

研究題目

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-求電子付加反応に関する研究



平成 21 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

松田 裕理

目次

○序論

○本論

第一章 β, γ -不飽和- α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応

第一節 α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応

第二節 有機アルミニウム試薬を用いる α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応

第三節 β, γ -不飽和- α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応

第二章 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-求電子付加反応

第一節 従来のアルキニルエノラートを用いる α -付加および γ -付加(アルキニログス)反応

第二節 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-求電子付加反応

第三章 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルの極性転換反応を利用する二重求核付加反応

第一節 従来のアルキニルイミニウム塩を用いる反応と α -アルコキシカルボニルイミニウム塩の反応

第二節 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルの極性転換反応を利用する二重求核付加反応

○実験の部

○総括

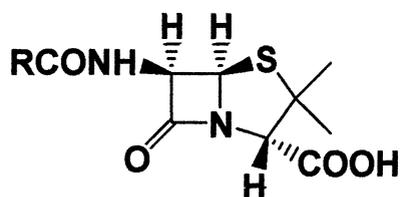
○ 参考文献

○ 謝辞

序論 1),2),3),4)

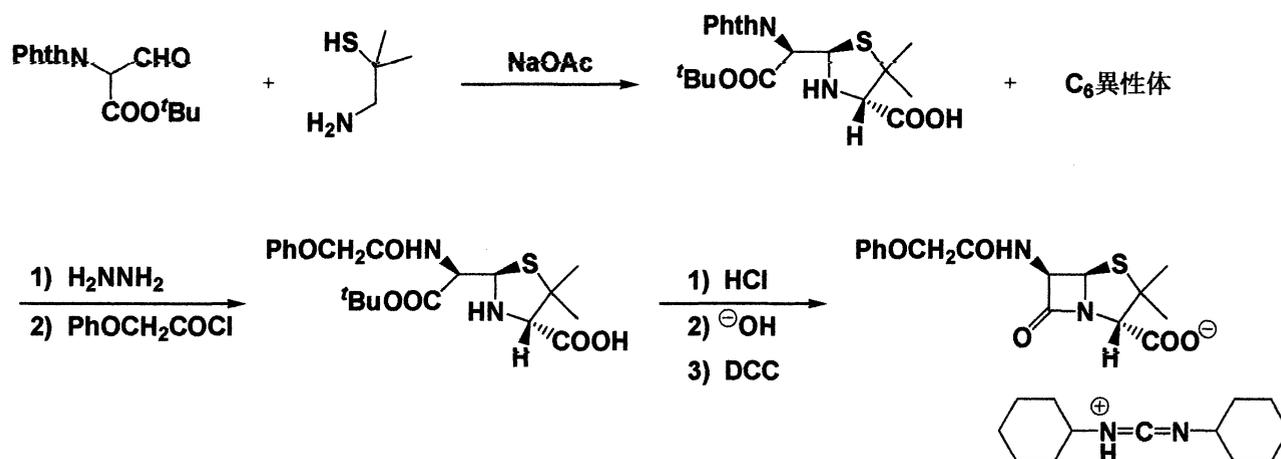
有機化学は、人々の生活と密接な関わり合いをもっており、自然科学的にも現代の技術面に関しても不可欠である。というのも、我々生命体は有機物質によって構成され、体内のほとんどすべての反応には有機物質が関与している。さらに我々の生活はプラスチック製品や衣類などありとあらゆる品物が有機化合物を含んでいる。現在、有機物質に対する需要はますます高まり、多種多様な性質、機能を持った有機分子の発見が期待されている。その1つが医薬品の合成、開発である。これらの医薬品のほとんどは窒素原子を含む有機化合物であり、含窒素化合物は抗生物質、ビタミンなど生理活性化合物の多くのものを網羅している。このような観点から見ても、有機合成において窒素原子は最も重要な原子の1つといえる。

抗生物質に関する研究は現在も盛んに行われており、今までに数千の抗生物質が発見され、報告された。その90%以上が構成元素として窒素を含んでいる。最初に発見された抗生物質は Penicillin である。1929年 Fleming は、アオカビの一種 *Penicillium notatum* の培養液中にブドウ球菌などのグラム陽性菌の発育を阻止する物質を発見し、Penicillin と名づけ、Penicillin は抗菌作用が強く、毒性が少ないことや酸性でエーテルに転溶することを報告した。その後、1940年に Florey、Chain、Abrafam らは、Fleming の分離したアオカビを用いて Penicillin を抽出し、それが臨床的に顕著な効果を有することを報告した。これが抗生物質の始まりである。Penicillin は β -ラクタムチアゾリジン骨格をもち、その6位のアミノ基に各種の酸が付着した構造をしている。

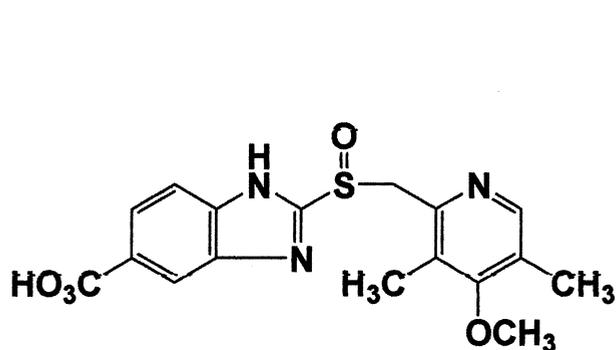


Penicillin

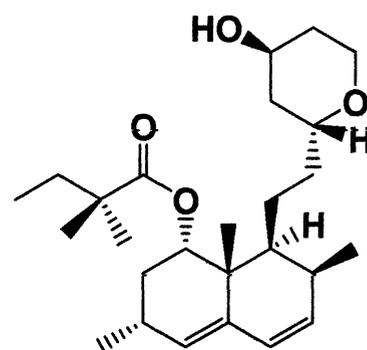
このような天然物質も有機化学の研究の結果、大量生産することができるようになった。下記に Penicillin の合成法を示す。



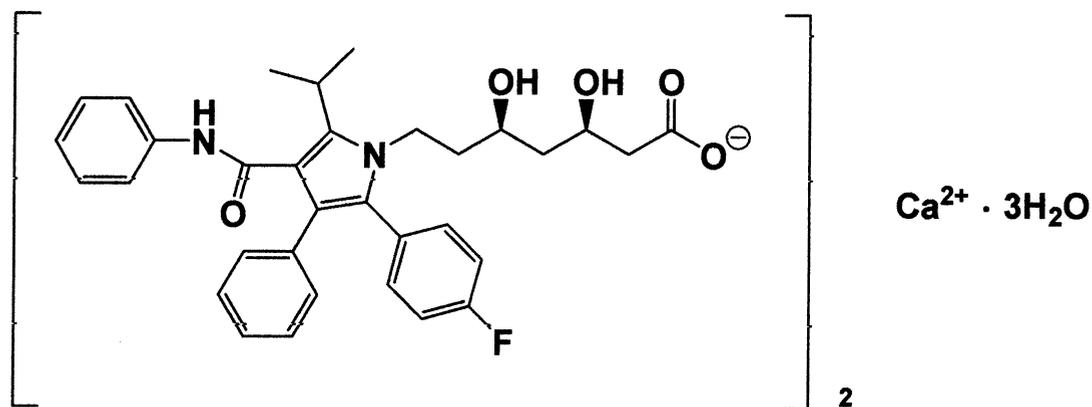
医薬品の大部分は窒素、酸素、硫黄のようなヘテロ原子を含んだ合成ヘテロ化合物である。例として、世界の売上額(1999年度)上位3種類をみると、omeprazole(1)は抗潰瘍剤として、simvastatin(2)と atorvastatin calcium(3)は抗コレステロール剤として用いられており、いずれもヘテロ環構造を持っている。



omeprazole(1)



simvastatin(2)

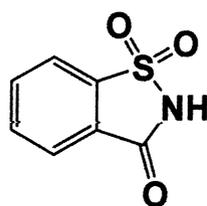


atorvastatin calcium(3)

このように医薬品の大半は何らかの形でこのようなヘテロ環を含んでおり、ヘテロ環化合物は医薬品の源泉とも言える。ヘテロ環構造は、抗生物質をはじめ、核酸、ビタミン、補酵素、アルカロイドや糖類などの多岐にわたる物質類に内包される主要母核として重要な位置を占めている。医薬品のほかにも殺虫剤や除草剤などの農薬、染料、感光剤、現像剤、抗酸化剤、高分子、超分子等々実用例も多い。また、多くのヘテロ環化合物は合成中間体としても利用価値が高い。ヘテロ環化合物には、環のサイズや構成元素の種類と数の組み合わせにより無限とも言える数のヘテロ環構造が可能であり、それに付随した多彩な反応性や安定性が期待できる。現在までに *Chemical Abstracts* 誌に収載されている化合物は 1300 万を超えていると言われていたが、その半分以上はヘテロ環化合物である。有機化学に登場する主要な化合物群(脂肪族、炭素環およびヘテロ環化合物)の中では最も多く、化学研究報告の 2/3 はヘテロ環化合物に関するものである。

しかしながら、上述したような有益な化合物だけを合成することは非常に難しく、副生成物や有機化学製品、またはその廃棄物によって人類や動植物、ならびに地球環境に害が生じてしまうこともある。その例として、市販されている合成有機化学化合物のうち最も古いもの

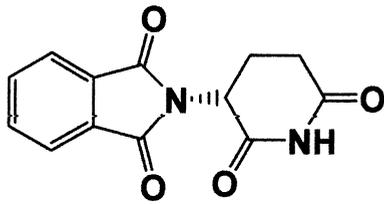
の1つであるサッカリンが挙げられる。



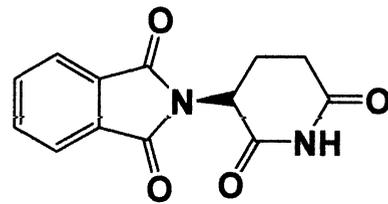
サッカリン

サッカリンは硫黄や窒素を含む有機化合物の酸化についての研究の中から生まれた。1897年にサッカリンが甘味をもつことが発見され、砂糖の300倍も甘いうえに無毒とされてきた。数多くの糖尿病患者の命を救い、カロリー摂取量を制限する人々の健康維持にも大いに役立った。しかし、1960年代になってサッカリンが発がん性物質である可能性が取りざたされるようになった。1970年代にはラットを使った実験で、サッカリンの大量投与と膀胱の腫瘍の生成の因果関係が明らかにされた。さらに1990年代にはサッカリンは直接はがんの原因とはならないが大量に摂取すると、細胞の突然変異や腫瘍の生成の可能性を増大させる異常な細胞分裂を引き起こすことが実験的に証明された。このように有機化学は我々の生活にとって有益な反面、危険性も兼ね備えている。そこで目的とする作用をもたらす生成物だけを選択的に得ることが重要となってくる。そのためには合成反応の副生成物を抑え、反応点が複数ある場合では、位置選択的に反応が進行しなくてはならない。さらにエナンチオ選択的、ジアステレオ選択的に立体化学も制御しなければ、効果がないものもある。不斉中心を有する生理活性化合物においてその鏡像体との間で生理活性が全く違う例がある。代表的な例としてまず、サリドマイドが挙げられる。サリドマイドには鎮静作用があり、鎮痛薬などに使用されていたが、その効果はR体を服用したときに現れ、反対にS体を服用すると強い催奇性の効果が現れ

る⁵⁾。

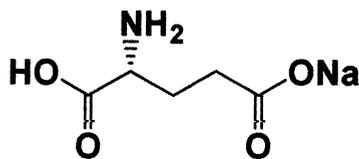


(R)-サリドマイド

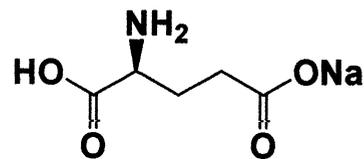


(S)-サリドマイド

グルタミン酸モノナトリウム塩では *S* 体は甘味を感じるため、工業的に大量合成されているが、*R* 体は苦味を感じるため実用性は低い。

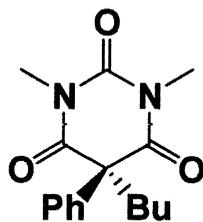


(R)-グルタミン酸モノナトリウム塩

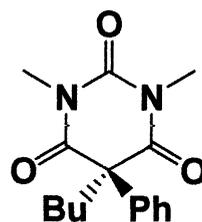


(S)-グルタミン酸モノナトリウム塩

バルビツール酸誘導体の *R* 体は麻酔性を示し、*S* 体は痙攣を引き起こす。

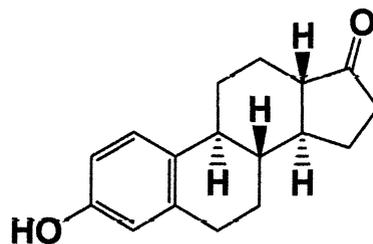


R体



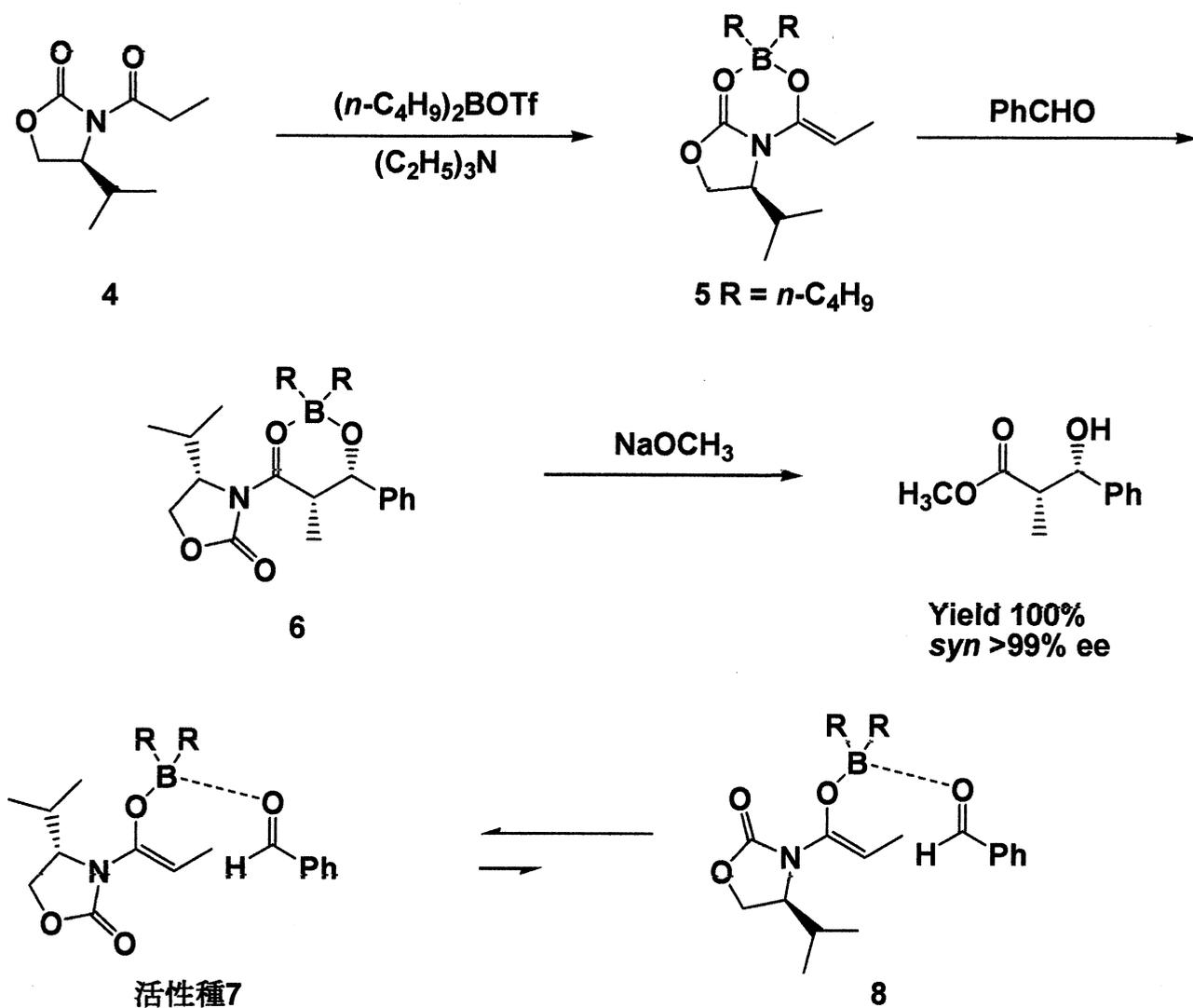
S体

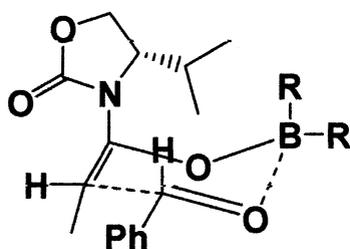
エストロンの (+) 体は女性ホルモンとして作用するが、(-) 体にはその作用がない。



(+)-エストロン

また、選択性においては反応の中間体の立体制御も重要である。ここで、光学活性エノラートを用いる不斉アルドール反応を詳細に見ていくことにする。下記に示すようにエノラートに不斉補助基を導入すれば、反応する2つの面がジアステレオ面になるため、不斉アルドール反応を行うことができる。(S)-バリンから合成されるオキサゾリジノン **4** は、ジブチルホウ素トリフラートの存在下、アミンにより脱プロトン化を受けると、(Z)-ホウ素エノラート **5** が生成する。エノラート **5** がアルデヒドに付加するとき、エノラート側の求核性炭素原子の *Si* 面が反応して、光学的にはほぼ純粋なシン構造のアルドレート体 **6** が生成する。選択性発現の機構は以下のように考えることができる。





遷移状態 9

ホウ素エノラート **5** はキレート構造をもつが、アルデヒドが存在すると、非環状の混合配位化合物 **7** を生成する。この活性種が **5** に相当する配座異性体 **8** でなく **7** の配座をとるのは、カルボニル基同士の双極子反発を避けるためである。エノラート **7** の α 側の *Si* 面はイソプロピル基によって遮蔽されているので、アルデヒドはイソプロピル基の逆側から、そして、フェニル基とオキサゾリジニル基との反発が少なくなるように接近する。すなわち 4 種の可能な環状遷移状態のうち **9** の構造をとって反応は進行するため、*syn* の相対配置かつ *2S*、*3S* の絶対配置を有するアルドラーン体 **6** が優先的に生成する。オキサゾリジニル基を除去することによって、光学活性 β -ヒドロキシエステル体に導くことができる。

このような立体化学を制御したアルドール反応のような炭素-炭素骨格形成反応は、工業的にも需要があり非常に有用である。

本論では β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応およびそれに続く求電子付加反応と極性転換反応を 2 度利用した求核付加反応について述べていく。

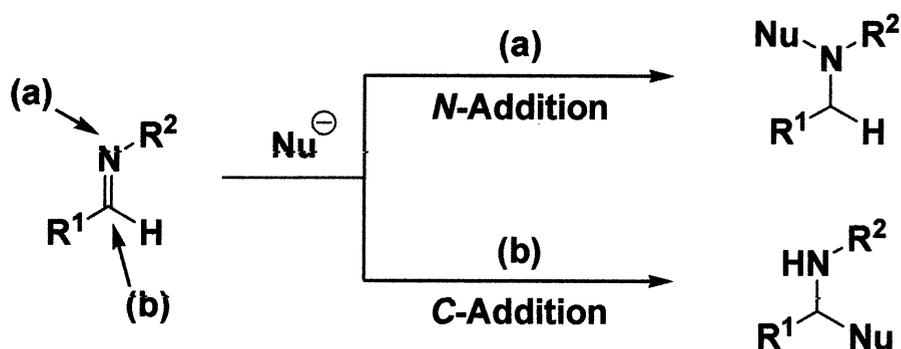
本論

第一章 β, γ -不飽和- α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応

第一節 α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応

イミンに対する求核付加反応はイミノ炭素上だけで起こるわけではなく、攻撃を受けるサイトとして炭素原子と窒素原子の両方が考えられる。しかし、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、窒素原子上への付加(a)は起こらない(Scheme 1-1-1)。

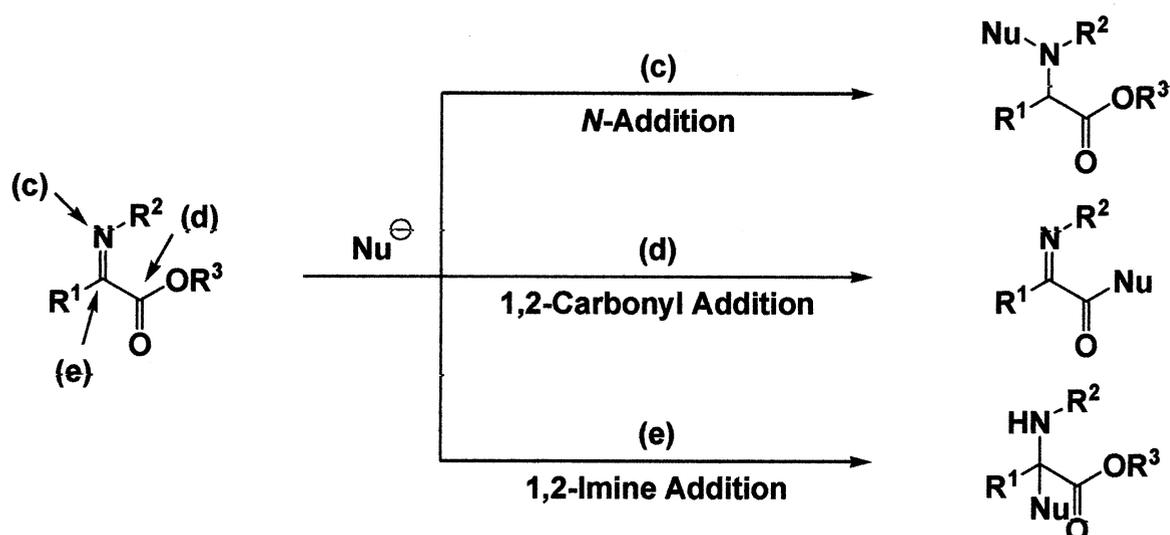
Scheme 1-1-1 イミンに対する求核付加反応



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)の経路だけでなく(a)の経路も起こりうる。イミンに対する求核付加においても、 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る。この α -イミノエステルはエステル部位の影響からLUMOの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

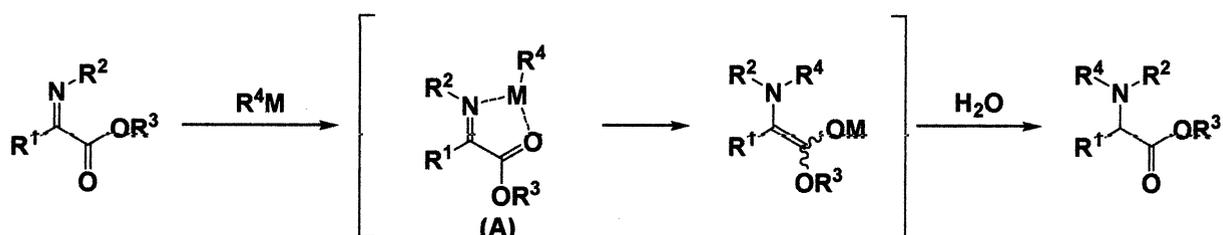
おり、ジアステレオ選択的な反応が研究されている。しかし、このイミンの最大の特徴は求核試薬の付加反応が必ずしも炭素原子上へ起こるわけではなく、イミノ窒素上への付加反応(c)も進行することである (Scheme 1-1-2)。(c)のパスを経て反応が進行する場合、求核試薬との間での炭素-炭素結合形成はなされないが、炭素-窒素結合が形成される。これはカルボアニオンが窒素原子を攻撃するという極性転換 (umpolung)を伴う反応である。

Scheme 1-1-2 α -イミノエステルに対する求核付加反応



このような極性転換反応は Grignard 試薬やアルキルアルミニウム試薬のようなハードな求核剤を用いた時に起こり、反応機構は次のように考えられている (Scheme 1-1-3)¹⁾。

Scheme 1-1-3 *N*-アルキル化反応の反応機構

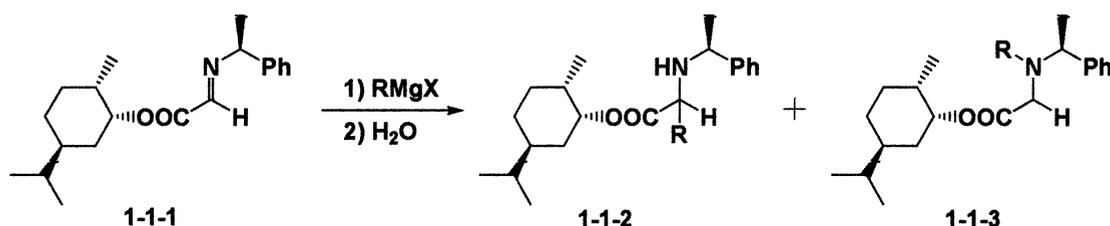


まず、金属試薬がイミノ窒素とカルボニル酸素にキレートで配位し、5員環中間体(A)となり、続く窒素原子上への求核付加によりエ

ノラートが形成される。その後、エノラートがプロトン化されることにより *N*-アルキル化生成物が得られると考えられている。また、このときイミノ炭素上の置換基 R^1 が嵩高い方が *C*-アルキル化反応が妨げられやすくなり、*N*-アルキル化反応に有利であると考えられている。この節では今までに報告されている *N*-アルキル化反応について述べていく。

1971年 Kagan らは、グリオキシル酸メンチル由来のイミノエステル 1-1-1 に対し Grignard 試薬を付加させ、Grignard 試薬の置換基により *C*-アルキル化生成物 1-1-2 と *N*-アルキル化生成物 1-1-3 の位置選択性が変わることを報告している (Table 1-1-1)²⁾。

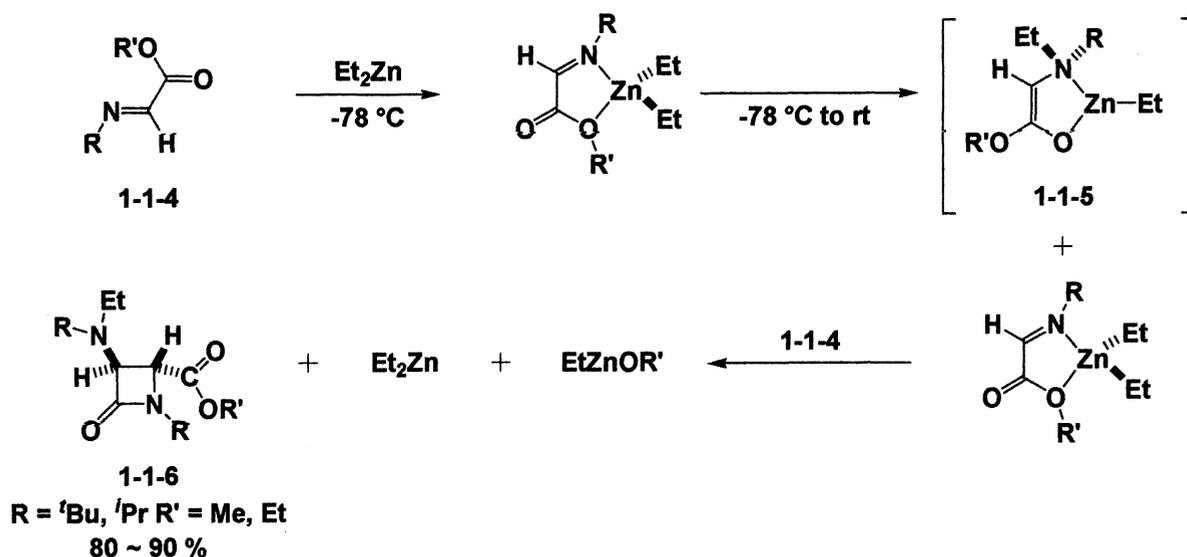
Table 1-1-1 グリオキシル酸メンチル由来のイミノエステルに対する求核付加反応



| R | 1-1-2 (%) | 1-1-3 (%) | R | 1-1-2 (%) | 1-1-3 (%) |
|-----------------|-----------|-----------|-------------------------------------|-----------|-----------|
| Et | 5 | 95 | ^t Bu | 100 | 0 |
| ⁿ Pr | 4 | 96 | H ₂ C=CH-CH ₂ | 100 | 0 |
| ⁱ Bu | 4 | 96 | Bn | 0 | 100 |
| ⁱ Pr | 40 | 60 | | | |

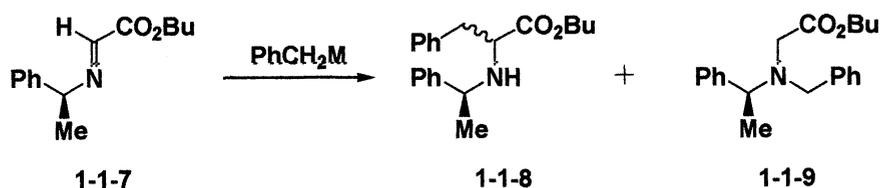
1987年と1991年には Van Koten らが、グリオキシル酸エステル由来のイミノエステル 1-1-4 に対し、ジエチル亜鉛を作用させることで *N*-エチル化反応を行い、生じる亜鉛エノラート 1-1-5 がイミノエステルとカップリングすることで β -ラクタム 1-1-6 が得られることを報告している (Scheme 1-1-4)³⁾⁴⁾。

Scheme 1-1-4 グリオキシル酸エステル由来のイミノエステルに対する*N*-エチル化に続くカップリング反応を用いるβ-ラクタムの合成



1988年山本らはグリオキシル酸ブチル由来のイミノエステル 1-1-7 に対し様々なベンジル有機金属試薬を付加させることにより、金属により位置選択性が変わることを発見し、*C*-アルキル化体 1-1-8 と *N*-アルキル化体 1-1-9 が得られることを報告している (Table 1-1-2)⁵⁾。

Table 1-1-2 グリオキシル酸ブチル由来のイミノエステルに対する有機金属試薬の付加反応

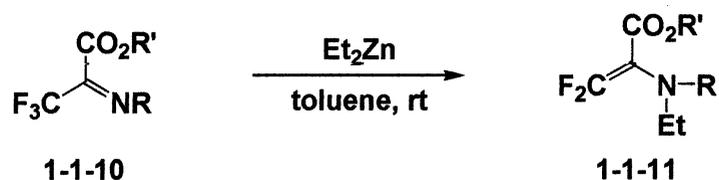


| M | 1-1-8 (%) | 1-1-9 (%) | M | 1-1-8 (%) | 1-1-9 (%) |
|------------------------|--------------|-----------|-------------------------------------------|-----------|-----------|
| ZnBr | 50 (74 : 26) | - | CuBF ₃ | - | 50 |
| MgCl | - | 95 | Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ | - | 55 |
| AlEt ₃ MgCl | - | 78 | B(OMe) ₂ | - | 42 |
| Cu | - | 22 | | | |

1996年宇根山らは、トリフルオロメチルグリオキシル酸エチル由来のイミノエステル 1-1-10 に対し、ジエチル亜鉛を作用させることで

N-エチル化反応が進行し、その後脱フルオロ化が進行することでジフルオロオレフィン **1-1-11** が得られることを報告している (Table 1-1-3)⁶⁾。

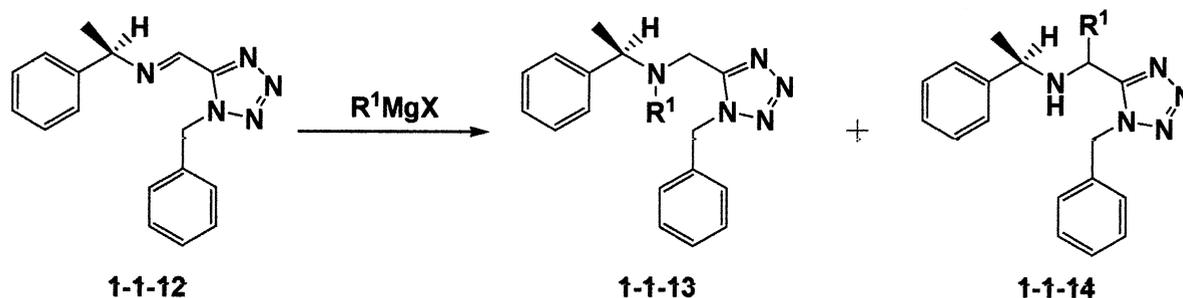
Table 1-1-3 トリフルオログリオキシル酸エチル由来のイミノエステルに対する*N*-エチル化及び脱フルオロ化反応



| Entry | R | R' | Yield of 1-1-11 (%) | Recovery of 1-1-10 (%) |
|-------|-----------------------------------------------------|----|---------------------|------------------------|
| 1 | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ - | Et | 88 | 0 |
| 2 | C ₆ H ₅ - | Et | 80 | 0 |
| 3 | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ - | Et | 84 | 0 |
| 4 | <i>o</i> -EtC ₆ H ₄ - | Et | 65 | 12 |
| 5 | 2,6-Me ₂ C ₆ H ₄ - | Et | 1 | >90 |
| 6 | PhCH(CH ₃)- | Bn | 85 | 0 |

1997年 Yoo らは 1-ベンジルテトラゾールイミン **1-1-12** に対し、求核剤として種々の Grignard 試薬を作用させることで、Grignard 試薬のアルキル基により位置選択性が変わり、*N*-アルキル化体 **1-1-13** と *C*-アルキル化体 **1-1-14** が選択的に得られることを報告している (Table 1-1-4)⁷⁾⁸⁾。

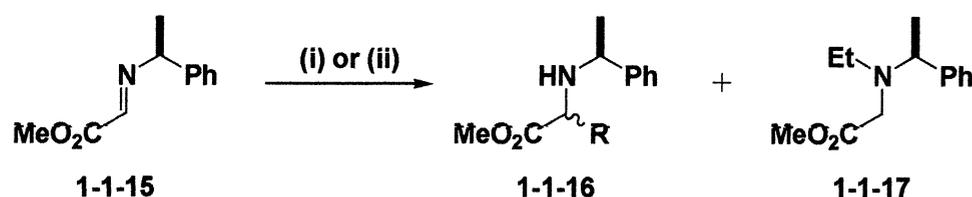
Table 1-1-4 1-ベンジルテトラゾールイミンへのGrignard試薬の求核付加反応



| Entry | R ¹ MgBr | 1-1-13 : 1-1-14 | Yield (%) |
|-------|---------------------|-----------------|-----------------------|
| 1 | MeMgBr | 0 : 100 | 51 (<i>dr</i> = 2:1) |
| 2 | EtMgBr | 100 : 0 | 85 |
| 3 | ⁱ PrMgCl | 100 : 0 | 81 |
| 4 | BnMgBr | 100 : 0 | 76 |
| 5 | MgBr | 45 : 55 | 72 |

1999年 Bertrandらは、グリオキシル酸メチル由来のイミノエステル 1-1-15 に対し、ジエチル亜鉛を作用させることで、C-アルキル化体 1-1-16 と N-エチル化体 1-1-17 が選択的に得られることを報告している (Table 1-1-5)⁹⁾。

Table 1-1-5 グリオキシル酸メチル由来のイミノエステルに対するジエチル亜鉛を用いる付加反応



| Conditions | RI | R | Yield (%) | 1-1-16 : 1-1-17 |
|------------|--------------------|------------------|-----------|-----------------|
| (i) | none | Et | 57 | 85 : 15 |
| (ii) | none | Et | 55 | 61 : 39 |
| (i) | ^c Hexyl | ^c Hex | 48 | 100 : 0 |
| (i) | ^t Bul | ^t Bu | 41 | 100 : 0 |
| (iii) | ^t Bul | ^t Bu | 66 | 100 : 0 |

(i) Et₂Zn (2 eq), CH₂Cl₂, RI (6 eq), air (5 mL injected over 1 h with a syringe pump), 20 °C

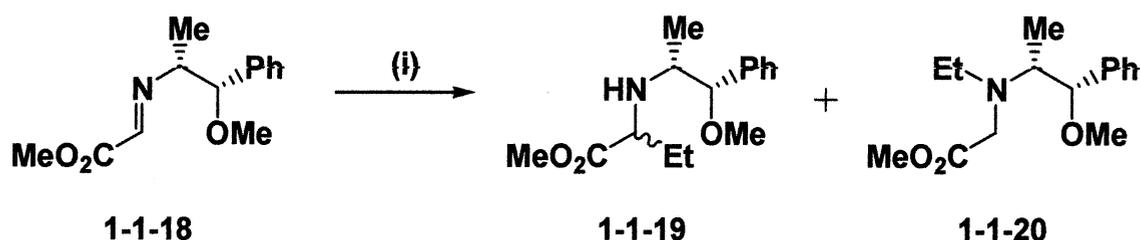
(ii) Et₂Zn (2 eq), CH₂Cl₂, degassed (4 cycles), 20 °C

(iii) Et₂Zn (2 eq), CH₂Cl₂, RI (6 eq), air (5 mL injected over 1 h with a syringe pump), -40 °C

反応機構は、窒素上により嵩高い置換基を有するグリオキシル酸メ

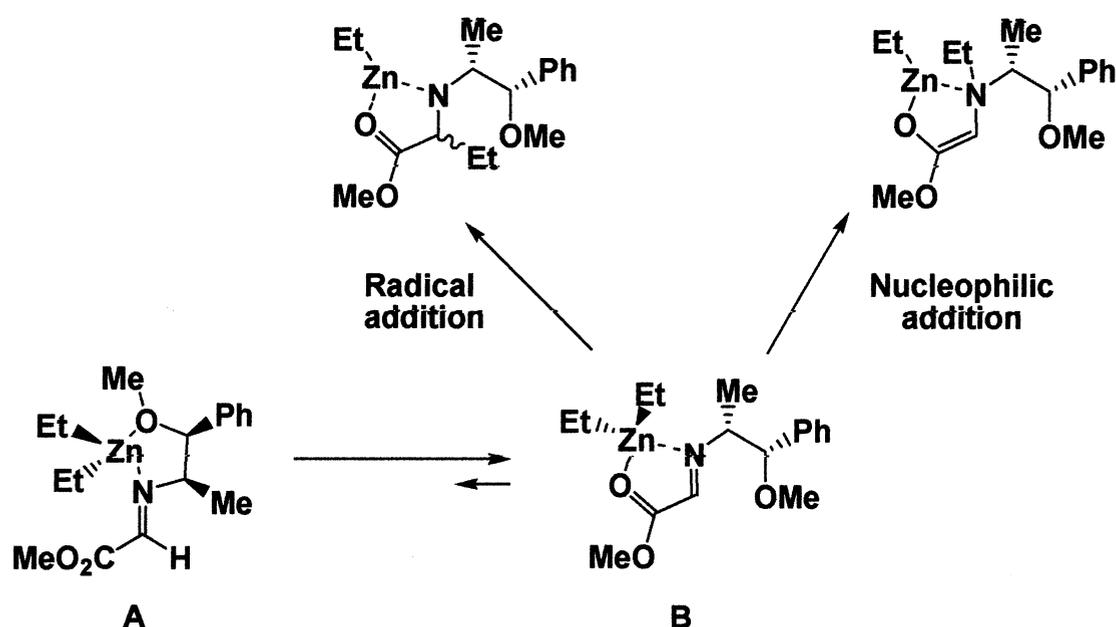
チル由来のイミノエステル **1-1-18** を用いた反応を元に考えられており、Ph 基と Me 基の立体反発により中間体 **B** に平衡が偏り、その後ラジカル付加が進行すると C-アルキル化体 **1-1-19** が得られ、求核付加が進行すると N-アルキル化体 **1-1-20** が得られると考えられている (Scheme 1-1-5)。C-アルキル化反応であるラジカル付加の経路は酸素が反応系に存在するときには進行し、酸素が少ないときは求核付加反応も進行するために N-アルキル化反応が進行すると考えられている。

Scheme 1-1-5 グリオキシル酸メチル由来のイミノエステルに対するジエチル亜鉛の付加反応における反応機構



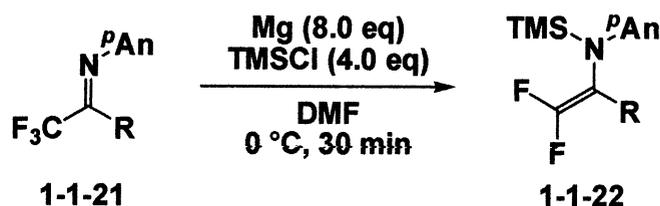
| Air | 1-1-19 (%) | 1-1-20 (%) |
|-------|--------------|------------|
| 5 mL | traces | 35 |
| 20 mL | 45 (66 : 34) | traces |

(i) Et₂Zn (2 eq), CH₂Cl₂, air, 20 °C



2000年宇根山らは、トリフルオロメチルイミン **1-1-21** に対し Mg(0) 存在下、TMSCl を作用させることで還元的脱フッ素化が進行し、3,3-ジフルオロエナミン **1-1-22** が得られることを報告している (Table 1-1-6)¹⁰⁾。

Table 1-1-6 Mg(0)に促進されるトリフルオロメチルイミンの還元的脱フッ素化反応



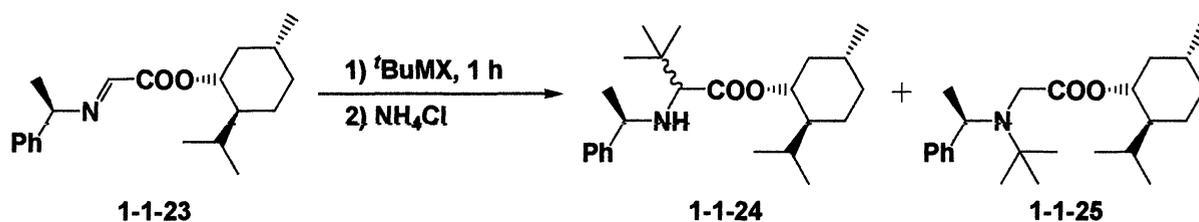
| Entry | R | Yield (%) | Entry | R | Yield (%) |
|-------|---|-----------|-----------------|---------------------|-----------------|
| 1 | | 82 | 6 | | 72 |
| 2 | | 88 | 7 | | 63 |
| 3 | | quant. | 8 ^b | - ⁿ Hex | 77 ^a |
| 4 | | quant. | 9 | -H | 47 |
| 5 | | quant. | 10 ^c | -CO ₂ Et | 50 |

^a NMR yield.

^b Conditions: 70 °C, 10 min.

^c 2.4 equiv of NaI and 4.2 equiv of Et₃N were used.

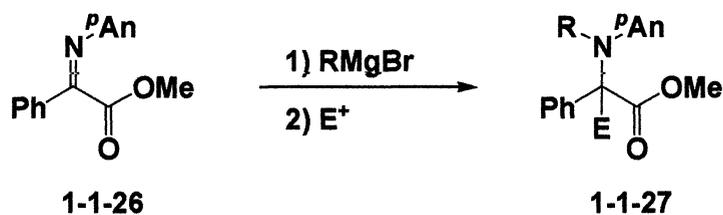
2002年 Roland らは、グリオキシル酸メンチル由来のイミノエステル **1-1-23** に対し Grignard 試薬あるいは亜鉛試薬を作用させることで C-アルキル化体 **1-1-24** と N-アルキル化体 **1-1-25** が選択的に得られることを報告している (Table 1-1-7)¹¹⁾。

Table 1-1-7 グリオキシル酸メンチル由来のイミノエステルに対する求核付加反応

| Entry | MX | T ($^{\circ}\text{C}$) | Yield (%) | Solvent | 1-1-24 : 1-1-25 | dr |
|-------|------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|---------|
| 1 | MgCl | -78 to 20 | 99 ^a | THF | 45 : 55 | 75 : 25 |
| 2 | MgCl | 20 | 68 (98 ^a) | THF | 91 : 9 | 83 : 17 |
| 3 | ZnBr | 20 | 52 (80 ^a) | THF | 100 : 0 | 71 : 29 |
| 4 | ZnBr | 20 | 55 (88 ^a) | Hexane | 100 : 0 | 76 : 24 |
| 5 | ZnBr | 20 | 64 (91 ^a) | Et_2O | 100 : 0 | 80 : 20 |

^a Crude yield.

