

可視光照射を起点とした炭素-炭素及び炭素-ヘテロ原子結合形成を含む
環状骨格形成法に関する研究

2019

宇佐美薫

目次

理論の部

第一章 緒論	…1
第二章 研究背景と研究方針	
第一節 均等開裂を用いたラジカル発生法の現状	…3
第二節 一電子移動を用いたラジカル発生法の現状	…6
第三節 可視光触媒を用いたラジカル発生法の現状と課題	…7
第三章 炭素ラジカルの発生を起点とした三員環骨格形成法	…12
第一節 ヨウ素と可視光を用いたスチレン類の分子間シクロプロパン化反応	…13
第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…14
第二項 反応機構	…18
第四章 イミニルラジカルの発生を起点とした環状骨格形成法	
第一節 新奇イミニルラジカル発生法を利用したピロリン環構築反応	…21
第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…22
第二項 反応機構	…27
第五章 アミジルラジカルの発生を起点とした環状骨格形成法	
第一節 有機光触媒を用いるフェナントリジノン骨格構築反応	…30
第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…32
第二項 反応機構	…35
第六章 結語	…39
謝辞	…41

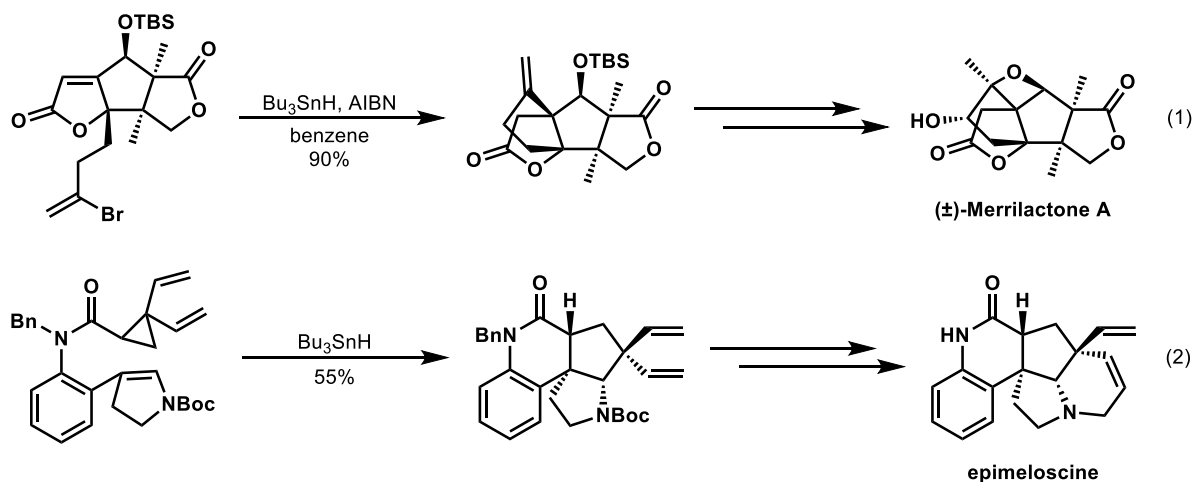
実験の部

第三章 第一節に関する実験	…43
第四章 第一節に関する実験	…53
第五章 第一節に関する実験	…80
引用文献	…97

理論の部

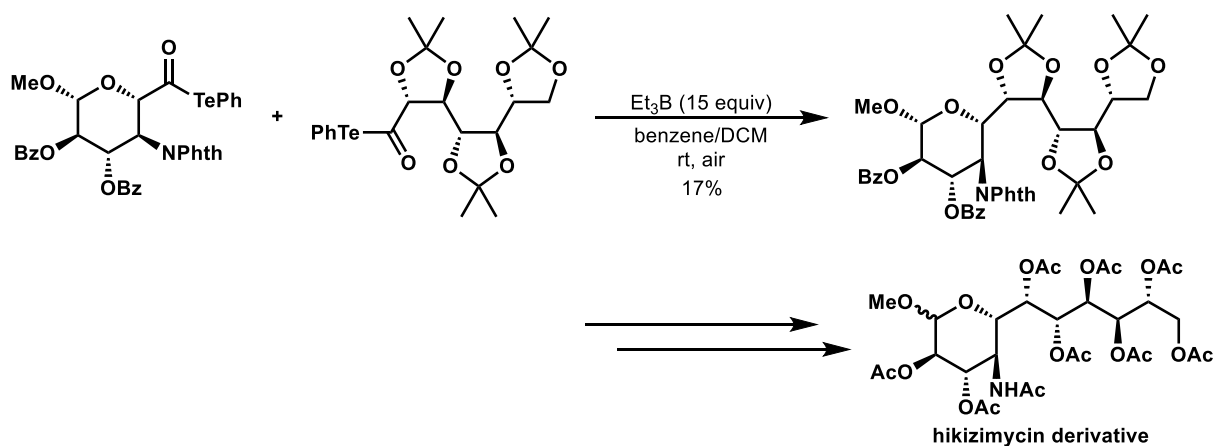
第一章 緒論

有機合成化学の分野において、結合形成反応は最も重要な反応群の一つである。特に天然物や生体内物質の構造中に多く存在する C-C、C-N、C-O 結合を望みの位置に構築する手法の開発は現在も熱心に研究が進められている。これらの手法の中で、ラジカル種を用いた反応は反応制御の難しさや反応条件の厳しさという観点から化学合成での利用が比較的少ない反応形式であった。しかしながら近年、天然物合成や医薬品開発でのターゲットとされる化合物の構造の複雑化が進む中で、ラジカル反応に注目が集まっている。これはラジカル種の 1) 高い反応性、2) オレフィンやベンゼンといった分極していない不飽和結合を反応点にできる、3) 電氣的性質が中性であり、極性溶媒や極性官能基の影響を受けにくい、といった独特の反応性が、これまでにない効率的な合成ルートを与えうる可能性を秘めているためである。例えば、分子内ラジカル環化反応は様々な環状化合物構築の際の鍵反応として利用されている。例として、2002 年に Danishefsky らは架橋構造を有する天然物 Merrilactone A の合成を達成している (Scheme 1.1 eq. 1)。¹ この全合成の架橋環構築段階でラジカル環化反応が用いられ、高い収率で目的物を与えている。2011 年には Curran らによって五環性アルカロイドである(±)-Epimeloscine の 13 段階での単工程合成が報告された (Scheme 1.1 eq. 2)。² 過去の報告では 22 段階を必要とした目的化合物の合成を、divinylcyclopropane の連続的なラジカル環化を鍵反応として組み込む事で大幅な工程段階の短縮が可能となった。これらの例が示すように、嵩高い反応点での反応や連続的な反応はラジカル反応の魅力であり、上述の報告のような反応ステップの短縮が期待できる。



Scheme 1.1. Various natural product syntheses using intramolecular radical cyclization.

また、2016 年に Inoue らによって、ラジカル種を活用した斬新な炭素-炭素結合形成反応が報告された (Scheme 1.2)。³ この報告では Et₃B と酸素が存在する反応系中で、糖由来の有機テルル化合物から脱一酸化炭素を介して α-アルコキシ炭素ラジカルを生成、続くラジカル-ラジカルカップリングによってポリオール構造を合成している。通常、高酸化度の炭素鎖を構築するためには多くの反応段階が必要であったが、この手法では入手容易な糖類の誘導体から、わずか 1 段階でポリオール構造を形成可能であり、革新的な合成ルートを提示した形となる。さらに、この反応を利用して、Inoue らは駆虫薬として知られる hikizimycin の誘導体の合成を行い、本反応の合成化学における有用性を明らかにしている。



Scheme 1.2. Synthesis of the polyol structure by decarbonylative radical-radical coupling reaction.

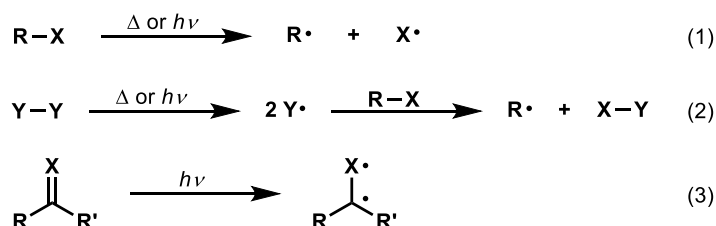
これまで述べてきた例から分かるように、ラジカル種を用いた結合形成反応は、今後、合成化学において非常に有用な合成ツールとなりうる。しかしながら、ラジカル反応でのラジカル発生段階では未だ、有毒な試薬を必要とする点、加熱等の厳しい反応条件を必要とする点や煩雑な操作を要する点等の問題が存在しており、持続可能な化学の実現が求められる現代では、環境への影響が少なく副反応を併発しない、すなわち環境と分子に優しいラジカル発生法の開発が望まれる。

このような背景から、Anastas と Warner により提唱されたグリーンケミストリーの概念にかなったラジカル反応系の構築を目指し、可視光を利用するラジカル発生法の開発が精力的に行われている。⁴ 可視光は身近に豊富に存在し、反応後に残渣を生じないため、人体や環境に対して無害なエネルギーである。さらに著者は可視光触媒に注目した。可視光触媒は可視光照射によって得たエネルギーを反応基質に対して効率よく受け渡すことができ、直接可視光を照射する場合に比べて格段に光反応の基質適用性を高める効果が期待される。

第二章 研究背景と研究方針

第一節 均等開裂を用いたラジカル発生法の現状

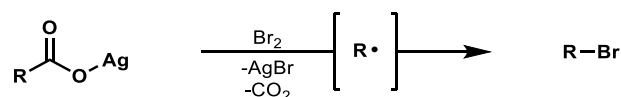
前章で述べたように、ラジカル反応の発展に伴い、ラジカル種の発生手法の開発も盛んに行われるようになった。結合の均等開裂を起点としたラジカルの発生方法は大きく 3 種類に分類できる (Scheme 2.1)。(1) 基質を直接開裂させる方法 (eq. 1)、(2) ラジカル開始剤を利用する方法 (eq. 2)、(3) カルボニル基を光励起する方法である。以下、これらの発生法について説明する。



Scheme 2.1. Radical generation methods via homolysis.

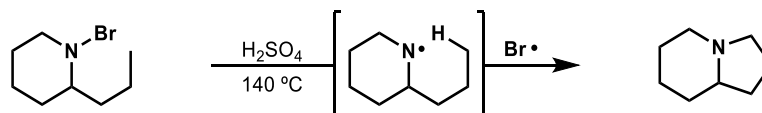
(1) 基質を直接開裂させる方法

基質に対して加熱や紫外光の照射を行う事で、結合解離エネルギーの小さな結合をホモリティックに開裂させることでラジカル種を得る。古くから知られている手法としてはカルボン酸の脱炭酸反応が挙げられる。⁵ 例えば、脂肪族カルボン酸銀塩に対して臭素を作用させる Hunsdiecker 反応は臭化アルキルを生成する有用な反応である (Scheme 2.2)。⁶ カルボン酸塩の脱炭酸によって生成したアルキルラジカルが中間体となり、臭素を捕捉する事で反応は進行する。



Scheme 2.2. Hunsdiecker reaction.

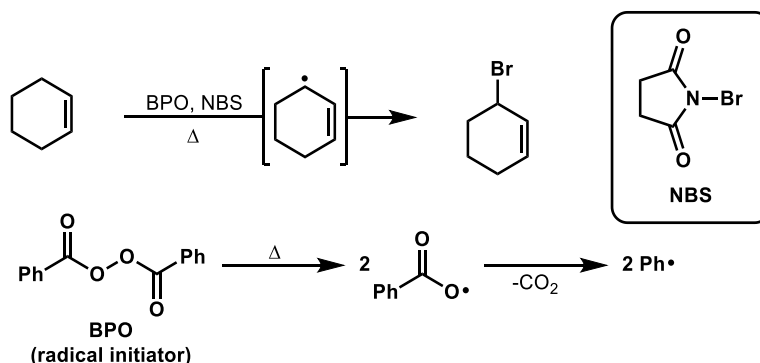
窒素中心ラジカルの生成は加熱条件もしくは紫外光の照射下、窒素-ハロゲン結合を均等開裂させることによって行うことができる。Hofmann-Löffler-Freytag 反応は、ハロアミンから発生させたアンモニウムラジカルの水素引き抜き能を用いた、遠隔位 C-H 官能基化反応である (Scheme 2.3)。⁷ 反応に用いられる硫酸は出発物のハロアミンを溶解する目的で加えられており、直接的に結合の開裂に関与してはいない。生成物のピロリジン環は生物活性物質に頻出の骨格であり、天然物合成におけるこの反応の有用性がうかがえる。



Scheme 2.3. Hofmann-Löffler-Freytag reaction.

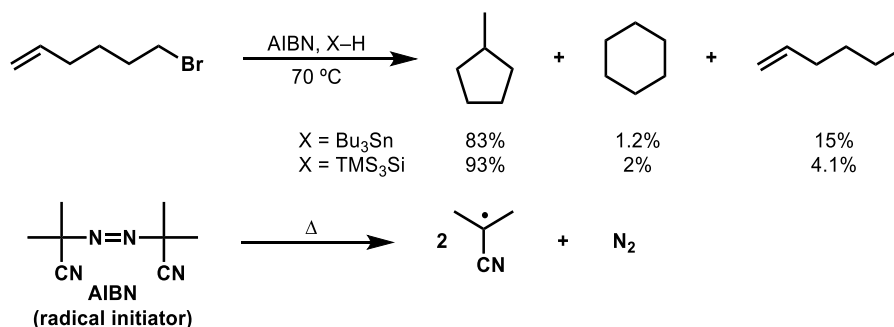
(2) ラジカル開始剤を利用する方法

有機過酸化物やアゾ化合物を熱分解する事で酸素ラジカルあるいは炭素ラジカルの生成が可能である。この特性を活かし、過酸化ベンゾイル (benzoyl peroxide: BPO) や azobisisobutyronitrile (AIBN) といった化合物をラジカル開始剤として基質の活性化に利用する手法が確立されている。すなわち、ラジカル開始剤から生じたラジカル種が、基質から水素を引き抜くことでラジカル種を生み出す手法である。Wohl-Ziegler 反応は触媒量の BPO 及び NBS 存在下、溶媒中で加熱する事で、基質のアリル位やベンジル位を臭素化する反応である (Scheme 2.4)。⁸



Scheme 2.4. Wohl-Ziegler reaction.

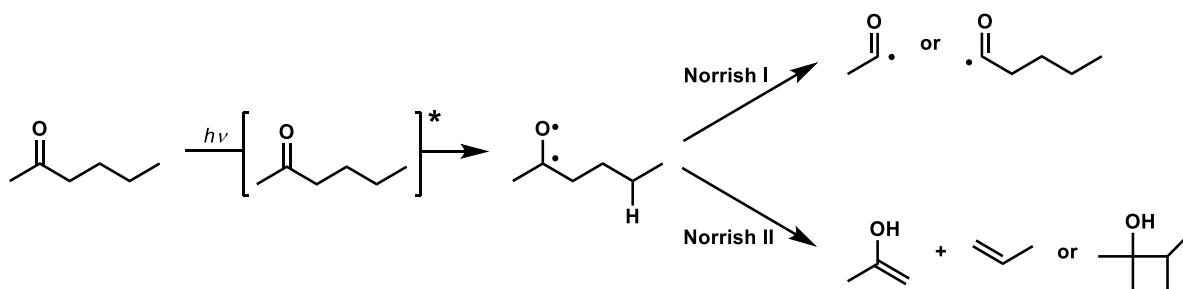
さらに、触媒量の AIBN とともに Bu_3SnH を用いて加熱もしくは光照射を行う事で、アルキルラジカルを経由してハロゲン化アルキルを対応する還元体へと変換する事が可能である。この還元反応によるラジカル発生を利用し、1989年に Giese らは 6-bromo-1-hexene の還元的ラジカル環化反応を報告している (Scheme 2.5)。⁹ また、Giese らは Bu_3SnH の代わりに水素供与能の低い TMS_3SiH を用いる事で反応性の制御に成功し、副生成物の一つである水素化体の生成を抑えるとともに環化体の生成割合を向上させている。



Scheme 2.5. Intramolecular radical cyclization using AIBN and the radical mediators.

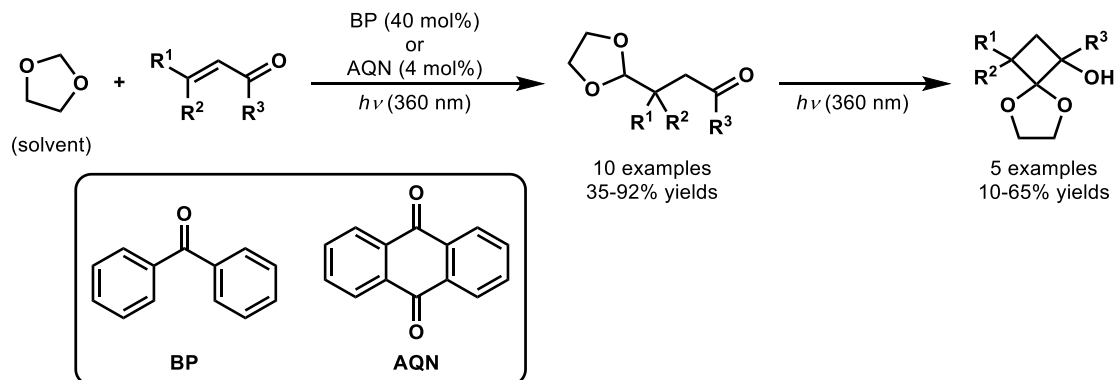
(3) 光励起カルボニル基を利用する方法

アルデヒドやケトンに対して適切な波長を有する光を照射する事で、HOMO に存在していた 1 電子が LUMO へと遷移してビラジカルを与える。生成したビラジカルはアシルラジカルを与える Norrish I 型もしくは水素引き抜きを伴う II 型開裂を起こす (Scheme 2.6)。¹⁰



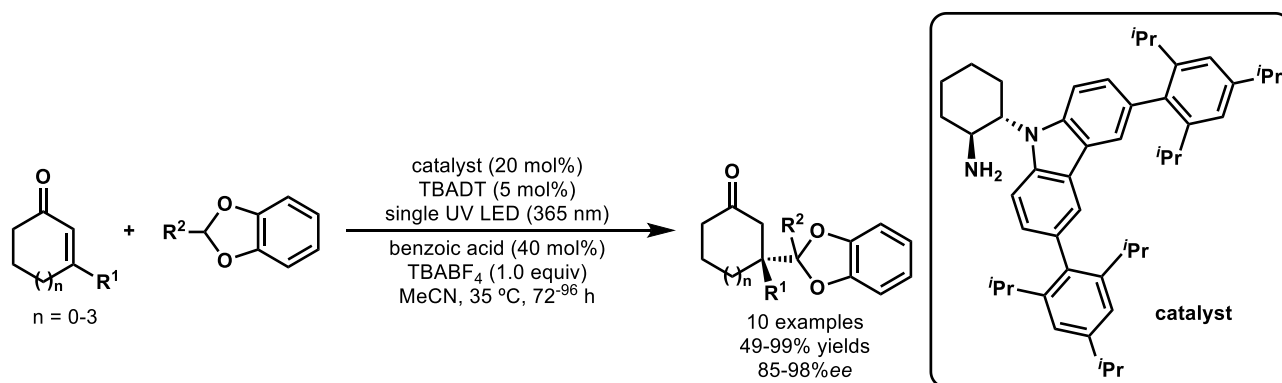
Scheme 2.6. Norrish reaction.

ただし有機合成化学におけるビラジカルの最も有用な利用法は、先ほど述べたラジカル開始剤と類似している。すなわち、アルコキシラジカルの水素引き抜き能を利用した基質の活性化である。光照射による活性化では光を吸収可能な試剤のみ活性化されるため、反応系全体を加熱によって活性化するラジカル開始剤に比べて、より官能基選択性の高いラジカル発生条件となりうる。例えば Albini は 1999 年にアセタールのエノンに対するラジカル共役付加反応を報告している (Scheme 2.7)。¹¹ 本反応ではアセタールを炭素ラジカル種へ活性化する際に、水銀灯の照射によって光励起されたベンゾフェノン (BP) やアントラキノン (AQN) の水素引き抜き反応が利用されている。さらに、生成したブタノンに対してアセトニトリル溶媒中で水銀灯を照射する事で、Norrish II 型反応が進行し、シクロブタノールを与える事が分かった。アセタールを溶媒量使用する必要はあるが、酸化度の高い 4 員環を構築できる興味深い報告である。



Scheme 2.7. Photochemical synthesis of 4-oxobutanal acetals and of 2-hydroxycyclobutanone ketals.

有機合成におけるベンゾフェノン型光触媒の有用性が明らかになるにつれて、水素引き抜きにより C-H 活性化を行う遷移金属光触媒が開発された。Tetrabutylammonium decatungstate (TBADT) は紫外光照射によって活性化され、結合解離エネルギーの比較的高い第 2 級 C-H 結合等に対しても高い水素引き抜き能を発揮する。¹² TBADT を用いたラジカル共役付加反応と不斉有機分子触媒を組み合わせた不斉四級炭素中心構築法が 2016 年に Melchiorre らによって報告された (Scheme 2.8)。¹³ この報告はラジカル反応が不向きとされてきた四級炭素中心のエナンチオ選択的な構築を達成した数少ない例であり、同様の反応を金属試薬で行う際に必須とされる基質の反応点に対するハロゲン原子等の事前導入を必要としないため、ラジカル種を用いた結合形成反応の有用性を大きく向上させる事となった。

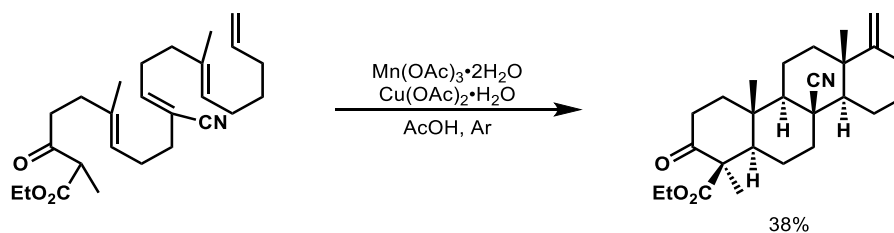


Scheme 2.8. Asymmetric quaternary carbon center formation by radical conjugate addition.

ここまで様々なラジカル発生法とその実用性の高さについて述べてきたが、これらの手法では反応系の加熱や紫外光の照射、人体に有毒な試薬の使用といった条件が必要であり、より温和かつ環境に配慮した反応系の開発が望まれている。

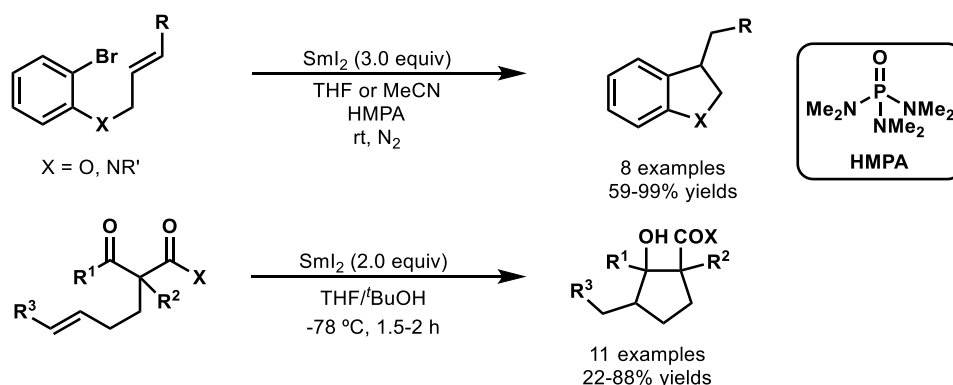
第二節 一電子移動を用いたラジカル発生法の現状

前節では結合の均等開裂を引き金としたラジカル発生法について述べた。一方、酸化的もしくは還元的条件を反応系中に作り出すことで、ラジカルを発生させる手法も存在する。 Mn^{3+} 等の酸化剤は活性メチレン化合物を酸化して、メチレンラジカルを与える事が知られている。このメチレンラジカルはカルボニル基の異性化によって生じたエノールが一電子酸化を受けることで発生する。Zoreticらは鎖状のテトラエンから連続的なラジカル環化によって、多環骨格を一工程で構築している (Scheme 2.9)。¹⁴ 反応は酢酸マンガンを酢酸銅を用いたメチン部位での炭素ラジカル発生を始点として、一度に4か所のC-C結合を形成する。また、酸化剤はオレフィンやニトリルといった官能基に影響を与える事なく進行する。



Scheme 2.9. Sequential radical cyclization via oxidative activation.

還元的条件でラジカルを発生させたい場合には、 Fe^{2+} や Cu^+ 、 Sm^{2+} といった還元剤が用いられる。特に SmI_2 は試薬の調製を必要とするものの、色の変化で反応の進行を確認できる優れた還元剤である。ハロゲン化アルキルやハロゲン化ビニル、ハロゲン化アリール、カルボニル基に対して一電子還元を起こす事に対応する炭素ラジカルやケチルラジカルを生成し、環化反応等の種々の反応に用いられる (Scheme 2.10)。¹⁵



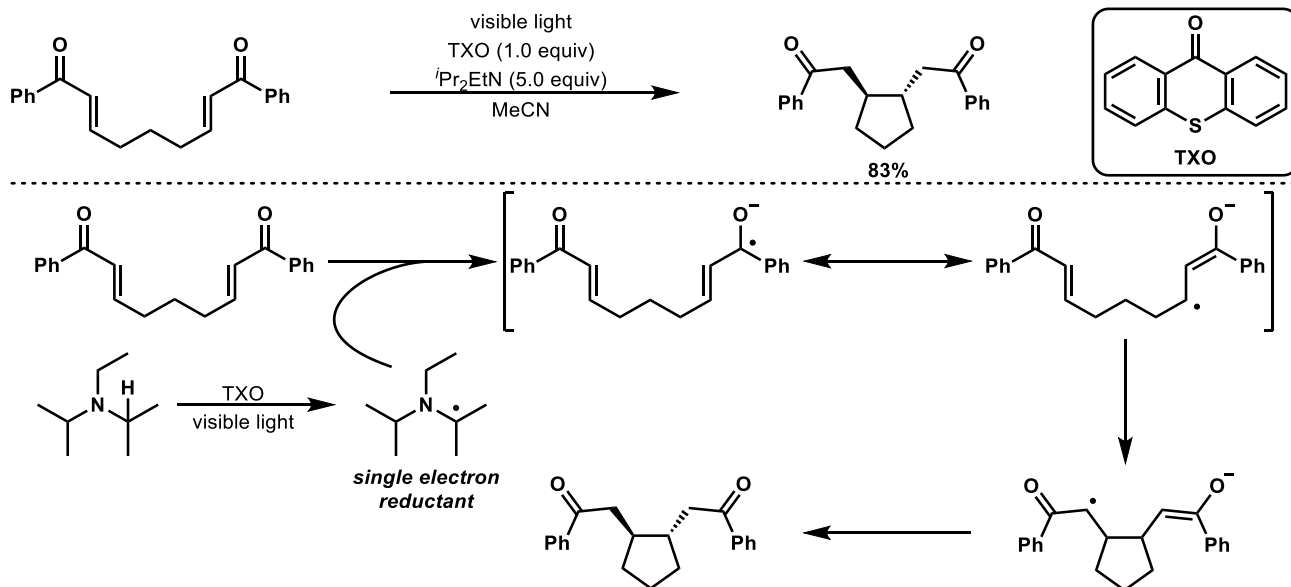
Scheme 2.10. Intramolecular radical cyclation via reductive activation.

一電子移動 (single electron transfer: SET) を用いたラジカル発生法は温和な条件下で進行するため、副反応の抑制を期待できる。しかしながら、これらのラジカル発生法では SET を起こす試薬として高価な遷移金属塩を用いる点、化学量論量以上の試薬を必要とする点といった問題が存在している。これらの背景から、サスティナブルケミストリーの概念にかなった安価かつ容易に入手可能な試薬を用いた触媒反応系でのラジカル発生法の開発が求められる。

第三節 可視光触媒を用いたラジカル発生法の現状と課題

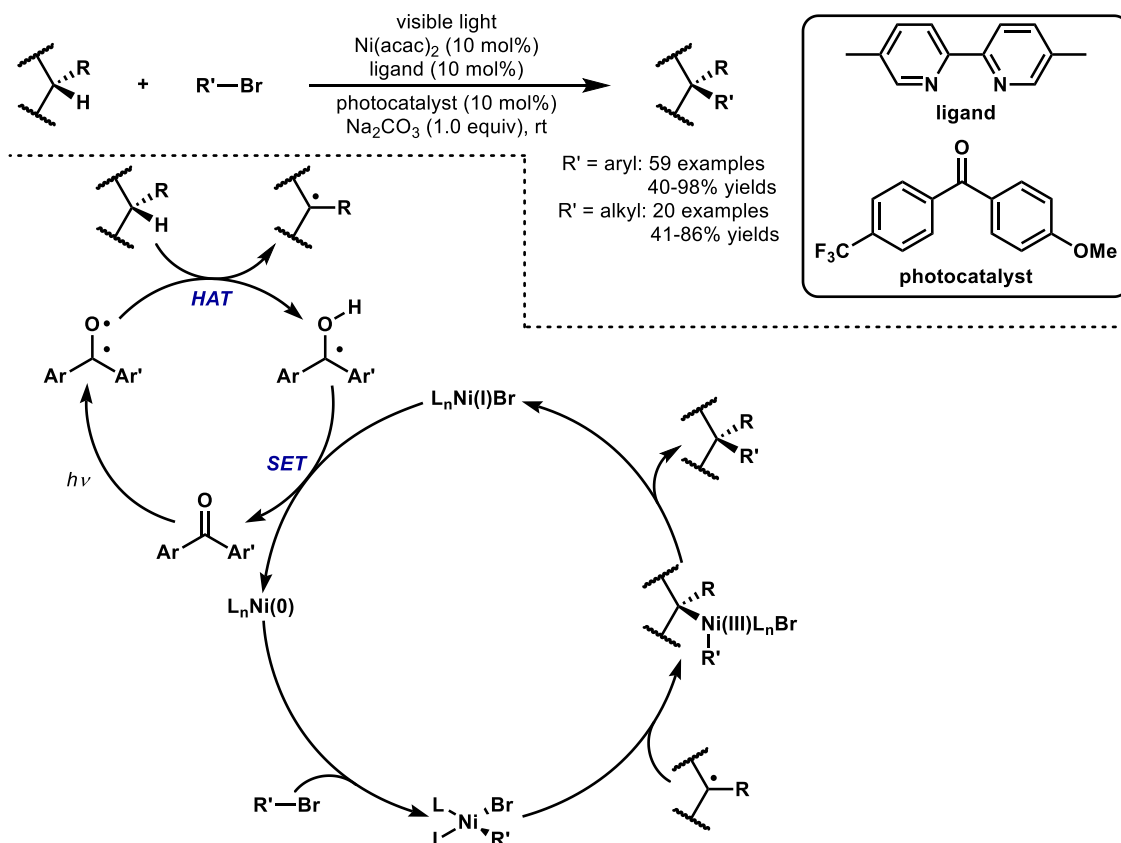
第一節及び第二節で述べた水素引き抜きや SET によるラジカル発生法を、可視光によって励起された光触媒によって行う手法が精力的に研究されている。可視光を用いる利点は、クリーンなエネルギーで温和な条件下、反応を起こすことができる点にある。熱による活性化と異なり、光を用いて化学反応を起こす場合には適切な波長の光を照射する事で、官能基選択的な活性化が可能である。この選択性は照射した光の波長領域に吸収帯を有する化合物のみが光によって励起される性質を利用したものである。そのため、光エネルギーを基質に直接供与する Paterno–Büchi 反応¹⁶ やアルケンの *E-Z* 異性化反応¹⁷ は、基質が吸収可能な紫外光による活性化が必要であった。しかし紫外光領域に吸収帯を有する官能基は数多く存在しており、これがラジカル反応による副反応の併発をもたらす一因となっている。さらに、紫外光自体が人体に対して有害であるという欠点を有する。これに対し、可視光領域に吸収を示す分子構造は限られており、可視光によって励起可能である可視光触媒を用いたラジカル発生法の開発は、副反応の併発を抑えた環境と分子に優しい反応系の実現につながると注目されている。

第一節で述べたように一般的にアントラキノン類やベンゾフェノン類は紫外光照射によって励起され、ビラジカルを生成した後、結合エネルギーの弱い水素を引き抜くことが知られている。これらの化合物では適当な置換基導入によって吸収波長が長波長側に移動し、可視光領域にかかる場合がある。このような可視光照射で励起可能なカルボニル化合物群による C–H 活性化を起点とした結合形成反応の開発が進められている。Scaiano らは α -アミノラジカルが一電子還元剤として働き、ビスエノンの環化反応を進行させる事を見出した。そこで、可視光を吸収可能なチオキサントン (TXO) の水素引き抜き反応を利用し、反応系中でジイソプロピルエチルアミンから α -アミノラジカルを発生させることで可視光照射下、同様の環化反応を高収率で達成した。しかし、この反応系ではチオキサントンの再生ができず、1 当量添加する必要がある (Scheme 2.11)。¹⁸



Scheme 2.11. Hydrogen abstraction induced reductive dienone cyclization.

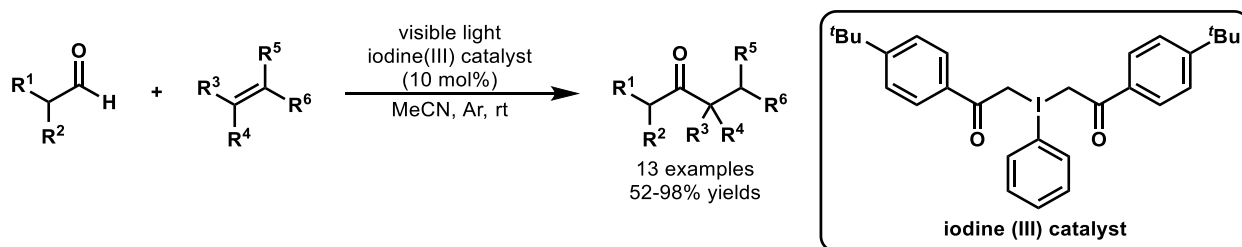
また、Martin らは水素引き抜きによる C–H 活性化とニッケル触媒によるカップリング反応を組み合わせる事で、 sp^3 炭素のアリール化及びアルキル化を達成している (Scheme 2.12)。¹⁹



Scheme 2.12. sp^3 C–H arylation and alkylation by the synergy of triplet excited ketones and nickel catalysts.

彼らは、光触媒として可視光による励起が可能なドナーアクセプター型ベンゾフェノンを採用している。さらに、水素引き抜きを行った光触媒はニッケル触媒と SET を起こし、ニッケル塩の触媒サイクルを成立させる役割を果たすことで、ベンゾフェノン自身が再生し、触媒量の添加に抑える事に成功している。第一節で述べた Melchiorre の報告と同様に、C-H 活性化を受ける基質は溶媒量必要となるが、温和な条件下、幅広い基質に対して適用性を有する優れた反応である。さらに複雑な構造を有する天然物化合物へのアリール基導入を本反応によって行ったところ、良好な収率でカップリングが進行している。

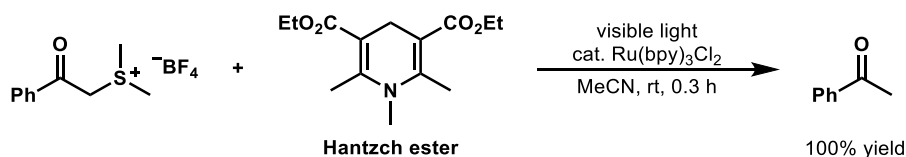
これらカルボニル化合物に加えて、ヨウ素や超原子価ヨウ素化合物も可視光照射によってラジカル反応を起こすことが知られている。²⁰ 2014 年には Maruoka らによって、可視光照射下、超原子価ヨウ素化合物を触媒としたアシルラジカル発生法が報告された (Scheme 2.13)。²¹ この報告では、可視光照射を起因として、触媒の I-O 結合の均等開裂により生じたラジカルが基質のアルデヒド水素を引き抜くことでアシルラジカルを生成している。従来法と比較して本法では、温和な条件かつ触媒以外の添加剤を必要としないシンプルな反応系でアシルラジカルを得る事ができる。



Scheme 2.13. Acyl radical generation method using hypervalent iodine catalyst.

