

光酸素酸化を活用する複素環合成法及びその官能基化に関する研究

2017

山口友明

# 目次

## 理論の部

第一章 緒論	…1
第二章 研究背景	
第一節 分子状酸素を用いる酸化反応	…3
第二節 酸化的炭素-炭素及び炭素-窒素結合形成反応	…4
第三節 光を活用する分子変換反応	…6
第三章 新規酸化反応によるキノゾリン誘導体の合成	
第一節 触媒量のヨウ化マグネシウムを用いるキノゾリン類合成法	…9
第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…10
第二項 反応機構	…12
第二節 一重項酸素を活用するキノゾリン類合成法	…14
第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…15
第二項 反応機構	…18
第四章 有機光触媒を用いる脱水素型クロスカップリング法	
第一節 三級アミン類と炭素求核剤を用いる脱水素型炭素-炭素結合形成反応	…21
第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…22
第二項 反応機構	…25
第二節 有機光触媒を用いる炭素-水素結合の触媒的アミノ化反応	…27
第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討	…29
第二項 反応機構	…32
第五章 結語	…34
謝辞	…36

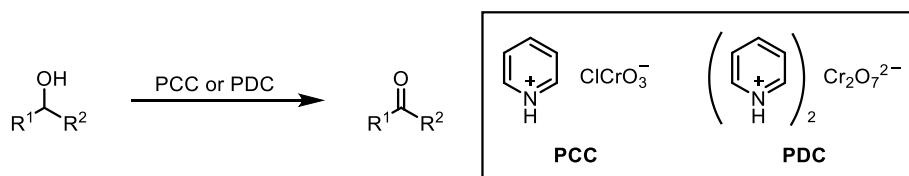
## 実験の部

第三章 第一節に関する実験	…38
第二節に関する実験	…43
第四章 第一節に関する実験	…49
第二節に関する実験	…55
引用文献	…64

## 理論の部

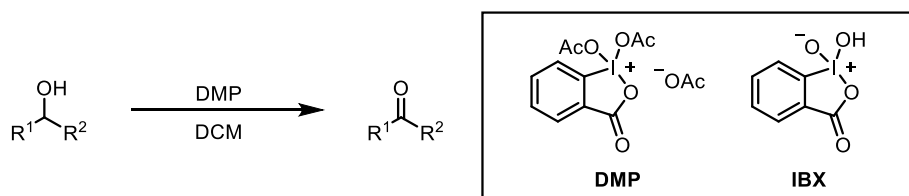
## 第一章 緒論

有機合成化学の分野において、酸化反応は基本的かつ重要な反応の一つである。特にアルコール類の酸化によりアルデヒドやカルボン酸を生成する反応は、様々な化合物を合成する際に必須であると言える。その最も古典的な手法としては、クロム酸を用いる Jones 酸化が知られている。<sup>[1]</sup> この手法は試薬の調製こそ容易であるものの、強酸性条件に耐えうる化合物しか用いられない点や酸化の制御が困難な点、さらには残渣として生じるクロム化合物が毒性を有するなどの問題点が挙げられる。これらを改善した手法として、1953年に H. Sarett らは無水クロム酸のピリジン溶液中による酸化法を、1968年には J. C. Collins らが独自に開発した Collins 試薬を用いる反応を報告している。<sup>[2]</sup> 本酸化法は酸に不安定な基質に対しても適用可能であり、またピリジンがクロム酸へと配位することでカルボン酸への過剰酸化も抑制されている。一方で酸化剤が大過剰必要であり、Collins 試薬はその吸湿性の高さから用時調製が求められるという改善点が残されていた。その後、E. J. Corey らにより弱酸性のクロロクロム酸ピリジニウム (PCC) 及び中性の二クロム酸ピリジニウム (PDC) が開発された (Scheme 1.1)。<sup>[3]</sup> PCC や PDC は吸湿性がなく保管が可能であり、アルコールからアルデヒドを合成する際に優れた酸化剤である。



Scheme 1.1. PCC and PDC oxidations.

金属試薬を用いない酸化法としては、ジメチルスルホキシド (DMSO) と塩化オキサリルを用いる Swern 酸化が開発されている。<sup>[4]</sup> 反応系中で生じる中間体が不安定なため低温で反応を行う必要があるものの、基質の立体に影響されることなく酸化を行うことが可能である。さらに非常に優れた手法として、超原子価ヨウ素試薬を用いる Dess-Martin 酸化が 1983年に D. B. Dess と J. C. Martin によって報告された (Scheme 1.2)。<sup>[5]</sup> 超原子価ヨウ素試薬として古くから知られていた 2-ヨードキシ安息香酸 (IBX) はほとんどの有機溶媒に溶けないため、酸化反応に用いられていなかった。それに対して、IBX から一段階で合成可能な Dess・マーチン試薬 (DMP) は溶解性と安定性が大きく向上している酸化剤である。Dess-Martin 酸化は穏和な条件で進行し、高い化学選択性を有することから現在でも幅広く用いられている酸化法の一つである。



Scheme 1.2. Dess-Martin oxidation.

以上で述べてきた手法の他にも、これまでに数多くの酸化反応が報告されている。しかしながら、これらの従来法は反応後に有害な廃棄物が副生する点、大量の酸化剤を必要とする点、煩雑な操作が求めら

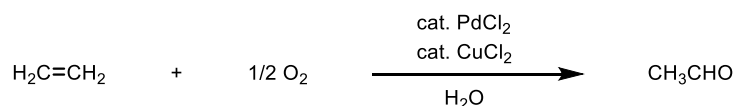
れるなどの問題を有しており、環境に優しい反応開発が強く望まれている現代においてこれらを克服した手法の開発は急務である。

このような背景より、P. A. Anastas と J. C. Warner により提唱されたグリーンケミストリーの概念に適った反応を開発すべく、分子状酸素を酸化剤とする手法の開発が精力的に行われている。<sup>6)</sup> 分子状酸素は反応終了後に副生する物質が理論上水のみであり、非常にクリーンな酸化剤である。また、環境負荷低減型プロセスを開発する上で、著者はエネルギー源として光に着目した。光は反応後に残渣を生じないクリーンな試剤であり、分子状酸素と組み合わせた反応系を構築することで従来法を遥かに上回る環境調和型プロセスの開発が可能である。このように、『分子状酸素』と『光』は理想的な反応を開発するために重要なファクターであり、これらの活用法の開発は精密有機合成の発展に大きく寄与することが期待される。

## 第二章 研究背景

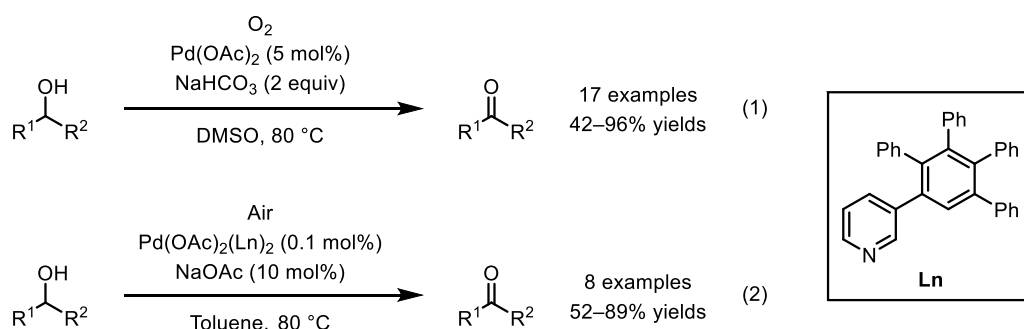
### 第一節 分子状酸素を用いる酸化反応

前章で述べたように、酸化剤として分子状酸素を用いることで従来の酸化法より優れた環境調和型プロセスが開発されている。この際、反応効率や選択性を向上させるために触媒、特に遷移金属触媒が用いられる。例えば、パラジウムを触媒としてアルケンをケトンへと変換する Wacker 酸化は、カルボニル化合物の合成法として非常に有用である。(Scheme 2.1)。<sup>[7]</sup>



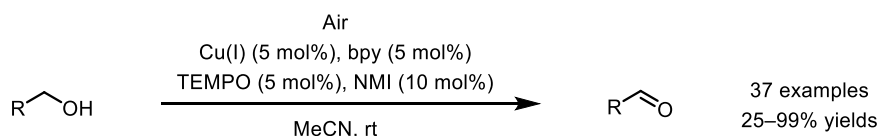
**Scheme 2.1.** Wacker oxidation.

また、酸素雰囲気下パラジウム触媒を用いるアルコール類の酸化反応も報告されている。<sup>[8]</sup> その例として、1998年に R. C. Larock らは Pd(OAc)<sub>2</sub> と DMSO を用いることで第一級および第二級アルコールの酸化反応を達成している (Scheme 2.2, equation 1)。さらに 2004年に Y. Tsuji らは適切な配位子を使用することで、パラジウム触媒の回転率が大きく向上することを見出した (Scheme 2.2, equation 2)。



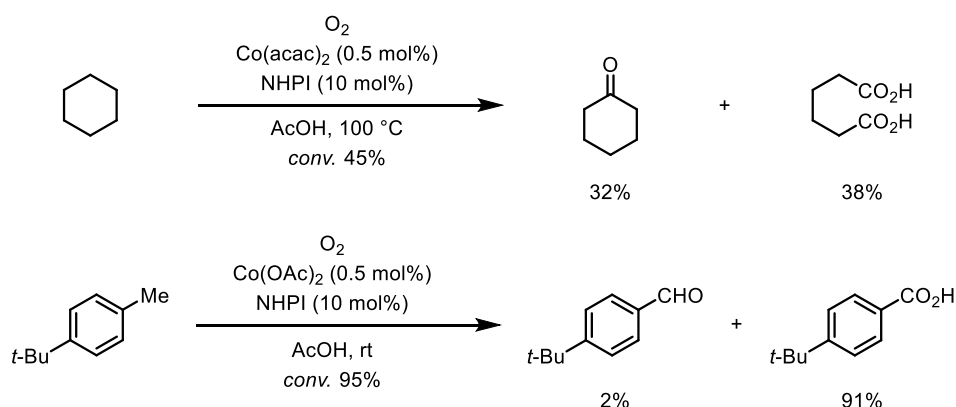
**Scheme 2.2.** Palladium catalyzed oxidation of alcohols.

銅触媒による酸化反応、特に TEMPO と組み合わせた手法も多く開発されている。<sup>[9]</sup> 2011年に S. S. Stahl らにより報告された Cu(I)、TEMPO、*N*-methylimidazole (NMI) を用いる反応系は化学選択性が高く、様々な第一級アルコールを対応するアルデヒドへと変換することが可能である (Scheme 2.3)。



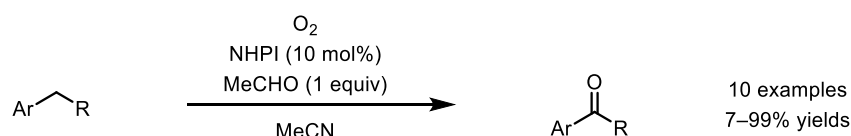
**Scheme 2.3.** Chemoselective aerobic oxidation of primary alcohols.

アルコール類の酸化の他に、分子状酸素は炭素-水素結合の酸化に対しても用いられる。1990年代に Y. Ishii らは、cobalt/*N*-hydroxyphthalimide (NHPI) の触媒系による C-H 結合の直接的酸化反応について報告している (Scheme 2.4)。<sup>[10]</sup>



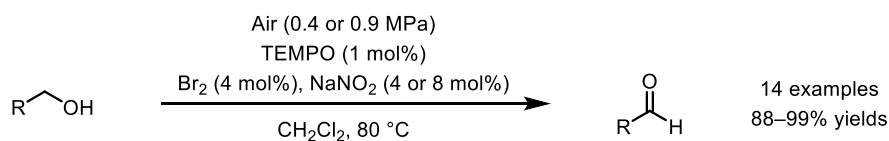
**Scheme 2.4.** Cobalt/NHPI catalyzed aerobic oxidation.

以上述べてきた反応の他にも、Mn、Fe、Ni、Ru、Rhなどの遷移金属触媒を用いる酸化法が数多く開発されている。<sup>[11]</sup> その一方でメタルフリーな手法も報告されており、例えばNHPIを酸素雰囲気下、アセトアルデヒドと共に用いることで活性種であるphthalimide *N*-oxyl (PINO)が生じ、ベンジル位の酸化が進行する (Scheme 2.5)。<sup>[12]</sup>



**Scheme 2.5.** Oxidation of organic substrates by NHPI and acetaldehyde.

また、2004年にX. HuらはTEMPO/Br<sub>2</sub>/NaNO<sub>2</sub>の触媒系により、アルコールからアルデヒドへの酸化が良好に進行することを報告している (Scheme 2.6)。<sup>[13]</sup> 加圧条件を必要とするものの、高い収率で目的物が得られる手法である。

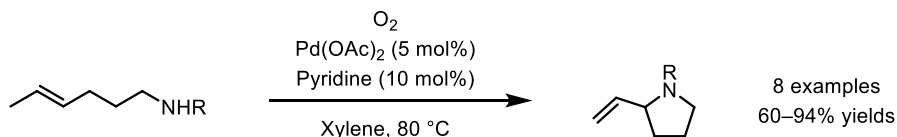


**Scheme 2.6.** Transition-metal-free aerobic oxidation process.

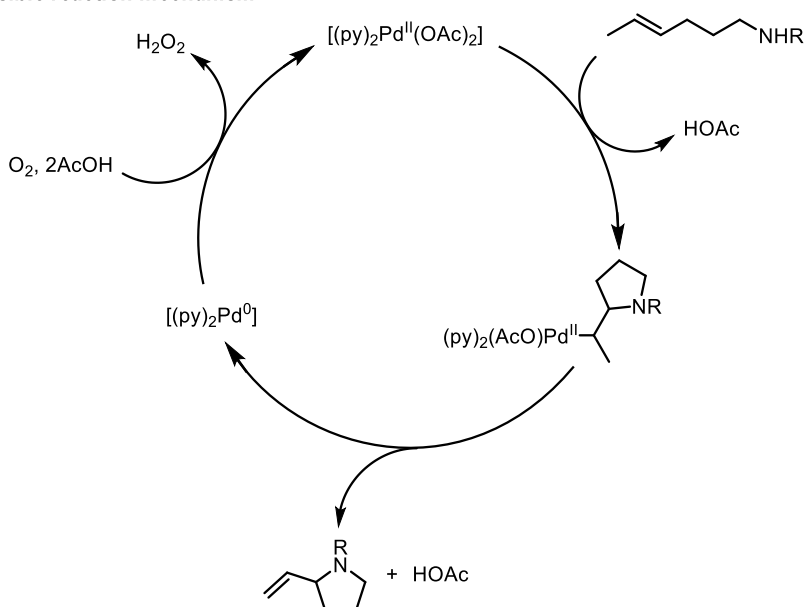
## 第二節 酸化的炭素-炭素及び炭素-窒素結合形成反応

前節では反応基質に酸素が化合する反応や、水素を奪われる反応といった古典的な定義に基づく酸化法について述べた。一方、分子状酸素を末端酸化剤とする炭素-炭素および炭素-窒素結合形成反応も酸化反応の一種である。2002年にS. S. Stahlらは、遷移金属触媒を用いる分子内C-Hアミノ化反応について報告している (Scheme 2.7)。<sup>[14]</sup> この反応は二価のパラジウム触媒が活性種であり、分子状酸素はパラジウムの再生に利用される。



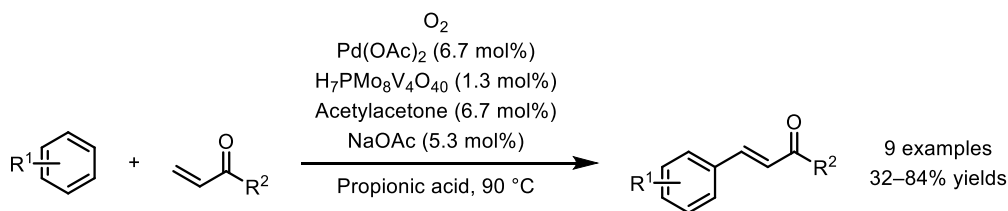


**Plausible reaction mechanism**



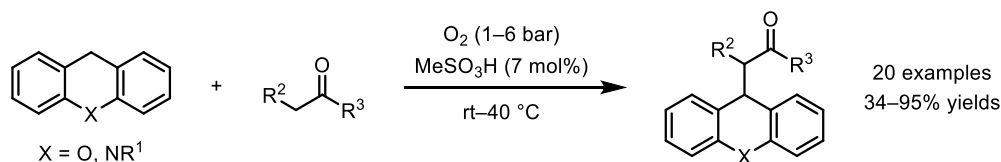
**Scheme 2.7.** Intramolecular oxidative amination of olefins.

また、2003年に Y. Ishii らは芳香環（ベンゼン）とオレフィンを用いる分子間での炭素–炭素結合形成反応を報告している（Scheme 2.8）。<sup>[15]</sup> 本手法においても、分子状酸素は末端酸化剤としてパラジウム触媒の再生に寄与している。



**Scheme 2.8.** Direct coupling of benzene with olefin catalyzed by Pd(OAc)<sub>2</sub>.

パラジウムの他にも銅やルテニウム、ロジウム等の遷移金属触媒と分子状酸素を用いる結合形成反応が多数開発されている。<sup>[16]</sup> さらに遷移金属触媒を用いない手法として、2010年に M. Klussmann らはベンジル位の自動酸化を利用した炭素–炭素結合形成反応を報告している（Scheme 2.9）。<sup>[17]</sup> 本手法は触媒として強酸を必要とするものの、溶媒が不要かつ室温付近で反応が進行する点で優れている。

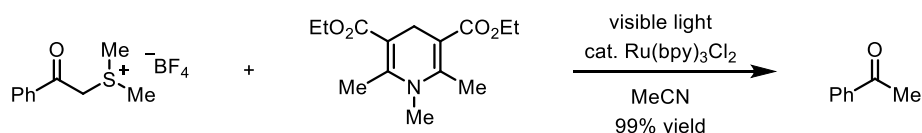


**Scheme 2.9.** Autoxidative carbon-carbon bond formation.

以上述べてきたように分子状酸素は様々な分子変換反応への適用がなされており、環境に優しい反応開発を実現するために必要不可欠な酸化剤である。しかしながら依然として遷移金属触媒や加熱条件を必要とする反応が多く、これらを改善した手法の開発には大きな意義がある。

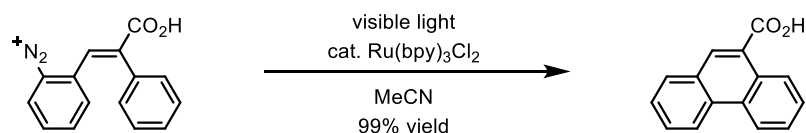
### 第三節 光を活用する分子変換反応

化学反応が進行するためには活性化された分子の存在が必要不可欠であり、そのための一般的な手法として熱が頻用されている。一方、光照射によっても分子の活性化（励起）が可能であり、その形式の差異より熱的反応とは異なる反応性を示す。反応基質へ光を直接照射することにより化学反応を起こす例として、1) カルボニル化合物の  $n-\pi^*$  励起に伴う Norrish Type I, II 反応や Paterno-Büchi 反応、2) アルケンの *E-Z* 異性化や [2+2] 付加環化、3) 芳香環の原子価移動やアルケンとの付加環化などが知られている。しかしながら、これらの化合物は可視光領域に吸収を持たないため、励起には紫外光の照射が必須である。人工的に紫外光を発生させるためには特殊な装置が必要であるのみならず、光が人体に有害という大きな欠点を抱えている。このような問題点を克服すべく、可視光照射により励起される光増感剤を利用する反応開発が注目を集めている。特に一電子酸化と一電子還元の間方に対して活性を示す光レドックス触媒を用いる反応は、1978年に R. M. Kellogg らによって初めて報告された。(Scheme 2.10)。<sup>[18]</sup> この手法はルテニウム触媒によってスルホニウムイオンの還元が促進されており、本触媒系はベンジルハライド等様々な基質への適用が達成されている。<sup>[19]</sup>



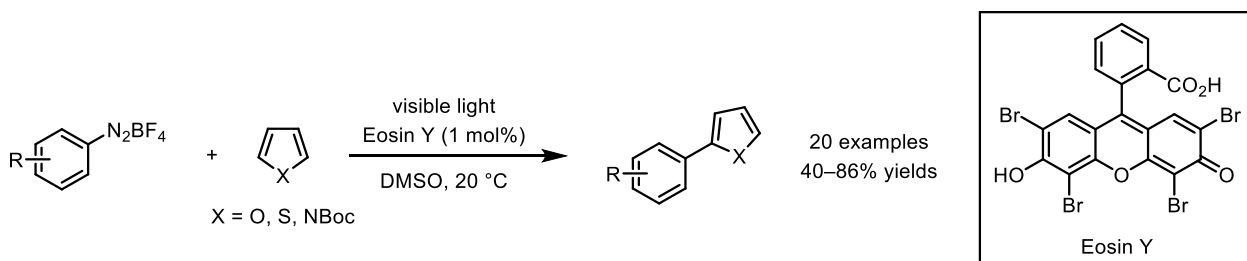
**Scheme 2.10.** Photomediated reduction of sulfonium ion.

また 1984 年には H. Cano-Yelo と A. Deronzier によって、光触媒を用いる Pschorr 反応が開発された (Scheme 2.11)。<sup>[20]</sup> ジアゾニウム化合物への直接照射では 10–20% 程度しか目的物が得られないのに対し、 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  を添加することで収率を大きく向上させることが可能である。



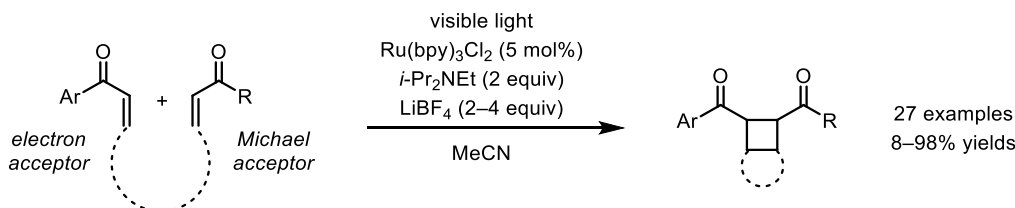
**Scheme 2.11.** Photocatalytic Pschorr reaction.

前述したジアゾニウム化合物への一電子移動に起因する結合形成反応は、分子内のみならず分子間においても達成されている。その例として、2012年に B. König らは安価で入手容易な有機光触媒を活用する、ジアゾニウム化合物とヘテロ環のカップリング反応を報告した (Scheme 2.12)。<sup>[21]</sup> 従来の熱的手法と比較して、本反応は遷移金属触媒や配位子などが不要かつ室温付近で進行するという利点を有している。



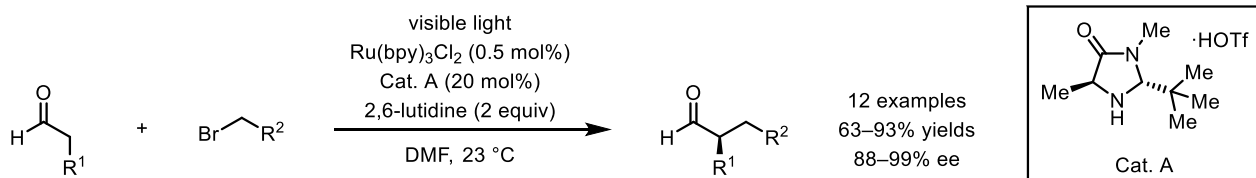
**Scheme 2.12.** Visible-light-mediated direct C-H arylation of heteroarenes with aryl diazonium salts.

