

平成二十八年度 博士論文

(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの
*syn*付加・ラクタム環化反応を
鍵とする新規2-キノロン合成法の開発

名古屋大学大学院創薬科学研究科
基盤創薬学専攻 分子設計化学分野

村山 司

目次

第 1 章 序論	1
1 節. 3,4 位の置換された 2 - キノロンの有用性	2
2 節. 古典的な 2 - キノロン合成法	3
3 節. 遷移金属触媒を用いる 2 - キノロン合成法	6
4 節. 本研究の目的	15
5 節. 参考文献	18
第 2 章 (<i>o</i> -アミノフェニル)プロピオレートに対する環化付加反応による 3,4 縮環 2 - キノロン合成	21
1 節. 緒言	22
2 節. 二酸化炭素を C1 炭素源とする(<i>o</i> -アミノフェニル)プロピオレートの合成	29
3 節. (<i>o</i> -アミノフェニル)プロピオレートに対する環化付加/ラクタム環化反応	33
4 節. 総括	43
5 節. 実験項	44
6 節. 参考文献	64
第 3 章 (<i>o</i> -アミノフェニル)プロピオレートに対する銅触媒ヒドロアリール化反応による 4 - アリール - 2 - キノロン合成	67
1 節. 緒言	68
2 節. ベンジル基および Boc 基で保護された(<i>o</i> -アミノフェニル)プロピオレートの合成	78
3 節. (<i>o</i> -アミノフェニル)プロピオレートに対する銅触媒ヒドロアリール化/ ラクタム環化反応	81
4 節. 総括	91
5 節. 実験項	93
6 節. 参考文献	108

第4章 ポリメトキシ2-キノロンの分岐型合成	109
1節. 緒言	110
2節. ポリメトキシ4-アリール-2-キノロンの合成	115
3節. トリメトキシ2-キノロンの分岐型合成	122
4節. 総括	131
5節. 実験項	132
6節. 参考文献	150
第5章 結言	153
謝辞	158
発表論文リスト	159

略語一覧

acac	アセチルアセトナート
AchE	アセチルコリンエステラーゼ
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル
BINAP	2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル
Boc	<i>tert</i> - ブトキシカルボニル
cod	1,5 - シクロオクタジエン
cy	シクロヘキシル
DBA	ジベンジリデンアセトン
DDQ	2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - <i>p</i> - ベンゾキノン
DFT	密度汎関数理論
diglyme	ジエチレングリコールジメチルエーテル
DMA	<i>N,N</i> - ジメチルアセトアミド
DMF	<i>N,N</i> - ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppb	1,4 - ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン
dppe	1,2 - ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン
dppf	1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDA	1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
LHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
LUMO	最低空軌道
MAP	分裂促進因子活性化タンパク質
MFSDA	メチル 2,2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル)アセテート
MOM	メトキシメチル
MW	マイクロ波
NBS	<i>N</i> - ブロモスクシンイミド
NHC	含窒素ヘテロ環カルベン
NIS	<i>N</i> - ヨードスクシンイミド
NMO	<i>N</i> - メチルモルホリン <i>N</i> - オキシド
NMR	核磁気共鳴

Phthal	フタロイル
PMB	<i>p</i> -メトキシベンジル
PPA	ポリリン酸
PS	ポリスチレン
RSM	原料回収
TBAB	テトラブチルアンモニウムブロミド
TBACl	テトラブチルアンモニウムクロリド
TBAI	テトラブチルアンモニウムヨージド
TBAOAc	テトラブチルアンモニウムアセテート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
Xantphos	4,5 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9,9 - ジメチルキサンテン

第 1 章

序論

第1章 序論

1節. 3,4位の置換された2-キノロンの有用性

3位または4位の置換された2-キノロンは、天然物^{1,2}や抗がん剤であるチピファルニブ **1-1**³をはじめとする、生理活性物質に含まれている(Figures 1-1 & 1-2)。2-キノロンが示す生理活性として、Maxi-Kチャンネル開口作用⁴、アミロイドβ原線維発生阻害作用⁵、B型肝炎ウイルス阻害作用⁶、エンドセリン受容体拮抗作用⁷、p38αMAPキナーゼ阻害作用⁸、レチノイドX受容体作動作用⁹、抗血小板凝集作用¹⁰などが報告されている。

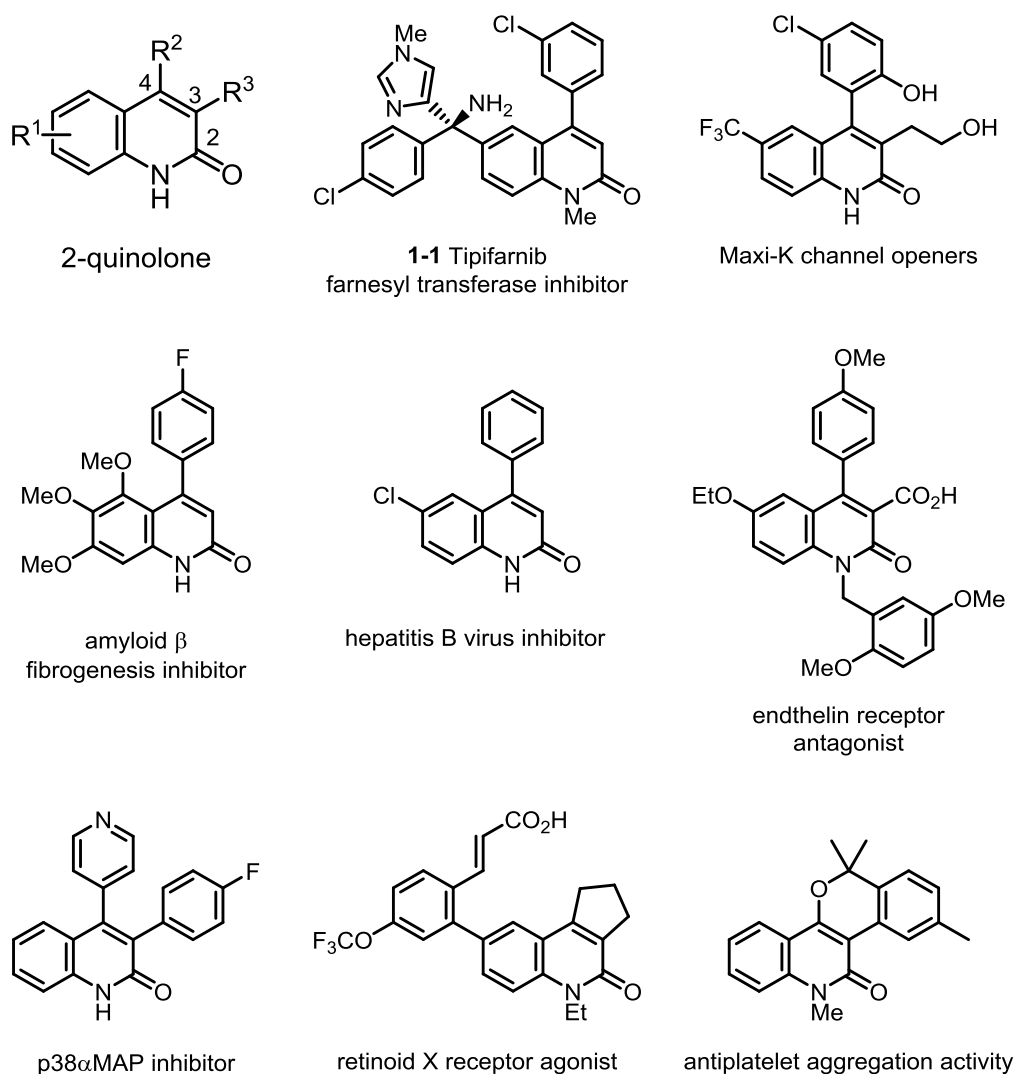


Figure 1-1. 3,4位に置換基を持つ生理活性2-キノロン

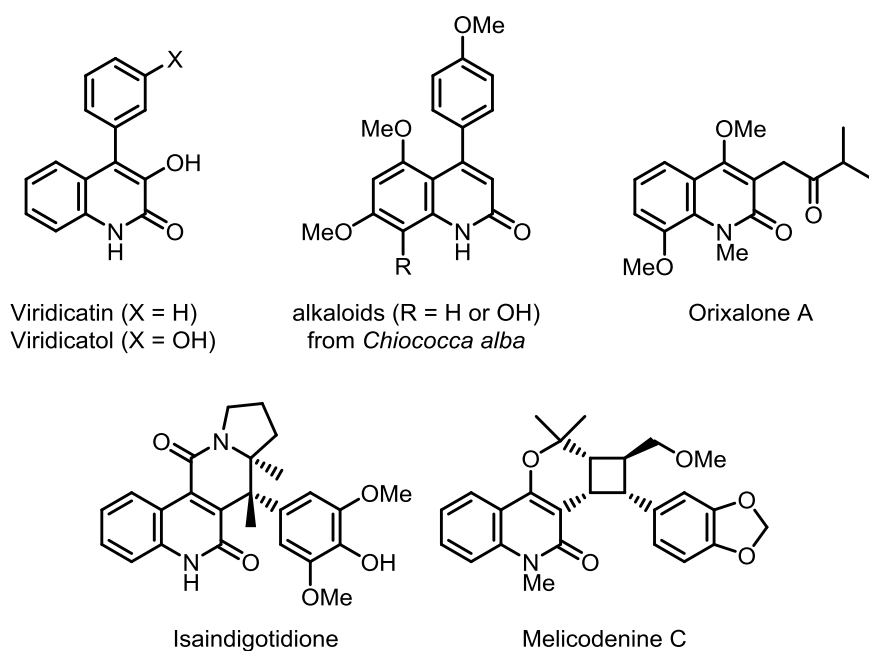


Figure 1 - 2. 天然に存在する 3,4 位に置換基を持つ 2 - キノロン

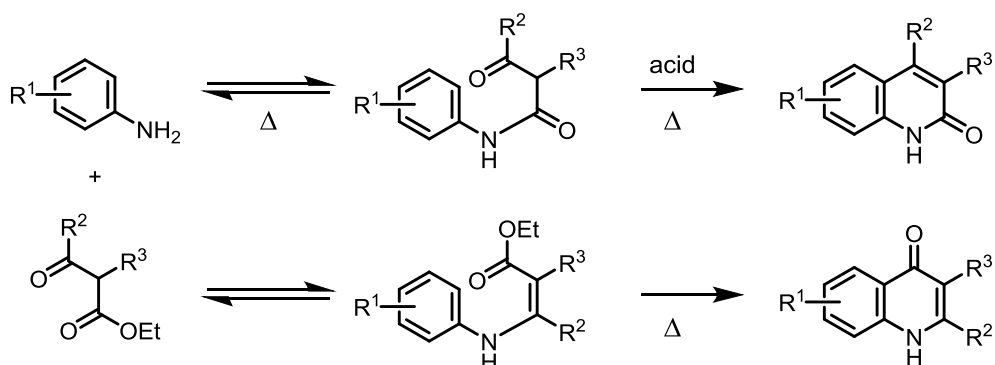
これらの 2 - キノロンは、3,4 位を縮環したもの、3,4 位にそれぞれ異なる置換基を持つもの、4 位にアリール基を置換したものまで多岐にわたる。その効率的で汎用性の高い合成法の開発は、創薬科学分野の重要な課題である。

2 節. 古典的な 2 - キノロン合成法

2 - キノロンの合成法は、キノリン合成の応用として、古くは 19 世紀後半から報告されてきた¹¹。古典的な合成法として、Knorr 合成法、Friedländer 合成法、Vilsmeier - Haack 反応の応用が挙げられる。

2-1. Knorr 合成法

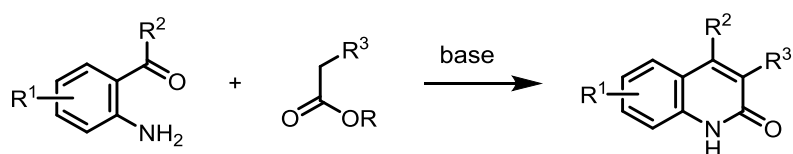
Knorr 合成法は、アニリンと β - ケトエステルから、酸触媒存在下にキノロンを合成する手法である (Scheme 1 - 1)¹²。加熱によって出発物質が縮合し、エタノールが反応系外に出てアニリド中間体が形成される場合には、芳香環への求電子置換反応により 2 - キノロンが得られる。一方でクロトネート中間体が形成される場合には、4 - キノロンが副生する (Conrad - Limpach キノリン合成法)。この合成法は現在でも 4 位置換 2 - キノロンの合成に用いられているが、収率の良い合成例は比較的単純な構造を持つものに限られる¹³。



Scheme 1 - 1. Knorr 合成法

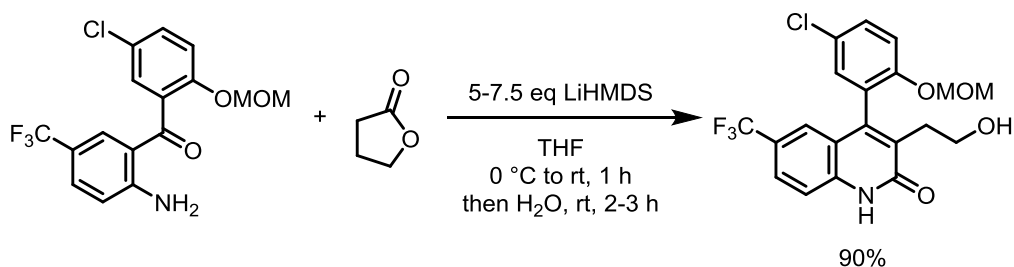
2-2. Friedländer 合成法

Friedländer 合成法は、オルトアシルアニリンと、 α 位にメチレンを持つカルボニル化合物からキノリンを合成する手法である¹⁴。この際、エステルあるいはカルボン酸を用いると、2 - キノロンが得られる(Scheme 1 - 2)。塩基としては、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム、ピペリジンなどが汎用される。エステルやカルボン酸の α 位は求電子性置換基によって活性化されている必要があり、そうでない場合には過酷な反応条件を要する。また、基質となるオルトアシルアニリンは、Friedländer 合成の条件下でも自己縮合するなど、安定性に問題がある。



Scheme 1 - 2. Friedländer 合成法

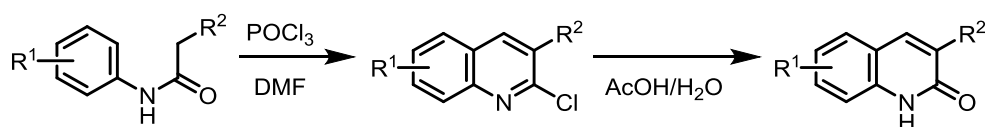
この手法は、2000 年代においても改良が続けられ、生理活性物質の合成に汎用されている¹⁵。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LiHMDS)を塩基として用いることで、求電子性置換基による活性化を受けていないエステルを使用できるようになったほか、ラク톤を用いることで、3 位にアルキル基を置換した 2 - キノロンを合成する手法も開発された¹⁶。依然として強塩基を必要とするため、基質適用範囲に問題があるものの、本章 1 節で示した Maxi - K チャネル開口薬⁴を、出発物質である *p* - トリフルオロメチルアニリンから 5 段階で合成可能とするなど、実際の創薬研究の場で有用性が示されている(Scheme 1 - 3)。



Scheme 1 - 3. Maxi - K チャンネル開口薬合成の鍵反応

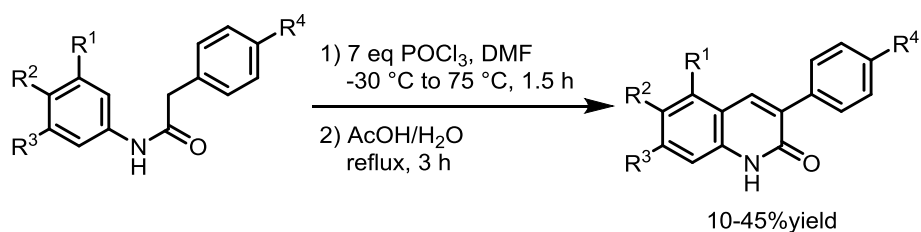
2-3. Vilsmeier - Haack 反応の応用

アニリンとカルボン酸塩化物などから合成した、カルボニル α 位にメチレンを有するアリアルアミドに Vilsmeier - Haack 反応¹⁷を行った後、生じる 2 - クロロキノリンを酸性条件で加水分解することで、3 位置換 2 - キノロンを合成できる (Scheme 1 - 4)。



Scheme 1 - 4. Vilsmeier - Haack 反応による 2 - キノロン合成

この反応は 4 位に官能基を持つ 2 - キノロンの合成には不向きであるが、近年でも抗がん作用を示す生理活性物質の合成などに応用されている (Scheme 1 - 5)¹⁸。



Scheme 1 - 5. Vilsmeier - Haack 反応を利用した生理活性物質の骨格構築

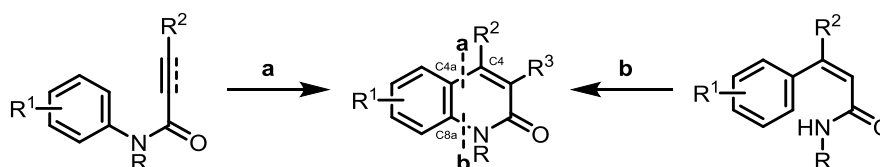
これらの反応は収束的な合成法であるものの、総じて強酸あるいは強塩基性の過酷な反応条件や、安定性の低い基質を用いる必要がある。そのため基質許容性や生成物の位置選択性に強い制限があり、収率も中程度であることが多い。特に 2 - キノロン 3,4 位に置換基を自在に導入することは困難であり、より穏和な条件で進行する反応の開発が求められてきた。

3節. 遷移金属触媒を用いる 2-キノロン合成法

古典的合成法における問題を解決し、多様な 2-キノロンを合成するため、パラジウム錯体を主とする遷移金属触媒を用いる強力な手法が開発されている。本節では 3 位または 4 位に置換基を持つ 2-キノロンの有力な合成法として、分子内付加反応、分子間アミド化環化反応、カルボニル化環化反応、ドミノ Heck/環化反応を概括する。

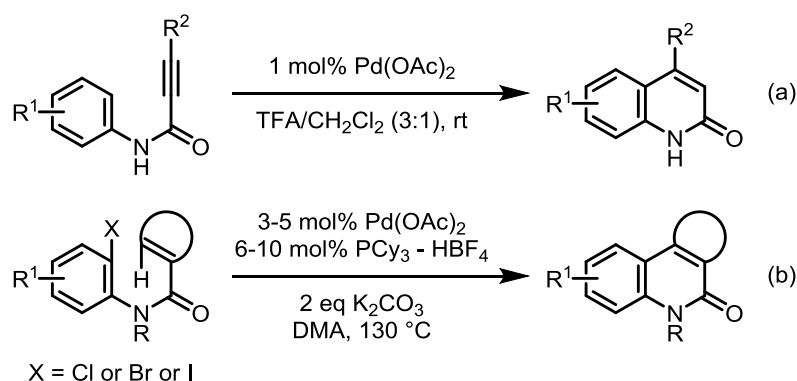
3-1. 分子内付加反応

分子内付加反応による 2-キノロン合成法の多くは、遷移金属触媒によるハロゲン-アミノ基間のカップリング反応や、C-H 結合活性化反応の応用として報告されてきた。C4-C4a 間の分子内 C-C 結合形成(Scheme 1-6, a)や、N1-C8a 間の分子内 C-N 結合形成(Scheme 1-6, b)による 2-キノロン環構築を行う例が多い。



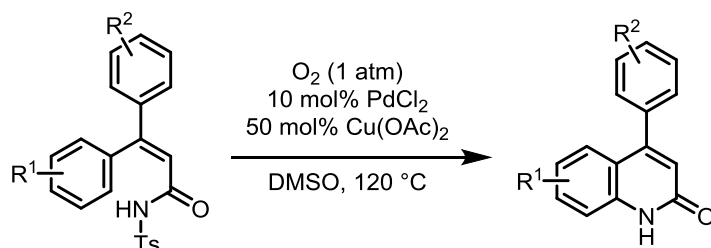
Scheme 1-6. 分子内付加反応による 2-キノロン合成

C4-C4a 間の分子内 C-C 結合形成による 2-キノロン合成法(Scheme 1-6, a)は、藤原らが 2000 年に先駆的な手法を報告した(Scheme 1-7 a)¹⁹。これは、アルキンに対するパラジウム触媒ヒドロアリール化反応を分子内化することで、2-キノロンを構築する手法といえる。一方、Fagnou は、分子内 C-H 結合活性化反応を、アミドを連結鎖として行うことで、2-キノロンを合成した(Scheme 1-7 b)²⁰。同様の手法で多数の複素環を合成している。



Scheme 1-7. C4-C4a 間の分子内 C-C 結合形成による 2-キノロン合成

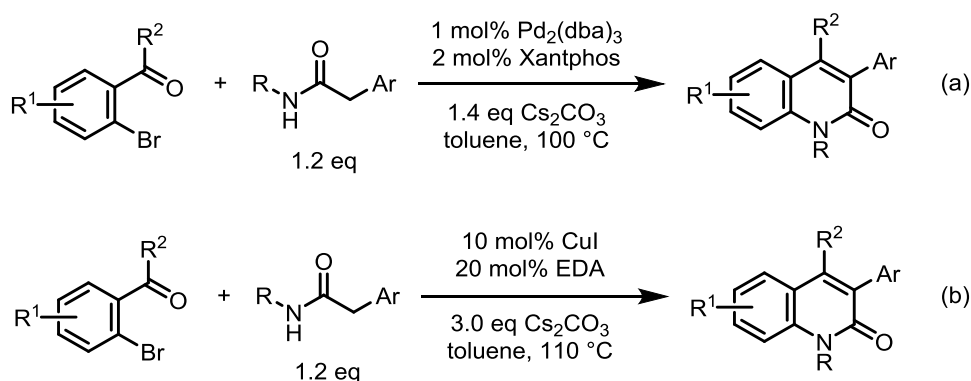
N1 - C8a 間の分子内 C - N 結合形成による 2 - キノロン合成法(Scheme 1 - 6 b)は、土井らによって報告されている(Scheme 1 - 8)²¹。基質は反応の過程で脱トシル化され、無保護の 2 - キノロンが得られる。R¹、R² に異なるアリール基を持つ基質を用いる場合には、原料合成のために行う Horner - Wadsworth - Emmons 反応²²での位置選択性が問題となる。そのため、この形式の C - H アミノ化反応をアリール基の導入を含めワンポットで行う、ドミノ Heck/環化反応が汎用されるが、この反応については本節 3 - 4 項で後述する。



Scheme 1 - 8. N1 - C8a 間の分子内 C - N 結合形成による 2 - キノロン合成

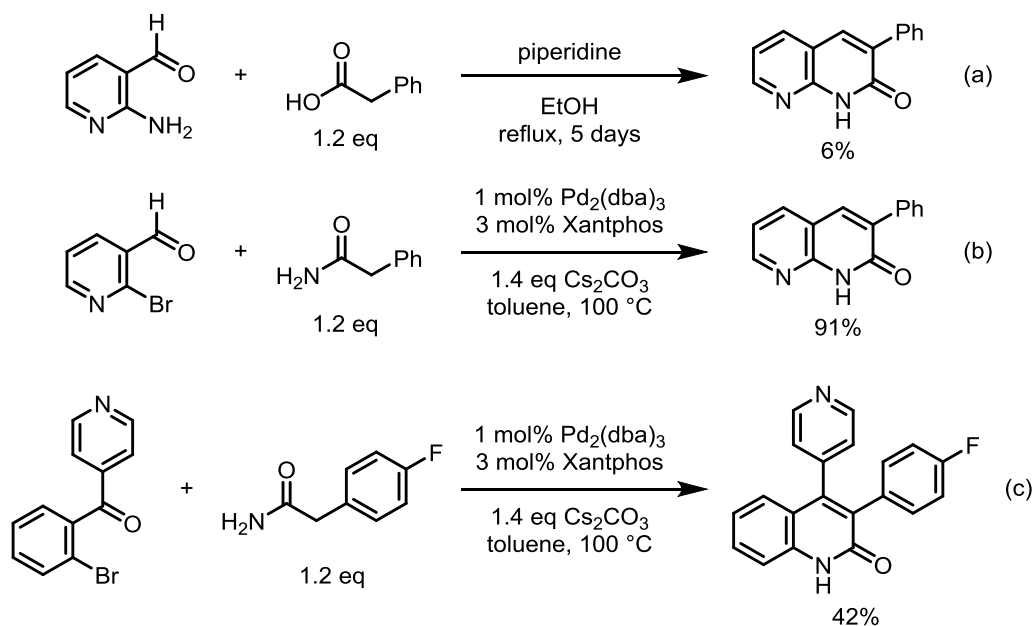
3-2. 分子間アミド化環化反応

分子間アミド化反応による 2 - キノロン合成は、Manley らが報告している(Scheme 1 - 9 a)²³。この反応は Buchwald らによって開発された分子間アミド化反応²⁴を応用したものであり、アミド α 位のアリール化を抑制できる弱塩基性条件で行われる。またこの報告の中で、一部の基質は銅触媒を用いる条件でも反応することが示されており、後年基質適用範囲の再検討がなされた(Scheme 1 - 9 b)²⁵。



Scheme 1 - 9. 分子間アミド化反応による 2 - キノロン合成

パラジウム触媒を用いる反応は、Friedländer 合成法では効率的な合成が困難であったナフタリジノンの合成を収率よく行えるほか(Scheme 1 - 10 a,b)、本章 1 節で示した p38 α MAP キナーゼ阻害剤の合成にも応用されており、遷移金属触媒を用いる手法の有用性の一端を示している(Scheme 1 - 10 c)⁸。

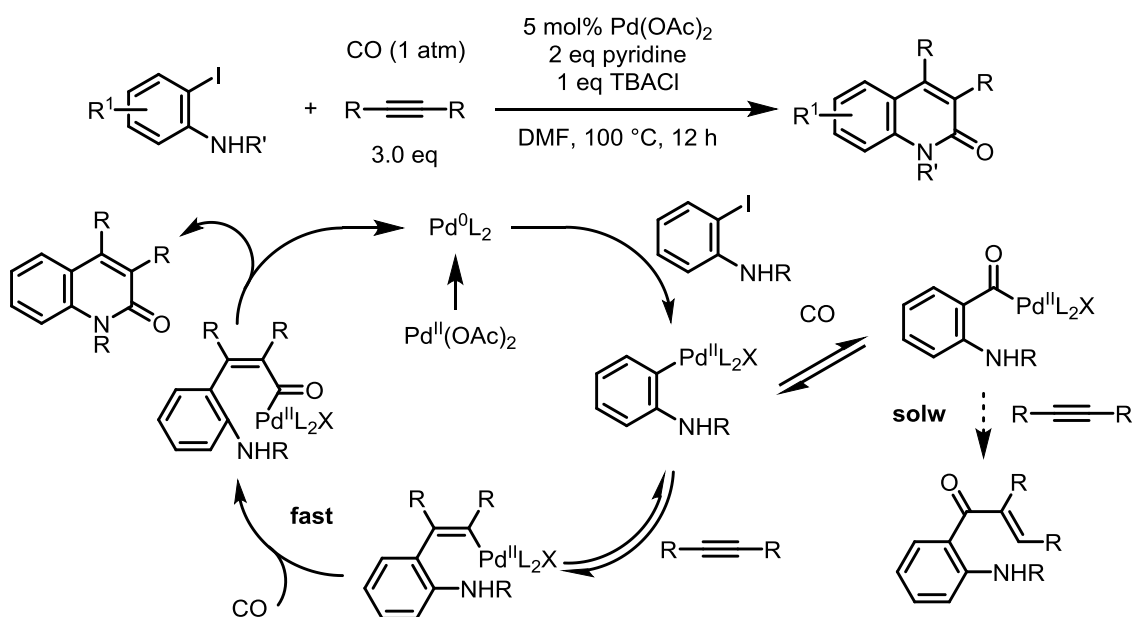


Scheme 1 - 10. 分子間アミド化反応の応用

3-3. 分子間カルボニル化環化反応

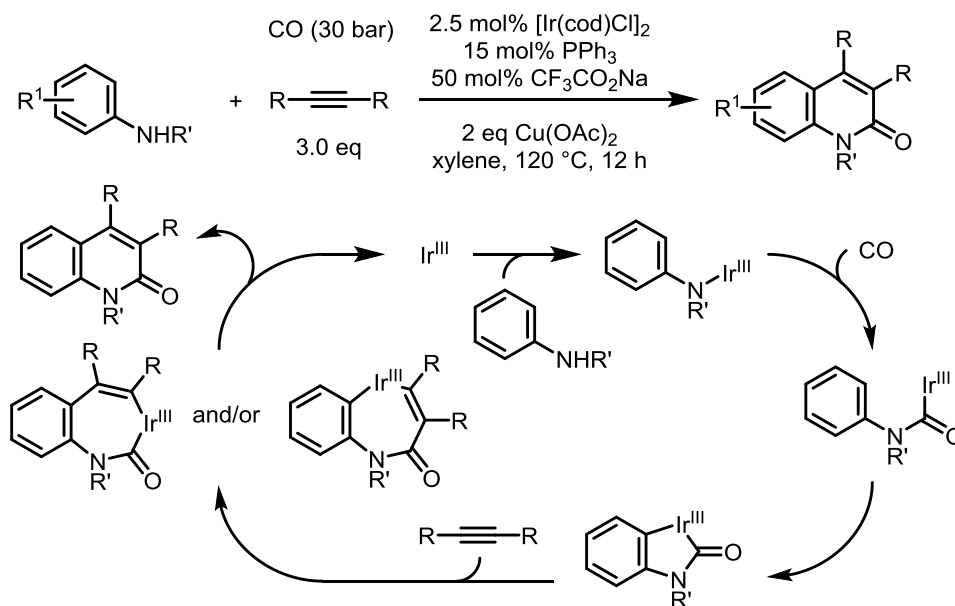
カルボニル化環化による 2-キノロン合成法は、Larock らによって先駆的な手法が報告された(Scheme 1 - 11)²⁶。この反応は、*o*-ヨードアニリン、一酸化炭素、内部アルキンの三成分を組み合わせて 3,4 位置換 2-キノロンを一挙に構築する合成法であり、基質の入手容易性や反応の収束性に優れる。この反応では、アニリンの保護基の電子的效果が収率に与える影響が大きく、強力すぎる電子求引基や電子供与基を用いた場合に収率が低下することが示されている。そのため、反応ごとにカルバメートあるいはスルホンアミドが基質として選択されている。

通常パラジウム触媒を用いるカルボニル化反応では、一酸化炭素の挿入がアルキンの挿入に優先するが、本反応では内部アルキンの挿入の後に一酸化炭素が挿入する反応経路が提唱されている。その理由として、本反応条件では、内部アルキンと一酸化炭素の挿入が可逆的になることが挙げられている。

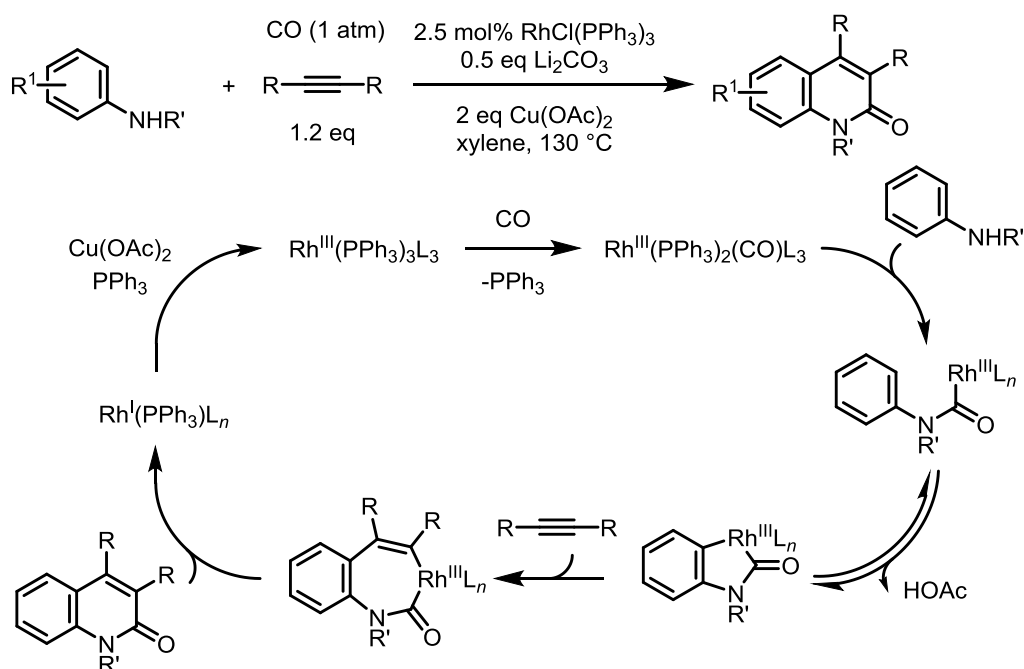


Scheme 1 - 11. パラジウム触媒によるカルボニル化環化とその提唱反応機構

同様のコンセプトを基に、ハロゲン化されていないアニリンを基質とする、イリジウム触媒²⁷あるいはロジウム触媒²⁸を用いた反応も報告された(Schemes 1 - 12 & 1 - 13)。イリジウムやロジウムに対してアニリンがアミノ基で配位した錯体が形成された後、一酸化炭素が挿入する反応機構が提唱されている。

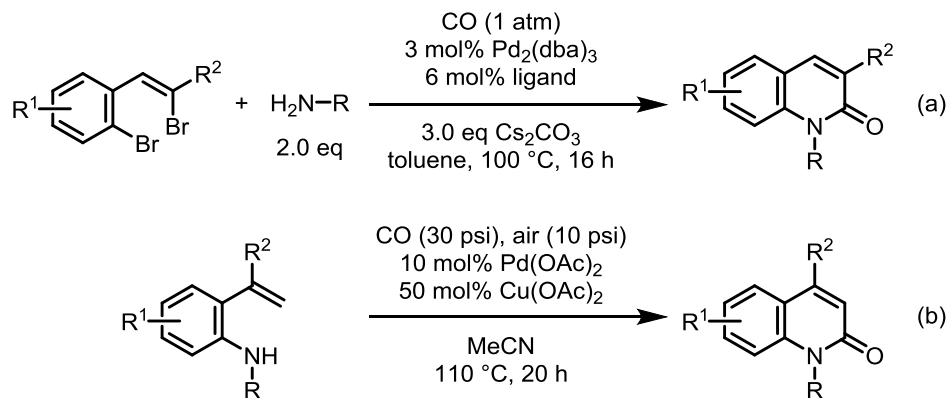


Scheme 1 - 12. イリジウム触媒によるカルボニル化環化とその反応機構



Scheme 1 - 13. ロジウム触媒によるカルボニル化環化反応

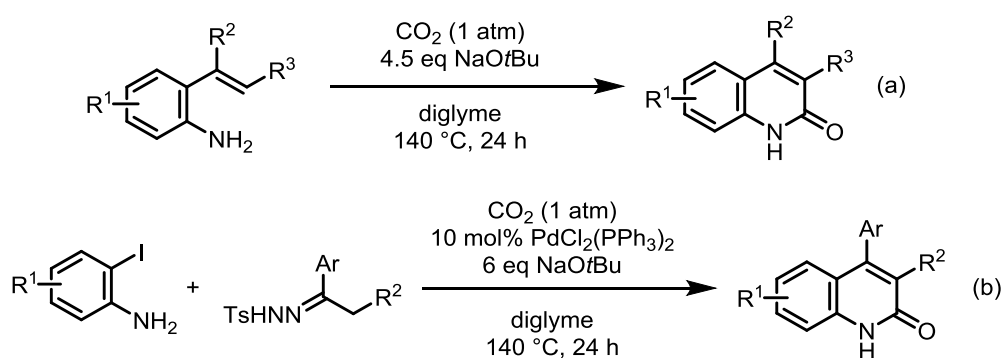
また、2-(2-ハロアルケニル)アリアルハライドを用いる反応や(Scheme 1 - 14 a)²⁹、2-ビニルアニリンを用いる反応³⁰も報告されている(Scheme 1 - 14 b)。



Scheme 1 - 14. カルボニル化環化反応による 2 - キノロン合成

一方でこの形式の反応には、毒性の高い一酸化炭素を用いる必要があるほか、非対称な内部アルキンを用いた場合には 3,4 位の位置選択性が著しく低く、単一の目的物を得ることが困難であることが多い。また内部アルキンを用いる必要があるために、ごく一部の例外を除き、3,4 縮環 2 - キノロンの合成には適用できない。

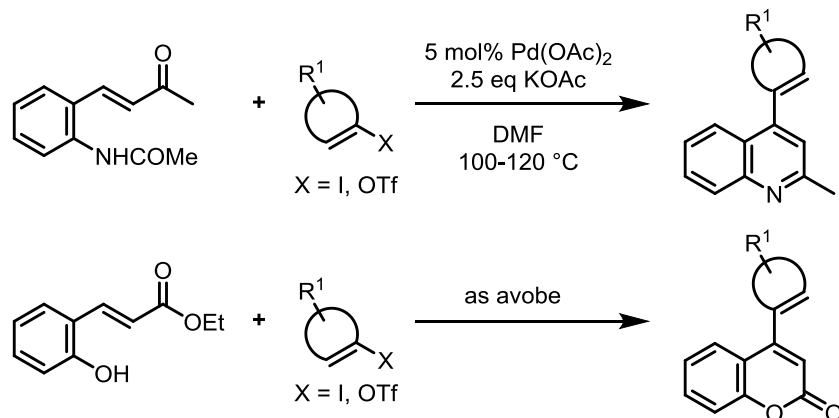
カルボニル化環化反応の C1 炭素源として、毒性の高い一酸化炭素の代わりに二酸化炭素を用いる手法が開発されている (Scheme 1 - 15 a)³¹。この手法は、3,4 縮環型を含めた多様な構造の 2 - キノロンを合成できる点と、遷移金属を用いない条件で進行する点で優れている。目的とする構造に応じて基質を逐次合成する必要があり、収束性に課題を残していたが、後にパラジウム触媒による *o*-ヨードアニリンとトシルヒドラゾンとのカップリングに続くカルボニル化環化をワンポットで行う、三成分反応が開発されている (Scheme 1 - 15 b)³²。



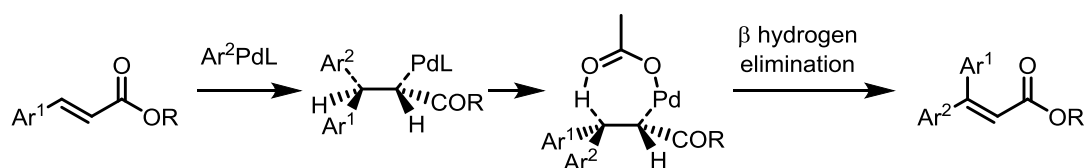
Scheme 1 - 15. 二酸化炭素を用いたカルボニル化環化反応による 2 - キノロン合成

3-4. ドミノ Heck/環化反応

ドミノ Heck/環化反応による、4 位置換キノリンや 4 位置換クマリンなどの複素環合成が Cacchi らによって報告された (Scheme 1 - 16)³³。これらの Heck 反応はいずれも *syn* 型 β 脱離による生成物を与えるが、これは触媒サイクル中での β ヒドリド脱離が、アセテート配位子を含む 7 員環構造を取りながら進行するためと報告されている (Scheme 1 - 17)³⁴。

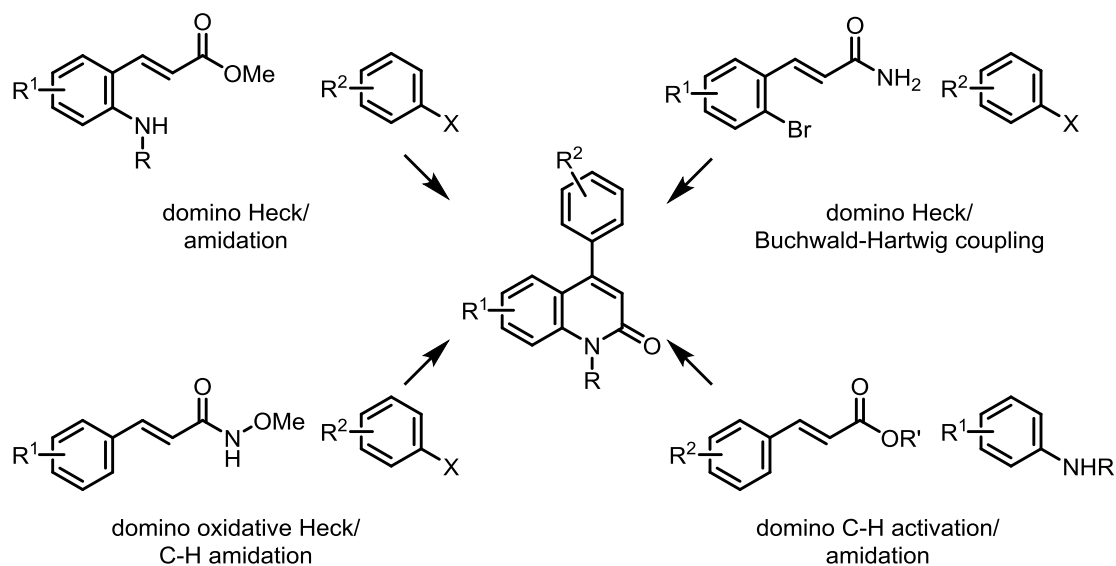


Scheme 1 - 16. ドミノ Heck/環化反応による複素環合成



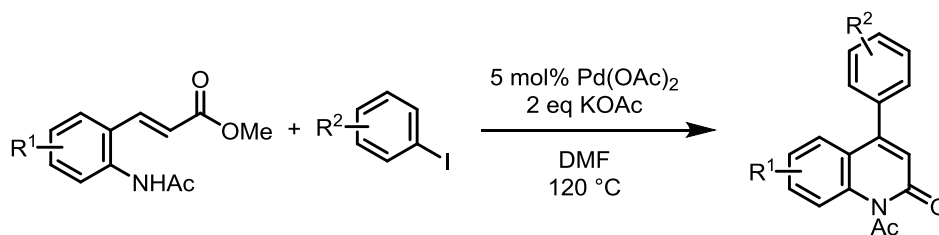
Scheme 1 - 17. *syn* 型 β 脱離の反応機構

これらの例に倣い、Heck 反応によって 3-アリールシナメートまたはシナムアミドを合成し、続く閉環により 4 位置換 2-キノロンを合成するドミノ型の手法が多数報告されてきた(Scheme 1 - 18)。閉環反応として、アミド結合形成、Buchwald - Hartwig カップリング、パラジウム触媒による C - H 活性化反応などが応用されており、それに応じた環化前駆体を得るために様々な最適化が行われている。一方、アニリンに対する C - H 結合活性化による Heck 型反応に続く環化反応を用いた例も複数ある。この C - H 結合活性化にはアニリンに対するオルトパラデーションが用いられており、前述の Heck 反応を用いた例とは、反応機構が異なる。



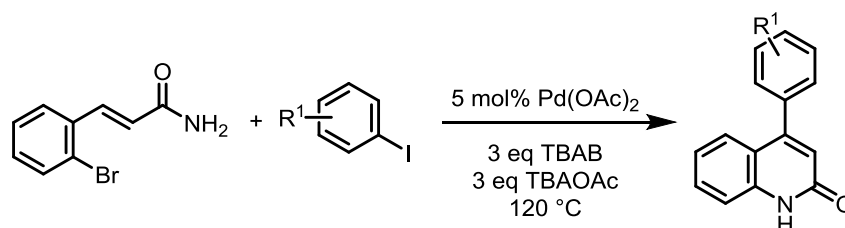
Scheme 1 - 18. ドミノ Heck/環化反応による 2-キノロン合成

この形式の 4-アリール-2-キノロン合成法は、Cacchi らによって先駆的な報告がなされている(Scheme 1 - 19)³⁵。(o-アミノフェニル)アクリレートのアミノ基が無置換の場合には異性化/閉環反応が優先しアリール基が導入されないため、求電子性を低下させるためにアミノ基をアセトアミド基に変換している。後年、Das らはパラジウム NHC 触媒を用いることで、無保護の(o-アミノフェニル)アクリレートから 2-キノロンを合成している³⁶。



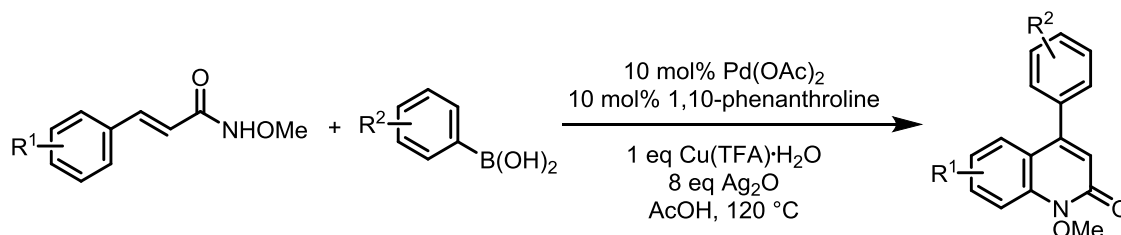
Scheme 1 - 19. ドミノ Heck/アミド化環化反応による 2 - キノロン合成

この報告とほぼ同時期に、Heck 反応に続く環化反応として分子内 Buchwald - Hartwig カップリングを利用した例を、同じく Cacchi らが報告している (Scheme 1 - 20)³⁷。Buchwald - Hartwig カップリングは一般にホスフィン配位子あるいは NHC 配位子を必要とするが、溶媒として溶融テトラアルキルアンモニウム塩を用いると、パラジウム触媒がナノパーティクルを形成するために、分子内カップリング反応が進行するとされている。



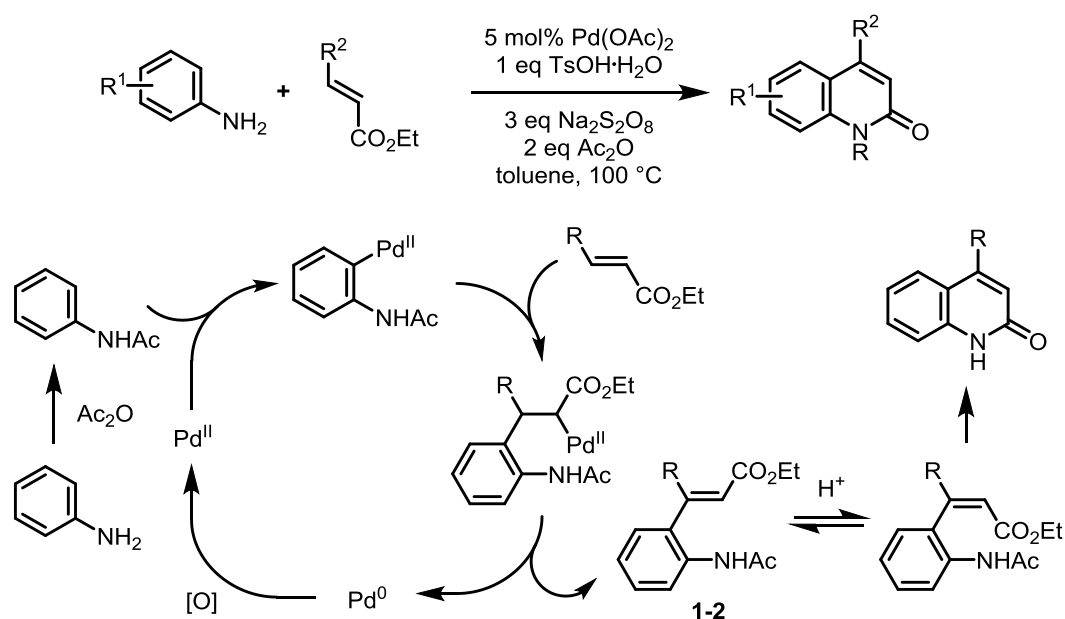
Scheme 1 - 20. ドミノ Heck/Buchwald - Hartwig カップリングによる 2 - キノロン合成

環化反応として C - H 結合活性化によるアミド化反応を用いる例が、土井らによって報告されている (Scheme 1 - 21)³⁸。これは本節 3 - 1 項で示した、3,3 - ジアリアルアクリルアミドに対する C - H 結合活性化によるアミド化/環化反応を、アリール基導入から環化まで単工程で行う発展系といえる。N - メトキシ基はパラジウムへの配向性向上に寄与するほか、水素化ナトリウムなどで容易に脱離可能な保護基としても機能する。ハロゲン化アリールと比較して毒性の低いアリールボロン酸をアリール源として使用できる点も重要である。



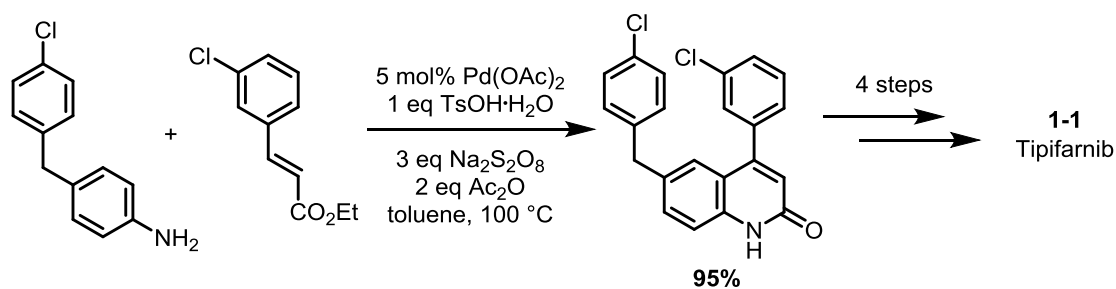
Scheme 1 - 21. ドミノ Heck/C - H 結合活性化による 2 - キノロン合成

無保護のアニリンとアクリレートとを C-H 結合活性化によってカップリングさせる反応が、Liu らによって報告されている(Scheme 1 - 22)³⁹。この反応では無水酢酸によってアミノ基がアセチル化され、オルトパラデーションが進行する。Heck 型反応は *syn* 型 β 脱離を伴って進行するため、エステル部位とアニリン部位がトランスに位置する中間体 **1-2** が生成するが、*p*-トルエンスルホン酸によって *E/Z* 異性化が起きるため、2-キノロンが得られるとされている。



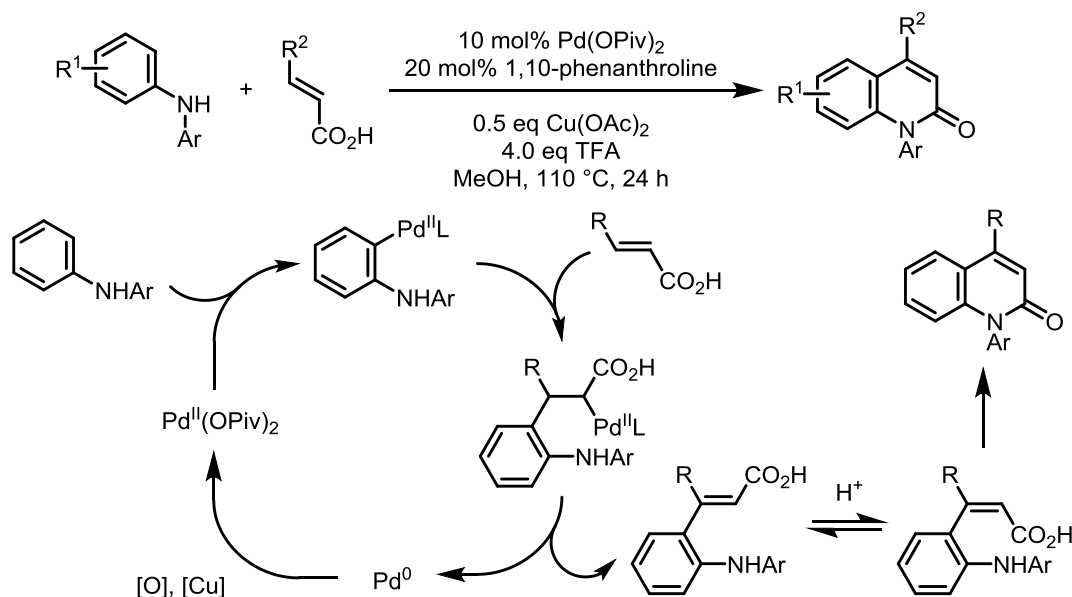
Scheme 1 - 22. C-H 結合活性化 Heck 型反応/アミド化環化による 2-キノロン合成

また本章 1 節で示した、チピファルニブの形式全合成を行えることも示されており、実用性の高い反応といえる(Scheme 1 - 23)。



Scheme 1 - 23. チピファルニブの形式合成

一方、 α,β -不飽和カルボン酸とジアリールアミンを用いた反応が、Maiti らによって報告されている(Scheme 1 - 24)⁴⁰。この反応条件では、カルボン酸の脱炭酸が懸念されるが、トリフルオロ酢酸の添加によりこれを抑制している。異なる 2 つのアリール基を有するアミンを用いた場合、相対的に電子豊富なアリールがオルト-パラデーションを受けやすいが、選択性は低く混合物を与える。

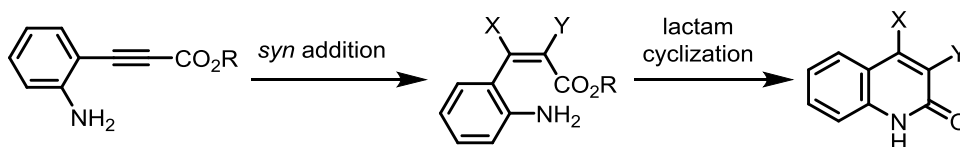


Scheme 1 - 24. C - H 結合活性化 Heck 型反応/アミド化環化による 2 - キノロン合成

4 節. 本研究の目的

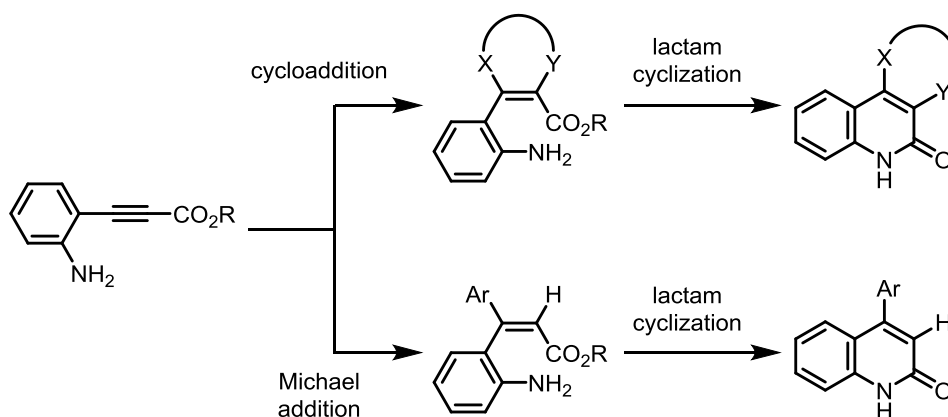
以上に概括した 2 - キノロン合成法は、収束的な合成、あるいは短工程での合成を可能とする点で有用であり、様々な生理活性物質の合成に利用されてきた。一方で、これらの多くは、2 - キノロン骨格の構築に主眼が置かれているために、合成法ごとに得られる 2 - キノロンの置換様式が限定されている。内部アルキンを 2 - キノロン 3,4 位の構成材料とする合成法では、一般に 3,4 位に縮環構造を持つ 2 - キノロンを合成することはできず、Heck 反応を用いた合成法では、一般に 3 位置換基を導入できない。分岐型合成の観点からは、2 - キノロン骨格構築の時点で、多様な置換基の導入を前提とした反応設計が必要であると考えた。

そこで本研究では、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する *syn* 付加反応に続くラクタム環化反応による、2 - キノロンのモジュール型合成を計画した(Scheme 1 - 25)。



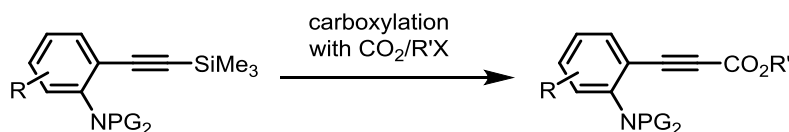
Scheme 1 - 25. 2 - キノロンのモジュール型合成計画

プロピオレートの電子欠損性三重結合は、その高い反応性から様々な *syn* 付加反応に応用できるため、精密有機合成におけるビルディングブロックとして幅広く利用されている。*(o*-アミノフェニル)プロピオレートに対して環化付加反応を用いれば、3,4 縮環 2 - キノロンが、マイケル付加型反応によりアリアル基を導入すれば、4 - アリアル - 2 - キノロンがそれぞれ合成できる。このように、多様な反応を応用できる共通の基質を用いることで、様々な置換様式を有する 2 - キノロンを効率的に合成できるようになると考えた (Scheme 1 - 26)。



Scheme 1 - 26. (*o*-アミノフェニル)プロピオレートを共通原料とした 2 - キノロン合成

しかし、*(o*-アミノフェニル)プロピオレートは一般的に合成が困難であり、その効率的合成法が必要となった。そこで、根東らが報告した二酸化炭素を C1 炭素源とするカルボキシル化反応を応用して、この問題を解決することとした (Scheme 1 - 27)⁴¹。



Scheme 1 - 27. シリルアセチレンの直接カルボキシル化反応

本論文は全 5 章で構成されており、各章の概要は以下の通りである。

第 1 章「序論」では、3,4 位の置換された 2 - キノロンの有用性について述べ、その古典的合成法や、近年開発された遷移金属触媒を用いる主な合成法について概括した。それによって既存の手法の問題点を明らかにし、本研究で検討した(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する *syn* 付加/ラクタム環化反応を用いる 2 - キノロン合成法開発の意義を示した。

第 2 章「(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する環化付加反応による 3,4 縮環 2 - キノロン合成」では、従来法では合成の困難であった(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの効率的合成法の確立と、各種環化付加反応による 3,4 縮環 2 - キノロンの合成について述べた。

第 3 章「(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する銅触媒ヒドロアリアル化反応による 4 - アリアル - 2 - キノロン合成」では、溶解性の向上とオルソゴナルな脱保護を指向して新たに設計した、ベンジル基および Boc 基で保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの合成と、それを用いた 4 - アリアル - 2 - キノロンのモジュール型合成について述べた。

第 4 章「ポリメトキシ 2 - キノロンの分岐型合成」では、第 3 章で開発した 4 - アリアル - 2 - キノロン合成法を応用して、生理活性を有する 2 - キノロンおよび 2 - キノロンアルカロイドの合成を達成し、前者の構造を基本骨格とした分岐型合成について述べた。

第 5 章「結言」では研究の成果を総括した。

5 節. 参考文献

- ¹ (a) Y. Kitahara, M. Shimizu, A. Kubo, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 2085–2090. (b) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, *22*, 627–646, and previous reviews of this series. (c) Y. Kobayashi, T. Harayama, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1603–1606, and references cited therein.
- ² Isolation report; (a) K. G. Cunnigham, G. G. Freeman, *Biochem. J.*, **1953**, *53*, 328–332. (b) Y. S. Mohammed, M. Lucker, *Tetrahedron Lett.*, **1963**, *28*, 1953–1958. (c) N. El Abbadi, B. Weniger, A. Lobstein, J. C. Quirion, R. Anton, *Planta Med.*, **1989**, *55*, 603–604. (d) X. Wu, G. Qin, K. K. Cheung, K. F. Cheng, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13323–13328. (e) C. Ito, M. Itoigawa, A. Furukawa, T. Hirato, T. Murata, N. Kaneda, Y. Hisada, K. Okuda, H. Furukawa, *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 1800–1803. (f) K. Nakashima, M. Oyama, T. Ito, Y. Akao, J. R. Witono, D. Darnaedi, T. Tanaka, J. Murata, M. Iinuma, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2421–2428.
- ³ (a) D. W. End, G. Smets, A. V. Todd, T. L. Applegate, C. J. Fuery, P. Angibaud, M. Venet, G. Sanz, H. Poinet, S. Skrzat, A. Devine, W. Wouters, C. Bowden, *Cancer Res.*, **2001**, *61*, 131–137. (b) B. M. Andresen, M. Couturier, B. Cronin, M. D’Occhio, M. D. Ewing, M. Guinn, J. M. Hawkins, V. J. Jasys, S. D. LaGreca, J. P. Lyssikatos, G. Moraski, K. Ng, J. W. Raggon, A. M. Stewart, D. L. Tickner, J. L. Tucker, F. J. Urban, E. Vazquez, L. Wei, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2004**, *8*, 643–650. (c) Q. Li, K. W. Woods, W. Wang, N.-H. Lin, A. Claiborne, W. Gu, J. Cohen, V. S. Stoll, C. Hutchins, D. Frost, S. H. Rosenberg, H. L. Sham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 2033–2039. (d) J. M. Kraus, H. B. Tatipaka, S. A. McGuffin, N. K. Chennamaneni, M. Karimi, J. Arif, C. L. M. J. Verlinde, F. S. Buckner, M. H. Gelb, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 3887–3898.
- ⁴ P. Hewawasam, W. Fan, M. Ding, K. Flint, D. Cook, G. D. Goggins, R. A. Myers, V. K. Gribkoff, C. G. Boissard, S. I. Dworetzky, J. E. Jr. Starrett, N. J. Lodge, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2819–2822.
- ⁵ Y. Shimokawa, M. Nakakoshi, S. Saito, H. Suzuki, Y. Yokoyama, A. Ishigami, H. Nishioka, M. Tsubuki, *Heterocycles*, **2012**, *85*, 1933–1940.
- ⁶ P. Cheng, Q. Zhang, Y.-B. Ma, Z.-Y. Jiang, X.-M. Zhang, F.-X. Zhang, J.-J. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 3787–3789.
- ⁷ W. W. K. R. Mederski, M. Osswald, D. Dorsch, M. Christadler, C.-J. Schmitges, C. Wilm, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 1883–1886.
- ⁸ C. Peifer, R. Urich, V. Schattel, M. Abadleh, M. Röttig, O. Kohlbacher, S. Laufer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 1431–1435.
- ⁹ B. Lagu, B. Pio, WO 2007041076
- ¹⁰ I.-S. Chen, I.-W. Tsai, C.-M. Teng, J.-J. Chen, Y.-L. Chang, F.-N. Ko, M. C. Lu, J. M. Pezzuto, *Phytochemistry*, **1997**, *46*, 525–529.
- ¹¹ Review; (a) R. H. Manske, *Chem. Rev.*, **1942**, *30*, 113–144. (b) Quinolines, G. Jones; John Wiley & Sons, 1977. (c) The Friedländer Synthesis of Quinolines, C.-C. Cheng, S.-J. Yan; John Wiley & Sons, 2004.
- ¹² L. Knorr, *Ann.*, **1886**, *236*, 69–115.
- ¹³ A. Kathuria, N. Priya, K. Chand, P. Singh, A. Gupta, S. Jalal, S. Gupta, H. G. Raj, S. K. Sharma, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 1624–1638.
- ¹⁴ P. Friedländer, *Ber.*, **1882**, *15*, 2572–2575.

