

研究題目

アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応と
生理活性化合物 (+)-Duocarmycin A の全合成への応用

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

高尾 侑希

目次

序論

本論

第一章 α -イミノエステルの *N*-アルキル化反応を活用した環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成

第一節 従来の有機金属試薬を用いた α -イミノエステルの極性転換反応

第二節 種々の有機金属試薬を用いる α -イミノエステルの環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成

第二章 アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成研究

第一節 従来のアザ-Brook 転位を活用した反応

第二節 アザ-Brook 転位を活用した 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成

第三章 アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成研究

第一節 従来のテトラヒドロ-4-キノロンの合成

第二節 アザ-Brook 転位を活用した 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成研究

第四章 (+)-Duocarmycin A の全合成

第一節 従来の (+)-Duocarmycin A の全合成

第二節 (+)-Duocarmycin A の全合成

実験の部

総括

参考文献

謝辞

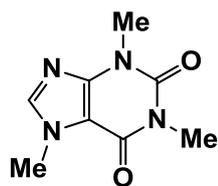
序論 1) - 6)

19世紀初頭、イギリスの化学者ドルトンは「すべての物質は非常に小さな、分割不可能な粒子（Atom、原子）で構成されている」という原子説を説いた。だが現代の化学においてはドルトンの説いた原子説は誤ったものであるとされている。原子は物質を構成する最小の粒ではなく、陽子、電子、中性子及びニュートリノで構成されている。化学とは分子あるいは原子の構造を学び、それらを構成している電子の流れを支配している法則を追及する学問であり、最もミクロなものを扱う学問であると言ってよいだろう。では有機化学とはどのような学問なのだろうか。簡単に述べると、炭素化合物の合成、性質についての研究を目的とする化学の分野、ということになる。100を超える元素の中で炭素の化合物だけが特に取り上げられる理由は、炭素が無限の多様性をもつ物質を作る材料になりうるからである。実際、現在知られている化合物のうち、炭素以外の元素のみからなるものは、炭素を含むものにはるかに及ばない。また生体を構成するタンパク質や核酸、糖、脂質といった化合物もすべて炭素化合物である。これは、炭素が $-C-C-$ 、 $-C-O-$ 、 $-C-N-$ といった連鎖を任意の数だけ繰り返して共有結合できる唯一の元素だからである。

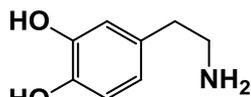
有機化学が誕生する以前から人類は様々な有機物を利用して来た。食べ物については言うに及ばず、麝香や樟脳等の香料、石鹼やアルコール等がその好例である。石鹼は油脂を植物灰中の金属塩と反応させて作られていた。従って有機化学の始まりを定義するのは異論のあるところである。初期の有機化学は有機物が持つ性質を分析することであったと考えられる。何故ならば有機物は人工的には合成することができず、生命の神秘的な力によって生まれると考えられていたからで

ある（生氣論）。二酸化炭素などは炭や木を燃やせば作ることができるため、生命力に依らない無機物であるとされた。つまるところ、人によって作ることができず、生物によってのみ作ることができる物質が有機物であると考えられていたのである。生氣論は1828年に **Friedrich Wöhler** によって打ち破られた。彼はシアン酸アンモニウムの加熱によって有機物たる尿素が得られることを示したのである。これ以降も様々な有機物が合成されるに至り生氣論は崩壊した。その後、様々な有機化合物の性質が調べられ数々の反応が発見された。その中で特筆すべきものとして芳香族化合物の発見があげられる。最初に見つかった芳香族化合物はベンゼンである。ベンゼンの構造は **Friedrich August Kekulé von Stradonitz** によって示されたが、二重結合を有する物質の割に反応性が低いことや、置換誘導体の種類が少ないなど奇妙な性質を持っていることが分かった。この奇妙な性質の原因が解明されるのは量子力学が導入されてからである。さらに時が経ち1934年、**Wallace Hume Carothers** によって最初の合成高分子であるナイロンが作り出された。やがて有機化学の発展と共にゴムや接着剤、樹脂などが合成されるようになり、衣服からスペースシャトルまで様々な分野に応用されている。現在では、有機化学は生化学や高分子化学の基礎として位置づけられている。

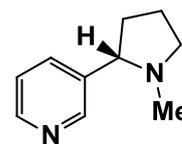
有機化学の活躍の場は多岐にわたるが、これまでに報告されている化学の研究の大半はヘテロ環化合物に関わるものである。多くの既知天然物もヘテロ環を含んでいる。その中でも含窒素ヘテロ環化合物は多くの生理活性化合物に含まれている。薬用植物の主成分であるアルカロイドは含窒素ヘテロ環化合物であり摂取した動物の体内に諸影響を及ぼす。よく知られているアルカロイドとしてカフェイン、ドーパミン、ニコチン、キニンなどがある。



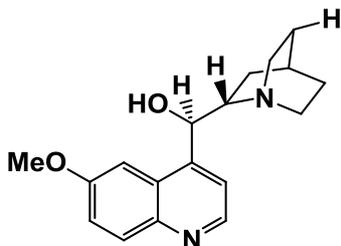
caffeine



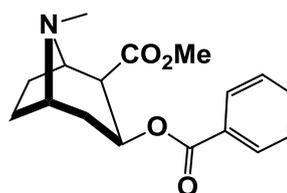
dopamine



nicotine



quinine



cocaine

これらの含窒素ヘテロ環化合物の中で、天然物や医薬品に見られる重要な化合物に縮合ヘテロ五員環化合物がある。インドリンは関連化合物も多彩で、その用途も天然物や医薬品のみならず、電子写真方式の感光体や有機 EL 素子等に用いられる有機導電性材料として有用な縮合インドリン環含有高分子化合物を提供するため、近年特に注目されており、その関連化合物であるキノロン系合成化合物も高い臨床効果を示す化合物として評価されている。

このような含窒素化合物の合成は非常に重要であり、その合成法に最も用いられるのはイミノ化合物である。本研究室においても以前より α -イミノエステルの反応性に注目し研究を重ねてきている。本研究において、この α -イミノエステルの特異な反応性を活用した環化反応によるインドリン-3-オン骨格合成反応について種々の検討を行ったので詳細に述べる。

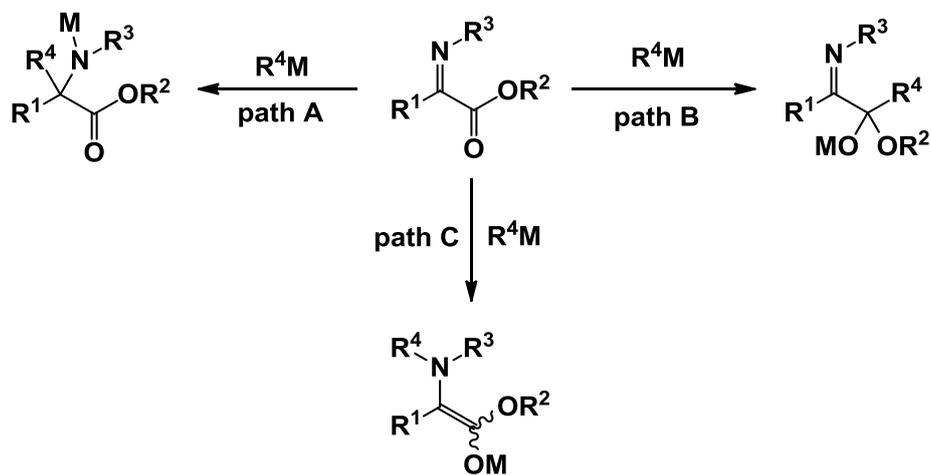
第一章 α -イミノエステルの *N*-アルキル化反応を活用した 環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成

第一節 従来の有機金属試薬を用いた

α -イミノエステルの極性転換反応

α -イミノエステルは電子求引性のエステル部位がイミノ炭素に隣接した構造をとっているために一般的なイミンとは異なった反応性を示すことが知られている。エステル部位の影響から LUMO のエネルギーの低下やイミノ炭素の求電子性の増加が起こるため反応性の高いイミンとなっており、 α -アミノ酸前駆体として有機合成に用いられるなど、立体選択的な反応の研究対象となっている。しかし、このイミンの最大の特徴は求核付加反応における反応点が必ずしもイミノ炭素上で起こるわけではなく、イミノ窒素への付加反応も進行するというところにある (Scheme 1.1.1)。

Scheme 1.1.1 α -イミノエステルの反応



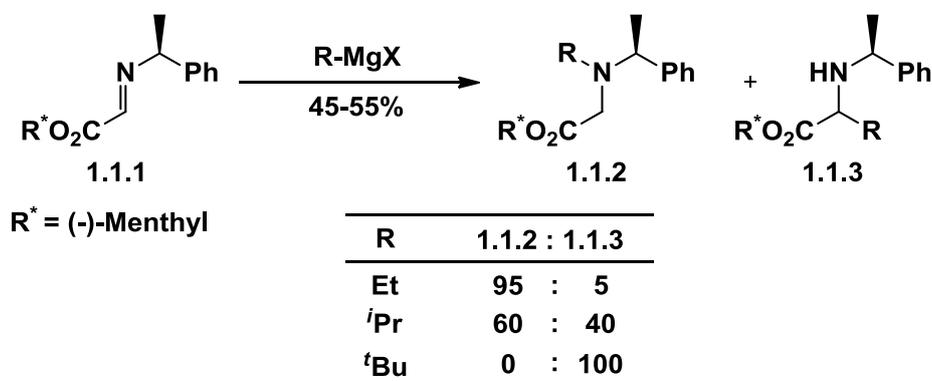
一般的に求核試薬との付加反応において通常の α -イミノエステルの分極の仕方に従えば、求核付加はイミノ炭素に対して起こる (path A)。

また、イミン部位に比べエステル部位の求電子性は弱いもののエステル部位への付加も起こりうる (path B)。一方、ごくまれではあるがイミノ窒素が求電子中心として振舞うような反応もこれまでに知られている (path C)。この path C のような反応はイミンの極性を逆転させなければ起こりえない反応であり、極性転換 (umpolung) 反応と呼ばれる。この α -イミノエステルの特異な反応性はイミノ窒素上やエステル部位の置換基、Lewis 酸、有機金属試薬の選択によって制御することができる。

本章ではイミンの直接的 *N*-アルキル化反応であるこの極性転換反応を活用した環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成について検討した。本節ではこれまでに知られている有機金属試薬を用いた α -イミノエステルの極性転換反応について述べる。

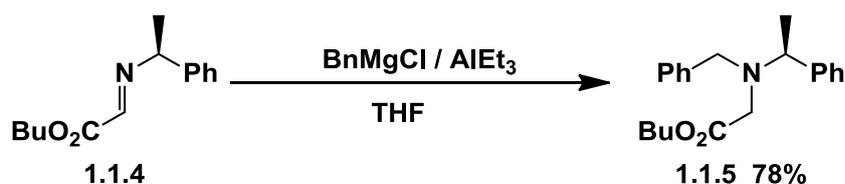
1971 年、Kagan らはグリオキシル酸メンチル由来の α -イミノエステル **1.1.1** に対し Grignard 試薬の付加反応を行い、Grignard 試薬の置換基によりイミンへの求核攻撃の位置選択性が異なり *N*-アルキル化体 **1.1.2** 及び *C*-アルキル化体 **1.1.3** が得られることを報告している (Table 1.1.1)。¹⁾

Table 1.1.1 *N*-アルキル化反応 ①



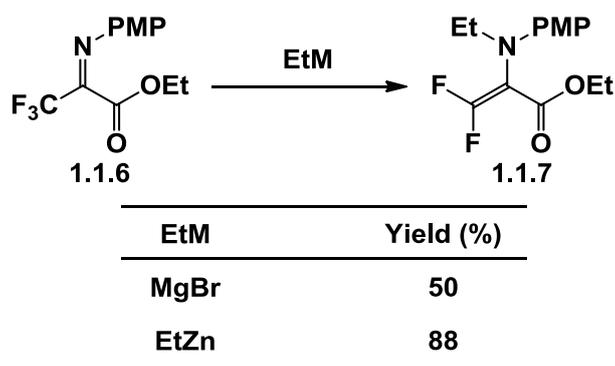
1988 年、山本らによって有機アルミニウム試薬を用いた最初の *N*-アルキル化が行われた。グリオキシル酸ブチル由来の α -イミノエステル **1.1.4** に対し塩化ベンジルマグネシウムとトリエチルアルミニウムから系内調製された有機アルミニウム試薬を用いて *N*-アルキル化体 **1.1.5** を収率 78%で得ている (**Scheme 1.1.2**)。 ²⁾

Scheme 1.1.2 *N*-アルキル化反応②



1996 年、宇根山らはトリフルオロメチル基を有する α -イミノエステル **1.1.6** への求核付加反応の際に、Grignard 試薬を用いると *N*-アルキル化体 **1.1.7** を中程度で、一方ジエチル亜鉛を用いると高収率で *N*-アルキル化体 **1.1.7** を得ている (**Table 1.1.2**)。 ³⁾

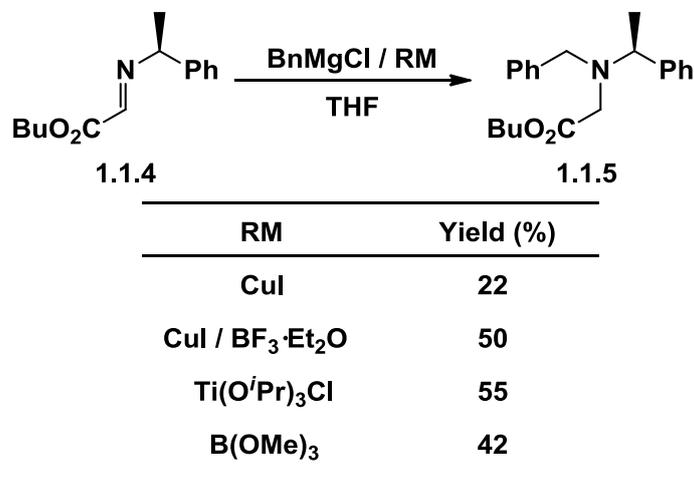
Table 1.1.2 *N*-アルキル化反応③



この他にグリオキシル酸ブチル由来の α -イミノエステル **1.1.4** に対し塩化ベンジルマグネシウムとヨウ化銅から系内調製されるクプラート、塩化チタニウムトリイソプロポキシドまたはトリメトキシボランを求核剤として用いて反応を行った例があり、それぞれ中程度の収率

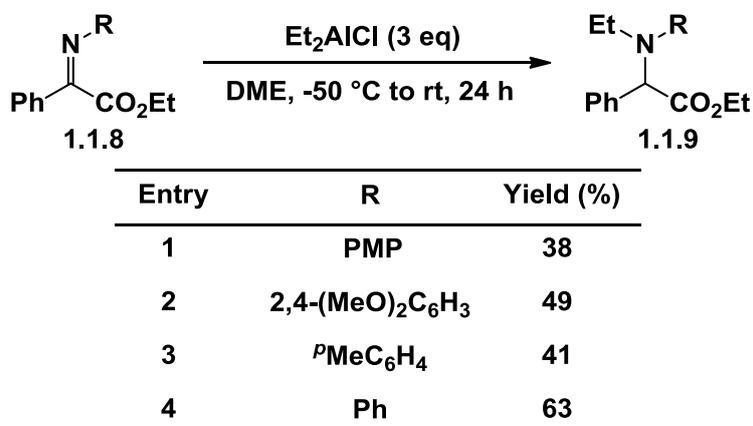
で *N*-ベンジル化体 **1.1.5** を得ている (**Table 1.1.3**)。 ²⁾

Table 1.1.3 種々の Lewis 酸存在下での塩化ベンジルマグネシウムによる *N*-ベンジル化反応



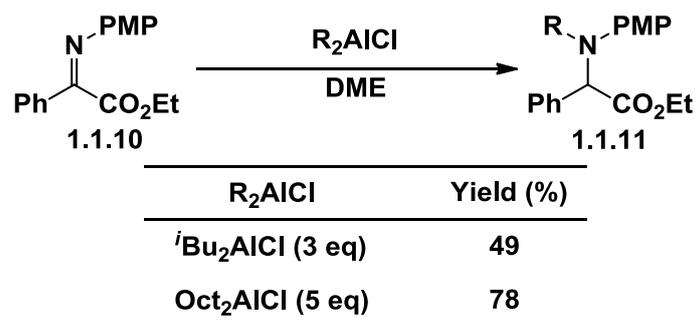
また、当研究室においても種々の Grignard 試薬を用いた *N*-アルキル化が見出されている。 ⁴⁻⁸⁾イミノフェニルグリオキシル酸エチル **1.1.8** に対して求核剤として塩化ジエチルアルミニウムを 3 当量用いて DME 溶媒中 -50 °C から室温まで自然昇温させながら 24 時間反応を行うことで、何れの場合も中程度から良好な収率で *N*-エチル化体を得ている (**Table 1.1.4**)。

Table 1.1.4 *N*-エチル化の窒素上の置換基検討



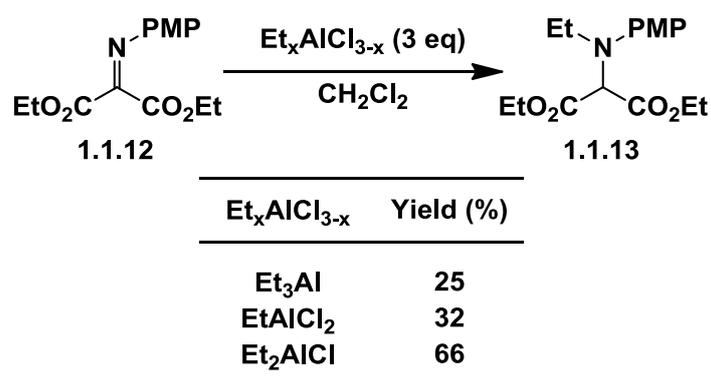
また、種々のアルミニウム試薬の検討として求核剤に塩化ジイソブチルアルミニウム及び塩化ジオクチルアルミニウムを用いた *N*-アルキル化の検討もなされており、*N*-アルキル化体 **1.1.11** を中程度から良好な収率で得ることに成功している (**Table 1.1.5**)。

Table 1.1.5 アルミニウム試薬の検討



さらに、より反応性の高いイミノマロン酸ジエチル **1.1.12** に対する *N*-アルキル化についても検討を行っており、エチル化剤として塩化ジエチルアルミニウムを用いた場合が最も収率がよく、*N*-エチル化体 **1.1.13** を収率 66% で得ている (**Table 1.1.6**)。

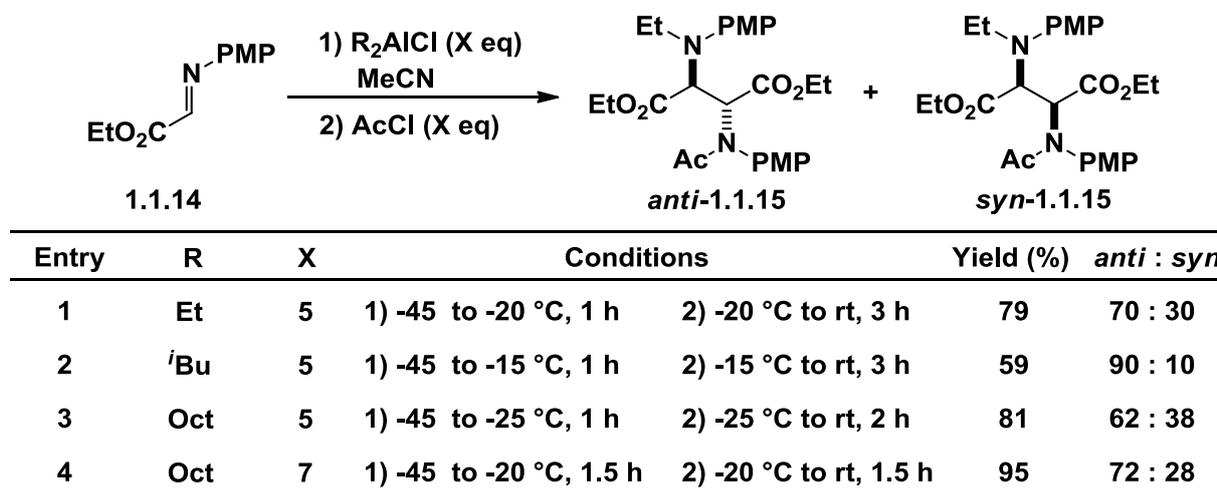
Table 1.1.6 イミノマロン酸ジエチル **1.1.12** の有機アルミニウム試薬を用いた *N*-アルキル化



さらに当研究室では、このような単純な *N*-アルキル化反応を活用し、様々な反応への応用についても成功している。

グリオキシル酸エチル由来の *p*-アニルイミン **1.1.14** を出発物に用いることで *N*-アルキル化の際に生じたアルミニウムエノラートともう一分子のイミノエステルとの反応によるホモカップリング反応も見出している。この反応は極性溶媒であるアセトニトリルを用いて有機アルミニウム試薬の会合状態を解くことで進行する。また、ここでは生成物の分解を防ぐために窒素上の保護基として塩化アセチルを用いている (**Table 1.1.7**)。何れの場合も *anti* 選択的に付加体 **1.1.15** を得ている。

Table 1.1.7 α -イミノエステルの *N*-アルキル化に続く二量化反応



また、イミノエステルのエステル部位の置換基検討及び溶媒の純度を検討することでジアステレオ選択性の向上にも成功している (**Table 1.1.8**)。イミノエステル **1.1.16** へ置換基 R をイソプロピル基、シクロヘキシル基と嵩高くすることでジアステレオ選択性を向上させることができ (**Entries 3, 4**)、また脱気した溶媒を用いることで高 *anti* 選択的にカップリング体 **1.1.17** を得ている (**Entry 2**)。

Table 1.1.8 置換基効果による二量化反応の
ジアステレオ選択性の変化

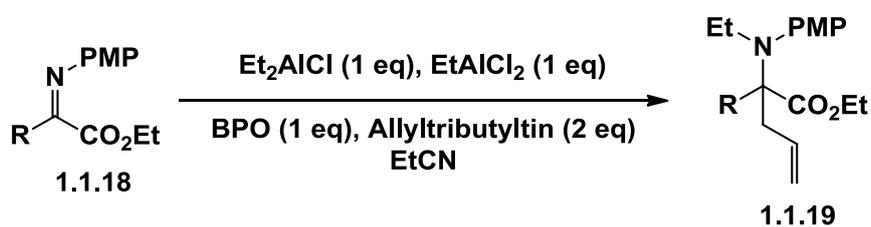
Reaction scheme: 1.1.16 (RO₂C-CH=N-PMP) reacts with 1) Et₂AlCl (5 eq) in MeCN, followed by 2) TFAA, to yield anti-1.1.17 and syn-1.1.17. The anti-isomer has Et-N-PMP and Tfa-N-PMP groups on opposite sides of the C-C bond, while the syn-isomer has them on the same side.

Entry	R	Conditions	Yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1	Et	1) -45 to -20 °C, 1 h 2) -20 °C to rt, 3 h	80	66 : 34
2	Et	1) -45 to -20 °C, 1 h 2) -20 °C to rt, 1 h	79 ^{a)}	81 : 19
3	ⁱ Pr	1) -45 to -20 °C, 1 h 2) -20 °C to rt, 1 h	80	76 : 24
4	^c Hex	1) -45 to -20 °C, 1 h 2) -20 °C to rt, 1 h	62	86 : 14

a) Oxygen-free solvent was used.

また、*p*-アニルイミン **1.1.18** に対し *N*-エチル化反応を行った後に、酸化剤として過酸化ベンゾイルを作用させることでイミニウム塩を系内調製し、続いて二つ目の求核剤として Grignard 試薬を作用させることでイミノ窒素及びイミノ炭素の両方がアルキル化された二重求核付加体 **1.1.19** が得られる反応も見出している (**Table 1.1.9**)。

Table 1.1.9 α -イミノエステルの連続的
N-アルキル化-C-アリル化反応



R	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
Ph	-20 °C to rt	7	75
^o An	-20 °C to rt	8	47
^p An	-20 °C to rt	7	62
^p Tol	-20 °C to rt	7	63
^p Cl-C ₆ H ₄	-20 °C to rt	7	76 ^{a)}
2-Thienyl	-50 °C to rt	7	34 ^{b)}
Cyclopropyl	-78 °C to rt	7	50
^c Hex	-20 °C to rt	7	39
H	-50 °C to rt	8	18

a : Et₂AlCl (1.5 eq) and EtAlCl₂ (1.5 eq) were used.

b : Et₂AlCl (2.0 eq) was used.

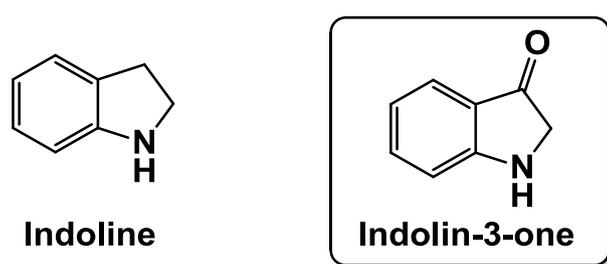
このように α -イミノエステルは用いる有機金属試薬によって求核攻撃の位置選択性が変化し、本研究室でも α -イミノエステルに対して有機アルミニウム試薬を作用させることでイミンの窒素原子上への求核付加が進行する反応を見出している。次章では本節で紹介した反応を活用した α -イミノエステル分子内環化反応を紹介する。

第二節 種々の有機金属試薬を用いる α -イミノエステルの環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成

前節では有機金属試薬の選択により α -イミノエステルの反応性を制御し、極性転換反応に成功した例を紹介した。本研究室においても α -イミノエステルの反応性に注目し、有機アルミニウム試薬を用いることでイミノ窒素上への求核付加が進行することを見出している。一方で、当研究室では *N*-アルキル化反応を活用した α -イミノエステルの環化反応も見出している。

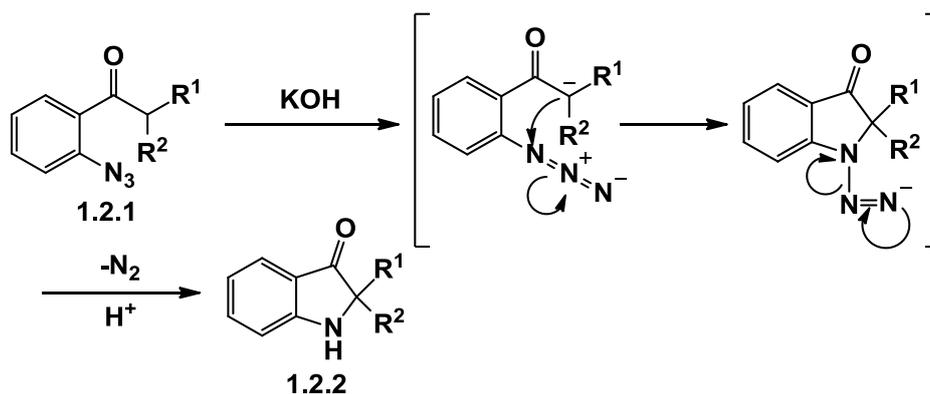
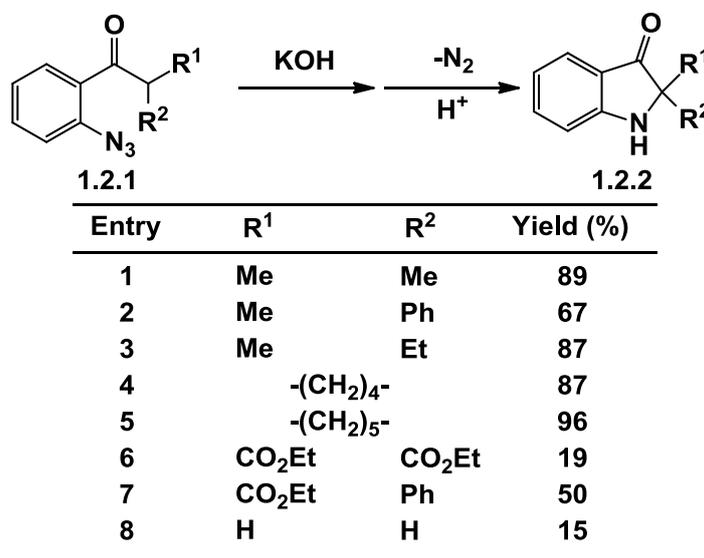
含窒素ヘテロ環化合物は天然物や医薬品によく見られる極めて重要な化合物である。その中でも縮合ヘテロ五員環化合物であるインドール骨格形成は最も重要な反応の一つであり、これまでに数多くの研究がなされてきた。その関連化合物にインドリンがあり、この骨格も様々な生理活性化合物に見られる重要な骨格である。その中でもインドリン-3-オン誘導体には様々な合成法があり、特に近年盛んに研究がなされている (**Figure 1.2.1**)。

Figure 1.2.1 インドリン及びインドリン-3-オン



1986年、Smalleyらは *o*-アジドフェニルケトン **1.2.1** の α 水素を水酸化カリウムで引き抜き、その後熱分解によって窒素分子が脱離し分子内環化することにより 2,2-二置換インドリン-3-オン **1.2.2** を得ることに成功している (**Scheme 1.2.1, Table 1.2.1**)¹⁾。

Scheme 1.2.1 インドリン-3-オンの合成①

Table 1.2.1 *o*-アジドフェニルケトン 1.2.1 の置換基検討

2009年、Sorensenらは系内調製したイミン **1.2.3** に対しイソシアニドを作用させる Ugi 反応とそれに続く Houben-Hoesch 反応と呼ばれる Friedel-Crafts 型の反応で分子内環化することによりインドリン-3-オン **1.2.4** を得ている (Scheme 1.2.2, Table 1.2.2)²⁾。

Scheme 1.2.2 インドリン-3-オンの合成②

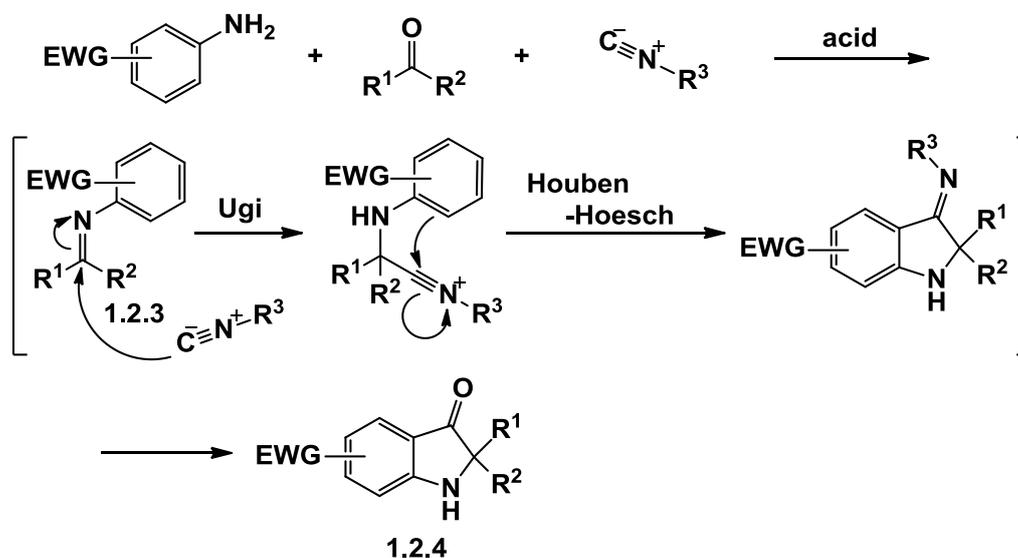
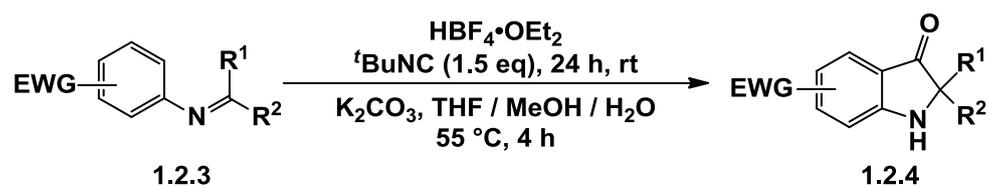


