研究題目

β,γ-アルキニル-α-イミノエステルを用いる

N-アルキル化/求電子付加反応

平成 23 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

上村　聡

目次

・序論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p1

・本論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p7

第一章　α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応・・・p7

第一節　α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

第二節　α-イミノエステルに対する有機アルミニウム試薬を用いた *N*-アルキル化反応・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p12

第二章　β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応、及び付加反応・・・・・・・・・p19

第一節 従来のアルキニルエノラートを利用した付加反応

第二節　β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応、及び酸化反応により生じたイミニウム塩に対する求核付加反応・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p28

第三節 β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応、及び生じたインエノラートに対する反応・・・・・p39

第三章　β,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p48

第一節　従来のβ,γ-アルケニル-α-イミノエステルを用いた反応

第二節　β,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p52

・実験の部・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p57

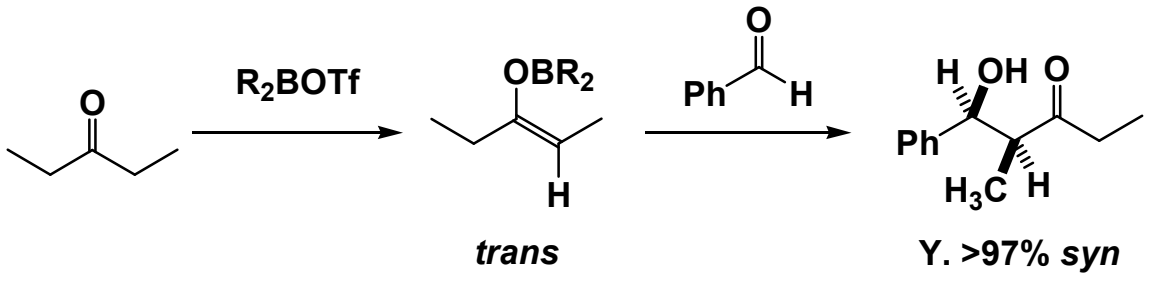
・総括・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p183

・参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p186

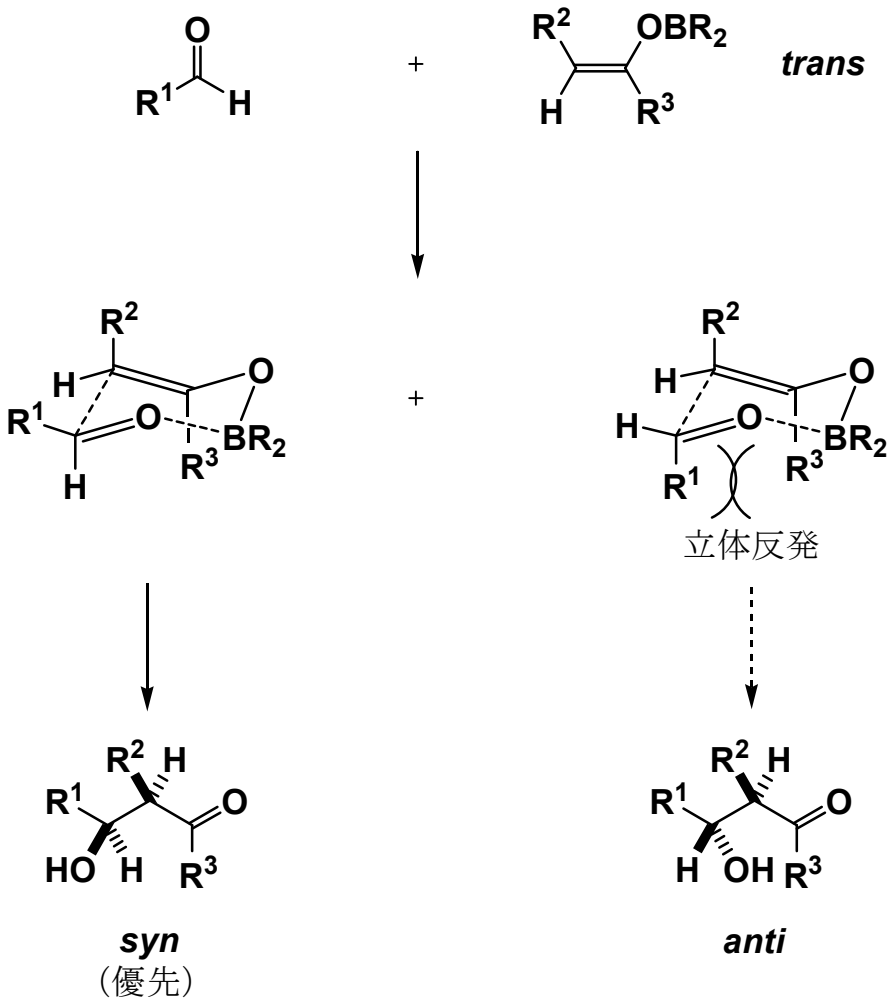
・謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p189

序論 [1)~5)]

我々の身の回りの大部分は有機化合物であり、それらを扱う有機化学は、我々の生活に密接したものとなっている。例えば、建材、塗料、繊維、衣料、食品などがその代表的なものである。21 世紀を迎えた今、有機物質に対する需要はさらに高まり、多種多様な性質、機能を持った有機分子の構築が望まれている。近年、医薬の開発が進み難病の治療が可能となりつつある。このような有機合成において立体選択的に反応を行うことは、分子の有効利用の観点からも重要である。アルドール反応では、ケトンのケイ素 [5)]あるいは、リチウム [6)]のエノラートを用い、適切な反応条件を用いることにより高いジアステレオ選択性が得られることがわかっている [7)]。例として、ホウ素エノラートを用いたアルドール反応を挙げる。



ホウ素エノラートのホウ素とアルケン水素に注目してみると、この 2 つの部分がトランス配置のエノラートのアルドール反応では、シン生成物が得られる。このようになる理由は、以下の図に示すようにいす形配座の遷移状態における立体的な相互作用の違いによって説明される。

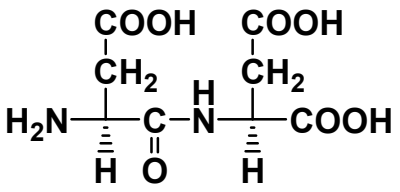


アルデヒドの電子豊富なカルボニル酸素原子と、ホウ素エノラートの電子不足のホウ素原子とのキレート作用により、いす形の六員環遷移状態を形成する。このときエノラートの二重結合と求電子カルボニル炭素の近づき方は二通りある。この二つに差がなければ、シン体、アンチ体が同程度生成するが、二種類のうち片方は $\mathbf{R^1}$ と $\mathbf{R^3}$ が 1,3-ジアキシアル位を占め立体反発を招く。以上の理由でアンチ体の生成が抑えられ、シン体が優先して得られる。

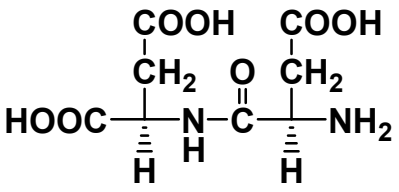
このように立体化学を制御したアルドール反応をはじめとする炭素-炭素骨格形成反応は、工業的にも需要があり非常に有用である。

また、医薬の多くが窒素原子を含む有機化合物であり、抗生物質など高い生理活性を有するものにも含窒素化合物が多数存在する。複素

環を有する生理活性物質も多く、合成医薬などで多く利用されている。このような薬理学的観点からも、有機合成化学において窒素原子は重要な元素の一つといえる。また、アミノ酸は、窒素原子を含んだ代表的な化合物である。そして、*R* 体、*S* 体により生理活性が異なる。例えば、アスパルテームは(*S*,*S*)体は砂糖の 200 倍甘いのに対して、(*R*,*R*)体は苦い。

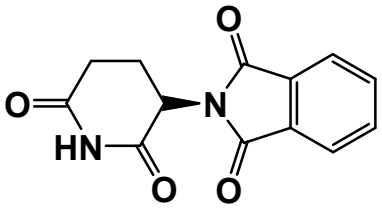


(*S*,*S*)-

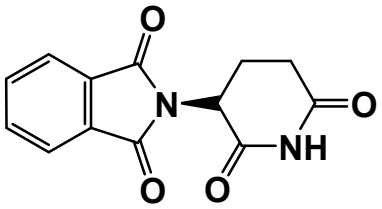


(*R*,*R*)-

サリドマイドは *R* 体、*S* 体の両方に催眠作用があるが、*R* 体は無害である。それに対して、*S* 体は強い催奇性を示す。現在では *R* 体のみを投与しても、体内でラセミ化し *S* 体が生成することが知られている。

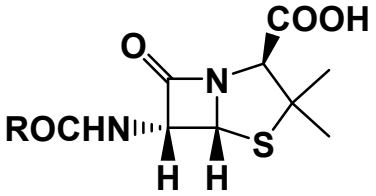


(*R*)



(*S*)

また、抗生物質は、化合物の構造的特徴から β-ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系などに分類される。特に、β-ラクタム系抗生物質は抗生物質の先駆物質であり、その代表的存在としてペニシリンがある。

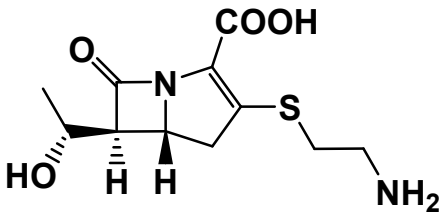


ペニシリン

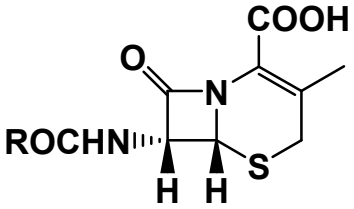
R= Bn, $PhOCH_2$, $PhO(CH_3)CH$, etc.

ペニシリンはグラム陽性球菌に対し卓越した効力を示し、第二次大戦中、肺炎で倒れた英首相チャーチルの命を救ったことでも有名である。しかし、ペニシリンは決して万能薬ではなくグラム陰性菌、特にグラム陰性桿菌に対しては全く効かない。しかもグラム陽性菌でもβ-ラクタマーゼを産出する菌では、この酵素によってβ-ラクタム環が開裂してしまい、効力が低下する。さらに悪いことに、比較的容易にβ-ラクタマーゼ産出能が誘導されるために、耐性菌が生じてしまう。

そこで抗菌力の増強のみならず、β-ラクタマーゼに対する安定性の増大、経口吸収への改善、血中濃度の向上と維持などの様々な改良を目指し莫大な化合物が合成され、新薬開発が進められた。その結果、S 原子を欠いたチエナマイシンのようなカルバペネム骨格を有するものや、セファロスポリン類など優れた誘導体が数多く見出された。



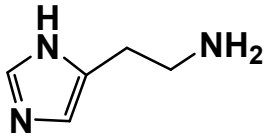
チエナマイシン



R= $Ph(NH_2)CH$, $4\text{-}(HO)C_6H_4(NH_2)CH$, etc.

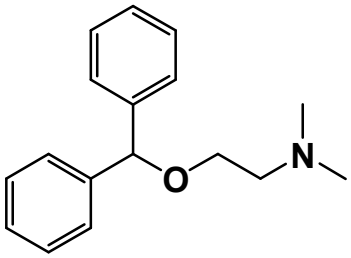
セファロスポリン

ヒスタミンは、動物の組織内のみならず植物界も含めて自然界に広く存在しており、気管支の平滑筋を収縮させたり胃液の分泌を促進するなどの作用がある。

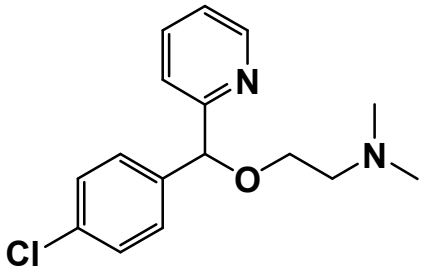


ヒスタミン

ヒスタミンは最初、気管支喘息などのアレルギー性反応の病因物質として作用していると考えられていたが、中枢神経の化学伝達物質などの重要な作用をしていることも明らかとなった。このような経緯により、アレルギー性反応の抑制のため、数々の抗ヒスタミン薬が開発された。



ジフェンヒドラミン



カルビノキサミン

しかし、ジフェンヒドラミンなどに代表される抗ヒスタミン薬は腸管や気管支平滑筋収縮作用に対しては特異的に強力な作用を示すが、胃酸分泌作用などの拮抗作用は示さない。その理由としては、体内にはヒスタミン受容体が複数存在するためであるとAshらは述べており、抗ヒスタミン薬には共通した構造活性相関が見られることもわかっている。

(1) N原子は3級でなければならない。そして、ジメチルアミンの場合に最も活性が高い。

(2) N原子の隣のメチレンは2つが最適である。

現在ではこれらの相関をもとに、数々のヒスタミン受容体に特異的に拮抗する抗ヒスタミン薬が開発されている。

これらの様々な例からも、窒素原子を含んだ化合物は非常に重要であり、多くの合成研究がなされてきた。そして、今後もより注目されることが予想される。

本論では、β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対し、有機金属試薬を用いて*N*-アルキル化を行い、次に求電子剤、もしくは酸化剤を加えてイミニウム塩を調製し、求核剤を加える反応を行ったので詳細に述べる。

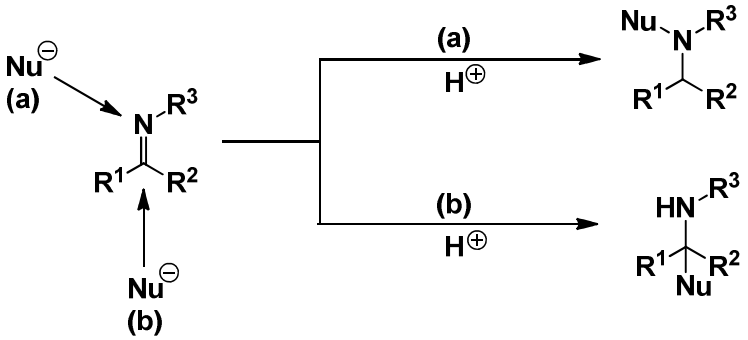
本論

第一章　α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

第一節　α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

イミンには、求核付加反応を受けるサイトとして炭素原子の他に窒素原子がある。しかし、電気陰性度の影響により一般的にイミノ炭素上での求核付加(b)が進行し、窒素原子上への付加(a)は起こらない(Scheme 1-1-1)。

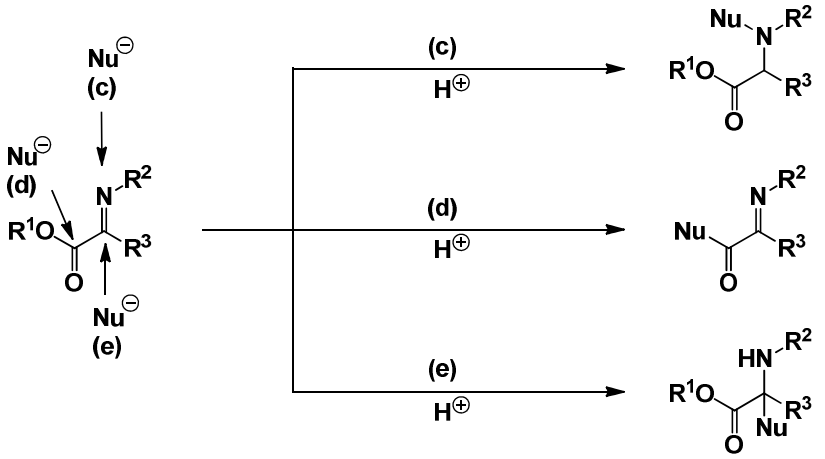
Scheme 1-1-1. イミンへの求核付加反応



一方、イミンに対するラジカルの付加反応では軌道の重なりや生成するラジカルの安定性が重要となるため、(b)の経路ではなく(a)の経路も起こりうる。また、α-イミノエステルにおいては、隣接する置換基に電子求引基を有することで一般的なイミンとは異なる挙動をすることがあり、エステル部位の影響から LUMO のエネルギー準位の低下やイミノ炭素の求電子性の増加が起こり反応性の高いイミンとして知られている。それに加え、α-アミノ酸部位を一挙に導入出来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。しかし、このα-イミ

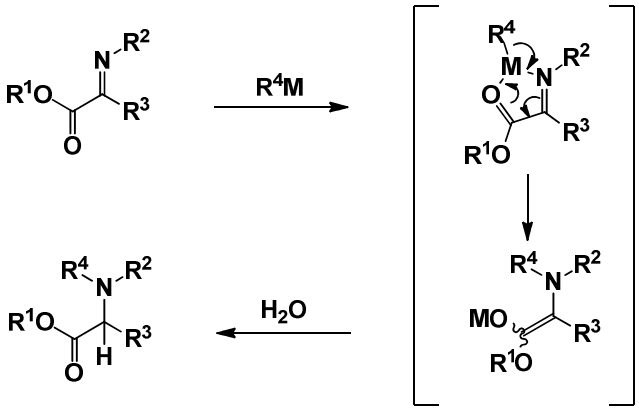
ノエステルの最大の特徴は求核試薬の付加反応が、必ずしも炭素原子で起こるのではなく、求核試薬やルイス酸、溶媒等を選択する事でイミノ窒素上への付加反応(c)も進行することである(Scheme 1-1-2)。(c)の経路で反応が進行する場合、求核試薬との間に形成されるのは炭素-炭素結合ではなく、炭素-窒素結合となる。これはカルボアニオンが窒素原子を攻撃するという極性転換(umpolung)を伴う反応である。

Scheme 1-1-2. α−イミノエステルに対する求核付加反応



これから述べる極性転換反応は、特定の有機金属試薬を用いる事により進行する。その反応機構は、まず金属種がイミノ窒素とカルボニル酸素の間で二座配位を形成し、五員環中間体となる。その後金属試薬のアルキル部位が窒素原子へ付加し金属エノラートとなり、プロトン化を受けることにより *N*-アルキル化体が得られると考えられている(Scheme 1-1-3)。

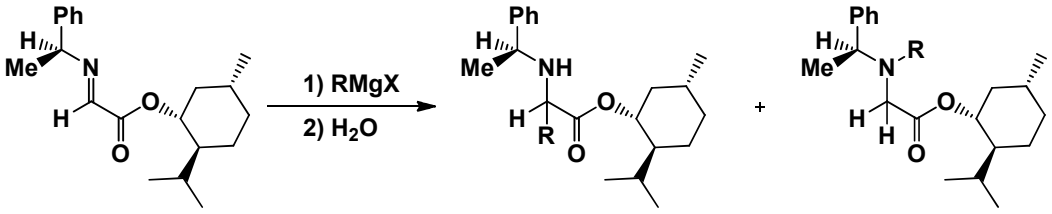
Scheme 1-1-3. α-イミノエステルに対する有機金属試薬を用いた極性転換反応



本節ではこれまでに報告されている *N*-アルキル化反応について述べる。

1971 年、Kagan らはグリオキシル酸メンチル由来の α-アルジミノエステル **1-1-1** に対し Grignard 試薬を作用させることで位置選択的に *C*-アルキル化体 **1-1-2** と *N*-アルキル化体 **1-1-3** が得られる事を報告している(Table 1-1-1)[1)]。

Table 1-1-1. Grignard試薬を用いたα−アルジミノエステルへの求核付加反応



1-1-1 1-1-2 1-1-3

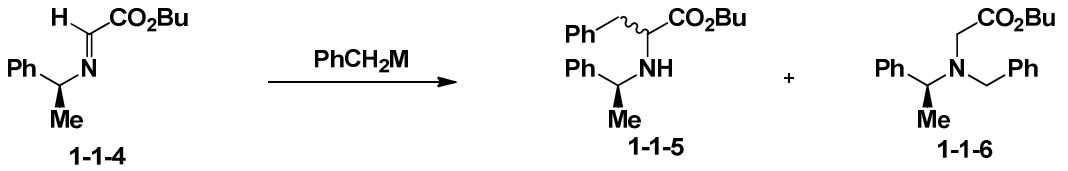
Entry	R	1-1-2 (%)	1-1-3 (%)
1	Et	5	95
2	*n*-Pr	4	96
3	*i*-Bu	4	96
4	*i*-Pr	40	60
5	*t*-Bu	100	0
6	CH_2=CH–CH_2	100	0
7	Bn	0	100

Grignard 試薬の置換基によって選択性が大きく異なっており、エチル、*n*-プロピル、イソブチルのような Grignard 試薬では 95:5 以上の比率で *N*-アルキル化体が選択的に得られている。しかし、イソプロピルが置

換したGrignard試薬では*N*-アルキル化の選択性は60:40程に低下している。

山本らは、様々なベンジル基の置換した有機金属試薬を用いてグリオキシル酸ブチル由来のα-イミノエステル**1-1-4**に対する求核付加を行い報告している(Table 1-1-2)[2)]。

Table 1-1-2. 様々な有機金属試薬を用いたα−イミノエステルの求核付加反応



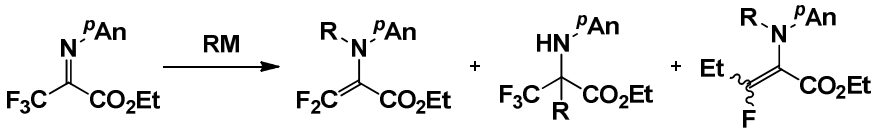
M	ZnBr	MgCl	$AlEt_3$ MgCl	Cu	Cu BF_3	$Ti(O^iPr)_3$	$B(OMe)_2$
1-1-5 (%)	50 (74 : 26)[a]	-	-	-	-	-	-
1-1-6 (%)	-	95	78	22	50	55	42

[a] Diastereomer ratio.

ベンジルマグネシウムクロライドを用いたとき、*N*-アルキル化体のみが高収率で得られている。

宇根山らはα-イミノエステル**1-1-7**に対して様々な有機金属試薬を用いて反応を行っており、*N*-アルキル化体**1-1-8**、*C*-アルキル化体**1-1-9**、ジアルキル化体**1-1-10**がそれぞれ得られる事を見出している(Table 1-1-3)[3)]。

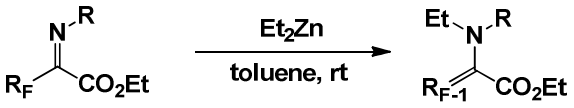
Table 1-1-3. α−イミノエステルに対する有機金属試薬を用いた求核付加反応



entry	RM	solvent	yeild (%)			recovery of 1-1-7 (%)
			1-1-8	1-1-9	1-1-10	
1	*n*-BuLi (1.1 eq)	Toluene	0	80	0	0
2	EtMgBr (1.1 eq)	Diethyl Ether	50	0	15	30
3	EtMgBr (2.5 eq)	Diethyl Ether	0	0	61	0
4	Et_2Mg (1.1 eq)	Diethyl Ether	0	1	0	>90
5	EtZnBr (1.1 eq)	Diethyl Ether	0	>90	0	0
6	Et_2Zn (1.1 eq)	Toluene	88	1	0	0

中でも有機亜鉛試薬を用いたとき、*N*-アルキル化体が高収率で得られている。上記の結果を受け、宇根山らは有機亜鉛試薬を用いて様々なα-イミノエステル **1-1-11** に対する *N*-アルキル化反応についても検討している(Table 1-1-4)[3)]。

Table 1-1-4. α−イミノエステルに対する有機亜鉛試薬を用いた求核付加反応



entry	R_F	R	yield (%)	recovery (%)
1	CF_3	*p*-MeOPh	88	0
2	CF_3	Ph	80	0
3	CF_3	*p*-ClPh	84	0
4	CF_3	*o*-EtPh	65	12
5	CF_3	2,6-Me_2Ph	1	>90
6	C_3F_7	*p*-MeOPh	77	0

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

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

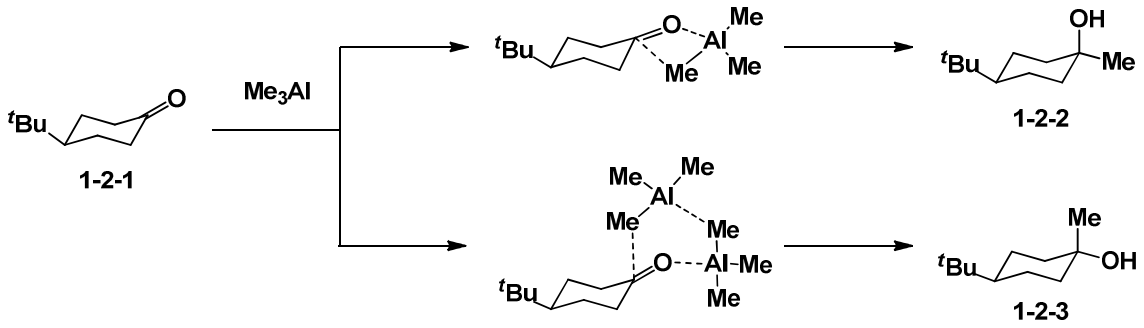
アルミニウムは地殻中に最も多く含まれる金属であり、様々な分野で広く用いられている。有機化学の分野においても多用されており、有機アルミニウム試薬は工業的にも大量生産されているため、一般的には入手が容易である。有機アルミニウム試薬の特徴として高いルイス酸性を有することが挙げられ、多くの場合ルイス酸性度の強さは、$AlCl_3$> $EtAlCl_2$, $MeAlCl_2$> Et_2AlCl, Me_2AlCl> Me_3Al となっており、アルミニウム試薬の配位子を選択することにより適切にルイス酸性度を調整することが可能である。他に有機アルミニウム試薬の特徴として、種々の塩化アルミニウム試薬が対応するトリアルキルアルミニウム試薬と塩化アルミニウムとの不均化反応で合成出来る点があり、一般的な無機ルイス酸に比べてヘキサン、トルエンを含む有機溶媒に溶けやすいという利点もある。

有機アルミニウム試薬は、そのルイス酸性の高さのためにエーテルやアミンなどのルイス塩基と配位錯体を形成し、なかでも特に強い酸素親和性を有する。同様に、ルイス酸性の高さのためにアルミニウム化合物は単量体で存在するものは珍しく、多くは環状の多量体やオリゴマーとして存在している。そのため会合度による反応性の差異が観測される。会合度は温度や溶媒によって左右され、この現象が顕著に現れている例として 4-*tert*-ブチルシクロヘキサノン **1-2-1** のトリメチルアルミニウムによるアルキル化反応が挙げられる(Scheme 1-2-1)。