カップリング反応の他に、[2+2]付加環化に対しても光レドックス触媒が有効であることが報告されている。T. P. Yoon らは、可視光を用いる分子内および分子間での[2+2]付加環化の開発に成功している (Scheme 2.13)。<sup>[22]</sup> 不飽和カルボニル化合物の置換基によって光触媒との反応性が変化するため、分子間反応においても目的とする付加環化が進行する。この反応で用いられた基質に対して紫外光を直接照射しても[2+2]付加環化は進行しないため、光増感剤特有の反応であると言える。



**Scheme 2.13.** [2+2] Cycloadditions *via* visible light photocatalysis.

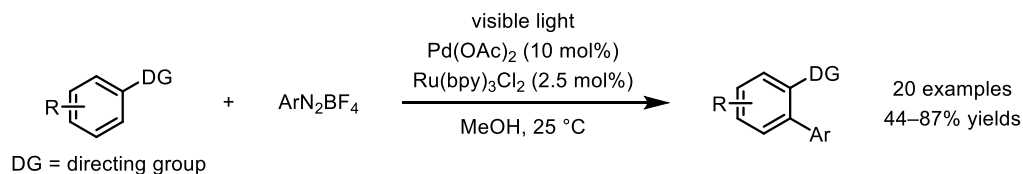
さらに、光反応は不斉合成への展開もなされている。D. W. C. MacMillan らはキラルアミンと光レドックス触媒を組み合わせることで、アルデヒド類の不斉 $\alpha$ -アルキル化反応を達成している (Scheme 2.14)。<sup>[23]</sup> 本手法は光触媒との一電子移動により生じる求電子性のラジカル種がエナミン中間体と反応することで進行する。この後、同様の反応系による不斉トリフルオロメチル化やベンジル化についても報告されており、カルボニル化合物の $\alpha$ 位に不斉を導入する上で非常に有用な手法である。<sup>[24]</sup>



**Scheme 2.14.** Direct asymmetric alkylation of aldehydes.

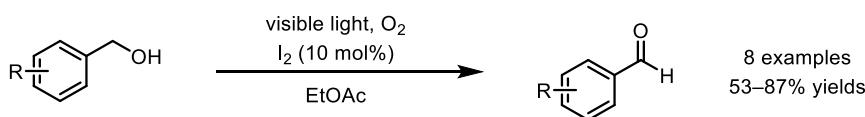
光レドックス触媒と遷移金属触媒を組み合わせた反応系による分子変換反応も、近年精力的に研究されている分野である。2011年に M. S. Sanford らによって報告された炭素-水素結合の直接的アリアル

化反応は、パラジウム触媒による C-H 活性化と続くラジカルの付加により三価のパラジウム種が生じた後、一電子酸化、さらに還元的脱離を経て進行していると考えられている (Scheme 2.15)。<sup>[25]</sup> さらに、翌年には銅触媒と光レドックス触媒を用いるボロン酸のトリフルオロメチル化反応の開発に成功している。<sup>[26]</sup>



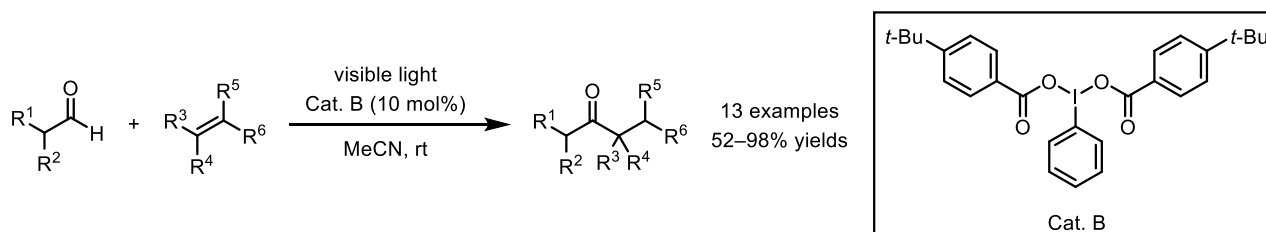
**Scheme 2.15.** C-H arylation with merger of Pd-catalyzed C-H functionalization and visible-light photocatalysis.

これまでに述べてきた光触媒に加えて、ヨウ素や超原子価ヨウ素化合物も可視光照射によりラジカル反応を引き起こすことが知られている。A. Itoh らは単体ヨウ素を触媒とするベンジル及びアリルアルコールの光酸素酸化により、対応するアルデヒド類合成法の開発を達成している (Scheme 2.16)。<sup>[27]</sup> 本反応はヨウ素のホモリシスにより生じたラジカルが、ベンジル位の水素ラジカルを引き抜くことで進行すると考えられている。



**Scheme 2.16.** Aerobic oxidation under visible light irradiation in the presence of catalytic iodine.

また、K. Maruoka らは、三価のヨウ素化合物を光触媒とするアシルラジカル生成法の開発に成功している (Scheme 2.17)。<sup>[28]</sup> 従来法と比較して加圧や加熱条件を必要としない穏和な反応であり、良好な収率で目的物が得られる優れた手法である。

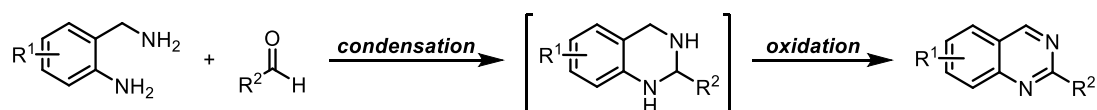


**Scheme 2.17.** C-H arylation with merger of Pd-catalyzed C-H functionalization and visible-light photocatalysis.

以上のように、可視光をエネルギー源として用いる分子変換反応は大きなポテンシャルを有しており、現在もなお発展途上の分野である。一方で、光触媒として主に用いられているルテニウムやイリジウムは高価であるため、大量合成には適していないという改善点も存在する。安価に入手可能な光触媒を活用する反応系についても研究されているが、未だにその適用範囲は限られている。このような背景より、著者は分子状酸素と光触媒を用いる新規分子変換反応の研究開発を行った。

### 第三章 新規酸化反応によるキナゾリン誘導体の合成

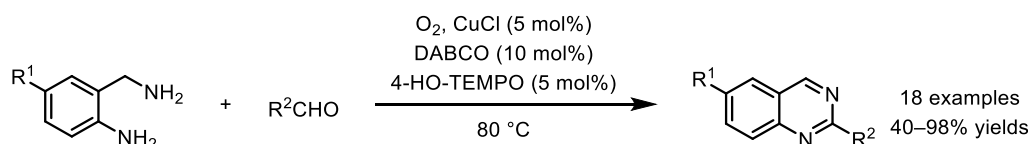
窒素原子を含むヘテロ環は生物学的および工業的に頻出かつ重要な構造である。<sup>[29]</sup> 特にキナゾリンは精力的に生物活性について研究されている構造であり、鎮静作用、抗けいれん作用、鎮咳作用、抗糖尿病作用などを示す有用な骨格である。<sup>[30]</sup> そのため、高血圧治療薬のプラゾシンや抗がん剤のエルロチニブのように、キナゾリン構造を有する医薬品も実際に販売されている。このような背景より、キナゾリン合成法の開発には大きな意義があり、様々な基質や反応条件を用いる手法が報告されている。<sup>[31]</sup> その方法論の一つとして、2-アミノベンジルアミン類とアルデヒド類を縮合させた後に酸化させる手法が知られている (Scheme 3.1)。<sup>[32]</sup> この反応は簡単にキナゾリン骨格を構築できる点で有用ではあるものの、これまでに報告されている例では酸化の段階に化学量論量以上の酸化剤 (DDQ、NaOCl、MnO<sub>2</sub>) や遷移金属触媒 (Cu、Ir) を用いる必要があった。このような背景を踏まえ、著者はより環境負荷低減型プロセスでのキナゾリン合成を達成すべく新規酸化法の開発を行った。



**Scheme 3.1.** Synthesis of quinazolines with 2-aminobenzylamines and aldehydes.

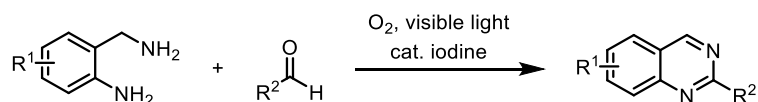
#### 第一節 触媒量のヨウ化マグネシウムを用いるキナゾリン類合成法

従来法を凌駕する酸化法を開発する上で、著者は酸化剤として分子状酸素に着目した。<sup>[33]</sup> キナゾリン合成に分子状酸素を活用する手法としては 2012 年に報告された W. Yu らによる例があるものの、遷移金属触媒や加熱条件が必要である (Scheme 3.2)。<sup>[32(b)]</sup>



**Scheme 3.2.** Copper catalyzed aerobic oxidative synthesis of quinazolines.

一方、著者の所属する研究室では光酸素存在下、安価かつ低毒性なヨウ素源を用いる酸化反応の開発に成功している。<sup>[34]</sup> アミンやアミドのような含窒素化合物を酸化できる本反応系はキナゾリン合成に適用可能であると考え、反応条件について検討を行った (Scheme 3.3)。

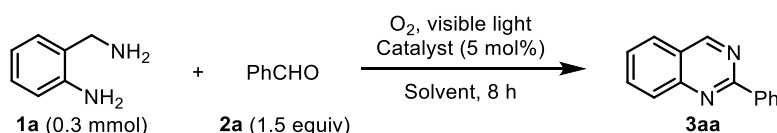


**Scheme 3.3.** Synthesis of quinazolines by aerobic photooxidation.

## 第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

新規キナゾリン合成法の開発を目指し、まずは反応条件について検討を行った (Table 3.1)。2-Aminobenzylamine (**1a**) と benzaldehyde (**2a**) を調査基質として用い、触媒量のヨウ素源および各種溶媒存在下、酸素雰囲気中にて可視光を外部照射することにより反応の進行を確認した。触媒をヨウ素に固定して溶媒の検討を行った結果、酢酸エチルを用いた際に 43%の収率で目的の 2-phenylquinazoline (**3aa**) が得られた (entries 1–6)。さらに触媒として様々なヨウ素源を使用して反応を行った。多くの触媒で反応の進行が確認でき、特にヨウ化マグネシウムを用いた場合に最も高い収率で目的物が生成した (entries 7–11)。超原子価ヨウ素である  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  では反応が進行しなかったことより、本酸化条件において三価のヨウ素は関与していないことが示唆された (entry 11)。これまで 1.5 当量用いていた benzaldehyde を 1 当量へと減量しても、収率は低下することなくキナゾリンの生成が確認された (entry 12)。

**Table 3.1.** Optimization of the reaction conditions.



Entry	Catalyst	Solvent	Yield (%)	Entry	Catalyst	Solvent	Yield (%)
1	I <sub>2</sub>	Hexane	0	7	HI	EtOAc	70
2	I <sub>2</sub>	EtOAc	43	8	NaI	EtOAc	26
3	I <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	3	9	MgI <sub>2</sub>	EtOAc	88
4	I <sub>2</sub>	DMF	5	10	Cl <sub>4</sub>	EtOAc	22
5	I <sub>2</sub>	MeOH	5	11	PhI(OAc) <sub>2</sub>	EtOAc	0
6	I <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O	5	12 <sup>[a]</sup>	MgI <sub>2</sub>	EtOAc	89

Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR. [a] Benzaldehyde (1.0 equiv) was used.

本手法の基質適用限界について調査すべく、最適化された条件において様々な置換基を有するアルデヒドを用い検討を行った (Table 3.2)。その結果、ベンズアルデヒドのパラ位にハロゲンやエステル、ニトリル、ニトロのような電子求引性基が存在しても目的物は高い収率で得られることが判明した (entries 2–6)。一方で中程度の電子供与性を有する *p*-anisaldehyde (**2ag**) を用いると酸化が抑制され、対応するキナゾリンが 21%得られるとともに、中間体であるジヒドロキナゾリン及びテトラヒドロキナゾリンの生成が確認された (entry 7)。さらに置換基がアルキル鎖の場合も電子求引性基と比較して反応の完結により長い時間を必要とした (entries 8–9)。メタ位やオルト位に置換基を有するアルデヒド類を反応基質とした際に良好な収率で目的物が得られたことより、ベンズアルデヒドの立体は反応に大きく影響しないと考えられる (entries 10–12)。興味深いことに、*m*-anisaldehyde (**2ak**) では酸化が抑制されることなく、対応するキナゾリンが 86%の収率で得られた (entry 11)。これらの結果は、キナゾリンの 2 位における電子密度が反応の進行に関与していることを示唆している。さらにピリジンやチオフエンのよう

なヘテロ環を有する基質についても、中程度から良好な収率で目的物が得られた (entries 13–14)。しかしながら、propionaldehyde のような脂肪族アルデヒドでは反応は全く進行しなかった。

**Table 3.2.** Synthesis of quinazolines by the reaction of **1a** with various substituted aldehydes (**2**).

Nc1cccc(NC1) + ArCHO >> [O2, visible light, MgI2 (5 mol%), EtOAc] c1ccc2nc3ccccc3n2n1-Ar

**1a** (0.3 mmol)      **2** (1 equiv)      **3**

Entry	Product	Time (h)	Yield (%)		Entry	Product	Time (h)	Yield (%)
1		8	87		8		20	93
2		8	83		9		20	89
3		8	80		10		15	80
4		15	95		11		24	86
5		15	89		12		30	85
6		15	94		13		20	96
7		72	21		14		20	51

Isolated yields.

次に、置換基が導入されたベンジルアミン類を用いて検討を行った (Table 3.3)。様々な位置にメトキシやハロゲンが存在していても反応は進行し、対応するキナズリン誘導体が中程度から良好な収率で得られた (entries 1–4)。

**Table 3.3.** Synthesis of quinazolines by the reaction of various substituted 2-aminobenzylamines (**1**) with **2a**.

Entry	Product	Time (h)	Yield (%)	Entry	Product	Time (h)	Yield (%)
1		24	61	3		20	89
2		20	96	4		24	86

Isolated yields.

## 第二項 反応機構

本反応のメカニズムを解明すべく、様々なコントロール実験を行った (Table 3.4)。無触媒条件、アルゴン雰囲気下、遮光条件下では反応が全く進行しなかったことより、本反応におけるヨウ素源、酸素および可視光照射の必要性が確認された (entries 2–4)。さらにラジカル阻害剤である 2,6-di-*tert*-butyl-*p*-cresol (BHT) や 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (TEMPO) を添加することで反応が大きく抑制された (entry 5–6)。以上の検討においてテトラヒドロキナゾリンの生成が確認できたことより、続く酸化段階においてこれらの要素が必須であることが示唆された。

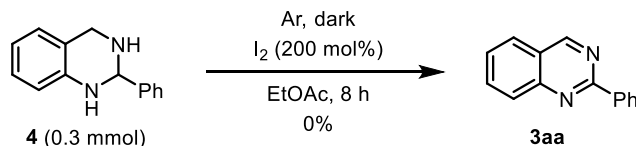
**Table 3.4.** Control experiments.

Entry	Change from standard conditions	Yield (%)
1	-	89
2	Without MgI <sub>2</sub>	0
3	Under argon atmosphere	0
4	In the dark	0
5	With BHT (10 mol%)	3
6	With TEMPO (10 mol%)	trace

Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR.

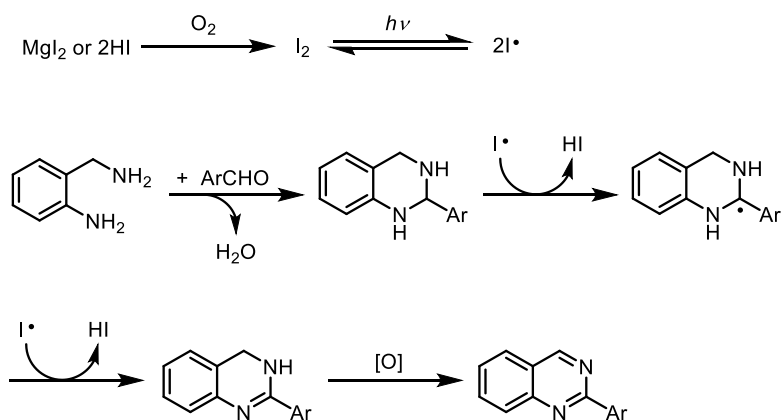


さらなる知見を得るため、アルゴン雰囲気下、遮光条件において化合物 **4** に対して 2 当量のヨウ素を用いて酸化反応が進行するか確認を行った (Scheme 3.4)。その結果キナゾリンは生成しなかったことより、本反応系中で一時的に生成すると考えられるヨウ素が活性種として酸化反応を促進している可能性は否定された。



**Scheme 3.4.** Oxidation of 2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**4**) with  $\text{I}_2$ .

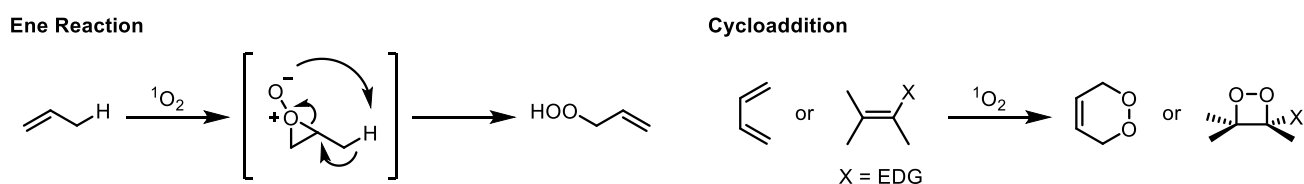
以上の検討結果を踏まえて、本反応のメカニズムを次のように考えている (Scheme 3.5)。最初に触媒は酸素酸化によりヨウ素へと変換され、さらにホモリシスを起こしてラジカル種となる。一方で反応基質である 2-アミノベンジルアミンとアルデヒドが素早く縮合し、テトラヒドロキナゾリンが生じる。テトラヒドロキナゾリンはヨウ素ラジカルと反応することでラジカル中間体へと変換されるが、脂肪族アルデヒドや *p*-anisaldehyde を用いた際はこの中間体の安定性が充分ではないために反応が上手く進行しないと考えられる。その後、生成したラジカル種はさらに酸化されることでジヒドロキナゾリンを経て、最終的にキナゾリンが生成する。<sup>[35]</sup>



**Scheme 3.5.** Plausible reaction mechanism.

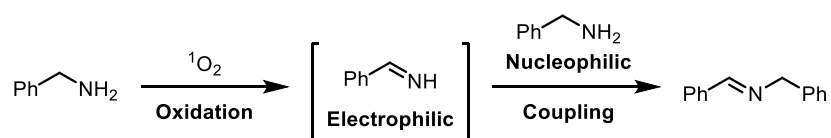
## 第二節 一重項酸素を活用するキナゾリン類合成法

前節で示したように、著者は触媒量のヨウ素源を使用する環境調和型プロセスでのキナゾリン合成を達成している。しかしながら、*p*-anisaldehyde や脂肪族アルデヒドを用いた場合に反応効率が著しく低下してしまうという改善点を有していた。これは反応がラジカル機構で進行することに起因していると考え、一電子移動を介さない新たな手法を開発すべく、著者は一重項酸素を用いる酸化法に着目した。三重項酸素より高エネルギー状態である一重項酸素は反応性が高く、有名な反応としてはエン反応やペリ環状反応（付加環化）が知られている（Scheme 3.6）。<sup>[36]</sup> さらにスルフィドやアミンの酸化に対しても一重項酸素は効果的である。<sup>[37]</sup>



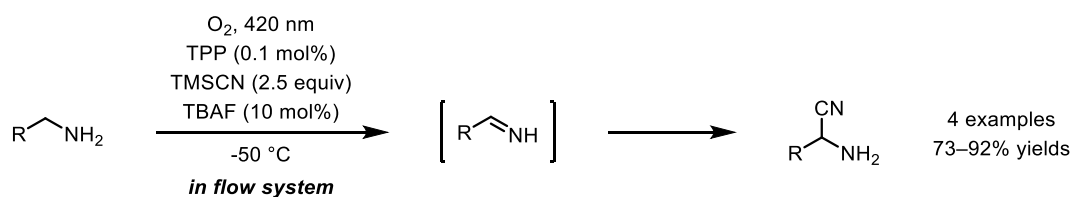
**Scheme 3.6.** Typical singlet oxygen reactions.

一重項酸素は様々な方法によって生成することが可能であり、過酸化水素と次亜塩素酸塩を反応させる手法、有機過酸化物の熱分解、オゾニドの分解、光増感剤を用いる手法などが知られている。この中で専ら使用されるのは光化学的な方法であり、その理由として三重項酸素を酸素源として使用できる点、必要な光触媒がごく僅かであるため系を複雑にしない点が挙げられる。光触媒と酸素を用いる一重項酸素発生条件下において、先に述べたアミン類の酸化反応が進行することは既に報告されている。しかし、ベンジルアミンのような 1 級アミンを反応基質として用いた場合、酸化的カップリング反応が素早く進行することにより *N*-ベンジリデンベンジルアミンが生成してしまい、他の反応に適用することが困難だった（Scheme 3.7）。



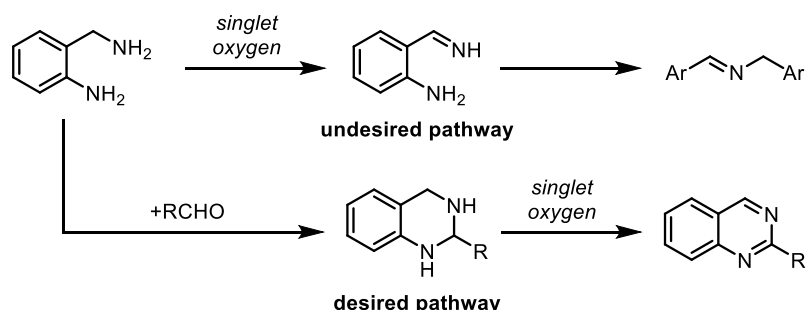
**Scheme 3.7.** Oxidative coupling of primary amines.

