

2020 年度 修士論文 第 1 部

擬似分子内反応を鍵段階とする アルキン類の高効率な ハロゲン化水素化法の開発

指導教員

西脇 永敏 教授

高知工科大学大学院 工学研究科 基盤工学専攻 化学コース
西脇研究室

1235030

向條 友輔

目次

第1章 緒言

第2章 結果と考察

- 第1節 エチルアニリンを用いた塩化水素化と構造決定
- 第2節 アミノ基の塩基性に関する検討
- 第3節 アミノ基の電子供与性に関する検討
- 第4節 アミノ基とエチル基の距離に関する検討
- 第5節 擬似分子内反応の反応機構
- 第6節 脂肪族アミンとの反応性の比較
- 第7節 ハロエチルアニリンの基質汎用性の検討
- 第8節 2-(2-ブロモフェニル)エチルアニリンを基質とした擬似分子内反応
- 第9節 加熱によるジベンザゼピン骨格の構築の検討
- 第10節 パラジウム触媒を用いた閉環反応の検討
- 第11節 脱臭化水素化の原因に関する検討
- 第12節 脱臭化水素化の抑制
- 第13節 トリアリールアルケンの合成
- 第14節 トリアリールアルケンの脱アセチル化の検討
- 第15節 パラジウム触媒を用いたジベンザゼピン誘導体の合成
- 第16節 ヨウ化銅を用いたジベンザゼピン誘導体の合成
- 第17節 ジベンザゼピン誘導体の異性化に関する検討
- 第18節 擬似分子内反応を利用したキノリン骨格の構築の検討
- 第19節 擬似分子内反応を利用したテトラアリールアルケンの合成の検討

第3章 総括

第4章 実験項

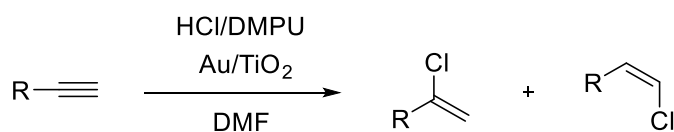
- 第1節 2-ヨード-4-メトキシアニリンの合成
- 第2節 2-ブロモフェニルアセチレンの合成
- 第3節 エチルアニリンの合成
- 第4節 脱シリル化によるエチルアニリンの合成
- 第5節 ハロエチルアニリンの合成
- 第6節 脂肪族アミンを用いたハロアルケンの合成

- 第7節 2-[(2-ブロモフェニル)-1-ハロエテニル]アニリンの合成
- 第8節 1-(2-アミノフェニル)-2-(2-ブロモフェニル)エタン-1-オンの合成
- 第9節 ピリジン付加体の合成
- 第10節 パラジウムを用いた臭化水素の脱離
- 第11節 α -ブロモスチルベンの合成
- 第12節 ブロモエテニルアニリンのアセチル保護
- 第13節 トリアリールアルケンの合成
- 第14節 パラジウム触媒を用いたジベンザゼピン誘導体の合成
- 第15節 ヨウ化銅を用いたジベンザゼピン誘導体の合成
- 第16節 クロロエテニルアニリンのハロゲン化

第5章 参考文献

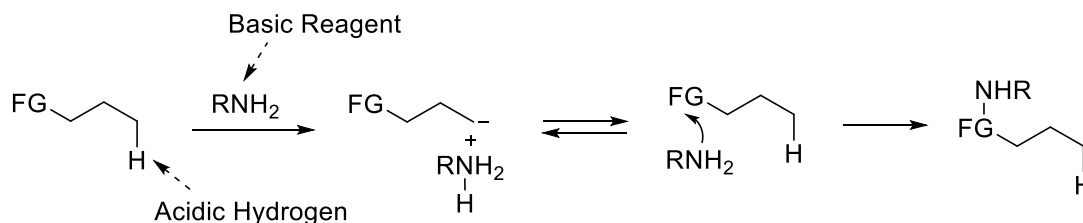
第1章 緒言

ハロアルケン は機能性材料の合成中間体として幅広く用いられている有用な骨格であるが、その骨格の構築は必ずしも容易ではない。ハロゲンを含む化合物を合成する際、多重結合にハロゲン化水素を付加する方法は最も一般的な方法である。しかしながら、二重結合を有するアルケンを用いた場合には、効率良くハロゲン化水素化が進行し、対応するハロゲン化アルキルを与えるのに対して、三重結合を有するアルキンを用いた場合には、反応効率は著しく低下する。これは、求電子付加反応が進行する場合、 sp^2 炭素よりも sp 炭素の方が高い電気陰性度のため、中間体として生じるカチオンが不安定であるからである。また、生成したハロアルケンの反応性が、出発原料であるアルキンよりも反応性が高いため、過剰付加が進行しやすいという問題もある。一方、求核付加反応で進行するにも、ハロゲン化物イオンの求核性が低いために容易ではない。そのような背景の下、S. Liang らは、効率的なハロゲン化水素化を開発している (Scheme 1)¹⁾。しかしながら、高価な遷移金属を用いる必要があり、必ずしも簡便に行えるわけではない。



Scheme 1

ところで、近年当研究室では、入手困難な試薬や複雑な実験操作を必要としない擬似分子内反応の開発を行っている。本反応は次のように進行すると考えている (Scheme 2)。まず、基質である酸性化合物が、塩基性のアミンと塩を形成する。その後、平衡によってアミンが遊離した際、求核剤であるアミンと求電子剤である基質が近傍に位置するために反応試剤の衝突頻度が著しく向上する。その結果、分子間反応であるにも拘わらず、分子内反応のように効率よく反応が進行する。



Scheme 2

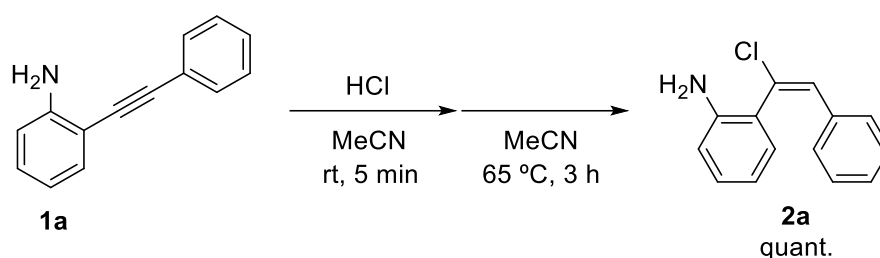
この概念は塩基性部位を有する基質と酸性反応剤を組み合わせた反応にも適用できると考えられる。すなわち、塩基性のアミノ基と求電子性のエチニル基を併せ持つエチニルアニリンに対して、ハロゲン化水素を作用させれば、擬似分子内反応が進行し、ハロエテニルアニリンを合成する手法を提供できると考えられる。

この研究計画に従い、多様なハロエテニルアニリンの合成について検討を行ったので、その結果の詳細を次章以降で述べる。

第2章 結果と考察

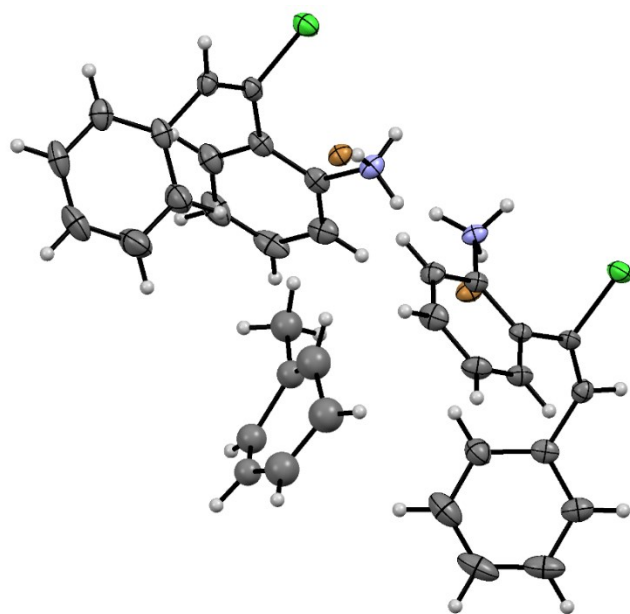
第1節 エチニルアニリンを用いた塩化水素化と構造決定

エチニル基へのハロゲン化水素の付加が進行するためには、塩基性の基質と酸性試薬が塩を形成することが鍵である。そこで始めに、エチニルアニリン **1a** に 12 M 塩酸を作用させて、本反応が進行するのか検討を行った。



エチニルアニリン **1a** のアセトニトリル溶液に 12 M 塩酸を加えたところ、即座にアニリニウム塩が白色沈殿として得られた。この塩を 65 °C で加熱をした後、溶媒を減圧留去して得た黄色オイルの ¹H NMR を測定したところ、単一生成物が定量的に得られていることを確認した。芳香環の 9H 分のプロトンに加え、7.00 ppm にシングレットを確認したことから、クロロエチニルアニリン **2a** が生成していることを確認した。しかしながら、¹H NMR から位置選択性と立体化学を決定することができなかった。

そこで X 線結晶構造解析用の単結晶の調製を試みた。なお、生成物 **2a** はオイルなので、塩にしてから再結晶する手法を用いた。まず、**2a** のエタノール溶液にピクリン酸を加えたが、室温では **2a** が回収されたのみであった。そこで、80 °C に加熱したところ **2a** が分解し、塩を形成するには至らなかった。次に、溶媒にアセトニトリルを用い、**2a** に臭化水素酸を作用させたところ、沈殿の析出は見られなかったが、溶媒を減圧留去することにより黄色固体を得た。この黄色固体の ¹H NMR を測定した結果、**2a** のシグナルより低磁場シフトした 10H 分のシグナルが確認されたことから、塩が生成したことを確認した。トルエンを良溶媒、ヘキサンを貧溶媒として蒸気拡散法によって単結晶の調製を試みたところ、無色針状結晶を得ることに成功した。この単結晶を用いて、X 線構造解析を行ったところ、アニリン側に塩素が付加する位置選択性でかつ、syn 付加で塩化水素化が進行していることを明らかにした。以上の結果から、エチニルアニリン **1a** を基質に用いれば、塩化水素化が定量的に進行するだけでなく、位置選択的かつ立体選択的に進行することを明らかにした。

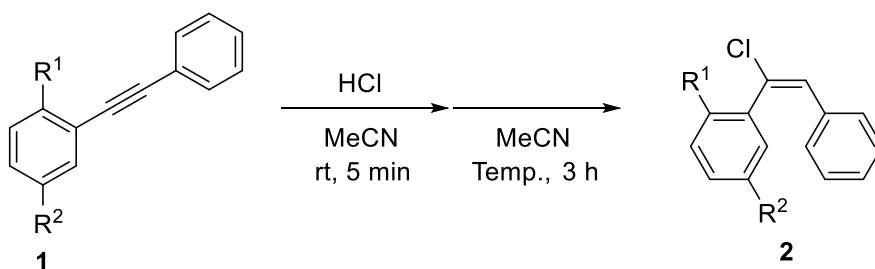


T = 93.15 K
 Crystal system: triclinic
 Space group = P-1
 $a = 8.4896(3)\text{Å}$, $b = 13.3246(4)\text{Å}$
 $c = 12.9891(6)\text{Å}$
 $\alpha = 107.394(3)^\circ$, $\beta = 100.188(3)^\circ$,
 $\gamma = 90.907(3)^\circ$
 $V = 1588.26(10)\text{Å}^3$, $Z = 4$
 $\rho_{\text{calc}} = 1.347\text{ g/cm}^3$
 $\mu = 2.739\text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 649.0$
 Crystal size: $0.596 \times 0.054 \times 0.035\text{ mm}^3$
 Radiation = $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$)
 $R_1 = 0.0491$, $wR_2 = 0.0976$
 GOF: 1.082

Single crystal was obtained from toluene/hexane. Color labels: gray, carbon; white, hydrogen; violet, nitrogen; green, chlorine; brown, bromine. The thermal ellipsoids are represented at 50% probability level.

第2節 アミノ基の塩基性に関する検討

前節において、2-フェニルエチニルアニリンに 12 M 塩酸を作用させた場合、塩化水素が syn 付加し、定量的にクロロエチニルアニリンを与えることを明らかにした。本反応ではアミノ基が重要な役割を果たしていると考えられる。そこで、第2節から4節にかけて、アミノ基の役割に着目した検討を行った。まず、本節では、アミノ基が塩基として働き、塩酸と塩を形成することの効果について検証した。



Entry	R ¹	R ²	Temp. (°C)		Yield (%)	Recovery (%)
1	H	H	130	b	0	quant.
2	OMe	H	65	c	0	quant.
3	NHAc	H	65	d	0	quant.
4	NH ₂	NO ₂	65	e	15	82
5	NMe ₂	H	65	f	82	0

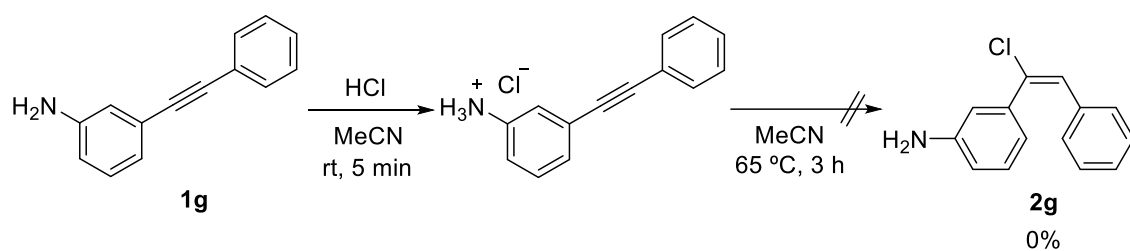
まず、アミノ基を有していないジフェニルアセチレン **1b** のアセトニトリル溶液に 12 M 塩酸を加えたところ、130 °C という高温条件を用いても付加反応は全く進行せず原料が定量的に回収されたのみであった (entry 1)。このことから、エチニル基へのハロゲン化水素の付加は非常に反応性が低く、アミノ基がハロゲン化水素化には必要であることが明らかになった。

また、アミノ基の電子供与性の共鳴効果を示すことから、塩基性官能基としてではなく、電子供与基として働いて、エチニル基の電子密度を高める役割のみを担っている可能性も考えられる。そこで、電子供与基であるものの塩基性が低いメトキシ基が置換した基質 **1c** や *N*-アセチル化してアミノ基の塩基性を低下させた基質 **1d** を用いて、**1a** のハロゲン化水素化と同条件下で反応を行ったが、いずれの場合も反応の進行は認められなかった (Entries 2 and 3)。さらに、アミノ基の *p* 位に電子求引基であるニトロ基を導入してアミノ基の塩基性を低下させた場合も、大幅に付加反応の効率が低下した (Entry 4)。一方、ジメチルアミノ基が置換した場合は塩化水素の付加が効率よく進行した (Entry 5)。以上の結果から、本反応は電子供与性効果によってエチニル基を活性化するのみでは反応が進行せず、むしろ酸性試薬との塩形成が鍵段階あることを明らかにした。

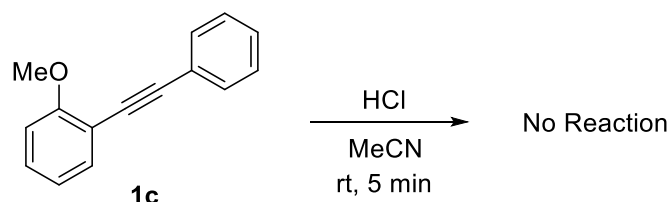
しかし、電子供与性効果によってエチニル基の電子密度を高める効果も影響を及ぼしていると思われるので、次節では、この点に着目した検討を行った。

第3節 アミノ基の電子供与性に関する検討

前節において、本反応には酸性試薬と塩を形成する塩基性官能基が必要であることを明らかにした。しかしながら、アミノ基の電子供与性が本反応に影響を及ぼしている可能性も考えられる。そこで、本節ではアミノ基からの電子供与性効果によってエチニル基が活性化されている可能性について検討した。



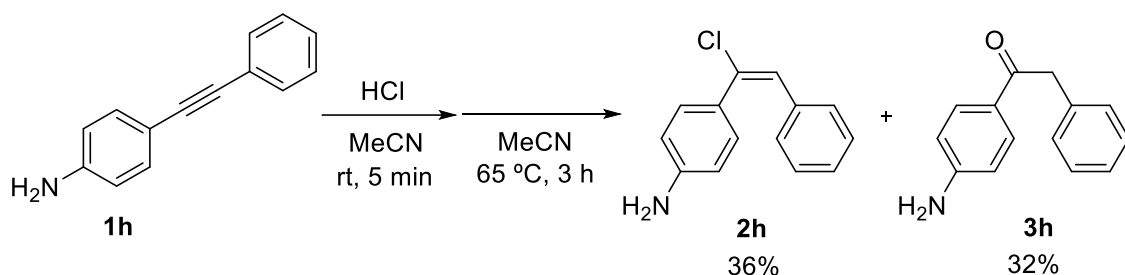
アミノ基は *o* 位や *p* 位に対しては共鳴効果により電子供与基として働くが、*m* 位に対しては誘起効果により電子求引基として働く。その特性を利用してアミノ基の電子供与性効果が本反応に影響を及ぼしているのか検討を行った。まず、*m* 位にアミノ基が置換したエチニルアニリン **1g** のアセトニトリル溶液に塩酸を添加したところ、*o* 位にアミノ基が置換したエチニルアニリンと同様に、即座にアニリニウム塩が白色沈殿として生成する様子が観察された。しかしながら、この塩を 65 °C で加熱をしても、反応の進行は見られなかった。



また、前節でも述べたように、メトキシ基を有するエチニルアニリン **1c** を用いて、同様の反応を試みても反応が進行しないことを明らかにしている。従って、本反応においてアミノ基は塩基性と電子供与性の両方の役割を果たしていると考えられる。次節では、アミノ基とエチニル基の距離が本反応に及ぼす影響について検討した。

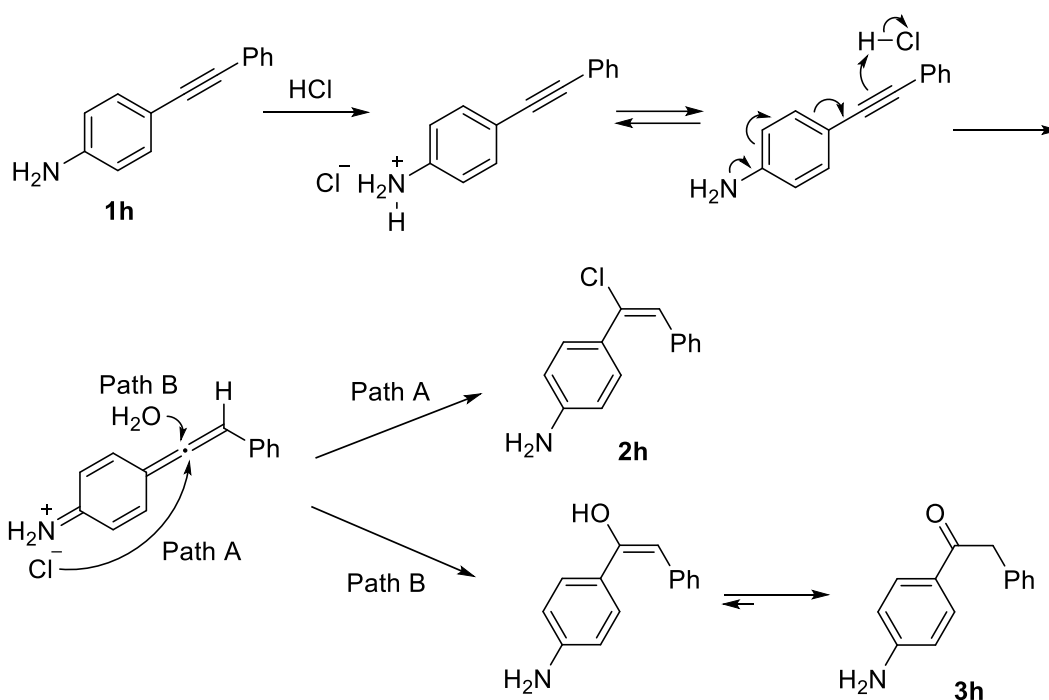
第4節 アミノ基とエチニル基の距離に関する検討

擬似分子内反応の鍵段階は、塩形成であり反応剤を反応点近傍に引き寄せることにより分子内反応のような効率的な反応が実現される。このことを考慮すれば、塩基性部位のアミノ基と反応部位のエチニル基間の距離が反応効率に大きく影響を及ぼすと考えられる。そこで、本節では *p* 位にアミノ基を有するエチニルアニリンを用いて、同条件下で反応を行い、その反応効率の比較を行った。



エチニルアニリン **1h** のアセトニトリル溶液に 12 M 塩酸を加えたところ、即座にアニリニウム塩が白色沈殿として生成した。この塩を 65 °C で加熱をした後、析出した固体を吸引ろ取することにより、クロロエチニルアニリン **2h** の塩と原料の塩がそれぞれ 24%、14% の収率で得た。また、ろ液を減圧留去して残渣として得られた黄色と褐色固体の混合物の ¹H NMR を測定したところ、クロロエチニルアニリン **2h** と水和体 **3h** がそれぞれ 12%、32% の収率で得られていることを確認した。*p* 位にアミノ基が置換したエチニルアニリン **1h** を用いてもクロロエチニルアニリン **2h** が得られたことから、前節で示した *m*-エチニルアニリンの低い反応性は、アミノ基の電子供与によるエチニル基の活性化がなかったためと考えられる。

一方、*p*-エチニルアニリン **1h** を基質に用いた反応では、クロロエチニルアニリン **2h** に加えて水和体 **3h** が得られた (Scheme 3)。まず、**1h** が塩化水素と塩を形成した後、平衡によって遊離した塩化水素が、アミノ基の共鳴効果によるアシストを受けたエチニル基によって攻撃されプロトン化する。続いて、対アニオンである塩化物イオンが反応点であるエチニル基に付加すればクロロエチニルアニリン **2h** が生成するが、系中にある水が付加した後、互変異性すれば **3h** が生成する。*o*-エチニルアニリンの時と比べて塩化物イオンと反応点が離れているために反応が起こりにくく、クロロエチニルアニリン **2h** の収率が大幅に低下したと考えられる。



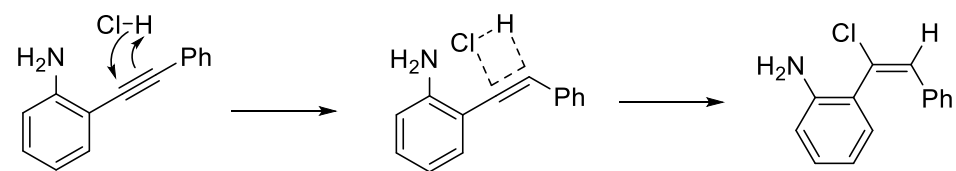
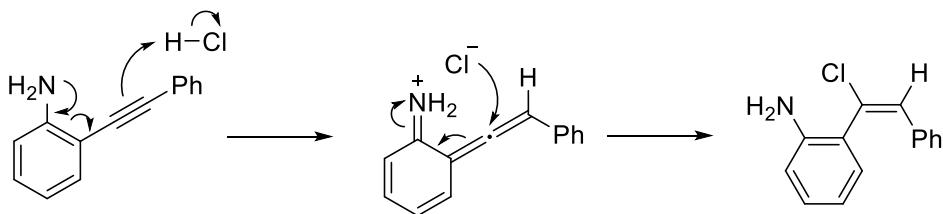
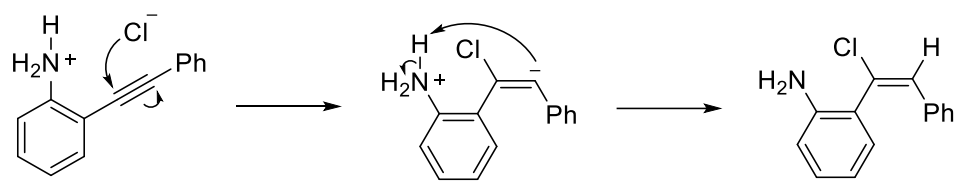
Scheme 3

この結果は、対アニオンと反応点の距離が本反応の反応効率に大きな影響を与えることを示しており、塩化水素の付加反応が擬似分子内的に進行していることを支持している。

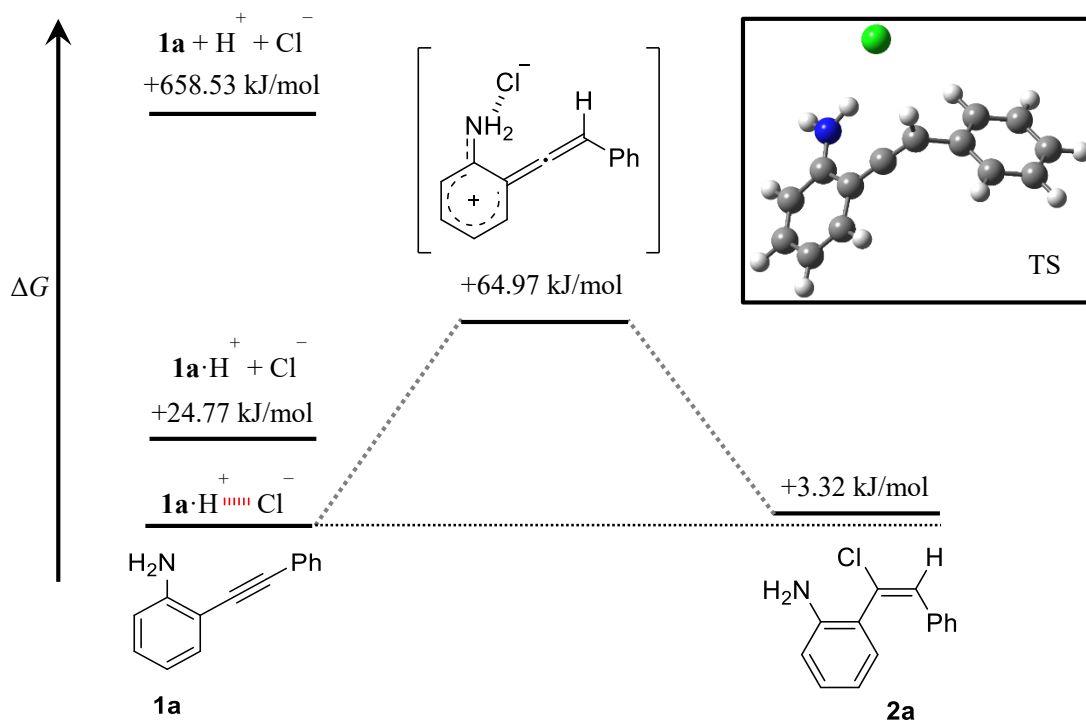
第5節 擬似分子内反応の反応機構

前節までにおいて、本反応におけるアミノ基の役割について検討を行ってきた。その結果、アミノ基が酸性試薬を近傍に引き付けることが重要であることを明らかにした。そこで本節では、エチニルアニリンと塩化水素が、塩を形成した後、どのような反応機構で進行しているのかについて解明を試みた。

まず、本反応の機構として3つの可能性が考えられる。一つ目はアミノ基が酸性試薬と塩を形成し、塩化物イオンがエチニル基を求核攻撃した後にプロトン化する求核付加の機構である (Scheme 4)。二つ目はエチニル基がプロトン化した後に、塩化物イオンが付加する求電子付加の機構である (Scheme 5)。三つ目が協奏的に進行して水素と塩素が同時に付加する機構である (Scheme 6)。



実際に本反応の遷移状態の最適化構造についてDFT計算を行った (Figure 1)。その結果、遷移状態はアレン構造を形成しており、塩化物イオンがアミノ基と水素結合している構造が最も安定であることが明らかになった。



Optimized and calculated by RB3LYP/6-311+G(d,p) as in MeCN (CPCM).

Figure 1. 遷移状態のギブズエネルギー

従って、本反応は Scheme 5 のような求電子付加の機構で進行していると考えられる。すなわち、アミノ基の電子供与性共鳴効果によってエチニル基がプロトン化した後に、水素結合によって反応点の近傍に存在している塩化物イオンが付加したと考えられる。さらに、塩化物イオンは直交しているフェニル基の立体障害を避けるように近づくため、本反応は syn 付加で進行したと考えられる (Figure 2)。

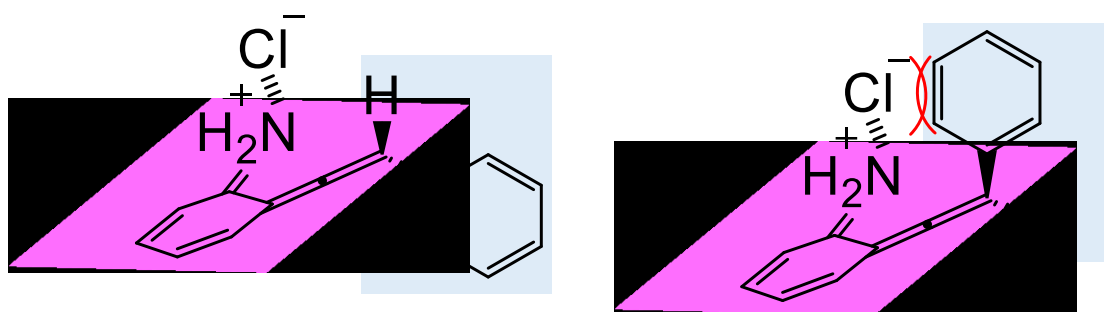
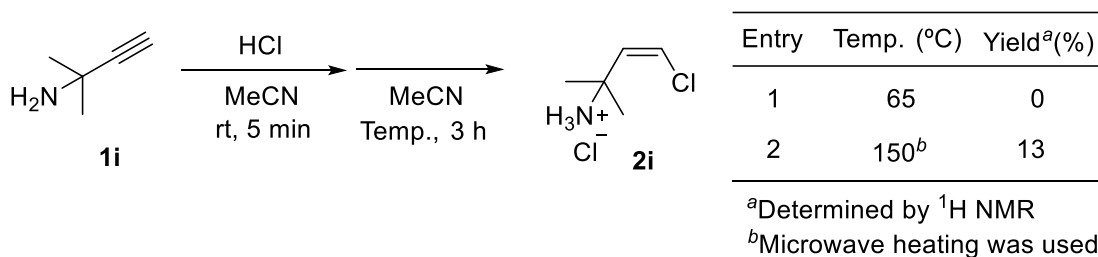


Figure 2.

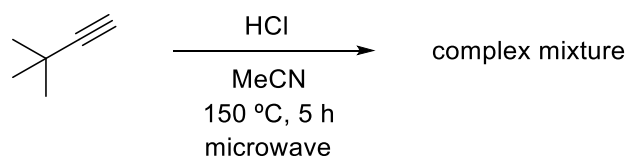
第 6 節 脂肪族アミンとの反応性の比較

前節までの検討の結果、擬似分子内反応は次の 3 段階で進行することを明らかにした。すなわち、1) 塩基性のアミノ基が塩形成することによって酸性反応剤を近傍に引き寄せる、2) アミノ基の電子供与性共鳴効果によってエチニル基がプロトン化してアレン中間体を与える、3) 塩化物イオンがクムレン炭素を攻撃する。言い換えればアミノ基の電子供与性がなくても酸性試薬を近傍に引きつけるだけでも、塩化水素化が進行すると考えられる。そこで本節では、基質に脂肪族アミンを用いて、塩化水素化の検討を行った。



1,1-ジメチルプロパルギルアミン **1i** のアセトニトリル溶液に 12 M 塩酸を加えたところ、即座に白色沈殿が生成した。この塩を 65 °C で 3 時間加熱したが、反応の進行は見られず、**1i** の塩が回収されたのみであった (Entry 1)。**1i** の塩のアセトニトリルに対する溶解性がア

ニリン誘導体の塩に比べて低かったことも反応性が乏しい一因として挙げられる。そこで、150 °C で 3 時間マイクロ波加熱したところ、塩化水素化が進行し、塩化水素付加体の塩 **2i** が 13%の収率で得られた (Entry 2)。また、原料 **1i** の塩が 70%回収されていることも確認した。なお、6.18 および 6.05 ppm にカップリング定数 8.0 Hz のダブルットが確認できたことから、生成した塩化水素付加体が *cis* 体であると決定した。芳香族アミンを用いた際は、塩化物イオンが α 位に付加していたにも拘らず、脂肪族アミンを用いた際は β 位に付加した。これは、アミノ基とエチニル基が共役系に入っておらず、アミノ基が電子供与基ではなく、電子求引基として働いており末端のビニルカチオンの方が安定であるためと考えられる。



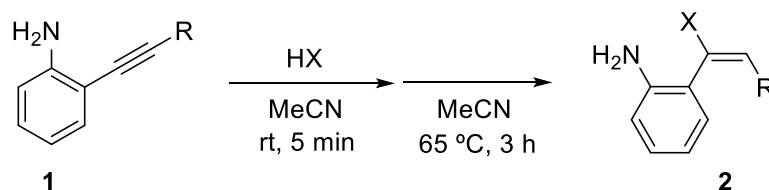
一方、アミノ基を有しておらず、**1i** と同程度に嵩高い 3,3-ジメチル-1-ブチンを用いて 150 °C で 5 時間マイクロ波加熱したが、対応する塩化水素付加体は得られず、複雑な混合物が得られたのみであった。従って、脂肪族アミンを用いた場合も、塩形成により反応点近傍に酸性試薬を引き寄せることによって擬似分子内反応が進行したことを明らかにした。

エチニルアニリン誘導体と比較して、脂肪族アミンの反応性が低下した原因として、先に述べた溶解性の低さに加えて以下の 2 つの理由が考えられる。まず、プロパルギルアミンの塩基性度 (共役酸の $\text{pK}_a = 8.67$) がエチニルアニリンのそれ (共役酸の $\text{pK}_a = 2.42$) に比べて高いことが挙げられる。その結果、塩酸塩を形成しても、塩化水素の遊離が起こり難く、続くエチニル基のプロトン化の進行が困難になったためと考えられる。もう一つは、エチニルアニリンの場合、エチニル基とアミノ基がベンゼン環を介した共役系にあるため、電子供与性の共鳴効果により、エチニル基の電子密度が高くなり、プロトン化が促進されたのに対し、プロパルギルアミンの場合、アミノ基 (あるいはそのアンモニウム塩) が誘起効果により電子求引基として働いたためと考えられる。

以上の結果から、反応効率は若干低下するものの擬似分子内反応が、脂肪族アミンの塩化水素化にも適用できることを明らかにした。

第 7 節 ハロエチニルアニリンの基質汎用性の検討

前節までの検討で本反応におけるアミノ基の役割や反応機構を解明した。本節では、本反応の基質適用範囲を確認するために、他のハロゲン化水素酸やエチニル基上の置換基が異なる基質を用いて反応を行った。



Entry	X	R		Yield ^a (%)	Ratio (E/Z)
1	Br	Ph	j	73	100/0
2	I	Ph	k	40	100/0
3	Cl	4-BrC ₆ H ₄	l	39	100/0
4	Cl	<i>n</i> -Bu	m	90	75/25
5	Cl	CH ₂ OH	n	81	53/47
6	Cl	H	o	92	—
7	Cl	<i>t</i> -Bu	p	51	100/0
8	Cl	TMS	q	0	—

^aDetermined by ¹H NMR

まず、エチニルアニリン **1a** に対して、塩酸以外のハロゲン化水素酸を作用させた。その結果、ハロゲン化物イオンの原子半径大きくなるにつれて、ハロエチニルアニリン **2j** および **2k** の収率が低下する様子が見られた。また、それに伴って副生成物が生成している様子が混合物の ¹H NMR で確認された (Entries 1 and 2)。これは、原子半径が大きくなるにつれて求核性が高くなるものの、立体障害が大きくなり付加反応が阻害されたためと考えられる。また、ハロゲン化物イオンが付加して生成物 **2j** や **2k** が生成しても、ハロゲンが脱離しやすいために、原料に戻ったり、他の骨格に変化している可能性も考えられる。

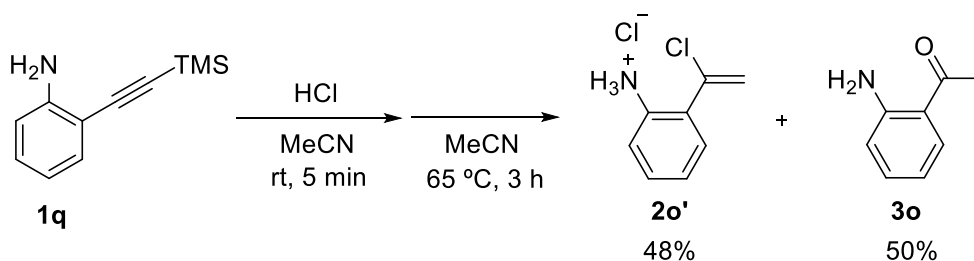
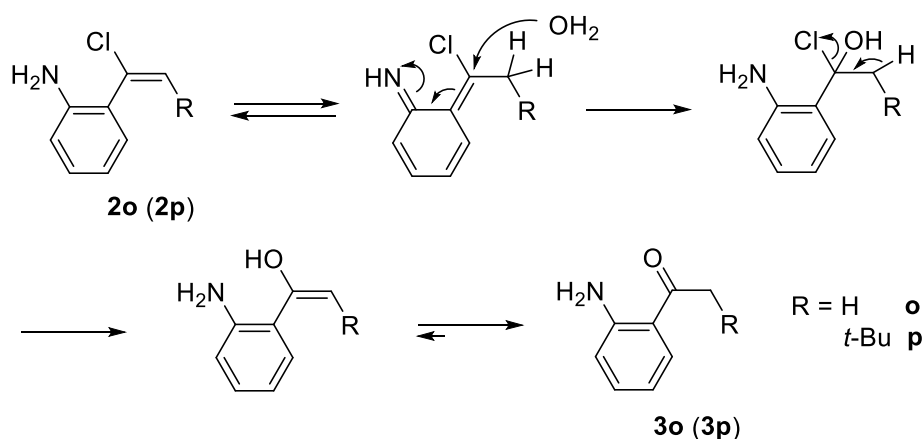
続いて、エチニル基上の置換基を変えた基質を用いた。*p*-プロモフェニル基を有するエチニルアニリン **1l** を用いたところ、クロロエチニルアニリン **2l** の収率は低下し、未反応の原料 **1l** (回収率 16%) や原料 **1l** の塩 (回収率 55%) が確認された (Entry 3)。この原因として、原料 **1l**、及び原料 **1l** の塩が *p*-置換体であるため、アセトニトリルへの溶解性が低下したことが挙げられる。しかし、副反応が進行していないことから、反応条件を最適化すれば、反応効率は向上すると思われる。また、ベンゼン環にプロモ基を導入したクロロエチニルアニリン **2l** が得られたことは、それぞれのハロ基の特徴を活かした化学変換が可能であることを示しており、有用な合成中間体としての利用が期待できる。

また、エチニル基の置換基として、アルキル基や官能性のヒドロキシメチル基が置換していても、その影響を受けることなく反応が進行しそれぞれ対応する付加体 **2m** と **2n** を与え