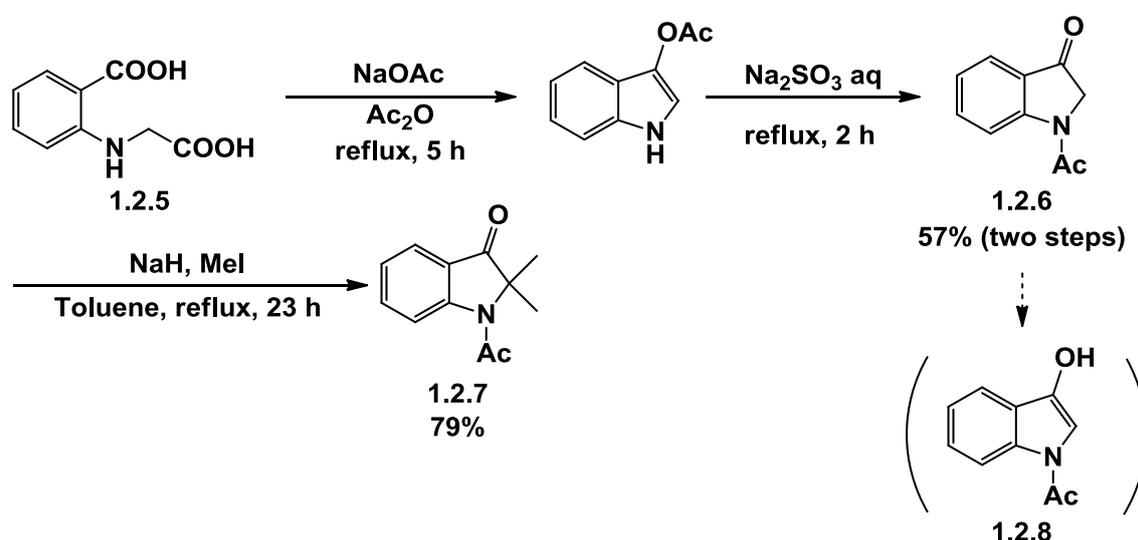
Table 1.2.2 イミン 1.2.3 の置換基検討



Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1			92
2			56
3			56
4			96

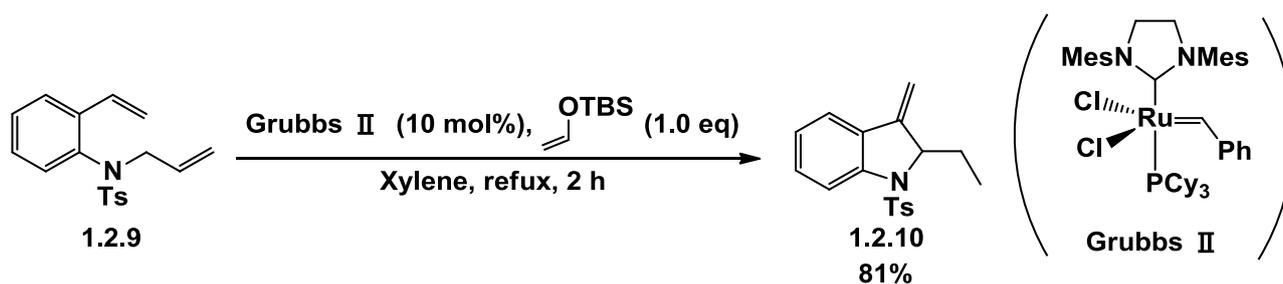
また 2009 年、松本らはジカルボン酸 **1.2.5** に対し酢酸ナトリウムを用いて脱炭酸することで分子内環化させインドール骨格を形成し、続いて亜硫酸ナトリウム水溶液で加水分解し窒素上をアセチル化することでインドリン-3-オン誘導体 **1.2.6** を得ている。著者らはさらに水素化ナトリウムとヨウ化メチルで処理することで 2,2-二置換インドリン-3-オン **1.2.7** としているが、2 位に置換基がない場合は芳香族性を示すエノール型のインドキシル **1.2.8** へと異性化することも見出している (Scheme 1.2.3)³⁾。

Scheme 1.2.3 インドリン-3-オン合成③



また 2006 年、西田らは **1.2.9** に対するルテニウム触媒を用いた分子内での閉環オレフィンメタセシスによってもインドリン骨格 **1.2.10** を得ている (Scheme 1.2.4)⁴⁾。

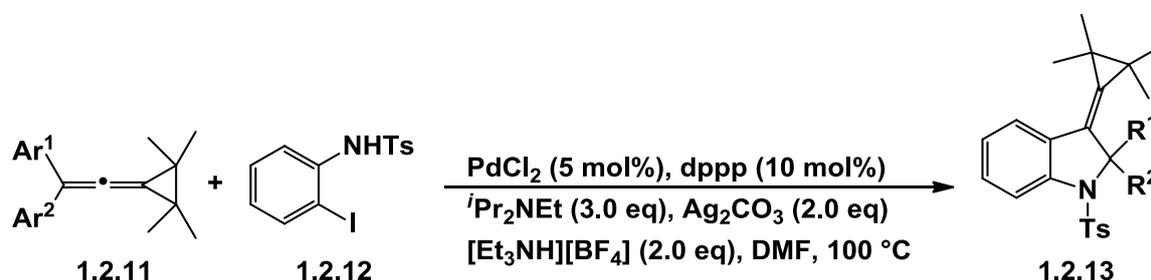
Scheme 1.2.4 インドリン-3-オンの合成④



この生成物 **1.2.10** をオゾン分解することでインドリン-3-オン誘導体が得られる。

2009年、Shiらはパラジウム触媒を用いたジアリールシクロプロパン **1.2.11** とトシルアミド **1.2.12** のカップリング反応によってインドリン骨格 **1.2.13** を得ている (Table 1.2.3)⁵⁾。

Table 1.2.3 インドリン-3-オンの合成⑤



Entry	Ar ¹ / Ar ²	Time (h)	Yield (%)
1	<i>p</i> FC ₆ H ₄ / <i>p</i> FC ₆ H ₄	96	64
2	Ph / <i>p</i> FC ₆ H ₄	72	44
3	<i>p</i> ClC ₆ H ₄ / <i>p</i> ClC ₆ H ₄	96	50
4	Ph / <i>p</i> ClC ₆ H ₄	96	41
5	<i>p</i> MeC ₆ H ₄ / <i>p</i> MeC ₆ H ₄	120	43
6	Ph / <i>p</i> MeC ₆ H ₄	96	30
7	Ph / <i>m,p</i> Me ₂ C ₆ H ₄	96	41

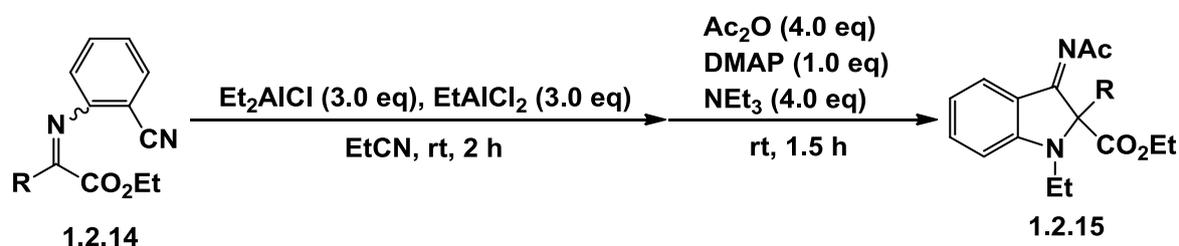
この生成物もまたオゾン分解することでインドリン-3-オン誘導体へと変換できる。

一方で、当研究室では有機アルミニウム試薬を用いた *N*-アルキル化反応を活用したインドリン-3-オン誘導体合成を見出している。

イミノ窒素の α 位に求電子性の官能基であるシアノ基を導入することで、*N*-アルキル化によって生じたエノラートが分子内求核付加することで環化反応が起こる。また、ここでは生成物のイミノ窒素上をアセチル基で保護することで安定な化合物 **1.2.15** として単離している。

(Table 1.2.4)

Table 1.2.4 有機アルミニウム試薬を用いた
N-エチル化に続く環化反応

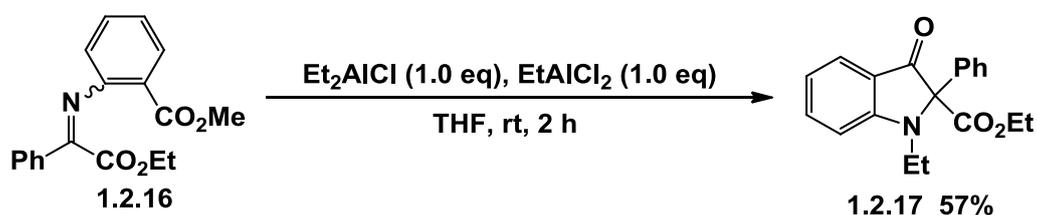


Entry	R	Yield (%)
1	Ph	76
2	<i>p</i> ClC ₆ H ₄	67
3 ^a	<i>p</i> MeOC ₆ H ₄	61
4 ^a	<i>p</i> MeC ₆ H ₄	57

a : Reaction time of *N*-ethylation was 15 h.

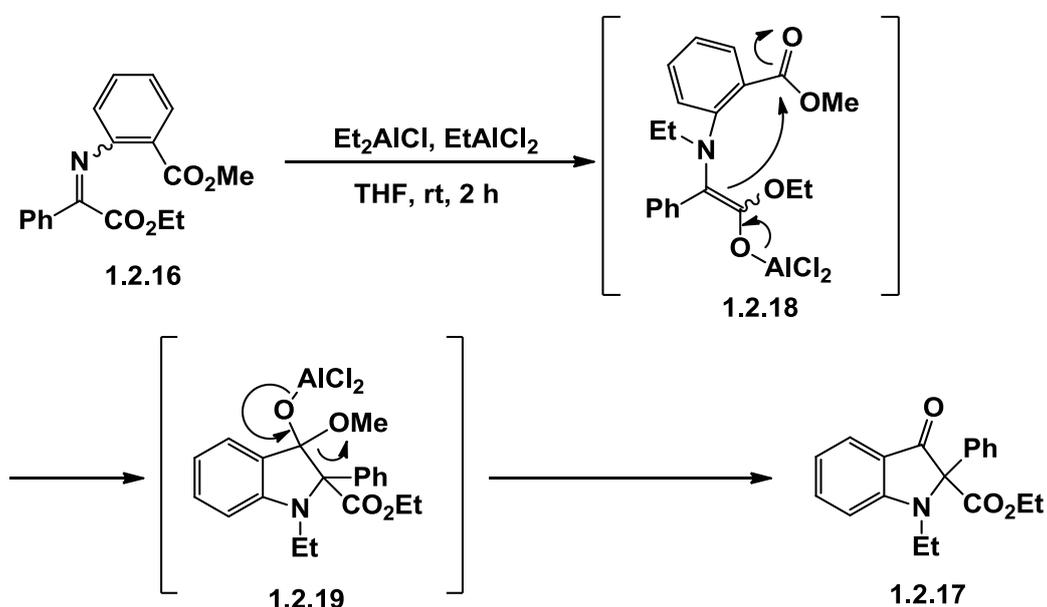
また、アントラニル酸メチル由来の α -イミノエステル **1.2.16** を出発物に用いた環化反応も検討し、反応が円滑に進行することも見出している (Scheme 1.2.5)。芳香環上がシアノ基の α -イミノエステル **1.2.14** を用い合成できる環化体 **1.2.15** と比べ、イミノ基を加水分解する必要がないため、より簡便にかつ直接的にインドリン-3-オン誘導体を得ることができる。

Scheme 1.2.5 α -イミノエステル **1.2.16** の
N-エチル化に続く環化反応



この環化反応の反応機構は次のように考えられる (Scheme 1.2.6)。

Scheme 1.2.6 N-エチル化に続く環化反応の反応機構



α -イミノエステルの N-エチル化の際に生じるアルミニウムエステルエノラート **1.2.18** が芳香環上のメトキシカルボニル基を攻撃することで環化反応が進行し中間体 **1.2.19** となり、メトキシ基が脱離することによりインドリン誘導体 **1.2.17** となる。

次に、インドリン-3-オンの窒素原子上への官能基変換可能な置換基を導入するため、N-ベンジル化の検討を行った (Table 1.2.5)。しかし、何れの場合でもイミノ窒素上への付加は全く起こらず、C-ベンジル化

体 **1.2.22** のみを得る結果となった。また、ヨウ化銅を用いて系内で有機 Kupfer を調製した場合や溶媒に極性溶媒であるプロピオニトリルを用いた場合も C-ベンジル化を加速させる結果となった (**Entries 5-8**)。

Table 1.2.5 アントラニル酸メチル由来の α -イミノエステル **1.2.16** に対する N-ベンジル化反応

Entry	Nucleophile (eq)	Lewis Acid (eq)	Solv.	Yield (%)		
				1.2.20	1.2.21	1.2.22
1	BnMgBr (2.0)	None	Et ₂ O	0	0	63
2	BnMgBr (2.0)	Ti(<i>i</i> OPr) ₄ (2.0)	Et ₂ O	0	0	0
3	BnMgBr (2.0)	Ti(<i>i</i> OPr) ₄ (1.0)	THF	0	0	39
4	BnMgBr (2.0)	AlCl ₃ (1.0)	Et ₂ O	0	0	42
5	BnMgBr (1.0)	CuI (2.0)	Et ₂ O	0	0	100
6	BnMgBr (1.0)	CuI, TMSCl (0.5)	Et ₂ O	0	0	100
7	Bn ₃ Al·OEt ₂ (1.0)	None	EtCN	0	0	42
8	Bn ₃ Al·OEt ₂ (1.0)	AlCl ₃ (1.0)	EtCN	0	0	100

窒素上への付加が全く起こらないことから、よりイミノ窒素上に付加が進行しやすい基質としてイミノマロン酸ジエチル **1.2.23** を調製し (**Scheme 1.2.7**)、これを出発物に用いて N-ベンジル化を行った (**Table 1.2.6**)。様々な Lewis 酸を検討したが何れの場合も窒素上への付加は起こらずイミノ炭素上への付加のみが進行した。

Scheme 1.2.7 アントラニル酸メチル由来のイミノマロン酸ジエチル
1.2.23 の合成

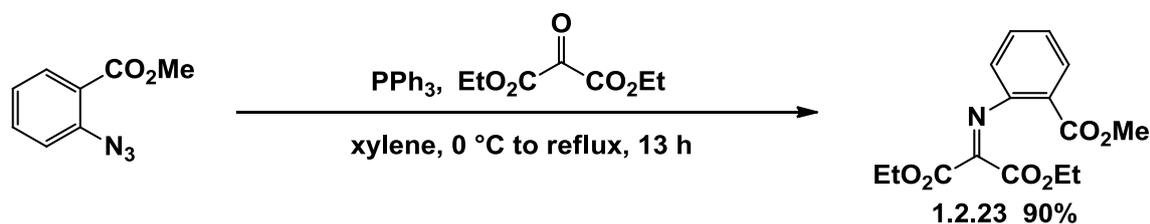
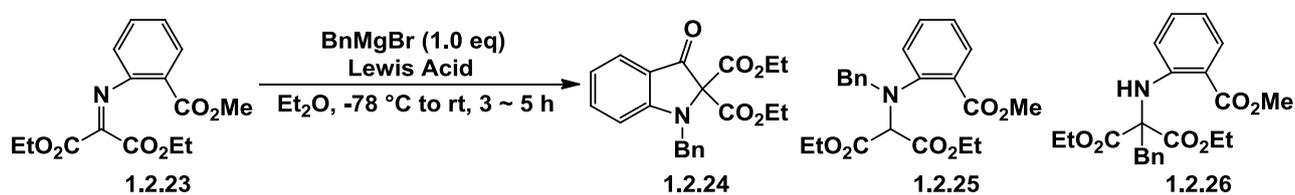


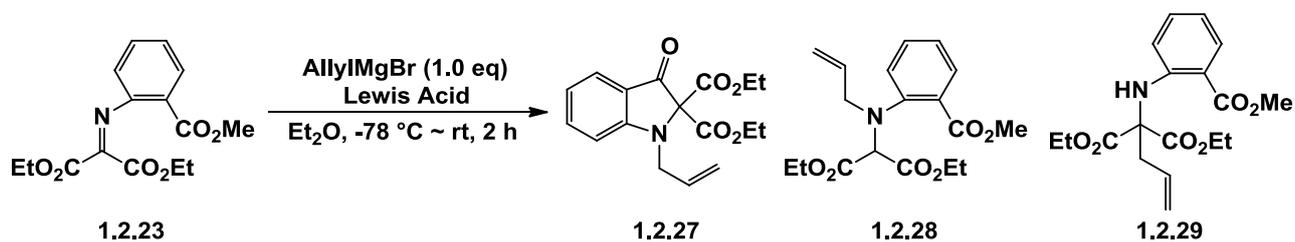
Table 1.2.6 アントラニル酸メチル由来のイミノマロン酸ジエチル
1.2.23 に対する *N*-ベンジル化反応



Entry	Lewis Acid (eq)	Yield (%)		
		1.2.24	1.2.25	1.2.26
1	AlCl_3 (1.0)	0	0	19
2	TMSCl (2.0)	0	0	38
3	CuI (0.5)	0	0	53

次に同様の条件で *N*-アリル化の検討を行ったがここでも窒素上への付加は進行せず、*C*-アリル化体 **1.2.29** のみを得る結果となった (**Table 1.2.7**)。

Table 1.2.7 アントラニル酸メチル由来の
イミノマロン酸ジエチル **1.2.23** に対する *N*-アリル化反応



Entry	Lewis Acid (eq)	Yield (%)		
		1.2.27	1.2.28	1.2.29
1	AlCl ₃ (1.0)	0	0	5
2	CuI (0.5)	0	0	29

このように本研究室では 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*-エチル化及び続く環化反応によりインドリン-3-オン骨格が得られる反応を見出している。しかしながら、本節で紹介した反応では窒素原子上の官能基変換が可能なインドリン-3-オンを得ることはできなかった。次章では本節で紹介した反応では得られなかった窒素原子上の官能基変換が可能なインドリン-3-オンの合成について述べる。

第二章 アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成研究

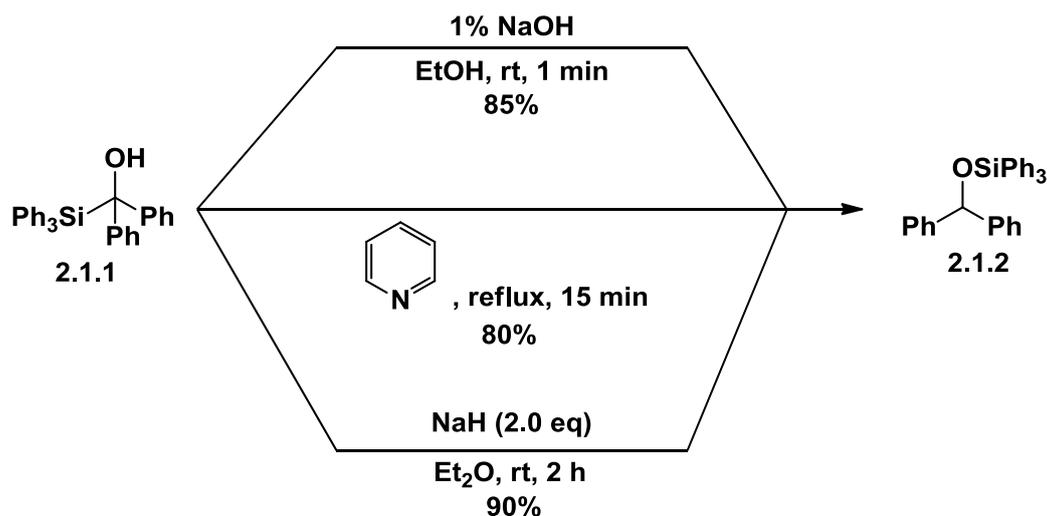
第一節 従来のアザ-Brook 転位を活用した反応

前節にて、*N*-アルキル化を活用した方法での窒素原子上が官能基変換可能なインドリン-3-オンの合成は困難であると述べた。しかしながら、アザ-Brook 転位を活用した見かけ上の *N*-TMS 化を行うことで、窒素原子上が官能基変換可能なインドリン-3-オンの合成が可能であると考えられる。

本節では、従来のアザ-Brook 転位を活用した種々の反応について述べる。

まず初めに最も初期の Brook 転位について述べる。1958 年に Brook によって炭素原子上から酸素原子上へのシリル基の転位反応が報告された (Scheme 2.1.1)¹⁾。

Scheme 2.1.1 初期の Brook 転位



α -シラノール **2.1.1** を種々の塩基で処理することで転位体 **2.1.2** を

何れの場合も高収率で得ている。

さらに、1974年に Brookらは α -シリルアミンを用いても同様の反応が進行することを見出している (Table 2.1.1)²⁾。

Table 2.1.1 初期のアザ-Brook 転位

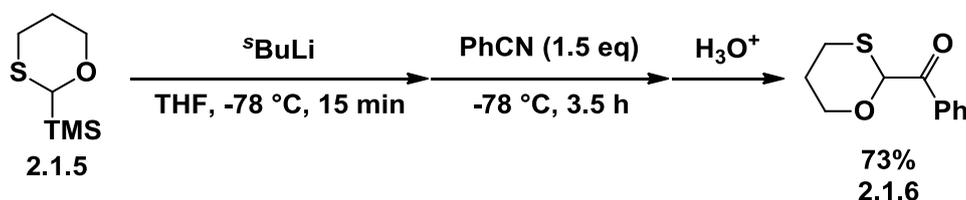
Entry	R ¹	R ²	Temp (°C)	Time (h)
1	H	CH ₂ Ph	100	40
2	Ph	Et	25	1
3	Ph	CH ₂ Ph	25	24
4	Ph	^s Bu	25	36.5

種々の α -シリルアミン **2.1.3** に対し触媒量のブチルリチウムを作用させることで転位体 **2.1.4** を得ている。この反応ではアミノ基上の置換基はアルキル基に限られている。

また、1985年に富士らによってベンゾニトリルに対するシリルオキサチアンの付加に続くアザ-Brook 転位が見出されている (Scheme 2.1.2)³⁾。

Scheme 2.1.2 ベンゾニトリルに対する

シリルオキサチアンの求核付加に続くアザ-Brook 転位



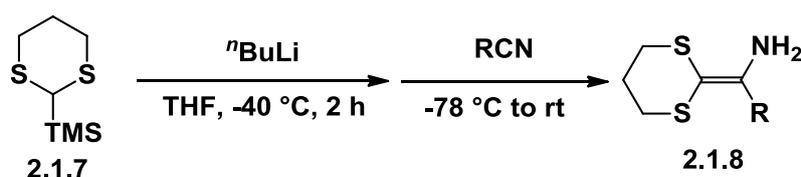
1,3-シリルオキサチアン **2.1.5** に対しブチルリチウムを作用させることで脱プロトン化が進行し、ベンゾニトリルへの求核付加の後に、

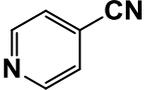
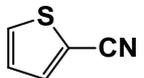
シリル基の転位が進行し、最後に酸性条件下で加水分解することにより、生成物 **2.1.6** を高収率で得ている。

また、1988年に P. C. B. Page らによっても 1,3-シリルジチアンを用いて先程と同様の反応が報告されている (Table 2.1.2)⁴⁾。

Table 2.1.2 シアン化物に対する

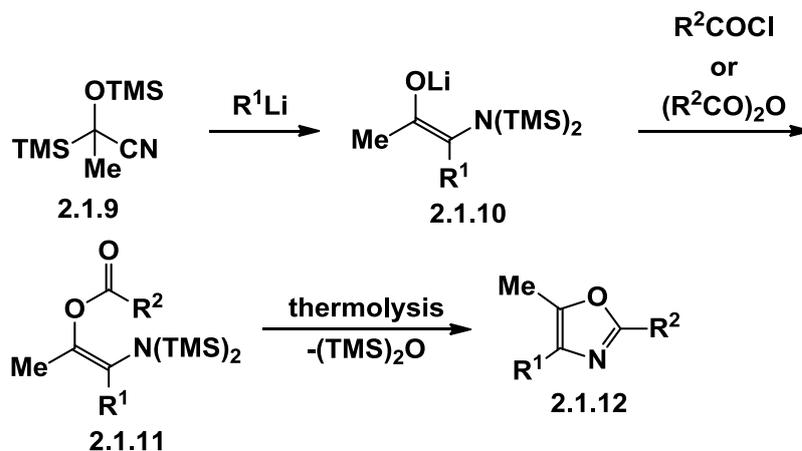
1,3-シリルジチアンの求核付加に続くアザ-Brook 転位



Entry	RCN	Yield (%)
1	PhCN	67
2	<i>p</i> MeC ₆ H ₄ CN	78
3	<i>p</i> BrC ₆ H ₄ CN	48
4	<i>t</i> BuCN	40
5	MePh ₂ CN	57
6		61
7		27

1,3-シリルジチアン **2.1.7** に対しブチルリチウムを作用させることで脱プロトン化し、種々のニトリル化合物へと求核付加させ、続いてシリル基の転位が進行することで転位体 **2.1.8** を得ている。何れの場合も中程度から良好な収率で転位体を得ているが、2-シアノチオフェンを用いた場合は低収率となっている (Entry 7)。

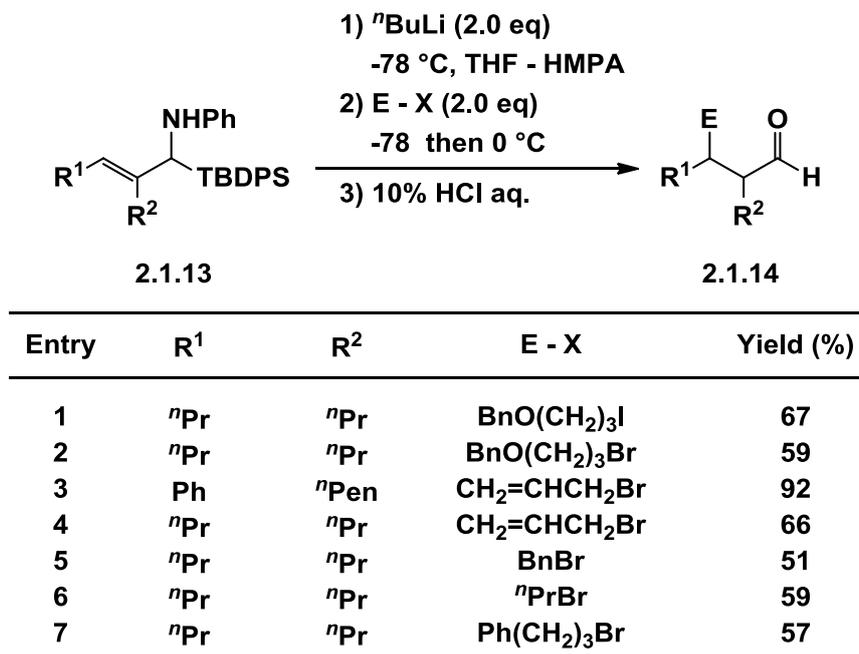
また、1992年に R. F. Cunico らによってアザ-Brook 転位を活用したオキサゾールの合成が報告されている (Table 2.1.3)⁵⁾。

Table 2.1.3 アザ-Brook 転位を活用したオキサゾールの合成

Entry	R ¹	R ²	Yield of 2.1.11 (%)	Yield of 2.1.12 (%)
1	Me	Me	90	95
2	Me	CH=CHMe	78	94
3	Me	CH ₂ Cl	44	95
4	Me	CF ₃	66	95
5	^t Bu	Me	61	93
6	Bn	Me	53	84
7	CH=CH ₂	Me	60	92
8	Ph	Me	60	95

α-シアノシラノール **2.1.9** に対し種々のアルキルリチウム試薬を用いてニトリル部位に求核付加させた後に、酸素原子及び炭素原子上からの二度のアザ-Brook 転位を経てリチウムエノラート **2.1.10** を形成し、続いてアシル化剤と反応とさせることで中間体 **2.1.11** とし、最後に熱分解することで三置換オキサゾール **2.1.12** を何れの場合も高収率で得ている。

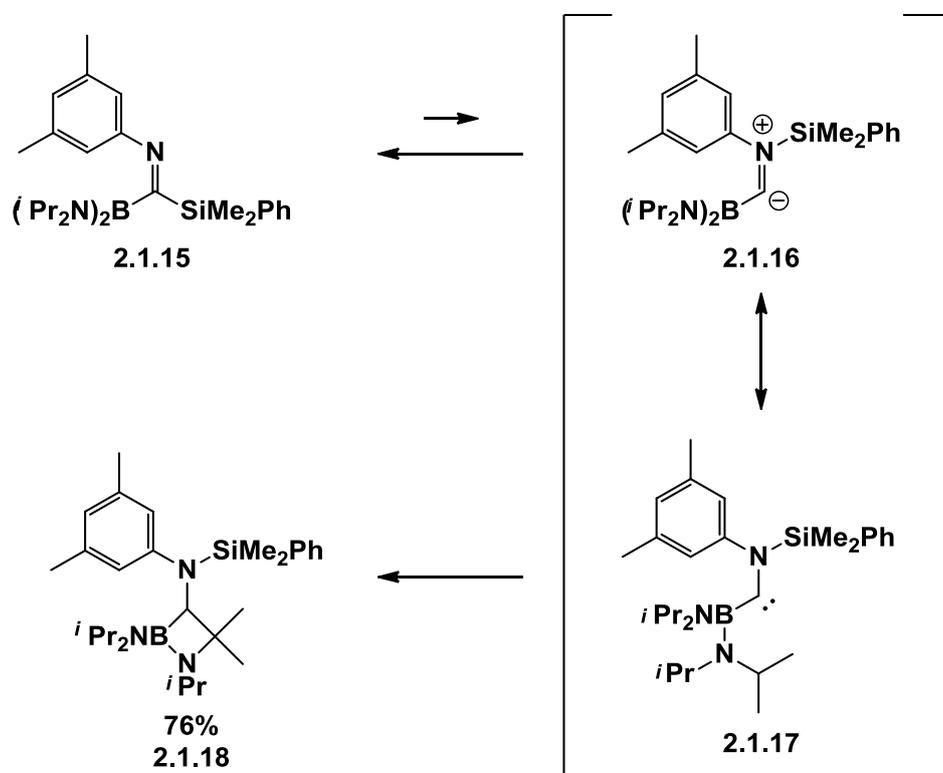
また、1996年に本田らはα-シリルアリルアミンを用いてアザ-Brook 転位を行っている (**Table 2.1.4**)⁶⁾。

Table 2.1.4 α -シリルアリルアミンのアザ-Brook 転位

α -シリルアリルアミン **2.1.13** に対しブチルリチウムを作用させアミノ基の脱プロトン化を行うことでアザ-Brook 転位が進行し、続いて求電子剤を加えることで Brook 転位が進行した後に生じるカルボアニオンを捕捉し、最後に希塩酸で処理を行うことでアルデヒド生成物 **2.1.15** を中程度から良好な収率で得ている。

また、2002年に杉野目らはボリルシリルイミンからアザ-Brook 転位を活用してアミノボリルカルベンを得る反応を報告している (**Scheme 2.1.3**)⁷⁾。

Scheme 2.1.3 ボリルシリルイミンのアザ-Brook 転位を活用した
アミノボリルカルベンの形成

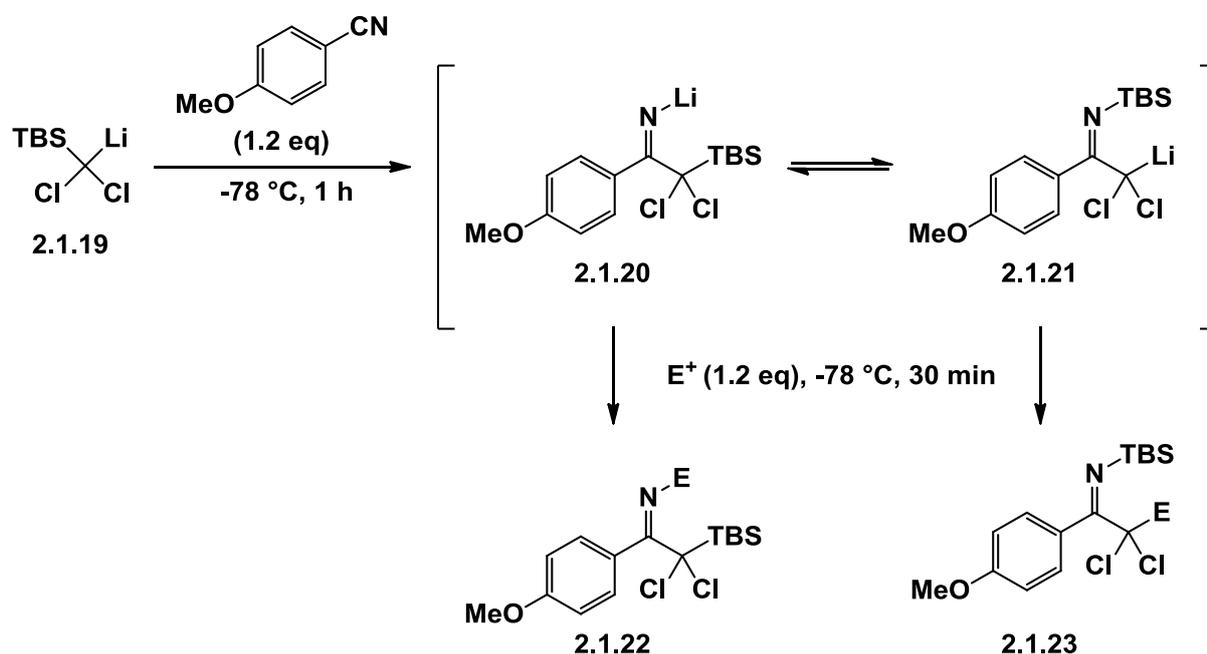


ボリルシリルイミン **2.1.15** からアザ-Brook 転位が起こることによってアミノボリルカルベン **2.1.17** となり、このカルベンがイソプロピル基のメチン部位に C-H 挿入することで 1,2-アザボラチジン **2.1.18** を得ている。

また、2004 年に大鷲らはシリルジハロメチルリチウムと *p*-メトキシベンズニトリルとの反応によりアザ-Brook 転位が進行することを報告している (Table 2.1.5)⁸⁾。

Table 2.1.5 シリルジハロメチルリチウムと

ニトリル化合物との反応によるアザ-Brook 転位



Entry	Electrophile	E	Yield of 2.1.22 (%)	Yield of 2.1.23 (%)
1	MeI	Me	37 ^a	42 ^a
2	PhCHO / TMSCl	PhCH(OTMS)	-	88
3	PhCOCl / cat. DMAP	PhCO	-	67 ^a
4	CH ₂ =CHCH ₂ Br	CH ₂ =CHCH ₂	19 ^a	74 ^a

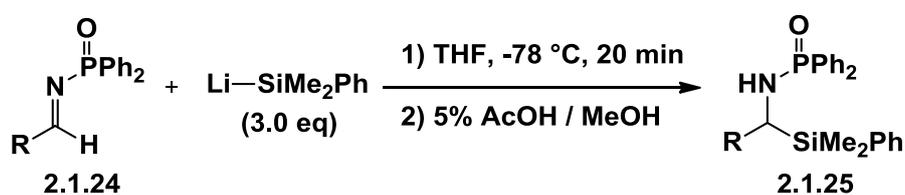
a : After acidic hydrolysis of imine to ketones.

