

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

ベンジル位の活性化を基軸とした
触媒的骨格変換法の開発

浅井 彰太

2017年

目次

理論の部

第一章 緒論	…1
第二章 研究の背景	
第一節 炭素—酸素結合開裂を伴う骨格変換法	…4
第一項 1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体を 基質とした骨格変換法	…5
第二項 当研究室で開発した鉄触媒的ベンジル位炭素—酸素結合開裂反応	…10
第二節 ベンジル位の直接的アジド化法とその応用	…15
第三章 1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体の 鉄触媒的環開裂型 Friedel-Crafts アリール化反応	…19
第一節 ルイス酸検討	…22
第二節 溶媒効果	…24
第三節 基質及び求核種の検討	…26
第一項 3-アリール-4-アルキル-1-シリルナフタレン誘導体の合成	…26
第二項 3-アリール-1, 4-ジメチルナフタレン誘導体の合成	…30
第三項 生成物の官能基変換	…32
第四項 ビスアリールチオフェン誘導体の合成	…33
第四章 フタランおよびイソクロマン誘導体の 金触媒的ベンジル位アジド化法と応用	…36
第一節 触媒及び添加剤検討	…38
第二節 溶媒検討	…40
第三節 基質検討	…42
第四節 アジド基を脱離基としたベンジル位の官能基変換法	…44
第五節 フタラン及びイソクロマン誘導体からの ワンポットベンジル位官能基化	…46
第五章 結論	…50
謝辞	…53

実験の部	
第三章 基質合成に関する実験	…55
導入に関する実験	…59
第一節に関する実験	…60
第二節に関する実験	…62
第三節 第一項に関する実験	…62
第二項に関する実験	…69
第三項に関する実験	…74
第四項に関する実験	…76
第四章 基質合成に関する実験	…80
導入に関する実験	…81
第一節に関する実験	…82
第二節に関する実験	…83
第三節に関する実験	…84
第四節に関する実験	…85
第五節に関する実験	…87
引用文献	…92

理論の部

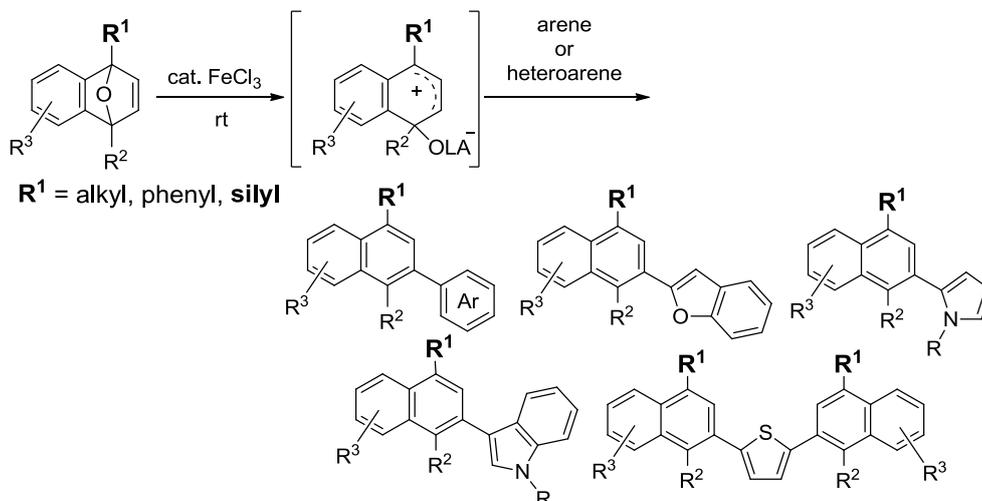
第一章 緒論

ベンジル位は比較的反応性が高く、その活性化に基づく骨格変換法は多くの研究者により活発に研究されている。著者は、医薬品や天然物、機能性材料を構成する基本骨格の効率的な合成法や修飾反応の開発を目指し、環状化合物を基質としたベンジル位炭素—酸素(C—O)結合、炭素—水素(C—H)結合ならびに炭素—窒素(C—N)結合活性化に基づく2種類の骨格変換法を開発した(Schemes 1-1 and 1-2)。

一つ目は、芳香環連結型化合物であるビアリアルやポリアレン類の効率的合成法の開発研究である。ビアリアルやポリアレン類は、医薬品の基本骨格¹⁾として利用されているだけでなく、 π 結合の共役による特異的な電気化学的性質を示すため、有機半導体などの電子機能性材料の中心骨格²⁾として汎用される。この骨格は、鈴木—宮浦反応などの遷移金属触媒的クロスカップリング反応³⁾により構築できるが、遷移金属触媒の使用に伴う対費用効果などの問題が発生する場合がある。ところで、Friedel-Crafts反応は、廃棄物が少なくアトムエコノミーに優れた環境調和型の反応である。著者は、安価なルイス酸存在下、芳香環前駆体から生成するカチオン種をアレン求核種でトラップすれば、多様なビアリアル誘導体を効率良く合成できると考え、容易に調製できる1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン類のベンジル位C—O結合をルイス酸で切断して生じるカチオン中間体に注目した。詳細な検討の結果、1,4-ジ置換体(R^1 , $R^2 = \text{alkyl}$)を基質として、安価な3価塩化鉄(FeCl_3)を触媒とすることで、効率的にカチオン種が生成し、アレンを求核種としたFriedel-Crafts反応に引き続き生成物が脱水して、ナフタレン—(ヘテロ)芳香環(ベンゼン、ベンゾフラン、チオフェン、ピロールならびにインドールなど)結合型ビアリアル誘導体が簡便に生成することを見出した。

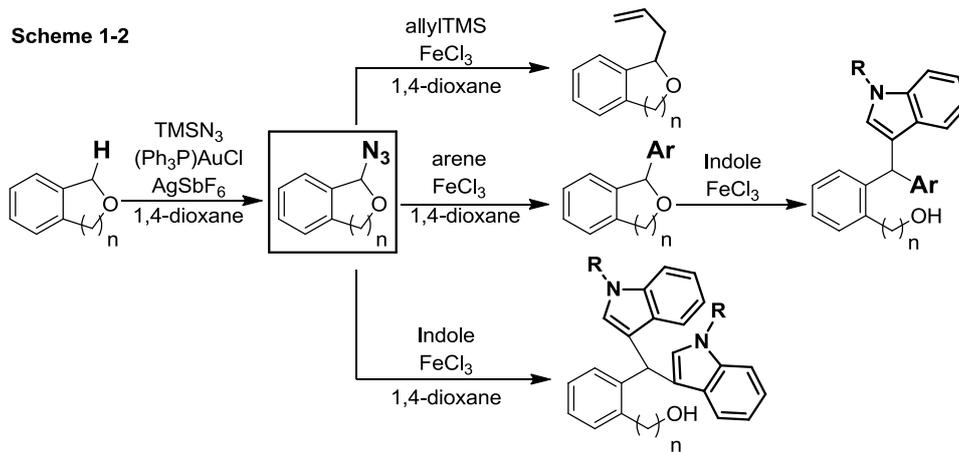
⁴⁾ また、非対称な基質($R^1 = \text{phenyl or silyl}$; $R^2 = \text{alkyl}$ など)を用いた場合には、位置選択的C—O結合開裂が可能であり、多様なビアリアル体が合成できる。

Scheme 1-1



二つ目は、ベンゼン環に環状エーテルが縮合したフタランやイソクロマン類のベンジルの C-H 結合活性化を起点とする官能基変換法を開発した。フタランやイソクロマンは医薬品や生物活性物質を構成する重要な基本骨格であり、これらの位置選択的な官能基化法は医薬品開発に直結する研究課題である。金触媒と TMSN_3 存在下、フタランおよびイソクロマン類の酸素原子に隣接するベンジル位 C-H 結合が活性化され、効率的にアジドが導入されることを見出した。⁵⁾ 更に、塩化鉄存在下、*N,O*-アセタール成績体の C-N 結合が効率良く活性化され、アジド基を脱離基とした Friedel-Crafts 反応やアリル化が選択的に進行することも明らかとした。これらの反応は、ワンポットで実施できるとともに、フタランおよびイソクロマン誘導体の酸素に隣接するベンジル位選択的にアリール基やアシル基の導入が可能である。また、アジド基を脱離基とした Friedel-Crafts 反応において求核性の高いインドール誘導体を求核種とすると、アジドの脱離を伴うインドールの求核置換反応に続き、環開裂型求核付加反応が進行し、ビスインドリルメタン誘導体が生成した。更に、1-アリールフタランを基質として、 FeCl_3 存在下インドール誘導体を反応すると、環開裂型求核付加反応が進行し、ビスアリールインドリルメタン誘導体が得られることも特徴の一つである。

Scheme 1-2



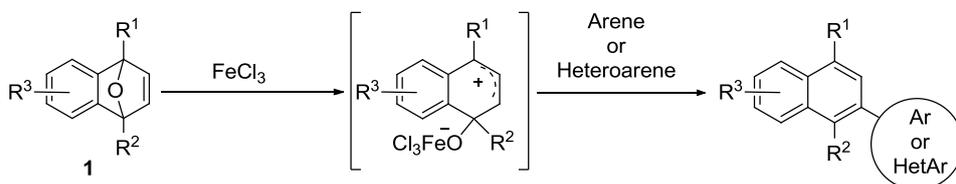
以下、これらの知見を各章に分けて論述する。

第二章 研究の背景

第一節 炭素—酸素結合開裂を伴う骨格変換法

炭素—酸素 (C—O) 結合には電氣的偏り (酸素原子の電気陰性度 : 3.44, 炭素原子の電気陰性度 : 2.55)⁶⁾ があるため開裂しやすく、C—O 結合切断に伴う骨格変換法が数多く報告されている。特に、ベンジル位に位置する C—O 結合は、結合切断後に生成するベンジルカチオンやラジカルが比較的安定であるため開裂しやすい。著者が所属する研究室では、安価な塩化鉄(FeCl₃)を触媒として様々な基質のベンジル C—O 結合の活性化に基づく官能基選択的反応を開発している。著者は、ベンザインとフランから容易に調製される 1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(**1**)に注目し、ルイス酸触媒存在下、生成するカチオン中間体へのアレーン導入によるビアリール合成法の確立を目指した(Scheme 2-1; 第三章)。

Scheme 2-1



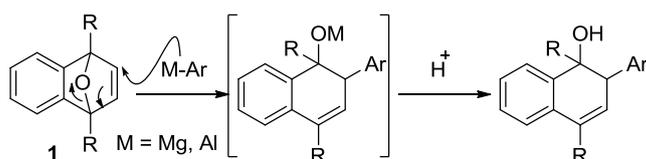
基質(**1**)の1位と4位はベンジル位に相当し、立体的に歪んだ C—O 結合を有するため、FeCl₃ などのルイス酸存在下容易に開裂する。しかし、生成するベンジルカチオン中間体が不安定であるため、酸条件下での官能基導入は困難とされてきた (詳細は第二項 Scheme 2-14 にて説明)。⁷⁾ 一方、有機金属試薬もしくは有機ハロゲン化合物との遷移金属触媒的なカップリング反応により、オレフィン部を反応開始点とした **1** の環開裂型官能基化法が多数報告されており、ジヒドロナフトールとビアリール誘導体が生成物である。本節では、他の研究グループが開発した **1** を基質としたアレーン導入に基づく骨格変換法 (第一項) に加えて、当研究室で開発した鉄触媒的ベンジル位炭素—酸素結合開裂反応ならびにその応用例 (第二項) を紹介する。

第一項 1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体を基質とした骨格変換法

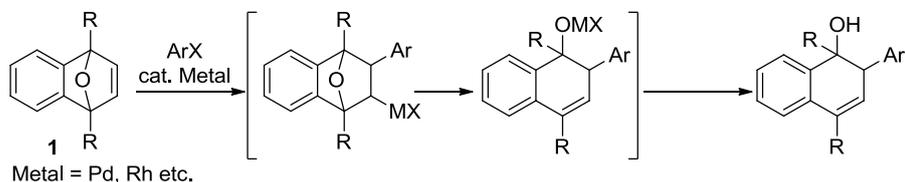
1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(**1**)を基質とした従来の環開裂型アレーン導入法は二種類に大別される(Scheme 2-2)。Grignard 試薬ならびに有機アルミニウム試薬などの求核種によるオレフィン部への付加に伴う 1, 4-エポキシ部の開裂反応(Schemes 2-3 and 2-4)、もしくは、パラジウムやロジウムなどの遷移金属触媒とハロゲン化アリールなどによるオレフィンへの金属アリール化に引き続く β 酸素脱離による官能基化法(Schemes 2-5 to 2-10)である。以下に詳細を説明する。

Scheme 2-2

環開裂を伴う求核付加

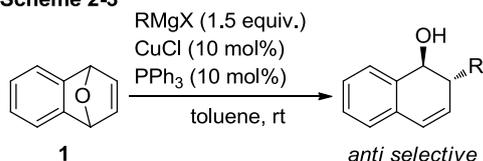


金属アリール化に続く β 酸素脱離



塩化銅(I)とトリフェニルホスフィンを触媒として Grignard 試薬を添加すると、**1** のオレフィン部に求核種が導入され、続いてオレフィンの異性化に伴い 1, 4-エポキシ環が開裂することで 1, 2-ジヒドロ-1-ナフトール誘導体がアンチ選択的に生成する(Scheme 2-3)。⁸⁾ フェニル基や様々なアルキル鎖を導入することができる。

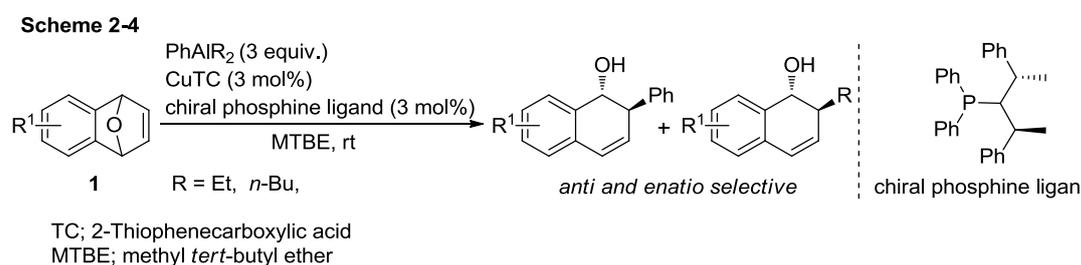
Scheme 2-3



X = Br, Cl

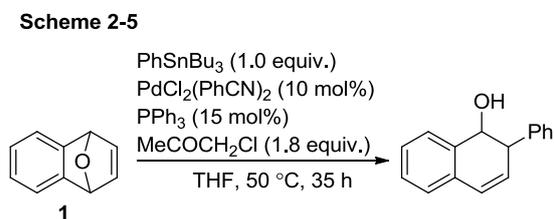
R = Me, Et, *i*-Bu, decanyl, Cy, Bn, Ph etc.

求核種としてフェニルジアルキルアルミニウムを用いた立体選択的な官能基導入法も報告されている。キラルなホスフィンリガンド存在下、チオフェン-2-カルボン酸銅(I)を触媒とすることで、2-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ナフトール誘導体をアンチかつエナンチオ選択的に合成できる(Scheme 2-4)。⁹⁾ しかし導入される置換基の選択性に問題があり、2-フェニル体よりも2-アルキル体が優先して生成する。



遷移金属を触媒としてフェニルスズ化合物を反応させると、**1** のオレフィン部へのフェニルパラデーションに続いて、 β 酸素脱離が進行する(Scheme 2-2,下式)。すなわち、2価のパラジウム触媒とトリフェニルホスフィンリガンド、パラジウム触媒の再酸化剤として機能するクロロアセトン存在下、**1** とフェニルトリ *n*-ブチルスズと反応させることで、2-フェニル-1,2-ジヒドロ-1-ナフトールが生成する(Scheme 2-5)。³

b)

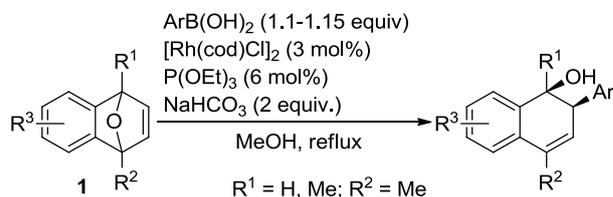


アリールボロン酸と **1** の反応は、ロジウム触媒により効率良く進行し、2-アリーール-1,2-ジヒドロ-1-ナフトール誘導体をシン選択的に合成できる(Scheme 2-6)。³

^{d)} 橋頭位(R^1, R^2)にメチル基が置換した基質においても望みの反応が進行し、非対称の **1**

(R¹ = H; R² = Me)の場合は、立体障害を避けるようにアリール基が導入される。

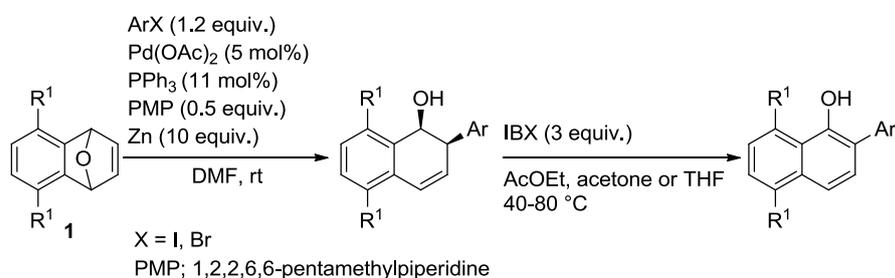
Scheme 2-6



ハロゲン化アリールをカップリングパートナーとした反応も報告されている。トリフェニルホスフィン、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン(PMP)および亜鉛粉末存在下パラジウム触媒的に反応が進行し、シン選択的にジヒドロナフトール誘導体が生成する。Znは酢酸パラジウムの還元剤として作用し、2価から0価に還元する(Scheme 2-7)。

^{3 i)} さらにジヒドロナフトール成績体を2-ヨードキシ安息香酸(IBX)で酸化すると、ジヒドロナフトレン環が芳香化し、2-アリールナフトール誘導体に変換できる。

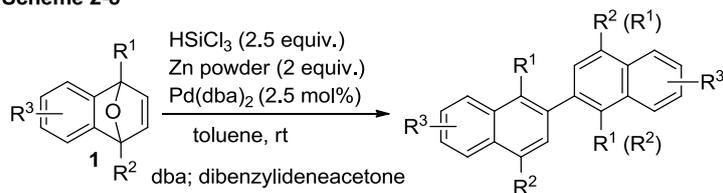
Scheme 2-7



基質は限定されるが **1** のホモカップリングによりビアリール誘導体が生成することも報告されている。しかし、詳細なメカニズムは明らかとなっていない (Scheme 2-8)。

1 0)

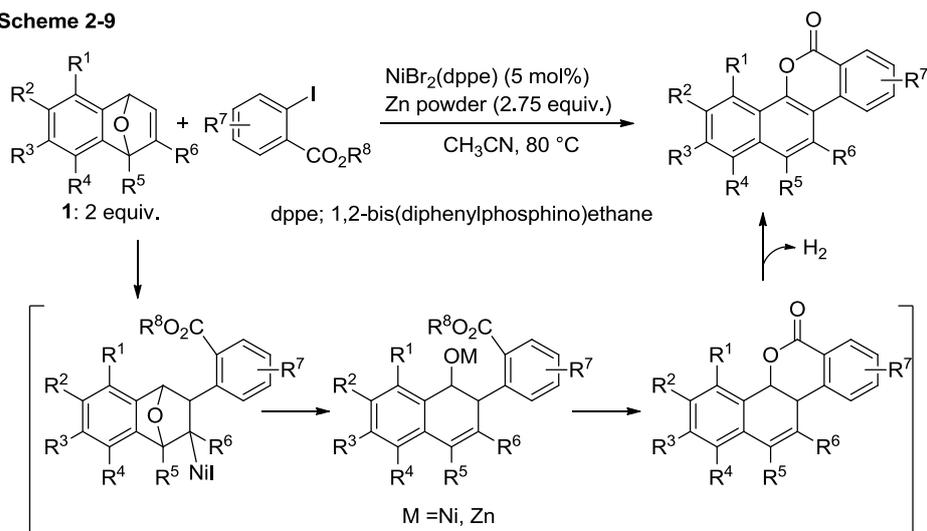
Scheme 2-8



1とオルトヨード安息香酸エステルを亜鉛存在下臭化ニッケルを触媒として反応させると、ビアリアルを基本骨格とするジベンゾクマリン誘導体が生成する(Scheme 2-9)。¹

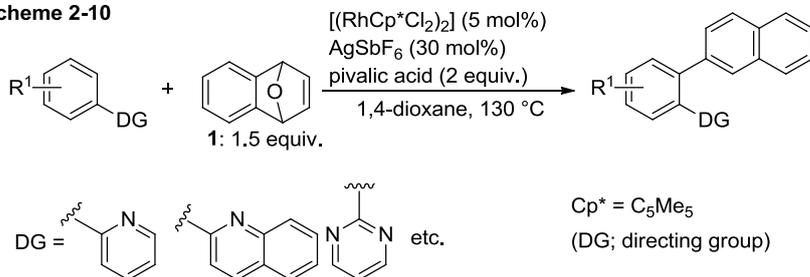
1) アリアルニッケレーション、β 酸素脱離、ラクトン化に続く脱水素によりジベンゾクマリン誘導体を合成することができる。

Scheme 2-9



配向基としてピリジンやキノリン誘導体が置換したアレーンのオルト位 C-H 結合がロジウム触媒的に活性化され、1とカップリングすることで一段階でナフタレン-アレーン結合型ビアリアルを合成できる(Scheme 2-10)。^{1,2)} アリアルローデーション、β 酸素脱離に続き、脱水反応が進行してビアリアル誘導体に変換される。

Scheme 2-10



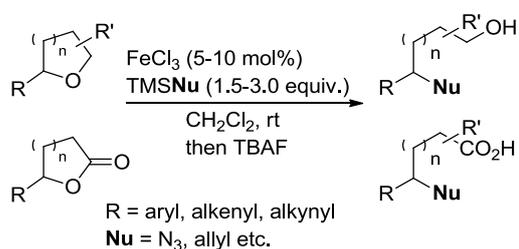
本項で紹介した様に、様々なアリール金属による求核付加やハロゲン化アリールなどとの遷移金属触媒的カップリング反応によるジヒドロナフトール類の合成例は多数報告されている。さらに最近、連続的な脱水反応または酸化（脱水素反応）によりナフタレンーアレーン結合型ビアリールを直接合成する手法も報告されている。¹⁰⁻¹²⁾ しかし、これらの方法では基質が限定されるため、多様なビアリールを一挙に構築できる方法論の開発が重要である。また、高価な試薬や水分に不安定な試薬は使いにくいいため、安価で安定な試薬によるナフタレンーアレーン結合型ビアリールの直接合成法の開発が望まれる。

第二項 当研究室で開発した鉄触媒的ベンジル位炭素—酸素結合開裂反応

地殻に多量に埋蔵されている鉄を触媒とする反応は注目されており、例えば塩化鉄(FeCl_3)や臭化鉄(FeBr_3)は安価なルイス酸として有用である。著者が所属する研究室では、塩化鉄などを触媒としたベンジル位 C—O 結合の効率的活性化法を見出し、様々な骨格変換法を確立している。

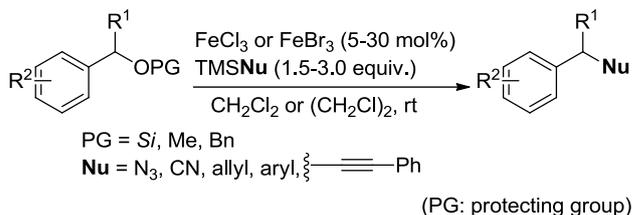
2位にアリアル基を導入した環状エーテル類を基質として、 FeCl_3 触媒的にベンジル位 C—O 結合を開裂させ、生じるカチオン中間体にアジドやアリル基などの求核種を導入することができる(Scheme 2-11)。¹³⁾ 環状エーテルは比較的安定であるため、触媒的に環開裂しながら官能基を導入する反応の報告例は皆無であった。この手法は、類似のラクトン誘導体にも適用できる。

Scheme 2-11



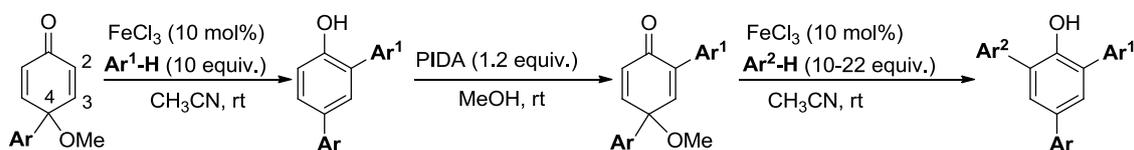
シリル(Si)、メチル(Me)ならびにベンジル(Bn)基は水酸基の保護基として汎用されるが「保護基」であるがゆえにいずれも反応性が低く、直接官能基変換することは困難である。しかし、当研究室では第2あるいは第3級ベンジルアルコールに由来する保護体を塩化鉄触媒下に直接官能基変換する方法を開発している。これは、脱保護工程を必要としないステップエコノミーに優れた反応として有用である。一方、第1級ベンジルアルコールや脂肪族アルコールに由来する保護体は全く反応しないため、官能基選択的手法としての価値も認められる(Scheme 2-12)。¹⁴⁾

Scheme 2-12



Scheme 2-12 に示したメチルエーテル(PG = Me)の反応は、ベンジル位に置換したメトキシ基の脱離を伴う反応である。この知見に基づき、容易に調製できる4-アリール-4-メトキシシクロヘキサジエノン(Scheme 2-13 の基質)の4位 (ベンジル位) メトキシ基を鉄触媒的に活性化したところ、アレーンが容易に導入されることが明らかとなった。すなわち、4-アリール-4-メトキシシクロヘキサジエノンの4-メトキシ基を FeCl₃ 触媒で活性化することで、Friedel-Crafts 反応が2位選択的に進行し、さらに芳香化を受けて、メタターフェニル誘導体が生成する。メタノール中、ヨードベンゼンジアセテート(PIDA)で酸化すると、2位にアリール基が導入された4-アリール-4-メトキシシクロヘキサジエノンに変換することができ、2度目の鉄触媒的 Friedel-Crafts 反応により、2, 4, 6位に異なる芳香環を導入したトリアリールフェノール類が構築される(Scheme 2-13)。¹⁵⁾