この酸化的カップリング反応を制御する方法論として、2014 年に P. H. Seeberger らはフローシステムを利用した 1 級アミン類の酸化的シアノ化反応を報告している（Scheme 3.8）。<sup>[38]</sup> 本手法は収率よく目的物が得られるものの特殊な装置や低温条件が必須であり、穏和な条件では *N*-ベンジリデンベンジルアミン類の生成を抑えることは出来なかった。



**Scheme 3.8.** Oxidative cyanation of primary amines using singlet oxygen.

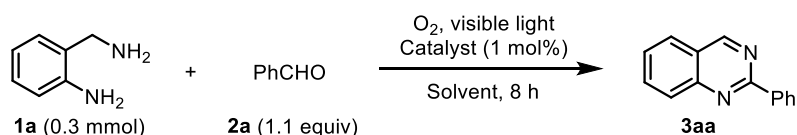
以上のように一重項酸素存在下、穏和な条件で 1 級アミン類の酸化のカップリング反応を抑制した反応開発は困難である。前項で示した 2-アミノベンジルアミンとアルデヒドを用いるキナゾリン合成に一重項酸素を用いた場合も、副反応として *N*-ベンジリデンベンジルアミン類が生成する可能性がある (Scheme 3.9)。しかし、アミン類の酸化反応よりも早い段階でアルデヒドとの縮合反応が進行すれば、目的とするキナゾリンが得られるという仮説の下、反応条件の検討を行った。



**Scheme 3.9.** Working hypothesis.

### 第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

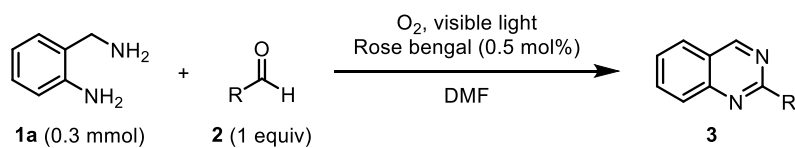
初めに反応条件の最適化を行った (Table 3.5)。反応基質として 2-aminobenzylamine (**1a**) と benzaldehyde (**2a**) を各種溶媒に溶解し、光触媒存在下、酸素雰囲気中にて可視光を外部照射することで検討を行った。溶媒のスクリーニングにより、非プロトン性高極性溶媒の *N,N*-dimethylformamide (DMF) や dimethyl sulfoxide (DMSO) が反応に適していると判明した (entries 1–6)。これは触媒である rose bengal の溶解性が影響していると考えられる。この際に副生すると考えていた *N*-ベンジリデンベンジルアミン類は全く生成しなかったことから、仮説通りアルデヒドとの縮合は十分に素早く進行していることが確認できた。さらに様々な光触媒を用いて検討を行ったが、収率の改善には至らなかった (entries 7–11)。これまでの検討において、キナゾリンの他に中間体と考えられるジヒドロキナゾリンやテトラヒドロキナゾリンの生成が確認されたため、反応時間の延長により収率の向上を目指した。その結果、反応時間を 12 時間へと延長することにより、87%の収率で目的物を得ることに成功した (entry 12)。さらに基質や触媒の量について精査したところ、アルデヒドを 1 当量、rose bengal を 0.5 mol%へと減量しても収率は低下することなくキナゾリンが生成したため、entry 14 の条件を用いて基質適用限界の検討を行うことにした (entries 13–14)。

**Table 3.5.** Optimization of the reaction conditions.

Entry	Catalyst	Solvent	Yield (%)	Entry	Catalyst	Solvent	Yield (%)
1	Rose bengal	MeCN	6	8	Erythrosin B	DMF	37
2	Rose bengal	CHCl <sub>3</sub>	1	9	Methylene blue	DMF	2
3	Rose bengal	<i>i</i> -PrOH	4	10	Anthraquinone	DMF	6
4	Rose bengal	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O	3	11	9,10-DCA	DMF	6
5	Rose bengal	DMF	48	12 <sup>[a]</sup>	Rose bengal	DMF	87
6	Rose bengal	DMSO	45	13 <sup>[a,b]</sup>	Rose bengal	DMF	86
7	Eosin Y	DMF	15	14 <sup>[a,b,c]</sup>	Rose bengal	DMF	88

Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR. [a] The reaction was conducted for 12 hours. [b] Benzaldehyde (1.0 equiv) was used. [c] Rose bengal (0.5 mol%) was used as a photocatalyst.

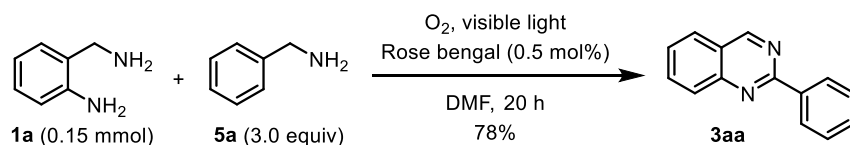
様々なアルデヒド類を用いてキナゾリン誘導体の合成を試みた結果、ベンズアルデヒドのパラ位に種々の電子求引性基が存在する場合でも、対応するキナゾリンが高収率で得られた (Table 3.5, entries 2–6)。さらに前項で述べたヨウ化マグネシウムを用いる反応とは対照的に、*p*-anisaldehyde を用いた際にも反応は良好に進行した (entry 7)。この結果は本反応が前例と異なる反応機構で進行していることを支持している。さらにメチル基がパラ、メタ、オルトのいずれに存在していても、対応するキナゾリンが高い収率で得られた (entries 8–10)。ピリジンやチオフェンのようなヘテロ環、さらには脂肪族アルデヒドを用いた場合でも目的物の生成が確認された (entries 11–14)。

**Table 3.6.** Synthesis of quinazolines by the reaction of **1a** with various substituted aldehydes (**2**).

Entry	Product	Time (h)	Yield (%)	Entry	Product	Time (h)	Yield (%)		
1		<b>3aa</b>	12	81	8		<b>3ai</b>	12	90
2		<b>3ab</b>	20	92	9		<b>3aj</b>	12	86
3		<b>3ac</b>	12	89	10		<b>3al</b>	24	82
4		<b>3ad</b>	12	89	11		<b>3am</b>	12	74
5		<b>3af</b>	40	80	12		<b>3an</b>	63	66
6		<b>3ae</b>	12	78	13		<b>3ao</b>	12	72
7		<b>3ag</b>	12	81	14		<b>3ap</b>	12	81

Isolated yields.

さらなる基質適用範囲の拡大を目指して、アルデヒドの代わりにベンジルアミンを用いるキナズリン合成について検討を行った (Scheme 3.10)。最適化された反応条件を基にアミンの当量や濃度について検討した結果、78%の収率で目的物を得ることに成功した。

**Scheme 3.10.** Synthesis of quinazoline by the reaction of **1a** with benzylamine (**5a**).

次に、ベンジルアミン類の置換基効果について検討を行った (Table 3.7)。その結果、置換基の性質や位置に関わらず中程度から良好な収率で対応するキナゾリン誘導体を得ることに成功した (entries 1–6)。

**Table 3.7.** Synthesis of quinazolines by the reaction of **1a** with various substituted benzylamines (**5**).

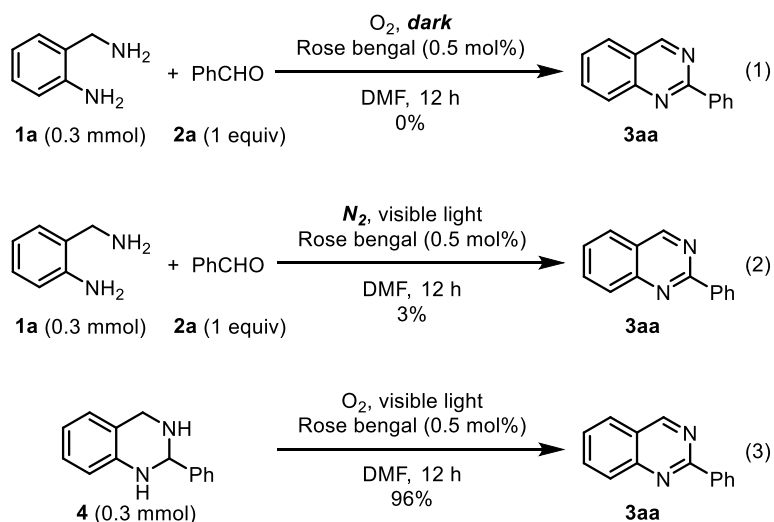
Reaction scheme showing the synthesis of quinazolines **3** from **1a** (0.15 mmol) and **5** (3.0 equiv) under conditions: O<sub>2</sub>, visible light, Rose bengal (0.5 mol%), DMF, 20 h.

Entry	Product	Yield (%)	Entry	Product	Yield (%)
1		<b>3ab</b> 73	4		<b>3al</b> 68
2		<b>3ag</b> 66	5		<b>3ah</b> 87
3		<b>3ai</b> 73	6		<b>3aq</b> 61

Isolated yields.

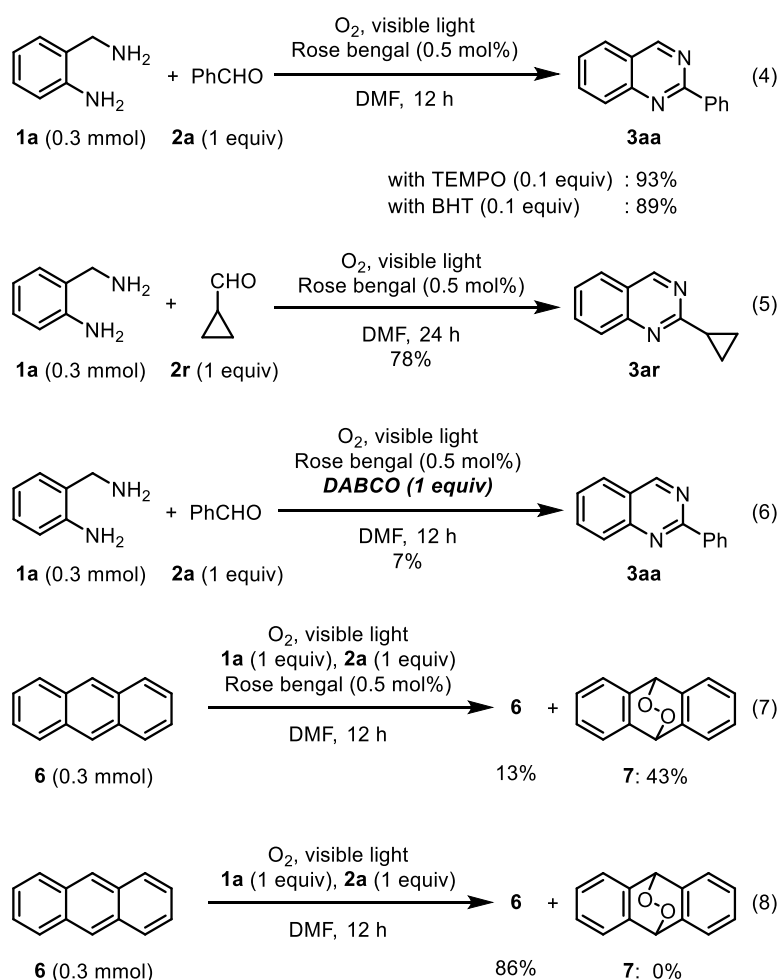
## 第二項 反応機構

本手法における酸化反応は一重項酸素により進行していると推察しているが、詳細なメカニズムを解明するためにコントロール実験を行った。遮光条件下や窒素雰囲気下では反応がほとんど進行しなかったことから、可視光と酸素は反応促進に必須であることがわかった (Scheme 3.11, eq. 1–2)。また中間体と考えられる化合物 **4** を反応基質とした場合、目的物が 96%の収率で得られた (eq. 3)。



**Scheme 3.11.** Control experiments.

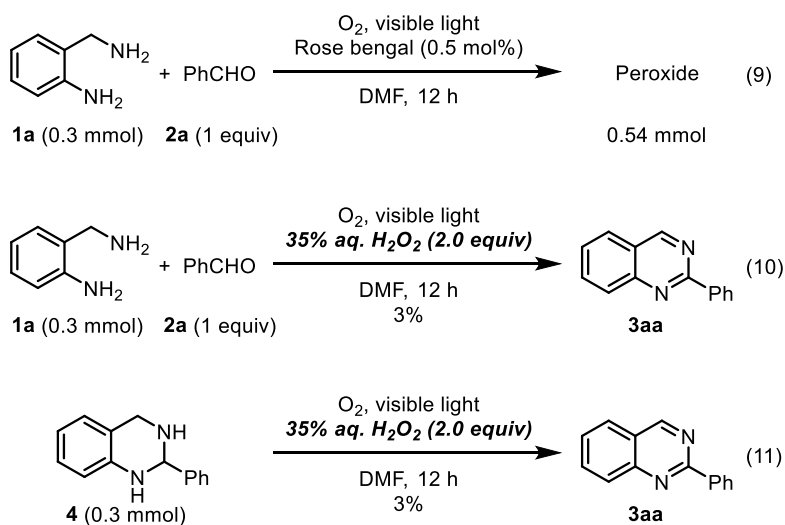
次に、本反応がラジカル機構を含んでいるか確認すべく検討を行った。ラジカル阻害剤である TEMPO や BHT を添加しても反応は抑制されることなく、目的物の生成が確認された (Scheme 3.12, eq. 4)。さらに、cyclopropanecarboxaldehyde (**2r**) を用いて反応を行った (eq. 5)。ラジカル種が中間体として生じる場合、生成物としてシクロプロパン部位が開環した化合物が得られる。しかしながら、結果として環状構造が保持された化合物 **3ar** が良好な収率で得られたと共に、2-propylquinazoline のような化合物の生成は確認されなかった。以上の検討結果は、本反応がラジカル中間体を経ることなく進行していることを強く示唆している。一方で、一重項酸素失活剤である DABCO を添加すると、目的物の収率は大幅に低下した (eq. 6)。そこで、一重項酸素の捕捉を目的に anthracene (**6**) を加えて反応を行った (eq. 7-8)。<sup>[39]</sup> 光触媒存在下、anthracene が一重項酸素と反応した 9,10-dihydro-9,10-epidioxyanthracene (**7**) の生成が確認できた。対して無触媒条件では化合物 **7** は得られなかった。これらの結果を総括すると、本反応は光触媒によって生成される一重項酸素によって進行していると推察できる。



**Scheme 3.12.** Analysis of the reaction mechanism.

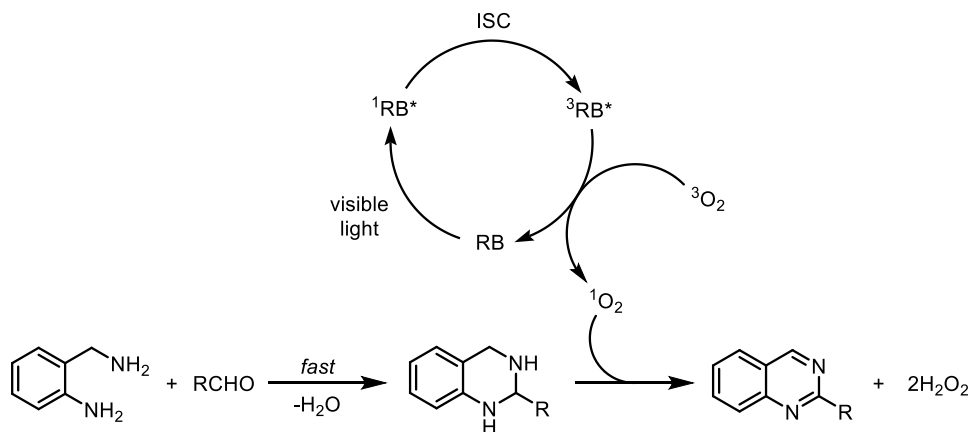
さらに反応機構の裏付けを行うべく反応後の溶液を用いてヨードメトリーを行った結果、生成物に対して約 2 倍量の過酸化物が確認された (Scheme 3.13, eq. 9)。これは一重項酸素が酸化後に過酸化水素へと変換されているためだと考えられる。そこで、副生している過酸化水素が酸化剤として働いている

かを確認すべく反応を行った (eq. 10–11)。その結果、両反応において目的物は少量しか生じなかったため、過酸化水素が主な酸化剤ではないと考えられる。



**Scheme 3.13.** Evaluation of the oxidant.

以上の実験結果より、本反応のメカニズムを次のように考えている (Scheme 3.14)。はじめに2-アミノベンジルアミンとアルデヒドが素早く縮合することで、テトラヒドロキナゾリンが生成する。一方で可視光照射により励起された rose bengal は項間交差 (ISC) により三重項励起状態になった後、一重項酸素を生じると共に基底状態に戻る。この時生成した一重項酸素はテトラヒドロキナゾリンを酸化し、目的物と過酸化水素が生成する。

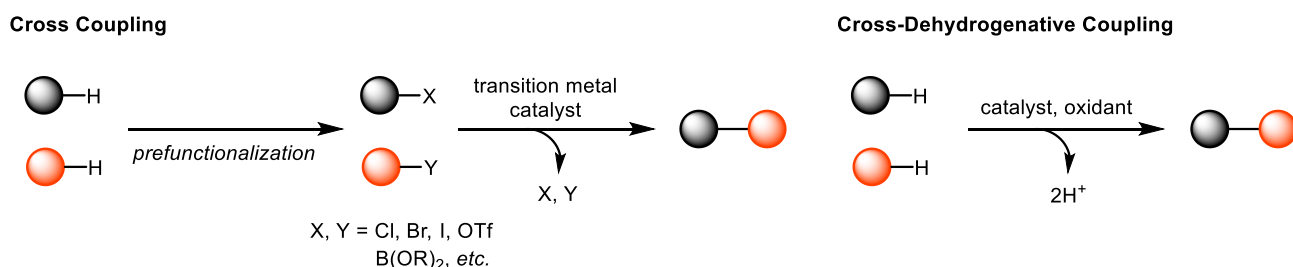


**Scheme 3.14.** Plausible reaction mechanism.



## 第四章 有機光触媒を用いる脱水素型クロスカップリング法

様々な有機化合物の合成において炭素-炭素あるいは炭素-ヘテロ原子結合形成反応は必要不可欠であり、これまでも数多くの手法が開発されている。その方法論の一つとしてクロスカップリング反応が知られている (Scheme 4.1)。この手法は適切な遷移金属触媒や反応条件を用いることで多様な基質において結合形成が可能であり、非常に有用な反応であると言える。<sup>[40]</sup> しかしながら、反応基質の一方あるいは両方にハロゲンやトリフラート、ホウ素などの誘導基を事前に導入する段階が必須であり、またこれらの置換基は多くの場合カップリング後に廃棄物となる。このような問題点を解決した新規結合形成反応として、近年脱水素型クロスカップリング法が精力的に研究されている。<sup>[41]</sup> この cross-dehydrogenative coupling (CDC) 反応は炭素-水素結合や窒素-水素結合のように活性化されていない基質を用いて直接炭素-炭素結合や炭素-窒素結合を形成する手法であり、従来のクロスカップリングと比較してアトムエコノミーやステップエコノミーの観点から利点がある。

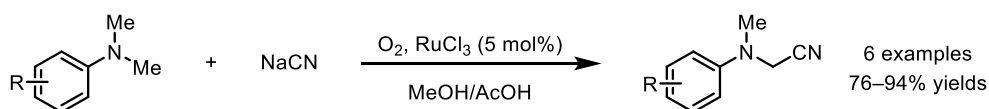


**Scheme 4.1.** Difference between cross coupling and cross-dehydrogenative coupling.

CDC 反応は酸化的に結合を形成する反応であり、用いられる酸化剤は多岐にわたる。その中でも特に分子状酸素を酸化剤とする手法は副産物が理論上水のみであり、理想的な反応形式である。以上の観点より、著者は光酸素酸化条件を用いる脱水素型クロスカップリング反応への展開を試みた。

### 第一節 三級アミン類と炭素求核剤を用いる脱水素型炭素-炭素結合形成反応

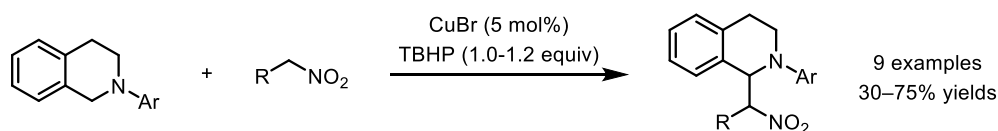
CDC 反応によって三級アミン類の窒素の  $\alpha$  位に炭素求核剤を導入することが出来れば、合成的に有用な Mannich タイプの生成物を酸化度の低い基質から容易に合成可能となる。アミンの酸化と続く求核剤の付加反応は、2003 年に S. Murahashi らが塩化ルテニウムを用いることで達成している (Scheme 4.2)。<sup>[42]</sup>



**Scheme 4.2.** Oxidative cyanation of tertiary amines.

また、2005 年に C.-J. Li らは銅触媒を用いる C(sp<sup>3</sup>)-H 結合同士の CDC 反応を報告した (Scheme 4.3)。<sup>[43]</sup> しかしながらこの手法は遷移金属触媒が必須であり、また酸化剤として過酸化物 (*tert*-butyl

hydroperoxide) を化学量論量以上用いる必要があった。

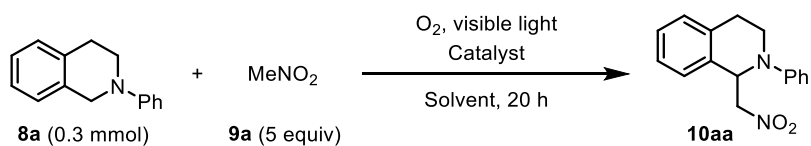


**Scheme 4.3.** Copper-catalyzed nitro-Mannich type reaction.

その後、ルテニウムや鉄、バナジウム、ロジウム、金のような遷移金属触媒を用いる手法<sup>[44]</sup>や光触媒による手法<sup>[45]</sup>、さらにメタルフリーな反応として  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  や  $\text{DDQ}$  を酸化剤とする手法<sup>[46]</sup>が報告されている。しかしながら触媒的かつメタルフリーな反応は限られており、その開発には大きな意義がある。<sup>[47]</sup> このような背景を踏まえ、著者は光酸素酸化条件における環境調和型炭素-炭素結合形成反応を開発すべく検討を行った。

### 第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

初めに反応条件の検討を行った (Table 4.1)。2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) を調査基質とし、光触媒と  $\text{MeNO}_2$  (**9a**) 存在下、酸素雰囲気中にて可視光を 20 時間外部照射することで目的とする炭素-炭素結合形成反応が進行するか確認した。反応溶媒について検討を行った結果、アルコール系溶媒、特にメタノールを用いた際に最も良好な収率で目的の aza-Henry 生成物 **10aa** が得られた (entries 1–9)。また、光触媒を変更した場合はいずれも良好な収率で目的物が得られたが、最も効果的であった 2-chloroanthraquinone を最適触媒とした (entries 10–12)。さらに触媒量や炭素求核剤の当量について検討を行った結果、光触媒は 7 mol%、 $\text{MeNO}_2$  は 5 当量が最適であった (entries 13–17)。本反応は空気中の酸素濃度において良好な収率で目的物が得られたが、反応時間を短縮すべく以降の一般化検討では酸素雰囲気中にて反応を行った。(entry 18)。

**Table 4.1.** Optimization of the reaction condition.

Entry	Catalyst (mol%)	Solvent	Yield (%)	Entry	Catalyst (mol%)	Solvent	Yield (%)
1	AQN-2-CO <sub>2</sub> H (10)	Hexane	24	10	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	MeOH	82
2	AQN-2-CO <sub>2</sub> H (10)	EtOAc	11	11	2-Ph-AQN (10)	MeOH	73
3	AQN-2-CO <sub>2</sub> H (10)	CHCl <sub>3</sub>	37	12	2-Cl-AQN (10)	MeOH	86
4	AQN-2-CO <sub>2</sub> H (10)	DMF	61	13	2-Cl-AQN (15)	MeOH	84
5	AQN-2-CO <sub>2</sub> H (10)	MeCN	47	14	2-Cl-AQN (7)	MeOH	93 (80)
6	AQN-2-CO <sub>2</sub> H (10)	<i>i</i> -PrOH	60	15	2-Cl-AQN (5)	MeOH	88
7	AQN-2-CO <sub>2</sub> H (10)	MeOH	68	16 <sup>[a]</sup>	2-Cl-AQN (7)	MeOH	80
8	AQN-2-CO <sub>2</sub> H (10)	AcOH	2	17 <sup>[b]</sup>	2-Cl-AQN (7)	MeOH	93
9	AQN-2-CO <sub>2</sub> H (10)	H <sub>2</sub> O	28	18 <sup>[c]</sup>	2-Cl-AQN (7)	MeOH	84

Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR. Number in parentheses is isolated yield. [a] Reaction was conducted with MeNO<sub>2</sub> (3 equiv). [b] Reaction was conducted with MeNO<sub>2</sub> (10 equiv). [c] Reaction was conducted under air atmosphere.