- ¹⁵ P. Cheng, Q. Gu, W. Liu, J.-F. Zou, Y.-Y. Ou, Z.-Y. Luo, J.-G. Zeng, *Molecules*, **2011**, *16*, 7649–7661.
- ¹⁶ J. Wang, R. P. Discordia, G. A. Crispino, J. Li, J. A. Grosso, R. Polniaszek, V. C. Truc, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4271–4273.
- ¹⁷ A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber.*, **1927**, *60*, 119–122.
- ¹⁸ (a) B. Joseph, F. Darro, A. Béhard, B. Lesur, F. Collignon, C. Decaestecker, A. Frydman, G. Guillaumet, R. Kiss, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2543–2555. (b) Y. Zhang, Y. Fang, H. Liang, H. Wang, K. Hu, X. Liu, X. Yi, Y. Peng, *Bioorg. Med Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 107–111.
- ¹⁹ C. Jia, D. Piao, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7516–7522.
- ²⁰ L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 581–590.
- ²¹ K. Inamoto, T. Saito, K. Hiroya, T. Doi, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3900–3903.
- ²² L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, *Ber.*, **1958**, *91*, 61–63.
- ²³ P. J. Manley, M. T. Bilodeau, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2433–2435.
- ²⁴ J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6043–6048.
- ²⁵ L. Fu, X. Huang, D. Wang, P. Zhao, K. Ding, *Synthesis*, **2011**, *10*, 1547–1554.
- ²⁶ D. V. Kadnikov, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6772–6780.
- ²⁷ F. Zhu, Y. Li, Z. Wang, X.-F. Wu, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 3350–3354.
- ²⁸ X. Li, X. Li, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 9246–9249.
- ²⁹ A. C. Tadd, A. Matsuno, M. R. Fielding, M. C. Willis, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 583–586.
- ³⁰ J. Ferguson, F. Zeng, N. Alwis, H. Alper, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1998–2001.
- ³¹ Z. Zhang, L.-L. Liao, S.-S. Yan, L. Wang, Y.-Q. He, J.-H. Ye, J. Li, Y.-G. Zhi, D.-G. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 7068–7072.
- ³² S. Sun, W.-M. Hu, N. Gu, J. Cheng, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 18729–18732.
- ³³ A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, P. Pace, *Synlett.*, **1996**, 568–570.
- ³⁴ A. Amorese, A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, S. Cerrini, W. Fedeli, G. Ortar, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 813–828.
- ³⁵ R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Sferrazza, *Heterocycles*, **2006**, *69*, 99–105.
- ³⁶ S. Gupta, B. Ganguly, S. Das, *RSC Adv* **2014**, *4*, 41148–41151.
- ³⁷ (a) R. Bernini, S. Cacchi, I. De Salve, G. Fabrizi, *Synlett*, **2006**, 2947–2952. (b) G. Battistuzzi, R. Bernini, S. Cacchi, I. De Salve, G. Fabrizi, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 297–302.
- ³⁸ K. Inamoto, J. Kawasaki, K. Hiroya, Y. Kondo, T. Doi, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4332–4334.
- ³⁹ J. Wu, S. Xiang, J. Zeng, M. Leow, X.-W. Liu, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 222–225.
- ⁴⁰ R. Kancherla, T. Naveen, D. Maiti, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 8360–8364.
- ⁴¹ M. Yonemoto-Kobayashi, K. Inamoto, Y. Tanaka, Y. Kondo, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 3773–3775.

第 2 章

(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する
環化付加反応による 3,4 縮環 2 - キノロン合成

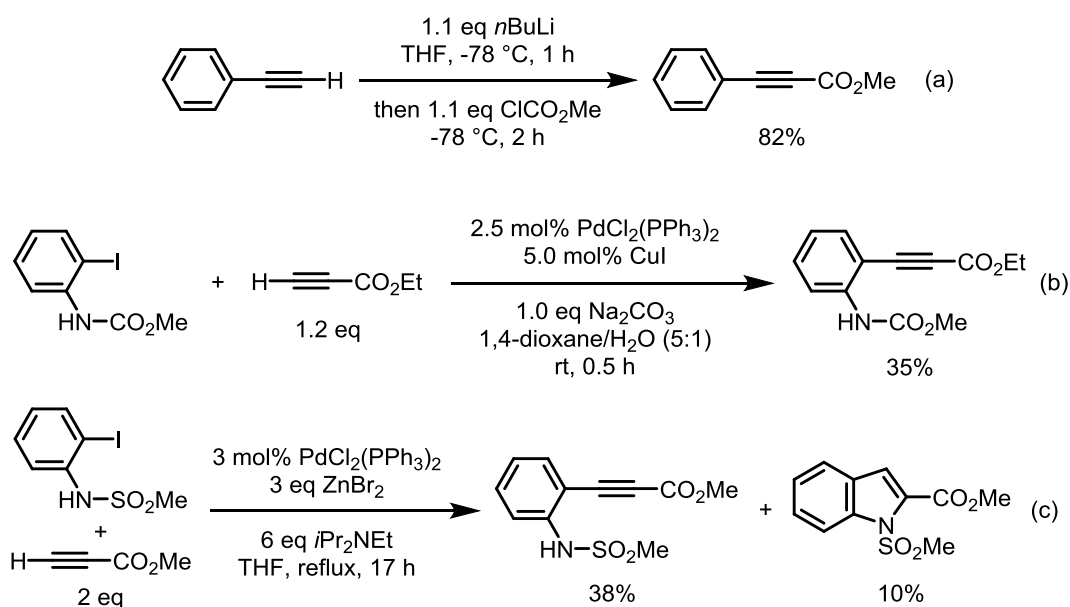
第2章 (*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する環化付加反応による3,4縮環2-キノロン合成

1節. 緒言

第1章で述べた通り、2-キノロンの多様性指向型合成におけるビルディングブロックとして、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートが有効であると考えた。本章では、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの効率的合成と、それに対する環化付加反応を利用した3,4縮環2-キノロンの合成について述べる。それに先立ち、本節では二酸化炭素を用いるプロピオレート合成法と、プロピオレートに対する環化付加反応の応用例について概観する。

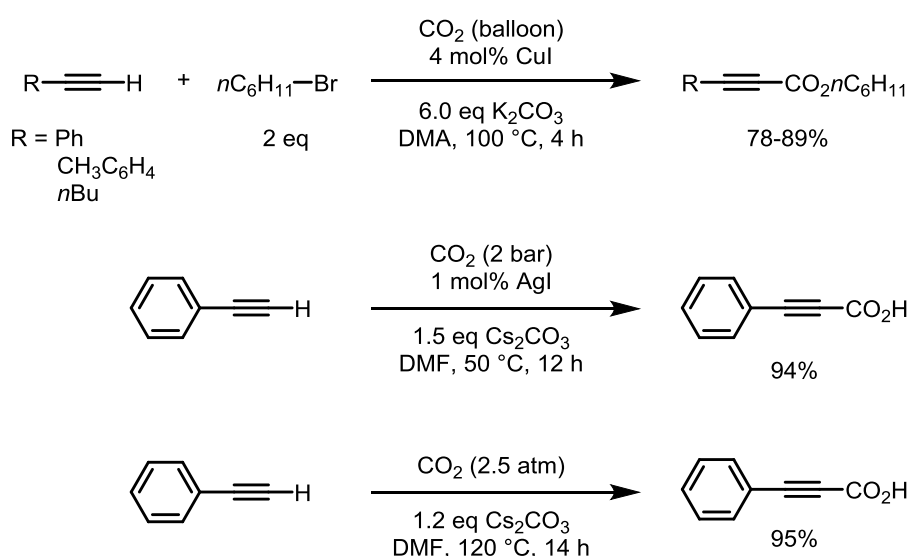
1-1. 二酸化炭素を用いるプロピオレート合成法

プロピオレートの古典的な合成法として、末端アルキンに対して有機リチウム試薬や Grignard 試薬などを作用させて金属アセチリドを生成し、クロロギ酸メチルなどでカルボキシル化する手法が挙げられる (Scheme 2 - 1 a)¹。このような手法では、強塩基性の有機金属試薬や、不安定な求電子剤を用いる必要があり、基質適用範囲に問題がある。また、プロピオレートとハロゲン化アールの菌頭カップリング反応は、プロピオレートの電子欠損性のため収率よく進行せず、環化体の副生などが問題となる (Scheme 2 - 1 b,c)²。



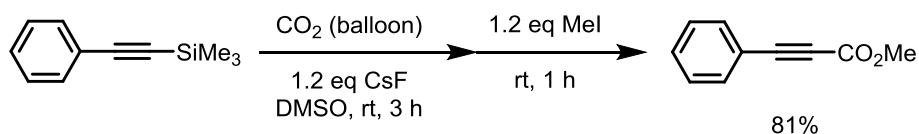
Scheme 2 - 1. 既存のプロピオレート合成法

これらの問題を回避する方策として、二酸化炭素を C1 炭素源とする末端アルキンのカルボキシル化反応が挙げられる (Scheme 2 - 2)。二酸化炭素はその熱的安定性から反応性が極めて低いものの、空気中に無尽蔵に存在する、毒性の低い魅力的な C1 炭素源である。そのため、二酸化炭素の固定化法は幅広く研究されてきた。井上らによって報告された銅触媒を用いる手法³を皮切りに、有機金属触媒⁴を用いる末端アルキンのカルボキシル化反応が数多く報告されており、近年では単純な塩基のみをアセチリド生成に用いる手法⁵が開発されるなど、目覚ましい発展を遂げている。



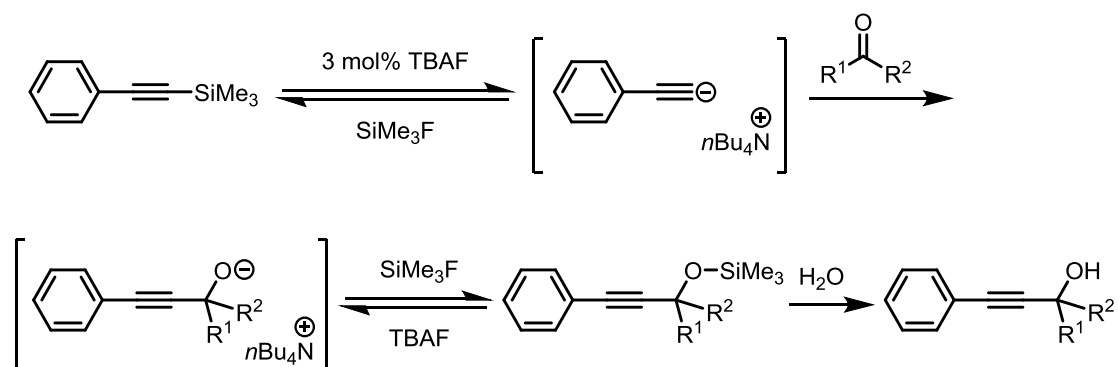
Scheme 2 - 2. 末端アルキンに対するカルボキシル化反応の例

しかしながら、これらの手法を精密有機合成に用いるには、対応する末端アルキンを基質に導入しておく必要がある。アセチレンは気体である上に、反応性が著しく高く、安全な取扱いに難がある。そこで一般には、大平 - Bestmann 試薬⁶によるアルデヒドからのアルキン合成や、菌頭カップリングで導入したトリメチルシリルアセチレンの脱シリル化によって、末端アルキンが合成されている。しかし、これらの手法は工程数が多くなるため、ステップエコノミーの観点から、菌頭カップリングで得られるシリルアセチレンを直接カルボキシル化する反応が望ましいと考えられる。そこで、根東らによって報告されている、二酸化炭素とシリルアセチレンのカップリング反応に着目した (Scheme 2 - 3)⁷。この反応が穏和な条件で進行するのは、ケイ素とフッ素の親和性により、シリルアセチレンが容易に脱シリル化して、アニオン活性種であるアセチリドを発生するためと考えられる。



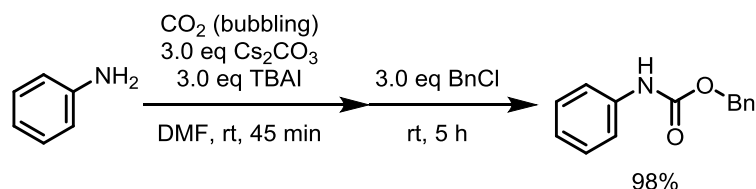
Scheme 2 - 3. 二酸化炭素とシリルアセチレンのカップリング反応

このような手法の先駆的な例として、触媒量のテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を用いるシリルアセチレンとカルボニル化合物のカップリング反応を、中村らが報告している (Scheme 2 - 4)⁸。根東らの報告は、二酸化炭素を求電子剤として、この反応に応用した点で新規性が高い。



Scheme 2 - 4. シリルアセチレンとカルボニル化合物のカップリング反応

一方、根東らの報告では、アミノ基を有する基質は検討されていない。アミノ基は塩基性条件、二酸化炭素雰囲気下で容易にカルボキシ化され、ハロゲン化アルキルなどと反応してカルバメートを生成することから、アミノ基を起点とした副反応の進行が懸念される (Scheme 2 - 5)⁹。



Scheme 2 - 5. アニリンのカルバメート化の例

以上、古典的なプロピオレート合成法と、近年開発されている末端アルキンのカルボキシ化法の問題点についてまとめ、問題の解決策としてケイ素とフッ素の親和性を利用し

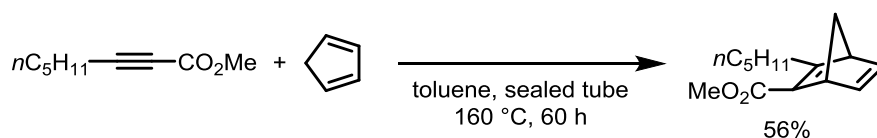
たカルボキシル化反応が有効であることを述べた。これらを踏まえた(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの効率的合成法の確立について、本章 2 節で具体的な検討結果を記述する。

1-2. プロピオレートに対する環化付加反応

プロピオレートの電子欠損性三重結合は、その高い反応性から様々な環化付加反応に利用できる。本項では、プロピオレートの Diels - Alder 反応、1,3 - 双極子環化付加反応、Pauson - Khand 反応について概括する。

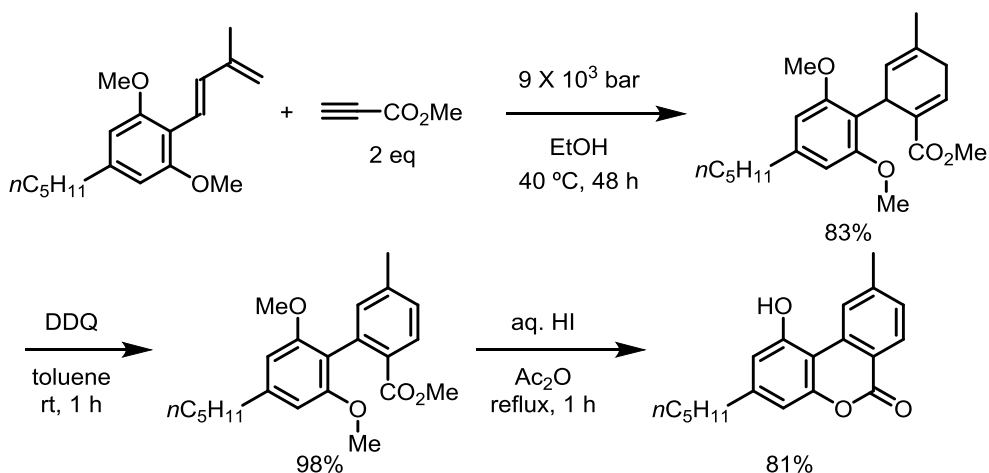
Diels - Alder 反応

プロピオレートはその電子欠損性により、Diels - Alder 反応におけるジエノフィルとして有用である。例えば、高温高圧条件でシクロペンタジエンと反応させることで、ノルボルナジエン誘導体を合成できる(Scheme 2 - 6)¹⁰。



Scheme 2 - 6. シクロペンタジエンとプロピオレートの Diels - Alder 反応

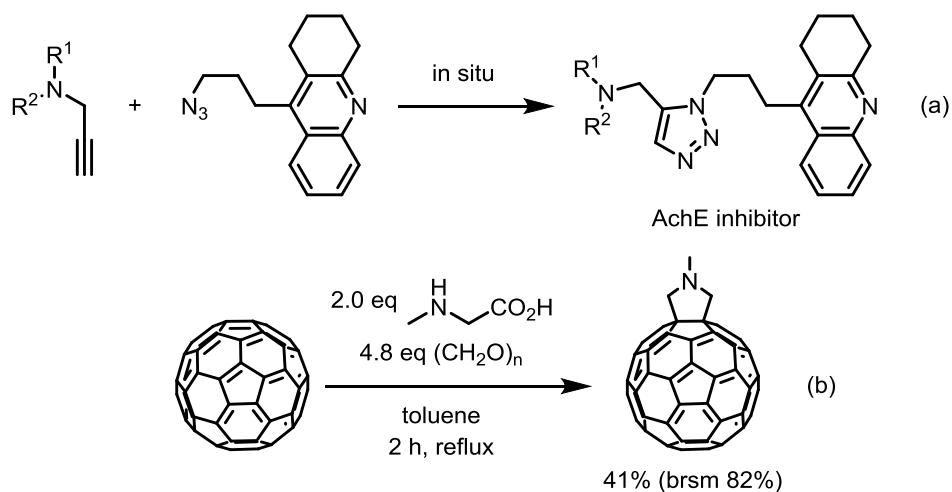
天然物合成への応用としては、アリール置換 1,3 - ジエンとメチルプロピオレートの Diels - Alder 反応を鍵とする、Cannabinol 前駆体の合成が報告されている(Scheme 2 - 7)¹¹。



Scheme 2 - 7. Diels - Alder 反応を用いる天然物合成の例

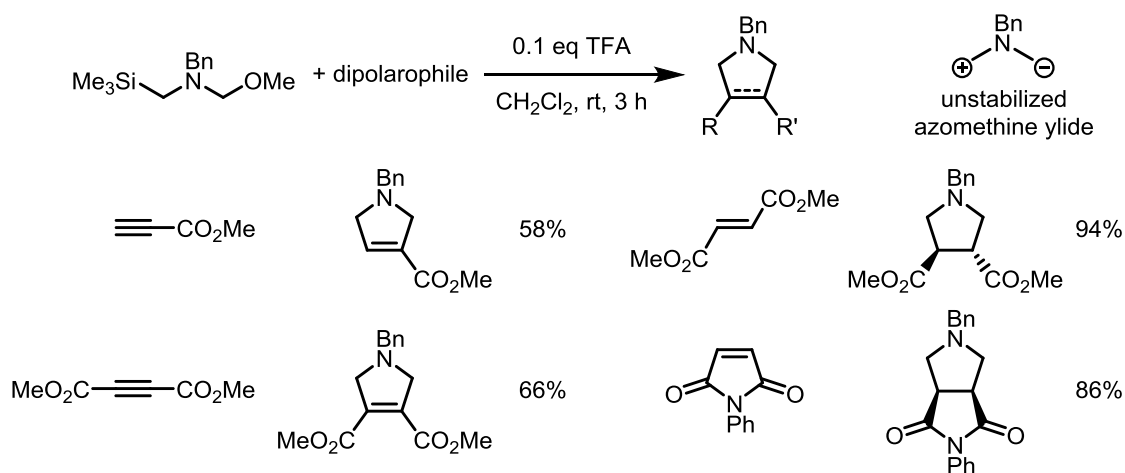
1,3 - 双極子環化付加反応

1,3 - 双極子は 4π 電子系を有し、不飽和結合と容易に $[4\pi+2\pi]$ 熱的環化付加反応を起こす¹²。1,3 - 双極子環化付加反応の代表的な例として、高い反応速度と化学選択性を示し、生体内でも反応が進行する Huisgen 環化¹³(Scheme 2 - 8 a)や、ピローリン縮環フラレーンを合成する Prato 環化¹⁴などが知られている(Scheme 2 - 8 b)。



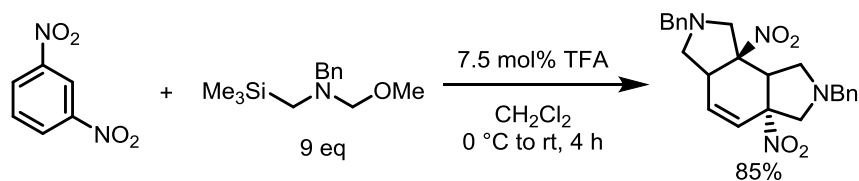
Scheme 2 - 8. 1,3 - 双極子環化付加反応の応用例

阿知波らは、*N*-ベンジル-*N*-メトキシメチルトリメチルシリルメチルアミンから、酸触媒としてトリフルオロ酢酸を用いて、非安定化アゾメチンイリドを反応系中で発生させ、電子欠損性不飽和結合に対する 1,3 - 双極子付加を行っている(Scheme 2 - 9)¹⁵。



Scheme 2 - 9. 非安定化アゾメチンイリドを用いた環化付加反応

この非安定化アゾメチンイリドは、求電子性基の置換した芳香環と反応して脱芳香族化を引き起こすほど反応性が高い(Scheme 2 - 10)¹⁶。またフッ化セシウムやルイス塩基など、様々な試薬を用いて反応系中で発生させることができる¹⁷。

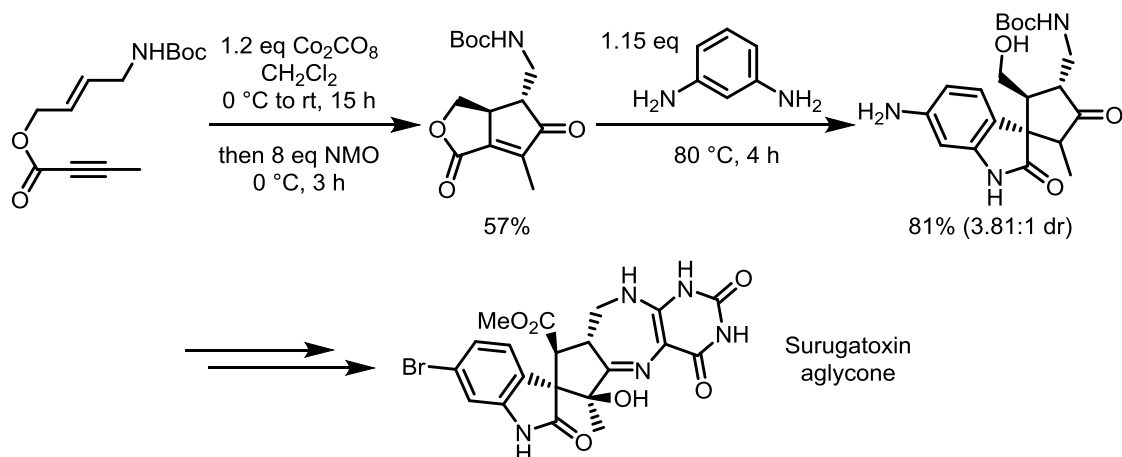


Scheme 2 - 10. 非安定化アゾメチンイリドによる脱芳香族化

Diels - Alder 反応、1,3 - 双極子環化付加反応のいずれの場合も、比較的単純なプロピオレートに応用した例が多い。今回合成した(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの合成化学的価値を検証するため、これらの反応を応用した 2 - キノロン合成を検討した。

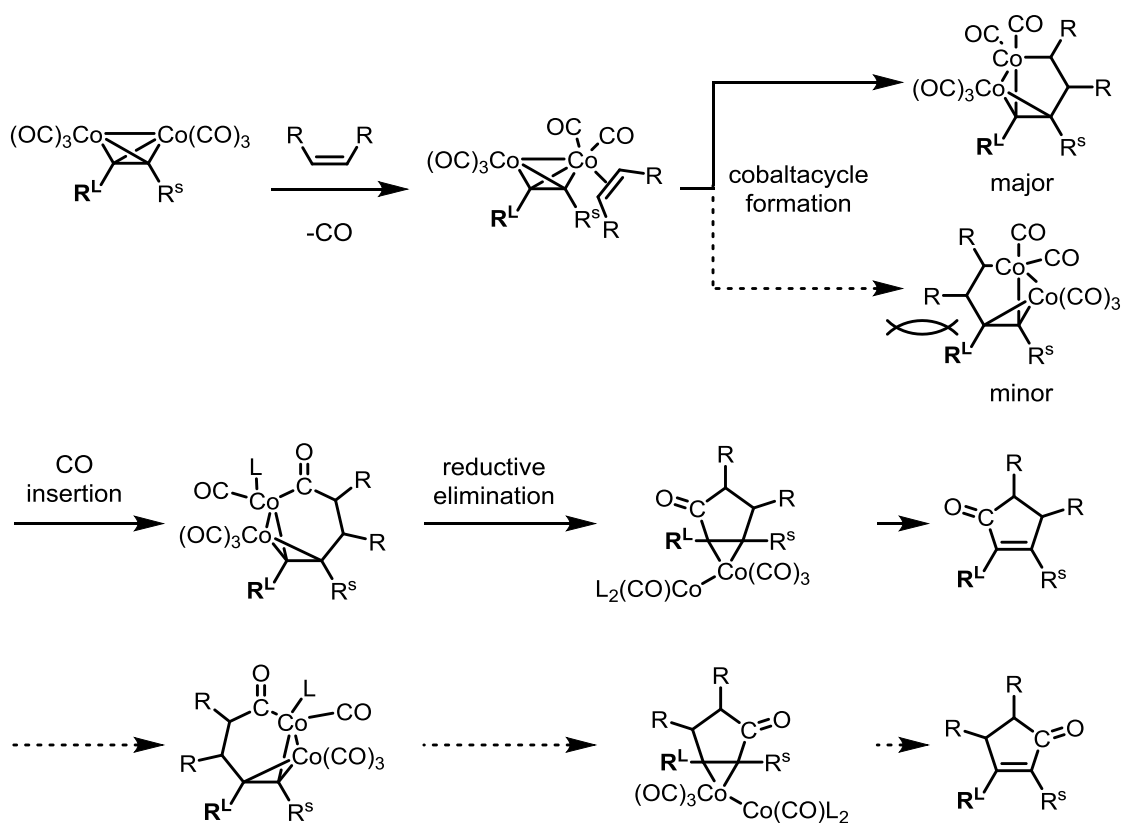
Pauson - Khand 反応

Pauson - Khand 反応は、アルキンとアルケンの[2+2+1]カルボニル化環化によってシクロペンテノン誘導体を与える¹⁸。遷移金属触媒としてコバルト、鉄、ロジウムなどを用いた例が報告されており¹⁹、反応効率やアルケン挿入時の位置選択性の観点から、合成化学的には分子内 Pauson - Khand 反応が汎用される。また近年でも天然物合成の鍵反応として応用されており²⁰、プロピオレートを含むエニンをシクロペンテノン縮環ラクトンに変換し、さらなる骨格変換の拠点とした例がある(Scheme 2 - 11)²¹。



Scheme 2 - 11. Pauson - Khand 反応を用いた天然物合成例

一方、分子間 Pauson - Khand 反応を効率的に行うためには反応性の高いアルケンを要することが多く、基質として非対称なアルキンを用いる場合には、一酸化炭素挿入の位置選択性も問題となる(Scheme 2 - 12)²²。この位置選択性は、基本的にアルキン置換基の嵩高さで決定される。これはメタラサイクルを形成する際、より立体障害の小さい側からアルケンが挿入するためであり、続く一酸化炭素の挿入、還元的脱離を経て、立体障害のより大きい置換基の α 位にカルボニル基が置換したシクロペンテノン誘導体が得られる。



Scheme 2 - 12. 分子間 Pauson - Khand 反応の位置選択性

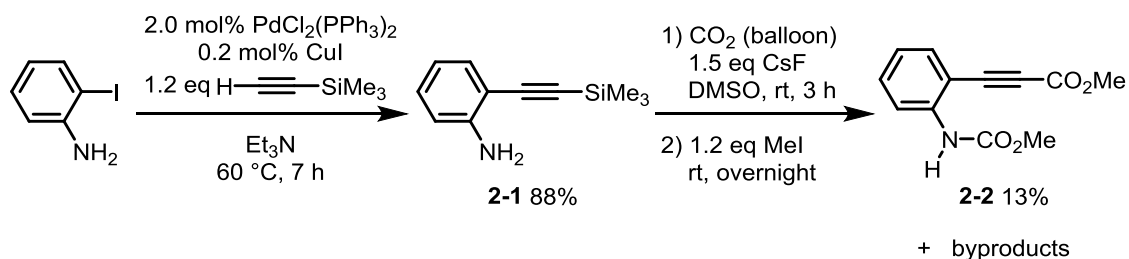
これらの環化付加反応を(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに応用した、3,4 縮環 2 - キノロン合成について、本章 3 節で詳細を記述する。

2 節. 二酸化炭素を C1 炭素源とする(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの合成

本節では、根東らの報告したカルボキシル化反応を用いる(*o*-アミノフェニル)プロピオレート合成での、基質および反応条件の最適化について記述する。

2-1. 無保護のアニリン末端を有するシリルアセチレンのカルボキシル化反応

根東らの報告したカルボキシル化反応を、アニリン末端を有するシリルアセチレンに対して応用するにあたり、アミノ基のカルバメート化などの副反応が想定されるのは、本章 1 節で述べた通りである。まず、文献を参考に無保護のアニリン末端を有するシリルアセチレン **2-1** を菌頭カップリングによって合成し²³、前述の根東らが報告した条件を参考にして、カルボキシル化反応を検討した(Scheme 2 - 13)。二酸化炭素雰囲気下、シリルアセチレン **2-1** の DMSO 溶液に対して、1.5 当量のフッ化セシウムを加えた。3 時間後の反応溶液の TLC 分析により、原料の消失が確認され、高極性のスポットが新たに 1 つ現れた。そこで 1.2 当量のヨードメタンを加えた。1 時間後の反応溶液の TLC 分析では、複数のスポットが確認された。一晩攪拌したのちに、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止して、酢酸エチルを用いて分液抽出した。粗生成物は複雑な混合物となり、分離は困難であったが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、アミノ基とアルキン末端がそれぞれメトキシカルボニル化された生成物 **2-2** を 13% 収率で単離できた。

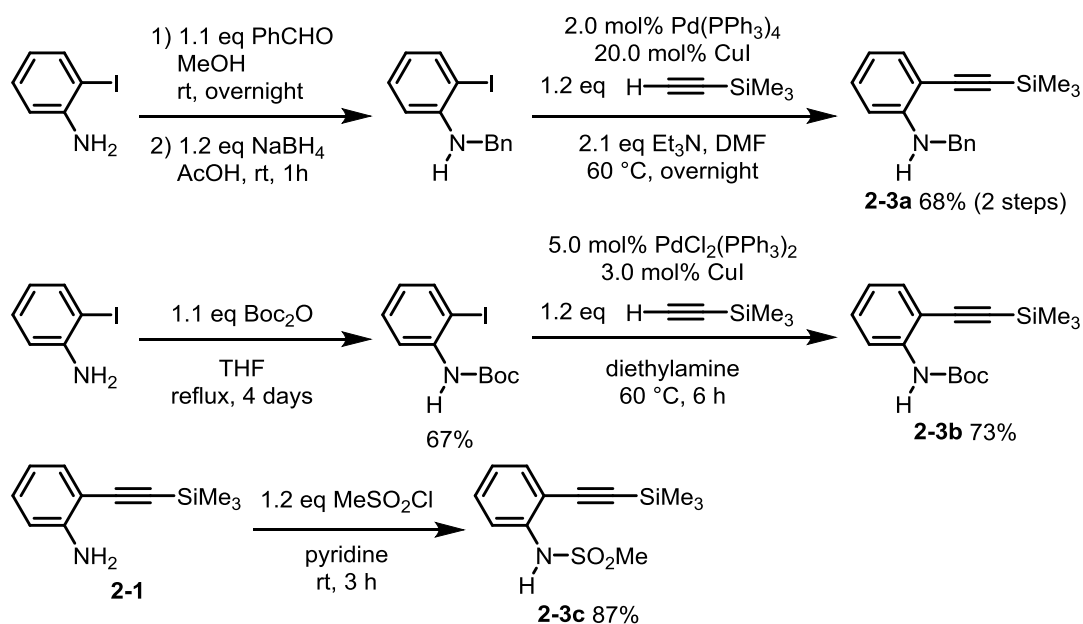


Scheme 2 - 13. 無保護体 **2-1** の合成とカルボキシル化反応

具体的な原因を特定することはできなかったが、アミノ基に由来する副反応のためか、無保護のアニリン末端を有するシリルアセチレン **2-1** を用いた場合に複雑な混合物が得られることを確認した。この結果から、アミノ基を保護した前駆体に対するカルボキシル化反応を行うこととした。

2-2. アミノ基保護前駆体の合成とカルボキシル化反応

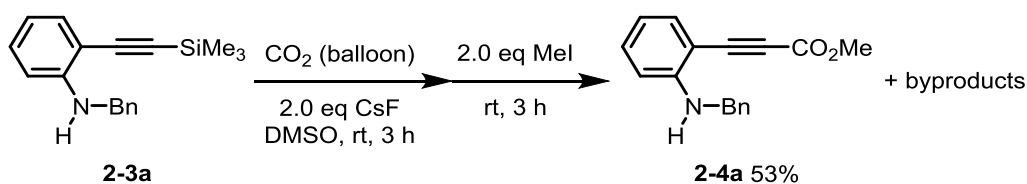
保護基として、電子供与性のベンジル基、弱い電子求引性の Boc 基、強い電子求引性のスルホニル基を対象とし、文献を参考に前駆体の合成を行った(Scheme 2 - 14)。ベンジル保護体 **2-3a** は、ベンズアルデヒドと *o*-ヨードアニリンの還元的アミノ化反応に続く菌頭カップリング反応²⁴、Boc 保護体 **2-3b** は、*o*-ヨードアニリンの二炭酸ジ-*tert*-ブチルによる保護に続く菌頭カップリング反応^{2a}によって合成した。スルホニル保護体 **2-3c** は、無保護体 **2-1** のスルホニル化によって合成した²⁵。



Scheme 2 - 14. アミノ基を保護したシリルアセチレン誘導体 **2-3a - c** の合成

ベンジル保護体のカルボキシル化反応

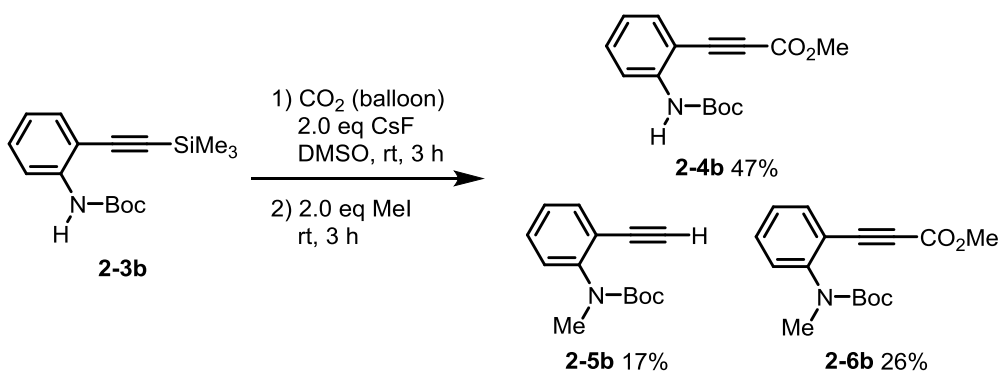
電子供与性を持つベンジル保護体 **2-3a** に対するカルボキシル化を検討した(Scheme 2 - 15)。加熱乾燥させた 2 当量のフッ化セシウムに対し、ベンジル保護体 **2-3a** の DMSO 溶液を滴下した。無保護体 **2-1** の反応の場合と同様に、3 時間後の反応溶液の TLC 分析により、原料の消失が確認された。また、新たな高極性のスポットが 1 つ現れた。そこで 2 当量のヨードメタンを加えた。1 時間後の反応溶液の TLC 分析からは、複数のスポットが確認された。さらに 2 時間攪拌したのちに、無保護体 **2-1** での反応と同様の後処理を行った。得られた黄色液体の粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、プロピオレート **2-4a** が 53% 収率で得られた。他にも数種類の副生成物が確認されたが、構造を同定することはできなかった。



Scheme 2 - 15. ベンジル保護体 **2-3a** のカルボキシル化反応

Boc 保護体のカルボキシル化反応

次に、弱い求電子性を持つ Boc 保護体 **2-3b** に対するカルボキシル化を検討した (Scheme 2 - 16)。反応・後処理は、ベンジル保護体 **2-3a** と同様に行った。得られた黄色液体の粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、目的とするプロピオレート **2-4b** が、47%収率で得られた。また副生成物が 2 つ確認できた。一方は脱シリル化体 **2-5b** であり、反応中に生成するアセチリド中間体が、カルボキシル化を受ける前にアミノ基のプロトンを引き抜くことにより生じたものと考えられる。収率は 17%であった。もう一方は目的物の *N*-メチル化体 **2-6b** であり、Boc 基の電子求引性によりアミノ基の酸性度が向上したために、脱プロトン化の後にメチル化されたものと考えられる。収率は 26%であった。

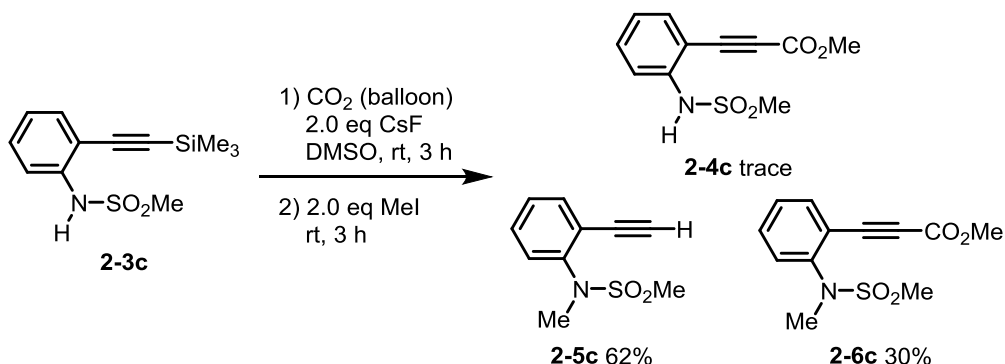


Scheme 2 - 16. Boc 保護体 **2-3b** のカルボキシル化反応

スルホニル保護体のカルボキシル化反応

電子求引性置換基でのアミノ基の保護によって、副反応を抑制できることがわかったので、より強い電子求引性を持つスルホニル保護体 **2-3c** に対するカルボキシル化を検討した (Scheme 2 - 17)。反応・後処理はベンジル保護体 **2-3a** と同様に行った。得られた黄色液体の粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。一方の画分は 2 つの化合物の混合物であったので、再結晶によって分離した。その結果、痕跡量のプロピ

オレート **2-4c** が得られたほか、副生成物として脱シリル化体 **2-5c** が 62% 収率で、カルボキシ化と *N*-メチル化の進行した副生成物 **2-6c** が 30% 収率で得られた。

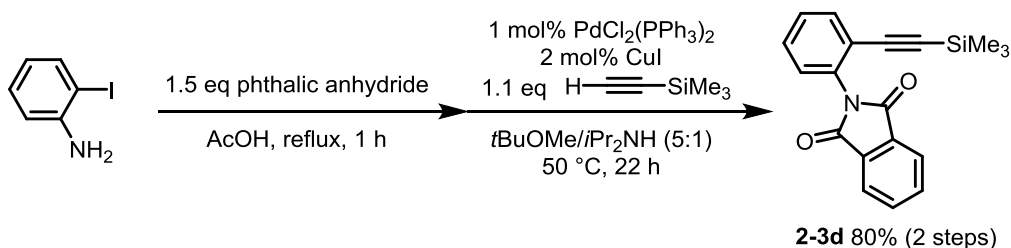


Scheme 2 - 17. スルホニル保護体 **2-3c** のカルボキシ化反応

以上の検討より、アミノ基を求電子性置換基で保護した場合に副反応を抑制できる一方で、窒素上プロトンの引き抜きにより、*N*-アルキル化反応が進行することがわかった。

フタロイル保護体のカルボキシ化反応

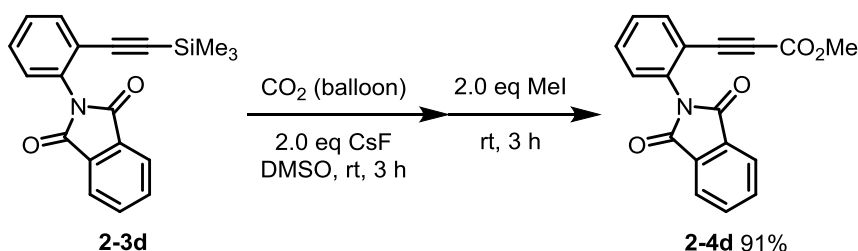
アミノ基プロトンのアセチリド中間体による引き抜きと、*N*-アルキル化を抑制することでプロピオレートを取率よく得られると考え、窒素上にプロトンを持たない、フタロイル保護されたシリルアセチレン **2-3d** を用いることとした。シリルアセチレン **2-3d** は、*o*-ヨードアニリンを酸性条件下、無水フタル酸と反応させてフタロイル保護したのち、菌頭カップリングを行うことで合成した(Scheme 2 - 18)²⁶。



Scheme 2 - 18. フタロイル保護体 **2-3d** の合成

得られたフタロイル保護体 **2-3d** を用いて、カルボキシ化反応を行った(Scheme 2 - 19)。反応・後処理はベンジル保護体 **2-3a** と同様に行い、得られた茶色液体を、シリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーによって精製した。その結果、目的とする(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **2-4d** が 91%収率で得られた。プロピオレート **2-4d** はクロロホルム/ヘキサン混合溶媒を用いて再結晶することで、カラムクロマトグラフィーによる精製を用いることなく 80%収率で得ることができ、大量合成にも適している。



Scheme 2 - 19. フタロイル保護体 **2-3d** のカルボキシル化反応

また、**2-4d** の構造は単結晶 X 線構造解析によっても確認されている(Figure 2 - 1)。三重結合の結合角は $\angle \text{C}(8)\text{-C}(7)\text{-C}(6) = 174.74(11)^\circ$ および $\angle \text{C}(7)\text{-C}(8)\text{-C}(9) = 179.43(12)^\circ$ となっており、フタロイル基の立体障害によりアルキン部位が歪んだ様子が確認された。

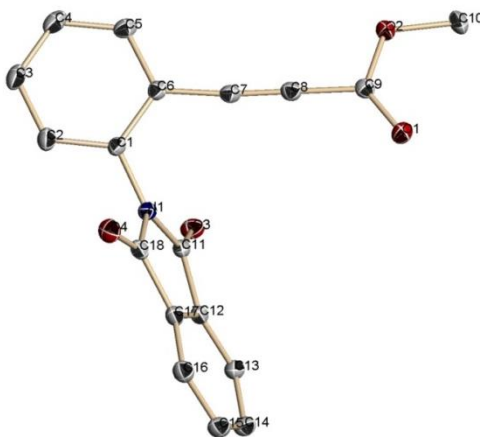


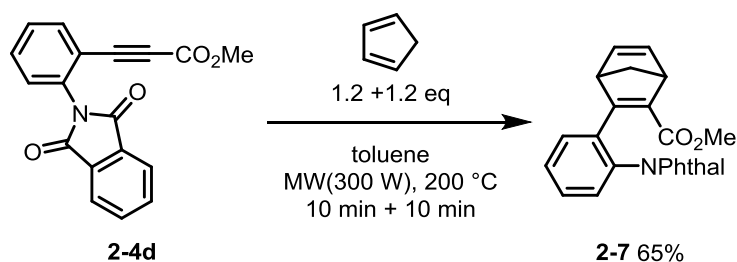
Figure 2 - 1. フタロイル保護(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **2-4d** の ORTEP 図

3 節. (*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する環化付加/ラクタム環化反応

(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの効率的合成を達成したため、これに対する環化付加反応を検討した。さらに、生成物の脱保護に続くラクタム環化により、3,4 縮環 2 - キノロンの合成を行った。本節ではこれらの詳細について記す。

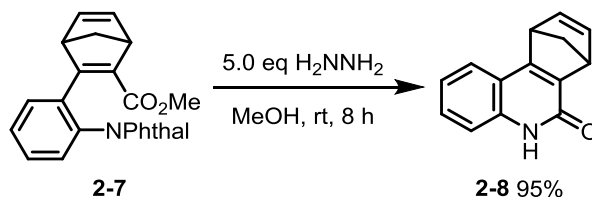
3-1. Diels - Alder 環化付加反応

まず、代表的な環化付加反応である Diels - Alder 反応を、シクロペンタジエンを用いて検討した(Scheme 2 - 20)。溶媒として用いたトルエンに対するプロピオレート **2-4d** の溶解性が低く、常温では反応が進行しなかった。シクロペンタジエンの沸点の低さを考慮し、マイクロ波反応装置を用いて、密閉容器中で、200 °C に加熱する条件を用いた。プロピオレート **2-4d** に対して 1.2 当量のシクロペンタジエンを加えて 10 分間反応を行ったところ、TLC 分析によって環化付加体 **2-7** の生成と、原料 **2-4d** の残存が確認された。そこでさらに 1.2 当量のシクロペンタジエンを加え、同条件下 10 分間反応を行った。その結果、TLC 分析によって原料の消失が確認できた。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、目的とする環化付加体 **2-7** を 65% 収率で得た。一方、シクロペンタジエンの当量を 10 当量に増やし、200 °C で 30 分間反応させたところ、反応は複雑化し、目的物 **2-7** の単離収率は 22% に低下した。



Scheme 2 - 20. (o - アミノフェニル)プロピオレート **2-4d** に対する Diels - Alder 反応

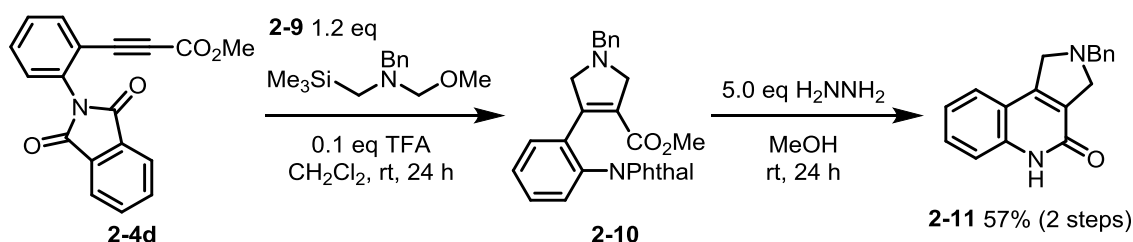
次に、得られた Diels - Alder 環化付加体 **2-7** に対して、フタロイル基の脱保護に汎用されるヒドラジンを加え、脱保護/ラクタム環化反応を行った(Scheme 2 - 21)。メタノール溶媒中で反応は良好に進行し、目的とするノルボルナジエン縮環 2 - キノロン **2-8** を 95% 収率で得た。なお、環化付加体 **2-7** および 2 - キノロン **2-8** の構造は、¹H NMR、¹³C NMR および単結晶 X 線構造解析によって確認している(実験項参照)。



Scheme 2 - 21. Diels - Alder 環化付加体 **2-7** の脱保護/ラクタム環化反応

3-2. 1,3 - 双極子環化付加反応

次に、電子欠損性不飽和結合に対して高い反応性を有する、非安定化アズメチンイリド前駆体 **2-9** を用いて、1,3 - 双極子環化付加反応による 2 - キノロンの合成を検討した (Scheme 2 - 22)。プロピオレート **2-4d** のジクロロメタン溶液に、0.1 当量のトリフルオロ酢酸と 1.2 当量のイリド前駆体 **2-9** を加え、室温で 24 時間反応させた。その結果、イリド前駆体 **2-9** は完全に消失し、少量の原料が残存したものの、環化付加体 **2-10** の生成が確認できた。粗生成物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が困難であり、構造不明の不純物が微量混合した環化付加体 **2-10** が得られた。この不純物を含んだ環化付加体 **2-10** に対してヒドラジンをを用いた脱保護を行ったところ、目的とする 3 - ピローリン縮環 2 - キノロン **2-11** を、2 段階収率 57% で単離できた。また環化付加反応の際、イリド前駆体 **2-9** を 5 当量用いて同様に反応を行うと、反応は複雑化した。

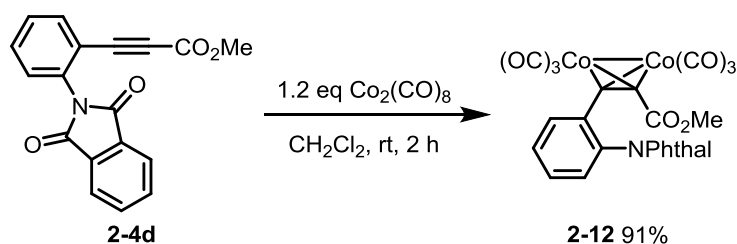


Scheme 2 - 22. 1,3 - 双極子環化付加反応によるピローリン縮環 2 - キノロン **2-11** の合成

3-3. ジコバルトアルキン錯体の合成と反応

ジコバルトアルキン錯体化

前述した 2 つの環化付加反応の収率がいずれも中程度に留まったのは、プロピオレート **2-4d** の有機溶媒に対する溶解性の低さや立体障害の大きさ、ポリ環化付加反応によるものと推定された。そこで一般に溶解性が高く、アルケンとのカルボニル化環化である Pauson - Khand 反応などの環化反応への応用が可能な、ジコバルトアルキン錯体への変換を行った (Scheme 2 - 23)。プロピオレート **2-4d** に対して 1.2 当量のオクタカルボニルジコバルトをジクロロメタン溶媒中、室温で 2 時間反応させた。TLC 分析により原料の消失を確認したため、不溶物をろ過によって除き、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、ジコバルトアルキン錯体 **2-12** を赤黒色固体として、91% 収率で得た。



Scheme 2 - 23. ジコバルトアルキン錯体 **2-12** の合成

錯体 **2-12** はジクロロメタンやトルエンなどの有機溶媒に良好な溶解性を示した。また錯体 **2-12** の単結晶 X 線構造解析により、コバルトの配位と逆供与のために屈曲したアルキン ($\angle \text{C(Ph)-C(sp)-C(sp)} = 146.6(3)^\circ$ および $\angle \text{C(carbonyl)-C(sp)-C(sp)} = 144.2(3)^\circ$) の構造も確認されている (Figure 2 - 2)。この屈曲構造による、反応中心に対する立体障害の緩和が期待される。

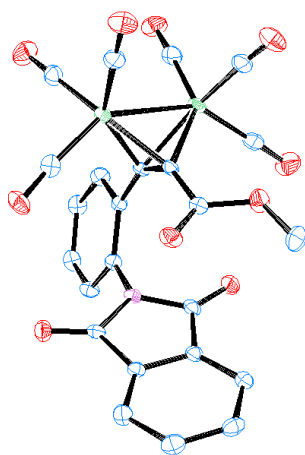


Figure 2 - 2. ジコバルトアルキン錯体 **2-12** の ORTEP 図

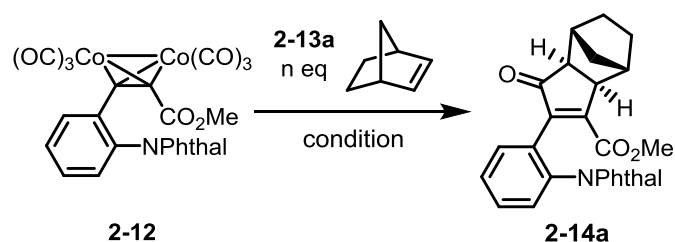
Pauson - Khand 反応

得られたジコバルトアルキン錯体 **2-12** に対して、Pauson - Khand 反応を検討した。まず、強い環歪みにより分子間 Pauson - Khand 反応において高い反応性を示す、ノルボルネン **2-13a** をアルケンとして用いて、反応条件を最適化した (Table 2 - 1)。

コバルト錯体 **2-12** に対して 2 当量のノルボルネン **2-13a** を加えて、トルエン溶媒中加熱還流したところ、18 時間で反応は完結した。不溶物をろ過によって取り除き、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、目的物であるシクロペンテノン縮環付加体 **2-14a** を、86% 収率で得た (Entry 1)。ノルボルネン **2-13a** の当