Scheme 2-13

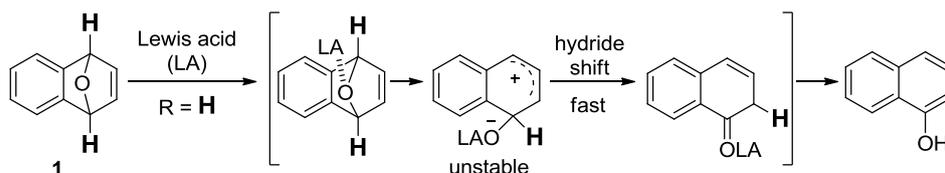


PIDA; iodobenzene diacetate

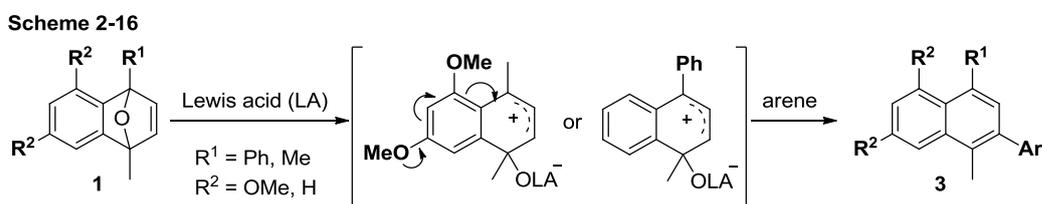
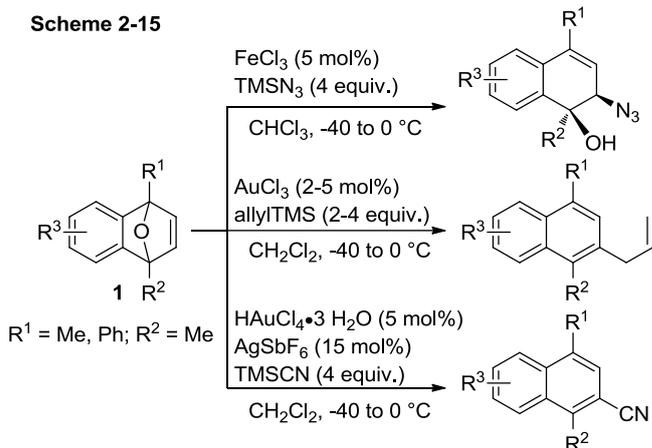
更に当研究室では、1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(**1**)の1, 4-エポキシ部の開裂に伴う官能基導入法を開発している。ルイス酸触媒存在下、**1**の無置換体から生じるカチオン中間体は不安定であり、求核種が共存してもカチオンをト

ラップすることは不可能であった(Scheme 2-14)。⁷⁾ これは、橋頭部無置換体、つまり1位と4位が水素原子の場合には、カチオン中間体の橋頭位水素原子が速やかにヒドリドシフトするため、共存する求核種との分子間反応は進行せず1-ナフトールが生成するのみである。

Scheme 2-14

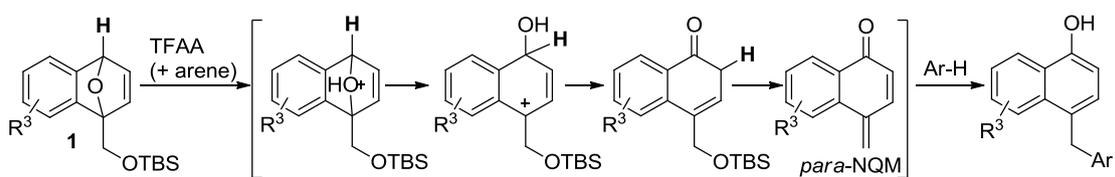
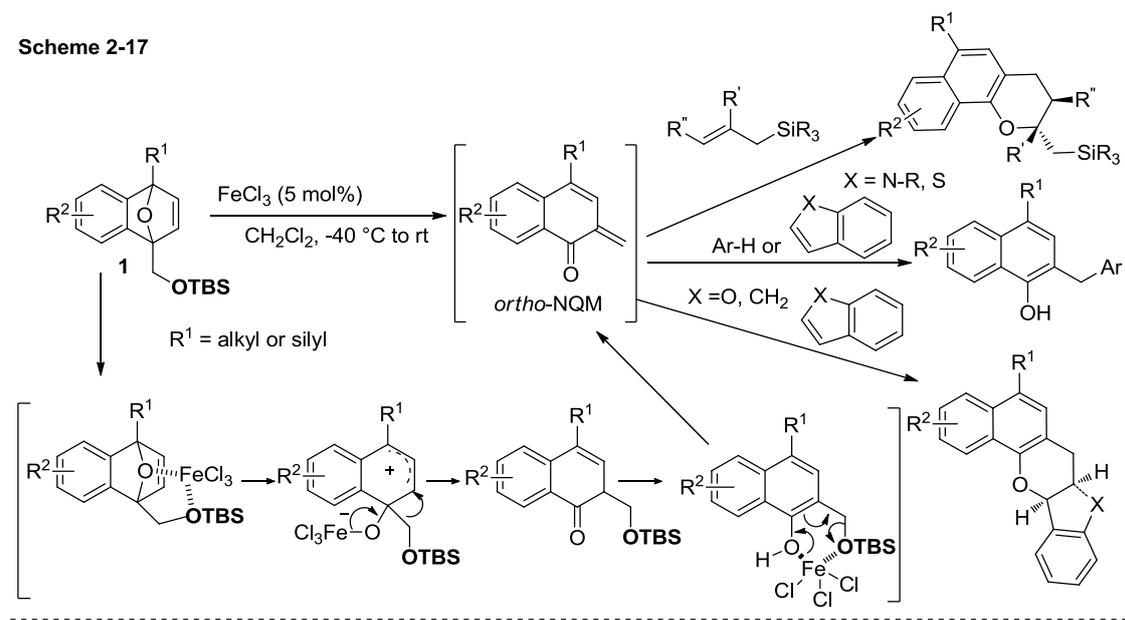


1 の橋頭位に置換基(R^1, R^2)を導入するとカチオン中間体が安定化され、求核種の導入が可能となることを見出している。トリメチルシリルアジド($TMSN_3$)を求核種とした場合には、シン選択的に2-アジド-1, 2-ジヒドロ-1-ナフトール誘導体が生成する(Scheme 2-15)。¹⁶⁾ また、金触媒を用いることで、アリルトリメチルシリル(allylTMS)およびトリメチルシリルシアニド($TMSCN$)を求核種とした官能基導入が可能であり、1, 2-ジヒドロ-1-ナフトール誘導体の生成後、速やかに脱水して2-アリルおよびシアノナフタレン誘導体が得られる。なお、これらの反応は、 $FeCl_3$ を触媒としても同様に進行するが、金触媒の使用により効率が向上する。また、非対称な基質では位置選択的 C-O 結合開裂が可能であり、**1** の芳香環上にメトキシ基を導入した基質($R^3 = MeO$)や、橋頭位の一方にフェニル基が置換した基質($R^1 = Ph$)から、安定なカチオン中間体が優先的に生成し、対応する生成物へと変換される(Scheme 2-16)。この様な非対称な基質を用いた位置選択的官能基導入は、第二章第一節第一項で紹介したオレフィン部を反応開始点とした反応では達成困難である。



また、1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体の橋頭位にアルキル基とシロキシメチル基を導入した基質の場合は、塩化鉄(III)触媒が2つの酸素原子と5員環遷移状態を形成する方向に開裂し、シロキシメチル基の転位・芳香化・シロキシ基の脱離によりオルトナフトキノンメチド中間体が効率良く生成することを見出している。アリルシランなどのジエノフィルとの[4+2]環化付加反応により環状化合物が、アレーンを求核種とした Friedel-Crafts 反応によりビアリールメタン類が生成する。(Scheme 2-17;上式)。¹⁷⁾ なお、橋頭位の片方が水素であると、安定な第2級カルボカチオンが生成する方向に1, 4-エポキシ環が開裂し、パラナフトキノンメチド中間体が生成する。塩化鉄(III)でも反応は進行するが、無水トリフルオロ酢酸(TFAA)とアレーンを組み合わせ、*in situ* でトリフルオロ酢酸を徐々に発生させると反応が効率良く進行する。生成したパラナフトキノンメチドは Friedel-Crafts 反応を経て、ビアリールメタン誘導体に変換することができる(Scheme 2-17;下式)。¹⁸⁾

Scheme 2-17



NQM; naphthoquinone methide

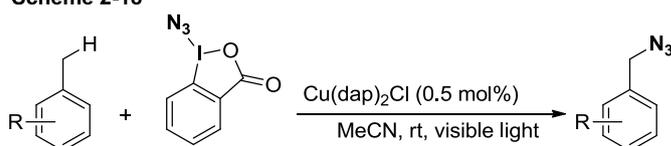
著者は、1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(1)の反応性に興味を持ち、安価な FeCl_3 を触媒とした Friedel-Crafts 反応によるナフタレン-アレーン結合型ビアリールを合成する方法論の開発を目指し、第三章に示す様々な研究を実施した。

第二節 ベンジル位の直接的アジド化法とその応用

アジド基は、アミノ基の前駆体や Huisgen 反応によるトリアゾール環合成の基質として利用されるなど有機合成化学的に重要な官能基であるため効率の良いアジド基導入反応の開発が望まれている。本節では、他の研究グループが開発したベンジル位の直接的アジド化法について纏める。

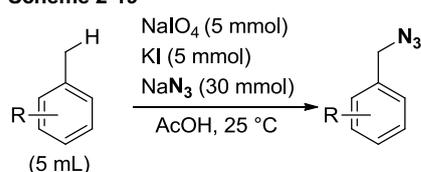
求電子アジド化試薬であるアジドヨージナンを用いて、銅触媒存在下可視光を照射すると、トルエン誘導体のベンジル位選択的にアジド基を導入できるが、高価な銅触媒ならびにアジド化試薬が必要である(Scheme 2-18)。¹⁹⁾

Scheme 2-18



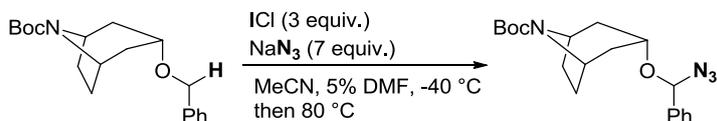
酢酸中、強力な酸化剤である過ヨウ素酸存在下、アジ化ナトリウム(NaN₃)によるトルエン誘導体のアジド化反応が報告されている(Scheme 2-19)。²⁰⁾

Scheme 2-19



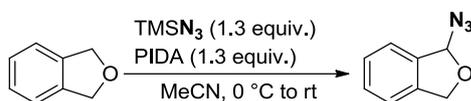
過剰量の一塩化ヨウ素(ICI)と NaN₃を組み合わせると、ベンジルエーテルのベンジル位にアジド基が導入される。しかし、ICI は反応性が高く-40 °C で ICl と NaN₃が反応して、不安定なアジ化ヨウ素(IN₃)を調製する必要があるなど反応操作が煩雑になる (Scheme 2-20)。²¹⁾

Scheme 2-20



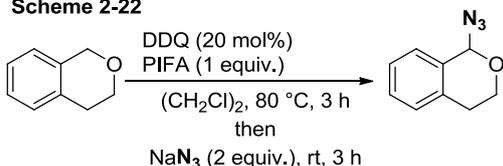
ヨードベンゼンジアセテート(PIDA)やヨードベンゼンジトリフルオロアセテート(PIFA)などの化学量論量以上の酸化剤が必要であるが、ベンゼン環に縮合した環状エーテルであるフタランやイソクロマンのベンジル位選択的アジド化法も報告されている (Schemes 2-21 and 22)。²²⁾

Scheme 2-21



PIDA; iodobenzene diacetate

Scheme 2-22



DDQ; 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone
PIFA; iodobenzene ditrifluoroacetate

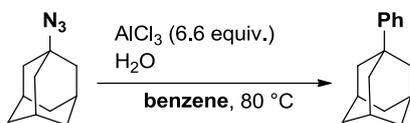
以上、ベンジル位の直接的アジド化法については未だ報告例が少なく、より緩和で効率の良い触媒的合成法の開発が望まれる。

ところで、アジド基を脱離基とした官能基変換法も報告されている。既存の方法では、化学量論量以上のルイス酸を使用したり Grignard 試薬を求核剤とする必要があるが、著者の研究と関連性が高いので概略を紹介する。

1-アジドアダマンタンを基質として、ベンゼン中水分を含ませた化学量論量以上の塩化アルミニウム(III)と攪拌することで、アジドが脱離して求核置換反応が進行し、1

ーフェニルアダマンタンが生成する(Scheme 2-23)。²³⁾

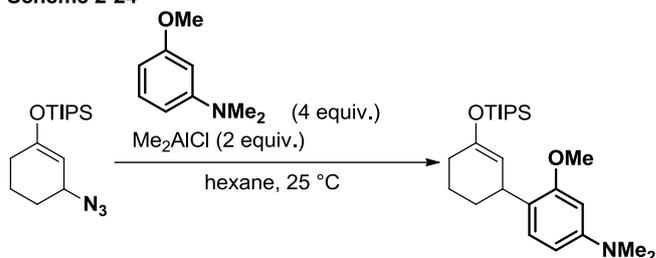
Scheme 2-23



アリル位にアジドが置換した基質とアレーンとの Friedel-Crafts 反応も報告されているが、化学量論量以上の塩化ジメチルアルミニウム(III)が必要である(Scheme 2-24)。

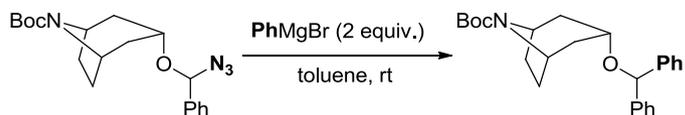
²⁴⁾

Scheme 2-24

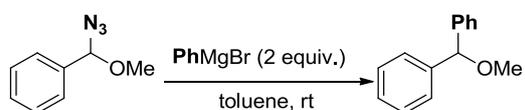


ベンジル位をアジド化した基質を Grignard 試薬と反応すると、アジドとフェニル基の置換反応が進行する (Scheme 2-25 and 2-26)。^{21,25)} この反応の基質のアジド基置換部位は、*N,O*-アセタール構造である。すなわち、*C-N* 結合と *C-O* 結合の切断における選択性が問題となるが、*C-N* 結合が選択的に切断されアジドが脱離する興味深い結果である。

Scheme 2-25



Scheme 2-26



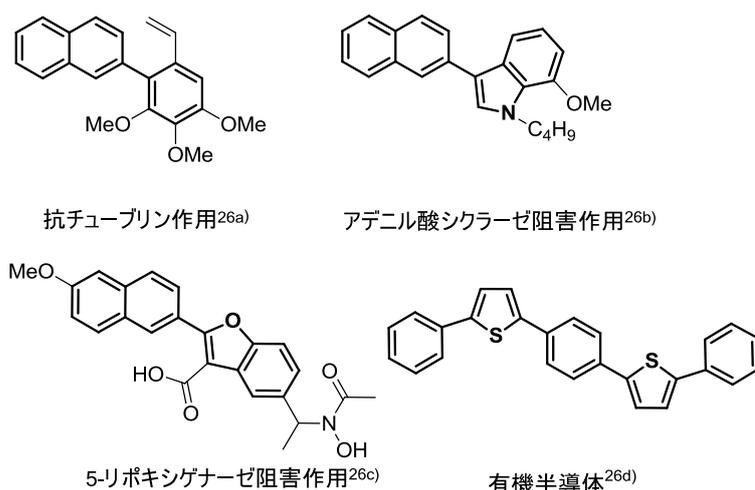
アジドを脱離基とした官能基変換法も報告例が少なく、特に *N,O*-アセタールの切断方向を制御すれば、様々な骨格構築が可能となる。従って、アジド基の脱離基としての応用は、新たな有機化学の可能性を追求する重要な研究テーマである。

第三章 1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体の鉄触媒的環開裂型

Friedel-Crafts アリール化反応

ビアリールならびにヘテロビアリール構造は、生物活性物質や機能性材料の重要な基本骨格である。また、ナフタレンを母核とするビアリール、例えば、ナフタレンが置換したベンゼン、インドールもしくはベンゾフラン類にも生物活性を有する物質が存在する (Figure 3-1)。^{2, 6)} 他にも、芳香環とチオフェン誘導体が連続的に結合したビスアリールチオフェン類は、 π 結合の共役による特異的な電気化学的性質を示すため、有機半導体などの電子機能性材料の中心骨格として利用されている (Figure 3-1)。^{2, 26d)}

Figure 3-1

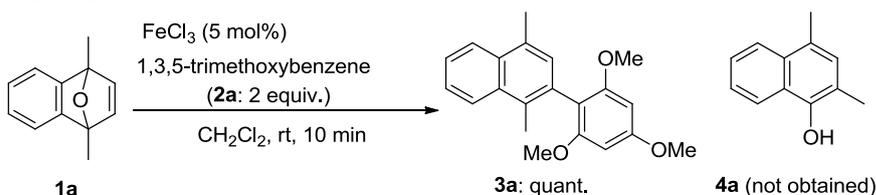


これら基本骨格は、有機ホウ素化合物とハロゲン化アリールとの鈴木-宮浦反応に代表される、遷移金属触媒的クロスカップリング反応または第二章第一節第一項に示した1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(1)を基質とした反応³⁾を利用すれば構築できる。しかし、基質に由来する廃棄物や、遷移金属触媒の使用に伴うコスト面及び金属のコンタミによる機能性低下などの問題がある。一方で、芳香族化合物(アレーン)を基質とするFriedel-Crafts反応は、廃棄物が少なくアトムエコノミーに優れた環境調和型反応であり、Friedel-Crafts反応を基軸としたビアリール合成法の開発が望ま

れる。

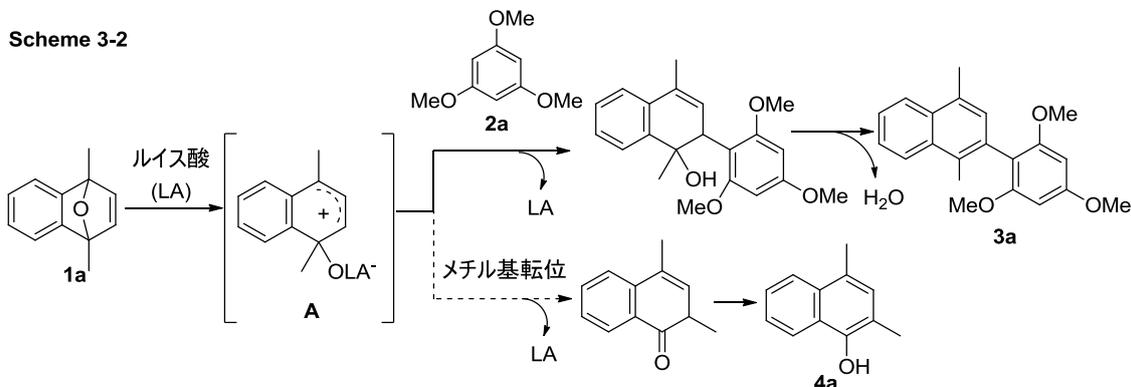
研究の背景(第二章第一節第二項)に示した様に、著者が所属する研究室では、1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体の橋頭位に置換基を導入して FeCl₃ 触媒的に生成するカチオン中間体を安定化することで、アリル基、シアノ基ならびにアジド基の導入が可能となることを報告している。著者は、この基質を、アレーンを求核種とした Friedel-Crafts 反応に付せばビアリアルが構築できるものと考え、シンプルな1, 4-ジメチル置換体(1a)を基質として、1, 3, 5-トリメトキシベンゼン(2a)存在下 CH₂Cl₂ 中室温 5 mol% の FeCl₃ を加えたところ、目的のビアリアル誘導体(3a)が定量的に生成することが明らかになった(Scheme 3-1)。

Scheme 3-1



1a の 1, 4-エポキシ部がルイス酸触媒により開裂し、カチオン中間体(A)が生成する。立体的に空いている A の第 2 級カルボカチオン部にアレーン求核種が付加し、H₂O が脱離すれば 3a が生成する(Scheme 3-2)。アレーン求核種が導入されないと、メチル基が転位したナフトール誘導体(4a)が得られるはずであるが(Scheme 3-2)、4a の生成は全く観測されなかった。

Scheme 3-2



1, 4-ジメチル体(**1a**)から所望のビアリール体(**3a**)を得ることができたが、さらに応用性の高い生成物の合成を目指して、容易に官能基変換できるシリル基を導入した基質(1-シリル-4-メチル体: **1b-d**)を用いて検討した(Scheme 3-3)。1-シリル-4-メチル体(**1b-d**)を基質とすると、1, 4-エポキシ部の開裂方向に依存して異なる生成物が得られる。FeCl₃ 存在下 1,3,5-トリメトキシベンゼン(**2a**)を求核種とした反応では、いずれも1-シリル-3-アリールナフタレン(**3b-d**)が高収率かつ位置選択的に生成した(Scheme 3-3)。Si 基と酸素原子の立体反発を避けるように1, 4-エポキシ部が位置選択的に開裂するため、置換位置の異なる1-シリル-2-アリールナフタレン体(**5**)は全く得られないと考えている(Figure 3-2)。この反応には、汎用されるシリル置換基であるトリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEES)ならび *tert*-ブチルジメチルシリル(TBS)基がいずれも適用でき、反応は室温下わずか10分で完結する (Scheme 3-3)。

Scheme 3-3

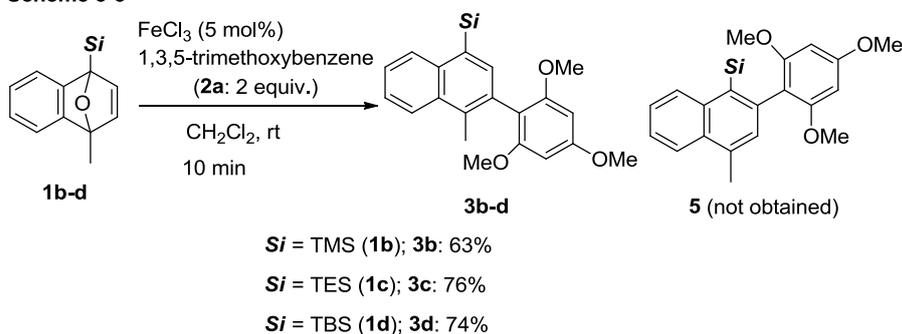
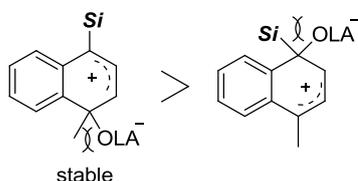


Figure 3-2

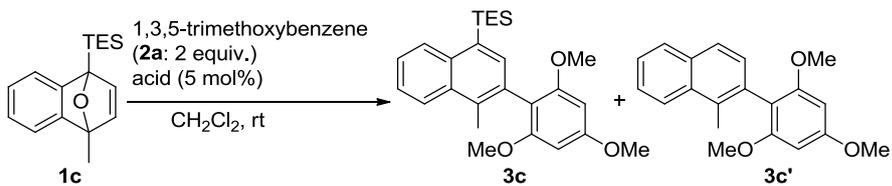


次に、本反応をナフタレン-芳香環結合型ビアリール誘導体の一般性ある位置選択的合成法として確立すべく、TES 置換体(**1c**)を基質として反応条件を最適化した。

第一節 ルイス酸検討

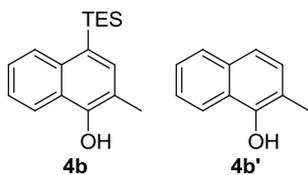
まず、1-トリエチルシリル-4-メチル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1c**)を基質に1,3,5-トリメトキシベンゼン(**2a**)を求核種として、CH₂Cl₂中室温でルイス酸の効果を精査した(Table 3-1)。5 mol%のFeCl₃もしくはAuCl₃を触媒とした場合に、それぞれ76%、77%の収率で目的とするビアリアル誘導体(**3c**)が生成した(entries 1 and 3)。FeBr₃を使用しても所望の反応が進行し60%の収率で**3c**が得られたが、ルイス酸の酸性度が高いためか、TES基が除去された**3c'**が副生した(entry 2)。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(BF₃·Et₂O)やトリメチルシリルトリフラート(TMSOTf)では、ビアリアル誘導体の収率が劇的に低下した(entries 4 and 5)。FeCl₂·4H₂Oおよびブレンステッド酸であるトリフルオロ酢酸(CF₃CO₂H)は触媒として全く作用せず原料が回収された(entries 6 and 7)。これらの結果より、FeCl₃とAuCl₃が適した触媒であることが明らかとなったが、安価で汎用性の高いFeCl₃を選択した。なおこの反応では、アレーンが導入されずにメチル基が転位した4-シリル-2-メチルナフトール(**4b**)の副生が収率を低下させる一因である。

Table 3-1



entry	acid	time	yield (%)	
			3c	3c'
1	FeCl_3	10 min	76	0
2	FeBr_3	10 min	60	26
3	AuCl_3	10 min	77	0
4 ^[a]	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	10 min	33	0
5 ^[a]	TMSOTf	10 min	0	16
6	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	24 h	no reaction	
7	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	24 h	no reaction	

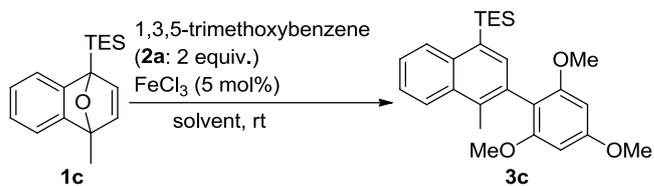
[a]主として **4b** や **4b'** が副生した。



第二節 溶媒効果

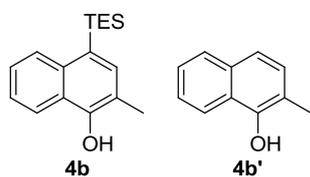
次に、1-トリエチルシリル-4-メチル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1c**)を基質として、1,3,5-トリメトキシベンゼン(**2a**)と FeCl₃ の存在下で、溶媒効果を調査した(Table 3-2)。ジクロロメタン(CH₂Cl₂)、クロロホルム(CHCl₃)、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)を検討した結果、ジクロロメタン中で効率良く反応が進行し (entry 1)、クロロホルムやトルエン中では収率が顕著に低下することが明らかとなった(entries 3 and 4)。また、1,4-ジオキサンや THF のようなエーテル系溶媒中では反応は全く進行しなかった(entries 5 and 6)。なお、アレーン求核種(**2a**)の当量を2から3当量に増量したところ、副反応であるメチル転位が抑制され (Scheme 3-2 参照)、ビアリール体(**3c**)が92%の高い単離収率で得られた(entry 2)。

Table 3-2^[a]



entry	solvent	time	yield (%)
			3c
1	CH_2Cl_2	10 min	77
2 ^[b]	CH_2Cl_2	10 min	92
3	CHCl_3	8 h	39
4	toluene	24 h	25
5	1,4-dioxane	24 h	no reaction
6	THF	24 h	no reaction