この反応はアルミニウム試薬がカルボニル酸素に配位することにより進行するが、THF やエーテル中でこの反応を行うと 4 中心の遷移状態を経てアキシアルアルコール **1-2-2** が得られる。これに対して炭化

水素系溶媒を用いてアルミニウム/ケトンの比を 2 以上にすると六員環の遷移状態を経由してエクアトリアルアルコール **1-2-3** が得られる。

Scheme1-2-1. ケトンとトリメチルアルミニウムの反応



アルミニウムのルイス酸性に対して、アルキル基は求核性を持ち、この強さは $R_3Al > R_2AlCl > R_3Al_2Cl_3 > RAlCl_2$ となっている。エチルアルミニウム試薬はメチルアルミニウム試薬に比べて求核性は高くなっている。

当研究室ではここまで述べてきた有機アルミニウム試薬の特徴に注目し、α-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る事でイミノ窒素上に位置選択的に付加することを見出している。この節では有機アルミニウム試薬を用いたα-イミノエステルの *N*-アルキル化反応について詳細に述べる。

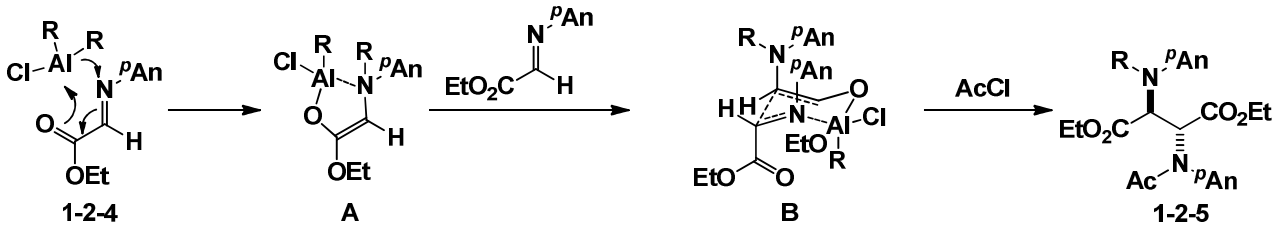
2001 年、グリオキシル酸エステル由来のα-イミノエステル **1-2-4** に対し、塩化ジアルキルアルミニウムをアセトニトリル溶媒中反応させる事により、*N*-アルキル化が進行し、続いてもう一分子の出発物質のα-イミノエステル **1-2-4** とカップリング反応が起こり、1,2-ジアミン **1-2-5** が高収率で得られる事を報告している(Table 1-2-1)[1)]。

Table 1-2-1. グリオキシル酸エステル由来のα-イミノエステルの*N*-アルキル化-カップリング反応

entry	$R^1{}_2AlCl$ (eq)	yield (%)	*anti* : *syn*
1	Et_2AlCl (5)	79	70 : 30
2	*i*-Bu_2AlCl (5)	59	90 : 10
3	*i*-Bu_2AlCl (7)	61	88 : 12
4	Oct_2AlCl (5)	81	62 : 38
5	Oct_2AlCl (7)	95	72 : 28

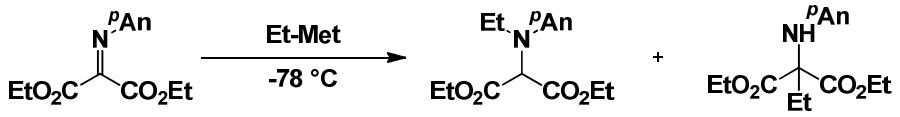
反応機構は、まず出発物質のα-イミノエステル **1-2-4** のカルボニル酸素とアルミニウムが配位し、アルミニウム試薬のアルキル部位から電子不足になったイミノ窒素上へ求核攻撃がおこり、電子が流れアルミニウムエノラート **A** となる。**A** に対してもう一分子のイミノエステルとカップリングする事により六員環遷移状態 **B** を経由し、生成物の1,2-ジアミン **1-2-5** が得られると考えている(Scheme 1-2-2)[1)]。

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



同 2001 年には、イミノマロネート **1-2-6** に対し、置換基がエチル基の有機金属試薬を-78 ℃で作用させることで、*N*-エチル化体 **1-2-7**、*C*-エチル化体 **1-2-8** が得られる事も報告している(Table 1-2-2)[2),3)]。アルミニウム試薬、亜鉛試薬、Grignard 試薬のいずれを用いても中程度から良好な収率で反応が進行することを見出している。

Table 1-2-2. イミノマロネートに対する求核付加反応

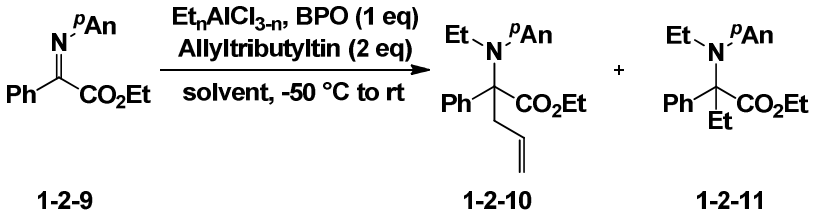


entry	Et-Met (eq)	solvent	time (min)	yield of 1-2-7 (%)	yield of 1-2-8 (%)
1	$EtAlCl_2$ (3.0)	CH_2Cl_2	65	32	-
2	Et_2AlCl (3.0)	CH_2Cl_2	18	66	-
3	Et_3Al (3.0)	CH_2Cl_2	42	25	24
4	Et_2Zn (3.0)	THF	56	40	23
5	Et_2Zn (3.0)	Toluene	17	80	15
6	EtMgBr (1.2)	THF	60	84	-
7	EtMgBr (1.2)	Et_2O	10	59	-
8	EtMgBr (1.2)	Toluene	17	50	-
9	EtMgBr (1.5)	THF	48	91	-
10	Et_3B (3.0)	Toluene	27 h [a]	-	39

[a] Reaction was carried out at -78 °C to reflux temperature.

2003 年には、ベンゾイルギ酸エチル由来の α-イミノエステル **1-2-9** に対し、塩化エチルアルミニウムを作用させ、*N*-エチル化を行った後、BPO を用いて酸化を行い、イミニウム塩を調製し、アリルトリブチルスズを加え反応させる事で、タンデム *N*-エチル-*C*-アリル化反応が良好な収率で進行する事を見出しており、様々な条件下での反応を検討している(Table 1-2-3)[4)]。

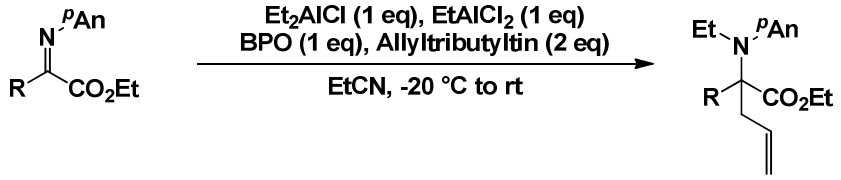
Table 1-2-3. 様々な条件下でのタンデム*N*-エチル-*C*-アリル化反応



entry	Et_nAlCl_{3-n}	solvent	time (h)	yield (%) 1-2-10	yield (%) 1-2-11
1	Et_2AlCl	DME	9	67	8
2	$EtAlCl_2$	DME	8	57	1
3	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	DME	9	73	2
4	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	Et_2O	9	41	6
5	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	THF	9	65	1
6	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	CH_2Cl_2	20	22	<1
7	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	EtCN	7	73	<1
8	Et_2AlCl+$EtAlCl_2$	MeCN	8	70	2

また、様々なα-イミノエステル **1-2-12** に対し塩化ジエチルアルミニウム 1 当量、二塩化エチルアルミニウム 1 当量、BPO 1 当量、アリルトリブチルスズ 2 当量を、プロピオニトリル溶媒中、-20 ℃から室温まで反応させることによって、様々な *N*-エチル-*C*-アリル化体を得ている(Table 1-2-4) [4)]。

Table 1-2-4. 様々なα-イミノエステルに対するタンデム*N*-エチル-*C*-アリル化反応

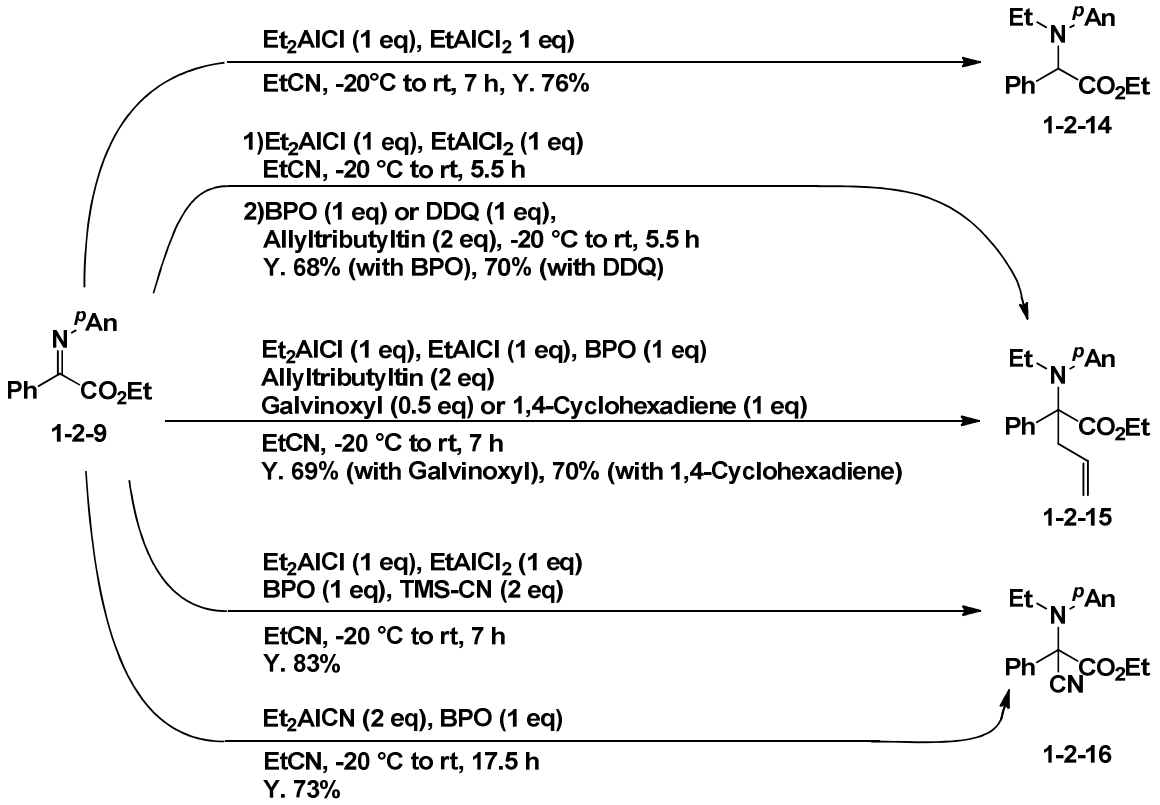


1-2-12 **1-2-13**

entry	R	time (h)	yield (%)
1	Ph	7	75
2	*o*-An	8	47
3	*p*-An	7	62
4	*p*-Tol	7	63
5	*p*-Cl-C_6H_4	7	76
6	2-Thienyl	7	34
7	Cyclopropyl	7	50
8	Hex	7	39
9	H	8	18

また、*N*-エチル化反応、*N*-エチル-*C*-アリル化反応および *N*-エチル-*C*-シアノ化反応について検討しており、シアン化ジエチルアルミニウムを用いることでエチル化剤とシアノ化剤の 2 つの役割を果たして反応が進行することも見出している(Scheme 1-2-3)[4)]。

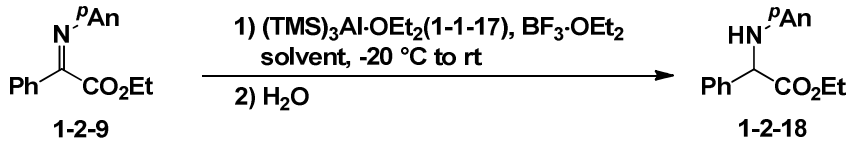
Scheme 1-2-3 α-イミノエステルに対する*N*-アルキル化、タンデム*N*-アルキル化-*C*-アリル化、シアノ化反応



ラジカル捕捉剤としてガルビノキシル、もしくは 1,4-シクロヘキサジエンを加えても反応は良好に進行している事から、反応がラジカル機構では進行していない事も確かめている。

2007 年には、ベンゾイルギ酸エチル由来のα-イミノエステル **1-2-9** に対し、トリストリメチルシリルアルミニウム **1-1-17** を作用させ、イミノ窒素へ TMS を付加させた後、水で反応を停止する事によって還元体 **1-2-18** が得られる事を報告している(Table 1-2-5)[5)]。

Table 1-2-5. 様々な条件下でのトリストリメチルシリルアルミニウムによるα-イミノエステルの還元反応



entry	solvent	1-1-17 (eq)	BF_3•OEt_2	time (h)	1-2-18 (%)
1	CH_2Cl_2	3.0	none	6.0	61
2	EtCN	3.0	none	6.0	70
3	DME	3.0	none	5.5	84
4	Et_2O	3.0	none	6.0	81
5	Et_2O	2.0	none	6.0	66
6	DME	2.0	1.0	6.0	78
7	DME	1.0	1.0	6.0	84

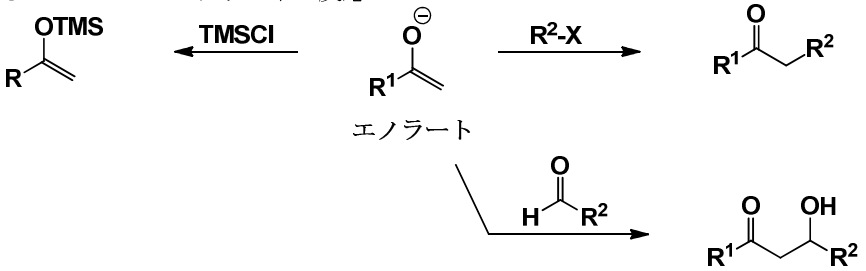
以上のように、α-イミノエステルへの*N*-アルキル化反応は数例報告されているが、単純なα-イミノエステルに制限されており、基質の適用範囲が乏しいため、さらなる研究が望まれている。第二章では、β,γ-アルキニル-α-イミノエステルを基質とし、*N*-アルキル化反応に続くタンデム反応の検討を行ったので、その事について述べる。

第二章　β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応、及び付加反応

第一節　従来のアルキニルエノラートを利用した付加反応

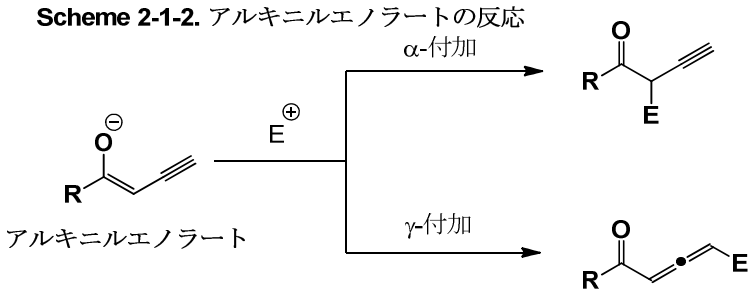
エノラートはエノールのヒドロキシ基の水素が金属に置き換わったもので、有機合成において最もよく用いられる反応中間体の一つとして知られている。エノラートは普通求電子剤と炭素原子上で反応しやすいが、反応条件によっては、酸素原子上で反応する事もある(Scheme 2-1-1)。

Scheme 2-1-1. エノラートの反応



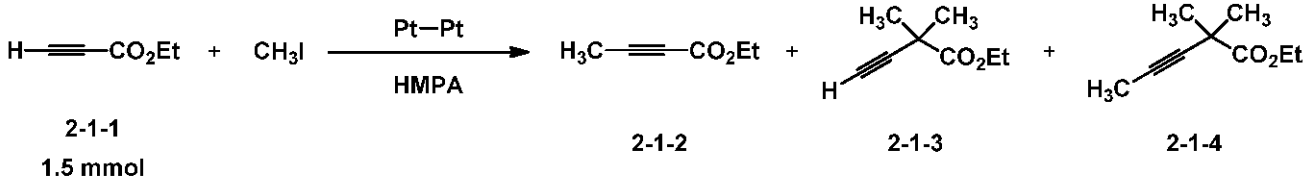
また、共役エノラートではさらに反応点が増える。二重結合と共役したエノラートを利用した反応は数多く知られており、位置選択的な付加反応も多く報告されている。しかし、三重結合と共役したアルキニルエノラートでは位置選択的付加反応は困難とされており、報告例が少ない。この節ではこれまで報告されているアルキニルエノラートを用いた反応について述べる。

Scheme 2-1-2. アルキニルエノラートの反応



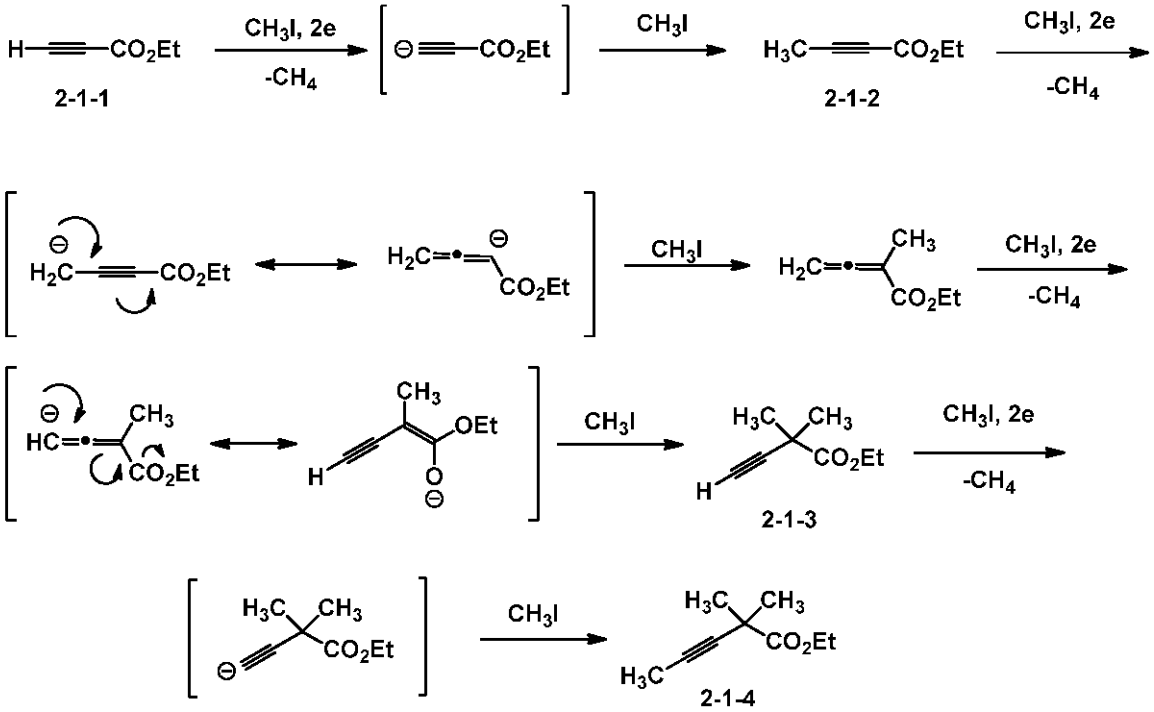
徳田らは電解発生塩基をα,β-アルキニルエステルに対して作用させた後、アルキニルエノラートを発生し、ヨウ化メチルによるアルキル化反応を報告している(Table 2-1-1)[1)]。

Table 2-1-1. 電解発生塩基による**2-2-1**のアルキル化[a]



entry	CH_3I, mmol	supporting electrolyte (M)	current density, A / cm^2	conversion of 2-1-1, (%)	yield, (%)[b]		
					2-1-2	2-1-3	2-1-4
1	15	Bu_4NI (0.2)	0.1	76	17	17	50
2	15	Bu_4NBr (0.2)	0.1	73	21	29	25
3	15	Bu_4NClO_4 (0.2)	0.1	73	15	19	21
4	15[c]	Bu_4NI (0.2)	0.1		0	0	0
5	7.5	Bu_4NI (0.2)	0.1	79	22	19	16
6	30	Bu_4NI (0.2)	0.1	72	24	26	24
7	15	Bu_4NI (0.2)	0.05	74	22	26	38
8	15	Bu_4NI (0.2)	0.03	70	40	14	18
9	15[d]	Bu_4NI (0.2)	0.1	89	37	37	7

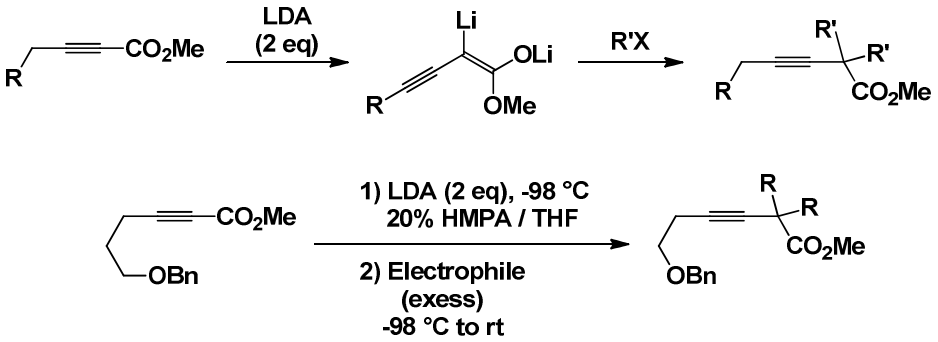
[a] Electrolysis of **2-1-1** (1.5 mmol) and methyl iodide in 15 mL of HMPA was carried out with a platinum cathode. Electricity passed was 5 Faradays per mol of **2-1-1**. [b] Yields are based on reacted **2-1-1**. [c] Mercury pool was used as a cathode. [d] Acetonitrile was used as a solvent. Electricity was 3 Faradays per mol of **2-1-1**.



反応は電子を受け取ったヨウ化メチルが塩基として働き、プロトンを引き抜き、生じたアニオンに対して今度はヨウ化メチルが求電子剤として働く事でメチル化している。これらを繰り返す事で **2-1-2**、**2-1-3**、**2-1-4** がそれぞれ形成している。

2005 年、Lepore らは、α,β-アルキニルエステルに対して塩基を 2 当量作用させる事でジアニオンを形成し、そのジアニオンに対して求電子剤を付加させる反応を報告している(Table 2-1-2)[2)]。

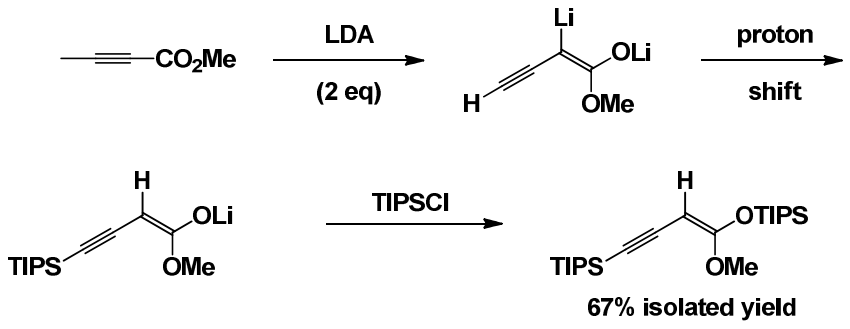
Table 2-1-2. α-アルキニルエステルのα,α-二置換-β-アルキニルエステルへの変換



entry	electrophile	R	yield (%)
1	CH_3I	CH_3	65
2	HCl / Et_2O	H	51
3	CH_3CH_2I	CH_3CH_2	79
4	$PhCH_2Br$	$PhCH_2$	76
5			66

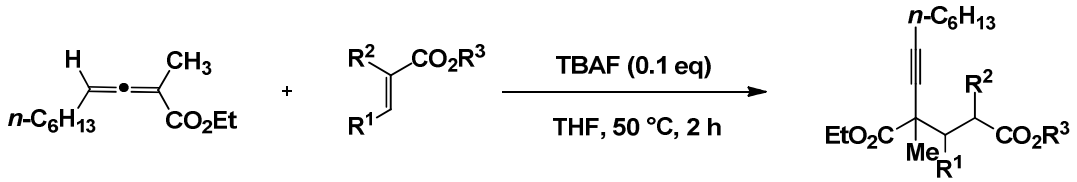
Lepore らは、アルキニルエステルに塩基を 2 当量作用させた後に、TIPSCl を作用させる事で、ジアニオンをトラップし、シリコンの付加した化合物が得られる事を報告している(Scheme 2-1-1)[3)]。

