

電子不足系含窒素複素環における求電子試薬由来側鎖の導入反応

著者	杉本 収
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	486
URL	http://hdl.handle.net/10097/46032

π 電子不足系含窒素複素環における

求電子試薬由来側鎖の導入反応

杉本 収

本学位論文は、下記の原著論文を基に作成され、
東北大学大学院薬学研究科に提出されたものである。

1. “The tellurium-lithium exchange reaction: selective functionalization of electron-deficient heteroaromatics” Sugimoto, O.; Sudo, M.; Tanji, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2133-2138.
2. “Application of Phosphonium Salts to the Reactions of Various Kinds of Amides” Sugimoto, O.; Mori, M.; Moriya, K.; Tanji, K. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1112-1118.
3. “Preparation of a Useful Synthetic Precursor, 2-Substituted 4(3*H*)-Quinazolinone: Directed Lithiation and *N*³-Deprotection of 3-*t*-Butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinone” Sugimoto, O.; Yamauchi, Y.; Tanji, K. *Heterocycles* **2002**, *57*, 323-326.
4. “Preparation of Nitrogen-Containing π -Deficient Heteroaromatic Grignard Reagents: Oxidative Magnesiumation of Nitrogen-Containing π -Deficient Halogenoheteroaromatics Using Active Magnesium” Sugimoto, O.; Yamada, S.; Tanji, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2054-2057.

目次

	頁
はじめに	5
第1章 π 電子不足系含窒素複素環ハロゲノ体の新規合成法の開発	17
第1節 ホスホニウム塩を用いた 2(1 <i>H</i>)-quinolinone のクロル化反応	19
第2節 ホスホニウム塩を用いた 2(1 <i>H</i>)-quinolinone のブロム化反応	21
第3節 ホスホニウム塩を用いた各種複素環オキシ体のハロゲノ化反応	22
第4節 塩素-ヨウ素交換反応を用いた各種複素環オキシ体のヨード化反応	24
第5節 ホスホニウム塩とアミドとの反応	25
第6節 まとめ	28
第2章 テルリウム-リチウム交換反応を用いた π 電子不足系含窒素複素環への求電子試薬由来側鎖の導入	30
第1節 4-Chloro-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine のテルル化反応およびテルロ体のリチオ化反応	33
第2節 各種複素環のリチオ化反応	36
第3節 まとめ	38
第3章 活性 Mg を用いた π 電子不足系含窒素複素環のマグネシオ化反応	40
第1節 2-ハロゲノピリジンと活性 Mg との反応	42
第2節 カルボニル化合物存在下での 2-ハロゲノピリジンのマグネシオ化反応	44

第 3 節	Grignard 反応と Barbier 反応の比較	46
第 4 節	各種複素環ハロゲン体を用いた Barbier 反応	49
第 5 節	まとめ	52
第 4 章	脱保護可能な置換基を有する 4(3 <i>H</i>)-キノズリノンのリチオ化反応	53
第 1 節	4(3 <i>H</i>)-Quinazolinone のリチオ化反応	54
第 2 節	3- <i>tert</i> -Butoxycarbonyl-4(3 <i>H</i>)-quinazolinone のリチオ化反応および 3 位の脱保護反応	56
第 3 節	まとめ	58
第 5 章	総括	60
	謝辞	62
	実験の部	63
	第 1 章に関する実験	64
	第 2 章に関する実験	71
	第 3 章に関する実験	77
	第 4 章に関する実験	80
	引用文献	85

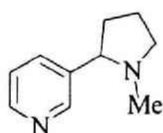
本文中において、以下に示す略号を使用した。

略号	名称
<i>Anal.</i>	elemental analysis
Bp	boiling point
br	broad
brs	broad singlet
Bu	butyl
Calcd	calculated value
d	doublet
DA	diisopropylamino
DME	dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMG	directed metalating group
DMSO	dimethylsulfoxide
Et	ethyl
Het	heterocyclic
LDA	lithium diisopropylamide
LTMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
m	multiplet
Me	methyl
Mp	melting point
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
Pr	propyl
rt	room temperature
s	singlet
t	triplet
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran-2-yl
TLC	thin layer chromatography
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidiny

はじめに

芳香環内に窒素原子を含む環である含窒素複素環は、多くの医薬品の基本骨格となっている。含窒素複素環は、環内炭素の π 電子密度をベンゼン環炭素のそれと比較することにより、 π 電子過剰系と π 電子不足系とに分けることができる。このうち、ピリジン・ピリミジンに代表される π 電子不足系複素環には、以下に示すような医薬品の例があり、 π 電子不足系複素環への官能基導入反応は、様々な種類の誘導体を合成する上で有用なものであると言える。

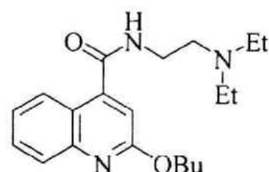
Natural Products and Medicinal Drugs with π -Deficient Heterocycles



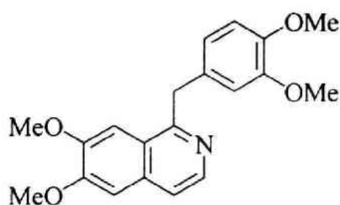
Nicotine
脱分極性自律神経節遮断薬



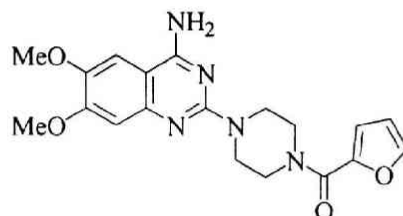
5-Fluorouracil
ピリミジン代謝拮抗薬



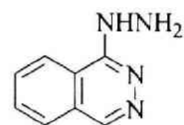
Dibucaine
合成局所麻酔薬



Papaverine
平滑筋弛緩薬



Prazosin
選択的 α_1 受容体遮断薬



Hydralazine
血管拡張薬

π 電子不足系複素環は、ベンゼンあるいは π 電子過剰系複素環とは大きく異なった化学的反応性を有している。すなわち、 π 電子不足系複素環は、付加-脱離機構あるいは付加-酸化機構によってカルバニオン、アミン、アルコキシド等の求核試薬由来側鎖を比較的容易に導入できる^{1,2}のに対し、求電子置換反応については、ベンゼンの場合と比べてきわ

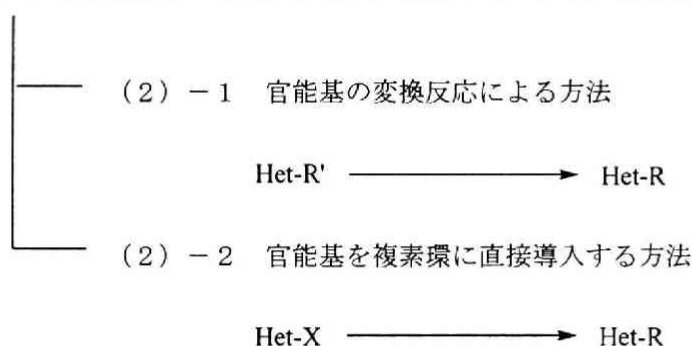
めて進行しにくいことが知られている。そこで π 電子不足系複素環においては、温和な条件での求電子試薬由来側鎖の導入についての検討がなされてきた。 π 電子不足系複素環（以下、特記なき場合は π 電子不足系複素環を単に複素環と略記する）への求電子試薬由来側鎖の導入法としては、「環合成あるいは環変換によって側鎖を持つ複素環を合成する方法」と「複素環部分の構築後に側鎖の変換あるいは導入を行う方法」とに大別される。そして後者は更に、「官能基の変換反応による方法」と「官能基を複素環に直接導入する方法」とに分けることができる。

π 電子不足系含窒素複素環への求電子試薬由来側鎖の導入法

(1) 環合成あるいは環変換によって側鎖を持つ複素環を合成する方法



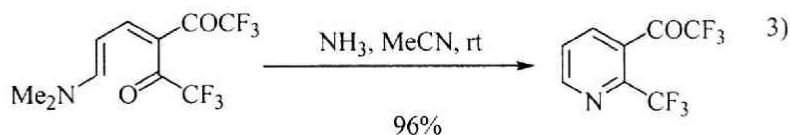
(2) 複素環部分の構築後に側鎖の変換あるいは導入を行う方法



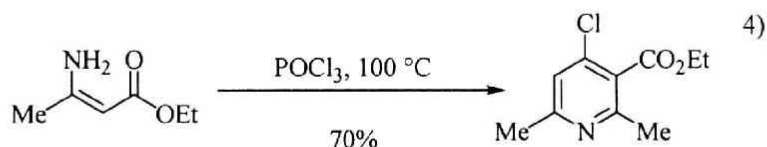
(1) 環合成あるいは環変換によって側鎖を持つ複素環を合成する方法

特定の側鎖を持った反応基質を用いて閉環反応を行い、複素環上に側鎖を導入する手法である。アシル基、³アルコキシカルボニル基、⁴ニトロ基、⁵カルボキシル基⁶等の側鎖を持った複素環の合成が可能である。

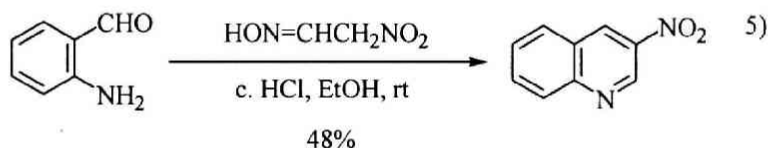
すなわち、たとえば 1,5-ジカルボニル化合物等価体とアンモニアとの反応により 3-trifluoroacetyl-2-trifluoropyridine が合成される。³



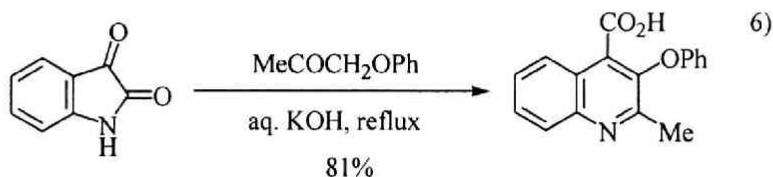
また、ethyl 3-aminocrotonate 2 分子による閉環、続くクロル化反応によって ethyl 4-chloro-2,6-dimethylpyridine-3-carboxylate が得られる。⁴



2-Aminobenzaldehyde と nitroacetaldehyde oxime を出発物質とする Friedlander 法により 3-nitroquinoline が合成される。⁵



また、環変換反応の例として、isatin を開環することにより生成する 2-aminopheny- α -oxoacetic acid および活性メチレン化合物である phenoxyacetone を用いた 2-methyl-3-phenoxyquinoline-4-carboxylic acid の合成が知られている。⁶



複素環誘導体を合成するうえで、閉環反応は不可欠な反応であり、古くより様々な複素環の環合成について検討が行われてきた。良好な収率を与える反応も多く、求電子側鎖を有する複素環誘導体の合成法として優れた方法のひとつであるが、側鎖の種類によっては、

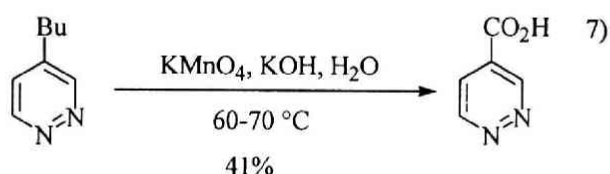
複素環上の任意の部位に導入できない場合もある。

(2) 複素環部分の構築後に官能基の変換あるいは導入を行う方法

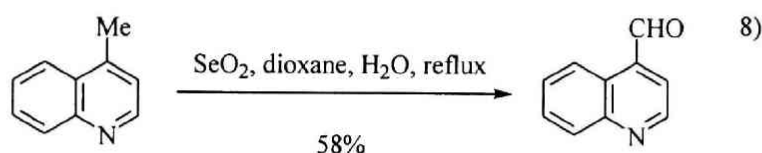
(2) - 1 官能基の変換反応による方法

複素環上の官能基を反応させ、目的とする側鎖に変換する手法である。アルキル基の酸化によるカルボキシル基⁷あるいはホルミル基への変換、⁸カルボキシル基の脱離による求電子試薬由来側鎖の導入反応⁹等が知られている。

たとえば、酸化剤として KMnO_4 を用いることによりアルキル基はカルボキシル基まで酸化される。⁷

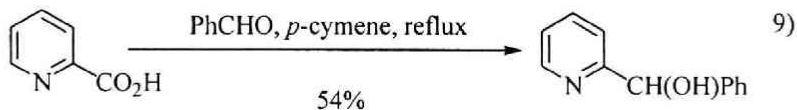


これに対し、アルキル基を SeO_2 で酸化すると、ホルミル基の状態では反応が停止することから、複素環ホルミル体の合成法のひとつとして有用である。⁸



複素環カルボン酸誘導体を芳香族カルボニル化合物共存下にて加熱することにより、脱炭酸と共にカルボニル化合物由来側鎖が導入される反応は Hammick 反応として知られている。⁹本反応については、報告されている親電子試薬のほとんどが芳香族カルボニル化合物であり、脂肪族カルボニル化合物を始めとした他の親電子試薬を用いた例がほとんど見られないこと、および基質として用いるカルボン酸の構造により、得られる生成物の収率

に差が生じることが知られている。

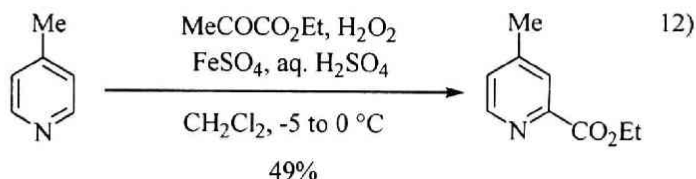
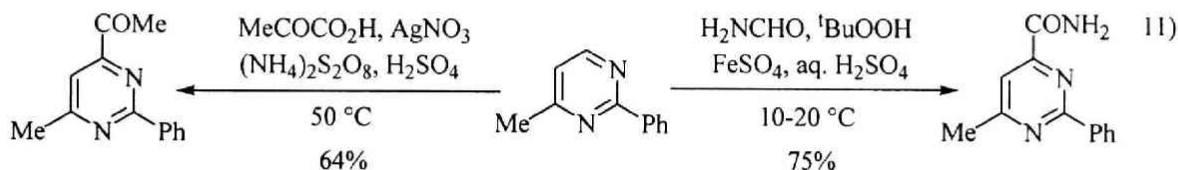
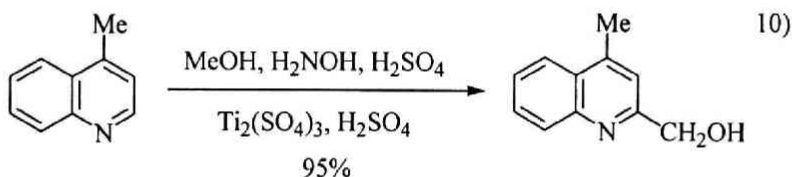


(2) - 2 官能基を複素環に直接導入する方法

複素環上の官能基を別の官能基に置き換える手法であり、以下に示すような方法が知られている。

(A) ラジカルとの反応

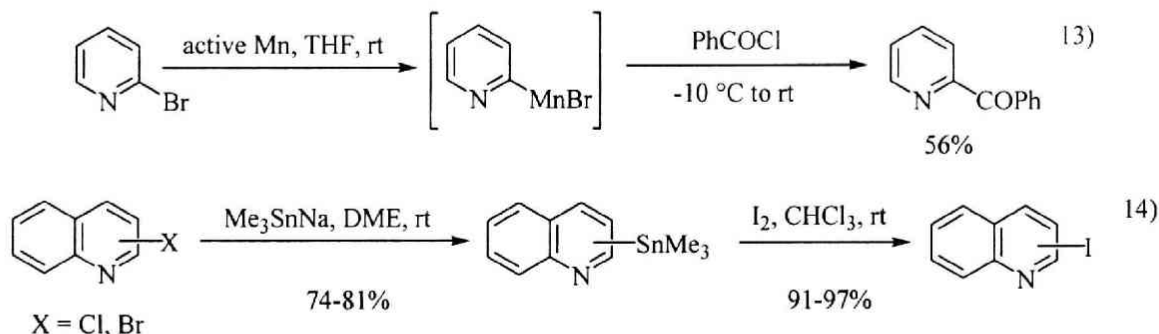
ラジカル反応による、複素環への官能基導入法の中でも特に、ヒドロキシメチルラジカル、¹⁰アシルラジカル、¹¹カルバモイルラジカル¹¹あるいはアルコキシカルボニルラジカル¹²を用いた方法は、複素環の π 電子密度の低い部位に位置選択的に反応するうえ、好収率であることが多く、側鎖の導入反応として高い合成上の有用性を持っている。



(B) 複素環メタル体と求電子試薬との反応

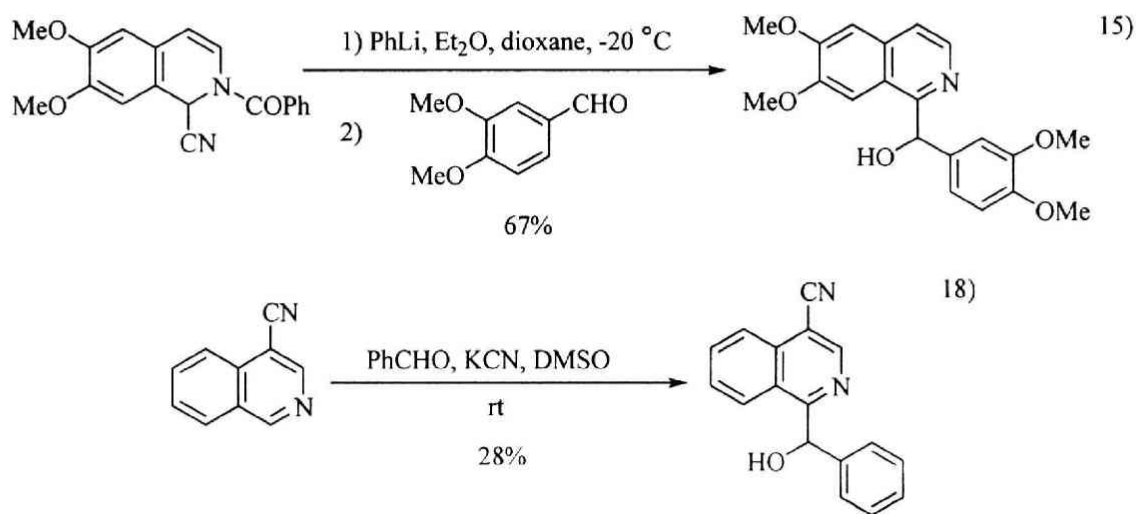
ハロゲン-メタル交換反応、水素-メタル交換反応等の手法により複素環をメタル化し、

これに求電子試薬を反応させることで複素環上に求電子試薬由来側鎖を導入する方法は、金属として Li あるいは Mg を用いた場合が多く、種々の報告例がある。この他に活性 Mn を用いた酸化的付加反応、¹³ Sn 化合物を用いた反応¹⁴ 等が報告されているが、報告数は少ない。複素環リチオ体およびマグネシオ体に関する報告例については後述する。



(C) 複素環の炭素-窒素二重結合へのシアンイオン付加による方法

複素環上の炭素-窒素二重結合へのシアンイオンの付加反応により生成するジヒドロ体は α -メチン水素を有しており、この α -メチン水素を引き抜きカルバニオンとした後で求電子試薬由来側鎖を導入できることが知られている。

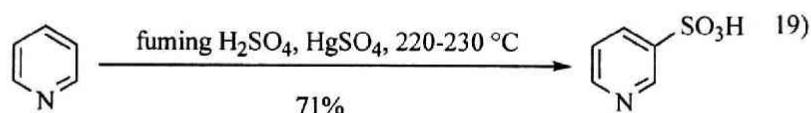


すなわち、含窒素複素環と酸ハライドおよび KCN との反応により生成する Reissert 化合物を用いる方法¹⁵⁻¹⁷ が古くより知られている他、シアンイオン付加体を用いた方法（ベンゾイン縮合様反応）¹⁸ についても検討がされている。これらの反応については、縮合環を

有するダイアジンについていくつかの検討が行われているが、用いる複素環における反応性の差異が大きく、また副反応が優先して起こる場合も多い。

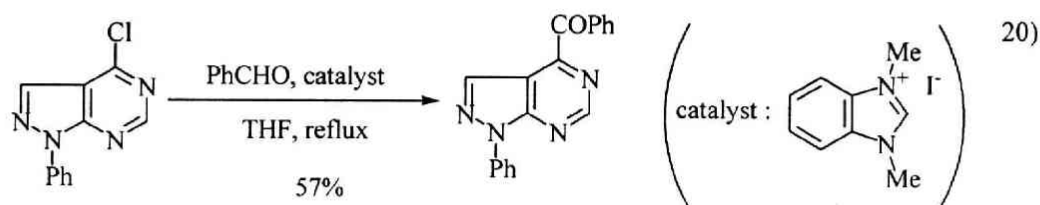
(D) 求電子置換反応

先にも述べたように、複素環は求電子置換反応が極めて進行しづらい。たとえばピリジンにおいては、環窒素による電子求引効果の影響が少ないβ位においてスルホン化反応¹⁹⁾が進行するが、下に示すように苛酷な反応条件を必要とする。また環窒素による電子求引効果の影響を大きく受けるα位、γ位においては反応は進行しない。



(E) 求核試薬による反応

極性転換により、求電子側鎖を付加-脱離反応によって求核的に複素環に導入することが可能である。たとえば、通常求電子試薬由来側鎖として導入されるアシル基を、アシルアニオン等価体の形で求核的に複素環に導入することができる。²⁰⁾



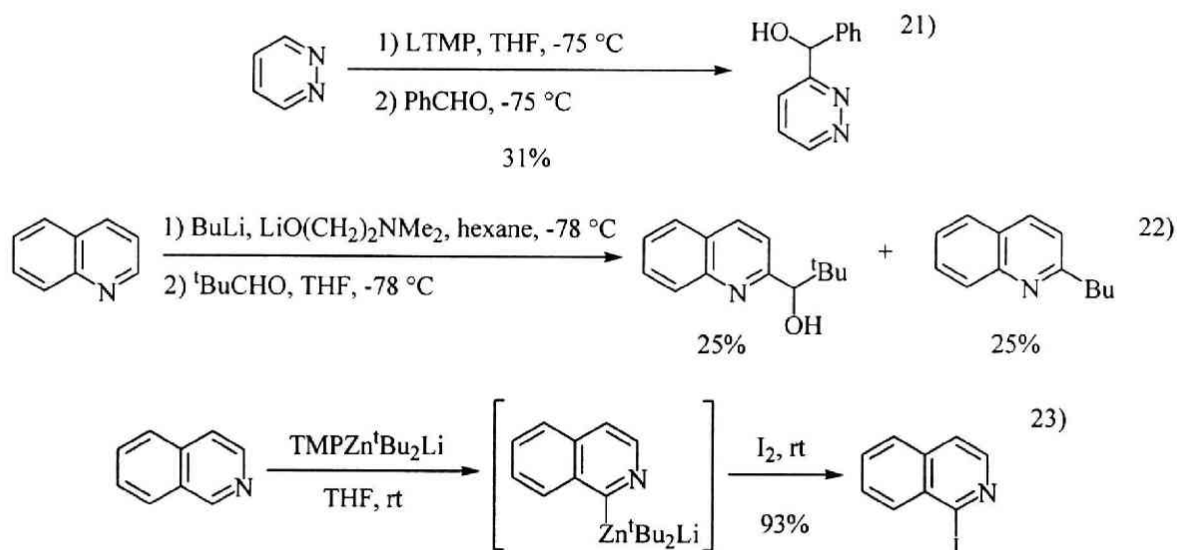
以上述べたように、複素環への求電子試薬由来側鎖の導入反応は、これまでに数多くの反応が報告されており、反応収率や反応部位の選択性、あるいは導入可能な官能基の種類等において、それぞれ特長を有している。