[a] 収率が低い場合には、主として **4b** や **4b'** が副生した。



[b] **2a** を基質に対して 3 当量使用した。

第三節 基質及び求核種の検討

続いて基質適用性を検討した。

第一項 3-アリール-1, 4-ジメチルナフタレン誘導体の合成

1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体を基質として、様々なアレン誘導体（求核種、2当量）との反応を実施した(Scheme 3-4)。芳香環上にメトキシ基(**1e** and **1f**)や臭素(**1g**)が置換した基質も、1, 3, 5-トリメトキシベンゼンと良好に反応し、目的とするビアリール誘導体(**3e-3g**)が定量的に生成した。二つのメトキシ基が非対称に導入された基質(**1h**)では、電子供与性メトキシ基のカチオン安定化効果により1, 4-エポキシ部が位置選択的に開裂し、ビアリール体(**3h**)が生成した(Figure 3-3, 左)。また、橋頭位的一方をフェニル基に置換した非対称基質(**1i**)の場合にも、安定なベンジルカチオン中間体が位置選択的に生成し、高収率で目的のビアリール(**3i**)が得られた(Figure 3-3, 右)。

Scheme 3-4

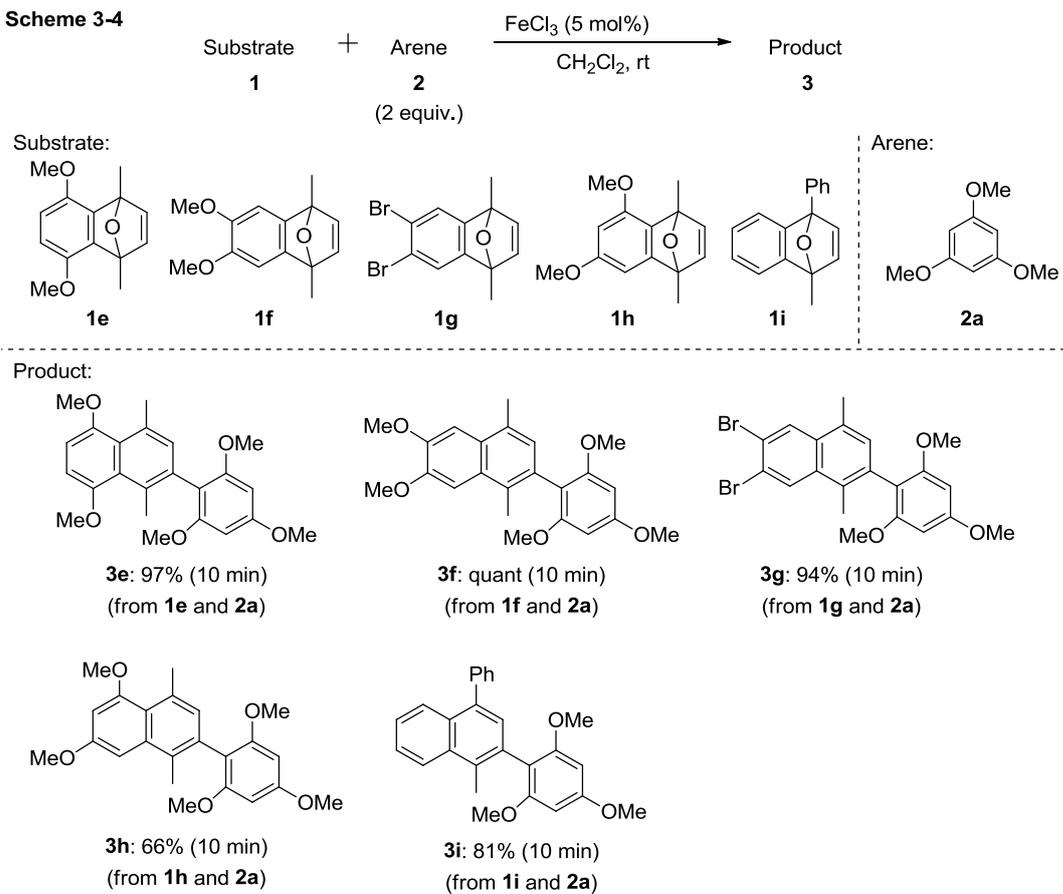
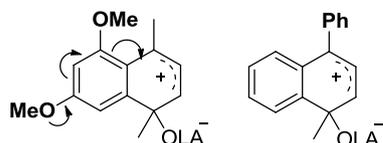
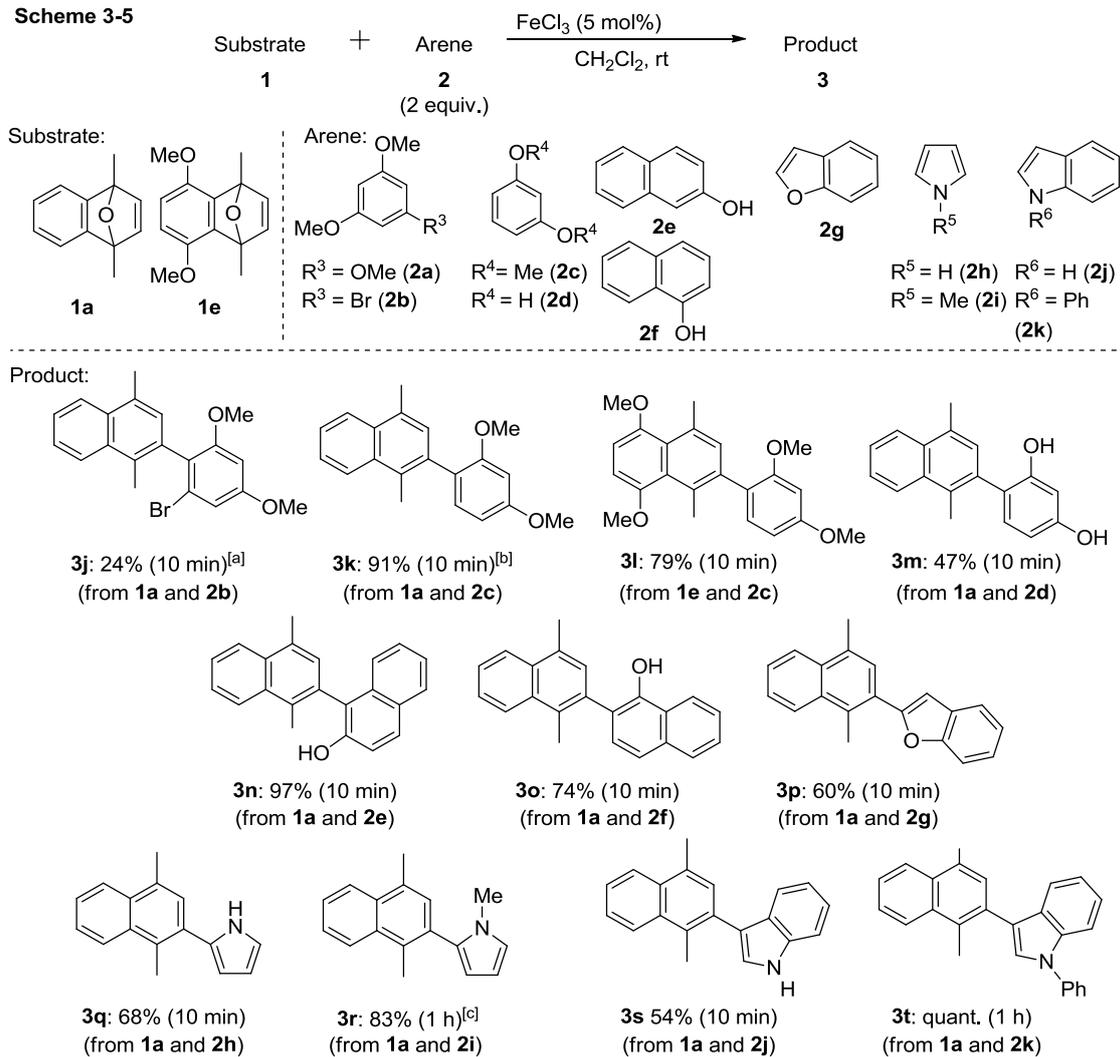


Figure 3-3

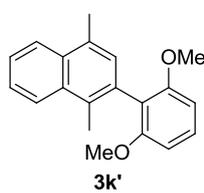
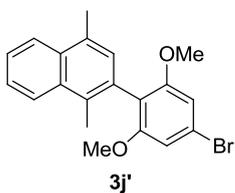


次に、様々な求核種を検討した(Scheme 3-5)。1-ブロモ-3,5-ジメトキシベンゼン(**2b**)の求核性は低く、**2b**の2位で求核付加した1,4-ジメチル体(**1a**)由来の**3j**は低収率(24%)であった。なお、位置異性体である2-(4'-ブロモ-2',6'-ジメトキシフェニル)-1,4-ジメチルナフタレン(**3j'**)も17%で生成した。一方、1,3-ジメトキシベンゼン(**2c**)は**1a**及び**1e**と効率良く反応し、**3k**と**3l**が高収率で得られた。フェノール性水酸基を持つレゾルシノール(**2d**)と2および1-ナフトール(**2e** and **2f**)では水酸基を保護しなくとも中から高収率でビアリアル誘導体(**3m-o**)が生成した。ヘテロアレーンであるベンゾフラン(**2g**)、ピロール(**2h** and **2i**)あるいはインドール(**2j** and **2k**)誘導体を求核種とした場合にも反応は良好に進行し、フランおよびピロール誘導体は2位で、インドールは3位で求核付加したナフタレン-ヘテロアレーン結合型ビアリアル(**3p-t**)が生成した。ピロールおよびインドールの窒素原子は保護しなくとも(**2h** and **2j**)反応が進行するが、メチル基やフェニル基の導入により反応効率が向上する。

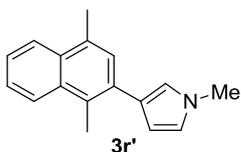
Scheme 3-5



[a] 17%の位置異性体(**3j'**)が得られた。[b] 4%の分離不可能な位置異性体(**3k'**)が生じた。



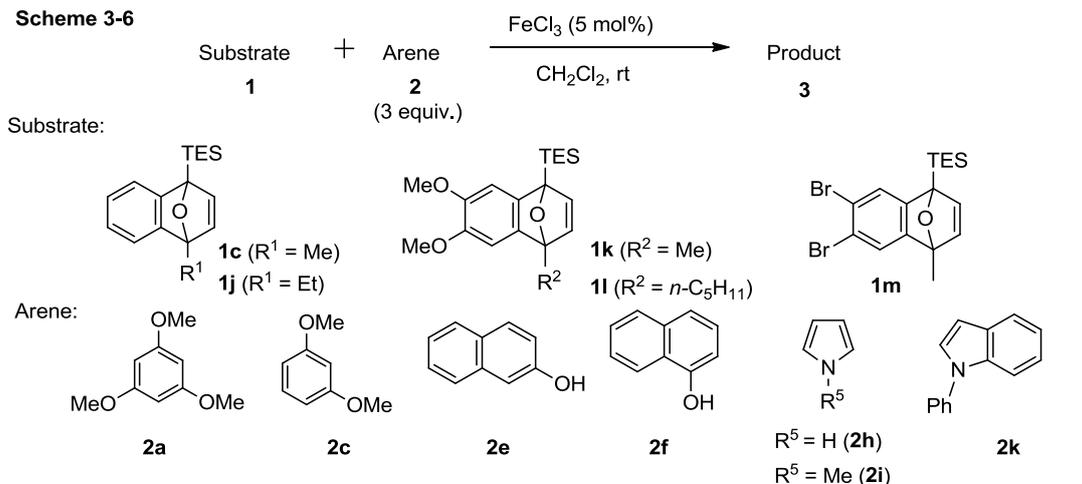
[c] 16%の位置異性体(**3r'**)が得られた。



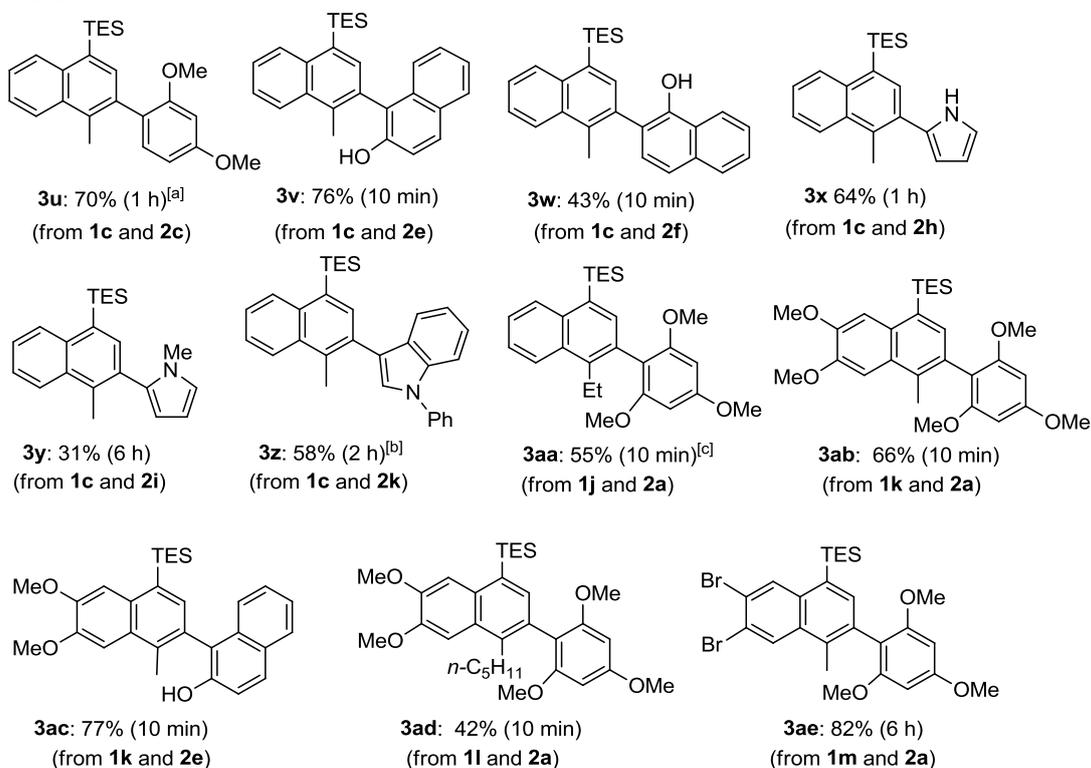
第二項 3-アリアル-4-アルキル-1-トリエチルシリルナフタレン誘導体の合成

4-アルキル-1-トリエチルシリル(TES)-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体を基質としても3当量のアレーンを使用すれば第一項同様に所望のFriedel-Crafts アリアル化反応が進行する (Scheme 3-6)。芳香環に置換基を導入していない1-トリエチルシリル-4-メチル体(**1c**)では、1, 3, 5-トリメトキシベンゼン(**2a**)、1,3-ジメトキシベンゼン(**2c**)、2および1-ナフトール(**2e and 2f**)がアレーン求核種として反応し、対応するビアリアル誘導体(**3u, 3v and 3w**)が生成した。ピロール(**2h and 2i**)およびインドール(**2k**)誘導体も求核種として作用し、ピロール環2位ならびにインドール環3位で置換したナフタレン-ヘテロアレーン結合型ビアリアル(**3x-z**)がそれぞれ生成した。芳香環上にメトキシ基や臭素を有する基質や、1, 4-エポキシ環部位の4位にメチル基だけでなく、エチルや *n*-ペンチル基を導入した場合にも対応するビアリアル誘導体(**3aa-3ae**)が位置選択的に得られた。

Scheme 3-6

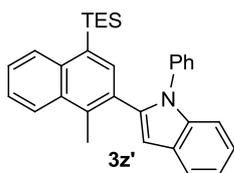


Product:



[a] **2c** を基質に対して 5 当量使用した。

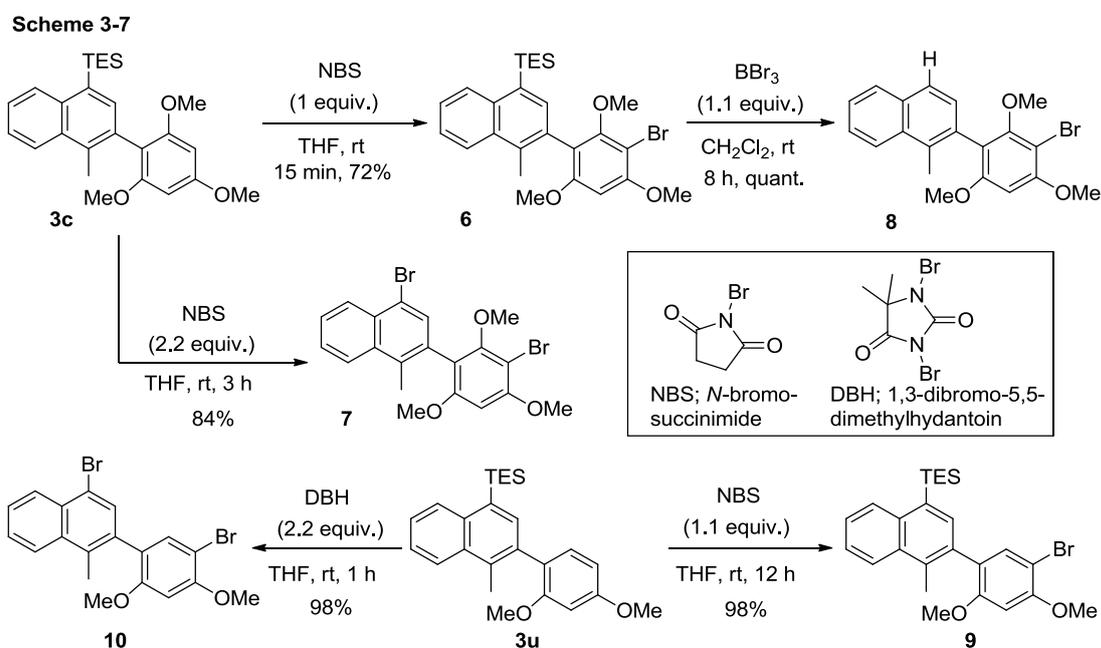
[b] 1 2% の分離不可能な位置異性体(**3z'**)が生成した。



[c] **2a** を基質に対して 10 当量使用した。

第三項 生成物の官能基変換

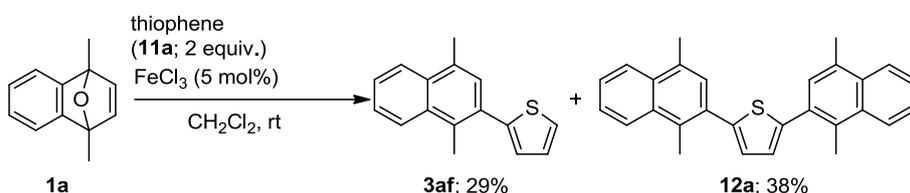
シリル基置換成績体の更なる官能基変換を検討した(Scheme 3-7)。3c を基質として、1 当量の *N*-ブロモスクシンイミド(NBS)を添加すると TES 基が脱離することなく、電子豊富な2,4,6-トリメトキシフェニル基上に選択的に臭素原子が一つ導入された生成物(6)が得られた。NBS を 2.2 当量まで増量すると TES 基のプロモ置換反応も併発し、ジブロモ体(7)が高収率で生成した。また、芳香族—シリル結合は三臭化ホウ素(BBr_3)で切断することができる。6 に対して 1.1 当量の BBr_3 を添加すると、脱 TES 体(8)が定量的に得られた。さらに、2,4-ジメトキシフェニル基を有する 3u の臭素化を検討した。3u に対して 1.1 当量の NBS を使用したところ、TES 基は保持されたままジメトキシフェニル基上に臭素原子が一つ導入されたモノブロモ体(9)が定量的に得られた。1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(DBH)も良好な臭素化剤として作用し、2.2 当量の DBH を添加することで、2,4-ジメトキシフェニル基上の臭素化と、TES 基の臭素置換反応が進行し、ジブロモ体(10)が高収率で生成した。



第四項 ビスアリールチオフェン誘導体の合成

チオフェン誘導体に芳香環が二つ置換したビスアリールチオフェン類は、特徴的な電気化学的性質を示すため、有機半導体などの機能性材料として注目されている。²⁾ 1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ体(**1a**)に対して、2当量のチオフェン(11a)を添加すると、モノアリール化体(**3af**)が生成するとともに、チオフェンの2および5位にアリール基が導入された2, 5-ビスナフチルチオフェン誘導体(**12a**)が優先して得られた(Scheme 3-8)。

Scheme 3-8

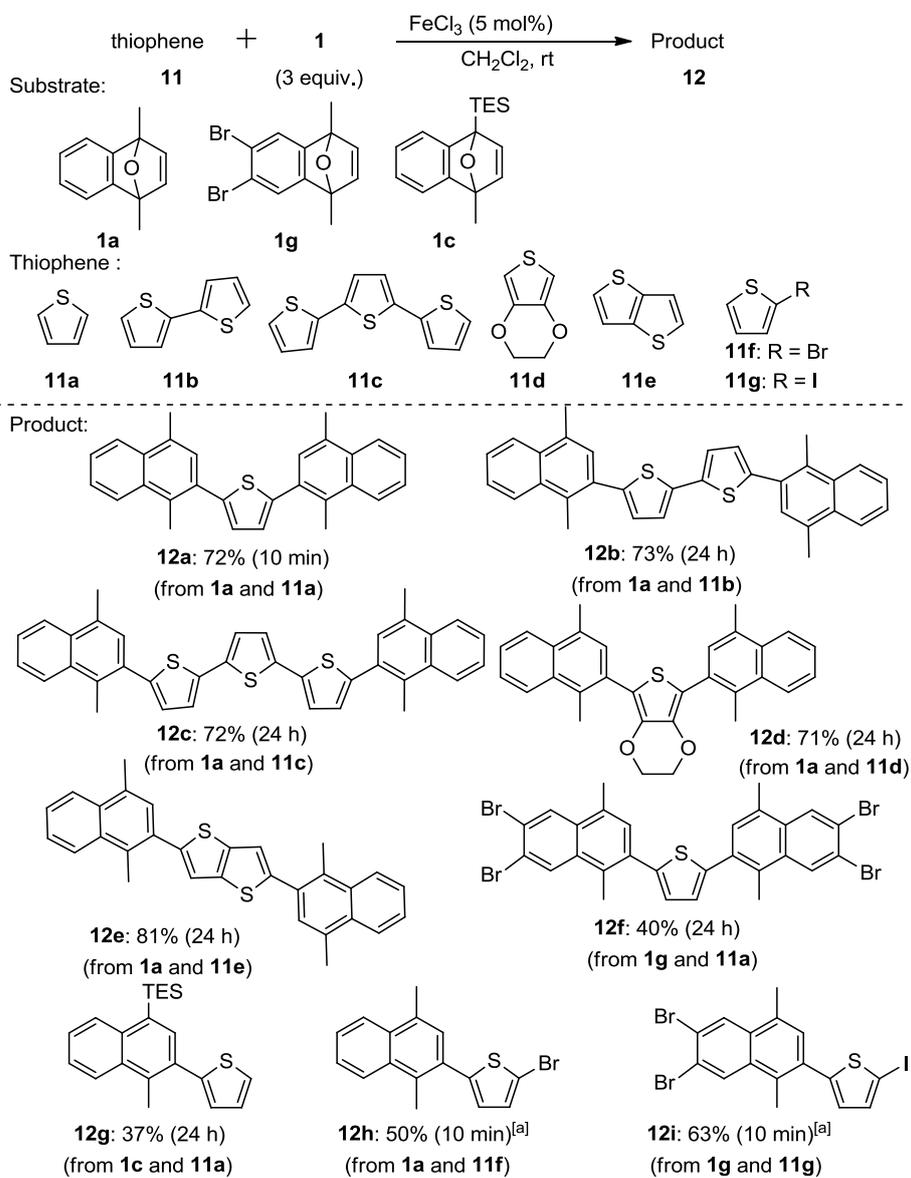


なお、チオフェン誘導体に対して1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体を過剰量使用すれば、ビスナフチルチオフェン誘導体が効率良く生成するものと考えた(Scheme 3-9)。

FeCl₃ 存在下、ジクロロメタン中室温でチオフェン(**11a**)に対して3当量の **1a** を反応させたところ、反応は10分以内に完結し、ビスナフチルチオフェン(**12a**)が72%の収率で得られた。2, 2'-ビチオフェン(**11b**)、テルチオフェン(**11c**)、3, 4-エチレンジオキシチオフェン(**11d**)およびチエノチオフェン(**11e**)を求核種とした場合にも、対応するビスナフチルチオフェン誘導体(**12b-12e**)が高収率で生成した。芳香環上に臭素原子が置換した1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(**1g**)を使用した場合も、チオフェン(**11a**)の2ならびに5位がナフチル化された生成物(**12f**)が得られた。一方、1-シリル-4-メチル体(**1c**)との反応では、2度目のナフチル化は進行せず、2-ナフチルチオフェン誘導体(**12g**)が生成したが、その理由は不明である。更に、**1a** に対して過剰量の2-ブロモもしくはヨードチオフェン(**11f** and **11g**)を反応すると、中程度の収率でナフタレン-チオフェン結合型ビアリール(**12h** and **12i**)が得られた。これらのハ

ロゲンやシリル基を官能基変換して、多様な芳香環連結化合物の合成可能であり、ビルディングブロックとして有用である。

Scheme 3-9



[a] チオフェン誘導体を **1** に対して 5 当量使用した。

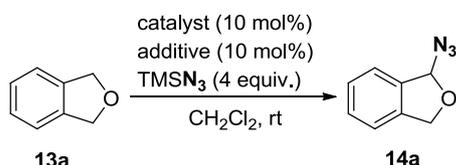
以上、1, 4-二置換-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレンを基質とした FeCl_3 触媒的 Friedel-Crafts 反応に続く脱水反応により、ナフタレンと (ヘテロ) 芳香環 (ベンゼン、ベンゾフラン、チオフェン、ピロールならびにインドールなど) が結合したビアリアル誘導体の簡便合成法を確立した。非対称な基質を用いた位置選択的ベンジル位 C-O 結合開裂反応が進行し、多様なビアリアル体を合成できる。第四章では、ベンジル位活性化機構に基づく位置選択的アジド化法と、本章で得られた知見を活かし鉄触媒的に進行する Friedel-Crafts 反応を用いた応用例を説明する。

第四章 フタランおよびイソクロマン誘導体の金触媒的ベンジル位アジド化法と応用

アジド基は、還元や Huisgen 反応により容易に官能基変換できることや窒素原子源として重宝されているが、ベンジル位の直接的アジド化反応に関する報告例は少なく、より温和な反応条件で進行する取り扱いの容易なベンジル位選択的アジド化法の開発が望まれている。

