収率 8% (収量 5.2 mg)

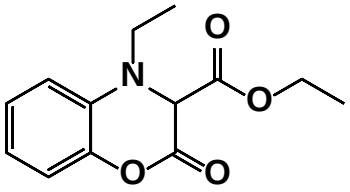
dr 65：35

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 4-2-1、Entry 6** の **4-2-7** と同様。

(Entry 2)　BF_3・OEt_2(1.0 当量)存在下 Et_2Zn と ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate(1.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-297)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、求電子剤として ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate (31.1 mg, 0.15 mmol)と EtCN(1.0 mL)を-78 ℃で加え室温まで 9.5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝10：1)によって精製を行い、エチル-3-{2-エトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-7** は得られず、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-2** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-2)



収率　59% (収量　22.2 mg)

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

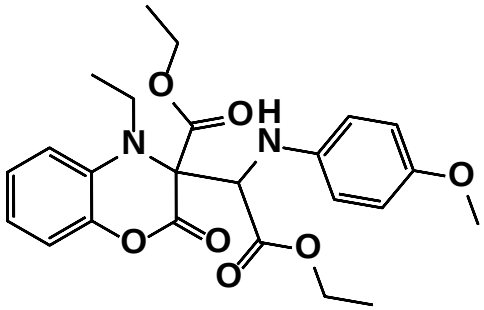
(Entry 3)　**Table 4-2-1**、**Entry6** と同じ

(Entry 4)　**BF_3・OEt_2(1.0 当量)存在下 Et_2Zn と ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate(5.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-294)**

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、求電子剤として ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate (155.4 mg, 0.75 mmol)と EtCN(1.0 mL)を-78 ℃で加え室温まで 7 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル　= 20 : 1)によって精製を行い、エチル-3-{2-エトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-

ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-7** を得た。

エチル-3-{2-エトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-7)

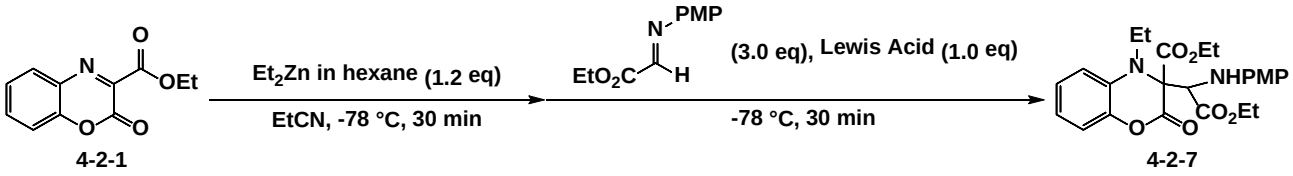


収率　64% (収量　43.9 mg)

dr 65：35

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 4-2-1**、**Entry 6** の **4-2-7** と同様。

Table 4-2-4　　Lewis 酸の検討



4-2-1　　4-2-7

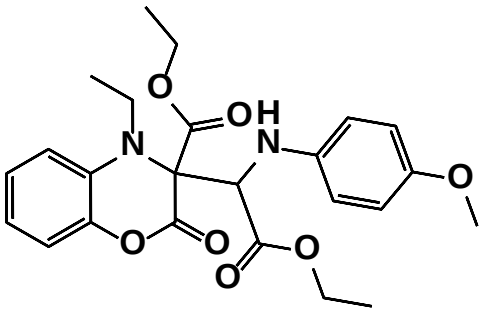
(Entry 1)　Table 4-2-1、**Entry6** と同じ

(Entry 2)　$AlCl_3$(1.0 当量)存在下 Et_2Zn と

ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate(3.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-316)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、Lewis 酸として $AlCl_3$(20.0 mg, 0.15 mmol)、求電子剤として ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate (93.3 mg, 0.45 mmol)と EtCN(1.0 mL)を-78 ℃で加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝7：2)によって精製を行い、エチル-3-{2-エトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-7** を得た。

エチル-3-{2-エトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-7)