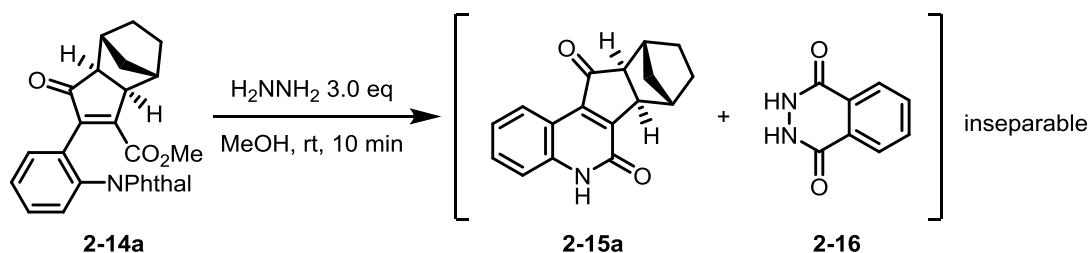
量を 5 当量に増やすと、反応は 4 時間で完結し、95%収率で目的物が得られた(Entry 2)。より穏和な条件での反応を目的として、カルボニル配位子の脱離を促進する、アミノオキシドを添加した。室温でノルボルネン **2-13a** を 2 当量、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド(NMO) 4 当量を一度に加えて反応を行ったところ、5 時間で原料は消失したにも関わらず、目的物の収率は 53%に留まった(Entry 3)。ピリジン *N*-オキシドを用いた場合、室温ではほとんど反応が進行せず、収率は 10%まで低下した(Entry 4)。Entry 3 で収率が中程度に留まったのは、NMO を一度に加えたために、コバルト錯体 **2-12** の分解が速くなりすぎたことが原因と考えられた。そこで NMO 6 当量の溶液をゆっくり滴下する条件を検討した。NMO がトルエンに対して完全に溶解しなかったため、ジクロロメタンを溶媒として用いた。その結果、収率は 80%まで向上した。以上の検討より、実験の簡便さと収率を考慮して、Entry 2 の条件を Pauson - Khand 反応の最適条件とした。

Table 2 - 1. Pauson - Khand 反応の最適条件の検討



Entry	n	temp.	time [h]	solvent	additive	yield [%]
1	2.0	80 °C	18	toluene	-	86%
2	5.0	80 °C	4	toluene	-	95%
3	2.0	rt	5	toluene	NMO 4 eq	53%
4	2.0	rt	6	CH ₂ Cl ₂	pyridine <i>N</i> -Oxide 6 eq	10%
5	2.0	rt	5	CH ₂ Cl ₂	NMO 6 eq slow add.	80%

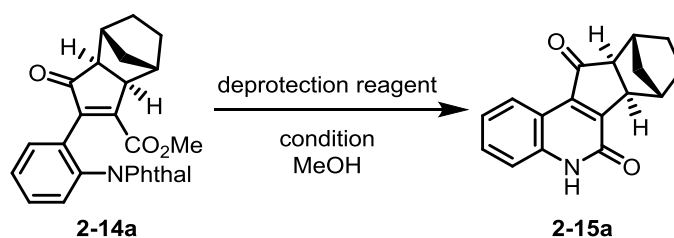
次に、得られた環化付加体 **2-14a** の脱保護/ラクタム環化による 2-キノロンへの変換を検討した(Scheme 2 - 24)。環化付加体 **2-14a** に対してヒドラジンをを用いた脱保護を行ったところ、10 分間で反応は完結した。しかし、目的物 **2-15a** と、フタロイル基の脱保護に際し生じる副生成物 **2-16** がいずれも有機溶媒に溶解せず、これらの分離、同定が困難であることがわかった。



Scheme 2 - 24. ヒドラジンを用いた環化付加体 2-14a のフタロイル基脱保護の検討

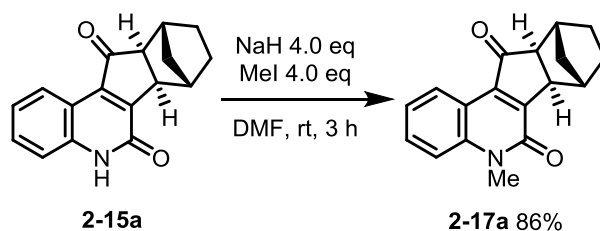
そこで文献を参考に、フタロイル基の脱保護条件を検討した(Table 2 - 2)²⁷。2 - キノロン **2-15a** の有機溶媒に対する溶解性が低く、シリカゲルカラムクロマトグラフィーや再結晶による単離が困難であったため、副生成物をろ過によって取り除く必要があると考えた。フェニルヒドラジン²⁸を用いた場合には、18時間の加熱還流を行っても反応が完結せず、2 - キノロン **2-15a** の単離も困難であった(Entry 1)。メチルヒドラジン²⁹やエチレンジアミン³⁰を用いた場合には、室温で1.5時間攪拌することで反応は完結したが、ろ過によって得られる固体から不純物を取り除くことが困難であった(Entries 2,3)。次に、*n*ブチルアミンを用いた脱保護を検討した(Entry 4)³¹。20時間加熱還流することで反応が完結し、反応後の粗生成物から、ジエチルエーテルに溶解する副生成物(*N*-ブチルフタルイミド)をろ過によって取り除くことで、目的とする2 - キノロン **2-15a** を白色固体として得た。2 - キノロン **2-15a** は低い溶解性から同定が困難であった。

Table 2 - 2. 環化付加体 2-14a の脱保護法検討



Entry	reagent	eq	temp.	time [h]	result
1	phenyl hydrazine	1.5	reflux	18.0	Inseparable, RSM 60%.
2	methyl hydrazine	5.0	rt	1.5	Inseparable
3	ethylenediamine	5.0	rt	1.5	Inseparable
4	butyl amine	5.0	reflux	20.0	76% yield

そこで、アミド窒素のアルキル化による可溶化を試みた(Scheme 2 - 25)。水素化ナトリウムとヨードメタンを用いて 2 - キノロン **2-15a** の *N*-メチル化を行った結果、シクロペンテノン縮環 2 - キノロン **2-17a** が 86%収率で単離・同定できた。この化合物はクロロホルムや酢酸エチルなどに対しても、良好な溶解性を示した。



Scheme 2 - 25. 2 - キノロン **2-15a** の *N*-メチル化反応の検討

2 - キノロン **2-17a** の単結晶 X 線構造解析によって、ノルボルネンがエキソ型で縮環していることと、2 - キノロン 4 位にカルボニル基が導入されていることが確認できた(Figure 2 - 3)。この結果は、本章 1 節で述べた分子間 Pauson - Khand 反応の位置選択性に関する議論と符合する。

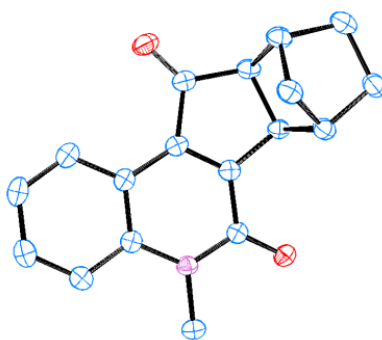
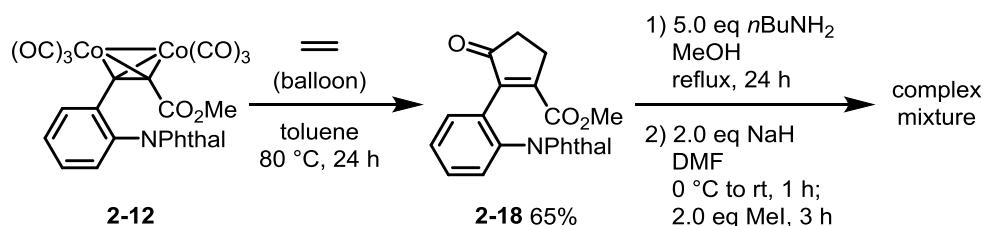


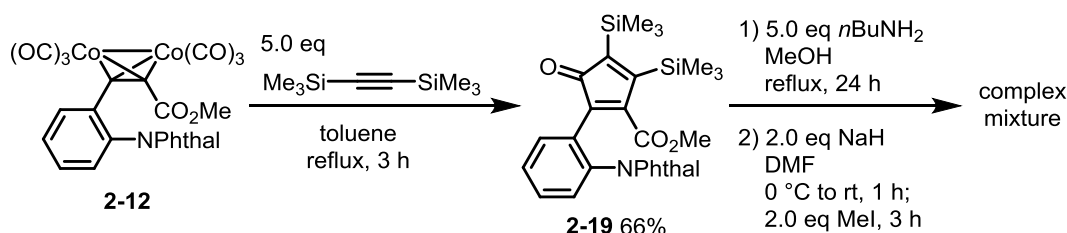
Figure 2 - 3. 3,4 縮環 2 - キノロン **2-17a** の ORTEP 図

Pauson - Khand 反応による 3,4 縮環 2 - キノロン合成法の適用範囲を調べるため、様々なアルケンを用いて反応を行った。環歪みの弱い 2,5 - ジヒドロフランや、ピローリン誘導体を用いた場合には、反応が進行しなかった。錯体 **2-12** のトルエン溶液をエチレン雰囲気中、80 °C で 24 時間加熱し、反応混合物を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したところ、シクロペンテノン縮環付加体 **2-18** が 65%収率で得られた(Scheme 2 - 26)。しかしこの環化付加体 **2-18** は、脱保護/メチル化条件において複雑な混合物を与えた。



Scheme 2 - 26. エチレンを用いた Pauson - Khand 反応と脱保護/メチル化反応

また、ビス(トリメチルシリル)アセチレンを用いる Pauson - Khand 型反応も検討した (Scheme 2 - 27)。ジコバルトアルキン錯体 **2-12** のトルエン溶液に、5 当量のビス(トリメチルシリル)アセチレンを加えて加熱還流すると、3 時間で反応が完結した。反応混合物を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、ビス(トリメチルシリル)置換シクロペンタジエノン **2-19** が、66%収率で得られた。しかしこの環化付加体 **2-19** も、脱保護/メチル化条件で複雑な混合物を与え、2 - キノロンへの変換はできなかった。



Scheme 2 - 27. ビス(トリメチルシリル)アセチレンを用いた Pauson - Khand 型反応

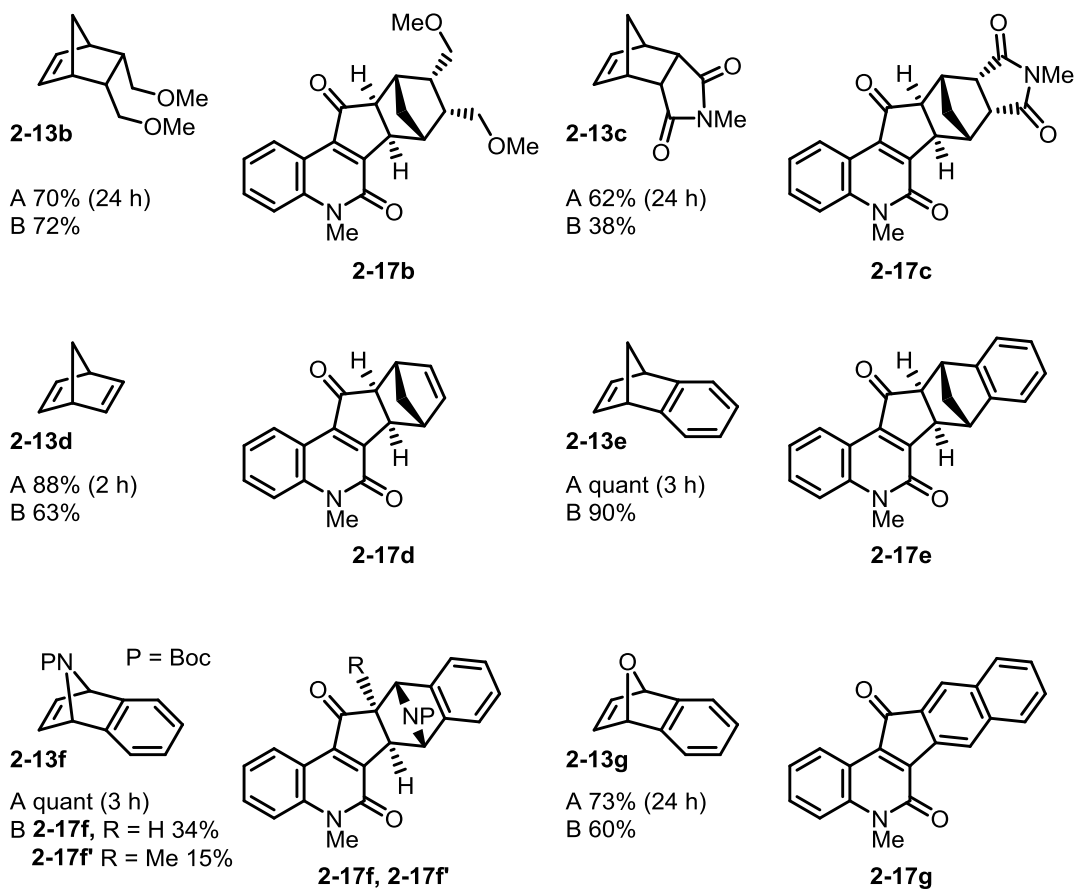
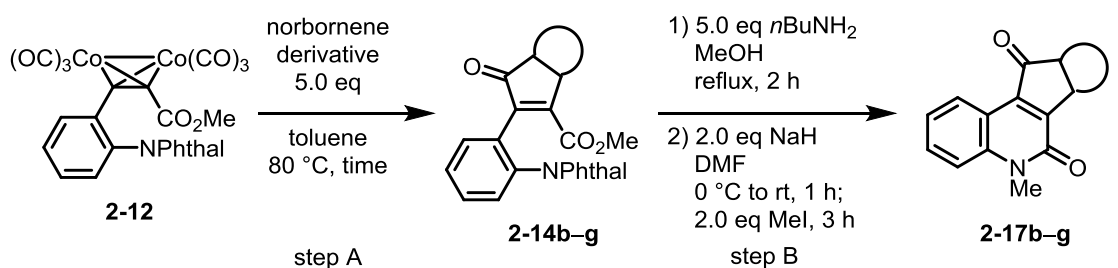
以上の検討から、本反応での 2 - キノロン合成には、ビスシクロアルケンの強い環歪みと、生成するシクロペンテノンのカルボニル α 位の立体障害が重要であると考え、数種類のノルボルネン誘導体 **2-13b - g** を用いて反応を行った (Schemes 2 - 28)。

エーテル置換ノルボルネン誘導体 **2-13b** およびスクシンイミド縮環ノルボルネン誘導体 **2-13c** を用いた場合には、Pauson - Khand 反応の完結に 24 時間を要したものの、それぞれ中程度の収率で環化付加体 **2-14b** および **2-14c** が得られた。これらは脱保護/メチル化条件に付すことで、それぞれ対応する 2 - キノロン **2-17b** および **2-17c** に変換できた。またフタロイル脱保護条件でも、2 - キノロン **2-17c** のイミド部位は保持された。

ノルボルナジエン **2-13d**、ベンゾノルボルナジエン **2-13e**、Boc 保護されたアザベンゾノルボルナジエン **2-13f** を用いた環化付加反応は短時間で完結し、対応する環化付加体 **2-14d**、**2-14e** および **2-14f** が収率よく得られた。環化付加体 **2-14d** および **2-14e** に対する脱保護/メチル化によって対応する 2 - キノロン **2-17d** および **2-17e** が得られたのに対して、環化付

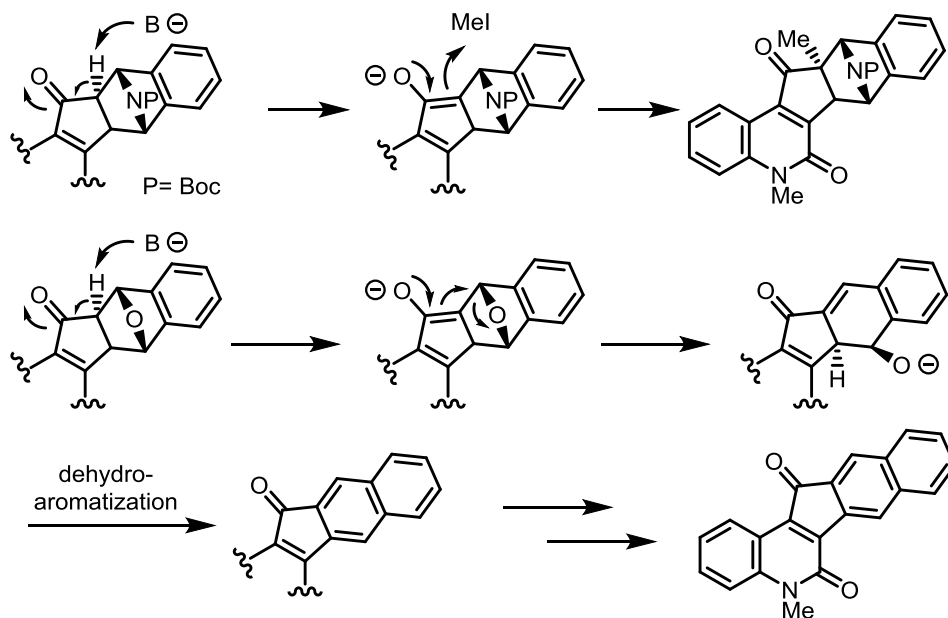
加体 **2-14f** に対する脱保護/メチル化を行った場合には、目的物 **2-17f** に加えて、カルボニル α 位がメチル化された副生成物 **2-17f'** が確認された。

またオキサベンゾノルボルナジエン **2-13g** を用いた場合には、反応完結に 24 時間を要し、目的とする環化付加体 **2-14g** が 73% 収率で得られた。この環化付加体 **2-14g** を脱保護/メチル化条件に付したところ、目的物は得られず、代わりに脱水芳香族化が進行したと考えられるナフタレン縮環誘導体 **2-17g** のみが得られた。



Scheme 2 - 28. ノルボルネン誘導体適用範囲の検討

環化付加体 **2-14f** および **2-14g** の脱保護/メチル化反応での副反応は、カルボニル α 位プロトンの酸性度がヘテロ原子の誘起効果によって向上したことが原因で進行したものと考えられる (Scheme 2 - 29)。具体的には、Boc 保護されたアザベンゾノルボルナジエンが縮環した **2-14f** を用いた場合には、カルボニル α 位が脱プロトン化されたのち C - N 結合が切断されず、ヨードメタンによりカルボニル α 位がメチル化される反応機構が想定される。一方、オキサベンゾノルボルナジエンが縮環した **2-14g** を用いた場合には、カルボニル α 位が脱プロトン化されたのち、C - O 結合が開裂し、脱水芳香族化が進行する反応機構が想定される。また脱保護反応の際には反応液が黄色を呈したのに対し、メチル化反応のため水素化ナトリウムを加えると同時に、単離した目的物 **2-17f'** と同じ赤色を呈したことから、エノール化の際に脱水芳香族化が進行したものと推定される。



Scheme 2 - 29. カルボニル α 位メチル化、脱水芳香族化の反応経路

以上述べたように、7 種類のノルボルネン誘導体を用いて、3,4 縮環 2 - キノロン誘導体を位置選択的に合成できた。

4 節. 総括

本章では、従来法では合成が困難であった(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの効率的合成と、それに対する各種環化付加反応に続く脱保護/ラクタム環化による 3,4 縮環 2 - キノロン合成について記した。

(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの合成には、根東らの開発した、シリルアセチレンと二酸化炭素のカップリング反応を応用した。窒素上にプロトンを持たないため、アセチリド中間体のプロトン化や *N*-アルキル化といった副反応を抑制できる、フタロイル保護体 **2-3d** を前駆体とすることで(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **2-4d** を効率的に合成できることを見出した。

また、得られた(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **2-4d** に対して、Diels - Alder 反応、1,3 - 双極子環化付加反応を適用することで、3,4 縮環 2 - キノロン **2-8** および **2-11** をそれぞれ合成した。これら 2 つの環化付加反応において、基質の溶解性の低さが問題となったため、プロピオレート **2-4d** をジコバルトアルキン錯体 **2-12** に変換することでこれを改善し、ポリ環化付加の起こりにくい Pauson - Khand 反応を応用した。その結果、強い環歪みを持つノルボルネン誘導体が反応の効率的進行に有効であることを見出し、シクロペンテノン縮環 2 - キノロン **2-17a - g** を合成した。この際、ヘテロ原子で架橋されたノルボルナジエン誘導体を用いる場合には、カルボニル α 位の脱プロトン化を起点とした副反応が進行することを確認した。

これらの検討により、高度に縮環した 2 - キノロンを位置選択的に合成することに成功した。また開発した手法は、特定の縮環構造を持つ 2 - キノロンの合成に特化していた従来の手法に対して、共通の基質から様々な縮環構造を持つ 2 - キノロンを合成できる手法として、多様性指向型合成の観点から有利といえる。

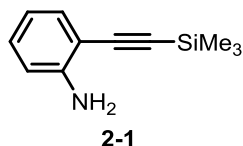
5 節. 実験項

実験は特に断りのない限り、反応系内を減圧後、アルゴン置換して行った。後処理は空气中で行った。攪拌は、特に断りのない限りテフロン製攪拌子およびマグネティックスターラーを用いた。溶媒は市販の脱水溶媒を用い、シリカゲルについては silica gel 60N(関東化学、粒径 40~50 μm 、中性)を用いた。

核磁気共鳴スペクトル測定は、JEOL ECS-400(400 MHz)を用いた。測定溶媒は CDCl_3 を用いて、室温下で行った。化学シフトはすべて δ 値(ppm)で表記し、 CDCl_3 のシグナル(^1H NMR : 7.26 ppm s, ^{13}C NMR : 77.0 ppm, t)を基準とした。カップリングパターンは以下のように表記した。(s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sext, sextet; sept, septet; m, multiplet.) 結合定数(J 値)は Hz で示した。赤外吸収スペクトル(IR)そくていには JASCO FT/IR-4200 を使用し、特性吸収はすべて cm^{-1} で示した。融点測定には Yamato MP21 を用いた。質量分析には JEOL JMS-T100LP を用いた。

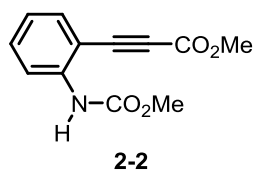
2-1²³, **2-3a**²⁴, **2-3b**^{2a}, **2-3c**²⁵, **2-4a**²⁴, **2-4b**³², **2-5b**³³, **2-4c**³⁴ および **2-3d**²⁶ は既知物である。

カルボキシ化反応の条件検討



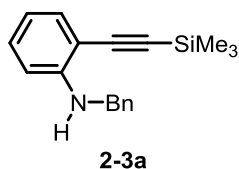
o-ヨードアニリンの菌頭カップリング反応 - **2-1** の合成: *o*-ヨードアニリン(2.26 g, 10.3 mmol)のトリエチルアミン(30 mL)溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (140.7 mg, 0.02 mmol)、 CuI (7.3 mg, 0.004 mmol)を加えた。

脱気した反応溶液にトリメチルシリルアセチレン(1.66 mL, 12.0 mmol)を滴下し、60 $^\circ\text{C}$ で7時間攪拌した。溶媒を留去して、得られた黒茶色の粗生成物をトルエン(50 mL)に溶かしてセライトろ過した。ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 50:1)で精製することで、黄色液体としてシリルアセチレン **2-1**²³(1.73 g, 9.2 mmol, 89%)を得た。; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.29 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.14–7.08 (m, 1 H), 6.70–6.63 (m, 2 H), 4.22 (br s, 2 H), 0.26 (s, 9 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 148.2, 132.2, 129.9, 117.7, 114.2, 107.8, 101.8, 99.7, 0.1.



無保護体 **2-1** のカルボキシ化反応 - **2-2** の合成: 加熱乾燥した二口ナスフラスコを減圧後、二酸化炭素置換して、DMSO(1.5 mL)、フッ化セシウム(128.8 mg, 0.9 mmol)、シリルアセチレン **2-1**(104.9

mg, 0.6 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。ヨードメタン(42 μ L, 94.4 mg, 0.7 mmol)を加え室温で終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで分液抽出(3 \times 20 mL)して有機層を brine(10 mL)と硫酸ナトリウムを用いて脱水した。有機層を集めて濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 20:1)により精製して、赤色液体としてプロピオレート **2-2**(12.9 mg, 0.06 mmol, 13%)を得た。; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.49-7.42 (m, 1 H), 7.04 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 154.0, 153.5, 141.0, 133.5, 132.4, 122.8, 118.2, 107.6, 87.1, 81.7, 53.0, 52.6; IR (neat) 3332 (N - H), 2220 (C \equiv C), 1712 (C=O) cm^{-1} .

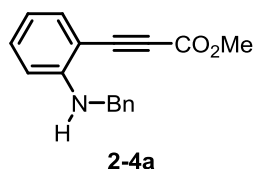


還元的アミノ化に続く菌頭カップリング反応 – **2-3a** の合成: フラスコに *o*-ヨードアニリン(4.52 g, 20.7 mmol), MeOH (20 mL), ベンズアルデヒド(2.3 mL, 2.2 g, 22.7 mmol)を加え、35時間攪拌した。溶媒を留去して得られた液体に酢酸(40 mL)を加えて溶かし、

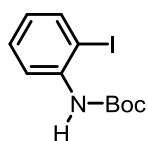
NaBH_4 (1.1 g, 29.1 mmol)を加えた。室温で90分攪拌した。溶媒を留去して得られた固体を酢酸エチルに溶かし、10%水酸化ナトリウム水溶液を pH 9 - 10 程度になるまで加えた。二層になった反応溶液を、1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで分液抽出した(3 \times 50 mL)。有機層を brine(10 mL)と硫酸ナトリウムを用いて脱水した。有機層を集めて濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 100:1)により精製した。黄色液体として微量の不純物を含む *o*-ヨードアニリンベンジル保護体(6.54 g, 21.2 mmol, 103%)を得た。

フラスコに不純物を含む *o*-ヨードアニリンベンジル保護体(6.54 g, 21.2 mmol)、DMF(125 mL)、トリエチルアミン(6.2 mL)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (483.6 mg, 0.42 mmol)、 CuI (797.4 mg, 0.42 mmol)を加え、 -78°C で脱気を行った。反応混合物にトリメチルシリルアセチレン(3.2 mL, 12.0 mmol)を加え、7時間加熱還流した。室温に戻したのちに溶媒を留去して、エーテルを用いて分液抽出した(3 \times 100 mL)。有機層を集めて濃縮し蒸留水(2 \times 40 mL)、brine(30 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて脱水した。有機層を集めて濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexaneのみ)により精製した。黄色固体(mp 56–57 $^\circ\text{C}$)として、ベンジル保護体 **2-3a**²⁴(1.73 g, 9.2 mmol, 2 steps, 68%)を得た。; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 $^\circ\text{C}$) δ 7.41–7.27 (m, 6 H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.61 (t, J = 8.0 Hz, 1 H),

6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.05 (br s, 1 H), 4.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 0.22 (s, 9 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ 149.2, 139.0, 132.0, 130.2, 128.6, 127.2, 127.1, 116.3, 109.7, 107.4, 102.0, 100.5, 47.7, 0.1; IR (neat) 2144 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} ; HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NSi}\cdot\text{H}$ 280.1522, found 280.1527 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

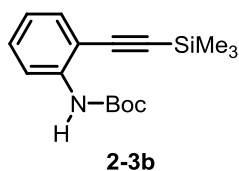


ベンジル保護体 **2-3a** のカルボキシル化反応 – **2-4a** の合成: フラスコにフッ化セシウム(152.4 mg, 1.0 mmol)を加え、100 °C で1時間減圧乾燥した。フラスコ内を二酸化炭素で置換し、脱水 DMSO(0.3 mL)を加えた。この溶液に対し、シリルアセチレン **2-3a**(140.0 mg, 0.5 mmol)の脱水 DMSO 溶液(1.0 mL)を、室温で滴下した。反応混合物を3時間室温で攪拌したのち、ヨードメタン(63 μL , 1.0 mmol)を滴下し、さらに3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 5 mL で反応を停止し、酢酸エチル(3 \times 20 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 100:1–60:1)により精製することで、黄色液体としてプロピオレート **2-4a**²⁴(69.8 mg, 0.26 mmol, 53%)を得た。; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.42 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.38–7.23 (m, 5 H), 7.22 (m, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 5.25 (brt, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 4.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 154.5, 150.7, 138.4, 134.0, 132.6, 128.7, 127.2, 126.8, 116.6, 110.3, 102.9, 86.9, 84.5, 52.6, 47.2; IR (neat) 3411 (N - H), 2209 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1709 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $(\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2)_2\cdot\text{Na}$ 553.2103, found 553.2108 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



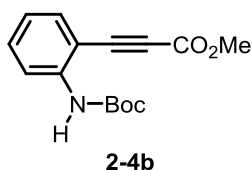
o-ヨードアニリンの Boc 保護反応: フラスコに *o*-ヨードアニリン(2.99 g, 13.7 mmol)、THF(3.2 mL)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル(3.0 mL, 14.5 mmol)を加え、4日間加熱還流しながら攪拌した。蒸留水 10 mL を加え、酢酸エチルで分液抽出(3 \times 50 mL)して、brine(20 mL)と硫酸マグネシウムを用いて脱水した。有機層を集めて濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 50:1)により精製し、目的物に混入していた二炭酸ジ-*tert*-ブチルを、クーゲルロールを用いて減圧蒸留することで(150 °C, 1.0×10^3 Pa)、無色液体として *o*-ヨードアニリン Boc 保護体(2.91 g, 9.1 mmol, 67%)を得た。; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 6.82 (br s, 1 H), 6.77 (m, 1 H), 1.54 (s, 9 H); ^{13}C

NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.5, 138.8, 129.1, 124.6, 120.1, 88.7, 81.0, 28.0.



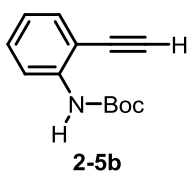
***o*-ヨードアニリン Boc 保護体の菌頭カップリング反応 – 2-3b の合成:** フラスコに、*o*-ヨードアニリン Boc 保護体(192.3 mg, 0.9 mmol)、ジエチルアミン(1.75 mL)、PdCl₂(PPh₃)₂(30.4 mg, 0.05 mmol)、CuI(5.0 mg, 0.03 mmol)を加え、−78 °C で脱気を行った。

トリメチルシリルアセチレン(145 μl, 1.1 mmol)を加え、60 °C で6時間攪拌した。室温に戻したのちに蒸留水(10 mL)を加え、酢酸エチルで分液抽出した(3 × 20 mL)。有機層をbrine(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて脱水した。得られた有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 100:1)により精製して、無色液体として Boc 保護体 **2-3b**^{2a}(184.9 mg, 0.64 mmol, 73%)を得た。; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 6.93 (t, 1 H), 1.53 (s, 9 H), 0.29 (s, 9 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.3, 140.2, 131.2, 129.9, 121.8, 117.2, 110.9, 102.0, 100.5, 80.6, 28.2, −0.1.

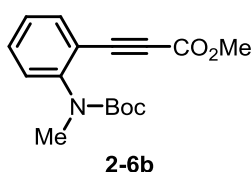


Boc 保護体 2-3b のカルボキシル化反応 – 2-4b の合成: フラスコにフッ化セシウム(151.1 mg, 1.0 mmol)を加え、100 °C で1時間減圧乾燥した。フラスコ内を二酸化炭素で置換し、脱水 DMSO(0.3 mL)を加えた。この溶液に対し、シリルアセチレン **2-3b**(144.3 mg, 0.5

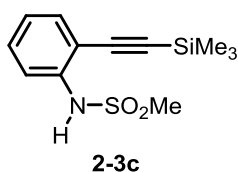
mmol)の脱水 DMSO 溶液(1.0 mL)を、室温で滴下した。反応混合物を3時間室温で攪拌したのち、ヨードメタン(63 μL, 1.0 mmol)を滴下し、さらに3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)で反応を停止し、酢酸エチルで分液抽出した(20 mL × 3)。有機層を集め、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane/EtOAc = 50:1)により精製することで、白色結晶(mp 84–85 °C)として Boc 保護体 **2-4b**³²(66.0 mg 0.24 mmol, 48%)を、黄色オイルとして化合物 **2-5b**³³(18.1 mg, 0.08 mmol, 17%)を、黄色オイルとして化合物 **2-6b**(38.8 mg, 0.13 mmol, 27%)を得た。; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.42 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.15 (br s, 1 H), 7.00 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 154.1, 152.1, 141.5, 133.5, 132.2, 122.3, 118.1, 107.2, 86.9, 82.1, 81.3, 52.9, 28.2.



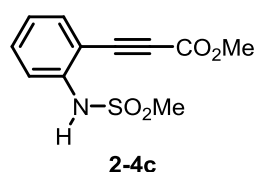
2-5b の分析データ: 黄色オイル $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.33 (t, 7.6 Hz, 1 H), 6.90 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.48 (s, 1 H), 1.53 (s, 9 H); $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 152.4, 140.3, 132.2, 130.1, 122.0, 109.8, 84.0, 80.9, 79.3, 28.3; IR (neat) 3293(N-H), 2102 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1731 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .



2-6b の分析データ: 黄色オイル $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.29–7.19 (m, 2 H), 6.90 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H) 1.70–1.26 (br, 9 H); $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 154.2, 146.7, 134.0, 131.3, 127.8, 126.8, 118.8, 83.9, 83.3, 80.4, 52.7, 37.0, 28.1; IR (neat) 2226($\text{C}\equiv\text{C}$), 1714 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot \text{Na}$ 312.1212, found 312.1208 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

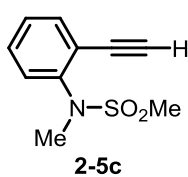


2-1 のスルホニル化反応 – **2-3c** の合成: フラスコにシリルアセチレン **2-1** (807.4 mg, 4.3 mmol)、ピリジン (3.2 mL)、メチルスルホニルクロリド (3.0 mL, 5.2 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、蒸留水 (10 mL) を加え、酢酸エチルで分液抽出した (3 × 40 mL)。有機層を 10% 塩酸水溶液 (10 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL) で洗浄し、brine (10 mL) と硫酸ナトリウムを用いて脱水した。有機層を集めて濃縮し、ヘキサン、ジエチルエーテルを用いて再結晶による精製を行った。白色固体 (mp 138–139 °C) としてスルホニル保護体 **2-3c**²⁵ (990.9 mg, 3.7 mmol, 87%) を得た。; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.36 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.12 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 6.99 (br s, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 0.29 (s, 9 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.1, 132.4, 130.2, 124.6, 119.6, 114.3, 102.9, 99.5, 39.6, –0.2.

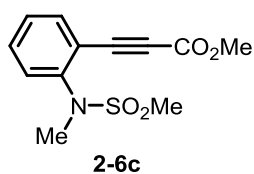


スルホニル保護体 **2-3c** のカルボキシル化反応 – **2-4c** の合成: 加熱乾燥した反応容器を減圧後、二酸化炭素置換して、フッ化セシウム (156.7 mg, 1.0 mmol) を加え、100 °C のオイルバスで加熱しながら、1 時間減圧乾燥した。室温に戻した反応容器に、DMSO (0.25 mL) を

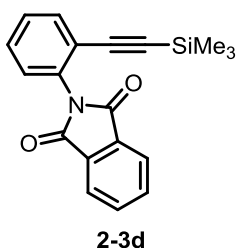
加えた後、シリルアセチレン **2-3c**(137.4 mg, 0.5 mmol)の脱水 DMSO 溶液(1.0 mL)を滴下し、室温で3時間攪拌した。TLC を用いて原料の消失を確認したのち、ヨードメタン(64.0 μ l, 1.0 mmol)を加え室温で3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)を加えて反応を停止し、酢酸エチルを用いて有機層を抽出した(3 \times 20 mL)。有機層を brine(10 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて脱水した。有機層を集めて濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した(hexane/EtOAc = 5:1)。無色液体として目的物 **2-4c** と副生成物 **2-6c** の混合物と、黄色液体として副生成物 **2-5c**(66.9 mg, 0.32 mmol, 62%)を得た。混合物からの再結晶により白色固体(mp 123–124 °C)として目的物 **2-4c**³⁴を痕跡量得た。残りの無色液体は副生成物 **2-6c**(41.7 mg, 0.16 mmol, 30%)であった。; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.20 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H); IR (KBr) 3293(N - H), 2227 (C \equiv C), 1713 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for (C₁₁H₁₁NO₄S)₂·Na 529.0710, found 529.0702 [2M+Na]⁺.



2-5c の分析データ: 黄色液体 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.55 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.45–7.36 (m, 2 H), 7.31 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1 H), 3.37 (s, 4 H), 3.01 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 142.5, 134.3, 131.2, 130.1, 128.3, 121.5, 82.8, 80.7, 39.2, 38.1; IR (neat) 2108(C \equiv C) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₀H₁₁NO₂S·Na 227.0854, found 227.0842 [M+Na]⁺.

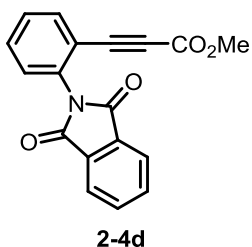


2-6c の分析データ: 無色液体 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.66–7.60 (m, 1 H), 7.54–7.46 (m, 2 H), 7.40–7.35 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 153.9, 144.0, 134.8, 132.1, 131.5, 128.4, 118.9, 85.0, 83.1, 53.0, 39.0, 38.4; IR (neat) 2226(C \equiv C), 1711(C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₂H₁₃NO₄S·Na 290.0458, found 290.0463 [M+Na]⁺.



o-ヨードアニリンのフタロイル保護に続く菌頭カップリング – **2-3d** の合成: *o*-ヨードアニリン(3.34 g, 15.2 mmol)の酢酸(30.0 mL)溶液に対して無水フタル酸(3.36 g, 22.8 mmol)を室温に加え、1時間加熱還流した。反応溶液を氷水(100 mL)に注ぎ、生じた白色沈殿

を吸引ろ過して、蒸留水(30 mL)とクロロホルム(10 mL)で洗浄し減圧乾燥させて、*o*-ヨードアニリンフタロイル保護体(4.99 g)を白色固体として得た。この粗生成物は精製を行わず次の反応に用いた。*o*-ヨードアニリンフタロイル保護体(4.99 g)の *t*-ブチルメチルエーテル(24.0 mL)とジイソプロピルアミン(5.0 mL)混合溶液に対して PdCl₂(PPh₃)₂(100.6 mg, 0.14 mmol)、CuI(55.0 mg, 0.29 mmol)を室温で加えた反応混合物を脱気した後、トリメチルシリルアセチレン(2.4 mL, 17.3 mmol)を室温に加え、反応溶液を 50 °C で 22 時間反応させた。反応混合物をショートパッドのシリカゲルでろ過し(hexane/EtOAc = 5:1)、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 20:1)することで白色固体(mp 113–114 °C)としてフタロイル保護体 **2-3d**²⁶(3.87 g, 2steps, 80%)を得た。; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 7.96 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2 H), 7.80 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2 H), 7.61 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.48 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.42 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H), -0.07 (s, 9 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 166.9, 134.3, 132.7, 132.1, 129.3, 129.12, 129.07, 123.7, 123.1, 100.6, 100.3, -0.6; IR (neat) 2161 (C≡C), 1724 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₉H₁₇NO₂Si·Na 342.0926, found 342.0921 [M+Na]⁺.

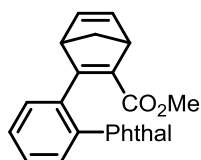


フタロイル保護体 **2-3d** のカルボキシル化反応 – **2-4d** の合成: フラスコにフッ化セシウム(153.9 mg, 1.01 mmol)を加え、100 °C で 1 時間減圧乾燥した。フラスコ内を二酸化炭素で置換し、脱水 DMSO(0.40 mL)を加えた。この溶液に対し、フタロイル保護体 **2-3d**(159.6 mg, 0.50 mmol)の脱水 DMSO 溶液(0.85 mL)を、室温で滴下した。反応

混合物を 3 時間室温で攪拌したのち、ヨードメタン(63 μL, 1.0 mmol)を滴下し、さらに 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)で反応を停止し、酢酸エチル(3 × 20 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 5:1–0:1)することで、白色固体(mp 199–200 °C)として(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **2-4d**(138.4 mg, 91%)を得た。; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.99 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 2 H), 7.82 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 2 H), 7.77 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.50 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 166.6, 153.8, 134.9, 134.5, 131.8, 131.6, 129.2, 129.1, 124.0, 119.6, 84.8, 82.0, 52.7; IR (KBr) 2227 (C≡C), 1784

(C=O), 1704 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_4 \cdot \text{Na}$ 328.0586, found 328.0594 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

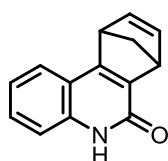
3,4 縮環 2-キノロン合成



2-7

プロピオレート **2-4d** の Diels - Alder 反応 - **2-7** の合成: 封管に、プロピオレート **2-4d**(152.4 mg, 0.50 mmol)と蒸留したシクロペンタジエン (50 μL , 0.60 mmol)、脱水トルエン(250 μL)を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて 200 $^{\circ}\text{C}$ で 10 分間反応させた(300 W output, 250 PSI)。

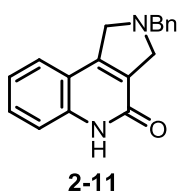
TLC 分析により原料が消失していないことがわかったため、蒸留したシクロペンタジエン (50 μL , 0.60 mmol)を再び加え、マイクロ波反応装置を用いて 200 $^{\circ}\text{C}$ で 10 分間反応させた (300 W output, 250 PSI)。反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 5:1)することで、無色結晶(mp 173–174 $^{\circ}\text{C}$)として環化付加体 **2-7**(120.5 mg, 65%)を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 7.96–7.90 (m, 1 H), 7.89–7.84 (m, 1 H), 7.81–7.75 (m, 2 H), 7.49–7.40 (m, 2 H), 7.35–7.31 (m, 1 H), 7.22–7.18 (m, 1 H), 6.88 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 4.4, 3.2 Hz, 1 H), 3.89 (s, 1 H), 3.73 (s, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 2.14 (dt, J = 6.6, 1.4 Hz, 1 H), 1.98 (dt, J = 6.6, 1.4 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 167.02, 166.91, 165.2, 164.1, 143.8, 141.4, 141.1, 136.4, 134.4, 131.9, 131.7, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 126.9, 123.6, 72.0, 59.3, 52.0, 51.5; IR (KBr) 1709 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \cdot \text{Na}$ 394.1055, found 394.1057 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



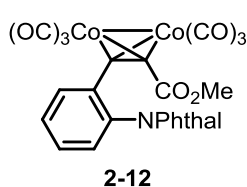
2-8

Diels - Alder環化付加体**2-7**の脱保護 - **2-8**の合成: 環化付加体**2-7**(164.5 mg, 0.44 mmol)のメタノール(2.8 mL)溶液にヒドラジーン水和物(110 μL , 2.22 mmol)を室温で滴下した。反応混合物を 1 時間室温で攪拌した。液色は黄色を呈し、白色固体が析出した。さらに 7 時間攪拌した後、不溶物をろ過して、クロロホルム(30 mL)で洗浄した。ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 20:1)することで、無色結晶(mp 259–260 $^{\circ}\text{C}$)としてノルボルナジエン縮環 2-キノロン **2-8**(88.5 mg, 96%)を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^{\circ}\text{C}$) δ 10.33 (br s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 4.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.38 (d,

$J = 6.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 165.5, 161.5, 144.8, 141.3, 141.0, 138.0, 129.7, 123.3, 122.2, 118.2, 116.6, 73.1, 49.5, 47.9; IR (KBr) 1651 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $(\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO})_2 \cdot \text{Na}$ 441.1579, found 441.1575 $[\text{2M} + \text{Na}]^+$.

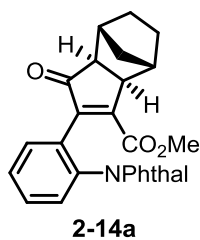


プロピオレート **2-4d** の 1,3 - 双極子環化付加反応に続く脱保護 – **2-11** の合成: プロピオレート **2-4d** (154.0 mg, 0.50 mmol) の脱水ジクロロメタン (1.0 mL) 溶液にイリド前駆体 **2-9** (144.1 mg, 0.61 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸 (3.9 μL , 0.05 mmol) を滴下し、室温で 24 時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) で停止し、酢酸エチル (3 \times 20 mL) で分液抽出した。得られた有機層を集め、brine (10 mL) と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (hexane/EtOAc = 2:1) することで、環化付加体 **2-10** (157.0 mg, 72%, 微量の不純物を含む) を得た。この環化付加体 **2-10** (157.0 mg, ca. 0.36 mmol) のメタノール (1.8 mL) 溶液にヒドラジーン水和物 (90 μL , 1.79 mmol) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 8 時間攪拌したのち、生じた不溶物をろ過して取り除き、クロロホルム (20 mL) で洗浄した。ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100:3$) することで、白色固体 (mp 230–231 °C) としてピローリン縮環 2 - キノロン **2-11** (79.8 mg, 2 steps, 58%) を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.51–7.28 (m, 8 H), 7.20 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.0$ Hz, 1 H), 4.24 (t, $J = 3.4$ Hz, 2 H), 4.11 (t, $J = 3.4$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 160.8, 149.4, 138.8, 138.7, 130.0, 129.7, 128.7, 128.5, 127.3, 124.3, 122.6, 117.0, 116.2, 60.1, 58.4, 57.4; IR (KBr) 1653 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{Na}$ 299.1160, found 299.1165 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.



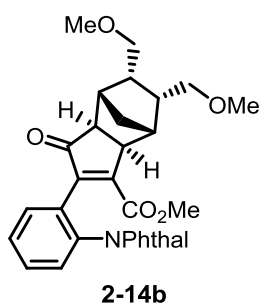
プロピオレート **2-4d** のジコバルトアルキン錯体化 – **2-12** の合成: プロピオレート **2-4d** (154.1 mg, 0.51 mmol) の脱水ジクロロメタン (0.30 mL) 溶液に、オクタカルボニルジコバルト (208.6 mg, 0.61 mmol) の脱水ジクロロメタン (0.80 mL) 溶液を室温で滴下し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をろ過して不溶物を取り除き、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (hexane/EtOAc = 7:1) することで、赤黒色固体 (mp 168 °C decomp) としてジコバルトアルキン錯体 **2-12** (271.7 mg, 91%) を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.96 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 2 H), 7.89

(dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2 H), 7.49 (dq, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 2 H), 7.15 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1 H), 3.29 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 197.6, 170.2, 167.3, 136.8, 134.6, 134.1, 132.8, 130.04, 129.98, 129.8, 129.6, 123.7, 83.7, 79.1, 52.8; IR (KBr) 2101 (CO), 2070 (CO), 2033 (CO), 1716 (C=O), 1700 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (FAB+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{Co}_2\text{NO}_{10} \cdot \text{H}$ 591.9125, found 591.9115 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



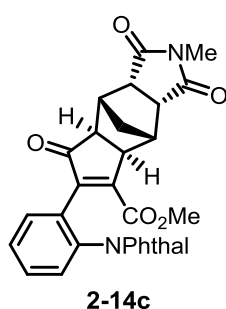
ジコバルトアルキン錯体 **2-12** の Pauson - Khand 反応の凡例 – **2-14** の合成: ジコバルトアルキン錯体 **2-12** (299.4 mg, 0.50 mmol) の脱水トルエン (2.5 mL) 溶液に対して、ノルボルネン **2-13a** (238.6 mg, 2.5 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物をろ過して不溶物を取り除き、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーで精製 (hexane/EtOAc = 3:1) することで、白色固体 (mp 93–94 °C) として Pauson - Khand 反応環化付加体 **2-14a** (205.9 mg, 95%) を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.88 (br s, 2 H), 7.76 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2 H), 7.49 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.31 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.84 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 2.46 (br s, 1 H), 2.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 1.68–1.50 (m, 2 H), 1.34–1.22 (m, 2 H), 1.09 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 0.95 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 207.9, 166.9 (br), 166.6 (br), 165.5, 158.3 (br), 147.4, 134.3, 131.6, 130.5, 129.6, 129.4, 128.2, 123.6, 53.8, 52.3, 48.8 (br), 39.7, 38.3, 31.4, 28.9, 28.2; IR (KBr) 1717 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \text{Na}$ 450.1317, found 450.1340 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



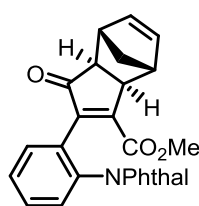
2-14b の分析データ: 白色固体 (mp 84–85 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.88 (br s, 2 H), 7.76 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2 H), 7.51 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.46 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1 H), 7.30 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.50–3.25 (m, 4 H), 3.30 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 3.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 2.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 2.62–2.19 (m, 4 H), 1.28–1.11

(m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 208.4, 166.8 (br), 165.3, 158.6 (br), 147.8, 134.4, 131.6, 130.5, 129.7, 129.4, 128.2, 123.6, 70.0, 69.8, 58.9, 52.3, 47.6, 43.2, 42.1 (br), 41.8, 40.5, 39.7, 32.3; IR (KBr) 1786 (C=O), 1718 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_7 \cdot \text{Na}$ 538.1842, found 538.1858 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



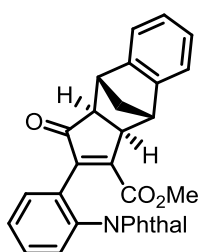
2-14c

2-14c の分析データ: 白色固体(mp 172–173 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.87 (br dd, $J=4.0, 3.2$ Hz, 2 H), 7.78 (dd, $J=5.6, 3.2$ Hz, 2 H), 7.54 (dt, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.47 (dt, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.36 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.29–7.26 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.23 (br dd, $J=9.2, 5.6$ Hz, 1 H), 3.17 (br dd, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1 H), 3.03–2.93 (br s, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 2.83 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 2.34 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 1.52–1.35 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 205.3, 176.6, 176.3, 166.6, 164.5, 156.6 (br), 156.5 (br), 148.4, 134.5, 131.4, 130.3, 129.7, 129.6, 128.6 (br), 128.3, 128.2, 123.6, 52.6, 48.4, 48.1, 47.3, 43.7 (br), 41.4, 40.9, 35.0, 24.5; IR (neat) 1772 (C=O), 1718 (C=O), 1698 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot \text{Na}$ 533.1325, found 533.1333 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-14d

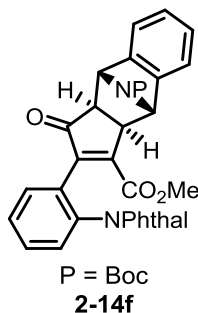
2-14d の分析データ: 白色固体(mp 91–92 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.88 (br s, 2 H), 7.75 (dd, $J=5.6, 2.8$ Hz, 2 H), 7.52 (dt, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.48 (dt, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 6.27 (dd, $J=5.6, 3.2$ Hz, 1 H), 6.19 (dd, $J=5.2, 3.2$ Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.97 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 2.97 (br s, 1 H), 2.86 (br s, 1 H), 2.47 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H) 1.44–1.24 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 206.5, 166.9 (br), 166.7 (br), 165.4, 158.1 (br), 148.6, 138.7, 137.3, 134.4, 131.6, 130.4, 129.7, 129.5, 128.34, 128.25, 123.6, 52.9, 52.4, 48.4 (br), 44.4, 43.4, 41.5; IR (neat) 1717 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{Na}$ 448.1161, found 448.1168 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-14e

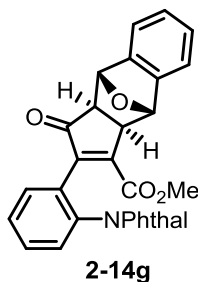
2-14e の分析データ: 白色固体(mp 117–118 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.85 (br s, 2 H), 7.74 (dd, $J=5.6, 2.8$ Hz, 2 H), 7.55 (dt, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.50 (dt, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.36 (br d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.23–7.16 (m, 2 H), 7.10–7.03 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.52 (br s, 1 H), 3.39 (s, 1 H), 3.04 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 2.57 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 1.78–1.52 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 206.1, 166.8 (br), 165.3, 157.4 (br), 149.0, 147.7, 146.5,

134.4, 131.5 (br), 130.3 (br), 129.7, 129.5, 129.2 (br), 128.3, 128.2, 126.3, 126.1, 123.6, 121.5, 121.3, 53.8, 52.5, 49.2 (br), 45.8, 45.1, 42.0; IR (KBr) 1786 (C=O), 1718 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \text{Na}$ 498.1317, found 498.1331 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



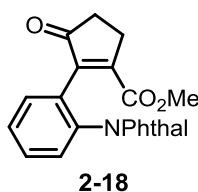
2-14f の分析データ: 橙色固体(mp 190 °C decomp); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.83 (br s, 2 H), 7.73 (br s, 2 H), 7.54 (dt, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1 H), 7.49 (dt, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1 H), 7.38 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H) 7.33-7.26 (m, 2 H), 7.19-7.11 (m, 2 H), 5.60-5.00 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.14 (s, 1 H), 2.69 (br s, 1 H), 1.26 (s, 9 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 203.2 (br) 166.4 (br), 164.6, 153.7 (br), 152.7 (br),

149.5, 143.8 (br), 134.4, 131.2 (br), 130.2 (br), 129.6, 129.4, 128.4 (br), 127.8, 127.0, 126.7, 123.5, 120.3 (br), 120.0, 80.5, 64.0 (br), 62.5 (br), 53.5, 52.4, 50.1 (br), 49.0 (br) 27.9; IR (neat) 1785 (C=O), 1721 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot \text{Na}$ 599.1794, found 599.1800 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-14g の分析データ: 黄色固体(mp 249-250 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.83 (br s, 2 H), 7.69 (br s, 2 H), 7.55 (dt, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1 H), 7.51 (dt, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1 H), 7.40-7.35 (m, 2 H), 7.32-7.20 (m, 2 H), 7.16 (br dd, $J=5.2$, 3.0 Hz, 2 H), 5.70-5.00 (br s, 2 H), 3.71 (br s, 3 H), 3.19 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 2.73 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 204.5, 166.6 (br), 164.9, 149.0 (br), 145.2, 143.8,

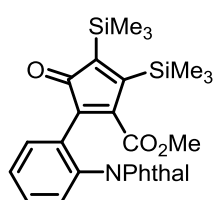
134.0 (br), 131.5 (br), 130.3, 129.8, 129.5, 128.2, 127.2, 127.1, 123.6 (br), 119.8, 119.6, 81.3, 80.0, 53.2, 52.6, 49.5 (br); IR (KBr) 1787 (C=O), 1719 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{NO}_6 \cdot \text{Na}$ 500.1110, found 500.1129 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-18 の分析データ: 白色固体(mp 134-135 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.89 (dd, $J=5.6$, 3.2 Hz, 2 H), 7.77 (dd, $J=5.6$, 3.2 Hz, 2 H), 7.53 (dt, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (dt, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1 H), 7.33 (dd, $J=7.6$, 2.0 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H),

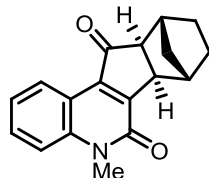
2.79-2.75 (m, 2 H), 2.60-2.56 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 206.3, 166.6, 165.3, 156.0, 145.0, 134.4, 131.5, 130.3, 129.8, 129.3, 129.1, 128.1, 128.0, 123.6,

52.4, 34.4, 26.8; IR (KBr) 1785 (C=O), 1717 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_5 \cdot \text{Na}$ 384.0848, found 384.0817 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



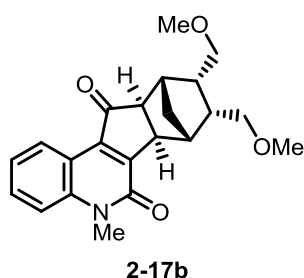
2-19

2-19 の分析データ: 赤色結晶(mp 201.3–201.9 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt) δ 7.89 (m, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 7.48 (dq, $J=7.2, 2.4$ Hz, 2 H), 7.38 (dt, $J=7.6, 2.0$ Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 0.19 (s, 9 H), 0.11 (s, 9 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt) δ 204.8, 170.2, 167.0, 167.0, 148.6, 144.1, 134.2, 131.9, 130.8, 130.6, 130.5, 129.1, 128.6, 128.1, 128.0, 52.1, 0.7, 0.4; IR (neat) 1783 (C=O), 1713 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Si}_2 \cdot \text{Na}$ 526.1482, found 526.1481 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

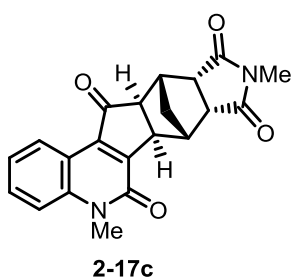


2-17a

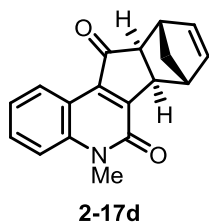
環化付加体 **2-14** の脱保護/メチル化反応の凡例 – **2-17a** の合成: 環化付加体 **2-14a** (125.8 mg, 0.29 mmol) のメタノール (1.5 mL) 溶液に対し *n*-ブチルアミン (145 μL , 1.47 mmol) を室温で滴下した。反応混合物を 2 時間加熱還流した。生じた固体をろ過して、ジエチルエーテル (20 mL) で洗浄した。得られた固体を脱水 DMF (1.5 mL) に溶かし、水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁, 23.2 mg, 0.57 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後、ヨードメタン (37 μL , 0.59 mmol) を加え、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) で停止し、酢酸エチル (3 \times 10 mL) で分液抽出した。得られた有機層を集め、蒸留水 (2 \times 10 mL) で洗浄し、brine (10 mL)、硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (hexane/EtOAc = 5:1) することで、白色固体 (mp 204–206 °C) としてシクロペンテノン縮環 2-キノロン **2-17a** (56.5 mg, 69%) を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.83 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.61 (ddd, $J=8.0, 7.2, 1.2$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.33 (ddd, $J=8.0, 7.2, 1.2$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.18 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 2.75 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 2.61 (d, $J=3.6$ Hz, 1 H), 2.54 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 1.78 (tt, $J=12.0, 4.0$ Hz, 1 H), 1.66 (tt, $J=12.0, 4.0$ Hz, 1 H), 1.58–1.51 (m, 1 H), 1.44–1.36 (m, 1 H), 1.02 (dt, $J=10.8, 1.2$ Hz, 1 H), 0.91 (dq, $J=10.8, 1.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 209.9, 161.0, 152.7, 141.2, 140.0, 130.6, 125.2, 123.1, 115.7, 114.2, 56.0, 46.3, 40.1, 37.8, 32.0, 29.8, 29.1, 28.4; IR (KBr) 1707 (C=O), 1649 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{Na}$ 302.1157, found 302.1143 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-17b の分析データ: 72% 無色固体(mp 166–167 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.82 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1 H), 7.61 (ddd, $J = 8.8, 7.4, 1.2$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.33 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.64 (dt, $J = 9.6, 6.4$ Hz, 1 H), 3.60 (dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1 H), 3.60 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.47 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.82–2.77 (m, 2 H), 2.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 2.50–2.32 (m, 2 H), 1.17 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 1.03 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 210.3, 160.6, 152.6, 141.6, 139.8, 130.6, 125.0, 123.0, 115.6, 114.1, 70.4, 69.9, 58.9, 49.6, 43.4, 41.4, 40.8, 39.6, 39.5, 32.9, 29.6; IR (KBr) 1706 (C=O), 1658 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{Na}$ 390.1681, found 390.1670 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

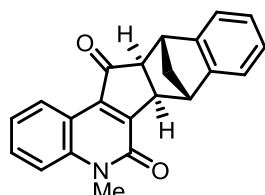


2-17c の分析データ: 38% 無色固体(mp 296–297 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.75 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.62 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.33 (ddd, $J = 8.2, 7.6, 0.8$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.35 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1 H), 3.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.27 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 1.43 (dt, $J = 11.4, 1.2$ Hz, 1 H), 1.28 (dt, $J = 11.4, 1.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 207.1, 176.7, 176.5, 160.2, 150.8, 141.8, 140.1, 131.2, 125.2, 123.3, 115.3, 114.3, 50.6, 48.2, 47.6, 41.7, 41.3, 40.2, 35.8, 29.8, 24.6; IR (KBr) 1775 (C=O), 1716 (C=O), 1695 (C=O), 1656 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{Na}$ 385.1164, found 385.1154 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



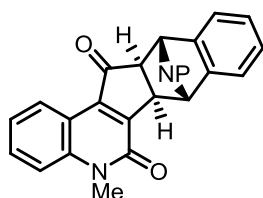
2-17d の分析データ: 63% 無色固体(mp 188–189 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.77 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 7.59 (ddd, $J = 8.8, 7.2, 1.4$ Hz, 1 H), 7.39 (d, 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.2$ Hz, 1 H), 6.45 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 1 H), 6.27 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 3.22 (br s, 1 H), 3.11 (br s, 1 H), 2.65 (dt, $J = 5.6, 1.2$ Hz, 1 H), 1.43 (dd, $J = 9.6, 1.2$ Hz, 1 H), 1.10 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 208.2, 160.7, 152.4, 142.3, 140.0, 139.5, 136.8, 130.6, 125.1, 123.1, 115.9, 114.1, 54.9, 45.7, 44.8, 42.7, 42.0, 29.7; IR (neat) 1709 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₈H₁₅NO₂·Na 300.1000, found 302.1011 [M+Na]⁺.