ところで、複素環メタル体を経由した求電子試薬由来側鎖の導入反応は、側鎖を導入す

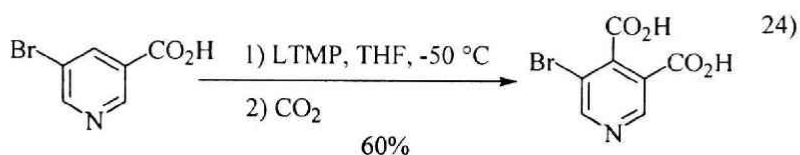
る部位を制御できることに加え、導入可能な官能基の種類も多い。求電子試薬由来側鎖の導入を志向した複素環のメタル化においては、生成したメタル体の求電子試薬に対する反応性の点から、リチウム試薬およびマグネシウム試薬が繁用されている。現在までに、単環モノアジン、単環ダイアジンおよび縮合環を有するモノアジンを中心として、以下に示すリチオ化およびマグネシオ化反応が報告されている。

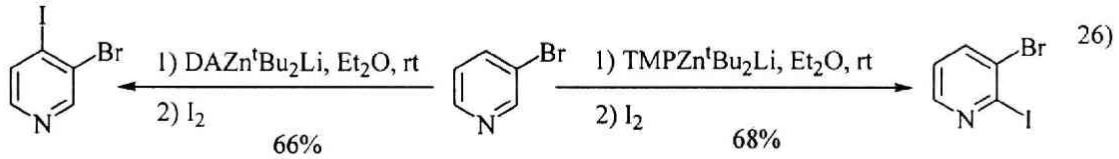
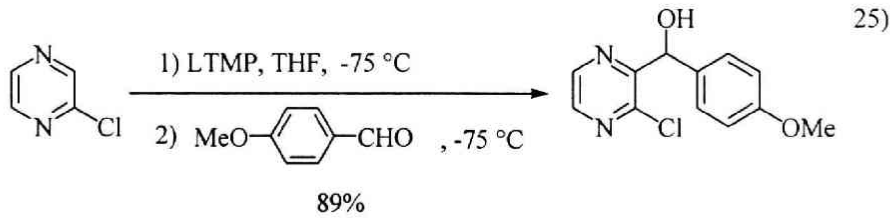
(1) 水素-メタル交換反応²¹⁻²⁶

複素環上の水素を有機リチウム試薬で引き抜き、複素環リチオ体とする反応であり、有機リチウム試薬としては求核性の小さいリチウムアミドが主に用いられる。DMGを持たない複素環においては、リチオ化反応は環窒素の α 位に選択的に進行する。²¹⁻²³



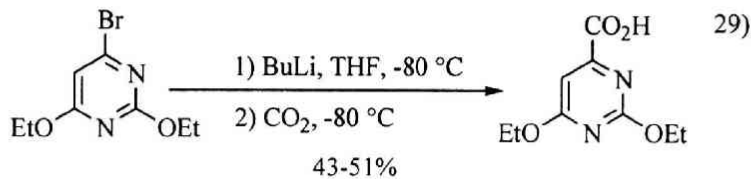
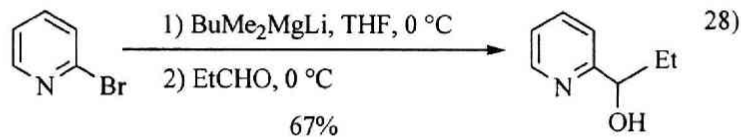
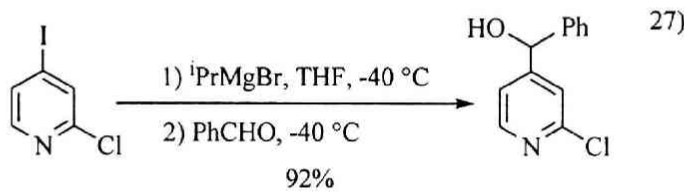
DMGを有する複素環と有機リチウム試薬の反応においては、リチオ化反応はDMGの α 位にて進行する。²⁴⁻²⁶



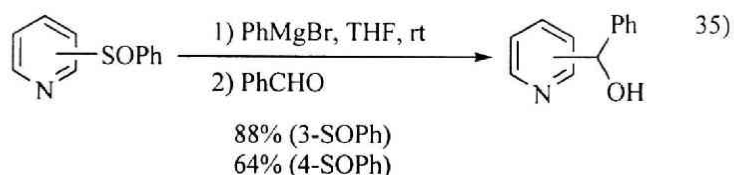


(2) ハロゲン (スルホキシド) -メタル交換反応²⁷⁻³⁵

低温下、複素環ハロゲノ体を有機マグネシウム試薬あるいは有機リチウム試薬と反応させることにより、対応する複素環メタル体が得られる。²⁷⁻³⁴ 有機マグネシウム試薬を用いた複素環のマグネシオ化反応が比較的温和な温度条件にて進行するのに対し、有機リチウム試薬を用いた複素環のリチオ化反応はより苛酷な温度条件を必要とする。

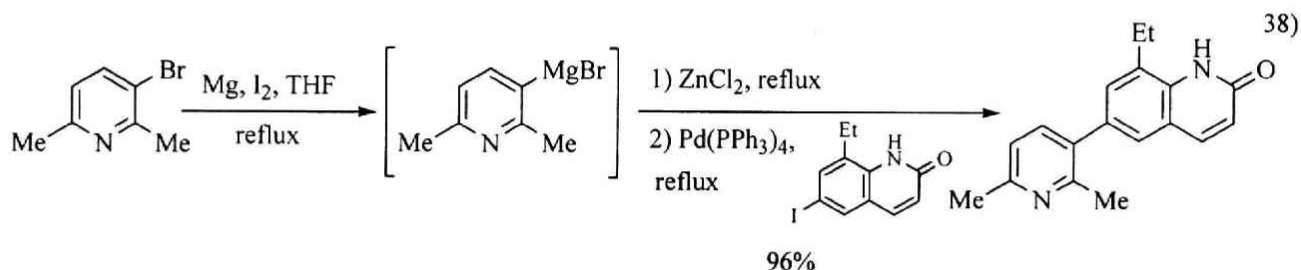
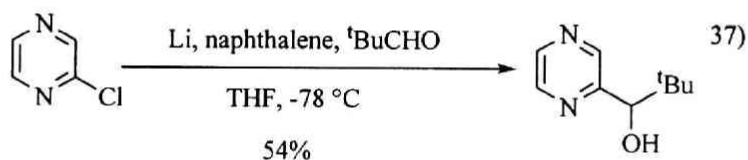
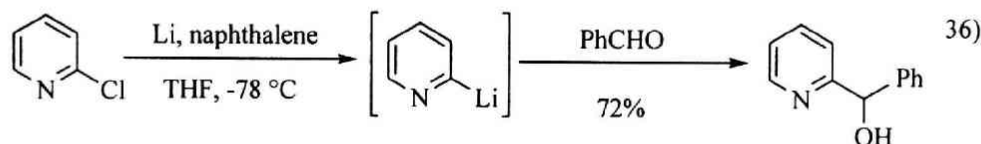


また、複素環ハロゲノ体の代わりにピリジンあるいはキノリンのスルホキシド体を用いたマグネシオ化反応³⁵についても報告がされているが、反応基質は環窒素に対してβ位またはγ位のスルホキシド体に限定される。



(3) 金属を用いたメタル化反応³⁶⁻³⁸

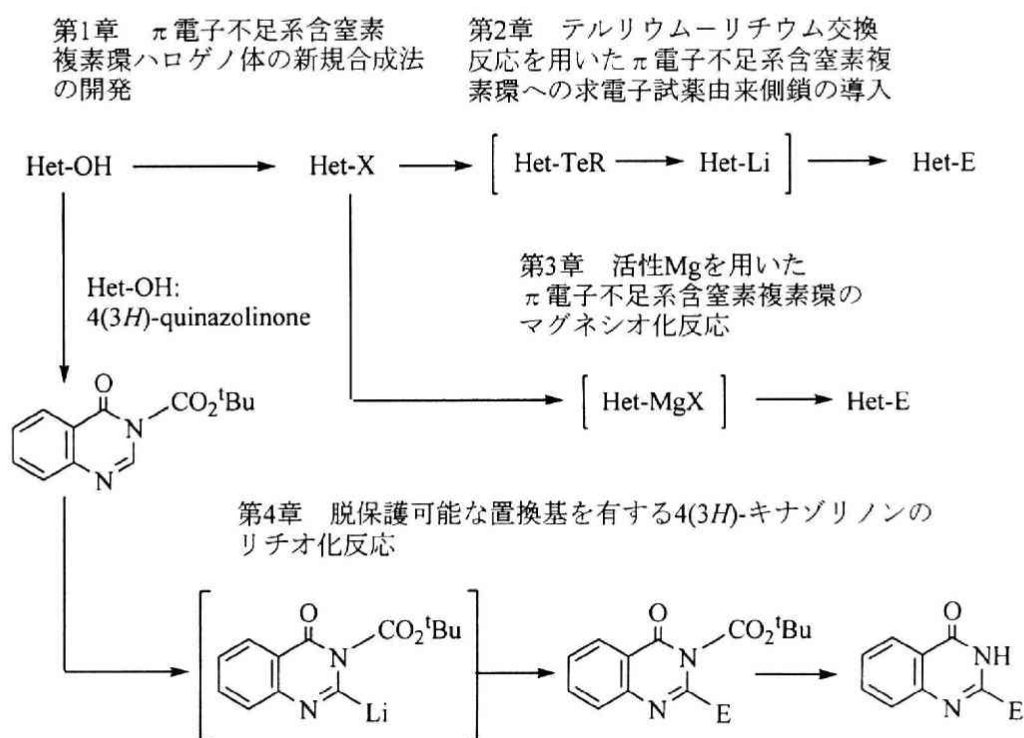
複素環ハロゲン体と金属を用いたメタル化反応は、複素環の環窒素がメタル化反応を阻害することから報告例はそれほど多くない。リチオ化反応に関しては、lithium naphthalenide^{36,37}を用いた反応がいくつか知られているものの、マグネシオ化反応³⁸に関しては3-ブロモピリジン誘導体を反応基質として用いた例があるのみである。



このように、単環モノアジン、単環ダイアジンおよび縮合環を有するモノアジンのメタル化反応に関しては、ある程度の報告例があるものの、縮合環を有するダイアジンのメタル化反応に関する検討は、9*H*-プリン、³⁹ 3*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*d*]ピリミジン、⁴⁰ およびシンノリン⁴¹の各誘導体に関する例が知られているのみである。縮合環を有するダイアジン類には薬理活性的にも興味深い化合物が多く、これらの類縁体を効率良く合成するためにも、複素環における、一般性を有する求電子試薬由来側鎖導入反応の確立は極めて有用

なものとする。

今回著者は、複素環全般に適用可能な求電子試薬由来側鎖の導入反応の確立を目的として、複素環の中でも特に、メタル化反応に関する報告が少ない、縮合環を有するダイアジン類のリチオ化反応およびマグネシオ化反応を行い、縮合環を有するダイアジン類への求電子試薬由来側鎖の導入を試みた。なお、1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジンおよび9*H*-プリンはアゾールを縮合環として有するピリミジンであり、 π 電子過剰性の性質と π 電子不足性の性質の双方が観察される。しかしながらピリミジン環上においては π 電子不足性の性質を持っていることから π 電子不足系の反応基質として取り上げた。



第1章では、複素環上に官能基を導入する上で重要な合成中間体である複素環ハロゲン体の新規合成法の開発について述べる。Triphenylphosphine 及び *N*-chlorosuccinimide または *N*-bromosuccinimide から得られるホスホニウム塩をハロゲン化試薬として用いることで、

水を用いた反応停止が不要となる等、生成物の単離精製操作の簡略化が可能となった。一般に複素環ブロモ体は、メタル化反応を行うにあたっての重要な反応基質であるが、ブロム化剤として用いられている PBr_3 や POBr_3 が高価な試薬であるといった点が複素環ブロモ体を合成する上での問題点となっていた。これに対し、今回見出した手法を用いることで、複素環ブロモ体の安価かつ簡便な合成が可能となった。また本クロル化反応と塩素-ヨウ素交換反応を組み合わせて用いることで、複素環オキシ体からワンポットにて対応するヨード体を得ることができた。さらにアミドの脱水反応、Vilsmeier 試薬の調製等、 POCl_3 の関与する反応について、ホスホニウム塩を用いた検討を行い、その結果いずれの場合においても良好な収率にて対応する生成物を得ることができた。

続く第 2 章では、テルリウム-リチウム交換反応を用いた各種複素環リチオ体の調製について述べる。複素環は、求核試薬に対する反応性が極めて高いことから、アルキルリチウム等を用いたハロゲン-リチウム交換反応においては副反応が生じ易く、その報告例も少ない。今回、複素環クロロ体から誘導したテルロ体をリチオ化する方法によって、円滑に複素環リチオ体を調製できることを見出した。

第 3 章においては、これまでにほとんど報告例のない、酸化的付加反応を用いた複素環マグネシオ体の調製およびその反応性について述べる。本研究によって、温和な条件で複素環マグネシオ体を調製できることを見出すと共に、Grignard 反応と Barbier 反応とではカルボニル化合物に対する反応性が異なることを明らかにした。

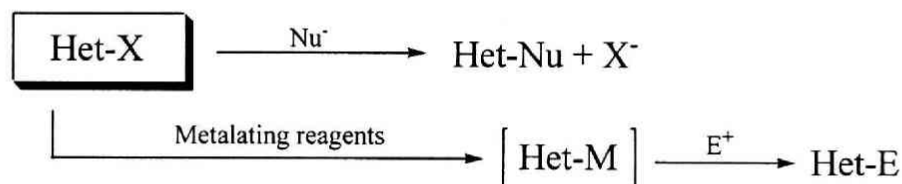
第 4 章では複素環オキシ体として 4(3*H*)-キナゾリノンを取り上げ、その 3 位置換体の 2 位直接リチオ化反応、続く 3 位脱保護により、選択的に 4(3*H*)-キナゾリノンの 2 位置換体が合成できた。

以下各章ごとにその詳細を述べる。

第1章 π電子不足系含窒素複素環ハロゲン体の新規合成法の開発

複素環ハロゲン体は、その環上に様々な種類の官能基を導入する上で重要な合成中間体となる化合物である。たとえばハロゲンが環内窒素による電子求引効果の影響を受ける部位、すなわち環内窒素からみてα位（あるいはγ位）にある場合、カルバニオン、アルコキシド、アミンといった各種求核試薬との反応によって、複素環上に炭素、酸素あるいは窒素官能基を有する化合物を合成することができる。^{1,2} また、本論文にて述べるリチオ化反応、マグネシオ化反応を始めとした各種メタル化反応において複素環ハロゲン体を反応基質として用いることで、各種求電子試薬由来側鎖を持つ複素環の合成が可能である (Scheme 1-1)。

Scheme 1-1

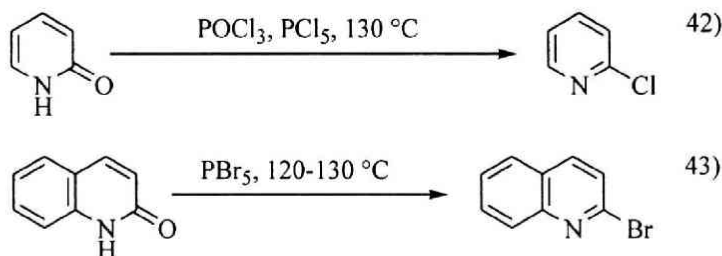


Het = Electron-deficient heteroaromatic; X = Cl, Br, I; Nu = Nucleophiles;

E = Electrophile; Metalating reagents = RLi, RMgX, Li, Mg; M = Li, Mg.

ところで、複素α-(γ-)ハロゲン体は複素環α-(γ-)オキシ体とハロゲン化剤との反応により合成されることが古くより知られている。⁴²⁻⁵² たとえば Scheme 1-2 に示すように、2-chloropyridine⁴²はPOCl₃およびPCl₅の反応により、また2-bromoquinoline⁴³はPBr₅の反応により、それぞれ対応するオキシ体から合成される。ヨード体については、対応するオキシ体からの直接変換は知られておらず、主に塩素-ヨウ素交換反応により合成される。⁵³

Scheme 1-2

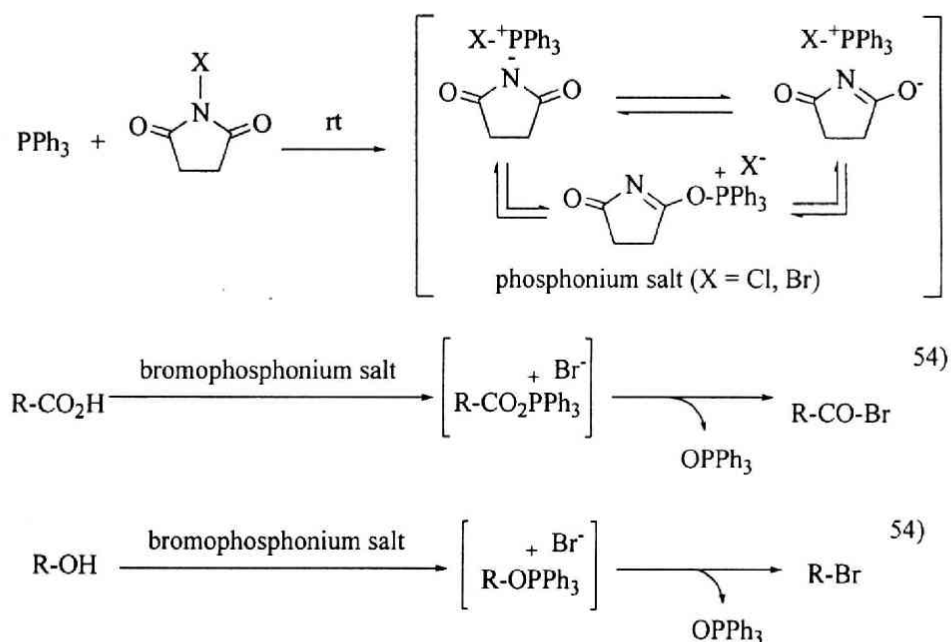


上述のハロゲノ化反応においては、ハロゲノ化剤であるハロゲノ化ホスホリルあるいは五ハロゲノ化リンを反応溶媒も兼ねて過剰量用い、加熱することで良好な収率にて、生成物である複素環ハロゲノ体を合成できるため、現在においてもおおむね当初の反応試薬および反応条件を用いて、対応するハロゲノ体の合成が行われている。しかしながら、これらの試薬は水との反応性が極めて高く、後処理において水を加える際に多量の熱とハロゲノ化水素を発生するために細心の注意を払う必要がある。またブロム化剤である POBr_3 や PBr_5 においては試薬自体が高価であるといった問題点があり、複素環のハロゲノ化反応において、新たなハロゲノ化剤の開発が望まれる。

ところで近年、triphenylphosphine と *N*-ハロゲノコハク酸イミドより調製されるホスホニウム塩（以下単にホスホニウム塩と略記する）を用いたハロゲノ化反応が見出され、カルボン酸やアルコールからの酸ハロゲノ化物やハロゲノ化アルキルの合成が報告されている (Scheme 1-3)。⁵⁴ この合成法は、リン原子と酸素原子との高い親和性を利用してリン-酸素結合を形成し、ホスホニウム塩を用いて水酸基部分を活性化させているという点においてハロゲノ化ホスホリルや五ハロゲノ化リンとほぼ同様の反応機構により進行するものであり、複素環ハロゲノ体の合成への応用が期待できる。本ホスホニウム塩は水に対して穏やかな反応性を有していることから、単離精製に際し水の添加および抽出操作を行うことな

く、溶媒濃縮後カラムクロマトグラフィーを行えるという利点があり、さらにホスホニウム塩における対アニオンであるハロゲノ化物イオンを代えることで複素環クロロ体、ブromo体およびヨード体すべてのハロゲノ体の合成への応用が期待される。

Scheme 1-3



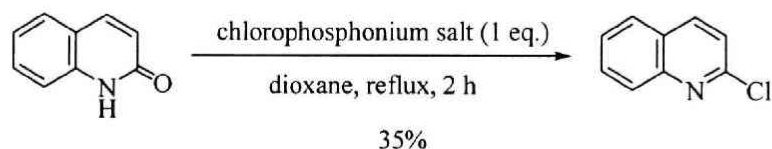
筆者は、反応基質として複素環オキシ体を用い、ホスホニウム塩をハロゲノ化試薬とした、複素環の簡便かつ安価なハロゲノ体の合成法の開発を行った。加えて、従来ハロゲノ化ホスホリルを用いて行われていた反応をホスホニウム塩にて達成することで、ハロゲノ化ホスホリルの代替試薬としての可能性を示すことができるのではないかと考え、アミドの脱水および Vilsmeier 試薬の調製についての検討を行ったので併せて以下に詳述する。

第1節 ホスホニウム塩を用いた 2(1*H*)-quinolinone のクロル化反応

まず、2(1*H*)-quinolinone を反応基質として、当量のクロロホスホニウム塩を用い、dioxane

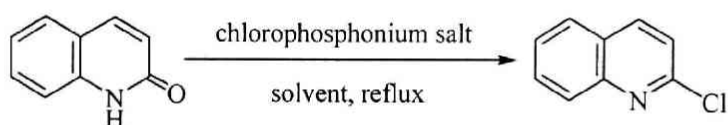
溶媒中 2 時間加熱還流を行ったところ、目的物である 2-chloroquinoline が 35%の収率で得られた (Scheme 1-4)。

Scheme 1-4



このことから、クロロホスホニウム塩が 2(1H)-quinolinone のクロル化に適用できることが明らかとなったので、次に収率向上を目的として、反応時間、クロロホスホニウム塩の量および溶媒の種類について検討を行った (Table 1-1)。

Table 1-1



Entry	Phosphonium salt (eq.)	Solvent	Time (h)	Yield (%)
1	1	dioxane	4	39
2	1	dioxane	8	35
3	2	dioxane	4	58
4	5	dioxane	4	63
5	5	THF	6	31

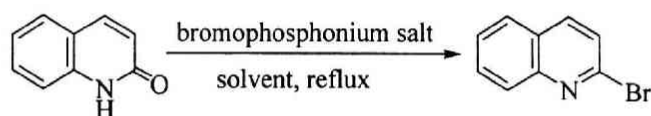
Dioxane 溶媒中、2(1H)-quinolinone に対して当量のクロロホスホニウム塩を用い、加熱還流の時間を 2 時間から 4 時間および 8 時間に延長させたが、その収率はそれぞれ 39% および 35% と顕著な差は見られなかった (entries 1 and 2)。しかしながら、4 時間の場合に、わずかではあるが良好な結果を与えたことから、反応時間を 4 時間に固定し、次いで用いる

クロロホスホニウム塩の量を2倍および5倍として同様に反応を行ったところ、収率を58%および63%と向上させることができた (entries 3 and 4)。また、溶媒として dioxane に代えて THF を用いた場合、生成物の収率は31%と、dioxane を用いた場合よりも低収率となった (entry 5)。

第2節 ホスホニウム塩を用いた 2(1*H*)-quinolinone のブロム化反応

前節において、2(1*H*)-quinolinone のクロル化反応が進行することが判明したので、続いてブromoホスホニウム塩を用いた 2(1*H*)-quinolinone のブロム化反応の検討を行った (Table 1-2)。その結果、クロル化反応の場合と同様に、ホスホニウム塩の量を増やすに従い生成物の収率が向上し、5倍量の試薬を用いた場合に、2-bromoquinoline を90%の高収率で得ることができた (entries 1-3)。