シリルジクロロメチルリチウム **2.1.19** を *p*-メトキシベンズニトリルに求核付加させることで中間体 **2.1.20** となり、さらにアザ-Brook 転位が進行することで **2.1.21** となる。これらが共存している系内に求電子剤を加えることでイミン生成物 **2.1.22** 及び **2.1.23** をそれぞれ中程度から良好な収率で得ている。

ここまでで述べてきたように、ニトリルを用いたアザ-Brook 転位についてはいくつか報告例があるが、イミンを用いたアザ-Brook 転位はこれまでに例がない。2005年に K. A. Sheidtらはイミンに対しシリルアニオンを直接反応させることで α -シリルアミンが得られることを

報告している (Table 2.1.6)⁹⁾。

Table 2.1.6 イミンに対する直接的シリル化



Entry	R	Yield (%)
1	Ph	88
2	1-naphthyl	64
3	2-naphthyl	61
4	3-MePh	74
5	4-MePh	75
6	2-MeOPh	90
7	4-MeOPh	86
8	2-ClPh	55
9	4-ClPh	83
10	PhCH=CH	58

ジフェニルホスホリル基によって活性化されたアルジミン **2.1.24** に対し求核剤としてフェニルジメチルシリルリチウムを 3.0 当量、THF 溶媒中、-78 °C で 20 分間反応させその後の酸処理により α -シリルアミン **2.1.25** を中程度から良好な収率で得ている。この反応においてはアザ-Brook 転位は全く起こっていない。

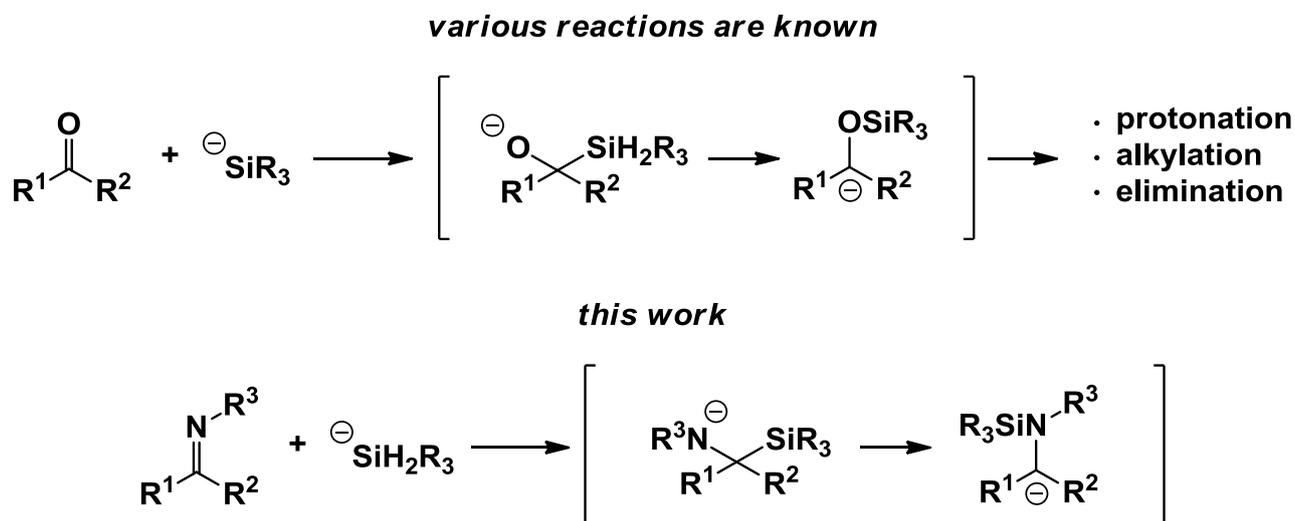
以上紹介したように、アザ-Brook 転位を活用した様々な反応が知られている。次節では α -イミノエステルに対しアザ-Brook 転位を活用したインドリン-3-オン誘導体の合成法について述べる。

第二節 アザ-Brook 転位を活用した

2,2-二置換インドリン-3-オンの合成

前節では従来のアザ-Brook 転位を活用した反応を紹介した。アザ-Brook 転位について述べられている報文は我々の知る限り前節で述べたものが全てであり、未だに十分な研究がなされている分野とは言えない。特に単純なイミンに対する求核付加に続くアザ-Brook 転位は意外にもこれまでに報告例がなかった(Scheme 2.2.1)。

Scheme 2.2.1 イミンに対する求核付加に続く Brook 転位

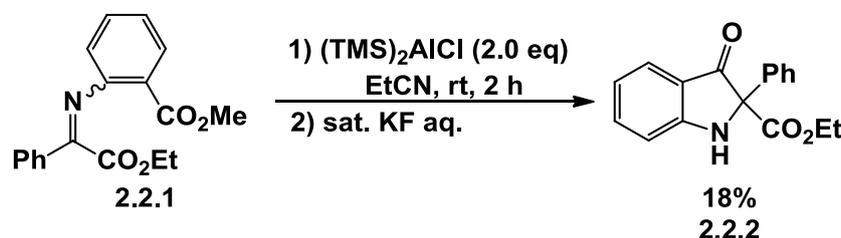


本節では当研究室において見出された、有機アルミニウム試薬を用いた C-シリル化に続くアザ-Brook 転位を活用した環化反応による窒素原子上が官能基変換可能なインドリン-3-オンの合成について述べる。

第一章第二節にて、窒素原子上が官能基変換可能なインドリン-3-オンの合成は困難であると述べてきたが、新たな有機アルミニウム試薬として塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムを用いて N-TMS 化を行ったところ、低収率ではあるが目的物である窒素原子上に置換基

を持たないインドリン-3-オンを得ることに成功した (**Scheme 2.2.2**)。

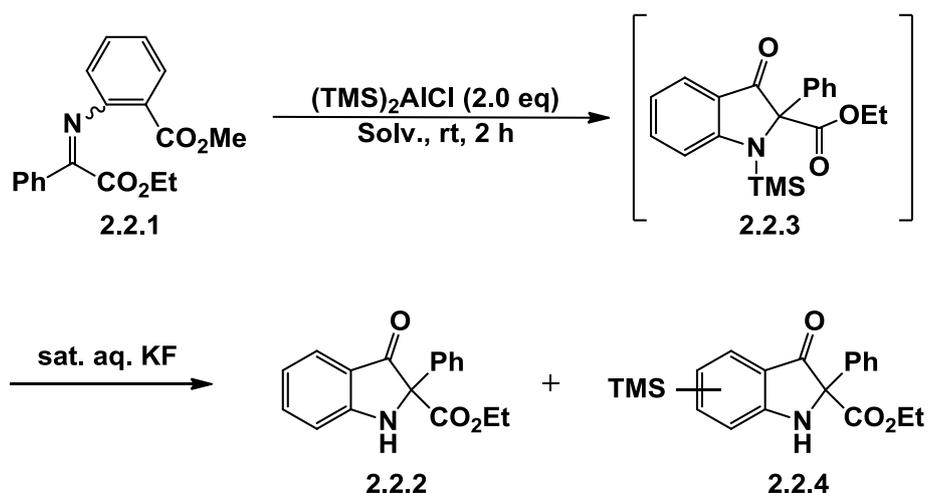
Scheme 2.2.2 塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムを用いた
インドリン-3-オンの合成



ここで用いた塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウム^{1, 2)}はトリス(トリメチルシリル)アルミニウムエーテラートと塩化アルミニウムとの不均化反応によって別途調製した。塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムを 2.0 当量用いてプロピオニトリル溶媒中室温で 2 時間反応させ、その後飽和フッ化カリウムメタノール溶液で処理し環化体の窒素原子上に付加しているシリル基を除去することで窒素上がフリーなインドリン-3-オン誘導体 2.2.2 を収率 18% で得た。

この反応の反応機構はこれまでに我々が提唱してきた *N*-アルキル化によるものではなく、*C*-シリル化に続くアザ-Brook 転位による見かけ上の *N*-TMS 化によるものであると考えられる。本節ではこの反応の反応条件、基質検討、反応機構等について詳しく述べる。

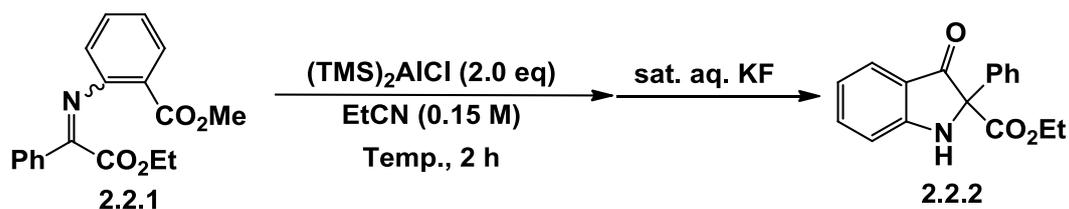
まず初めに溶媒検討を行った (**Table 2.2.1**)。

Table 2.2.1 2,2-二置換インドリン-3-オン合成の溶媒検討

Entry	Solv.	Yield (%)	
		2.2.3	2.2.4
1	MeCN	6	13
2	EtCN	26	11
3	Toluene	17	12
4	CH ₂ Cl ₂	32	0
5	THF	26	0
6	Et ₂ O	25	0

極性溶媒であるアセトニトリル及びプロピオニトリルを用いた場合、それぞれ環化体の合計収率は 19%及び 37%となった (**Entries 1, 2**)。非極性溶媒であるトルエン及びジクロロメタンを用いた場合、それぞれ環化体の合計収率は 29%及び 32%となった (**Entries 3, 4**)。エーテル系溶媒である THF 及びジエチルエーテルを用いた場合、それぞれ環化体の合計収率は 26%及び 25%となった (**Entries 5, 6**)。以上の結果から、プロピオニトリルを用いた場合に最も収率よく環化体を得られることが分かった (**Entry 2**)。

次に反応条件の検討を行った (**Table 2.2.2**)。

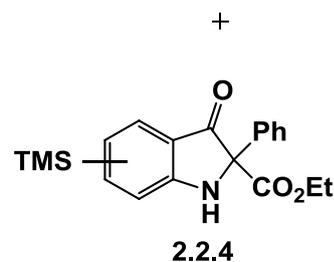
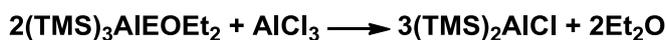
Table 2.2.2 2,2-二置換インドリン-3-オン合成の反応条件検討

Entry	Temp.	Yield (%)	
		2.2.3	2.2.4
1	rt	26	11
2 ^a	rt	0	0
3	-20 °C to rt	46	8
4 ^b	-20 °C to rt	46	0
5 ^c	-20 °C to rt	65	0

a) Sat. KF / MeOH was used instead of sat. aq. KF.

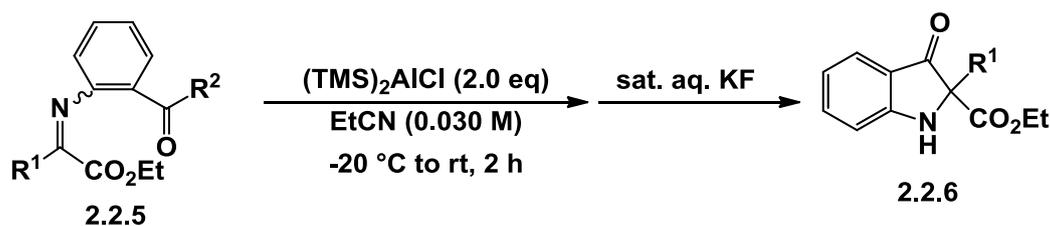
b) $(\text{TMS})_2\text{AlCl}$ (1.5 eq) was used.

c) Conducted at a lower concentration (0.030 M).



脱シリル化剤の検討として、飽和フッ化カリウム水溶液の代わりにメタノール溶液を用いて脱シリル化を行ったが生成物は全く得られなかった (**Entry 2**)。また、反応温度の検討として、-20 °C から室温まで自然昇温させながら反応を行った場合、環化体の合計収率は 54% と大幅に向上した (**Entry 3**)。求核剤の当量検討として、塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムを 1.5 当量に減らして検討を行ったところ、収率は 46% とやや低下する結果となった (**Entry 4**)。また、反応を行う際の濃度を 0.15 M から 0.030 M へと希釈して行ったところ、環化体の収率は 65% へと向上した (**Entry 5**)。

得られた最適条件を用いて基質検討を行った (**Table 2.2.3**)。

Table 2.2.3 2,2-二置換インドリン-3-オン合成の基質検討

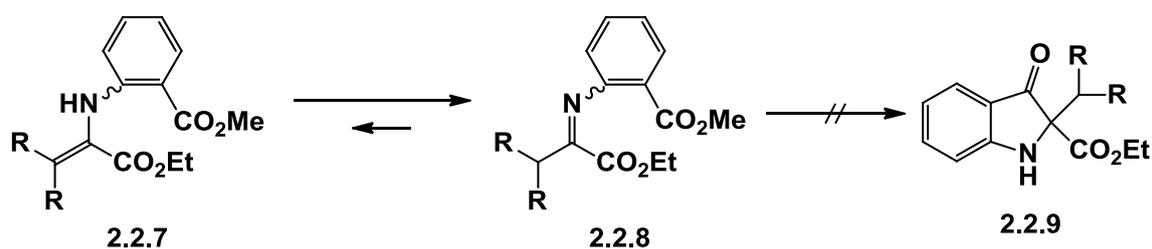
Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	Ph	OMe	65	6	4-ClC ₆ H ₄	OMe	59
2	Ph	OPh	62	7	4-MeOC ₆ H ₄	OMe	18
3	Ph	SEt	62	8	EtO ₂ C	OMe	31
4	Ph	STol	42	9	Ph-C≡C-	OMe	66
5	2-thienyl	OMe	67	10	Ph-CH=CH-	OMe	49

エステル部位の置換基をメトキシ基、フェノキシ基、エチルチオ基、トリルチオ基と4種類検討を行った結果、メトキシ基を有する基質が最も収率よく環化体を与えた(**Entry 1**)。イミノ炭素上の置換基としてヘテロ環であるチエニル基を有する基質(**Entry 5**)や電子求引性基である4-クロロフェニル基を有する基質(**Entry 6**)を用いた場合も良好な収率で環化体を得られたが、電子供与性基である4-メトキシフェニル基を有する基質を用いた場合は18%と大幅に収率が低下した(**Entry 7**)。また、イミノマロン酸ジエチルを基質として用いた場合(**Entry 8**)は31%と中程度の収率で目的物を得ることができた。この生成物はリパーゼを用いた非対称化を行うなどすることで、不斉炭素を導入することができ、天然物合成へと応用できるため有用である。また、アルキニルイミンやアルケニルイミンを用いた場合もそれぞれ66%及び49%と良好な収率で環化体を得られた(**Entries 9, 10**)。

また、イミノ炭素の α 位に水素原子を有する基質でも別途検討を行

った (Table 2.2.4)。

Table 2.2.4 イミノ炭素の α 位に水素原子を有する基質での検討

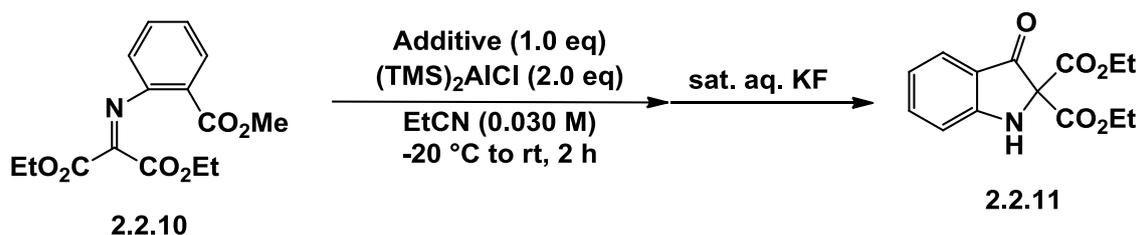


Entry	R	Yield (%)
1	-C ₅ H ₁₀ -	0
2	-SC ₃ H ₆ S-	0

イミノ炭素上の置換基としてシクロヘキシル基及び 1,3-ジチアニル基を有する基質で検討を行ったが、何れの場合も反応は全く進行せず、原料を回収するのみとなった。これは基質であるイミンがエナミンへと異性化することが原因であると考えられる。

続いて、イミノマロン酸ジエチルを基質に用いて、添加剤の検討を行った (Table 2.2.5)。

Table 2.2.5 2,2-二置換インドリン-3-オン合成の添加剤検討



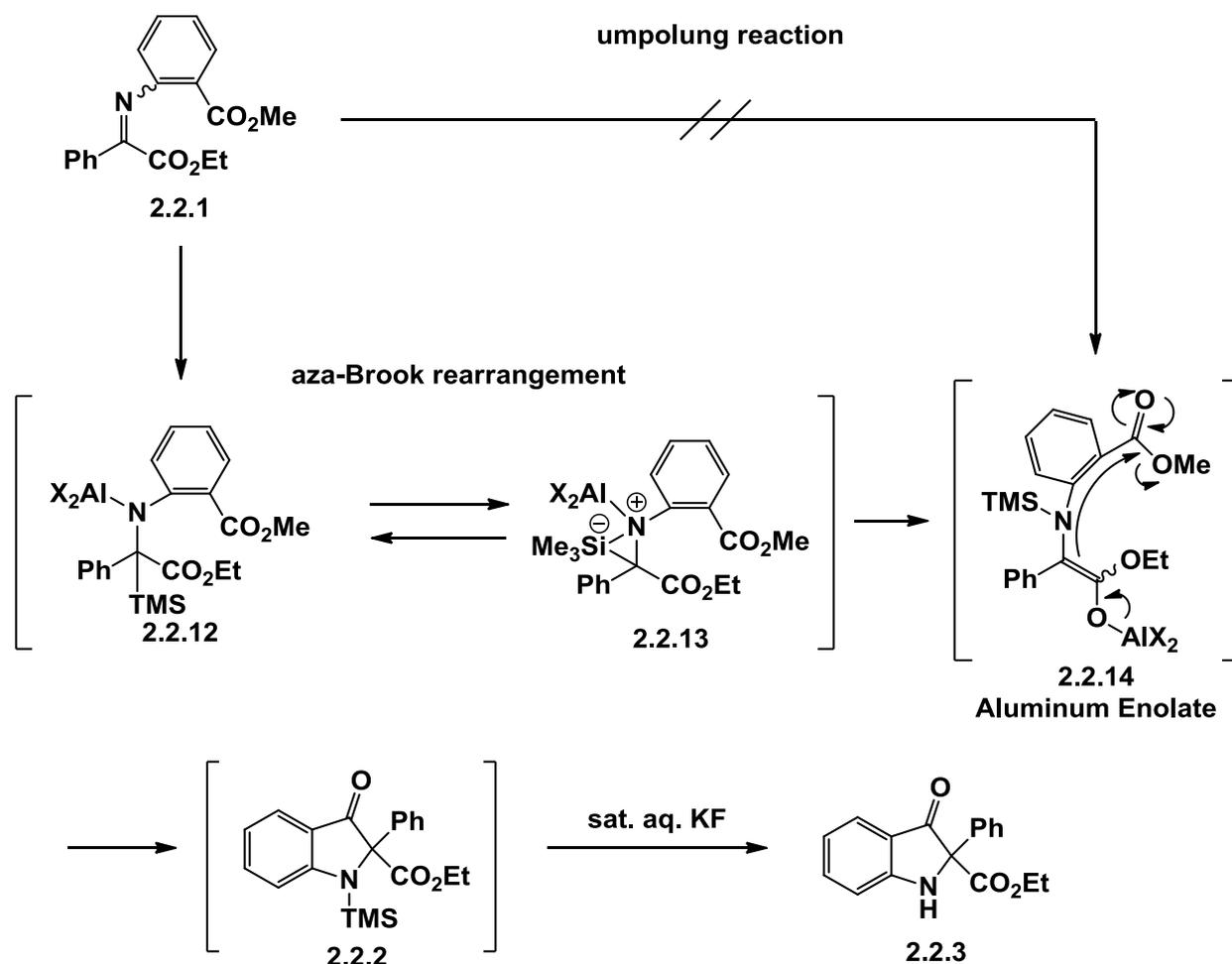
Entry	Additive	Yield (%)
1	None	31
2	EtAlCl ₂	12
3	TMSCl	0
4	MS 4Å ^a	61

a) MS 4Å (2.5 g) was used for S.M. (1.0 mmol).

当研究室でこれまでに行われてきた *N*-アルキル化反応における Lewis 酸の検討から、*N*-アルキル化を促進することが知られている二塩化エチルアルミニウム (**Entry 2**) 及びトリメチルシリルクロライド (**Entry 3**) を用いて検討を行った結果、何れの場合も収率が大幅に減少した。これらの結果からもこの反応の反応機構が直接的な *N*-シリル化によるものではないと考えられる。また、添加剤としてモレキュラーシーブス 4 Å (MS4 Å) を用いた場合、収率が 61% へと大幅に向上した (**Entry 4**)。系内に僅かに存在する水分子、及び環化の際に脱離するメトキシドアニオンの捕捉に効果があるものと考えられる。

以上の結果から考えられる反応機構を以下に示す (**Scheme 2.2.2**)。

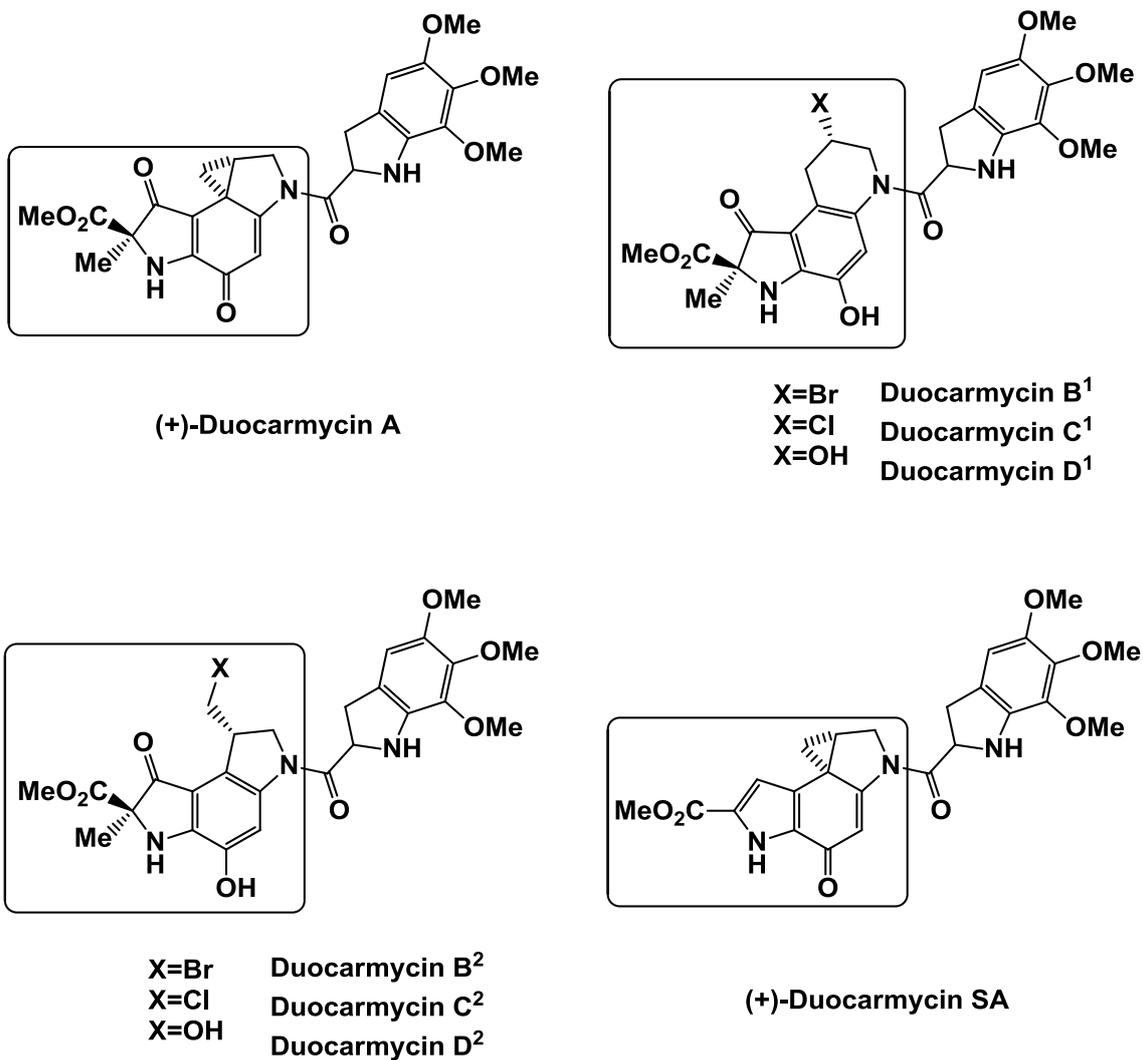
Scheme 2.2.2 反応機構



前述した通り、*N*-シリル化が進行しているとは考えにくく、*C*-シリル化を経由して進行していると思われる。即ち、初めにシリル化がイミノ炭素上で進行し、中間体としてアルミニウムアミド **2.2.12** が得られる。このアルミニウムアミドからトリメチルシリル基が三員環遷移状態 **2.2.13** を経由して窒素原子上に転位しアルミニウムエノラート **2.2.14** を与え、分子内のメトキシカルボニル基へと求核攻撃することで環化反応が進行し、最後に飽和フッ化カリウム水溶液で脱シリル化することで目的物 **2.2.3** が得られるものと考えられる。

この反応により得られたインドリン-3-オン骨格は生理活性を有する天然物である **Duocarmycin** に見られる骨格であり、原料に用いた α -イミノエステルに手掛かりとなる置換基を導入することで、今回の反応をこの化合物の全合成に利用できるものと考えられる (**Scheme 2.2.3**)。

Scheme 2.2.3 種々の Duocarmycin 族



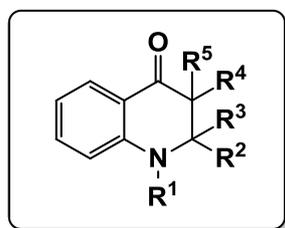
次章ではこの反応の更なる応用として、2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成について述べる。

第三章 アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成研究

第一節 従来のテトラヒドロ-4-キノロンの合成

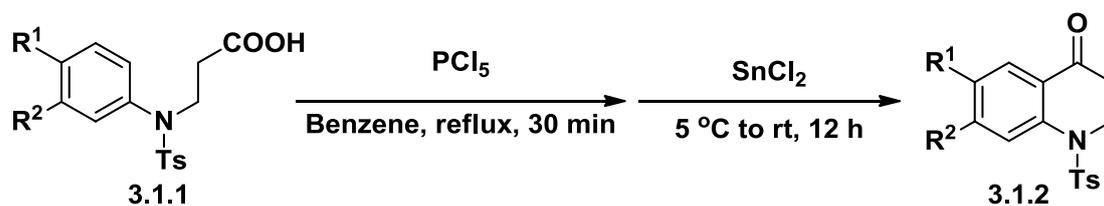
前章ではアザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成について述べた。その関連化合物にテトラヒドロ-4-キノロンがあり、この骨格も様々な生理活性化合物に見られる重要な骨格である¹⁾。前章で述べたアザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応を応用することでテトラヒドロ-4-キノロン骨格についても同様に合成できるのではないかと考え、検討を行った。本節ではこれまでに知られているテトラヒドロ-4-キノロン誘導体の様々な合成法について述べる (Figure 3.1.1)。

Figure 3.1.1 テトラヒドロ-4-キノロン



1949年、JohnsonらはFriedel-Craftsアシル化を活用したテトラヒドロ-4-キノロンの合成を初めて報告している (Table 3.1.1)²⁾

Table 3.1.1 Friedel-Crafts アシル化を活用した
テトラヒドロ-4-キノロンの合成

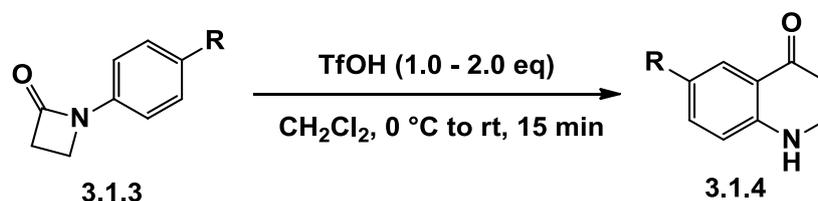


Entry	R ¹	R ²	Yield
1	H	H	95
2	H	Cl	87
3	OMe	H	99

β -アミノプロピオン酸 **3.1.1** に対し、五塩化リンを加えベンゼン溶媒中 30 分加熱還流したのち、四塩化スズを加え分子内 Friedel-Crafts アシル化を行い、テトラヒドロ-4-キノロン **3.1.2** を何れの場合も高収率で得ている。このような Friedel-Crafts 反応を活用した合成法が、今日に至るまでテトラヒドロ-4-キノロン骨格合成において最も一般的な手法となっている。

同様に、2002 年に K. W. Anderson らが Friedel-Crafts アシル化を活用した 6 位に置換基を有するテトラヒドロ-4-キノロンの合成法について報告している (**Table 3.1.2**)。

Table 3.1.2 Friedel-Crafts 反応を活用した
テトラヒドロ-4-キノロンの合成法

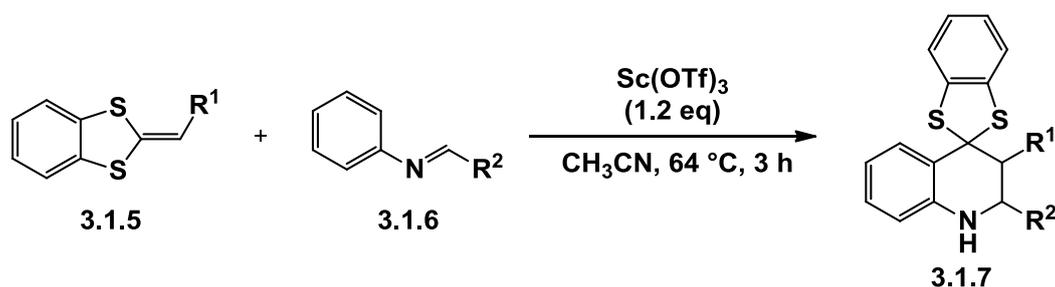


Entry	R	Yield (%)
1	Cl	97
2	F	98
3	H	96
4	OMe	97
5	NO ₂	0

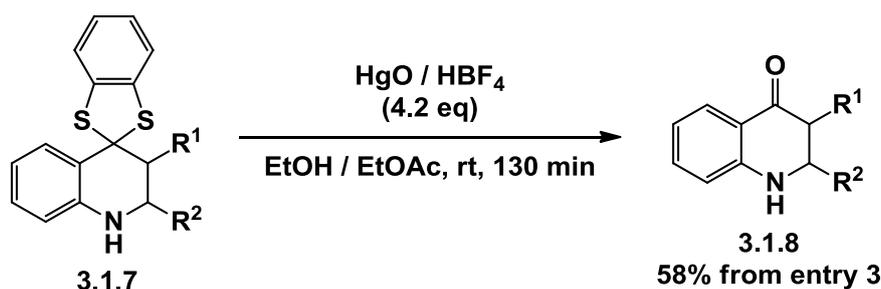
窒素原子上に芳香環が置換したβ-ラクタム **3.1.3** に対し、トリフルオロメタンスルホン酸存在下、ジクロロメタン溶媒中、0 °Cから室温まで昇温させながら 15 分間反応させ、対応するテトラヒドロ-4-キノロン **3.1.4** を高収率で得ているが、6 位にニトロ基が置換した基質の場合のみ生成物が得られていない (**Entry 5**)。

また、2002 年に G. Beaton らはケテンジチオアセタールと *N*-アールイミンとのアザ-Diels-Alder 反応によりテトラヒドロ-4-キノロンを得ている (**Table 3.1.3**)。

Table 3.1.3 アザ-Diels-Alder 反応を活用した
テトラヒドロ-4-キノロンの合成



Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	Time (min)	<i>syn</i> / <i>anti</i>
1	Ph	<i>P</i> (C ₆ H ₄)CO ₂ Me	81	180	23 / 1
2	Ph	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	64	60	2 / 1
3	Bn	Ph	82	75	28 / 1
4	Bn	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	66	60	1 / 1
5	<i>i</i> Pr	<i>P</i> (C ₆ H ₄)CO ₂ Me	38	240	100 / 0
6	H	Ph	92	15	-
7	H	CH(CH ₃) ₂	64	15	-

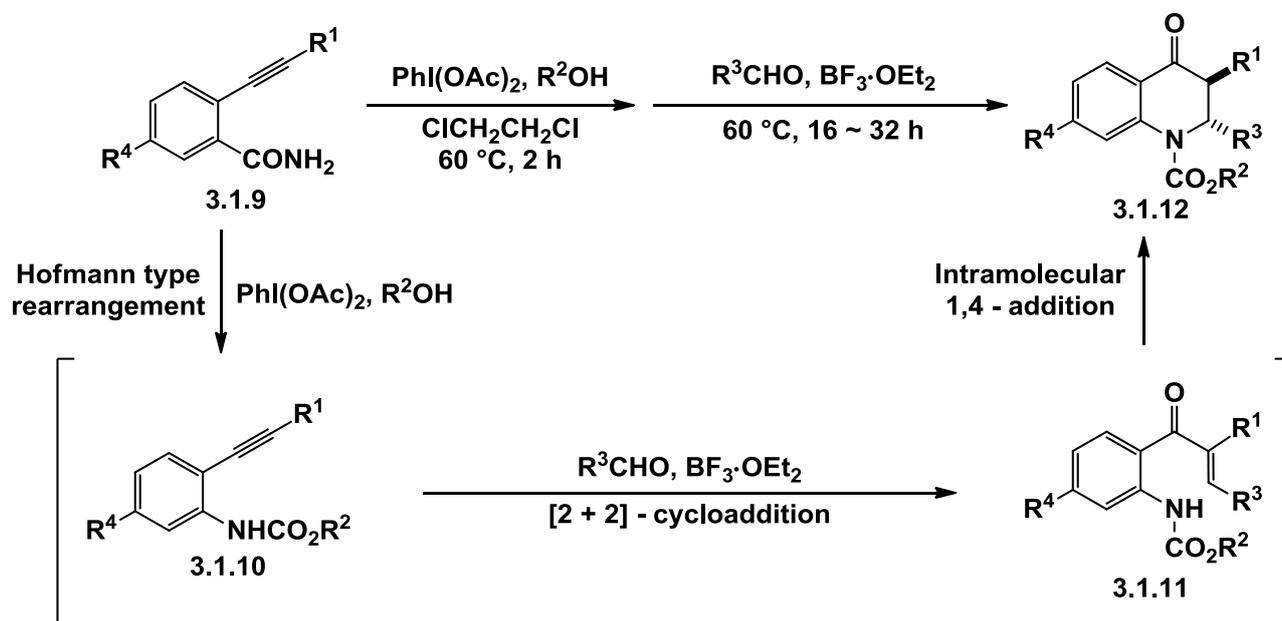


ケテンジチオアセタール **3.1.5** と *N*-アリアルイミン **3.1.6** に対し、スカンジウムトリフラーートを 1.2 当量、アセトニトリル溶媒中、64 °C で 3 時間反応させ、アザ-Diels-Alder 反応によりテトラヒドロキノリン **3.1.7** とし、これに対し酸化水銀及び四フッ化ホウ素酸をエタノール、酢酸エチル混合溶媒中、室温で 130 分間反応させることでテトラヒドロ-4-キノロン **3.1.8** を得ている。

また、2011 年に梁田らによって 2-アルキニルベンズアミドからテトラヒドロ-4-キノロンへのワンポット合成が報告されている (Table 3.1.4)。

Table 3.1.4 2-アルキニルベンズアミドを基質に用いた

テトラヒドロ-4-キノロンへのワンポット合成



Entry	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield (%)
1	Bu	Et	<i>p</i> MeC ₆ H ₄	H	81 (22 / 1)
2	Bu	Et	<i>p</i> MeC ₆ H ₄	OMe	72 (7 / 1)
3	Bu	Et	<i>p</i> MeC ₆ H ₄	F	80 (38 / 1)
4	Bu	Et	<i>p</i> MeC ₆ H ₄	NO ₂	0
5	Bu	Bn	<i>p</i> MeC ₆ H ₄	H	73 (8 / 1)
6	Bu	Et	<i>o</i> MeC ₆ H ₄	H	82 (20 / 1)
7	Bu	Et	<i>m</i> MeC ₆ H ₄	H	76 (33 / 1)
8	Bu	Et	<i>p</i> MeC ₆ H ₄	H	68 (98 / 1)
9	Bu	Et	Cy	H	87 (99 / 1)
10	Ph	Me	<i>p</i> MeC ₆ H ₄	H	73 (<i>trans</i>)
11	Bu	Et	<i>p</i> CNC ₆ H ₄	H	0
12 ^a	Bu	Et	<i>p</i> CNC ₆ H ₄	H	82 (<i>trans</i>)
13	Bu	Et	<i>p</i> NO ₂ C ₆ H ₄	H	80 (<i>trans</i>)
14	H	Et	<i>p</i> MeC ₆ H ₄	H	88

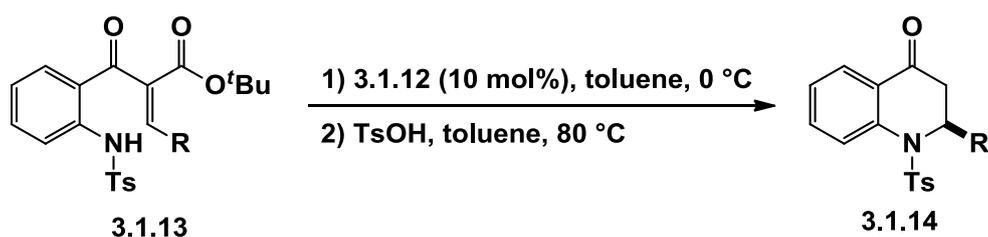
a) Reaction temperature was 90 °C.