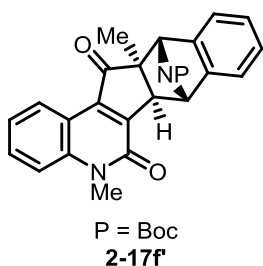
2-17e

2-17e の分析データ: 90% 無色固体(mp 203–205 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.84 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.64 (ddd, *J* = 8.8, 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.43–7.40 (m, 1 H), 7.36 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.31–7.28 (m, 1 H), 7.17–7.10 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.78 (s, 1 H), 3.64 (s, 1 H), 3.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 2.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 1.75 (dt, *J* = 10.0, 1.2 Hz, 1 H), 1.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 207.9, 160.8, 151.9, 148.2, 146.6, 142.7, 140.1, 130.9, 126.3, 126.2, 125.3, 123.2, 121.9, 121.2, 115.9, 114.3, 55.9, 46.7, 46.3, 44.5, 42.6, 29.8; IR (KBr) 1709 (C=O), 1645 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₁₇NO₂·Na 350.1157, found 350.1165 [M+Na]⁺.

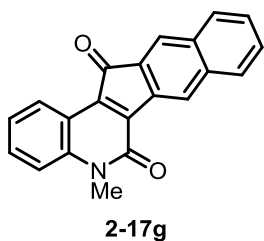


P = Boc
2-17f

2-17f の分析データ: 37% 橙色固体(mp 180 °C decomp); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.64 (ddd, *J* = 8.4, 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.49 (br s, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.39–7.32 (m, 2 H), 7.24–7.18 (m, 2 H), 5.49 (br s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 2.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 1.20–0.80 (m, 9 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 205.2 (br), 204.6 (br), 160.6, 154.4, 150.3 (br), 149.8 (br), 145.1 (br), 143.7, 142.2 (br), 140.3, 131.2, 127.0, 125.5 (br), 123.3 (br), 120.0 (br), 120.7 (br), 120.1 (br), 115.8, 114.2, 80.4 (br), 64.0 (br), 63.3 (br), 62.4 (br), 61.9 (br), 55.3 (br), 47.6 (br), 47.0 (br), 29.8, 27.7; IR (KBr) 1716 (C=O), 1698 (C=O), 1687 (C=O), 1668 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₆H₂₄N₂O₄·Na 451.1634, found 451.1646 [M+Na]⁺.



2-17fの分析データ: 15% 橙色オイル; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 8.0, 7.6, 0.8 Hz, 1 H), 7.50 (br d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.26–7.19 (m, 2 H), 5.29 (br s, 1 H), 5.07 (br s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.00 (s, 1 H), 1.11 (br s, 9 H), 0.93 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 209.0 (br), 160.7 (br), 155.0 (br), 148.7 (br), 145.3 (br), 142.1 (br), 141.1 (br), 140.4, 131.1, 127.2, 126.6, 125.5 (br), 123.3 (br), 122.5 (br), 121.0 (br), 116.0, 114.3, 80.4 (br), 67.7 (br), 67.1 (br), 63.8 (br), 63.2 (br), 58.3 (br), 57.8, 54.0 (br), 53.3 (br), 29.9, 27.8, 17.8; IR (neat) 1717 (C=O), 1656 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{Na}$ 465.1790, found 465.1804 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



2-17gの分析データ: 60% 赤色固体(mp 260–261 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.85 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.57 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.48 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.57 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 194.3, 159.4, 140.7, 137.2, 136.9, 136.3, 135.5, 133.2, 131.0, 130.9, 130.8, 129.7, 129.4, 127.4, 126.0, 125.9, 123.9, 123.5, 116.6, 114.5, 29.7; IR (neat) 1712 (C=O), 1657 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{Na}$ 334.0844, found 334.0860 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

単結晶 X 線構造解析

2-4d, **2-7**, および **2-8** の単結晶はガラスファイバーにマウントし、回折データは 103 K で、Bruker SMART APEX CCD diffractometer と graphite monochromated Mo K α 放射($\lambda = 0.71073$ Å)を用い、Table 2 - S1 に示した θ の範囲を収集した。吸収補正は SADABS を用いて行った。最終的な refinement の詳細は Table S1 にまとめた。

2-12 および **2-17a** の単結晶はガラスファイバーにマウントし、回折データは 93 K で、Rigaku R-Axis RAPID diffractometer と graphite monochromated Cu K α radiation ($\lambda = 1.54187$ Å)を用い、Table 2 - S2 に示した θ の範囲を収集した。吸収補正は ABSCOR を用いて行った。最終的な refinement の詳細は Table S2 にまとめた。

本論文に付録した結晶データ [CCDC 1032546 (**2-4d**), CCDC 1032547 (**2-7**), CCDC 1032548 (**2-8**), CCDC 1032549 (**2-12**), and CCDC 1032550 (**2-17a**)] は、www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (または the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033; or deposit@ccdc.cam.ac.uk)にて無料で閲覧可能である。

Table 2 - S1. 2-4d、2-7、および 2-8 の結晶解析データと測定パラメータ

	2-4d	2-7	2-8
formula	C ₁₈ H ₁₁ NO ₄	C ₂₃ H ₁₇ NO ₄	C ₁₄ H ₁₁ NO
fw	305.28	371.38	209.24
crystal system	triclinic	monoclinic	monoclinic
space group	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> , Å	8.1707(13)	27.426(4)	6.9744(10)
<i>b</i> , Å	8.3389(13)	8.4494(13)	16.679(2)
<i>c</i> , Å	10.9509(17)	16.135(2)	9.0896(12)
<i>α</i> , deg	87.974(3)		
<i>β</i> , deg	72.482(3)	108.382(3)	155.755(3)
<i>γ</i> , deg	79.602(3)		
volume, Å ³	699.70(19)	3548.2(9)	1017.6(2)
<i>Z</i> , <i>D</i> (calcd), Mg m ⁻³	2, 1.449	6, 1.043	4, 1.366
<i>μ</i> , mm ⁻¹	0.104	0.072	0.086
<i>F</i> (000)	316	1164	440
crystal size, mm	0.7 x 0.5 x 0.2	0.5 x 0.3 x 0.1	0.6 x 0.1 x 0.1
<i>θ</i> range for data collection, deg	1.95 to 28.34	1.56 to 28.33	2.44 to 28.35
index ranges	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -11 ≤ <i>l</i> ≤ 14	-36 ≤ <i>h</i> ≤ 36, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -21 ≤ <i>l</i> ≤ 20	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -22 ≤ <i>k</i> ≤ 21, -12 ≤ <i>l</i> ≤ 7
reflections collected	5293	12571	7288
independent reflections [<i>R</i> _{int}]	3441 [0.0131]	4406 [0.0380]	2533 [0.0286]
data / restraints / parameters	3441 / 0 / 209	4406 / 0 / 254	2433 / 0 / 145
goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.028	1.098	1.029
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0398	0.0617	0.0543
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.1057	0.1451	0.1367
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0430	0.0789	0.0718
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.1093	0.1538	0.1470
largest diff. peak / hole, e Å ⁻³	0.396 / -0.244	0.803 / -0.283	0.430 / -0.211

$$P_1 = \Sigma ||\Phi_o| - |\Phi_\chi|| / \Sigma |\Phi_o|. \quad \omega P_2 = \{ \Sigma [(\omega(\Phi_o^2 - \Phi_\chi^2)^2)] / \Sigma [\omega(\Phi_o^2)^2] \}^{1/2}.$$

Table 2 - S2. 2-12 および 2-17a の結晶解析データと測定パラメータ

	2-12	2-17a
formula	C ₂₄ H ₁₁ Co ₂ NO ₁₀	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂
fw	591.22	279.34
crystal system	monoclinic	triclinic
space group	<i>P2₁/n</i>	<i>P-1</i>
<i>a</i> , Å	8.5829(2)	11.7167(3)
<i>b</i> , Å	25.4828(5)	12.1498(3)
<i>c</i> , Å	11.2162(2)	13.1169(4)
α , deg		63.977(2)
β , deg	105.3293(7)	62.406(2)
γ , deg		59.621(2)
volume, Å ³	2365.88(8)	1375.66(7)
<i>Z</i> , <i>D</i> (calcd), Mg m ⁻³	4, 1.660	4, 1.349
μ , cm ⁻¹	115.333	7.020
<i>F</i> (000)	1184	592
crystal size, mm	0.3 x 0.2 x 0.1	0.3 x 0.3 x 0.1
2 θ _{max} , deg	136.5	136.5
reflections collected	26828	15806
independent reflections [<i>R</i> _{int}]	4267 [0.0924]	4942 [0.0264]
variable parameters	334	379
goodness-of-fit on <i>F</i> ²	0.930	0.966
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0387	0.0487
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0420	0.0562
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.1238	0.1540
largest diff. peak / hole, e Å ⁻³	0.46 / -0.57	0.52 / -0.53

$$P_1 = \Sigma \|\Phi_o\| - |\Phi_\chi| / \Sigma \|\Phi_o\|. \quad \omega P_2 = \{\Sigma [(\omega(\Phi_o^2 - \Phi_\chi^2)^2)] / \Sigma [\omega(\Phi_o^2)^2]\}^{1/2}.$$

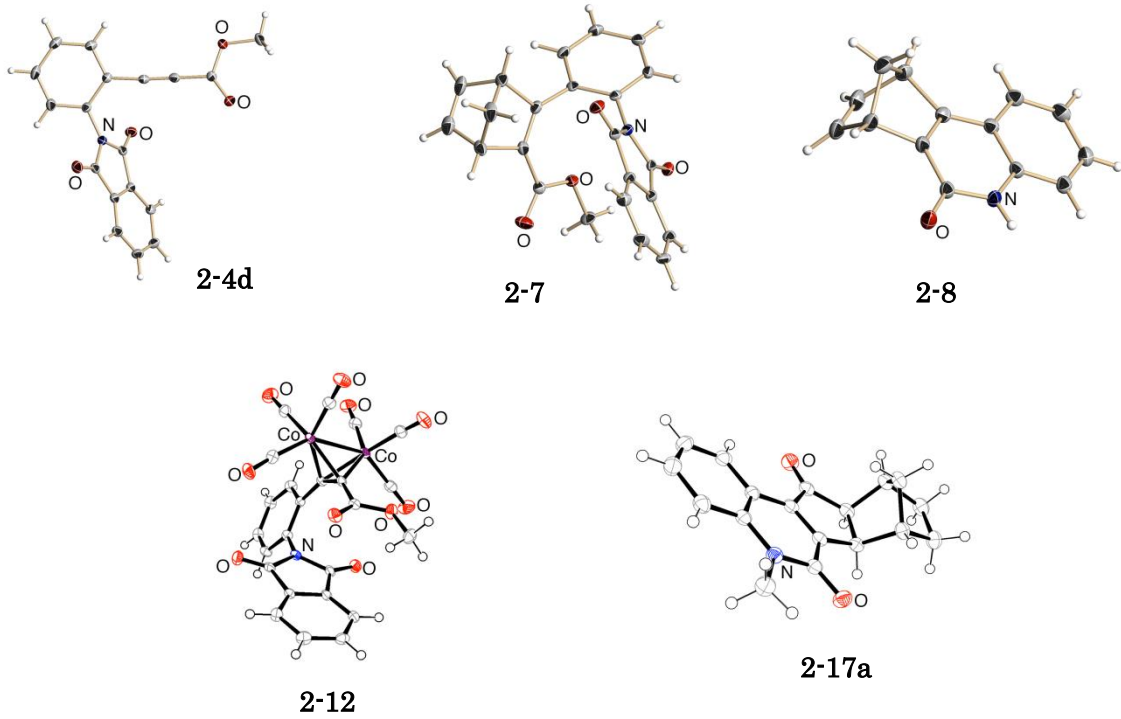


Figure 2 - S1. 2-4d、2-7、2-8、2-12 および 2-17a の ORTEP 図

2 - キノロン 2-17a では単位格子中の 2 つの分子のうち一方を示した。

6 節. 参考文献

- ¹ D. A. Rooke, E. M. Ferreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3225–3230.
- ² (a) K. Hiroya, S. Matsumoto, T. Sakamoto, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2953–2956. (b) A. Chakraborty, S. Sinha, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 6635–6638.
- ³ Y. Fukue, S. Oi, Y. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2091.
- ⁴ (a) X. Zhang, W.-Z. Zhang, X. Ren, L.-L. Zhang, X.-B. Lu, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2402–2405. (b) F. Manjolinho, M. Arndt, K. Gooßen, L. J. Gooßen, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 2014–2021.
- ⁵ Y. Dingyi, Z. Yugen, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 1275–1279.
- ⁶ (a) S. Ohira, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 561–564. (b) S. Muller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett*, **1996**, 521–522.
- ⁷ M. Yonemoto-Kobayashi, K. Inamoto, Y. Tanaka, Y. Kondo, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 3773–3775.
- ⁸ E. Nakamura, I. Kuwazima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, *15*, 498–499.
- ⁹ R. N. Salvatore, F. Chu, A. S. Nagle, E. A. Kapxhiu, R. M. Cross, K. W. Jung, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3329–3347.
- ¹⁰ N. Emelda, S. C. Bergmeier, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5363–5365.
- ¹¹ L. Minuti, A. Temperini, E. Ballerini, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7923–7931.
- ¹² R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1963**, *2*, 565–598.
- ¹³ A. Krasinski, Z. Radić, R. Manetsch, J. Raushel, P. Taylor, K. B. Sharpless, H. C. Kolb, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6686–6692.
- ¹⁴ (a) M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9798–9799. (b) M. Prato, M. Maggini, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 519–526.
- ¹⁵ Y. Terao, H. Kotaki, N. Imai, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2762–2766.
- ¹⁶ S. Lee, I. Chataigner, S. R. Piettre, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 472–476.
- ¹⁷ S. Pandiancherri, S. J. Ryan, D. W. Lupton, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 7903–7911.
- ¹⁸ I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *Chem. Commun.*, **1971**, 36.
- ¹⁹ Review; (a) Y. K. Chung, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *188*, 297–341. (b) J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 32–42.
- ²⁰ D. R. Williams, A. A. Shah, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8829–8836.
- ²¹ M. E. Hinze, J. L. Daughtry, C. A. Lewis, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 11258–11265.
- ²² P. Magnus, L. M. Principe, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4851–4854.
- ²³ G. Domínguez, L. Casarrubios, J. Rodríguez-Noriega, J. Pérez-Castells, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 2856–2861.
- ²⁴ B. Gabriele, G. Salerno, L. Veltri, M. Costa, C. Massera, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, *24*, 4607–4613.
- ²⁵ T. Sakamoto, Y. Kondo, S. Iwashita, T. Nagano, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 1305–1308.
- ²⁶ D.-F. Chen, Z.-Y. Han, Y.-P. He, J. Yu, L.-Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12307–12310.
- ²⁷ M. Shindo, 有機合成化学 Cleavage Reaction of Phtalimide Group. **1971**, *29*, 496–509.

- ²⁸ T. Sasaki, K. Minamoto, H. Itoh, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2320–2325.
- ²⁹ R. E. Juárez-Hernández, S. G. Franzblau, M. J. Miller, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 7584–7593.
- ³⁰ O. Kanie, S. C. Crawley, M. M. Palcic, O. Hindsgaul, *Carbohydr. Res.*, **1993**, *243*, 139–164.
- ³¹ H. M. Kissman, M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2575–2583.
- ³² M. Costa, N. Della Cà, B. Gabriele, C. Massera, G. Salerno, M. Soliani, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2469–2477.
- ³³ M. Ishizaki, M. Zyo, Y. Kasama, Y. Niimi, O. Hoshino, K. Nishitani, H. Hara, *Heterocycles*, **2003**, *60*, 2259–2271.
- ³⁴ K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1126–1136.

第3章

(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する
銅触媒ヒドロアリール化反応による
4-アリール-2-キノロン合成

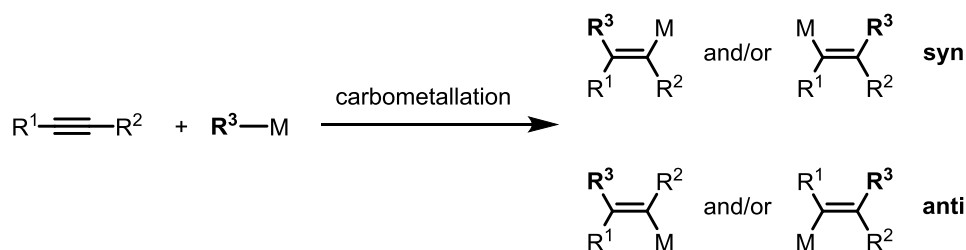
第 3 章 (*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する銅触媒ヒドロアリール化反応による 4-アリール-2-キノロン合成

1 節. 緒言

第 2 章では、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの効率的合成と、それに対する環化付加反応を利用した 3,4 縮環 2-キノロン合成について述べ、プロピオレートをビルディングブロックとした 2-キノロン合成戦略の有用性の一端を示した。本章では *syn* 付加反応として銅触媒ヒドロアリール化反応を用いる 4-アリール-2-キノロンのモジュール型合成と、そのために新たに設計した(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの合成について記述する。それに先立ち、本節ではアルキンに対するヒドロアリール化反応と、プロピオレートに対するヒドロアリール化反応の複素環合成への応用例を概括し、2-キノロン合成への応用にあたっての問題点を示す。

1-1. アルキンに対するヒドロアリール化反応

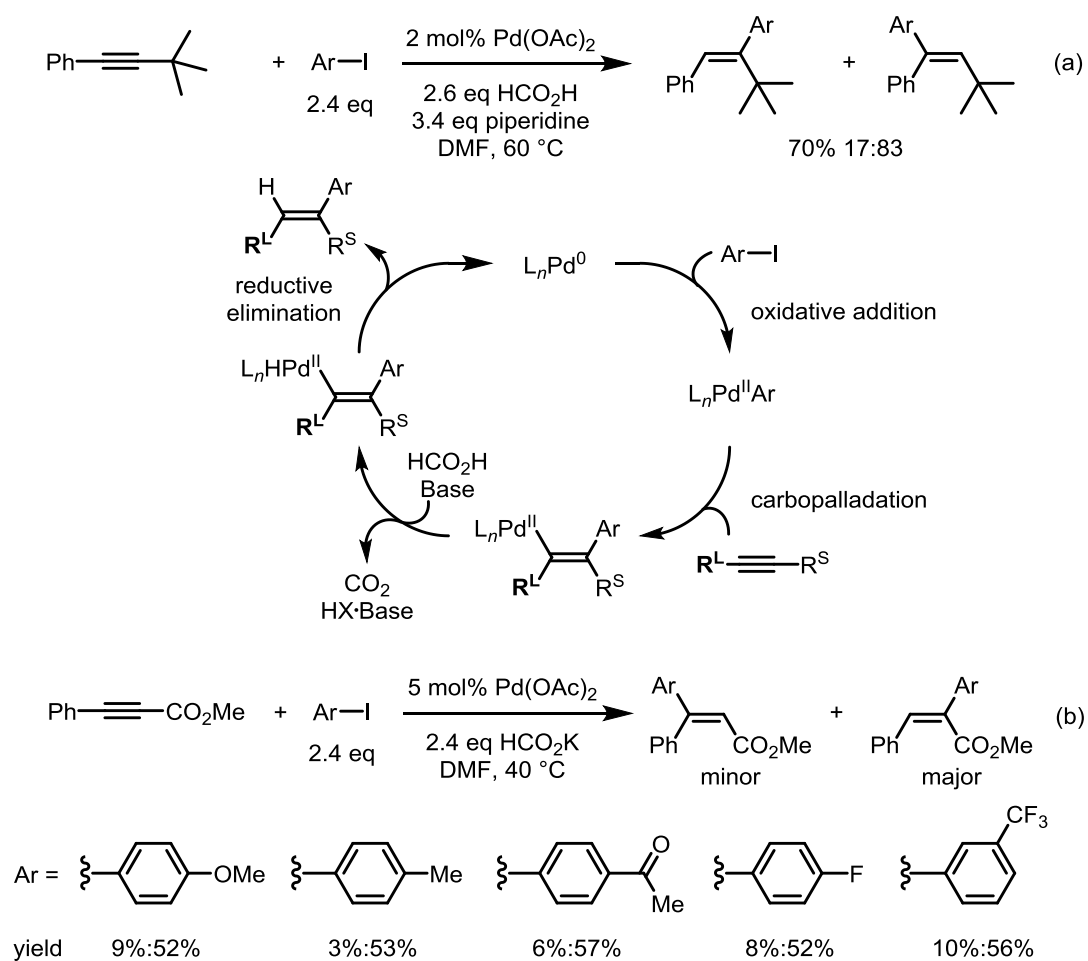
有機金属試薬のアルキンに対するカルボメタル化反応は、多置換アルケンを合成する手法として有用である(Scheme 3-1)。生成するアルケンの位置・立体選択性の制御を課題として、研究が盛んに行われてきた。



Scheme 3-1. アルキンに対するカルボメタル化反応

その先駆けとして、有機銅試薬を用いる手法¹や、単体ではアルキンと反応しにくい有機マグネシウム・リチウム・亜鉛試薬の反応を遷移金属触媒で促進する手法²が開発されてきた。しかしこれらの手法は、不安定で発火の危険性がある有機金属試薬を当量用いる、厳しい反応条件を必要とするほか、官能基許容性に問題があることが多い。これらの問題を解決するため、近年では比較的安定なハロゲン化物や有機ボロン酸を、遷移金属触媒の存在下に反応させる手法が開発されている。

ヨウ化アリールを用いる、アルキンの還元的 Heck 反応を Cacchi らが報告している (Scheme 3 - 2 a)³。通常の Heck 反応と異なり、触媒サイクル中で生じるビニルパラジウム種の β 水素脱離による、パラジウム触媒の再生が不可能であるため、ギ酸をヒドリド源としてパラジウムを還元的脱離させることから、この反応は還元的 Heck 反応と呼ばれる。この反応は *syn* 付加型で進行するものの、基質の嵩高さに位置選択性が左右される。プロピオレートを経験とした場合には、カルボニル α 位のアリール化が優先するものの、位置選択性は依然として低い (Scheme 3 - 2 b)⁴。

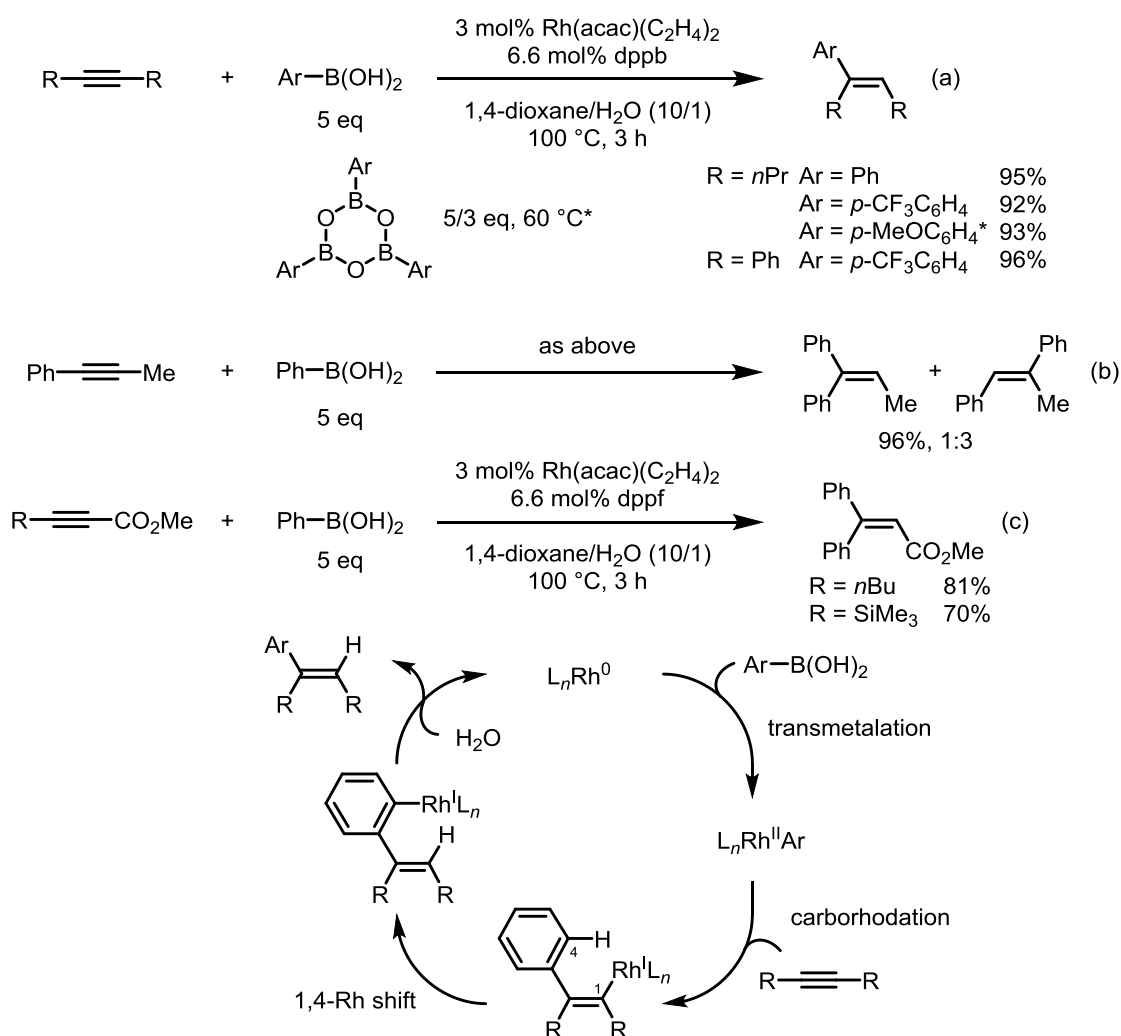


Scheme 3 - 2. 還元的 Heck 反応

有機ボロン酸は、求核性の低さから精密有機合成への利用が難しかったが、水や空気に対して安定で長期保存が可能であり、官能基許容性が高い。またトランスメタル化により副生するホウ酸は人体に対して無毒であり、水溶性が高く反応後の除去が容易であるなど、

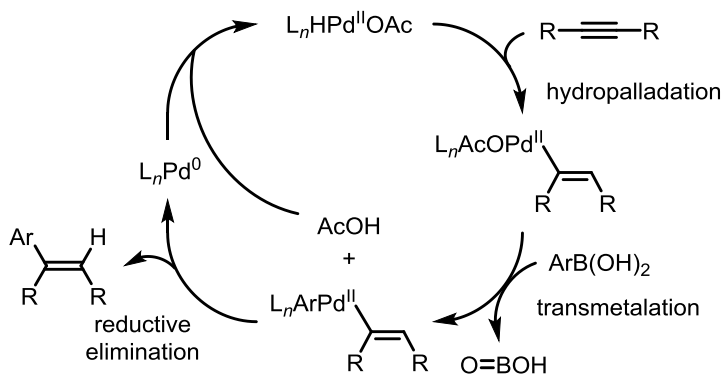
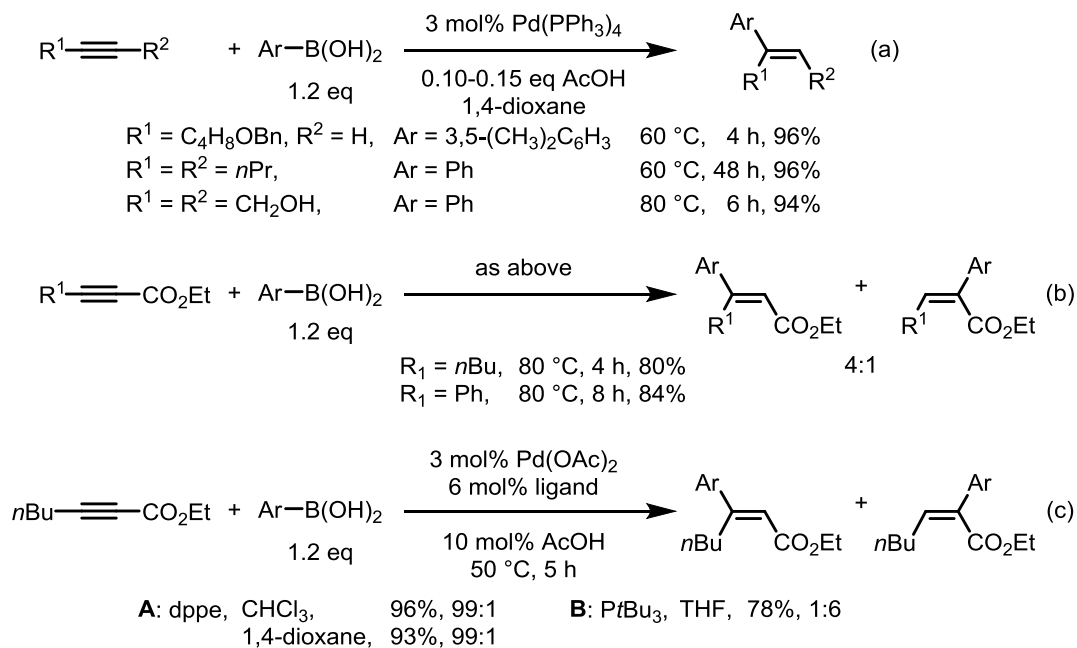
カップリング反応剤として優れた特性を持つ。そのため多くの誘導体が市販されており、入手が容易である。

アリールボロン酸を用いるアルキンのロジウム触媒ヒドロアリール化反応は、林らによって報告されている(Scheme 3 - 3 a)⁵。非対称なアルキンを用いると、位置異性体の混合物が得られる一方で、アルキンが電子求引性置換基を持つ場合には、1,4 - 付加型反応が進行し、活性化基の β 位がアリール化された生成物を選択的に与える(Scheme 3 - 3 b,c)。また、重水素化実験の結果から、1,4 - ロジウム移動に続く加水分解を経る反応機構が提唱されている。なお、プロト脱ホウ素化が進行しやすい有機ボロン酸を用いる場合には、対応するボロキシンを代用することで分解を抑制し、収率を向上させている(Scheme 3 - 3 a*)。



Scheme 3 - 3. 有機ボロン酸を用いるロジウム触媒ヒドロアリール化反応

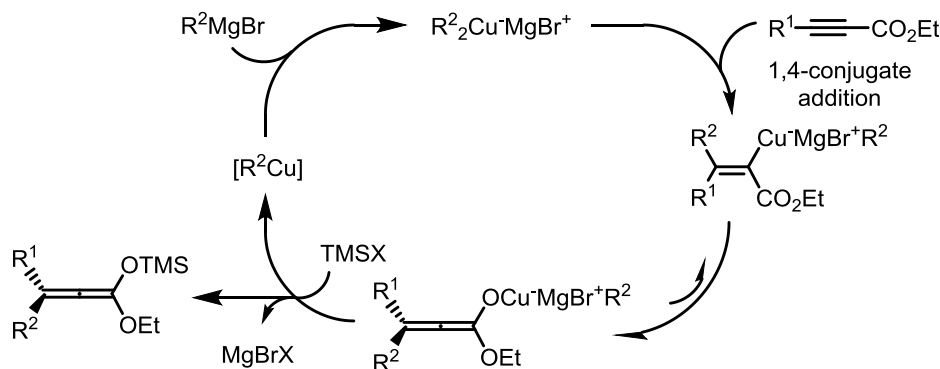
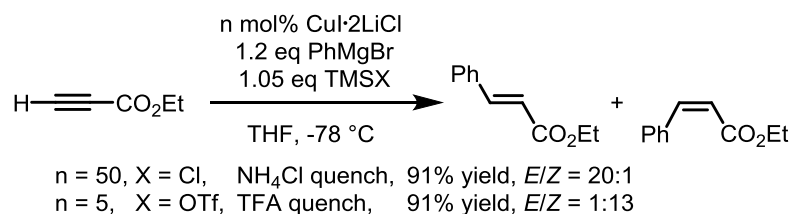
一方、パラジウム触媒を用いるヒドロアリール化反応の例は、Oh らによって報告されている(Scheme 3 - 4 a)⁶。この反応は、対称な内部アルキンだけでなく、末端アルキンにも適用可能であり、その場合 1,1 - 置換アルケンを高収率で与える。非対称なプロピオレートを基質とした場合は、1,4 - 付加が優先するものの、位置選択性は低い(Scheme 3-4 b)。後年、**dppe** などの二座ホスフィンを用いると β - アリール化生成物が選択的に得られるのに対し、トリ(*tert* - ブチル)ホスフィンを用いると選択性が逆転することが報告されている(Scheme 3-4 c)⁷。重水素化実験によって、酢酸と有機ボロン酸の両方がビニルプロトン源となることが示唆されており、ヒドロパラデーションで生成するビニルパラジウム錯体と有機ボロン酸がトランスメタル化した後、還元的脱離によってヒドロアリール化生成物が得られる経路が提唱されている。



Scheme 3 - 4. 有機ボロン酸を用いるパラジウム触媒ヒドロアリール化反応

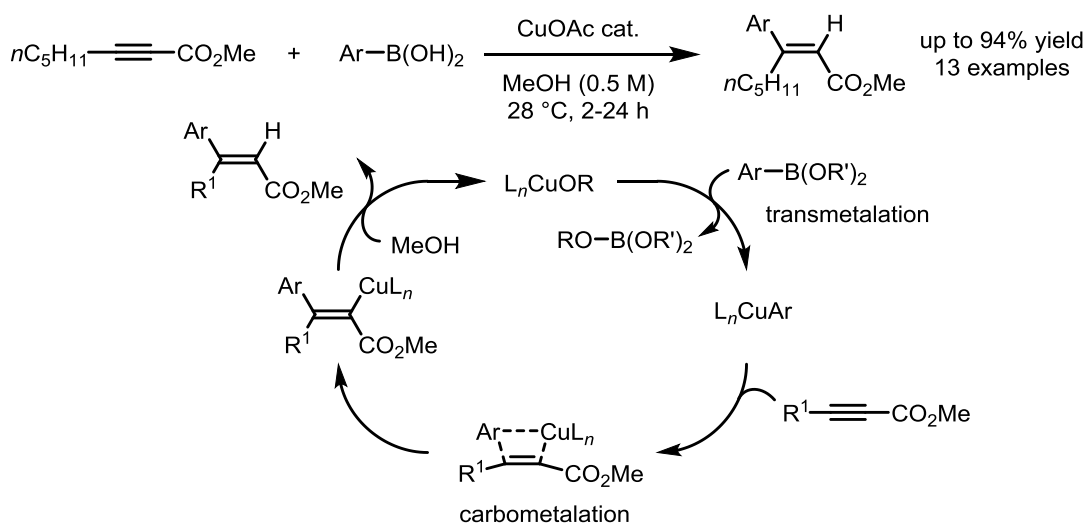
以上示したように、ロジウム触媒やパラジウム触媒を用いる反応は、位置選択性が基質の立体障害の影響を受けやすく、より位置選択的に進行する反応が求められている。

有機銅試薬が α,β -不飽和カルボニル化合物に対して、高い位置選択性で 1,4 付加反応を起こすことは古くから知られているが、この性質を電子欠損性アルキンに利用した触媒的反応例は少ない。これは生成するビニル銅錯体からの、銅触媒の再生が困難であるためと考えられる。Jennings らは、有機銅アート試薬がプロピオレートに 1,4-付加して生じる銅錯体に対し、ケイ素試薬を作用させて TMS アレノレートに変換することで、有機銅種を脱離させている(Scheme 3 - 5)⁸。反応停止に用いるプロトン源により *syn/anti* 立体選択性のある程度制御できるものの、アレノレートを經由するため、単一の異性体を得ることは困難である。



Scheme 3 - 5. プロピオレートに対する触媒的カルボキュープレーション

山本らは、アリールボロン酸を用いたプロピオレートの位置選択的銅触媒ヒドロアリール化反応を開発している(Scheme 3 - 6)⁹。この反応では、銅触媒とアリールボロン酸との間でトランスメタル化が進行し、アリール銅活性種が生成する。この活性種がプロピオレートの電子欠損性三重結合に、マイケル付加型カルボメタル化することでビニル銅錯体を生じる。このビニル銅錯体が溶媒として用いるメタノールによってプロトン化されて、目的物を生成しながら銅触媒を再生することで、触媒サイクルが回転すると考えられている。



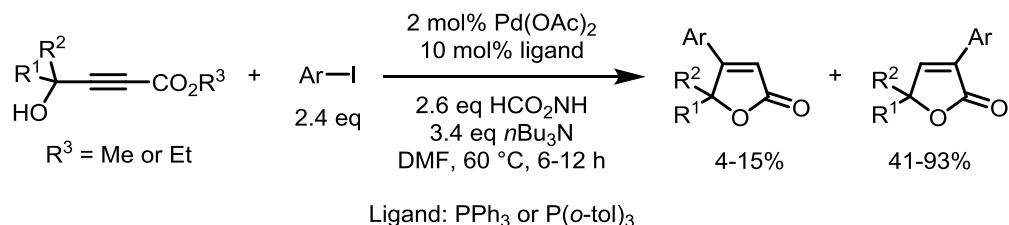
Scheme 3 - 6. 銅触媒ヒドロアリール化反応とその推定反応機構

本反応は、高価な貴金属触媒や配位子を用いることなく、位置・立体選択的に進行する点で優れている。また、エステル以外にも、ニトリルやトリフルオロメチル基などの電子求引性置換基を持つアルキンでも反応が進行する¹⁰。

次項では、ヒドロアリール化反応を応用した複素環合成について概観する。

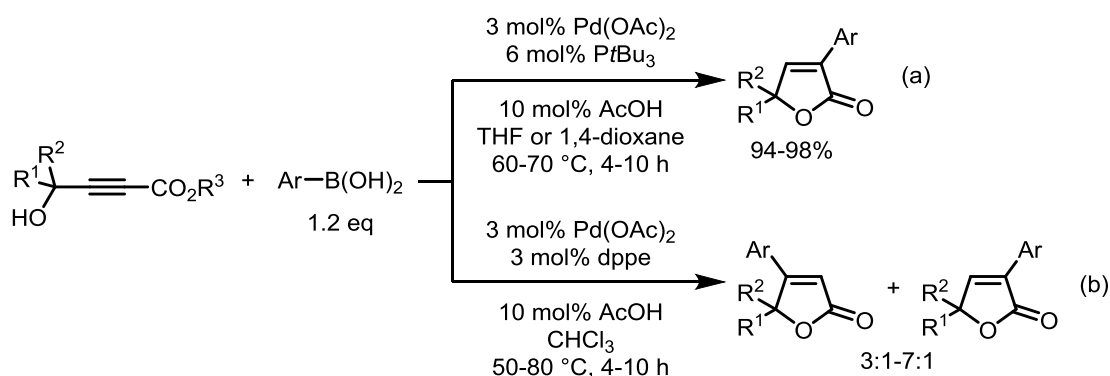
1-2. ヒドロアリール化反応の複素環合成への応用

γ -ヒドロキシアルキノエートに対して *syn* 型のヒドロアリール化反応を行うと、続くエステル交換によりアリールブテノリドが合成できる。この形式でのブテノリド合成の先駆的な例を、還元的 Heck 反応の応用として、Cacchi らが報告している (Scheme 3 - 7)¹¹。プロピオレートを用いると α -アリールブテノリドが優先して生成するが、位置選択性は完全とはいえない。また 2 級アルコールを用いると、立体障害の小ささから選択性がさらに低下する。



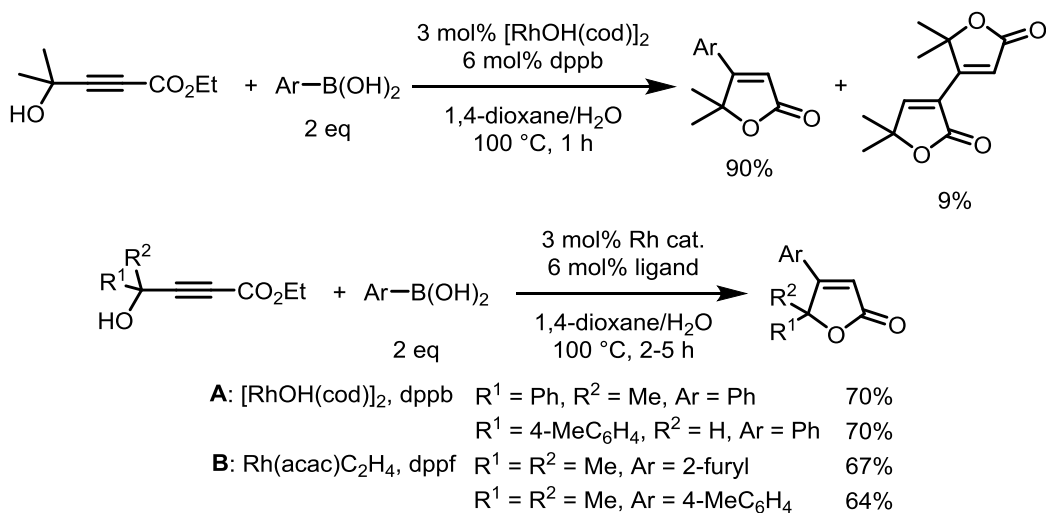
Scheme 3 - 7. パラジウム触媒還元的 Heck 反応によるブテノリド合成

アリールボロン酸を用いたパラジウム触媒ヒドロアリール化反応によるブテノリド合成は、Oh らが報告している(Scheme 3 - 8)¹²。この反応では、配位子としてトリ(*tert*-ブチル)ホスフィンを用いると、基質の立体障害に関わらず α -アリールブテノリドが選択的に得られる。一方、**dppe** を配位子とした場合には β -アリールブテノリドの生成が優先するが、位置選択性は用いる基質やボロン酸に大きく左右され、 R^1 、 R^2 が嵩高いほど選択性は低下する。



Scheme 3 - 8. パラジウム触媒ヒドロアリール化反応を応用したブテノリド合成

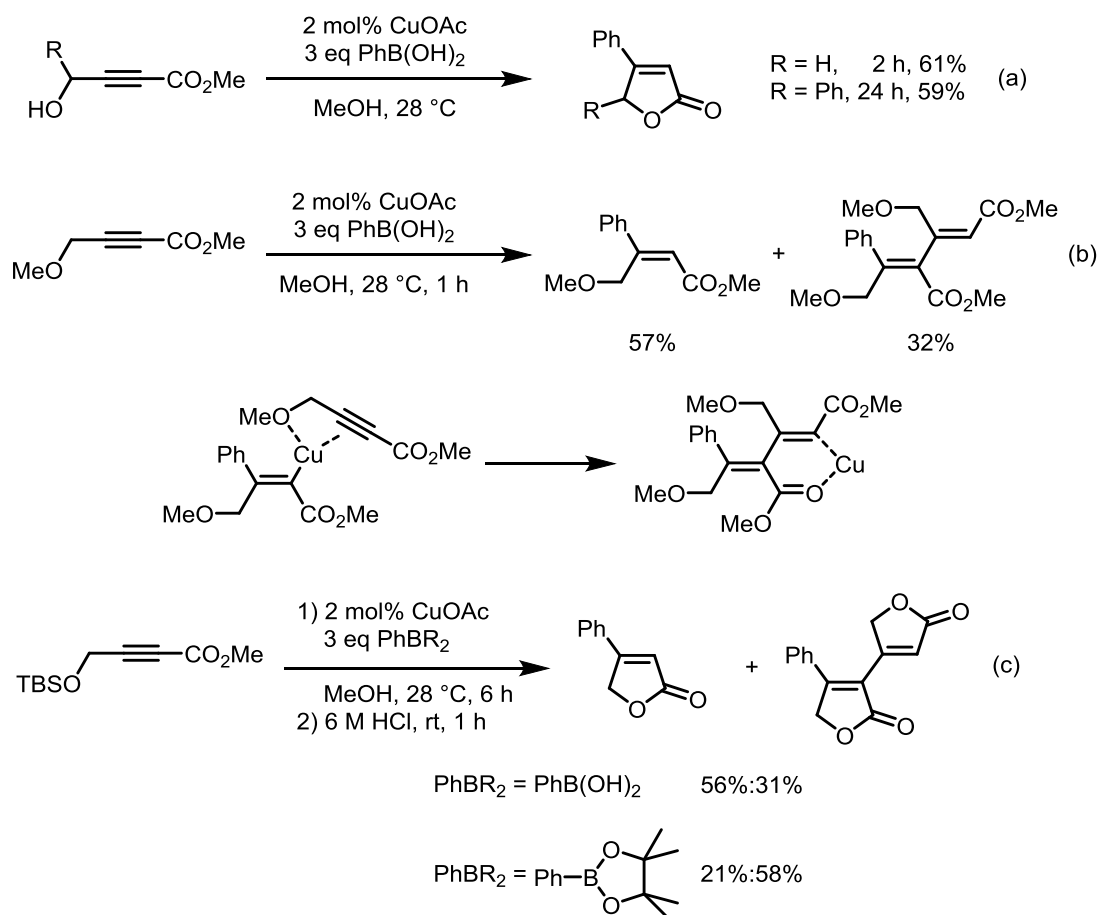
一方、ロジウム触媒を用いるヒドロアリール化反応によるブテノリド合成法は Arcardi らが報告している(Scheme 3 - 9)¹³。この反応は配位子の調整によって β -フェニルブテノリドを選択的に与える一方で、ビスブテノリドが少量副生する。位置選択性を高めるためには、配位子や触媒前駆体の細かな調整が必要である。



Scheme 3 - 9. ロジウム触媒ヒドロアリール化反応を応用したブテノリド合成

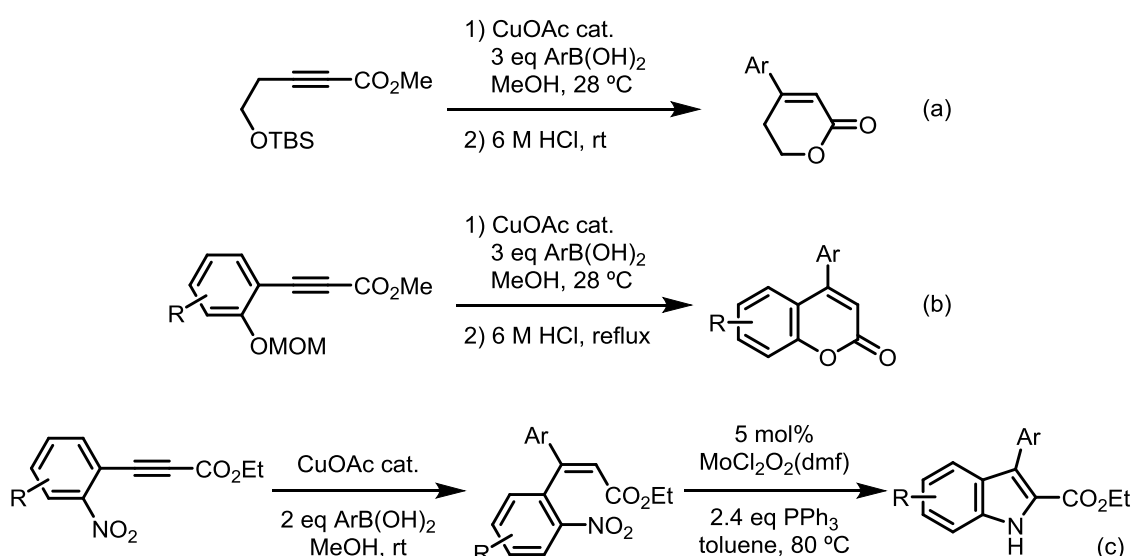
これらの反応は、いずれも高価な貴金属触媒や配位子の調整を必要とすることに加え、位置選択性にも問題を残している。

山本らは、 γ -ヒドロキシアルキノエートに対して銅触媒ヒドロアリール化反応を行うことで、中程度の収率ではあるが、 β -フェニルブテノリドを合成している(Scheme 3-10 a)¹⁴。収率の改善を目的として、各種ヒドロキシ誘導体を用いた反応を検討する中で、メトキシ化体を原料とした場合には、ビニル銅錯体と基質が反応した二量化体が副生することを報告している(Scheme 3-10 b)。この副反応は、メトキシ基のビニル銅錯体への配位により促進されると考えられている。TBS保護した γ -ヒドロキシアルキノエートとフェニルボロン酸の反応により、モノブテノリドを56%収率で、ビスブテノリドを31%収率で合成している(Scheme 3-10 c)。この際、アリール源としてフェニルボロン酸ピナコールエステルを用いると、ビスブテノリドが主生成物になることを報告している。



Scheme 3-10. 銅触媒ヒドロアリール化反応を利用するブテノリド合成

この手法はブテノリド以外の複素環合成にも展開されている。TBS 保護した δ -ヒドロキシアルキノエートを基質とすることで、 β -フェニルペンテノリドの合成を行っているほか (Scheme 3 - 11 a)、オルト位に MOMO 基の置換したベンゼン環を末端に有するプロピオレートを経ることで、7 種類の天然物を含めた 4-アリアルクマリンのモジュール型合成を達成している (Scheme 3 - 11 b)¹⁵。さらに *o*-ニトロベンゼン末端を有するプロピオレートから得られるヒドロアリアル化生成物を、Cadogan 環化の条件に付すことで、2-カルボキシ-3-アリアルインドールの合成に成功している (Scheme 3 - 11 c)¹⁶。

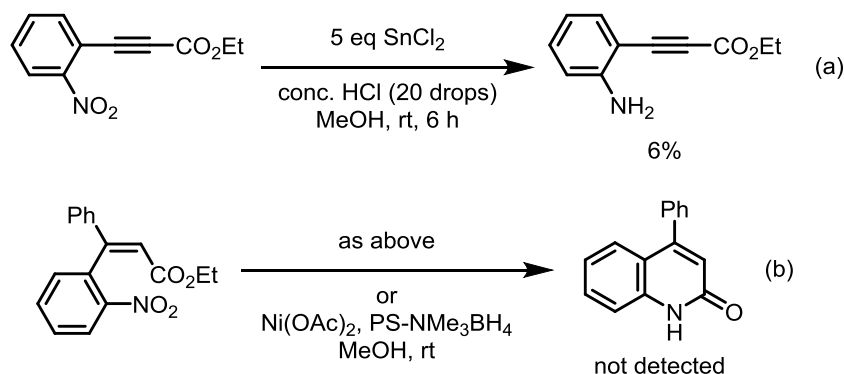


Scheme 3 - 11. 銅触媒ヒドロアリアル化反応を利用する複素環合成

1-3. 2 - キノロン合成への応用とその問題点

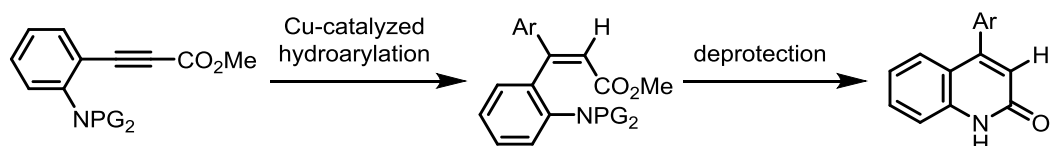
(*o*-アミノフェニル)プロピオレートをヒドロアリアル化して、ラクタム環化させることで、4-アリアル-2-キノロンが合成できると考えられる。(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの合成は、山本らの研究グループで過去に検討されている (Scheme 3 - 12)。 *o*-ニトロベンゼン末端を有するプロピオレートに対し、酸性条件下、塩化スズ(II)による還元を行うと、目的物は少量生成するものの(収率 6%)、その精製が困難であった。また粗生成物のままアミノ基を Boc 保護またはフタロイル保護した後に単離を試みているが、いずれの場合にも目的物は 20%程度の収率でしか得られなかったと報告されている (Scheme 3 - 12 a)¹⁷。このような低収率の原因はプロピオレートの高い反応性にあると考えられるため、ヒドロアリアル化生成物のニトロ基の還元による 2-キノロンの合成も検討されている。しかしながら、塩化スズ(II)を用いる還元では全く目的物は得られていない。さらに、ニッケル

触媒とポリスチレン担持ボロヒドリドを組み合わせる還元法も試みられているが¹⁸、やはり目的物は得られていない(Scheme 3 - 12 b)¹⁹。



Scheme 3 - 12. ニトロ基の還元による(*o*-アミノフェニル)プロピオレートまたは2-キノロン合成

以上のように、従来の手法による(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの合成や、ヒドロアリール化生成物の環化による2-キノロンの合成は困難であった。第2章で示した通り、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの効率的合成を達成したので、これに対する銅触媒ヒドロアリール化反応による4-アリール-2-キノロンの合成を検討した(Scheme 3 - 13)。



Scheme 3 - 13. 銅触媒ヒドロアリール化反応を用いる4-アリール-2-キノロン合成

第1章でも述べた通り、4-アリール-2-キノロンの合成例はいくつかあるが、それらの多くは高価な貴金属触媒や高温・長時間の反応条件を必要とする。安価な銅触媒を用いて、穏和な条件で進行する銅触媒ヒドロアリール化反応を利用することで、それらの問題が改善できると期待される。

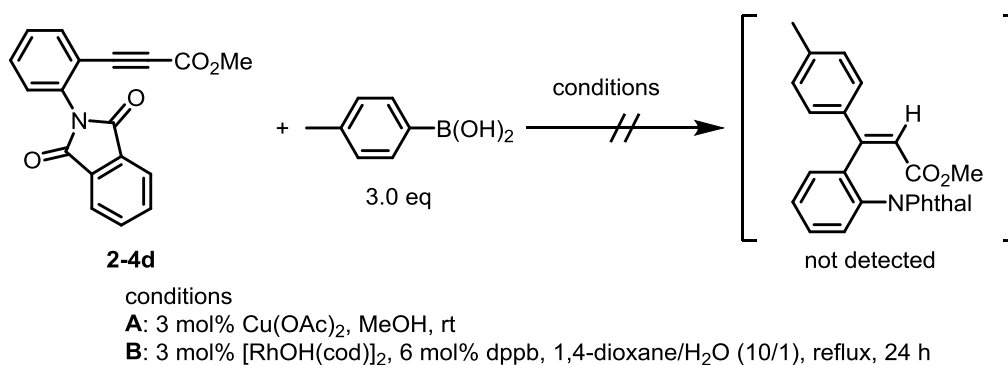
2節では、溶解性の改善を指向して新たに設計した(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの合成について述べる。また、3節では(*o*-アミノフェニル)プロピオレートを基質とした4-アリール-2-キノロンのワンポット合成法開発の詳細について述べる。

2 節. ベンジル基および Boc 基で保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレー トの合成