2008年 Kozlowski らは、ベンゾイルギ酸メチル由来のイミノエステル 1-1-26 に対し Grignard 試薬を作用させ *N*-アルキル化反応を進行させた後、求電子剤を加えることにより α, α -二置換- α -アミノ酸 1-1-27 が得られることを報告している (Table 1-1-8)¹²⁾。

Table 1-1-7 ベンゾイルギ酸メチル由来のイミノエステルに対する *N*-アルキル化反応に続く求電子付加反応

| Entry | R | E^+ | Solvent | Yield (%) | dr |
|-------|------------------|--------------------------------------|---------|-----------|-------|
| 1 | Et | H_2O | THF | 84 | - |
| 2 | <i>n</i> -pentyl | H_2O | THF | 85 | - |
| 3 | Et | $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ | THF | 90 | >20:1 |
| 4 | <i>n</i> -pentyl | $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ | THF | 79 | >20:1 |
| 5 | Et | $\text{PhCH}=\text{CHCHO}$ | THF | 74 | >20:1 |
| 6 | <i>n</i> -pentyl | $\text{PhCH}=\text{CHCHO}$ | THF | 52 | >20:1 |
| 7 | Et | $\text{PhCH}=\text{NTs}$ | THF | 52 | >20:1 |
| 8 | Et | PhCH_2Br | DMF | 72 | - |
| 9 | Et | PhCH_2Br | DMF | 66 | - |
| 10 | Et | MeCOCN | THF | 87 | - |
| 11 | <i>n</i> -pentyl | MeCOCN | THF | 85 | - |

このように α -イミノエステルに対し様々な金属試薬を作用させることで選択的に *N*-アルキル化反応が進行することが報告されている。第二節では有機アルミニウム試薬を用いた α -イミノエステルの *N*-アルキル化反応について述べる。

第二節 有機アルミニウム試薬を用いる α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

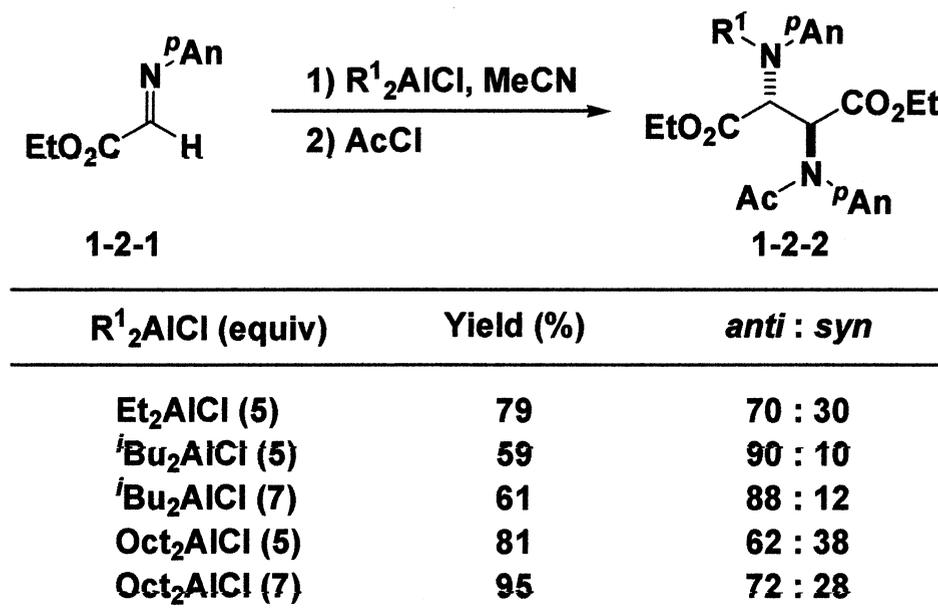
アルミニウムは地殻中に最も多く存在する金属である。有機アルミニウム試薬は工業的に大量生産されており、一般的には容易に入手が可能である。有機アルミニウム試薬の特徴は高いルイス酸性を有することであり、ルイス酸性度は広範囲に渡っている。多くの場合、ルイス酸性度の強さは、 $\text{AlCl}_3 > \text{EtAlCl}_2$ 、 $\text{MeAlCl}_2 > \text{Et}_2\text{AlCl} > \text{Me}_2\text{AlCl} > \text{Me}_3\text{Al}$ となっており¹⁾、アルミニウムの配位子の選択により適切にルイス酸性度を調整することが可能である。有機アルミニウム試薬には一般的な無機ルイス酸に比べてヘキサン、トルエンを含む有機溶媒に溶解しやすいという利点もある。種々のハロゲン化アルミニウム試薬が対応するトリアルキルアルミニウム試薬との不均化反応で合成できる点も特徴である。有機アルミニウム試薬は、そのルイス酸性の高さのためにエーテルやアミンなどのルイス塩基と配位錯体を形成し、中でも特に強い酸素親和性を有する。同様に、ルイス酸性の高さのためにアルミニウム化合物は単量体で存在するものは珍しく、多くは環状の多量体やオリゴマーとして存在する。そのため会合度による反応性の差異が観測されており、温度や溶媒によって左右される。アルミニウムのルイス酸性に対して、アルキル基は求核性を持ち、この強さは $\text{R}_3\text{Al} > \text{R}_2\text{AlCl} > \text{R}_3\text{Al}_2\text{Cl}_3 > \text{RAlCl}_2$ となっている。エチルアルミニウム試薬はメチルアルミニウム試薬に比べて求核性は高くなっている。

当研究室では、この有機アルミニウム試薬の反応性に注目し、 α -イミノエステルに対して作用させることで窒素原子上への求核付加反応である *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。この節では有機アルミニウム試薬を用いる *N*-アルキル化反応につい

て詳細を述べる。

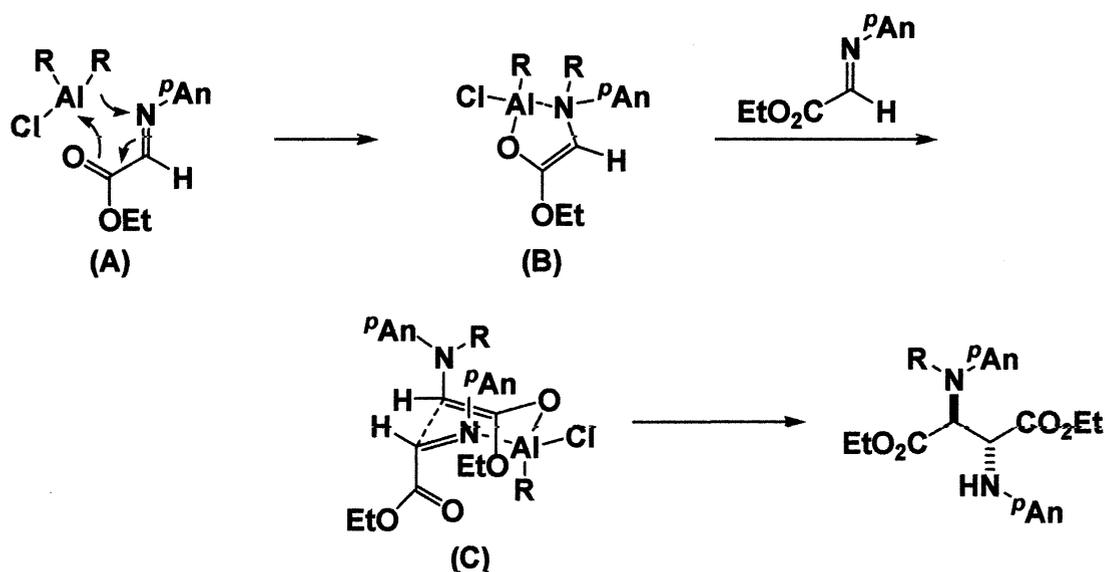
2001年、グリオキシル酸エチル由来の α -イミノエステル **1-2-1** に対し種々の塩化ジアルキルアルミニウムを作用させることで *N*-アルキル化反応が進行し、続いてもう1分子のグリオキシル酸エチル由来の α -イミノエステル **1-2-1** とのカップリング反応により 1,2-ジアミン **1-2-2** が良好な収率及び良好なジアステレオ選択性で得られることを報告している (Table 1-2-1)²⁾。反応はグリオキシル酸エチル由来の α -イミノエステル **1-2-1** に対し、アセトニトリル溶媒中 -45 °C でアルミニウム試薬 5 当量を滴下し、1 時間攪拌した後、塩化アセチル 5 当量を滴下することで行っている。

Table 1-2-1 グリオキシル酸エチル由来の α -イミノエステルに対する*N*-アルキル化/カップリング反応

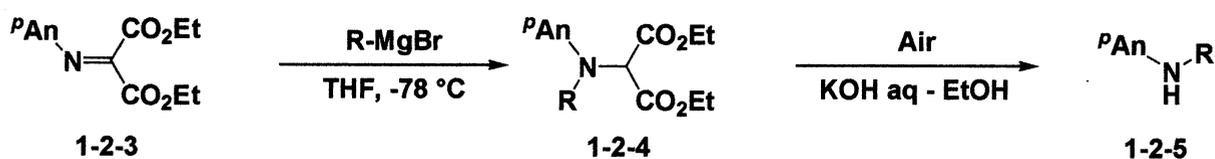


反応機構は次のように考えることで説明することができる (Scheme 1-2-1)。強い酸素親和性をもつアルミニウム試薬がカルボニル酸素に配位し、次に電子不足なイミノ窒素上に求核攻撃することでアルミニウムエノラート (**B**) が形成される。アルミニウムエノラート (**B**) ともう1分子のイミノエステルがカップリングし、6員環遷移状態 (**C**) を経由して目的の 1,2-ジアミンが得られると考えられる。

Scheme 1-2-1 グリオキシル酸エチル由来の α -イミノエステルに対する*N*-アルキル化/カップリング反応の反応機構



2001年と2002年にはイミノマロネート **1-2-3** に対し種々の Grignard 試薬を作用させることで *N*-アルキル化体 **1-2-4** を得、その後塩基存在下酸素による酸化的開裂によって *N*-アルキルアニシジン **1-2-5** が得られることを報告している (Table 1-2-2)³⁾⁴⁾。反応はイミノマロネート **1-2-3** に対し THF 溶媒中 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で Grignard 試薬 1.5 当量を滴下し 45 分攪拌した後、処理することで粗生成物として *N*-アルキル化体 **1-2-4** を得ている。この粗生成物を空気存在下 KOH-EtOH 中で 47 時間攪拌することで *N*-アルキルアニシジン **1-2-5** を得ている。

Table 1-2-2 求電子アミノ化による*N*-アルキルアニシジンの合成

| Entry | R | Yield of 1-2-4 (%) ^{a,b} | Yield of 1-2-5 (%) ^c |
|-------|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1 | Methyl | 81 | 50 |
| 2 | Ethyl | 91 | 84 |
| 3 | <i>n</i> -Propyl | 81 | 79 |
| 4 | <i>n</i> -Butyl | 87 | 60 |
| 5 | <i>n</i> -Decyl | 78 | 79 |
| 6 | <i>n</i> -Dodecyl | 94 | 84 |
| 7 | <i>n</i> -Tetradecyl | 79 | 71 |
| 8 | Isopropyl | 34 (46) | 68 |
| 9 | Cyclohexyl | 36 (38) | 78 |
| 10 | <i>t</i> -Butyl | 25 | - |
| 11 | Phenethyl | 86 | 89 |
| 12 | Benzyl | 57 (63) | 80 |
| 13 | Phenyl | 44 | 99 |

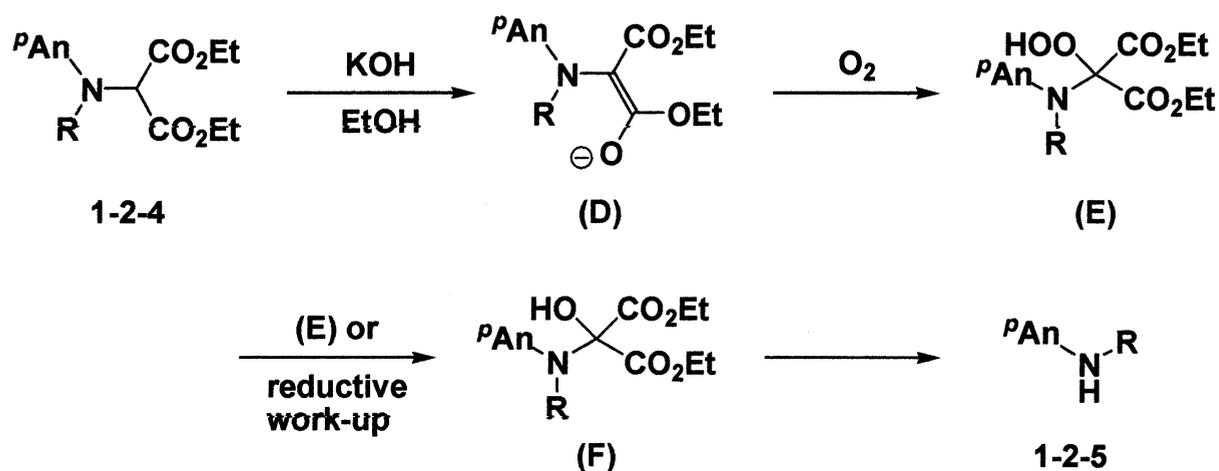
^a Yields were determined by ¹H NMR using pyrazine as internal standard.

^b Yields in parentheses were obtained from the runs carried out at -95 °C.

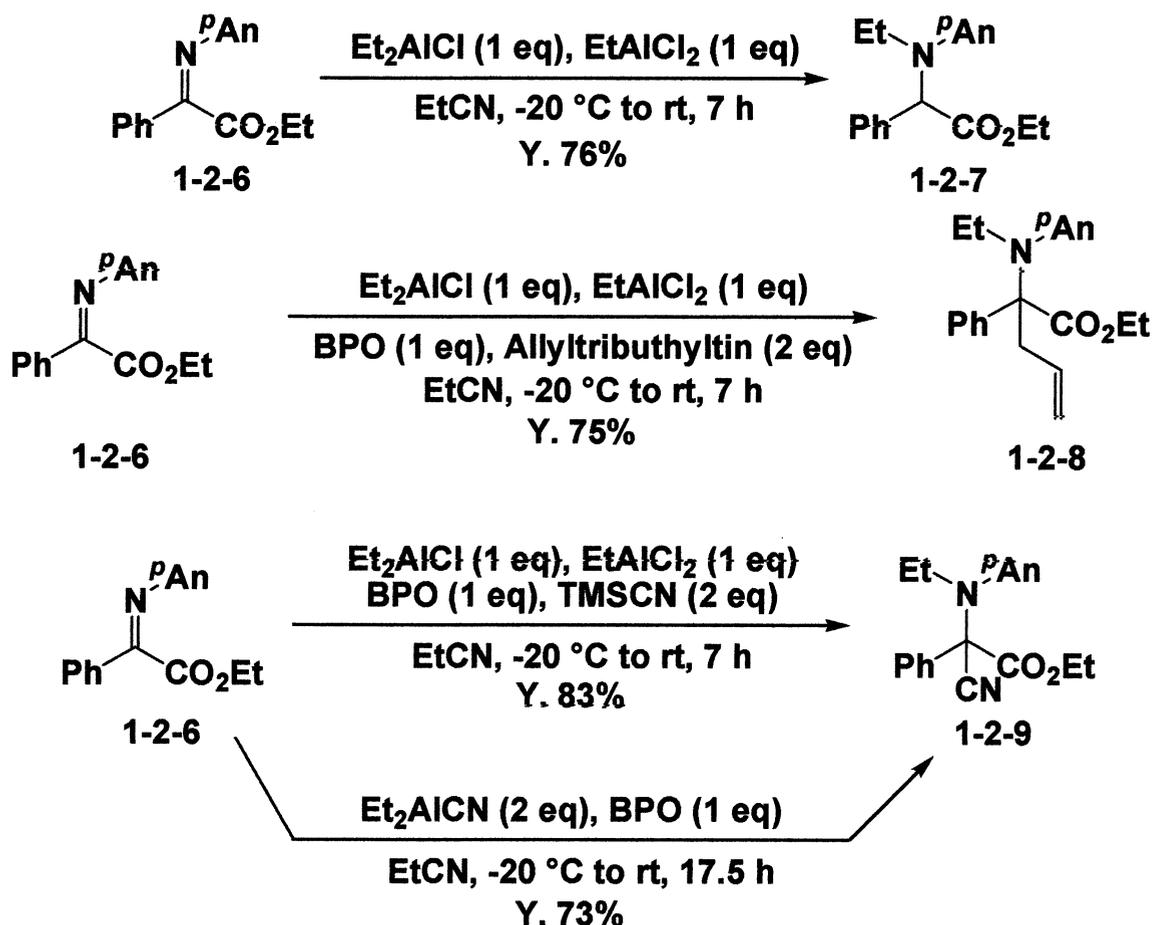
^c Isolated yields.

反応機構は次のように考えることで合理的に説明することができる (Scheme 1-2-2)。N-アルキル化体 1-2-4 の α 位のプロトンが塩基性条件下で脱プロトン化され、エノラート(D)が形成される。エノラート(D)が酸化され、ヒドロペルオキシド中間体(E)となり、もう一分子のエノラート(D)による攻撃あるいは反応の後処理の最中に還元されることでヘミアミナル(F)となり、脱離することで N-アルキルアニシジン 1-2-5 が得られると考えられる。

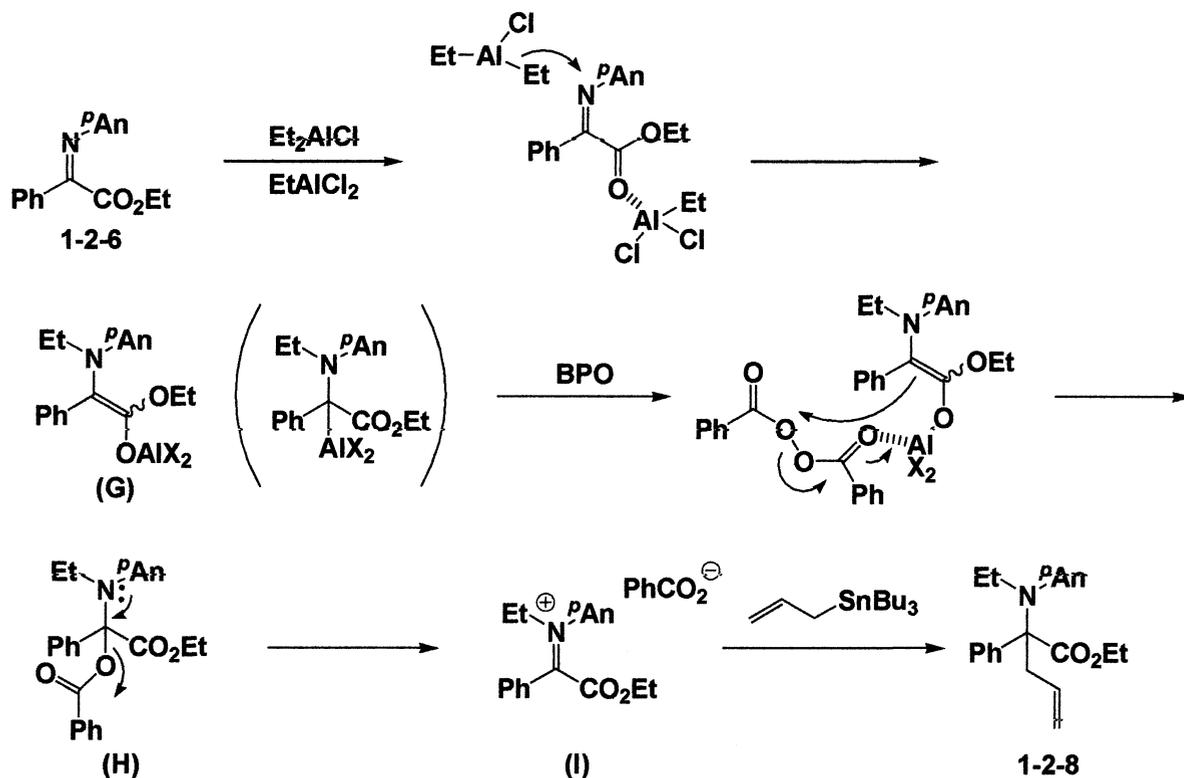
Scheme 1-2-2 求電子アミノ化の反応機構



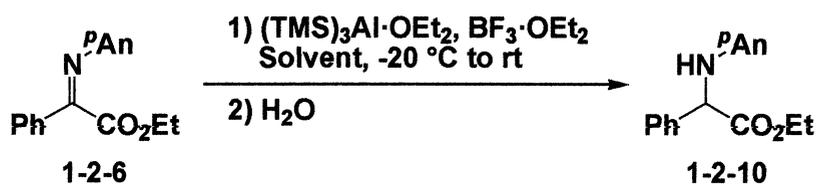
2003年には、ベンゾイルギ酸エチル由来の α -イミノエステル 1-2-6 に対し塩化ジエチルアルミニウム、二塩化エチルアルミニウムを作用させることで *N*-アルキル化体 1-2-7 が得られること、また *N*-アルキル化反応進行後、生じるアルミニウムエノラートに対し過酸化ベンゾイル(BPO)を用いてイミニウム塩とし、求核剤としてアリルトリブチルスズを作用させることで *N*-アルキル-*C*-アリル化体 1-2-8 が得られることを報告している (Scheme 1-2-3)⁵⁾。また、求核剤としてトリメチルシリルシアニドを用いた時、*N*-アルキル-*C*-シアノ化体 1-2-9 が得られることも見出している。さらに、有機アルミニウム試薬としてシアニ化ジエチルアルミニウムを用いると、シアノ化剤とエチル化剤の2つの役割を果たして反応が進行することも同時に見出している。

Scheme 1-2-3 α -イミノエステルに対するタンデム*N*-アルキル-*C*-アリル化反応


反応機構は次のように考えることで説明することができる (Scheme 1-2-4)。まず、ルイス酸性の強い二塩化エチルアルミニウムがイミノエステルのアルコキシカルボニル基に配位することにより窒素原子上への求核付加が起こり、エノラート (**G**) が形成される。このエノラート (**G**) のアルミニウムに BPO が配位し求核攻撃が進行し (**H**) となり、続いてベンゾエートが脱離することでイミニウム塩 (**I**) が形成される。これにアリルトリブチルスズが求核攻撃することで *N*-アルキル-*C*-アリル化体 1-2-8 が得られると考えられる。

Scheme 1-2-4 α -アルキル化- β -アリル化反応の反応機構

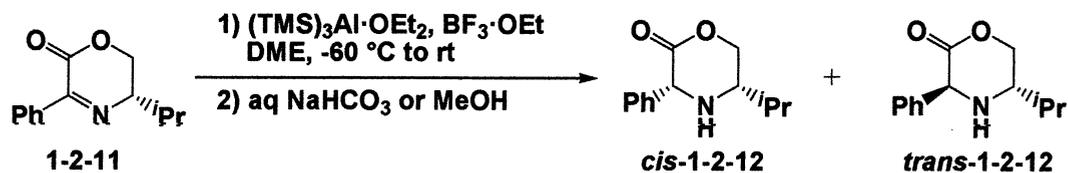
2007年には、ベンゾイルギ酸エチル由来の α -イミノエステル **1-2-6** に対し、トリストリメチルシリルアルミニウムを作用させることで官能基選択的還元反応が進行し、還元体 **1-2-10** が得られることを報告している (Table 1-2-3)⁶⁾。

Table 1-2-3 トリストリメチルシリルアルミニウムを用いる α -イミノエステルの還元反応

| Entry | Solvent | $(\text{TMS})_3\text{Al}\cdot\text{OEt}_2$ (equiv) | $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (equiv) | Time (h) | Yield (%) |
|-------|--------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|----------|-----------|
| 1 | CH_2Cl_2 | 3.0 | none | 6.0 | 61 |
| 2 | EtCN | 3.0 | none | 6.0 | 70 |
| 3 | DME | 3.0 | none | 5.5 | 84 |
| 4 | Et_2O | 3.0 | none | 6.0 | 81 |
| 5 | Et_2O | 2.0 | none | 6.0 | 66 |
| 6 | DME | 2.0 | 1.0 | 6.0 | 78 |
| 7 | DME | 1.0 | 1.0 | 6.0 | 84 |

また、環状イミノエステル **1-2-11** に対する還元反応の検討も行っており、*cis* 選択的に還元体 **1-2-12** が得られている (Table 1-2-4)。

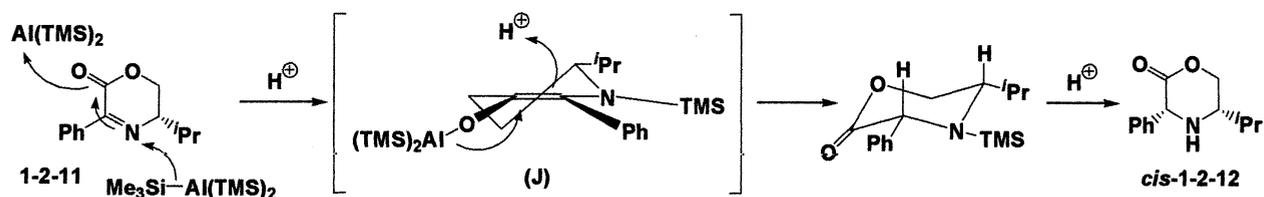
Table 1-2-4 トリストリメチルシリルアルミニウムを用いる環状イミノエステルの還元反応



| Entry | (TMS) ₃ Al·OEt ₂ (equiv) | BF ₃ ·OEt ₂ (equiv) | Quench with | Yield (%) | <i>cis</i> : <i>trans</i> |
|-------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-----------|---------------------------|
| 1 | 3.0 | none | aq NaHCO ₃ | 51 | 72 : 28 |
| 2 | 1.0 | 1.0 | aq NaHCO ₃ | 47 | 75 : 25 |
| 3 | 1.0 | 1.0 | MeOH | 50 | 77 : 23 |
| 4 | 1.0 | 1.0 | MeOH | 54 | 92 : 8 |

反応機構は次のように考えられる (Scheme 1-2-5)。まず、環状イミノエステル **1-2-11** にトリストリメチルシリルアルミニウムが共役付加しアルミニウムエノラート (**J**) が形成される。ここで、プロトン化が立体電子的に有利であるアキシアル側から起こることで *cis* 選択的に反応が進行し、高選択的に還元体 **1-2-12** が得られると考えられている。

Scheme 1-2-5 トリストリメチルシリルアルミニウムを用いる環状イミノエステルの還元反応における反応機構

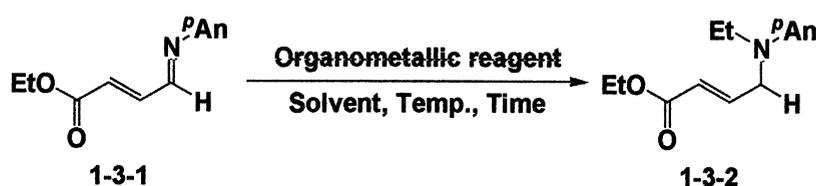


以上述べてきたように、 α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応はいくつか報告されているが、それらは単純な α -イミノエステルに限られている。次節では、基質を β, γ -不飽和- α -イミノエステルへと拡張し *N*-アルキル化反応の検討を行ったので詳細に述べていく。

第三節 β, γ -不飽和- α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

前節でも述べたように、当研究室では α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応が有機アルミニウム試薬を用いることで円滑に進行することを見出している。しかし、今までに報告されている *N*-アルキル化反応は単純な α -イミノエステルに限られているため、その反応の基質の適用範囲は乏しく、さらなる研究が望まれている。そこで *N*-アルキル化反応の適用範囲をさらに拡張するため、まず、 α 位に二重結合を有する不飽和イミノエステル **1-3-1** に対し、種々の有機金属試薬を用いて *N*-アルキル化反応の検討を行った (Table 1-3-1)。

Table 1-3-1 *N*上に^pAn基を有する不飽和イミノエステルへの*N*-アルキル化反応



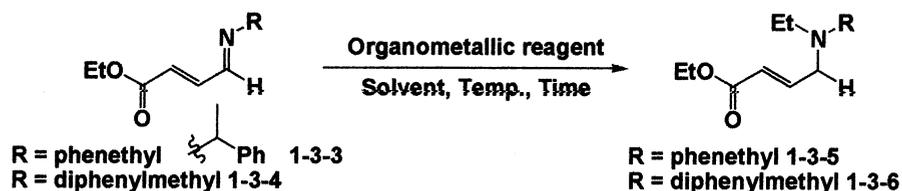
| Entry | Organometallic reagent (eq) | Solvent | Temp. | Time (h) | Yield (%) |
|-------|--------------------------------------------------------|---------|--------------|-----------------|-----------|
| 1 | Et ₂ AlCl (1.0) + EtAlCl ₂ (1.0) | EtCN | rt | 4 | - |
| 2 | Et ₂ Zn (3.0) | Toluene | -78 °C to rt | 4 | - |
| 3 | EtMgBr (1.5) | THF | -78 °C to rt | 22 | - |
| 4 | Et ₃ Al (3.0) | DME | -50 °C to rt | 24 | - |
| 5 | EtMgBr (1.5) + CuI (0.2) | THF | -78 °C to rt | 23 ^a | - |

^a After refluxed for 15 h.

しかし、種々の有機金属試薬を用いても反応は複雑になり、また精製の際に TLC 上でテーリングしてしまい目的の生成物を得ることはできなかった。この理由として、第一に反応点がイミノ窒素、イミノ炭素、カルボニル炭素、オレフィン部位が考えられるため反応が複雑になってしまっていること、第二に出発物質があまり安定ではないため反応条件下分解してしまうこと、そして第三に生成物も不安定であることが考えられる。そこで次に、窒素原子上の置換基に嵩高い置換

基を導入し、基質と生成物の安定性を向上させることで反応に耐性ができ、先に述べた第二、第三の理由が解決できるのではないかと考え、フェネチル基、ジフェニルメチル基を有する不飽和イミノエステル 1-3-3、1-3-4 を合成し、それぞれに対し、種々の有機金属試薬を用いて *N*-アルキル化反応の検討を行った (Table 1-3-2)。

Table 1-3-2 *N*上にフェネチル基、ジフェニルメチル基を有する不飽和イミノエステルへの *N*-アルキル化反応

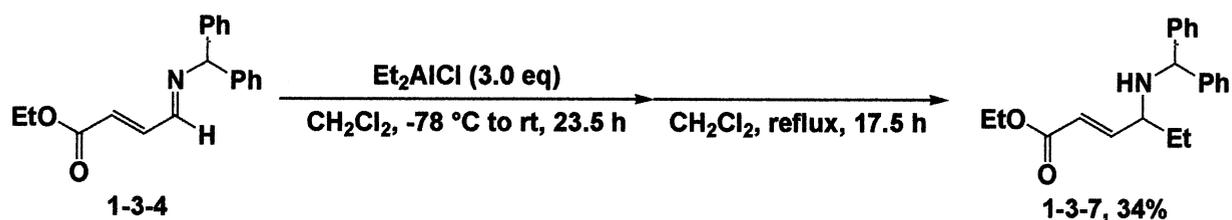


| Entry | Substrate | Organometallic reagent (eq) | Solvent | Temp. | Time (h) | Yield (%) |
|-------|-----------|--------------------------------------------------------|---------|---------------|-----------------|-----------|
| 1 | 1-3-3 | Et ₂ AlCl (1.0) + EtAlCl ₂ (1.0) | EtCN | rt | 2 | - |
| 2 | 1-3-3 | Et ₂ Zn (3.0) | Toluene | -78 to -18 °C | 3.8 | - |
| 3 | 1-3-3 | EtMgBr (1.5) | THF | -78 °C to rt | 19 ^a | - |
| 4 | 1-3-3 | Et ₃ Al (3.0) | DME | -50 °C to rt | 24 | - |
| 5 | 1-3-4 | Et ₂ AlCl (1.0) + EtAlCl ₂ (1.0) | EtCN | rt | 18.7 | - |
| 6 | 1-3-4 | Et ₂ Zn (3.0) | Toluene | -78 °C to rt | 24 | - |
| 7 | 1-3-4 | EtMgBr (1.5) | THF | -78 °C to rt | 24 | - |
| 8 | 1-3-4 | Et ₃ Al (1.0) + Et ₂ AlCl (1.0) | EtCN | rt | 24 | - |

^a After refluxed for 5.9 h.

Table 1-3-2 に示すように、フェネチル基やジフェニルメチル基を有する不飽和イミノエステル 1-3-3、1-3-4 を用いても反応は複雑になり、精製の際にはテーリングする結果となった。しかし、ジフェニルメチル基を有する不飽和イミノエステル 1-3-4 に対し、ジクロロメタン溶媒中塩化ジエチルアルミニウム 3.0 当量を作用させると、*C*-エチル化体 1-3-7 が収率 34% で得られた (Scheme 1-3-1)。

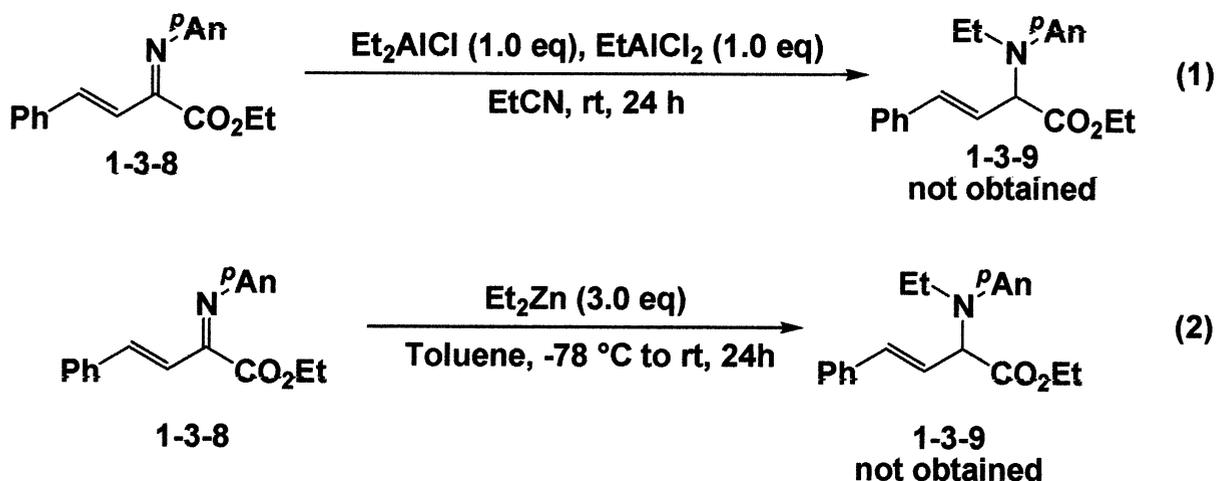
Scheme 1-3-1 ジフェニルメチル基を有する β , γ -不飽和イミノエステルへの *C*-アルキル化反応



これらの結果から、不飽和イミノエステル 1-3-1、1-3-3、1-3-4 ではアルコキシカルボニル基が β 位に存在するために、 α -イミノエステル

のような隣接する置換基の電子求引性による反応性の向上が見られず、反応が進行しても C-アルキル化のみが進行したと考えられる。そこで次にイミノ炭素にアルコキシカルボニル基を有する β, γ -不飽和- α -イミノエステル **1-3-8** に対し N-アルキル化反応の検討を行った (Scheme 1-3-2)。

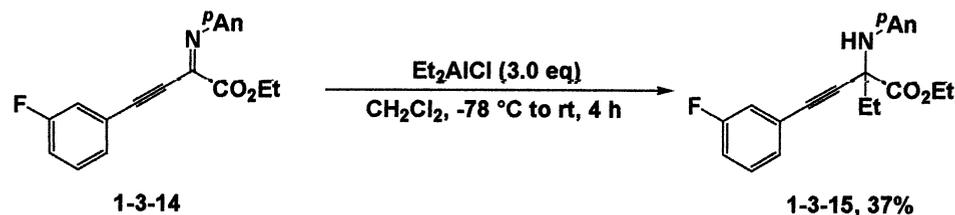
Scheme 1-3-2 β, γ -不飽和- α -イミノエステルへの N-アルキル化反応



しかし、イミノ炭素にアルコキシカルボニル基を有する β, γ -不飽和- α -イミノエステル **1-3-8** を用いても反応は複雑になり、目的の N-アルキル化体 **1-3-9** を得ることはできなかつた。そこで、次に反応点を少なくするために二重結合よりも 1,4-付加が進行しにくい三重結合を β 位に導入することで反応が複雑化することを抑えることができるのではないかと考え、 β, γ -アルキニル- α -イミノエステル **1-3-10** に対し N-アルキル化反応の検討を行った (Table 1-3-3)。

Table 1-3-3 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルへのN-アルキル化反応

| Entry | Organometallic reagent (eq) | Solvent | Temp. | Time (h) | 1-3-11 (%) | 1-3-12 (%) | 1-3-13 (%) |
|-------|--------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------|----------|------------|------------|------------|
| 1 | Et ₂ AlCl (1.0) + EtAlCl ₂ (1.0) | EtCN | rt | 3 | - | - | - |
| 2 | Et ₂ AlCl (3.0) | CH ₂ Cl ₂ | -78 °C to rt | 3 | - | 36 | 14 |
| 3 | Et ₂ AlCl (1.0) + Et ₃ Al (1.0) | DME | rt | 3 | - | - | - |
| 4 | Et ₃ Al (3.0) | DME | -50 to -14 °C | 4 | - | - | - |
| 5 | Et ₂ Zn (3.0) | Toluene | -78 to -40 °C | 4 | - | - | 56 |

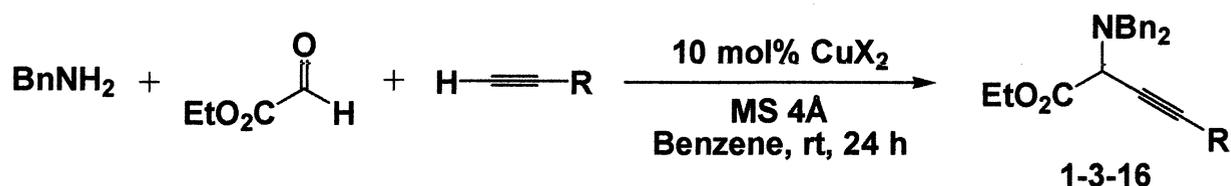
Scheme 1-3-3 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルへのN-アルキル化反応

その結果、Entry2 のように β, γ -アルキニル- α -イミノエステル 1-3-10 に対し、ジクロロメタン溶媒中塩化ジエチルアルミニウムを作用させた時、C-エチル化体 1-3-12 が収率 36% で得られた。そこでフェニル基上に電子求引基を導入することによりイミノ窒素の LUMO 係数の低下が促進されイミノ窒素上への付加が進行するのではないかと考え、3-フルオロフェニル基を有する β, γ -アルキニル- α -イミノエステル 1-3-14 に対し同様の条件下反応を行ったが、C-アルキル化体 1-3-15 が収率 37% で得られる結果となった。また、Entry5 のようにジエチル亜鉛を用いた時、N-エチル-*p*-アニシジン 1-3-13 が収率 56% で得られたことから、N-アルキル化反応は進行していると考えられる。しかし、目的の N-アルキル化体 1-3-11 は得られなかった。

N-アルキル化体と同じ骨格である β, γ -アルキニル- α -アミノエステルの安定性について調べたところ、2007 年山本らは、多置換ピロールの合成を報告しており、その中で、アルキニルグリシネート 1-3-16

の合成について検討を行っている (Table 1-3-4)¹⁾。

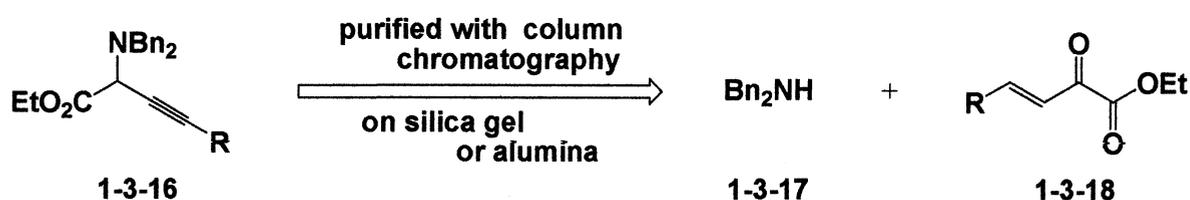
Table 1-3-4 アルキニルグリシネートの合成



| Entry | R | CuX ₂ | 1-3-16 (%) |
|-------|--------------------|-------------------|---------------|
| 1 | Ph | CuBr ₂ | 89 |
| 2 | Ph | CuBr ₂ | 85 |
| 3 | Ph | CuCl ₂ | 79 |
| 4 | ⁿ Bu | CuBr ₂ | 81 |
| 5 | Me ₃ Si | CuBr ₂ | Decomposition |

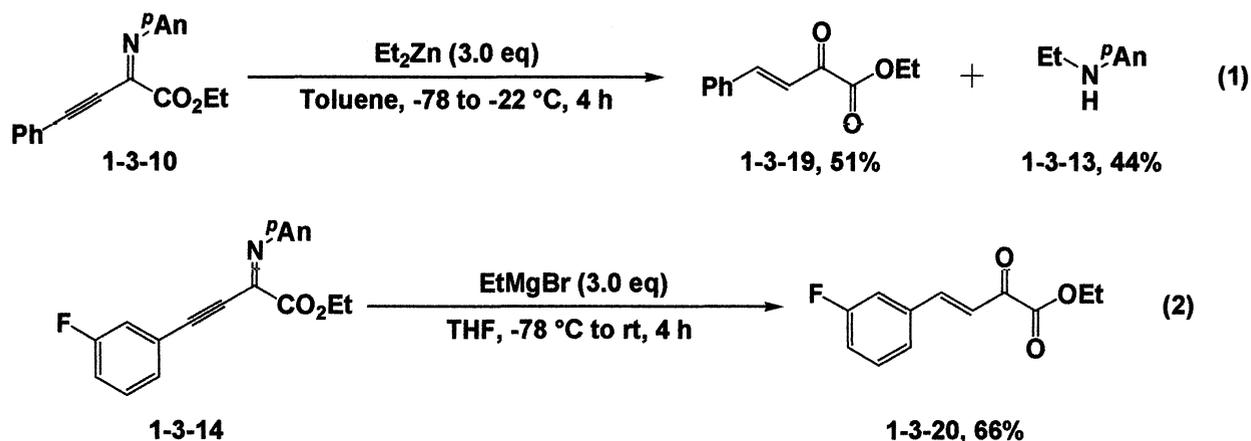
この反応で得られるアルキニルグリシネート 1-3-16 は、精製の際にシリカゲルやアルミナを用いるとアルキンのアレンへの異性化が起こり、ジベンジルアミン 1-3-17 と不飽和ケトエステル 1-3-18 に加水分解してしまうため、フロリジルを用いたカラムクロマトグラフィーにより単離精製を行っている と報告している (Scheme 1-3-3)。

Scheme 1-3-4 アルキニルグリシネートの精製による異性化及び加水分解反応



この知見をもとに、Table 1-3-3 の Entry 5 の反応の詳細を見ていくと、不飽和ケトエステル 1-3-19 と *N*-エチル-*p*-アニシジン 1-3-13 がそれぞれ中程度の収率で得られ、また基質 1-3-14 に対しても Grignard 試薬を用いて反応を行ったところ、不飽和ケトエステル 1-3-20 が中程度の収率で得られた (Scheme 1-3-4)。

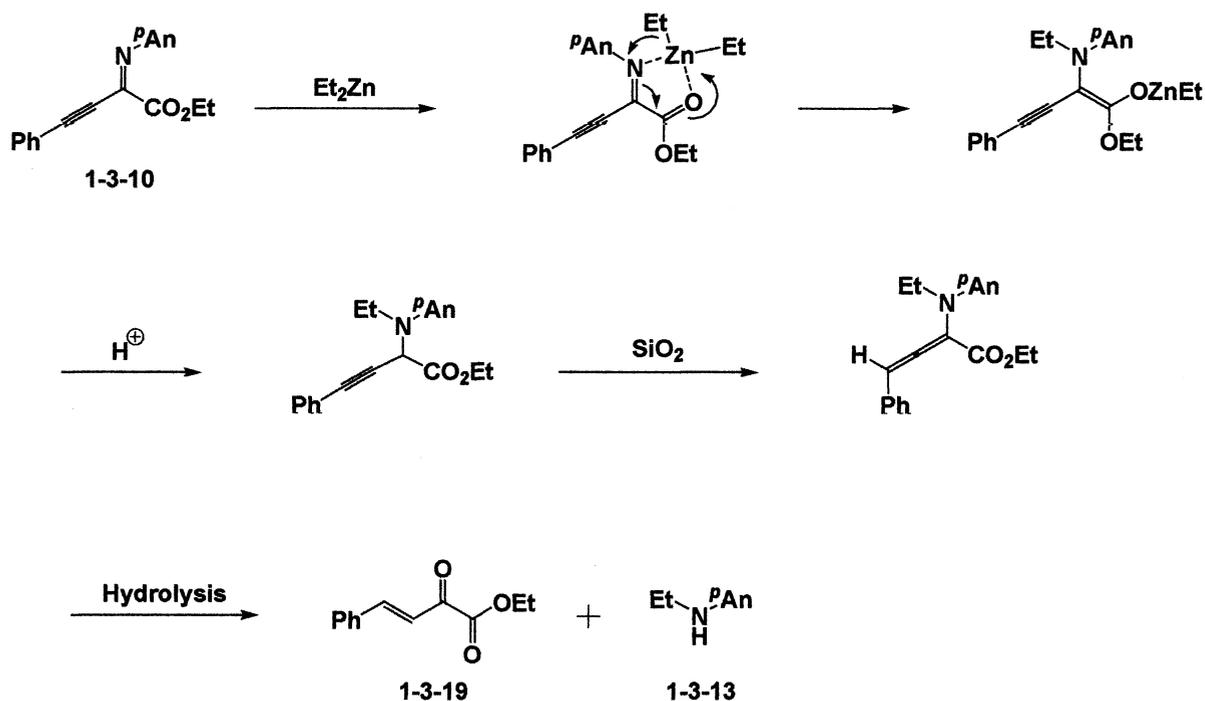
Scheme 1-3-5 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルへの*N*-アルキル化反応



このことから、*N*-エチル-*p*-アニシジン **1-3-13** は *N*-アルキル化体が精製時に用いるシリカゲルによって異性化／加水分解を受けることで生成すると考えられ、フロリジルによるカラムクロマトグラフィーによる精製も試みたが、綺麗に単離することはできなかった。

この反応の反応機構は次のように考えることで合理的に説明することができる(Scheme 1-3-5)。

Scheme 1-3-6 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応の反応機構

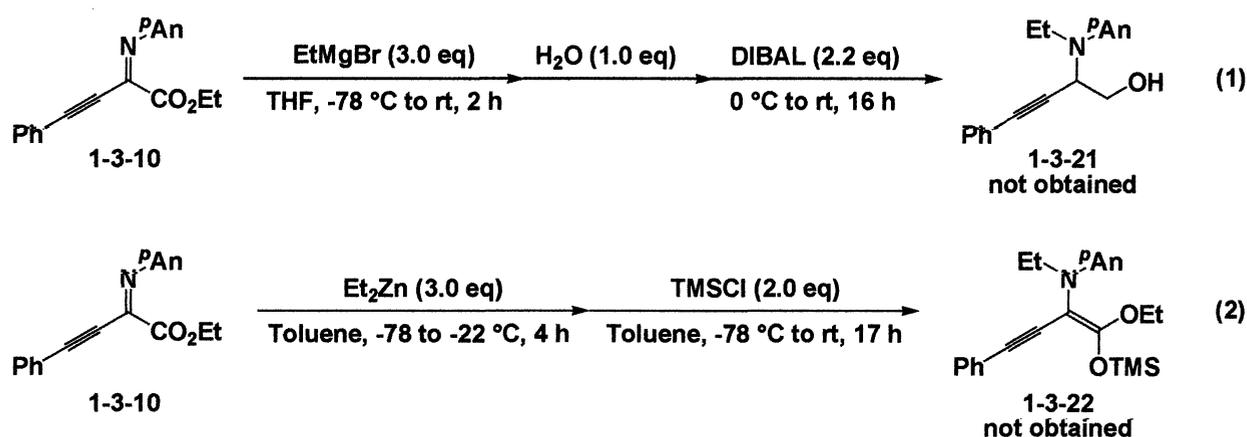


まず、有機金属試薬が β, γ -アルキニル- α -イミノエステルの窒素原

子とカルボニル酸素に配位し 5 員環中間体を形成した後、窒素原子上への求核付加によりエノラートが形成される。エノラートがプロトン化されることにより *N*-アルキル化体を得られるが、ここで精製時に用いるシリカゲルによってアルキンからアレンへの異性化が起こり、その後加水分解を受けることで不飽和ケトエステルと *N*-エチル-*p*-アニシジンに分解すると考えられる。

そこでこの分解を抑えるためにまず、DIBAL を用いたエステルの還元によるアミノアルコール **1-3-21** への変換とトリメチルシリルクロライドを用いたケテンシリルアセタール **1-3-22** への変換による *N*-アルキル化体の単離を試みた (Scheme 1-3-6)。

Scheme 1-3-7 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルへの *N*-アルキル化反応における *N*-アルキル化体の単離



しかし、還元によるアミノアルコールへの変換もトリメチルシリルクロライドによるケテンシリルアセタール合成も反応は進行せず、目的の生成物を得ることはできなかった。

そこで次に *N*-アルキル化体の分解を抑えるために、求電子剤を用いて *N*-アルキル化体を捕捉する検討や、また中間体であるエノラートを酸化することで系内でイミニウム塩を調製し、続いて求核剤と反応させることで 4 級炭素を構築し異性化を防ぐ検討を行った。第二章では求電子剤との反応であるタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応に関

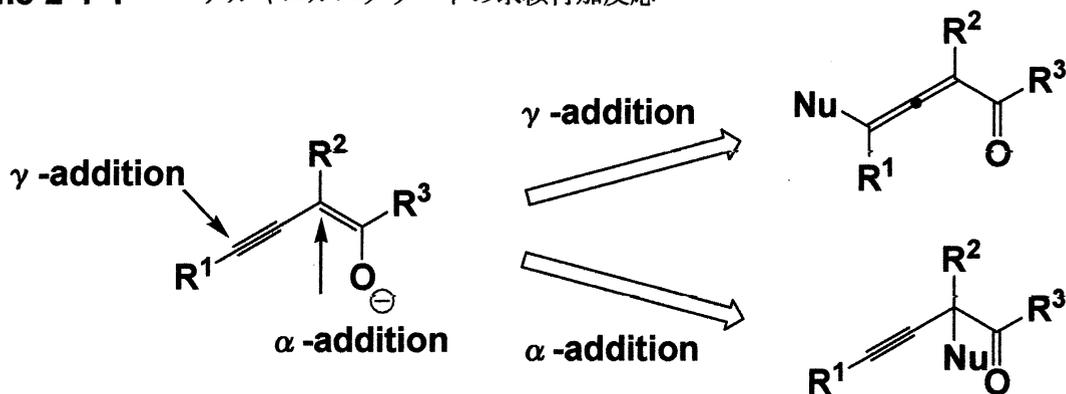
する詳細について、そして第三章ではイミニウム塩を用いた二重求核付加反応の詳細について述べていく。

第二章 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-求電子付加反応

第一節 従来のアルキニルエノラートを用いる α -付加および γ -付加 (アルキニロガス) 反応

エノラートは炭素-炭素結合形成反応に用いられるなど有機合成において非常に多く用いられている。しかし、三重結合やアレン部位を有するエノラートを用いる反応の研究は、エノラートの求核攻撃中心が二ヶ所存在するために位置選択性を制御することが困難であるという理由からあまり研究されていない (Scheme 2-1-1)。

Scheme 2-1-1 アルキニルエノラートの求核付加反応



この節では、今までに報告されているアルキニルエノラートの反応について詳細を述べていく。

Chemlaらは、アセチレンオキシラン **2-1-1** のリチウム試薬を用いる二重脱プロトン化からジチオインエノラートを経由してアレニルケトン **2-1-2** を合成し報告している (Table 2-1-1)¹⁾。

Table 2-1-1 アセチレンオキシランの二重脱プロトン化によるアレニルケトンの合成

| Entry | R | R ¹ | R ² | Yield ^a (%) |
|------------------|-----------------|------------------------------------|-------------------|------------------------|
| 1 | ⁿ Bu | ^c Hex | H(<i>trans</i>) | 87 (60) |
| 2 | ⁿ Bu | ^c Hex | H(<i>cis</i>) | (64) |
| 3 ^b | ⁿ Bu | CH(Me)Et | H | 66 (20) |
| 4 | ⁿ Bu | CH(Et) ₂ | H | 86 (64) |
| 5 | ⁿ Bu | (CH ₂) ₂ Ph | H | 81 (58) |
| 6 ^{c,d} | ^t Bu | Ph | H | 65 (51) |
| 7 | ⁿ Bu | Ph | Ph | 90 (58) |
| 8 | ^t Bu | ⁿ Pent | ⁿ Pent | 44 (18) |

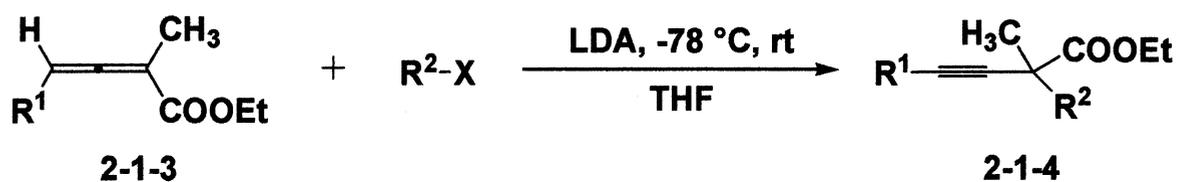
^a NMR yields (isolated yield after flash chromatography on silica gel).