アルキニルベンズアミド **3.1.9** に対しヨードソベンゼンジアセテート及び種々のアルコールを作用させることで Hofmann 型の転位が起こり、続いて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体存在下、種々のアルデヒドと反応させることで [2+2]-付加環化反応が起こり α, β -不飽和

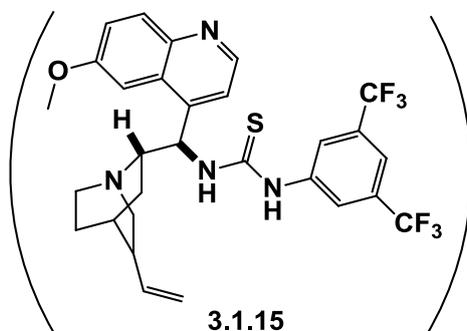
ケトン中間体となり、最後に分子内 1,4-付加反応によりテトラヒドロ-4-キノロン **3.1.12** を良好な収率で得ている。

また、2010年に Y. Lu らによってチオウレア触媒を用いても行われている (Table 3.1.4)。

Table 3.1.4 チオウレア触媒を用いたテトラヒドロ-4-キノロンの合成



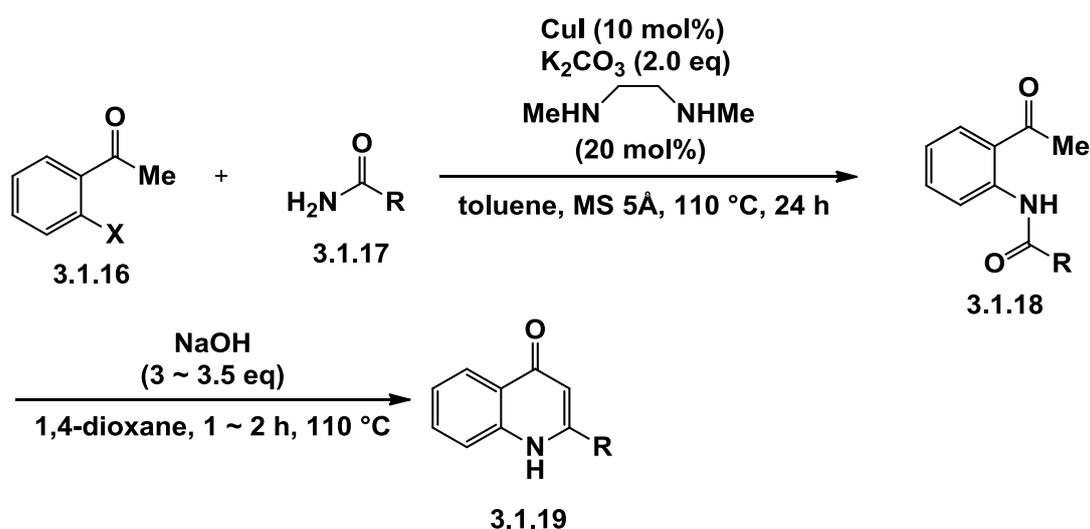
Entry	R	Time (h)	ee (%)	Yield (%)
1	4-ClC ₆ H ₄	24	91	88
2	4-EtC ₆ H ₄	24	93	91
3	2-naphthyl	24	84	88
4	<i>i</i> Pr	48	78	85



先程述べた梁田らによるテトラヒドロ-4-キノロンの合成において中間体として用いられた α, β -不飽和ケトンを経験として用い、チオウレア触媒 **3.1.15** を 10 mol%、トルエン溶媒中、0 °C で 5 時間反応を行うことで高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行し、その後パラトルエンスルホン酸を用いて 3 位の Boc 基を除去することでテトラヒドロ-4-キノロン **3.1.14** を高収率及び高エナンチオ選択的に得ている。

遷移金属触媒を用いたカップリング反応による合成例も知られている。2007年に S. L. Buchwald らによって銅触媒によるカップリング反応を用いた 2-アリール-4-キノロンの合成が報告されている (Table 3.1.5)。

Table 3.1.5 銅触媒を用いたカップリング反応を用いた
2-アリール-4-キノロンの合成



Entry	X	R	Yield of 3.1.18 (%)	Yield of 3.1.19 (%)
1	Br	Ph	86	94
2	Br	3-ClC ₆ H ₄	83	97
3	Br	4-Pyridyl	80	90
4	I	2-Pyridyl	71	88
5	Br	2-Thienyl	81	97

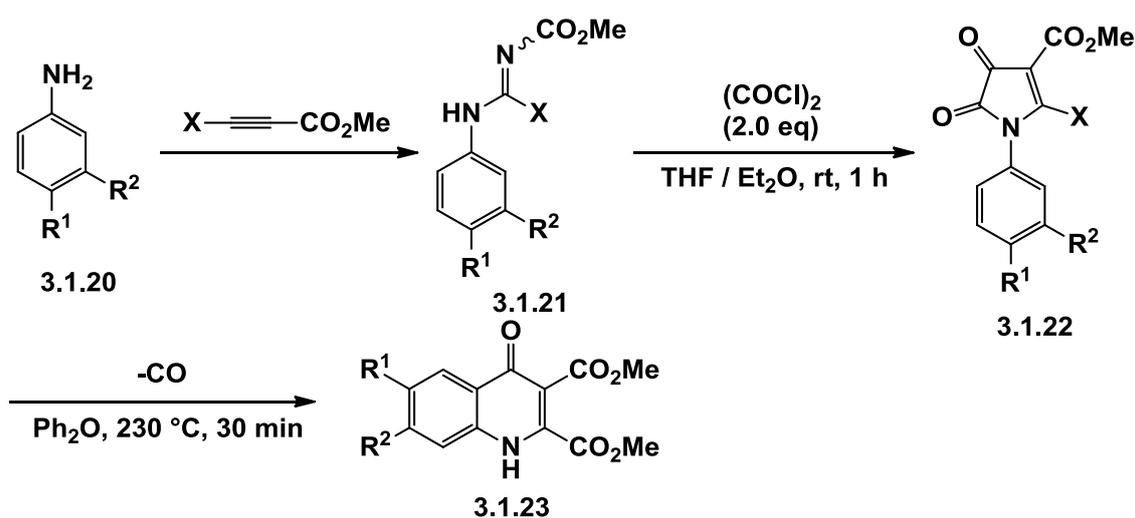
α -ハロフェノン **3.1.16** とアミド **3.1.17** に対し、ヨウ化銅を 10 mol%、炭酸カリウムを 2.0 当量、リガンドとして *N,N'*-ジメチルエチレンジアミンを 20 mol%、モレキュラーシーブス 5 Å (MS 5 Å) 存在下、トルエン溶媒中、110 °C で 24 時間反応させることで中間体 **3.1.18** として単離し、更にその後、水酸化ナトリウム存在下、1,4-ジオキササン溶媒中、110 °C で 1 ~ 2 時間反応させることで環化反応及び脱水反応が進行し、

2-アリール-4-キノロン **3.1.19** を二段階で得ている。更にこの 2-アリール-4-キノロン **3.1.19** に対し水素添加を行うことでテトラヒドロ-4-キノロンへと変換できるものと考えられる。

また、1999年に磯部らは3位にメトキシカルボニル基、もしくはカルボキシ基が置換した4-キノロンの合成を報告している (**Table 3.1.6**)。テトラヒドロ-4-キノロン及び4-キノロンの合成法は未だに多くの制限があり、その一つに官能基変換可能な置換基の導入が困難であることが挙げられる。

Table 3.1.6 3位にエステル及びカルボキシル基が置換

した4-キノロンの合成



Entry	R ¹	R ²	X	Yield (%)
1	H	H	H	-
2	H	H	CO ₂ Me	79
3	OMe	H	CO ₂ Me	64
4	H	OMe	CO ₂ Me	84
5	OMe	OMe	CO ₂ Me	72
6	Me	H	CO ₂ Me	90
7	F	H	CO ₂ Me	89
8	F	F	CO ₂ Me	62
9	NO ₂	H	CO ₂ Me	-

アニリン誘導体 **3.1.20** とアルキニルエステルとの反応により中間体

3.1.21 とし、更に塩化オキサリルを 2.0 当量加え、THF 及びジエチルエーテルの混合溶媒中室温で 1 時間反応させることで中間体 **3.1.22** とし、最後にジフェニルエーテル溶媒中 230 °C で 30 分間反応させ一酸化炭素を除去することで 2,3 位にメトキシカルボニル基を有する 4-キノロン **3.1.23** を得ている。更にこの 2,3-ジメトキシカルボニル-4-キノロン **3.1.23** に対し水素添加を行うことでテトラヒドロ-4-キノロンへと変換できるものと考えられる。

このように、テトラヒドロ-4-キノロン誘導体には様々な合成法があり、特に近年盛んに研究がなされている。このことから有機合成におけるテトラヒドロ-4-キノロン骨格形成の重要性がうかがえる。次節ではアザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成法について述べる。

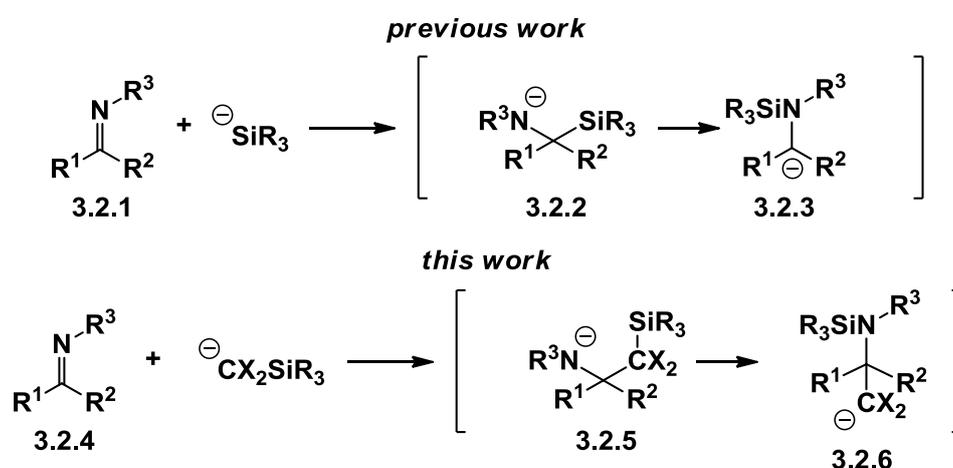
第二節 アザ-Brook 転位を活用した

2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成研究

前節では従来のテトラヒドロ-4-キノロンの合成法を紹介した。この化合物の骨格形成は天然物などの生理活性化合物合成において大変重要であるが、その合成法には未だに多くの制限があり、十分な研究がなされているとは言えない分野である。その一つに官能基変換可能な置換基の導入が困難であることが挙げられる。2,3 位への官能基変換可能な置換基の導入が困難とされており、特に 2,3-二置換、及び 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの簡便な合成法はこれまでに例がなかった。本節では第二章第二節で述べたアザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応を更に応用した初の 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成について述べる。

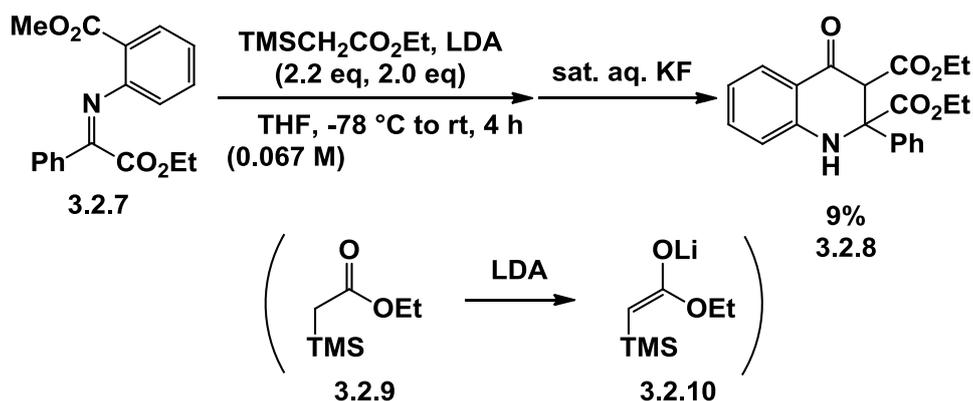
第二章第二節で述べたインドリン-3-オン合成が 5 員環の構築であったのに対し、本節で述べるテトラヒドロ-4-キノロン合成は 6 員環の構築が必要となるため、求核剤としてシリルアニオンでは無くシリルメチルアニオン種を用い、一炭素伸長しなければならない (Scheme 3.2.1)。

Scheme 3.2.1



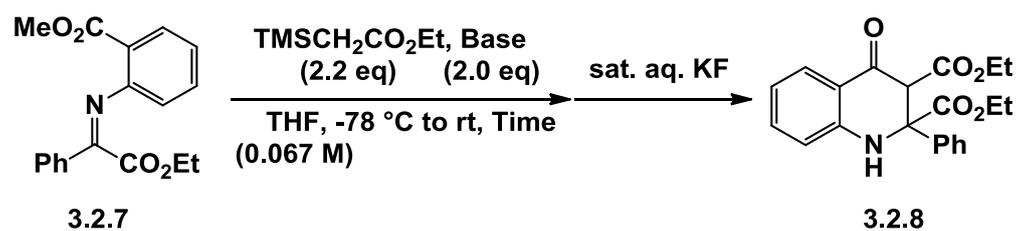
そこでまず初めに、ベンゾイルギ酸エチル由来の *o*-メトキシカルボニルイミンに対し、求核剤として α -トリメチルシリル酢酸エチルトリチウムジイソプロピルアミドから調製したリチウムエノラートを用いて反応を行った (Scheme 3.2.2)。

Scheme 3.2.2 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成



ベンゾイルギ酸エチル由来の *o*-メトキシカルボニルイミン 3.2.7 に対し、求核剤として α -トリメチルシリル酢酸エチルトリチウムジイソプロピルアミドから調製したリチウムエノラート 3.2.10 を用いて反応を行った。第二章第二節で述べたインドリン-3-オン合成と同様に、窒素原子上にトリメチルシリル基が置換したままでは TLC 上でテーリングしてしまい単離が困難であることから、飽和フッ化カリウム水溶液を用いて反応を停止するとともに脱シリル化した。その結果、9%と少量ではあるが、目的物であるテトラヒドロ-4-キノロン 3.2.8 を得ることに成功した。

環化体及び付加体の合計収率が 34%と低かったため、求核剤が十分に調製できていないのではないかと考え、用いる塩基の検討を行った (Table 3.2.1)。

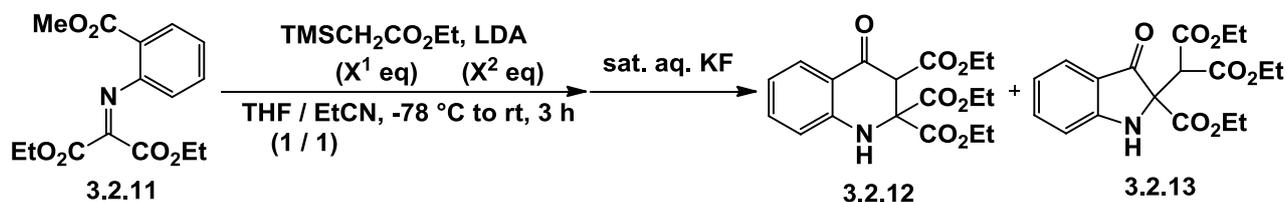
Table 3.2.1 テトラヒドロ-4-キノロン合成における塩基の検討

Entry	Base	Time (h)	Yield (%) of 3.2.8
1	LDA	4	9
2	KHMDS	4	-
3	NaHMDS	7	-
4	LiHMDS	7	4

その結果、LDA を用いた場合に最も収率よく環化体が得られ (**Entry 1**)、カリウム塩基やナトリウム塩基を用いた場合は TLC 精製の際に全体的にテーリングしており、単離できるスポットさえなかった。

依然として反応の最初の段階である求核付加自体がうまく進行していなかったため、次により求電子性の高い基質であるイミノマロン酸ジエチル **3.2.11** を基質に用いて、反応条件の最適化を行った (**Table 3.2.2**)。

Table 3.2.2 テトラヒドロ-4-キノロンの合成における
反応条件の最適化



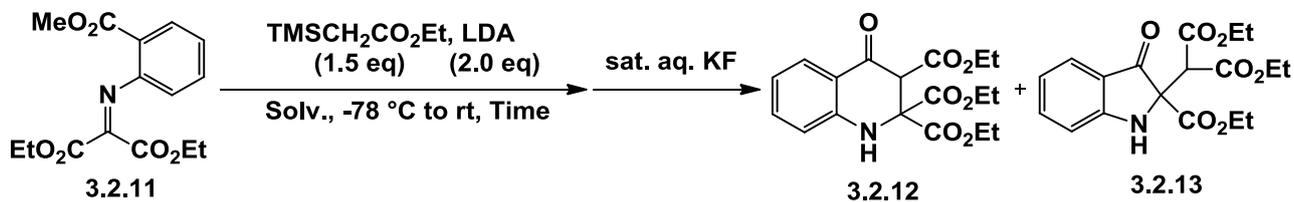
Entry	X ¹	X ²	Concentration (M)	Yield (%) (3.2.12 / 3.2.13)
1 ^a	2.2	2.0	0.067	20 (23 / 77)
2	2.2	2.0	0.050	30 (17 / 83)
3	1.1	1.5	0.050	26 (29 / 71)
4	1.5	2.0	0.050	29 (32 / 68)
5	1.5	2.0	0.025	40 (50 / 50)
6	1.5	2.0	0.017	33 (43 / 57)

a : EtCN was not used.

イミノマロン酸ジエチル **3.2.11** に対し、**Table 3.2.1** の最適条件を用いて反応を行ったところ、目的物であるテトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** 及びインドリン-3-オン **3.2.13** が合計収率 20% で得られた (**Entry 1**)。そこで次に、前章のインドリン-3-オン合成において効果的な溶媒であったプロピオニトリルを共溶媒として用いたところ収率が 30% に向上した (**Entry 2**)。次に求核剤の当量を 1.1 当量に減らし、塩基の当量を 1.5 当量に減らして検討を行ったところ、収率は 26% とやや低下する結果となったが、最も選択的にインドリン生成物 **3.2.13** が得られた (**Entry 3**)。次に、生成物のカルボニル基の α 位のプロトンの引き抜きが起こることを考慮して、塩基を 2.0 当量用い、求核剤は大過剰には必要ないものと考え 1.5 当量用いて反応の濃度の検討を行った (**Entries 4 ~ 6**)。その結果、濃度が 0.025 M の場合に 40% と最も収率よく環化体を得られ、最も選択的にテトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** が得られた。 (**Entry 5**)。

反応条件の最適化が完了したので、次に溶媒検討を行った (**Table 3.2.3**)。

Table 3.2.3 テトラヒドロ-4-キノロンの合成における溶媒検討



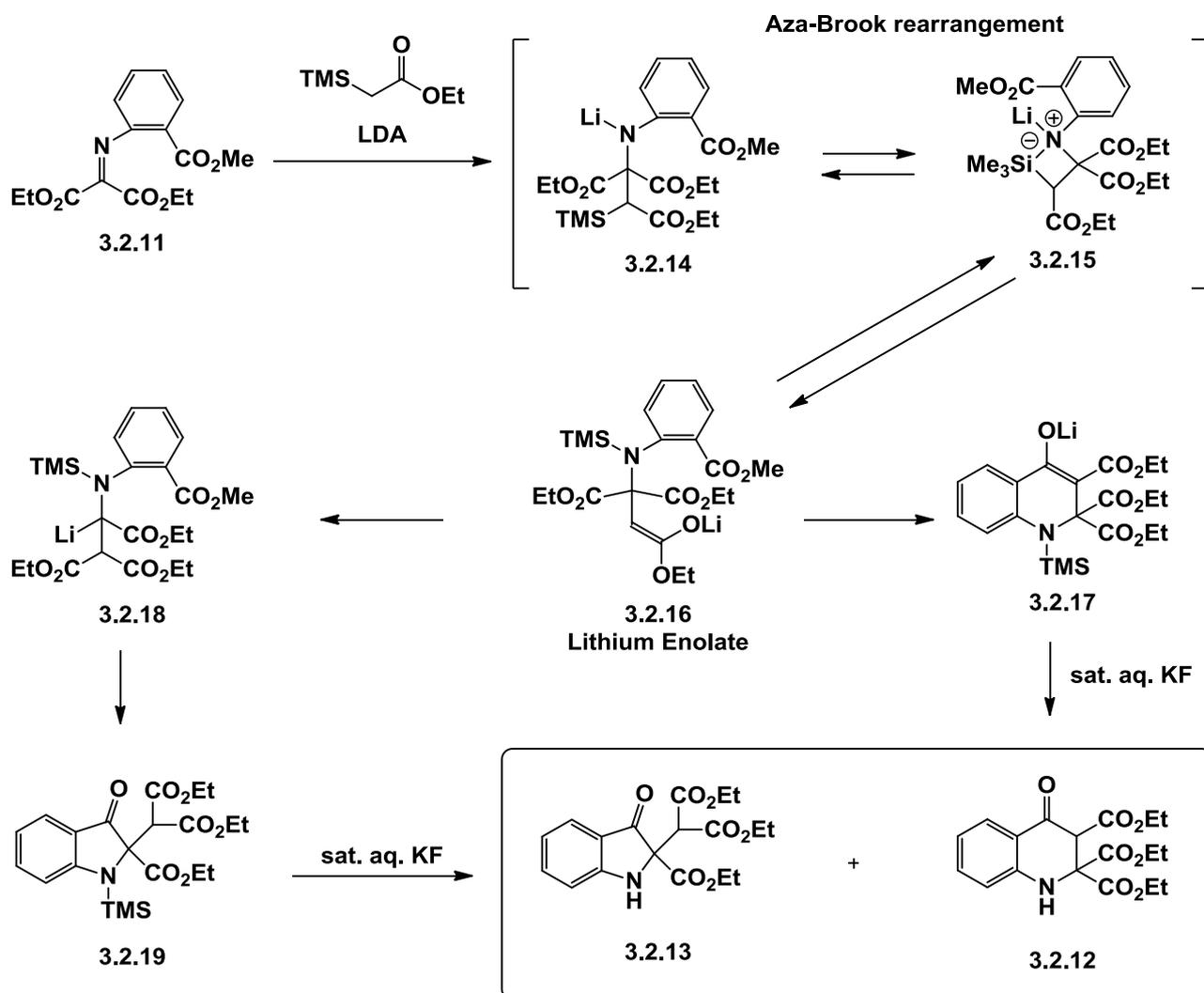
Entry	Solv.	Time (h)	Yield (%) (3.2.12 / 3.2.13)
1	THF (0.025 M)	3	24 (37 / 63)
2	THF / Et ₂ O (1 / 1, 0.025 M)	4	25 (28 / 72)
3	THF / Toluene (1 / 1, 0.025 M)	3	24 (30 / 70)
4	THF / CH ₂ Cl ₂ (1 / 1, 0.025 M)	3	37 (30 / 70)
5 ^a	THF / MeCN (1 / 1, 0.025 M)	10	29 (41 / 59)
6 ^a	THF / MeCN (1 / 3, 0.025 M)	4	32 (33 / 67)
7	THF / EtCN (1 / 1, 0.025 M)	3	40 (50 / 50)
8	THF / EtCN (1 / 4, 0.020 M)	6	41 (49 / 51)
9	THF / EtCN (1 / 3, 0.025 M)	7	52 (62 / 38)
10	DME / EtCN (1 / 3, 0.025 M)	7	77 (83 / 17)

a : Reactions were conducted at -45 °C to rt.

その結果、DME とプロピオニトリルを 1 対 3 の比で用い、濃度を 0.025 M とした場合に収率 77%、生成物の選択性も最も良くテトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** が得られることを見出した (**Entry 11**)

この反応の反応機構は次のように考えられる (Scheme 3.2.2)。

Scheme 3.2.2 テトラヒドロ-4-キノロンの反応機構



まず初めに、イミン **3.2.11** に対するリチウムエノラートの求核付加反応がイミノ炭素上で進行し、中間体としてリチウムアミド **3.2.14** が得られる。このリチウムアミドからトリメチルシリル基が四員環遷移状態 **3.2.15** を経由して窒素原子上に転位しリチウムエノラート **3.2.16** を与え、分子内のメトキシカルボニル基へと求核攻撃することで環化反応が進行し、最後に飽和フッ化カリウム水溶液で脱シリル化することでテトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** が得られる。また、リチウムエノ

ラート **3.2.16** からケトン分解機構によるエトキシカルボニル基の転位が起こることで異なるリチウムエノラート **3.2.18** となり、分子内のメトキシカルボニル基へと求核攻撃することで環化反応が進行し、最後に飽和フッ化カリウム水溶液で脱シリル化することでインドリン-3-オン **3.2.13** が得られるものと考えられる。

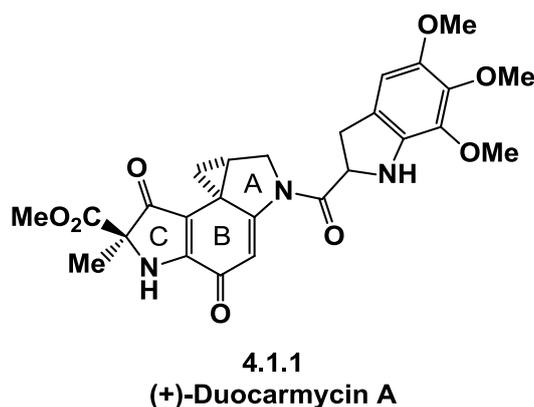
このように、 α -イミノエステルから簡便に含窒素ヘテロ環化合物であるテトラヒドロ-4-キノロン誘導体を良好な収率で合成できることを見出した。この手法は 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成を可能にするものであり、同時に官能基変換可能な置換基の導入にも成功していることから、今後の更なる研究により天然物を含む生理活性化合物等の合成へと応用できるものと考えられる。

第四章 (+)-Duocarmycin A の全合成

第一節 従来の(+)-Duocarmycin A の全合成

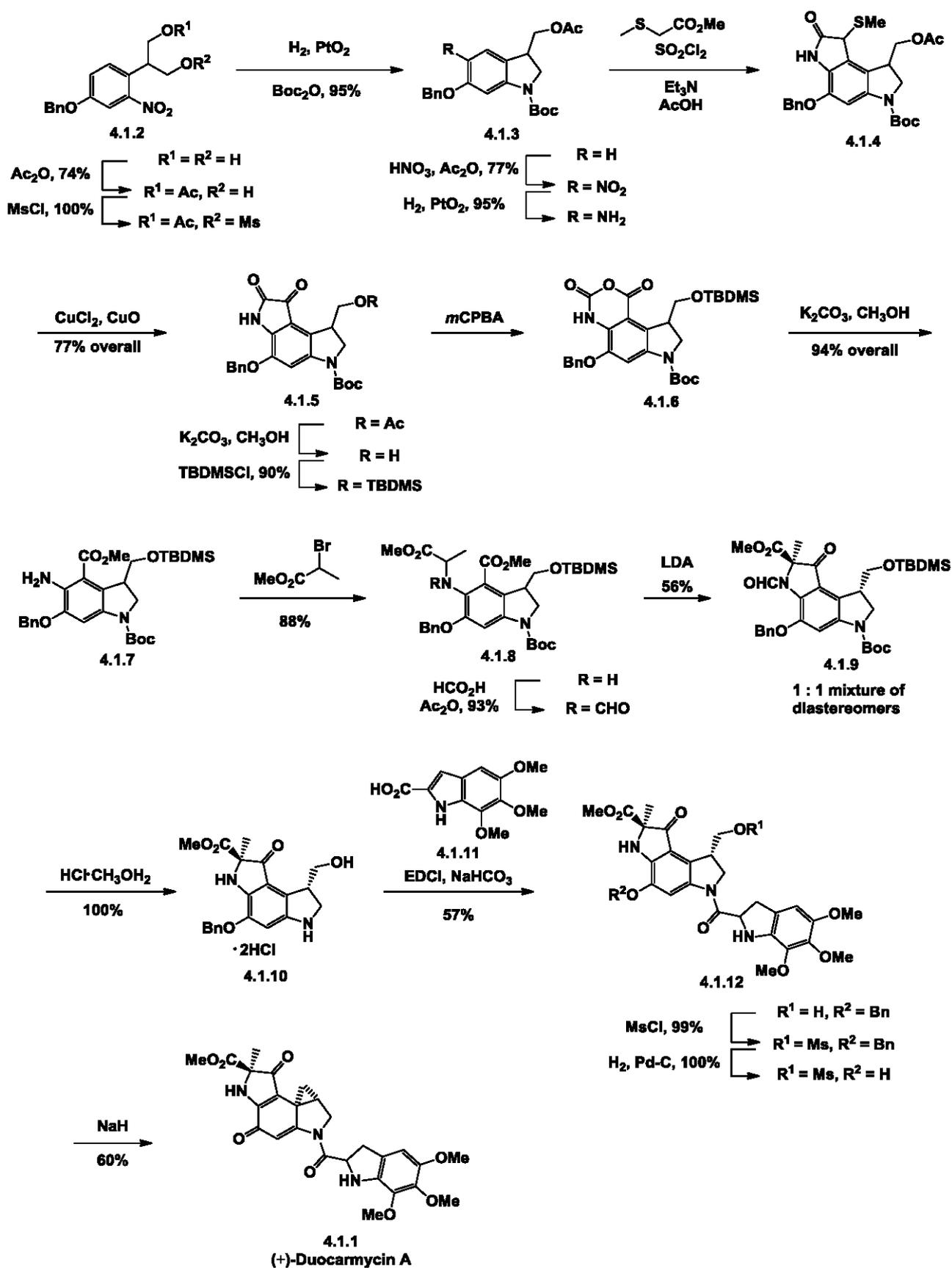
(+)-Duocarmycin A (Figure 4.1.1)¹⁾は 1988 年に富士山の麓に生息する *Streptomyces* DO-88 と呼ばれる菌類から、協和発酵工業により単離された化合物であり、強力な抗腫瘍活性を有することで知られているため、簡便な合成法の確立が望まれるとともに、その複雑な構造から全合成の目的物としても魅力的である。この節では従来の Duocarmycin A の全合成について述べる。

