

研究題目

$\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応を利用する  
立体選択的四級炭素の構築に関する研究

平成22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

栗田 大二

## 目次

序論

本論

第一章  $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応を用いる立体選択的  
四級炭素の構築

第一節 従来の $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応

第二節 従来の四級炭素を構築する Mannich 反応

第三節  $\alpha$ -イミノエステルの極性転換 - Mannich 反応を利用する  
四級炭素の構築

第四節 従来の立体選択的 Mannich 反応

第五節  $\alpha$ -イミノエステルの極性転換 - Mannich 反応を利用する  
立体選択的四級炭素の構築

実験の部

総括

参考文献

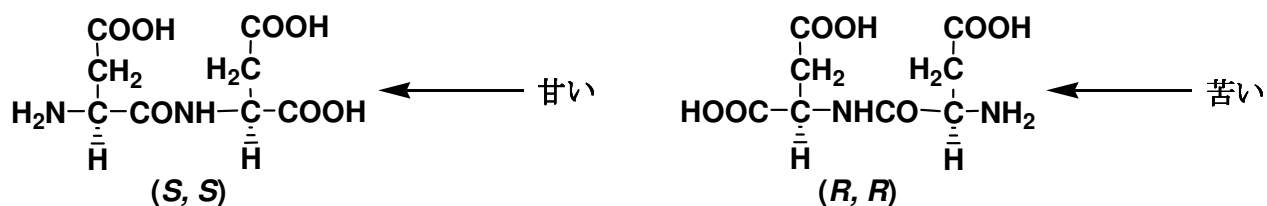
謝辞

## 序論 1)-17)

現在、我々の周りには様々なものが氾濫している。紙、ペン、プラスチック、ガソリン、タイヤ、衣料品、医薬品、染料、インク、塗料ときりが無い。これらの多くは有機化合物から形成され、我々の体自身も多くの有機化合物より構成されている。現在、地球上には 1300 万種類以上の物質が知られているが、じつにその 90% が炭素を含む有機化合物である。この炭素化合物を扱う化学が有機化学であるが、有機化合物がこれほど多く存在しているのは偏に炭素の性質に起因する。すなわち、炭素が炭素原子同士と、あるいは窒素原子、酸素原子、硫黄原子と多重結合を形成できる能力を持つことや炭素原子同士で鎖状連結する能力を持つことである。後者の理由は炭素-炭素の結合エネルギーが 348 kJ/mol と同族のケイ素の結合エネルギー 222 kJ/mol などと比べて非常に大きいことに由来している。また、炭素は最大 4 つの結合を形成でき、このとき四面体構造をとる。すなわち、炭素原子は四面体の中心に存在し、ほかの原子はその頂点に位置する。そのため、ある炭素が異なった 4 種類の原子と結合を形成した場合に 2 種類の異性体（鏡像体）が存在しえる。鏡像体同士では偏光面の回転方向を除けば融点、沸点、屈折率など物理的性質はすべて同じである。しかし、“光学活性な試薬に対する場合を除けば” という点に重要なことが隠されている。つまり、我々の生活の中では有機化合物は医薬品、食料品などとして体内に取り込まれるわけであるが、我々の体内を構成している基本単位であるアミノ酸が殆んど光学活性であるということである。そのため生体反応では立体化学による反応特異性が見られ、ま

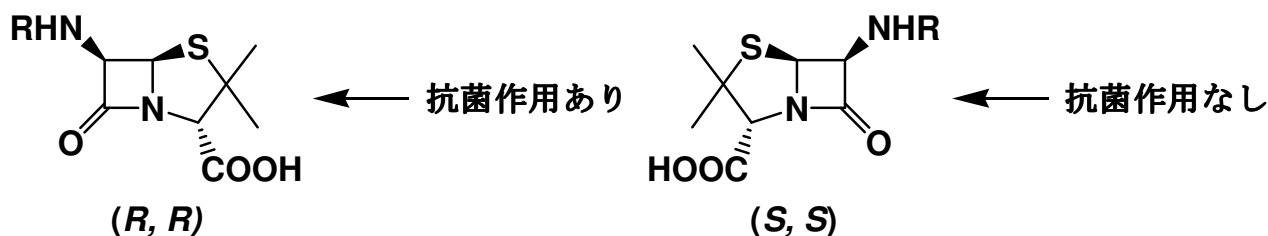
た、立体化学により生理活性の強さの違いが生じる。例をあげると、糖である(+)-グルコースは動物における代謝において重要な役割を担っているが(-)-グルコースは動物の生体内では代謝されず酵母によっても発酵されない。甘味料アスパルテームは(*S,S*)体が砂糖の200倍甘いのに対し(*R,R*)体は苦い(Scheme 1)。

Scheme 1 アスパルテーム



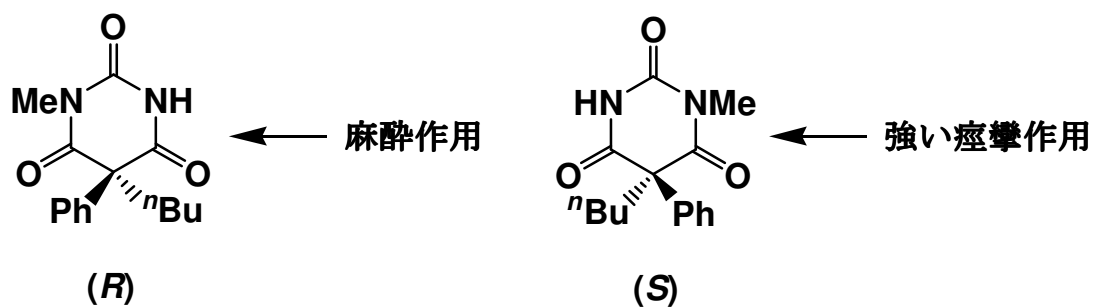
抗生物質ペニシリンは(*R,R*)体しか抗菌作用を示さない(Scheme 2)。

Scheme 2 ペニシリン

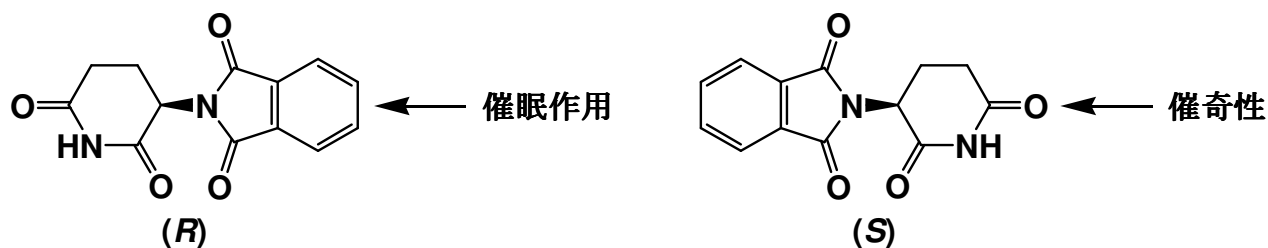


バルビツール酸誘導体の *R* 体は麻酔作用を示すが、*S* 体は痙攣を引き起こす(Scheme 3)。サリドマイドは *R* 体と *S* 体の両方に催眠性があるが *R* 体は無害である。それに対し *S* 体は強い催奇性を有する(Scheme 4)。

### Scheme 3 バルビツール酸誘導体

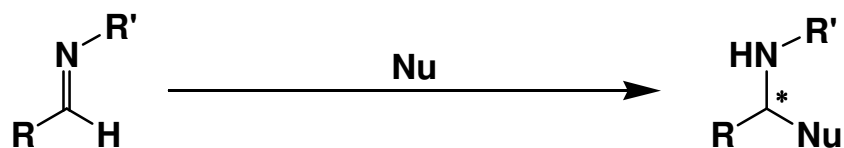


### Scheme 4 サリドマイド



そのため現在の有機合成においては、適切に立体化学の制御を行いつつ、炭素－炭素結合形成を行うことが重要である。この炭素－炭素結合の構築を行う方法の1つにイミノ基に対する求核付加反応がある (Scheme 5)。

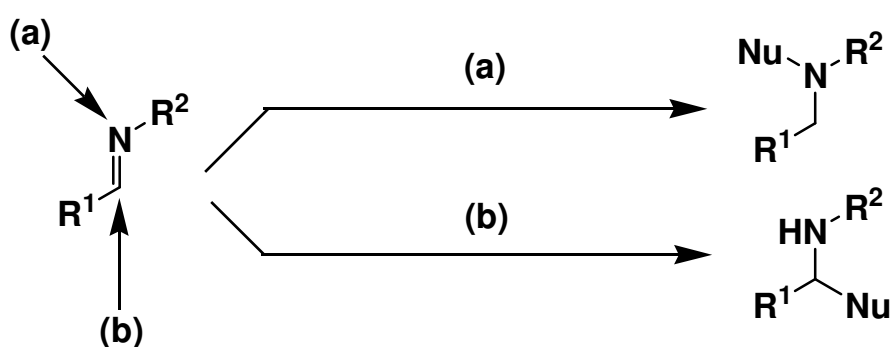
### Scheme 5 イミノ基に対する求核付加反応



この手法は炭素－炭素結合の構築だけでなくアミノ基の導入も行うことができるため、適切に立体化学の制御を行うことができれば有機合成上欠くことのできない手法になる。そのため種々の有機金属試薬やエノラートの付加、アリル化反応などが研究されている。しかし、

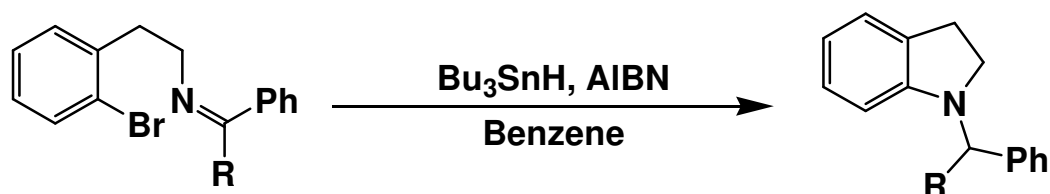
イミンに対する付加反応はイミノ炭素上だけで起こるわけではない。イミンには攻撃を受けるサイトとして炭素原子と窒素原子があるが、求核試薬の付加反応を考えた場合電気陰性度の問題から一般にイミノ炭素上での反応 (b) が進行し、窒素原子への付加 (a) は起こらない (Scheme 6)。

### Scheme 6 イミノ基に対する求核付加反応の位置選択性



一方、イミンに対するラジカルの付加反応では軌道の重なりや生成するラジカルの安定性が重要となるために (b) の経路ではなく (a) の経路も起こりえる。例えば、Scheme 7 に示すラジカル環化反応は置換基 R の種類によってはイミノ窒素への付加反応が進行しインドリンを与える。

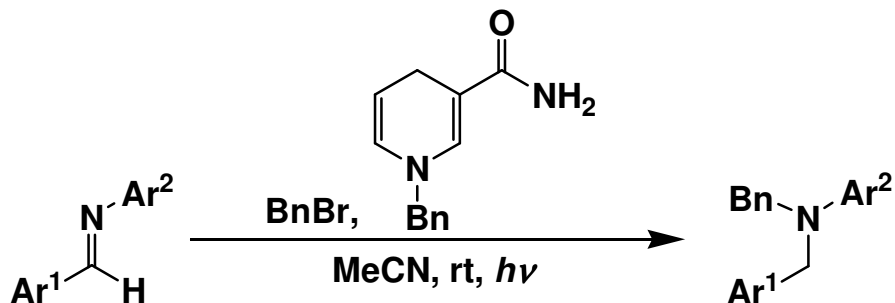
### Scheme 7 ラジカル環化反応によるインドリン合成



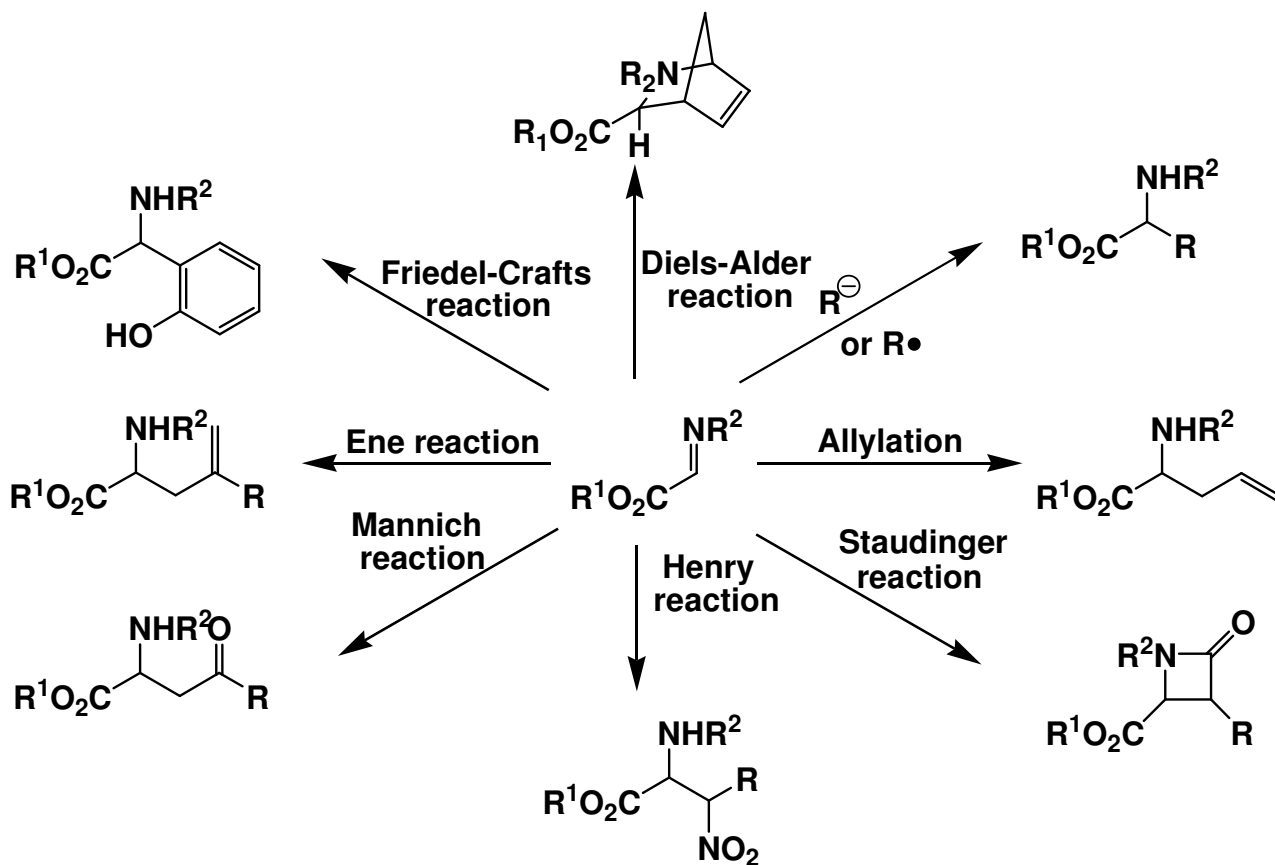
また、光照射により生じたベンジルラジカルがイミンの窒素原子に

対して選択的に付加する例もある (Scheme 8)。

Scheme 8 イミノ窒素に対するベンジルラジカルの付加反応



Scheme 9  $\alpha$ -イミノエステルの反応



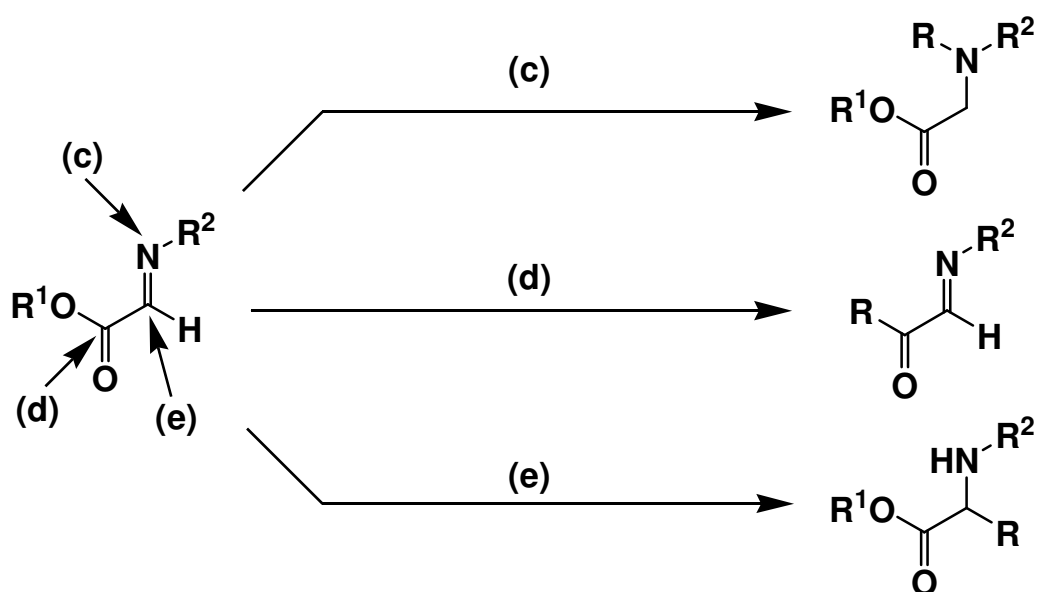
イミンに対する求核試薬の付加において、 $\alpha$ -イミノエステルのように隣接する置換基に電子求引基を有する場合は一般的なイミンと異なる

った挙動を示すことがある。 $\alpha$ -イミノエステルはエステル部位の影響から LUMO のエネルギー低下やイミノ炭素の求電子性の増加が起こり反応性の高いイミンとして知られている。また  $\alpha$ -アミノ酸部位を一挙に導入できる利点があることから有機合成によく用いられており、ジアステレオ選択的あるいはエナンチオ選択的な反応が研究されている (**Scheme 9**)。

しかし、このイミンの最大の特徴は求核試薬の付加反応が必ずしも炭素原子へ起こるわけではなく、イミノ窒素への付加反応 (c) も進行することである (**Scheme 10**)。 (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-炭素結合の形成は為されないが、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反転 (umpolung) を伴う反応であり、このような反応は求電子アミノ化反応として知られ、カルボン酸からアミノ酸を合成するなど有機合成上有用な手法の一つである。

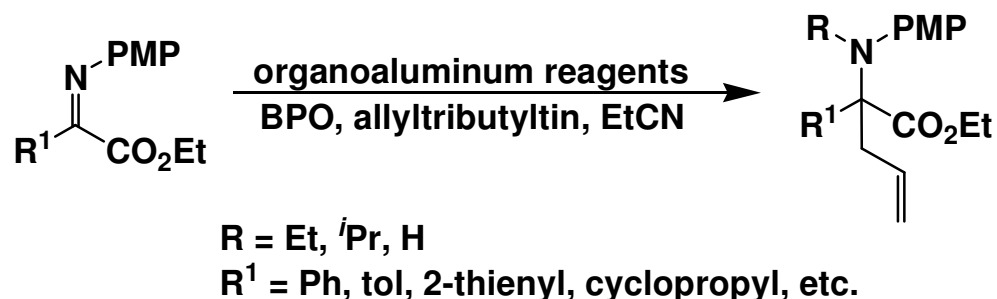


### Scheme 10 $\alpha$ -イミノエステルに対する位置選択性



本研究では、この $\alpha$ -イミノエステルの反応性に注目し、 $\alpha$ -イミノエステルの極性転換—Mannich 反応を利用する立体選択的四級炭素の構築について検討した。第一章第一節では、従来の $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応について述べる (Scheme 11)。

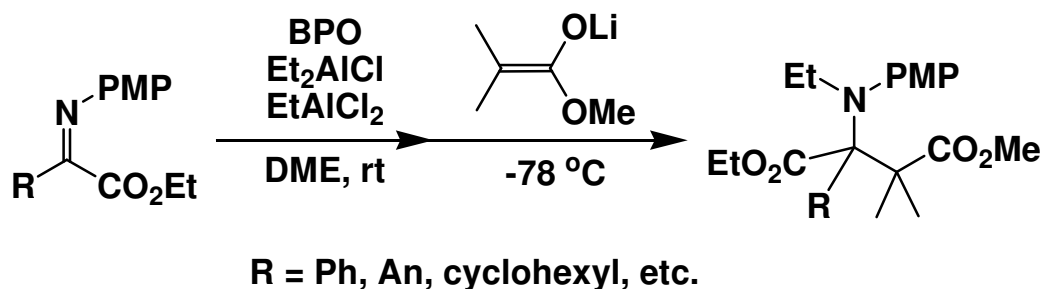
### Scheme 11 $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応



第一章第三節では、 $\alpha$ -イミノエステルに対して有機アルミニウム試

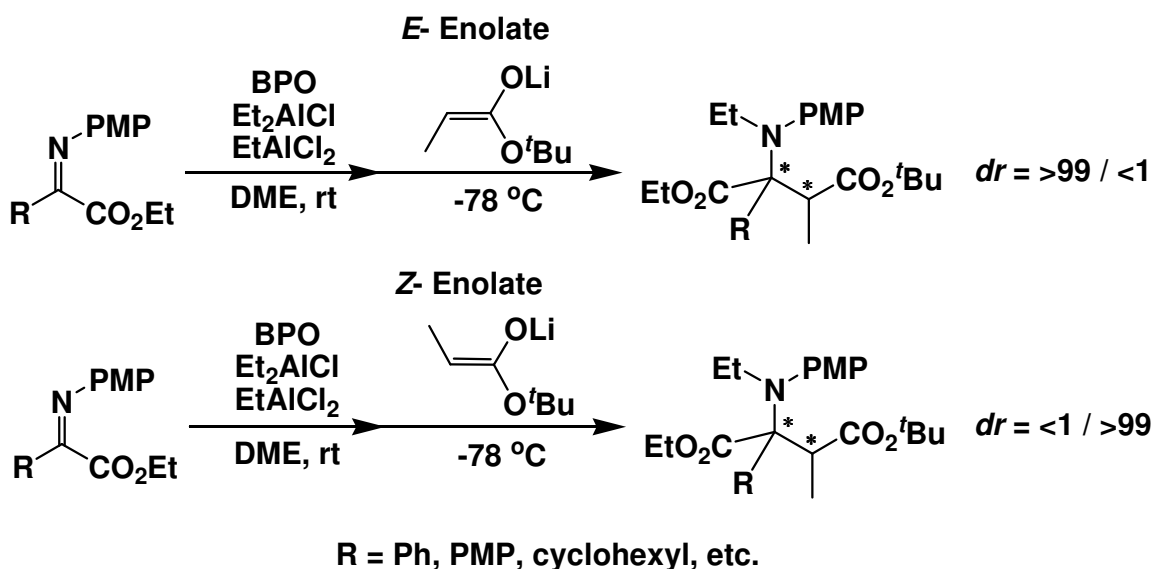
薬を作用させ、連続的に極性転換反応のための過酸化ベンゾイルを加え、その後種々の金属エノラートを作用させることで四級炭素が構築できることを見出した (Scheme 12)。

**Scheme 12  $\alpha$ -イミノエステルの極性転換 - Mannich 反応**



第一章第五節では、 $\alpha$ -イミノエステルに対して有機アルミニウム試薬を作用させ、連続的に極性転換反応のための過酸化ベンゾイルを加え、その後 *E* または *Z*-エノラートを作用させることで立体選択的の四級炭素が構築できることを見出した (Scheme 13)。

**Scheme 13  $\alpha$ -イミノエステルの極性転換-立体選択的Mannich反応**



これらの知見を以下詳細に述べる。

# 本論

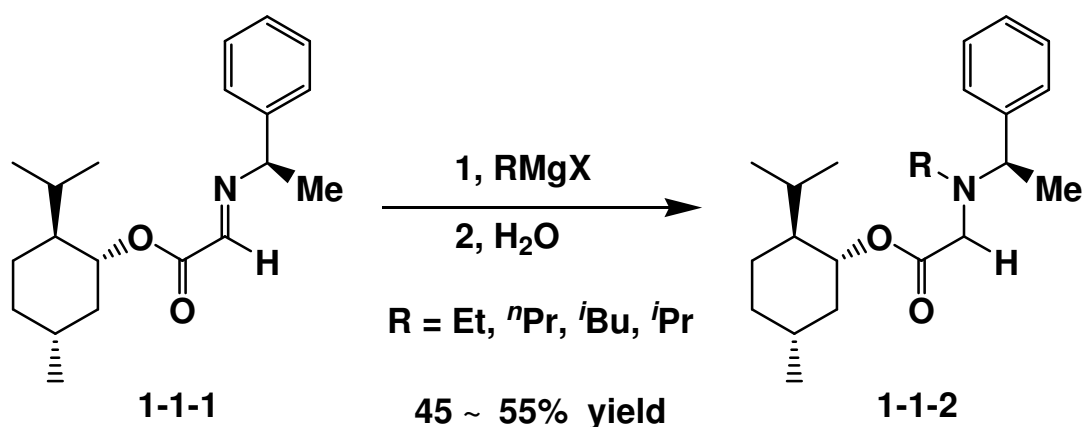
## 第一章 $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応を用いる立体選択的四級炭素の構築

### 第一節 従来の $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応

有機化学において極性転換とは、あるシントンに対応する官能基を化学変換して、そのシントンとは逆の電荷をもつシントンとして用いることをいう。

$\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応は1979年、Kaganらによって初めて発見されている(Scheme 1-1-1)。<sup>1)</sup>

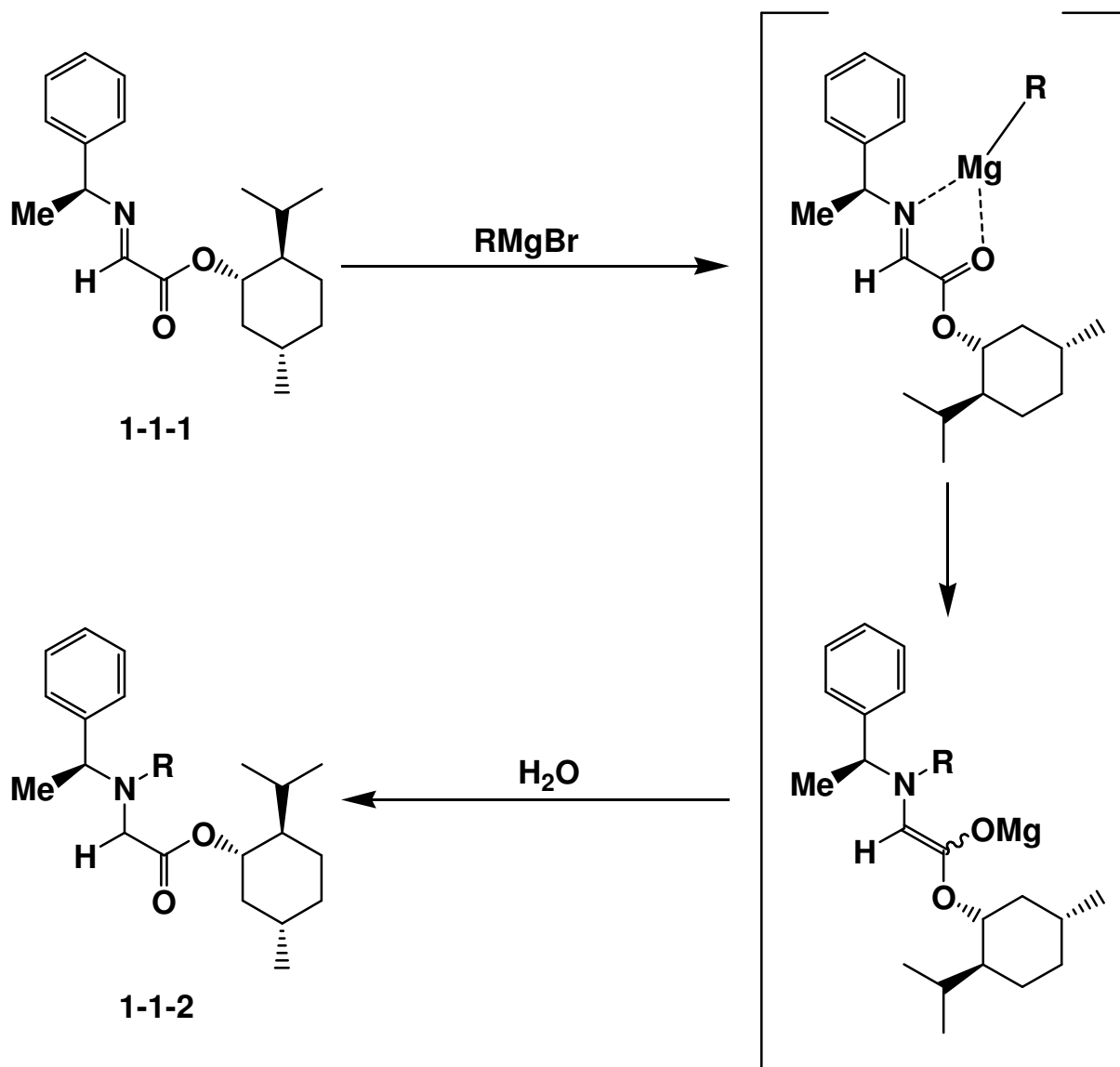
#### Scheme 1-1-1 Kaganらによる*N*-アルキル化反応



アルジミン **1-1-1** に種々のアルキル Grignard 試薬を作用させることで、目的の *N*-アルキル化体 **1-1-2** を得ている。

この反応機構は次のように考えられている(Scheme 1-1-2)。

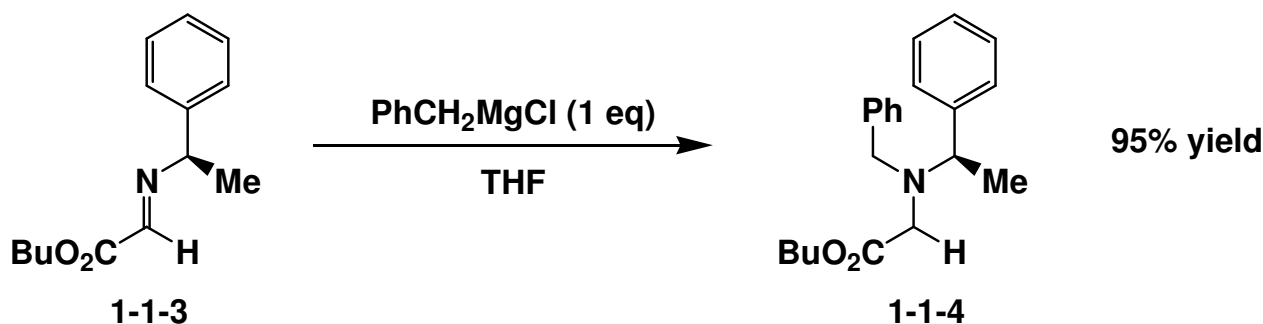
Scheme 1-1-2 *N*-アルキル化反応機構



アルジミン **1-1-1** に種々の Grignard 試薬を作用させるとイミノ窒素とエステル部位の酸素にマグネシウムが配位し *N* 上の電子密度を下げ正電荷をもたせる。そこに、アルキル基が結合することで *N*-アルキル化が進行し、水により反応を停止することで目的の *N*-アルキル化体 **1-1-2** が得られる。

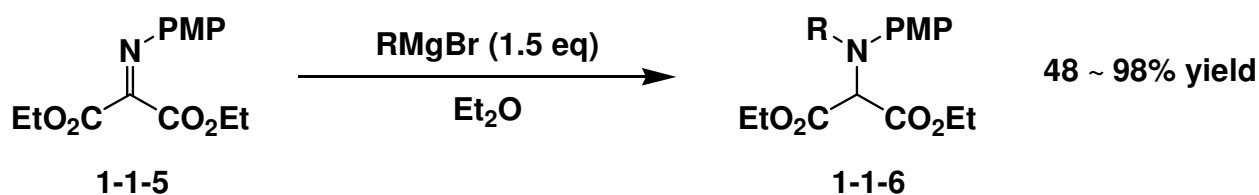
1988年、山本らは、アルジミン **1-1-3** にベンジル Grignard 試薬を作用させることで、目的物である *N*-ベンジル化体 **1-1-4** を高収率で得ている (Scheme 1-1-3)。<sup>2)</sup>

**Scheme 1-1-3** ベンジルマグネシウムブロミドによる*N*-アルキル化反応



2001年、我々の研究室では、2-オキシマロン酸ジエチル由来のイミノエステル **1-1-5** に対し、種々の Grignard 試薬を作用させることで目的の *N*上に求核攻撃の進行した生成物 **1-1-6** を中程度から高収率で得ている (Scheme 1-1-4)。<sup>3)</sup>

**Scheme 1-1-4** イミノマロン酸エステルの種々のGrignard試薬の反応

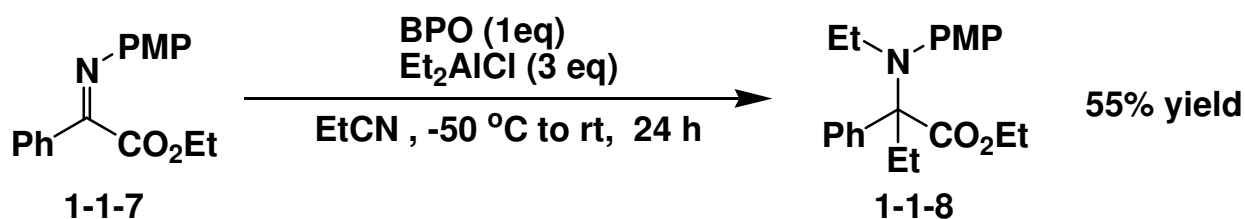


R = Me, Et, <sup>n</sup>Pr, <sup>n</sup>Bu, *n*-decyl, *n*-dodecyl, <sup>i</sup>Pr, <sup>t</sup>Bu, Bn, Ph, cyclohexyl, phenethyl, *n*-tetradecyl, cyclohexylmethyl