本節では、銅触媒ヒドロアリール化反応に利用可能な(*o*-アミノフェニル)プロピオレー
トの設計と合成について述べる。

2-1. 銅触媒ヒドロアリール化反応に対応する(*o*-アミノフェニル)プロピオレー トの設計

まず、3,4 縮環 2-キノロン合成に用いた、フタロイル保護された(*o*-アミノフェニル)プロ
ピオレート **2-4d** に対する銅触媒ヒドロアリール化反応を検討した(Scheme 3 - 14,
conditions **A**)。山本らの報告を参考に、反応条件を設定した^{9a}。プロピオレート **2-4d** に対
して 0.5 M の濃度となるようにメタノールを加えたところ、基質 **2-4d** は溶解しなかった。
さらに 3 当量の *p*-トリルボロン酸と 3 mol% の酢酸銅(II)を加えて室温で 12 時間攪拌した
が、反応は全く進行しなかった。次に、加熱した 1,4-ジオキサンにプロピオレート **2-4d**
が溶解することを確認し、ジオキサン・水混合溶媒を用いるロジウム触媒ヒドロアリール
化反応¹³を検討した(Scheme 3 - 14 conditions **B**)。しかし、この条件でも反応は進行しな
かった。これらの結果は、プロピオレート **2-4d** の溶解性の低さと、反応中心となるエステ
ル β 炭素近傍の立体障害によるものと考えられ、溶解性が高く、立体障害のより小さな(*o*-
アミノフェニル)プロピオレートが必要であることが示唆された。



Scheme 3 - 14. (*o*-アミノフェニル)プロピオレート **2-4d** のヒドロアリール化反応

そこで、二酸化炭素を C1 炭素源とした効率的合成と、銅触媒ヒドロアリール化反応への
応用が可能な、新たなプロピオレート设计了。第 2 章で、根東らの報告したカルボキ
シル化反応を効率的に行うためには、1) 電子求引性の保護基を用いて反応の複雑化を抑制
すること、2) 窒素上にプロトンを持たない基質を用いてアセチリド中間体によるプロトン

引き抜きを抑制することが必要であると述べた。これらの条件を満たしつつ、メタノールへの溶解性を向上させるため、ベンジル基と Boc 基を保護基として選択し、(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1** を設計した(Figure 3 - 1)。第 2 章で述べた 3,4 縮環 2 - キノロンの合成では、無保護の 2 - キノロンの溶解性の低さが問題となったが、ベンジル基と Boc 基という異なる性質を持つ保護基を用いることで、酸性条件下 Boc 基のみをオルソゴナルに脱保護することが可能となる。これにより、環化生成物をベンジル保護体として得ることができる。

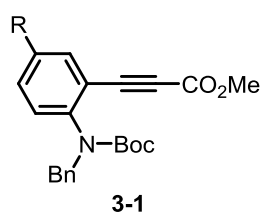
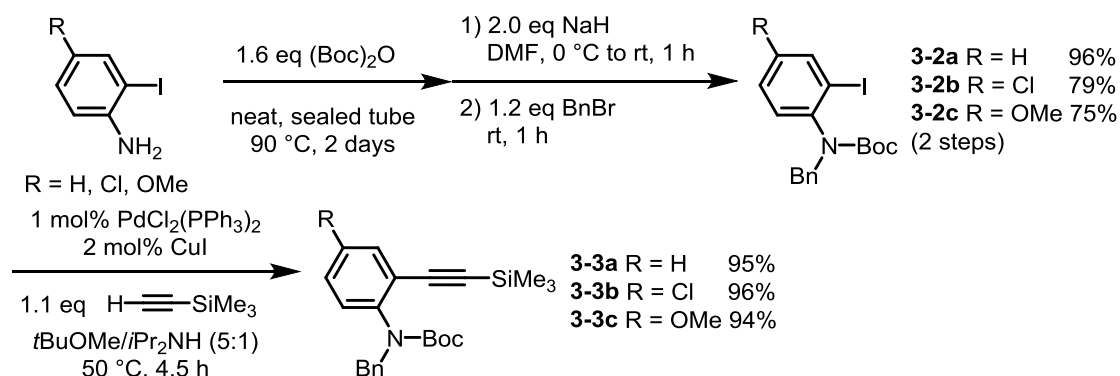


Figure 3 - 1. ベンジル基および Boc 基で保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1**

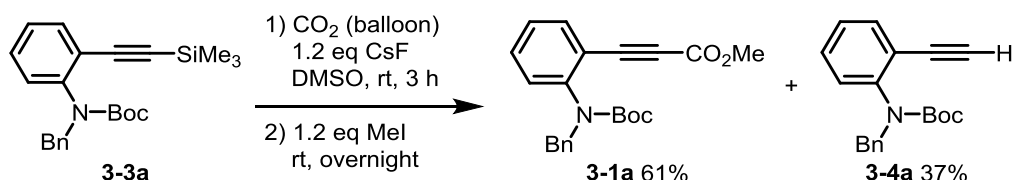
2-2. ベンジル基および Boc 基で保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの合成

このように設計した(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1** の合成と、反応条件の最適化を行った。カルボキシル化反応前駆体 **3-3a - c** は、*o*-ヨードアニリンと、そのクロロ置換体およびメトキシ置換体を原料として合成した(Scheme 3 - 15)。*o*-ヨードアニリンを、二炭酸ジ-*tert*-ブチルを溶媒として、封管条件で反応させてアミノ基を Boc 保護した。この粗生成物を精製せずにベンジル保護反応に付すことで、ベンジル基および Boc 基で保護された *o*-ヨードアニリン **3-2a - c** を合成した。この *o*-ヨードアニリンをトリメチルシリルアセチレンと菌頭カップリングすることで、前駆体 **3-3a - c** をそれぞれ合成した。



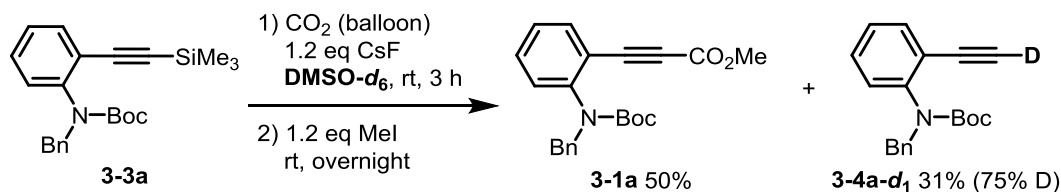
Scheme 3 - 15. カルボキシル化反応前駆体 **3-3** の合成

根東らの反応条件を参考にして、シリルアセチレン **3-3a** のカルボキシル化反応を検討した(Scheme 3 - 16)²⁰。第 2 章に示したプロピオレート **2-4d** の合成と同様の手順で、実験を行った。その結果、プロピオレート **3-1a** の収率は 61%に留まり、脱シリル化された副生成物 **3-4a** が 37%収率で得られた。



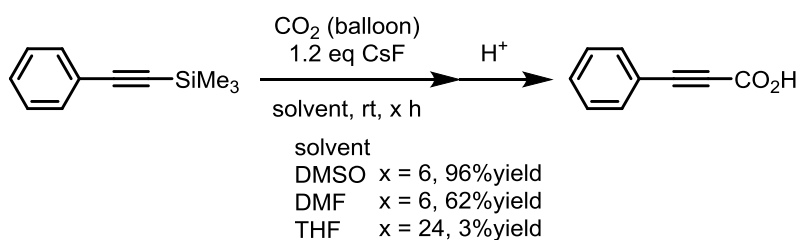
Scheme 3 - 16. シリルアセチレン **3-3a** のカルボキシル化反応

アセチリド中間体による、DMSO からのプロトンの引き抜きが収率低下の主な原因と考え、DMSO - *d*₆を溶媒として実験を行った(Scheme 3 - 17)。溶媒を DMSO - *d*₆に変更した以外は、同様に実験を行った結果、末端アルキンが 75%重水素化された脱シリル化体 **3-4a-d₁** が確認された。



Scheme 3 - 17. DMSO - *d*₆を反応溶媒としたカルボキシル化反応

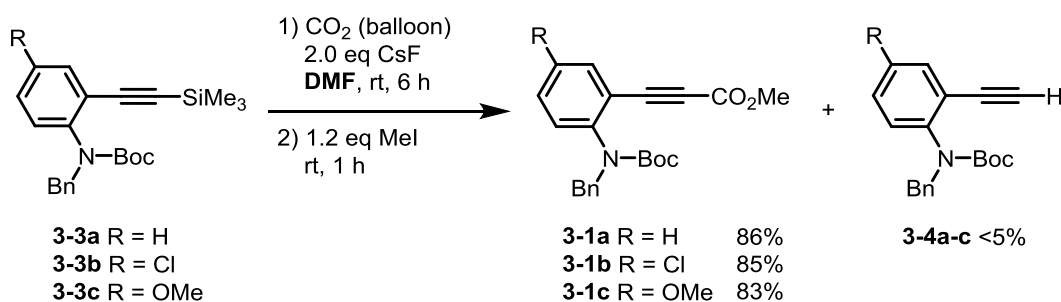
そこで根東らの報告を再度確認したところ、溶媒として DMF を用いた場合でも、中程度の収率でカルボン酸が得られることが示されていた(Scheme 3 - 18)。



reported by Kondo *et al.*

Scheme 3 - 18. カルボキシル化反応の溶媒検討(根東らの報告から抜粋)

そこで DMSO と比較してプロトン供与能が低い DMF を反応溶媒とすることで、アセチリド中間体によるプロトン引き抜きが抑制できると考え、以下の反応を実施した(Scheme 3 - 19)。根東らの報告から、反応速度の低下が懸念されたため、フッ化セシウムの当量を増やし、反応時間を延長した。他の操作は、DMSO 溶媒を用いた実験(Scheme 3 - 16)と同様に行った。その結果、目的とする(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1a** が 86%収率で得られ、脱シリル化体 **3-4a** の生成は 5%以下まで抑制された。クロロ置換シリルアセチレン **3-3b** およびメトキシ置換シリルアセチレン **3-3c** を用いた場合にも、良好な収率でプロピオレート **3-1b** および **3-1c** が得られた。また、これらのプロピオレート **3-1a - c** は、いずれもメタノールに室温で、容易に溶解することが確認できた。



Scheme 3 - 19. シリルアセチレン **3-3a - c** のカルボキシシル化反応

3 節. (*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する銅触媒ヒドロアリール化/ ラクタム環化反応

本節では、オルソゴナルに保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1** に対する銅触媒ヒドロアリール化反応と、ヒドロアリール化生成物の脱保護/ラクタム環化反応について述べる。

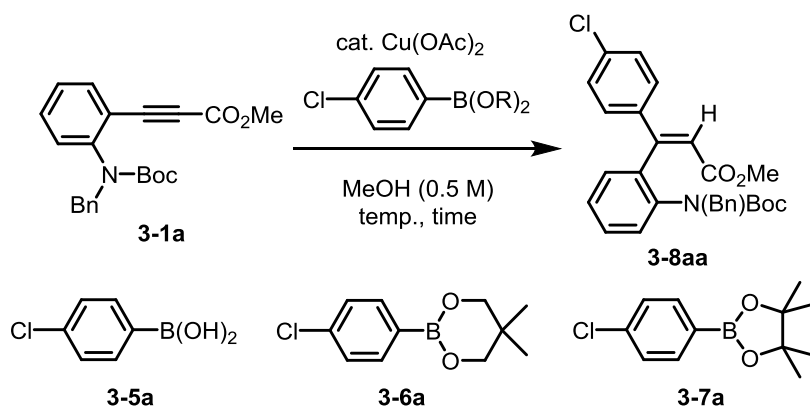
3-1. 銅触媒ヒドロアリール化反応の条件検討

5 mol%の酢酸銅(II)の存在下に、プロピオレート **3-1a** と 3.0 当量の *p*-クロロフェニルボロン酸 **3-5a** を、脱水メタノール溶媒中、室温で 24 時間反応させた。反応混合物をシリカゲルでろ過して、粗生成物の ¹H NMR を測定したところ、目的とするヒドロアリール化生成物 **3-8aa** が 49%収率で生成していた(Entry 1)。このとき、TLC 分析によって原料 **3-1a** の残存と、ボロン酸 **3-5a** の消失が確認されたことから、ボロン酸 **3-5a** のプロト脱ホウ素化が進行していると考えられた。そこでこれを抑制するため、ボロネート **3-6a** または **3-7a**

を用いた。ネオペンチルグリコールエステル **3-6a** を用いた場合には、12 時間で反応が完結し、目的物 **3-8aa** が 94%収率で生成した(Entry 2)。一方、より嵩高いピナコールエステル **3-7a** を用いた場合には反応が遅くなり、収率は 21%まで低下した(Entry 3)。

そこで、ボロネート **3-6a** を用いて反応条件の最適化を行った。ボロネート **3-6a** を 2 当量まで減らすと反応の進行が遅くなり、目的物 **3-8aa** の収率は低下した(Entry 4)。反応温度を 50 °C に昇温した場合も、反応の効率化には至らなかった(Entry 5)。酢酸銅(II)の量を 3 mol%まで低減させても遜色ない収率で目的物 **3-8aa** が得られ(Entry 6)、この条件下反応時間を延長しても収率の向上は見込めなかった(Entry 7)。以上の検討の結果から、Entry 6 の条件を銅触媒ヒドロアリール化反応の最適条件とした。

Table 3 - 1. 銅触媒ヒドロアリール化反応の条件検討



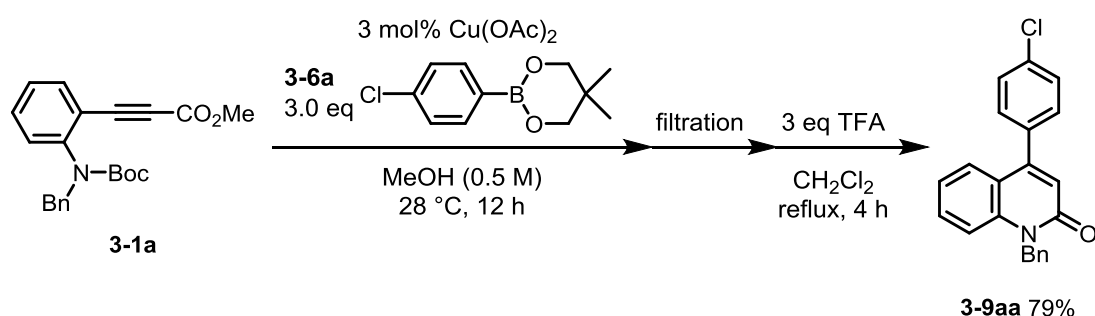
Entry	Cu (mol%)	ArB(OR) ₂ /eq	temp. [°C]	time [h]	yield [%] ^a	RSM [%] ^a
1	5	3-5a /3.0	28	24	49	50
2	5	3-6a /3.0	28	12	94	-
3	5	3-7a /3.0	28	24	21	78
4	5	3-6a /2.0	28	12	47	48
5	5	3-6a /3.0	50	12	86	11
6	3	3-6a /3.0	28	12	93	3
7	3	3-6a /3.0	28	24	94	3

^aNMR yield.

3-2. Boc 基の選択的脱保護/ラクタム環化反応

次に、Boc 基の選択的脱保護による、ヒドロアリール化生成物の 4-アリール-2-キノ

ロンへの変換を検討した(Scheme 3 - 20)。最適条件でのヒドロアリール化反応後の混合物を、アルミナでろ過して銅触媒を取り除き、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。これをジクロロメタンに溶解させ、3 当量のトリフルオロ酢酸を加えて加熱還流した。3 時間後の TLC 分析によりヒドロアリール化生成物 **3-8aa** の消失が確認されたので、飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて反応を停止した。分液抽出して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、目的とする 2 - キノロン **3-9aa** が 2 段階収率 79% で得られた。



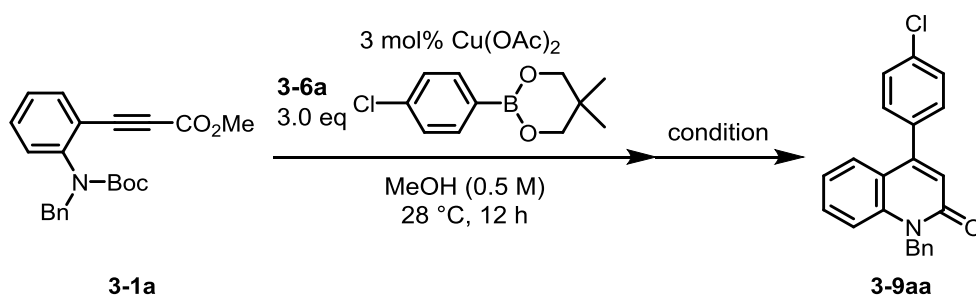
Scheme 3 - 20. 4 - アリール - 2 - キノロン **3-9aa** のテレスコープ型合成

溶媒交換せずに反応を行うため、銅触媒ヒドロアリール化反応の後に、直接酸を加えるワンポット反応を検討した(Table 3 - 2)。最適条件でのヒドロアリール化反応後の混合物に対して、5 当量のトリフルオロ酢酸を加え、4 時間加熱還流させた。脱保護は完結しなかったが、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、分液抽出して得られた粗生成物を精製することで、4 - アリール - 2 - キノロン **3-9aa** を 55% 収率で得た(Entry 1)。そこで脱保護を完結させるため、より強い酸であるトリフルオロメタンスルホン酸を用いた。ヒドロアリール化反応後の混合物に 5 当量のトリフルオロメタンスルホン酸を加えて室温で 5 時間攪拌したところ、TLC 分析によってヒドロアリール化体 **3-8aa** の消失が確認された。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止し、分液抽出して得られた粗生成物を精製することで、61% 収率で 2 - キノロン **3-9aa** を得た(Entry 2)。この際、粗生成物の ¹H NMR 分析により、2 - キノロン **3-9aa** のピークに加えて 6.05 ppm に積分比 2 の鋭いシングレット、4.58 ppm に積分比 3 のシングレットが確認され、これらがそれぞれベンジル基および、エステルのメトキシ基のプロトンに対応すると考えられたことから、ラクタム環化の進行していない脱保護体の残存が示唆された。

そこで、反応停止時の溶液を塩基性にしてラクタム環化を完結させるため、10% 水酸化ナ

トリウム水溶液で反応を停止した。その結果、2-キノロン **3-9aa** が 77%収率で得られた (Entry 3)。3 当量のトリフルオロメタンスルホン酸を用いて 2 時間加熱還流し、10%水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止する条件により、2-キノロン **3-9aa** が 87%収率で得られることがわかったため、この条件を脱保護/ラクタム環化反応の最適条件とした (Entry 4)。

Table 3 - 2. 4-アリアル-2-キノロン **3-9aa** のワンポット合成の検討



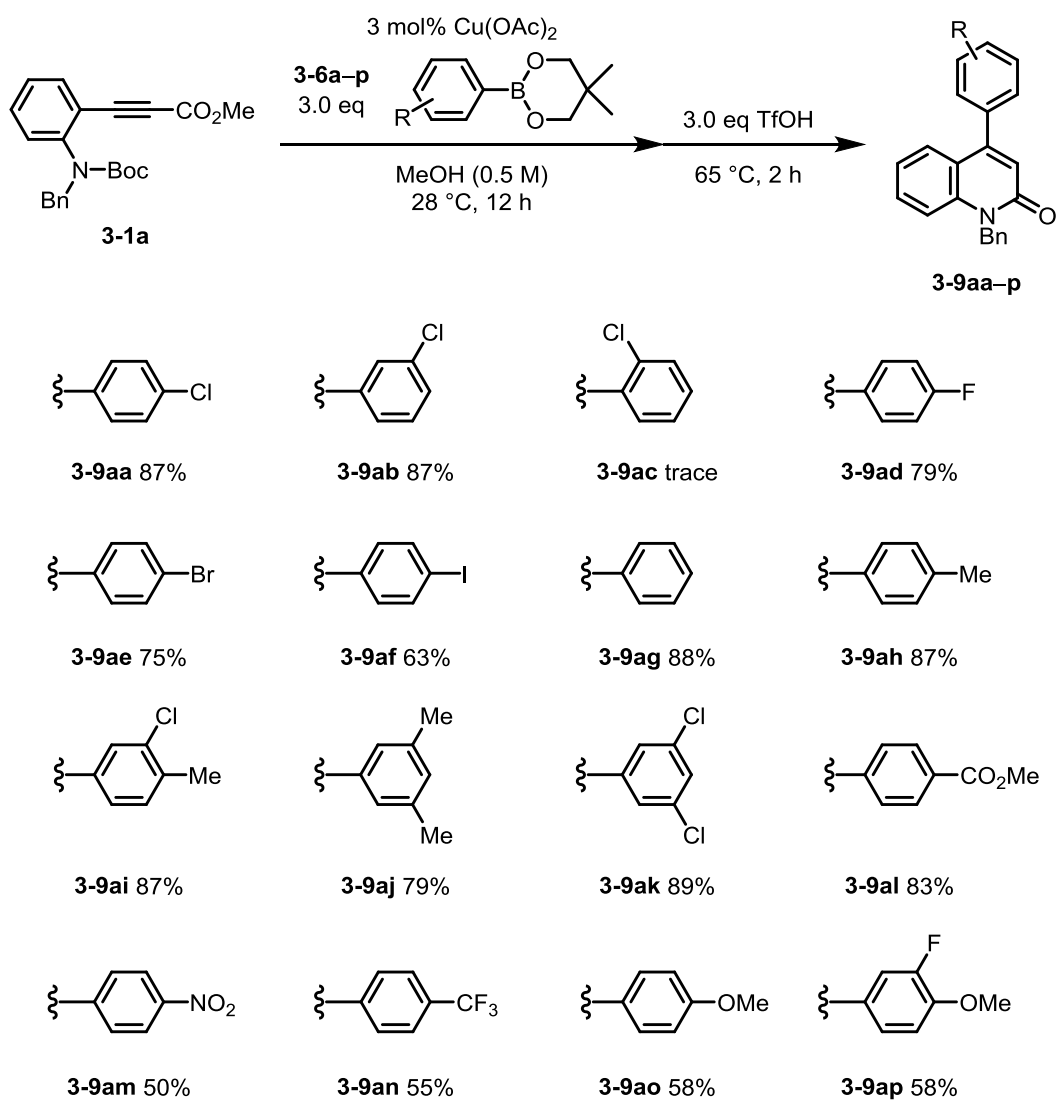
Entry	additive 1	temp.	time [h]	yield [%]	additive 2
1	5 eq TFA	reflux	4	55	sat. NH ₄ Cl
2	5 eq TfOH	rt	5	61	sat. NaHCO ₃
3	5 eq TfOH	rt	6	77	10% NaOH
4	3 eq TfOH	reflux	2	87	10% NaOH

3-3.4 - アリアル-2-キノロンのワンポット合成

このように決定した最適条件により、様々なアリアルボロネート **3-6** を用いて 4-アリアル-2-キノロン **3-9** のワンポット合成を行った (Scheme 3 - 21)。まず、ボロネートのフェニル基上の置換基の位置が、反応に与える影響を確認した。パラまたはメタ置換クロロフェニルボロネート **3-6a** および **3-6b** はいずれも高収率で目的物を与えたのに対し、オルト置換クロロフェニルボロネート **3-6c** を用いた場合には、ヒドロアリアル化反応がほとんど進行せず、目的物の収量は痕跡量に留まった。過去の報告で、無置換のフェニルプロピオレートを経る銅触媒ヒドロアリアル化反応は、オルト置換フェニルボロン酸を用いても良好に進行することが示されている^{9a}。このことから、本反応条件でヒドロアリアル化が進行しなかったのは、ベンジル基および Boc 基で保護されたアミノ基の立体障害が原因と考えられる。

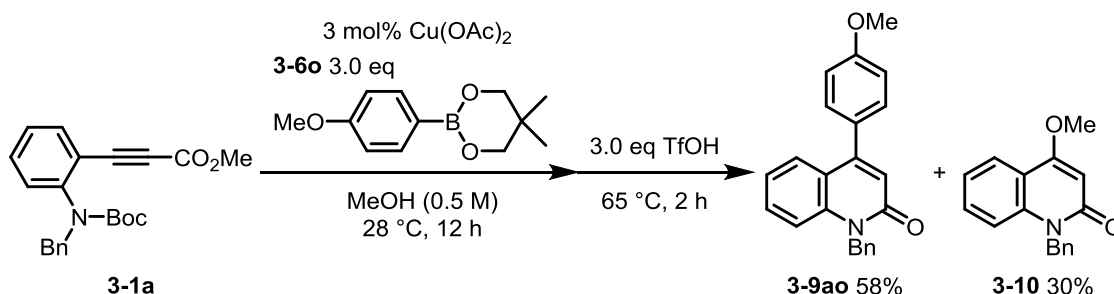
メチル基やハロゲン置換基を有する 1 置換、または 2 置換のフェニルボロネート **3-6d - k**

を用いた場合には、概ね良好な収率で目的物が得られた。電子求引性置換基であるエステルの置換したフェニルボロネート **3-6l** を用いた場合には、良好な収率で 2-キノロン **3-9al** が得られた。その一方で、強力な電子求引性置換基であるニトロ基やトリフルオロメチル基が置換したフェニルボロネート **3-6m** および **3-6n** を用いた場合には、収率は中程度まで低下した。これは触媒サイクル中でアリールボロネートと銅触媒から生じる、アリール銅活性種の求核性が低下するためと考えられる。また、電子供与性置換基であるメトキシ基の置換したフェニルボロネート **3-6o** および **3-6p** を用いた場合にも、収率が中程度まで低下した。これはボロネートが電子豊富になるために、プロト脱ホウ素化による分解が進行しやすくなるためと考えられる。



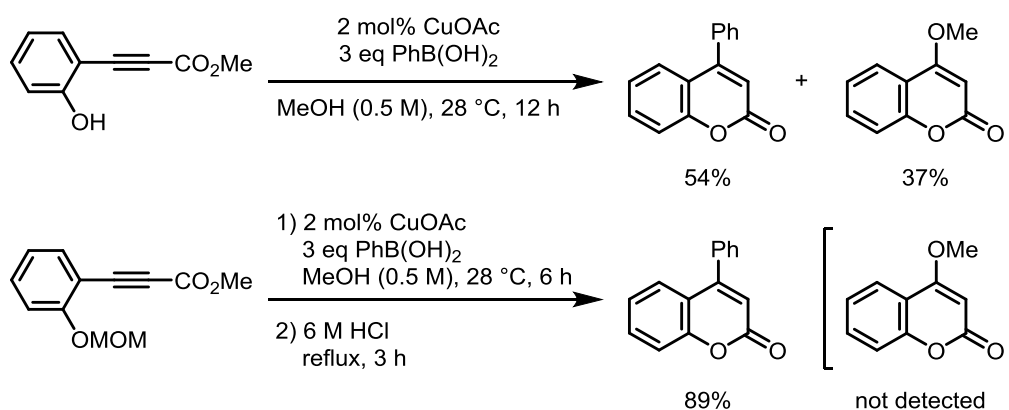
Scheme 3 - 21. アリールボロネート **3-6** 適用範囲の検討

また、収率が中程度に留まる場合にはプロピオレート **3-1a** は回収されず、4-メトキシ-2-キノロン **3-10** が副生した(Scheme 3 - 22)。



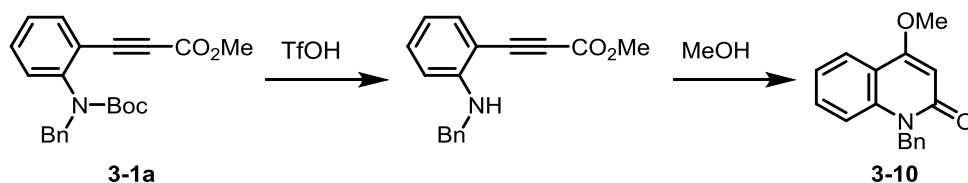
Scheme 3 - 22. 4-メトキシ-2-キノロン **3-10** の副生

同様の副反応は、山本らが報告した、4-アリールクマリンの合成においても確認されている(Scheme 3 - 23)¹⁵。o-フェノール末端を有するプロピオレートに対する銅触媒ヒドロアリール化反応では、目的とする4-フェニルクマリンが主生成物として得られるほかに、4-メトキシクマリンの副生が確認されている。フェノール性水酸基を、MOM基で保護して同様の反応を行うと、この副生成物は確認されなくなり、反応終了後に酸を加えてMOM基を脱保護することで、4-フェニルクマリンが収率よく得られている。



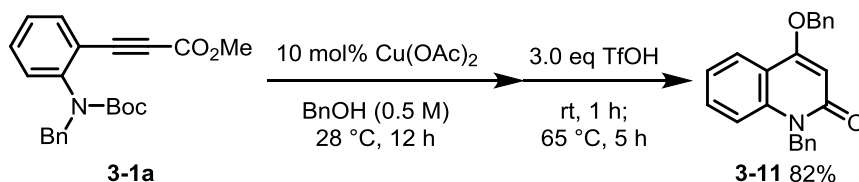
Scheme 3 - 23. 4-アリールクマリン合成における副反応(山本らの報告から抜粋)

この報告から、トリフルオロメタンスルホン酸を加えて Boc 基を脱保護する際、未反応の(o-アミノフェニル)プロピオレート **3-1a** の Boc 基が脱保護されて生じるベンジル保護体が、溶媒として用いたメタノールと反応することで、4-メトキシ-2-キノロン **3-10** が副生したと考えられる(Scheme 3 - 24)。



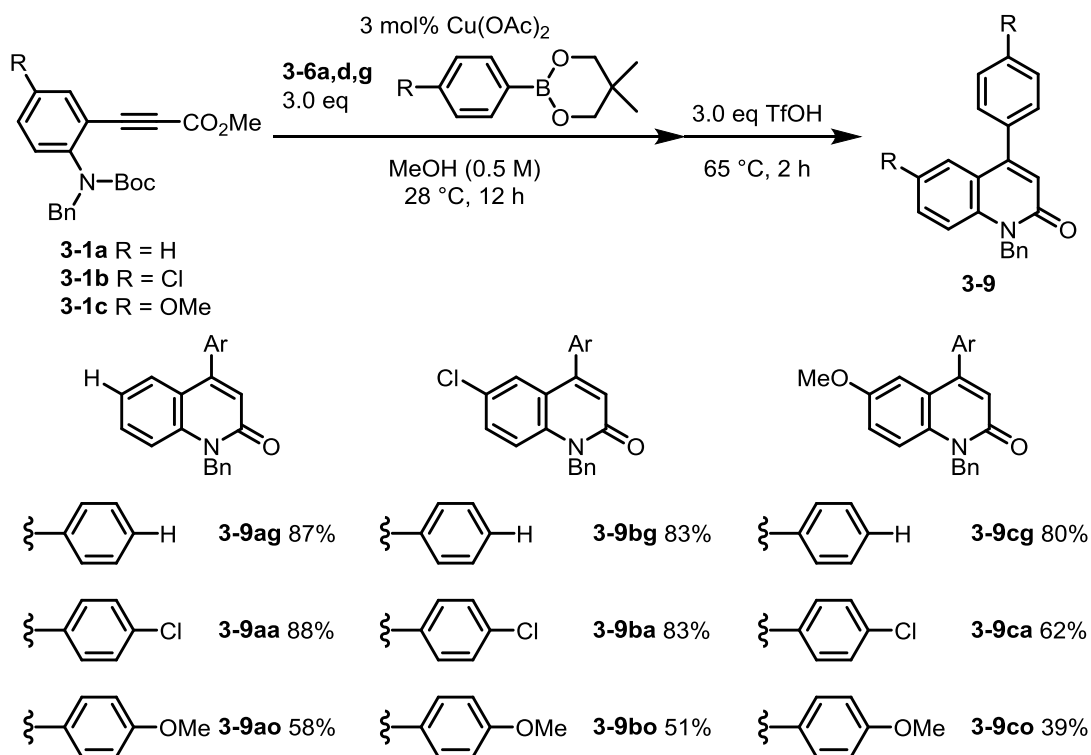
Scheme 3 - 24. 4 - メトキシ - 2 - キノロン **3-10** の副生経路

なお、メタノールの代わりにベンジルアルコールを溶媒として用いて、アリールボロン酸を加えずに同様の条件下反応させると、4 - ベンジロキシ - 2 - キノロン **3-11** が得られることを確認している(Scheme 3 - 25)。



Scheme 3 - 25. 4 - ベンジロキシ - 2 - キノロン **3-11** の合成

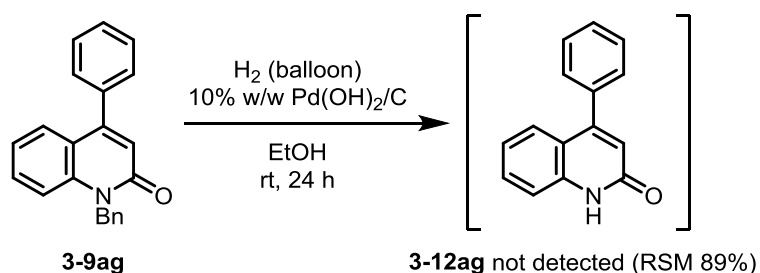
次に、クロロ置換またはメトキシ置換のプロピオレート **3-1b** および **3-1c** を用いる検討により、アニリン上置換基が反応に与える影響を確認した(Scheme 3 - 26)。アリール源として、フェニルボロネート **3-6g**、*p*-クロロフェニルボロネート **3-6a** および *p*-メトキシフェニルボロネート **3-6o** を用いた。クロロ置換プロピオレート **3-1b** を用いた場合には、無置換プロピオレート **3-1a** を用いた場合と比較して、概ね遜色ない収率で対応する 2 - キノロンが得られた。一方で、メトキシ置換プロピオレート **3-1c** に対する反応では、*p*-クロロフェニルボロネート **3-6a** および *p*-メトキシフェニルボロネート **3-6o** を用いた場合に、収率が低下した。この結果は、メトキシ基の電子供与によるプロピオレート **3-1c** の電子欠損性の低下が、原因と考えられる。



Scheme 3-26. プロピオレート 3-1 のアニリン上置換基が与える影響の検討

3-4. 4-アリアル-2-キノロンの脱ベンジル化反応

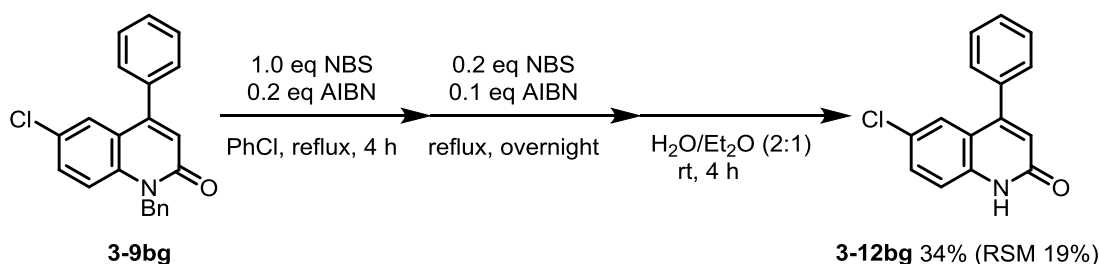
次に、4-アリアル-2-キノロン **3-9** の脱ベンジル化反応を検討した。アミドの *N*-ベンジル基の脱離反応は、一般に進行しにくいことが知られている。実際に、4-アリアル-2-キノロン **3-9ag** に対して、パラジウム触媒を用いる水素雰囲気下での接触還元を行ったところ、ベンジル基は脱離せず、2-キノロン **3-12ag** は得られなかった(Scheme 3-27)。



Scheme 3-27. 接触還元による 2-キノロン 3-9ag の脱ベンジル化の検討

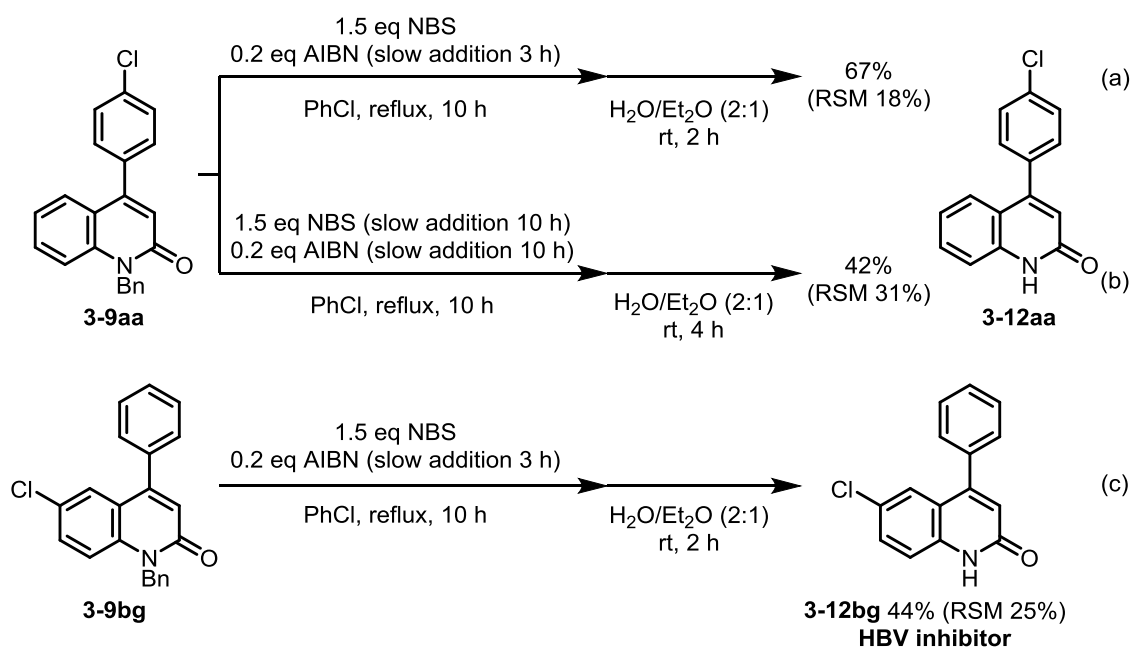
そこで Parsons らの報告を参考に、ベンジル位のブロモ化に続く加水分解反応を検討した(Scheme 3-28)²¹。論文中に示されている条件と同様に、2-キノロン **3-9bg** と 1.0 当量

の *N*- ブロモスクシンイミド(NBS)、0.2 当量のアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)をクロロベンゼン溶媒中で 4 時間加熱還流した。再び 0.2 当量の NBS と 0.1 当量の AIBN を加えて終夜撹拌した。得られた反応混合物の溶媒を留去し、水とジエチルエーテルを加えて加水分解した。得られた固体を吸引ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄したところ、目的とする無保護の 2 - キノロン **3-12bg** が 34%収率で得られた。また、ろ液を精製することで、原料 **3-9bg** を 19%収率で回収した。



Scheme 3 - 28. アミドの *N*- ベンジル基のラジカル条件での脱保護

B型肝炎ウイルス阻害剤である 2 - キノロン **3-12bg** の収率を向上させるため、2 - キノロン **3-9aa** を用いて、条件検討を行った(Scheme 3 - 29)。文献の条件で脱保護を行った場合には良い結果が得られなかった原因として、ラジカル開始剤の消費が早すぎる 것이考えられた。そこで、ラジカル開始剤をゆっくり滴下する条件を検討した(Scheme 3 - 29 a)。2 - キノロン **3-9aa** と 1.5 当量の NBS のクロロベンゼン溶液を加熱還流し、そこへ触媒量の AIBN のクロロベンゼン溶液を 3 時間かけて滴下した。その後、さらに 7 時間加熱還流した。TLC 分析により反応が停止したと考えられたため、反応混合物の溶媒を留去し、ジエチルエーテルと水を加えて 2 時間撹拌した。反応混合物中に析出した固体を吸引ろ過して、ジエチルエーテルで洗浄することで、目的とする無保護の 2 - キノロン **3-12aa** を、67%収率で得た。また、ろ液を精製することで、原料 **3-9aa** を 18%収率で回収した(Scheme 3 - 29 a)。NBS と AIBN のクロロベンゼン溶液をゆっくり滴下する条件の検討も行ったが、目的物 **3-12aa** の収率は中程度に留まった(Scheme 3 - 29 b)。2 - キノロン **3-9bg** を Scheme 3 - 29 a と同様に反応させたところ、B型肝炎ウイルス阻害剤である無保護の 2 - キノロン **3-12bg** を 44%収率で、原料 **3-9bg** を 25%収率で回収する結果となった(Scheme 3 - 29 c)。以上述べたように、アミドの *N*- ベンジル基の脱保護反応は完結せず、収率は中程度に留まったものの、生理活性物質 **3-12bg** の合成を達成できた。



Scheme 3 - 29. ラジカル条件による 2 - キノロン 3-9aa および 3-9bg の脱ベンジル化反応

4 節. 総括

本章では、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する銅触媒ヒドロアリール化反応に続く脱保護/ラクタム環化反応による 4-アリール-2-キノロンのモジュール型合成について述べた。

溶解性に問題があった、フタロイル保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **2-4d** の発展系として、ベンジル基および Boc 基で保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1** を設計し、二酸化炭素を C1 炭素源とした効率的合成と、銅触媒ヒドロアリール化反応への応用を可能とした。この合成に際し、アセチリド中間体による DMSO からのプロトン引き抜きが収率低下の原因となることを確認し、プロトン供与能の低い DMF を反応溶媒とすることで、この問題を解決した。

得られた(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1** の銅触媒ヒドロアリール化反応では、アリール源としてボロン酸ネオペンチルグリコールエステル **3-5** を用いると、ボロン酸のプロト脱ホウ素化が抑制され、反応が効率的に進行することを見出した。またトリフルオロメタンスルホン酸を用いて Boc 基を選択的に脱保護することで、4-アリール-2-キノロンのワンポット合成が行えることを確認した。

この合成法によって 4-アリール-2-キノロンのモジュール型合成を達成した。アルキル基またはハロゲン基を有するフェニルボロネートを用いた場合には良好な収率で目的物が得られる一方で、オルト置換フェニルボロネートが適用できないこと、強い電子求引性置換基や電子供与基を持つフェニルボロネートを用いた場合には、収率が中程度まで低下することがわかった。また(*o*-アミノフェニル)プロピオレートのアニリン部位にメトキシ基が置換している場合には、収率が中程度まで低下することが確認された。これはプロピオレートの電子欠損性の低下が原因であると考えられる。

さらに、一般に困難とされるアミドの *N*-ベンジル基の脱保護を、既知のラジカル反応条件を応用することで達成し、生理活性物質を含む 4-アリール-2-キノロンを合成することで、本手法の有用性の一端を示した。

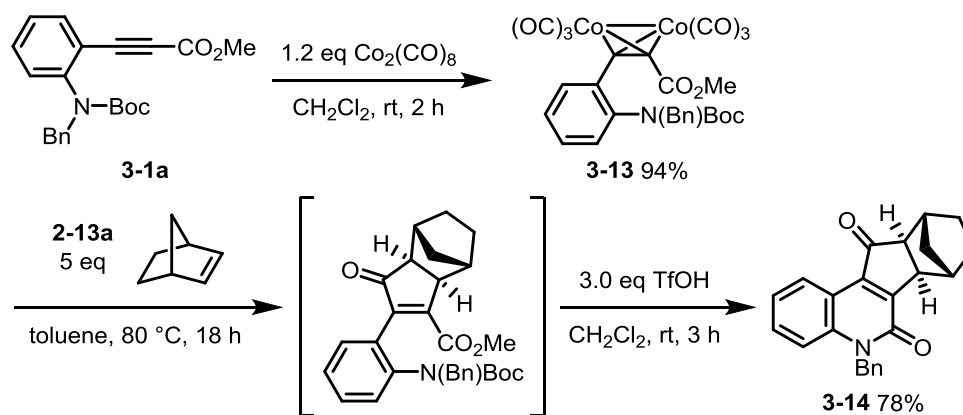
開発した 4-アリール-2-キノロン合成法は、既存の手法と比較して安価な触媒を用いる、穏和な条件での合成が可能な点で優れる。

補足. ベンジル基および Boc 基で保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレー
トの 3,4 縮環 2 - キノロン合成への応用

環化付加反応を用いる 3,4 縮環 2 - キノロン合成を、本章で合成したベンジル基および
Boc 基で保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1a** に利用することで、その有用
性を確認した(Scheme 3 - 30)。

(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1a** に対してジクロロメタン溶媒中、小過剰のオク
タカルボニルジコバルトを室温で作用させたところ、反応は 2 時間で完結した。濃縮した
反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、ジコバルトアルキン
錯体 **3-13** が 94%収率で得られた。

このジコバルトアルキン錯体 **3-13** を用いて、Pauson - Khand 反応を行った。錯体 **3-13**
のトルエン溶液に 5 当量のノルボルネン **2-13a** を加え、80 °C で 18 時間加熱したところ、
TLC 分析により反応の完結が確認された。不溶物をろ過して除き、溶媒をジクロロメタン
に交換したのちに、トリフルオロメタンスルホン酸 3 当量を加えて室温で 3 時間攪拌した。
TLC 分析によって反応の完結が確認できたため、10%水酸化ナトリウム水溶液で反応を停
止し、酢酸エチルで分液抽出した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラ
フィーで精製することで、目的とする 3,4 縮環 2 - キノロン **3-14** を、2 段階収率 78%で合
成できた。



Scheme 3 - 30. プロピオレート **3-1a** を用いた 3,4 縮環 2 - キノロン **3-14** の合成

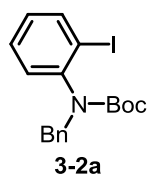
第 2 章で述べたフタロイル保護体を基質とした合成法(ジコバルトアルキン錯体から 3,4
縮環 2 - キノロンメチル化体までの総収率 62%)と比較して収率が向上したうえ、より短工
程で 2 - キノロン骨格を単離できる点が利点といえる。一方でアミドの *N*-ベンジル基は脱
保護に難があり、一概にこの手法が有効とは言い難い。

5 節. 実験項

実験は特に断りのない限り、反応系内を減圧後、アルゴン置換して行った。後処理は空气中で行った。攪拌は、特に断りのない限りテフロン製攪拌子およびマグネティックスターラーを用いた。溶媒は市販の脱水溶媒を用い、シリカゲルについては silica gel 60N(関東化学、粒径 40~50 μm 、中性)を用いた。

核磁気共鳴スペクトル測定は、JEOL ECS-400(400 MHz)を用いた。測定溶媒は CDCl_3 または $\text{DMSO}-d_6$ を用いて、室温下で行った。化学シフトはすべて δ 値(ppm)で表記し、 CDCl_3 のシグナル(^1H NMR : 7.26 ppm s, ^{13}C NMR : 77.0 ppm, t)および $\text{DMSO}-d_6$ のシグナル(^1H NMR : 2.49 ppm quint, ^{13}C NMR : 39.5 ppm, sept)を基準とした。カップリングパターンは以下のように表記した。(s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sext, sextet; sept, septet; m, multiplet.) 結合定数(J 値)は Hz で示した。赤外吸収スペクトル(IR)測定には JASCO FT/IR-4200 を使用し、特性吸収はすべて cm^{-1} で示した。融点測定には Yamato MP21 を用いた。質量分析には JEOL JMS-T100LP を用いた。

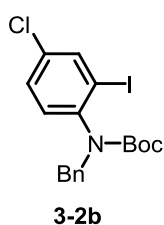
(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの合成



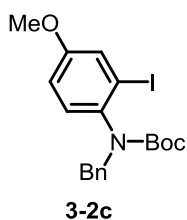
o-ヨードアニリンの Boc 保護/ベンジル保護反応の凡例 – **3-2a** の合成: 封管中、*o*-ヨードアニリン(2.22 g, 10.1 mmol)の二炭酸ジ-*tert*-ブチル(3.7 mL, 16.1 mmol)溶液を 90 °C で 48 時間加熱攪拌した。黄色液体として、粗生成物(3.47g)を得て、精製を行わずに次の反応に用いた。粗生成物(3.47 g)の DMF(50 mL)溶液に水素化ナトリウム(60% ミネラルオイル懸濁, 0.82 g, 20.4 mmol)を 0 °C で加え、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、ベンジルブロミド(1.45 mL, 12.2 mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)で停止し、酢酸エチル(3 × 50 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、蒸留水(2 × 30 mL)で洗浄したのち、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 50:1–20:1)することで、黄色液体として保護された *o*-ヨードアニリン **3-2a**(3.96 g, 96%)を得た。; (a mixture of two rotamers); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 7.92–7.82 (br m, 1 H), 7.34–7.12 (br m, 6 H), 6.99–6.71 (br m, 2 H), 5.27 (major)/5.16 (minor) (br d, $J = 15$ Hz, 1 H), 4.14 (minor)/4.10 (major) (br d, $J = 15$ Hz, 1 H), 1.55 (minor)/1.37 (major) (br s, 9 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ 154.1 (major)/154.0 (minor), 144.4 (minor)/144.0

(major), 139.6 (minor)/139.2 (major), 137.8 (minor)/137.6 (major), 130.5 (minor)/130.1 (major), 128.9 (major/minor), 128.5 (major/minor), 128.4 (major/minor), 128.2 (major/minor), 127.3 (major/minor), 100.2 (major/minor), 80.9 (minor)/80.2 (major), 53.9 (minor)/52.5 (major), 28.4 (minor)/28.2 (major); IR (neat) 1702 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{INO}_4 \cdot \text{Na}$ 442.0491, found 442.0495 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

保護された *o*-ヨードアニリン **3-2b** および **3-2c** は対応する *o*-ヨードアニリンを原料として同様に調製した。

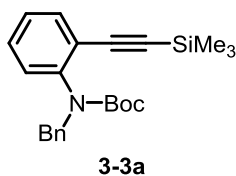


3-2b の分析データ: 701.8 mg, 79% (a mixture of two rotamers); 黄色液体; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 $^\circ\text{C}$) δ 7.86 (minor)/7.83 (major) (br s, 1 H), 7.32–7.10 (br m, 6 H), 6.83–6.60 (br m, 1 H), 5.24 (major)/5.14 (minor) (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.11 (minor)/4.07 (major) (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.55 (minor)/1.38 (major) (br s, 9 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 25 $^\circ\text{C}$) δ 153.9 (major + minor), 143.1 (minor)/142.8 (major), 138.9 (minor)/138.6 (major), 137.4 (minor)/137.3 (major), 133.6 (minor)/133.2 (major), 131.0 (major)/130.5 (minor), 129.0 (major/minor), 128.7 (major/minor), 128.4 (major/minor), 127.5 (major/minor), 100.5 (major/minor), 81.3 (minor)/80.6 (major), 53.8 (minor)/52.5 (major), 28.4 (minor)/28.2 (major); IR (neat) 1705 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClINO}_2 \cdot \text{Na}$ 466.0047, found 466.0060 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



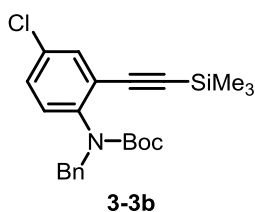
3-2c の分析データ: 670.6 mg, 75% (a mixture of two rotamers); 黄色液体; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 $^\circ\text{C}$) δ 7.39 (minor)/7.35 (major) (br s, 1 H), 7.32–7.20 (major/minor) (br m, 6 H), 6.79 (minor)/6.67 (major) (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.73 (minor)/6.60 (major) (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 5.25 (major)/5.15 (minor) (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 4.09 (minor)/4.05 (major) (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.75 (major + minor) (s, 3 H), 1.55 (minor)/1.38 (major) (br s, 9 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 25 $^\circ\text{C}$) δ 158.7 (minor)/158.3 (major), 154.6 (major)/154.4 (minor), 138.0 (minor)/137.8 (major), 137.4 (minor)/137.0 (major), 130.5 (minor)/130.1 (major), 129.0 (major/minor), 128.4 (major/minor), 128.3 (major/minor), 127.3 (major/minor), 124.5 (minor)/124.0 (major), 114.6 (minor)/114.0 (major), 100.3 (major +

minor), 80.9 (minor)/80.1 (major), 55.5 (major + minor), 54.1 (minor)/52.8 (major), 28.5 (minor)/28.3 (major); IR (neat) 1700 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{INO}_3 \cdot \text{Na}$ 462.0542, found 462.0548 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



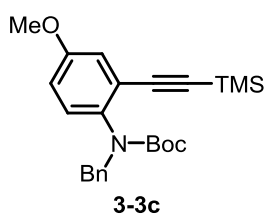
3-2a の菌頭カップリング反応の凡例 – **3-3a** の合成: 保護された *o*-ヨードアニリン **3-S1a** (3.96 g, 9.7 mmol) の *t*-ブチルメチルエーテル (40.0 mL) およびジイソプロピルアミン (8.0 mL) 混合溶液に $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (67.6 mg, 0.10 mmol)、 CuI (36.8 mg, 0.19 mmol) を室温で加えた。反応混合物を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で脱気して、トリメチルシリルアセチレン (1.47 mL, 10.6 mmol) を加えて、 $50\text{ }^\circ\text{C}$ で 4.5 時間攪拌した。不溶物をショートパッドのシリカゲルでろ過した (hexane/EtOAc = 1:1)。ろ液を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (hexane/EtOAc = 100:1) することで、黄色液体としてシリルアセチレン **3-3a** (3.49 g, 95%) を得た。; (a mixture of two rotamers); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, $25\text{ }^\circ\text{C}$) δ 7.50 (minor)/7.45 (major) (br s, 1 H), 7.73–7.12 (major + minor) (br m, 7 H), 7.04 (minor)/6.82 (major) (br s, 1 H), 5.20 (major)/4.78 (minor) (br s, 1 H), 4.78 (minor)/3.45 (major) (br s, 1 H), 1.49 (minor)/1.38 (major) (br s, 9 H), 0.25 (major + minor) (br s, 9 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, $25\text{ }^\circ\text{C}$) δ 154.8 (major)/154.6 (minor), 144.5 (minor)/144.2 (major), 138.5 (minor)/138.1 (major), 133.4 (minor)/132.8 (major), 129.4 (minor)/129.0 (major), 128.7 (major/minor), 128.2 (major/minor), 128.0 (major/minor), 127.1 (major/minor), 126.9 (minor)/126.6 (major), 122.5 (major/minor), 102.0 (major/minor), 98.8 (major + minor), 80.6 (minor)/79.8 (major), 53.9 (minor)/52.7 (major), 28.4 (minor)/28.2 (major), -0.1 (major + minor); IR (neat) 2160 (C \equiv C), 1704 (C=O), 1251 (Si–CH $_3$), 866 (Si–CH $_3$) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si} \cdot \text{Na}$ 402.1865, found 402.1870 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

シリルアセチレン **3-3b** および **3-3c** は **3-2b** および **3-2c** を原料として同様に調製した。

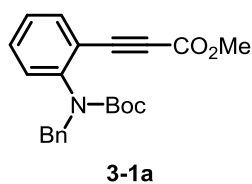


3-3b の分析データ: 764.2 mg, 96% (a mixture of two rotamers); 黄色液体; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, $25\text{ }^\circ\text{C}$) δ 7.46 (minor)/7.41 (major) (b s, 1 H), 7.30–7.19 (br m, 5 H), 7.09 (major) (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.92 (minor)/6.72 (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 5.14 (major)/4.73

(minor) (br s, 1 H), 4.73 (minor)/4.39 (major) (br s, 1 H), 1.49 (minor)/1.35 (major) (br s, 9 H), 0.23 (major + minor) (s, 9 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ 154.4 (major + minor), 142.8 (minor)/142.6 (major), 138.0 (minor)/137.7 (major), 133.0 (minor)/132.5 (major), 132.4 (minor)/132.1 (major), 130.6 (minor)/130.2 (major), 129.2 (minor)/128.8 (major), 128.7 (major)/128.0 (minor), 128.2 (major or minor), 127.3 (major or minor), 124.1 (major or minor), 100.4 (major or minor), 80.9 (minor)/80.2 (major), 53.7 (minor)/52.6 (major), 28.4 (minor)/28.1 (major), -0.3 (major + minor); IR (neat) 2161 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1707 ($\text{C}=\text{O}$), 1251 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 845 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2\text{Si}\cdot\text{Na}$ 436.1476, found 436.1472 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



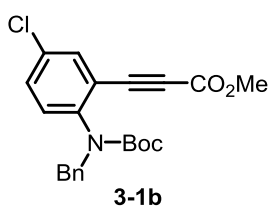
3-3c の分析データ: 382.7 mg, 94% (a mixture of two rotamers); 黄色液体; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 7.32–7.17 (major + minor) (br m, 5 H), 7.01 (minor)/6.95 (br d, $J = 2$ Hz, 1 H), 6.90 (minor)/6.70 (major) (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.75 (minor)/6.67 (major) (br dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 5.17 (major)/4.74 (minor) (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.74 (minor)/4.34 (major) (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 3.75 (major + minor) (s, 3 H), 1.51 (minor)/1.37 (major) (br s, 9 H), 0.26 (major + minor) (br s, 9 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ 157.9 (minor)/157.6 (major), 155.1 (major)/154.9 (minor), 138.5 (minor)/138.2 (major), 137.6 (minor)/137.3 (major), 130.4 (minor)/130.0 (major), 128.8 (major or minor), 128.3 (minor)/128.0 (major), 128.1 (major/minor), 127.0 (major/minor), 123.1 (major + minor), 117.4 (minor)/116.7 (major), 115.7 (minor)/115.1 (major), 101.8 (major/minor), 98.7 (minor)/98.5 (major), 80.4 (minor)/79.6 (major), 55.4 (minor)/55.3 (major), 53.9 (minor)/52.8 (major), 28.4 (minor)/28.2 (major), -0.12 (major + minor); IR (neat) 2158 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1702 ($\text{C}=\text{O}$), 1251 ($\text{Si}-\text{CH}_3$), 854 ($\text{Si}-\text{CH}_3$) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}\cdot\text{Na}$ 432.1971, found 432.1971 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



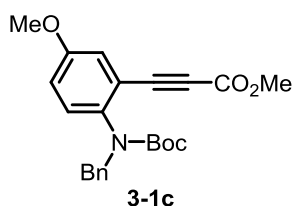
3-3 のカルボキシル化反応の凡例 – **3-1a** の合成: フラスコにフッ化セシウム(1.51 g, 9.9 mmol)を加え、120 °C で 1 時間減圧乾燥した。フラスコ内を二酸化炭素で置換し、脱水 DMF(2.5 mL)を加えた。この溶液に対し、シリルアセチレン **3-3a**(1.88 g, 5.0 mmol)の脱水 DMF 溶液(10 mL)を、室温で滴下した。反応混合物を 6 時間室温で攪拌したのち、ヨードメタン

(0.37 mL, 5.9 mmol)を滴下し、さらに1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)で反応を停止し、酢酸エチル(3 × 50 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、蒸留水(2 × 30 mL)で洗浄し、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 15:1)することで、白色固体(mp 58.1–59.3 °C)として(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1a**(1.56 g, 86%)を得た。; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.57 (minor)/7.52 (major) (br s, 1 H), 7.37–7.17 (major + minor) (br m, 7 H), 7.12 (minor)/6.96 (major) (br d, J = 7 Hz, 1 H), 4.78 (major + minor) (br s, 2 H), 3.82 (major + minor) (s, 3 H), 1.50 (minor)/1.36 (major) (br s, 9 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 154.3 (major + minor), 154.2 (major + minor), 145.7 (minor)/144.9 (major), 137.9 (minor)/137.5 (major), 134.4 (minor)/134.0 (major), 131.4 (minor)/131.0 (major), 128.7 (major + minor), 128.2 (major + minor), 127.3 (major + minor), 128.0 (minor)/126.9 (major) 119.5 (major or minor), 84.0 (minor)/83.8 (major), 83.6 (major or minor), 81.2 (minor)/80.6 (major), 54.4 (minor)/53.2 (major), 52.7 (major + minor), 28.1 (major + minor); IR (neat) 2226 (C≡C), 1712 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₂₃NO₄•Na 388.1525, found 388.1517 [M+Na]⁺.