収率　21% (収量　14.7 mg)

dr 65：35

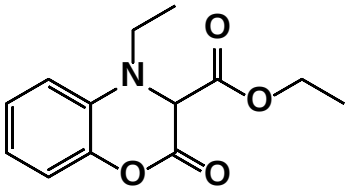
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 4-2-1、Entry 6** の **4-2-7** と同様。

(Entry 3)　$EtAlCl_2$(1.0 当量)存在下 Et_2Zn と ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate(3.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-315)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に Et_2Zn(0.18 mL, 0.18 mmol, 1.0 M ヘキサン溶液)を加え 30 分間攪拌した後、Lewis 酸として $EtAlCl_2$(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.05 M ヘキサン溶液)、求電子剤として ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate (93.3 mg, 0.45 mmol)と EtCN(1.0 mL)を-78 ℃で加え 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル =

5：1)によって精製を行い、エチル-3-{2-エトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-7** は得られず、エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-2** を得た。

エチル-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-2)



収率 61% (収量 22.8 mg)

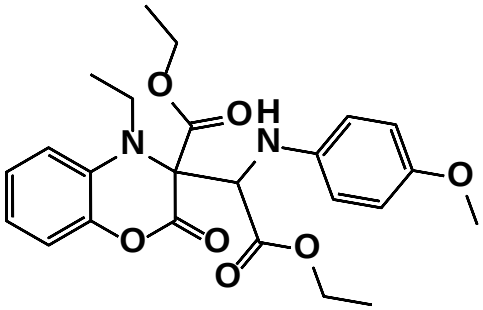
R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 2-2-2**、**Entry 2** の **2-2-4** と同様。

(Entry 4)　BF_3・OEt_2(1.0 当量)存在下 EtZnI と ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]acetate(3.0 当量)を用いた求電子付加反応(TT-320)

30 mL 二口ナス型フラスコにエチル-2-オキソ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-1**(32.9 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、EtCN(1.0 mL)で溶かした後-78 ℃に冷却した。次に EtZnI(0.19 mL, 0.18 mmol, 0.97 *N* THF 溶液)を加え 25 分間攪拌した後、急速昇温し室温で 5 分間撹拌した。Lewis 酸として BF_3･OEt_2(0.019 mL, 0.15 mmol)、求電子剤として ethyl-(*E*)-2-[(4-methoxyphenyl)imino] acetate(93.3 mg, 0.45 mmol)と EtCN(1.0 mL)を-78 ℃で加え 30 分間攪

拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL×3)で抽出し飽和食塩水(5 mL×2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル ＝5：1)によって精製を行い、エチル-3-{2-エトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート **4-2-7** を得た。

エチル-3-{2-エトキシ-1-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-4-エチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-*2H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3-カルボキシラート(4-2-7)



収率 78% (収量 53.5 mg)

dr 64：36

R*f* 値、形状、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS は **Table 4-2-1、Entry 6** の **4-2-7** と同様。

総括

本修士論文は、“2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラー

ト誘導体に対する極性転換反応に続くタンデム付加反応”と題し、1,4-ベンゾオキサジン誘導体に対して有機亜鉛反応剤を用いた極性転換反応による *N*-アルキル化反応に続くイミニウム塩を経る四級炭素の構築、および Mannich 型反応に関するものであり、全四章六節からなる。

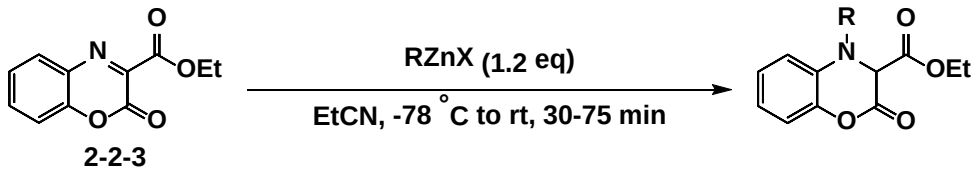
第一章では、“*α*-イミノエステルに対する極性転換反応”について述べており、イミノ炭素ではなくイミノ窒素への求核付加反応である極性転換反応をいくつか紹介した。有機金属反応剤を用いる極性転換反応、さらに当研究室で見出された *α*-イミノエステルに対する極性転換に続く、酸化剤を用いるイミニウム塩の形成による求核付加反応や求電子剤の反応を紹介した。