Scheme 2-1-1. ジアニオンのTIPSClによるトラップ

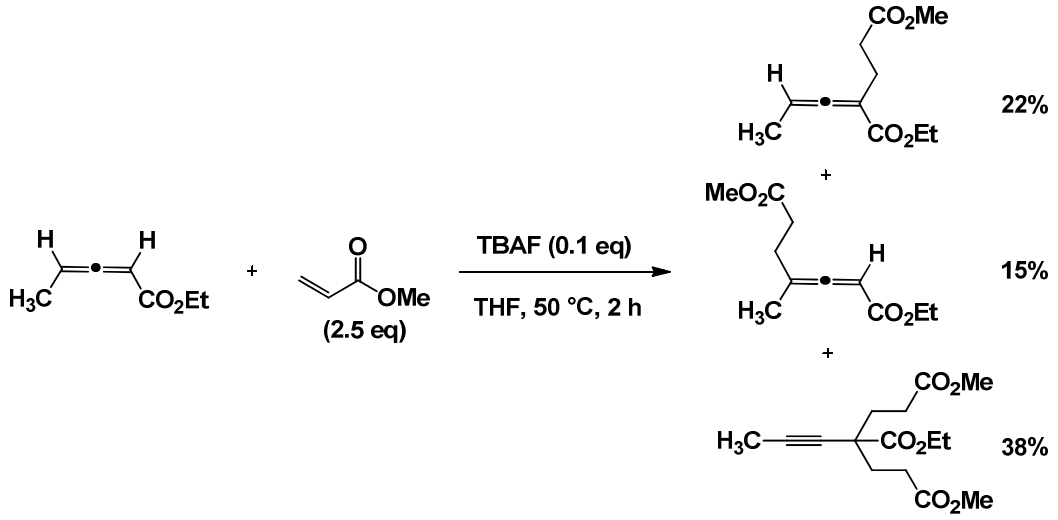


Hammond らはアルキニルエノラートに対する電子不足オレフィンの Michael 付加反応を報告している(Table 2-1-3)[4), 5)]。

Table 2-1-3. アルキニルエノラートの電子不足オレフィンへのMichael付加反応

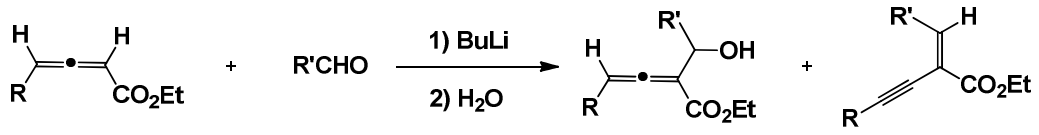


entry	R^1 / R^2	R^3	yield (%)
1	H / H	*n*-Bu	81
2	H / H	*t*-Bu	78
3	H / H	Allyl	72
4	Me / H	Me	58
5	H / Me	Me	36



坪井らはアレニルエステルに対して塩基を作用させ、アルキニルエノラートを形成し、アルデヒドへの付加反応を報告している(Table 2-1-4)[6)]。

Table 2-1-4. アルキニルエノラートのアルデヒドへの付加反応

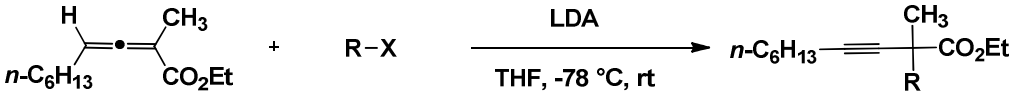


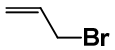
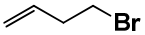
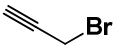
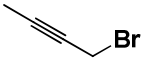
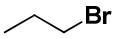
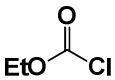
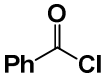
2-1-5　　2-1-6　　2-1-7

entry	R	R'	reaction time (h)	temp (°C)	yield (%)	
					2-1-6	2-1-7
1	C_2H_5	*n*-C_6H_{13}	1.5	-85 to -70	22	28
2	C_2H_5	*n*-C_6H_{13}	1.8	-85 to -70	26	36
3	C_2H_5	*n*-C_3H_7	4.5	-90 to -80		26
4	C_2H_5	(*E*)-*n*-$C_3H_7CH{=}CH$	6	-85 to -70		20
5	C_2H_5	C_6H_5	6	-85 to -75	14	12
6	C_2H_5	*n*-$C_9H_{19}C{\equiv}C$	2	-85 to -70		28
7	C_6H_5	$C_6H_5C{\equiv}C$	2.5	-85 to -75		15

Hammondらは、系内調製したアルキニルエノラートに対してハロゲン化物を求電子剤として用い、付加反応を行い報告している(Table 2-1-5)[7)]。

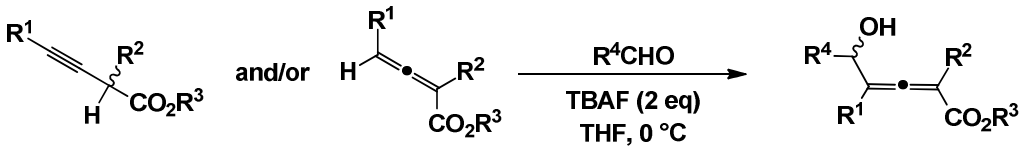
Table2-1-5. アルキニルエノラートのハロゲン化物への付加反応



entry	R−X	yield (%)	entry	R−X	yield (%)
1		88	7		81
2		78	8	*n*-$C_8H_{17}Br$	67
3		78	9	$PhCH_2O(CH_2)_3Br$	42
4		54	10	MOMCl	90
5		60	11		66
6		74	12		64

Hammond らは β,γ-アルキニルエステルもしくはアレニルエステルに対して塩基を作用させ、アルキニルエノラートを調製し、アルデヒドに対する付加反応を行い、報告している(Table 2-1-6)[8)]。

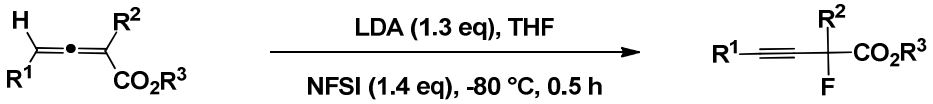
Table 2-1-6. アルキニルエノラートのアルデヒドに対する付加反応



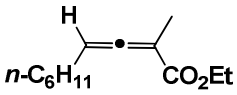
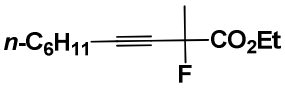
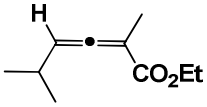
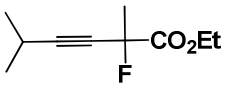
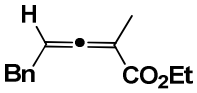
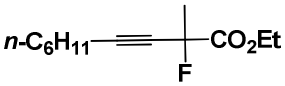
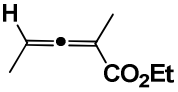
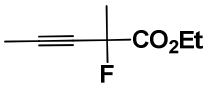
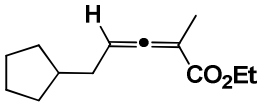
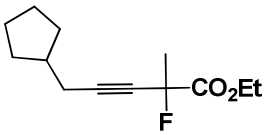
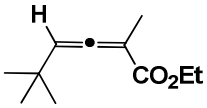
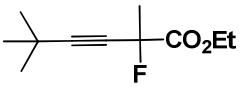
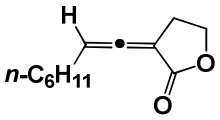
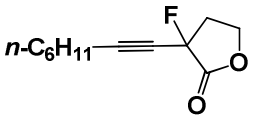
entry	R^1	R^2	R^3	R^4	yield (%)
1	*n*-C_6H_{13}	F	Et	*p*-Cl-C_6H_4	56
2	*n*-C_6H_{13}	F	^{t}Bu	*p*-Cl-C_6H_4	60
3	*n*-C_6H_{13}	Bn	Et	*p*-Cl-C_6H_4	56
4	Ph	CH_3	Et	*p*-Cl-C_6H_4	68
5	Ph	CH_3	Et	*p*-NO_2-C_6H_4	71
6	Ph	CH_3	Et	*n*-C_5H_{11}	51
7	Ph	CH_3	Et	(*E*)-cinnamyl	71
8	*n*-C_6H_{13}	CH_3	Et	Ph	65
9	*n*-C_6H_{13}	CH_3	Et	*p*-Cl-C_6H_4	90
10	*n*-C_6H_{13}	CH_3	Et	*p*-NO_2-C_6H_4	70
11	*n*-C_6H_{13}	CH_3	Et	*o*-Br-C_6H_4	77

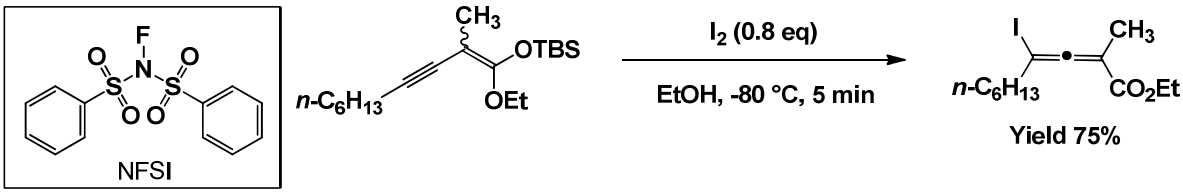
Hammond らはアレニルエステルに対して塩基を作用させ、アルキニルエノラートを調整し、そこへフッ素化剤、もしくはヨウ素の付加を行い報告している(Table 2-1-7)[9)]。

Table 2-1-7. アルキニルエノラートのフッ素化剤、もしくはヨウ素への付加反応



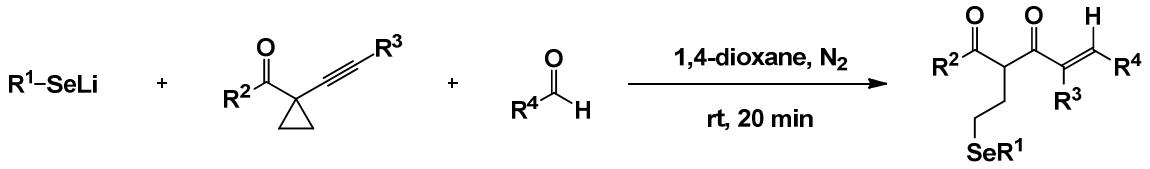
2-1-8 → 2-1-9

entry	2-1-8	2-1-9	yield (%)
1			80
2			39
3			21
4			56
5			55
6			60
7			72

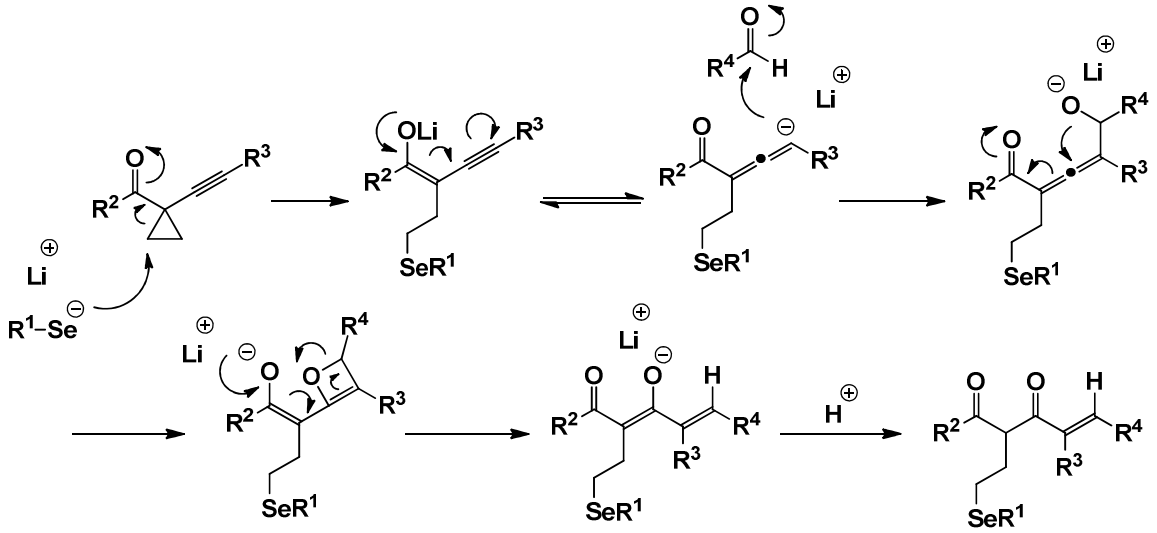


Huang らは、アルキニルシクロピロピルケトンに、セレン試薬を付加させ、生じたアルキニルエノラートにアルデヒドを付加させ、報告している(Table 2-1-8)[10]。

Table 2-1-8. アルキニルシクロプロピルケトンとセリウム試薬により生じたアルキニルエノラートとケトンの反応

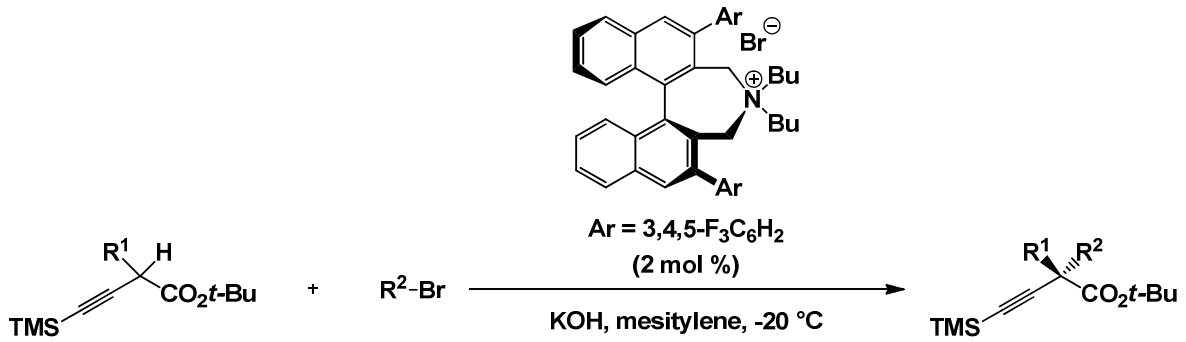


entry	R^1	R^2	R^3	R^4	yield (%)
1	Ph	*p*-CH_3Ph	Ph	*p*-BrPh	74
2	*p*-CH_3Ph	*p*-CH_3Ph	Ph	*p*-BrPh	67
3	*n*-Bu	*p*-CH_3Ph	Ph	*p*-BrPh	58
4	Ph	Ph	Ph	*p*-BrPh	68
5	Ph	*p*-FPh	Ph	*p*-BrPh	75
6	Ph	2-Furyl	Ph	*p*-BrPh	74
7	Ph	*n*-Pr	Ph	*p*-BrPh	51
8	Ph	*p*CH_3Ph	Ph	*p*-BrPh	60
9	Ph	*i*-Bu	*n*-Bu	*p*-BrPh	54
10	Ph	*p*-CH_3Ph	*n*-Bu	*p*-BrPh	51
11	Ph	*p*-CH_3Ph	Ph	*p*-CH_3OPh	73
12	Ph	*p*-CH_3Ph	Ph	*p*-FPh	85
13	Ph	*p*-CH_3Ph	Ph	*p*-BrPh	70
14	Ph	*p*-CH_3Ph	Ph	2-Furyl	74
15	Ph	*p*-CH_3Ph	Ph	*t*-Bu	43



丸岡らは、アルキニルエステルに塩基と不斉触媒を作用させ、その後に求電子剤に付加させる事で、キラルなアルキニルエステルを合成し、報告している(Table 2-1-9)[11]。

Table 2-1-9. アルキニルエノラートの不斉求核付加反応



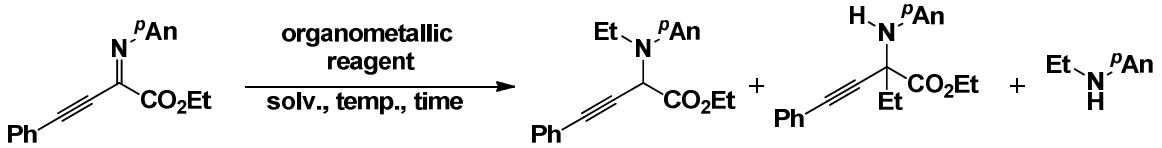
entry	R^1	R^2	yield (%)	ee (%)
1	Me	Bn	70	86
2	Me	3-$MeC_6H_4CH_2$	72	90
3	Me	4-$MeOC_6H_4CH_2$	74	82
4	Me	2-$ClC_6H_4CH_2$	79	83
5	Me	$H_2C{=}C(CH_3)CH_2$	59	90
6	Me	$(CH_3)_2C{=}CHCH_2$	89	87
7	Me	(*E*)-$PhCH{=}CHCH_2$	73	84
8	Et	Bn	85	89
9	Et	2-$MeC_6H_4CH_2$	81	87
10	Et	(*E*)-$PhCH{=}CHCH_2$	78	90

以上のように、アルキニルエノラートを用いた報告例は、限られている。また、求電子剤の付加をα、およびγ-位で制御している例はほとんど無く、位置選択性についてはまだ発展途上である。次節では、β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対して Grignard 試薬を作用させ、生じたアルキニルエノラートを酸化し、生じたイミニウム塩に再び求核剤を付加させる反応を行ったので、その反応について述べる。

第二節　β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する N-アルキル化反応、及び酸化反応により生じたイミニウム塩に対する求核付加反応

前章で述べたように当研究室ではα-イミノエステルに対して有機アルミニウム試薬を作用させることで N-アルキル化反応が良好に進行することを見出している。しかし、これまでのこの反応は単純なα-イミノエステルに限定されている。また、第三章で述べるが、基質適用範囲の拡大としてβ位に二重結合を持つα-イミノエステルに対し N-アルキル化の検討を行ったが、反応が複雑化してしまい N-アルキル化体を得ることが出来なかった。そこで、二重結合よりも三重結合の方が 1,4-付加が起こりにくいため、反応点を少なく出来るのではないかと考え、β,γ-アルキニル-α-イミノエステルへと拡張し N-アルキル化の検討を行った(Table 2-2-1)[1)]。

Table 2-2-1. β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応



2-2-1　　2-2-2　　2-2-3　　2-2-4

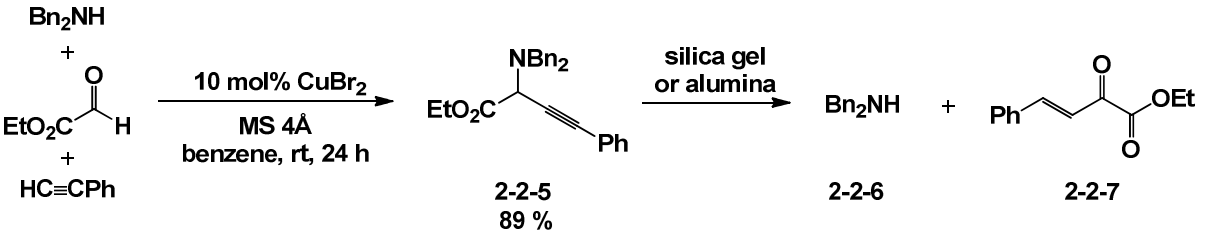
entry	organometallic reagent (eq)	solv.	temp.	time (h)	2-2-2 (%)	2-2-3 (%)	2-2-4 (%)
1	Et_2AlCl (1.0) + $EtAlCl_2$ (1.0)	EtCN	rt	3	-	-	-
2	Et_2AlCl (3.0)	CH_2Cl_2	-78 °C to rt	3	-	36	14
3	Et_2AlCl (1.0) + Et_3Al (1.0)	DME	rt	3	-	-	-
4	Et_3Al (3.0)	DME	-50 to -14 °C	4	-	-	-
5	Et_2Zn (3.0)	toluene	-78 to -40 °C	4	-	-	56

ジエチル亜鉛を反応に用いた時、目的の N-エチル化体 **2-2-2** は得られなかったが、N-エチル-p-アニシジン **2-2-4** が収率 56%で得られてきており、N-エチル化は進行したと考えられた(entry 5)。

そこで N-エチル化体 **2-2-2** と同じ骨格であるβ,γ-アルキニル-α-

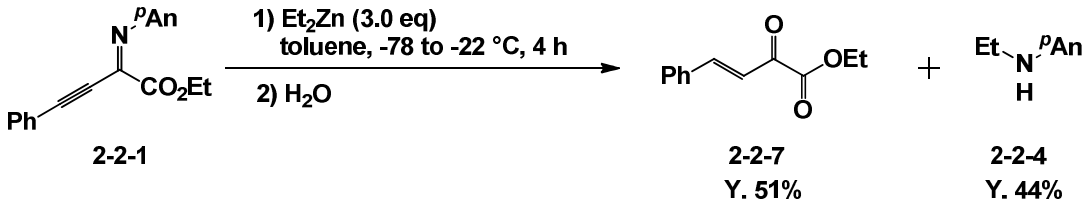
アミノエステルの安定性について調べたところ、2007 年、山本らは多置換ピロールの合成について報告しており、その中で、アルキニルグリシネート **2-2-5** の合成について検討を行っている(Scheme 2-2-1) [2)]。

Scheme 2-2-1. アルキニルグリシネートの合成



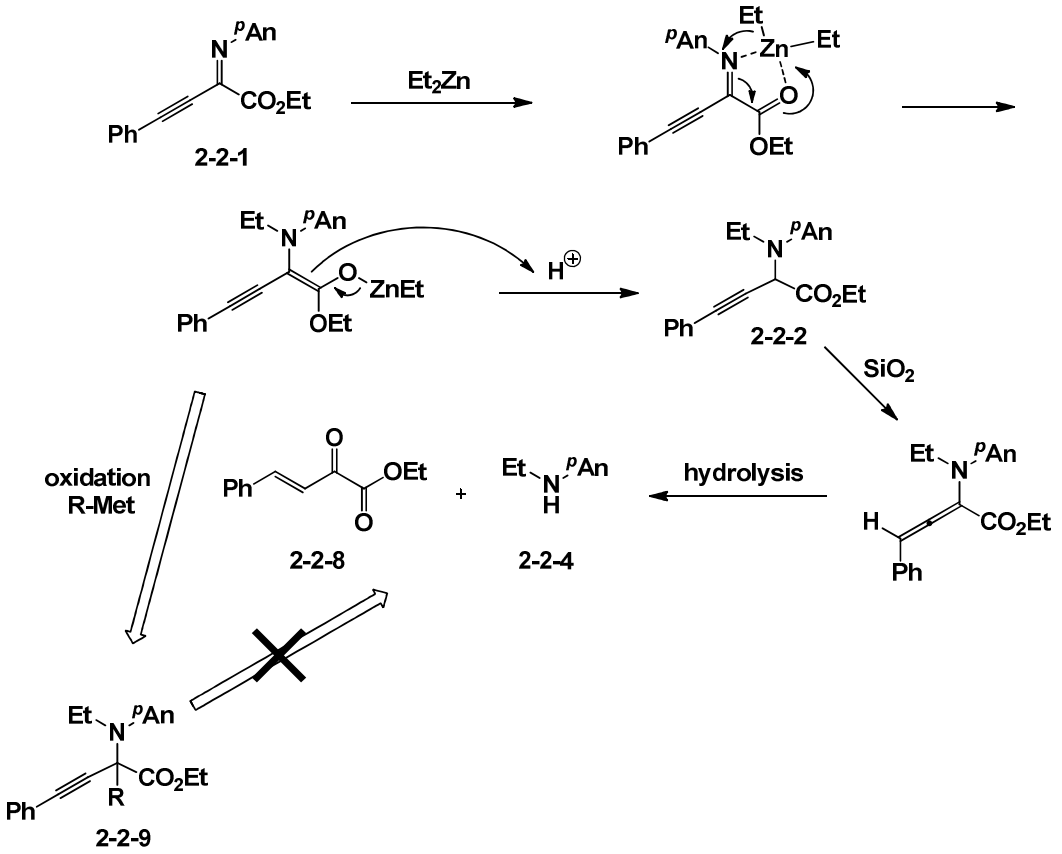
この反応により得られるアルキニルグリシネート **2-2-5** はシリカゲルやアルミナを用いて精製すると、アルキンがアレンへ異性化し、その後加水分解し、ジベンジルアミン **2-2-6** と不飽和ケトエステル **2-2-7** が得られたため、フロリジルを用いて単離精製を行ったと報告している。先の反応(Table 2-2-1、entry 5)を詳細に調べると *N*-エチル-*p*-アニシジン **2-2-4** に加え、不飽和ケトエステル **2-2-7** を得る事が出来た(Scheme 2-2-2)[1)]。

Scheme 2-2-2. β, γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応



これらの結果より *N*-エチル-*p*-アニシジン **2-2-4** は *N*-エチル化体 **2-2-2** がシリカゲルによって精製する際に異性化し、加水分解することにより形成していると考えられるため、文献と同様にフロリジルを用いて精製したが、完全に単離することは出来なかった。この分解の反応機構は次のように考えることが出来る(Scheme 2-2-3)。

Scheme 2-2-3. β, γ-アルキニル-α-イミノエステルの*N*-アルキル化体の異性化、加水分解



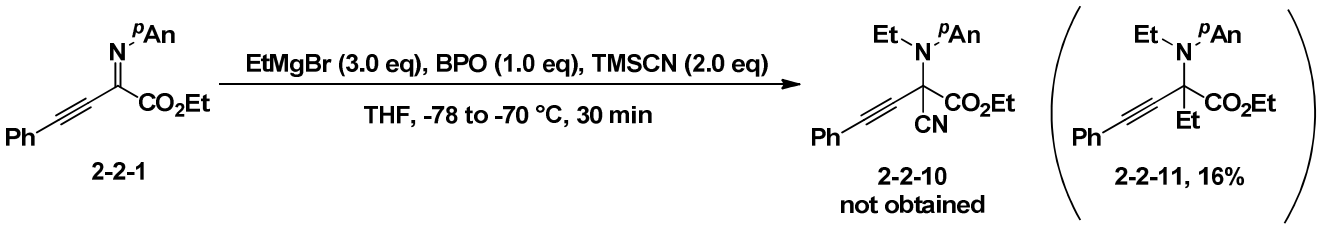
まず有機金属試薬がイミノ窒素とカルボニル酸素との間で二座配位することで五員環中間体を形成し、有機金属試薬のアルキル部位からイミノ窒素上へ求核攻撃し、エノラートが形成される。エノラートがプロトン化されることにより *N*-アルキル化体 **2-2-2** が形成される。その後、精製する際にシリカゲルによってアルキンがアレンへと異性化し、加水分解を受けて不飽和ケトエステル **2-2-8** と *N*-エチル-*p*-アニシジン **2-2-4** が得られたと考えられる。

この結果を踏まえ、*N*-エチル化体 **2-2-2** のイミノ炭素上へ置換基を導入し、ジアルキル化体 **2-2-9** とし、イミノ炭素に 4 級炭素を構築することでアレンへの異性化を抑える事が出来ると考えた。そこで、β, γ-アルキニル-α-イミノエステルに対し、有機金属試薬を用いて *N*-アルキル化を進行させた後、酸化剤を作用させることにより系内でイミニウム塩を調製し、求核剤を加え求核付加反応を行ったので詳細に