Figure 4.1.1



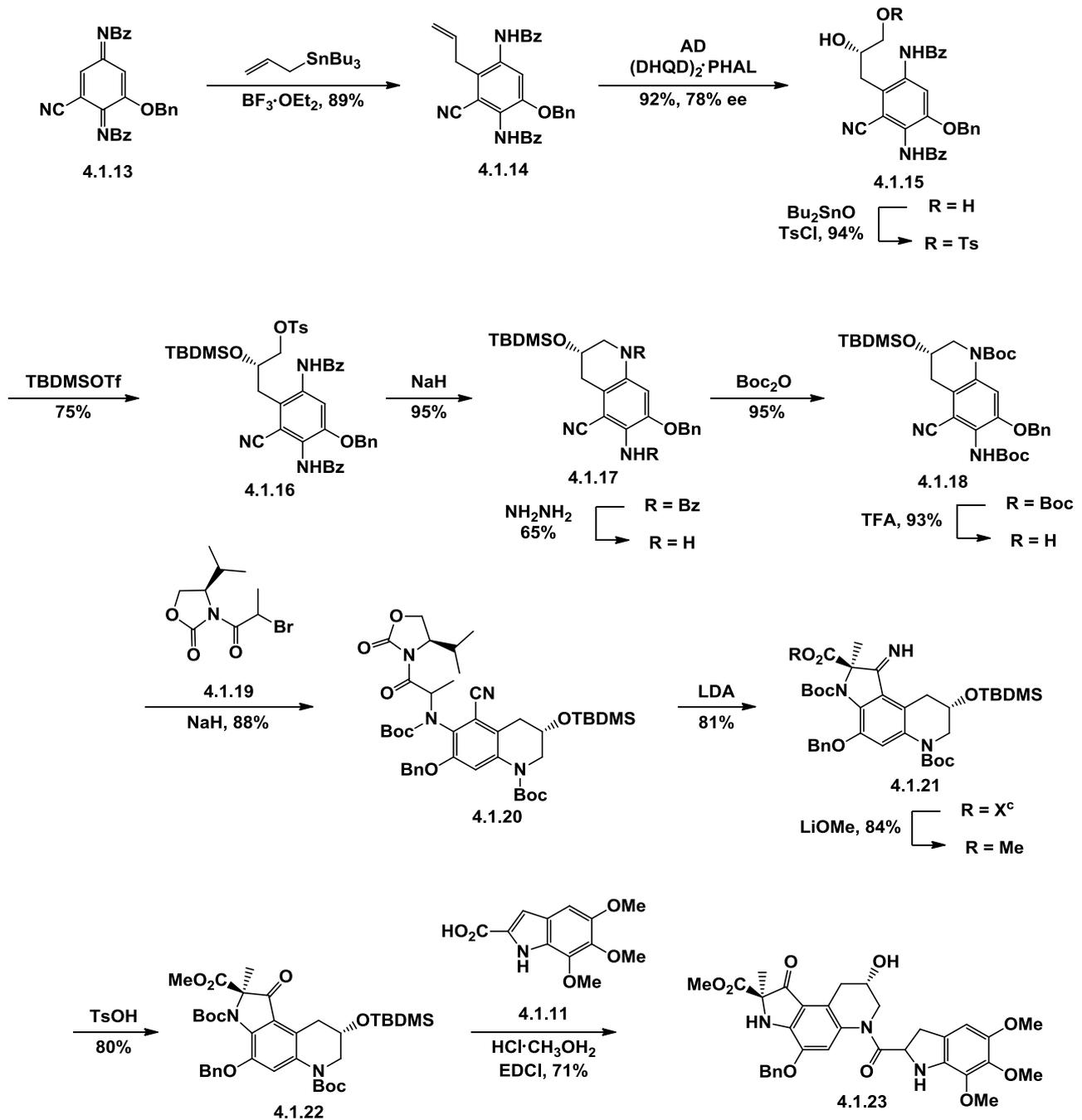
最初の全合成は 1990 年に寺島らによって行われた²⁾。基質由来の B 環部位に対し、A 環及び C 環を後から導入する手法をとっており、右側のフラグメントであるトリメトキシインドール部位は最後に導入されている。また、左側のフラグメントである CPI 骨格の合成は Wierenga らと同様の手法で行われており、CPI 骨格をラセミ体で得ている (Scheme 4.1.1)。

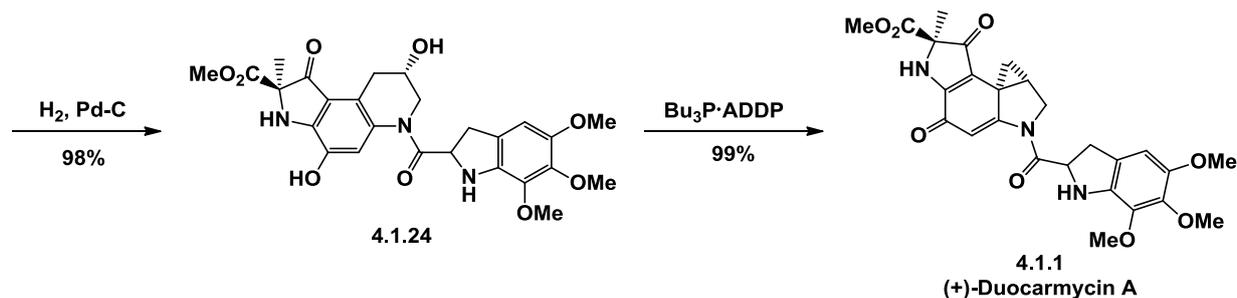
Scheme 4.1.1 寺島らによる全合成



1996年、Bogerらによって初のエナンチオ選択的な全合成が達成された。この報文では目的物である(+)-Duocarmycin Aだけでなく、*epi*-(+)-Duocarmycin Aもエナンチオ選択的に合成できることが報告されている(Scheme 4.1.2)³⁾。

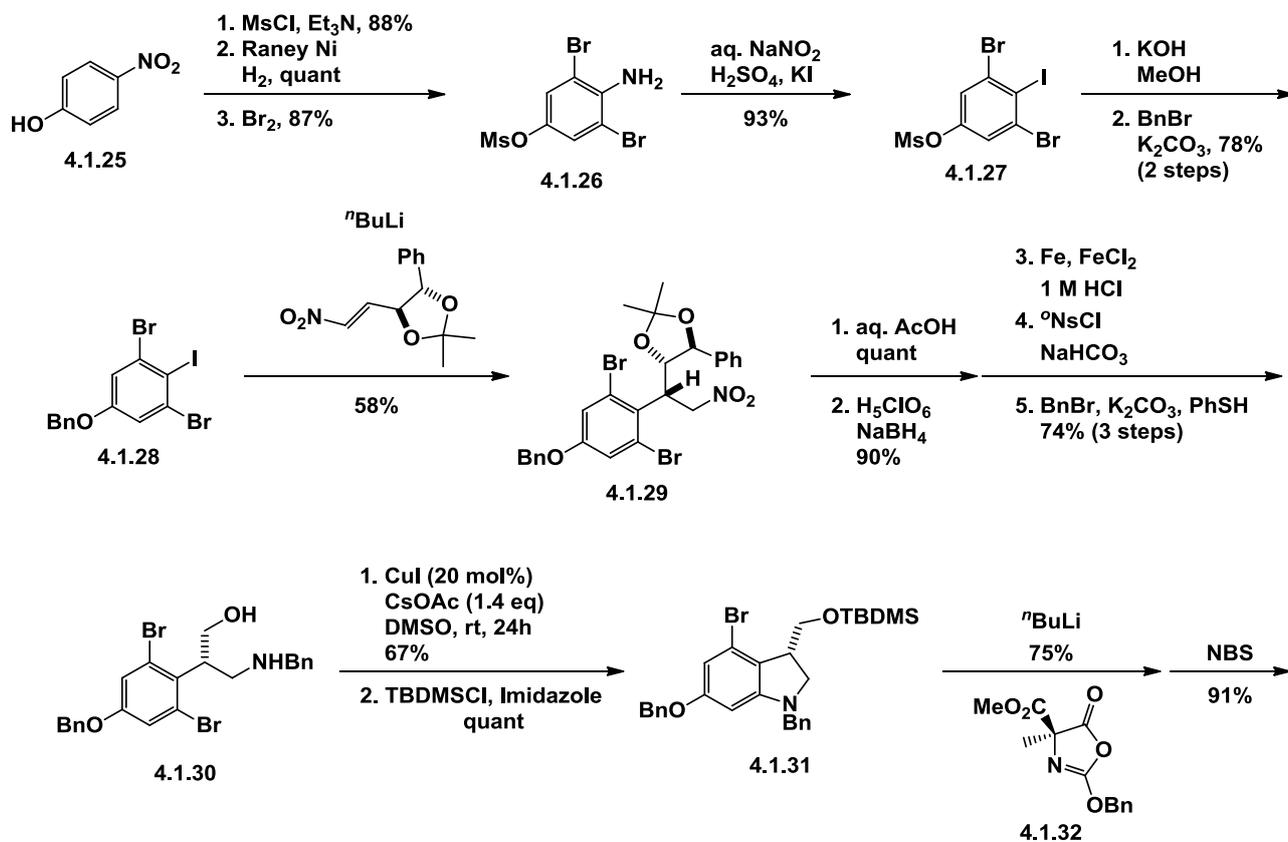
Scheme 4.1.2 Bogerらによる全合成

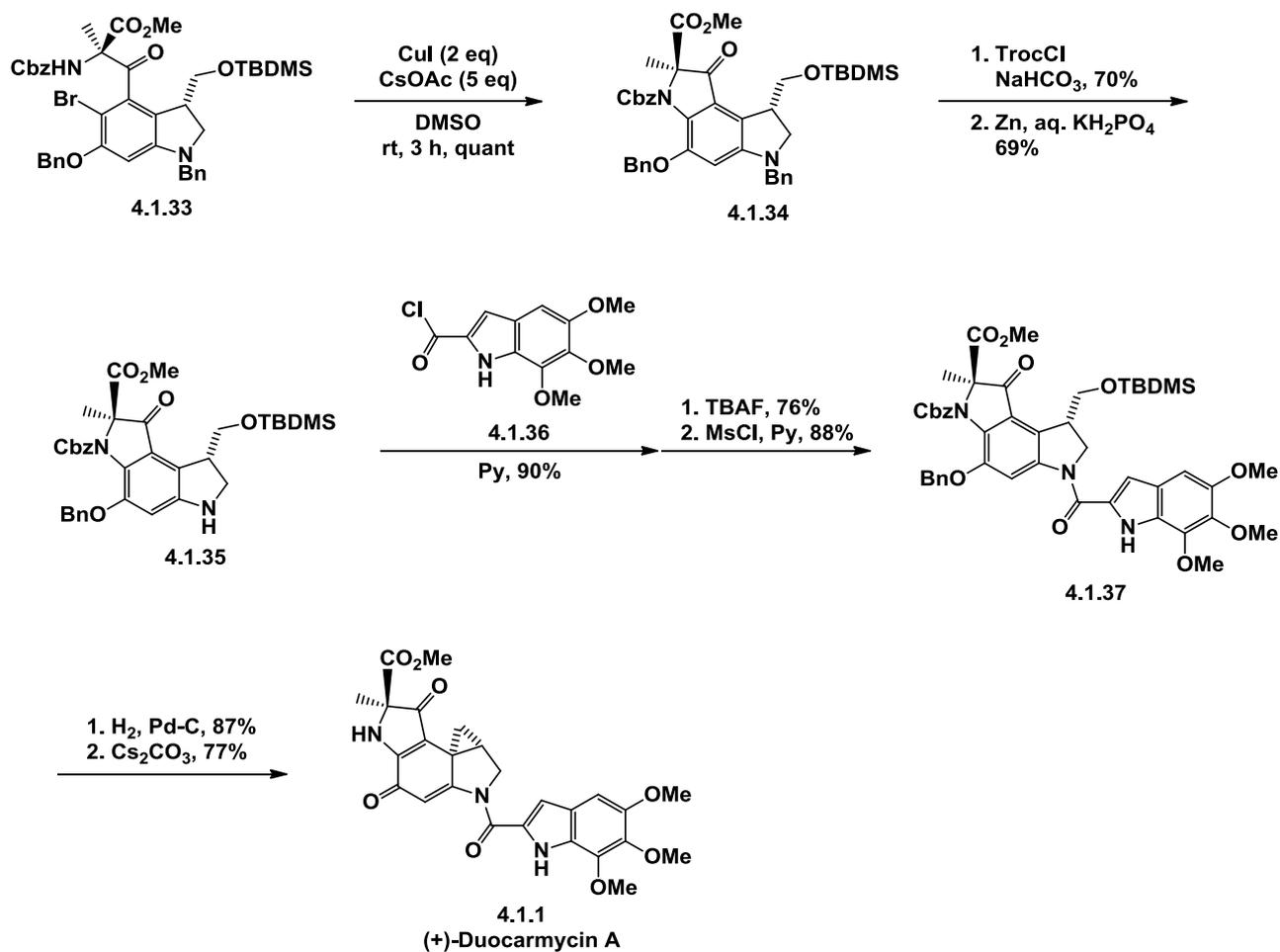




同じく1996年、福山らによってもエナンチオ選択的な全合成が達成された。この報文で著者らは(+)-Duocarmycin Aだけでなく、(+)-Duocarmycin SAの合成も行っている。銅触媒を用いた芳香族アミノ化反応が有効に用いられている (Scheme 4.1.3)。⁴⁾

Scheme 4.1.3 福山らによる全合成





以上紹介したように、(+)-Duocarmycin A の合成法はこれまでに 3 報しか報告例がなく未だに十分とは言えず、その生理活性の有用性からも (+)-Duocarmycin A の更なる合成法の研究の重要性がうかがえる。次節では第二章で紹介したアザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応を用いた (+)-Duocarmycin A の全合成について述べる。

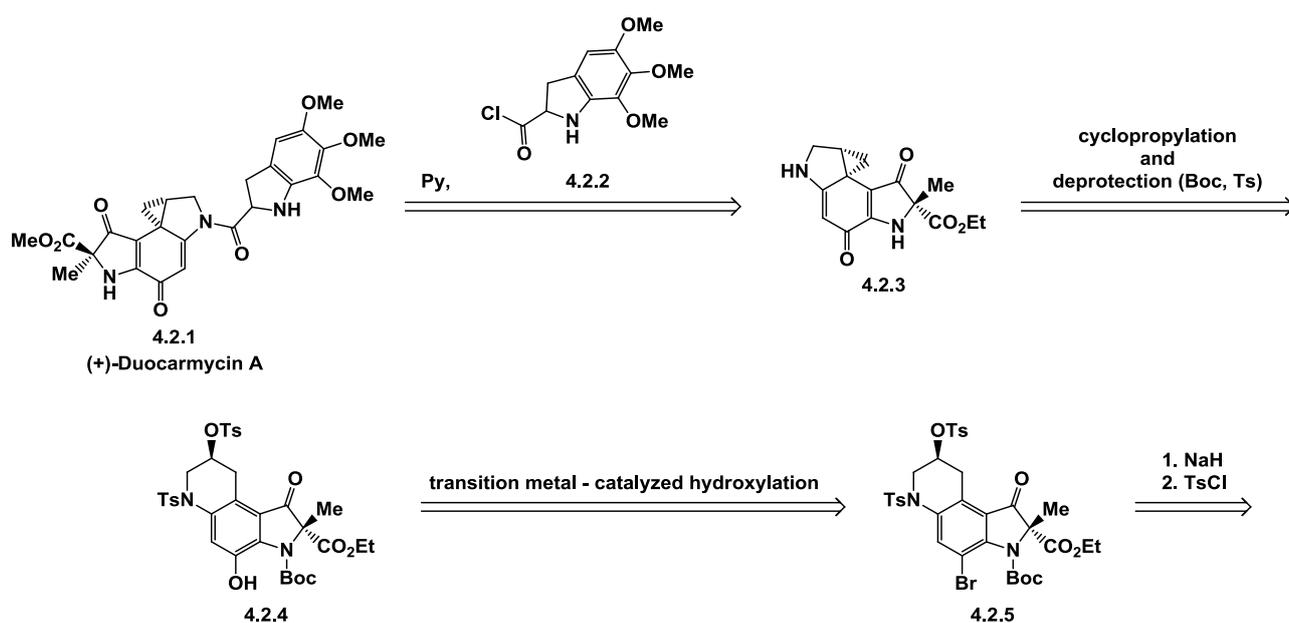
第二節 (+)-Duocarmycin A の全合成

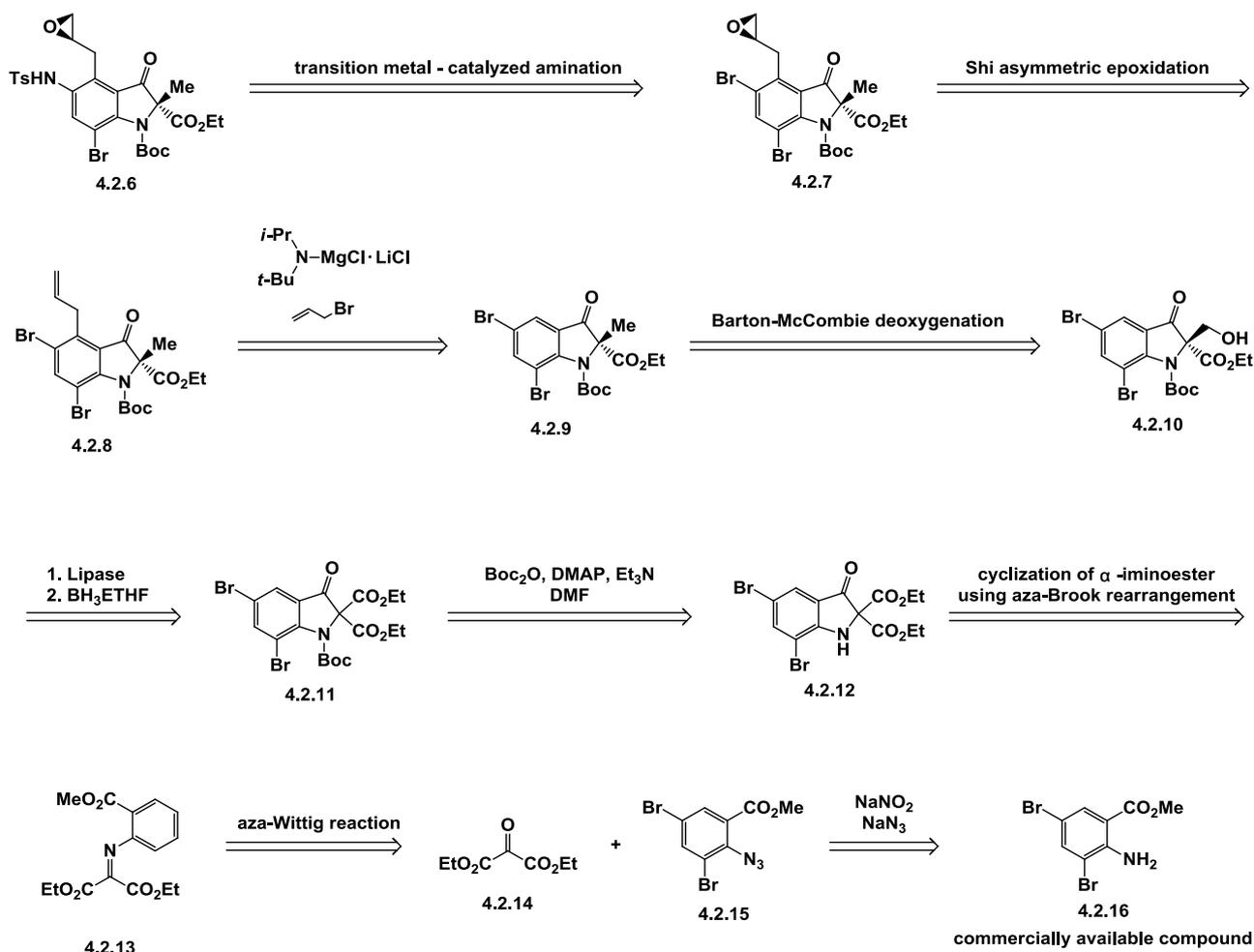
前節では従来の(+)-Duocarmycin A の全合成について紹介した。この化合物の骨格形成は天然物などの生理活性化合物合成において大変重要であるため、未だに幅広く研究されている分野である。本節では第二章で紹介した、アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オン合成を用いた(+)-Duocarmycin A の全合成について述べる。

第二章第二節及び第三章第二節で述べたように、 α -イミノエステルに対し有機アルミニウム試薬を用いることでアザ-Brook 転位に続く環化反応が良好に進行することを見出した。そこで、出発物である α -イミノエステルに適切な置換基を導入しておくことで(+)-Duocarmycin A の全合成へと発展できるのではないかと考え研究を行った。

まず初めに、逆合成解析について述べる (Scheme 4.2.1)。

Scheme 4.2.1 逆合成解析



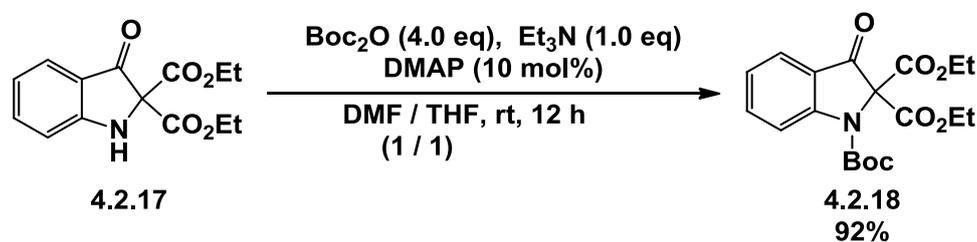


目的物である (+)-Duocarmycin A は従来の手法でもよく用いられているように化合物 **4.2.2** 及び **4.2.3** の縮合により得られると考え、化合物 **4.2.3** は化合物 **4.2.4** のヒドロキシ基からの電子の押し込みによる分子内シクロプロパン化¹⁻⁴⁾と Ts 基及び Boc 基の脱保護により得られると考えた。化合物 **4.2.4** は化合物 **4.2.5** に対する遷移金属を用いた芳香環のヒドロキシ化⁵⁻⁹⁾により得られると考え、化合物 **4.2.5** は化合物 **4.2.6** のエポキシ部位と芳香環上に隣接するアミノ基とを塩基性条件下で環化¹⁰⁾させることにより得られると考え、化合物 **4.2.6** は化合物 **4.2.7** に対する遷移金属を用いたアミノ化¹¹⁻¹⁴⁾により得られると考え

た。続いて化合物 **4.2.7** は化合物 **4.2.8** に対する Shi 不斉エポキシ化^{15, 16)}により得られると考えられ、化合物 **4.2.8** は化合物 **4.2.9** に対し Knochel らにより開発された嵩高いマグネシウムアミドを塩基に用いることでケトンの α 位に選択的にアリル基を導入¹⁷⁾できると考えた。さらに化合物 **4.2.9** は Barton-McCombie 脱酸素化反応¹⁸⁾により化合物 **4.2.10** から得られると考え、化合物 **4.2.10** は化合物 **4.2.11** の酵素を用いた不斉加水分解^{19, 20)}と続く還元反応により得られると考え、化合物 **4.2.11** は化合物 **4.2.12** のアミン部位を Boc 保護することで得られると考えた。化合物 **4.2.12** は α -イミノエステル **4.2.13** のアザ-Brook 転位に続く環化反応により類似の化合物が得られることを第二章第二節で既に述べており、この化合物についても同様の手法により得られるものと考えられる。化合物 **4.2.13** はケトマロン酸ジエチル **4.2.14** とアジド **4.2.15** とのアザ-Wittig 反応により得られると考え、アジド **4.2.15** は商業的に入手可能なアニリン誘導体 **4.2.16** のアジド化により得られると考えた。

まず初めに、モデル基質を用いて 1 つ目の不斉点であるインドリン環の 2 位の不斉導入の検討をモデル基質で行った。モデル基質の合成は以下に示す(Scheme 4.2.2)。

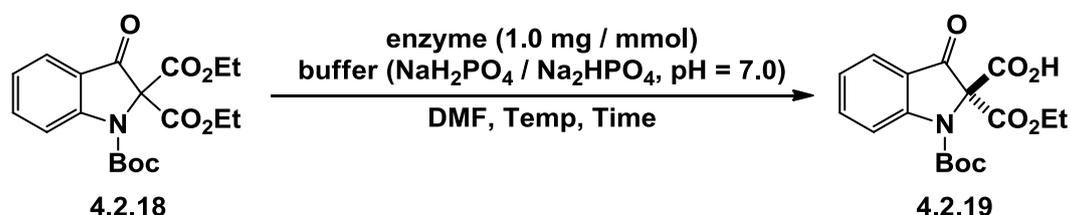
Scheme 4.2.2 モデル基質 **4.2.18** の合成



このモデル基質 **4.2.18** に対し種々の加水分解酵素を用いてエステル部位選択的に不斉加水分解を行った(Table 4.2.1)。反応は基質である

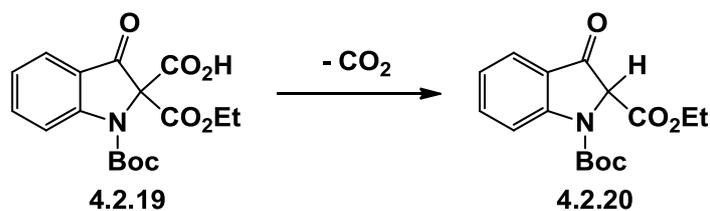
ジエステル部位を有するインドリン-3-オン 1.0 mmol に対し酵素を 1.0 g 用い、リン酸緩衝溶液中で pH を 7.0 に保ちながら酵素及び温度の検討を行い、反応時間は基質が消失するまでに要した時間となっている。

Table 4.2.1 酵素を用いたジエステルの不斉加水分解

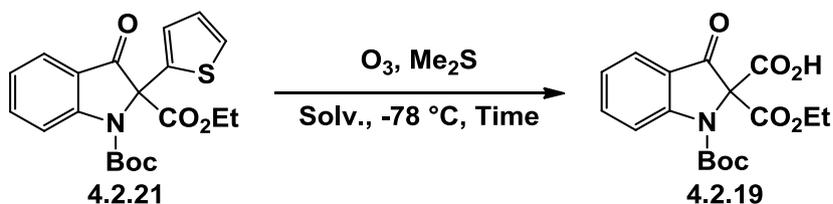


Entry	enzyme	Solv.	Temp	Time	Yield (%)
1	Lipase CCL	DMF	rt to 35 °C	9 days	0
2	Lipase AK	DMF	rt to 35 °C	9 days	0
3	Lipase PLE-A	DMF	35 °C	10 days	0
4	Lipase PS-C Amano II	DMF	35 °C	44 h	0
5	Lipase PS on Toyonite	DMF	35 °C	44 h	0
6	NOVOZYM 453	DMF	35 °C	4 h	0

通常のリパーゼは反応時間が長く (**Entries 1~3**)、セラミック等にリパーゼを担持させたものを用いた方が反応時間は短くなった (**Entries 4, 5**)。また、NOVOZYM 453 を用いたところ反応時間が大幅に短くなったが (**Entry 6**)、TLC で UV 吸収を示すスポットが全く無くなってしまった。何れの場合も TLC で原点付近にテーリングしたスポットがあることからカルボン酸が生成している可能性があると考え TLC 精製を行ったが、単離することはできなかった。このことから、粗生成物の段階で得られていた可能性のあるカルボン酸 **4.2.19** が精製中に分解したのではないかと考えたが、その結果得られるであろうインドリン-3-オン **4.2.20** も単離には至っていない。 (**Entries 1~5, Scheme 4.2.3**)。

Scheme 4.2.3 脱炭酸によるカルボン酸の分解


そこで次に、基質 **4.2.21** を用いてチエニル基のオゾン分解を行うことでラセミ体ではあるがカルボン酸 **4.2.19** へと変換できるのではないかと考え、検討を行った (**Table 4.2.2**)²¹⁾。

Table 4.2.2 チエニル基のオゾン分解


Entry	Solv.	Time	Yield (%)
1	MeOH	2 h	0
2	CH ₂ Cl ₂	6 h	0
3	ClC ₂ H ₄ Cl	3 h	0
4	MeOH / CH ₂ Cl ₂	3 h	0

反応は種々の溶媒中、-78 °C 一定で系内が完全に青紫色に変色するまでオゾン进行をバブリングし続けて行い、ジメチルスルフィドで処理を行った。何れの場合も原料は消失しており、酵素による不斉加水分解と同様に TLC で原点付近にテーリングしたスポットがあることからカルボン酸が生成している可能性があった。また、これらの粗生成物は TLC チェックだけでなく、¹H-NMR からカルボン酸が生成している可能性があった。そこで次に、カルボン酸を単離せず、これらの反応の粗生成物に対しボランを作用させることでアルコールまで還元し

た形で化合物を得られるのではないかと考え検討を行った (Scheme 4.2.4)。

Scheme 4.2.4 カルボン酸 4.2.19 の還元によるアルコールの合成

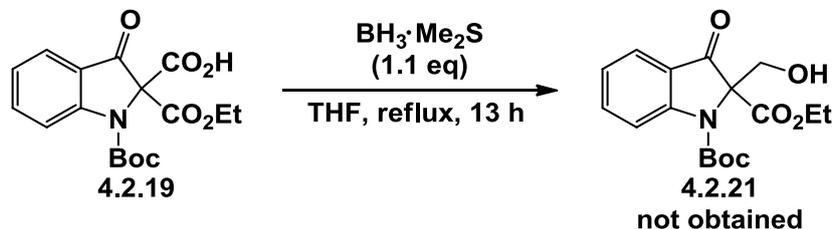
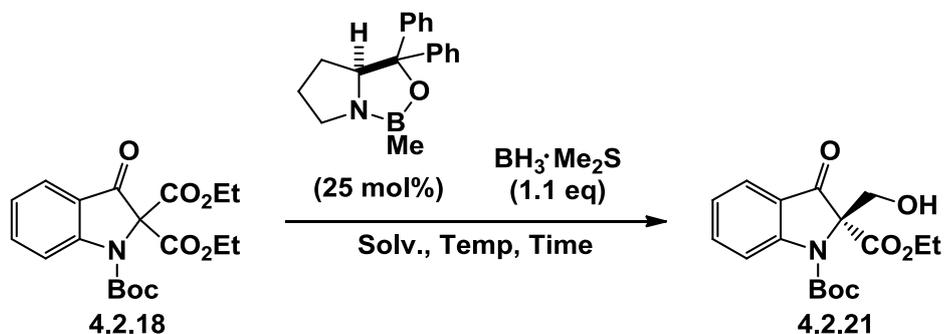


Table 4.2.2 の Entry 4 の粗生成物に対し THF 溶媒中、ボラン-ジメチルスルフィド錯体を 1.1 当量用い、加熱還流を 13 時間行ったが目的物は得られず、TLC チェックからもスポットに変化は見られなかった。このことから、カルボン酸 4.2.19 自体ができていない可能性もある。

そこで次に、Corey-Bakshi-Shibata 還元を用いた不斉還元によるアルコール 4.2.21 の合成の検討を行った (Table 4.2.3)²²⁾。

Table 4.2.3 Corey-Bakshi-Shibata 還元によるアルコール 4.2.21 の合成



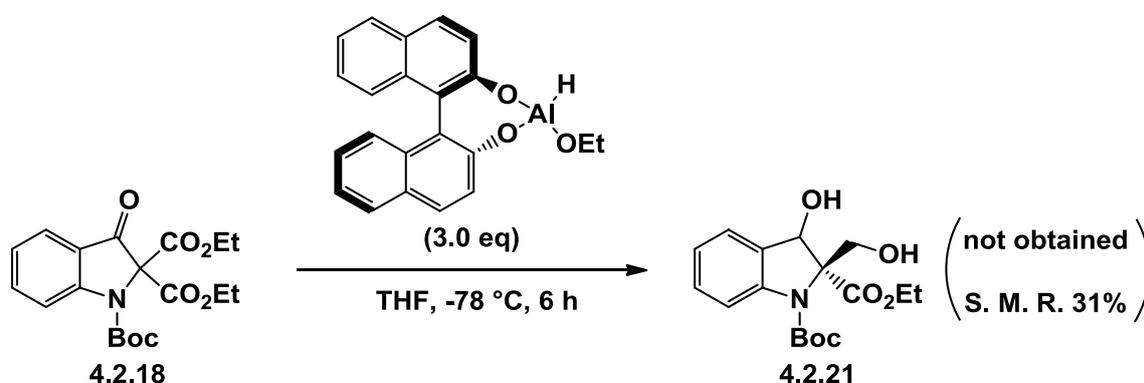
Entry	Solv.	Temp	Time	Yield (%)	S. M. R (%)
1	CH ₂ Cl ₂	-40 °C to rt	3 h	0	92
2 ^a	THF	rt to 50 °C	12 h	0	19

a : BH₃·THF was used instead of BH₃·Me₂S.