2003年、我々の研究室では、 $\alpha$ -イミノエステルに対する *N,C*-ジエチル化反応、及び *N*-エチル-*C*-アリル化反応を報告している。 $\alpha$ -イミノ

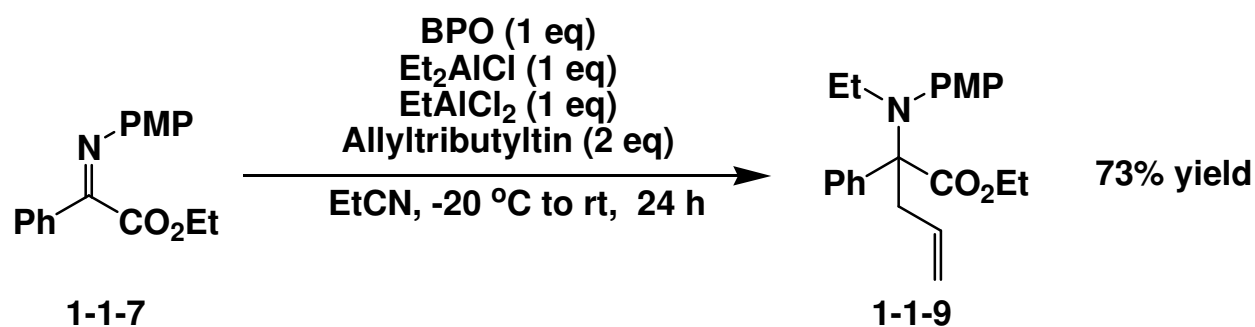
エステル **1-1-7** に対して過酸化ベンゾイル(BPO)存在下、塩化ジエチルアルミニウムを作用させることによって *N,C*-ジエチル化体 **1-1-8** を収率 55%で得ている (Scheme 1-1-5)。<sup>4)</sup>

#### Scheme 1-1-5 *N,C*-ジエチル化反応



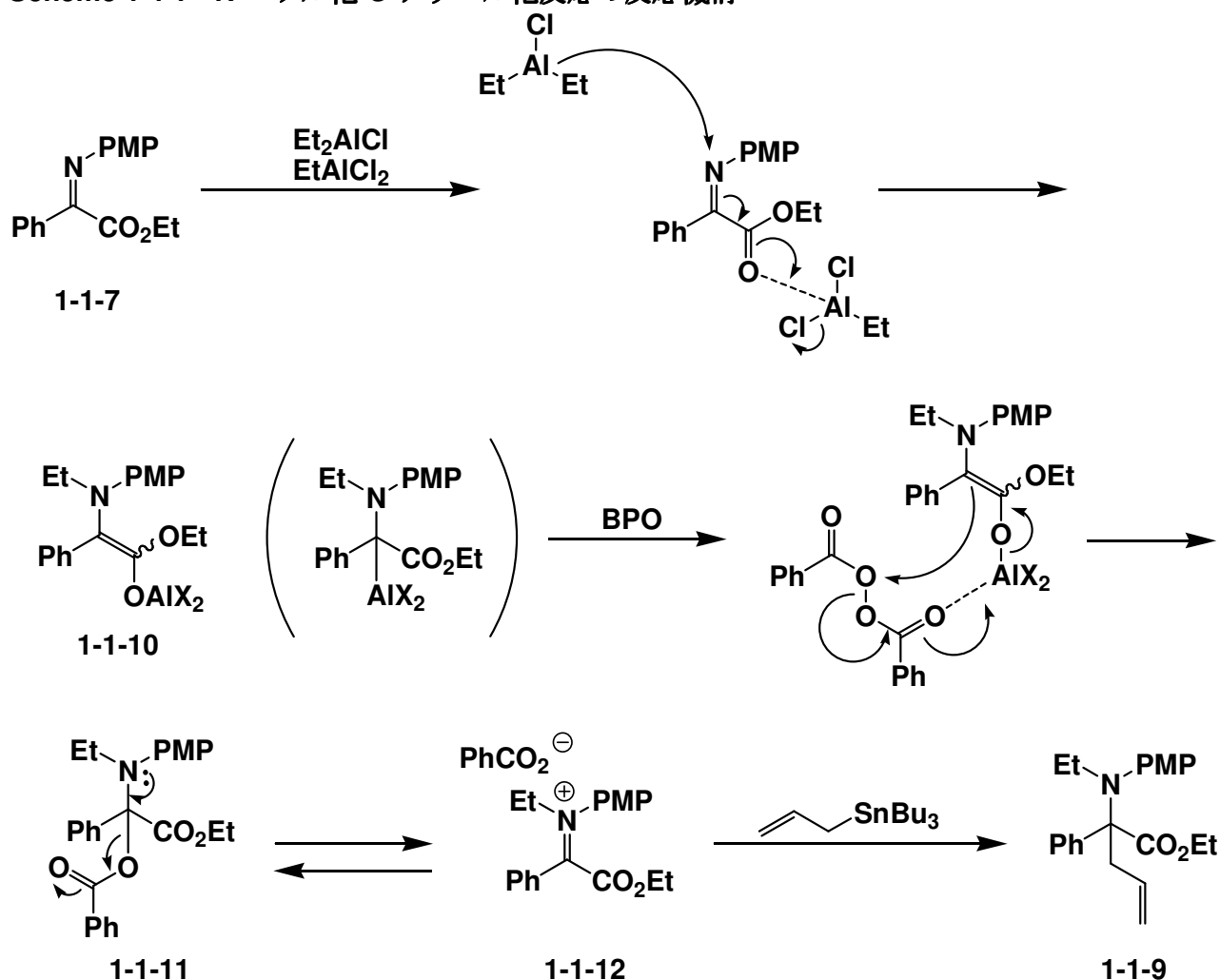
また、 $\alpha$ -イミノエステル **1-1-7** に対して過酸化ベンゾイル(BPO)存在下、塩化ジエチルアルミニウム、二塩化エチルアルミニウム、アリルトリブチルスズを作用させることにより、連続的に *N*-エチル化-*C*-アリル化反応が進行し、アミノエステル **1-1-9** を良好な収率で得ている (Scheme 1-1-6)。<sup>5)</sup>

#### Scheme 1-1-6 *N*-エチル化-*C*-アリル化反応



この反応における反応機構は次のように考えられている (Scheme 1-1-7)。

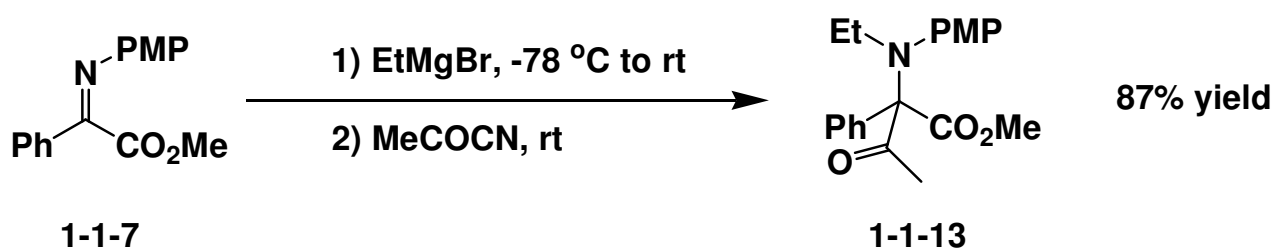
Scheme 1-1-7 *N*-エチル化-*C*-アリール化反応の反応機構



まず強いルイス酸性を示す二塩化エチルアルミニウムが  $\alpha$ -イミノエステル **1-1-7** のエステル部位のカルボニル基に配位することにより、イミノ窒素上にエチル化反応が進行し、アルミニウムエノラート **1-1-10** が形成される。続いて、このエノラートのアルミニウムに BPO が配位し、図のような電子の流れにより酸化が進行することによって *N,O*-アセタール **1-1-11** が形成され、ベンゾイルオキシ基の脱離によりイミニウム塩 **1-1-12** が形成される。このイミニウム塩 **1-1-12** に対してアリルトリブチルスズが求核攻撃をすることにより、*N*-エチル化-*C*-アリール化体 **1-1-9** が得られると考えられている。

2008年、Kozlowski らは、種々の  $\alpha$ -イミノエステル **1-1-7** に対して *N*-エチル化剤としてエチルマグネシウムブロミド試薬を用い、さらに種々の求電子剤を加えることで目的の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **1-1-13** を良好な収率で得ている (Scheme 1-1-7)。<sup>6)</sup>

**Scheme 1-1-7** *N*-エチル化-*C*-アセチル化反応



このように、イミノエステルを用いた極性転換反応は近年注目されている分野であり、その生成物であるアミノエステルは前章でも述べたように医薬品や香料、農薬、ポリマー等の原料もしくは合成中間体として幅広く用いられているためこの反応を研究することは有用なことである。

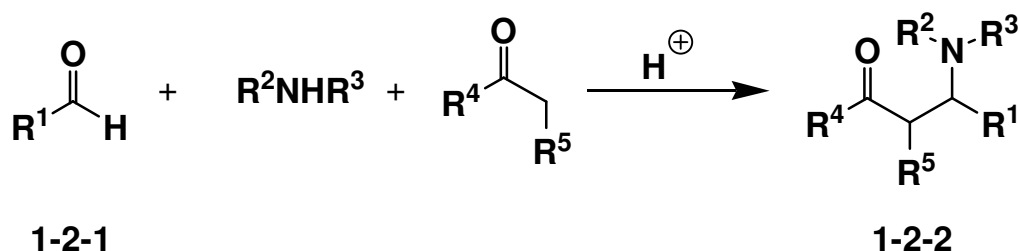
次節では従来の四級炭素を構築する Mannich 反応について述べる。



## 第二節 従来の四級炭素を構築する Mannich 反応

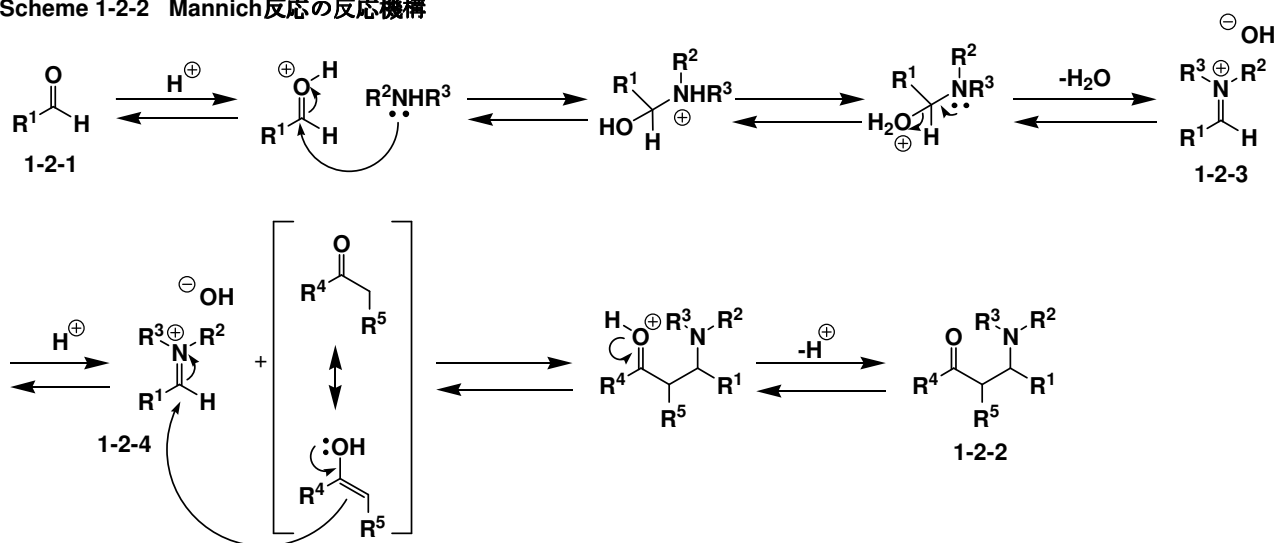
Mannich 反応とは、有機化学における化学反応の一種であり、 $\alpha$ -水素をもたないカルボニル化合物と  $\alpha$ -水素を持つカルボニル化合物、そして第二級アミンが反応して  $\beta$ -アミノカルボニル化合物を与える反応である。一般的には活性な  $\alpha$ -水素をもつ化合物、つまりエノールやエノラートのイミニウム塩に対する求核付加反応であり、求電子剤としてはアルデヒドが用いられる。特に、ホルムアルデヒドはケトンのアルキル基の代わりに両端に水素をもつのでエノール化することができず、立体障害がないので求核剤に対する反応性が高い (Scheme 1-2-1)。

Scheme 1-2-1 Mannich反応



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

Scheme 1-2-2 Mannich反応の反応機構



Mannich 反応の魅力の一つは、 $\beta$ 位にカルボニル炭素を持つ  $\beta$ -アミノケトン を容易に合成できるところにある。 $\beta$ -アミノケトンは多くの医薬品や香料、農薬、ポリマー等の原料もしくは合成中間体として有用であり、様々な研究が行われている。その中では、不斉中心を有する  $\beta$ -アミノケトンも多く存在し、立体選択的な合成法も注目されている。ここでは特に、四級炭素を構築する Mannich 反応及び Mannich 型反応について報告するが、これは第一章第四節及び五節の本研究課題が四級炭素を構築することに重きを置いているからである。

1999 年、Ellman らは、硫黄原子を含むキラルなアミド **1-2-5** から一段階でイミン **1-2-6** を調製した後 (Scheme 1-2-3)、チタンエノラートを求核付加させることで目的の  $\beta$ -アミノ酸誘導体 **1-2-7** を高収率かつ高ジアステレオ選択性で得ている (Table 1-2-1)。<sup>1)</sup>

Scheme 1-2-3 原料合成

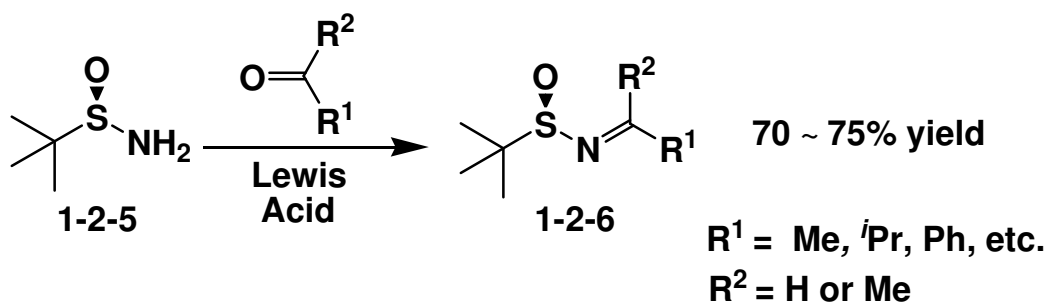
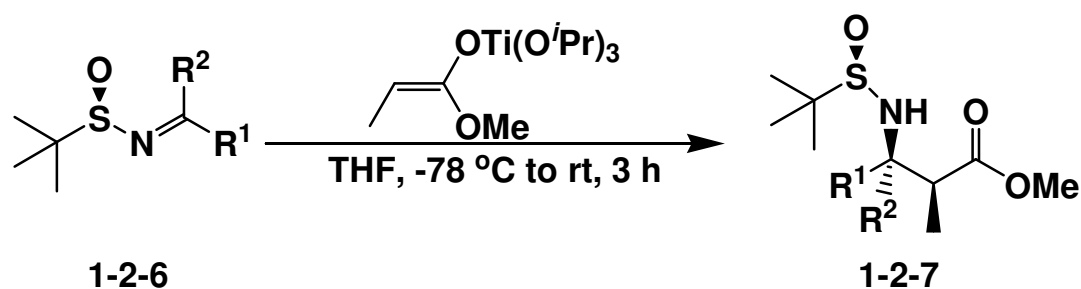


Table 1-2-1 チタンエノラートとの反応



entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	yield (%)	dr
1	Ph	H	90	98 : 2
2	Ph	Me	89	98 : 2
3	<i>i</i> Pr	Me	85	99 : 1

1999年、Zandaらは、含フッ素 $\alpha$ -イミノエステル**1-2-8**を出発原料とし、( $\alpha$ -ベンジル)アセチル-2-オキサゾリジノン**1-2-9**とルイス酸として四塩化チタンを作用させることで、**Figure 1-2-1**のような6員環遷移状態を経て、様々な抗生物質の基本骨格である $\beta$ -アミノ酸誘導体**1-2-10**を高収率で得ている (**Scheme 1-2-4**)。<sup>2)</sup>

Scheme 1-2-4 含フッ素 $\alpha$ -イミノエステルとの反応

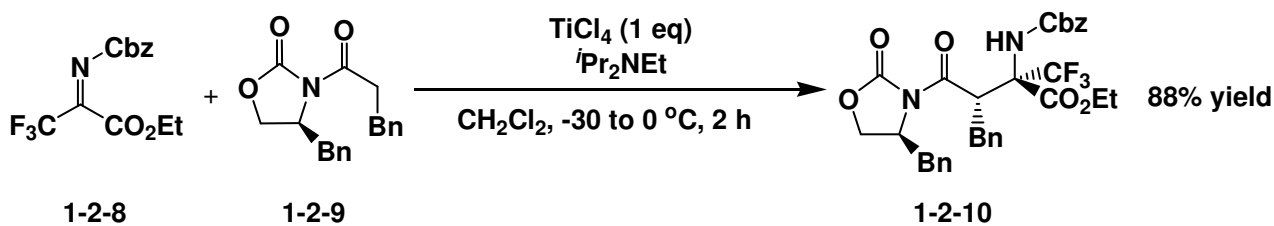
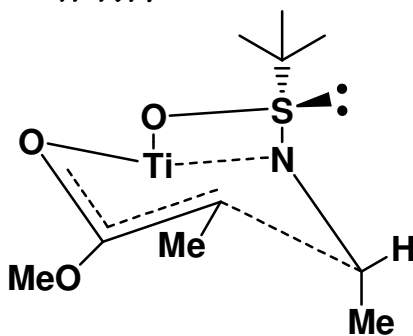
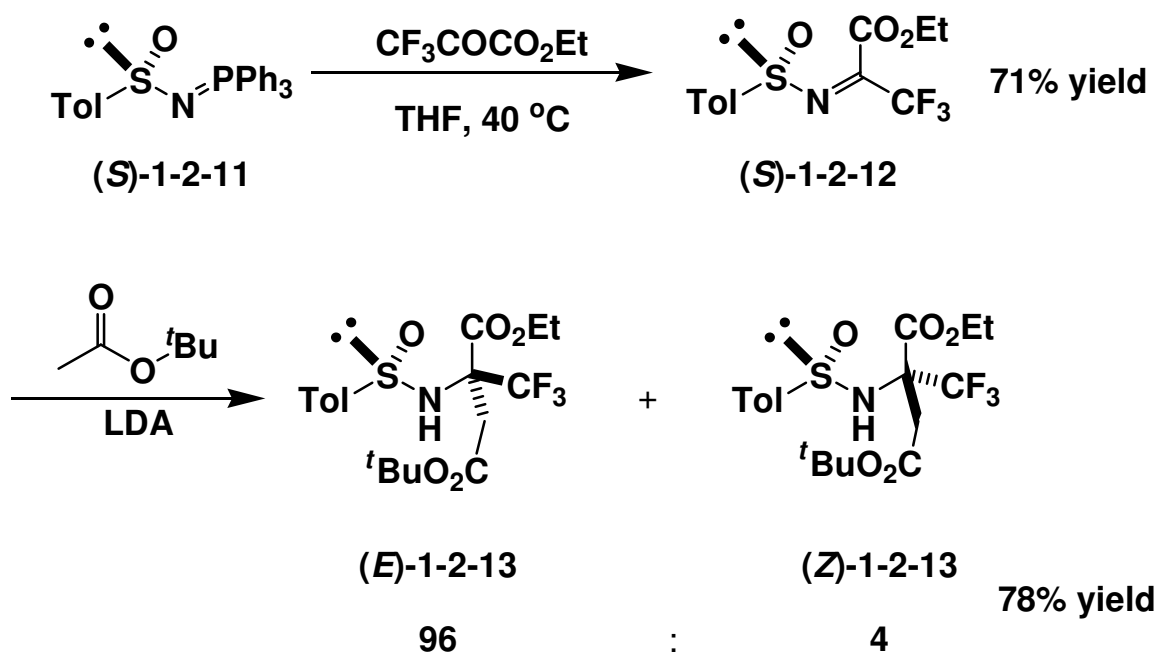


Figure 1-2-1 立体制御



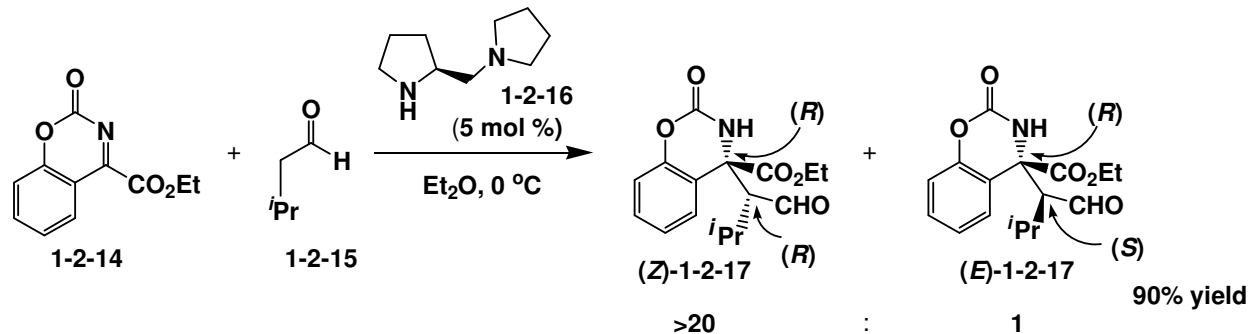
2004年、Zandaらは、含硫黄不斉補助基を利用した立体選択的 Mannich 型反応を報告している。硫黄を含むイミノホスホネート **1-2-11** から  $\alpha$ -イミノエステル **1-2-12** を合成し、エステルエノラートを作用させることで中程度から良好な収率で  $\beta$ -アミノ酸誘導体 **1-2-13** を合成している (Scheme 1-2-5)。<sup>3)</sup>

Scheme 1-2-5 含硫黄化合物による立体選択的Mannich反応



2004年、Jørgensenらは、 $\alpha$ -イミノエステル **1-2-14** と3-メチルブタナール **1-2-15** にプロリン由来のキラルアミン **1-2-16** を作用させることにより目的の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **1-2-17** を高収率、高ジアステレオ選択的かつ高エナンチオ選択的に得ている (Scheme 1-2-6)。<sup>4)</sup>

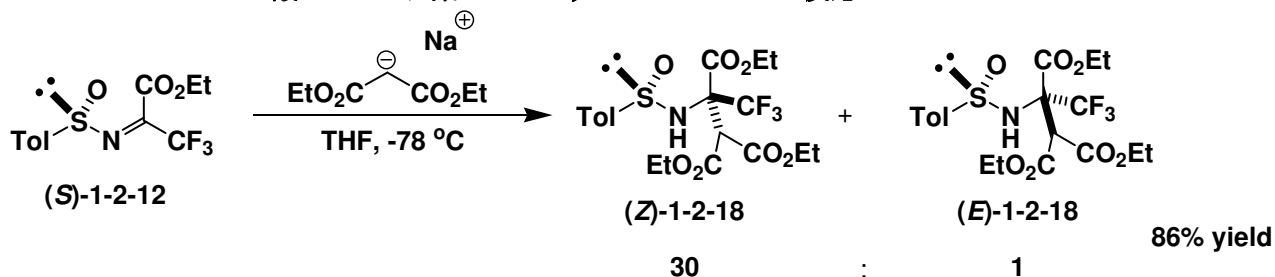
Scheme 1-2-6 キラルアミンによるジアステレオ選択的反応



2005年、Zandaらは、2004年に報告した  $\alpha$ -イミノエステル **1-2-12** を再び出発物質として用い、求核剤としてマロン酸ジエチル由来のナト

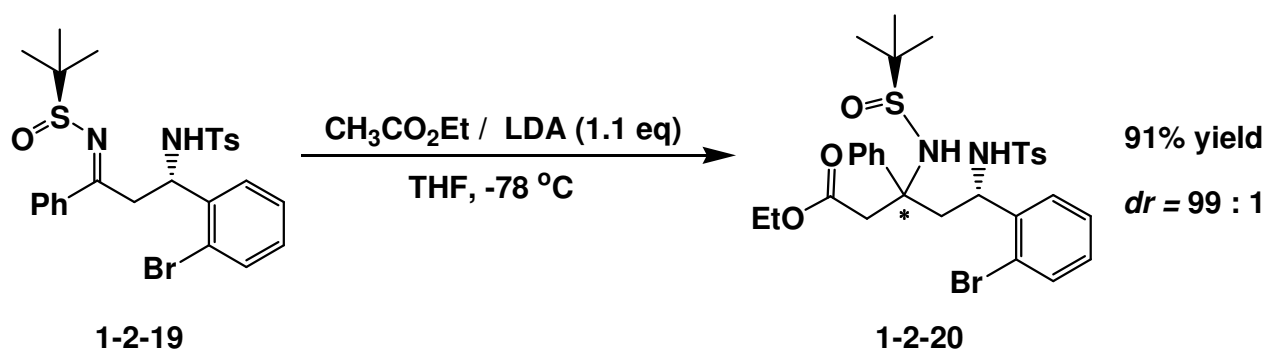
リウムエノラートを用いても、 $\beta$ -アミノ酸誘導体 **1-2-18** が良好な収率で得られることを報告している (Scheme 1-2-7)。<sup>5)</sup>

Scheme 1-2-7 マロン酸エステル由来のナトリウムエノラートとの反応



2006年、Chenらは $\beta$ -アミノイミン **1-2-19** に対して、酢酸エチル由来のリチウムエノラートを作用させることで、Mannich型反応が進行し、 $\beta, \delta$ -ジアミノエステル **1-2-20** が高収率かつ高ジアステレオ選択的に得られることを見出している (Scheme 1-2-8)。<sup>6)</sup>

Scheme 1-2-8 酢酸エチル由来のリチウムエノラートとの反応



2008年、Vorkらは、ケチミン **1-2-21** に対して、アセトンと(S)-プロリンを穏やかな条件下作用させることで Figure 1-2-2 のような遷移状態を経て Mannich型反応が進行し、高収率、高エナンチオ選択的に $\beta$ -アミノケトン誘導体 **1-2-22** を合成している (Scheme 1-2-9)。<sup>7)</sup>

Scheme 1-2-9 プロリンによる立体選択的Mannich型反応

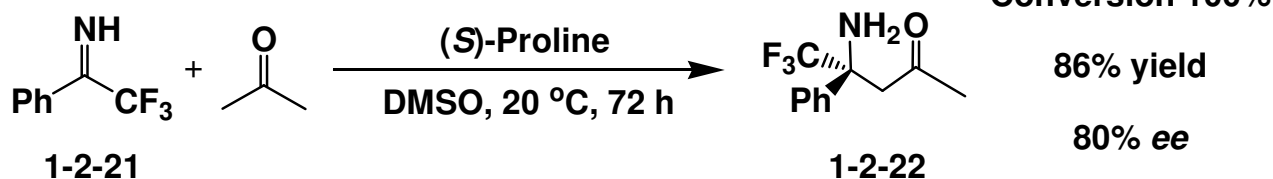
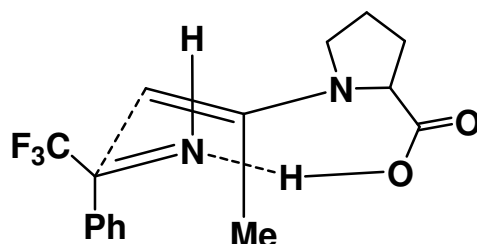
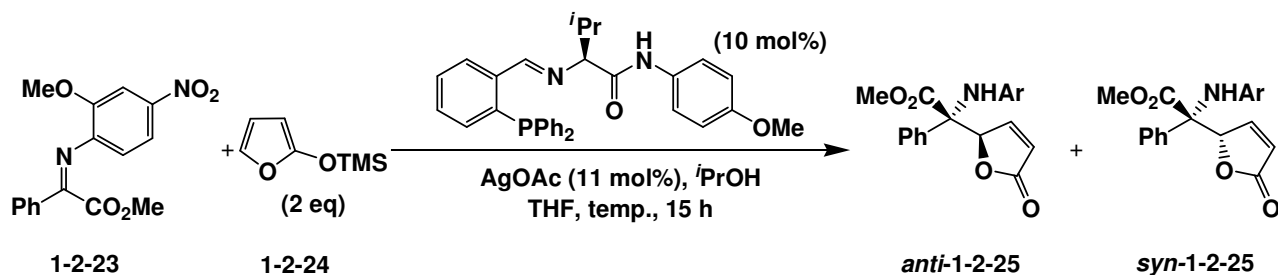


Figure 1-2-2 遷移状態



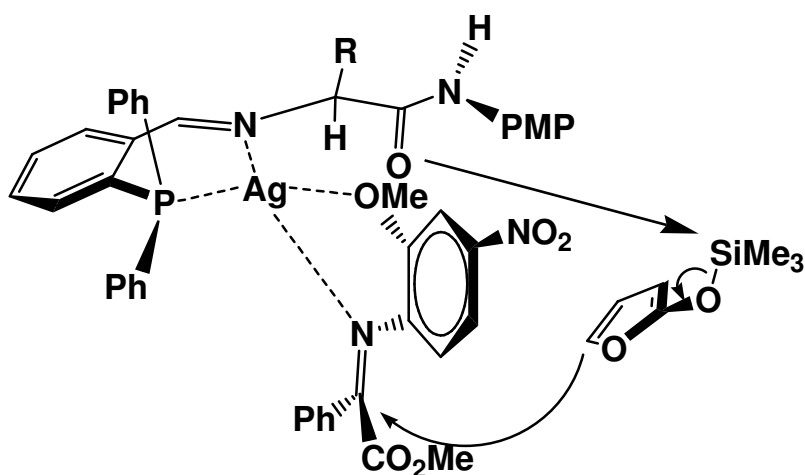
2008年、Hoveydaらは、 $\alpha$ -イミノエステル **1-2-23** にエノールシラン **1-2-24**、不斉リガンドと銀触媒を作用させ、目的の $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **1-2-25** を得ている (Table 1-2-2)。<sup>8)</sup>この合成では Figure 1-2-3 のような遷移状態を組むことで高いエナンチオ選択性かつ高いジアステレオ選択性を得ている。しかし、Table 1-2-2 に示すように温度が上昇するにつれて立体選択性、収率ともに低下している。

Table 1-2-2 銅触媒と不斉リガンドによる立体選択的Mannich型反応



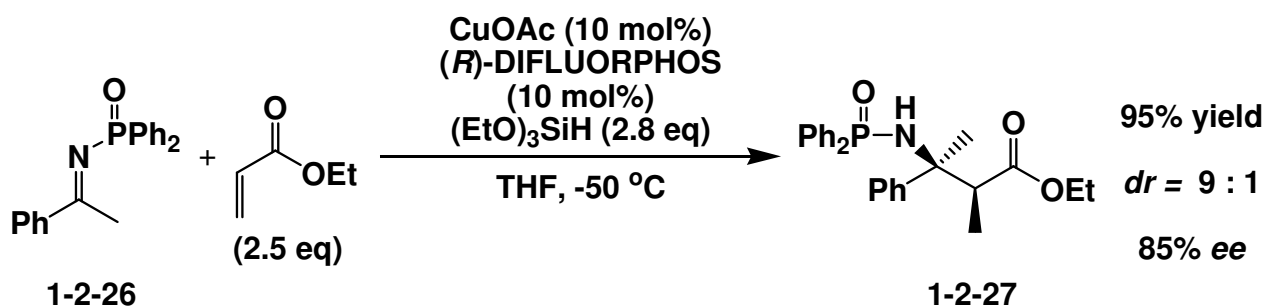
entry	temp. ( $^\circ\text{C}$ )	anti / syn	yield (%)	anti er / ee (%)	syn er / ee (%)
1	-78	93 : 7	88	95.5 : 4.5 / 91	82.5 : 17.5 / 65
2	4	8 : 92	41	<55 : 45 / <10	77 : 23 / 54

Figure 1-2-3 遷移状態



2008年、柴崎らは、銅触媒によるケチミンの還元的不斉 Mannich 反応を報告している (Scheme 1-2-10)。<sup>9)</sup>ケチミン **1-2-26** にアクリル酸エチル、銅触媒、不斉リガンドである (*R*)-DIFLUORPHOS とトリエトキシシランを作用させることで高収率、高い立体選択性で目的の  $\beta$ -アミノ酸誘導体 **1-2-27** を得ている。