述べる。

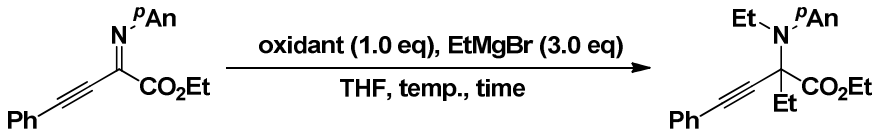
まず、当研究室で見出した *N*-アルキル-*C*-アリル化反応において最適な酸化剤である過酸化ベンゾイル(BPO)を用いて検討を行った(Scheme 2-2-4)[1)]。

Scheme 2-2-4. 過酸化ベンゾイルとトリメチルシリルシアニドを用いた二重求核付加反応



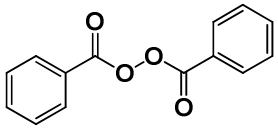
反応はβ,γ-アルキニル-α-イミノエステル **2-2-1**、BPO 1.0 当量に対し、THF 溶媒中、-78 ℃でエチルマグネシウムブロミド 3.0 当量、トリメチルシリルシアニド(TMSCN) 2.0 当量を連続的に滴下し、-70 ℃まで 30 分間撹拌させる事で行った。その結果、目的の *N*-エチル-*C*-シアノ化体 **2-2-10** は得られず、括弧内に示すジエチル化体 **2-2-11** が収率 16%で得られた。このことから、この反応は競争反応であり、*N*-エチル化反応で消費されなかった未反応のエチルマグネシウムブロミドが TMSCN よりも速く反応したため、ジエチル化体 **2-2-11** が得られたと考えた。目的の生成物とは異なったが、イミノ窒素上に 4 級炭素を構築し、異性化することなく単離する事が出来たため、次にジエチル化体を得るための最適条件の検討を行った(Table 2-2-2)[1)]。

Table 2-2-2. 様々な酸化剤によるジエチル化反応の条件検討

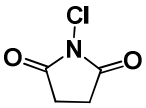


2-2-1 2-2-11

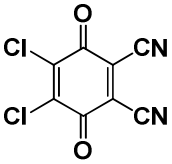
entry	oxidant	temp.	time (h)	yield (%)
1	BPO	-78 °C to rt	2	10
2	BPO	-78 °C to rt	21	10
3	BPO	reflux	21	17
4	DDQ	-78 °C to rt	19	16
5	NCS	-78 °C to rt	19	-
6	$PhI(OAc)_2$	-78 °C to rt	19	-



BPO



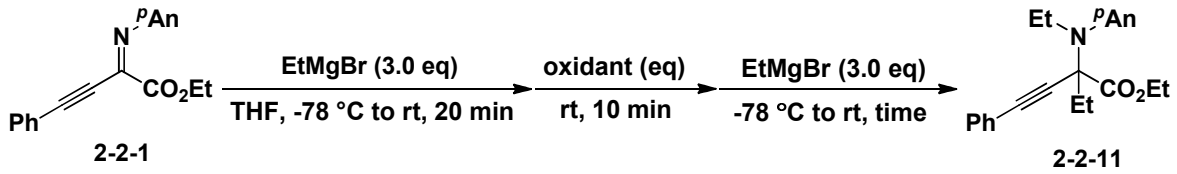
NCS



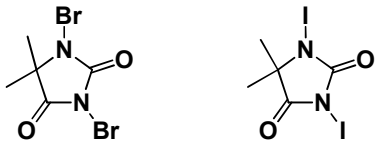
DDQ

様々な酸化剤、条件で反応を行ったが、収率の向上は見られなかった。その原因として Grignard 試薬と酸化剤が反応しており、酸化が不十分でイミニウム塩が十分に調製されていないため低収率になったのではないかと考え、次に試薬を段階的に加える検討とさらなる酸化剤の検討を行った(Table 2-2-3)。

Table 2-2-3. β, γ-アルキニル-α-イミノエステルに対するジエチル化反応の条件検討



entry	oxidant (eq)		time (h)	yield (%)
1	BPO	(3.0)	21	28
2	DBDMH	(1.5)	22	47
3	DBDMH	(3.0)	22	14
4	DIDMH	(1.5)	22	34
5	$PhI(OAc)_2$	(3.0)	22	47
6	$PhI(OCOCF_3)_2$	(3.0)	22	44
7	DBDMH	(1.5)	6	39
8	$PhI(OAc)_2$	(3.0)	6	49

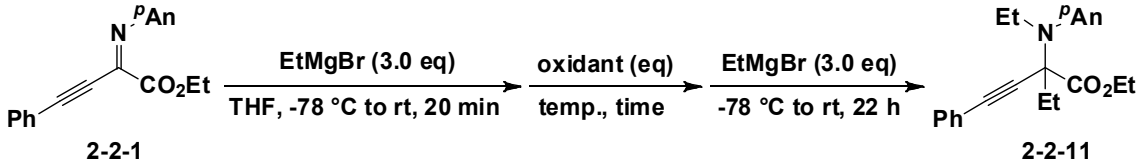


DBDMH　　DIDMH

反応は、β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対し、エチルマグネシウムブロミド 3.0 当量を THF 溶媒中-78 ℃で加え、室温まで 20 分間反応させ、その後酸化剤を加え 10 分間撹拌し、続いて求核剤を加える手順で行った。酸化剤に *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(DBDMH)を 1.5 当量用いたとき、目的のジエチル化体 **2-2-11** を中程度の収率で得ることが出来た(entry 2)。次に、DBDMH を 3 当量用いて検討したところ、収率の低下が見られた(entry 3)。そこで、ヒダントイン系統の酸化剤として *N*,*N*-ジヨードジメチルヒダントイン(DIDMH)を 1.5 当量用いて反応を行ったところ、ジエチル化体 **2-2-11** を中程度の収率で得ることが出来た(entry 4)。ヨードソベンゼンジアセテート、ヨードソベンゼンビストリフルオロアセテートといったヨードソベンゼン系統の酸化剤でも DBDMH と同程度の収率でジエチル化体 **2-2-11** を得ることが出来た(Entries 5, 6)。また、反応時間を 6 時間と短縮しても、収率を損なう事無くジエチル化体 **2-2-11** を得ることが出来た (entries 7,

8)。次にジエチル化体 **2-2-11** の収率が中程度である理由を、酸化が不十分でイミニウム塩が十分に調製されていないためと考え、酸化剤を加えるときの温度と時間について検討を行った(Table 2-2-4)。

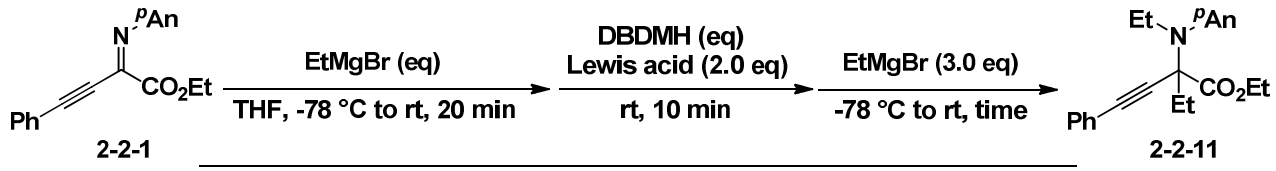
Table 2-2-4. β, γ−アルキニル−α−イミノエステルに対するジエチル化反応の酸化時間、温度検討



entry	oxidant (eq)	temp. (°C)	time (min)	yield (%)
1	DBDMH (1.5)	rt	30	36
2	DBDMH (1.5)	rt	60	39
3	$PhI(OAc)_2$ (3.0)	40	10	40
4	$PhI(OAc)_2$ (3.0)	50	10	49
5	$PhI(OAc)_2$ (3.0)	60	10	43
6	$PhI(OAc)_2$ (3.0)	50	30	49

酸化時間の検討として、DBDMH を 1.5 当量用い、酸化時間を 30 分、1 時間と検討を行ったが、収率の向上は見られなかった(entries 1, 2)。続いて酸化の際の温度の検討として、ヨードソベンゼンジアセテートを 3.0 当量用いて 40 ℃、50 ℃、60 ℃でそれぞれ検討を行った (entries 3- 6)。しかし、これらにおいても目立った収率の向上は見られなかった。次に、一回目で用いる Grignard 試薬の量を減らすとジエチル化体 **2-2-11** が得られなかった(Table 2-2-5, entry 1)。この事から最初の Grignard 試薬の過剰量分は *N*-エチル化以降の別の段階において影響していると仮定し、過剰量のエチルマグネシウムブロミドに含まれる臭化マグネシウムがルイス酸として働き、酸化、求核付加の段階を助けているのではないかと考えた。そこで、ルイス酸を加える事で、Grignard 試薬の当量を減らしても収率が低下しない、もしくは向上するのではないかと考え、ルイス酸を加えて検討を行った(Table 2-2-5)。

Table 2-2-5. β, γ-アルキニル-α-イミノエステルに対するジエチル化反応のルイス酸検討



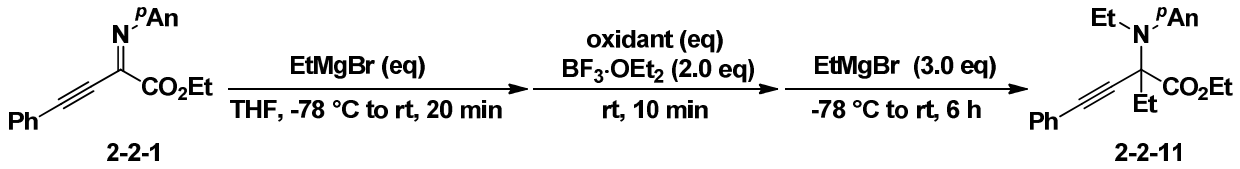
entry	EtMgBr (eq)	DBDMH (eq)	Lewis acid	time (h)	yield (%)
1	1.2	1.5	-	6	-
2[a]	1.2	1.5	$AlCl_3$	6	4
3	1.2	1.5	$MgBr_2$	6	-
4	1.2	1.5	$BF_3{\cdot}OEt_2$	6	6
5	1.2	0.6	$BF_3{\cdot}OEt_2$	6	-
6	3.0	1.5	$BF_3{\cdot}OEt_2$	6	45
7	3.0	1.5	$BF_3{\cdot}OEt_2$	1	42

[a] Time of oxidation was 30 min.

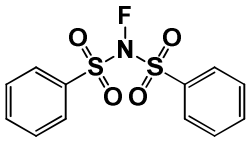
塩化アルミニウム、臭化マグネシウム、チタニウムテトライソプロポキシド、塩化亜鉛、$BF_3{\cdot}OEt_2$を用いてそれぞれ検討を行ったが、いずれもルイス酸の効果は見られず、精製を行ったがテーリングしてしまい副生成物の解析をすることが出来なかった。TLC によって Grignard 試薬による *N*-エチル化の進行は確認出来ているので、酸化もしくは求核試薬の付加反応がうまく進行していないと考えられる。

過剰量の Grignard 試薬と酸化剤が副反応を起こし、反応を阻害している可能性を考え、最初の Grignard 試薬と酸化剤の当量をあわせ、ルイス酸を $BF_3{\cdot}OEt_2$ に固定し、様々な酸化剤を用いて検討を行った(Table 2-2-6)。

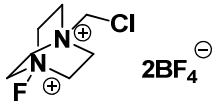
Table 2-2-6. β, γ-アルキニル-α-イミノエステルに対するジエチル化反応のルイス酸存在下での酸化剤検討



entry	EtMgBr (eq)	oxidant (eq)		yeild (%)
1	1.2	$PhI(OAc)_2$	(1.2 eq)	-
2	1.2	DBDMH	(0.6 eq)	-
3	1.2	DCDMH	(0.6 eq)	-
4	3.0	DBDMH	(1.5 eq)	45
5	3.0	DCDMH	(1.5 eq)	18
6	1.2	NFSI	(1.2 eq)	-
7	1.2	Selectfluor®	(1.2 eq)	2



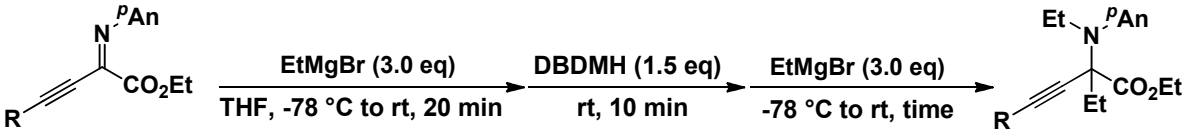
NFSI

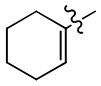
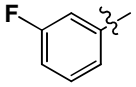
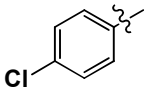


Selectfluor®

ヨードソベンゼンジアセテート、DBDMH、DCDMH を用いてそれぞれ検討を行ったがジエチル化体 **2-2-11** をいずれも得ることができなかった(entries 1 - 3)。ルイス酸を加える事によって反応を阻害しているのではないかと考え、Grignard 試薬の当量を 3.0 当量に戻し検討を行ったところ、同程度の収率でジエチル化体 **2-2-11** が得られたので、ルイス酸が反応を阻害している訳では無い事がわかった(entry 4)。DCDMH では低収率となり(entry 5)、フッ素系の酸化剤を用いると、ほとんど目的の化合物は得られなかった(entries 6, 7)。次に出発物質のアルキンの末端の置換基の検討を行った(Table 2-2-7)。

Table 2-2-7. β, γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する二重求核付加反応の求核剤の検討

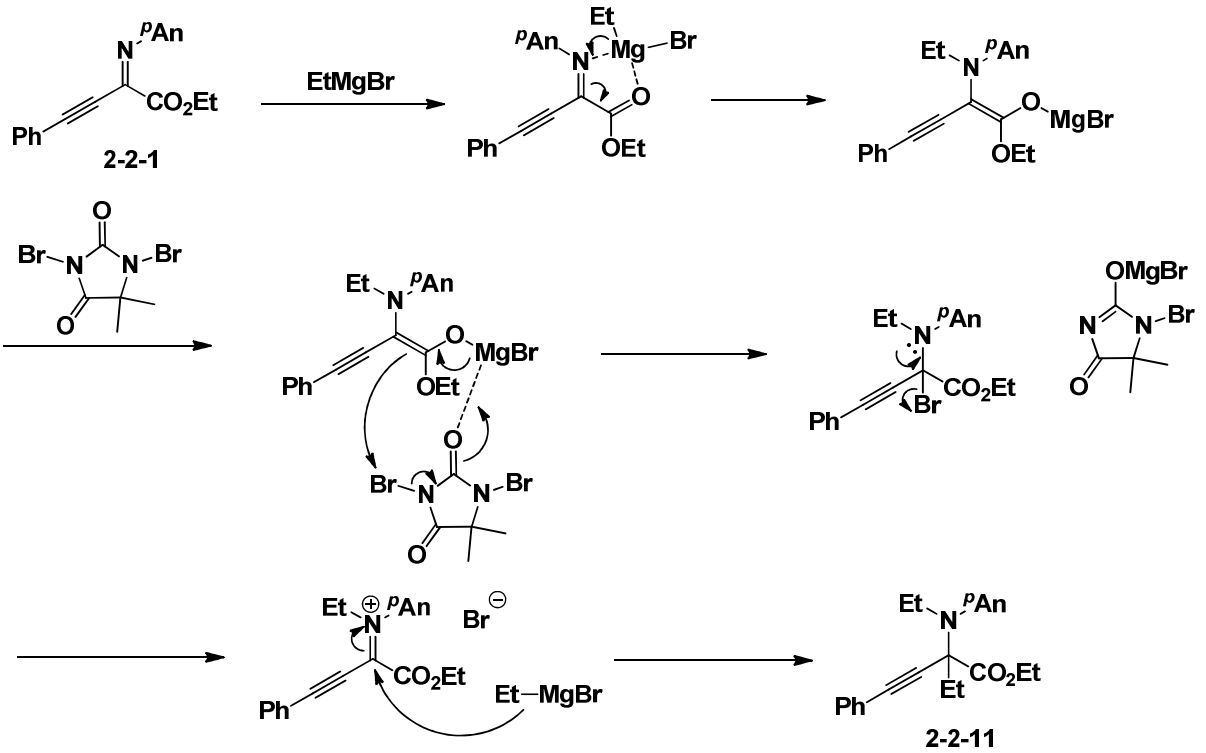


entry	R	time (h)	yield (%)
1		1	39
2		22	45
3		1	46
4	TIPS-	1	73

脂肪族の置換基でも反応は進行し(entry 1)、電子求引基の置換した芳香族置換基でも良好に反応は進行した(entries 2, 3)。また、嵩高いシリコン系の置換基を導入することで、高収率で目的の化合物を得ることに成功した(entry 4)。

この反応の反応機構は次のように考えることができる(Scheme 2-2-5)。

Scheme 2-2-5. β, γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する二重求核付加反応の反応機構



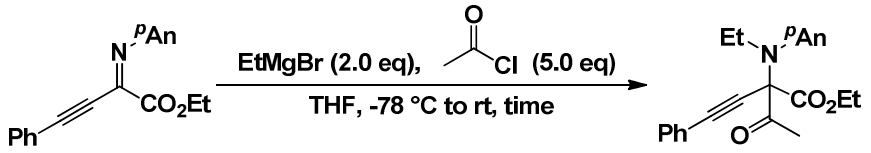
まずGrignard試薬がβ,γ-アルキニル-α-イミノエステル**2-2-1**のイミノ窒素とカルボニル酸素の間で二座配位し、五員環中間体を形成し、Grignard試薬のアルキル部位からイミノ窒素へ求核攻撃が起こり、マグネシウムエノラートが形成される。続いてDBDMHの酸素原子とマグネシウムエノラートのマグネシウムが配位することで電子が流れ、ブロモ化体となり、窒素原子からの電子の押し込みにより臭化物イオンが脱離し、イミニウム塩を形成する。次にイミニウム塩のイミノ炭素へ求核剤が求核攻撃することでジエチル化体**2-2-11**が得られると考えられる。

この反応は、*N*-アルキル化と、イミニウム塩形成の二度の極性転換反応を含んでおり、また合成に制限のあるα,α-二置換-β-アルキニルエステルの新たな合成法となるため有機合成上有用であると言える。

第三節　β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応、及び生じたインエノラートに対する反応

前節で述べたようにβ,γ-アルキニル-α-イミノエステルの *N*-アルキル化体は不安定で単離する事が困難であった。そこで中間体がアルキニルエノラートであることに注目し、求電子剤へ付加する事が出来るのではないかと考え、検討を行った。本章の第一節で述べたように、アルキニルエノラートにはα位、γ位の二ヶ所求核点が存在する。これら二つの反応点で位置選択的に付加させるよう検討した。まず、求電子剤にアセチルクロライドを用いて検討を行った(Table 2-3-1)[1)]。

Table 2-3-1. アセチルクロライドを用いたタンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応、及び時間検討

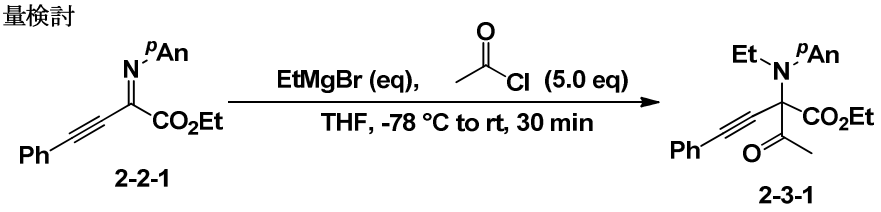


2-2-1　　**2-3-1**

entry	time (h)	yield (%)
1	24	69
2	2	69
3	0.5	74

反応は、β,γ-アルキニル-α-イミノエステル **2-2-1** に対し、THF 溶媒中、-78 ℃でエチルマグネシウムブロミドを 2.0 当量滴下し、TLC シートで *N*-アルキル化反応が進行したことを確認した後、求電子剤としてアセチルクロライドを 5.0 当量滴下し、-78 ℃から室温まで自然昇温させ 24 時間反応させることで行ったところ、α-アシル化体 **2-3-1** が収率 69%で得られた。また反応を 30 分とする事で収率が向上し、再現性よくα-アシル化体が得られる事もわかった。次に 30 分を反応時間の最適条件とし、Grignard 試薬の当量検討を行った(Table 2-3-2)[1)]。

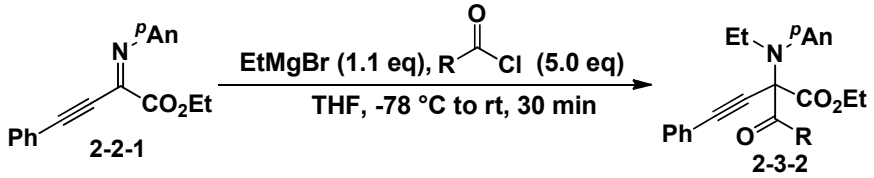
Table 2-3-2. アセチルクロライドを用いたタンデム*N*–アルキル化–求電子付加反応における当量検討

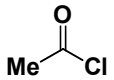
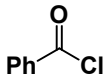
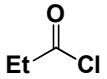
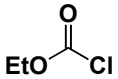
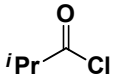
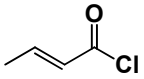
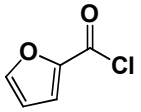


entry	EtMgBr (eq)	yield (%)
1	2.0	74
2	1.5	80
3	1.2	73
4	1.1	79
5	1.0	70

Grignard 試薬の当量を 1.1 当量まで下げても反応は良好に進行し、収率 79%で目的のα-アシル化体 **2-3-1** を得ることができた(entry 4)。そこで次にα-付加反応のさらなる反応性をみるために、求電子剤の検討を行った(Table 2-3-3)。

Table 2-3-3. タンデム*N*–アルキル化–求電子付加反応における求電子剤検討



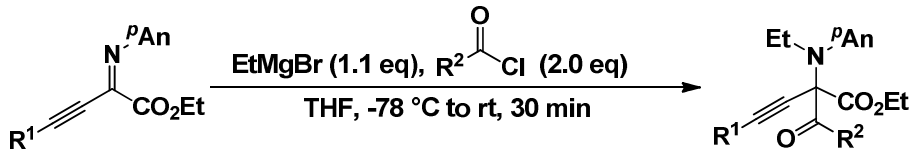
entry	electrophile	yield (%)	entry	electrophile	yield (%)
1		79	5 [a]		75
2		78	6		80
3		32	7 [a]		92
4 [a]		54			

[a]Acyl chloride (2.0 eq) was used.

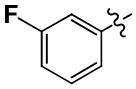
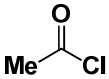
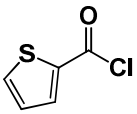
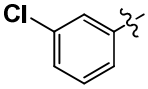
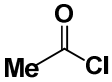
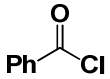
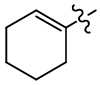
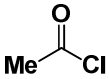
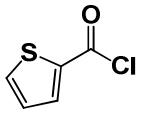
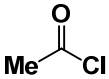
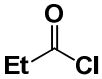
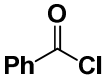
酸塩化物を用いた時、良好な収率でα-アシル化体 **2-3-2** を得た(entries 1, 2, 5, 6, 7)。また、嵩高い求電子剤では低収率となり(entry 3)、2-フロイルクロライドでは中程度の収率となった(entry 4)。次に、α-

アシル化反応における基質検討を行った(Table 2-3-4)。

Table 2-3-4. タンデム*N*–アルキル化–求電子付加反応における基質検討



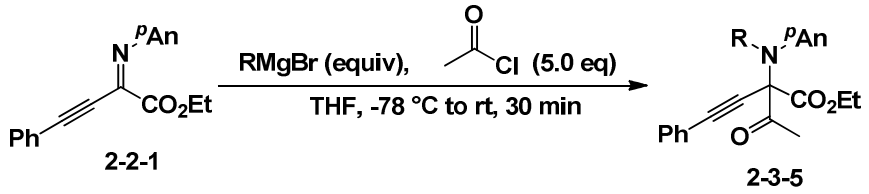
2-3-3 → 2-3-4

entry	R^1	electrophile	yield (%)	entry	R^1	electrophile	yield (%)
1 [a]			80	6	TIPS		98
2 [a]			83	7	TES		87
3 [a]			76	8	TES		quant
4	TIPS		85	9			32
5	TIPS		88				

[a] Acetyl chloride (5.0 eq) was used.