た (Entries 4 and 5)。この時、アルキル鎖の立体障害が芳香環に比べて小さいために、立体選択性に低下が見られ *E* 体と *Z* 体の混合物として付加体が得られた。

さらに、無置換体や嵩高い *tert*-ブチル基を有するエチニルアニリン **1o**, **1p** を用いても同様にクロロエチニルアニリン **2o**, **2p** を得た (Entries 6 and 7)。この時、副生成物として、水和体 **3o**, **3p** も得られた。また、クロロエチニルアニリン **2o**, **2p** は放置するのみで、空気中の水と反応し、徐々に水和体 **3o**, **3p** に変化していく様子が観察されたことから、塩化水素の付加の段階だけでなく、反応終了後も構造変化して生成したと考えられる。なお、本反応は次のように進行していると考えられる (Scheme 7)。まず、クロロエチニルアニリン **2o**, **2p** が互変異性することによりキノジメタン型の構造になった際に、水が付加した後、塩化水素が脱離して、互変異性することによって、水和体が生成したと考えられる。本反応が進行したために、**2o** や **2p** の精製には至らなかった。

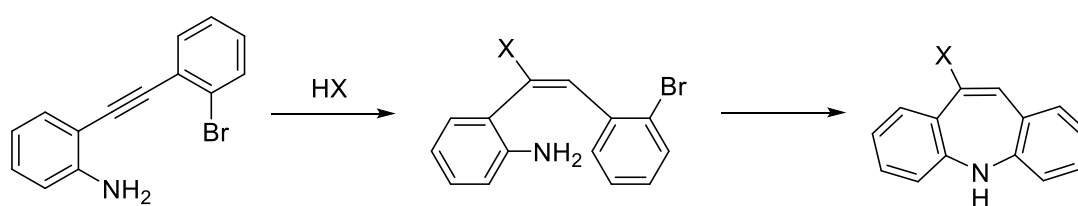
一方、トリメチルシリル基を有する基質 **1q** を用いた場合は、対応する生成物が得られず、トリメチルシリル基が脱離したクロロエチニルアニリンの塩 **2o'** と 2-アセチルアニリン **3o** がそれぞれ 48%、50% の収率で得られた (Scheme 8)。ハロゲン化水素との反応なのでハロゲン化物イオンがシリル基を攻撃したためと思われる。



以上の結果から、本反応は臭化水素酸、ヨウ化水素酸に対しても適用できることを明らかにした。さらに、エチニル基上に様々な置換基を導入することもでき、多様なハロエチニルアニリンを合成することに成功した。

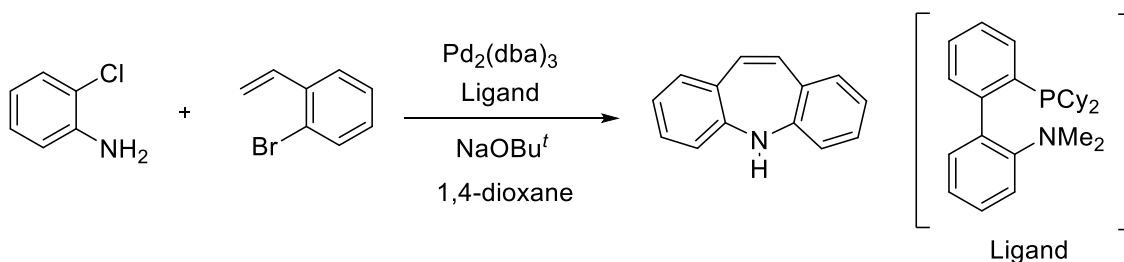
第 8 節 2-(2-ブロモフェニル)エチニルアニリンを基質とした擬似分子内反応

前節までにおいて、アミノ基の特性を活かした擬似分子内的なアルキンのハロゲン化水素化を達成した。さらに、本反応は *syn* 付加で進行するとともに、幅広い基質に応用できることも明らかにした。これらの特長を活かして、さらに化学変換を行えば、有用な骨格構築が可能になると考えられる。そこで、本反応を 2-(2-ブロモフェニル)エチニルアニリンに応用することを考えた。すなわち、ハロゲン化水素化の後に、閉環反応を行うことで 10 位にハロゲンを有するジベンザゼピン誘導体を容易に合成できると考えられる (Scheme 9)。

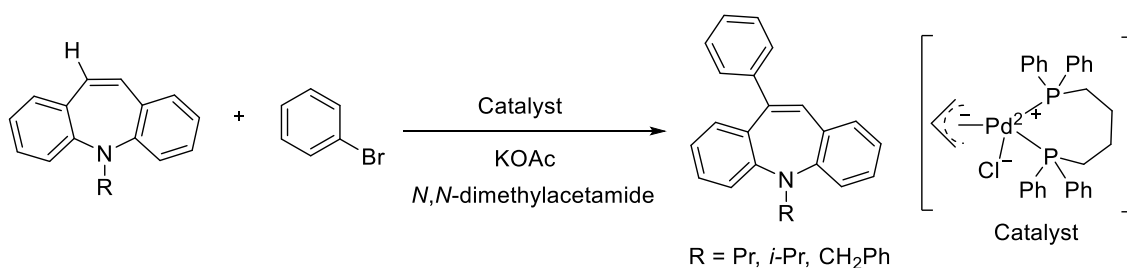


Scheme 9

ジベンザゼピン誘導体は、抗てんかん薬、抗うつ薬、不斉配位子などの機能性物質の基本構造としてしばしば見られる骨格の一つある。ジベンザゼピン骨格の合成例として、D. Tselikhovsky らはクロロアニリンとオルトブロモスチレンの縮合により構築する手法を報告している (Scheme 10)²⁾。しかしながら、置換基を有する基質の入手が困難であることから、ジベンザゼピン骨格を修飾することは困難である。また、近年 H. Li らは C-H 活性化を用いた骨格修飾法を報告しているものの、窒素上やベンゼン環上の置換基に制限が残されている (Scheme 11)³⁾。しかしながら、窒素上やベンゼン環上の置換基に制限がある。従って、多様なジベンザゼピン誘導体をより簡便に合成する手法の開発は、重要な課題の一つとなっている。

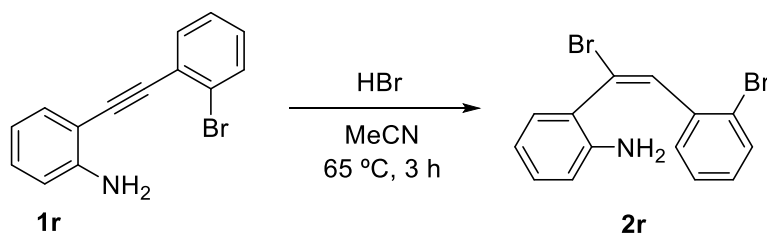


Scheme 10



Scheme 11

そのような背景の下、擬似分子内反応を利用した多様なジベンザゼピン骨格の構築について、検討を行ったので、本節以降で詳細を述べる。まず本節では、2-(2-ブロモフェニル)エチニルアニリンを基質に用いたハロゲン化水素化について検討を行った。



エチニルアニリン **1r** のアセトニトリル溶液に臭化水素酸を加えたところ、即座に黄色沈殿が析出した。65 °C で加熱をした後、溶媒を減圧留去して得た褐色オイルの ¹H NMR には、ブロモエチニルアニリン **2r** のシグナルは見られず、多数の副生成物のシグナルが見られた (Figure 3)。そこで、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル = 8/2) により分離したところ、反応混合物中には見られなかったにも拘わらず、ブロモエチニルアニリン **2r** を主成分とする混合物が得られた。これは、シリカゲル中で、副生成物の一部がブロモエチニルアニリン **2r** に変化したことを示している。そこで、この混合物のアセトニトリル溶液に塩酸を加えて、析出したブロモエチニルアニリン塩酸塩 **2r'** を吸引ろ取することを試みたが、微量の沈殿が見られたのみで吸引ろ取はできなかった。そこで、溶媒を減圧留去したところ Figure 3 と類似した ¹H NMR が観察された。従って、本反応では Scheme 12 のような変化が起こっていると考えられる。まず、エチニルアニリン **1r** が臭化水素酸塩 **1r'** を形成した後に、擬似分子内反応により、ブロモエチニルアニリン **2r** を与える。電気陰性度の高い sp 炭素を使用しているエチニル基の方が、sp² 炭素を使用しているエチニル基より電子求引性が高い。その結果、**2r** の方が **1r** よりも塩基性が高く、生成すると同時に、未反応の **1r'** からプロトンを引き抜き、ブロモエチニルアニリン臭化水素酸塩 **2r'** が生成する。その後、シリカゲルの作用によって遊離した **2r** に塩酸を作用させることによって、塩酸塩 **2r'** が形成したと考えられる。実際に、塩酸塩 **2r'** にトリエチルアミンを加えたところ、遊離した **2r** のシグナルを ¹H NMR で確認した。

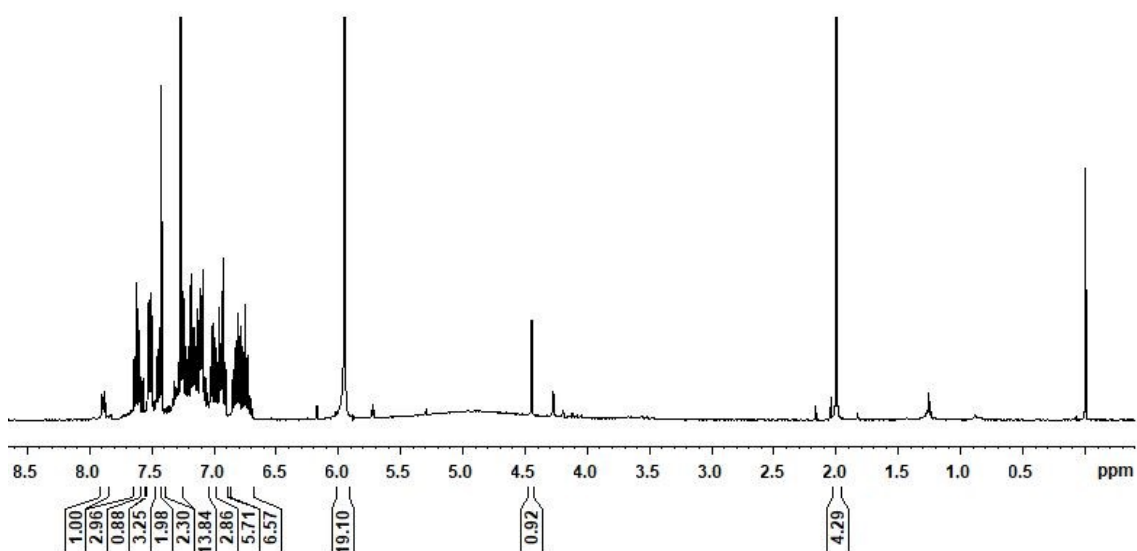
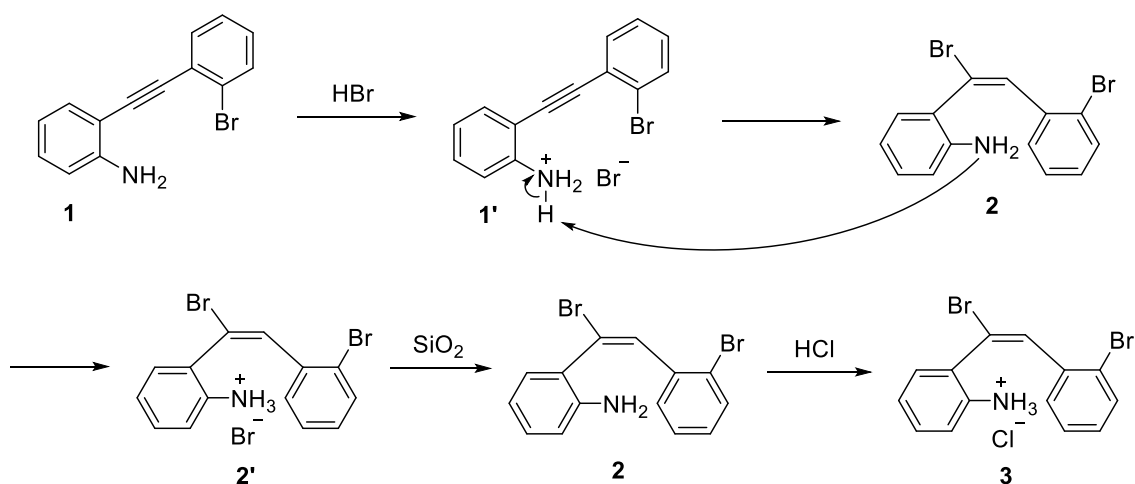


Figure 3. ^1H NMR spectrum of mixture (400 MHz, CDCl_3).



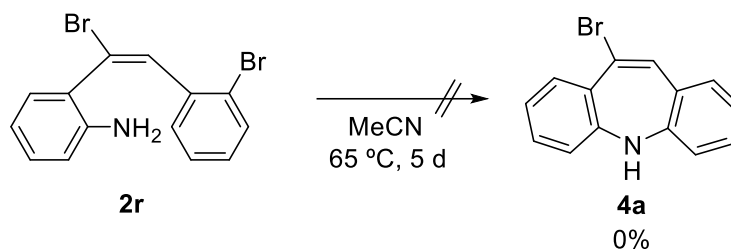
Scheme 12

本反応では生成した **2r** が臭化水素酸塩を形成することから、反応効率が低いと考えられる。そこで、臭化水素酸を2当量用いたところ、**2r** の臭化水素酸塩 **2r'** が単一生成物として得られた。また、トリエチルアミンを加えて弱塩基遊離させることによって、**2r** を 88% の収率で得ることに成功した。また、臭化水素酸を塩酸に変更した場合も同様に反応が進行して、対応する生成物 **2s** を 90% の収率で得た。

以上の結果から、2当量のアロゲン化水素酸を用いる必要があるものの、本アロゲン化水素化は 2-(2-ブロモフェニル)エチニルアニリン **1r** にも適用でき、反応点の多い基質にも拡張できることを明らかにした。次節以降では、合成したハロエチルアニリン **2r** および **2s** を用いたジベンザゼピン骨格の構築について検討した。

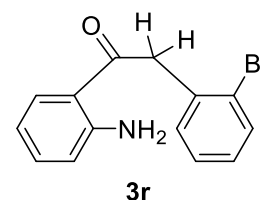
第9節 加熱によるジベンザゼピン骨格の構築の検討

前節において、2-(2-ブロモフェニル)エチルアニリンを基質に用いた擬似分子内反応を行うことにより、ジベンザゼピン誘導体の前駆体となるハロエチルアニリンを高収率で得ることに成功した。そこで本節では、得られたハロエチルアニリンを加熱することによって閉環し、ジベンザゼピン骨格を構築することを試みた。



ブロモエチルアニリン **2r** のアセトニトリル溶液を 65 °C で 5 日間加熱した。室温まで放冷後、溶媒を減圧留去して得られた褐色オイルと黄色固体の混合物 (60.9 mg) の ¹H NMR を測定したところ、原料のシグナルは見られず、消費されたことを確認した (Figure 4)。NMR からは生成物の同定には至らなかった。また、TLC (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル = 8/2) により、R_f 値 0.48, 0.38 にスポットが見られたため、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル = 8/2) 処理により、R_f 値 0.48 の成分を 3.6 mg、R_f 値 0.38 の成分を 5.2 mg 単離した。

その結果、いずれの成分も反応混合物の ¹H NMR では見られなかったシグナルを有しており、マスバランスも大幅に崩れたことからカラム中で構造変化した可能性が高い。R_f 値 0.48 の成分については同定には至らなかった (Figure 5) が、R_f 値 0.38 の成分は水和体 **3r** であった (第7節の Scheme 7 参照)。混合物の ¹H NMR にメチレン基のシグナルが観察されたが、単離した水和体のそれに比べて低磁場シフトしたことから、反応混合物中では水和体 **3r** は塩を形成していたと考えられる。これらの情報を加味して、混合物中の収率を算出したところ、水和体 **3r** の塩が 38% であり、単離した水和体 **3r** の収率が 10% であった。塩の状態であったため、カラムクロマトグラフィー中に吸着されたまま溶出しなかった分も相当量あると思われる。



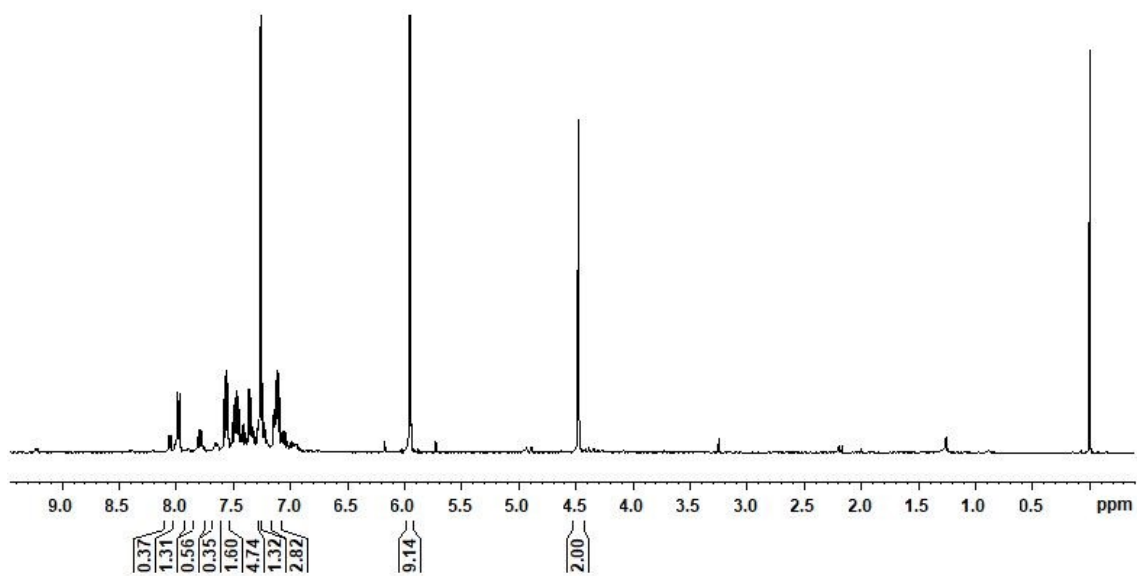


Figure 4. ^1H NMR spectrum of mixture (400 MHz, CDCl_3).

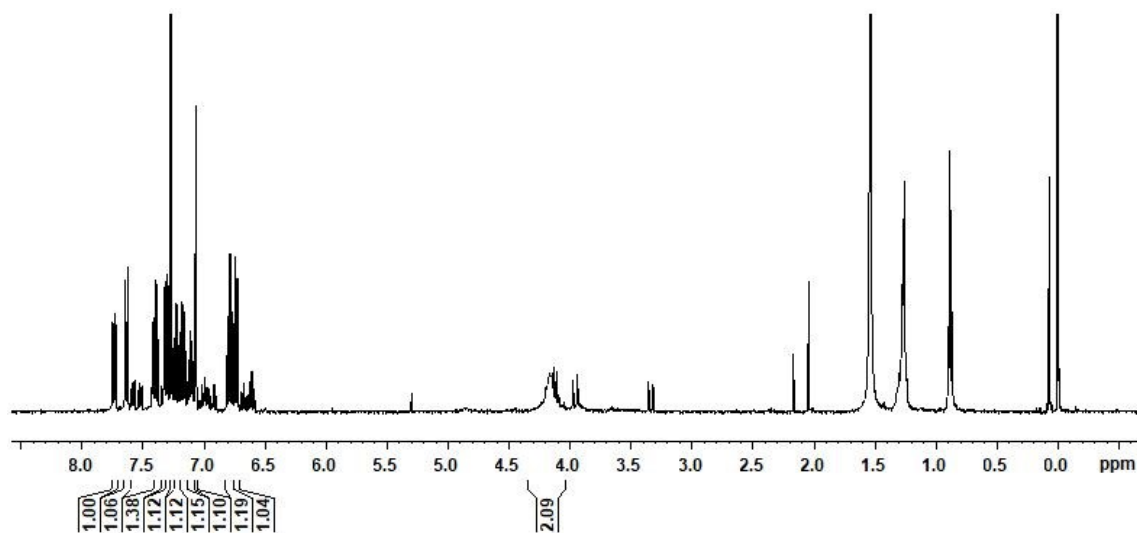
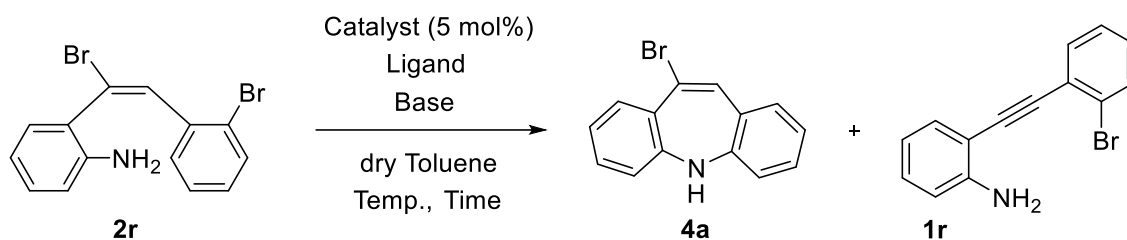


Figure 5. ^1H NMR spectrum of $R_f = 0.48$ (400 MHz, CDCl_3).

この塩形成は、原料 **2r** のブロモ基が水によって置換した際に生じた臭化水素によって引き起こされていると考えられる。その結果、アミノ基の求核性が失われ、閉環反応が起こらないと考え、塩基性のピリジンを溶媒に用いて酸を捕捉し、塩の形成の抑制を図った。

第 10 節 パラジウム触媒を用いた閉環反応の検討

前節において、ブロモエテニルアニリン **2r** を加熱することによって閉環しジベンザゼピン骨格を構築することを試みたが、副反応が進行したために、ジベンザゼピン誘導体の生成は確認できなかった。そこで、本節ではパラジウム触媒を用いた分子内カップリングによって、ジベンザゼピン骨格の構築を検討した。



Entry	Catalyst	Ligand (mol%)	Base (equiv.)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield ^a (%)		Recov. ^a (%)
						4a	1r	2r
1	Pd(OAc) ₂	PPh ₃ (15)	Cs ₂ CO ₃ (2)	rt	17	0	0	75
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃ (15)	Cs ₂ CO ₃ (2)	90	24	0	38	0
3	Pd ₂ (dba) ₃	PBu ^t ₃ (5)	NaOBu ^t (2)	rt	3	0	90	0
4	Pd ₂ (dba) ₃	PBu ^t ₃ (5)	Cs ₂ CO ₃ (1)	rt	3	0	0	91

^aDetermined by ¹H NMR

文献記載の方法⁴⁾を参考に行った。ブロモエテニルアニリン **2r**、炭酸セシウム、トリフェニルホスフィン、酢酸パラジウムを順次加えて、アルゴン雰囲気下、脱水トルエンを注射器で加えた。室温で17時間攪拌した後、パラジウムをセライトろ過により除去した。ろ液を減圧留去して得られた紫色オイル (91.0 mg) の¹H NMRを測定したところ、生成物は確認されず、原料 **2r** が75%回収されていた (Entry 1)。そこで、原料 **2r** を消費するために、90 °C に昇温したところ、原料 **2r** の消費が見られたものの、ジベンザゼピン誘導体 **4a** は得られなかった (Entry 2)。本反応では臭化水素の脱離が進行してエチニルアニリン **1r** が38%の収率で生成していた。

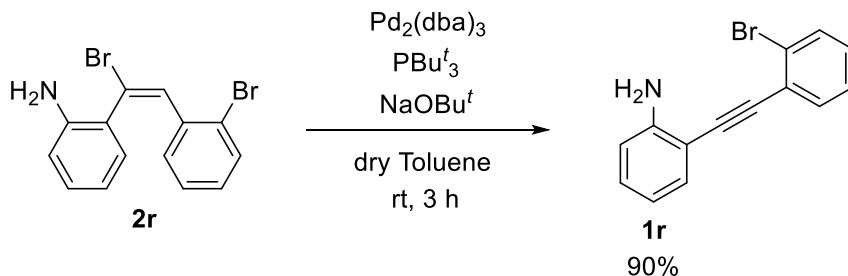
以上の実験では、酢酸パラジウムとトリフェニルホスフィンを用いていたが、ジベンザゼピン誘導体の生成が認められなかったので、パラジウム源を Pd₂(dba)₃ に、配位子をトリ *t*-ブチルホスフィンに変更して、同様の検討を行った。まず、ナトリウム *t*-ブトキシドを塩基として用いた場合、原料 **2r** は消費したものの、Entry 2 と同様に臭化水素の脱離が進行し、

エチルアニリン **1r** が 90% の収率で得られた (Entry 3)。そこで、塩基により弱塩基の炭酸セシウムを用いたところ、臭化水素の脱離は抑制されたが、反応の進行を認められず、原料 **2r** が回収されたのみであった (Entry 4)。

以上の検討の結果、いずれの場合もジベンザゼピン誘導体は得られなかった。その原因の一つに、臭化水素の脱離が進行することが挙げられる。一般にパラジウムを用いた反応で、ハロアルケンからハロゲン化水素が脱離する反応例はあまり見られないことから、次節ではその原因に着目した検討を行った。

第 11 節 脱臭化水素化の原因に関する検討

前節において、2-(2-ブロモフェニル)エチルアニリン **2r** に対してパラジウム触媒を用いた閉環反応を試みたところ、臭化水素が脱離してエチルアニリン **1r** が生成する反応が進行することを明らかにした (Scheme 14)。一般にパラジウム触媒を用いた反応で、ハロアルケンからハロゲン化水素が脱離する例はあまり見られないことから、本反応は **2r** に特異的である可能性が高い。そこで本節では本反応に着目し、その原因について検討した。

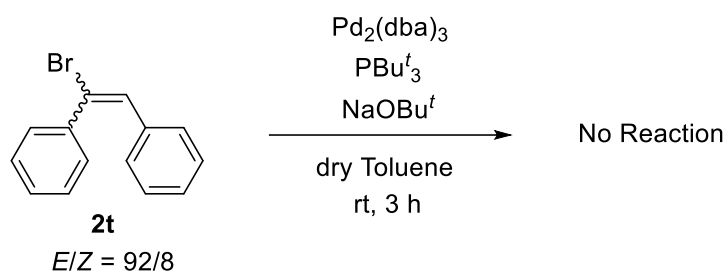


Scheme 14

Entry	Pd ₂ (dba) ₃ (mol%)	PBu ^t ₃ (mol%)	NaOBu ^t (equiv.)	Yield ^a (%)	
				1r	2r
1	5	5	0	0	93
2	0	0	1	0	94

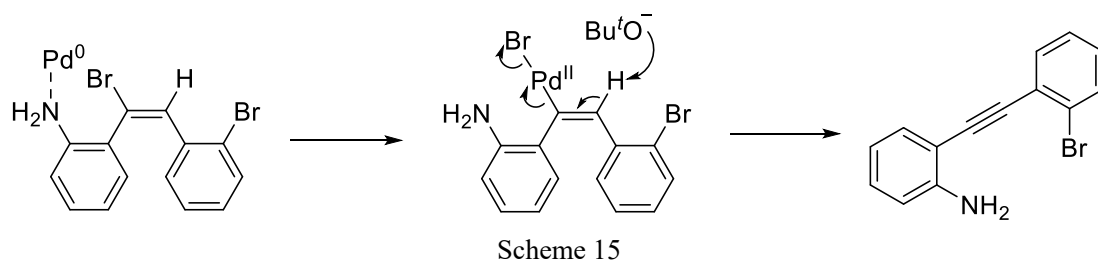
^aDetermined by ¹H NMR

まず、添加した試薬の影響を確かめる目的で、塩基を加えない条件と触媒および配位子を加えない条件を用いて、それぞれ反応を行った (Entries 1 and 2)。その結果、いずれの場合も反応の進行が見られなかったことから、本反応には、触媒と塩基の両方が関与していることが明らかになった。



続いて、エチルアニン **2r** が有する *o* 位のアミノ基の影響に着目した。そこで、アミノ基を持たない α -ブロモスチルベン **2t** を用いて同様の反応を行ったところ、反応の進行が認められなかった。このことから、本反応にはアミノ基が関与していることが明らかになった。

以上の結果から、本反応は次のように進行していると考えられる (Scheme 15)。まず、アミノ基がパラジウムに配位して近傍に引き寄せることで、酸化的付加が促進される。次いで、塩基による臭化水素の脱離が進行してエチルアニンが生成したと考えられる。すなわち、擬似分子内的な脱ハロゲン化水素化であると言える。

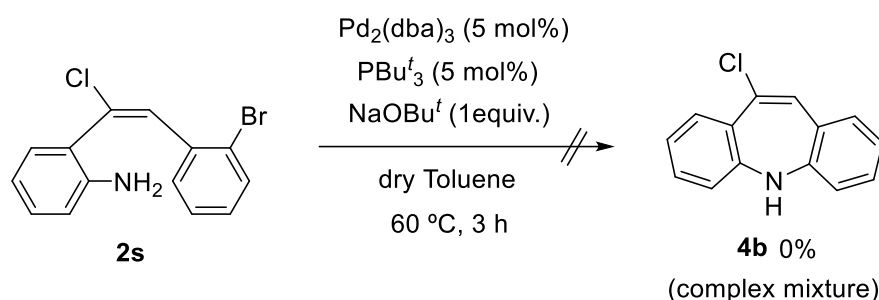


第 12 節 脱臭化水素化の抑制

前節までの検討で、2-(2-ブロモフェニル)エチルアニンに対して閉環反応を試みたところ、臭化水素が脱離してエチルアニンが生じることを見出すとともに、本反応の反応様式も明らかにした。

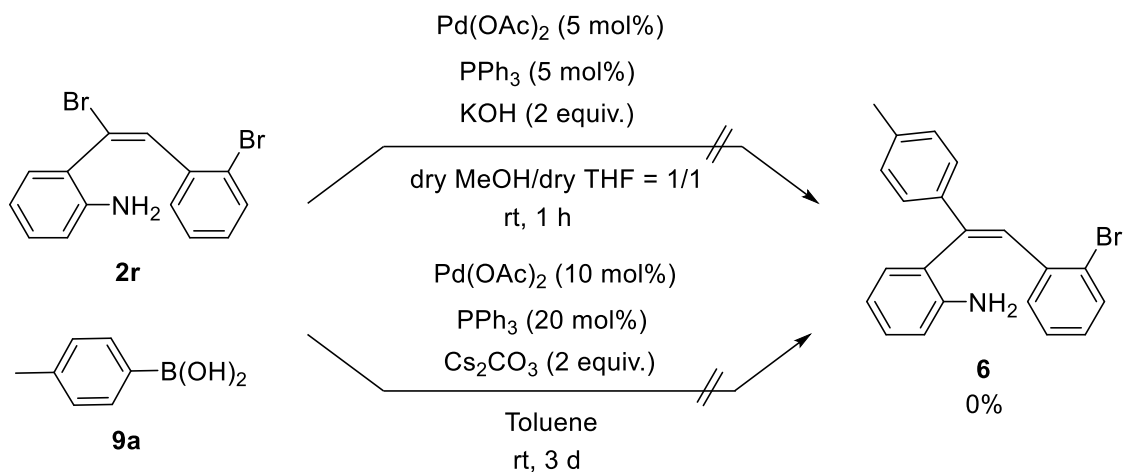
そこでこれまでに得られた知見を考慮して、本節では大きく分けて 3 種類の脱臭化水素化の抑制手法を検討した。すなわち、1) ブロモ基をより脱離性の低いクロロ基に変更する、2) ブロモアルケン部位を鈴木カップリングでアリール化してから閉環を行う、3) アミノ基をアセチル化してパラジウムへの配位性を低下させる 手法である。

1) ブロモ基をクロロ基に変更する手法



クロロエチルアニリン **2s**、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、トリ *t*-ブチルホスフィン、ナトリウム *t*-ブトキッドを順次加えて、アルゴン雰囲気下、脱水トルエンを注射器で加えた。室温で3時間攪拌した後、パラジウムをセライトろ過により除去した。ろ液を減圧留去して得られた褐色オイルの $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、原料 **2s** が63%回収されていた。これはクロロアルケンの反応性がブロモアルケンに比べて低いためである。そこで、原料 **2s** を消費するために、60 °Cで3時間加熱したところ、原料 **2s** は消費されたものの、反応系が複雑になり、ジベンザゼピン誘導体 **4b** の生成は確認されなかった。

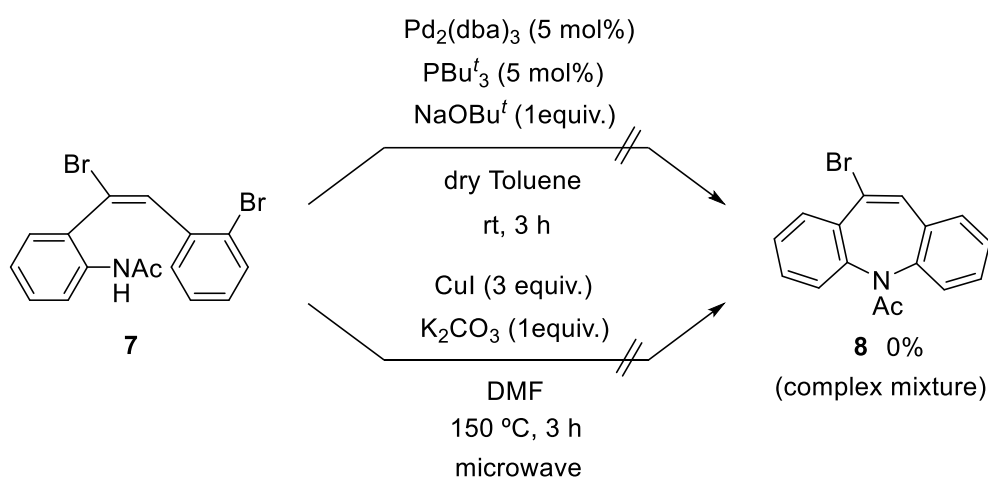
2) ブロモアルケン部位を鈴木カップリングでアリール化する手法



反応性に乏しいクロロアルケンを基質に用いても、反応系が複雑化する様子が見られた。そこで、アルケン部位のハロゲンの脱離を抑制するために、鈴木カップリングによってアリール化してから閉環を行うことにした。まず、文献記載の方法⁵⁾に従って、酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン、水酸化カリウムを用いたところ、原料 **2r** が45%回収され、脱臭化水素化したエチルアニリン **1r** が45%の収率で得られた。鈴木カップリングはブロモアルケン部位でのパラジウムの酸化的付加によって始まる。しかし、ボロン酸とのカップリングよりも、臭化水素の脱離が優先したことからアミノ基は酸化的付加だけでなく、脱臭化水

素化も促進していると考えられる。そこで、臭化水素の脱離を抑制するために、より弱塩基の炭酸セシウムを用いて、室温で3時間攪拌したが、原料 **2r** の回収率が62%まで向上し、エチルアニリン **1r** の収率が20%に低下した。また、原料 **2r** を消費させるために、さらに反応時間を伸ばしたが、反応系が複雑になるのみであった。塩基に炭酸セシウムを用いることにより、ある程度副反応を抑制することができたものの、脱臭化水素化が進行し、閉環反応の進行は認められなかった。

3) アミノ基をアセチル化する手法

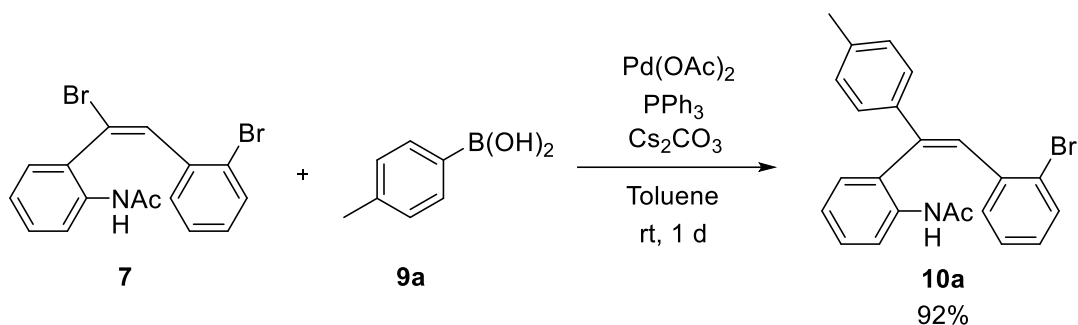


ここまででアルケン部位のハロゲンに着目した検討を試みたものの、効果は認められなかった。そこで、アミノ基に着目した検討を行った。すなわち、アミノ基をアセチル化して塩基性を低下させれば、パラジウムへの配位能が低下し、副反応が抑制されると考えた。しかしながら、その結果、原料 **7** が61%回収されたことは確認したものの、その他のシグナルは複雑であり、生成物の同定には至らなかった。そこで、パラジウム触媒の代わりにヨウ化銅を用いたカップリング反応を試みた。この場合は原料 **7** が完全に消費されたが、反応混合物のNMRは複雑であった。いずれの場合も、環化生成物は得られなかったが、脱臭化水素化したエチルアニリンの生成も認められなかった。従って、アミノ基をアセチル化する手法は一定の効果があると思われる。

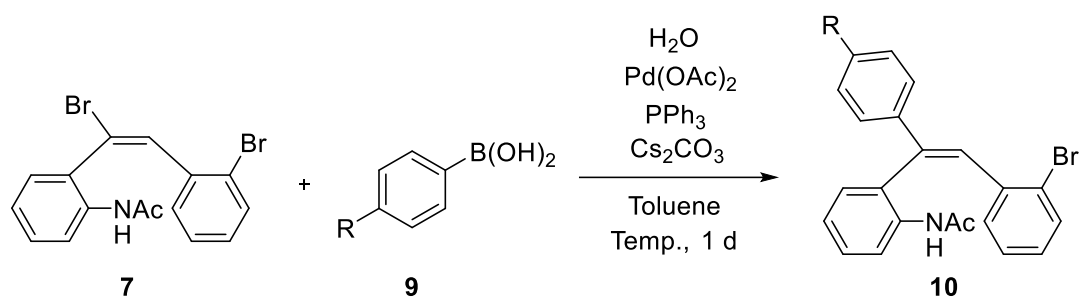
以上の結果を踏まえ次節以降では、アミノ基をアセチル保護した後に、鈴木カップリングによってブロモアルケン部位をアリール化するという手順で、ジベンザゼピン骨格の構築を検討することにした。

第 13 節 トリアリールアルケンの合成

前節の検討結果を踏まえると、アミノ基をアセチル保護した後に、鈴木カップリングによってブロモアルケン部位をアリール化することが効果的であると考えられる。そこで、本節では、アセチル保護したブロモエテニルアニリンを用いて、トリアリールアルケンの合成を検討した。



