

令和元年度 修士論文

ルイス酸触媒による分子内環化付加反応
シクロブタン縮環窒素 6.7 員環の
立体選択的合成

奈良教育大学大学院 教育学研究科 修士課程

教科教育専攻 理科教育専修 有機化学（山崎）研究室

学籍番号 183402 岩田健太郎

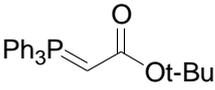
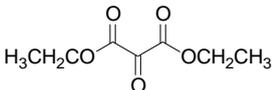
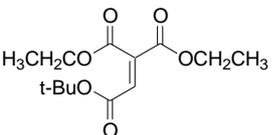
目次

化合物一覧	3
第1章 緒言	
1-1 有機化学の誕生	8
1-2 有機合成化学の発展	9
1-3 有機化学と教育	10
1-4 本研究の目的と内容	11
第2章 結果と考察	
2-1 1,1-Diethyl 2-tert-buthyl ethene-1,1,2-tricarboxylate の合成	20
2-2 trans-N-benzyl-N-(4-p-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成	21
2-3 trans-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成	29
2-4 cis-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成	35
2-5 trans-N-benzyl-N-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethenetricarboxylate の合成	42
2-6 trans-N-benzyl-N-(4-p-chlorophenyl-3-butenyl) amide of ethenetricarboxylate のルイス酸触媒による分子内環化付加反応	49
2-7 trans-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate のルイス酸触媒による分子内環化付加反応	53
2-8 cis-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate のルイス酸触媒による分子内環化付加反応	57
2-9 総括	58
第3章 実験	
3-1 一般の部	62
3-2 1,1-Diethyl 2-tert-buthyl ethene-1,1,2-tricarboxylate の合成	64
3-3 trans-N-benzyl-N-(4-p-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成	66
3-4 trans-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成	83
3-5 cis-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成	102
3-6 trans-N-benzyl-N-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethenetricarboxylate の合成	116
3-7 trans-N-benzyl-N-(4-p-chlorophenyl-3-butenyl) amide of ethenetricarboxylate のルイス酸触媒による分子内環化付加反応	133
3-8 trans-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate のルイス酸触媒による分子内環化付加反応	136

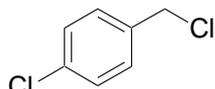
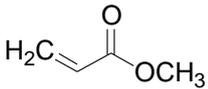
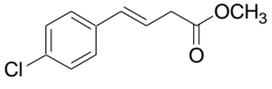
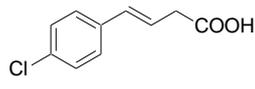
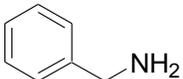
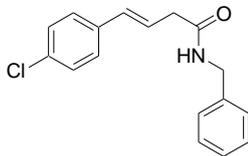
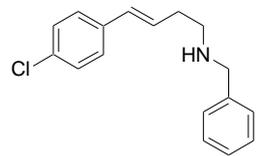
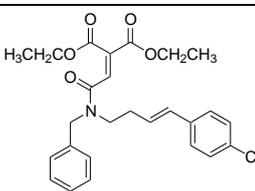
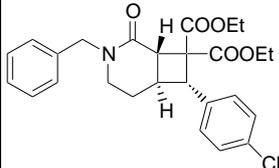
3-9 cis-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate のルイス酸触媒による分子内環化付加反応.....	142
第4章 参考文献と謝辞	
4-1 参考文献.....	145
4-2 謝辞.....	146
 付録	
NMR スペクトルデータ.....	148

化合物一覽

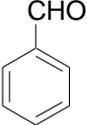
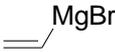
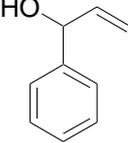
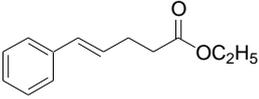
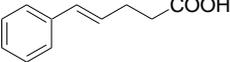
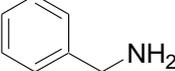
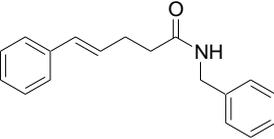
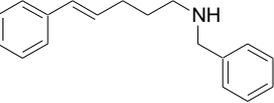
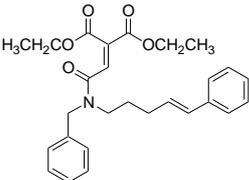
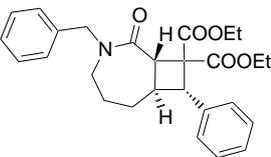
1,1-Diethyl 2-tert-butyl ethene-1,1,2-tricarboxylate

1 C ₂₄ H ₂₅ O ₂ P	2 C ₇ H ₁₀ O ₅	3 C ₁₃ H ₂₀ O ₆
376.43	174.15	272.3
		

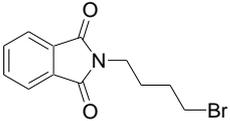
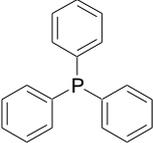
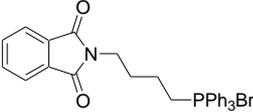
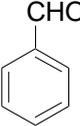
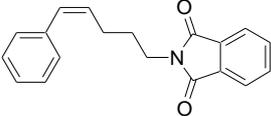
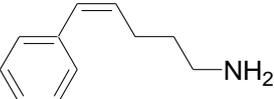
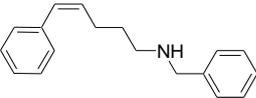
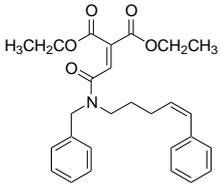
trans-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate

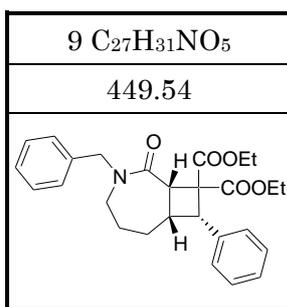
1 C ₇ H ₆ Cl ₂	2 C ₄ H ₆ O ₂	3 C ₁₁ H ₁₁ ClO ₂	4 C ₁₀ H ₉ ClO ₂
161.03	86.09	210.66	196.63
			
5 C ₇ H ₉ N	6 C ₁₇ H ₁₆ ClNO	7 C ₁₇ H ₁₈ ClN	8 C ₂₆ H ₂₈ ClNO ₅
107.16	285.77	271.78	469.96
			
9 C ₂₆ H ₂₈ ClNO ₅			
469.96			
			

trans-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate

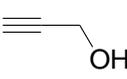
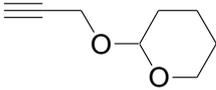
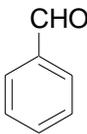
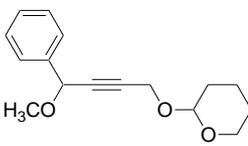
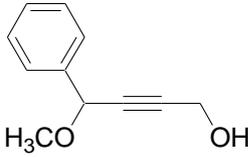
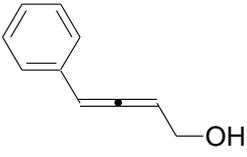
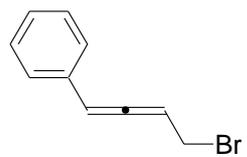
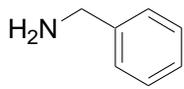
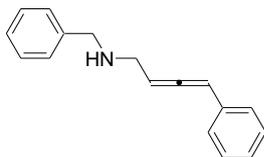
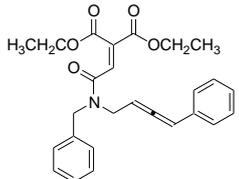
1 C ₇ H ₆ O	2 C ₂ H ₃ BrMg	3 C ₉ H ₁₀ O	4 C ₁₃ H ₁₆ O ₂
106.12	131.26	134.18	204.26
			
5 C ₁₁ H ₁₂ O ₂	6 C ₇ H ₉ N	7 C ₁₈ H ₁₉ NO	8 C ₁₈ H ₂₁ N
176.21	107.16	265.35	251.37
			
9 C ₂₇ H ₃₁ NO ₅	10 C ₂₇ H ₃₁ NO ₅		
449.54	449.54		
			

cis-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate

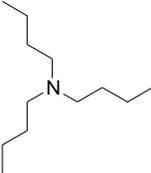
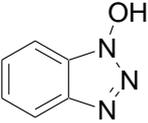
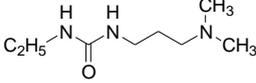
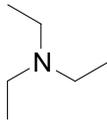
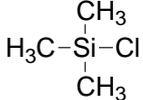
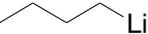
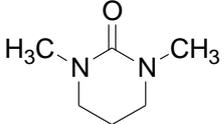
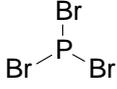
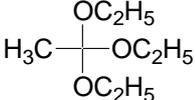
1 C ₁₂ H ₁₂ BrNO ₂	2 C ₁₈ H ₁₅ P	3 C ₃₀ H ₂₇ BrNO ₂ P	4 C ₇ H ₆ O
282.14	262.3	544.42	106.12
			
5 C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	6 C ₁₁ H ₁₅ N	7 C ₁₈ H ₂₁ N	8 C ₂₇ H ₃₁ NO ₅
291.34	161.24	251.37	449.54
			



trans-*N*-benzyl-*N*-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethenetricarboxylate

1 C ₃ H ₄ O	2 C ₅ H ₈ O	3 C ₁₈ H ₁₂ O ₂	4 C ₇ H ₆ O
56.06	84.12		
			
5 CH ₃ I	6 C ₁₆ H ₂₀ O ₃	7 C ₁₁ H ₁₂ O ₂	8 C ₁₀ H ₁₀ O
141.94	260.33	176.21	146.19
CH ₃ I			
9 C ₁₀ H ₉ Br	10 C ₇ H ₉ N	11 C ₁₇ H ₁₇ N	12 C ₂₆ H ₂₇ NO ₅
209.08	107.15	235.32	433.50
			

その他合成試薬

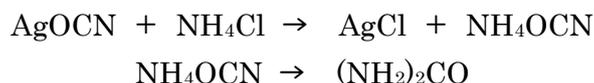
$C_{12}H_{27}N(nBu_3N)$	$C_6H_5N_3O(HOBT)$	$C_8H_{19}N_3O(EDCI)$	$C_6H_5N_3O(Et_3N)$
185.35	135.12	191.7	101.19
			
$C_3H_9ClSi(TMSCl)$	$C_4H_9Li(n-BuLi)$	$C_6H_{12}N_2O(DMPU)$	Br_3P
108.64	64.06	128.18	270.69
			
C_5H_5N	$C_8H_{18}O_3$		
79.10	162.23		
			

第 1 章

緒言

1-1 有機化学の誕生

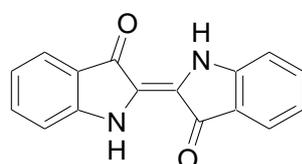
19 世紀の初めまで、今日の有機化合物は生物だけが作り出せるという「生氣説」が支配的であった。1828 年ウェーラー（1800～1882）は当時、無機物と考えられていたシアン酸アンモニウムから尿素を合成して、有機物がフラスコの中でもつくられることを示した。



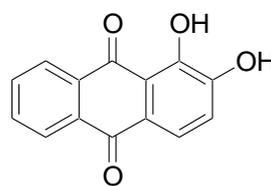
また、ヘルマン・コルベ（1818～1884）は二硫化炭素から酢酸を合成し決定的に「生氣説」を覆すことになった。元素分析の技術が高まると、明らかに異なる 2 つの化合物が同じ分子式をもちうる新しい問題が生じてきた。ベルセーリウス（1779～1848）は、1830 年にこの事実を同数、同種類の原子からできていても、分子内での原子のつながり方が異なる「異性体」の概念で説明した。有機化合物の数が増えると、それらを整理するシステムが必要になってきた。リービッヒ（1803～1873）は、ウェーラーとともに化合物を特徴づける部分構造を見だし、それらを「基」と呼んで有機物の分離に用いた。有機化合物の構造に関して、ファントホッフ（1862～1911）とル・ベル（1847～1930）は 1874 年に、4 価の炭素原子がつくる構造に対して「炭素正四面体説」を唱えた。ファントホッフは炭素原子を四面体として取り扱い、原子または原子団が結合する場合、2 つの鏡像関係にある構造があることを示した。ル・ベルはより抽象的に、炭素原子についた 4 つの異なった原子または原子団をともなう分子は、内部に対称面による補償がなければ光学活性を有することを幾何学的に導出した。当時は実際に分子を見ることはできなかったが、彼らは種々の実験によって炭素正四面体説に矛盾がないことを示した。一方、炭素の数に比べて水素の数が少ないベンゼンの構造は長らく謎であったが、ケクレ（1829～1896）は 1865 年にこの化合物に二重結合と環を組み合わせたベンゼン環構造を提案して問題を解決した。

1-2 有機合成化学の発展

人口の増加と生活水準の向上によって種々の有機化合物の需要が増大した。その背景には医薬品や染料など実用的な面での需要に応える化学産業が発達してきて、新規で有用な物質の合成への要求が高まったことにある。合成染料の分野では、当時、衣服を染める染料は高価な天然染料に限られていた。マラリアの特効薬キニーネの人工合成を追求していたホフマン（1818～1892）が、石炭の利用後に残ったコールタールからアニリンを抽出することに成功した。その当時、ホフマンのもとで助手を務めていたパーキンは、マラリアの特効薬であるキニーネを分解するとアニリンによく似た物質ができることから逆にアニリンなどからキニーネを合成できないかと試しているうちに、1856年偶然にも美しい紫色を発する色素を発見した。パーキンはその色素で絹を染めてみたところ、染料として優れていることがわかった。パーキンはその色素の色がゼニアオイ（フランス語で「モーブ」）の花の美しい紫色に似ていることから「モーブ (mauve)」と命名し工業的な生産を開始した。また、ドイツのバイヤーは、植物の藍から採れる青色の染料「インジゴ」にアニリンが含まれていることから、逆にアニリンから「インジゴ」を合成できるのではないかと考えていた。その後、1868年にバイヤーの弟子のグレーベとリーベルマンが、アカネの根から採れる紅色の染料「アリザリン」、1878年にはバイヤーがついに「インジゴ」の合成を完成させた。



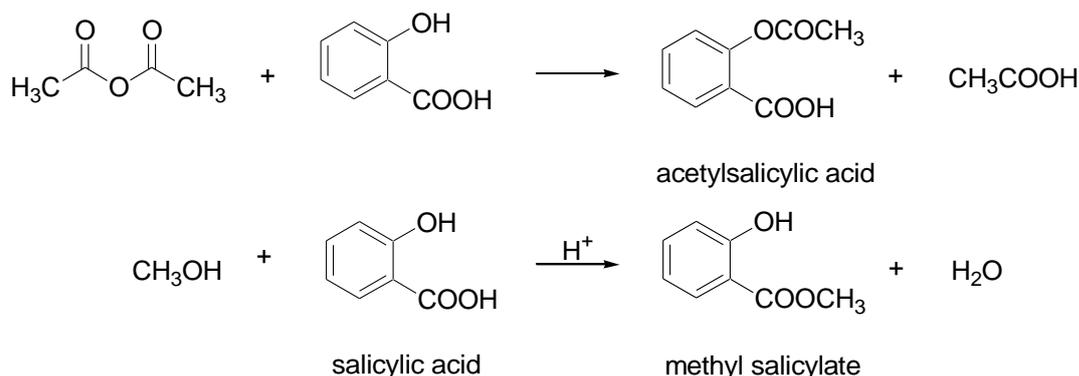
Indigo



Alizarin

医薬品の分野では19世紀にヤナギの樹皮からサリシンという成分が分離され、サリシンを分解するとサリチル酸が得られた。1853年にコルベもフェノールからサリチル酸を合成した。そしてサリシンやサリチル酸には強力な解熱鎮痛作用のあることが見出された。サリシンやサリチル酸は優れた薬理作用があるが、胃腸や腎臓に激しい障害を与えるという強い副作用をもつ欠点もあった。当時の化学者たちは、サリチル酸の誘導体を合成し、薬としての可能性を試していった。こうして生まれたのがアスピリンであった。優れた解熱鎮痛薬として合成されたアセチルサリチル酸は、1899年にドイツのバイエル社が「アスピリン」として発売して世界的な薬となった。

同じくサリチル酸の誘導体であるサリチル酸メチルは湿布薬「商品名：サロンパス」や、軟膏の「商品名：サロメチール」などの消炎鎮痛剤として用いられている。冬緑油と呼ばれるツツジ科の葉から採れる揮発性の油は強い刺激性をもっており、皮膚に擦り込むと吸収されて炎症を抑える作用を示したため打ち身、筋肉の疲れの回復などに盛んに使用された。この冬緑油の主成分がサリチル酸メチルである。



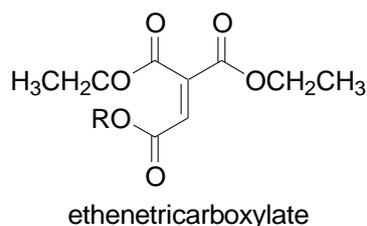
新しい化合物の合成には、新しい手法の開発が必要である。グリニャール（1871～1935）は、マグネシウムが炭素原子と結合したグリニャール試薬を開発した。この炭素原子は極めて反応性が高く、ほかの炭素原子と容易に反応し、新しい炭素-炭素結合をつくった（グリニャール反応）。ウィッティヒ（1897～1987）は有機リン化合物を用いるアルケンの合成反応を発見し、有機合成で広く用いられている。

1-3 有機化学と教育

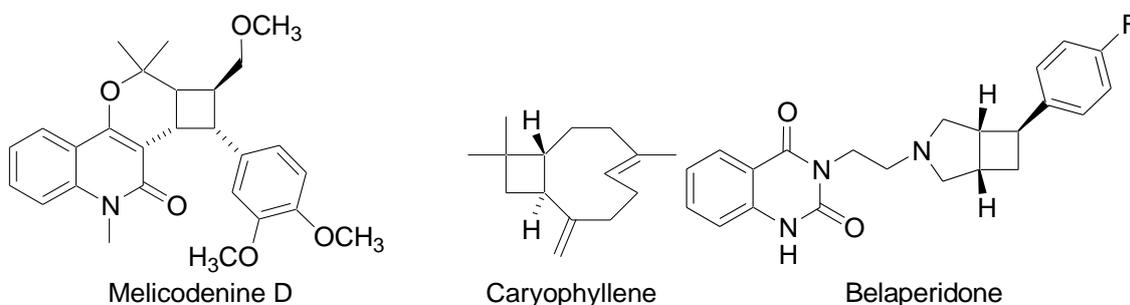
高等学校学習指導要領解説理科編「化学」の内容の構成と取扱いにも有機化合物の重要性について言及されている。有機化合物と人間生活の単元において「(ア) 有機化合物と人間生活 有機化合物がその特徴を生かして人間生活の中で利用されていることを理解すること」とある。ここでは、身の回りで利用されている有機化合物を取り上げそれらがどのような特徴を生かして人間生活の中で利用されているかを理解させることをねらいとしている。医薬品、染料、洗剤などの主な成分について先述したサリチル酸の誘導体、アゾ化合物を紹介している。また、この単元で扱う実験としてサリチル酸の誘導体の合成実験が挙げられている。これと関連して本研究室では高等学校との高大連携事業である「課題研究」を受託しており、スタッフとして参加した。実験室で実際にアセチルサリチル酸とサリチル酸メチルを合成し、合成した物質の構造を確かめるため融点測定、核磁気共鳴スペクトル(NMR)等を行い高度な化学分析の体験を行った。実験を通して有機合成の技術および私たちの生活に重要な有機合成の基礎について学び、有機化合物の性質と利用に関する学習内容の理解を深めるとともに化学的に探究する能力を高めることに寄与すると考える。

1-4 本研究の目的と内容

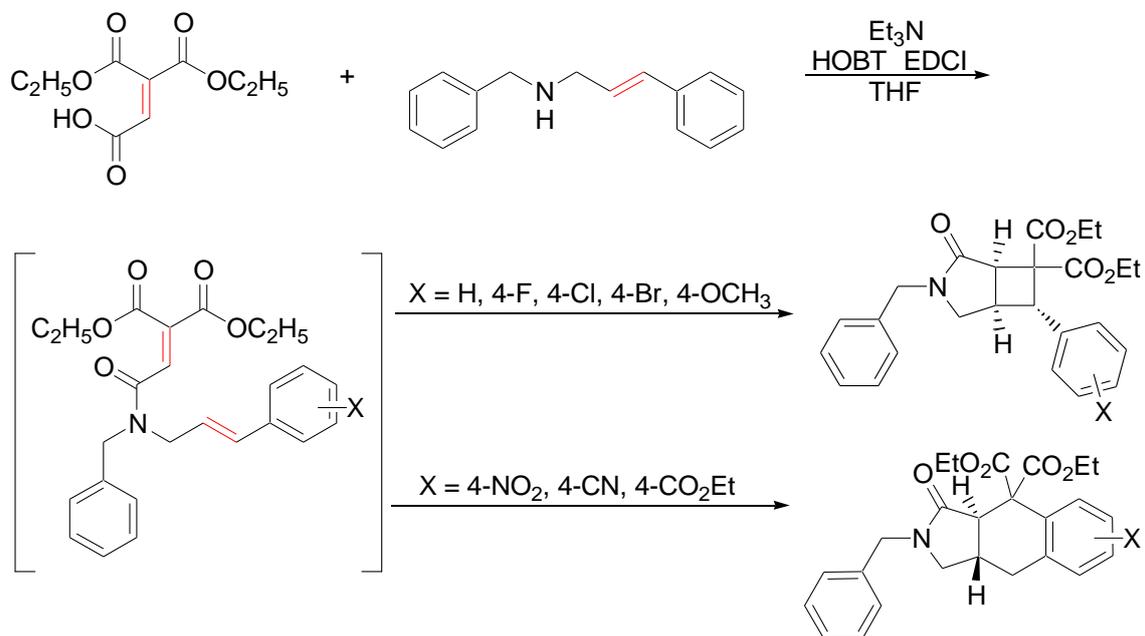
本研究室では、新規反応の開発のために反応性を高める求電子性のカルボニル基をアルケンに3つ導入した物質であるエテントリカルボン酸誘導体を利用して、種々の医薬品などの合成に有用なヘテロ環や炭素環の骨格を形成する環化付加反応を開発することに成功してきた。エテントリカルボン酸は単独でも反応性が高いがルイス酸触媒を用いることにより反応性が向上する。



シクロブタン縮合二環性構造は種々の生物学的に活性な化合物に存在する。メリコデニンはキノリノン骨格とシクロブタン構造を持つ植物アルカロイドの一種である。カリオフィレンはトランス形の三置換アルケン構造を持つ9員環を含む二環性化合物であり、クローブの芳香成分として知られている天然物である。高求電子性のエテントリカルボン酸エステルを用いた分子内反応はそれらの様々な合成反応への応用が期待できる。

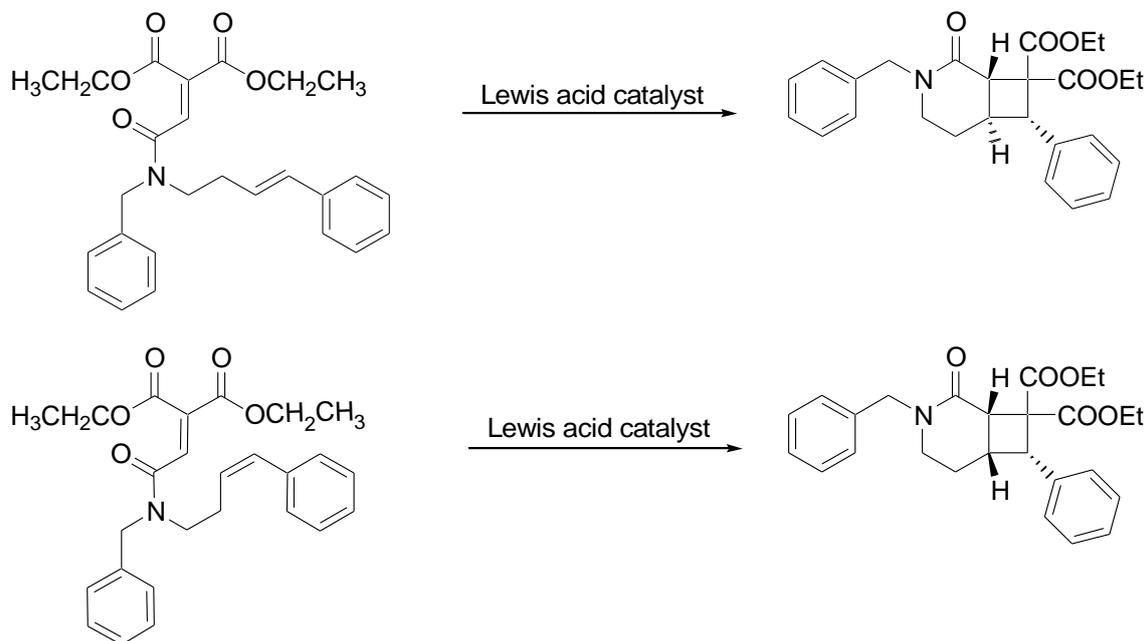


先行研究として Scheme1-4-1 に示すスチレン由来のエテントリカルボン酸アミドの分子内環化付加反応について研究されてきた¹⁴⁾¹⁵⁾。エテントリカルボン酸 1,1-ジエステル及びシンナミルアミン類と EDCI/HOBt/Et₃N との反応は連続的な過程で[4+2] (Diels-Alder 反応)、[2+2]環化付加反応を経由してシクロブタン縮環ピロリジン又はベンゾイソインドール化合物を与えることが分かった。基質の X の置換基がニトロ基-NO₂ やニトリル基-CN などの強い電子吸引性の置換基では、5,6,6 員環型の三環性化合物が得られ、ハロゲンのような弱い電子吸引性の置換基やメトキシ基-OCH₃ などの強い電子供与性の置換基である場合は二環性化合物となる。



Scheme1-4-1. Cinnamylamide of ethenetetracarboxylate 誘導体の分子内環化付加反応

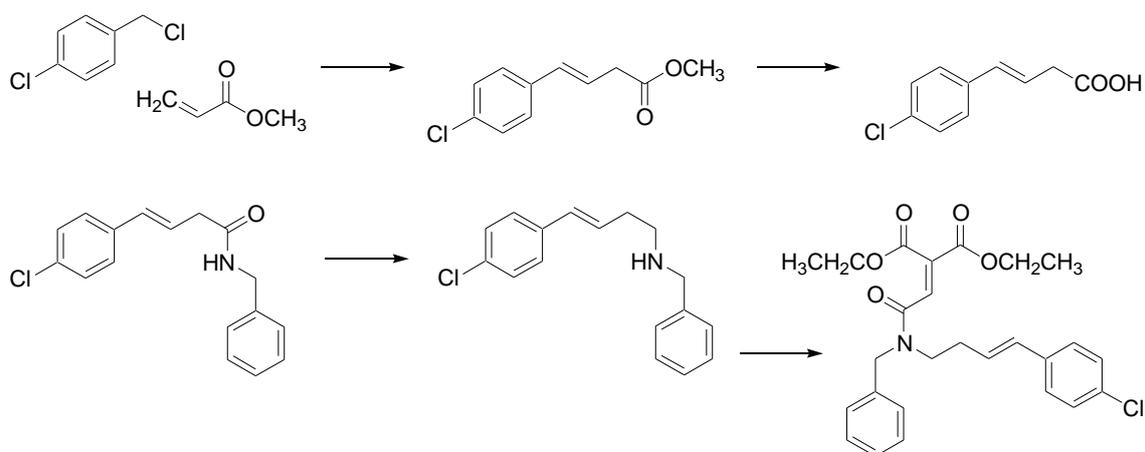
また、エテントリカルボン酸スチレン修飾アミド誘導体のアミン類の炭素鎖を1つ伸長することで、分子内環化付加反応による6,4員環型二環性化合物の合成研究が行われた(廣瀬修論 2017)。その成果として、Scheme1-4-2に示す含窒素6員環縮環シクロブタン形成ではルイス酸触媒を用いると立体選択的に進行することが見出された。



Scheme 1-4-2. *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-phenyl-3-butenyl)amide of ethenetetracarboxylate
のルイス酸触媒による分子内環化付加反応

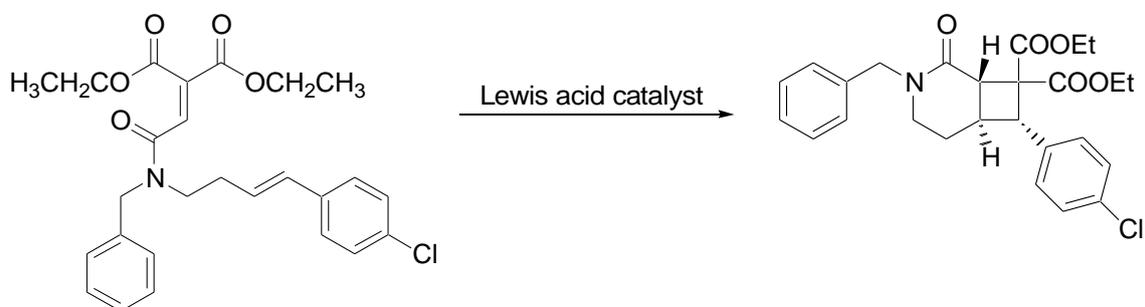
縮合二環性化合物における環縮合部の立体化学は 6,5 縮合環ではシスもトランスも可能である。さらに大きい環でも同様であり、歪みの少ない大きな二環性化合物では一般的に例えば 6,6 環ではトランス縮合環の方が安定である。小さい環を含む 6,4 員環のトランス環縮合は困難であるが可能である。一方、小さい環を含む二環性化合物のシス縮合環は一般的に安定であり、例えばシス縮合の 5,4 6,4 5,5 環は対応するトランス縮合環より安定である。しかし、6,4 環では基質のアルケン部分の幾何異性に依存して立体特異的に縮環部分がそれぞれ異なる生成物が形成されることや、トランス縮環生成物は歪みが大きいにも関わらず選択的に生成することが分かってきた。分子内環化付加反応をより大きな環形成に拡大して立体化学を検証することは興味深いと考える。本研究ではスチレン基を有するエテントリカルボン酸エステルの 6 員環および 7 員環を形成するルイス酸触媒による分子内環化反応について研究を行った。

先行研究を踏まえ、本研究では最初に *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-phenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate のベンゼン環上に置換基を導入した基質でも同様に反応が進行するか、有機合成における汎用性について調べるためにパラ位に塩素を導入した *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-p-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate を合成した。4-Chloro-benzyl chloride と methyl acrylate を出発物質として Scheme1-4-3 に示す合成経路で *trans* 体のエテントリカルボン酸スチレン修飾アミドを合成した。合成方法は文献^{1) 2) 3)}を参考にした。