Scheme 1-2-10 銅触媒によるケチミンの還元的不斉Mannich型反応



以上のように、私の知る限りでは四級炭素を構築する Mannich 反応では、*N* 上に電子吸引性の置換基または強力なルイス酸を作用させなければならない、極性転換を用いた報文もない。また、四級炭素を有する  $\beta$ -アミノ酸誘導体は医薬品や香料、農薬、ポリマー等の原料もしくはは



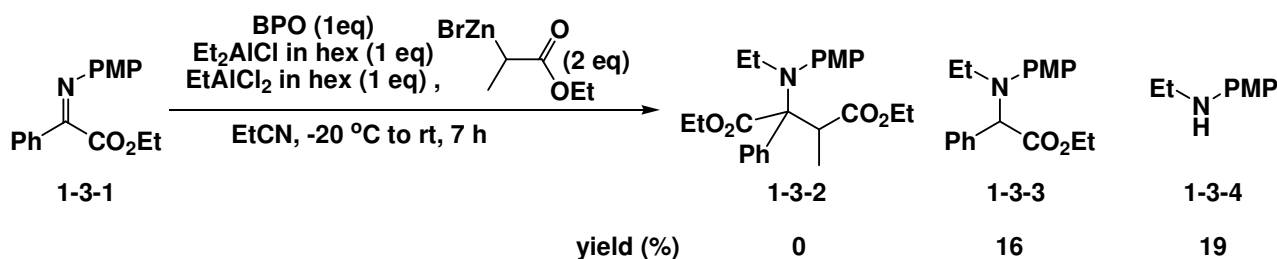
合成中間体として幅広く用いられているため、その合成反応の研究開発は、有機合成において重要なテーマである。本研究では、第一章三節で極性転換反応を利用する四級炭素を構築する Mannich 反応について見出したので、以下詳細に報告する。

### 第三節 $\alpha$ -イミノエステルの極性転換 – Mannich 反応を利用する四級炭素の構築

本節では、ベンゾイルギ酸エチル由来の  $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に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作用させ、*N*-エチル化を進行させた後、酸化剤として過酸化ベンゾイル(BPO)を用いてイミニウム塩を形成した後に、種々のエノラートを用いることで Mannich 反応が進行し、目的の四級炭素を有する  $\beta$ -アミノエステルが得られることを見出したので述べる。

初めに、2003年に我々の研究室で開発された  $\alpha$ -イミノエステルに対する *N,C*-ジエチル化、*N*-エチル化-*C*-アリル化反応の反応条件と同じように、 $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に対し、プロピオニトリル溶媒中、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 1 当量の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加えた後、同じく 1 当量の過酸化ベンゾイル(BPO)と 2 当量のプロピオン酸エチル由来の Reformatsky 試薬を加えて室温まで 7 時間反応させた (Scheme 1-3-1)。

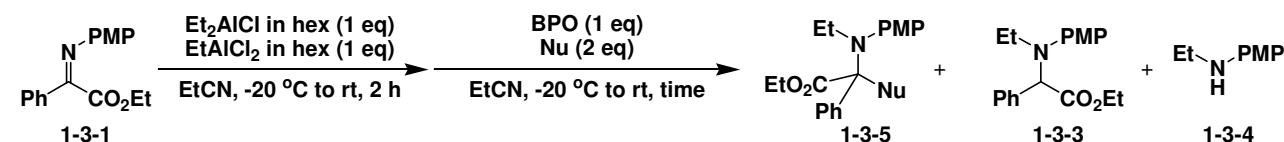
Scheme 1-3-1 Reformatsky試薬との反応



しかし、目的の生成物 **1-3-2** を得ることができず、*N*-エチル化体 **1-3-3** とエチルパラアニシジン **1-3-4** が少量得られただけだった。TLC 上で

非常に多くのスポットが見られたことから過酸化ベンゾイル(BPO)と求核剤が*N*-エチル化反応を阻害しているのではないかと考え、次の検討では*N*-エチル化が進行したのを確認した後、過酸化ベンゾイル(BPO)と求核剤を添加し検討した(**Table 1-3-1**)。

Table 1-3-1 各種求核剤との反応



entry	time (h)	Nu	product	yield (%)		
				1-3-5	1-3-3	1-3-4
1	18			0	33	46
2	18			0	23	4
3	18			0	41	31
4	7			0	14	35

反応はベンゾイルギ酸エチル由来の  $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に対し、プロピオニトリル溶媒中、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 1 当量の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加え、室温で *N*-エチル化が進行した

のを確認した後に過酸化ベンゾイル(BPO)を作用させ、その後連続的に種々のシリルエノールエーテルを作用させた。しかし、目的の $\beta$ -アミノエステル **1-3-5** を得ることはできず、*N*-エチル化体 **1-3-3** とエチルパラアニシジン **1-3-4** がそれぞれ得られた。

この結果からシリルエノールエーテルや Reformatsky 試薬では求核性が足りないため目的物が得られなかったと考え、次にシリルエノールエーテルを種々の添加剤で攻撃することで求核剤の求核性が向上すると考え、添加剤の検討を行った (Table 1-3-2)。

Table 1-3-2 各種添加剤を加えた場合

					yield (%)		
entry	Nu	additive	solv.	temp.	1-3-6 <sup>a</sup>	1-3-3	1-3-4
1		CsF	EtCN	-20 °C to rt	0	58	11
2		TBAF	EtCN	-20 °C to rt	0	60	18
3		MeLi	THF	-78 °C to rt	11	22	17
4		none	THF	-78 °C to rt	6	9	0

a: Yields determined by <sup>1</sup>H NMR spectrometer.

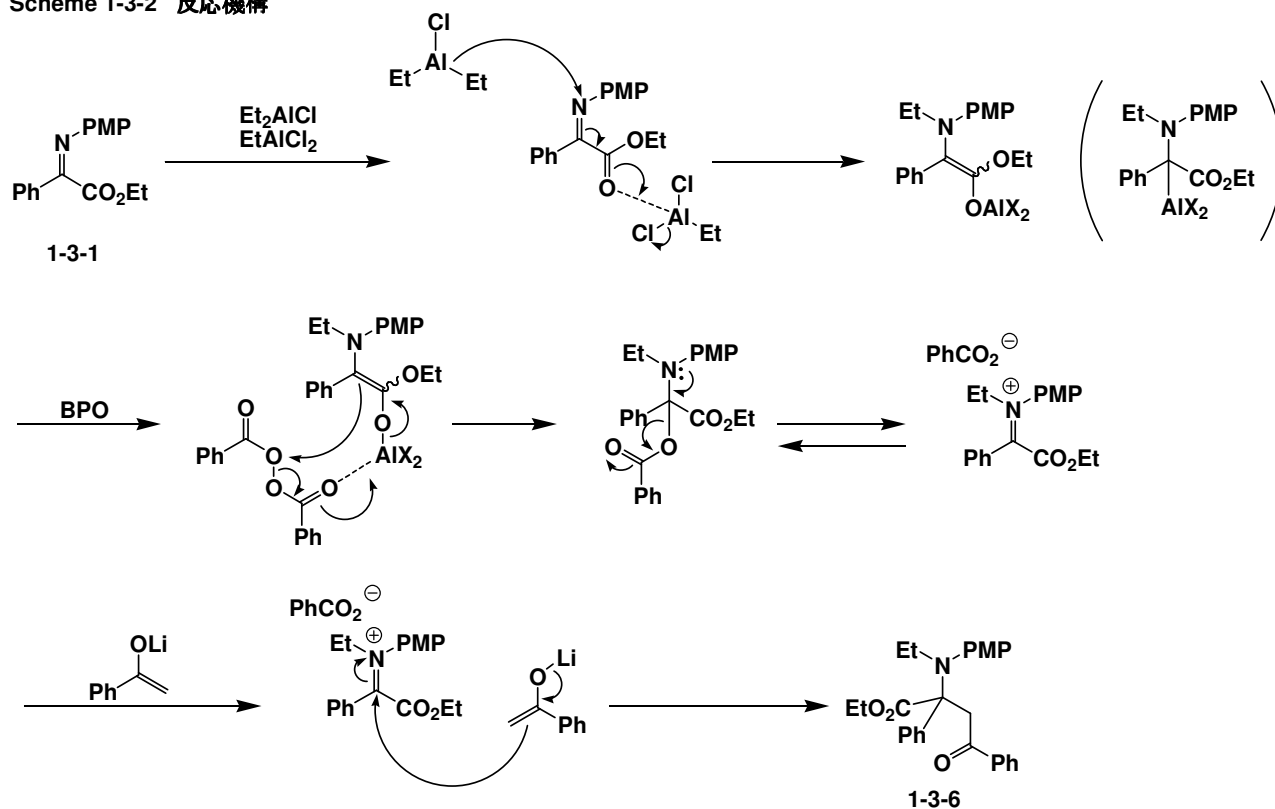
反応はベンゾイルギ酸エチル由来の $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に対し、プロピオニトリル溶媒中、-20 °Cで1当量の塩化ジエチルアルミニウムと二塩化エチルアルミニウムを加え、*N*-エチル化の進行後、同じく

1 当量の過酸化ベンゾイル(BPO)、2 当量のアセトフェノン由来のシリルエノールエーテルと添加剤を作用させて(entries 1-3)あるいは、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)により別系内で調製したアセトフェノン由来のリチウムエノラートを作用させて室温で12時間反応させることで行った(entry 4)。

シリルエノールエーテルに対して、フッ化物イオンを加えてケイ素原子への攻撃により、求核性を向上させたが目的物を得ることはできなかった(entry 1,2)。しかし、リチウムエノラートを作用させたところ目的のβ-アミノエステル **1-3-6** がそれぞれ収率 11%、6%で得られた(entries 3,4)。

この反応における反応機構は次のように説明することができる(Scheme 1-3-2)。

Scheme 1-3-2 反応機構

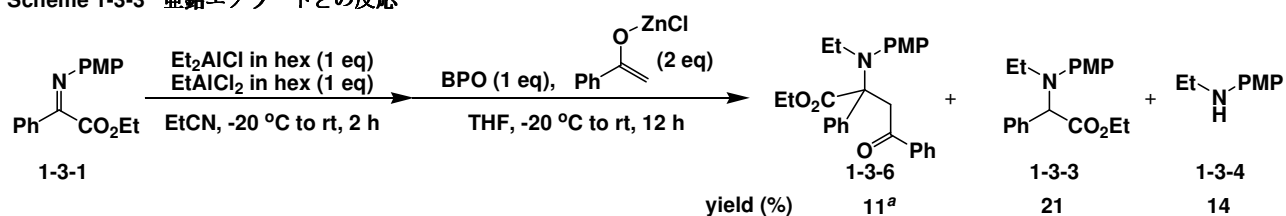


まず、強いルイス酸性を示す二塩化エチルアルミニウムが  $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** のエステル部位のカルボニル基に配位することにより、イミノ窒素上にエチル化反応が進行し、アルミニウムエノラートが形成される。続いて、このエノラートのアルミニウムに BPO が配位し、図のような電子の流れにより酸化が進行することによって *N,O*-アセタールが形成され、ベンゾイルオキシ基の脱離によりイミニウム塩が形成される。このイミニウム塩に対してアセトフェノン由来のリチウムエノラートが求核攻撃をすることにより、*N*-エチル化-*C*-付加体 **1-3-6** が得られると考えられる。

しかし、目的物らしきものを単離することができなかつたため、酸性条件下で、目的物が分解していくためではないかと考えた。そこで、TLC をトリエチルアミン処理し塩基性条件下で精製することを試みたが、分解体と目的物の  $R_f$  値がほぼ同じなため単離することはできなかつた。

リチウムエノラートを用いることで反応が進行したため他の金属エノラートでも目的の反応が進行するのではないかと考え、次に亜鉛エノラートを用いて反応を行った (**Scheme 1-3-3**)。

Scheme 1-3-3 亜鉛エノラートとの反応



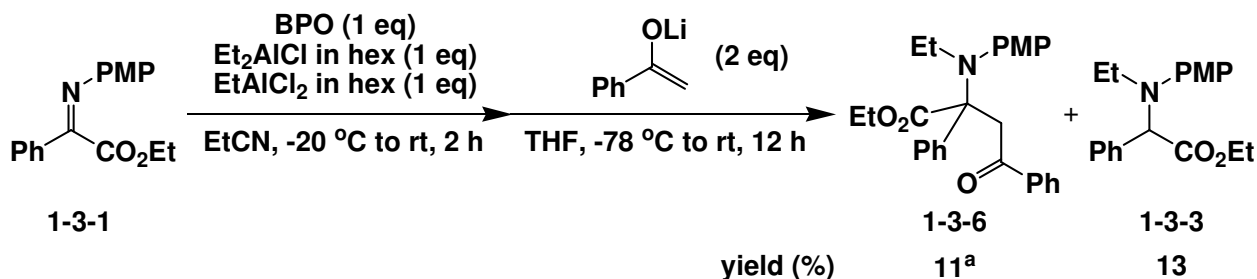
*a* : Yield determined by  $^1\text{H}$  NMR spectrometer.

ベンゾイルギ酸エチル由来の  $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に対し、*N*-エチル化が進行したのを確認した後に、過酸化ベンゾイル(BPO)を作用さ

せ、その後、別系内でアセトフェノンに LDA を作用させてリチウムエノラートにした後、二塩化亜鉛を加えて金属交換し調製した亜鉛エノラートを作用させた。その結果、目的物である  $\beta$ -アミノエステル **1-3-6** を収率 11% で得ることができた。しかし、リチウムエノラートに比べ、収率は同程度ではあったが、多種の副生成物が生成した。

これまでの結果から、*N*-エチル化体が多く得られていることから、アルミニウムエノラートが過酸化ベンゾイル(BPO)により即座に酸化される方がイミニウム塩の形成を効率的に行えると考え、今まで *N*-エチル化が進行した後に加えていた過酸化ベンゾイル(BPO)を、 $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** と共に最初から系内に加える検討を行った (Scheme 1-3-4)。

Scheme 1-3-4 BPOを始めから系内に加えた場合



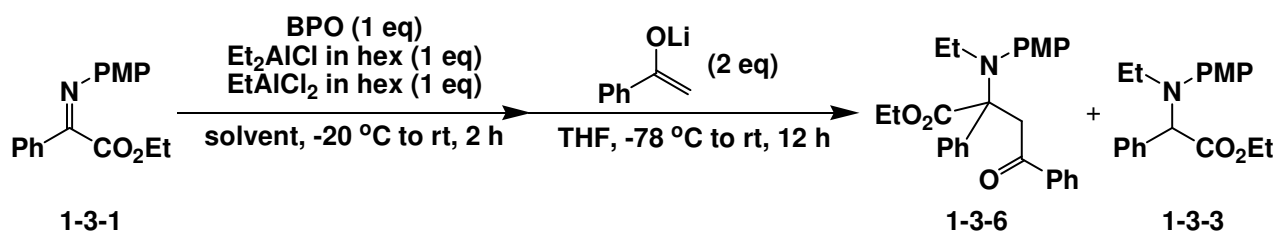
a: Yield determined by <sup>1</sup>H NMR spectrometer.

実験の結果、目的物である  $\beta$ -アミノケトン **1-3-6** を収率 11% で得ることができた。精製段階を見る限り、今までより副生成物のスポットが少なくなったので、以後の実験は Scheme 1-3-4 の条件を基幹として行った。

まず、溶媒の検討を行った。1 当量の過酸化ベンゾイル(BPO)とベン

ゾイルギ酸エチル由来の  $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に対し、各種溶媒中、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 1 当量の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加え、室温まで昇温し *N*-エチル化が進行したのを確認した後に、別系内調製したアセトフェノン由来のリチウムエノラートを作用させた (Table 1-3-3)。

Table 1-3-3 溶媒検討



entry	solvent	yield (%)	
		1-3-6 (%) <sup>a</sup>	1-3-3 (%)
1	DME	20	39
2	THF	14	26
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	trace
4	1,4-Dioxane	14	57

<sup>a</sup>: Yields determined by <sup>1</sup>H NMR spectrometer.

今までプロピオニトリル溶媒中では、*N*-エチル化体由来の生成物は約 30% でしか得られなかった。しかし、ジメトキシエタンを用いたところ、60% 程で *N*-エチル化が進行した。それは、塩化ジエチルアルミニウムにジメトキシエタンが溶媒和することで *N*-エチル化反応の効率が向上したためと考えられる。

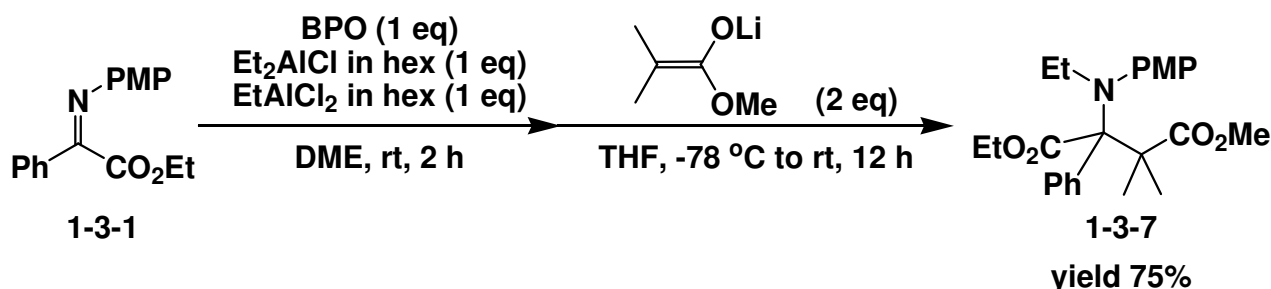
次に、求核剤の検討を行った。今まで、目的物を <sup>1</sup>H NMR により確認することはできたが精製後に分解していくため単離できなかった。

そこで、芳香族系の求核剤ではなく、脂肪鎖の多い求核剤に変更し、



アニオン種としてエステル由来のエノラートに変えることで生成物の分解を防ぐ効果を期待し検討した(Scheme 1-3-5)。

**Scheme 1-3-5 エステルエノラートとの反応**

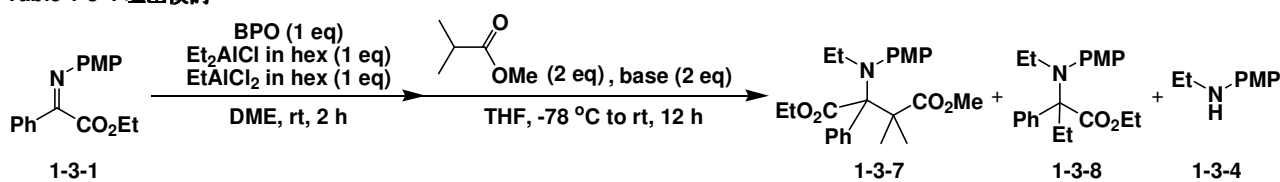


1 当量の過酸化ベンゾイル(BPO)とベンゾイルギ酸エチル由来の $\alpha$ -イミノエステルに対し、DME 溶媒中、室温で 1 当量の塩化ジエチルアルミニウムと二塩化エチルアルミニウムを加え、室温で *N*-エチル化が進行したのを確認した後に、別系内で LDA とイソ酪酸メチルから調製した種々のリチウムエノラートを作用させた。その結果目的の *N*-エチル *C*-付加体が収率 75%で初めて単離できた(Scheme 1-3-5)。

この結果から、これまでの反応が低収率だった理由は求核剤の求核性が足りなかったため目的の反応そのもの良好に進行せず低収率であるばかりか、さらに求核剤がアニオン種として安定でありすぎたために、レトロ Mannich 反応が進行し、生成物が分解したものと推察される。

これまでの検討ではリチウムジイソプロピルアミド(LDA)により調製したリチウムエノラートのみであったため、次に求核剤を調製する際の塩基検討を行った(Table 1-3-4)。

Table 1-3-4 塩基検討

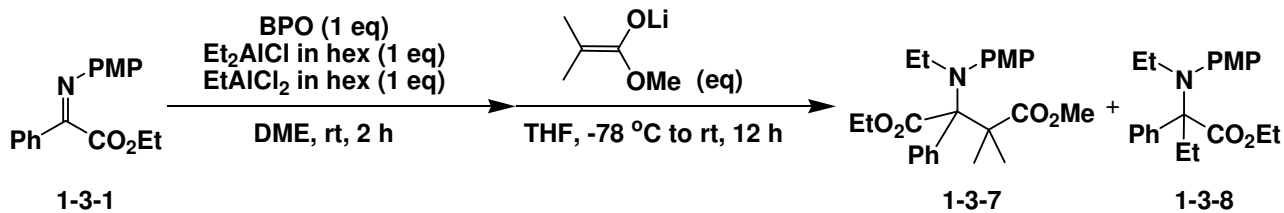


entry	base	yield (%)		
		1-3-7	1-3-8	1-3-4
1	LDA	75	25	0
2	LiHMDS	44	22	38
3	NaHMDS	33	16	15
4	KHMDS	39	10	0

リチウムヘキサメチルジシラジド(LiHMDS)を作用させたところ収率44%であり(entry 2)、LDAの時よりも収率が低下した。またNaHMDSやKHMDSを用いた際の目的物の収率は同程度であった(entries 3,4)。しかし、全収率が活性の高いものになるにつれて減少するのは、生成した金属エノラートが目的の反応だけでなく副反応も多く起こしたためだと考えられる。事実、TLC精製においてLiHMDSを作用させた時よりもNaHMDS、KHMDSを作用させたときの方が多くの副生成物が確認された。

以上の結果から、最適な塩基をLDAとして、次に求核剤の当量検討を行った(Table 1-3-5)。

Table 1-3-5 求核剤の当量検討

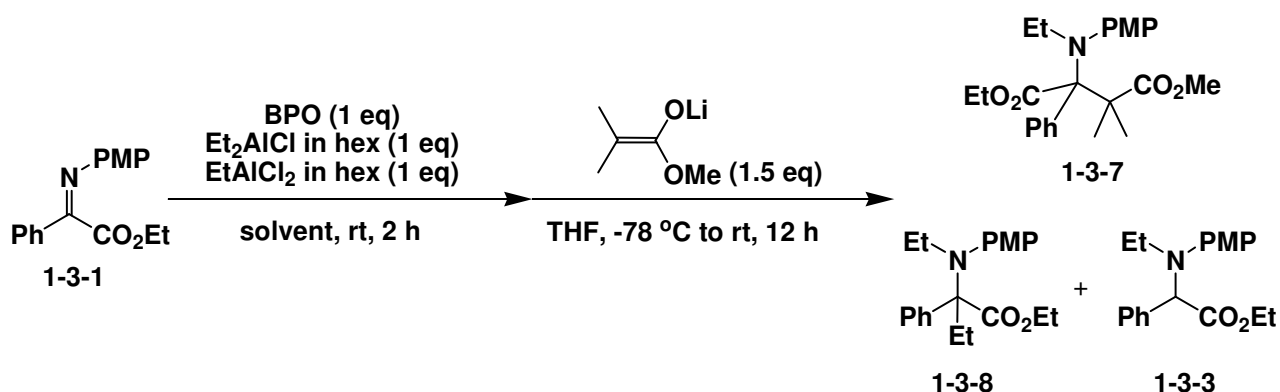


entry	eq	yield (%)	
		1-3-7	1-3-8
1	1.0	45	48
2	1.5	81	15
3	2.0	75	25

求核剤が 1 当量の場合では *N,C*-ジエチル化体 **1-3-8** が多く得られたことから、リチウムエノラートを調製した時に幾分かは失活しているためアルミニウム試薬からの *C*-エチル化が競争的に進行すると考えられる。求核剤が 1.5 当量の時に最高収率 81% で目的物 **1-3-7** が得られたことから、以後の実験では求核剤を 1.5 当量用いることにした。

次に、溶媒検討を行った。これは、以前にも検討したがその時には、目的物を単離することができなかつたため、本当に最適な溶媒が DME であるのか確認するため行った (**Table 1-3-6**)

Table 1-3-6 溶媒検討 2

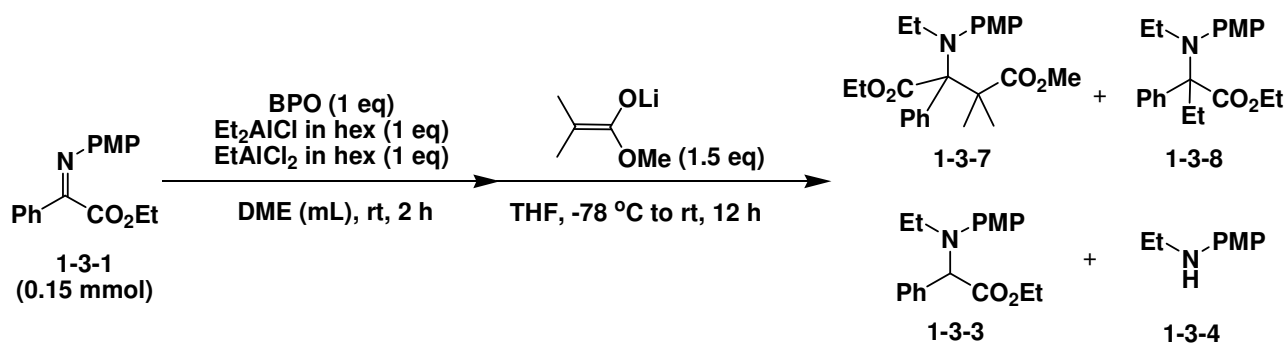


entry	solvent	yield (%)		
		1-3-7	1-3-8	1-3-3
1	DME	81	15	0
2	THF	34	29	40
3	EtCN	64	21	13
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	0	16

その結果、DMEがこの反応において最も適していることが明らかになった。また、THFを用いた場合にはエチル化体 **1-3-3** が多く得られた (entry 2)。さらに、ジクロロメタンでは多くの副生成物が得られたことから、ジクロロメタン自体が反応系に関与してしまったことが考えられる (entry 4)。

これまでの検討では、*N*-エチル化の際の溶媒として用いた DME の量を 0.5 mL と固定していたが、ローカルヒーティングなども考えて、次に DME の溶媒量を検討した (Table 1-3-7)。

Table 1-3-7 溶媒量検討

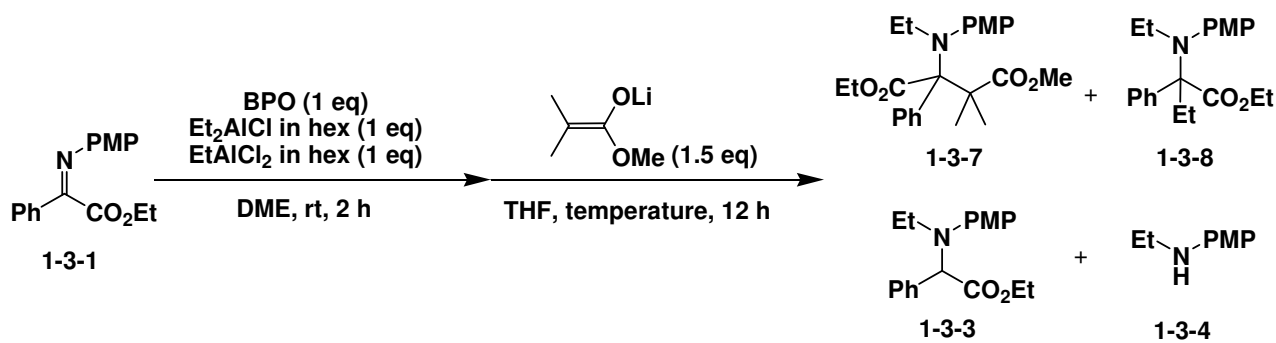


entry	mL	yield (%)			
		1-3-7	1-3-8	1-3-3	1-3-4
1	0.25	40	25	0	0
2	0.50	81	15	0	0
3	0.75	78	19	0	3
4	1.00	48	10	37	0
5	2.00	38	11	38	0

その結果、DMEの溶媒量が0.5 mLの時に最も高収率で目的物が得られた。0.5 mL以上溶媒量を増やしたり、減らしたりしても収率は低下し、1 mL以上にするとN-エチル化体**1-3-3**が多く得られてくることから、イミニウム塩が形成していないことが考えられる。

次に、これまで、室温まで自然昇温させていたが、副生成物が得られるため、目的物が最も生成する最適温度を調べるために温度検討を行った(**Table 1-3-8**)。

Table 1-3-8 温度検討



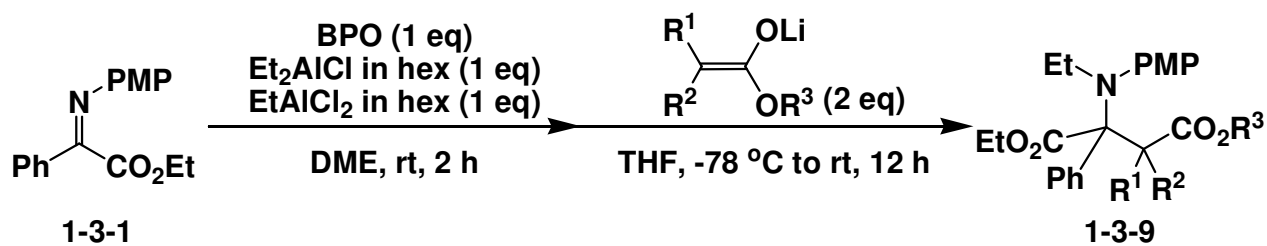
entry	temperature	yield (%)			
		1-3-7	1-3-8	1-3-3	1-3-4
1 <sup>b</sup>	-78 °C	97	2	0	0
2	-80 to -50 °C	61	21	15	0
3	-80 to -30 °C	66	21 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	0
4	-80 to -10 °C	82	16	2 <sup>a</sup>	0
5	-78 °C to rt	81	15	0	0

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR

<sup>b</sup> The reaction times for both the first and second addition reactions were 10 min.

以上のように-78 °Cでリチウムエノラートを10分間反応させたときがもっとも収率よく目的物を得ることができた(entry 1)。また、初めの極性転換反応であるN-エチル化についても10分で完結していることが新たにわかった。収率が低下した理由として余ったリチウムエノラートが12時間の間に副反応を起こしていると考えられる(entry 5)。次にこの反応の基質適用範囲を調べるために、各置換エノラートの検討を行った(Table 1-3-9)

Table 1-3-9 各置換エノラートとの反応



entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	yield (%)
1 <sup>a,b</sup>	Me	Me	Me	97
2	Me	Me	<sup>i</sup> Pr	69
3 <sup>a,b</sup>	H	H	Et	89
4	H	H	<sup>t</sup> Bu	84

<sup>a</sup> The lithium enolate (1.5 eq) was used.

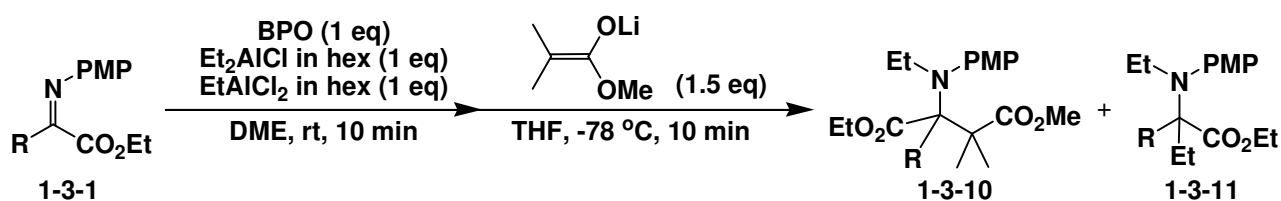
<sup>b</sup> The reaction times for both the first and second addition-reactions were 10 min.

反応は 1 当量の過酸化ベンゾイル(BPO)とベンゾイルギ酸エチル由来の $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に対し、DME 溶媒中、室温で 1 当量の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加え、室温で *N*-エチル化が進行したのを確認した後に、別系内で LDA と各エステルから調製した種々のリチウムエノラートを作用させて行った (**Table 1-3-9**)。

四置換、二置換、どのエノラートを用いても良好な収率で目的の反応が進行したため、この反応ではエノラートの立体的な大きさはあまり関係ないと考えられる。

これまでに反応条件が固まったので、次に  $\alpha$ -イミノエステルの置換基検討を行った (**Table 1-3-10**)。

Table 1-3-10  $\alpha$ -イミノエステルの置換基検討



entry	R	yield (%)	
		1-3-10	1-3-11
1	Ph	97	2
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	8
3	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	9
4	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	16
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	1
6	2-Naphthyl	0	73
7	1-Naphthyl	69	0
8	Cy	92	6

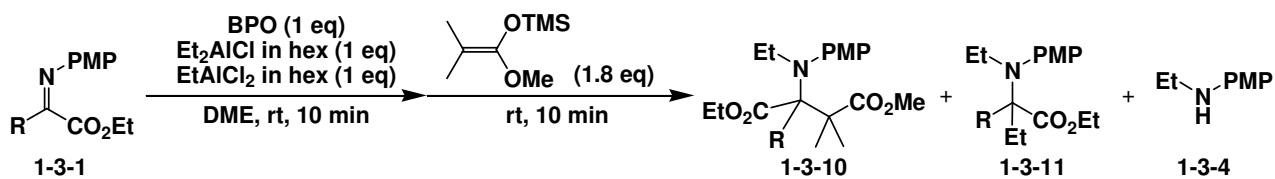
芳香環を有する  $\alpha$ -イミノエステルでは良好な収率で目的の化合物を得ることができ (entries 1-5,7)、さらに脂肪族のものでも高収率で反応が進行した (entry 8)。

しかし、芳香環のオルト位に置換基があるものや 2-ナフチル基を有する場合には収率が低下した (entry 4,6)。これは立体的な要因であると考えられる。

次にこの反応をさらに簡略化するため、リチウムエノラートから求核剤を単離可能なケテンシリルアセタールに変え検討を行った (Table 1-3-11)。



Table 1-3-11 ケテンシリルアセタールを求核剤として用いた検討



entry	R	yield (%)		
		1-3-10	1-3-11	1-3-4
1	Ph	34	39	25
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	22	32	32
3	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	38	23	19
4 <sup>a</sup>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	8	52
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	38	25
6	1-Naphthyl	32	41	15
7	Cy	18	11	40

<sup>a</sup>The reaction times for the first addition reactions were 2 h.