ジエステル部位を有するインドリン-3-オン **4.2.18** に対し、オキサザボロリジン触媒を 25 mol%、還元剤としてボラン-ジメチルスルフィド錯体を 1.0 当量作用させて行った。何れの場合も原料回収のみとなり、それ以外に回収できるものは無かった。

そこで次に他の不斉還元の見直しとして、BINAL を用いた不斉還元によるアルコール **4.2.21** の合成の見直しを行った (Scheme 4.2.5)²³⁾。

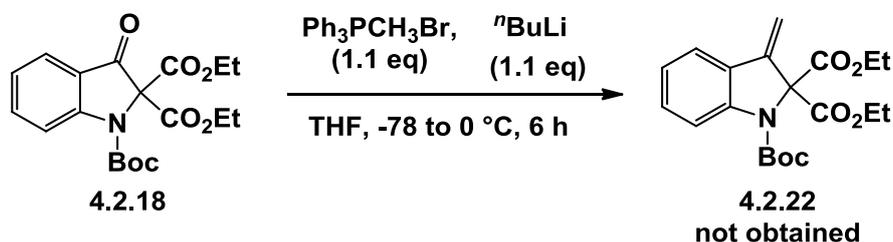
Scheme 4.2.5 BINAL を用いた不斉還元による
アルコール **4.2.21** の合成



先程と同様の基質 **4.2.18** に対し、BINAL を 3 当量、THF 溶媒中、-78 °C で 6 時間反応を行った。この場合も原料回収のみとなり、それ以外に回収できるものは無かった。

これらの結果はケトン部位に対するヒドリドの付加による反応の複雑化や基質の分解が原因であると考え、次にケトン部位の保護の見直しを行った。まず初めにケトン部位のオレフィン化の見直しを行った (Scheme 4.2.6)。

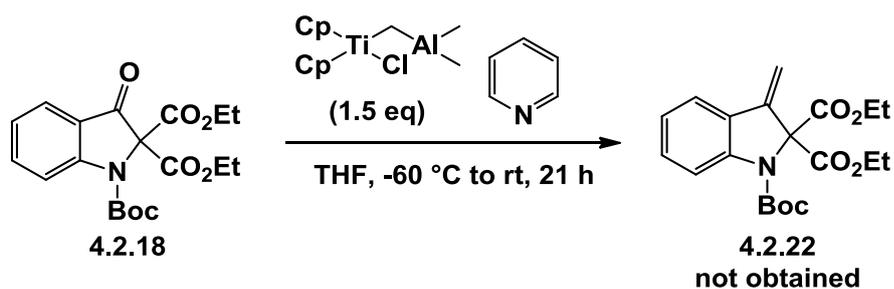
Scheme 4.2.6 Wittig 反応を用いたオレフィン化による
ケトン部位の保護



ジエステル部位を有するインドリン-3-オン **4.2.18** に対し、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドとブチルリチウムをそれぞれ 1.1 当量ずつ、THF 溶媒中、 -78 °C から 0 °C まで自然昇温させながら 6 時間反応させた。しかしながら、望みの生成物 **4.2.22** は得られなかった。

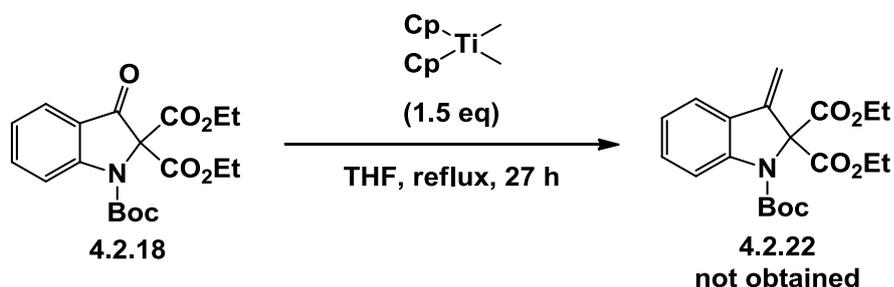
そこで次に、Tebbe 試薬²⁵⁾や Petasis 試薬²⁶⁾等で知られているチタニウムカルベノイドを用いたオレフィン化によるケトン部位の保護を行った (**Scheme 4.2.7**、**Scheme 4.2.8**)。

Scheme 4.2.7 Tebbe 試薬を用いたオレフィン化による
ケトン部位の保護



ジエステル部位を有するインドリン-3-オン **4.2.18** に対し、Tebbe 試薬を 1.5 当量、THF 溶媒中、ピリジン触媒存在下、 -60 °C から室温まで自然昇温させながら 21 時間反応させた。しかしながら、この場合も望みの生成物 **4.2.22** は得られなかった。

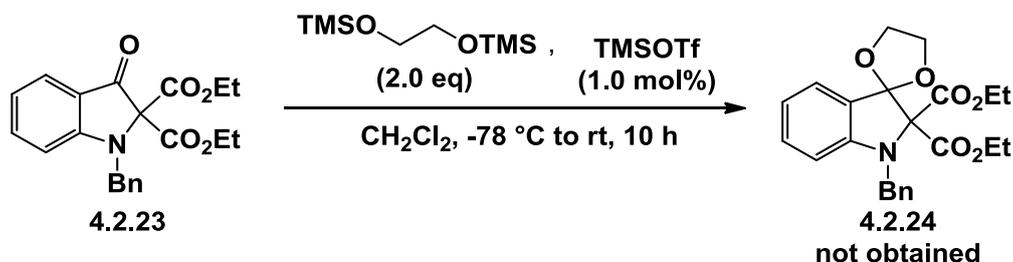
Scheme 4.2.8 Petasis 試薬を用いたオレフィン化による
ケトン部位の保護



また同様に、ジエステル部位を有するインドリン-3-オン **4.2.18** に対し、Petasis 試薬を 1.5 当量、THF 溶媒中、加熱還流を 27 時間行った。しかしながら、この場合も望みの生成物 **4.2.22** は得られなかった。

次に、オレフィン化以外でのケトンの保護としてアセタール化を行った (Scheme 4.2.8)²⁷⁾。

Scheme 4.2.8 アセタール化によるケトン部位の保護

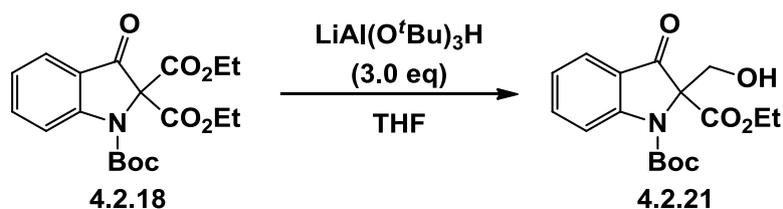


エチレンジオキシビス(トリメチルシラン)を 2.0 当量、トリメチルシリルトリフラートを 1.0 mol%、ジクロロメタン溶媒中、-78 °C から室温まで自然昇温させながら 10 時間反応を行ったが、目的物は得られなかった。またこの場合は、Boc が酸性条件下では脱保護されてしまうためベンジル保護に掛け替えて反応を行った。

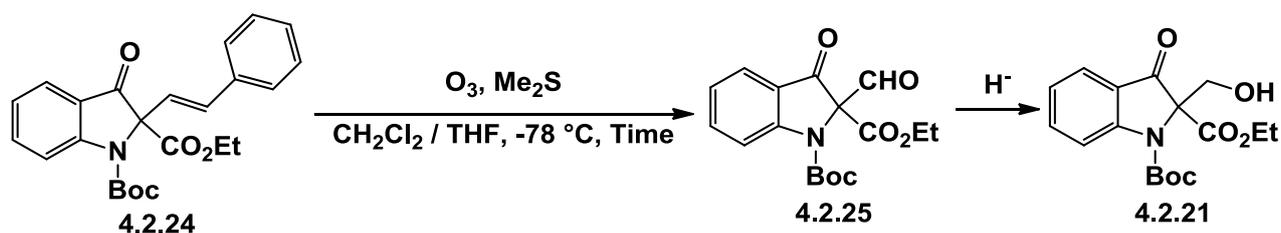
今後、水素化トリブチルリチウムアルミニウムを用いたケトン部位

の還元(Scheme 4.2.9)、及びスチリル基を有するインドリン-3-オンに対するオゾン分解によると続く還元反応によるモデル基質 4.2.21 の合成(Scheme 4.2.10)について検討する予定である。

Scheme 4.2.9 水素化トリブチルリチウムアルミニウムを用いた
ケトン部位の還元



Scheme 4.2.10 スチリル基のオゾン分解を活用した
基質 4.2.21 の合成



実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 ECX-400P を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン (TMS) を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは日本分光製 FT / IR-460 Plus を使用した。Mass スペクトルは日本電子製 JMS-700D を用いて測定を行った。反応に用いた溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) 及びジエチルエーテルはナトリウムベンゾフェノンケチルから使用の直前に蒸留したものを使用し、塩化メチレンは五酸化ニリンを用いて乾燥させたものを水素化カルシウムとともに蒸留しモレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いたものを使用した。トルエン及びキシレンは水素化カルシウムを用いて乾燥させたものを蒸留しモレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いたものを使用した。プロピオニトリル及びアセトニトリルは水素化カルシウムを用いて乾燥させたものを五酸化ニリンとともに蒸留し、さらにその後水素化カルシウムとともに蒸留しモレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いたものを使用した。DME は水素化カルシウムを用いて乾燥させたものを蒸留し、その後塩化銅を加え更に蒸留し、モレキュラーシーブス 4 Å を乾燥剤として用いたものを使用した。

試薬類は市販品を蒸留し精製したものを用いるか、又は参考文献に従って調製して使用した。

カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学(株) シリカゲル 60 N(球状、中性)を使用し、薄層クロマトグラフィーを用いた精製には Merck Kiesel Gel GF254 を担持したものを使用した。

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

第一章 α -イミノエステルの *N*-アルキル化反応を活用した 環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成

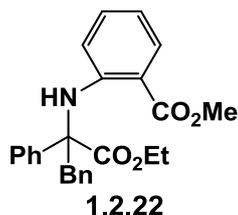
第二節 種々の有機金属試薬を用いる α -イミノエステルの環化反応 による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成

Table 1.2.5 アントラニル酸メチル由来の α -イミノエステル **1.2.16** に
対する *N*-ベンジル化反応

Entry 1 (YT-54)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1.2.16** (0.10 mmol, 31.1 mg) を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル (0.50 mL) を加えて攪拌を開始した。-78 °C に冷却して臭化ベンジルマグネシウム (0.20 mmol, 0.87 M) を滴下し 2 時間攪拌した後、室温でさらに 4 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、ジエチルエーテル (15 mL \times 3) で抽出し飽和食塩水 (5 mL \times 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行ったが目的のエチル 1-ベンジル-3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシレート **1.2.20** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体であるメチル 2-(1-(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート **1.2.22** を得た。

メチル 2-(1-エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート (1.2.22)



収量 28.0 mg

収率 63%

形状 : 白色油状

Rf 値 0.52 (ヘキササン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.81 (m, 5H), 4.06-4.18 (m, 2H), 6.22-6.24 (m, 1H), 6.55-6.59 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 2H), 7.05-7.17 (m, 4H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 1H), 9.17 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.9, 29.7, 39.1, 51.6, 51.7, 62.1, 67.7, 111.9, 114.7, 115.1, 127.0, 127.9, 128.7, 130.1, 132.0, 133.5, 135.6, 140.0, 148.0, 168.5, 172.3.

IR (neat) 3315, 3062, 3030, 2983, 2951, 2848, 2359, 2252, 1734, 1688, 1605, 1577, 1517, 1496, 1456, 1437, 1261, 1239, 1194, 1128, 1084, 909, 730, 701 cm^{-1} .

Entry 2 (YT-57)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1.2.16** (0.10 mmol, 31.1 mg) を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル (0.50 mL) とチタニウムテトライソプロポキシド (0.20 mmol, 0.058 mL) を加えて攪拌を開始した。-78 °C に冷却して臭化ベンジルマグネシウム (0.20 mmol, 0.87 M) を滴下し 30 分間攪拌した後、室温でさらに 30 分間した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液(10 mL)で反応を停止させ、ジエチルエーテル(15 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(5 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。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)で行ったが目的のエチル 1-ベンジル-3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシレート **1.2.20** を得ることはできなかった。

Entry 3 (YT-60)

30 mL ニロナスフラスコに[N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1.2.16**(0.20 mmol, 62.2 mg)を秤量した後アルゴン置換し、テトラヒドロフラン(1.00 mL)とチタニウムテトライソプロポキシド(0.20 mmol, 0.058 mL)を加えて攪拌を開始した。-78 °Cに冷却して臭化ベンジルマグネシウム(0.40 mmol, 0.87 M)を滴下し 15 時間攪拌した後、室温でさらに 15 時間した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、ジエチルエーテル(15 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(5 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。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)で行ったが目的のエチル 1-ベンジル-3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシレート **1.2.20** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体であるメチル 2-(1-(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート **1.2.22** を得た。

収量 32.0 mg

収率 39%

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、

IR (neat)、HRMS (EI)は YT-54 と同じ。

Entry 4 (YT-59)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1.2.16** (0.10 mmol, 31.1 mg) を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル (0.50 mL) と塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.1 mg) を加えて攪拌を開始した。-78 °C に冷却して臭化ベンジルマグネシウム (0.20 mmol, 0.87 M) を滴下し 6 時間攪拌した後、室温でさらに 2 時間した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、ジエチルエーテル (15 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (5 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。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) で行ったが目的のエチル 1-ベンジル-3-オキシ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシレート **1.2.20** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体であるメチル 2-(1-(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート **1.2.22** を得た。

収量 17.0 mg

収率 42%

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI) は YT-54 と同じ。

Entry 5 (YT-66)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1.2.16** (0.10 mmol, 31.1 mg) を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル (0.50 mL) とヨウ化銅 (0.20 mmol, 38.1 mg)

を加えて攪拌を開始した。-78 °Cに冷却して臭化ベンジルマグネシウム(0.10 mmol, 0.87 M)を滴下し1時間攪拌した後、室温でさらに5時間した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、ジエチルエーテル(15 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(5 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。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)で行ったが目的のエチル 1-ベンジル-3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシレート **1.2.20** を得ることはできず、C-ベンジル化体であるメチル 2-(1-(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート **1.2.22** を得た。

収量 40.3 mg

収率 100%

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI) は YT-54 と同じ。

Entry 6 (YT-67)

30 mL ニロナスフラスコに[N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1.2.16**(0.10 mmol, 31.1 mg)を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル(0.50 mL)、ヨウ化銅(0.050 mmol, 9.52 mg)及び塩化トリメチルシラン(0.20 mmol, 0.025 mL)を加えて攪拌を開始した。-78 °Cに冷却して臭化ベンジルマグネシウム(0.20 mmol, 0.87 M)を滴下し1時間攪拌した後、室温でさらに5時間した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を停止させ、ジエチルエーテル(15 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(5 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。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)で行ったが目的のエチル 1-ベンジル-3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシレート **1.2.20** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体であるメチル 2-(1-(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート **1.2.22** を得た。

収量 40.3 mg

収率 100%

形状、Rf 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI) は YT-54 と同じ。

Entry 7 (YT-64)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1.2.16** (0.10 mmol, 31.1 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (1.00 mL) を加えて攪拌を開始した。-78 °C に冷却してトリベンジルアルミニウムエーテレート (0.10 mmol, 0.91 M) を滴下し室温まで自然昇温させながら 6 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、ジエチルエーテル (15 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (5 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。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)で行ったが目的のエチル 1-ベンジル-3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシレート **1.2.20** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体であるメチル 2-(1-(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート **1.2.22** を得た。

収量 17.2 mg

収率 42%

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)、 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)、 IR (neat)、 HRMS (EI) は YT-54 と同じ。

Entry 8 (YT-65)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **1.2.16** (0.10 mmol, 31.1 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (1.00 mL) と塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.1 mg) を加えて攪拌を開始した。-78 °C に冷却してトリベンジルアルミニウムエーテラート (0.10 mmol, 0.91 M) を滴下し室温まで自然昇温させながら 6 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、ジエチルエーテル (15 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (5 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。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) で行ったが目的のエチル 1-ベンジル-3-オキシ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシレート **1.2.20** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体であるメチル 2-(1-(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート **1.2.22** を得た。

収量 40.3 mg

収率 100%

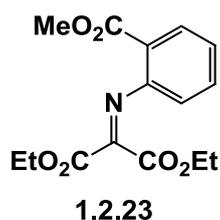
形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)、 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)、 IR (neat)、 HRMS (EI) は YT-54 と同じ。

Scheme 1.2.7 アントラニル酸メチル由来のイミノマロン酸ジエチル

1.2.23 の合成 (YT-321)

100 mL ニロナスフラスコにメチル 2-アジドベンゾエート (19.1 mmol, 3.38 g) を秤量した後アルゴン置換し、トリフェニルホスフィン (22.9 mmol, 6.00 g) をキシレン 30 mL に溶かして 0 °C で加え、室温まで自然昇温させながら 1 時間攪拌した。その後、ケトマロン酸ジエチル (22.9 mmol, 3.5 mL) を滴下し 13 時間加熱還流した後、室温に戻しエバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1, 1% トリエチルアミン) で行い、目的のイミノマロン酸ジエチル **1.2.23** を得た。

メチル 2-(ジ(エトキシカルボニル)メチレンアミノ)ベンゾエート
(**1.2.23**)



収量 5.23 g

収率 90%

形状 : 黄色油状

Rf 値 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.96-1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.41-1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.06-4.12 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.45-4.50 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.74-6.77 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.7, 14.1, 52.2, 62.1, 63.1, 118.3, 119.7, 125.3, 131.1, 132.9, 148.9, 151.8, 160.8, 161.0, 165.5.

IR (neat) 2985, 1726, 1597, 1447, 1373, 1249, 1073, 759, 704 cm⁻¹.

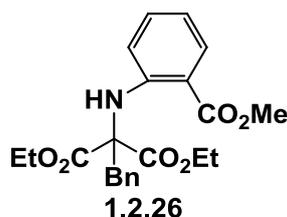
HRMS (EI)

Table 1.2.6 アントラニル酸メチル由来のイミノマロン酸ジエチル
1.2.23 に対する *N*-ベンジル化反応

Entry 1 (YT-69)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル **1.2.23** (0.10 mmol, 30.7 mg) を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル (1.0 ml) と塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.1 mg) を加えて攪拌を開始した。-78 °C に冷却して臭化ベンジルマグネシウム (0.10 mmol, 0.91 M) を滴下し 3 時間攪拌した後、室温でさらに 2 時間した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、ジエチルエーテル (15 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (5 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。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) で行ったが目的のジエチル 1-ベンジル-3-オキシインドリン-2,2-カルボキシレート **1.2.24** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体であるメチル 2-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート **1.2.26** を得た。

メチル 2-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート (1.2.26)



収量 11.6 mg

収率 19%

形状 : 白色油状

Rf 値 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15-1.24 (m, 6H), 3.67 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.18-4.25 (m, 4H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 9.10 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 36.7, 51.7, 51.8, 62.4, 62.5, 62.6, 68.9, 112.0, 112.3, 115.9, 127.0, 128.0, 129.9, 132.3, 134.3, 134.4, 134.8, 147.3, 168.3, 169.0.

IR (neat) 3302, 2982, 1738, 1696, 1605, 1577, 1518, 1456, 1437, 1245, 1194, 1133, 1082, 1049, 751, 701, 555 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Entry 2 (YT-70)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル **1.2.23** (0.10 mmol, 30.7 mg) を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル (1.0 mL) と塩化トリメチルシラン (0.20 mmol, 0.025 mL) を加えて攪拌を開始した。-78 °C に冷却して臭化ベンジルマグネシウム (0.10 mmol, 0.91 M) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、ジエチルエーテル (15 mL \times 3) で抽出し飽和食塩水 (5 mL \times 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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) で行ったが目的のジエチル 1-ベンジル-3-オキシインドリン-2,2-カルボキシレート **1.2.24** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体である

メチル 2-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート **1.2.26** を得た。

収量 15.2 mg

収率 38%

形状、Rf 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI) は YT-69 と同じ。

Entry 3 (YT-71)

30 mL ニロナスフラスコに [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル **1.2.23** (0.10 mmol, 30.7 mg) を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル (1.0 ml) とヨウ化銅 (0.050 mmol, 9.52 mg) を加えて攪拌を開始した。-78 °C に冷却して臭化ベンジルマグネシウム (0.10 mmol, 0.91 M) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 4 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、ジエチルエーテル (15 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (5 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。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) で行ったが目的のジエチル 1-ベンジル-3-オキシインドリン-2,2-カルボキシレート **1.2.24** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体であるメチル 2-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート **1.2.26** を得た。

収量 21.3 mg

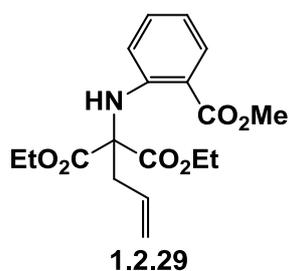
収率 53%

形状、Rf 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI) は YT-69 と同じ。

Table 1.2.7 アントラニル酸メチル由来のイミノマロン酸ジエチル **1.2.23** に対する *N*-アリル化反応**Entry 1 (YT-76)**

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル **1.2.23** (0.10 mmol, 30.7 mg) を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル (1.0 ml) と塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.1 mg) を加えて攪拌を開始した。-78 °C に冷却して臭化アリルマグネシウム (0.10 mmol, 0.91 M) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、ジエチルエーテル (15 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (5 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。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) で行ったが目的のジエチル 1-ベンジル-3-オキシインドリン-2,2-カルボキシレート **1.2.27** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体であるメチル 2-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)-3-アミノブテニル)ベンゾエート **1.2.29** を得た。

メチル 2-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)-3-アミノブテニル)ベンゾエート (1.2.29)



収量 1.6 mg

収率 5%

白色油状

Rf 値 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19-1.25 (m, 6H), 3.11-3.13 (d, $J = 1.8$, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.19-4.29 (m, 4H), 5.01-5.05 (m, 2H), 5.55-5.65 (m, 1H), 6.55-6.67 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 9.20 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 36.1, 51.8, 62.5, 67.8, 111.9, 112.4, 115.9, 119.5, 131.0, 132.1, 134.2, 147.4, 168.5, 169.3.

IR (neat) 3747, 3650, 2916, 2360, 1733, 1695, 1518, 1244, 751 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Entry 2 (YT-75)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル **1.2.23** (0.10 mmol, 30.7 mg) を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル (1.0 ml) とヨウ化銅 (0.050 mmol, 9.52 mg) を加えて攪拌を開始した。-78 °C に冷却して臭化アリルマグネシウム (0.10 mmol, 0.91 M) を滴下し、室温まで自然昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、ジエチルエーテル (15 mL \times 3) で抽出し飽和食塩水 (5 mL \times 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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) で行ったが目的のジエチル 1-ベンジル-3-オキシインドリン-2,2-カルボキシレート **1.2.27** を得ることはできず、*C*-ベンジル化体であるメチル 2-(1,1-ジ(エトキシカルボニル)-3-アミノブテニル)ベンゾエート **1.2.29** を得た。

収量 10.3 mg

収率 29%

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)、 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)、
IR (neat)、**HRMS** (EI) は YT-75 と同じ。

第二章 アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成研究

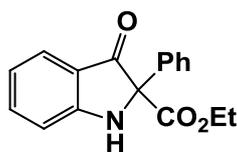
第二節 アザ-Brook 転位を活用した

2,2-二置換インドリン-3-オンの合成

Scheme 2.2.2 塩化ビス(トリメチルシリル)アルミニウムを用いた インドリン-3-オンの合成(YT-89)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.1** (0.10 mmol, 31.1 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (0.50 mL) を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.065 mmol, 8.7 mg) を秤量した後アルゴン置換し、室温でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.13 mmol, 1.0 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.20 + 0.20 + 0.10 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL \times 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** を得た。

エチル 3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート (2.2.2)



2.2.2

収量 8.3 mg

収率 18%

黄色結晶

Rf 値 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.21-4.33 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.78-6.93(m, 1H), 7.00-7.07(m, 1H), 7.31-7.39(m, 3H), 7.49-7.51(m, 1H), 7.54-7.59(m, 1H), 7.78-7.84(m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 63.1, 75.0, 113.3, 119.6, 120.4, 125.5, 126.3, 128.4, 128.5, 135.9, 137.6, 160.7, 167.7, 193.5.

IR (neat) 3360, 2979, 1738, 1621, 1231, 753 cm^{-1} .

HRMS (EI) Caluculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$ 281.10519, found.

Table 2.2.1 2,2-二置換インドリン-3-オン合成の溶媒検討

Entry 1 (YT-101)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.1**(0.15 mmol, 46.7 mg)を秤量した後アルゴン置換し、アセトニトリル(0.50 mL)を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(0.10 mmol, 13.3 mg)を秤量した後アルゴン置換し、室温でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体(0.20 mmol, 1.0 N)を滴化し、アセトニトリル(0.20 + 0.20 + 0.10 mL)で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。酢酸エチル(10 mL \times 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL \times 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** を得た。

収量 2.5 mg

収率 6%

形状、Rf 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI)は YT-89 と同じ。

Entry 2

前述の Scheme 2.1.2 (**YT-89**)と同じ。

Entry 3 (YT-109)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.1**(0.15 mmol, 46.7 mg)を秤量した後アルゴン置換し、トルエン(0.50 mL)を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(0.10 mmol, 13.3 mg)を秤量した後アルゴン置換し、室温でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体(0.20 mmol, 1.0 N)を滴化し、トルエン(0.20 + 0.20 + 0.10 mL)で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** を得た。

収量 7.2 mg

収率 17%

形状、Rf 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI)は YT-89 と同じ。

Entry 4 (YT-103)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.1** (0.15 mmol, 46.7 mg) を秤量した後アルゴン置換し、塩化メチレン (0.50 mL) を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、室温でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 1.0 N) を滴化し、塩化メチレン (0.20 + 0.20 + 0.10 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキシ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** を得た。

収量 13.7 mg

収率 32%

形状、Rf 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI)は YT-89 と同じ。

Entry 5 (YT-104)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]

ノ]フェニル酢酸エチル **2.2.1**(0.15 mmol, 46.7 mg)を秤量した後アルゴン置換し、THF(0.50 mL)を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL 二口ナスフラスコに塩化アルミニウム(0.10 mmol, 13.3 mg)を秤量した後アルゴン置換し、室温でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体(0.20 mmol, 1.0 N)を滴化し、THF(0.20 + 0.20 + 0.10 mL)で洗いながら先程の 30 mL 二口ナスフラスコに滴下した。2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキシ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** を得た。

収量 11.5 mg

収率 26%

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI)は YT-89 と同じ。

Entry 6 (YT-110)

30 mL 二口ナスフラスコに[N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.1**(0.15 mmol, 46.7 mg)を秤量した後アルゴン置換し、ジエチルエーテル(0.50 mL)を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL 二口ナスフラスコに塩化アルミニウム(0.10 mmol, 13.3 mg)を秤量した後アルゴン置換し、室温でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体(0.20 mmol, 1.0 N)を滴化し、ジエチルエーテル(0.20 + 0.20 + 0.10 mL)で洗いながら先程の 30 mL 二口ナスフラスコ

に滴下した。2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキシ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** を得た。

収量 10.9 mg

収率 25%

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI) は YT-89 と同じ。

Table 2.2.2 2,2-二置換インドリン-3-オン合成の反応条件検討

Entry 1

前述の Scheme 2.1.2 (YT-89) と同じ。

Entry 2 (YT-99)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.1** (0.15 mmol, 46.7 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (0.50 mL) を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、室温でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 1.0 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.20 + 0.20 + 0.10 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウムメタノール溶液 (3 mL) で反応を停止させた。エバポレーターでメタノールを留去し

た後に、酢酸エチル(5.0 mL)と飽和食塩水(10 mL)を加え、酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキシ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** は得られなかった。

Entry 3 (YT-105)

30 mL ニロナスフラスコに[N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.1**(0.15 mmol, 46.7 mg)を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル(0.50 mL)を加えて攪拌を開始した。別の30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(0.10 mmol, 13.3 mg)を秤量した後アルゴン置換し、-20 °Cでトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体(0.20 mmol, 1.0 N)を滴化し、プロピオニトリル(0.20 + 0.20 + 0.10 mL)で洗いながら先程の30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら2時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキシ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** を得た。

収量 19.3 mg

収率 46%

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、

IR (neat)、HRMS (EI)は YT-89 と同じ。

Entry 4 (YT-238)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.1**(0.15 mmol, 46.7 mg)を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル(0.50 mL)を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(0.075 mmol, 10.0 mg)を秤量した後アルゴン置換し、-20 °Cでトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体(0.15 mmol, 1.0 N)を滴化し、プロピオニトリル(0.20 + 0.20 + 0.10 mL)で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキシ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2**を得た。

収量 19.4 mg

収率 46%

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI)は YT-89 と同じ。

Entry 5 (YT-239)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.1**(0.15 mmol, 46.7 mg)を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル(4.0 mL)を加えて攪拌を開始した。別の

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(0.10 mmol, 13.3 mg)を秤量した後アルゴン置換し、-20 °Cでトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体(0.20 mmol, 1.0 N)を滴化し、プロピオニトリル(0.50 + 0.50 mL)で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキシ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** を得た。

収量 27.3 mg

収率 65%

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI)は YT-89 と同じ。

Table 2.2.3 2,2-二置換インドリン-3-オン合成の基質検討

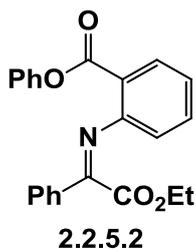
原料合成

Entry 2 の基質：[N-(*o*-フェノキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.5.2** の合成(YT-250)

50 mL ニロナスフラスコにフェニル 2-アジドベンゾエート(3.7 mmol, 793 mg)を秤量した後アルゴン置換し、トリフェニルホスフィン(5.6 mmol, 1.46 g)をキシレン 36 mL に溶かして 0 °Cで加え、室温まで自然昇温させながら 1 時間攪拌した。その後、ベンゾイルギ酸エチル(4.44 mmol, 0.71 mL)を滴下し 17 時間加熱還流した後、室温に戻しエバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマ

トグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=18：1, 1%トリエチルアミン)で行い、目的の[N-(*o*-フェノキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.5.2** を得た。

[N-(*o*-フェノキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル
(**2.2.5.2**)



収量 1.1 g

収率 80%

形状：黄色結晶

Rf 値 0.50 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95-0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.07-4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.90-6.92 (m, 1H), 7.12-7.55 (m, 10H), 7.92-7.93 (m, 2H), 8.16-8.18 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 61.4, 119.8, 120.1, 121.7, 124.1, 125.6, 128.2, 128.6, 129.3, 131.5, 131.8, 133.4, 150.9, 151.5, 159.0, 163.7, 164.1.

IR (neat) 2359, 1721, 1246, 1072, 586 cm^{-1} .

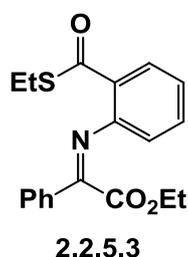
HRMS (EI) Caluculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$, 373.13141 found 373.13135.

Entry 3 の基質：[N-(*o*-エチルチオカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.5.3** の合成(YT-249)

50 mL ニロナスフラスコにフェニル 2-アジドベンゾエート(4.2 mmol, 870 mg)を秤量した後アルゴン置換し、トリフェニルホスフィン

(6.3 mmol, 1.65 g)をキシレン 40 mL に溶かして 0 °C で加え、室温まで自然昇温させながら 1 時間攪拌した。その後、ベンゾイルギ酸エチル (5.04 mmol, 0.80 mL)を滴下し 17 時間加熱還流した後、室温に戻しエバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 1% トリエチルアミン)で行い、目的の [N-(*o*-エチルチオカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.5.3** を得た。

[N-(*o*-エチルチオカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル
(**2.2.5.3**)



収量 874.7 mg

収率 61%

形状 : 黄色油状

Rf 値 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.7, 14.6, 24.1, 61.4, 119.6, 124.3, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 131.9, 132.6, 133.4, 148.8, 159.5, 163.9, 190.7.

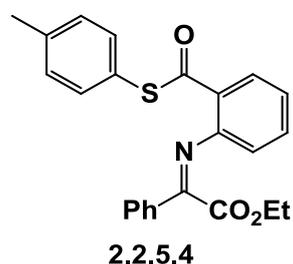
IR (neat) 2979, 1732, 1669, 1451, 1315, 1224, 1194, 1017, 913, 766, 691 cm⁻¹.

HRMS (EI) Calculated for C₁₅H₁₇NO₃ (M)⁺, 341.10856 found 341.11081.

Entry 4 の基質 : [N-(*o*-トリルチオカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.5.4** の合成 (YT-259)

50 mL ニロナスフラスコにフェニル 2-アジドベンゾエート (5.8 mmol, 1.563 g) を秤量した後アルゴン置換し、トリフェニルホスフィン (8.7 mmol, 2.29 g) をキシレン 36 mL に溶かして 0 °C で加え、室温まで自然昇温させながら 1 時間攪拌した。その後、ベンゾイルギ酸エチル (8.7 mmol, 1.38 mL) を滴下し 17 時間加熱還流した後、室温に戻しエバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 1% トリエチルアミン) で行い、目的の [N-(*o*-トリルチオカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.5.4** を得た。

[N-(*o*-トリルチオカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル
(**2.2.5.4**)



収量 1.61 g

収率 75%

形状 : 黄色油状

Rf 値 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.93-0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.07-4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.84-6.86 (m, 1H), 7.18-7.52 (m, 9H), 7.97-8.01 (m, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ :

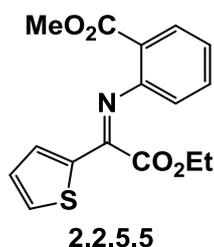
IR (neat) 2980, 1732, 1685, 1650, 1453, 1225, 1193, 1017, 902, 669 cm⁻¹.