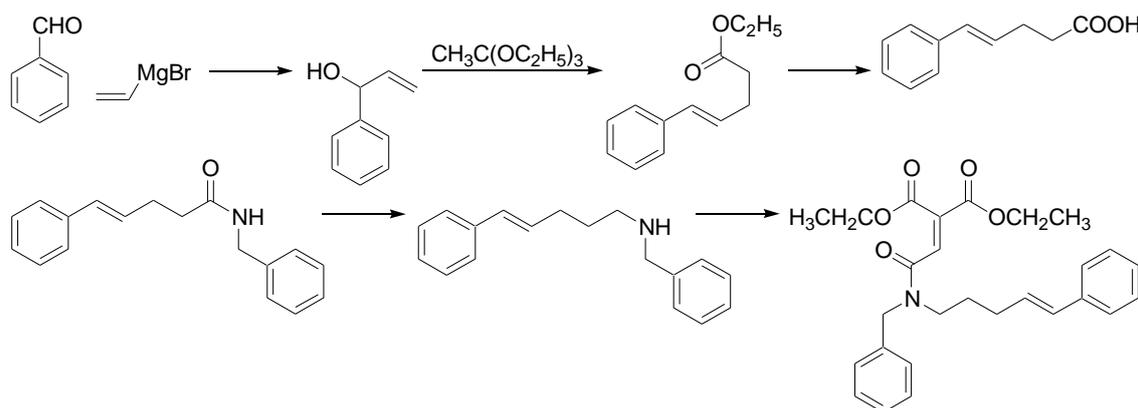
Scheme1-4-3. *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethene tricarboxylate の合成経路

合成した *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethene tricarboxylate を用いて Scheme1-4-4 に示すようにベンゼン環に置換基を導入した場合でも同様に分子内環化付加反応が進行することを期待して実験を行った。種々の Lewis 酸、触媒量、反応時間を検討した。環化付加反応の実験結果から得られた 6,4 トランス縮合環生成物について立体化学および置換基の効果について考察する。

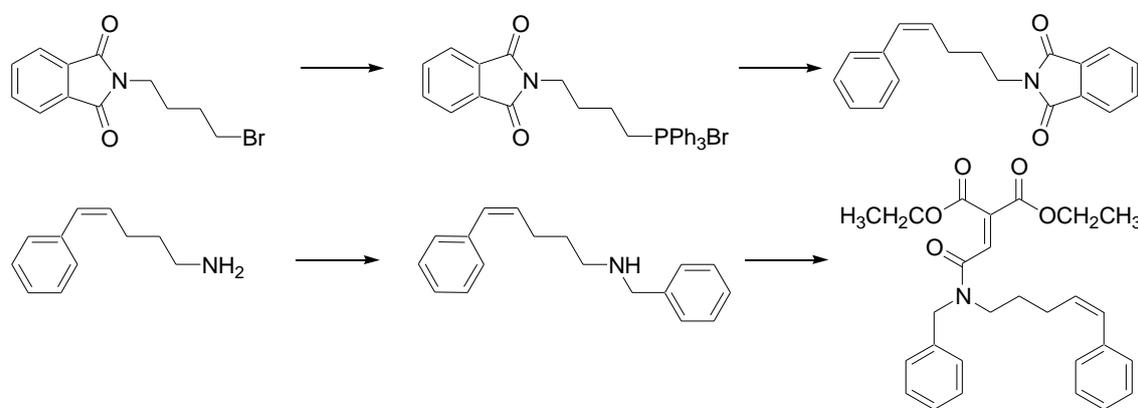


Scheme1-4-4. *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethene tricarboxylate の分子内環化付加反応

続いて *N*-benzyl-*N*-(4-phenyl-3-butenyl)amide of ethenetetracarboxylate の 1 炭素伸長した同族体として *N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetetracarboxylate を合成した。*trans* 体は文献^{4) 5) 6) 7)}を参考にして Scheme1-4-5 に示す合成経路でエテントリカルボン酸スチレン修飾アミドを合成した。*cis* 体は文献^{8) 9) 10)}を参考にして Scheme1-4-6 に示す合成経路でエテントリカルボン酸スチレン修飾アミド合成した。

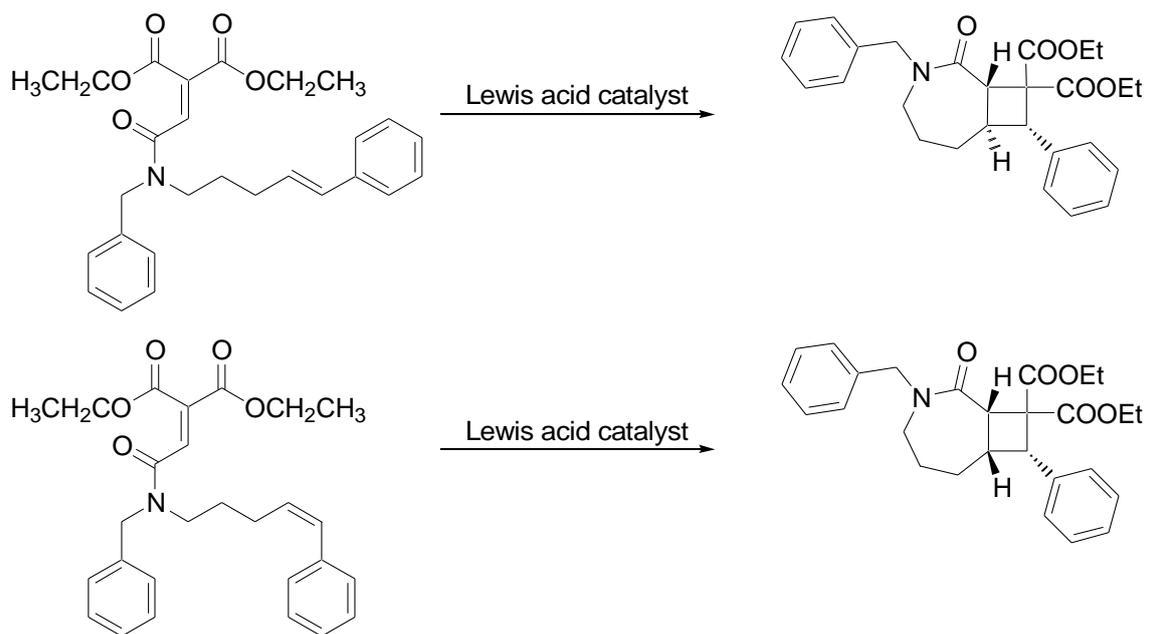


Scheme1-4-5. *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetetracarboxylate の合成経路



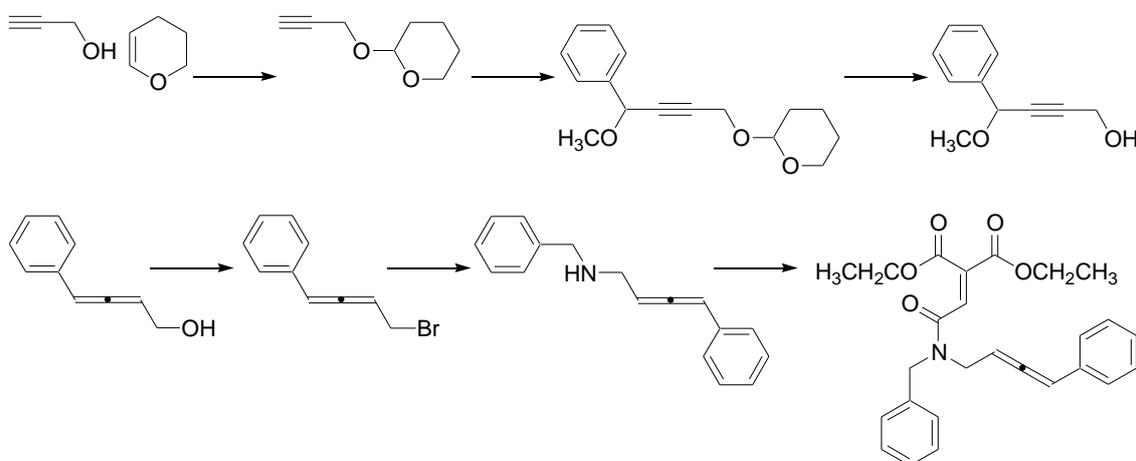
Scheme1-4-6. *cis*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetetracarboxylate の合成経路

合成した *cis* 体および *trans* 体の *N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetetracarboxylate を用いて Scheme1-4-7 に示すような含窒素 7 員環縮環シクロブタン形成を目的とした分子内環化付加反応が進行することを期待して実験を行った。種々の Lewis 酸、触媒量、反応時間の検討を行った。環化付加反応の実験結果から得られた 7,4 員環二環性化合物の同定を行い、立体化学について考察する。

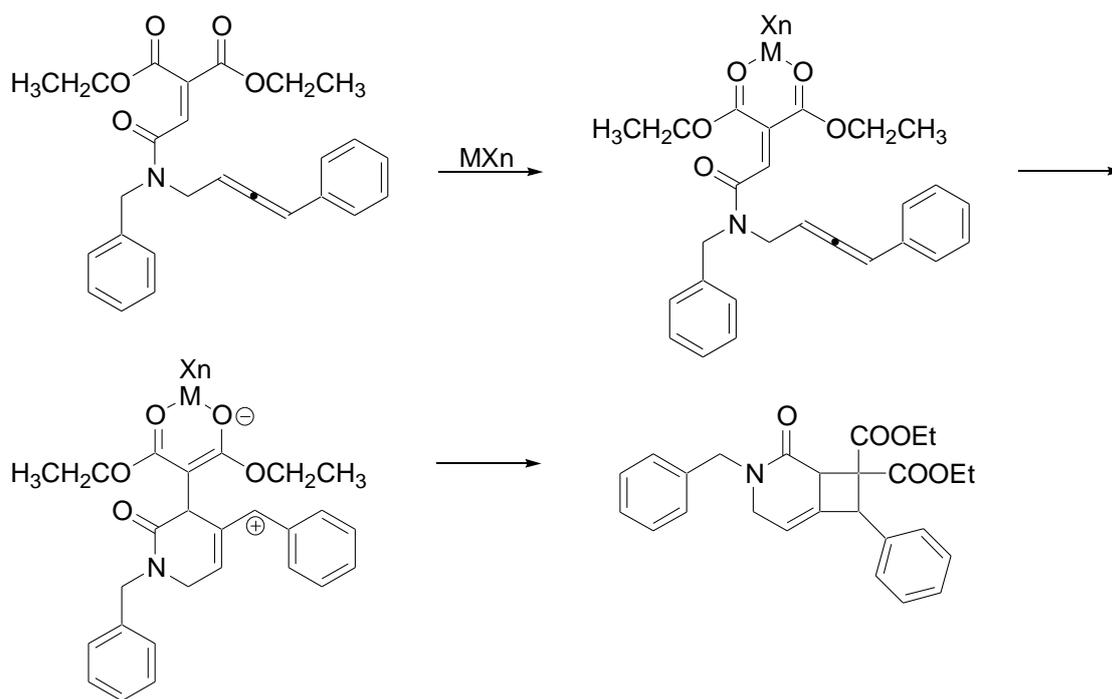


Scheme1-4-7. *N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate
の分子内環化付加反応

また、分子内にアレンを含む *trans-N*-benzyl-*N*'-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethenetricarboxylate の合成を試みた。Scheme1-4-8 に示す合成経路でエテントリカルボン酸アレン誘導体を合成した。合成方法は文献^{11) 12) 13)}を参考にした。一つの炭素原子に二つの二重結合が隣り合っている構造を持つ不飽和化合物をアレンと呼ぶ。炭素の鎖が直線状に伸びた構造をとる中心の炭素が電子不足であることから求核剤に対して高い反応性を持ち不安定であるため、アレン誘導体の環化付加反応における分子の挙動は非常に興味深い。Scheme1-4-9 に示すような反応機構で分子内環化付加反応が進行し、生成物として含窒素 6 員環縮環シクロブタンが得られると考えられる。



Scheme1-4-8. *trans-N*-benzyl-*N*'-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethenetricarboxylate の合成経路

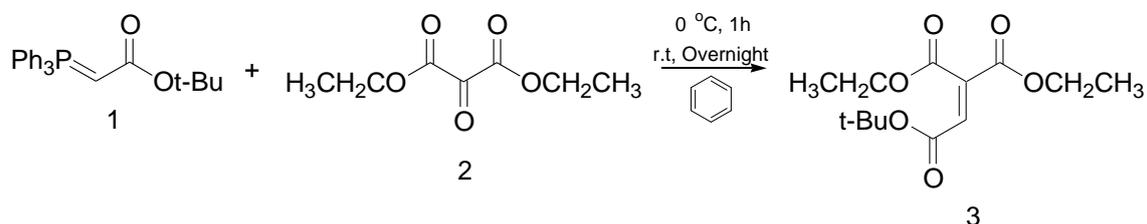


Scheme1-4-9. *trans*-*N*-benzyl-*N*-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethenetricarboxylate の分子内環化付加反応の予想反応機構

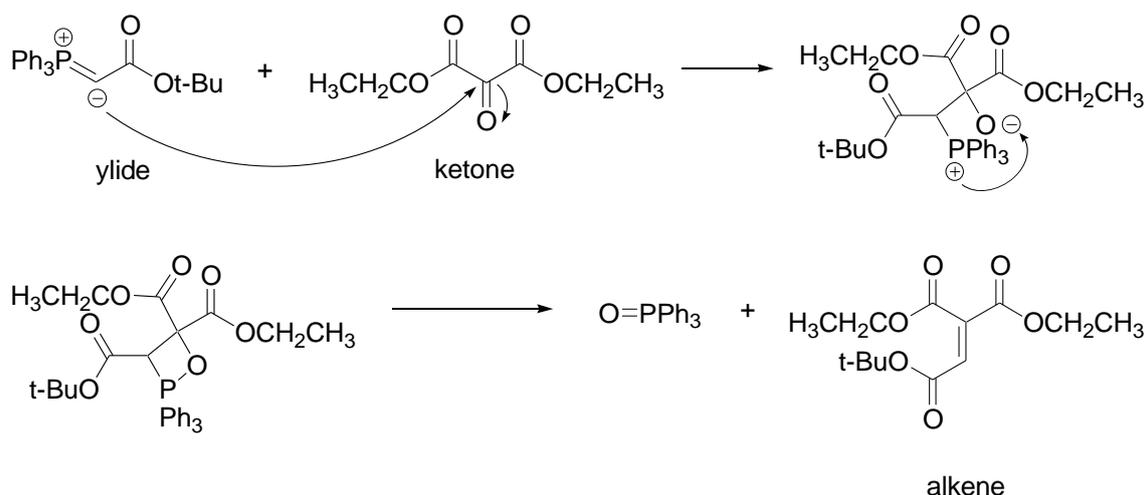
第 2 章

結果と考察

2-1 1,1-Diethyl 2-tert-butyl ethene-1,1,2-tricarboxylate の合成



1,1-Diethyl 2-tert-butyl ethene-1,1,2-tricarboxylate をカルボ t ブトキシメチレントリフェニルホスホラン(Carbobutoxymethylene)triphenyl phosphorane(1)とケトマロン酸ジエチル Diethyl ketomalonate(2)を用いた Wittig 反応により合成した。(3)を収率 70~71%で得た。反応機構を Scheme1-1 に示す。



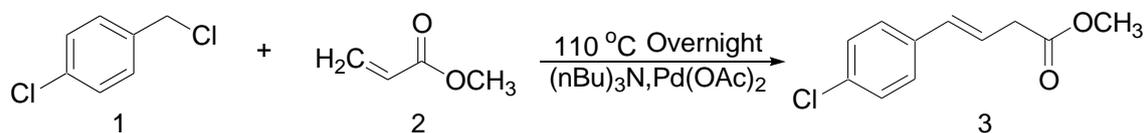
Scheme2-1.Wittig 反応の機構

アルデヒドとケトンは Wittig 反応と呼ばれる求核付加反応によってアルケンに変換される。Wittig 反応とは、カルボニル化合物とホスホニウムイリドとして知られている反応剤との反応である。イリドとは隣接する原子がそれぞれ正と負の電荷を持つ反応剤である。ホスホニウムイリドはホスホニウム塩を強塩基によって脱プロトン化することにより生成する。

Wittig 反応の反応機構は求核剤のカルボニル基への攻撃によって反応が開始する。求核剤となるのはトリフェニルホスホニウムイリド R₂C=PPh₃ のカルボアニオン部位である。この付加反応により負に荷電した酸素原子が生成し、これが正に荷電したリン原子を攻撃しオキサホスフェタンと呼ばれる四員環中間体が生成する。オキサホスフェタンは直ちに分解し、アルケンとトリフェニルホスフィンオキシド O=PPh₃ を与える。

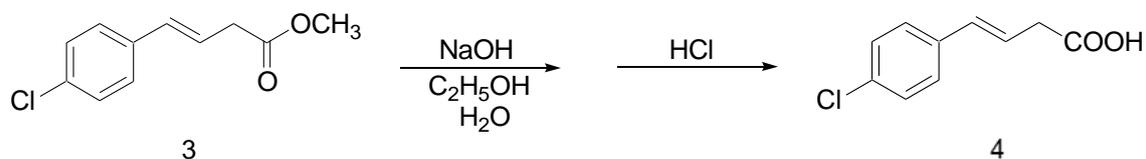
2-2 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成

2-2-1 *trans*-methyl-4-chlorophenyl-3-butenate の合成

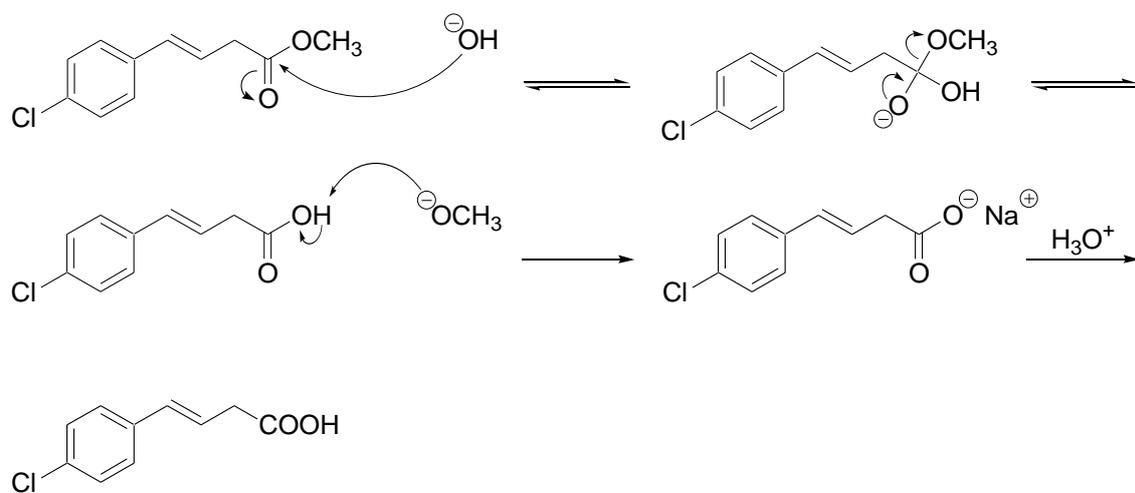


参考文献¹⁾²⁾に従って Heck 反応により 4-クロロベンジルクロリド 4-Chloro-benzyl chloride(1) とアクリル酸メチル methyl acrylate(2)から *trans*-methyl-4-chlorophenyl-3-butenate(3)を合成した。カラムクロマトグラフィーで精製し収率 65~95%で(3)を得た。Heck 反応はパラジウム錯体を触媒として、塩基存在下、アルケンと有機ハロゲン化物をカップリングさせ、新しいアルケンを生成する反応である。

2-2-2 *trans*-4-chlorophenyl-3-butenic acid の合成



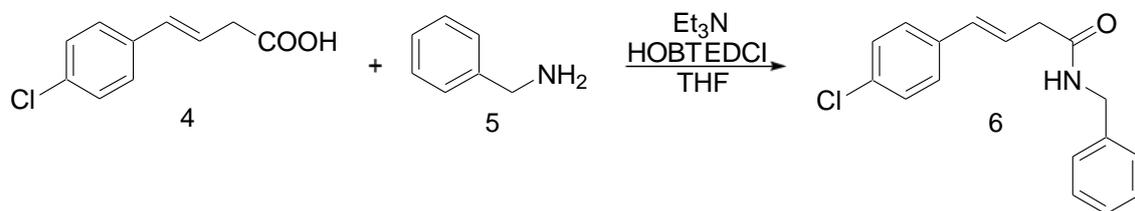
trans-methyl-4-chlorophenyl-3-butenate(3)を塩基性条件下で加水分解を行い *trans*-4-chlorophenyl-3-butenic acid (4)を合成した。再結晶で精製し、(4)を収率 37~70%で得た。Entry1 は精製せず(4)を収率 84%で得た。生成物をそのまま次の実験に用いた。反応機構を Scheme2-2-1 に示す。



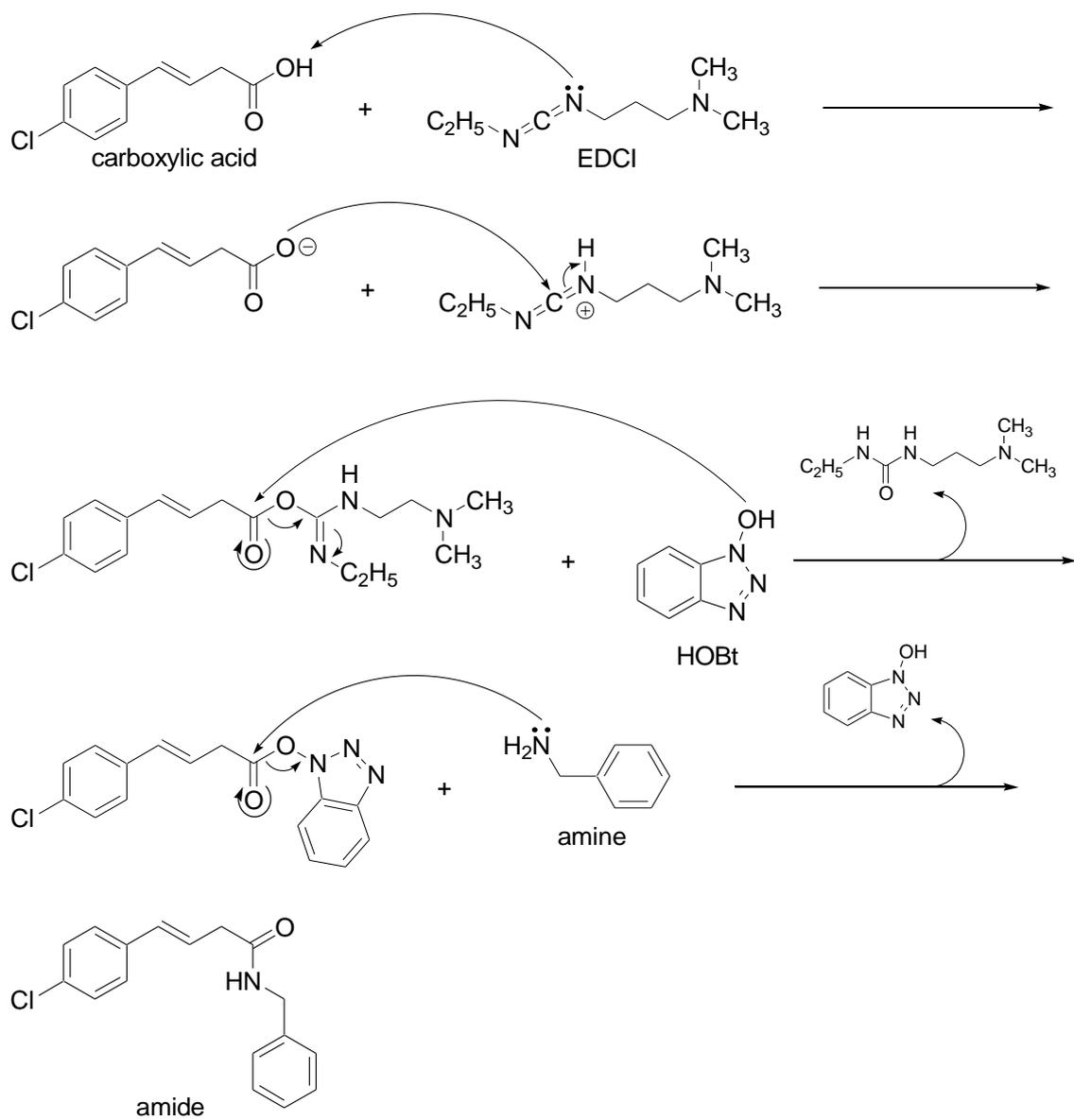
Scheme 2-2-1. エステルの加水分解

エステルの加水分解は求核アシル置換反応の機構によって進行する。この反応では水酸化物イオンが求核試薬となってエステルのカルボニル基に付加して四面体中間体を形成する。次にアルコキシドイオンが脱離してカルボン酸が生成する。アルコキシドイオンがカルボン酸からプロトンを引き抜き、カルボキシラートイオンを与える。加水分解が完了した後、HCl 水溶液を加えてカルボキシラートイオンをプロトン化すると、遊離のカルボン酸が生成する。塩基性条件でカルボン酸は速やかに脱プロトン化されてカルボン酸塩になるので、逆反応は起こらない。

2-2-3 *trans*-*N*-benzyl-4-chlorophenyl-3-butenylamide の合成



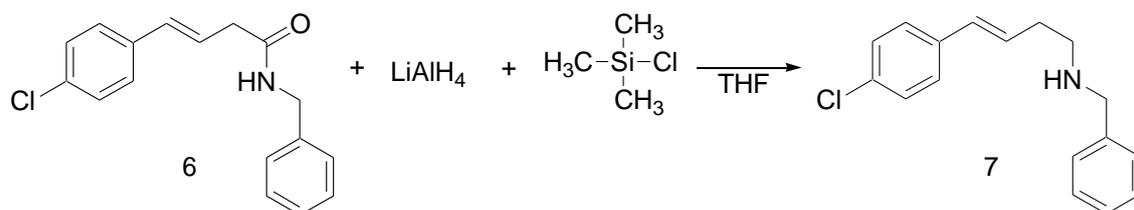
trans-4-chlorophenyl-3-butenoic acid (4) を EDCI(1.04 eq)/HOBT(2 eq)/Et₃N(1.0 eq) を用いてベンジルアミン benzyl amine(5) と反応させて *trans*-*N*-benzyl-4-chlorophenyl-3-butenylamide を合成した。Entry1~3,10 は生成物を吸引ろ過して不純物を除去し少量のジエチルエーテルで洗浄し(6)を収率 56~75%で得た。Entry4~9 は精製せず、(5)を収率 86~96%で得た。生成物をそのまま次の実験に用いた。この反応機構を Scheme2-2-2 に示す。



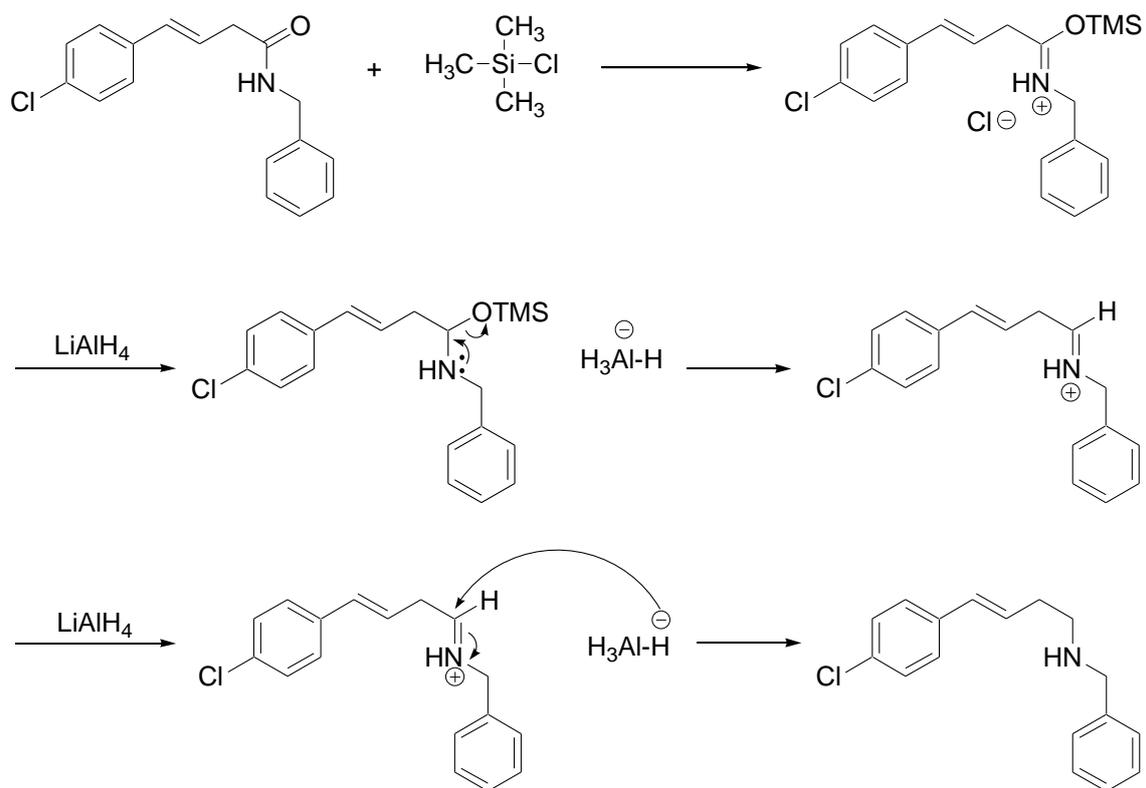
Scheme2-2-2.EDCI/HOBt/ Et_3N 存在下でのアミド合成

アミドはカルボン酸とアミンを強酸性条件下で縮合させることで得られる。これは平衡反応であり、この平衡をアミド側に偏らせるためには、基質のどちらか一方を大過剰に用いることや生成する水を加熱により除去することが必要となる。しかし、カルボン酸、アミンがともに高価で貴重な場合、基質の一方を過剰に用いることは非経済的なため、この方法は適切ではない。また、熱に不安定な物質に適用させるのも困難である。したがって、穏和な条件下合成するためには縮合剤を用いる必要がある。カルボン酸のアミド化ではカルボン酸側の活性化が重要であり、活性化されたカルボキシ基にアミンが求核付加することでアミド結合が生成する。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimideHydrochloride(EDCI・HCl)は、反応終了後の副生成物が分液により除去可能である。また、EDCI は 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1-Hydroxybenzotriazole (HOBT)と共に使われることが多く、この組み合わせは最もよく使われている条件の一つである。

2-2-4 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amine の合成



trans-*N*-benzyl-4-chlorophenyl-3-butenylamide(6)を参考文献³⁾に従い、水素化リチウムアルミニウム LiAlH_4 (3.25 eq)、トリメチルクロロシラン TMSCl (2.8 eq)を用いて *trans*-*N*-benzyl-4-chlorophenyl-3-butenylamine(7)に還元した。カラムクロマトグラフィーで精製し、(7)を収率 35~55%で得た。反応機構を Scheme2-2-3 に示す。