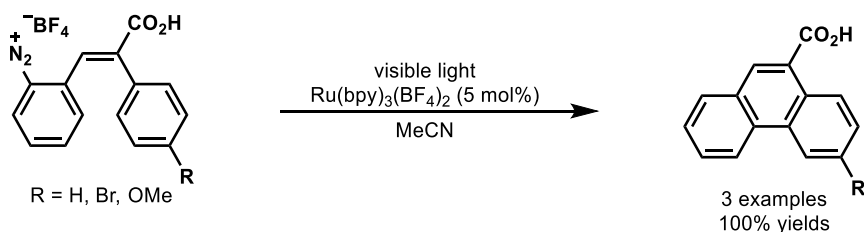
ここまで、可視光によって励起された触媒の水素引き抜き能に焦点を当てたラジカル発生法を述べてきた。しかし、水素引き抜き型の光触媒は触媒サイクルを成立させるために複雑な反応系を設計する必要があり、触媒量の添加で結合形成反応に利用されている例は稀である。

一方で光励起された化合物の酸化還元能の高さから、可視光によって励起可能な光増感剤を用いた酸化還元反応が注目されている。1978 年に Kellogg らによって、可視光増感剤を利用した酸化還元反応が初めて報告された (Scheme 2.14)。²² 本反応では種々の光増感剤が Hantzsch エステルによるフェナシルオニウム塩の還元を促進させており、特に、ルテニウム触媒が最も良い結果を与えている。



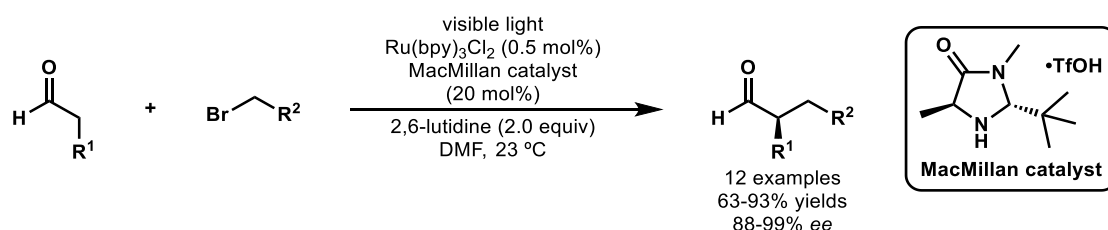
Scheme 2.14. Light induced and photocatalyst accelerated reduction of phenacyl onium salt.

また 1984 年には Deronzier らによって、Ru(bpy)₃Cl₂ を光触媒として用いた Pschorr 反応が開発された (Scheme 2.15)。²³ ジアゾニウム化合物への可視光照射のみでは 10-20%程度しか目的物が得られないのに対し、光触媒を添加することで出発物の一電子還元が進み、定量的に C-C 結合の構築が可能である。本反応で用いられたアリールジアゾニウム塩の光触媒による一電子還元は、アリールラジカルの温和な発生法として、現在も広く用いられている手法である。²⁴



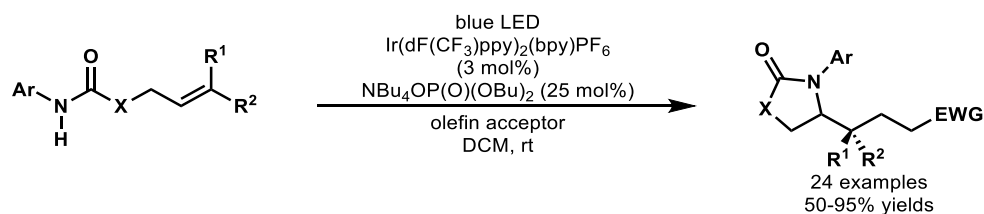
Scheme 2.15. Photocatalysis of the pschorr reaction.

さらに光酸化還元反応を用いた不斉合成も開発が進んでいる。MacMillan らは 2008 年に自らが開発した不斉有機分子触媒と一電子酸化と一電子還元の間方に対して活性を示すフォトレドックス触媒を組み合わせる事でアルデヒド類の不斉 α -アルキル化を達成している (Scheme 2.16)。²⁵ この反応ではアルデヒドと不斉触媒が形成したイミニウム中間体に対して臭化アルキルの一電子還元から生じたアルキルラジカルが付加する事で反応が進行する。MacMillan らは同様の機構で進行するエナンチオ選択的なトリフルオロメチル化及びベンジル化を後に報告している。²⁶



Scheme 2.16. The direct asymmetric alkylation of aldehydes.

フォトレドックス触媒の適用は炭素ラジカルの発生のみにとどまらない。一般的に N-H 結合は C-H 結合に比べて結合解離エネルギーが大きく、ラジカル発生に不利であることが知られているが、Knowles らは 2015 年にイリジウム光触媒とリン酸塩基を用いる事で、アニリドを出発物としたアミジルラジカルの生成に成功した (Scheme 2.17)。²⁷ ここでは光触媒による一電子酸化に付随して、塩基によるアミド水素の脱プロトン化を起こすプロトン共役電子移動 (proton coupled electron transfer: PCET) を用いることでラジカル発生を促している。²⁸ 可視光照射や光増感剤あるいはリン酸塩基の添加のうち、いずれかの条件を満たしていない場合には反応はほとんど進行していない。その後も Knowles らは光触媒を用いた PCET によって、アニリド由来以外のアミジルラジカルやスルホンアミジルラジカルといった窒素中心ラジカル、さらには酸素原子上にラジカルが乗ったアルコキシラジカルの発生に成功し、様々な分子変換反応に応用している。²⁹



Scheme 2.17. Catalytic alkene carboaminations enabled by oxidative proton coupled electron transfer.

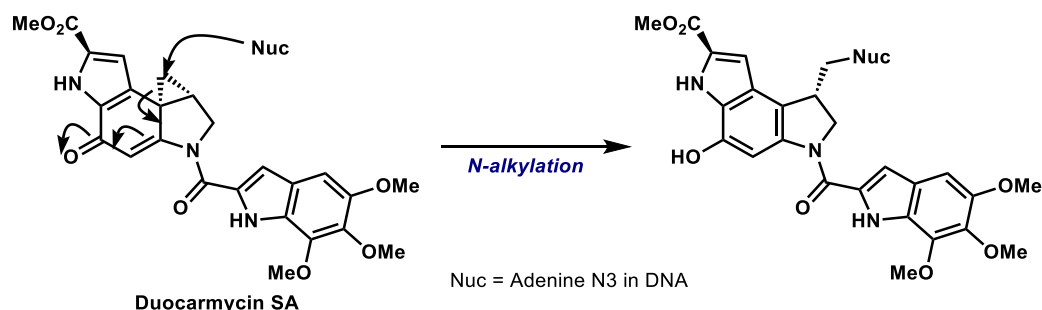
以上のように、現状、可視光触媒を用いて基質にラジカル中心を生じさせる手法として次の 2 つが挙げられる。(1) 可視光触媒による基質からの水素引き抜き反応、(2) 可視光触媒と基質の間での SET の利用。これらの手法を結合形成反応に組み合わせる場合、(1) の手法では光触媒の添加を触媒量に抑えるために、複数の試薬を用いる複雑な反応系の構築が必要となる点が問題となる。また、(2) の手法では、主に用いられる光触媒が高価かつ貴重な遷移金属触媒である点、安価に入手可能な有機分子光触媒を用いる反応系では未だに適用範囲が制限されている点といった改善点が挙げられる。すなわち、結合形成反応では高価な試薬を用いない単純な反応系でのラジカル反応の開発が求められている。このような背景から、著者は可視光と有機分子を用いたラジカル発生法での結合形成、特に環状骨格構築法の開発に焦点を当てて、研究を行った。利用したラジカル発生手法は以下に示すとおりである。

- 1) ヨウ素源と可視光による炭素-ヨウ素結合開裂を伴う炭素ラジカル形成
- 2) 有機光触媒と可視光によるベンジルオキシムエーテルからのイミニルラジカル形成
- 3) 有機光触媒と可視光によるアミジルラジカル形成

これらのラジカル発生手法を反応工程に組み込みつつ、著者は生物活性物質の構造中に頻出であることから有用性がうかがえる環状骨格の形成法開発を目指した。

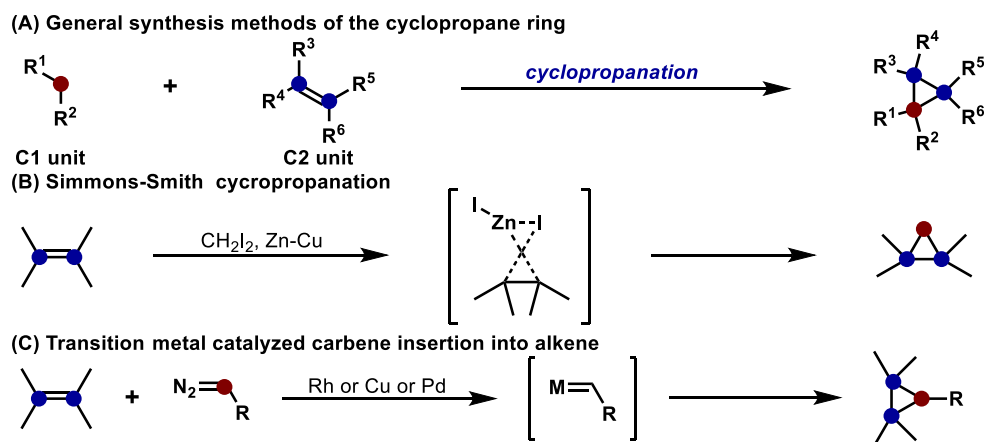
第三章 炭素ラジカルの発生を起点とした三員環骨格形成法

最小の環状骨格であり、大きな環歪みを有するシクロプロパン骨格は高い反応性及び生物活性を示す構造である。³⁰ シクロプロパンの反応性を活かした反応は数多く開発されており、例えばビニルシクロプロパン-シクロペンテン転位³¹ や Buchner 反応³² はシクロプロパンの環拡大によって、それぞれ 5 員環と 7 員環を生成物として与える。また、シクロプロパン骨格は天然物や医薬品の部分構造としてしばしば見られる骨格である。抗がん剤として注目されている Duocarmycin 類は、アデニンの N3 位からシクロプロパン環へ求核攻撃することで共有結合を形成してがん細胞をアルキル化し、DNA 合成阻害作用を示すことが報告されている (Scheme 3.1)。³³ さらには天然物である Ingenol、Solanoeclepin A、Jawsamycin、抗うつ薬である Milnacipran、抗 HIV 薬である Efavirenz といった化合物もシクロプロパン環を部分構造として有している。³⁴ このようにシクロプロパン骨格は有機合成化学や医薬品化学において重要な骨格の一つであり、その骨格形成方法の開発が精力的に研究されている。



Scheme 3.1. Plausible mechanism for *N*-alkylation with duocarmycin SA.

一般的にシクロプロパン骨格の構築はメチレン基もしくはメチル基を有する化合物 (C1 unit) とアルケン類 (C2 unit) を用いる (Scheme 3.2 (A))。広く知られる合成法としては Simmons–Smith シクロプロパン化 (Scheme 3.2 (B))³⁵ や金属カルベノイドの挿入反応 (Scheme 3.2 (C))、³⁶ さらには Michael initiated ring closure 反応、³⁷ Kulinkovich 反応³⁸ が挙げられる。これらの手法により、シクロプロパン骨格は立体、位置、官能基選択的に形成可能である。

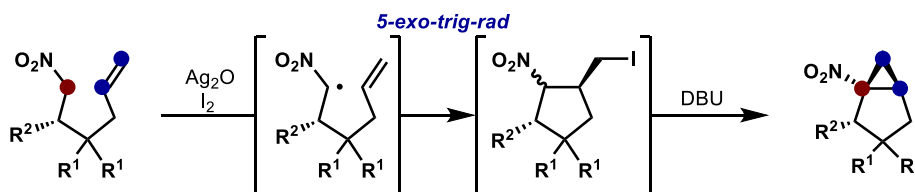


Scheme 3.2. General synthesis methods of the cyclopropane ring.

しかしながらこれらの反応は、環境負荷の大きい重金属試薬を使用する点や事前に反応剤を調製する必要がある点、基質が限定的である点等、それぞれ改善の余地がある。このような背景を踏まえ、著者はより環境調和型かつ基質の事前調製を必要としない直接的な手法を生み出すべく、新奇シクロプロパン化反応の開発を行った。

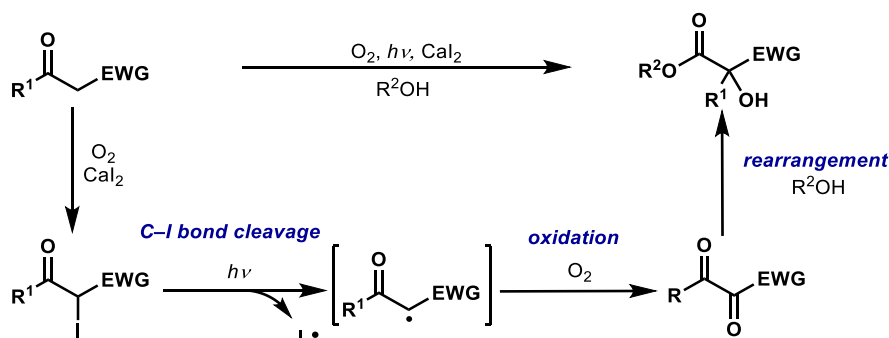
第一節 ヨウ素と可視光を用いたスチレン類の分子間シクロプロパン化反応

反応剤を事前調製する必要のない分子間シクロプロパン化反応の開発を目指すに伴い、著者は 2012 年に Kamimura らによって報告された分子内シクロプロパン化反応に着目した (Scheme 3.3)。³⁹ この報告ではラジカル付加反応と分子内 S_N2 反応を組み合わせた方法論によってシクロプロパン環の形成に成功している。すなわち、酸化銀が作用する事でニトアルケンにニトロ基の α 炭素上にラジカルが生成する。生成した炭素ラジカルは 5-exo-trig 環化を起こした後に末端ラジカルとなり、ヨウ素をトラップすることでヨウ化物を与える。ヨウ化物は塩基によって生成したカルボアニオンの分子内 S_N2 反応が進行することで対応するシクロプロパンへと変換される。この反応における鍵段階は初めのラジカル種を生じさせる段階であり、この位置選択的なラジカル種の生成を分子間反応における C1 unit で起こすことが出来れば、分子間でのシクロプロパン化への応用も可能であると考えた。



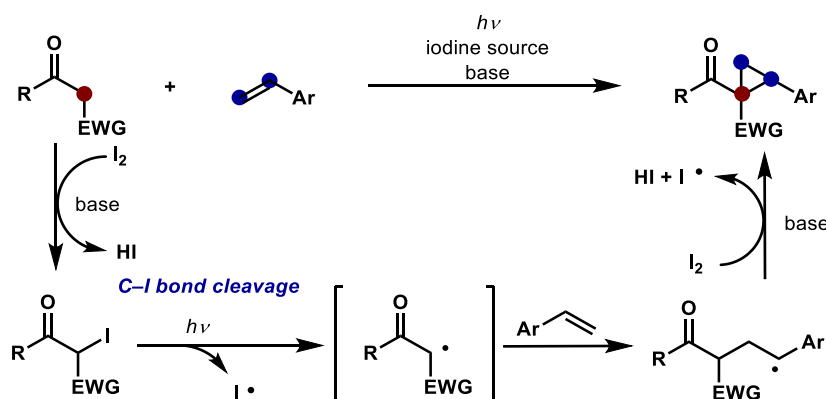
Scheme 3.3. Kamimura's work.

一方で、当研究室では可視光と分子状酸素を利用し、種々のハロゲン源を用いる光酸素酸化的分子変換反応の研究を行っている。その過程で、Itoh らは 2010 年に酸素雰囲気下、アルコール溶媒中で触媒量のヨウ化カルシウム存在下可視光を照射することで活性メチレン化合物のエステルへのタンデム型の酸化及び転位反応が進行する事を報告している (Scheme 3.4)。⁴⁰ この反応は初めに活性メチレンがヨウ素化されることでヨウ化物が得られる。ヨウ化物は可視光照射によって C-I 素結合開裂を起こしてラジカル種へと変換された後、酸素を捕捉してトリケトンとなる。最後にアルコールの付加と転位反応を伴ってエステルへと変換される。



Scheme 3.4. Itoh's previous work.

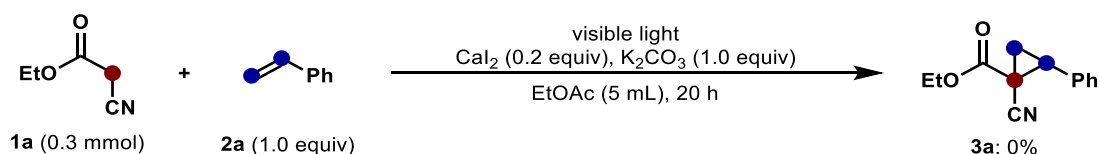
この反応では上述した Kamimura らの報告と同様に、反応系中で炭素ラジカル種を発生させて反応活性種として用いている。前述の Kamimura らは酸化銀を用いてラジカルを生成しているが、この方法では過剰量の酸化銀が反応に必要であった。一方で可視光照射による C-I 結合開裂を用いた方法では酸化銀の代わりに触媒量のヨウ素源を用いてラジカル種の生成が可能であるため、より環境調和型のラジカル種発生方法であると言える。そのためこの方法論と Kamimura らの手法を組み合わせる事で、直接的かつ環境調和型のシクロプロパン化反応の開発が可能ではないかと考えた (Scheme 3.5)。すなわち、C1 ユニットである活性メチレンからヨウ素化と続く可視光照射による C-I 結合開裂によってメチレンラジカルを発生させる。メチレンラジカルは予め反応系中に共存させたスチレン類にラジカル付加を起こし、ベンジルラジカルを生成する。生成したベンジルラジカルはヨウ素を捕捉した後に塩基による分子内 S_N2 反応によって、シクロプロパン化を進行させることができると仮説を立てた。



Scheme 3.5. Working hypothesis.

第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

前述の作業仮説をもとにスチレン類の分子間シクロプロパン化反応の開発に取り組んだ (Scheme 3.6)。初めにタンデム型の酸化/転位反応で用いた条件と同様に、ヨウ素源として触媒量のヨウ化カルシウムを用いて汎用の蛍光灯からの可視光を外部照射した条件下、活性メチレン化合物 **1a** とスチレン (**2a**) によって調査を行ったが、シクロプロパン化は進行しなかった。しかしながらその後の検討により、活性メチレン化合物 **1a** から得られたラジカル種が酸素と結合することで、スチレン (**2a**) とのラジカル付加反応を阻害していることが分かった。

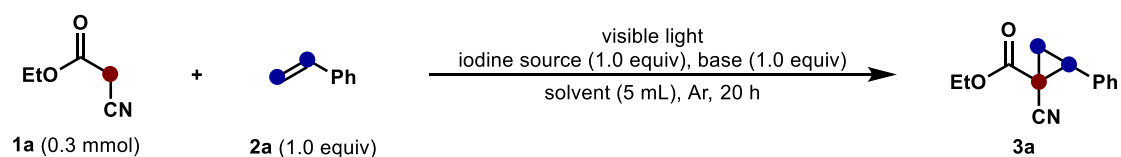


Scheme 3.6. Preliminary experiment.

そこで、反応条件を空気中からアルゴン雰囲気下へと変更し、ヨウ素源として触媒量のヨウ素を用いて再度検討を行ったところ、低収率ながら目的のシクロプロパン体を得られた (Table 3.1 entry 1)。この結

果から酸素が反応系中に存在しない条件であれば目的とするシクロプロパン化は進行すると考え、収率の向上を目指し反応条件の最適化を行った。初めに調査基質として ethylcyanoacetate (**1a**) と styrene (**2a**)、塩基として 1 当量の炭酸カリウムを用い、5 mL の酢酸エチル中、アルゴン雰囲気にて汎用の蛍光灯からの光を外部照射し、20 時間攪拌する条件で、ヨウ素源の検討を行った。分子状ヨウ素を 1 当量添加して反応させたところ中程度の収率で目的のシクロプロパンが得られた (entry 2)。過剰量のヨウ素を用いた場合には光の透過性が下がるため収率は低下した (entry 3)。またヨウ化物塩をヨウ素源として用いた場合には反応は進行しなかった (entries 4 and 5)。この理由として以下のように考えている。すなわち、本反応の一段階目に起こると想定している活性メチレン化合物のヨウ素化は、塩基によりエノラートへと変換された活性メチレン化合物がカチオン性のヨウ素源へ求核付加反応を起こすことで進行すると推定している。しかし、ヨウ化物塩をヨウ素源として用いた際には、反応系中にアニオン性のヨウ化物イオンは存在するが、カチオン性のヨウ素源が存在していないために反応は進行しなかったと考えられる。同様に、ヨウ素源を添加しない場合も目的物は得られなかった (entry 6)。次に、ヨウ素源として 1 当量の分子状ヨウ素を用いて塩基の検討を行ったところ、炭酸塩や水酸化物塩は良好な収率で目的物を与えるという傾向がみられた (entries 2, 7 and 8)。一方で有機塩基を加えた際には、目的物がほとんど得られなかった (entry 9)。また塩基を添加しない条件では、本反応は進行しなかった (entry 10)。さらに、本反応に最適な溶媒を検討した。低極性溶媒やハロゲン系溶媒を用いた際には低収率であるが反応は進行した (entries 11 and 12)。非プロトン性極性溶媒では中程度以上の収率が得られた (entries 2 and 13-15)。これらの溶媒検討の結果は、三員環形成段階の反応が S_N2 機構によって進行することを示唆している。特に反応を DMSO 中で行った際には高いジアステレオ選択性 (>20:1) で反応が進行した (entry 14)。目的物の相対立体配置は既知化合物 (**3a**) の 1H NMR を比較することで確認した。^{36c} しかしながら、DMSO 中での反応ではこれ以上の収率の向上が見られなかったため、検討した溶媒の中で最も高い収率を与えた酢酸エチルを本反応の最適溶媒とした。さらなる検討の結果、溶媒量を 3 mL に減らし、**2a** を 3 当量用いることによって基質濃度を高めたところ、86%の収率で対応するシクロプロパンが得られることが分かった (entry 16)。

Table 3.1 Optimization of the reaction conditions.



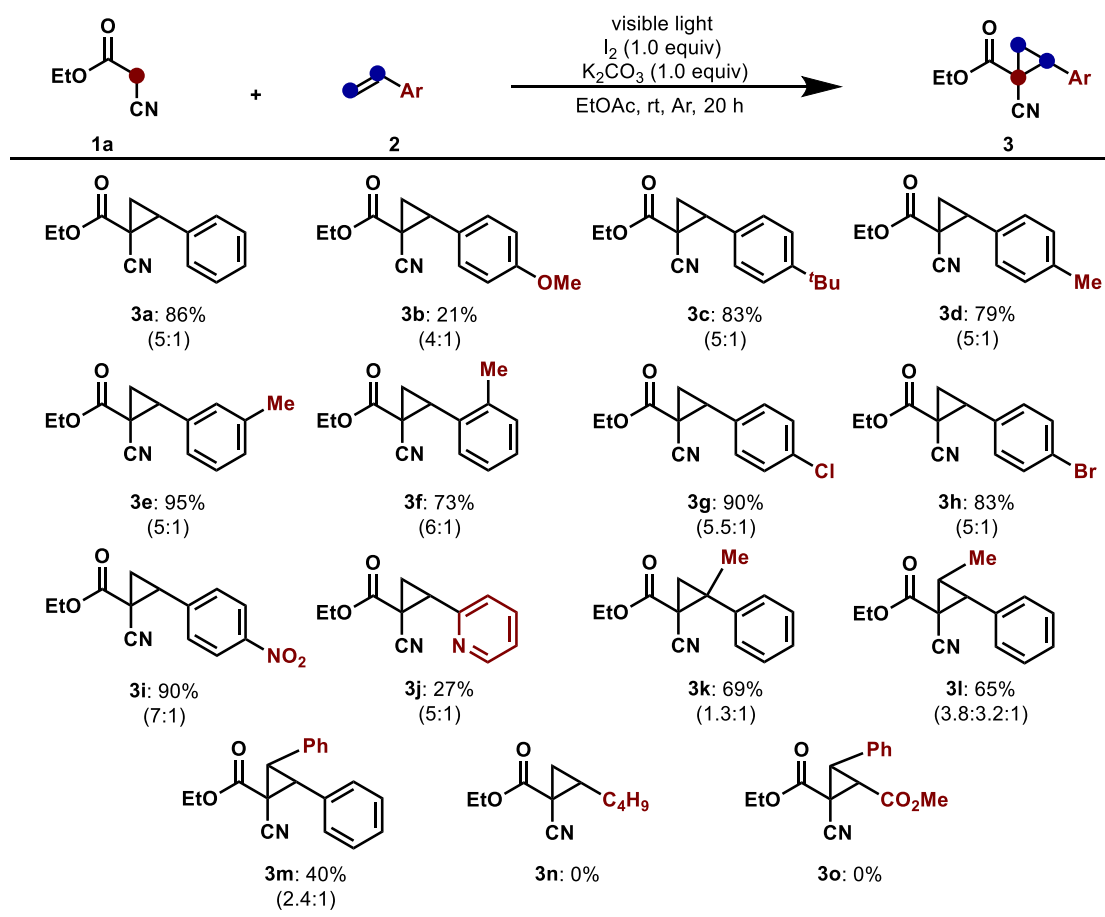
entry	iodine source	base	solvent	yield (%)	<i>dr</i>
1 ^a	I ₂	K ₂ CO ₃	EtOAc	12	4.5:1
2	I ₂	K ₂ CO ₃	EtOAc	66	4.5:1
3 ^b	I ₂	K ₂ CO ₃	EtOAc	46	6:1
4	MgI ₂	K ₂ CO ₃	EtOAc	0	
5	CaI ₂	K ₂ CO ₃	EtOAc	trace	
6	-	K ₂ CO ₃	EtOAc	0	
7	I ₂	Cs ₂ CO ₃	EtOAc	66	6.5:1
8	I ₂	KOH	EtOAc	58	5.5:1
9	I ₂	pyridine	EtOAc	17	4:1
10	I ₂	-	EtOAc	0	
11	I ₂	K ₂ CO ₃	Hexane	31	4:1
12	I ₂	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	10	5:1
13	I ₂	K ₂ CO ₃	DMF	45	6:1
14	I ₂	K ₂ CO ₃	DMSO	59	>20:1
15	I ₂	K ₂ CO ₃	MeCN	52	7:1
16 ^{cd}	I ₂	K ₂ CO ₃	EtOAc	86	5:1

Yields were determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. ^a I₂ (0.2 equiv). ^b I₂ (2.0 equiv). ^c EtOAc (3 mL). ^d Styrene (3.0 equiv).

次に得られた最適条件をもとに本反応の基質適用範囲の検討を行った。初めに種々のスチレン類を用いて対応するシクロプロパンの合成に取り組んだ (Table 3.2)。基質として 4-methoxystyrene (**2b**) を用いた際には、オレフィン **2b** のポリマー化が進行し低収率となった (**3b**)。アルキル基を有する基質 **2c** ~ **2f** は置換基がオルト位、メタ位、パラ位のどの位置に置換していても高収率で目的物を与えた (**3c-3f**)。4 位に塩素や臭素といったハロゲン元素が置換したスチレン類 **2g** 及び **2h** においても良好に反応は進行した (**3g, 3h**)。電子求引基であるニトロ基が 4 位に置換している基質 **2i** を用いた場合も、目的のシクロプロパンを高い収率で得ることができた (**3i**)。また、芳香環上の置換基による立体的及び電子的要因の変化によっては、ジアステレオマー比は大きな影響を受けないことが分かった。ヘテロ環が末端アルケンに結合している 2-vinylpyridine (**2j**) を基質として用いた際にも低収率ながら反応は進行した (**3j**)。さらに α-もしくは β-置換スチレン **2k** ~ **2m** に対しても本反応によるシクロプロパン化を検討したところ、いずれにおいても中程度の収率で目的物を得ることができた (**3k-3m**)。この結果から本反応は末端オレフィンのみならず、芳香環と共役した内部オレフィンに対しても適用可能であることが分かった。また、内部オレフィンを経験とした場合のジアステレオ選択性は末端アルケンを経験とした場合に

比べて、低下する傾向がみられた。一方、基質として脂肪族アルケン **2n** を用いた際には、ベンジル位でのラジカルの安定化ができないために、アルケンに対するラジカル付加反応が進行せず目的物は得られなかった (**3n**)。また、けい皮酸エチル **2o** を用いた場合にも、反応は進行せず原料が回収されたのみであった (**3o**)。

Table 3.2. Synthesis of cyclopropanes using various styrenes.

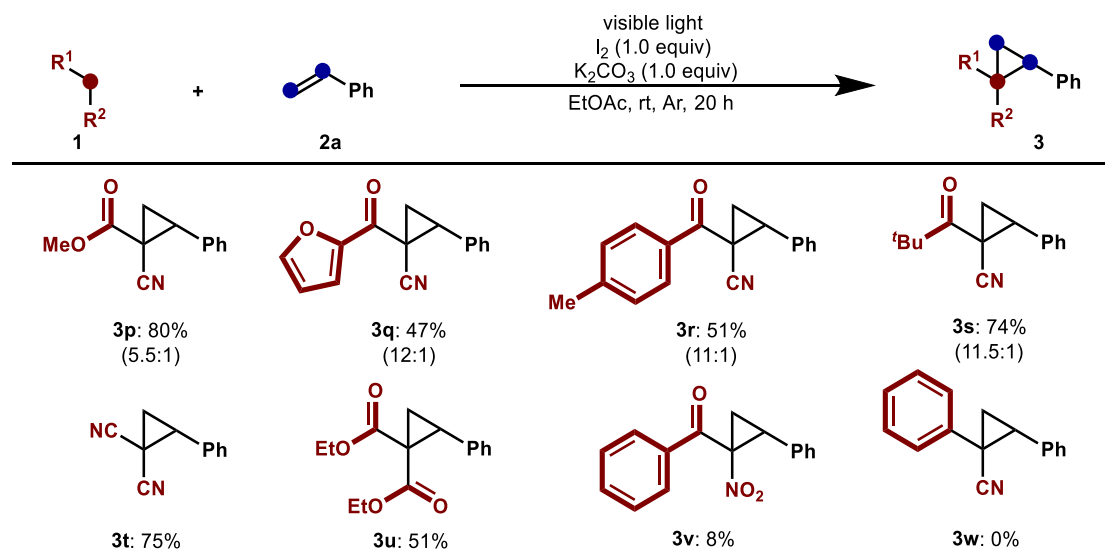


Yields refer to the isolated yields. Numbers in parentheses refer to the diastereomeric ratio, and ratios were determined by ^1H NMR analysis of the crude reaction mixture.

次にスチレン類の検討に続いて様々な活性メチレン化合物に関して検討を行った (Table 3.3)。基質として methylcyanoacetate (**1p**) を用いた際も高収率で目的物が得られた (**3p**)。シアノケトン類 **1q** ~ **1s** を基質とした場合、ケトン側に芳香環を有する化合物を出発物とした際には反応は中程度の収率にとどまったが、ピバロイル基を有する化合物 (**1s**) を用いたところ 74%の収率で反応が進行した (**3q-3s**)。これらのジアステレオマー比は、本反応の最終ステップに起こると想定している環化反応が $\text{S}_{\text{N}}2$ 機構によって進行する事で、スチレン由来のフェニル基と活性メチレンのより嵩高い方の置換基との立体障害によって *Z* 体が優位に生成するため生ずると考えられる。そのため活性メチレン化合物の両側のカルボニル基の嵩高さの差が大きいほどジアステレオ選択性が向上する結果になるものと推定している。また、基質として malononitrile (**1t**) や diethyl malonate (**1u**) を用いた場合は中程度以上の収率で対応するシク

ロプロパンを与えた (**3t**, **3u**)。しかし、電子求引基を一方しか有していない benzyl cyanide (**1w**) を基質として用いた際には、活性メチレン化合物のヨウ素化が進行せず、シクロプロパン化反応は進行しなかった (**3w**)。

Table 3.3. Synthesis of cyclopropanes using various active methylene compounds.

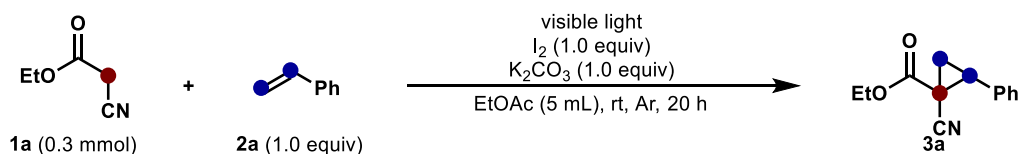


Yields refer to the isolated yields. Numbers in parentheses refer to the diastereomeric ratio, and ratios were determined by 1H NMR analysis of the crude reaction mixture.

第二項 反応機構

本反応の詳細な反応機構を解明する目的で種々のコントロール実験を行った (Table 3.4)。初めに空気中にて本反応を行ったところ、目的物の収率の低下がみられた (entry 1)。また、反応混合物の 1H NMR より、活性メチレンのメチレン水素を消失した副生成物が検出された。この結果から、本反応は反応系中に酸素が存在した場合、ヨウ素化された活性メチレンへの可視光照射によって進行するホモリティックな炭素-ヨウ素結合開裂により生成した炭素ラジカル種を酸素が捕捉し活性メチレンの酸素付加体を形成することで、反応が阻害されていると考えられる。また、遮光条件下での反応では生成物がわずかしか得られなかったため、可視光によって反応は促進されていることが示唆された (entry 2)。さらに、ラジカルスカベンジャーである TEMPO を 1 当量加えた際には反応がほとんど進行しなかったことから、本反応はラジカル反応であると推定される (entry 3)。

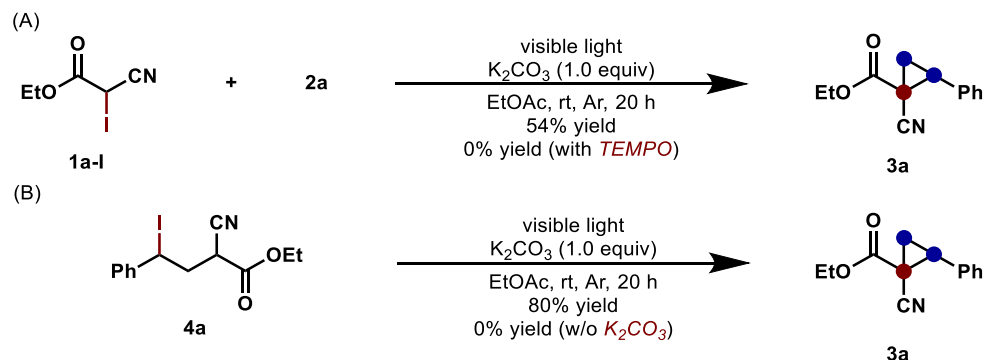
Table 3.4. Study of reaction mechanism.