(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1b** および **3-1c** は **3-3b** および **3-3c** を原料として同様に調製した。



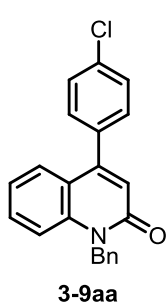
3-1b の分析データ: 171.5 mg, 85% (a mixture of two rotamers); 黄色液体; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 7.49 (major + minor) (br s, 1 H), 7.30–7.19 (br, 6 H), 7.00 (minor)/6.87 (major) (br s, 1 H), 4.76 (major + minor) (br s, 2 H), 3.82 (major + minor) (s, 3 H), 1.51 (minor)/1.37 (major) (br s, 9 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 154.0 (major + minor), 153.8 (major + minor), 144.0 (minor)/143.3 (major), 137.4 (minor)/137.1 (major), 133.8 (minor)/133.4 (major), 132.4 (major or minor), 131.4 (minor)/131.1 (major), 129.9 (major or minor), 128.7 (major)/128.0 (minor), 128.3 (major or minor), 127.4 (major or minor), 121.2 (major or minor), 84.6 (minor)/84.4 (major), 81.7 (major or minor), 81.5 (minor)/80.9 (major), 54.2 (minor)/53.1 (major), 52.8 (major or minor), 28.0 (major + minor); IR (neat) 2229 (C≡C), 1714 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₂₂ClNO₄•Na 422.1135, found 422.1131 [M+Na]⁺.



3-1cの分析データ: 168.7 mg, 83% (a mixture of two rotamers);

黄色液体; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 7.30–7.20 (br s, 5 H), 7.08 (minor)/7.01 (major) (br s, 1 H), 6.98+6.90 (minor)/6.83 (major) (br s, 2 H), 4.95 (major)/4.75 (minor) (br s, 1 H), 4.75 (minor)/4.57 (major) (br s, 1 H), 3.83 (major + minor) (s, 3 H), 3.77 (major + minor) (s, 3 H) 1.52 (minor)/1.37 (major) (br s, 9 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ 157.8 (minor)/157.6 (major), 154.6 (major + minor), 154.1 (major + minor), 138.7 (minor)/137.9 (major), 137.6 (major or minor), 130.1 (minor)/129.8 (major), 128.8 (major or minor), 128.2 (major or minor), 127.2 (major or minor), 120.1 (major or minor), 118.2 (minor)/117.7 (major), 118.0 (minor)/117.4 (major), 83.7 (minor)/83.4 (major), 81.0 (minor)/80.3 (major), 55.5 (major + minor), 54.5 (minor)/53.3 (major), 52.7 (major + minor), 28.1 (major + minor); IR (neat) 2221 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1714 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{Na}$ 418.1630, found 418.1627 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

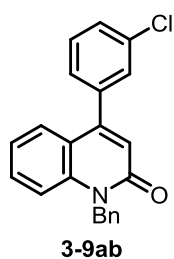
4 - アリール - 2 - キノロンの合成



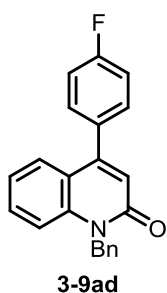
ワンポット銅触媒ヒドロアリール化/ラクタム環化反応の凡例 – **3-8aa** の合成: (*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1a** (109.3 mg, 0.30 mmol) の脱水メタノール溶液 (0.6 mL) に、*p*-クロロフェニルボロネート **3-6a** (200.4 mg, 0.90 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.68 mg, 0.03 mmol) を室温、アルゴン雰囲気化で加えた。反応混合物を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で脱気し、 $28\text{ }^\circ\text{C}$ で 12 時間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸 (79.0 μL , 0.90 mmol) を加え、 $65\text{ }^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌

した。反応を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) で停止し、酢酸エチル ($3 \times 20\text{ mL}$) で分液抽出した。得られた有機層を集め、brine (10 mL) と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (hexane/EtOAc = 15:1) することで、白色固体 (mp $144.0\text{--}145.9\text{ }^\circ\text{C}$) として 2 - キノロン **3-9aa** (89.5 mg, 87%) を得た。; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.52–7.48 (m, 3 H), 7.44 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.42–7.38 (m, 2 H), 7.36–7.23 (m, 6 H), 7.13 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 0.8\text{ Hz}$, 1 H), 6.75 (s, 1 H) 5.62 (s, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.9, 150.2, 139.7, 136.3, 135.4, 135.0, 130.8, 130.3, 128.9, 128.8, 127.5, 127.3, 126.6, 122.1, 121.3, 120.4, 115.5, 46.0; IR (neat) 1654 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO} \cdot \text{Na}$ 368.0818, found 368.0810 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

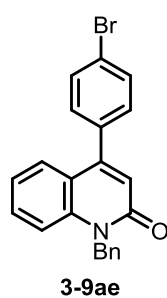
他の 4 - アリール - 2 - キノロンは上記の実験法に則って合成した。また **3-9ag** のデータは、既報のデータと良い一致を示した²²。



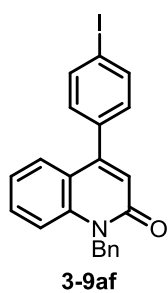
3-9ab の分析データ: 90.4 mg, 87%; 白色固体(mp 119.1–119.6 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.51–7.41 (m, 5 H), 7.35–7.22 (m, 7 H), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.8 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.61 (s, 2 H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 161.8, 149.9, 139.7, 138.8, 136.2, 134.6, 130.9, 130.0, 129.0, 128.9, 128.8, 127.4, 127.3, 127.1, 126.6, 122.2, 121.4, 120.3, 115.5, 46.0; IR (neat) 1655 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₁₆ClNO • Na 368.0818, found 368.0810 [M+Na]⁺.



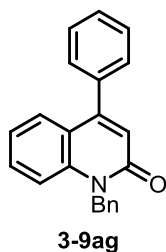
3-9ad の分析データ: 78.2 mg, 79%; 白色固体(mp 134.0–135.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.52 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.47–7.41 (m, 3 H), 7.36–7.18 (m, 8 H), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 163.0 (d, *J* = 246.9 Hz), 162.0, 150.4, 139.7, 136.3, 133.0 (d, *J* = 2.9 Hz), 130.74, 130.66, 128.8, 127.4 (d, *J* = 22.9 Hz), 126.6, 122.1, 121.3, 120.6, 115.8, 115.5 (d, *J* = 16.3 Hz), 46.0; IR (neat) 1653 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₁₆FNO • Na 352.1113, found 352.1105 [M+Na]⁺.



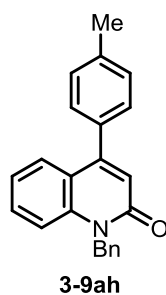
3-9ae の分析データ: 89.1 mg, 75%; 白色固体(mp 148.8–150.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.68–7.64 (m, 2 H), 7.50 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.44 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.36–7.23 (m, 8 H), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 161.9, 150.3, 139.7, 136.2, 135.9, 131.9, 130.8, 130.5, 128.8, 127.4, 127.3, 126.6, 123.1, 122.1, 121.2, 120.3, 115.5, 46.0; IR (neat) 1652 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₁₆BrNO • Na 412.0313, found 412.0309 [M+Na]⁺.



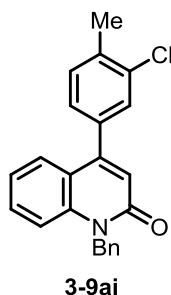
3-9af の分析データ: 60.6 mg, 45%; 白色固体(mp 167.6–168.0 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.88–7.84 (m, 2 H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz 1 H), 7.44 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.36–7.23 (m, 6 H), 7.23–7.19 (m, 2 H), 7.13 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.61 (s, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.8, 150.3, 139.7, 137.8, 136.5, 136.2, 130.8, 130.6, 128.8, 127.4, 127.3, 126.6, 122.1, 121.1, 120.2, 115.4, 94.8, 46.0; IR (neat) 1651 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{INO} \cdot \text{Na}$ 460.0174, found 460.0170 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-9ag の分析データ: 82.3 g, 88%; 白色固体 (mp 109.1–110.3 °C, lit²¹ mp 155.0–155.5 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.56 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.54–7.45 (m, 5 H), 7.43 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.36–7.23 (m, 6 H), 7.12 (ddd, J = 8.0, 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.1, 151.5, 139.7, 137.0, 136.4, 130.6, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 127.8, 127.2, 126.6, 122.0, 121.1, 120.7, 115.3, 46.0.

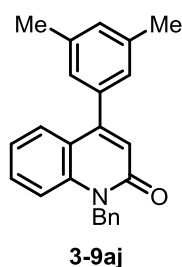


3-9ah の分析データ: 85.8 mg, 87%; 白色固体(mp 140.4–142.0 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.60 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.38–7.22 (m, 10 H), 7.11 (ddd, J = 8.0, 7.2, 0.8 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 2.46 (s, 3 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.1, 151.5, 139.6, 138.6, 136.4, 134.1, 130.5, 129.2, 128.8, 128.7, 127.7, 127.2, 126.6, 121.9, 120.9, 120.8, 115.3, 45.9, 21.2; IR (neat) 1653 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO} \cdot \text{Na}$ 348.1364, found 348.1359 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



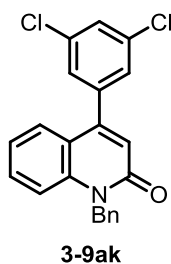
3-9ai の分析データ: 94.7 mg, 87%; 白色固体(mp 138.6–139.8 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.54 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.44, (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.39–7.22 (m, 8 H), 7.14 (ddd, J = 8.0, 7.6, 1.2, 0.8 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.9, 150.0, 139.7,

136.8, 136.3, 136.1, 134.6, 131.1, 130.8, 129.3, 128.8, 127.5, 127.3, 127.1, 126.6, 122.1, 121.2, 120.4, 115.4, 46.0, 19.9; IR (neat) 1653 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₃H₁₈ClNO·Na 382.0975, found 382.0966 [M+Na]⁺.



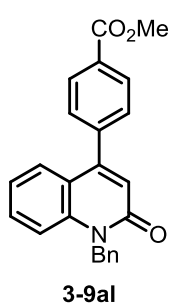
3-9aj の分析データ: 80.0 mg, 79%; 白色固体(mp 167.4–168.0 °C);
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.58 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.41 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.34–7.21 (m, 6 H), 7.11 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.8 Hz, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.06 (s, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 2.39 (s, 6 H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 162.2, 151.8, 139.6, 138.2, 137.0, 136.4, 130.5, 130.3, 128.8, 127.9, 127.2, 126.7, 126.6,

121.9, 120.9, 115.3, 45.9, 21.3; IR (neat) 1653 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₄H₂₁NO·Na 362.1521, found 362.1519 [M+Na]⁺.



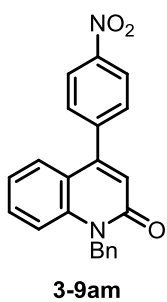
3-9ak の分析データ: 101.9 mg, 89%; 白色固体(mp 187.4–188.5 °C);
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.50 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.49–7.43 (m, 2 H), 7.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 7.35–7.30 (m, 3 H), 7.28–7.23 (m, 3 H), 7.16 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.61 (s, 2 H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 161.6, 148.6, 139.8, 139.7, 136.1, 135.4, 131.1,

128.9, 128.8, 127.4, 127.3, 127.2, 126.6, 122.3, 121.6, 119.9, 115.6, 46.0; IR (neat) 1655 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₁₅Cl₂NO·Na 402.0428, found 402.0417 [M+Na]⁺.

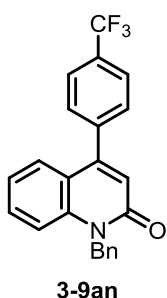


3-9al の分析データ: 91.5 mg, 83%; 白色固体(mp 159.7–162.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.20–8.16 (m, 2 H), 7.56–7.52 (m, 2 H), 7.47–7.41 (m, 2 H), 7.36–7.22 (m, 7 H), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 166.5, 161.8, 150.4, 141.5, 139.7, 136.2, 130.9, 130.5, 129.9, 129.0, 128.8, 127.4, 127.3, 126.6, 122.2, 121.3, 120.2, 115.5, 52.3, 46.0;

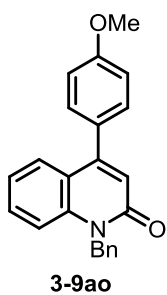
IR (neat) 1721 (C=O), 1653 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₄H₁₉NO₃·Na 392.1263, found 392.1273 [M+Na]⁺.



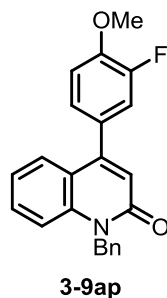
3-9am の分析データ: 54.3 mg, 50%; 黄色固体(mp 217.7–221.4 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 8.42–8.37 (m, 2 H), 7.68–7.63 (m, 2 H), 7.48 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.41–7.24 (m, 7 H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.8 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 161.5, 149.1, 148.0, 143.5, 139.7, 136.0, 131.2, 129.9, 128.8, 127.4, 127.0, 126.6, 123.9, 122.3, 121.6, 119.7, 115.6, 46.0; IR (neat) 1654 (C=O), 1519 (NO₂), 1349 (NO₂) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₁₆N₂O₃·Na 379.1059, found 379.1053 [M+Na]⁺.



3-9an の分析データ: 62.3 mg, 55%; 白色固体(mp 131.2–132.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.49–7.42 (m, 2 H), 7.38–7.24 (m, 7 H), 7.14 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.8 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.63 (s, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 161.8, 150.0, 140.7, 139.8, 136.2, 130.99 (q, *J* = 32.4 Hz), 130.98, 129.3, 128.9, 127.4, (q, *J* = 1.9 Hz), 126.6, 125.7 (q, *J* = 3.5 Hz), 123.9 (q, *J* = 270.8 Hz), 122.3, 121.5, 120.2, 115.6, 46.1; IR (neat) 1655 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₃H₁₆F₃NO·Na 402.1081, found 402.1073 [M+Na]⁺.

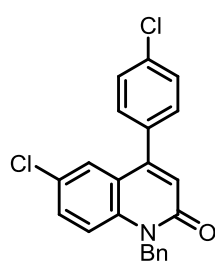


3-9ao の分析データ: 59.5 mg, 58%; 白色固体(mp 119.6–120.4 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.60 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.45–7.39 (m, 3 H), 7.35–7.22 (m, 6 H), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.06–7.02 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 162.2, 160.0, 151.2, 139.7, 136.4, 130.5, 130.3, 129.3, 128.8, 127.8, 127.2, 126.6, 121.9, 120.9, 115.3, 114.0, 55.4, 46.0; IR (neat) 1650 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₃H₁₉NO₂·Na 364.1314, found 364.1306 [M+Na]⁺.



3-9ap の分析データ: 59.2 mg, 58%; 白色固体(mp 130.5–132.3 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.44 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.35–7.18 (m, 8 H), 7.14 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 3.97 (s,

3 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.0, 152.1 (d, $J=246.0$ Hz), 150.0, 148.2 (d, $J=10.5$ Hz), 139.7, 136.3, 130.7, 129.8 (d, $J=6.7$ Hz), 128.8, 127.4 (d, $J=21.0$ Hz), 126.6, 125.0 (d, $J=3.8$ Hz), 122.1, 121.2, 120.5, 116.9 (d, $J=19.1$ Hz), 115.5, 113.5, 56.3, 46.0; IR (neat) 1651 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_2 \cdot \text{Na}$ 382.1219, found 382.1208 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

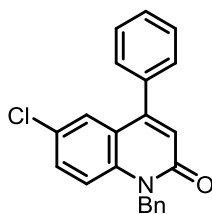


3-9ba

3-9ba の分析データ: 95.3 mg, 83%; 白色固体(mp 156.9–158.2 °C);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.55–7.50 (m, 2 H), 7.44 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.41–7.22 (m, 9 H), 6.77 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.5, 149.3, 138.2, 135.8, 135.3, 134.7, 130.8, 130.1, 129.2, 128.9, 127.9, 127.5, 126.7, 126.5, 122.4, 121.6, 116.9, 46.1; IR (neat) 1658 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z

calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO} \cdot \text{Na}$ 402.0428, found 402.0428 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

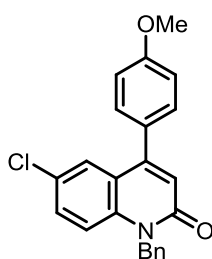


3-9bg

3-9bg の分析データ: 87.1 mg, 83%; 白色固体(mp 129.3–130.1 °C);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.57–7.49 (m, 4 H), 7.46–7.42 (m, 2 H), 7.39–7.30 (m, 3 H), 7.29–7.23 (m, 4 H), 6.79 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.7, 150.5, 138.2, 136.3, 136.0, 130.6, 129.1, 128.9, 128.83, 128.79, 127.8, 127.5, 127.0, 126.6,

122.2, 121.9, 116.8, 46.1; IR (neat) 1657 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO} \cdot \text{Na}$ 368.0818, found 368.0813 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

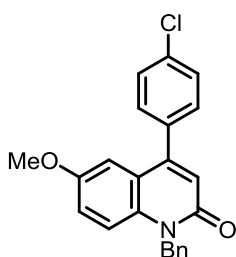


3-9bo

3-9bo の分析データ: 57.5 mg, 51%; 白色固体(mp 92.1–95.5 °C); ^1H

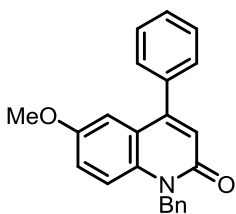
NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.57 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 7.41–7.36 (m, 2 H), 7.36–7.22 (m, 7 H), 7.08–7.04 (m, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.8, 160.3, 150.2, 138.2, 136.0, 130.5, 130.1, 128.9, 128.5, 127.7, 127.4, 127.0,

126.5, 122.1, 121.9, 116.8, 114.3, 55.4, 46.0; IR (neat) 1655 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2 \cdot \text{Na}$ 398.0924, found 398.0920 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



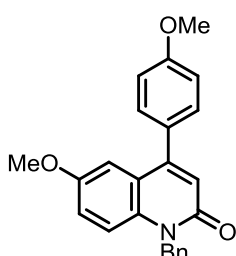
3-9ca

3-9ca の分析データ: 69.7 mg, 62%; 白色固体(mp 133.2–133.8 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.52–7.48 (m, 2 H), 7.43–7.39 (m, 2 H), 7.35–7.22 (m, 5 H), 7.06 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.5, 154.6, 149.6, 136.4, 135.5, 135.0, 134.2, 130.1, 129.0, 128.8, 127.3, 126.6, 121.9, 121.2, 118.8, 116.7, 110.0, 55.6, 46.1; IR (neat) 1651 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2 \cdot \text{Na}$ 398.0924, found 398.0914 [M+Na] $^+$.



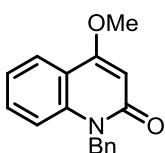
3-9cg

3-9cg の分析データ 82.4 mg, 80%; 白色固体(mp 134.0–135.6 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.55–7.45 (m, 6 H), , 7.35–7.22 (m, 5 H), 7.05 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.61 (s, 2 H), 3.60 (s, 3 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.7, 154.5, 150.9, 137.1, 136.5, 134.2, 128.8, 128.6, 127.2, 126.6, 121.7, 121.6, 118.6, 116.6, 110.4, 55.5, 46.1; IR (neat) 1651 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{Na}$ 364.1314, found 364.1305 [M+Na] $^+$.



3-9co

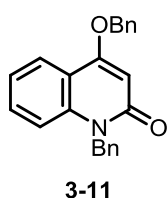
3-9co の分析データ: 43.8 mg, 39%; 白色固体(mp 61.2–64.3 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.44–7.39 (m, 2 H), 7.35–7.29 (m, 2 H), 7.28–7.22 (m, 4 H), 7.10–7.02 (m, 4 H), 6.76 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.8, 160.0, 154.5, 150.6, 136.6, 134.2, 130.1, 129.4, 128.8, 127.2, 126.6, 121.8, 121.5, 118.5, 116.6, 114.1, 110.4, 55.6, 55.4, 46.0; IR (neat) 1650 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{Na}$ 394.1419, found 394.1409 [M+Na] $^+$.



3-10

副生成物 **3-10** の分析データ: 白色固体(mp 127.8–129.7 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.98 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 7.42 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.32–7.14 (m, 7 H), 6.13 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 163.9, 163.0, 139.1, 136.7, 131.2, 128.7, 127.1, 126.5, 123.4, 121.7, 116.7, 114.9, 96.3, 55.9, 45.4; IR (neat) 1638

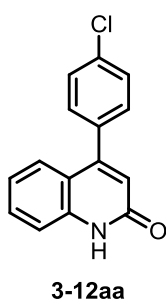
(C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{Na}$ 288.1001, found 288.0997 [M+Na]⁺.



4 - ベンジロキシ - 2 - キノロン 3-11 の合成: (*o*-アミノフェニル)プロピオレート **3-1a** (72.8 mg, 0.20 mmol) のベンジルアルコール溶液 (0.4 mL) に、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3.39 mg, 0.02 mmol) を室温、アルゴン雰囲気化で加えた。反応混合物を 28 °C で 12 時間撹拌した。トリフルオロメタンスルホン酸 (53.0 μL ,

0.60 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌したが反応の進行が確認できなかったため、65 °C に加熱して 5 時間撹拌した。反応を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) で停止し、酢酸エチル (3 \times 20 mL) で分液抽出した。得られた有機層を集め、brine (10 mL) と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (hexane/EtOAc = 5:1) することで、白色固体 (mp 138.2–140.8 °C) として 2 - キノロン **3-12** (53.3 mg, 82%) を得た。; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.04 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.54–7.38 (m, 6 H), 7.32–7.14 (m, 7 H), 6.22 (s, 1 H) 5.53 (s, 2 H), 5.22 (s, 2 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 163.9, 161.9, 139.2, 136.7, 135.3, 131.2, 128.8, 128.7, 128.5, 127.7, 127.1, 126.5, 123.6, 121.7, 116.8, 114.9, 97.4, 70.5, 45.5; IR (neat) 1646 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \text{Na}$ 364.1314, found 364.1304 [M+Na]⁺.

4 - アリール - 2 - キノロンの脱ベンジル化反応



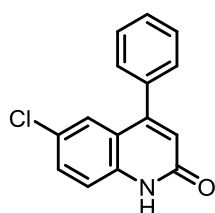
4 - アリール - 2 - キノロン 3-9aa の脱ベンジル化反応 - 3-11aa の合成: 4 - アリール - 2 - キノロン **3-9aa** (106.0 mg, 0.31 mmol) と *N*-ブロモスクシンイミド (82.0 mg, 0.46 mmol) の脱水クロロベンゼン (1.5 mL) 溶液を 135 °C に加熱し、3 時間かけてアゾビスイソブチロニトリル (10.2 mg, 0.06 mmol) の脱水クロロベンゼン (1.5 mL) 溶液を滴下した。さらに同じ温度で 7 時間撹拌した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をジエチルエーテル/蒸留

水 (v/v 1/2, 3 mL) 混合溶液に懸濁し、室温で 2 時間撹拌した。不溶物をろ過し、ジエチルエーテル 5 mL) で洗浄することで、茶色固体 (mp 247.5–249.1 °C, lit²³ 250–251 °C) として 4 - アリール - 2 - キノロン **3-12aa** (52.8 mg, 67%) を得た。ろ液を酢酸エチル (3 \times 20 mL) で分液抽出し、得られた有機層を集め、brine (10 mL) と硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (hexane/EtOAc

= 10:1)することで、白色固体として2-キノロン **3-9aa**(19.4 mg, 18%)を得た。また、**3-12aa**のデータは、既報のデータと良い一致を示した²⁴。

3-12aaの分析データ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 11.89 (br s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.56–7.47 (m, 3 H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 161.3, 150.3, 139.3, 135.5, 133.7, 130.8, 130.7, 128.8, 126.0, 122.1, 121.5, 118.2, 115.9.

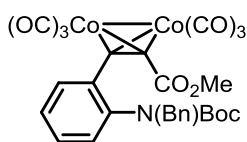
4-アリール-2-キノロン **3-9bg**(103.0 mg, 0.30 mmol)の脱ベンジル化反応は前述の方法と同様に行った。ろ液を酢酸エチル(3 × 20 mL)で分液抽出し、得られた有機層を集め、brine(10 mL)と硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物から、THF/hexane (v/v 1/5, 6 mL)を用いて沈殿させることで、茶色固体(mp 249.0–251.2 °C, lit²⁵ mp 253–254 °C)として4-アリール-2-キノロン **3-12bg**(40.5 mg, 44%)を得た。未反応の**3-9bg**(26.5 mg, 25%)はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 10:1)することで回収した。また **3-12bg**のデータは、既報のデータと良い一致を示した²⁶。



3-12bg

3-12bgの分析データ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 12.02 (s, 1 H), 7.62–7.50 (m, 4 H), 7.50–7.45 (m, 2 H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 161.1, 150.5, 138.1, 136.0, 130.6, 129.1, 128.9, 128.7, 125.9, 125.0, 122.4, 119.7, 117.8.

補足：3,4縮環2-キノロンの合成

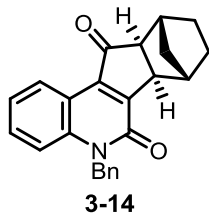


3-13

プロピオレート **3-1a** のジコバルトアルキン錯体化 – **3-13** の合成:

プロピオレート **3-1a**(183.4 mg, 0.51 mmol)の脱水ジクロロメタン(1.0 mL)溶液に、オクタカルボニルジコバルト(207.0 mg, 0.61 mmol)を室温に加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をろ過して不溶物を取り除き、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 20:1)することで、赤黒色固体(mp 173.3 °C decomp)としてジコバルトアルキン錯体 **3-13**(307.4 mg, 94% yield)を得た。; (a mixture of two rotamers); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 7.78–7.68 (major + minor) (m, 1 H), 7.31–7.10 (major + minor) (m, 7 H), 7.07–6.69 (major + minor) (m, 1 H), 6.54

(minor)/6.32 (major) (br d, 1 H), 5.41 (major)/5.23 (minor) (br d, 1 H), 3.99 (major + minor) (s, 3 H), 1.57 (minor)/1.31 (major) (br s, 9 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ 198.1, 170.5, 155.3, 138.5 (minor)/137.6 (major), 137.8 (major or minor), 134.5 (minor)/134.4 (major), 131.8 (minor)/131.5 (major), 129.3 (major or minor), 128.9 (major + minor), 128.3 (major + minor), 128.2 (major + minor), 127.9 (major + minor), 127.6 (minor)/127.4 (major), 81.2 (minor)/80.3 (major), 54.0 (major + minor), 52.9 (major + minor), 28.4 (minor)/28.0 (major); IR (neat) 2098 (CO), 2062 (CO), 2032 (CO), 1705 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (FAB+) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Co}_2\text{NO}_{10}\cdot\text{H}$ 652.0064, found 652.0078 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



ジコバルトアルキン錯体 **3-13** の Pauson - Khand 反応 – **3-14** の合成:

ジコバルトアルキン錯体 **3-13** (196.0 mg, 0.30 mmol)の脱水トルエン (1.5 mL)溶液に対して、ノルボルネン **2-13a**(142.0 mg, 1.5 mmol)を室温で加え、80 °C で 18 時間攪拌した。反応混合物をろ過して不溶物を取り除き、ろ液を濃縮して得られた粗生成物をジクロロメタン 1.5 mL

に溶解させた。この溶液にトリフルオロメタンスルホン酸(79.0 μl , 0.9 mmol)を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応を 10%水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)で停止し、酢酸エチル(3 \times 20 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 10:1)することで、白色固体(mp 127.1–129.5 °C)として 3,4 縮環 2 - キノロン **3-14**(81.0 mg, 78%)を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.84 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.46 (ddd, J = 8.8, 6.8, 1.6 Hz, 1 H) 7.35–7.20 (m, 7 H), 5.61 (dd, 38.0, 16.0 Hz, 2 H), 3.24 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.80 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 2.64 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 2.58 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 1.82–1.63 (m, 2 H), 1.59–1.50 (m, 1 H), 1.46–1.37 (m, 1 H), 1.09–1.03 (m, 1 H), 1.01–0.94 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 209.9, 161.2, 152.6, 141.7, 139.4, 136.0, 130.6, 128.8, 127.4, 126.6, 125.2, 123.1, 116.0, 115.1, 56.1, 46.35, 46.28, 40.2, 37.9, 32.1, 29.1, 28.4; IR (neat) 1709 (C=O), 1654 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2\cdot\text{Na}$ 378.1470, found 378.1461 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

6 節. 参考文献

- ¹ J.-F. Normant, Alkyne carbocupration and polyene synthesis, In *Organocopper reagents, A Practical Approach*, Taylor, R. J. K., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 1994, Chapter 11, pp 237–256.
- ² K. Murakami, H. Yorimitsu, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 278–302.
- ³ (a) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5121–5131. (b) A. Arcadi, S. Cacchi, S. Ianelli, F. Marinelli, M. Nardelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1986**, *116*, 725–729.
- ⁴ S. Cacchi, G. Fabrizi, L. Moro, P. Pace, *Synlett*, **1997**, 1367–1370.
- ⁵ T. Hayashi, K. Inoue, N. Taniguchi, M. Ogasawara *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9918–9919.
- ⁶ C. H. Oh, H. H. Jung, K. S. Kim, N. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 805–808.
- ⁷ C. H. Oh, J. H. Ryu, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2003**, *24*, 1563–1564.
- ⁸ A. J. Mueller, M. P. Jennings, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5327–5329.
- ⁹ (a) Y. Yamamoto, N. Kirai, Y. Harada, *Chem. Commun.*, **2008**, 2010–2012. (b) Y. Yamamoto, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 1575–1600.
- ¹⁰ (a) Y. Yamamoto, T. Asatani, N. Kirai, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 1243–1249. (b) Y. Yamamoto, E. Ohkubo, M. Shibuya, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 4628–4632.
- ¹¹ A. Arcadi, E. Bernocchi, A. Burini, S. Cacchi, F. Marinelli, B. Pietroni, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 481–490.
- ¹² C. H. Oh, S. J. Park, J. H. Ryu, A. K. Gupta, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 7039–7042.
- ¹³ M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Chiarini, F. Marinelli, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9510–9517.
- ¹⁴ Y. Yamamoto, N. Kirai, *Heterocycles.*, **2010**, *80*, 269–279.
- ¹⁵ Y. Yamamoto, N. Kirai, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5513–5516.
- ¹⁶ Y. Yamamoto, S. Yamada, H. Nishiyama, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 701–706.
- ¹⁷ 名古屋大学工学部 山田諭 未発表
- ¹⁸ H. W. Lee, J. B. Ahn, J. H. Lee, S. K. Kang, S. K. Ahn, S. J. Lee, *Heterocycles*, **2005**, *65*, 1843–1856.
- ¹⁹ 東京工業大学理工学部 喜来直裕 未発表
- ²⁰ M. Yonemoto-Kobayashi, K. Inamoto, Y. Tanaka, Y. Kondo, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 3773–3775.
- ²¹ S. R. Baker, A. F. Parsons, M. Wilson, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 331–332.
- ²² H. Kato, T. Ishigame, N. Oshima, N. Hoshiya, K. Shimawaki, M. Arisawa, S. Shuto, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2676–2680.
- ²³ K. Hino, K. Kawashima, M. Oka, Y. Nagai, H. Uno, J. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, *37*, 110–115.
- ²⁴ J. Wu, S. Xiang, J. Zeng, M. Leow, X.-W. Liu, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 222–225.
- ²⁵ G. A. Reynolds, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 1852–1853.
- ²⁶ P. Cheng, Q. Zhang, Y.-B. Ma, Z.-Y. Jiang, X.-M. Zhang, F.-X. Zhang, J.-J. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 3787–3789.

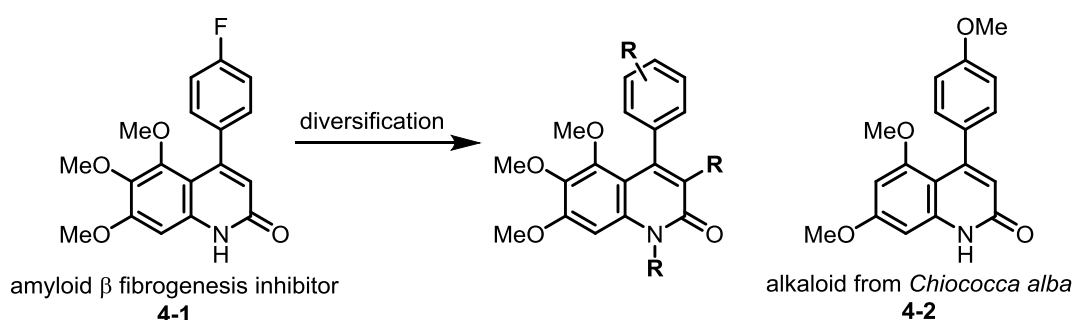
第 4 章

ポリメトキシ 2 - キノロンの 分岐型合成

第4章 ポリメトキシ2-キノロンの分岐型合成

1節. 緒言

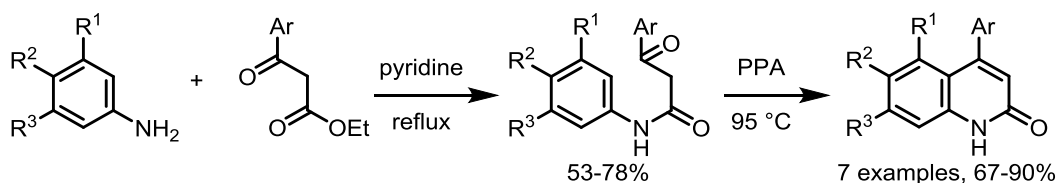
第3章では、新たに設計した(*o*-アミノフェニル)プロピオレートを用いた、銅触媒ヒドロアリール化反応を鍵とする4-アリアル-2-キノロンのモジュール型合成について述べた。本章では、この反応を応用した生理活性2-キノロン**4-1**および2-キノロンアルカロイド**4-2**の合成について記述し、その過程で予期せず見出した位置選択的ハロゲン化反応と、効率的な脱ベンジル化反応を利用した、ポリメトキシ2-キノロンの分岐型合成について述べる(Scheme 4-1)。それに先立ち本節では、合成目標とした2-キノロン**4-1**および**4-2**の重要性と、それらの合成に本研究で開発した手法を応用する場合の問題点を示す。加えて近年報告されている2-キノロンの分岐型合成を例として、その重要性を明らかにする。



Scheme 4-1. 合成目標とする2-キノロン**4-1**および**4-2**とその分岐型合成計画

1-1. トリメトキシ4-アリアル-2-キノロン**4-1**の重要性

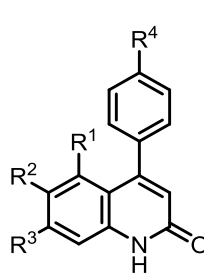
脳の特定期領域へのアミロイド β 蛋白質の凝集、沈着が、アルツハイマー症の初期段階とするアミロイド β 仮説が提唱されており³、その凝集を阻害する低分子の探索が行われている⁴。その中で津吹らは、4-アリアル-2-キノロン**4-1**が、アミロイド β 原線維発生阻害作用を示すことを報告している¹。この報告では、Knorr合成によって7種類の2-キノロンが合成されている(Scheme 4-2)。



Scheme 4-2. Knorr合成による4-アリアル-2-キノロン合成

津吹らは、これらのメトキシ基を水酸基に変換した誘導体を含めた、13種類の2-キノロンのアミロイドβ原線維発生阻害活性を、チオフラビンT蛍光分析によって比較している(Table 4-1)。その結果、アリール基4位にフルオロ基を持ち、2-キノロン6位にメトキシ基を持つ2-キノロンが比較的高い活性を持つと結論付けている。一方でアリール基4位にメトキシ基を持ち、2-キノロン5,6,7位に置換基を持たない2-キノロンも高活性を示すなど、構造活性相関には未解明な部分も多い。

Table 4-1. アミロイドβ原線維発生阻害活性試験(津吹らの報告から抜粋)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	inhibition ±SD (%)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	inhibition ±SD (%)
		H	H	H	H	-	H	H	H	OH
	H	H	H	OMe	84.4±1.5	H	OH	H	H	81.8±0.6
	H	OMe	H	H	-	OH	OH	OH	OH	60.4±15.7
	OMe	OMe	OMe	OMe	-	H	OH	H	F	-
	H	OMe	H	F	74.7±2.4	OH	OH	OH	F	-
	OMe	OMe	OMe	F	85.5±2.4	OH	Cl	H	OH	4.7±4.5
	OMe	Cl	H	OMe	8.9±13.0					

この報告では2-キノロン3位置換基やアミド窒素の修飾が検討されておらず、4位アリール基も3種類に留まっている。2-キノロン4-1の構造を基本骨格としたさらなる誘導による、生理活性の向上が期待される。

1-2. ジメトキシ4-アリール-2-キノロン4-2の重要性

2-キノロン4-2は *Chiococca alba* というアメリカ大陸の熱帯・亜熱帯性の低木から単離されたアルカロイドであり、6位に水酸基を持つ2-キノロン4-2'と同時に報告された(Figure 4-2)^{2,5}。2-キノロンアルカロイドは4位に酸素官能基を持つものが多く、2-キノロン4-2および4-2'のように4位にアリール基を持つものは比較的珍しいことから⁶、これらの示す生理活性に興味を持たれる。

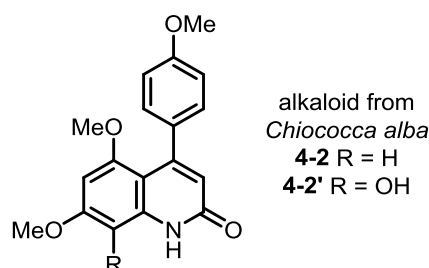
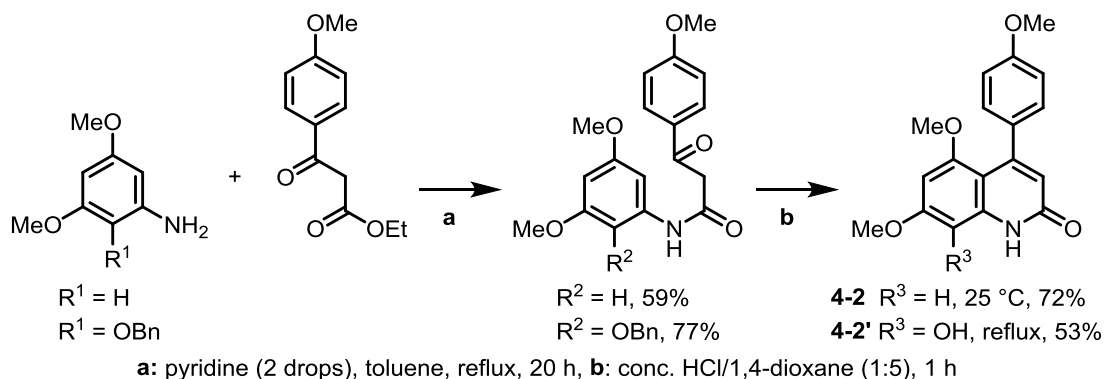


Figure 4-1. 2-キノロンアルカロイド4-2および4-2'

久保らは2-キノロンアルカロイド **4-2** および **4-2'** の全合成を Knorr 合成によって行っている (Scheme 4-3)⁷。



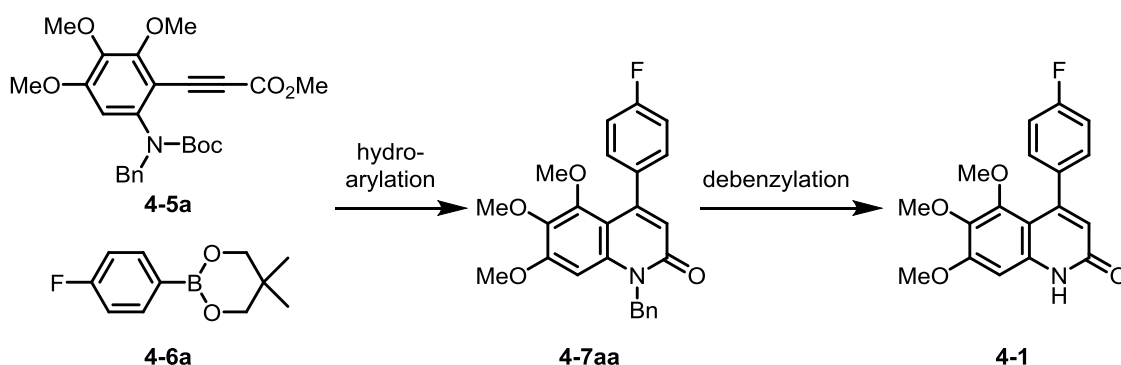
Scheme 4-3. 2-キノロンアルカロイド **4-2** および **4-2'** の全合成

このように、複数のメトキシ基を5-8位に有する2-キノロンは、生理活性物質や天然物としていくつか報告例がある。その一方で、これらの分岐型合成の例は、その基本骨格の入手が難しいためかほとんど報告されていない。そこで、本研究で開発した4-アリール-2-キノロン合成法のさらなる応用として、ポリメトキシ化4-アリール-2-キノロンの合成に着手した。

次項では、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートを基質とした、ポリメトキシ2-キノロンの合成計画について示す。

1-3. ポリメトキシ4-アリール-2-キノロン合成で想定される問題

トリメトキシ(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5a** に対して、ボロネート **4-6a** を用いる銅触媒ヒドロアリール化反応に続いて脱保護/ラクタム環化反応を行うと、4-アリール-2-キノロン **4-7aa** が得られる。2-キノロン **4-7aa** のアミドの *N*-ベンジル基を脱保護することで、目的とする2-キノロン **4-1** が合成でき、同様の手順で2-キノロン **4-2** の合成も達成できると考えられる (Scheme 4-4)。しかし、第3章3節で述べた通り、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートのアニリン上に電子供与性置換基が置換している場合、銅触媒ヒドロアリール化反応の効率が大きく低下することがわかっており、メトキシ基の複数置換したプロピオレート **4-5a** では、ヒドロアリール化生成物の収率低下が懸念される。また、第3章4節で述べた通り、アミドの *N*-ベンジル基の脱離は一般に困難である。第3章で用いたラジカル条件での脱保護反応は原料が残存したほか、収率も中程度に留まっているため、この効率化も課題となる。

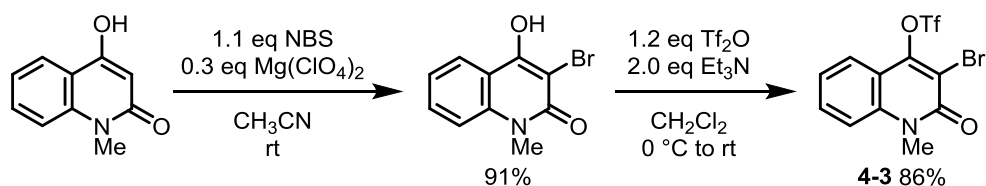


Scheme 4-4. 4-アリアル-2-キノロン 4-1 の合成計画

以上の問題を念頭において研究を進めたところ、銅触媒ヒドロアリアル化反応と脱ベンジル化反応は、いずれも良好に進行したうえ、その過程で2-キノロンの3位選択的なハロゲン化反応を見出すことができた。そこで、これらを利用した2-キノロンの分岐型合成を行った。次項では、最近報告された2-キノロンの分岐型合成の例を挙げ、その有用性を示す。

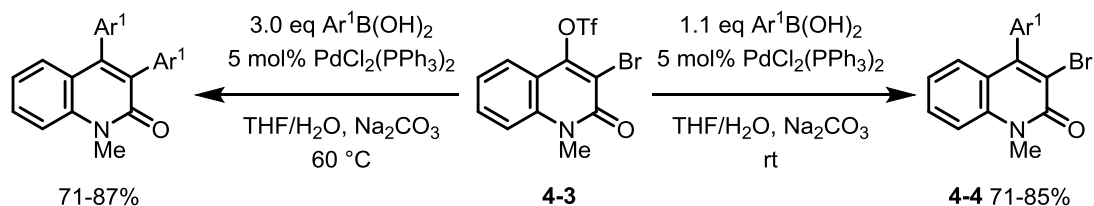
1-4. 2-キノロンの分岐型合成

Wuらは、4-ヒドロキシ-2-キノロン3位のプロモ化反応に続く4位のトリフラーテ化により、3-プロモ-4-トリフロキシ-2-キノロン **4-3** を合成している(Scheme 4-5)⁸。2-キノロン **4-3** のトリフラーテ基は、 α,β -不飽和カルボニル基の β 位に置換しているため、 α 位に置換しているプロモ基よりも高い反応性を持つ。この性質を利用した2-キノロンの分岐型合成法が、いくつか報告されている。



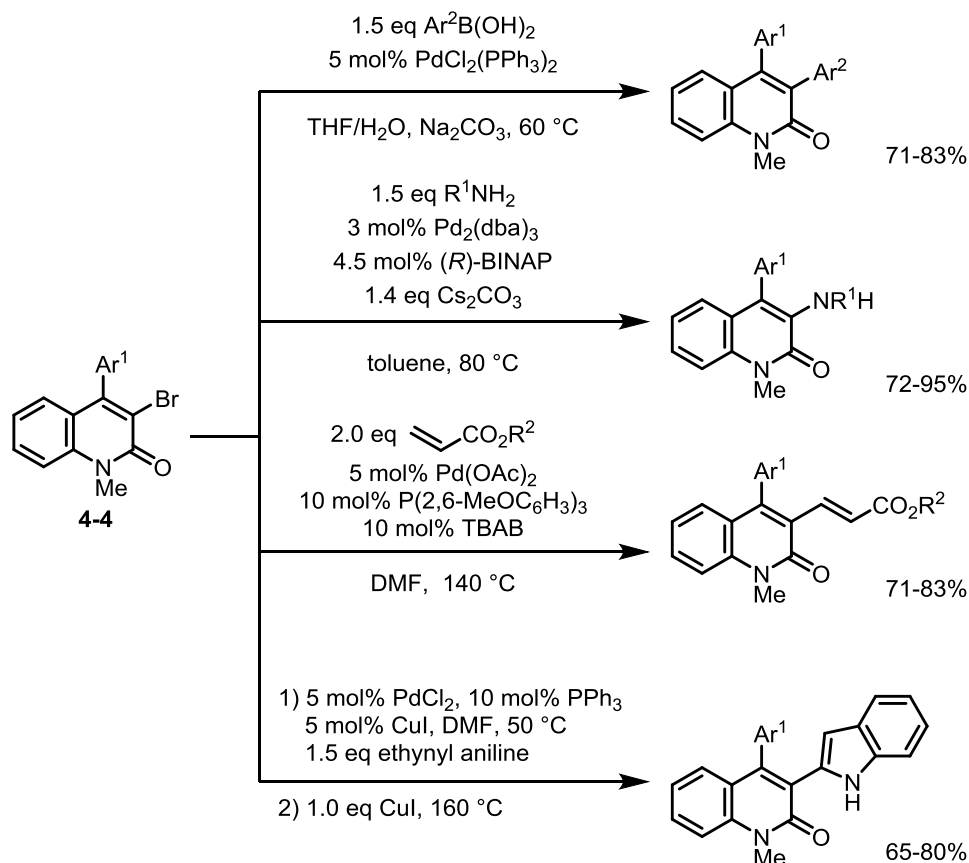
Scheme 4-5. 3-プロモ-4-トリフロキシ-2-キノロン **4-3** の合成

例えば、2-キノロン **4-3** を、室温での鈴木-宮浦カップリング反応に付すと、4位のみが選択的にアリアル化された4-アリアル-3-プロモ-2-キノロン **4-4** が得られる。この反応を、過剰量のボロン酸を用いて加熱条件で行うと、3,4-ジアリアル-2-キノロンが得られる(Scheme 4-6)。



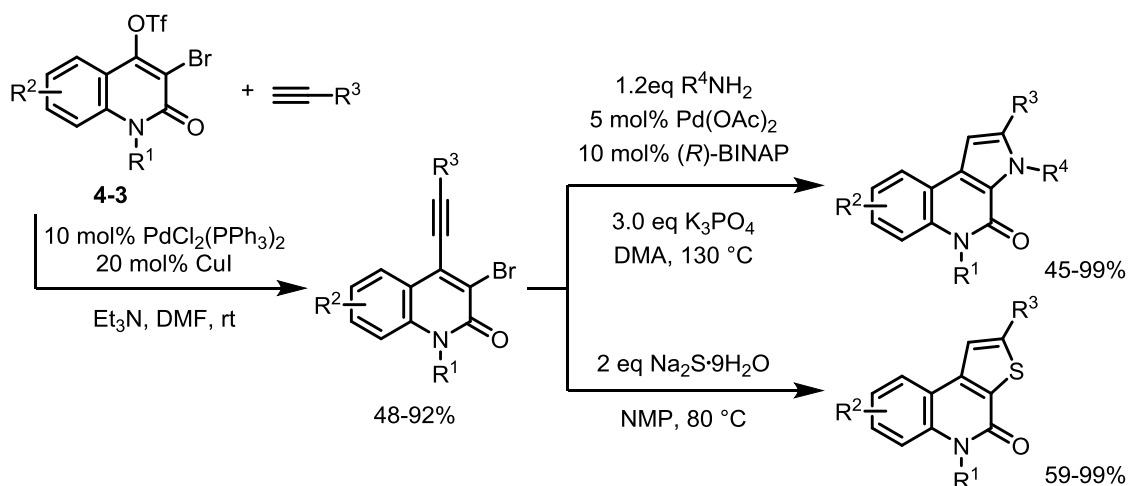
Scheme 4 - 6. 2 - キノロン **4-3** の鈴木 - 宮浦カップリング反応

この 2 - キノロン **4-4** を、単離したのちに別のアリアルボロン酸と鈴木 - 宮浦カップリングさせると、3,4 位に異なるアリアル基を有する 2 - キノロンに変換できる。また Buchwald - Hartwig カップリングによるアミノ基の導入、Heck 反応によるアクリレート導入、*o*-エチルアニリンとの菌頭カップリングに続く環化反応によるインドールの導入などが検討されている(Scheme 4 - 7)⁹。



Scheme 4 - 7. 3 - ブロモ - 4 - アリアル - 2 - キノロン **4-4** を用いた分岐型合成

さらに、2-キノロン **4-3** の 3,4 縮環 2-キノロンへの変換が Fang らによって報告されている (Scheme 4-8)¹⁰。2-キノロン **4-3** に対する 4 位選択的菌頭カップリングにより、4-アルキニル-3-ブロモ-2-キノロンが得られる。これに対するアミノ化/環化あるいは硫黄化/環化反応により、ピロールまたはチオフェンの縮環した 2-キノロンが合成されている。



Scheme 4-8. 2-キノロン **4-3** の 3,4 縮環 2-キノロンへの変換

このように、様々な誘導体を共通の原料から合成する分岐型合成は、創薬科学研究におけるリード化合物合成などに有用である。前述したとおり、ポリメトキシ 2-キノロンに対する分岐型合成の例はほとんどなく、ポリメトキシ 2-キノロンの効率的合成と、その誘導を一般化できる手法の開発は、合成化学的に価値が高いと考えられる。

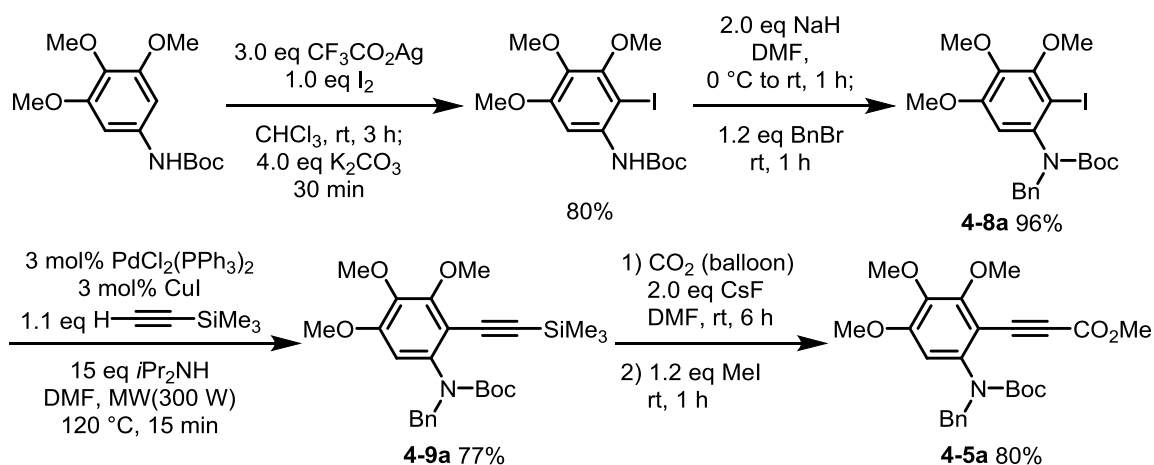
2 節では、ワンポット銅触媒ヒドロアリール化/ラクタム環化に続くアミドの *N*-ベンジル基脱保護による生理活性 2-キノロン **4-1** および 2-キノロンアルカロイド **4-2** の合成について示す。3 節では、2-キノロン **4-1** の合成中に発見した、位置選択的ハロゲン化反応や、効率的な脱ベンジル化反応を利用して行った、トリメトキシ 4-アリール-2-キノロンの分岐型合成について述べる。

2 節. ポリメトキシ 4-アリール-2-キノロンの合成

本節では、生理活性物質である 5,6,7-トリメトキシ-2-キノロン **4-1** の合成について述べる。また同様に行った、天然アルカロイドである 5,7-ジメトキシ-2-キノロン **4-2** の合成についても記述する。

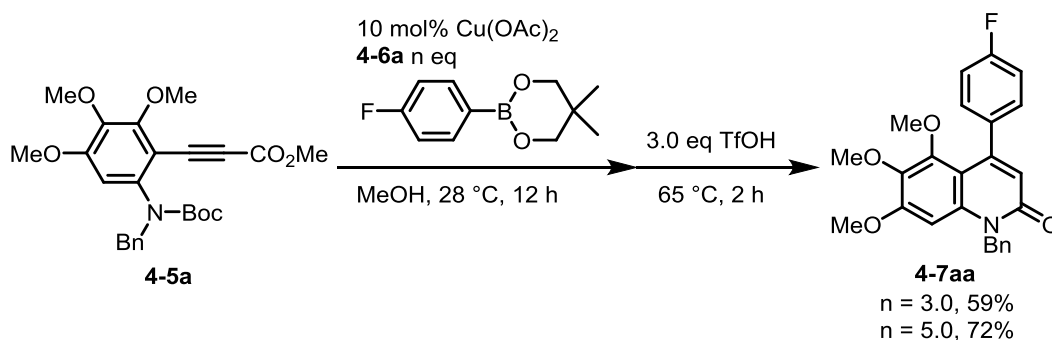
2-1. 生理活性 2 - キノロンの合成

まず、ヒドロアリール化反応の基質となる、トリメトキシ(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5a** を合成した(Scheme 4 - 9)。Boc 保護された 3,4,5 - トリメトキシアニリンを出発物質として、文献を参考にしてヨウ素化反応を行った¹¹。続いてアミノ基をベンジル保護することで、オルソゴナルに保護された *o*-ヨードアニリン **4-8a** を合成した。これに対してトリメチルシリルアセチレンとの菌頭カップリングを行ったが、ヨウ素オルト位のメトキシ基および保護されたアミノ基の立体障害からか、通常の反応条件では菌頭カップリングが進行しなかった。そこでマイクロ波反応装置を用いた高温条件で反応させることで、77%収率でシリルアセチレン **4-9a** を合成した。シリルアセチレン **4-9a** に対して、第 3 章 2 節で示した二酸化炭素を C1 炭素源としたカルボキシル化反応を行うことで、(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5a** を 80%収率で得た。



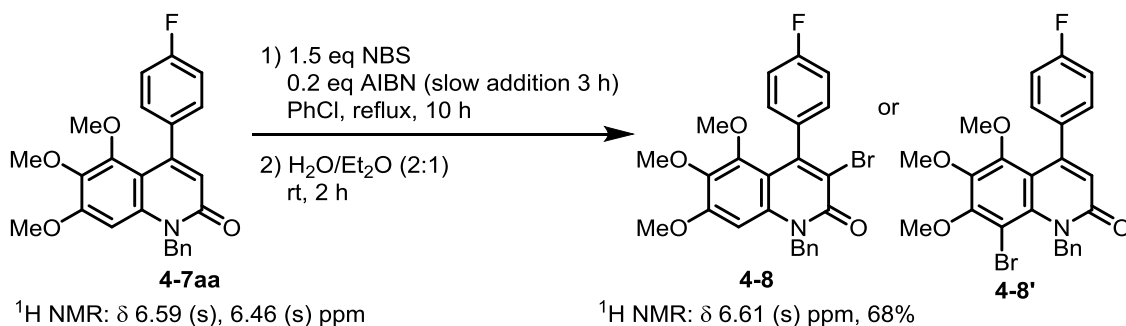
Scheme 4 - 9. (*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5a** の合成