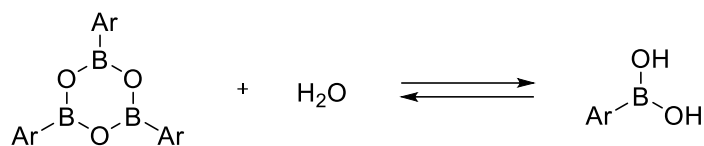
N-アセチル化体 **7**、フェニルボロン酸 **9a**、トリフェニルホスフィン、酢酸パラジウム、炭酸セシウムを順次加えて、アルゴン雰囲気下、脱水トルエンを注射器で加えた。室温で1日攪拌した後、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮して得られた黄色オイルの ¹H NMR を測定したところ、トリアリールアルケン **10a** が 82%の収率で生成していることを確認した。また、原料 **7** が 12%回収されていたため、フェニルボロン酸 **9a** の当量数を 1 当量から 1.2 当量に増やしたところ、原料 **7** が完全に消費され、トリアリールアルケン **10a** を 92%の収率で得ることに成功した。本反応は、原料 **7** の立体を保持したまま、鈴木カップリングが進行していることを単結晶 X 線構造解析より確認した (X 線構造解析のデータは第 4 章の第 13 節の記述)。



Entry	R	H_2O (equiv.)	Temp. ($^\circ\text{C}$)		Yield ^a (%)		Recov. ^a (%)	
					10	7		
1	OMe	0	rt	b	26		59	
2	Cl	0	rt	c	13		71	
3	COOMe	0	rt	d	0		72	
4	OMe	10	rt	b	88		0	
5	Cl	10	rt	c	89		0	
6	COOMe	10	rt	d	0		91	
7	COOMe	0	80	d	21		15	

^aDetermined by ^1H NMR

続いて最適化した反応条件を用いて、他の基質への応用を図った。しかしながら、メトキシ基、クロロ基、メトキシカルボニル基を有するフェニルボロン酸 **9b-d** を用いたところ、大幅に反応性が低下する様子が観察された (Entries 1, 2 and 3)。これは、用いた基質のフェニルボロン酸 **9b-d** が脱水縮合して三量体を形成しやすいことが原因だと考えられる (Scheme 16)。そこで、10 当量の水を加えて、系中で加水分解することによって反応効率の向上を図ったところ、メトキシ基、クロロ基を有する基質 **9b** および **9c** において、大幅にトリアリールアルケン **10b** および **10c** の収率を向上させることに成功した (Entries 4 and 5)。一方、メトキシカルボニル基を有する基質 **9d** は、水を添加しても反応の進行が見られなかった (Entry 6)。これはメトキシカルボニル基が共鳴効果によって電子求引基として働き、ボロン酸の求核性が低下したことや、加えた水によってメトキシカルボニル基が加水分解されたことが原因であると考えられる。そこで、水を加えずに 80°C で加熱という条件を用いたところ、低収率ながらメトキシカルボニル基を有するトリアリールアルケン **10d** を合成することに成功した (Entry 7)。

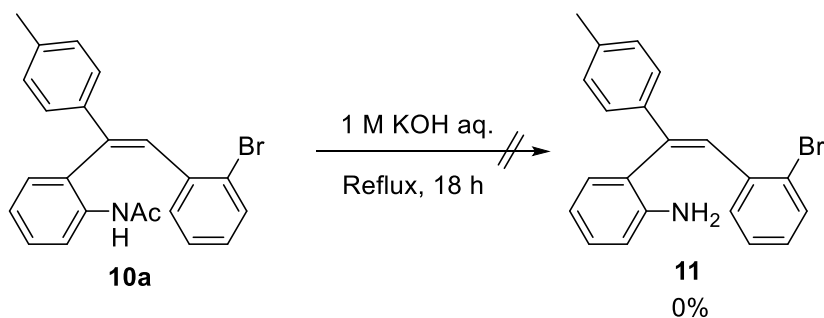


Scheme 16

以上の結果から、*N*-アセチル化体 **7** に対して鈴木カップリングを行うことによって、トリアリールアルケン **10a** を高収率で得ることに成功し、反応性の高いアミノ基をアセチル保護した後に、脱離性の高いブロモアルケン部位を置換することが効果的であることを明らかにした。収率が低い基質に関しては水の添加や加熱をすることが効果的であることを明らかにした。

第 14 節 トリアリールアルケンの脱アセチル化の検討

前節においてトリアリールアルケンは、アミノ基をアセチル保護した後に鈴木カップリングすることにより合成した。しかし、アセチルアミノ基はアミノ基に比べて求核性に劣るため、続く閉環反応の反応性が低下する可能性がある。そこで、本節ではトリアリールアルケンの脱アセチル化について検討した。

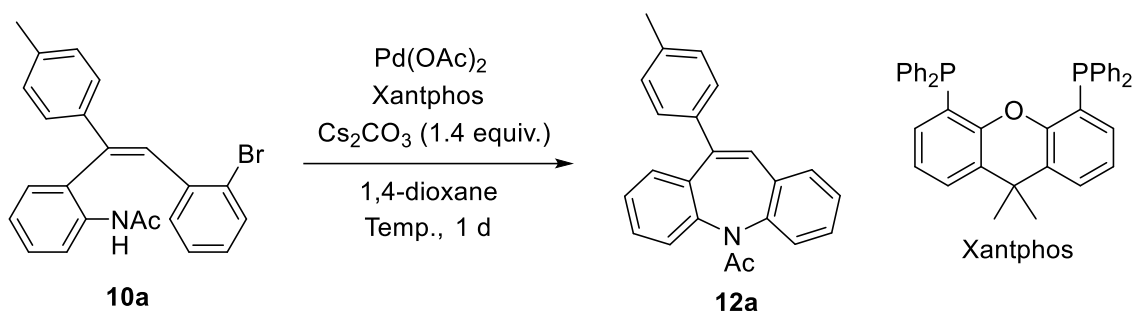


トリアリールアルケン **10a** に 1 M 水酸化カリウム水溶液を加えて、18 時間還流加熱した。室温まで放冷後、水を加えてクロロホルムで抽出することにより黄色オイルを得た。¹H NMR を測定したところ、反応は進行しておらず、原料 **10a** が回収されたのみであった。脱アセチル化が起こらなかったのは、1 M 水酸化カリウム水溶液にトリアリールアルケン **10a** が溶解しておらず、不均一系で反応を行ったことが原因だと考えられる。従って、親水性の溶媒を使用すれば、脱アセチル化が進行する可能性が高い。

その一方で、並行して検討していたトリアリールアルケン **10a** の直接環化が進行することが明らかになったので、脱アセチル化の検討を終えた。次節では、アセチル保護した状態で閉環を検討した。

第 15 節 パラジウム触媒を用いたジベンザゼピン誘導体の合成

前節までの検討で、2-(2-ブロモフェニル)エテニルアニリンを *N*-アセチル化して、ブロモアルケン部位をアリール化することに成功した。そこで、本節では第 13 節において合成したトリアリールアルケンの閉環反応を行い、ジベンザゼピン誘導体の合成を検討した。



Entry	Temp. (°C)	Pd(OAc) ₂ (mol%)	Xantphos (mol%)	Yield ^a (%)	
				12a	10a
1	Reflux	5	5	22	64
2 ^b	130	5	5	6	63
3	Reflux	20	20	53	0

^aDetermined by ¹H NMR

^bIn a sealed tube

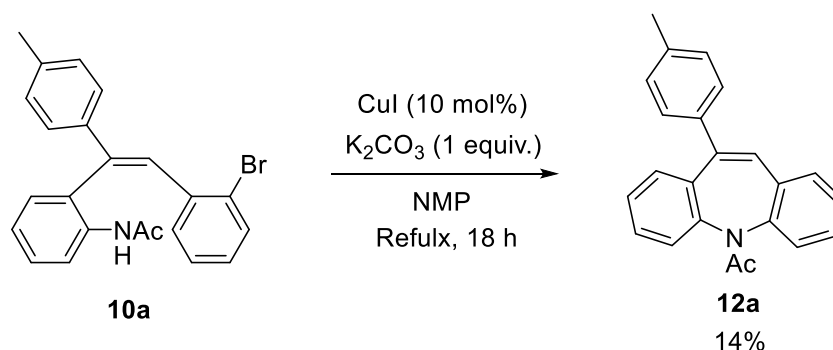
2口ナスフラスコに、トリアリールアルケン **10a**、酢酸パラジウム、キサントホス、炭酸セシウムを順次加えて、アルゴン雰囲気下、1,4-ジオキサンを注射器で加えた。100 °C で 1 日還流加熱して、室温まで放冷後、酢酸エチルで洗浄しながら、セライトろ過し、ろ液を減圧留去することで橙色固体を得た。この橙色固体の ¹H NMR を測定したところ、ジベンザゼピン誘導体 **12a** を 22% の収率で合成することに成功した (Entry 1)。

Entry 1 では原料 **10a** が 64% 回収されていたため、原料 **10a** を消費するために、反応温度を 130 °C に昇温して封管加熱したが、原料 **10a** の消費量は増加せず、ジベンザゼピン誘導体 **12a** の収率はむしろ低下した (Entry 2)。これは昇温したことによって副反応が進行したことや、生成したジベンザゼピン誘導体 **12a** がさらに構造変化した可能性が考えられる。従って、本反応では、昇温するよりも触媒と配位子の量を増やすことが効果的であると考えた。実際に、原料 **10a** が完全に消費され、環化生成物 **12a** を 53% の収率で得ることに成功した (Entry 3)。

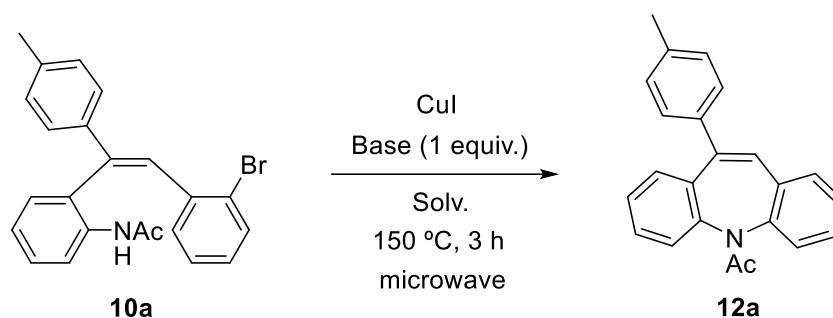
以上の結果から、ブロモエチルアニリンを *N*-アセチル化して、ブロモアルケン部位をアリール化してから閉環するという合成経路を用いることで、10 位にアリール基を有するジベンザゼピン誘導体が合成できることを明らかにした。一方、本系では原料 **10a** の回収が認められないことから、これ以上の収率向上は困難であると考えられる。そこで、次節では高価なパラジウム触媒の代わりにより安価なヨウ化銅を用いて、ジベンザゼピン誘導体の収率の向上を検討した。

第 16 節 ヨウ化銅を用いたジベンザゼピン誘導体の合成

前節において、パラジウム触媒を用いて *N*-アセチル化したトリアリールアルケンを閉環したところ、ジベンザゼピン誘導体を中程度の収率で得ることに成功した。そこで本節では、さらなる収率の向上を目指して、ヨウ化銅を用いた環化反応を検討した。



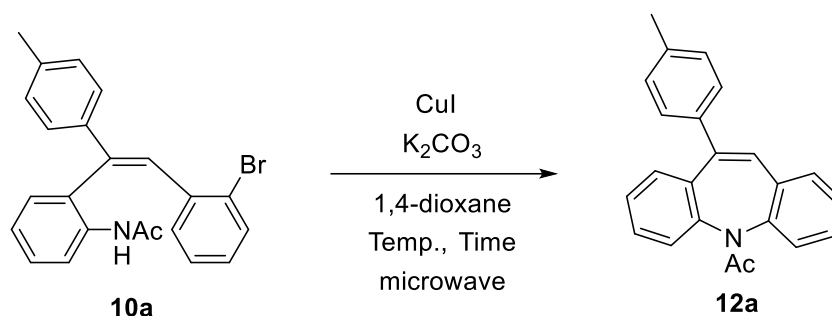
トリアリールアルケン **10a** (49.9 mg, 0.12 mmol)、ヨウ化銅 (2.2 mg, 0.01 mmol)、炭酸カリウム (18.1 mg, 0.12 mmol) を順次加えて、アルゴン雰囲気下、*N*-メチル-2-ピロリドン (NMP) (0.6 mL) を注射器で加えた。18 時間還流加熱した後、室温まで放冷して、ジエチルエーテル洗浄しながらセライトろ過した。ろ液を水洗後、減圧濃縮することにより黄色オイル (24.4 mg) を得た。全体の回収量が低かったため、セライトに酢酸エチルを通したところ、褐色オイル (8.2 mg) を得た。両者の ^1H NMR はほとんど同じであり、前節で得たジベンザゼピン誘導体 **12a** のスペクトルと一致していたことから、本条件下でも閉環し、ジベンザゼピン誘導体 **12a** を 14% の収率で与えたことを確認した。しかしながら、TLC (SiO_2 , クロロホルム) で R_f 値 0.52、0.44、0.35、0.32、0.21、原点と多くのスポットが観察されたことに加え、 ^1H NMR も複雑なスペクトルを示していたことから、様々な副反応が進行していた。一つの原因として、塩基性の溶媒である NMP が副反応を引き起こしている可能性が考えられる。そこで、より汎用的な溶媒を用いて、ジベンザゼピン誘導体 **12a** を効率よく得るための条件検討を行った。



Entry	Base	CuI (mol%)	Conc.	Solv.	Yield ^a (%)	
					12a	10a
1	Cs ₂ CO ₃	0.1	0.2	DMF	2	73
2	KOBu ^t	0.1	0.2	DMF	8	75
3	K ₂ CO ₃	0.1	0.2	DMF	11	56
4	K ₂ CO ₃	1.0	0.2	DMF	34	24
5	K ₂ CO ₃	1.0	0.02	DMF	13	66
6	K ₂ CO ₃	2.0	0.2	DMF	54	16
7	K ₂ CO ₃	3.0	0.2	DMF	64	11
8	K ₂ CO ₃	3.0	0.2	MeCN	23	59
9	K ₂ CO ₃	3.0	0.2	1,4-dioxane	72	28

^aDetermined by ¹H NMR

まず、溶媒に DMF、塩基に炭酸セシウムを用いて、150 °C で 3 時間マイクロ波加熱したところ、微量ながらジベンザゼピン誘導体 **12a** が得られたものの、大幅に原料 **10a** の回収が見られた (Entry 1)。炭酸セシウムの代わりにカリウム *t*-ブトキシド、炭酸カリウムを塩基として用いたところ、炭酸カリウムを用いた時に、収率が 11% に向上した (Entries 2 and 3)。本反応では、ヨウ化銅の増量が効果的であり、1 当量まで増やしたところ、収率が 34% に向上した (Entry 4)。実際に、10 倍に希釈したところ、大幅に収率が低下したことから、ヨウ化銅の増量は濃度向上の効果であると考えられる (Entry 5)。さらにヨウ化銅の当量数を増やしたところ、3 当量用いた際に 64% まで収率を向上させることに成功した (Entries 6 and 7)。続いて、溶媒の検討を行ったところ、本反応には 1,4-ジオキサランが適しており、収率が 72% に向上した (Entries 8 and 9)。またこの時、副反応の進行は見られず、反応混合物中には原料 **10a** とジベンザゼピン誘導体 **12a** のみが見られた。



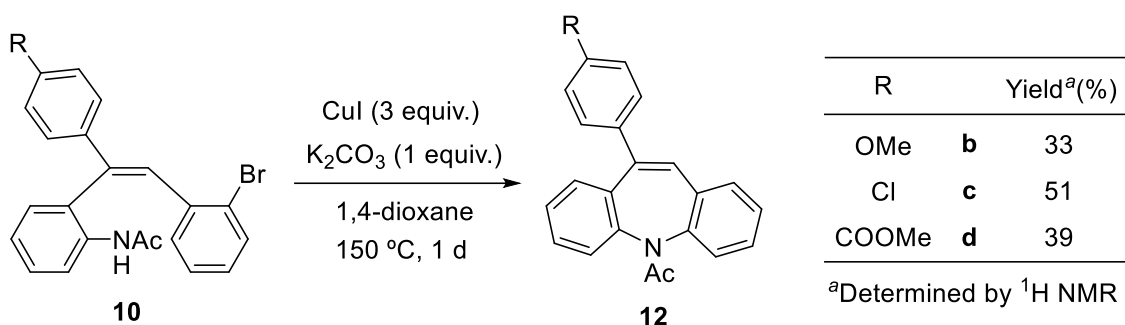
Entry	Temp. (°C)	K ₂ CO ₃ (equiv.)	CuI (equiv.)	Time (h)	Yield ^a (%)	
					12a	10a
10	170	1.0	3.0	3	66	25
11	150	2.0	3.0	3	67	25
12	150	1.0	5.0	3	42	58
13	150	1.0	1.0	3	51	49
14 ^b	150	1.0	1.0	3	39	51
15 ^c	150	1.0	3.0	24	87	0

^aDetermined by ¹H NMR

^bUnder argon

^cMicrowave was not used.

さらに反応温度を 170 °C に昇温して原料 **10a** の消費を図ったが、効果は認められなかった (Entry 10)。塩基の一部が失活して反応が停止している可能性を考慮して、塩基を 2 当量に増やしたが、同様の結果を与えたのみで、塩基は 1 当量で十分であった (Entry 11)。そこで、1,4-ジオキサンを溶媒に用いて、再度ヨウ化銅の当量数を増減させたところ、いずれも反応性に低下が見られた (Entries 12 and 13)。これは、ヨウ化銅の溶解性が関与していると考えられる。また、本反応がラジカル反応で進行しており、系中の酸素が阻害剤として働いている可能性を考慮して、超音波照射によって脱気した 1,4-ジオキサンを用いて、アルゴン雰囲気下で実験を行ったが、収率に改善は認められなかった (Entry 14)。一方、反応時間の延長は効果があり、ジベンザゼピン誘導体 **12a** の収率を 87%にまで向上させることに成功した (Entry 15)。なお、この時マイクロ波加熱で設定できる時間の上限を超えていたため、油浴加熱を行ったが、マイクロ波の効果については定かではない。

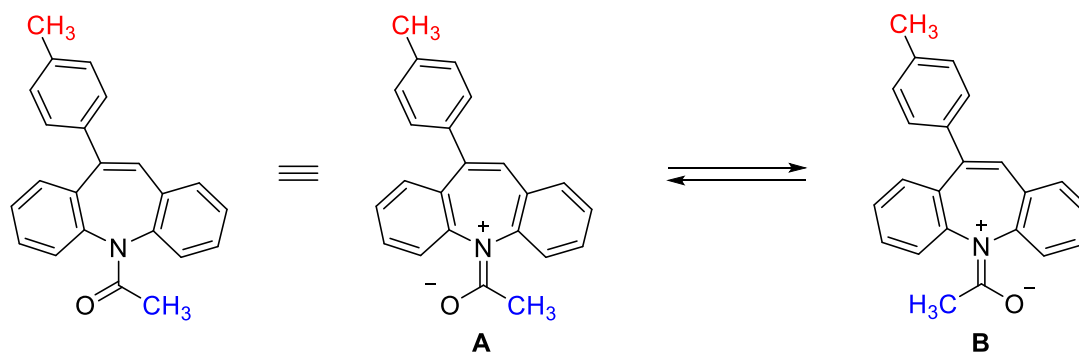


こうして最適化した反応条件を用いて、他の基質への応用を図った。その結果、メトキシ基、クロロ基、メトキシカルボニル基を有するトリアリールアルケン **10b-d** を用いたところ、いずれの場合も対応するジベンザゼピン誘導体 **12b-d** が中程度の収率で得られた。

以上の結果から、ヨウ化銅を用いることによって、ジベンザゼピン誘導体 **12a** を 87% の収率で合成することに成功した。また、本反応はメチル基の代わりに他の置換基が置換していても、電子供与基、電子求引基に拘わらず、反応が進行することを明らかにした。今後、幅広い基質に応用して、多様なジベンザゼピン誘導体の合成が期待される。

第 17 節 ジベンザゼピン誘導体の異性化に関する検討

前節で合成したジベンザゼピン誘導体の ¹H NMR には、2つのメチル基のシグナルがそれぞれ 2本ずつ見られた。これは、ジベンザゼピン誘導体の異性体が存在していることを示唆している。すなわち、ジベンザゼピン誘導体のアセチル基の C-N 結合は、二重結合性を帯びており、室温条件下では C-N 結合の回転が抑制されている可能性が考えられる (Scheme 17)。



Scheme 17

この仮説を確かめるために、DMSO- d_6 を溶媒に用いて、温度可変 NMR の測定を行った (Figure 6)。その結果、徐々にシグナルがブロードになる様子が観察され、333K でベンゼン部位のメチル基が 1 本に、373K でアセチル基のメチル基が 1 本に収束した。1 本に収束した後は、徐々にシグナルが鋭くなっていく様子が見られた。この結果は、Scheme 17 の仮説が正しいことを示している。すなわち、高温になることで、C-N 結合の回転が促進され、回転速度が上がることで、徐々に ^1H NMR の測定のタイムスケールでは、異性体 A と異性体 B の判別ができなくなったと考えられる。

実際に、ジベンザゼピン誘導体をメタノールで再結晶することによって得られた単結晶を用いて、X 線構造解析を行ったところ、C-N 結合の結合距離は 1.376 Å であり、一般的な単結合の結合距離 (1.47 Å) よりも短くなっている事実もこのことを支持している。

さらに、前節で合成したメチル基、クロロ基、メトキシカルボニル基を有するジベンザゼピン **12a**, **12c**, **12d** の融点を測定した際も、特異的な挙動を示した。すなわち、加熱の段階で徐々に粉末の固体が固まり始め、小さな塊に変化する様子が観察された。さらに昇温したところ、固体は完全に融解した。これは、加熱の途中で安定な異性体に変化し、結晶化している可能性が考えられるが、NMR 測定のために溶媒に溶解させると 2 種類の異性体が観察されたことから、固体状態と溶液状態では異なった挙動を示しているものと思われる。今後さらに詳細な検討が必要である。

各種ジベンザゼピン誘導体 **12a**, **12c**, **12d** の形状変化の温度、および融点は以下に示す。

12a: 形状変化が 66.8 °C から始まり、83.4 °C で融け終わった。

12c: 形状変化が 84.5–90.3 °C、融点が 165.2–166.4 °C。

12d: 形状変化が 58.6 °C から始まり、87.4 °C で融け終わった。

12a および **12d** の形状変化の終わりとは融け始めは判断できなかった。

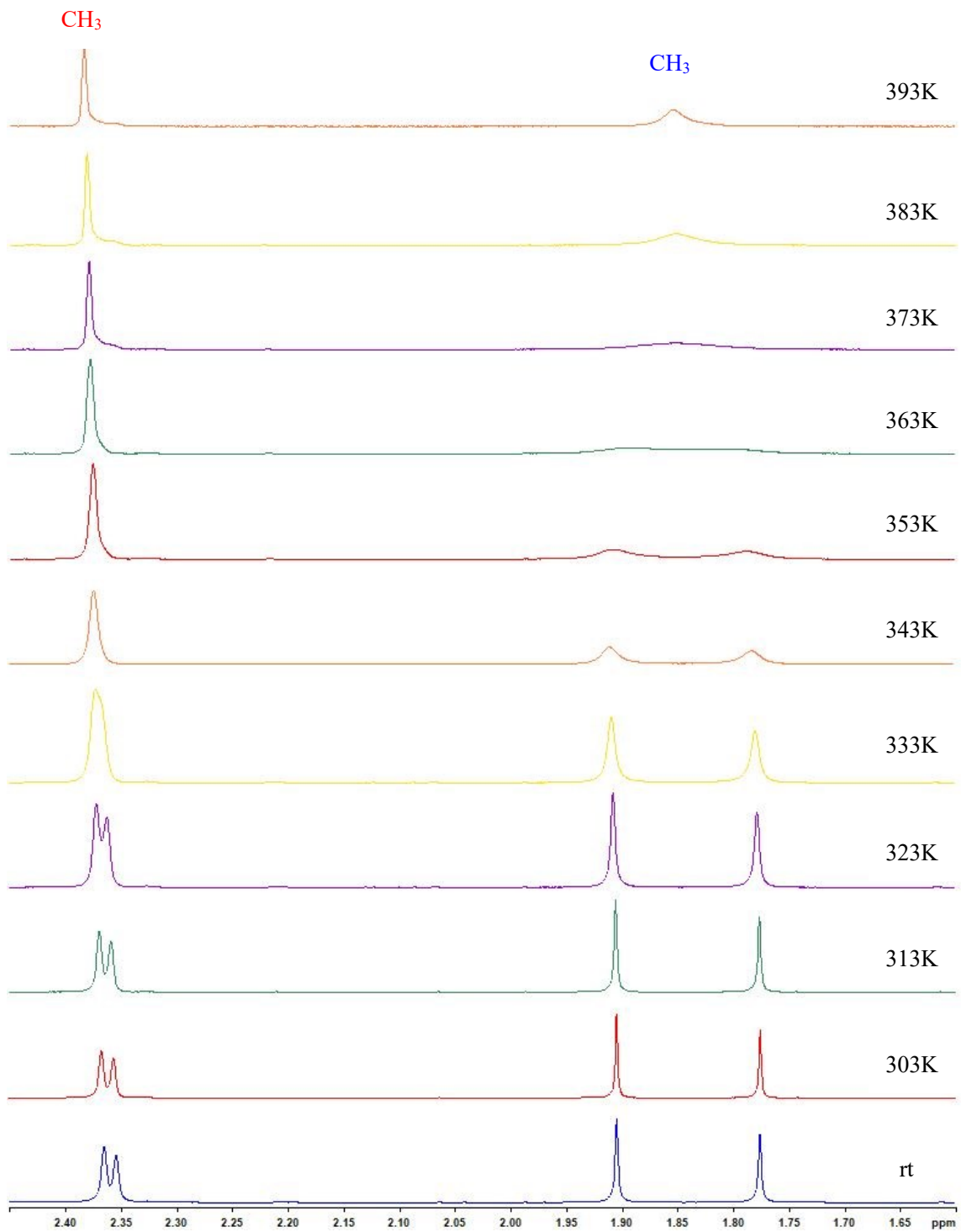
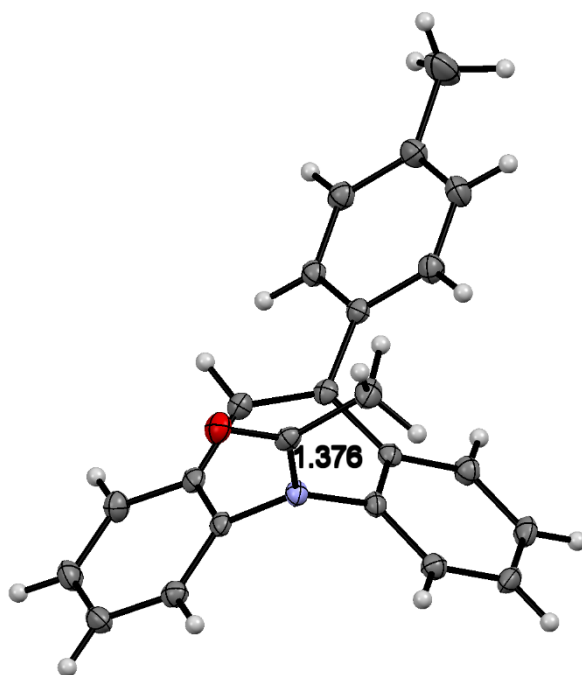


Figure 6. 室温から 393K までの温度可変 NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)



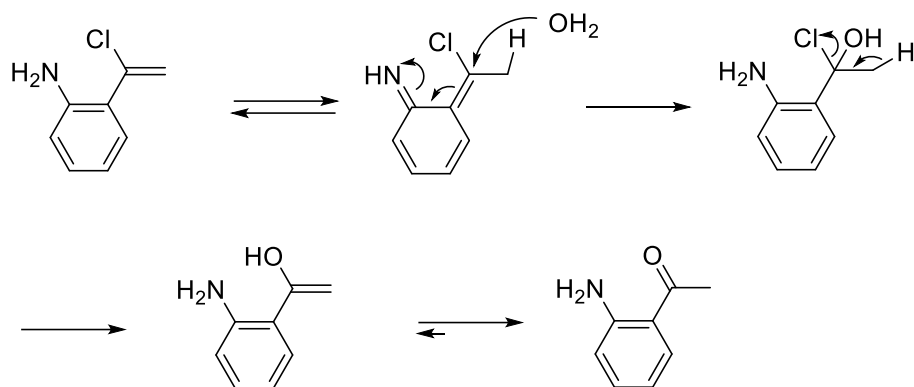
T = 93.15 K
 Crystal system: monoclinic
 Space group = P2₁/c
 $a = 15.5398(5) \text{ \AA}$, $b = 8.6572(2) \text{ \AA}$
 $c = 13.0504(4) \text{ \AA}$
 $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 99.779(3)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
 $V = 1730.18(9) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$
 $\rho_{\text{calc}} = 1.249 \text{ g/cm}^3$
 $\mu = 0.076 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 688.0$
 Crystal size: $0.211 \times 0.121 \times 0.073 \text{ mm}^3$
 Radiation = MoK α ($\lambda = 0.71073$)
 $R_1 = 0.0479$, $wR_2 = 0.0951$
 GOF: 1.048

Single crystal was obtained from methanol. Color labels: gray, carbon; white, hydrogen; violet, nitrogen; red, oxygen. The thermal ellipsoids are represented at 50% probability level.

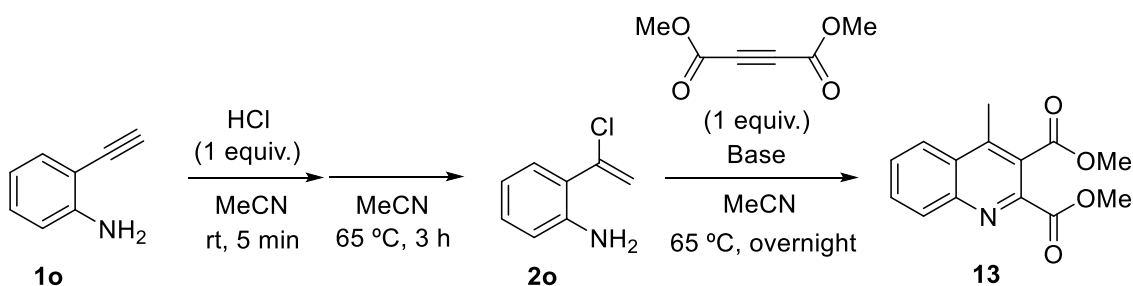
以上の検討の結果、ジベンザゼピン誘導体には擬似的な異性体が 1/1 程度の比で存在し、高温条件下では相互変換できることが明らかになった。この異性化を応用すれば、興味深い物性が発現する可能性が高く、今後の展開が期待される。

第 18 節 擬似分子内反応を利用したキノリン骨格の構築の検討

前節までにおいて、擬似分子内反応を用いることにより多様なハロエテニルアニリンを合成できることを明らかにした。さらに、本反応が *syn* 付加で進行することに着目をして、ジベンザゼピン骨格の構築にも成功した。そこで本節では、合成したハロエテニルアニリンの構造的特徴を利用した化学変換を検討した。無置換のクロロエテニルアニリンは放置するのみで空気中の水と反応して、水和体が生成することを明らかにした (Scheme 18)。これは、互変異性によってキノジメタン型の間体が生成した後に水の攻撃を受けて得られたと考えられる。言い換えると、系中にジエノフィルを共存させていれば、ヘテロ Diels-Alder 反応が進行し、キノリン骨格を構築できると考えられる。この考えに基づいて、本節では、エチニルアニリン **10** をハロゲン化水素化した後に、アセチレンジカルボン酸ジメチルを加えて、ワンポットでのキノリン骨格の構築を検討した。



Scheme 18

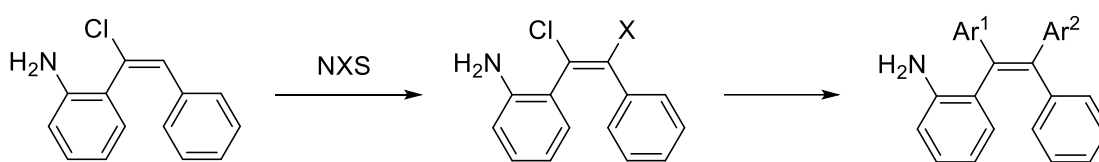


エチニルアニリン **1o** のアセトニトリル溶液に塩酸を加えて、室温で5分攪拌した後に、65 °C で3時間加熱した。室温まで放冷後、アセチレンジカルボン酸ジメチルを加えて、室温で90分攪拌したが、TLC (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) に変化が見られなかったため、65 °C で一晩加熱した。減圧濃縮して得られた褐色オイルの¹H NMR を測定したところ、原料 **1o** や **2o** のシグナルは見られず、水和体 **3o** が収率50%で主生成物として得られていた。そこで、水和体の生成を抑制するためにクロロエチルアニリン **2o** からキノリン骨格 **13** を構築する反応では、アルゴン雰囲気下で脱水アセトニトリルを用いた。さらに、反応を促進するために、炭酸セシウムを加えた。しかしながら、本系においてもクロロエチルアニリン **2o** と水和体が主生成物として得られたのみであった。そこで、同様の反応をより強塩基であるカリウム *t*-ブトキシドを用いて行ったところ、**2o** の回収率が11%にまで大きく低下したが、脱塩化水素化が進行してエチニルアニリン **1o** が52%の収率で得られた。

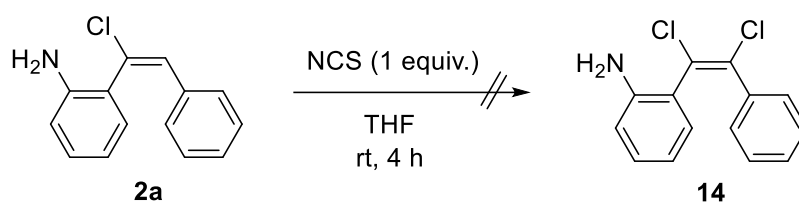
以上の結果から、強塩基を用いた場合、脱塩化水素化が優先して起こるため、キノリン骨格の構築は困難であった。しかしながら、いずれの条件を用いた場合も、¹H NMR の芳香族領域に新たに小さなシグナルが見られたことから、何らかの反応が進行しており、反応条件を最適化すれば、キノリン骨格を構築できる可能性は高いと考えられる。

第 19 節 擬似分子内反応を利用したテトラアリアルケンの合成の検討

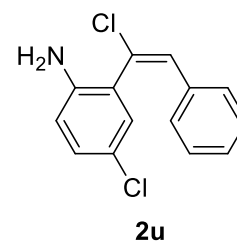
前節に続き、ハロエテニルアニリンの構造的特徴に着目した化学変換を検討した。ハロエテニルアニリンの β 位炭素は、アミノ基とクロロ基の電子供与性の効果によって、電子豊富となっている。また、*N*-クロロスクシンイミド (NCS) は求電子的なハロゲン化試薬であることから、ハロエテニルアニリンに NCS を作用させることによる β 位のハロゲン化を試みた。ハロゲン化水素化が達成できれば、それぞれのハロゲンの特性を活かして鈴木カップリングを行うことで、異なる 4 つのアリアル基が置換したアルケンの合成が可能になる (Scheme 19)。



Scheme 19



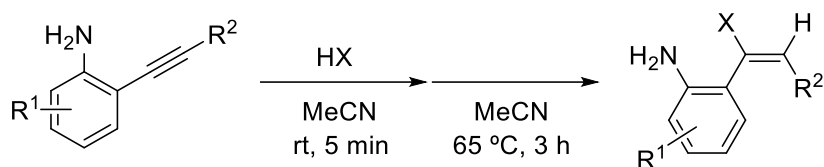
クロロエテニルアニリン **2a** の THF 溶液に NCS を加えて、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得た黄色オイルの ^1H NMR を測定したところ、原料 **2a** が消費されたものの、 β 位炭素がクロロ化したアルケン **14** は得られず、アミノ基の *p* 位がクロロ化されたクロロエテニルアニリン **2u** が 66% の収率で得られた。従って、アミノ基は側鎖の β 位炭素よりもベンゼン環をより活性化していることが明らかになった。従って、クロロエテニルアニリン **2a** のままでは目的とするクロロ化は困難であるが、アミノ基の *p* 位を保護したり、アミノ基の電子的な性質を制御したりすれば、目的とする β 位炭素のクロロ化を達成できる可能性はあると思われる。



第3章 総括

本研究では、エチルアニリンが塩基性部位と求電子部位を併せ持つ構造的特徴に着目し、擬似分子内反応の概念を用いたアルキンのハロゲン化水素化について検討を行った。2-フェニルエチルアニリンのアセトニトリル溶液に塩酸を加えてアニリニウム塩とした後に、65 °Cで3時間加熱することにより、クロロエチルアニリンを定量的に得ることに成功した。また、本反応が *syn* 付加で進行し、位置選択的かつ立体選択的に進行することを明らかにした。本反応は、臭化水素酸、ヨウ化水素酸を用いても同様の反応が進行し、対応するハロエチルアニリンが得られた。また、エチル基上に様々な置換基を有する場合も、同様に擬似分子内反応が進行し、対応するクロロエチルアニリンが得られることを明らかにした (Scheme 20)。

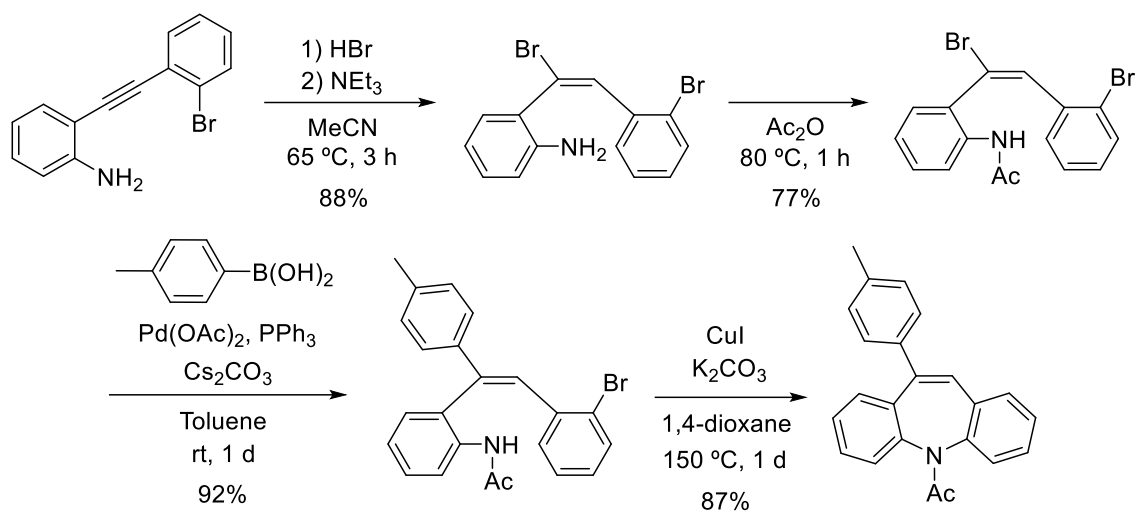
従って、本反応を用いれば基質を替えるのみで、他法では入手が困難な骨格の構築が可能である。さらに、ハロアルケンが機能性材料の合成中間体として幅広く用いられているため、化学変換を行えば、多様な骨格に誘導することができ化合物ライブラリの構築が可能になる。