最適化された条件を用いて、本反応の基質適用限界について検討を行った (Table 4.2)。炭素求核剤として MeNO<sub>2</sub>、EtNO<sub>2</sub> および *n*-PrNO<sub>2</sub> を用いた場合、テトラヒドロイソキノリンの *N*-アリアル基上に電子求引性基または電子供与性基が存在していても目的の aza-Henry 生成物を中程度から良好な収率で得ることに成功した (entries 1–12)。触媒と生成物の分離が困難な場合、塩基性溶液により処理することで容易に除去可能な AQN-2-CO<sub>2</sub>H を触媒として用いた。総じて MeNO<sub>2</sub> よりも EtNO<sub>2</sub> や *n*-PrNO<sub>2</sub> を使用した際に収率が低下していたことより、炭素求核剤の反応部位における立体障害が収率に影響していると考えられる。また、6,7-dimethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8e**) を基質として用いると、中程度の収率で目的物 **10ea** が得られた (entry 13)。Acetone (**9d**) や 2-butanone (**9e**) を炭素求核剤とした場合、L-proline や acetic acid を添加剤として用いることで求核性が改善され、中程度の収率で Mannich 生成物が得られた (entries 14–15)。さらに indole も本反応に適応可能であり、低収率ながらも炭素-炭素結合の形成が観測できた (entry 16)。N,N-Dimethyl-*p*-toluidine を基質として用いた際は MeNO<sub>2</sub> を溶媒量用いることで反応が進行した (entry 17)。

**Table 4.2.** CDC reaction of tertiary amines with carbon nucleophiles.

$$\text{8 (0.3 mmol)} + \text{NuH (9)} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{O}_2, \text{ visible light}, \text{ 2-Cl-AQN (7 mol\%)}} \text{10}$$

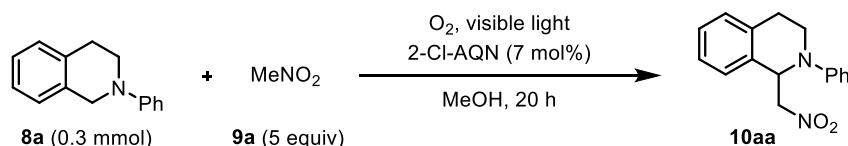
Entry	Substrate	NuH (equiv)		Time (h)	Product		Yield (%)	
1		MeNO <sub>2</sub> (5)	<b>9a</b>	20		R = H	<b>10aa</b>	80
2		EtNO <sub>2</sub> (5)	<b>9b</b>	20		R = Me	<b>10ab</b>	50 <sup>[a]</sup>
3		<i>n</i> -PrNO <sub>2</sub> (5)	<b>9c</b>	5		R = Et	<b>10ac</b>	56 <sup>[b,c]</sup>
4		MeNO <sub>2</sub> (5)	<b>9a</b>	30		R = H	<b>10ba</b>	73
5		EtNO <sub>2</sub> (5)	<b>9b</b>	30		R = Me	<b>10bb</b>	50 <sup>[d]</sup>
6		<i>n</i> -PrNO <sub>2</sub> (5)	<b>9c</b>	20		R = Et	<b>10bc</b>	36 <sup>[a,b]</sup>
7		MeNO <sub>2</sub> (5)	<b>9a</b>	30		R = H	<b>10ca</b>	76
8		EtNO <sub>2</sub> (5)	<b>9b</b>	30		R = Me	<b>10cb</b>	56 <sup>[a,b]</sup>
9		<i>n</i> -PrNO <sub>2</sub> (5)	<b>9c</b>	20		R = Et	<b>10cc</b>	59 <sup>[b,e]</sup>
10		MeNO <sub>2</sub> (5)	<b>9a</b>	30		R = H	<b>10da</b>	64
11		EtNO <sub>2</sub> (5)	<b>9b</b>	30		R = Me	<b>10db</b>	46 <sup>[f]</sup>
12		<i>n</i> -PrNO <sub>2</sub> (5)	<b>9c</b>	20		R = Et	<b>10dc</b>	55 <sup>[b,g]</sup>
13		MeNO <sub>2</sub> (5)	<b>9a</b>	20			<b>10ea</b>	47
14		Acetone (5)	<b>9d</b>	20		R = Me	<b>10ad</b>	53 <sup>[h]</sup>
15		2-Butanone (5)	<b>9e</b>	20		R = Et	<b>10ae</b>	49 <sup>[b,i]</sup>
16		Indole (3)	<b>9f</b>	40			<b>10af</b>	31
17		MeNO <sub>2</sub> (3 mL)	<b>9a</b>	20			<b>12</b>	21 <sup>[j]</sup>

Isolated yields. [a] dr = 62:38. [b] AQN-2-CO<sub>2</sub>H (7 mol%) was used instead of 2-Cl-AQN. [c] dr = 60:40. [d] dr = 68:32. [e] dr = 61:39. [f] dr = 63:37. [g] dr = 59:41. [h] DMF (3 mL) was used as solvent and L-proline (10 mol%) was added. [i] L-proline (50 mol%) and AcOH (1 equiv) were added. [j] MeNO<sub>2</sub> (3 mL) was used as solvent and AcOH (5 equiv) was added.

## 第二項 反応機構

次に本反応の反応機構を解明すべく、様々な条件にて検討を行った (Table 4.3)。酸素の代わりに不活性ガスであるアルゴン雰囲気中にて反応を行ったところ、目的物が 50%の収率で得られた (entry 2)。さらに無触媒条件下においても反応の進行が確認できたことより、本反応では求核剤である MeNO<sub>2</sub> が酸化剤としても働いていることが示唆される (entries 3–4)。一方で遮光条件下では反応が進行せず、原料回収となった (entry 5)。以上の結果から本反応には可視光照射が必須であり、分子状酸素及び光増感剤は反応の促進に影響していることが判明した。さらにラジカル阻害剤である TEMPO を 1 当量加えると 14%の収率でしか目的物が得られなかったことより、アミンの酸化はラジカル機構を含んでいると考えられる (entry 6)。

**Table 4.3.** Control experiments.



Entry	Change from standard conditions	Yield (%)
1	-	93
2	Under argon atmosphere	50
3	Without 2-Cl-AQN	46
4	Without 2-Cl-AQN, 40 h	71
5	In the dark	0
6	With TEMPO (1 equiv)	14

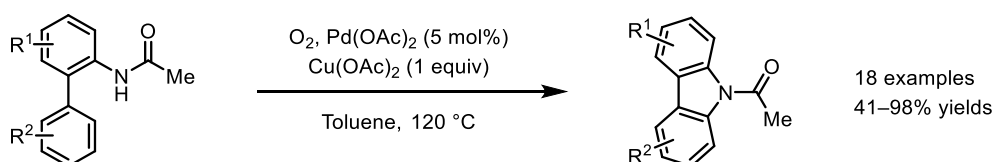
Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR.

これまでの検討結果より、本反応の想定メカニズムを示す (Scheme 4.4)。反応機構としては、光触媒がアミンを酸化する経路 (Path A) とニトロメタンがアミンを酸化する経路 (Path B) の二通りが考えられる。Path Aでは可視光照射により励起されたAQNとアミンの間で一電子移動が進行し、ラジカルカチオン**13**が生成する。ラジカルアニオンとなった触媒は酸素、あるいはニトロメタンによって酸化されることで触媒サイクルが成立する。一方で基質はさらに酸化されてイミニウムイオン**14**へと変換された後、求核剤が付加することで目的とする炭素-炭素結合が形成される。光増感剤が存在しない場合でも反応が進行することから、Path Bではアミンとニトロメタンが電荷移動錯体 (electron-donor-acceptor complex) を形成すると考えられる。このEDA錯体が可視光を吸収することで電子移動が起こり、テトラヒドロイソキノリンがラジカルカチオン**13**へと変換される。<sup>[48]</sup> その際に副生するニトロメタンのラジカルアニオンは酸素との間で電子移動を起こし、ニトロメタンとスーパーオキシドアニオンラジカルが生じる。<sup>[49]</sup> O<sub>2</sub><sup>-</sup>により化合物**13**はイミニウムイオン**14**へと変換された後にMeNO<sub>2</sub>が付加することで目的物**10**が得られると考えられる。



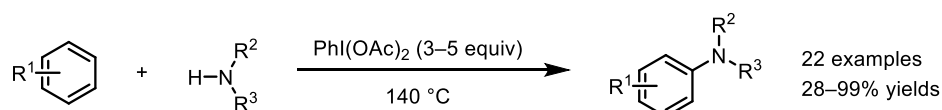
## 第二節 有機光触媒を用いる炭素–水素結合の触媒的アミノ化反応

アミノ基が導入された芳香環およびヘテロ環は医薬品や農薬、有機材料などに頻出の構造であり、その合成法も古くから研究されている。<sup>[50]</sup> 有名な手法として、銅塩による Ullmann 反応やパラジウム触媒を用いる Buchwald-Hartwig クロスカップリングが知られている。<sup>[51]</sup> しかしながら、これらの反応は本章の冒頭で記したように、反応点に置換基が導入された芳香族化合物が必須である。その為、より効率的な手法の開発を目的として誘導基の導入が不要な CDC 反応による炭素–水素結合の直接的アミノ化反応が盛んに研究されている。特に芳香環の C(sp<sup>2</sup>)–H 活性化による触媒的アミノ化反応は、2005 年に S. L. Buchwald らによって初めて報告された (Scheme 4.5)。<sup>[52]</sup> この反応では加熱条件下、再酸化剤として Cu(OAc)<sub>2</sub> を用いることにより、収率よく分子内 C–H アミノ化が進行する。この後、様々な配向基や遷移金属触媒による分子内および分子間 C–H アミノ化反応の開発が達成されている。<sup>[53]</sup>

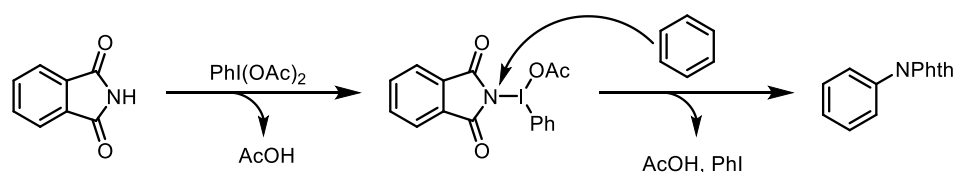


**Scheme 4.5.** Intramolecular amination *via* CDC reaction.

一方、配向基が存在しない単純な芳香環やヘテロ環に対する分子間でのアミノ化についても研究がなされている。その例として、2011 年に S. Chang らは超原子価ヨウ素を用いた分子間炭素–窒素結合形成反応について報告している (Scheme 4.6)。<sup>[54]</sup> 本手法は PhI(OAc)<sub>2</sub> がアミンを活性化することで、芳香族求電子置換反応が進行し目的物が生成すると考えられている。その為、電子求引性基が存在する芳香環には適用できない点が課題であった。

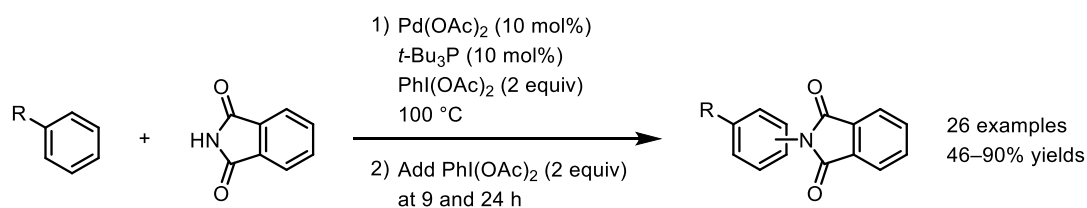


### Proposed path of oxidative arene imidation



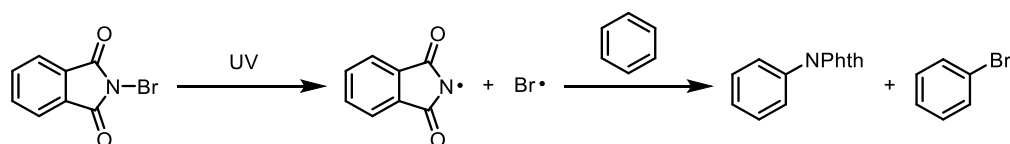
**Scheme 4.6.** Intermolecular oxidative C–N bond formation under metal-free conditions.

さらに基質適用範囲が拡大された方法として、2013 年に J. F. Hartwig らはパラジウム触媒と超原子価ヨウ素試薬を組み合わせた C–H アミノ化反応を報告している (Scheme 4.7)。<sup>[55]</sup> この手法ではハロゲンが導入された芳香環に対してもアミノ化が可能であるものの、多量の酸化剤が必須かつ位置選択性に改善の余地が残されている。



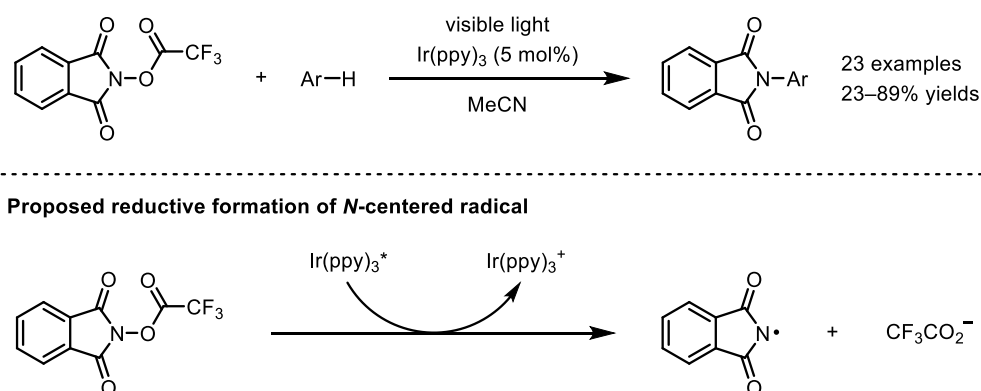
**Scheme 4.7.** Palladium-catalyzed intermolecular amination of arenes.

CDC 反応による炭素–窒素結合形成をより効率的かつ穏和な条件で達成するため、著者は光反応の特徴であるラジカル、特に窒素ラジカルに着目した。窒素ラジカルを芳香環やヘテロ環へと付加させ、C–N 結合を形成する反応は既に報告されている。1985年に P. S. Skell らは *N*-ブROMOFタルイミドに紫外光を照射することでホモリシスを起こし、生じたラジカルがベンゼンに付加することで C–N 結合が形成することを報告している (Scheme 4.8)。<sup>[56]</sup> しかし本手法ではイミジルラジカルと共に臭素ラジカルが生じ、それによりブROMOFベンゼンが副生してしまう問題点があった。



**Scheme 4.8.** C–H amination *via* photolysis of *N*-bromophthalimide

この問題を改善した反応として、2014年に M. S. Sanford らは光触媒による一電子移動を活用した炭素–水素結合のアミノ化について報告している (Scheme 4.9)。<sup>[57]</sup> 前例とは異なり、本手法では窒素ラジカルとトリフルオロ酢酸アニオンが生じるため副反応が進行することなく、目的物が良好な収率で得られる。



**Scheme 4.9.** Photocatalyzed C–H amination of arenes and heteroarenes.

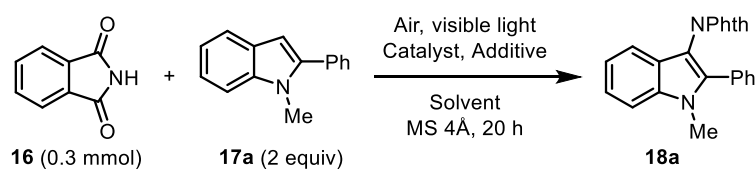
このような一電子還元によるラジカル生成を利用した C–N 結合形成反応は、近年注目されている方法論である。<sup>[58]</sup> しかしながら、還元のためアミノ化剤に電子求引性基を導入する段階や高価な光触媒が必須であり、より優れた手法の開発が望まれる。一方、著者は前項で示したようにアミン類の一電子酸化を経る CDC 反応の開発に成功している。この電子移動をイミド類へ適用することにより酸化的に窒素ラジ



カルを生成することが出来れば、アトムエコノミーやステップエコノミーの観点から利点を有する反応開発が可能であると考えた。特にインドール類を直接的にアミノ化することにより、様々な疾患に対するコアとして注目されている3-アミノインドール誘導体の合成法確立を目指して検討を開始した。<sup>[59]</sup>

## 第一項 反応条件の最適化及び基質適用範囲の検討

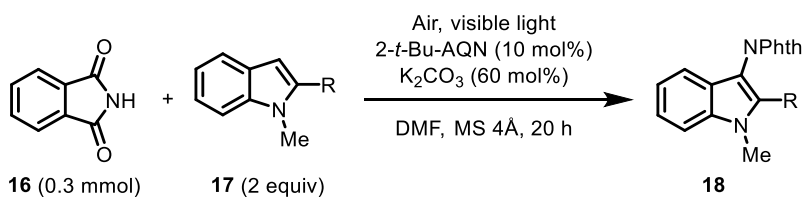
安価で購入可能な phthalimide (16) を窒素源とし、光酸素酸化条件下にて 1-methyl-2-phenylindole (17a) の C-H アミノ化について検討を行った (Table 4.4)。触媒として 2-*t*-Bu-AQN、添加剤に炭酸カリウムを用いて DMF 中で可視光を 20 時間外部照射することで、目的物 18a が高収率で得られた (entry 1)。塩基が存在しない場合、収率が 42%へと低下したため炭酸カリウムは本反応の促進に参与していることが判明した (entry 2)。次に溶媒を変更して反応を行ったが、収率の向上は見られなかった (entries 3-5)。種々の光触媒を用いた際も反応は進行するものの、収率は中程度に留まった (entries 6-9)。特にルテニウム触媒を使用すると目的物が全く得られず、これは他の光触媒と比較して酸化力が劣るためだと考えられる (entry 9)。また炭酸ナトリウムを加えた場合は良好な収率で目的物が得られたが、強塩基を添加剤として用いると生成物の分解により収率が低下した (entries 10-12)。有機塩基であるトリエチルアミンは反応の進行を抑制し、これは光触媒との間で電子移動が進行するためだと考えられる (entry 13)。最後に試薬の当量の検討を行った結果、炭酸カリウムを 60 mol%用いることで最もよい単離収率にて目的物が得られたため、本条件を用いて基質一般性について調査を行った (entry 14)。

**Table 4.4.** Optimization of the oxidative C–H amination of 1-methyl-2-phenylindole.

Entry	Catalyst (mol%)	Additive (mol%)	Solvent	Yield (%)
1	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	DMF	85 (80)
2	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	-	DMF	42
3	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	MeCN	45
4	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	DCM	5
5	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	MeOH	6
6	AQN (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	DMF	68
7	AQN-2-CO <sub>2</sub> H (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	DMF	54
8	9,10-DCA (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	DMF	56
9	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (5)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	DMF	0
10	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	DMF	76
11	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	KOH (50)	DMF	66
12	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	KO- <i>t</i> -Bu (50)	DMF	54
13	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	Et <sub>3</sub> N (50)	DMF	10
14	2- <i>t</i> -Bu-AQN (10)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (60)	DMF	(82)

Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis. Numbers in parentheses refer to isolated yields.

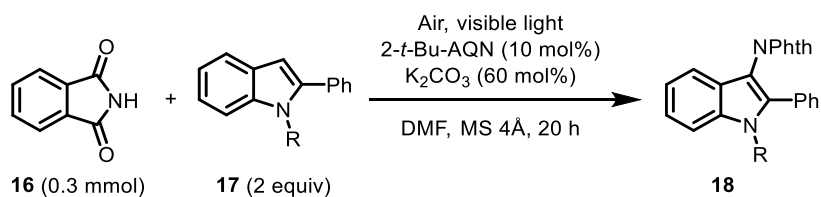
まずはインドールの2位の置換基を変更することで、本反応の適用範囲について検討を行った (Table 4.5)。1,2-Dimethylindole (**17b**) を基質とした場合、目的物は中程度の収率で得られた (entry 2)。次に、フェニル基に様々な置換基を導入したインドールを用いて反応を行ったところ、電子供与性を有するアルキル基やメトキシ基が存在してもアミノ化は良好に進行した (entries 3–5)。加えてアルデヒドやエステル、ハロゲンが導入されている基質でも、中程度から良好な収率で目的物が生成した (entries 6–9)。また、TBS 基で保護されたアルコールも系中で分解することなく保持されたまま反応が進行した (entry 10)。置換基の位置をパラ位からメタ位やオルト位へ変更しても良好な結果が得られたため、本反応は2位の立体に大きく影響されないことが確認された (entries 11–12)。チエニル基やピリジル基が存在する際にもインドールの3位で選択的にアミノ化が進行した (entries 13–14)。

**Table 4.5.** Oxidative C–H amination of **17** bearing various substituents at C2.

Entry	Product	Yield (%)	Entry	Product	Yield (%)
1		<b>18a</b> 82	8		<b>18h</b> 60
2		<b>18b</b> 55	9		<b>18i</b> 69
3		<b>18c</b> 80	10		<b>18j</b> 77
4		<b>18d</b> 70	11		<b>18k</b> 93
5		<b>18e</b> 87	12		<b>18l</b> 83
6		<b>18f</b> 86	13		<b>18m</b> 77
7		<b>18g</b> 72	14		<b>18n</b> 42

Isolated yields.

次に、1位の置換基効果についても検討を行った (Table 4.6)。アセチル基で置換された化合物 **17o** を基質とした際には目的物が得られなかったことより、インドール上の電子密度が反応に影響していると考えられる (entry 1)。一方でフェニル基やベンジル基、MOM 基は反応を抑制することなく目的物が生成した (entries 2–4)。また、1-methyl-3-phenylindole に対してアミノ化を行うと2位で選択的に反応が進行し、中程度の収率で目的物が得られた (entry 6)。

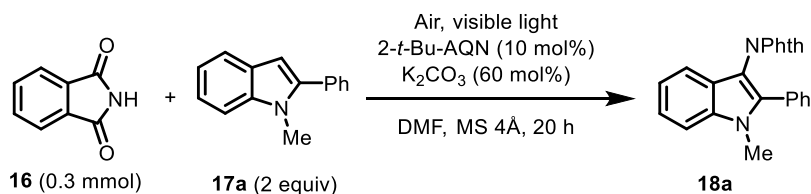
**Table 4.6.** Oxidative C–H amination of *N*-substituted indoles.

Entry	Substrate	Product	Yield (%)	Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1	<b>17o</b>		<b>18o</b> 0	4	<b>17r</b>		<b>18r</b> 88
2	<b>17p</b>		<b>18p</b> 82	5	<b>17s</b>		<b>18s</b> 72
3	<b>17q</b>		<b>18q</b> 89	6	<b>17t</b>		<b>18t</b> 54

Isolated yields.