プロピオレート **4-5a** が合成できたため、これに対する銅触媒ヒドロアリール化/ラクタム環化による 2 - キノロン **4-7aa** の合成を検討した(Scheme 4 - 10)。複数のメトキシ基の置換によりプロピオレートの電子欠損性が低下することで、反応効率が低下すると考え、酢酸銅(II)を 10 mol%用いた。それ以外は、第 3 章 3 節で最適化した 4 - アリール - 2 - キノロン合成条件に則って反応させた。3 当量のボロネート **4-6a** を用いた場合には、2 - キノロン **4-7aa** が 59%収率で得られた。用いるボロネート **4-6a** を 5 当量に増やして反応を行うと、収率が 72%に向上した。



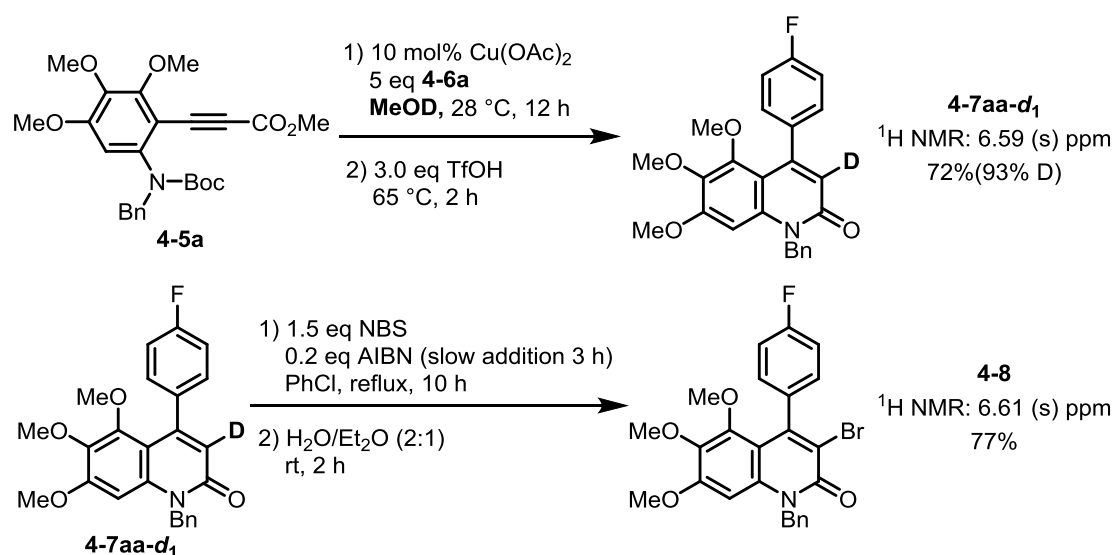
Scheme 4 - 10. (*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5a** を用いた 2 - キノロン **4-7aa** 合成

次に、得られた 2 - キノロン **4-7aa** の脱保護を検討した(Scheme 4 - 11)。第 3 章 3 節で示したラジカル反応条件(Scheme 3 - 29 a)¹²を用いて、同様に反応・後処理を行ったところ、目的とする脱保護は全く進行せず、代わりにブロモ化された 2 - キノロン **4-8** あるいは **4-8'** が 68%収率で得られた。2 - キノロン **4-7aa** の ¹H NMR 分析では、2 - キノロン 8 位のプロトンあるいはビニルプロトンと考えられる 2 つのピーク(6.59 ppm のシングレットと 6.46 ppm のシングレット)が確認されていた。反応により得られた化合物の ¹H NMR 分析では、このうち片方が消失し、6.61 ppm のシングレットが残ったことから、2 - キノロン **4-8** あるいは **4-8'** が得られたと予想した。また、これまで合成してきた *N*-ベンジル - 2 - キノロンは、いずれも ¹H NMR 分析で、ベンジル位に相当するピークを 5.60 - 5.70 ppm 付近に幅広のシングレットとして与えており、得られた化合物(**4-8** あるいは **4-8'**)の ¹H NMR 分析でも同様に幅広のシングレットが 5.66 ppm に確認された。2 - キノロン 8 位がブロモ化された **4-8'** が得られたとすると、このピークの形状に影響があると予想されるが、その変化が起きていなかったため、ビニル位がブロモ化された 2 - キノロン **4-8** が生成したと推定した。



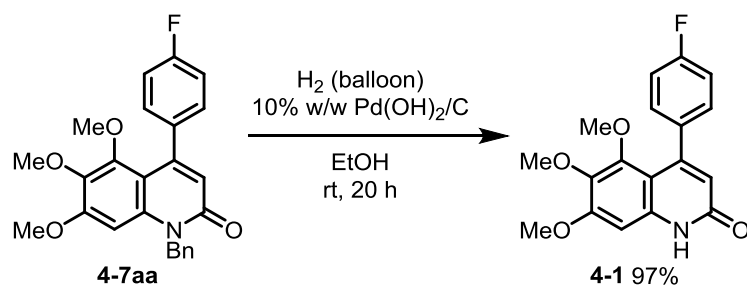
Scheme 4 - 11. 2 - キノロン **4-7aa** のラジカル条件での脱保護の検討

以上の推定を裏付けるため、重水素化実験を行った(Scheme 4 - 12)。プロピオレート **4-5a** とボロネート **4-6a** を用いて、重メタノール中で銅触媒ヒドロアリール化/ラクタム環化を行うことで、2 - キノロン **4-7aa-d₁** を調製した。この2 - キノロン **4-7aa-d₁** の ¹H NMR 分析では、2 - キノロン **4-7aa** で確認されていた 6.46 ppm のシングレットが消失しており、このピークがビニル位プロトンに対応していることがわかった。2 - キノロン **4-7aa-d₁** を Scheme 4 - 11 と同様の反応条件に付し、後処理したところ、全く同じ化合物が得られた。この結果から、ビニル位がブロモ化された2 - キノロン **4-8** が生成したことを確認した。メトキシ基の置換によって2 - キノロン骨格が電子豊富になったために、2 - キノロン3位のブロモ化が、ベンジル位のブロモ化に優先したと考えられる。



Scheme 4 - 12. 2 - キノロン **4-7aa-d₁** のブロモ化反応による位置選択性の確認

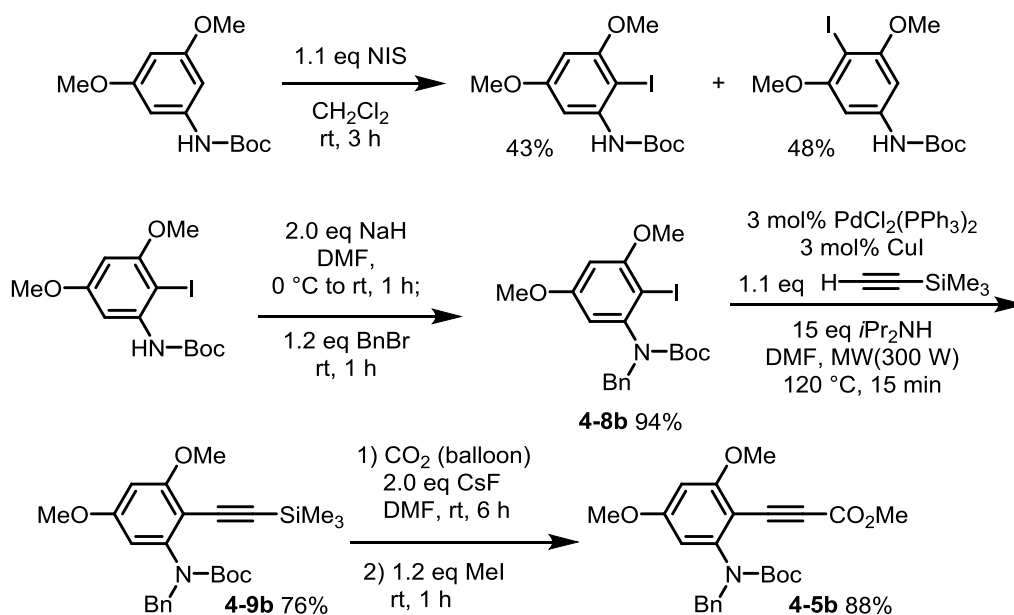
第3章3節で、2 - キノロン **3-9ag** の接触還元による脱ベンジル化が進行しなかったことを示した(Scheme 3 - 27)。この結果がアミドの *N*-ベンジル基の電子欠損性に起因すると仮定すると、電子豊富な骨格を持つ2 - キノロン **4-7aa** では脱保護が進行すると考えられた。そこで、2 - キノロン **4-7aa** の接触還元による脱ベンジル化を検討した(Scheme 4 - 13)。2 - キノロン **4-7aa** をパラジウム触媒接触還元条件に付し、室温で20時間攪拌したところ、TLC分析により原料の消失が確認された。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮したところ、目的とする2 - キノロン **4-1** がほぼ定量的に得られた。このように効率的に脱ベンジル化反応が進行したのは、溶媒のエタノールがプロトン源として2 - キノロンのカルボニル基に作用したためと考えられる。



Scheme 4 - 13. 4 - アリール - 2 - キノロン 4-7aa に対する接触還元による脱保護

2-2. 2 - キノロンアルカロイドの合成

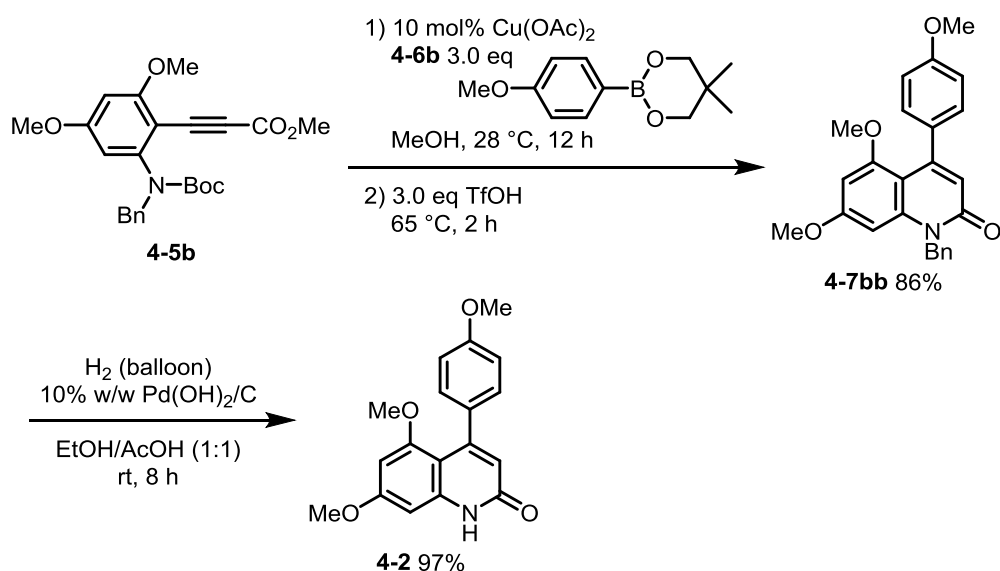
2 - キノロン **4-1** が合成できたので、天然アルカロイドである 5,7 - ジメトキシ - 4 - アリール - 2 - キノロン **4-2** の合成に着手した。まず、メトキシ基が 2 つ置換した (*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5b** を合成した (Scheme 4 - 14)。 *N*-ヨードスクシンイミド (NIS) を用いて、Boc 保護された 3,5 - ジメトキシアニリンのヨウ素化を行ったところ、目的とする *o*-ヨードアニリンが 43% 収率で得られ、*p*-ヨードアニリンが 48% 収率で副生した。単離した *o*-ヨードアニリンのアミノ基をベンジル保護して、オルソゴナルに保護された *o*-ヨードアニリン **4-8b** を合成した。トリメトキシ化 *o*-ヨードアニリン **4-8a** と同様に、マイクロ波反応装置を用いたシリルアセチレンとの菌頭カップリングに続く、二酸化炭素を C1 炭素源としたカルボキシル化により、(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5b** を 88% 収率で合成した。



Scheme 4 - 14. (*o*-アミノフェニル)プロピオレート 4-5b の合成

得られたプロピオレート **4-5b** を用いて天然アルカロイド **4-2** を合成した(Scheme 4 - 15)。10 mol%の酢酸銅(II)と 3 当量のアリールボロネート **4-6b** を用いる条件で、プロピオレート **4-5b** の銅触媒ヒドロアリール化反応は良好に進行し、続く脱保護/ラクタム環化反応によって 4 - アリール - 2 - キノロン **4-7bb** が 86%の高収率で得られた。

2 - キノロン **4-7bb** のパラジウム触媒接触還元による脱ベンジル化を検討したが、エタノールを溶媒とした場合には反応が全く進行しなかった。しかしエタノール/酢酸の混合溶媒を用いて同様に反応させたところ、8 時間で反応が完結した。セライトろ過したろ液を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、ほぼ定量的に脱保護体 **4-2** が得られた。



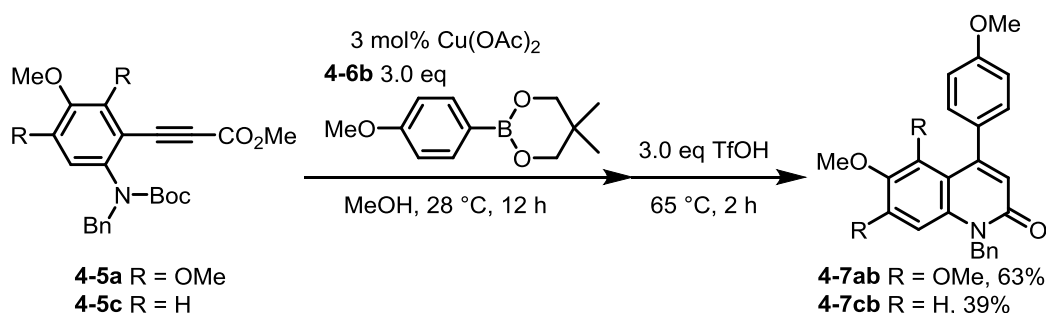
Scheme 4 - 15. 2 - キノロン天然アルカロイド **4-2** の合成

以上のように、銅触媒ヒドロアリール化/ラクタム環化を応用して、生理活性 2 - キノロン **4-1** と、2 - キノロンアルカロイド **4-2** の合成を達成した。

2-3. ポリメトキシ化プロピオレートの銅触媒ヒドロアリール化に対する反応性の考察

第 3 章 3 節で述べた通り、アニリン上に電子供与性置換基を持つ(*o*-アミノフェニル)プロピオレートは、無置換プロピオレートに比べて銅触媒ヒドロアリール化反応の収率が低くなる傾向があり、メトキシ基の複数置換したプロピオレート **4-5a** では、さらなる反応性の低下が懸念された。しかし 2 - キノロン **4-1** の合成を検討した結果、予想に反して良好な収率で 2 - キノロン **4-7aa** が得られた。

そこで触媒量とボロネートの当量を合わせ、トリメトキシ(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5a** とモノメトキシ(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5c** の比較実験を行った (Scheme 4 - 16)。第 3 章 2 節で示した通り、モノメトキシ化(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5c** と *p*-メトキシフェニルボロネート **4-6b** の反応は、2-キノロン **4-7cb** を 39% 収率で与えた。一方、トリメトキシ化(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5a** を同様の反応条件に付したところ、2-キノロン **4-7ab** が 63%収率で得られた。この結果から、メトキシ基が 3 つ置換したプロピオレート **4-5a** のほうが、メトキシ基が 1 つ置換したプロピオレート **4-5c** よりも銅触媒ヒドロアリール化反応活性が高いことが示唆された。



Scheme 4 - 16. 銅触媒ヒドロアリール化反応の比較実験

その原因がアルキンの電子密度にあると考え、プロピオレート **4-5a**、**4-5b**、および **4-5c** の LUMO レベルを DFT 計算した (Figure 4 - 3)。その結果、モノメトキシ化プロピオレート **4-5c** の LUMO レベルが最も低く、求電子性が比較的高いことが示唆され、実験結果と符合しないことがわかった。

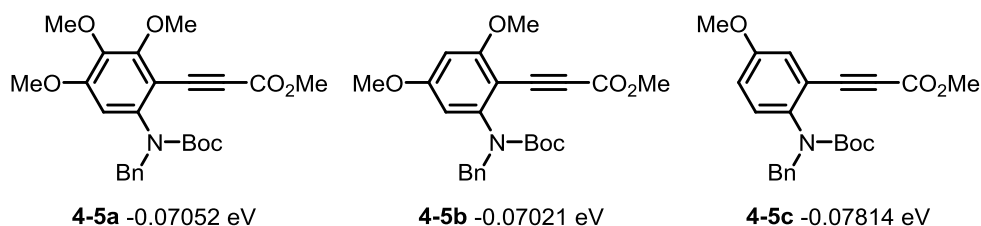
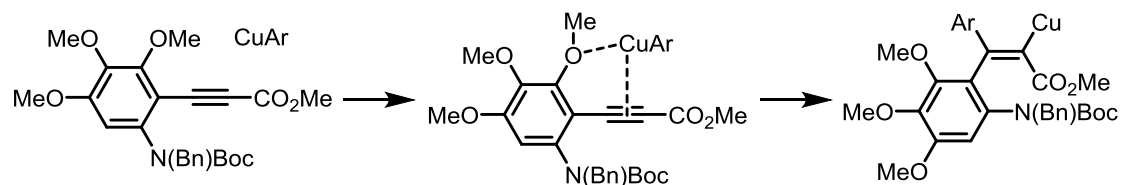


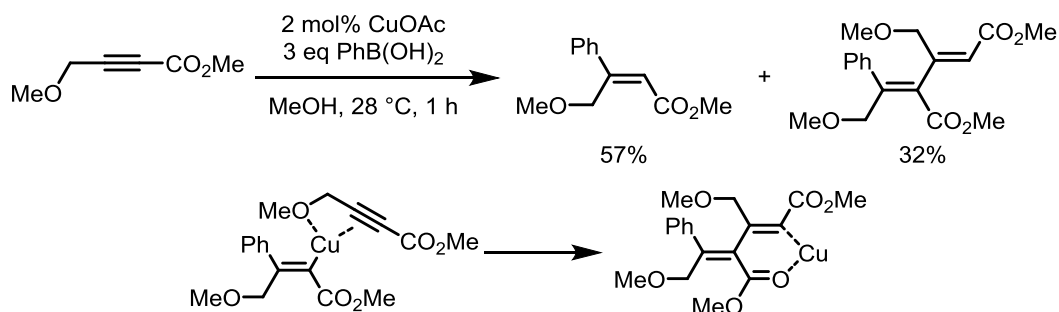
Figure 4 - 2. プロピオレート **4-5a**、**4-5b**、**4-5c** の LUMO レベルの DFT 計算結果

プロピオレート **4-5a** や **4-5b** が高い収率でヒドロアリール化生成物を与えた理由として、これらのアルキン近傍のメトキシ基が配向基として、アリール銅活性種に作用している可能性が考えられる (Scheme 4 - 17)。



Scheme 4 - 17. メトキシ基の銅触媒に対する配向作用

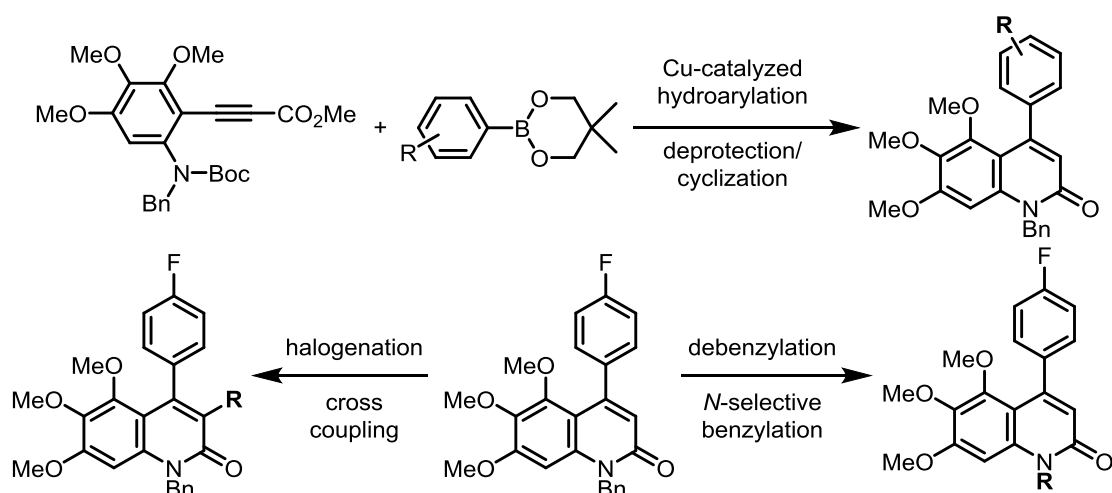
第3章1節で示した通り、山本らの報告にも、銅触媒に対する酸素官能基の配向効果を示唆する例がある。この報告では、 γ -メトキシアルキノエートのビニル銅に対する配位により、二量化が促進されたと考えられている(Scheme 4 - 18)¹³。



Scheme 4 - 18. 銅触媒ヒドロアリール化反応における酸素官能基の銅に対する配向作用の例

3節. トリメトキシ2-キノロンの分岐型合成

本節では、2-キノロン **4-1** の構造を基にした分岐型合成について述べる。具体的には、1) 銅触媒ヒドロアリール化反応による4位アリール基の変更、2) 3位ハロゲン化に続くカップリング反応による官能基導入、3) *N*-選択的ベンジル化を行った(Scheme 4 - 19)。

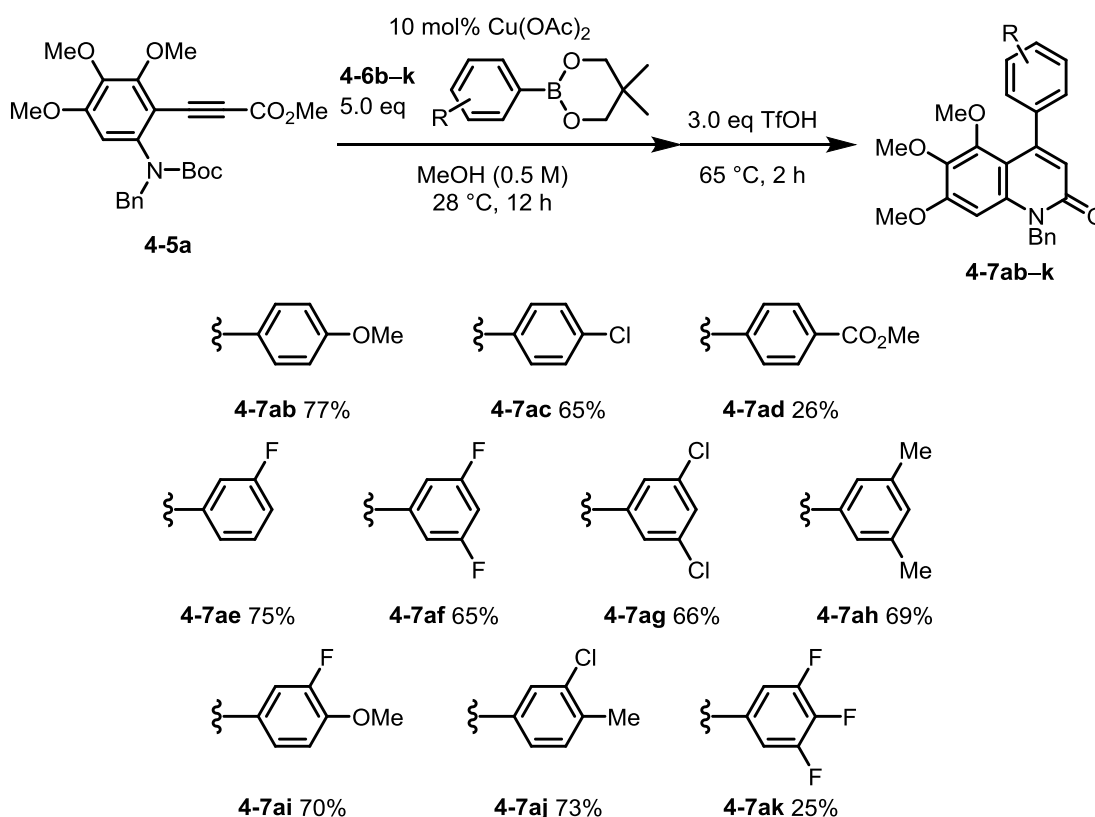


Scheme 4 - 19. トリメトキシ化2-キノロン **4-1** の分岐型合成計画

3-1. 4位アリール基の変更

4-アリール-2-キノロン **4-7aa** を合成した条件を用いて、様々なアリール基の導入を行った(Scheme 4-20)。ハロゲン置換のボロネートや、多置換のボロネートを中心に検討した。クロロ基、メチル基やフルオロ基を持つ、1置換または2置換のフェニルボロネート (**4-6c**、**4-6e**、**4-6f**、**4-6g**、**4-6h**、**4-6j**)は、概ね中程度から良好な収率で対応する2-キノロン **4-7a** を与えた。一方、*o*-フルオロフェニルボロネートを用いた場合にはヒドロアリール化反応がほとんど進行しなかった。メトキシ基の置換したフェニルボロネート **4-6b** および **4-6i** を用いた場合にも、良好な収率で2-キノロン **4-7ab** および **4-7ai** が得られている。これはプロピオレートを持つメトキシ基の配向効果により、プロト脱ホウ素化が進行するより早くヒドロアリール化が進行したためと推定される。一方、電子求引性置換基であるエステルが置換したフェニルボロネート **4-6d** や、3つのフルオロ基の置換したフェニルボロネート **4-6k** を用いた場合には収率が低下している。これはプロピオレート **4-5a** の求電子性の低下と、アリール銅活性種の求核性の低下が相乗的に働いた結果と考えられる。

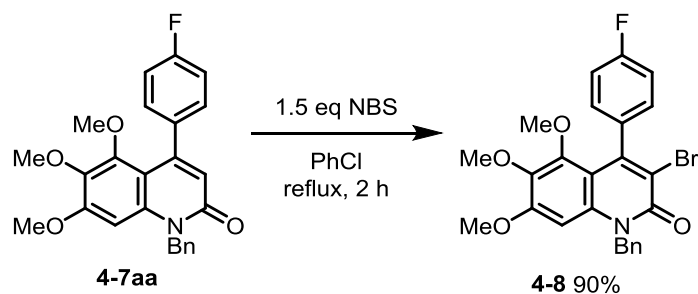
これらの検討により、4位に多様なアリール基を有する2-キノロン **4-7a** を合成できた。



Scheme 4-20. 4-アリール-2-キノロン **4-7a** の合成

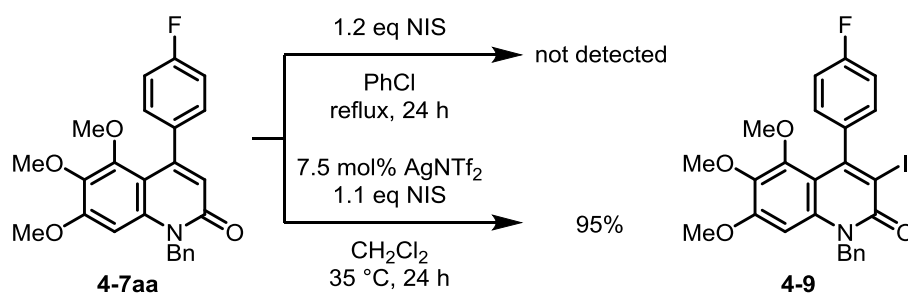
3-2.2 - キノロン 3 位のハロゲン化反応

前述したように、2-キノロン **4-7aa** は、NBS とのラジカル条件での反応により、3 位を選択的にブロモ化できる。ハロゲン置換基を官能基化の拠点とした分岐型合成を行うため、このブロモ化反応を再検討した(Scheme 4-21)。文献調査の結果、2-キノロン 3 位のブロモ化反応にはいくつかの報告例があり、その中にラジカル開始剤を用いることなく、NBS のみでブロモ化を行う例が確認された¹⁴。そこで 2-キノロン **4-7aa** と 1.5 当量の NBS のクロロベンゼン溶液を 2 時間加熱還流したところ、TLC 分析により反応の完結が確認された。反応混合物に蒸留水を加えて分液抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、3-ブロモ-2-キノロン **4-8** を 90% 収率で得た。また、これ以外の 2-キノロン **4-7aa** 由来の化合物は、粗生成物の ¹H NMR 分析では確認されなかった。



Scheme 4-21. 3-ブロモ-2-キノロン **4-8** の合成

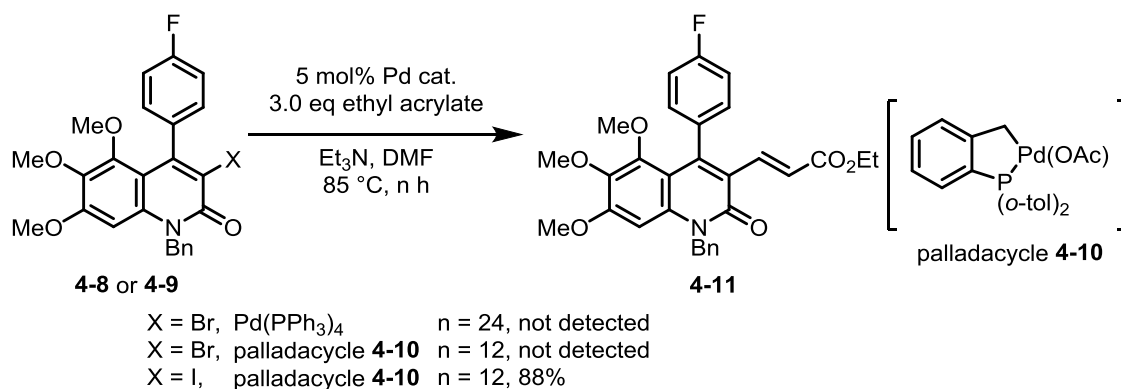
よりカップリング反応に適するヨウ素を導入するため、NIS によるヨウ素化反応を検討した(Scheme 4-22)。ヨウ素化剤の求電子性の低さからか、NIS のみを用いた条件では、24 時間加熱還流しても反応は進行しなかった。そこで Sutherland らの報告を参考に、銀触媒でヨウ素化剤を活性化する反応条件を用いた¹⁵。クロロベンゼン溶媒中で、7.5 mol% の銀トリフルイミド存在下に、2-キノロン **4-7aa** と、1.1 当量の NIS を反応させた。35 °C で 24 時間攪拌したところ、TLC 分析により反応の完結が確認された。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、3-ヨード-2-キノロン **4-9** を 95% 収率で得た。



Scheme 4 - 22. 2 - キノロン 4-7aa のヨード化反応

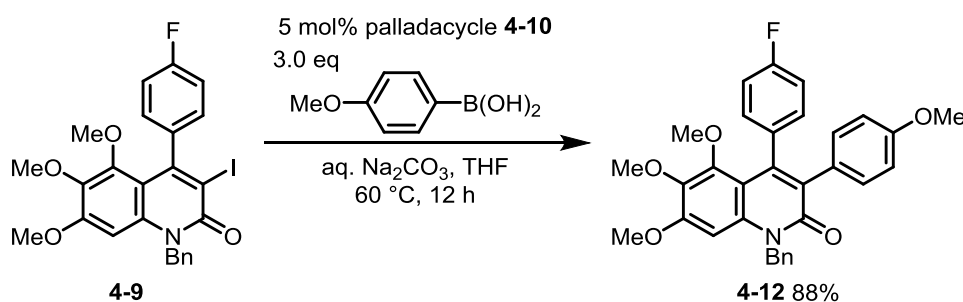
3-3.3 - ハロ - 2 - キノロンの変換

3 - ハロ - 2 - キノロン **4-8** および **4-9** を用いて、カップリング反応による 3 位官能基化を検討した。まず、3 - ブロモ - 2 - キノロン **4-8** とエチルアクリレートの Heck 反応を検討した(Scheme 4 - 23)。Waghmode らの報告を参考に、反応条件を設定した¹⁶。トリエチルアミンを塩基として、5 mol%の Pd(PPh₃)₄ 存在下、DMF 溶媒中、3 - ブロモ - 2 - キノロン **4-8** と 3 当量のエチルアクリレートを 85 °C で 24 時間加熱したが、反応は進行しなかった。そこで酸化的付加活性の高い、Herrmann パラダサイクル **4-10**¹⁷を用いて同様の条件下反応を行ったが、結果は同様であった。パラジウム触媒に対してより酸化的付加しやすい 3 - ヨード - 2 - キノロン **4-9** を基質として、パラダサイクル **4-10** を用いて同条件下反応を行ったところ、12 時間で反応が完結した。蒸留水を加えて分液抽出したのちに、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、目的とする 3 - ビニル - 2 - キノロン **4-11** を 88%収率で得た。Waghmode らの報告に比して高活性なパラジウム触媒やヨウ素置換体を必要としたのは、4 位アリアル基、5 位メトキシ基による反応点近傍の立体障害が主な原因であると考えられる。



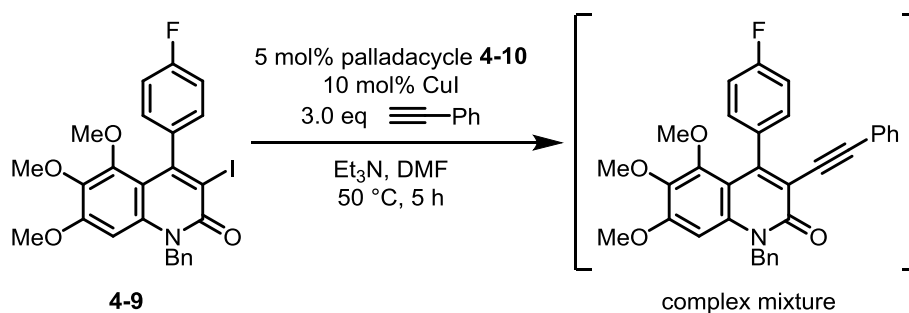
Scheme 4 - 23. 3 位ハロゲン化 2 - キノロン 4-8 または 4-9 に対する Heck 反応

同様に Herrmann パラダサイクル **4-10** を用いて、3-ヨード-2-キノロン **4-9** の鈴木-宮浦カップリングを検討した(Scheme 4-24)。Wu らの報告を参考に 8、5 mol% のパラダサイクル **4-10** 存在下、THF と 1 M の炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶媒中で、2-キノロン **4-9** と 3 当量の *p*-メトキシフェニルボロン酸を、60 °C で反応させたところ、12 時間で反応が完結した。反応混合物を分液抽出し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、目的とする 3,4 位に異なるアリール基を有する 2-キノロン **4-12** を 88% 収率で得た。



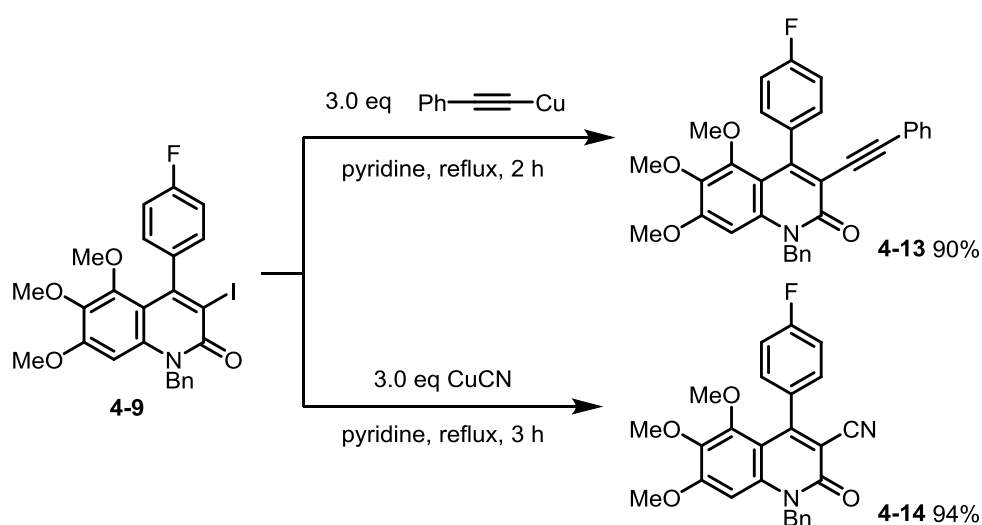
Scheme 4-24. 3-ヨード-2-キノロン **4-9** に対する鈴木-宮浦カップリング

上述した 2 つのパラジウム触媒カップリング反応が良好に進行したことを受け、2-キノロン **4-9** の菌頭カップリングによるアルキニル化反応を検討した(Scheme 4-25)。トリエチルアミンを塩基として、5 mol% のパラダサイクル **4-10** と 10 mol% のヨウ化銅存在下、DMF 溶媒中で、2-キノロン **4-9** と、3 当量のフェニルアセチレンを 50 °C で 5 時間反応させたところ、TLC 分析によって複雑な混合物となったことが確認された。



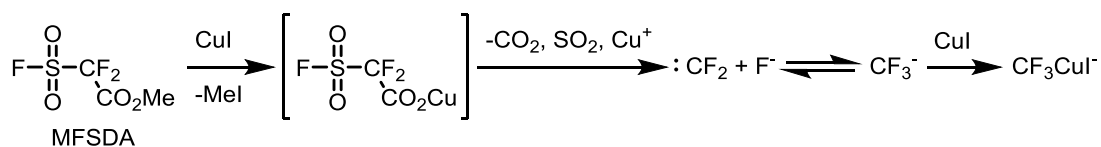
Scheme 4-25. 3-ヨード-2-キノロン **4-9** に対する菌頭カップリングの検討

そこで、銅アセチリドを当量用いるアルキニル化を検討した(Scheme 4 - 26)。Benjahadらの報告を参考に¹⁸、2 - キノロン **4-9** と 3 当量の銅アセチリドのピリジン溶液を加熱還流したところ、2 時間で原料の消失が確認された。反応を 10%塩酸で停止したのち、酸塩基抽出によりピリジンを取り除き、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、目的とする 3 - アルキニル - 4 - アリール - 2 - キノロン **4-13** を 90% 収率で得た。同様にシアン化銅(I)を 2 - キノロン **4-9** と反応させることで、3 - シアノ - 4 - アリール - 2 - キノロン **4-14** を 94%収率で得た。



Scheme 4 - 26. 3 - ヨード - 2 - キノロン **4-9** の有機銅試薬との反応

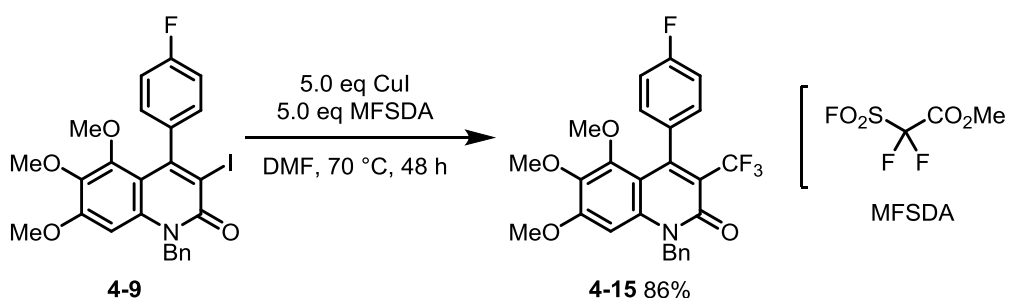
メチル 2,2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル)アセテート(MFSDA)とヨウ化銅から生成するトリフルオロメチル銅錯体を用いる、トリフルオロメチル化反応が報告されている(Scheme 4 - 27)¹⁹。



Scheme 4 - 27. MFSDA とヨウ化銅からのトリフルオロメチル化銅生成機構

これを利用したピリジノンのトリフルオロメチル化を参考に、3 - トリフルオロメチル - 2 - キノロンを合成した(Scheme 4 - 28)¹⁸。3 - ヨード - 2 - キノロン **4-9**、1.2 当量のヨウ化

銅、および 1.2 当量の MFSDA の DMF 溶液を 70 °C で 5 時間加熱攪拌したが、2 - キノロン **4-9** と目的物 **4-15** の極性が非常に近く、TLC 分析では反応の完結が確認できないうえ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる単離が困難であることがわかった。そこでヨウ化銅と MFSDA をそれぞれ 5 当量に増やし、48 時間反応させた。不溶物をろ過して取り除き、得られたろ液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、目的とする 3 - トリフルオロメチル - 2 - キノロン **4-15** を 86% 収率で得た。

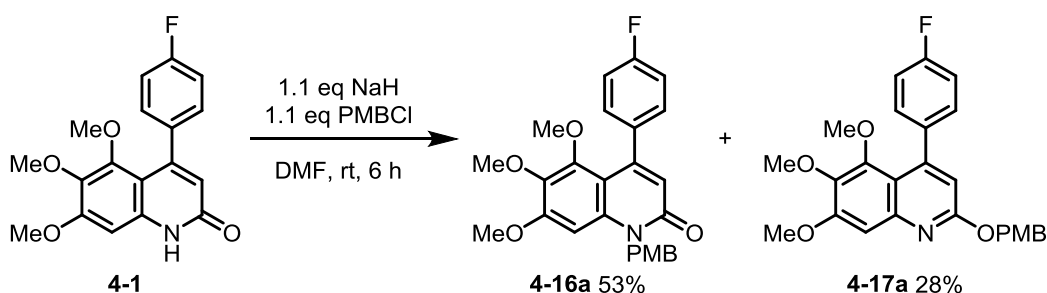


Scheme 4 - 28. 3 - ヨード - 2 - キノロン **4-9** のトリフルオロメチル化反応

以上に示したように、3 位ハロゲン化反応を最適化し、3 - ブロモ - 2 - キノロン **4-8** および 3 - ヨード - 2 - キノロン **4-9** を収率よく合成した。さらに 3 - ヨード - 2 - キノロン **4-9** に対するパラジウム触媒カップリング反応と、銅試薬を当量用いた反応により、2 - キノロン 3 位への 5 種類の異なる置換基の導入に成功した。

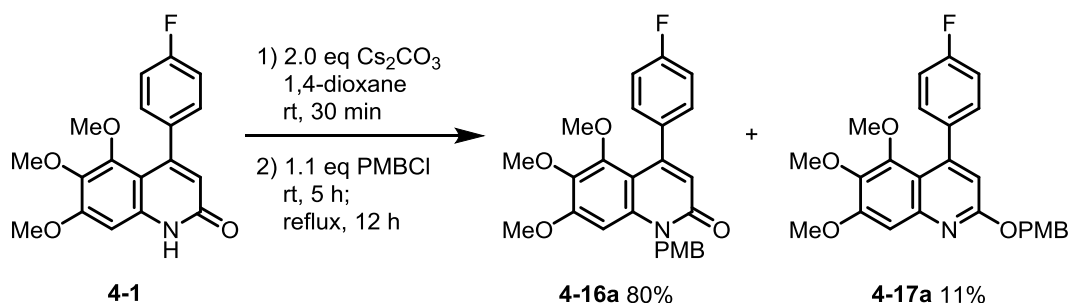
3-4.2 - キノロンの *N* - ベンジル化

第 1 章 1 節でも示した通り、*N* - ベンジル化された 2 - キノロンが生理活性を示す例がある。そこで 2 - キノロン **4-1** の *N* - ベンジル化反応による類縁体の合成を検討した (Scheme 4 - 29)。まず、水素化ナトリウムを塩基として、*p* - メトキシベンジル (PMB) クロリドを用いた PMB 化を行った。DMF 溶媒中、2 - キノロン **4-1** に対してそれぞれ 1.1 当量の水素化ナトリウムと PMB クロリドを、室温で反応させた。6 時間後の TLC 分析によって、原料の消失と新たな 2 つのスポットが確認された。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、分液抽出して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。その結果、目的とする *N* - PMB 化生成物 **4-16a** の収率は 53% に留まり、*O* - PMB 化生成物 **4-17a** が 28% 収率で副生することがわかった。2 - キノロンのアルキル化反応では、条件によって *N* - アルキル化体と *O* - アルキル化体の生成比が変化することが知られている²⁰。



Scheme 4 - 29. 2 - キノロン **4-1** の PMB 化反応の検討

そこで特許として公開されている条件を参考に、2 - キノロン **4-1** の *N*- 選択的なベンジル化反応を検討した(Scheme 4 - 30)²¹。2 - キノロン **4-1** と小過剰の炭酸セシウムの 1,4 - ジオキサン溶液を 30 分攪拌したのち、PMB クロリドを滴下して、室温で 6 時間攪拌した。求電子性の低い塩化物を用いたためか、反応の進行が遅かったため、加熱還流して 12 時間反応させた。TLC 分析により反応の完結が確認されたので、Scheme 4 - 29 と同様に後処理・精製することで、目的とする *N*- PMB 化生成物 **4-16a** を 80%収率で得た。このとき、*O*- PMB 化生成物 **4-17a** は 11%収率まで抑制できた。

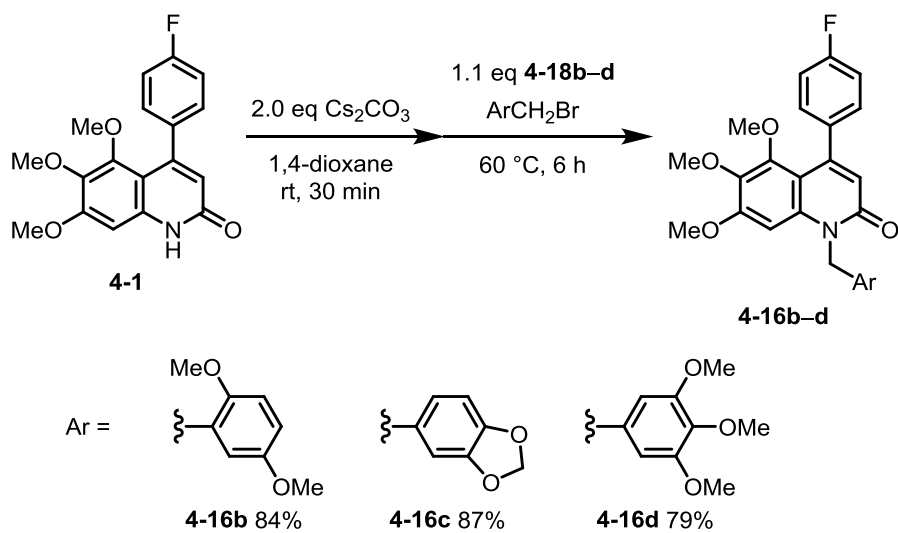


Scheme 4 - 30. 2 - キノロン **4-1** の *N*- 選択的 PMB 化反応

より反応性の高いベンジルブロミド **4-18b-d** を用いて、*N*- ベンジル化生成物 **4-16b-d** を合成した(Scheme 4 - 31)。Scheme 4 - 30 に示した反応と同様にして、2 - キノロン **4-1** と小過剰の炭酸セシウムの 1,4 - ジオキサン溶液を 30 分攪拌した。ベンジルブロミド **4-18b** を滴下して、さらに 60 °C で 6 時間攪拌したところ、反応が完結した。反応混合物を後処理・精製することで、目的とする *N*- ベンジル化生成物 **4-16b** を 84%収率で得た。また *O*- ベンジル化生成物 **4-17b** の収率は、8%まで抑制された。

ベンジルブロミド **4-18c** と **4-18d** を用いた場合も、同様に反応させることで *N*- ベンジ

ル化生成物 **4-16c** および **4-16d** を収率よく得ることができ、*O*-ベンジル化生成物 **4-17c** および **4-17d** の生成も、それぞれ 10%以下まで抑制できた。



Scheme 4 - 31. 2 - キノロン **4-1** の *N*- 選択的ベンジル化反応

4 節. 総括

本章では、アミロイドβ原線維発生阻害剤である2-キノロン**4-1**の合成と、その構造を基本骨格とした分岐型合成の詳細を記した。

まず、ワンポット銅触媒ヒドロアリアル化/ラクタム環化に続く脱ベンジル化による2-キノロン**4-1**の合成を検討した。ヒドロアリアル化反応は予想よりも効率的に進行し、4-アリアル-2-キノロン**4-7aa**が得られた。これはプロピオレート**4-5a**が持つアルキン近傍のメトキシ基が銅触媒に配位することで、反応が促進された結果と考えられた。また2-キノロン**4-7aa**のベンジル基の脱保護に、3章で示したラジカル反応条件を用いた場合には、脱保護ではなく3位ブロモ化が進行し、3-ブロモ-2-キノロン**4-8**が得られた。一方で、2-キノロン**4-7aa**は通常の接触還元による脱保護が可能なることを見出した。これらの手法は2-キノロンアルカロイド**4-2**の合成にも応用できた。

以上の検討を踏まえて、2-キノロン**4-1**の構造を基とした分岐型合成を検討した。まず(*o*-アミノフェニル)プロピオレート**4-5a**に対して様々なアリアル基を銅触媒ヒドロアリアル化反応によって導入することで、新たに10種類の4-アリアル-2-キノロン**4-7a**を合成した。また、2-キノロン**4-1**の合成中に見出した、予期せぬハロゲン化反応を再検討した結果、2-キノロン3位のブロモ化がNBSのみで進行するのに対し、ヨード化には銀触媒による反応の促進が必要であることがわかった。高活性なパラジウム触媒**4-10**や当量以上の銅試薬を必要としたものの、3-ヨード-2-キノロン**4-9**のHeck反応、鈴木-宮浦カップリング反応、アルキニル化、シアノ化およびトリフルオロメチル化による3位官能基化が達成できた。さらに、既知の手法を応用して、2-キノロン**4-1**の*N*-選択的なベンジル化を実現した。

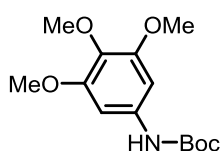
以上の検討を通して、様々な類縁体を分岐型に合成することで、本研究で開発した4-アリアル-2-キノロン合成法の有用性を高めた。

5 節. 実験項

実験は特に断りのない限り、反応系内を減圧後、アルゴン置換して行った。後処理は空气中で行った。攪拌は、特に断りのない限りテフロン製攪拌子およびマグネティックスターラーを用いた。溶媒は市販の脱水溶媒を用い、シリカゲルについては silica gel 60N(関東化学、粒径 40~50 μm 、中性)を用いた。

核磁気共鳴スペクトル測定は、JEOL ECS-400(400 MHz)を用いて、記載した温度で行った。測定溶媒は CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ またはトルエン- d_8 を用いた。化学シフトはすべて δ 値(ppm)で表記し、 CDCl_3 のシグナル(^1H NMR : 7.26 ppm s, ^{13}C NMR : 77.0 ppm, t)および $\text{DMSO}-d_6$ のシグナル(^1H NMR : 2.49 ppm quint, ^{13}C NMR : 39.5 ppm, sept)を基準とした。また必要な場合は α,α,α -トリフルオロトルエンのシグナル(^{19}F NMR : δ -63.7 ppm, s)を外部標準として用いた。カップリングパターンは以下のように表記した。(s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sext, sextet; sept, septet; m, multiplet.) 結合定数(J 値)は Hz で示した。赤外吸収スペクトル(IR)測定には JASCO FT/IR-4200 を使用し、特性吸収はすべて cm^{-1} で示した。融点測定には Yamato MP21 を用いた。質量分析には JEOL JMS-T100LP を用いた。マイクロウェーブ反応は CEM Discover Lab-Mate と密閉容器を用いて行い、反応温度は IR detector を用いて測定した。

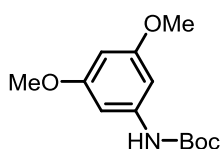
(*o*-アミノフェニル)プロピオレート 4-5 の合成



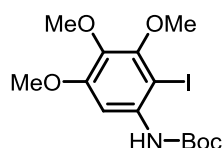
アニリン Boc 保護反応の凡例 – Boc 保護された 3,4,5 トリメトキシアニリンの合成: 3,4,5 - トリメトキシアニリン(1.73 g, 9.5 mmol)の二炭酸ジ-*tert*-ブチル(3.5 mL, 3.31g, 15.2 mmol)溶液を 90 °C で 3 時間加熱

した。反応混合物を室温に戻し、減圧濃縮した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 4:1-2:1)することで、白色固体(mp 149.4-153.2 °C, lit²² mp 151-153 °C)として Boc 保護された 3,4,5 トリメトキシアニリン(2.44 g, 91%)を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 6.65 (s, 2 H), 6.40 (br s, 1 H), 3.85 (s, 6 H), 3.80 (s, 3 H) 1.51 (s, 9 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 153.4, 152.7, 134.5, 133.7, 96.1, 80.5, 61.0, 56.1, 28.3.

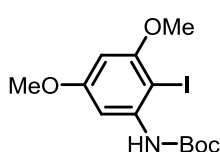
Boc 保護された 3,5 ジメトキシアニリンは、対応するアニリンを原料として同様に合成した。



Boc 保護された 3,5 ジメトキシアニリンの分析データ: 2.48 g, 98%; 白色固体 (mp 81.2–82.3 °C, lit²³ mp 75–76 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 6.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 6.43 (br s, 1 H), 6.16 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.77 (s, 6 H), 1.51 (s, 9 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 161.1, 152.5, 140.2, 96.6, 95.5, 80.5, 55.3, 28.3.

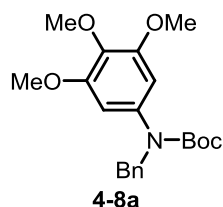


Boc 保護された 3,4,5 - トリメトキシアニリンのヨウ素化反応 – Boc 保護された 2 - ヨード - 3,4,5 - トリメトキシアニリンの合成: この化合物は文献を参考に合成した¹¹。Boc 保護された 3,4,5 トリメトキシアニリン(1.04 g, 3.68 mmol)のクロロホルム(110 mL)溶液に、ヨウ素(1.03 g, 11.0 mmol)と細かく砕いた銀トリフルオロ酢酸(2.44 g, 0.19 mmol)を加え、室温で 8 時間攪拌した。不溶物をろ過して取り除き、クロロホルム(10 mL)で洗浄して、ろ液を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 10:1)することで、白色固体(mp 135.6–136.4 °C)として Boc 保護された 2 - ヨード - 3,4,5 - トリメトキシヨードアニリン(1.12 g, 80%)を得た。; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.66 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 154.1, 152.8, 152.7, 137.7, 135.2, 99.8, 80.9, 76.2, 61.0, 60.8, 56.1, 28.3; IR (neat) 3392 (N–H), 1730 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₄H₂₀INO₅·Na 432.0284, found 432.0282 [M+Na]⁺.



Boc 保護された 3,5 - ジメトキシアニリンのヨウ素化反応 – Boc 保護された 2 - ヨード - 3,5 - ジメトキシアニリンの合成: Boc 保護された 3,5 ジメトキシアニリン(126.4 mg, 0.50 mmol)のジクロロメタン(1.0 mL)溶液に、*N*- ヨードスクシンイミド(123.4 g, 0.55 mmol)を加え、室温で 3 時間攪拌した。その後、反応混合物を蒸留水(2 × 10 mL)で洗浄し、brine(10 mL)と硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 100:1)することで、白色固体(mp 129.0–129.7 °C)として Boc 保護された 2 - ヨード - 3,5 - ジメトキシアニリン(81.6 mg, 43%)を得た。; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (br s, 1 H), 6.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 3.842 (s, 3 H), 3.835 (s, 3 H), 1.53 (s, 9 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 161.6, 158.5, 152.5, 140.4, 96.5, 94.2, 80.9, 69.5, 56.3, 55.6, 28.3; IR (neat) 2974 (N–H), 1700 (C=O)

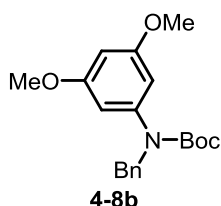
cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₃H₁₈INO₄·Na 402.0178, found 402.0177 [M+Na]⁺.



o-ヨードアニリンのベンジル保護反応の凡例 – 4-8a の合成: Boc 保護およびベンジル保護された 2-ヨード-3,4,5-トリメトキシアニリン(1.09 g, 2.66 mmol)の DMF(13.3 mL)溶液に、水素化ナトリウム(60% ミネラルオイル懸濁, 0.21 g, 5.33 mmol)を 0 °C で加え、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、ベンジルブロミド(0.38 mL, 3.20 mmol)を滴

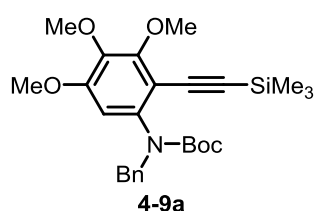
下し、室温で 1 時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)で停止し、酢酸エチル(3 × 30 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、蒸留水(2 × 20 mL)で洗浄したのち、brine (10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 10:1)することで、白色固体(mp 85.4–86.0 °C)として保護された *o*-ヨードアニリン 4-8a(1.28 g, 96%)を得た。; (mixture of two rotamers); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.55–7.00 (major + minor) (br m, 5 H), 6.21 (minor)/6.03 (major) (br s, 1 H), 5.33 (major)/5.22 (minor) (br d, *J* = 15 Hz, 1 H), 4.01 (minor)/3.97 (minor) (br d, *J* = 15 Hz, 1 H), 3.88 (minor)/3.85 (major) (br s, 3 H), 3.88 (major)/3.83(minor) (br s, 3 H), 3.54 (minor)/3.50 (major) (br s, 3 H), 1.57 (minor)/1.39 (major) (br s, 9 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 154.1 (major)/153.8 (minor), 153.9 (minor)/153.42 (major), 153.35 (minor)/153.0 (major), 141.3 (minor)/141.1 (major), 139.8 (minor)/139.5 (major), 138.0 (minor)/137.9 (major), 129.1 (major)/128.5 (minor), 128.2 (major)/127.3 (minor), 110.3 (minor)/110.1 (major), 87.9 (major + minor), 80.9 (minor)/80.2 (major), 60.9 (minor)/60.8 (major), 55.7 (major + minor), 53.8 (minor)/52.4 (major), 28.4 (minor)/28.2 (major); IR (neat) 1702 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₁H₂₆INO₅·Na 522.0753, found 522.0744 [M+Na]⁺.