Scheme 20

その一環として、合成したハロアルケンが *syn* 付加で進行し、*o* 位に求核性のアミノ基を有しているという構造的特徴に着目したジベンザゼピンの合成も検討した。すなわち、本反応で合成したブロモエチルアニリンをアセチル化し、ブロモアルケン部位をアリール化した後に閉環することにより、10 位に置換基を有するジベンザゼピン誘導体を合成することに成功した (Scheme 21)。ジベンザゼピン誘導体は、医農薬を始めとする機能性物質の基本骨格にしばしば見られる骨格であることから、本法は有用な合成手法を提供したと言える。また、合成したジベンザゼピン誘導体が異性化に関わる興味深い挙動をすることも見出した。

本研究で得られた知見は合成化学の分野に携わる研究者に有用な情報を提供するものであり、当該分野に貢献したと言える。



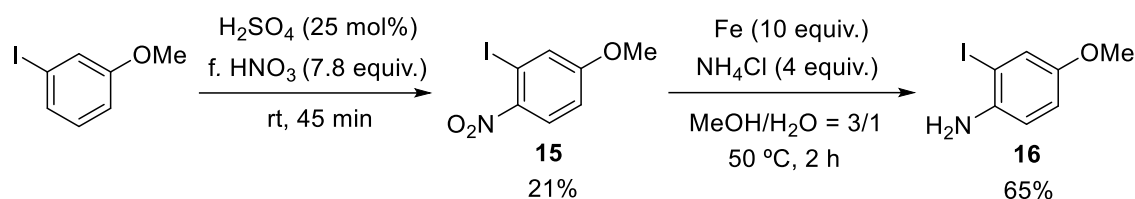
Scheme 21

第4章 実験項

本研究で使用した機器は以下の通りである。

- ・ ^1H NMR、 ^{13}C NMR の測定には BRUKER Ascend 400 を使い、重クロロホルム、重 DMSO を溶媒に使い、TMS を内部標準として測定した。
- ・ ESI-MS スペクトルは AB SCIEX TripleTOF 4600 を使用した。
- ・ IR スペクトルは Shimadzu IR Affinity-1, JASCO FT/IR-4600 を使用した。
- ・ 融点測定には Stanford Research Systems MPA100 を使用した。
- ・ マイクロウェーブ加熱には Anton Paar Monowave 300 を使用した。

第1節 2-ヨード-4-メトキシアニリンの合成



文献記載の方法⁶⁾に従って行った。3-ヨードアニソール (529 μL , 4.0 mmol) に対して、発煙硝酸 (1.3 mL, 31.4 mmol) をパスツールで2分間かけて滴下した。発煙硝酸を加えると、即座に反応系が無色から褐色に変化した。次いで、硫酸 (54 μL , 1.0 mmol) を加えて 0 $^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した後、室温で45分攪拌した。酢酸エチル (20 mL) を加えて、水 (20 mL \times 5) と飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、ろ過、減圧濃縮することにより褐色オイル (937 mg) を得た。この褐色オイルの ^1H NMR を測定したところ、ニトロ化体 **15** のシグナルが21%の収率で観察された。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で処理することにより、ニトロ化体 **15** を橙色固体として単離した。

続く還元は文献記載の方法⁷⁾に従って行った。ニトロ化体 **15** (305.1 mg, 1.09 mmol) のメタノール (11.4 mL) 溶液に、水 (3.8 mL)、鉄粉 (608.2 mg, 10.9 mmol)、塩化アンモニウム (233.3 mg, 4.36 mmol) を順次加え、50 $^\circ\text{C}$ で2時間加熱した。この間、反応系に顕著な変化は見られなかった。室温まで放冷後、鉄粉をろ過し、ろ液を減圧留去した。水 (40 mL) を加えて、酢酸エチル (40 mL \times 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムを加えて乾燥、ろ過、減圧濃縮することにより褐色オイル (249.7 mg) を得た。その後、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン/ジクロロメタン = 1/1) で処理することによって、2-ヨード-4-メトキシアニリン **16** (175.9 mg, 0.71 mmol, 65%) を橙色オイルとして得た。

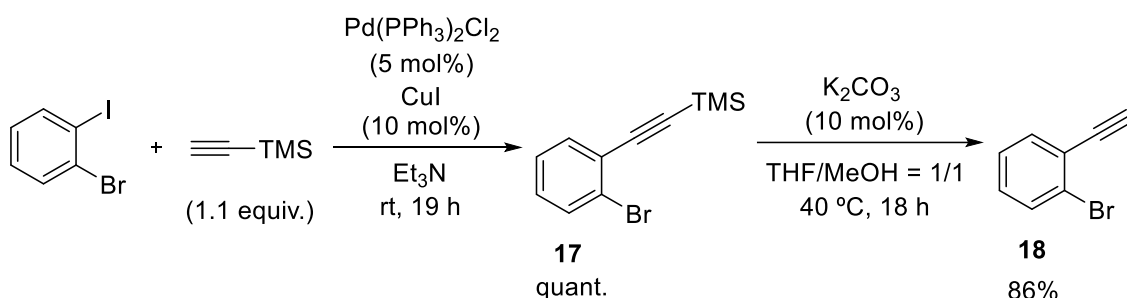
3-Iodo-4-nitroanisole (**15**)⁶⁾

Orange solid, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)

2-Iodo-4-methoxyaniline (**16**)⁷⁾

Yellow oil, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.9–3.7 (br, 2H), 3.72 (s, 3H)

第 2 節 2-ブロモフェニルアセチレンの合成



菌頭カップリングは文献記載の方法⁸⁾に従って行った。2 ロナスフラスコ中、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (354.8 mg, 0.5 mmol)、ヨウ化銅 (189.6 mg, 1.0 mmol)を加えて、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (19.3 mL)、1-ブロモ-2-ヨードベンゼン (1.25 mL, 10 mmol)を順次加えた。その後、トリメチルシリルアセチレン (1.52 mL, 11 mmol)をシリンジで 2 分間かけて滴下したところ、トリメチルシリルアセチレンを加えると、即座に反応系が黄色懸濁液から黒色懸濁液に変化した。室温で 19 時間攪拌した後、酢酸エチル (30 mL)を加えて、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL)で洗浄し、さらに水層を、酢酸エチル(20 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、残渣として褐色オイルと褐色固体の混合物 (3066 mg)を得た。この混合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン)処理することにより、化合物 **17** (2548 mg, 10.1 mmol, quant.)を淡黄色オイルとして得た。

続く脱シリル化は文献記載の方法⁹⁾を参考にして行った。ただし、原料の消費を狙って、反応温度を室温から 40 °C に変更した。化合物 **17** (2811 mg, 11.2 mmol)のメタノール溶液 (14.4 mL)に、THF (14.4 mL)および炭酸カリウム (155.6 mg, 1.1 mmol)を順次加えた後、40 °C で 18 時間加熱した。この間、黄色懸濁液中の白色沈殿が消失する様子が観察された。室温まで放冷後、1M 塩酸 (12 mL, 12 mmol)を加え、ジクロロメタン(20 mL × 3)で抽出した後、有機層を飽和食塩水 (20 mL × 1)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、2-ブロモフェニルアセチレン **18** (1745 mg, 9.64 mmol, 86%)を橙色オイルとして得た。

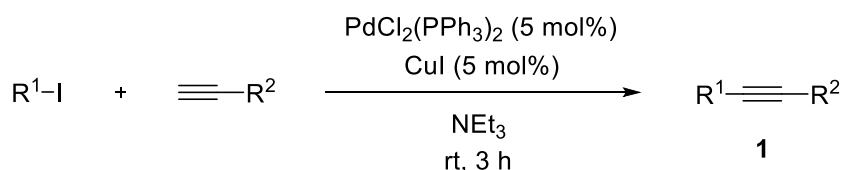
1-bromo-2-[(trimethylsilyl)ethynyl]benzene (**17**)⁸⁾

Yellow oil, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 0.28 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 134.0 (CH), 132.7 (CH), 129.9 (CH), 127.2 (CH), 126.1 (C), 125.6 (C), 103.4 (C), 100.0 (C), 0.2 (CH₃)

2-bromophenylacetylene (**18**)⁹⁾

Orange oil, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 134.5 (CH), 132.8 (CH), 130.3 (CH), 127.4 (CH), 125.9 (C), 124.7 (C), 82.3 (C), 82.1 (CH)

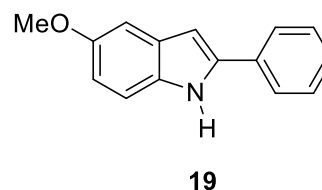
第3節 エチニルアニリンの合成



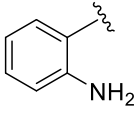
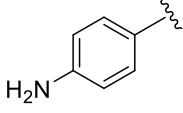
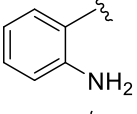
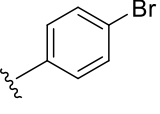
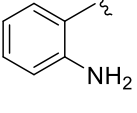
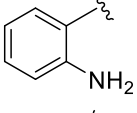
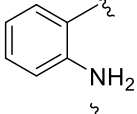
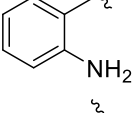
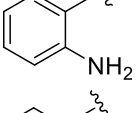
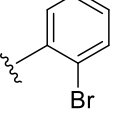
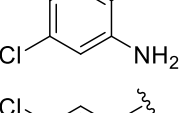
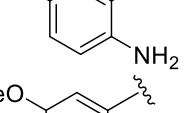
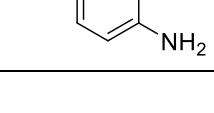
文献記載の方法¹⁰⁾を参考にして実験を行った。ただし、ヨウ化銅の当量数を 20 mol% から、5 mol%に変更した。2 ロナスフラスコ中、2-ヨードアニリン (1094 mg, 5.0 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (175 mg, 0.25 mmol)、ヨウ化銅 (49.1 mg, 0.25 mmol)を順次加えて、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (27.5 mL)を加えた。その後、フェニルアセチレン (660 μL, 6.0 mmol)をシリンジで2分間かけて滴下したところ、黄色懸濁液が即座に灰色懸濁液に変化した。室温で3時間攪拌した後、セライトろ過、減圧濃縮することにより、褐色固体 (2130 mg)を得た。この混合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル = 9/1)で処理することにより、エチニルアニリン **1a** (905 mg, 4.69 mmol, 94%)を黄色固体として得た。

他のアセチレン類も同様の方法で合成した。カラムクロマトグラフィーに用いた展開溶媒は各種スペクトルデータと共に示している。なお、**1x** の場合、シリカゲルの作用で閉環して、一部が2-フェニルインドール **19** (32.7 mg, 0.15 mmol, 24%)に変化する様子が見られた。従って、**1x** の解析には2-フェニルインドール **19** との混合物を用いた。

一方、**1r** については文献記載の方法¹¹⁾に従って合成した。すなわち、Pd(PPh₃)₂Cl₂ を 2 mol%、ヨウ化銅を 2.5 mol%用いて、40 °C で 19 時間加熱という条件を用いた。また、後処理では、酢酸エチル (10 mL × 3)で抽出した後、カラムクロ



マトグラフィーを行った。

Entry	R ¹	R ²		Yield (%)
1		Ph	a	94
2		Ph	h	98
3			l	96
4		<i>n</i> -Bu	m	81
5		CH ₂ OH	n	92
6		<i>t</i> -Bu	p	93
7		TMS	q	87
8			r	91
9		Ph	v	95
10		Ph	w	97
11		Ph	x	52

2-(2-phenylethynyl)aniline (**1a**)¹⁰⁾

Yellow solid (eluted with hexane/EtOAc = 9/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56–7.50 (m, 2H), 7.38–7.31 (m, 4H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 4.4–4.1 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.8 (C), 132.2 (CH), 131.5 (CH), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 123.3 (C), 118.0 (CH), 114.4 (CH), 108.0 (C), 94.7 (C), 85.9 (C)

4-(2-phenylethynyl)aniline (**1h**)¹⁴

Yellow solid (eluted with hexane/EtOAc = 8/2), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51–7.48 (m, 2H), 7.36–7.28 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.9–3.7 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.6 (C), 133.0 (CH), 131.4 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 123.9 (C), 114.8 (CH), 112.7 (C), 90.1 (C), 87.3 (C)

2-[2-(4-bromophenyl)ethynyl]aniline (**1l**)¹²

Yellow solid (eluted with hexane/EtOAc = 9/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.4–4.1 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.8 (C), 132.9 (CH), 132.2 (CH), 131.7 (CH), 130.0 (CH), 122.4 (C), 122.3 (C), 118.1 (CH), 114.4 (CH), 107.6 (C), 93.6 (C), 87.1 (C)

2-(1-hexynyl)aniline (**1m**)¹⁰

Yellow oil (eluted with hexane/EtOAc = 9/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 4.3–4.0 (br, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.65–1.58 (m, 2H), 1.54–1.45 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.6 (C), 132.0 (CH), 128.8 (CH), 117.9 (CH), 114.1 (CH), 109.0 (C), 95.7 (C), 77.0 (C), 31.1 (CH₂), 22.1 (CH₂), 19.3 (CH₂), 13.6 (CH₃)

2-(3-hydroxy-1-propynyl)aniline (**1n**)¹⁵

Brown solid (eluted with hexane/EtOAc = 1/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 0.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.3–4.1 (br, 2H), 2.2–2.0 (br, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.0 (C), 132.4 (CH), 129.9 (CH), 118.0 (CH), 114.5 (CH), 107.3 (C), 92.7 (C), 82.4 (C), 51.7 (CH₂)

2-(3,3-dimethyl-1-butynyl)aniline (**1p**)¹³

Yellow oil (eluted with hexane/EtOAc = 95/5), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 4.2–4.0 (br, 2H), 1.35 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.4 (C), 131.9 (CH), 128.8 (CH), 117.9 (CH), 114.1 (CH), 108.9 (C), 104.2 (C), 75.4 (C), 31.3 (CH₃), 28.3 (C)

2-(2-trimethylsilylethynyl)aniline (**1q**)¹⁰

Orange oil (eluted with hexane/EtOAc = 95/5), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 4.3–4.1 (br, 2H), 0.27 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.4 (C), 132.4 (CH), 130.4 (CH), 117.9 (CH), 114.3 (CH), 108.0 (C), 101.9 (C), 99.9 (C), 0.29 (CH₃)

2-[2-(2-bromophenyl)ethynyl]aniline (**1r**)¹¹

Yellow solid (eluted with hexane/EtOAc = 9/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.6–4.4 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.5 (C), 133.0 (CH), 132.3 (CH), 132.1 (CH), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 125.6 (C), 125.0 (C), 117.8 (CH), 114.3 (CH), 107.3 (C), 93.4 (C), 91.1 (C)

5-chloro-2-(2-phenylethynyl)aniline (**1v**)¹²

Yellow solid (eluted with hexane/EtOAc = 9/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54–7.49 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.5–4.2 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.6 (C), 135.3 (C), 133.1 (CH), 131.5 (CH), 128.4 (CH), 123.0 (C), 118.2 (CH), 114.1 (CH), 106.5 (C), 95.4 (C), 84.9 (C). One CH signal is lacked presumably due to overlapping.

4-chloro-2-(2-phenylethynyl)aniline (**1w**)¹²

Yellow solid (eluted with hexane/EtOAc = 9/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54–7.49 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.4–4.2 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.4 (C), 131.5 (CH), 131.4 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 122.8 (C), 122.3 (C), 115.4 (CH), 109.3 (C), 95.6 (C), 84.6 (C)

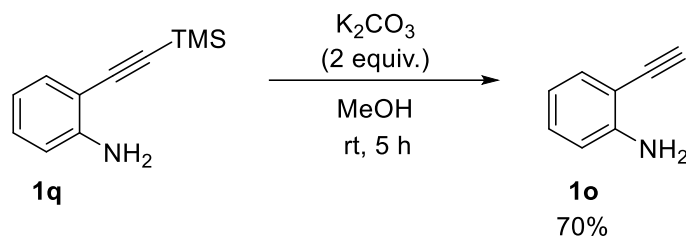
4-methoxy-2-(2-phenylethynyl)aniline (**1x**)¹³

Yellow oil (eluted with hexane/EtOAc = 9/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.51 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.1–3.9 (br, 2H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.0 (C), 142.0 (C), 131.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 123.2 (C), 117.5 (CH), 115.9 (CH), 115.9 (CH), 108.6 (C), 94.6 (C), 86.0 (C), 55.9 (CH₃)

5-methoxy-2-phenylindole (**19**)¹⁶⁾

White solid, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.3–8.1 (br, 1H), 7.68–7.62 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H) 3.87 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.5(C), 138.6 (C), 132.5 (C), 132.0 (C), 129.8 (C), 129.0 (CH), 127.6 (CH), 125.1 (CH), 112.6 (CH), 111.6 (CH), 102.3 (CH), 99.9 (CH), 55.9 (CH₃)

第4節 脱シリル化によるエチニルアニリンの合成

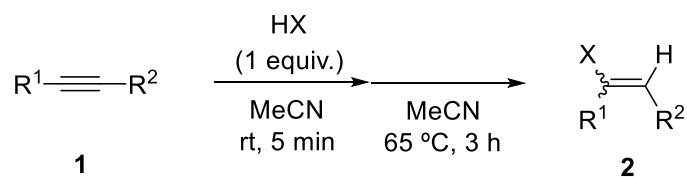


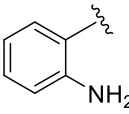
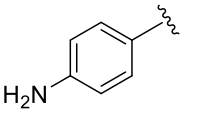
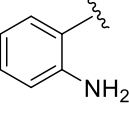
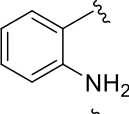
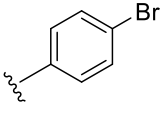
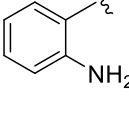
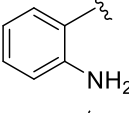
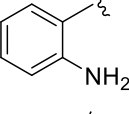
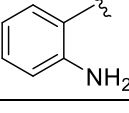
化合物 **1q** (95.8 mg, 0.5 mmol)のメタノール溶液 (1 mL)に炭酸カリウム (138.3 mg, 1.0 mmol)を加えて、室温で5時間攪拌した。この間、反応系の様子に顕著な変化は見られなかった。溶媒を減圧留去して得た淡黄色固体にジエチルエーテル (30 mL)を加え、水 (30 mL × 3)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、エチニルアニリン **1o** (40.8 mg, 0.35 mmol, 70%)を褐色オイルとして得た。

2-ethynylaniline (**1o**)¹⁰⁾

Brown oil, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.4–4.1 (br, 2H), 3.38 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.5 (C), 132.6 (CH), 130.1 (CH), 117.8 (CH), 114.3 (CH), 106.6 (C), 82.5 (CH), 80.7 (C)

第5節 ハロエテニルアニリンの合成



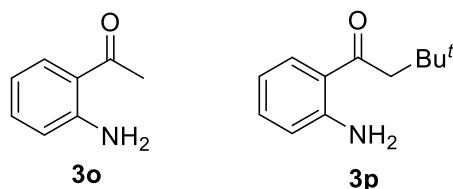
Entry	R ¹	R ²	X		Yield ^a (%)
1		Ph	Cl	a	quant.
2		Ph	Cl	h	36
3		Ph	I	k	40
4			Cl	l	39
5		<i>n</i> -Bu	Cl	m	90
6		CH ₂ OH	Cl	n	81
7		H	Cl	o	92
8		<i>t</i> -Bu	Cl	p	51

^aDetermined by ¹H NMR

ねじ口試験管中、エチニルアニリン **1a** (38.9 mg, 0.2 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 mL) に 12 M 塩酸 (17 μL, 0.2 mmol) を加えたところ、即座に白色沈殿が析出した。室温で 5 分間攪拌した後、65 °C で 3 時間加熱したところ、徐々に白色沈殿が消失していく様子が観察された。室温まで放冷後、溶媒を減圧留去することにより、ハロエテニルアニリン **2a** (46.7 mg, 0.20 mmol, quant.) を黄色オイルとして得た。NMR スペクトルには *E* 体のシグナルのみが観察された。

他のハロエチルアニリンも同様の方法で合成した。**2m**, **2n**については*E*体と*Z*体の混合物として得られた (異性体比は各々のスペクトルデータに示している)。

2hの一部は塩酸塩として得られた。吸引ろ取した塩にトリエチルアミンを作用させて弱塩基遊離をさせたところ、**2h**に加えて、原料**1h**が生成していることを¹H NMRより確認した。この混合物をカラムクロマトグラフィー処理することにより**2h**を単離した。**2k**および**2m**の場合、反応混合物中に副生成物が確認されたので、カラムクロマトグラフィーにより単離した。**2l**については原料の塩を吸引ろ別した後、ろ液を濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー処理、次いでヘキサン洗浄することにより単離した。**2n**はクロロホルムで抽出した後に、さらにジエチルエーテルで抽出することにより単離した。**2o**と**2p**は不安定であり、後処理の過程で徐々に水和体**3o**と**3p**に変化していくため、完全な単離には至らなかった。



E-2-(1-chloro-2-phenylethenyl)aniline (**2a**)

Yellow oil, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18–7.15 (m, 4H), 7.04–6.99 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.1–3.0 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C), 134.6 (C), 131.2 (CH), 130.6 (C), 130.5 (CH), 130.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 123.0 (C), 118.8 (CH), 116.0 (CH); IR (ATR/cm⁻¹) 3516, 1613; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₁₄H₁₂ClN: 230.0731, found: 230.0731.

E-4-(1-chloro-2-phenylethenyl)aniline (**2h**)

Yellow solid (eluted with hexane/EtOAc = 8/2), mp. 81.9–84.4 °C. (dec.) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.18–7.13 (m, 3H), 7.07–7.05 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.0–3.6 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.7 (C), 135.9 (C), 133.8 (C), 130.6 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (C), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 114.8 (CH); IR (KBr/cm⁻¹) 3470, 3383, 1620, 1513, 696; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₁₄H₁₃ClN: 230.0731, found: 230.0732.

E-2-(1-iodo-2-phenylethenyl)aniline (**2k**)

Yellow oil (eluted with hexane/EtOAc = 9/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.17–7.11 (m, 4H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.99–6.96 (m, 2H), 6.75 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 4.0–2.8 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (CH), 142.3 (C), 136.6 (C), 130.0 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (C), 118.8 (CH), 116.0 (CH), 95.9 (C); IR (ATR/cm⁻¹) 3563, 1620; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₁₄H₁₂IN: 322.0087,

found: 322.0074.

E-2-[(4-bromophenyl)-1-chloroethenyl]aniline (**2l**)

White solid (eluted with hexane/EtOAc = 9/1), mp. 121.0–123.1 °C. (dec.) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.0–3.8 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C), 133.5 (C), 131.6 (CH), 131.5 (C), 130.7 (CH), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 122.5 (C), 121.8 (C), 118.8 (CH), 116.1 (CH); IR (KBr/cm⁻¹) 3470, 3383, 1617, 772; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₁₄H₁₂BrClN: 307.9836, found: 307.9836.

E-2-(1-chloro-1-hexen-1-yl)aniline (**2m**)

Pale yellow oil (eluted with hexane/EtOAc = 7/3), E/Z = 76 / 24, Major isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.1–3.7 (br, 2H), 1.94 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.37–1.18 (m, 4H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C), 133.1 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 127.8 (C), 122.4 (C), 118.1 (CH), 115.7 (CH), 31.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 22.1 (CH₂), 13.8 (CH₃) Minor isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15–7.10 (m, 2H), 6.75–6.67 (m, 2H), 5.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.1–3.7 (br, 2H), 2.37 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.53–1.37 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C), 131.7 (CH), 130.3 (CH), 129.7 (CH), 125.2 (C), 118.1 (CH), 115.8 (CH), 30.7 (CH₂), 28.8 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃) a signal of one quaternary carbon was not observed presumably due to overlapping.; IR (ATR/cm⁻¹) 3622, 1605; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₁₂H₁₆ClN: 210.1044, found: 210.1026.

E-2-(1-chloro-2-hydroxypropen-1-yl)aniline (**2n**)

Orange oil, E/Z = 53/47, isomer A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20–7.14 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.79–6.73 (m, 1H), 6.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.9–3.3 (br, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.0 (C), 132.0 (C), 131.0 (CH), 130.4 (CH), 130.1 (CH), 124.8 (C), 119.3 (CH), 116.7 (CH), 60.2 (CH₂) isomer B: 7.20–7.14 (m, 2H), 6.79–6.73 (m, 2H), 6.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.9–3.3 (br, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (C), 131.5 (C), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 122.7 (C), 119.1 (CH), 116.6 (CH), 60.1 (CH₂); IR (ATR/cm⁻¹) 3742, 1607; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₉H₁₀ClNO: 184.0524, found: 184.0517.

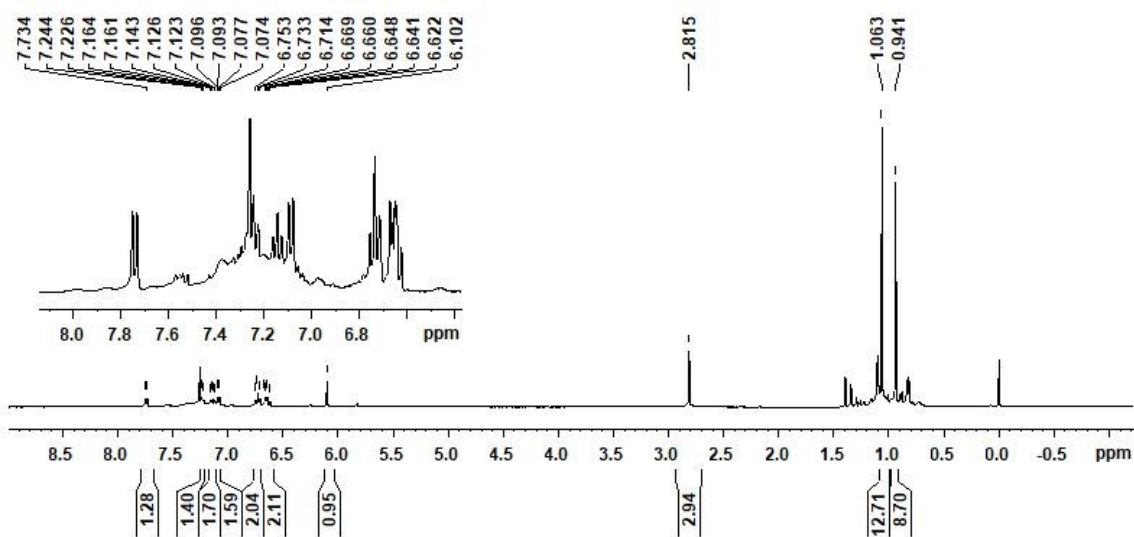
E-2-(1-chloroethyl)aniline (**2o**)

Brown oil, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.74 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.3–3.8 (br, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.7 (C), 138.1 (C), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 123.9 (C), 118.1 (CH), 117.1 (CH_2), 116.0 (CH); IR (ATR/ cm^{-1}) 3478, 1614; HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}$: 154.0418, found: 154.0400.

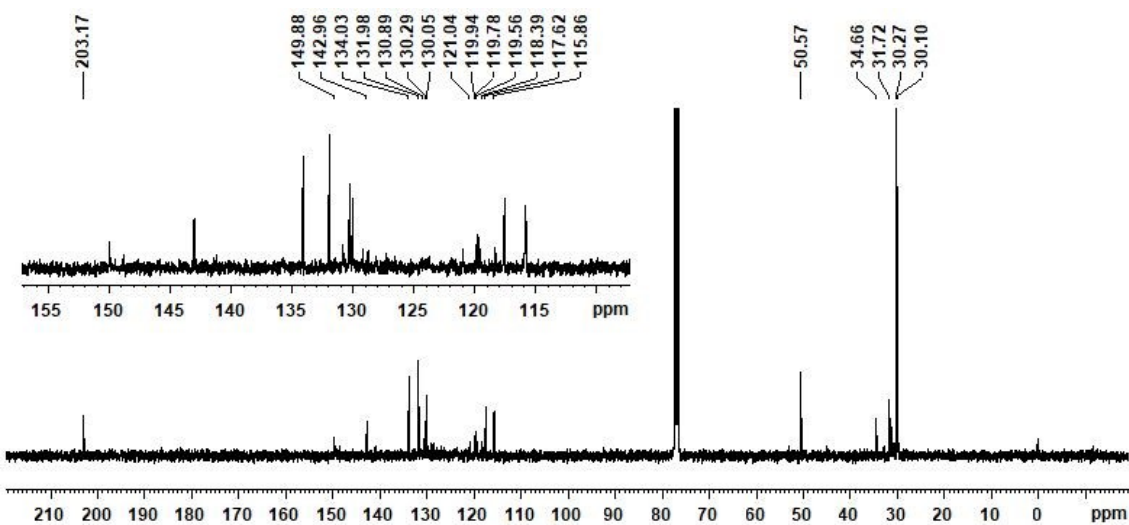
E-2-(1-chloro-3,3-dimethyl-1-buten-1-yl)aniline (**2p**)

HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}$: 210.1044, found: 210.1052.

生成物が不安定であり、混合物として得られたため、帰属は困難であった。

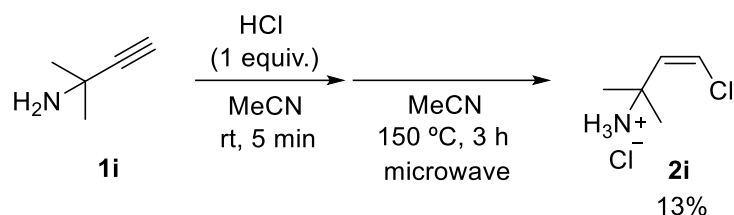


$^1\text{H NMR}$ spectrum of mixture (400 MHz, CDCl_3).



$^{13}\text{C NMR}$ spectrum of mixture (400 MHz, CDCl_3).

第6節 脂肪族アミンを用いたハロアルケンの合成



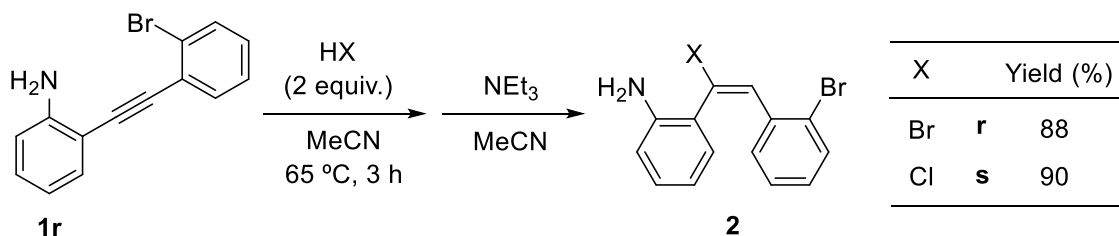
1,1-ジメチルプロパルギルアミン **1i** (42.0mg, 0.5 mmol)のアセトニトリル溶液 (5 mL)に 12 M 塩酸 (42 μ L, 0.5 mmol)を加えたところ、即座に白色沈殿が析出した。室温で5分間攪拌した後、150 °Cで3時間マイクロ波加熱した。室温まで放冷後、溶媒を減圧留去することにより、ハロアルケン **2i** (収率 13%)と原料 **1i** の塩 (収率 70%)を灰色固体として得た。種々の溶媒を用いて抽出や再沈殿を試みたが、これらを分離するには至らなかった。

そこで、トリエチルアミンを加えてハロアルケン **2i** および原料の塩を弱塩基遊離させ、低沸点である原料 **1i** を減圧留去により除去することを試みた。しかしながら、原料 **1i** の除去には成功したものの、ハロアルケン **2i** は弱塩基遊離せず、トリエチルアミン塩酸塩との混合物として得られた。ハロアルケンの塩酸塩 **2i** とトリエチルアミン塩酸塩の分離も困難であったために、スペクトルの解析は混合物の状態で行った。

(Z)-1-chloro-3-methyl-1-buten-3-yl ammonium chloride (**2i**)¹⁷⁾

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.3–12.0 (br, 3H), 6.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.75 (s, 6H)

第7節 2-[(2-ブロモフェニル)-1-ハロエテニル]アニリンの合成



エチルアニン **1r** (134.3 mg, 0.5 mmol)のアセトニトリル溶液 (5 mL)に臭化水素酸 (116 μ L, 1.0 mmol)を加えたところ、即座に黄色沈殿が析出した。この黄色懸濁液を 65 °Cで3時間加熱したところ、徐々に黄色沈殿が消失していく様子が観察され、3時間後にはごく微量見られたのみであった。ブロモエチルアニン **2r** の臭化水素酸塩を弱塩基遊離させるためにトリエチルアミン (69.7 μ L, 0.5 mmol)を加え、減圧濃縮することにより黄色オイルを得

た。クロロホルム (10 mL)に溶解させて、水 (10 mL × 3)で洗浄後、硫酸マグネシウムによる乾燥、ろ過、減圧濃縮することにより、褐色固体 (150.8 mg)を得た。反応混合物の $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、臭化水素付加体 **2r** が *E* 体のみ高収率で得られていた (NMR 収率 88%) もの、微量の副生成物のシグナルも確認されたので、トルエンで再結晶することにより、ブromoエチルアニリン **2r** (43.4 mg, 0.12 mmol, 25%)を黄色固体として得た。

また、臭化水素酸の代わりに塩酸を用いた反応も同様の方法で行った (NMR 収率 90%)。この場合は副生成物が確認されなかったため、再結晶は不要であった。

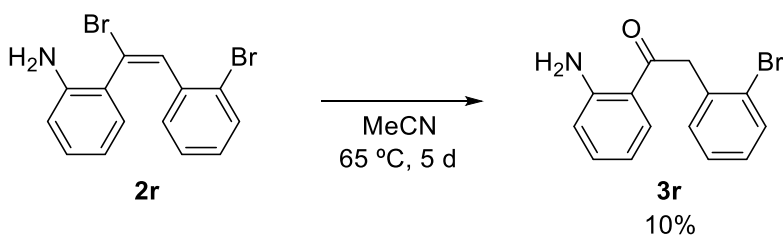
2-[(2-bromophenyl)-1-bromoethenyl]aniline (**2r**)

Yellow solid, mp. 103.3–103.7 °C. (dec.) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.4–1.2 (br, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.5 (C), 136.0 (C), 134.9 (CH), 132.6 (CH), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 127.3 (CH), 123.8 (C), 123.5 (C), 123.2 (C), 118.6 (CH), 116.0 (CH); IR ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$) 3475, 3384, 1616, 748; HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}$: 351.9331, found: 351.9324.

2-[(2-bromophenyl)-1-chloroethenyl]aniline (**2s**)

Yellow solid, mp. 101.9–103.4 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 4.0–3.8 (br, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.9 (C), 135.2 (C), 132.9 (C), 132.5 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 129.2 (CH), 127.1 (CH), 123.7 (C), 122.0 (C), 118.4 (CH), 115.9 (CH); IR ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$) 3487, 3395, 1618, 751; HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrClN}$: 307.9836, found: 307.9841.

第 8 節 1-(2-アミノフェニル)-2-(2-ブロモフェニル)エタン-1-オンの合成

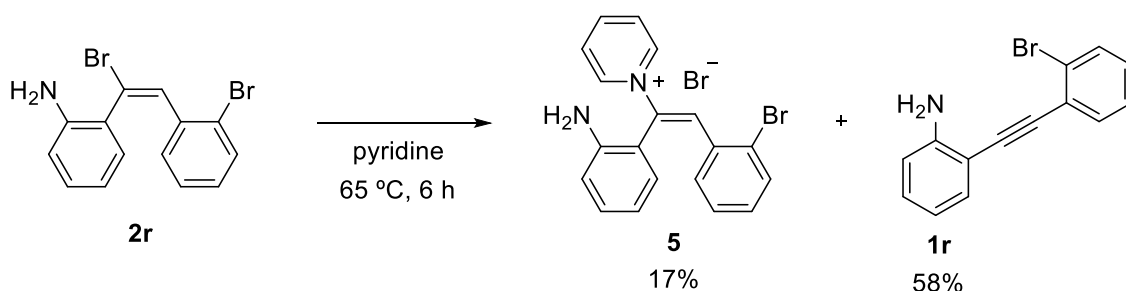


前節で合成したブロモエチルアニリン **2r** (純度 88%, 59.1 mg, 0.18 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 mL) を 65 °C で 5 日間加熱したところ、反応溶液が黄色から褐色に変化した。溶媒を減圧留去して褐色オイルと黄色固体の混合物 (60.9 mg) を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル = 8/2) で処理することにより、1-(2-アミノフェニル)-2-(2-ブロモフェニル)エタン-1-オン **3r** (5.2 mg, 0.02 mmol, 10%) を黄色固体として得た。

1-(2-aminophenyl)-2-(2-bromophenyl)ethan-1-one (**3r**)¹⁸⁾

Yellow solid, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.4–6.1 (br, 2H), 4.45 (s, 2H)

第 9 節 ピリジン付加体の合成



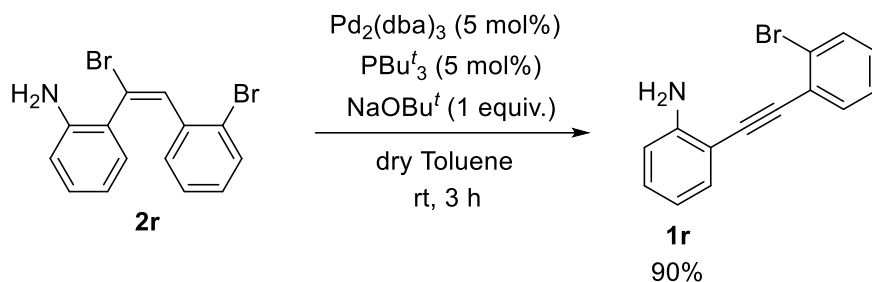
第 7 節で合成したブロモエチルアニリン **2r** (純度 88%, 79.3 mg, 0.20 mmol) のピリジン溶液 (2 mL) を 65 °C で 6 時間加熱したところ、黄色溶液中に黄色沈殿が析出する様子が観察された。室温まで放冷後、黄色沈殿をジエチルエーテルで吸引ろ取することにより、ピリジン付加体 **5** (14.4 mg, 0.033 mmol, 17%) を黄色固体として得た。また、ろ液を減圧留去して得た橙色固体 (60.1 mg) の ¹H NMR より、臭化水素が脱離したエチルアニリン **1r** が 58% の収率で得られていることを確認した。

1-[1-(2-aminophenyl)-2-(2-bromophenyl)ethenyl]pyridinium bromide (**5**)

Yellow solid, mp. 232.4–234.8 °C. (dec.) ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 2H), 8.73 (tt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 2H), 7.74–7.70 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28–7.12 (m, 4H), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.59 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 5.5–5.2 (br, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.5 (C), 147.1 (CH), 143.6 (CH), 142.6 (C), 134.3 (C), 132.6 (CH), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 131.3 (CH), 130.9 (CH), 130.4 (CH), 127.8

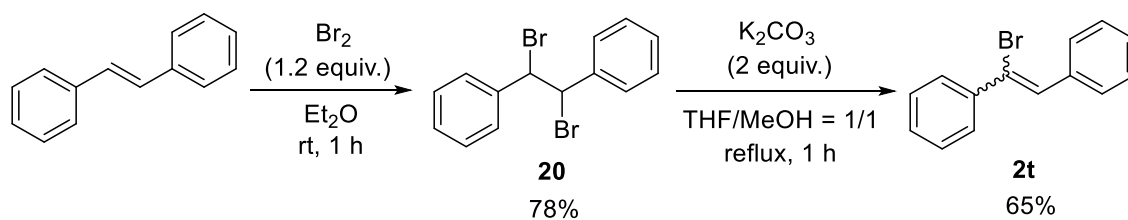
(CH), 127.6 (CH), 124.1 (C), 117.0 (CH), 116.5 (CH), 115.6 (C); IR (KBr/cm⁻¹) 3311, 3168, 1622, 1466, 768; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₁₉H₁₆BrN₂: 351.0491, found: 351.0487.