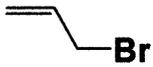
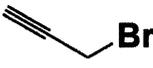
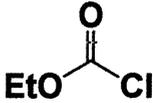
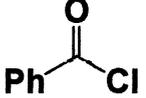
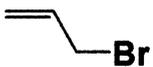
^b As a 70/30 mixture of two *trans* stereoisomers.

^c Reaction required 3 equiv of RLi to achieve completion.

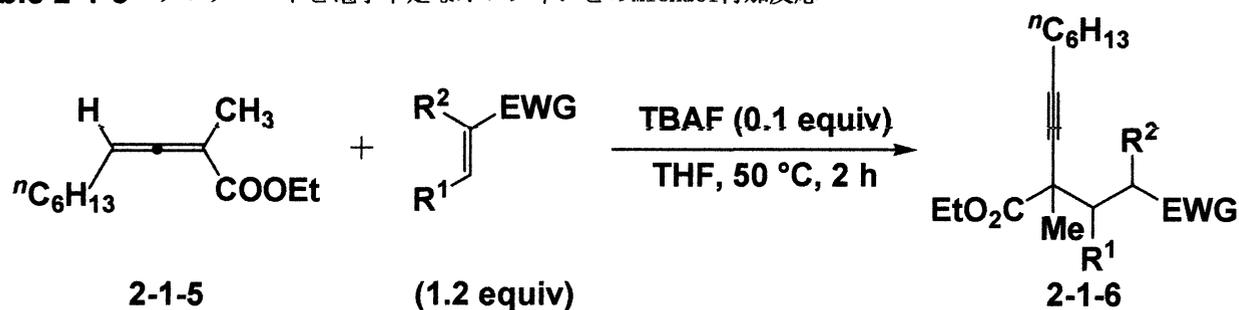
^d As a 63/37 mixture of two diastereomers.

Hammondらは、アルキニルエノラート中間体を経由してアレノエート **2-1-3** から α, α -二置換- β -アルキニルエステル **2-1-4** を合成し報告している (Table 2-1-2)²⁾。この反応はこれまで制限のあった合成シント
ンとして重要である α, α -二置換- β -アルキニルエステル³⁾の新たな
合成法となっている。

Table 2-1-2 アレノエートからの α, α -二置換- β -アルキニルエステルの合成

| Entry | R ¹ | R ² -X | Yield (%) |
|-------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ |  | 88 |
| 2 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ |  | 78 |
| 3 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ |  | 74 |
| 4 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ | MOMCl | 90 |
| 5 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ |  | 66 |
| 6 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ |  | 64 |
| 7 | Ph |  | 79 |

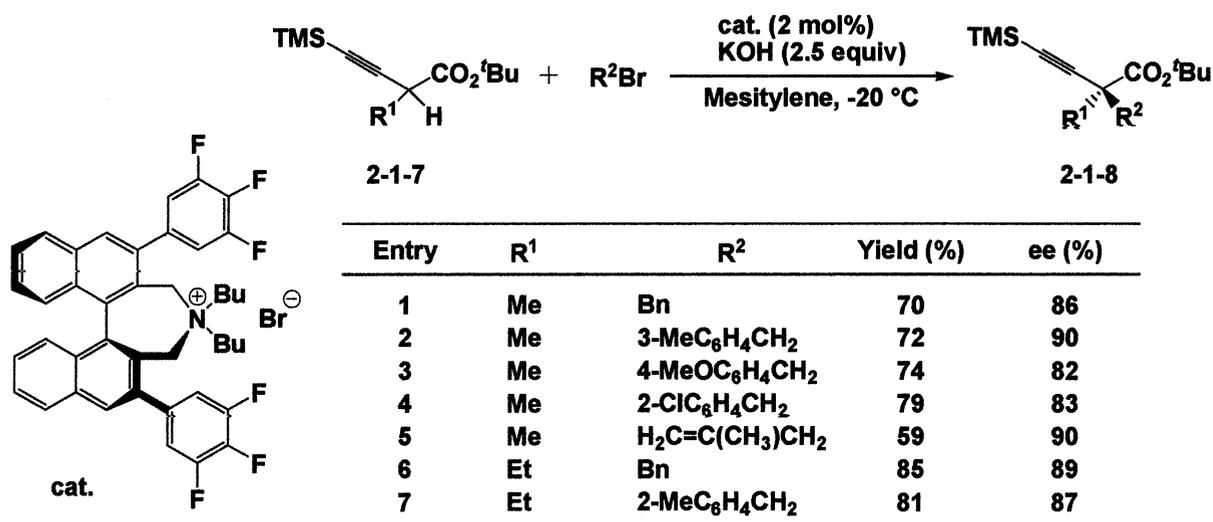
Hammondらは、アレノエート 2-1-5 に対し、電子不足なオレフィンを用いて Michael 付加反応を行い、2 位がアルキニル基で置換したグルタル酸誘導体 2-1-6 が良好な収率で得られることを報告している (Table 2-1-3)⁴⁾。

Table 2-1-3 アレノエートと電子不足なオレフィンとのMichael付加反応

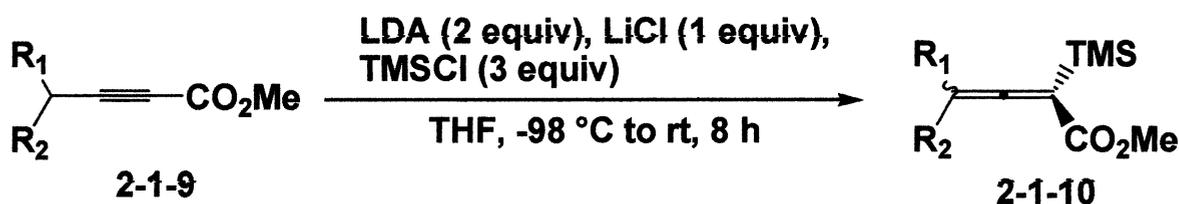
| Entry | R ¹ /R ² | EWG | Yield (%) |
|----------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------|
| 1 | H/H | CO ₂ ⁿ Bu | 81 |
| 2 | H/H | CO ₂ ^t Bu | 78 |
| 3 | H/H | CO ₂ Allyl | 72 |
| 4 | H/H | COCH ₃ | 70 |
| 5 | H/H | CN | 84 |
| 6 | H/H | CON(CH ₃) ₂ | 69 |
| 7 ^a | H/Me | CO ₂ Me | 58 |
| 8 ^a | Me/H | CO ₂ Me | 36 |

^a Conducted under reflux for 6 h.

丸岡らは、自身で開発した相関移動触媒を用いて α -アルキル- α -アルキニルエステル 2-1-7 のエナンチオ選択的 α -アルキル化を行い、4級炭素中心を有する α -キラルアセチレン 2-1-8 が得られたので報告している (Table 2-1-4)⁵⁾。

Table 2-1-4 エナンチオ選択的 α -アルキル- α -アルキニルエステルの α -アルキル化

Lepore らは、共役アルキニルエステル 2-1-9 に対し LDA を用いてジアニオン中間体を形成し求電子剤としてトリメチルシリルクロライドを作用させることで α 位が置換した α -アレニルエステル 2-1-10 が得られることを報告している (Table 2-1-5)⁶⁾。

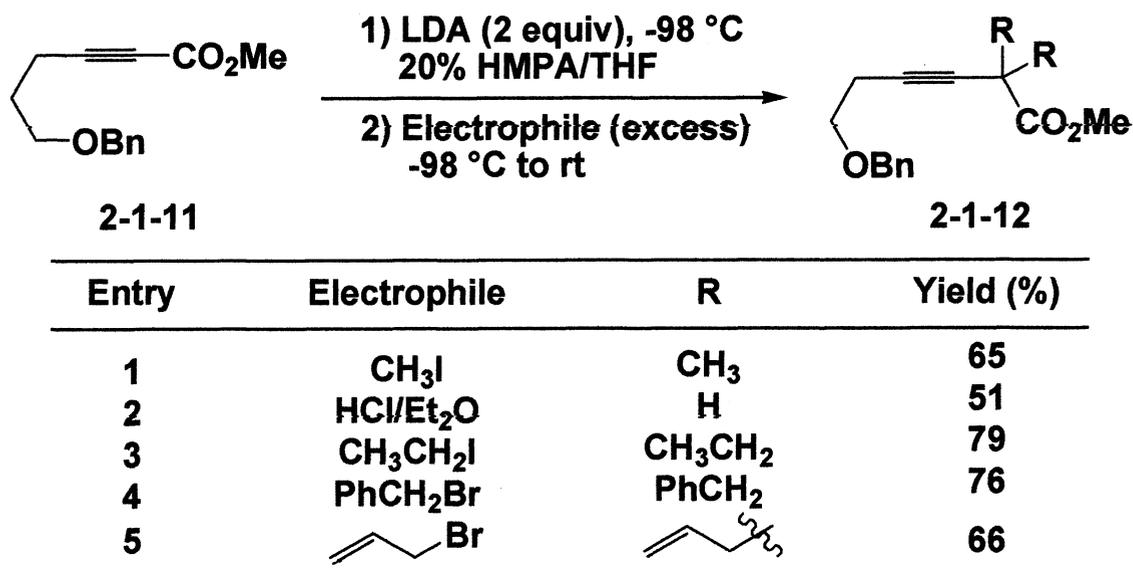
Table 2-1-5 共役アルキニルエステルの α -アレニルエステルへの変換反応

| Entry | R ₁ | R ₂ | Yield (%) |
|-------|----------------|------------------------------------------------------|----------------|
| 1 | H | CH ₂ CH ₂ OBn | 79 |
| 2 | H | CH ₂ CH ₂ OMEM | 75 |
| 3 | H | CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTHP | 71 |
| 4 | H | CH ₂ OTBDPS | 22 |
| 5 | H | CH ₂ Ph | 75 |
| 6 | H | Ph | 41 |
| 7 | | -(CH ₂) ₅ - | 0 ^a |

^a The allenyl amide was obtained in 48% yield.

更に Lepore らは、 α -アルキニルエステル **2-1-11** に対し、塩基存在下系内でジアニオンを形成し、種々の求電子剤との反応を行うことで α, α -二置換- β -アルキニルエステル **2-1-12** を合成し報告している (Table 2-1-6)⁷⁾。

Table 2-1-6 α -アルキニルエステルの α, α -二置換- β -アルキニルエステルへの変換反応

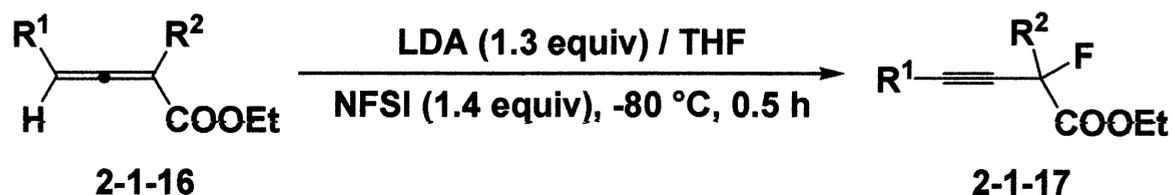


Hammond らは、プロパルギルエステル **2-1-13** あるいはアレニルエステル **2-1-14** に対し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を作用させることで形成されるアルキニルエノラートと種々のアルデヒドとのアルドール反応によってカルビノールアレノエート **2-1-15** が得られることを報告している (Table 2-1-7)⁸⁾。この反応はアルキニルエノラートの γ -付加であるアルキニロガス反応の最初の報告例である。また、もう一つの生成物として考えられる α -付加体と γ -付加体であるカルビノールアレノエート **2-1-15** の安定性を計算化学により確認しており、 γ -付加体 **2-1-15** の方が熱力学的に安定であることが証明されている。

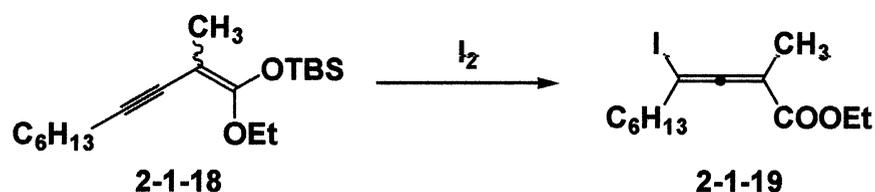
Table 2-1-7 プロパルギルエステルあるいはアレンルエステルの熱力学的Aldol反応によるカルビノールアレンエートの合成

| Entry | R ¹ | R ² | R ³ | EWG | 2-1-13 : 2-1-14 | Yield (%) |
|-------|-----------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------|
| 1 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ | F | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | COOEt | 100 : 0 | 56 |
| 2 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ | F | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | COO ^t Bu | 100 : 0 | 60 |
| 3 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ | Bn | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | COOEt | 4.5 : 1 | 56 |
| 4 | Ph | CH ₃ | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | COOEt | 5 : 95 | 68 |
| 5 | Ph | CH ₃ | <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ | COOEt | 5 : 95 | 71 |
| 6 | Ph | CH ₃ | <i>n</i> C ₅ H ₁₁ | COOEt | 5 : 95 | 51 |
| 7 | Ph | CH ₃ | (<i>E</i>)-cinnamyl | COOEt | 5 : 95 | 71 |
| 8 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ | CH ₃ | Ph | COOEt | 5 : 95 | 65 |
| 9 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ | CH ₃ | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | COOEt | 5 : 95 | 90 |
| 10 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ | CH ₃ | <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ | COOEt | 5 : 95 | 70 |
| 11 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ | CH ₃ | <i>o</i> -Br-C ₆ H ₄ | COOEt | 5 : 95 | 77 |

また Hammond らは、アルキニルエノラートの位置選択的ハロゲン化についても報告している⁹⁾。アルキニルエノラートに対し、*N*-フルオロスクシンイミド(NFSI)を作用させることで位置選択的にα位がフッ素化されること(Table 2-1-8)、またヨウ素を作用させることで位置選択的にγ位がヨウ素化されること(Table 2-1-9)を見出している。このハロゲン化の位置選択性については、α位とγ位ではα位の方がγ位に比べ電子密度が高いために位置選択性が発現したと考えている。

Table 2-1-8 アルキニルエノラートに対する位置選択的フッ素化反応

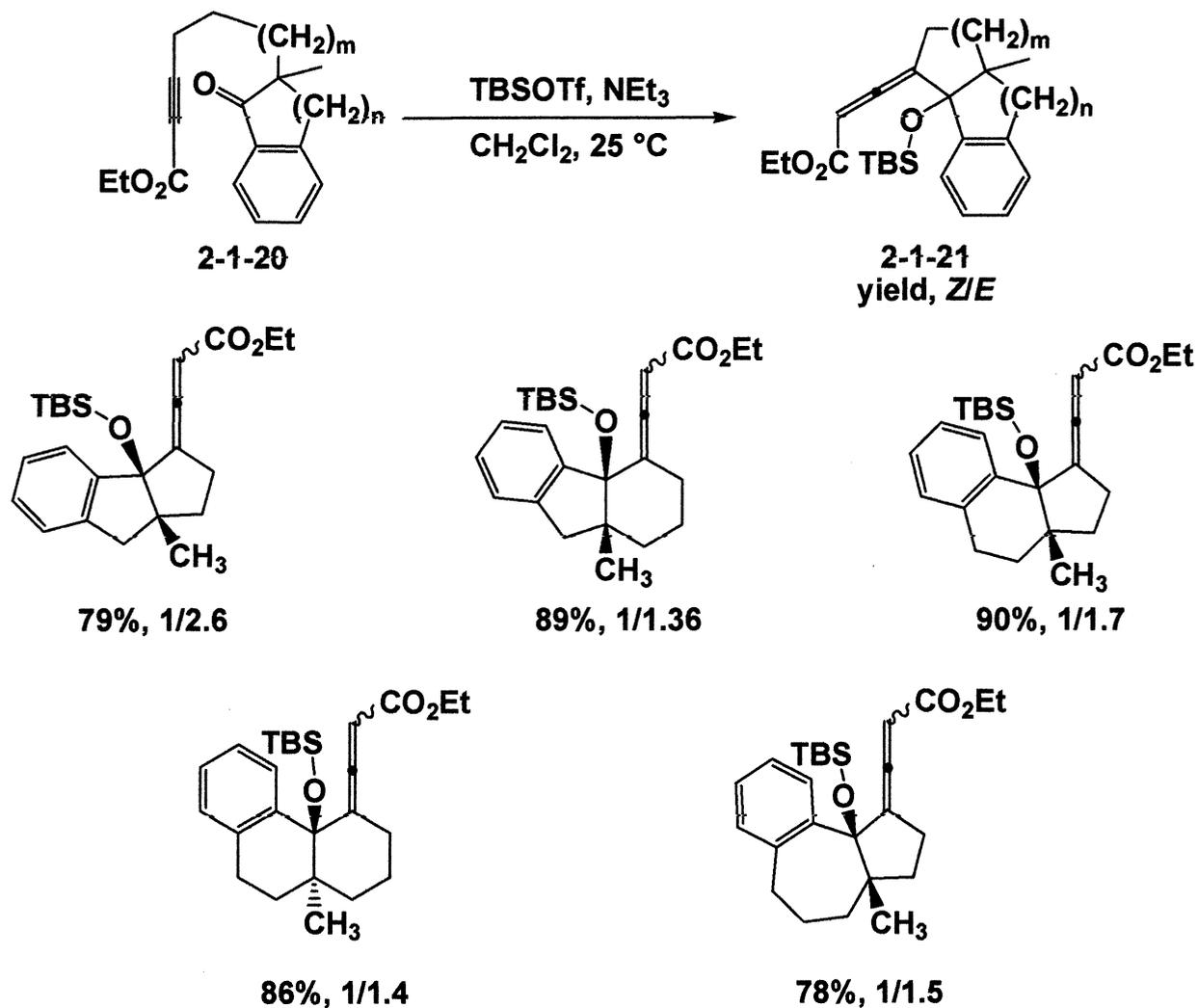
| Entry | R ¹ | R ² | Yield (%) |
|-------|--------------------------------------------|----------------|-----------|
| 1 | <i>n</i> C ₆ H ₁₃ | Me | 80 |
| 2 | <i>i</i> Pr | Me | 39 |
| 3 | Bn | Me | 21 |
| 4 | Me | Me | 56 |
| 5 | Ph | Me | 59 |
| 6 | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | Me | 43 |
| 7 | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | Me | 41 |

Table 2-1-9 アルキニルエノラートに対する位置選択的ヨウ素化反応

| Entry | I ₂ (equiv) | Solvent | T (°C) | Time | Yield (%) |
|-------|------------------------|---------|--------|--------|------------------|
| 1 | 1.2 | DCM | 0 | 1.5 h | complex reaction |
| 2 | 0.4 | DCM | 0 | 1.5 h | complex reaction |
| 3 | 0.95 | DCM | -80 | 10 min | unknown allene |
| 4 | 0.95 | MeOH | -80 | 5 min | 47 |
| 5 | 0.95 | EtOH | -80 | 5 min | 50 |
| 6 | 0.95 | THF | -80 | 5 min | complex mixture |
| 7 | 0.8 | EtOH | -80 | 5 min | 75 |
| 8 | 0.8 | DCM | -80 | 5 min | 70 |
| 9 | 0.8 | THF | -80 | 5 min | 63 |

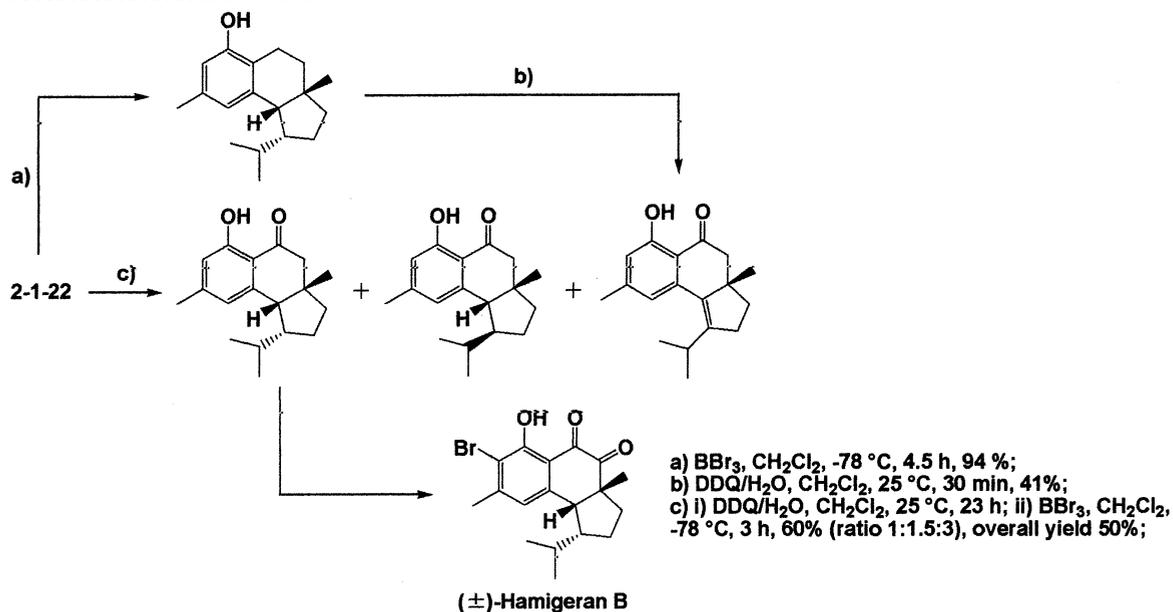
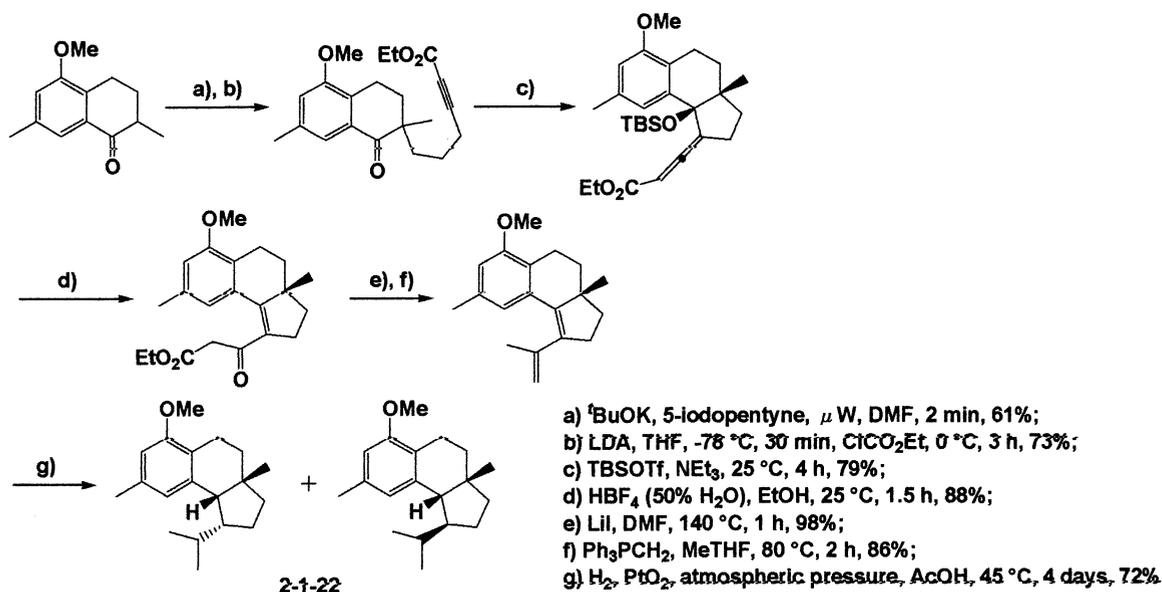
Miesch らは、プロパルギル- ω -ケトエステル 2-1-20 に対し TBSOTf/NEt₃ を作用させることで、分子内アルキニルガス向山型アルドール反応が進行することを見出し報告している (Scheme 2-1-2)¹⁰⁾。

Scheme 2-1-2 プロパルギル- ω -ケトエステルに対する分子内アルキニロガス向山型アルドール反応



また Miesch らは、自身が開発した分子内アルキニロガス向山型アルドール反応を鍵反応としてポリオ阻害剤である(±)-ハミゲラン B の全合成を達成し報告している (Scheme 2-1-3)¹¹⁾。

Scheme 2-1-3 分子内アルキニルオキサ山型アルドール反応を鍵反応として用いるハミゲランBの全合成

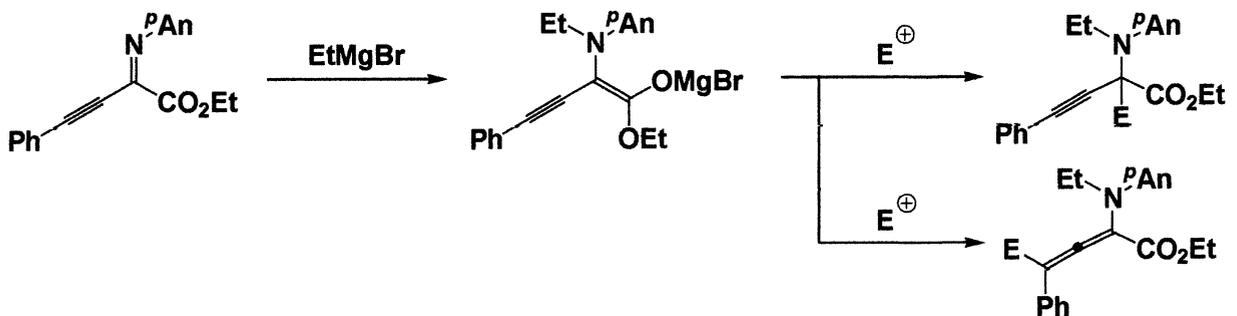


このようにアルキニルエノラートを用いる反応は数例報告されているが、位置選択性の制御などについてはまだ発展途中である。次節では β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対し Grignard 試薬を用いた N -アルキル化反応により調製されるアルキニルエノラートに対する求電子付加反応について詳細を述べていく。

第二節 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-求電子付加反応

前章でも述べたように、 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応による N -アルキル化体の単離は N -アルキル化体の分解を抑えることが困難であるために成し遂げることができなかった。そこで、中間体であるアルキニルエノラートに注目し、求電子剤を加えることで N -アルキル化体が捕捉できるのではないかと考え検討を行ったのでその詳細について述べる。また前節で述べたように、アルキニルエノラートには求核中心が α 位と γ 位の二ヶ所存在する。そこで、位置選択的に α -付加、 γ -付加をコントロールするための検討も行った。まず 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-求電子付加反応の反応設計は次のようになる (Scheme 2-2-1)。

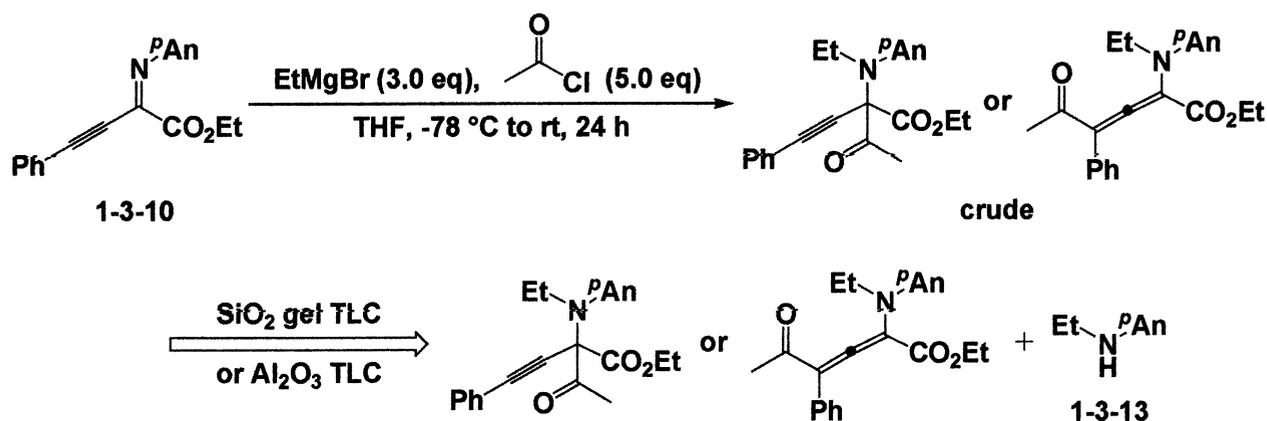
Scheme 2-2-1 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対するタンデム N -アルキル化-求電子付加反応の反応設計



まず、求電子剤としてアセチルクロライドを用いて検討を行った (Scheme 2-2-2)。反応は、 β, γ -アルキニル- α -イミノエステル **1-3-10** に対し、THF 溶媒中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ でエチルマグネシウムブロミドを 3.0 当量滴下し、TLC で N -アルキル化反応が進行したことを確認した後、求電子剤としてアセチルクロライドを 5.0 当量滴下し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から室温まで自然昇温させ 24 時間反応させることで行った。粗生成物の段階で

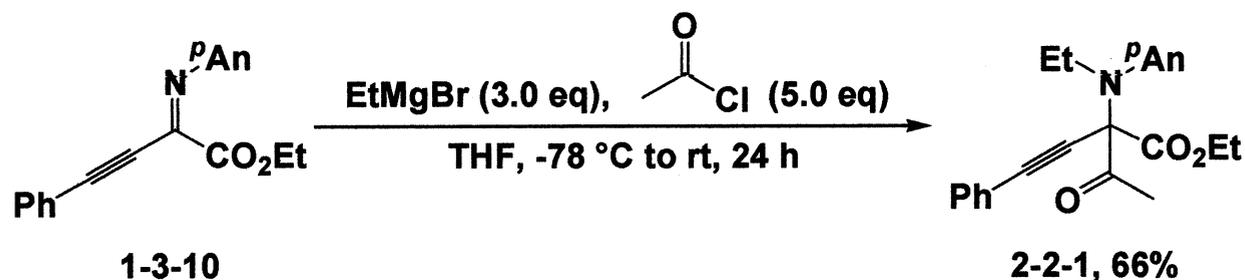
^1H NMR から付加体のピークが確認されたが、シリカゲルあるいはアルミナ TLC を用いて精製を行ったところ、生成物と粗生成物の段階では確認できなかった *N*-エチル-*p*-アニシジン 1-3-13 との混合物となった。

Scheme 2-2-2 アセチルクロライドを用いたタンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応



N-エチル-*p*-アニシジン 1-3-13 は精製時に加水分解されて得られるのではないかと考え、そこから生成物はエナミン形である γ -付加体である可能性が高いため、精製法をシリカゲルとの接触時間が短縮できるカラムクロマトグラフィーに変え検討を行った。その結果、カラムクロマトグラフィーにより生成物を単離することに成功し、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR により同定を行ったところ、 α -付加体 2-2-1 が収率 66% で得られたことを確認した (Scheme 2-2-3)。

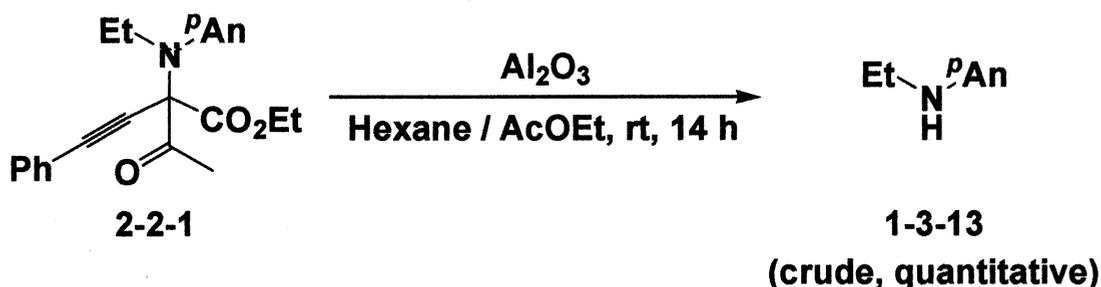
Scheme 2-2-3 アセチルクロライドを用いたタンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応



この結果から、Scheme 2-2-2 で確認された *N*-エチル-*p*-アニシジン 1-3-13 は 4 級炭素が構築された後に得られることになるため、生成物

が分解する反応機構を解明するために、生成物 **2-2-1** に対しアルミナ存在下反応を行い、*N*-エチル-*p*-アニシジン **1-3-13** を得るための検討を行った (Scheme 2-2-4)。

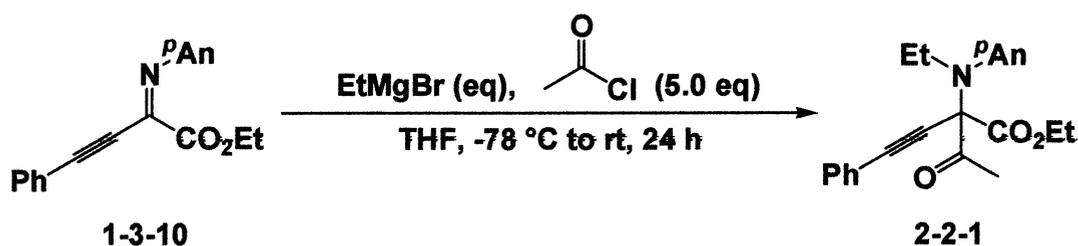
Scheme 2-2-4 α -アシル化体からの *N*-エチル-*p*-アニシジンの合成



その結果、粗生成物として定量的に *N*-エチル-*p*-アニシジン **1-3-13** のみを ^1H NMR により確認することができた。しかし、*N*-エチル-*p*-アニシジン以外の生成物は確認されなかったため、 α -アシル化体の分解の反応機構は解明できなかった。しかし現時点では、おそらくアシル基がカルボニル酸素あるいは三重結合に転位することでエナミン形になり、加水分解を経て形成されるのではないかと考えられる。

生成物が α -付加体であることを確認できたので、次に Grignard 試薬の当量検討を行った (Table 2-2-1)。

Table 2-2-1 アセチルクロライドを用いたタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応における Grignard 試薬の当量検討

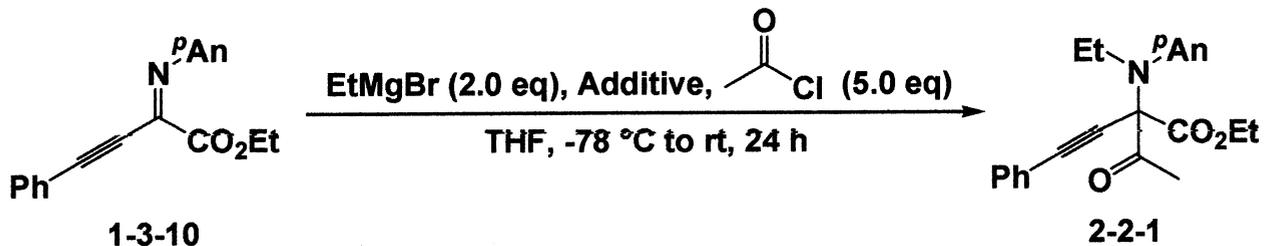


| Entry | EtMgBr (eq) | Yield (%) |
|-------|-------------|-----------|
| 1 | 3.0 | 66 |
| 2 | 2.5 | 65 |
| 3 | 2.0 | 69 |
| 4 | 1.5 | 64 |

その結果、Grignard 試薬の当量を 1.5 当量まで減らしても収率を低

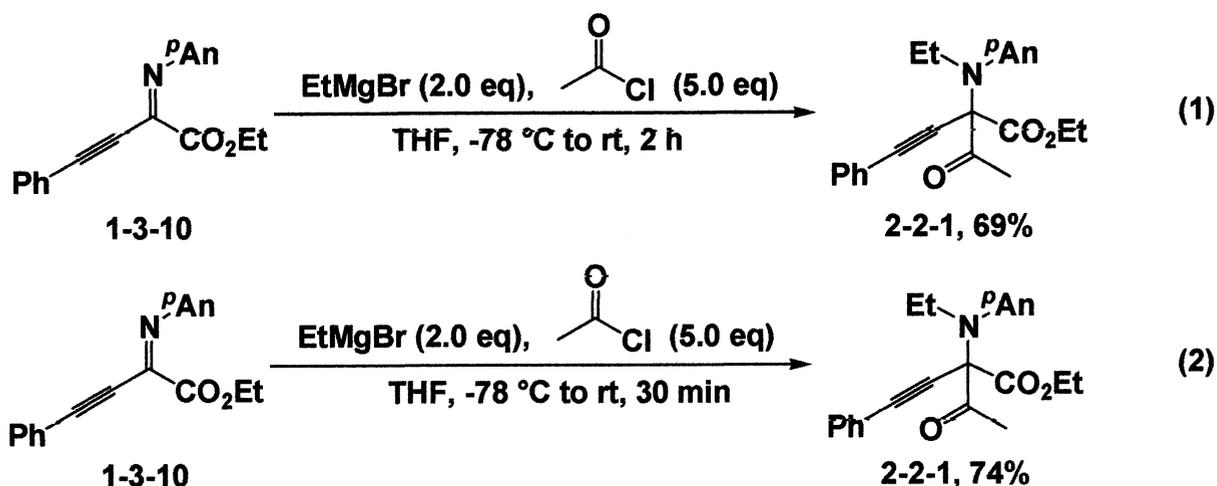
下させることなく α -アシル化体 **2-2-1** を得ることができた (Entry 1)。しかし、この検討中に、再現性が出なくなる問題が生じた。その理由として考えられることは、求電子剤として用いている酸クロライドによって生じる HCl を含んだ水分により反応が阻害されていることが挙げられた。実際に反応が進行していないときには、反応に用いているセプタムが湿ってしまっていた。以上の理由より反応は水分に弱いと考え、次に系内に存在する微量の水分を取り除くために添加剤の検討を行った (Table 2-2-2)。

Table 2-2-2 アセチルクロライドを用いたタンデムN-アルキル化-求電子付加反応の添加剤検討

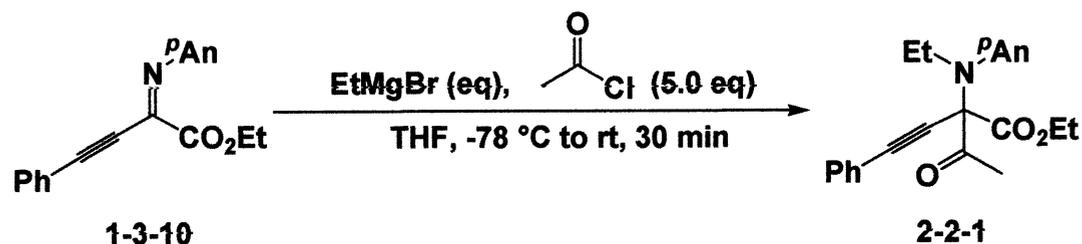


| Entry | Additive | Yield (%) |
|-------|---------------------------|-----------|
| 1 | MS 4A (200 mg) | 59 |
| 2 | MS 5A (200 mg) | 60 |
| 3 | MS 3A (100 mg) | - |
| 4 | NEt ₃ (1.0 eq) | 62 |

添加剤を用いないときに比べ、若干の収率の低下は見られたものの再現性は向上した。しかし、再現性は確実なものではなかった。そこで次に、反応時間を短縮することで湿気に触れている時間を減らすことができるのではないかと考え、反応時間の検討を行った (Scheme 2-2-5)。

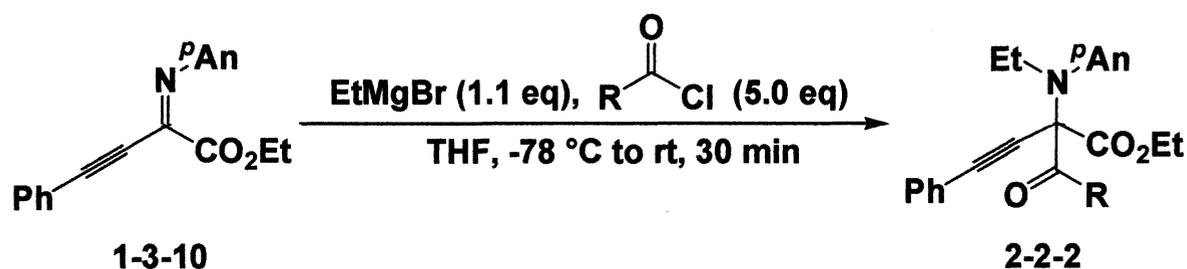
Scheme 2-2-5 アセチルクロライドを用いたタンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応の時間検討

式(2)のように反応時間を 30 分まで短縮することで収率を向上することができた。また同時に反応の再現性を向上することもでき、反応時間を短縮することで、湿気による反応の阻害を最小限に抑えることができた。そこで次に、この式(2)の反応条件を最適条件とし Grignard 試薬の当量検討を行った (Table 2-2-3)。

Table 2-2-3 アセチルクロライドを用いたタンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応における Grignard 試薬の当量検討

| Entry | EtMgBr (eq) | Yield (%) |
|-------|-------------|-----------|
| 1 | 2.0 | 74 |
| 2 | 1.5 | 80 |
| 3 | 1.2 | 73 |
| 4 | 1.1 | 79 |
| 5 | 1.0 | <70 |

Entry4 のように Grignard 試薬の当量を 1.1 当量まで下げても反応は良好に進行し、収率 79% で目的の α -アシル化体 **2-2-1** を得ることができた。そこで次に α -付加反応のさらなる反応性をみるために、求電子剤の検討を行った (Table 2-2-4)。

Table 2-2-4 タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応の求電子剤検討


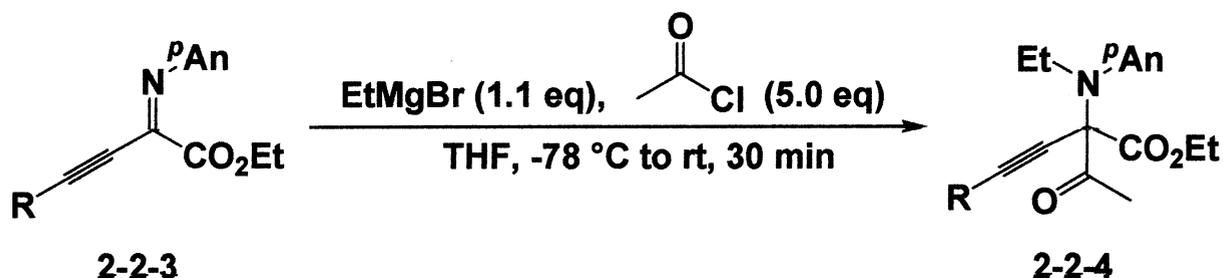
| Entry | Electrophile | Yield (%) | Entry | Electrophile | Yield (%) |
|-------|--------------|-----------|----------------|--------------|-----------|
| 1 | | 78 | 4 ^a | | 75 |
| 2 | | 32 | 5 | | 80 |
| 3 | | 0 | | | |

^a Benzoyl chloride (2.0 eq) was used.