第二章一節では、“従来の 1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成法”について述べており、様々な 1,4-ベンゾオキサジン骨格を有する化合物の合成法とその有用性について紹介した。1,4-ベンゾオキサジン骨格は薬剤や農薬、HIV 抗ウィルス剤などにみられ、その合成は重要であるが、極性転換反応を用いる 1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成は研究されていない。

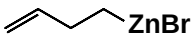
第二章二節では、“2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応”について報告しており、1,4-ベンゾオキサジン誘導体に対して、様々な有機亜鉛反応剤を作用させ、*N*-アルキル化反応を行ったのでその詳細を述べた。

反応は、*α*-イミノエステルを有する 1,4-ベンゾオキサジン誘導体に対し、有機亜鉛反応剤を 1.2 当量用い、EtCN 溶媒中、-78 ℃から室温で反応させることで、*N*-アルキル化体を良好な収率で得ることに成功した(**Table 1**)。

Table 1.　様々な有機亜鉛反応剤の検討



2-2-3

Entry	RZnX	Product	Yield (%)	Entry	RZnX	Product	Yield (%)
1[a]	Et_2Zn	2-2-4	93	7	^{t}BuZnI	2-2-10	88
2	EtZnI	2-2-4	84	8	BnZnI	2-2-11	98
3	^{n}BuZnI	2-2-6	96	9	PhZnBr	2-2-12	66
4	^{i}PrZnI	2-2-7	96	10	PhZnI•LiCl	2-2-12	31
5	^{c}HexZnI	2-2-8	91	11	MeZnBr	2-2-13	36
6	^{i}BuZnI	2-2-9	64	12		2-2-14	56

[a] The reaction was quenched by ^{i}PrOH.

様々な有機亜鉛反応剤を用いることで *N*-アルキル化が円滑に進行し、良好な収率で *N*-アルキル化体が得られることを見出した。

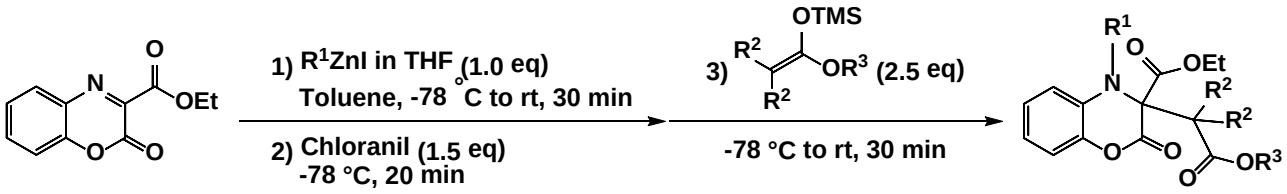
第三章一節では、“従来のイミニウム塩を経る四級炭素の構築”について述べており、様々な含窒素化合物からイミニウム塩を調製し、種々の求核剤を作用させることで四級炭素を構築する例をいくつか紹介した。しかし、1,4-ベンゾオキサジン誘導体に関するイミニウム塩の形成の例はほとんど報告されていない。

第三章二節では、“イミニウム塩への求核付加反応による四級炭素の構築”について報告した。この節では、1,4-ベンゾオキサジン誘導体に対して、様々な有機亜鉛反応剤を作用させ、*N*-アルキル化した後に、酸化剤によりイミニウム塩を調製し、求核剤を作用させることで四級炭素の導入を行ったのでその詳細を述べた。

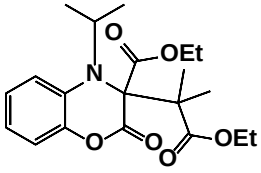
反応は、*α*-イミノエステルを有する 1,4-ベンゾオキサジン誘導体に対し、有機亜鉛反応剤を 1.0 当量用い、EtCN 溶媒中、-78 ℃から室温