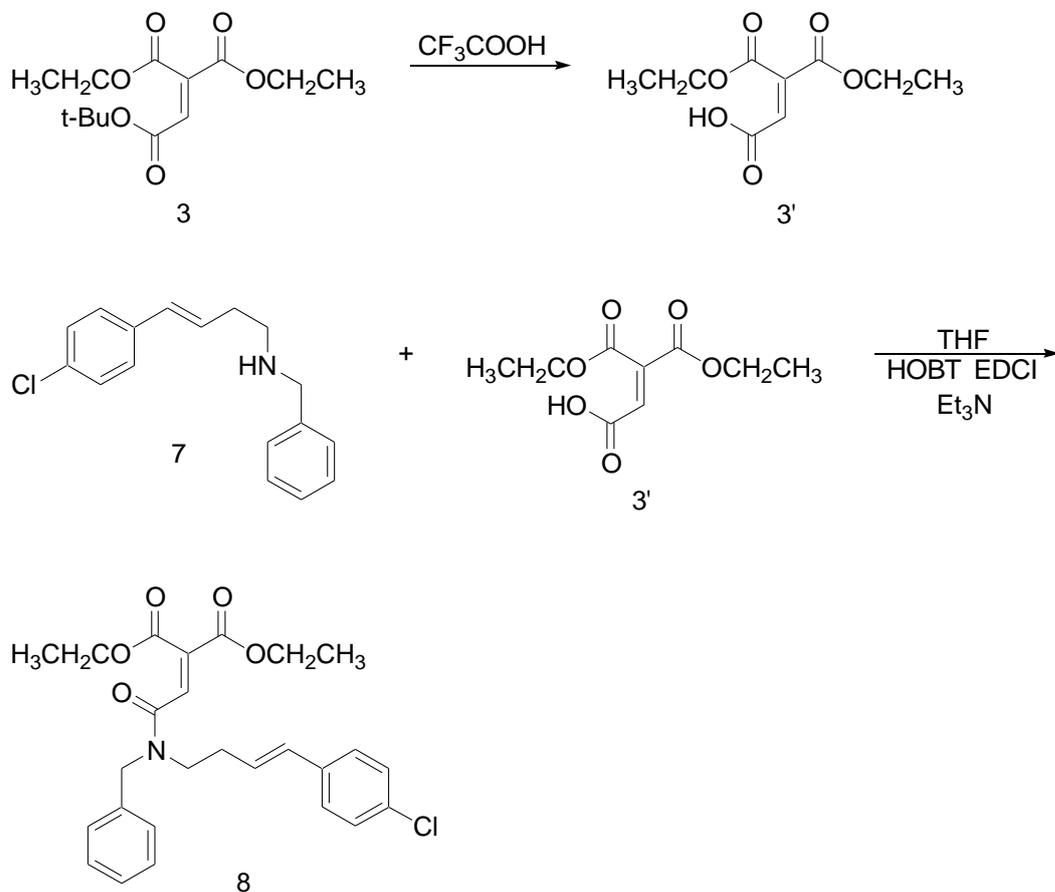


Scheme2-2-3.水素化リチウムアルミニウムを用いた還元

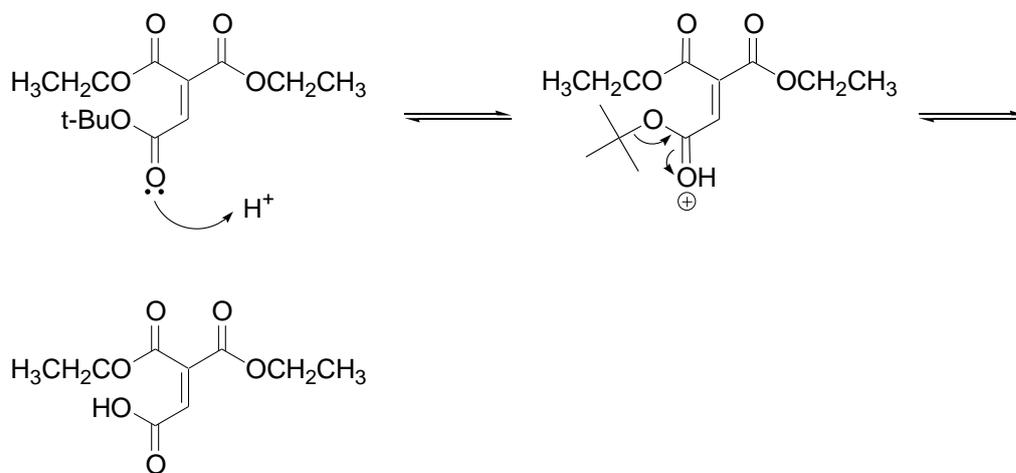
アミドをアミンに還元する方法は水素化リチウムアルミニウム LiAlH₄が用いられる。クロロトリメチルシランはルイス酸としてカルボニル基を活性化し、非常に反応性の高い求電子剤にする。ヒドリドがカルボニル基に付加することにより四面体中間体が生成する。その後、イミニウムイオンを介してアミンが生成する。

2-2-5

trans-N-benzyl-N-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetetracarboxylate の合成



1,1-Diethyl 2-tert-butyl ethene-1,1,2-tricarboxylate (3)をトリフルオロ酢酸で加水分解し、t-Bu エステルをカルボキシル基に変換し、EDCI/HOBt/ Et_3N を用いて *trans*-N-benzyl-N-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amine(7)と反応させて環化反応前駆体 *trans*-N-benzyl-N-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetetracarboxylate (8)を合成した。カラムクロマトグラフィーで精製し、(8)を収率 48~62%で得た。Scheme2-2-4 に脱保護の反応機構を示す。



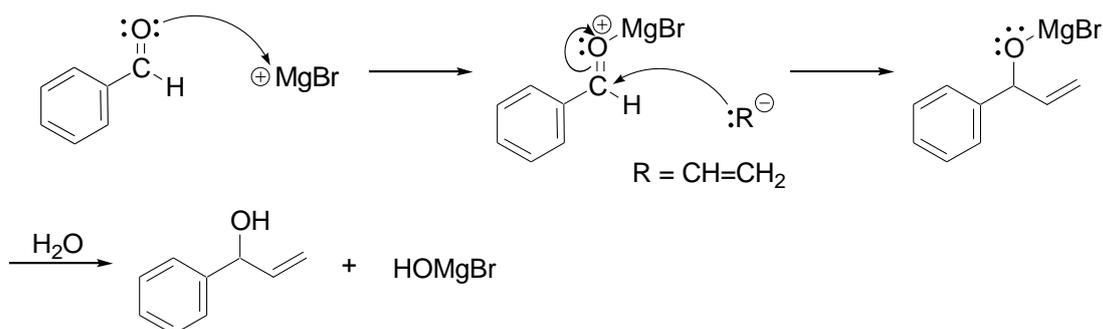
Scheme2-2-4.t-Bu エステルの脱保護

カルボン酸の保護基として通常 t-ブチルエステルをよく用いる。立体障害のために t-ブチルエステルはカルボニル基への求核攻撃を受けにくく、塩基性条件での OH⁻ による旧核攻撃も受けにくい。しかし、酸性条件では容易に加水分解が起こり、カルボン酸を遊離する。

2-3 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethene tricarboxylate の合成
2-3-1 1-Phenyl-2-propene-1-ol の合成



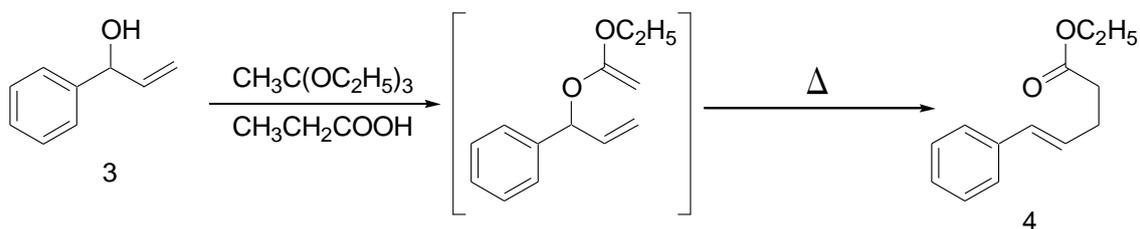
参考文献⁴⁾⁵⁾に従ってベンズアルデヒド benzaldehyde(1)と臭化ビニルマグネシウム Vinyl magnesium bromide(2)とのグリニャール反応により 1-フェニル 2-プロペン 1-オール 1-Phenyl-2-propene-1-ol を合成した。カラムクロマトグラフィーで精製し、(3)を収率 59~76%で得た。反応機構を Scheme2-3-1 に示す。



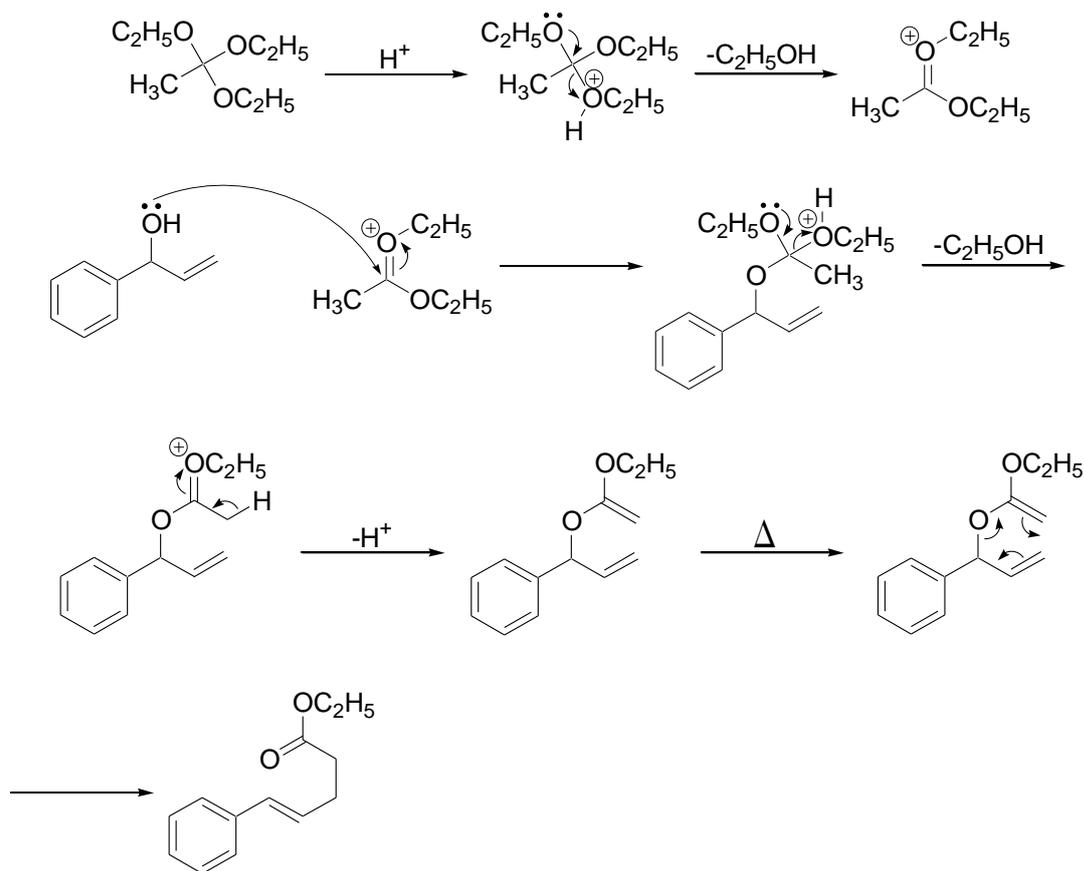
Scheme2-3-1.Grignard 反応機構

エーテル溶液中の Grignard 試薬との反応でアルデヒドは第二級アルコールを与える。始めに Lewis 酸である Mg²⁺がアルデヒドの塩基性の酸素原子と酸塩基錯体を形成することによって、カルボニル基をより優れた求電子試薬に変換する。アルキル基のアルデヒドに対する求核付加によって、四面体のマグネシウムアルコキシド中間体が生成し、次の段階で水を加えると加水分解される。最終生成物は中性のアルコールである。

2-3-2 *trans*-ethyl-5-phenyl-4-pentenate の合成



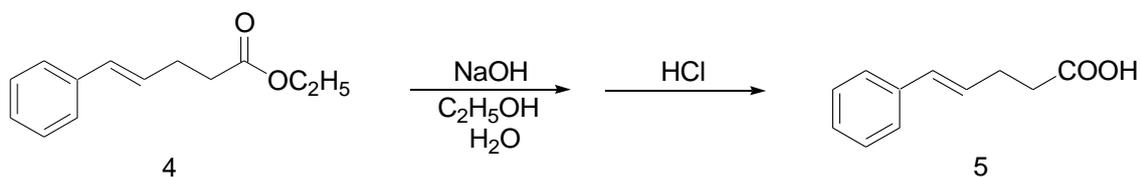
参考文献⁶⁾⁷⁾に従って1-フェニル 2-プロペン 1-オール 1-Phenyl-2-propene-1-ol(3)のオルト酢酸トリエチル Triethyl orthoacetate(6.95 eq)を用いた Johnson-Claisen 転位反応により *trans*-ethyl-5-phenyl-4-pentenate (4)を合成した。カラムクロマトグラフィで精製し、(4)を収率 53~94%で得た。反応機構を Scheme2-3-2 に示す。



Scheme2-3-2. Johnson-Claisen 転位反応機構

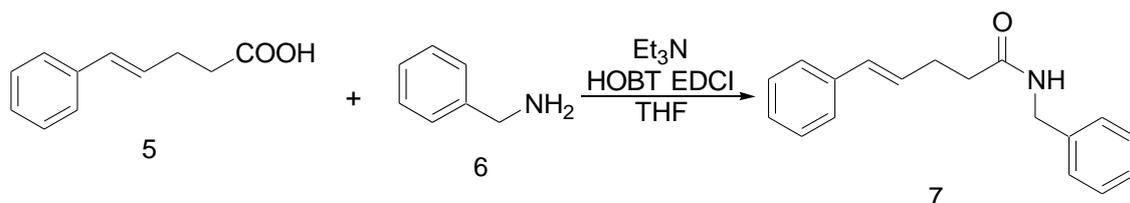
Johnson-Claisen 転位の反応機構は最初にオルト酢酸トリエチルが酸触媒によってプロトン化され、エタノールが脱離してカチオン中間体が生成する。これに対して原料のアリル型アルコールである 1-フェニル 2-プロペン 1-オールが攻撃し、原料を含んだ構造のオルトエステルとなる。さらに酸触媒によってエタノールが脱離し、メチル基が脱プロトン化すると Claisen 転位に必要なアリルビニールエーテル構造をもつケテンアセタールとなる。加熱によって[3,3]シグマトロピー転位が起こり、六員環遷移状態を経由しながら炭素-炭素結合の形成と炭素-酸素結合の切断が協奏的に進行する。シグマトロピー転位の進行とともに単結合と二重結合の位置が移動し、最終的にエステルが生成する。また、通常用いるプロピオン酸は高沸点の酸触媒で反応させることによって平衡を生成物側に偏らせることができる。

2-3-3 *trans*-5-phenyl-4-pentenoic acid の合成



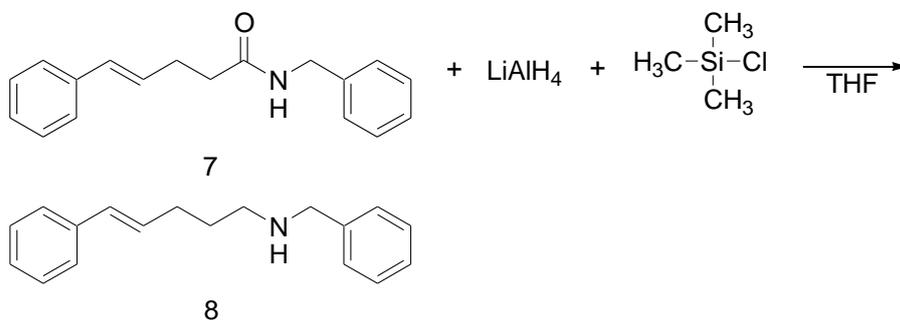
2-2-2 に記述した方法と同様に *trans*-ethyl-5-phenyl-4-pentenate (4) を塩基性条件下で加水分解を行い *trans*-5-phenyl-4-pentenoic acid (5) を合成した。Entry 1~4 は再結晶で精製し、(5) を収率 30~50% で得た。Entry 5, 6 は精製せず、(5) を収率 88~99% で得て、そのまま次の実験に用いた。

2-3-4 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide の合成



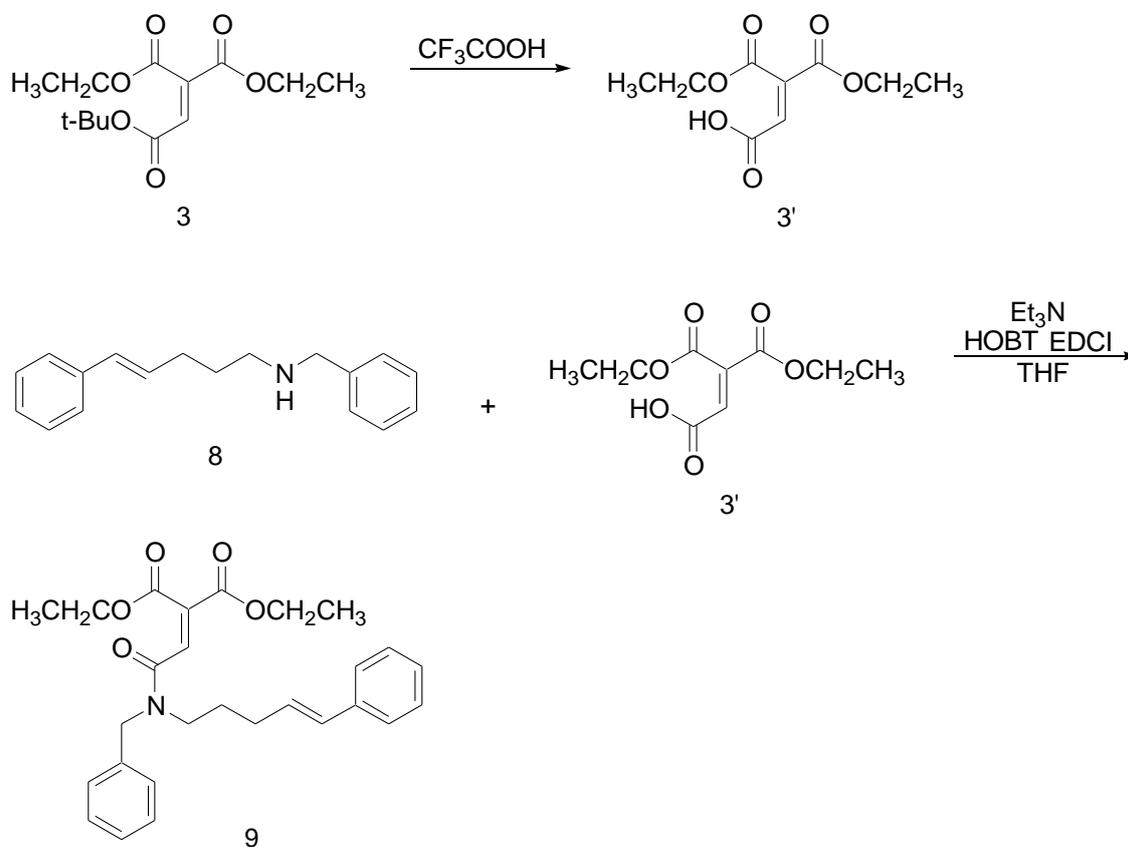
2-2-3 に記述した方法と同様に *trans*-5-phenyl-4-pentenoic acid (5) を EDCI (1.04 eq) / HOBt (2 eq) / Et₃N (1 eq) を用いてベンジルアミン benzyl amine (6) と反応させて *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide (7) を合成した。生成物を吸引ろ過して不純物を除去した後、少量のジエチルエーテルで洗浄し (7) を収率 20~88% で得た。

2-3-5 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amine の合成



2-2-4 に記述した方法と同様に *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide(7) を LiAlH_4 (3.25 eq)、 TMSCl (2.8 eq)を用いて *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amine(8)に還元した。カラムクロマトグラフィーで精製し、(8)を 52~64%で得た。この実験において室温 1 時間で反応を行うと目的の生成物(8)の他に未反応の原料(7)が残っていたため、反応時間を延長し終夜撹拌にした。

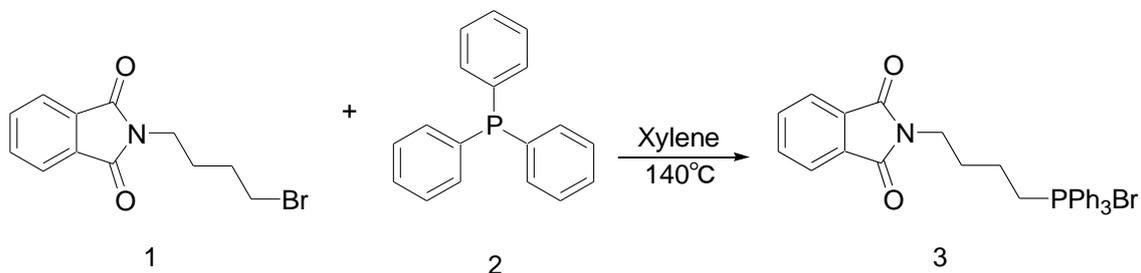
2-3-6 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成



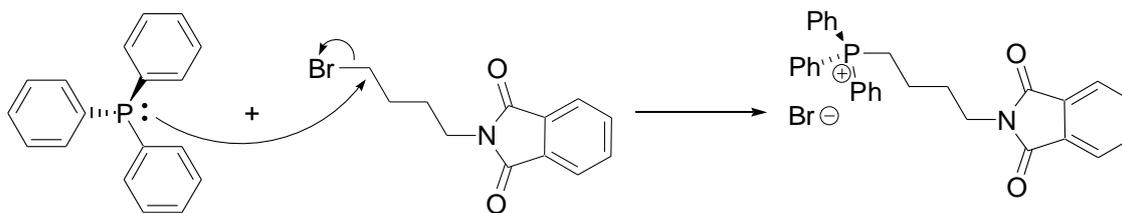
2-2-5 に記述した方法と同様に 1,1-Diethyl 2-tert-butyl ethene-1,1,2-tricarboxylate (3)を加水分解した後 DCI(1.04 eq)/HOBT(2 eq)/Et₃N(1 eq)を用いて *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amine(8)と反応させて環化反応前駆体 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate (9)を合成した。カラムクロマトグラフィで精製し、(9)を 33~65%で得た。

2-4 *cis*-*N*-benzyl-*N'*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成

2-4-1 Triphenyl(4-phthalimide butyl)phosphonium bromide の合成



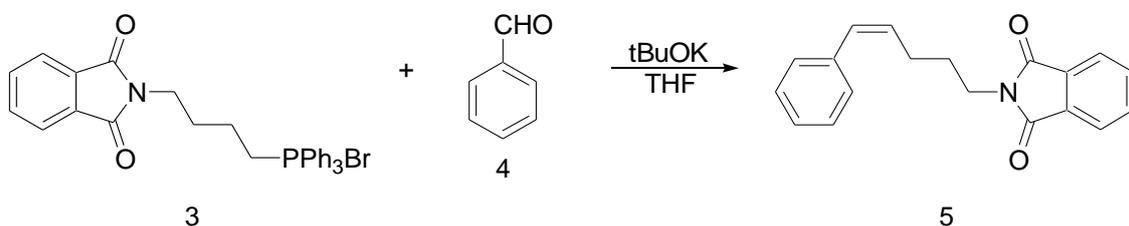
参考文献⁸⁾に従ってトリフェニルホスフィンとハロゲン化アルキルである *N*-(4-Bromobutyl)phthalimide (1)との反応によりホスホニウム塩である Triphenyl(4-phthalimidebutyl)phosphonium bromide(3)を収率 81~85%で得た。生成物が湿潤していると次の反応における生成物の収率が低下するとあったため GLASS TUBE OVEN で十分に乾燥した。反応機構を scheme2-4-1 に示す。



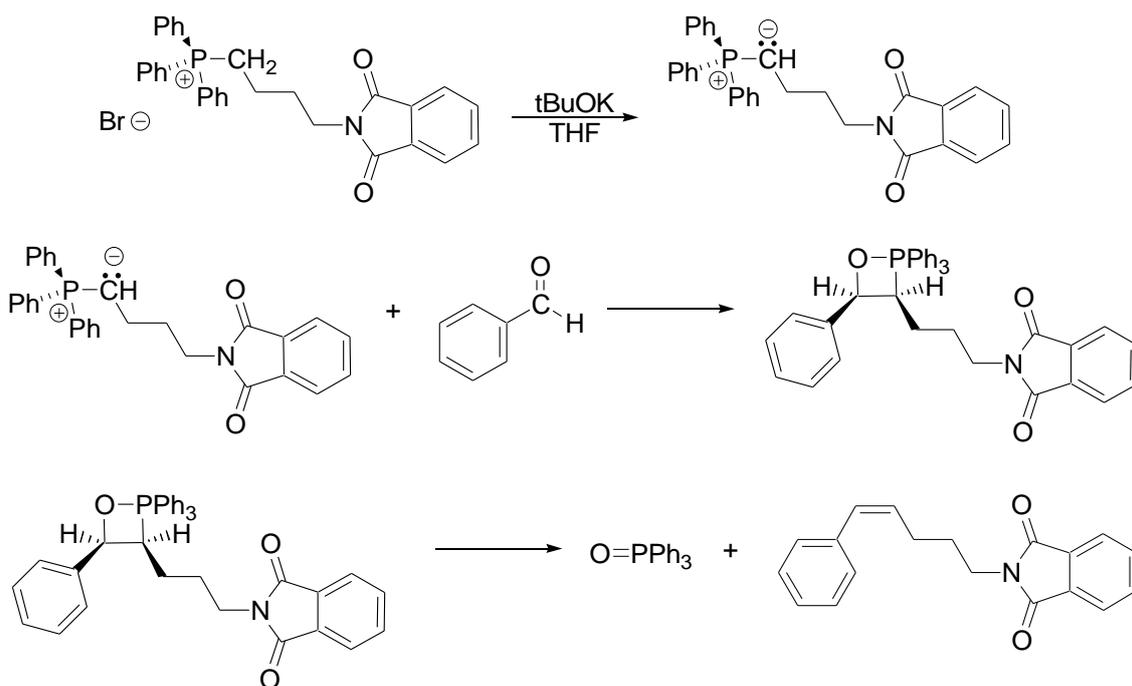
scheme2-4-1.ホスホニウム塩の生成反応機構

トリフェニルホスフィン は S_N2 反応の優れた求核試薬であり、生成したアルキルトリフェニルホスホニウム塩の収率は高い。

2-4-2 *cis-N*-(5-phenyl-4-pentenyl) phthalimide の合成



参考文献⁹⁾に従ってホスホニウム塩 Triphenyl(4-phthalimide butyl)phosphonium bromide(3)と benzaldehyde(4)の Wittig 反応により *cis-N*-(5-phenyl-4-pentenyl) phthalimide(5)を合成した。Entry1,2,5,6 はカラムクロマトグラフィーで精製し、(5)を収率 23%~56%で得た。Entry3 は再結晶で精製し、収率 65%で得た。反応機構を scheme2-4-2 に示す。

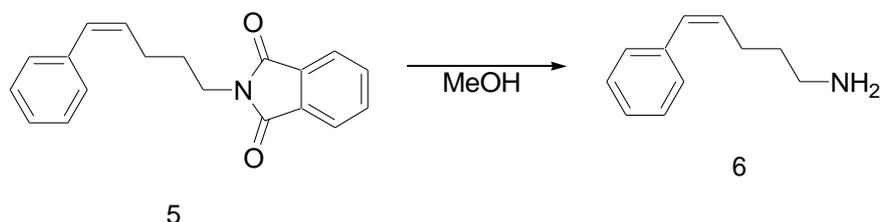


scheme2-4-2.Wittig 反応機構

リン原子が正に荷電しているために隣接する炭素上の水素はわずかに賛成であり、tBuOK のような強塩基によって引き抜かれて、中性のイリドが生成する。カルボニル基との反応は先述した通りである。カルボtブトキシメチレントリフェニルホスホランのように電子求引性置換基によりカルボアニオンが安定化され、単離可能なタイプのリンイリドを安定型イリドと呼ぶ。安定型イリドとの反応からはトランス型アルケンが生成する。

一方、このような単離不可能なタイプのリンイリドを不安定型イリドと呼び。これはホスホニウム塩を塩基で処理してその都度調製する。不安定型イリドとの反応ではシス型アルケンが生成すると言われている。この反応においてシス型の生成物が選択的に得られていたが、カラムクロマトグラフィーで精製すると、一部トランス型に異性化する傾向が見られた。

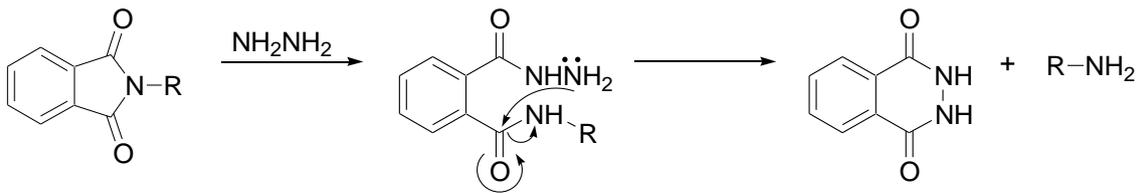
2-4-3 *cis*-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl) amine の合成



参考文献¹⁰⁾に従ってGabrielアミン合成法により *cis*-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl) phthalimide(5)とヒドラジン-水和物を用いて合成し、(6)の粗生成物を68~93%で得た。この反応機構を scheme2-4-4 に示す。この実験において生成物(6)の一部がトランス(E)体に異性化した。(Z)体のアルケンが酸により異性化が起こったと考えられる。実験スケールを大きくすると異性化が進行するとの記載(廣瀬修論 2017)があったため Entry2 からは 2 mmol 程度のスケールで実験を行った。前述した Wittig 反応では速度論支配による低い活性化エネルギーの経路をとったシス体の生成物が得られるが、トランス体の方がより熱力学的に安定であるため scheme2-4-3 のような異性化が起こると考えられる。また、濃塩酸による処理を行うとトランス体の異性化が顕著であったため、濃塩酸を希釈し 4M 塩酸溶液で処理を行った。1 炭素短い同族体である *cis*-*N*-(4-phenyl-3-butenyl) amine のカラムクロマトグラフィーによる精製は不可能であるとの記載(廣瀬修論 2017)があったため、抽出後の溶液を減圧濃縮して次の反応に用いた。