Entry1、4、5のような酸クロライドを用いたとき、高収率で目的の α -付加体 **2-2-2** を得ることができた。Entry4のようにベンゾイルクロライドを用いたとき、5.0 当量のベンゾイルクロライドを用いて反応を行うと、未反応のベンゾイルクロライドが反応を阻害し、かつカラムクロマトグラフィーでの精製を邪魔してしまうために目的の α -付加体を得ることはできなかった。そこで注釈にあるように、2.0 当量まで当量を下げることによって未反応のベンゾイルクロライドを減少させたところ、高収率で目的の α -付加体を得ることができた。また、Entry2のようにイソブチルクロライドを求電子剤として用いたとき、収率は低下した。これは立体的に嵩高いイソプロピル基により付加が阻害されたためだと考えられる。さらに嵩高いピバロイルクロライドを用いたときは目的の生成物を得ることはできなかった(Entry3)。

次にタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の α -付加反応における基質検討を行った (Table 2-2-5)。

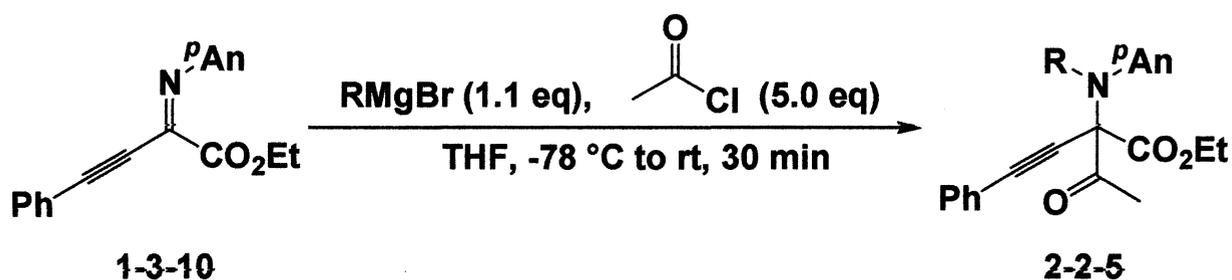
Table 2-2-5 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の基質検討



| Entry | R | Yield (%) |
|-------|---|-----------|
| 1 | | 80 |
| 2 | | 83 |
| 3 | | 76 |

いずれの場合も、高収率で目的の α -付加体 **2-2-4** を得ることができた。さらに、Entry3 のような基質を用いたとき、シクロヘキセン環を損なうことなく高収率で α -付加体 **2-2-4** を得ることができた。

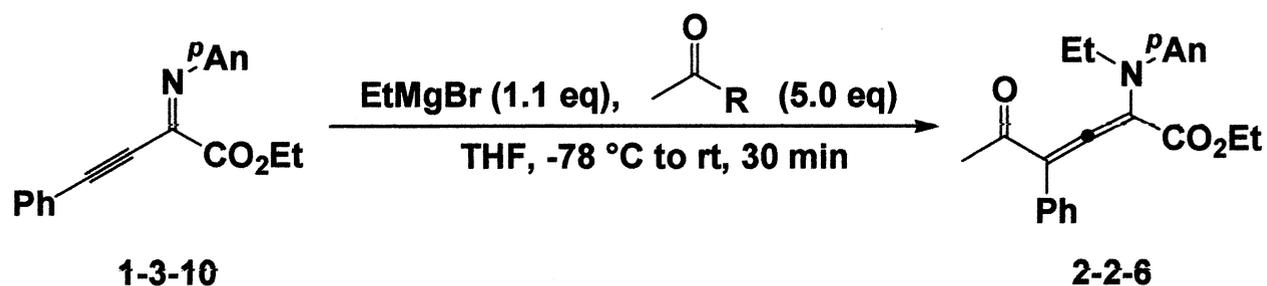
様々な基質を用いても反応が進行することが確認できたので、次にタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の Grignard 試薬の置換基検討を行った (Table 2-2-6)。

Table 2-2-6 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の Grignard 試薬の置換基検討

| Entry | RMgBr | Yield (%) |
|-------|--------|-----------|
| 1 | MeMgBr | 73 |
| 2 | BnMgBr | 41 |

Entry2 のようにベンジル基では収率が低下したが、Grignard 試薬の置換基を変えても反応が良好に進行することが確認できた。

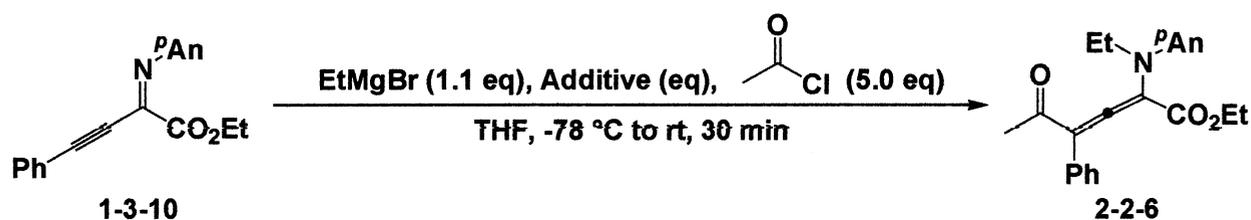
次にタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応における γ -付加反応の検討を行った。まず、アルキニルエノラートの反応点である α 位と γ 位では電子的には α 位がハード、 γ 位がソフトとなるため、 γ 位で反応を行うには、求電子剤によりソフトな求電子剤を用いることで γ -付加が進行するのではないかと考え求電子剤の検討を行った (Table 2-2-7)。

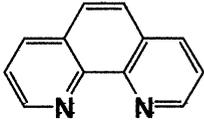
Table 2-2-7 タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応(γ -付加)の求電子剤検討

| Entry | Electrophile | Yield (%) | Yield of α -adduct (%) |
|-------|--------------|-----------|-------------------------------|
| 1 | | - | 56 |
| 2 | | - | - |

Entry1 のようにアセチルブロミドを用いたとき、目的の γ -付加体 2-2-6 は得られず、 α -付加体が収率 56% で得られた。また Entry2 のように *N*-アセチルイミダゾールを用いたときは γ -付加、 α -付加ともに進行しなかった。

そこで、次に添加剤の検討を行った (Table 2-2-8)。

Table 2-2-8 タンデムアルキル化-求電子付加反応(γ-付加)の添加剤検討


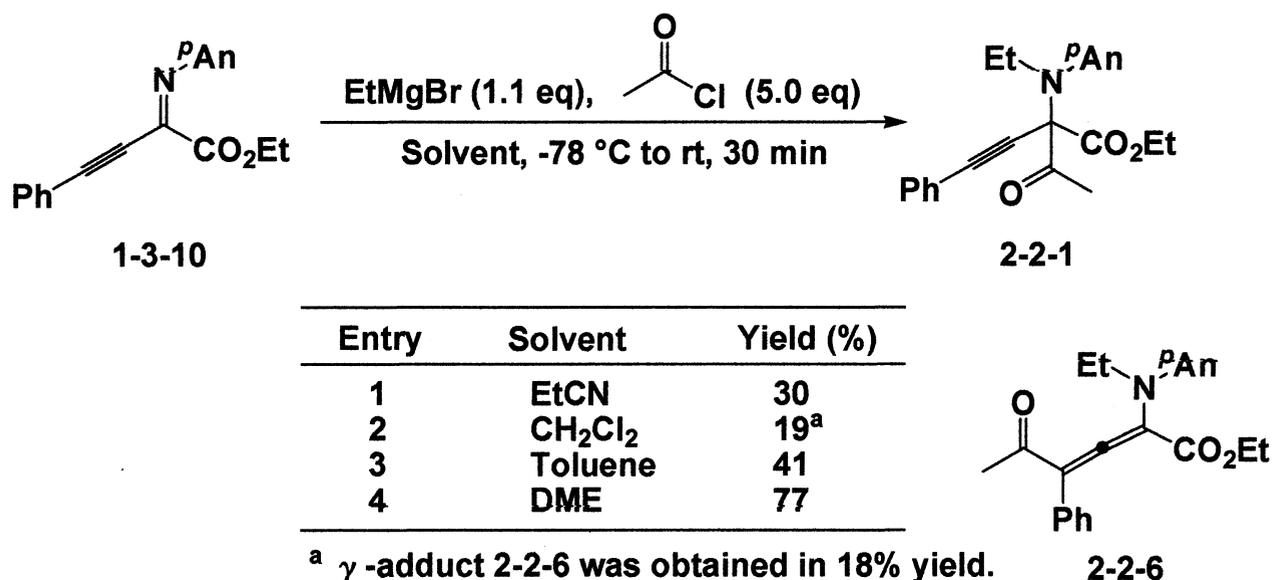
| Entry | Additive (eq) | Yield (%) | Yield of α -adduct (%) |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------|
| 1 ^a |  (0.7) | - | 66 |
| 2 ^a | TMEDA (3.0) | - | 57 |
| 3 | BF ₃ ·OEt ₂ (2.0) | - | 68 |
| 4 | TMSCl (1.1) | - | <65 |
| 5 | TBAF (2.0) | - | - |

^a EtMgBr (3.0 eq) was used and reaction time was 24 h.

添加剤としては、生じるマグネシウムエノラートの O-Mg 結合を弱くすることで γ 位での付加が進行するのではないかと考えマグネシウムとキレートを組みやすいピピリジン系キレート剤である 1,10-フェナントロリン、ジアミン系キレート剤であるテトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)を用いて検討を行った(Entries 1, 2)。しかし、 γ -付加は進行せず、それぞれ α -付加体を収率 66%、57%で得る結果となった。また、Entry 3 ではビニロガス反応を参考にして添加剤を選んだ。ビニロガス反応では一般的に α 位での反応は塩基性条件下で進行し、 γ 位での反応は酸性条件下で進行する。そこでルイス酸として BF₃·OEt₂ 存在下で反応を行ったが γ -付加は進行せず、 α -付加体が収率 68%で得られる結果となった。次に、Entry 4 では報告されているアルキニロガス向山型アルドール反応にならない、マグネシウムエノラートをケイ素エノラートに変換し、向山型反応にすることで γ 位での反応を進行させるべくトリメチルシリルクロライド(TMSCl)を用いて検討を行っ

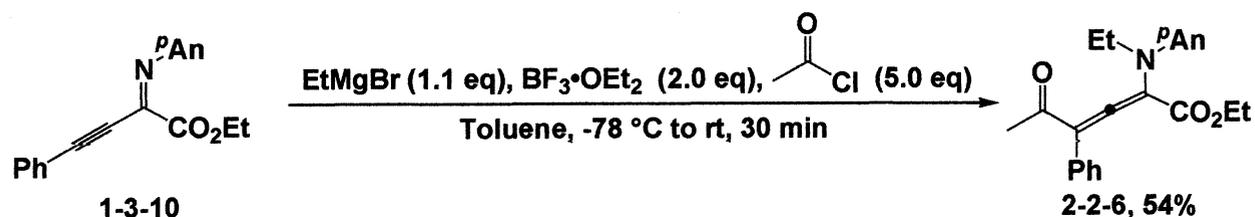
たが、 γ -付加は進行しなかった。Entry5では、アルキニロガス反応の最初の例である TBAF を用いた反応(第二章第一節参照)にならい、TBAF を用いてアンモニウムエノラートへの変換を試みたが、反応は進行しなかった。Entry3のようにルイス酸を用いる反応において溶媒に THF を用いると、ルイス酸に THF が配位してルイス酸の効果が弱まるために γ -付加が進行しなかったのではないかと考え、次に溶媒の検討を行った(Table 2-2-9)。

Table 2-2-9 タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応の溶媒検討

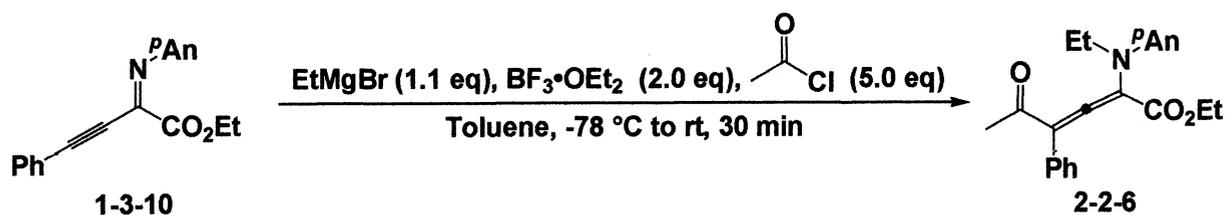


しかし反応は進行したものの、THF よりも収率の低下が見られた(Entries1, 2, 3)。溶媒にジクロロメタンを用いたとき、 α -付加体 2-2-1の他に、 γ -付加体 2-2-6を収率 18%で得ることができた(Entry 2)。また、DME を溶媒として用いたときは、THF と同程度の収率で α -付加体 2-2-1 を得ることができた(Entry 4)。

無極性溶媒であるトルエン、ジクロロメタンを用いても反応が進行することが確認できたため、トルエン溶媒中 BF₃·OEt₂ を用いて γ -付加反応の検討を行った(Scheme 2-2-5)。

Scheme 2-2-5 タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応(γ -付加)

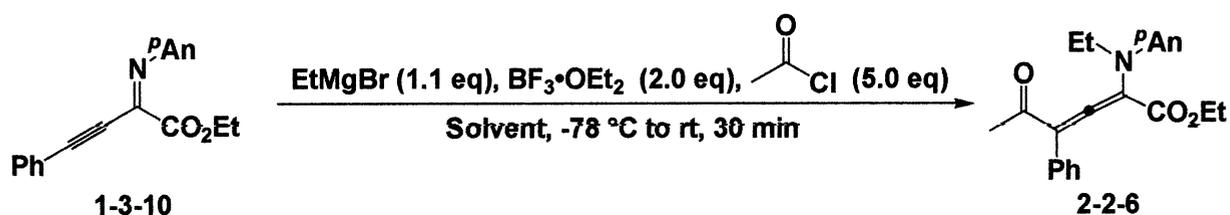
その結果、 γ -付加体であるアレナミン **2-2-6** を収率 54% で得ることができた。これは溶媒を THF からトルエンに変えたことでルイス酸が働き、 γ 位での反応を促進したためだと考えられる。そこで次に γ -付加反応におけるクエンチ法の検討を行った (Table 2-2-10)。

Table 2-2-10 タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応(γ -付加)のクエンチ法検討

| Entry | Quench with | Yield (%) |
|------------------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| 1 | NaHCO ₃ aq | <43 |
| 2 | Et ₂ O/H ₂ O | <22 |
| 3 | NH ₄ Cl aq | 37 |
| 4 | buffer | 48 |
| 5 | SiO ₂ gel | 54 |
| Et ₂ O/H ₂ O, rt, 30 min | | |

その結果、シリカゲル存在下、飽和エーテル水溶液を加え室温で 30 分攪拌したとき、収率 54% で γ -付加体 **2-2-6** を得ることができた (Entry 5)。これは γ -付加体がエナミン構造をしているため、抽出の際の水との接触を避けることで加水分解を防ぐことができたためだと考えられる。

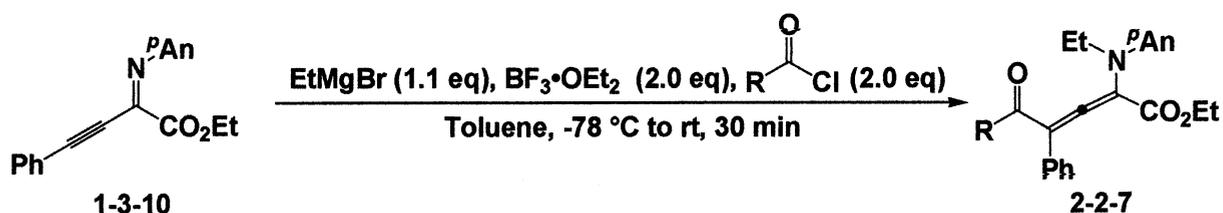
次に溶媒の検討を行った (Table 2-2-11)。

Table 2-2-11 タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応(γ -付加)の溶媒検討

| Entry | Solvent | Yield (%) |
|-------|---------------------------------|-----------|
| 1 | THF/Toluene | 40 |
| 2 | CH ₂ Cl ₂ | <44 |

N-エチル化を THF 溶媒中に行った後、トルエン溶媒を加え検討を行ったが、収率の向上は見られず(Entry 1)、また、ルイス酸を用いない条件下でも γ -付加体 2-2-6 を得ることができたジクロロメタンを用いて反応を行ったが、44%以下収率となった(Entry 2)。

次に、 γ -付加反応における求電子剤の検討を行った(Table 2-2-12)。

Table 2-2-12 タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応(γ -付加)の求電子剤検討

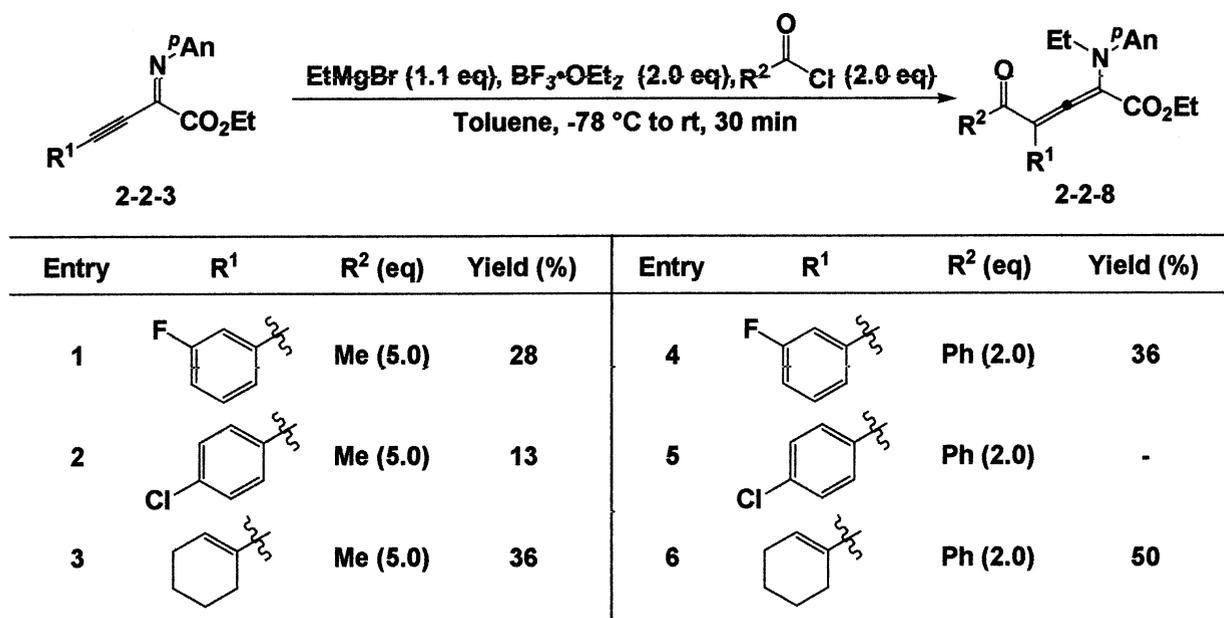
| Entry | Electrophile | Yield (%) | Entry | Electrophile | Yield (%) |
|-------|--------------|-----------|-------|--------------|-----------|
| 1 | | 42 | 4 | | 54 |
| 2 | | 5 | 5 | | 0 |
| 3 | | 0 | | | |

プロピオニルクロライド、ベンゾイルクロライドを用いたときは中程度の収率で γ -付加体 2-2-7 を得ることができた(Entries 1, 4)が、イソブチリルクロライドでは収率 5%となった(Entry 3)。また、Entry 3, 5

のような酸クロライドでは γ -付加体 **2-2-7** は得られず、 γ -付加体の収率は置換基による生成物の安定性に依存していると考えられた。

そこで次に、 γ -付加反応における基質検討を行った (Table 2-2-13)。

Table 2-2-13 タンデム α -アルキル化-求電子付加反応 (γ -付加) の置換基検討



p 位に塩素を導入することで生成物が不安定になり、低収率または生成物を得ることができなかつた (Entries 2, 5)。これは γ -付加体がエナミン形であるために電子求引基を導入することで、より加水分解を受けやすくなったためだと考えられる。そのため、シクロヘキセン環を有する基質では生成物の安定性が増し、収率 50% で γ -付加体 **2-2-8** が得られたと考えられる (Entry 6)。

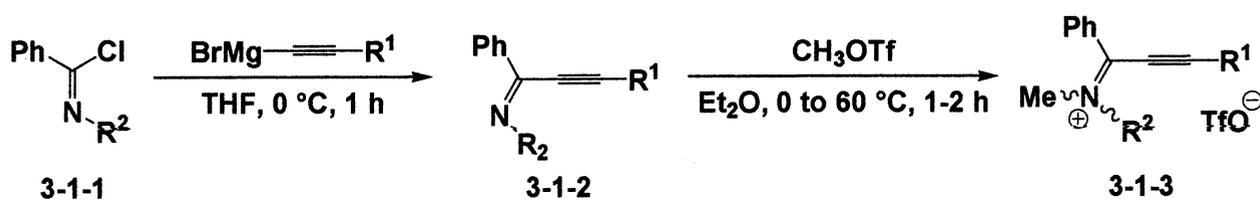
今後、さらなる γ -付加反応における収率向上を目指す予定である。この反応は、極性転換を用いるイミノ窒素上への求核付加反応と報告例の少ないアルキニルエノラートの位置選択的求電子付加反応が高収率で進行する例であり、さらに同じ求電子剤に対し、 α -付加と γ -付加をコントロールすることができており、有機合成上有用な反応であると言える。今後、不斉反応に発展させることで、キラルな α, α -二置換- β -アルキニルエステルとアレノエートの合成が期待できる。

第三章 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルの極性転換反応を利用する二重求核付加反応

第一節 従来のアルキニルイミニウム塩を用いる反応と α -アルコキシカルボニルイミニウム塩の反応

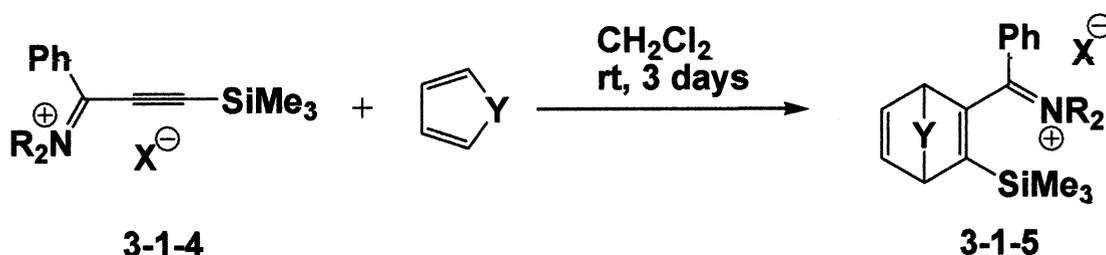
イミニウム塩は非常に反応性が高く有機合成において魅力的な化学種であるため容易な調製法の研究がなされており、 β -アミノ酸、 β -アミノケトン、1,3-アミノアルコールなどの合成に用いられている。当研究室でも α -イミノエステルに続く酸化により調製されるイミニウム塩の反応について報告しており、第一章第二節においてその詳細を述べた。中でも、アルキニルイミニウム塩はアミノアレンや 1-, 2-ジエナミン、プロパルギルアミンの前駆体として有機合成上有用な構築ブロックとなるために、容易に入手できる方法が望まれている。この節では、今までに報告されているアルキニルイミニウム塩の調製およびアルキニルイミニウム塩を用いる反応と、アルコキシカルボニルイミニウム塩を用いた反応について、その詳細を述べていく。

Maasらは、イミドイルクロライド **3-1-1** に対しアルキニル Grignard 試薬を用いたアルキル化によりアルキニルイミン **3-1-2** を合成し、次いでアルキニルイミン **3-1-2** に対するメチルトリフラートを用いた *N*-アルキル化によって *N*-メチルプロピンイミニウムトリフラート **3-1-3** を合成し報告している (Table 3-1-1)¹⁾。

Table 3-1-1 アルキニルイミンの*N*-アルキル化によるプロピンイミニウム塩の合成

| Entry | R ¹ | R ² | 3-1-2 (%) | 3-1-3 (%) |
|-------|-------------------|--------------------|-----------|-----------|
| 1 | SiMe ₃ | Me | 75 | 73 |
| 2 | SiMe ₃ | Et | 76 | 61 |
| 3 | SiMe ₃ | CH ₂ Ph | 66 | 62 |
| 4 | ⁿ Bu | Me | 69 | 34 |
| 5 | ⁿ Bu | Et | 54 | 40 |
| 6 | ⁿ Bu | CH ₂ Ph | 74 | 60 |

Maas らはプロピンイミニウム塩 3-1-4 とジエンの[4+2]環化付加反応を行うことで二環式イミニウム塩 3-1-5 を合成し報告している (Table 3-1-2)²⁾。

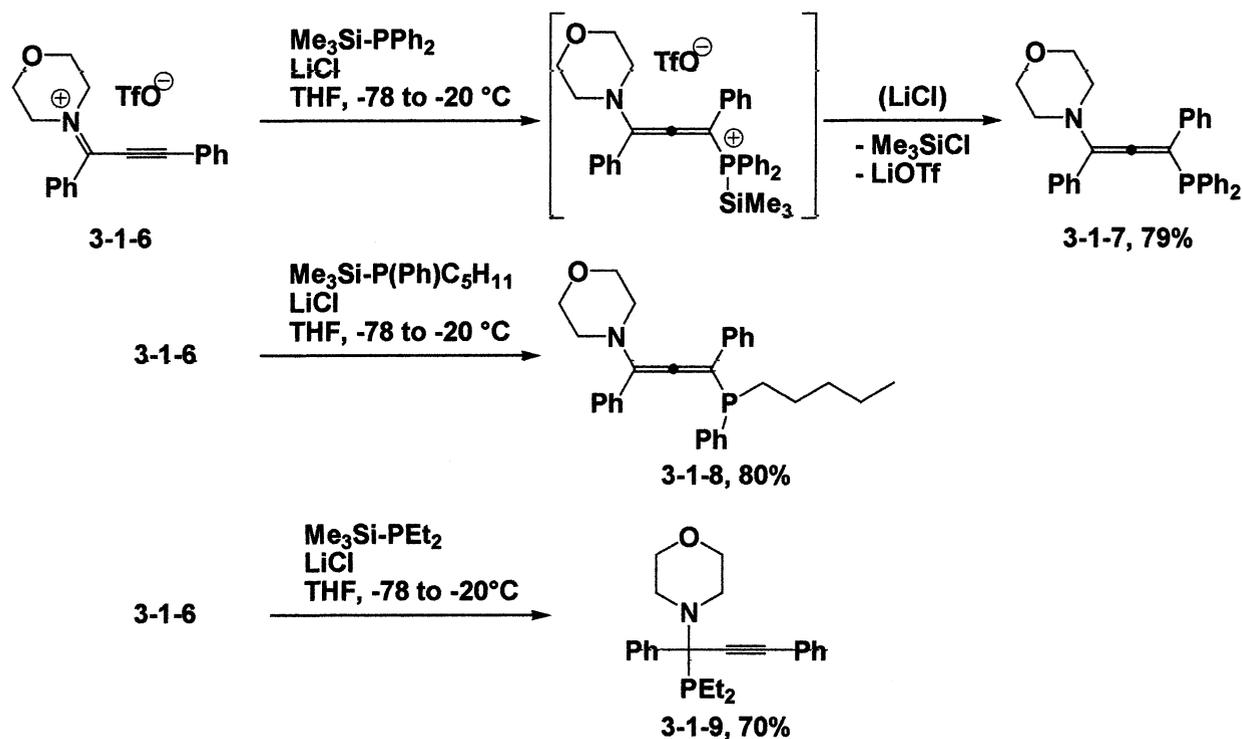
Table 3-1-2 プロピンイミニウム塩とジエンの[4+2]環化付加反応

| Entry | R | X | Y | Yield (%) |
|-------|----|-----------------|---------------------------------|-----------|
| 1 | Me | TfO | CH ₂ | 92 |
| 2 | Et | BF ₄ | CH ₂ | 75 |
| 3 | Me | TfO | (CH ₂) ₂ | 76 |
| 4 | Et | BF ₄ | (CH ₂) ₂ | 94 |

また Maas らは、プロピンイミニウム塩 3-1-6 に対し種々のリン求核剤を作用させることで、1,4-付加体である 1-モルホリノ-3-(ジフェニルホスファニル)アレン 3-1-7、(3-モルホリノアレニル)ホスファン 3-1-8、また 1,2-付加体である (1-モルホリノプロパルギル)ホスファン 3-1-9 を

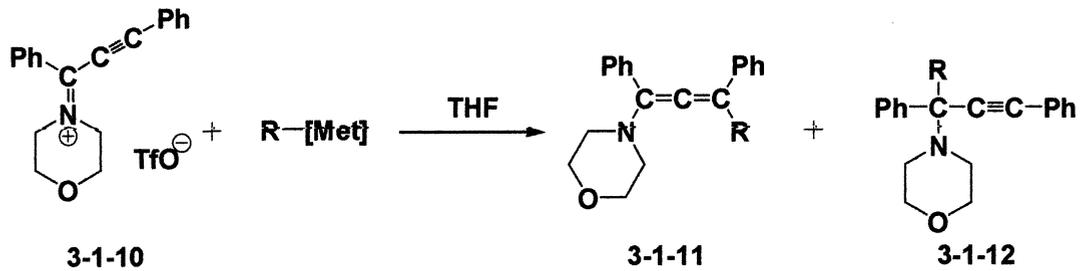
位置選択的に合成し報告している (Scheme 3-1-1)³⁾。

Scheme 3-1-1 プロピニイミニウム塩に対するリン求核剤の求核付加反応



更に Maas らは、(2-プロピニリデン)モルホリニウムトリフラーテ **3-1-10** に対し、種々の有機金属試薬を作用させることで位置選択的にアミノアレン **3-1-11** とプロパルギルアミン **3-1-12** を合成し報告している (Table 3-1-3)⁴⁾。

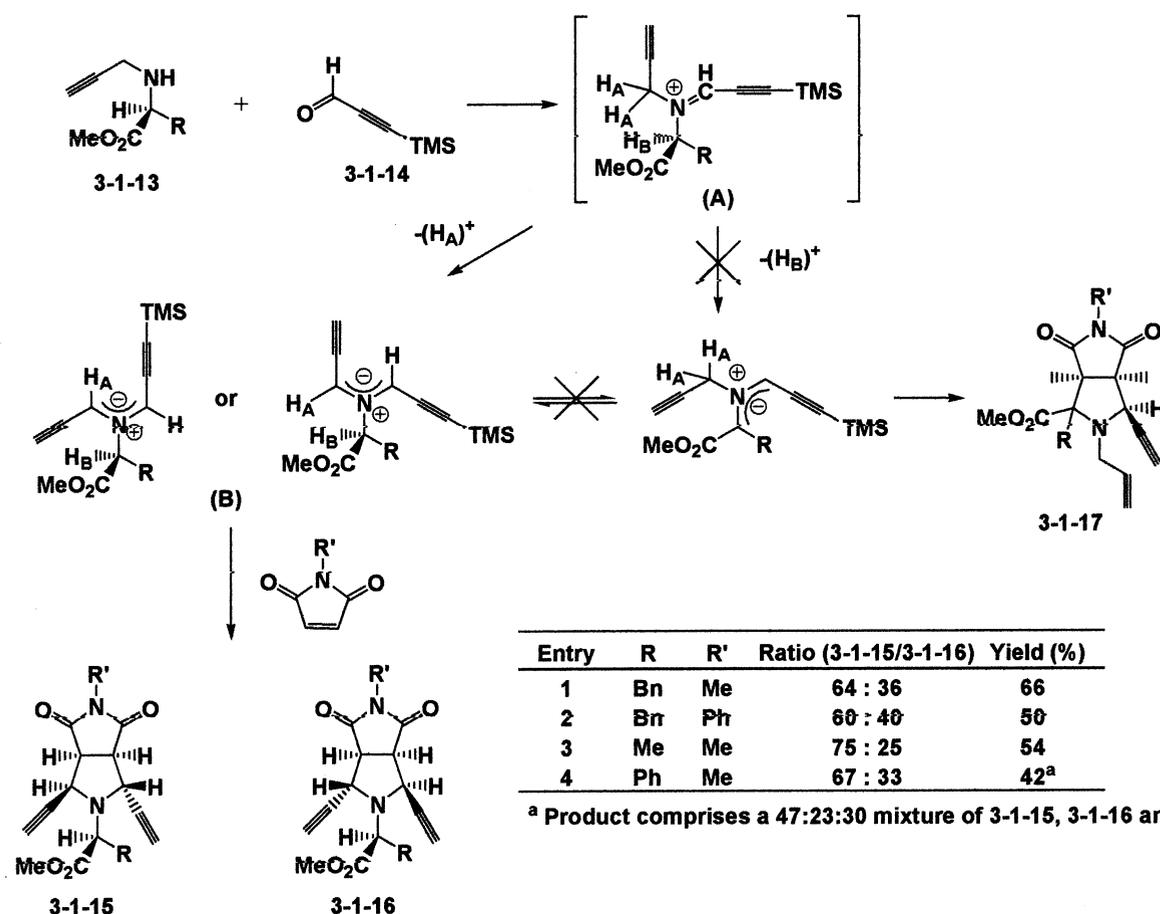
Table 3-1-3 プロピンイミニウム塩に対する有機金属試薬を用いる求核付加反応



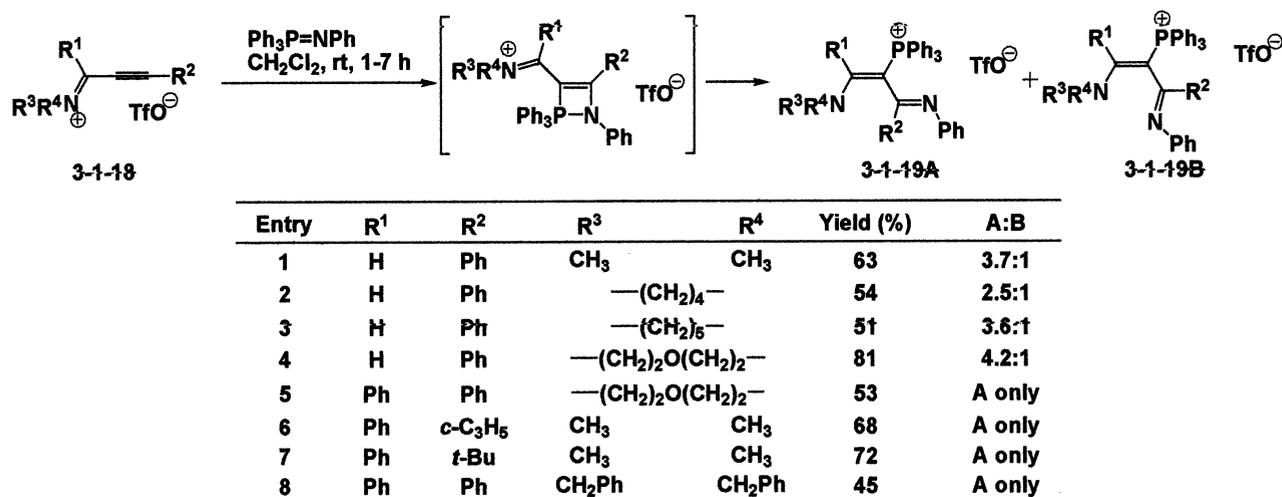
| Entry | R | R-[Met] | Conditions | 3-1-11 (%) | 3-1-12 (%) |
|-------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|------------|
| 1 | ^t Bu | ^t Bu ₂ Cu(CN)Li ₂ | -78 °C / 30 min → rt | 73 | - |
| 2 | ^t Bu | ^t BuLi | -78 °C / 30 min → rt | 24 | 18 |
| 3 | CH=CH ₂ | (CH ₂ =CH) ₂ CuMgCl | -78 °C / 30 min → rt | 46 | - |
| 4 | CH=CH ₂ | (CH ₂ =CH)MgBr | -78 °C / 30 min → rt | 14 | 32 |
| 5 | Ph | Ph ₂ Cu(CN)Li ₂ | -40 °C / 30 min → rt | 53 | - |
| 6 | Ph | PhMgBr | 20 °C / 1 h → rt | 33 | - |
| 7 | Si ^t BuPh ₂ | (Ph ₂ ^t BuSi) ₂ Cu(CN)Li ₂ | -40 °C / 30 min → rt | 49 | - |
| 8 | SiPh ₃ | (Ph ₃ Si) ₂ Cu(CN)Li ₂ | -40 °C / 30 min → rt | 47 | - |
| 9 | SnPh ₃ | (Ph ₃ Sn) ₂ Cu(CN)Li ₂ | -40 °C / 30 min → rt | 31 | - |

Grigg らはプロパルギルアミン **3-1-13** と(トリメチルシリル)プロピナール **3-1-14** から生じるアルキニルイミニウム中間体(A)を経由して形成されるアゾメチンイリド(B)と *N*-メチル、*N*-フェニルマレイミドの反応から 2,5-ジアルキニルピロリジン **3-1-15/3-1-16** を合成し報告している (Table 3-1-4)⁵⁾。

Table 3-1-4 アゾメチンイリドとマレイミドによる2,5-ジアルキルピロリジンの合成

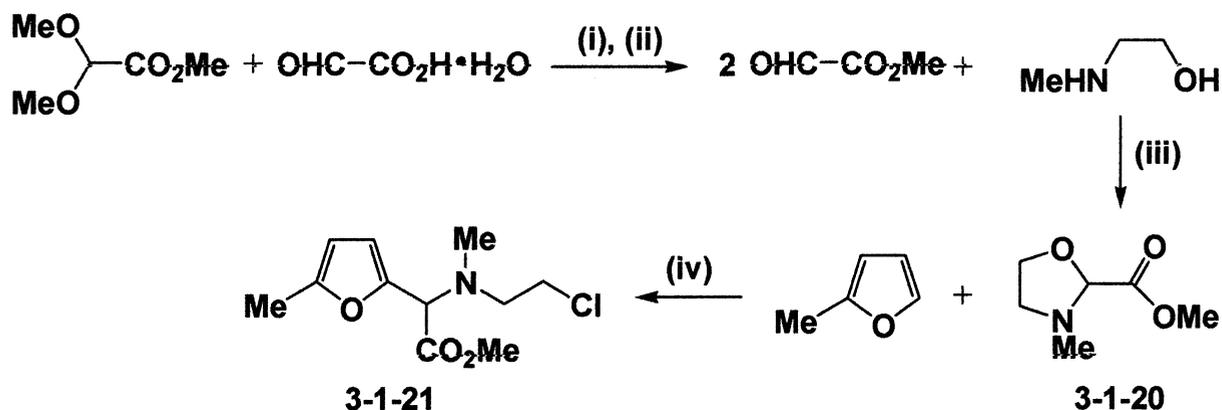


Maasらは、プロピンイミニウム塩 3-1-18 とホスホランイミンとの [2+2]環化付加反応により[(α -イミノ)エナミノ]ホスホニウム塩 3-1-19 を合成し報告している (Table 3-1-5)⁶⁾。

Table 3-1-5 プロピンイミニウム塩とホスホランイミンの[2+2]環化付加反応による[(α -イミノ)エナミノ]ホスホニウム塩の合成

Heaney らは、1,3-オキサゾリジン **3-1-20** に対し 2-メチルフランを作用させることで *N*-クロロエチル誘導体 **3-1-21** を合成し報告している (Scheme 3-1-2)⁷⁾。

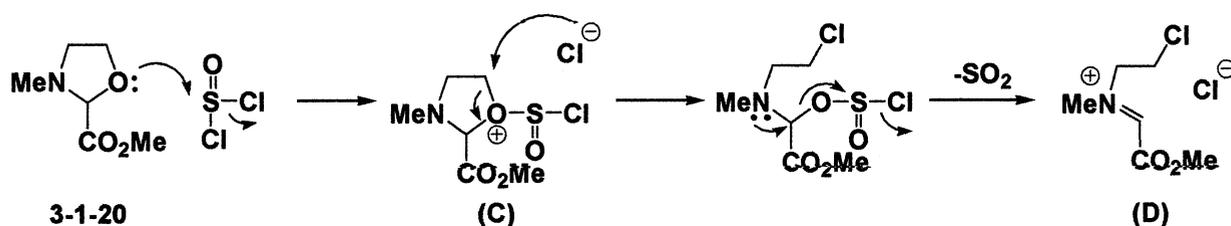
Scheme3-1-2 1,3-オキサゾリジンを用いる*N*-クロロエチル誘導体の合成



(i) *p*-TsOH, 80 °C, 18 h; (ii) P_2O_5 , 80 °C, 4 h;
 (iii) benzene, reflux, Dean-Stark trap; (iv) SOCl_2 , MeCN

塩化チオニル存在下、オキサゾリジンとフランの反応の反応機構は次のように説明している (Scheme 3-1-3)。オキサゾリジンの酸素の非共有電子対が塩化チオニルに攻撃し塩化物イオンが脱離しオキソニウム中間体(C)となり、(C)の 5 位に塩化物イオンが求核攻撃し、その後二酸化硫黄の脱離によりアルコキシイミニウム塩(D)が形成される。(D)とフランの反応により *N*-クロロエチル誘導体 **3-1-21** が形成されると考えている。

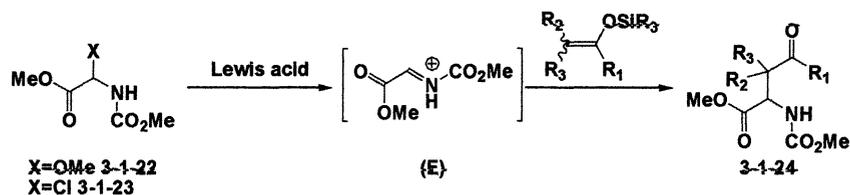
Scheme3-1-3 1,3-オキサゾリジンを用いる*N*-クロロエチル誘導体の合成におけるイミニウム塩形成の反応機構

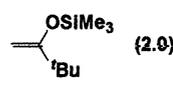
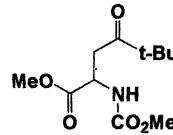
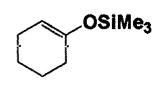
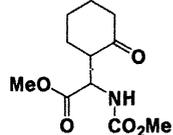
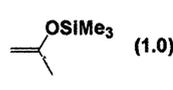
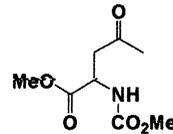
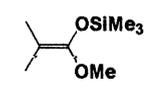
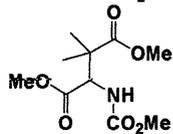
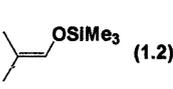
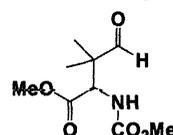


Speckamp らは、グリシン誘導体 **3-1-22**、**3-1-23** に対しルイス酸 (SnCl_4) を用いてグリシンカチオン中間体(E)を形成し、種々のシリルエ

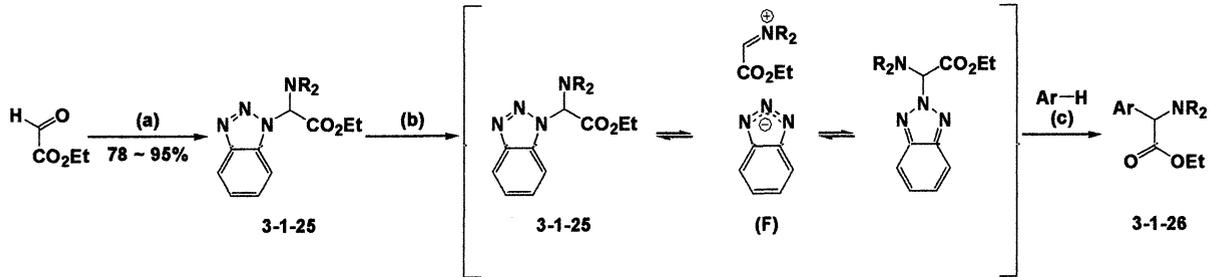
ノールエーテルを作用させることで γ -オキソ- α -アミノ酸 **3-1-24** を合成し報告している (Table 3-1-6)⁸⁾。

Table 3-1-6 γ -オキソ- α -アミノ酸の合成



| Entry | Silyl enol ether (equiv) | Product | Yield (%) | Entry | Silyl enol ether (equiv) | Product | Yield (%) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1 |  (2.0) |  | 96 | 4 |  (1.6) |  | 96 (30:70) |
| 2 |  (1.0) |  | 46 | 5 |  (1.4) |  | 89 |
| 3 |  (1.2) |  | 65 | | | | |

Risch らは、エチルグリオキシレートから調製されるアミナール **3-1-25** に対しルイス酸存在下系内でグリシンカチオン中間体(F)を形成し種々の芳香族化合物を作用させることで α -アリアル- α -アミノ酸エステル **3-1-26** を合成し報告している (Table 3-1-7)⁹⁾。

Table 3-1-7 α -アリーール-アミノ酸エステルの合成

a) Bt-H/HNR₂/Toluene, 65 °C, 5 h;
 b) Method A; AlCl₃, THF, reflux, 1 h; Method B; TiCl₄, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h
 c) THF or CH₂Cl₂

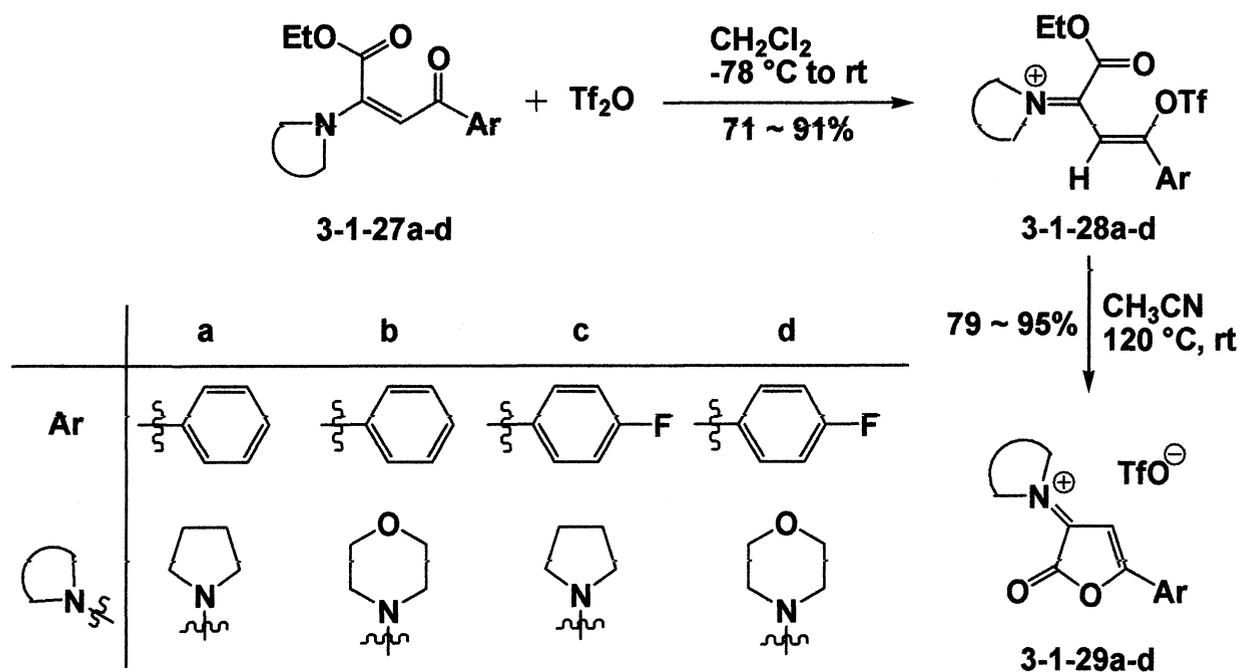
| Entry | NR ₂ | Ar-H | Method | Yield (%) | Entry | NR ₂ | Ar-H | Method | Yield (%) |
|-------|------------------|------|--------|-----------|-------|------------------|------|----------------|-----------|
| 1 | 1-piperidin-1-yl | | A | 87 | 4 | 1-piperidin-1-yl | | B ^a | 98 |
| 2 | 1-piperidin-1-yl | | A | 83 | 5 | 1-piperidin-1-yl | | B ^a | 89 |
| 3 | 1-piperidin-1-yl | | A | 70 | 6 | 1-piperidin-1-yl | | B ^b | 72 |

^a Reaction time: 2 h.

^b Reaction time: 4 h.