## 第二項 反応機構

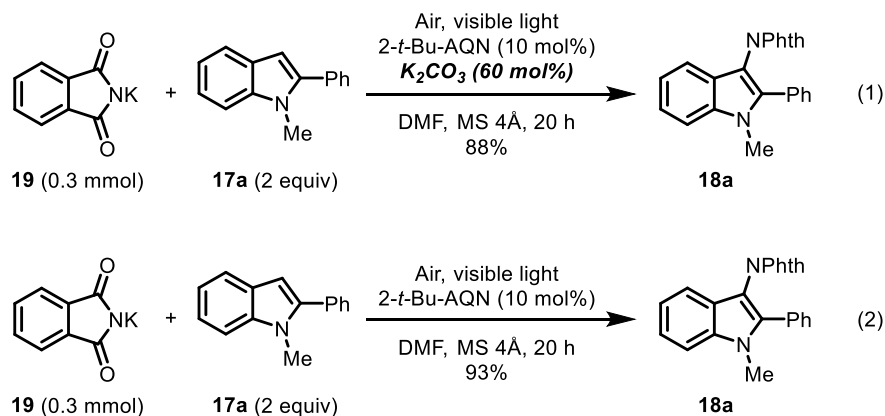
次に本反応の反応機構を解明すべく、様々な条件にて検討を行った (Table 4.7)。遮光条件や光触媒が存在しない条件では目的物が得られなかったため、光反応によりアミノ化が進行していると確認できた (entries 1–2)。アルゴン雰囲気下では反応効率が大幅に低下したため、反応の促進には酸素が必要である (entry 3)。またラジカル阻害剤である TEMPO を添加した際、収率は 32% に留まった (entry 4)。これは本反応がラジカル機構により進行している事を示唆する結果である。

**Table 4.7.** Control experiments.

Entry	Change from standard conditions	Yield (%)
1	In the dark	0
2	Without 2- <i>t</i> -Bu-AQN	0
3	Under argon atmosphere	26
4	With TEMPO (1 equiv)	32

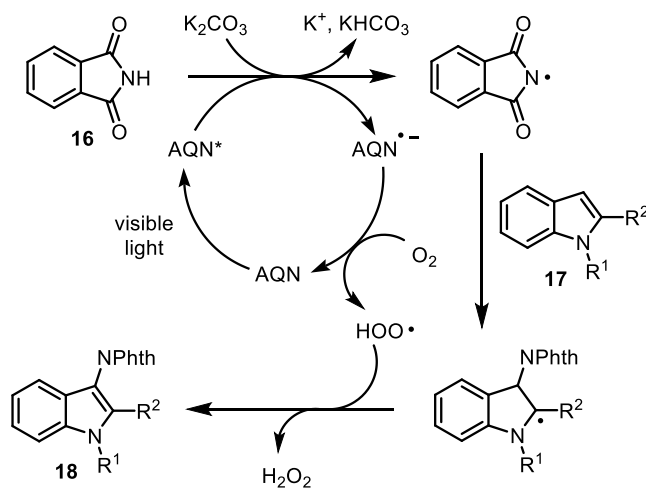
Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

さらに塩基の効果について確認するために、phthalimide potassium salt (**19**) を用いて反応を行った (Scheme 4.10)。その結果、塩基の有無に関わらず高収率で目的物が得られたことより、炭酸カリウムはフタルイミドの脱プロトン化を促進していると考えられる。



**Scheme 4.10.** Evaluation of potassium carbonate.

以上の検討結果から、本反応のメカニズムを次のように考えている (Scheme 4.11)。まず、フタルイミドが塩基により脱プロトン化されると共に、光触媒による一電子酸化を受けてイミジルラジカルが生成する。生じたラジカル種はヘテロ環へ付加し、続く酸化と芳香族化により目的物へと変換される。光触媒は空気中の酸素により再生されることで、触媒サイクルが成立すると考えている。

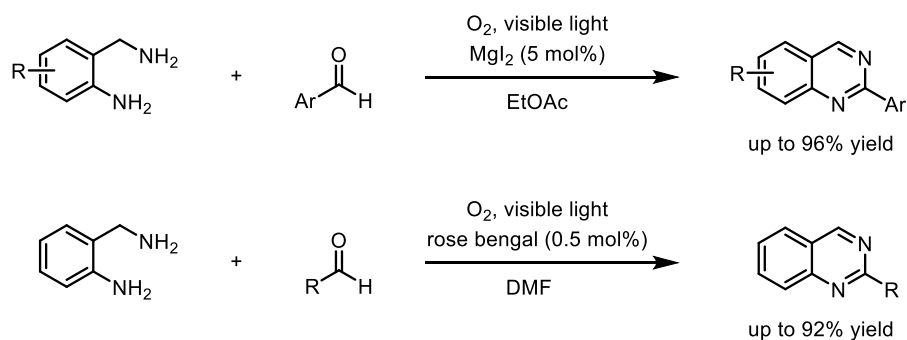


**Scheme 4.11.** Plausible reaction mechanism.

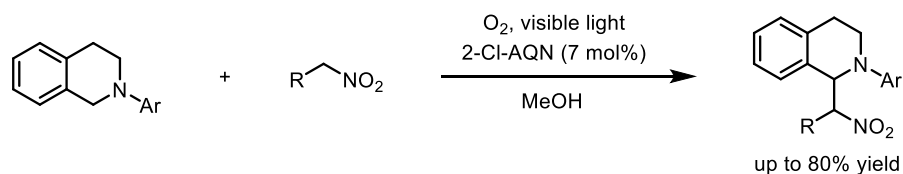
## 第五章 結語

著者は分子状酸素と光を基軸とする複素環合成法及びその官能基化について検討を行った。以下に得られた知見を要約する。

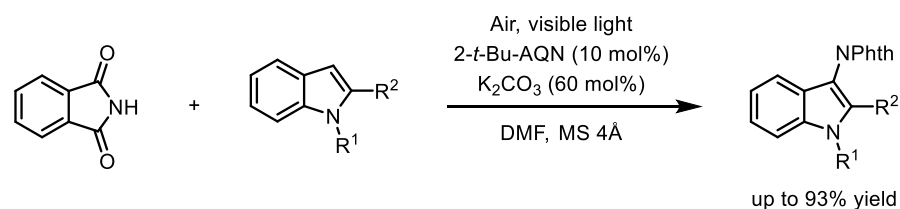
1) ヨウ化マグネシウム、あるいはローズベンガルを触媒とするキナゾリン類合成法の開発に成功した。特にローズベンガルを活用する手法では、アルデヒドの性質に大きく依存することなく高い収率で目的物が得られた。



2) 光酸素酸化条件下、3級アミン類と炭素求核剤を利用する脱水素型炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。本反応系において、アミンと光触媒間での一電子移動が進行することによりラジカル種が生成していることを明らかにした。



3) 窒素ラジカルを鍵とする複素環の直接的C-Hアミノ化反応の開発に成功した。遷移金属触媒が不要、室温付近で反応が進行するなどの観点より、環境負荷低減型プロセスであるといえる。



研究結果は以下の学術雑誌に報告した。

T. Yamaguchi, T. Nobuta, N. Tada, T. Miura, T. Nakayama, B. Uno, A. Itoh, *Synlett* **2014**, *25*, 1453–1457.

T. Yamaguchi, K. Sakairi, E. Yamaguchi, N. Tada, A. Itoh, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 56892–56895.

T. Yamaguchi, Y. Sugiura, E. Yamaguchi, N. Tada, A. Itoh, *Asian J. Org. Chem.* in press.

## 謝辞

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

本研究の推進にあたり有益な御助言、御討論並びに御激励を頂きました東京薬科大学薬科学教室・三浦剛教授、岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室・多田教浩講師、同・山口英士助教に深甚なる感謝の意を表します。

元素分析およびマススペクトルの測定をして頂きました岐阜薬科大学機器センター・林雅子氏、堀田美春氏に感謝致します。

加えて、実験に際し御協力、御討論頂きました益田友麻修士、湯浅裕貴修士、藤谷明敏学士、村橋美帆学士を始め、研究室諸氏に感謝致します。



## 実験の部

溶媒は市販の無水溶媒（関東化学）、または乾燥蒸留したものを用いた。カラムクロマトグラフィー用シリカゲルには、Silica Gel 60N（関東化学, 40–50  $\mu\text{m}$ , 球状, 中性）、および YMC-GEL SIL 8 nm S-25  $\mu\text{m}$  (SLF 08S25)を用いた。TLC 分析には silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck, 0.25 mm)を用いた。<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 及び <sup>19</sup>F NMR は JEOL ECA 500 spectrometer (500 MHz for <sup>1</sup>H NMR, 125 MHz for <sup>13</sup>C NMR, 470 MHz for <sup>19</sup>F NMR)、および JEOL AL 400 spectrometer (400 MHz for <sup>1</sup>H NMR, 100 MHz for <sup>13</sup>C NMR)で測定した。<sup>1</sup>H NMR の化学シフト値は Me<sub>4</sub>Si (0.00 ppm)を内部標準物質として ppm 単位で表示した。<sup>13</sup>C NMR では溶媒の吸収 (77.0 ppm/CDCl<sub>3</sub>)を内部標準物質として ppm 単位で表示した。マスペクトル及び高分解マスペクトルは JEOL JMS-T100TD で測定した。融点は Yanaco 微量融点測定装置で測定した（未補正值）。IR スペクトルは Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spectrometer を用いて測定した。光源は TOSHIBA 製 21W 電球形蛍光灯（EFD21EN）を用いた。

### 第三章 第一節に関する実験

#### 触媒量のヨウ化マグネシウムを用いるキナゾリン類合成法の一般的手法

2-Aminobenzylamine (0.3 mmol)、benzaldehyde (0.3 mmol)、MgI<sub>2</sub> (4.2 mg, 5 mol%) を pyrex 試験管に入れ、酢酸エチル (5 mL、関東化学、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物を得た。

#### 2-Phenylquinazoline (3aa)<sup>[60]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol) と benzaldehyde (2a) (31.8 mg, 0.3 mmol) を用いて反応を行った。8時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.29$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、目的物 3aa (54.0 mg, 87% yield) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.48 (br s, 1H), 8.62 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 2H), 8.10 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.95–7.90 (m, 2H), 7.63 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.57–7.50 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1, 160.5, 150.8, 138.0, 134.1, 130.6, 128.6, 128.5, 127.3, 127.1, 123.6 (one carbon merged to others).

#### 2-(4-Chlorophenyl)quinazoline (3ab)<sup>[60]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol) と 4-chlorobenzaldehyde (2b) (42.2 mg, 0.3 mmol) を用いて反応を行った。8時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.4$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、目的物 3ab (60.2 mg, 83% yield) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.07 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.94–7.90 (m, 2H), 7.63 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.5, 160.0, 150.7, 136.8, 136.5, 134.3, 129.9, 128.8, 128.6, 127.4, 127.1, 123.6.

#### 2-(4-Bromophenyl)quinazoline (3ac)<sup>[61]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol) と 4-bromobenzaldehyde (2c) (55.5 mg, 0.3 mmol) を用いて反応を行った。8時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.42$ 、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、目的物 3ac (68.5 mg, 80% yield) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.46 (br s, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.95–7.91 (m, 2H), 7.68–7.63 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 160.1, 150.7, 136.9, 134.3, 131.8, 130.1, 128.6, 127.5, 127.2, 125.4, 123.6.

#### 4-(2-Quinazolinyl)benzoic acid methyl ester (3ad)

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol) と methyl terephthalaldehyde (2d) (49.2 mg, 0.3 mmol) を用いて反応を行った。15時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー ( $R_f=0.42$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製し、目的物**3ad** (75.0 mg, 95% yield)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.49 (br s, 1H), 8.70 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.11 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.96–7.92 (m, 2H), 7.66 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 160.6, 160.0, 150.6, 142.0, 134.3, 131.6, 129.8, 128.7, 128.4, 127.8, 127.1, 123.7, 52.2. m.p.: 162.2–162.9 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$  (M+H) $^+$  265.0977, found 265.0975. FTIR: (neat) 3000, 2948, 1719, 1621, 1552, 1399, 1381, 1287, 1118, 863, 771, 712  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4-(2-Quinazolinyl)benzonitrile (**3ae**)<sup>[60]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と4-formylbenzonitrile (**2e**) (39.3 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。15時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.31$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製し、目的物**3ae** (61.5 mg, 89% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.49 (br s, 1H), 8.74 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 8.11 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.98–7.94 (m, 2H), 7.81 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.69 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.6, 159.0, 150.5, 142.1, 134.5, 132.3, 128.9, 128.7, 128.1, 127.2, 123.8, 118.9, 113.7.

#### 2-(4-Nitrophenyl)quinazoline (**3af**)<sup>[62]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と4-nitrobenzaldehyde (**2f**) (45.3 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。15時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.31$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製し、目的物**3af** (71.2 mg, 94% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.52 (br s, 1H), 8.82 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 8.38 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 8.14 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.00–7.97 (m, 2H), 7.71 (dd,  $J=8.0, 6.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.7, 158.8, 150.6, 149.1, 143.8, 134.6, 129.4, 128.8, 128.3, 127.2, 123.9, 123.8.

#### 2-(4-Methoxyphenyl)quinazoline (**3ag**)<sup>[60]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と

*p*-anisaldehyde (**2g**) (40.8 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。72時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.35$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製し、目的物**3ag** (14.5 mg, 21% yield)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.43 (br s, 1H), 8.58 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.91–7.87 (m, 2H), 7.58 (ddd,  $J=8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.8, 160.8, 160.4, 150.8, 134.0, 130.7, 130.2, 128.3, 127.1, 126.8, 123.3, 113.9, 55.4.

#### 2-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]quinazoline (**3ah**)<sup>[60]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と4-*tert*-butylbenzaldehyde (**2h**) (48.7 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー ( $R_f=0.43$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製し、目的物**3ah** (73.2 mg, 93% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.45 (br s, 1H), 8.53 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 8.08 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.92–7.87 (m, 2H), 7.61–7.55 (m, 3H), 1.39 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.1, 160.4, 153.9, 150.8, 135.3, 134.0, 128.6, 128.3, 127.1, 127.0, 125.6, 123.5, 34.9, 31.3.

### 2-(4-Methylphenyl)quinazoline (**3ai**)<sup>[61]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と *p*-tolualdehyde (**2i**) (36.0 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.59$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製し、目的物**3ai** (59.1 mg, 89% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.43 (br s, 1H), 8.51 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.06 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.90–7.86 (m, 2H), 7.57 (dd,  $J=8.0, 7.5$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.1, 160.4, 150.8, 140.8, 135.3, 134.0, 129.4, 128.5, 128.5, 127.1, 127.0, 123.5, 21.5.

### 2-(3-Methylphenyl)quinazoline (**3aj**)<sup>[61]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と *m*-tolualdehyde (**2j**) (36.0 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。15時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.42$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製し、目的物**3aj** (52.6 mg, 80% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.47 (br s, 1H), 8.43–8.41 (m, 2H), 8.10 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.94–7.90 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J=8.6, 6.9$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J=8.0, 7.5$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.2, 160.5, 150.8, 138.3, 137.9, 134.1, 131.4, 129.1, 128.6, 127.2, 127.1, 125.8, 123.6, 21.5 (one carbon merged to others).

### 2-(3-Methoxyphenyl)quinazoline (**3ak**)<sup>[60]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と *m*-anisaldehyde (**2k**) (40.8 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。24時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.31$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製し、目的物**3ak** (61.0 mg, 86% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.44 (br s, 1H), 8.23–8.18 (m, 2H), 8.08 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.91–7.87 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J=8.0, 6.9$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J=8.0, 7.5$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J=8.0, 2.3$  Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.7, 160.4, 159.9, 150.6, 139.4, 134.0, 129.6, 128.6, 127.2, 127.0, 123.6, 121.1, 117.2, 112.9, 55.4.

### 2-(2-Methylphenyl)quinazoline (**3al**)<sup>[61]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と *o*-tolualdehyde (**2l**) (36.0 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。30時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=$

0.43、ヘキサン：酢酸エチル=10：1)にて精製し、目的物**3al** (56.0 mg, 85% yield)を黄色液体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.50 (br s, 1H), 8.10 (dd,  $J$ = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.96–7.90 (m, 3H), 7.65 (ddd,  $J$ = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.39–7.33 (m, 3H), 2.61 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.1, 160.2, 150.5, 138.7, 137.5, 134.3, 131.4, 130.7, 129.4, 128.7, 127.7, 127.2, 126.1, 123.0, 21.2.

### 2-(4-Pyridinyl)quinazoline (**3am**)<sup>[62]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と4-pyridinecarboxaldehyde (**2m**) (32.1 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f$ =0.34、ヘキサン：酢酸エチル=1：1)にて精製し、目的物**3am** (59.5 mg, 96% yield)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.53 (d,  $J$ = 1.0 Hz, 1H), 8.83 (d,  $J$ = 5.8 Hz, 2H), 8.48 (d,  $J$ = 5.8 Hz, 2H), 8.15 (dd,  $J$ = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.01–7.96 (m, 2H), 7.71 (ddd,  $J$ = 8.5, 6.8, 1.0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.7, 158.9, 150.5, 145.2, 134.5, 128.8, 128.3, 127.2, 124.1, 122.3 (one carbon merged to others).

### 2-(2-Thienyl)quinazoline (**3an**)<sup>[60]</sup>

一般的手法に従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と2-thiophenecarboxaldehyde (**2n**) (33.6 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f$ =0.29、ヘキサン：酢酸エチル=10：1)にて精製し、目的物**3an** (32.3 mg, 51% yield)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.37 (br s, 1H), 8.16 (dd,  $J$ = 3.9, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.91–7.88 (m, 2H), 7.59 (ddd,  $J$ = 8.2, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J$ = 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J$ = 4.8, 3.9 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.5, 157.8, 150.6, 143.8, 134.3, 129.9, 129.2, 128.4, 128.1, 127.2, 127.0, 123.3.

### 5-Methoxy-2-phenylquinazoline (**3ba**)

一般的手法に従い、2-amino-6-methoxybenzenemethanamine (**1b**) (45.7 mg, 0.3 mmol)とbenzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。24時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f$ =0.21、ヘキサン：酢酸エチル=10：1)にて精製し、目的物**3ba** (43.1 mg, 61% yield)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.80 (br s, 1H), 8.62 (dd,  $J$ = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.79 (t,  $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 3H), 6.87 (d,  $J$ = 8.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.4, 156.1, 156.1, 151.6, 138.1, 134.6, 130.5, 128.6, 128.6, 120.4, 115.9, 105.1, 55.8. m.p.: 150.7–151.3 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$  (M+H)<sup>+</sup> 237.1028 found 237.1022. FTIR: (neat) 3060, 2959, 2834, 1619, 1575, 1558, 1470, 1433, 1391, 1376, 1345, 1281, 1252, 1215, 1173, 1115, 1070, 1047, 932, 902, 827, 792, 705, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5-Fluoro-2-phenylquinazoline (**3ca**)<sup>[32(a)]</sup>

一般的手法に従い、2-amino-6-fluorobenzenemethanamine (**1c**) (42.0 mg, 0.3 mmol)とbenzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.57$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1)にて精製し、目的物**3ca** (64.5 mg, 96% yield)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.71 (br s, 1H), 8.62–8.60 (m, 2H), 7.87–7.78 (m, 2H), 7.55–7.50 (m, 3H), 7.20 (t,  $J=8.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.6, 158.2 (d,  $J=260.3$  Hz), 154.8, 151.4, 137.5, 134.1 (d,  $J=9.6$  Hz), 130.9, 128.6 (d,  $J=4.8$  Hz), 124.5 (d,  $J=3.6$  Hz), 114.4 (d,  $J=15.6$  Hz), 110.9 (d,  $J=18.0$  Hz) (one carbon merged to others).  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -122.77 (dd,  $J=9.0, 5.5$  Hz).

### 6-Chloro-2-phenylquinazoline (**3da**)<sup>[61]</sup>

一般的手法に従い、2-amino-5-chlorobenzenemethanamine (**1d**) (47.0 mg, 0.3 mmol)とbenzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.57$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1)にて精製し、目的物**3da** (64.5 mg, 89% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.37 (br s, 1H), 8.59–8.57 (m, 2H), 8.01 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J=8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.55–7.50 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.2, 159.4, 149.2, 137.5, 135.0, 132.7, 130.8, 130.3, 128.7, 128.5, 125.8, 123.9.

### 7-Chloro-2-phenylquinazoline (**3ea**)

一般的手法に従い、2-amino-4-chlorobenzenemethanamine (**1e**) (47.0 mg, 0.3 mmol)とbenzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。24時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.4$ 、ヘキサン：酢酸エチル=10：1)にて精製し、目的物**3ea** (62.0 mg, 86% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.45 (br s, 1H), 8.62–8.60 (m, 2H), 8.10 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.58–7.53 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.8, 160.1, 151.2, 140.3, 137.5, 130.9, 128.6, 128.4, 128.3, 127.7, 121.8 (one carbon merged to others). m.p.: 137.1–137.7 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 241.0532 found 241.0525. FTIR: (neat) 2925, 2853, 1611, 1584, 1566, 1542, 1451, 1399, 1278, 1237, 1187, 1021, 979, 935, 873, 797, 760, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

### Table 3.4, entry 3 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、 $\text{MgI}_2$  (4.2 mg, 5 mol%)をpyrex試験管に入れ、酢酸エチル (5 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、アルゴンで置換する。Argon-balloonによる不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。8時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を $^1\text{H NMR}$ にて測定した。

#### Table 3.4, entry 4 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、MgI<sub>2</sub> (4.2 mg, 5 mol%)をpyrex試験管に入れ、酢酸エチル (5 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、試験管をアルミホイルで覆った状態でO<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。8時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を<sup>1</sup>H NMRにて測定した。

#### Table 3.4, entry 5.6 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、MgI<sub>2</sub> (4.2 mg, 5 mol%)、BHT (6.6 mg, 10 mol%)またはTEMPO (4.7 mg, 10 mol%)をpyrex試験管に入れ、酢酸エチル (5 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。8時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を<sup>1</sup>H NMRにて測定した。

#### 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**4**)の合成法<sup>[31(a)]</sup>

2-Aminobenzylamine (**1a**) (610.9 mg, 5 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (530.6 mg, 5 mmol)を100 mL丸底フラスコに入れ、酢酸エチル (30 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、N<sub>2</sub>-balloonによる不活性ガス雰囲気下、一晚攪拌する。反応後に溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を再結晶 (クロロホルム)にて精製し、化合物**4** (779.5 mg, 74% yield)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 2H), 7.41–7.33 (m, 3H), 7.05 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.20 (br s, 1H), 4.00 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 1.92 (br s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.7, 141.5, 128.7, 128.5, 127.3, 126.6, 126.2, 121.2, 118.1, 115.0, 69.6, 46.5.