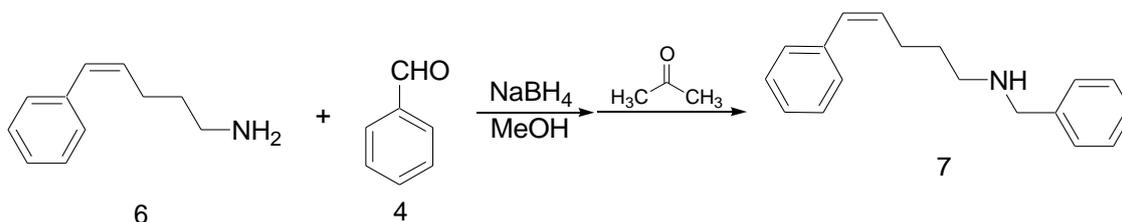
scheme2-4-3. アルケンの異性化



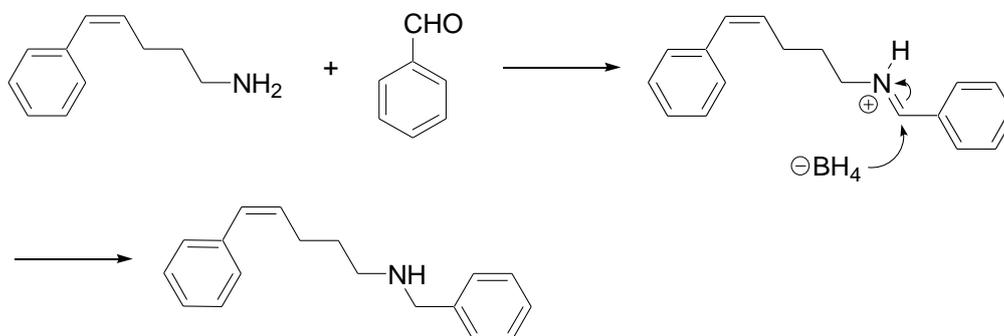
scheme2-4-4.ガブリエルアミン合成の反応機構

ガブリエルアミン合成は第一級アミンを合成する反応であり、N-アルキルフタルイミドを塩基性水溶液中で加水分解するとアミンが生成する。

2-4-4 *cis*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amine の合成



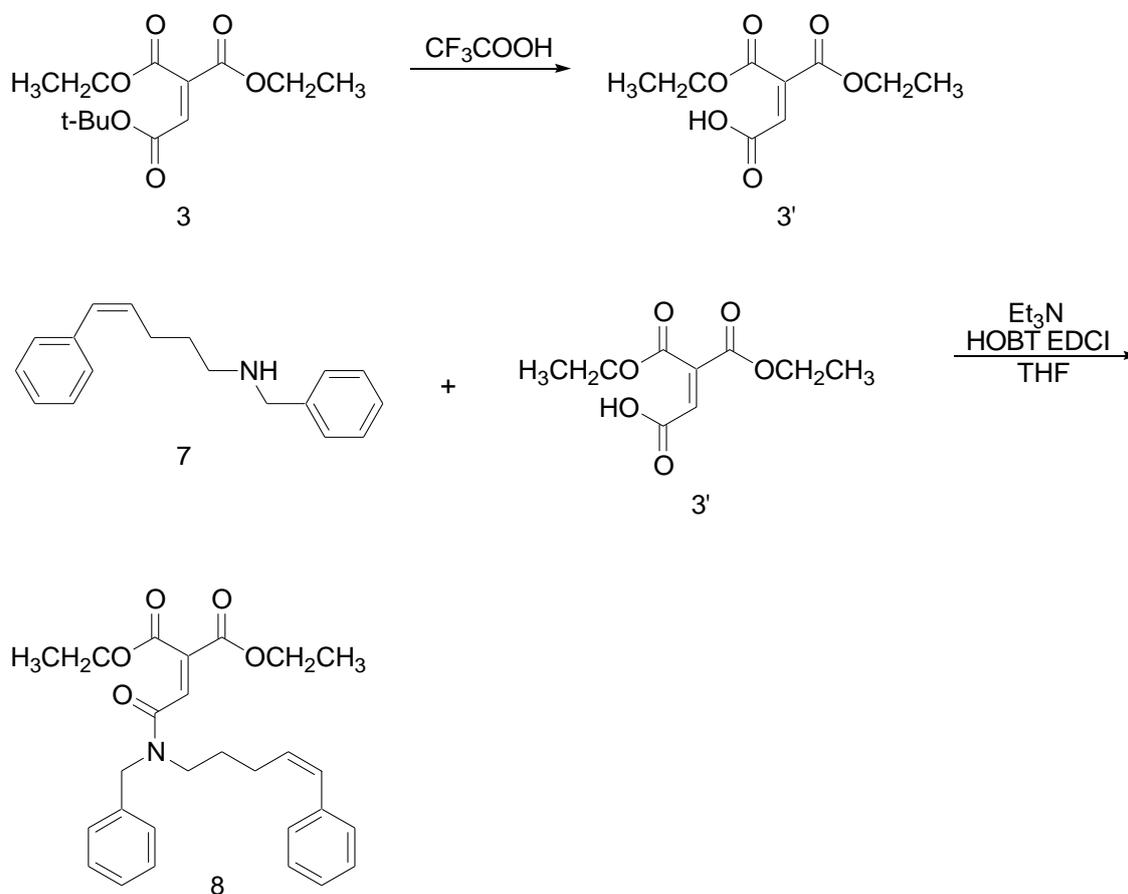
水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元的アミノ化により *cis*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amine(7)を合成した。還元的アミノ化の反応機構を scheme2-4-5 に示す。実験結果（反応条件・収率）を Table2-4-3 に示す。異性化により *trans* 体が多く含まれている原料(6)を用いた Entry1 および 2 ではカラムクロマトグラフィーによる精製で *cis* 体のみを単離することはできず *cis* 体と *trans* 体の混合物が得られた。しかし、合成の段階で異性化を抑えた原料(6)を用いた実験では *cis* 体のみを単離することが可能であった。異性化が進行し *trans* 体の占める割合が大きくなるとカラムクロマトグラフィーで *cis* 体と *trans* 体を分離して精製することは困難であると考えられる。



scheme2-4-5.還元的アミノ化の反応機構

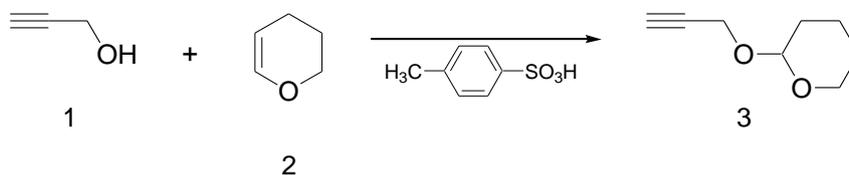
第一級アミンとベンズアルデヒドからイミンが生成し、これがプロトン化されてイミニウムイオンになり、さらに還元され、第二級アミンが生成する。今回の実験ではベンズアルデヒドが還元されたベンジルアルコールが副生成物として含まれていた。

2-4-5 *cis*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethene tricarboxylate の合成

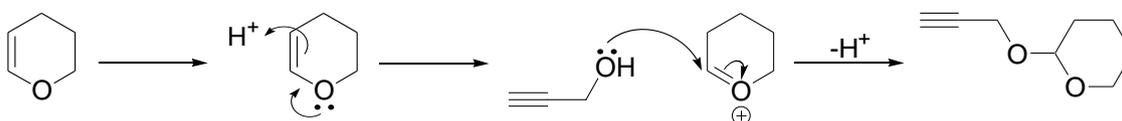


2-2-5に記述した方法と同様に 1,1-Diethyl 2-tert-buthyl ethene-1,1,2-tricarboxylate (3)を加水分解した後 EDCI/HOBt/ Et_3N を用いて *cis*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amine(7)と反応させて環化反応前駆体(8)を合成した。カラムクロマトグラフィーで精製し、(8)を収率 54~59%で得た。Entry1 は *cis*体と *trans*体が混合した(7)を用いて実験を行ったが、カラムクロマトグラフィーによる精製で *cis*体のみを単離することができなかった。2-4-4と同様に異性化が進行し *trans*体の占める割合が大きくなるとカラムクロマトグラフィーで *cis*体と *trans*体を分離して精製することは困難であると考えられる。

2-5 *trans*-*N*-benzyl-*N*'-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethene tricarboxylate の合成
 2-5-1 2-(2-Propynyloxy)tetrahydropyran の合成



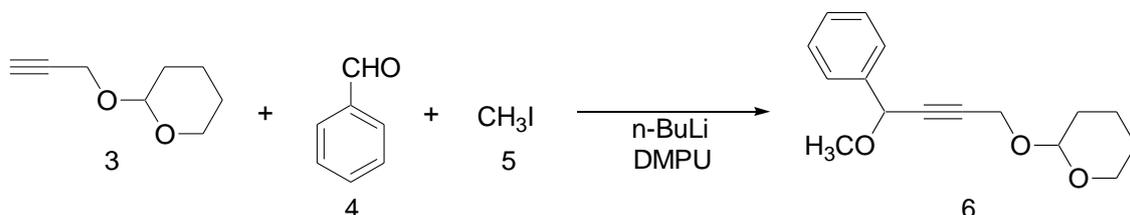
参考文献¹¹⁾に従ってプロパルギルアルコール Propargyl alcohol (1)をエノールエーテルであるジヒドロピラン 3,4-Dihydro-2*H*-pyran(2)と酸触媒存在下に反応させてヒドロキシ基を保護して(3)を収率 91~93%で得た。反応機構を scheme2-5-1 に示す。



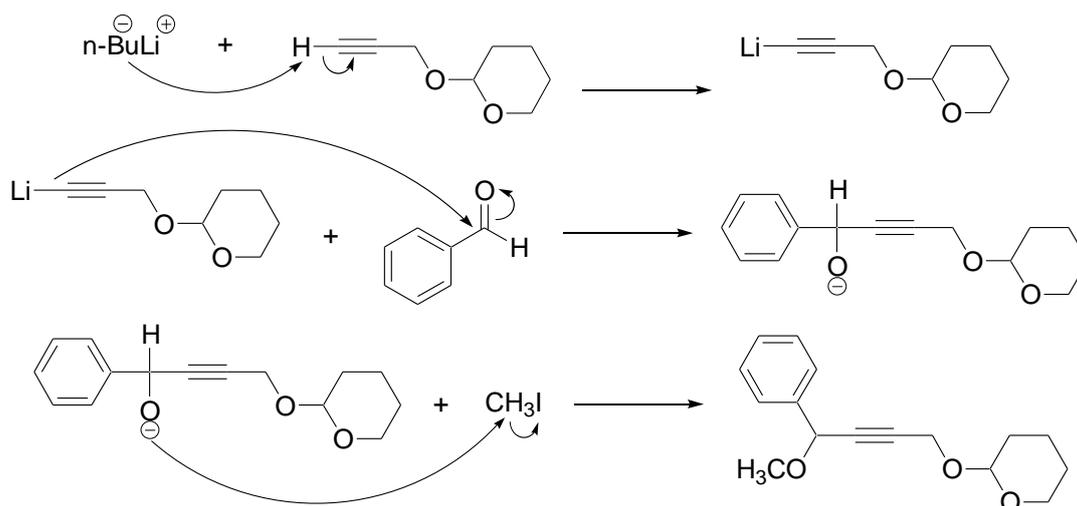
scheme2-5-1.THP 基によるアルコール性水酸基の保護の反応機構

ジヒドロピランが酸触媒によって異性化した後、アルコールが求核付加し、テトラヒドロピラニル基(THP)によるアルコールの保護が達成される。

2-5-2 2-(4,4-methoxy-phenyl-2-butynyloxy)tetrahydropyran の合成



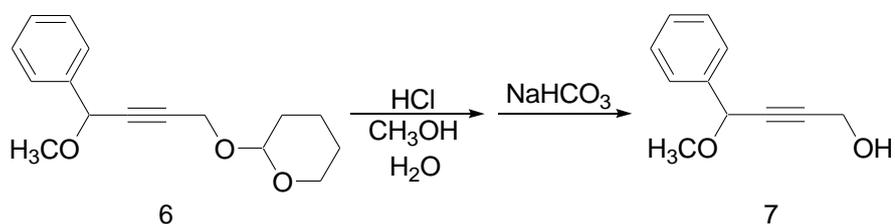
参考文献¹²⁾¹³⁾に従って 2-(2-Propynyloxy)tetrahydropyran(3)をn-ブチルリチウム n-BuLi(1.1 eq)とベンズアルデヒド benzaldehyde(4)とヨウ化メチル Methyl iodide(5)との反応により 2-(4,4-methoxy-phenyl-2-butynyloxy)tetrahydropyran (6)を合成した。Entry1 および Entry2 についてはカラムクロマトグラフィーによる精製を試みたが、カラム中に分解または吸着が起ってしまったようで精製が困難であり、(6)を収率 6.4~17%で得た。そのため、抽出及び乾燥後の溶液を減圧濃縮し、収率 76~99%で得た粗生成物を次の実験に用いた。



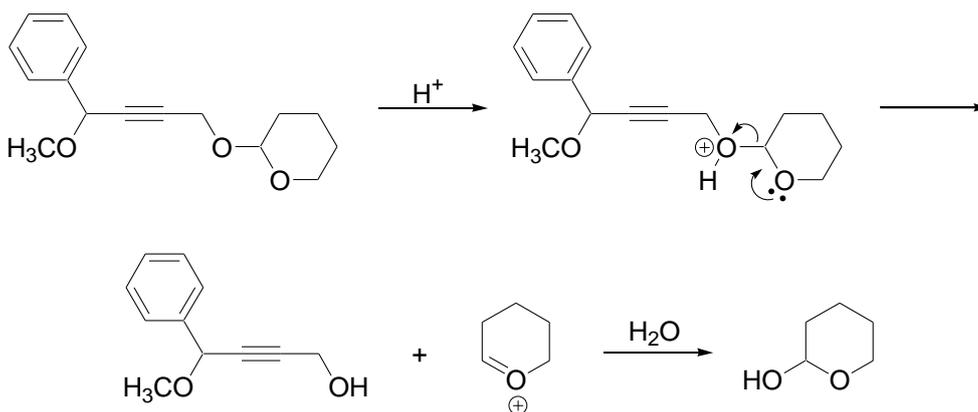
scheme2-5-2 有機リチウム反応剤を用いた(6)の合成の反応機構

最初にn-ブチルリチウムによる 2-(2-Propynyloxy)tetrahydropyran の末端アルキンの脱プロトンによってアルキニウムリチウム化合物が生成する。次に生成した求核性のアルキニルリチウム化合物はベンズアルデヒドのカルボニル炭素を攻撃し、アルコキシドイオンが生成する。最後に求核剤であるアルコキシドイオンはヨウ化メチルとの S_N2 置換反応により最終的に(6)が得られる。有機リチウム試薬は溶液中では会合状態として存在しているため、N,N-ジメチルプロピレン尿素 N,N-Dimethyl propylene urea(DMPU)などの配位性添加剤を加え、会合を解離させると反応性を向上させることができる。

2-5-3 4-phenyl-4-methoxy-2-butyn-1-ol の合成

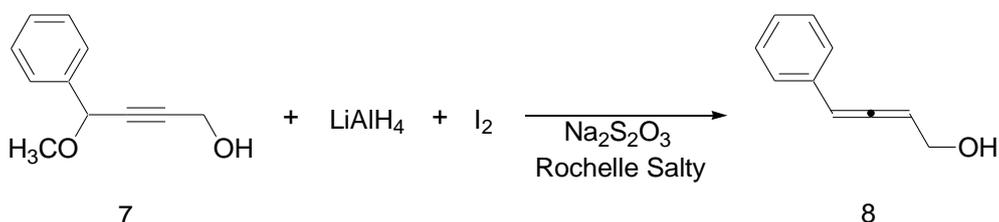


参考文献¹²⁾¹³⁾に従って 2-(4,4-methoxy-phenyl-2-butynoxy)tetrahydropyran (6) のテトラヒドロピラニル保護基(THP)を酸性条件で加水分解して脱保護を行い 4-phenyl-4-methoxy-2-butyn-1-ol(7)を合成した。Entry1,2 はカラムクロマトグラフィーで精製した(6)を用いて実験し、(7)を収率 33~41%で得た。Entry3~6 は粗生成物の(6)を用いて実験し、収率 7~30%で得た。反応機構を scheme2-5-3 に示す。

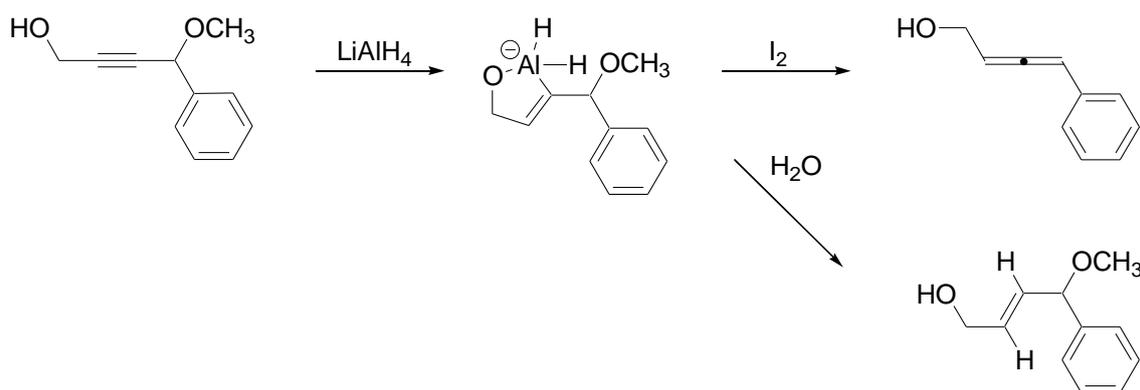


scheme2-5-3. THP 保護基の脱保護の反応機構

2-5-4 *trans*-4-phenyl-2,3-butadiene-1-ol の合成

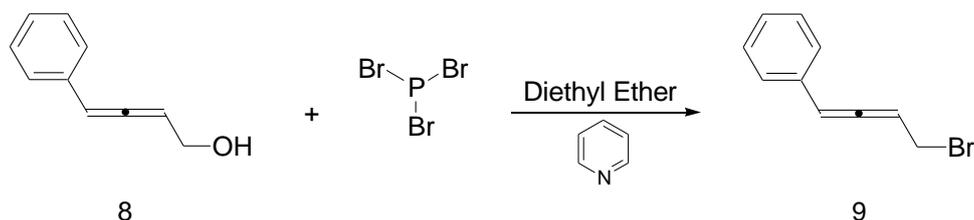


参考文献¹²⁾¹³⁾に従って 4-phenyl-4-methoxy-2-butyne-1-ol (7)の LiAlH_4 (4.1 eq)、 I_2 (3.0 eq)を用いたヒドロアルミニウム化反応によりアレン誘導体である *trans*-4-phenyl-2,3-butadiene-1-ol(8)を合成した。Entry1 は未乾燥のジエチルエーテルを用いたため(8)収率 16%で得た。Entry2~5 は市販の無水エーテルおよび乾燥後蒸留したエーテルを用いて実験を行いカラムクロマトグラフィーで精製して(8)を収率 24~57%で得た。一つの炭素原子に二つの二重結合が隣り合っている構造を持つ不飽和化合物をアレンと呼ぶ。アレンのように二重結合が累積して結合している化合物を集積二重結合化合物と称し、炭素の鎖が直線状に伸びた構造をとる中心の炭素が電子不足であることから**求核剤**に対して高い反応性を持ち不安定である。(7)のように三重結合近傍にヒドロキシ基がある場合は、水素化リチウムアルミニウムで還元する方法が知られている。この近傍にある酸素原子とアルミニウムが錯形成することにより、還元剤が三重結合に接近しやすくなる。そしてヒドロアルミニウム化のアンチ付加機構によって進行する。反応系中に水が存在すると加水分解により下のような副生成物が生じるため、市販の無水エーテル中で実験を行った。反応の概観を scheme2-5-4 に示す。

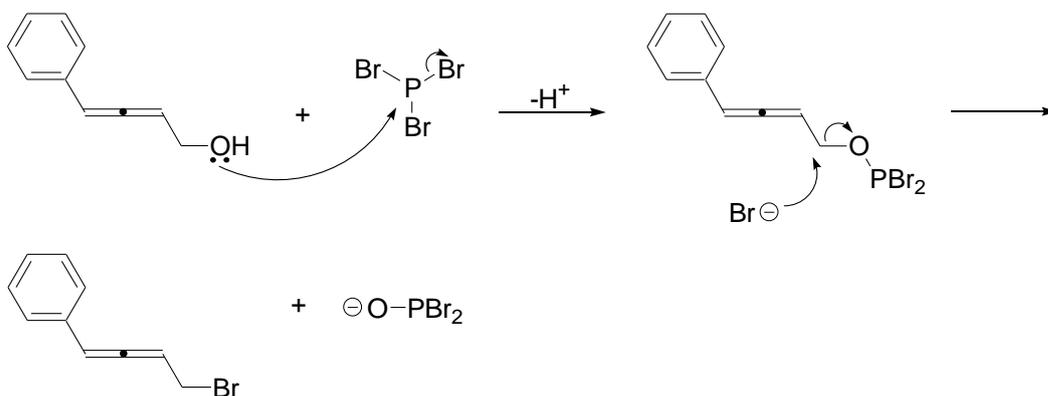


scheme2-5-4. アレン誘導体の合成

2-5-5 *trans*-1-bromo-4-phenyl-2,3-butadiene の合成



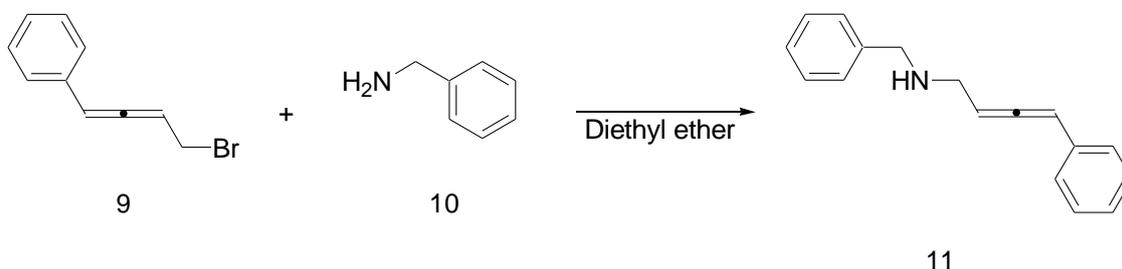
trans-4-phenyl-2,3-butadiene-1-ol (8)を三臭化リン PBr₃(0.37 eq)を用いて臭素化し、*trans*-1-bromo-4-phenyl-2,3-butadiene (9)を合成した。カラムクロマトグラフィーで精製せず粗生成物を 41~60%で得た。そのまま次の反応に用いた。反応機構を scheme2-5-5 に示す。



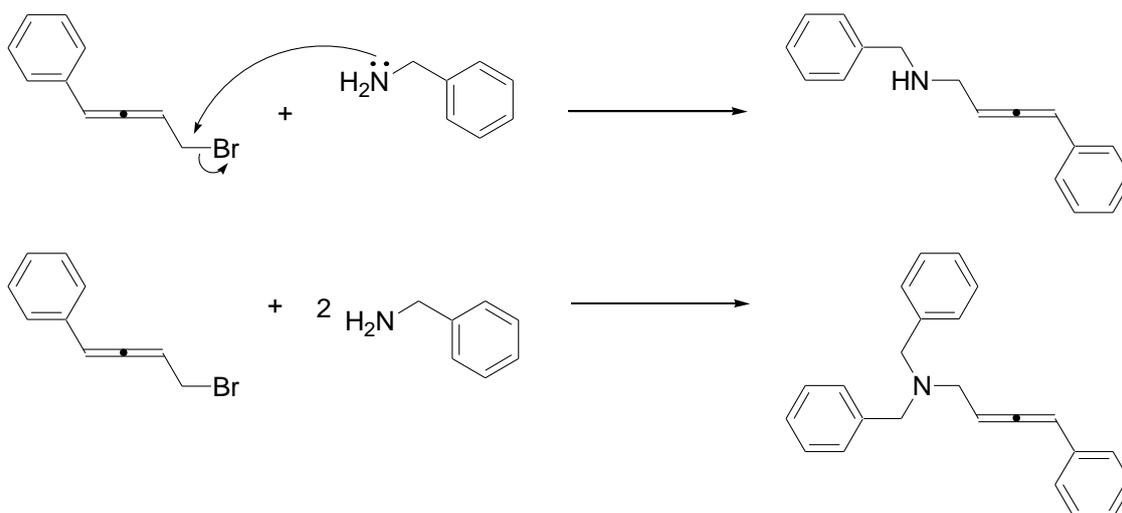
scheme2-5-5. 三臭化リンを用いた臭化第一級アルキルの合成

一般的にアルコールは求核剤と反応しない。OH⁻そのものが脱離基になることはな
いため、水酸基を優れた脱離基に変換することが必要となる。最もよく使うのはリンと
硫黄である。三臭化リン PBr₃ を使って臭化物を作る反応は円滑に進むことが知られて
いる。まずアルコールの OH がこのリン反応剤を攻撃し、リンでの S_N2 反応を起こす。
そしてリンと結合した酸素のアニオンが外れて求核剤と置き換わる反応は、リンによる
アニオン安定化によって起こる。

2-5-6 *trans*-*N*-benzyl-*N*'-4-phenyl-2,3-butadienyl amine の合成

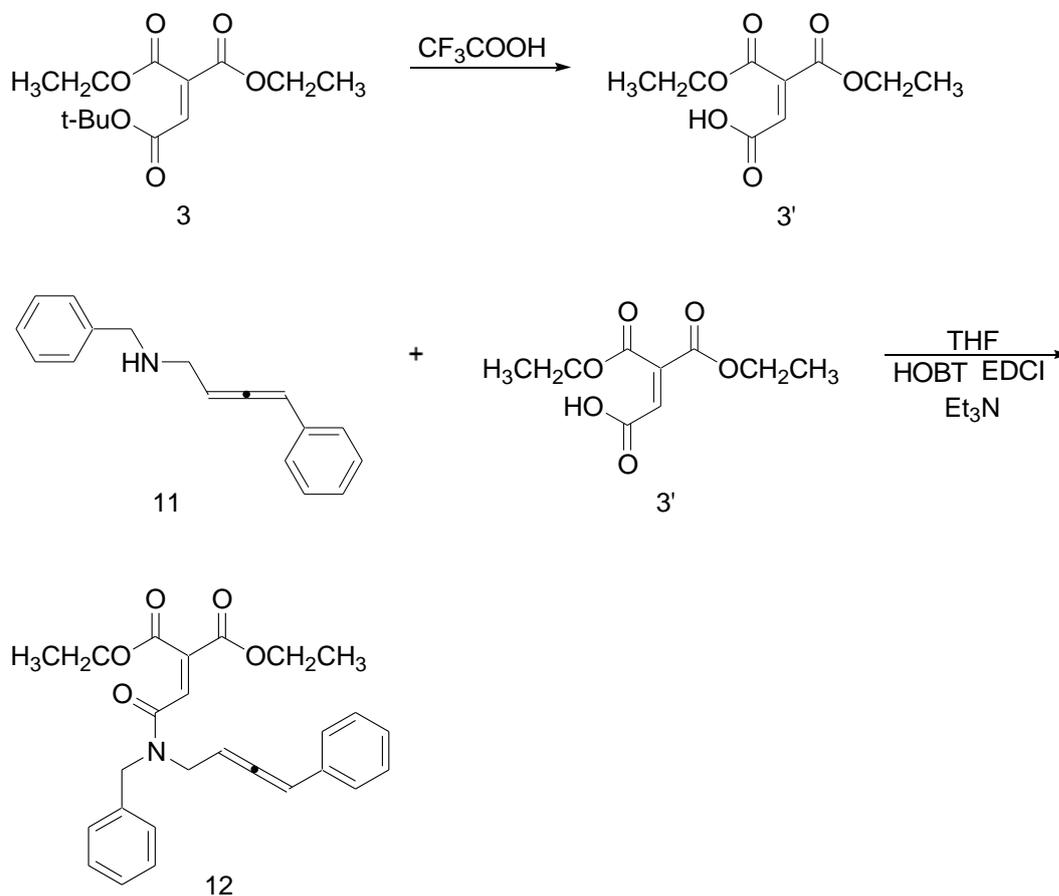


水酸基 OH を脱離しやすい Br に変換した *trans*-1-bromo-4-phenyl-2,3-butadiene (9) と求核試薬ベンジルアミン Benzyl amine(10)との求核置換反応により *trans*-*N*-benzyl-*N*'-4-phenyl-2,3-butadienyl amine(11)を合成した。カラムクロマトグラフィーで精製し(11)を 17~31%で得た。この反応における副生成物としてベンジルアミン 2 当量と置換した第三級アミンが得られた。反応機構と副生成物を scheme2-5-6 に示す。実験結果 (反応条件・収率) を Table2-5-6 に示す。



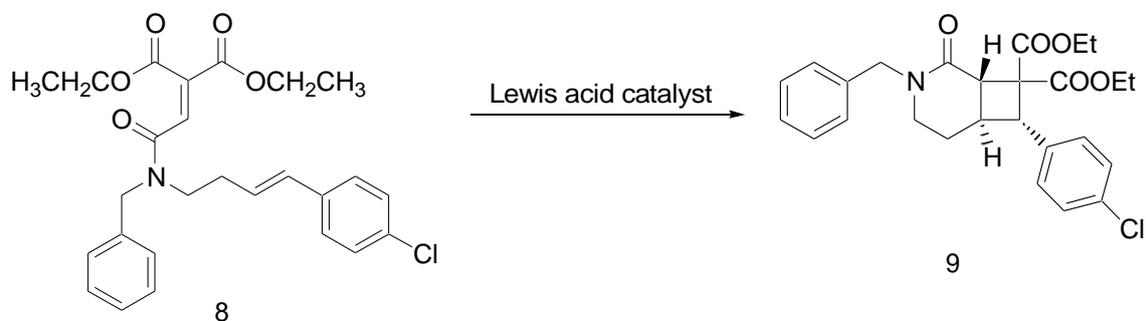
scheme2-5-6. 求核剤とハロゲン化アルキルの S_N2 反応

2-5-7 *trans*-N-benzyl-N'-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethenetricarboxylate の合成



2-2-5に記述した方法と同様に 1,1-Diethyl 2-tert-buthyl ethene-1,1,2-tricarboxylate (3)を加水分解した後 EDCI/HOBt/ Et_3N を用いて *trans*-N-benzyl-N'-4-phenyl-2,3-butadienyl amine (11)と反応させて環化反応前駆体(12)を収率 31%未精製で得た。この実験においてカラム直前の NMR では(12)が生成しているようであったがカラムで精製を試みたところ(12)のみを単離することが困難であった。NMR スペクトルに見られる不純物は(12)の分解物と考えられる。一般的にアレン誘導体は反応性が高いためカラム中もしくは減圧濃縮の際に(12)が分解してしまった可能性がある。そのため、この反応後カラムクロマトグラフィーによる精製を行わずルイス酸と反応させる。または縮合反応を加熱条件下で行い連続的の反応が起こるかを検討する。

2-6 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate
 のルイス酸触媒による分子内環化付加反応

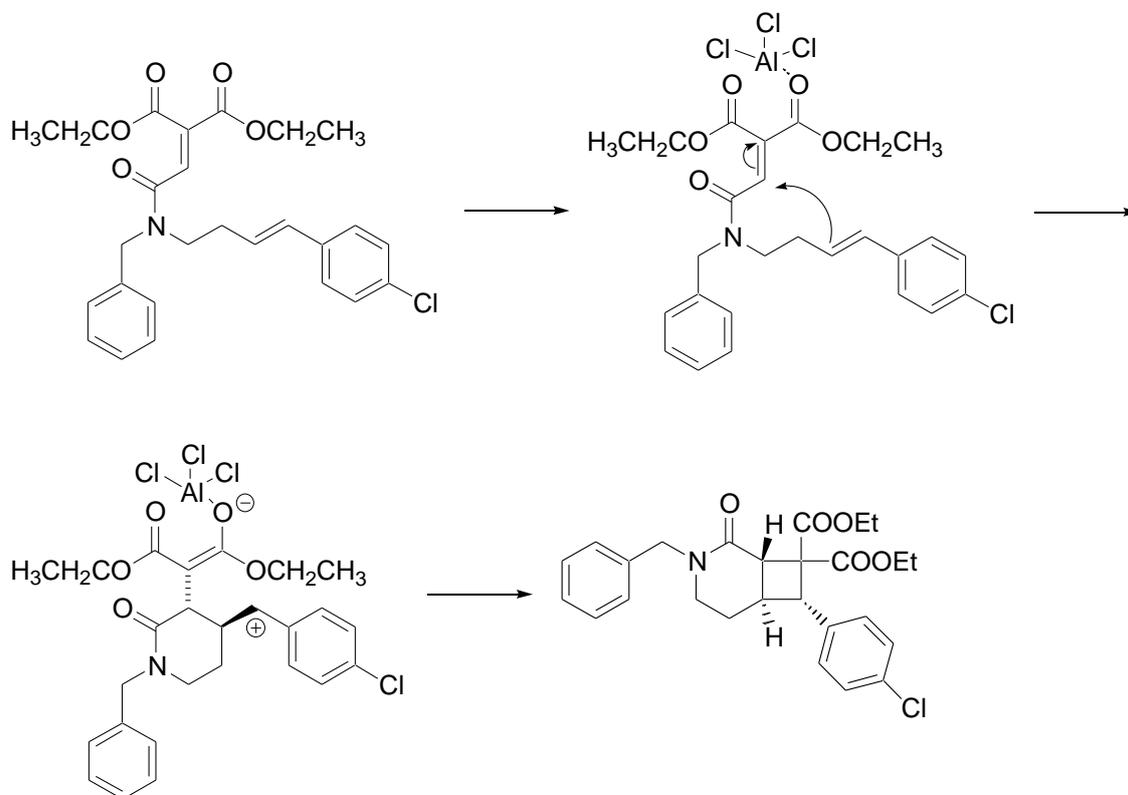


(8)の Lewis 酸触媒存在下の反応で環化体(9)が得られた。*trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethene tricarboxylate(8)の環化付加反応における、触媒量、反応時間の検討を行った。反応条件と結果を Table2-6-1 に示す。