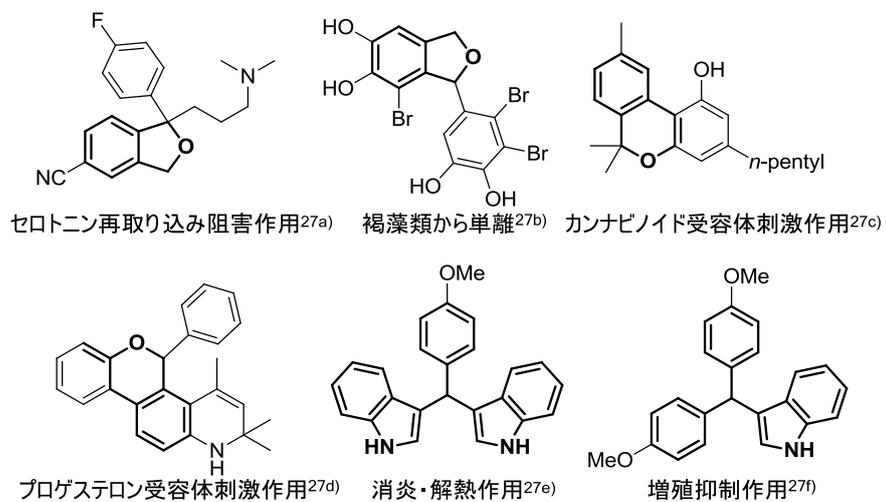
FeCl_3 を触媒として、第二章第一節第二項で示したヘテロ環類の C–O 結合切断を伴うアジド化(Scheme 2-11)の反応条件下フタラン(**13a**)を反応させたところ、C–O 結合の切断を伴うことなくベンジル位にアジドが導入された 1-アジドフタラン(**14a**)が微量ながら生成した。著者が所属する研究室で開発された C–O 結合切断反応では、塩化鉄と金が類似の触媒活性を示すことが確認されている。フタラン(**13a**)の反応では、塩化金(III) (AuCl_3)を触媒としても収率は向上しなかったが、一価の金触媒であるトリフェニルホスフィン金(I)クロライド [$(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$] とヘキサフルオロアンチモン(V)酸銀 (AgSbF_6) を組み合わせたところ、**14a** が収率 20% で得られることが明らかとなった(Scheme 4-1)。フタラン誘導体、特に 1-アリールフタランおよびイソクロマンは生物活性物質や天然物の骨格として重要である(Figure 4-1)。^{27 a-d} また、ビスインドリルアリールメタン類やビスアリールインドリルメタン類には、消炎・解熱作用や細胞増殖抑制作用などを示すものがあるため医薬品開発の観点からも重要な化合物群である。これらの基本骨格は 1-アジドフタラン(**14a**)を鍵基質として合成可能と考えた(Figure 4-1)。^{27 e, f}

Scheme 4-1



catalyst = FeCl_3 , additive = non; trace (8 h)
catalyst = AuCl_3 , additive = non; trace (24 h)
catalyst = $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$, additive = AgSbF_6 ; 20% (24 h)

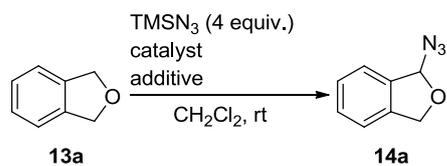
Figure 4-1



著者は、金触媒によるベンジル位の直接的アジド化法を確立するとともに、アジド成
績体を鉄触媒的に骨格変換して、生物活性物質などに含まれる基本骨格に誘導する手法
を開発すべく研究を展開した。

第一節 触媒及び添加剤検討

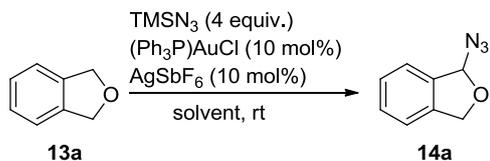
CH₂Cl₂ 中 4 当量のトリメチルシリルアジド(TMSN₃)をアジド源、(Ph₃P)AuCl と AgSbF₆ (各 10 mol%) を触媒として室温 2 4 時間攪拌したところ低収率 (20%) ながら **14a** が生成した(Scheme 4-1 and Table 1 entry 1)。金触媒の活性化剤として銀塩が有効であることが知られていることから、銀塩の添加効果を検討した。テトラクロロ金(III)酸三水和物(HAuCl₄·3H₂O)、ピリジン金(I)クロライド(Py·AuCl)、1,3-ビス (2,6-ジイソプロピルフェニルイミダゾール-2-イリデン) 金(I)クロライド(IPr·AuCl)、トリフェニルホスファイト金(I)クロライド[(PhO)₃P·AuCl]、トリフェニルホスフィン金(I)クロライド[(Ph₃P)AuCl]を触媒として、ビス (トリフルオロメタンシルホニル) イミド銀 (AgNTf₂)、ヘキサフルオロアンチモン(V)酸銀(AgSbF₆)およびテトラフルオロホウ酸銀 (AgBF₄)の添加効果をそれぞれ検討したが、(Ph₃P)AuCl と AgSbF₆ の組み合わせ以外は、反応はほとんど進行しなかった(entries 2-10)。

Table 4-1

entry	catalyst (mol%)	additive (mol%)	solvent (M)	time (hr)	yield (%)
1	$(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ (10)	AgSbF_6 (10)	CH_2Cl_2 (0.1)	24	20
2	$\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5)	—	CH_2Cl_2 (0.1)	12	trace
3	$\text{Py} \cdot \text{AuCl}$ (10)	—	CH_2Cl_2 (0.1)	20	trace
4	$\text{IPr} \cdot \text{AuCl}$ (5)	AgNTf_2 (5)	CH_2Cl_2 (0.1)	24	trace
5	$\text{IPr} \cdot \text{AuCl}$ (5)	AgSbF_6 (5)	CH_2Cl_2 (0.1)	24	trace
6	AuCl_3 (10)	AgSbF_6 (10)	CH_2Cl_2 (0.1)	25	trace
7	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}$ (10)	AgSbF_6 (10)	CH_2Cl_2 (0.1)	96	no reaction
8	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl}$ (10)	AgNTf_2 (10)	CH_2Cl_2 (0.1)	96	no reaction
9	$(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ (10)	AgBF_4 (10)	CH_2Cl_2 (0.1)	20	trace
10	$(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ (10)	AgOTf (10)	CH_2Cl_2 (0.1)	18	trace

第二節 溶媒検討

次に、 $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ と AgSbF_6 をそれぞれ 10 mol%用いて、フタラン(**13a**)のアジド化における溶媒効果を検討した(Table 4-2)。ジクロロメタン中で反応液濃度を 0.1 M から 1 M に濃くしたところ **14a** の収率が 20%から 32%に向上した(entry 1 vs. 2)。そこで、反応液濃度を 1 M に固定して、様々な溶媒の効果を精査した。ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、THF ならびに 1,4-ジオキサンを検討したが(entries 3-9)、1,4-ジオキサン中で反応が最も良好に進行し、69%の収率で **14a** が得られた(entry 10)。さらに、1,4-ジオキサンを溶媒として、反応液濃度を 1 M から 0.5、0.2、0.1 M に薄めたところ反応効率が低下したため、この反応では反応液濃度も重要であることが明らかとなった(entries 10-13)。

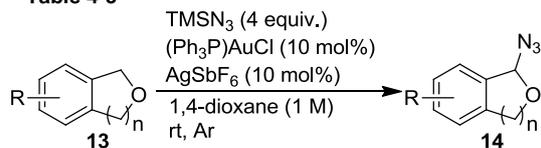
Table 4-2

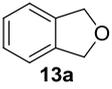
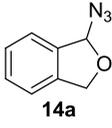
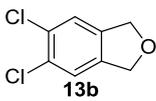
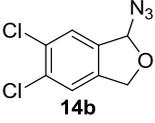
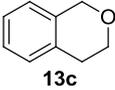
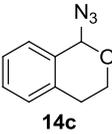
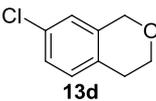
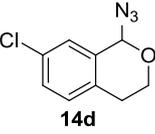
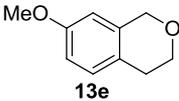
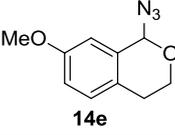
entry	solvent (M)	time (hr)	yield (%)
1	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	24	20
2	CH ₂ Cl ₂ (1)	24	32
3	(CH ₂ Cl) ₂ (1)	24	28
4	benzene (1)	24	48
5	toluene (1)	24	44
6	DMF (1)	24	trace
7	DMSO (1)	25	trace
8	CH ₃ CN (1)	96	trace
9	THF (1)	24	20
10	1,4-dioxane (1)	5.5	69
11	1,4-dioxane (0.5)	6	49
12	1,4-dioxane (0.2)	8	24
13	1,4-dioxane (0.1)	8	12

第三節 基質検討

第二節までの検討で導いた反応条件[基質に対して4当量の TMSN_3 と 10 mol%の $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ 及び AgSbF_6 存在下 1,4-ジオキサン(1 M)中]を使用して基質適用性を検討した(Table 4-3)。無置換のフタラン(**13a**)だけでなく、5,6-ジクロロフタラン(**13b**)でもベンジル位アジド化反応が進行し、目的とするアジド体(**14a** and **14b**)が中程度の収率で生成した(entries 1 and 2)。同様にイソクロマン誘導体を基質とした場合にも反応は進行し、無置換のイソクロマン(**13c**)ならびに7-クロロイソクロマン(**13d**)から対応するアジド体(**14c** and **14d**)が得られた(entries 3 and 4)。しかし、電子供与性のメトキシ基が7位に導入されたイソクロマン(**13e**)の場合は、反応は全く進行せず、目的とするアジド体(**14e**)は生成しなかった(entry 5)。その他、酸素原子を持たないインデン及びインダン、非環状ベンジルエーテル誘導体、フタリド誘導体、含窒素ヘテロ環などのアジド化も全く進行せず、金触媒によるベンジル位のアジド化反応は環状ベンジルエーテル構造を有する基質に限定されることが明らかとなった。なお本反応は、*N,O*-アセタール構造を持つアジド体(**14a-d**)を触媒的に構築する方法論として新規性が認められる。

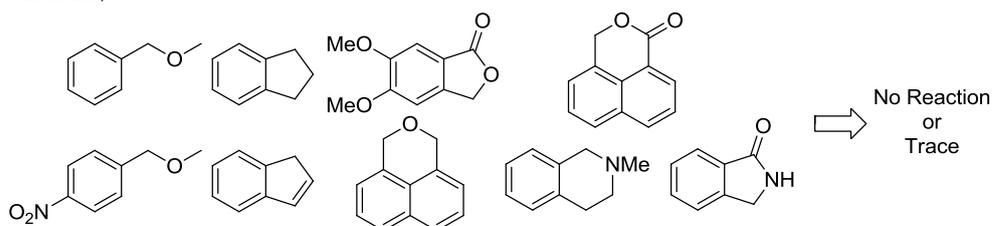
Table 4-3^[a]



entry	substrate	product	time (h)	yield (%)
1			5.5	69
2			24	41
3			20	48
4			24	36
5			24	0

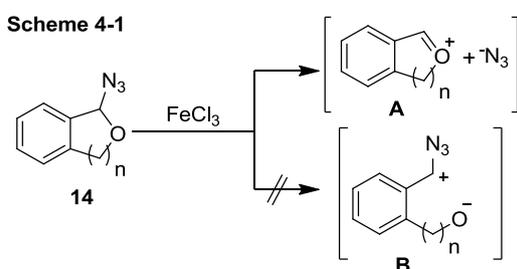
[a] 適用困難であった基質を以下に示す。

Substrate;



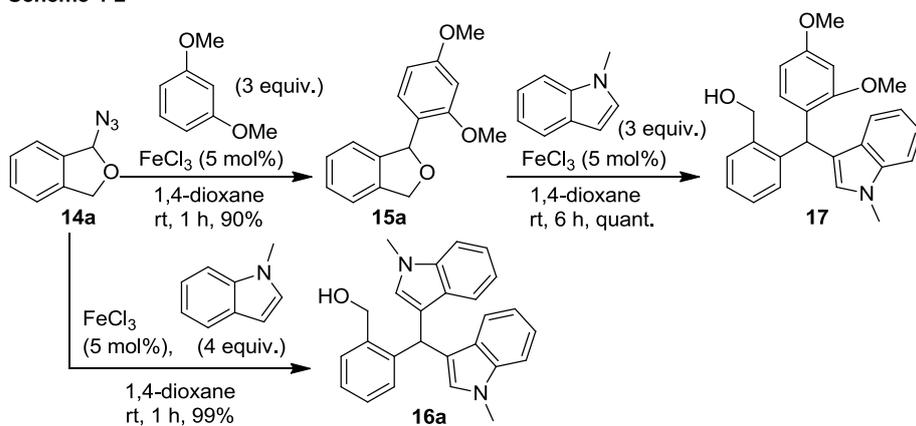
第四節 アジド基を脱離基としたベンジル位の官能基変換法

第三章に示した様に、Friedel-Crafts 反応が FeCl_3 触媒的に効率良く進行することが明らかとなった。そこで、前節で合成した 1-アジドフタラン(**14a**)を基質として、 FeCl_3 触媒的 Friedel-Crafts 反応による芳香環導入反応を検討した(Scheme 4-2)。**14a** の *N,O*-アセタール部位はルイス酸触媒が共存すると 2 通りの反応が進行する可能性がある。1 つ目がベンジル位アジド基の脱離(Scheme 4-1、上式)であり、もう一方はベンジル位 C-O 結合の切断(Scheme 4-1、下式)である。どちらの反応が進行してもベンジルカチオン等価体が生成し、新たな求核種導入反応による官能基化が可能である。



実際に、 FeCl_3 (5 mol%) を触媒として **14a** と 1,3-ジメトキシベンゼン (3 当量) を反応すると、**14a** のアジド基が活性化され、アジド基の脱離を伴う 1,3-ジメトキシベンゼンの求核反応が進行し 1-アリールフタラン誘導体(**15a**)が生成した。一方、求核性が高い *N*-メチルインドール (4 当量) の場合には、アジド基のインドールによる求核置換反応に続き、もう一分子のインドールによる芳香環が二つ結合した活性の高いベンジル位炭素への求核攻撃に基づく C-O 結合の切断、すなわち環開裂型求核付加反応が進行し、ビスインドリルメタン誘導体(**16a**)が生成した。なお、**15a** を基質とした場合も、同様の環開裂型求核付加反応が進行し、三つ異なる芳香環が結合したビスアリールインドリルメタン誘導体(**17**)を定量的に合成することができた。

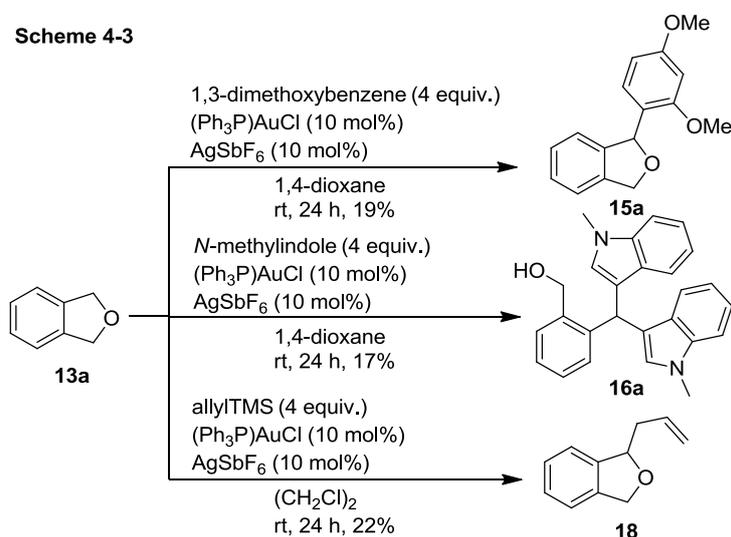
Scheme 4-2



第五節 フタラン及びイソクロマン誘導体からのワンポットベンジル位官能基化

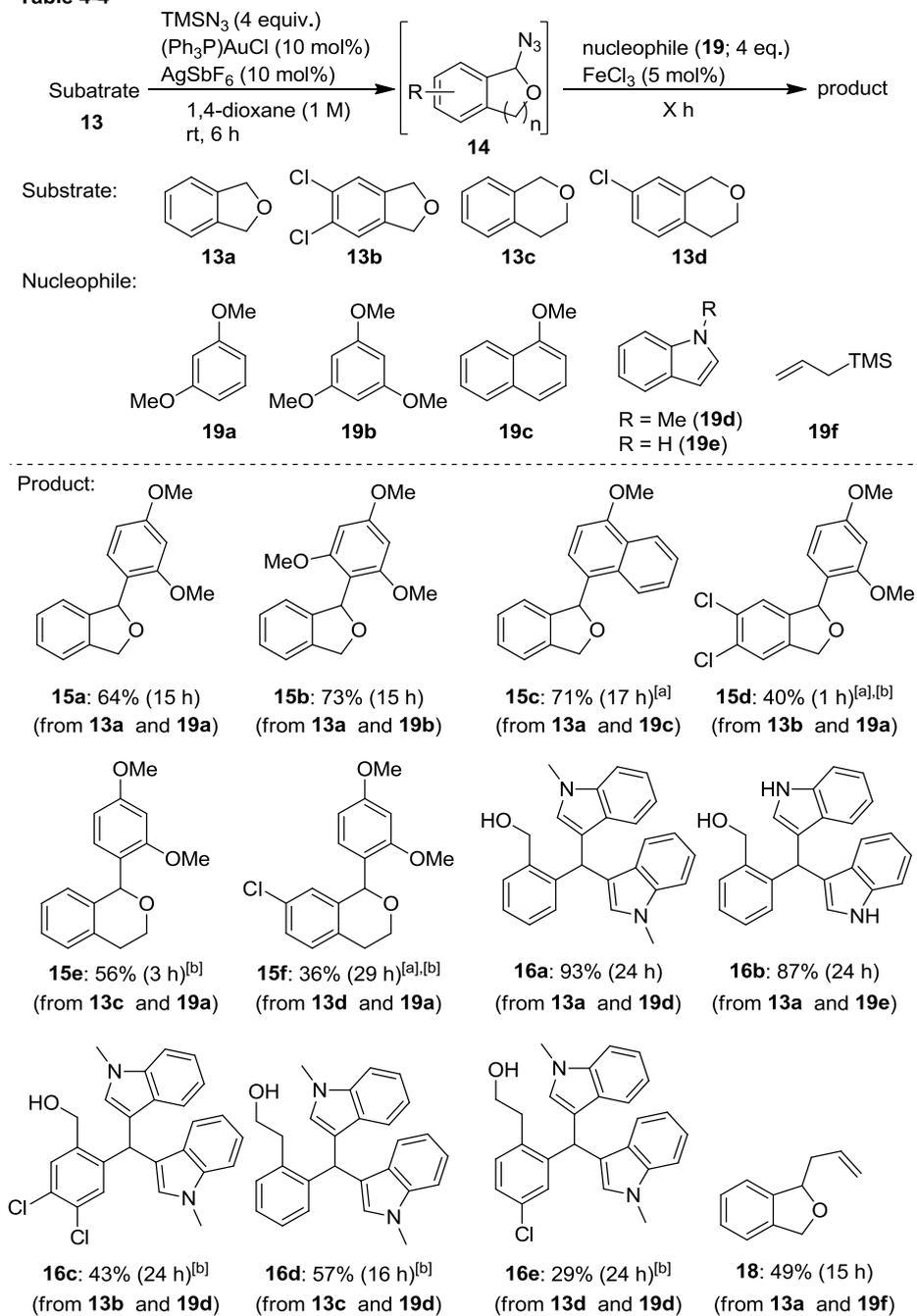
本章第一節から三節では、 TMSN_3 を求核種としたフタラン(**13a**)金触媒的アジド化反応について詳述した。本節では、 TMSN_3 に代えて1,3-ジメトキシベンゼン、*N*-メチルインドール及びアリルトリメチルシランを求核種とした **13a** ベンジル位の炭素官能基導入法を検討した。それぞれ 10 mol%の $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ と AgSbF_6 共存下、1,4-ジオキサン中室温で攪拌したところ、1,3-ジメトキシベンゼンやアリルトリメチルシランでは1-アリアルもしくは1-アシルフタラン(**15a**)が低収率ながら生成した。また、*N*-メチルインドールの場合には、ビスインドリルメタン誘導体(**16a**)が得られた(Scheme 4-3)。しかし、いずれも反応効率が低く、炭素求核種を直接導入する方法としては不十分である。そこで、金触媒的にフタラン (あるいはイソクロマン) 誘導体のベンジル位アジド化反応と、アジド基を脱離基とした鉄触媒的官能基変換法 (第四節) をワンポットで行い、フタランあるいはイソクロマン類のベンジル位に炭素官能基を効率良く導入する方法論の確立を目指した(Table 4-4)。

Scheme 4-3



一段階目の金触媒的アジド化反応が終了した、反応液に求核種と FeCl_3 を添加した。無置換のフタラン(**13a**)を基質として、1,3-ジメトキシベンゼン、1,3,5-トリメトキシベンゼンあるいは1-メトキシナフタレンを連続して添加したところ、対応する1-アリールフタラン誘導体(**15a-c**)がそれぞれ良好な収率で生成した。5,6-ジクロロフタラン(**13b**)を出発原料とした場合にも、1-アリールフタラン(**15d**)が得られた。無置換のイソクロマン(**13c**)と7-クロロイソクロマン(**13d**)からも対応する1-アリールイソクロマン(**15e and 15f**)が生成した。また、フタラン(**13a**)あるいは5,6-ジクロロフタラン(**13b**)とインドール誘導体を組み合わせると、ビスインドリルメタン誘導体(**16a-c**)が得られた。さらに、イソクロマン(**13c**)や7-クロロイソクロマン(**13d**)を出発原料とすることも可能であり、対応するビスインドリルメタン誘導体(**16d and 16e**)へとワンポットで変換することができた。なお、アリルトリメチルシランも求核種として作用し、1-アリルフタラン(**18**)が収率49%で生成した。

Table 4-4



[a] 合計で 50 mol% の FeCl₃ を使用した。 [b] アジド化反応完結に 2-4 時間を要した。

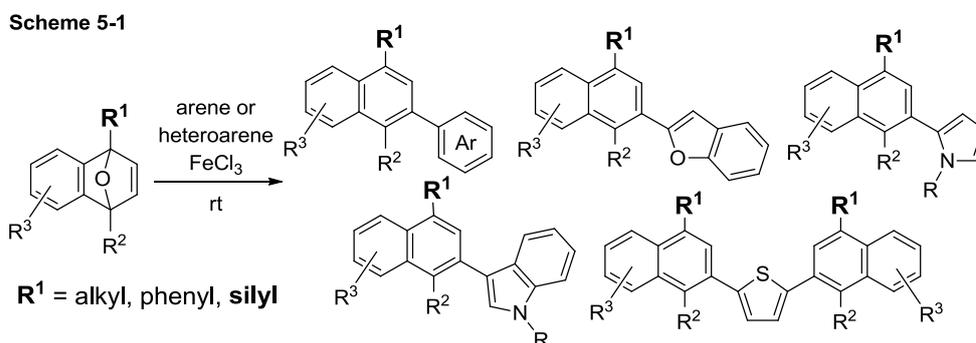
以上、フタランおよびイソクロマン誘導体の(Ph_3P)AuCl 触媒的ベンジル位選択的アジド化法と、生成したアジド化合物のアジド基を脱離基とした FeCl_3 触媒的 Friedel-Crafts 反応の開発に成功した。薬学的にも有用な骨格であるフタランおよびイソクロマン誘導体の位置選択的官能基化を可能にするるとともに、1-アリールフタラン、イソクロマンおよびインドリルメタン誘導体を容易に合成することができる。

第五章 結論

医薬品、天然物、機能性材料等を構成する基本骨格の効率的な合成法の開発は、様々な科学分野への物質提供の観点から重要である。例えばビアリールやポリアレン類は、多くの医薬品や天然物を構成する基本構造であるだけでなく、 π 結合の共役による特異的な電気化学的性質を示すため、有機半導体などの機能性電子材料の中心となる基本骨格として利用されている。同様にフタランやイソクロマンも医薬品や生物活性物質の重要な基本骨格であり、位置選択的化学修飾法の開発は、新しい機能性物質を探索するための重要な研究課題である。

著者は、ベンジル位炭素—酸素(C—O)結合 (①)、炭素—水素(C—H)結合と炭素—窒素(C—N)結合 (②) の活性化に基づく2種類の骨格変換法の開発に成功し、ビアリール、ポリアレン、アリールメタン、フタラン及びイソクロマン誘導体の新規合成法として確立した。以下に得られた知見を要約する。

① 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン誘導体の鉄触媒的環開裂型 Friedel-Crafts アリール化反応(Scheme 5-1)



1-1. ベンザインとフランの Diels-Alder 反応で調製した 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン誘導体は、アルゴン雰囲気下ジクロロメタン中室温で、アレンやヘテロアレンと FeCl_3 触媒的環開裂型 Friedel-Crafts 反応を起こし、さらに脱水してナフ

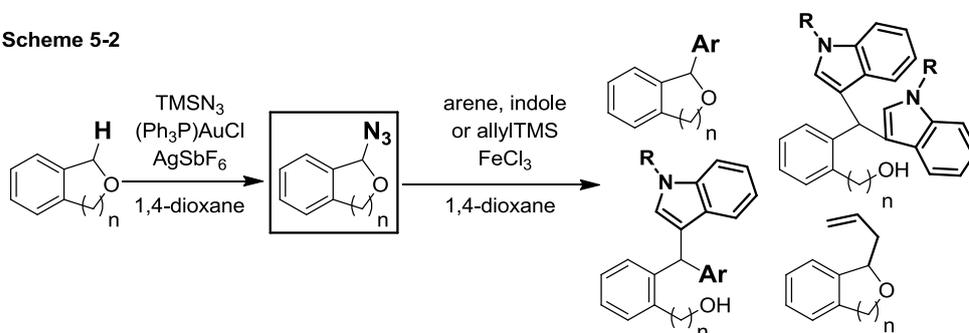
タレンと（ヘテロ）芳香環（ベンゼン、ベンゾフラン、チオフェン、ピロールならびにインドールなど）が結合したビアリアル誘導体に効率良く変換される。

1-2. 非対称な 1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体の橋頭位炭素上への置換基の導入により、1, 4-エポキシ環の炭素-酸素(C-O)結合の開裂方向をコントロールすることができる。生成するカチオン中間体とアレーンの反応により、対応するビアリアル体が選択的に生成する。

1-3. チオフェン誘導体（2, 2'-ビチオフェン、テルチオフェン、3, 4-エチレンジオキシチオフェンおよびチエノチオフェン）を求核種とした場合には、連続する二回の Friedel-Crafts 反応が進行し、ビスアリアルチオフェン類が得られる。

②フタランおよびイソクロマン誘導体の金触媒的ベンジル位アジド化反応とその応用 (Scheme 5-2)

Scheme 5-2



2-1. フタランおよびイソクロマン誘導体を基質として、触媒量の $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ と AgSbF_6 存在下、1, 4-ジオキサン中室温で、トリメチルシリルアジドを反応すると、酸素原子が結合した側のベンジル位選択的にアジド化が進行し、*N,O*-アセタール構造を特徴とするアジド化合物が生成する。

2-2. FeCl_3 存在下、*N,O*-アセタールの C-N 結合が効率良く活性化され、アジド基が脱離基として作用する Friedel-Crafts 反応やアリル化反応が進行する。求核性の高いインドール誘導体との反応では、アジド基の脱離を伴うインドール環の求核置換反応に続いて、

環開裂型求核付加反応が進行し、ビスインドリルメタン誘導体が生成する。

2-3. 上記 2-1 と 2-2 をワンポットで実施することができる。すなわち、フタランあるいはイソクロマン誘導体のアジド化反応で合成した *N,O*-アセタールを単離精製することなく、反応液に直接炭素求核種と FeCl_3 を加えることで、1 位にアリール基やアシル基が置換したフタランあるいはイソクロマン誘導体が得られる。インドールを求核種とした場合にはビスインドリルメタン誘導体が生成する。

以上、医薬品や機能性材料を構成する基本骨格であるビアリール誘導体の効率的合成法とともに、フタランとイソクロマン誘導体の位置選択的官能基化ならびに骨格変換法を確立することができた。

以上の研究成果は、以下の学術雑誌に報告した。

- a) “ Biaryl Synthesis by Ring-Opening Friedel-Crafts Arylation of 1,4-Epoxy-1,4-dihydro-naphthalenes Catalyzed by Iron Trichloride”, Y. Sawama, S. Asai, T. Kawajiri, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 2222-2229.
- b) “Gold-Catalyzed Benzylic Azidation of Phthalans and Isochromans and Subsequent FeCl_3 -Catalyzed Nucleophilic Substitutions”, S. Asai, Y. Yabe, R. Goto, S. Nagata, Y. Monguchi, Y. Kita, H. Sajiki, Y. Sawama, *Chem. Pharm. Bull.*, **2015**, *63*, 757-761.