ケテンシリルアセタールを用いた場合にはリチウムエノラートを用いた場合と異なり、目的物の収率が低下した。*N,C*-ジエチル化体 **1-3-11** や *N*-エチル *p*-アニシジン **1-3-4** が多く得られたことから、ケテンシリルアセタールでは求核性が足りないうえに、立体的に嵩高いことが原因として考えられる。

以上、本節では、ベンゾイルギ酸エチル由来の  $\alpha$ -イミノエステルに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作用させ、*N*-エチル化を進行させた後、酸化剤である過酸化ベンゾイル(BPO)を用いてイミニウム塩を形成し、種々のエノラートを用いることで反応

が進行し、目的の四級炭素を有する $\beta$ -アミノエステルが得られることを見出した。この $\beta$ -アミノエステルは不斉炭素が複数ある化合物であり、相対立体化学の制御をする反応も期待されるため、次節では、従来の立体選択的 Mannich 反応について述べる。

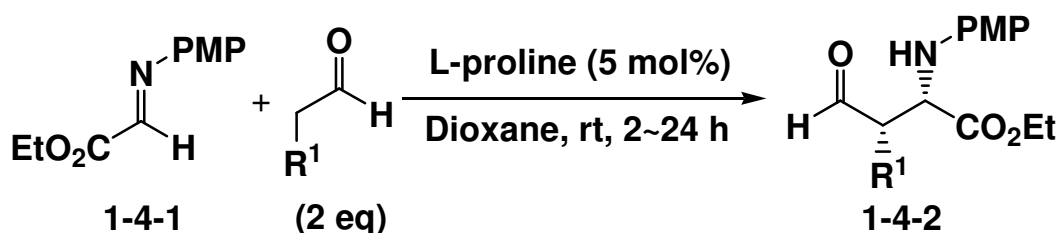
## 第四節 従来の立体選択的 Mannich 反応

前節の四級炭素を構築する反応と同じように、Mannich 生成物は複数の不斉中心を有する  $\beta$ -アミノケトンも多く存在し、立体選択的な合成法も注目されている。そのため、立体選択的な Mannich 反応研究も重要である。

本節では特に、立体選択的 Mannich 反応について報告するが、これは第一章第五節の本研究課題が立体選択的な Mannich 反応を行うことに重きを置いているからである。

2002 年、Barbas. III<sup>1)</sup>らは L-プロリン触媒とアルデヒドにより調製したエナミンとアルジミノエステル **1-4-1** を作用させることで、目的の  $\beta$ -アミノアルデヒド **1-4-2** が良好な収率かつ *syn* 体優先的に得られることを報告している (Scheme 1-4-1)。<sup>1)</sup>

Scheme 1-4-1 L-プロリンを用いた *syn* 選択的 Mannich 反応

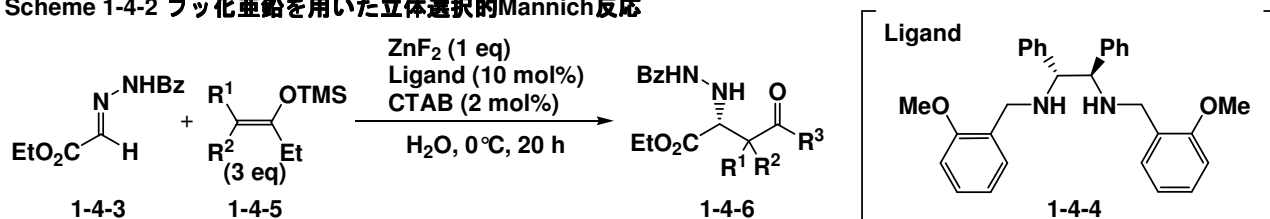


entry	R <sup>1</sup>	yield (%)	<i>syn</i> / <i>anti</i>	ee (%)
1	Me	72	3 / 1	99
2	Et	57	7 / 1	99
3	<sup>i</sup> Pr	81	19 / 1	93

2004 年、小林らは水溶媒中での、キラルなアミン触媒を用いたエナン

チオかつジアステレオ選択的な反応を報告している。ヒドラゾン **1-4-3** に、フッ化亜鉛とキラルリガンド **1-4-4** を用い、*E* または *Z* 体のシリルエノールエーテル **1-4-5** を用いることで高収率かつ高立体選択的に目的の  $\beta$ -アミノケトン **1-4-6** を得ている (Scheme 1-4-2)。<sup>2)</sup>

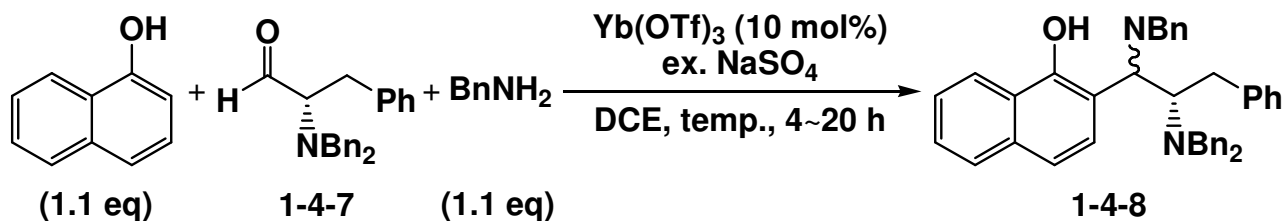
Scheme 1-4-2 フッ化亜鉛を用いた立体選択的Mannich反応



entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	yield (%)	<i>syn</i> / <i>anti</i>	ee (%)
1	Me	H	57	86 / 14	97
2	H	Me	94	12 / 88	94

2005年、Zhuらは  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  を触媒とし、キラルなアルデヒド **1-4-7** に対し、アミンを作用させて系内でイミンを調製し、 $\alpha$ -ナフトールを求核剤として用いることで *anti* 体優先的に Mannich 生成物 **1-4-8** を得ており、反応温度を上げることで *syn* 体が優先的に得られることを報告している (Scheme 1-4-3)。<sup>3)</sup>

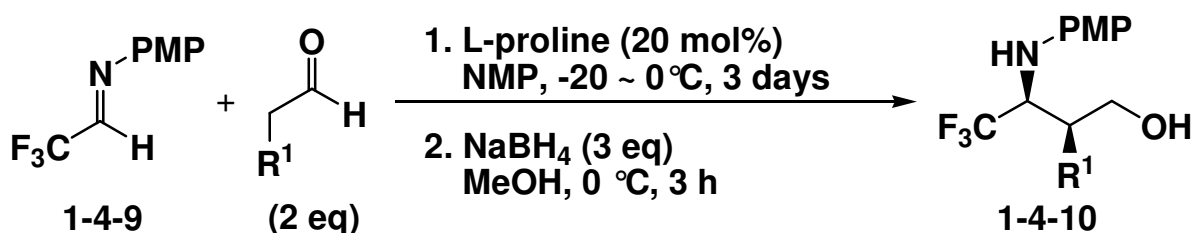
Scheme 1-4-3 温度によるジアステレオ選択的Mannich反応



entry	temp. (°C)	yield (%)	<i>syn</i> / <i>anti</i>
1	-20	88	14 / 1
2	60	48	1 / 18

2005年、Simon-FuentesらはL-プロリン触媒とアルデヒドから調製されたエナミンをトリフルオロメチル基を含むアルジミン **1-4-9** に作用させることで、目的の Mannich 生成物 **1-4-10** が *syn* 体優先的に得られることを報告している (Scheme 1-4-4)。<sup>4)</sup>

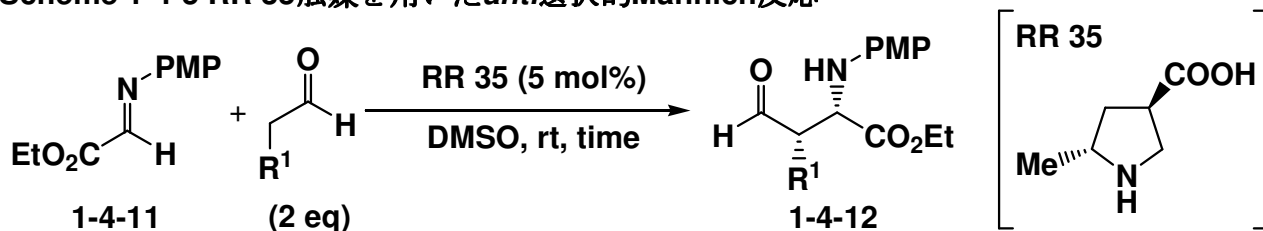
#### Scheme 1-4-4 L-プロリンを用いた *syn* 選択的 Mannich 反応



entry	R <sup>1</sup>	yield (%)	<i>syn</i> / <i>anti</i>	ee (%)
1	Me	41	96 / 4	99
2	Et	31	>99 / 1	99
3	Bn	35	>99 / 1	99

2006年、Barbas. IIIらはプロリン由来の触媒 (RR 35) とアルデヒドにより調製したエナミンとアルジイミノエステル **1-4-11** を作用させることで、目的の  $\beta$ -アミノアルデヒド **1-4-12** が良好な収率かつ *anti* 体優先的に得られることを報告している (Scheme 1-4-5)。<sup>5)</sup>

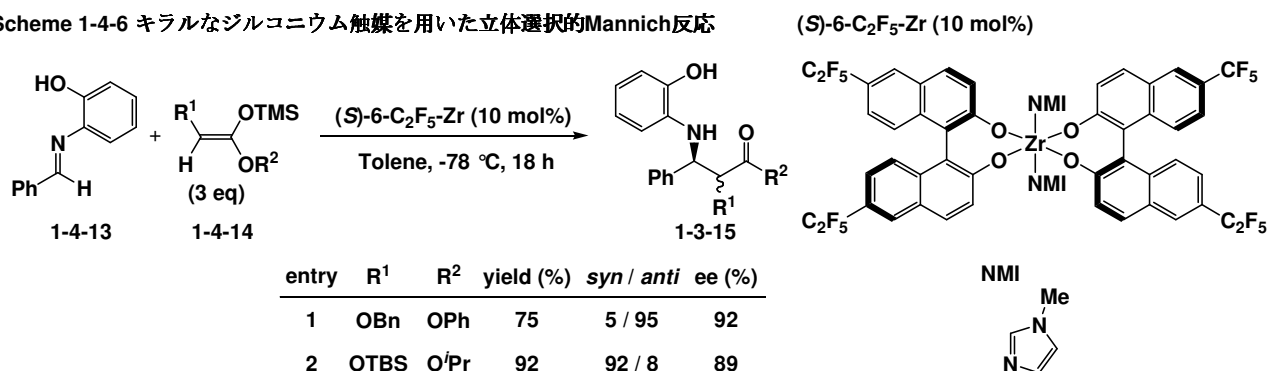
Scheme 1-4-5 RR 35触媒を用いた $anti$ 選択的Mannich反応



entry	R <sup>1</sup>	time (h)	yield (%)	syn / anti	ee (%)
1	Me	1	70	6 / 94	>99
2	<i>i</i> Pr	3	85	2 / 98	99
3	<i>n</i> Bu	0.5	54	3 / 97	99

2006年、小林らはジルコニウム触媒存在下、アルジミン **1-4-13** と種々のケテンシリルアセタール **1-4-14** を作用させることによって目的の $\beta$ -アミノエステル **1-4-15** が良好な収率かつ高立体選択的に得られることを報告している (Scheme 1-4-6)。<sup>6)</sup>

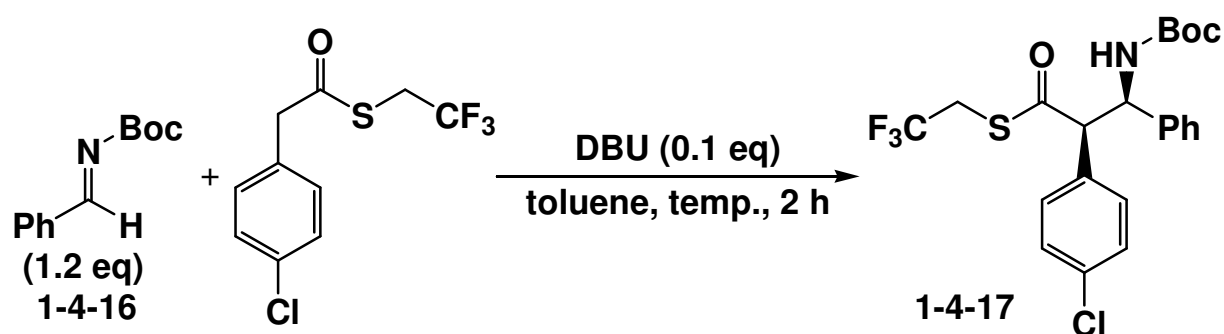
Scheme 1-4-6 キラルなジルコニウム触媒を用いた立体選択的Mannich反応



entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	yield (%)	syn / anti	ee (%)
1	OBn	O <sup>i</sup> Ph	75	5 / 95	92
2	OTBS	O <sup>i</sup> Pr	92	92 / 8	89

2008年、Barbas. IIIらはチオエステルと DBU によりエノラートを調製し、アルジミン **1-4-16** に作用させることで高収率かつ  $syn$  選択的に目的の $\beta$ -アミノチオエステル **1-4-17** を得ており、反応温度を上げることで  $anti$  優先的になることを報告している (Scheme 1-4-7)。<sup>7)</sup>

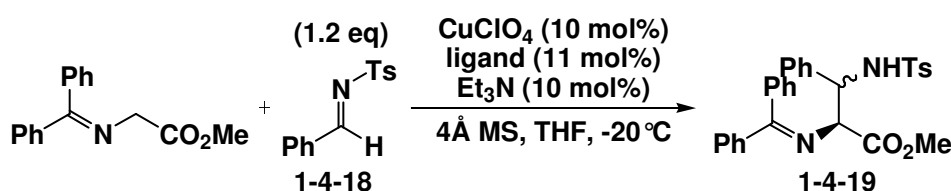
Scheme 1-4-7 DBUを塩基触媒として用いたジアステレオ選択的Mannich反応



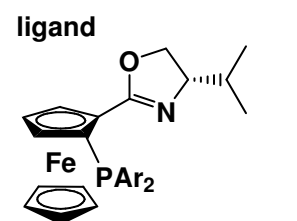
entry	temp. (°C)	yield (%)	syn / anti
1	25	89	83 / 17
2	-40	93	29 / 71

2008年、Wuらは銅触媒とキラルリガンド、グリシンから合成したアミノエステルとアルジミン **1-4-18** を作用させることで Mannich 反応を進行させ、目的の  $\beta$ -アミノエステル **1-4-19** を高収率かつ高立体選択的に得ている (Scheme 1-4-8)。<sup>8)</sup>

Scheme 1-4-8 キラル触媒によって制御される立体選択的Mannich反応



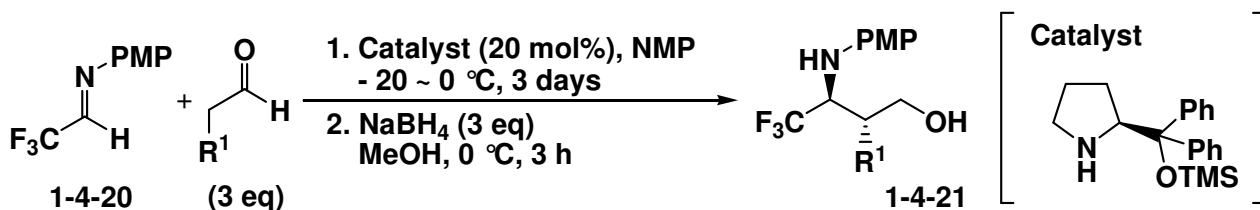
entry	ligand	yield (%)	syn / anti	ee (%)
1	a	96	12 / 88	99
2	b	97	95 / 5	96



a : Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
b : Ar = 3,5-diF-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

2009年、Acenaらはプロリンから合成した触媒を用いて、アルデヒドからエナミンを調製し、アルジミン **1-4-20** と付加させることで、L-プロリン触媒を用いた Simon-Fuentes らの syn 選択性とは対照的に、anti 選択的にアミノアルコール **1-4-21** を得ている (Scheme 1-4-9)。<sup>9)</sup>

Scheme 1-4-9 プロリン類縁体触媒を用いた *anti* 選択的 Mannich 反応



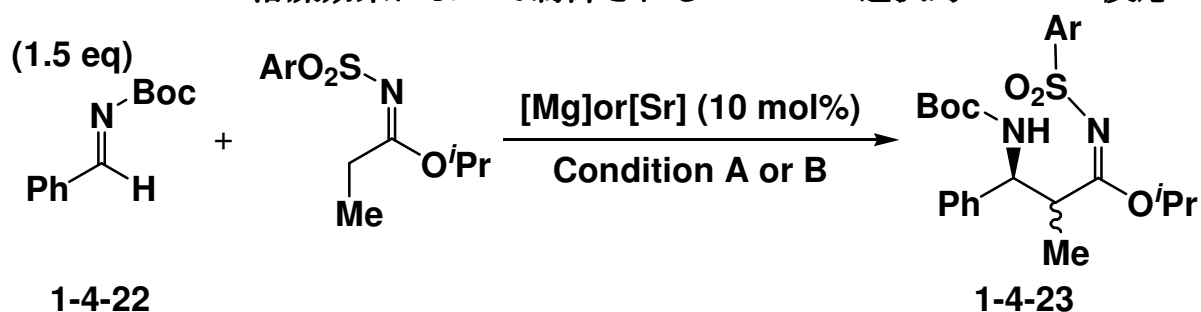
entry	R <sup>1</sup>	yield (%)	<i>syn</i> / <i>anti</i>	ee (%)
1	Me	41	86 / 14	>99
2	Et	46	96 / 4	98
3	Bn	50	92 / 8	98

2009年、小林らはアルカリ土類金属触媒とスルフォニルイミデートとアルジミン **1-4-22** を作用させることで Mannich 反応を進行させ、溶媒が DMF などの極性の高いものを用いたときは *anti* 選択的に目的の Mannich 生成物を得ており、THF などのあまり極性の高くない溶媒の場合は *syn* 選択的に Mannich 生成物 **1-4-23** を得ている (Scheme 1-4-10)。

10)



Scheme 1-4-10 溶媒効果によって制御されるdiastereo選択的Mannich反応

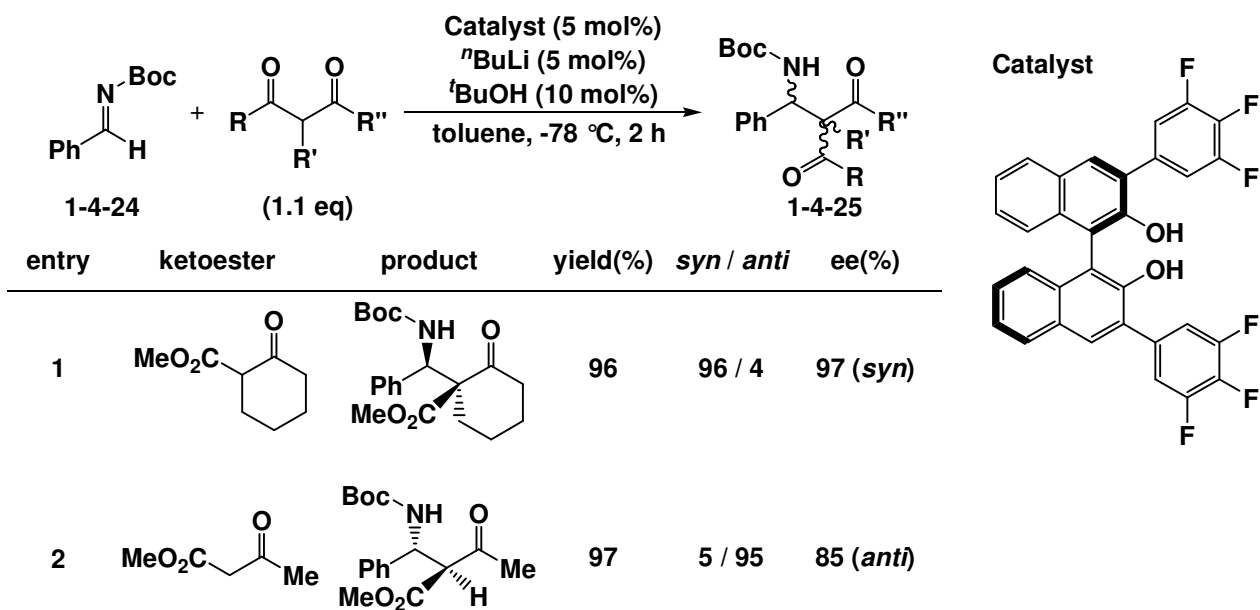


entry	R <sup>1</sup>	Mg(O <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> : Condition A		[Sr(HMDS) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> : Condition B	
		yield (%)	syn / anti	yield (%)	syn / anti
1	Ph	94	4 / 96	98	93 / 7
2	p-MeOPh	92	5 / 95	99	95 / 5
3	p-FPh	>99	2 / 98	87	92 / 8

**Condition A:** DMF, rt, 14 h, Ar = 2,5-xylyl  
**Condition B:** THF, rt, 24 h, Ar = *p*-NO<sub>2</sub>Ph

2010年、石原らはキラルなリチウム触媒と求核剤となるケトエステルを用いてエノラートを調製し、アルジミン **1-4-24** と反応させることで、Mannich 反応が進行し、高収率かつ高立体選択的に目的の Mannich 生成物 **1-4-25** が得られることを報告している。この時、非環状のケトエステルの場合では *anti* 体が優先して得られ、環状のケトエステルでは *syn* 体が優先して得られている (Scheme 1-4-11)。<sup>11)</sup>

Scheme 1-4-11 キラルリチウム触媒とケトエステルによって制御されるMannich反応



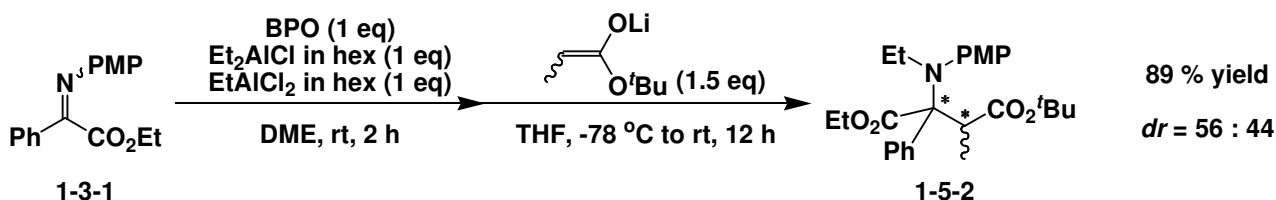
このように、Mannich 反応による片方のジアステレオマーを選択に得る反応は数多く知られているが、一つの反応系でジアステレオマーの両方を得られる反応はあまり多くないことがわかる。また、立体選択的な Mannich 反応では、アルデヒド由来のイミンを用いた三級炭素を構築するものばかりで、私が知る限りケトン由来のイミンを用いた四級炭素を構築する Mannich 反応で両方のジアステレオマーを得ている報告は知られていなかった。そこで本研究では、四級炭素を構築する Mannich 反応として初めて両ジアステレオマーを選択的に得られる反応を見出したので、次節で詳細に述べる。

## 第五節 $\alpha$ -イミノエステルの極性転換－Mannich 反応を利用する立体選択的四級炭素の構築

本節では、ベンゾイルギ酸エチル由来の  $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に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作用させ、*N*-エチル化を進行させた後、酸化剤として過酸化ベンゾイル(BPO)を用いてイミニウム塩を形成した後に、種々のエノラートを用いることでジアステレオ選択的に Mannich 反応が進行し、目的の立体選択的四級炭素を有する  $\beta$ -アミノエステルが得られることを見出したので述べる。

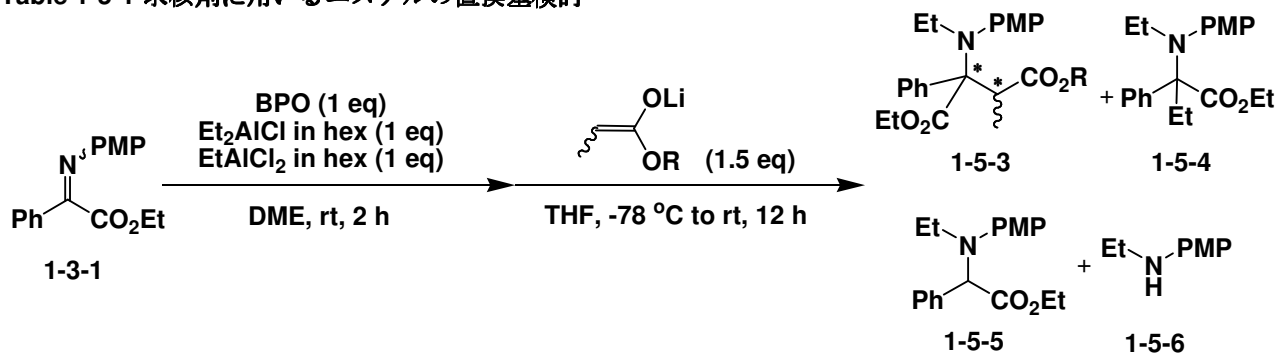
初めに、第一章第三節で得た知見をもとに求核剤を LDA とプロピオン酸 *tert*-ブチルから調製したリチウムエノラートを用いて反応させた (Scheme 1-5-1)。

Scheme 1-5-1 三置換リチウムエノラートを用いた検討



収率 89%で目的物 **1-5-2** を得たがジアステレオ選択性は全く発現されなかった。エステルのアルコキシ基の大きさがジアステレオ選択性に大きく影響していると考え、次にエステルの置換基検討を行った (Table 1-5-1)。

Table 1-5-1 求核剤に用いるエステルの置換基検討



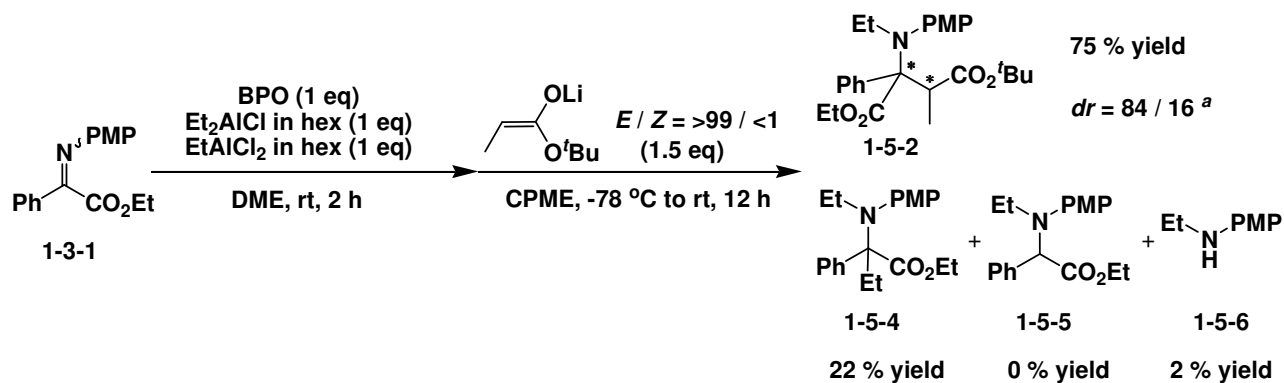
entry	R	yield (%)				
		1-5-3	<i>dr</i> <sup>a</sup>	1-5-4	1-5-5	1-5-6
1	2,6-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	0	-	62	0	30
2	2,6- <sup>t</sup> Bu-4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	0	-	69	24	0
3	<sup>t</sup> Bu	69	56 / 44	0	0	0

<sup>a</sup> Determined on the isolated compounds

エステルの置換基を非常に嵩高い芳香族置換基に変えたところ目的の付加体 **1-5-3** は全く得られず (entries 1,2)、イミニウムを経た後に生成する *N,C*-ジエチル化体 **1-5-4** と *N*-エチル *p*-アニシジン **1-5-6** が多量に得られた。このことからイミニウム塩は形成しているが、エノラートが大きすぎたため付加が進行しなかったと考えた。

これまでの検討ではリチウムエノラートが *E* 体、または *Z* 体であるか考えていなかったため、次にリチウムエノラートの幾何異性に注目し、エノラートを調製する際の溶媒を THF からシクロペンチルメチルエーテル (CPME) に変えることでエノラートを *E* 体優先的に調製し求核剤として用いた (Scheme 1-5-2)。<sup>1)</sup>

Scheme 1-5-2 *E*体優先的なリチウムエノラートを用いた検討

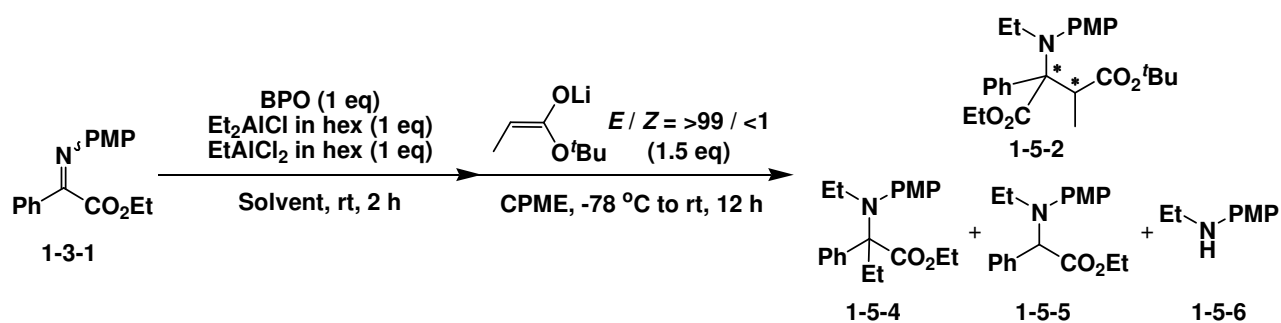


<sup>a</sup> Determined on the isolated compounds

1 当量の過酸化ベンゾイル (BPO) とベンゾイルギ酸エチル由来の  $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に対し、DME 溶媒中、室温で 1 当量の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加え、室温で *N*-エチル化が進行したのを確認した後に、別系内で CPME を溶媒として LDA と各エステルから調製した *E* 体優先的なリチウムエノラートを作用させた。その結果初めて立体選択的に目的物を得ることができた。この結果から、この反応ではエノラートの幾何異性と溶媒効果が大きく影響していると考えた。

次に、溶媒効果によりジアステレオ選択性を発現させようと考え、溶媒検討を行った (Table 1-5-2)。

Table 1-5-2 溶媒検討



entry	Solvent	yield (%)				
		1-5-2	<i>dr</i> <sup>a</sup>	1-5-4	1-5-5	1-5-6
1	DME	75	84 / 16	22	0	2
2	CPME	43	91 / 9	10	0	35
3	EtCN	70	37 / 63	21	0	0
4	MeCN	65	50 / 50	30	0	0
5	DME : CPME (4:1)	63	89 / 11	23	5	0
6	DME : CPME (3:2)	62	89 / 11	20	0	0
7	DME : CPME (2:3)	53	90 / 10	19	0	0
8	DME : CPME (1:4)	52	88 / 12	20	0	0

<sup>a</sup> Determined on the isolated compounds

まず各溶媒検討を行った (entries 1-4)。その結果、DME 溶媒の時に最も高い収率で目的物が得られ (entry 1)、CPME 溶媒の時最も高いジアステレオ選択性であったため (entry 2)、DME と CPME の混合比を変える検討を行った (entries 5-8)。どの検討でも中程度の収率と良好なジアステレオ選択性であった。

次に、種々の塩基と添加剤から調製した *Z* または *E* 体優先的なりチウムエノラート (Scheme 1-5-4)<sup>1),2)</sup> を用いた検討を行った (Table 1-5-3)。