#### Scheme 3.4 に関する実験手法

2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**4**) (63.1 mg, 0.3 mmol)、I<sub>2</sub> (152.3 mg, 200 mol%)をpyrex試験管に入れ、酢酸エチル (5 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、アルゴンで置換する。試験管をアルミホイルで覆った状態でArgon-balloonによる不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。8時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を<sup>1</sup>H NMRにて測定した。

### 第三章 第二節に関する実験

#### 一重項酸素を活用するキナズリン類合成法の一般的手法 A

2-Aminobenzylamine (0.3 mmol)、benzaldehyde (0.3 mmol)、rose bengal (1.5 mg, 0.5 mol%) を pyrex 試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。水を加えて反応を停



止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物を得た。

#### 一重項酸素を活用するキナゾリン類合成法の一般的手法 B

2-Aminobenzylamine (0.15 mmol)、benzylamine (0.45 mmol)、rose bengal (0.8 mg, 0.5 mol%) を pyrex 試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒) をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。水を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物を得た。

#### **2-Phenylquinazoline (3aa)<sup>[60]</sup>**

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol) と benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol) を用いて反応を行った。12時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**3aa** (54.0 mg, 87% yield) を白色固体として得た。

一般的手法Bに従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (18.3 mg, 0.15 mmol) と benzylamine (**5a**) (48.2 mg, 0.45 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**3aa** (24.1 mg, 78% yield) を白色固体として得た。

#### **2-(4-Chlorophenyl)quinazoline (3ab)<sup>[60]</sup>**

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol) と 4-chlorobenzaldehyde (**2b**) (42.2 mg, 0.3 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**3ab** (66.4 mg, 92% yield) を白色固体として得た。

一般的手法Bに従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (18.3 mg, 0.15 mmol) と 4-chlorobenzylamine (**5b**) (63.7 mg, 0.45 mmol) を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**3ab** (26.5 mg, 73% yield) を白色固体として得た。

#### **2-(4-Bromophenyl)quinazoline (3ac)<sup>[61]</sup>**

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol) と 4-bromobenzaldehyde (**2c**) (55.5 mg, 0.3 mmol) を用いて反応を行った。12時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**3ac** (76.2 mg, 89% yield) を黄色固体として得た。

#### **4-(2-Quinazolinyl)benzoic acid methyl ester (3ad)**

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol) と methyl terephthalaldehyde (**2d**) (49.2 mg, 0.3 mmol) を用いて反応を行った。12時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**3ad** (70.8 mg, 89% yield) を黄色固体として得た。

### 2-(4-Nitrophenyl)quinazoline (3af)<sup>[62]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol)と4-nitrobenzaldehyde (2f) (45.3 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。40時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物3af (60.1 mg, 80% yield)を黄色固体として得た。

### 4-(2-Quinazolinyl)benzotrile (3ae)<sup>[60]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol)と4-formylbenzotrile (2e) (39.3 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。12時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物3ae (53.8 mg, 78% yield)を黄色固体として得た。

### 2-(4-Methoxyphenyl)quinazoline (3ag)<sup>[60]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol)と*p*-anisaldehyde (2g) (40.8 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。12時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物3ag (57.1 mg, 81% yield)を黄色固体として得た。

一般的手法Bに従い、2-aminobenzylamine (1a) (18.3 mg, 0.15 mmol)と4-methoxybenzylamine (5g) (61.7 mg, 0.45 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物3ag (23.3 mg, 66% yield)を黄色固体として得た。

### 2-(4-Methylphenyl)quinazoline (3ai)<sup>[61]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol)と*p*-tolualdehyde (2i) (40.8 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。12時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物3ai (59.2 mg, 90% yield)を黄色固体として得た。

一般的手法Bに従い、2-aminobenzylamine (1a) (18.3 mg, 0.15 mmol)と4-methylbenzylamine (5i) (54.5 mg, 0.45 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物3ai (24.1 mg, 73% yield)を黄色固体として得た。

### 2-(3-Methylphenyl)quinazoline (3aj)<sup>[61]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol)と*m*-tolualdehyde (2j) (40.8 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。12時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物3aj (56.7 mg, 86% yield)を黄色固体として得た。

### 2-(2-Methylphenyl)quinazoline (3al)<sup>[61]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol)と*o*-tolualdehyde (2l) (40.8 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。24時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物3al (54.3 mg, 82% yield)を黄色固体として得た。

一般的手法Bに従い、2-aminobenzylamine (1a) (18.3 mg, 0.15 mmol)と2-methylbenzylamine (5l) (54.5 mg, 0.45 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物3al (22.4 mg, 68% yield)を黄色固体として得た。

### 2-(4-Pyridinyl)quinazoline (3am)<sup>[62]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol)と4-pyridinecarboxaldehyde (2m) (32.1 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。12時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物3am (46.3 mg, 74% yield)を黄色固体として得た。

### 2-(2-Thienyl)quinazoline (3an)<sup>[60]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol)と2-thiophenecarboxaldehyde (2n) (33.6 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。63時間後、得られた残渣をPTLCにて精製し、目的物3an (42.0 mg, 66% yield)を黄色固体として得た。

### 2-Ethylquinazoline (3ao)<sup>[63]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol)とpropionaldehyde (2o) (17.4 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。12時間後、得られた残渣をPTLC ( $R_f = 0.42$ 、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1)にて精製し、目的物3ao (34.2 mg, 72% yield)を黄色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.36 (br s, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.91–7.87 (m, 2H), 7.60 (dd,  $J = 7.7, 7.2$  Hz, 1H), 3.17 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 160.5, 150.4, 134.0, 127.9, 127.1, 126.9, 123.1, 33.0, 12.9.

### 2-Isopropylquinazoline (3ap)<sup>[63]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (1a) (36.7 mg, 0.3 mmol)とisobutyraldehyde (2p) (21.6 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。12時間後、得られた残渣をPTLC ( $R_f = 0.43$ 、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1)にて精製し、目的物3ap (42.0 mg, 81% yield)を黄色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.37 (br s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.90–7.85 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J = 8.2, 7.3$  Hz, 1H), 3.40 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.46 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.8, 160.5, 150.3, 133.8, 128.0, 127.0, 126.8, 123.2, 37.9, 21.7.

### 2-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]quinazoline (3ah)<sup>[60]</sup>

一般的手法Bに従い、2-aminobenzylamine (1a) (18.3 mg, 0.15 mmol)と4-*tert*-butylbenzylamine (2h) (73.5 mg, 0.45 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をPTLCにて精製し、目的物3ah (34.2 mg, 87% yield)を白色固体として得た。

### 2-(2-Chlorophenyl)quinazoline (3aq)<sup>[64]</sup>

一般的手法Bに従い、2-aminobenzylamine (1a) (18.3 mg, 0.15 mmol)と2-chlorobenzylamine (2q) (63.7 mg, 0.45 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.1$ 、ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)にて精製し、目的物3aq (21.9 mg, 61% yield)を黄色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.54 (br s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.02–7.96 (m, 2H), 7.84–7.82 (m, 1H), 7.71 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.56–7.54 (m, 1H), 7.44–7.41 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 162.0, 160.2, 150.3, 138.2, 134.4, 132.9, 131.8, 130.5, 130.3, 128.6, 128.1, 127.1, 126.9, 123.3.

### 2-Cyclopropylquinazoline (**3ar**)<sup>[65]</sup>

一般的手法Aに従い、2-aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)と cyclopropanecarboxaldehyde (**2r**) (21.0 mg, 0.3 mmol)を用いて反応を行った。24時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.26$ 、ヘキサン：酢酸エチル=5：1)にて精製し、目的物**3ar** (39.7 mg, 78% yield)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.24 (br s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.86–7.83 (m, 2H), 7.53 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 2.40 (tt,  $J = 8.0, 4.6$  Hz, 1H), 1.29–1.26 (m, 2H), 1.16–1.12 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 160.3, 150.3, 133.9, 127.4, 127.1, 126.3, 123.2, 18.6, 10.6.

#### Scheme 3.11, eq. 1 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、rose bengal (1.6 mg, 0.5 mol%)をpyrex試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、試験管をアルミホイルで覆った状態でO<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。12時間後水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて3回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を<sup>1</sup>H NMRにて測定した。

#### Scheme 3.11, eq. 2 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、rose bengal (1.6 mg, 0.5 mol%)をpyrex試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、窒素で置換する。N<sub>2</sub>-balloonによる不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。12時間後水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて3回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を<sup>1</sup>H NMRにて測定した。

#### Scheme 3.11, eq. 3 に関する実験手法

2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**4**) (63.1 mg, 0.3 mmol)、rose bengal (1.6 mg, 0.5 mol%)をpyrex試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。12時間後水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて3回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を<sup>1</sup>H NMRにて測定した。

#### Scheme 3.12, eq. 4 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、rose bengal (1.6 mg, 0.5 mol%)、TEMPO (4.7 mg, 10 mol%)またはBHT (6.6 mg, 10 mol%)をpyrex試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌

しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。12時間後水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて3回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を<sup>1</sup>H NMRにて測定した。

#### Scheme 3.12, eq. 6 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、rose bengal (1.6 mg, 0.5 mol%)、DABCO (33.7 mg, 0.3 mmol)をpyrex試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。12時間後水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて3回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を<sup>1</sup>H NMRにて測定した。

#### Scheme 3.12, eq. 7 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、rose bengal (1.6 mg, 0.5 mol%)、anthracene (**6**) (53.5 mg, 0.3 mmol)を pyrex 試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。12 時間後水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

#### Scheme 3.12, eq. 8 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、anthracene (**6**) (53.5 mg, 0.3 mmol)を pyrex 試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。12 時間後水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

#### Scheme 3.12, eq. 9 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、rose bengal (1.6 mg, 0.5 mol%)を pyrex 試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。12 時間後、反応溶液に 2-propanol (10 mL), acetic acid (1 mL), 飽和ヨウ化カリウム水溶液(3 mL)を加えて湯浴にて5分間加熱する。その後、室温に冷却した反応溶液を 0.1 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液で滴定した。結果として 10.8 mL の 0.1 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液を要したことから、反応後の溶液には 0.54 mmol の過酸化物が存在していると判明した。

#### Scheme 3.12, eq. 10 に関する実験手法

2-Aminobenzylamine (**1a**) (36.7 mg, 0.3 mmol)、benzaldehyde (**2a**) (31.8 mg, 0.3 mmol)、35% aq.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (51.6 μL, 0.6 mmol)を pyrex 試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。12 時間後水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

#### Scheme 3.12, eq. 11 に関する実験手法

2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**4**) (63.1 mg, 0.3 mmol)、35% aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (51.6 μL, 0.6 mmol)を pyrex 試験管に入れ、DMF (1 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。12 時間後水を加えて反応を停止させ、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去することで得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

#### 第四章 第一節に関する実験

##### 三級アミン類と炭素求核剤を用いる脱水素型炭素-炭素結合形成反応の一般的手法

*N*-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (0.3 mmol)、MeNO<sub>2</sub> (1.5 mmol)、2-chloroanthraquinone (5.1 mg, 7 mol%)を pyrex 試験管に入れ、メタノール (3 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物を得た。

##### **1-(Nitromethyl)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10aa)**<sup>[43]</sup>

一般的手法に従い、*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) (62.8 mg, 0.3 mmol)と MeNO<sub>2</sub> (**9a**) (91.6 mg, 1.5 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**10aa** (64.5 mg, 80% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28–7.16 (m, 5H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 7.5, 6.9 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 7.5, 6.9 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 12.0, 7.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 3.67–3.57 (m, 2H), 3.10–3.03 (m, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 16.1, 5.2, 4.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.4, 135.2, 132.8, 129.4, 129.1, 128.0, 126.9, 126.6, 119.4, 115.0, 78.7, 58.1, 42.0, 26.4.

##### **1-(Nitroethyl)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10ab)**<sup>[43]</sup>

一般的手法に従い、*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) (62.8 mg, 0.3 mmol)と EtNO<sub>2</sub> (**9b**) (112.6 mg, 1.5 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**10ab** (41.9 mg, 50% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29–6.98 (m, 8H), 6.83–6.79 (m, 1H), 5.26–5.22 (m, 1H), 5.07–4.85 (m, 1H), 3.86–3.52 (m, 2H), 3.08–3.02 (m, 1H), 2.94–2.84 (m, 1H), [1.70 (d, *J* = 6.9 Hz), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz), 3H]. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.1, 148.8, 135.6, 134.7, 133.8, 132.0, 129.4, 129.3, 129.1, 128.7,

128.3, 128.2, 127.2, 126.6, 126.1, 119.3, 118.7, 115.4, 114.4, 88.9, 85.4, 62.7, 61.1, 43.5, 42.6, 26.7, 26.4, 17.4, 16.4.

### 1-(Nitropropyl)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10ac)<sup>[47(b)]</sup>

*N*-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) (62.8 mg, 0.3 mmol)、*n*-PrNO<sub>2</sub> (**9c**) (133.6 mg, 1.5 mmol)、anthraquinone-2-carboxylic acid (5.3 mg, 7 mol%)をpyrex試験管に入れ、メタノール (3 mL)、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。5時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムに溶かす。さらに炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、クロロホルムで3回抽出を行う。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物**10ac** (51.9 mg, 56% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29–7.12 (m, 6H), 6.99–6.93 (m, 2H), 6.83–6.77 (m, 1H), [5.24 (d, *J* = 9.2 Hz), 5.12 (d, *J* = 9.2 Hz), 1H], [4.86 (ddd, *J* = 11.5, 9.2, 2.9 Hz), 4.67 (ddd, *J* = 11.5, 9.2, 2.9 Hz), 1H], [3.87–3.81 (m), 3.69–3.49 (m), 2H], [3.10–3.03 (m), 2.93–2.83 (m), 2H], [2.25–2.05 (m), 1.86–1.78 (m), 2H], 0.95–0.92 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.0, 148.9, 135.5, 134.7, 133.9, 132.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 127.2, 126.6, 125.9, 119.3, 118.5, 115.8, 114.0, 96.1, 93.0, 62.1, 60.7, 43.5, 42.2, 26.8, 25.6, 25.0, 24.6, 10.7.

### 2-(4-Chlorophenyl)-1-(nitromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10ba)<sup>[47(b)]</sup>

一般的手法に従い、2-(4-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8b**) (73.1 mg, 0.3 mmol)とMeNO<sub>2</sub> (**9a**) (91.6 mg, 1.5 mmol)を用いて反応を行った。30時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**10ba** (66.1 mg, 73% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27–7.18 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.48 (dd, *J* = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 3.66–3.57 (m, 2H), 3.06 (ddd, *J* = 16.0, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 2.78 (dt, *J* = 16.0, 4.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.0, 135.0, 132.4, 129.3, 128.2, 126.9, 126.8, 124.3, 116.4, 78.6, 58.2, 42.1, 26.1.

### 2-(4-Chlorophenyl)-1-(nitroethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10bb)<sup>[66]</sup>

一般的手法に従い、2-(4-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8b**) (73.1 mg, 0.3 mmol)とEtNO<sub>2</sub> (**9b**) (112.6 mg, 1.5 mmol)を用いて反応を行った。30時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**10bb** (47.7 mg, 50% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28–7.15 (m, 5H), [7.12 (d, *J* = 7.5 Hz), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz), 1H], 6.91–6.87 (m, 2H), [5.19 (d, *J* = 8.6 Hz), 5.14 (d, *J* = 8.6 Hz), 1H], [5.04–4.98 (m), 4.90–4.84 (m), 1H], [3.84–3.79 (m), 3.61–3.47 (m), 2H], 3.07–3.01 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), [1.68 (d, *J* = 6.9 Hz), 1.56 (d, *J* = 6.3 Hz), 3H]. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.7, 147.4, 135.3, 134.5, 133.4, 131.7, 129.2, 129.1, 129.1, 128.7, 128.4, 127.2, 126.7, 126.2, 124.1, 123.6, 116.6, 115.6, 88.8, 85.4, 62.8, 61.1, 43.8, 42.8, 26.6, 26.1, 17.3, 16.6.

### 2-(4-Chlorophenyl)-1-(nitropropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10bc)<sup>[66]</sup>

2-(4-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8b**) (73.1 mg, 0.3 mmol)、*n*-PrNO<sub>2</sub> (**9c**) (133.6 mg, 1.5 mmol)、anthraquinone-2-carboxylic acid (5.3 mg, 7 mol%)をpyrex試験管に入れ、メタノール (3 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶かす。さらに炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、酢酸エチルで3回抽出を行う。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物**10bc** (36.0 mg, 36% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [7.27–7.11 (m), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz), 6H], [6.89 (d, *J* = 9.2 Hz), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz), 2H], [5.17 (d, *J* = 9.2 Hz), 5.05 (d, *J* = 9.7 Hz), 1H], [4.85–4.80 (m), 4.68–4.62 (m), 1H], [3.86–3.80 (m), 3.62–3.56 (m), 3.49–3.43 (m), 2H], 3.08–3.02 (m, 1H), 2.94–2.85 (m, 1H), [2.20–2.02 (m), 1.85–1.77 (m), 2H], 0.95–0.90 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.6, 147.5, 135.3, 134.4, 133.6, 132.2, 129.4, 129.2, 129.0, 128.6, 128.4, 127.2, 126.8, 126.0, 124.2, 123.4, 117.0, 115.2, 96.0, 93.0, 62.2, 60.7, 43.8, 42.5, 26.7, 25.6, 24.9, 24.7, 10.6.

### 1-(Nitromethyl)-2-*p*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10ca)<sup>[46(b)]</sup>

一般的手法に従い、2-(*p*-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8c**) (67.0 mg, 0.3 mmol)とMeNO<sub>2</sub> (**9a**) (91.6 mg, 1.5 mmol)を用いて反応を行った。30時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**10ca** (64.0 mg, 76% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24–7.14 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.48 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 3.64–3.52 (m, 2H), 3.04 (ddd, *J* = 16.0, 9.7, 5.7 Hz, 1H), 2.72 (dt, *J* = 16.0, 4.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.3, 135.3, 132.8, 129.9, 129.2, 129.0, 127.9, 126.9, 126.5, 115.8, 78.7, 58.3, 42.2, 26.1, 20.3.

### 1-(Nitroethyl)-2-*p*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10cb)<sup>[46(b)]</sup>

2-(*p*-Methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8c**) (67.0 mg, 0.3 mmol)、EtNO<sub>2</sub> (**9b**) (112.6 mg, 1.5 mmol)、anthraquinone-2-carboxylic acid (5.3 mg, 7 mol%)をpyrex試験管に入れ、メタノール (3 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。30時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶かす。さらに炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、酢酸エチルで3回抽出を行う。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物**10cb** (50.1 mg, 56% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25–6.99 (m, 6H), [6.89 (d, *J* = 8.6 Hz), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz), 2H], [5.18 (d, *J* = 8.6 Hz), 5.16 (d, *J* = 8.6 Hz), 1H], [5.06–5.00 (m), 4.90–4.84 (m), 1H], [3.83–3.78 (m), 3.59–3.50 (m), 2H], 3.05–2.99 (m, 1H), 2.89–2.80 (m, 1H), [2.26 (s), 2.23 (s), 3H], [1.69 (d, *J* = 6.3 Hz), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz), 3H]. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.1, 146.7, 135.7, 134.8, 133.7, 132.0, 129.9, 129.8, 129.1, 128.9, 128.7, 128.3, 128.1, 127.2, 126.5, 126.0, 116.0, 115.1, 88.9, 85.5, 62.9, 61.4, 43.8, 42.9,



26.5, 26.2, 20.3, 20.2, 17.3, 16.4.

### 1-(Nitropropyl)-2-*p*-tolyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10cc)<sup>[47(b)]</sup>

2-(*p*-Methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8c**) (67.0 mg, 0.3 mmol)、*n*-PrNO<sub>2</sub> (**9c**) (133.6 mg, 1.5 mmol)、anthraquinone-2-carboxylic acid (5.3 mg, 7 mol%)をpyrex試験管に入れ、メタノール (3 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶かす。さらに炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、酢酸エチルで3回抽出を行う。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物**10cc** (55.6 mg, 59% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25–6.97 (m, 6H), [6.88 (d, *J* = 8.6 Hz), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz), 2H], [5.16 (d, *J* = 9.2 Hz), 5.05 (d, *J* = 9.7 Hz), 1H], [4.85 (ddd, *J* = 11.5, 9.7, 2.9 Hz), 4.66 (ddd, *J* = 11.5, 9.2, 3.4 Hz), 1H], [3.85–3.79 (m), 3.66–3.47 (m), 2H], 3.07–3.01 (m, 1H), 2.89–2.79 (m, 1H), [2.26 (s), 2.21 (s), 3H], [2.20–2.08 (m), 1.86–1.78 (m), 2H], 0.95–0.91 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.9, 146.9, 135.6, 134.7, 133.9, 132.5, 129.9, 129.7, 129.3, 128.9, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.2, 126.5, 125.8, 116.3, 114.6, 96.2, 93.1, 62.3, 60.9, 43.7, 42.5, 26.6, 25.5, 25.0, 24.6, 20.3, 20.2, 10.7, 10.7.

### 2-(4-Methoxyphenyl)-1-(nitromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10da)<sup>[43]</sup>

一般的手法に従い、2-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8d**) (71.8 mg, 0.3 mmol)とMeNO<sub>2</sub> (**9a**) (91.6 mg, 1.5 mmol)を用いて反応を行った。30時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**10da** (57.0 mg, 64% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24–7.13 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.39 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 12.0, 8.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61–3.52 (m, 2H), 3.01 (ddd, *J* = 16.6, 9.7, 6.9 Hz, 1H), 2.70 (dt, *J* = 16.6, 4.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.9, 143.0, 135.4, 132.8, 129.4, 127.9, 126.9, 126.6, 118.8, 114.6, 78.9, 58.9, 55.6, 43.1, 25.7.

### 2-(4-Methoxyphenyl)-1-(nitroethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10db)<sup>[43]</sup>

一般的手法に従い、2-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8d**) (71.8 mg, 0.3 mmol)とEtNO<sub>2</sub> (**9b**) (112.6 mg, 1.5 mmol)を用いて反応を行った。30時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**10db** (42.7 mg, 46% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [7.24–7.14 (m), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz), 4H], 6.92–6.90 (m, 2H), [6.82 (d, *J* = 9.2 Hz), 6.78 (d, *J* = 9.2 Hz), 2H], [5.06 (d, *J* = 8.6 Hz), 5.03–4.97 (m), 4.89–4.83 (m), 2H], [3.80–3.76 (m), 3.55–3.45 (m), 2H], [3.75 (s), 3.73 (s), 3H], 3.01–2.94 (m, 1H), 2.84–2.75 (m, 1H), [1.68 (d, *J* = 6.9 Hz), 1.54 (d, *J* = 6.3 Hz), 3H]. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 153.5, 143.8, 143.4, 135.8, 135.0, 133.6, 132.0, 129.3, 128.9, 128.4, 128.0, 127.2, 126.5, 126.0, 118.8, 118.2, 114.6, 114.5, 88.8, 85.7, 63.4, 62.1, 55.6, 55.5, 45.0, 43.9, 26.2, 25.9, 17.1, 16.6.