で 30 分反応させることで *N*-アルキル化した後に、酸化剤として DDQ、あるいは Chloranil を 1.5-2.0 当量用い、-78 ℃で 20 分反応させ、イミニウム塩を調製し、求核剤として様々なケテンシリルアセタールを 2.5 当量用い、-78 ℃で 30 分作用させることで、対応する *N*,*C*-ジアルキル化体が中程度から良好な収率で得られることを見出した(**Scheme 1**)。

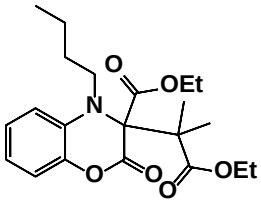
Scheme 1. ***N*, *C*–ジアルキル化反応**



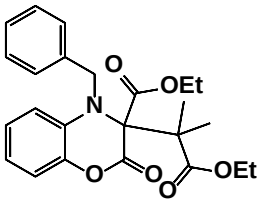
3-2-1



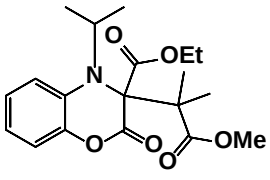
3-2-5
71%[a]



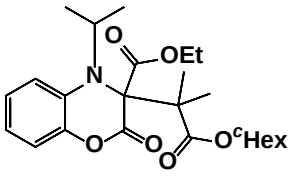
3-2-8
42%[b]



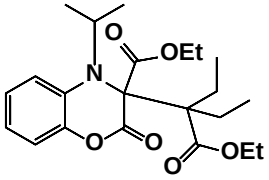
3-2-9
48%[b]



3-2-10
59%



3-2-11
40%



3-2-12
32%

a DDQ (1.5 eq) was used as a oxidant. EtCN was used as a solvent.
b Chloranil (2.0 eq) was used.

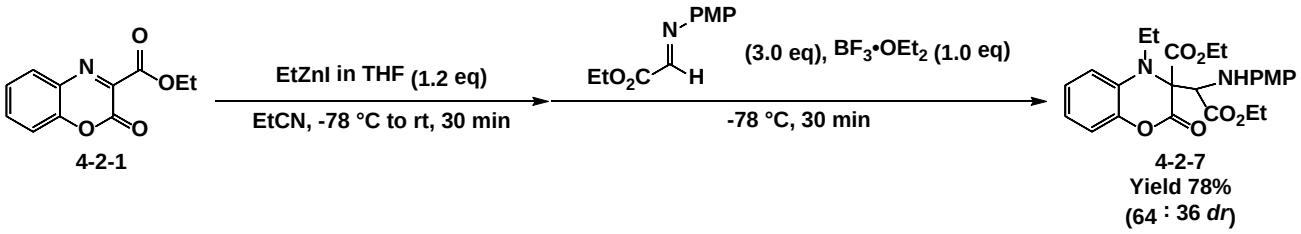
第四章一節では、“従来のマロン酸エステルに対する Mannich 反応”について述べており、様々なマロン酸エステルを求核剤として用いる Mannich 反応の例をいくつか紹介した。しかし、1,4-ベンゾオキサジン誘導体の極性転換反応に続く Mannich 反応の例はほとんど報告されていない。

第四章二節では、“2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応に続く Mannich 型反応”について報告した。この節では、1,4-ベンゾオキサジン誘導体に対して、有機亜鉛反応剤を作用させ、*N*-アルキル化した後に、求電子剤としてイミンを Lewis 酸存在下で作用させることで四級炭素の導入を行ったのでその詳細を述べた。

反応は、*α*-イミノエステルを有する 1,4-ベンゾオキサジン誘導体に

対し、グリオキシル酸エステル由来のイミンを 3.0 当量、BF_3・OEt_2 を 1.0 当量用い-78 ℃で 30 分作用させることで、*N*,*C*-ジアルキル化体が良好な収率で得られることを見出した(**Scheme 2**)。

Scheme 2. 極性転換反応に続く Mannich 反応



今後は、極性転換反応に続く不斉プロトン化反応を用いることで、不斉四級炭素の構築を目指し、様々な生理活性を示す 1,4-ベンゾオキサジン化合物へ変換することで、有用な 1,4-ベンゾオキサジン骨格の合成が期待される。

参考文献

序論

1) 大学院講義有機化学　東京化学同人(1998).