Table2-6-1. *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の環化付加反応の反応条件と結果

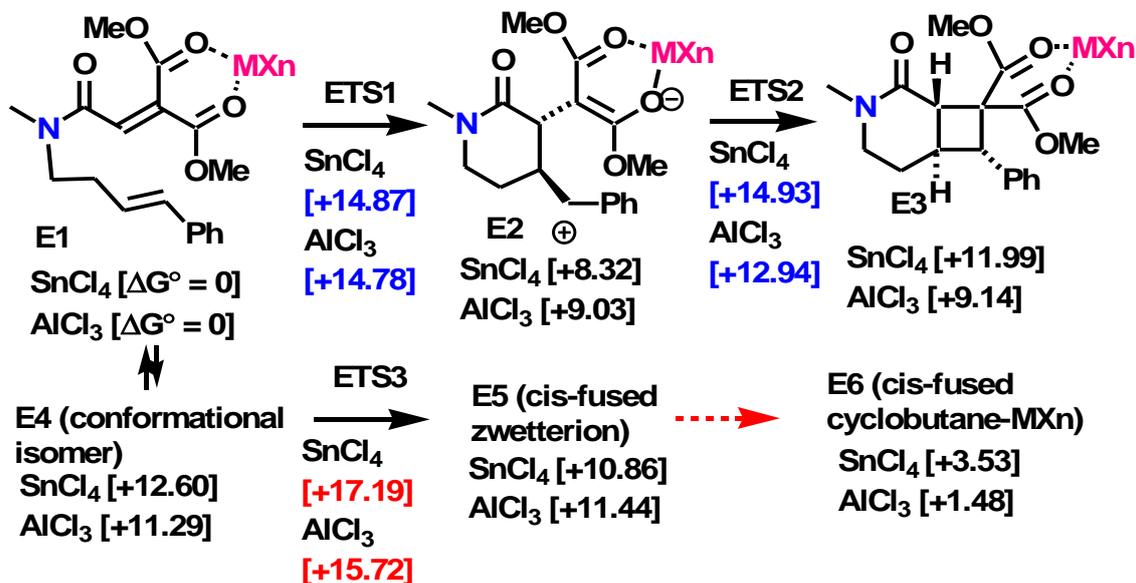
Entry1	触媒	反応条件	収率	備考
1	InBr ₃ 0.2 eq	r.t, 18 h	26%	
2	AlCl ₃ 0.2 eq	r.t, 23 h	28%	
3	AlBr ₃ 0.2 eq	r.t, 23 h	原料回収	
4	SnCl ₄ 0.2 eq	r.t, 23 h	原料回収	
5	SnBr ₄ 0.2 eq	r.t, 23 h	原料回収	

(8)は *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-phenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate のフェニル基のパラ位に塩素を導入した環化反応前駆体である。塩素置換体においては *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-phenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate と同様にいくつかの Lewis 酸触媒による環化付加反応が進行した。環化付加反応の Lewis 酸触媒の種類と量は廣瀬修論(2017)を参考にした。先行研究より基質に対する触媒量で環化付加反応が進行するという結果から Lewis 酸触媒は 0.2 等量で環化付加反応を行った。0.2 等量の塩化アルミニウム AlCl_3 との反応によりトランスシクロブタン縮環窒素 6 員環化合物 (9) を最高 28% の収率で得ることができた。その他のルイス酸触媒として AlBr_3 , SnCl_4 , SnBr_4 の触媒量を用いて環化反応を試みたが、環化反応は進行せず原料が回収された。置換基を導入していない *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-phenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の環化付加反応における最適条件は臭化インジウム InBr_3 の 0.2 当量、20 時間攪拌で環化体を 35% の収率で得ており、その他のルイス酸触媒を用いた場合においても収率 20~30% 前後である。実験結果からフェニル基に塩素を導入した *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の環化付加反応におけるトランスシクロブタン縮環窒素 6 員環化合物の収率の向上には至らなかった。しかし、ハロゲン置換基を導入することにより環化体をカップリング反応などの基質として利用でき、さらなる合成法への応用が期待できると考える。



Scheme2-6. *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の環化付加反応機構

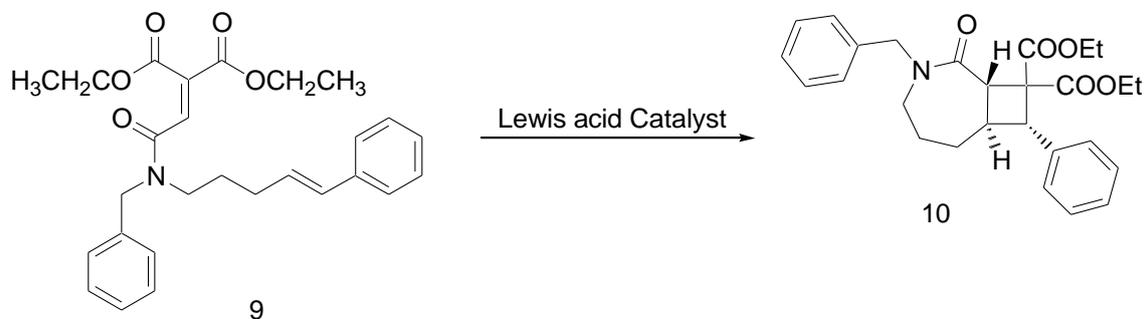
Scheme2-6 のように双性イオン中間体を経て、[2+2]環化付加反応が進行していると考えられる。Lewis 酸に配位したカルボニル基は強力な電子吸引性基になり、双性イオン中間体が生成する。その後、アニオンとカチオン間で結合しシクロブタン縮環窒素 6 員環化合物が生成する。一般に 6,4 員環のトランス環縮合は困難であり、シス型の方が有利であるが基質のトランス型を保持したまま立体選択的にトランス環縮合生成物が生成した。密度汎関数によるモデル計算からシス縮環双性イオン中間体の生成はトランス縮環型よりエネルギー的に不利であった。また、E5 からシス縮環シクロブタンへの閉環の TS (遷移状態) を求めることはできなかった。



Gibbs free energies (T = 298.15 K, P = 1 atm) in kcal/mol by RB3LYP/6-311+G(d,p) (C, H, N, O, Cl, Br, Al) and SDD (Sn) SCRFF = (PCM, solvent = CH_2Cl_2) // RB3LYP/6-31G* (C, H, N, O, Cl, Br, Al) and LANL2DZ (Sn) SCRFF = (PCM, solvent = CH_2Cl_2).

Figure2-6. 密度汎関数によるシクロブタン縮環窒素6員環化合物形成のモデル計算 (Ref. S. Yamazaki, K. Iwata, and T. Morimoto, 12 th International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry, Awaji island, Japan, Nov 2019)

2-7 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethene tricarboxylate の
ルイス酸触媒による分子内環化付加反応

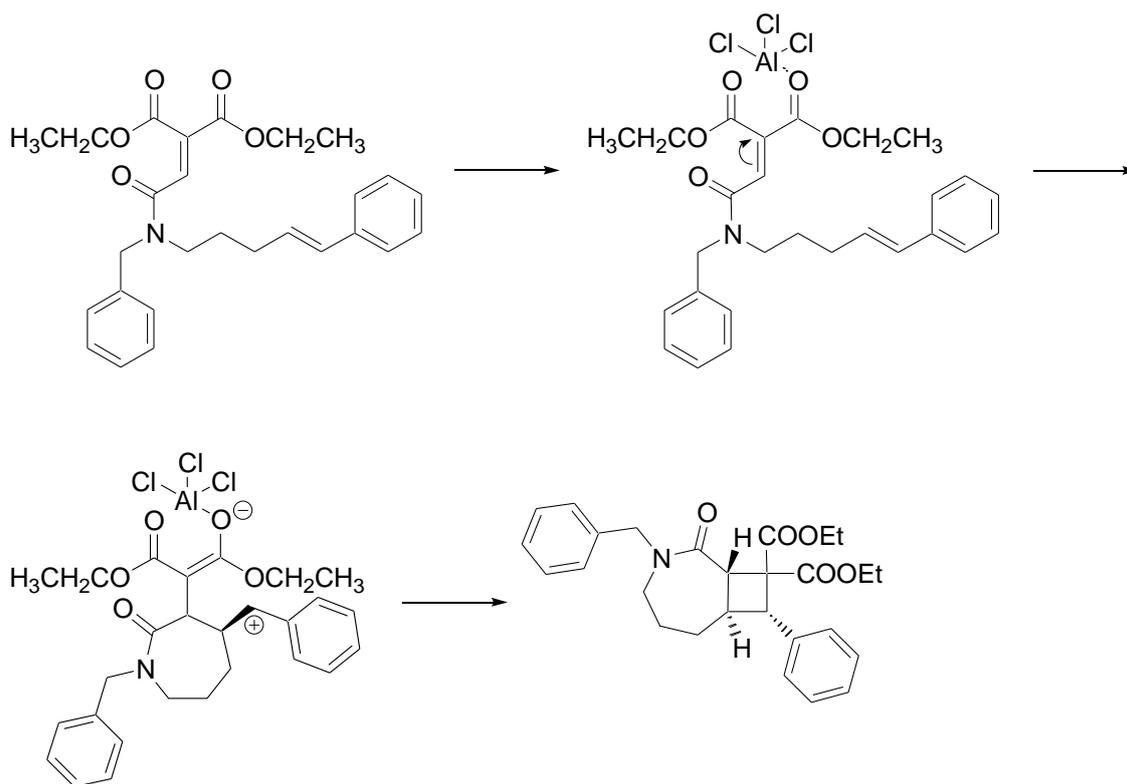


(9)の Lewis 酸触媒存在下の反応で環化体(10)が得られた。*trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethene tricarboxylate (9)の環化付加反応における、触媒量、反応時間の検討を行った。反応条件と結果を Table2-7-1 に示す。

Table2-7-1. *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethene tricarboxylate
の環化付加反応の反応条件と結果

Entry	触媒	反応条件	収率	備考
1	InBr ₃ 0.2 eq	r.t, 18 h	原料回収	
2	SnCl ₄ 1.0 eq	r.t, 20 h	10 を含む 混合物	
3	SnCl ₄ 1.0 eq	r.t, 1 h	原料回収	
4	AlCl ₃ 1.0 eq	r.t, 24 h	19%	
5	InBr ₃ 1.0 eq	r.t, 18h	原料回収	
6	C ₂ H ₅ AlCl ₂ 1.0 eq	r.t, 18h	原料回収	
7	AlBr ₃ 1.0 eq	r.t, 16h	原料回収	
8	AlCl ₃ 1.0 eq	r.t, 18h	42%	
9	SnCl ₄ 1.0 eq	r.t, 18h	10 を含む 混合物	
10	BF ₃ · Et ₂ O 1.5 eq	r.t, 18h	原料回収	
11	AlCl ₃ 1.0 eq	r.t, 10h	25%	

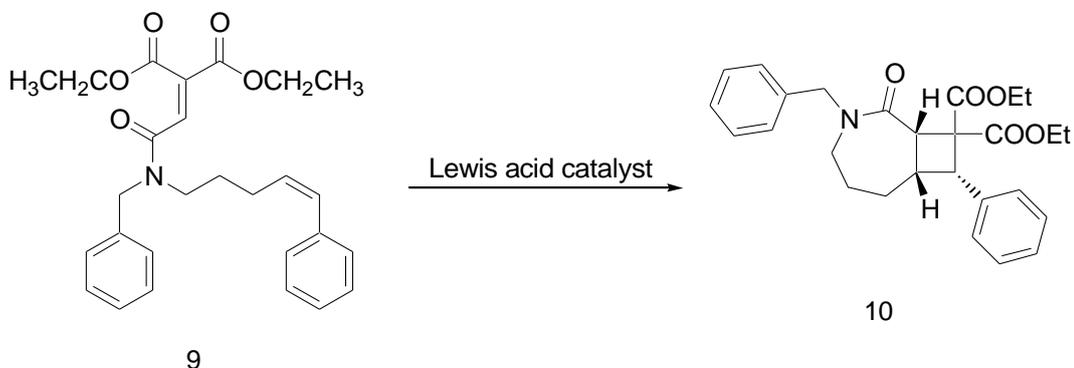
(9)は *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-phenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の炭素鎖を 1 炭素伸長した環化反応前駆体である。環化付加反応の Lewis 酸触媒の種類と量は廣瀬修論(2017)を参考にした。先行研究の *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-phenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の含窒素 6 員環縮環シクロブタン形成において基質に対する触媒量で環化付加反応が進行するという結果から、最初に Lewis 酸触媒を臭化インジウム InBr_3 、0.2 等量で環化付加反応を行ったが、環化付加反応が進行せず原料が回収された。触媒量を 1.0 当量に増量し InBr_3 再度、環化付加反応を試みたが、環化付加反応が進行せず原料が回収された。1.0 等量の塩化アルミニウム AlCl_3 、24 h の攪拌による環化付加反応でトランスシクロブタン縮環窒素 7 員環化合物(10)を 19%の収率で得ることができた。さらに反応時間を検討した結果、18 h の攪拌による環化付加反応で(10)を最高 42%の収率で得ることができた。塩化スズ SnCl_4 を用いた環化付加反応では NMR スペクトルから環化体(10)を含むものの(10)のみを単離することはできなかった。その他 $\text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2$, AlBr_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 等のルイス酸触媒を用いて環化付加反応を試みたが、環化付加反応が進行せず原料が回収された。



Scheme2-7. *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethene tricarboxylate の環化付加反応機構

Scheme2-7のように双性イオン中間体を経て、[2+2]環化付加反応が進行していると考えられる。Lewis酸に配位したカルボニル基は強力な電子吸引性基になり、双性イオン中間体が生成する。その後、アニオンとカチオン間で結合しシクロブタン縮環窒素7員環化合物が生成した。7,4縮合環では、トランス縮環生成物の歪みが6,4縮合環に比べて少ないため、生成物の安定性が向上し、収率が良くなったと考える。

2-8 *cis*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate
 のルイス酸触媒による分子内環化付加反応



cis-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethene tricarboxylate (9)の環化付加反応における、触媒量、反応時間の検討を行った。反応条件と結果を Table2-8-1 に示す。

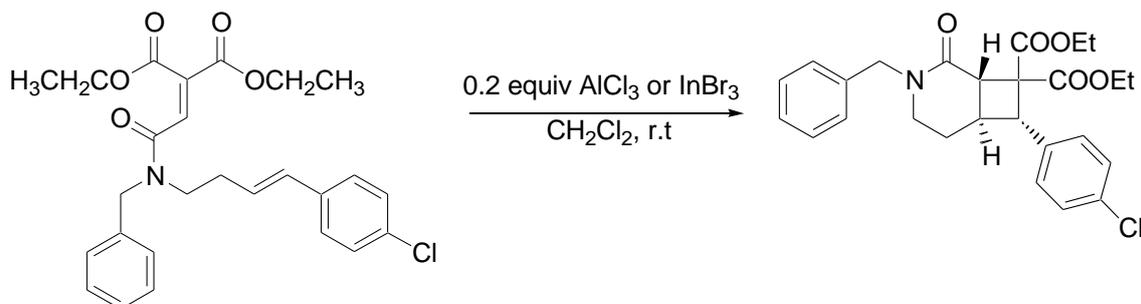
Table2-8-1. *cis*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethene tricarboxylate
 の環化付加反応の反応条件と結果

Entry	触媒	反応条件	収率	備考
1	AlCl ₃ 1.0 eq	r.t, 18 h	No reaction	
2	SnCl ₄ 1.0 eq	r.t, 18 h	No reaction	

(9)は *cis*-*N*-benzyl-*N*-(4-phenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の炭素鎖を1炭素伸長した環化反応前駆体である。環化付加反応のLewis酸触媒の種類と量は廣瀬修論(2017)を参考にした。最初にLewis酸触媒を塩化アルミニウム AlCl₃、塩化スズ SnCl₄の1.0等量で環化付加反応を行ったが、環化付加反応が進行しなかった。一般的に7,4員環のような大きな二環性化合物ではシス縮合環よりもトランス縮合環の方が安定であるので、環形成時の歪みにより閉環しにくいと考えられる。今後も種々のLewis酸、触媒量、反応時間を試行し最適条件を検討していく。

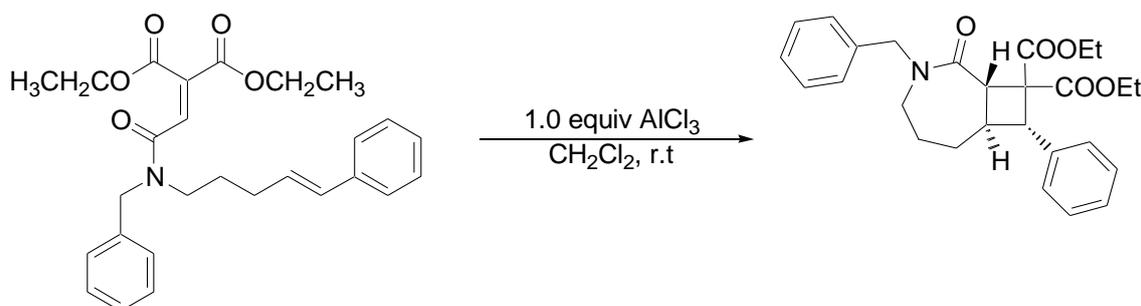
2-9 総括

・ *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetetracarboxylate
 のルイス酸触媒による分子内環化付加反応



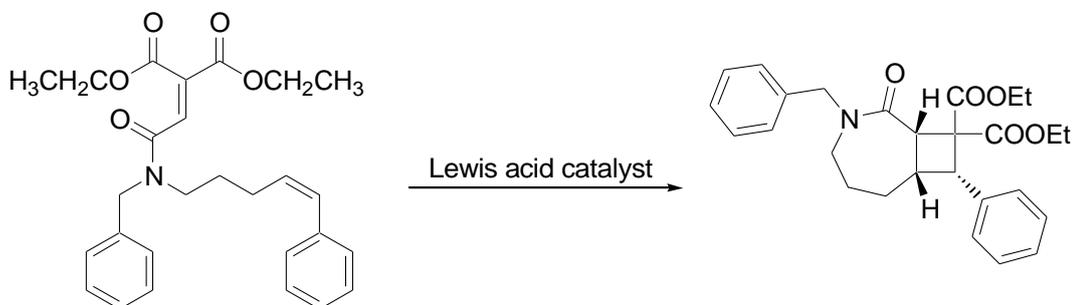
パラ位に塩素を導入した *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-p-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetetracarboxylate を合成し、0.2 等量の塩化アルミニウム AlCl_3 を触媒とする分子内環化付加反応によりトランスシクロブタン縮環窒素 6 員環化合物を最高 28%の収率で得ることができた。

・ *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethene tricarboxylate
 のルイス酸触媒による分子内環化付加反応



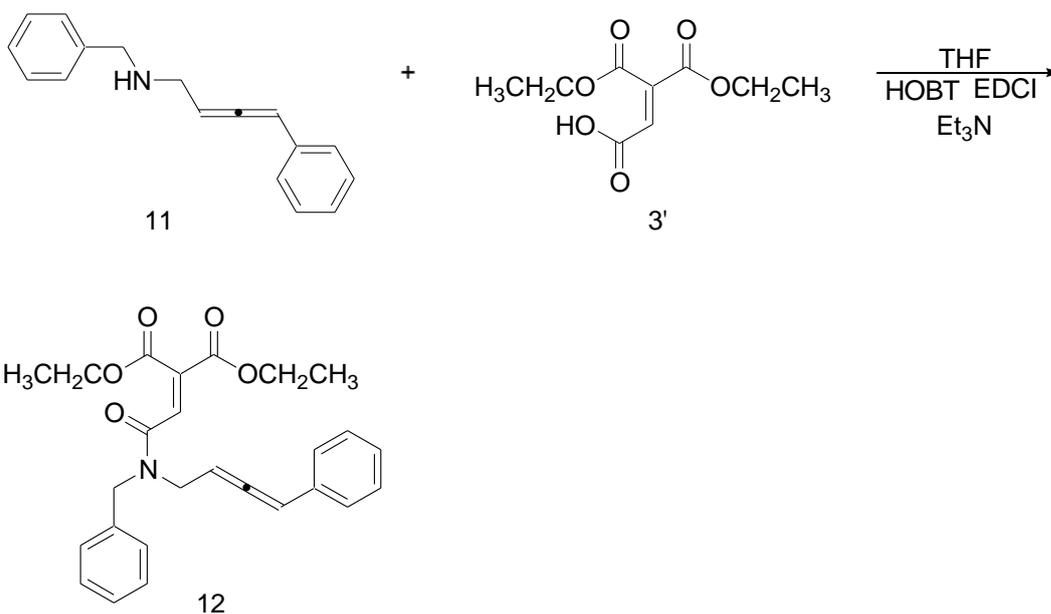
N-benzyl-*N*-(4-phenyl-3-butenyl)amide of ethenetetracarboxylate の 1 炭素伸長した同族体として *N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetetracarboxylate を合成し、様々なルイス酸触媒、反応時間を検討した結果 1.0 等量の塩化アルミニウム AlCl_3 、18 h 攪拌の条件下で環化付加反応が進行しトランスシクロブタン縮環窒素 7 員環化合物を最高 42%の収率で得ることができた。

・ *cis*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate
 のルイス酸触媒による分子内環化付加反応



Lewis 酸触媒を塩化アルミニウム AlCl_3 、塩化スズ SnCl_4 の 1.0 等量で環化付加反応を行ったが、環化付加反応が進行しなかった。今後 AlBr_3 , SnBr_3 等類似のルイス酸触媒を試行したり、ルイス酸触媒を触媒量に変更したりして最適条件を検討していく。

・ *trans*-*N*-benzyl-*N*-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethenetricarboxylate の合成



1,1-Diethyl 2-tert-butyl ethene-1,1,2-tricarboxylate (3) を加水分解した後 EDCI/HOBt/Et₃N を用いて *trans*-*N*-benzyl-*N*'-4-phenyl-2,3-butadienyl amine と反応させて *trans*-*N*-benzyl-*N*'-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethenetricarboxylate を合成したが、アレン誘導体は反応性が高いためカラム中もしくは減圧濃縮の際に分解してしまった可能性がある。今後、精製を行わずにレイス酸と反応させる。または縮合反応を加熱条件下で行い連続的反応が起こるかを検討する。

第 3 章

実験

3-1 一般の部

〔反応〕

反応は全て窒素気流下で行った。反応に用いた試薬は市販されているものをそのまま用いた。市販されていない試薬は文献に従って合成したものをを用いた。

〔溶媒〕

反応に用いる溶媒は以下に示した方法で精製したものをを用いた。

溶媒名	蒸留方法
Benzene ベンゼン	市販のベンゼンに水素化カルシウム CaH_2 を加え 1~2 時間放置した後、窒素気流下で蒸留した。
Xylene キシレン	市販のキシレンに水素化カルシウム CaH_2 を加え 1~2 時間放置した後、窒素気流下で蒸留した。
MeOH メタノール	市販のメタノールに水素化カルシウム CaH_2 を加え 1~2 時間放置した後、窒素気流下で蒸留した。
Et_3N トリエチルアミン	市販のトリエチルアミンに水素化カルシウム CaH_2 を加え 1~2 時間放置した後、窒素気流下で蒸留した。
CH_2Cl_2 ジクロロメタン	市販のジクロロメタンに水素化カルシウム CaH_2 を加え 1~2 時間放置した後、窒素気流下で蒸留した。
THF テトラヒドロフラン	市販のテトラヒドロフランに KOH を加えて一晩放置した後、 KOH をデカンテーションで分離したものを蒸留する。さらに金属ナトリウム片・ベンゾフェノンを加え、窒素気流下で蒸留した。
Diethyl Ether ジエチルエーテル	市販の無水ジエチルエーテルを用いた。

〔精製〕

カラムクロマトグラフィーの充填剤には和光純薬工業製シリカゲル (C-200) を用いた。薄層クロマトグラフィー (TLC) 板に各フラクションの溶液のスポットを順に打ち、適当な展開溶媒で展開した後、UV ランプ (AS ONE Handy UV Lamp SUV-4 $\lambda = 254 \text{ nm}$) による紫外線の吸収およびヨウ素の発色のスポットに鉛筆で印を付けた。そのスポットの検出により R_f 値を判断した。

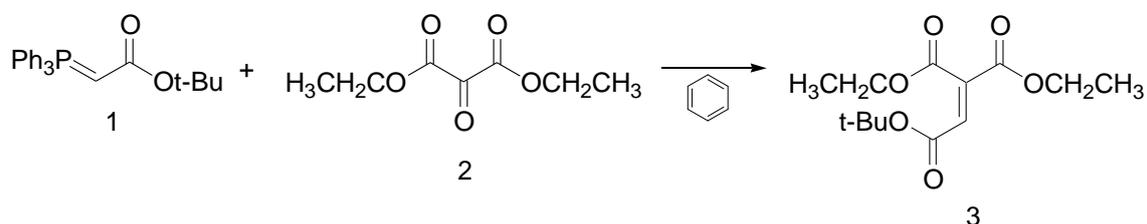
〔測定〕

・核磁気共鳴分光スペクトル（NMR）…バリアン製 INOVA-400 型分光計を使用して測定した。

・赤外線吸収スペクトル（IR）…日本分光工業製 FT/IR-460 Plus 型赤外分光光度計を使用した。液体試料は 1~2 滴を塩化ナトリウム NaCl の板状結晶で液膜を作り、さらに組み立てセルの 2 枚の窓板ではさんで測定した。固体試料はめのう乳鉢で十分にすりつぶし、少量の臭化カリウム KBr の粉末を入れて均質に混合し、錠剤成型器で加圧して透明な円盤を調製して測定した。

・融点… Yamato 製 melting point apparatus model MP-21 を使用した。

3-2 1,1-Diethyl 2-butyllethene-1,1,2-tricarboxylate の合成



Entry2

窒素気流下、カルボtブトキシメチレントリフェニルホスホラン

(Carbobutoxymethylene)triphenylphosphorane(1)(7.53 g ,20 mmol)に無水ベンゼン Benzene 20 mL を加え、0 °C に冷却した。これにケトマロン酸ジエチル Diethylketomalonate 3.1 mL(3.5 g, 20 mmol)を加え、0 °C で 25 分間攪拌した。攪拌終了後、室温に戻してからベンゼンをロータリーエバポレーターを用いて減圧留去した。その後、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿(Ph_3PO)を自然濾過して除去した。ろ液を減圧濃縮し、 ^1H NMR(CDCl_3)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-エーテル)で精製した。溶媒を Hexane : Ether = 8 : 1 → 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

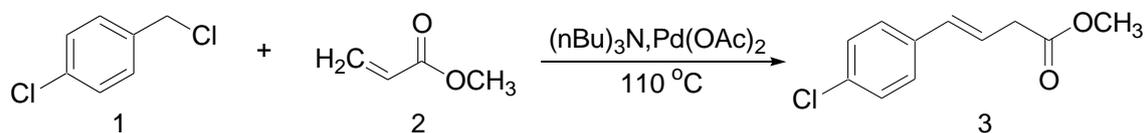
物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	376.43	—	7.53	20
2	174.15	3.1	3.5	20
Condition	yield	色・形状	Rf 値	
0°C,25 min	3.79 g, 70% 13.9 mmol	無色・油状	(hexane : ether = 2 : 1) 0.6	

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質質量(mmol)
1	376.43	—	3.346	8.9
2	174.15	1.5	1.71	9.8
Condition	yield			
0°C,25 min	1.654 g ,71% 0.61 mmol			

3-3 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate
の合成

3-3-1 *trans*-methyl-4-chlorophenyl-3-butenate の合成



Entry3

窒素気流下、4-クロロベンジルクロリド 4-Chloro-benzyl chloride(**1**) (6.45 g, 40.0 mmol)にトリノルマルブチルアミン Tri-*n*-butylamine (9.6 mL, 7.49 g, 40.2 mmol)、アクリル酸メチル methyl acrylate(**2**) (4.6 mL, 4.4 g, 51.1 mmol)、酢酸パラジウム Palladium(II)acetate (91.2 mg, 0.41 mmol)を加え、 110°C で終夜攪拌した。攪拌終了後室温に冷却し、1M HCl aq を 10 mL 加えた。分液ロートに移し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を蒸留水で3回洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥した。自然ろ過で Na_2SO_4 を取り除き、溶媒を減圧留去した後、 ^1H NMR(CDCl_3)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 8 : 1 → 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	161.03	—	6.45	40.0
2	86.09	4.6	4.4	51.1
(<i>n</i> Bu) ₃ N	185.36	9.6	7.49	40.2
Pd(OAc) ₂	224.51	—	0.0912	0.41
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
110°C , 17 h	8.02 g, 95% 38.1 mmol	淡黄色・油状	(hexane : ethyl acetate = 4 : 1) 0.4	

Ref.