### 2-(4-Methoxyphenyl)-1-(nitropropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10dc)<sup>[46(a)]</sup>

2-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8d**) (71.8 mg, 0.3 mmol)、*n*-PrNO<sub>2</sub> (**9c**) (133.6 mg, 1.5 mmol)、anthraquinone-2-carboxylic acid (5.3 mg, 7 mol%)をpyrex試験管に入れ、メタノール (3 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶かす。さらに炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、酢酸エチルで3回抽出を行う。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物**10dc** (53.7 mg, 55% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [7.23–7.13 (m), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz), 4H], [6.90 (d, *J* = 9.2 Hz), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz), 2H], [6.82 (d, *J* = 9.2 Hz), 6.74 (d, *J* = 9.2 Hz), 2H], [5.02 (d, *J* = 9.2 Hz), 4.91 (d, *J* = 9.7 Hz), 1H], [4.83 (td, *J* = 9.7, 2.9 Hz), 4.67 (td, *J* = 9.2, 5.2 Hz), 1H], [3.85–3.78 (m), 3.58–3.44 (m), 2H], [3.75 (s), 3.71 (s), 3H], 3.02–2.95 (m, 1H), 2.82–2.74 (m, 1H), [2.20–2.05 (m), 1.86–1.79 (m), 2H], [0.94 (t, *J* = 6.9 Hz), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz), 3H]. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 153.2, 143.6, 135.7, 134.8, 133.7, 132.4, 129.4, 128.8, 128.7, 128.0, 127.2, 126.5, 125.8, 119.0, 117.3, 114.6, 114.4, 96.0, 93.2, 62.9, 61.5, 55.6, 55.5, 44.6, 43.4, 26.2, 25.2, 24.9, 24.6, 10.7, 10.6.

### 6,7-Dimethoxy-1-nitromethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10ea)<sup>[47(b)]</sup>

一般的手法に従い、6,7-dimethoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8e**) (80.8 mg, 0.3 mmol)とMeNO<sub>2</sub> (**9a**) (91.6 mg, 1.5 mmol)を用いて反応を行った。20時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**10ea** (46.7 mg, 47% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28–7.24 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.46 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (dt, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 13.2, 9.7, 4.6 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 16.0, 9.7, 5.2 Hz, 1H), 2.68 (dt, *J* = 16.0, 4.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.7, 148.5, 147.6, 129.4, 127.4, 124.5, 119.5, 115.5, 111.6, 109.5, 78.7, 58.0, 56.0, 55.9, 42.0, 25.7.

### 1-(2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)propan-2-one (10ad)<sup>[47(b)]</sup>

*N*-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) (62.8 mg, 0.3 mmol)、acetone (**9d**) (87.1 mg, 1.5 mmol)、L-proline (3.5 mg, 10 mol%)、2-chloroanthraquinone (5.1 mg, 7 mol%)をpyrex試験管に入れ、DMF (3 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、水を加えて反応を停止し、酢酸エチルとヘキサンを用いて3回抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物**10ad** (42.3 mg, 53% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 2H), 7.17–7.12 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.64 (dt, *J* = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 12.6, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.08–3.02 (m, 2H), 2.84–2.79 (m, 2H), 2.07 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 207.3, 148.8, 138.2, 134.4, 129.3, 128.6, 126.8, 126.8, 126.2, 118.2, 114.7, 54.7, 50.1, 42.0, 31.1, 27.2.

### 1-(2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)butan-2-one (10ae)<sup>[67]</sup>

*N*-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) (62.8 mg, 0.3 mmol)、2-butanone (**9e**) (108.2 mg, 1.5 mmol)、L-proline (17.3 mg, 50 mol%)、AcOH (17.2  $\mu$ L, 0.3 mmol)、anthraquinone-2-carboxylic acid (5.3 mg, 7 mol%)をpyrex試験管に入れ、メタノール (3 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶かす。さらに炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、酢酸エチルで3回抽出を行う。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物**10ae** (40.7 mg, 49% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.24 (dd,  $J$  = 8.6, 7.5 Hz, 2H), 7.18–7.12 (m, 4H), 6.94 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.42 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 3.64 (dt,  $J$  = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 3.53 (ddd,  $J$  = 12.6, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.09–3.01 (m, 2H), 2.86–2.75 (m, 2H), 2.39–2.21 (m, 2H), 0.98 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210.0, 148.8, 138.3, 134.4, 129.3, 128.6, 126.8, 126.7, 126.2, 118.1, 114.5, 55.0, 48.9, 41.9, 37.3, 27.2, 7.5.

### 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10af)<sup>[46(a)]</sup>

一般的手法に従い、*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) (62.8 mg, 0.3 mmol)とindole (**9f**) (105.4 mg, 0.9 mmol)を用いて反応を行った。40時間後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物**10af** (29.8 mg, 31% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.91 (br s, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.32–7.14 (m, 8H), 7.04–7.02 (m, 3H), 6.78 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 8.0, 4.6 Hz, 2H), 3.07 (dt,  $J$  = 16.6, 8.0 Hz, 1H), 2.81 (dt,  $J$  = 16.6, 4.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.7, 137.3, 136.5, 135.5, 129.2, 128.8, 128.0, 126.6, 126.4, 125.7, 124.1, 122.1, 120.1, 119.6, 119.3, 118.1, 115.7, 111.0, 56.6, 42.2, 26.6.

### *N,N*-Dimethyl-*N*-(2-nitroethyl)benzenamine (12)<sup>[43]</sup>

*N,N*-Dimethyl-*p*-toluidine (**11**) (40.6 mg, 0.3 mmol)、AcOH (86  $\mu$ L, 1.5 mmol)、2-chloroanthraquinone (5.1 mg, 7 mol%)をpyrex試験管に入れ、MeNO<sub>2</sub> (**9a**) (3 mL)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。20時間後、反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物**12** (12.4 mg, 21% yield)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.08 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 4.56 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  145.8, 130.0, 127.4, 113.1, 72.6, 51.0, 39.0, 20.2.

### Scheme 4.3, entry 2 に関する実験手法

*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) (62.8 mg, 0.3 mmol)、MeNO<sub>2</sub> (**9a**) (91.6 mg, 1.5 mmol)、2-chloroanthraquinone (5.1 mg, 7 mol%)をpyrex試験管に入れ、メタノール (3 mL、関東化学、脱水溶

媒)をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、アルゴンで置換する。Ar-balloonによる不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を<sup>1</sup>H NMRにて測定した。

#### Scheme 4.3, entry 3 に関する実験手法

*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) (62.8 mg, 0.3 mmol)、MeNO<sub>2</sub> (**9a**) (91.6 mg, 1.5 mmol)をpyrex試験管に入れ、メタノール (3 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。その後、O<sub>2</sub>-balloonによる酸素雰囲気下、攪拌しながら21W電球形蛍光灯1個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を<sup>1</sup>H NMRにて測定した。

#### Scheme 4.3, entry 5 に関する実験手法

*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) (62.8 mg, 0.3 mmol)、MeNO<sub>2</sub> (**9a**) (91.6 mg, 1.5 mmol)、2-chloroanthraquinone (5.1 mg, 7 mol%)を pyrex 試験管に入れ、メタノール (3 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。試験管をアルミホイルで覆った状態で O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

#### Scheme 4.3, entry 6 に関する実験手法

*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**8a**) (62.8 mg, 0.3 mmol)、MeNO<sub>2</sub> (**9a**) (91.6 mg, 1.5 mmol)、TEMPO (46.9 mg, 0.3 mmol)、2-chloroanthraquinone (5.1 mg, 7 mol%)を pyrex 試験管に入れ、メタノール (3 mL、関東化学、脱水溶媒)をシリンジで加える。O<sub>2</sub>-balloon による酸素雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を外部照射する。反応溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

### 第四章 第二節に関する実験

#### 1-Methyl-2-[4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]phenyl]indole (**17j**) の合成法

4-(1-Methylindol-2-yl)benzenemethanol (389.1 mg, 1.6 mmol)、TBAB (309.5 mg, 0.96 mmol)、TBSCl (289.4 mg, 1.92 mmol)を 50 mL 丸底フラスコに入れ、ジクロロメタン (10 mL)を加えた後、室温で一晩攪拌する。さらに TBSCl (289.4 mg, 1.92 mmol)を加え、攪拌しながら一晩加熱還流する。反応溶液を室温に戻し、水を加えてクロロホルムで 1 回抽出する。さらにジエチルエーテルで 1 回抽出を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*R<sub>f</sub>* = 0.44、ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製することで目的物 (419.2 mg, 75% yield)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.14 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.5, 141.2, 138.3, 131.4, 129.2, 127.9, 126.1, 121.5, 120.4, 119.8, 109.6, 101.4, 64.7, 31.2, 26.0, 18.4,

-5.3. m.p.: 65.2–66.0 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $C_{22}H_{30}NOSi$  (M+H)<sup>+</sup> 352.2097, found 352.2086. FTIR: (neat) 2955, 2925, 2887, 2854, 1462, 1432, 1413, 1378, 1359, 1338, 1316, 1252, 1208, 1164, 1119, 1073, 1022, 1005, 939, 833, 774, 750, 735, 714, 665  $cm^{-1}$ .

#### 有機光触媒を用いる炭素–水素結合の触媒的アミノ化反応の一般的手法

Phthalimide (**16**) (44.1 mg, 0.3 mmol)、indole (0.6 mmol)、2-*tert*-butylanthraquinone (7.9 mg, 10 mol%)、 $K_2CO_3$  (24.9 mg, 60 mol%)、MS 4Å (50 mg)を pyrex 試験管に入れ、DMF (3 mL)をシリンジで加える。その後、攪拌しながら 21-W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を 20 時間外部照射する。水を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで目的物を得た。

#### 1-Methyl-2-phenyl-3-phthalimidoindole (**18a**)

一般的手法に従い、1-methyl-2-phenylindole (**17a**) (124.4 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.30$ 、ヘキサン：トルエン：酢酸エチル = 5 : 5 : 1) にて精製し、目的物**18a** (86.2 mg, 82% yield)を黄色固体として得た。

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.87 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.73 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.47–7.34 (m, 7H), 7.30 (dd,  $J = 8.0, 7.5$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.2, 138.9, 136.2, 134.1, 132.0, 129.9, 129.6, 128.8, 128.6, 124.6, 123.6, 122.7, 120.8, 117.5, 110.1, 104.4, 31.1. m.p.: 234.8–235.2 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $C_{23}H_{17}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup> 353.1290, found 353.1293. FTIR: (neat) 3060, 2921, 1781, 1763, 1707, 1606, 1492, 1466, 1432, 1382, 1350, 1311, 1282, 1167, 1109, 1079, 1025, 1002, 934, 884, 852, 828, 791, 774, 751, 745, 720, 712, 688, 657  $cm^{-1}$ .

#### 1,2-Dimethyl-3-phthalimidoindole (**18b**)

一般的手法に従い、1,2-dimethylindole (**17b**) (87.1 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.17$ 、ヘキサン：トルエン：酢酸エチル = 5 : 5 : 1) にて精製し、目的物**18b** (47.9 mg, 55% yield)を黄色固体として得た。

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.98 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.80 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J = 8.6, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.0, 6.9$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.9, 135.7, 134.2, 132.2, 124.0, 123.7, 121.6, 120.2, 117.2, 109.3, 103.8, 29.8, 10.4 (one carbon merged to others). m.p.: 237.1–238.2 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $C_{18}H_{15}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup> 291.1134, found 291.1141. FTIR: (neat) 2952, 2913, 1778, 1759, 1719, 1703, 1615, 1587, 1476, 1467, 1437, 1392, 1348, 1307, 1206, 1158, 1109, 1099, 1086, 1049, 1011, 985, 902, 880, 826, 793, 757, 748, 716, 686  $cm^{-1}$ .

#### 1-Methyl-2-(4-methylphenyl)-3-phthalimidoindole (**18c**)

一般的手法に従い、1-methyl-2-(4-methylphenyl)indole (**17c**) (132.8 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.22$ 、トルエン) にて精

製し、目的物**18c** (87.5 mg, 80% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.73 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36–7.33 (m, 3H), 7.28 (ddd,  $J = 8.6, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.16 (dd,  $J = 8.0, 6.9$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 139.0, 138.7, 136.2, 134.1, 132.1, 129.7, 129.4, 126.6, 124.6, 123.6, 122.6, 120.8, 117.4, 110.1, 104.2, 31.1, 21.3. m.p.:  $>250$  °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$  (M+H) $^+$  367.1447, found 367.1432. FTIR: (neat) 3063, 3032, 1785, 1722, 1511, 1470, 1435, 1384, 1352, 1314, 1239, 1182, 1111, 1088, 1019, 1003, 883, 868, 822, 748, 720, 675  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]-1-methyl-3-phthalimidoindole (18d)

一般的手法に従い、2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-methylindole (**17d**) (158.0 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.25$ 、トルエン)にて精製し、目的物**18d** (85.5 mg, 70% yield)を灰色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.75 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.43–7.34 (m, 6H), 7.29 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.0, 6.9$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 151.7, 139.2, 136.2, 134.1, 132.1, 129.5, 126.5, 125.6, 124.7, 123.6, 122.5, 120.7, 117.4, 110.1, 104.1, 34.7, 31.2 (one carbon merged to others). m.p.:  $>250$  °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$  (M+H) $^+$  409.1916, found 409.1907. FTIR: (neat) 3060, 2960, 2905, 2869, 1784, 1720, 1612, 1507, 1470, 1434, 1380, 1364, 1349, 1308, 1270, 1179, 1108, 1086, 1015, 1001, 882, 868, 847, 834, 746, 718, 670  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-3-phthalimidoindole (18e)

一般的手法に従い、2-(4-methoxyphenyl)-1-methylindole (**17e**) (142.4 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.16$ 、トルエン)にて精製し、目的物**18e** (100.0 mg, 87% yield)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.75 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.28 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.0, 6.9$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 159.9, 138.9, 136.1, 134.1, 132.1, 131.2, 124.6, 123.6, 122.5, 121.7, 120.7, 117.4, 114.1, 110.1, 104.1, 55.2, 31.0. m.p.:  $>250$  °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  383.1396, found 383.1404. FTIR: (neat) 3004, 2937, 2833, 1785, 1721, 1711, 1615, 1510, 1470, 1434, 1413, 1382, 1312, 1289, 1251, 1177, 1109, 1084, 1027, 1001, 884, 866, 834, 782, 766, 747, 715, 674  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4-(1-Methyl-3-phthalimidoindol-2-yl)benzaldehyde (18f)

一般的手法に従い、4-(1-methylindol-2-yl)benzaldehyde (**17f**) (141.2 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.14$ 、トルエン : 酢酸エチル = 40 : 1)にて精製し、目的物**18f** (97.9 mg, 86% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.01 (s, 1H), 7.92–7.88 (m, 4H), 7.77 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.64 (d,

$J=8.6$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J=8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J=8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.6, 168.0, 137.1, 136.6, 136.0, 135.8, 134.3, 131.9, 130.4, 130.0, 124.4, 123.8, 123.4, 121.2, 117.9, 110.3, 105.4, 31.4. m.p.:  $>250$  °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  381.1239, found 381.1229. FTIR: (neat) 3036, 2948, 2841, 2738, 1784, 1718, 1699, 1607, 1563, 1469, 1434, 1382, 1356, 1312, 1203, 1167, 1108, 1090, 1013, 1001, 971, 882, 871, 843, 808, 796, 748, 721, 696, 660  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4-(1-Methyl-3-phthalimidindol-2-yl)-benzoic acid methyl ester (18g)

一般的手法に従い、4-(1-methylindol-2-yl)-benzoic acid methyl ester (17g) (159.2 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.27$ 、トルエン：酢酸エチル=40 : 1) にて精製し、目的物18g (88.2 mg, 72% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.88 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.75 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J=8.6, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J=8.0, 6.9$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0, 166.5, 137.5, 136.5, 134.2, 131.9, 130.2, 129.8, 129.8, 124.5, 123.7, 123.2, 121.1, 117.8, 110.2, 105.1, 52.2, 31.2 (one carbon merged to others). m.p.: 212.3–212.5 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  411.1345, found 411.1334. FTIR: (neat) 3468, 3063, 2948, 1718, 1609, 1558, 1470, 1432, 1408, 1376, 1350, 1314, 1282, 1179, 1107, 1031, 1016, 888, 876, 767, 776, 742, 716, 665  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2-(4-Bromophenyl)-1-methyl-3-phthalimidindole (18h)

一般的手法に従い、2-(4-bromophenyl)-1-methylindole (17h) (171.7 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.24$ 、トルエン) にて精製し、目的物18h (77.8 mg, 60% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.77 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.34–7.30 (m, 3H), 7.18 (ddd,  $J=8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 137.6, 136.3, 134.2, 132.0, 131.9, 131.5, 128.5, 124.5, 123.7, 123.4, 123.0, 121.0, 117.6, 110.2, 104.7, 31.1. m.p.:  $>250$  °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$  (M+H) $^+$  431.0395 found 431.0401. FTIR: (neat) 2920, 1786, 1723, 1489, 1466, 1429, 1396, 1377, 1346, 1310, 1239, 1178, 1104, 1081, 1072, 1009, 881, 866, 832, 750, 720, 663  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 1-Methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-phthalimidindole (18i)

一般的手法に従い、1-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]indole (17i) (165.2 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.23$ 、トルエン) にて精製し、目的物18i (86.9 mg, 69% yield)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.77 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J=$

8.6, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 137.1, 136.4, 134.3, 133.4, 131.9, 130.7 (q,  $J = 33.6$  Hz), 130.3, 125.7 (q,  $J = 3.6$  Hz), 124.4, 123.9 (q,  $J = 272.3$  Hz), 123.8, 123.3, 121.2, 117.8, 110.3, 105.2, 31.2.  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.6. m.p.: 239.4–240.8 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  (M+H) $^+$  421.1164, found 421.1165. FTIR: (neat) 3067, 1788, 1726, 1616, 1467, 1430, 1409, 1379, 1322, 1308, 1164, 1121, 1105, 1082, 1071, 1014, 1000, 882, 870, 845, 794, 751, 720, 694, 662  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1-Methyl-2-[4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]methyl]phenyl]-3-phthalimidindole (18j)

一般的手法に従い、1-methyl-2-[4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]methyl]phenyl]indole (17j) (210.9 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.26$ 、トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、目的物18j (115.2 mg, 77% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.74 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.44–7.41 (m, 3H), 7.37–7.34 (m, 3H), 7.29 (ddd,  $J = 8.6, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.0, 6.9$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 142.1, 138.9, 136.2, 134.1, 132.0, 129.8, 128.1, 126.1, 124.6, 123.6, 122.6, 120.8, 117.5, 110.1, 104.3, 64.5, 31.1, 25.9, 18.4, -5.3. m.p.: 140.1–141.0 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$  (M+H) $^+$  497.2260, found 497.2267. FTIR: (neat) 2948, 2929, 2857, 1784, 1724, 1716, 1469, 1432, 1409, 1379, 1350, 1309, 1252, 1207, 1104, 1083, 1019, 1001, 882, 833, 774, 745, 719, 674  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2-(3-Methoxyphenyl)-1-methyl-3-phthalimidindole (18k)

一般的手法に従い、2-(3-methoxyphenyl)-1-methylindole (17k) (142.4 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.16$ 、トルエン) にて精製し、目的物18k (106.8 mg, 93% yield)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.74 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J = 8.0, 6.9$  Hz, 1H), 7.05–7.01 (m, 2H), 6.90 (ddd,  $J = 8.6, 2.9, 1.2$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 159.4, 138.7, 136.1, 134.1, 131.9, 130.7, 129.6, 124.5, 123.6, 122.7, 122.2, 120.8, 117.4, 114.9, 114.8, 110.1, 104.3, 55.2, 31.1. m.p.: 149.7–150.5 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  383.1396, found 383.1397. FTIR: (neat) 3056, 3020, 2933, 2837, 1783, 1714, 1611, 1576, 1470, 1421, 1378, 1350, 1310, 1285, 1255, 1209, 1169, 1107, 1086, 1036, 1002, 899, 881, 847, 784, 755, 743, 718, 701, 661  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1-Methyl-2-(2-methylphenyl)-3-phthalimidindole (18l)

一般的手法に従い、1-methyl-2-(2-methylphenyl)indole (17l) (132.8 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.23$ 、トルエン) にて精製し、目的物18l (91.4 mg, 83% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89–7.87 (m, 1H), 7.82–7.80 (m, 1H), 7.73–7.68 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.0$



Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 4H), 7.20–7.16 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 167.6, 138.9, 138.7, 135.9, 134.0, 132.1, 132.0, 131.0, 130.1, 129.4, 129.2, 125.7, 124.6, 123.6, 123.5, 122.4, 120.7, 117.6, 110.0, 104.5, 30.4, 19.6 (one carbon merged to others). m.p.: 239.4–240.8 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$  (M+H) $^+$  367.1447, found 367.1431. FTIR: (neat) 3012, 2925, 2853, 1782, 1760, 1711, 1609, 1467, 1431, 1420, 1383, 1363, 1350, 1308, 1235, 1202, 1182, 1156, 1134, 1104, 1086, 1040, 1019, 1000, 965, 923, 882, 834, 765, 767, 741, 718, 682, 655  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1-Methyl-3-phthalimidyl-2-(2-thienyl)indole (18m)

一般的手法に従い、1-methyl-2-(2-thienyl)indole (17m) (128.0 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.13$ 、トルエン)にて精製し、目的物18m (82.5 mg, 77% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.76 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.43–7.36 (m, 3H), 7.30 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 3.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.0, 6.9$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 5.2, 3.4$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0, 136.4, 134.2, 132.1, 131.5, 129.5, 129.2, 128.0, 127.5, 124.4, 123.7, 123.2, 121.0, 117.7, 110.2, 105.8, 31.2. m.p.: >250 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (M+H) $^+$  359.0854, found 359.0846. FTIR: (neat) 3115, 2922, 2853, 1781, 1760, 1714, 1606, 1507, 1491, 1467, 1434, 1405, 1374, 1356, 1342, 1307, 1234, 1209, 1174, 1158, 1105, 1080, 1054, 1020, 1002, 883, 859, 842, 797, 762, 714, 681  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1-Methyl-3-phthalimidyl-2-(4-pyridinyl)indole (18n)

一般的手法に従い、1-methyl-2-(4-pyridinyl)indole (17n) (125.0 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.16$ 、トルエン : アセトニトリル = 5 : 1)にて精製し、目的物18n (44.2 mg, 42% yield)を灰色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.90 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.77 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.40–7.37 (m, 3H), 7.34 (ddd,  $J = 8.6, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0, 150.2, 137.7, 136.6, 135.6, 134.3, 131.8, 124.3, 124.2, 123.8, 123.6, 121.2, 118.0, 110.3, 105.6, 31.3. m.p.: 189.9–190.7 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$  (M+H) $^+$  354.1243, found 354.1240. FTIR: (neat) 3036, 2925, 1784, 1762, 1718, 1604, 1567, 1466, 1430, 1411, 1377, 1352, 1308, 1215, 1156, 1108, 1086, 1001, 884, 868, 834, 793, 748, 720, 691, 658  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1,2-Diphenyl-3-phthalimidindole (18p)

一般的手法に従い、1,2-diphenylindole (17p) (161.6 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f = 0.22$ 、トルエン)にて精製し、目的物18p (102.3 mg, 82% yield)を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.75 (dd,  $J = 5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.43 (dd,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 7.40–7.15 (m, 13H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.1, 138.3, 137.3, 136.7, 134.2,

132.0, 129.7, 129.7, 129.2, 128.2, 128.2, 128.1, 127.5, 124.9, 123.7, 123.3, 121.5, 117.6, 111.2, 106.3. m.p.: 227.4–228.0 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $C_{28}H_{18}N_2O_2$  (M)<sup>+</sup> 415.1447, found 415.1430. FTIR: (neat) 3055, 1783, 1765, 1714, 1596, 1498, 1468, 1457, 1443, 1422, 1378, 1356, 1325, 1307, 1183, 1119, 1104, 1080, 1049, 1024, 924, 885, 851, 840, 795, 765, 742, 733, 716, 697, 662  $cm^{-1}$ .