2) エッセンシャル有機化学　化学同人(1995).

3) ベーシック有機化学　化学同人(1998).

4) ハート基礎有機化学　培風館(1986).

5) 基本有機化学　三共出版(2009).

6) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895-1946.

7) J. N. Jhonston, M. A. Plotkin, R. Viswanathan, E. N. Prabhakaran, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1009-1011.

8) M. Jin, D. Zhang, L. Yang, Y. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7357-7360.

9) P. Hamley, G. Helmchen, A. B. Holmes, D. R. Marshall, J. W. Mackinnon, D. F. Smith, J. W. Ziller, *Chem. Commun.* **1992**, 786-788.

10) T. N. Birkinshaw, A. B. Holmes, P. R. Raithby, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1601-1602.

11) K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jφrgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843-5844.

12) N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jφrgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992-2995.

13) K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jφrgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995-2997.

14) D. Ferrarius, B. Young, C. Cox, T. Dudding, W. J. William, L.Ryzhkov, A. E. Taggi, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67-77.

15) Y. J. Chen, C. S. Ge, D. Wang, *Synlett* **2000**, 1429-1432.

1) J. C. Fiaud, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *15*, 1019-1022.

2) Y. Yamamoto, W. Ito, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5415-5423.

3) K.Uneyama, F. Yan, S. Hrirama, T. Katagiri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2045-2048.

4) M. Shimizu, Y. Niwa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2829-2832.

5) Y. Niwa, K. Takayama, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5473-5476.

6) Y. Niwa, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3720-3721.

7) S. Hata, T. Maeda, M. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, *85*, 1203-1205.

8) I. Mizota, Y.Matsuda, S. Kamimura, H. Tanaka, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4206-4209.

9) H.Tanaka, I.Mizota, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2276-2279.

10) I. Mizota, T. Maeda, M. Shimizu, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5793-5799.

11) S. Miyamaru, K.Umezu, A.Ito, M. Shimizu, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3327-3337.

第二章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応

第一節　従来の 1,4-ベンゾオキサジン誘導体の合成法

1) J. Wolfer, T. Bekele, C. J. Abraham, C. D. Isonagie, T. Lectka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7398-7400.

2) G. Yoon, H. J. Jeong, J. J. Kim, S. H. Cheon, *Arch Pharm Res.* **2008**, *31*, 989-994.

3) J. J. Li, B. Han, K. Jiang, W. Du, Y. C. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3952-3954.

4) C. Yi, S. X. Liu, A. Neels, P. Renaud, S. Decurtins, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5530-5533.

5) L. Chouguiant, B. Carboni, A. Demonceau, A. Debache, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5124-5128.

6) T. Kano, S. Song, Y. Kubota, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1191-1194.

第二節　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応

1) M. Shimizu, Y. Niwa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2829-2832.

第三章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換/酸化反応を利用するタンデム付加反応による四級炭素の構築

第一節　従来のイミニウム塩を経る四級炭素の構築

1) C. M. Schench, R. A. Pilli, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 753-764.

2) S. Suga, M. Watanabe, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14824-14825.

3) L. J. Diorazio, W. B. Motherwell, T. D. Sheppard, R. W. Waller, *Synlett* **2006**, 2281-2283.

4) T. J. Donohoe, M. J. Connolly, L. Walton, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5562-5565.

5) T. J. Donohoe, P. M. Brian, G. C. Hargaden, T. J. C. Riodan, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6411-6420.

第四章　2-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-3-カルボキシラート誘導体に対する極性転換反応に続く求電子付加反応

第一節　従来のマロン酸エステルに対する Mannich 反応

1) F. Lazzaro, A. Gissot, M. Crucianelli, F. D. Angelis, L. Bruche, M. Zanda, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 235-237.

2) J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048-6049.

3) J. Song, H-W. Shih, L. Deng, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 603-606.

4) T. Kano, T. Yurino, D. Asakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5532-5534.

1) H. Miyabe, Y. Yamaoka, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2099-2106.