電子求引基のついた芳香族の基質でも反応は良好に進行し(entries 1, 2)、脂肪族のものでもα-アシル化体が良好に得られた(entry 3)。また、シリコン系の置換基が置換した基質では高い収率でα-アシル化体が得られた(entries 4-8)。チエニルの置換した基質では収率は低下した(entry 9)。次に Grignard 試薬の置換基検討を行った(Table 2-3-5)[1)]。

Table 2-3-5. タンデム*N*–アルキル化–求電子付加反応における求核剤検討

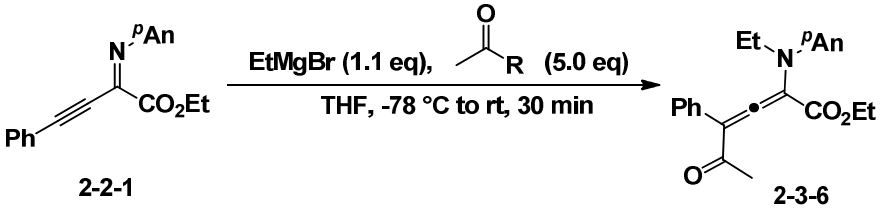


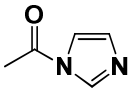
entry	RMgBr	yield (%)
1	MeMgBr	73
2	BnMgBr	41

ベンジル基の Grignard 試薬では収率は低下したが、メチル基が置換したものでは良好に反応は進行した。

次に、γ位での付加反応の検討を行った。求電子剤の電子密度をかえる事でγ位での付加が進行するのではないかと考え、求電子剤の検討を行った(Table 2-3-6)[1)]。

Table 2-3-6. タンデム*N*–アルキル化–求電子付加反応(γ–付加)における求電子剤検討

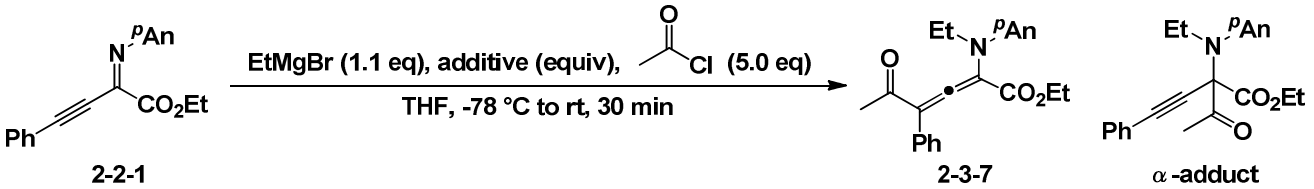


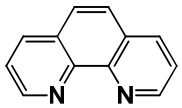
entry	electrophile	yield (%)	yield of α–adduct (%)
1		-	56
2		-	-

アセチルブロマイドを用いた時、γ-アシル化体は得られず、α-アシル化体が収率 56%で得られた。また、*N*-アセチルイミダゾールを用いた場合、α付加体もγ付加体も得られなかった(entry 2)。

そこで、次に添加剤の検討を行った(Table 2-3-7)[1)]。

Table 2-3-7. タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応（γ-付加）における添加剤検討



entry	additive (equiv)	yield (%)	yield of α-adduct (%)
1[a]	 (0.7)	-	66
2[a]	TMEDA (3.0)	-	57
3	BF_3•OEt_2 (2.0)	-	68
4[b]	BF_3•OEt_2 (2.0)	54	-
5[b]	-	-	41
6	TMSCl (1.1)	-	<65
7	TBAF (2.0)	-	-

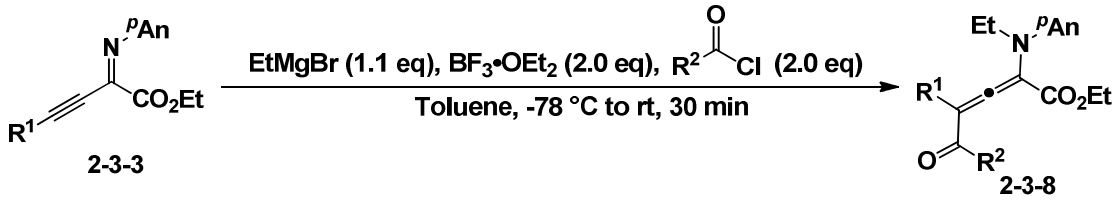
[a] EtMgBr is used 3.0 equiv and reaction time is 24 h.
[b] Toluene was used as a solvent.

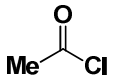
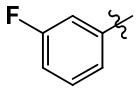
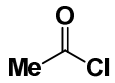
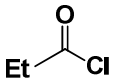
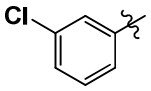
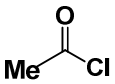
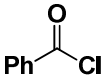
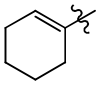
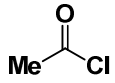
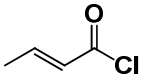
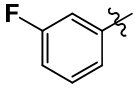
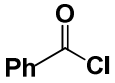
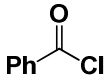
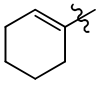
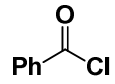
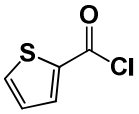
添加剤として、生じるマグネシウムエノラートの O-Mg 結合を弱くし、γ-位で反応しやすくする事を狙い、1,10-フェナントロリン、テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)でそれぞれ検討を行ったがγ-付加は進行しなかった(entries 1, 2)。次に、三フッ化ホウ素エーテル錯体を添加し検討したが、γ-アシル化体は得られなかったため(entry 3)、三フッ化ホウ素エーテル錯体を添加し、溶媒としてトルエンを用いた時、γ-アシル化体を選択的に得ることが出来た(entry 4)。また、三フッ化ホウ素エーテル錯体を用いずにトルエン溶媒を用いたところ、γ-アシル化反応は進行しなかった。次に、トリメチルシリルクロライド(TMSCl)を用いてマグネシウムエノラートからケテンシリルアセータルとする事でγ-位で反応するのではないかと考え検討したが、γ-付加体は得られなかった(entry 6)。また、アルキニルエノラートの過

去の反応にならい、TBAF を用いて反応を行ったが(第二章第一節参照)、反応は進行しなかった(entry 7)。

そこで、次に基質、求電子剤の検討を行った(Table 2-3-8)。

Table 2-3-8. タンデム*N*–アルキル化–求電子付加反応(γ–付加)における基質、求電子剤検討



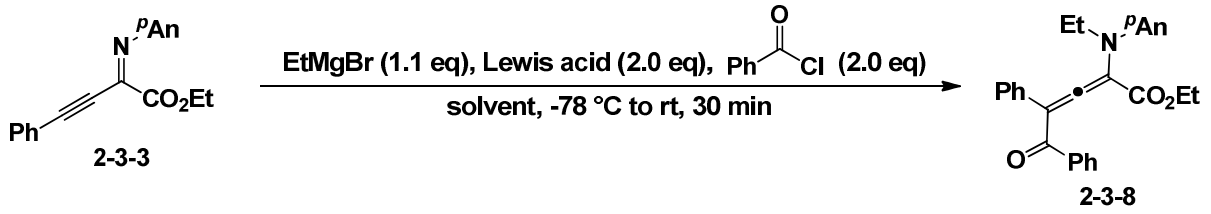
entry	R^1	electrophile	yield (%)	entry	R^1	electrophile	yield (%)
1[a]	Ph		54	7[a]			28
2[a]	Ph		42	8[a]			13
3	Ph		54	9[a]			36
4[b]	Ph		40	10			36
5[b]			46	11			50
6[b]			42				

[a] Acyl chloride (5.0 eq) was used. [b] THF was used as a solvent.

求電子剤にプロピオニルクロライド、ベンゾイルクロライド、クロトン酸クロライド等、様々な酸塩化物で良好に反応は進行した。アルキンの末端にチエニルの置換した基質でも反応は進行したが(entries 5, 6)、アルキンに電子求引基の置換した基質では低収率となった(entries 7, 8)。

次に、さらなる収率の向上を狙い、ルイス酸の検討を行った(Table 2-3-9)。

Table 2-3-9. タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応（γ-付加）におけるルイス酸、溶媒検討



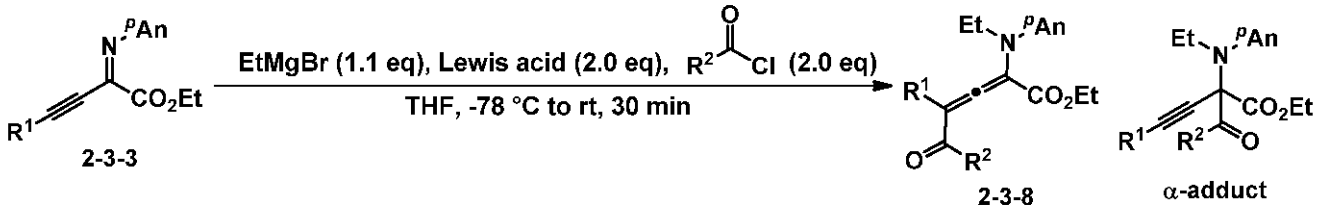
entry	solvent	Lewis acid	yield (%)
1	toluene	$ZnCl_2$	-
2	toluene	$AlCl_3$	-
3	toluene	$MgBr_2$	61
4	THF	$MgBr_2$	67
5	EtCN	$MgBr_2$	61
6	THF	$MgBr_2 \cdot OEt_2$	53
7 [a]	THF	$MgBr_2$	82
8 [a]	THF	$MgCl_2$	79

[a] Lews acid added in flask previously.

ルイス酸として塩化亜鉛や塩化アルミニウムを用いたところ、反応は進行しなかった(entries 1, 2)。次に、ルイス酸として臭化マグネシウムを用いると、収率が少し向上し(entry 3)、THF 溶媒中で行うとさらに収率が向上した(entry 4)。そこで、極性が高く、ルイス酸の働きを阻害しにくい溶媒としてプロピオニトリルを用いて反応を行ったが、トルエン溶媒と同じ収率となった(entry 5)。また、臭化マグネシウムが吸水性が高く、空気中から水を吸ってしまい、再現性が出なくなることが予想されたため、ジエチルエーテル錯体の臭化マグネシウムを用いて検討を行ったが、収率が低下した(entry 6)。先ほど述べたように、臭化マグネシウムが非常に水を吸いやすく、量り終えた臭化マグネシウムを反応系内に加える時に、空気に触れ、水を含んでしまっている可能性があると考えた。そこで、予め臭化マグネシウムを不活性ガス雰囲気の系内に入れて反応を行ったところ、収率が大幅に向上した(entry 7)。また、塩化マグネシウムを用いて検討したところ、同程度の収率でγ-アシル化体が得られた(entry 7)。次に、この条件を用い

て置換基の検討を行った(Table 2-3-10)。

Table 2-3-10. タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応(γ-付加)における基質、求電子剤検討



entry	R^1	electrophile	Lewis acid	yield (%)	yield of α-adduct (%)
1	Ph	Ph Cl	$MgBr_2$	82	-
2 [a, b]	Ph	Cl	$MgBr_2$	-	-
3	Ph	Et Cl	$MgBr_2$	-	54
4	Ph	S Cl	$MgBr_2$	86	-
5	Ph	S Cl	-	81	-
6		Ph Cl	$MgBr_2$	63	-
7	TIPS	Ph Cl	$MgBr_2$	-	83
8	TES	Ph Cl	$MgBr_2$	-	86
9	TIPS	S Cl	$MgBr_2$	-	85
10	S	Ph Cl	-	82	-

[a] Acyl chloride (5.0 eq) was used. [b] Toluene was used as a solvent.

しかし、芳香族の置換していない酸塩化物では臭化マグネシウムを用いてもγ-付加体は得られなかった(entries 3, 4)。また、チエニルの置換した酸塩化物を求電子剤として用いた時は、ルイス酸を加えなくてもγ-付加体が得られた(entry 6)。また、アルキンにシリコン系の保護基の置換した基質ではγ-付加は全く進行せず、α-付加体が高収率で得られた(entries 8 - 10)。

現段階でα位とγ位の選択性について決定的なことはわかっていないが、HOMO、LUMO の軌道の重なりが関係しているのではないかと思われる。ルイス酸が加わる事により、酸塩化物がアシリウムイオンを形成し、LUMO のエネルギーが低下する。その結果γ位と軌道が重なりやすくなり、γ位での付加が進行していると考えられる。ベンゾイルクロライドは臭化マグネシウム、THF 溶媒という穏和な条件でアシリウムイオンが形成され、高収率でγ付加体が得られる。一方、アシルクロライドでは、トルエン溶媒中、BF_3・OEt_2 のような強力な条件にする事でγ付加が進行するが、強力な条件で生成物が壊れ、収率が下がっているのではないかと考えている。

今後、不斉反応に繋げるか、更なる反応の集積化を行う事で、有機合成上有用な反応となる事が期待出来る。

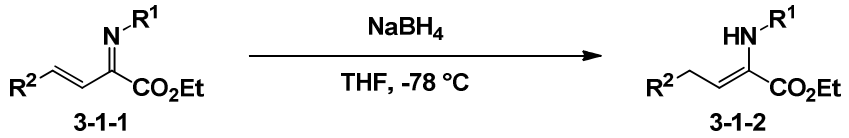
第三章　β,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

第一節　従来のβ,γ-アルケニル-α-イミノエステルを用いた反応

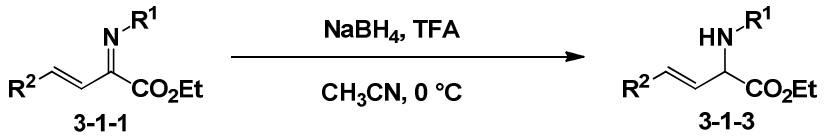
第一章でも述べたように、α-イミノエステルは、求核剤や反応条件を整える事で、イミノ炭素では無く、イミノ窒素上で求核付加反応が起こる事で知られている。β,γ-位に二重結合を有するα-イミノエステルを用いた *N*-アルキル化反応は、当研究室も含め、報告されておらず、検討の余地が残されている。この節ではこれまで報告されているβ,γ-アルケニル-α-イミノエステルを用いた反応について述べる。

Palacios らは、β,γ-アルケニル-α-イミノエステル **3-1-1** を合成し、エステルのα位、γ位にそれぞれ位置選択的に水素化を行い、報告している(Table 3-1-1)[1)]。

Table 3-1-1. β, γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する位置選択的水素化



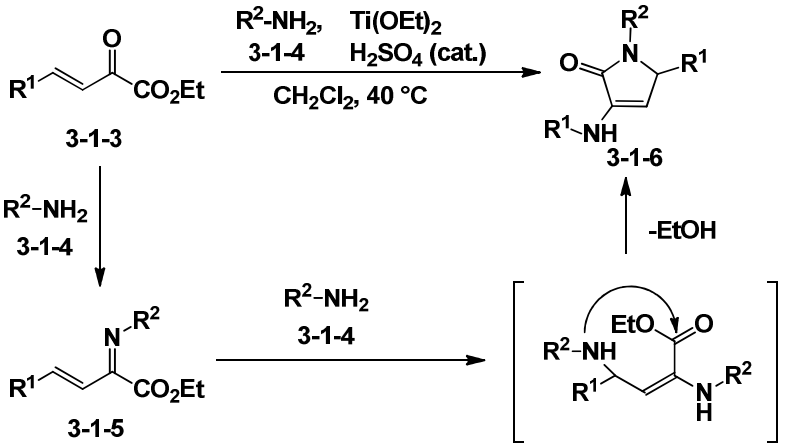
entry	R^1	R^2	yield (%)
1	*p*-MeOPh	*p*-NO_2Ph	64
2	*p*-NO_2Ph	CO_2Et	75
3	*p*-MeOPh	CO_2Et	79
4	*p*-MeOPh	CH_3	71
5	*p*-MeOPh	2-furyl	69



entry	R^1	R^2	yield (%)
1	*p*-NO_2Ph	*p*-NO_2Ph	89
2	*p*-MePh	*p*-MePh	86
3	*p*-MeOPh	CH_3	81

Palacios らは、β,γ-アルケニルケトエステル **3-1-3** に対してアミン **3-1-4** を用いてイミノ化を行い、生じたβ,γ-アルケニル-α-イミノエステル **3-1-5** に対して再びアミン **3-1-4** が 1,4-付加し、付加したアミン部分がエステル部位に求核攻撃する事で環化体 **3-1-6** を合成している (Table 3-1-2)[2)]。

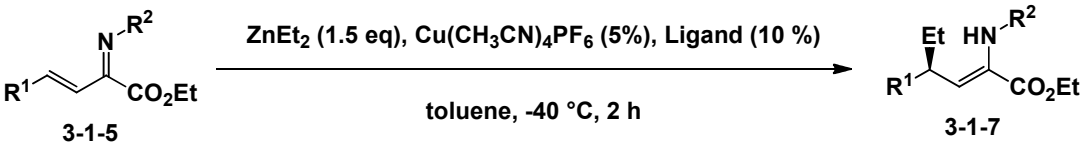
Table 3-1-2. β, γ−アルケニル−α−イミノエステルに対する1, 4−付加 / 環化反応



entry	R^1	R^2	yield (%)
1	*p*-NO_2Ph	*p*-MePh	76
2	CO_2Et	*p*-MePh	71
3	CO_2Et	*p*-MeOPh	85
4	CO_2Et	*p*-ClPh	88
5	Me	*p*-MePh	80
6	Me	*p*-MeOPh	83
7	2-furyl	*p*-MePh	69

Palacios らは、β,γ-アルケニル-α-イミノエステル **3-1-5** に対して亜鉛試薬に銅触媒とキラルなリガンドを組み合わせ、不斉 1,4-付加を行い、報告している(Table 3-1-3)[3)]。

Table 3-1-3. β, γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する不斉1, 4-付加反応

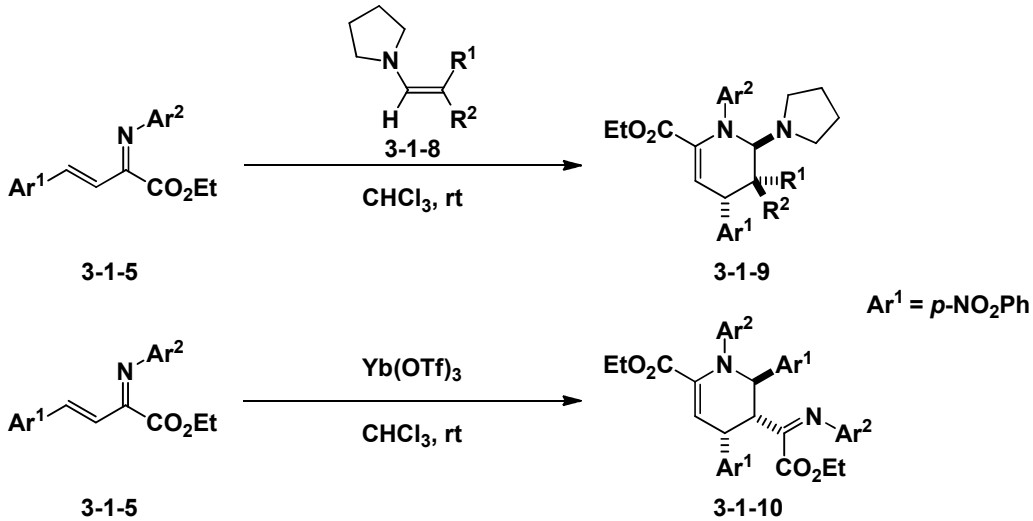


entry	R^1	R^2	yield (%)	1,4 : 1,2 : double	er
1	*p*-MePh	*p*-NO_2Ph	89	92 : <1 : 8	94 : 6
2	*p*-MePh	*p*-NO_2Ph	87	98 : 1 : 1	89 : 11
3 [a]	*p*-MePh	*p*-MePh	85	99 : <1 : 1	88 : 12
4 [a]	*p*-NO_2Ph	*p*-MePh	83	96 : 3 : 1	91 : 9
5 [a, b]	*p*-NO_2Ph	*p*-MePh	85	95 : 3 : 2	88 : 12

[a] Methyl ester instead of ethyl ester. [b] Using 3% of copper catalyst.

Palacios らは、β,γ-アルケニル-α-イミノエステル **3-1-5** とジエノフィル **3-1-8** で Diels-Alder 反応を行っている。さらに、著者らはイッテルビウムトリフラート存在下、Diels-Alder 反応による二量化も行い報告している(Table 3-1-4)[4)]。

Table 3-1-4. β, γ-アルケニル-α-イミノエステルのDiels-Alder反応



entry	Ar^2	R^1	R^2	temp (°C)	time (h)	yield (%)
1	*p*-NO_2Ph	H	*i*-Pr	25	6	87
2	*p*-CH_3Ph	H	*i*-Pr	25	72	81
3	*p*-NO_2Ph	CH_3	CH_3	61	72	85
4	*p*-NO_2Ph	-	-	25	72	76
5	*p*-CH_3Ph	-	-	25	72	81

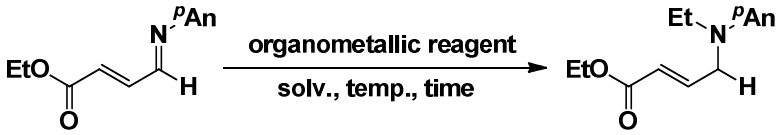
このように、β,γ-アルケニル-α-イミノエステルを用いた反応例は少なく、*N*-アルキル化反応も行われていない。次節ではβ,γ-アルケ

ニル-α-イミノエステルを用いた *N*-アルキル化反応について述べる。

第二節　β,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

前章でも述べたように、当研究室ではα-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応が有機アルミニウム試薬を用いることで円滑に進行することを見出している。しかし、今までに報告されている *N*-アルキル化反応は単純なα-イミノエステルに限られているため、その反応の一般性は乏しく、さらなる研究が望まれている。そこで *N*-アルキル化反応の一般性をさらに拡張するため、まず、β位に二重結合を有するβ,γ-不飽和-イミノエステル **3-2-1** に対し、種々の有機金属試薬を用いて *N*-アルキル化反応の検討を行った(Table 3-2-1)[1)]。

Table 3-2-1. *N*上に^{p}An基を有するβ,γ−不飽和イミノエステルに対する*N*−アルキル化反応



3-2-1　　**3-2-2**

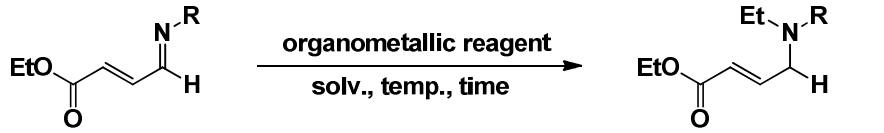
entry	organometallic reagent (eq)	solv.	temp.	time (h)	yield (%)
1	Et_2AlCl (1.0) + $EtAlCl_2$ (1.0)	EtCN	rt	4	-
2	Et_2Zn (3.0)	toluene	-78 °C to rt	4	-
3	EtMgBr (1.5)	THF	-78 °C to rt	22	-
4	Et_3Al (3.0)	DME	-50 °C to rt	24	-
5	EtMgBr (1.5) + CuI (0.2)	THF	-78 °C to rt	23[a]	-

[a] After being refluxed for 15 h.

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

することで出発物質の安定性を向上させることを試みた。フェネチル基、ジフェニルメチル基を有するβ,γ-不飽和イミノエステル **3-2-3**、**3-2-4** を合成し、それぞれに対し、種々の有機金属試薬を用いて *N*-アルキル化反応の検討を行った(Table 3-2-2)[2)]。

Table 3-2-2. *N*上にフェネチル基、ジフェニルメチル基を有するβ,γ-不飽和イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応



R = phenethyl 3-2-3
R = diphenylmethyl 3-2-4

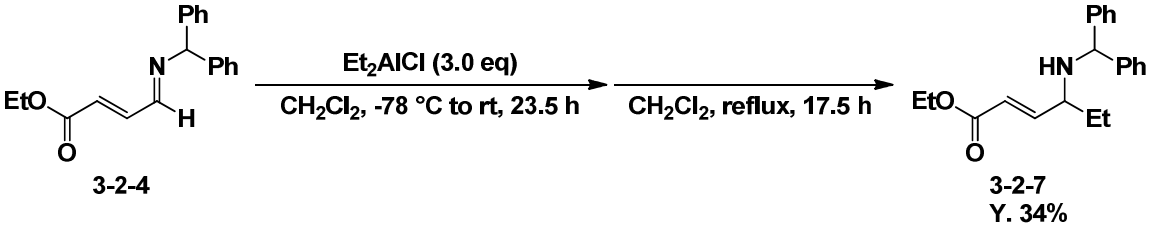
R = phenethyl 3-2-5
R = diphenylmethyl 3-2-6

entry	substrate	organometallic reagent (eq)	solv.	temp.	time (h)	yield (%)
1	3-2-3	Et_2AlCl (1.0) + $EtAlCl_2$ (1.0)	EtCN	rt	2	-
2	3-2-3	Et_2Zn (3.0)	toluene	-78 to -18 °C	3.8	-
3	3-2-3	EtMgBr (1.5)	THF	-78 °C to rt	19[a]	-
4	3-2-3	Et_3Al (3.0)	DME	-50 °C to rt	24	-
5	3-2-4	Et_2AlCl (1.0) + $EtAlCl_2$ (1.0)	EtCN	rt	18.7	-
6	3-2-4	Et_2Zn (3.0)	toluene	-78 °C to rt	24	-
7	3-2-4	EtMgBr (1.5)	THF	-78 °C to rt	24	-
8	3-2-4	Et_3Al (1.0) + Et_2AlCl (1.0)	EtCN	rt	24	-

[a] After being refluxed for 5.9 h.