Table 1-2

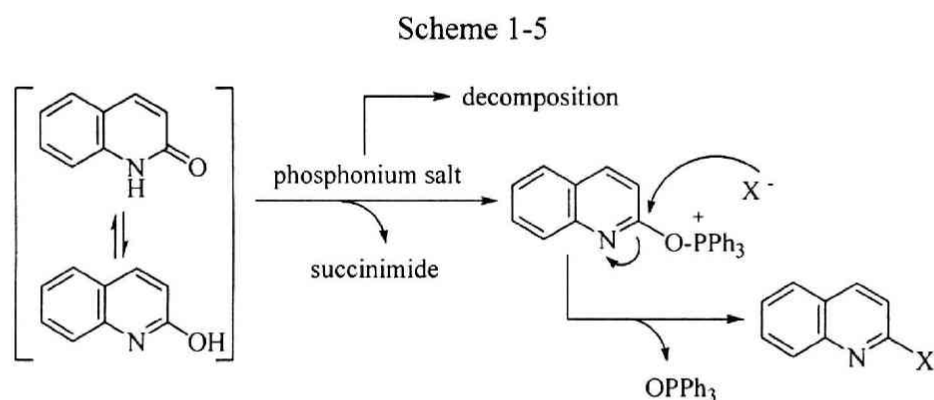


Entry	Phosphonium salt (eq.)	Solvent	Time (h)	Yield (%)
1	1	dioxane	4	46
2	2	dioxane	4	71
3	5	dioxane	4	90
4	5	THF	11	0

溶媒として THF を用いたところ、2-bromoquinoline は得られなかった (entry 4)。これは THF 溶媒中でのクロル化反応が低収率となったことと同様の原因と推察される。すなわち、従来より用いられている POCl₃ による複素環オキシ体のクロル化についても、お

おむね 100 °C 以上の加熱が必要であることから、同様に本ハロゲノ化反応においても相應の熱を必要とすると考えられる。これに対して、THF は dioxane よりも低沸点 (66 °C) であるために反応が進行しにくかったものと推察される。

本ハロゲノ化反応は Scheme 1-5 に示す反応機構のように、基質であるオキシ体とホスホニウム塩が 1 対 1 で反応すると考えられるが、良好な収率を得るために過剰量のホスホニウム塩を要すること、また黒色の構造不明物が生成することより、ホスホニウム塩の分解反応が競争的に進行しているものと予想される。

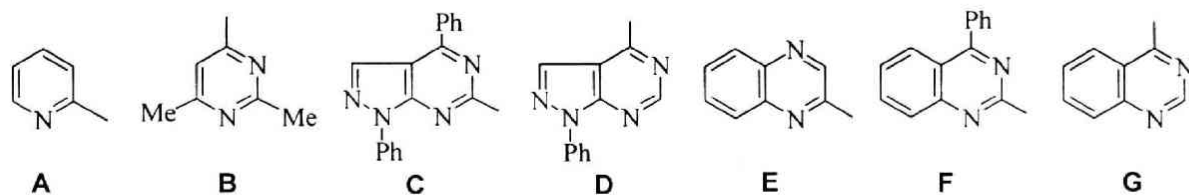
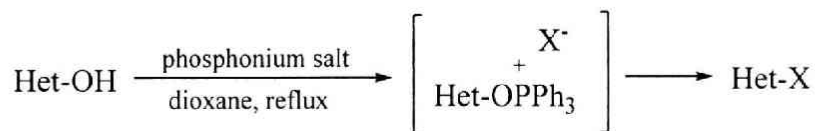


N-Iodosuccinimide と triphenylphosphine より調製されるヨードホスホニウム塩を用いたヨード化反応についても検討を行ったが、目的とする 2-iodoquinoline は得られなかった。この原因については現在のところ、ヨードホスホニウム塩が熱に不安定で 2(1*H*)-quinolinone のヨード化反応よりも自己分解の速度が速いためではないかと考えている。

第 3 節 ホスホニウム塩を用いた各種複素環オキシ体のハロゲノ化反応

次に本ハロゲノ化反応の一般性を確かめるべく、各種複素環オキシ体のクロル化及びブロム化を行い、Table 1-3 に示す結果を得た。

Table 1-3

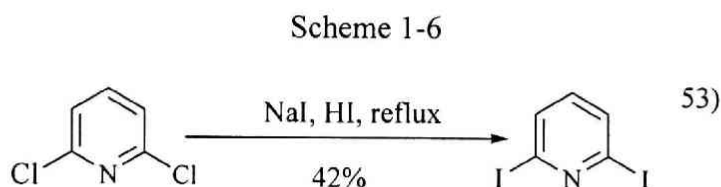


Entry	Het-	Phosphonium salt	Time (h)	Yield (%)
1	A	X=Cl (5 eq.)	4	43
2	A	X=Br (5 eq.)	4	54
3	B	X=Cl (2 eq.)	4	74
4	B	X=Br (5 eq.)	9.5	84
5	C	X=Cl (5 eq.)	4	89
6	C	X=Br (7 eq.)	4	71
7	D	X=Cl (5 eq.)	7	56
8	D	X=Br (5 eq.)	8.5	50
9	E	X=Cl (5 eq.)	4	88
10	E	X=Br (5 eq.)	4	43
11	F	X=Cl (5 eq.)	4	82
12	F	X=Br (5 eq.)	4	49
13	G	X=Cl (5 eq.)	4	73
14	G	X=Br (2 eq.)	1	5
15	G	X=Br (2 eq.)	4	1

第1節で述べた結果より得られた最適条件、すなわち過剰量のホスホニウム塩を用い、dioxane 溶媒下 1~9.5 時間の加熱還流にて反応を行ったところ、用いる基質により若干収率に差は見られるものの、総じていずれの場合にもほぼ満足しうる収率にて対応するハロゲン体を与えることが判明した (entries 1-13)。4(3*H*)-Quinazolinone とプロモホスホニウム塩との反応によって得られる 4-bromoquinazoline の収率が 1~5%と極めて低い (entries 14 and 15) が、これは生成した 4-bromoquinazoline が反応系中あるいは後処理中に分解したためであると考えている。

第4節 塩素-ヨウ素交換反応を用いた各種複素環オキシ体のヨード化反応

複素環ヨード体は、クロロ体、プロモ体よりも円滑にハロゲン-メタル交換反応を進行させうることから、求電子側鎖を導入する際の反応基質として重要である。複素環ヨード体の合成法としては、クロロ体に対して HI および NaI を反応させる方法が一般的に用いられている (Scheme 1-6)。⁵³

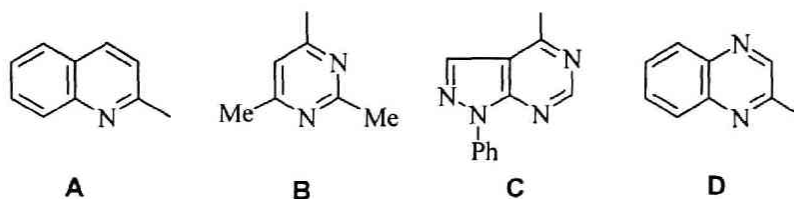
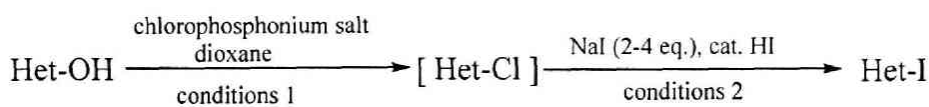


第2節で述べたように、ヨードホスホニウム塩を用いた 2(1*H*)-quinolinone の直接ヨード化反応は進行しなかったため、クロロホスホニウム塩によるクロル化反応と塩素-ヨウ素交換反応を組み合わせたワンポットヨード化反応について検討を行った。

すなわち、Table 1-4 に示した 4 種類の複素環オキシ体 (2(1*H*)-quinolinone, 2,6-dimethyl-

4(3*H*)-pyrimidinone, 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4(5*H*)-one, 2(1*H*)-quinoxalinone) とクロロホスホニウム塩とを、dioxane 溶媒中加熱還流させクロル化した後、クロロ体を単離精製することなく、反応液に NaI と触媒量の HI を加え、室温または還流条件下反応させた。その結果、31% ~60% と若干低収率ではあるが、対応するヨード体を得ることができた。

Table 1-4



Entry	Het-	Conditions 1	Conditions 2	Yield (%)
1	A	reflux, 6 h	reflux, 10 h	53
2	B	reflux, 9 h	reflux, 9 h	60
3	C	reflux, 8 h	rt, 14 h	31
4	D	reflux, 10 h	reflux, 6 h	41

従来の手法を用いてオキシ体からクロロ体、ヨード体と連続的に合成する場合は、 POCl_3 等のハロゲノ化試薬を除去するためにクロロ体を単離精製する必要があった。これに対し、筆者の行った手法においては中間原料であるクロロ体を単離精製することなく塩素-ヨウ素交換反応を行える利点があり、複素環ヨード体の簡便な合成法として有用なものであると考える。

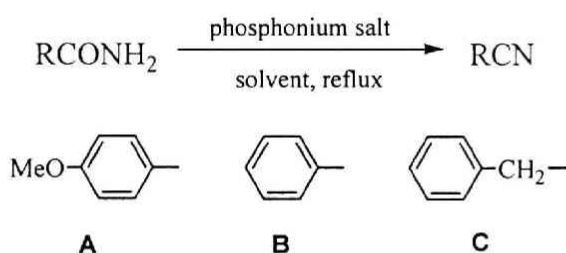
第5節 ホスホニウム塩とアミドとの反応

ホスホニウム塩を用いたハロゲノ反応は、Scheme 1-5 に示したように、リン原子と酸素

原子との高い親和性を利用してリン-酸素結合を生成させることによって進行するという点において、ハロゲン化ホスホリルとほぼ同様の反応機構であると推察される。そこで、ハロゲン化ホスホリルを用いた反応全般に対してもホスホニウム塩が適用できるのではないかと考え、アミドの脱水反応及び Vilsmeier 反応について検討を行った。

一級アミドは POCl_3 との反応によって脱水反応が進行し、対応するニトリルを与えることが知られている⁵⁵ことから、今回、反応基質として *p*-methoxybenzamide, benzamide および phenylacetamide を取り上げ、クロロホスホニウム塩を用いたアミドの脱水反応の検討を行った (Table 1-5)。

Table 1-5



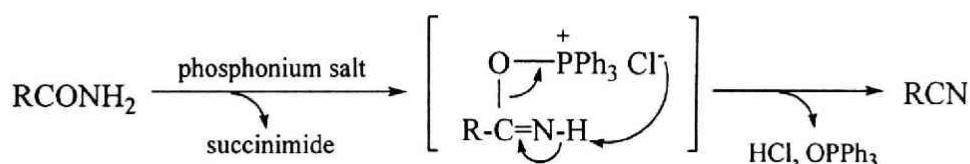
Entry	R-	Solvent	Phosphonium salt (eq.)	Time (h)	Yield (%)
1	A	dioxane	1	1	70
2	A	dioxane	1	4	74
3	A	dioxane	2	4	92
4	A	THF	2	4	93
5	B	dioxane	2	4	64
6	B	THF	2	4	72
7	C	dioxane	2	4	83
8	C	THF	2	4	92

反応基質として *p*-methoxybenzamide を使い、反応基質に対して当量のホスホニウム塩を

加え、dioxane 溶媒中 1 時間加熱還流を行ったところ、生成物である *p*-methoxybenzoxonitrile が 70%の収率で得られた (entry 1)。続いて溶媒、ホスホニウム塩の量および反応時間に関する最適条件の検討を行った。加熱還流の時間を 4 時間に延長したところ、収率が 74%と若干向上した (entry 2)。また、2 倍量のホスホニウム塩を用い、4 時間加熱還流を行った結果、生成物が 92%の高収率で得られた (entry 3)。反応溶媒を THF に代え、entry 3 と同様の条件、すなわち 2 倍量のホスホニウム塩を用い、4 時間加熱還流を行った場合においても、得られる生成物の収率は 93%と良好であった (entry 4)。 *p*-Methoxybenzamide の結果をふまえ、entry 3 および entry 4 の反応条件を用いて benzamide および phenylacetamide の脱水反応の検討を行った (entries 5-8)。その結果、いずれの場合においても、対応するニトリルが良好な収率にて得られた。ホスホニウム塩を用いた、複素環オキシ体のハロゲノ化反応においては、溶媒として THF を用いた場合に、生成物の収率の低下が観察されたのに対し、1 級アミドの脱水反応においては、dioxane よりも低沸点である THF もまた、反応溶媒として適していることが判明した。

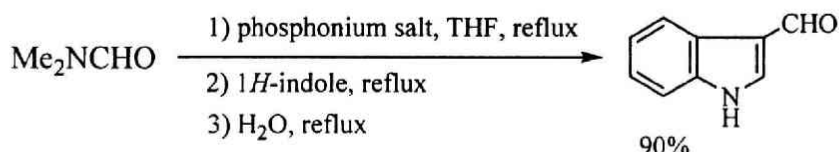
本脱水反応は Scheme 1-7 に示す機構にて進行すると考えられる。すなわち、ホスホニウム塩のリン原子がアミドの酸素原子と結合しイミノエステルが生成する。この段階までは、先に述べたハロゲノ化反応における機構と同様であるが、1 級アミドにおいてはイミノエステルの窒素原子上に水素が存在することから、このプロトン及び triphenylphosphine oxide の脱離が進行し、対応するニトリルが生成する。

Scheme 1-7



DMF と POCl₃ より調製されるイミニウム塩は Vilsmeier 試薬と呼ばれ、芳香環上にホルミル基を導入できる試薬として有用なものである。今回、POCl₃ の代替試薬としてのホスホニウム塩の有用性を確認する目的で、1*H*-indole を反応基質とした、ホスホニウム塩を用いた Vilsmeier 反応についても検討を行った。

Scheme 1-8



すなわち、THF 溶媒中 DMF とホスホニウム塩を 1 時間加熱還流させ Vilsmeier 試薬を調製し、1*H*-indole を加えさらに 1 時間加熱還流させたところ、目的物である 1*H*-indole-3-carboxaldehyde が 90% の高収率にて得られた (Scheme 1-8)。

第 6 節 まとめ

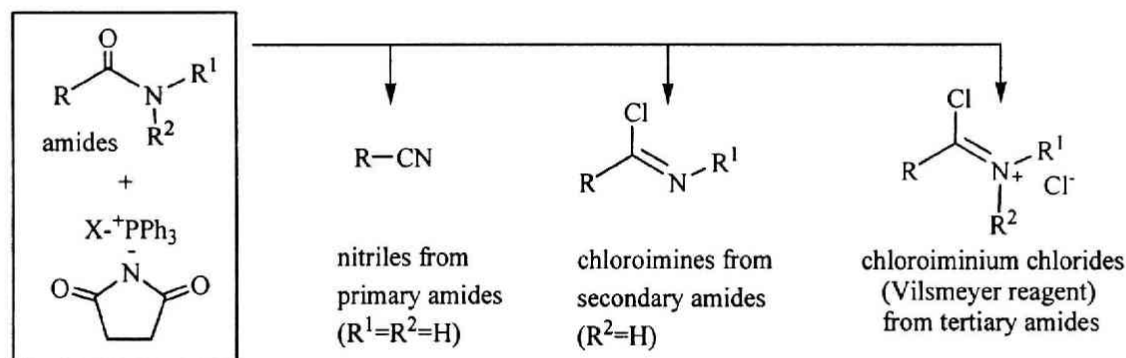
Triphenylphosphine と *N*-ハロゲノコハク酸イミドから調製されるホスホニウム塩が、従来より用いられているハロゲノ化ホスホリルの代替試薬として適用可能であることを確かめるべく、ホスホニウム塩と 1 級アミド (ベンズアミド誘導体および phenylacetamide)、2 級アミド (複素環オキシ体) および 3 級アミド (DMF) との反応に関する検討を行った。その結果、

- (1) 複素環クロロ体およびプロモ体の合成を、ホスホニウム塩を用いて行うことができた。本ホスホニウム塩は水に対して穏やかな反応性を有しており、複素環ハロゲノ体の単離精製に際し、水の添加および抽出操作を行うことなく、溶媒濃縮後

カラムクロマトグラフィーに付することが可能となった。ヨードホスホニウム塩を用いた複素環ヨード体の合成については、期待する結果を得ることはできなかったが、クロロホスホニウム塩による複素環のクロル化を行った後、クロロ体を単離精製することなく、塩素-ヨウ素交換反応を行うことにより、対応するヨード体をオキシ体からワンポットにて合成することができた。

- (2) アミドの脱水反応および Vilsmeier 反応をクロロホスホニウム塩を用いて行い、その結果いずれの場合においても生成物を良好な収率にて得ることができた。

Scheme 1-9



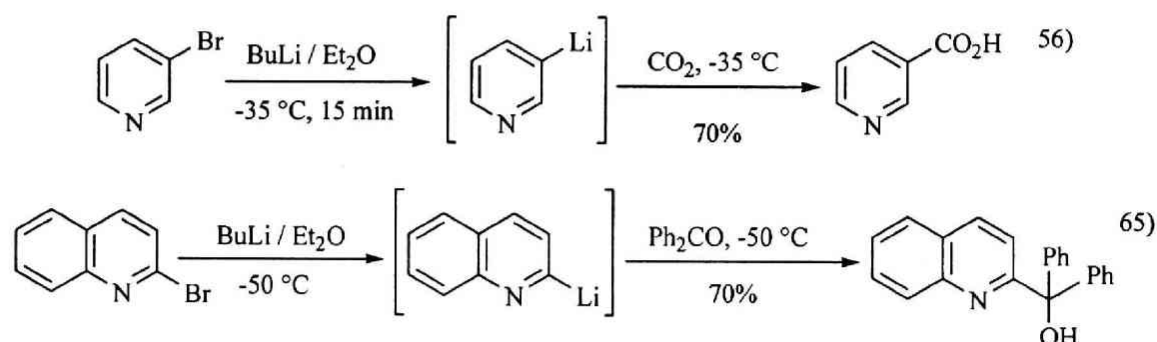
先にも述べたとおり、ハロゲノ化ホスホリルは水との反応性が極めて高く、大量に使用する場合はもちろんであるが、少量を用いる場合あるいは保管する場合にも防湿に十分な配慮を払う必要がある。これに対し、今回用いたホスホニウム塩は、必要な時に必要な量を用時調製すれば良く、またその取り扱いも容易であることから、本研究によってハロゲノ化ホスホリルの代替試薬としての有用性を示すことができたと考えている。

試薬由来側鎖の導入

複素環上に求電子試薬由来側鎖を導入する方法として、反応基質のメタル化、特にハロゲン-リチウム交換反応は極めて有用な反応のひとつである。すなわち、複素環ハロゲン化物を、低温下アルキルリチウム等のリチオ化試薬と反応させることで、カルボアニオンをハロゲン基の位置に優れた位置選択性をもって生成させることが可能であり、元来、求電子試薬とは極めて反応しにくい複素環上に、幅広い種類の求電子試薬由来側鎖を導入することができる。

複素環ハロゲン化物を反応基質としたハロゲン-リチウム交換反応の例として、ピリジン、⁵⁶⁻⁶³キノリン、^{56,64-66}イソキノリン、⁶⁵ピリミジン、⁶⁷⁻⁷⁰9*H*-プリン、³⁹3*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*d*]ピリミジン⁴⁰の各ハロゲン化物とリチオ化試薬との反応について報告がされている。このうち、ピリジンあるいはキノリンについては、プロモ体を反応基質として butyllithium を冷却下反応させることで円滑にリチオ体を与える (Scheme 2-1)。

Scheme 2-1

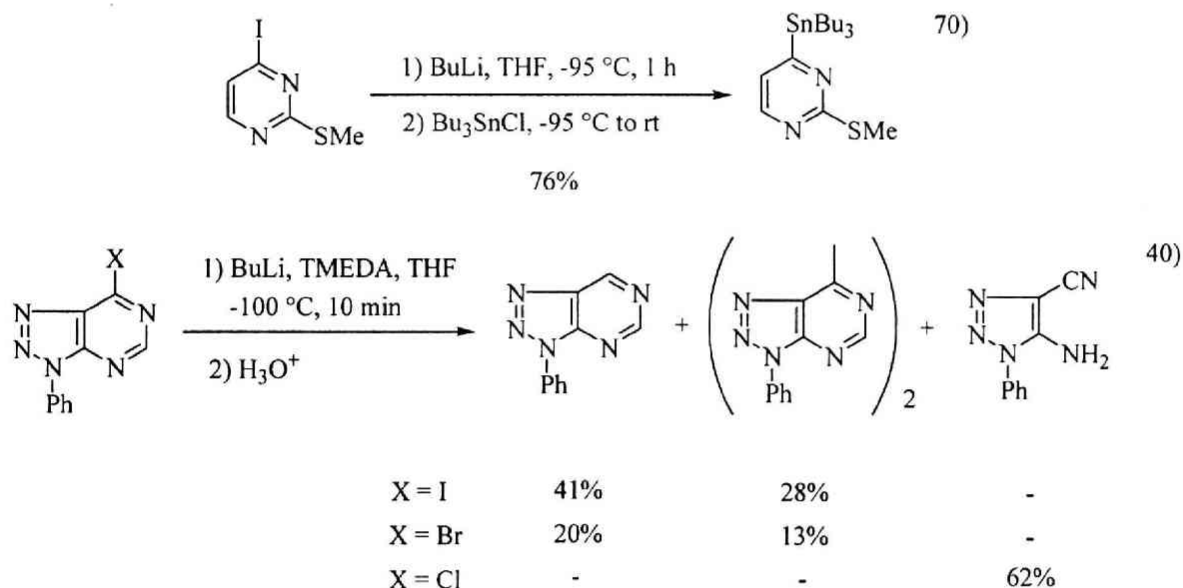


環内窒素のα位およびγ位は、π電子密度が特に低く、この部位に置換したハロゲン体はアルキルリチウムによる求核攻撃を受けやすいことから、複素環α-(γ-)ハロゲン

体を反応基質としたハロゲン-メタル交換反応を行う際には、β位ハロゲン体の場合よりも低温にて行う必要がある。

また、ピリミジンはモノアジンよりもπ電子不足性が高く、求核攻撃を一層受けやすいことから、ピリミジンのリチオ化反応においてはピリジンやキノリンのリチオ化反応の場合よりも低温にて、またピリミジンの4位のような求核攻撃を受けやすい部位において円滑にハロゲン-リチウム交換反応を進行させるために、反応基質として反応性の高いヨード体を用いることが必要となる。⁷⁰ さらに、ポリアゾールを縮合環に持つピリミジンである、7-ハロゲノ-3*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*d*]ピリミジンのリチオ化反応⁴⁰は-100 °Cといった低温条件を必要とし、またその収率もブロモ体を用いた場合で20%と低収率であり、ヨード体を用いた場合でも41%と、総じて低い (Scheme 2-2)。