Entry	probed standard condition	yield (%)
1	air	34
2	dark	17
3	with TEMPO (1.0 equiv)	trace

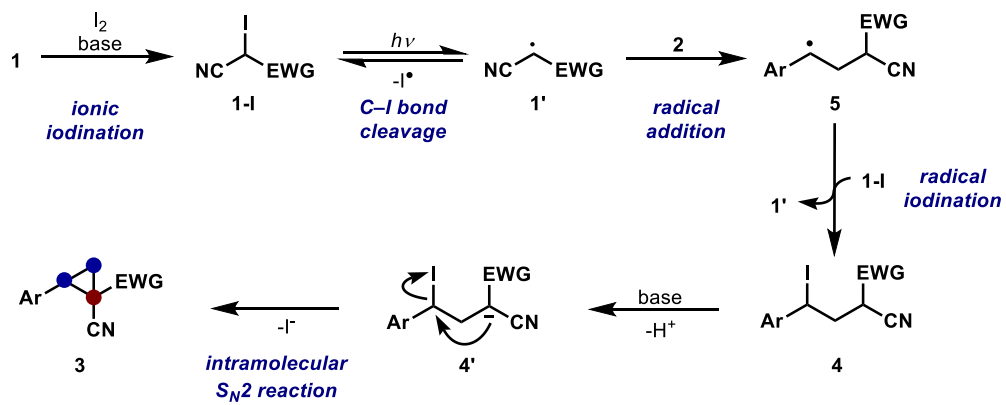
Yields were determined by ^1H NMR analysis of the crude reaction mixture.

さらなる反応機構の解明のため、本反応の中間体と考えられるヨウ化物を用いた検討を行った (Scheme 3.7)。まず、本反応がヨウ化物を経由して進行しているかを確認するために別途合成したヨウ化物 **1a-I** と styrene (**2a**) を用いて可視光照射下、1 当量の炭酸カリウムを添加して反応させたところ 54% の収率で目的物 **3a** が得られた (Scheme 3.7 (A))。従って、本反応ではヨウ化物 **1a-I** を中間体としてシクロプロパン化が進行していることが示唆された。一方で、先ほどの条件に加えて TEMPO を 1 当量添加して反応させたところ反応は全く進行しなかった。これらの結果から、中間体へと活性メチレン化合物が変換された後の機構にラジカル反応が関与していることが示された。また、本反応の最後の段階であると想定している環化反応が塩基による $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応によって進行しているかを確認するために中間体 **4a** に可視光照射下、炭酸カリウムを添加した条件と添加しない条件でそれぞれ 20 時間撹拌したところ炭酸カリウムを添加した条件でのみ反応は進行した (Scheme 3.7 (B))。この比較実験から中間体 **4a** からの環化反応が $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応によって進行していることが示された。



Scheme 3.7. Control experiments.

以上の検討結果を踏まえ、本反応の想定反応機構を示す (Scheme 3.8)。まず、活性メチレン **1** がヨウ素と塩基によってヨウ素化される。そして、可視光照射により、C-I 結合が開裂し、ラジカル種 **1'** を生じる。その後、スチレン類 **2** にラジカル種が付加し、ベンジルラジカル **5** が形成される。このベンジルラジカル **5** はヨウ化物 **1-I** のヨウ素をトラップすることで中間体 **4** を与える。最後に、塩基による $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応により、環化反応が進行してシクロプロパン **3** が得られると考えている。



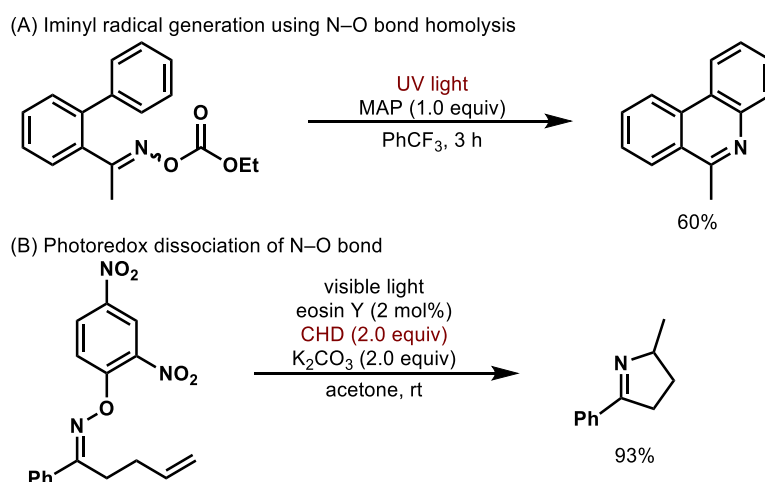
Scheme 3.8. Plausible reaction mechanism.

第四章 イミニルラジカルの発生を起点とした環状骨格形成法

含窒素複素環骨格は医薬品や天然物といった生物活性物質に頻出の骨格であり、⁴¹ これまでにも数多くの骨格構築法が報告されている。⁴² これらの手法の一つとして窒素中心ラジカルのラジカル環化反応が知られている。⁴³ この手法では発生させた窒素中心ラジカルの付加によって環状骨格を形成するため、通常のイオン反応では反応部位となりえないオレフィンや芳香環といった不活性な不飽和結合を反応相手とした結合形成が可能である。特にイミンの窒素原子上にラジカル中心を有するイミニルラジカルは、ラジカル環化によって形成した環状構造内に新たな反応部位となりえるイミンを組み込む事ができるため、有用な窒素中心ラジカルである。⁴⁴ しかしながら、イミニルラジカルの発生手法を含め、従来の窒素中心ラジカルの発生法の多くは高温条件やマイクロウェーブ、紫外光の照射といった厳しい反応条件下での窒素-ヘテロ原子結合の均等開裂に依存しており、環境への影響や基質自体の副反応の併発を抑えられる温和な反応系でのラジカル種の発生法の開発が求められている。このような背景の中、近年、光増感剤を利用した窒素中心ラジカルの発生法が精力的に研究されている。^{27,29,45} これは可視光を吸収可能な官能基のみを選択的に活性化でき、それ以外の官能基に対して影響を与えない点で高い官能基選択性を有する発生法の開発につながるためである。以上の観点から、著者は光増感剤を利用したイミニルラジカルの新たな発生法の開発並びに発生させたラジカル種を用いた環状骨格形成法への展開を試みた。

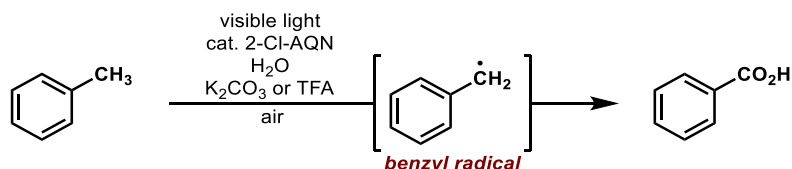
第一節 新奇イミニルラジカル発生法を利用したピロリン環構築反応

イミニルラジカルの分子内付加反応を利用したピロリンの構築法は古くから研究されている。⁴⁶ しかしながら、この活性種の発生法はオキシムの N-O 結合の均等開裂が一般的であり、開裂反応の進行には厳しい反応条件が必要となる (Scheme 4.1 (A)).⁴⁷ これに対し、最近、光触媒との一電子移動を利用したオキシムの開裂によるイミニルラジカルの発生手法が報告された (Scheme 4.1 (B)).⁴⁸ このフォトレドックスによる手法を利用する事で、官能基許容性の高い発生法が確立された。一方、この手法では、光触媒のサイクルを成立させるために再酸化剤や水素供与剤といった開裂反応に直接関与しない添加剤を化学量論量以上、反応系中に加える必要があり、反応終了後の廃棄物の増加に伴う環境への影響が懸念される。



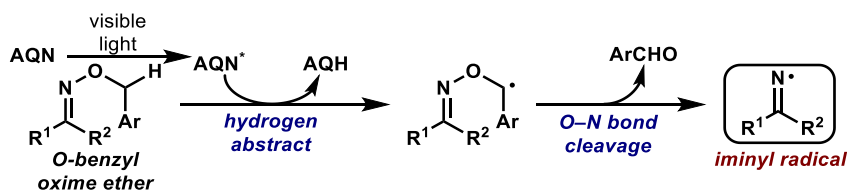
Scheme 4.1. Iminyl radical generation methods via N-O bond cleavage.

当研究室ではこれまでに有機光触媒の一種であるアントラキノン類⁴⁹と分子状酸素を用いた、可視光照射下でのベンジル位あるいはアリル位選択的な酸化反応を報告している (Scheme 4.2)。⁵⁰ この酸化法は可視光照射によって励起されたアントラキノンが、基質のベンジル位から水素原子を直接引き抜くことで、ベンジルラジカルを生成し、生成したラジカル種が酸素を捕捉することで反応が進行すると考えられている。また、引き抜かれた水素原子はアントラキノン触媒の酸化による再生に伴って、過酸化水素へと変換される。



Scheme 4.2. Benzylic selective oxidation using organo photocatalyst.

著者はここで我々の研究室で報告した酸化法の鍵反応である光触媒の水素引き抜きを応用する事でイミニルラジカルを発生できないかと考えた (Scheme 4.3)。すなわち、事前に調製したベンジルオキシムエーテルに対して水素引き抜きを起こすことで、ベンジルラジカルに続く、弱い N-O 結合の開裂が進行し、アルデヒドの副生を伴うイミニルラジカルが発生が可能であると考えた。また、この発生法をピロリン環の構築に組み込んだ場合、反応を不活性ガス雰囲気下で行う事で、引き抜いた水素原子をこれまでの光触媒による手法で必要とされた水素供与剤として代用できないかと考えた。



Scheme 4.3. Working hypothesis.

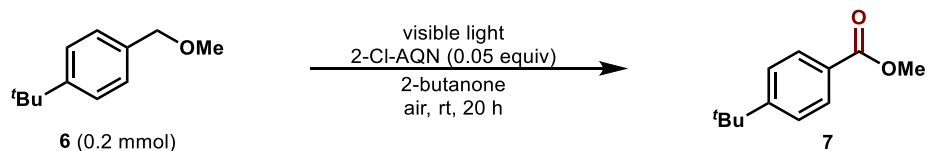
以上の仮説を基に、光触媒の水素引き抜き作用を利用した新奇イミニルラジカル発生法、及びその発生法を用いたピロリン環の構築手法の確立を目指し、検討を行った。

第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

初めにアントラキノン類の水素引き抜きがベンジルエーテルの芳香環と酸素原子に挟まれたベンジル位炭素で進行する事を確認するために、4-*tert* butylbenzylmethylether (**6**)を基質として 2-chloroanthraquinone (2-Cl-AQN) 触媒下、光酸素酸化を行った (Table 4.1)。トルエン類を基質とした反応での最適条件を用いて酸化反応を行ったところ、77%の収率で対応するエステル体 **7** が得られた (entry 1)。また光触媒を添加しない条件や遮光条件下では反応が全く進行しないという結果が得られた (entries 2,3)。これらの結果から、エステル体 **7** への変換反応には光励起された触媒が関与している事が示唆される。さらに、ラジカル阻害剤である TEMPO を反応系中に添加した際には反応の進行がほとんど見られなかったため、ラジカル中間体を経由した反応機構が示唆された (entry 4)。以上の結果から、ベンジルエーテルのベンジル位から光励起されたアントラキノンによって水素引き抜きを進行させる事

はトルエン類やベンジルアルコールを基質とした際と同様に可能であると考察し、イミニルラジカル発生条件の検討を行った。

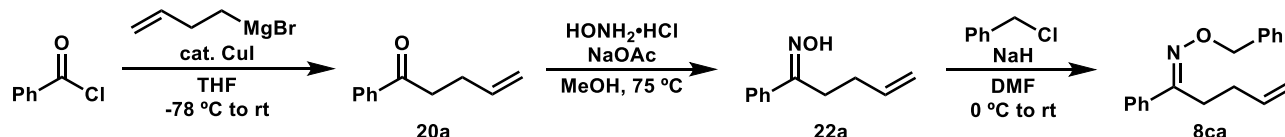
Table 4.1. Preliminary experiments.



Entry	probed reaction condition	yield (%)
1	above condition	77
2	2-Cl-AQN (0 equiv)	0
3	dark	0
4	added TEMPO (1.0 equiv)	3

Yields were determined by ^1H NMR analysis of the crude reaction mixture.

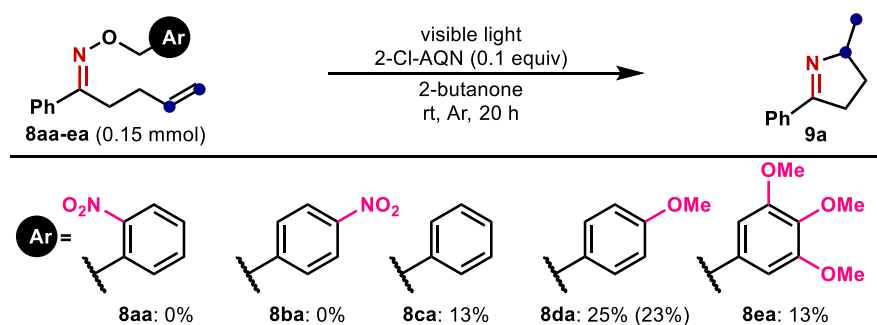
ここで、イミニルラジカル発生条件の検討に用いた基質の合成法について記す (Scheme 4.4)。ベンジルオキシムエーテル **8ca** を合成例として挙げる。調査基質 **8ca** は、benzoyl chloride を出発原料として alkyl grignard 試薬の置換反応によってアルケニルケトン **20a** へと変換し、ヒドロキシルアミンを作用させることでオキシム **22a** へと変換した後、最後にオキシムをオキシムエーテル化する事によって、計 3 段階で合成した。



Scheme 4.4. Substrate synthesis.

仮定したイミニルラジカル発生法では、光触媒のベンジル位からの水素引き抜き、及び N–O 結合の開裂という 2 点がイミニルラジカル発生効率に大きく影響を及ぼすと考察し、芳香環上の電子密度を調整する事で上述の 2 つのステップがともに進行しやすいアール基を選択する事とした (Table 4.2)。⁵⁰ アルゴン雰囲気下、2-Cl-AQN を触媒として添加し、室温で可視光を外部照射して 20 時間攪拌したところ、電子不足な芳香環を有する基質 **8aa** 及び **8ba** を用いた場合には対応するピロリンを得ることはできなかった。この結果は電子求引基によるラジカル安定化効果によって、 β 開裂が進行しづらくなったためと考えられる。一方で、電子的に中性もしくは電子豊富な置換基を芳香環に有する基質 **8ca** ~ **8ea** では目的物であるピロリンの生成が確認された。特に、アルコールの保護基として知られるパラメトキシベンジル (PMB) 基が置換した基質 **8da** は、単離収率で 23% のピロリンを与えた。

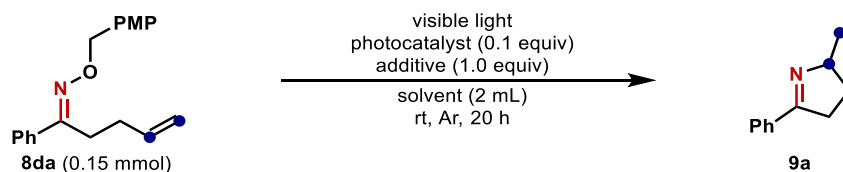
Table 4.2. Evaluation of various aryl groups.



Yields were determined by ^1H NMR analysis of the crude reaction mixture.

The isolated yield is shown in parentheses.

続いて反応条件の検討を行った (Table 4.3)。O-PMB oxime ether (**8da**) を調査基質として、光触媒と添加剤存在下、アルゴン雰囲気中にて可視光を 20 時間外部照射する事で目的とするピロリン構築反応が進行するか調査した。まず、反応溶媒について検討を行った。様々な溶媒中での反応を試みた結果、2-butanone を用いた場合に中程度の収率で反応が進行した (entries 1-5)。また、光触媒としては、アントラキノン類を用いた際に良好な収率で目的物が得られた (entries 1, 6 and 7)。中でも溶解性が良く、最も良い収率で反応が進行した 1-Cl-AQN を本反応の最適触媒とした (entry 6)。水素引き抜き反応を起こさないエオシン Y を添加した場合や光触媒を加えなかった場合には、原料が回収された (entries 8 and 9)。さらに、反応の促進を期待して様々な添加剤を加えて検討を行った。その結果、塩基を添加した場合にわずかではあるが収率が向上した (entries 6, 10-12)。最後に基質の濃度や種々の試薬の量を詳細に検討した結果、0.15mmol の基質に対して 0.1 当量の 1-Cl-AQN を光触媒、添加剤として 1.0 当量の K_2CO_3 を加えて 5mL の 2-butanone 中、アルゴン雰囲気下、汎用の蛍光灯から可視光を外部照射して、室温で 20 時間攪拌したところ、目的とするピロリンが 72%の収率で得られた (entry 13)。

Table 4.3. Optimization of the reaction conditions.

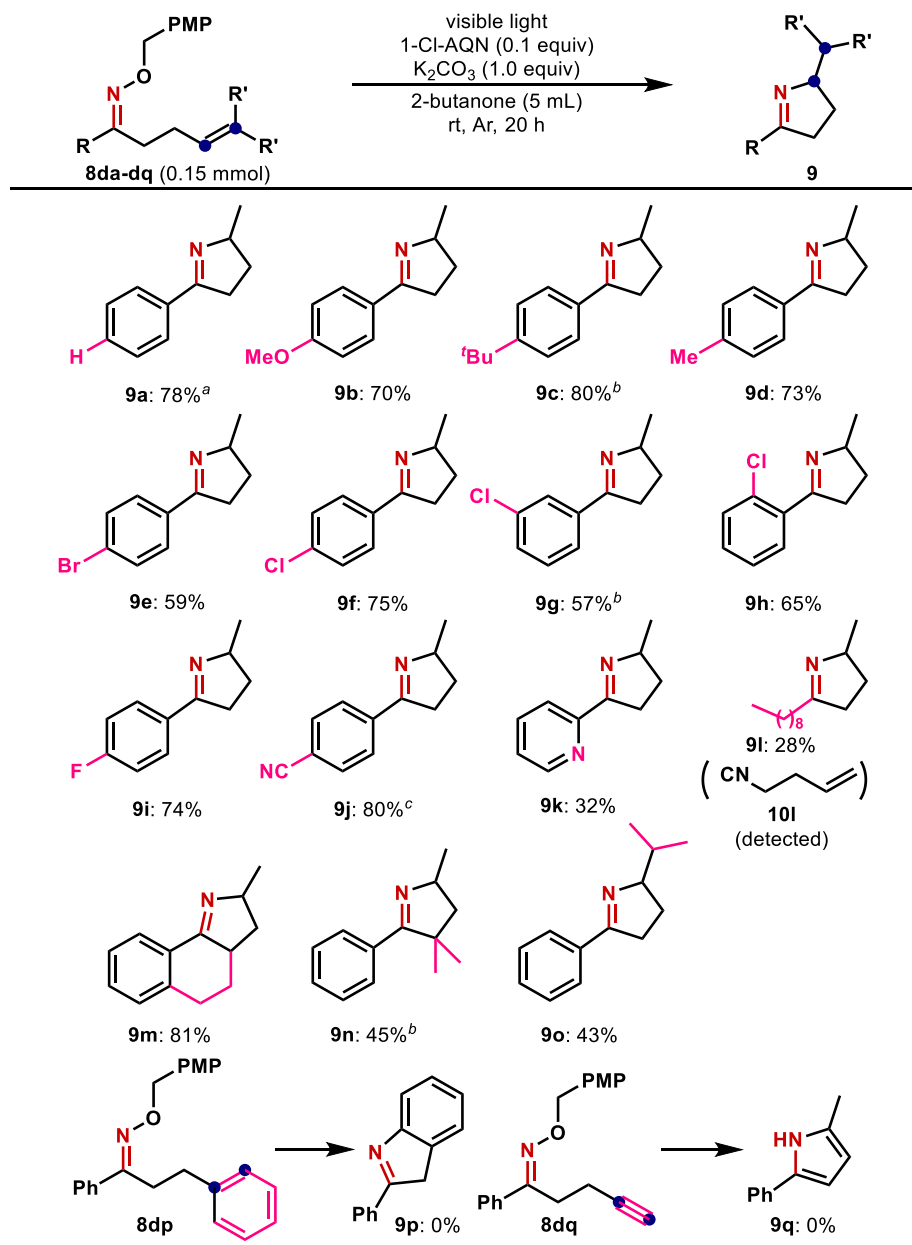
entry	photocatalyst	additive	solvent	yield (%)
1	2-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	2-butanone	52
2	2-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	acetone	7
3	2-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	EtOAc	8
4	2-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	MeOH	0
5	2-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	DMSO	0
6	1-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	2-butanone	68
7	2-Ph-AQN	K ₂ CO ₃	2-butanone	51
8	eosinY	K ₂ CO ₃	2-butanone	0
9	-	K ₂ CO ₃	2-butanone	0
10	1-Cl-AQN	NaOAc	2-butanone	60
11	1-Cl-AQN	AcOH	2-butanone	45
12	1-Cl-AQN	-	2-butanone	58
13 ^a	1-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	2-butanone	72

Yields were determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. ^a 2-Butanone (5 mL).

この最適化条件を用いて、様々なピロリンを合成した (Table 4.4)。調査基質として利用したオキシム **8da** は添加する触媒の量を 0.05 当量まで減少させた場合にも 78%の収率で目的物 **9a** へと変換された。次に基質のオキシムに隣接する芳香環の置換基が本反応に及ぼす電子的及び立体的影響を調査した。メトキシ基やアルキル基といった電子供与基が置換した芳香環を有する基質 **8db** ~ **8dd** では、良好な収率で反応が進行した (**9b-9d**)。臭素、塩素、フッ素といったハロゲン原子が芳香環のパラ位に導入された基質 **8de** ~ **8di** を用いた場合も、良好な収率で対応するピロリンが得られた (**9e-9i**)。また、塩素原子が芳香環のメタ位やオルト位に対して導入された基質 **8df** 及び **8dg** を用いて環化反応を行った場合でも収率の大幅な低下はみられなかった (**9f, 9g**)。電子求引基であるニトリルが置換した電子不足な芳香環を有する基質 **8dj** も、高収率で反応は進行した (**9j**)。これらの結果から、オキシム部位に隣接する芳香環上の立体的及び電子的影響はオキシムの開裂及びラジカル環化に大きな影響を及ぼさないことが分かった。さらに、低収率ではあるが、オキシムに隣接する芳香環をピリジンへと変換した基質 **8dk** を用いた場合も反応は進行し、32%の単離収率で **9k** を与えた。アルキル鎖を有するオキシム **8dl** を基質とした場合には、28%の収率で目的の環化体 **9l** が生成するとともに、ニトリル体 **10l** の副生が確認された。⁵¹ このニトリル体 **10l** は発生したイミニルラジカルがオレフィンへのラジカル環化を起こす前に開裂を起こすことにより生成したと考えられる。テトラロンから合成したオキシム **8dm** は 81%の収率で三環性の化合物 **9m** を与えた。Thorpe–Ingold 効果⁵² によるラジカル環化段階の速度向上に期待して、アルキル鎖にジメチル部位を有する基質 **8dn** を用いた場合には、予想に反して反応収

率が中程度にとどまる結果となった (**9n**)。また、末端オレフィンの代わりに、内部オレフィンを有する基質 **8do** に対して本反応を適用したところ、中程度の収率で目的物 **9o** が得られた。一方、ラジカルアクセプターを末端オレフィンからアルキンや芳香環に変更した基質 **8dp** 及び **8dq** に関して本反応での環化を試みたが、目的物を得ることはできなかった (**9p**, **9q**)。

Table 4.4. Synthesis of pyrrolines.



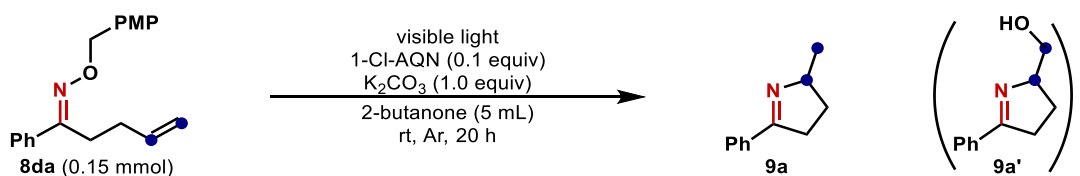
Yields refer to the isolated yields. ^a 1-Cl-AQN (0.05 equiv).

^b 1-Cl-AQN (0.12 equiv). ^c 1-Cl-AQN (0.15 equiv).

第二項 反応機構

次に本反応の反応機構を解明すべく、コントロール実験を行った (Table 4.5)。初めに調査基質の *O*-PMB oxime ether **8da** を用いて、空气中で実験を行ったところ、原料は消失したものの目的物は得られなかった (entry 1)。また、ラジカル阻害剤として知られる TEMPO を反応系中に添加した際にも目的のピロリンは生成しなかった (entry 2)。ただしこれらの実験では、生成した末端ラジカルによる酸素や TEMPO の捕捉で形成されると考えられる第 1 級アルコール **9a'** の副生が確認された。^{48b} これらの結果から、本反応がラジカル経路を経由する事が示唆された。一方、遮光条件での実験では原料が回収されたことから、イミニルラジカル発生の開始段階には可視光によって励起された光触媒が関与している事が示唆された (entry 3)。

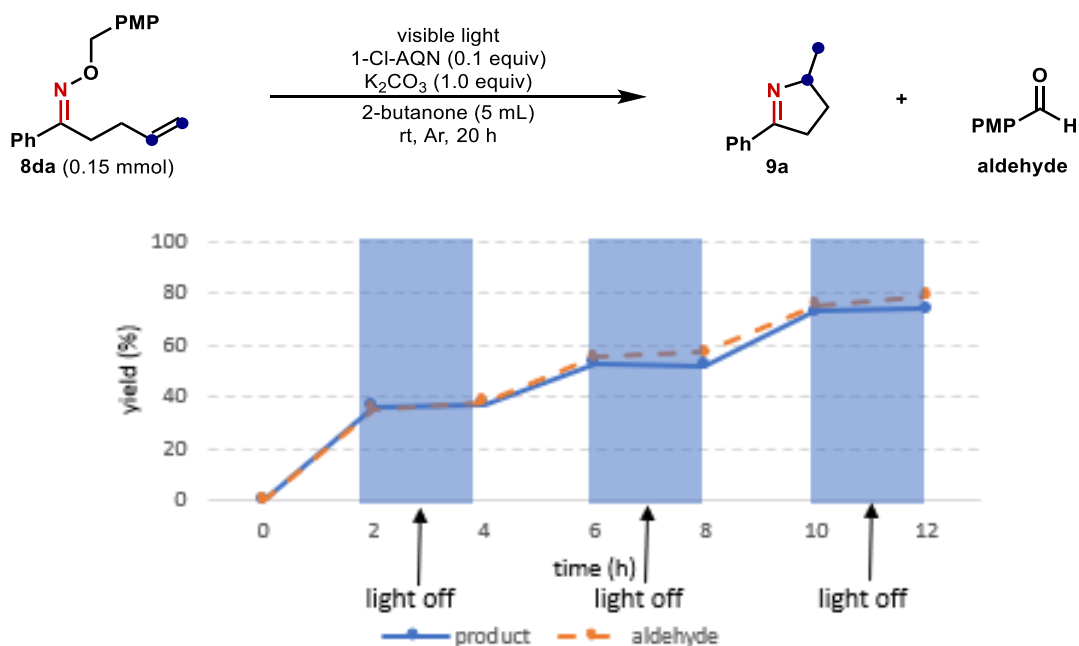
Table 4.5. Control experiments.



Entry	probed reaction condition	yield (%)
1	air	0
2	added TEMPO (1.0 equiv)	0
3	dark	0
4	added 9,10-DCA instead of 1-Cl-AQN	33

Yields were determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture.

さらに最適条件下、2 時間ごとに可視光の照射、遮光を繰り返した場合の収率の推移を調査した (Scheme 4.5)。その結果、可視光照射時のみ反応の進行が確認されたため、本反応には光励起された触媒が関与し、ラジカル環化後に得られる末端ラジカルが基質のベンジル位から水素を引き抜くことで起こる連鎖的な機構は経由しないことが示唆された。

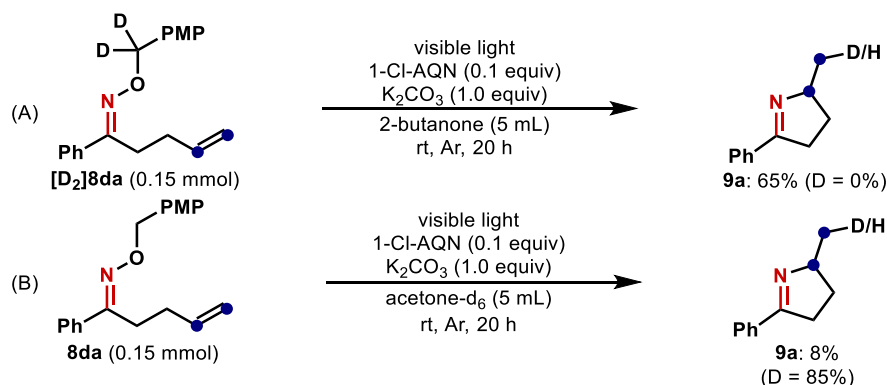


Scheme 4.5. Time-course experiment with intermittent light intervals.

イミニルラジカル発生におけるベンジルラジカル形成段階として、著者が想定している励起された AQN 触媒による直接的な水素引き抜きに加え、AQN 触媒が一電子酸化剤として働き、電子豊富なメトキシフェニル基の酸化と塩基によるプロトン引き抜きが協奏的に進行する PCET 機構が考えられる。²⁸そこで、著者は本反応で用いた調査基質及び光触媒である 1-Cl-AQN の酸化還元電位を計測した。その結果、基質の酸化ポテンシャルが +1.28 V vs FC/FC⁺ であるのに対して 1-Cl-AQN の酸化ポテンシャルは +1.9 V vs FC/FC⁺ と基質の値を上回る結果が得られた。従って、PCET による水素引き抜きが進行している経路を否定することはできなかった。そこで、調査基質より高い酸化ポテンシャルを有するが、水素引き抜き能を有さない一電子酸化剤である 9,10-dicyanoanthracene (9,10-DCA) (+1.99 V vs FC/FC⁺)⁴⁹ を 1-Cl-AQN の代わりに用いて実験を行ったところ、目的のピロリンが 33% という低い収率で得られた (Table 4.5 entry 4)。これらの結果より、本反応では直接的な水素引き抜きとともに、PCET による機構も同時に進行してベンジルラジカルを生成していると考察した。

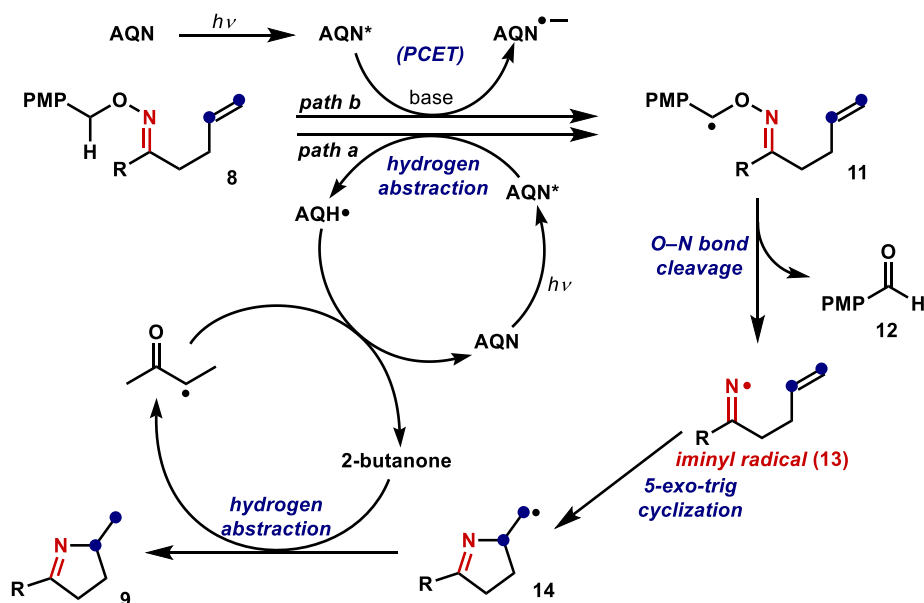
最後に、イミニルラジカルの環化後に生成する末端ラジカルが捕捉する水素源を明らかにする目的で、重水素化実験を行った (Scheme 4.6)。調査基質のベンジル位を重水素化したオキシム (**[D₂]**8da) を用いて実験を行ったところ、65% の収率で目的物は得られたが、重水素化されたピロリンは全く得られなかった (Scheme 4.6 (A))。一方で、²H NMR を用いた解析の結果、カルボニル α 位の第二級炭素上に位置する一つの水素が重水素に置き換わった 2-butanone が検出された。この結果から、AQN によって引き抜かれた基質のベンジル位の水素は溶媒の 2-butanone に受け渡されていることが示唆された。さらに著者は 2-butanone が本反応では末端ラジカルに対する水素供与剤として働き、水素供与後に発生した 2-butanone のカルボニル α 位にラジカル中心を有するラジカル種が、AQN 触媒から水素を引き抜くことで触媒を再生していると仮定した。仮定に基づいて、溶媒の水素供与剤としての効果を確認した。2-butanone と同様にケトン系溶媒であり、事前の最適条件の検討の際に反応の進行が確認されていたアセトンの重水素化体である重アセトン溶媒としてピロリンの形成を行った (Scheme 4.6 (B))。この実験

の結果、目的とするピロリンは8%の収率で得られ、そのうちの85%が重水素化された目的物であった。反応収率が2-butanoneを溶媒で用いた場合と比べて低下した理由としては、アセトンからの水素引き抜きによって生成するラジカル種は第1級ラジカルのみであり、2-butanoneから生成する第2級ラジカルよりも不安定であることが挙げられる。この結果から、溶媒が水素源として作用している事が明らかとなった。



Scheme 4.6. Deuterium labeling experiments.

以上の検討結果を基に、本反応の想定反応機構を示す (Scheme 4.7)。初めに1-Cl-AQNが可視光照射によって励起状態となる。光励起された触媒は基質8のベンジル位から水素を引き抜くことでベンジルラジカル11を生成する (path a)。同時にこのベンジルラジカル11は、光触媒による一電子酸化と塩基による脱プロトン化が協奏的に進行するPCET機構によって生成している可能性も示唆されている (path b)。得られたベンジルラジカル11はβ開裂を起こすことで、アルデヒド12の副生を伴いながらイミニルラジカル13へと変換され、続く5-exo-trig環化によって末端ラジカル14となる。その後、末端ラジカル14が溶媒の2-butanoneから水素を引き抜くことで、目的のpyrroline9となる。重水素化実験の結果から、水素化された1-Cl-AQN (AQH \cdot)と脱水素化された2-butanoneが水素原子の授受を行う事で光触媒は再生されると考えている。



Scheme 4.7. Plausible reaction mechanism.