第 10 節 パラジウムを用いた臭化水素の脱離



2口ナスフラスコに、第7節で合成したブロモエチニルアニリン **2r** (純度 88%, 80.3 mg, 0.2 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10.7 mg, 0.01 mmol)、トリ *t*-ブチルホスフィン (3.4 mg, 0.01 mmol)、ナトリウム *t*-ブトキシド (19.4 mg, 0.2 mmol) を加えて、アルゴン雰囲気下、脱水トルエン (2 mL) を加えた。室温で3時間攪拌したが、反応系に顕著な変化は見られなかった。セライトろ過によってパラジウムを除去した後、減圧濃縮することによって黄色オイル (67.0 mg) を得た。この黄色オイルの ¹H NMR を測定したところ、臭化水素が脱離したエチニルアニリン **1r** が 90% の収率で得られていることを確認した。

第 11 節 α -ブロモスチルベンの合成



文献記載の方法¹⁹⁾に従って実験を行った。*trans*-スチルベン (1.80 g, 10 mmol) のジエチルエーテル溶液 (40 mL) に注射器を用いて臭素 (619 μL , 12 mmol) を2分間かけて滴下したところ、橙色溶液中に沈殿が析出する様子が見られた。室温で1時間攪拌した後、析出した沈殿物を吸引ろ取することによりジブロモ化体 **20** (2.64 g, 7.8 mmol, 78%) を白色固体として得た。

続いて文献記載の方法²⁰⁾に従って脱臭化水素を行った。ジブロモ化体 **20** (676 mg, 2.0 mmol) のメタノール溶液 (6.7 mL) に THF (6.7 mL)、炭酸カリウム (555 mg, 4.0 mmol) を順次

加えて1時間還流加熱した。この時、反応系に顕著な変化は見られなかった。室温まで放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL)を加えて、酢酸エチル (30 mL×3)で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮し白色固体と黄色オイルの混合物 (513 mg)を得た。この混合物の $^1\text{H NMR}$ を測定したところ原料 **20** が残っていることが確認されたので、ジエチルエーテル (30 mL × 3)で抽出し、減圧濃縮することで α -ブロモスチルベン **2t** (334 mg, 1.29 mmol, 65%)を黄色オイルとして得た。 α -ブロモスチルベン **2t** は *E* 体と *Z* 体の混合物 (92/8)であった。

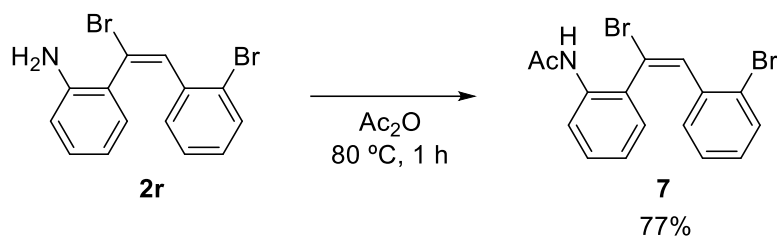
1,2-dibromo-1,2-diphenylethane (**20**)¹⁹⁾

White solid, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.50 (m, 4H), 7.44–7.35 (m, 6H), 5.48 (s, 2H)

α -bromostilbene (**2t**)²⁰⁾

Yellow oil, *E/Z* = 92/8, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) Major isomer: δ 7.38–7.33 (m, 2H), 7.33–7.30 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.16–7.12 (m, 3H), 7.00–6.96 (m, 2H)

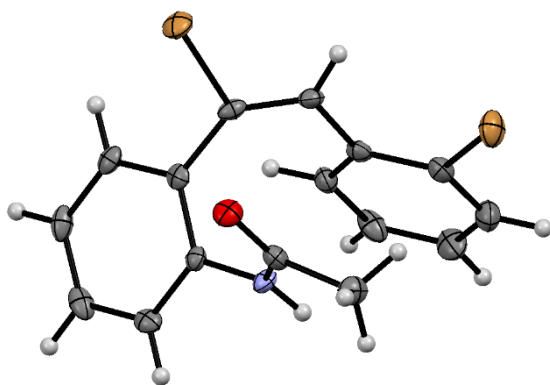
第12節 ブロモエテニルアニリンのアセチル保護



第7節で合成したブロモエテニルアニリン **2r** (純度 88%, 81.5 mg, 0.20 mmol)の無水酢酸溶液 (2.0 mL)を 80 °C で1時間加熱した。この時、反応系に顕著な変化は見られなかった。室温まで放冷後、減圧濃縮することにより、黄色オイル (98.6 mg)を得た (NMR 収率 77%)。この混合物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン/酢酸エチル = 7/3)で処理することにより、淡黄色固体 (62.6 mg)を得た。 $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、ごく微量の副生成物が見られたため、トルエンで再結晶することにより、*N*-アセチル化体 **7** (32.0 mg, 0.08 mmol, 41%)を黄色板状結晶として得た。さらに、ヘキサンで再結晶することにより、単結晶を得ることができたので、単結晶 X 線構造解析を行ったところ、生成物は *E* 体であった。

E-1-(2-acetylamino)phenyl-1-bromo-2-(2-bromophenyl)ethene (7)

Colorless plates, mp. 115.6–116.3 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.28–7.19 (br, 1H), 7.11 (br dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.3 (C), 135.9 (CH), 135.3 (C), 134.4 (C), 132.7 (CH), 130.4 (CH), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 128.0 (C), 127.7 (CH), 124.4 (CH), 123.2 (C), 121.8 (CH), 120.8 (C), 24.9 (CH₃); IR (KBr/cm⁻¹) 3410, 1676, 1519, 1445, 1296, 752; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₁₆H₁₄Br₂NO: 393.9437, found: 393.9455.



T = 93.15 K

Crystal system: triclinic

Space group = P-1

a = 9.9894(3) Å, *b* = 11.4609(3) Å

c = 14.7673(3) Å

α = 106.052(2)°, β = 102.529(2)°,

γ = 106.772(2)°

V = 1472.53(7) Å³, *Z* = 4

ρ_{calc} = 1.782 g/cm³

μ = 5.499 mm⁻¹, F(000) = 776.0

Crystal size: 0.592 × 0.214 × 0.076 mm³

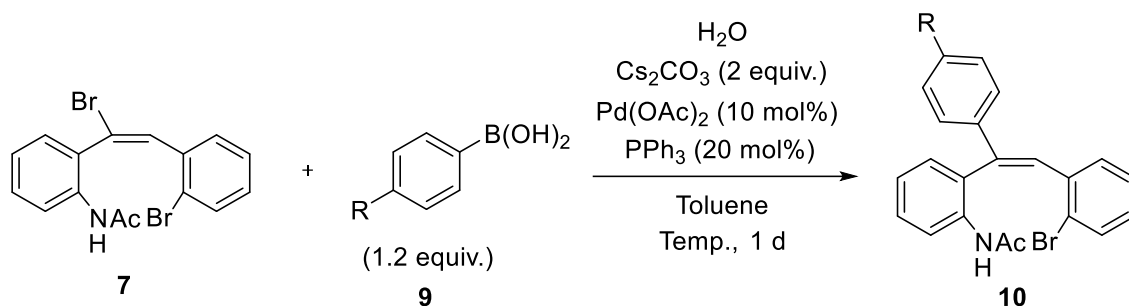
Radiation = MoK α (λ = 0.71073)

*R*₁ = 0.0464, *wR*₂ = 0.0816

GOF: 1.027

Single crystal was obtained from hexane. Color labels: gray, carbon; white, hydrogen; violet, nitrogen; red, oxygen; brown, bromine. The thermal ellipsoids are represented at 50% probability level.

第 13 節 トリアリールアルケンの合成



Entry	R	Temp. (°C)	H_2O (equiv.)		Yield ^a (%)
1	Me	rt	0	a	92
2	OMe	rt	10	b	88
3	Cl	rt	10	c	89
4	COOMe	80	0	d	21

^aDetermined by ^1H NMR

2口ナスフラスコに、*N*-アセチル化体 **7** (79.0 mg, 0.2 mmol)、フェニルボロン酸 **9a** (32.6 mg, 0.24 mmol)、トリフェニルホスフィン (10.7 mg, 0.04 mmol)、酢酸パラジウム (5.3 mg, 0.02 mmol)、炭酸セシウム (134.3 mg, 0.4 mmol)を順次加えて、アルゴン雰囲気下、トルエン (2 mL)を注射器で加えた。室温で1日攪拌したところ、反応系に顕著な変化は見られなかった。その後、水 (10 mL)を加えて、クロロホルム (10 mL × 3)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮することで得られた黄色オイル (99.0 mg)の ^1H NMR より、トリアリールアルケン **10a** が 92%の収率で生成していることを確認した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン/酢酸エチル = 8/2)で処理することにより、トリアリールアルケン **10a** (71.1 mg, 0.176 mmol, 88%)を黄色固体として得た。さらに、ヘキサンによる再結晶で得られた単結晶を用いて X 線構造解析を行ったところ、生成物 **10a** は原料 **7** と同様の立体を保持していた。

他のトリアリールアルケン **10b-d** も同様の方法で合成した。ただし、反応効率を上げるために Entries 2, 3 についてはトルエンを加えた後に 10 当量の水を添加し、Entry 4 については 80 °C で加熱した。

Z-1-(2-acetylamino)phenyl-2-(2-bromophenyl)-1-(4-methylphenyl)ethene (**10a**)

Colorless plates (eluted with hexane/EtOAc = 8/2), mp. 125.8–126.8 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21–7.16 (br, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (br dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C), 139.5 (C), 138.8 (C), 138.3 (C), 136.8 (C), 135.6 (C), 132.5 (CH), 131.2 (CH), 130.5 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (C), 128.6 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 124.6 (C), 124.1 (CH), 121.4 (CH), 24.8 (CH₃), 21.3 (CH₃); IR (KBr/cm⁻¹) 3407, 1695, 1516, 1447, 1298, 769; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+Na⁺) C₂₃H₂₀BrNNaO: 428.0621, found: 428.0616.

Z-1-(2-acetylamino)phenyl-2-(2-bromophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethene (**10b**)

Yellow solid (eluted with hexane/EtOAc = 7/3), mp. 112.1–114.8 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.25–7.17 (br, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C), 160.2 (C), 139.2 (C), 136.8 (C), 135.6 (C), 133.6 (C), 132.6 (CH), 131.3 (CH), 130.5 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (C), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 124.6 (C), 124.2 (CH), 121.4 (CH), 114.3 (CH), 55.5 (CH₃), 24.8 (CH₃); IR (KBr/cm⁻¹) 3403, 1695, 1509, 1445, 1298, 753; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₂₃H₂₁BrNO₂: 422.0750, found: 422.0740.

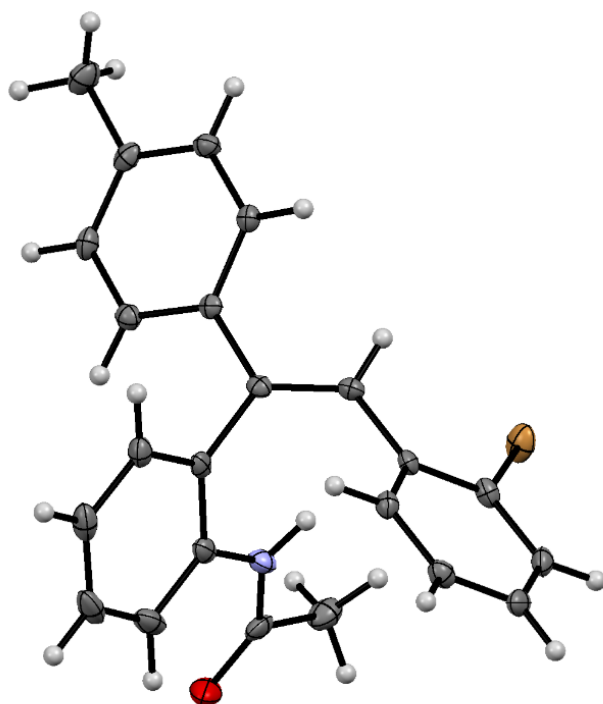
Z-1-(2-acetylamino)phenyl-2-(2-bromophenyl)-1-(4-chlorophenyl)ethene (**10c**)

Yellow solid (eluted with hexane/EtOAc = 8/2), mp. 163.6–170.0 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 6H), 7.13–7.08 (m, 3H), 7.03 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C), 139.7 (C), 138.6 (C), 136.4 (C), 135.5 (C), 134.7 (C), 132.7 (CH), 131.2 (CH), 130.5 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (C), 127.4 (CH), 124.6 (C), 124.4 (CH), 121.8 (CH), 24.7 (CH₃); IR (KBr/cm⁻¹) 3410, 1683, 1519, 1445, 1299, 740; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₂₂H₁₈BrClNO: 426.0255, found: 426.0253.

Z-1-(2-acetylamino)phenyl-2-(2-bromophenyl)-1-(4-methoxycarbonylphenyl)ethene (**10d**)

Yellow solid (eluted with hexane/EtOAc = 7/3), mp. 163.4–166.1 °C. (dec.) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.11–7.04 (m, 3H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H),

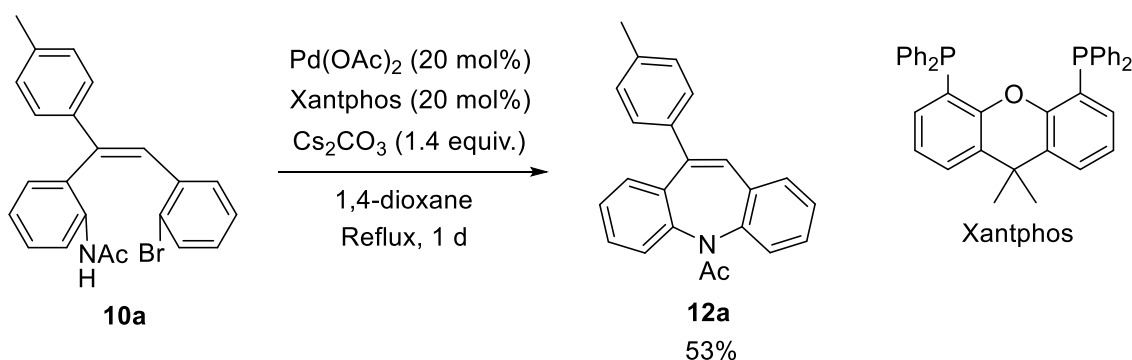
6.97 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.2 (C), 166.6 (C), 145.5 (C), 138.8 (C), 136.2 (C), 135.4 (C), 132.5 (CH), 131.1 (CH), 131.1 (CH), 130.4 (CH), 130.0 (CH), 130.0 (C), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (C), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 124.5 (C), 124.4 (CH), 121.9 (CH), 52.2 (CH_3), 24.6 (CH_3); IR ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$) 3410, 1720, 1519, 1436, 1281, 754; HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3$: 450.0699, found: 450.0690.



$T = 93.15$ K
Crystal system: monoclinic
Space group = $\text{P}2_1/\text{c}$
 $a = 8.3390(3)\text{\AA}$, $b = 10.6181(3)\text{\AA}$
 $c = 21.0722(6)\text{\AA}$
 $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 92.485(3)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
 $V = 1864.08(10)\text{\AA}^3$, $Z = 4$
 $\rho_{\text{calc}} = 1.448\text{ g}/\text{cm}^3$
 $\mu = 2.216\text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 832.0$
Crystal size: $0.66 \times 0.489 \times 0.458\text{ mm}^3$
Radiation = $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$)
 $R_1 = 0.0395$, $wR_2 = 0.0691$
GOF: 1.045

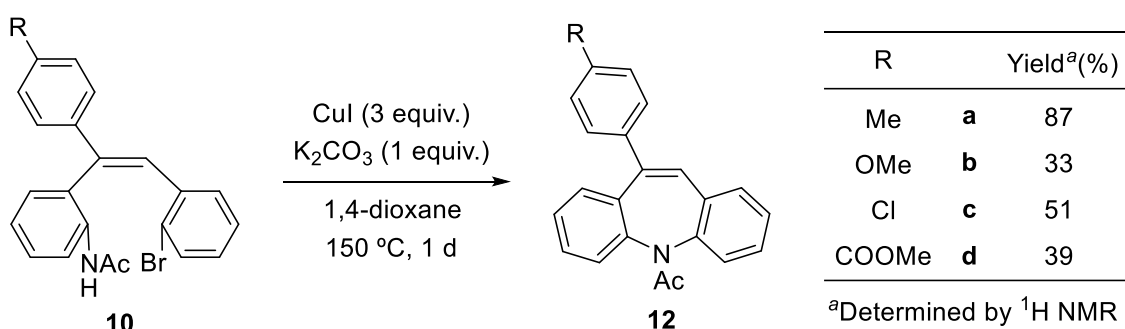
Single crystal was obtained from hexane. Color labels: gray, carbon; white, hydrogen; violet, nitrogen; red, oxygen; brown, bromine. The thermal ellipsoids are represented at 50% probability level.

第 14 節 パラジウム触媒を用いたジベンザゼピン誘導体の合成



文献記載の方法²¹⁾を参考に行った。2 ロナスフラスコにトリアリールアルケン **10a** (80.9 mg, 0.2 mmol)、酢酸パラジウム (9.1 mg, 0.04 mmol)、キサントホス (23.4 mg, 0.04 mmol)、炭酸セシウム (94.6 mg, 0.28 mmol)を順次加えて、アルゴン雰囲気下、1,4-ジオキサン (1 mL)を注射器で加えた。100 °C で 1 日加熱したところ、反応系が橙色懸濁液から褐色懸濁液に変化した。室温まで放冷後、酢酸エチルで洗浄しながらセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより褐色オイル (110.7 mg)を得た。この褐色オイルの ¹H NMR を測定したところ、ジベンザゼピン誘導体 **12a** が 53%の収率で得られていることを確認した。なお、ジベンザゼピン誘導体 **12a** の精製は次節で行ったために、本節では行っていない。

第 15 節 ヨウ化銅を用いたジベンザゼピン誘導体の合成



トリアリールアルケン **10a** (81.5 mg, 0.2 mmol)の 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 mL)に、ヨウ化銅 (114.3 mg, 0.6 mmol)、炭酸カリウム (27.6 mg, 0.2 mmol)を順次加えて封管をした後、150 °C で 1 日加熱した。この時、白色沈殿が灰色沈殿に変化する様子が観察された。室温まで放冷後、酢酸エチルで洗浄しながらセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより黄色固体 (83.0 mg)を得た。この黄色固体の ¹H NMR を測定したところ、ジベンザゼピン誘導体 **12a** が 87%の収率で得られていることを確認した。さらなる精製はカラムクロマトグラフィー

(SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル = 7/3)により行い、ジベンザゼピン誘導体 **12a** (47.1 mg, 0.145 mmol, 72%)を淡黄色固体として得た。

他のジベンザゼピン誘導体 **12b-d** も同様の方法で合成した。

5-acetyl-10-(4-methylphenyl)-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine (**12a**)

Pale yellow solid, 融点については第 2 章の第 17 節に記述 (eluted with hexane/EtOAc = 7/3), isomeric ratio = 51/49, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) isomer A and B δ 7.5–7.3 (m, 16H), 7.3–7.1 (m, 9H), 7.10 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) isomer A and B δ 170.7 (C), 170.2 (C), 144.0 (C), 142.3 (C), 142.3 (C), 141.5 (C), 141.5 (C), 141.2 (C), 139.9 (C), 139.7 (C), 137.9 (C), 137.9 (C), 136.6 (C), 135.6 (C), 135.2 (C), 133.9 (C), 130.8 (CH), 130.6 (CH), 129.7 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 22.2 (CH₃), 22.1 (CH₃), 21.2 (CH₃) three signals (CH × 2, CH₃ × 1) are lacked presumably due to overlapping; IR (KBr/cm⁻¹) 1675, 1372, 1330, 767; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₂₃H₂₀NO: 326.1539, found: 326.1529.

5-acetyl-10-(4-methoxyphenyl)-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine (**12b**)

White solid (eluted with hexane/EtOAc = 6/4), isomeric ratio = 54/46, mp. 157.0–158.1 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) isomer A and B δ 7.5–7.3 (m, 15H), 7.3–7.1 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) isomer A and B δ 170.7 (C), 170.2 (C), 159.6 (C), 159.5 (C), 143.6 (C), 142.3 (C), 142.2 (C), 141.5 (C), 141.2 (C), 141.1 (C), 136.6 (C), 135.7 (C), 135.2 (C), 135.2 (C), 135.0 (C), 134.0 (C), 130.8 (CH), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 114.0 (CH), 113.8 (CH), 55.4 (CH₃), 22.2 (CH₃), 22.1 (CH₃) four signals (CH × 3, CH₃ × 1) are lacked presumably due to overlapping; IR (KBr/cm⁻¹) 1673, 1510, 1249, 768; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₂₃H₂₀NO₂: 342.1489, found: 342.1502.

5-acetyl-10-(4-chlorophenyl)-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine (**12c**)

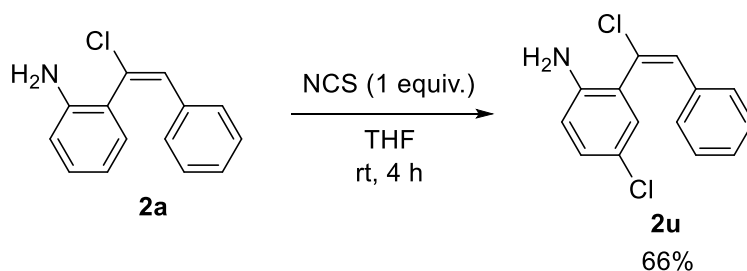
Pale yellow solid, 融点については第 2 章の第 17 節に記述 (eluted with hexane/EtOAc = 7/3), isomeric ratio = 56/44, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) isomer A and B δ 7.5–7.3 (m, 20H), 7.3–7.2 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.07 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) isomer A and B δ 170.7 (C), 170.2 (C), 142.9 (C), 142.4 (C), 141.6 (C), 141.2 (C), 141.1 (C), 141.0 (C), 140.3 (C), 136.0 (C), 135.1 (C), 134.8 (C), 134.0 (C), 134.0 (C), 133.6 (C), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 130.0 (CH), 129.8

(CH), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 22.2 (CH₃), 22.1 (CH₃) three signals (C × 1, CH × 2) are lacked presumably due to overlapping; IR (KBr/cm⁻¹) 1674, 1489, 1372, 1331, 768; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₂₂H₁₇ClNO: 346.0993, found: 346.1002.

5-acetyl-10-(4-methoxycarbonylphenyl)-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine (**12d**)

Pale yellow solid, 融点については第 2 章の第 17 節に記述 (eluted with hexane/EtOAc = 6/4), isomeric ratio = 52/48, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) isomer A and B δ 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.5–7.3 (m, 12H), 7.3–7.2 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) isomer A and B δ 170.7 (C), 170.2 (C), 166.9 (C), 166.8 (C), 147.2 (C), 147.0 (C), 143.1 (C), 142.5 (C), 141.6 (C), 141.3 (C), 140.6 (C), 135.9 (C), 134.9 (C), 134.7 (C), 133.5 (C), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (C), 129.6 (C), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 52.2 (CH₃), 52.2 (CH₃), 22.2 (CH₃), 22.1 (CH₃) four signals (C × 1, CH × 3) are lacked presumably due to overlapping; IR (KBr/cm⁻¹) 1720, 1674, 1372, 1280, 778, 732; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₂₄H₂₀NO₃: 370.1438, found: 370.1452.

第 16 節 クロロエテニルアニリンのハロゲン化



クロロエテニルアニリン **2a** (47.2 mg, 0.21 mmol)の THF 溶液 (2 mL)に NCS (26.9 mg, 0.21 mmol)を加えて室温で 4 時間攪拌した。この時、反応系に顕著な変化は見られなかった。溶媒を減圧留去して得た黄色オイル (73.8 mg)の ¹H NMR より、アミノ基の *p* 位に塩素が置換したクロロ化体 **2u** が 66%の収率で得られていることを確認した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル = 9/1)で処理することにより、クロロ化体 **2u** (29.1 mg, 0.11 mmol, 54%)を黄色オイルとして得た。

E-4-chloro-2-(1-chloro-2-phenylethenyl)aniline (**2u**)

Yellow oil, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21–7.18 (m, 3H), 7.16 (br d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.04–7.02 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.4, 0.4$ Hz, 1H), 4.0–3.8 (br, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.2 (C), 134.2 (C), 131.9 (CH), 130.4 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 124.2 (C), 123.0 (C), 117.2 (CH); IR ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$) 3478, 3386, 1617, 1487, 816; HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}$: 264.0341, found: 264.0351.

第 5 章 参考文献

- 1, S. Liang, R. Ebule, G. B. Hammond and B. Xu, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4524–4527.
- 2, D. Tselikhovsky and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14048–14051.
- 3, H. Li, T. Roisnel, J.-F. Soule and H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 791–802.
- 4, J. A. Sirvent, F. Foubelo and M. Yus, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 1356–1367.
- 5, C. M. Nunes, D. Steffens, A. L. Monteiro, *Synlett*, **2007**, *1*, 103–106.
- 6, D. Zhu, M. Li, Z. Wu, Y. Du, B. Luo, P. Huang and S. Wen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, *28*, 4566–4571.
- 7, O. Benek, D. O. Soukup, M. Pasdiorova, L. Hroch, D. V. Sepsova, P. Jost, M. Hrabnova, D. D. Jun, P. K. Kuca, D. Zala, D. R. R. Ramsay, P. J. Marco-Contelles and D. K. Musilek, *ChemBioChem*, **2016**, *11*, 1264–1269.
- 8, L. A.-Maranon, L. A. Sarandeses, M. M. Martinez and J. P. Sestelo, *Organic Chemistry Frontiers*, **2018**, *5*, 2308–2312.
- 9, I. V. Alabugin, K. Gilmore, S. Patil, M. Manoharan, S. V. Kovalenko, R. J. Clark and I. Ghiviriga, *J. American Chemical Society*, **2008**, *130*, 11535–11545.
- 10, J. P. Brand, C. Chevalley and J. Waser, *J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 565–569.
- 11, L. Yang, Y. Ma, F. Song and J. You, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 3024–3026.
- 12, B. Liu, H. Gao, Y. Yu, W. Wu. and H. Jiang, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 10319–10328.
- 13, Q. Liu, P. Chen and G. Liu, *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 178–181.
- 14, R. D. Stephens and C. E. Castro, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3313–3315.
- 15, H. Kusama, Y. Miyashita, J. Takaya and N. Iwasawa, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 289–292.
- 16, N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause and M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4972–4973.
- 17, Lewis Sheldon Noah, McNulty Patrick J. and Viste Kenneth L., *U.S.* **1970**.
- 18, M., Carril, R. SanMartin, I. Tellitu and E. Dominguez, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1467–1470.
- 19, T. Hirose, Y. Miyazaki, M. Watabe, S. Akimoto, T. Tachikawa, K. Kodama and M. Yasutake, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 4714–4721.
- 20, Y. Li, L. Cao, X. Luo and W.-P. Deng, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 5974–5979.
- 21, J. Yin and S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1101–1104.

電子不足アルケンと 二座求核試薬の縮合による 多官能複素環化合物の合成

指導教員

西脇 永敏 教授

高知工科大学大学院 工学研究科 基盤工学専攻 化学コース

西脇研究室

1235030

向條 友輔

目次

第1章 緒言

第2章 結果と考察

第1節 α -ニトロ桂皮酸エステルとアミンの反応

第2節 3,5-ビス(エトキシカルボニル)-4-フェニル-2-イソオキサゾリン 2-オキシドの合成 (塩基の検討)

第3節 ニトロエタンを基質としたイソオキサゾリン 2-オキシドの合成

第4節 2-ニトロプロパンを基質としたイソオキサゾリン 2-オキシドの合成

第5節 アセト酢酸エチルを用いたジヒドロフラン骨格の構築

第6節 ジヒドロフラン骨格の構築の反応条件の最適化と基質の汎用化

第7節 ニトロスチレンを用いたジヒドロフラン骨格の構築

第8節 3-フェニルメチレン-2,4-ペンタンジオンを用いたジヒドロフラン骨格の構築

第9節 ニトロナートとエノラートの求核攻撃の性能の比較

第10節 ニトロケトンを用いたニトロナートとエノラートの求核攻撃の性能の比較

第11節 8員環複素環骨格の構築に関する検討

第12節 クロロケトンを用いたイソオキサゾリン、及びジヒドロフラン骨格の構築

第13節 2-ヒドロキシ-5-ニトロベンジルブロミドを用いたベンゾフラン骨格の構築

第3章 総括

第4章 実験項

第1節 ニトロ酢酸ジカリウム塩の合成

第2節 ニトロ酢酸メチルの合成

第3節 桂皮酸誘導体の合成

第4節 3,5-ビス(メトキシカルボニル)-4-フェニル-2-イソオキサゾリン 2-オキシドの合成

第5節 3,5-ビス(エトキシカルボニル)-4-フェニル-2-イソオキサゾリン 2-オキシドの合成

第6節 ジヒドロフラン誘導体の合成

第7節 3-(フェニルメチレン)-2,4-ペンタンジオンを用いたジヒドロフラン誘導体の合成

第8節 α -ニトロアセトフェノンの合成

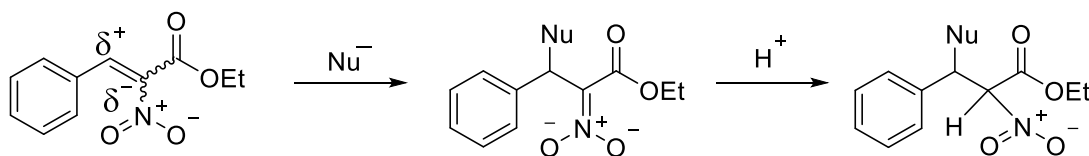
第9節 イソオキサゾリン 2-オキシド誘導体の合成

第5章 参考文献

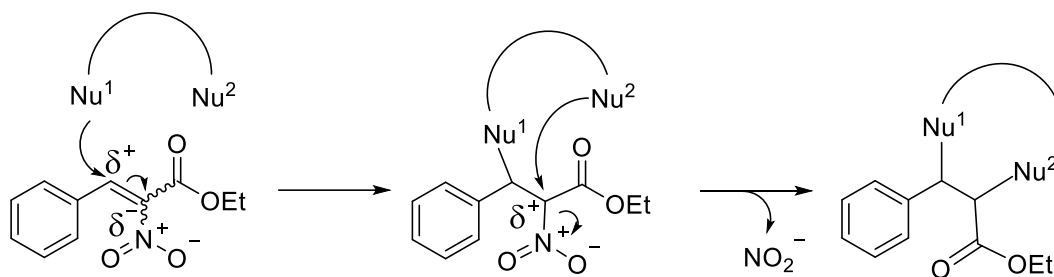
第1章 緒言

ニトロ基は合成化学的に重要な官能基の一つである。それはニトロ基が特異的で多様な化学特性を示すことに起因している。すなわち、ニトロ基は 1)ハロゲン 2 個分に相当する誘起効果に加えて、共鳴効果により強力な電子求引基として働く。2)ニトロ位によって高度に電子不足になった骨格は求核試薬の攻撃を受けるが、中間体として生じるアニオン種を安定化し、反応をさらに促進する。3)また、亜硝酸や亜硝酸イオンは良い脱離基として働き、脱離反応や求核置換反応を引き起こす。4)ニトロ基は還元すればアミノ基に、さらにジアゾ化を経て様々な官能基に変換することもできる。

実際にこれらの特性を活かして、ニトロ化合物が有機合成に利用されてきた。近年では、複数の特性を巧みに組み合わせた合成手法の開発が盛んに研究されている。そのような背景の下、本研究では以下のような実験計画を立案した。ベンズアルデヒドとニトロ酢酸エチルの縮合により容易に得られる α -ニトロ桂皮酸エチルの二重結合の電子密度は、ニトロ基とカルボニル基の影響で、大きく偏っている。従って、ニトロ基の β 位炭素は求核剤の攻撃を容易に受けるとともに、求核剤が付加して α 位に生成するアニオンも安定化される (Scheme 1)。また、ニトロ基は良い脱離基としても働くことから、二座求核試薬を作用させれば、 β 位炭素に共役付加をした後、もう一つの求核部位が分子内でニトロ基を求核置換することにより、多官能性を有する環骨格を容易に構築できると考えた (Scheme 2)。



Scheme 1



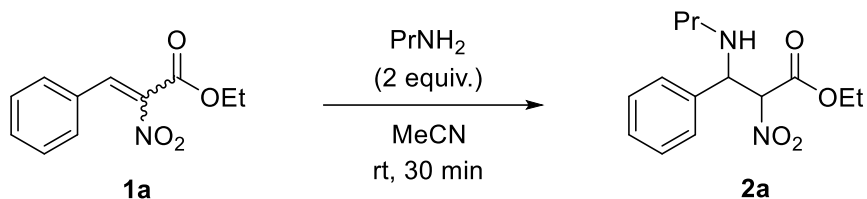
Scheme 2

この研究計画に従い、各種二座求核試薬を用いた複素環合成について検討を行った。また、分子内でニトロ基が求核置換される際、ニトロナートとエノラートの置換能力について系統的な比較検討を行った。その結果の詳細を次章以降で述べる。

第2章 結果と考察

第1節 α -ニトロ桂皮酸エステルとアミンの反応

まず始めに、 α -ニトロ桂皮酸エチル **1a** の求電子性に関する知見を得るために、プロピルアミンとの反応を行った。



α -ニトロ桂皮酸エチル **1a** のアセトニトリル溶液にプロピルアミンを加えて、室温で30分攪拌後、減圧濃縮して得られた黄色オイルの ¹H NMR では、原料が完全に消費されていた様子が観察された。しかし、そのスペクトルは非常に複雑であり十分に解析をすることができなかった (Figure 1)。

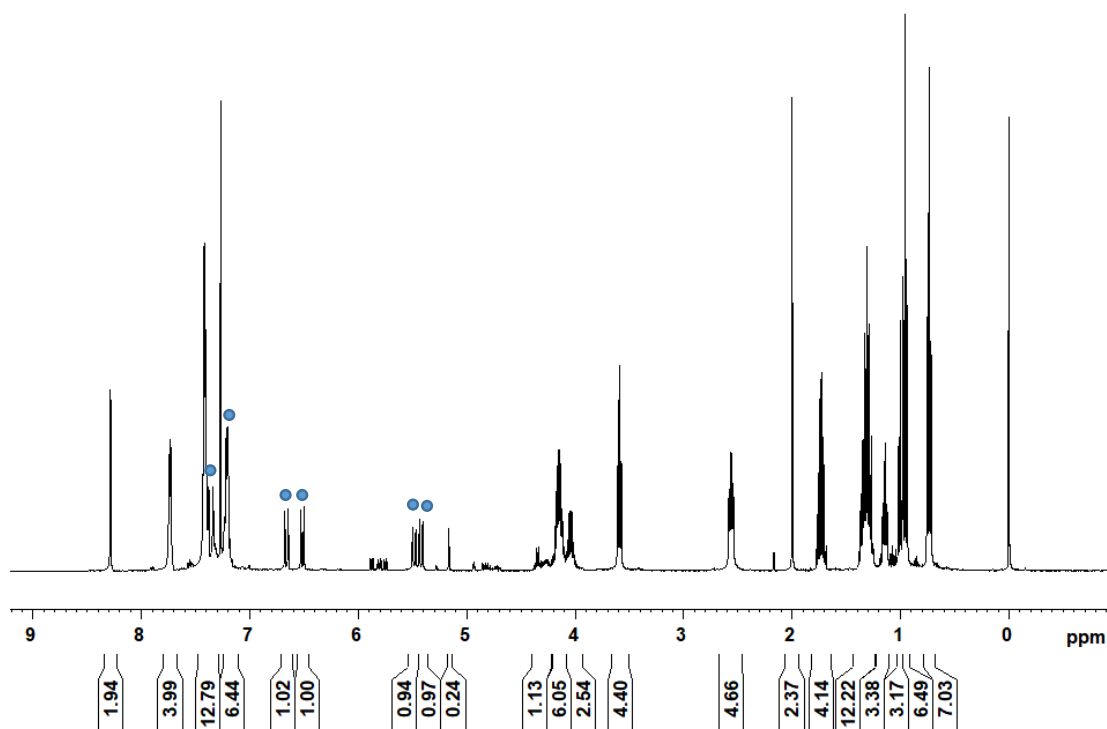


Figure 1. ¹H NMR spectrum of mixture (400 MHz, CDCl₃).