謝辞

本研究に際して終始懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました恩師岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・佐治木弘尚教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の推進にあたり有益な御助言、御討論並びに御激励を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・門口泰也准教授に感謝致します。

本研究の実施並びに本論文の作成にあたり直接御指導、御討論並びに御激励を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・澤間善成講師に感謝致します。

本研究の推進にあたり、御激励を賜りました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・森重千絵事務担当職員に深謝いたします。

また実験に際してご協力頂きました矢部雄貴博士、後藤諒太修士、永田沙織学士、川尻貴大学士並びに御討論、御助言を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室内の諸氏に感謝致します。

薬学研究科博士課程の学生として、書類や大学内の手続きなど様々のご指導を戴くとともに研究推進に向けて応援して頂きました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室・足立哲夫教授に感謝申し上げます。

実験の部

実験の部

ガラス器具はすべて 110 °C オープンで乾燥後使用した。無水ジクロロメタン、無水ジクロロエタン、無水 THF、無水クロロホルム、無水トルエン、無水 1,4-ジオキサンおよびその他の試薬全て、市販品を精製することなく使用した。¹H NMR および ¹³C NMR スペクトルは JEOL JNM EX-400、JNM ECA-500 あるいは JNM AL-400 spectrometer で測定した(¹H NMR, 400 MHz or 500 MHz; ¹³C NMR, 100 MHz or 125 MHz)。化学シフト値は CDCl₃ 中テトラメチルシランあるいは、溶媒の吸収を内部標準として表記した(¹H NMR: δ = 7.26; ¹³C NMR: δ = 77.0 for CDCl₃; ¹H NMR: δ = 5.33; ¹³C NMR: δ = 53.6 for CD₂Cl₂; ¹H NMR: δ = 3.4, 4.8; ¹³C NMR: δ = 49.3 for CD₃OD; ¹H NMR: δ = 2.62; ¹³C NMR: δ = 39.6 for DMSO-*d*₆)。TLC 分析は Silicagel 60 F254 plates (Merck, Art 5715)を用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー用シリカゲルは Silica gel 60N(関東化学; 63–210 μm, spherical, neutral)を使用した。IR は Bruker FT-IR ALPHA spectrometer、HRMS は Shimadzu hybrid IT-TOF または JEOL JMS-T100TD Accu TOF TLC、元素分析は J Science Labo JM10、融点は柳本微量融点測定装置または SANSYO SMP-300 で測定した。

なお、文中、次の略語を使用した。

s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet

第三章に関する実験

基質合成に関する実験

2-シリルフラン誘導体合成

一般実験法：アルゴン雰囲気下 0 °C で、フラン誘導体(22 mmol)の無水 THF (50 mL)溶液に、*n*-ブチルリチウム(8.4 mL, 22 mmol: 2.65 M in hexane)を滴下した。室温 3 時間攪拌後、再度 0 °C に冷却し、クロロシラン誘導体(22 mmol)を加えた。さらに室温で 2-4 時間攪拌後、水(30 mL)を加え、エバポレーターで THF を減圧留去後、酢酸エチル(30 mL × 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-シリルフラン誘導体を得た。

5-メチル-2-トリメチルシリルフラン：2-メチルフランと トリメチルシリルクロライド(TMSCI)から一般実験法に従い合成し、単離収率 80% で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2958, 1495, 1248, 1215, 1185, 1016; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.24 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.4, 156.4, 120.6, 105.6, 13.7, -1.5; ESI-HRMS m/z : 177.0713($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{OSiNa}$: 177.0706.

5-メチル-2-トリエチルシリルフラン：2-メチルフランとトリエチルシリルクロライド(TESCI)から一般実験法に従い合成し、単離収率 88% で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2953, 2876, 1593, 1494, 1459, 1414, 1216, 1185, 1117, 1015; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.53 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.74 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 156.4, 156.3, 121.7, 105.4, 13.7, 7.3, 3.3; ESI-HRMS m/z : 219.1167 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{OSiNa}$: 219.1176.

2- (*tert*-ブチルジメチルシリル) -5-メチルフラン：2-メチルフランと *tert*-ブチルジメチルシリルクロライド(TBSCI)から一般実験法に従い合成し、単離収率 17% で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2953, 2928, 2857, 1594, 1494, 1467, 1362, 1250, 1216, 1185, 1120, 1017; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.52 (brs, 1H), 5.95 (brs, 1H), 2.32 (brs, 1H), 0.92 (brs, 9H), 0.20 (brs, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 156.8, 156.5, 121.8, 105.5, 26.3, 16.7, 13.7, -6.2; ESI-HRMS m/z : 219.1167 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{OSiNa}$: 219.1176.

5-エチル-2-トリエチルシリルフラン：2-エチルフランと TESCI から一般実験法に従い合成し、単離収率 88% で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2954, 2876, 1494, 1460, 1237, 1187, 1007; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.54 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J =$

2.8 Hz, 1H), 2.68 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.74 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 162.2, 156.1, 121.4, 103.7, 21.5, 12.1, 7.4, 3.3; ESI-HRMS m/z : 233.1300 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{OSiNa}$: 233.1332.

5-ペンチル-2-トリエチルシリルフラン: 5-ペンチルフランと TESCi から一般実験法に従い合成し、単離収率 98% で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2954, 2874, 1459, 1010; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.53 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.66–1.63 (m, 2H), 1.34–1.32 (m, 4H), 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.79 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 161.0, 155.9, 121.4, 104.5, 31.5, 28.2, 27.8, 22.5, 14.0, 7.3, 3.4; ESI-HRMS m/z : 275.1796 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{OSiNa}$: 275.1802.

1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレンの合成

一般実験法 A: アルゴン雰囲気下フラン誘導体(10 mmol)の無水 THF (50 mL)溶液を 100 °C で加熱還流し、そこにアントラニル酸(15 mmol)の無水 THF (25 mL)溶液と亜硝酸イソアミル(25 mmol)の無水 THF (25 mL)溶液を同時に滴下した。1 時間加熱還流後、反応液を室温まで冷却し、水(30 mL)を加えてから THF を減圧留去した。残った水溶液を酢酸エチル(30 mL \times 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(**1**)を得た。

一般実験法 B: アルゴン雰囲気下 0 °C で、ジハロベンゼン誘導体(10 mmol)およびフラン誘導体のトルエン(30 mL)溶液に、シリンジポンプで *n*-ブチルリチウム(7.6 mL, 13 mmol: 2.65 M in hexane)を 5 時間かけて滴下した。反応完結後、水(30 mL)を加え、酢酸エチル(30 mL \times 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(**1**)を得た。

1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**)²⁸⁾、5, 8-1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1e**)^{16a)}、5, 7-1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1h**)²⁹⁾ および 1-フェニル-4-メチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン (**1i**)²⁹⁾ は論文を参考に合成した。

4-メチル-トリメチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン (**1b**): アントラニル酸と 5-メチル-2-トリメチルシリルフランから一般実験法 A に

従い合成し、単離収率 42% で得た。黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2958, 1449, 1382, 1303, 1249, 1130, 1102, 1026; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.15–7.13 (m, 2H), 6.97–6.91 (m, 3H), 6.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 0.29 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 153.9, 153.0, 147.1, 145.7, 124.2, 124.2, 119.9, 118.7, 90.1, 85.7, 15.1, -3.1; ESI-HRMS m/z : 253.1015 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OSiNa}$: 253.1019.

4-メチル-トリエチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン (**1c**): アントラニル酸と 5-メチル-2-トリエチルシリルフランから一般実験法 A に従い合成し、単離収率 68% で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2953, 2875, 1451, 1381, 1302, 1239, 1130, 1102, 1008; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.17–7.16 (m, 1H), 7.13–7.11 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.93–6.90 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.88 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 154.6, 153.0, 148.3, 145.1, 124.1, 124.1, 120.3, 118.6, 89.7, 85.6, 15.1, 7.7, 2.6; ESI-HRMS m/z : 273.1667 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{OSi}$: 273.1669.

1-*tert*-ブチルジメチルシリル-4-メチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン (**1d**): アントラニル酸と 2-(*tert*-ブチルジメチル)-5-メチルフランから一般実験法 A に従い合成し、単離収率 32% で得た。黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 3068, 2929, 2856, 1450, 1383, 1362, 1303, 1251, 1169, 1131, 1102, 1024; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.16 (d, $J = 7.0$, 1H), 7.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.93–6.87 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.30 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 0.24 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.0, 153.0, 148.4, 144.5, 124.1, 124.0, 120.5, 118.7, 89.9, 86.0, 27.1, 17.7, 15.1, -6.0, -6.0; ESI-HRMS m/z : 273.1670 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{OSi}$: 273.1669.

6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン (**1f**): 4, 5-ジメトキシアントラニル酸と 2, 5-ジメチルフランから一般実験法 A に従い合成し、単離収率 72% で得た。橙色固体。融点(M.p.) 90–94 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2973, 2932, 1604, 1466, 1385, 1327, 1303, 1262, 1198, 1172, 1151, 1140, 1102, 1039; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.82 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 1.89 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 147.2, 145.7, 145.4, 105.2, 88.8, 56.6, 15.4; ESI-HRMS m/z : 231.1032 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3$: 231.1027.

6, 7-ジブromo-1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン (**1g**): 1, 2, 4, 5-テトラブromoベンゼンと 2, 5-ジメチルフランから一般実験法 B に従い合成し、単離収率 50% で得た。黄色固体。融点(M.p.) 89–93 °C; IR (ATR)

cm⁻¹: 2975, 2930, 1577, 1434, 1382, 1338, 1322, 1300, 1220, 1154, 1137, 1093, 1046, 1032; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 1.85 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 154.0, 146.4, 123.8, 120.4, 88.4, 15.0; ESI-HRMS m/z: 326.9018 ([M-H]⁻); Calcd for C₁₂H₁₉OBr₂: 326.9026.

4-エチル-1-トリエチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン (**1j**): アントラニル酸と5-エチル-2-トリエチルシリルフランから一般実験法Aに従い合成し、単離収率63%で得た。無色油状物。IR (ATR) cm⁻¹: 2953, 2875, 1456, 1414, 1378, 1240, 1008; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.94–6.88 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.85 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 155.3, 152.3, 148.4, 143.8, 124.0, 124.0, 120.2, 119.0, 93.7, 85.2, 22.1, 9.0, 7.7, 2.6; ESI-HRMS m/z: 309.1636 ([M+Na]⁺); Calcd for C₁₈H₂₆OSiNa: 309.1645.

6, 7-ジメトキシ-4-メチル-1-トリエチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン (**1k**): 4, 5-ジメトキシアントラニル酸と5-メチル-2-トリエチルシリルフランから一般実験法Aに従い合成し、単離収率17%で得た。黄色油状物。IR (ATR) cm⁻¹: 2952, 2875, 1597, 1463, 1397, 1322, 1279, 1244, 1207, 1143, 1046, 1020; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.85 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 148.5, 147.3, 145.9, 145.4, 145.3, 144.9, 107.5, 105.4, 90.1, 85.8, 56.8, 56.4, 15.3, 7.7, 2.6; ESI-HRMS m/z: 355.1682 ([M+Na]⁺); Calcd for C₁₉H₂₈O₃SiNa: 355.1700.

6, 7-ジメトキシ-4-ペンチル-1-トリエチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン (**1l**): 4, 5-ジメトキシアントラニル酸と5-ペンチル-2-トリエチルシリルフランから一般実験法Aに従い合成し、単離収率27%で得た。黄色油状物。IR (ATR) cm⁻¹: 2953, 2875, 1598, 1463, 1324, 1280, 1208, 1141, 1018; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.97 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.30–2.24 (m, 1H), 2.18–2.12 (m, 1H), 1.65–1.52 (m, 2H), 1.45–1.35 (m, 4H), 1.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.84 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 148.4, 147.9, 145.5, 145.2, 144.9, 144.5, 107.4, 105.8, 93.7, 85.4, 56.7, 56.5, 32.3, 29.2, 24.5, 22.6, 14.1, 7.7, 2.6; ESI-HRMS m/z: 411.2321 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₃H₃₆O₃SiNa: 411.2326.

6, 7-ジブロモ-4-メチル-1-トリエチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1m**): 1, 2, 4, 5-テトラブロモベンゼンと5-メチル-2-トリエチルシリルフランから一般実験法Bに従い合成し、単離収率66%で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2953, 2875, 1569, 1458, 1425, 1381, 1335, 1317, 1299, 1239, 1122, 1084, 1054, 1019; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.82 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 156.0, 154.5, 147.9, 144.7, 125.2, 124.0, 119.8, 119.8, 89.6, 85.5, 14.9, 7.6, 2.5; ESI-HRMS m/z : 426.9753 ($[\text{M-H}]^-$); Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{OSiBr}_2$: 426.9734.

第三章導入に関する実験

Scheme 3-1 に関する実験

アルゴン雰囲気下室温で、1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 40.3 mg, 0.234 mmol)と1, 3, 5-トリメトキシベンゼン(**2a**: 78.7 mg, 0.468 mmol)の CH_2Cl_2 (1.2 mL)溶液に、 FeCl_3 (2.0 mg, 基質に対して5 mol%)を添加し、10分攪拌した後、水(5 mL)を加えて、 CH_2Cl_2 (20 mL \times 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1)で精製し、1, 4-ジメチル-2-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3a**)を定量的に得た。

1, 4-ジメチル-2-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3a**): 無色固体。M.p. 135–139 $^\circ\text{C}$; IR (ATR) cm^{-1} : 3066, 2997, 2936, 2836, 2176, 1607, 1584, 1502, 1463, 1412, 1385, 1333, 1223, 1203, 1183, 1156, 1123, 1058, 1037; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10–8.08 (m, 1H), 8.00–7.99 (m, 1H), 7.51–7.49 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.6, 158.5, 133.0, 132.1, 131.4, 130.9, 130.7, 130.4, 125.1, 125.0, 124.8, 124.6, 90.8, 55.8, 55.4, 19.4, 15.8; ESI-HRMS m/z : 323.1638 ($[\text{M+H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3$: 323.1642.

Scheme 3-3 に関する実験

一般実験法: アルゴン雰囲気下室温で、基質(**1**)と1, 3, 5-トリメトキシベンゼン(**2a**: 2当量)の CH_2Cl_2 (基質濃度0.2 M)溶液に、 FeCl_3 (基質に対して5 mol%)を添加した。10分攪拌した後、水(5 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (20 \times 4)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン: ジクロロメタン = 2:1)で精製し、ビアリール誘導体(**3**)を得た。

4-メチル-3-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)-1-トリメチルシリル

ナフタレン(**3b**): 4-メチル-1-トリメチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1b**: 42.0 mg, 0.182 mmol)を基質とした。4-メチル-3-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)-1-トリメチルシリルナフタレン(**3b**)を単離収率63%で得た。黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2953, 2836, 1605, 1582, 1499, 1454, 1436, 1411, 1359, 1333, 1249, 1222, 1183, 1152, 1123, 1061, 1037; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.13–8.09 (m, 2H), 7.49–7.46 (m, 3H), 6.27 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 0.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.7, 158.5, 137.5, 136.2, 134.9, 134.1, 133.0, 130.3, 128.6, 125.3, 124.8, 124.7, 112.6, 90.8, 55.7, 55.4, 16.2, 0.4; ESI-HRMS m/z : 381.1894 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Si}$: 381.1880.

4-メチル-3-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(**3c**): 4-メチル-1-トリエチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン (**1c**: 45.5 mg, 0.167 mmol)を基質とした。4-メチル-3-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(**3c**)を単離収率76%で得た。黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2951, 2873, 1605, 1583, 1498, 1454, 1412, 1333, 1222, 1202, 1152, 1124, 1061, 1038; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 0.98 (s, 15H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.7, 158.6, 139.1, 136.9, 134.7, 133.0, 130.9, 130.2, 128.5, 125.3, 124.8, 124.6, 112.8, 90.9, 55.7, 55.4, 16.3, 7.7, 4.7; ESI-HRMS m/z : 445.2170 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}$: 445.2169.

1-*tert*-ブチルジメチルシリル-4-メチル-3-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3d**): 1-*tert*-ブチルジメチルシリル-4-メチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1d**: 14.5 mg, 0.053 mmol)を基質とした。1-*tert*-ブチルジメチルシリル-4-メチル-3-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3d**)を単離収率74%で得た。黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2952, 2927, 2853, 1605, 1583, 1498, 1462, 1436, 1411, 1359, 1333, 1252, 1222, 1202, 1183, 1152, 1125, 1061, 10387; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.49–7.44 (m, 3H), 6.28 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.47 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.7, 158.6, 139.9, 137.1, 134.9, 133.0, 132.0, 130.0, 129.8, 125.1, 124.7, 124.5, 112.7, 90.8, 55.7, 55.4, 27.2, 18.1, 16.3, -2.7; ESI-HRMS m/z : 423.2350 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$: 423.2350.

第三章第一節に関する実験

Table 3-1 に関する実験

一般実験法: アルゴン雰囲気下室温で、4-メチル-トリエチルシリル-1, 4-エポ

キシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1c**)と1, 3, 5-トリメトキシベンゼン(**2a**: 2当量)のCH₂Cl₂ (基質濃度 0.2 M)溶液に、ルイス酸触媒(基質に対して 5 mol%)を添加した。それぞれ以下に示す時間攪拌後、水(5 mL)を加えて、CH₂Cl₂ (20 mL × 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン:ジクロロメタン = 2:1) で精製し収率を算出、または、得られた残渣を CDCl₃ に完全に溶解した後、1, 2-メチレンジオキシベンゼンを内部標準物質として添加し、¹H NMR の積分強度比から収率を算出した。

entry 1: **1c** (45.5 mg, 0.167 mmol)を基質に、触媒として FeCl₃ (1.3 mg, 0.008 mmol)を使用し、10分間反応した。精製処理後、4-メチル-3-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(**3c**)を単離収率 7.6%で得た。

entry 2: **1c** (54.0 mg, 0.198 mmol)を基質に、触媒として FeBr₃ (3.0 mg, 0.010 mmol)を使用し、10分間反応した。¹H NMR を測定し収率を算出し、4-メチル-3-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(**3c**)を60%、1-メチル-2-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3c'**)を26%で得た。

entry 3: **1c** (48.6 mg, 0.178 mmol)を基質に、触媒として AuCl₃ (2.7 mg, 0.009 mmol)を使用し、10分間反応した。精製処理後、4-メチル-3-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(**3c**)を単離収率 7.7%で得た。

entry 4: **1c** (46.5 mg, 0.171 mmol)を基質に、触媒として BF₃·Et₂O (1.2 μL, 0.009 mmol)を使用し、10分間反応した。¹H NMR を測定し収率を算出し、4-メチル-3-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(**3c**)を33%で得た。

entry 5: **1c** (54.0 mg, 0.198 mmol)を基質に、触媒として TMSOTf (1.6 μL, 0.009 mmol)を使用し、10分間反応した。¹H NMR を測定し収率を算出し、1-メチル-2-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3c'**)を16%で得た。

entry 6: **1c** (44.4 mg, 0.163 mmol)を基質に、触媒として FeCl₂·4H₂O (1.6 mg, 0.008 mmol)を使用し、24時間反応した。反応は全く進行せず原料を回収した。

entry 7: **1c** (52.7 mg, 0.193 mmol)を基質に、触媒として $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.8 μL , 0.01 mmol)を使用し、24時間反応した。反応は全く進行せず原料を回収した。

第三章第二節に関する実験

Table 3-2 に関する実験

一般実験法：アルゴン雰囲気下室温で、4-メチルトリエチルシリル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1c**)と1,3,5-トリメトキシベンゼン(**2a**: 2当量)を溶媒(基質濃度 0.2 M)に溶解した後、 FeCl_3 (基質に対して 5 mol%)を添加した。以下に示す時間攪拌後、水(5 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (20 \times 4)を用いて分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:ジクロロメタン = 2:1)で精製し収率を算出、または、得られた残渣を CDCl_3 に完全に溶解した後、1,2-メチレンジオキシベンゼンを内部標準物質として添加し、 $^1\text{H NMR}$ の積分強度比から収率を算出した。

entry 1: **1c** (45.5 mg, 0.167 mmol)を基質に、溶媒として CH_2Cl_2 を使用し、10分間反応した。精製処理後、4-メチル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(**3c**)を単離収率 76%で得た。

entry 2: **1c** (45.0 mg, 0.165 mmol)を基質に、**2a** を基質に対して3当量、溶媒として CH_2Cl_2 を使用し、10分間反応した。精製処理後、4-メチル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(**3c**)を単離収率 92%で得た。

entry 3: **1c** (46.4 mg, 0.170 mmol)を基質に、溶媒としてクロロホルムを使用し、8時間反応した。 $^1\text{H NMR}$ を測定し収率を算出し、4-メチル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(**3c**)を39%で得た。

entry 4: **1c** (50.7 mg, 0.186 mmol)を基質に、溶媒としてトルエンを使用し、24時間反応した。 $^1\text{H NMR}$ を測定し収率を算出し、4-メチル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(**3c**)を25%で得た。

entry 5: **1c** (50.7 mg, 0.186 mmol)を基質に、溶媒として1,4-ジオキサンを使用し、24時間反応した。反応は全く進行せず原料を回収した。

entry 6: **1c** (24.9 mg, 0.091 mmol)を基質に、溶媒として THF を使用し、24時間反応した。反応は全く進行せず原料を回収した。

第三章第三節第一項に関する実験

Scheme 3-4 に関する実験

一般実験法：アルゴン雰囲気下室温で、1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(**1**)と1, 3, 5-トリメトキシベンゼン(**2a**: 2当量)のCH₂Cl₂ (基質の溶液濃度0.2 M)溶液に、FeCl₃(基質に対して5 mol%)を添加した。10分攪拌した後、水(5 mL)を加え、CH₂Cl₂ (20 mL×4)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とするビアリール誘導体(**3**)を得た。

5, 8-ジメトキシ-1, 4-ジメチル-2-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(3e**)**：基質に5, 8-1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1e**: 41.5 mg, 0.179 mmol)を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、5, 8-ジメトキシ-1, 4-ジメチル-2-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3e**)を単離収率97%で得た。無色固体。融点(M.p.) 161–163 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 2933, 2834, 1606, 1583, 1501, 1453, 1411, 1380, 1334, 1255, 1224, 1203, 1154, 1122, 1056, 1033; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (s, 1H), 6.75–6.70 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 160.4, 158.4, 153.0, 152.8, 133.1, 132.4, 131.8, 131.2, 128.0, 127.1, 113.2, 106.1, 105.4, 90.7, 56.3, 56.1, 55.9, 55.3, 25.5, 20.4; ESI-HRMS m/z: 405.1664 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₃H₂₆O₅Na: 405.1672.

6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジメチル-2-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(3f**)**：基質に6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1f**: 46.5 mg, 0.200 mmol)を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジメチル-2-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3f**)を単離で定量的に得た。淡赤色固体。融点(M.p.) 216–219 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 2936, 2834, 1605, 1584, 1506, 1456, 1414, 1333, 1257, 1224, 1202, 1159, 1144, 1122, 1051, 1036; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 160.5, 158.5, 148.5, 148.5, 130.0, 129.5, 129.1, 128.9, 128.5, 127.7, 112.7, 104.3, 103.7, 90.7, 55.8, 55.8, 55.7, 55.4, 19.7, 16.1; ESI-HRMS m/z: 405.1663 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₃H₂₆O₅Na: 405.1672.

6, 7-ジブromo-1, 4-ジメチル-2-(2', 4', 6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(3g**)**：基質に6, 7-ジブromo-1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1,

4-ジヒドロナフタレン(**1g**: 49.5 mg, 0.150 mmol)を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 10:1)で精製し、6,7-ジブromo-1,4-ジメチル-2-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3g**)を単離収率94%で得た。無色固体。融点(M.p.) 176–180 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2936, 2835, 1605, 1583, 1499, 1462, 1412, 1381, 1333, 1224, 1202, 1158, 1142, 1123, 1065, 1038; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 161.2, 158.5, 133.4, 132.6, 132.5, 132.2, 131.6, 130.5, 130.2, 129.5, 121.5, 121.2, 111.7, 90.9, 56.0, 55.6, 19.5, 16.0; ESI-HRMS m/z : 476.9705 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Br}_2$: 476.9706.

5,7-ジメトキシ-1,4-ジメチル-2-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3h**): 基質に5,7-1,4-ジメチル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1h**: 44.6 mg, 0.192 mmol)を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 5:1)で精製し、5,7-ジメトキシ-1,4-ジメチル-2-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3h**)を単離収率66%で得た。淡赤色固体。融点(M.p.) 164–167 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2934, 1606, 1583, 1510, 1454, 1407, 1333, 1261, 1223, 1204, 1179, 1149, 1122, 1083, 1058, 1036; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.5, 159.9, 158.4, 157.2, 135.9, 132.0, 131.8, 129.8, 129.6, 120.6, 112.7, 97.5, 96.1, 90.7, 55.8, 55.4, 55.3, 55.1, 25.2, 16.7; ESI-HRMS m/z : 405.1676 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$: 405.1672.