第五章 アミジルラジカルの発生を起点とした環状骨格形成法

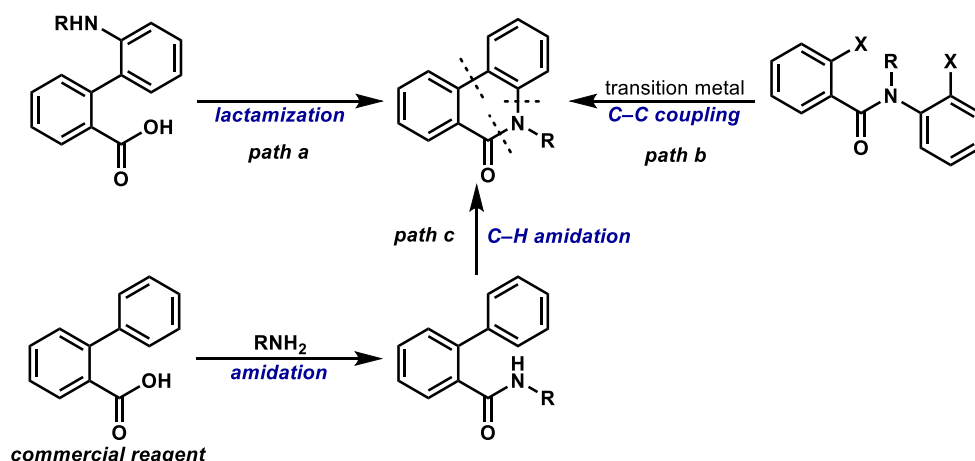
前章で述べた通り、含窒素複素環骨格を形成する上で窒素中心ラジカルは強力なツールの一つである。その窒素中心ラジカルの一つとしてアミジルラジカルが挙げられる。アミジルラジカルはアミドの窒素原子上にラジカル中心を有するラジカル種であり、生物活性物質に頻出のアミド基を直接分子内に導入できる点が魅力的である。アミジルラジカルを得る場合には、*N*-ハロゲン化アミドや *N*-メトキシアミド等を基質として、アミドの窒素原子とヘテロ原子の間の結合を開裂させる手法が一般的である。^{43a} この開裂には古くから紫外光の照射や加熱といった厳しい反応条件が利用されてきたが、近年ではフォトレドックス触媒の一電子還元によって結合開裂を起こし、温和な条件下でアミジルラジカルを得る事が可能となった。⁵³ ただし、ここまでに述べた手法では、ラジカル種の発生に伴い、脱離する化学種が存在するため、より原子効率の高い手法が望まれる。このような背景を受けて、2015年に第二章で述べたような酸化的な PCET を用いたアミジルラジカル発生法が報告された。^{27,29} この方法ではアミジルラジカル発生の際に脱離する化学種は水素ラジカルのみであり、なおかつ基質に事前に脱離基を導入する必要がないことから、アトムエコノミーとステップエコノミーに優れた手法である。しかしながら、現状ではアミジルラジカル発生の際に利用される光触媒は遷移金属触媒のみであり、有機光触媒への適用拡大が望まれている。以上の観点から、著者は有機光触媒を用いたアミジルラジカルの発生法の開発及び発生したアミジルラジカルによる骨格形成反応の開発を試みた。

第一節 有機光触媒を用いるフェナントリジノン骨格構築反応

フェナントリジノン骨格はビフェニルのオルト位同士をアミド結合で結んだ 3 環性のラクタム構造である。この骨格は天然物や医薬品、農薬といった化合物に部分構造としてしばしば含まれる生物学的に有用な構造である。⁵⁴ このフェナントリジノン骨格を構築する手法としては大きく 3 種類に分類できる (Scheme 5.1)。

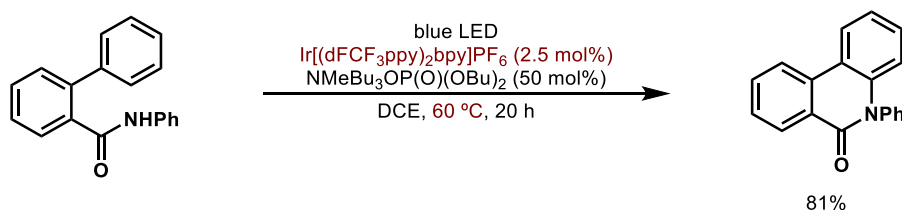
1 つ目の手法は分子内アミド化である (path a)。分子内アミド化反応はラクタム構造を形成する上で最も一般的な方法であるが、この反応を行うためにはアミノ基とカルボキシル基を位置選択的に分子内に導入する必要がある。特に、ビフェニルに対する直接的かつオルト位選択的なアミノ化はこれまでに報告例が存在しない。このような理由から、フェナントリジノン環を構築可能なビフェニルを合成するためには、二つの芳香環それぞれにアミノ基とカルボキシル基を事前に導入し、カップリング反応によって芳香環同士をつなぎ合わせる。もしくは、ハロゲン等の脱離基をオルト位に事前に導入した後に、Buchwald–Hartwig アミノ化、⁵⁵ Chan–Lam–Evans カップリング、⁵⁶ 芳香族求核置換反応⁵⁷ といった手法でアミノ基を導入するという段階的な手法が必要となる。

2 つ目の手法としてはアミド結合でつながれた 2 つの芳香環を各種カップリング法によってつなぐ手法である (path b)。⁵⁸ しかしながら、この手法ではカップリングさせる炭素原子への脱離基の導入や高価かつ稀少な遷移金属の使用が必要となる。



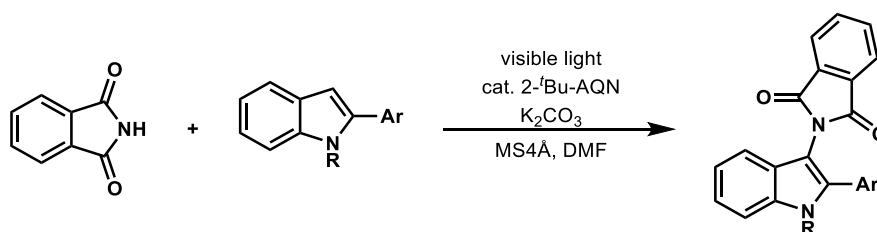
Scheme 5.1. Various synthetic methods of phenanthridinone.

このような背景から、C-H アミド化を利用したカルボキサミドからの直接的なフェナントリジノンの構築法に近年注目が集まっている (path c)。C-H 官能基化は脱離基を反応点に事前に導入する必要がないため、ステップ数の少なさや廃棄物の観点から、環境負荷が少なく経済的な変換反応である。例えば 2013 年には Yu が触媒量のヨウ化銅を用いたフェナントリジノン合成法を報告している。⁵⁹ さらに遷移金属を使用しない手法として 2013 年には Shiiya,⁶⁰ 2017 年に Xue⁶¹ が超原子価ヨウ素を用いた遷移金属フリーの C-H アミド化によるフェナントリジノン合成を報告しているが、基質が *N*-アルコキシ化合物や *N*-フタロイル化合物のみと限定的である。一方で、2018 年には Hong らによって光増感剤を利用したビフェニルの分子内での酸化 C-H アミド化反応が報告された (Scheme 5.2)。⁶² この報告は同様の C-N 結合の形成を介したフェナントリジノンの合成の中で初となるフォトレドックスでの骨格形成法である。しかし、高価なイリジウム触媒や加熱が必要となる点や、アミドの窒素原子上の置換基として電子不足な芳香環は試されておらず、基質適用性の拡大や収率の面で改善すべき点が存在していた。



Scheme 5.2. Hong's work.

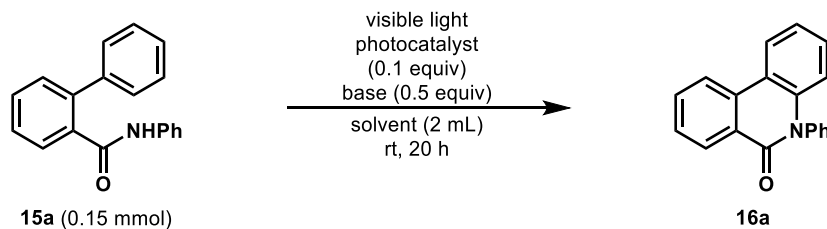
一方で、Itoh らは 2017 年にアントラキノン光触媒によるフタルイミドの活性化を利用した芳香族ヘテロ環のイミド化反応を報告している (Scheme 5.3)。⁶³ この報告では、光励起された AQN 触媒の高い酸化力に加えて、塩基を協奏的に作用させることで、フタルイミドの窒素原子上で PCET を起こし、イミジルラジカルを発生させる。そして発生したラジカル種がヘテロ環に対してラジカル付加を起こすことで、イミド化が進行する。そこで著者は、有機光触媒である AQN をイリジウム触媒の代わりに用い、アミジルラジカルを発生させてフェナントリジノンを構築する事が可能であれば、遷移金属を使用する事のない、温和で直接的な骨格形成反応を開発できると考えた。また、AQN の高い酸化ポテンシャルによって、Hong らの報告よりも広い基質適用性を示すことができるものと期待した。



Scheme 5.3. Itoh's work.

第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

初めに入手容易な bipheny-2-carboxylic acid から 1 段階で合成可能である *N*-phenyl biphenyl-2-carboxamide (**15a**) を調査基質とし、当研究室で過去に報告したイミジルラジカル発生条件を参考にフェナントリジノンの合成を行った (Table 5.1)。基質に対して 0.1 当量の 2-*t*Bu-AQN を光触媒とし、0.5 当量の炭酸カリウムを塩基として反応系中に添加し、2mL の DMF 中で汎用の蛍光灯から可視光を外部照射して 20 時間攪拌したところ、目的のフェナントリジノン **16a** が 35% の収率で得られた (entry 1)。目的とする環化反応の進行が確認できたため、反応条件の最適化を行った。様々な溶媒を検討したところ、基質や触媒を溶解可能である溶媒を反応に用いた場合に中程度以上の収率で反応が進行することが分かった (entries 2-4)。本反応において、溶媒の溶解性は照射する可視光の透過性を左右する重要なファクターであると考えられる。その中でも、クロロホルムを溶媒とした際に、最も良い結果が得られた (entry 4)。光触媒である AQN はその多くの誘導体が良好な収率で目的物を与えたが、著者が調査した中で、最も良い結果を与えた 1-Cl-AQN を触媒として用いることにした (entries 4-6)。また、触媒量は 0.01 当量まで抑える事に成功した (entry 7)。続いて、塩基の検討を行った。まず、塩基を全く添加しない条件では、原料が完全に消費されず、収率の低下が確認された (entry 8)。また、本反応では多くの種類の無機塩基が反応促進に寄与できることが分かった (entries 7, 9, 10)。一方で、有機塩基であるトリエチルアミンを添加した際には塩基を添加しない場合と比べて大きな収率の変化は見られなかった (entry 11)。検討結果から、最適塩基を炭酸カリウムと定めて塩基の当量を精査したところ、0.05 当量まで減少させると収率の低下が確認されたため、0.1 当量を塩基の最適量とした (entries 7, 12-14)。さらに、溶媒量等の細かなチューニングを実施した結果、entry 13 に示すように、光触媒として 1-Cl-AQN を 0.01 当量、塩基として炭酸カリウムを 0.1 当量反応系中に添加し、クロロホルム 2mL 中で汎用の蛍光灯から可視光を外部照射して 20 時間攪拌した際に 96% の収率で環化反応が進行した。

Table 5.1. Optimization of the reaction conditions.

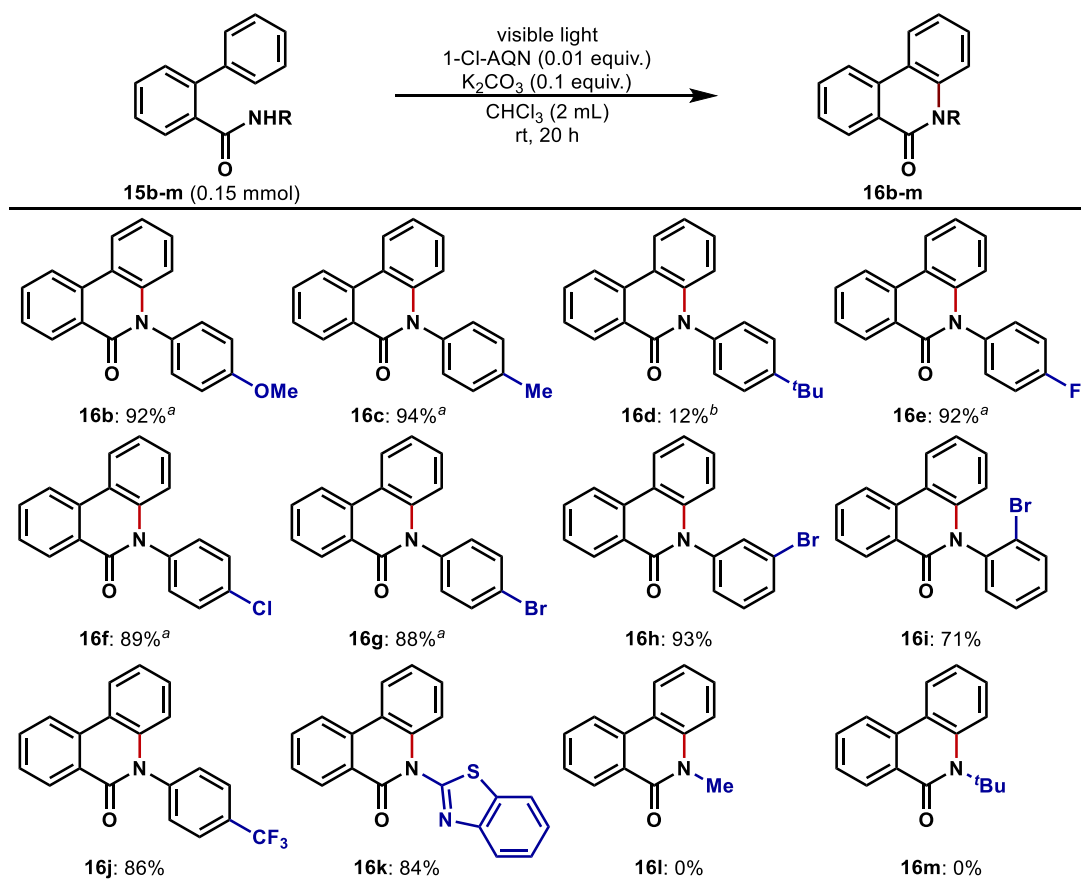
entry	photocatalyst	base	solvent	yield (%)
1	2- <i>t</i> -Bu-AQN	K ₂ CO ₃	DMF	35
2	2- <i>t</i> -Bu-AQN	K ₂ CO ₃	MeCN	71
3	2- <i>t</i> -Bu-AQN	K ₂ CO ₃	MeOH	63
4	2- <i>t</i> -Bu-AQN	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	91
5	AQN	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	85
6	1-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	94
7 ^a	1-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	97
8 ^a	1-Cl-AQN	-	CHCl ₃	54
9 ^a	1-Cl-AQN	NaOAc	CHCl ₃	92
10 ^a	1-Cl-AQN	K ₃ PO ₄	CHCl ₃	88
11 ^a	1-Cl-AQN	Et ₃ N	CHCl ₃	58
12 ^{ab}	1-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	93
13 ^{ac}	1-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	96 ^d
14 ^{ae}	1-Cl-AQN	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	82

Yields were determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. ^a 1-Cl-AQN (0.01 equiv). ^b K₂CO₃ (0.2 equiv). ^c K₂CO₃ (0.1 equiv). ^d Isolated yield. ^e K₂CO₃ (0.05 equiv).

前述のように得られた最適条件を用い、続いて基質適用性の調査を行った。まず、カルボキサミドの窒素原子に置換している芳香環上の置換基の変化がフェナントリジノンの合成に与える影響を確認した (Table 5.2)。メトキシ基やメチル基といった置換基を有する電子豊富な芳香環を有する基質 **15b** 及び **15c** では、高収率で対応するフェナントリジノンが得られた (**16b, 16c**) が、嵩高いアルキル基を導入した基質 **15d** ではほとんど反応が進まなかった (**16d**)。これは光触媒と基質の間で進行する電子移動が立体障害により妨げられるためであると推定している。フッ素、塩素、臭素といったハロゲン原子が導入された芳香環を有する基質 **15e** ~ **15i** についても、収率良く反応が進行した (**16e-16i**)。臭素原子がオルト位やメタ位に導入された基質では、オルト置換体はわずかに収率の低下がみられたが、おおむね良好に反応が進行した (**16h, 16i**)。この結果から、置換基の位置が変わることによる窒素中心での混みあいの変化はラジカル環化の段階で大きな影響を与えないことが示唆された。また、トリフルオロメチル基が導入された電子不足な芳香環をつないだ基質 **15j** も高収率で目的物を与えた (**16j**)。さらに、本反応はベンゾチアゾールのような複素環が導入された基質 **15k** に対しても適用可能である (**16k**)。しかし窒素原子上にアルキル基が導入された基質 **15l** 及び **15m** を本反応に用いた際には、原料回収となった (**16l, 16m**)。この結果から、アミジルラジカルの発生には窒素原子に隣接する芳香環の存在が必須であることが示唆

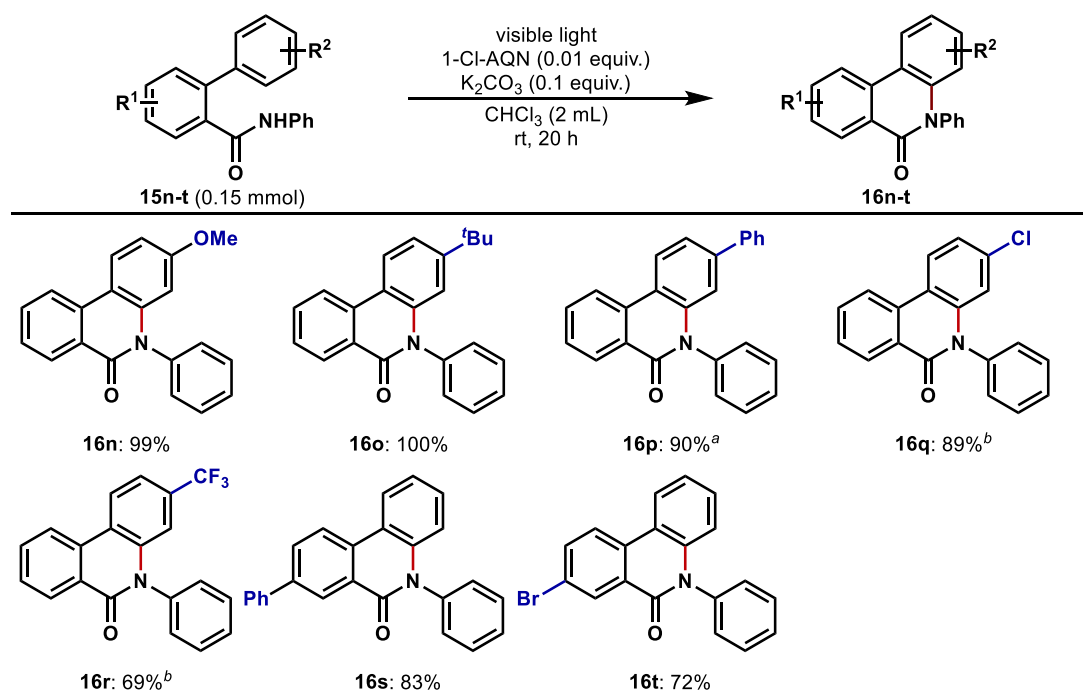
された。

Table 5.2. Synthesis of phenanthridinones.



Yields refer to the isolated yields. ^a K₂CO₃ (0.3 equiv). ^b ¹H NMR yield.

続いて、ビフェニル上に置換基を有する基質の適用性を調査した (Table 5.3)。4'位に電子供与性基やクロロ基を有する基質 **15n** ~ **15q** は置換基の高さに関係なく高収率で目的物を与えた (**16n-16q**)。また、4'位に電子求引基が置換している場合には、良好な収率で反応が進行した (**16r**)。さらに、4位に置換基を有する基質 **15s** 及び **15t** でも環化反応は進行し、対応するフェナントリジノンが得られた (**16s**, **16t**)。

Table 5.3. Synthesis of phenanthridinones.

Yields refer to the isolated yields. ^a K_2CO_3 (0.5 equiv). ^b K_2CO_3 (0.3 equiv).

第二項 反応機構

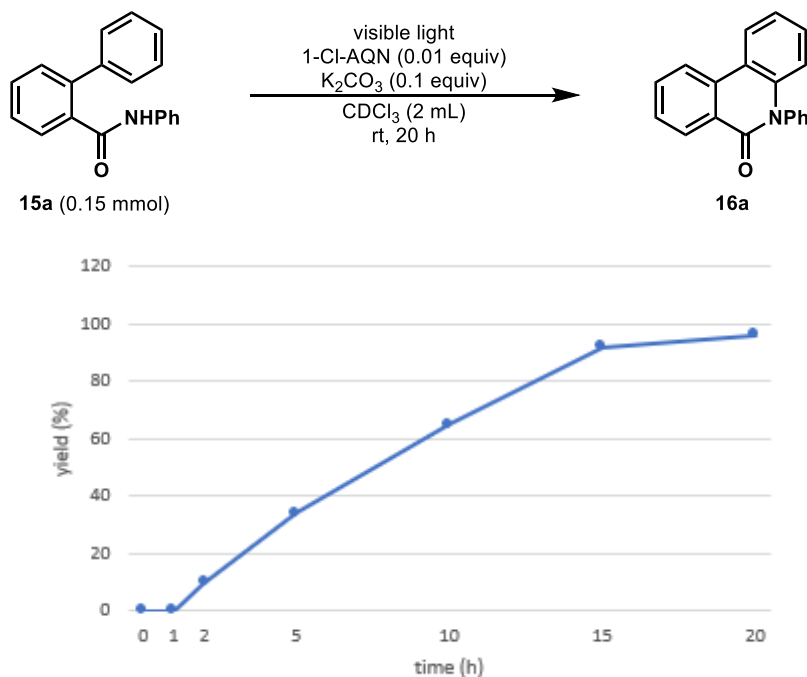
次に、本反応の反応機構を明らかにするためにコントロール実験を行った (Table 5.4)。反応系中にラジカル捕捉剤の TEMPO を添加して実験を行ったところ、目的物 **16a** は全く生成せず、原料のアミド **15a** が回収された (entry 1)。この結果から、本反応がラジカル機構によって進行している事が明らかとなった。続いて光触媒を添加しない条件や遮光条件で検討を行った (entries 2, 3)。これらの検討の結果、反応は全く進行しなかったため、励起された光触媒が本反応の進行には必須である事が示唆された。

Table 5.4. Control experiments.

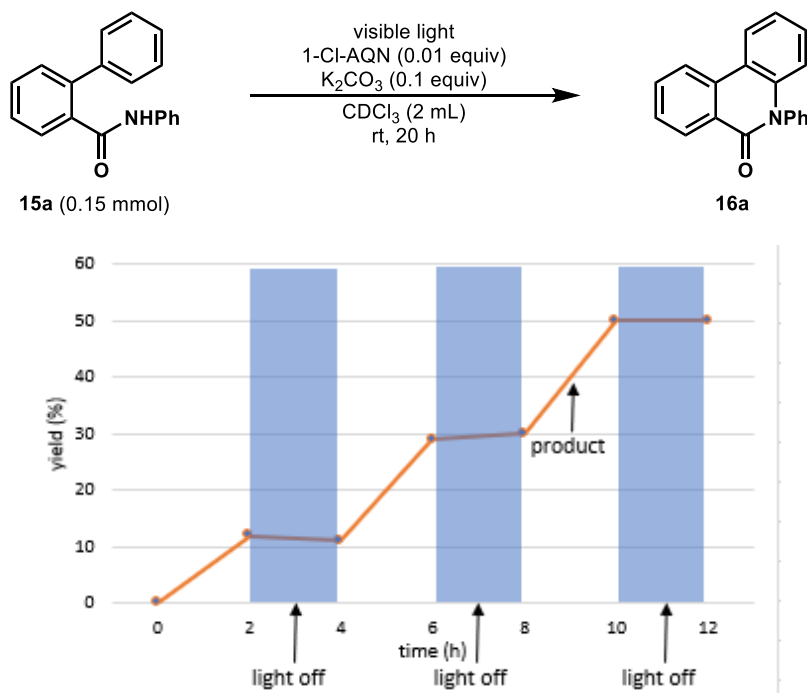
Entry	probed reaction condition	yield (%)
1	added TEMPO (1.0 equiv)	0
2	1-Cl-AQN (0 equiv)	0
3	dark	0
4	argon	5

Yields were determined by 1H NMR analysis of the crude reaction mixture.

また、本反応の時間経過による収率の推移 (Scheme 5.4) 及び、2 時間ごとに可視光の照射、遮光を交互に繰り返した際の収率の推移 (Scheme 5.5) をそれぞれグラフに著した。これらのグラフから、触媒が可視光に励起されて、目的物が生成するまでに一定の時間を要する事、反応速度は一定である事、遮光条件下では反応が進行しない事が明らかになった。すなわち、フェナントリジノンの合成には光触媒が常に関与しており、基質や生成物、及びそれらの励起体が反応を促進して、光触媒を経由せずに連鎖的に進むような機構は経由していないことが示唆される。

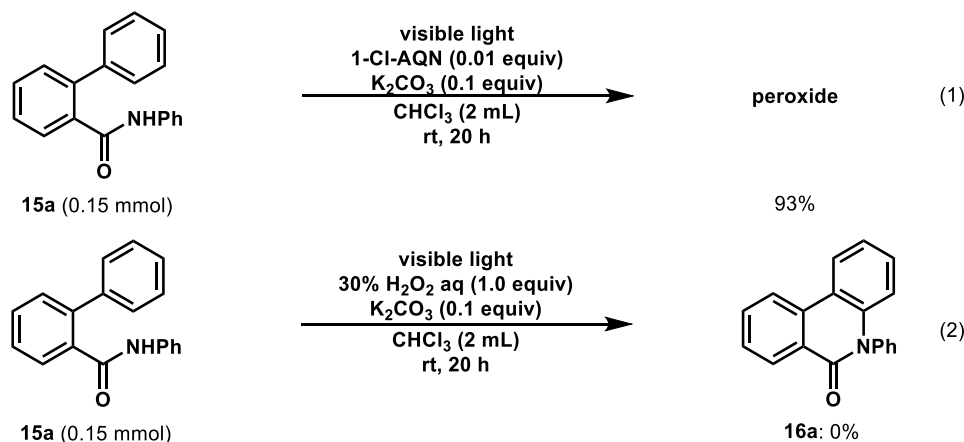


Scheme 5.4. Time course experiment.



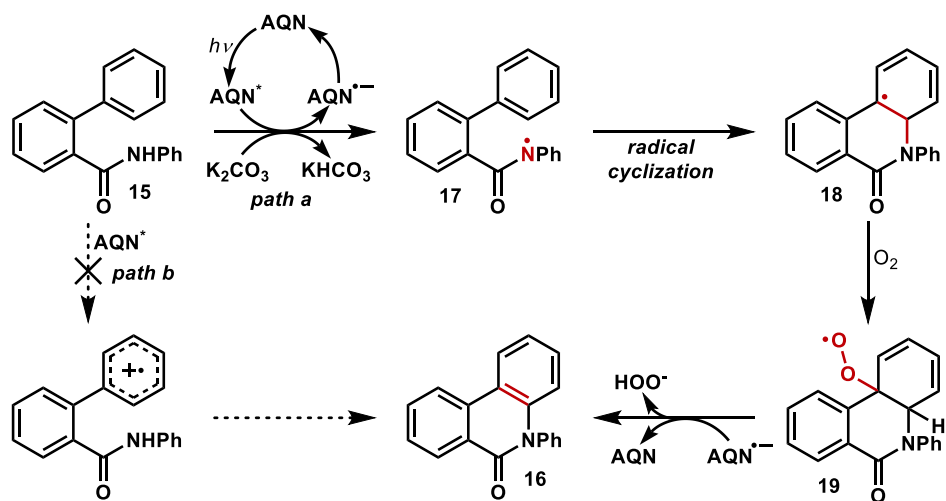
Scheme 5.5. Time-course experiment with intermittent light intervals.

最後に本反応における酸素分子の役割を確認した。アルゴン雰囲気下、フェナントリジノン **16a** の合成を試みたところ、大幅な収率の低下と未反応の原料 **15a** が確認できた (Table 5.4 entry 3)。この結果は酸素が反応の進行に関与している事を示唆している。しかし生成物の構造からは新たに付加した酸素原子は確認できないため、酸素はアミジルラジカルの環化後の芳香族化、もしくは光触媒の再生段階に酸化剤として関与した後に、過酸化水素に変換されていると考えた。そこで、反応後の溶媒中から過酸化物の検出を行った (Scheme 5.6 eq. 1)。基質 **15a** (0.15 mmol) を最適条件に付した後、ヨードメトリーを行ったところ、0.14 mmol の過酸化物が検出された。この結果は、酸素が酸化剤として反応に関与するという仮説を支持するものである。また、過酸化水素と塩基を添加して可視光照射下、環化反応を試みた際には原料回収という結果が得られたことから、過酸化水素が直接基質を活性化する事はないことが分かった (Scheme 5.6 eq. 2)。



Scheme 5.6. Examinations of peroxide.

以上の検討結果を基に、本反応の想定機構を示す (Scheme 5.7)。初めに、1-Cl-AQN が可視光によって励起される。光励起された触媒は一電子酸化を基質 **15** に対して起こす。この際、強力な酸化剤である AQN は基質の窒素原子の代わりに付加攻撃を受ける芳香環上で電子移動を起こし、カチオンラジカルを発生、そのカチオンラジカルに対してアミドが求核付加するような経路 (path b) を取る可能性も存在する。⁶⁴ しかし、芳香環が酸化されるような経路を取る場合には窒素原子上にアルキル基を有する基質 **15l** 及び **15m** であっても反応は進行すると考えられるが、実際の検討では原料回収であった。このことから、本反応では光触媒による芳香環の酸化は起こっていないと考えている。すなわち、AQN は塩基とともに窒素原子上で PCET を起こし、アミジルラジカル **17** を発生させる。アミジルラジカル **17** は芳香環へとラジカル環化を起こし、環化体 **18** を与える。そして、生成した環化体 **18** は分子状酸素を捕捉した後に、アニオンラジカル状態である AQN から電子を受け取り、AQN を再生させるとともに、hydroperoxide anion を副生しながら目的のフェナントリジノン **16** へと変換される。

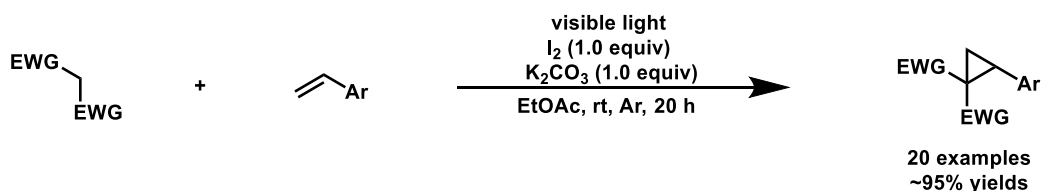


Scheme 5.7. Plausible reaction mechanism.

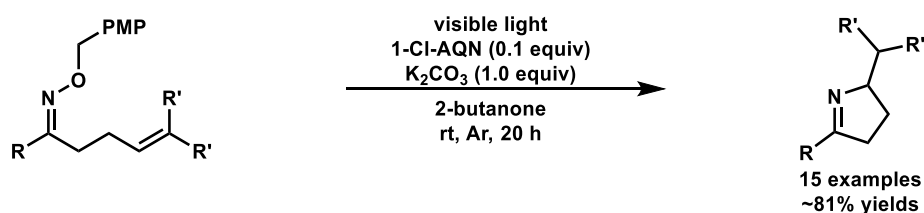
第六章 結語

著者は可視光照射を起点とするラジカル発生法及びその環状骨格形成法における利用について検討を行った。以下に得られた知見を要約する。

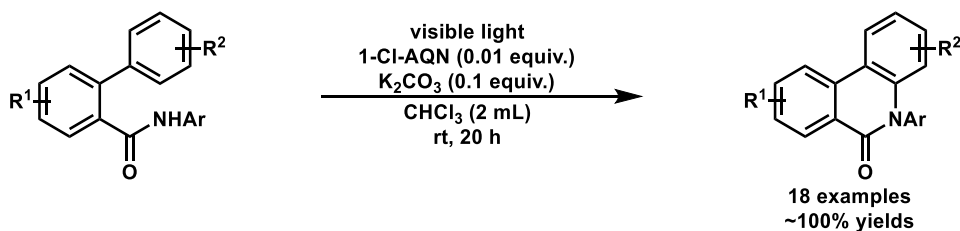
1) 可視光照射下、ヨウ素を利用した分子間シクロプロパン化反応の開発に成功した。本反応では反応前駆体の事前調製や遷移金属触媒の添加を要することなく、購入可能な試薬から直接シクロプロパン骨格を構築可能である。



2) 光触媒の水素引き抜きを利用した新奇イミニルラジカル発生法の開発及び本発生法のピロリン環形成への適用に成功した。基質のベンジル位水素の引き抜きを起点とした光触媒、2-butanone を介する水素原子移動サイクルが成立する事で、水素供与剤等の添加剤を必要としない反応系が構築できた事を明らかにした。



3) アミジルラジカル発生を介する遷移金属を必要としない酸化的フェナントリジノン骨格形成法の開発に成功した。酸化力の強い有機分子光触媒を採用する事で、基質適用性の拡大及び環境負荷低減型プロセスの構築を達成した。



研究結果は以下の学術雑誌に報告した。

Usami, K.; Nagasawa, Y.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 8.

Usami, K.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5714.

Usami, K.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *Eur. J. Org. Chem.* ASAP.
(doi.org/10.1002/ejoc.201900536)

謝辞

終わりに臨み、本研究に際して実施並びに本論文の作成にあたり終始御翻意なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室・伊藤彰近教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究の推進にあたり有益な御助言、御討論並びに御激励を頂きました、岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室・多田教浩講師、同・山口英士講師に深甚なる感謝の意を表します。

サイクリックボルタンメトリーの測定をして頂きました岐阜薬科大学薬品分析化学研究室・宇野文二教授に感謝致します。

加えて、実験に際し御協力、御討論頂きました山口友明博士、藤谷明敏博士、長澤圭倫博士、柏屋舞子修士、中村萌子修士、松澤一樹修士、大村龍司学士、岡田彬史学士、杉浦由奈学士、田中正則学士を始め、研究室諸氏に感謝致します。

実験の部

溶媒は市販の溶媒、または乾燥蒸留したものを用いた。カラムクロマトグラフィー用シリカゲルには、Silica Gel 60N (関東化学, 40–50 μm , 球状, 中性)、および YMC-GEL SIL 8 nm S-25 μm (SLF 08S25) を用いた。TLC 分析には silica gel 60 F₂₅₄ (Merck, 0.25 mm) を用いた。¹H NMR, ¹³C NMR 及び ¹⁹F NMR は JEOL ECA 500 spectrometer (500 MHz for ¹H NMR, 125 MHz for ¹³C NMR, 470 MHz for ¹⁹F NMR)、および JEOL AL 400 spectrometer (400 MHz for ¹H NMR, 100 MHz for ¹³C NMR) で測定した。¹H NMR の化学シフト値は Me₄Si (0.00 ppm) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。¹³C NMR では溶媒の吸収 (77.0 ppm/CDCl₃) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。マススペクトル及び高分解マススペクトルは JEOL JMS-T100TD で測定した。融点は Yanaco 微量融点測定装置で測定した (未補正值)。IR スペクトルは Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spectrometer を用いて測定した。光源は Panasonic 製 22W 電球形蛍光灯 (EFR25ED/22-SP F) を用いた。

第三章 第一節に関する実験

ヨウ素と可視光を用いたスチレン類の分子間シクロプロパン化反応の一般的手法

Ethyl cyanoacetate (0.3 mmol)、styrene (0.9 mmol)、I₂ (76.1 mg, 1.0 equiv)、K₂CO₃ (41.5 mg, 1.0 equiv) を pyrex 試験管に入れ、酢酸エチル (3 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、脱気を行った後、Ar-balloon によるアルゴン雰囲気下、攪拌しながら 23 W 電球形蛍光灯 4 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後にジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行った。得られた有機層をまとめて、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物を得た。

Ethyl 1-cyano-2-phenylcyclopropanecarboxylate (**3a**)^{36c}

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μ L, 0.3 mmol) と styrene (**2a**) (103.8 μ L, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.54$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3a** (55.5 mg, 86% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は5：1であることが分かった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ Major 7.28-7.10 (m, 5H), 4.34-4.25 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 8.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Minor 7.28-7.10 (m, 5H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.26 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.00 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 164.1, 138.4, 138.0, 129.8, 129.7, 129.1, 129.0, 128.9, 128.1, 119.1, 116.4, 62.9, 62.4, 36.3, 35.4, 22.7, 22.6, 21.1, 19.9, 14.0, 13.8.