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

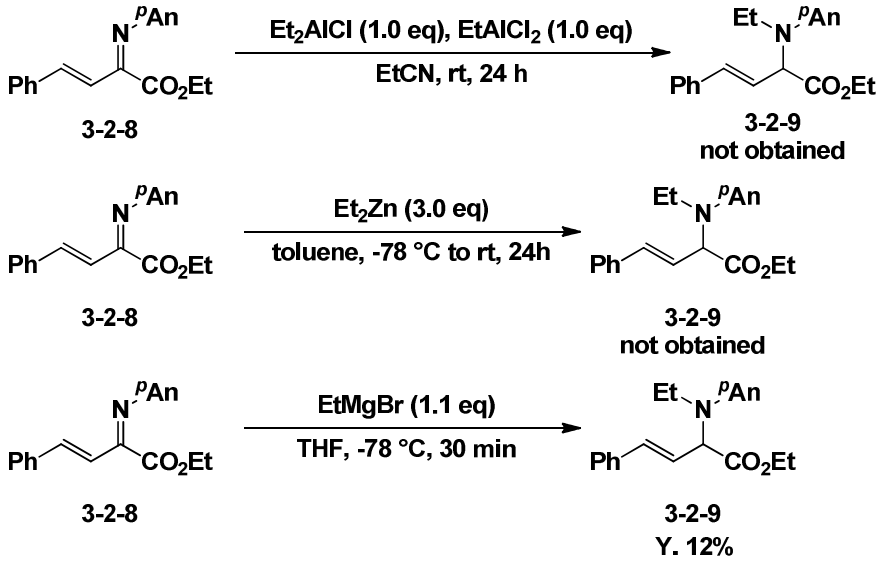
Scheme 3-2-1. ジフェニルメチル基を有するβ,γ-不飽和イミノエステルに対する*C*-アルキル化反応



これらの結果から、β,γ-不飽和イミノエステル **3-2-1**、**3-2-3**、**3-2-4**

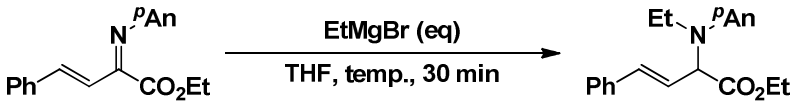
ではアルコキシカルボニル基がβ-位に存在するために窒素原子のLUMO係数の低下に影響を及ぼさず、反応が進行しても*C*-アルキル化のみが進行したと考えられる。そこで次にイミノ炭素にアルコキシカルボニル基を有するβ,γ-不飽和-α-イミノエステル **3-2-8** に対し*N*-アルキル化反応の検討を行った(Scheme 3-2-2)。

Scheme 3-2-2. β, γ−不飽和−α−イミノエステルに対する*N*−アルキル化反応



しかし、アルミニウム試薬や、亜鉛試薬を求核剤に用いても、目的の*N*-アルキル化体 **3-2-9** を得ることはできなかった。そこで、求核剤としてGrignard試薬を用いて検討を行ったところ、収率12%で*N*-アルキル化体 **3-2-9** を得ることが出来た。しかし、収率が低く、*N*-アルキル化体 **3-2-9** 以外に、出発物質 **3-2-8** を含む物がNMRで確認できたため、次に温度やGrignard試薬の当量の検討を行った(Table 3-2-3)。

Table 3-2-3. β, γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応

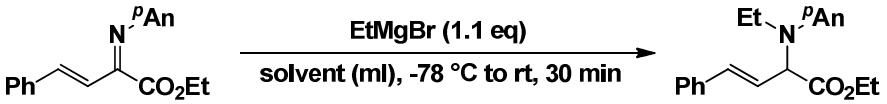


3-2-8 3-2-9

entry	EtMgBr (eq)	temp. (°C)	yield (%)
1	1.1	-78 to 0	22
2	1.1	-78 to rt	15
3	3.0	-78 to rt	23
4	1.1	-95	17

0 ℃まで昇温させたところ収率は向上したが(entry 1)、室温まで昇温させたところ、収率は低下した(entry 2)。また、Grignard 試薬を過剰量用いたところ、僅かに収率が向上した。次に、溶媒の検討を行った(Table 3-2-4)。

Table 3-2-4. β, γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応における溶媒検討



3-2-8 3-2-9

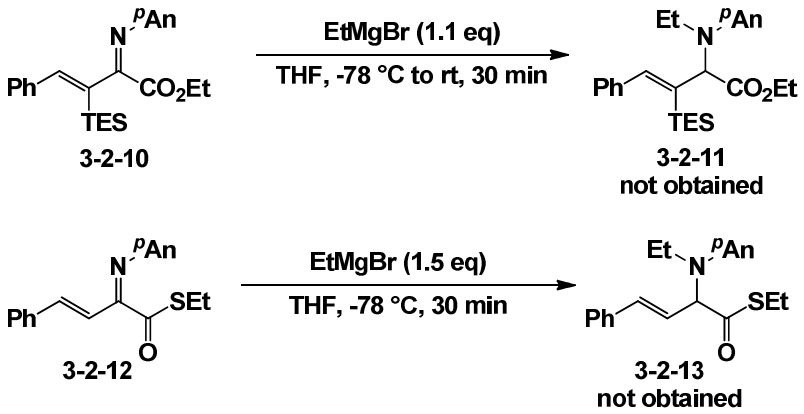
entry	solvent (ml)	yield (%)
1	Et_2O (2.0)	-
2	DME (2.0)	8
3	toluene (2.0)	-
4	Et_2O (1.0) / toluene (1.0)	-
5	THF (1.0) / toluene (1.0)	-
6	EtCN (2.0)	15
7[a]	THF (4.0)	23
8[a]	THF (8.0)	23

[a] Reaction temperature was -78 °C.

様々な溶媒で検討を行ったが、収率の向上は見られなかった(entries 1-6)。また、溶媒量を多くしても、収率にほとんど変化は見られなかった(entries 7, 8)。次に、基質に反応点が多く、副反応が多いために収率が低下していると考え、基質のエステル部位のβ位に置換基をつけることでそれらの副反応を防ぐことが出来るのではないかと考え、エステル部位に置換基を導入した **3-2-10** を用いて検討を行った

(Scheme 3-2-3)。

Scheme 3-2-3. β, γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する*N*-アルキル化反応における基質検討



しかし、目的の *N*-エチル化体 **3-2-11** は得られなかった。また、エステル部位をチオエステルとする事で、イミノ炭素の LUMO のエネルギー準位が上がり、イミノ窒素の LUMO のエネルギー準位が下がる事で、*N*-アルキル化が促進するのではないかと考え、イミノチオエステル **3-2-12** を用いて反応を行ったが、*N*-エチル化体 **3-2-13** は得られなかった。低収率となっている原因として原料と、原料が加水分解して出来たケトエステルが多く回収されており、また、アルケン部位に付加反応が進行した後に二量化したと思われるものも回収されており、他にも副生成物が得られている事から反応が複雑化してしまっていると考えている。

この反応は、これまで困難であった、β,γ 位に二重結合を有する α-イミノエステルに対して *N*-アルキル化反応を行うもので、含窒素化合物の合成に有用な *N*-アルキル化反応の基質の拡大が期待出来る。今後、収率が低くなっている原因を特定し、収率を向上させる予定である。

実験の部

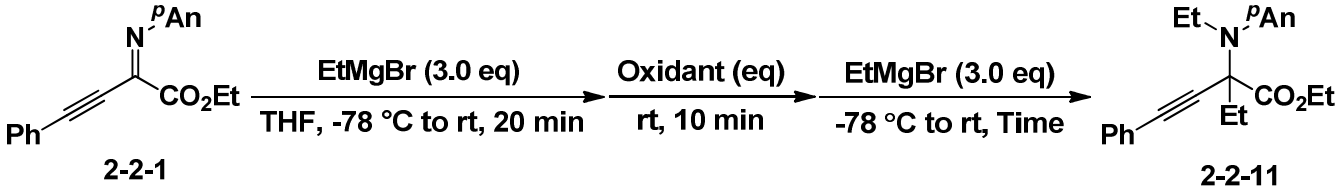
---

^{1}H NMR スペクトルは、日本電子製 EX-270 及び ECX-P400、A-500 を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用した。赤外吸収スペクトルは日本分光製 FT / IR-460 Plus を使用した。マススペクトルは日本電子製 MS-700D を使用した。テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル(Et_2O)は、ナトリウムベンゾフェノンケチルから使用直前に蒸留したものを使用した。ジクロロメタンは五酸化リンで前乾燥した後に水素化カルシウムから蒸留し、モレキュラーシーブス 4A を乾燥剤に用いて保存したものを用いた。プロピオニトリルは五酸化リンから蒸留したものを水素化カルシウムからさらに蒸留し、モレキュラーシーブス 4A を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。トルエンは塩化カルシウムで前乾燥したものを蒸留し、モレキュラーシーブス 4A を乾燥剤に用いて保存したものを用いた。その他の試薬類は市販品を蒸留して用いた。カラムクロマトグラフィーを用いた精製には、充填剤に関東化学 Silica Gel 60N (spherical, neutral)を使用し、薄層クロマトグラフィーを用いた精製では Merck Kisel Gel GF254 を担持した物を使用した。また全ての反応は特別な場合を除き、全てアルゴン気流下で行い、反応容器はセプタムで栓をし、無水溶媒や混合物は前乾燥したシリンジを用いて移し変えた。また実験タイトルの後ろに実験番号を添付した。

第二章　β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応、及び付加反応

第二節　β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応、及び酸化反応により生じたイミニウム塩に対する求核付加反応

Table 2-2-3　β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対するジエチル化反応の条件検討



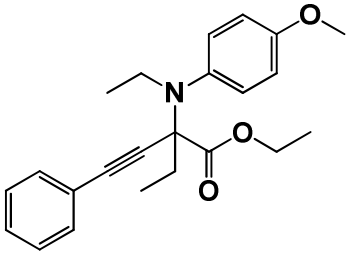
entry 1 ~ 4, 7 は 1)参照

(entry 5) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応(SK-13)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、ヨードソベンゼンジアセテー

ト(144.9 mg, 0.45 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を加え、室温まで自然昇温させながら 22 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　26.1 mg

収率　47%

形状　黄色油状

Rf 値　0.63(ヘキサン：酢酸エチル= 4：1)

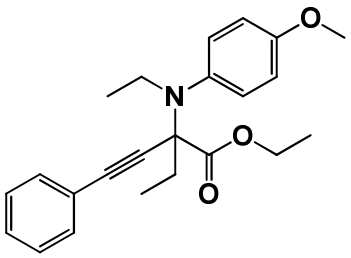
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 3H), 0.95 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.62 (dq, *J* = 7.3, 13.1 Hz, 1H), 1.93 (dq, *J* = 7.3, 13.1 Hz, 1H), 2.93 (dq, *J* = 6.9, 12.7 Hz, 1H), 3.35 (dq, *J* = 6.9, 12.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.25 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 5H), 7.48-7.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ

9.3, 14.2, 32.8, 46.6, 55.3, 61.5, 70.5, 86.9, 87.8, 113.4, 123.3, 128.1, 128.2, 130.2, 131.7, 139.2, 157.5, 171.5; IR (neat) 2974, 2935, 2364, 2342, 1731, 1508, 1462, 1443, 1240, 1222, 1032, 756, 693 cm^{-1}; HRMS (EI): Calculated for $C_{23}H_{27}NO_3(M)^+$ 365.1991, found 365.1975.

(entry 6)　(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンビストリフルオロアセテート、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応(SK-22)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、ヨードソベンゼンビストリフルオロアセテート(193.5 mg, 0.45 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を加え、室温まで自然昇温させながら 22 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　24.5 mg

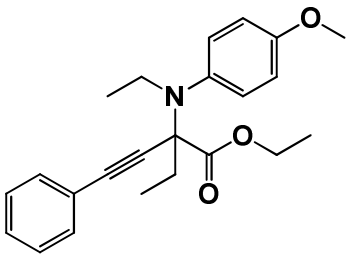
収率　44%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

(entry 8)　(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド、反応時間を 6 時間とした二重求核付加反応(SK-64)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.9 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、ヨードソベンゼンジアセテート(144.9 mg, 0.45 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.9 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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

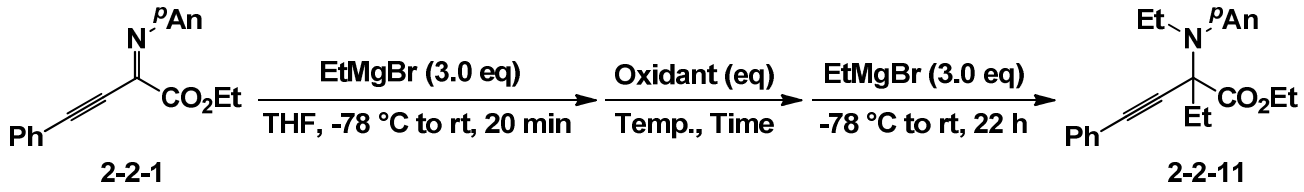


収量　27.2 mg

収率　49%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

Table 2-2-4 β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対するジエチル化反応の酸化時間、温度検討

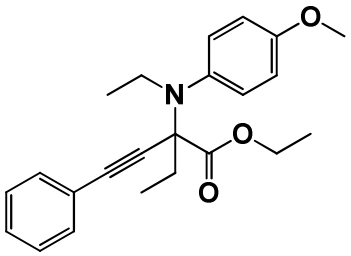


(entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド、酸化時間を 30 分とした二重求核付加反応 (SK-17)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(65.7 mg, 0.23 mmol)を加え、室温で 30 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を加え、室温まで自然昇温させながら 22 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物

とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　18.9 mg

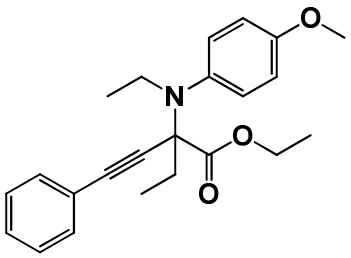
収率　36%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

(entry 2)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド、酸化時間を 1 時間とした二重求核付加反応 (SK-18)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(65.7 mg, 0.23 mmol)を加え、室温で 1 時間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.45 mL, 0.45 mmol, 1.0 N THF 溶液)を加え、室温まで自然昇温させながら 22 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　21.5 mg

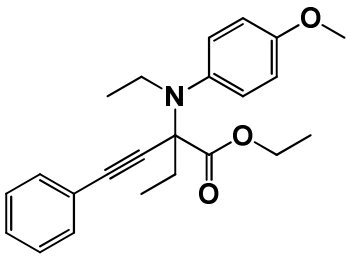
収率　39%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

(entry 3)　(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド、酸化時の温度を 40 ℃とした二重求核付加反応 (SK-37)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.9 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、ヨードソベンゼンジアセテート(144.9 mg, 0.45 mmol)を加え、40 ℃まで昇温し、10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.9 N THF 溶液)を加え、室温まで自然昇温させながら 22 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　22.4 mg

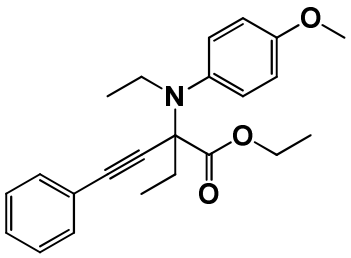
収率　40%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

(entry 4)　(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド、酸化時の温度を 50 ℃とした二重求核付加反応 (SK-38)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.9 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、ヨードソベンゼンジアセテート(144.9 mg, 0.45 mmol)を加え、50 ℃まで昇温し、10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.9 N THF 溶液)を加え、室温まで自然昇温させながら 22 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　27.3 mg

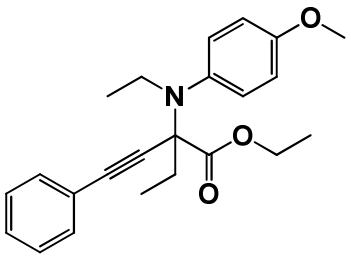
収率　49%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

(entry 5)　(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド、酸化時の温度を 60 ℃とした二重求核付加反応 (SK-33)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.9 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、ヨードソベンゼンジアセテート(144.9 mg, 0.45 mmol)を加え、60 ℃まで昇温し、10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.9 N THF 溶液)を加え、室温まで自然昇温させながら 22 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4 : 1) で行った後、再精製に薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル＝ 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　24.1 mg

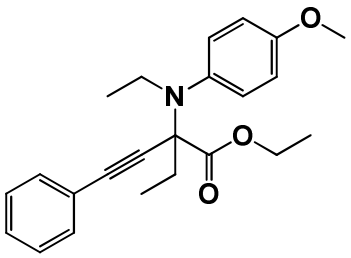
収率　43%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

(entry 6)　(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド、酸化時の温度を 50 ℃とした二重求核付加反応 (SK-47)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.9 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、ヨードソベンゼンジアセテート(144.9 mg, 0.45 mmol)を加え、50 ℃まで昇温し、30 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.50 mL, 0.45 mmol, 0.9 N THF 溶液)を加え、室温まで自然昇温させながら 22 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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

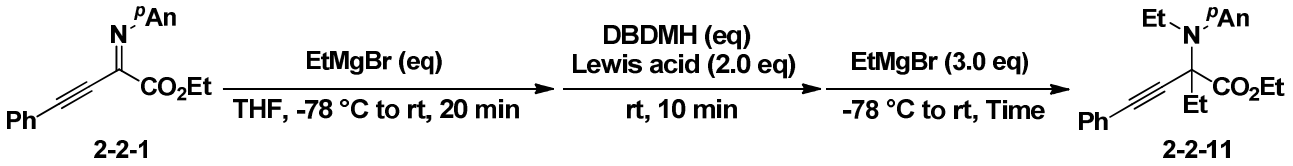


収量　27.0 mg

収率　49%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

Table 2-2-5 β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対するジエチル化反応のルイス酸検討



(entry 1)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミド(1.2 eq)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン (1.5 eq)、2 回目に求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応 (SK-87)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(64.3 mg, 0.23 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫

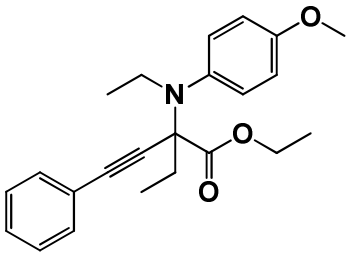
酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4：1) で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(entry 2)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、ルイス酸に三塩化アルミニウム、2回目の求核剤にエチルマグネシウムブロミドを用い、酸化時間を 30 分とした二重求核付加反応(SK-92)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(64.3 mg, 0.23 mmol)、三塩化アルミニウム(40.0 mg, 0.30 mmol)を加え室温で 30 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1) で行った後、再精製に薄層クロマトグラフィー(トルエン：酢酸エチル＝ 20 : 1)を行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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

ニルブチ-3-ノエート



収量　2.4 mg

収率　4%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

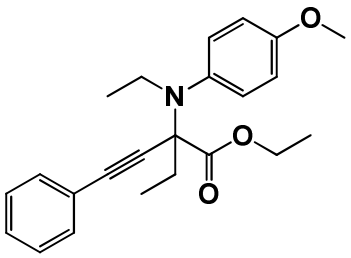
(entry 3)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、ルイス酸に二臭化マグネシウム、2回目の求核剤にエチルマグネシウムブロミドを用い酸化時間を 10 分とした二重求核付加反応(SK-95)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(64.3 mg, 0.23 mmol)、二臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を加え室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物としたが、目的の生成物は得られなかった。

(entry 4)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、ルイス酸に BF_3･OEt_2、2 回目の求核剤にエチルマグネシウムブロミドを用い酸化時間を 10 分とした二重求核付加反応(SK-93)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(64.3 mg, 0.23 mmol)、BF_3･OEt_2 (0.04 mL, 0.30 mmol)を加え室温で 30 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　3.6 mg

収率　6 %

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

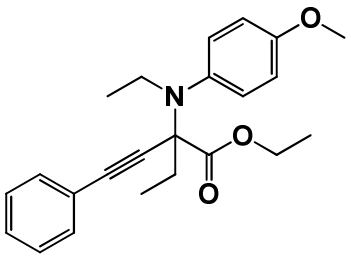
(entry 5)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、ルイス酸に BF_3･OEt_2、2 回目の求核剤をトリメチルシリルシアニドとした二重求核付加反応 (SK-112)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(25.7 mg, 0.09 mmol)、BF_3･OEt_2 (0.04 mL, 0.30 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、トリメチルシリルシアニド(0.06 mL, 0.45 mmol)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4：1) で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(entry 6)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、ルイス酸に BF_3･OEt_2、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応 (SK-114)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(64.3 mg, 0.23 mmol)、BF_3･OEt_2 (0.04 mL, 0.30 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　25.3 mg

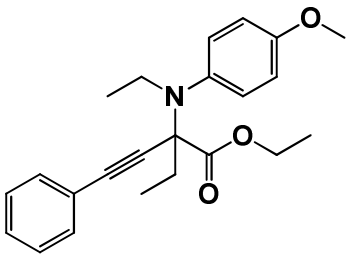
収率　45 %

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

(entry 7)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、ルイス酸に BF_3・OEt_2、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応 (SK-123)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(64.3 mg, 0.23 mmol)、BF_3・OEt_2 (0.04 mL, 0.30 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 1 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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

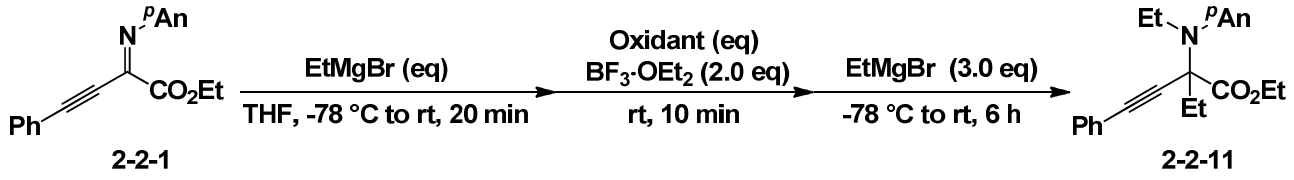


収量　23.4 mg

収率　42 %

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

Table 2-2-6 β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対するジエチル化反応のルイス酸存在下での酸化剤検討



(entry 1) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミド(1.2 eq)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をヨードソベンゼンジアセテート(1.2 eq)、ルイス酸に $BF_3 \cdot OEt_2$、2回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応(SK-105)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、ヨードソベンゼンジアセテート(60.0 mg, 0.18 mmol)、$BF_3 \cdot OEt_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレー

ターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4 : 1) で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(entry 2)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミド(1.2 eq)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(0.6 eq)、ルイス酸に BF_3・OEt_2、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応(SK-106)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(25.7 mg, 0.09 mmol)、BF_3・OEt_2 (0.04 mL, 0.30 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5 : 1) で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(entry 3)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミド(1.2 eq)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジクロロジメチルヒダントイン(0.6 eq)、ルイス酸に BF_3・OEt_2、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応(SK-115)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.23 mL, 0.18 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジクロロジメチルヒダントイン(17.7 mg, 0.09 mmol) 、BF_3・OEt_2 (0.04 mL, 0.30 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4 : 1) で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

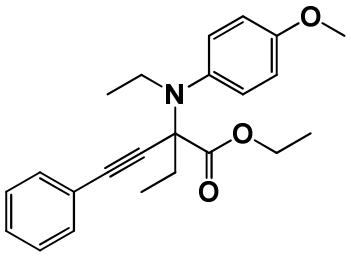
entry 4 は 1)参照

(entry 5)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジクロロジメチルヒダントイン、ルイス酸に BF_3･OEt_2、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応 (SK-116)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジクロロジメチルヒダントイン(45.3 mg, 0.23 mmol)、BF_3･OEt_2 (0.04 mL, 0.30 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.55 mL, 0.45 mmol, 0.81 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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

ニルブチ-3-ノエート



収量　9.9 mg

収率　18%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

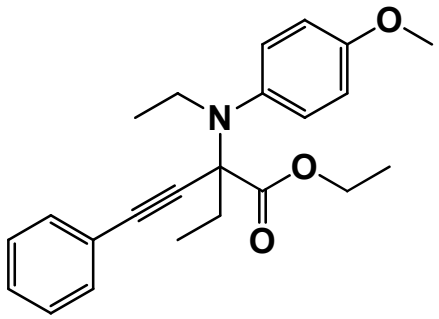
(entry 6)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミド(1.2 eq)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド(1.2 eq)、ルイス酸に BF_3・OEt_2、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応(SK-119)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.21 mL, 0.18 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド(56.8 mg, 0.18 mmol)、BF_3・OEt_2 (0.04 mL, 0.30 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.51 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4 : 1) で行ったが、目的の生成物を得ることはできなかった。

(entry 7)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** に対するエチルマグネシウムブロミド(1.2 eq)を用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤をセレクトフロアー®(1.2 eq)、ルイス酸に $BF_3 \cdot OEt_2$、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミドとした二重求核付加反応(SK-120)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** (46.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.21 mL, 0.18 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、セレクトフロアー® (63.8 mg, 0.18 mmol)、$BF_3 \cdot OEt_2$ (0.04 mL, 0.30 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.52 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 6 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 4：1) で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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

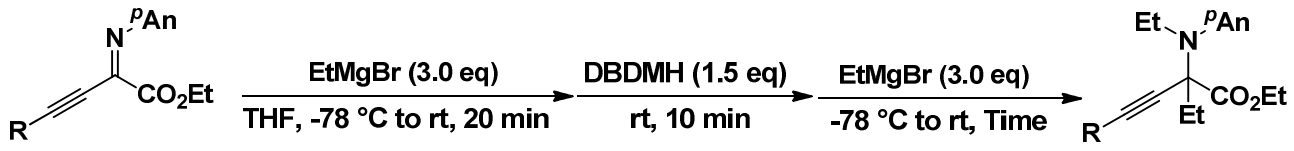


収量　1.2 mg

収率　2%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-2-3 (SK-13)と同じ

Table 2-2-7 β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する二重求核付加反応の求核剤の検討

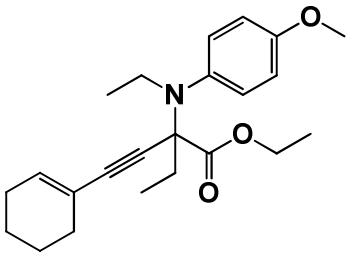


(entry 1)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(2-シクロヘキセニル)ブチ-3-ノエートに対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド、反応時間を 1 時間とした二重求核付加反応(SK-133)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(2-シクロヘキセニル)ブチ-3-ノエート(46.7 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.52 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(64.3 mg, 0.23 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.52 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 1 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、

粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-(2-シクロヘキセニル)ブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　21.9 mg

収率　39%

形状　黄色油状

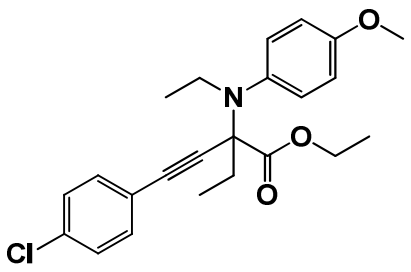
Rf 値　0.61(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5 : 1)

entry 2 については 1)参照

(entry 3)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエートに対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド、反応時間を 1 時間とした二重求核付加反応(SK-136)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエート(51.3 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.52 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(64.3 mg, 0.23 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.52 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 1 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-(4-クロロフェニル)ブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　27.8 mg

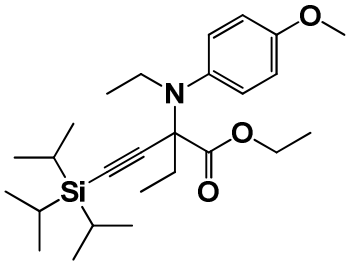
収率　46%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)については 1) 参照

(entry 4)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエートに対するエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続く、酸化剤を *N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン、2 回目の求核剤をエチルマグネシウムブロミド、反応時間を 1 時間とした二重求核付加反応(SK-160)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート(58.1 mg, 0.15 mmol)を量り取り、アルゴン置換した後、THF 2.0 mL に溶解させた。次に-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.52 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 20 分間昇温させ、*N*,*N*-ジブロモジメチルヒダントイン(64.3 mg, 0.23 mmol)を加え、室温で 10 分間反応させた。その後、再び-78 ℃へと冷却し、エチルマグネシウムブロミド(0.52 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を加え、室温まで昇温させながら 1 時間撹拌した。反応後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL)を加え反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-エチル-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート



収量　48.9 mg

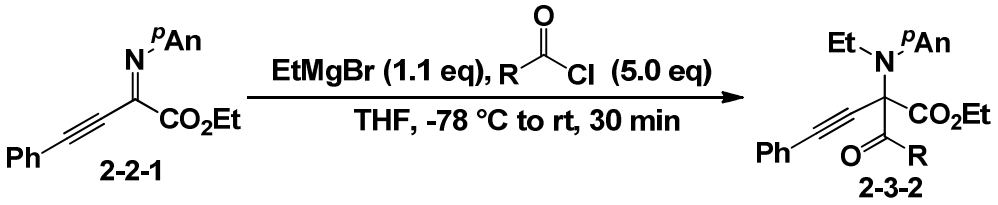
収率　73%

形状　黄色油状

Rf 値　0.59(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

第三節　β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応、及び生じたインエノラートに対する反応

Table 2-3-3 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応における求電子剤検討

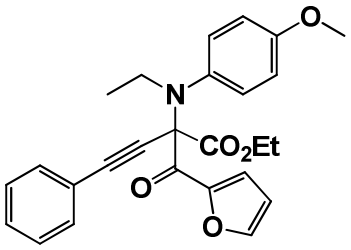


(entry 4)　(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くフロイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-289)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1**(46.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、フロイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水　(30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナ

トリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝ 6:1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-フロイル)-4-フェニルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　35.2 mg

収率　54%

形状　黄色油状

Rf 値　0.18(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 6.52 (dd, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.26-7.41 (m, 7H),7.61 (d, *J* = 1.4Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8, 14.1, 47.5, 55.3, 62.3, 84.4, 90.6, 112.0, 113.5, 121.2, 122.4, 128.2, 128.7, 130.0, 131.7, 139.1, 147.0, 149.4, 157.5, 167.1, 179.8

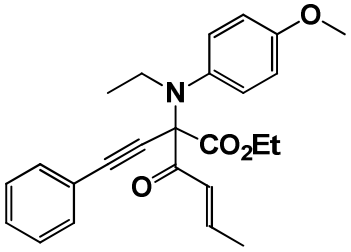
IR (neat) 2974, 1742, 1680, 1507, 1461, 1386, 1226, 1167, 1032, 759, 691, 558

HRMS (EI): Calculated for $C_{26}H_{25}NO_5$ $(M)^+$ 445.3012, found 000.0000

(entry 7)　(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くクロトノイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-302)

30 mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート **2-2-1**(46.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、クロトノイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水(30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-3-オキソ-2-(2-フェニルエチニル)ヘキ-4-セノエートを得た。

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



収量　56.4 mg

収率　92%

形状　黄色油状

Rf 値　0.49(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

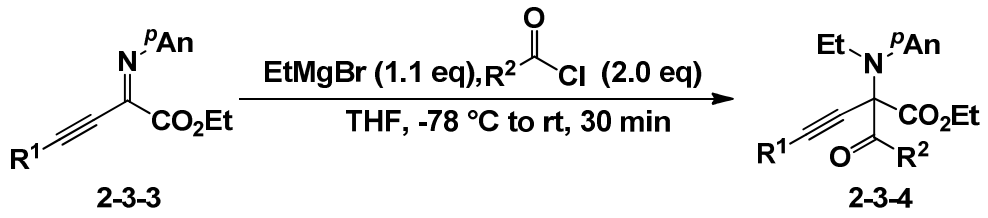
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.92 (dd, *J* = 5.5, 1.4 Hz, 3H), 3.13 (dq, *J* = 7.1, 4.1 Hz, 1H), 3.27 (dq, *J* = 7.1, 4.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 6.80-7.52(m, 11H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 13.9, 14.4, 47.1, 55.3, 62.1, 78.0, 84.2, 89.7, 113.5, 122.5, 126.0, 128.2, 128.5, 129.6, 131.7, 139.1, 145.0, 157.0, 167.5, 190.5

IR (neat) 2974, 1743, 1701, 1630, 1510, 1442, 1290, 1229, 1038, 758, 690

HRMS (EI): Calculated for $C_{25}H_{27}NO_4$ $(M)^+$ 407.2007, found000.0000

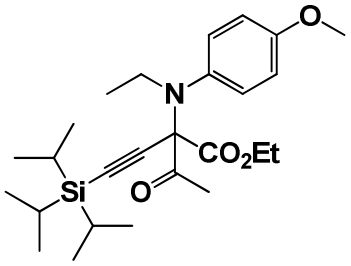
Table 2-3-4 タンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応における基質検討



(entry 4)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-285)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート (58.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド (0.02 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-3-オキソ-2-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)ブタノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-3-オキソ-2-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)ブタノエート



収量　58.9 mg

収率　85%

形状　黄色油状

Rf 値　0.45(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1,06-1.09 (m, 21H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.09 (dq, *J* = 7.1, 14.5 Hz, 1H), 3.22 (dq, *J* = 7.1, 14.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.14 (m, 2H), 6.76-6.78 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 10.3, 11.1, 13.8, 14.4, 18.4, 25.6, 46.9, 55.3, 62.0, 78.5, 92.1, 101.2, 113.6, 118.8, 129.5, 139.2, 157.4, 167.4, 200.0

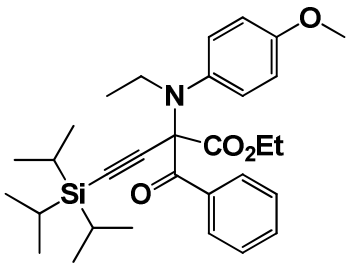
IR (neat) 2942, 2865, 1745, 1509, 1464, 1383, 1242, 1178, 1040, 882, 831, 676

HRMS (EI): Calculated for $C_{26}H_{41}NO_4Si$ $(M)^+$ 459.2804, found 459.2763

(entry 5) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-286)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート (58.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ベンゾイルクロライド (0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート



収量　69.1 mg

収率　88%

形状　黄色油状

Rf 値　0.45(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.93-0.96 (m, 21H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.17 (dq, *J* = 7.1, 10.1 Hz, 1H), 3.41 (dq, *J* = 7.1, 10.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.18 (m, 3H), 6.74-6.78 (m, 2H), 7.32-7.53 (m, 5H), 8.40-8.43 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 11.1, 13.8, 14.3, 18.4, 47.3, 55.3, 61.9, 94.6, 101.7, 113.5, 127.7, 129.6, 130.4, 133.1, 134.0, 139.1, 157.2, 168.4, 191.4

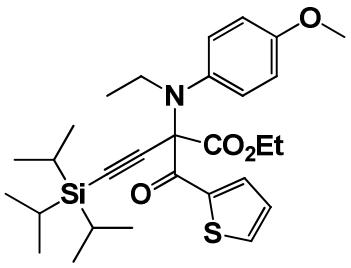
IR (neat)0000

HRMS (EI): Calculated for $C_{31}H_{43}NO_4Si$ $(M)^+$ 521.2961, found 521.2950

(entry 6) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くチオフェン-2-カルボニルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-313)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート (58.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、チオフェン-2-カルボニルクロライド (0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート
を得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-チオフェンカルボニル)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート



収量　77.6 mg

収率　98%

形状　黄色油状

Rf 値　0.61(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 11.1, 11.3, 11.4, 18.4, 47.4, 55.3, 62.0, 77.8, 94.2, 101.6, 113.5, 127.1, 130.0, 134.4, 135.6, 138.4, 139.0, 157.4, 167.8, 185.2

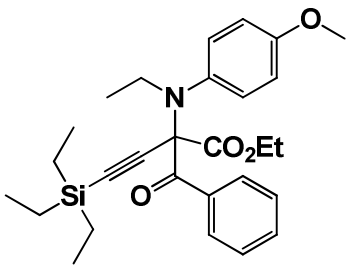
IR (neat) 2941, 2864, 1744, 1670, 1509, 1463, 1470, 1239, 1042, 882, 728, 675

HRMS (EI): Calculated for $C_{29}H_{41}NO_4SSi$ $(M)^+$ 527.2525, found 527.2529

(entry 7)　(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリエチルシリルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-338)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリエチルシリルブチ-3-ノエート (51.8 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ベンゾイルクロライド (0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-トリエチルシリルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　62.3 mg

収率　87%

形状　黄色油状

Rf 値　0.45(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ0.52 (q, *J* = 7.8, 6H), 0.87 (t, *J* = 7.3, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.8, 9H), 1.15 (t, *J* = 7.3, 3H), 3.16 (dq, *J* = 13.1, 7.3, 1H), 3.38 (dq, *J* = 13.1, 7.3, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.13-4.20 (m, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 7.26-7.54 (m, 5H), 8.40 (dd, *J* = 1.3, 8.7, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 4.1, 4.3, 7.3, 13.8, 14.3, 47.3, 55.3, 62.0, 77.5, 95.3, 101.2, 113.4, 127.7, 129.7, 130.4, 133.1, 134.0, 139.1, 157.3, 168.1, 191.2

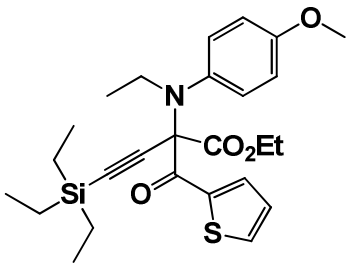
IR (neat) 2956, 1745, 1688, 1599, 1509, 1460, 1227, 1179, 1102, 1038, 829, 732

HRMS (EI): Calculated for $C_{28}H_{37}NO_4Si$ $(M)^+$ 479.2491, found 000.0000

(entry 8) (Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリエチルシリルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くチオフェン-2-カルボニルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-352)

30 mL の二口ナスフラスコに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリエチルシリルブチ-3-ノエート (51.8 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、チオフェン-2-カルボニルクロライド (0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-トリエチルシリルブチ-3-ノエート
を得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-チオフェンカルボニル)-4-トリエチルシリルブチ-3-ノエート



収量　74.5 mg

収率　100%

形状　黄色油状

Rf 値　0.53(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

^{1}H NMR δ 0.55 (q, *J* = 7.8, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.8, 9H), 0.91 (t, *J* = 7.3, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.3, 3H), 3.16 (dq, *J* = 7.3, 12.9, 1H), 3.37 (dq, *J* = 7.3, 12.9, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.11-4.17 (m, 2H), 6.77-6.81 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 3.7, 1.4, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 3.7, 1.4, 1H), 8.31 (dd, *J* = 3.7, 1.4, 2H)

^{13}C NMR δδ 3.9, 4.1, 4.3, 7.3, 13.7, 13.8, 47.4, 55.3, 62.1, 78.0, 94.9, 101.1, 113.4, 127.1, 129.6, 134.5, 135.6, 138.4, 139.0, 157.4, 167.4, 185.0

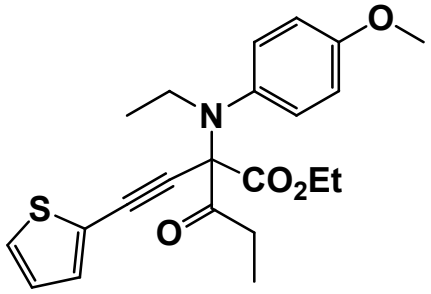
IR (neat) 2956, 2875, 1744, 1670, 1606, 1510, 1461, 1408, 1352, 1288, 1240, 1105, 1041, 830, 731

HRMS (EI): Calculated for $C_{22}H_{25}NO_4S$ $(M)^+$ 399.1504, found

(entry 9) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(2-チエニル)ブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くプロピオニルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-373)

30mL の二口ナスフラスコに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(2-チエニル)ブチ-3-ノエート(47.0 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、プロピオニルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水(30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-3-オキソ-2-(2-(2-チオニル)エチニル)ペンタノエートを得た。

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



収量　19.2 mg

収率　32%

形状　黄色油状

Rf 値　0.56(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

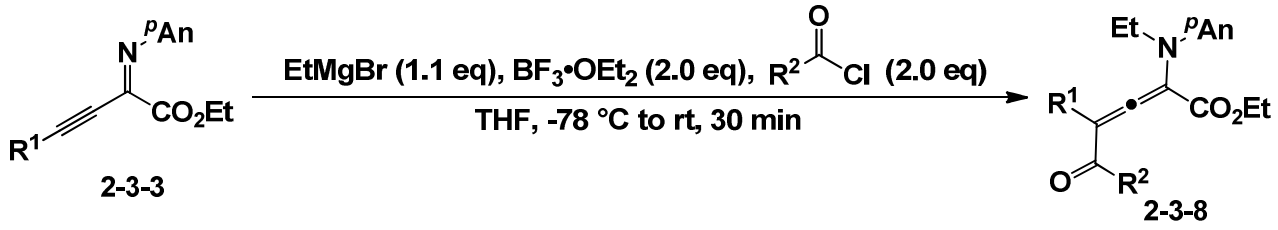
^{1}H NMR

^{13}C NMR

IR (neat)

HRMS (EI): Calculated for $C_{22}H_{25}NO_4S$ $(M)^+$ 399.1504, found 399.1505

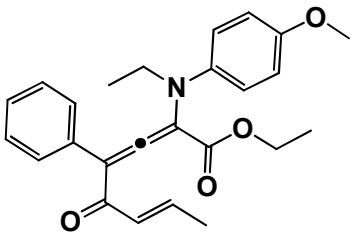
Table 2-3-8 タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応(γ-付加)における基質、求電子剤検討



(entry 4)　BF_3・OEt_2存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くクロトノイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-305)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、BF_3・OEt_2(0.04 mL, 0.30 mmol)、クロトノイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルオクタ-2,3,6-トリエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニルオクタ-2,3,6-トリエノエート



収量　24.9 mg

収率　40%

形状　黄色油状

Rf 値　0.42(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (t, *J* = 7.3, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.3, 3H), 1.69 (dd, *J* = 1.8, 6.8, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.08-4.23 (m, 2H), 5.69 (dd, *J* = 1.4, 15.6), 6.68 (dt, *J* = 6.8, 21.8, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.5, 8.9, 1H), 7.19-7.36 (m, 8H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 15.3, 18.3, 38.4, 56.0, 60.8, 93.0, 101.3, 110.4, 112.2, 117.3, 123.5, 125.6, 127.1, 128.3, 128.9, 130.0, 131.1, 135.7, 138.7, 154.4, 170.8, 173.0

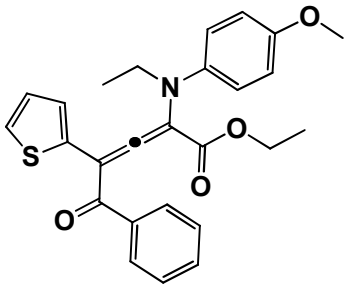
IR (neat) 2979, 1652, 1544, 1478, 1373, 1340, 1247, 1168, 1095, 1031, 700

HRMS (EI): Calculated for $C_{25}H_{27}NO_4$ $(M)^+$ 405.1940, found 000.0000

(entry 5)　BF_3・OEt_2存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(2-チエニル)ブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-375)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(2-チエニル)ブチ-3-ノエート(47.0 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、BF_3・OEt_2(0.04 mL, 0.30 mmol)、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-(2-チエニル)-5-フェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

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



収量　31.0 mg

収率　46%

形状　黄色油状

Rf 値　0.47(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (t, *J* = 7.3, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.3, 3H), 3.85-3.90 (m, 5H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 2.5, 6.4, 1H), 7.01-7.39 (m, 11H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 14.8, 38.5, 55.9, 61.3, 93.5, 101.7, 110.6, 110.7, 112.3, 122.7, 123.0, 126.7, 127.0, 127.9, 128.0, 130.6, 130.9, 131.0, 134.0, 137.8, 154.5, 173.4, 174.2

IR (neat) 2981, 1635, 1481, 1371, 1339, 1259, 1168, 1135, 1090, 775, 692

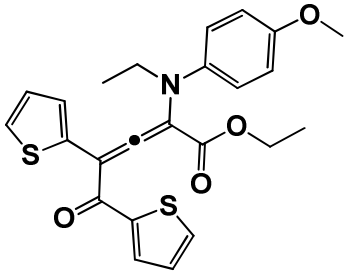
HRMS (EI): Calculated for $C_{26}H_{25}NO_4S$ $(M)^+$ 447.1504, found 447.1501

(entry 6)　BF_3・OEt_2存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(2-チエニル)ブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くチオフェン-2-カルボニルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-387)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(2-チエニル)ブチ-3-ノエート(47.0 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、BF_3・OEt_2(0.04 mL, 0.30 mmol)、チオフェン-2-カルボニルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-(2-チエニル)-5-(2-

チエニル)ペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

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



収量　28.4 mg

収率　42%

形状　黄色油状

Rf 値　0.47(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

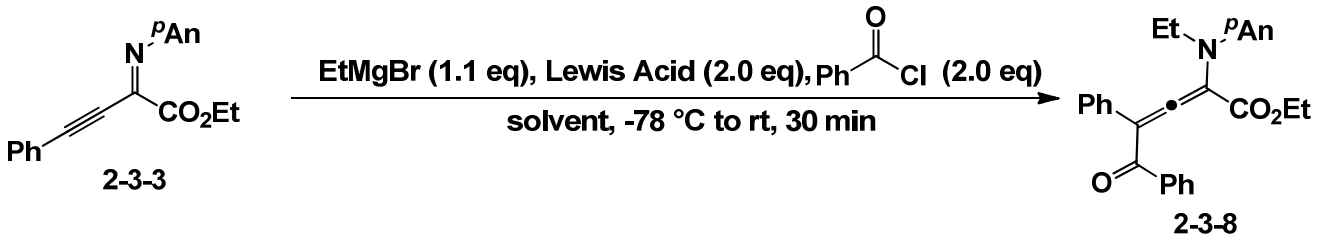
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 00

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 00.0

IR (neat) 0000

HRMS (EI): Calculated for $C_{24}H_{23}NO_4S_2$ $(M)^+$ 453.1068, found 000.0000

Table 2-3-9 タンデム*N*-アルキル化-求電子付加反応(γ-付加)におけるルイス酸、溶媒検討



(entry 1) 塩化亜鉛存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-224)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、塩化亜鉛(40.9 mg, 0.30 mmol)を加え、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、

室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で 行ったが目的の生成物は得ることが出来なかった。

(entry 2) 塩化アルミニウム存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-225)

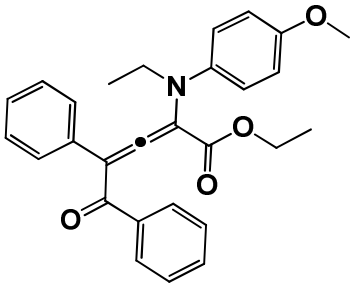
30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、塩化アルミニウム(40.0 mg, 0.30 mmol)、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1) で 行ったが目的の生成物は得ることが出来なかった。

(entry 3)　臭化マグネシウム存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-228)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を加え、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝ 6 : 1) 行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジフェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジ

フェニルペンタ-2,3-ジエノエート



収量　44.5 mg

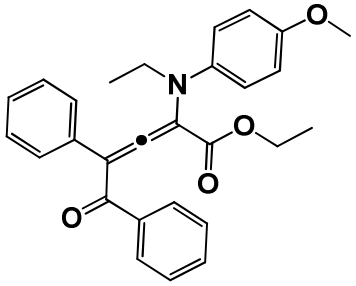
収率　61%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)については 1) 参照

(entry 4)　臭化マグネシウム存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-226)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を加え、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1) 行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジフェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

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



収量　45.7 mg

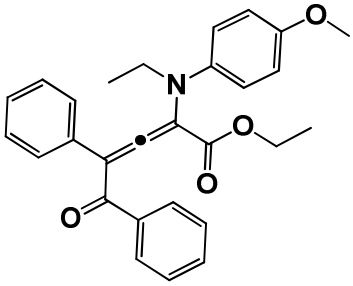
収率　67%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)については 1)参照

(entry 5)　臭化マグネシウム存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-227)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL のプロピオニトリルで溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を加え、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1) 行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジフェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

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



収量　41.0 mg

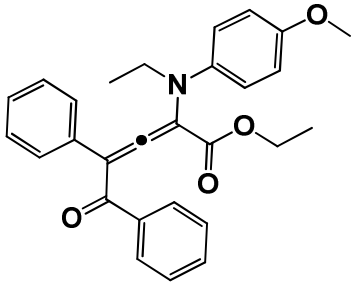
収率　61%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)については 1)参照

(entry 6) 臭化マグネシウムエーテル錯体存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-230)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、臭化マグネシウムエーテル錯体(121.9 mg, 0.30 mmol)を加え、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1) 行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジフェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

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



収量　35.3 mg

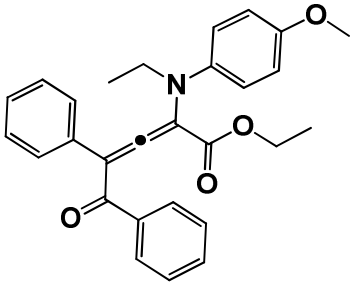
収率　53%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)については 1)参照

(entry 7)　臭化マグネシウム存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-287)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol)、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジフェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

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



収量　54.3 mg

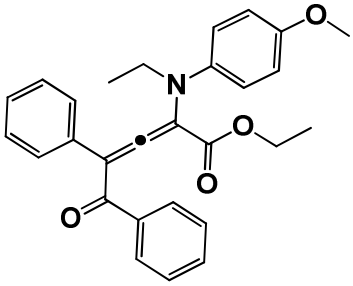
収率　82%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)については 1)参照

(entry 8) 塩化マグネシウム存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-248)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol)、塩化マグネシウム(28.6 mg, 0.30 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジフェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

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

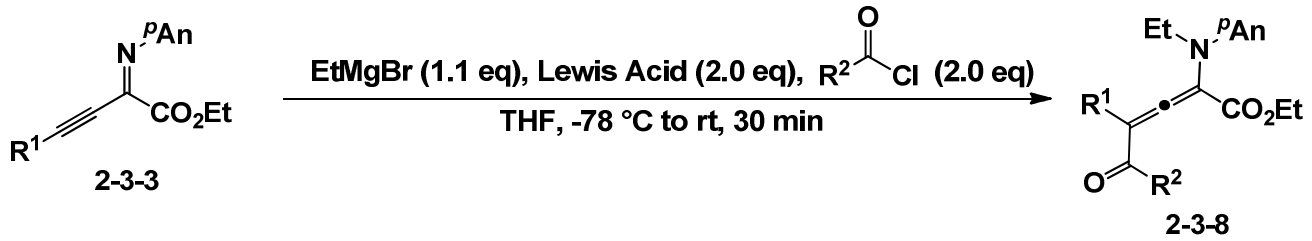


収量　52.5 mg

収率　79%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)については 1)参照

Table 2-3-10 臭化マグネシウムを用いたタンデム *N*-アルキル化-求電子付加反応(γ-付加)

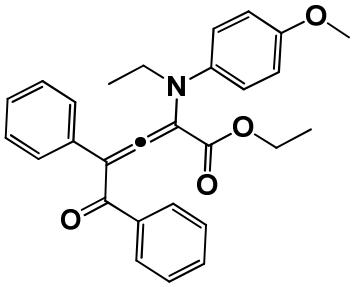


(entry 1) 臭化マグネシウム存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-287)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol) 、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジフェニルペンタ

-2,3-ジエノエートを得た。

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



収量　54.3 mg

収率　82%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)については 1)参照

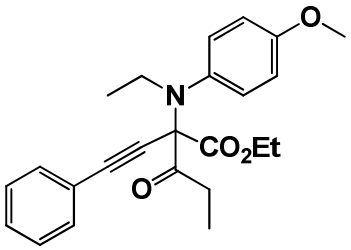
(entry 2)　臭化マグネシウム存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くアセチルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-272)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol) 、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、アセチルクロライド(0.05 mL, 0.75 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来なかった。

(entry 3)　臭化マグネシウム存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くプロピオニルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-253)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol) 、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、プロピオニルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来ず、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-3-オキソ-2-(2-フェニルエチニル)ペンタノエートを得た。

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



収量　28.0 mg

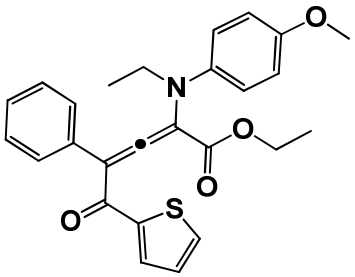
収率　49%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)については 1)参照

(entry 4)　臭化マグネシウム存在下での(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くチオフェン-2-カルボニルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-297)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol) 、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、チオフェン-2-カルボニルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニル-5-(2-チエニル)ペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

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



収量　57.9 mg

収率　86%

形状　黄色油状

Rf 値　0.47(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5：1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (t, *J* = 7.3, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.3, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 2.3, 6.4, 1H), 7.15-7.37 (m, 10H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 15.2, 38.4, 55.8, 61.1, 91.1, 101.5, 110.8, 112.7, 117.2, 125.7, 127.2, 127.4, 128.3, 128.6,131.4m 131.6, 132.6, 154.3, 173.3

IR (neat) 2974, 1595, 1479, 1372, 1318, 1255, 1218, 1168, 1115, 1046, 718, 617

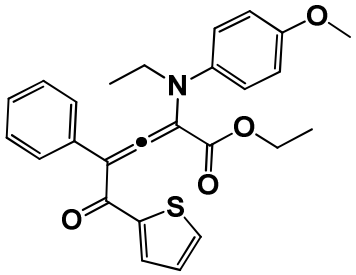
HRMS (EI): Calculated for $C_{26}H_{25}NO_4S$ $(M)^+$ 447.1504, found 447.1524

(entry 5)　(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くチオフェン-2-カルボニルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-308)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブチ-3-ノエート(46.1 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、チオフェン-2-カルボニルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェニル-5-(2-チエニル)ペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-フェ