4-メチル-1-フェニル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3i**): 基質に1-フェニル-4-メチル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1i**: 31.6 mg, 0.135 mmol)を使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:ジエチルエーテル = 10:1)で精製し、4-メチル-1-フェニル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3i**)を単離収率81%で得た。無色固体。融点(M.p.) 129–132 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2937, 1607, 1581, 1498, 1454, 1411, 1331, 1222, 1204, 1181, 1154, 1121, 1059, 1033; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55–7.38 (m, 8H), 6.26 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.7, 158.5, 141.2, 137.2, 133.1, 133.0, 131.0, 130.9, 130.7, 130.4, 128.0, 126.8, 126.4, 125.3, 125.1, 124.8, 112.1, 90.6, 55.8, 55.4, 16.1; ESI-HRMS m/z : 407.1599 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$: 407.1618.

Scheme 3-5 に関する実験

一般実験法：アルゴン雰囲気下室温で、1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(**1**)とアレーン(**2**: 2当量)のCH₂Cl₂ (基質濃度 0.2 M)溶液に、FeCl₃ (基質に対して 5 mol%)を添加した。以下に示す時間攪拌後、水(5 mL)を加え、CH₂Cl₂ (20 × 4)を用いて分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とするビアリアル誘導体(**3**)を得た。

2-(2'-プロモ-4', 6'-ジメトキシフェニル)-1, 4-ジメチルナフタレン(3j**)**：基質に1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 48.8 mg, 0.283 mmol) およびアレーンとして1-プロモ-3,5-ジメトキシベンゼン(**2b**)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 1 から 20 : 1) で精製し、2-(2'-プロモ-4', 6'-ジメトキシフェニル)-1, 4-ジメチルナフタレン(**3j**)を単離収率24%、2-(4'-プロモ-2', 6'-ジメトキシフェニル)-1, 4-ジメチルナフタレン(regioisomer of **3j**)を単離収率17%で得た。無色固体。融点(M.p.) 156–158 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 2936, 1600, 1560, 1490, 1457, 1434, 1405, 1301, 1266, 1210, 1153, 1129, 1034; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.11–8.10 (m, 1H), 8.04–8.02 (m, 1H), 7.54–7.53 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 160.0, 158.6, 133.8, 132.8, 132.3, 131.5, 131.0, 129.2, 125.4, 125.2, 125.2, 125.1, 125.0, 124.7, 108.5, 98.2, 55.9, 55.6, 19.4, 15.5; ESI-HRMS m/z: 393.0463 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₀H₁₉O₂BrNa: 393.0461.

2-(4'-プロモ-2', 6'-ジメトキシフェニル)-1, 4-ジメチルナフタレン(regioisomer of **3j)**：無色固体。融点(M.p.) 179–181 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 2935, 1574, 1455, 1398, 1223, 1120, 1029; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.10–8.08 (m, 1H), 8.02–8.00 (m, 1H), 7.52–7.51 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 158.2, 132.9, 132.2, 131.3, 131.1, 129.7, 129.4, 125.3, 125.1, 125.0, 124.6, 121.7, 118.6, 107.8, 56.1, 19.4, 15.8; ESI-HRMS m/z: 393.0459 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₀H₁₉O₂BrNa: 393.0461.

2-(2', 4'-ジメトキシフェニル)-1, 4-ジメチルナフタレン(3k**)**：基質に1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 39.3 mg, 0.228 mmol)およびアレーンとして1,3-ジメトキシベンゼン(**2c**)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 1) で精製し、2-(2', 4'-ジメトキシフェニル)-1, 4-ジメチルナフタレン(**3k**)を収率91%及び2-(2', 6'-ジメトキシフェニル)-1, 4-ジメチルナフタレン(regioisomer of **3k**)収率4%の混合物として得た。無色固体。融点(M.p.) 120–126 °C;

IR (ATR) cm^{-1} : 3067, 2997, 2934, 2833, 1608, 1579, 1505, 1462, 1437, 1414, 1384, 1300, 1280, 1258, 1228, 1205, 1156, 1118, 1032; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.54–7.51 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.60–6.58 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.2, 157.7, 134.7, 132.9, 132.0, 131.7, 131.3, 130.5, 129.7, 125.5, 125.0, 124.5, 124.3, 104.2, 104.1, 98.6, 55.5, 55.4, 19.3, 16.0; ESI-HRMS m/z : 293.1527 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2$: 293.1536.

5, 8-ジメトキシ-2-(2', 4'-ジメトキシフェニル)-1, 4-ジメチルナフタレン(**3l**): 基質に 5, 8-1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1e**: 44.6 mg, 0.192 mmol) およびアレーンとして 1, 3-ジメトキシベンゼン(**2c**)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、5, 8-ジメトキシ-2-(2', 4'-ジメトキシフェニル)-1, 4-ジメチルナフタレン(**3l**)を単離収率 79% で得た。無色固体。融点(M.p.) 144–146 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2934, 2833, 1609, 1577, 1507, 1455, 1380, 1301, 1256, 1232, 1207, 1158, 1139, 1113, 1034; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.58–6.56 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ 160.4, 157.9, 152.9, 152.6, 136.8, 132.5, 131.6, 131.5, 131.1, 128.0, 126.9, 124.8, 106.3, 105.5, 104.4, 98.4, 56.1, 56.0, 55.6, 55.5, 25.3, 20.8; ESI-HRMS m/z : 353.1736 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4$: 353.1747.

5-(1', 4'-ジメチル-2'-1, 3-ベンゼンジオール(**3m**)): 基質に 1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 40.9 mg, 0.237 mmol) およびアレーンとして 1, 3-ジヒドロキシベンゼン(**2d**)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、5-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)-1, 3-ベンゼンジオール(**3m**)を単離収率 47% で得た。無色固体。融点(M.p.) 174–177 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3353, 2921, 1619, 1596, 1509, 1458, 1384, 1301, 1236, 1153, 1100, 1029; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.13–8.11 (m, 1H), 8.05–8.03 (m, 1H), 7.56–7.52 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$, 1H), 6.45–6.42 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 157.6, 155.3, 135.6, 132.5, 131.4, 131.3, 130.5, 130.0, 129.6, 125.6, 125.0, 124.8, 124.3, 120.0, 106.3, 102.5, 18.9, 15.9; ESI-HRMS m/z : 287.1045 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$: 287.1043.

1-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)-2-ナフトール(**3n**): 基質に 1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 38.4 mg, 0.223 mmol)

およびアレーンとして2-ナフトール(**2e**)を使用し、10分撹拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 5:1)で精製し、1-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)-2-ナフトール(**3n**)を単離収率97%で得た。淡橙色固体。融点(M.p.) 176–178 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3519, 3062, 2919, 1619, 1597, 1512, 1462, 1400, 1380, 1342, 1262, 1215, 1187, 1150, 1133, 1028; ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.16–8.14 (m, 1H), 8.12–8.10 (m, 1H), 7.85–7.83 (m, 2H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.33–7.26 (m, 3H), 7.20–7.18 (m, 2H), 5.01 (brs, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 152.0, 133.5, 132.9, 132.8, 131.9, 131.3, 130.8, 130.0, 128.7, 128.1, 127.9, 126.3, 125.8, 125.5, 124.9, 124.6, 124.2, 122.6, 121.0, 118.4, 19.0, 15.6; ESI-HRMS m/z : 297.1289 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}$: 297.1285.

2-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)-1-ナフトール(**3o**): 基質に1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 35.4 mg, 0.206 mmol)およびアレーンとして1-ナフトール(**2f**)を使用し、10分撹拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 10:1)で精製し、2-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)-1-ナフトール(**3o**)を単離収率74%で得た。濃黄色固体。融点(M.p.) 145–147 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3524, 3055, 2941, 1598, 1570, 1505, 1438, 1382, 1279, 1237, 1196, 1141, 1082, 1025; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.30–8.29 (m, 1H), 8.17–8.15 (m, 1H), 8.10–8.09 (m, 1H), 7.88–7.86 (m, 1H), 7.64–7.62 (m, 2H), 7.54–7.51 (m, 3H), 7.32–7.25 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 147.9, 134.2, 133.4, 133.1, 132.5, 132.3, 131.6, 129.0, 127.9, 127.5, 126.3, 126.2, 126.0, 125.5, 125.1, 124.7, 124.0, 122.3, 121.6, 119.8, 19.3, 15.8; ESI-HRMS m/z : 321.1260 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ONa}$: 321.1250.

2-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)ベンゾフラン(**3p**): 基質に1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 38.0 mg, 0.221 mmol)およびアレーンとしてベンゾフラン(**2g**)を使用し、10分撹拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 200:1)で精製し、2-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)ベンゾフラン(**3p**)を単離収率60%で得た。無色固体。融点(M.p.) 86–88 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3067, 2921, 1572, 1510, 1452, 1386, 1302, 1258, 1207, 1166, 1010; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20–8.17 (m, 1H), 8.05–8.02 (m, 1H), 7.68–7.57 (m, 5H), 7.34–7.27 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 156.4, 154.7, 133.2, 132.7, 132.3, 130.8, 129.1, 127.0, 126.8, 126.1, 126.0, 125.4, 124.6, 124.1, 122.8, 120.9, 111.2, 106.2, 19.4, 16.3; ESI-HRMS m/z : 273.1273 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}$: 273.1274.

2-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)-1*H*-ピロール(**3q**): 基質に1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 30.7 mg, 0.178 mmol) およびアレーンとしてピロール(**2h**) を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、2-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)-1*H*-ピロール(**3q**)を単離収率68%で得た。淡紫色固体。融点(M.p.) 125–128 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3424, 3069, 2943, 1604, 1510, 1452, 1411, 1382, 1116, 1095, 1029; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (brs, 1H), 8.13–8.10 (m, 1H), 8.02–8.00 (m, 1H), 7.59–7.51 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.94–6.92 (m, 1H), 6.37–6.36 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 133.3, 132.2, 132.1, 131.8, 129.7, 129.1, 128.0, 125.9, 125.3, 125.1, 124.5, 118.0, 109.4, 109.1, 19.3, 16.7; ESI-HRMS m/z : 222.1289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}$: 222.1277.

N-メチル-2-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)ピロール(**3r**): 基質に1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 38.5 mg, 0.224 mmol) およびアレーンとして*N*-メチルピロール(**2i**) を使用し、1時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン: ジエチルエーテル = 50:1) で精製し、*N*-メチル-2-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)ピロール(**3r**)を単離収率68%、*N*-メチル-3-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)ピロール(regioisomer of **3r**)を単離収率16%で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2919, 1601, 1483, 1442, 1406, 1382, 1295, 1265, 1231, 1086, 1028; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.10–8.08 (m, 1H), 8.04–8.02 (m, 1H), 7.57–7.55 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.26–6.25 (m, 1H), 6.13–6.12 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 134.1, 132.9, 132.3, 132.1, 131.6, 129.8, 129.7, 125.6, 125.1, 124.6, 121.6, 108.7, 107.3, 34.2, 19.2, 16.1; ESI-HRMS m/z : 236.1428 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}$: 236.1434.

N-メチル-3-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)ピロール(regioisomer of **3r**): 黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 3067, 2922, 1707, 1602, 1546, 1505, 1446, 1419, 1384, 1312, 1266, 1201, 1135, 1083, 1030; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 133.4, 132.7, 131.5, 131.4, 129.6, 128.1, 125.5, 125.2, 125.0, 124.5, 124.4, 121.5, 121.2, 110.1, 36.3, 19.3, 16.2; ESI-HRMS m/z : 236.1424 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}$: 236.1434.

3-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)-1*H*-インドール(**3s**): 基質に1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 46.6 mg, 0.271 mmol) およびアレーンとしてインドール(**2j**) を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムク

ロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン:ジクロロメタン = 3:1) で精製し、3-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)-1*H*-インドール(**3s**)を単離収率54%で得た。無色固体。融点(M.p.) 58–61 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3411, 3059, 2921, 1602, 1508, 1454, 1417, 1385, 1336, 1241, 1124, 1093, 1009; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (brs, 1H), 8.15–8.13 (m, 1H), 8.06–8.04 (m, 1H), 7.59–7.53 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27–7.22 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.64 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 135.8, 133.3, 131.8, 131.6, 131.1, 130.3, 130.2, 127.5, 125.6, 125.1, 125.0, 124.5, 123.2, 122.2, 120.2, 120.0, 118.4, 111.2, 19.3, 16.4; ESI-HRMS m/z : 270.1289 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}$: 270.1288.

N-フェニル-3-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)インドール(**3t**): 基質に 1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 35.5 mg, 0.206 mmol) およびアレーンとして *N*-フェニルインドール(**2k**) を使用し、1時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン:ジエチルエーテル = 50:1) で精製し、*N*-フェニル-3-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)インドール(**3t**)を単離で定量的に得た。融点(M.p.) 75–78 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3063, 2920, 1595, 1545, 1499, 1454, 1361, 1315, 1298, 1221, 1134, 1074, 1028; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.18–8.16 (m, 1H), 8.08–8.06 (m, 1H), 7.68–7.66 (m, 1H), 7.62–7.54 (m, 7H), 7.48 (s, 1H), 7.40–7.37 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 1H), 7.22–7.18 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 139.7, 135.8, 133.4, 132.0, 131.7, 130.7, 130.4, 130.1, 129.7, 129.0, 126.9, 126.4, 125.7, 125.3, 125.1, 124.6, 124.3, 122.6, 120.6, 120.6, 119.3, 110.6, 19.3, 16.6; ESI-HRMS m/z : 348.1742 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}$: 348.1747.

第三章第三節第二項に関する実験

Scheme 3-6 に関する実験

一般実験法: アルゴン雰囲気下室温で、1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン誘導体(**1**)とアレーン(**2**: 3当量)の CH_2Cl_2 (基質の溶液濃度 0.2 M)溶液に、 FeCl_3 (基質に対して 5 mol%)を添加した。以下に示す時間攪拌後、水(5 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (20 mL \times 4)を用いて分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とするピアロール誘導体(**3**)を得た。

3-(2', 4'-ジメトキシフェニル)-4-メチル-1-トリエチルシリルナフタレン(**3u**): 基質に 4-メチル-トリエチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1c**: 52.0 mg, 0.191 mmol) およびアレーンとして 1, 3-ジメトキシベンゼン(**2c**)を基質に対して 5当量使用し、1時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（展開溶媒、ヘキサン：ジクロロメタン = 3 : 1）で精製し、3-（2',4'-ジメトキシフェニル）-4-メチル-1-トリエチルシリルナフタレン(**3u**)を単離収率 70%で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2951, 2872, 1609, 1578, 1504, 1454, 1414, 1300, 1280, 1257, 1236, 1205, 1156, 1135, 1108, 1034; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53–7.46 (m, 3H), 7.15–7.13 (m, 1H), 6.60–6.59 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 0.98 (s, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.2, 157.8, 137.9, 136.7, 134.3, 133.7, 132.9, 132.0, 131.8, 128.4, 125.3, 125.2, 124.8, 124.3, 104.1, 98.7, 55.4, 55.4, 16.5, 7.7, 4.6; ESI-HRMS m/z : 415.2060 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}$: 415.2064.

1-（4'-メチル-1'-トリエチルシリル-3'-ナフチル）-2-ナフトール(**3v**): 基質に4-メチル-トリエチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1c**: 41.4 mg, 0.152 mmol) およびアレーンとして2-ナフトール(**2e**)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1）で精製し、1-（4'-メチル-1'-トリエチルシリル-3'-ナフチル）-2-ナフトール(**3v**)を単離収率 76%で得た。淡黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 3533, 2952, 2873, 1619, 1596, 1504, 1463, 1378, 1345, 1260, 1214, 1179, 1145, 1127, 1004; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.24–8.19 (m, 2H), 7.88–7.85 (m, 2H), 7.63–7.60 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.36–7.29 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.03–0.94 (m, 15H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.4, 137.6, 137.5, 136.4, 134.7, 133.3, 133.1, 129.4, 129.1, 129.0, 128.7, 128.1, 126.5, 125.9, 125.9, 125.4, 124.7, 123.3, 121.0, 117.2, 15.9, 7.7, 4.5; ESI-HRMS m/z : 397.2003 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{OSi}$: 397.1993.

2-（4'-メチル-1'-トリエチルシリル-3'-ナフチル）-1-ナフトール(**3w**): 基質に4-メチル-トリエチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1c**: 46.7 mg, 0.171 mmol) およびアレーンとして1-ナフトール(**2f**)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1）で精製し、2-（4'-メチル-1'-トリエチルシリル-2'-ナフチル）-1-ナフトール(**3w**)を単離収率 43%で得た。淡黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 3539, 3070, 2952, 2873, 1571, 1504, 1459, 1381, 1318, 1238, 1197, 1144, 1081, 1007; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.32–8.30 (m, 1H), 8.19–8.17 (m, 2H), 7.88–7.87 (m, 1H), 7.61–7.57 (m, 3H), 7.55–7.53 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 2.56 (m, 3H), 1.03–0.95 (m, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 148.0, 137.3, 136.8, 134.9, 134.6, 134.1, 132.9, 131.9, 128.6, 128.0, 127.5, 126.4, 126.0, 125.8, 125.5, 125.3, 123.9, 122.3, 121.7, 119.9, 16.2, 7.7, 4.5; ESI-HRMS m/z : 397.1987 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{OSi}$: 397.1993.

2-(4'-メチル-1'-トリエチルシリル-3'-ナフチル)-1H-ピロール(**3x**): 基質に4-メチル-トリエチルシリル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1c**: 42.0 mg, 0.154 mmol) およびアレーンとしてピロール(**2h**)を使用し、1時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 10:1)で精製し、2-(4'-メチル-1'-トリエチルシリル-3'-ナフチル)-1H-ピロール(**3x**)を単離収率64%で得た。無色固体。融点(M.p.) 76–78 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3433, 2951, 2872, 1505, 1456, 1415, 1357, 1235, 1113, 1091, 1002; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.29 (brs, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 6.96–6.94 (m, 1H), 6.39–6.37 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.02–0.94 (m, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 136.5, 136.0, 133.1, 133.1, 132.5, 132.4, 129.5, 128.4, 125.7, 125.4, 125.2, 118.0, 109.4, 109.2, 16.5, 7.7, 4.5; ESI-HRMS m/z : 320.1842 ([M-H]⁻); Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NSi}$: 320.1840.

N-メチル-2-(4'-メチル-1'-トリエチルシリル-3'-ナフチル)ピロール(**3y**): 基質に4-メチル-トリエチルシリル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1c**: 42.0 mg, 0.154 mmol) およびアレーンとして*N*-メチルピロール(**2i**)を使用し、6時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:ジクロロメタン = 5:1)で精製し、*N*-メチル-2-(4'-メチル-1'-トリエチルシリル-3'-ナフチル)ピロール(**3y**)を単離収率31%で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2951, 2909, 2873, 1504, 1455, 1416, 1234, 1005; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.12–8.11 (m, 2H), 7.56–7.52 (m, 3H), 6.77 (brs, 1H), 6.27 (brs, 1H), 6.15 (brs, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.00–0.96 (m, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 137.6, 137.0, 135.4, 134.3, 132.8, 132.4, 129.4, 128.5, 125.6, 125.4, 125.4, 121.7, 109.0, 107.3, 34.3, 16.5, 7.7, 4.5; ESI-HRMS m/z : 336.2156 ([M+H]⁺); Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NSi}$: 336.2142.

N-フェニル-3-(4'-メチル-1'-トリエチルシリル-2'-ナフチル)インドール(**3z**): 基質に4-メチル-トリエチルシリル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1c**: 49.6 mg, 0.182 mmol) およびアレーンとして*N*-フェニルインドール(**2k**)を使用し、2時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 100:1)で精製し、*N*-フェニル-3-(4'-メチル-1'-トリエチルシリル-2'-ナフチル)インドール(**3z**)を収率58%、*N*-フェニル-2-(4'-メチル-1'-トリエチルシリル-2'-ナフチル)インドール(regioisomer of **3z**)を収率12%の混合物として得た。無色固体。融点(M.p.) 101–103 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2952, 2871, 1595, 1500, 1454, 1378, 1299, 1222, 1115, 1074, 1003; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69–7.51 (m, 8H), 7.41–7.38 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.04–0.96 (m,

15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 139.7, 138.2, 137.8, 136.7, 135.8, 133.6, 130.2, 129.7, 129.7, 128.5, 127.0, 126.5, 125.4, 125.4, 124.9, 124.4, 124.2, 122.6, 120.8, 120.6, 110.7, 108.5, 16.9, 7.8, 4.6; ESI-HRMS m/z : 448.2463 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NSi}$: 448.2455.

4-エチル-1-トリエチルシリル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3aa**): 基質に4-エチル-1-トリエチルシリル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1j**: 56.3 mg, 0.197 mmol) およびアレーンとして1,3,5-トリメトキシベンゼン(**2a**)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:ジクロロメタン=2:1)で精製し、4-エチル-1-トリエチルシリル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3aa**)を単離収率55%で得た。淡黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2952, 2873, 1606, 1584, 1500, 1456, 1412, 1334, 1223, 1203, 1153, 1125, 1056, 1039, 1014; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 2.86 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.97 (s, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.5, 158.6, 140.4, 139.0, 137.5, 132.0, 131.5, 130.1, 128.8, 125.3, 124.7, 124.4, 112.9, 90.7, 55.6, 55.3, 23.2, 14.6, 7.7, 4.6; ESI-HRMS m/z : 459.2322 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$: 459.2326.

6,7-ジメトキシ-4-メチル-1-トリエチルシリル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3ab**): 基質に6,7-ジメトキシ-4-メチル-1-トリエチルシリル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1k**: 39.0 mg, 0.117 mmol) およびアレーンとして1,3,5-トリメトキシベンゼン(**2a**)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:ジクロロメタン=1:3)で精製し、6,7-ジメトキシ-4-メチル-1-トリエチルシリル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)ナフタレン(**3ab**)を単離収率66%で得た。無色固体。融点(M.p.) 121–123 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2951, 1605, 1583, 1509, 1464, 1413, 1333, 1258, 1221, 1201, 1155, 1121, 1061, 1038, 1010; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 1.02–0.95 (m, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.5, 158.5, 148.1, 133.3, 132.6, 129.0, 128.7, 128.4, 112.8, 107.8, 104.4, 104.3, 90.8, 90.7, 55.7, 55.7, 55.4, 55.3, 16.6, 7.7, 4.7; ESI-HRMS m/z : 505.2373 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{SiNa}$: 505.2381.

1-(6',7'-ジメトキシ-4'-メチル-4'-メチル-1'-トリエチルシリル-3'-ナフチル)-2-ナフトール(**3ac**): 基質に6,7-ジメトキシ-4-メチル-1-トリエチルシリル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1k**: 48.3 mg, 0.145 mmol) およびアレーンとして2-ナフトール(**2e**)を使用し、10分攪拌した。シ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：ジクロロメタン = 1 : 2）で精製し、1—（6′, 7′—ジメトキシ—4′—メチル—4′—メチル—1′—トリエチルシリル—3′—ナフチル）—2—ナフトール(**3ac**)を単離収率 77% で得た。無色固体。融点(M.p.) 79–83 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3529, 2951, 2872, 1620, 1596, 1509, 1465, 1429, 1390, 1345, 1258, 1226, 1166, 1131, 1061, 1006; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34–7.20 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.98 (s, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 150.4, 149.0, 148.9, 135.7, 134.8, 133.5, 133.4, 132.5, 129.3, 128.9, 128.7, 128.0, 127.5, 126.4, 124.8, 123.2, 121.3, 117.1, 107.8, 104.1, 55.8, 55.8, 16.2, 7.7, 4.5; ESI-HRMS m/z : 481.2163 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}$: 481.2169.

6,7—ジメトキシ—4—ペンチル—1—トリエチルシリル—3—（2′,4′,6′—トリメトキシフェニル）ナフタレン(**3ad**): 基質に 6,7—ジメトキシ—4—ペンチル—1—トリエチルシリル—1, 4—エポキシ—1, 4—ジヒドロナフタレン(**1l**: 38.5 mg, 0.099 mmol) およびアレーンとして 1,3,5—トリメトキシベンゼン(**2a**)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）で精製し、6,7—ジメトキシ—4—ペンチル—1—トリエチルシリル—3—（2′,4′,6′—トリメトキシフェニル）ナフタレン(**3ad**)を単離収率 42% で得た。淡黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2951, 2872, 1605, 1584, 1510, 1464, 1411, 1333, 1256, 1221, 1202, 1155, 1122, 1062, 1033; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.01 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 2.77–2.73 (m, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.26–1.21 (m, 4H), 1.02–0.95 (m, 15H), 0.81 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.3, 158.5, 148.0, 147.9, 138.0, 137.3, 133.2, 129.5, 128.8, 127.6, 113.2, 108.0, 104.5, 90.6, 55.6, 55.6, 55.4, 55.3, 32.3, 30.4, 29.3, 22.4, 14.0, 7.8, 4.6; ESI-HRMS m/z : 561.3008 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiNa}$: 561.3007.

6,7—ジブロモ—4—メチル—1—トリエチルシリル—3—（2′,4′,6′—トリメトキシフェニル）ナフタレン(**3ae**): 基質に 6,7—ジブロモ—4—メチル—1—トリエチルシリル—1, 4—エポキシ—1, 4—ジヒドロナフタレン(**1m**: 85.5 mg, 0.199 mmol) およびアレーンとして 1,3,5—トリメトキシベンゼン(**2a**)を使用し、6時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：ジクロロメタン = 3 : 1）で精製し、6,7—ジブロモ—4—メチル—1—トリエチルシリル—3—（2′,4′,6′—トリメトキシフェニル）ナフタレン(**3ae**)を単離収率 82% で得た。無色固体。融点(M.p.) 57–61 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2953, 1605, 1585, 1455, 1412, 1333, 1223, 1203, 1155, 1124, 1064, 1039; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 0.99–0.94 (m, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ

160.9, 158.3, 140.5, 136.7, 134.0, 133.3, 132.7, 131.7, 130.5, 130.0, 120.8, 120.7, 111.7, 90.7, 55.7, 55.4, 16.2, 7.6, 4.5; ESI-HRMS m/z : 577.0432 ($[M-H]^-$); Calcd for $C_{26}H_{31}O_3Br_2Si$: 577.0415.