Ethyl 1-cyano-2-(4-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (**3b**)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μ L, 0.3 mmol) と 4-methoxystyrene (**2b**) (119.7 μ L, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.35$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3b** (15.5 mg, 21% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は4：1であることが分かった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ Major 7.26-7.20 (m, 2 H), 6.91-6.90 (m, 2 H), 4.33-4.28 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.13 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 2.14 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1 H), 2.06 (dd, $J = 8.2, 5.3$ Hz, 1 H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

Minor 7.26-7.20 (m, 2 H), 6.85-6.83 (m, 2 H), 4.01-4.00 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.25 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 2.34 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1 H), 2.00 (dd, $J = 9.6, 5.3$ Hz, 1 H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 159.7, 132.8, 130.4, 129.5, 129.2, 127.1, 124.8, 116.6, 114.2, 113.9, 113.7, 63.0, 62.5, 55.3, 55.1, 36.2, 35.2, 29.7, 29.3, 22.9, 20.0, 14.1, 13.9.

IR (ATR) 2937, 2839, 2244, 1729, 1249, 1098 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 246.1140, Calcd. for C₁₄H₁₆NO₃, [M + H]⁺ 246.1130.

Ethyl 1-cyano-2-(4-*tert*-butylphenyl)cyclopropanecarboxylate (3c)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μ L, 0.3 mmol) と 4-*tert*-butylstyrene (**2c**) (164.7 μ L, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.60$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3c** (67.6 mg, 83% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は5：1であることが分かった。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ Major 7.40-7.20 (m, 4 H), 4.29 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.13 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 2.14 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1 H), 2.07 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1 H), 1.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.31 (s, 9 H).
Minor 7.40-7.20 (m, 4 H), 3.96 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.25 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 2.35 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1 H), 1.99 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1 H), 1.28 (s, 9 H), 0.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 164.1, 151.4, 151.2, 129.7, 128.8, 127.8, 125.7, 125.6, 125.3, 125.1, 119.1, 116.4, 62.9, 62.3, 36.1, 35.2, 34.5, 31.1, 29.6, 22.8, 20.9, 19.8, 14.0, 13.6.

IR (ATR) 2963, 2870, 2244, 1731, 1264 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 272.1677, Calcd. for C₁₇H₂₂NO₂, [M + H]⁺ 272.1651.

Ethyl 1-cyano-2-(4-methylphenyl)cyclopropanecarboxylate (3d)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μ L, 0.3 mmol) と 4-methylstyrene (**2d**) (118.5 μ L, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.45$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3d** (54.3 mg, 79% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は5：1であることが分かった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ Major 7.25-7.12 (m, 4 H), 4.29 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.14 (dd, $J = 9.2, 8.2$ Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.14 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1 H), 2.07 (dd, $J = 8.2, 5.3$ Hz, 1 H), 1.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

Minor 7.25-7.12 (m, 4 H), 3.99 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.25 (dd, $J = 9.7, 9.2$ Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.18-2.06 (m, 1 H), 2.00 (dd, $J = 9.7, 5.8$ Hz, 1 H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 138.3, 129.8, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6, 128.1, 125.2, 116.5, 63.0, 62.4, 36.3, 35.7, 35.3, 34.1, 22.9, 22.7, 21.1, 20.0, 14.0, 13.8.

IR (ATR) 2984, 2924, 2245, 1730, 1263 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 230.1192, Calcd. for C₁₄H₁₆NO₂, [M + H]⁺ 230.1181.

Ethyl 1-cyano-2-(2-methylphenyl)cyclopropanecarboxylate (3e)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μ L, 0.3 mmol) と 2-methylstyrene (**2e**) (116.4 μ L, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.44$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3e** (50.2 mg, 73% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は5：1であることが分かった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ Major 7.27-7.11 (m, 4 H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.08 (dd, $J = 9.2, 8.7$ Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.18 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1 H), 2.14 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1 H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

Minor 7.27-7.11 (m, 4 H), 3.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.40-2.36 (m, 1 H), 2.07

(m, 1 H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 164.2, 138.5, 138.3, 131.7, 130.7, 130.3, 129.8, 128.8, 128.7, 128.3, 127.3, 126.2, 125.6, 119.0, 116.2, 63.0, 62.4, 35.7, 34.3, 29.6, 22.4, 21.9, 20.6, 20.1, 19.3, 14.1, 13.7.

IR (ATR) 2982, 2924, 2245, 1730, 1263 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 230.1171, Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 230.1181.

Ethyl 1-cyano-2-(3-methylphenyl)cyclopropanecarboxylate (3f)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μL , 0.3 mmol) と 3-methylstyrene (**2f**) (118.0 μL , 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.56$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4 : 1) にて精製し、目的物 **3f** (65.3 mg, 95% yield) を茶色液体として得た。またクルード混合物の ^1H NMRデータから、ジアステレオマー比は6 : 1であることが分かった。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ Major 7.27-7.03 (m, 4 H), 4.28 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.13 (dd, $J = 9.2, 8.6$ Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.12 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1 H), 2.08 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1 H), 1.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

Minor 7.27-7.03 (m, 4 H), 3.96 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.24 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 2.38-2.33 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.98 (dd, $J = 9.7, 5.7$ Hz, 1 H), 1.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 164.1, 138.3, 137.8, 132.7, 131.9, 129.9, 129.2, 129.0, 128.9, 128.5, 128.1, 126.1, 125.1, 119.0, 116.3, 62.9, 62.3, 36.3, 35.3, 22.7, 22.6, 21.2, 21.1, 20.7, 19.8, 14.0, 13.7.

IR (ATR) 2983, 2924, 2245, 1730, 1263 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 230.1178, Calcd. For $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 230.1181.

Ethyl 1-cyano-2-(4-chlorophenyl)cyclopropanecarboxylate (3g)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μL , 0.3 mmol) と 4-chlorostyrene (**2g**) (108.0 μL , 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.40$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4 : 1) にて精製し、目的物 **3g** (67.4 mg, 90% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の ^1H NMRデータから、ジアステレオマー比は5.5 : 1であることが分かった。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ Major 7.37-7.19 (m, 4 H), 4.31 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.13 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 2.17 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1 H), 2.06 (dd, $J = 8.2, 5.3$ Hz, 1 H), 1.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H).

Minor 7.37-7.19 (m, 4 H), 4.01 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.24 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 2.33 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1 H), 2.07-2.02 (m, 1 H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 163.9, 134.4, 134.2, 131.5, 130.6, 130.5, 129.6, 128.9, 128.5, 118.7, 116.1, 63.2, 62.7, 35.6, 34.5, 22.8, 22.7, 20.9, 20.0, 14.0, 13.9.

IR (ATR) 2985, 2926, 2245, 1731, 1264 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 250.0641, Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 250.0635.

Ethyl 1-cyano-2-(4-bromophenyl)cyclopropanecarboxylate (3h)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μL , 0.3 mmol) と 4-bromostyrene (**2h**) (117.6 μL , 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f =$

0.43、ヘキサン：酢酸エチル=4：1)にて精製し、目的物 **3h** (73.2 mg, 83% yield) を茶色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は5：1であることが分かった。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ Major 7.52-7.49 (m, 2 H), 7.17-7.13 (m, 2 H), 4.29 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 3.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 2.16 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1 H), 2.05 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1 H), 1.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H).

Minor 7.49-7.43 (m, 2 H), 7.17-7.13 (m, 2 H), 4.01 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 2.32 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1 H), 2.06-2.02 (m, 1 H), 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 166.9, 163.9, 131.9, 131.8, 131.4, 131.0, 130.8, 129.9, 122.5, 116.0, 63.1, 62.6, 60.3, 35.6, 34.4, 22.7, 22.6, 20.8, 19.9, 14.1, 14.0, 13.8.

IR (ATR) 2983, 2244, 1730, 1264 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 294.0141, Calcd. for C₁₃H₁₃BrNO₂, [M + H]⁺ 294.0130.

Ethyl 1-cyano-2-(4-nitrophenyl)cyclopropanecarboxylate (**3i**)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μL, 0.3 mmol) と4-nitrostyrene (**2i**) (134.3 mg, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R_f* = 0.42、ヘキサン：酢酸エチル=5：2)にて精製し、目的物 **3i** (70.3 mg, 90% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は7：1であることが分かった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ Major 8.27-8.24 (m, 2 H), 7.50-7.46 (m, 2 H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.25 (dd, *J* = 9.2, 8.7 Hz, 1 H), 2.26 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1 H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

Minor 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.50-7.46 (m, 2 H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 2.41 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1 H), 2.18-2.14 (m, 1 H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 163.7, 147.8, 147.6, 140.3, 139.4, 130.3, 129.3, 123.9, 123.4, 118.1, 115.6, 63.4, 63.0, 35.2, 33.9, 23.2, 22.9, 21.1, 20.3, 14.0, 13.9.

IR (ATR) 3119, 2988, 2244, 1727, 1519, 1344, 1262 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 261.0882, Calcd. for C₁₃H₁₃N₂O₄, [M + H]⁺ 261.0875.

Ethyl 1-cyano-2-(2-pyridyl)cyclopropanecarboxylate (**3j**)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μL, 0.3 mmol) と2-vinylpyridine (**2j**) (94.8 μL, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R_f* = 0.43、ヘキサン：酢酸エチル=4：1)にて精製し、目的物 **3j** (17.5 mg, 27% yield) を茶色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は5：1であることが分かった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ Major 8.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 7.71-7.67 (m, 1 H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.23 (dd, *J* = 9.2, 8.2 Hz, 1 H), 2.61 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1 H), 2.12 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

Minor 8.54 (m, 1 H), 7.71-7.67 (m, 1 H), 7.26-7.22 (m, 2 H), 4.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.40 (m, 1 H), 2.48 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1 H), 2.14-2.09 (m, 1 H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187.1, 167.0, 152.2, 149.4, 149.2, 136.4, 136.3, 124.3, 124.1, 123.0, 122.9,

115.8, 110.5, 63.0, 62.5, 38.7, 36.9, 35.5, 22.9, 22.0, 20.3, 13.9, 13.7, 7.8.

IR (ATR) 2986, 2245, 1729, 1262 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 217.0997, Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 217.0977.

Ethyl 1-cyano-2-methyl-2-phenylcyclopropanecarboxylate (**3k**)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μL , 0.3 mmol) と α -methylstyrene (**2k**) (117.0 μL , 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.38$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3k** (47.5 mg, 69% yield) を無色液体として得た。またクルード混合物の ^1H NMRデータから、ジアステレオマー比は1.3：1であることが分かった。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ Major 7.41-7.23 (m, 5 H), 3.92 (m, 2 H), 2.45 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 1.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 1.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

Minor 7.41-7.23 (m, 5 H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.13 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 2.10 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 164.9, 140.1, 138.7, 129.1, 128.9, 128.7, 128.4, 128.3, 128.0, 118.1, 117.8, 63.0, 62.5, 41.4, 40.8, 27.4, 27.4, 26.7, 26.3, 26.2, 20.9, 14.3, 13.9.

IR (ATR) 2982, 2934, 2240, 1733, 1260 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 230.1179, Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 230.1181.

Ethyl 1-cyano-2-methyl-3-phenylcyclopropanecarboxylate (**3l**)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μL , 0.3 mmol) と β -methylstyrene (**2l**) (117.3 μL , 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.52$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3l** (55.0 mg, 69% yield) を無色液体として得た。またクルード混合物の ^1H NMRデータから、ジアステレオマー比は3.8：3.2：1であることが分かった。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ Diastereoisomer 1 7.39-7.32 (m, 5 H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.25 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 2.34 (dq, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1 H), 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H).

Diastereoisomer 2 7.31-7.24 (m, 5 H), 3.99 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 1.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

Diastereoisomer 3 7.39-7.24 (m, 5 H), 4.33-4.29 (m, 2 H), 3.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 2.46-2.45 (m, 1 H), 1.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.28-1.24 (m, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 164.5, 132.5, 131.4, 130.0, 129.2, 128.9, 128.4, 128.3, 128.1, 117.6, 115.8, 63.1, 62.5, 44.2, 38.5, 30.4, 27.9, 26.7, 26.2, 15.1, 14.2, 14.0, 11.5

IR (ATR) 2982, 2937, 2241, 1731, 1255 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 230.1171, Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 230.1181.

Ethyl 1-cyano-2,3-diphenylcyclopropanecarboxylate (**3m**)

一般的手法に従い、ethylcyanoacetate (**1a**) (32.4 μL , 0.3 mmol) と *trans*-stilbene (**2l**) (117.3 μL , 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f =$

0.28、ヘキサン：酢酸エチル=9：1)にて精製し、目的物 **3m** (34.8 mg, 40% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は2.4：1であることが分かった。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ Major 7.28-7.25 (m, 6 H), 7.10-7.08 (m, 4 H), 4.37 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 3.51 (m, 1 H), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H).

Minor 7.42-7.35 (m, 10 H), 3.96 (dq, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 2 H), 3.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 3.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 1.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 164.0, 133.2, 131.2, 130.8, 130.2, 129.4, 129.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 116.8, 115.1, 63.5, 62.9, 40.7, 39.1, 36.4, 29.9, 28.4, 14.2, 14.0.

IR (ATR) 2985, 2243, 1730, 1246 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 292.1351, Calcd. for C₁₉H₁₈NO₂, [M + H]⁺ 292.1338.

Methyl 1-cyano-2-phenylcyclopropanecarboxylate (**3p**)

一般的手法に従い、methylcyanoacetate (**1p**) (26.5 μL, 0.3 mmol) と styrene (**2a**) (103.8 μL, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R*_f = 0.40、ヘキサン：酢酸エチル=4：1)にて精製し、目的物 **3p** (48.3 mg, 80% yield) を無色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は5.5：1であることが分かった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ Major 7.41-7.26 (m, 5 H), 3.87 (s, 3 H), 3.19 (dd, *J* = 8.2, 7.7 Hz, 1 H), 2.19-2.11 (m, 2 H).

Minor 7.41-7.26 (m, 5 H), 3.55 (s, 3 H), 3.31 (m, 1 H), 2.40-2.36 (m, 1 H), 2.07-2.04 (m, 1 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 132.7, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 125.9, 116.3, 53.7, 53.2, 36.6, 35.5, 22.8, 22.7, 20.2.

IR (ATR) 3032, 2956, 2244, 1733, 1265 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 202.0874, Calcd. for C₁₂H₁₂NO₂, [M + H]⁺ 202.0868.

1-Cyano-2-phenylcyclopropane-2-furyl ketone (**3q**)

一般的手法に従い、2-furoylacetonitrile (**1q**) (40.5 mg, 0.3 mmol) と styrene (**2a**) (103.8 μL, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R*_f = 0.40、ヘキサン：酢酸エチル=4：1)にて精製し、目的物 **3q** (33.5 mg, 47% yield) を黄色固体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は12：1であることが分かった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ Major 7.80-7.71 (m, 2 H), 7.47-7.16 (m, 5 H), 6.61-6.60 (m, 1 H), 3.27 (dd, *J* = 9.2, 8.7 Hz, 1 H), 2.48 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1 H), 2.21 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1 H).

Minor 7.61 (s, 2 H), 7.47-7.16 (m, 5 H), 6.52-6.51 (m, 1 H), 3.48 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 2.74 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1 H), 2.01 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.8, 174.9, 150.2, 147.9, 147.5, 133.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 125.7, 121.2, 120.5, 120.1, 118.4, 112.7, 112.5, 82.0, 38.6, 38.3, 27.2, 23.8, 18.0, 16.6, 5.3.

IR (ATR) 3094, 3060, 2925, 2235, 1652, 1275 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 238.0870, Calcd. for C₁₅H₁₂NO₂, [M + H]⁺ 238.0868.

m.p. 70-73 °C.

1-Cyano-2-phenylcyclopropane-2-toluoyl ketone (3r)

一般的手法に従い、2-furoylacetonitrile (**1r**) (47.8 mg, 0.3 mmol) と styrene (**2a**) (103.8 μ L, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.41$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3r** (40.0 mg, 51% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は11：1であることが分かった。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ Major 7.88 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.45-7.19 (m, 7 H), 3.12 (dd, $J=9.2, 8.6$ Hz, 1 H), 2.52 (dd, $J=9.2, 5.2$ Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.18 (dd, $J=8.6, 5.2$ Hz, 1 H).

Minor 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.45-7.19 (m, 7 H), 3.50 (m, 1 H), 2.77 (dd, $J=8.6, 5.8$ Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.02 (dd, $J=9.1, 5.7$ Hz, 1 H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 171.1, 151.7, 144.7, 133.2, 132.8, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 119.3, 118.7, 38.5, 37.5, 29.6, 28.4, 23.8, 22.0, 21.7, 21.0, 17.8, 14.1.

IR (ATR) 3032, 2237, 1673, 1267 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 262.1231, Calcd. for C₁₈H₁₆NO, [M + H]⁺ 262.1232.

1-Cyano-2-phenylcyclopropane-2-pivaloyl ketone (3s)

一般的手法に従い、4,4'-dimethyl-3-oxopentanenitrile (**1s**) (37.6 mg, 0.3 mmol) と styrene (**2a**) (103.8 μ L, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.67$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3s** (50.5 mg, 74% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の¹H NMRデータから、ジアステレオマー比は11.5：1であることが分かった。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.24 (m, 5 H), 2.96 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H), 2.26 (dd, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1 H), 2.05 (dd, $J=8.2, 4.8$ Hz, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 133.2, 129.2, 128.7, 128.4, 119.2, 45.3, 39.0, 28.4, 26.4, 26.1, 24.2.

IR (ATR) 2975, 2239, 1693, 1267, 1189 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 228.1398, Calcd. for C₁₈H₁₈NO, [M + H]⁺ 228.1388.

1,1-Dicyano-2-phenylcyclopropane (3t)⁶⁵

一般的手法に従い、malononitrile (**1t**) (19.8 mg, 0.3 mmol) と styrene (**2a**) (103.8 μ L, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.34$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3t** (37.8 mg, 75% yield) を黄色液体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.26 (m, 5 H), 3.30 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 2.29-2.22 (m, 2 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 130.5, 129.5, 129.1, 128.3, 115.3, 113.0, 35.1, 22.3, 7.2.

2-Phenyl-1,1-cyclopropanedicarboxylic acid diethyl ester (3u)⁶⁶

一般的手法に従い、ethyl maronate (**1u**) (45.5 μ L, 0.3 mmol) と styrene (**2a**) (103.8 μ L, 0.9 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.39$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **3u** (40.1 mg, 51% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 5 H), 4.29-4.17 (m, 2 H), 3.84 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.22 (t,

$J = 8.7$ Hz, 1 H), 2.18 (dd, $J = 8.2, 4.8$ Hz, 1 H), 1.70 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 1 H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 166.6, 134.6, 128.5, 128.1, 127.3, 61.7, 61.1, 37.4, 32.1, 18.7, 14.0, 13.6.

Scheme 3.6. に関する実験手法

Ethyl cyanoacetate (**1a**) (32.4 μL , 0.3 mmol)、styrene (**2a**) (34.6 μL , 0.3 mmol)、 CaI_2 (17.6 mg, 0.2 equiv)、 K_2CO_3 (41.5 mg, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、酢酸エチル (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後にジエチルエーテルを用いて3回抽出を行った。得られた有機層をまとめて、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

Table 3.4, entry 2 に関する実験手法

Ethyl cyanoacetate (**1a**) (32.4 μL , 0.3 mmol)、styrene (**2a**) (103.8 μL , 0.9 mmol)、 I_2 (76.1 mg, 1.0 equiv)、 K_2CO_3 (41.5 mg, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、酢酸エチル (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、脱気を行った後、試験管をアルミホイルで覆った状態でAr-balloonによるアルゴン雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後にジエチルエーテルを用いて3回抽出を行った。得られた有機層をまとめて、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

Table 3.4, entry 3 に関する実験手法

Ethyl cyanoacetate (**1a**) (32.4 μL , 0.3 mmol)、styrene (**2a**) (103.8 μL , 0.9 mmol)、 I_2 (76.1 mg, 1.0 equiv)、 K_2CO_3 (41.5 mg, 1.0 equiv)、TEMPO (46.9 mg, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、酢酸エチル (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、脱気を行った後、Ar-balloonによるアルゴン雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後にジエチルエーテルを用いて3回抽出を行った。得られた有機層をまとめて、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

Scheme 3.7, (A) に関する実験手法

Ethyl 2-cyano-2-iodoacetate (**1a-I**) (71.7 mg, 0.3 mmol)、styrene (**2a**) (103.8 μL , 0.9 mmol)、 K_2CO_3 (41.5 mg, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、酢酸エチル (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、脱気を行った後、Ar-balloonによるアルゴン雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後にジエチルエーテルを用いて3回抽出を行った。得られた有機層をまとめて、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

Scheme 3.7, (B) に関する実験手法

Ethyl 2-cyano-4-iodo-4-phenylbutyrate (**4a**) (5.1 mg, 0.015 mmol)、 K_2CO_3 (2.1 mg, 1.0 equiv) を

pyrex試験管に入れ、酢酸エチル（1 mL、脱水溶媒）をシリンジで加える。その後、脱気を行った後、Ar-balloonによるアルゴン雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後にジエチルエーテルを用いて3回抽出を行った。得られた有機層をまとめて、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

第四章 第一節に関する実験

O-Aryl oxime ether (8) の合成に用いた一般的手法

O-Aryl oxime ether (8) は一般的に、(1)アルケニルケトン類の合成、(2)オキシム化、(3)オキシムエーテル化の3段階で行った。

アルケニルケトン類 (20) の合成 (1)

手法 A

But-3-en-1-ylmagnesium bromide の調製法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥した枝付きフラスコに magnesium turnings (1.1 equiv) を入れた後、少量の THF (脱水溶媒) をシリンジで加えた。室温で 4-bromo-1-butene (0.3 equiv) を一度にシリンジで加え、反応溶液が発熱している事を確認した後に攪拌を開始し、THF (脱水溶媒) で 0.7 M に希釈した 4-bromo-1-butene (0.7 equiv) をシリンジで滴下した。滴下終了後、さらに室温で一時間攪拌を続け、次の反応に利用した。

酸塩化物の調製法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥したフラスコに DCM (脱水溶媒) で 0.2 M に希釈したカルボン酸類をシリンジで加えた。その後、溶液に対して thionyl chloride (1.2 equiv) と DMF (0.05 equiv) を加え、室温で攪拌した。TLC で反応の終了を確認した後、溶媒を減圧留去し、次の反応に利用した。

酸塩化物に対する but-3-en-1-ylmagnesium bromide の付加に関する手法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥したフラスコに CuI (0.15 equiv) を加えた。THF (脱水溶媒) で 0.1 M に希釈した酸塩化物 (1.0 equiv) をシリンジで加え、室温で数分間攪拌した後、フラスコを -78 °C まで冷却した。そして、調製した but-3-en-1-ylmagnesium bromide (1.1 equiv) をシリンジで滴下した。滴下終了後、反応温度を室温まで上昇させて、一晩攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える事で反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて反応溶液を希釈した。分液漏斗を用いて有機層と水層を分離し、水層はジエチルエーテルによって 3 回抽出した。得られた有機層をまとめ、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することでアルケニルケトン類 (20) を得た。

手法 B

But-3-en-1-ylmagnesium bromide の調製法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥した枝付きフラスコに magnesium turnings (1.1 equiv) を入れた後、少量の THF (脱水溶媒) をシリンジで加えた。室温で 4-bromo-1-butene (0.3 equiv) を一度にシリンジで加え、反応溶液が発熱している事を確認した後に攪拌を開始し、THF (脱水溶媒) で 0.7 M に希釈した 4-bromo-1-butene (0.7 equiv) をシリンジで滴下した。滴下終了後、さらに室温で一時間攪拌を続け、次の反応に利用した。

アルデヒドに対する but-3-en-1-ylmagnesium bromide の付加に関する手法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥したフラスコに THF (脱水溶媒) で 2.0 M に希釈したアルデヒド (1.0 equiv) をシリンジで加えた。フラスコを 0 °C まで冷却し、調製した but-3-en-1-ylmagnesium bromide (1.1 equiv) をシリンジで滴下した。滴下終了後、反応温度を室温まで上昇させて、一晚攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える事で反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて反応溶液を希釈した。分液漏斗を用いて有機層と水層を分離し、水層はジエチルエーテルによって 3 回抽出した。得られた有機層をまとめ、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで第二級アルコール (21) を得た。

アルコールの酸化に関する手法

アセトンで 0.1 M に希釈した第二級アルコールの溶液に対して Jones 試薬を溶液の色がオレンジに変わるまで加え、30 分間攪拌した。攪拌後、水で反応溶液を薄め、エバポレーターを用いてアセトンを留去した後に、ジエチルエーテルを加え、分液漏斗を用いて有機層と水層を分離し、水層はジエチルエーテルによって 3 回抽出した。得られた有機層をまとめ、硫酸ナトリウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することでアルケニルケトン (20) を得た。

手法 C

臭化アリーのニトリル基置換に関する手法

臭化アリール (1.0 equiv) を溶解した DMF (10 mL, 脱水溶媒) の溶液に CuCN (1.1 equiv) を攪拌しながら徐々に加えた。その後、反応溶液を 165 °C まで加熱し、一晚攪拌した。反応溶液を室温まで冷やした後、水と DCM を加えた。その後、水層を DCM で抽出し、得られた有機層をまとめて、10% NaCN 水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することでアルケニルケトン (20) を得た。

手法 D

モルホリンアミドの調製法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥した枝付きフラスコに DCM (脱水溶媒) で 0.5 M に希釈した pentenoic acid (1.0 equiv) を入れた後、フラスコを 0 °C まで冷却した。その後、carbonyldiimidazole (1.2 equiv) を加え、30 分攪拌し、morpholine (2.5 equiv) を反応溶液に対して加えた。反応温度を室温まで戻した後、さらに 4 時間攪拌し、1 M 塩酸を加えて反応を終結させた。その後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、有機層を集めてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、1-(4-morpholinyl)-4-penten-1-one を得た。この化合物は単離精製操作を行わず、次の反応段階に用いた。

モルホリンアミドに対する 2-bromo-pyridine の付加に関する手法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥したフラスコに 2-bromo-pyridine (1.18 equiv) と THF (10 mL, 脱水溶媒) を加えた。フラスコを -78 °C まで冷却し、ⁿBuLi を溶液に添加した後、10 分間攪拌した。その後、THF (10 mL, 脱水溶媒) に溶解した 1-(4-Morpholinyl)-4-penten-1-one (1.0 equiv) をシリンジで滴下

し、室温まで反応温度を上昇させた後に一晩撹拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える事で反応を停止させ、酢酸エチルを用いて抽出した。得られた有機層はブラインによる洗浄を行い、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することでアルケニルケトン (**20**) を得た。

手法 E

ケトエステル形成に関する手法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥した枝付きフラスコに DCM (脱水溶媒) で 0.5 M に希釈した pentenoic acid (1.0 equiv) を入れた後、フラスコを 0 °C まで冷却した。その後、carbonyldiimidazole (1.2 equiv) を加え、30 分撹拌し、morpholine (2.5 equiv) を反応溶液に対して加えた。反応温度を室温まで戻した後、さらに 4 時間撹拌し、1 M 塩酸を加えて反応を終結させた。その後、酢酸エチルを用いて抽出を行い、有機層を集めてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、ケトエステルを得た。この化合物は単離精製操作を行わず、次の反応段階に用いた。

脱炭酸を伴うアリルテトラロン形成に関する手法

フラスコにアセトンで 0.4 M に希釈したケトエステル (1.0 equiv) と allyl bromide (1.08 equiv) の混合溶液を加えた。さらに、炭酸カリウム (1.21 equiv) をフラスコに添加し、還流条件で一晩撹拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、固体を除き、アセトンを減圧留去した。得られた残渣をエタノールと 10% 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、4 時間還流した。その後、反応溶液を室温まで冷やし、ジエチルエーテルによって抽出した。得られた有機層は硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することでアルケニルケトン (**20**) を得た。

手法 F

ジメチル体形成に関する手法

フラスコに isobutyrophenone (1.0 equiv)、allyl bromide (1.25 equiv)、^tBuOK (1.4 equiv)、^tBuOH (20 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、還流条件で 2 時間半撹拌した。2 時間半後、反応溶液を室温まで冷却し、^tBuOH を減圧留去した。得られた残渣にジエチルエーテルと水を加え、分液漏斗を用いて有機層と水層を分離した。その後、有機層に対して硫酸ナトリウムによる乾燥、溶媒の減圧留去を行い、アルケニルケトン (**20**) を得た。この化合物は直接、次の反応段階に用いた。

手法 G

内部オレフィンを含むアルケニルケトンの合成に関する手法

フラスコにアセトンを用いて 0.4 M に希釈した ethyl benzoacetate (1.0 equiv) と 1-bromo-3-methylbut-2-ene (1.08 equiv) の混合溶液を調製した。調製した溶液に対して炭酸カリウム (1.21 equiv) を添加し、還流条件で一晩撹拌した。翌日、反応溶液を室温まで冷却し、固体を取り除いた後、アセトンを減圧留去した。得られた残渣をエタノールと 10% 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、3 時間還流した。その後、反応溶液を室温まで冷やし、ジエチルエーテルによって抽出した。得られた有機層は硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製

することでアルケニルケトン (**20**) を得た。

1-Phenylpent-4-en-1-one (**20a**)^{48b}

手法Aに従い、benzoyl chloride (1.16 mL, 10.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.35$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19：1) にて精製し、目的物 **20a** (1.4 g, 88% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, $J=8.6, 1.2$ Hz, 2 H), 7.57-7.54 (m, 1 H), 7.48-7.44 (m, 2 H), 5.90 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.09 (dd, $J=16.6, 1.7$ Hz, 1 H), 5.01 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.07 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 2.50 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 199.6, 137.4, 137.0, 133.1, 128.7, 128.1, 115.4, 37.8, 28.2

1-(4-Methoxyphenyl)pent-4-en-1-one (**20b**)^{48b}

手法Aに従い、4-methoxybenzoyl chloride (853.0 mg, 5.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.16$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19：1) にて精製し、目的物 **20b** (584.6 mg, 61% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H), 5.89 (ddt, $J=17.1, 10.4, 6.3$ Hz, 1 H), 5.07 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.99 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.01 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.47 (q, $J=6.3$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 198.1, 163.5, 137.6, 130.4, 130.1, 115.3, 113.8, 55.5, 37.5, 28.5

1-(4-*tert* Butylphenyl)pent-4-en-1-one (**20c**)^{48b}

手法Aに従い、4-*tert* butylbenzoyl chloride (983.4 mg, 5.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.47$ 、ヘキサン：酢酸エチル=29：1) にて精製し、目的物 **20c** (956.7 mg, 88% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.90 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.08 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.00 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.05 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.49 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.34 (s, 9 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 156.8, 137.5, 134.5, 128.1, 125.6, 115.3, 37.7, 35.2, 31.2, 28.3

1-(4-Methylphenyl)pent-4-en-1-one (**20d**)^{48b}

手法Aに従い、4-methylbenzoyl chloride (661.2 μL, 5.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.38$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19：1) にて精製し、目的物 **20d** (565.3 mg, 64% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 5.87 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.16 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.10 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 4.34 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.51 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 143.9, 137.5, 134.6, 129.4, 128.3, 115.3, 37.7, 28.3, 21.7

1-(4-Bromophenyl)pent-4-en-1-one (20e)⁶⁷

手法Aに従い、4-bromobenzoyl chloride (1.1 g, 5 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.28$ 、ヘキサン：酢酸エチル=29 : 1) にて精製し、目的物 **20e** (1.0 g, 84% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.88 (ddt, $J=17.1, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.07 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.01 (dd, $J=9.7, 1.7$ Hz, 1 H), 3.03 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.48 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 198.4, 137.1, 135.7, 132.0, 129.7, 128.3, 115.6, 37.8, 28.1

1-(4-Chlorophenyl)pent-4-en-1-one (20f)^{48b}

手法Aに従い、4-chlorobenzoyl chloride (638.7 μ L, 5 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.44$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19 : 1) にて精製し、目的物 **20f** (799.7 mg, 82% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.42 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.88 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.08 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.01 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.04 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 2.48 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 198.3, 139.5, 137.2, 135.3, 129.5, 129.0, 115.6, 37.8, 28.1

1-(3-Chlorophenyl)pent-4-en-1-one (20g)

手法Aに従い、3-chlorobenzoyl chloride (640.1 μ L, 5 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.38$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19 : 1) にて精製し、目的物 **20g** (692.1 mg, 71% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (t, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.83 (dd, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.52 (dt, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 5.88 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.08 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.01 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.04 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 2.48 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 198.2, 138.5, 137.1, 135.0, 133.1, 130.0, 128.3, 126.2, 115.6, 37.9, 28.0

IR (ATR) 3078, 2979, 1687, 1642, 680 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 195.05809, Calcd. for C₁₁H₁₂ClO, [M + H]⁺ 195.05767.

1-(2-Chlorophenyl)pent-4-en-1-one (20h)

手法Aに従い、2-chlorobenzoyl chloride (633.2 μ L, 5 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.39$ 、ヘキサン：酢酸エチル=11 : 1) にて精製し、目的物 **20h** (738.7 mg, 76% yield) を黄色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.29 (m, 4 H), 5.86 (ddt, $J=17.2, 10.4, 6.9$ Hz, 1 H), 5.06 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.00 (dd, $J=10.4, 1.8$ Hz, 1 H), 3.04 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.47 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 139.6, 136.9, 131.7, 130.9, 130.6, 128.9, 127.0, 115.6, 42.2, 28.2

IR (ATR) 3078, 2980, 1698, 1642, 751 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 195.05675, Calcd. for C₁₁H₁₂ClO, [M + H]⁺ 195.05767.