Scheme 1-5-4 *E* or *Z* 選択的ケテンシリルアセタールからのリチウムエノラート調製法

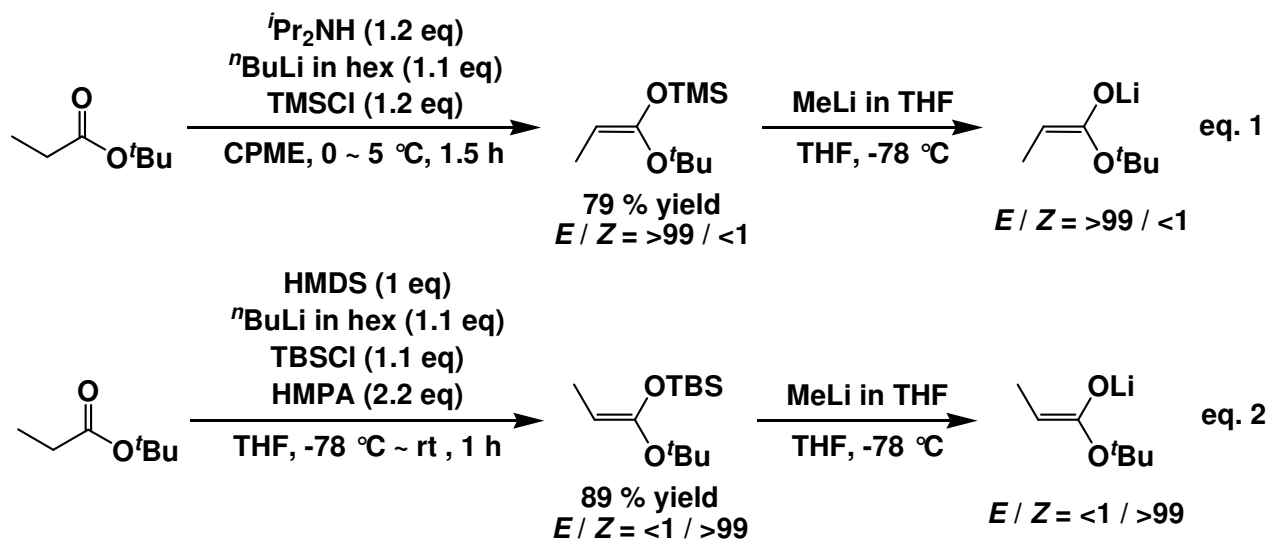
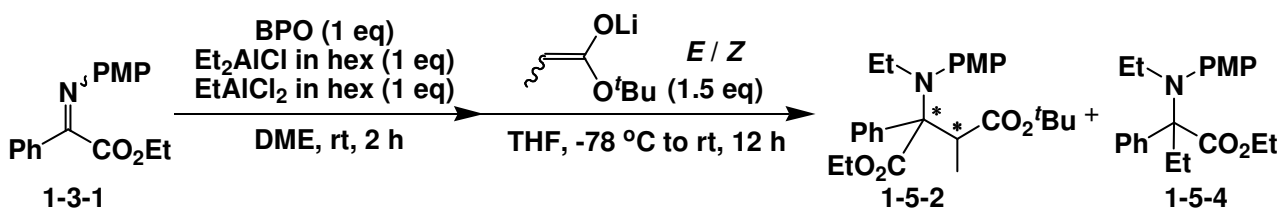


Table 1-5-3 *E* or *Z* 優先的エノラートを用いたジアステレオ選択性検討



entry	Base	additive	$E/Z$	yield (%)		
				1-5-2	$dr^c$	1-5-4
1	LDA	-	$>99 / <1$	75	84 / 16	22
2 <sup>a</sup>	MeLi	-	$>99 / <1$	88	$>99 / <1$	11
3	LDA	HMPA	23 / 77	81	25 / 75	0
4	LiHMDS	HMPA	12 / 88	81	12 / 88	12
5 <sup>b</sup>	MeLi	-	$<1 / >99$	84	$<1 / >99$	10

<sup>a</sup> Ketene trimethylsilyl acetal ( $E/Z = >99 / <1$ ) was used instead of *tert*-Butyl Propionate. <sup>b</sup> Ketene *tert*-butyldimethylsilyl acetal ( $E/Z = <1 / >99$ ) was used instead of *tert*-Butyl Propionate. <sup>c</sup> Determined on the isolated compounds

反応は、1 当量の過酸化ベンゾイル(BPO)とベンゾイルギ酸エチル由

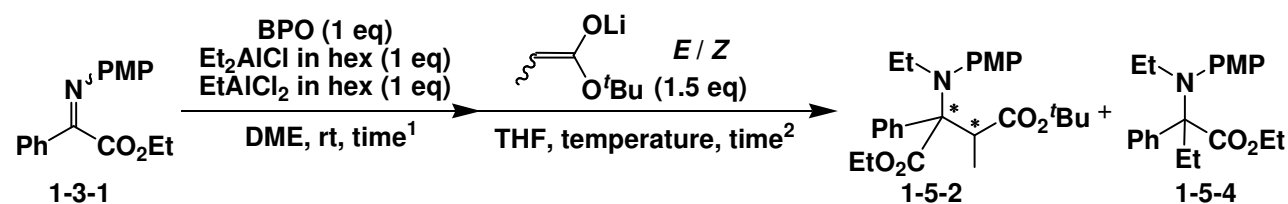
来の  $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に対し、DME 溶媒中、室温で 1 当量の塩化ジエチルアルミニウムと二塩化エチルアルミニウムを加え、室温で *N*-エチル化が進行したのを確認した後に、別系内で種々の条件下、調製した *E* 体または *Z* 体優先的ナリチウムエノラートを作用させた。

*E* 体のケテンシリルアセタール(KSA)を用い、MeLi でリチウムエノラートにして用いたところ、収率 88%、 $dr = >99 / <1$  で目的の生成物を得ることができた (eq. 1, entry 2)。また *Z* 体のケテンシリルアセタール(KSA)に対して MeLi を作用させて得たリチウムエノラートを用いたところ、収率 84%、 $dr = <1 / >99$  で目的物が得られ、ジアステレオ選択性が逆転した (eq. 2, entry 5)。

この結果から、この反応ではエノラートの幾何異性が大きく関与していると考えた。

これまでの検討で *N,C*-ジエチル化体 **1-5-4** が多く得られてきたため、反応時間を短縮する検討を行った (Table 1-5-4)。

Table 1-5-4 時間、温度の最適化検討



entry	time <sup>1</sup>	temperature	time <sup>2</sup>	<i>E</i> / <i>Z</i>	yield (%)		
					1-5-2	<i>dr</i> <sup>c</sup>	1-5-4
1 <sup>a</sup>	2 h	-78 °C to rt	12 h	>99 / <1	88	84 / 16	11
2 <sup>a</sup>	10 min	-78 °C	10 min	>99 / <1	94	>99 / <1	6
3 <sup>b</sup>	2 h	-78 °C to rt	12 h	<1 / >99	84	<1 / >99	10
4 <sup>b</sup>	10 min	-78 °C	10 min	<1 / >99	91	<1 / >99	4

<sup>a</sup> Lithium enolate was prepared with ketene trimethylsilyl acetal (*E* / *Z* = >99 / <1) and MeLi. <sup>b</sup> Lithium enolate was prepared with ketene *tert*-butyldimethylsilyl acetal (*E* / *Z* = <1 / >99) and MeLi. <sup>c</sup> Determined on the isolated compounds

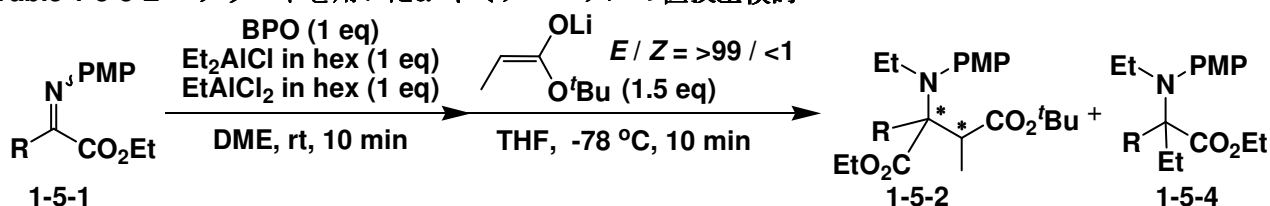


反応は、1当量の過酸化ベンゾイル(BPO)とベンゾイルギ酸エチル由来の $\alpha$ -イミノエステル **1-3-1** に対し、DME 溶媒中、室温で1当量の塩化ジエチルアルミニウムと二塩化エチルアルミニウムを加え、室温で種々の時間反応させた後に、*E* または *Z* 選択的なケテンシリルアセタールに MeLi を作用させることで調製した *E* 体または *Z* 体優先的なリチウムエノラートを作用させた。

その結果、初めの極性転換反応である *N*-エチル化は10分で完了し、イミニウム塩に対する付加反応も10分でほぼ定量的に完了した (entries 2,4)。

次に $\alpha$ -イミノエステルの置換基の検討を行った (Table 1-5-5, 1-5-6)。

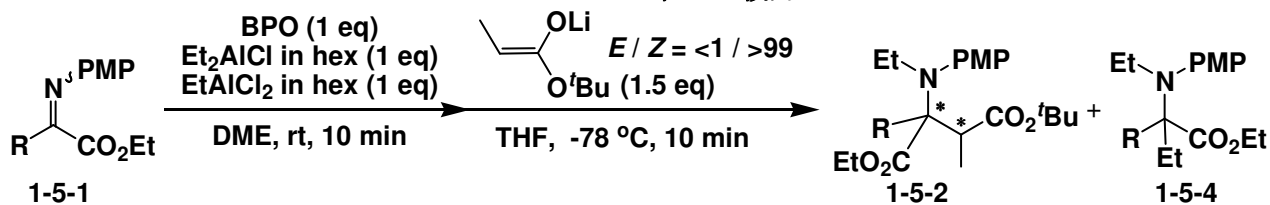
Table 1-5-5 *E*-エノラートを用いた $\alpha$ -イミノエステルの置換基検討



entry	R	yield (%)		
		1-5-2	<i>dr</i> <sup>a</sup>	1-5-4
1	Ph	94	>99 / <1	6
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	>99 / <1	6
3	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	>99 / <1	0
4	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	-	50
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	>99 / <1	9
6	Cy	88	>99 / <1	6

<sup>a</sup> Determined on the isolated compounds

Table 1-5-6 Z-エノラートを用いた $\alpha$ -イミノエステルの置換基検討



entry	R	yield (%)		
		1-5-2	<i>dr</i> <sup>a</sup>	1-5-4
1	Ph	91	<1 / >99	4
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	<1 / >99	5
3	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	<1 / >99	0
4	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	-	55
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	<1 / >99	7
6	Cy	85	<1 / >99	4

<sup>a</sup> Determined on the isolated compounds

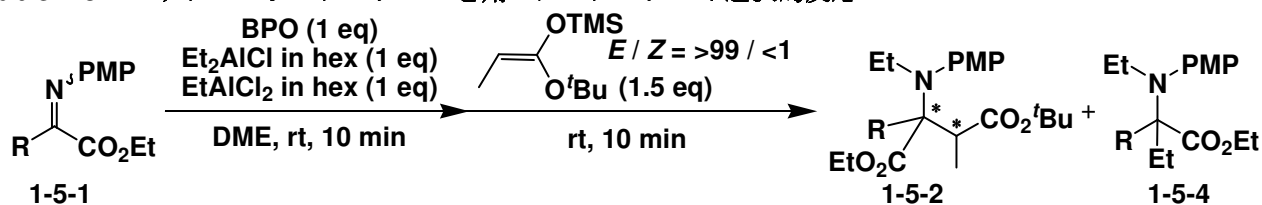
反応は、1 当量の過酸化ベンゾイル(BPO)と種々の置換基を有する $\alpha$ -イミノエステル **1-5-1** に対し、DME 溶媒中、室温で1当量の塩化ジエチルアルミニウムと二塩化エチルアルミニウムを加え、室温でN-エチル化が進行したのを確認した後に、別系内で調製したE体またはZ体優先的なりチウムエノラートを作用させた。

芳香族、脂肪族に限らず、どの置換基を用いても高収率かつ高ジアステレオ選択的に反応が進行した。また、E体またはZ体優先的エノラートどちらを用いても収率に大きな差は見られなかった。しかし、オルト位に置換基があるとエノラートが全く付加せず、イミニウム塩とエノラートの間の立体反発が大きすぎると反応が進行しないと考え

た (entry 4)。エナミン構造を取る可能性のあるシクロヘキシル基を有する飽和環状のイミノエステル (entry 6) を用いても良好に反応が進行した。

次にこの反応をより簡便なワンポット反応とするため、求核剤を単離使用できるケテンシリルアセタール (KSA) にした (Table 1-5-7, 1-5-8)。

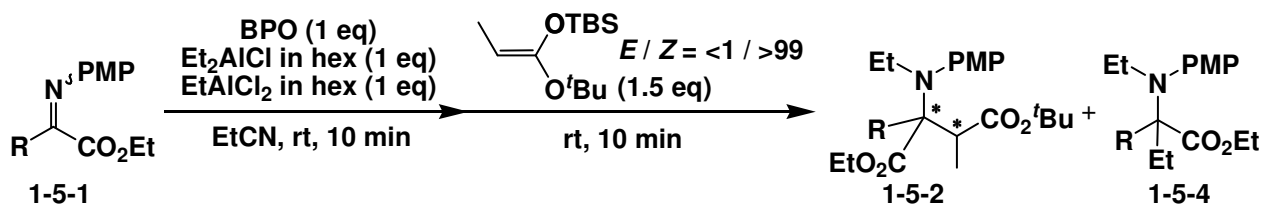
Table 1-5-7 *E*-ケテンシリルアセタールを用いたジアステレオ選択的反応



entry	R	yield (%)		
		1-5-2	<i>dr</i> <sup>a</sup>	1-5-4
1	Ph	95	>99 / <1	6
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	>99 / <1	6
3	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	>99 / <1	0
4	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	-	51
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	>99 / <1	9
6	Cy	33	>99 / <1	38

<sup>a</sup> Determined on the isolated compounds

Table 1-5-8 Z-ケテンシリルアセタールを用いたジアステレオ選択的反応

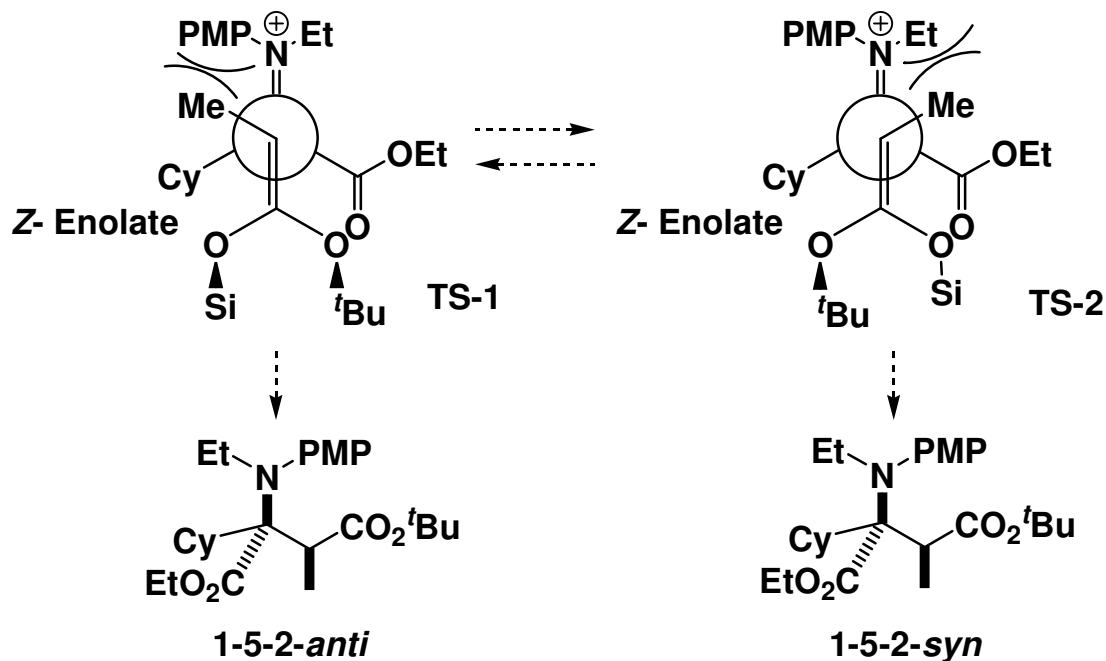


entry	R	yield (%)		
		1-5-2	<i>dr</i> <sup>a</sup>	1-5-4
1	Ph	94	<1 / >99	2
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	46	<1 / >99	0
3	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	<1 / >99	2
4	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	-	50
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	<1 / >99	3
6	Cy	20	<1 / >99	43

<sup>a</sup> Determined on the isolated compounds

リチウムエノラートより求核性の劣るケテンシリルアセタール (KSA) ではイミニウム塩の電子環境に収率が大きく作用された。また、シクロヘキシル環を有する  $\alpha$ -イミノエステルでは Z-エノラートを用いたときのみ立体選択性が発現しなかった (entry 6)。これは  $\alpha$ -イミノエステルの  $\alpha$ 位の置換基が芳香環から飽和脂肪環に変わったことで芳香環同士の  $\pi$ - $\pi$ スタック効果が失われてしまったこと、金属種が Li から Si に変わったことでキレート構造を強く組めなくなってしまったのではと考えた (Figure 1-5-2)。

Figure 1-5-3 中間遷移状態



先ほどの検討で、シクロヘキシル環を有する基質を用いたときのみ、立体選択性が低下したことから考えられる遷移状態を示します。イミノエステルの $\alpha$ 位の置換基が芳香環から飽和脂肪環に変わったことで芳香環同士の $\pi$ - $\pi$ スタック効果が失われてしまったことによる遷移状態の不安定化や、さらにケテンシリルアセタールの場合ではリチウムエノラートの場合とは違いキレート構造を強く組めないと考えられます。TS-2の場合では、Z-エノラートのメチル基とイミニウム塩のエチル基との間で反発が存在し、TS-1の場合でもZ-エノラートのメチル基とイミニウム塩のパラアニル基との間で反発が存在するため立体選択性が発現しなかったと考えられます。

(Figure 1-5-3)。

以上、本節では、ベンゾイルギ酸エチル由来の $\alpha$ -イミノエステルに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作用させ、

*N*-エチル化を進行させた後、酸化剤である過酸化ベンゾイル(BPO)を用いてイミニウム塩を形成し、種々のエノラートを用いることで反応が進行し、目的の四級炭素を有する $\beta$ -アミノエステルが立体選択的に得られることを見出した。四級炭素を有する $\beta$ -アミノ酸誘導体は医薬品や香料、農薬、ポリマー等の原料もしくは合成中間体として幅広く用いられているため、その合成反応の研究開発は、有機合成において重要なテーマである。また、私の知る限りではイミニウム塩を経る反応としてジアステレオ選択性を自由に制御できる反応の例はほぼ無く、本反応が初めて自由にジアステレオ選択性を制御できるものである点も非常に重要である。今後はこの反応をエナンチオ選択的なものとすることでさらにこの反応を有用なものにできると考える。

## 実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 JNM-A500 或いは ECX-400 を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは日本分光製 FT/IR-460Plus 型分光計を使用した。マススペクトルは JEOL JMX-AX505HA、JEOL JMS-DX303HF または Mariner TK3500 spectrometer を用いて測定した。反応に用いた溶媒は、テトラヒドロフラン(THF)及びジエチルエーテル( $\text{Et}_2\text{O}$ )はナトリウムベンゾフェノンケチルから使用の直前に蒸留したものを使用し、塩化メチレン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )は五酸化リンで前処理した後水素化カルシウム存在下で蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いて保存したものを使用した。プロピオニトリル( $\text{EtCN}$ )は五酸化リンから蒸留したものをさらに水素化カルシウムでさらに蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いて保存したものを使用した。ジメトキシエタン(DME)は水素化カルシウム存在下蒸留したものをさらに塩化銅存在下蒸留し、金属ナトリウムを乾燥剤として用いて保存したものを使用した。1,4-ジオキサン(1,4-Dioxane)は水素化カルシウム存在下で加熱還流しその後蒸留し金属ナトリウムを乾燥剤として用いて保存し、使用直前に水素化カルシウム存在下で蒸留して使用した。シクロペンチルメチルエーテル(CPME)は、水素化カルシウム存在下で蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いて保存したものを使用した。塩化ジエチルアルミニウム( $\text{Et}_2\text{AlCl}$ )、二塩化エチルアルミニウム( $\text{EtAlCl}_2$ )は関東化学(株)で販売されているヘキサン溶液のものをを用いた。その他の試薬類は市販品を蒸留し精製したもの、もしくはそのま

ま使用した。

カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学(株)シリカゲル 60 N (球状、中性) を使用し、薄層クロマトグラフィーを用いた精製には Merck Kiesel Gel PG254 を担持したものを使用した。

全ての反応は特別な場合を除き、アルゴン気流下で行い反応容器はセプタムで栓をした。また、実験で用いたガラス器具及びシリンジはすべて高減圧ポンプによって前乾燥したものを使用した。

実験タイトルの後ろに実験番号を添付した。

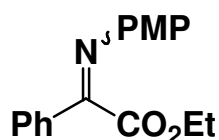


# 第一章 $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応を用いる立体選択的四級炭素の構築

## 第三節 $\alpha$ -イミノエステルの極性転換 – Mannich 反応を利用する四級炭素の構築

(原料合成)

[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル 1-3-1 の合成 (DK-360)<sup>1)</sup>



*p*-アニシジン (6.47 g, 52.5 mmol) のベンゼン溶液 (80 mL) にフェニルグリオキシル酸エチル (7.95 ml, 50 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (475.0 mg, 2.5 mmol) を加え 20 時間脱水しながら加熱還流した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4) により精製し、さらにヘキサン溶媒による再結晶により [*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** を得た。

収率 96% (収量 13.6 g)

One isomers (*E* or *Z* only)

m.p. 47.5-48.4°C

R<sub>f</sub> 0.37 (ethyl acetate/ hexane = 1/2)

形状 黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.85-6.98 (m, 4H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.85-7.88 (m,

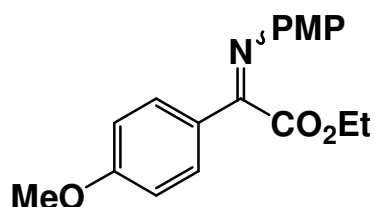
2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0, 55.4, 61.4, 114.0, 121.2, 127.8, 128.7, 131.5, 134.1, 143.2, 157.2, 159.6, 165.5;

IR (neat) 2981, 1741, 1714, 1591, 1506, 1250, 1160, 1032, 836  $\text{cm}^{-1}$

MS (ESI):  $m/z$  284 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; HRMS: Calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 283.1208, found 283.1205.

エチル(4-メトキシフェニル)-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]  
アセテート 1-3-1 の合成 (YT-425)<sup>1)</sup>



*p*-アニシジン (4.04 g, 32.8 mmol) のベンゼン溶液 (45 mL) にエチル 2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソアセテート (6.50 g, 31.2 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (296.7 mg, 1.56 mmol) を加え 20 時間脱水しながら加熱還流した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/10) により精製し、さらにヘキサン/トルエン = 5/1 による再結晶によりエチル(4-メトキシフェニル)-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** を得た。

収率 77% (収量 7.50 g)

R<sub>f</sub> 0.17 (ethyl acetate/ hexane = 1/4)

形状 黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.16 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 6.84-6.97 (m, 6H), 7.80-7.83 (m, 2H);

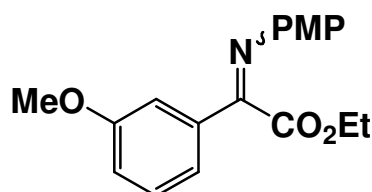
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.9, 55.4, 61.3, 114.0, 114.0, 121.2, 126.8,

129.6, 143.5, 157.0, 159.1, 162.3, 165.7;

IR (neat) 2981, 1741, 1714, 1591, 1506, 1250, 1160, 1032, 836  $\text{cm}^{-1}$

HRMS: Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 313.1314, found 313.1301.

エチル(3-メトキシフェニル)-[N-(4-メトキシフェニル)イミノ]  
アセテート 1-3-1 の合成 (DK-330)



*p*-アニシジン (5.42 g, 44 mmol) のベンゼン溶液 (80 mL) にエチル 2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソアセテート (8.72 g, 42 mmol) と *p*-トルエン  
スルホン酸 1 水和物 (399.5 mg, 2.1 mmol) を加え 20 時間脱水しながら  
加熱還流した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エ  
チル/ヘキサン = 1/4) により精製し、さらにヘキサン溶媒による再結晶  
によりエチル(3-メトキシフェニル)-[N-(4-メトキシフェニル)イミノ]  
アセテート **1-3-1** を得た。

収率 95 % (収量 12.5 g)

R<sub>f</sub> 0.12 (ethyl acetate/ hexane = 1/4)

形状 黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.87  
(s, 3H), 4.17 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.71-7.08 (m, 5H), 7.35-7.38 (m, 2H),  
7.50-7.51 (m, 1H);

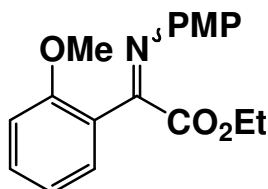
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.9, 55.5, 61.4, 111.7, 114.1, 118.3, 120.8,  
121.2, 129.6, 135.5, 143.2, 157.3, 159.6, 159.9;

IR (neat) 2958, 2835, 1729, 1668, 1577, 1502, 1464, 1294, 1245, 1187,

1026, 851  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS: Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 313.1314, found 313.1307.

エチル(2-メトキシフェニル)-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]  
アセテート 1-3-1 の合成 (DK-305) <sup>1)</sup>



*p*-アニシジン (4.66 g, 37.8 mmol) のベンゼン溶液 (80 mL) にエチル 2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソアセテート (7.43 g, 36.0 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (342.4 mg, 1.8 mmol) を加え 20 時間脱水しながら加熱還流した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4) により精製し、さらにヘキサン溶媒による再結晶によりエチル(2-メトキシフェニル)-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** を得た。

収率 97% (収量 10.99 g)

R<sub>f</sub> 0.12 (ethyl acetate/ hexane = 1/4)

形状 黄色結晶

Mixture of isomers (*E* or *Z* = 56 or 44).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.68H), 1.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.32H), 3.73 (s, 1.68H), 3.78 (s, 1.32H), 3.80 (s, 1.68H), 3.82 (s, 1.32H), 4.09 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1.12H), 4.40 (q,  $J = 7.3$  Hz, 0.88H), 6.67-7.90 (m, 8H);

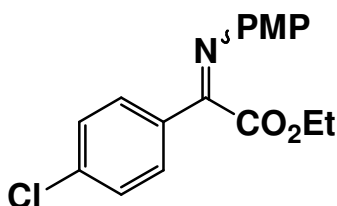
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.9, 14.2, 55.2, 55.4, 55.9, 60.9, 62.0, 110.9, 111.5, 113.6, 113.9, 120.5, 120.9, 121.4, 122.6, 123.4, 125.0, 129.7, 130.78, 132.8, 142.0, 143.7, 157.0, 157.3, 157.6, 158.0, 158.0, 158.1,

158.3, 165.2, 165.4;

IR (neat) 3004, 1725, 1605, 1487, 1272, 1188, 1031, 829  $\text{cm}^{-1}$

HRMS: Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 313.1314, found 313.1307.

エチル(4-クロロフェニル)-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]  
アセテート 1-3-1 の合成 (YT-430)<sup>1)</sup>



*p*-アニシジン (4.766 g, 38.7 mmol) のベンゼン溶液 (40 mL) にエチル 2-(4-クロロフェニル)-2-オキソアセテート (7.834 g, 36.8 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (350.0 mg, 1.84 mmol) を加え 20 時間脱水しながら加熱還流した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/10) により精製し、さらにヘキサン溶媒による再結晶によりエチル(4-クロロフェニル)-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** を得た。

収率 97% (収量 10.99 g)

R<sub>f</sub> 0.11 (ethyl acetate/ hexane = 1/10)

形状 黄色結晶

Mixture of isomers (*E* or *Z* = 95 or 5).

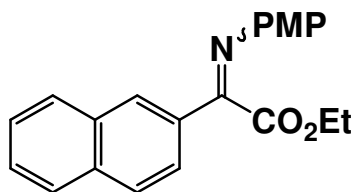
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.18 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.86-6.96 (m, 4H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.9, 55.4, 61.6, 114.0, 114.1, 121.2, 128.9, 132.60, 137.7, 143.0, 157.4, 158.2, 165.2;

IR (neat) 3029, 1727, 1503, 1296, 1245, 1190, 1012, 833  $\text{cm}^{-1}$

HRMS: Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 317.0819, found 313.0805.

エチル 2-[N-(4-メトキシフェニル)イミノ]-2-(ナフタレン-2-イン)  
アセテート 1-3-1 の合成 (DK-148)



*p*-アニシジン (1.68 g, 7.5 mmol) のベンゼン溶液 (40 mL) にエチル 2-(ナフタレン-1-イン)-2-オキソアセテート (1.02 g, 8.25 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (71.3 mg, 0.375 mmol) を加え 20 時間脱水しながら加熱還流した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/8) により精製し、さらにヘキサン溶媒による再結晶によりエチルエチル 2-[N-(4-メトキシフェニル)イミノ]-2-(ナフタレン-2-イン)アセテート **1-3-1** を得た。

収率 89% (収量 2.2 g)

R<sub>f</sub> 0.09 (ethyl acetate/ hexane = 1/8)

形状 黄色結晶

Mixture of isomers (*E* or *Z* = >95 or <5).

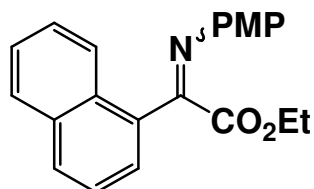
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.67-7.03 (m, 4H), 7.47-7.92 (m, 5H), 8.12-8.19 (m, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.9, 55.5, 61.5, 114.1, 121.3, 123.7, 126.7, 127.8, 128.6, 129.1, 129.3, 131.3, 131.6, 132.8, 134.9, 143.4, 157.3, 159.6, 165.6;

IR (neat) 2979, 2834, 1729, 1609, 1502, 1465, 1292, 1244, 1180, 1123, 1032, 851 cm<sup>-1</sup>;

HRMS: Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 313.1365, found 313.1356.

エチル 2-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]-2-(ナフタレン-1-イン)  
アセテート 1-3-1 の合成 (DK-133)



*p*-アニシジン (6.10 g, 49.5 mmol) のベンゼン溶液 (60 mL) にエチル 2-(ナフタレン-1-イン)-2-オキソアセテート (10.35 mL, 45 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (480.7 mg, 2.475 mmol) を加え 20 時間脱水しながら加熱還流した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/10) により精製し、さらにヘキサン溶媒による再結晶によりエチル 2-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]-2-(ナフタレン-1-イン)アセテート **1-3-1** を得た。

収率 88% (収量 13.2 g)

R<sub>f</sub> 0.09 (ethyl acetate/ hexane = 1/10)

形状 黄色結晶

Mixture of isomers (*E* or *Z* = 70 or 30).

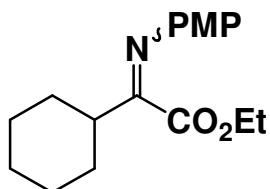
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 0.9H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2.1H), 3.65 (s, 2.1H), 3.83 (s, 0.9H), 4.16 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.6H), 4.37 (q, *J* = 6.9 Hz, 1.4H), 6.54-7.97 (m, 10H), 8.74-8.77 (m, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.9, 55.4, 61.5, 62.0, 114.1, 121.2, 123.7, 126.6, 127.8, 127.8, 128.6, 129.1, 129.3, 131.6, 132.8, 134.9, 143.4, 157.3, 159.6, 165.6;

IR (neat) 2973, 2357, 1733, 1596, 1505, 1245, 1160, 1096, 1026, 782 cm<sup>-1</sup>

HRMS: Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 313.1365, found 313.1375.

エチル 2-シクロヘキシル-2-[N-(4-メトキシフェニル)イミノ]  
アセテート 1-3-1 の合成(DK-133) <sup>1)</sup>



*p*-アニシジン(5.01 g, 40.66 mmol)のベンゼン溶液(80 mL)にエチル 2-シクロヘキシル-2-オキソアセテート (6.49 g, 38.72 mmol)と *p*-トルエン  
スルホン酸 1 水和物(368.3 mg, 1.94 mmol)を加え 17 時間脱水しながら  
加熱還流した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー(酢酸エ  
チル/ヘキサン = 1/4)により精製し、エチル 2-シクロヘキシル-2-[N-(4-  
メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** を得た。

収率 92% (収量 10.28 g)

R<sub>f</sub> 0.51 (ethyl acetate/ hexane = 1/4)

形状 黄色液体

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.10-2.04 (m, 10H),  
2.54-2.65 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.01 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.63-6.89 (m,  
4H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.8, 25.8, 25.9, 29.4, 44.6, 55.4, 60.8,  
113.8, 143.6, 156.8, 165.9, 168.2;

IR (neat) 2931, 2853, 1727, 1646, 1504, 1450, 1243, 1182, 1144, 1097, 852  
cm<sup>-1</sup>

HRMS: Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 289.1678, found 289.1672.