Maasらは、エチル 2-アミノ-4-オキシ-ブテノエート **3-1-27a-d** に対しトリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させアルコキシカルボニルイミニウム塩 **3-1-28a-d** とし、次いでアセトニトリル溶媒中加熱することで環化反応が進行しブテノリド **3-1-29a-d** が得られることを報告している (Scheme 3-1-4)¹⁰⁾。

Scheme3-1-4 アルコキシカルボニルイミニウム塩を経由するプテノリドの合成



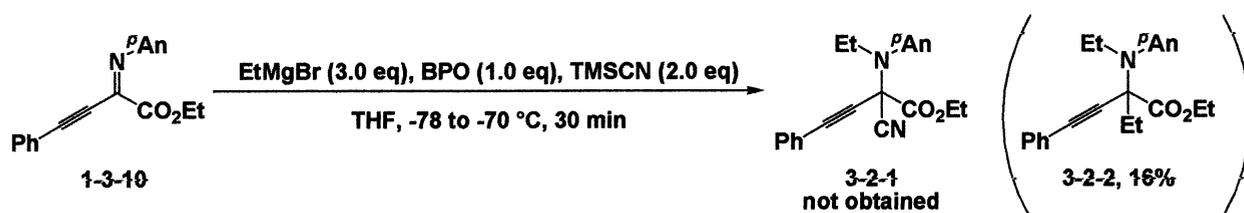
このようにアルキニルイミニウム塩やアルコキシイミニウム塩を用いた反応は報告されているが、まだ多いとは言えず、アルキニルイミニウム塩の反応では系内調製したイミニウム塩を用いた反応例は著しく少ない。次節では、 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応により調製されるアルキニルエノラートを酸化剤を用いて酸化し、系内でアルコキシカルボニル- β -アルキニルイミニウム塩を調製し求核付加反応の検討を行ったので詳細を述べていく。

第二節 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルの極性転換反応を利用する二重求核付加反応

前章までに β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応とタンデム N -アルキル化-求電子付加反応について述べた。この節では N -アルキル化体をトラップする二つ目の手法として、アルキニルエノラートを酸化することによってイミニウム塩を形成し、イミニウム塩に対する求核付加反応を行ったのでその詳細について述べていく。

まず、当研究室で開発された α -イミノエステルの N -アルキル化- C -アリル化反応において最適な酸化剤である過酸化ベンゾイル(BPO)を用いて反応を行った(Scheme 3-2-1)。

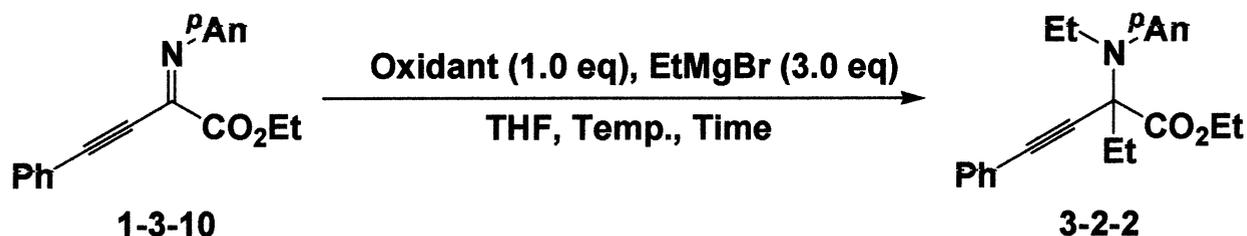
Scheme 3-2-1 トリメチルシリルシアニドを用いた二重求核付加反応



反応は、 β, γ -アルキニル- α -イミノエステル 1-3-10、BPO1.0 当量に対し、THF 溶媒中、-78 °Cでエチルマグネシウムブロミド 3.0 当量、トリメチルシリルシアニド 2.0 当量を連続的に滴下し、-70 °Cまで 30 分間攪拌することで行った。その結果、目的の N -エチル- C -シアノ化物 3-2-1 は得ることができなかつたが、括弧内に示すジエチル化物 3-2-2 を収率 16%で得ることができた。このことから二回目の求核攻撃は競争反応であり、トリメチルシリルシアニドからの攻撃よりも過剰に存在する未反応のエチルマグネシウムブロミドの攻撃の方が速いためにジエチル化物が得られたと考えられる。そこで次に二重求核付加反応の最適条件を見つけるために、ジアリル化反応の検討を行った

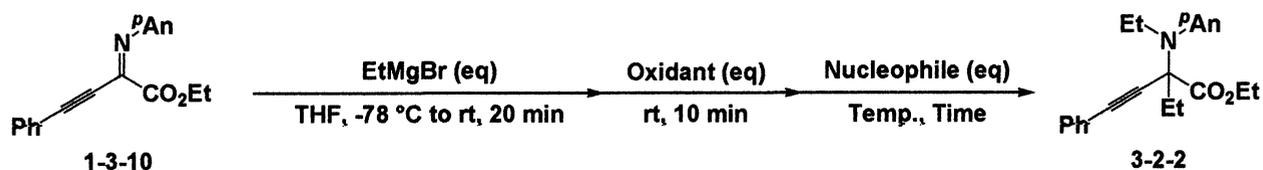
(Table 3-2-1)。

Table 3-2-1 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルを用いたジアルキル化反応の条件検討



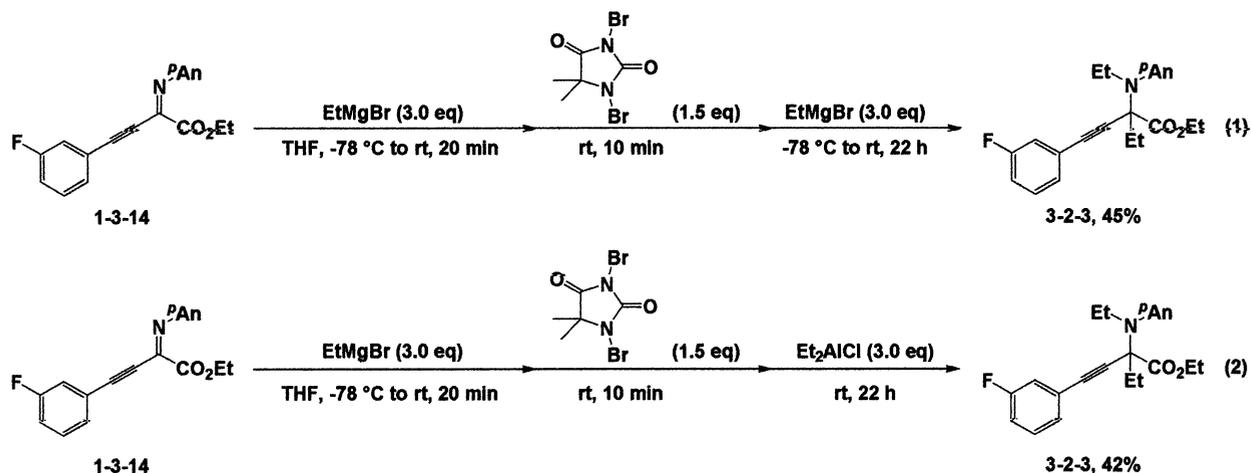
| Entry | Oxidant | Temp. | Time (h) | Yield (%) |
|-------|-----------------------|--------------|----------|-----------|
| 1 | BPO | -78 °C to rt | 2 | 10 |
| 2 | BPO | -78 °C to rt | 21 | 10 |
| 3 | BPO | reflux | 21 | 17 |
| 4 | DDQ | -78 °C to rt | 19 | 16 |
| 5 | NCS | -78 °C to rt | 19 | - |
| 6 | PhI(OAc) ₂ | -78 °C to rt | 19 | - |

様々な酸化剤を用いて反応を行ったが、収率の向上は見られなかった。これは酸化剤と Grignard 試薬が反応してしまっているためにアルキニルエノラートの酸化が不十分となり低収率になってしまったと考えられる。そこで次に、酸化を十分に行うために試薬を段階的に滴下する検討およびさらなる酸化剤の検討を行った (Table 3-2-2)。

Table 3-2-2 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルを用いたジアルキル化反応の条件検討

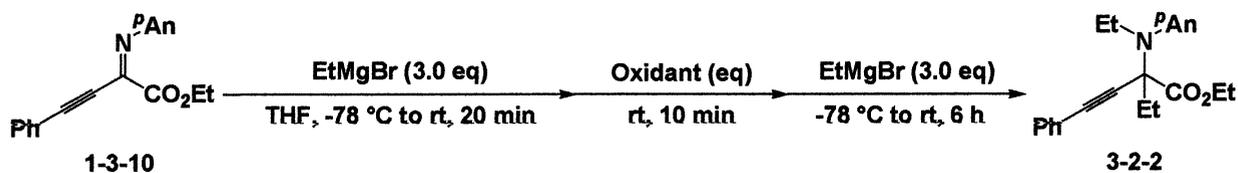
| Entry | EtMgBr (eq) | Oxidant (eq) | Nucleophile (eq) | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) |
|-------|-------------|---------------------------------------------|----------------------------|--------------|----------|-----------|
| 1 | 1.5 | BPO (1.5) | EtMgBr (1.5) | -78 °C to rt | 20 | 11 |
| 2 | 3.0 | BPO (3.0) | EtMgBr (3.0) | -78 °C to rt | 21 | 28 |
| 3 | 3.0 | BPO (3.0) | Et ₂ AlCl (3.0) | rt | 21 | 20 |
| 4 | 3.0 | DDQ (3.0) | EtMgBr (3.0) | -78 °C to rt | 21 | 22 |
| 5 | 3.0 | NBS (3.0) | EtMgBr (3.0) | -78 °C to rt | 22 | 21 |
| 6 | 3.0 | NCS (3.0) | EtMgBr(3.0) | -78 °C to rt | 20 | 20 |
| 7 | 3.0 | NCS (3.0) | Et ₂ AlCl (3.0) | rt | 22 | 30 |
| 8 | 3.0 | (1.5) | EtMgBr (3.0) | -78 °C to rt | 22 | 47 |
| 9 | 3.0 | (3.0) | EtMgBr (3.0) | -78 °C to rt | 22 | 14 |
| 10 | 3.0 | (1.5) | Et ₂ AlCl (3.0) | rt | 22 | 42 |
| 11 | 3.0 | (3.0) | Et ₂ AlCl (3.0) | rt | 22 | 16 |
| 12 | 3.0 | (1.5) | EtMgBr (3.0) | -78 °C to rt | 22 | 34 |
| 13 | 3.0 | PhI(OAc) ₂ (3.0) | EtMgBr (3.0) | -78 °C to rt | 22 | 47 |
| 14 | 3.0 | PhI(OCOCF ₃) ₂ (3.0) | EtMgBr (3.0) | -78 °C to rt | 22 | 44 |

Entry8、10 のように酸化剤に *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン (DBDMH)を 1.5 当量用いたとき、中程度の収率で目的のジエチル化体 **3-2-2** を得ることができた。また、Entry13、14 のようにヨードソベンゼン系の酸化剤を用いてもヒダントインを用いたときと同程度の収率でジエチル化体 **3-2-2** が得られることが分かった。そこで次に基質に電子求引基を導入し、反応性を上げることで収率が向上するのではないかと考え、3-フルオロフェニル基を有する β, γ -アルキニル- α -イミノエステル **1-3-14** に対し Entry8、10 と同様の反応条件下検討を行った (Scheme 3-2-2)。

Scheme 3-2-2 β , γ -アルキル- α -イミノエステルへの二重求核付加反応

その結果、基質に電子求引基を導入しても収率はあまり変わらなかった。 N -アルキル化自体はタンデム N -アルキル化-求電子付加反応の結果からほぼ定量的に進行していると考えられ、また二回目の求核付加反応についてはイミニウム塩に対する付加反応であり、イミニウム塩が形成されていれば進行すると考えられるため、酸化の段階で収率が低下していると考えられる。

そこで次に、この反応の問題点として一番考えられる酸化の段階の効率を上げるために、一番収率が良かった N,N -ジブロモジメチルヒダントインとヨードソベンゼンジアセテートに類似の酸化剤を検討するため、ヒダントインのようなイミド骨格を有するハロゲン系酸化剤やヨードソベンゼン系の酸化剤を用いて検討を行った (Table 3-2-3)。

Table 3-2-3 β , γ -アルキル- α -イミノエステルを用いたジアルキル化反応の条件検討

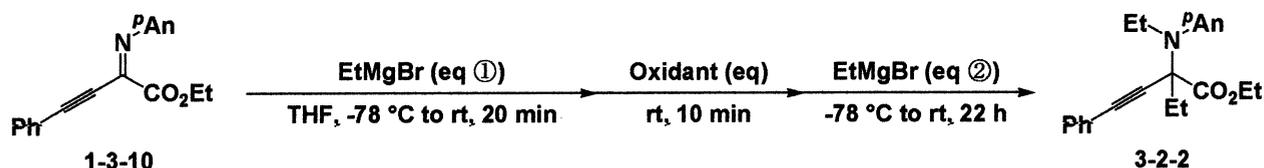
| Entry | Oxidant (eq) | Yield (%) |
|----------------|----------------------------------------|-----------|
| 1 | DIDMH (1.5 eq) | 34 |
| 2 | Trichloroisocyanuric acid (1.5 eq) | - |
| 3 ^a | PhIO (3.0 eq) | <18 |
| 4 | PhIO(3.0 eq) + I ₂ (1.5 eq) | 34 |

^a Reaction time was 22 h.

N,N-ジヨードジメチルヒダントイン(DIDMH)を用いたとき、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントインを用いたときに比べ収率の低下が見られ(Entry1)、またトリクロロイソシアヌル酸を用いたとき反応は進行しなかった(Entry2)。また、Entry3のようにヨードソベンゼンを酸化剤として用いたとき収率が18%以下となったことから、ヨードソベンゼンはポリマーであるために酸化力が不十分であり、モノマーにすることで酸化力が向上し収率の向上が見られるのではないかと考え、Entry4ではヨードソベンゼンの解重合剤としてヨウ素を加え反応を行ったところ収率の向上はみられたが、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントインを用いた結果には及ばなかった。

様々な酸化剤をスクリーニングした結果、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントインあるいはヨードソベンゼンジアセテートが最適な酸化剤であることがわかった。そこで次に、この反応では Grignard 試薬、酸化剤ともに過剰量用いているので、当量を抑えるために当量検討を行った(Table 3-2-4)。

Table 3-2-4 β , γ -アルキニル- α -イミノエステルを用いたジアルキル化反応の当量検討



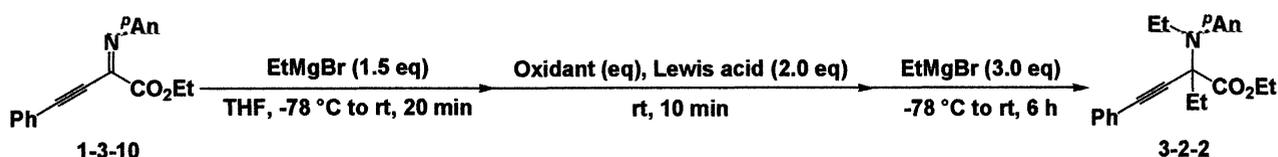
| Entry | EtMgBr (eq ①) | Oxidant (eq) | EtMgBr (eq ②) | Yield (%) |
|----------------|---------------|----------------------------|---------------|-----------|
| 1 | 2.0 | DBDMH (1.0) | 2.0 | - |
| 2 | 1.5 | DBDMH (0.8) | 1.5 | - |
| 3 | 1.5 | DBDMH (1.5) | 3.0 | 12 |
| 4 ^a | 1.2 | DBDMH (1.5) | 3.0 | - |
| 5 | 1.5 | Ph(OAc) ₂ (1.5) | 3.0 | 17 |
| 6 | 2.0 | Ph(OAc) ₂ (3.0) | 3.0 | 20 |

^a Reaction time was 6 h.

いずれの場合においても、始めの Grignard 試薬の当量を減らすと、収率は低下する結果となった。しかし、タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応(第二章第二節)において *N*-アルキル化反応は 1.1 当量の

Grignard 試薬を用いても良好に進行することを見出しており、収率が低下した原因はやはり酸化が進行していないためだと考えられ、過剰の Grignard 試薬と酸化剤から酸化を促進させる化学種ができている可能性があるのではないかと推測できるが、現時点ではそのような化学種は特定できなかつた。しかし、過剰の Grignard 試薬が反応を促進している実験結果から、例えば Grignard 試薬に含まれるマグネシウムブロミドがルイス酸の役割を担って酸化の段階にも関与しているために、始めに 3.0 当量と過剰量の Grignard 試薬を用いたときに良好な収率でジエチル化体 **3-2-2** が得られているのではないかと考えられる。そこで次に酸化を促進するためのルイス酸の検討を行った (Table 3-2-5)。

Table 3-2-5 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルを用いたジアルキル化反応のルイス酸検討



| Entry | Oxidant (eq) | Lewis acid | Yield (%) |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|
| 1 ^a | DBDMH (1.5) | AlCl ₃ | 4 |
| 2 | DBDMH (1.5) | BF ₃ ·OEt ₂ | 6 |
| 3 | DBDMH (0.6) | BF ₃ ·OEt ₂ | - |
| 4 | PhI(OAc) ₂ (1.2) | BF ₃ ·OEt ₂ | - |

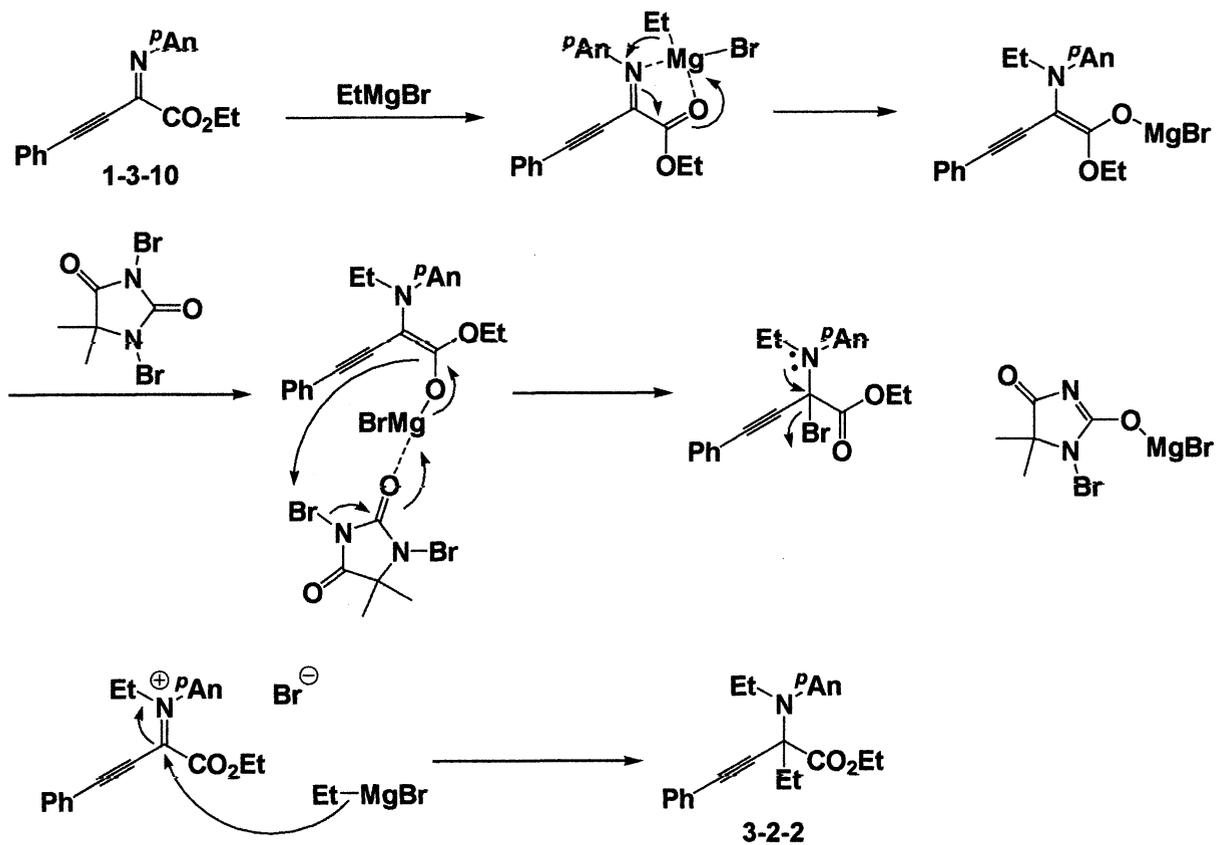
^a Oxidation reaction time was 30 min.

いずれの場合もルイス酸の効果はみられなかったが、Entry 3、4 ではそれまでにみられなかった *N*-エチル-*p*-アニシジンのピークが粗生成物の ¹H NMR にて大きく確認できたことから、酸化は進行し、その後の付加が進行していない可能性が出てきたため、今後二回目の求核付加反応の反応時間や求核剤を検討することでさらなる収率の向上に向けて検討を行っていく予定である。

反応機構は次のように考えることで合理的に説明することができる (Scheme 3-2-3)。まず、 β, γ -アルキニル- α -イミノエステル **1-3-10** のイミノ窒素とカルボニル酸素に Grignard 試薬が配位し、5員環中間体を経由し、1 回目の極性転換である窒素原子上への求核付加反応が進

行しアルキニルエノラートが形成される。その後 *N,N*-ジブロモジメチルヒダントインがエノラートのマグネシウムに配位し、電子が流れイミノ炭素がブロモ化され、その後窒素原子からの電子の押し込みによる2回目の極性転換でイミニウム塩が形成される。次に二回目の求核付加反応が進行することで、ジエチル化体 **3-2-2** が得られると考えられる。ルイス酸は窒素原子からの電子の押し込みによる臭化物イオンの脱離を促進する役割を担っていると考えられる。

Scheme 3-2-3 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルを用いたジアルキル化反応の反応機構

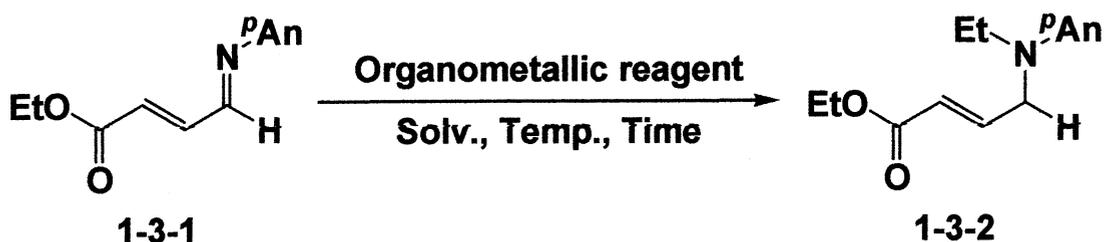


この反応は、一度の反応で極性転換が二回起きる特徴をもっており、また生成物としても合成法が限定されている α, α -二置換- β -アルキニルエステルの新たな合成法となるため有機合成上有用であると言える。今後、収率の向上と求核剤を検討することでさらに有用な反応へ

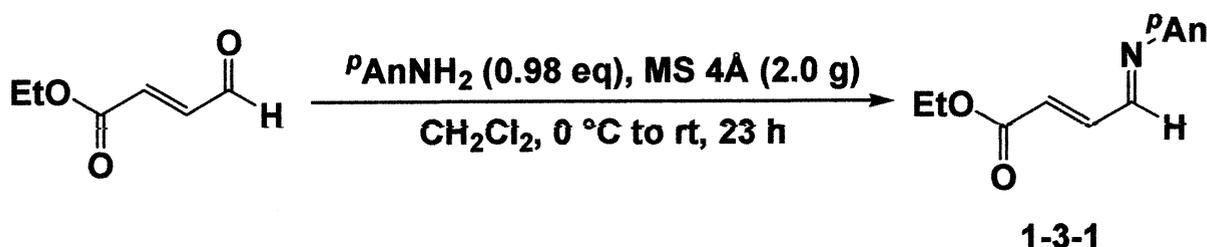
と発展できることが期待される。

実験の部

^1H NMR スペクトルは、日本電子製 EX-270 及び ECX-400、 α -500 を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用した。赤外吸収スペクトルは日本分光製 FT / IR-460 Plus を使用した。マススペクトルは日本電子製 JMS-700D を使用した。テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル(Et_2O)は、ナトリウムベンゾフェノンケチルから使用直前に蒸留したものを使用し、その他の試薬類は市販品を蒸留して用いた。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 Silica Gel 60N (spherical, neutral) を使用し、薄層クロマトグラフィーを用いた精製では Merck Kiesel Gel PF254 を担持した物を使用した。また全ての反応は特別な場合を除き、全てアルゴン気流下で行い、反応容器はセプタムで栓をし、無水溶媒や混合物は前乾燥したシリンジを用いて移し変えた。また実験タイトルの後ろに実験番号を添付した。

第一章 β, γ -不飽和- α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応第三節 β, γ -不飽和- α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応Table 1-3-1 N 上に p An 基を有する不飽和イミノエステルへの N -アルキル化反応

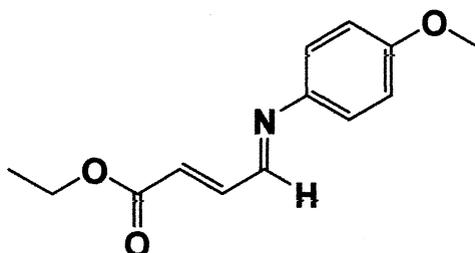
(原料合成) (2*E*,4*E*)-エチル 4-(4-メトキシフェニルイミノ)ブテ-2-ノエート 1-3-1 の合成[YMa-124]



30 mL ニロナスフラスコにモレキュラーシーブス 4 Å 2.0 g、 p -アニシジン(796.5 mg, 6.5 mmol)を量り取り、アルゴン置換後 0 °C に冷却し、ジクロロメタン 3.0 mL を加えた。次に (*E*)-エチル 3-ホルミルアクリレート(845.7 mg, 6.6 mmol)を 0.3 mL のジクロロメタンに溶かし反応系に加え、さらに 0.3 mL、0.2 mL のジクロロメタンで洗い反応系に滴下した。その後、室温まで自然昇温させながら 23 時間攪拌し、反応後セライトろ過によりモレキュラーシーブスを取り除き、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=6：1)で行い、目的の(2*E*,4*E*)-エチル 4-(4-メトキシフェニルイミノ)ブテ-2-ノエートを得た。

(2*E*,4*E*)-エチル 4-(4-メトキシフェニルイミノ)ブテ-2-ノエート



収量 736.0 mg

収率 47%

形状 黄色固体

融点 72-74 °C

Rf値 0.20(ヘキサン：酢酸エチル=6：1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.36 (d, $J = 16.0$ Hz), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 9.2, 16.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 55.4, 60.8, 114.4, 122.6, 130.5, 142.8, 143.4, 156.1, 159.4, 165.7; IR (neat) 2998, 2905, 1907, 1708, 1634, 1607, 1575, 1505, 1441, 1367, 1347, 1263, 1208, 1191, 1028, 981, 846, 764 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3(\text{M})^+$ 233.1052, found 233.1053.

(Entry 1) N上に $p\text{An}$ 基を有する不飽和イミノエステルへの塩化ジエチルアルミニウム、二塩化エチルアルミニウムを用いたN-アルキル化反応[YMa-125]

30 mLの二口ナスフラスコに(2*E*,4*E*)-エチル 4-(4-メトキシフェニル

イミノ)ブテ-2-ノエート 1-3-1(35.0 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、0.5 mLのプロピオニトリルで溶かし、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 Nヘキサン溶液)、二塩化エチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 Nヘキサン溶液)を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:ジクロロメタン=5:1:1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 2) N上に^pAn基を有する不飽和イミノエステルへのジエチル亜鉛を用いたN-アルキル化反応[YMa-126]

30 mLの二口ナスフラスコに(2*E*,4*E*)-エチル 4-(4-メトキシフェニルイミノ)ブテ-2-ノエート 1-3-1(35.0 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、1.9 mLのトルエンで溶かし、-78 °Cに冷却した後、ジエチル亜鉛(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 Nヘキサン溶液)を滴下し、室温まで4時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:ジクロロメタン=5:1:1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 3) N上に^pAn基を有する不飽和イミノエステルへのエチルマグネシウムブロミドを用いたN-アルキル化反応[YMa-128]

30 mLの二口ナスフラスコに(2*E*,4*E*)-エチル 4-(4-メトキシフェニルイミノ)ブテ-2-ノエート **1-3-1**(35.0 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.5 mLのTHFで溶かし、-78 °Cに冷却した後、エチルマグネシウムブロミド(0.22 mL, 0.23 mmol, 1.02 N THF溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら22時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：2-プロパノール=4：0.5：0.5)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 4) N上に^pAn基を有する不飽和イミノエステルへのトリエチルアルミニウムを用いたN-アルキル化反応[YMa-129]

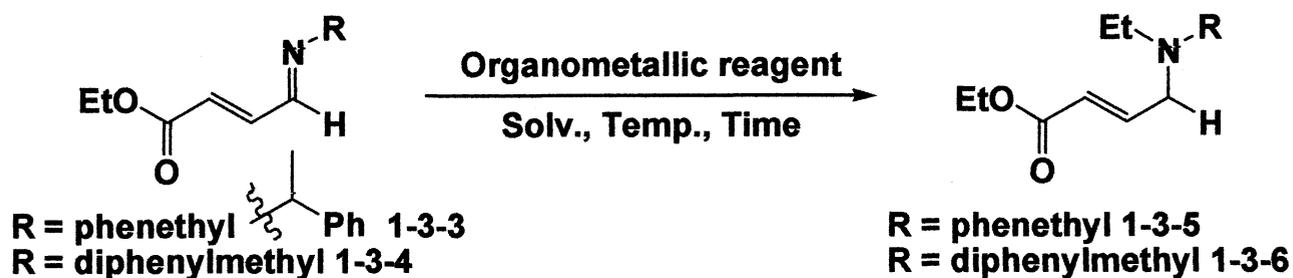
30 mLの二口ナスフラスコに(2*E*,4*E*)-エチル 4-(4-メトキシフェニルイミノ)ブテ-2-ノエート **1-3-1**(35.0 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、1.5 mLのDMEで溶かし、-50 °Cに冷却した後、トリエチルアルミニウム(0.49 mL, 0.45 mmol, 0.92 N ヘキサン溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら24時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を

硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが、目的の生成物を得ることはできなかった。

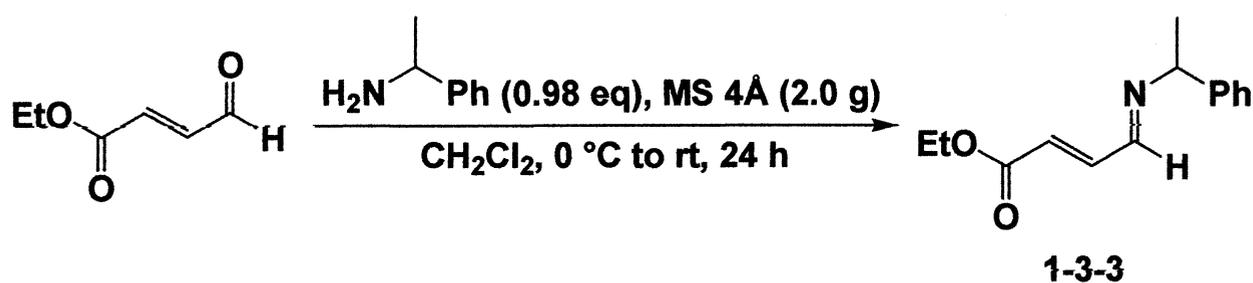
(Entry 5) N上に^pAn基を有する不飽和イミノエステルへのエチルマグネシウムブロミドとヨウ化銅(I)を用いたN-アルキル化反応[YMa-133]

アルゴン置換した30 mLの二口ナスフラスコにTHF 1.5 mLを滴下し、-78 °Cに冷却した。始めにエチルマグネシウムブロミド(0.22 mL, 0.23 mmol, 1.02 N THF溶液)を滴下し、ヨウ化銅(I)(5.7 mg, 0.03 mmol)を加えた。次にバイアルに量り取った(2*E*,4*E*)-エチル 4-(4-メトキシフェニルイミノ)ブテ-2-ノエート 1-3-1(35.0 mg, 0.15 mmol)を0.4 mLのTHFで溶かし入れ、バイアルを0.3 mLのTHFで洗い反応系に滴下することを二回繰り返した後、室温まで自然昇温させながら23時間攪拌し、その後15時間加熱還流した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが、生成物を得ることはできなかった。

Table 1-3-2 N上にフェネチル基、ジフェニルメチル基を有する不飽和イミノエステルへのN-アルキル化反応



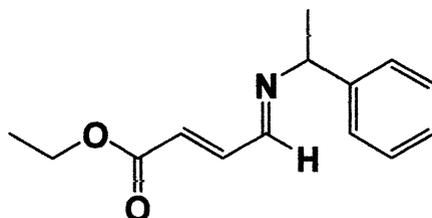
(原料合成) (2*E*,4*E*)-エチル 4-(1-フェニルエチルイミノ)ブテ-2-ノエー
 ト 1-3-3 の合成 [YMa-134]



30 mL ニロナスフラスコにモレキュラーシーブス 4 Å 2.0 g を量り取り、アルゴン置換した後 0 °C に冷却した。バイアルに 1-フェニルエタンアミン (534.4 mg, 4.4 mmol) を量り取り、0.7 mL のジクロロメタンに溶かし反応系に加え、さらにバイアルを 0.7 mL、0.6 mL のジクロロメタンで洗い反応系に滴下した。次に (*E*)-エチル 3-ホルミルアクリレート (582.1 mg, 4.5 mmol) を 0.7 mL のジクロロメタンに溶かし反応系に加え、さらに 0.7 mL、0.6 mL のジクロロメタンで洗い反応系に滴下した。その後、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌し、セライトろ過によりモレキュラーシーブスを取り除き、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1 + 1% トリエチルアミン) で行った後、再精製にアルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1) を行い、目的の (2*E*,4*E*)-エチル 4-(1-フェニルエチルイミノ)ブテ

-2-ノエートを得た。

(2*E*,4*E*)-エチル 4-(1-フェニルエチルイミノ)ブテ-2-ノエート



収量 535.4 mg

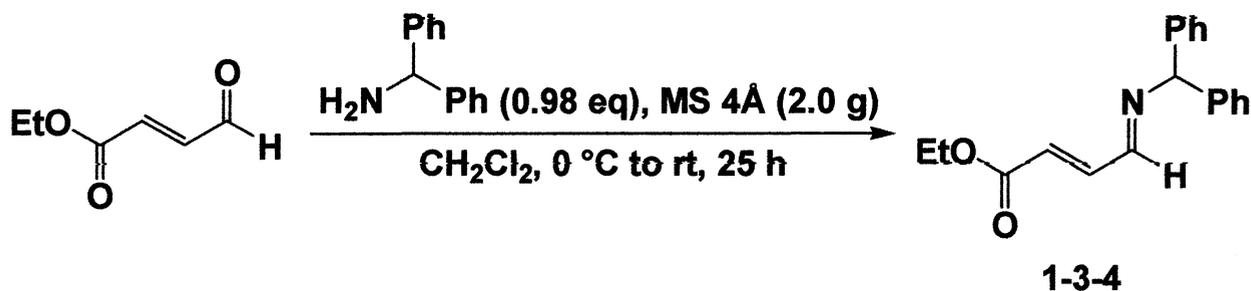
収率 51%

形状 茶色油状

R_f 値 0.50(ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1)

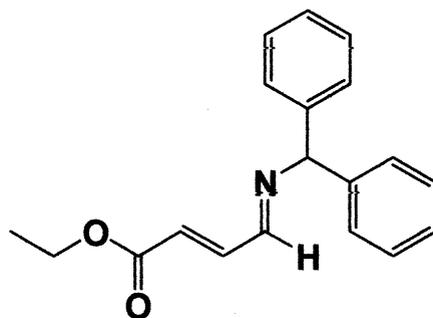
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.4, 3H), 4.23 (q, *J* = 7.3, 2H), 4.45 (q, *J* = 6.4, 1H), 6.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.25-7.38 (m, 6H), 8.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 24.4, 60.8, 70.2, 126.6, 127.2, 128.6, 130.3, 142.7, 144.0, 158.9, 195.7; IR (neat) 3063, 3026, 2979, 2927, 2866, 1951, 1886, 1717, 1618, 1493, 1450, 1368, 1255, 1186, 1147, 1097, 1032, 984, 913, 865, 761, 701 cm⁻¹; HRMS (EI): Calculated for C₁₄H₁₇NO₂(M)⁺ 231.1259, found

(原料合成) (2*E*,4*E*)-エチル 4-(ベンジドリルイミノ)ブテ-2-ノエート
1-3-4 の合成 [YMa-142]



30 mL ニロナスフラスコにモレキュラーシーブス 4Å 2.0 g を量り取り、アルゴン置換した後 0 °C に冷却し、2.5 mL のジクロロメタンを滴下した。次にジフェニルメタンアミン (0.68 mL, 3.9 mmol) を滴下し、(E)-エチル 3-ホルミルアクリレート (512.5 mg, 4.0 mmol) を 0.5 mL のジクロロメタンに溶かし反応系に加え、さらに 0.5 mL のジクロロメタンで洗い反応系に滴下することを二回繰り返した。その後、室温まで自然昇温させながら 25 時間攪拌し、セライトろ過によりモレキュラーシーブスを取り除き、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は再結晶(エタノール)で行い、目的の(2E,4E)-エチル 4-(ベンジドリルイミノ)ブテ-2-ノエートを得た。

(2E,4E)-エチル 4-(ベンジドリルイミノ)ブテ-2-ノエート



収量 589.0 mg

収率 50%

形状 黄白色固体

融点 80-82 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.27 (d, 16.0 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 8H), 7.44 (dd, $J = 9.2, 16.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 60.9, 78.5, 127.2, 127.5, 128.6, 130.7, 142.5, 142.9, 160.3, 165.7; IR (neat) 3081, 3026, 2981, 2848, 1950, 1877, 1705, 1613, 1491, 1453, 1311, 1256, 1194, 1028, 996, 760, 697, 606 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2(\text{M})^+$ 293.1416, found

(Entry 1) N上にフェネチル基を有する不飽和イミノエステルへの塩化ジエチルアルミニウム、二塩化エチルアルミニウムを用いたN-アルキル化反応[YMa-141]

アルゴン置換した30 mLの二口ナスフラスコにバイアルに量り取った(2*E*,4*E*)-エチル 4-(1-フェニルエチルイミノ)ブテ-2-ノエート 1-3-3 (34.5 mg, 0.15 mmol)を0.4 mLのプロピオニトリルで溶かし入れ、さらにバイアルを0.3 mLのプロピオニトリルで洗い反応系に滴下することを二回繰り返した。次に塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 Nヘキサン溶液)、二塩化エチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 Nヘキサン溶液)を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1、二度上げ)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 2) N上にフェネチル基を有する不飽和イミノエステルへのジエチル亜鉛を用いた *N*-アルキル化反応 [YMa-144]

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコにバイアルに量り取った (2*E*,4*E*)-エチル 4-(1-フェニルエチルイミノ)ブテ-2-ノエート **1-3-3** (34.5 mg, 0.15 mmol) を 0.7 mL のトルエンで溶かし入れ、さらにバイアルを 0.6 mL のトルエンで洗い反応系に滴下することを二回繰り返した後 -78 °C に冷却した。次にジエチル亜鉛 (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N ヘキサン溶液) を滴下し、-18 °C まで 3.8 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1、二度上げ)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 3) N上にフェネチル基を有する不飽和イミノエステルへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応 [YMa-143]

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコにバイアルに量り取った (2*E*,4*E*)-エチル 4-(1-フェニルエチルイミノ)ブテ-2-ノエート **1-3-3** (34.5 mg, 0.15 mmol) を 0.9 mL の THF で溶かし入れ、さらにバイアルを 0.8 mL の THF で洗い反応系に滴下することを二回繰り返した後 -78 °C に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド (0.22 mL, 0.23

mmol, 1.02 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 19 時間攪拌した後、5.9 時間加熱還流した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：2-プロパノール = 6 : 1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 4) N 上にフェネチル基を有する不飽和イミノエステルへのトリエチルアルミニウムを用いた N-アルキル化反応
[YMa-155]

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコにバイアルに量り取った(2*E*,4*E*)-エチル 4-(1-フェニルエチルイミノ)ブテ-2-ノエート **1-3-3** (34.5 mg, 0.15 mmol)を 0.5 mL の THF で溶かし入れ、さらにバイアルを 0.5 mL の THF で洗い反応系に滴下することを二回繰り返した後 -50 °C に冷却した。次にトリエチルアルミニウム(0.49 mL, 0.45 mmol, 0.92 N ヘキサン溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 5) N 上にジフェニルメチル基を有する不飽和イミノエステル

への塩化ジエチルアルミニウム、二塩化エチルアルミニウムを用いた *N*-アルキル化反応[YMa-146]

30 mL の二口ナスフラスコに(2*E*,4*E*)-エチル 4-(ベンジドリルイミノ)ブテ-2-ノエート 1-3-4 (44.0 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、0.5 mL のプロピオニトリルで溶かし、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液)、二塩化エチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 N ヘキサン溶液)を滴下し、室温で 18.7 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：*t*-ブタノール = 6 : 1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：*t*-ブタノール = 10 : 1)を行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 6) *N*上にジフェニルメチル基を有する不飽和イミノエステルへのジエチル亜鉛を用いた *N*-アルキル化反応[YMa-149]

30 mL の二口ナスフラスコに(2*E*,4*E*)-エチル 4-(ベンジドリルイミノ)ブテ-2-ノエート 1-3-4 (44.0 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、1.9 mL のトルエンで溶かし、-78 °C に冷却した。次にジエチル亜鉛(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N ヘキサン溶液)を滴下し、自然昇温させながら室温まで 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用い

て抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：*t*-ブタノール= 6：1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 7) N上にジフェニルメチル基を有する不飽和イミノエステルへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応 [YMa-153]

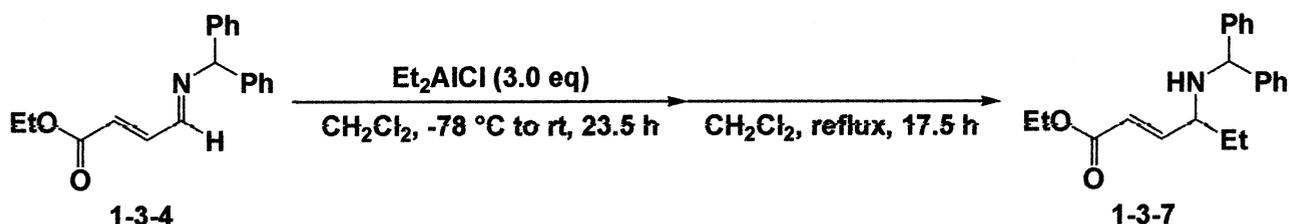
30 mL の二口ナスフラスコに(2*E*,4*E*)-エチル 4-(ベンジドリルイミノ)ブテ-2-ノエート 1-3-4 (44.0 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.5 mL の THF で溶かし、-78 °C に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.22 mL, 0.23 mmol, 1.02 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物としたが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 8) N上にジフェニルメチル基を有する不飽和イミノエステルへのトリエチルアルミニウムを用いた *N*-アルキル化反応 [YMa-154]

30 mL の二口ナスフラスコに(2*E*,4*E*)-エチル 4-(ベンジドリルイミ

ノ)ブテ-2-ノエート **1-3-4** (44.0 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、1.5 mL の DME で溶かし、-50 °C に冷却した。次にトリエチルアルミニウム(0.49 mL, 0.45 mmol, 0.92 N ヘキサン溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが、目的の生成物は得ることはできなかった。

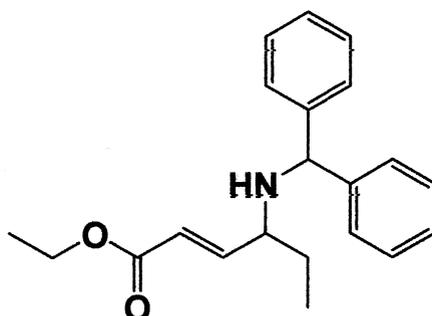
Scheme 1-3-1 ジフェニルメチル基を有する不飽和イミノエステルへの C-アルキル化反応[YMa-156]



30 mL の二口ナスフラスコに(2*E*,4*E*)-エチル 4-(ベンジドリルイミノ)ブテ-2-ノエート **1-3-4** (44.0 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、1.5 mL のジクロロメタンで溶かし、-78 °C に冷却した。次に塩化ジエチルアルミニウム(0.42 mL, 0.45 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 23.5 時間攪拌した後、17.5 時間加熱還流した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：ジクロロメタン：*t*-ブタノール = 9 : 1 : 1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：*t*-ブタノール = 20 : 1)を行い、(*E*)-エチル 4-(ベンジドリルアミノ)-ヘキセ-2-ノエートを得た。

(*E*)-エチル 4-(ベンジドリルアミノ)-ヘキセ-2-ノエート



収量 16.5 mg

収率 34%

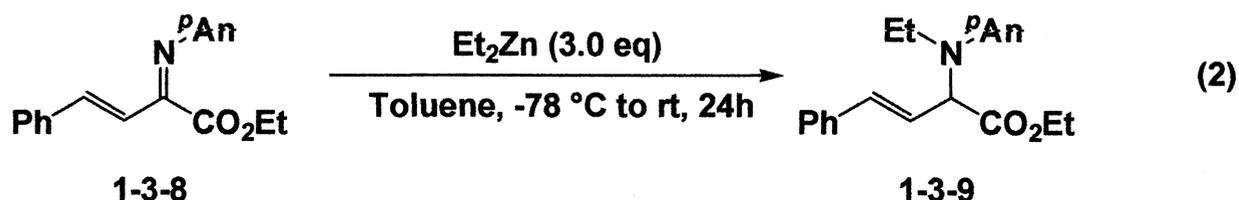
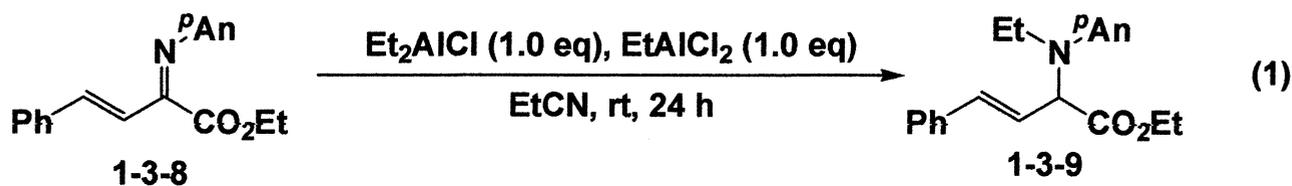
形状 黄色油状

R_f 値 0.60(トルエン：*t*-ブタノール = 20 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.49-1.63 (m, 3H), 3.03 (dt, *J* = 6.8, 7.4 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 5.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.3, 15.6 Hz, 1H), 7.16-7.40 (m, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 10.1, 14.3, 28.1, 58.0, 60.4, 63.9, 127.1, 127.2, 127.5, 128.4, 128.5, 143.4, 144.3, 150.6, 166.5; IR (neat) 3418, 3029, 2968, 1709, 1653, 1493, 1455, 1277, 1241, 1215, 1182, 1034, 983, 752, 704 cm⁻¹; HRMS (EI): Calculated for C₂₁H₂₅NO₂(M)⁺ 323.1885, found 323.1871.