1-(4-Fluorophenyl)pent-4-en-1-ol (21i)⁶⁸

手法Bに従い、4-fluorobenzaldehyde (788.8 μ L, 7.5 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.53$ 、ヘキサン：酢酸エチル=3：1) にて精製し、目的物 **21i** (738.3 mg, 69% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.28 (m, 2 H), 7.02 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.82 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.03 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.98 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 4.66 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H), 2.14-2.03 (m, 3 H), 1.89-1.83 (m, 1 H), 1.79-1.71 (m, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 161.3, 140.4, 138.1, 127.7, 127.6, 115.4, 115.3, 115.2, 73.5, 38.2, 30.1

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -104.4

1-(4-Fluorophenyl)pent-4-en-1-one (20i)^{48b}

手法Bに従い、1-(4-fluorophenyl)pent-4-en-1-ol (901.1 mg, 5.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.52$ 、ヘキサン：酢酸エチル=14：1) にて精製し、目的物 **20i** (640.6 mg, 72% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, $J=8.6, 5.1$ Hz, 2 H), 7.12 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.88 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.08 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.01 (dd, $J=9.8, 1.1$ Hz, 1 H), 3.04 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.48 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.9, 166.8, 164.8, 137.2, 133.4, 130.8, 130.7, 115.9, 115.7, 115.5, 37.7, 28.2

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -105.3

1-(4-Cyanophenyl)pent-4-en-1-one (20j)⁶⁷

手法Cに従い、1-(4-bromo-phenyl)-pent-4-en-1-one (2.2 g, 9.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.20$ 、ヘキサン：酢酸エチル=8：1) にて精製し、目的物 **20j** (590.6 mg, 35% yield) を黄色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 5.87 (ddt, $J=16.6, 10.3, 6.8$ Hz, 1 H), 5.08 (dd, $J=16.6, 1.1$ Hz, 1 H), 5.02 (dd, $J=10.3, 1.1$ Hz, 1 H), 3.08 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.50 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 198.1, 139.9, 136.8, 132.6, 128.5, 118.0, 116.4, 115.8, 38.1, 27.9

1-(Pyrid-2-yl)pent-4-en-1-one (20k)^{48b}

手法Dに従い、1-(4-morpholinyl)-4-penten-1-one (390.1 μ L, 4.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.26$ 、ヘキサン：酢酸エチル=9：1) にて精製し、目的物 **20k** (333.1 mg, 53% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (dd, $J=4.6, 1.7$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.82 (td, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1 H), 7.46 (ddd, $J=7.5, 4.6, 1.7$ Hz, 1 H), 5.90 (ddt, $J=16.6, 10.3, 6.8$ Hz, 1 H), 5.08 (qd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.98 (qd, $J=10.2, 1.7$ Hz, 1 H), 3.32 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.49 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 201.3, 153.5, 149.0, 137.5, 137.0, 127.2, 121.9, 115.2, 36.9, 28.0

Tetradec-1-en-5-one (20l)

手法Aに従い、decanoyl chloride (1.0 mL, 5.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.47$ 、ヘキサン：酢酸エチル=13：1) にて精製し、目的物 **20l** (975.0 mg, 92% yield) を無色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.3$ Hz, 1 H), 5.01 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 2.48 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.30 (q, $J=6.3$ Hz, 2 H), 1.56-1.53 (m, 2 H), 1.29-1.24 (m, 12 H), 0.86 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 210.7, 137.3, 115.2, 43.0, 41.8, 31.9, 29.5, 29.3, 29.3, 27.9, 23.9, 22.7, 14.2

IR (ATR) 2924, 1715, 1642 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 211.20518, Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 211.20619.

2-Allyl-1-tetralone (20m)⁶⁹

手法Eに従い、tetralone (1.33 mL, 10.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.41$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19：1) にて精製し、目的物 **20m** (1.60 g, 72% yield, 2 steps) を茶色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.45 (td, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.29 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 5.88-5.80 (m, 1 H), 5.10 (dd, $J=17.2, 1.1$ Hz, 1 H), 5.06 (dd, $J=10.9, 1.1$ Hz, 1 H), 2.98 (dd, $J=7.5, 4.6$ Hz, 2 H), 2.78-2.73 (m, 1 H), 2.56-2.51 (m, 1 H), 2.29-2.20 (m, 2 H), 1.89-1.81 (m, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 199.5, 144.2, 136.3, 133.3, 132.6, 128.8, 127.5, 126.7, 116.9, 47.3, 34.1, 28.7, 28.0

1-Phenyl-5,5-dimethylpent-4-en-1-one (20o)⁷⁰

手法Gに従い、ethyl benzoacetate (865.8 μL , 5.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.24$ 、ヘキサン：酢酸エチル=32：1) にて精製し、目的物 **20o** (701.4 mg, 75% yield) を無色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (dd, $J=8.0, 1.1$ Hz, 2 H), 7.54 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.44 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H), 5.17 (t, $J=1.1$ Hz, 1 H), 2.99 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.41 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 200.2, 137.1, 133.0, 132.9, 128.6, 128.1, 123.0, 38.8, 25.8, 23.0, 17.8

オキシム化 (2) 及びオキシムエーテル化 (3) に関する手法

手法 H

アルケニルケトン類 (20) のオキシム化に関する手法

フラスコ中でメタノールを用いて 0.3 M に希釈したアルケニルケトン類 (20) に対し、hydroxylamine hydrochloride (1.2 equiv) と sodium acetate (1.2 equiv) を加えた。反応温度を 75 °C まで昇温し、一晚攪拌した。翌日、反応溶液を室温まで冷やし、ブラインと酢酸エチルを用いて希釈した後、分液漏斗を用いて有機層と水層を分離した。その後、水層を酢酸エチルによって抽出した後、得られた有機層をまとめ、硫酸ナトリウムによる乾燥を行い、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することでオキシム類 (22) を得た。

アリールメチルクロリド類 (23) の調製法

フラスコ中で THF (脱水溶媒) を用いて 0.5 M に希釈した arylmethyl alcohol (1.0 equiv) に対して thionylchloride (2.0 equiv) を少量ずつ加え、一晚攪拌した。翌日、反応溶液に対して水を加え、反応を停止させた後、分液漏斗を用い、有機層と水層を分離した。水層は DCM を用いて抽出し、得られた有機層をまとめ、水、ブラインの順で洗浄した。全ての有機層をまとめ、硫酸マグネシウムによる乾燥を行い、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することでアリールメチルクロリド類 (23) を得た。

4-Methoxybenzyl chloride (23d)⁷¹

4-Methoxybenzyl alcohol (6.2 mL, 50.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.38$ 、ヘキサン：酢酸エチル=13：1) にて精製し、目的物 23d (6.4 g, 81% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 130.2, 129.8, 114.2, 55.4, 46.4.

3,4,5-Trimethoxybenzylchloride (23e)⁷²

3,4,5-Trimethoxybenzyl alcohol (482.3 mg, 3.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.17$ 、ヘキサン：酢酸エチル=9：1) にて精製し、目的物 23e (431.1 mg, 66% yield) を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.61 (s, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 3.84 (s, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 133.0, 61.0, 56.2, 46.9

オキシム類 (22) のオキシムエーテル化に関する手法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥した枝付きフラスコに sodium hydride (1.05 equiv) を加え、DMF (脱水溶媒) で 0.2 M まで希釈した。その後、少量の DMF に溶解したオキシム類 (22) をフラスコに加え、0 °C まで冷却した後に、1 時間攪拌した。1 時間後、アリールメチルハライド (1.0 equiv) の DMF (1 mL)

溶液をシリンジで滴下し、室温で一晩攪拌した。翌日、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える事で反応を終結させた後、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層は水、ブラインの順で洗浄し、硫酸ナトリウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、オキシムエーテル類 (**8**) を得た。

手法 I

N-4-Methoxybenzyloxyphthalimide (**24**) の合成に関する手法

フラスコ中で *N*-hydroxyphthalimide (1.6 g, 10.0 mmol) を DMSO によって 0.7 M まで希釈した後に potassium carbonate (0.76 equiv) を加え、攪拌した。その後、4-methoxybenzyl chloride (1.96 equiv) を反応溶液に加え、室温で一晩攪拌した。翌日、反応溶液に冷水を加え、数分間静置した。現れた固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を温めたエタノールから再結晶することで、*N*-4-methoxybenzyloxyphthalimide (**24**) (2.1 g, 75% yield) を白色固体として得た。

N-4-Methoxybenzyloxyphthalimide (**24**)⁷³

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 5.7, 2.9 Hz, 2 H), 7.72 (dd, *J* = 5.7, 2.9 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 160.5, 134.5, 131.8, 129.0, 125.9, 123.6, 114.0, 79.6, 55.4

O-4-Methoxybenzyloxyamine (**25**) の合成に関する手法

フラスコ中で *N*-4-methoxybenzyloxyphthalimide (2.0 g, 7.2 mmol) を MeOH と DMF によって 0.3 M まで希釈した (MeOH:DMF = 2:1)。反応溶液を 60 °C まで加熱し、hydrazine monohydrate (3.0 equiv) を加え、そのままの温度で 10 分間攪拌した。その後温度を室温まで下げて、さらに 50 分間攪拌した。攪拌後、反応溶液に対して水を加えた。MeOH を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチルによって抽出した。その後、有機層をまとめ、水、ブラインの順で洗浄し、硫酸ナトリウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで *O*-4-methoxybenzyloxyamine (**25**) (664.3 mg, 60% yield) を無色液体として得た。

O-4-Methoxybenzyloxyamine (**25**)⁷³

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.33 (brs, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 130.2, 129.5, 113.9, 77.7, 55.4

O-4-methoxybenzyloxyamine hydrochloride の調製法

フラスコ中の 2 M HCl THF 溶液に対して MTBE に溶解した *O*-4-methoxybenzyloxyamine を加えた。得られた固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄する事で *O*-4-methoxybenzyloxyamine hydrochloride を白色固体として得た。この化合物は精製操作をせずに次の反応に用いた。

O-4-methoxybenzyloxyamine hydrochloride を用いたオキシムエーテル化に関する手法

フラスコ中でメタノールを用いて 0.3 M に希釈したアルケニルケトン類 (**20**) に対し、*O*-4-

methoxybenzyloxyamine hydrochloride (1.2 equiv) と sodium acetate (1.2 equiv) を加えた。反応温度を 75 °C まで昇温し、一晚攪拌した。翌日、反応溶液を室温まで冷やし、ブラインと酢酸エチルを用いて希釈した後、分液漏斗を用いて有機層と水層を分離した。その後、水層を酢酸エチルによって抽出した後、得られた有機層をまとめ、硫酸ナトリウムによる乾燥を行い、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することでオキシムエーテル類 (**8**) を得た。

1-Phenylpent-4-en-1-one oxime (**22a**)⁷⁴

手法 H に従い、1-phenylpent-4-en-1-one (1.4 g, 8.8 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.20$ 、ヘキサン：酢酸エチル=9：1) にて精製し、目的物 **22a** (1.2 g, 76% yield) を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (brs, 1 H), 7.61-7.59 (m, 2 H), 7.39-7.37 (m, 3 H), 5.86 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.06 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.98 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 2.90 (t, $J=8.0$ Hz, 3 H), 2.33 (q, $J=8.0$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 137.6, 135.7, 129.3, 128.7, 126.4, 115.3, 30.4, 25.6

1-Phenylpent-4-en-1-one *O*-(2-nitrobenzyl) oxime (**8aa**)

手法 H に従い、1-phenylpent-4-en-1-one oxime (876.2 mg, 5.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.24$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19：1) にて精製し、目的物 **8aa** (490.5 mg, 32% yield) を茶色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (dd, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.69-7.58 (m, 4 H), 7.46-7.43 (m, 1 H), 7.37-7.34 (m, 3 H), 5.88 (ddt, $J=16.6, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 5.08 (dd, $J=16.6, 1.8$ Hz, 1 H), 5.01 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 2.95 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H), 2.38-2.34 (m, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 147.6, 137.5, 135.4, 135.3, 133.6, 129.4, 129.2, 128.6, 128.1, 126.5, 124.9, 115.4, 72.8, 30.7, 26.5

IR (ATR) 3079, 2979, 1717, 1641, 1518, 1342, 1109 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 311.13919, Calcd. for C₁₈H₁₉N₂O₃, [M + H]⁺ 311.13957.

1-Phenylpent-4-en-1-one *O*-(4-nitrobenzyl) oxime (**8ba**)

手法 H に従い、1-phenylpent-4-en-1-one oxime (262.9 mg, 1.5 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.45$ 、ヘキサン：酢酸エチル=9：1) にて精製し、目的物 **8ba** (209.8 mg, 45% yield) を茶色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.59-7.54 (m, 4 H), 7.36 (d, $J=1.7$ Hz, 2 H), 5.83 (ddt, $J=16.6, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 5.04 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 4.99 (d, $J=10.3$ Hz, 1 H), 2.90 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.31 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 147.5, 146.1, 137.4, 135.3, 129.5, 128.6, 128.3, 126.5, 123.7, 115.4, 74.7, 30.6, 26.4

IR (ATR) 3079, 2926, 1719, 1641, 1523, 1339, 1087 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 311.13902, Calcd. for C₁₈H₁₉N₂O₃, [M + H]⁺ 311.13957.

1-Phenylpent-4-en-1-one *O*-benzyl oxime (8ca)

手法 H に従い、1-phenylpent-4-en-1-one oxime (1.2 g, 6.6 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.40$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) にて精製し、目的物 **8ca** (1.3 g, 76% yield) を無色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.60 (m, 2 H), 7.42-7.29 (m, 8 H), 5.82 (ddt, $J = 16.6, 9.7, 6.9$ Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.01 (dd, $J = 16.6, 1.1$ Hz, 1 H), 4.96 (dd, $J = 9.7, 1.1$ Hz, 1 H), 2.87 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.30 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 138.2, 137.7, 135.8, 129.1, 128.5, 128.4, 128.2, 127.8, 126.5, 115.2, 76.2, 30.6, 26.4

IR (ATR) 3064, 3032, 1751, 1641, 1082 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 266.15573, Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 266.15449.

1-Phenylpent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8da)

手法 H に従い、1-phenylpent-4-en-1-one oxime (845.4 mg, 4.8 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.33$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) にて精製し、目的物 **8da** (1.4 g, 98% yield) を黄色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.60 (m, 2 H), 7.37-7.34 (m, 5 H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 5.81 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 5.00 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.27 (q, $J = 8.0$ Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 158.2, 137.7, 135.9, 130.3, 129.9, 129.1, 128.5, 126.4, 115.1, 113.8, 76.0, 55.4, 30.6, 26.3

IR (ATR) 3063, 3000, 1722, 1641, 1245, 1174 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 296.16623, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 296.16505.

1-Phenylpent-4-en-1-one *O*-(2,3,4-trimethoxybenzyl) oxime (8ea)

手法 H に従い、1-phenylpent-4-en-1-one oxime (315.4 mg, 1.8 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.12$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、目的物 **8ea** (549.5 mg, 77% yield) を黄色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.62 (m, 2 H), 7.37-7.34 (m, 3 H), 6.65 (s, 2 H), 5.83 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 5.03 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.96 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 6 H), 3.85 (s, 3 H), 2.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 153.3, 137.6, 135.7, 133.9, 129.2, 128.6, 126.4, 115.2, 105.7, 105.1, 76.4, 61.0, 56.2, 30.6, 26.4

IR (ATR) 3003, 2938, 1641, 1126, 1003 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 356.18760, Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 356.18618.

1-(4-Methoxyphenyl)pent-4-en-1-one oxime (22b)⁷⁵

手法 H に従い、1-(4-methoxyphenyl)pent-4-en-1-one (551.7 mg, 2.9 mmol) を用いて反応を行った。

反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.19$ 、ヘキサン：酢酸エチル=8：1) にて精製し、目的物 **22b** (467.9 mg, 79% yield) を茶色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (brs, 1 H), 7.98 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 5.86 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.16 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.09 (dd, $J=10.3, 1.8$ Hz, 1 H), 4.33 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.51 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 158.7, 137.7, 128.1, 127.8, 115.2, 114.1, 55.4, 30.5, 25.7

1-(4-Methoxyphenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (**8db**)

手法 H に従い、1-(4-methoxyphenyl)pent-4-en-1-one oxime (431.1 mg, 2.1 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.12$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19：1) にて精製し、目的物 **8db** (401.1 mg, 59% yield) を黄色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H), 5.81 (ddt, $J=17.2, 9.7, 6.3$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 5.00 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.94 (dd, $J=9.7, 1.7$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.81 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.26 (q, $J=6.3$ Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 159.3, 157.7, 137.8, 130.4, 129.9, 128.4, 127.7, 115.0, 113.9, 113.8, 75.8, 55.4, 30.7, 26.2

IR (ATR) 3076, 3002, 1724, 1641, 1246, 1173 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 326.17713, Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 326.17562.

1-(4-*tert* Butylphenyl)pent-4-en-1-one oxime (**22c**)

手法 H に従い、1-(4-*tert* butylphenyl)pent-4-en-1-one (908.5 mg, 4.2 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.44$ 、ヘキサン：酢酸エチル=9：1) にて精製し、目的物 **22c** (507.2 mg, 52% yield) を赤色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (brs, 1 H), 7.55 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.42 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.93-5.85 (m, 1 H), 5.08 (dd, $J=16.7, 1.7$ Hz, 1 H), 5.00 (d, $J=10.3$ Hz, 1 H), 2.91 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.35 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 152.5, 137.7, 132.8, 126.1, 125.6, 115.2, 34.8, 31.3, 30.4, 25.8

IR (ATR) 3238, 3079, 2964, 1642 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 232.16900, Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 232.17014.

1-(4-*tert* Butylphenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (**8dc**)

手法 H に従い、1-(4-*tert* butylphenyl)pent-4-en-1-one oxime (462.7 mg, 2 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.29$ 、ヘキサン：酢酸エチル=24：1) にて精製し、目的物 **8dc** (462.2 mg, 66% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 32-34 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H), 5.82 (ddt, $J=16.6, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.01 (dd, $J=17.2, 1.7$

Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.82 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 2.27 (q, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 1.31 (s, 9 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 158.1, 152.2, 137.9, 133.0, 130.4, 129.9, 126.1, 125.5, 115.0, 113.8, 75.9, 55.4, 34.7, 31.3, 30.6, 26.3

IR (ATR) 2931, 2836, 1641, 1245, 1174 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 352.22826, Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 352.22765.

1-(4-Methylphenyl)pent-4-en-1-one oxime (22d)

手法 H に従い、1-(4-methylphenyl)pent-4-en-1-one (522.7 mg, 3.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.45$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、目的物 **22d** (359.4 mg, 63% yield) を茶色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (brs, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 5.87 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.07 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.00 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 2.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.34 (q, $J = 8.0$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 139.4, 137.7, 132.9, 129.4, 126.3, 115.2, 30.4, 25.8, 21.4

IR (ATR) 3236, 3079, 2921, 1680, 1641 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 190.12385, Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 190.12319.

1-(4-Methylphenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dd)

手法 H に従い、1-(4-methylphenyl)pent-4-en-1-one oxime (321.7 mg, 1.7 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.27$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 24 : 1) にて精製し、目的物 **8dd** (481.5 mg, 92% yield) を無色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.81 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.00 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.94 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.26 (q, $J = 8.0$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 158.1, 139.1, 137.8, 133.0, 129.9, 129.2, 126.3, 115.0, 113.8, 75.9, 55.4, 30.6, 26.3, 21.4

IR (ATR) 3078, 2958, 1723, 1247, 1174 cm^{-1} .

HRMS (DART) 310.18213, Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 310.18070.

1-(4-Bromophenyl)pent-4-en-1-one oxime (22e)

手法 H に従い、1-(4-bromophenyl)pent-4-en-1-one (1.0 g, 4.2 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.39$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) にて精製し、目的物 **22e** (828.2 mg, 78% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 63-66 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (brs, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.83 (ddt, $J = 16.6, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.05 (dd, $J = 16.6, 1.8$ Hz, 1 H), 4.99 (dd, $J = 10.3, 1.8$ Hz, 1 H), 2.88

(t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.31 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 137.2, 134.6, 131.9, 128.0, 123.7, 115.5, 30.3, 25.6

IR (ATR) 3221, 3078, 2979, 1640 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 254.01932, Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 254.01805.

1-(4-Bromophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8de)

手法 H に従い、1-(4-bromophenyl)pent-4-en-1-one oxime (838.6 mg, 3.3 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.16$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 24 : 1) にて精製し、目的物 **8de** (995.5 mg, 81% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 33-36 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 4 H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.78 (ddt, $J = 16.6, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.98 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.94 (dd, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.24 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 157.1, 137.4, 134.8, 131.7, 130.0, 130.0, 128.0, 123.3, 115.3, 113.8, 76.1, 55.4, 30.5, 26.0

IR (ATR) 3079, 3009, 1641, 1252, 1172 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 374.07721, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 374.07557.

1-(4-Chlorophenyl)pent-4-en-1-one oxime (22f)

手法 H に従い、1-(4-chlorophenyl)pent-4-en-1-one (759.2 mg, 2.4 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.20$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) にて精製し、目的物 **22f** (508.7 mg, 62% yield) を茶色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (brs, 1 H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.83 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.3$ Hz, 1 H), 5.04 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.99 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 2.87 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.30 (q, $J = 8.0$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 137.3, 135.4, 134.1, 128.9, 127.7, 115.5, 30.3, 25.6

IR (ATR) 3223, 3078, 2922, 1687, 1641, 731 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 210.06790, Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 210.06857.

1-(4-Chlorophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8df)

手法 H に従い、1-(4-chlorophenyl)pent-4-en-1-one oxime (461.3 mg, 2.2 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.23$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) にて精製し、目的物 **8df** (541.2 mg, 75% yield) を黄色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.78 (ddt, $J = 16.6, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.99 (dd, $J = 16.6, 1.7$ Hz, 1 H), 4.94 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.24 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 157.1, 137.4, 135.0, 134.3, 130.1, 130.0, 128.7, 127.7, 115.3, 113.8,

76.1, 55.4, 30.5, 26.1

IR (ATR) 3078, 2932, 1724, 1641, 1247, 1173, 763 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 330.12736, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 330.12608.

1-(3-Chlorophenyl)pent-4-en-1-one oxime (22g)

手法 H に従い、1-(3-chlorophenyl)pent-4-en-1-one (661.8 mg, 5.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.25$ 、ヘキサン：酢酸エチル=8 : 1) にて精製し、目的物 **22g** (414.2 mg, 59% yield) を茶色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (brs, 1 H), 7.58 (t, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.47 (dt, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1 H), 7.37-7.30 (m, 2 H), 5.84 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.06 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.00 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 2.88 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H), 2.32 (q, $J=8.0$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.3, 137.5, 137.2, 134.7, 129.9, 129.3, 126.6, 124.6, 115.5, 30.3, 25.5

IR (ATR) 3228, 3076, 2925, 1691, 1640, 690 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 210.06785, Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 210.06857.

1-(3-Chlorophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dg)

手法 H に従い、1-(3-chlorophenyl)pent-4-en-1-one oxime (377.4 mg, 1.8 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.31$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19 : 1) にて精製し、目的物 **8dg** (441.5 mg, 74% yield) を橙色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.48 (dt, $J=7.4, 1.8$ Hz, 1 H), 7.35-7.27 (m, 4 H), 6.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.79 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.8$ Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 5.00 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.81 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H), 2.26 (q, $J=8.0$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 159.4, 156.9, 137.7, 137.4, 134.6, 130.0, 129.7, 129.1, 126.5, 124.6, 115.3, 113.8, 76.2, 55.4, 30.5, 26.1

IR (ATR) 2933, 2836, 1641, 1246, 1174, 689 cm^{-1} .

HRMS (DART) 330.12671, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 330.12608.

1-(2-Chlorophenyl)pent-4-en-1-one oxime (22h)

手法 H に従い、1-(2-chlorophenyl)pent-4-en-1-one (700.8 mg, 5.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.12$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10 : 1) にて精製し、目的物 **22h** (647.0 mg, 86% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の ^1H NMR データから、オキシムのジアステレオマー比は 2 : 1 であることが分かった。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ Major 9.13 (brs, 1 H), 7.39 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.32-7.25 (m, 3 H), 5.77 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 2 H), 5.00 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 2.90 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H), 2.20 (q, $J=8.0$ Hz, 2 H)

Minor 8.60 (brs, 1 H), 7.43 (dd, $J=6.3, 3.4$ Hz, 1 H), 7.32-7.25 (m, 2 H), 7.15-7.13 (m, 1 H), 5.84 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.06 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 5.00 (dd, $J=10.9, 1.7$ Hz, 1 H), 2.63 (t, J

= 8.1 Hz, 2 H), 2.29 (q, J = 8.0 Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 157.0, 137.4, 137.2, 135.6, 134.0, 132.9, 131.4, 130.8, 130.0, 129.9, 129.9, 129.7, 128.7, 126.8, 126.7, 115.6, 115.3, 34.4, 30.0, 29.5, 28.0

IR (ATR) 3224, 3076, 2980, 1641, 670 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 210.06752, Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 210.06857.

1-(2-Chlorophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dh)

手法 H に従い、1-(2-chlorophenyl)pent-4-en-1-one oxime (608.0 mg, 2.9 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (R_f = 0.25、ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) にて精製し、目的物 **8dh** (430.9 mg, 45% yield) を黄色液体として得た。またクルード混合物の ^1H NMR データから、オキシムのジアステレオマー比は 7 : 3 であることが分かった。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ Major 7.57-7.20 (m, 6 H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.72 (ddt, J = 17.2, 10.3, 6.9 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.03-4.90 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.86 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.18-2.13 (m, 2 H)

Minor 7.57-7.20 (m, 6 H), 7.09-7.00 (m, 1 H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.80 (ddt, J = 16.6, 10.3, 6.3 Hz, 1 H), 5.03-4.90 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 2.58 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.24 (q, J = 7.4 Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 159.4, 137.5, 137.5, 135.8, 133.0, 131.0, 130.0, 129.9, 129.9, 129.6, 128.7, 126.8, 115.2, 113.8, 113.6, 76.0, 75.6, 55.4, 30.2, 29.7, 28.8

IR (ATR) 3075, 3001, 1735, 1641, 1246, 1174, 697 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 330.12758, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 330.12608.

1-(4-Fluorophenyl)pent-4-en-1-one oxime (22i)

手法 H に従い、1-(4-fluorophenyl)pent-4-en-1-one (605.9 mg, 3.4 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (R_f = 0.25、ヘキサン : 酢酸エチル = 13 : 2) にて精製し、目的物 **22i** (551.0 mg, 85% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 40-43 $^\circ\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (brs, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 2 H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.80 (ddt, J = 17.2, 10.3, 6.9 Hz, 1 H), 5.05 (dd, J = 17.2, 1.7 Hz, 1 H), 4.99 (dd, J = 10.3, 1.7 Hz, 1 H), 2.89 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.32 (q, J = 8.0 Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 162.5, 158.5, 137.3, 131.8, 128.3, 128.3, 115.8, 115.6, 115.4, 30.3, 25.8

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -111.8

IR (ATR) 3246, 3068, 3003, 1643, 1599, 1158 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 194.09728, Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 194.09812.

1-(4-Fluorophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8di)

手法 H に従い、1-(4-fluorophenyl)pent-4-en-1-one oxime (521.7 mg, 2.7 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (R_f = 0.34、ヘキサン : 酢酸エチル =

19 : 1) にて精製し、目的物 **8di** (698.9 mg, 83% yield) を赤色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 7.04 (t, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 5.79 (ddt, $J = 16.7, 10.4, 6.8$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.00 (dd, $J = 16.7, 1.7$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.25 (q, $J = 8.0$ Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 159.4, 157.2, 137.5, 130.2, 130.0, 128.3, 128.2, 115.6, 115.4, 115.2, 113.8, 76.0, 55.4, 30.5, 26.3

$^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -112.4

IR (ATR) 3072, 3011, 1735, 1644, 1248, 1215, 1173 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 314.15703, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FNO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 314.15563.

1-(4-Cyanophenyl)pent-4-en-1-one oxime (**22j**)

手法 H に従い、1-(4-cyanophenyl)pent-4-en-1-one (555.7 mg, 3.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.26$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、目的物 **22j** (398.6 mg, 66% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 77-80 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (brs, 1 H), 7.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.82 (ddt, $J = 16.6, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.04 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.99 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 2.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.31 (q, $J = 8.0$ Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 140.0, 136.9, 132.5, 127.0, 118.6, 115.8, 112.8, 30.2, 25.4

IR (ATR) 3364, 2230, 1641, 1603 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 201.10186, Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 201.10279.

1-(4-Cyanophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (**8dj**)

手法 H に従い、1-(4-cyanophenyl)pent-4-en-1-one oxime (360.4 mg, 1.8 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.12$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) にて精製し、目的物 **8dj** (474.1 mg, 83% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 61-63 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.77 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.99 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.25 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 156.4, 140.2, 137.1, 132.3, 130.1, 129.7, 126.9, 118.8, 115.6, 113.9, 112.4, 76.5, 55.4, 30.4, 25.8

IR (ATR) 3065, 3001, 2228, 1717, 1640, 1252, 1174 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 321.16178, Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 321.16030.

1-(Pyridin-2-yl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dk)

手法 I に従い、1-(pyridin-2-yl)pent-4-en-1-one (322.4 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.34$ 、ヘキサン：酢酸エチル=9：1) にて精製し、目的物 **8dk** (382.2 mg, 64% yield) を淡黄色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (dd, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.64 (td, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.22 (ddd, $J=7.5, 4.6, 1.1$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.83 (ddt, $J=17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.98 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.90 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.03 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H), 2.30 (q, $J=6.8$ Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 159.0, 154.0, 148.9, 138.2, 136.2, 130.1, 129.9, 123.5, 121.1, 114.7, 113.8, 76.3, 55.4, 30.5, 24.6

IR (ATR) 3064, 3001, 1658, 1641, 1513, 1245, 1173 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 297.16111, Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 297.16030.

Tetradec-1-en-5-one oxime (22l)

手法 H に従い、tetradec-1-en-5-one (925.6 mg, 4.4 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.28$ 、ヘキサン：酢酸エチル=13：1) にて精製し、目的物 **22l** (758.8 mg, 77% yield) を無色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (brs, 1 H), 8.46 (brs, 1 H), 5.87-5.79 (m, 2 H), 5.06 (dd, $J=17.1, 1.7$ Hz, 1 H), 5.04 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1 H), 4.98 (dd, $J=10.3, 1$ Hz, 1 H), 2.44-2.41 (m, 2 H), 2.34-2.31 (m, 2 H), 2.27-2.25 (m, 6 H), 2.17 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 1.50-1.46 (m, 4 H), 1.31-1.25 (m, 24 H), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 6 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 161.4, 137.8, 137.6, 115.3, 115.1, 34.3, 33.6, 32.0, 30.4, 30.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 27.8, 27.0, 26.3, 25.7, 22.8, 14.2k

IR (ATR) 3243, 3080, 1642 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 226.21723, Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 226.21709.

Tetradec-1-en-5-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dl)

手法 H に従い、tetradec-1-en-5-one oxime (721.2 mg, 3.2 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.65$ 、ヘキサン：酢酸エチル=9：1) にて精製し、目的物 **8dl** (882.0 mg, 80% yield) を無色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 2 H), 6.87 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.84-5.71 (m, 1 H), 5.05-4.93 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 2.51-2.13 (m, 6 H), 1.49-1.43 (m, 2 H), 1.31-1.26 (m, 12 H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 161.2, 161.1, 159.2, 137.9, 137.8, 130.6, 130.6, 129.7, 115.1, 115.0, 113.7, 113.7, 75.1, 55.3, 43.0, 41.8, 34.4, 33.6, 32.0, 30.8, 30.0, 29.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 28.4, 27.9, 27.7, 26.7, 25.8, 23.9, 22.8, 14.2

IR (ATR) 2924, 1717, 1642, 1246, 1173 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 346.27633, Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 346.27460.

2-Allyl-1-tetralone *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dm)

手法 I に従い、2-allyl-1-tetralone (186.3 mg, 1.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.18$ 、ヘキサン：酢酸エチル=24 : 1) にて精製し、目的物 **8dm** (175.0 mg, 54% yield) を無色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.23 (dd, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.17 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.82-5.74 (m, 1 H), 5.15 (s, 3 H), 5.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.55-3.51 (m, 1 H), 2.89 (ddd, $J=16.6, 12.0, 5.2$ Hz, 1 H), 2.63 (dt, $J=16.6, 4.0$ Hz, 1 H), 2.41-2.36 (m, 1 H), 2.14 (dt, $J=14.4, 9.2$ Hz, 1 H), 1.91-1.78 (m, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 156.9, 138.5, 136.7, 130.3, 130.3, 130.0, 129.0, 128.8, 126.3, 124.8, 116.4, 113.8, 76.0, 55.4, 33.6, 24.8, 24.6

IR (ATR) 3072, 3000, 1640, 1246, 1174 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 322.18094, Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 322.18070.

1-Phenyl-2,2-dimethylpent-4-en-1-one oxime (22n)

手法 H に従い、1-phenyl-2,2-dimethylpent-4-en-1-one (1.6 g, 8.4 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.44$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4 : 1) にて精製し、目的物 **22n** (1.1 g, 66% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 118-120 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (brs, 1 H), 7.45-7.29 (m, 3 H), 7.15-7.13 (m, 2 H), 5.85 (ddt, $J=17.2, 10.3, 7.4$ Hz, 1 H), 5.10 (dd, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1 H), 5.05 (dd, $J=17.2, 2.3$ Hz, 1 H), 2.22 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.14 (s, 6 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 134.6, 133.6, 128.2, 128.1, 127.8, 118.0, 44.4, 40.4, 25.9

IR (ATR) 3243, 3077, 3060, 1642 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 204.13977, Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 204.13884.

1-Phenyl-2,2-dimethylpent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dn)

手法 H に従い、1-phenyl-2,2-dimethylpent-4-en-1-one oxime (1.1 g, 5.3 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.37$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19 : 1) にて精製し、目的物 **8dn** (1.2 g, 70% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 34-36 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 3 H), 7.17 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 6.98 (d, $J=6.9$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.75 (ddt, $J=17.1, 10.3, 7.5$ Hz, 1 H), 5.02-4.97 (m, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.20 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.08 (s, 6 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 159.0, 135.3, 134.6, 131.1, 129.7, 127.9, 127.6, 117.3, 113.8, 113.5, 75.2, 55.3, 44.6, 40.3, 26.2

IR (ATR) 3081, 2966, 1688, 1640, 1249, 1175 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 324.19725, Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 324.19635.

1-Phenyl-5,5-dimethylpent-4-en-1-one oxime (22o)

手法 H に従い、1-phenyl-5,5-dimethylpent-4-en-1-one (659.0 mg, 3.5 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.29$ 、ヘキサン：酢酸エチル=8 : 1) にて精製し、目的物 **22o** (559.1 mg, 79% yield) を無色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (brs, 1 H), 7.62-7.60 (m, 2 H), 7.39-7.38 (m, 2 H), 5.18 (t, $J=6.9$ Hz, 1 H), 2.85-2.81 (m, 2 H), 2.28 (q, $J=6.9$ Hz, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 135.9, 132.9, 129.2, 128.6, 126.4, 123.3, 26.6, 25.7, 25.0, 17.8

IR (ATR) 3239, 3059, 2969, 1630 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 204.13784, Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 204.13884.

1-Phenyl-5,5-dimethylpent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8do)

手法 H に従い、1-Phenyl-5,5-dimethylpent-4-en-1-one oxime (528.6 mg, 2.6 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.25$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19 : 1) にて精製し、目的物 **8do** (355.4 g, 35% yield) を無色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (dd, $J=7.4, 2.3$ Hz, 2 H), 7.38-7.34 (m, 5 H), 6.91 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 5.14 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.77 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H), 2.22 (q, $J=8.0$, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 158.6, 136.1, 132.7, 130.3, 130.0, 129.0, 128.5, 126.4, 123.5, 113.8, 76.0, 55.4, 27.2, 25.7, 25.2, 17.7.

IR (ATR) 2930, 2836, 1762, 1612, 1246, 1174 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 324.19740, Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 324.19635.