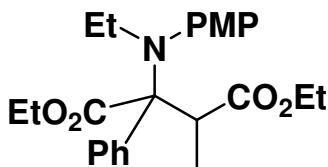
Reference :

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

### Scheme 1-3-1 Reformatsky 試薬との反応(DK-43)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)のプロピオニトリル(0.5 mL)溶液を -20 °C に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、さらに、求核剤として 3-エトキシ-3-オキソプロピル亜鉛ブロミド (0.5 mL, 0.30 mmol, 0.60 M ベンゼン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 7 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げと ethyl acetate/hexane = 1/20 一回上げ)によって精製を行なったが、ジエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-4-2** を得ることはできなかった。

ジエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート(1-3-2)



収率 0% (収量 0.0 mg)

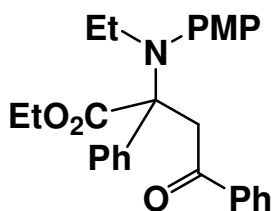
Complex mixture

Table 1-3-1 各種求核剤との反応

**(Entry 1) (1-フェニルビニロキシ)トリメチルシランとの反応(DK-34)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) のプロピオニトリル (0.5 mL) 溶液を -20 °C に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え 2 時間攪拌した後、もう一度 -20 °C に冷却し、過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) と求核剤として (1-フェニルビニロキシ)トリメチルシラン (57.6 mg, 0.30 mmol) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 18 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げ) によって精製を行なったが、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-5** を得ることはできなかった。

エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート (1-3-5)



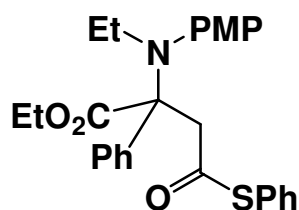
収率 0% (収量 0.0 mg)

Complex mixture

**(Entry 2) [1-(フェニルチオ)ビニロキシ]トリメチルシランとの反応(DK-37)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)のプロピオニトリル(0.5 mL)溶液を -20 °C に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え 2 時間攪拌した後、もう一度 -20 °C に冷却し、過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)と求核剤として [1-(フェニルチオ)ビニロキシ]トリメチルシラン(67.5 mg, 0.30 mmol)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 18 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げ)によって精製を行なったが、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキシ-2-フェニル-4-(フェニルチオ)ブタノエート **1-3-5**を得ることはできなかった。

エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキシ-2-フェニル-4-(フェニルチオ)ブタノエート (**1-3-5**)



収率 0% (収量 0.0 mg)

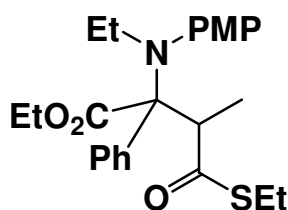
Complex mixture

(Entry 3) [1-(エチルチオ)プロポ-1-エニロキシ]トリメチルシランとの反応 (DK-35)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェ

ニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)のプロピオニトリル(0.5 mL)溶液を-20 °Cに冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え2時間攪拌した後、もう一度-20 °Cに冷却し、過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)と求核剤として[1-(エチルチオ)プロポ-1-エニロキシ]トリメチルシラン(57.1 mg, 0.30 mmol)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら18時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をTLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げ)によって精製を行なったが、2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-(エチルチオ)-3-メチル-4-オキソ-2-フェニルブタノエート **1-3-5** を得ることはできなかった。

エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-(エチルチオ)-3-メチル-4-オキソ-2-フェニルブタノエート (**1-3-5**)



収率 0% (収量 0.0 mg)

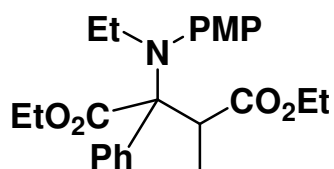
Complex mixture

(Entry 4) 3-エトキシ-3-オキソプロピル亜鉛プロミドとの反応(DK-45)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)のプロピオ

ニトリル(0.5 mL)溶液を-20 °Cに冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え2時間攪拌した後、もう一度-20 °Cに冷却し、過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)と求核剤として3-エトキシ-3-オキソプロピル亜鉛ブロミド(0.5 mL, 0.30 mmol, 0.6 M ベンゼン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら7時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をTLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げ)によって精製を行なったが、ジエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-3-5** を得ることはできなかった。

ジエチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (**1-3-5**)



収率 0% (収量 0.0 mg)

Complex mixture

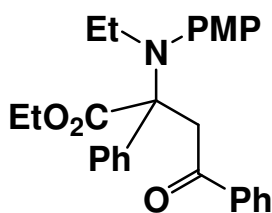
### Table 1-3-2 各種添加剤との反応

(Entry 1) (1-フェニルビニロキシ)トリメチルシランとフッ化セシウムとの反応 (DK-53)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)のプロピオ

ニトリル(0.5 mL)溶液を-20 °Cに冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え2時間攪拌した後、もう一度-20 °Cに冷却し、過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)と求核剤として(1-フェニルビニロキシ)トリメチルシラン(57.6 mg, 0.30 mmol)と添加剤としてフッ化セシウム(45.6 mg, 0.30 mmol)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をTLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げ)によって精製を行なったが、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキソ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-6** を得ることはできなかった。

エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキソ-2,4-ジフェニルブタノエート (**1-3-6**)



収率 0% (収量 0.0 mg)

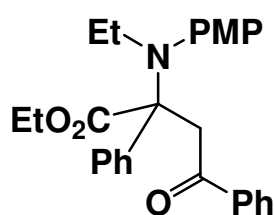
Complex mixture

(Entry 2) (1-フェニルビニロキシ)トリメチルシランとフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムとの反応(DK-54)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)のプロピオ

ニトリル (0.5 mL) 溶液を -20 °C に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え 2 時間攪拌した後、もう一度 -20 °C に冷却し、過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) と求核剤として (1-フェニルビニロキシ)トリメチルシラン (57.6 mg, 0.30 mmol) と添加剤としてフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (0.3 mL, 0.30 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げ) によって精製を行なったが、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキソ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-6** を得ることはできなかった。

エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキソ-2,4-ジフェニルブタノエート (1-3-6)



収率 0% (収量 0.0 mg)

Complex mixture

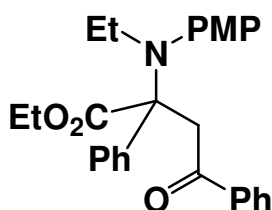
(Entry 3) (1-フェニルビニロキシ)トリメチルシランとメチルリチウムとの反応 (DK-58)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェ



ニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)のプロピオニトリル(0.5 mL)溶液を-20 °Cに冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え2時間攪拌した後、-78 °Cに冷却し、過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)と求核剤として(1-フェニルビニロキシ)トリメチルシラン(57.6 mg, 0.30 mmol)と添加剤としてメチルリチウム(0.3 mL, 0.30 mmol, 1.02 M ジエチルエーテル溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をTLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げ)によって精製を行い、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-6**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-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート (**1-3-6**)



<sup>1</sup>H NMR 収率 11 % (収量 20.6 mg)

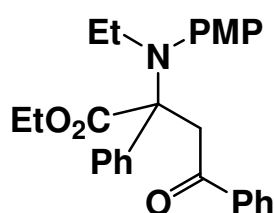
生成物が分解するため単離できず、<sup>1</sup>H NMR 収率はおおよその値。

(Entry 4) アセトフェノン由来のリチウムエノラートとの反応  
(DK-51)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニ

ル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)のプロピオニトリル(0.5 mL)溶液を-20 °Cに冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え2時間攪拌した後、-78 °Cに冷却し、過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)と求核剤として別系内で調製したアセトフェノン由来のリチウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をTLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げと ethyl acetate/hexane = 1/20 一回上げと ethyl acetate/toluene = 1/40 と dichloromethane only)によって精製を行い、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキソ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-6** 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-オキソ-2,4-ジフェニルブタノエート (**1-3-6**)



<sup>1</sup>H NMR 収率 6 % (収量 12.5 mg)

生成物が分解するため単離できず、<sup>1</sup>H NMR 収率はおおよその値。

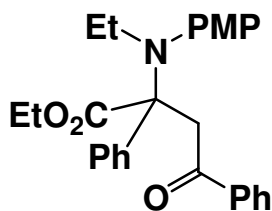
アセトフェノン由来のリチウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol)調製法  
50 mL 二口ナス型フラスコにテトラヒドロフラン(8.0 mL)を入れた後、

-78℃に冷却しジイソプロピルアミン(0.5 mL, 3.00 mmol)と *n*-ブチルリチウム(1.84 mL, 3.00 mmol, 1.67 M ヘキサン溶液)を作用させた後 10 分間攪拌し、その後アセトフェノン(0.35 mL, 3.00 mmol)を作用させ、10 分間攪拌し、ここから 1.0 mL とることでアセトフェノン由来のリチウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol)を調製した。

### Scheme 1-3-3 亜鉛エノラートとの反応(DK-56)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)のプロピオニトリル(0.5 mL)溶液を -20℃に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え 2 時間攪拌した後、-78℃に冷却し、過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)と求核剤として別系内で調製したアセトフェノン由来の亜鉛エノラート(1.0 mL, 0.30 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げと ethyl acetate/hexane = 1/20 一回上げと ethyl acetate/toluene = 1/40)によって精製を行い、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキシソ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-6** 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-オキシソ-2,4-ジフェニルブタノエート(1-3-6)**



$^1\text{H}$  NMR 収率 11 % (収量 23.8 mg)

生成物が分解するため単離できず、 $^1\text{H}$  NMR 収率はおおよその値。

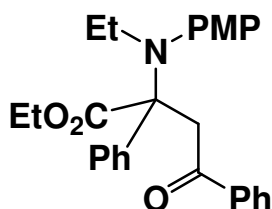
アセトフェノン由来の亜鉛エノラート (1.0 mL, 0.30 mmol) 調製法  
 50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン (8.0 mL) を入れた後、  
 -78 °C に冷却しジイソプロピルアミン (0.5 mL, 3.00 mmol) と *n*-ブチル  
 リチウム (1.84 mL, 3.0 mmol, 1.67 M ヘキサン溶液) を作用させた後 10  
 分間攪拌し、その後アセトフェノン (0.35 mL, 3.00 mmol) を作用させ、  
 10 分間攪拌し、塩化亜鉛 (II) (409.0 mg, 3.00 mmol) を加えて溶解した  
 のを確認後、ここから 1.0 mL とることでアセトフェノン由来の亜鉛エ  
 ノラート (1.0 mL, 0.30 mmol) を調製した。

#### Scheme 1-3-4 BPO を最初から系内に加えた場合 (DK-77)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベン  
 ズイル (36.3 mg, 0.15 mmol) のプロピオニトリル (0.50 mL) 溶液を -20 °C  
 に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M  
 ヘキサン溶液) を加え、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内  
 で調製したアセトフェノン由来のリチウムエノラート (1.0 mL, 0.30  
 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温  
 させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を

停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げと ethyl acetate/hexane = 1/20 一回上げ)によって精製を行い、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキソ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-6** 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-オキソ-2,4-ジフェニルブタノエート (1-3-6)



$^1\text{H NMR}$  収率 11 % (収量 53.0 mg)

生成物が分解するため単離できず、 $^1\text{H NMR}$  収率はおよそその値。

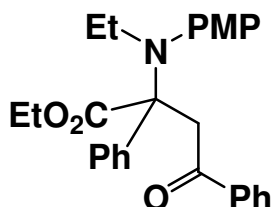
### Table 1-3-3 溶媒検討

#### (Entry 1) ジメトキシエタン(DME)の場合(DK-70)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)のジメトキシエタン(0.50 mL)溶液を-20 °Cに冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え2時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したアセトフェノン由来のリチウムエノレート(1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、

室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げと ethyl acetate/hexane = 1/20 一回上げ)によって精製を行い、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-6** 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-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート (**1-3-6**)



$^1\text{H NMR}$  収率 20 % (収量 41.9 mg)

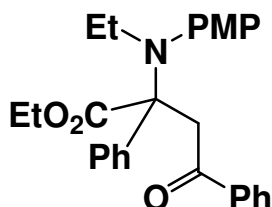
生成物が分解するため単離できず、 $^1\text{H NMR}$  収率はおおよその値。

#### (Entry 2) テトラヒドロフラン(THF)の場合(DK-71)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)のテトラヒドロフラン(0.50 mL)溶液を  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え 2 時間反応させたのち、さらに  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  まで冷却後、求核剤として別系内で調製したアセトフェノン由来のリチウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用

させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げと ethyl acetate/hexane = 1/20 一回上げ)によって精製を行い、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-6** 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-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート (1-3-6)



$^1\text{H}$  NMR 収率 14% (収量 28.1 mg)

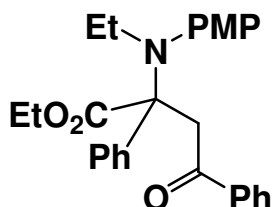
生成物が分解するため単離できず、 $^1\text{H}$  NMR 収率はおおよその値。

### (Entry 3) ジクロロメタン( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )の場合 (DK-72)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液を  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え 2 時間反応させたのち、さらに  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  まで冷却後、求核剤として別系内で調製したアセトフェノン由来のリチウムエノラート (1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室

温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げと ethyl acetate/hexane = 1/20 一回上げ)によって精製を行い、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-6** 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-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート (**1-3-6**)



$^1\text{H NMR}$  収率 4 % (収量 7.5 mg)

生成物が分解するため単離できず、 $^1\text{H NMR}$  収率はおおよその値。

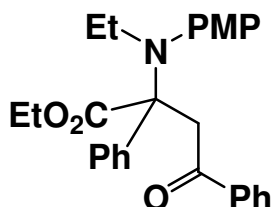
#### (Entry 4) 1,4-ジオキサンの場合 (DK-75)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の 1,4-ジオキサン (0.5 mL) 溶液を  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M ヘキササン溶液)、二塩化エチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 M ヘキササン溶液) を加え 2 時間反応させたのち、さらに  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  まで冷却後、求核剤として別系内で調製したアセトフェノン由来のリチウムエノラート (1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温



まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 一回上げと ethyl acetate/hexane = 1/20 一回上げ)によって精製を行い、エチル 2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート **1-3-6** 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-オキシ-2,4-ジフェニルブタノエート (**1-3-6**)



$^1\text{H NMR}$  収率 14 % (収量 30.0 mg)

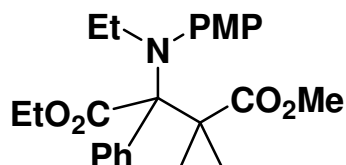
生成物が分解するため単離できず、 $^1\text{H NMR}$  収率はおよその値。

#### Scheme 1-3-5 エステルエノラートとの反応(DK-80)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え室温で 2 時間反応させたのち、-78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら

12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



収率 75% (収量 46.5 mg)

形状 茶色油状

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.44 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.77-2.85 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.41-4.47 (m, 2H), 6.76-6.78 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.3, 14.5, 22.5, 27.2, 50.6, 51.1, 51.7, 55.3, 60.8, 80.8, 112.9, 126.9, 127.3, 130.3, 134.6, 139.1, 139.6, 157.5, 173.3, 176.6

IR (neat) 2978, 2892, 2871, 1724, 1506, 1241, 1131, 1035, 838, 756, 705

HRMS: Calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 413.22022, found 413.22052.

$R_f$  値 0.43 (ethyl acetate : hexane = 1 : 8 二回上げ)

イソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (1.0 mL, 0.30 mmol) 調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン(8.0 mL)を入れた後、-78 °Cに冷却しジイソプロピルアミン(0.51 mL, 3.00 mmol)と *n*-ブチルリチウム(1.84 mL, 3.00 mmol, 1.67 M ヘキサン溶液)を作用させた後、10 分間攪拌し、その後イソ酪酸メチル(0.35 mL, 3.00 mmol)を作用させ、10 分間攪拌し、ここから 1.0 mL とることでイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol)を調製した。

#### Table 1-3-4 塩基検討

##### (Entry 1) リチウムジイソプロピルアミド(LDA)の場合(DK-80)

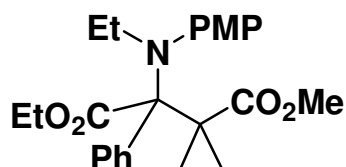
アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M ヘキサン溶液)、二塩化エチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 M ヘキサン溶液)を加え室温で 2 時間反応させたのち、-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7**を得た。

##### リチウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol)調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン(8.0 mL)を入れた後、

-78 °Cに冷却しジイソプロピルアミン(0.51 mL, 3.00 mmol)と *n*-ブチルリチウム(1.84 mL, 3.00 mmol, 1.67 M ヘキサン溶液)を作用させた後、10 分間攪拌し、その後イソ酪酸メチル(0.35 mL, 3.00 mmol)を作用させ、10 分間攪拌し、ここから 1.0 mL とることでイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol)を調製した。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート(1-3-7)**



収率 75% (収量 46.5 mg)

形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, R<sub>f</sub> 値は、**Scheme 1-3-5** に同じ

**(Entry 2) リチウムヘキサメチルジシラジド(LHMDS)の場合(DK-89)**

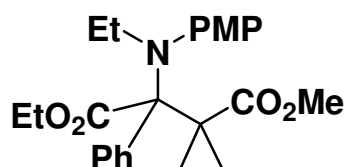
アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M ヘキサン溶液)、二塩化エチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 M ヘキサン溶液)を加え室温で 2 時間反応させたのち、-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生

成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

リチウムエノラート (1.0 mL, 0.30 mmol) 調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン (7.0 mL) を入れた後、-78 °C に冷却しリチウムヘキサメチルジシラジド (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0M テトラヒドロフラン溶液) を加えた後 10 分間攪拌し、イソ酪酸メチル (0.35 mL, 3.00 mmol) を作用させ、10 分間攪拌し、ここから 1.0 mL とることでイソ酪酸メチルリチウムエノラート (1.0 mL, 0.30 mmol) を調製した。

1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (**1-3-7**)



収率 44% (収量 27.3 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

(Entry 3) ナトリウムヘキサメチルジシラジド (NaHMDS) の場合  
(DK-87)

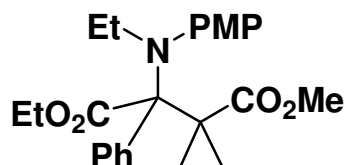
アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液を -20 °C に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M ヘキサン溶液)、

二塩化エチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチルナトリウムエノラート (1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

ナトリウムエノラート調製法 (1.0 mL, 0.30 mmol) 調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン (7.0 mL) を入れた後、-78 °C に冷却しナトリウムヘキサメチルジシラジド (3.0 mL, 3.00 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加えた後 10 分間攪拌し、イソ酪酸メチル (0.35 mL, 3.00 mmol) を作用させ、10 分間攪拌し、ここから 1.0 mL とることでイソ酪酸メチルナトリウムエノラート (1.0 mL, 0.30 mmol) を調製した。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



収率 33% (収量 20.5 mg)

形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, R<sub>f</sub> 値は **Scheme 1-3-5** に同じ

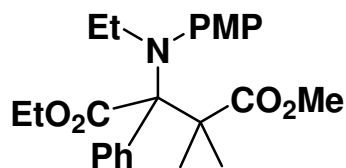
**(Entry 4)** カリウムヘキサメチルジシラジド(KHMDS)の場合(DK-90)  
アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液を -20 °C に冷却し、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M ヘキサン溶液)、二塩化エチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 M ヘキサン溶液)を加え 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のカリウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

カリウムエノラート(1.0mL, 0.30mmol)調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン(4.0 mL)を入れた後、-78 °C に冷却しカリウムヘキサメチルジシラジド(6.0 mL, 3.00 mmol, 0.5 M トルエン溶液)を加えた後 10 分間攪拌し、イソ酪酸メチル(0.35 mL, 3.00 mmol)を作用させ、10 分間攪拌し、ここから 1.0 mL とることでイソ酪酸メチル由来のカリウムエノラート(1.0 mL, 0.30 mmol)を調製した。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-**

### ジメチル-2-フェニルサクシネート(1-3-7)



収率 39% (収量 24.2 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

#### Table 1-3-5 求核剤の当量検討

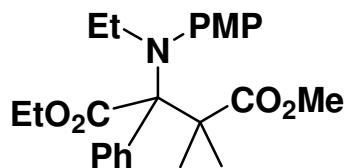
##### (Entry 1) イソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート 1 当量の場合 (DK-101)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(0.5 mL, 0.15 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-**



### ジメチル-2-フェニルサクシネート(1-3-7)



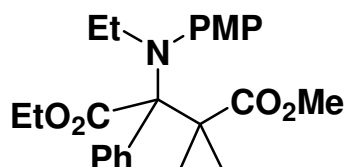
収率 45% (収量 28.4 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### (Entry 2) イソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート 1.5 当量の場合 (DK-99)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

### 1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート(1-3-7)



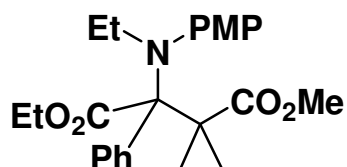
収率 81% (収量 50.8 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

**(Entry 3) イソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート 2 当量の場合 (DK-80)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



収率 75% (収量 46.5 mg)

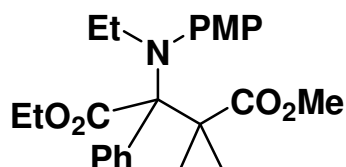
形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### Table 1-3-6 溶媒検討 2

#### (Entry 1) DME 場合 (DK-99)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



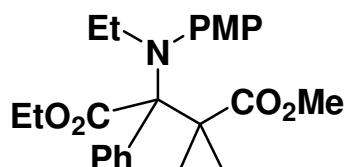
収率 81% (収量 50.8 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### (Entry 2) THF 場合 (DK-102)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



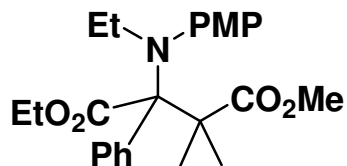
収率 34% (収量 21.3 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### (Entry 3) EtCN 場合 (DK-103)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の EtCN (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



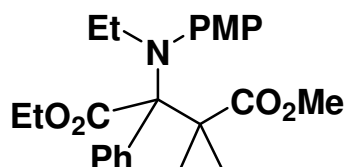
収率 64% (収量 39.7 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### (Entry 3) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 場合 (DK-103)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



収率 20% (収量 12.3 mg)

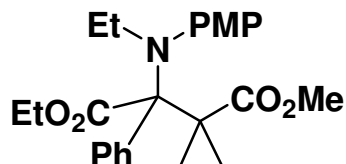
形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### Table 1-3-7 溶媒量検討

#### (Entry 1) DME (0.25 mL) の場合 (DK-186)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.25 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



収率 40% (収量 25.1 mg)

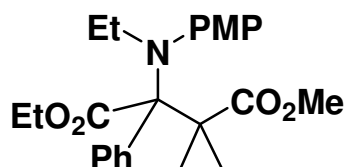
形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### (Entry 2) DME (0.50 mL) の場合 (DK-99)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**





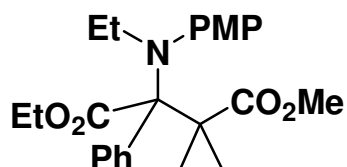
収率 81% (収量 50.8 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### (Entry 3) DME (0.75 mL) の場合 (DK-187)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.75 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



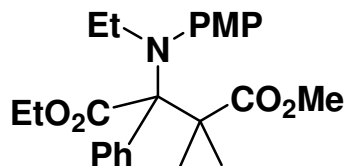
収率 78% (収量 48.4 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

#### (Entry 4) DME (1.00 mL) の場合 (DK-185)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (1.00 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



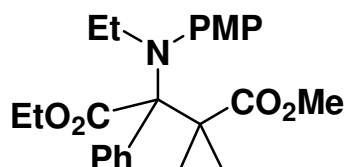
収率 48% (収量 30.6 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

#### (Entry 5) DME (2.00 mL) の場合 (DK-188)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (2.00 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



収率 38% (収量 23.7 mg)

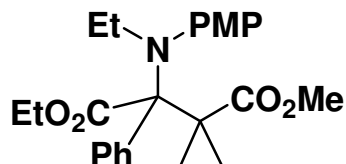
形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### Table 1-3-8 温度検討

#### (Entry 1) $-78^\circ\text{C}$ (一定) の場合 (DK-313)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-4-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分反応させたのち、 $-78^\circ\text{C}$  まで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



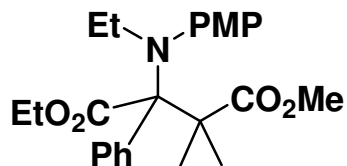
収率 97% (収量 60.0 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### (Entry 2) $-80^\circ\text{C}$ to $-50^\circ\text{C}$ の場合 (DK-107)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M ヘキササン溶液)、二塩化エチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 M ヘキササン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、 $-80^\circ\text{C}$  まで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、 $-80^\circ\text{C}$  to  $-50^\circ\text{C}$  で 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



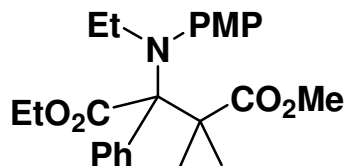
収率 61% (収量 38.1 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### (Entry 3) $-80^\circ\text{C}$ to $-30^\circ\text{C}$ の場合 (DK-108)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M ヘキササン溶液)、二塩化エチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 M ヘキササン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、 $-80^\circ\text{C}$  まで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、 $-80^\circ\text{C}$  to  $-30^\circ\text{C}$  で 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



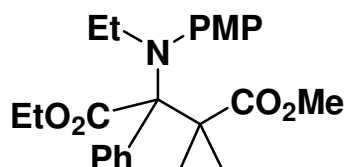
収率 66% (収量 41.4 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

**(Entry 4) -80°C to -10°C の場合 (DK-109)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M ヘキササン溶液)、二塩化エチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 M ヘキササン溶液) を加え室温で 2 時間反応させたのち、-80 °C まで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、-80 °C to -10 °C で 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**



収率 82% (収量 51.0 mg)

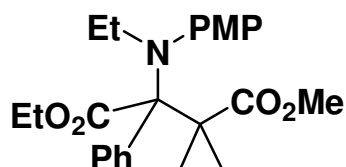
形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

#### (Entry 4) $-78^\circ\text{C}$ to rt の場合 (DK-99)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M ヘキササン溶液)、二塩化エチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 M ヘキササン溶液) を加え 2 時間反応させたのち、 $-78^\circ\text{C}$  まで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、自然昇温で 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-7** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-7)**





収率 81% (収量 50.8 mg)

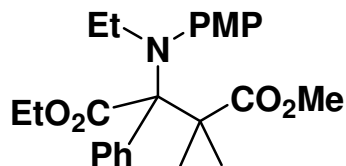
形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

### Table 1-3-9 各置換エノラートとの反応

#### (Entry 1) イソ酪酸メチル由来のリチウムエノラートの場合(DK-313)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分反応させたのち、-78 °C まで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-9** を得た。

#### 1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート(1-3-9)



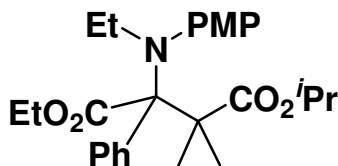
収率 97% (収量 60.0 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

**(Entry 2) イソ酪酸イソプロピル由来のリチウムエノラートの場合 (DK-96)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え 2 時間反応させたのち、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  まで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸イソプロピル由来のリチウムエノレート (1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-イソプロピル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-9** を得た。

**1-エチル-4-イソプロピル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-9)**



収率 69% (収量 45.5 mg)

形状 茶色油状

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.78 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.71-2.98 (m, 1H), 3.03-3.21 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.37-4.50 (m, 2H+1H), 6.73-6.76 (m, 2H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.86 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 14.4, 21.2, 22.4, 27.0, 50.3, 51.0, 55.1, 60.6, 60.7, 67.8, 80.3, 112.7, 126.8, 127.2, 130.4, 134.5, 139.4, 157.3, 173.4, 175.6

IR (neat) 2978, 2925, 2876, 1719, 1507, 1242, 1210, 1175, 1106, 1038, 839, 760, 706  $\text{cm}^{-1}$

HRMS: Calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$  (M+) 441.25152, found 441.25226.

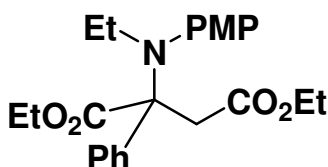
$R_f$  値 0.44 (ethyl acetate : hexane = 1 : 8 二回上げ)

### (Entry 3) 酢酸エチル由来のリチウムエノラートの場合 (DK-100)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え室温で 10 分間反応させたのち、 $-78$  °C まで冷却し、求核剤として別系内で調製した酢酸エチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テ

トラヒドロフラン溶液)を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-フェニルサクシネート **1-3-9** を得た。

**1-エチル-4-エチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-フェニルサクシネート (1-3-9)**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.71 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.99 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.65 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.77-3.00 (m, 2H+1H), 3.77-3.81 (m, 5H), 4.28-4.43 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 7.17-7.58 (m, 5H), 7.68-7.70 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.87, 14.23, 14.31, 45.27, 45.96, 55.34, 60.01, 60.61, 71.59, 113.60, 127.29, 127.58, 128.31, 131.50, 138.31, 141.29, 157.78, 169.81, 170.76

IR (neat) 2978, 1724, 1604, 1507, 1445, 1369, 1243, 1030, 832, 700  $\text{cm}^{-1}$

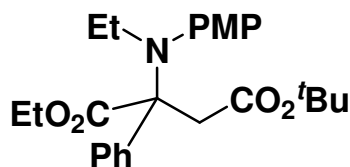
HRMS: Calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 399.2046, found 399.2048.

**(Entry 4) 酢酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラートの場合 (DK-100)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベン

ゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え 2 時間反応させたのち、-78 °C まで冷却し、求核剤として別系内で調製した酢酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (1.0 mL, 0.30 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-フェニルサクシネート **1-3-9** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-フェニルサクシネート (1-3-9)**



収率 84 % (収量 53.1 mg)

形状 茶色油状

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.77-2.98 (m, 2H+1H), 3.81 (s, 3H), 4.25-4.39 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 2H+1H), 7.67-7.72 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 14.3, 27.8, 45.0, 47.1, 55.3, 60.4, 71.3, 80.2, 113.5, 127.1, 127.5, 128.5, 131.4, 138.3, 141.2, 157.7, 168.9,

170.5

IR (neat) 2976, 2924, 2861, 1725, 1509, 1242, 1147, 1030, 755  $\text{cm}^{-1}$

HRMS Calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 427.2359, found 427.2348

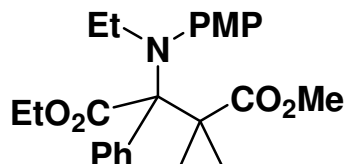
$R_f$  値 0.47 (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)

### Table 1-3-10 $\alpha$ -イミノエステルの置換基検討

#### (Entry 1) R = Ph (DK-313)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分反応させたのち、-78 °C まで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート (1-3-10)**



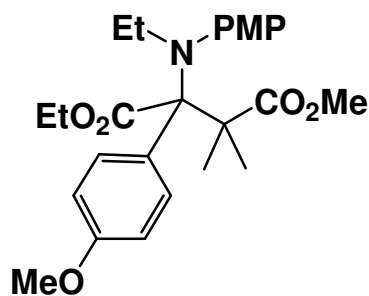
収率 97 % (収量 60.0 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

**(Entry 2) R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (DK-328)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分反応させたのち、-78 °C まで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート **1-3-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート (1-3-10)**



収率 89 % (収量 59.0 mg)

形状 白色結晶

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.69 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.43 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.39-4.45 (m, 2H), 6.75-6.84 (m, 4H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.77-7.79 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

IR (neat) 2956, 1725, 1605, 1506, 1464, 1248, 1183, 1134, 1036, 837  $\text{cm}^{-1}$

GCMS: Calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6$  ( $\text{M}^+$ ) 443.2308, found 443.2304.

$R_f$  値 0.47 (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)

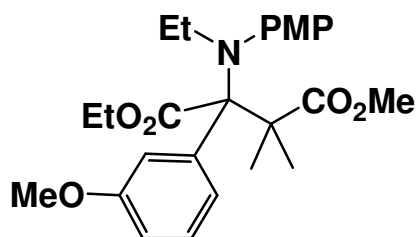
**(Entry 3) R = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (DK-321)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (3-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M ヘキササン溶液)、二塩化エチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.04 M ヘキササン溶液) を加え、室温で 10 分反応させたのち、 $-78$  °C まで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、



酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(3-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート **1-3-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(3-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート (1-3-10)**



収率 90 % (収量 60.1 mg)

形状 茶色油状

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 1.18 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.44 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 2.77-2.85 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.41-4.46 (m, 2H), 6.76-6.83 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 4H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.3, 14.5, 22.6, 27.4, 50.7, 51.0, 51.7, 55.2, 55.2, 60.8, 112.5, 112.8, 116.8, 122.9, 127.6, 134.60, 139.4, 140.8, 157.5, 158.5, 173.3, 176.6

IR (neat) 2950, 1725, 1604, 1507, 1245, 1201, 1128, 1038, 795, 668  $\text{cm}^{-1}$

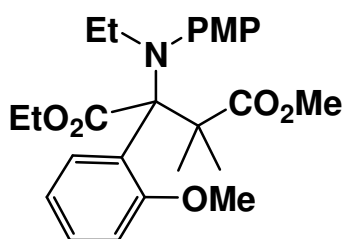
GCMS: Calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6$  ( $\text{M}^+$ ) 443.2308, found 443.2318.