Boc 保護およびベンジル保護された 2-ヨード-3,5-ジメトキシアニリン 4-8b は、Boc 保護された 2-ヨード-3,5-ジメトキシアニリンを原料として、同様に調製した。



4-8b の分析データ: 1.70 g, 94%; 白色固体(mp 98.8–99.4 °C): (a mixture of two rotamers); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.30–7.18 (major + minor) (br m, 5 H), 6.31 (minor + major) (br s, 1 H), 6.09 (minor)/5.90 (major) (br s, 1 H), 5.31 (minor)/4.00 (major) (d, *J* =

15 Hz, 1 H), 5.19 (minor)/4.04 (major) (d, $J=15$ Hz, 1 H), 3.85 (major + minor) (br s, 3 H), 3.56 (minor)/3.54 (major) (br s, 3 H), 1.55 (minor)/1.38 (major) (br s, 9 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.0 (minor)/160.5 (major), 159.8 (minor)/159.4 (major), 154.2 (major)/153.9 (minor), 146.0 (minor)/145.7 (major), 138.2 (minor)/138.0 (major), 129.2 (major)/128.5 (minor), 128.2 (major)/127.3 (minor), 107.4 (major + minor), 98.4 (minor)/97.8 (major), 81.6 (minor)/81.4 (major), 80.9 (minor)/80.3 (major), 56.5 (major + minor), 55.4 (major + minor), 53.9 (minor)/52.5 (major), 28.5 (minor)/28.3 (major); IR (neat) 1700 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{INO}_4 \cdot \text{Na}$ 492.0648, found 492.0641 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

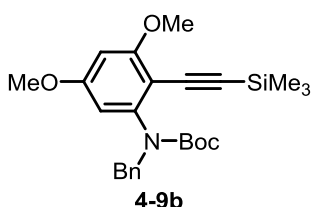


4-8の菌頭カップリング反応の凡例 – **4-9a**の合成: 封管に、保護された *o*-ヨードアニリン **4-8a**(499.1 mg, 1.0 mmol)、ジイソプロピルアミン(1.52 g, 15.0 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (21.1 mg, 0.03 mmol)、 CuI (5.6 mg, 0.03 mmol)、DMF(0.5 mL)、トリメチルシリルアセチレン(207.0 μL , 1.50 mmol)を室温に加え、マ

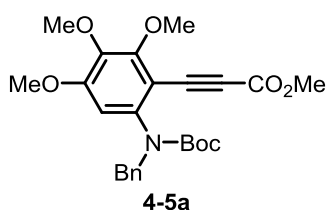
イクロ波反応装置を用いて 120 °C で 15 分間反応させた(300 W output, 250 PSI)。反応後に飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)を加え、反応混合物を酢酸エチル(3 × 20 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、蒸留水(20 mL)で洗浄したのち、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 10:1)することで、黄色液体としてシリルアセチレン **4-9a**(0.36 g, 77%)を得た。; (a mixture of two rotamers); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.32–7.18 (major + minor) (br m, 5 H), 6.21 (minor)/6.02 (major) (br s, 1 H), 5.23 (minor)/5.20 (major) (br s, 1 H), 4.26 (major)/4.23 (minor) (br s, 1 H), 3.98 (minor)/3.95 (major) (br s, 3 H), 3.80 (major + minor) (br s, 3 H), 3.63 (minor)/3.58 (major) (br s, 3 H), 1.51 (minor)/1.37 (major) (br s, 9 H), 0.25 (major + minor) (br s, 9 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 155.4 (minor)/155.0 (major), 154.7 (major)/154.5 (minor), 153.5 (minor)/153.1 (major), 141.0 (minor)/140.8 (major), 140.6 (major/minor), 138.5 (minor)/138.3 (major), 128.9 (major/minor), 128.1 (major/minor), 127.1 (major/minor), 110.0 (minor + major), 109.3 (minor)/108.9 (major), 101.8 (major/minor), 97.7 (major/minor), 80.6 (minor)/79.8 (major), 61.1 (major + minor), 55.8 (major + minor), 53.9 (minor)/52.6 (major), 28.4 (minor)/28.2 (major), –0.1 (major + minor); IR (neat)

2154 (C≡C), 1704 (C=O), 1250 (Si-CH₃), 843 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₆H₃₅NO₅Si·Na 492.2182, found 492.2196 [M+Na]⁺.

シリルアセチレン **4-9b** は、**4-8b** を原料として同様に合成した。



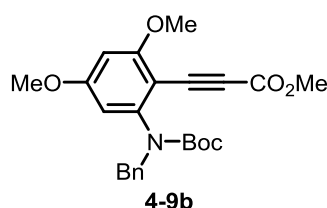
4-9b の分析データ: 0.51 g, 76%; 黄色オイル; (a mixture of two rotamers); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.32–7.17 (major + minor) (br m, 5 H), 6.29 (major + minor) (br s, 1 H), 6.12 (minor)/5.89 (major) (br s, 1 H), 5.29 (minor)/5.25 (major) (br s, 1 H), 4.24 (major)/4.20 (minor) (br s, 1 H), 3.84 (major + minor) (s, 3 H), 3.63 (minor)/3.59 (major) (br s, 3 H), 1.50 (minor)/1.37 (major) (br s, 9 H), 0.26 (major + minor) (s, 9 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 162.1 (minor)/161.5 (major), 160.4 (minor)/160.0 (major), 154.6 (major)/154.2 (minor), 146.8 (major + minor), 138.5 (minor)/138.2 (major), 128.7 (minor)/128.1 (major), 127.0 (major/minor), 106.6 (major + minor), 104.6 (minor)/104.4 (major), 101.7 (major + minor), 98.0 (major + minor), 97.5 (minor)/97.0 (major), 80.4 (minor)/79.7 (major), 55.9 (major + minor), 55.2 (major + minor), 53.7 (minor)/52.4 (major), 28.3 (minor)/28.2 (major), 0.0 (major + minor); IR (neat) 2153 (C≡C), 1703 (C=O), 1250 (Si-CH₃), 842 (Si-CH₃) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₅H₃₃NO₄Si·Na 462.2077, found 462.2089 [M+Na]⁺.



4-9 のカルボキシ化反応の凡例 - **4-5a** の合成: フラスコにフッ化セシウム(233.6 mg, 1.53 mmol)を加え、120 °Cで1時間減圧乾燥した。フラスコ内を二酸化炭素で置換し、脱水DMF(0.3 mL)を加えた。この溶液に対し、シリルアセチレン **4-9a**(359.6 g, 0.77 mmol)の脱水DMF溶液(1.6 mL)を、室温で滴下した。反応混合物を6時間室温で攪拌したのち、ヨードメタン(57.2 mL, 0.92 mmol)を滴下し、さらに1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)で反応を停止し、酢酸エチル(3 × 20 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、蒸留水(2 × 20 mL)で洗浄し、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 5:1)することで、白色固体(mp 82.6–84.8 °C)として(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5a**(278.7 mg, 80%)を得た。; (a mixture of two

rotamers); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.32–7.18 (major + minor) (br m, 5 H), 6.27 (minor)/6.12 (major) (br s, 1 H), 5.40–4.20 (major + minor) (br m, 2 H), 3.99 (minor)/3.96 (major) (br s, 3 H), 3.82 (minor)/3.81 (major) (br s, 6 H), 3.65 (br s, 3 H), 1.53 (minor)/1.39 (major) (br s, 9 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 156.2 (major + minor), 155.7 (major + minor), 155.2 (major + minor), 154.3 (major + minor), 142.5 (major + minor), 141.7 (major + minor), 140.7 (major + minor), 138.1 (major + minor), 137.8 (major + minor), 128.9 (minor)/128.3 (major), 127.4 (major + minor), 108.8 (minor)/108.4 (major), 106.9 (major + minor), 87.0 (major/minor), 81.3 (minor)/80.6 (major), 61.7 (major + minor), 61.1 (major + minor), 55.9 (major + minor), 54.4 (major + minor), 53.2 (minor)/52.5 (major), 28.2 (major + minor); IR (neat) 2217 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1709 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_7\cdot\text{Na}$ 478.1842, found 478.1828 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5b** は、**4-9b** を原料として同様に合成した。



4-5b の分析データ: 226.1 mg, 88%; 白色固体 (mp 99.6–100.8 °C); (a mixture of two rotamers); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 7.30–7.17 (br, 5 H), 6.31 (minor + major) (br s, 1 H), 6.18 (minor)/6.04 (major) (br s, 1 H),

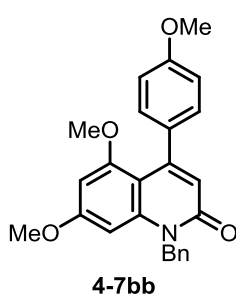
5.22–4.38 (major + minor) (br m, 2 H), 3.84 (major + minor) (s, 3 H), 3.80 (major + minor) (s, 3 H), 3.67 (major + minor) (s, 3 H), 1.50 (minor)/1.40 (major) (br s, 9 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 163.3 (major + minor), 162.3 (major + minor), 154.6 (major + minor), 154.2 (major + minor), 148.6 (minor)/147.9 (major), 138.1 (minor)/137.7 (major), 128.8 (minor)/128.2 (major), 127.3 (major + minor), 106.3 (major + minor), 101.5 (major + minor), 97.3 (minor)/96.8 (major), 87.4 (major/minor), 81.3 (major + minor), 81.2 (minor)/80.6 (major), 56.1 (major + minor), 55.5 (major + minor), 54.3 (minor)/53.2 (major), 52.5 (major + minor), 28.2 (major + minor); IR (neat) 2214 ($\text{C}=\text{C}$), 1706 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6\cdot\text{Na}$ 448.1736, found 448.1723 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5a** および **4-5b** の $^1\text{H NMR}$ は、60 °C でトルエン- d_6 中でも測定している。

4-5a の分析データ: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, toluene- d_8 , 60 °C) δ 7.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.07–6.95 (m, 3 H), 6.12 (s, 1 H), 4.78 (br s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H);

4-5b の分析データ: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, toluene- d_8 , 60 °C) δ 7.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.08–6.92 (m, 3 H), 6.10 (br s, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 4.85 (br s, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H).

4 - アリール - 2 - キノロン合成

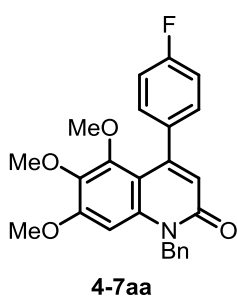


ワンポット銅触媒ヒドロアリール化/ラクタム環化反応の凡例 -

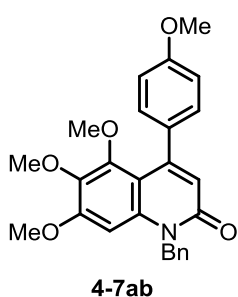
4-7bb の合成: (*o*-アミノフェニル)プロピオレート **4-5b**(127.8 mg, 0.30 mmol)の脱水メタノール溶液(0.6 mL)に、*p*-メトキシフェニルボロネート **4-6b**(198.8 mg, 0.90 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5.44 mg, 0.03 mmol)を室温、アルゴン雰囲気化で加えた。反応混合物を -78 °Cで脱気し、 28 °Cで12時間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸(79.0

μL , 0.90 mmol)を加え、 65 °Cで2時間攪拌した。反応を10%水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)で停止し、酢酸エチル(3 \times 20 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 5:1)することで、白色固体(mp 142.3 – 144.2 °C)として2-キノロン **4-7bb**(103.9 mg, 86%)を得た。; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.35–7.23 (m, 5 H), 7.21 (m, 2 H), 6.90 (m, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 5.57 (br s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.3, 162.1, 159.0, 158.7, 150.3, 142.7, 136.7, 134.5, 128.8, 128.5, 127.2, 126.6, 119.2, 112.5, 105.6, 93.8, 92.3, 55.3, 55.2, 46.7; IR (neat) 1648 (C=O), 1606 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{Na}$ 424.1525, found 424.1513 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

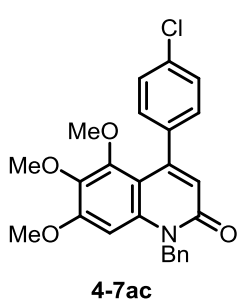
他の4-アリール-2-キノロン **4-7a** は、プロピオレート **4-5a** と、対応する5当量のアリールボロネート **4-6** を用いて、同様に合成した。



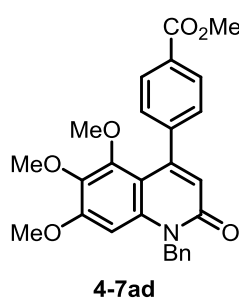
4-7aa の分析データ: 90.1 mg, 72%; 白色固体 (mp 147.5–150.9 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.38–7.26 (m, 7 H), 7.08 (tt, J = 8.6, 2.4 Hz, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.0 (d, J = 244.1 Hz), 161.7, 155.8, 151.3, 149.1, 138.0, 137.3, 137.0 (d, J = 3.8 Hz), 136.5, 129.1 (d, J = 7.6 Hz), 129.0, 127.4, 126.7, 120.7, 114.1 (d, J = 21.9 Hz), 109.2, 94.6, 60.9, 60.7, 55.7, 46.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -115.18; IR (neat) 1653 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FNO}_4 \cdot \text{Na}$ 442.1431, found 442.1421 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-7ab の分析データ: 99.7 mg, 77%; 白色固体 (mp 117.0–119.5 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.37–7.24 (m, 7 H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.9, 158.8, 155.6, 151.6, 150.0, 138.1, 137.4, 136.7, 133.5, 128.9, 128.8, 127.4, 126.7, 120.6, 112.6, 109.5, 94.6, 61.0, 60.9, 55.7, 55.3, 46.7; IR (neat) 1652 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{Na}$ 454.1630, found 454.1631 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

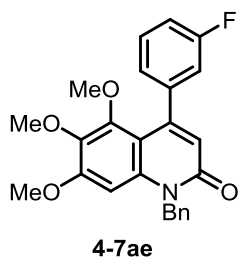


4-7ac の分析データ: 85.0 mg, 65%; 白色固体 (mp 103.5–106.4 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.40–7.24 (m, 9 H), 6.59 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.7, 155.9, 151.3, 149.0, 139.7, 138.0, 137.4, 136.5, 133.0, 128.9, 128.8, 127.4, 126.7, 120.6, 109.0, 94.6, 60.9, 60.7, 55.8, 46.7; IR (neat) 1653 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4 \cdot \text{Na}$ 458.1135, found 458.1133 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

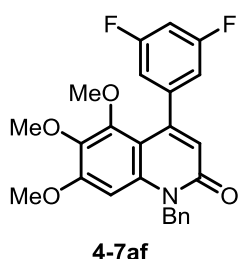


4-7ad の分析データ: 35.5 mg, 26%; 白色固体 (mp 152.5–154.6 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.37–7.25 (m, 5 H), 6.59 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 5.59 (br s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.738 (s, 3 H), 3.735 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H)

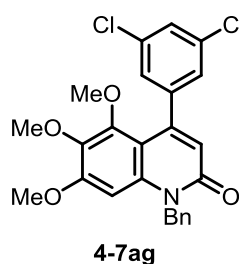
H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 166.9, 161.7, 156.0, 151.2, 149.1, 146.1, 137.9, 137.4, 136.5, 128.9, 128.8, 128.7, 127.5, 127.4, 126.8, 120.2, 108.9, 94.6, 60.9, 60.6, 55.8, 52.1, 46.8; IR (neat) 1722 (C=O), 1653 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_6 \cdot \text{Na}$ 482.1580, found 482.1586 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-7ae の分析データ: 96.6 mg, 77%; 白色固体 (mp 114.0–116.3 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.39–7.27 (m, 6 H), 7.12–7.01 (m, 3 H), 6.59 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.8 (d, $J = 244.1$ Hz), 161.7, 155.9, 151.3, 148.7, 143.4 (d, $J = 7.6$ Hz), 138.0, 137.4, 136.5, 128.9, 128.8, 127.4, 126.7, 123.1 (d, $J = 1.9$ Hz), 120.4, 114.6 (d, $J = 21.9$ Hz), 113.9 (d, $J = 21.0$ Hz), 109.0, 94.5, 60.9, 60.7, 55.8, 46.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -114.22; IR (neat) 1652 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FNO}_4 \cdot \text{Na}$ 442.1431, found 442.1435 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

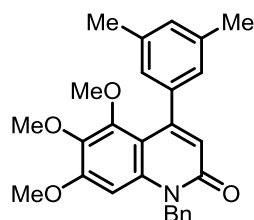


4-7af の分析データ: 87.0 mg, 66%; 白色固体 (mp 60.0–63.3 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.38–7.26 (m, 5 H), 6.89–6.79 (m, 3 H), 6.58 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.57 (br s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.0 (dd, $J = 247.0, 13.4$ Hz), 161.5, 156.1, 151.0, 147.7, 144.5 (t, $J = 10.1$ Hz), 138.0, 137.4, 136.4, 128.9, 127.5, 126.7, 120.3, 110.6 (dd, $J = 18.6, 7.2$ Hz), 108.6, 102.4 (t, $J = 24.8$ Hz), 94.6, 60.9, 60.8, 55.8, 46.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -110.72; IR (neat) 1653 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4 \cdot \text{Na}$ 460.1336, found 460.1331 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



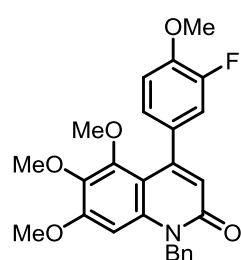
4-7ag の分析データ: 93.8 mg, 66%; 白色固体 (mp 175.6–177.9 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.37 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.36–7.25 (m, 5 H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.57 (br s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.5, 156.2, 151.0, 147.2, 144.1, 137.9, 137.4, 136.4, 133.9, 128.9, 127.5, 127.1, 126.7, 125.8, 120.4, 108.6, 94.6, 60.9, 60.7,

55.8, 46.8; IR (neat) 1654 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4 \cdot \text{Na}$ 492.0745, found 492.0760 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



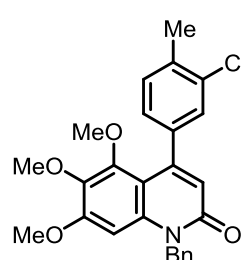
4-7ah

4-7ah の分析データ: 88.4 mg, 69%; 白色固体 (mp 140.9–141.8 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.37–7.23 (m, 5 H), 6.99 (br s, 1 H), 6.93 (br s, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.36 (s, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.9, 155.6, 151.6, 150.6, 141.2, 138.0, 137.4, 136.7, 136.6, 128.9, 128.6, 127.4, 126.8, 125.1, 120.3, 109.5, 94.4, 60.85, 60.77, 55.7, 46.7, 21.3; IR (neat) 1652 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{Na}$ 452.1838, found 452.1841 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



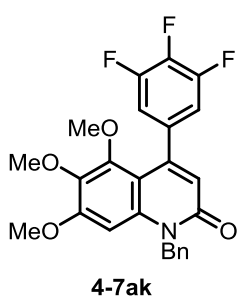
4-7ai

4-7ai の分析データ: 94.9 mg, 70%; 黄色ペースト; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.37–7.23 (m, 5 H), 7.11–7.04 (m, 2 H), 6.98 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.8, 155.8, 151.4, 151.2 (d, $J = 244.1$ Hz), 148.7, 146.8 (d, $J = 11.4$ Hz), 138.1, 137.4, 136.6, 134.1 (d, $J = 7.6$ Hz), 128.9, 127.4, 126.7, 123.3 (d, $J = 3.8$ Hz), 120.8, 115.9 (d, $J = 19.1$ Hz), 112.2, 109.1, 94.6, 61.0, 60.9, 56.3, 55.8, 46.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -136.59; IR (neat) 1652 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_5 \cdot \text{Na}$ 472.1536, found 472.1540 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

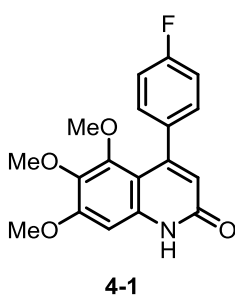


4-7aj

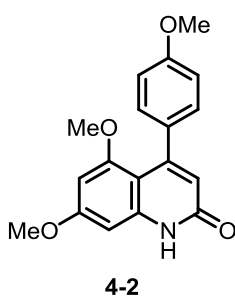
4-7aj の分析データ: 98.6 mg, 73%; 黄色ペースト; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.39–7.23 (m, 7 H), 7.12 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.8, 155.9, 151.4, 148.7, 140.3, 138.0, 137.4, 136.6, 134.7, 133.2, 129.8, 128.9, 127.9, 127.4, 126.8, 125.7, 120.6, 109.1, 94.6, 60.9, 60.8, 55.8, 46.7, 19.8; IR (neat) 1652 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4 \cdot \text{Na}$ 472.1292, found 472.1305 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-7ak の分析データ： 34.2 mg, 25%; white solid (mp 114.8–118.5 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.38–7.26 (m, 5 H), 6.96 (dd, J = 7.6, 6.4 Hz, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.57 (br s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 161.4, 156.2, 151.0, 150.3 (ddd, J = 248.9, 10.5, 3.8 Hz), 146.9, 138.9 (dt, J = 249.8, 15.3 Hz), 138.0, 137.4, 137.2 (dt, J = 8.1, 4.7 Hz), 136.3, 128.9, 127.5, 126.7, 120.6, 111.8 (dd, J = 16.2, 6.6 Hz), 108.4, 94.7, 60.9, 60.8, 55.8, 46.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -135.30 (d, J = 22.9 Hz), -162.28 (t, J = 22.9 Hz); IR (neat) 1653 ($\text{C}\equiv\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4 \cdot \text{Na}$ 478.1242, found 478.1235 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



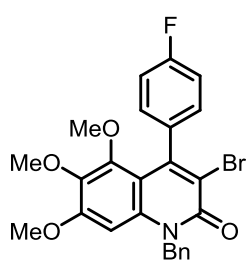
4-アリール-2-キノロン 4-7aa の脱保護 - 4-1 の合成: 2-キノロン **4-7aa** (46.4 mg, 0.11 mmol) と $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (4.66 mg, 10 g/w%) のエタノール (0.55 mL) 溶液の入ったフラスコを、水素置換して室温で 20 時間攪拌した。反応の終了を TLC 分析で確認し、反応混合物をセライトろ過し、ジクロロメタン (20 mL) で洗浄した。ろ液を濃縮することで、白色固体 (mp 276.3–278.0 °C, lit¹ mp 282–283 °C) として 2-キノロン **4-1** (35.4 mg, 97%) を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 12.4 (br s, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 163.8, 162.1 (d, J = 245.1 Hz), 156.7, 151.5, 150.8, 138.7, 137.0, 136.9 (d, J = 15.2 Hz), 129.3 (d, J = 30.4 Hz), 120.1, 114.2 (d, J = 84.0 Hz), 108.4, 94.5, 61.1, 60.7, 56.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -114.87; IR (neat) 2929 (NH), 1657 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_4 \cdot \text{Na}$ 352.0961, found 352.0951 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-アリール-2-キノロン 4-7bb の脱保護 - 4-2 の合成: 2-キノロン **4-7bb** (40.1 mg, 0.10 mmol) と $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (4.06 mg, 10 g/w%) のエタノール (0.50 mL) と酢酸 (0.50 mL) の混合溶液の入ったフラスコを、水素置換して室温で 12 時間攪拌した。反応の終了を TLC 分析で確認し、反応混合物をセライトろ過し、ジクロロメタン (20 mL) で洗浄した。ろ液を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマト

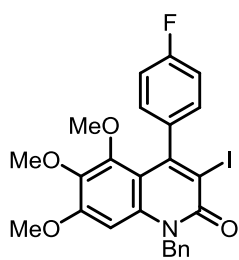
グラフィーで精製(CHCl₃/MeOH = 10:1)することで、白色固体(mp 289.1–290.2 °C)として 2-キノロン **4-2**(30.1 mg, 97%)を得た。また **4-2** のデータは、既報のデータと良い一致を示した²。; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 11.63 (br s, 1 H), 7.18–7.13 (m, 2 H), 6.93–6.88 (m, 2 H), 6.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 161.9, 161.2, 158.4, 158.1, 150.8, 142.3, 133.7, 128.6, 119.1, 112.4, 103.4, 93.8, 91.2, 55.34, 55.32 55.0; IR (KBr) 1659 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₈H₁₇NO₄·Na 334.1055, found 334.1053 [M+Na]⁺.

4 - アリール - 2 - キノロンの分岐型合成



4-8

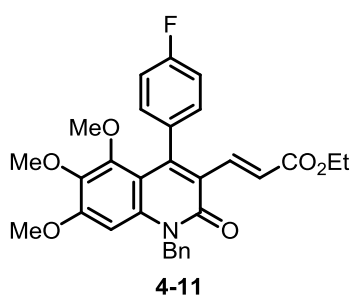
4 - アリール - 2 - キノロン **4-7aa のプロモ化反応 - **4-8** の合成:** 4 - アリール - 2 - キノロン **4-7aa**(84.0 mg, 0.20 mmol)の脱水クロロベンゼン(1.0 mL)溶液に、*N*- ブロモスクシンイミド(42.1 mg, 0.24 mmol)を室温に加え、2 時間加熱還流した。反応の終了を TLC 分析で確認して、反応混合物を室温に戻した。溶媒を留去して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 3:1)することで、白色固体(mp 186.4–188.9 °C)として 3 - ブロモ - 2 - キノロン **4-8**(89.3 mg, 90%)を得た。; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.39–7.26 (m, 5 H), 7.21–7.13 (m, 4 H), 6.61 (s, 1 H), 5.66 (br s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 161.9 (d, *J* = 245.0 Hz), 158.5, 155.9, 150.9, 148.3, 138.4, 137.8 (d, *J* = 3.8 Hz), 136.2, 136.0, 129.0, 128.7 (d, *J* = 7.6 Hz), 127.7, 126.9, 118.6, 114.9 (d, *J* = 21.9 Hz), 110.0, 94.3, 60.8, 60.7, 55.8, 48.8; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ -114.84; IR (neat) 1644 (C=O) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₅H₂₁BrFNO₄·Na 520.0536, found 520.0521 [M+Na]⁺.



4-9

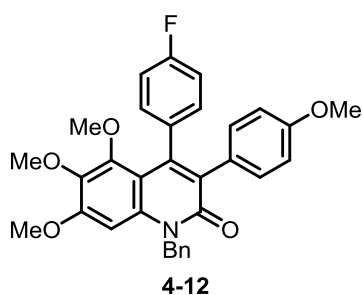
4 - アリール - 2 - キノロン **3-12dd のヨード化反応 - **4-9** の合成:** この化合物は文献を参考に合成した¹⁵。4 - アリール - 2 - キノロン **4-7aa**(84.3 mg, 0.20 mmol)の脱水ジクロロメタン(2.0 mL)溶液に、*N*- ヨードスクシンイミド(49.6 mg, 0.22 mmol)と AgNTf₂(5.9 mg, 0.08 mmol)を室温に加え、35 °C で 12 時間加熱還流した。反応の終了を TLC 分析で確認して、反応混合物を室温に戻した。反応を飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)で停止し、ジクロロメタン(3 × 10 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(5 mL)で洗浄した後、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 2:1)することで、白色固体(mp 211.4–215.2 °C)として 3 - ヨード - 4 - アリール - 2 - キノロン **4-9**(104.2 mg, 95%)を得た。; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.39–7.27 (m, 5 H), 7.17 (tt, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 2 H), 7.16–7.10 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 5.67 (br s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 161.9 (d, *J* = 245.0 Hz), 159.3, 156.2, 153.5, 150.6, 142.0 (d, *J* = 3.8 Hz), 138.1, 136.8, 136.3, 129.0, 128.7 (d, *J* = 8.6 Hz), 127.6, 126.9, 114.9 (d, *J* = 21.0 Hz), 110.5, 101.6, 94.1, 60.8, 60.7, 55.8, 49.4; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ -114.68; IR (neat) 1636 (C=O), 1602 (C=C) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₅H₂₁FINO₄·Na 568.0397, found 568.0387 [M+Na]⁺.



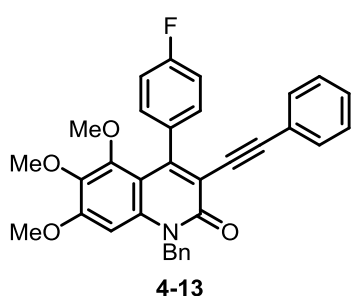
2 - キノロン 4-4 の Heck 反応 - 4-11 の合成: 2 - キノロン **4-9**(110.3 mg, 0.20 mmol)の脱水 DMF(1.0 mL)溶液にトリエチルアミン(70 μL, 0.50 mmol)、パラダサイクル **4-10**(9.03 mg, 0.01 mmol)、エチルアクリレート(66 μL, 0.60 mmol)を室温に加え、-78 °Cで脱気した。反応混合物を、85 °Cで12時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、蒸留水(5 mL)

を加え、酢酸エチル(3 × 10 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、蒸留水(2 × 10 mL)で洗浄し、brine(10 mL)と硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 3:1)することで、黄色固体(mp 173.0–177.6 °C)として 3 - ビニル - 4 - アリール - 2 - キノロン **4-11**(91.9 mg, 88%)を得た。; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 7.40–7.27 (m, 6 H), 7.21–7.12 (m, 5 H), 6.57 (s, 1 H), 5.63 (br s, 2 H), 4.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 1.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 168.0, 161.9 (d, *J* = 245.0 Hz), 160.7, 156.8, 152.2, 149.9, 138.4, 138.3, 136.9, 136.4, 135.3 (d, *J* = 3.8 Hz), 129.2 (d, *J* = 7.6 Hz), 129.0, 127.5, 126.7, 123.0, 122.0, 114.9 (d, *J* = 21.0 Hz), 109.7, 94.0, 60.74, 60.70, 60.0, 55.8, 47.4, 14.2; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ -114.65; IR (neat) 1706 (C=O), 1647 (C=O), 1602 (C=C) cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₃₀H₂₈FNO₆·Na 540.1798, found 540.1793 [M+Na]⁺.



2 - キノロン 4-9 の鈴木 - 宮浦カップリング反応 - 4-12 の合成: 2 - キノロン **4-9**(109.6 mg, 0.20 mmol)の脱水 THF(1.0 mL)と 1 M 炭酸ナトリウム水溶液(1 mL, 1 mmol)の混合溶液に、*p*-メトキシフェニルボロン酸(91.7 mg, 0.60 mmol)と、パラダサイクル **4-10**(8.95 mg, 0.01 mmol)を室温

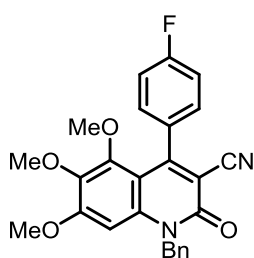
で加え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で脱気した。反応混合物を、 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ で12時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル(5 mL)に溶解させ、酢酸エチル(3 × 10 mL)で分液抽出した。得られた有機層を集め、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 5:1)することで、白色固体(mp $200.4\text{--}204.2\text{ }^{\circ}\text{C}$)として3,4 - ジアリール - 2 - キノロン **4-12**(93.1 mg, 88%)を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 7.41–7.26 (m, 5 H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 5.6\text{ Hz}$, 2 H), 6.95 (dt, $J = 8.8, 2.4\text{ Hz}$, 2 H), 6.87 (tt, $J = 8.8, 2.8\text{ Hz}$, 2 H), 6.70 (dt, $J = 8.4, 2.4\text{ Hz}$, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 5.62 (br s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.73 (s, 6 H), 3.18 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 162.0, 161.1 (d, $J = 243.1\text{ Hz}$), 158.0, 155.3, 151.8, 145.6, 138.2, 136.8, 136.6, 136.1 (d, $J = 2.9\text{ Hz}$), 131.8, 130.8, 130.0 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 128.8, 128.3, 127.4, 127.0, 113.8 (d, $J = 21.9\text{ Hz}$), 113.0, 109.7, 94.3, 60.8, 60.7, 55.7, 55.0, 47.6; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ -116.31 ; IR (neat) 1634 (C=O), 1605 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{FNO}_5 \cdot \text{Na}$ 548.1849, found 548.1846 [M+Na] $^{+}$.



2 - キノロン 4-4 のアルキニル化反応 - 4-13 の合成: 2 - キノロン **4-9**(109.6 mg, 0.20 mmol)のピリジン(1.0 mL)溶液にフェニルエチニル銅(I)(99.3 mg, 0.60 mmol)を室温で加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル(20 mL)を加え、10%塩酸(10 mL)、10%水酸化ナトリウム(10 mL)で洗浄し、brine(10 mL)と硫酸マグネシウムで脱水した。有

機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 3:1)することで、白色固体(mp $231.6\text{--}233.8\text{ }^{\circ}\text{C}$)として3 - アルキニル - 4 - アリール - 2 - キノロン **4-13**(94.4 mg, 90%)を得た。; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 7.38–7.12 (m, 14 H), 6.61 (s, 1 H), 5.64 (br s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 161.9 (d, $J = 244.1\text{ Hz}$), 160.1, 156.2,

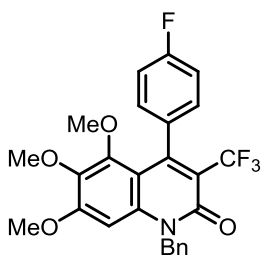
151.3, 150.9, 138.4, 136.7 (d, $J = 3.9$ Hz), 136.5, 136.4, 131.5, 129.4 (d, $J = 8.6$ Hz), 128.9, 128.1, 128.0, 127.5, 126.9, 123.2, 115.0, 114.3 (d, $J = 21.9$ Hz), 109.7, 98.9, 94.4, 85.7, 60.8, 60.7, 55.8, 47.7; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -115.48; IR (neat) 1635 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{FNO}_4 \cdot \text{Na}$ 542.1744, found 542.1755 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-14

2-キノロン4-4のシアノ化反応 - 4-14の合成: 2-キノロン4-13の合成と同様に、2-キノロン4-9(109.2 mg, 0.20 mmol)とシアン化銅(I)(53.8 mg, 0.60 mmol)のピリジン溶液(1.0 mL)を3時間加熱還流した後処理することで、黄色固体(mp 198.2–200.0 °C)として3-シアノ-4-アリール-2-キノロン4-14(83.9 mg, 94%)を得た。;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.40–7.28 (m, 7 H), 7.18 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 5.59 (br s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.6 (d, $J = 246.0$ Hz), 159.0, 158.8, 157.3, 152.3, 138.6, 138.4, 135.5, 134.1 (d, $J = 3.8$ Hz), 129.1, 128.6 (d, $J = 7.7$ Hz), 127.9, 126.9, 115.1 (d, $J = 22.0$ Hz), 108.6, 105.4, 94.4, 60.9 (2 C), 56.0, 47.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -112.81; IR (neat) 2225 (C \equiv N), 1649 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{Na}$ 467.1383, found 467.1396 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

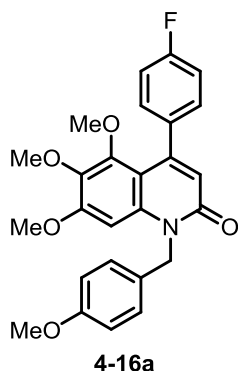


4-15

2-キノロン4-4のトリフルオロメチル化反応 - 4-15の合成: この化合物は文献を参考に合成した¹⁸。2-キノロン4-9(109.2 mg, 0.20 mmol)の脱水DMF(1.0 mL)溶液にCuI(190.3 mg, 1.00 mmol)、メチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート(126.2 μL , 1.00 mmol)を室温に加え、-78 °Cで脱気した。反応混合物を、70 °Cで48時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、不溶物をろ過

して取り除いた。ろ液を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(hexane/EtOAc = 3:1)することで、白色固体(mp 206.3–211.1 °C)として3-トリフルオロメチル-4-アリール-2-キノロン4-15(83.5 mg, 86%)を得た。: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.40–7.19 (m, 7 H), 7.10 (tt, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 5.60 (br s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.0 (d, $J = 244.1$ Hz), 158.5, 157.7, 153.3, 150.4, 138.6, 137.8, 136.0, 134.1 (d,

$J = 3.9$ Hz), 129.0, 128.4 (d, $J = 5.7$ Hz), 127.7, 126.9, 123.2 (q, $J = 274.3$ Hz), 117.5 (q, $J = 26.7$ Hz), 114.2 (d, $J = 21.9$ Hz), 108.6, 93.9, 60.8, 60.7, 55.9, 47.4; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -54.98, -114.99; IR (neat) 1653 (C=O), 1603 (C=C) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_4 \cdot \text{Na}$ 510.1304, found 510.1296 [M+Na] $^+$.



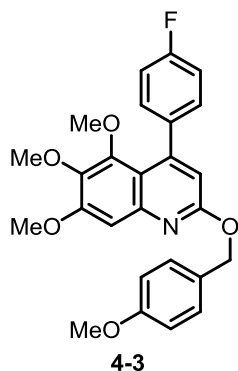
2 - キノロン 4-1 のベンジル化反応 - 4-16a の合成法 A: 2 - キノロン **3-12dd** (66.7 mg, 0.20 mmol) の脱水 DMF (1.0 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁, 10.2 g, 0.24 mmol)、*p*-メトキシベンジルクロリド (33 μL , 0.24 mmol) を 0 °C で加えて 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、反応を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で停止し、酢酸エチル (3 \times 20 mL) で分液抽出した。得られた有機層を集め、brine (10 mL) と硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮

して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (hexane/EtOAc = 5:1) することで、白色固体としてキノリン **4-17a** (25.5 mg, 28%) を得て、さらに精製を続けることで (hexane/EtOAc = 3:1)、白色固体として *N*-ベンジル化 2 - キノロン **4-16a** (48.4 mg, 53%) を得た。

4-16a の合成法 B²¹: 2 - キノロン **4-1** (66.0 mg, 0.20 mmol) の脱水 1,4 - ジオキサン (1.0 mL) 溶液に炭酸セシウム (133.1 mg, 0.40 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。さらに *p*-メトキシベンジルクロリド (30 μL , 0.22 mmol) を加えて 3 時間攪拌した後、12 時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻して、反応を蒸留水 (10 mL) で停止し、酢酸エチル (3 \times 20 mL) で分液抽出した。得られた有機層を集め、brine (10 mL) と硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (hexane/EtOAc = 5:1) することで、白色固体としてキノリン **4-17a** (9.6 mg, 11%) を得て、さらに精製を続けることで (hexane/EtOAc = 3:1)、白色固体として *N*-ベンジル化 2 - キノロン **4-16a** (71.6 mg, 80%) を得た。

4 - 16a の分析データ: 白色固体 (mp 154.5–155.4 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.32–7.22 (m, 4 H), 7.08 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.51 (br s, 2 H), 3.783 (s, 3 H), 3.779 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.0 (d, $J = 245.1$ Hz), 161.8, 158.9, 155.8, 151.4,

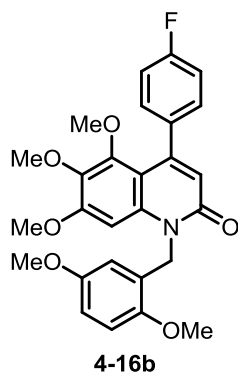
149.1, 138.1, 137.4, 137.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 129.0 (d, $J = 7.7$ Hz), 128.6, 128.1, 120.8, 114.3, 114.2 (d, $J = 20.9$ Hz), 109.3, 94.6, 61.0, 60.7, 55.8, 55.3, 46.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -115.18; IR (neat) 1649 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_5 \cdot \text{Na}$ 472.1536, found 472.1544 [M+Na] $^+$.



4-17a の分析データ: 白色固体 (mp 102.8–105.0 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.0 (d, $J = 244.1$ Hz), 161.1, 159.4, 155.7, 149.3, 148.9, 145.4, 140.3, 137.5 (d, $J = 3.8$ Hz), 129.9, 129.8 (d, $J = 7.7$ Hz), 129.4,

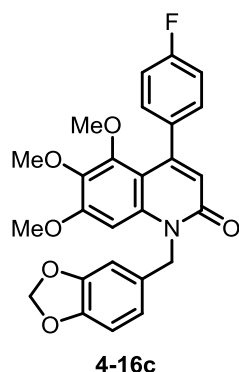
114.0 (d, $J = 21.9$ Hz), 113.9, 113.0, 103.9, 67.3, 61.1, 60.6, 56.0, 55.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -115.61; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_5 \cdot \text{Na}$ 472.1536, found 472.1550 [M+Na] $^+$.

2-キノロン **4-16b-d** は、合成法 B の反応条件で、対応するベンジルブロミド **4-18b-d** を用いて 60 °C で 6 時間攪拌して合成した。

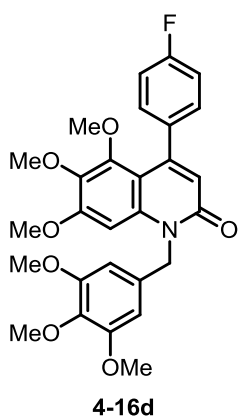


4-16b の分析データ: 81.1 mg, 84%; 白色固体 (mp 152.9–155.3 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.30 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 2 H), 7.08 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.76 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.0 (d, $J = 244.1$ Hz), 162.0, 156.0, 154.2, 151.3, 150.7, 149.1, 138.1, 137.4,

137.2 (d, $J = 3.8$ Hz), 129.2 (d, $J = 7.6$ Hz), 125.9, 120.7, 114.6, 114.2 (d, $J = 21.0$ Hz), 112.6, 111.4, 109.2, 94.5, 60.9, 60.7, 56.3, 55.72, 55.67, 40.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -115.30; IR (neat) 1653 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FNO}_6 \cdot \text{Na}$ 502.1642, found 502.1651 [M+Na] $^+$.



4-16c の分析データ： 81.5 mg, 87%; 白色固体 (mp 162.2–163.4 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.29 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2 H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 5.48 (br s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.1 (d, J = 245.0 Hz), 161.7, 155.9, 151.4, 149.2, 148.3, 146.9, 138.1, 137.4, 137.1 (d, J = 3.8 Hz), 130.5, 129.1 (d, J = 7.7 Hz), 120.8, 120.0, 114.2 (d, J = 21.0 Hz), 109.3, 108.4, 107.4, 101.1, 94.6, 61.0, 60.8, 55.9, 46.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -115.15; IR (neat) 1651 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FNO}_6 \cdot \text{Na}$ 486.1329, found 486.1339 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-16d の分析データ： 81.5 mg, 79%; 白色固体 (mp 175.5–177.2 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.30 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2 H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 6.56 (s, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 5.49 (br s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 162.1 (d, J = 244.1 Hz), 161.8, 155.9, 153.8, 151.5, 149.3, 138.2, 137.60, 137.55, 137.0 (d, J = 3.8 Hz), 132.5, 129.1 (d, J = 7.7 Hz), 120.7, 114.2 (d, J = 21.9 Hz), 109.3, 104.2, 94.6, 61.0, 60.9, 60.8, 56.3, 55.8, 47.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ -115.02; IR (neat) 1652 (C=O) cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FNO}_7 \cdot \text{Na}$ 532.1748, found 532.1753 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

DFT 計算

全ての構造最適化に、The Gaussian 09 program package を用いた²⁴。構造の定常点と遷移状態は Becke's three-parameter hybrid density functional method (B3LYP)²⁵と 6-31G(d)²⁶basis sets によって最適化した。LUMO レベルは同様に、同じ範囲数法と the 6-311++G(2d,p) basis sets.²⁷ を用いて計算した。

Table S1. 理論計算の結果

	4-5a	4-5b	4-5c
LUMO/eV	-0.07052	-0.07021	-0.07814

6 節. 参考文献

- ¹ Y. Shimokawa, M. Nakakoshi, S. Saito, H. Suzuki, Y. Yokoyama, A. Ishigami, H. Nishioka, M. Tsubuki, *Heterocycles*, **2012**, *85*, 1933–1940.
- ² N. El Abbadi, B. Weniger, A. Lobstein, J. C. Quirion, R. Anton, *Planta Med.*, **1989**, *55*, 603–604.
- ³ D. J. Selkoe, *Science*, **1997**, *275*, 630–631.
- ⁴ Review; M. A. Findeis, *Biochimica et Biophysica Acta*, **2000**, *1502*, 76–84.
- ⁵ この報告では単離・同定を IR、UV、MS、NMR 分析により行ったとされているが、これらのデータは入手できなかった。
- ⁶ J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, *22*, 627–646, and previous reviews of this series.
- ⁷ Y. Kitahara, M. Shimizu, A. Kubo, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 2085–2090.
- ⁸ J. Wu, L. Zhang, X. Sun, *Chem. Lett.*, **2005**, *34*, 550–551.
- ⁹ (a) Z. Wang, B. Wang, J. Wu, *J. Comb. Chem.*, **2007**, *9*, 811–817. (b) Z. Wang, J. Wu, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1736–1742.
- ¹⁰ Z. Wang, L. Xue, Y. He, L. Weng, L. Fang, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 9628–9638.
- ¹¹ S. Zhang, D. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2312–2313.
- ¹² S. R. Baker, A. F. Parsons, M. Wilson, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 331–332.
- ¹³ Y. Yamamoto, N. Kirai, *Heterocycles*, **2010**, *80*, 269–279.
- ¹⁴ T. N. Glasnov, W. Stadlbauer, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3864–3870.
- ¹⁵ D. T. Racys, S. A. I. Sharif, S. L. Pimlott, A. Sutherland *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 772–780.
- ¹⁶ S. R. Borhade, S. B. Waghmode, *Can. J. Chem.*, **2011**, *89*, 1355–1363.
- ¹⁷ W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 23–41.
- ¹⁸ A. Benjahad, S. Oumouch, J. Guillemont, E. Pasquier, D. Mabire, K. Andries, C. H. Nguyen, D. S. Grierson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 712–716.
- ¹⁹ Q.-Y. Chen, S.-W. Wu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 705–706.
- ²⁰ E. V. Dehmlow, J. Bollhöfer, G. Thye, *J. Chem. Res.*, **2001**, 113–115.
- ²¹ M. Yamada, A. Ookubo, T. Minegishi, M. Oomori, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 08020576, 1996.
- ²² B. H. Nguyen, R. J. Perkins, J. A. Smith, K. D. Moeller, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 11953–11962.
- ²³ S. Darnbrough, M. Mervic, S. M. Condon, C. Burns, *J. Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 3273–3280.
- ²⁴ Gaussian 09, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A.

- J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- ²⁵ (a) W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 12974–12980. (b) P. J. Stephen, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. Frisch, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623–11627. (c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648–5652. (d) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785–789.
- ²⁶ (a) W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1972**, *56*, 2257–2261. (b) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta*, **1973**, *28*, 213–222. (c) M. M. Fracal, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1982**, *77*, 3654–3665.
- ²⁷ (a) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654. (b) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639–5648. (c) M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, **1984**, *80*, 3265–3269. (d) T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. v. R. Schleyer, *J. Comp. Chem.* **1983**, *4*, 294–301.

第 5 章

結言

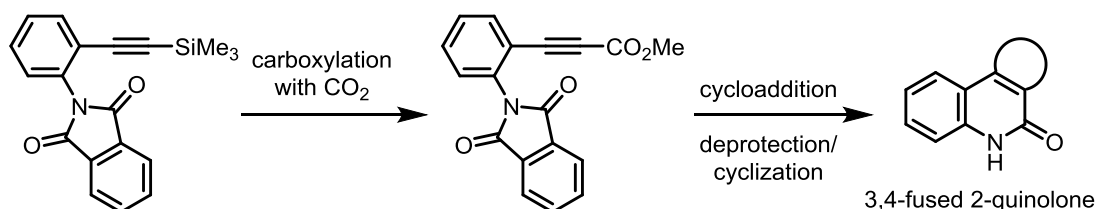
第5章 結言

本研究では、多様な3,4位置換2-キノロンを合成する、効率的で汎用性の高い手法の開発を目的として、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する *syn* 付加反応に続くラクタム環化反応の開発を実施し、その成果を本博士論文にまとめた。

本論文第1章「序論」では、3,4位の置換された2-キノロンの有用性について述べた。また2-キノロンの古典的合成法や、近年開発された遷移金属触媒を用いる合成法を概括することで、2-キノロン骨格構築に主眼を置く、既存の手法の問題点を示した。この問題の解決策として、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する *syn* 付加反応により、3,4位置換基を導入しながら2-キノロンを構築する新規合成法を提示し、本研究の意義を明らかにした。

第2章「(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する環化付加反応による3,4縮環2-キノロン合成」(Scheme 5-1)では、はじめに従来法では困難であった(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの効率的合成について述べた。根東らの報告した、シリルアセチレンの二酸化炭素をC1炭素源としたカルボキシル化反応の応用にあたり、アミノ基上にプロトンを持たないフタロイル保護体を前駆体とすると、収率よく(*o*-アミノフェニル)プロピオレートが得られることを見出した。

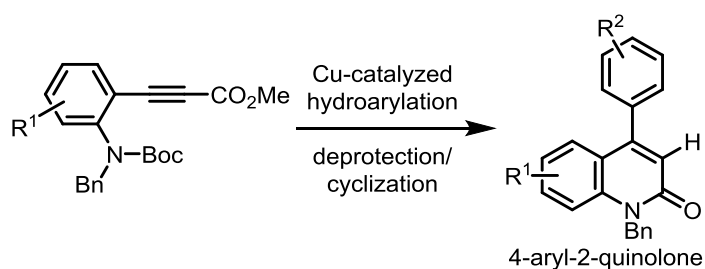
続いて、合成した(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する Diels - Alder 反応や1,3-双極子環化付加反応を利用した3,4縮環2-キノロン合成について述べた。その過程で問題となった、プロピオレートの溶解性の低さを改善するためのジコバルトアルキン錯体化と、続く Pauson - Khand 反応によるシクロペンテノン縮環2-キノロンへの変換について記述した。これらの高度に縮環した2-キノロンの合成により、(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する *syn* 付加反応を利用する2-キノロン合成戦略の有用性を示した。



Scheme 5-1. 3,4縮環2-キノロン合成

第3章「*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する銅触媒ヒドロアリール化反応による4-アリーール-2-キノロン合成」(Scheme 5-2)では、まず3,4縮環2-キノロン合成に用いたフタロイル保護(*o*-アミノフェニル)プロピオレートが、銅触媒ヒドロアリール化反応に適用できないことを示した。そこで、溶解性の向上とオルソゴナルな脱保護を指向して、ベンジル基およびBoc基で保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレートを新たに設計した。この合成に際し、溶媒として用いたDMSOからのプロトン引き抜きが収率低下の原因となることがわかり、DMFを溶媒としてこれを改善した。

アリーールボロン酸ネオペンチルグリコールエステルをアリーール源として用いると、オルソゴナルに保護された(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対する銅触媒ヒドロアリール化反応が良好に進行することを見出した。また反応混合物に直接酸を加えることで、Boc基の選択的脱保護が進行し、目的とする4-アリーール-2-キノロンベンジル保護体がワンポットで、効率よく得られることを確認した。このワンポット合成法を用いた4-アリーール-2-キノロンのモジュール型合成について示した。パラ位やメタ位にアルキル基やハロゲン置換基を持つフェニルボロネートを用いた場合には、概ね良好な収率で目的物が得られる一方で、強すぎる電子求引基や電子供与基を持つフェニルボロネートを用いた場合には、収率が低下することを見出した。アミドの*N*-ベンジル基の脱保護は通常の接触還元では進行しなかったが、既知のラジカル反応条件を応用してこれを達成した。この4-アリーール-2-キノロン合成法は、従来の合成法と比較して、安価な銅触媒を用いて、簡便かつ穏和な反応条件で進行する点で優れる。

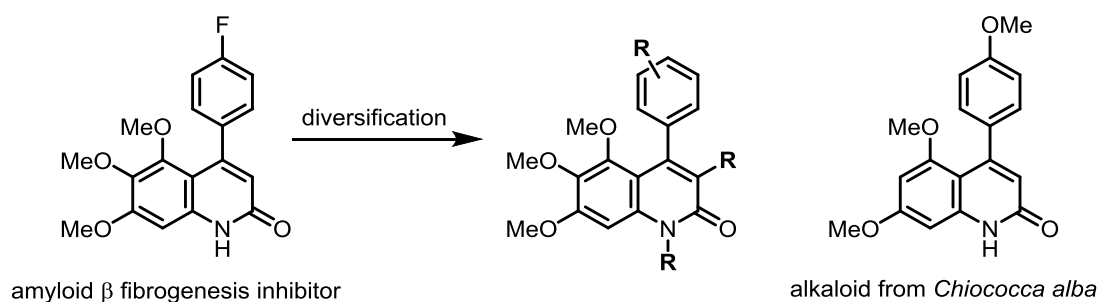


Scheme 5-2. 4-アリーール-2-キノロンのモジュール型合成

第4章「ポリメトキシ2-キノロンの分岐型合成」(Scheme 5-3)では、第3章で開発した4-アリーール-2-キノロン合成法を応用した、アミロイドβ原線維発生阻害活性を有するトリメトキシ2-キノロンおよび天然アルカロイドであるジメトキシ2-キノロンの合成について示した。これらの合成にあたり、メトキシ基の複数置換したプロピオレートの電

子欠損性の低下による、銅触媒ヒドロアリール化反応の収率低下が懸念されたが、予想に反して良好な収率で目的物が得られた。この結果は、アルキン近傍のメトキシ基による銅触媒への配向効果によるものと考えられた。また、アミドの *N*-ベンジル基の脱保護に際し、第 3 章で用いたラジカル反応条件での脱保護を検討したところ、目的の反応は全く進行せず、2-キノロン 3 位のブロモ化が進行することを見出した。また所望の脱保護体は、通常の接触還元によって効率的に得られることを確認した。

以上述べた 2-キノロン 3 位選択的ハロゲン化や、効率的なアミドの *N*-ベンジル基の脱保護を利用した、トリメトキシ 2-キノロンの分岐型合成について記した。銅触媒ヒドロアリール化反応によりトリメトキシ化(*o*-アミノフェニル)プロピオレートに対して様々な 4 位アリール基を導入することで、合計 11 種類のトリメトキシ 4-アリール-2-キノロンに変換した。前述の予期せぬハロゲン化反応を再検討することで、トリメトキシ 2-キノロン 3 位に官能基化の拠点となるブロモ基、ヨード基を導入する手法を確立した。反応性の高いパラダサイクルや、当量の銅試薬を必要としたものの、3-ヨード-2-キノロンを基質としたカップリング反応により、ビニル化、アリール化、アルキニル化、シアノ化、トリフルオロメチル化の 5 種類の変換が良好に進行することを確認した。さらに既知の *N*-選択的ベンジル化反応の応用により、4 種類のベンジル誘導体が合成できることを確認した。これらの変換により、合計 21 種類の 2-キノロン誘導体を合成することで、本研究で開発した 4-アリール-2-キノロン合成法の有用性を高めた。



Scheme 5-3. ポリメトキシ 2-キノロンの分岐型合成

以上述べてきたように、二酸化炭素を C1 炭素源とした(*o*-アミノフェニル)プロピオレートの高効率合成と、これを共通原料とした 3,4 縮環 2-キノロンおよび 4-アリール-2-キノロンの合成を達成した。これにより、本研究の目的である、多様な置換様式を有する 2-キノロンの高効率合成法の開発に成功した。さらにポリメトキシ 4-アリール-2-キノロ

ンの合成過程で予期せず見出した反応を利用し、その分岐型合成を展開することで、本研究で開発した 2 - キノロン合成法の有用性を拡張した。

今回合成した 2 - キノロン群は高度に縮環したもの、多数の置換基を有するものなど多様性に富む。また、これらの骨格を起点としたさらなる変換が可能であることから、創薬科学の観点から価値が高いといえる。合成した化合物群や、開発した合成手法からの、より高活性な生理活性物質の発見が期待される。

謝辞

修士1年の研究室配属から5年間、日頃の研究報告や各種発表の資料作成、論文執筆を通して、辛抱強く、常に的確な指導をいただいた山本芳彦教授に深く感謝いたします。また同様に5年間、実験の指導や研究を進める上での助言をいただいた渋谷正俊講師に感謝いたします。

また研究室立ち上げから苦楽を共にした同期の古川桂佑君、森翔大君に感謝します。同僚や後輩にも恵まれ、実りある研究室生活を送ることができました。

また、本論文執筆にあたり副査としてご指導いただいた、福山透特任教授、北村雅人教授、横島聡准教授に感謝いたします。

最後に、私の進学や研究生活を応援してくれた家族、特に何不自由ない学生生活を送らせてくれた両親に感謝し、謝辞とさせていただきます。

発表論文リスト

Tsukasa Murayama, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto

Synthesis of 3,4-Fused 2-Quinolones from an (*ortho*-Aminophenyl)propiolate via Sequential Cycloaddition/Lactam Formation

Advanced Synthesis and Catalysis, **2015**, *357*, 690–694.

Tsukasa Murayama, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto

Synthesis of 4-Aryl-2-Quinolones via Copper-Catalyzed Hydroarylation of (σ -Aminophenyl)propiolates with Arylboronates

Advanced Synthesis and Catalysis, **2016**, *358*, 166–171.

Tsukasa Murayama, Masatoshi Shibuya, Yoshihiko Yamamoto

Divergent Synthesis of Polymethoxylated 4-Aryl-2-quinolones

The Journal of Organic Chemistry, **2016**, *81*, 11940–11949.