第三章第三節第三項に関する実験

Scheme 3-7 に関する実験

3-(3'-ブromo-2',4',6'-トリメトキシフェニル)-4-メチル-1-トリエチルシリルナフタレン(6): アルゴン雰囲気下 0 °C で、4-メチル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(3c: 63.8 mg, 0.150 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液に、*N*-ブromosuccinimide (NBS; 26.6 mg, 0.150 mmol) を加えた。室温で 15 分攪拌後、水(10 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (20 × 4) を用いて分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、3-(3'-ブromo-2',4',6'-トリメトキシフェニル)-4-メチル-1-トリエチルシリルナフタレン(6) を単離収率 72% で得た。淡黄色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2952, 2872, 1591, 1560, 1452, 1433, 1383, 1335, 1205, 1106, 1006; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14–8.10 (m, 2H), 7.52–7.47 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.00–0.92 (m, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6, 156.6, 156.3, 138.2, 137.0, 134.8, 132.8, 131.5, 129.6, 128.4, 125.3, 125.1, 125.0, 119.0, 98.3, 92.7, 60.2, 56.5, 56.0, 16.4, 7.6, 4.5; ESI-HRMS m/z : 523.1284 ($[M+Na]^+$); Calcd for $C_{26}H_{33}O_3SiBrNa$: 523.1275.

4-ブromo-2-(3'-ブromo-2',4',6'-トリメトキシフェニル)-1-メチルナフタレン(7): アルゴン雰囲気下室温で、4-メチル-3-(2',4',6'-トリメトキシフェニル)-1-トリエチルシリルナフタレン(3c: 67.3 mg, 0.159 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液に、*N*-ブromosuccinimide (NBS; 62.3 mg, 0.350 mmol) を加えた。3 時間攪拌後、水(10 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (20 × 4) を用いて分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、4-ブromo-2-(3'-ブromo-2',4',6'-トリメトキシフェニル)-1-メチルナフタレン(7) を単離収率 84% で得た。無色固体。融点(M.p.) 150–153 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2931, 1591, 1562, 1450, 1432, 1386, 1334, 1264, 1206, 1105, 1018, 1004; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62–7.56 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6, 157.2, 156.4, 134.0, 133.8, 133.1, 131.4, 131.3, 127.7, 126.9, 126.6, 125.1, 119.9, 117.5, 98.4, 92.6, 60.6, 56.6, 56.1, 16.3; ESI-HRMS m/z : 486.9540 ($[M+Na]^+$); Calcd for $C_{20}H_{18}O_3Br_2Na$:

486.9515.

2—(3′—ブロモ—2′,4′,6′—トリメトキシフェニル)—1—メチルナフタレン(**8**): アルゴン雰囲気下室温で、3—(3′—ブロモ—2′,4′,6′—トリメトキシフェニル)—4—メチル—1—トリエチルシリルナフタレン(**6**: 33.7 mg, 0.067 mmol)のCH₂Cl₂ (0.7 mL)溶液に、三臭化ホウ素のCH₂Cl₂溶液 (75 μL, 0.075 mmol, 1 mol/L)を加えた。8時間攪拌後、水(5 mL)を加え、CH₂Cl₂ (20 × 4)を用いて分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去して、2—(3′—ブロモ—2′,4′,6′—トリメトキシフェニル)—1—メチルナフタレン(**8**)を単離で定量的に得た。無色固体。融点(M.p.) 164–166 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 2932, 1588, 1561, 1454, 1433, 1383, 1335, 1206, 1108, 1020; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.55–7.50 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 157.5, 156.7, 156.2, 133.3, 133.0, 132.7, 130.4, 129.3, 128.4, 125.7, 125.4, 125.4, 124.5, 118.7, 98.3, 92.6, 60.3, 56.5, 56.0, 16.1; ESI-HRMS *m/z*: 409.0410 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₀H₁₉O₃BrNa: 409.0410.

3—(5′—ブロモ—2′,4′—ジメトキシフェニル)—4—メチル—1—トリエチルシリルナフタレン(**9**): アルゴン雰囲気下室温で、3—(2′,4′—ジメトキシフェニル)—4—メチル—1—トリエチルシリルナフタレン(**3u**: 31.8 mg, 0.081 mmol)のTHF (1.5 mL)溶液に、*N*-ブロモスクシンイミド(NBS; 15.8 mg, 0.089 mmol)を加えた。12時間攪拌後、水(5 mL)を加え、CH₂Cl₂ (20 × 4)を用いて分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製し、3—(5′—ブロモ—2′,4′—ジメトキシフェニル)—4—メチル—1—トリエチルシリルナフタレン(**9**)を単離収率97%で得た。無色固体。融点(M.p.) 110–113 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 2951, 2872, 1599, 1500, 1454, 1435, 1375, 1354, 1320, 1281, 1234, 1203, 1172, 1111, 1059, 1031, 1005; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.11(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.01–0.95 (m, 15H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 157.2, 155.9, 137.3, 136.8, 135.0, 133.8, 133.0, 132.8, 132.2, 128.4, 125.5, 125.3, 125.2, 125.0, 101.7, 96.8, 56.4, 55.8, 16.5, 7.7, 4.6; ESI-HRMS *m/z*: 493.1169 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₅H₃₁O₂SiBrNa: 493.1169.

4—ブロモ—2—(5′—ブロモ—2′,4′—ジメトキシフェニル)—1—メチルナフタレン(**10**): アルゴン雰囲気下室温で、3—(2′,4′—ジメトキシフェニル)—4—メチル—1—トリエチルシリルナフタレン(**3u**: 35.4 mg, 0.090 mmol)のTHF (1.5 mL)溶液に、1,3—ジブロモ—5,5—ジメチルヒダントイン (DBH; 56.6 mg, 0.198 mmol)

を加えた。1時間攪拌後、水(5 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (20 × 4)を用いて分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)で精製し、4-ブロモ-2-(5'-ブロモ-2',4'-ジメトキシフェニル)-1-メチルナフタレン(**10**)を単離収率98%で得た。無色固体。融点(M.p.) 110–113 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2938, 2843, 1599, 1566, 1501, 1456, 1435, 1362, 1322, 1289, 1260, 1205, 1172, 1114, 1058, 1030, 1004; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.27–8.26 (m, 1H), 8.09–8.07 (m, 1H), 7.62–7.58 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.0, 156.2, 134.7, 134.7, 134.5, 133.8, 132.8, 132.2, 131.1, 127.5, 126.7, 124.9, 123.6, 120.0, 101.7, 96.4, 56.4, 55.8, 16.2; Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Br}_2$: C 52.32, H 3.70; found: C 52.03, H 3.72.

第三章第三節第四項に関する実験

Scheme 3-8に関する実験

アルゴン雰囲気下室温で、1,4-ジメチル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 32.8 mg, 0.190 mmol)とチオフェン(**11a**: 30 μL , 0.38 mmol)の CH_2Cl_2 (1 mL)溶液に、 FeCl_3 (1.6 mg, 基質に対して5 mol%)を添加した。10分攪拌した後、水(5 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (20 × 4)を用いて分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 1 から 50 : 1)で精製し、2-(1',4'-ジメチル-2'-ナフチル)チオフェン(**3af**)を単離収率29%、2,5-ジ(1',4'-ジメチル-2'-ナフチル)チオフェン(**12a**)を単離収率38%で得た。

Scheme 3-9に関する実験

一般実験法: アルゴン雰囲気下室温で、チオフェン誘導体(**11**)と1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1**: チオフェン誘導体に対して3当量)の CH_2Cl_2 (基質の溶液濃度0.2 M)溶液に、 FeCl_3 (チオフェン誘導体に対して5 mol%)を添加した。以下に示す時間攪拌後、冷却した水とヘキサンを加え、不溶の物質を桐山ロートで濾過し、目的とするビスナフチルチオフェン誘導体(**12a** and **12g-i**)を得た。もしくは、水(5 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (20 × 4)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ナフチルチオフェン誘導体(**12b-12f**)を得た。

2,5-ジ(1',4'-ジメチル-2'-ナフチル)チオフェン(12a**)**: 基質にチオフェン(**11a**: 10 μL , 0.13 mmol)および1,4-ジメチル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1a**)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 1) で精製し、2,5-ジ(1',4'-ジメチル-2'-ナフチル)チオフェン(**12a**)を単離収率72%で得た。無色固体。融点(M.p.) 175–178 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3069, 2922, 2854, 1600, 1509, 1445, 1384, 1029; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.16–8.15 (m, 2H), 8.05–8.04 (m, 2H), 7.61–7.56 (m, 4H), 7.48 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.72 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 144.1, 133.2, 132.2, 131.9, 130.9, 130.3, 129.5, 127.3, 126.0, 125.6, 125.3, 124.6, 19.3, 16.4; ESI-HRMS m/z : 393.1653 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{S}$: 393.1671.

5,5'-ジ(1'',4''-ジメチル-2''-ナフチル)-2,2'-ビスチオフェン(**12b**): 基質に2,2'-ビスチオフェン(**11b**: 33.3 mg, 0.200 mmol) および1,4-ジメチル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1a**)を使用し、24時間攪拌した。桐山濾過後、5,5'-ジ(1'',4''-ジメチル-2''-ナフチル)-2,2'-ビスチオフェン(**12b**)を単離収率73%で得た。淡緑色固体。融点(M.p.) 204–207 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3068, 2943, 1601, 1509, 1444, 1383, 1232, 1028; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61–7.55 (m, 4H), 7.42 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.71 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 142.9, 137.4, 133.1, 132.2, 132.0, 130.5, 130.4, 129.2, 128.1, 126.1, 125.7, 125.3, 124.6, 123.5, 19.3, 16.4; ESI-HRMS m/z : 475.1560 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{S}_2$: 475.1549.

5,5''-ジ(1''',4'''-ジメチル-2'''-ナフチル)-2,2':5',2''-テルチオフェン(**12c**): 基質にテルチオフェン(**11c**: 49.7 mg, 0.200 mmol) および1,4-ジメチル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1a**)を使用し、24時間攪拌した。桐山濾過後、5,5''-ジ(1''',4'''-ジメチル-2'''-ナフチル)-2,2':5',2''-テルチオフェン(**12c**)を単離収率72%で得た。黄緑色固体。融点(M.p.) 235–238 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3064, 2195, 2168, 2020, 1951, 1598, 1509, 1442, 1383; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.59–7.57 (m, 4H), 7.40 (s, 2H), 7.22 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.70 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.2, 137.2, 136.1, 133.1, 132.3, 132.1, 130.4, 130.3, 129.1, 128.1, 126.1, 125.8, 125.3, 124.6, 124.1, 123.6, 19.3, 16.4; Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{S}_3$: C 77.66, H 5.07; found: C 77.75, H 5.24.

2,5-ジ(1',4'-ジメチル-2'-ナフチル)-3,4-エチレンジオキシチオフェン(**12d**): 基質に3,4-エチレンジオキシチオフェン(**11d**: 28.4 mg, 0.200 mmol) および1,4-ジメチル-1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(**1a**)を使用し、24時間攪拌した。桐山濾過後、2,5-ジ(1',4'-ジメチル-2'-ナフチル)-3,4-エチレンジオキシチオフェン(**12d**)を単離収率71%で得た。無色固体。融

点(M.p.) 263–268 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2921, 1601, 1510, 1430, 1384, 1357, 1086, 1029; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15–8.14 (m, 2H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.57–7.54 (m, 4H), 7.42 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.74 (s, 6H), 2.70 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 137.2, 133.1, 132.4, 132.0, 131.9, 129.4, 127.9, 125.8, 125.6, 125.3, 124.5, 116.6, 64.6, 19.3, 16.5; Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}$: C 79.97, H 5.82; found: C 79.90, H 5.97.

2, 5-ジ (1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル) チエノ[3,2-*b*]チオフェン(12e) : 基質にチエノチオフェン(11e: 28.0 mg, 0.200 mmol) および 1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(1a)を使用し、24時間攪拌した。桐山濾過後、2, 5-ジ (1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル) チエノ[3,2-*b*]チオフェン(12e)を単離収率 81%で得た。無色固体。融点(M.p.) 273–275 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2915, 1596, 1507, 1441, 1372, 1178, 1114, 1028, 1000; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.18–8.16 (m, 2H), 8.07–8.05 (m, 2H), 7.62–7.58 (m, 4H), 7.46 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.71 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 145.0, 139.2, 133.1, 132.4, 132.1, 131.1, 129.3, 128.8, 128.3, 126.1, 125.9, 125.4, 124.6, 119.5, 19.3, 16.4; ESI-HRMS m/z : 471.1206 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{S}_2\text{Na}$: 471.1212.

2, 5-ジ (6', 7'-ジブromo-1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル) チオフェン(12f) : 基質にチオフェン (11a: 15.7 μL , 0.200 mmol) および 6, 7-ジブromo-1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(1g)を使用し、24時間攪拌した。桐山濾過後、2, 5-ジ (6', 7'-ジブromo-1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル) チオフェン(12f)を単離収率 40%で得た。無色固体。融点(M.p.) 125–129 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 2923, 2866, 1604, 1580, 1471, 1417, 1378, 1313, 1225, 1115, 1063, 1001; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (s, 2H), 8.28 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.66 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 133.3, 132.2, 132.1, 131.3, 130.7, 130.2, 129.5, 129.3, 127.7, 122.5, 122.1, 19.1, 16.4; ESI-HRMS m/z : 726.7893 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{SBr}_4\text{Na}$: 726.7911.

2- (1'-トリエチルシリル-4'-メチル-3'-ナフチル) チオフェン(12g) : 基質にチオフェン (11a: 15.7 μL , 0.200 mmol) および 4-メチル-トリエチルシリル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(1c)を使用し、24時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサンのみ) で精製し、2- (1'-トリエチルシリル-4'-メチル-3'-ナフチル) チオフェン(12g)を単離収率 37%で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 2950, 2872, 1504, 1455, 1377, 1229, 1003; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.15–7.13 (m, 1H), 7.09–7.08 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.04–

0.96 (m, 15H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 144.3, 137.4, 136.9, 133.7, 132.9, 132.8, 130.6, 128.4, 127.3, 127.0, 125.7, 125.5, 125.4, 125.4, 16.6, 7.7, 4.6; ESI-HRMS m/z : 337.1438([M-H] $^-$); Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{SSi}$: 337.1452.

2-ブロモ-5-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)チオフェン(12h): 2-ブロモチオフェン(**11f**: 98 μL , 1.0 mmol) および 1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1a**: 34.4 mg, 0.200 mmol)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 200:1) で精製し、2-ブロモ-5-(1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)チオフェン(**12h**)を単離収率50%で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 3070, 2921, 1600, 1510, 1439, 1384, 1195, 1050, 1029; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.12–8.10 (m, 1H), 8.03–8.01 (m, 1H), 7.59–7.55 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 145.6, 133.0, 132.3, 132.1, 130.7, 130.0, 129.8, 129.0, 127.4, 126.1, 125.9, 125.3, 124.6, 111.7, 19.3, 16.2; ESI-HRMS m/z : 314.9782([M-H] $^-$); Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{SBr}$: 314.9849.

2-(6', 7'-ジブロモ-1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)5-ヨードチオフェン(12i): 2-ヨードチオフェン(**11f**: 100 μL , 1.00 mmol) および 6, 7-ジブロモ-1, 4-ジメチル-1, 4-エポキシ-1, 4-ジヒドロナフタレン(**1g**: 66.0 mg, 0.200 mmol)を使用し、10分攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサンのみ) で精製し、2-(6', 7'-ジブロモ-1', 4'-ジメチル-2'-ナフチル)5-ヨードチオフェン(**12i**)を単離収率63%で得た。無色固体。融点(M.p.) 148–151 $^\circ\text{C}$; IR (ATR) cm^{-1} : 1576, 1467, 1412, 1374, 1197, 1129, 1110, 1047, 1008; ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ 149.2, 137.0, 137.0, 133.1, 132.3, 131.4, 130.4, 130.2, 129.8, 129.3, 129.1, 122.6, 122.3, 73.4, 19.1, 16.2; ESI-HRMS m/z : 542.7902 ([M+Na] $^+$); Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{SBr}_2\text{INa}$: 542.7885.

第四章に関する実験

基質合成に関する実験

5, 6-ジクロロフタラン(13b): アルゴン雰囲気下 0 °C で、4, 5-ジクロロフタル酸無水物(1.58 g, 7.28 mmol)の THF (60 mL)溶液に、水素化アルミニウムリチウム(0.83 g, 22 mmol)をゆっくと加えた。30分攪拌後、水(1 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)、水(3 mL)を順次添加し、セライト濾過した。ろ液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)で精製し、4, 5-ジクロロ-1, 2-ジヒドロキシメチルベンゼンを単離収率 39% (0.594 g, 2.87 mmol)で得た。

得られた4, 5-ジクロロ-1, 2-ジヒドロキシメチルベンゼン(0.307 g, 1.48 mmol)を CH₂Cl₂ (20 mL)に溶解し、トリエチルアミン(226 μL, 1.63 mmol)、*p*-トルエンスルホニルクロライド(310.8 mg, 1.63 mmol)および *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(18.0 mg, 0.150 mmol)とともにアルゴン雰囲気下室温で22時間攪拌した。反応液に水(20 mL)を加え、CH₂Cl₂ (20 mL × 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)で精製し、2-クロロメチル-4, 5-ジクロロ-1-ヒドロキシメチルベンゼンを単離収率 33%(0.11 g, 0.48 mmol)で得た。

全量を THF (3 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下室温で、水酸化ナトリウム(40.0 mg, 1.01 mmol)とともに12時間攪拌した。反応液に水(5 mL)を加え、CH₂Cl₂ (20 mL × 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 15:1)で精製し、5, 6-ジクロロフタラン(**13b**)を単離収率 84%(73.3 mg, 0.387 mmol)で得た。無色固体。融点(M.p.) 127–130 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 3035, 2923, 2854, 1725, 1468, 1383, 1358, 1294, 1269, 1229, 1118, 1048; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (s, 2H), 5.06 (s, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 139.3, 131.3, 122.9, 72.9; Elemental analysis calcd (%) for C₈H₆OCl₂: C 50.83, H 3.20; found: C 50.63, H 3.26.

7-クロロイソクロマン(13d): アルゴン雰囲気下 0 °C で、2-(4-クロロフェニル)エタノール(2.93 g, 18.7 mmol)の THF (50 mL)溶液に、水素化ナトリウム(2.24 g, 56.1 mmol, 60% oil suspension)を加えた。30分攪拌後、2-メトキシエトキシメチルクロライド(4.25 ml, 37.4 mmol)を滴下し、24時間攪拌した。反応液に水(30 mL)を加え、酢酸エチル(30 mL × 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 5:1)で精製し、メトキシエトキシメチルエーテル誘導体を単離収率 86%(3.9 g, 16 mmol)で得た。

全量をアセトニトリル(50 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下 0 °C で、トリフルオロメタ

ンスルホン酸トリメチルシリル(1.5 mL, 8.0 mmol)を滴下した。室温で2日間攪拌後、反応液に水(30 mL)を加え、酢酸エチル(30 mL × 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)で精製し、7-クロロイソクロマン(**13d**)を単離収率21%(0.56 g, 3.3 mmol)で得た。無色油状物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)。¹H NMR が文献記載値³⁰⁾と一致し同定した。

7-メトキシイソクロマン(13e) : アルゴン雰囲気下0 °Cで、2-(4-メトキシフェニル)エタノール(3.1 g, 20 mmol)のTHF (50 mL)溶液に、水素化ナトリウム(2.4 g, 60 mmol, 60% oil suspension)を加えた。30分攪拌後、2-メトキシエトキシメチルクロライド(4.3 ml, 37 mmol)を滴下し、21時間攪拌した。反応液に水(30 mL)を加え、酢酸エチル (30 mL × 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で精製し、メトキシエトキシメチルエーテル誘導体を単離収率90%(4.30 g, 17.9 mmol)で得た。

全量をアセトニトリル(50 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下0 °Cで、トリフルオロメタンズルホン酸トリメチルシリル(0.82 mL, 4.5 mmol)を滴下した。室温で2日間攪拌後、反応液に水(30 mL)を加え、酢酸エチル (30 mL × 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)で精製し、7-メトキシイソクロマン(**13e**)を単離収率18%(0.54 g, 3.3 mmol)で得た。無色油状物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.0, 8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)。¹H NMR が文献記載値³¹⁾と一致し同定した。

第四章導入に関する実験

Scheme 4-1に関する実験

一般実験法 : フタラン(**13a**: 18.0 mg, 0.150 mmol)のCH₂Cl₂ (1.5 mL)溶液に、室温でトリメチルシリルアジド(79.5 μL, 0.600 mmol)、触媒ならびに添加剤を加えた。以下に示す時間攪拌後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)で精製し、1-アジドフタラン(**14a**)を得た。

FeCl₃ (10 mol%)を触媒として、添加剤を加えず反応時間8時間で反応した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量しか生成しなかった。

AuCl₃ (10 mol%)を触媒として、添加剤を加えず反応時間24時間で反応した。1-アジド

ドフタラン(**14a**)が痕跡量しか生成しなかった。

(Ph₃P)AuCl (10 mol%)を触媒、AgSbF₆ (10 mol%)を添加剤として反応時間 2 4 時間で反応した。1-アジドフタラン(**14a**)が収率 20%で生成した。

1-アジドフタラン(**14a**): 無色油状物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.42–7.38 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H). ¹H NMR が文献記載値^{3 2)}と一致し同定した。

第四章第一節に関する実験

Table 4-1 に関する実験

一般実験法: アルゴン雰囲気下室温で、フタラン(**13a**: 18.0 mg, 0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (1.5 mL)溶液に、トリメチルシリルアジド(79.5 μL, 0.600 mmol)、触媒および添加剤を加えた。以下に示す時間攪拌後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1)で精製し、1-アジドフタラン(**14a**)を得た。

Entry 1: (Ph₃P)AuCl (10 mol%)を触媒として、AgSbF₆ (10 mol%)を添加剤とし、2 4 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率 20%で得た。

Entry 2: HAuCl₄·3H₂O (5 mol%)を触媒として、添加剤を加えず、1 2 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量生成した。

Entry 3: Py·AuCl (10 mol%)を触媒として、添加剤を加えず 2 0 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量生成した。

Entry 4: IPr·AuCl (5 mol%)を触媒として、AgNTf₂ (5 mol%)を添加剤とし、2 4 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量生成した。

Entry 5: IPr·AuCl (5 mol%)を触媒として、AgSbF₆ (5 mol%)を添加剤とし、2 4 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量生成した。

Entry 6: AuCl₃ (10 mol%)を触媒として、AgSbF₆ (10 mol%)を添加剤とし、2 5 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量生成した。

Entry 7: (PhO)₃PAuCl (10 mol%)を触媒として、AgSbF₆ (10 mol%)を添加剤とし、9 6 時間攪拌した。反応は全く進行しなかった。

Entry 8: (PhO)₃PAuCl (10 mol%)を触媒として、AgNTf₂ (10 mol%)を添加剤とし、9 6 時

間攪拌した。反応は全く進行しなかった。

Entry 9 : (Ph₃P)AuCl (10 mol%)を触媒として、AgBF₄ (10 mol%)を添加剤とし、20時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量生成した。

Entry 10 : (Ph₃P)AuCl (10 mol%)を触媒として、AgOTf (10 mol%)を添加剤とし、18時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量生成した。

第四章第二節に関する実験

Table 4-2 に関する実験

一般実験法 : フタラン(**13a**: 18.0 mg, 0.150 mmol)をそれぞれ以下に示す溶媒に溶解し、室温でトリメチルシリルアジド(79.5 μ L, 0.600 mmol)、(Ph₃P)AuCl (7.4 mg, 0.15 mmol)およびAgSbF₆ (5.2 mg, 0.15 mmol)を加えた。以下示す時間攪拌後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、1-アジドフタラン(**14a**)を得た。

Entry 1 : CH₂Cl₂ (1.5 mL)を溶媒とし、24時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率20%で得た。

Entry 2 : CH₂Cl₂ (0.15 mL)を溶媒とし、24時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率32%で得た。

Entry 3 : (CH₂Cl)₂ (0.15 mL)を溶媒とし、24時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率28%で得た。

Entry 4 : ベンゼン(0.15 mL)を溶媒とし、24時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率48%で得た。

Entry 5 : トルエン(0.15 mL)を溶媒とし、24時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率44%で得た。

Entry 6 : DMF (0.15 mL)を溶媒とし、24時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量生成した。

Entry 7 : DMSO (0.15 mL)を溶媒とし、25時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量生成した。

Entry 8 : CH₃CN (0.15 mL)を溶媒とし、9 6 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)が痕跡量生成した。

Entry 9 : THF (0.15 mL)を溶媒とし、2 4 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率 2 0 %で得た。

Entry 10 : 1,4-ジオキサン(0.15 mL)を溶媒とし、5. 5 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率 6 9 %で得た。

Entry 11 : 1,4-ジオキサン(0.3 mL)を溶媒とし、6 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率 4 9 %で得た。

Entry 12 : 1,4-ジオキサン(0.75 mL)を溶媒とし、8 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率 2 4 %で得た。

Entry 13 : 1,4-ジオキサン(1.5 mL)を溶媒とし、8 時間攪拌した。1-アジドフタラン(**14a**)を収率 1 2 %で得た。

第四章第三節に関する実験

Table 4-3 に関する実験

一般実験法 : アルゴン雰囲気下室温で、フタランまたはイソクロマン誘導体(**13**: 0.15 mmol)の 1,4-ジオキサン(0.15 mL)溶液に、トリメチルシリルアジド(79.5 μ L, 0.600 mmol)、(Ph₃P)AuCl (7.4 mg, 0.15 mmol)および AgSbF₆ (5.2 mg, 0.15 mmol)を加えた。以下に示す時間攪拌後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-アジド体(**14**)を得た。

Entry 1, **1-アジドフタラン(14a)** : フタラン(**13a**: 18.0 mg, 0.150 mmol)を使用し、5. 5 時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、1-アジドフタラン(**14a**)を収率 6 9 %で得た。

Entry 2, **1-アジド-5,6-ジクロロフタラン(14b)** : 5,6-ジクロロフタラン(**13b**: 28.4 mg, 0.150 mmol)を使用し、2 4 時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製し、1-アジド-5,6-ジクロロフタラン(**14b**)を収率 4 1 %で得た。無色油状物。IR (ATR) cm⁻¹: 2926, 2875, 2098, 1731, 1644, 1461, 1384, 1350, 1279, 1223, 1157, 1115, 1081, 1036, 1015; ¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃): δ 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 1.8, 12.8$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 139.1, 136.4, 134.1, 132.5, 124.6, 123.3, 94.7, 72.9; Elemental analysis calcd (%) for C₈H₅ON₃Cl₂: C 41.77, H 2.19, N 18.27; found: C 41.9, H 2.40, N 18.18.