Scheme 2-2

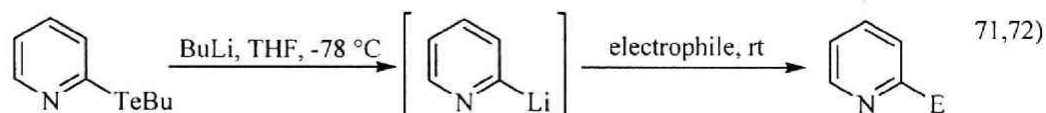


このように、縮合環を有するダイアジンについては、ハロゲン-リチウム交換反応が求電子試薬由来側鎖導入の一般法になっておらず、新たなリチオ化反応の開発が必要である。

ところで近年、テルリウム-リチウム交換反応を用いた、ピリジンのリチオ化反応^{71,72}

が報告されている (Table 2-1)。

Table 2-1



Electrophile	E	Yield (%)
PhCHO	CH(OH)Ph	73
PhCONMeOMe	COPh	64
ICH ₂ CH ₂ I	I	50

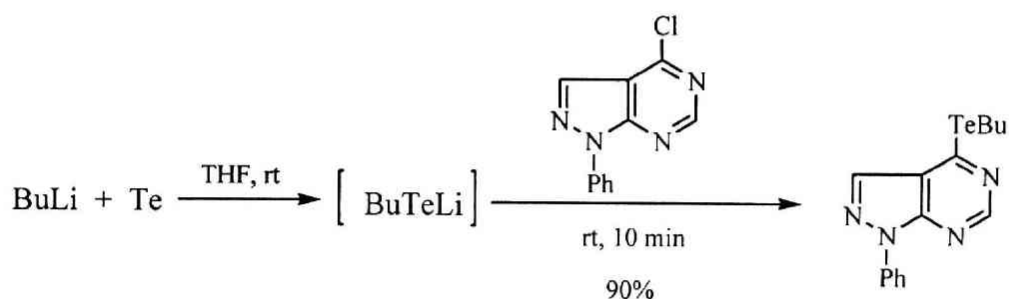
テルロ基はハロゲン基と比較して脱離能が低く、アルキルリチウムを用いたリチオ化反応において副反応を起こしにくい上、テルリウム-リチウム交換反応の速度は速いことから、縮合環を有するダイアジンへの求電子試薬由来側鎖の導入に関する一般法になり得るものと期待される。また、ハロゲン体からテルロ体への変換は求核的付加-脱離反応によるものであり、また縮合ダイアジンは求核試薬に対して高い反応性を持っていることから、縮合ダイアジンのテルル化反応においては、ハロゲン体のなかで最も合成が容易であるクロロ体を基質として用い、円滑にテルル化を進行させることができるのではないかとと思われる。本章においては、テルリウム-リチウム交換反応を用いた、縮合ダイアジンを中心とした複素環上への求電子試薬由来側鎖の導入反応について詳述する。

第1節 4-Chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine のテルル化反応およびテルロ体の

リチオ化反応

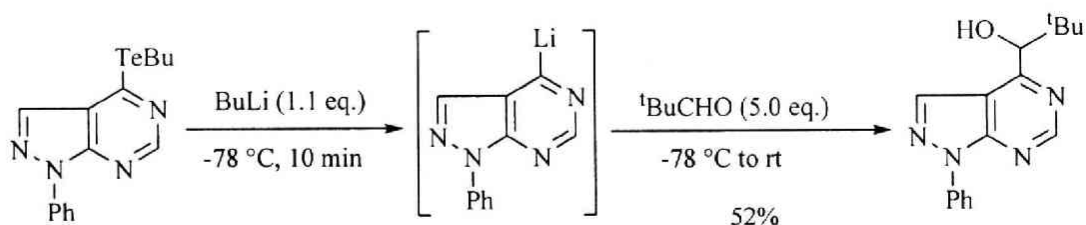
まず最初に、反応基質として 4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine を取り上げ、この4位テルロ体の合成について検討を行った。ピリジンにおいては、2-chloropyridine あるいは2-bromopyridine と lithium butanetelluroate とを THF 中 72 時間加熱還流させる事により対応するテルロ体を得られる^{71,72} ことが報告されている。ところで、一般に縮合環を有するピリミジン誘導体は、ピリジン誘導体よりも求核試薬に対する反応性が高いことが明らかにされていることから、4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine と lithium butanetelluroate との付加-脱離反応は、2-chloropyridine の場合よりも低温にて進行すると推測される。そこで、室温にてテルル化反応を行ったところ、4 位における付加-脱離反応が進行し、対応するテルロ体である butyl 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl telluride が 90%の収率にて得られた (Scheme 2-3)。

Scheme 2-3



続いて、得られたテルロ体の THF 溶液中に butyllithium を -78 °C にて加えリチオ体とした後、求電子試薬として pivalaldehyde を反応させたところ、付加生成物が 52%の収率にて得られた (Scheme 2-4)。

Scheme 2-4

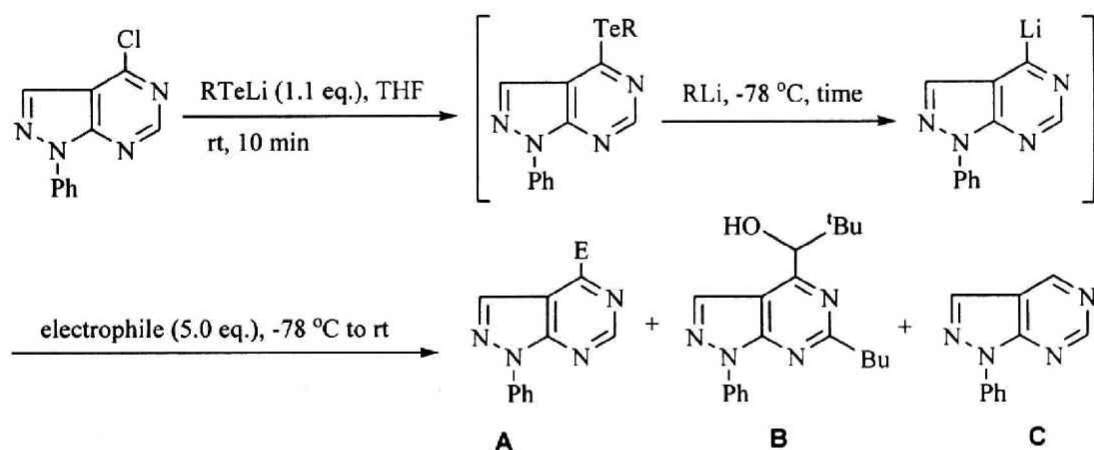


この結果より、テルロ体を経由することによって、4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-*d*]-pyrimidine からのリチオ体の調製を可能にすることができた。先にも述べたように、一般に縮合ピリミジン誘導体のリチオ化反応を行うにあたっては、-100 °C といった低温で行う必要があるうえ、基質についても、リチオ化反応に関して反応性の高いヨード体を用いる必要があった。これに対して、今回見出した手法はテルル化反応ーリチオ化反応と、通常ハロゲンーリチウム交換反応と比較して 1 工程多い反応ではあるものの、良好な収率にて対応する生成物を得る事ができるという点において、縮合ピリミジンへの求電子試薬由来側鎖の導入法として有用な手法になり得ることが判明した。

しかしながら本テルロ体は若干不安定であり、またテルル化、リチオ化共に THF を溶媒とした無水反応であることから、次にクロロ体からのワンポットでのリチオ化反応について検討を行うと共に各種反応条件の最適化を行った (Table 2-2)。テルロ体合成に関しては、良好な収率を与えた Scheme 2-3 の条件を用い、テルリウムーリチウム交換反応の反応条件についての検討を行った。ほぼ化学量論量 (1.1 eq.) の butyllithium を用いて -78 °C にて 10 分リチオ化反応を行った後、pivalaldehyde を加えたところ、目的生成物 **A** が 74% の収率にて得られた (entry 1)。リチオ化反応の反応時間を 90 分に延長したところ、若干の収率低下が見られた (entry 2)。これは生成したリチオ体が経時的に少しずつ分解していったためであると考えている。このことから、リチオ化の反応時間としては 10 分で十分であると考えた。次いで、butyllithium の量について検討を行った。過剰量の butyllithium (3.0 eq.) の使用に

よって、目的生成物である **A** の収率低下が見られると共に、テルリウム-リチウム交換反応によって生成したリチオ体の 6 位に過剰の butyllithium が求核的に反応することによって生成した化合物 **B** が同時に 14% の収率にて得られた (entry 3)。このことから、butyllithium に関してはほぼ化学量論量の使用が最適であるといえる。

Table 2-2



Entry	RLi (eq.)	Time (min)	Electrophile	E	Yield (%)		
					A	B	C
1	BuLi (1.1)	10	^t BuCHO	CH(OH) ^t Bu	74	-	-
2	BuLi (1.1)	90	^t BuCHO	CH(OH) ^t Bu	50	-	-
3	BuLi (3.0)	10	^t BuCHO	CH(OH) ^t Bu	43	14	-
4	MeLi (1.1)	10	^t BuCHO	CH(OH) ^t Bu	48	-	-
5	PhLi (1.1)	10	^t BuCHO	CH(OH) ^t Bu	16	-	-
6	BuLi (1.1)	10	PhCHO	CH(OH)Ph	61	-	-
7	BuLi (1.1)	10	Ph ₂ CO	C(OH)Ph ₂	82	-	-
8	BuLi (1.1)	10	Me ₂ CO	C(OH)Me ₂	68	-	3
9	BuLi (1.1)	10	MeCOCH=CH ₂	CMe(OH)CH=CH ₂	48	-	23

またリチオ化試薬として用いる有機リチウム試薬の種類によっても反応性に違いが見ら

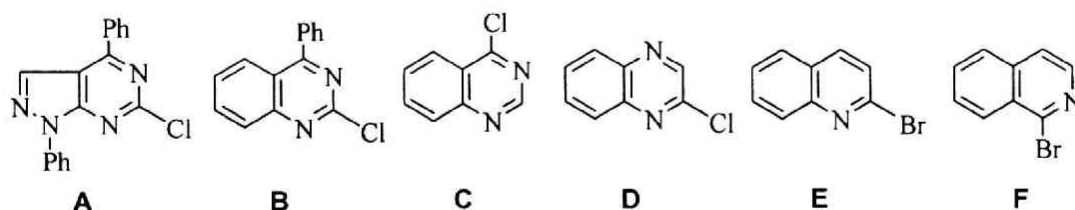
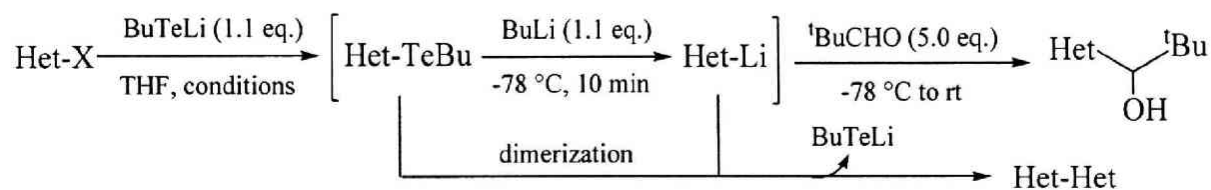
れ、butyllithium、methyllithium あるいは phenyllithium の内では butyllithium を用いた場合が最も良好な結果であった (entries 1, 4 and 5)。

上述の検討によって得られた最適条件 (entry 1) を用い、1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン上への各種求電子試薬由来側鎖の導入反応の検討を行った。その結果、いずれのカルボニル化合物を用いた場合においても対応する生成物が得られた (entries 6-9)。 α -水素を有するカルボニル化合物 (acetone および 3-buten-2-one) との反応において、対応する付加生成物がそれぞれ 68% および 48% の収率にて得られたが、リチオ体がカルボニル化合物の α -水素を引き抜くことにより生成した水素置換体も同時に得られた (entries 8 and 9)。しかしながら、その収率は 3% および 23% と低く、リチオ体と α -水素を有するカルボニル化合物との反応においても、カルボニル炭素への付加反応が優先して進行することが明らかとなった。また 3-buten-2-one は α 、 β -不飽和カルボニル化合物であり、リチオ体とは、1,2-付加反応と 1,4-付加反応の進行が予想されるが、得られた化合物は 1,2-付加体のみであり、この結果は有機リチウム試薬と α 、 β -不飽和カルボニル化合物との反応においては 1,2-付加反応が優先して進行するという報告⁷³ と合致するものである。

第2節 各種複素環のリチオ化反応

次に本リチオ化反応が、縮合環を有するダイアジン全般に対して適用可能であることを確認するため、ベンゼンあるいはアゾールが縮合した種々のダイアジンについて、テルリウム-リチウム交換反応についての検討を行った。キノリンおよびイソキノリンは、ハロゲン-リチウム交換反応によって円滑にリチオ体を与えることから、本リチオ化反応を用いる合成上の有用性は見られないが、テルリウム-リチウム交換反応の一般性を確認する目的で同じく検討を行った (Table 2-3)。

Table 2-3



Entry	Het-X	Conditions	Yield (%)	
			Het CH(OH)'Bu	Het-Het
1	A	rt, 10 min	52	-
2	B	rt, 10 min	63	-
3	C	rt, 10 min	-	94
4	D	rt, 10 min	-	36
5	E	reflux, 43 h	75	-
6	F	reflux, 24 h	36	-

本ワンポットリチオ化反応は (1) 複素環ハロゲン体からテルロ体への変換、(2) テルロ体からリチオ体への変換、および (3) リチオ体と求電子試薬との反応の三つの反応から成り立っており、この内 (1) の反応は複素環ハロゲン体と lithium butanetelluroate との付加-脱離反応であることから、すでに報告されているピリジンの結果と第 1 節における知見をもとに反応条件を決定した。すなわち、反応基質としてピリジンを用いた場合、対応するテルロ体へ誘導する為には THF 溶媒にて 92 時間加熱還流を必要とするという報告^{71,72}があることから、求核試薬に対してピリジンに近い反応性を有していると思われるキノリンあるいはイソキノリンの場合にはブロモ体を用い長時間の加熱還流を行うこととし、また

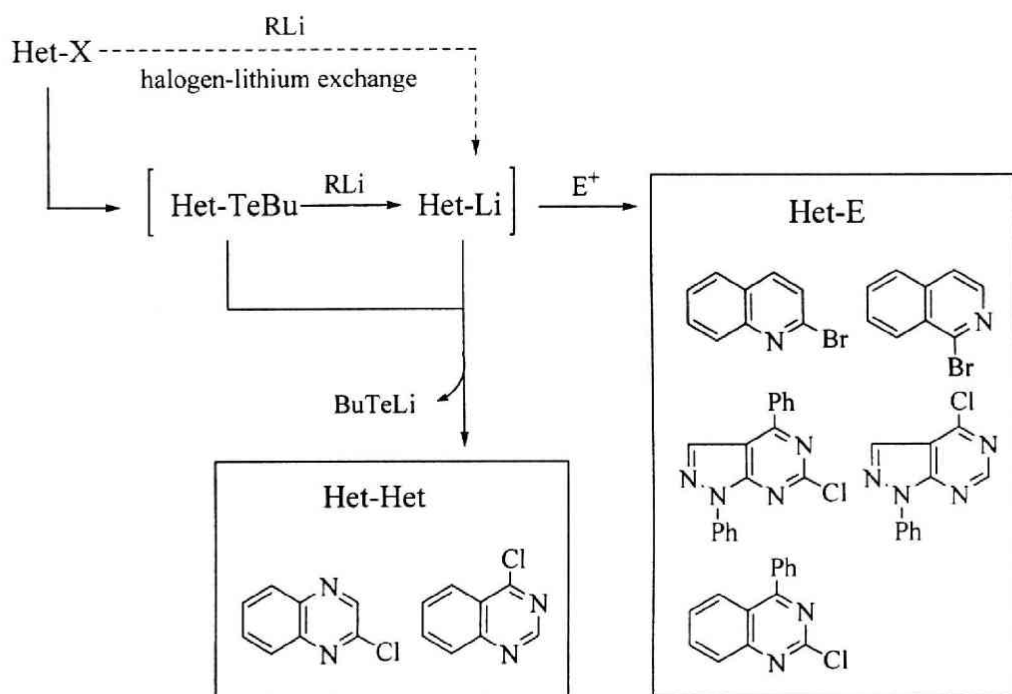
キナゾリンあるいはキノキサリンに関しては、1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジンに近い求核試薬に対する反応性を有していると思われるため、反応基質としてクロロ体を用い室温での反応を行うこととした。(2) および (3) の反応については基質による反応性の差は生じにくいと考えられたので、第1節において述べた最適条件を用いた。

6-Chloro-1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine、2-chloro-4-phenylquinazoline、および2-bromoquinoline を用いて反応を行ったところ、それぞれ対応する求電子試薬由来側鎖導入体が得られた (entries 1, 2 and 5)。1-Bromoisoquinoline の場合においても同様に目的物は得られたが、その収率は36%と若干低収率であった (entry 6)。これに対し、4-chloroquinazoline および 2-chloroquinoxaline を用いて反応を行った場合では二量体を得られる結果となった (entries 3 and 4)。キナゾリンおよびキノキサリンは、複素環の中でも求核試薬に対する反応性が高い環であることから、テルリウムーリチウム交換反応によって生じたリチオ体と未反応のテルロ体とが反応し、二量体を得られたものと考えている。

第3節 まとめ

複素環の中でも特に、縮合環を持つダイアジンのリチオ化反応について、比較的汎用性の高い手法を開発することができた。キナゾリンの4位およびキノキサリンの2位といった、 π 電子不足性が特に大きい部位のリチオ化反応においては二量体を得られる結果となったが、1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジンの4位および6位、キナゾリンの2位、キノリンの2位およびイソキノリンの1位においては、目的とする付加生成物を得ることができた。本結果より、テルリウムーリチウム交換反応を用いることで、縮合環を有するダイアジンに対するリチオ化反応の適用範囲を拡大することができた (Scheme 2-5)。

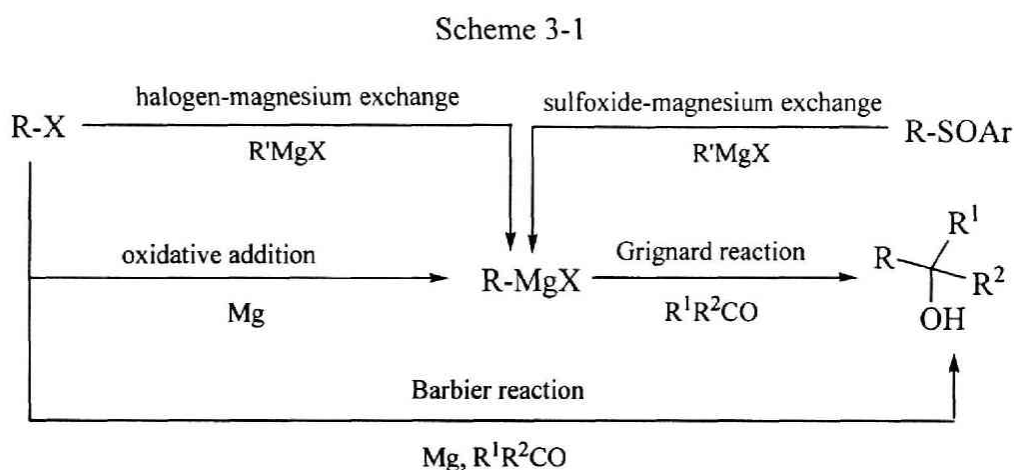
Scheme 2-5



キノリンあるいはイソキノリンといったモノアジンに関しては、対応するブロモ体とアルキルリチウムとの反応により、臭素-リチウム交換反応が円滑に進行することもあり、本テルリウム-リチウム交換反応を用いる合成上の利点は少ないが、 π 電子不足性の大きい複素環の場合においては、ハロゲン-リチウム交換反応を用いた場合よりも良好な結果を与えるうえ、反応基質としてクロロ体を用いることができるといった利点があり、複素環ハロゲン体からテルロ体への変換という工程を含むという点を考慮してもなおかつ有用性があると言える。

第3章 活性 Mg を用いた π 電子不足系含窒素複素環のマグネシオ化反応

Grignard 試薬は、有機リチウム試薬と比べて炭素原子-金属原子間の共有結合性が強く、プロトンの引き抜きや求核付加といった反応において有機リチウム試薬よりも穏やかな反応性を有しており、化学的選択性に優れていることから有機合成化学において重要な反応試薬のひとつとなっている。Grignard 試薬は一般に、有機ハロゲン化合物と別の Grignard 試薬との反応（ハロゲン-マグネシウム交換反応）、スルホキシド化合物と別の Grignard 試薬との反応、あるいは有機ハロゲン化合物と金属 Mg との反応（酸化的付加反応）により調製される。Grignard 試薬とカルボニル化合物との付加反応は Grignard 反応⁷⁴と呼ばれ、炭素-炭素結合生成反応として有用である。また Grignard 試薬の調製とカルボニル化合物との付加反応をワンポットにて行う反応は、特に Barbier 反応⁷⁵として知られている (Scheme 3-1)。

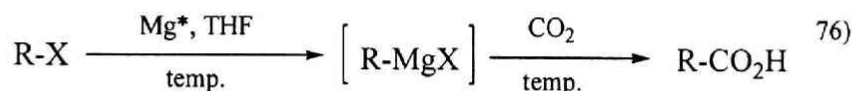



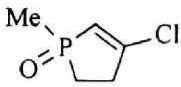
ハロゲン-マグネシウム交換反応は、脂肪族側鎖を有する Grignard 試薬を用い、それよりも安定な Grignard 試薬を生成させるという点から、芳香環を有する Grignard 試薬を調製する場合にほとんど限定される。金属 Mg を用いた酸化的付加反応は、反応基質として脂肪族ハロゲン体、芳香族ハロゲン体いずれを用いた場合でも適用可能である。しかしなが

ら、酸素あるいは窒素原子のような非共有電子対を持つ原子を含む官能基を有するハロゲン体の酸化的付加反応においては、その進行が阻害される事が知られている。複素環ハロゲン体の酸化的付加反応においても同様であり、環窒素と金属 Mg の相互作用により、酸化的付加反応は極めて進行しづらい。たとえば複素環ハロゲン体の酸化的付加によるマグネシオ化反応については、わずかに 3-ブロモピリジン誘導体に関する報告³⁸がされているのみであり、環窒素からみて α 位あるいは γ 位のハロゲン体における酸化的付加に関する報告はない。従って、含窒素複素環における Mg の酸化的付加反応の開発は、有機合成化学において反応の選択性を広げる意味で非常に有意義であると思われる。

ところで近年、ハロゲン化マグネシウムを Li、K を始めとしたアルカリ金属で還元して得られる活性 Mg (active magnesium; Mg* と表示する) を用いた有機合成⁷⁶が盛んに行われている。活性 Mg は、従来より用いられている Mg 片を使用した場合には酸化的付加反応が進行し難い反応基質であるクロロ体においてもマグネシオ化を進行させることができるといった特長を有している (Table 3-1)。

Table 3-1



Substrate	Mg* (eq.)	Temp. (°C)	Yield (%)	Substrate	Mg* (eq.)	Temp. (°C)	Yield (%)
CH ₃ (CH ₂) ₇ Br	2	25	81	CH ₂ =CMeCH ₂ Cl	2	25	82
^t BuCl	2	25	52	CH ₂ =CMeBr	2	25	71
	1.7	66	63		2	66	40

そこで今回、活性 Mg を用いることで、酸化的付加反応による含窒素複素環のマグネシ

オ化反応を達成できるのではないかと考え、各種検討を行った。またカルボニル化合物存在下でのマグネシオ化反応である、いわゆる Barbier 反応についても併せて検討を行い、その反応性および有用性に関して Grignard 反応との比較を行うこととした。

第1節 2-ハロゲノピリジンと活性 Mg との反応

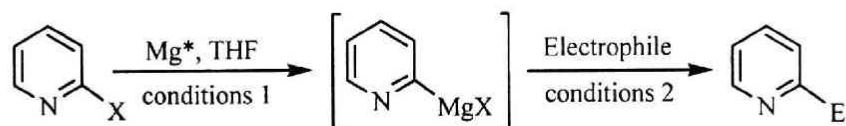
先にも述べたように、複素環ハロゲノ体を用いた Mg の酸化的付加反応については、3-bromo-2,6-dimethylpyridine および Mg 片を用い、THF 溶媒中加熱還流を行うことで反応が進行するという報告³⁸がされているのみである。そこで、まず最初に活性 Mg を用いた 2-ハロゲノピリジンのマグネシオ化反応について検討を行った (Table 3-2)。反応温度については、*p*-chlorotoluene と活性 Mg の反応が 25 °C にて良好な結果を与えている⁷⁷ことから、室温付近にて反応を行った。

すなわち、反応基質である 2-chloropyridine と活性 Mg を 30 °C、15 分反応させた後、propionaldehyde を加え 17 時間攪拌を行ったところ、目的物が 56%の収率にて得られた (entry 1)。マグネシオ化の時間を 3 時間とし、同様に反応を行った結果、得られた目的物の収率は 54%と、ほとんど変化は見られなかった (entry 2) ことから、マグネシオ化によって生成した 2-pyridinylmagnesium chloride は少なくとも数時間は安定に存在し得ることが判明した。

次にカルボニル化合物を propionaldehyde に固定し、反応基質を 2-bromopyridine, 2-iodopyridine に代えて反応を行った (entries 3-6)。その結果、目的物の収率は 40%~60%と、2-chloropyridine の場合との差は見られなかった。一般にハロゲノアルカン類のメタル化反応を行うに当たっては、メタル化反応に関して反応性の高いヨード体を用いた場合に良好な結果を与えることが多いのに対し、今回の結果においては基質のハロゲンの

種類 (Cl, Br, I) による収率の顕著な違いは観察されなかった。

Table 3-2



Entry	X	Mg* (eq.)	Electrophile (eq.)	E	Conditions 1	Conditions 2	Yield (%)
1	Cl	4	EtCHO (4)	2-CH(OH)Et	30 °C, 15 min	25~30 °C, 17 h	56
2	Cl	4	EtCHO (4)	2-CH(OH)Et	30 °C, 3 h	25~30 °C, 17 h	54
3	Br	4	EtCHO (4)	2-CH(OH)Et	30 °C, 15 min	25~30 °C, 19 h	52
4	Br	4	EtCHO (4)	2-CH(OH)Et	30 °C, 2 h	25~30 °C, 14 h	60
5	I	4	EtCHO (4)	2-CH(OH)Et	-20 °C, 30 min	warmed to 25 °C	46
6	I	3	EtCHO (5)	2-CH(OH)Et	20 °C, 5 min	25 °C, 1 h	40
7	Cl	3	PhCHO (5)	2-CH(OH)Ph	20 °C, 5 min	25 °C, 1 h	65
8	Cl	3	Ph ₂ CO (5)	2-C(OH)Ph ₂	0 °C, 5 min	25 °C, 1 h	56
9	Cl	4	PhMeCHCHO (4)	2-CH(OH)CHMePh	30 °C, 1 h	25~30 °C, 17 h	20 ^a
10	I	2	PhMeCHCHO (2)	2-CH(OH)CHMePh	20 °C, 30 min	25 °C, 20 min	24 ^a
11	Br	3	^t BuCHO (5)	2-CH(OH) ^t Bu	20 °C, 4 h	25 °C, 30 min	6 ^a
12	I	4	^t BuCHO (3)	2-CH(OH) ^t Bu	20 °C, 4 h	25 °C, 18 h	14 ^a
13	Br	4	Et ₂ CO (4)	2-C(OH)Et ₂	30 °C, 1 h	25~30 °C, 19 h	0 ^a

^a Generation of pyridine was observed by TLC.