そこで、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 7/3)処理により生成物の単離を試みたところ、Figure 1 に丸印で示したシグナルが消失し、5.7 ppm 辺りに見られた小さなシグナルを有する化合物が全てのフラクションに溶出した (Figure 2)。この結果は、反応混合物中の生成物が、シリカゲルの作用によりさらに構造が変化していることを示している。しかしながら、構造変化後の化合物も複雑なスペクトルを示したため、どのような変化が起こったのかを確認するには至らなかった。

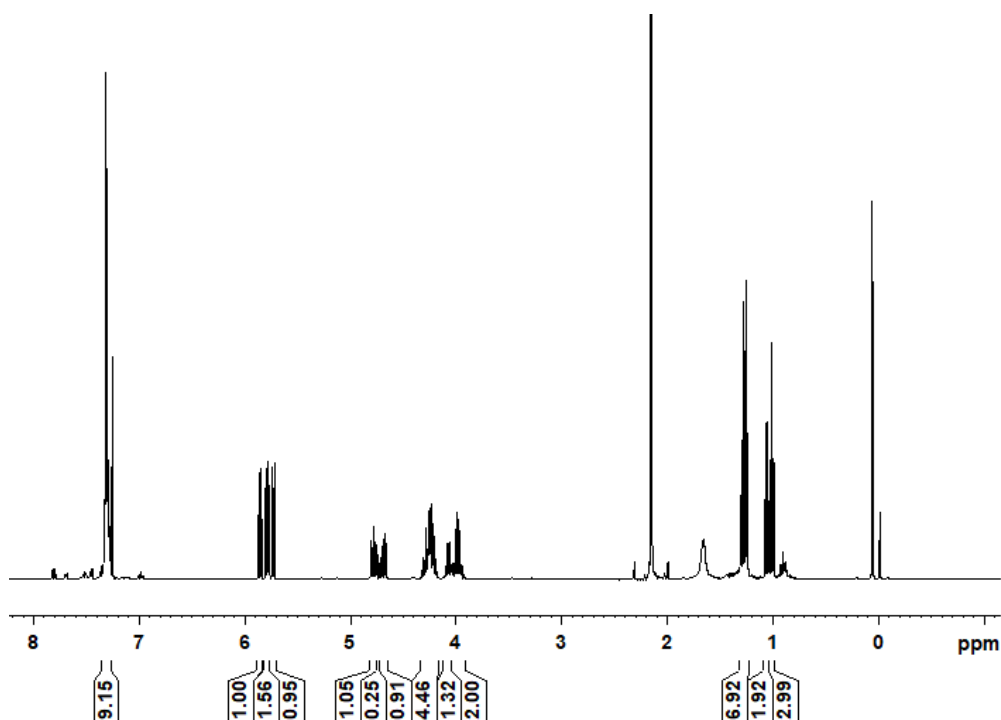
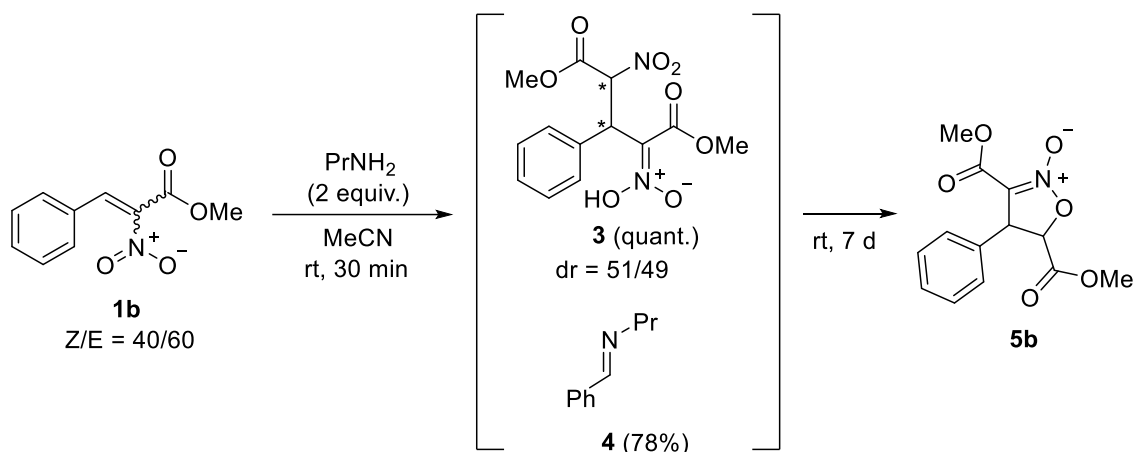


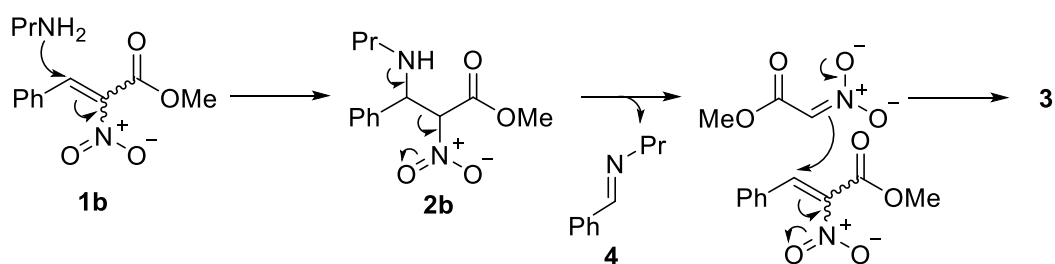
Figure 2. ¹H NMR spectrum (400 MHz, CDCl₃).

本系において ¹H NMR のシグナルが複雑化する様子が観察された。その原因として考えられるのは、生成物には2つのキラル中心があるために、ジアステレオマーの混合物になっていることと、その影響でエトキシ基のシグナルが非等価に現れたことが挙げられる。そこで、 α -ニトロ桂皮酸エチル **1a** の代わりに、 α -ニトロ桂皮酸メチル **1b** を用いることにより、後者の原因を排除し ¹H NMR の単純化を図った。



実際に、 α -ニトロ桂皮酸メチル **1b** を用いて、同条件下で反応を行ったところ、エチルエステル **1a** を用いた際に得られたものと類似したスペクトルが得られ、同様の反応が進行したことを確認した。その一方でアルコキシ基のシグナルが大幅に単純化されており、解析が容易になった。その結果、ニトロ酢酸メチルの付加体 **3** (quant.)に加え、炭素-炭素結合が開裂して生じたイミン **4** (78%)が生成していることが明らかになった。

これらの生成物は次のように得られたと考えられる (Scheme 3)。まず、ニトロ基とメトキシカルボニル基によって電子不足になった β 位炭素に、プロピルアミンが Michael 付加することにより付加体 **2b** を与える。この時、電子供与性のアミノ基と脱離性の高いニトロ酢酸エステル部位があるため、炭素-炭素結合が容易に開裂してイミン **4** が生成する。一方、生じたニトロ酢酸メチルが、もう一分子の原料 **1b** に付加することにより、**3** が生成したと考えられる。

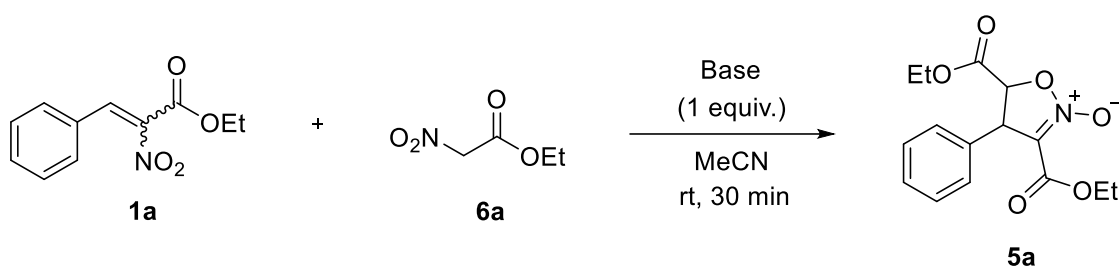


Scheme 3

この付加体 **3** を室温で一週間放置したところ、閉環反応が進行しイソキサゾリン **5b** が生成することを見出した。これは、ニトロオートの酸素原子がもう一つのニトロ基を分子内で求核置換したことによって得られたと考えられる。エチルエステル **1a** を用いた場合も同様の NMR スペクトルを示したことから、Scheme 3 に示した反応が進行したと考えられる。

第2節 3,5-ビス(エトキシカルボニル)-4-フェニル-2-イソオキサゾリン 2-オキシドの合成 (塩基の検討)

前節での検討の結果、 α -ニトロ桂皮酸メチルにプロピルアミンを作用させたところ、イソオキサゾリンが生成することを明らかにした。この環骨格は系中で生成したニトロ酢酸メチルがもう一分子の桂皮酸メチルに共役付加した後、閉環することにより生成したと考えられる。この反応機構に従えば、桂皮酸エチルに対して別途用意したニトロ酢酸エチルを作用させれば、同様の反応が進行して、イソオキサゾリンが生成するはずである。そこで本節では、市販品として入手が容易な桂皮酸エチルを用いて、このことを確認するための検討を行った。



Entry	Base	Yield ^a (%)		Recovery ^a (%)	
		5a	1a	6a	
1	—	0	97	94	
2	Na ₂ CO ₃	trace	18	19	
3	NEt ₃	95	0	0	

^aDetermined by ¹H NMR

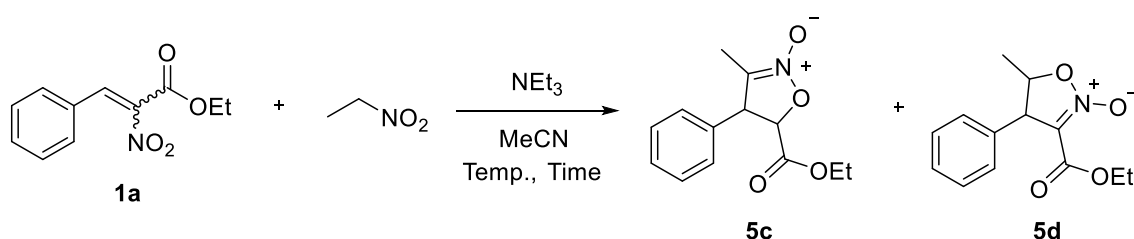
まず、桂皮酸エチル **1a** のアセトニトリル溶液にニトロ酢酸エチル **6a** を加えて室温で 30 分攪拌したが回収されたのみであり、反応が進行する様子は認められなかった (Entry 1)。

そこで、塩基を添加して、ニトロ基をニトロナートに変換した。まず、ろ過により除去が容易な炭酸ナトリウムを塩基に用いてみたが、¹H NMR では目的化合物 **5a** のシグナルがわずかに観察されたのみであった。本系では原料が相当量消費されており、前節の Figure 2 と同様のシグナルが観察されたことから、Michael 付加やそれに続く炭素-炭素結合の開裂が進行したと考えられるが、複雑なスペクトルであったために、それ以上の解析には至らなかった (Entry 2)。そこで、有機塩基であるトリエチルアミンを用いて均一系で反応を行ったところ、効率よく反応が進行し、イソオキサゾリン **5a** を 95% の収率で得ることに成功した (Entry 3)。

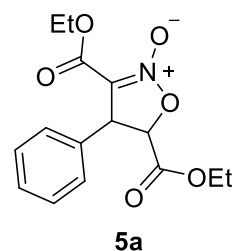
以上の結果から、イソオキサゾリン **5a** は桂皮酸エステルにニトロ酢酸エステルが Michael 付加した後に、ニトロナートによる分子内求核置換反応で生成したものであり、前節で示した反応機構が妥当なものであることを明らかにした。

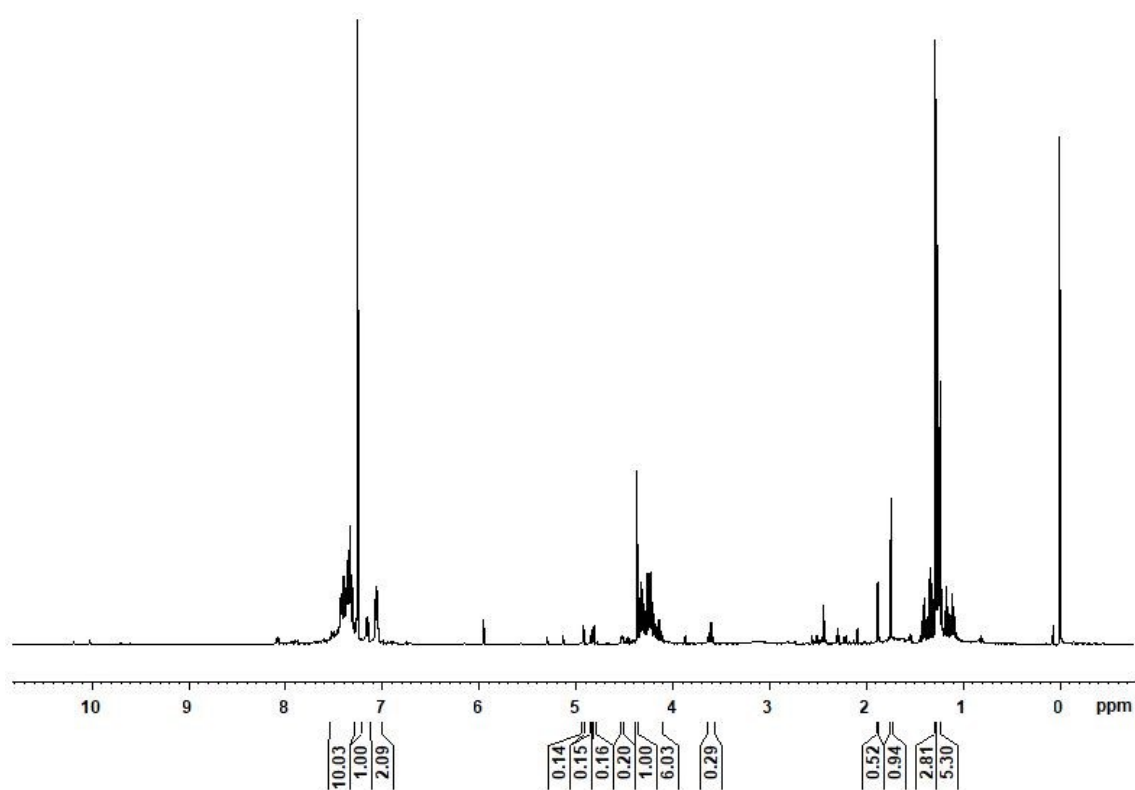
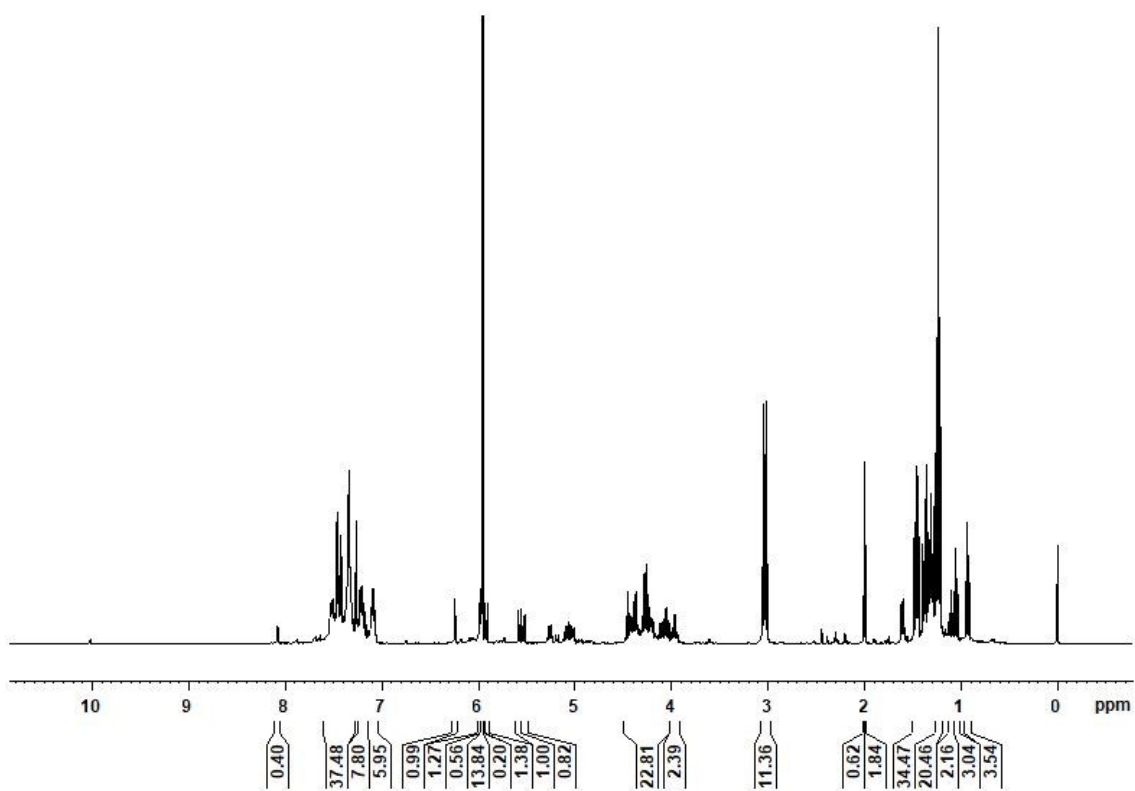
第3節 ニトロエタンを基質としたイソオキサゾリン2-オキシドの合成

前節において、塩基の共存下で α -ニトロ桂皮酸エチル **1a** にニトロ酢酸エチルを作用させたところ、Michael 付加とそれに続く分子内求核置換反応が進行し、イソオキサゾリン2-オキシドが生成することを明らかにした。この時、ニトロ酢酸エチルは ambident 性を示し、 α 位炭素とニトロナートの酸素が二座求核試薬として働いている。そこで本節では、本反応をより一般化するために単純なニトロエタンを基質として用いたイソオキサゾリンの合成を検討した。



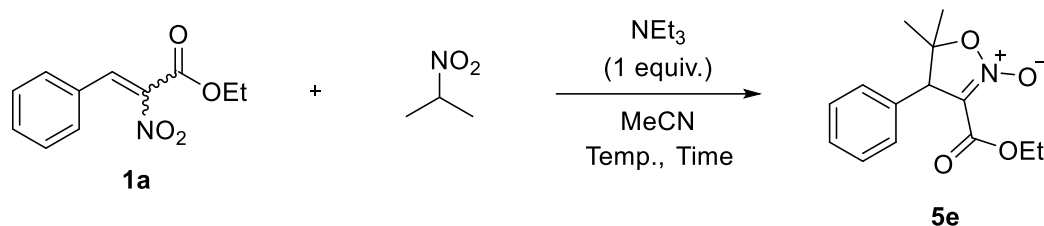
桂皮酸エチル **1a** のアセトニトリル溶液にニトロエタンとトリエチルアミンを添加し、室温で 30 分攪拌した。反応溶液に顕著な変化は見られなかったものの、溶媒を減圧留去して得られた褐色オイルの $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、反応の進行が認められ、非常に複雑なスペクトルを与えた (Figure 3)。複雑化した原因として、Michael 付加の段階でとどまっておらず、閉環が十分に進行していない可能性が考えられる。そこで、 60°C で 3 時間加熱という条件を用いて、同様の反応を行ったところ、14%の収率でイソオキサゾリン **5a** が生成していることを確認した。また、**5c** 由来と思われる生成物が 8%の収率で得られていることを確認したものの、その他のシグナルはなお複雑であり、十分な解析には至らなかった (Figure 4)。この解析が困難な原因は、キラル中心が 2 つ生じたことにより、ジアステレオマーが得られたことと、エトキシ基のメチレン水素がエナンチオトピックな関係になったためと考えられる。





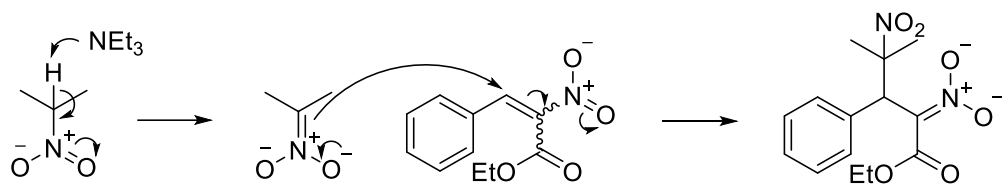
第4節 2-ニトロプロパンを基質としたイソオキサゾリン2-オキシドの合成

前節において、ニトロエタンを基質として、イソオキサゾリン2-オキシドの合成を試みたものの、生成物がジアステレオマーとして得られたことに加え、エトキシ基のメチレン水素がエナンチオトピックな関係になったためにスペクトルが複雑になり、十分に解析をすることができなかった。そこで本節では、この問題を解決するために、Michael 付加した際に複数個のキラル中心が生じない基質として 2-ニトロプロパンを用いて、反応混合物のスペクトルの単純化を図った。

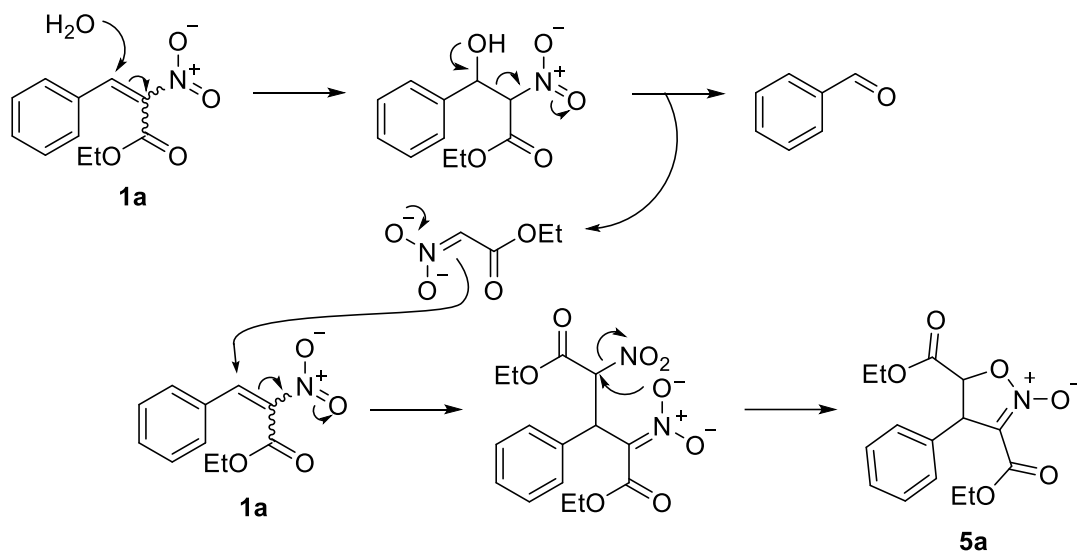


桂皮酸エチル **1a** のアセトニトリル溶液に 2-ニトロプロパンとトリエチルアミンを添加して、室温で 20 時間攪拌したところ、反応溶液が黄色から褐色に変化する様子を観察した。溶媒を減圧留去して得られた褐色オイルの $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、予想に反して非常に複雑なスペクトルが観察された (Figure 5)。その中で生成物の構造が確認されたのは、ベンズアルデヒド (収率 15%) とイソオキサゾリン **5a** (収率 15%) であった。しかし、その他のシグナルは複雑であり、生成物の同定には至らなかった。本反応では Michael 付加の段階でとどまっており、閉環が十分に進行していない可能性も考えられるので、60 °C で 3 時間加熱という条件で反応を行ったが、 $^1\text{H NMR}$ のシグナルはやはり複雑であった (Figure 6)。本反応においてもベンズアルデヒドとイソオキサゾリン **5a** がいずれも 12% ずつの収率で確認できており、同様の反応性を示したが、その他のシグナルは複雑であった。

本系では、次のような反応が進行していると考えられる。まず、2-ニトロプロパンがトリエチルアミンの作用により、ニトロナートを与えるが、ニトロ酢酸エチルに比べて酸性度が低いためにその生成量は比較的少ない。また、2つのメチル基の立体障害のために求核性も低いと考えられる。さらに、Michael 付加後の生成物はニトロ基の α -炭素が混雑しているためにそのニトロ基を置換することができず、レトロ Michael 付加反応により、ニトロナートが脱離している可能性も考えられる (Scheme 4)。従って、水が求核試薬として働き、桂皮酸エチル **1a** への競争的な Michael 付加も進行すると考えられる。その際、炭素-炭素結合の開裂を伴ったレトロ Henry 反応が進行し、ベンズアルデヒドとニトロ酢酸エチルが生じる。その結果、より反応性に富むニトロ酢酸エチルがもう一分子の桂皮酸エチル **1a** に付加して、閉環してイソオキサゾリン **5a** が生成したと考えられる (Scheme 5)。



Scheme 4



Scheme 5

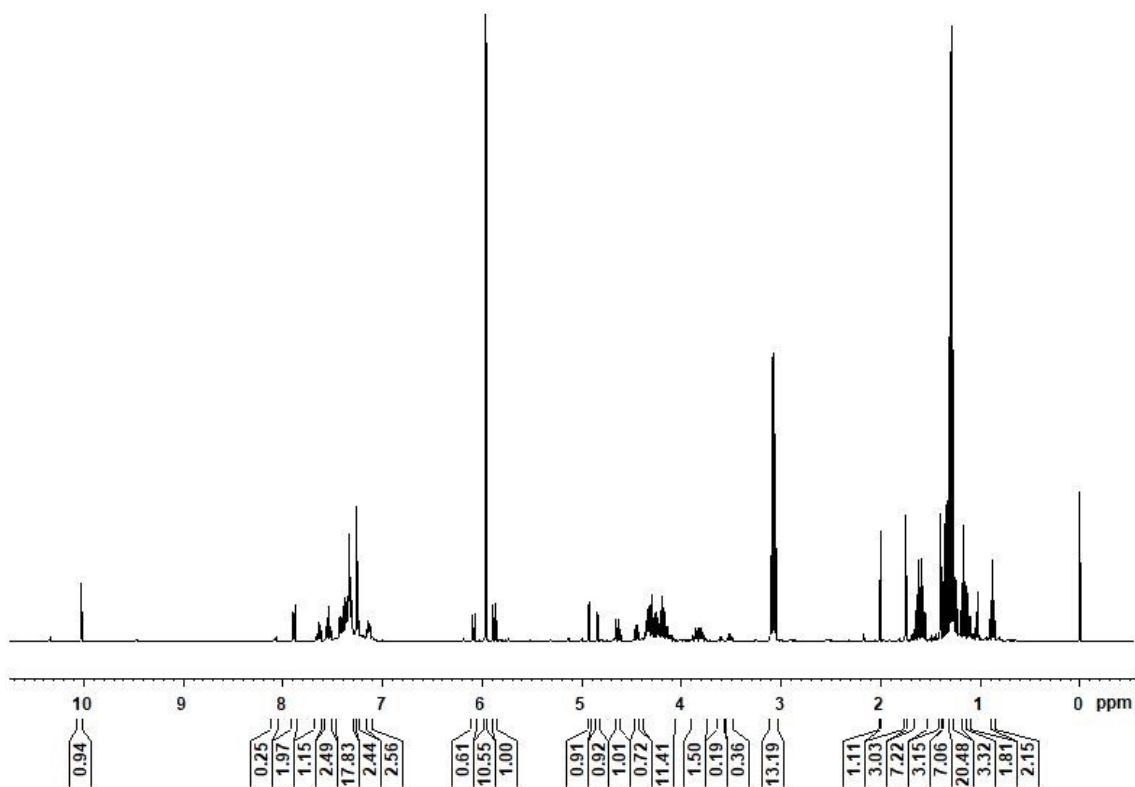


Figure 5. ¹H NMR spectrum of mixture (400 MHz, CDCl₃).

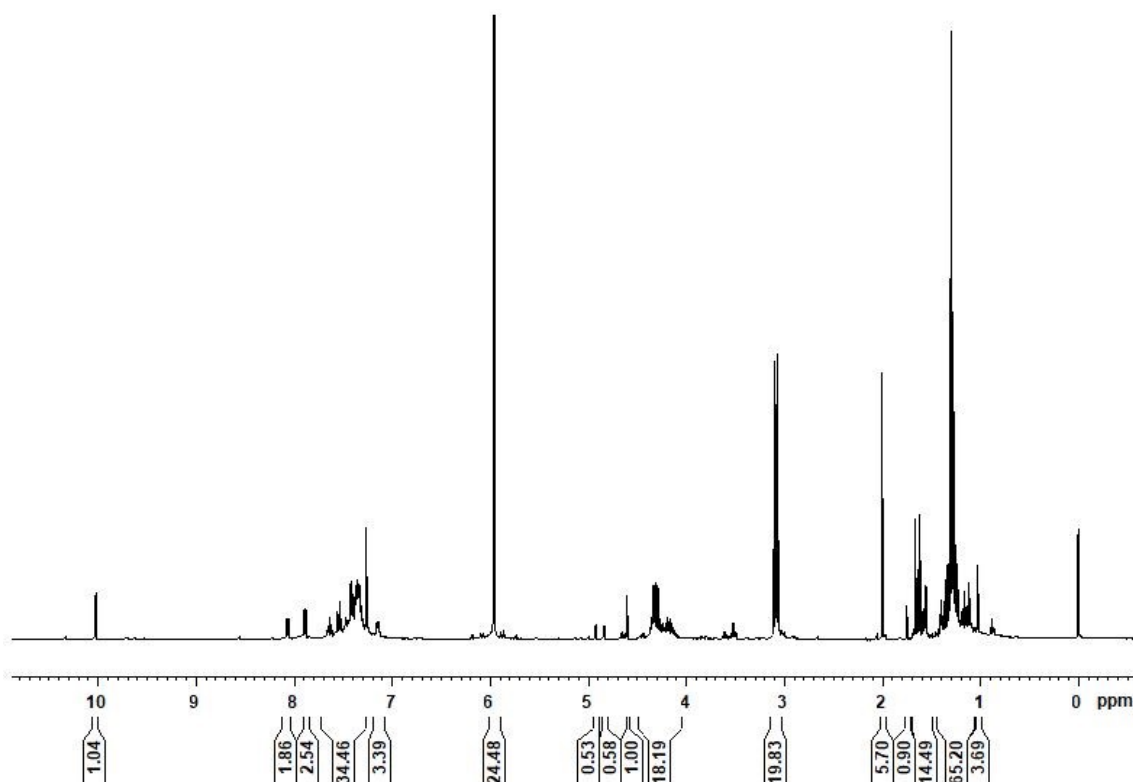
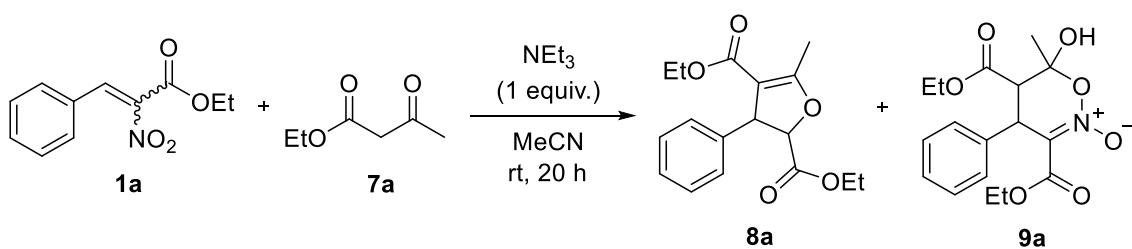


Figure 6. ^1H NMR spectrum of mixture (400 MHz, CDCl_3).

以上の検討の結果、基質としてニトロアルカンを用いた場合、ニトロアルカンが付加した化合物が生成している様子が窺えたものの、用いた条件では、反応系が複雑になり、生成物の同定には至らなかった。今後、反応条件を最適化すれば、効率よく閉環反応が進行する反応条件を見出せる可能性が高いと考えられる。

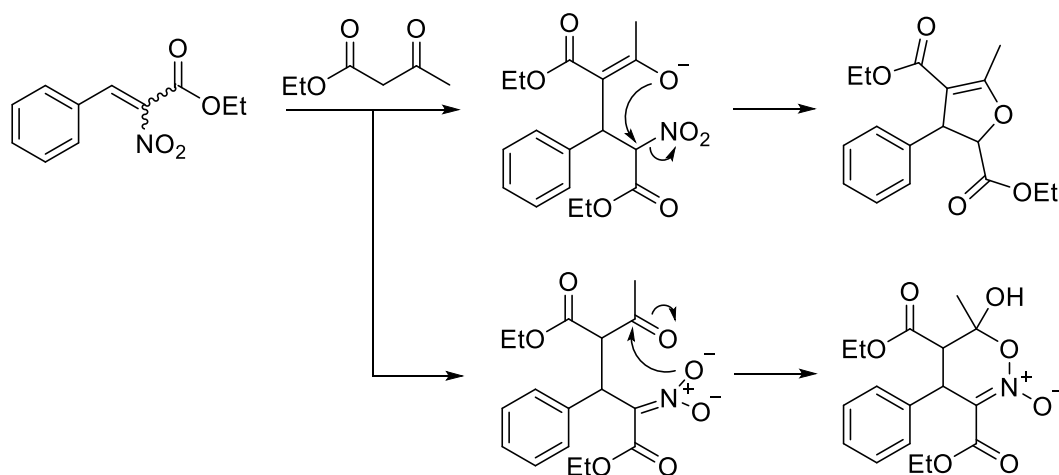
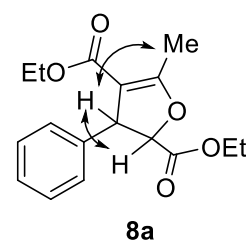
第5節 アセト酢酸エチルを用いたジヒドロフラン骨格の構築

前節までの検討で、 α -ニトロ桂皮酸エステルに対して、ニトロ酢酸エステルが Michael 付加した後、分子内閉環によりイソオキサゾリン骨格を構築できることを明らかにした。そのような反応性を考慮すると、他の活性メチレン化合物を用いれば、イソオキサゾリン骨格以外の複素環骨格についても同様に構築できると考えた。そこで本節では、ニトロ酢酸エステルの代わりにアセト酢酸エチルを用いた複素環骨格の構築について検討を行った。



桂皮酸エチル **1a** のアセトニトリル溶液にアセト酢酸エチル **7a**、トリエチルアミンを順次加えて、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧留去することによって得られた黄色オイルの ^1H NMR を測定したところ、単一生成物が定量的に得られた。本反応では、2 種類の生成物が生成する可能性がある。すなわち、付加体が生成した後に、カルボニル基のエノラートがニトロ基を置換すれば、ジヒドロフラン骨格が生成し、ニトロナートの酸素原子がカルボニル炭素を攻撃すれば、オキサジン骨格が生成する (Scheme 6)。

この生成物のベンジル位のプロトンは隣接するプロトンだけでなく、メチル基との間に遠隔カップリングが観察されたことから、二重結合を介しているジヒドロフラン骨格 **8a** であることを示唆している。また、 ^{13}C NMR と GC-MS のデータもこの構造を支持していることから、**8a** であると決定した。

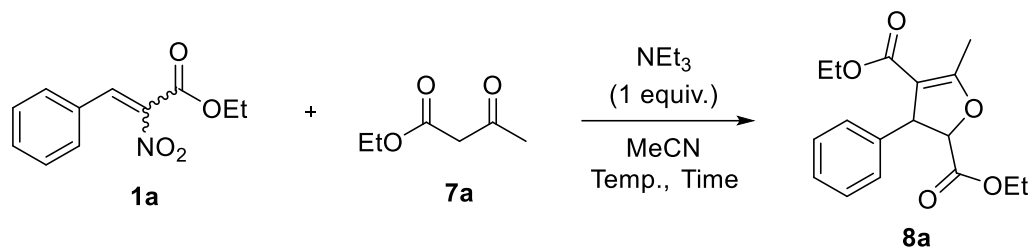


Scheme 6

以上の結果から、本反応はニトロ酢酸エチル以外の活性メチレン化合物にも適用でき、ジヒドロフラン骨格が定量的に得られることを明らかにした。この結果から、ニトロナートよりもエノラートの求核攻撃が優先して起こる可能性と、オキサジン骨格が生成したとしても十分に安定化されておらず、開環した可能性が考えられる。

第6節 ジヒドロフラン骨格の構築の反応条件の最適化と基質の汎用化

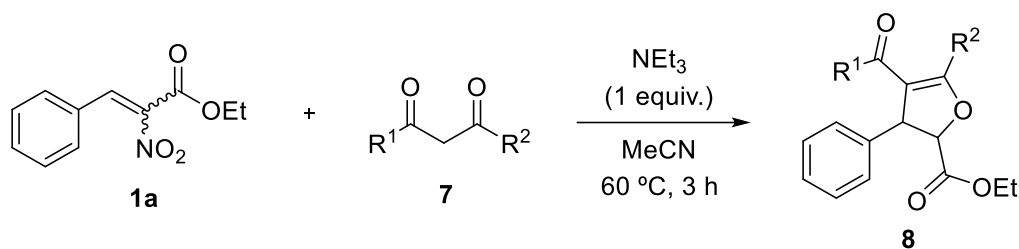
前節において、 α -ニトロ桂皮酸エチルに対して、室温でアセト酢酸エチルを作用させることにより、ジヒドロフラン骨格を構築できることを見出した。しかしながら、反応時間が20時間と長いことから、本節では反応条件の最適化を行い、より効率的に反応を進行させることを検討した。



Entry	Temp. (°C)	Time (h)	Yield ^a (%)	Recovery ^a (%)	
			8a	1a	7a
1	rt	20	quant.	0	0
2	rt	3	30	0	6
3	60	3	92	0	trace

^aDetermined by ^1H NMR

まず、反応時間を3時間に短縮したところ、反応が進行したものの収率に大幅な低下が見られた (Entry 2)。本系では、反応温度を60°Cに昇温することが効果的であり、短時間ながらジヒドロフラン誘導体 **8a** を92%の収率で得ることに成功した (Entry 3)。



Entry	R ¹	R ²		Yield ^a (%)
1	OEt	CF ₃	b	43
2	OEt	Ph	c	62
3	Me	Me	d	quant.
4		-(CH ₂) ₄ -	e	quant.
5	OEt	OEt	f	0

^aDetermined by ¹H NMR

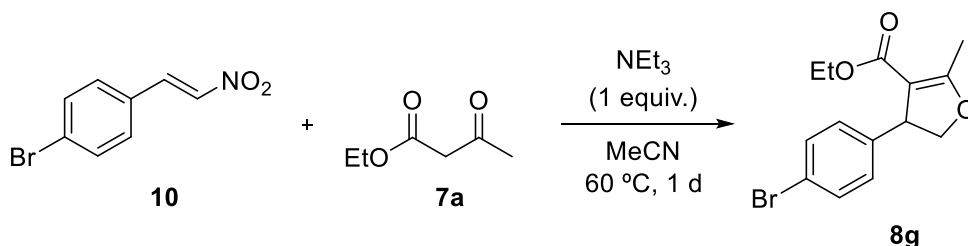
こうして見出した最適条件を用いて、活性メチレン化合物を他のケトエステル、ジケトン、ジエステルに変えることにより、本反応の基質汎用性の拡張を図った。ケトエステルに電子求引基を有しているトリフルオロアセト酢酸エチル、嵩高いフェニル基を有しているベンゾイル酢酸エチルを基質に用いた場合、いずれの場合も収率が低下したものの対応するジヒドロフラン誘導体 **8b**, **8c** を与えた。これらの反応混合物の ¹H NMR には原料 **1a** のシグナルが見られなかったことから、トリフルオロ基の電子求引性やベンゼン環の立体障害のために、エノラートの求核性が低下しており、競争的に副反応が進行したために収率が低下したと考えられる (Entries 1 and 2)。