HRMS (EI) Caluculated for C₁₅H₁₇NO₃ (M)⁺, 403.12421 found 403.12408.

Entry 5 の基質 : [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 2-チエニル酢酸エチル **2.2.5.5** の合成 (YT-241)

50 mL ニロナスフラスコにフェニル 2-アジドベンゾエート (6.1 mmol, 1.12 g)を秤量した後アルゴン置換し、トリフェニルホスフィン (6.1 mmol, 1.1 g)をキシレン 20 mL に溶かして 0 °C で加え、室温まで自然昇温させながら 1 時間攪拌した。その後、2-チエニルグリオキシル酸エチル (4.44 mmol, 0.71 mL)を滴下し 34 時間加熱還流した後、室温に戻しエバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1, 1% トリエチルアミン)で行い、目的の [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 2-チエニル酢酸エチル **2.2.5.5** を得た。

[N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 2-チエニル酢酸エチル (2.2.5.5)



収量 1.70 g

収率 88%

形状 : 黄色油状

Rf 値 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.91-0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.04-4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.81-6.83 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.97-7.99 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.5, 52.0, 61.6, 119.8, 120.5, 124.0, 127.9, 131.0, 131.7, 131.8, 132.7, 140.1, 150.5, 152.6, 162.4, 166.2.

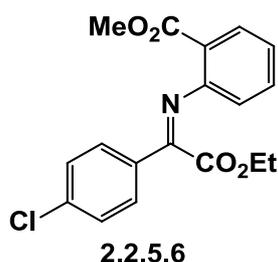
IR (neat) 2983, 1728, 1620, 1423, 1298, 1190, 1081, 709 cm^{-1} .

HRMS (EI) Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$, 317.07218 found 317.07220.

Entry 6 の基質 : [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 4-クロロフェニル酢酸エチル **2.2.5.6** の合成(YT-214)

200 mL ニロナスフラスコに 4-クロロフェニルグリオキシル酸エチル(35 mmol, 7.4 g)、アントラニル酸メチル(35 mmol, 4.52 mL)及び *p*-トルエンスルホン酸一水和物(1.75 mmol, 333 mg)を秤量した後アルゴン置換し、キシレン 70 mL を加え、24 時間加熱還流した後、室温に戻しエバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1, 1% トリエチルアミン)で行い、目的の [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 4-クロロフェニル酢酸エチル **2.2.5.6** を得た。

[N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 4-クロロフェニル酢酸エチル(2.2.5.6)



収量 540 mg

収率 5%

形状 : 黄色油状

Rf 値 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89-0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.81 (s,

3H), 4.02-4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.81-6.83 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 3H), 7.89-8.00 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.6, 52.0, 61.5, 119.6, 120.2, 124.1, 129.0, 129.5, 131.1, 132.1, 132.8, 138.0, 150.8, 157.5, 163.4, 166.0.

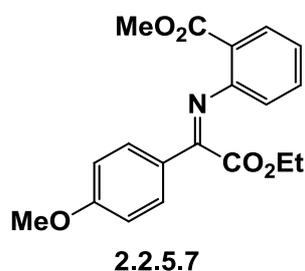
IR (neat) 2984, 1727, 1634, 1591, 1490, 1297, 1081, 1012, 838, 761, 704 cm^{-1} .

HRMS (EI) Caluculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$, 345.07679 found 345.07770.

Entry 7 の基質 : [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 4-メトキシフェニル酢酸エチル **2.2.5.7** の合成(**YT-217**)

200 mL ニロナスフラスコに 4-メトキシフェニルグリオキシル酸エチル(19.5 mmol, 4.1 g)、アントラニル酸メチル(19.5 mmol, 2.5 mL)及び *p*-トルエンスルホン酸一水和物(0.975 mmol, 185 mg)を秤量した後アルゴン置換し、キシレン 40 mL を加え、24 時間加熱還流した後、室温に戻しエバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 1% トリエチルアミン)で行い、目的の [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 4-メトキシフェニル酢酸エチル **2.2.5.7** を得た。

[*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 4-メトキシフェニル酢酸エチル(**2.2.5.7**)



収量 1.76 g

収率 26%

形状 : 赤色油状

Rf 値 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89-0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.01-4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.83-6.85 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.96-7.98 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.6, 51.9, 55.3, 61.1, 114.0, 120.1, 120.5, 123.7, 126.3, 129.9, 130.9, 132.6, 151.2, 158.0, 162.5, 163.9, 166.2.

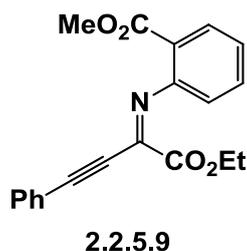
IR (neat) 2952, 1727, 1600, 1515, 1446, 1298, 1254, 1169, 1080, 1022, 836, 708 cm^{-1} .

HRMS (EI) Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$ 341.12695, found.

Entry 9 の基質 : [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニルプロピニル酢酸エチル **2.2.5.9** の合成 (YT-296)

30 mL ニロナスフラスコにフェニル 2-アジドベンゾエート (2.0 mmol, 356 mg) を秤量した後アルゴン置換し、トリフェニルホスフィン (3.0 mmol, 787 mg) をキシレン 11 mL に溶かして 0 °C で加え、室温まで自然昇温させながら 1 時間攪拌した。その後、フェニルプロピニルグリオキシル酸エチル (2.1 mmol, 445 mg) を滴下し 13 時間加熱還流した後、室温に戻しエバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1, 1% トリエチルアミン) で行い、目的の [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニルプロピニル酢酸エチル **2.2.5.9** を得た。

[N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニルプロピニル酢酸エチル (2.2.5.9)



収量 249 mg

収率 37%

形状 : 黄色油状

Rf 値 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ :

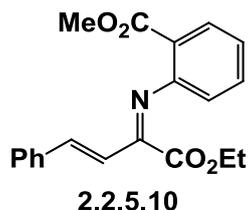
IR (neat) 2951, 2200, 1726, 1592, 1442, 1297, 1250, 1099, 757, 691 cm^{-1} .

HRMS (EI) Caluculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$ 335.11517, found.

Entry 10 の基質 : [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニルアリル酢酸エチル **2.2.5.10** の合成(YT-301)

50 mL ニロナスフラスコにフェニル 2-アジドベンゾエート (5.6 mmol, 992 mg)を秤量した後アルゴン置換し、トリブチルホスフィン (5.6 mmol, 1.40 mL)をキシレン 10 mL に溶かして 0 °C で加え、室温まで自然昇温させながら 1 時間攪拌した。その後、フェニルアリルグリオキシル酸エチル (2.1 mmol, 445 mg)を滴下し室温で 18 時間攪拌した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1, 1% トリエチルアミン)で行い、目的の [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニルアリル酢酸エチル **2.2.5.10** を得た。

[N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニルアリル酢酸エチル(2.2.5.10)



収量 823 mg

収率 44%

形状 : 黄色結晶

Rf 値 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ :

IR (neat) cm^{-1} .

HRMS (EI) Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$, 337.13141 found 337.13150.

Entry 1

前述の Table 2 2 2 の Entry 5 (YT-239)と同じ。

Entry 2 (YT-260)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-フェノキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.5.2** (0.15 mmol, 56.0 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (4.0 mL) を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 1.0 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.50 + 0.50 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL \times 3)

で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** を得た。

収量 26.2 mg

収率 62%

形状、Rf 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI)は YT-89 と同じ。

Entry 3 (YT-260)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-エチルチオカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.5.3**(0.15 mmol, 51.2 mg)を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル(4.0 mL)を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(0.10 mmol, 13.3 mg)を秤量した後アルゴン置換し、-20 °C でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体(0.20 mmol, 1.18 N)を滴化し、プロピオニトリル(0.50 + 0.50 mL)で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキソ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2** を得た。

収量 26.1 mg

収率 62%

形状、Rf 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI)は YT-89 と同じ。

Entry 4 (YT-284)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-トリルチオカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル **2.2.5.4**(0.15 mmol, 60.5 mg)を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル(4.0 mL)を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(0.10 mmol, 13.3 mg)を秤量した後アルゴン置換し、-20 °Cでトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体(0.20 mmol, 1.18 N)を滴化し、プロピオニトリル(0.50 + 0.50 mL)で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキシ-2-フェニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.2**を得た。

収量 17.6 mg

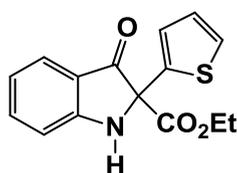
収率 42%

形状、Rf 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI)は YT-89 と同じ。

Entry 5 (YT-264)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミ

ノ] 2-チエニル酢酸エチル **2.2.5.5**(0.15 mmol, 47.6 mg)を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル(4.0 mL)を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(0.10 mmol, 13.3 mg)を秤量した後アルゴン置換し、-20 °Cでトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体(0.20 mmol, 1.0 N)を滴化し、プロピオニトリル(0.50 + 0.50 mL)で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキソ-2-(チオフェン-2-イル)インドリン-2-カルボキシレート **2.2.6.5**を得た。

**2.2.6.5**

収量 29.0 mg

収率 67%

赤色結晶

Rf 値 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.30-1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.22-4.35 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.59-7.61 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.9, 63.4, 73.4, 113.7, 118.9, 120.9,

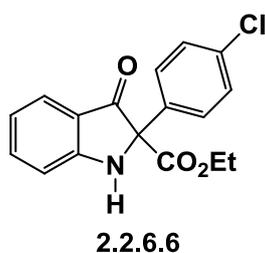
125.3, 125.5, 125.7, 127.5, 137.7, 138.9, 160.9, 166.7, 192.2.

IR (neat) 3341, 3114, 2988, 1718, 1615, 1481, 1257, 1102, 1011, 850, 748, 710, 623 cm^{-1} .

HRMS (EI) Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M)⁺, 287.06161 found 287.06198.

Entry 6 (YT-262)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 4-クロロフェニル酢酸エチル **2.2.5.6** (0.15 mmol, 51.9 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (4.0 mL) を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 1.0 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.50 + 0.50 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL \times 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキシ-2-(4-クロロフェニル)インドリン-2-カルボキシラート **2.2.6.6** を得た。



収量 28.0 mg

収率 59%

黄色油状

Rf 値 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.30 (m, 3H), 4.20-4.31 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.9, 63.3, 74.4, 113.5, 119.4, 120.6, 125.5, 127.8, 128.5, 134.2, 124.5, 137.7, 160.7, 167.3, 193.1.

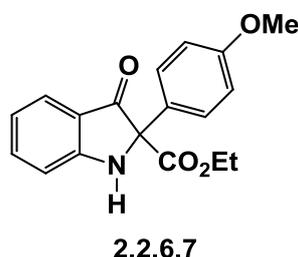
IR (neat) 3363, 2982, 1742, 1694, 1616, 1488, 1235, 1093, 1013, 900, 753 cm^{-1} .

HRMS (EI) Caluculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$, 315.06622 found 315.06653.

Entry 7 (YT-263)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ] 4-メトキシフェニル酢酸エチル **2.2.5.7** (0.15 mmol, 51.2 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (4.0 mL) を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 1.0 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.50 + 0.50 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL \times 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチ

ル 3-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)インドリン-2-カルボキシラート
2.2.6.7 を得た。



収量 8.6 mg

収率 18%

赤色結晶

Rf 値 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26-1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.19-4.30 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.86-6.90 (m, 3H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 16.4, 57.7, 65.5, 77.0, 115.8, 116.3, 122.1, 122.8, 128.0, 130.0, 130.5, 140.0, 162.2, 163.2, 170.4, 196.4.

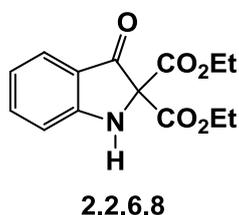
IR (neat) 3360, 2956, 1742, 1671, 1614, 1516, 1469, 1262, 1031, 903, 748 cm^{-1} .

HRMS (EI) Caluculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$, 311.11576 found 311.11670.

Entry 8 (YT-338)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル **2.2.5.8** (3.0 mmol, 922 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (70 mL) を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (2.0 mmol, 267 mg) を秤量した後アルゴン置換し、 -20 °C でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 0.91 N) を滴化し、プロピオニトリ

ル(15 + 15 mL)で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。酢酸エチル(20 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(20 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **2.2.6.8** を得た。



収量 257.3 mg

収率 31%

黄色結晶

Rf 値 0.23 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.28-1.32 (m, 6H), 4.25-4.37 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H).

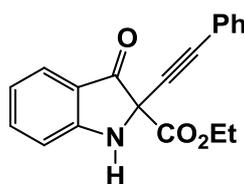
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.7, 63.1, 75.6, 113.6, 119.6, 120.8, 125.3, 137.7, 161.2, 164.7, 189.0.

IR (neat) 3368, 2983, 1756, 1688, 1613, 1494, 1466, 1236, 1048, 909, 859, 758 cm⁻¹.

HRMS (EI) Caluculated for C₁₅H₁₇NO₃ (M)⁺ xxxxxxxx, found.

Entry 9 (YT-303)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニルプロピニル酢酸エチル **2.2.5.9** (0.15 mmol, 50.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (4.0 mL) を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、-20 °C でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 1.18 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.50 + 0.50 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキソ-2-フェニルプロピニルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.6.9** を得た。

**2.2.6.9**

収量 30.0 mg

収率 66%

赤褐色油状

Rf 値 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

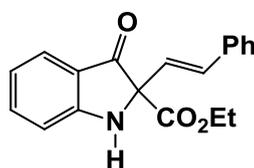
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ :

IR (neat)

HRMS (EI)

Entry 10 (YT-304)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニルアリル酢酸エチル **2.2.5.10** (0.15 mmol, 50.6 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (4.0 mL) を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、-20 °C でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 1.18 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.50 + 0.50 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のエチル 3-オキシ-2-フェニルアリルインドリン-2-カルボキシラート **2.2.6.10** を得た。

**2.2.6.10**

収量 22.5 mg

収率 49%

黄色結晶

Rf 値 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 6.69-6.73 (m, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 63.1, 75.4, 113.6, 119.0, 120.5, 124.9, 125.6, 126.8, 128.0, 128.5, 130.6, 135.9, 137.6, 161.3, 167.5, 193.6.

IR (neat)

HRMS (EI) Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$, 307.12084 found 307.12067.

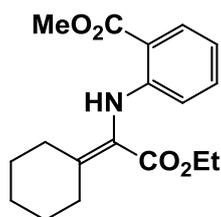
Table 2.2.4 イミノ炭素の α 位に水素原子を有する基質での検討

原料合成

Entry 1 の基質 : 2-シクロヘキシリデン-2-(*o*-メトキシカルボニルフェニルアミノ)アセテート **2.2.7.1** の合成(YT-211)

200 mL ニロナスフラスコにシクロヘキシルグリオキシル酸エチル (13.5 mmol, 2.49 g)、アントラニル酸メチル (13.5 mmol, 1.75 mL) 及び *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.70 mmol, 133 mg) を秤量した後アルゴン置換し、キシレン 30 mL を加え、24 時間加熱還流した後、室温に戻しエバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1, 1% トリエチルアミン)で行い、目的の 2-シクロヘキシリデン-2-(*o*-メトキシカルボニルフェニルアミノ)アセテート **2.2.7.1** を得た。

2-シクロヘキシリデン-2-(*o*-メトキシカルボニルフェニルアミノ)アセテート(2.2.7.1)



2.2.7.1

収量 2.52 g

収率 59%

形状 : 白色結晶

Rf 値 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.58-1.60 (m, 4H), 1.67-1.69 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.71-2.75 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.07-4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.52-6.55 (m, 1H), 6.62-6.66 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 8.74 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 26.4, 27.8, 28.0, 30.5, 31.1, 51.6, 60.5, 110.7, 113.2, 116.0, 121.6, 131.4, 134.2, 150.0, 151.5, 166.4, 168.9.

IR (neat) 3330, 2931, 1689, 1579, 1505, 1453, 1258, 1160, 1081, 1032, 754, 705 cm^{-1} .

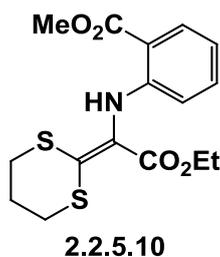
HRMS (EI) Caluculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$, 317.16271 found 317.16296.

Entry 2 の基質 : エチル 2-(1,3-ジチアン-2-イリデン)-2-(*o*-メトキシカルボニルフェニルアミノ)アセテート **2.2.7.2** の合成(**YT-242**)

50 mL ニロナスフラスコにフェニル 2-アジドベンゾエート (3.1 mmol, 590 mg)を秤量した後アルゴン置換し、トリフェニルホスフィン (3.1 mmol, 813 mg)をキシレン 10 mL に溶かして 0 °C で加え、室温まで自然昇温させながら 1 時間攪拌した。その後、1,3-ジチアニルグリオキシル酸エチル (3.1 mmol, 690 mg)を滴下し室温で 34 時間攪拌した後、エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製はカラム

クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7：1, 1%トリエチルアミン)で行い、目的のエチル 2-(1,3-ジチアン-2-イリデン)-2-(*o*-メトキシカルボニルフェニルアミノ)アセテート **2.2.7.2** を得た。

エチル 2-(1,3-ジチアン-2-イリデン)-2-(*o*-メトキシカルボニルフェニルアミノ)アセテート(2.2.7.2)



収量 707 mg

収率 65%

形状：黄色結晶

Rf 値 0.35 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.13-2.19 (td, $J = 7.1, 6.9$ Hz, 2H), 2.92-2.96 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.12-4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.47-6.49 (m, 1H), 6.66-6.70 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.76 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 23.4, 29.0, 29.1, 51.7, 60.6, 111.2, 113.5, 116.8, 120.9, 131.3, 134.1, 148.9, 154.8, 163.8, 168.9.

IR (neat) 3316, 2938, 1684, 1577, 1495, 1245, 1083, 745 cm^{-1} .

HRMS (EI) Caluculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M) $^+$ xxxxxxxx, found

Entry 1 (YT-265)

30 mL ニロナスフラスコにエチル 2-シクロヘキシリデン-2-(*o*-メトキシカルボニルフェニルアミノ)アセテート **2.2.7.1**(0.15 mmol, 50.6 mg)を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル(4.0 mL)を加えて

攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、-20 °C でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 1.18 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.50 + 0.50 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)で行ったが目的物は得られなかった。

Entry 2 (YT-261)

30 mL ニロナスフラスコにエチル 2-(1,3-ジチアン-2-イリデン)-2-(*o*-メトキシカルボニルフェニルアミノ)アセテート **2.2.7.2** (0.15 mmol, 50.6 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (4.0 mL) を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、-20 °C でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 1.18 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.50 + 0.50 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)

で行ったが目的物は得られなかった。

Table 2.2.5 2,2-二置換インドリン-3-オン合成の添加剤検討

Entry 1

前述の Table 2.2.3 の Entry 8 と同じ。(YT-338)

Entry 2 (YT-360)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル **2.2.10** (0.15 mmol, 46.1 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (4.0 mL) を加えて攪拌を開始し、二塩化エチルアルミニウム (0.15 mmol, 1.07 M in Hex) を -20 °C で加え、別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、-20 °C でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 0.50 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.50 + 0.50 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **2.2.11** を得た。

収量 5.0 mg

収率 12%

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、

IR (neat)、HRMS (EI)は YT-338 と同じ。

Entry 3 (YT-361)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル **2.2.10** (0.15 mmol, 46.1 mg) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (4.0 mL) を加えて攪拌を開始し、トリメチルシリルクロライド (0.15 mmol, 0.014 mL) を -20 °C で加え、別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、-20 °C でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯体 (0.20 mmol, 0.50 N) を滴化し、プロピオニトリル (0.50 + 0.50 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で行ったが、目的物は得られなかった。

Entry 4 (YT-350)

30 mL ニロナスフラスコに [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル **2.2.10** (1.37 mmol, 420 mg) 及びモレキュラーシーブス 4 Å (MS 4 Å, 3.4 g) を秤量した後アルゴン置換し、プロピオニトリル (50 mL) を加えて攪拌を開始し、別の 30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (0.10 mmol, 13.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、-20 °C でトリス(トリメチルシリル)アルミニウムジエチルエーテル錯

体 (0.20 mmol, 0.50 N) を滴化し、プロピオニトリル (15 + 5.0 mL) で洗いながら先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液 (3 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (15 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **2.2.11** を得た。

収量 188.9 mg

収率 61%

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI) は YT-338 と同じ。

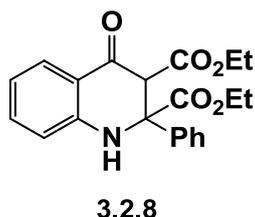
第三章 アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成研究

第二節 アザ-Brook 転位を活用した

2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成研究

Scheme 3.2.2 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成(HK-49)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後 -78 °Cに冷却し、バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.44 mmol, 0.081 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °Cで 20 分間攪拌した。次に -78 °Cで別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル(0.20 mmol, 62.3 mg)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら滴下した。-78 °Cから室温まで自然昇温させ 4 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的の 2,3-ジ(エチルアセト)-2-フェニルテトラヒドロ-4-キノロン **3.2.8** を得た。



収量 6.4 mg

収率 9%

黄色結晶

Rf 値 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.13-1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22-1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.09-4.39 (m, 4H), 4.55 (d, $J = 1.6$, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.64-6.68 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 4H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 13.9, 58.7, 62.0, 62.5, 65.4, 115.8, 117.8, 118.1, 126.7, 127.8, 128.6, 128.9, 136.1, 136.8, 147.4, 166.6, 170.4, 186.6.

IR (neat) 3360, 2984, 1731, 1680, 1609, 1483, 1301, 1221, 1123, 1011, 761, 729 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Table 3.2.1 テトラヒドロ-4-キノロン合成における塩基の検討

Entry 1

前述の Scheme 3.2.2(**HK-49**)と同じ。

Entry 2 (**HK-50**)

30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたの

ち、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で KHMDs (0.40 mmol , 0.50 M)を加え、その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.44 mmol , 0.081 mL)を THF ($0.50 + 0.25 + 0.25\text{ mL}$)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 20 分間攪拌した。次に $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル(0.20 mmol , 62.3 mg)を THF ($0.50 + 0.25 + 0.25\text{ mL}$)で洗いながら滴下した。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から室温まで自然昇温させ 4 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル($5.0\text{ mL} \times 3$)で抽出し、飽和食塩水($10\text{ mL} \times 2$)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的物は得られなかった。

Entry 3 (HK-54)

30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し、 THF (1.0 mL)を加えたのち、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で NaHMDs (0.40 mmol , 1.0 M)を加え、その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.44 mmol , 0.081 mL)を THF ($0.50 + 0.25 + 0.25\text{ mL}$)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 20 分間攪拌した。次に $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル(0.20 mmol , 62.3 mg)を THF ($0.50 + 0.25 + 0.25\text{ mL}$)で洗いながら滴下した。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から室温まで自然昇温させ 7 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル($5.0\text{ mL} \times 3$)で抽出し、飽和食塩水($10\text{ mL} \times 2$)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的物は得られなかった。

Entry 4 (HK-51)

30 mL 二口ナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、-78 °CでLiHMDS(0.40 mmol, 1.0 M)を加え、その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.44 mmol, 0.081 mL)をTHF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら20分かけて滴下し、その後-78 °Cで20分間攪拌した。次に-78 °Cで別のバイアルに秤量した[N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]フェニル酢酸エチル(0.20 mmol, 62.3 mg)をTHF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら滴下した。-78 °Cから室温まで自然昇温させ7時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的の2,3-ジ(エチルアセト)-2-フェニルテトラヒドロ-4-キノロン **3.2.8** を得た。

収量 3.0 mg

収率 4%

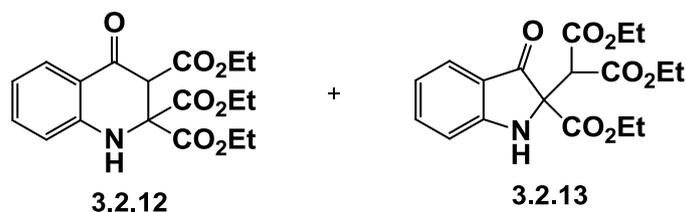
黄色結晶

形状、R_f 値、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)、¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)、IR (neat)、HRMS (EI)はHK-49と同じ。

Table 3.2.2 テトラヒドロ-4-キノロンの合成における
反応条件の最適化

Entry 1 (HK-73)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.44 mmol, 0.081 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °C で 20 分間攪拌した。次に -78 °C で別のバイアルに秤量した [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら滴下した。-78 °C から室温まで自然昇温させ 3 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 2 回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。



収量 14.4 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 23 / 77)

収率 20%

2,2,3-トリエトキシカルボニルテトラヒドロ-4-キノロン(3.2.12)

白色結晶

Rf 値 0.30 (ヘキサン : ジエチルエーテル = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.12-1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27-1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.05-4.17 (m, 4H), 4.27-4.38 (m, 2H), 4.40-4.41 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.79-7.81 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 13.8, 56.5, 62.1, 63.0, 63.1, 68.8, 116.1, 117.7, 119.4, 127.9, 135.9, 147.3, 166.0, 166.5, 167.7, 185.7.

IR (neat) 3359, 2984, 1739, 1687, 1610, 1480, 1369, 1296, 1214, 1124, 1021, 857, 765 cm^{-1} .

HRMS (EI) Caluculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ (M)⁺ 363.13180 found 363.13184.

エチル 2-(2,2 ジエトキシカルボニルエチル)-3-オキシインドリン-2-カルボキシレート(3.2.13)

形状 黄色結晶

Rf 値 0.31(ヘキサン : ジエチルエーテル = 1 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.77-0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19-1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31-1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.11-4.36 (m, 4H), 4.66 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 60.4, 65.5, 65.7, 66.7, 77.0, 116.8, 123.8, 124.0, 128.7 141.1, 167.5, 169.4, 170.1, 172.1, 196.3.

IR (neat) 3367, 2983, 1741, 1617, 1470, 1371, 1325, 1294, 1232, 1187, 1099, 1049, 900, 861, 758.

HRMS (EI) Caluculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ (M)⁺ 363.13180 found 363.12997.

Entry 2 (HK-77)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.44 mmol, 0.081 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °C で 20 分間攪拌した。次に -78 °C で別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)をプロピオニトリル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-78 °C から室温まで自然昇温させ 3 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3 回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 21.7 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 17 / 83)

収率 30%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 3 (HK-80)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.30 mmol, 0.035 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.30 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.22 mmol, 0.040

mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °C で 20 分間攪拌した。次に -78 °C で別のバイアルに秤量した [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル (0.20 mmol, 61.5mg)をプロピオニトリル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-78 °C から室温まで自然昇温させ 3 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3 回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 19.2 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 29 / 71)

収率 26%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 4 (HK-84)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °C で *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °C で 20 分間攪拌した。次に -78 °C で別のバイアルに秤量した [N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル (0.20 mmol, 61.5mg)をプロピオニトリル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら

滴下した。-78 °Cから室温まで自然昇温させ 3 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3 回上げ)で行い、目的の2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 20.8 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 32 / 68)

収率 29%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 5 (HK-85)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後-78 °Cで 20 分間攪拌した。次に THF(1.0 mL)とプロピオニトリル(2.0 mL)を加え、-78 °Cで別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)をプロピオニトリル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-78 °Cから室温まで自然昇温させ 3 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を

留去し、粗生成物を得た。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, 3回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 29.0 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 50 / 50)

収率 40%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 6 (HK-88)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °Cで 20 分間攪拌した。次に THF(4.0 mL)とプロピオニトリル(6.0 mL)を加え、-78 °Cで別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)をプロピオニトリル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-78 °Cから室温まで自然昇温させ 3 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 24.3 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 43 / 57)

収率 33%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Table 3.2.3 テトラヒドロ-4-キノロンの合成における溶媒検討

Entry 1 (HK-99)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °Cで 20 分間攪拌した。次に THF(4.0 mL)を加え、-78 °Cで別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)を THF(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-78 °Cから室温まで自然昇温させ 3 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3 回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 17.1 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 37 / 63)

収率 24%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 2 (HK-102)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °Cで 20 分間攪拌した。次に THF(2.0 mL)とジエチルエーテル(2.0 mL)を加え、-78 °Cで別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)をジエチルエーテル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-78 °Cから室温まで自然昇温させ 4 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3 回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 18.4 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 28 / 72)

収率 25%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 3 (HK-101)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後

バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °C で 20 分間攪拌した。次に THF(2.0 mL)とトルエン(2.0 mL)を加え、-78 °C で別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)をトルエン(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-78 °C から室温まで自然昇温させ 3 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキササン：酢酸エチル = 4 : 1, 3 回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 17.8 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 30 / 70)

収率 24%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 4 (HK-91)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °C で *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °C で 20 分間攪拌した。次に THF(2.0 mL)と塩化メチレン(2.0 mL)を加え、-78 °C で別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)を塩化メチ

レン(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-78 °Cから室温まで自然昇温させ3時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3回上げ)で行い、目的の2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12**を副生成物であるインドリン **3.2.13**との混合物で得た。

収量 27.2 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 30 / 70)

収率 37%

形状、Rf値、はHK-73と同じ。

Entry 5 (HK-105)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで*n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し15分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)をTHF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら20分かけて滴下し、その後-78 °Cで20分間攪拌した。次に-45 °Cまで昇温させてTHF(2.0 mL)とアセトニトリル(2.0 mL)を加え、別のバイアルに秤量した[N-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)をアセトニトリル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-45 °Cから室温まで自然昇温させ10時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム

で乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 21.2 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 41 / 59)

収率 29%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 6 (HK-92)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °Cで 20 分間攪拌した。次に -45 °Cまで昇温させてアセトニトリル(4.0 mL)を加え、別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)をアセトニトリル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-45 °Cから室温まで自然昇温させ 4 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で

得た。

収量 23.3 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 33 / 67)

収率 32%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 7 (HK-105)

前述の Table 3.2.2 の Entry 5(**HK-85**)と同じ。

Entry 8 (HK-93)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °Cで 20 分間攪拌した。次にプロピオニトリル(6.0 mL)を加え、別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)をプロピオニトリル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-78 °Cから室温まで自然昇温させ 6 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3 回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 30.0 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 49 / 51)

収率 41%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 9 (HK-107)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えたのち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を THF(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -78 °Cで 20 分間攪拌した。次にプロピオニトリル(4.0 mL)を加え、別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)をプロピオニトリル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-78 °Cから室温まで自然昇温させ 7 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3 回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 38.0 mg (**3.2.12** / **3.2.13** = 62 / 38)

収率 52%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

Entry 10 (HK-110)

30 mL ニロナスフラスコをアルゴン置換し、DME(1.0 mL)を加えた

のち、ジイソプロピルアミン(0.40 mmol, 0.056 mL)を加え、-40 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.40 mmol, 1.48 N)を滴下し 15 分間攪拌した。その後バイアルに秤量したトリメチルシリル酢酸エチル(0.30 mmol, 0.055 mL)を DME(0.50 + 0.25 + 0.25 mL)で洗いながら 20 分かけて滴下し、その後 -60 °Cで 20 分間攪拌した。次にプロピオニトリル(4.0 mL)を加え、別のバイアルに秤量した [*N*-(*o*-メトキシカルボニルフェニル)イミノ]マロン酸ジエチル(0.20 mmol, 61.5mg)をプロピオニトリル(1.0 + 0.50 + 0.50 mL)で洗いながら滴下した。-60 °Cから室温まで自然昇温させ 7 時間攪拌した後、飽和フッ化カリウム水溶液で反応を停止させた。酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 3 回上げ)で行い、目的の 2,2,3-トリ(エチルアセト)テトラヒドロ-4-キノロン **3.2.12** を副生成物であるインドリン **3.2.13** との混合物で得た。

収量 56.3 mg (**3.2.13** / **3.2.14** = 83 / 17)

収率 77%

形状、Rf 値、は HK-73 と同じ。

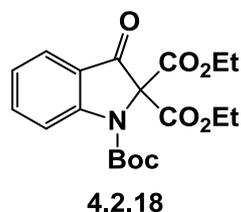
第四章 (+)-Duocarmycin A の全合成

第二節 (+)-Duocarmycin A の全合成

Scheme 4.2.2 モデル基質 4.2.18 の合成 (YT-340)

50 mL ニロナスフラスコに二炭酸-*t*-ブチル (3.26 mmol, 712 mg) を秤量した後アルゴン置換し、ジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート (0.82 mmol, 226 mg) をアセトニトリル (10 mL) に溶かして加え、攪拌を開始した。次に DMF (10 mL)、ピリジン (0.82 mmol, 0.081 mL)、DMAP (10 mol%, 10.0 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) で反応を停止させた。酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で行い、目的の *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18** を得た。

メチル 2-(1-エトキシカルボニル)-1,2-ジフェニルエチルアミノ)ベンゾエート (4.2.18)



収量 267 mg

収率 86%

白色結晶

Rf 値 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.48 (s, 9H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.32-8.34 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

IR (neat) 2982, 1772, 1728, 1604, 1466, 1359, 1254, 1160, 1073, 763.

HRMS (EI) Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ (M) $^+$ 377.14745 found 377.14841.