新奇イミニルラジカル発生法を利用したピロリン環構築反応の一般的手法

O-4-methoxybenzyloxime ether (0.15 mmol)、1-Cl-AQN (3.6 mg, 0.1 equiv)、 K_2CO_3 (20.7 mg, 1.0 equiv) を pyrex 試験管に入れ、2-butanone (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、凍結脱気を行った後、Ar-balloon によるアルゴン雰囲気下、攪拌しながら 23 W 電球形蛍光灯 4 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、反応溶液をろ過した後、ろ液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物を得た。

2-Methyl-5-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole (9a)^{48b}

一般的手法に従い、1-phenylpent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (**8da**) (44.3 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.22$ 、トルエン：酢酸エチル=6 : 1) にて精製し、目的物 **9a** (18.6 mg, 78% yield) を淡黄色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.82 (m, 2 H), 7.42-7.37 (m, 3 H), 4.32-4.24 (m, 1 H), 3.09-3.02 (m, 1 H), 2.92-2.85 (m, 1 H), 2.28-2.21 (m, 1 H), 1.59-1.52 (m, 1 H), 1.36 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 134.8, 130.4, 128.5, 127.7, 68.5, 35.3, 30.7, 22.2

2-Methyl-5-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9b)^{48b}

一般的手法に従い、1-(4-methoxyphenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8db) (48.8 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.12$ 、トルエン：酢酸エチル=3 : 1) にて精製し、目的物 **9b** (19.9 mg, 70% yield) を茶色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.28-4.21 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.05-2.98 (m, 1 H), 2.88-2.80 (m, 1 H), 2.25-2.19 (m, 1 H), 1.56-1.49 (m, 1 H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 161.4, 129.3, 127.6, 113.8, 68.3, 55.4, 35.2, 30.8, 22.3

2-Methyl-5-(4-*tert* butylphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9c)^{48b}

一般的手法に従い、1-(4-*tert* butylphenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dc) (52.7 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.15$ 、トルエン：酢酸エチル=15 : 2) にて精製し、目的物 **9c** (24.5 mg, 80% yield) を茶色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.30-4.26 (m, 1 H), 3.04 (dddd, $J = 17.2, 9.8, 5.2, 2.3$ Hz, 1 H), 2.90-2.83 (m, 1 H), 2.26-2.19 (m, 1 H), 1.57-1.50 (m, 1 H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.32 (s, 9 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 153.8, 131.9, 127.6, 125.4, 68.3, 35.2, 34.9, 31.3, 30.6, 22.2

2-Methyl-5-(4-methylphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9d)^{48b}

一般的手法に従い、1-(4-methylphenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dd) (46.4 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.20$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4 : 1) にて精製し、目的物 **9d** (19.0 mg, 73% yield) を淡黄色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.29-4.23 (m, 1 H), 3.03 (dddd, $J = 17.2, 10.3, 5.1, 2.3$ Hz, 1 H), 2.89-2.82 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.26-2.19 (m, 1 H), 1.57-1.49 (m, 1 H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 140.5, 132.1, 129.2, 127.7, 68.4, 35.3, 30.7, 22.3, 21.5

2-Methyl-5-(4-bromophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9e)

一般的手法に従い、1-(4-bromophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8de) (56.1 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.30$ 、トルエン：酢酸エチル=5 : 1) にて精製し、目的物 **9e** (21.1 mg, 59% yield) を茶色固体として得た。

m.p. = 45-47 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.28-4.24 (m, 1 H), 3.01 (dddd, $J = 16.7, 9.8, 4.6, 2.3$ Hz, 1 H), 2.88-2.81 (m, 1 H), 2.28-2.21 (m, 1 H), 1.59-1.51 (m, 1 H),

1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 133.7, 131.7, 129.3, 124.8, 68.7, 35.2, 30.8, 22.2

IR (ATR) 2963, 1691, 1069 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 238.02347, Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 238.02314.

2-Methyl-5-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9f)^{48b}

一般的手法に従い、1-(4-chlorophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8df) (49.5 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.35$ 、トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、目的物 9f (21.8 mg, 75% yield) を茶色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.27 (sext, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.01 (dddd, $J = 16.6, 9.8, 4.6, 2.3$ Hz, 1 H), 2.88-2.81 (m, 1 H), 2.28-2.21 (m, 1 H), 1.59-1.51 (m, 1 H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 136.4, 133.3, 129.0, 128.7, 68.6, 35.3, 30.8, 22.2

2-Methyl-5-(3-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9g)

一般的手法に従い、1-(3-chlorophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dg) (49.5 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.37$ 、トルエン : 酢酸エチル = 6 : 1) にて精製し、目的物 9g (16.6 mg, 57% yield) を茶色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1 H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.04 (dddd, $J = 16.6, 9.7, 4.6, 2.3$ Hz, 1 H), 2.92-2.84 (m, 1 H), 2.30-2.23 (m, 1 H), 1.61-1.54 (m, 1 H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 136.1, 134.7, 130.6, 129.8, 127.9, 126.0, 68.4, 35.3, 30.6, 22.0

IR (ATR) 3068, 1616, 1076, 686 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 194.07285, Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 194.07365.

2-Methyl-5-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9h)

一般的手法に従い、1-(2-chlorophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (8dh) (49.5 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.18$ 、トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、目的物 9h (18.9 mg, 65% yield) を茶色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1 H), 7.31-7.24 (m, 2 H), 4.28-4.20 (m, 1 H), 3.11 (dddd, $J = 17.2, 9.2, 4.6, 1.7$ Hz, 1 H), 2.98-2.91 (m, 1 H), 2.28-2.21 (m, 1 H), 1.61-1.55 (m, 1 H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 135.7, 132.4, 130.3, 130.1, 126.8, 68.2, 38.8, 31.5, 21.9

IR (ATR) 3067, 1624, 1036, 716 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 194.07333, Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 194.07365.

2-Methyl-5-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9i)^{48b}

一般的手法に従い、1-(4-fluorophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (**8di**) (47.0 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.24$ 、トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、目的物 **9i** (19.7 mg, 74% yield) を黄色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 2 H), 7.07 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.26 (sext, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.02 (dddd, $J = 16.6, 9.8, 4.6, 2.3$ Hz, 1 H), 2.89-2.82 (m, 1 H), 2.28-2.21 (m, 1 H), 1.59-1.51 (m, 1 H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 165.2, 163.2, 131.1, 129.8, 129.7, 115.5, 115.4, 68.5, 35.3, 30.8, 22.2

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -110.3

2-Methyl-5-(4-cyanophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9j)

一般的手法に従い、1-(4-cyanophenyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (**8dj**) (48.1 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.25$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的物 **9j** (22.1 mg, 80% yield) を茶色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.31 (sext, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.03 (dddd, $J = 17.2, 10.3, 5.2, 2.3$ Hz, 1 H), 2.91-2.84 (m, 1 H), 2.31-2.24 (m, 1 H), 1.62-1.55 (m, 1 H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 138.8, 132.3, 128.3, 118.7, 113.7, 69.0, 35.3, 30.7, 22.1

IR (ATR) 2965, 2229, 1613, 1016 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 185.10707, Calcd. for C₁₂H₁₃N₂, [M + H]⁺ 185.10787.

2-Methyl-5-(2-pyridyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9k)

一般的手法に従い、1-(2-pyridyl)pent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (**8dk**) (44.5 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.08$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的物 **9k** (7.7 mg, 32% yield) を茶色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.73 (td, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1 H), 7.32-7.29 (m, 1 H), 4.34 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.24 (dddd, $J = 17.7, 9.7, 4.5, 2.3$ Hz, 1 H), 3.05-2.97 (m, 1 H), 2.29-2.22 (m, 1 H), 1.59-1.54 (m, 1 H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 201.2, 149.2, 136.4, 124.6, 122.1, 115.2, 69.2, 35.2, 30.6, 22.1

IR (ATR) 3060, 1670, 1589, 1511, 1028 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 161.10830, Calcd. for C₁₀H₁₃N₂, [M + H]⁺ 161.10787.

2-Methyl-5-nonanyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9l)

一般的手法に従い、tetradec-1-en-5-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (**8dl**) (51.8 mg, 0.15 mmol) を用

いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.29$ 、トルエン：酢酸エチル=9：1) にて精製し、目的物 **9l** (8.8 mg, 28% yield) を黄色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.03-3.98 (m, 1 H), 2.52 (dddd, $J=16.6, 9.7, 4.6, 1.7$ Hz, 1 H), 2.44-2.37 (m, 1 H), 2.31-2.28 (m, 1 H), 2.09-2.02 (m, 1 H), 1.57-1.52 (m, 1 H), 1.38-1.22 (m, 17 H), 0.86 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 67.6, 37.3, 34.0, 32.0, 30.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 26.7, 22.8, 22.2, 14.2

IR (ATR) 1642, 1101 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 210.22242, Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 210.22217

2-Methyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-benz[gl]indole (**9m**)

一般的手法に従い、2-allyl-1-tetralone *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (**8dm**) (48.2 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.13$ 、ヘキサン：酢酸エチル=5：1) にて精製し、目的物 **9m** (27.8 mg, 81% yield) を茶色液体として得た。またクルード混合物の $^1\text{H NMR}$ データから、ジアステレオマー比は3：1であることが分かった。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ Major 8.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.24-7.21 (m, 1 H), 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 4.02-3.95 (m, 1 H), 3.04-2.39 (m, 3 H), 2.45-2.39 (m, 1 H), 2.26-2.21 (m, 1 H), 1.68-1.58 (m, 1 H), 1.45 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.17-1.10 (m, 1 H)

Minor 8.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.24-7.21 (m, 1 H), 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 4.45 (q, $J=7.5$ Hz, 1 H), 3.04-2.39 (m, 3 H), 2.26-2.21 (m, 1 H), 1.96 (dd, $J=12.0, 8.0$ Hz, 1 H), 1.81-1.75 (m, 1 H), 1.18 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 141.1, 130.8, 130.0, 128.9, 128.8, 126.6, 126.5, 126.1, 126.0, 66.5, 66.1, 48.1, 45.3, 39.6, 39.2, 37.1, 30.2, 30.1, 29.9, 22.3, 20.6

IR (ATR) 3070, 1619, 1103 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 186.12908, Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 186.12827.

2,4,4-Trimethyl-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole (**9n**)

一般的手法に従い、1-phenyl-2,2-dimethylpent-4-en-1-one *O*-(4-methoxybenzyl) oxime (**8dn**) (48.5 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.22$ 、ヘキサン：酢酸エチル=5：1) にて精製し、目的物 **9n** (12.6 mg, 45% yield) を淡黄色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (m, 2 H), 7.38-7.34 (m, 3 H), 4.12-4.05 (m, 1 H), 2.10 (dd, $J=12.6, 6.9$ Hz, 1 H), 1.50 (dd, $J=12.0, 8.6$ Hz, 1 H), 1.38 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 179.1, 135.1, 129.3, 128.2, 128.0, 63.4, 51.0, 50.1, 27.6, 26.0, 22.3

IR (ATR) 3059, 1694, 1004 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 188.14319, Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 188.14392.

2-Isopropyl-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole (9o)

一般的手法に従い、1-Phenyl-5,5-dimethylpent-4-en-1-one O-(4-methoxybenzyl) oxime (**8do**) (48.5 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。20 時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.45$ 、トルエン：酢酸エチル=6：1) にて精製し、目的物 **9o** (12.1 mg, 43% yield) を茶色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.83 (m, 2 H), 7.40-7.39 (m, 3 H), 4.04-3.99 (m, 1 H), 2.99-2.84 (m, 2 H), 2.10-2.03 (m, 1 H), 1.99-1.92 (m, 1 H), 1.71-1.64 (m, 1 H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 0.90 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 134.9, 130.3, 128.4, 127.7, 79.1, 35.4, 33.5, 25.1, 20.1, 18.4

IR (ATR) 3063, 1678, 1044 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 188.14322, Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 188.14392.

Table 4.1, entry 1 に関する実験手法

4-*tert* Butylbenzylmethylether (**6**) (35.7 mg, 0.2 mmol)、2-Cl-AQN (2.4 mg, 0.05 equiv) を pyrex 試験管に入れ、2-butanone (3 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら 23 W 電球形蛍光灯 4 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を $^1\text{H NMR}$ にて測定した。

Table 4.1, entry 3 に関する実験手法

4-*tert* Butylbenzylmethylether (**6**) (35.7 mg, 0.2 mmol)、2-Cl-AQN (2.4 mg, 0.05 equiv) を pyrex 試験管に入れ、2-butanone (3 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、試験管をアルミホイルで覆った状態で、攪拌しながら 23 W 電球形蛍光灯 4 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を $^1\text{H NMR}$ にて測定した。

Table 4.1, entry 4 に関する実験手法

4-*tert* Butylbenzylmethylether (**6**) (35.7 mg, 0.2 mmol)、2-Cl-AQN (2.4 mg, 0.05 equiv)、TEMPO (31.3 mg, 1.0 equiv) を pyrex 試験管に入れ、2-butanone (3 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら 23 W 電球形蛍光灯 4 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を $^1\text{H NMR}$ にて測定した。

Table 4.5, entry 1 に関する実験手法

O-4-methoxybenzyloxime ether (44.3 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (3.6 mg, 0.1 equiv)、 K_2CO_3 (20.7 mg, 1.0 equiv) を pyrex 試験管に入れ、2-butanone (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら 23 W 電球形蛍光灯 4 個を用いて可視光を外部照射する。20 時間後、反応溶液をろ過した後、ろ液を減圧留去し、得られた残渣を $^1\text{H NMR}$ にて測定した。

Table 4.5, entry 2 に関する実験手法

O-4-methoxybenzyloxime ether (44.3 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (3.6 mg, 0.1 equiv)、 K_2CO_3 (20.7

mg, 1.0 equiv)、TEMPO (23.5 mg, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、2-butanone (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、凍結脱気を行った後、Ar-balloonによるアルゴン雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液をろ過した後、ろ液を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

Table 4.5, entry 3 に関する実験手法

O-4-methoxybenzyloxime ether (44.3 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (3.6 mg, 0.1 equiv)、K₂CO₃ (20.7 mg, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、2-butanone (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、凍結脱気を行った後、Ar-balloonによるアルゴン雰囲気下、試験管をアルミホイルで覆った状態で、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液をろ過した後、ろ液を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

Table 4.5, entry 4 に関する実験手法

O-4-methoxybenzyloxime ether (44.3 mg, 0.15 mmol)、9,10-DCA (3.4 mg, 0.1 equiv)、K₂CO₃ (20.7 mg, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、2-butanone (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、凍結脱気を行った後、Ar-balloonによるアルゴン雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液をろ過した後、ろ液を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

Scheme 4.5, に関する実験手法

O-4-methoxybenzyloxime ether (44.3 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (3.6 mg, 0.1 equiv)、K₂CO₃ (20.7 mg, 1.0 equiv)、1,1,2,2-tetrachloroethane (0.15 mmol、CDCl₃溶液) をpyrex試験管に入れ、2-butanone (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、凍結脱気を行った後、Ar-balloonによるアルゴン雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。反応開始から2時間毎に可視光照射とアルミホイルによる遮光状態を繰り返し、12時間後に反応を停止させた。また、2時間毎に微量の反応溶液をシリンジによって取り出し、CDCl₃に溶解させた後、¹H NMRにて測定することで反応収率を求めた。

Scheme 4.6, (A) に関する実験手法

[D₂]8da (44.6 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (3.6 mg, 0.1 equiv)、K₂CO₃ (20.7 mg, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、2-butanone (5 mL、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、凍結脱気を行った後、Ar-balloonによるアルゴン雰囲気下、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液をろ過した後、ろ液を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。また、²H NMRの測定は反応終了後の溶液をシリンジで少量取り、CHCl₃中に微量のCDCl₃とともに溶解する事で調製したサンプルを用いて測定した。

^2H NMR data

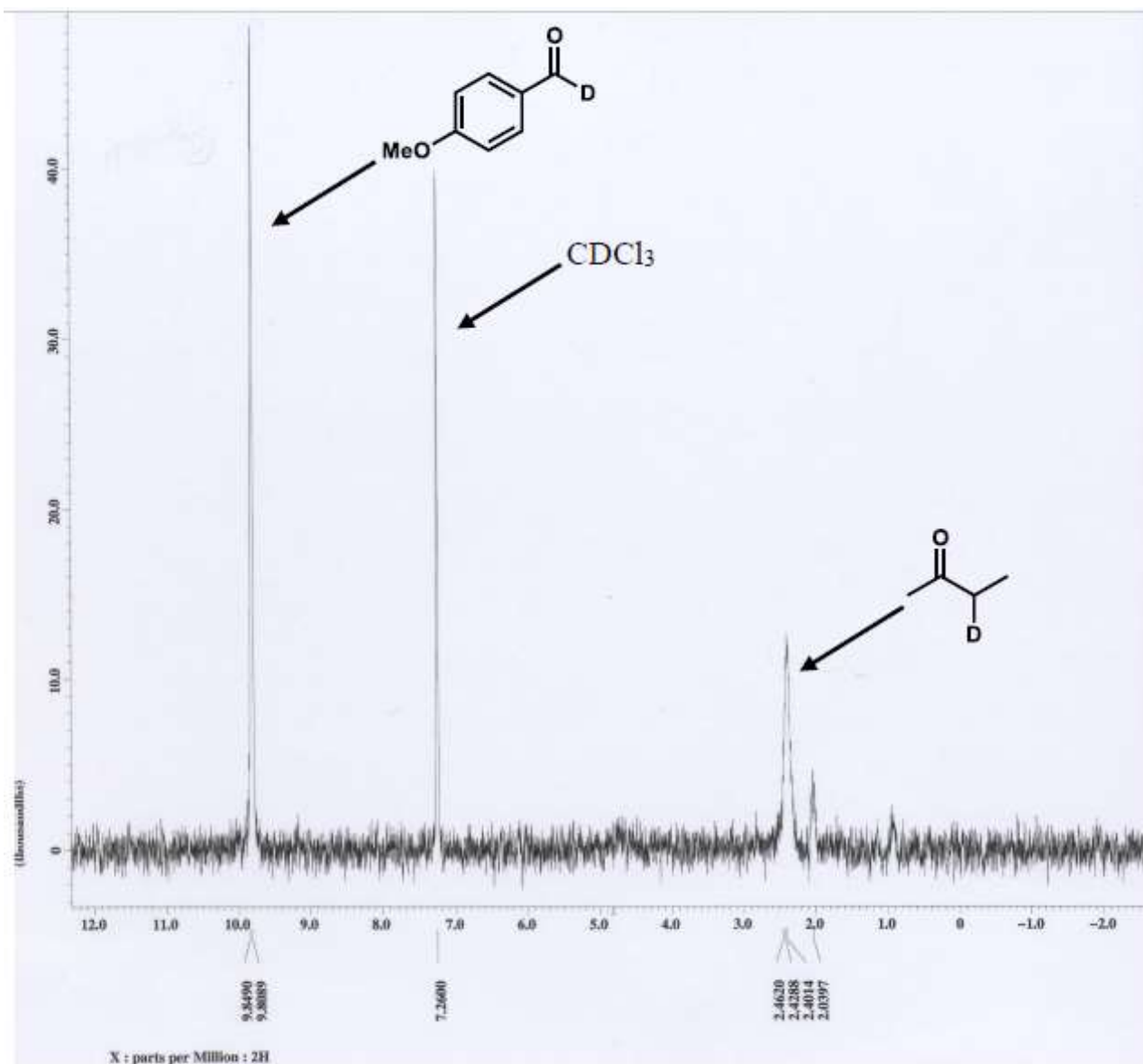


Table 4.5, entry 3 に関する実験手法

O-4-methoxybenzyloxime ether (44.3 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (3.6 mg, 0.1 equiv)、K₂CO₃ (20.7 mg, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、acetone-d₆ (5 mL) をシリンジで加える。その後、凍結脱気を行った後、Ar-balloonによるアルゴン雰囲気下、試験管をアルミホイルで覆った状態で、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液をろ過した後、ろ液を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

第五章 第一節に関する実験

N-Aryl biphenyl-2-carboxamide 類 (15) の合成に用いた一般的手法

N-Aryl biphenyl-2-carboxamide 類 (15) は一般的に、(1)2-aryl-benzoic acid 類 (25) の合成、(2)アミド化の 2 段階で行った。ただし、2-phenyl-benzoic acid は市販の試薬を用いたため、15a ~ 15j の合成に関しては(2)の結果のみ記す。

2-Aryl-benzoic acid (25) の合成に関する一般的手法 (1)

2-Iodobenzoic acid のメチル化の一般的手法

2-Iodobenzoic acid (6.2 g, 25.0 mmol) を DMF (25 mL) に溶解した。溶液に対して室温で K_2CO_3 (4.15 g, 1.2 equiv) を加え、気泡の発生が収まってから CH_3I (1.71 mL, 1.1 equiv) を滴下し、一晚撹拌した。翌日、反応溶液に対して水を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出した。得られた有機層をまとめ、水、ブラインの順に洗浄した後、硫酸マグネシウムによる乾燥を行った。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで methyl 2-iodobenzoate (23n) を得た。

Methyl 2-iodobenzoate (23n)⁷⁶

一般的手法に従い、2-iodobenzoic acid (6.2 g, 25.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.56$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10 : 1) にて精製し、目的物 23n (5.9 g, 90% yield) を淡黄色液体として得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.37-7.34 (m, 1 H), 7.12-7.09 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167.0, 141.4, 135.1, 132.8, 131.0, 128.0, 94.2, 52.6

2-Iodobenzoic acid の臭素化及びメチル化の一般的手法

フラスコに 2-iodobenzoic acid (6.2 g, 25.0 mmol) と濃硫酸 (50 mL) を加え、撹拌しながら 60 °C に加熱した。NBS (5.34 g, 1.2 equiv) を少量ずつ 15 分かけて加えていき、さらに 2 時間撹拌した。TLC で反応の終了を確認した後、氷を反応溶液に加えることで沈殿物を得た。その後、沈殿物をろ過し、冷水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、水、ブラインの順に洗浄した後、硫酸ナトリウムによる乾燥を行った。溶媒を減圧留去し、得られた固体は DMF (25 mL) に溶解した。溶液に対して室温で K_2CO_3 (4.15 g, 1.2 equiv) を加え、気泡の発生が収まってから CH_3I (1.71 mL, 1.1 equiv) を滴下し、一晚撹拌した。翌日、反応溶液に対して水を加え、ジエチルエーテルを用いて抽出した。得られた有機層をまとめ、水、ブラインの順に洗浄した後、硫酸マグネシウムによる乾燥を行った。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで methyl 5-bromo-2-iodobenzoate (23s) を得た。

Methyl 5-bromo-2-iodobenzoate (23s)⁷⁶

一般的手法に従い、2-iodobenzoic acid (6.2 g, 25.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.34$ 、ヘキサン：酢酸エチル=13：1) にて精製し、目的物 **23s** (6.7 g, 79% yield) を無色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.89-7.77 (m, 1 H), 7.27-7.23 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 142.7, 136.5, 135.8, 134.0, 122.3, 92.4, 52.9

Suzuki-Miyaura カップリングに関する一般的手法

アルゴン雰囲気下、boronic acid (1.1 equiv)、palladium acetate (0.01 equiv)、sodium carbonate (3.5 equiv) をフラスコに加えた。その後、MeCN (4.8 mL) と水 (2.4 mL) の混合溶液に溶解させた methyl 2-iodobenzoate (2.0 mmol) をシリンジでフラスコに加え、反応温度を 60 °C まで昇温して一晩撹拌した。翌日、反応溶液を室温まで冷やし、MeCN を減圧留去した。得られた残渣を DCM と水で希釈し、DCM で抽出した。得られた有機層をまとめ、水、ブラインの順に洗浄した後、硫酸マグネシウムによる乾燥を行った。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで methyl 2-aryl-benzoate 類 (**24**) を得た。

Methyl 4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate (24n)⁷⁷

一般的手法に従い、methyl 2-iodobenzoate (299.5 μL , 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.10$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19：1) にて精製し、目的物 **24n** (507.9 mg, quant.) を淡黄色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.50 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 159.1, 142.1, 133.7, 131.3, 130.9, 130.8, 129.8, 129.5, 126.9, 113.6, 55.3, 52.1

Methyl 4'-(*tert* butyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate (24o)⁷⁷

一般的手法に従い、methyl 2-iodobenzoate (299.5 μL , 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.24$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19：1) にて精製し、目的物 **24o** (482.7 mg, 90% yield) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.52 (td, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.44-7.37 (m, 4 H), 7.37-7.25 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 150.2, 142.4, 138.3, 131.3, 131.0, 130.9, 129.8, 128.1, 127.0, 125.1, 52.0, 34.7, 31.5

Methyl 4'-phenyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate (24p)

一般的手法に従い、methyl 2-iodobenzoate (299.5 μL , 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f = 0.15$ 、ヘキサン：酢酸エチル=19：1) にて精

製し、目的物 **24p** (524.2 mg, 91% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 106-107 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.67-7.64 (m, 4 H), 7.55 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.48-7.38 (m, 6 H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 142.2, 140.8, 140.4, 140.1, 131.4, 130.9, 130.9, 130.0, 128.9, 127.5, 127.3, 127.2, 126.9, 52.1

IR (ATR) 3032, 1724, 1572, 1086 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 289.12319, Calcd. for C₂₀H₁₇O₂, [M + H]⁺ 289.12285.

Methyl 4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate (**24q**)⁷⁸

一般的手法に従い、methyl 2-iodobenzoate (299.5 μL, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R*_f = 0.24、ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) にて精製し、目的物 **24q** (391.5 mg, 79% yield) を無色液体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.53 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.42 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.35-7.32 (m, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 141.5, 139.9, 133.5, 131.6, 130.8, 130.6, 130.2, 129.8, 128.3, 127.6, 52.1

Methyl 4-phenyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate (**24s**)⁷⁷

一般的手法に従い、methyl 5-bromo-2-iodobenzoate (681.5 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R*_f = 0.17、ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) にて精製し、目的物 **24s** (503.4 mg, 87% yield) を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (t, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 2 H), 7.50-7.46 (m, 3 H), 7.43-7.36 (m, 6 H), 3.67 (s, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 141.4, 141.0, 140.3, 139.8, 131.4, 131.3, 129.9, 129.0, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.4, 52.1

Methyl 2-aryl-benzoate 類の加水分解に関する一般的手法

Methyl 2-aryl-benzoate 類をフラスコ中で MeOH を用いて 0.25 M に希釈した後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 equiv) を加えた。反応溶液を 50 °C まで昇温し、一晚攪拌した。翌日、反応溶液を室温まで冷却し、MeOH を減圧留去した。得られた残渣を 2 M 塩酸とジエチルエーテルに溶解し、ジエチルエーテルで抽出を行った。有機層をまとめ、硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去することで 2-aryl-benzoic acid 類 (**25**) を得た。

4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (**25n**)⁷⁷

一般的手法に従い、methyl 4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate (460.3 mg, 1.9 mmol) を用いて反応を行った。反応後、分液操作により、目的物 **25n** (358.3 mg, 83% yield) を白色固体として得た。

*R*_f = 0.49 (CHCl₃:MeOH = 9:1)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.54 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H)
 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 159.2, 143.0, 133.4, 132.2, 131.3, 130.8, 129.7, 129.4, 126.9, 113.7, 55.4

4'-(*tert* Butyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (25o)⁷⁷

一般的手法に従い、methyl 4'-(*tert* butyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate (456.2 mg, 1.7 mmol) を用いて反応を行った。反応後、分液操作により、目的物 **25o** (366.8 mg, 85% yield) を白色固体として得た。
 $R_f = 0.56$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 9:1$)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.56 (td, $J = 6.3, 1.7$ Hz, 1 H), 7.44-7.38 (m, 4 H), 7.31-7.29 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H)
 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 150.3, 143.3, 138.0, 132.2, 131.5, 130.8, 129.4, 128.3, 127.1, 125.2, 34.7, 31.5

4'-Phenyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (25p)⁷⁹

一般的手法に従い、methyl 4'-phenyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate (490.2 mg, 1.7 mmol) を用いて反応を行った。反応後、分液操作により、目的物 **25p** (402.6 mg, 86% yield) を白色固体として得た。
 $R_f = 0.49$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 9:1$)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.64-7.62 (m, 4 H), 7.58 (td, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1 H), 7.46-7.41 (m, 6 H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H)
 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 143.1, 140.8, 140.3, 140.1, 132.3, 131.3, 130.9, 129.2, 129.0, 128.9, 127.4, 127.4, 127.2, 126.9

4'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (25q)⁸⁰

一般的手法に従い、methyl 4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate (370.0 mg, 1.5 mmol) を用いて反応を行った。反応後、分液操作により、目的物 **25q** (290.7 mg, 83% yield) を白色固体として得た。
 $R_f = 0.50$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 9:1$)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.26-7.24 (m, 2 H)
 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 142.4, 139.6, 133.6, 132.4, 131.3, 131.1, 129.9, 129.0, 128.3, 127.7

4'-Trifluoromethyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (25r)⁷⁷

一般的手法に従い、methyl 2-iodobenzoate (299.5 μL , 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、分液操作により、目的物 **25r** (451.1 mg, 85% yield, 2 steps) を白色固体として得た。
 $R_f = 0.44$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 9:1$)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.60 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1 H), 7.48 (td, $J = 6.8, 1.1$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H)
 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 144.9, 142.4, 132.6, 131.3, 129.9, 129.7, 129.4, 129.2, 128.9, 128.9,

128.7, 128.1, 127.6, 125.4, 125.0, 125.0, 123.3, 121.1

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -62.3

アミド化に関する一般的手法 (2)

酸塩化物の調製法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥したフラスコに DCM (脱水溶媒) で 1.25 M に希釈した 2-aryl-benzoic acid 類をシリンジで加えた。その後、溶液に対して thionyl chloride (1.2 equiv) と DMF (1 滴) を加え、 0°C で 30 分撹拌した。30 分後、反応温度を室温まで戻し、さらに 3 時間撹拌した。3 時間後、撹拌を止め、溶媒を減圧留去し、次の反応に利用した。

2-Aryl-benzoic acid (25) のアミド化に関する一般的手法

アルゴン雰囲気下、加熱乾燥したフラスコに aniline (1.0 equiv) と triethylamine (1.5 equiv) を加え、DCM (脱水溶媒) で 0.625 M に希釈した。その後、反応溶液を 0°C で撹拌しながら、DCM (脱水溶媒) で 0.5 M に希釈した酸塩化物を滴下した。滴下後、30 分撹拌し、その後反応温度を室温まで戻し、さらに一晩撹拌した。翌日、飽和塩化アンモニウム水溶液を加える事で反応を止め、DCM で抽出を行った。得られた有機層をまとめ、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムによる乾燥を行い、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで *N*-aryl biphenyl-2-carboxamide 類 (15) を得た。

***N*-Phenyl biphenyl-2-carboxamide (15a)**⁸¹

一般的手法に従い、2-phenyl-benzoic acid (1.0 g, 5.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.41$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的物 **15a** (1.1 g, 81% yield) を白色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.54 (td, $J=7.4, 1.1$ Hz, 1 H), 7.49-7.38 (m, 7 H), 7.22 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.05 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 6.94 (brs, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 140.0, 139.7, 137.6, 135.4, 130.8, 130.5, 129.7, 129.1, 128.9, 128.2, 128.0, 124.5, 120.0

***N*-4-Methoxyphenyl biphenyl-2-carboxamide (15b)**

一般的手法に従い、2-phenyl-benzoic acid (396.2 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.31$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的物 **15b** (191.2 mg, 32% yield) を淡黄色固体として得た。

m.p. = 159-160 $^\circ\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 7.53 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H), 7.48-7.40 (m, 7 H), 7.00 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.81 (brs, 1 H), 6.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 156.6, 140.1, 139.6, 135.5, 130.7, 130.4, 129.6, 129.0, 128.9, 128.1, 128.0, 122.0, 114.1, 55.5

IR (ATR) 3213, 3028, 1640, 1509, 1028 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 304.13224, Calcd. for C₂₀H₁₈NO₂, [M + H]⁺ 304.13375.

***N*-4-Methylphenyl biphenyl-2-carboxamide (15c)**

一般的手法に従い、2-phenyl-benzoic acid (396.2 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R*_f=0.36、ヘキサン：酢酸エチル=3：1) にて精製し、目的物 **15c** (260.2 mg, 45% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 146-148 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.55-7.52 (m, 1 H), 7.49-7.39 (m, 7 H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.83 (brs, 1 H), 2.26 (s, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 140.1, 139.6, 135.0, 134.2, 130.7, 130.4, 129.7, 129.4, 129.0, 128.9, 128.2, 128.0, 120.1, 21.0

IR (ATR) 3233, 3054, 1600, 1511 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 288.13819, Calcd. for C₂₀H₁₈NO, [M + H]⁺ 288.13884.

***N*-4-Fluorophenyl biphenyl-2-carboxamide (15e)**

一般的手法に従い、2-phenyl-benzoic acid (396.2 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R*_f=0.32、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **15e** (266.8 mg, 46% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 145-147 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.54 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.49-7.39 (m, 7 H), 7.05-7.02 (m, 2 H), 6.90 (t, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.85 (brs, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 160.5, 158.6, 140.1, 139.6, 135.1, 133.6, 130.9, 130.4, 129.7, 129.1, 128.9, 128.2, 128.0, 121.9, 121.8, 115.7, 115.5

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -117.7

IR (ATR) 3249, 3059, 1652, 1504, 1206 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 292.11355, Calcd. for C₁₉H₁₅FNO, [M + H]⁺ 292.11377.

***N*-4-Chlorophenyl biphenyl-2-carboxamide (15f)**

一般的手法に従い、2-phenyl-benzoic acid (396.2 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R*_f=0.43、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **15f** (136.6 mg, 22% yield) を淡黄色固体として得た。

m.p. = 166-168 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.49-7.39 (m, 7 H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.89 (brs, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 140.0, 139.7, 136.2, 135.0, 131.0, 130.5, 129.8, 129.5, 129.1, 128.9, 128.9, 128.3, 128.1, 121.1

IR (ATR) 3273, 3020, 1653, 1536, 1091 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 308.08321, Calcd. for C₁₉H₁₅ClNO, [M + H]⁺ 308.08422.

***N*-4-Bromophenyl biphenyl-2-carboxamide (15g)**

一般的手法に従い、2-phenyl-benzoic acid (396.2 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.43$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **15g** (314.6 mg, 45% yield) を淡黄色固体として得た。

m.p. = 172-173 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.55 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.49-7.40 (m, 7 H), 7.31 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.98 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.88 (brs, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 140.0, 139.7, 136.7, 134.9, 131.9, 131.0, 130.5, 129.8, 129.1, 128.9, 128.3, 128.1, 121.5, 117.1

IR (ATR) 3279, 3105, 1653, 1537, 1072 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 352.03403, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 352.03370.

***N*-3-Bromophenyl biphenyl-2-carboxamide (15h)**

一般的手法に従い、2-phenyl-benzoic acid (396.2 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.45$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **15h** (573.0 mg, 81% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 141-142 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.54 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.49-7.42 (m, 8 H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.05 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.99 (brs, 1 H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 139.9, 139.7, 138.9, 134.9, 131.0, 130.5, 130.2, 129.7, 129.2, 128.9, 128.3, 128.1, 127.4, 122.9, 122.6, 118.4

IR (ATR) 3216, 3056, 1656, 1596, 1046 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 352.03435, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 352.03370.

***N*-2-Bromophenyl biphenyl-2-carboxamide (15i)**

一般的手法に従い、2-phenyl-benzoic acid (396.2 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.58$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **15i** (229.7 mg, 33% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 88-89 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J=7.5, 1.2$ Hz, 2 H), 7.50-7.45 (m, 4 H), 7.40-7.36 (m, 3 H), 7.35-7.33 (m, 1 H), 7.29 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.91 (td, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 139.8, 139.7, 135.8, 135.6, 132.3, 131.0, 130.8, 129.5, 129.1, 129.0, 128.3, 127.9, 125.1, 121.5, 113.0

IR (ATR) 3209, 3026, 1656, 1522, 1028 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 352.03481, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 352.03370.