Scheme 1-3-2 β, γ-不飽和-α-イミノエステルへの *N*-アルキル化反

応



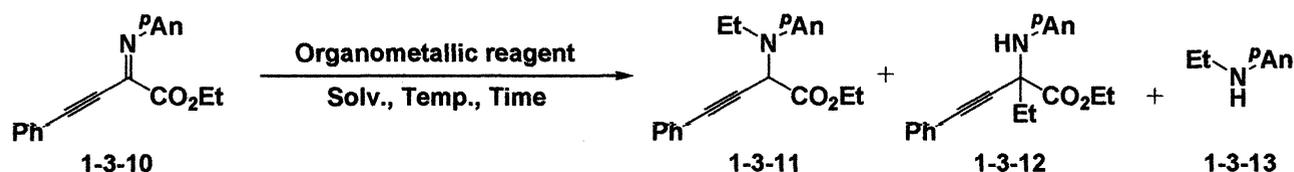
(式 (1)) β, γ -不飽和- α -イミノエステルへの塩化ジエチルアルミニウム、二塩化エチルアルミニウムを用いた *N*-アルキル化反応 [YMa-176]

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコにバイアルに量り取った (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **1-3-8** (40.2 mg, 0.13 mmol) を 0.4 mL のプロピオニトリルで溶かし入れ、さらにバイアルを 0.3 mL のプロピオニトリルで洗い反応系に滴下することを二回繰り返した。次に塩化ジエチルアルミニウム (0.12 mL, 0.13 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液)、二塩化エチルアルミニウム (0.13 mL, 0.13 mmol, 1.04 N ヘキサン溶液) を滴下し、室温で 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (トルエン : *t*-ブタノール = 20 : 1) で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(式 (2)) β, γ -不飽和- α -イミノエステルへのジエチル亜鉛を用いた
 N -アルキル化反応[YMa-177]

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコにバイアルに量り取った(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **1-3-8** (27.1 mg, 0.09 mmol)を 0.4 mL のトルエンで溶かし入れ、さらにバイアルを 0.4 mL、0.3 mL のトルエンで洗い反応系に滴下した後、-78 °C に冷却した。次にジエチル亜鉛(0.27 mL, 0.27 mmol, 1.0 N ヘキサン溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：*t*-ブタノール = 20 : 1、二度上げ)で行った後、再精製に中性の薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)を行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

Table 1-3-3 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルへの N -アルキル化
 反応



(Entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** への塩化ジエチルアルミニウム、二塩化

エチルアルミニウムを用いた *N*-アルキル化反応[YMa-196]

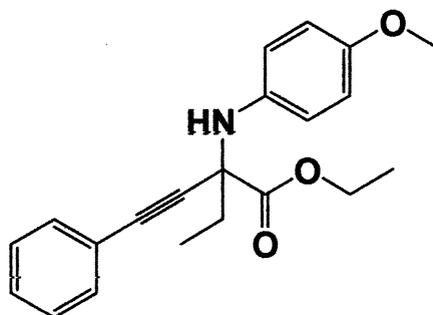
30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、0.5 mL のプロピオニトリルで溶かし、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液)、二塩化エチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 N ヘキサン溶液)を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1、二度上げ)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 2) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** への塩化ジエチルアルミニウムを用いた *N*-アルキル化反応[YMa-197]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、1.5 mL のジクロロメタンで溶かし、-78 °C に冷却した。次に塩化ジエチルアルミニウム(0.42 mL, 0.45 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液)、を滴下し、室温まで3時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫

酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1、二度上げ)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)で行い、エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートと *N*-エチル-*p*-アニシジンを得た。

エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



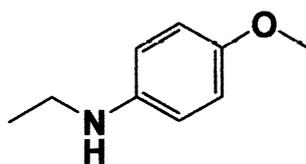
収量 18.3 mg

収率 36%

形状 茶色油状

Rf 値 0.40(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.09-2.23 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.15 (brs, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 8.74, 14.1, 33.5, 55.6, 62.0, 62.1, 85.8, 87.6, 114.3, 118.4, 122.8, 128.2, 128.3, 131.7, 138.8, 153.6, 171.7; IR (neat) 3364, 2929, 1735, 1510, 1462, 1370, 1239, 1177, 1128, 1036, 822, 759, 692, 611, 557 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3(\text{M})^+$ 331.1678, found

N-エチル-*p*-アニシジン

収量 3.3 mg

収率 14%

形状 黄色油状

Rf 値 0.30(トルエン : 酢酸エチル = 20 : 1)

¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は丹羽靖哉氏の博士論文参照

(Entry 3) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** への塩化ジエチルアルミニウム、トリエチルアルミニウムを用いた *N*-アルキル化反応[YMa-204]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、0.5 mL の DME で溶かし、トリエチルアルミニウム (0.16 mL, 0.15 mmol, 0.92 N ヘキサン溶液)、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製は中性の薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 4) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのトリエチルアルミニウムを用いた *N*-アルキル化反応 [YMa-201]

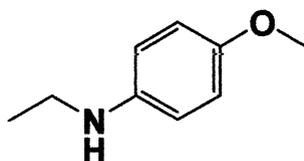
30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、1.5 mL の DME で溶かした後、-78 °C に冷却した。次にトリエチルアルミニウム (0.49 mL, 0.45 mmol, 0.92 N ヘキサン溶液) を滴下し、-14 °C まで 3 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過に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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 5) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのジエチル亜鉛を用いた *N*-アルキル化反応 [YMa-203]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、1.9 mL のトルエンで溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、ジエチル亜鉛 (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N ヘキサン溶液) を滴下し、-40 °C まで 3 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、再々精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 5 : 1)を行い、*N*-エチル-*p*-アニシジンを得た。

N-エチル-*p*-アニシジン



収量 12.9 mg

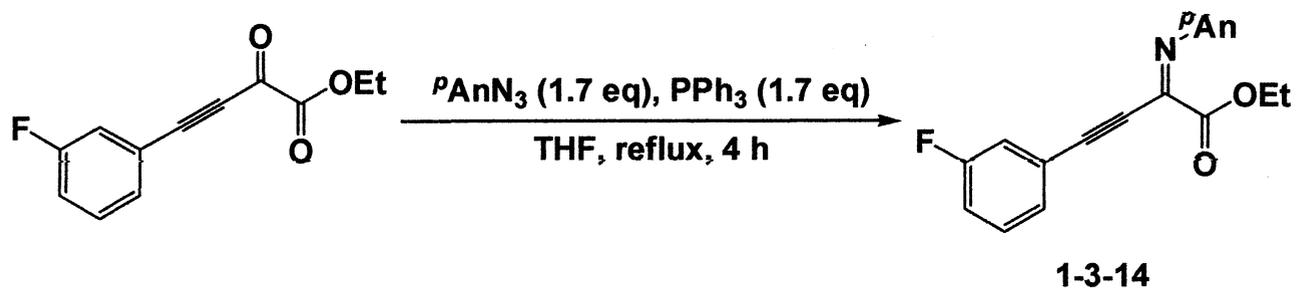
収率 56%

形状 黄色油状

Rf 値 0.40(トルエン：酢酸エチル = 5 : 1)

¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は丹羽靖哉氏の博士論文参照

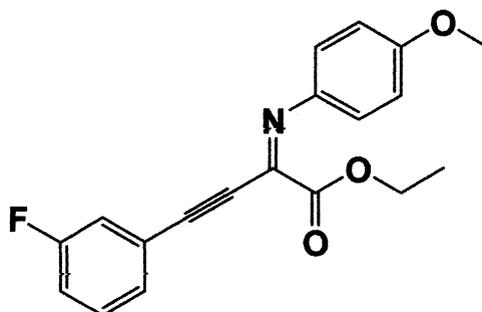
(原料合成) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート **1-3-14**[YMa-220]



(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート **1-3-14** は下記の文献に従って合成した。

Org. Lett., **10**, 2031, 2008. 参照

(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート



収量 1.5 g

収率 90%

形状 黄色固体

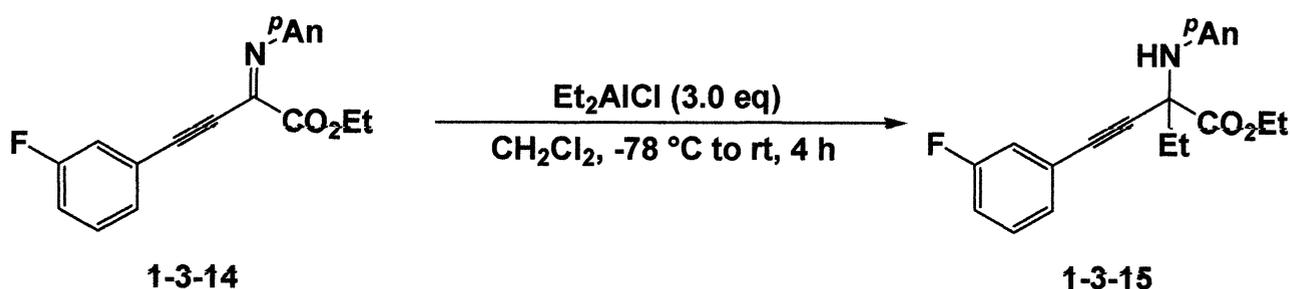
融点 51-53 °C

Rf 値 0.40(ヘキサシ : 酢酸エチル = 2 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.48 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 55.5, 62.8, 83.8, 96.4, 113.8, 117.6 (d, $J = 21.1$ Hz), 119.1 (d, $J = 23.0$ Hz), 122.8 (d, $J =$

8.7 Hz), 124.8, 128.4 (d, $J = 2.8$ Hz), 130.2 (d, $J = 8.6$ Hz), 138.6, 141.4, 159.6, 162.2 (d, $J = 248.2$ Hz), 162.7; IR (neat) 2982, 2196, 1742, 1604, 1575, 1505, 1426, 1306, 1247, 1152, 1093, 1033, 876, 843, 799, 680 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_3(\text{M})^+$ 325.1114, found 325.1125.

Scheme 1-3-3 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルへの N -アルキル化反応

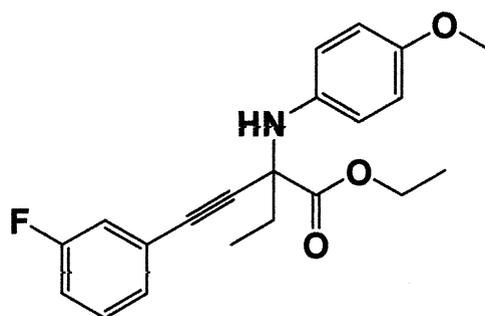


(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート **1-3-14** への塩化ジエチルアルミニウムを用いた C -アルキル化反応[YMa-221]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート **1-3-14** (48.7 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、1.5 mL のジクロロメタンで溶かした後、 -78°C に冷却した。次に塩化ジエチルアルミニウム(0.42 mL, 0.45 mmol, 1.06 Nヘキサン溶液)、を滴下し、室温まで4時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はアルミナ薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝

4 : 1)で行い、エチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)-2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(4-メトキシフェニルアミノ)-2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート



収量 20.1 mg

収率 37%

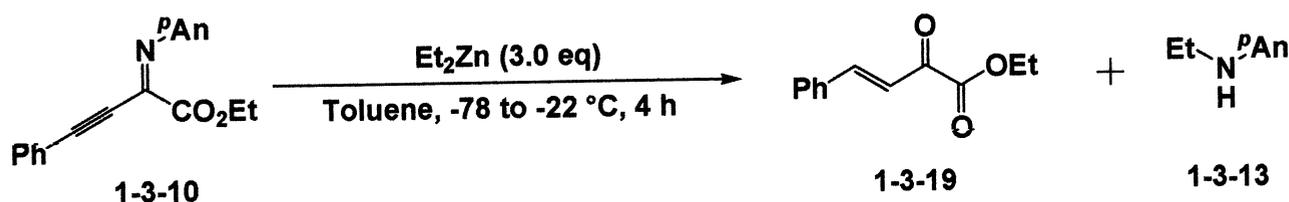
形状 茶色油状

Rf 値 0.40(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.08-2.23 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.13 (brs, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.76-6.80 (m, 2H), 6.89-6.93 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 8.72, 14.1, 33.5, 55.6, 62.0, 62.2, 84.6, 88.6, 114.3, 115.7 (d, $J = 21.1$ Hz), 118.3, 118.6 (d, $J = 23.0$ Hz), 124.6 (d, $J = 9.6$ Hz), 127.6 (d, $J = 2.9$ Hz), 129.8 (d, $J = 8.6$ Hz), 138.6, 153.6, 162.2 (d, $J = 246.3$ Hz), 171.5; IR (neat) 3375, 2978, 2834, 1735, 1580, 1513, 1486, 1240, 1182, 1146, 1035, 871, 821, 785, 682 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FNO}_3(\text{M})^+$ 355.1584, found

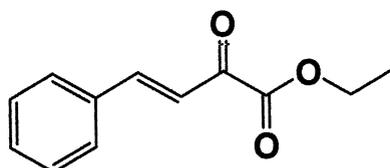
Scheme 1-3-5 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルへの N -アルキル化反応

(式 (1)) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのジエチル亜鉛を用いた *N*-アルキル化反応 [YMa-213]



30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、ジエチル亜鉛 (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N ヘキサン溶液) を滴下し、 -22 °C まで 4 時間攪拌した。反応後、2M HCl 水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製は中性の薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で行い、(E)-エチル 2-オキソ-4-フェニルブテ-3-ノエートと *N*-エチル-*p*-アニシジンを得た。

(E)-エチル 2-オキソ-4-フェニルブテ-3-ノエート

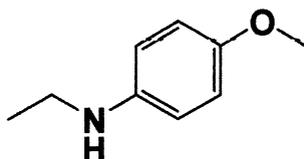


収量 15.9 mg

収率 51%

形状、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 5917. 参照

N-エチル-*p*-アニシジン

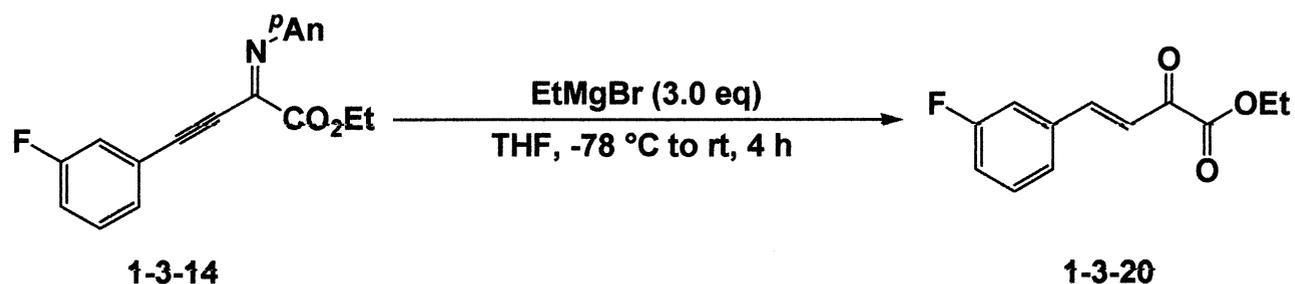


収量 10.1 mg

収率 44%

形状、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は丹羽靖哉氏の博士論文参照

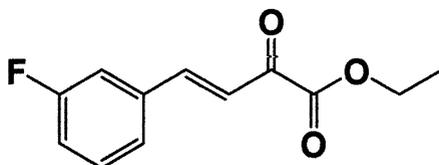
(式 (2)) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート **1-3-14** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応[YMa-223]



30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート **1-3-14** (48.7 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後、

-78 °C に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)、を滴下し、室温まで 4 時間攪拌した。反応後、2M HCl 水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)で行い、(E)-エチル 4-(3-フルオロフェニル)-2-オキソブテ-3-ノエートを得た。

(E)-エチル 4-(3-フルオロフェニル)-2-オキソブテ-3-ノエート



収量 22.2 mg

収率 66%

形状 黄色固体

融点 39-41 °C

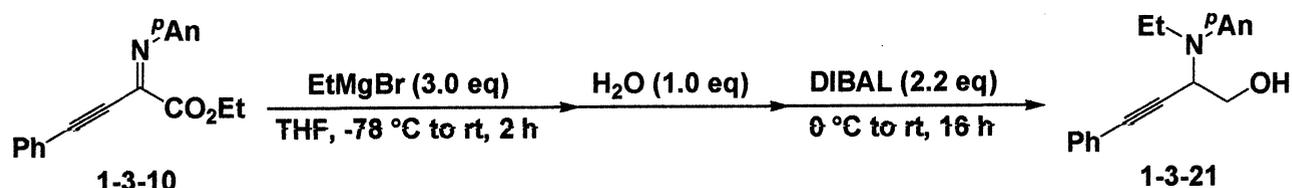
Rf 値 0.30(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 4H), 7.82 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 62.6, 115.0 (d, $J = 22.0$ Hz), 118.4 (d, $J = 21.0$ Hz), 121.6, 125.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 130.7 (d, $J = 7.7$ Hz), 136.2 (d, $J = 7.7$ Hz), 146.7, 161.9, 163.0 (d, $J = 247.3$ Hz), 182.5; IR (neat) 3070, 2986, 1726, 1695, 1666, 1613, 1581, 1487, 1448, 1371, 1310, 1273, 1233, 1148, 1083, 985, 865, 775, 757, 720, 679, 570 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for

$C_{12}H_{11}FO_3(M)^+$ 222.0692, found 222.0700.

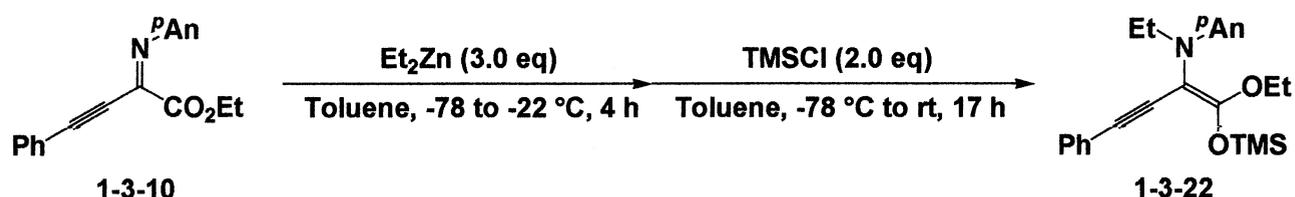
Scheme 1-3-7 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルへの *N*-アルキル化反応における *N*-アルキル化体の単離

(式 (1)) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応とエステルの還元によるアミノアルコールの合成 [YMa-251]



30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌した。次に、水 (2.7 μ L, 0.15 mmol) を滴下し、0 °C に冷却した後、DIBAL (0.33 mL, 0.33 mmol, 1.0 N ヘキサン溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 16 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが目的の生成物は得ることができなかった。

(式 (2)) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くケテンシリルアセタールの合成 [YMa-214]

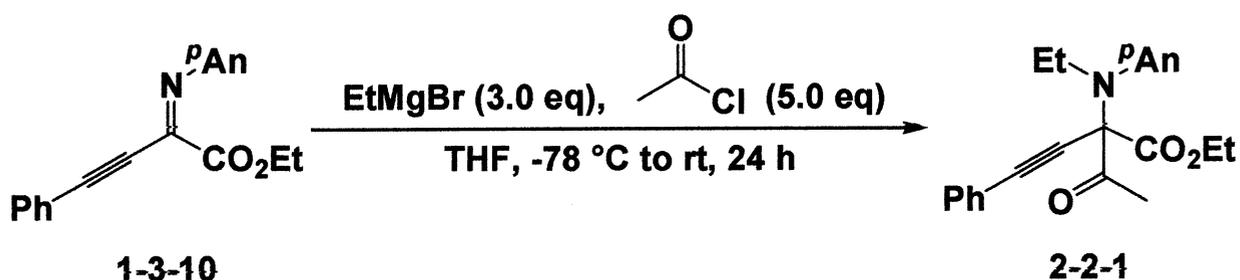


30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、ジエチル亜鉛 (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N ヘキサン溶液) を滴下し、-22 °C まで 4 時間攪拌した。4 時間後、再び -78 °C に冷却した後、バイアルに量り取ったトリメチルシリルクロライド (32.6 mg, 0.30 mmol) を 0.4 mL のトルエンに溶かし反応系に加え、バイアルを 0.3 mL のトルエンで洗い滴下することを二回繰り返した後、室温まで自然昇温させながら 17 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、セライトろ過した後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが目的の生成物を得ることはできなかった。

第二章 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-求電子付加反応

第二節 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-求電子付加反応

Scheme 2-2-3 アセチルクロライドを用いたタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応

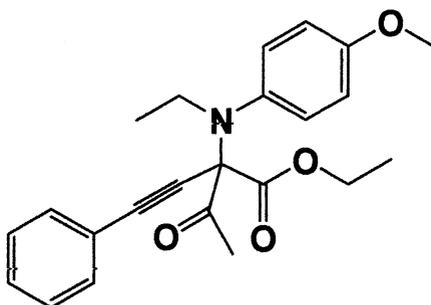


(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-307]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。

精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



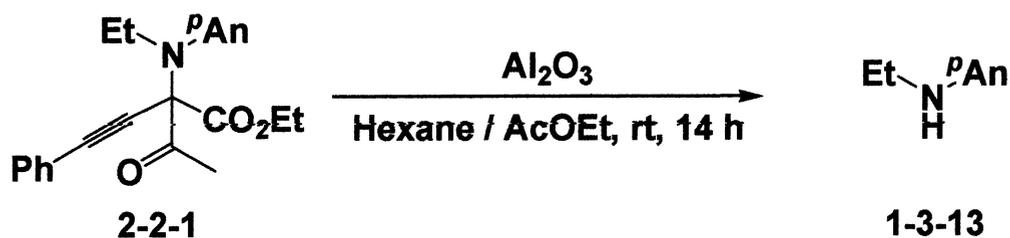
収量 38.0 mg

収率 66%

形状 黄色油状

Rf 値 0.30(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)

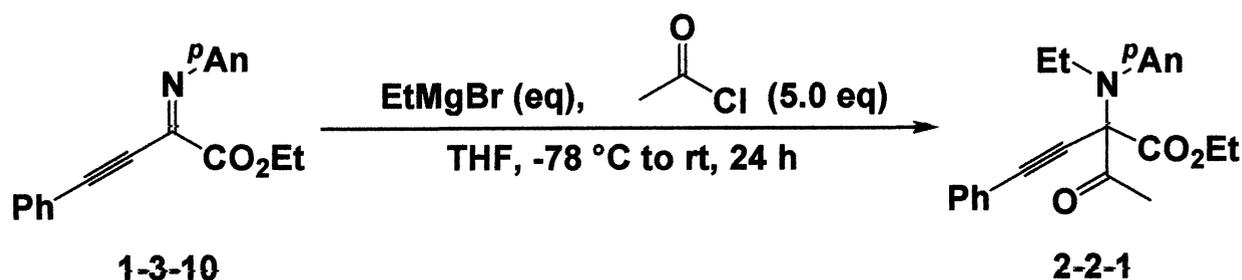
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.19 (dq, $J = 6.9, 37.5$ Hz, 1H), 3.22 (dq, $J = 6.9, 37.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 14.3, 47.1, 55.3, 62.3, 78.9, 84.0, 89.6, 113.6, 122.3, 128.3, 128.7, 129.5, 131.7, 139.1, 157.5, 167.2, 200.4; IR (neat) 3431, 3021, 2979, 2837, 2228, 2059, 1885, 1730, 1607, 1510, 1443, 1352, 1234, 1180, 1105, 1035, 917, 832, 752, 668, 607 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 379.1784, found 379.1772.

Scheme 2-2-4 α -アシル化体からの *N*-エチル-*p*-アニシジンの合成

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するアルミナを用いた *N*-エチル-*p*-アニシジンの合成[YMa-338]

50 mL の一口ナスフラスコにエチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** を量り取り、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたアルミナ 800 mg を入れ、10.0 mL のヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 の混合溶媒を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応後、酢酸エチルで抽出を行いた後、2-プロパノールで抽出を行い、エバポレーターにより溶媒を留去し粗生成物とした。¹H NMR にて粗生成物の状態で *N*-エチル-*p*-アニシジンのみであることを確認した。

Table 2-2-1 アセチルクロライドを用いたタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応における Grignard 試薬の当量検討



(General procedure)

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

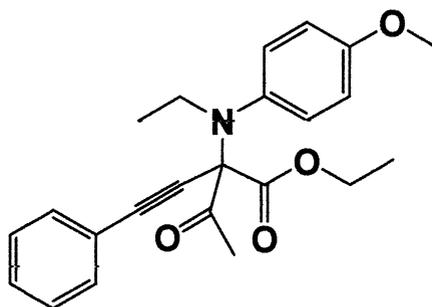
(Entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを 3.0 当量用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-307]

Scheme 2-2-3 に同じ

(Entry 2) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを 2.5 当量用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライド

を用いた求電子付加反応[YMa-344]

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



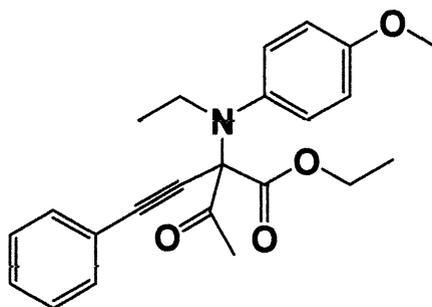
収量 37.5 mg

収率 65%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 3) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを 2.0 当量用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-347]

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



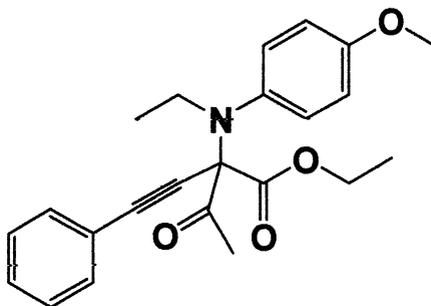
収量 39.5 mg

収率 69%

形状、Rf 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 4) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを 1.5 当量用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-346]

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート

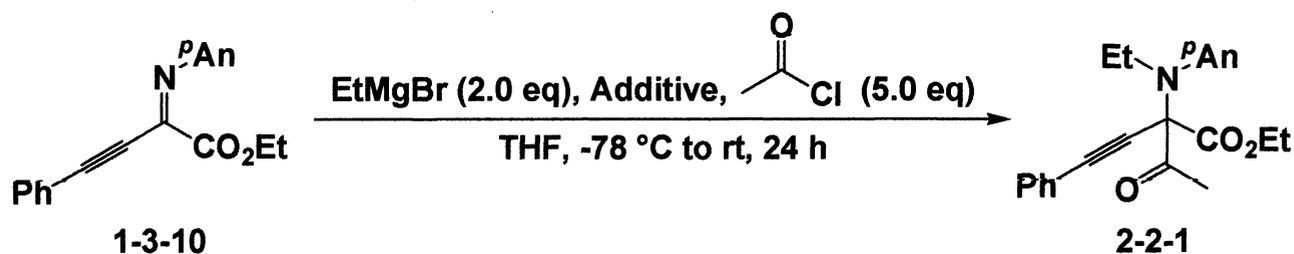


収量 36.7 mg

収率 64%

形状、Rf 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

Table 2-2-2 アセチルクロライドを用いたタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応における添加剤検討

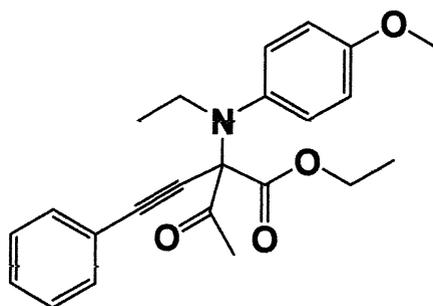


(Entry 1) モレキュラーシーブス 4 Å 存在下、(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-364]

30 mL の二口ナスフラスコに電子レンジで加熱し十分に乾燥したモレキュラーシーブス 4 Å 200 mg、(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.34 mL, 0.30 mmol, 0.87 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル

ル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 33.8 mg

収率 59%

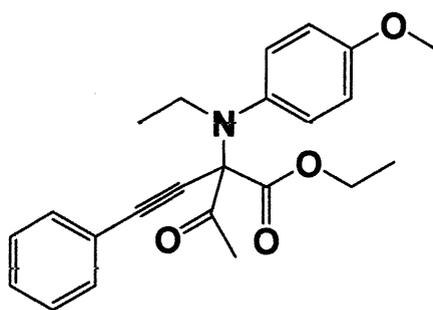
形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 2) モレキュラーシーブス 5 Å 存在下、(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた N-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-365]

30 mL の二口ナスフラスコに電子レンジで加熱し十分に乾燥させたモレキュラーシーブス 5 Å 200 mg、(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.34 mL, 0.30 mmol, 0.87 N THF

溶液)を滴下し、TLCにより *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10:1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 20:1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 34.5 mg

収率 60%

形状、*R_f* 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 3) モレキュラーシーブス 3 Å 存在下、(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** への

エチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応
に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応
[YMa-368]

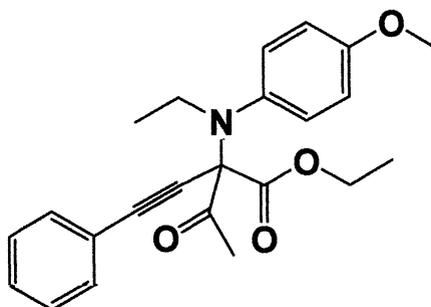
30 mL の二口ナスフラスコに電子レンジで加熱し十分に乾燥させた
モレキュラーシーブス 3 Å 200 mg、(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニル
イミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り
取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。
次に、エチルマグネシウムブロミド(0.34 mL, 0.30 mmol, 0.87 N THF
溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、
アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで自然昇温
させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽
和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生
成物としたが、目的の生成物は得ることができなかった。

(Entry 4) 添加剤をトリエチルアミンとした、(Z)-エチル 2-(4-メトキ
シフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** への
エチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応
に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応
[YMa-366]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイ
ミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取
り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。

次に、エチルマグネシウムブロミド(0.34 mL, 0.30 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLCにより *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、トリエチルアミン(0.02 mL, 0.15 mmol)、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



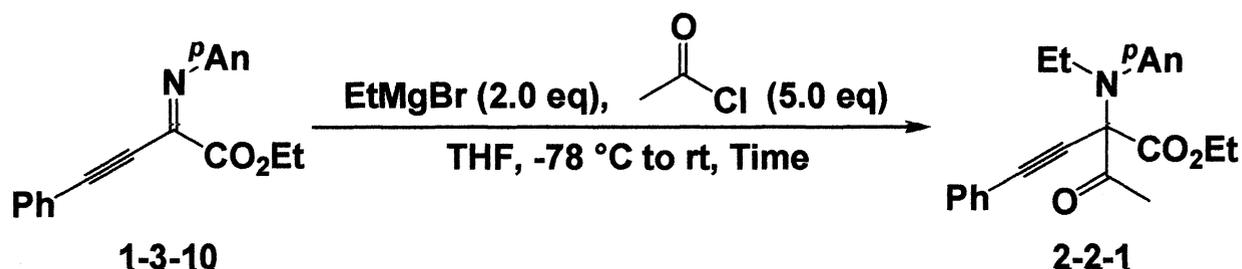
収量 35.7 mg

収率 62%

形状、*R_f* 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

Scheme 2-2-5 アセチルクロライドを用いたタンデム *N*-アルキル化-

求電子付加反応の時間検討



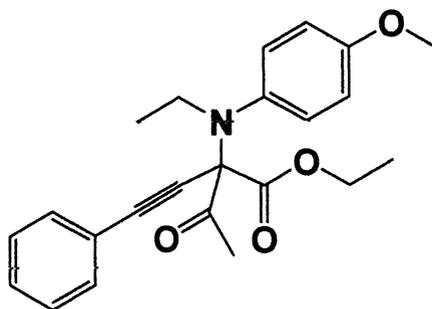
(General procedure)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.34 mL, 0.30 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により N-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

(式 (1)) 反応時間を 2 時間としたタンデム N-アルキル化-求電子付加反応の時間検討[YMa-369]

エチル 2-(N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フ

エニルブチ-3-ノエート



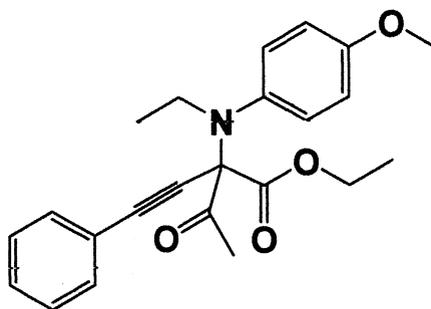
収量 39.3 mg

収率 69%

形状、Rf 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(式 (2)) 反応時間を 30 分としたタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の時間検討[YMa-373]

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート

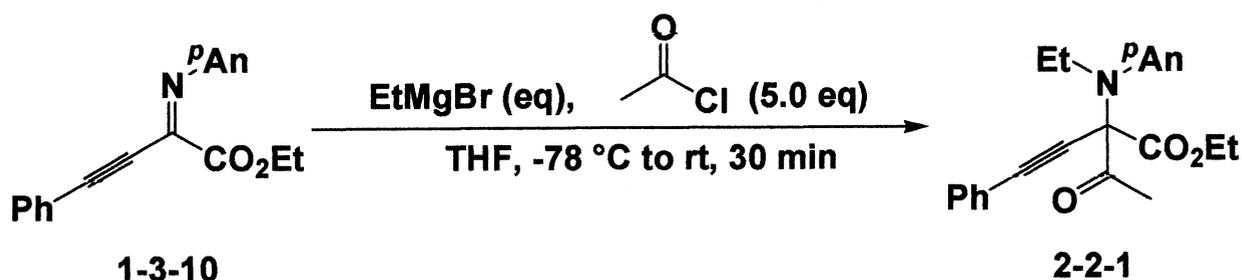


収量 42.6 mg

収率 74%

形状、Rf 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

Table 2-2-3 アセチルクロライドを用いたタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の当量検討



(General procedure)

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.34 mL, 0.30 mmol, 0.87 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1) で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

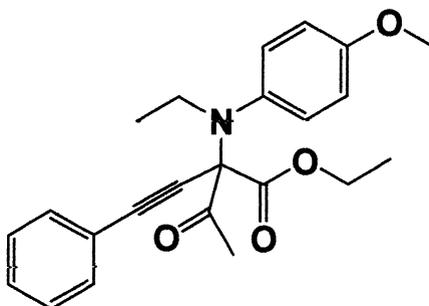
(Entry 1) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを 2.0

当量用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-373]

Scheme 2-2-5 式(2)と同じ

(Entry 2) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを 1.5 当量用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-374]

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



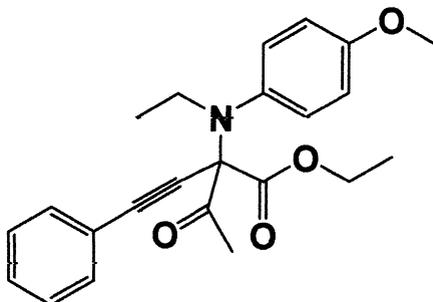
収量 45.7 mg

収率 80%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 3) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを 1.2 当量用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-375]

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



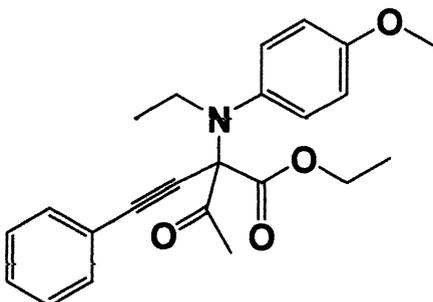
収量 41.6 mg

収率 73%

形状、 R_f 値、 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、 $\text{IR}(\text{neat})$ 、 $\text{HRMS}(\text{EI})$ は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 4) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを 1.1 当量用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-376]

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 45.4 mg

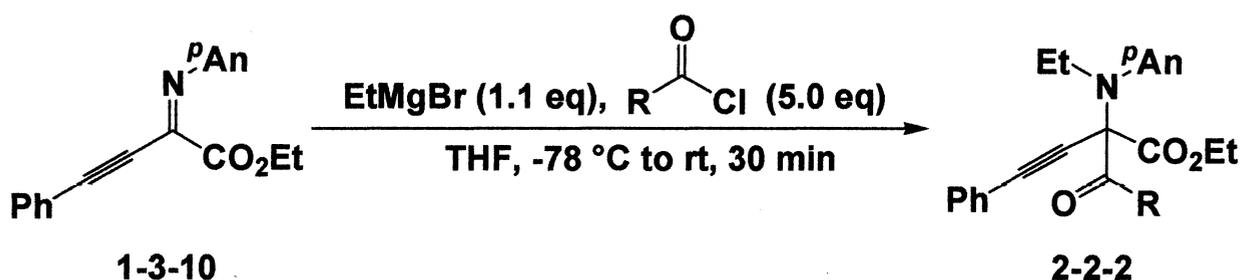
収率 79%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 5) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを 1.0 当量用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-377]

不純物が混ざっており、収率 70%以下でエチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

Table 2-2-4 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の求電子剤検討

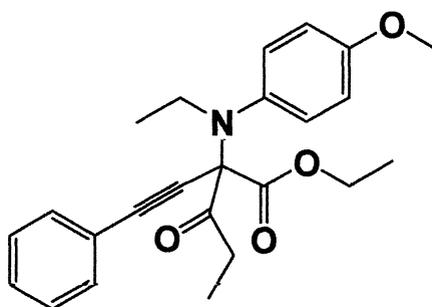


(Entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くプロピオニルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-392]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミ

ノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mLの THFで溶かした後 -78 °Cに冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液)を滴下し、TLCにより *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、プロピオニルクロライド(0.07 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ-3-オキソ-2-(2-フェニルエチニル)ペンタノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ-3-オキソ-2-(2-フェニルエチニル)ペンタノエート



収量 46.4 mg

収率 78%

形状 黄色油状

R_f 値 0.10(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.67-2.85 (m, 2H), 3.11 (dq, *J* = 6.7,

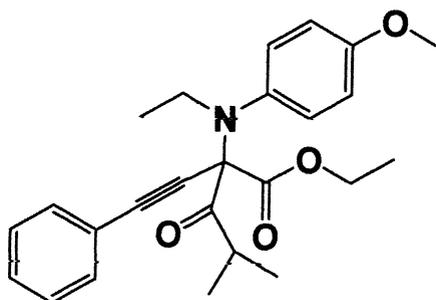
48.2 Hz, 1H), 3.14 (dq, $J = 6.7$, 48.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.11 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.23-7.36 (m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 8.51, 13.9, 14.3, 31.3, 47.1, 55.3, 62.2, 78.5, 84.2, 89.4, 113.6, 122.3, 128.3, 128.6, 129.6, 131.7, 139.2, 157.5, 167.5, 203.3; IR (neat) 2976, 2936, 1744, 1604, 1509, 1443, 1381, 1287, 1229, 1172, 1099, 1038, 932, 832, 757, 691 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 393.1940, found 393.1936.

(Entry 2) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くイソブチリルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-393]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、イソブチリルクロライド (0.08 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニ

ル)アミノ-4-メチル-3-オキソ-2-(2-フェニルエチニル)ペンタノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ-4-メチル-3-オキソ-2-(2-フェニルエチニル)ペンタノエート



収量 19.6 mg

収率 32%

形状 黄色油状

Rf 値 0.20(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.17 (dq, $J = 6.8, 66.3$ Hz, 1H), 3.20 (dq, $J = 6.8, 66.3$ Hz, 1H), 3.41 (qq, $J = 6.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.13-4.21 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 14.3, 20.2, 21.0, 36.9, 47.1, 55.3, 62.3, 78.4, 84.2, 89.5, 113.6, 122.3, 128.3, 128.7, 130.1, 131.6, 139.3, 157.6, 167.3, 206.3; IR (neat) 2975, 2935, 2873, 1745, 1604, 1509, 1443, 1381, 1228, 1172, 1102, 1040, 962, 832, 757, 691 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 407.2097, found 407.2098.

(Entry 3) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用

いた *N*-アルキル化反応に続くピバロイルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-407]

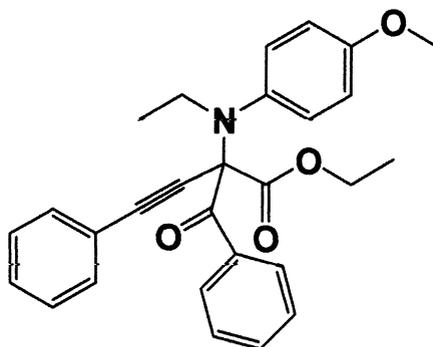
30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ピバロイルクロライド(0.09 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 4) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-380]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ベンゾイ

ルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで30分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジエチルエーテル = 5 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 50.2 mg

収率 75%

形状 黄色油状

Rf 値 0.10(ヘキサン：ジエチルエーテル = 5 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (dd, $J = 6.9, 7.3$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.24 (dq, $J = 7.3, 76.5$ Hz, 1H), 3.28 (dq, $J = 6.9, 76.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.08-4.17 (m, 2H), 6.69-6.73 (m, 2H), 7.17-7.47 (m, 10H), 8.31-8.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 14.2, 47.4,

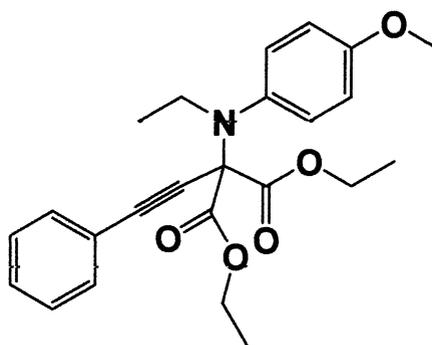
55.3, 62.2, 77.5, 84.9, 91.4, 113.5, 122.4, 127.9, 128.2, 128.6, 129.7, 130.3, 131.6, 133.2, 134.2, 139.1, 157.3, 168.2, 191.2; IR (neat) 2973, 2933, 2230, 1743, 1687, 1599, 1508, 1382, 1228, 1091, 1036, 922, 829, 757, 690, 600 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 441.1918, found 441.1950.

(Entry 5) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くエチルクロロホルメートを用いた求電子付加反応[YMa-393]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、エチルクロロホルメート (0.07 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : ジエチルエーテル = 6 : 1) で行い、ジエチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-フェニルエチニル)マロネートを得た。

ジエチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-フェニル

エチニル)マロネート



収量 50.1 mg

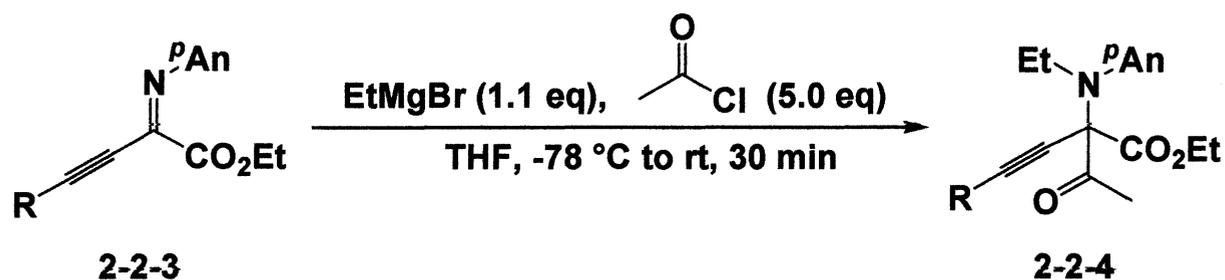
収率 80%

形状 黄色油状

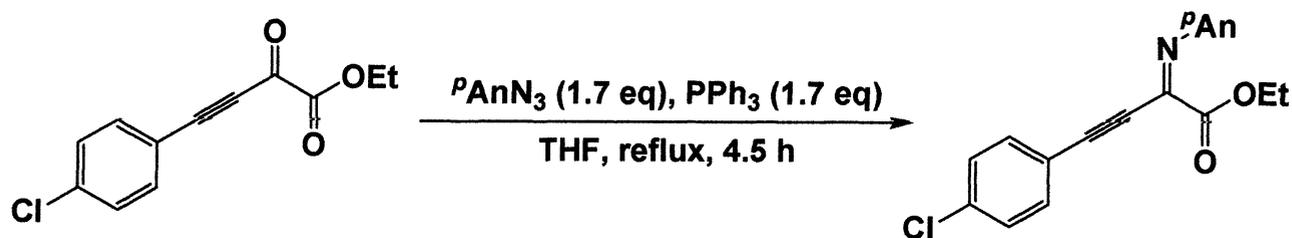
Rf 値 0.10(ヘキサン : ジエチルエーテル = 6 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 3.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 7H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 14.1, 47.3, 55.3, 62.5, 73.8, 83.5, 88.2, 113.5, 122.4, 128.2, 128.6, 130.1, 131.9, 139.1, 157.8, 166.3; IR (neat) 2981, 2937, 2835, 2229, 1750, 1606, 1509, 1443, 1382, 1242, 1093, 1048, 916, 838, 756, 691, 667, 620 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5(\text{M})^+$ 409.1889, found 409.1875.

Table 2-2-5 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の基質検討



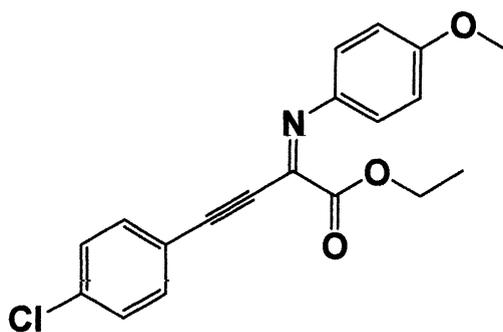
(原料合成) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエート [YMa-372]



(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエートは下記の文献に従って合成した。

Org. Lett., **10**, 2031, 2008. 参照

(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエート



収量 945.9 mg

収率 74%

形状 黄色固体

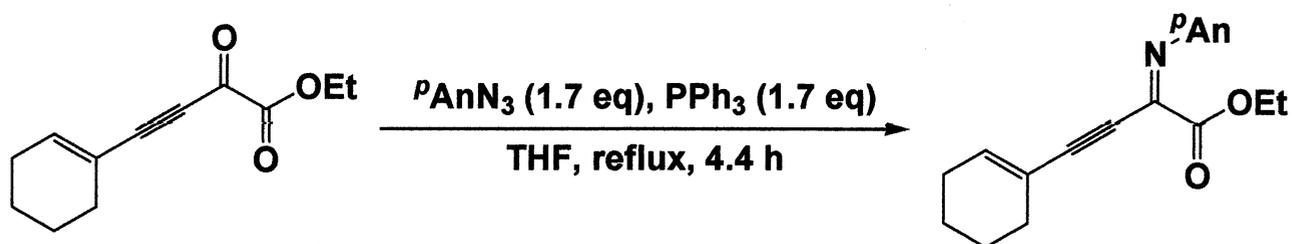
融点 49-51 °C

R_f 値 0.30(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.51-7.58 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 55.5, 62.8, 84.1, 96.8, 113.8, 119.5, 124.7, 129.0, 133.6, 136.4, 138.8, 141.5; IR (neat) 3442, 3079, 2972, 2940, 2840, 2206, 1740, 1607, 1545, 1499, 1441, 1364, 1290, 1251, 1199, 1156, 1085, 1015, 839, 827, 735, 672 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3(\text{M})^+$ 341.0819, found 341.0830.