続いて、用いるカルボニル化合物を代えて同様に検討を行ったところ、その種類によって収率に差が生じることが判明した。カルボニル化合物として benzaldehyde および

benzophenone を用いた場合、目的物の収率は 65%および 56%であり propionaldehyde の場合と同様に比較的良好であったのに対し (entries 7 and 8)、2-phenylpropionaldehyde および pivalaldehyde を用いた場合では 20~24%および 6~14%と低収率であった (entries 9-12)。さらに、3-pentanone を用いた場合においては、目的とする生成物は得られなかった (entry 13)。

低収率でしか生成物が得られなかった反応で用いたカルボニル化合物は、いずれも立体障害が高いか、あるいはカルボニル活性の低いケトンであり、副生成物として、いずれも pyridine が TLC 上検出されていることから、酸化的付加反応によって生成した 2-ピリジニルマグネシウムハライドがカルボニル化合物のカルボニル基と反応できずに、カルボニル化合物の α -水素を引き抜いたか、あるいは反応終了後に加えられた水と反応した結果 pyridine が生成したのではないかと推測される。

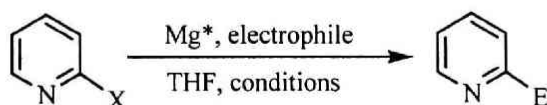
第 2 節 カルボニル化合物存在下での 2-ハロゲノピリジンのマグネシオ化反応

カルボニル化合物存在下、有機ハロゲノ化物のマグネシオ化反応を行う、いわゆる Barbier 反応は、Grignard 反応と並んで古くより知られている反応である。Barbier 反応においては、有機ハロゲノ化物と Mg の反応によって生成した有機マグネシウム試薬が、直ちに反応系内のカルボニル化合物と反応するため、Wurtz カップリング反応等の副反応を防ぐことが可能である。複素環の Barbier 反応に関しては、これまで報告がされていないことから、今回、通常の Mg 片と比較して反応性の高い活性 Mg を用いた Barbier 反応について検討を行った。

用いるカルボニル化合物としては、Grignard 反応の場合と同様、propionaldehyde, benzaldehyde, benzophenone, 2-phenylpropionaldehyde, pivalaldehyde および 3-pentanone の 6 種

類を取り上げ反応を行った (Table 3-3)。すなわち、活性 Mg の THF 懸濁液にカルボニル化合物を加えた後、Table 3-3 に示した条件にて 2-ハロゲンピリジンを加え、撹拌を行った。その結果興味深いことに、用いたカルボニル化合物と収率の関係は第 1 節で述べた結果と相反する結果となった。

Table 3-3



Entry	X	Mg* (eq.)	Electrophile (eq.)	E	Conditions	Yield (%)
1	I	4	EtCHO (3)	CH(OH)Et	-78 °C, 10 min to rt	0 ^a
2	I	4	EtCHO (3)	CH(OH)Et	20 °C, 30 min	0 ^a
3	I	4	PhCHO (3)	CH(OH)Ph	20 °C, 30 min	17
4	I	4	Ph ₂ CO (3)	C(OH)Ph ₂	20 °C, 30 min	71
5	I	4	PhMeCHCHO (3)	CH(OH)CHMePh	20 °C, 30 min	35
6	I	4	^t BuCHO (3)	CH(OH) ^t Bu	0 °C, 30 min	67
7	I	4	^t BuCHO (3)	CH(OH) ^t Bu	20 °C, 30 min	65
8	I	4	^t BuCHO (3)	CH(OH) ^t Bu	35 °C, 30 min	55
9	I	4	^t BuCHO (5)	CH(OH) ^t Bu	20 °C, 30 min	42
10	Br	4	^t BuCHO (3)	CH(OH) ^t Bu	20 °C, 30 min	trace ^a
11	Cl	3	^t BuCHO (2)	CH(OH) ^t Bu	25-30 °C, 24 h	0 ^a
12	Cl	3	^t BuCHO (2)	CH(OH) ^t Bu	reflux, 2 h	21 ^a
13	I	4	Et ₂ CO (3)	C(OH)Et ₂	20 °C, 30 min	50

^a The substrate was observed by TLC.

すなわち、第 1 節で述べた Grignard 反応においては、propionaldehyde および benzaldehyde

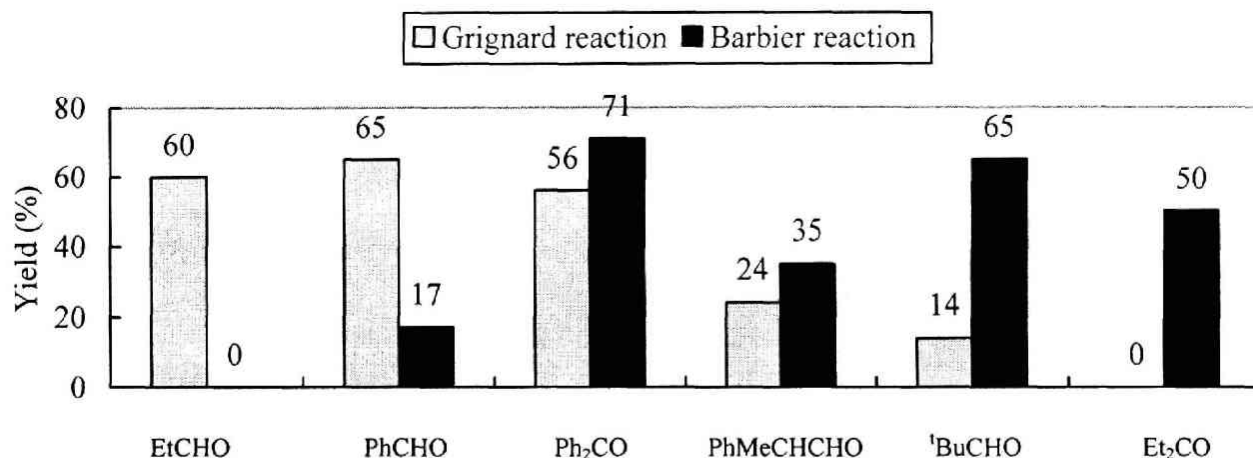
は円滑に反応し、満足し得る収率にて対応する生成物を与えたのに対し、Barbier 反応において propionaldehyde を用いた場合には活性 Mg の酸化的付加反応が進行せず、基質である 2-iodopyridine のみが TLC 上で確認される結果 (entries 1 and 2) となり、また、benzaldehyde を用いた場合には、目的とする生成物は得られたものの 17%と低収率であった (entry 3)。

これとは反対に、カルボニル化合物として pivalaldehyde および 3-pentanone を用いた場合、Grignard 反応の条件では目的物の収率は 0~14%と低かったのに対し、Barbier 反応の条件では pivalaldehyde の場合で最大 67% (entries 6-9)、3-pentanone の場合で 50% (entry 13)と良好な収率にて生成物を得ることができた。また、Grignard 反応の条件では、2-chloropyridine および 2-bromopyridine 共に室温にて円滑にマグネシオ化反応が進行したにもかかわらず、Barbier 反応においては、2-bromopyridine および 2-chloropyridine のマグネシオ化反応はほとんど進行せず、TLC 上基質の残存が確認される結果となった (entries 10-12)。

第 3 節 Grignard 反応と Barbier 反応の比較

Fig. 3-1 に第 1 節 (Grignard 反応) の結果と第 2 節 (Barbier 反応) の結果を生成物の収率で比較して示した。この図からも明らかなように、用いるカルボニル化合物の種類によって Grignard 反応と Barbier 反応の間に収率の相違が見られる。すなわち、Grignard 反応においては、より立体障害の大きなカルボニル化合物を用いた場合に、また Barbier 反応においては逆に、より立体障害の小さなカルボニル化合物を用いた場合に生成物の収率の低下が見られた。

Fig. 3-1



この結果の相違には以下に示す様な要因が関与していると考えられる。

Barbier 反応における収率低下の要因

(1) 立体障害の小さなカルボニル化合物と活性 Mg との相互作用による活性 Mg の不活化

2-Iodopyridine と propionaldehyde を用いた Barbier 反応において、propionaldehyde は立体障害が小さいことから、活性 Mg が propionaldehyde のカルボニル基に接近し易く、その結果 2-iodopyridine に対する活性 Mg の酸化的付加反応が阻害されたのではないかと推測される。これに対し、カルボニル化合物の立体障害が大きくなるにしたがって、活性 Mg がカルボニル基に接近しづらくなり、2-iodopyridine に対する活性 Mg の酸化的付加反応が阻害されることなく進行したものと考えられる。

(2) 芳香族カルボニル化合物と活性 Mg との反応によるケチルラジカルの生成

一般に K、Na のような還元力の強い金属はカルボニル化合物との反応でケチルラジカルを生成することが知られている。Mg においても、芳香族アルデヒドとの反応によって生成したケチルラジカルの二量化反応^{78,79} (pinacol coupling) が進行し、対応するジオールが得られることが報告されている。本章に示した実験においては、反応基質である複素環ハロ

ゲノ体に対して過剰量の活性 Mg を使用していることから、通常、反応終了後においても活性 Mg は残存している。これに対し、カルボニル化合物として benzaldehyde を加えた場合においては、活性 Mg は溶解して、反応液が均一に近い状態となることが Grignard 反応および Barbier 反応双方にて明らかとなっており、この事実は活性 Mg による電子供与によって芳香族カルボニル化合物がケチルラジカルに変換されたことを示していると言える。Barbier 反応において、benzaldehyde を活性 Mg 懸濁液中に加えた後、直ちに反応基質である 2-iodopyridine を加えたが、生成物の収率は 17% と低かったことから、ケチルラジカル化反応の進行は速いと推測される。Benzaldehyde が最終的にケチルラジカルに変換されるにもかかわらず Grignard 反応において生成物が得られた理由として、酸化的付加反応によって生成した Grignard 試薬のカルボニル化合物への付加反応の方がケチルラジカル化反応よりも速いためであると考えられる。Benzaldehyde と同じ芳香族カルボニル化合物である benzophenone についても、活性 Mg との反応により活性 Mg が溶解する現象が観察されたことから、ケチルラジカル化反応およびピナコールカップリング反応が進行しているものと思われる。それにも関わらず、2-iodopyridine および benzophenone を用いた Barbier 反応において目的とするアルコール体が得られた理由として、活性 Mg とカルボニル基との相互作用が弱く、活性 Mg の不活化が抑えられたためであると推測している。

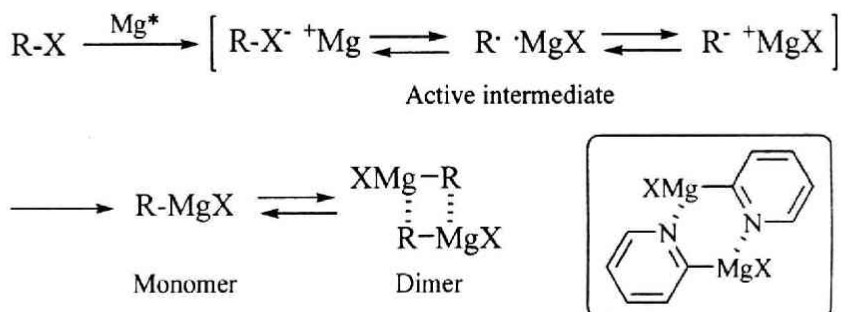
Grignard 反応における収率低下の要因

生成した Grignard 試薬の安定化による反応性の低下

一般に有機ハロゲン化合物が Mg の酸化的付加によって Grignard 試薬に変換される際には、Scheme 3-2 に示す様な中間体を經由し、最終的に Grignard 試薬の単量体～二量体の形で安定化すると考えられている。今回検討した 2-ピリジニルマグネシウムハライドの Grignard 反応において立体障害の大きなカルボニル化合物を用いた場合に収率が低下

した原因として、2-ピリジニルマグネシウムハライドが Scheme 3-2 のような環窒素-Mg 間の配位に基づく安定二量体を生成する事で立体障害の大きなカルボニル化合物が接近しづらくなったためであると予想される。

Scheme 3-2



これに対し Barbier 反応においては、マグネシオ化によって生成する 2-ピリジニルマグネシウムハライド (単量体)、あるいはその前段階の活性中間体が直ちに系内のカルボニル化合物と反応するため、立体的障害を受ける事なくカルボニル基に対する付加反応が円滑に進行するものと考えられる。

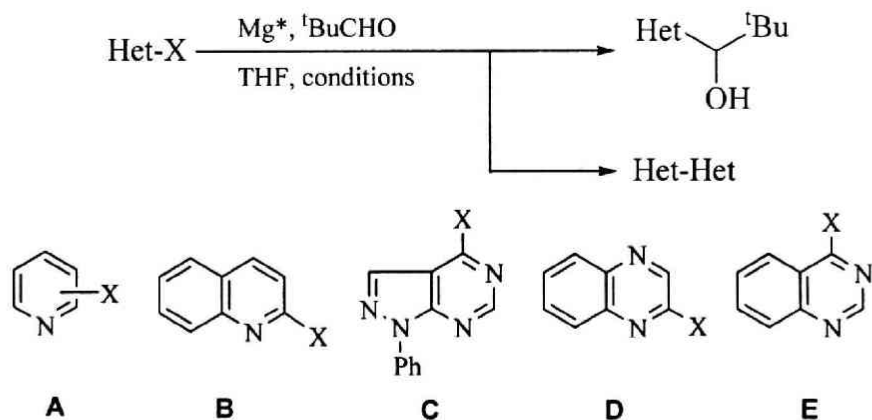
第 4 節 各種複素環ハロゲン体を用いた Barbier 反応

ベンゼンあるいはアゾールを縮合環として有するダイアジンは、複素環の中でも特に求核試薬との反応性が高く、これらのメタル化反応に関する報告は非常に少ない。また、報告されているものについても -78~-100 °C といった低温条件を必要とし、なおかつ得られる目的物は低収率であることが多い。ところで Barbier 反応は、マグネシオ化反応によって生成する有機マグネシウム試薬が直ちにカルボニル化合物と反応するため、ベンゼンあるいはアゾールを縮合環として有するダイアジンを反応基質として用いる場合においても、Grignard 反応と比較して副反応の進行を防ぐことができるものと期待される。そこで、

Barbier 反応を適用することにより、より温和な条件にて各種複素環にカルボニル化合物由来側鎖を導入できるのではないかと考え、Table 3-4 に示すように各種検討を行った。すなわち、複素環ハロゲン体としてヨードピリジン、2-ハロゲンキノリン、4-ハロゲン-1-フェニル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン、2-chloroquinoxaline および 4-chloroquinazoline を用い、カルボニル化合物としてハロゲンピリジンの Barbier 反応で円滑に反応が進行した pivalaldehyde を用いることとした。

第 2 節で 2-ハロゲンピリジンについて検討した結果を述べたので、ここではまず 3-iodopyridine および 4-iodopyridine を基質とした Barbier 反応について述べる。実験の結果、生成物がそれぞれ 73% および 64% と共に良好な収率で得られ、ピリジン環においてハロゲンの置換位置の違いによる反応性の相違は見られないことが判明した (entries 1 and 2)。縮合環を有するアジンあるいはダイアジンは、ピリジンよりも塩基性が減少しており、Mg の酸化的付加反応が進行しやすいと予想されることから、ベンゼン環縮合モノアジンであるキノリンについては、2-クロロ体および 2-ブロモ体を用いて検討を行った。その結果、2-chloroquinoline を用いた場合、対応する生成物を 14%~28% と若干低収率ではあるが得ることができた (entries 3 and 4)。また、2-bromoquinoline を用いることで収率がさらに向上した (entries 5 and 6)。4-ハロゲン-1-フェニル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン (entries 7-9), 2-chloroquinoxaline (entries 10-12), 4-chloroquinazoline (entries 13 and 14) についても同様に検討を行った。その結果、1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン、キノキサリンいずれにおいてもクロロ体あるいはブロモ体でマグネシオ化反応が進行し、対応する生成物が得られた。テルリウム-リチウム交換反応を用いたキノキサリン環のリチオ化反応においては、二量体が見られるのみであった (第 2 章第 2 節) のに対し、活性 Mg を用いた Barbier 反応を適用することにより、比較的温和な温度 (0 ~ -40 °C) にて対応する生成物を得ることができた。

Table 3-4



Entry	Substrate	X	Conditions	Yield (%)	
				Het-CH(OH) ^t Bu	Het-Het
1	A	3-I	20 °C, 30 min	73	-
2	A	4-I	20 °C, 30 min	64	-
3	B	2-Cl	-20 °C, 30 min	14 ^a	-
4	B	2-Cl	20 °C, 30 min	28	-
5	B	2-Br	-20 °C, 30 min	59	-
6	B	2-Br	20 °C, 30 min	42	-
7	C	Cl	-20 °C, 30 min	41	-
8	C	Cl	0 °C, 15 min	43	-
9	C	Br	-20 °C, 30 min to 25 °C	47	-
10	D	Cl	-40 °C, 5 min	51	-
11	D	Cl	-20 °C, 10 min	51	-
12	D	Cl	0 °C, 5 min	40	-
13	E	Cl	-70 °C, 10 min	- ^a	21
14	E	Cl	-20 °C, 10 min	-	45

^a Substrate was recovered or observed by TLC.