$R_f$  値 0.47 (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)

**(Entry 4) R = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (DK-325)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (2-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1**(47.0 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分反応させたのち、-78 °Cまで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート **1-3-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート (1-3-10)**



収率 48 % (収量 32.0 mg)

形状 茶色油状

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.70-2.71 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.17-4.40 (m, 2H), 6.77-6.90 (m, 4H),

7.20-7.24 (m, 3H), 7.59-7.62 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.4, 14.8, 24.5, 25.0, 51.4, 51.7, 53.3, 55.2, 55.4, 60.2, 111.2, 113.3, 119.1, 128.6, 129.4, 131.2, 142.4, 157.4, 157.6, 172.0, 176.1;

IR (neat) 2948, 1724, 1600, 1507, 1244, 1199, 1138, 1037, 836, 760  $\text{cm}^{-1}$

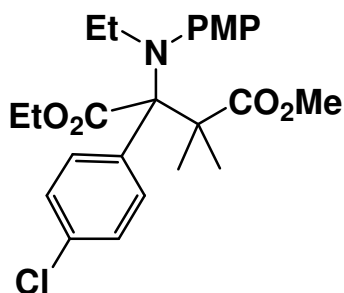
GCMS: Calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6$  (M+) 443.2308, found 443.2304.

$R_f$  値 0.47 (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)

#### (Entry 5) R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (DK-332)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-クロロフェニル) -[N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1**(47.7 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分反応させたのち、-78 °Cまで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(4-クロロフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート **1-3-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(4-クロロフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート (1-3-10)**



収率 93 % (収量 62.2 mg)

形状 茶色油状

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.44 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.70-2.79 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.41-4.48 (m, 2H), 6.77-6.79 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 2H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 14.3, 22.4, 27.0, 50.5, 51.0, 51.8, 55.3, 61.0, 113.0, 127.0, 131.8, 133.3, 134.5, 137.8, 139.1, 157.5, 172.9, 176.3 ;

IR (neat) 2977, 1725, 1605, 1507, 1386, 1244, 1134, 1095, 1036, 1013, 844, 758  $\text{cm}^{-1}$

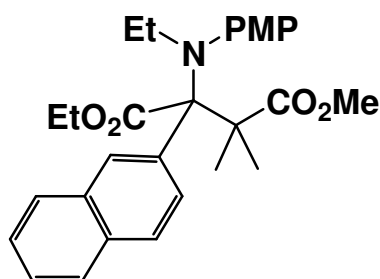
HRMS: Calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNO}_5$  (M+) 447.1813 , found 447.1813.

#### (Entry 6) R = 2-naphthyl (DK-334)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル[N-(4-メトキシフェニル)イミノ]-2-(ナフタレン-2-イン)アセテート **1-3-1**(50.0 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分反応させたのち、-78 °Cまで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、

10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行ったが、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-(ナフタレン-2-イン)サクシネート **1-3-10** を得ることはできなかった。

**1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-(ナフタレン-2-イン)サクシネート (1-3-10)**



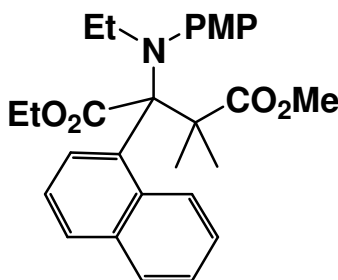
収率 0 % (収量 0.0 mg)

**(Entry 7) R = 1-naphthyl (DK-333)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]-2-(ナフタレン-1-イン)アセテート **1-3-1**(50.0 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分反応させたのち、-78 °Cまで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、

10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-(ナフタレン-1-イン)サクシネート **1-3-10** を得た。

1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-(ナフタレン-1-イン)サクシネート (**1-3-10**)



収率 69 % (収量 48.2 mg)

形状 茶色油状

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.49 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.78-2.87 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.47-4.57 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 4H), 7.76-7.87 (m, 3H), 8.05-8.07 (m, 3H), 8.36 (m, 2H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.4, 14.5, 51.8, 55.3, 60.9, 76.7, 77.6, 125.7, 125.8, 126.2, 127.1, 128.7, 128.7, 129.6, 132.5, 132.6, 136.9, 157.5, 173.3, 176.6;

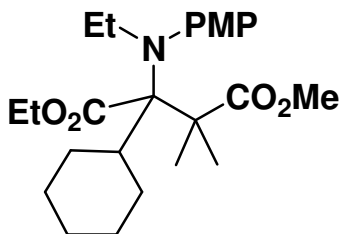
IR (neat) 2976, 1723, 1683, 1652, 1558, 1539, 1506, 1456, 1242, 1037, 748  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS: Calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 463.2359 , found 463.2350.

**(Entry 8) R = Cy (DK-335)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル 2-シクロヘキシル -2-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ] アセテート **1-3-1**(43.4 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分反応させたのち、過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)を加えて 10 分攪拌し、-78 °Cまで冷却し、求核剤として別系内で調製したイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol, テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル 2-シクロヘキシル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチルサクシネート **1-3-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル 2-シクロヘキシル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチルサクシネート (1-3-10)**



収率 92 % (収量 57.7 mg)

形状 茶色油状

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.72 (m, 23H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.27-3.42

(m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.96-4.04 (m, 2H), 6.74-6.76 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.7, 15.0, 25.1, 25.7, 26.5, 28.0, 29.6, 29.9, 45.5, 51.9, 52.8, 55.3, 59.8, 79.1, 113.1, 132.8, 142.0, 156.8, 178.0;

IR (neat) 2977, 2850, 1730, 1604, 1507, 1443, 1387, 1241, 1138, 1036, 835, 755, 588  $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS: Calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_5$  (M+) 419.2672, found 419.2659.

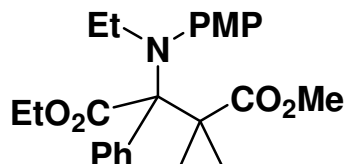
#### Table 1-4-11 ケテンシリルアセタールを求核剤として用いた検討

##### (Entry 1) R = Ph (DK-412)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-3-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の EtCN(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分反応させたのち、求核剤としてイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール(47.1 mg, 0.27 mmol)を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート **1-3-10** を得た。

##### 1-エチル-4-メチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-フェニルサクシネート(1-3-10)





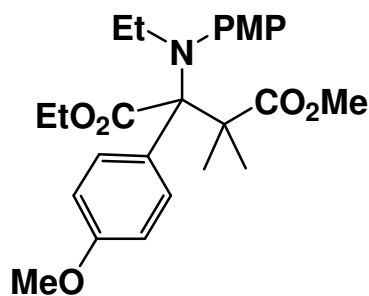
収率 34 % (収量 21.1 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-3-5** に同じ

**(Entry 2) R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (DK-413)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の EtCN (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分反応させたのち、求核剤としてイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (47.1 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート **1-3-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(4-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート (1-3-10)**



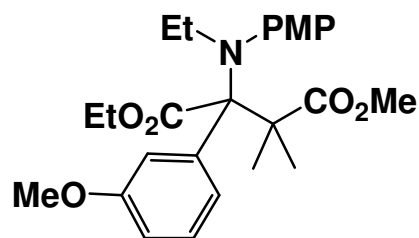
収率 22 % (収量 14.6 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-3-10 entry 2** に同じ

**(Entry 3) R = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (DK-414)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (3-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の EtCN (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分反応させたのち、求核剤としてイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (47.1 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(3-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート **1-3-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(3-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート (1-3-10)**



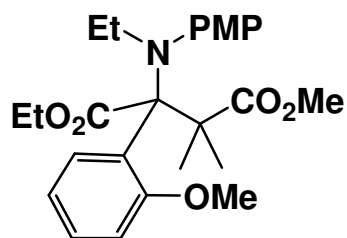
収率 38 % (収量 25.2 mg)

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-3-10 entry 3** に同じ

**(Entry 4) R = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (DK-418)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (2-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の EtCN (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 2 時間反応させたのち、求核剤としてイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (47.1 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行ったが、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート **1-3-10** を得ることはできなかった。

**1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(2-メトキシフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート (1-3-10)**

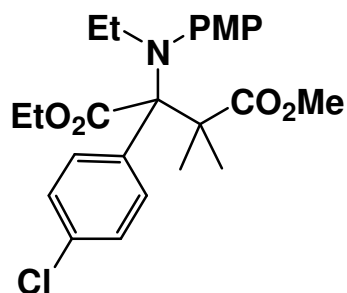


収率 0 % (収量 0.0 mg)

**(Entry 5) R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (DK-415)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-クロロフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** (47.7 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の EtCN (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分反応させたのち、求核剤としてイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (47.1 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(4-クロロフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート **1-3-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-2-(4-クロロフェニル)-3,3-ジメチルサクシネート (1-3-10)**



収率 36 % (収量 24.2 mg)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-3-10 entry 5** に同じ

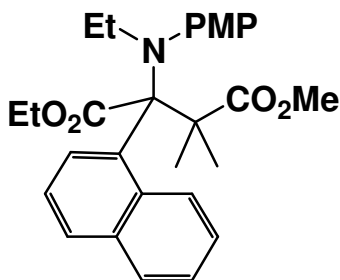
**(Entry 6) R = 2-naphthyl (DK-000)**

**(Entry 7) R = 1-naphthyl (DK-434)**

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、エチル[N-(4-メトキシフェニル)イミノ]-2-(ナフタレン-1-イン)アセテート **1-3-1** (50.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分反応させたのち、求核剤としてイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (47.1 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチル-2-(ナフタレン-1-イン)サクシネート **1-3-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-**

ジメチル-2-(ナフタレン-1-イン)サクシネート(1-3-10)



収率 32 % (収量 22.2 mg)

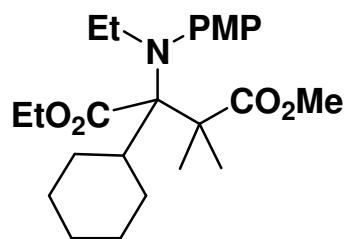
形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-3-10 entry 7** に同じ

**(Entry 8) R = Cy (DK-335)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル 2-シクロヘキシル-2-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-3-1** (43.4 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分反応させたのち、過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) を加えて 10 分攪拌し、求核剤としてイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (47.1 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-メチル 2-シクロヘキシル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3,3-ジメチルサクシネート **1-4-10** を得た。

**1-エチル-4-メチル 2-シクロヘキシル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェ**

ニル)アミノ]-3,3-ジメチルサクシネート (1-4-10)



収率 18 % (収量 11.3 mg)

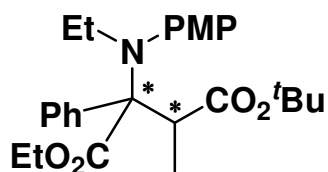
形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-4-10 entry 8** に同じ

## 第五節 $\alpha$ -イミノエステルの極性転換－Mannich 反応を利用する立体選択的四級炭素の構築

### Scheme 1-5-1 三置換リチウムエノラートを用いた検討(DK-111)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2**を得た。

### 1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート(1-5-2)





収率 69 % (収量 45.7 mg) (*dr* = 56 : 44)

形状 茶色油状

(upper)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H+1H), 3.80 (s, 3H), 4.31-4.40 (m, 2H), 6.79-6.81 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.53-7.55 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.3, 14.4, 16.7, 27.8, 45.9, 47.6, 55.3, 60.7, 79.5, 113.4, 126.3, 127.1, 130.3, 131.8, 137.8, 139.0, 157.5, 172.3

IR (neat) 2977, 1719, 1508, 1445, 1366, 1284, 1243, 1142, 1093, 1033, 851  $\text{cm}^{-1}$

HRMS Calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 441.2515, found 441.2528.

$R_f$  値 0.47 (ethyl acetate : hexane = 1 : 8 二回上げ, ethyl acetate : hexane = 1 : 20 四回上げ)

(lower)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.69 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.80-2.92 (m, 2H+1H), 3.82 (s, 3H), 4.31-4.39 (m, 2H), 6.84-6.86 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.32-7.33 (m, 3H), 7.68-7.70 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 14.4, 15.0, 27.9, 45.9, 46.6, 55.3, 60.4, 75.1, 113.7, 126.36 127.0, 130.3, 131.9, 138.9, 139.0, 157.9, 173.3

IR (neat) 2978, 1732, 1507, 1456, 1366, 1288, 1243, 1148, 1096, 1034, 847  $\text{cm}^{-1}$

HRMS Calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 441.2515, found 441.2537.

$R_f$  値 0.43 (ethyl acetate : hexane = 1 : 8 二回上げ, ethyl acetate : hexane

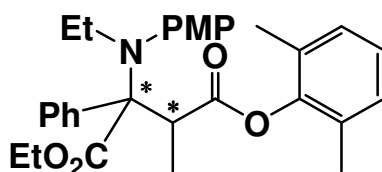
= 1 : 20 四回上げ)

### Table 1-5-1 求核剤に用いるエステルの置換基検討

#### (Entry 1) R = 2,6-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-172)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[N-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 2,6-ジメチルフェニル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行ったが、4-(2,6-ジメチルフェニル)1-エチル 2-(エチル(-4-メトキシフェニル)アミノ)-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-3** は得られなかった。

#### 4-(2,6-ジメチルフェニル)1-エチル 2-(エチル(-4-メトキシフェニル)アミノ)-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-3)



収率 0 % (収量 0.0 mg)

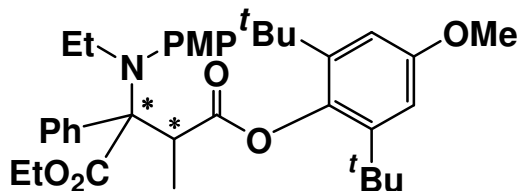
リチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)調整法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン(7.85 mL)を入れた後、-78 °Cに冷却し、ジイソプロピルアミン(0.51 mL, 3.0 mmol)と *n*-ブチルリチウム(2.15 mL, 3.00 mmol, 1.40 M ヘキサン溶液)を作用させた後、10 分間攪拌し、その後プロピオン酸 2,6-ジメチルフェニル(0.53 mL, 3.00 mmol)を作用させ、10 分間攪拌し、ここから 0.75 mL とることでプロピオン酸 2,6-ジメチルフェニル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)を調製した。

**(Entry 2) R = 2,6-<sup>t</sup>Bu-4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (DK-170)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 2,6-di-*tert*-ブチル-4-メトキシフェニル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行ったが、4-(2,6-di-*tert*-ブチル-4-メトキシフェニル)1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-3** は得られなかった。

4-(2,6-di-*tert*-ブチル-4-メトキシフェニル)1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-3-メチル-2-フェニルサクシネート(1-5-3)



収率 0 % (収量 0.0 mg)

リチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)調整法

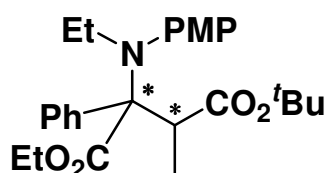
50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン(7.85 mL)を入れた後、-78 °Cに冷却し、*n*-ブチルリチウム(2.15 mL, 3.00 mmol, 1.40 M ヘキサン溶液)を作用させた後、10 分間攪拌し、その後プロピオン酸 2,6-di-*tert*-ブチル-4-メトキシフェニル(877.2 mg, 3.00 mmol)を作用させ、10 分間攪拌し、ここから 0.75 mL とることでプロピオン酸 2,6-di-*tert*-ブチル-4-メトキシフェニル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)を調製した。

(Entry 3) R = *t*Bu(DK-111)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温

まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-3** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-3)**



収率 69 % (収量 45.7 mg) (*dr* = 56 : 44)

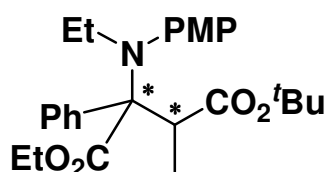
形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-5-1** と同じ

**Scheme 1-5-2 *E* 体選択的なリチウムエノラートを用いた検討(DK-217)**

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 75 % (収量 49.7 mg) (*dr* = 84 : 16)

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-5-1** と同じ

リチウムエノラート (1.0 mL, 0.30 mmol) 調製法

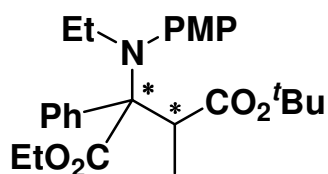
50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン (7.9 mL) を入れた後、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却しジイソプロピルアミン (0.50 mL, 3.00 mmol) と *n*-ブチルリチウム (1.84 mL, 3.00 mmol, 1.67 M ヘキサン溶液) を作用させた後、10 分間攪拌し、その後プロピオン酸 *tert*-ブチル (0.45 mL, 3.00 mmol) を作用させ、10 分間攪拌し、ここから 0.75 mL とることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) を調製した。

**Table 1-5-2 溶媒検討**

(Entry 1) solvent = DME(DK-217)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 75 % (収量 49.7 mg) (*dr* = 84 : 16)

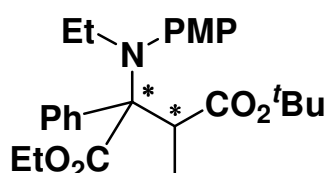
形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, *R<sub>f</sub>* 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

**(Entry 2) solvent = CPME(DK-214)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル

ル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)のシクロペンチルメチルエーテル(CPME)(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート(1-5-2)**



収率 43 % (収量 29.0 mg) (*dr* = 91 : 9)

形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, *R<sub>f</sub>* 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

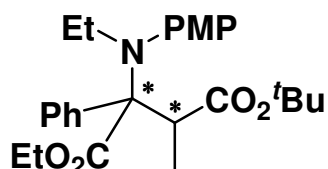
**(Entry 3) solvent = EtCN(DK-225)**

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベン



ゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の EtCN (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 70 % (収量 46.4 mg) (*dr* = 37 : 63)

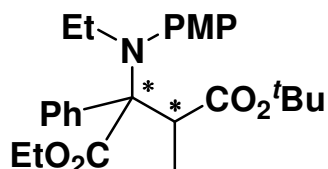
形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, R<sub>f</sub> 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

**(Entry 4) solvent = MeCN(DK-226)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の MeCN (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアル

ルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 65 % (収量 42.9 mg) (*dr* = 50 : 50)

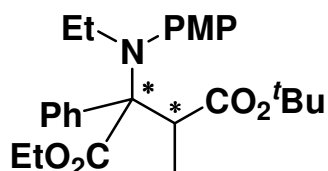
形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, *R<sub>f</sub>* 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

**(Entry 5) solvent = DME : CPME (4:1)(DK-228)**

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME : CPME (4:1) (0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (**1-5-2**)



収率 63 % (収量 41.8 mg) (*dr* = 89 : 11)

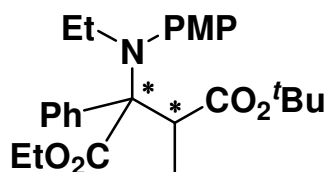
形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, *R<sub>f</sub>* 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

**(Entry 6) solvent = DME : CPME (3:2)(DK-230)**

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME : CPME (3:2) (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を

加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 62 % (収量 40.9 mg) (*dr* = 89 : 11)

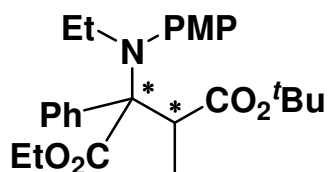
形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, *R<sub>f</sub>* 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

**(Entry 7) solvent = DME : CPME (2:3)(DK-231)**

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME : CPME (2:3) (0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核

剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 53 % (収量 35.1 mg) (*dr* = 90 : 10)

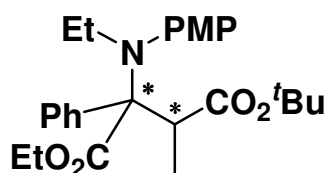
形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-5-1** と同じ

**(Entry 8) solvent = DME : CPME (1:4)(DK-229)**

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME : CPME (1:4) (0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウム

エノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (**1-5-2**)



収率 52 % (収量 34.4 mg) (*dr* = 88 : 12)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-5-1** と同じ

**Table 1-5-3** *E* or *Z* 優先的エノラートを用いた

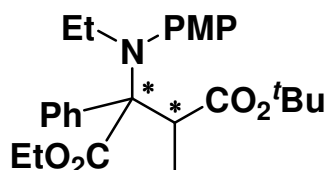
ジアステレオ選択性検討

(Entry 1) Base = LDA, Additive = none(DK-217)

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系

内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 75 % (収量 49.7 mg) (*dr* = 84 : 16)

形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, R<sub>f</sub> 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

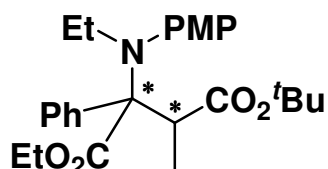
リチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) 調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン (7.9 mL) を入れた後、-78 °C に冷却しジイソプロピルアミン (0.50 mL, 3.00 mmol) と *n*-ブチルリチウム (1.84 mL, 3.00 mmol, 1.67 M ヘキサン溶液) を作用させた後、10 分間攪拌し、その後プロピオン酸 *tert*-ブチル (0.45 mL, 3.00 mmol) を作用させ、10 分間攪拌し、ここから 0.75 mL とることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) を調製した。

**(Entry 2) Base = MeLi, Additive = none(DK-283)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 2 時間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート(1-5-2)**



収率 88 % (収量 59.9 mg) (*dr* = >99 : <1)

形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, *R<sub>f</sub>* 値は **Scheme 1-5-1** と同じ



リチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)調製法

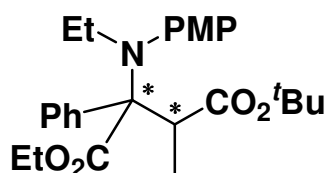
50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン(7.0 mL)を入れた後、-78 °Cに冷却し、プロピオン酸 *tert*-ブチル由来の(*E*)-ケテンシリルアセタール(607.1 mg, 3.0 mmol)を作用入れたのち、MeLi(3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液)を加えて5分間攪拌し、ここから0.75 mLとることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)を調製した。

**(Entry 3) Base = LDA, Additive = HMPA(DK-267)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2**を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミ**

ノ ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)



収率 81 % (収量 53.6 mg) ( $dr = 25 : 75$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-5-1** と同じ

リチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) 調製法

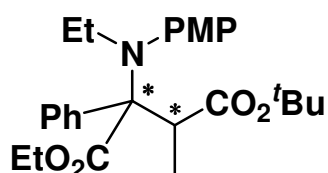
50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン (7.9 mL) を入れた後、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却しジイソプロピルアミン (0.50 mL, 3.00 mmol) と *n*-ブチルリチウム (1.84 mL, 3.00 mmol, 1.67 M ヘキサン溶液) を作用させた後、10 分間攪拌し、その後 HMPA (0.2 mL, 3.0 mmol) を加えて攪拌し、プロピオン酸 *tert*-ブチル (0.45 mL, 3.00 mmol) を作用させ、HMPA (0.0 mg, 0.0 mmol) を加えて 10 分間攪拌し、ここから 0.75 mL とることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) を調製した。

**(Entry 4) Base = LHMDs, Additive = HMPA (DK-273)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温

まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 81 % (収量 53.6 mg) (*dr* = 12 : 88)

形状,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-5-1** と同じ

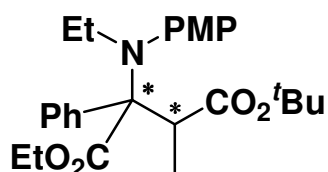
リチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) 調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン (6.45 mL) を入れた後、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却しヘキサメチルジシラジド (0.63 mL, 3.0 mmol) と *n*-ブチルリチウム (1.95 mL, 3.00 mmol, ヘキサン溶液) を作用させた後、10 分間攪拌し、その後プロピオン酸 *tert*-ブチル (0.45 mL, 3.00 mmol) を作用させ、HMPA (0.52 mL, 0.0 mmol) を加えて 10 分間攪拌し、ここから 0.75 mL とることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) を調製した。

**(Entry 5) Base = MeLi, Additive = none(DK-279)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 84 % (収量 56.3 mg) (*dr* = <1 : >99)

形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, *R<sub>f</sub>* 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

リチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン(7.0 mL)を入れた後、

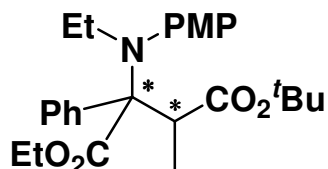
-78 °Cに冷却し、プロピオン酸 *tert*-ブチル由来の(Z)-ケテンシリルアセタール(733.4 mg, 3.0 mmol)を作用入れたのち、MeLi(3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液)を加えて5分間攪拌し、ここから0.75 mLとることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)を調製した。

#### Table 1-5-4 時間、温度の最適化検討

(Entry 1) time<sup>1</sup> = 2 h, temperature = -78°C to rt, time<sup>2</sup> = 12 h(DK-283)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で2時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2**を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート(1-5-2)**



収率 88 % (収量 59.9 mg) ( $dr = >99 : <1$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Scheme 1-5-1** と同じ

リチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) 調製法

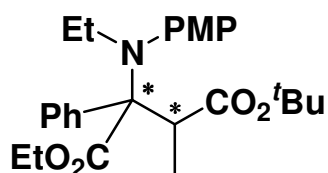
50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン (7.0 mL) を入れた後、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却し、プロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*E*)-ケテンシリルアセタール (607.1 mg, 3.0 mmol) を作用入れたのち、MeLi (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加えて 5 分間攪拌し、ここから 0.75 mL とることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) を調製した。

**(Entry 2) time<sup>1</sup> = 10 min, temperature =  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , time<sup>2</sup> = 10 min (DK-364)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成

物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 94 % (収量 62.3 mg) (*dr* = >99 : <1)

形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, *R<sub>f</sub>* 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

リチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) 調製法

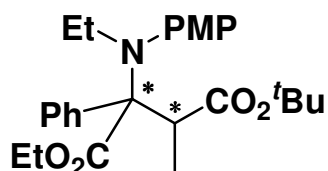
50 mL 二口ナス型フラスコにテトラヒドロフラン (7.0 mL) を入れた後、-78 °C に冷却し、プロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*E*)-ケテンシリルアセタール (607.1 mg, 3.0 mmol) を作用入れたのち、MeLi (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加えて 5 分間攪拌し、ここから 0.75 mL とることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol) を調製した。

**(Entry 3) time<sup>1</sup> = 2 h, temperature = -78 °C to rt, time<sup>2</sup> = 12 h (DK-279)**

アルゴン気流下 30 mL 二口ナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で二時間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 12 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 84 % (収量 56.3 mg) (*dr* = <1 : >99)

形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, *R<sub>f</sub>* 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

リチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)調製法

50 mL 二口ナス型フラスコにテトラヒドロフラン(7.0 mL)を入れた後、-78 °Cに冷却し、プロピオン酸 *tert*-ブチル由来の(*Z*)-ケテンシリルアセタール(733.4 mg, 3.0 mmol)を作用入れたのち、MeLi(3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液)を加えて 5 分間攪拌し、ここから 0.75 mL とることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラ

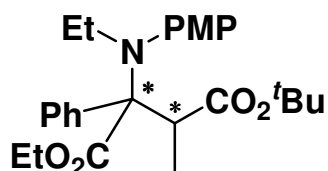


ート (0.75 mL, 0.225 mmol) を調製した。

**(Entry 4) time<sup>1</sup> = 10 min, temperature = -78°C, time<sup>2</sup> = 10 min (DK-279)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



収率 91 % (収量 60.0 mg) (*dr* = <1 : >99)

形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, R<sub>f</sub> 値は **Scheme 1-5-1** と同じ

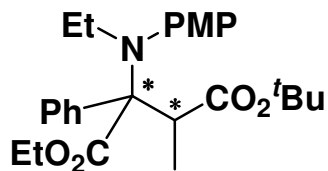
リチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン(7.0 mL)を入れた後、-78 °Cに冷却し、プロピオン酸 *tert*-ブチル由来の(Z)-ケテンシリルアセタール(733.4 mg, 3.0 mmol)を作用入れたのち、MeLi(3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液)を加えて5分間攪拌し、ここから0.75 mLとることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)を調製した。

**Table 1-5-5 E-エノラートを用いた  $\alpha$ -イミノエステルの置換基検討  
(Entry 1) R = Ph(DK-364)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で10分間反応させたのち、さらに-78 °Cまで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら10分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2**を得た。

1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート(1-5-2)



収率 94 % (収量 62.3 mg) (*dr* = >99 : <1)

形状 茶色結晶

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.69 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.33 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.80-2.92 (m, 2H+1H), 3.82 (s, 3H), 4.31-4.39 (m, 2H), 6.84-6.86 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.32-7.33 (m, 3H), 7.68-7.70 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.3, 14.5, 15.1, 28.0, 46.0, 46.6, 55.4, 60.5, 75.2, 79.9, 113.8, 126.7, 127.1, 130.4, 132.0, 138.6, 138.9, 157.8, 172.1, 173.3

IR (neat) 2978, 1732, 1507, 1456, 1366, 1288, 1243, 1148, 1096, 1034, 847  $\text{cm}^{-1}$

HRMS Calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 441.2515, found 441.2537.

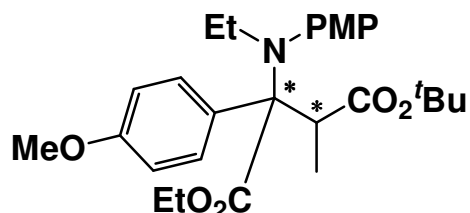
リチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン(7.0 mL)を入れた後、 $-78$  °Cに冷却し、プロピオン酸 *tert*-ブチル由来の(*E*)-ケテンシリルアセタール(607.1 mg, 3.0 mmol)を作用入れたのち、MeLi(3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液)を加えて5分間攪拌し、ここから0.75 mLとることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)を調製した。

**(Entry 2) R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-368)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



収率 93 % (収量 62.3 mg) (*dr* = >99 : <1)

形状 茶色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.68 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.93-2.74 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.26-4.39 (m, 2H), 6.79-6.87 (m, 4H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 14.5, 14.9, 27.9, 45.7, 46.3, 55.1, 55.3, 60.4, 74.6, 79.7, 111.9, 113.6, 130.4, 131.4, 131.8, 139.0, 157.0, 158.4, 172.3, 173.5;

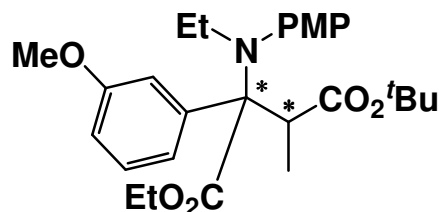
IR (neat) 2977, 1730, 1508, 1458, 1365, 1243, 1148, 1095, 1035, 828  $\text{cm}^{-1}$

HRMS Calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_6$  ( $\text{M}^+$ ) 471.2621, found 441.2617.

**(Entry 3) R = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-371)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (3-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル (4-メトキシフェニル) アミノ)-2-(3-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート(1-5-2)



収率 95 % (収量 67.1 mg) (*dr* = >99 : <1)

形状 茶色油状

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.69 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.96 (d, 3H  $J = 7.3$  Hz), 1.24 (s, 9H), 1.33 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 2.85-2.92 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.28-4.41 (m, 2H), 6.77-6.85 (m, 3H), 7.15-7.28 (m, 5H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.4, 11.7, 12.4, 25.1, 43.6, 43.9, 52.4, 52.5, 57.6, 72.4, 77.0, 109.5, 110.9, 113.4, 120.2, 124.8, 129.3, 136.0, 137.8, 155.0, 155.6, 169.3, 170.4;

IR (neat) 2978, 1732, 1605, 1507, 1463, 1366, 1245, 1146, 1096, 1035, 836, 754  $\text{cm}^{-1}$

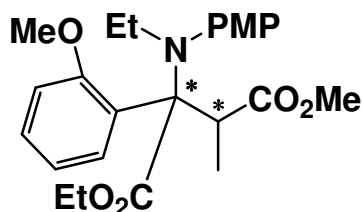
HRMS Calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_6$  ( $\text{M}^+$ ) 471.2621, found 441.2597.

**(Entry 4) R = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-431)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (2-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで

冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行ったが、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** は得られなかった。

4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート (**1-5-2**)



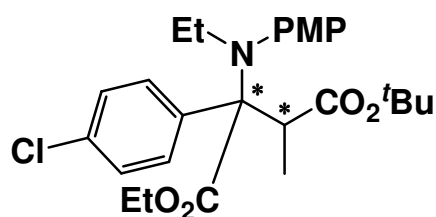
収率 0 % (収量 0.0 mg)

**(Entry 5) R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-346)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-クロロフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来

のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



収率 90 % (収量 64.1 mg) (*dr* = >99 : <1)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.79 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.97 (d, 3H  $J = 6.9$  Hz), 1.27 (s, 9H), 1.34 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.99-3.11 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.27-4.41 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 2H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2, 14.4, 16.8, 27.9, 45.5, 47.6, 55.4, 61.0, 76.3, 79.9, 113.6, 126.5, 131.9, 131.9, 133.0, 136.3, 138.6, 157.7, 171.9, 172.2

IR (neat) 2978, 1721, 1508, 1456, 1366, 1244, 1144, 1093, 1033, 851, 828, 756  $\text{cm}^{-1}$

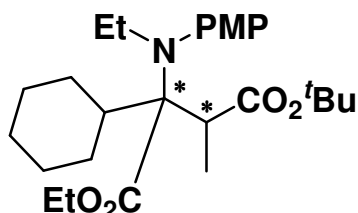
HRMS Calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClNO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 471.2126, found 441.2113.