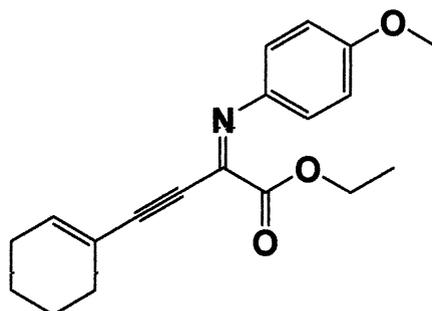
(原料合成) (2Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエート [YMa-231]



(2Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエートは下記の文献に従って合成した。

Org. Lett., **10**, 2031, (2008). 参照

(2Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエート



収量 810.2 mg

収率 83%

形状 黄色固体

融点 46-47 °C

Rf 値 0.50(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)

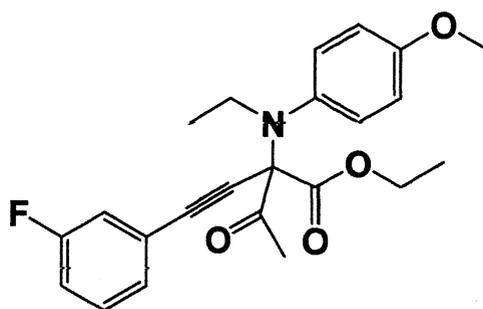
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.59-1.64 (m, 4H), 2.13-2.15 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.31-6.33 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 21.1, 21.9, 26.0, 28.0, 55.4, 62.6, 81.4, 100.8, 113.6, 119.8, 124.7, 139.4, 140.9, 141.6, 159.1, 163.0; IR (neat) 3450, 3072, 2986, 2942, 2840, 2359, 2179, 1600, 1541, 1499, 1443, 1365, 1303, 1249, 1162, 1087, 1025, 921, 856, 779, 712, 683 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3(\text{M})^+$ 311.1521, found 311.1518.

(Entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-402]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート(48.8 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。

油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-(3-フルオロフェニル)ブチ 3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-(3-フルオロフェニル)ブチ 3-ノエート



収量 47.7 mg

収率 80%

形状 黄色油状

Rf 値 0.20(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)

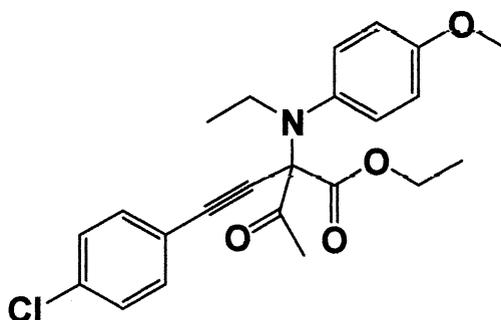
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.16 (dq, $J = 6.7, 31.0$ Hz, 1H), 3.20 (dq, $J = 6.7, 31.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 14.2, 25.5, 47.2, 55.3, 62.4, 79.0, 85.1, 88.3, 113.7, 116.1 (d, $J = 20.7$ Hz), 118.5 (d, $J = 22.8$ Hz), 124.1 (d, $J = 9.3$ Hz), 127.6 (d, $J = 3.1$ Hz), 129.5, 129.9 (d, $J = 8.3$ Hz), 138.9, 157.6, 162.3 (d, $J = 247.2$ Hz), 167.0, 200.1; IR (neat) 2976, 2935, 2835, 1740, 1608, 1580, 1465, 1442, 1352, 1286, 1239, 1180, 1104, 1034, 908,

873, 831, 786, 759, 682, 610 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FNO}_4(\text{M})^+$ 397.1689, found 397.1676.

(Entry 2) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-403]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエート(51.3 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-(4-クロロフェニル)ブチ 3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-(4-クロロフェニル)ブチ 3-ノエート



収量 51.8 mg

収率 83%

形状 黄色油状

Rf 値 0.20(ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)

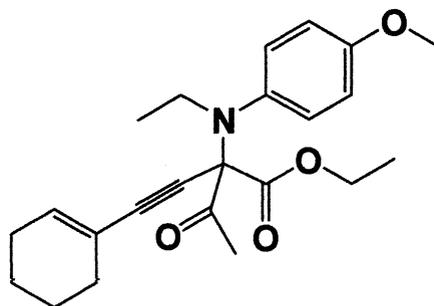
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.16 (dq, $J = 6.8, 31.1$ Hz, 1H), 3.19 (dq, $J = 6.8, 31.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 14.2, 25.5, 47.2, 55.3, 62.3, 79.0, 85.1, 88.4, 113.6, 120.8, 128.6, 129.5, 132.9, 134.8, 129.0, 157.6, 167.0, 200.2; IR (neat) 2974, 2934, 2835, 1740, 1606, 1509, 1490, 1351, 1234, 1173, 1090, 1035, 1014, 830, 760, 694, 612 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4(\text{M})^+$ 413.1394, found 413.1388.

(Entry 3) (2Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-404]

30 mL の二口ナスフラスコに(2Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエート(51.3 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。

次に、エチルマグネシウムブロミド(0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液)を滴下し、TLCにより *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで30分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-シクロヘキセニルブチ 3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-シクロヘキセニルブチ 3-ノエート



収量 44.0 mg

収率 76%

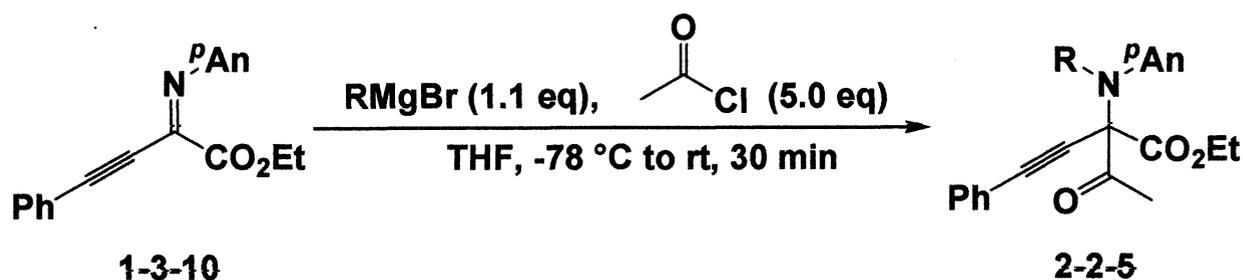
形状 黄色油状

Rf 値 0.20(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.56-1.66 (m, 4H), 2.04-2.17 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 3.12 (dq, $J = 6.7, 41.9$ Hz, 1H), 3.15 (dq, $J = 6.7, 41.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.12-6.14 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H);

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 14.3, 21.4, 22.1, 25.5, 25.6, 28.7, 46.9, 55.3, 62.1, 78.6, 81.1, 91.5, 113.5, 120.0, 129.3, 135.9, 139.2, 157.3, 167.5, 200.5; IR (neat) 2932, 2217, 1743, 1606, 1508, 1445, 1348, 1287, 1245, 1173, 1107, 1037, 919, 828, 756, 611 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 383.2097, found 383.2084.

Table 2-2-6 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の Grignard 試薬の置換基検討

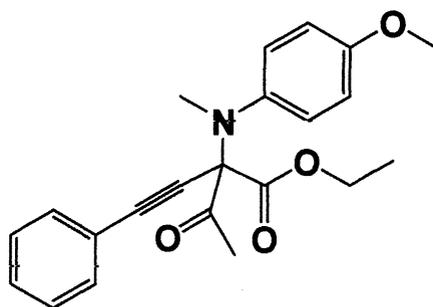


(Entry 1) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのメチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-411]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、メチルマグネシウムブロミド (0.18 mL, 0.17 mmol, 0.97 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸

エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-(4-メトキシフェニル)-*N*-メチルアミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-(4-メトキシフェニル)-*N*-メチルアミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 40.1 mg

収率 73%

形状 黄色油状

R_f 値 0.10(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)

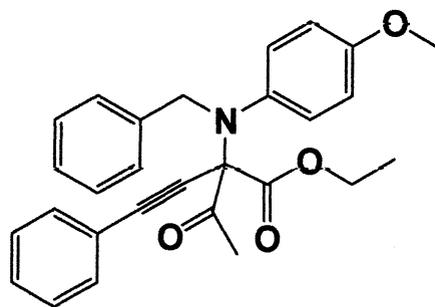
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.45-7.48 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 25.6, 41.1, 55.3, 62.5, 78.2, 83.2, 90.1, 113.8, 122.1, 125.4, 128.3, 128.8, 131.8, 142.6, 156.2, 166.8, 199.4; IR (neat) 2982, 2835, 2362, 2228, 1739, 1603, 1510, 1466, 1443, 1389, 1352, 1290, 1245, 1175, 1112, 1039, 831, 758, 691, 667, 599 cm⁻¹; HRMS (EI): Calculated for C₂₂H₂₃NO₄(M)⁺ 365.1627,

found 365.1630.

(Entry 2) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのベンジルルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-412]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、ベンジルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N ジエチルエーテル溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1) で行い、エチル 2-(*N*-ベンジル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-ベンジル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 27.3 mg

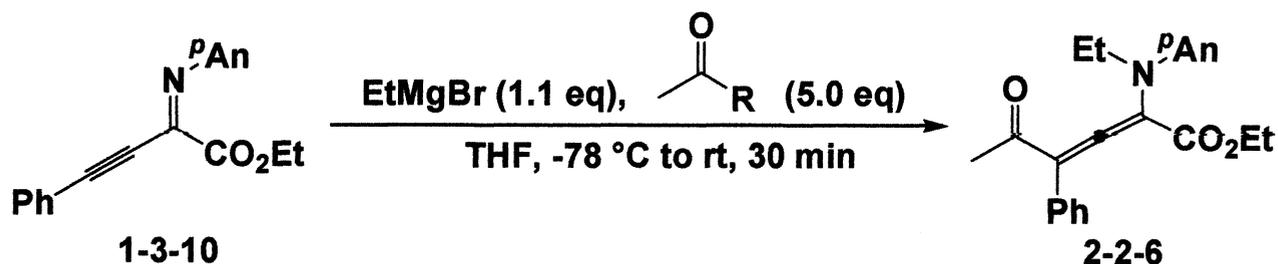
収率 41%

形状 黄色油状

Rf 値 0.20(ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.43 (dd, $J = 14.9, 34.6$ Hz, 2H), 6.66-6.70 (m, 2H), 7.15-7.41 (m, 12H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 26.1, 55.2, 57.4, 62.5, 78.4, 83.9, 89.8, 113.5, 122.1, 126.8, 128.0, 128.1, 128.3, 128.6, 128.8, 131.7, 139.2, 139.9, 156.9, 167.4, 199.6; IR (neat) 3749, 3675, 2933, 2837, 2363, 1739, 1604, 1508, 1447, 1352, 1293, 1246, 1174, 1071, 1030, 962, 834, 758, 691, 596 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 441.1940, found 441.1948.

Table 2-2-7 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応(γ -付加)の求電子剤検討

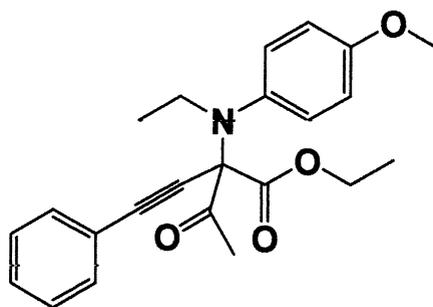


(Entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ

-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルブロミドを用いた求電子付加反応[YMa-381]

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルブロミド(0.06 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジエチルエーテル = 5 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 32.4 mg

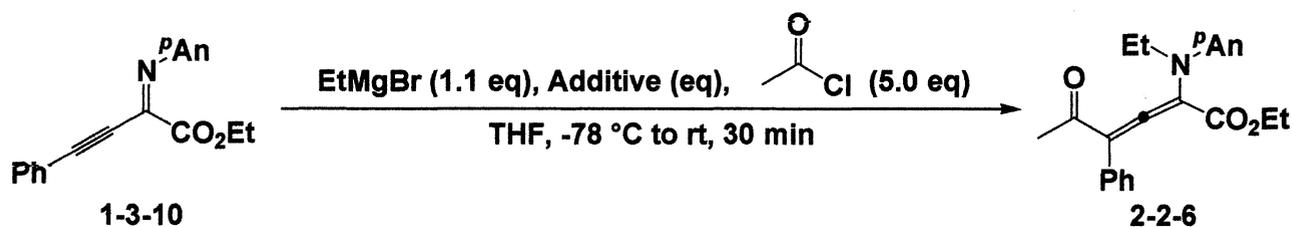
収率 56%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 2) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く *N*-アセチルイミダゾールを用いた求電子付加反応 [YMa-382]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、*N*-アセチルイミダゾール (82.5 mg, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが、目的の生成物を得ることはできなかった。

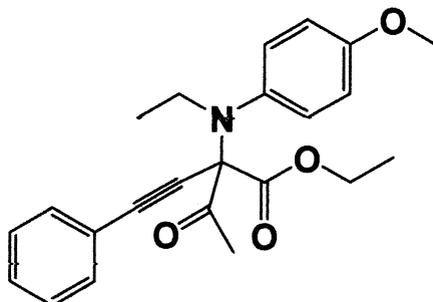
Table 2-2-8 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応 (γ -付加) の添加剤検討



(Entry 1) 添加剤をフェナントロリンとした(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-326]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.52 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、1,10-フェナントロリン(19.8 mg, 0.11 mmol)、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 37.7 mg

収率 66%

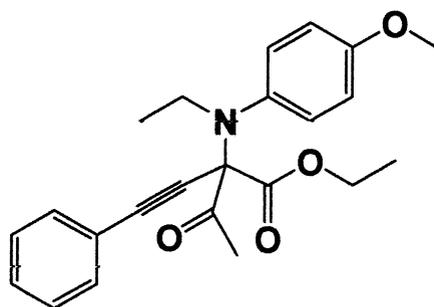
形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 2) 添加剤を TMEDA とした (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-329]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.52 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、TMEDA(0.07 mL, 0.45 mmol)、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 24 時間攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチ

ルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 32.7 mg

収率 57%

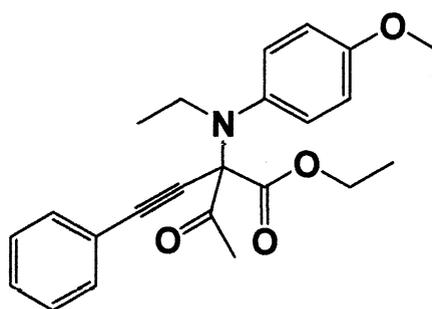
形状、 R_f 値、 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、 $\text{IR}(\text{neat})$ 、 $\text{HRMS}(\text{EI})$ は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 3) 添加剤を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ とした (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-389]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイ

ミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mLのTHFで溶かした後-78 °Cに冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF溶液)を滴下し、TLCにより *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、BF₃·OEt₂ (0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで30分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジエチルエーテル = 5 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 38.9 mg

収率 68%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

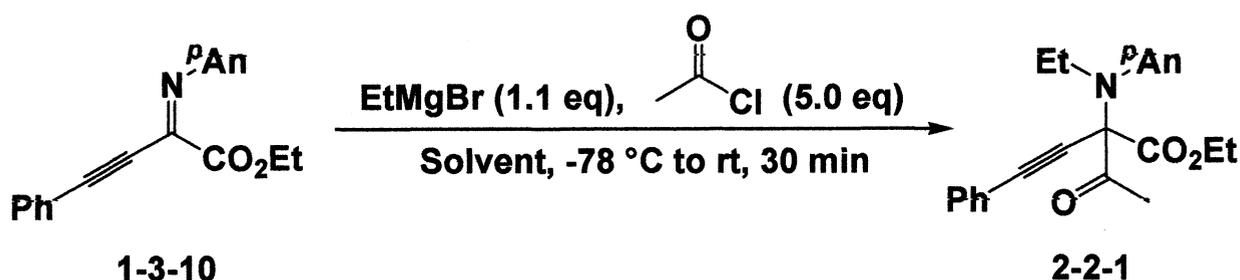
(Entry 4) 添加剤を TMSCl とした (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-390]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、TMSCl (0.02 mL, 0.17 mmol)、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)で行ったが、不純物が混ざっており、収率 65%以下でエチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

(Entry 5) 添加剤を TBAF とした (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-401]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、TBAF (0.30 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1) で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

Table 2-2-9 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の溶媒検討



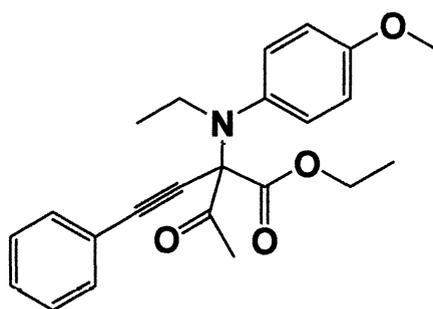
(General procedure)

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の溶媒で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.18 mL, 0.17 mmol, 0.93 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチル

クロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで30分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル= 15：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

(Entry 1) 溶媒をプロピオニトリルとした(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-394]

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 17.4 mg

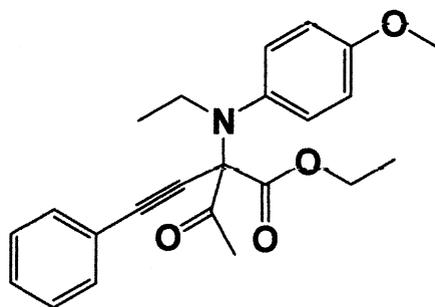
収率 30%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 2) 溶媒をジクロロメタンとした(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-424]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL のジクロロメタンで溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、BF₃·OEt₂(0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジクロロメタン = 1 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキシ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエートを得た。さらに再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート

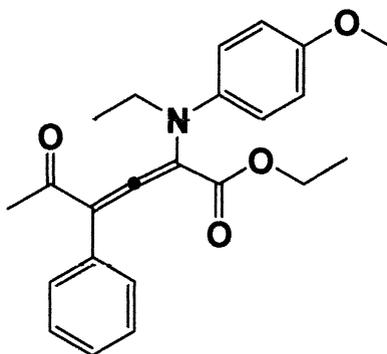


収量 11.2 mg

収率 18%

形状、Rf 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエート



収量 10.8 mg

収率 18%

形状 黄色油状

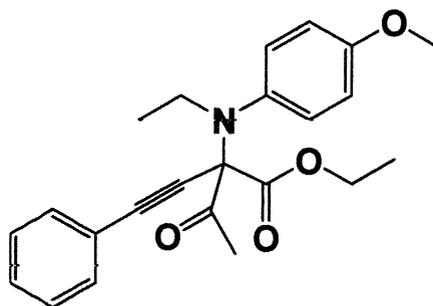
Rf 値 0.30(ヘキサン : ジクロロメタン = 1 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.03 (dq, $J = 7.3, 30.0$ Hz, 2H), 4.19-4.28 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 15.4, 38.4, 56.0, 60.8, 93.9, 101.3, 110.4, 112.2,

116.7, 125.7, 127.0, 128.5, 128.7, 130.7, 131.0, 135.7, 154.4, 172.7, 178.3; IR (neat) 2980, 2936, 2831, 2360, 1946, 1733, 1644, 1608, 1548, 1481, 1440, 1370, 1336, 1247, 1198, 1167, 1063, 1036, 964, 873, 780, 755, 701, 667 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 379.1784, found 379.1785.

(Entry 3) 溶媒をトルエンとした(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-396]

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 23.6 mg

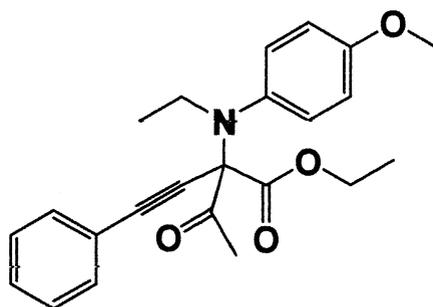
収率 41%

形状、 R_f 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

(Entry 4) 溶媒を DME とした(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチル

クロライドを用いた求電子付加反応[YMa-405]

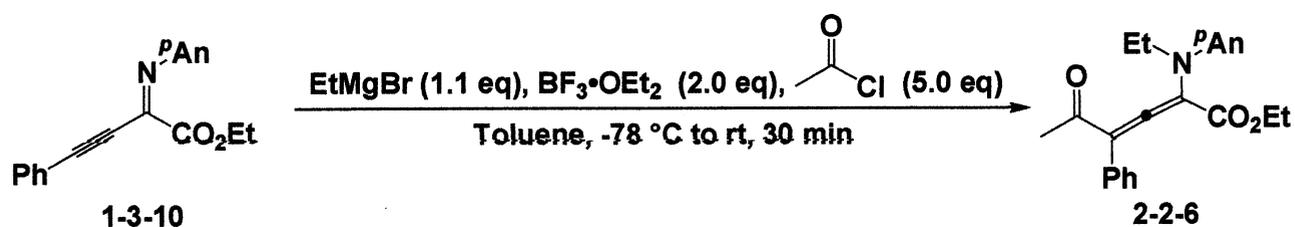
エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-アセチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 44.0 mg

収率 77%

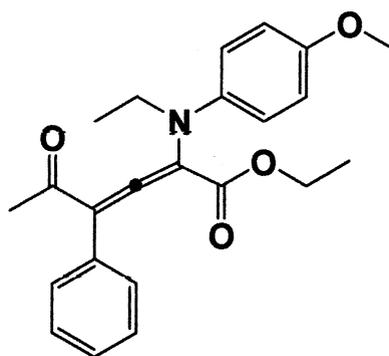
形状、 R_f 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 2-2-3 [YMa-307]と同じ

Scheme 2-2-5 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応(γ -付加)

溶媒をトルエンとした $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-422]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキシ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキシ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエート



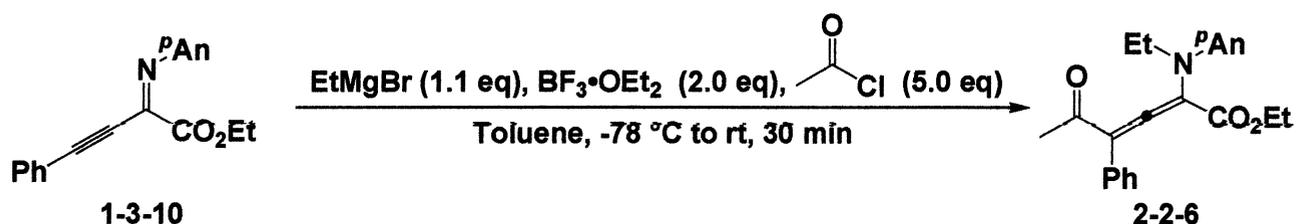
収量 31.1 mg

収率 54%

形状、 R_f 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI) は Table 2-2-9

[YMa-424]と同じ

Table 2-2-10 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応(γ -付加)のクエンチ法検討



(Entry 1) 溶媒をトルエンとした $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応(炭酸ナトリウム水溶液による反応停止)[YMa-415]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後 -78°C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)で行ったが、不純物が混ざっており、収率 43%以下でエチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエートを得た。

(Entry 2) 溶媒をトルエンとした $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応(飽和エーテル水溶液による反応停止)[YMa-416]

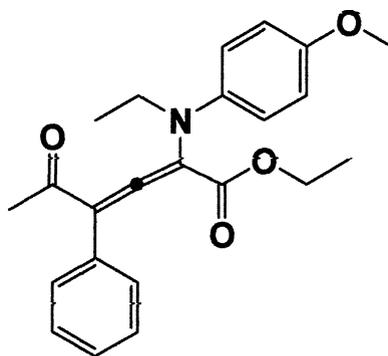
30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後 -78°C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、塩化アンモニウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)で行ったが、不純物が混ざっており、22%以下収率でエチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエートを得た。

(Entry 3) 溶媒をトルエンとした $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (*Z*)-エチル

2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応(塩化アンモニウム水溶液による反応停止)[YMa-420]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後-78 °Cに冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、BF₃·OEt₂(0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで30分攪拌した。反応後、飽和エーテル水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 20 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエート



収量 21.6 mg

収率 37%

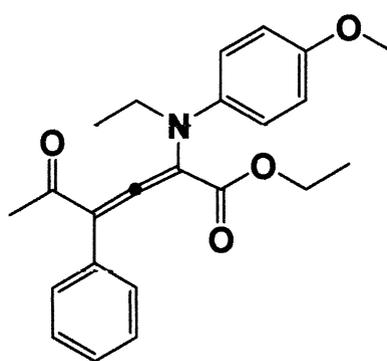
形状、Rf 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-9 [YMa-424]と同じ

(Entry 4) 溶媒をトルエンとした $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応(bufferによる反応停止)[YMa-421]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、buffer を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエート



収量 27.5 mg

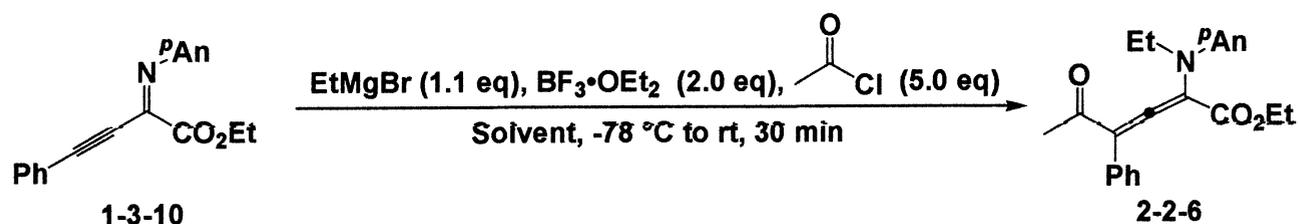
収率 48%

形状、Rf 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-9 [YMa-424]と同じ

(Entry 5) 溶媒をトルエンとした BF₃·OEt₂ 存在下での (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応(シリカゲル、飽和エーテル水溶液による反応停止)[YMa-422]

Scheme 2-2-5 と同じ

Table 2-2-11 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応 (γ -付加) の溶媒検討

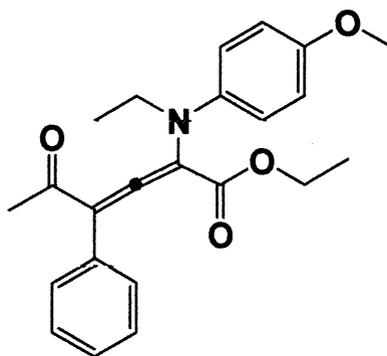


(Entry 1) 溶媒を THF/トルエンとした $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-423]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、0.5 mL の THF で溶かした後 -78°C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、トルエン 1.5 mL、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)

で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルヘキサ-2,3-ジエノエート



収量 22.9 mg

収率 40%

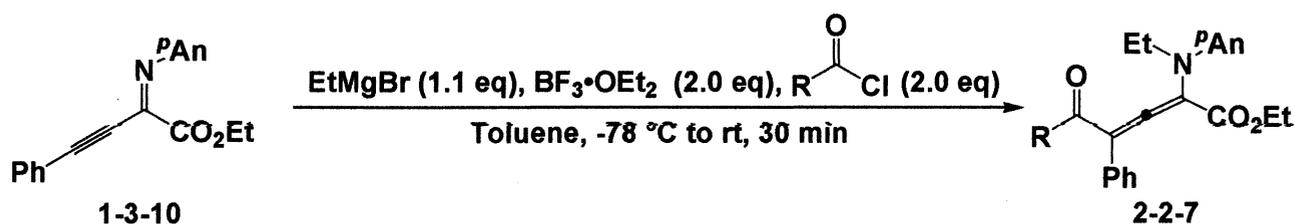
形状、Rf 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-9 [YMa-424]と同じ

(Entry 2) 溶媒をジクロロメタンとした BF₃·OEt₂ 存在下での (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-425]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL のジクロロメタンで溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N

THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン= 1:1)で行ったが、不純物が混ざっており、収率 44%以下でエチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルヘプタ-2,3-ジエノートを得た。

Table 2-2-12 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応(γ -付加)の求電子剤検討

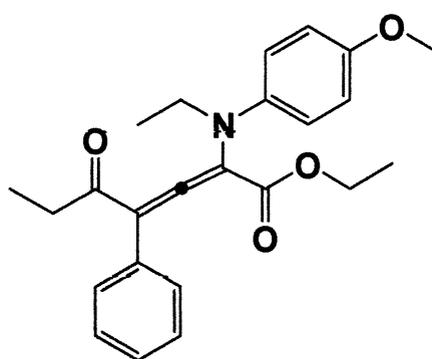


(Entry 1) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くプロピオニルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-439]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、

アルゴン置換後、2.0 mLの THFで溶かした後 -78 °Cに冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、BF₃·OEt₂(0.04 mL, 0.30 mmol)、プロピオニルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキシ-4-フェニルヘプタ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキシ-4-フェニルヘプタ-2,3-ジエノエート



収量 25.2 mg

収率 42%

形状 黄色油状

R_f 値 0.40(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.63 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 3H), 1.12 (dd, *J* =

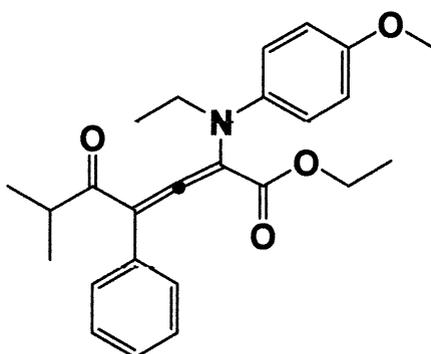
6.8, 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.81 (dq, $J = 7.3, 46.0$ Hz, 1H), 1.85 (dq, $J = 7.3, 46.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.92 (dq, $J = 6.8, 34.6$ Hz, 1H), 3.97 (dq, $J = 7.2, 34.6$ Hz, 1H), 4.11-4.24 (m, 2H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.12-7.30 (m, 8H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 9.77, 14.4, 15.3, 26.3, 38.4, 56.0, 60.8, 93.0, 101.4, 110.4, 112.2, 116.6, 125.7, 127.0, 128.4, 128.8, 130.7, 131.0, 135.7, 154.4, 172.9, 182.0; IR (neat) 2980, 2938, 2831, 2331, 1952, 1726, 1644, 1629, 1601, 1548, 1481, 1454, 1370, 1343, 1317, 1240, 1197, 1096, 1026, 868, 798, 760, 700cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 393.1940, found 393.1931.

(Entry 2) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くイソブチリルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-442]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、イソブチリルクロライド (0.03 mL, 0.30 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル

薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-6-メチル-5-オキソ-4-フェニルヘプタ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-6-メチル-5-オキソ-4-フェニルヘプタ-2,3-ジエノエート



収量 3.0 mg

収率 5%

形状 黄色油状

R_f 値 0.30(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.22-2.29 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.01 (dq, *J* = 7.1, 28.7 Hz, 1H), 4.06 (dq, *J* = 7.1, 28.7 Hz, 1H), 4.24-4.32 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 4H); ¹³C NMR; IR (neat) 2978, 2936, 2356, 2334, 1742, 1727, 1639, 1602, 1552, 1481, 1451, 1413, 1372, 1333, 1247, 1218, 1168, 1097, 1025, 868, 756, 666, 625 cm⁻¹; HRMS (EI): Calculated for C₂₅H₂₉NO₄(M)⁺ 407.2097, found 407.2078.

(Entry 3) BF₃·OEt₂ 存在下での (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイ

ミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くピバロイルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-443]

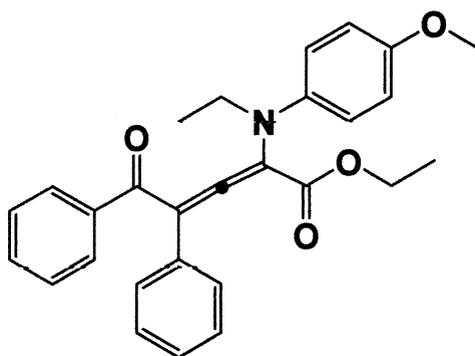
30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、BF₃·OEt₂(0.04 mL, 0.30 mmol)、ピバロイルクロライド(0.04 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 4) BF₃·OEt₂ 存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-436]

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、

エチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、BF₃·OEt₂(0.04 mL, 0.30 mmol)、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-フェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-フェニルペンタ-2,3-ジエノエート



収量 35.8 mg

収率 54%

形状 黄色油状

R_f 値 0.30(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)

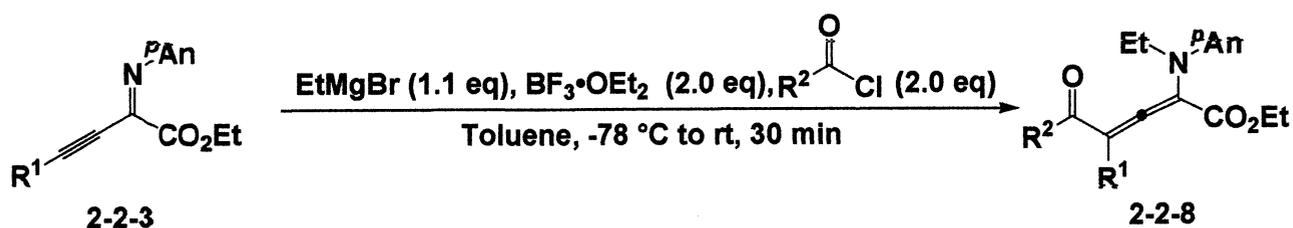
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.93-3.99 (m, 2H), 4.11-4.28 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 1H),

7.03-7.29 (m, 13H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 15.0, 38.5, 55.9, 61.2, 93.6, 101.3, 110.6, 112.1, 116.7, 125.4, 127.2, 127.8, 127.8, 128.2, 128.5, 130.3, 130.6, 131.1, 134.1, 135.7, 154.3, 173.6, 174.0; IR (neat) 3059, 2980, 2936, 2831, 2355, 1963, 1743, 1637, 1605, 1569, 1544, 1490, 1443, 1440, 1372, 1167, 1132, 1096, 1018, 869, 796, 756, 701cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 441.1940, found 441.1939.

(Entry 5) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くエチルクロロホルメートを用いた求電子付加反応[YMa-441]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mLの THFで溶かした後 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、エチルクロロホルメート(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

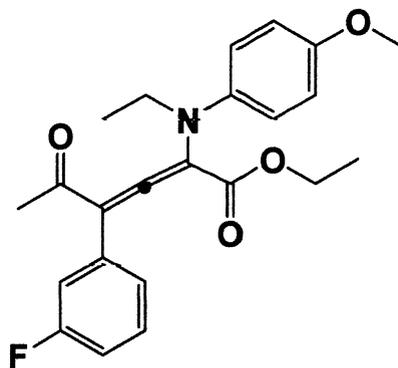
Table 2-2-13 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応(γ -付加)の置換基検討



(Entry 1) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 存在下での (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-427]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート (48.8 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78°C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド (0.05 mL, 0.75 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-(3-フルオロフェニル)-5-オキソヘキサ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-(3-フルオロフェニル)-5-オキソヘキサ-2,3-ジエノエート



収量 16.9 mg

収率 28%

形状 黄色油状

Rf 値 0.20(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)

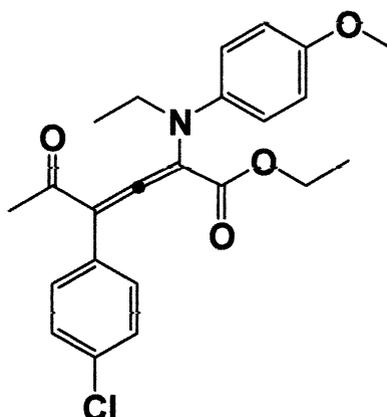
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.64 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.96-4.10 (m, 2H), 4.18-4.31 (m, 2H), 6.92-7.35 (m, 8H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 15.3, 19.8, 38.4, 56.0, 60.9, 93.7, 101.1, 110.6, 112.4, 112.5 (d, $J = 20.7$ Hz), 115.3 (d, $J = 21.7$ Hz), 124.3 (d, $J = 2.1$ Hz), 126.8, 129.9 (d, $J = 8.3$ Hz), 131.0, 138.0 (d, $J = 8.2$ Hz), 154.6, 163.0 (d, $J = 245.1$ Hz), 172.5, 178.4; IR (neat) 3752, 2981, 2936, 2832, 1721, 1644, 1614, 1549, 1481, 1440, 1374, 1335, 1246, 1169, 1093, 1064, 1035, 958, 861, 792, 718, 624 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FNO}_4(\text{M})^+$ 397.1689, found 397.1689.

(Entry 2) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くア

セチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-428]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエート(51.3 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)で行った後、再精製にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキソヘキサ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキソヘキサ-2,3-ジエノエート



収量 8.2 mg

収率 13%

形状 黄色油状

Rf 値 0.20(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)

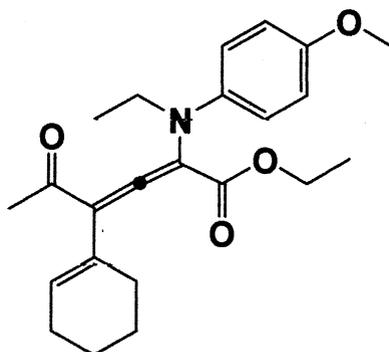
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.01 (dq, $J = 7.3, 21.2$ Hz, 1H), 4.03 (dq, $J = 7.3, 21.2$ Hz, 1H), 4.19-4.28 (m, 2H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 15.3, 19.8, 38.4, 56.0, 60.9, 93.7, 101.1, 110.6, 112.4, 115.5, 126.9, 128.7, 129.9, 130.9, 131.0, 131.4, 134.3, 154.6, 172.5, 178.4; IR (neat) 2979, 2931, 2355, 1728, 1699, 1647, 1611, 1553, 1542, 1490, 1452, 1373, 1335, 1248, 1169, 1095, 1064, 1013, 966, 834, 798, 710, 590cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4(\text{M})^+$ 413.1394, found 413.1398.

(Entry 3) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での(2Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-429]

30 mL の二口ナスフラスコに(2Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエート(51.3 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十

分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-シクロヘキセニル-5-オキソヘキサ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-シクロヘキセニル-5-オキソヘキサ-2,3-ジエノエート



収量 20.8 mg

収率 36%

形状 黄白色固体

融点 77-79 °C

R_f 値 0.20(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.64-1.76 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 2.10-2.23 (m, 3H), 2.30-2.34 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.89-4.01 (m, 2H), 4.15-4.26 (m, 2H), 5.73-5.74 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 15.3, 19.9, 22.5, 23.4, 25.7, 29.1, 38.1, 56.1, 60.7, 94.7, 102.3, 110.0,

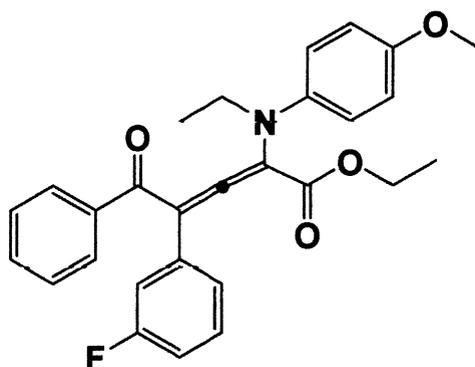
111.4, 118.9, 125.7, 127.0, 129.6, 130.9, 131.9, 153.8, 172.6, 177.8; IR (neat) 3783, 2980, 2930, 2285, 1714, 1642, 1614, 1537, 1483, 1449, 1373, 1334, 1251, 1167, 1088, 1062, 960, 865, 796, 756, 620 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 383.2097, found 383.2078.

(Entry 4) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-444]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート (48.8 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、ベンゾイルクロライド (0.03 mL, 0.30 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-(3-フルオロフェニル)-5-オキソ-5-フェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-(3-フルオロフ

エニル)-5-オキソ-5-フェニルペンタ-2,3-ジエノエート



収量 24.9 mg

収率 36%

形状 黄色油状

Rf 値 0.20(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) 3.82 (s, 3H), 3.95-4.01 (m, 2H), 4.13-4.31 (m, 2H), 6.79-6.94 (m, 4H), 7.05-7.10 (m, 5H), 7.19-7.28 (m, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 15.0, 38.6, 55.9, 61.3, 93.3, 101.1, 110.7, 112.1, 112.3, 115.1 (d, $J = 20.7$ Hz), 115.6, 124.2 (d, $J = 20.0$ Hz), 127.0, 127.8 (d, $J = 17.6$ Hz), 128.5, 128.6, 129.6 (d, $J = 8.3$ Hz), 130.4, 131.1, 134.0, 138.0 (d, $J = 9.3$ Hz), 154.5, 162.9 (d, $J = 244.1$ Hz), 173.4, 174.4; IR (neat) 3065, 2982, 2938, 2832, 2736, 1959, 1612, 1572, 1545, 1491, 1443, 1373, 1339, 1262, 1206, 1169, 1136, 1094, 1046, 1016, 909, 859, 755, 695, 637cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FNO}_4(\text{M})^+$ 459.1846, found 459.1845.

(Entry 5) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応[YMa-445]

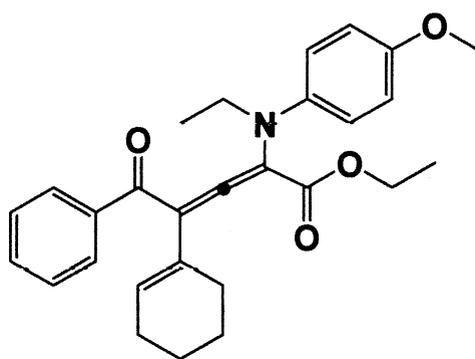
30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエート (51.3 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、ベンゾイルクロライド (0.03 mL, 0.30 mmol) を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 6) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下での (2Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応 [YMa-446]

30 mL の二口ナスフラスコに (2Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエート (51.3 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.20 mL, 0.17 mmol, 0.84 N THF 溶液) を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)、ベンゾイルクロライド (0.03 mL, 0.30

mmol)を滴下し、室温まで30分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液10.0 mLを加え、室温で30分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-シクロヘキセニル-5-オキソ-5-フェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-シクロヘキセニル-5-オキソ-5-フェニルペンタ-2,3-ジエノエート



収量 33.3 mg

収率 50%

形状 黄色油状

R_f 値 0.40(ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1)

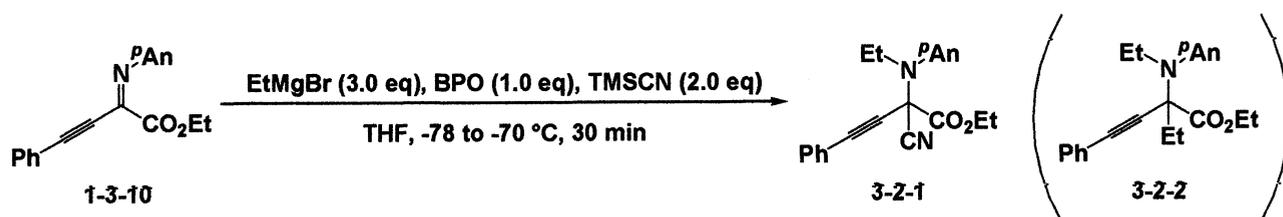
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.54-1.63 (m, 3H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.21-4.33 (m, 2H), 5.38, 5.40 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.03-7.25 (m, 8H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 15.1, 22.3, 23.3, 25.7, 28.7, 38.4, 55.9, 61.1, 94.2, 102.3, 110.2,

111.2, 118.9, 125.5, 127.2, 127.8, 128.0, 128.5, 128.8, 129.5, 130.3, 131.0, 131.6, 134.4, 153.6, 173.4, 173.8; IR (neat) 3063, 2981, 2931, 2831, 2184, 1961, 1740, 1636, 1612, 1571, 1537, 1482, 1445, 1371, 1336, 1295, 1259, 1196, 1165, 1135, 1089, 1044, 1017, 920, 871, 794, 755, 694, 635 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_4(\text{M})^+$ 445.2253, found 445.2252.

第三章 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルの極性転換反応を利用する二重求核付加反応

第二節 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルの極性転換反応を利用する二重求核付加反応

Scheme 3-2-1 トリメチルシリルシアニドを用いた二重求核付加反応

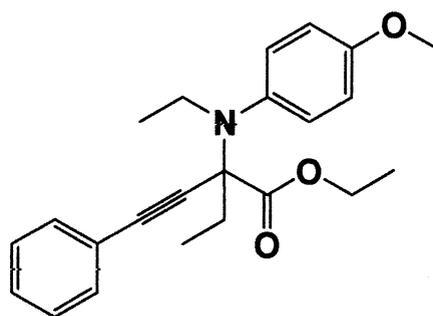


酸化剤を BPO、求核剤を TMSCN とした (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く求核付加反応 [YMa-235]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)、BPO(36.3 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL,

0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)、TMSCN(0.04 mL, 0.30 mmol)を滴下し、-70 °Cまで30分攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、二度上げ)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)を行った後、再々精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 9.1 mg

収率 16%

形状 黄色油状

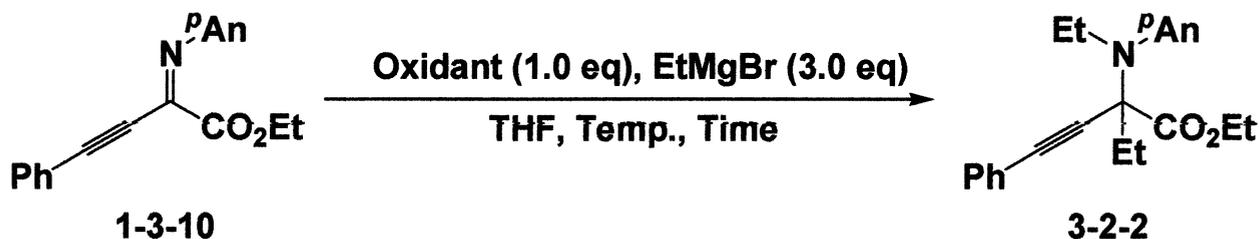
Rf 値 0.40(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.62 (dq, $J = 7.3, 13.2$ Hz, 1H), 1.93 (dq, $J = 7.3, 13.2$ Hz, 1H), 2.93 (dq, $J = 6.9, 12.3$ Hz, 1H), 3.35 (dq,

$J = 6.9, 12.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 5H), 7.47-7.50 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 9.3, 14.2, 32.7, 46.5, 55.3, 61.5, 70.5, 86.9, 87.8, 113.4, 123.3, 128.1, 128.2, 130.2, 131.7, 139.2, 157.5, 171.4; IR (neat) 2975, 1734, 1507, 1489, 1442, 1382, 1293, 1221, 1132, 1097, 1032, 837, 756, 691, 567 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3(\text{M})^+$ 365.1991, found 365.1975.