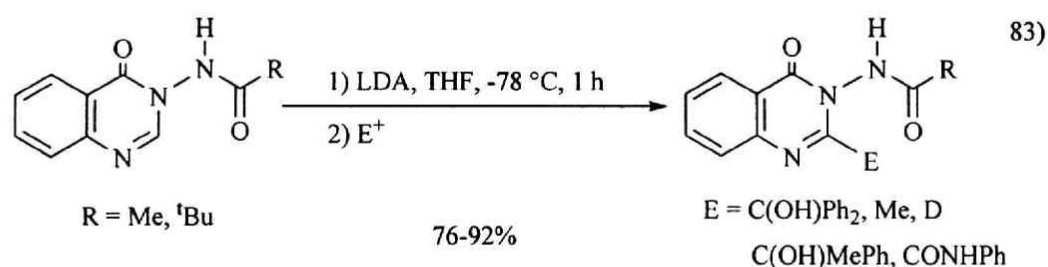
しかしながら、キノキサリンと同じ、ベンゼンを縮合環として有するダイアジンである、キナゾリン環においては目的物は得られず、二量体得られる結果となった。二量体は、生成したキナゾリン環マグネシオ体が生成すると同時に、マグネシオ体と未反応のクロロ体で付加-脱離反応が起きたために得られたものと思われる。

第5節 まとめ

これまでにほとんど報告例のなかった、複素環に対する Mg の酸化的付加反応が、活性 Mg を用いることで可能となった。2-ハロゲノピリジンを反応基質として Grignard 反応および Barbier 反応の比較を行い、その結果 Grignard 反応と比較して Barbier 反応の方がマグネシウムの酸化的付加反応に対する反応性は低下していること、Grignard 反応においては立体障害の小さいカルボニル化合物と、また Barbier 反応においては立体障害の大きいカルボニル化合物と反応し、対応する付加体を与えることを明らかにした。さらに、縮合環を有するダイアジンへのカルボニル化合物由来側鎖の導入を温和な条件にて円滑に行うことを目的として、Barbier 反応を用いたカルボニル化合物由来側鎖の導入反応を行った。その結果、キナゾリンに関しては二量体を与える結果となったが、1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジンおよびキノキサリンについては、0 ~ -40 °C にてカルボニル化合物由来側鎖を導入することができた。

られている。この内、縮合ピリミジノンへの求電子試薬由来側鎖の導入法として、3位アシルアミノ基のオルトリチオ化反応を利用した4(3*H*)-キナゾリノン環2位への側鎖導入反応⁸³が報告されている (Scheme 4-2)。すなわち、本反応においては3位のアシルアミノ基が3位アミド窒素の保護ならびに2位直接リチオ化反応におけるDMGとして作用し、2位に求電子試薬由来側鎖が導入される。

Scheme 4-2



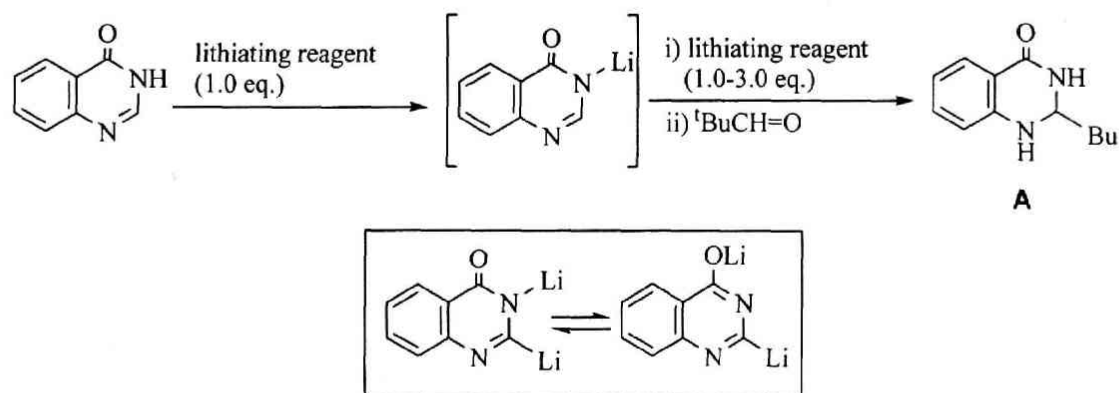
しかしながら、上述の反応については、オルトリチオ化反応の進行に不可欠な3位窒素上のDMGの脱離が困難であることから、Scheme 4-1に示す経路による縮合ピリミジンへの変換は極めて難しい。そこで、反応基質として4(3*H*)-quinazolinoneを取り上げ、3位窒素上にDMGを導入した誘導体のリチオ化反応およびDMGの脱離反応について検討を行った。

第1節 4(3*H*)-Quinazolinoneのリチオ化反応

4(3*H*)-Quinazolinoneに対して過剰量の有機リチウム試薬を用い、-78 °Cにてリチオ化を行った後 pivalaldehyde を加えた (Table 4-1)。その結果、有機リチウム試薬としてLDAおよびLTMPを用いた場合、反応基質が回収されるのみであった (entries 1 and 2)。4(3*H*)-Quinazolinoneの2位にリチオ化を進行させるためには、*N*-リチオ体からの更なるリ

チオ化、すなわちジリチオ体の生成が必要であり、LDA あるいは LTMP についてはジリチオ化反応を進行させるだけの塩基性を有していないものと考えられる。これに対して、有機リチウム試薬として butyllithium を用いた場合、基質の回収と共に、*N*-リチオ体に対してもう 1 分子の butyllithium が 2 位環炭素を求核攻撃する事により生成したと思われる 2-butyl-1,2-dihydro-4(3*H*)-quinazolinone (**A**) が得られた (entry 3)。

Table 4-1



Entry	Lithiating reagent	Conditions	Yield (%)	
			A	Recovery
1	LDA (1.0+1.0 eq.)	-78 °C, 15 min	-	97
2	LTMP (1.0+3.0 eq.)	-78 °C, 30 min	-	80
3	BuLi (1.0+1.2 eq.)	-78 °C, 10 min	40	46

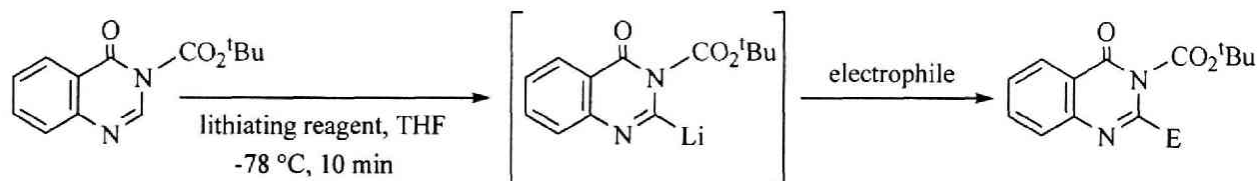
以上の結果から、butyllithium は塩基性のみならず強い求核性をも有しており、2 位の環水素を選択的に引き抜くことは困難であると推察された。

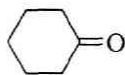
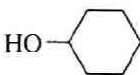
第2節 3-*tert*-Butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinone のリチオ化反応

および3位の脱保護反応

第1節で述べた結果より、4(3*H*)-quinazolinone への3位リチオ化が進行すると2位への更なるリチオ化反応は困難となることが明らかとなった。また芳香族化合物の直接メタル化反応においては、DMG と有機リチウム試薬のキレーション効果が有効であることが明らかとなっていることから、次に脱保護の容易な保護基として知られている *tert*-ブトキシカルボニル基を DMG として取り上げ、検討を行った (Table 4-2)。4(3*H*)-Quinazolinone と di-*tert*-butyl dicarbonate との反応により合成した 3-*tert*-butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinone に対してほぼ当量の butyllithium (entry 1)、あるいは LDA (entry 2) を -78 °C にて反応させた後、pivalaldehyde を加えた。

Table 4-2

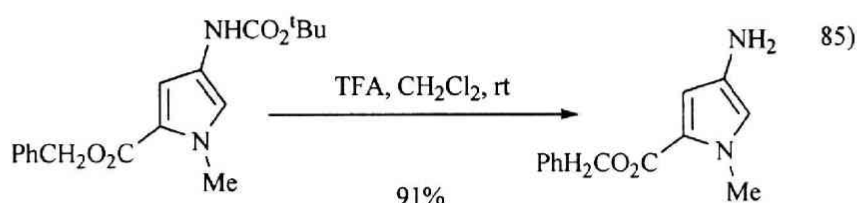


Entry	Lithiating reagent (eq.)	Electrophile	E	Yield (%)
1	BuLi (1.1)	^t BuCHO	CH(OH) ^t Bu	5
2	LDA (1.0)	^t BuCHO	CH(OH) ^t Bu	35
3	LDA (2.0)	^t BuCHO	CH(OH) ^t Bu	35
4	LDA (1.0)	PhCHO	CH(OH)Ph	42
5	LDA (1.0)	Me ₂ CO	C(OH)Me ₂	42
6	LDA (1.0)		HO- 	48

その結果、2位にリチオ化反応が進行した後、pivalaldehydeが付加した化合物がそれぞれ5%および35%の収率で得られた。Butyllithiumは塩基性のみならず強い求核性をも併せ持っていることから、第1節で述べた結果と本結果とを考え合わせ、butyllithiumを用いた4(3*H*)-キノゾリノンのリチオ化反応は困難であると考えた。LDAを過剰量用いても目的物の収率に影響が見られなかったことから(entry 3)、entry 2の条件を最適と考え、次に種々のカルボニル化合物の導入を行った。その結果、いずれのカルボニル化合物を用いた場合においても、35%から48%と若干低収率ではあるがそれぞれ対応する生成物を得ることができた(entries 3-6)。反応終了時、4(3*H*)-quinazolinoneがTLCで確認されていることから、反応中、基質の*tert*-ブトキシカルボニル基が競争的に脱離したために目的物の収率が若干低くなったと考えられる。

tert-ブトキシカルボニル基は酸との反応により容易に分解することから、官能基の保護基としてよく用いられている。脱保護反応で使われる酸の中でも、TFAは低沸点で取り扱いが容易であり、温和な条件にて円滑に脱保護反応が進行する(Scheme 4-3)。⁸⁵たとえば、ピロールの*N*-*tert*-ブトキシカルボニル体はCH₂Cl₂溶媒中、TFAとの反応により室温にて脱*tert*-ブトキシカルボニル化反応が進行する。

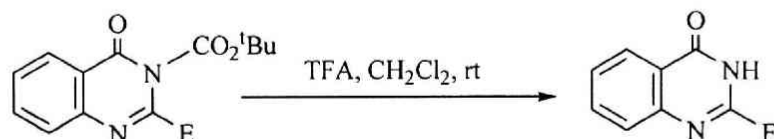
Scheme 4-3

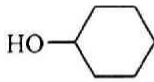


第2節で述べた検討結果に基づく最適条件を用いて合成された求電子試薬由来側鎖導入体の脱*tert*-ブトキシカルボニル化反応を行った(Table 4-3)。すなわち、求電子試薬由来側鎖導入体のCH₂Cl₂溶液中にTFAを加え室温にて反応を行ったところ、対応する脱保護体

をそれぞれ良好な収率にて得ることができた。本反応によって得られた 2-置換 4(3*H*)-キナゾリノン誘導体は第 1 章で述べたホスホニウム塩を用いた方法等により 2-置換 4-クロロキナゾリンへの変換、ひいてはキナゾリン環 4 位への側鎖の導入が期待できる等、種々の 2,4-二置換キナゾリノン誘導体を合成する上で有用な合成中間体になると思われる。

Table 4-3



Entry	E	Yield (%)
1	CH(OH) ^t Bu	92
2	CH(OH)Ph	68
3	C(OH)Me ₂	76
4	HO- 	91

第 3 節 まとめ

4(3*H*)-Quinazolinone を用いた場合には 2 位の直接リチオ化は進行しなかったが、脱離が容易であると共に、リチウムアミドとのキレーション効果が期待できる置換基である、*tert*-ブトキシカルボニル基を 3 位に導入した 4(3*H*)-キナゾリノン誘導体を用いた場合、2 位の直接リチオ化反応が進行し、続くカルボニル化合物との反応によって、対応する側鎖導入体が得られた。求電子試薬由来側鎖の導入反応において、若干低収率ではあるものの脱保護プロセスは円滑に進行したことから、本反応はキナゾリンへの変換を志向した、置換 4(3*H*)-キナゾリノン誘導体の合成法のひとつになりえるといえる。本反応は様々な環が縮

合したピリミジン誘導体にも適用可能であると思われ、一般性の高い手法を見出すことができたと考えている。

第5章 総括

数多くの医薬品や天然物の基本骨格となっている、 π 電子不足系含窒素複素環への側鎖導入法、とりわけ求電子試薬由来側鎖の導入法の新規開発を主眼に置いた検討を行った。

第1章では、複素環上に側鎖を導入する上で重要な合成中間体である複素環ハロゲノ体の新規合成法の開発について述べた。Triphenylphosphine 及び *N*-ハロゲノコハク酸イミドから得られるホスホニウム塩をハロゲノ化試薬として用いる事で、水による反応停止操作が不要となる等、生成物の単離精製操作の簡略化が可能となった。

一般に複素環ブロモ体は、メタル化反応を行うにあたっての重要な反応基質となり得るが、ブロム化剤として用いられている PBr_3 あるいは POBr_3 が高価な試薬であり、複素環ブロモ体を合成する上での問題点となっていた。これに対し、今回見出した手法を用いることで安価かつ簡便に複素環ブロモ体を合成することが可能となった。また本クロル化反応と塩素-ヨウ素交換反応を組み合わせて用いる手法により、複素環オキシ体からワンポットにて対応するヨード体を得ることができた。

さらに、アミドの脱水反応、Vilsmeier 試薬の調製等、 POCl_3 の関与する反応について、ホスホニウム塩を代用試薬として用いた検討を行い、その結果いずれの場合においても良好な収率にて対応する生成物を得ることができた。

続く第2章では、テルリウム-リチウム交換反応を用いた各種複素環リチオ体の調製について述べた。複素環は求核試薬に対する反応性が極めて高く、アルキルリチウム等を用いたハロゲン-リチウム交換反応においては、各種副反応が生じ易く、報告例も少ない。今回、複素環クロロ体から誘導したテルロ体をリチオ化する方法によって、円滑に複素環リチオ体を調製できることを見出した。

第 3 章においては、これまでにほとんど報告例のない、酸化的付加反応を用いた複素環マグネシオ体の調製について述べた。本研究の結果、温和な条件で複素環マグネシオ体を調製できることを見出すと共に、Grignard 反応と Barbier 反応とではカルボニル化合物に対する反応性が異なることを明らかにした。

第 4 章では、縮合ピリミジノン環への求電子試薬由来側鎖の導入反応に関する検討を記述した。縮合ピリミジノンとして 4(3*H*)-quinazolinone を取り上げ、その 3 位置換体の 2 位直接リチオ化、2 位への求電子試薬由来側鎖の導入、続く 3 位の脱保護により、選択的に 4(3*H*)-キナゾリノンの 2 位置換体を合成できることを明らかにした。得られた化合物は triphenylphosphine 及び *N*-ハロゲノコハク酸イミドを用いた方法により、キナゾリン誘導体への変換が期待できること、本プロセスが 4(3*H*)-キナゾリノン環のみならず、他の縮合ピリミジノン誘導体にも適用可能であると考えられる。

以上、 π 電子不足系含窒素複素環オキシ体あるいはハロゲノ体を反応基質とした、各種側鎖導入反応を見出すことができた。

謝辞

本研究をまとめるに当たり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科、坂本尚夫教授に謹んで感謝申し上げます。

本研究に関して多大なる御助言を与えて下さいました東北大学大学院薬学研究科、根東義則教授並びに廣谷功助教授に心より感謝致します。

数々の激励を下さいました静岡県立大学大学院生活健康科学研究科、丹治健一助教授に深謝致します。

本研究の共同研究者であります静岡県立大学食品栄養科学部有機化学研究室並びに静岡県立大学大学院生活健康科学研究科食品有機化学研究室の諸氏に厚く御礼申し上げます。

実験の部

融点は全て未補正である。 $^1\text{H-NMR}$ は日立 R-90H 型核磁気共鳴装置を用い、tetramethylsilane (TMS)を内部標準物質として用いた。元素分析値は、柳本炭水素微量定量分析装置 MU-2 型および Coleman Model 29 Nitrogen Analyzer を用いて測定した。THF は lithium aluminum hydride および triphenylmethane より蒸留して使用した。

第1章に関する実験

Triphenylphosphine と *N*-ハロゲノコハク酸イミドとの反応によるホスホニウム塩の調製

(一般操作法) : Triphenylphosphine (2.62 g, 10.0 mmol) の溶媒 (100 mL) 溶液中に、室温下攪拌しながら *N*-ハロゲノコハク酸イミド (10.0 mmol) を少しずつ加えた。30分攪拌後、TLC により triphenylphosphine の消失を確認し、triphenylphosphine の残存が認められる時は *N*-ハロゲノコハク酸イミドを適宜加えた。

2-Chloroquinoline の合成 (Scheme 1-4, Table 1-1) : クロロホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (100 mL) 懸濁液に 2(1*H*)-quinolinone (290 mg, 2.00 mmol) を入れ、4時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (6:1) 溶出部より 2-chloroquinoline (205 mg, 63%) を得た。白色結晶。Mp 31-32 °C (lit.⁴⁴⁾ 37-38 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37 (1H, d, *J*=8.6 Hz, C³-H), 7.47-7.66 (1H, m, C⁶-H), 7.66-7.87 (2H, m, C⁵, C⁷-H), 8.03 (1H, d, *J*=8.6 Hz, C⁸-H), 8.09 (1H, d, *J*=8.6Hz, C⁴-H).

2-Bromoquinoline の合成 (Table 1-2) : ブロモホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (100 mL) 懸濁液に 2(1*H*)-quinolinone (290 mg, 2.00 mmol) を入れ、4時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-dichloromethane (1:1) 溶出部より 2-bromoquinoline (374 mg, 90%) を得た。白色結晶。Mp 49 °C (lit.⁴³⁾ 48-49 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.52 (1H, d, *J*=8.6 Hz, C³-H), 7.57-7.67 (1H, m, C⁶-H), 7.67-7.90 (2H, m, C⁵, C⁷-H), 7.90-8.13 (2H, m, C⁴, C⁸-H).

2-Chloropyridine⁴² の合成 (Table 1-3, entry 1) : クロロホスホニウム塩 (10.0 mmol) の

dioxane (100 mL) 懸濁液に 2(1*H*)-pyridinone (190 mg, 2.00 mmol) を入れ、4 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-dichloromethane (2:1) 溶出部より 2-chloropyridine (97 mg, 43%) を得た。無色油状物。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.06-7.44 (2H, *m*, C³, C⁵-H), 7.65 (1H, *ddd*, *J*=7.5, 7.5, 2.0 Hz, C⁴-H), 8.40 (1H, *dd*, *J*=5.0, 2.0 Hz, C⁶-H).

2-Bromopyridine⁴⁵ の合成 (Table 1-3, entry 2) : ブロモホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (100 mL) 懸濁液に 2(1*H*)-pyridinone (190 mg, 2.00 mmol) を入れ、4 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-dichloromethane (1:1) 溶出部より 2-bromopyridine (170 mg, 54%) を得た。無色油状物。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.02-7.36 (1H, *m*, C⁵-H), 7.36-7.71 (2H, *m*, C³, C⁴-H), 8.38 (1H, *dd*, *J*=5.0, 2.0 Hz, C⁶-H).

4-Chloro-2,6-dimethylpyrimidine⁴⁶ の合成 (Table 1-3, entry 3) : クロロホスホニウム塩 (4.00 mmol) の dioxane (40 mL) 懸濁液に 2,6-dimethyl-4(3*H*)-pyrimidinone (248 mg, 2.00 mmol) を入れ、4 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (4:1) 溶出部より 4-chloro-2,6-dimethylpyrimidine (210 mg, 74%) を得た。黄色油状物。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (3H, *s*, -CH₃), 2.67 (3H, *s*, -CH₃), 7.04 (1H, *s*, C⁵-H).

4-Bromo-2,6-dimethylpyrimidine の合成 (Table 1-3, entry 4) : ブロモホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (100 mL) 懸濁液に 2,6-dimethyl-4(3*H*)-pyrimidinone (248 mg, 2.00 mmol) を入れ、9.5 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (10:1~2:1) 溶出部より 4-bromo-2,6-dimethylpyrimidine (315 mg, 84%) を得た。白色結晶。Mp 54 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.46 (3H, *s*, -CH₃), 2.67 (3H, *s*, -CH₃), 7.21 (1H, *s*, C⁵-H). *Anal.*

Calcd for C₆H₇BrN₂: C, 38.53; H, 3.77; N, 14.98. Found: C, 38.50; H, 3.76; N, 14.73.

6-Chloro-1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine⁴⁷ の合成 (Table 1-3, entry 5): クロロホスホニウム塩 (25.0 mmol) の dioxane (250 mL) 懸濁液に 1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (1.44 g, 5.00 mmol) を入れ、4 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (3:1) 溶出部より得られる結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、6-chloro-1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (1.36 g, 89%) を得た。淡黄色針状晶。Mp 184-186 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.25-7.72 (6H, m, phenyl-H), 8.04-8.32 (4H, m, phenyl-H), 8.50 (1H, s, C³-H).

6-Bromo-1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine の合成 (Table 1-3, entry 6): ブロモホスホニウム塩 (25.0 mmol) の dioxane (250 mL) 懸濁液に 1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one (1.07 g, 3.70 mmol) を入れ、4 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-dichloromethane (1:1) 溶出部より得られる結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、6-bromo-1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (917 mg, 71%) を得た。無色針状晶。Mp 194 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.28-7.82 (6H, m, phenyl-H), 8.06-8.40 (4H, m, phenyl-H), 8.51 (1H, s, C³-H). *Anal.* Calcd for C₁₇H₁₁BrN₄: C, 58.14; H, 3.16; N, 15.95. Found: C, 58.30; H, 3.14; N, 15.83.

4-Chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine の合成 (Table 1-3, entry 7): クロロホスホニウム塩 (7.09 mmol) の dioxane (80 mL) 懸濁液に 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one (301 mg, 1.42 mmol) を入れ、7 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (9:1) 溶出部より 4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo-

[3,4-*d*]pyrimidine (183 mg, 56%) を得た。白色結晶。Mp 131-132 °C (lit.⁴⁸⁾ 126-127 °C).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.32-7.70 (3H, m, phenyl-H), 8.07-8.29 (2H, m, phenyl-H), 8.34 (1H, s, C³-H), 8.87 (1H, s, C⁶-H).

4-Bromo-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine の合成 (Table 1-3, entry 8): ブロモホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (100 mL) 懸濁液に 1-phenyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one (424 mg, 2.00 mmol) を入れ、8.5 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-dichloromethane (1:1) 溶出部より 4-bromo-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (276 mg, 50%) を得た。白色結晶。Mp 137-139 °C (lit.⁴⁹) 135 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.32-7.69 (3H, m, phenyl-H), 8.06-8.30 (2H, m, phenyl-H), 8.27 (1H, s, C³-H), 8.81 (1H, s, C⁶-H).

2-Chloroquinoxaline の合成 (Table 1-3, entry 9): クロロホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (100 mL) 懸濁液に 2(1*H*)-quinoxalinone (292 mg, 2.00 mmol) を入れ、4 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (6:1) 溶出部より 2-chloroquinoxaline (290 mg, 88%) を得た。淡黄色結晶。Mp 47-47.5 °C (lit.⁵⁰) 46-47 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.67-7.93 (2H, m, C⁵, C⁸-H), 7.93-8.23 (2H, m, C⁶, C⁷-H), 8.78 (1H, s, C³-H).

2-Bromoquinoxaline の合成 (Table 1-3, entry 10): ブロモホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (100 mL) 懸濁液に 2(1*H*)-quinoxalinone (292 mg, 2.00 mmol) を入れ、4 時間加熱還流を行った。反応終了後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-dichloromethane (3:2) 溶出部より 2-bromoquinoxaline (180 mg, 43%) を得た。淡黄色結晶。Mp 58 °C (lit.⁵¹) 58-59 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.62-7.90 (2H, m, C⁵, C⁸-H), 7.90-8.23 (2H, m, C⁶, C⁷-H), 8.86 (1H, s, C³-H).

2-Chloro-4-phenylquinazoline の合成 (Table 1-3, entry 11) : クロロホスホニウム塩 (25.0 mmol) の dioxane (250 mL) 懸濁液に 4-phenyl-2(1*H*)-quinazolinone (1.11 g, 5.00 mmol) を入れ、4 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (3:1) 溶出部より 2-chloro-4-phenylquinazoline (988 mg, 82%) を得た。淡黄色結晶。Mp 111-112 °C (lit.⁵²⁾ 113 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45-8.28 (9H, m, aromatic-H).

2-Bromo-4-phenylquinazoline の合成 (Table 1-3, entry 12) : ブロモホスホニウム塩 (50.0 mmol) の dioxane (500 mL) 懸濁液に 4-phenyl-2(1*H*)-quinazolinone (2.22 g, 10.0 mmol) を入れ、4 時間加熱還流を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-dichloromethane (1:1) 溶出部より得られる結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、2-bromo-4-phenylquinazoline (1.39 g, 49%) を得た。無色針状晶。Mp 130-131 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.44-7.66 (3H, m, aromatic-H), 7.66-7.87 (3H, m, aromatic-H), 7.87-8.23 (3H, m, aromatic-H). *Anal.* Calcd for C₁₄H₉BrN₂: C, 58.97; H, 3.18; N, 9.82; Found: C, 58.79; H, 3.13; N, 9.80.

4-Chloroquinazoline の合成 (Table 1-3, entry 13) : クロロホスホニウム塩 (25.0 mmol) の dioxane (250 mL) 懸濁液に 4(3*H*)-quinazolinone (731 mg, 5.00 mmol) を入れ、4 時間加熱還流を行った。反応終了後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (8:1) 溶出部より 4-chloroquinazoline (601 mg, 73%) を得た。白色結晶。Mp 97-98 °C (lit.⁵²⁾ 96.5-97.5 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.73 (1H, ddd, *J*=8.1, 6.4, 1.7 Hz, C⁶-H), 7.91-8.17 (2H, m, C⁷, C⁸-H), 8.28 (1H, dd, *J*=8.1 Hz, 0.8 Hz, C⁵-H), 9.05 (1H, s, C²-H).