ニル-5-(2-チエニル)ペンタ-2,3-ジエノエート



収量　54.2 mg

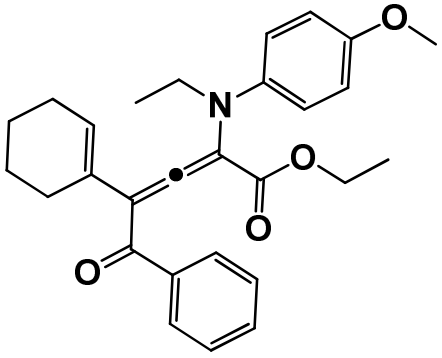
収率　81%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-3-9 (SK-297)と同じ

(entry 6) 臭化マグネシウム存在下での(2*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-299)

30 mL 二口ナスに(2*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-シクロヘキセニルブチ-3-ノエート(46.7 mg, 0.15 mmol) 、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-シクロヘキセニル-5-オキソ-5-ジフェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

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



収量　47.4 mg

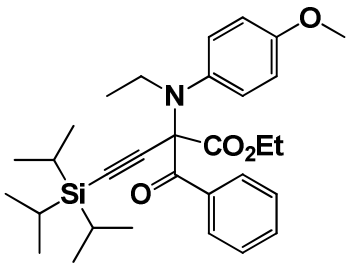
収率　63%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)については 1)参照

(entry 7)　臭化マグネシウム存在下での(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-288)

30 mL 二口ナスに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート(58.1 mg, 0.15 mmol) 、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来ず、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート



収量　69.1 mg

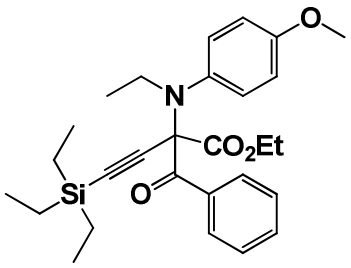
収率　88%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-3-4 (SK-286)と同じ

(entry 8) 臭化マグネシウム存在下での(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリエチルシリルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-351)

30 mL 二口ナスに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリエチルシリルブチ-3-ノエート(51.8 mg, 0.15 mmol) 、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来ず、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-トリエチルシリルブチ-3-ノエートを得た。

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



収量　61.9 mg

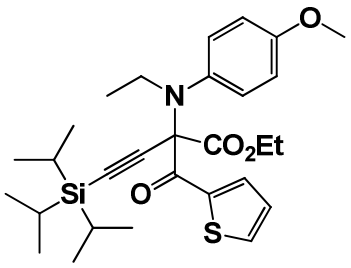
収率　86%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-3-4 (SK-338)と同じ

(entry 9) 臭化マグネシウム存在下での(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くチオフェン-2-カルボニルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-314)

30 mL 二口ナスに(Z)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート(58.1 mg, 0.15 mmol) 、臭化マグネシウム(55.2 mg, 0.30 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、チオフェン-2-カルボニルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来ず、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-ベンゾイル-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエートを得た。

エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-(2-チオフェンカルボニル)-4-トリイソプロピルシリルブチ-3-ノエート



収量　66.9 mg

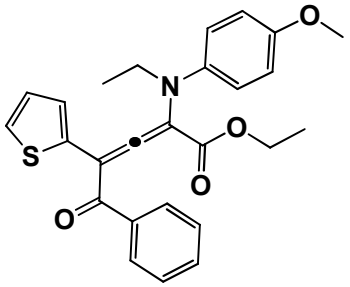
収率　85%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-3-4 (SK-313)と同じ

(entry 10) (*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(2-チエニル)ブチ-3-ノエートへのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応に続くベンゾイルクロライドを用いた求電子付加反応(SK-460)

30 mL 二口ナスに(*Z*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-(2-チエニル)ブチ-3-ノエート(47.0 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、TLC により *N*-アルキル化反応の進行を確認した後、ベンゾイルクロライド(0.03 mL, 0.30 mmol)を滴下し、室温まで 30 分攪拌し反応後、電子レンジで加熱し十分に乾燥させたシリカゲル 200 mg、飽和ジエチルエーテル水溶液 10.0 mL を加え、室温で 30 分攪拌した。その後、セライトろ過を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムとろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-5-オキソ-4-(2-チエニル)-5-フェニルペンタ-2,3-ジエノエートを得た。

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



収量　55.1 mg

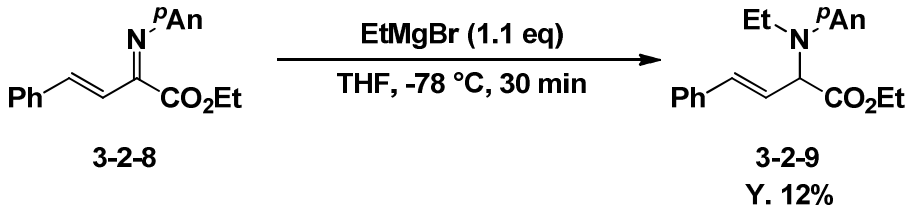
収率　82%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Table 2-3-4 (SK-375)と同じ

第三章　β,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

第二節　β,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

Scheme 3-2-2 β,γ-不飽和-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

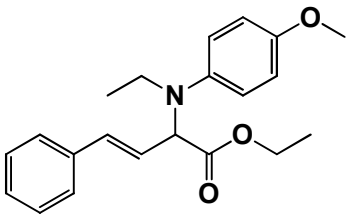


(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-28)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、-78 ℃で 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄

した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-フェニルブテ-3-ノエートを得た。

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



収量　6.2 mg

収率　12%

形状　黄色油状

Rf 値　0.32(ヘキサン：酢酸エチル＝ 5 : 1)

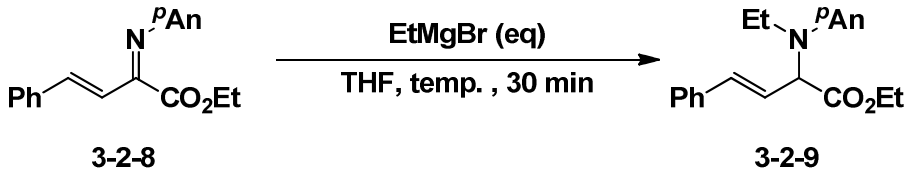
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 00

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 00.0

IR (neat) 0000

HRMS (EI): Calculated for $C_{21}H_{25}NO_3$ $(M)^+$ 339.1834, found 000.0000

Table 3-2-3 β,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応

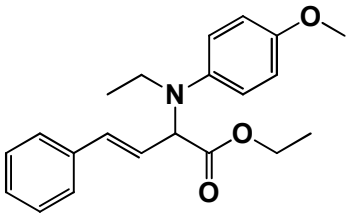


3-2-8 **3-2-9**

(entry 1) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-34)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、0 ℃まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-フェニルブテ-3-ノエートを得た。

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



収量　11.0 mg

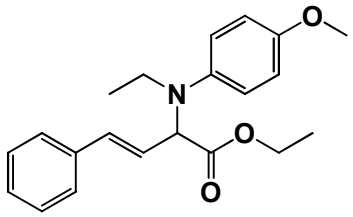
収率　22%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Scheme 3-2-2 (SK-28)と同じ

(entry 2) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-36)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-フェニルブテ-3-ノエートを得た。

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



収量　7.8 mg

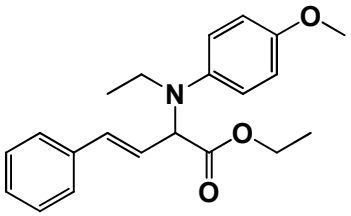
収率　15%

形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Scheme 3-2-2 (SK-28)と同じ

(entry 3) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-37)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.52 mL, 0.45 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-フェニルブテ-3-ノエートを得た。

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



収量　11.6 mg

収率　23%

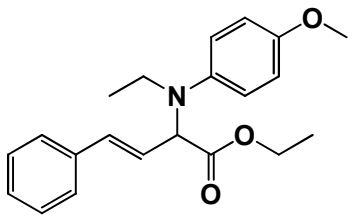
形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Scheme 3-2-2

(SK-28)と同じ

(entry 4) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-47)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後 -95 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、-95 ℃で 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-フェニルブテ-3-ノエートを得た。

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



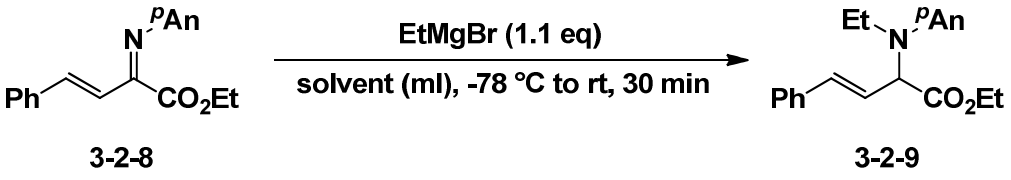
収量　8.4 mg

収率　17%

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

(SK-28)と同じ

Table 3-2-4 β,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応における溶媒検討



3-2-8 **3-2-9**

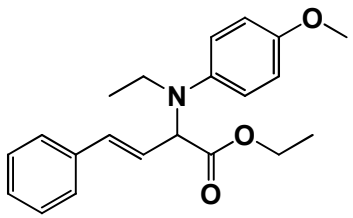
(entry 1) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-52)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL のジエチルエーテルで溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水(30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来なかった。

(entry 2) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-60)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の DME で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-フェニルブテ-3-ノエートを得た。

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



収量　3.5 mg

収率　8%

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

(SK-28)と同じ

(entry 3) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-55)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL のトルエンで溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝ 6:1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来なかった。

(entry 4) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-53)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、1.0 mL のジエチルエーテルと 1.0 mL のトルエンの混合溶媒で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来なかった。

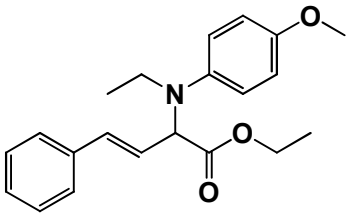
(entry 5) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-54)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、1.0 mL の THF と 1.0 mL のトルエンの混合溶媒で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来なかった。

(entry 6) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-60)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の EtCN で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-フェニルブテ-3-ノエートを得た。

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



収量　6.9 mg

収率　15%

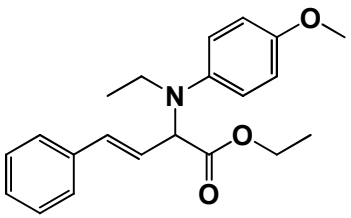
形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Scheme 3-2-2

(SK-28)と同じ

(entry 7) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-86)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、4.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、-78 ℃で 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-フェニルブテ-3-ノエートを得た。

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



収量　11.4 mg

収率　23%

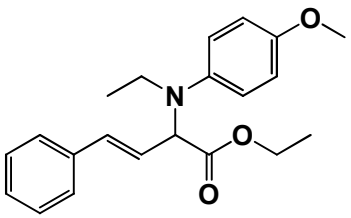
形状、Rf 値、^{1}H NMR、^{13}C NMR、IR (neat)、HRMS (EI)は Scheme 3-2-2

(SK-28)と同じ

(entry 8) (2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブ-3-ノエート **3-2-8** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-93)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブテ-3-ノエート **3-2-8** (46.4 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、4.0 mL の THF で溶かした後 -78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.20 mL, 0.17 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、-78 ℃で 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6 : 1)で行い、エチル 2-(*N*-エチル-*N*-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-フェニルブテ-3-ノエートを得た。

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



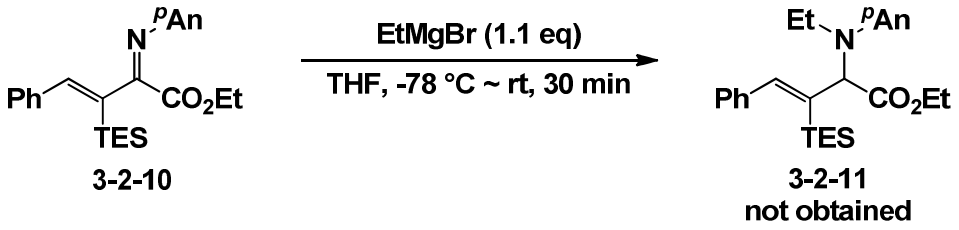
収量　11.4 mg

収率　23%

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

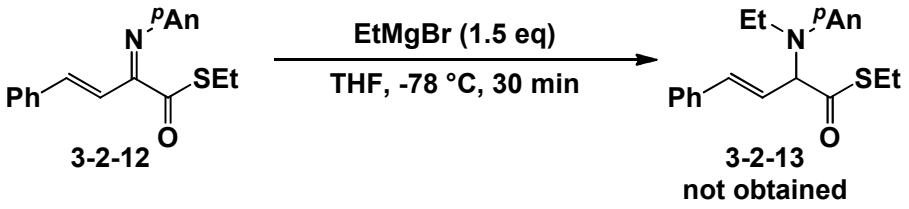
(SK-28)と同じ

Scheme 3-2-3 β,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応における基質検討



(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブ-3-トリエチルシリル-3-ノエート **3-2-10** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-44)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-エチル(2*Z*,3*E*)-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)4-フェニルブ-3-トリエチルシリル-3-ノエート **3-2-10** (60.4 mg, 0.14 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.18 mL, 0.15 mmol, 0.87 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝ 6：1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来なかった。



(2*Z*,3*E*)-*S*-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブテ-3-ンチオエート **3-2-12** へのエチルマグネシウムブロミドを用いた *N*-アルキル化反応(HT-99)

アルゴン置換した 30 mL の二口ナスフラスコに(2*Z*,3*E*)-*S*-エチル 2-(4-メトキシフェニルイミノ)-4-フェニルブテ-3-ンチオエート **3-2-12** (48.8 mg, 0.15 mmol)を量りとり、アルゴン置換後、2.0 mL の THF で溶かした後-78 ℃に冷却した。次にエチルマグネシウムブロミド(0.32 mL, 0.23 mmol, 0.73 N THF 溶液)を滴下し、室温まで 30 分攪拌した。反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL)を用いて反応を停止し、酢酸エチル (60 mL)を用いて抽出を行い、油層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物とした。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝ 6:1)で行ったが目的の生成物は得ることが出来なかった。

総括

本研究は「β,γ-アルキニル-α-イミノエステルを用いる *N*-アルキル化/求電子付加反応」と題し、β,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対して Grignard 試薬を用いて *N*-アルキル化反応を行った後、中間体であるアルキニルエノラートに対して酸化剤や求電子剤を作用させる事でさらに求核剤、もしくは求電子剤を付加させる反応に関するものであり、三章七節から成る。

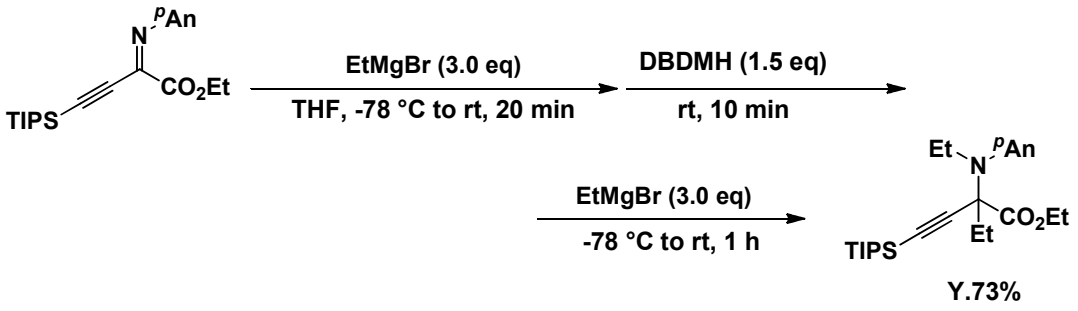
第一章第一節ではこれまで行われてきたα-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応について述べており、α-イミノエステルに対して、様々な有機金属試薬を作用させる事で、極性転換を起こし、イミノ窒素上で求核付加反応を進行させる例を挙げた。

第一章第二節では当研究室で見出された有機アルミニウム試薬を用いるα-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応について述べており、塩化ジエチルアルミニウムと二塩化エチルアルミニウムを 1 当量ずつ用いることで、*N*-アルキル化反応が良好に進行する反応の例や、酸化剤を用いてイミニウム塩を調製し、求核剤を作用させる事で二度の極性転換がおこる反応の例を挙げた。

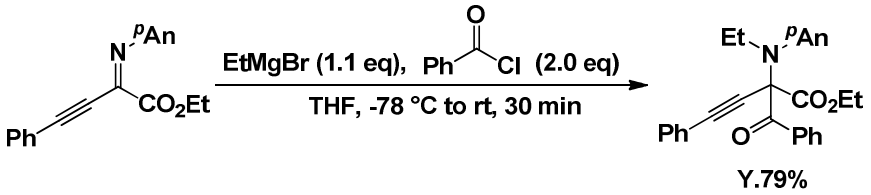
第二章第一節ではアルキニルエノラートを利用した様々な反応の例を挙げた。

第二章第二節ではβ,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対してエチルマグネシウムブロミドにより *N*-アルキル化反応を行い、続いて酸化剤によりイミニウム塩とし、生じたイミニウム塩に対してさらに求核剤としてエチルマグネシウムブロミドを付加させる反応の検討を行い、その詳細を述べた。エチルマグネシウムブロミド、酸化剤、エチ

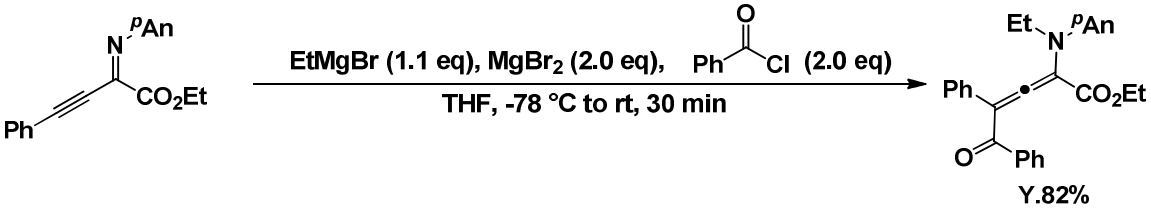
ルマグネシウムブロミドと段階的に加える事で良好に目的のジエチル化体が得られる事を見出した。また、アルキンの末端にトリイソプロピルシリル基の置換したβ,γ-アルキニル-α-イミノエステルを基質に用いる事で目的の生成物を高収率で得ることに成功した。



第二章第三節ではβ,γ-アルキニル-α-イミノエステルに対してGrignard試薬を用いて*N*-アルキル化反応を行い、生じたアルキニルエノラートに対して求電子剤として種々の酸塩化物を加え、求電子付加反応させる検討を行い、その詳細を述べた。エチルマグネシウムブロミドを加えた後に酸塩化物を滴下する事で良好な収率でα-アシル化体を得る事に成功した。



また、α位のみならず、ルイス酸を加えたり、酸塩化物、溶媒、基質の選択によってγ位に選択的に反応させる事にも成功した。

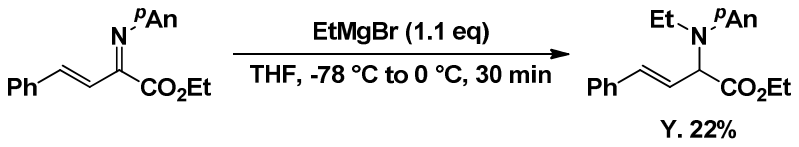


これまで合成方が限られていたα-アレナミノエステルを簡便に、高い収率で合成する事が出来た。今後、官能基変換する事によって、有用

性を広げて行く予定である。

第三章第一節ではβ,γ-アルケニル-α-イミノエステルを基質に用いた反応例を挙げた。

第三章第二節ではβ,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応の検討を行い、その詳細を述べた。β,γ-アルケニル-α-イミノエステルに対して Grignard 試薬を-78 ℃で加える事で *N*-アルキル化体を得ることに成功した。



しかし、収率が低く、副反応が起こっていると考えられるため、副生成物を解析し、副反応を抑える事で収率の向上及び有用な反応への発展が期待出来る。

参考文献

序論

1) 野衣良治、柴崎正勝、鈴木啓介、玉尾皓平、中筋一弘、奈良坂紘一 “大学院講義有機化学Ⅱ　有機合成化学・生物有機化学”化学同人 (1998).

2) 佐藤匡“有機合成化学”共立出版 (1989).

3) 須賀恭一、岩淵晋“身近な化学”講談社 (1992).

4) J. R. Mohrig, W. C. M. Child, Jr. “教養の化学”東京化学同人 (1989)

5) C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066.

6) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.

7) 向山光昭“有機合成反応-新しい可能性を求めて-”東京化学同人 (1987).

本論

第一章　第一節

1) J. C. Fiaud, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1019.

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

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

第一章　第二節

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

2) Y. Niwa, K. Takayama, M. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*,

1819.

3) Y. Niwa, K. Takayama, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5473.

4) Y. Niwa, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3720.

5) M. Shimizu, Y. Niwa, T. Nagai, I. Hachiya, *Heterocycles* **2007**, *72*, 127.

第二章　第一節

1) M. Tokuda, O, Nishio, *J. Org. Chem.* **1985**, *50,* 1592

2) S. D. Lepore, Y. He, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4546.

3) S. D. Lepore, Y. He, P. Damisse, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9171.

4) L. P. Liu, B. Xu, G. B. Hammond, *Org. Lett.* **2008**, *10,* 3887.

5) D. Malhotra, L. P. Liu, G. B. Hammond, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**. 6855

6) S. Tsuboi, H. Kuroda, S. Takatsuka, T. Fukawa, T. Sakai, M. Utaka, *J. Org. Chem.* **1993**, *58,* 5952.

7) W. Wang, B.Xu, G. B. Hammond, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3713.

8) B. Xu, G. B. Hammond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 689.

9) H. Yang, B. Xu, G. B. Hammond, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5589.

10) J. Xu, L. Wu, X. Huang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5598.

11) T. Hashimoto, K. Sakata, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5014.

第二章　第二節

1) 松田裕理、修士論文

2) Y. Yamamoto, H. Hayashi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10149.

第二章　第三節

1) 松田裕理、修士論文

第三章　第一節

1) F. Palacios, J. Vicario, D. Aparicio, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7690.

2) F. Palacios, J. Vicario, D. Aparicio, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2843.

3) F. Palacios, J. Vicario, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5405.

4) F. Palacios, D. Aparicio, F. Palacios, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4109.

第三章　第二節

1) 松田裕理、修士論文

実験の部

1) 松田裕理、修士論文

謝辞

有機精密化学研究室に配属し、三年が経ちました。私はもともと有機化学が苦手で、基礎知識すらままならない状態から始まったにも関わらず、今こうして修士過程をも卒業しようとしている所まで来ることが出来ました。これも、本研究室で出会った方々のおかげです。

本研究室の教授の清水先生には、研究の進め方や、有機合成の考え方、挨拶の大切さ等、勉強面から人間として大切な事まで、様々な事を教えて頂きました。また、就職活動においても大変お世話になりました。ここに深謝の意を表します。

准教授の八谷先生には、ご自身の学生時代の経験からのアドバイスを頂いたり、何気ない質問にも真摯に答えて頂いたりし、大変お世話になりました。また、NMR 当番として度々助けて頂きました、ここに感謝の意を表します。

また、秘書の森川さんには、雑務をして頂きありがとうございました。実験やデスクワークをスムーズにする事が出来ました。

ポスドクの溝田さん、ありがとうございました。世代が離れているにも関わらず、私達の視点で研究室生活のアドバイスを頂いたり、雑談をして頂いたりと、溝田さんのおかげで、前向きに研究室で生活する事が出来ました。四月からさらにお忙しくなられると思いますが、ますますのご活躍を願っております。

ドクターの波多さん、ありがとうございました。波多さんには実験の相談に乗って頂いたり、NMR 等の機器について教えて頂いたりと、大変お世話になりました。また、趣味の話や、何気ない雑談にもよく乗って頂けました。また釣りにでも出かけましょう。

同期の伊藤君、小山君、髙尾君、松本さん、みんなと過ごした3年間はかけがえのない宝物となりました。伊藤君は悩み、苦しみを分かち合える、ある意味一番距離の近い友人であったように思えます。いつも場を和ませてくれてありがとう。小山君は同期の中でも一番しっかりしていて、化学の知識も豊富でいつも頼りっぱなしでした。かなり損な役回りもさせてしまったと思います。小山君がいないとこの学年は回らなかったと思います。運動神経も抜群で発言にも一番説得力がありました。髙尾君とは同期の中で一番接する機会が多かったように思います。化学が大好きなのがよく伝わってきました。コンパ委員時代はよく助けてもらいましたし、昼飯もいつも一緒でした。誰にでもフレンドリーに接する事が出来るのは髙尾君の人柄が多分良かったんじゃないかなと思います。社会人になってもその調子で頑張ってください。松本さんはいつもなんとなく要領よく過ごしていたように思います。この研究室であのように立ち振る舞うことが出来るのはすごいなと思いました。

M1のみなさん、2年間楽しかったです。有賀さん、口笛吹いてすみませんでした。伊藤君は松永さんが卒業し、一人で寂しく晩ご飯を食べる僕に声をかけてくれました。僕のM2ライフはあの日を堺に白黒の世界からカラフルな世界へと変化しました。コンパ委員お疲れ様です。いろいろとありがとう。上田さん、いつも真剣に実験に向き合い、その姿にいつも励まされました。佐野君、いつもバカ話に付き合ってくれたり、無茶ぶりに答えてくれたりとありがとう。また美味しいほろよいを飲み交わそう。立石君はいつも冷静で時々面白いことを言ってましたね。野田君は完全に研究室でのマスコットキャラクターの地位を不動のものとしましたね。これからの活躍に期待しています。武鹿さんとは席が近かった事もあり、結構話をする機会が多かったように

思います。持ち前の素直さを失わずにこれからもがんばって下さい。4年生のみなさん、とりあえず1年間お疲れ様でした。全員が進学するという事で、まだ三分の一が終わっただけかもしれませんが、おそらく一番多くの事を学ぶ一年であったと思います。やる気に満ちあふれた学年であるため、これからの事も何も心配しておりません。精一杯頑張ってください。田中君、一年間お疲れ様でした。真面目で頑張り屋さんな田中君は多分僕とは真逆な性格であったと思いますがよく頑張ってくれました。いい加減の僕に1年も付き合ってくれてありがとう。私の勝手な予想では田中君は最高のマスターになると思います。3年間、お世話になりました。