また、副生成物として(*E*)-エチル 2-オキシノ-4-フェニルブチ-3-ノエート (7.5 mg, 24%)と *N*-エチル-*p*-アニシジン (2.5 mg, 11%)を得た。

Table 3-2-1 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルを用いたジアルキル化反応の条件検討

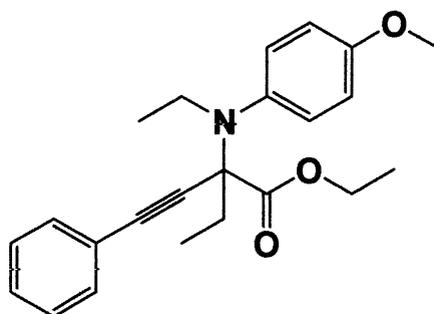


(Entry 1) 酸化剤を BPO とした (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く求核付加反応 [YMa-242]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)、BPO (36.3 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL,

0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 2 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 5.7 mg

収率 10%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

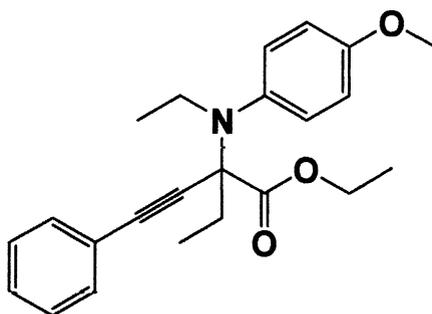
また、副生成物として(*E*)-エチル 2-オキソ-4-フェニルブチ-3-ノエート(4.1 mg, 13%)と *N*-エチル-*p*-アニシジン(1.9 mg, 8%)を得た。

(Entry 2) 酸化剤を BPO とした(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイ

ミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く求核付加反応[YMa-245]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)、BPO(36.3 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 21 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 5.7 mg

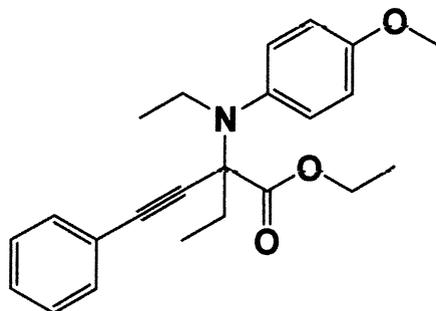
収率 10%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 3) 酸化剤を BPO とした(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く求核付加反応[YMa-246]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)、BPO(36.3 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 °Cに冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、加熱還流下 21 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 9.8 mg

収率 17%

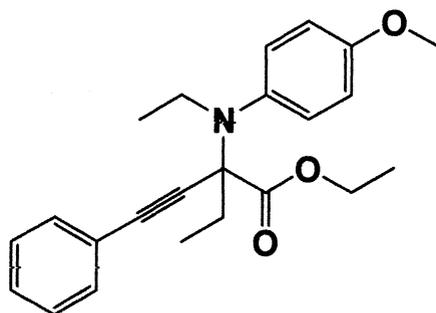
形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 4) 酸化剤を DDQ とした (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く求核付加反応 [YMa-248]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)、DDQ(34.0 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 19 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル

-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 9.3 mg

収率 16%

形状、*R_f* 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 5) 酸化剤を NCS とした (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く求核付加反応 [YMa-249]

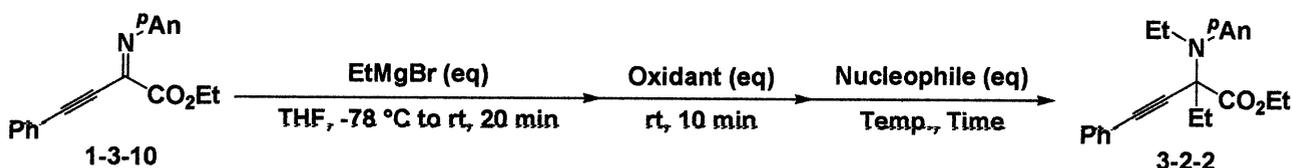
30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)、NCS (20.0 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 19 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄し

た。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 6) 酸化剤をヨードソベンゼンジアセテートとした(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く求核付加反応[YMa-250]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)、ヨードソベンゼンジアセテート(48.3 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 19 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが、目的の生成物を得ることはできなかった。

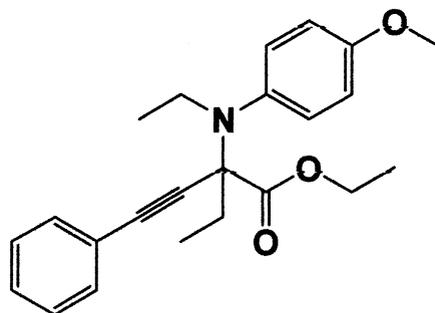
Table 3-2-2 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルを用いたジアルキル化反応の条件検討



(Entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を BPO、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応 [YMa-259]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.23 mL, 0.23 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、BPO (55.7 mg, 0.23 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.23 mL, 0.23 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 20 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 20 : 1) を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 6.2 mg

収率 11%

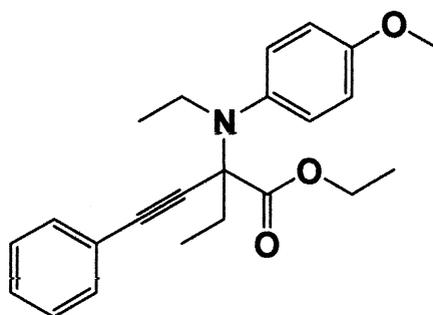
形状、Rf 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 2) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を BPO、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応 [YMa-252]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、BPO (109.0 mg, 0.45 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 21 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層

を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 15.5 mg

収率 28%

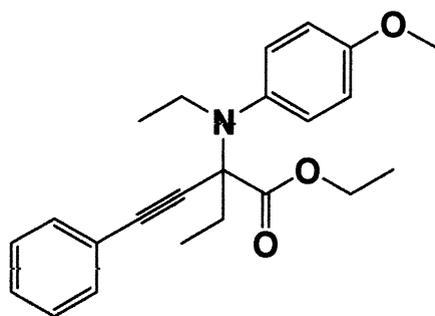
形状、*R_f* 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 3) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を BPO、二回目の求核剤を塩化ジエチルアルミニウムとした求核付加反応 [YMa-254]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミ

ノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mLの THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、BPO (109.0 mg, 0.45 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後、塩化ジエチルアルミニウム (0.42 mL, 0.45 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液) を滴下し、21 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 20 : 1) を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 11.4 mg

収率 20%

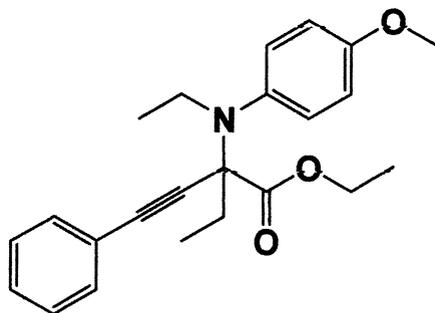
形状、 R_f 値、 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1

[YMa-235]と同じ

(Entry 4) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を DDQ、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応 [YMa-253]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、DDQ (102.1 mg, 0.45 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 21 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 12.1 mg

収率 22%

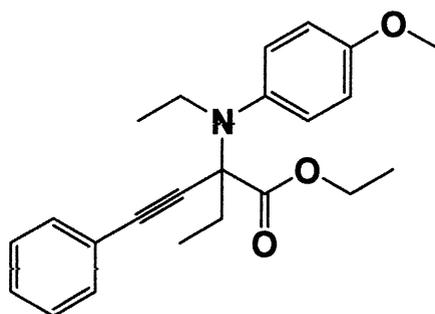
形状、Rf 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 5) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を NBS、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応 [YMa-277]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、NBS (80.1 mg, 0.45 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 22 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸

ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 11.8 mg

収率 21%

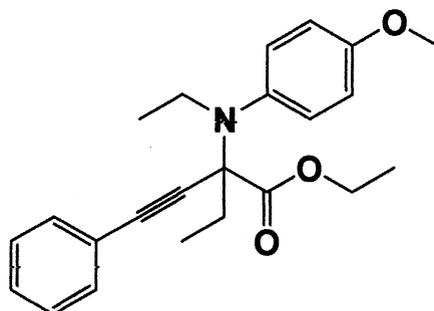
形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 6) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を NCS、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応 [YMa-258]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、

アルゴン置換後、2.0 mLの THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、NCS(60.1 mg, 0.45 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 20 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 11.4 mg

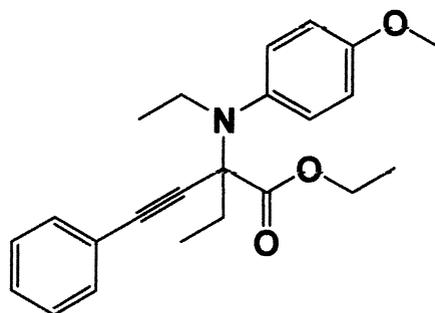
収率 20%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 7) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を NCS、二回目の求核剤を塩化ジエチルアルミニウムとした求核付加反応 [YMa-263]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、NCS (60.1 mg, 0.45 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後、塩化ジエチルアルミニウム (0.42 mL, 0.45 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液) を滴下し、22 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 16.8 mg

収率 30%

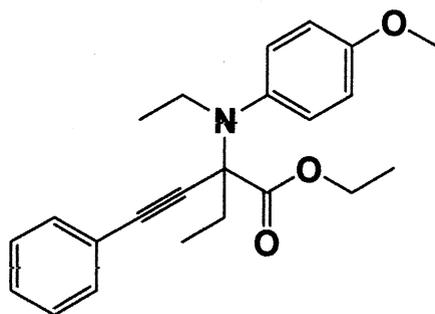
形状、Rf 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 8) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応[YMa-261]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン (65.8 mg, 0.23 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 20 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を

飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 26.3 mg

収率 47%

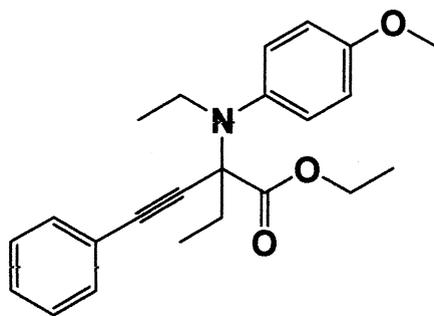
形状、*R_f* 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 9) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応[YMa-264]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、

アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン (128.7 mg, 0.45 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 20 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 20 : 1) を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 7.9 mg

収率 14%

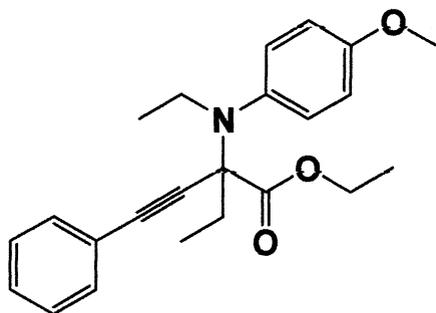
形状、 R_f 値、 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1

[YMa-235]と同じ

(Entry 10) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン、二回目の求核剤を塩化ジエチルアルミニウムとした求核付加反応[YMa-262]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン (65.8 mg, 0.23 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後、塩化ジエチルアルミニウム (0.42 mL, 0.45 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液) を滴下し、22 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 23.1 mg

収率 42%

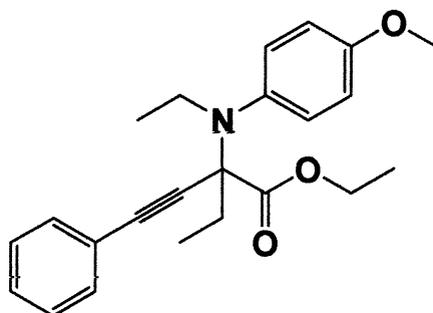
形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 11) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン、二回目の求核剤を塩化ジエチルアルミニウムとした求核付加反応[YMa-265]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン (128.7 mg, 0.45 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後、塩化ジエチルアルミニウム (0.42 mL, 0.45 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液) を滴下し、22 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 9.0 mg

収率 16%

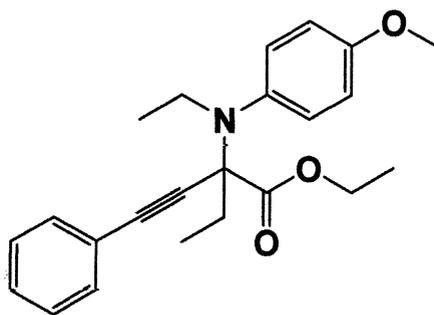
形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 12) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジクロロジメチルヒダントイン、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応 [YMa-268]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミ

ノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mLの THFで溶かした後 -78 °Cに冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジクロロジメチルヒダントイン (45.3 mg, 0.23 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °Cに冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 20 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 19.1 mg

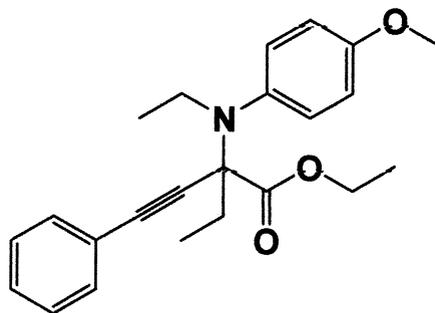
収率 34%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 13) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応 [SK-13]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、ヨードソベンゼンジアセテート (144.9 mg, 0.45 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 20 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 26.2 mg

収率 47%

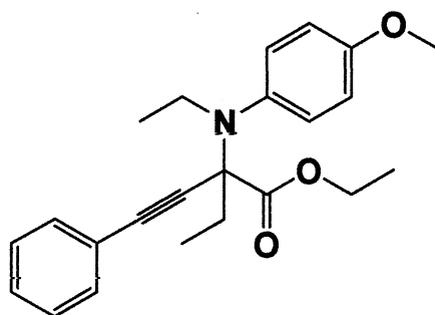
形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 14) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をビストリフルオロアセトキシヨードベンゼン、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応[SK-22]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、ビストリフルオロアセトキシヨードベンゼン (193.5 mg, 0.45 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 20 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行

い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート

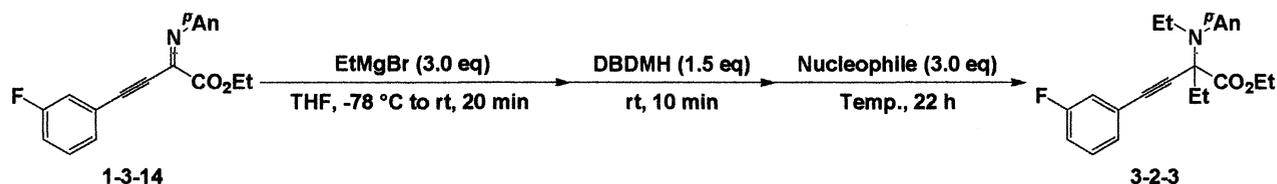


収量 25.6 mg

収率 44%

形状、 R_f 値、 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、 $\text{IR}(\text{neat})$ 、 $\text{HRMS}(\text{EI})$ は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

Scheme 3-2-2 3-フルオロフェニル基を有する β, γ -アルキニル- α -イミノエステルへの二重求核付加反応

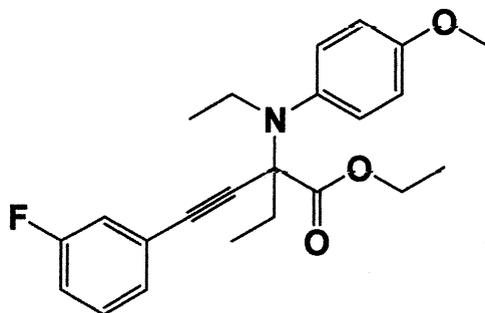


(式 (1)) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフ

エニル)ブチ-3-ノエート **1-3-14** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした求核付加反応 [YMa-266]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート **1-3-14** (48.7 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン (65.8 mg, 0.23 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 20 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート



収量 26.4 mg

収率 45%

形状 黄色油状

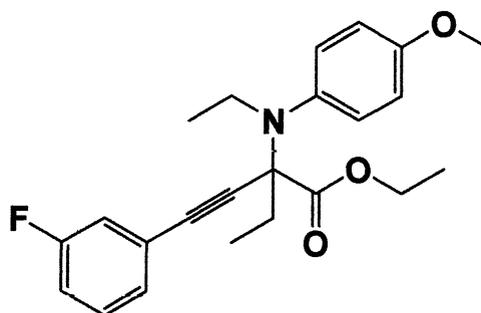
Rf 値 0.50(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.61 (dq, $J = 7.3, 12.8$ Hz, 1H), 1.93 (dq, $J = 7.3, 12.8$ Hz, 1H), 2.91 (dq, $J = 6.9, 12.4$ Hz, 1H), 3.33 (dq, $J = 6.9, 12.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 9.29, 14.2, 14.2, 32.7, 46.5, 55.3, 70.5, 85.7, 88.9, 113.4, 115.5 (d, $J = 21.1$ Hz), 118.5 (d, $J = 22.1$ Hz), 125.1 (d, $J = 9.6$ Hz), 127.6 (d, $J = 2.8$ Hz), 129.8 (d, $J = 8.7$ Hz), 130.2, 139.0, 157.6, 162.3 (d, $J = 246.3$ Hz), 171.2; IR (neat) 2975, 2937, 2837, 1734, 1609, 1580, 1508, 1463, 1383, 1226, 1175, 1130, 1097, 1033, 869, 835, 785, 747, 681 cm^{-1} ; HRMS (EI): Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FNO}_3(\text{M})^+$ 383.1897, found 383.1893.

(式 (2)) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート **1-3-14** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、二回目の求核剤を塩化ジエチルアルミニウムとした求核付加反応 [YMa-267]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート **1-3-14** (48.7 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン (65.8 mg, 0.23 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後、塩化ジエチルアルミニウム (0.42 mL, 0.45 mmol, 1.06 N ヘキサン溶液) を滴下し、22 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)ブチ-3-ノエート

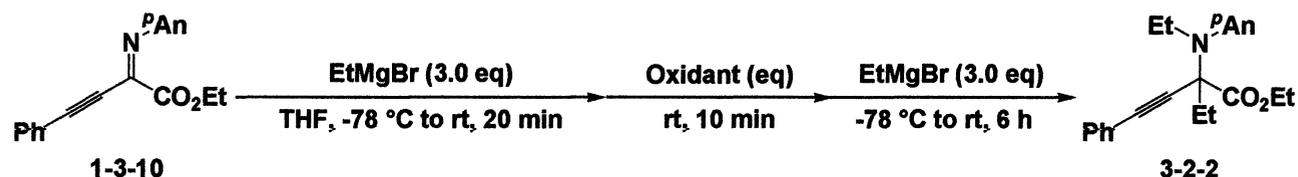


収量 24.3 mg

収率 42%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-2 [YMa-266]と同じ

Table 3-2-3 β, γ-アルキニル-α-イミノエステルを用いたジアルキル化反応の条件検討

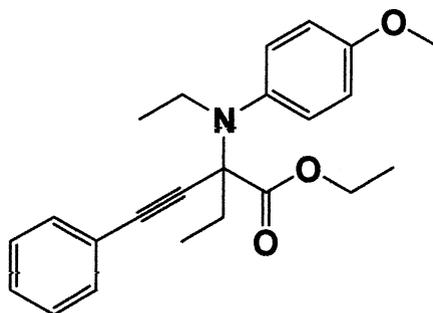


(Entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジヨードジメチルヒダントインとした求核付加反応[SK-68]

アルミホイルで遮光した 30 mL の二ロナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.50 mL, 0.45 mmol, 0.90 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジヨードジメチルヒダントイン (85.5 mg, 0.23 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.50 mL, 0.45 mmol, 0.90 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 6 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 19.6 mg

収率 34%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 2) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をトリクロロイソシアヌル酸とした求核付加反応[SK-84]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.50 mL, 0.45 mmol, 0.90 N THF 溶液) を

滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、トリクロロイソシアヌル酸(63.5 mg, 0.23 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.90 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 6 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 3) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンとした求核付加反応[SK-28]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、ヨードソベンゼン(99.0 mg, 0.45 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 22 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄し

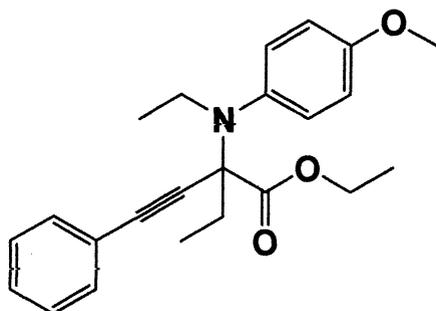
た。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィーを行ったが、不純物が混ざっておりエチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを収率 18%以下で得た。

(Entry 4) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼン、ヨウ素とした求核付加反応[SK-69]

アルミホイルで遮光した 30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.50 mL, 0.45 mmol, 0.90 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、ヨードソベンゼン (99.0 mg, 0.45 mmol)、ヨウ素 (58.4 mg, 0.23 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.50 mL, 0.45 mmol, 0.90 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 6 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で行い、エチル 2-(*N*-

エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-
ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェ
ニルブチ-3-ノエート

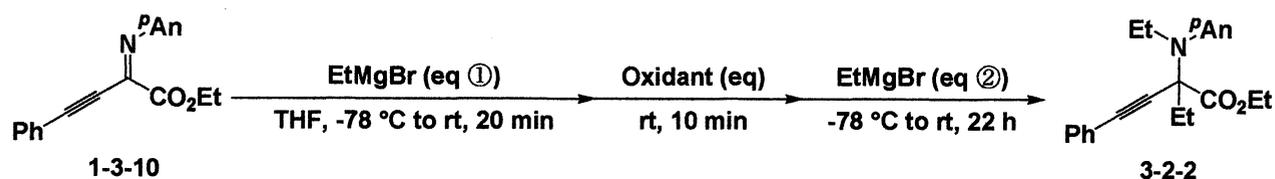


収量 19.2 mg

収率 34%

形状、*R_f* 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1
[YMa-235]と同じ

Table 3-2-4 β, γ-アルキニル-α-イミノエステルを用いたジアルキ
ル化反応の当量検討



(Entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ
-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミド(2.0
当量)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジ
プロモジメチルヒダントイン(1.0 当量)、二回目の求核剤を
エチルマグネシウムブロミド(2.0 当量)とした求核付加反

応[YMa-286]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.30 mL, 0.30 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(42.9 mg, 0.15 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.30 mL, 0.30 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 22 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 2) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミド(1.5 当量)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(0.8 当量)、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド(1.5 当量)とした求核付加反応[YMa-282]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、

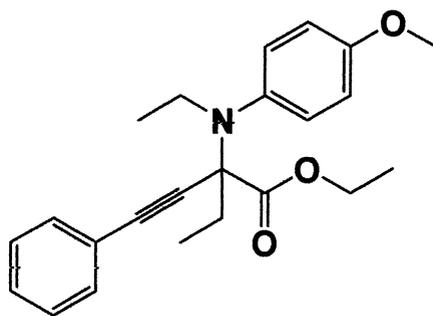
エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.23 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(34.3 mg, 0.12 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.23 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 22 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 3) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミド(1.5 当量)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(1.5 当量)、二回目の求核剤にエチルマグネシウムブロミド(3.0 当量)とした求核付加反応[YMa-287]

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.23 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(65.8 mg, 0.23 mmol)を

加え、10 分間攪拌した。その後 -78°C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 22 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 20 : 1) を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 7.0 mg

収率 12%

形状、 R_f 値、 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、 $\text{IR}(\text{neat})$ 、 $\text{HRMS}(\text{EI})$ は Scheme 3-2-1 [YMa-235] と同じ

(Entry 4) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミド (3.0

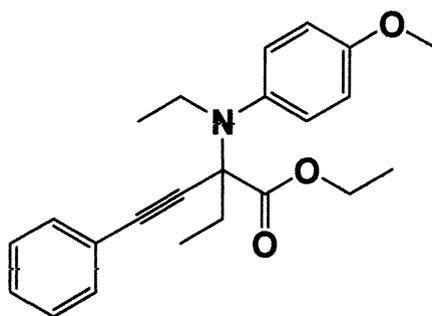
当量)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(1.5 当量)、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド(1.2 当量)とした求核付加反応 [SK-87]

30 mL の二口ナスフラスコに (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.22 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン (64.3 mg, 0.22 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 6 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物としたが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 5) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミド(1.5 当量)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート(1.5 当量)、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド(3.0 当量)とした求核付加反応 [SK-56]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート 1-3-10 (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.25 mL, 0.23 mmol, 0.90 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で N-エチル化が進行したことを確認した後、ヨードソベンゼンジアセテート (72.5 mg, 0.23 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.50 mL, 0.45 mmol, 0.90 N THF 溶液) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 22 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で行い、エチル 2-(N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 9.7 mg

収率 17%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1

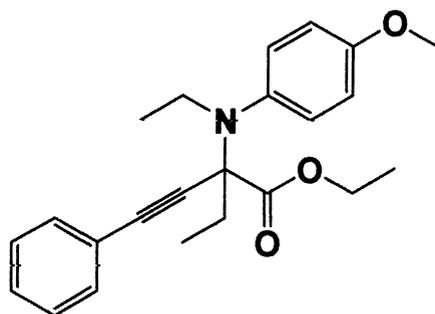
[YMa-235]と同じ

(Entry 6) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミド(2.0 当量)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート(3.0 当量)、二回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド(3.0 当量)とした求核付加反応 [SK-59]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.33 mL, 0.30 mmol, 0.90 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、ヨードソベンゼンジアセテート(144.9 mg, 0.45 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.90 N THF 溶液)を滴下し、室温まで自然昇温させながら 22 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェ

ニルブチ-3-ノエート

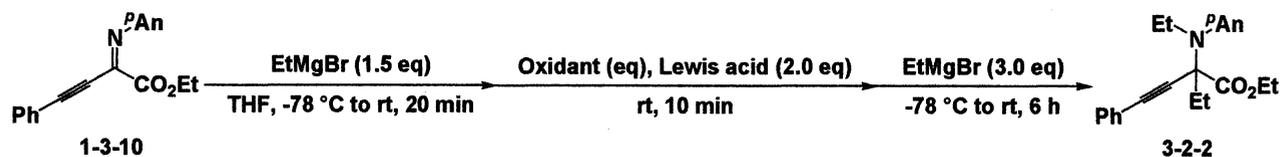


収量 12.0 mg

収率 20%

形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

Table 3-2-5 β, γ-アルキニル-α-イミノエステルを用いたジアルキル化反応のルイス酸検討

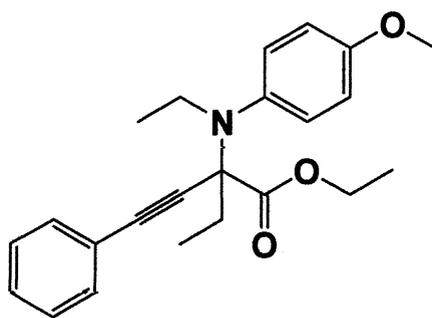


(Entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(1.5 当量)、ルイス酸を塩化アルミニウムとした求核付加反応[SK-92]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、

エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、塩化アルミニウム(40.0 mg, 0.30 mmol)を 1.0 mL の THF で溶かし滴下し、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(64.3 mg, 0.22 mmol)を加え、30 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 6 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 6:1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル = 40:1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエート



収量 2.4 mg

収率 4%

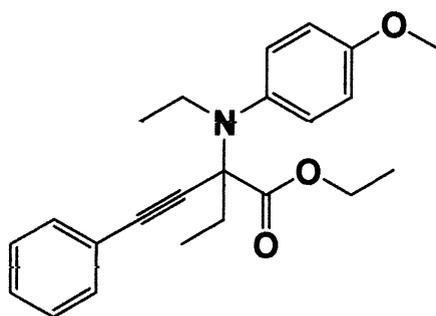
形状、R_f 値、¹H NMR、¹³C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 2) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(1.5 当量)、ルイス酸を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ とした求核付加反応[SK-93]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78°C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド (0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol) を滴下し、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン (64.3 mg, 0.22 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その後 -78°C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド (0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液) を滴下し、室温まで 6 時間攪拌した。反応後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1)で行った後、再精製にシリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル = 40 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェ

ニルブチ-3-ノエート



収量 3.6 mg

収率 6%

形状、Rf 値、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR(neat)、HRMS(EI)は Scheme 3-2-1 [YMa-235]と同じ

(Entry 3) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(0.6 当量)、ルイス酸を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ とした求核付加反応[SK-106]

30 mL の二口ナスフラスコに (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol) を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)を滴下し、*N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(25.7 mg, 0.09 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 6 時間攪拌した。反応後、10% 亜

硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(Entry 4) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート(1.2 当量)、ルイス酸を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ とした求核付加反応[SK-105]

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **1-3-10** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 °C に冷却した。次に、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分攪拌し、TLC で *N*-エチル化が進行したことを確認した後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)を滴下し、ヨードソベンゼンジアセテート(58.0 mg, 0.18 mmol)を加え、10 分間攪拌した。その後 -78 °C に冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 6 時間攪拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止し、酢酸エチルを用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラ

フィー(ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1)で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

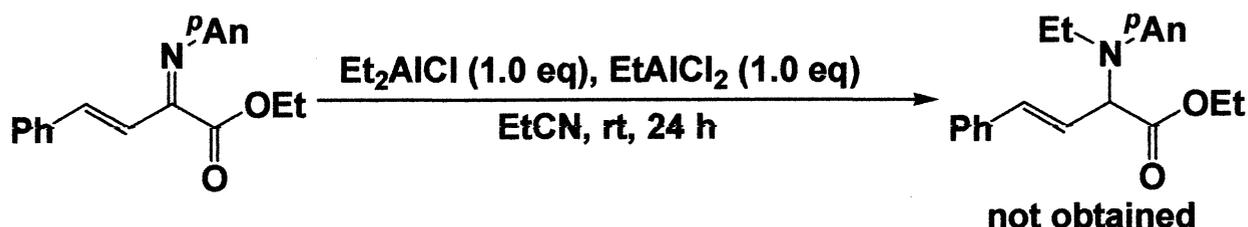
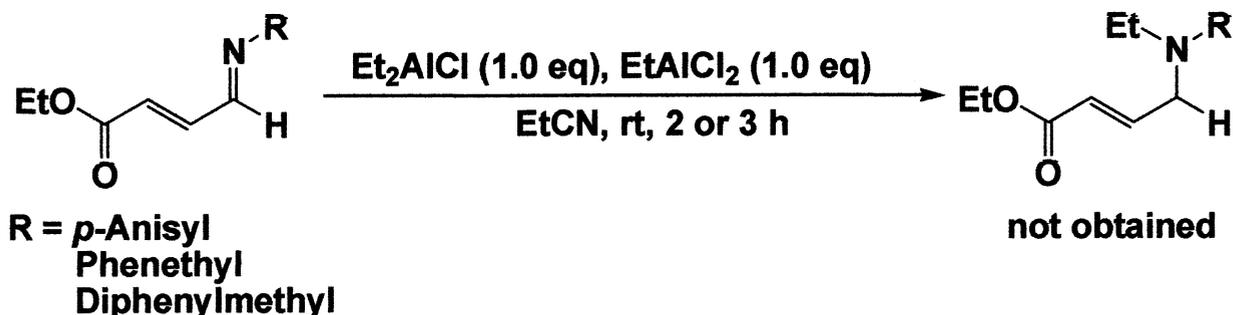
総括

本研究は、「 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-求電子付加反応に関する研究」と題し、 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対する Grignard 試薬を用いた N -アルキル化反応から生じるアルキニルエノラートと様々な求電子剤との反応に関するものであり、三章七節から成る。

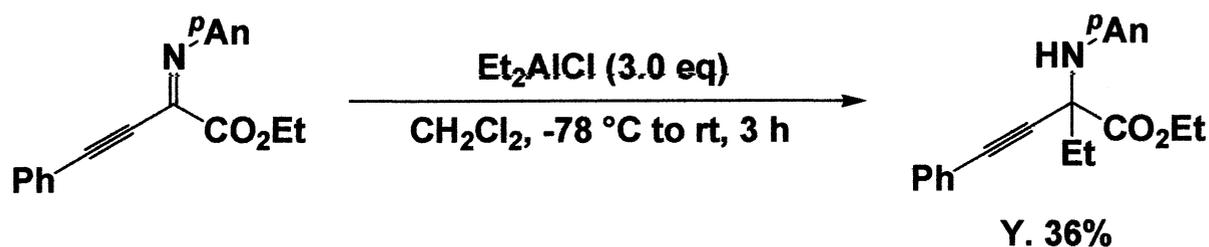
第一章第一節では従来の α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応について述べており、 α -イミノエステルに対し Grignard 試薬や有機亜鉛試薬などの金属試薬を用いることで、極性転換がおこり、窒素原子上への求核付加反応が進行する反応例を挙げた。

第二節では当研究室で見出された有機アルミニウム試薬を用いる α -イミノエステルに対する N -アルキル化反応について述べており、塩化ジエチルアルミニウムと二塩化エチルアルミニウムを 1 当量ずつ用いることで N -アルキル化反応が良好に進行する反応の例や、酸化剤を用いてイミニウム塩を調製し、求核剤を作用させることで二度の極性転換がおこり、 N -アルキル- C -アリル化体が良好な収率で得られる反応の例を挙げた。

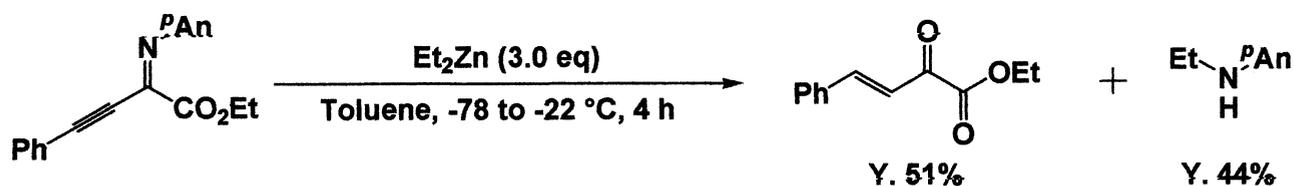
第三節では、基質を β, γ -不飽和- α -イミノエステルへと拡張し N -アルキル化反応を行い、その一般性を検討した。まず二重結合の導入を試み、 β 位にアルコキシカルボニル基を有する不飽和イミノエステルやイミノ炭素にアルコキシカルボニル基を有する β, γ -不飽和- α -イミノエステルについて検討を行ったが、反応は複雑化し目的の生成物を得ることはできなかった。



そこで次に、反応が複雑化することを抑えるために三重結合を導入し検討を行った。 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対し、種々の有機金属試薬を用いて検討した結果、ジクロロメタン中、塩化ジエチルアルミニウムを作用させることで C-アルキル化体が収率 36%で得られることを見出した。



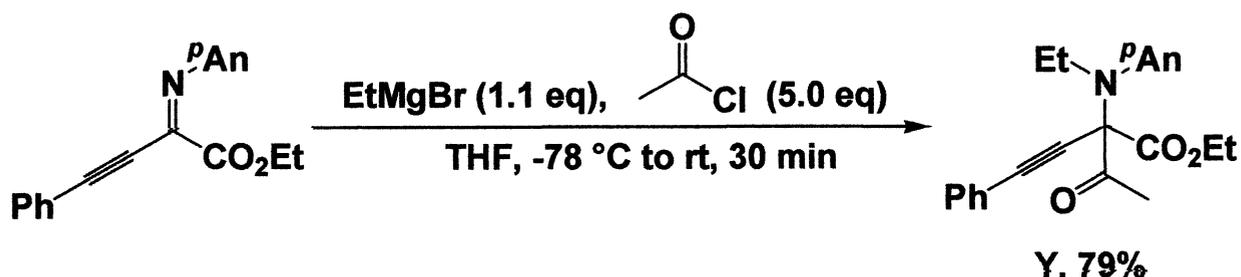
また、ジエチル亜鉛を用いて反応を行うことで、N-エチル化体が分解した不飽和ケトエステルと N-エチル-p-アニシジンが中程度の収率で得られることも見出した。このことから、N-エチル化反応は進行しているが、生成物である N-エチル化体が精製の際に用いるシリカゲルあるいはアルミナにより三重結合がアレンへと異性化し、その後加水分解するために不飽和ケトエステルと N-エチル-p-アニシジンに分解したと考えられた。このことは、同じ骨格をもつ生成物の安定性を調べた結果、文献においてもこの分解の事実を確認することができた。



そこで、*N*-アルキル化体の単離が難しいことから、中間体のアルキニルエノラートに注目し、アルキニルエノラートに対し求電子剤を作用させることで *N*-アルキル化体を捕捉する検討(第二章)やエノラートを酸化することで系内でイミニウム塩を調製し、続いて求核剤と反応させることで4級炭素を構築し異性化を防ぐ検討(第三章)を行った。

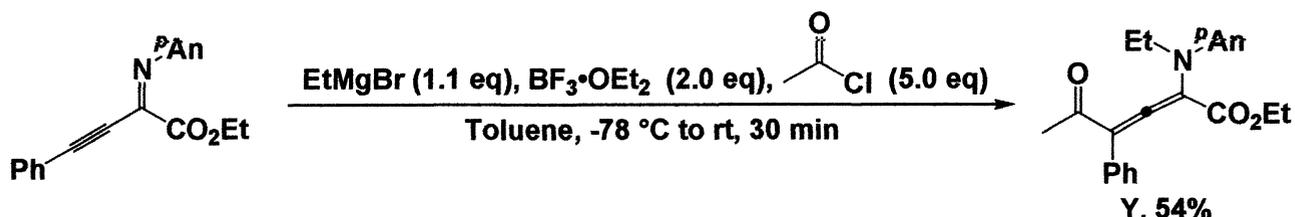
第二章第一節では反応で生じるアルキニルエノラートに注目し、従来のアルキニルエノラートの α -付加および γ -付加(アルキニロガス)反応の例を挙げた。

第二節では、 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対し Grignard 試薬を用いた *N*-アルキル化反応により生じるアルキニルエノラートと種々の求電子剤とのタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応の検討を行い、その詳細を述べた。求電子剤として種々の酸クロライドを用いることで α -選択的に反応が進行し、高収率で α -アシル化体が得られることを見出した。



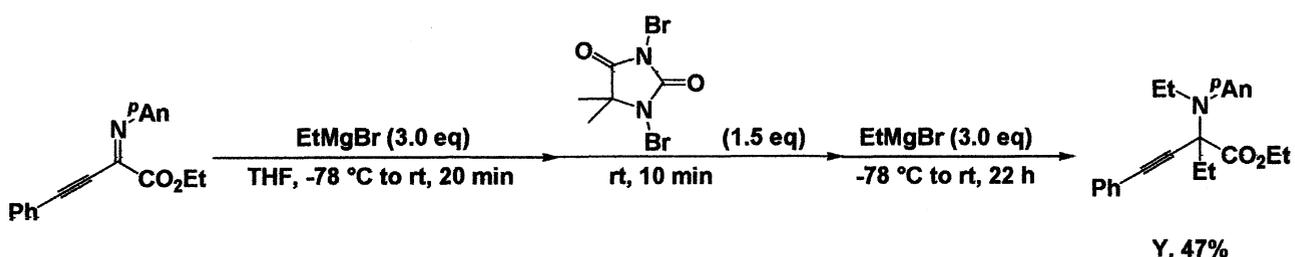
また、 γ -選択的反応を行うために第一節で紹介した反応例を参考に様々な添加剤を用いて γ -付加反応の検討を行ったが、いずれの場合も α -付加体が得られるか、同定できない生成物が得られるかのどちらかとなった。添加剤の検討の中で、ルイス酸の検討に注目し、溶媒とし

て THF を用いているためにルイス酸の効果が弱くなってしまい γ 位での反応が進行しないのではないかと考え、トルエン溶媒中 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いて検討を行ったところ、 γ -選択的に反応が進行しアレナミンを収率 54%で得ることに成功した。



第三章第一節では、アルキニルエノラートを酸化することで生じるアルキニルイミニウム塩とアルコキシカルボニルイミニウム塩の反応性に注目し、これらのイミニウム塩を用いる反応例を挙げた。

第二節では、 β, γ -アルキニル- α -イミノエステルに対し、Grignard 試薬を用いて N -アルキル化反応を行い、生じるアルキニルエノラートを酸化剤を用いてアルキニルイミニウム塩とし、イミニウム塩に対する求核付加反応の検討を行ったので、その詳細を述べた。その結果、酸化剤として N, N -ジブロモジメチルヒダントインを用いたとき、収率 47%で目的のジエチル化体が見出された。



この反応は N -アルキル化の段階とイミニウム塩形成の段階に極性転換が二回おこる特徴を有しており、またこれまで合成法が限定されている α, α -二置換- β -アルキニルエステルの新たな合成法でもあるため合成上非常に有用である。しかし、現在のところ試薬を過剰量用いなければいけないという問題があり、今後この問題を解決すること

で、さらなる有用な反応への発展が期待できる。

参考文献

序論

- 1) 國枝 武久, 松永 朝文, 日比野 俐, 前波 勇, 村上 泰興, ヘテロ環の化学—医薬品の基礎—, 化学同人, 2002年.
- 2) H.Hart, L.E.Craigne, D.J.Hart, 秋葉 欣哉, 奥 彬, 基礎有機化学, 倍風館, 2002年.
- 3) 田中 信男, 中村 昭四郎, 抗生物質大要, 東京大学出版会.
- 4) 野依 良治, 柴崎 正勝, 鈴木 啓介, 玉尾 皓平, 中筋 一弘, 奈良坂 紘一, 大学院講義有機化学, 東京化学同人, 1998年.
- 5) Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 461 (2002).

本論

第一章 第一節

- 1) J. S. Dickstein, M. C. Kozlowski, *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1166 (2008).
- 2) J. C. Fiaud, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 1019 (1971).
- 3) M. R. P. van Vliet, J. T. B. H. Jastrzebski, W. J. Klaver, K. Goubitz, G. van Koten, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **106**, 132 (1987).
- 4) F. H. van der Steen, H. Kleijn, J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, *J. Org. Chem.*, **56**, 5147 (1991).
- 5) Y. Yamamoto, W. Ito, *Tetrahedron*, **44**, 5415 (1988).
- 6) K. Uneyama, F. Yan, S. Hirama, T. Katagiri, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2045 (1996).
- 7) S. E. Yoo, Y. D. Gong, *Heterocycles*, **45**, 1251 (1997).
- 8) S. E. Yoo, Y. D. Gong, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **18**, 469 (1997).
- 9) M. P. Bertrand, L. Feray, R. Nouguier, P. Perfetti, *Synlett*, **1999**, 1148.

- 10) M. Mae, H. Amii, K. Uneyama, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7893 (2000).
- 11) K. P. Chiev, S. Roland, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 2205 (2002).
- 12) J. S. Dickstein, M. W. Fennie, A. L. Norman, B. J. Paulose, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 15794 (2008).

第一章 第二節

- 1) “Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis” ed. by L. A. Paquette, Vol.4, p.2388, John Wiley & Sons, Chichester (1995).
- 2) M. Shimizu, Y. Niwa, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2829 (2001).
- 3) Y. Niwa, K. Takayama, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5473 (2001).
- 4) Y. Niwa, K. Takayama, M. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 1819 (2002).
- 5) Y. Niwa, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3720 (2003).
- 6) M. Shimizu, Y. Niwa, T. Nagai, I. Hachiya, *Heterocycles*, **72**, 127 (2007).

第一章 第三節

- 1) Y. Yamamoto, H. Hayashi, *Tetrahedron*, **63**, 10149 (2007).

第二章 第一節

- 1) A. Denichoux, F. Ferreira, F. Chemla, *Org. Lett.*, **6**, 3509 (2004).
- 2) W. Wang, B. Xu, G. B. Hammond, *Org. Lett.*, **10**, 3713 (2008).
- 3) S. Sano, H. Shimizu, K. Kim, W. S. Lee, M. Shiro, Y. Nagao, *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 196 (2006).
- 4) L. P. Liu, B. Xu, G. B. Hammond, *Org. Lett.*, **10**, 3887 (2008).

- 5) T. Hashimoto, K. Sakata, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 5014 (2009).
- 6) S. D. Lepore, Y. He, P. Damisse, *J. Org. Chem.*, **69**, 9171 (2004).
- 7) S. D. Lepore, Y. He, *J. Org. Chem.*, **70**, 4546 (2005).
- 8) B. Xu, G. B. Hammond, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 689 (2008).
- 9) H. Yang, B. Xu, G. B. Hammond, *Org. Lett.*, **10**, 5589 (2008).
- 10) L. Miesch, V. Rietsch, T. Welsch, M. Miesch, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5053 (2008).
- 11) L. Miesch, T. Welsch, V. Rietsch, M. Miesch, *Chem. Eur. J.*, **15**, 4394 (2009).

第三章 第一節

- 1) J. Schlegel, G. Maas, *Synthesis*, **1999**, 100.
- 2) J. Nikolai, J. Schlegel, M. Regitz, G. Maas, *Synthesis*, **2002**, 497.
- 3) M. Reisser, A. Maier, G. Mass, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2071.
- 4) T. Mayer, G. Maas, *Synlett*, **1990**, 399.
- 5) R. Grigg, V. Sridharan, M. Thornton-Pett, J. Wang, J. Xu, J. Zhang, *Tetrahedron*, **58**, 2627 (2002).
- 6) R. Rahm, S. Espenlaub, U. R. Werz, G. Maas, *Heteroatom Chemistry*, **16**, 437 (2005).
- 7) H. Heaney, G. Papageorgiou, R. F. Wilkins, *Tetrahedron*, **53**, 14381 (1997).
- 8) H. H. Mooiweer, K. W. A. Ettema, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron*, **46**, 2991 (1990).
- 9) H. J. Grumbach, B. Merla, N. Risch, *Synthesis*, **1999**, 1027.
- 10) J. Nikolai, G. Maas, *Synthesis*, **2003**, 2679.

謝辞

有機精密化学研究室に配属されて3年の月日が流れました。4年生の時に初めて研究室を訪れた日のことを昨日のことのように入います。毎月の雑誌会や研究会、輪講、文献精読など、やるべきことがとても多く大変な時もありましたが、3年間やりきることができて充実感でいっぱいです。このように修士論文をまとめ上げることができ、とてもうれしく思っています。

本研究室の清水教授には実験面のアドバイスや生活面での相談など、本当にお世話になりました。ありがとうございました。社会人になっても、研究室で学んだことを糧にし、日々研究に精進していきたく入っています。準教授の八谷先生には日常の細かい実験のアドバイスなどをいただきありがとうございました。これからも役立てていきたく入っています。また秘書の森川さんには雑務をしていただき、実験をスムーズに進めることができ、感謝しています。

研究室でともに過ごした方々、ありがとうございました。D2の溝田先輩は4年生で何もわからなかった私の上司であり、大変お世話になりました。院生となって、1人で何でもこなせたのは4年生の時の教えがあったからだ入います。ありがとうございました。先輩よりも先に卒業しますが、あと1年研究室生活を頑張つて下さい。そして将来立派な教授になって下さい。また、ご飯行きましょう。D1の波多先輩にはNMRやガラス細工などいろいろなことを教えていただき、また実験や日常の相談にも乗つていただき、ありがとうございました。いろいろな話ができる楽しかったです。これからも頼りになる先輩でいて下さい。

M2の稲垣(敬)君、大倉さん、近藤君、山田君、3年間ありがとう。

3年間いろいろなことがあったけど、無事修了の日を迎えることができ、うれしく思います。4月からは社会人としてお互いに頑張っていきましょう。

M1の英賀谷君、稲垣(達)君、川西さん、栗田君、福田君、前川さん、松永君、来年度はついにM2ですね。今の時期は就職活動など忙しい時期だと思いますが、頑張って乗り切っていくて下さい。応援しています。

4年生の新井君、伊藤君、内田さん、上村君、小山君、高尾君、張君、松田君、松本さん、村上君、就職や進学でそれぞれ進路は違うけど、研究室で過ごした1年間を糧に頑張っていくて下さい。共同研究者の上村君、1年間本当にありがとう。頼りない上司でしたが、楽しく1年間過ごすことができました。上村君は頑張りやさんなので、院生としても十分に力を発揮できると思います。いろいろな壁にぶち当たるときもあるかもしれませんが、一つずつ乗り越えていくて下さい。

これからは社会人として日々精進していきたいと思います。3年間本当にありがとうございました。

平成22年3月25日

松田 裕理