一方、ケトエステルより反応性の高いジケトンを経験に用いた場合、鎖状、環状に関わらず、反応が定量的に進行することを明らかにした (Entries 3 and 4)。しかしながら、反応性に劣るジエステルを経験に用いた場合は、対応する生成物は確認されないだけでなく、原料 **1a** の回収も見られなかった。本反応では、マロン酸ジエチルが原料 **1a** に Michael 付加したと思われる生成物を ¹H NMR で確認したものの、単離同定には至らなかった。このことから、Michael 付加したとしても、ジエステルのエノラートの反応性が低く、ニトロ基を置換することができずジヒドロフラン誘導体の生成には至らなかったと考えられる (Entry 5)。

以上の検討の結果から、本反応はジエステルには適用できないものの、ケトエステル、ジケトンには適用でき、それぞれ対応する多官能ジヒドロフラン骨格を合成できることを明らかにした。

第7節 β -ニトロスチレンを用いたジヒドロフラン骨格の構築

前節までの検討で、 α -ニトロ桂皮酸エチルに対して、アセト酢酸エチルを作用させることにより、対応するジヒドロフラン骨格が得られることを明らかにした。そこで、本節では、本反応をより一般化するために、エトキシカルボニル基によって活性化されていない β -ニトロスチレン **10** を基質に用いた検討を行った。

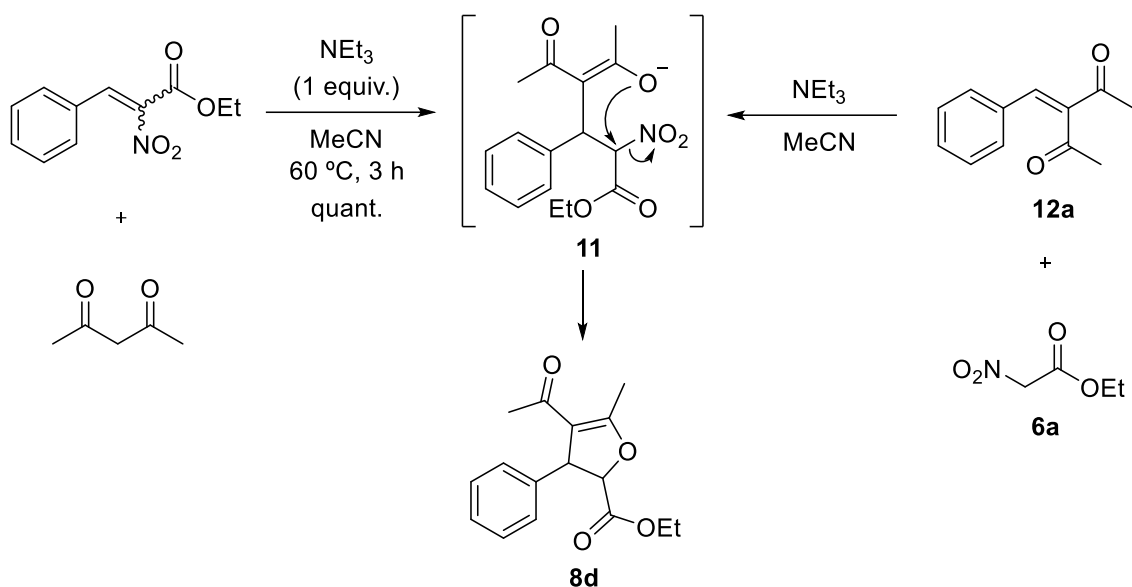


β -ニトロスチレン **10** のアセトニトリル溶液にアセト酢酸エチル **7a** を加え、 $60\text{ }^\circ\text{C}$ で1日加熱したところ、原料 **10** の消費は確認されたが、ジヒドロフラン誘導体 **8g** は得られなかった。反応混合物中の $^1\text{H NMR}$ に新たなシグナルを確認したものの、単離同定には至らなかった。目的とする反応が進行しなかった原因として、二重結合の電子密度の偏りが小さいために、Michael 付加が十分に起らなかったことや、アセト酢酸エチルが付加して生成したアニオン中間体が安定化されていなかったことが考えられる。

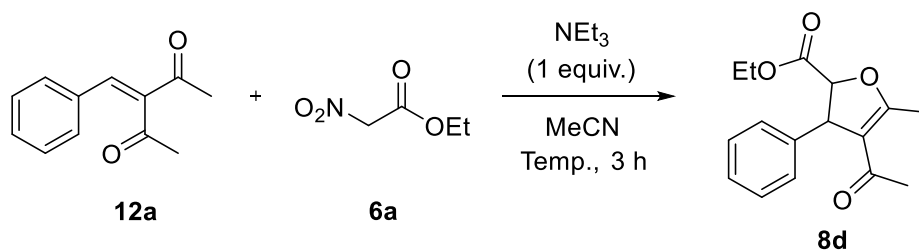
以上の検討の結果、本反応は電子求引基であるエトキシカルボニル基を持たない β -ニトロスチレン **10** では反応効率が大幅に低下することが明らかになった。しかしながら、何らかの反応の進行が認められたことから、今後さらに詳細な検討が必要である。

第8節 3-フェニルメチレン-2,4-ペンタンジオンを用いたジヒドロフラン骨格の構築

第6節において、 α -ニトロ桂皮酸エチルにアセチルアセトンを用いた場合、定量的にジヒドロフラン骨格が構築できることを明らかにした。本反応は、アセチルアセトンのエノラートが Michael 付加して、中間体 **11** が生成した後に、再度生成したエノラートが分子内でニトロ基を求核置換することにより、ジヒドロフラン骨格 **8d** が生成している。本反応機構を考慮した場合、中間体 **11** を別途得ることができれば同様にジヒドロフラン **8d** が得られることを示唆している。そこで本節では、基質として、3-フェニルメチレン-2,4-ペンタンジオン **12a** とニトロ酢酸エチル **6a** を用いて同様の反応を行い、共通の中間体 **11** を経由した生成物 **8d** の合成について検討を行った (Scheme 7)。



Scheme 7



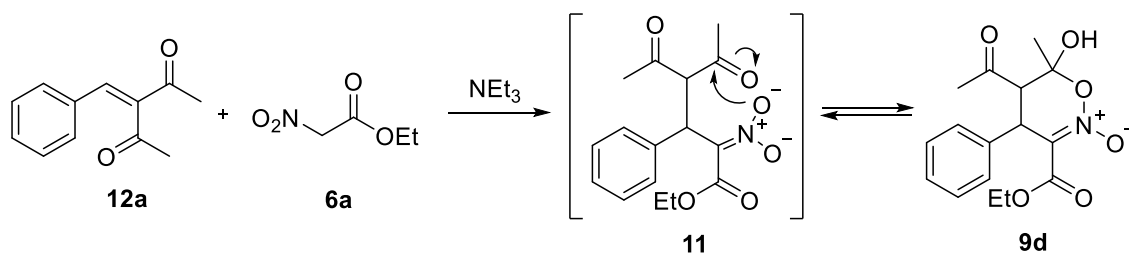
Entry	Temp. (°C)	6 (equiv.)	Yield ^a (%)		Recovery ^a (%)	
			8d	12a	6a	
1	rt	1.0	40	17	5	
2	60	1.0	78	14	0	
3	60	1.5	92	2	0	

^aDetermined by $^1\text{H NMR}$

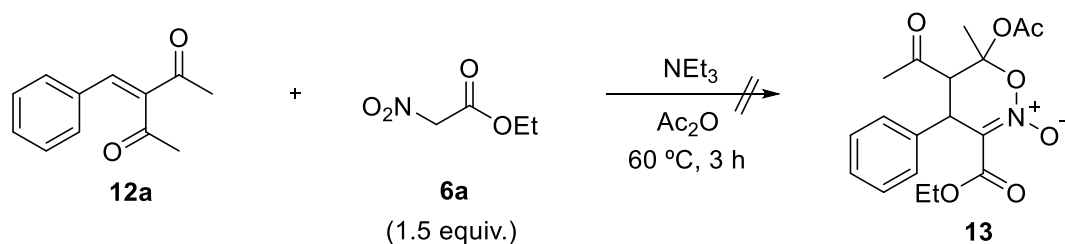
3-フェニルメチレン-2,4-ペンタンジオン **12a** のアセトニトリル溶液に、ニトロ酢酸エチル **6a**、トリエチルアミンを加えて、室温で3時間攪拌した。減圧濃縮して得られた黄色オイルの $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、ジヒドロフラン誘導体 **8d** が40%の収率で得られていることを確認した。このことから当初予想していた通り、3-フェニルメチレン-2,4-ペンタンジオン **12a** とニトロ酢酸エチル **6a** を用いても、中間体 **11** を経由してジヒドロフラン環を構築できることを見出した。本反応では、原料 **12a** が17%、ニトロ酢酸エチルが5%回収されていたことに加え、Michael 付加の段階でとどまった中間体 **11** と思われる生成物のシグナルも確認した (Entry 1)。

原料を完全に消費させるために、反応温度を 60 °C に昇温したところ、効果が認められ収率が 78% まで向上した (Entry 2)。この場合、原料 **12a** が 14% 回収されていたものの、ニトロ酢酸エチル **6a** の回収は確認されなかったため、**6a** を 1.5 当量用いたところ、目的物 **8d** を 92% の収率で得ることに成功した (Entry 3)。

ところで、前節までの検討では、Michael 付加した際に、対称な付加中間体が得られるために、ニトロナートがもう一つのニトロ基を求核攻撃してイソオキサゾリン骨格が得られていた。それに対して、本反応では非対称な付加中間体 **11** が生成するためジヒドロフラン骨格の生成以外にも、ニトロナートがカルボニル基を求核攻撃し、オキサジン骨格が生成する可能性が考えられる (Scheme 8)。しかしながら、オキサジン骨格の生成は確認されなかった。これは、オキサジン骨格 **9d** が生成しなかった可能性と生成したとしても、平衡によって開環し、中間体 **11** に戻っている可能性が考えられる。そこで、溶媒に無水酢酸を用いて同様の反応を行い、オキサジン骨格が系中で生成しているならば、アセチル化することによる捕捉を試みた。その結果、反応の進行は認められず、原料 **12a** が 92% 回収された (Scheme 9)。その一方で、ニトロ酢酸エチル **6a** は消費されており、新たなシグナルが観察されたことから、ニトロ酢酸エチル **6a** が無水酢酸と反応したために、原料 **12a** への Michael 付加が妨げられた可能性が高いと考えられる。



Scheme 8

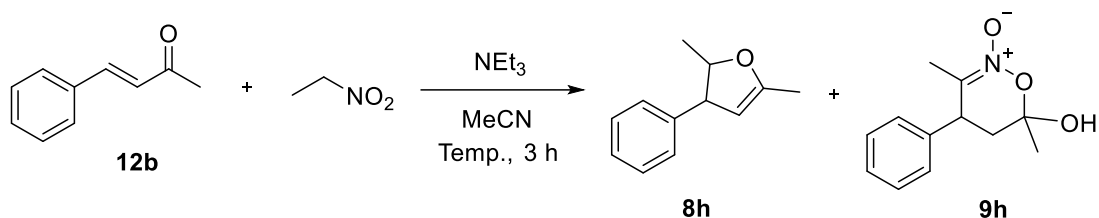


Scheme 9

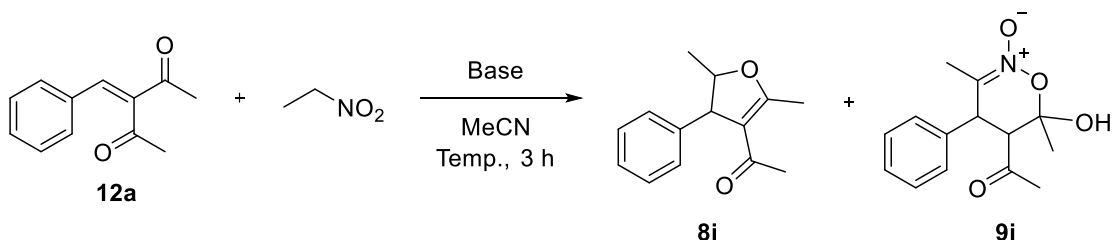
以上の結果から、基質を α -ニトロ桂皮酸エチルとアセチルアセトンから、3-フェニルメチレン-2,4-ペンタンジオン **12a** とニトロ酢酸エチル **6a** に変更しても、同じ中間体 **11** を経由して、ジヒドロフラン骨格 **8d** が得られることを明らかにした。

第9節 ニトロナートとエノラートの求核攻撃の性能の比較

前節までの検討の結果、 α -ニトロ桂皮酸エチルにニトロ酢酸エチルを作用させた場合、Michael 付加が進行した後に、ニトロナートがニトロ基を分子内で求核置換し、イソオキサゾリン骨格が生成することを明らかにした。一方、ニトロ酢酸エチルの代わりに同じく活性メチレン化合物であるアセト酢酸エチルを作用させた場合、エノラートがニトロ基を求核置換してジヒドロフラン骨格が得られることも明らかにした。これらの結果を考えると、ニトロナートとエノラートのいずれの求核性が優れているのかに興味を持たれるところである。そこで本節では、このことを明らかにするために、基質にベンザルアセトンとニトロエタンを用いた反応を行った。



ベンザルアセトン **12b** のアセトニトリル溶液にニトロエタン、トリエチルアミンを順次加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた淡黄色オイルの ^1H NMRを測定したところ、原料 **12b** のシグナルのみが観察でき、反応の進行は全く認められなかった。そこで、反応温度を 90°C に昇温したが、原料 **12b** は消費されなかった。これは、ベンザルアセトンが α -ニトロ桂皮酸エチルよりも求電子性に乏しいことと、ニトロエタンの酸性度が低く、ニトロナートが生成しにくいためであると考えられる。そこで、基質にベンザルアセトンよりも求電子性を高めた3-(フェニルメチレン)-2,4-ペンタンジオン (**12a**)を用いて検討を行った。



Entry	Temp. (°C)	Base	Yield (%)		Recovery (%)
			8i	9i	12a
1	rt	NEt ₃	0	0	quant.
2	60	NEt ₃	0	0	quant.
3	Reflux	NEt ₃	0	0	quant.
4	Reflux	<i>t</i> -BuOK	—	—	13 ^a

^aDetermined by ¹H NMR

室温から 90 °C まで昇温したが、効果は認められず、同様の反応を行った場合も、反応の進行は認められなかった。そこで、ニトロナートの生成を促進するために、より強塩基であるカリウム *t*-ブトキシドを用いたところ、何らかの反応が進行したものの、非常に複雑な混合物が得られた (Figure 7)。実際に、¹H NMR では 2.5–1.8 ppm 付近に多数のシングレットが観察されたことに加え、TLC (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル = 8/2) で 6 つスポットが見られたことから、多成分系であることが確認された。従って、生成物の単離同定には至らなかった。

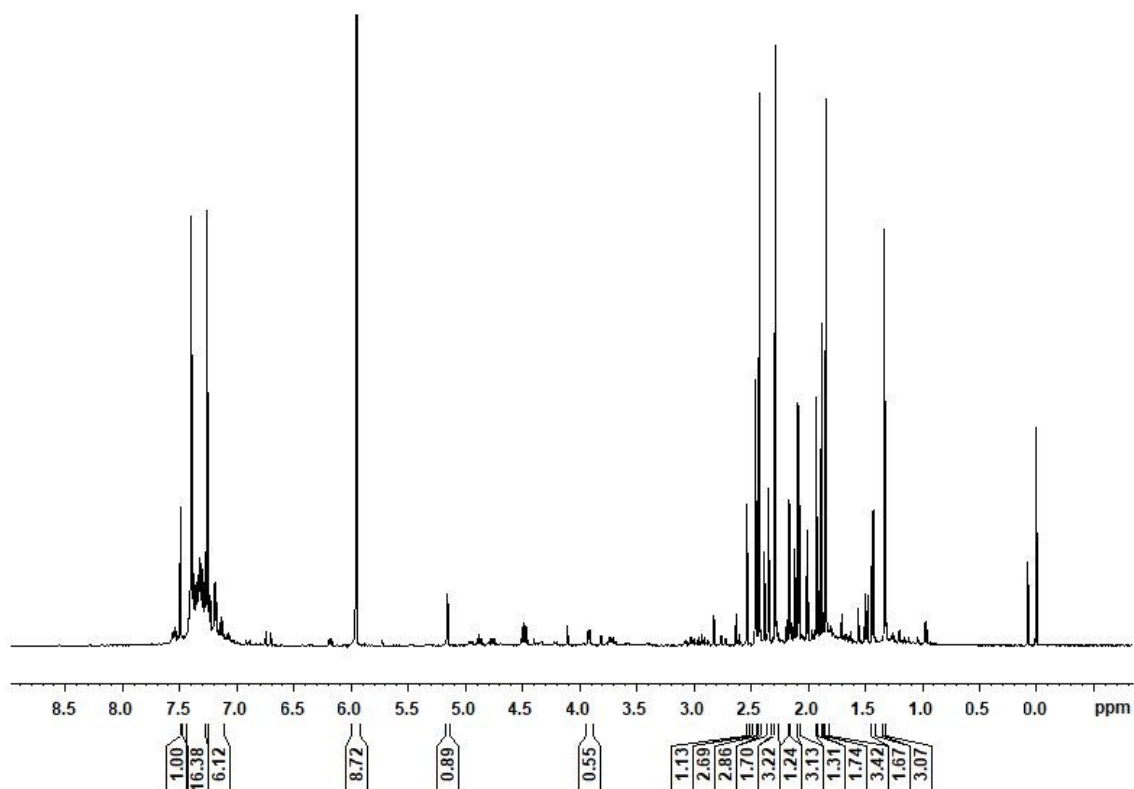


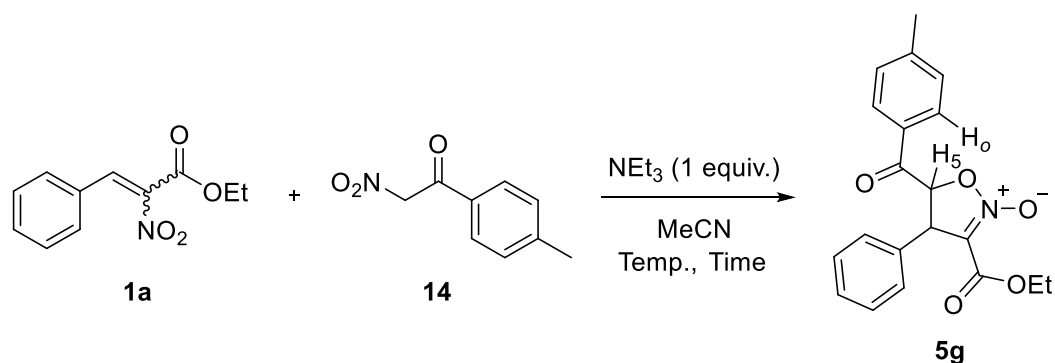
Figure 7. ¹H NMR spectrum of mixture (400 MHz, CDCl₃).

以上の検討の結果、本節で用いた基質では、これまでのように Michael 付加とそれに続く閉環反応が起こったかどうかを判断することが困難であった。その一方で、カリウム *t*-ブト

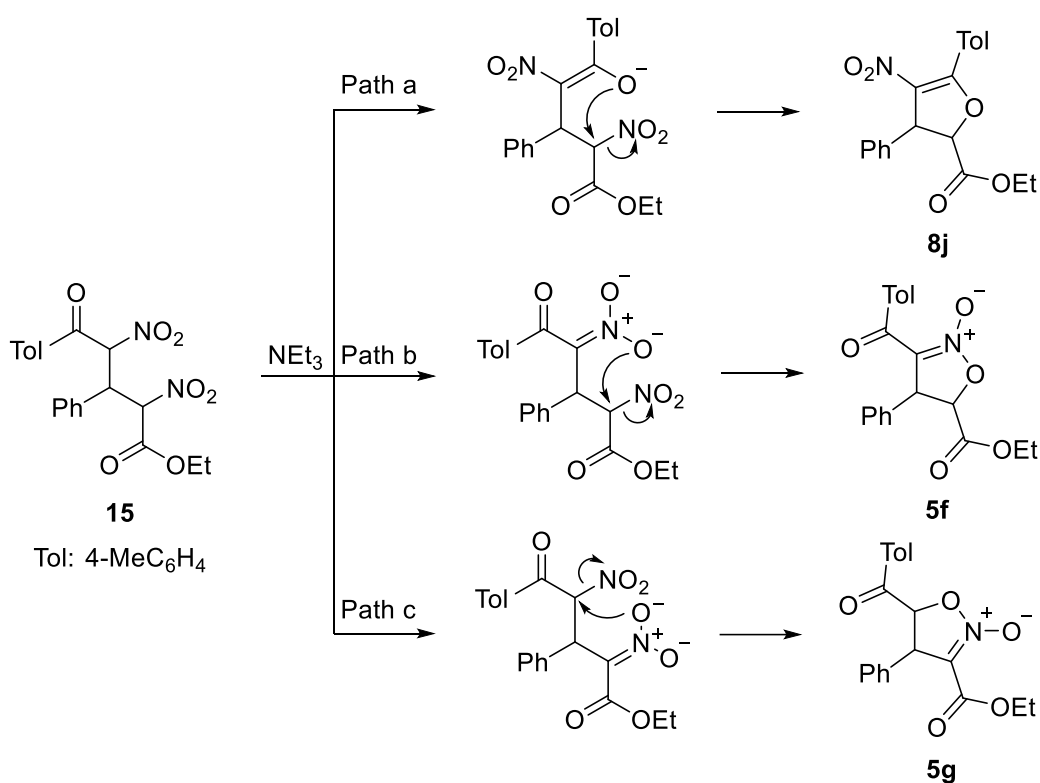
キシドを用いた際に、反応の進行が認められたことから、条件を最適化すれば、ジヒドロフラン骨格 **8i** やオキサジン骨格 **9i** が得られる可能性は高いと考えられる。

第 10 節 ニトロケトンを用いたニトロナートとエノラートの求核攻撃の性能の比較

前節において、ニトロナートとエノラートの求核性について比較を行ったが、基質にニトロエタンを用いた場合、Michael 付加とそれに続く閉環反応が起こったかどうかを判断することが困難であった。これは、ニトロエタン由来のニトロナートが安定化されていないため、副反応が多く進行したことが原因であると考えられる。そこで本節では、ニトロ基とカルボニル基を併せ持つ活性メチレン化合物であるニトロケトンを用いて、求核性の比較についてさらに検討を行った。



α -ニトロ桂皮酸エチル **1a** のアセトニトリル溶液にニトロケトン **14**、トリエチルアミンを順次加えて、室温で 30 分攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた黄色オイルの ^1H NMR を測定したところ、2つの原料はいずれも消費されており、ニトロ基を求核置換した閉環生成物が 64%の収率で得られていた。本反応で得られる生成物として、3つの可能性が考えられる (Scheme 10)。すなわち、Michael 付加をして中間体 **15** が生成した後に、エノラートがニトロ基を求核置換すれば、ジヒドロフラン骨格 **8j** が生成し (Path a)、ニトロケトン由来のニトロナートが、もう一つのニトロ基を求核置換すれば、イソオキサゾリン誘導体 **5f** が生成する (Path b)。一方、 α -ニトロ桂皮酸エチル由来のニトロナートが、もう一つのニトロ基を求核置換して、イソオキサゾリン誘導体 **5g** が生成する可能性もある (Path c)。



Scheme 10

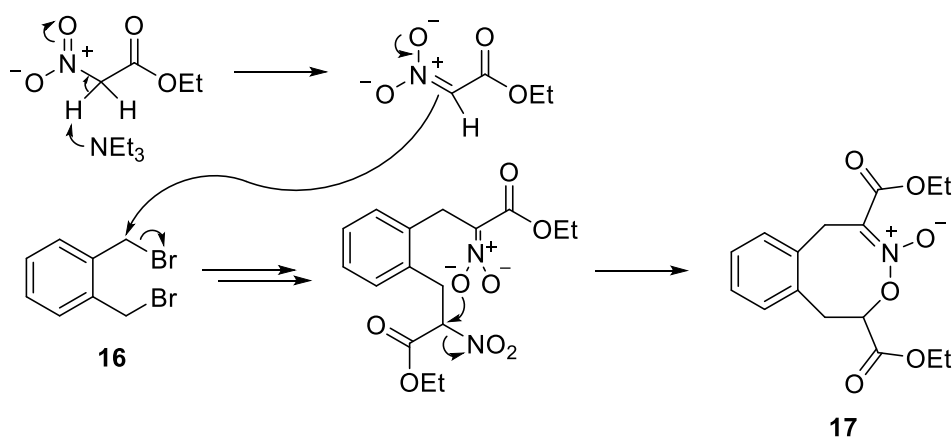
本生成物は、¹³C NMR でケトンのカルボニル基のシグナルが 191 ppm に観察されたことと、NOESY スペクトルでイソオキサゾリン環の 5 位のプロトンと、ベンゾイル基の *o* 位のプロトンの間に相関が見られたことから、イソオキサゾリン誘導体 **5g** であると決定した。イソオキサゾリン誘導体 **5g** は、ニトロ基の根元の炭素が、エステルよりも電子求引性の高いアシル基の影響でより電子不足になったために生成したと考えられる。また、反応混合物の ¹H NMR において、多数の小さなシグナルを確認したことから、他の骨格 **8j**, **5f** が生成している可能性もあるが、同定は困難であった。

さらに、1,3-ジカルボニル化合物のエノラートがニトロ基を求核置換した時の最適条件 (60°C で 3 時間) を用いて同様の反応を行ったものの、エノラートの求核攻撃は認められず、イソオキサゾリン骨格 **5g** の収率が 15% に低下し、副生成物のシグナルが大きくなったのみであった。これは、イソオキサゾリン **5g** が不安定であるために、加熱条件下で分解が促進したと考えられる。

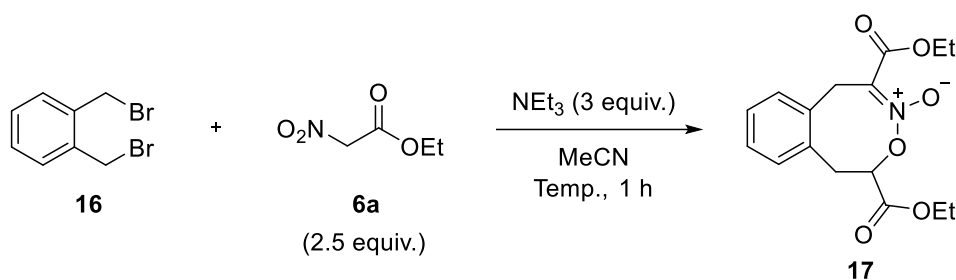
以上の検討の結果、ニトロケトン **14** を基質に用いた場合、ニトロナートによる求核攻撃が優先して起こることが明らかになった。しかしながら、各置換基の電子求引効果や生じたアニオンの安定化などの要因も考慮する必要がある、この結果だけで求核性を単純に比較することはできない。

第 11 節 8 員環複素環骨格の構築に関する検討

前節までの検討において、 α -ニトロ桂皮酸エチルとニトロ酢酸エチルを反応させた結果、Michael 付加の後に、生じたニトロナートがもう 1 つのニトロ基を求核置換することにより、イソキサゾリン骨格が構築されることを明らかにした。この実験結果を考慮すると、ニトロ基とニトロナートが同様に閉環し複素環骨格が構築できる可能性が高い。そこで本節では、基質に α, α' -ジブromo-*o*-キシレン **16** を用い、ニトロ酢酸エチル **6a** を求核置換で導入した後に、ニトロナートでニトロ基を求核置換して閉環することにより、8 員環 **17** の構築を検討した (Scheme 11)。



Scheme 11



α, α' -ジブromo-*o*-キシレン **16** のアセトニトリル溶液にニトロ酢酸エチル **6a**、トリエチルアミンを順次加えて室温で 1 時間攪拌したところ、反応系が無色溶液から黄色懸濁液に変化した。溶媒を減圧留去して得られた黄色固体の $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、原料 **16** のシグナルは消失したものの、目的物 **17** が生成していることを確認するには至らなかった (Figure 8)。 $^1\text{H NMR}$ が複雑化した原因は、反応が中間体の段階で止まっており、閉環が十分に進行していないためだと考えられる。また、片方のブromo基のみがニトロ酢酸エチルによって、求核置換している可能性も考えられる。そこで、反応温度を 60°C に昇温したが、効果は認められず、同様の $^1\text{H NMR}$ が得られたのみであった。

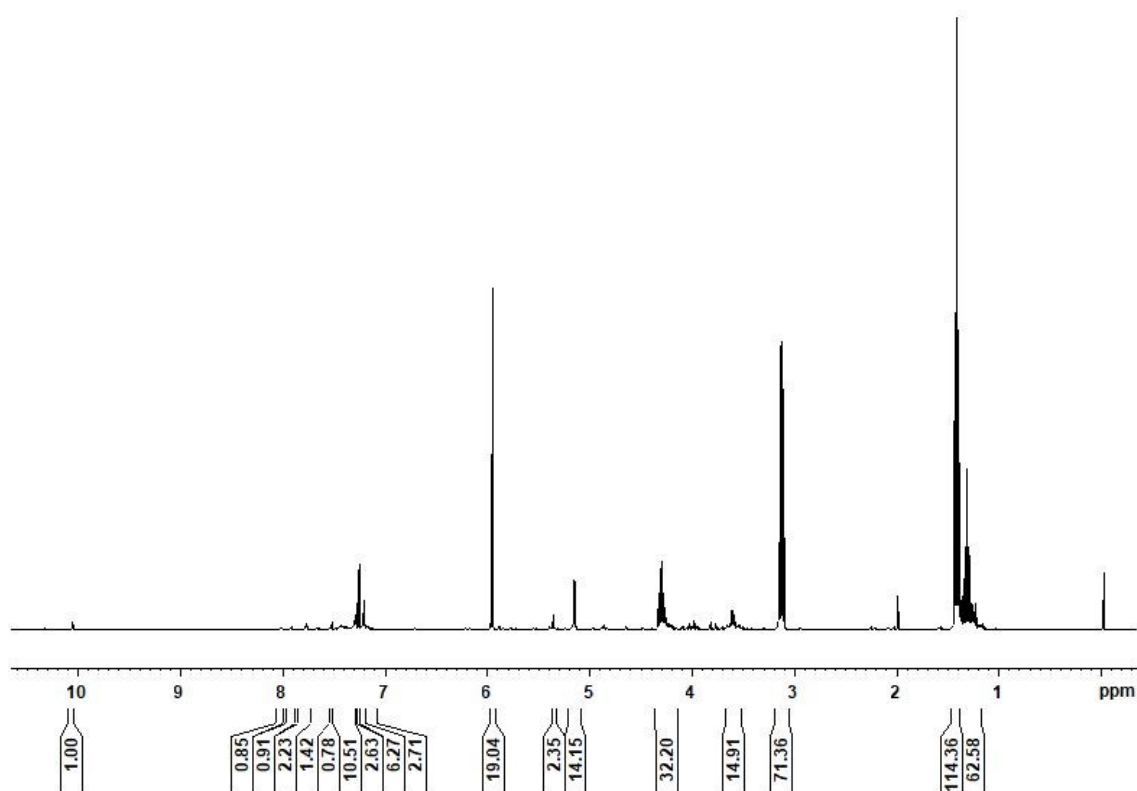
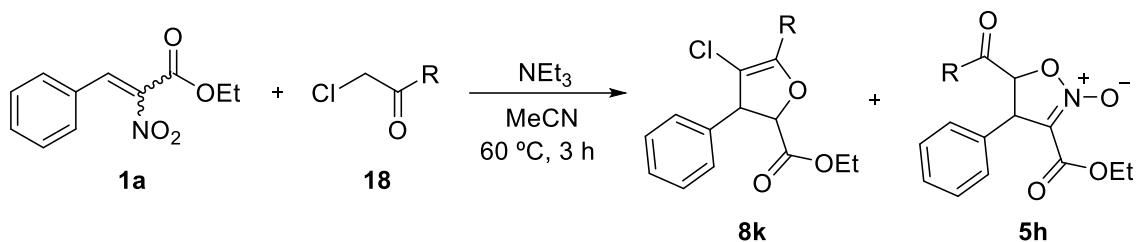


Figure 8. ^1H NMR spectrum of mixture (400 MHz, CDCl_3)

以上の検討の結果、 α, α' -ジブromo-*o*-キシレン **16** はニトロ酢酸エチル **6a** との間で何らかの反応が進行していたが、反応系が複雑であり、生成物の同定には至らなかった。今後、反応条件を最適化し、生成物の単離同定をすることにより、反応様式を確定すれば、閉環反応を達成することができると考えられる。

第 12 節 クロロケトンを用いたイソオキサゾリン、及びジヒドロフラン骨格の構築

前節までの検討の結果、 α -ニトロ桂皮酸エチルに活性メチレン化合物を作用させた場合、Michael 付加とそれに続く分子内求核置換反応により、複素環骨格が構築できることを明らかにした。そこで本節では、本反応の適用範囲を広げるために活性メチレン化合物としてクロロアセトン **18a** を用いた。同様の反応が進行して、エノラートがニトロ基を求核置換すれば、ジヒドロフラン骨格 **8ka** が得られると考えられる。その一方でクロロ基も良い脱離基として働くことから、ニトロナートが求核置換すれば、イソオキサゾリン骨格 **5ha** が得られると考えられる。



α -ニトロ桂皮酸エチル **1a** のアセトニトリル溶液にクロロアセトン **18a**、トリエチルアミンを順次加えて、60 °C で3時間加熱した。室温まで放冷後、減圧留去することで得た褐色固体の ^1H NMR を測定したところ、非常に複雑なスペクトルが観察され、十分な解析をすることができなかった (Figure 9)。これは、クロロアセトン **18a** が非常に反応性に富み、様々な副反応が進行したためだと考えられる。そこで、反応性を下げるために、クロロアセトン **18a** よりも反応性の低いフェナシルクロリド **18b** を基質に用いたが、同様の ^1H NMR を与えたのみであった (Figure 10)。混合物の ^1H NMR にはクロロアセトン **18a** を基質に用いた時と類似したシグナルが見られていたことから、同様の反応が進行したことが窺われたが、生成物の同定には至らなかった。

Entry	R	
1	Me	a
2	Ph	b

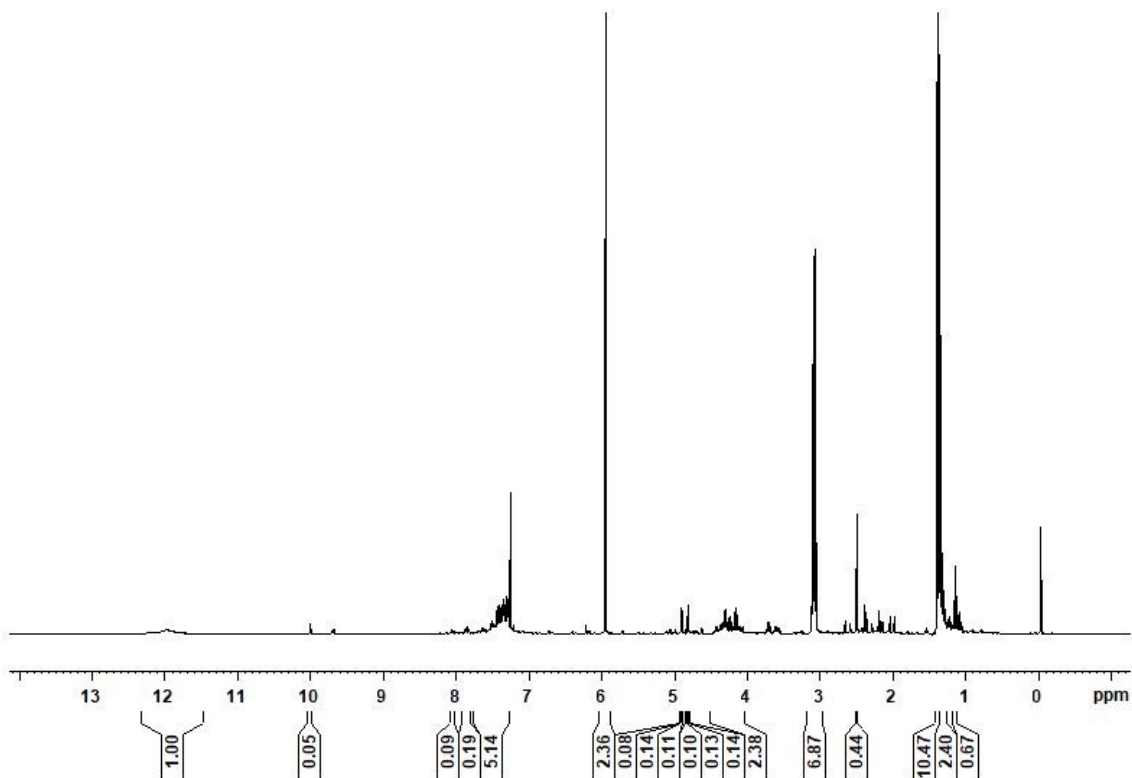


Figure 9. ^1H NMR spectrum of mixture (400 MHz, CDCl_3).