**(Entry 6) R = Cy(DK-379)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル 2-シクロヘキシル -2-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ] アセテート **1-5-1**(43.4 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-シクロヘキシル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-シクロヘキシル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



収率 88 % (収量 58.9 mg) (*dr* = >99 : <1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.72-2.03 (m involving s, t, d, t, 29H),

3.05-3.35 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.08-4.25 (m, 2H), 6.73-6.79 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.8, 14.4, 14.8, 26.6, 27.0, 27.6, 28.0, 29.5, 29.9, 44.5, 45.2, 46.8, 55.4, 60.0, 75.1, 80.4, 113.1, 132.4, 140.3, 156.6, 173.3, 174.6;

IR (neat) 2929, 1724, 1507, 1452, 1366, 1240, 1156, 1038, 849, 756  $\text{cm}^{-1}$

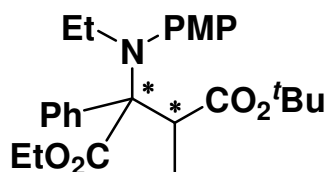
HRMS Calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 447.2985, found 447.2993.

### Table 1-5-6 Z-エノラートを用いた $\alpha$ -イミノエステルの置換基検討

#### (Entry 1) R = Ph(DK-365)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[N-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[N-エチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート(1-5-2)



収率 91 % (収量 60.0 mg) (*dr* = <1 : >99)

形状 茶色油状

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H+1H), 3.80 (s, 3H), 4.31-4.40 (m, 2H), 6.79-6.81 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.53-7.55 (m, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.4, 14.5, 16.8, 27.9, 46.0, 47.7, 55.4, 60.8, 79.6, 113.4, 126.4, 127.2, 130.4, 131.9, 137.9, 139.1, 157.6, 1702.3, 172.4

IR (neat) 2977, 1719, 1508, 1445, 1366, 1284, 1243, 1142, 1093, 1033, 851  $\text{cm}^{-1}$

HRMS Calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 441.2515, found 441.2528.

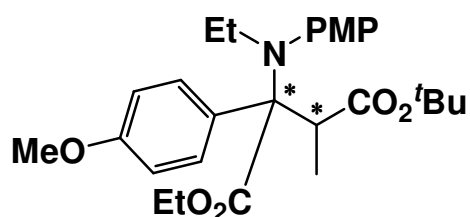
リチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)調製法

50 mL ニロナス型フラスコにテトラヒドロフラン(7.0 mL)を入れた後、 $-78$  °Cに冷却し、プロピオン酸 *tert*-ブチル由来の(*Z*)-ケテンシリルアセタール(733.4 mg, 3.0 mmol)を作用入れたのち、MeLi(3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液)を加えて5分間攪拌し、ここから0.75 mLとることでプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol)を調製した。

(Entry 2) R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-369)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート (0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液) を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



収率 88 % (収量 62.1 mg) (*dr* = <1 : >99)

形状 茶色油状

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.79 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.96 (d, 3H *J* = 7.3 Hz), 1.28 (s, 9H), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 2.75-2.87 (m, 1H), 3.07-3.14

(m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.27-4.41 (m, 2H), 6.76-6.89 (m, 4H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.3, 14.4, 16.8, 27.9, 27.9, 45.8, 47.5, 55.1, 55.3, 60.7, 76.2, 79.5, 111.6, 113.4, 129.7, 131.4, 131.8, 139.1, 157.4, 158.5, 172.5

IR (neat) 2977, 1718, 1508, 1465, 1366, 1244, 1143, 1092, 1034, 829  $\text{cm}^{-1}$

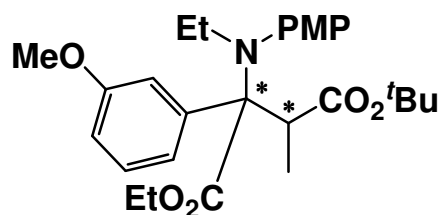
HRMS Calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_6$  ( $\text{M}^+$ ) 471.2621, found 441.2625.

### (Entry 3) R = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-372)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (3-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2**を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-メ**

トキシフェニル)-3-メチルサクシネート(1-5-2)



収率 95 % (収量 66.9 mg) ( $dr = <1 : >99$ )

形状 茶色油状

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 0.98 (d, 3H  $J = 7.3$  Hz), 1.26 (s, 9H), 1.35 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.28-4.41 (m, 2H), 6.77-6.84 (m, 3H), 7.06-7.24 (m, 5H);

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.8, 12.0, 14.1, 25.3, 43.7, 45.2, 52.7, 52.8, 58.2, 74.1, 109.9, 110.9, 114.2, 120.3, 124.5, 129.3, 136.5, 137.1, 155.0, 155.0, 169.7;

IR (neat) 2977, 1719, 1603, 1508, 1465, 1366, 1246, 1142, 1093, 1034, 837, 760  $\text{cm}^{-1}$

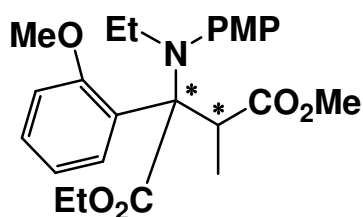
HRMS Calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_6$  ( $\text{M}^+$ ) 471.2621, found 441.2617.

**(Entry 4) R = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-432)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (2-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来

のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行ったが、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** は得られなかった。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



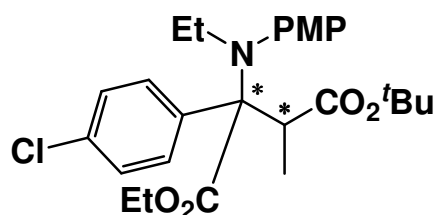
収率 0 % (収量 0.0 mg)

**(Entry 5) R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-347)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-クロロフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1**(42.5 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)

を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



収率 92 % (収量 65.8 mg) (*dr* = <1 : >99)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.69 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.93 (d, 3H *J* = 7.3 Hz), 1.26 (s, 9H), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 2.70-2.89 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.26-4.40 (m, 2H), 6.83-6.87 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 4H), 7.66-7.70 (m, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1, 14.3, 14.7, 45.2, 46.2, 55.3, 60.6, 74.6, 80.0, 113.7, 126.7, 131.6, 132.0, 132.8, 136.8, 138.3, 157.8, 171.4, 173.3;  
IR (neat) 2979, 1729, 1507, 1458, 1366, 1244, 1149, 1094, 1034, 848, 828, 756 cm<sup>-1</sup>

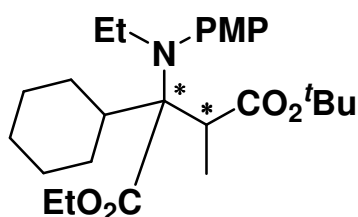
HRMS Calculated for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClNO<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) 471.2126, found 441.2122.

**(Entry 6) R = Cy(DK-380)**



アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル 2-シクロヘキシル -2-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ] アセテート **1-5-1**(43.4 mg, 0.15 mmol)と過酸化ベンゾイル(36.3 mg, 0.15 mmol)の DME(0.5 mL)溶液に、塩化ジエチルアルミニウム(0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液)を加え、室温で 10 分間反応させたのち、さらに -78 °C まで冷却後、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来のリチウムエノラート(0.75 mL, 0.225 mmol テトラヒドロフラン溶液)を作用させた後、室温まで自然昇温させながら 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ)によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-シクロヘキシル)-3-メチルサクシネート **1-5-2**を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-シクロヘキシル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



収率 85 % (収量 57.1 mg) (*dr* = <1 : >99)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.74-2.04 (m involving s, t, d, t, 29H), 3.06-3.30 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.08-4.27 (m, 2H), 6.72-6.78 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.7, 14.3, 14.7, 26.5, 26.9, 27.5, 27.9, 27.9, 28.0, 28.1, 29.4, 29.8, 44.4, 45.1, 46.7, 55.3, 59.9, 75.0, 80.3, 113.0, 132.3, 140.2, 156.5, 173.2, 174.5;

IR (neat) 2929, 2852, 1726, 1507, 1444, 1366, 1242, 1145, 1100, 1036, 849, 756  $\text{cm}^{-1}$

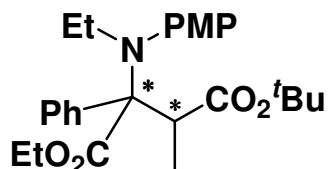
HRMS Calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) 447.2985, found 447.2980.

### Table 1-5-7 (*E*)-ケテンシリルアセタールを用いたジアステレオ選択的検討

#### (Entry 1) R = Ph(DK-397)

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤としてプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*E*)-ケテンシリルアセタール (57.7 mg, 0.27 mmol) を加えて 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**



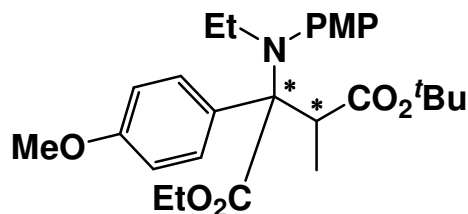
収率 95 % (収量 62.5 mg) ( $dr = >99 : <1$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-5-5 entry 1** と同じ

**(Entry 2) R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-399)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*E*)-ケテンシリルアセテール (57.7 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル (4-メトキシフェニル) アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル (4-メトキシフェニル) アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



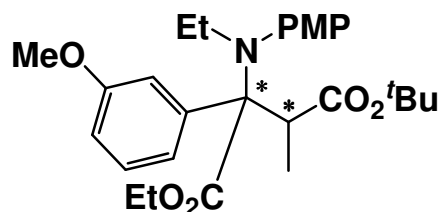
収率 60 % (収量 42.2 mg) ( $dr = >99 : <1$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-5-5 entry 2** と同じ

**(Entry 3) R = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-401)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (3-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*E*)-ケテンシリルアセタール (57.7 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル (4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル (4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



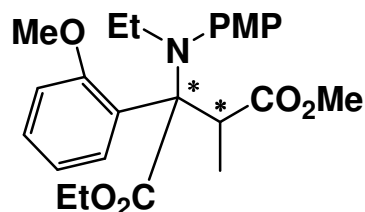
収率 93 % (収量 65.8 mg) ( $dr = >99 : <1$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-5-5 entry 3** と同じ

**(Entry 4) R = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-429)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (2-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*E*)-ケテンシリルアセタール (57.7 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行ったが、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** は得られなかった。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**

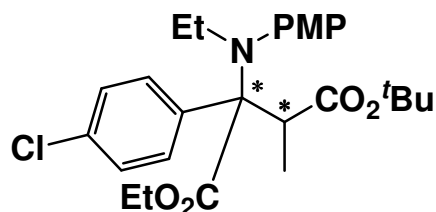


収率 0 % (収量 0.0 mg)

**(Entry 5) R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-394)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-クロロフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1** (47.7 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*E*)-ケテンシリルアセタール (57.7 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



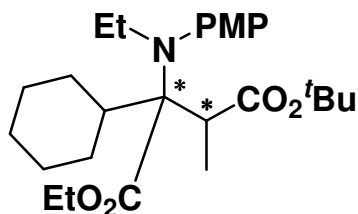
収率 87 % (収量 62.0 mg) ( $dr = >99 : <1$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-5-5 entry 5** と同じ

**(Entry 6) R = Cy(DK-407)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル 2-(2-シクロヘキシル)-2-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ] アセテート **1-5-1** (43.4 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*E*)-ケテンシリルアセタール (57.7 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-シクロヘキシル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-シクロヘキシル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



収率 33 % (収量 22.1 mg) ( $dr = >99 : <1$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-5-5 entry 6** と同じ

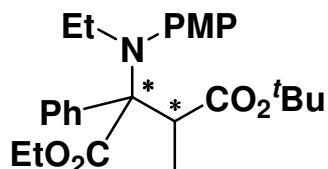
### **Table 1-5-8 (Z)-ケテンシリルアセタールを用いたジアステレオ選択的検討**

#### **(Entry 1) R = Ph(DK-398)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、[*N*-(*p*-メトキシフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1-5-1** (42.5 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤としてプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (Z)-ケテンシリルアセタール (66.0 mg, 0.27 mmol) を加えて 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート **1-5-2** を得た。

**1-エチル-4-*tert*-ブチル-2-[*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ]-3-メチル-2-フェニルサクシネート (1-5-2)**





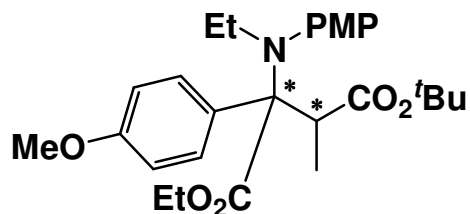
収率 94 % (収量 62.5 mg) ( $dr = <1 : >99$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-5-6 entry 1** と同じ

**(Entry 2) R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-400)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*Z*)-ケテンシリルアセタール (66.0 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル (4-メトキシフェニル) アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル (4-メトキシフェニル) アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



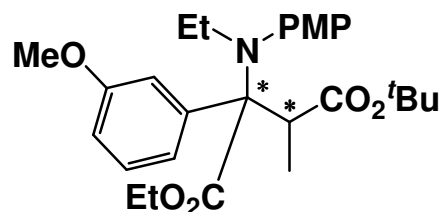
収率 46 % (収量 32.3 mg) ( $dr = <1 : >99$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-5-6 entry 2** と同じ

**(Entry 3) R = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-402)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (3-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (Z)-ケテンシリルアセタール (66.0 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル (4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル (4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(3-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



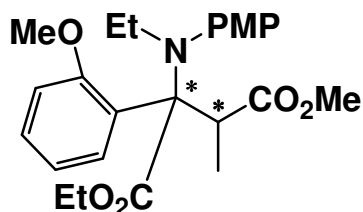
収率 94 % (収量 66.6 mg) ( $dr = <1 : >99$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-5-6 entry 3** と同じ

**(Entry 4) R = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-429)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (2-メトキシフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1** (47.0 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (Z)-ケテンシリルアセタール (66.0 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行ったが、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** は得られなかった。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-メトキシフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**

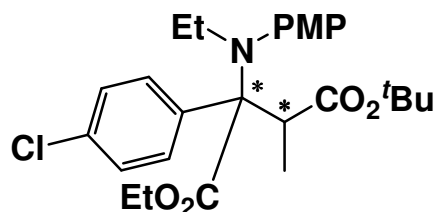


収率 0 % (収量 0.0 mg)

**(Entry 5) R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(DK-394)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル (4-クロロフェニル) - [N-(4-メトキシフェニル)イミノ]アセテート **1-5-1** (47.7 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*Z*)-ケテンシリルアセテール (66.0 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

**4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-3-メチルサクシネート (1-5-2)**



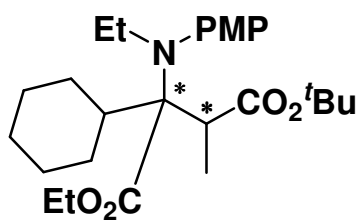
収率 88 % (収量 63.0 mg) ( $dr = <1 : >99$ )

形状,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR, HRMS,  $R_f$  値は **Table 1-5-6 entry 5** と同じ

**(Entry 6) R = Cy(DK-408)**

アルゴン気流下 30 mL ニロナス型フラスコ中、エチル 2-(2-シクロヘキシル)-2-[*N*-(4-メトキシフェニル)イミノ] アセテート **1-5-1** (43.4 mg, 0.15 mmol) と過酸化ベンゾイル (36.3 mg, 0.15 mmol) の DME (0.5 mL) 溶液に、塩化ジエチルアルミニウム (0.14 mL, 0.15 mmol, 1.06 M 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 M ヘキサン溶液) を加え、室温で 10 分間反応させたのち、求核剤として別系内で調製したプロピオン酸 *tert*-ブチル由来の (*Z*)-ケテンシリルアセタール (66.0 mg, 0.27 mmol) を作用させた後、10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムにより乾燥させ濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ethyl acetate/hexane = 1/8 2 回上げ) によって精製を行い、4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-シクロヘキシル)-3-メチルサクシネート **1-5-2** を得た。

4-*tert*-ブチル 1-エチル 2-(エチル(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-シクロヘキシル)-3-メチルサクシネート (**1-5-2**)



収率 20 % (収量 13.4 mg) (*dr* = 56 : 44)

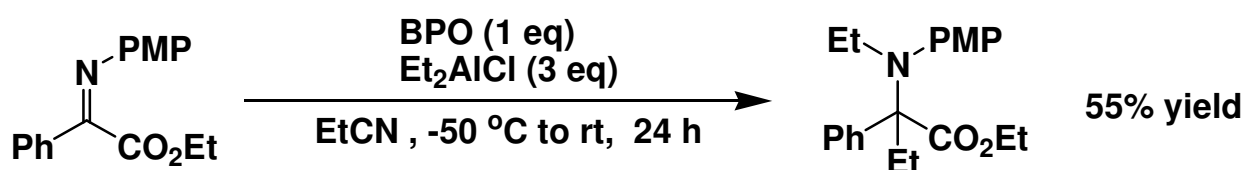
形状, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, HRMS, R<sub>f</sub> 値は **Table 1-5-6 entry 6** と同じ

# 総括

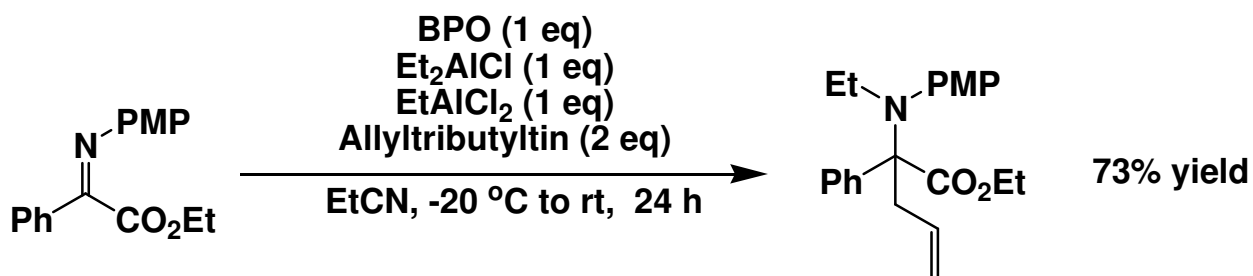
本論文は、“ $\alpha$ -イミノエステルの極性転換－Mannich 反応を利用する立体選択的四級炭素の構築”と題し、種々の $\alpha$ -イミノエステルに対して酸化剤を作用させることにより調製したイミニウム塩を求電子剤として用いる各種エノラートとの反応について述べたものであり、全 2 章 8 節からなる。

第一章一節では“従来の $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応”について述べており、我々の研究室の $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応の報告例について述べ、その中で、有機アルミニウム試薬と酸化剤により極性転換反応を 2 回連続的に起こすことで $\alpha$ -イミノエステルの *N,C*-ジエチル化反応、*N*-エチル-*C*-アリール化反応が進行することを説明した (Scheme 1-1,1-2)。

## Scheme 1-1 *N,C*-ジエチル化反応



## Scheme 1-2 *N*-エチル化-*C*-アリール化反応



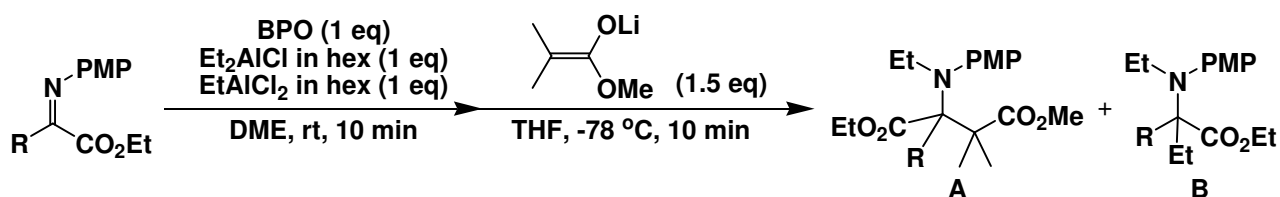
第一章第二節では、“従来の四級炭素を構築する Mannich 反応”について述べており、特に四級炭素を構築する Mannich 型反応について紹介した。従来の Mannich 型反応では、N 上に電子求引性の置換基または強力なルイス酸を作用させなければならず、また、四級炭素を構築する報文は三級炭素を構築するものより明らかに少なく、いかに四級炭素を構築する Mannich 反応が困難であるかがわかる。

第一章三節では、ここまでの知見を基にした“ $\alpha$ -イミノエステルの極

性転換 - Mannich 反応を利用する四級炭素の構築”について報告している。Mannich 反応は生理活性が認められ、医薬品などで使用される  $\beta$ -アミノケトンの合成法として知られており、様々な研究が行われている。この節では、種々の  $\alpha$ -イミノエステルのイミニウム塩に対して種々のエステル由来の金属エノラートを作用させることで目的の  $\beta, \gamma$ -アミノ酸誘導体が得られることを見出した。

反応は N-エチル剤として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用い、イミニウム塩を形成するための酸化剤として BPO を作用させた後に、求核剤としてイソ酪酸メチル由来のリチウムエノラートを作用させることにより目的の  $\beta$ -アミノ酸誘導体が高収率で得られた (Scheme 3-3)。

Scheme 3-3  $\alpha$ -イミノエステルの置換基検討

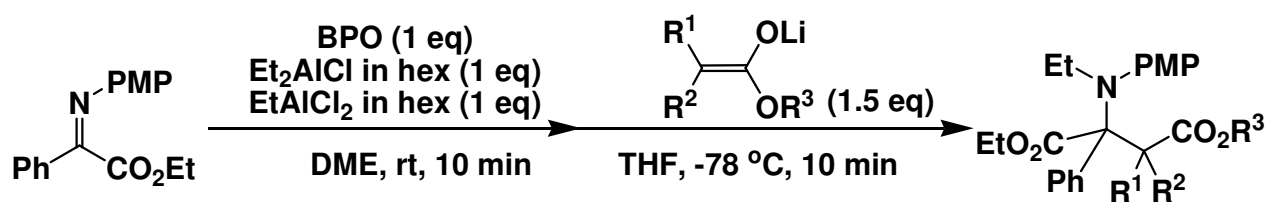




entry	R	yield (%)	
		A	B
1	Ph	97	2
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	8
3	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	9
4	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	16
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	1
6	2-Naphthyl	0	73
7	1-Naphthyl	69	0
8	Cy	92	6

また、求核剤を各置換エノラートに変えることで目的のβ-アミノ酸誘導体を中程度から良好な収率で得られることも見出した (Scheme 3-4)。

Scheme 3-4 各置換エノラートとの反応



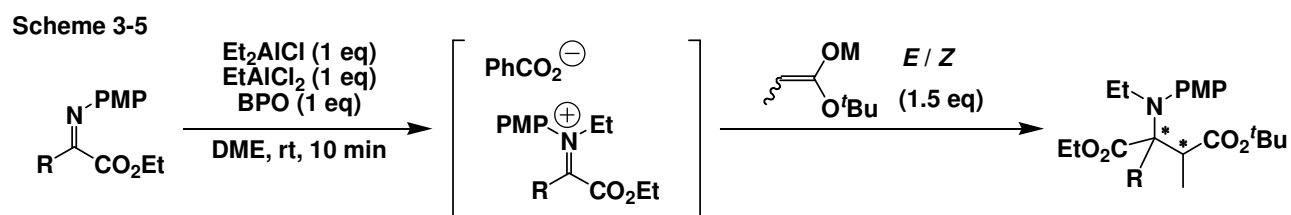
entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	yield (%)
1	Me	Me	Me	97
2	H	H	Et	89

以上のように種々のα-イミノエステルに対して二回の極性転換反応

を起こすことにより四級炭素を構築する Mannich 反応が高収率で進行することを見出した。

第一章四節では立体選択的な Mannich 反応または Mannich 型反応について述べており、立体選択的な Mannich 反応では三級炭素を構築するものばかりであり、四級炭素を構築する Mannich 反応では両ジアステレオマーが高立体選択的に得られる反応がいまだ見出されていないことがわかる。

第一章五節では、種々の  $\alpha$ -イミノエステルに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作用させ、*N*-エチル化を進行させた後、酸化剤として過酸化ベンゾイル (BPO) を用いてイミニウム塩を形成した後に、種々の (*E*) または (*Z*)-エノラートを用いることでジアステレオ選択的に Mannich 反応が進行し、目的の立体選択的四級炭素を有する  $\beta$ -アミノエステルが高収率かつ高立体選択的に得られることを見出した (Scheme 3-5)。



entry	R	M	<i>E</i> / <i>Z</i>	<i>dr</i>	yield (%)	entry	R	M	<i>E</i> / <i>Z</i>	<i>dr</i>	yield (%)
1	Ph	Li	>99/<1	>99/<1	95	7	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMS	>99/<1	>99/<1	93
2	Ph	TMS	>99/<1	>99/<1	95	8	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Li	<1/>99	<1/>99	93
3	Ph	Li	<1/>99	<1/>99	91	9	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMS	>99/<1	>99/<1	93
4	Ph	TBS	<1/>99	<1/>99	94	10	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TBS	<1/>99	<1/>99	94
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMS	>99/<1	>99/<1	87	11	Cy	TMS	>99/<1	>99/<1	85
6	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TBS	<1/>99	<1/>99	88	12	Cy	Li	<1/>99	<1/>99	85

四級炭素を有する $\beta$ -アミノ酸誘導体は医薬品や香料、農薬、ポリマー等の原料もしくは合成中間体として幅広く用いられているため、その合成反応の研究開発は、有機合成において重要なテーマである。また、私の知る限りではイミニウム塩を経る反応としてジアステレオ選択性を自由に制御できる反応の例はほぼ無く、本反応が初めて任意にジアステレオ選択性を制御できるものである点も非常に重要である。今後はこの反応をエナンチオ選択的なものとすることでさらにこの反応を有用なものにできると考えられる。

# 参考文献

## 序論

- 1) モリソンボイド “有機化学” 東京化学同人(1994).
- 2) 奥彬 “有機合成化学” 朝倉書店(1997).
- 3) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron Asymmetry*, **8**, 1895 (1997).
- 4) J. N. Jhonston, M. A. Plotkin, R. Viswanathan, E. N. Prabhakaran, *Org. Lett.*, **3**, 1009 (2001).
- 5) I. Ryu, K. Matsu, S. Minakata, M. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5838 (1998).
- 6) P. Dawd, S. C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3493 (1987).
- 7) W. R. Bowman, P. T. Stephenson, N. K. Terrett, A. R. Young, *Tetrahedron*, **51**, 7959 (2000).
- 8) S. Takano, M. Suzuki, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **37**, 149 (1994).
- 9) M. Jin, D. Zhang, L. Yang, Y. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7357 (2000).
- 10) P. Hamley, G. Helmchen, A. B. Holmes, D. R. Marshall, J. W. Mackinnon, D. F. Smith, J. W. Ziller, *Chem. Commun.*, **1992**, 786.
- 11) T. N. Birkinshaw, A. B. Holmes, P. R. Raithby, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1601.
- 12) C. Palomo, J. M. Obriozola, J. M. Alzpurua, I. Ganboa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1601.
- 13) K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5843 (2001).
- 14) N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew.*

*Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 2992 (2001).

15) K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 2995 (2001).

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

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

## 第一章 $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応を用いる立体選択的 四級炭素の構築

### 第一節 従来の $\alpha$ -イミノエステルの極性転換反応

1) J. C. Fiaund, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **11**, 1813 (1970).

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

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) J. S. Dickstein, M. W. Fennie, A. L. Norman, B. J. Paulose, M. C.  
Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 15794 (2008).

### 第二節 従来の四級炭素を構築する Mannich 反応

1) T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **64**, 12 (1999).

2) M. Guidetti, A. Volonterio, M. Zanda, *J. Org. Chem.*, **64**, 8731 (1999).

3) A. Volonterio, M. Zanda, *Tetrahedron Asymmetry*, **15**, 889 (2004).

- 4) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 4476 (2004).
- 5) F. Lazzaro, A. Gissot, M. Crucianelli, F. D. Angelis, L. Bruche, M. Zanda, *Lett. Org. Chem.*, **2**, 235 (2005).
- 6) C. Zhao, L. Liu, D. Wang, Y. Chen, *J. Org. Chem.*, **71**, 2997 (2006).
- 7) V. A. Sukach, N. M. Golovach, V. V. Pirozhenko, E. B. RUsanov, M. V. Vork, *Tetrahedron Asymmetry*, **19**, 761 (2008).
- 8) L. C. Wieland, E. M. Vieira, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 570 (2009).
- 9) Y. Du, L. Xu, Y. Shimizu, K. Oisaki, M. Kawai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 16146 (2008).

#### 第四節 従来の立体選択的 Mannich 反応

- 1) A. Cordora, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1866 (2002).
- 2) T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayasi, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 7768 (2004).
- 3) C. Rondot, J. Zhu, *Org. Lett.*, **7**, 1641 (2005).
- 4) S. Fustero, D. Jimenez, J. F. Sanz-Cervera, M. Sanchez-Rosello, *Org. Lett.*, **7**, 3433 (2005).
- 5) S. Mitsumori, H. Zhang, P. H. Cheong, K. N. Hork, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1040 (2006).
- 6) K. Saruhashi, S. Kobayasi, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 11232 (2006).
- 7) N. Utumi, S. Kitagaki, C. F. Barbas III, *Org. Lett.*, **10**, 3405 (2008).
- 8) X. Yan, Q. Peng, Q. Li, K. Zhang, J. Yao, X. Hou, *J. Am. Chem. Soc.*,

130, 14362 (2008).

9) S. Fustero, F. Mojarrad, M. D. P. Carrion, J. F. Sanz-Cerrera, *Eur. J. Org. Chem.*, 5208 (2009).

10) H. Nguyen, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 5927 (2009).

11) M. Hatano, T. Horibe, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 56 (2010).

## 第五節 $\alpha$ -イミノエステルの極性転換 – Mannich 反応を利用する 立体選択的四級炭素の構築

1) T. Okabayashi, A. Iida, K. Takai, Y. Nawate, T. Misaki, Y. Tanabe, *J. Org. Chem.*, **72**, 8142 (2007).

2) S. E. Denmark, G. L. Beutner, T. Wynn, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 3774 (2005).

3) M. W. Carland, R. L. Martin, *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 2612 (2004).

4) D. Pettersen, P. Ahlberg, *Tetrahedron Asymmetry*, **16**, 2075 (2005).

5) V. Rolland-Fulcarand, M. Rolland, M. Roumestant, J. Martines, *Eur. J. Org. Chem.*, 873 (2004).

## 第二章 イミノマロネートの極性転換 – 酸化反応を用いる 四級炭素の構築

### 第一節 イミノマロネートに対する求核付加反応による 四級炭素構築反応

1) P. Cali, M. Begtrup, *Tetrahedron*, **58**, 1595 (2002).

- 2) L. Bunch, P. Krogsgaard, U. Madsen, *J. Org. Chem.*, **67**, 2375 (2002).
- 3) P. Cali, M. Begtrup, *Synthesis*, **1**, 63 (2002).
- 4) B. Metzler, J. Kehler, P. Krogsgaard, U. Madsen, *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 463 (2007).
- 5) R. P. Clausen, C. Christensen, K. B. Hansen, J. R. Greenwood, J. C. Madsen, H. Brauner-Osbore, F. Traynelis, *J. Med. Chem.*, **51**, 4179 (2008).

第二節 イミニウム塩に対する求核付加反応による  
四級炭素構築反応

- 1) C. M. Schench, R. A. Pilli, *Tetrahedron : Asymmetry*, **11**, 753 (2000).
- 2) S. Suga, M. Watanabe, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14824 (2002).
- 3) L. J. Diorazio, W. B. Motherwell, T. D. Sheppard, R. W. Waller, *Synlett*, **2006**, 2281.
- 4) T. J. Donohoe, M. J. Connolly, L. Walton, *Org. Lett.*, **11**, 5562 (2009).
- 5) T. J. Donohoe, P. M. Brian, G. C. Hargaden, T. J. C. Riodan, *Tetrahedron*, **66**, 6411 (2010).



# 謝辞

本研究室に配属され、三年が過ぎようとしています。このように本研究をまとめることができたのは、研究室をはじめ、多くの方々のご協力、ご指導のおかげであると深く感謝しております。

本研究室の教授であります清水先生には、実験に対するものの考え方、姿勢、取り組み方など様々なことを教えていただき、就職のお世話までしていただきました。本当にありがとうございました。

また、準教授であります八谷先生には、実験操作から、試薬の扱い方などを指導していただき大変お世話になりました。

森川さんには、細かい事務の仕事をしていただきました。

成岡さんには、就職活動について近況を知らせていただきました。

D3の溝田さん、実験のことなどたくさん相談に乗っていただきありがとうございました。マススペクトルを三日連続採り続け、結果に一喜一憂した日々が今も鮮明に思い出されます。海外でも元気でいてください。

D2の波多さん、修論や論文のまとめ方についての相談に乗っていただきありがとうございました。

同期の、英賀谷君、稲垣君、川西さん、福田君、松永君、これから一緒に社会で頑張りましょう。前川さん、あと一年、研究を楽しんでください。

M1の伊藤君、小山君、上村君、高尾君、松本さん、頼りないM2ですみませんでした。これからも元気でいてください。B4の有賀さん、磯村君、伊藤君、上田さん、佐野君、立石君、野田君、松田さん、武

鹿さん、一年間ありがとうございました。武鹿さん、こんなダメ2で  
すみません。

私にとってこの三年間はあっという間でした。やりたいことを自ら  
見つけ、それをやりたいようにできるこの環境を大切にしてください。

最後に、経済的、精神的に支えてくれた家族に深く感謝します。

平成 23年3月24日

栗田 大二