Table 4.2.1 酵素を用いたジエステルの不斉加水分解

Entry 1 (YT-325)

5 cc バイアルに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.10 mmol, 37.0 mg)、DMF(0.20 mL)、リン酸緩衝溶液(pH = 7.0, 1.0 mL)、Lipase CCL(37.0 mg)を加え、室温で 33 時間攪拌した後、35 °C で 8 日間反応させた。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。セライトろ過を行った後に、塩化メチレン(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(5 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)で行ったが、目的の加水分解体は得られなかった。

Entry 2 (YT-326)

5 cc バイアルに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.10 mmol, 37.0 mg)、DMF(0.20

mL)、リン酸緩衝溶液(pH = 7.0, 1.0 mL)、Lipase AK(37.0 mg)を加え、室温で 33 時間攪拌した後、35 °C で 8 日間反応させた。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。セライトろ過を行った後に、塩化メチレン(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(5 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)で行ったが、目的の加水分解体は得られなかった。

Entry 3 (YT-332)

5 cc バイアルに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.049 mmol, 18.5 mg)、DMF(0.15 mL)、リン酸緩衝溶液(pH = 7.0, 1.0 mL)、Lipase PLE-A(18.5 mg)を加え、35 °C で 10 日間反応させた。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。セライトろ過を行った後に、塩化メチレン(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(5 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)で行ったが、目的の加水分解体は得られなかった。

Entry 4 (YT-329)

5 cc バイアルに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.049 mmol, 18.5 mg)、DMF(0.15 mL)、リン酸緩衝溶液(pH = 7.0, 1.0 mL)、Lipase PS-C AMANO II (18.5 mg)を加え、35 °C で 44 時間反応させた。その後、飽和塩化アンモニ

ウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。セライトろ過を行った後に、塩化メチレン(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(5 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で行ったが、目的の加水分解体は得られなかった。

Entry 5 (YT-330)

5 cc バイアルに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.049 mmol, 18.5 mg)、DMF(0.15 mL)、リン酸緩衝溶液(pH = 7.0, 1.0 mL)、Lipase PS on Toyonite (18.5 mg)を加え、35 °Cで44時間反応させた。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)で反応を停止させた。セライトろ過を行った後に、塩化メチレン(5.0 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水(5 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウム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、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で行ったが、目的の加水分解体は得られなかった。

Entry 6 (YT-331)

5 cc バイアルに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.049 mmol, 18.5 mg)、DMF(0.15 mL)、リン酸緩衝溶液(pH = 7.0, 1.0 mL)、NOVOZYM 435(18.5 mg)を加え、35 °Cで4時間反応させたところ、TLCでUV吸収を示すスポットが全く無くなってしまい、目的の加水分解体は得られなかった。

Table 4.2.2 チェニル基のオゾン分解**Entry 1 (YT-286)**

30 mL ニロナスフラスコにエチル 3-オキソ-2-(チオフェン-2-イル)インドリン-2-カルボキシラート **4.2.21**(0.17 mmol, 48.5 mg)を秤量した後アルゴン置換し、メタノール(5.0 mL)を加えて攪拌を開始した。-78 °C条件下、オゾン気流で2時間バブリングを行った。その後アルゴン置換を行い、ジメチルスルフィド(0.34 mmol, 0.025 mL)を加え-78 °Cで1時間攪拌し、塩化メチレン(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1, 2度上げ)で行ったが、目的のカルボン酸は得られなかった。

Entry 2 (YT-287)

30 mL ニロナスフラスコにエチル 3-オキソ-2-(チオフェン-2-イル)インドリン-2-カルボキシラート **4.2.21**(0.16 mmol, 44.9 mg)を秤量した後アルゴン置換し、塩化メチレン(5.0 mL)を加えて攪拌を開始した。-78 °C条件下、オゾン気流で6時間バブリングを行った。その後アルゴン置換を行い、ジメチルスルフィド(0.31 mmol, 0.023 mL)を加え-78 °Cで1時間攪拌し、塩化メチレン(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒

を留去し、粗生成物を得た。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, 2度上げ)で行ったが、目的のカルボン酸は得られなかった。

Entry 3 (YT-285)

30 mL ニロナスフラスコにエチル 3-オキソ-2-(チオフェン-2-イル)インドリン-2-カルボキシラート **4.2.21**(0.10 mmol, 28.6 mg)を秤量した後アルゴン置換し、二塩化エタン(5.0 mL)を加えて攪拌を開始した。-50 °C条件下、オゾン気流で3時間バブリングを行った。その後アルゴン置換を行い、ジメチルスルフィド(0.20 mmol, 0.015 mL)を加え-50 °Cで1時間攪拌し、塩化メチレン(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 2度上げ)で行ったが、目的のカルボン酸は得られなかった。

Entry 4 (YT-319)

30 mL ニロナスフラスコにエチル 3-オキソ-2-(チオフェン-2-イル)インドリン-2-カルボキシラート **4.2.21**(0.23 mmol, 89.2 mg)を秤量した後アルゴン置換し、メタノール(2.0 mL)と塩化メチレン(1.0 mL)を加えて攪拌を開始した。-78 °C条件下、オゾン気流で3時間バブリングを行った。その後アルゴン置換を行い、ジメチルスルフィド(0.46 mmol, 0.034 mL)を加え-78 °Cで1時間攪拌し、塩化メチレン(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポ

レーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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, 2度上げ)で行ったが、目的のカルボン酸は得られなかった。

Scheme 4.2.4 カルボン酸 **4.2.19** の還元によるアルコールの合成

30 mL ニロナスフラスコに Table 4.2.2 の Entry 4 の粗生成物(8.6 mg)を秤量した後アルゴン置換し、THF(0.20 mL)を加えた。0 °Cでボラン - ジメチルスルフィド錯体(0.1 mmol, 10 N)を加えて攪拌を開始し、加熱還流下 2 時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)で反応を停止し、塩化メチレン(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：ジエチルエーテル=1：1)で行ったが、目的のアルコールは得られなかった。

Table 4.2.3 Corey-Bakshi-Shibata 還元によるアルコール **4.2.21** の合成

Entry 1 (HK-366)

30 mL ニロナスフラスコに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキソインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.222 mmol, 83.9 mg)を秤量した後アルゴン置換し、塩化メチレン(10 mL)を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに (*S*)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン(25 mol%, 15.4 mg)を秤量した後アルゴン置換し、塩化メチレン(10 mL)を加えて攪拌を開始し、0 °Cでボラン - ジメチルスルフィド錯体(0.222 mmol, 10 N)を加え、

-40 °Cに冷却した後に先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温まで昇温させながら 3 時間攪拌した後、メタノール(0.48 mL)を加えた。次に飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)で反応を停止させ、塩化メチレン(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)で行ったが、目的の還元体は得られなかった。

Entry 2 (HK-368)

30 mL ニロナスフラスコに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキソインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.089 mmol, 33.4 mg)を秤量した後アルゴン置換し、THF(0.50 mL)を加えて攪拌を開始した。別の 30 mL ニロナスフラスコに (*S*)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン(25 mol%, 6.1 mg)を秤量した後アルゴン置換し、THF(0.50 mL)を加えて攪拌を開始し、0 °Cでボラン - THF 錯体(0.089 mmol, 0.90 N)を加え、室温下で先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。室温から 50 °Cまで昇温させながら 12 時間攪拌した後、メタノール(0.20 mL)を加えた。次に飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)で反応を停止させ、塩化メチレン(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)で行ったが、目的の還元体は得られなかった。

Scheme 4.2.5 BINAL を用いた不斉還元による
アルコール **4.2.21** の合成 (YT-374)

30 mL ニロナスフラスコに LAH(0.72 mmol, 27.3 mg)を秤量した後アルゴン置換し、THF(2.5 mL)を加えて攪拌を開始し、0 °Cでエタノール(0.72 mmol, 0.042 mL)を THF(0.50 mL)とともに加え、室温で 20 分間攪拌した後に、(R)-1,1'-ビ-2-ナフトール(0.72 mmol, 448.3 mg)を THF(1.5 mL)とともに加え、室温で 2 時間攪拌した。別の 30 mL ニロナスフラスコに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキシインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.24 mmol, 90.6 mg)を秤量した後アルゴン置換し、THF(3.0 mL)を加えて攪拌を開始し、-78 °Cで先程の 30 mL ニロナスフラスコに滴下した。-78 °Cで 6 時間攪拌した。次に飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)で反応を停止させ、ジエチルエーテル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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)で行ったが、目的の還元体は得られなかった。

Scheme 4.2.6 Wittig 反応を用いたオレフィン化による
ケトン部位の保護 (YT-351)

30 mL ニロナスフラスコに臭化メチルホスホニウム(0.62 mmol, 220.0 mg)を秤量した後アルゴン置換し、THF(1.0 mL)を加えて攪拌を開始し、-78 °Cで *n*-ブチルリチウム(0.62 mmol, 1.48 N)を加え、0 °Cで 1 時間攪拌した。その後、*N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オ

キシンドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.56 mmol, 211.9 mg) を THF(2.0 mL)とともに -78 °C で加え、-78 °C から室温まで昇温させながら 5 時間攪拌した。次に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) で反応を停止させ、ジエチルエーテル (10 mL × 3) で抽出し飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10:1)で行ったが、目的のオレフィン化体は得られなかった。

Scheme 4.2.7 Tebbe 試薬を用いたオレフィン化による

ケトン部位の保護(YT-362)

30 mL ニロナスフラスコに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキシンドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.27 mmol, 100.3 mg) を秤量した後アルゴン置換し、THF(6.0 mL)を加えて攪拌を開始した。-60 °C で Tebbe 試薬(0.40 mmol, 1.0 N)とピリジン(3 滴)を加え、-60 °C から室温まで昇温させながら 21 時間攪拌した。次に蒸留水(5 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10:1)で行ったが、目的のオレフィン化体は得られなかった。

Scheme 4.2.8 Petasis 試薬を用いたオレフィン化による

ケトン部位の保護(YT-363)

30 mL ニロナスフラスコに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキソインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.25 mmol, 94.5 mg)を秤量した後アルゴン置換し、THF(7.0 mL)を加えて攪拌を開始した。室温下で Petasis 試薬(0.50 mmol, 0.50 N)を加え、27 時間加熱還流を行った。次に室温まで冷却した後、ジエチルエーテル(5 mL)で希釈し、セライトろ過を行い、濃縮することで粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で行ったが、目的のオレフィン化体は得られなかった。

Scheme 4.2.8 アセタール化によるケトン部位の保護(YT-358)

30 mL ニロナスフラスコに *N-t*-ブトキシカルボニル ジエチル 3-オキソインドリン-2,2-ジカルボキシラート **4.2.18**(0.94 mmol, 355.5 mg)を秤量した後アルゴン置換し、塩化メチレン(19 mL)を加えて攪拌を開始した。-78 °Cで 1,2-ビス(トリメチルシロキシ)エタン(1.97 mmol, 0.75 mL)を加え、-78 °Cで 30 分間攪拌した。次に-78 °Cでトリメチルシリルトリフラート(1.0 mol%, 0.017 mL)加え、-78 °Cから室温まで昇温させながら 10 時間攪拌した。その後、ピリジン(0.050 mL)及び蒸留水(10 mL)を加えて反応を停止し、酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出し飽和食塩水(10 mL × 2)で洗浄した。有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥し綿栓ろ過により硫酸ナトリウムをろ過した後エバポレーターで溶媒を留去し、粗生成物を得た。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、目的のアセタール化体は得られなかった。

総括

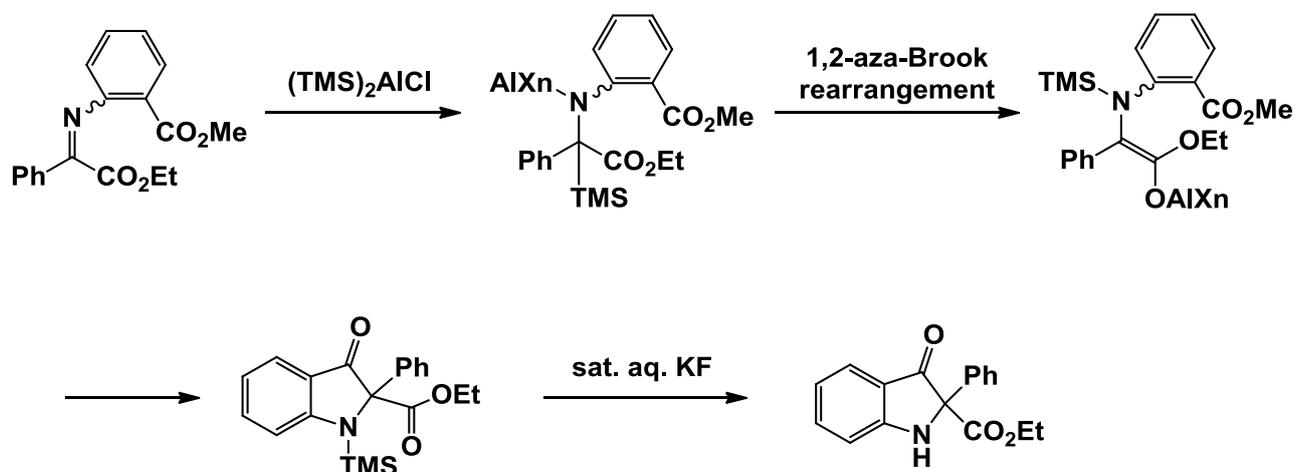
本修士論文は「アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応と生理活性化合物(+)-Duocarmycin A の全合成への応用」と題し、 α -イミノエステルに対してケイ素アルミニウム試薬を作用させることで進行する 1,2-アザ-Brook 転位を活用した環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成、 α -イミノエステルに対して α -シリルエノラートを作用させることで進行する 1,3-アザ-Brook 転位を活用した環化反応による 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成、及び生理活性化合物(+)-Duocarmycin A の全合成への応用、に関して述べており全四章八節から構成される。

第一章は「 α -イミノエステルの *N*-アルキル化反応を活用した環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成」と題しており、第一節では以前に本研究室で見出された有機アルミニウム試薬を用いる α -イミノエステルのイミノ窒素への位置選択的な求核付加反応を含む従来の有機金属試薬を用いた α -イミノエステルの極性転換反応の例を紹介した。第二節では種々の有機金属試薬を用いる α -イミノエステルの極性転換反応を活用した環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成について紹介した。

第二章は「アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成研究」と題しており、第一節では従来のアザ-Brook 転位を活用した反応例を紹介した。第二節では 1,2-アザ-Brook 転位を活用した 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成について述べた。ケイ素アルミニウム試薬の求核付加と続く 1,2-アザ-Brook 転位を経て系内調製されるアルミニウムエノラートが環化することで五員環を巻きインドリン誘導体を与えることを見出した

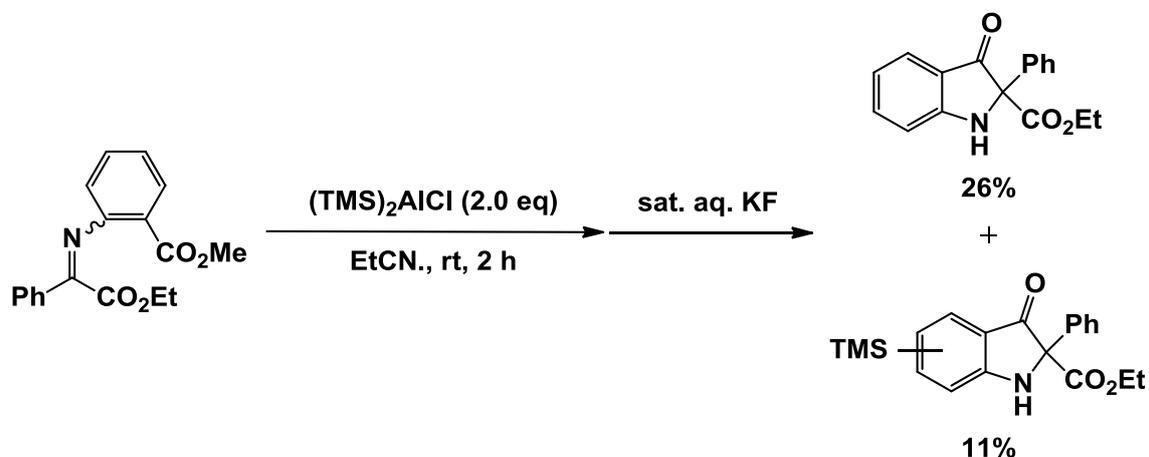
(Scheme 1)。

Scheme 1 反応機構



また、種々の溶媒を検討した結果、プロピオニトリルが最も効果的であることが分かった (Scheme 2)。

Scheme 2 溶媒検討



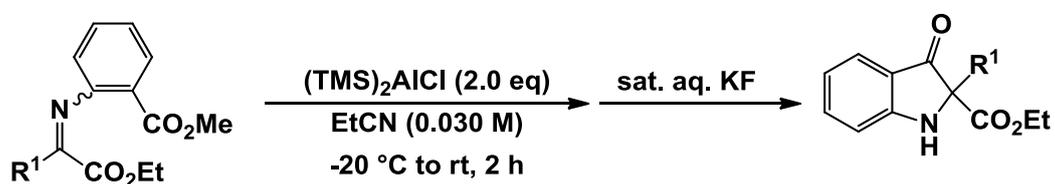
また、様々な反応条件を検討した結果、温度及び濃度に大きく影響されることが分かった (Scheme 3)。

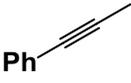
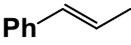
Scheme 3 条件検討



また、様々な基質で検討を行った結果、ヘテロ環、電子求引及び供与性基、 sp^3 及び sp^2 炭素など様々な置換形式の基質において環化体が得られた (**Table 1**)。

Table 1 基質検討



Entry	R ¹	Yield (%)
1	4-ClC ₆ H ₄	59
2	4-MeOC ₆ H ₄	18
3	EtO ₂ C	31
4	2-thienyl	67
5		66
6		49

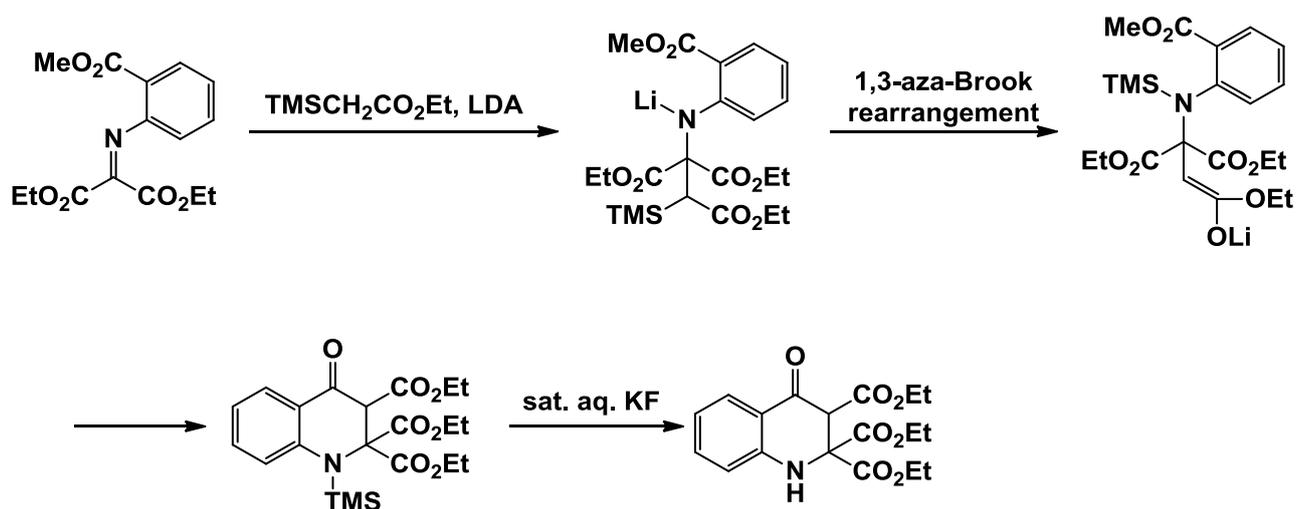
また、添加剤の検討を行った結果、モレキュラーシーブス 4 Å (MS 4 Å) が効果的であると分かった (**Scheme 4**)。

Scheme 4 添加剤検討



第三章は「アザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応による 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成研究」と題しており、第一節では従来のテトラヒドロ-4-キノロンの合成例を紹介した。第二節では 1,3-アザ-Brook 転位を活用した 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成研究について述べた。 α -シリルリチウムエノラートの求核付加と続く 1,3-アザ-Brook 転位を経て系内調製されるリチウムエノラートが環化することで六員環を巻きテトラヒドロキノロン誘導体を与えることを明らかにした (Scheme 5)。

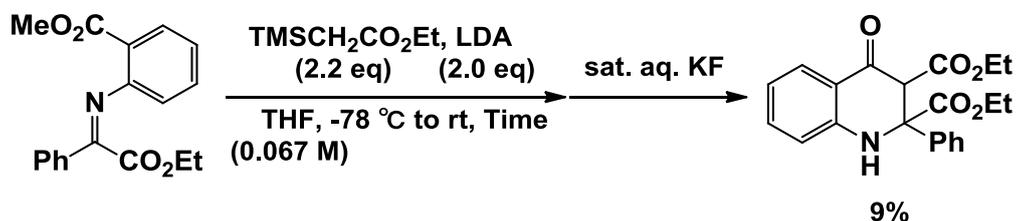
Scheme 5



また、反応に用いる塩基のカウンターカチオンが重要であり、カリウムやナトリウムでは望みの反応は進行せず、リチウム塩基のみが効

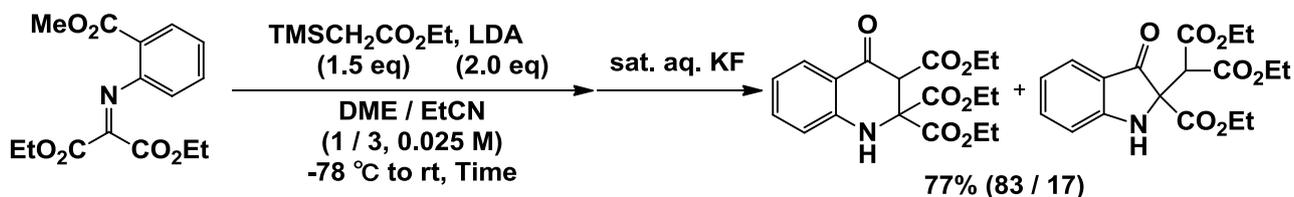
果的であると分かった (Scheme 6)。

Scheme 6 塩基検討



また、様々な溶媒の効果について検討した結果、DME とプロピオニトリルの混合溶媒が最も効果的であると分かった (Scheme 7)。

Scheme 7 溶媒検討



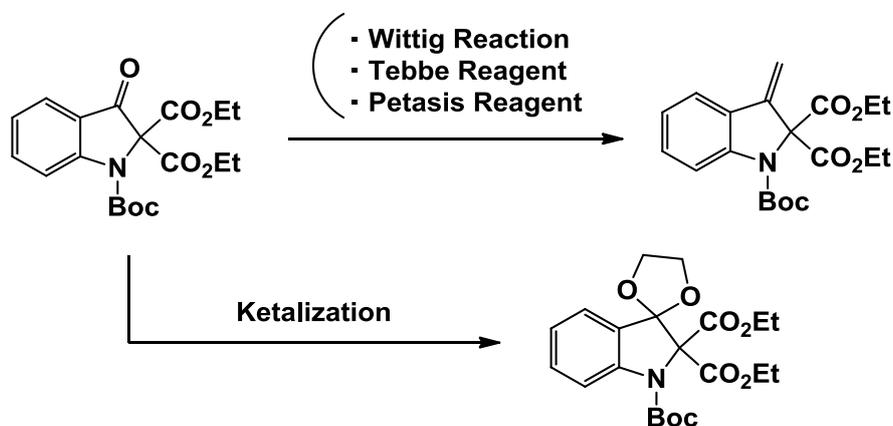
第四章は「(+)-Duocarmycin A の全合成」と題しており、第一節では従来の(+)-Duocarmycin A の全合成例を紹介した。第二節では第二章第二節で述べた 1,2-アザ-Brook 転位を活用したインドリン-3-オンの合成を活用した(+)-Duocarmycin A の全合成研究について述べた。(+)-Duocarmycin A の全合成において鍵となる不斉中心の導入法について様々な検討を行った (Scheme 3)。

Scheme 3 不斉中心の導入



また、インドリン環を不安定なものとしているケトン部位の保護についても種々検討を行った (**Scheme 4**)。

Scheme 4 ケトン部位の保護



以上のように、本論文はケイ素求核剤を用いた α -イミノエステルへの求核付加反応に続くアザ-Brook 転位を活用した環化反応による 2,2-二置換インドリン-3-オンの合成とそれを活用した (+)-Duocarmycin A の全合成への応用、及び 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成の成果を述べたものである。

また、現在当研究室において、第三章にて述べたテトラヒドロ-4-キノロンの基質、添加剤、及び求核剤の検討を行っており、第四章にて述べた (+)-Duocarmycin A の全合成研究についても更なる検討が進行中である。

今回見出したアザ-Brook 転位を活用した α -イミノエステルの環化反応を用いることで、従来は合成法が限られていた 3 位にカルボニル基を有するインドリン誘導体である 2,2-二置換インドリン-3-オンを容易に合成することができ、また、これまで合成が困難であった 2,2,3-三置換テトラヒドロ-4-キノロンの合成が可能である。どちらの反応からも官能基変換可能な置換基を有する基質を用いることができ、生理

活性化合物等への応用が可能であり、今後の更なる研究により全合成研究への応用が期待される。

参考文献

序論

- 1) ジョーンズ有機化学 (上) 化学同人 (2000).
- 2) ジョーンズ有機化学 (下) 化学同人 (2000).
- 3) ハート基礎有機化学 三訂版 培風館 (2002).
- 4) Clayden, Greeves, Warren and Wothers ORGANIC CHEMISTRY OXFORD (2001).
- 5) ヘテロ環の化学 -医薬品の基礎- 化学同人 (2002).
- 6) L. A. Mitscher, *Chem.. Rev.*, **2005**, 105, 559.

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.
- 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, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3720.
- 4) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3296.
- 5) M. Shimizu, *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 1867.

第一章第二節

- 1) M. A. -Ardakani, M. A. Alkhader, J. H. Lippiatt, D. I. Patel, R. K.

- Smalley, S. Higson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 1107.
- 2) J. S. Schneekloth, J. J. Kim, E. J. Sorensen., *Tetrahedron* **2009**, 65, 3096.
 - 3) S. Matsumoto, D. Samata, M. Akazome, K. Ogura., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 111.
 - 4) K. Hasegawa, N. Kimura, S. Arai, A. Nishida, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6363.
 - 5) W. Li, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 270.

第二章 第一節

- 1) A. G. Brook, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1886.
- 2) A. G. Brook, J. M. Duff, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4692.
- 3) K. Fuji, M. Ueda, K. Sumi, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 662.
- 4) P. C. B. Page, M. B. V. Niel, D. Westwood, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I.* **1988**, 269.
- 5) R. F. Cunico, C. P. Kuan, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3331.
- 6) T. Honda, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1196.
- 7) M. Suginome, T. Fukuda, Y. Ito, *J. Org. Met. Chem.* **2002**, 643, 508.
- 8) K. Yagi, T. Tsuritani, K. Takami, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8618.
- 9) D. M. Ballweg, R. C. Miller, D. L. Gray, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1403.

第二章 第二節

- 1) Rosch, L.; Altnau, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 582.
- 2) Avery, M. A.; Chong, W. K. M.; Jennings-White, C. *J. Am. Chem.*

Soc. **1992**, *114*, 974.

第三章 第一節

- 1) V. Sridharan, P. A. Suryavanshi, J.C. Menéndez, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157.
- 2) W. S. Johnson, E. L. Woroch, B. G. Buell, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1901.
- 3) K. W. Anderson, J. J. Tepe, *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 8475.
- 4) D. Cheng, J. Zhou, E. Saiah, G. Beaton, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4411.
- 5) N. Okamoto, K. Takeda, M. Ishikawa, R. Yanada, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9139.
- 6) X. Liu, Y. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5592.
- 7) C. P. Jones, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7968.
- 8) K. Mohri, A. Kanie, Y. Horiguchi, K. Isobe, *Heterocycles.* **1999**, *51*, 2377.

第四章 第一節

- 1) I. Takahashi, K. Takahashi, M. Ichimura, M. Morimoto, K. Asano, I. Kawamoto, F. Tomita, H. Nakano, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1915.
- 2) Y. Fukuda, K. Nishida, Y. Ito, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *46*, 6699.
- 3) D. L. Boger, J. A. McKie, T. Nishi, T. Ogiku, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2301.
- 4) K. Yamada, T. Kurokawa, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem.*

Soc. 2003, 125, 6630.

第四章第二節

- 1) w. wierenga, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5621.
- 2) P. Magnus, T. Gallagher, J. Schultz, Y. S. Or, T. P. Ananthanarayan, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2706.
- 3) D. L. Boger, R. S. Colemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1321.
- 4) G. A. Kraus, S. Y. J. Sy, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 284.
- 5) K. W. Anderson, T. Ikawa, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10694.
- 6) J. Niu, P. Guo, J. Xu, S. Hu, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5075.
- 7) Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10718.
- 8) A. V. Vorogushin, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8146.
- 9) R. A. Altman, A. Shafir, A. Choi, P. A. Lichtor, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 284.
- 10) Y. Morimoto, K. Oda, H. Shirahama, T. Matsumoto, S. Omura, *Chem. Lett.* **1988**, 909.
- 11) N. Xia, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 337.
- 12) S. Bhagwanth, K. R. Hornburger, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1582.
- 13) H. J. Xu, F. Y. Zheng, Y. F. Liang, Y. S. Feng, D. Q. Che, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 669.
- 14) Q. Shen, T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6586.
- 15) H. Tian, X. She, J. Xu, Y. Shi, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1929.
- 16) B. Wang, O. A. Wong, M. X. Zhao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73,

9539.

- 17) M. Jeganmohan, P. Lnochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8520.
- 18) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *JCS. Perkin. Trans. I* **1975**, 1574.
- 19) G. Fulling, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2845.
- 20) H. Hammerle, H. J. Gais, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3471.
- 21) P. S. Bailey, *Chem. Rev.* **1958**, 58, 925.
- 22) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.
- 23) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709.
- 24) M. Suzuki, H. Koyano, Y. Morita, R. Noyori, *Synlett* **1989**, 22.
- 25) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611.
- 26) N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6392.
- 27) R. Noyori, S. Murata, M. Suzuki, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3899.

謝辞

本修士研究をここまでまとめることができたのは、常日頃からの皆さまのご協力とご指導があったからこそと深く感謝します。

本学教授であられる清水先生には日々厳しくも優しく指導していただき、何も分かっていなかった私をここまで育てていただいた事に感謝しております。清水先生のおられる研究室で学ぶことができ、本当によかったと心から思います。また、本学準教授であられる八谷先生にも多くのことを教えていただきました。慎重に慎重を重ね、得られたデータを精査していく八谷先生に感化され、いい加減な私もいくらかは研究者として成長できたと思います。講座旅行で車の内装を破壊されたことは一生忘れません。事務官の森川さんには日用品の発注などでお世話になりました。感謝しております。また、ポストクの溝田さんは上司として、至らないところも多い私でしたが、見捨てることなく楽しくも丁寧に指導していただきありがとうございました。またそのうち一緒にシルクに行きましょう。ドクターの波多さんには、いろいろな機器の使用法を教えていただきました。波多さんと交わす化学の世間話は本当に楽しかったです。また、先に卒業されていった稲垣(敬)さん、大倉さん、近藤さん、松田さん、山田さん、英賀谷さん、稲垣(達)さん、川西さん、栗田さん、福田さん、前川さん、松永さん、同期の新井、内田、張、松田、村上、真面目な化学の話や下らない世間話、実験のテクニック、研究室で生きる術など色々とお世話になりました。M1の有賀は毎日一緒に昼ご飯を食べた。また今度一緒に昼ご飯を食べよう。M1伊藤はM1の中で一番使える奴だ。また皆でステーキ以外を焼こう。上田はいつもどうでもいい話に長々と付き合ってもらった。また今度どうでもいい話を聞かせようと思う。佐野は面倒な

仕込みに臆せず果敢に立ち向かったと思う。また一年後には同じ職場で顔合わせすることになるだろう。立石はM1の中では一番しっかりしていて、雑誌の趣味も私とよく似ていたと陰ながら思う。これからも皆を支えてやってほしい。武鹿はいつものんびりした雰囲気、話しかけるとのんびりできて良かった。野田はもっと頑張れ。また、卒研究生の葛山、栢木、釘崎、佐藤、田中、谷口、前田、矢頭、山本はそれぞれ個性があるだけでなく、前評判の通り皆素晴らしい奴らだった。大して力にはなれなかったが、私のことは反面教師として覚えてほしいと思う。特に葛山は共同研究者として頑張ってくれたが、至らない点も多く、何度も歯がゆい思いをさせたことだろう。あまり力にはなれなかったかもしれないが、立派な研究者になれることを願っています。最後に同期の四人に一言ずつ謝辞を述べたい。伊藤信吾は歯に衣着せぬ物言いでいつも色々なことを指摘してくれた。社会に出ても豪快に頑張してほしい。小山君は駄目な私たちを言葉少なに引っ張って行ってくれたが、実験の話となると面白おかしく多くを語ってくれた。君のひたむきさを見習いたい。上村はよく気が合い、一番話す機会も多かった。上村がいたからうまくやってこれたと思う。松本は少し足りないところもあったが、文句を言いながらも頼みを聞いてくれるいい奴だった。たぶん君が頼みを断ったことは一度も無かっただろう。今後はそれぞれに違う環境に身を置くことになるが、君達と過ごした濃密な3年間を心の支えとして、今後も頑張っていきたい。

最後になりましたが、本研究室のさらなる飛躍を祈りつつ謝辞と代えさせていただきます。

平成24年 3月 吉日