4-Bromoquinazoline の合成 (Table 1-3, entries 14 and 15) : ブロモホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (100 mL) 懸濁液に 4(3*H*)-quinazolinone (731 mg, 5.00 mmol) を入れ、1 時

間加熱還流を行った。反応終了後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (2:1) 溶出部より得られる結晶を hexane より再結晶し、4-bromoquinazoline (50 mg, 5%) を得た。淡橙色プリズム晶。Mp 95-97 °C (dec.). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.73 (1H, ddd, *J*=8.0, 6.0, 2.0 Hz, C⁶-H), 7.84-8.10 (2H, m, C⁷, C⁸-H), 8.22 (1H, dd, *J*=8.0, 1.4 Hz, C⁵-H), 8.98 (1H, s, C²-H). *Anal.* Calcd for C₈H₅BrN₂: C, 45.96; H, 2.41; N, 13.40. Found: C, 46.33; H, 2.62; N, 13.73.

2-Iodoquinoline の合成 (Table 1-4, entry 1): クロロホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (90 mL) 懸濁液に 2(1*H*)-quinolinone (726 mg, 5.00 mmol) を入れ、6 時間加熱還流を行った。反応液に NaI (1.499 g, 10.0 mmol) および HI (数滴) を加え 10 時間加熱還流を行った。反応終了後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (9:1) 溶出部より 2-iodoquinoline (670 mg, 53%) を得た。黄色結晶。Mp 44-45 °C (lit.⁸⁶) 52-53 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.29-7.90 (5H, m, C³, C⁵-C⁸-H), 8.05 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C⁴-H).

4-Iodo-2,6-dimethylpyrimidine の合成 (Table 1-4, entry 2): クロロホスホニウム塩 (6.00 mmol) の dioxane (120 mL) 懸濁液に 2,6-dimethyl-4(3*H*)-pyrimidinone (372 mg, 3.00 mmol) を入れ、9 時間加熱還流を行った。反応液に NaI (1799 mg, 12.0 mmol) および HI (数滴) を加え 9 時間加熱還流を行った。反応終了後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (8:1) 溶出部より 4-iodo-2,6-dimethylpyrimidine (421 mg, 60%) を得た。白色結晶。Mp 115 °C (lit.⁸⁷) 112 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40 (3H, s, C²-CH₃), 2.65 (3H, s, C⁶-CH₃), 7.48 (1H, s, C⁵-H).

4-Iodo-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine の合成 (Table 1-4, entry 3): クロロホスホニウム塩 (6.00 mmol) の dioxane (150 mL) 懸濁液に 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one (637 mg, 3.00 mmol) を入れ、8 時間加熱還流を行った。反応液に NaI (900 mg, 6.00 mmol)

および HI (数滴) を加え 14 時間室温にて攪拌を行った。反応終了後、反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、hexane-ethyl acetate (10:1) 溶出部より得られる結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、4-iodo-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (300 mg, 31%) を得た。白色結晶。Mp 165 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.24-7.74 (3H, m, phenyl-H), 7.99-8.34 (2H, m, phenyl-H), 8.11 (1H, s, C³-H), 8.72 (1H, s, C⁶-H). *Anal.* Calcd for C₁₁H₇IN₄: C, 41.02; H, 2.19; N, 17.39. Found: C, 41.07; H, 2.18; N, 17.21.

2-Iodoquinoxaline の合成 (Table 1-4, entry 4): クロロホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (120 mL) 懸濁液に 2(1*H*)-quinoxalinone (731 mg, 5.00 mmol) を入れ、10 時間加熱還流を行った。反応液に NaI (2.998 g, 20.0 mmol) および HI (数滴) を加え 6 時間加熱還流を行った。反応終了後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、hexane-ethyl acetate (10:1) 溶出部より 2-iodoquinoxaline (531 mg, 41%) を得た。淡黄色結晶。Mp 104-105 °C (lit.⁵¹) 104-105 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.55-7.93 (2H, m, C⁵, C⁸-H), 7.93-8.36 (2H, m, C⁶, C⁷-H), 8.99 (1H, s, C³-H).

p-Methoxybenzotrile⁸⁸ の合成 (Table 1-5, entries 1-4): クロロホスホニウム塩 (10.0 mmol) の dioxane (100 mL) 懸濁液に *p*-methoxybenzamide (756 mg, 5.00 mmol) を加え、4 時間加熱還流を行った。反応混合物は triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、hexane-ethyl acetate (5:1) 溶出部より *p*-methoxybenzotrile (612 mg, 92%) を得た。無色液体。 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.85 (3H, s, -OCH₃), 6.94 (2H, d, *J*=9.0 Hz, C³, C⁵-H), 7.59 (2H, d, *J*=9.0 Hz, C², C⁶-H).

Benzotrile⁸⁹ の合成 (Table 1-5, entries 5,6): クロロホスホニウム塩 (10.0 mmol) の THF (100 mL) 懸濁液に benzamide (606 mg, 5.00 mmol) を加え、4 時間加熱還流を行った。反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (10:1) 溶出部より benzonitrile (372 mg, 72%) を得た。無色液体。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40-7.75 (5H, m, phenyl-H).

Phenylacetonitrile⁹⁰の合成 (Table 1-5, entries 7 and 8): クロロホスホニウム塩 (10.0 mmol) の THF (100 mL) 懸濁液に phenylacetamide (676 mg, 5.00 mmol) を加え、4 時間加熱還流を行った。反応混合物を triethylamine にて塩基性とし、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (5:1) 溶出部より phenylacetonitrile (539 mg, 92%) を得た。無色液体。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.73 (2H, s, -CH₂-), 7.34 (5H, s, phenyl-H).

1H-Indole-3-carboxaldehydeの合成 (Scheme 1-9): クロロホスホニウム塩 (15.0 mmol) の THF (150 mL) 懸濁液に *N,N*-dimethylformamide (2.19 g, 30.0 mmol) を入れ 1 時間加熱還流を行った。反応混合物中に 1*H*-indole (586 mg, 5.00 mmol) を加え、更に 1 時間加熱還流を行った。THF を減圧下留去し、水 (50 mL) を加えて 1 時間加熱還流を行った。反応液を 1 *N* NaOH にて塩基性とし、ethyl acetate にて抽出を行った。Ethyl acetate 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (3:2) 溶出部より 1*H*-indole-3-carboxaldehyde (653 mg, 90%) を得た。白色結晶。Mp 196-197 °C (lit.⁹¹) 194-196 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.15-7.66 (3H, m, C⁵-C⁷-H), 7.83 (1H, d, *J*=3.1 Hz, C²-H), 8.17-8.46 (1H, m, C⁴-H), 8.55-9.45 (1H, br, NH), 10.07 (1H, s, CHO).

第 2 章に関する実験

リチウムアルカンテルロラートの調製: アルゴン雰囲気下、Te (281 mg, 2.20 mmol) の無水 THF (30 mL) 懸濁液中に、攪拌しながらアルキルリチウム (2.20 mmol) をガスタイト型

シリンジで滴下した。滴下の途中では反応液は赤褐色であったが、当量点において反応液は無～微黄色に退色した。

Butyl 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl telluride の合成 (Scheme 2-3): Ar 雰囲気下、lithium butanetellurolate (2.20 mmol) の THF (30 mL) 溶液中に 4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (461 mg, 2.00 mmol) の THF (12 mL) 溶液を室温にて加え、10 分間攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加え 1 *N* HCl にて中和し、ethyl acetate にて抽出した。Ethyl acetate 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (10:1) 溶出部より butyl 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl telluride (684 mg, 90%) を得た。淡緑色結晶。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, *J*=6.9 Hz, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.13-1.67 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.67-2.16 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.43 (2H, t, *J*=7.3 Hz, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 7.25-7.67 (3H, m, phenyl-H), 8.08 (1H, s, C³-H), 8.10-8.31 (2H, m, phenyl-H), 8.77 (1H, s, C⁶-H). *Anal.* Calcd for C₁₅H₁₆N₄Te: C, 47.42; H, 4.24; N, 14.75. Found: C, 47.53; H, 4.03; N, 14.47.

2,2-Dimethyl-1-(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-propanol の合成 (Scheme 2-4): Ar 雰囲気下、butyl 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl telluride (760 mg, 2.00 mmol) の THF (30 mL) 溶液を -78 °C に冷却し、これに butyllithium (2.20 mmol) を一度に加えた。10 分攪拌後、pivalaldehyde (861 mg, 10.0 mmol) を加え、室温まで昇温させた。反応液に水 (50 mL) を加え 1 *N* HCl にて中和し、ethyl acetate にて抽出した。Ethyl acetate 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (2:1) 溶出部より得られた結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、2,2-dimethyl-1-(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-propanol (294 mg, 52%) を得た。淡黄色プリズム晶。Mp 125-126 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.04 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.70 (1H, d, *J*=6.8 Hz, -OH), 4.78 (1H, d, *J*=6.8 Hz, -CH-), 7.26-7.70 (3H, m, phenyl-H), 8.00-8.35 (2H, m, phenyl-H), 8.36 (1H, s, C³-H), 9.05 (1H, s,

C⁶-H). *Anal.* Calcd for C₁₆H₁₈N₄O: C, 68.06; H, 6.43; N, 19.84. Found: C, 67.87; H, 6.38; N, 20.02.

テルル体を経由した 4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine のリチオ化反応 (Table 2-2 の一般操作法) : Ar 雰囲気下、前述の方法にて調製したりチウムアルカンテルロラートの THF (30 mL) 溶液中に 4-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (461 mg, 2.00 mmol) の THF (12 mL) 溶液を室温にて加え、10 分攪拌した。反応溶液を -78 °C に冷却し、これにアルキルリチウムを一度に加えた。10 分攪拌した後、求電子試薬 (10.0 mmol) を加え、室温まで昇温させた。反応液に水 (50 mL) を加え 1 *N* HCl にて中和し、ethyl acetate にて抽出した。Ethyl acetate 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物を得た。

2,2-Dimethyl-1-(6-butyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-propanol (Table 2-2, entry 3): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (2:1) 溶出) . 淡黄色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.77-1.15 (3H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.02 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.15-1.64 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.64-2.08 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.09 (2H, t, *J*=7.5 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.05 (1H, d, *J*=7.3 Hz, -OH), 4.73 (1H, d, *J*=7.3 Hz, -CH-), 7.27-7.68 (3H, m, phenyl-H), 8.14-8.41 (2H, m, phenyl-H), 8.23 (1H, s, C³-H). *Anal.* Calcd for C₂₀H₂₆N₄O: C, 70.98; H, 7.74; N, 16.55. Found: C, 71.01; H, 7.74; N, 16.52.

Phenyl(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)methanol (Table 2-2, entry 6): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (4:3) 溶出) . 淡黄色結晶. Mp 103-104 °C (lit.¹⁸⁾ 107-110 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.78 (1H, d, *J*=3.8 Hz, -OH), 6.08 (1H, d, *J*=3.8 Hz, -CH-), 7.26-7.68 (8H, m, phenyl-H), 8.01 (1H, s, C³-H), 8.03-8.30 (2H, m, phenyl-H), 9.07 (1H, s, C⁶-H).

Diphenyl(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)methanol (Table 2-2, entry 7): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (5:1) 溶出) . 白色針状晶. Mp

219-221 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.15-7.80 (13H, m, aromatic-H), 8.06-8.30 (2H, m, aromatic-H), 8.53 (1H, s, C³-H), 9.05 (1H, s, C⁶-H). *Anal.* Calcd for C₂₄H₁₈N₄O: C, 76.17; H, 4.79; N, 14.81. Found: C, 76.23; H, 4.82; N, 14.64.

2-(1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-propanol (Table 2-2, entry 8): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (2:1) 溶出) . 黄色粉末. Mp 75 °C. ¹H-NMR (CDCl₃); δ 1.76 (6H, s, (CH₃)₂), 4.33 (1H, s, -OH), 7.32-7.77 (3H, m, phenyl-H), 8.12-8.40 (2H, m, phenyl-H), 8.47 (1H, s, C³-H), 9.03 (1H, s, C⁶-H). *Anal.* Calcd for C₁₄H₁₄N₄O: C, 66.13; H, 5.55; N, 22.03. Found: C, 66.12; H, 5.38; N, 21.86.

1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (Table 2-2, entries 8,9): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (1:1) 溶出) . 白色粉末. Mp 80 °C (lit.⁹²⁾ 79-81 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.30-7.70 (3H, m, phenyl-H), 8.11-8.40 (2H, m, phenyl-H), 8.32 (1H, s, C³-H), 9.13 (1H, s, C⁶-H), 9.27 (1H, s, C⁴-H).

2-(1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-buten-2-ol (Table 2-2, entry 9): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (2:1) 溶出) . 淡黄色結晶 (hexane-ethyl acetate より再結晶). Mp 65-66 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84 (3H, s, CH₃), 4.63 (1H, s, -OH), 5.28 (1H, dd, *J*=10.4, 0.9 Hz, C^{4'}-H), 5.56 (1H, dd, *J*=17.1, 0.9 Hz, C^{4'}-H), 6.33 (1H, dd, *J*=17.1, 10.4 Hz, C^{3'}-H), 7.31-7.71 (3H, m, phenyl-H), 8.12-8.33 (2H, m, phenyl-H), 8.44 (1H, s, C³-H), 9.03 (1H, s, C⁶-H). *Anal.* Calcd for C₁₅H₁₄N₄O: C, 67.65; H, 5.30; N, 21.04. Found: C, 67.51; H, 5.30; N, 20.78.

2,2-Dimethyl-1-(1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-6-yl)-1-propanol の合成 (Table 2-3, entry 1): Ar 雰囲気下、前述の方法にて調製した lithium butanetelluroate (2.20 mmol) の THF (30 mL) 溶液中に 6-chloro-1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (614 mg, 2.00 mmol) の THF (12 mL) 溶液を室温にて加え、室温にて 10 分攪拌した。反応溶液を-78 °C に冷却し、これに butyllithium (2.20 mmol) を一度に加えた。10 分攪拌後、pivalaldehyde (861 mg, 10.0

mmol) を加え、室温まで昇温させた。反応液に水 (50 mL) を加え 1 N HCl にて中和し、ethyl acetate にて抽出した。Ethyl acetate 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、hexane-ethyl acetate (8:1) 溶出部より得られる結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、2,2-dimethyl-1-(1,4-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-6-yl)-1-propanol (370 mg, 52%) を得た。淡黄色針状晶。Mp 158 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (9H, s, C(CH₃)₃), 4.29 (1H, d, *J*=7.7 Hz, -OH), 4.68 (1H, d, *J*=7.7 Hz, -CH-), 7.26-7.75 (6H, m, phenyl-H), 8.09-8.37 (4H, m, phenyl-H), 8.52 (1H, s, C³-H). *Anal.* Calcd for C₂₂H₂₂N₄O: C, 73.72; H, 6.19; N, 15.63. Found: C, 73.84; H, 6.36; N, 15.48.

2,2-Dimethyl-1-(4-phenylquinazolin-2-yl)-1-propanol の合成 (Table 2-3, entry 2): Ar 雰囲気下、前述の方法にて調製した lithium butanetellurolate (2.20 mmol) の THF (30 mL) 溶液中に 2-chloro-4-phenylquinazoline (481 mg, 2.00 mmol) の THF (12 mL) 溶液を室温にて加え、室温にて 10 分攪拌した。反応溶液を -78 °C に冷却し、これに butyllithium (2.20 mmol) を一度に加えた。10 分攪拌後、pivalaldehyde (861 mg, 10.0 mmol) を加え、室温まで昇温させた。反応液に水 (50 mL) を加え 1 N HCl にて中和し、ethyl acetate にて抽出した。Ethyl acetate 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、hexane-ethyl acetate (3:1) 溶出部より 2,2-dimethyl-1-(4-phenylquinazolin-2-yl)-1-propanol (366 mg, 63%) を得た。白色結晶。Mp 120-121 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (9H, s, C(CH₃)₃), 4.42 (1H, d, *J*=7.7 Hz, -OH), 4.72 (1H, d, *J*=7.7 Hz, -CH-), 7.41-7.68 (4H, m, aromatic-H), 7.68-8.01 (3H, m, aromatic-H), 8.01-8.22 (2H, m, aromatic-H). *Anal.* Calcd for C₁₉H₂₀N₂O: C, 78.05; H, 6.89; N, 9.58. Found: C, 78.00; H, 6.90; N, 9.66.

4,4'-Biquinazolinyll (Table 2-3, entry 3): Ar 雰囲気下、前述の方法にて調製した lithium butanetellurolate (2.20 mmol) の THF (30 mL) 溶液中に 4-chloroquinazoline (329 mg, 2.00 mmol) の THF (12 mL) 溶液を室温にて加え、10 分攪拌した。反応溶液を -78 °C に冷却し、

これに butyllithium (2.20 mmol) を一度に加えた。10 分攪拌後、pivalaldehyde (861 mg, 10.0 mmol) を加え、室温まで昇温させた。反応液に水 (50 mL) を加え 1 N HCl にて中和することにより析出する結晶を吸引濾取し、4,4'-biquinazoliny (240 mg, 94%) を得た。白色結晶。Mp 210-212 °C (lit.⁹³⁾ 208-209 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.50-7.83 (2H, m, C⁶, C^{6'}-H), 7.83-8.17 (4H, m, C⁵, C⁷, C^{5'}, C^{7'}-H), 8.17-8.42 (2H, m, C⁸, C^{8'}-H), 9.54 (2H, s, C², C^{2'}-H).

2,2'-Biquinoxaliny の合成 (Table 2-3, entry 4): Ar 雰囲気下、前述の方法にて調製した lithium butanetellurolate (2.20 mmol) の THF (30 mL) 溶液中に 2-chloroquinoxaline (329 mg, 2.00 mmol) の THF (12 mL) 溶液を室温にて加え、10 分攪拌した。反応溶液を -78 °C に冷却し、これに butyllithium (2.20 mmol) を一度に加えた。10 分攪拌後、pivalaldehyde (861 mg, 10.0 mmol) を加え、室温まで昇温させた。反応液に水 (50 mL) を加え 1 N HCl にて中和することにより析出する結晶を吸引濾取し、2,2'-biquinoxaliny (95 mg, 36%) を得た。暗赤色結晶。Mp 272 °C (lit.⁹⁴⁾ 274 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.76-8.06 (4H, m, C⁵, C⁸, C^{5'}, C^{8'}-H), 8.11-8.42 (4H, m, C⁶, C⁷, C^{6'}, C^{7'}-H), 10.13 (2H, s, C³, C^{3'}-H).

2,2-Dimethyl-1-(2-quinolinyl)-1-propanol の合成 (Table 2-3, entry 5): Ar 雰囲気下、前述の方法にて調製した lithium butanetellurolate (2.20 mmol) の THF (30 mL) 溶液中に 2-bromoquinoline (416 mg, 2.00 mmol) の THF (12 mL) 溶液を室温にて加え、43 時間加熱還流を行った。反応溶液を -78 °C に冷却し、これに butyllithium (2.20 mmol) を一度に加えた。10 分攪拌後、pivalaldehyde (861 mg, 10.0 mmol) を加え、室温まで昇温させた。反応液に水 (50 mL) を加え 1 N HCl にて中和し、ethyl acetate にて抽出した。Ethyl acetate 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (5:1) 溶出部より得られる結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、2,2-dimethyl-1-(2-quinolinyl)-1-propanol (323 mg, 75%) を得た。淡黄色板状晶。Mp 73-75 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (9H, s, C(CH₃)₃), 4.20-5.10 (1H, br, -OH), 4.53 (1H, brs, -CH-), 7.32 (1H, d, *J*=8.5 Hz, C³-H), 7.40-7.63

(1H, m, C⁶-H), 7.63-7.95 (2H, m, C⁵, C⁷-H), 8.09 (2H, d, *J*=8.5 Hz, C⁴, C⁸-H). *Anal.* Calcd for C₁₄H₁₇NO: C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51. Found: C, 78.00; H, 7.99; N, 6.58.

2,2-Dimethyl-1-(1-isoquinolinyl)-1-propanol の合成 (Table 2-3, entry 6): Ar 雰囲気下、前述の方法にて調製した lithium butanetelluroate (2.20 mmol) の THF (50 mL) 溶液中に 1-bromoisoquinoline (320 mg, 1.54 mmol) の THF (5 mL) 溶液を室温にて加え、24 時間加熱還流を行った。反応溶液を -78 °C に冷却し、これに butyllithium (2.20 mmol) を一度に加えた。10 分攪拌後、pivalaldehyde (662 mg, 7.69 mmol) を加え、室温まで昇温させた。反応液に水 (50 mL) を加え 1 N HCl にて中和し、ethyl acetate にて抽出した。Ethyl acetate 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (4:1) 溶出部より得られる結晶を hexane より再結晶し、2,2-dimethyl-1-(1-isoquinolinyl)-1-propanol (118 mg, 36%) を得た。白色針状晶。Mp. 106-107 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (9H, s, C(CH₃)₃), 4.50 (1H, d, *J*=8.8 Hz, -OH), 5.26 (1H, d, *J*=8.8 Hz, -CH-), 7.42-7.97 (4H, m, C⁴-C⁷-H), 8.17 (1H, d, *J*=9.0 Hz, C⁸-H), 8.50 (1H, d, *J*=5.7 Hz, C³-H). *Anal.* Calcd for C₁₄H₁₇NO: C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51. Found: C, 78.12; H, 7.83; N, 6.54.

第 3 章に関する実験

活性 Mg (Mg*) の調製^{95,96}: Ar 雰囲気下、Li (83.3 mg, 12.0 mmol)、naphthalene (1538 mg, 12.0 mmol)、MgCl₂ (571 mg, 6.00 mmol) の THF (30 mL) 懸濁液を lithium が完全に溶出し終わるまで (2~3 時間) 室温にて攪拌し、灰色の Mg* 懸濁液 (約 0.2 M) を得た。

2-ハロゲノピリジンを用いた Grignard 反応 (Table 3-2 における一般操作法): Mg* の THF 懸濁液中に 2-ハロゲノピリジン (2.00 mmol) の THF (10 mL) 溶液を Table 記載の温度を保

つ速度で少しずつ滴下した。Table 3-2 に示す条件にて反応を行った後、カルボニル化合物を加えて Table 3-2 に示す条件にて反応を続けた。反応液に水を加え、1 N HCl にて中和した後、ethyl acetate にて抽出した。Ethyl acetate 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的とする生成物を得た。

カルボニル化合物存在下での複素環ハロゲン体のマグネシオ化 (Table 3-3 と Table 3-4 に おける一般操作法) : Mg* (6.00 mmol) の THF (30 mL) 懸濁液中にカルボニル化合物 (4.50 mmol) を加えた。続いて複素環ハロゲン体 (1.50 mmol) の THF (10 mL) 溶液を Table 記載の温度を保つ速度で加え、Table 3-3 あるいは Table 3-4 に示す条件にて反応を行った。反応液に水を加え、1 N HCl にて中和した後、ethyl acetate にて抽出した。Ethyl acetate 層は Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的とする生成物を得た。

1-(2-Pyridinyl)-1-propanol⁹⁷ (Table 3-2, entries 1-6; Table 3-3, entries 1 and 2): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (2:5) 溶出) . 淡黄色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, *J*=7.3 Hz, Me), 1.31-2.12 (2H, m, CH₂), 3.00-4.40 (1H, br, OH), 4.68 (1H, t, *J*=5.8 Hz, CHOH), 7.05-7.35 (2H, m, C³, C⁵-H), 7.68 (1H, ddd, *J*=7.6, 7.6, 1.6 Hz, C⁴-H), 8.53 (1H, dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, C⁶-H).

Phenyl(2-pyridinyl)methanol (Table 3-2, entry 7; Table 3-3, entry 3): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (1:1) 溶出) . 淡黄色結晶. Mp 59 °C (lit.⁹⁸) 76-78 °C). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.30-6.00 (1H, br, OH), 5.74 (1H, s, CH), 7.03-7.49 (7H, m, C³, C⁵, phenyl-H), 7.61 (1H, ddd, *J*=7.7, 7.7, 1.8 Hz, C⁴-H), 8.56 (1H, dd, *J*=5.1, 1.8 Hz, C⁶-H).