Entry 3, 1-アジドイソクロマン(**14c**): イソクロマン(**13c**: 20.1 mg, 0.150 mmol)を使用し、20時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 30:1)で精製し、1-アジドイソクロマン(**14c**)を収率48%で得た。無色油状物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.29–7.23 (m, 2H), 7.20–7.19 (m, 1H), 7.16–7.14 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.16 (ddd, $J = 3.3, 11.5, 11.5$ Hz, 1H), 4.06 (ddd, $J = 2.8, 6.3, 11.5$ Hz, 1H), 3.04 (ddd, $J = 6.3, 11.5, 16.5$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 2.8, 3.3, 16.5$ Hz, 1H)。¹H NMR が文献記載値³³⁾と一致し同定した。

Entry 4, 1-アジド-7-クロロイソクロマン(**14d**): 7-クロロイソクロマン(**13d**: 25.3 mg, 0.150 mmol)を使用し、24時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 50:1)で精製し、1-アジド-7-クロロイソクロマン(**14d**)を収率36%で得た。無色固体。融点(M.p.) 68–69 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 2931, 2095, 1487, 1418, 1303, 1223, 1194, 1089, 1060, 1000; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.13 (ddd, 2.5, 11.3, 11.5 Hz, 1H), 4.06 (ddd, $J = 2.0, 5.5, 11.3$ Hz, 1H), 2.98 (ddd, $J = 5.5, 11.5, 16.5$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 2.0, 2.5, 16.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 133.7, 132.2, 132.1, 130.1, 128.8, 126.7, 86.7, 60.0, 27.1; ESI-HRMS m/z: 209.0339 (M⁺); Calcd for C₉H₈ON₃Cl: 209.0350.

Entry 5: 7-メトキシイソクロマン(**13e**: 24.6 mg, 0.150 mmol)を使用し、24時間攪拌後、原料を回収した。

第四章第四節に関する実験

Scheme 4-2に関する実験

1-(2,4-ジメトキシフェニル)フタラン(**15a**): アルゴン雰囲気下室温で、1-アジドフタラン(**14a**: 24.2 mg, 0.150 mmol)の1,4-ジオキサン(0.15 mL)溶液に、1,3-ジメトキシベンゼン(58 μ L, 0.45 mmol)と FeCl₃ (1.2 mg, 0.008 mmol)を加えた。1時間攪拌後、水(5 mL)を加え、CH₂Cl₂ (15 mL \times 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 10:1)で精製し、1-(2,4-ジメトキシフェニル)フタラン(**15a**)を単離収率90%で得た。無色油状物。IR (ATR) cm⁻¹: 2836, 1610,

1586, 1503, 1458, 1417, 1354, 1294, 1259, 1205, 1154, 1030; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.27–7.21 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.58 (brs, 1H), 6.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 2.5, 12.3$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 2.0, 12.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3CN): δ 161.6, 158.8, 143.5, 140.3, 129.0, 128.3, 128.3, 124.5, 122.9, 121.9, 105.6, 99.3, 80.9, 73.4, 56.2, 56.0; ESI-HRMS m/z : 279.0989 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: 279.0992.

ビス (3-*N*-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**16a**) : アルゴン雰囲気下室温で、1-アジドフタラン(**14a**: 24.2 mg, 0.150 mmol)の1,4-ジオキササン(0.15 mL)溶液に、*N*-メチルインドール(74 μL , 0.60 mmol)と FeCl_3 (1.2 mg, 0.008 mmol)を加えた。1時間攪拌後、水(5 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (15 mL \times 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、ビス (3-*N*-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**16a**)を単離収率99%で得た。無色固体。融点(M.p.) 226–230 $^\circ\text{C}$; IR (ATR) cm^{-1} : 3597, 3053, 2929, 2873, 1737, 1613, 1547, 1476, 1424, 1370, 1328, 1241, 1222, 1192, 1153, 1130, 1117, 1092, 1056, 1037, 1010; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.27–7.24 (m, 1H), 7.22–7.17 (m, 4H), 7.02–6.98 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 1.50 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 142.1, 138.2, 137.4, 128.9, 128.5, 128.3, 127.8, 127.2, 126.4, 121.6, 119.9, 118.7, 117.6, 109.1, 63.4, 35.3, 32.7; ESI-HRMS m/z : 403.1779 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ON}_2\text{Na}$: 403.1781.

3-*N*-メチルインドリル-2',4'-ジメトキシフェニル-2''-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**17**) : アルゴン雰囲気下室温で、1-(2,4-ジメトキシフェニル)フタラン(**15a**: 38.4 mg, 0.150 mmol)の1,4-ジオキササン(0.15 mL)溶液に、*N*-メチルインドール(56 μL , 0.45 mmol)と FeCl_3 (1.2 mg, 0.008 mmol)を加えた。1時間攪拌後、水(5 mL)を加え、 CH_2Cl_2 (15 mL \times 3)で分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、3-*N*-メチルインドリル-2',4'-ジメトキシフェニル-2''-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**17**)を定量的に得た。無色固体。融点(M.p.) 194–196 $^\circ\text{C}$; IR (ATR) cm^{-1} : 3436, 3048, 2928, 2833, 1728, 1608, 1585, 1547, 1501, 1462, 1418, 1370, 1329, 1289, 1253, 1204, 1175, 1153, 1111, 1033, 1011; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29–7.76 (m, 5H), 7.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.82 (dd, $J = 4.0, 12.5$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 7.5, 12.5$ Hz,

1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.12 (dd, $J = 4.0, 7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 159.3, 157.3, 142.0, 138.4, 137.5, 130.3, 129.0, 128.8, 128.7, 127.6, 127.1, 126.3, 124.1, 121.6, 120.0, 118.7, 117.3, 109.0, 103.9, 98.6, 63.5, 55.6, 55.2, 36.4, 32.6; ESI-HRMS m/z : 410.1729 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$: 410.1727.

第四章第五節に関する実験

Scheme 4-3に関する実験

一般実験法：アルゴン雰囲気下室温で、フタラン(**13a**: 18.0 mg, 0.150 mmol)の1,4-ジオキサンまたは(CH_2Cl) $_2$ (0.15 mL)溶液に、求核種(0.6 mmol)、(Ph_3P)AuCl (7.4 mg, 0.015 mmol)および AgSbF_6 (5.2 mg, 0.015 mmol)を加えた。24時間攪拌後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

1- (2,4-ジメトキシフェニル) フタラン(15a**)**：1,4-ジオキサンを溶媒に、1,3-ジメトキシベンゼン(77.5 μL , 0.600 mmol)を求核種として、反応後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、1- (2,4-ジメトキシフェニル) フタラン(**15a**)を収率19%で得た。

ビス (3-N-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシメチルフェニルメタン(16a**)**：1,4-ジオキサンを溶媒に、*N*-メチルインドール(74 μL , 0.60 mmol)を求核種として、反応後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、ビス (3-N-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**16a**)を収率17%で得た。

1-アシルフタラン(18**)**：(CH_2Cl) $_2$ を溶媒に、アシルトリメチルシラン(95.2 μL , 0.600 mmol)を求核種として、反応後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、1-アシルフタラン(**18**)を収率22%で得た。無色油状物。IR (ATR) cm^{-1} : 3076, 3030, 2977, 1641, 1478, 1461, 1431, 1365, 1316, 1260, 1181, 1155, 1106, 1044, 1022; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28–7.19 (m, 4H), 5.91–5.83 (m, 1H), 5.31–5.29 (m, 1H), 5.17–5.05 (m, 4H), 2.67–2.61 (m, 1H), 2.55–2.49 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 141.5, 139.4, 134.1, 127.4, 127.1, 121.3, 120.9, 117.6, 83.1, 72.6, 40.7. ESI-HRMS m/z 183.0762 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ONa}$: 183.0780.

Table 4-4に関する実験

一般実験法：アルゴン雰囲気下室温で、フタランまたはイソクロマン誘導体(**13**: 0.15 mmol)の1,4-ジオキサン(0.15 mL)溶液に、トリメチルシリルアジド(79.5 μL , 0.600 mmol)、(Ph_3P)AuCl (7.4 mg, 0.015 mmol)および AgSbF_6 (5.2 mg, 0.015 mmol)を加えた。6

時間あるいは24時間攪拌後、求核種(0.6 mmol)と FeCl₃ を加えた。以下に示す時間攪拌後、水(5 mL)加え、CH₂Cl₂ (20 mL × 3)を用いて分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

1—(2,4—ジメトキシフェニル) フタラン(**15a**) : フタラン(**13a**)を基質に、アジド化反応を6時間後、求核種である1,3—ジメトキシベンゼン(77.5 μL, 0.600 mmol)と FeCl₃ (1.2 mg, 0.008 mmol)を加え、15時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1)で精製し、1—(2,4—ジメトキシフェニル) フタラン(**15a**)を単離収率64%で得た。

1—(2,4,6—トリメトキシフェニル) フタラン(**15b**) : フタラン(**13a**)を基質に、アジド化反応を6時間後、求核種である1,3,5—トリメトキシベンゼン(101 mg, 0.600 mmol)と FeCl₃ (1.2 mg, 0.008 mmol)を加え、15時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1)で精製し、1—(2,4,6—トリメトキシフェニル) フタラン(**15b**)を単離収率73%で得た。無色固体。融点(M.p.) 131–134 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 2936, 2839, 1589, 1494, 1457, 1419, 1360, 1328, 1289, 1258, 1222, 1203, 1149, 1118, 1058, 1025; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.21–7.19 (m, 2H), 7.17–7.14 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.30 (dd, *J* = 3.0, 11.8 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 161.2, 160.0, 142.5, 139.7, 126.7, 126.4, 120.7, 120.0, 110.9, 91.2, 77.4, 73.5, 55.9, 55.2; ESI-HRMS *m/z*: 309.1080 ([M+Na]⁺); Calcd for C₁₇H₁₈O₄Na: 309.1103.

1—(4—メトキシナフチル) フタラン(**15c**) : フタラン(**13a**)を基質に、アジド化反応を6時間後、求核種である1—メトキシナフタレン(86.5 μL, 0.600 mmol)と FeCl₃ (12.2 mg, 0.075 mmol)を加え、17時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)で精製し、1—(4—メトキシナフチル) フタラン(**15c**)を単離収率71%で得た。淡黄色油状物。IR (ATR) cm⁻¹: 3073, 2937, 2900, 2843, 2246, 2108, 1623, 1584, 1513, 1461, 1425, 1392, 1354, 1312, 1271, 1241, 1218, 1195, 1157, 1090, 1053, 1015; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.39–7.27 (m, 3H), 7.23–7.20 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 2.5, 12.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 2.0, 12.5 Hz, 1H), 3.96 (3H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 155.6, 141.6, 139.7, 132.4, 128.8, 127.6, 127.3, 126.8, 126.0, 125.6, 125.0, 123.5, 122.5, 122.5, 121.1, 102.9, 83.4, 72.7, 55.4; ESI-HRMS *m/z*: 299.1035 ([M+Na]⁺); Calcd for C₁₉H₁₆O₂Na: 299.1043.

5, 6-ジクロロ-1-(2,4-ジメトキシフェニル)フタラン(**15d**): 5, 6-ジクロロフタラン(**13b**)を基質に、アジド化反応を24時間後、求核種である1,3-ジメトキシベンゼン(77.5 μ L, 0.600 mmol)と FeCl₃ (12.2 mg, 0.075 mmol)を加え、17時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 15:1)で精製し、5, 6-ジクロロ-1-(2,4-ジメトキシフェニル)フタラン(**15d**)を単離収率40%で得た。無色固体。融点(M.p.) 112–114 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 3000, 2936, 2837, 1610, 1587, 1504, 1459, 1417, 1379, 1335, 1279, 1263, 1206, 1155, 1115; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.44 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 2.5, 12.0 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃CN): δ 161.9, 158.8, 144.4, 141.4, 131.6, 131.5, 129.1, 124.8, 124.2, 123.2, 105.7, 99.5, 80.9, 72.8, 56.3, 56.0; ESI-HRMS *m/z*: 347.0213 ([M+Na]⁺); Calcd for C₁₆H₁₄O₃Cl₂Na: 347.0218.

1-(2,4-ジメトキシフェニル)イソクロマン(**15e**): イソクロマン(**13c**)を基質に、アジド化反応を24時間後、求核種である1,3-ジメトキシベンゼン(77.5 μ L, 0.600 mmol)と FeCl₃ (1.2 mg, 0.008 mmol)を加え、3時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 8:1)で精製し、1-(2,4-ジメトキシフェニル)イソクロマン(**15e**)を単離収率56%で得た。無色油状物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.17–7.14 (m, 2H), 7.08–7.05 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 4.5, 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.92 (ddd, *J* = 4.3, 8.3, 12.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.08 (ddd, *J* = 4.8, 8.3, 15.8 Hz, 1H), 2.82 (ddd, *J* = 4.3, 4.5, 15.8 Hz, 1H). ¹H NMR が文献記載値^{3, 4)}と一致し同定した。

7-クロロ-1-(2,4-ジメトキシフェニル)イソクロマン(**15f**): 7-クロロイソクロマン(**13d**)を基質に、アジド化反応を24時間後、求核種である1,3-ジメトキシベンゼン(77.5 μ L, 0.600 mmol)と FeCl₃ (12.2 mg, 0.075 mmol)を加え、29時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 8:1)で精製し、7-クロロ-1-(2,4-ジメトキシフェニル)イソクロマン(**15f**)を単離収率36%で得た。無色油状物。IR (ATR) cm⁻¹: 2999, 2958, 2933, 2837, 1612, 1588, 1507, 1483, 1563, 1438, 1421, 1371, 1345, 1291, 1267, 1208, 1178, 1158, 1118, 1091, 1037; ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN): δ 7.15 (brs, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (brs, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 3.5, 6.0, 11.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.82–3.78 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 6.0, 10.0, 16.3 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 3.5, 3.5, 16.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 160.7, 158.5, 139.8, 132.6, 131.3, 130.7, 129.8, 126.4, 126.4, 122.4, 104.4, 98.5, 72.1, 63.3, 55.6, 55.3, 28.3; ESI-HRMS *m/z* 327.0739

([M+Na]⁺); Calcd for C₁₇H₁₇O₃ClNa: 327.0764.

ビス (3-*N*-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**16a**): フタラン(**13a**)を基質に、アジド化反応を6時間後、求核種である*N*-メチルインドール(74 μL, 0.60 mmol)と FeCl₃ (1.2 mg, 0.008 mmol)を加え、24時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、ビス (3-*N*-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**16a**)を単離収率93%で得た。

ビス (3-1*H*-インドリル) -2'-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**16b**): フタラン(**13a**)を基質に、アジド化反応を6時間後、求核種であるインドール(70.3 mg, 0.600 mmol)と FeCl₃ (1.2 mg, 0.008 mmol)を加え、24時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、ビス (3-1*H*-インドリル) -2'-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**16b**)を単離収率87%で得た。無色固体。融点(M.p.) 225–226 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 3550, 3396, 3289, 3054, 2880, 2624, 2527, 2451, 1481, 1453, 1416, 1331, 1215, 1178, 1144, 1119, 1091, 1050, 1008; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42–7.40 (m, 4H), 7.32–7.28 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.80 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 144.1, 140.3, 138.8, 130.0, 129.0, 128.7, 128.4, 127.4, 125.4, 122.6, 120.7, 119.8, 119.7, 112.4, 63.3, 36.9; ESI-HRMS *m/z*: 375.1460 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₄H₂₀ON₂Na: 375.1468.

4,5-ジクロロビス (3-*N*-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**16c**): 5,6-ジクロロフタラン(**13b**)を基質に、アジド化反応を24時間後、求核種である*N*-メチルインドール(74 μL, 0.60 mmol)と FeCl₃ (1.2 mg, 0.008 mmol)を加え、24時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、4,5-ジクロロビス (3-*N*-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシメチルフェニルメタン(**16c**)を単離収率43%で得た。黄色固体。融点(M.p.) 221–224 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 3545, 3052, 2930, 1613, 1546, 1468, 1423, 1369, 1328,, 1222, 1195, 1154, 1130, 1119, 1050, 1012; ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN): δ 7.62 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.9 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.31 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 142.2, 138.5, 137.4, 131.3, 130.4, 130.2, 129.5, 128.4, 127.0, 121.8, 119.5, 119.0, 116.3, 109.2, 61.7, 34.8, 32.7; ESI-HRMS *m/z*: 471.1032 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₆H₂₂ON₂Cl₂Na: 471.1007.

ビス (3-*N*-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシエチルフェニルメタン(**16d**) : イソクロマン(**13c**)を基質に、アジド化反応を24時間後、求核種である*N*-メチルインドール(74 μ L, 0.60 mmol)と FeCl₃ (1.2 mg, 0.008 mmol)を加え、16時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) で精製し、ビス (3-*N*-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシエチルフェニルメタン(**16d**)を単離収率93%で得た。無色固体。融点(M.p.) 202–203 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 3546, 3516, 3465, 3052, 2930, 2874, 2146, 1612, 1540, 1473, 1422, 1370, 1326, 1265, 1240, 1219, 1193, 1154, 1132, 1118, 1094, 1060, 1035, 1011; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.27–7.24 (m, 1H), 7.21–7.16 (m, 4H), 7.08 (td, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.42 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.81 (td, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.01 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 142.7, 137.4, 136.0, 130.0, 129.0, 128.6, 127.3, 126.5, 126.2, 121.4, 119.8, 118.7, 117.8, 109.1, 63.3, 36.0, 35.7, 32.7; ESI-HRMS *m/z*: 417.1942 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₇H₂₆O₃N₂Na: 417.1937.

5-クロロビス (3-*N*-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシエチルフェニルメタン(**16e**) : 7-クロロイソクロマン(**13d**)を基質に、アジド化反応を24時間後、求核種である*N*-メチルインドール(74 μ L, 0.60 mmol)と FeCl₃ (1.2 mg, 0.008 mmol)を加え、24時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) で精製し、5-クロロビス (3-*N*-メチルインドリル) -2'-ヒドロキシエチルフェニルメタン(**16e**)を単離収率29%で得た。淡黄色固体。融点(M.p.) 236–238 °C; IR (ATR) cm⁻¹: 3566, 3052, 2940, 2911, 2880, 2824, 1614, 1592, 1547, 1477, 1423, 1371, 1329, 1223, 1155, 1131, 1118, 1085, 1049, 1013; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23–7.20 (m, 3H), 7.17–7.14 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.82–3.79 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.33 (brs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 144.8, 137.4, 134.7, 132.3, 131.4, 128.8, 128.6, 127.1, 126.4, 121.6, 119.6, 118.8, 117.1, 109.2, 63.1, 35.7, 35.4, 32.7; ESI-HRMS *m/z*: 451.1574 ([M+Na]⁺); Calcd for C₂₇H₂₅ON₂ClNa: 451.1553.

1-アリルフタラン(**18**) : フタラン(**13a**)を基質に、アジド化反応を6時間後、求核種であるアリルトリメチルシラン(95.2 μ L, 0.600 mmol)と FeCl₃ (1.2 mg, 0.008 mmol)を加え、15時間反応した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 20:1) で精製し、1-アリルフタラン(**18**)を単離収率49%で得た。

引用文献

- 1) a) R. E. Mewshaw, R. J. Edsall, Jr., C. Yang, E. S. Manas, Z. B. Xu, R. A. Henderson, J. C. Keith, Jr., H. A. Harris, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3953-3979; b) S. Song, H. Lee, Y. Jin, Y. M. Ha, S. Bae, H. Y. Chung, H. Suh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 461-464; c) C. Maurin, C. Lion, F. Bailly, N. Touati, H. Vezin, G. Mbemba, J. F. Mouscadet, Z. Debyser, M. Witvrouw, P. Cotellet, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5194-5201; d) M. Wetzel, S. Marchais-Oberwinkler, E. Perspicace, G. Mcller, J. Admski, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7547-7557; e) A. S. Kumar, M. A. Reddy, N. Jain, C. Kishor, T. R. Murthy, D. Ramesh, B. Supriya, A. Addlagatta, S. V. Kalivendi, B. Sreedhar, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 305-324.
- 2) a) J. Roncali, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 173– 206; b) H. Meng, Z. Bao, A. J. Lovinger, B.-C. Wang, A. M. Majsce, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9214-9215; c) M. Mushrush, A. Facchetti, M. Lefenfeld, H. E. Katz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9414-9423; d) M. M. M. Raposo, A. M. C. Fonseca, G. Kirsch, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4071-4078; e) J. A. Merlo, C. R. Newman, C. P. Gerlach, T. W. Kelley, D. V. Muires, S. E. Fritz, M. F. Toney, C. D. Frisbie, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3997-4009; f) H. Tian, J. Shi, B. He, N. Hu, S. Dong, D. Yan, J. Zhang, Y. Geng, F. Wang, *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 1940-1951; g) E. Bey, S. Marchais-Oberwinkler, R. Werth, M. Negri, Y. A. Al-Sound, P. Kruchten, A. Oster, M. Frotscher, B. Birk, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6725 –6739; h) D. Urselmann, D. Antovic, T. J. J. Müller, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1499-1503.
- 3) a) J.-P. Duan, C.-H. Cheng, *Organometallics* **1995**, *14*, 1608-1618; b) K. Fugami, S. Hagiwara, H. Oda, M. Kosugi, *Synlett* **1998**, 477-478; c) C.-C. Feng, M. Nandi, T. Sambaiah, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3538-3543; d) M. Murakami, H. Igawa, *Chem. Commun.* **2002**, 390-391; e) M. Lautens, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7170-7177; f) M. Lautens, C. Dockendorff, K. Fagnou, A. Malicki, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1311-1314; g) M. Lautens, K. Fagnou, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14884-14892; h) M. Lautens, C. Dockendorff, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3695-3698; i) C.-L. Chen, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4810-4817; j) T.-K. Zhang, D.-L. Mo, L.-X. Dai, X. -L. Hou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5337-5340; k) R. Webster, A. Boyer, M. J. Fleming, M. Lautens, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5418-5421; l) T. D. Nguyen, R. Webster, M. Lautens, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1370 –1373; m) G. C. Tsui, J. Tsoung, P. Dougan, M. Lautens, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5542-5545.
- 4) Y. Sawama, S. Asai, T. Kawajiri, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2222-2229.
- 5) S. Asai, Y. Yabe, R. Goto, S. Nagata, Y. Monguchi, Y. Kita, H. Sajiki, Y. Sawama, *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 757-761.
- 6) A. L. Allred, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, *17*, 215-221.

- 7) M. D. Cooke, T. A. Dransfield, J. M. Vernon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 1377-1381.
- 8) R. G. Arraya's, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1333-1336.
- 9) R. Millet, T. Bernardez, L. Palais, A. Alexakis, *Tetrahedron* **2009**, *50*, 3474-3477.
- 10) H.-T. Shin, H.-H. Shih, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 811-814.
- 11) D. K. Rayabarapu, P. Shukla, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4903-4906.
- 12) Z. Qi, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8995-9000.
- 13) Y. Sawama, K. Shibata, Y. Sawama, M. Takubo, Y. Monguchi, N. Krause, H. Sajiki, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5282-5285.
- 14) a) Y. Sawama, S. Nagata, Y. Yabe, K. Morita, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16608-16611; b) Y. Sawama, R. Goto, S. Nagat, Y. Shishido, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2631-2636; c) Y. Sawama, Y. Shishido, T. Kawajiri, R. Goto, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 510-516.
- 15) Y. Sawama, M. Masuda, R. Nakatani, H. Yokoyama, Y. Monguchi, T. Dohi, Y. Kita, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, DOI: 10.1002/adsc.201500263.
- 16) a) Y. Sawama, K. Kawamoto, H. Satake, N. Krause, Y. Kita, *Synlett* **2010**, *14*, 2151-2155; b) Y. Sawama, Y. Ogata, K. Kawamoto, H. Satake, K. Shibata, Y. Monguchi, H. Sajiki, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 517-528.
- 17) Y. Sawama, Y. Shishido, T. Yanase, K. Kawamoto, R. Goto, Y. Monguchi, Y. Kita, H. Sajiki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1515-1519.
- 18) Y. Sawama, T. Kawajiri, S. Asai, N. Yasukawa, Y. Shishido, Y. Monguchi, H. Sajiki, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5556-5565.
- 19) P. T. G. Rabet, G. Fumagalli, S. Boyd, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1646-1649.
- 20) P. V. Chouthaiwale, G. Suryavanshi, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6401-6403.
- 21) H. Pedersen, S. Sinning, A. Bülow, O. Wiborg, L. Falborg, M. Bols, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2861-2869.
- 22) a) C. M. Pedersen, L. G. Marinescu, M. Bols, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 816-822; b) W. Muramatsu, K. Nakano, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2041-2045.
- 23) D. Margosian, P. Kovacic, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 877-880.
- 24) P. Magnus, J. Lacour, P. A. Evans, P. Rigollier, H. Tobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12486-12499.
- 25) M. Baruah, M. Bols, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 509-512.
- 26) a) A. S. Kumar, M. A. Reddy, N. Jain, C. Kishor, T. R. Murthy, D. Ramesh, B. Supriya, A. Addlagatta, B. Sreedhar, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 305-324; b) T. Vasiljevik, L. N. Franks, B. M. Ford, J. T. Douglas, P. L. Prather, W. E. Fantegrossi, T. E. Prisinzano, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4537-4550; c) K. A. Ohemeng, M. A. Appollina, V. N. Nguyen, C. F.

- Schwender, M. Singer, M. Steber, J. Ansell, D. Argentieri, W. Hageman, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3663-3667; d) M. Mushrush, A. Facchetti, M. Lefenfeld, H. E. Katz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9414-9423.
- 27) a) M. Otomo, K. Takahashi, H. Miyoshi, K. Osada, H. Nakashima, N. Yamaguchi, *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31*, 1489-1495; b) X. Xu, F. Song, S. Wang, S. Li, F. Xiao, J. Zhao, Y. Yang, S. Shang, L. Yang, J. Shi, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1661-1666; c) P. Martin, P. Consroe, *Science* **1976**, *194*, 965-967; d) L. Zhi, C. M. Tegley, E. A. Kallel, K. B. Marschke, D. E. Mais, M. M. Gottardis, T. K. Jones, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 291-302; e) K. Sujatha, P. T. Perumal, D. Muralidharan, M. Rajendran, *Indian J. Chem.* **2009**, *48B*, 267-272; f) Y. Yang, G. Carta, M. B. Peters, T. Price, N. O'Boyle, A. J. S. Knox, D. Fayne, D. C. Williams, M. J. Meegan, D. G. Lloyd, *Mol. Inf.* **2010**, *29*, 421-430.
- 28) Y. Sumida, T. Kato, T. Hosoya, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2806-2809.
- 29) G. Werner, H. Butenschö, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *16*, 3132-3141.
- 30) Szymańska E., Frydenvang K., Contreras-Sanz A., Pickering D. S., Frola E., Serafimoska Z., Nielsen B., Kastrup J. S., Johansen T. N., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7289-7298.
- 31) Liu X., Sun B., Xie Z., Qin X., Liu L., Lou H., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3104-3112.
- 32) Pedersen C. M., Marinescu L. G., Bols M., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 816-822.
- 33) Muramatsu W., Nakano K., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2042-2045.
- 34) Chen W., Xie Z., Zheng H., Lou H., Liu L., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5988-5991.