- 1) M. A. Hashem and P. Weyerstahl, *Tetrahedron*, 1984, 40, 2003.
- 2) R. F. Heck, J.P. Nolley, Jr. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 2320

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	161.03	—	4.85	30.1
2	86.09	3.40	3.25	37.8
(nBu) ₃ N	185.36	7.2	5.62	30.3
Pd(OAc) ₂	224.51	—	0.0692	0.31
Condition	Yield			
110°C,17 h	4.12 g ,65% 19.6 mmol			

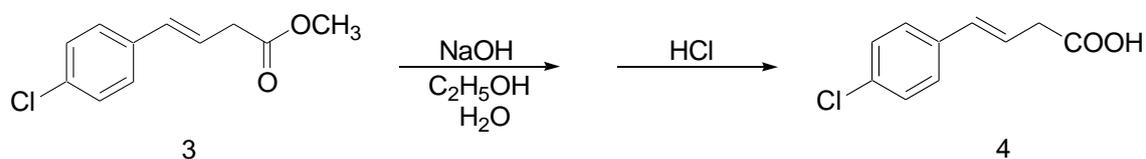
Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	161.03	—	4.85	30.1
2	86.09	3.40	3.25	37.8
(nBu) ₃ N	185.36	7.2	5.62	30.3
Pd(OAc) ₂	224.51	—	0.0677	0.30
Condition	Yield			
110°C,17 h	5.02 g ,79% 23.8 mmol			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	161.03	—	7.95	49.4
2	86.09	5.8	5.54	64.4
(nBu) ₃ N	185.36	12	9.36	50.5
Pd(OAc) ₂	224.51	—	0.112	0.50
Condition	Yield			
110°C,17 h	8.95 g ,86.0% 42.5 mmol			

3-3-2 *trans*-methyl-4-chlorophenyl-3-butenate 合成



Entry4

(3) (3.96 g, 18.8 mmol)にエタノール 12.6 mL を加えた溶液を調製し、それに水酸化ナトリウム(4.2 g, 105 mmol)を溶解した水溶液 12.6 mL を加えて 30 分間加熱還流を行った。反応混合物を冷却し、溶液を塩酸で酸性にした後分液ロートに移してジエチルエーテルで抽出した。有機層を蒸留水で洗浄した後 MgSO_4 で乾燥した。自然濾過で MgSO_4 を除去し、溶媒を減圧留去した後、 ^1H NMR(CDCl_3)を測定した。その後、酢酸エチルで再結晶を行い精製した。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	210.66	—	3.96	18.8
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	46.07	12.6	9.9	215
NaOH	40.00	—	4.2	105
Condition	Yield	色・形状	融点	
80°C , 30 min	2.58 g, 70% 13.1 mmol	淡黄色・結晶	96~98°C	

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	210.66	—	0.208	0.99
C ₂ H ₅ OH	46.07	9.0	7.1	154
NaOH	40.00	—	3.1	77.5
Condition	Yield			
80°C, 30 min	164 mg, 84% 0.83 mmol			

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	210.66	—	2.11	10.0
C ₂ H ₅ OH	46.07	9.0	7.1	154
NaOH	40.00	—	3.1	77.5
Condition	Yield			
80°C, 30 min	1.15 g, 59% 5.8 mmol			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	210.66	—	2.80	13.3
C ₂ H ₅ OH	46.07	9.0	7.1	154
NaOH	40.00	—	3.1	77.5
Condition	Yield			
80°C, 30 min	1.23 g, 47% 6.24 mmol			

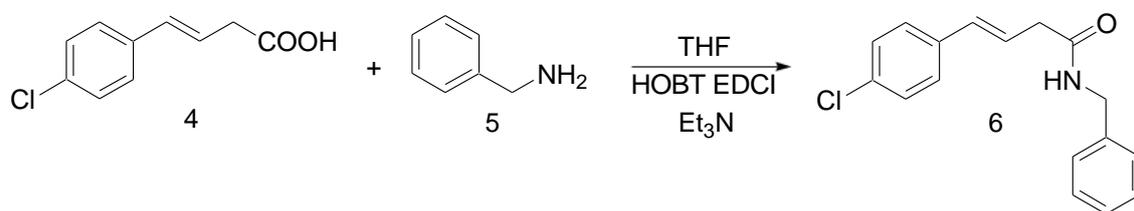
Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	210.66	—	4.61	21.9
C ₂ H ₅ OH	46.07	14.8	11.7	253
NaOH	40.00	—	4.9	123
Condition	Yield			
80°C, 30 min	2.89 g, 67% 14.7 mmol			

Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質質量(mmol)
3	210.66	—	3.302	15.7
C ₂ H ₅ OH	46.07	10.5	8.28	180
NaOH	40.00	—	3.52	88
Condition	Yield			
80°C, 30 min	1.15 g, 37%			5.46 mmol

3-3-3 *trans*-*N*-benzyl-4-chlorophenyl-3-butenylamide の合成



Entry1

窒素気流下、(4)(393 mg, 2 mmol)に THF(2.7 mL)を加えた溶液を調製し、0°Cで攪拌下ベンジルアミン Benzyl amine (5)(0.22 mL, 215.4 mg, 2 mmol)、Et₃N(0.28 mL, 202.4 mg, 2 mmol)を加え、続いて HOBT(542.0 mg, 4 mmol)、EDCI(399.7 mg, 2.09 mmol)を加えて、0°Cで 1 時間攪拌した後、室温に昇温し、終夜攪拌した。溶媒を留去し、CH₂Cl₂(100 mL)を加え、分液ロートで飽和 NaHCO₃水溶液(40 mL)で洗浄し、有機層を分けた。次に有機層を 2M クエン酸水溶液(10 mL)、飽和 NaHCO₃水溶液(10 mL)、蒸留水(10 mL)で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。自然ろ過で Na₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。少量のジエチルエーテルで洗浄し不純物を除去した後、次の反応に用いた。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
4	196.63	—	393	2
5	107.16	0.22	215.4	2
Et ₃ N	101.19	0.28	202.4	2
HOBT	135.12	—	542	4
EDCI	191.7	—	399.7	2.09

Condition	Yield	色・形状	融点
r.t, 17 h	428 mg, 75% 1.5 mmol	無色・結晶	152~153°C

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
4	196.63	—	393.3	2
5	107.16	0.22	215.4	2
Et ₃ N	101.19	0.28	202.4	2
HOBT	135.12	—	546.5	4.04
EDCI	191.7	—	401.4	2.09
Condition	Yield			
r.t ,17 h	325 mg, 57% 1.14 mmol			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
4	196.63	—	394.3	2.01
5	107.16	0.22	215.4	2
Et ₃ N	101.19	0.28	202.4	2
HOBT	135.12	—	542.6	4.02
EDCI	191.7	—	400.6	2.09
Condition	Yield			
r.t ,17 h	323 mg, 56% 1.13 mmol			

Entry10

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
4	196.63	—	811	4.1
5	107.16	0.45	441	4.1
Et ₃ N	101.19	0.58	421	4.2
HOBT	135.12	—	1082	8
EDCI	191.7	—	799	4.16
Condition	Yield			
r.t ,23 h	837 mg, 71% 3.83 mmol			

Entry9

窒素気流下、**(4)**(787 mg, 4 mmol)に THF(5.4 mL)を加えた溶液を調製し、0°Cで攪拌下ベンジルアミン Benzyl amine **(5)**(0.44 mL, 430.8 mg, 4 mmol)、Et₃N(0.56 mL, 404.8 mg, 4 mmol)を加え、続いてHOBT(1089 mg, 8.1 mmol)、EDCI(797 mg, 4.16 mmol)を加えて、0°Cで1時間攪拌した後、室温に昇温し、終夜攪拌した。溶媒を留去し、CH₂Cl₂(100 mL)を加え、分液ロートで飽和 NaHCO₃水溶液(40 mL)で洗浄し、有機層を分けた。次に有機層を2Mクエン酸水溶液(10 mL)、飽和 NaHCO₃水溶液(10 mL)、蒸留水(10 mL)で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。自然ろ過でNa₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。生成物は精製せずそのまま次の反応に用いた。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
4	196.63	—	787	4
5	107.16	0.44	430.8	4
Et ₃ N	101.19	0.56	404.8	4
HOBT	135.12	—	1089	8.1
EDCI	191.7	—	797	4.16
Condition	Yield			
r.t ,44 h	1094 mg, 96% 3.83 mmol			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
4	196.63	—	786	4.01
5	107.16	0.44	430.8	4
Et ₃ N	101.19	0.56	404.8	4
HOBT	135.12	—	1084	8.02
EDCI	191.7	—	798	4.16
Condition	Yield			
r.t ,40 h	980 mg, 86% 3.43 mmol			

Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
4	196.63	—	789	4.01
5	107.16	0.44	430.8	4
Et ₃ N	101.19	0.56	404.8	4
HOBT	135.12	—	1087	8.04
EDCI	191.7	—	796	4.15
Condition	Yield			
r.t ,40 h	980 mg, 85% 3.43 mmol			

Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
4	196.63	—	787	4
5	107.16	0.45	441	4.1
Et ₃ N	101.19	0.56	404.8	4
HOBT	135.12	—	1090	8.07
EDCI	191.7	—	797	4.16
Condition	Yield			
r.t ,17 h	1080 mg, 95% 3.78 mmol			

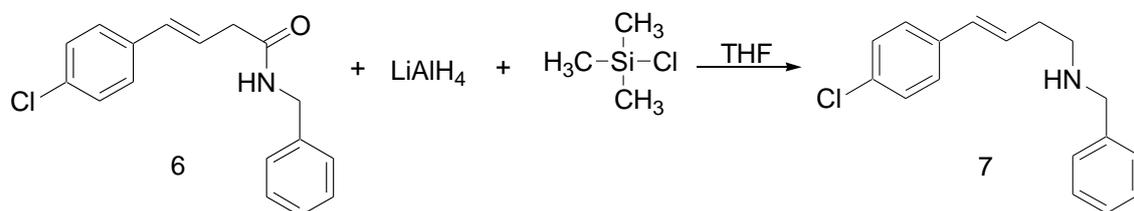
Entry7

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
4	196.63	—	789	4.01
5	107.16	0.44	430.8	4
Et ₃ N	101.19	0.56	404.8	4
HOBT	135.12	—	1089	8.06
EDCI	191.7	—	796	4.15
Condition	Yield			
r.t ,17 h	1088 mg, 95% 3.81 mmol			

Entry8

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
4	196.63	—	787	4
5	107.16	0.44	430.8	4
Et ₃ N	101.19	0.56	404.8	4
HOBt	135.12	—	1090	8.07
EDCI	191.7	—	797	4.16
Condition	Yield			
r.t ,44 h	1061 mg, 93% 3.71 mmol			

3-3-4 *trans*-*N*-benzyl-4-chlorophenyl-3-butenylamine の合成



Entry1

(6)(287.0 mg, 1 mmol)に無水 THF(12 mL)を加えた溶液を調製し、窒素気流下 15 分攪拌した後、0°Cに冷却した。クロロトリメチルシラン Trimethylchlorosilane (0.36 mL, 304 mg, 2.8 mmol)を加え、0°Cで 15 分間攪拌した。水素化リチウムアルミニウム (LiAlH₄)(124 mg, 3.26 mmol)を先の溶液に 0°C以下でゆっくり加えた。滴下終了後、反応溶液を室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後、2M NaOH 水溶液(3 mL)をゆっくり滴下して加えた後、反応混合物を CH₂Cl₂で抽出した。集めた有機層を Na₂SO₄で乾燥した。自然ろ過で Na₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 → 0 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	285.77	—	287	1
LiAlH ₄	37.95	—	124	3.26
TMSCl	108.64	0.36	304	2.8
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t°C, 20 h	94 mg, 35% 0.35 mmol	茶色・油状	(hexane : ethyl acetate = 4 : 1) 0.125	

Ref.

3) B. Ravinder, S. R. Reddy, A. P. Reddy, R. Bandichhor, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 4908.

Entry6

(6)(956 mg, 3.4 mmol)に無水 THF(12 mL)を加えた溶液を調製し、窒素気流下 15 分攪拌した後、0°Cに冷却した。クロロトリメチルシラン Trimethylchlorosilane (1.2 mL, 1036 mg, 9.5 mmol)を加え、0°Cで 15 分間攪拌した。水素化リチウムアルミニウム (LiAlH₄)(415 mg, 10.9 mmol)を先の溶液に 0°C以下でゆっくり加えた。滴下終了後、反応溶液を室温に昇温し 1 時間攪拌した。攪拌終了後、2M NaOH 水溶液(3 mL)をゆっくり滴下して加えた後、反応混合物を CH₂Cl₂で抽出した。集めた有機層を Na₂SO₄で乾燥した。自然ろ過で Na₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 → 0 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	285.77	—	956	3.40
LiAlH ₄	37.95	—	415	10.9
TMSCl	108.64	1.2	1036	9.5
Condition	Yield			
r.t°C, 1 h	507 mg, 55% 1.9 mmol			

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	285.77	—	572	2
LiAlH ₄	37.95	—	254	6.7
TMSCl	108.64	0.72	608	5.6
Condition	Yield			
r.t°C, 1 h	291 mg, 54% 1.07 mmol			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	285.77	—	954	3.34
LiAlH ₄	37.95	—	419	11
TMSCl	108.64	1.2	1036	9.5
Condition	Yield			
r.t°C,1 h	447 mg ,49% 1.64mmol			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	285.77	—	972	3.40
LiAlH ₄	37.95	—	426	11.2
TMSCl	108.64	1.2	1036	9.5
Condition	Yield			
r.t°C,1 h	419 mg ,45% 1.54 mmol			

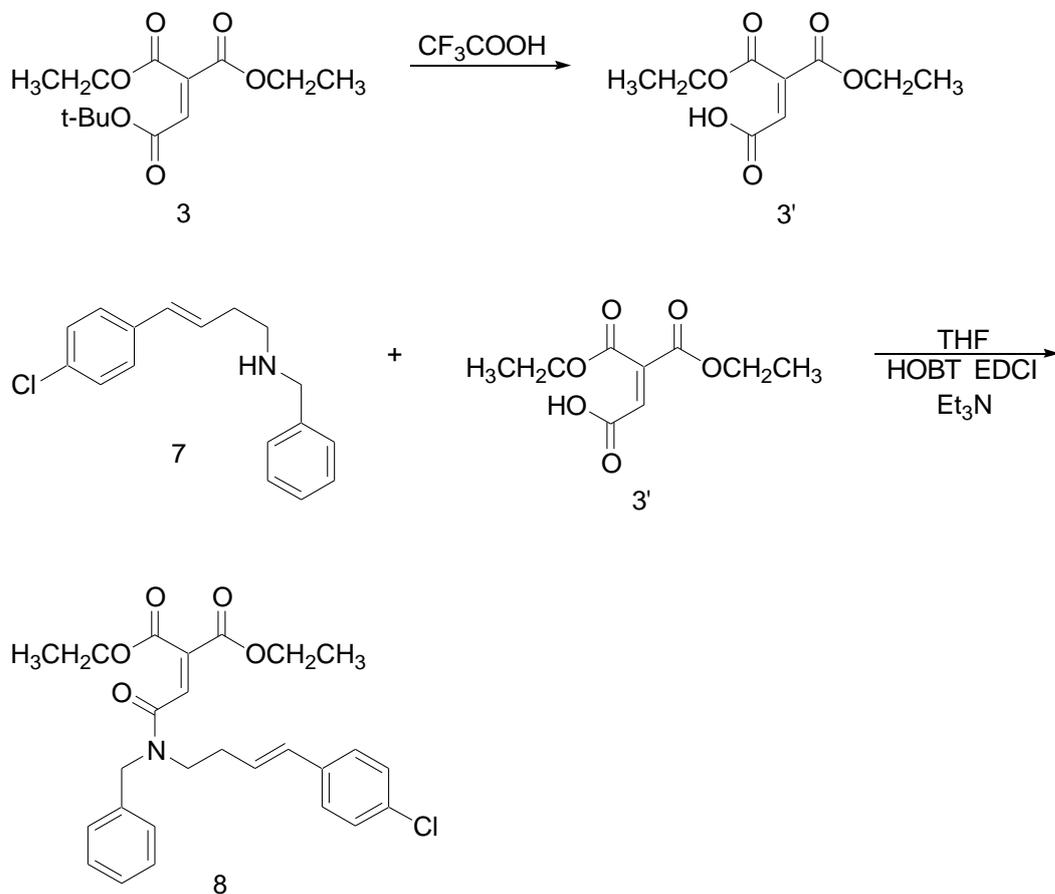
Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	285.77	—	965	3.38
LiAlH ₄	37.95	—	412	10.85
TMSCl	108.64	1.2	1036	9.5
Condition	Yield			
r.t°C,1 h	489 mg, 53% 1.8 mmol			

Entry7

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	285.77	—	887	3.1
LiAlH ₄	37.95	—	365	9.6
TMSCl	108.64	1.03	886	8.2
Condition	Yield			
r.t°C,1 h	340 mg, 42% 1.3 mmol			

3-3-5

trans-N-benzyl-N-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成

Entry6

(3)(275 mg, 1.0 mmol)にトリフルオロ酢酸 trifluoroacetic acid(4 mL)を加え室温で1時間攪拌した。減圧濃縮し(3')を定量的に得た。

(3')(216 mg, 1 mmol)の THF(0.7 mL)溶液に 0°Cで攪拌下、(7)(274 mg, 1.0 mmol)の THF(0.7 mL)溶液、Et₃N(0.14 mL, 101 mg, 1 mmol)を加え、続いてHOBT(275 mg, 2.04 mmol)、EDCI(206 mg, 1.08 mmol)を加え、0°Cで1時間攪拌した後、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後、溶媒を留去し、CH₂Cl₂(50 mL)を加え、分液ロートで飽和 NaHCO₃水溶液(20 mL)で洗って、有機層(下)を分けた。次に有機層を 2M クエン酸(5 mL)、飽和 NaHCO₃水溶液(5 mL)、蒸留水(5 mL)で洗った後、Na₂SO₄で乾燥した。自然ろ過で Na₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 → 0 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質質量(mmol)
3	272.3	—	275.2	1.01
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
7	271.78	—	274	1.01
Et ₃ N	101.19	0.14	101	1
HOBT	135.12	—	275	2.04
EDCI	191.7	—	206	1.08
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t°C, 23 h	295 mg, 62% 0.62 mmol	茶色・結晶	(hexane : ethyl acetate = 1 : 2) 0.88	
融点				
62~64°C				

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質質量(mmol)
3	272.3	—	281.4	1.03
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	271.78	—	281.2	1.03
Et ₃ N	101.19	0.14	101.2	1
HOBT	135.12	—	271	2.01
EDCI	191.7	—	201	1.05
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t°C, 15 h	277 mg, 57% 0.57 mmol	茶色・油状	(hexane : ethyl acetate = 1 : 2) 0.88	

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	277.7	1.02
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	271.78	—	282	1.04
Et ₃ N	101.19	0.14	101.2	1
HOBT	135.12	—	274.2	2.03
EDCI	191.7	—	198.9	1.04
Condition	Yield			
r.t°C,15 h	287 mg, 59%			0.61 mmol

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	273.7	1.03
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	271.78	—	278.5	1.02
Et ₃ N	101.19	0.14	101.2	1
HOBT	135.12	—	269.8	2
EDCI	191.7	—	196.8	1.03
Condition	Yield			
r.t°C,15 h	291 mg, 61%			0.62 mmol

Entry4

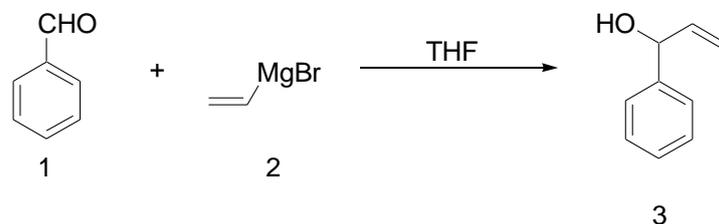
物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	286	1.05
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	271.78	—	273.1	1
Et ₃ N	101.19	0.14	101.2	1
HOBT	135.12	—	271	2.01
EDCI	191.7	—	201	1.05
Condition	Yield			
r.t°C,21 h	285 mg, 61%			0.61 mmol

Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	282	1.04
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	271.78	—	275	1.01
Et ₃ N	101.19	0.14	101.2	1
HOBT	135.12	—	274	2.03
EDCI	191.7	—	201	1.05
Condition	Yield			
r.t°C,21 h	228 mg, 48%			0.49 mmol

3-4 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成

3-4-1 1-Phenyl-2-propene-1-ol の合成



Entry4

窒素気流下、ベンズアルデヒド benzaldehyde(1)(3.06 mL, 3.18 g, 30 mmol)に無水 THF(18 mL)を加え、その後溶液を攪拌し、 -78°C に冷却した。臭化ビニルマグネシウム Vinyl magnesium bromide(2)(1 mol/THF 溶液, 33mL, 33 mmol)を滴下ロートで 20 分かけてゆっくり滴下して加えた。

反応溶液を -78°C で 1 時間攪拌し、その後、氷浴で 0°C で 30 分攪拌した。攪拌終了後、反応混合物に飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) を加え、水 (30 mL) で希釈した。室温に昇温した後、分液ロートに移しジエチルエーテルを反応溶液にさらに加え移した。水層を分離し、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。集めた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウム Na_2SO_4 で乾燥した。自然ろ過で Na_2SO_4 を除去し、溶媒を減圧留去した後、 ^1H NMR(CDCl_3)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィ (5% 含水シリカゲル、ヘキサノン酢酸エチル) で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 1 : 0 \rightarrow 8 : 1 \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 2 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	106.12	3.06	3.18	30
2	131.26	33	4.33	33
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
-78°C , 1.5h	3.06 g, 76% 22.8 mmol	無色・油状	(hexane : ethyl acetate = 8 : 1) 0.35	

Ref.

4) Org. Synth. 2015, 92, 1-12; Org. Synth. 2012, 89, 230-242.

5) Org. Biomol. Chem. 2004, 2, 2942-2950.

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	106.12	1.0	1.06	10
2	131.26	16.5	2.17	16.5
Condition	Yield			
-78°C, 1.5h	993 mg, 74% 7.4 mmol			

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	106.12	2.0	2.12	20
2	131.26	33	4.33	33
Condition	Yield			
-78°C, 1.5h	1.9 g, 71% 14.2 mmol			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	106.12	1.0	1.06	10
2	131.26	11	1.44	11
Condition	Yield			
-78°C, 1.5h	793 mg, 59 % 5.9 mmol			

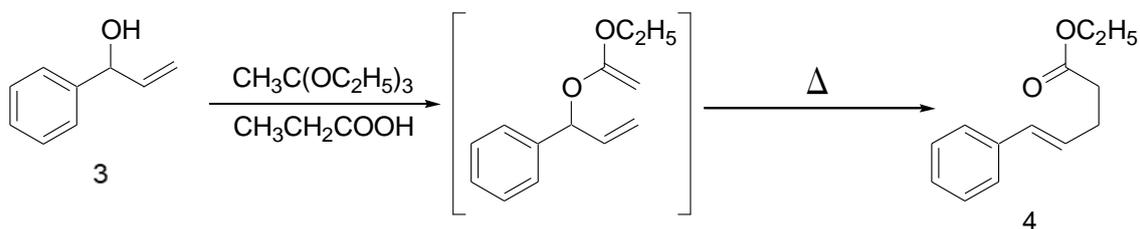
Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	106.12	3.1	3.18	30
2	131.26	33	4.33	33
Condition	Yield			
-78°C, 1.5h	2.91 g, 72% 21.7 mmol			

Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	106.12	2.6	2.65	25
2	131.26	27.5	3.61	27.5
Condition	Yield			
-78°C, 1.5h	2.18 g, 65% 16.2 mmol			

3-4-2 trans-ethyl-5-phenyl-4-pentenate の合成



Entry6

窒素気流下、1-フェニル 2-プロペン 1-オール 1-Phenyl-2-propene-1-ol(**3**)(2.34 g, 17.4 mmol)にオルト酢酸トリエチル Triethyl orthoacetate (22 mL, 19.6 g, 121 mmol)、プロピオン酸 propionic acid(0.1 mL, 0.1 g, 1.3 mmol)、を加えて 140°Cで終夜撹拌した。その間ビグロウカラムを通して生成するエタノールを分別蒸留して除去した。撹拌終了後、反応混合物を冷却し溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。TLCを行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 1 : 0 → 8 : 1 → 4 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	134.18	—	2.34	17.4
CH ₃ C(OC ₂ H ₅) ₃	162.23	22	19.6	121
CH ₃ CH ₂ COOH	74.08	0.1	0.1	1.3
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
140°C, 20h	2.93 g, 82% 14.3 mmol	無色・油状	(hexane : ethyl acetate = 4 : 1) 0.7	

Ref.

- R. K. Hill, R. Soman, S. Sawada, J. Org. Chem, 1972, 37, 3737.
- M. Wang, L. X. Gao, W. P. Mai, A. X. Xia, F. wang, S.B. Zhang, J. Org. Chem, 2004, 69, 2874.

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	134.18	—	0.993	7.4
CH ₃ C(OC ₂ H ₅) ₃	162.23	9.4	8.4	51.8
CH ₃ CH ₂ COOH	74.08	0.037	0.037	0.5
Condition	Yield			
140°C, 22 h	1.15 g, 76%			
	5.6 mmol			

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	134.18	—	1.59	11.9
CH ₃ C(OC ₂ H ₅) ₃	162.23	15	13.4	82.7
CH ₃ CH ₂ COOH	74.08	0.059	0.059	0.8
Condition	Yield			
140°C, 18 h	1.6 g, 66%			
	7.8 mmol			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	134.18	—	0.956	7.1
CH ₃ C(OC ₂ H ₅) ₃	162.23	8.95	8	49.3
CH ₃ CH ₂ COOH	74.08	0.036	0.036	0.48
Condition	Yield			
140°C, 18 h	1.37 g, 94%			
	6.7 mmol			

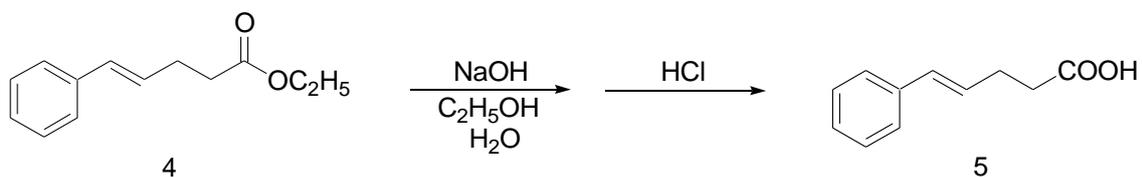
Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	134.18	—	1.82	13.6
CH ₃ C(OC ₂ H ₅) ₃	162.23	17	15.2	93.7
CH ₃ CH ₂ COOH	74.08	0.09	0.09	1.2
Condition	Yield			
140°C, 20h	1.96 g, 71%			
	9.6 mmol			

Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質質量(mmol)
3	134.18	—	2.64	19.7
CH ₃ C(OC ₂ H ₅) ₃	162.23	25	22.3	137
CH ₃ CH ₂ COOH	74.08	0.1	0.1	1.3
Condition	Yield			
140°C, 20h	2.11 g, 53%			
	10.3 mmol			

3-4-3 trans-5-phenyl-4-pentenoic acid の合成



Entry1

(4) (1.15 g, 5.6 mmol) にエタノール 3.8 mL を加えた溶液を調製し、それに水酸化ナトリウム 1.26 g を溶解した水溶液 3.8 mL を加えて 30 分間加熱還流を行った。反応混合物を冷却し、溶液を塩酸で酸性にした後、分液ロートに移してジエチルエーテルで抽出した。有機層を蒸留水で洗浄した後 MgSO_4 で乾燥した。自然濾過で MgSO_4 を取り除き、溶媒を減圧留去した後、 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ を測定した。その後、酢酸エチルで再結晶を行い精製した。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
4	204.26	—	1.15	5.6
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	46.07	3.8	3.0	64
NaOH	40.00	—	1.26	31.5
Condition	Yield	色・形状		融点
80°C , 30 min	502 mg, 50% 2.8 mmol	淡黄色・結晶		$74\sim 76^\circ\text{C}$

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
4	204.26	—	1.6	7.8
C ₂ H ₅ OH	46.07	5.3	4.1	90
NaOH	40.00	—	1.76	44
Condition	Yield			
80°C, 30 min	1.09 g, 80% 6.1 mmol			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
4	204.26	—	1.37	6.7
C ₂ H ₅ OH	46.07	4.5	3.55	77
NaOH	40.00	—	1.54	38.5
Condition	Yield			
80°C, 30 min	347 mg, 30% 2 mmol			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
4	204.26	—	1.96	9.6
C ₂ H ₅ OH	46.07	6.4	5.06	110
NaOH	40.00	—	2.2	55
Condition	Yield			
80°C, 30 min	800 mg, 47% 4.5 mmol			

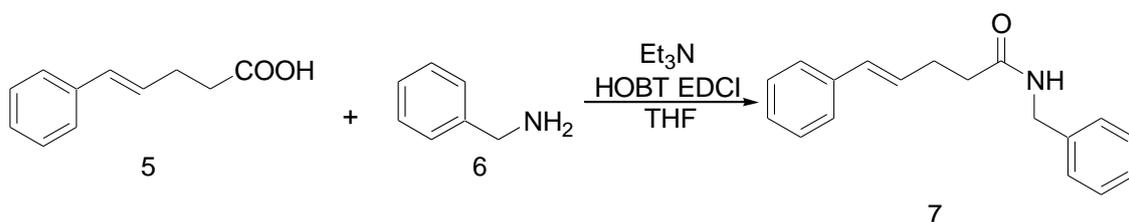
Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
4	204.26	—	2.11	10.3
C ₂ H ₅ OH	46.07	6.9	5.4	118
NaOH	40.00	—	2.38	60
Condition	Yield			
80°C, 30 min	1.61 g, 88% 9.1 mmol			

Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
4	204.26	—	2.93	14.3
C ₂ H ₅ OH	46.07	9.7	7.6	164
NaOH	40.00	—	3.3	82
Condition	Yield			
80°C, 30 min	2.49 g, 99% 14 mmol			

3-4-4 trans-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amide の合成



Entry7

窒素気流下、**(5)**(700 mg, 4.0 mmol)に THF(2.7 mL)を加えた溶液を調製し、0℃で攪拌下ベンジルアミン Benzyl amine **(6)** (0.44 mL, 429 mg, 4.0 mmol)、Et₃N(0.55 mL, 405 mg, 4.0 mmol)を加え、続いてHOBT(1081 mg, 8.0 mmol)、EDCI(814 mg, 4.25 mmol)を加えて、0℃で1時間攪拌した後、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後、溶媒を留去し、CH₂Cl₂(100 mL)を加え、分液ロートで飽和 NaHCO₃水溶液(40 mL)で洗浄し、有機層を分けた。次に有機層を 2M クエン酸水溶液(10 mL)、飽和 NaHCO₃水溶液(10 mL)、蒸留水(10 mL)で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。自然濾過で Na₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。生成物を吸引ろ過し不純物を除去し、少量のジエチルエーテルで洗浄した後、次の実験に用いた。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	176.21	—	700	4.0
6	107.16	0.44	429	4.0
Et ₃ N	101.19	0.55	405	4.0
HOBT	135.12	—	1081	8.0
EDCI	191.7	—	814	4.25
Condition	Yield	色・形状	融点	
r.t, 18 h	848 mg, 80% 3.2 mol	無色・結晶	79~81℃	

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	176.21	—	298	1.7
6	107.16	0.19	182	1.7
Et ₃ N	101.19	0.24	172	2
HOBT	135.12	—	465	3.4
EDCI	191.7	—	360	1.9
Condition	Yield			
r.t, 17 h	396 mg, 88% 1.5 mmol			

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	176.21	—	1090	6.1
6	107.16	0.68	654	6.1
Et ₃ N	101.19	0.86	617	6.1
HOBT	135.12	—	1660	12.3
EDCI	191.7	—	1270	6.6
Condition	Yield			
r.t, 18 h	354 mg, 20% 1.3 mmol			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	176.21	—	203	1.15
6	107.16	0.13	123	1.15
Et ₃ N	101.19	0.16	116	1.15
HOBT	135.12	—	311	2.3
EDCI	191.7	—	230	1.2
Condition	Yield			
r.t, 18 h	217 mg, 71% 0.82 mmol			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	176.21	—	347	2
6	107.16	0.22	215	2
Et ₃ N	101.19	0.28	202	2
HOBT	135.12	—	540	4
EDCI	191.7	—	402	2.1
Condition	Yield			
r.t, 18 h	235 mg, 44% 0.88 mmol			

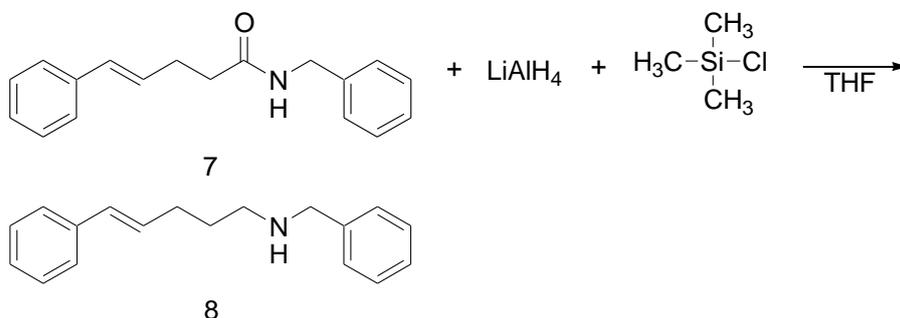
Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	176.21	—	800	4.5
6	107.16	0.5	489	4.5
Et ₃ N	101.19	0.64	467	4.5
HOBT	135.12	—	1209	9
EDCI	191.7	—	936	4.9
Condition	Yield			
r.t, 20 h	854 mg, 71% 3.2 mmol			

Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
5	176.21	—	1.76	10
6	107.16	1.09	1.07	10
Et ₃ N	101.19	1.38	1.01	10
HOBT	135.12	—	2.7	20
EDCI	191.7	—	1.99	10.4
Condition	Yield			
r.t, 18 h	2.29 g, 86% 8.6 mmol			

3-4-5 trans-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amine の合成



Entry1

(7)(396 mg, 1.5 mmol)に無水 THF(6 mL)を加えた溶液を調製し、窒素気流下、15分攪拌した後 0°Cに冷却した。クロロトリメチルシラン Trimethylchlorosilane (0.53 mL, 456 mg, 4.2 mmol)を加え、0°Cで 15 分間攪拌した。水素化リチウムアルミニウム (LiAlH₄)(185 mg, 4.9 mmol)を先の溶液に 0°C以下でゆっくり加えた。滴下終了後、反応溶液を室温に昇温し、1時間攪拌した。攪拌終了後、2M NaOH 水溶液(3 mL)をゆっくり滴下して加えた後、反応混合物を CH₂Cl₂で抽出した。集めた有機層を Na₂SO₄で乾燥した。自然ろ過で Na₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。生成物(8)の他に原料(7)のピークが観測された。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 → 0 : 1 と変化させながら行った。生成物(8)のみを単離できず、原料(7)を含む混合物が得られた。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
7	265.35	—	396	1.5
LiAlH ₄	37.95	—	185	4.9
TMSCl	108.64	0.53	456	4.2
Condition	Yield			
r.t, 1 h	216 mg 混合物			

Entry2

(7)(340 mg, 1.3 mmol)に無水 THF(6 mL)を加えた溶液を調製し、窒素気流下、15分攪拌した後 0°Cに冷却した。クロロトリメチルシラン Trimethylchlorosilane (0.45 mL, 391 mg, 3.6 mmol)を加え、0°Cで 15 分間攪拌した。水素化リチウムアルミニウム (LiAlH₄)(167 mg, 4.4 mmol)を先の溶液に 0°C以下でゆっくり加えた。滴下終了後、反応溶液を室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後、2M NaOH 水溶液(3 mL)をゆっくり滴下して加えた後、反応混合物を CH₂Cl₂で抽出した。集めた有機層を Na₂SO₄で乾燥した。自然ろ過で Na₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 → 0 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
7	265.35	—	340	1.3
LiAlH ₄	37.95	—	167	4.4
TMSCl	108.64	0.45	391	3.6
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t, 18 h	219 mg, 64% 0.83 mmol	無色・油状	(hexane : ethyl acetate = 0 : 1) 0.25	

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
7	265.35	—	194	0.73
LiAlH ₄	37.95	—	91	2.4
TMSCl	108.64	0.26	221	2
Condition	Yield			
r.t, 20 h	104 mg, 56% 0.41 mmol			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
7	265.35	—	235	0.89
LiAlH ₄	37.95	—	114	3.0
TMSCl	108.64	0.32	272	2.5
Condition	Yield			
r.t, 20 h	125 mg, 56% 0.5 mmol			

Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
7	265.35	—	854	3.2
LiAlH ₄	37.95	—	399	10.5
TMSCl	108.64	1.13	967	8.9
Condition	Yield			
r.t, 20 h	503 mg, 63% 2 mmol			

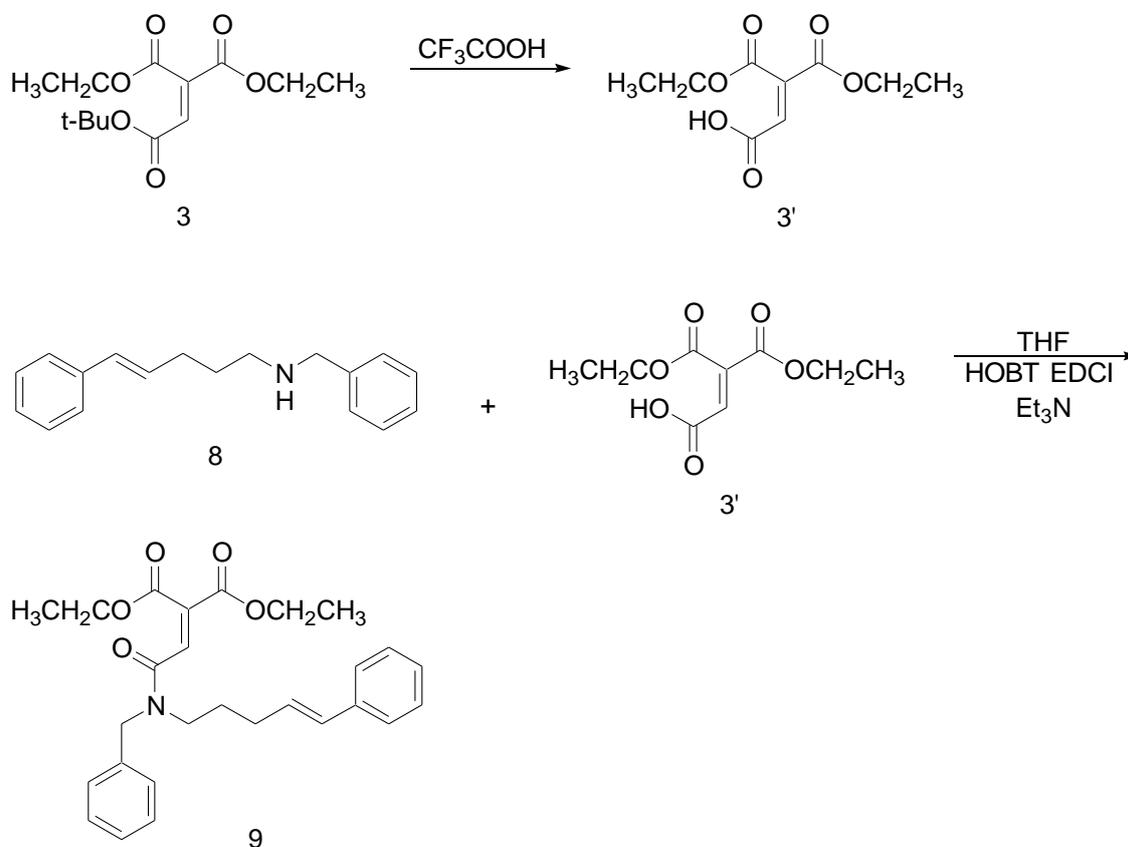
Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
7	265.35	—	848	3.2
LiAlH ₄	37.95	—	399	10.5
TMSCl	108.64	1.13	967	8.9
Condition	Yield			
r.t, 18 h	421 mg, 52% 1.7 mmol			

Entry7

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質質量(mmol)
7	265.35	—	2.12	8
LiAlH ₄	37.95	—	0.987	26
TMSCl	108.64	2.8	2.39	22
Condition	Yield			
r.t, 20 h	1067 mg, 53% 4.2 mmol			

3-4-6 trans-N-benzyl-N-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成



Entry4

(**3**)(547 mg, 2 mmol)にトリフルオロ酢酸 trifluoroacetic acid(4 mL)を加え室温で1時間攪拌した。減圧濃縮し、3'を定量的に得た。

(**3'**)(216 mg, 2 mmol)の THF(0.7 mL)溶液に 0°Cで攪拌下、(**8**)(503 mg, 2 mmol)の THF(1.4 mL)溶液、Et₃N(0.28 mL, 202 mg, 2 mmol)を加え、続いてHOBT(547 mg, 4.05 mmol)、EDCI(403 mg, 2.1 mmol)を加え、0°Cで1時間攪拌した後、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後、溶媒を留去し、CH₂Cl₂(100 mL)を加え、分液ロートで飽和 NaHCO₃水溶液(40 mL)で洗って、有機層(下)を分けた。次に有機層を2Mクエン酸(10 mL)、飽和 NaHCO₃水溶液(10 mL)、蒸留水(10 mL)で洗った後、Na₂SO₄で乾燥した。自然ろ過で Na₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 → 0 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	547	2
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	251.37	—	503	2
Et ₃ N	101.19	0.28	202	2
HOBT	135.12	—	547	4.05
EDCI	191.7	—	403	2.1
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t, 20 h	590 mg, 65% 1.3 mmol	黄褐色・油状	(hexane : ethyl acetate = 2 : 1) 0.48	

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	240	0.88
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	251.37	—	213	0.84
Et ₃ N	101.19	0.12	85	0.84
HOBT	135.12	—	234	1.73
EDCI	191.7	—	168	0.88
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t, 20h	180 mg, 48% 0.4 mmol	黄褐色・油状	(hexane : ethyl acetate = 2 : 1) 0.48	

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	240	0.88
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	251.37	—	209	0.83
Et ₃ N	101.19	0.12	85	0.84
HOBT	135.12	—	243	1.8
EDCI	191.7	—	162	0.85
Condition	Yield			
r.t, 22 h	120 mg, 33% 0.27 mmol			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	256	0.94
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	251.37	—	209	0.91
Et ₃ N	101.19	0.13	92	0.91
HOBT	135.12	—	249	1.82
EDCI	191.7	—	188	0.98
Condition	Yield			
r.t, 22 h	217 mg, 53%			0.48 mmol

Entry5

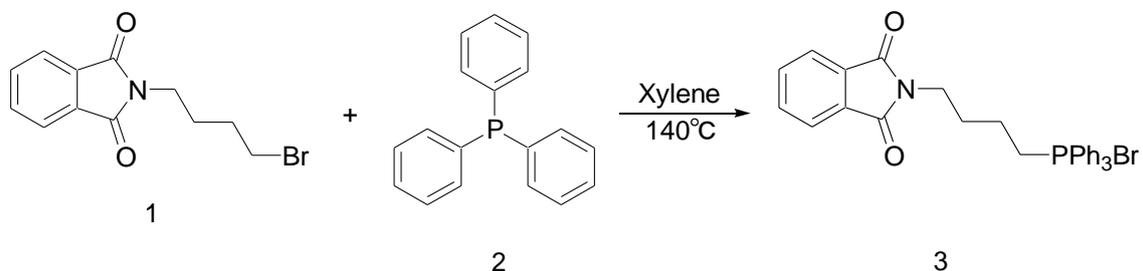
物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	463	1.7
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	251.37	—	421	1.7
Et ₃ N	101.19	0.24	172	1.7
HOBT	135.12	—	459	3.4
EDCI	191.7	—	345	1.8
Condition	Yield			
r.t, 20 h	350 mg, 46%			0.78 mmol

Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	272.3	—	1.14	4.2
CF ₃ COOH	114.02	8	12	105
8	251.37	—	1.067	4.2
Et ₃ N	101.19	0.59	0.425	4.2
HOBT	135.12	—	1.135	8.4
EDCI	191.7	—	837	4.4
Condition	Yield			
r.t, 20 h	656 mg, 35%			1.5 mmol

3-5 *cis*-*N*-benzyl-*N'*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の合成

3-5-1 Triphenyl(4-phthalimide butyl)phosphonium bromide の合成



Entry3

窒素気流下、*N*-(4-ブロモブチル)フタルイミド *N*-(4-Bromobutyl)phthalimide (1)(4.23 g, 15 mmol)を無水キシレン dry Xylene(15 mL)に溶解させて、トリフェニルホスフィン triphenylphosphine(2)(3.94 g, 15 mmol)を加えて24時間加熱還流を行った。加熱還流後、生成した結晶を吸引ろ過し、少量のジエチルエーテルで洗浄した。その後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。GLASS TUBE OVEN を用いて10時間120°Cで真空乾燥を行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質質量(mmol)
1	282.14	—	4.23	15
2	262.3	—	3.94	15
Condition	Yield	色・形状		
140°C, 20 h	6.9 g, 85% 12.7 mmol	無色・結晶		

Ref.

8) Davie K. Olsen et al. J. Org. Chem. 1980, 45, 4049.

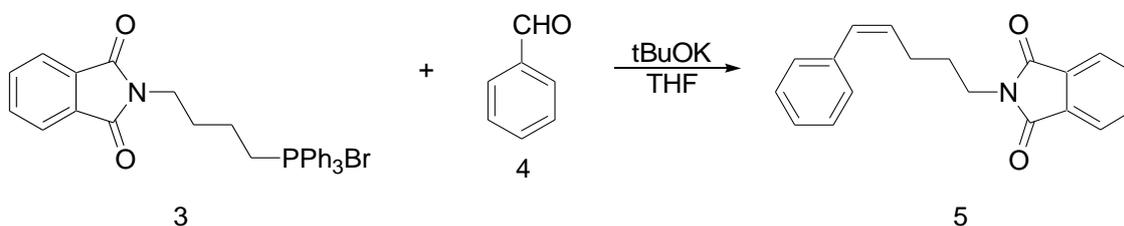
Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	282.14	—	2.83	10.0
2	262.3	—	2.62	10.0
Condition	Yield			
140°C, 20 h	4.4 g, 81% 8.1 mmol			

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	282.14	—	4.23	15.0
2	262.3	—	3.94	15.0
Condition	Yield			
140°C, 20 h	6.8 g, 83% 12.5 mmol			

3-5-2 *cis*-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl) phthalimide の合成



Entry2

窒素気流下、**(3)**(2.72 g, 5 mmol)を THF(20 mL)に溶解しベンズアルデヒド benzaldehyde(**4**)(0.52 mL, 530 mg, 5mmol)加え、0°Cで15分間攪拌した。その後、カリウム-*t*ブトキシド *t*BuOK(560 mg, 5 mmol)を加えて15分間攪拌した。室温に昇温した後さらに1時間攪拌した。その後70°Cで終夜加熱還流した。加熱還流後、室温に冷却し反応混合物を少量のジエチルエーテルで洗浄し自然ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。**(5)**のトランス体を含む粗生成物を得た。TLCを行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 8 : 1 → 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	544.42	—	5.44	10
4	106.12	1.04	1.06	10
<i>t</i> BuOK	112.21	—	1.23	11
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
0°C, 30 min	1.64 g, 56%	無色・油状	(hexane : ethyl acetate	
r.t, 60 min	5.6 mmol	高結晶性	= 4 : 1) 0.5	
70°C, 18 h	Z : E = 4.3 : 1			

9) B.Schlummer and J.F. Hartwig. Org. Lett. 2002, 4, 1471.

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	544.42	—	2720	5
4	106.12	0.52	530	5
tBuOK	112.21	—	574	5
Condition	Yield			
0°C, 30 min	487 mg, 34%			
r.t, 60 min	1.7 mmol			
70°C, 18 h	Z : E = 5 : 1			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	544.42	—	1770	3.25
4	106.12	0.34	345	3.25
tBuOK	112.21	—	404	3.6
Condition	Yield			
0°C, 30 min	602 mg, 65%			
r.t, 60 min	2.1 mmol			
70°C, 18 h	ほぼ Z 体			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	544.42	—	2720	5
4	106.12	0.52	530	5
tBuOK	112.21	—	574	5
Condition	Yield			
0°C, 30 min	1.65 g, 99%			
r.t, 60 min	5.7 mmol			
70°C, 18 h	ほぼ Z 体			

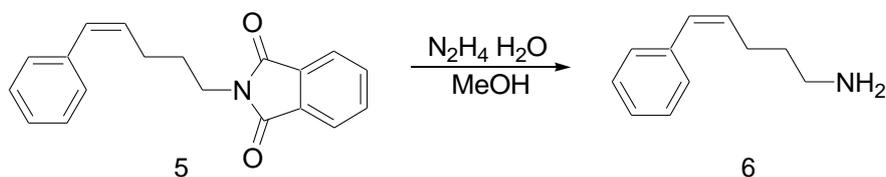
Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	544.42	—	5.44	10
4	106.12	1.04	1.06	10
tBuOK	112.21	—	1.12	10
Condition	Yield			
0°C, 30 min	970mg, 33%			
r.t, 60 min	3.3 mmol			
70°C, 18 h	ほぼ Z 体			

Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	544.42	—	5.1	9.4
4	106.12	0.98	0.998	9.4
tBuOK	112.21	—	1.05	9.4
Condition	Yield			
0°C, 30 min	653 mg, 23%			
r.t, 60 min	2.2 mmol			
70°C, 18 h	ほぼ Z 体			

3-5-3 *cis-N*-(5-phenyl-4-pentenyl) amine の合成



Entry2

窒素気流下、(5)(487 mg, 1.7 mmol)を無水メタノール MeOH(5 mL)に溶解し、ヒドラジン水和物 Hydrazine monohydrate(0.17 mL, 170 mg, 3.4 mmol)を加え、2時間加熱還流を行った。濃塩酸(5 mL)加えさらに1時間加熱還流を行った。加熱還流後、室温に冷却し反応混合物を少量のエタノールで洗浄し自然ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、2M の NaOH 水溶液(30 mL)を加えて塩基性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を蒸留水で洗浄した後 MgSO₄ で乾燥した。自然濾過で MgSO₄ を取り除き、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。(6)を含む粗生成物を得た。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
5	291.34	—	0.487	1.7
CH ₃ OH	32.04	5	6.3	2.0
N ₂ H ₄ · H ₂ O	50.06	0.17	0.17	3.4
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	187 mg, 68% Z : E = 2 : 1			

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
5	291.34	—	1.46	5
MeOH	32.04	15		
N ₂ H ₄ · H ₂ O	50.06	0.5	0.52	10
Condition	Yield			
70°C, 3 h	705 mg, 86% Z : E = 1.5 : 1			

Ref.

10)Md.Abul Hashem and Peter Weyerstahl. Tetrahedron, 1984, 40, 2003.

Entry12

窒素気流下、(5)(583 mg, 2.0 mmol)を無水 MeOH(5 mL)に溶解し、ヒドラジーン水合物 Hydrazine monohydrate(0.2 mL, 200 mg, 4.0 mmol)を加え、2時間加熱還流を行った。4M 濃塩酸(15 mL)を加えさらに1時間加熱還流を行った。加熱還流後、室温に冷却し反応混合物を少量のエタノールで洗浄し自然ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、2Mの NaOH 水溶液(30 mL)を加えて塩基性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を蒸留水で洗浄した後 MgSO₄で乾燥した。自然濾過で MgSO₄を取り除き、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。(6)を含む粗生成物を得た。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	291.34	—	583	2.0
MeOH	32.04	5		
N ₂ H ₄ · H ₂ O	50.06	0.2	200	4.0
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	278mg, 86% Z : E = 10 : 1			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	291.34	—	582	2
MeOH	32.04	5		
N ₂ H ₄ · H ₂ O	50.06	0.2	200	4
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	265 mg, 82% Z : E = 4 : 1			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	291.34	—	465	1.6
MeOH	32.04	5		
N ₂ H ₄ · H ₂ O	50.06	0.16	160	3.2
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	215 mg, 83% Z : E = 4 : 1			

Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	291.34	—	582	2
MeOH	32.04	5		
N ₂ H ₄ ・H ₂ O	50.06	0.2	200	4
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	252 mg, 78% ほぼ Z 体			

Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	291.34	—	495	1.7
MeOH	32.04	5		
N ₂ H ₄ ・H ₂ O	50.06	0.17	170	3.4
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	256 mg, 93% Z : E = 7.5 : 1			

Entry7

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	291.34	—	580	2
MeOH	32.04	5		
N ₂ H ₄ ・H ₂ O	50.06	0.2	200	4
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	238 mg, 74% Z : E = 2.8 : 1			

Entry8

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	291.34	—	600	2.1
MeOH	32.04	5		
N ₂ H ₄ ・H ₂ O	50.06	0.21	210	4.2
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	243 mg, 72% Z : E = 3.6 : 1			

Entry9

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	291.34	—	575	2.0
MeOH	32.04	5		
N ₂ H ₄ ・H ₂ O	50.06	0.2	200	4.0
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	213 mg, 66% Z : E = 10 : 1			

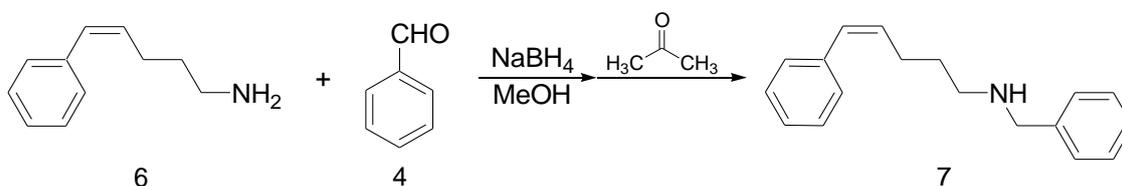
Entry10

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	291.34	—	583	2.0
MeOH	32.04	5		
N ₂ H ₄ ・H ₂ O	50.06	0.2	200	4.0
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	224 mg, 70% ほぼ Z 体			

Entry11

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
5	291.34	—	583	2.0
MeOH	32.04	5		
N ₂ H ₄ ・H ₂ O	50.06	0.2	200	4.0
Condition	Crude Yield			
70°C, 3 h	270 mg, 84% Z : E = 4 : 1			

3-5-4 *cis*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amine の合成



Entry6

窒素気流下、**(6)**(565 mg, 3.5 mmol)を無水メタノール MeOH(2.0 mL)に溶解させ、ベンズアルデヒド benzaldehyde(**4**)(0.38 mL, 371 mg, 3.5 mmol)を加え、30 分間加熱還流を行った。加熱還流後 0°C に冷却して、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)(264 mg, 7.0 mmol)を加えた。その後、室温に昇温し終夜攪拌した。攪拌終了後、アセトン acetone(0.73 mL, 581mg, 10.0 mmol)を加えて減圧濃縮した。その後、CH₂Cl₂で抽出し有機層を蒸留水で 3 回洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。自然濾過で Na₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、HNMR(CDCl₃)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 8 : 1 → 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	161.24	—	565	3.5
4	106.12	0.38	371	3.5
NaBH ₄	37.83	—	264	7.0
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
70°C, 30 min r.t, 17 h	196 mg, 22% 0.78 mmol ほぼ Z 体	無色・油状	(hexane : ethyl acetate = 0 : 1) 0.35	

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	161.24	—	187	1.2
4	106.12	0.13	127	1.2
NaBH ₄	37.83	—	76	2
Condition	Yield			
70°C, 30 min	173 mg, 57%			
r.t, 20 h	0.69 mmol			
	Z : E = 2.3 : 1			

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	161.24	—	700	4.3
4	106.12	0.47	456	4.3
NaBH ₄	37.83	—	271	7.2
Condition	Yield			
70°C, 30 min	492 mg, 47%			
r.t, 20 h	2 mmol			
	Z : E = 1.2 : 1			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	161.24	—	211	1.3
4	106.12	0.14	138	1.3
NaBH ₄	37.83	—	83	2.2
Condition	Yield			
70°C, 30 min	75 mg, 23%			
r.t, 18 h	0.3 mmol			
	ほぼZ体			

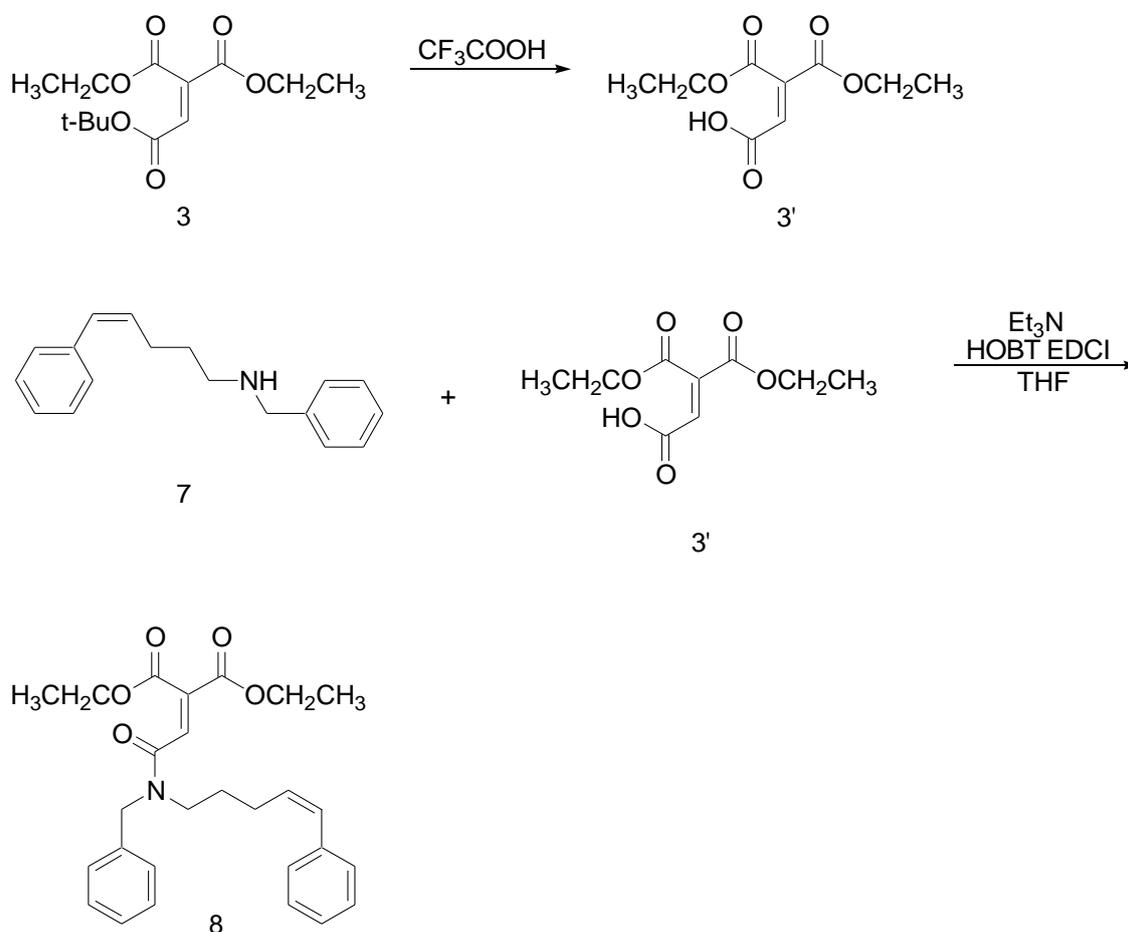
Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	161.24	—	215	1.3
4	106.12	0.14	138	1.3
NaBH ₄	37.83	—	98	2.6
Condition	Yield			
70°C, 30 min	102 mg, 31%			
r.t, 18 h	0.4 mmol Z : E = 5 : 1			

Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
6	161.24	—	508	3.2
4	106.12	0.35	340	3.2
NaBH ₄	37.83	—	242	6.4
Condition	Yield			
70°C, 30 min	143 mg, 18%			
r.t, 18 h	0.57 mmol Z : E = 5 : 1			

3-5-5 *cis*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetetracarboxylate の合成



Entry2

(3)(272.3 mg, 1 mmol)にトリフルオロ酢酸 trifluoroacetic acid(4 mL)を加え室温で1時間攪拌した。減圧濃縮し、3'を定量的に得た。

(3')(216.2 mg, 1 mmol)の THF(0.7 mL)溶液に0°Cで攪拌下、(8)(250 mg, 1 mmol)の THF(0.7 mL)溶液、Et₃N 0.14 mL (101 mg, 1.0 mmol)を加え、続いてHOBT(270 mg, 2.0 mmol)、EDCI(199 mg, 1.04 mmol)を加え、0°Cで1時間攪拌した後、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後、溶媒を留去し、CH₂Cl₂(50 mL)を加え、分液ロートで飽和 NaHCO₃水溶液(20 mL)で洗って、有機層(下)を分けた。次に有機層を2Mクエン酸(5 mL)、飽和 NaHCO₃水溶液(5 mL)、蒸留水(5 mL)で洗った後、Na₂SO₄で乾燥した。自然ろ過でNa₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。TLCを行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 → 0 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	300	1.1
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	251.37	—	250	1.0
Et ₃ N	101.19	0.14	101	1.0
HOBT	135.12	—	270	2.0
EDCI	191.7	—	199	1.04
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t, 18 h	267 mg, 59% 0.59 mmol	無色・油状	(hexane : ethyl acetate = 2 : 1) 0.5	

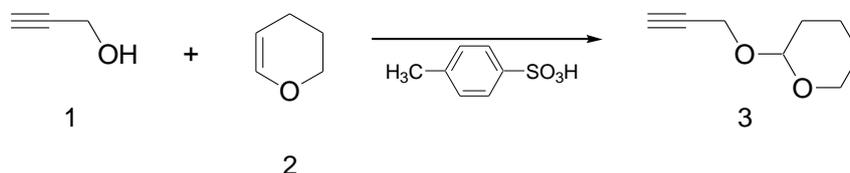
Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	191	0.7
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	251.37	—	173	0.69
Et ₃ N	101.19	0.1	70	0.69
HOBT	135.12	—	189	1.4
EDCI	191.7	—	138	0.72
Condition	Yield			
r.t, 20 h	135 mg, 44% Z : E = 2 : 1			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3	272.3	—	234	0.86
CF ₃ COOH	114.02	4	5960	52.3
8	251.37	—	196	0.78
Et ₃ N	101.19	0.11	79	0.78
HOBT	135.12	—	211	1.56
EDCI	191.7	—	155	0.81
Condition	Yield			
r.t, 15 h	189 mg, 54% 0.42 mmol			

3-6 *trans*-*N*-benzyl-*N*'-4-phenyl-2,3-butadienyl amide of ethenetricarboxylate の合成
 3-6-1 2-(2-Propynyloxy)tetrahydropyran の合成



Entry1

窒素気流下、2-プロピン-1-オール 2-propyn-1-ol(**1**)(5.9 mL, 5.61 g, 100 mmol)にジクロロメタン(100 mL)を加えた溶液を調製し、0°C攪拌下、3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン 3,4-Dihydro-2H-pyran(**2**)(9.05 mL, 8.41g, 100 mmol)、*p*-トルエンスルホン酸 *p*-toluene sulfonic acid(193 mg, 1.1 mmol)を加えて、1時間攪拌した。飽和 NaHCO₃水溶液を気体の発生が終了するまで加え、その後有機層を抽出した。有機層を蒸留水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。自然濾過で MgSO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	56.06	5.9	5.61	100
2	84.12	9.05	8.41	100
C ₆ H ₄ (CH ₃)SO ₃ H	172.20	—	0.193	1.1
Condition	Yield	色・形状		
0°C, 1 h	13.03 g, 93% 93 mmol	黄色・油状		

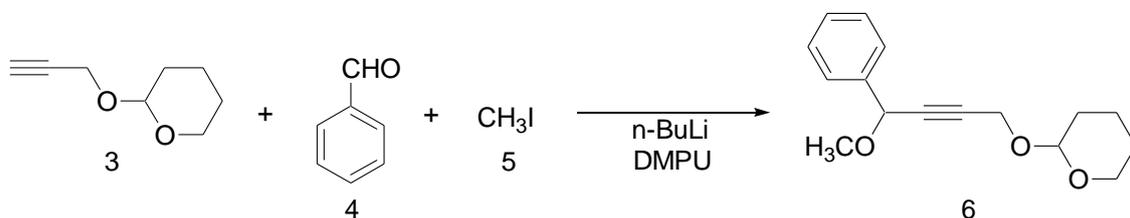
Ref.