Diphenyl(2-pyridinyl)methanol (Table 3-2, entry 8; Table 3-3, entry 4): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (10:1) 溶出) . 白色結晶. Mp 101 °C (lit.⁹⁹) 105 °C). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.23 (1H, brs, OH), 6.92-7.47 (12H, m, phenyl-H x 2, C³, C⁵-H), 7.62 (1H, ddd, *J*=7.7, 7.7, 1.4 Hz, C⁴-H), 8.56 (1H, dd, *J*=4.8, 1.4 Hz, C⁶-H).

2-Phenyl-1-(2-pyridinyl)-1-propanol¹⁰⁰ (Table 3-2, entries 9 and 10; Table 3-3, entry 5): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (2:1) 溶出) . 白色結晶. Mp 80-82 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me), 2.60-3.96 (1H, br, OH), 2.86-3.26 (1H, m, CHMe), 4.80 (1H, d, *J*=5.5 Hz, CHOH), 6.91 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C³-H), 6.98-7.41 (6H, m, phenyl, C⁵-H), 7.52 (1H, ddd, *J*=7.8, 7.8, 1.3 Hz, C⁴-H), 8.51 (1H, dd, *J*=4.8, 1.3 Hz, C⁶-H).

2,2-Dimethyl-1-(2-pyridinyl)-1-propanol¹⁰¹ (Table 3-2, entries 11 and 12; Table 3-3, entries 6-12): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (2:1) 溶出) . 淡黄色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 4.35 (2H, brs, CHOH), 7.06-7.34 (2H, m, C³, C⁵-H), 7.62 (1H, ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.8 Hz, C⁴-H), 8.56 (1H, dd, *J*=5.0, 1.8 Hz, C⁶-H).

3-(2-Pyridinyl)-3-pentanol³⁷ (Table 3-2, entry 13; Table 3-3, entry 13): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (12:1) 溶出) . 無色油状物. Bp 122 °C /13 mmHg. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (6H, t, *J*=7.4 Hz, CH₃ x 2), 1.82 (2H, q, *J*=7.3 Hz, CH₂), 1.85 (2H, q, *J*=7.3 Hz, CH₂), 5.21 (1H, brs, OH), 7.07-7.39 (2H, m, C³, C⁵-H), 7.69 (1H, ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.7 Hz, C⁴-H), 8.51 (1H, dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, C⁶-H).

2,2-Dimethyl-1-(3-pyridinyl)-1-propanol (Table 3-4, entry 1): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (ethyl acetate 溶出) . 白色結晶. Mp 89-90 °C (lit.¹⁰²) 81-83 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.63 (1H, brs, OH), 4.37 (1H, s, CH), 7.19 (1H, dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, C⁵-H), 7.67 (1H, ddd, *J*=7.9, 1.8, 1.8 Hz, C⁴-H), 8.25-8.45 (2H, m, C², C⁶-H).

2,2-Dimethyl-1-(4-pyridinyl)-1-propanol (Table 3-4, entry 2): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (ethyl acetate 溶出) . 白色結晶. Mp 112 °C (lit.¹⁰³) 115.5-116.5 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.90-3.50 (1H, br, OH), 4.35 (1H, s, CH), 7.22 (2H, d, *J*=4.6 Hz, C³, C⁵-H), 8.42 (2H, d, *J*=4.6 Hz, C², C⁶-H).

2,2-Dimethyl-1-(2-quinolinyl)-1-propanol³⁷ (Table 3-4, entries 3-6): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (4:1) 溶出) . 黄色油状物. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98

(9H, s, C(CH₃)₃), 4.20-5.10 (1H, br, OH), 4.53 (1H, brs, CH), 7.14-7.95 (4H, m, quinoline-H), 8.09 (2H, d, *J*=8.4 Hz, quinoline-H).

2,2-Dimethyl-1-(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-propanol (Table 3-4, entries 7-9): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (3:1) 溶出) . 淡黄色結晶. Mp 115 °C (lit.¹⁰⁴) 125-126 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.74 (1H, brs, OH), 4.77 (1H, brs, CH), 7.29-7.68 (3H, m, phenyl-H), 8.10-8.35 (2H, m, phenyl-H), 8.36 (1H, s, C³-H), 9.04 (1H, s, C⁶-H).

2,2-Dimethyl-1-(2-quinoxaliny)-1-propanol (Table 3-4, entries 10-12): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (3:1) 溶出) . 黄色油状物. Bp 165 °C /0.9 mmHg. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (9H, s, C(CH₃)₃), 4.06 (1H, d, *J*=6.7 Hz, -OH), 4.65 (1H, d, *J*=6.7 Hz, -CH-), 7.62-7.88 (2H, m, C⁵, C⁸-H), 7.94-8.22 (2H, m, C⁶, C⁷-H), 8.83 (1H, s, C³-H). *Anal.* Calcd for C₁₃H₁₆N₂O: C, 72.19; H, 7.46; N, 12.95. Found: C, 72.21; H, 7.64; N, 12.87.

4,4'-Biquinazoliny (Table 3-4, entries 13 and 14): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (1:2) 溶出) . 淡黄色結晶. Mp 210-212 °C (lit.⁹³) 208-209 °C). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.48-7.74 (2H, m, C⁶, C^{6'}-H), 7.82-8.10 (4H, m, C⁵, C⁷, C^{5'}, C^{7'}-H), 8.10-8.32 (2H, m, C⁸, C^{8'}-H), 9.54 (2H, s, C², C^{2'}-H).

第4章に関する実験

3-*tert*-Butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinone の合成: 4(3*H*)-Quinazolinone (2.92 g, 20.0 mmol) の THF (250 mL) 懸濁液中に, 60% NaH (880 mg, 22.0 mmol) を少しずつ加え、2.5 時間攪拌した。これに di-*tert*-butyl dicarbonate (6.548 g, 30.0 mmol) の THF (50 mL) 溶液を加え、更に

45 分間攪拌した。反応液に水を加え、ethyl acetate (400 mL) にて抽出した。Ethyl acetate 層をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (3:1) 溶出部より 3-*tert*-butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinone (3.67 g, 74%) を得た。淡黄色油状物。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66 (9H, s, OC(CH₃)₃), 7.37-7.90 (3H, m, C⁶-C⁸-H), 8.31 (1H, dd, *J*=7.1, 0.8 Hz, C⁵-H), 8.45 (1H, s, C²-H). *Anal.* Calcd for C₁₃H₁₄N₂O₃: C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38. Found: C, 63.50; H, 5.73; N, 11.64.

3-*tert*-Butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinone と有機リチウム試薬との反応 (一般操作法) :

3-*tert*-Butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinone (498 mg, 2.00 mmol) の THF (30 mL) 溶液中に有機リチウム試薬 (2.00-4.00 mmol) を、内温-78 °C を保つように少しずつ加えた。Pivalaldehyde (861 mg, 10.0 mmol) を加え、室温まで昇温させた。反応液に水を加え、1 N HCl にて中和した後、ethyl acetate にて抽出した。Ethyl acetate 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物を得た。

2-Butyl-2,3-dihydro-4(1*H*)-quinazolinone (Table 4-1, entry 3): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (1:2) 溶出) . 白色プリズム晶 (benzene より再結晶) . Mp 130-131 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65-1.92 (9H, m, Bu), 4.21 (1H, brs, NH), 4.87 (1H, t, *J*=5.5 Hz, C²-H), 6.25 (1H, brs, NH), 6.65 (1H, d, *J*=8.1 Hz, C⁸-H), 6.84 (1H, ddd, *J*=7.7, 7.7, 0.9 Hz, C⁶-H), 7.10-7.45 (1H, m, C⁷-H), 7.88 (1H, dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, C⁵-H). *Anal.* Calcd for C₁₂H₁₆N₂O: C, 70.55; H, 7.90; N, 13.72. Found: C, 70.83; H, 7.79; N, 13.44.

2,2-Dimethyl-1-(3-*tert*-butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)-1-propanol (Table 4-2, entries 1-3): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (4:1~1:1) 溶出) . 白色針状晶 (hexane-ethyl acetate より再結晶) . Mp 191-192 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (9H, s, CC(CH₃)₃), 1.47 (9H, s, OC(CH₃)₃), 5.26 (1H, s, CH), 7.39-7.61 (1H, m, C⁶-H), 7.65-7.93 (2H, m, C⁷, C⁸-H), 8.31 (1H, d, *J*=7.7 Hz, C⁵-H), 9.35 (1H, brs, OH). *Anal.* Calcd for C₁₈H₂₄N₂O₄: C, 65.04; H, 7.28; N, 8.43. Found: C, 64.97; H, 7.29; N, 8.57.

(3-*tert*-Butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)phenylmethanol (Table 4-2, entry 4): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (2:1~1:1) 溶出) . 白色粉末状晶 (hexane-ethyl acetate より再結晶) . Mp 193 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s, OC(CH₃)₃), 4.69 (1H, s, OH), 6.48 (1H, s, CH), 7.15-7.84 (8H, m, C⁶-C⁸, phenyl-H), 8.27 (1H, d, *J*=7.7 Hz, C⁵-H). *Anal.* Calcd for C₂₀H₂₀N₂O₄: C, 68.17; H, 5.72; N, 7.95. Found: C, 68.07; H, 5.74; N, 8.10.

2-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)-2-propanol (Table 4-2, entry 5): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (2:1~1:1) 溶出) . 白色板状晶 (hexane-ethyl acetate より再結晶) Mp 144-146 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.87 (6H, s, C(CH₃)₂), 7.35-7.89 (3H, m, C⁶-C⁸-H), 8.31 (1H, d, *J*=8.1 Hz, C⁵-H), 9.85 (1H, brs, OH). *Anal.* Calcd for C₁₆H₂₀N₂O₄: C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20. Found: C, 63.12; H, 6.60; N, 9.07.

1-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)cyclohexanol (Table 4-2, entry 6): シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (hexane-ethyl acetate (2:1~1:1) 溶出) . 白色針状晶 (hexane-ethyl acetate より再結晶) Mp 199-203 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-2.53 (10H, m, cyclohexyl-H), 1.41 (9H, s, C(CH₃)₃), 7.32-7.58 (1H, m, C⁶-H), 7.58-7.80 (2H, m, C⁷, C⁸-H), 8.27 (1H, d, *J*=7.5 Hz, C⁵-H), 9.53 (1H, brs, OH). *Anal.* Calcd for C₁₉H₂₄N₂O₄: C, 66.26; H, 7.02; N, 8.13. Found: C, 66.25; H, 6.94; N, 8.10.

2,2-Dimethyl-1-(4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)-1-propanol (Table 4-3, entry 1): 2,2-Dimethyl-1-(3-*tert*-butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)-1-propanol (268 mg, 0.81 mmol) の dichloromethane (12 mL) 溶液中に TFA (0.74 mL) を室温にて加え、TLC にて反応基質の消失が確認されるまで攪拌を行った。反応液を 1 *N* NaOH にて中和後、dichloromethane にて抽出した。Dichloromethane 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (1:3) 溶出部より得られる結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、2,2-dimethyl-1-(4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)-1-propanol (173 mg, 92%) を得た。無色プリズム晶。

Mp 169-172 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.74 (1H, d, *J*=5.5 Hz, OH), 4.37 (1H, d, *J*=5.5 Hz, CH), 7.30-7.88 (3H, m, C⁶-C⁸-H), 8.26 (1H, dd, *J*=7.6, 0.9 Hz, C⁵-H), 10.59 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for C₁₃H₁₆N₂O₂: C, 67.21; H, 6.94; N, 12.06. Found: C, 67.21; H, 6.80; N, 12.01.

Phenyl(4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)methanol (Table 4-3, entry 2): Phenyl(3-*tert*-butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)methanol (302 mg, 0.86 mmol) の dichloromethane (12 mL) 溶液中に TFA (0.78 mL) を室温にて加え、TLC にて反応基質の消失が確認されるまで攪拌を行った。反応液を 1 N NaOH にて中和後、dichloromethane にて抽出した。Dichloromethane 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (1:3) 溶出部より得られる結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、phenyl(4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)-methanol (148 mg, 68%) を得た。淡黄色針状晶。Mp 213-215 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 5.46 (1H, brs, CH), 6.26 (1H, brs, OH), 7.06-7.85 (8H, m, C⁶-C⁸, phenyl-H), 7.97 (1H, d, *J*=8.1 Hz, C⁵-H), 12.30 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for C₁₅H₁₂N₂O₂: C, 71.40; H, 4.79; N, 11.10. Found: C, 71.60; H, 4.80; N, 10.92.

2-(4(3*H*)-Quinazolinon-2-yl)-2-propanol (Table 4-3, entry 3): 2-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)-2-propanol (244 mg, 0.80 mmol) の dichloromethane (12 mL) 溶液中に TFA (0.73 mL) を室温にて加え、TLC にて反応基質の消失が確認されるまで攪拌を行った。反応液を 1 N NaOH にて中和後、dichloromethane にて抽出した。Dichloromethane 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (1:2) 溶出部より得られる結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、2-(4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)-2-propanol (125 mg, 76%) を得た。無色プリズム晶 Mp 159-161 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.72 (6H, s, C(CH₃)₂), 3.93 (1H, s, OH), 7.32-7.60 (1H, m, C⁶-H), 7.60-7.93 (2H, m, C⁷, C⁸-H), 8.30 (1H, d, *J*=8.1 Hz, C⁵-H), 11.08 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for C₁₁H₁₂N₂O₂: C, 64.70; H, 5.92; N, 13.72. Found: C, 64.75; H, 5.91; N, 13.52.

1-(4(3*H*)-Quinazolinon-2-yl)cyclohexanol (Table 4-3, entry 4): 1-(3-*tert*-Butoxycarbonyl-4(3*H*)-

quinazolinon-2-yl)cyclohexanol (250 mg, 0.73 mmol) の dichloromethane (12 mL) 溶液中に TFA (0.66 mL) を室温にて加え、TLC にて反応基質の消失が確認されるまで撹拌を行った。反応液を 1 N NaOH にて中和後、dichloromethane にて抽出した。Dichloromethane 層を Na₂SO₄ にて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ethyl acetate (1:2) 溶出部より得られる結晶を hexane-ethyl acetate より再結晶し、1-(4(3*H*)-quinazolinon-2-yl)-cyclohexanol (161 mg, 91%) を得た。無色プリズム晶。Mp 202 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10-2.40 (10H, m, cyclohexyl-H), 3.73 (1H, s, OH), 7.30-7.60 (1H, m, C⁶-H), 7.60-7.90 (2H, m, C⁷, C⁸-H), 8.26 (1H, d, *J*=8.1 Hz, C⁵-H), 10.86 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for C₁₄H₁₆N₂O₂: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. Found: C, 68.84; H, 6.60; N, 11.62.

引用文献

1. Illuminati, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1964**, *3*, 285-371.
2. Shepherd, R. G.; Fedrick, J. L. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1965**, *4*, 145-423.
3. Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1927-1934.
4. Bachman, G. B.; Barker, R. S. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 97-104.
5. Clemo, G. R.; Swan, G. A. *J. Chem. Soc.* **1945**, 867-870.
6. Calaway, P. K.; Henze, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1355-1358.
7. Letsinger, R. L.; Lasco, R. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 812-814.
8. Kaplan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2654-2655.
9. Cantwell, N. H.; Brown, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1489-1490.
10. Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4157-4170.
11. Sakamoto, T.; Ono, T.; Sakasai, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 202-207.
12. Heinisch, G.; Lotsch, G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5973-5977.
13. Cahiez, G.; Martin, A.; Delacroix, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6407-6410.
14. Yamamoto, Y.; Yanagi, A. *Heterocycles* **1981**, *16*, 1161-1164.
15. Popp, F. D.; McEwen, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3773-3777.
16. Popp, F. D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1979**, *24*, 187-214.
17. Higashino, T.; Kokubo, H.; Hayashi, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 950-961.
18. Higashino, T.; Goi, M.; Hayashi, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 238-252.
19. McElvain, S. M.; Goese, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2233-2237.
20. Miyashita, A.; Matsuda, H.; Iijima, C.; Higashino, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1147-1152.
21. Ple, N.; Turck, A.; Couture, K.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781-3786.
22. Gros, P.; Fort, Y.; Caubere, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3597-3600.
23. Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539-3540.

24. Lazaar, J.; Rebstock, A.; Monjin, F.; Godard, A.; Trecourt, F.; Marsais, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6723-6728.
25. Fruit, C.; Turck, A.; Ple, N.; Mojovic, L.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9429-9435.
26. Imahori, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2450-2451.
27. Berillon, L.; Lepretre, A.; Turck, A.; Ple, N.; Queguiner, G.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett*, **1998**, 1359-1360.
28. Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333-4339.
29. Langley, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2136-2141.
30. Abarbri, M.; Dehmel, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449-7453.
31. Lepretre, A.; Turck, A.; Ple, N.; Knochel, P.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 265-273.
32. Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Berillon, L.; Dehmel, F.; Rottlander, M.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618-4634.
33. Jensen, A. E.; Dohle, W.; Sapountzis, I.; Lindsay, D. M.; Vu, V. A.; Knochel, P. *Synthesis* **2002**, 565-569.
34. Staubitz, A.; Dohle, W.; Knochel, P. *Synthesis* **2003**, 233-242.
35. Furukawa, N.; Shibutani, T.; Matsumura, K.; Fujihara, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3899-3902.
36. Kondo, Y.; Murata, N.; Sakamoto, T. *Heterocycles* **1994**, *37*, 1467-1468.
37. Gomez, I.; Alonso, E.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4043-4052.
38. Bell, A. S.; Roberts, D. A.; Ruddock, K. S. *Synthesis* **1987**, 843-844.
39. Leonard, N. J.; Bryant, J. D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4612-4616.
40. Tanji, K.; Kato, H.; Higashino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2793-2796.
41. Lepretre, A.; Turck, A.; Ple, N.; Queguiner, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3709-3715.
42. Pechmann, H. v.; Baltzer, O. *Ber.* **1891**, *24*, 3144-3153.
43. Claus, A.; Pollitz, G. *J. Prakt. Chem.* **1890**, *41*, 41-48.

44. Friedlaender, P.; Ostermaier, H. *Ber.* **1882**, *15*, 332-338.
45. Fischer, O. *Ber.* **1899**, *32*, 1297-1307.
46. Schmidt, K. F. M. J. *Ber.* **1902**, *35*, 1575-1579.
47. Mamaev, V. P.; Mikhaleva, M. A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1971**, *7*, 535-539. (*Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 25244q)
48. Schmidt, P.; Druey, J. *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 986-991.
49. Lynch, B. M.; Robertson, A. J.; Webb, J. G. K. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1129-1138.
50. Gowenlock, A. H.; Newbold, G. T.; Spring, F. S. *J. Chem. Soc.* **1945**, 622-625.
51. Lont, P. J.; van der Plas, H. C. *Recl. Trav. Chim., Pays-Bas* **1972**, *91*, 850-860.
52. Gabriel, S.; Stelzner, R. *Ber.* **1896**, *29*, 1300-1316.
53. Newkome, G. R.; Roper, J. M. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *186*, 147-153.
54. Froyen, P. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **1995**, *102*, 253-259.
55. Rickborn, B.; Jensen, F. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4608-4610.
56. Gilman, H.; Spatz, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 446.
57. Gilman, H.; Melstrom, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 103-104.
58. Gilman, H.; Spatz, S. M. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1485-1494.
59. Terashima, M.; Kakimi, H.; Ishikura, M.; Kamata, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4573-4577.
60. Ishikura, M.; Mano, T.; Oda, I.; Terashima, M. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2471-2474.
61. Ishikura, M.; Kamada, M.; Oda, I.; Terashima, M. *Heterocycles* **1985**, *23*, 117-120.
62. Ishikura, M.; Ohta, T.; Terashima, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4755-4763.
63. Peterson, M. A.; Mitchell, J. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8237-8239.
64. Gilman, H.; Spatz, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1553-1557.
65. Gilman, H.; Soddy, T. S. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 565-566.
66. Gilman, H.; Soddy, T. S. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1584-1585.

67. Bryant, J. D.; Leonard, N. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 511-516.
68. Taylor, H. M.; Jones, C. D.; Davenport, J. D.; Hirsch, K. S.; Kress, T. J.; Weaver, D. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1359-1365.
69. Frissen, A. E.; Marcelis, A. T. M.; Buurman, D. G.; Pollmann, C. A. M.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5611-5620.
70. Sandosham, J.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 275-284.
71. Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1781-1782.
72. Shilai, M.; Uchiyama, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 481-484.
73. Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon, Oxford, 1974.
74. Grignard, M. V.; Moissan, M. H. *Compt. Rend.* **1900**, 1322-1324.
75. Barbier, M. P.; Friedel, M. *Compt. Rend.* **1898**, 110-111.
76. Rieke, R. D.; Hanson, M. V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1925-1956.
77. Rieke, R. D.; Bales, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1775-1781.
78. Rausch, M. D.; McEwen, W. E.; Kleinberg, J. *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 417-437.
79. Csuk, R.; Furstner, A.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1802-1803.
80. Miyashita, A.; Iijima, C.; Higashino, T.; Matsuda, H. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1309-1314.
81. Miyashita, A.; Fujimoto, K.; Okada, T.; Higashino, T. *Heterocycles* **1996**, *42*, 691-699.
82. Hess, H.-J.; Cronin, T. H.; Scriabine, A. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 130-136.
83. Smith, K.; El-Hiti, G. A.; Abdel-Megeed, M. F.; Abdo, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 647-655.
84. Abarbri, M.; Knochel, P. *Synlett* **1999**, 1577-1578.
85. Grehn, L.; Ragnarsson, U. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3492-3497.
86. Friedlander, P.; Weinberg, A. *Ber.* **1885**, *18*, 1528-1533.
87. Caton, M. P. L.; Hurst, D. T.; McOmie, J. F. W.; Hunt, R. R. *J. Chem. Soc. C* **1967**, *13*,

1204-1209.

88. Scholl, R.; Hilgers, J. *Ber.* **1903**, *36*, 648-650.
89. Kraemer, Spilker *Ber.* **1890**, *23*, 78-83.
90. Adams, R.; Thal, A. F. *Org. Synth.* **1922**, *2*, 9-11. (*Org. Synth.*, Coll. Vol. I **1932**, 107-109.)
91. Shabica, A. C.; Howe, E. E.; Ziegler, J. B.; Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1156-1157.
92. Higashino, T.; Iwai, Y.; Hayashi, E. *Yakugaku Zasshi* **1974**, *94*, 666-671.
93. Higashino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 1043-1047.
94. Maurer, K.; Boettger, B. *Ber.* **1938**, *71*, 2092-2094.
95. Xiong, H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3247-3249.
96. Sell, M. S.; Xiong, H.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6007-6010.
97. Moody, C. J.; Morfitt, C. N. *Synthesis* **1998**, 1039-1042.
98. Tilford, C. H.; Shelton, R. S.; Van Campen, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4001-4009.
99. Tschitschibabin, A. E.; Benewolenskaja, S. W. *Ber.* **1928**, *61*, 547-555.
100. Furukawa, N.; Shibutani, T.; Fujihara, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5845-5848.
101. Chelucci, G.; Soccolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1235-1238.
102. Sauter, F.; Stanetty, P.; Sittenthaler, W.; Waditschatka, R. *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 1427-1438.
103. Traynelis, V. J.; Yamauchi, K.; Kimball, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7289-7294.
104. Sugimoto, O.; Sudo, M.; Tanji, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2139-2140.