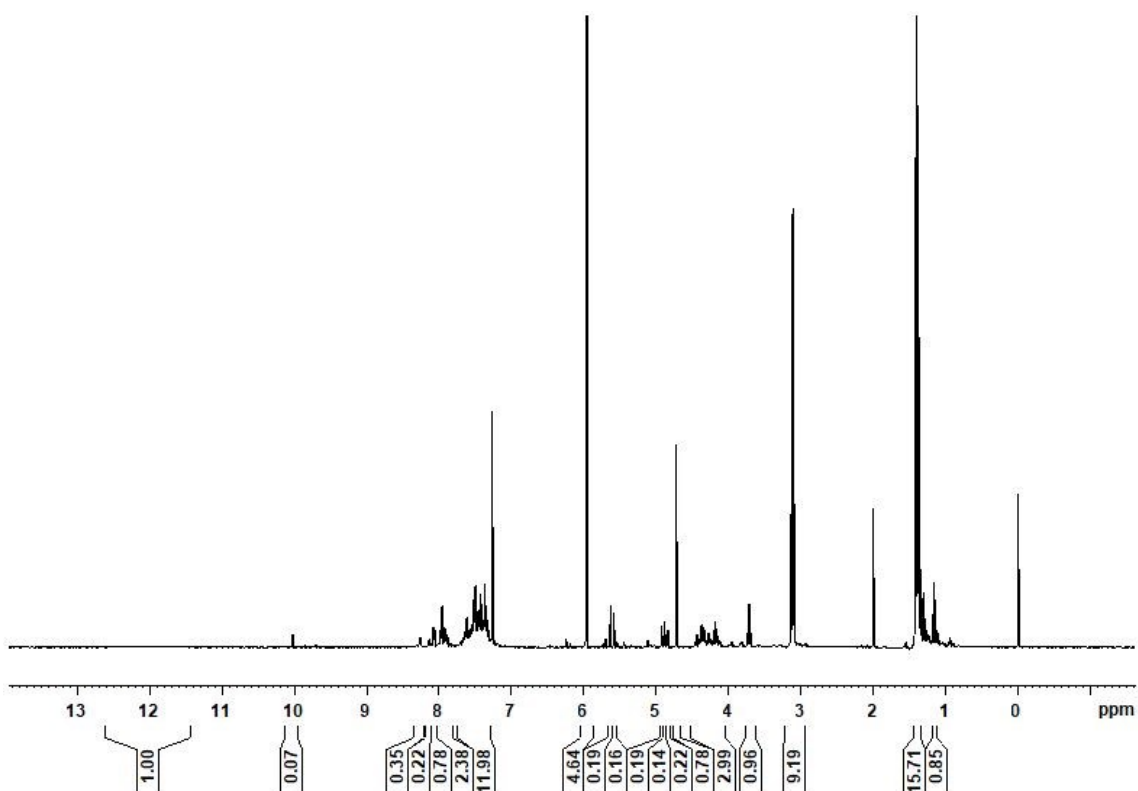
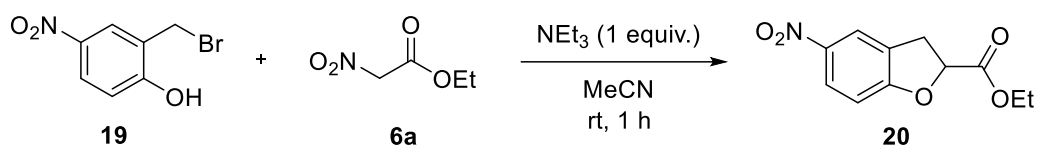
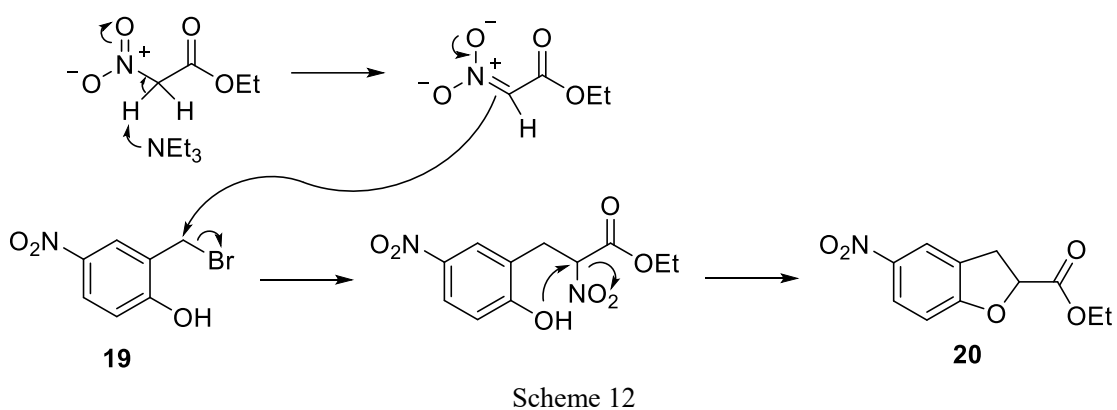


Figure 10. ^1H NMR spectrum of mixture (400 MHz, CDCl_3).

以上の検討の結果、クロロケトン **18** を基質に用いた場合、副反応が進行したために複雑な反応混合物を与えた。しかしながら、反応条件を検討すれば、これらの反応を制御することができ、ジヒドロフラン骨格 **8k** やイソオキサゾリン骨格 **5h** が得られる可能性もあると考えられる。

第 13 節 2-ヒドロキシ-5-ニトロベンジルブロミドを用いたベンゾフラン骨格の構築

前節までの検討で、 α -ニトロ桂皮酸エチルにアセト酢酸エチルを作用させたところ、Michael 付加の後に、生じたエノラートがニトロ基を求核置換し、ジヒドロフラン骨格が構築できることを明らかにした。そこで、本反応を 2-ヒドロキシ-5-ニトロベンジルブロミド **19** に応用すれば、ニトロ酢酸エチル **6a** がブロモ基を求核置換した後に、ヒドロキシ基がニトロ基を求核置換し、ベンゾフラン **20** を構築できると考えた (Scheme 12)。

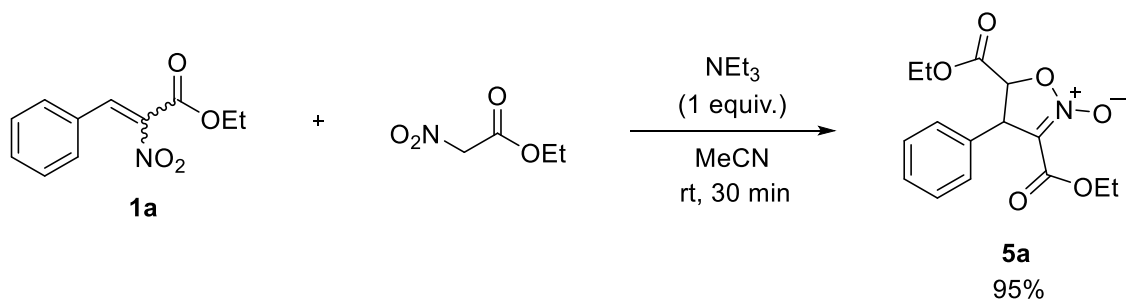


2-ヒドロキシ-5-ニトロベンジルブロミド **19** のアセトニトリル溶液にニトロ酢酸エチル **6a**、トリエチルアミンを順次加えて、室温で1時間攪拌したところ、徐々に白色沈殿が析出する様子が観察された。溶媒を減圧留去して得た黄色オイルの $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、原料 **19** は消費されていたものの、ニトロ酢酸エチル **6a** が71%回収されていることを確認した。また、反応混合物の $^1\text{H NMR}$ は複雑であったが、ニトロ酢酸エチルが大量に回収されていたことから、原料 **19** がニトロ酢酸エチルと反応する前にトリエチルアミンと反応したと考えられる。

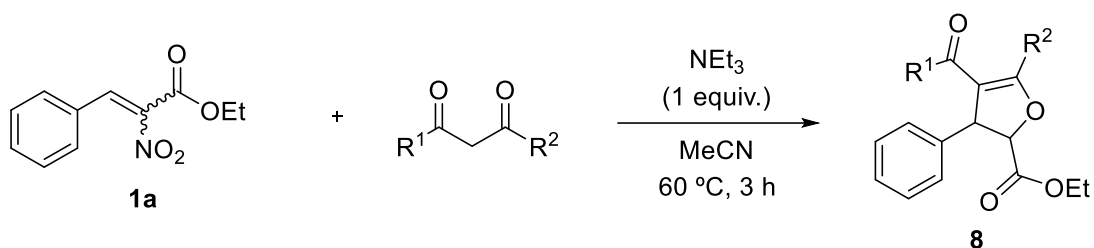
第3章 総括

本研究では、ニトロ基の複数の特性を巧みに組み合わせることにより、多官能複素環化合物の合成手法を確立した。すなわち、電子不足アルケンとして α -ニトロ桂皮酸エチルを、二座求核試薬としてニトロ酢酸エチルをそれぞれ用い、トリエチルアミンの共存下で作用させたところ、ニトロ酢酸エチルが α -ニトロ桂皮酸エチルに共役付加した後、生成したニトロナートがニトロ基を分子内で求核置換することにより、イソオキサゾリン骨格 **5a** が生成することを明らかにした (Scheme 13)。

本反応では二座求核試薬としてニトロ酢酸エチルの代わりに、ケトエステル、ジケトンなどの 1,3-ジカルボニル化合物を用いることができ、官能基化されたジヒドロフラン誘導体 **8** を合成することに成功した (Scheme 14)。イソオキサゾリンおよびジヒドロフラン骨格は、いずれも天然物や医薬品などの生理活性物質の基本骨格としてしばしば見られる骨格である。本反応を用いれば基質を替えるのみで修飾が容易であることから、他法では入手が困難な骨格の合成が可能になり、有用な合成手法であると言える。さらに、本手法は他の基質にも応用できる可能性を有しており、複素環合成の分野に新たな方法論を提供できたと言える。



Scheme 13

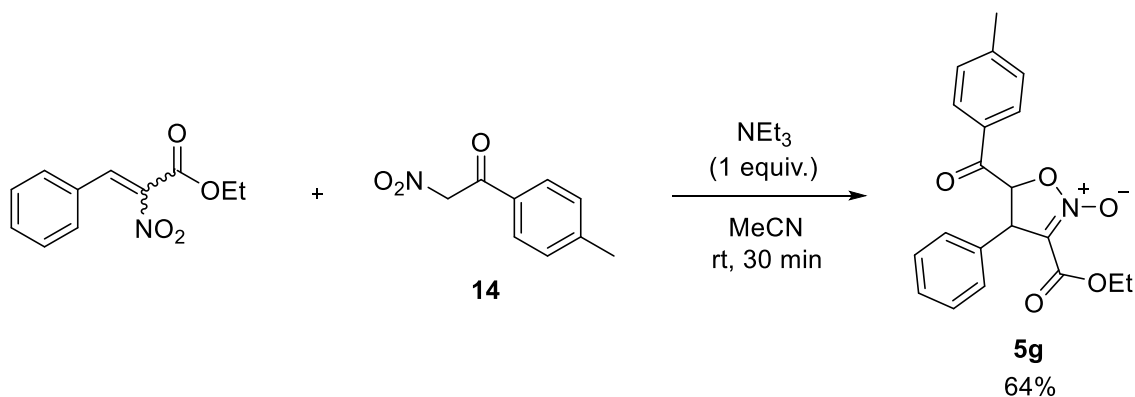


Scheme 14

Entry	R ¹	R ²		Yield ^a (%)
1	OEt	Me	a	92
2	OEt	CF ₃	b	43
3	OEt	Ph	c	62
4	Me	Me	d	quant.
5		-(CH ₂) ₄ -	e	quant.

^aDetermined by ¹H NMR

本反応では、ニトロナートやエノラートの酸素原子が分子内でニトロ基を置換しているが、これらの置換基のいずれが求核性に富むのか、興味を持たれるところである。そこで、ニトロ基とカルボニル基を併せ持つニトロケトン **14** を基質として用いたところ、 α -ニトロ桂皮酸エチル由来のニトロナートが、ケトン由来のニトロ基を求核置換しイソオキサゾリン **5g** を64%の収率で与えることを明らかにした。このことから、ニトロナートの求核性がエノラートのそれよりも高いことが明らかになった。各置換基の電子求引効果や生じたアニオンの安定化など、他の要因も考慮する必要があるものの、本研究で得られた知見は合成化学の分野に携わる研究者に有用な情報を提供するものであり、当該分野に貢献したと言える。



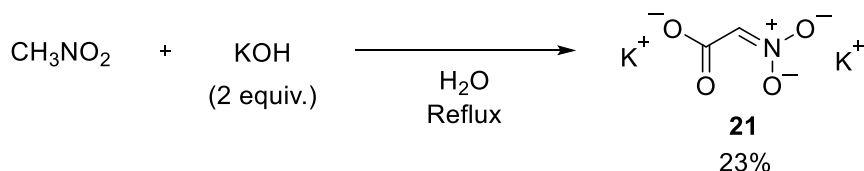
Scheme 15

第4章 実験項

本研究で使用した機器は以下の通りである。

- ・ ^1H NMR、 ^{13}C NMR の測定には BRUKER Ascend 400 を使い、重クロロホルム、重DMSO、重水を溶媒とし、TMS を内部標準として測定した。
- ・ MS スペクトルは JEOL JMS-Q 1050GC を使用した。
- ・ ESI-MS スペクトルは AB SCIEX TripleTOF 4600 を使用した。
- ・ IR スペクトルは Shimadzu IR Affinity-1 を使用した。
- ・ 融点測定には Stanford Research Systems MPA 100 を使用した。

第1節 ニトロ酢酸ジカリウム塩の合成

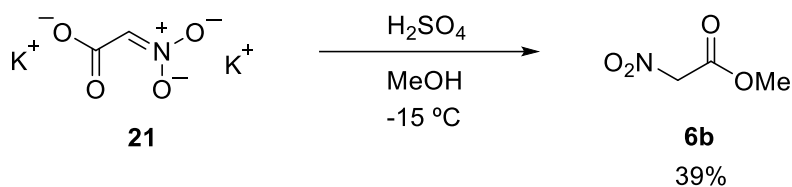


文献¹⁾に従って実験を行った。三ツ口フラスコ中、水酸化カリウム (12.2 g, 218 mmol) の水溶液 (12.2 mL) に、室温でニトロメタン (5.84 mL, 109 mmol) を 30 分かけて滴下した。滴下中、反応溶液が無色から褐色に少しずつ変化し、激しく発熱した。次いで、攪拌を停止して反応混合物を 160 °C で 1 時間加熱したところ、反応系が黄色に変化した。室温まで放冷したところ沈殿物が見られたので、メタノールで洗浄しながら吸引ろ取することにより、ジカリウム塩 **21** (2.05 g, 11.4 mmol, 23%) を白色固体として得た。

Dipotassium salt of nitroacetic acid (**21**)¹⁾

white solid, mp 262 °C, ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.42 (s, 1H)

第2節 ニトロ酢酸メチルの合成

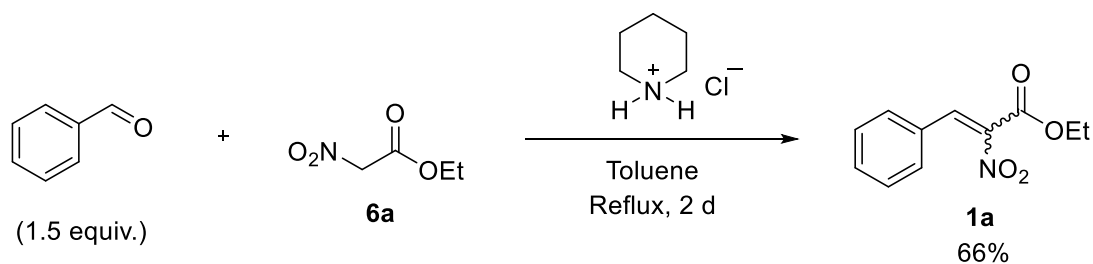


文献²⁾に従って実験を行った。ジカリウム塩 **21** (5.50 g, 31 mmol) のメタノール懸濁液 (36 mL) を $-15\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、滴下漏斗を用いて濃硫酸 (5.0 mL, 91 mmol) を 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、冷却装置を停止し徐々に室温まで昇温しながら、21 時間攪拌した。沈殿物を吸引ろ別した後、ろ液を減圧留去することにより、黄色オイルと白色固体の混合物を得た。ベンゼン (50 mL) に溶解させ、水 (50 mL \times 5) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することによりニトロ酢酸メチル (1.41 g, 11.8 mmol, 39%) を淡黄色オイルとして得た。

Methyl nitroacetate (**6b**)¹⁾

Pale yellow oil, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.18 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)

第3節 α -ニトロ桂皮酸エチルの合成



ニトロ酢酸エチル **6a** (1.3 mL, 12 mmol) のトルエン溶液 (120 mL) に、ベンズアルデヒド (1.8 mL, 18 mmol) および、別途調製したピペリジン塩酸塩 (1.5 g, 12 mmol) を加え、Dean-Stark 管を用いて 2 日間還流加熱した。この時、ピペリジン塩酸塩は完全に溶解しておらず、溶液が無色から褐色に徐々に変化した。室温まで放冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 (200 mL) を加えて、ジクロロメタン (100 mL \times 3) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して得られた褐色オイル (3.4 g) を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で処理することにより、ベンズアルデヒドと α -ニトロ桂皮酸エチルの混合物を得た。その後、クーゲルロールによる減圧蒸留により、 α -ニトロ桂皮酸エ

チル **1a** (1.7 g, 7.7 mmol, 66%)を黄色オイルとして得た。

また、 α -ニトロけい皮酸メチル **1b** についても、同様の方法で 53%の収率で合成した。ジアセチルスチレン **12a** の単離においては、クーゲルロールによる減圧蒸留の必要はなく、95%の収率で得た。

Ethyl 3-phenyl-2-nitro-2-propenoate (**1a**)³⁾

yellow oil, E/Z = 39/61, Major isomer: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.5–7.4 (m, 5H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H) Minor isomer: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.5–7.4 (m, 5H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

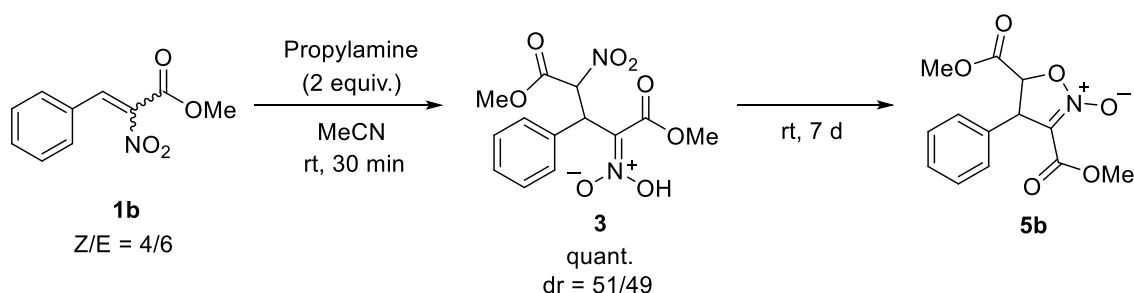
Ethyl 3-phenyl-2-nitro-2-propenoate (**1b**)⁴⁾

yellow oil, E/Z = 32/68, Major isomer: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.5–7.4 (m, 5H), 3.93 (s, 3H) Minor isomer: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.5–7.4 (m, 5H), 3.97 (s, 3H)

3-(Phenylmethylene)-2,4-pentanedione (**12a**)⁵⁾

Reddish brown oil, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49 (s, 1H), 7.42–7.38 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

第4節 3,5-ビス(メトキシカルボニル)-4-フェニル-2-イソキサゾリン 2-オキシドの合成



α -ニトロ桂皮酸メチル **1b** (84.5 mg, 0.41 mmol)のアセトニトリル溶液 (1.2 mL)にプロピルアミン (67.4 μ L, 0.82 mmol)を加えて、室温で 30 分攪拌した。この間、反応溶液の色に顕著な変化は見られなかった。溶媒を減圧留去して得られた黄色オイルの ¹H NMR を測定したところ、付加体 **3** (quant.)とイミン **4** (78%)のシグナルを確認した。ヘキサンを加えてデカンテーションする抽出により、イミン **4** を黄色オイル (9.6 mg, 0.065 mmol, 30%)として単離した。一方、残渣を室温で一週間放置したところ、¹H NMR のシグナルに変化が見られた。そこで、良溶媒をクロロホルム、貧溶媒をヘキサンとする再沈殿により精製したところ、イソ

オキサゾリン **5b** を褐色オイル (20.4 mg, 0.073 mmol, 17%)として得た。

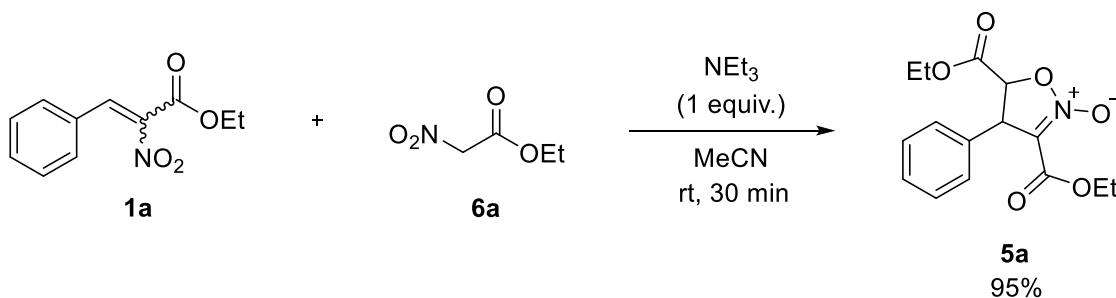
3,5-Bis(methoxycarbonyl)-4-phenyl-2-isoxazoline 2-oxide (**5b**)⁶⁾

brown oil, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.4–7.3 (m, 5H), 4.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.6 (C), 157.6 (C), 136.8 (C), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 126.0 (CH), 107.9 (C), 77.8 (CH), 52.3 (CH), 51.7 (CH₃), 51.6 (CH₃)

Benzylidene(propyl)amine (**4**)⁷⁾

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.74–7.72 (m, 2H), 7.41–7.40 (m, 3H), 3.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.73 (tq, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)

第5節 3,5-ビス(エトキシカルボニル)-4-フェニル-2-イソオキサゾリン 2-オキシドの合成



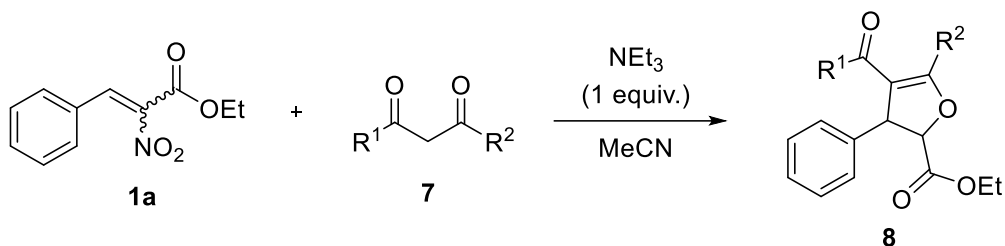
α -ニトロ桂皮酸エチル **1a** (94.6 mg, 0.43 mmol)のアセトニトリル溶液 (1.3 mL)にニトロ酢酸エチル (48 μL , 0.43 mmol)、次いでトリエチルアミン (60 μL , 0.43 mmol)を順次加え、室温で30分撹拌したが、反応溶液に顕著な変化は見られなかった。溶媒を減圧留去して得られた褐色オイルの¹H NMRを測定したところ、化合物 **5a** が95%の収率で生成していることを確認した。反応混合物を酢酸エチル (10 mL)に溶解させた後、水 (10 mL \times 4)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた褐色オイルをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 8/2)で処理することにより、化合物 **5a** (72.1 mg, 0.23 mmol, 55%)を黄色固体として得た。

3,5-Bis(ethoxycarbonyl)-4-phenyl-2-isoxazoline 2-oxide (**5a**)⁸⁾

yellow solid, mp 75–76 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.4–7.3 (m, 5H), 4.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.35 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.32 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.21 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 1.35 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.17 (dd, *J* = 7.2,

7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.2 (C), 158.1 (C), 138.1 (C), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 127.0 (CH), 109.0 (C), 78.8 (CH), 62.7 (CH_2), 62.0 (CH_2), 52.7 (CH), 14.1 (CH_3), 13.9 (CH_3)

第6節 ジヒドロフラン誘導体の合成



Entry	R ¹	R ²		Yield ^a (%)
1	OEt	Me	a	92
2	OEt	CF ₃	b	43
3	OEt	Ph	c	62
4	Me	Me	d	quant.
5		-(CH ₂) ₄ -	e	quant.

^aDetermined by ^1H NMR

α -ニトロ桂皮酸エチル **1a** (71.5 mg, 0.32 mmol)のアセトニトリル溶液 (0.96 mL)にアセト酢酸エチル (41 μL , 0.32 mmol)、次いでトリエチルアミン (45 μL , 0.32 mmol)を順次加えて、60 $^\circ\text{C}$ で3時間加熱したところ、反応溶液が黄色から橙色に変化した。溶媒を減圧留去して得られた橙色オイルの ^1H NMRを測定したところ、環化生成物**8a**が92%の収率で生成していることを確認した。このオイルをシリカゲルショートカラム (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1)によって処理することにより、**8a** (98.8 mg, 0.33 mmol, quant.)を淡黄色オイルとして得た。

他の生成物**8b-e**も同様にカラムクロマトグラフィーにより単離した。用いた展開溶媒は次の通りである。

8b, 8d ヘキサン/酢酸エチル = 8/2

8c ヘキサン/酢酸エチル = 9/1

8e ヘキサン/酢酸エチル = 1/1

2,4-Bis(ethoxycarbonyl)-2,3-dihydro-5-methyl-3-phenylfuran (**8a**)

Pale yellow oil, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.30 (m, 2H), 7.27–7.22 (m, 3H), 4.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.41 (dq, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.30 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.26 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.04 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.98 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.32 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.07 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1 (C), 168.4 (C), 164.9 (C), 142.6 (C), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 106.4 (C), 85.8 (CH), 61.8 (CH₂), 59.6 (CH₂), 52.8 (CH), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.1 (CH₃); IR (ATR/ cm^{-1}) 1755, 1701, 1651, 1207, 1088, 1038; HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M} + \text{H}^+$) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5$: 305.1384, found: 305.1384.

2,4-Bis(ethoxycarbonyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-3-phenylfuran (**8b**)

Yellow oil, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.4–7.2 (m, 5H), 4.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.62 (dq, $J = 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.32 (dq, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.30 (dq, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.12 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.05 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 1.33 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.13 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.5 (C), 161.2 (C), 151.2 (C, q, $J = 40.0$ Hz), 139.8 (C), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 118.0 (C, q, $J = 271.0$ Hz), 113.0 (C, q, $J = 3.0$ Hz), 86.2 (CH), 62.3 (CH₂), 61.1 (CH₂), 53.8 (CH), 14.1 (CH₃), 13.7 (CH₃); IR (ATR/ cm^{-1}) 1759, 1728, 1200, 1157, 1111; HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M} + \text{H}^+$) $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_5$: 359.1101, found: 359.1092.

2,4-Bis(ethoxycarbonyl)-2,3-dihydro-1,3-diphenylfuran (**8c**)

Colorless oil, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98–7.95 (m, 2H), 7.48–7.42 (m, 3H), 7.42–7.35 (m, 4H), 7.35–7.28 (m, 1H), 4.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.34 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.31 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.01 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.98 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 1.36 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.03 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2 (C), 165.4 (C), 164.1 (C), 142.5 (C), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (C), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 106.7 (C), 85.0 (CH), 61.8 (CH₂), 59.9 (CH₂), 54.1 (CH), 14.2 (CH₃), 13.9 (CH₃); IR (ATR/ cm^{-1}) 1751, 1697, 1628, 1203, 1076, 752, 694; HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M} + \text{H}^+$) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_5$: 367.1540, found: 367.1540.

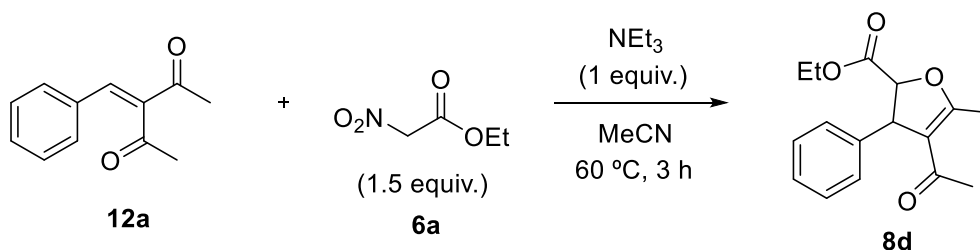
4-Ethanoyl-2-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-5-methyl-3-phenylfuran (**8d**)

Yellow solid, mp 63–64 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.33 (m, 2H), 7.30–7.23 (m, 3H), 4.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.49 (dq, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.31 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.27 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.34 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 194.3 (C), 170.0 (C), 168.6 (C), 142.2 (C), 129.1 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 115.1 (C), 86.0 (CH), 61.9 (CH₂), 53.3 (CH), 29.6 (CH₃), 14.9 (CH₃), 14.2 (CH₃); IR (ATR/ cm^{-1}) 1755, 1674, 1624, 1604, 1196, 1038; HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M} + \text{Na}^+$) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 297.1097, found: 297.1099.

5,6-Cyclohexa-2-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-3-phenylfuran-4-one (**8e**)

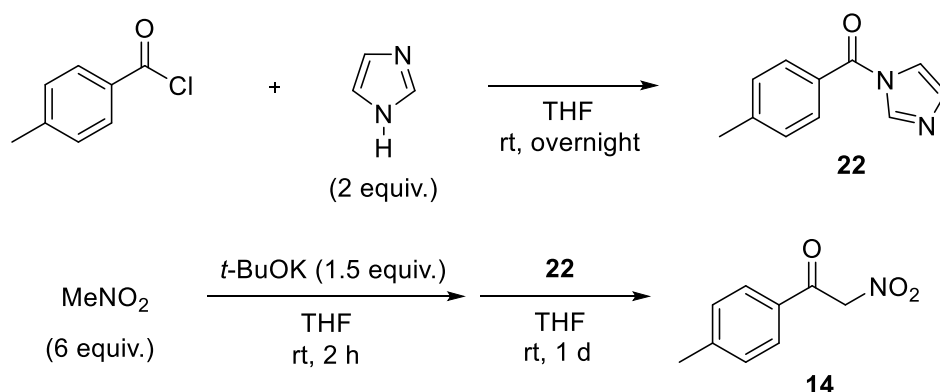
Yellow oil, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.31 (m, 2H), 7.27–7.21 (m, 3H), 4.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.46 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.32 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.27 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 2.68–2.65 (m, 2H), 2.44–2.31 (m, 2H), 2.19–2.10 (m, 2H), 1.33 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.3 (C), 177.4 (C), 169.5 (C), 141.1 (C), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 115.8 (C), 88.0 (CH), 62.0 (CH₂), 49.8 (CH), 36.8 (CH₂), 23.9 (CH₂), 21.7 (CH₂), 14.2 (CH₃); IR (ATR/cm⁻¹) 1751, 1639, 1396, 1219, 748; HRMS (ESI/TOF) calcd. for (M+H⁺) C₁₇H₁₉O₄: 287.1278, found: 287.1278.

第7節 3-(フェニルメチレン)-2,4-ペンタンジオンを用いたジヒドロフラン誘導体の合成



3-(フェニルメチレン)-2,4-ペンタンジオン **12a** (62.7 mg, 0.33 mmol)のアセトニトリル溶液 (1.1 mL)にニトロ酢酸エチル **6a** (55.6 μL, 0.50 mmol)、トリエチルアミン (46.6 μL, 0.33 mmol)を順次加えて60 °Cで3時間加熱した。この時、反応溶液は黄色から橙色に変化した。溶媒を減圧留去して得られた橙色オイル (150.4 mg)の¹H NMRを測定したところ、目的物 **8d**が92%の収率で生成していることを確認した。さらにカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル = 8/2)処理をすることにより、ジヒドロフラン誘導体 **8d** (75.7 mg, 0.28 mmol, 83%)を黄色固体として得た。

第8節 α -ニトロアセトフェノンの合成



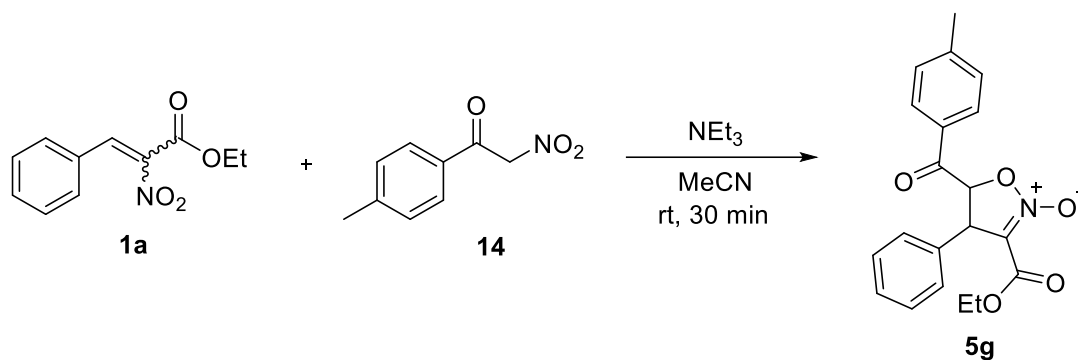
文献⁹⁾の方法に従って、実験を行った。アルゴン雰囲気下、氷冷したイミダゾール (1.36 g, 20 mmol)の脱水 THF 溶液 (33 mL)に、*p*-トリオイルクロリド (1.32 mL, 10 mmol)を滴下した。この時、白色沈殿の生成が観察された。室温で 18 時間攪拌した後、白色沈殿をろ別し、ろ液を減圧濃縮することにより淡黄色オイルと白色固体の混合物 (1.88 g)を得た。この混合物を THF (4 mL)に溶解させ、溶液 A を調製した。

アルゴン雰囲気下、カリウム *t*-ブトキシド (1.68 g, 15 mmol)の脱水 THF 懸濁液 (28 mL)に、ニトロメタン (3.21 mL, 60 mmol)を 0 °C で滴下した後、室温まで昇温し 2 時間攪拌した。この混合物を再度氷冷し、別途調製した溶液 A (4 mL)を滴下したところ、懸濁液は白色から橙色に変化した。再度、室温まで昇温し、さらに 1 日間攪拌した。反応終了後、沈殿物をジクロロメタンで洗浄しながら、橙色固体を吸引ろ取した。この橙色固体に冷水 (200 mL)を加えて、6 M 塩酸で pH = 3 付近に調整した後、ジクロロメタン (50 mL \times 3)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、橙色固体と褐色固体の混合物 (1.47 g)を得た。この混合物にジエチルエーテル (40 mL \times 4)を加えて洗浄することにより、ニトロケトン **14** (1.04 g, 5.82 mmol, 58%)を淡黄色固体として得た。

4-Methyl- α -nitroacetophenone (**14**)⁹⁾

Pale yellow solid, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.85 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

第9節 イソオキサゾリン 2-オキシド誘導体の合成



α -ニトロけい皮酸エチル **1a** (66.1 mg, 0.30 mmol)のアセトニトリル溶液 (1.0 mL)に α -ニトロアセトフェノン **14** (54.3 mg, 0.30 mmol)、トリエチルアミン (41.8 μ L, 0.30 mmol)を順次加えて室温で30分攪拌した。この間、反応系に顕著な変化は見られなかった。溶媒を減圧留去して得られた黄色オイル (143.5 mg)の¹H NMRを測定したところ、64%の収率でイソオキサゾリン **5g**が生成していることを確認した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン / 酢酸エチル = 7/3)で処理をすることにより、イソオキサゾリン **5g** (53.8 mg, 0.15 mmol, 51%)を黄色オイルとして得た。

この構造であることは、¹³C NMRにおいてケトンのシグナル (191.3 ppm)と、NOESYにおいてH_aとH_bの相関が見られたことから決定した (Figure 11)。

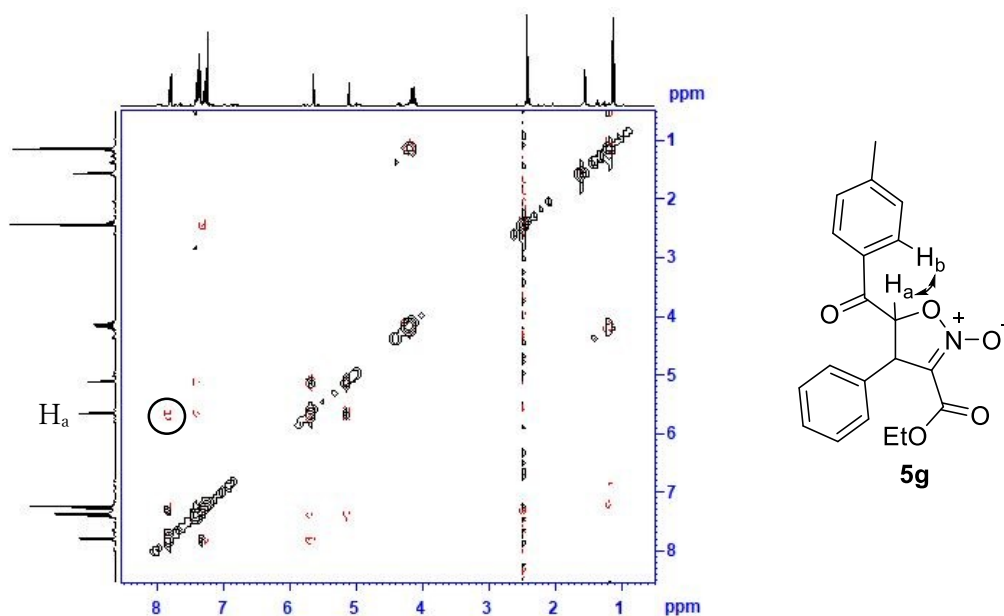


Figure 11. 化合物 **5g** の NOESY スペクトル (400 MHz, CDCl₃)

3-Ethoxycarbonyl-4,5-dihydro-5-(4-methylbenzoyl)-4-phenylisoxazoline 2-oxide (**5g**)

Yellow oil, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42–7.36 (m, 5H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.19 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.14 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.13 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.3 (C), 158.4 (C), 146.0 (C), 138.6 (C), 130.9 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 127.6 (CH), 109.8 (C), 81.7 (CH), 62.0 (CH_2), 51.8 (CH), 22.0 (CH_3), 14.0 (CH_3); IR ($\text{KBr}/\text{cm}^{-1}$) 1736, 1697, 1628, 1606, 1228, 740; HRMS (ESI/TOF) calcd. for ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5$: 354.1336 found: 354.1337.

第 5 章 参考文献

- 1, S. Zen, M. Koyama and S. Koto, *Organic Syntheses, Coll. Vol. 6*, p. 797 (1988).
- 2, L. Han, P. Xing and B. Jiang, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3428–3431.
- 3, S. Fioravanti, L. Pellacani and M. C. Vergari, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 524–528.
- 4, P. K. Kancharla, Y. S. Reddy, S. Dharuman, and Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5832–5837.
- 5, R. Qiu, Y. Qiu, S. Yin, X. Xu, S. Luo, C.-T. Au, W.-Y. Wong, S. Shimada, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 153–162.
- 6, X. Chen, P. Y. Peng, W. Yu, X. Zhang, P. X. Shao, P. X. Xu and P. Z. Li, *ChemistrySelect*, **2018**, *3*, 6344–6348.
- 7, L. Han, P. Xing and B. Jiang, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3428–3431.
- 8, A. Rouf, E. Sahin and C. Tanyeli, *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 331–337.
- 9, H. Nguyen and M. Kurth, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 362–365.

謝辞

本研究を行うにあたり大変多くの方にお世話になりました。化学や英語に関する学業面、研究を進める際のご指導および、発表スライドや論文の添削を頂きました他、研究以外においても、進路で困った時など丁寧にサポートして頂きました西脇永敏教授に深く感謝申し上げます。また、温度可変 NMR の測定や報告会でのアドバイス等を通して、多くの知識を教えて下さった横山創一助教に深く感謝申し上げます。研究を進める上で、幅広い視点から新しい考え方を教えて下さった杉本隆一名誉教授、小廣和哉教授、大谷政孝准教授、伊藤亮孝講師、林正太郎講師に深く感謝申し上げます。研究を進める際や報告書を書く際に、積極的にアドバイスを下さった黒田靖之さん、実験操作や測定機器についての知識の幅を広げて下さった有田磨央さんに深く感謝申し上げます。また、日々の研究から私生活に至るまで、研究室生活を共にした盆子原篤さんにも深く感謝致します。

本論文中に謝辞という形をとり、感謝と御礼を申し上げます。