***N*-4-Trifluoromethylphenyl biphenyl-2-carboxamide (15j)**

一般的手法に従い、2-phenyl-benzoic acid (396.2 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.29$ 、クロロホルム) にて精製し、目的物 **15j** (413.1 mg, 61% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 138-140 °C

^1H NMR (500 MHz, CHCl_3) δ 7.81 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.55 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.47-7.40 (m, 9 H), 7.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CHCl_3) δ 167.5, 140.7, 140.1, 139.9, 139.8, 134.7, 131.7, 131.2, 130.5, 129.7, 129.1, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.4, 126.3, 126.2, 126.2, 126.0, 125.2, 123.1, 119.9, 119.5

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -62.0

IR (ATR) 3250, 3065, 1666, 1543, 1320 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 342.11166, Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 342.11057.

***N*-2-benzothiazolyl biphenyl-2-carboxamide (15k)**

一般的手法に従い、2-phenyl-benzoic acid (396.2 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.28$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、目的物 **15k** (266.0 mg, 40% yield) を茶色固体として得た。

m.p. = 207-209 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.39 (td, $J=7.4, 1.5$ Hz, 1 H), 7.34-7.15 (m, 8 H), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 6.53 (brs, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 160.1, 147.3, 141.0, 139.6, 133.4, 131.5, 131.3, 130.8, 129.1, 128.7, 128.6, 127.9, 127.5, 126.1, 123.8, 121.2, 119.7

IR (ATR) 3123, 3058, 1683, 1599, 1544 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 331.09015, Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 331.09051.

***N*-Phenyl 4'-methoxy-biphenyl-2-carboxamide (15n)**

一般的手法に従い、4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (342.4 mg, 2.0 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.30$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、目的物 **15n** (416.4 mg, 92% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 130-132 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.52 (td, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.44 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 3 H), 7.24 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 7.16 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.06 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=8.6$ Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 139.2, 137.7, 135.2, 132.2, 130.8, 130.5, 130.2, 129.7, 129.0, 127.6, 124.5, 120.0, 114.5, 55.5

IR (ATR) 3238, 3003, 1653, 1531, 1178 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 304.13332, Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 304.13375.

***N*-Phenyl 4'-*tert* butyl-biphenyl-2-carboxamide (15o)**

一般的手法に従い、4'-*tert* butyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (330.6 mg, 1.3 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.32$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4 : 1) にて精製し、目的物 **15o** (342.7 mg, 80% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 136-138 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.53 (td, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1 H), 7.48-7.39 (m, 6 H), 7.20 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.04 (t, $J=8.0$ Hz, 4 H), 1.37 (s, 9 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 151.3, 139.7, 137.8, 137.2, 135.3, 130.8, 130.3, 129.9, 128.8, 128.8, 127.9, 126.1, 124.4, 120.2, 34.8, 31.4

IR (ATR) 3241, 3029, 1656, 1526 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 330.18729, Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 330.18579.

***N*-Phenyl 4'-phenyl-biphenyl-2-carboxamide (15p)**

一般的手法に従い、4'-phenyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (384.1 mg, 1.4 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.34$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4 : 1) にて精製し、目的物 **15p** (177.6 mg, 36% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 236-238 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.60 (dd, $J=7.4, 1.2$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 3 H), 7.51-7.45 (m, 4 H), 7.39-7.36 (m, 1 H), 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.04 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 6.93 (brs, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 141.1, 140.5, 139.2, 138.9, 137.6, 135.5, 130.9, 130.4, 129.7, 129.4, 129.0, 128.1, 127.8, 127.7, 127.2, 124.6, 120.0

IR (ATR) 3294, 3024, 1659, 1543 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 350.15585, Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 350.15449.

***N*-Phenyl 4'-chloro-biphenyl-2-carboxamide (15q)**

一般的手法に従い、4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (279.2 mg, 1.2 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.26$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4 : 1) にて精製し、目的物 **15q** (75.2 mg, 20% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 199-201 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.53 (td, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.43-7.38 (m, 5 H), 7.29-7.25 (m, 1 H), 7.21 (d, $J=7.4$ Hz, 2 H), 7.09 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 6.94 (brs, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 138.4, 137.5, 135.7, 134.3, 130.8, 130.4, 130.1, 129.3, 129.2, 129.1, 128.3, 124.8, 120.0

IR (ATR) 3225, 3026, 1649, 1592, 1087 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 308.08347, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 308.08422.

***N*-Phenyl 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxamide (15r)**

一般的手法に従い、4'-trifluoromethyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (452.6 mg, 1.7 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.29$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **15r** (337.7 mg, 58% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 198-200 °C

^1H NMR (500 MHz, CHCl_3) δ 7.79 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.60-7.56 (m, 3 H), 7.51 (td, $J=7.4, 1.1$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.27-7.24 (m, 2 H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.09 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 6.97 (brs, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CHCl_3) δ 167.1, 143.7, 140.2, 138.4, 137.4, 135.9, 131.6, 130.9, 130.4, 130.3, 129.3, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 125.9, 125.8, 125.0, 124.9, 120.2, 120.0

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -62.5

IR (ATR) 3229, 3063, 1648, 1548, 1323 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 342.11034, Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 342.11057.

***N*-Phenyl 4-phenyl-biphenyl-2-carboxamide (15s)**

一般的手法に従い、4-phenyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (384.4 mg, 1.1 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.50$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **15s** (65.3 mg, 17% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 183-185 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.77 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.52-7.38 (m, 9 H), 7.24 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.06 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.00 (brs, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 140.9, 139.7, 139.7, 138.4, 137.6, 135.8, 131.0, 129.3, 129.1, 129.1, 129.0, 128.3, 128.0, 127.2, 124.6, 120.1

IR (ATR) 3186, 3028, 1644, 1544 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 350.15446, Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 350.15449.

***N*-Phenyl 4-bromo-biphenyl-2-carboxamide (15t)**

一般的手法に従い、4-bromo-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (332.5 mg, 1.2 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.53$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **15t** (78.1 mg, 18% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 131-133 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 7.64 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1 H), 7.43-7.41 (m, 4 H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.22 (t, $J=8.0$ Hz, 3 H), 7.09-7.05 (m, 3 H), 7.00 (brs, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 138.9, 138.5, 137.3, 136.9, 133.8, 132.5, 132.0, 129.2, 129.0, 128.8, 128.6, 124.8, 122.1, 120.2

IR (ATR) 3292, 3060, 1652, 1522, 1078 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 352.03275, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 352.03370.

有機光触媒を用いるフェナントリジノン骨格構築反応の一般的手法

N-aryl biphenyl-2-carboxamide (0.15 mmol)、1-Cl-AQN (0.4 mg, 0.01 equiv)、 K_2CO_3 (2.1 mg, 0.1 equiv) を pyrex 試験管に入れ、 $CHCl_3$ (2 mL) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら 23 W 電球形蛍光灯 4 個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物を得た。

5-Phenylphenanthridin-6(5H)-one (16a)⁶²

一般的手法に従い、*N*-phenyl biphenyl-2-carboxamide (41.0 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.28$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **16a** (38.9 mg, 96% yield) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.30 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.81 (td, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.61 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.54 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.32-7.26 (m, 2 H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.70 (dd, $J=1.7, 8.0$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8, 139.3, 138.4, 134.1, 132.9, 130.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.3, 126.0, 123.1, 122.7, 121.9, 119.1, 117.1.

5-(4-Methoxyphenyl)phenanthridin-6(5H)-one (16b)⁶²

一般的手法に従い、*N*-(4-methoxyphenyl) biphenyl-2-carboxamide (45.5 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.29$ 、クロロホルム：メタノール=99：1) にて精製し、目的物 **16b** (41.5 mg, 92% yield) を橙色固体として得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.30 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.81 (td, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.61 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.33-7.26 (m, 2 H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H), 6.76 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 162.1, 159.7, 139.6, 134.1, 132.9, 130.9, 130.1, 129.2, 128.2, 126.0, 123.1, 122.7, 121.9, 119.2, 117.2, 115.6, 55.7

5-(4-Methylphenyl)phenanthridin-6(5H)-one (16c)⁶²

一般的手法に従い、*N*-(4-methylphenyl) biphenyl-2-carboxamide (43.1 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.24$ 、ヘキサン：酢酸エチル=5：1) にて精製し、目的物 **16c** (40.2 mg, 94% yield) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.30 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.80 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.61 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.29 (td, $J=8.0, 1.7$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 6.74 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H)

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 161.9, 139.4, 138.8, 135.7, 134.1, 132.9, 131.0, 129.2, 128.8, 128.2, 126.0, 123.1, 122.7, 121.9, 119.1, 117.2, 21.4

5-(4-Fluorophenyl)phenanthridin-6(5H)-one (16e)⁶²

一般的手法に従い、*N*-(4-fluorophenyl) biphenyl-2-carboxamide (43.7 mg, 0.15 mmol) を用いて反応

を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.33$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **16e** (40.0 mg, 92% yield) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1 H), 7.82 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.62 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.34-7.28 (m, 6 H), 6.69 (dd, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 161.9, 161.6, 139.2, 134.2, 134.1, 133.1, 131.0, 129.3, 129.1, 128.3, 125.8, 123.2, 122.9, 121.9, 119.2, 117.4, 117.3, 116.9

$^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ -112.5

5-(4-Chlorophenyl)phenanthridin-6(5H)-one (**16f**)⁶²

一般的手法に従い、*N*-(4-chlorophenyl) biphenyl-2-carboxamide (46.2 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.25$ 、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16f** (40.6 mg, 89% yield) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J=7.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.82 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.64-7.58 (m, 3 H), 7.34-7.27 (m, 4 H), 6.69 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 161.8, 139.0, 136.8, 134.9, 134.1, 133.1, 130.7, 130.6, 129.3, 129.1, 128.4, 125.8, 123.2, 123.0, 121.9, 119.2, 116.9

5-(4-Bromophenyl)phenanthridin-6(5H)-one (**16g**)⁶²

一般的手法に従い、*N*-(4-bromophenyl) biphenyl-2-carboxamide (52.8 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.27$ 、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、目的物 **16g** (46.2 mg, 88% yield) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J=7.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.82 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.62 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.34-7.25 (m, 2 H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.69 (dd, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 161.7, 138.9, 137.4, 134.1, 133.6, 133.1, 131.0, 129.3, 129.1, 128.4, 125.8, 123.3, 123.0, 123.0, 122.0, 119.2, 116.9

5-(3-Bromophenyl)phenanthridin-6(5H)-one (**16h**)

一般的手法に従い、*N*-(3-bromophenyl) biphenyl-2-carboxamide (52.8 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.28$ 、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16h** (48.8 mg, 93% yield) を淡黄色固体として得た。

m.p. = 192-194 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.34-8.28 (m, 2 H), 7.84-7.80 (m, 1 H), 7.68 (dd, $J=8.1, 1.1$ Hz, 1 H), 7.52 (t, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.50 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.35-7.28 (m, 3 H), 6.68 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 161.7, 139.6, 138.8, 134.1, 133.2, 132.5, 132.2, 131.5, 129.4, 129.1, 128.4,

128.2, 125.7, 123.6, 123.3, 123.1, 122.0, 119.1, 116.9

IR (ATR) 3061, 1649, 1575, 1061 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 350.01768, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 350.01805.

5-(2-Bromophenyl)phenanthridin-6(5H)-one (16i)

一般的手法に従い、*N*-(2-bromophenyl) biphenyl-2-carboxamide (52.8 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.28$ 、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16i** (37.1 mg, 71% yield) を黄色液体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (dd, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.33 (dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1 H), 7.86-7.81 (m, 2 H), 7.62 (td, $J=8.0, 1.1$ Hz, 2 H), 7.56 (td, $J=8.0, 1.1$ Hz, 2 H), 7.44-7.39 (m, 2 H), 7.35-7.29 (m, 2 H), 6.57 (dd, $J=1.7, 8.0$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 138.1, 137.6, 134.3, 134.3, 133.2, 131.1, 130.6, 129.5, 129.4, 128.3, 125.8, 123.8, 123.3, 123.1, 122.0, 119.2, 116.3

IR (ATR) 3074, 1655, 1590, 1041 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 350.01961, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 350.01805.

5-(4-Trifluoromethylphenyl)phenanthridin-6(5H)-one (16j)⁶²

一般的手法に従い、*N*-(4-trifluoromethylphenyl) biphenyl-2-carboxamide (51.2 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.31$ 、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16j** (43.9 mg, 86% yield) を白色固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (dd, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.34-8.32 (m, 1 H), 7.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.85-7.82 (m, 1 H), 7.63 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.34-7.30 (m, 2 H), 6.64-6.62 (m, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.7, 147.7, 141.7, 138.7, 134.1, 133.3, 131.3, 131.0, 130.1, 129.4, 129.1, 128.4, 127.5, 127.5, 127.2, 127.2, 125.7, 125.0, 123.3, 123.1, 122.8, 122.0, 119.2, 116.7

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -62.4

5-(2-benzothiazolyl)phenanthridin-6(5H)-one (16k)

一般的手法に従い、*N*-(2-benzothiazolyl) biphenyl-2-carboxamide (49.6 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.28$ 、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16k** (41.6 mg, 84% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 196-198 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.30 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.85 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.64-7.57 (m, 2 H), 7.55-7.52 (m, 1 H), 7.38-7.33 (m, 2 H), 6.92 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.9, 158.6, 150.5, 137.9, 136.8, 134.3, 133.8, 129.7, 129.2, 128.5, 126.6, 126.5, 125.2, 124.4, 123.9, 123.3, 122.2, 122.2, 119.2, 116.5

IR (ATR) 3060, 1664, 1591 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 329.07587, Calcd. for C₂₀H₁₃N₂OS, [M + H]⁺ 329.07486.

3-Methoxy-5-phenylphenanthridin-6(5H)-one (16n)

一般的手法に従い、*N*-phenyl 4'-methoxy-biphenyl-2-carboxamide (45.5 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R_f*=0.16、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16n** (43.9 mg, 86% yield) を黄色固体として得た。

m.p. = 161-163 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 2 H), 7.77 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.55-7.51 (m, 2 H), 7.33 (dd, *J* = 9.2, 1.7 Hz, 2 H), 6.86 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1 H), 6.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 160.4, 140.7, 138.4, 134.3, 132.9, 130.3, 129.1, 128.9, 127.1, 124.8, 124.5, 121.3, 112.8, 109.4, 102.1, 55.4

IR (ATR) 3054, 1651, 1583, 1046 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 302.11769, Calcd. for C₂₀H₁₆NO₂, [M + H]⁺ 302.11810.

3-*tert* Butyl-5-phenylphenanthridin-6(5H)-one (16o)

一般的手法に従い、*N*-phenyl 4'-*tert* butyl-biphenyl-2-carboxamide (49.4 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R_f*=0.13、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16o** (49.1 mg, 100% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 216-218 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.79 (td, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.65-7.62 (m, 2 H), 7.60-7.53 (m, 2 H), 7.37-7.33 (m, 3 H), 6.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 1.19 (s, 9 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 152.8, 139.1, 138.5, 134.1, 132.9, 130.2, 129.2, 129.1, 128.9, 127.8, 125.7, 122.8, 121.7, 120.4, 116.7, 113.9, 35.0, 31.1

IR (ATR) 3071, 1652, 1597 cm⁻¹.

HRMS (DART) Found 328.17139, Calcd. for C₂₃H₂₂NO, [M + H]⁺ 328.17014.

3,5-Diphenylphenanthridin-6(5H)-one (16p)

一般的手法に従い、*N*-phenyl 4'-phenyl-biphenyl-2-carboxamide (52.4 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R_f*=0.20、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16p** (47.1 mg, 90% yield) を黄色固体として得た。

m.p. = 223-225 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.83 (td, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.65-7.61 (m, 3 H), 7.56-7.52 (m, 2 H), 7.44-7.37 (m, 4 H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 6.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 142.1, 140.2, 139.7, 138.3, 133.9, 133.0, 130.4, 129.2, 129.0, 129.0, 128.2, 128.0, 127.2, 125.9, 123.6, 121.9, 121.8, 118.2, 115.4

IR (ATR) 3053, 1660, 1587 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 348.13868, Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 348.13884.

3-Chloro-5-phenylphenanthridin-6(5H)-one (16q)

一般的手法に従い、*N*-phenyl 4'-chloro-biphenyl-2-carboxamide (46.2 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.17$ 、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16q** (40.8 mg, 89% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 200-201 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.81 (td, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.65-7.61 (m, 3 H), 7.58-7.55 (m, 1 H), 7.33-7.31 (m, 2 H), 7.24 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.7, 140.1, 137.8, 135.1, 133.4, 133.2, 130.5, 129.3, 129.2, 129.0, 128.5, 125.7, 124.4, 123.0, 121.9, 117.7, 116.9

IR (ATR) 3061, 1659, 1582, 1104 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 306.06731, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 306.06857.

5-Phenyl-3-trifluoromethyl-phenanthridin-6(5H)-one (16r)

一般的手法に従い、*N*-phenyl 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxamide (51.2 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.25$ 、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16r** (35.2 mg, 69% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 157-159 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (dd, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.86 (td, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.71-7.63 (m, 3 H), 7.59-7.56 (m, 1 H), 7.51 (dd, $J=8.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.34-7.32 (m, 2 H), 6.93 (s, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.6, 140.1, 139.3, 137.5, 133.3, 132.9, 131.1, 130.8, 130.6, 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.6, 128.3, 126.5, 124.9, 124.8, 123.9, 122.6, 122.4, 121.8, 120.2, 119.1, 119.1, 114.0, 114.0

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -62.6

IR (ATR) 3062, 1665, 1519, 1330 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 340.09575, Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 340.09492.

5,8-Diphenylphenanthridin-6(5H)-one (16s)

一般的手法に従い、*N*-phenyl 4-phenyl-biphenyl-2-carboxamide (52.4 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($R_f=0.28$ 、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16s** (43.0 mg, 83% yield) を白色固体として得た。

m.p. = 205-207 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.32 (dd, $J=6.3, 1.7$ Hz, 1 H), 8.07 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.63 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.56 (dd, J

= 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.40 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.33-7.28 (m, 2 H), 6.72 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161.9, 140.9, 139.8, 139.3, 138.4, 133.0, 131.7, 130.3, 129.2, 129.2, 129.1, 128.9, 128.0, 127.3, 127.1, 126.3, 123.1, 122.8, 122.6, 119.0, 117.2,

IR (ATR) 3057, 1648, 1588 cm^{-1} .

HRMS (DART) Found 348.13949, Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{NO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 348.13884.

8-Bromo-5-phenylphenanthridin-6(5H)-one (16t)

一般的手法に従い、*N*-phenyl 4-bromo-biphenyl-2-carboxamide (52.8 mg, 0.15 mmol) を用いて反応を行った。反応後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (R_f = 0.26、クロロホルム) にて精製し、目的物 **16t** (37.6 mg, 72% yield) を淡黄色固体として得た。

m.p. = 239-241 °C

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.24 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.34-7.27 (m, 4 H), 6.68 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1 H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 139.2, 138.1, 136.0, 133.0, 131.8, 130.4, 129.6, 129.1, 127.4, 123.8, 123.1, 123.0, 122.4, 118.5, 117.3

HRMS (DART) Found 350.01812, Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrNO}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 350.01805.

Table 5.4, entry 1 に関する実験手法

N-Phenyl biphenyl-2-carboxamide (41.0 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (0.4 mg, 0.01 equiv)、 K_2CO_3 (2.1 mg, 0.1 equiv)、TEMPO (31.3 mg, 1.0 equiv) をpyrex試験管に入れ、 CHCl_3 (2 mL) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

Table 5.4, entry 2 に関する実験手法

N-Phenyl biphenyl-2-carboxamide (41.0 mg, 0.15 mmol)、 K_2CO_3 (2.1 mg, 0.1 equiv) をpyrex試験管に入れ、 CHCl_3 (2 mL) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

Table 5.4, entry 3 に関する実験手法

N-Phenyl biphenyl-2-carboxamide (41.0 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (0.4 mg, 0.01 equiv)、 K_2CO_3 (2.1 mg, 0.1 equiv) をpyrex試験管に入れ、 CHCl_3 (2 mL) をシリンジで加える。その後、試験管をアルミホイルで覆った状態で、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を ^1H NMRにて測定した。

Table 5.4, entry 4 に関する実験手法

N-Phenyl biphenyl-2-carboxamide (41.0 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (0.4 mg, 0.01 equiv)、 K_2CO_3 (2.1 mg, 0.1 equiv) をpyrex試験管に入れ、 CHCl_3 (2 mL) をシリンジで加える。試験管にセプタムで蓋

をし、凍結脱気を行った。脱気後、Ar-balloonによって試験管内をアルゴン雰囲気下とし、バルーンを外すことで密栓状態とした。その後、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

Scheme 5.4 に関する実験手法

N-Phenyl biphenyl-2-carboxamide (41.0 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (0.4 mg, 0.01 equiv)、K₂CO₃ (2.1 mg, 0.1 equiv)、1,1,2,2-tetrachloroethane (0.15 mmol、CDCl₃溶液) をpyrex試験管に入れ、CDCl₃ (2 mL) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。反応開始から0、1、2、5、10、15、20時間後に微量の反応溶液をシリンジによって取り出し、CDCl₃に溶解させた後、¹H NMRにて測定することで反応収率を求めた。

Scheme 5.5 に関する実験手法

N-Phenyl biphenyl-2-carboxamide (41.0 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (0.4 mg, 0.01 equiv)、K₂CO₃ (2.1 mg, 0.1 equiv)、1,1,2,2-tetrachloroethane (0.15 mmol、CDCl₃溶液) をpyrex試験管に入れ、CDCl₃ (2 mL) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。反応開始から2時間毎に可視光照射とアルミホイルによる遮光状態を繰り返し、12時間後に反応を停止させた。また、2時間毎に微量の反応溶液をシリンジによって取り出し、CDCl₃に溶解させた後、¹H NMRにて測定することで反応収率を求めた。

Scheme 5.6, eq. 1 に関する実験手法

N-Phenyl biphenyl-2-carboxamide (41.0 mg, 0.15 mmol)、1-Cl-AQN (0.4 mg, 0.01 equiv)、K₂CO₃ (2.1 mg, 0.1 equiv) をpyrex試験管に入れ、CHCl₃ (2 mL) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液に2-propanol (10 mL), acetic acid (1 mL), 飽和ヨウ化カリウム水溶液(3 mL)を加えて湯浴にて5分間加熱する。その後、室温に冷却した反応溶液を0.1 M Na₂S₂O₃溶液で滴定した。結果として2.8 mLの0.1 M Na₂S₂O₃溶液を要したことから、反応後の溶液には0.14 mmolの過酸化物が存在していると判明した。

Scheme 5.6, eq. 2 に関する実験手法

N-Phenyl biphenyl-2-carboxamide (41.0 mg, 0.15 mmol)、30% H₂O₂ 水溶液 (17.0 μL, 1.0 equiv)、K₂CO₃ (2.1 mg, 0.1 equiv) をpyrex試験管に入れ、CHCl₃ (2 mL) をシリンジで加える。その後、攪拌しながら23 W電球形蛍光灯4個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を¹H NMRにて測定した。

引用文献

- (1) Birman, V. B.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2080.
- (2) Zhang, H.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10376.
- (3) Masuda, K.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 207.
- (4) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998.
(渡辺正、北島昌夫訳、グリーンケミストリー、丸善、1999)
- (5) (a) Kolbe, H. *Ann.* **1848**, *64*, 339. (b) Barton, D. H. R.; Dowlatshahi, H. A.; Motherwell, W. B.; Villemain, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 732.
- (6) Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker, C. *Ber.* **1942**, *75*, 291.
- (7) Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55.
- (8) Horner, L.; Winkelmann, E. M. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 349.
- (9) Giese, B.; Kopping, B.; Chatgililoglu, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 681.
- (10) Coyle, J. D.; Carless, H. A. *J. Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 465.
- (11) Manfrotto, C.; Mella, M.; Freccero, M.; Fagnoni, M.; Albini, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5024.
- (12) (a) Jaynes, B. L.; Hill, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12212. (b) Hill, C. L. *Synlett* **1995**, 127.
- (13) Murphy, J. J.; Bastida, D.; Paria, S.; Fagnoni, M.; Melchiorre, P. *Nature* **2016**, *532*, 218.
- (14) Zoretic, P. A.; Chen, Z.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7909.
- (15) (a) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693. (b) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307. (c) Inanaga, J.; Ujikawa, O.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1737. (d) Molander, G. A.; Kenny, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236.
- (16) Buchi, G.; Inman, C. G.; Lipinsky, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327.
- (17) Hammond, G. S.; Saltiel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4983.
- (18) Ismaili, H.; Pitre, S. P.; Scaiano, J. C. *Catal. Sci. Technol.*, **2013**, *3*, 935.
- (19) Shen, Y.; Gu, Y.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12200.
- (20) (a) Mico, A. D.; Maragarita, R.; Piancatelly, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3553. (b) Nakayama, H.; Itoh, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1620.
- (21) Moteki, S. A.; Usui, A.; Selvakumar, S.; Zhang, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11060.
- (22) (a) Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1255. (b) Van Bergen, T. J.; Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4955.
- (23) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1984**, 1093.
- (24) (a) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102. (b) Hari, D. P.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4734. (c) Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566.
- (25) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77.
- (26) (a) Nagib, D. A.; Scott, M. E. MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875. (b) Shih, H.-W.; Vander Wal, M. N.; Grange, R. L. MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600.

- (27) Choi, G. J.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9226.
- (28) Weinberg, D. R.; Gagliardi, C. J.; Hull, J. F.; Murphy, C. F.; Kent, C. A.; Westlake, B. C.; Paul, A.; Ess, D. H.; McCafferty, D. G.; Meyer, T. J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4016.
- (29) (a) Miller, D. C.; Choi, G. J.; Orbe, H. S.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13492. (b) Lucas Q. Nguyen, L. Q.; Knowles, R. R. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2894. (c) Gentry, E. C.; Knowles, R. R. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1546. (d) Yayla, H. G.; Wang, H.; Tarantino, K. T.; Orbe, H. S.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10794. (e) Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature* **2016**, *539*, 268. (f) Zhu, Q.; Graff, D. E.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 741.
- (30) (a) Nani, R. R.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7304. (b) Faust, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2495. (c) Gopal, P. R.; Prabakar, A. C.; Chandrashekar, E. R. R.; Bhaskar, B. V.; Somaiah, P. V. *J. Chin. Chem. Soc.* **2013**, *60*, 639. (d) Ghosh, N.; Sheldrake, H. M.; Searcey, M. P. K. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2009**, *9*, 1494. (e) Zeichmeister, K.; Brandl, F.; Hoppe, W.; Hecker, E.; Opferkuch, H. J.; Adolf, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *47*, 4075.
- (31) Baldwin, J. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1197.
- (32) (a) Buchner, E. *Ber.* **1896**, *29*, 106. (b) Frey, B.; Wells, A. P.; Rogers, D. H.; Mander, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1914.
- (33) Maximilian F. Koch, M. F.; Harteis, S.; Blank, I. D.; Pestel, G.; Tietze, L. F.; Ochsenfeld, C.; Schneider, S.; Sieber, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13550.
- (34) (a) Ogbourne, S. M.; Suhrbier, A.; Jones, B.; Cozzi, S.; Boyle, G. M.; Morris, M.; McAlpine, D.; Johns, J.; Scott, T. M.; Sutherland, K. P.; Gardner, J. M.; Le, T. T. T.; Lenarczyk, A.; Aylward, J. H.; Parsons, P. G. *Cancer Research* **2004**, *64*, 2833. (b) Mulder, J. G.; Diepenhorst, P.; Plieger, P.; Brüggemann-Rotgans, I. E. M. PCT Int. Appl. WO 93/02,083; *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 185844z. (c) Yoshida, M.; Ezaki, M.; Hashimoto, M.; Yamashita, M.; Shigematsu, N.; Okuhara, M.; Kohsaka, M.; Horikoshi, K. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 748. (d) Tachibana, K.; Matsumoto, M.; Togashi, H.; Kojima, T.; Morimoto, Y.; Kemmotsu, O.; Yoshioka, M. *Neurosci. Lett.* **2004**, *357*, 91. (e) Adkins, J. C.; Noble, S. *Drugs* **1998**, *56*, 1055.
- (35) (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323. (b) Taillemaud, S.; Dietcxsens, N.; Gagnon, A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14108. (c) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353. (d) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651.
- (36) (a) Marianne, B.; Therese, B. H.; Tore, B. *Synlett* **2014**, *25*, 221. (b) Nani, R. R.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7304. (c) Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970. (d) Pons, A.; Beucher, H.; Ivashkin, P.; Lemonnier, G.; Poisson, T.; Charette, A. B.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1790.
- (37) (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353. (b) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240. (c) Papageorgiou, C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641.
- (38) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevskii, D. A. *Synthesis* **1991**, 234.

- (39) Kamimura, A.; Takeuchi, R.; Ikeda, K.; Moriyama, T.; Sumimoto, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2236.
- (40) Kanai, N.; Nakayama, H.; Tada, N.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1948.
- (41) (a) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257. (b) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845.
- (42) (a) Attanasi, O. A.; Merino, P.; Spinelli, D. *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*; Royal Society of Chemistry, **2016**. (b) Sahn, J. J.; Granger, B. A.; Martin, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7659. (c) Kaur, N.; Dwivedi, J.; Kishore, D. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 1671. (d) Rizzo, A.; Harutyunyan, S. R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6570. (e) Martin, S. F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2013**, *110*, 73.
- (43) (a) Zard, S. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1603. (b) Zhao, H. B.; Hou, Z. W.; Liu, Z. J.; Zhou, Z. F.; Song, J.; Xu, H. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 587.
- (44) (a) Sun, J.; He, Y.; An, X.-D.; Zhang, X.; Yu, L.; Yu, S. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 977. (b) Tang, J.; Sivaguru, P.; Ning, Y.; Zanoni, G.; Bi, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4026.
- (45) (a) Crespin, L. N. S.; Greb, A.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13093. (b) Reina, D. F.; Dauncey, E. M.; Morcillo, S. P.; Svejstrup, T. D.; Popescu, M. V.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2108.
- (46) Walton, J. C. *Molecules* **2016**, *21*, 660.
- (47) (a) Jackman, M. M.; Im, S.; Bohman, S. R.; Lo, C. C. L.; Garrity, A. L.; Castle, S. L. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 594. (b) Cai, Y.; Jalan, A.; Kubosumi, A. R.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 488. (c) Wang, Y.-F.; Zhang, F.-L.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2842. (d) McBurney, R. T.; Slawin, A. M. Z.; Smart, L. A.; Yu, Y.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7974.
- (48) SET reduction pathway: (a) Jiang, H.; An, X.; Tong, K.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Yu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4055. (b) Davies, J.; Booth, S. G.; Essafi, S.; Dryfe, R. A. W.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14017. SET oxidation pathway: (c) Jiang, H.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12273. (d) Davies, J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13361.
- (49) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075
- (50) Shimada, Y.; Hattori, K.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *Synthesis* **2013**, *45*, 2684.
- (51) (a) Yu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Wang, P.-Z.; Yang, M.-N.; Liang, D.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 738. (b) Ohsawa, A.; Kawaguchi, T.; Igeta, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 4352.
- (52) (a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080. (b) Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735. (c) Bachrach, S. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2466.
- (53) Markus D. Kärkäs, M. D. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4999.
- (54) (a) Patil, S.; Kamath, S.; Sanchez, T.; Neamati, N.; Schinazic, R. F.; Buolamwini, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1212. (b) Lehtiö, L.; Jemth, A.; Collins, R.; Loseva, O.; Johansson, A.; Markova, N.; Hammarström, M.; Flores, A.; Holmberg-Schiavone, L.; Weigelt, J.; Helleday, T.; Schüler, H.; Karlberg, T. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3108. (c) Pegoraro, S.; Lang, M.; Dreker, T.; Kraus, J.; Hamm, S.; Meere, C.; Feurle, J.; Tasler, S.; Prütting, S.; Kuras, Z.; Visan, V.; Grissmer, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2299. (d) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1126.

- (55) (a) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805. (b) Hartwig, J.F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852.
- (56) (a) Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Clark, C. G.; Deudon, S.; Jadhav, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415. (b) Rao, K. S.; Wu, T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7735.
- (57) (a) Van der Plas, H. C. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 462. (b) Makosza, M.; Winiarski, J. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 282. (c) Kaga, A.; Hayashi, H.; Hakamata, H.; Oi, M.; Uchiyama, M.; Takita, R.; Chiba, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11807. (d) Tay, N. E. S.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16100.
- (58) (a) Ames, D. E.; Opalko, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1919. (b) Siddiqui, M. A.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5463. (c) Furuta, T.; Kitamura, Y.; Hashimoto, A.; Fujii, S.; Tanaka, K.; Kan, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 183. (d) Karthikeyan, J.; Cheng, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9880. (e) Ishida, N.; Nakanishi, Y.; Moriya, T.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1047.
- (59) Gui, Q.; Zhiyong Yang, Z.; Chen, X.; Liu, J. Tan, Z.; Guo, R.; Yu, W. *Synlett* **2013**, *24*, 1016.
- (60) Kikugawa, Y.; Nagashima, A.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Shiiya, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739.
- (61) Liang, D.; Yu, W.; Nguyen, N.; Deschamps, J. R.; Imler, G. H.; Li, Y.; MacKerell, A. D. Jr.; Jiang, C.; Xue, F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3589.
- (62) Moon, Y.; Jang, E.; Choi, S.; Hong, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 240.
- (63) Yamaguchi, T.; Yamaguchi, E.; Itoh, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1282.
- (64) (a) Romero, N. A.; Margrey, K. A.; Tay, N. E.; Nicewicz, D. A. *Science* **2015**, *349*, 1326. (b) Margrey, K. A.; McManus, J. B.; Bonazzi, S.; Zecri, F.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11288.
- (65) Gopinath, P.; chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 700.
- (66) Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 470.
- (67) Hodgson, D. M.; Humphreys, P. G.; Miles, S. M.; Brierley, C. A. J.; Ward, J. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10009.
- (68) Lee, A. S.-Y.; Tsao, K.-W.; Chang, Y.-T.; Chu, S.-F. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 519.
- (69) Murphy, J. A.; Mahesh, M.; McPheators, G.; Anand, R. V.; McGuire, T. M.; Carling, R.; Kennedy, A. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3233.
- (70) Narender, T.; Sarkar, S.; Rajendar, K.; Tiwari, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6140.
- (71) Tobias, J.; Martin, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114.
- (72) Ding, Y.; Li, B.; Zhang, G. *ARKIVOC*, **2007**, *14*, 322.
- (73) Malik, G.; Guinchard, X.; Crich, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 596.
- (74) Triandafillidi, I.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 106.
- (75) Fernando, P.-C.; Lymer, J.; Scanlan, E. M.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11908.
- (76) Yudasaka, M.; Maruyama, T.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *4*, 550.
- (77) Morack, T.; Metternich, J. B.; Gilmour, R. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1316.
- (78) Meltzer, P. C.; Blundell, B.; Yong, Y. F.; Chen, Z.; George, C.; Gonzalez, M. D.; Madras, B. K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2982.

- (79) Dai, J.-J.; Xu, W.-T.; Wu, Y.-D.; Zhang, W.-M.; Gong, Y.; He, X.-P.; Zhang, X.-Q.; Xu, H.-J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 911.
- (80) Li, Y.; Ding, Y.-J.; Wang, J. Y.; Su, Y.-M.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2574.
- (81) Kehl, A.; Breising, V. M.; Schollmeyer, D.; Waldvogel, S. R. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17230.