11) J. T. Lowe, W. Yowngsaye, J. S. Panek, J. Org. Chem. 2006, 71, 3639

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
1	56.06	5.9	5.61	100
2	84.12	9.05	8.41	100
$C_6H_4(CH_3)SO_3H$	172.20	—	0.199	1.2
Condition	Yield			
0°C, 1 h	12.72 g, 91% 91 mmol			

3-6-2 2-(4,4-methoxy-phenyl-2-butynyloxy)tetrahydropyran の合成



Entry 3

窒素気流下、n-BuLi ヘキサン溶液(1.6 mol/L)の THF(100 mL)溶液を -78°C に冷却した。2-(2-プロピニルオキシ)テトラヒドロピラン 2-(2-Propynyloxy) tetrahydropyran(3)(5 g, 35.7 mmol)の THF(20 mL)溶液をゆっくり滴下して加えた。ベンズアルデヒド benzaldehyde(4)(3.6 mL, 3.79 g, 35.7 mmol)の THF(10 mL)溶液もまたゆっくり滴下して加え、溶液を 20 分間 -78°C で攪拌した。ヨウ化メチル Methyl iodide(8.9 mL, 20.3 g, 143 mmol)を加え、溶液を -20°C に昇温した。N,N-ジメチルプロピレン尿素 N,N-Dimethyl propylene urea(DMPU)(10 mL)を加えた。その後、溶液を 25°C に昇温し 1 時間攪拌した。攪拌終了後、溶媒を減圧留去した。分液ロートに移し飽和 NaCl 水溶液(75 mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を蒸留水(30 mL)で洗浄し、飽和 NaCl 水溶液(30 mL)で洗浄した後、 K_2CO_3 で乾燥した。自然濾過で K_2CO_3 を除去し、溶媒を減圧留去した後、 ^1H NMR(CDCl_3)を測定した。(6)を含む粗生成物を得た。精製せずそのまま次の反応に用いた。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	140.18	—	5	35.7
4	106.12	3.6	3.79	35.7
5	141.94	8.9	20.3	143
n-BuLi	64.06	24.5	2.52	39.3
DMPU	128.18	10	10.7	83.2
Condition	Yield			
r.t, 1 h	9.22 g, 99%			

Ref.

12) N. A. Vinson, C. S. Day, M. E. Welker, *Organometallics*, 2000, 19, 4356.

13) G. E. Keck, R. R. Webb, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3051.

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	140.18	—	1.78	12.7
4	106.12	1.3	1.35	12.7
5	141.94	3.2	7.21	50.8
n-BuLi	64.06	8.8	1.61	14.1
DMPU	128.18	3.2	3.4	26.5
Condition	Yield			
r.t, 1 h	539 mg, 17% 2.1 mmol			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	140.18	—	5	35.7
4	106.12	3.6	3.79	35.7
5	141.94	8.9	20.3	143
n-BuLi	64.06	24.5	2.52	39.3
DMPU	128.18	10	10.7	83.2
Condition	Yield			
r.t, 1 h	596 mg, 6.4% 2.3 mmol			

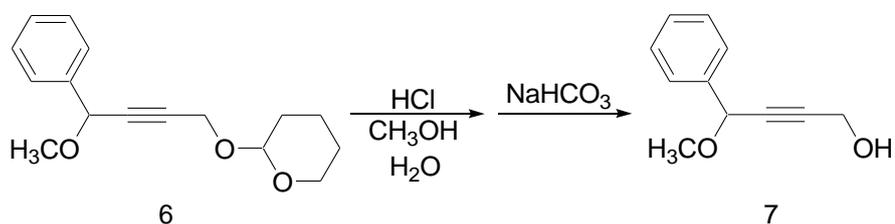
Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
3	140.18	—	7.5	53.6
4	106.12	5.4	5.69	53.6
5	141.94	13.4	30.5	215
n-BuLi	64.06	36.8	3.78	59
DMPU	128.18	15	16.1	125
Condition	Yield			
r.t, 1 h	10.536 g, 76%			

Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質質量(mmol)
3	140.18	—	6.0	42.8
4	106.12	4.8	4.54	42.8
5	141.94	10.6	24.2	171
n-BuLi	64.06	40	4.1	64.2
DMPU	128.18	12	12.8	99.7
Condition	Yield			
r.t, 1 h	9.22 g, 83%			

3-6-3 4-phenyl-4-methoxy-2-butyn-1-ol の合成



Entry1

(6)のメタノール溶液(22 mL)に濃塩酸(3.30 mL)を加え、76°Cで1時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、過剰の NaHCO₃水溶液(60 mL)を加えた。水層をジエチルエーテルで抽出した。その後、エーテル層を集め MgSO₄で乾燥した。自然濾過で MgSO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
6	260.33	—	0.958	3.7
CH ₃ OH	32.04	3.7	4.67	146
HCl	36.46	0.56	0.207	5.7
Condition	Yield	色・形状		Rf 値
76°C, 1 h	272 mg, 41% 1.5 mmol	赤橙色・油状		(hexane : ethyl acetate = 4 : 1) 0.21

Ref.

- 12) N. A. Vinson, C. S. Day, M. E. Welker, *Organometallics*, 2000, 19, 4356.
- 13) G. E. Keck, R. R. Webb, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3051.

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
6	260.33	—	0.958	20.5
CH ₃ OH	32.04	20	4.67	493
HCl	36.46	3	0.207	30.4
Condition	Yield			
76°C, 1 h	1.205 g, 33% 6.8 mmol			

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
6	260.33	—	3.93	15.1
CH ₃ OH	32.04	15	11.9	371
HCl	36.46	2.3	0.85	23.3
Condition	Yield			
76°C, 1 h	801 mg, 30% 4.5 mmol			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
6	260.33	—	3.57	13.7
CH ₃ OH	32.04	14	11.1	346
HCl	36.46	2.1	0.78	21.4
Condition	Yield			
76°C, 1 h	164 mg, 6.8% 0.93 mmol			

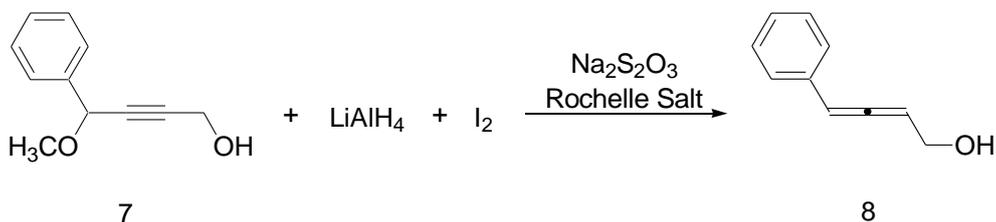
Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
6	260.33	—	10.54	40.5
CH ₃ OH	32.04	40.5	32	100
HCl	36.46	6.1	2.26	62
Condition	Yield			
76°C, 1 h	1.43 g, 20% 8.1 mmol			

Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
6	260.33	—	9.22	35.4
CH ₃ OH	32.04	35.4	44.8	140
HCl	36.46	9.0		
Condition	Yield			
76°C, 1 h	1.17 g, 19% 6.6 mmol			

3-6-4 *trans*-4-phenyl-2,3-butadiene-1-ol の合成



Entry2

窒素気流下、水素化リチウムアルミニウム lithium aluminum hydride (500 mg, 13.2 mmol) にジエチルエーテル(340 mL)に加え -20°C に冷却した。(7)(580 mg, 3.3 mmol)のエーテル溶液をゆっくり滴下して加えた。反応混合物を15分間攪拌し、 -12°C に昇温した。その後、溶液を -78°C に冷却し、ヨウ素(2.5 g, 9.9 mmol)を加え、混合物を2時間攪拌した。 0°C に昇温後、飽和 Rochelle 塩水溶液(20 mL)と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(20 mL)を加え1時間攪拌した。攪拌終了後、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を集め K_2CO_3 で乾燥した。自然濾過で K_2CO_3 を除去し、溶媒を減圧留去した後、 ^1H NMR(CDCl_3)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 8 : 1 \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
7	176.21	—	0.580	3.3
LiAlH ₄	37.95	—	0.5	13.2
I ₂	253.81	—	2.5	9.9
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
-78°C , 2 h	185 mg, 38% 1.27 mmol	淡黄色・油状	(hexane : ethyl acetate = 2 : 1) 0.5	

Ref.

- 12) N. A. Vinson, C. S. Day, M. E. Welker, *Organometallics*, 2000, 19, 4356.
- 13) G. E. Keck, R. R. Webb, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3051.

Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
7	176.21	—	0.858	4.87
LiAlH ₄	37.95	—	0.760	20
I ₂	253.81	—	3.72	14.7
Condition	Yield	色・形状		Rf 値
−78°C, 2 h	114 mg, 16% 0.78 mmol	淡黄色・油状		(hexane : ethyl acetate = 2 : 1) 0.5

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
7	176.21	—	0.801	4.5
LiAlH ₄	37.95	—	0.7	18.4
I ₂	253.81	—	3.78	14.9
Condition	Yield			
−78°C, 2 h	189 mg, 29% 1.3 mmol			

Entry4

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
7	176.21	—	0.860	4.9
LiAlH ₄	37.95	—	0.738	19.4
I ₂	253.81	—	3.72	14.6
Condition	Yield			
−78°C, 2 h	200 mg, 29% 1.4 mmol			

Entry5

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
7	176.21	—	0.743	4.2
LiAlH ₄	37.95	—	0.653	17.2
I ₂	253.81	—	3.22	12.7
Condition	Yield			
−78°C, 2 h	356 mg, 57% 2.4 mmol			

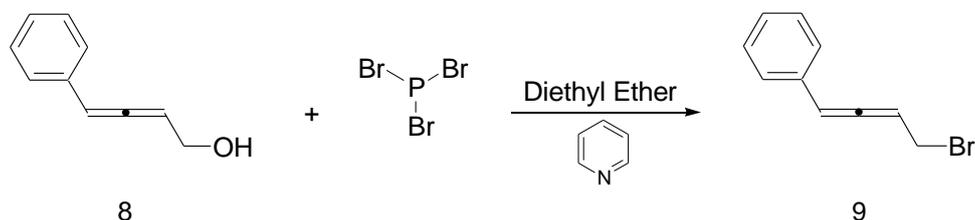
Entry6

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
7	176.21	—	0.863	4.9
LiAlH ₄	37.95	—	0.768	20.2
I ₂	253.81	—	3.72	14.7
Condition	Yield			
−78°C, 2 h	170 mg, 24% 1.2mmol			

Entry7

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(g)	物質量(mmol)
7	176.21	—	0.700	4.0
LiAlH ₄	37.95	—	0.626	16.5
I ₂	253.81	—	3.04	12
Condition	Yield			
−78°C, 2 h	147 mg, 25% 1.0 mmol			

3-6-5 *trans*-1-bromo-4-phenyl-2,3-butadiene の合成



Entry1

窒素気流下、**(8)**(475mg, 3.25 mmol)のジエチルエーテル溶液(2.5 mL)にピリジン pyridine(0.032 mL, 31mg, 0.392 mmol)を加え、 -20°C に冷却した。三臭化リン(0.12 mL, 325 mg, 1.2 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を90分間攪拌した後、室温に昇温して90分間攪拌した。攪拌終了後、少量の蒸留水とジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液と蒸留水で洗浄した。有機層を集めて MgSO_4 で乾燥した。自然濾過で MgSO_4 を除去し、溶媒を留去した後、 ^1H NMR(CDCl_3)を測定した。**(9)**を含む粗生成物を得た。精製せずそのまま次の反応に用いた。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
8	146.19	—	475	3.25
PBr_3	270.69	0.12	0.325	1.2
Pyridine	79.1	0.032	31	0.39
Condition	Yield	色・形状		
-20°C , 90 min	405 mg, 58%	黄褐色・油状		
25°C , 90 min				

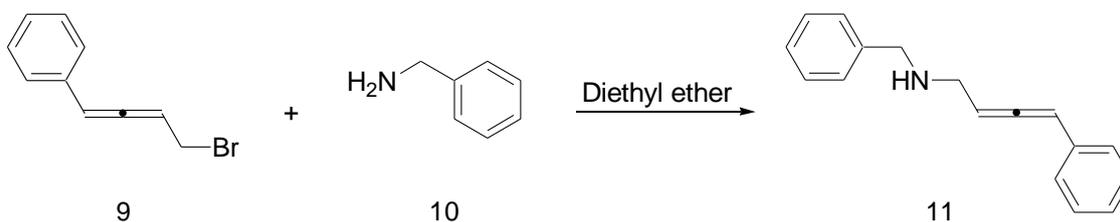
Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
8	146.19	—	556	3.8
PBr ₃	270.69	0.14	379	1.4
Pyridine	79.1	0.037	36	0.46
Condition	Yield	色・形状		
−20°C, 90 min	478 mg, 60%	黄褐色・油状		
25°C, 90 min				

Entry3

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
8	146.19	—	443	3.0
PBr ₃	270.69	0.11	298	1.1
Pyridine	79.1	0.029	28	0.36
Condition	Yield	色・形状		
−20°C, 90 min	260 mg, 41%	黄褐色・油状		
25°C, 90 min				

3-6-6 *trans*-*N*-benzyl-*N*'-4-phenyl-2,3-butadienyl amine の合成



Entry3

窒素気流下、(9)(260 mg, 1.2 mmol)のジエチルエーテル溶液(5.0 mL)を 0°Cに冷却した。その後、ベンジルアミン Benzylamine(10)(0.27 mL, 257 mg, 2.4 mmol)を加えて、終夜攪拌した。攪拌終了後、精製した結晶を自然濾過で除去し、減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane:ethyl acetate=8:1→6:1→4:1と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	209.08	—	260	1.2
10	107.15	0.27	257	2.4
Condition	Yield	色・形状		Rf 値
25°C, 20 h	81 mg, 31% 0.37 mmol	淡黄色・油状		(hexane : ethyl acetate = 1 : 1) 0.45

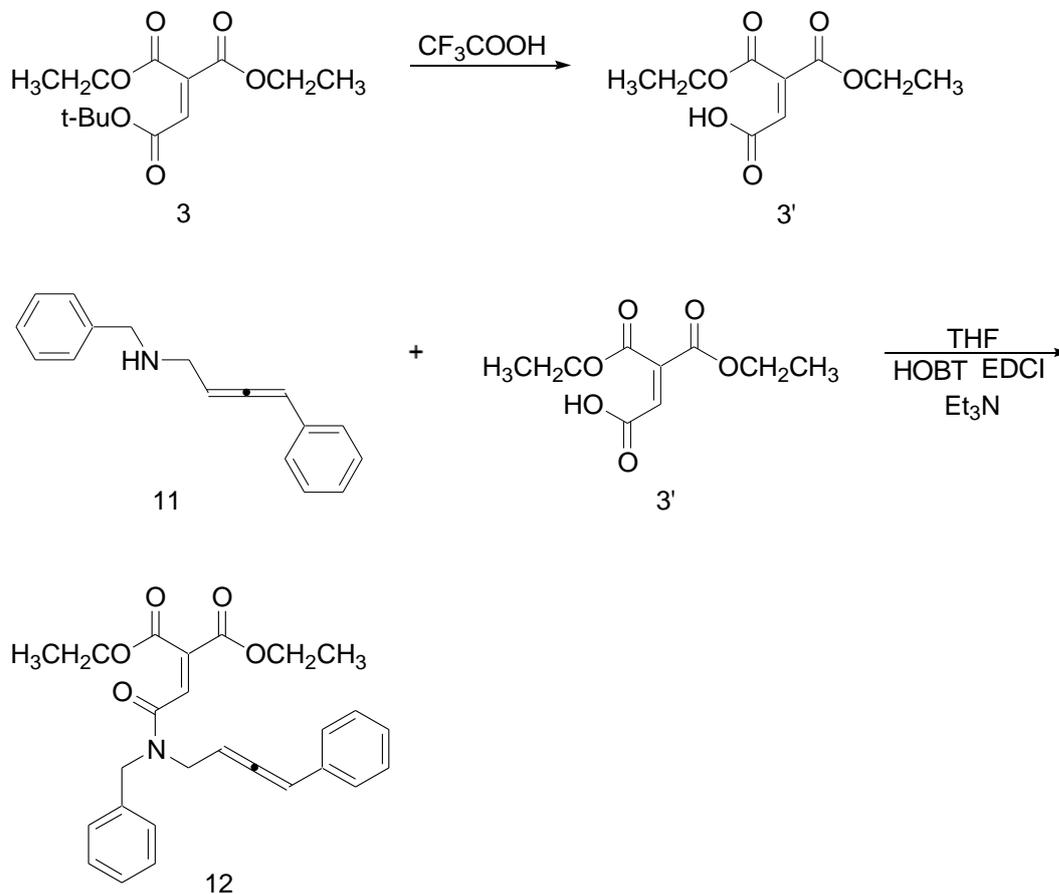
Entry1

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	209.08	—	405	1.9
10	107.15	0.42	407	3.8
Condition	Yield			
25°C, 20 h	78 mg, 17% 0.33 mmol			

Entry2

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	209.08	—	478	2.3
10	107.15	0.51	493	4.6
Condition	Yield			
25°C, 20 h	128 mg, 23% 0.54 mmol			

3-6-7 *trans*-*N*-benzyl-*N*'-(4-phenyl-2,3-butadienyl) amide of ethenetricarboxylate の合成



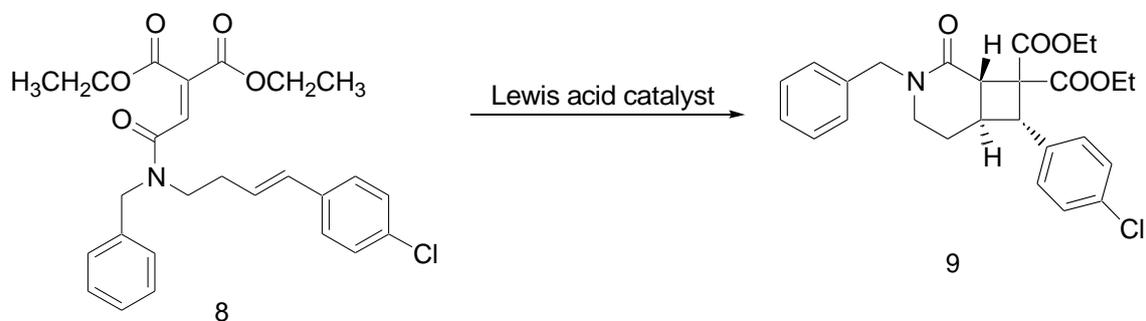
Entry1

(3)(272.3 mg, 1 mmol)にトリフルオロ酢酸 trifluoroacetic acid(4 mL)を加え室温で1時間攪拌した。減圧濃縮し、3'を定量的に得た。

(3')(216.2 mg, 1 mmol)の THF(0.7 mL)溶液に 0°Cで攪拌下、(11)(235 mg, 1 mmol)の THF(0.7 mL)溶液、Et₃N 0.14 mL (101.2 mg, 1 mmol)を加え、続いてHOBT(270.2 mg, 2 mmol)、EDCI(199.4 mg, 1.04 mmol)を加え、0°Cで1時間攪拌した後、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後、溶媒を留去し、CH₂Cl₂(50 mL)を加え、分液ロートで飽和 NaHCO₃水溶液(20 mL)で洗って、有機層(下)を分けた。次に有機層を2Mクエン酸(5 mL)、飽和 NaHCO₃水溶液(5 mL)、蒸留水(5 mL)で洗った後、Na₂SO₄で乾燥した。自然ろ過でNa₂SO₄を除去し、溶媒を減圧留去した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。TLCを行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
3 CF ₃ COOH	272.3 114.02	— 4	327	1.2
11	235.32	—	253	1.08
Et ₃ N	101.19	0.15	109	1.08
HOBT	135.12	—	292	2.16
EDCI	191.7	—	215	1.12
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t, 18 h	144 mg, 31% 0.33 mmol	茶褐色・油状	(hexane : ethyl acetate = 2 : 1) 0.48	

3-7 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(4-chlorophenyl-3-butenyl)amide of ethenetricarboxylate
 のルイス酸触媒による分子内環化付加反応



Entry1

窒素気流下、(8)(287 mg, 0.61 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0℃に冷却した。これに InBr₃(45 mg, 0.13 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0℃に冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。(9)を含む粗生成物を得た。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 → 1 : 1 → 1 : 2 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
8	469.96	—	287	0.61
InBr ₃	354.53	—	45	0.13
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t,18 h	73 mg ,26% 0.16 mmol	黄褐色・油状	(hexane : ether = 1 : 2) 0.2	

Entry2

窒素気流下、(8)(291 mg, 0.62 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに AlCl₃(19.2 mg, 0.14 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。(9)を含む粗生成物を得た。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサノン酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 → 1 : 2 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
8	469.96	—	291	0.62
AlCl ₃	133.34	—	19.2	0.14
Condition	Yield			
r.t, 23 h	80 mg ,28% 0.17 mmol			

Entry3

窒素気流下、(8)(295 mg, 0.63 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに AlBr₃(35 mg, 0.13 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。環化反応は進行せず原料が回収された。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
8	469.96	—	295	0.63
AlBr ₃	266.69	—	35	0.13
Condition	Yield			
r.t, 23 h	原料回収			

Entry4

窒素気流下、(8)(285 mg, 0.61 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに SnCl₄(0.016 mL, 36 mg, 0.14 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。環化反応は進行せず原料が回収された。

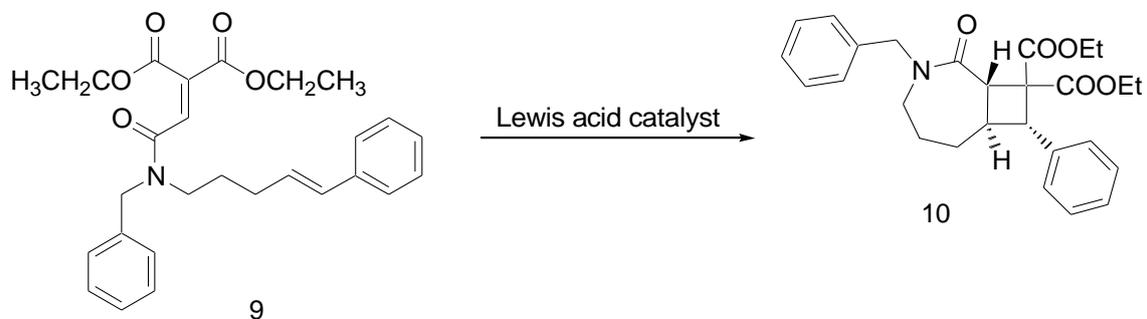
物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
8	469.96	—	285	0.61
SnCl ₄	260.52	0.016	36	0.14
Condition	Yield			
r.t, 23 h	原料回収			

Entry5

窒素気流下、(8)(259 mg, 0.55 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに SnBr₄(46 mg, 0.10 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。環化反応は進行せず原料が回収された。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
8	469.96	—	259	0.55
SnBr ₄	438.33	—	46	0.10
Condition	Yield			
r.t, 23 h	原料回収			

3-8 *trans*-*N*-benzyl-*N*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の
ルイス酸触媒による分子内環化付加反応



Entry1

窒素気流下、(9)(219 mg, 0.49 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに InBr₃(57.2 mg, 0.16 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜撹拌した。撹拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。環化反応は進行せず原料が回収された。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質質量(mmol)
9	449.54	—	219	0.49
InBr ₃	354.53	—	57.2	0.16
Condition	Yield			
r.t, 18 h	原料回収			

Entry2

窒素気流下、**(9)**(210 mg, 0.47 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに SnCl₄(130 mg, 0.5 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。**(10)**を含む粗生成物を得た。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサノン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 3 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	210	0.47
SnCl ₄	260.50	0.059	130	0.5
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t, 20 h	36 mg 10 を含む混合物	淡黄色・油状	(hexane : ether = 1 : 1) 0.35	

Entry3

窒素気流下、**(9)**(321 mg, 0.71 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに InBr₃(182 mg, 0.7 mmol)を加え、室温に昇温し、1時間攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。環化反応は進行せず原料が回収された。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	321	0.71
SnCl ₄	260.50	0.083	182	0.7
Condition	Yield			
r.t, 1 h	原料回収			

Entry4

窒素気流下、**(9)**(282 mg, 0.63 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに AlCl₃(93 mg, 0.7 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。**(10)**を含む粗生成物を得た。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサノン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 3 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	282	0.63
AlCl ₃	133.34	—	93	0.7
Condition	Yield	色・形状	Rf 値	
r.t, 24 h	54 mg, 19% 0.12 mol	淡黄色・油状	(hexane : ethyl acetate = 1 : 1) 0.5	

Entry5

窒素気流下、**(9)**(219 mg, 0.47 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに InBr₃(178 mg, 0.5 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。環化反応は進行せず原料が回収された。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	219	0.47
InBr ₃	354.53	—	178	0.5
Condition	Yield			
r.t, 18 h	原料回収			

Entry6

窒素気流下、(9)(211 mg, 0.47 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに二塩化エチルアルミニウム n-ヘキサン溶液 C₂H₅AlCl₂(0.96 mol/L)(32 mg, 0.52 mL, 0.5mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。環化反応は進行せず原料が回収された。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	211	0.47
C ₂ H ₅ AlCl ₂	126.94	—	32	0.5
Condition	Yield			
r.t, 18 h	原料回収			

Entry7

窒素気流下、(9)(200 mg, 0.45 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに AlBr₃(122 mg, 0.46 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。環化反応は進行せず原料が回収された。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	200	0.45
AlBr ₃	266.69	—	122	0.46
Condition	Yield			
r.t, 16 h	原料回収			

Entry8

窒素気流下、**(9)**(307 mg, 0.68 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに AlCl₃(93 mg, 0.7 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。**(10)**を含む粗生成物を得た。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 3 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	307	0.68
AlCl ₃	133.34	—	93	0.7
Condition	Yield	色・形状		Rf 値
r.t, 18 h	128 mg, 42% 0.28 mmol	淡黄色・油状		(hexane : ethyl acetate = 1 : 1) 0.5

Entry9

窒素気流下、**(9)**(210 mg, 0.47 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに SnCl₄(130 mg, 0.5 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。**(10)**を含む粗生成物を得た。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 3 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	210	0.47
SnCl ₄	260.50	0.059	130	0.5
Condition	Yield	色・形状		Rf 値
r.t, 18 h	39 mg 10 を含む混合物	淡黄色・油状		(hexane : ethyl acetate = 1 : 1) 0.5

Entry10

窒素気流下、**(9)**(218 mg, 0.5 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに BF₃ エーテル錯体(67 mg, 0.5 mmol)を加え、室温に昇温し、8時間攪拌した。攪拌終了後0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。環化反応は進行せず原料が回収された。

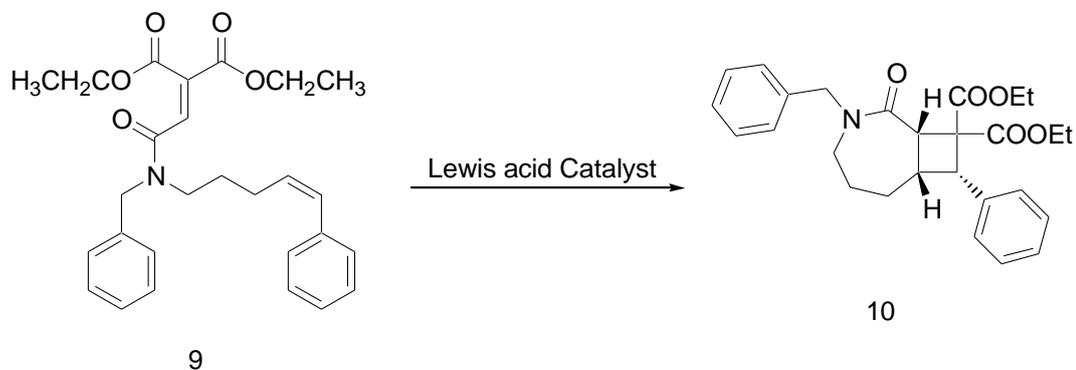
物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	213	0.47
BF ₃ · Et ₂ O	67.82	0.13	148	0.5
Condition	Yield			
r.t, 18 h	原料回収			

Entry11

窒素気流下、**(9)**(218 mg, 0.5 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに AlCl₃(67 mg, 0.5 mmol)を加え、室温に昇温し、8時間攪拌した。攪拌終了後0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。**(10)**を含む粗生成物を得た。TLC を行いながらカラムクロマトグラフィー(5%含水シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。溶媒を Hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 3 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1 と変化させながら行った。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	218	0.49
AlCl ₃	133.34	—	67	0.5
Condition	Yield			
r.t, 8 h	50 mg, 23% 0.11 mmol			

3-9 *cis*-*N*-benzyl-*N'*-(5-phenyl-4-pentenyl)amide of ethenetricarboxylate の
ルイス酸触媒による分子内環化付加反応



Entry1

窒素気流下、(9)(224 mg, 0.50 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに AlCl₃(67 mg, 0.50 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	224	0.50
AlCl ₃	133.34	—	67	0.50
Condition	Yield			
r.t, 18 h	複雑な混合物			

Entry2

窒素気流下、**(9)**(232 mg, 0.52 mmol)に無水 CH₂Cl₂(1.5 mL)を加え、0°Cに冷却した。これに SnCl₄(130 mg, 0.5 mmol)を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。攪拌終了後 0°Cに冷却し、水(1.5 mL)を加え、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥した。Na₂SO₄を自然濾過で除去し、ろ液を減圧濃縮した後、¹HNMR(CDCl₃)を測定した。

物質	分子量・式量	使用量(mL)	使用量(mg)	物質量(mmol)
9	449.54	—	232	0.52
SnCl ₄	260.50	0.059	130	0.5
Condition	Yield			
r.t, 18 h	複雑な混合物			

第 4 章

参考文献と謝辞

4-1 参考文献

学術論文

- 1) M. A. Hashem and P. Weyerstahl, *Tetrahedron*, 1984, 40, 2003.
- 2) R. F. Heck, J.P. Nolley, Jr. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 2320
- 3) B. Ravinder. S. R. Reddy, A. P. Reddy, R. Bandichhor, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 4908.
- 4) *Org. Synth.* 2015, 92, 1-12; *Org. Synth.* 2012, 89, 230-242.
- 5) *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 2942-2950.
- 6) R. K. Hill, R. Soman, S. Sawada, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3737.
- 7) M. Wang, L. X. Gao, W. P. Mai, A. X. Xia, F. wang, S.B. Zhang, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 2874.
- 8) Davie K. Olsen et al. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4049.
- 9) B.Schlummer and J.F. Hartwig. *Org. Lett.* 2002, 4, 1471.
- 10) Md.Abul Hashem and Peter Weyerstahl. *Tetrahedron*, 1984, 40, 2003.
- 11) J. T. Lowe, W. Yowngsaye, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3639
- 12) N. A. Vinson, C. S. Day, M. E. Welker, *Organometallics*, 2000, 19, 4356.
- 13) G. E. Keck, R. R. Webb, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3051.
- 14) Yamazaki, S.; Sugiura, H.; Ohashi, S.; Ishizuka, K.; Saimu, R.; Mikata, Y.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* 2016, 81, 10863.
- 15) Sugiura, H.; Yamazaki, S.; Go, K.; Ogawa, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 204.

一般書籍

- ・ 廣田襄. 現代化学史：原子・分子の科学の発展, 京都大学学術出版会, 2013
- ・ John McMurry. マクマリー有機化学（上・中）. 第8版, 東京化学同人, 2013
- ・ J. Clayden. N. Greeves. S. Warren, ウォーレン有機化学（上・下）. 第2版, 東京化学同人, 2015

付録

NMR スペクトルデータ