### 2-Phenyl-1-(phenylmethyl)-3-phthalimidoindole (18q)

一般的手法に従い、2-phenyl-1-(phenylmethyl)indole (**17q**) (170.0 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.22$ 、トルエン)にて精製し、目的物**18q** (114.1 mg, 89% yield)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.89 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.74 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.41–7.38 (m, 3H), 7.32–7.15 (m, 9H), 7.06 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H), 5.32 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.0, 139.3, 137.5, 135.7, 134.1, 132.1, 129.9, 129.5, 128.9, 128.8, 128.6, 127.3, 126.1, 125.0, 123.6, 122.9, 121.1, 117.7, 111.0, 105.1, 47.9. m.p.: 187.0–187.8 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $C_{29}H_{20}N_2O_2$  (M)<sup>+</sup> 429.1603, found 429.1617. FTIR: (neat) 3063, 3048, 1785, 1768, 1717, 1606, 1495, 1463, 1450, 1434, 1380, 1350, 1303, 1269, 1166, 1102, 1071, 1030, 1020, 1003, 923, 884, 824, 794, 771, 753, 743, 735, 719, 710, 696  $cm^{-1}$ .

### 1-(Methoxymethyl)-2-phenyl-3-phthalimidoindole (18r)

一般的手法に従い、1-(methoxymethyl)-2-phenylindole (**17r**) (146.4 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.22$ 、ヘキサン：トルエン：酢酸エチル=5：3：1)にて精製し、目的物**18r** (100.8 mg, 88% yield)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.73 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.52–7.50 (m, 2H), 7.40–7.37 (m, 4H), 7.32 (ddd,  $J=8.6, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J=8.0, 6.9$  Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.28 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.9, 139.1, 136.0, 134.1, 132.0, 130.2, 129.2, 129.0, 128.6, 125.1, 123.7, 123.3, 121.6, 117.7, 110.8, 106.2, 74.9, 56.2. m.p.: 211.5–212.2 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $C_{24}H_{19}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup> 383.1396, found 383.1398. FTIR: (neat) 3062, 2925, 2898, 2819, 1784, 1764, 1720, 1609, 1491, 1461, 1443, 1389, 1353, 1307, 1201, 1177, 1157, 1103, 1078, 1053, 1020, 1003, 975, 956, 930, 883, 862, 836, 794, 769, 755, 736, 716, 704  $cm^{-1}$ .

### 2-Phenyl-3-phthalimidoindole-1-acetic acid methyl ester (18s)

一般的手法に従い、2-phenylindole-1-acetic acid methyl ester (**17s**) (159.2 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.29$ 、トルエン：酢酸エチル=20：1)にて精製し、目的物**18s** (88.1 mg, 72% yield)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.74 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.46–7.44 (m, 2H), 7.40–7.36 (m, 4H), 7.31–7.30 (m, 2H), 7.20 (ddd,  $J=8.0, 5.7, 2.3$  Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.76 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.9, 167.9, 138.9, 136.0, 134.1, 132.0, 130.0, 129.2, 129.0, 128.8, 124.9, 123.7, 123.2, 121.4, 117.9, 109.8, 105.8, 52.6, 46.1. m.p.: 197.6–198.7 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for  $C_{25}H_{19}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup> 411.1345, found 411.1325. FTIR: (neat) 3060, 2944, 1759, 1716,

1465, 1427, 1372, 1350, 1308, 1203, 1169, 1104, 1081, 1028, 1005, 988, 974, 933, 882, 831, 803, 763, 748, 723, 707, 663 cm<sup>-1</sup>.

### 1-Methyl-3-phenyl-2-phthalimidoindole (18t)

一般的手法に従い、1-methyl-3-phenylindole (17t) (124.4 mg, 0.6 mmol)を用いて反応を行った。反応終了後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $R_f=0.18$ 、トルエン)にて精製し、目的物18t (56.8 mg, 54% yield)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.82 (dd,  $J=5.7, 2.9$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.37–7.32 (m, 3H), 7.25–7.19 (m, 2H), 3.64 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 135.7, 134.8, 133.2, 131.6, 128.7, 128.6, 126.7, 125.7, 124.3, 123.3, 122.1, 120.5, 120.2, 115.9, 109.7, 29.3. m.p.: 195.0–196.0 °C. HRMS:  $m/z$  (DART) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 353.1290, found 353.1283. FTIR: (neat) 3048, 2937, 1784, 1724, 1603, 1561, 1467, 1437, 1405, 1362, 1318, 1259, 1215, 1150, 1065, 924, 880, 813, 772, 758, 749, 740, 713, 700, 687, 663 cm<sup>-1</sup>.

#### Table 4.7, entry 1 に関する実験手法

Phthalimide (16) (44.1 mg, 0.3 mmol)、1-methyl-2-phenylindole (17a) (124.4 mg, 0.6 mmol)、2-*tert*-butylanthraquinone (7.9 mg, 10 mol%)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.9 mg, 60 mol%)、MS 4Å (50 mg)を pyrex 試験管に入れ、DMF (3 mL)をシリンジで加える。試験管をアルミホイルで覆った状態で、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を 20 時間外部照射する。水を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

#### Table 4.7, entry 2 に関する実験手法

Phthalimide (16) (44.1 mg, 0.3 mmol)、1-methyl-2-phenylindole (17a) (124.4 mg, 0.6 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.9 mg, 60 mol%)、MS 4Å (50 mg)を pyrex 試験管に入れ、DMF (3 mL)をシリンジで加える。その後、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を 20 時間外部照射する。水を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

#### Table 4.7, entry 3 に関する実験手法

Phthalimide (16) (44.1 mg, 0.3 mmol)、1-methyl-2-phenylindole (17a) (124.4 mg, 0.6 mmol)、2-*tert*-butylanthraquinone (7.9 mg, 10 mol%)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.9 mg, 60 mol%)、MS 4Å (50 mg)を pyrex 試験管に入れ、DMF (3 mL)をシリンジで加える。続けて凍結脱気を行った後、アルゴンで置換する。Ar-balloon による不活性ガス雰囲気下、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を 20 時間外部照射する。水を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

#### Table 4.7, entry 4 に関する実験手法

Phthalimide (**16**) (44.1 mg, 0.3 mmol)、1-methyl-2-phenylindole (**17a**) (124.4 mg, 0.6 mmol)、2-*tert*-butylanthraquinone (7.9 mg, 10 mol%)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.9 mg, 60 mol%)、TEMPO (46.9 mg, 0.3 mmol)、MS 4Å (50 mg)を pyrex 試験管に入れ、DMF (3 mL)をシリンジで加える。その後、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を 20 時間外部照射する。水を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

#### Scheme 4.10, eq. 1 に関する実験手法

Phthalimide potassium salt (**19**) (55.6 mg, 0.3 mmol)、1-methyl-2-phenylindole (**17a**) (124.4 mg, 0.6 mmol)、2-*tert*-butylanthraquinone (7.9 mg, 10 mol%)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.9 mg, 60 mol%)、MS 4Å (50 mg)を pyrex 試験管に入れ、DMF (3 mL)をシリンジで加える。その後、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を 20 時間外部照射する。水を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

#### Scheme 4.10, eq. 2 に関する実験手法

Phthalimide potassium salt (**19**) (55.6 mg, 0.3 mmol)、1-methyl-2-phenylindole (**17a**) (124.4 mg, 0.6 mmol)、2-*tert*-butylanthraquinone (7.9 mg, 10 mol%)、MS 4Å (50 mg)を pyrex 試験管に入れ、DMF (3 mL)をシリンジで加える。その後、攪拌しながら 21W 電球形蛍光灯 1 個を用いて可視光を 20 時間外部照射する。水を加えて反応を停止させた後、ジエチルエーテルを用いて 3 回抽出を行う。硫酸マグネシウムによる乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を <sup>1</sup>H NMR にて測定した。

## 引用文献

- [1] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45.
- [2] (a) G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 422–429; (b) J. C. Collins, W. W. Hess, F. J. Frank, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3363–3366.
- [3] (a) E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650; (b) E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399–402.
- [4] (a) S. L. Huang, K. Omura, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329–3331; (b) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
- [5] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [6] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998. (渡辺正、北島昌夫訳、グリーンケミストリー、丸善、**1999**)
- [7] (a) J. E. Bäckvall, B. Åkermark, S. O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411–2416; (b) J. K. Stille, R. Divakaruni, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1303–1304; (c) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182.
- [8] (a) T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 157–158; (b) E. Gómez-Bengoa, P. Noheda, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7097–7098; (c) S. Ait-Mohand, F. Héning, J. Muzart, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2473–2476; (d) K. P. Peterson, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3185–3189; (e) B. A. Steinhoff, S. R. Fix, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 766–767; (f) T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6011–6014; (g) T. Iwasawa, M. Tokunaga, Y. Obora, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6554–6555; (h) D. R. Jensen, M. J. Schultz, J. A. Mueller, M. S. Sigman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810–3813.
- [9] (a) S. Velusamy, A. Srinivasan, T. Punniyamurthy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 923–926; (b) P. Gamez, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, J. Reedijk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 805–811; (c) G. Ragagnin, B. Betzemeier, S. Quici, P. Knochel, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3985–3991; (d) I. A. Ansari, R. Gree, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1507–1509; (e) P. Gamez, I. W. C. E. Arends, J. Reedijk, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2003**, 2414–2415; (f) B. Betzemeier, M. Cavazzini, S. Quici, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4343–4346; (g) M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortés, C. S. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374–3376; (h) J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.
- [10] (a) Y. Ishii, T. Iwahama, S. Sakaguchi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4520–4526; (b) Y. Yoshino, Y. Hayashi, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6810–6813.
- [11] (a) J. E. Lyons, P. E. Ellis, H. K. Myers, *J. Catal.* **1995**, *155*, 59–73; (b) J. T. Groves, R. Quinn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5790–5792; (c) Y. Matsuda, H. Koshima, K. Kakamura, Y. Murakami, *Chem. Lett.* **1988**, 625–628; (d) J.-C. Marchon, R. Ramasseul, *Synthesis* **1989**, 389–391; (e) R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6891–6894; (f) I. Fernández, J. R. Pedro, A. L. Rosello, R. Ruiz, X. Ottenwaelder, Y. Journaux, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2869–2872; (g) S. Evans, J. R. L. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **2000**, 1541–1552; (h) R.-M. Wang, C.-J. Hao, Y.-P. Wang, S.-B.

- Li, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *147*, 173–178; (i) D. A. Muccigrosso, F. Mares, S. E. Diamond, J. P. Solar, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 960–965; (j) C. Dudley, G. Read, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5273–5276; (k) H. Mimoun, M. M. P. Machirant, I. S. de Roch, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5437–5444; (l) E. D. Nyberg, D. C. Pribich, R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3538–3544; (m) B. de Bruin, P. H. M. Budzelaar, A. W. Gal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4142–4157.
- [12] C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal, J.-L. Pierre, *Chem. Commun.* **1997**, 447–448.
- [13] R. Liu, X. Liang, C. Dong, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4112–4113.
- [14] S. R. Fix, J. L. Brice, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 164–166.
- [15] T. Yokota, M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1476–1477.
- [16] (a) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578–9579; (b) E. M. Beck, N. P. Grimster, R. Hatley, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528–2529; (c) Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072–5074; (d) C. Liu, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10250–10251; (e) G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7666–7673; (f) J. Hu, S. Chen, Y. Sun, J. Yang, Y. Rao, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5030–5033; (g) G. Zhang, Y. Ma, S. Wang, Y. Zhang, R. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12334–12337; (h) K. Padala, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1134–1137; (i) B. P. Babu, X. Meng, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4140–4145; (j) L.-Q. Zhang, S. Yang, X. Huang, J. You, F. Song, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8830–8832; (k) N.-J. Wang, S.-T. Mei, L. Shuai, Y. Yuan, Y. Wei, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3040–3043; (l) A. Deb, S. Bag, R. Kancherla, D. Maiti, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13602–13605; (m) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211–5215; (n) R. W. Evans, J. R. Zbieg, S. Zhu, W. Li, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16074–16077.
- [17] Á. Pintér, A. Sud, D. Sureshkumar, M. Klussmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5004–5007.
- [18] (a) D. M. Hedstrand, W. M. Kruizinga, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255–1258; (b) T. J. van Bergen, D. M. Hedstrand, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4953–4962.
- [19] (a) K. Hironaka, S. Fukuzumi, T. Tanaka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 1705–1709; (b) S. Fukuzumi, S. Koumitsu, K. Hironaka, T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 305–316; (c) C. Pac, M. Ihama, M. Yasuda, Y. Miyauchi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6495–6497; (d) C. Pac, Y. Miyauchi, O. Ishitani, M. Ihama, M. Yasuda, H. Sakurai, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 26–34; (e) O. Ishitani, S. Yanagida, S. Takamuku, C. Pac, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2790–2796.
- [20] H. Cano-Yelo, A. Deronzier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 1093–1098.
- [21] D. P. Hari, P. Schroll, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958–2961.
- [22] (a) M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887; (b) J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14604–14605.
- [23] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [24] (a) D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877; (b) H.-W. Shih, M. N. V. Wal, R. L. Grange, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600–13603.
- [25] D. Kalyani, K. B. McMurtrey, S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566–

18569.

- [26] Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034–9037.
- [27] H. Nakayama, A. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1620–1621.
- [28] S. A. Moteki, A. Usui, S. Selvakumar, T. Zhang, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11060–11064.
- [29] (a) R. Dua, S. Shrivastava, S. K. Sonwane, S. K. Srivastava, *Advan. Biol. Res.* **2011**, *5*, 120–144; (b) A. K. Lawrence, K. Gademann, *Synthesis* **2008**, 331–351.
- [30] T. P. Selvam, P. V. Kumar, *Research in Pharmacy* **2011**, *1*, 1–21.
- [31] (a) A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 506–512; (b) Z. Chen, J. Chen, M. Liu, J. Ding, W. Gao, X. Huang, H. Wu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11342–11348; (c) T. Vlaar, R. C. Cioc, P. Mampuy, B. U. W. Maes, R. V. A. Orru, E. Ruijter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13058–13061; (d) S. Rachakonda, P. S. Pratap, M. V. B. Rao, *Synthesis* **2012**, *44*, 2065–2069; (e) Y. Yan, Z. Wang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9513–9515; (f) B. Han, C. Wang, R.-F. Han, W. Yu, X.-Y. Duan, R. Fang, X.-L. Yang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7818–7820; (g) K. Karnakar, J. Shankar, S. Narayana Murthy, K. Ramesh, Y. V. D. Nageswar, *Synlett* **2011**, *8*, 1089–1096; (h) J. Zhang, C. Yu, S. Wang, C. Wan, Z. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5244–5246; (i) J. Zhang, D. Zhu, C. Yu, C. Wan, Z. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2841–2843; (j) F. Portela-Cubillo, J. S. Scott, J. C. Walton, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4934–4942; (k) F. Portela-Cubillo, J. S. Scott, J. C. Walton, *Chem. Commun.* **2008**, 2935–2937; (l) S. Ferrini, F. Ponticelli, M. Taddei, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 69–72.
- [32] (a) J. Fang, J. Zhou, Z. Fang, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 334–336; (b) B. Han, X.-L. Yang, C. Wang, Y.-W. Bai, T.-C. Pan, X. Chen, W. Yu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1136–1142; (c) C. U. Maheswari, G. S. Kumar, M. Venkateshwar, R. A. Kumar, M. L. Kantam, K. R. Reddy, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 341–346; (d) Y. Peng, Y. Zeng, G. Qiu, L. Cai, V. W. Pike, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1240–1245; (e) J. J. Vanden Eynde, J. Godin, A. Mayence, A. Maquestiau, E. Anders, *Synthesis* **1993**, 867–869.
- [33] (a) A. S.-K. Tsang, A. Kapat, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 518–526; (b) A. Bechtoldt, C. Tirler, K. Raghuvanshi, S. Warratz, C. Kornhaaß, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 264–267; (c) A. Gonzalez-de-Castro, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8206–8218; (d) Y. Tan, W. Yuan, L. Gong, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13045–13048; (e) J. Li, M. J. Lear, Y. Kawamoto, S. Umemiya, A. R. Wong, E. Kwon, I. Sato, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12986–12990; (f) Z. Zhang, Y. Gao, Y. Liu, J. Li, H. Xie, H. Li, W. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5492–5495; (g) Y. Qin, L. Zhang, J. Lv, S. Luo, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1469–1472; (h) J. Liu, F. Liu, Y. Zhu, X. Ma, X. Jia, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1409–1412; (i) Q. Huang, X. Zhang, L. Qiu, J. Wu, H. Xiao, X. Zhang, S. Lin, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3753–3757; (j) N. Bagi, J. Kaizer, G. Speier, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 45983–45986; (k) A. E. Wendlandt, A. M. Suess, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062–11087; (l) J. Piera, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506–3523.
- [34] (a) T. Nobuta, A. Fujiya, T. Yamaguchi, N. Tada, T. Miura, A. Itoh, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10189–10192; (b) H. Nakayama, A. Itoh, *Synlett* **2008**, 675–678.

- [35] C. Li, S. An, Y. Zhu, J. Zhang, Y. Kang, P. Liu, Y. Wang, J. Li, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49888–49891.
- [36] (a) E. L. Clennan, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9151–9179; (b) M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595–1615; (c) M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 477–494; (d) W. Adam, M. Prein, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 275–283; (e) H. H. Wasserman, J. L. Ives, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1825–1852; (f) C. S. Foote, S. Wexler, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879–3880.
- [37] (a) L. Huang, J. Zhao, S. Guo, C. Zhang, J. Ma, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5627–5637; (b) J. H. Park, K. C. Ko, E. Kim, N. Park, J. H. Ko, D. H. Ryu, T. K. Ahn, J. Y. Lee, S. U. Son, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5502–5505; (c) S. Lacombe, H. Cardy, M. Simon, A. Khoukh, J. P. Soumillion, M. Ayadim, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 347–354; (d) F. Jensen, A. Greer, E. L. Clennan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4439–4449.
- [38] D. B. Ushakov, K. Gilmore, D. Kopetzki, D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 557–561.
- [39] (a) M. Klaper, P. Wessig, T. Linker, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1210–1213; (b) J. M. Carney, R. J. Hammer, M. Hulce, C. M. Lomas, D. Miyashiro, *Synthesis* **2012**, *44*, 2560–2566.
- [40] For reviews on cross coupling, see: (a) A. H. Cherney, N. T. Kadunce, S. E. Reisman, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587–9652; (b) C. C. C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085; (c) R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.
- [41] For reviews on cross-dehydrogenative coupling, see: (a) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; (b) M. Klussmann, D. Sureshkumar, *Synthesis* **2011**, 353–369; (c) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335–344; (d) S. Murahashi, D. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1490–1501.
- [42] S. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, T. Nakae, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15312–15313.
- [43] Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3672–3673.
- [44] (a) J. Xie, H. Li, J. Zhou, Y. Cheng, C. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1252–1255; (b) K. Alagiri, G. S. R. Kumara, K. R. Prabhu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11787–11789; (c) M. Ghobrial, K. Harhammer, M. D. Mihovilovic, M. Schnurch, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8836–8838; (d) P. Liu, C.-Y. Zhou, S. Xiang, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2739–2741; (e) C. M. R. Volla, P. Vogel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1701–1704; (f) A. J. Catino, J. M. Nichols, B. J. Nettles, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5648–5649; (g) S. Murahashi, N. Komiyaand, H. Terai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6931–6933.
- [45] (a) D. B. Freeman, L. Furst, A. G. Condie, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94–97; (b) M. Rueping, C. Vila, R. M. Koenigs, K. Poschary, D. C. Fabry, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2360–2362; (c) A. G. Condie, J. C. Gonzalez-Gomez, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464–1465.
- [46] (a) W. Su, J. Yu, Z. Li, Z. Jiang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9144–9150; (b) X.-Z. Shu, X.-F. Xia, Y.-F. Yang, K.-G. Ji, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7464–7469.
- [47] (a) M. Rueping, C. Vila, T. Bootwicha, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1676–1680; (b) Q. Liu, Y.-N. Zhang, B. Chen, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 620–627; (c) Y. Pan, C. W. Kee, L. Chen, C.-H. Tan, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2682–2685; (d) D. P. Hari, B. Konig, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852–3855.



- [48] H. Bartling, A. Eisenhofer, B. König, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11860–11871.
- [49] D. T. Sawyer, M. J. Gibian, M. M. Morrison, E. T. Seo, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 627–628.
- [50] (a) N. A. Mcgrath, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348–1349; (b) S. Bhattacharya, P. Chaudhuri, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 1762–1777; (c) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930; (d) J.-M. Yeh, S.-J. Liou, C.-Y. Lai, P.-C. Wu, T.-Y. Tsai, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1131–1136; (e) G. D'Aprano, M. Leclerc, G. Zotti, G. Schiavon, *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 33–42.
- [51] (a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969–5970; (b) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901–7902; (c) J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046–2067; (d) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coordin. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337–2364.
- [52] W. C. P. Tsang, N. Zheng, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560–14561.
- [53] (a) S. Yugandar, S. Konda, H. Ila, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2035–2052; (b) W. Zhou, Y. Liu, Y. Yang, G.-J. Deng, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10678–10680; (c) E. J. Yoo, S. Ma, T.-S. Mei, K. S. L. Chan, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7652–7655; (d) B. Xiao, T.-J. Gong, J. Xu, Z.-J. Liu, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1466–1474; (e) K.-H. Ng, A. S. C. Chan, W.-Y. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12862–12864; (f) A. Armstrong, J. C. Collins, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2282–2285; (g) T.-S. Mei, X. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10806–10807; (h) F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Chem. Commun.* **2009**, 5061–5074; (i) J. A. Jordan-Hore, C. C. C. Johansson, M. Gulias, E. M. Beck, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16184–16186. (j) H.-Y. Thu, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048–9049.
- [54] H. J. Kim, J. Kim, S. H. Cho, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16382–16385.
- [55] R. Shrestha, P. Mukherjee, Y. Tan, Z. C. Litman, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8480–8483.
- [56] U. Lüning, P. S. Skell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4289–4302.
- [57] L. J. Allen, P. J. Cabrera, M. Lee, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5607–5610.
- [58] (a) Q. Qin, S. Yu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3504–3507; (b) H. Kim, T. Kim, D. G. Lee, S. W. Roh, C. Lee, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9273–9276; (c) T. W. Greulich, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 254–257.
- [59] (a) M. S. C. Pedras, E. E. Yaya, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3613–3616; (b) R. H. Bahekar, M. R. Jain, A. Goel, D. N. Patel, V. M. Prajapati, A. A. Gupta, P. A. Jadav, P. R. Patel, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3248–3265; (c) J. Debray, W. Zeghida, B. Baldeyrou, C. Mahieu, A. Lansiaux, M. Demeunynck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4244–4247; (d) A. Kumar, S. Sharma, Archana, K. Bajaj, S. Sharma, H. Panwar, T. Singh, V. K. Srivastava, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5293–5297.
- [60] J. Chen, K. Natta, H. Neumann, X.-F. Wu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 56502–56505.
- [61] H. Wang, H. Chen, Y. Chen, G.-J. Deng, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7792–7799.
- [62] C. Li, S. An, Y. Zhu, J. Zhang, Y. Kang, P. Liu, Y. Wang, J. Li, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49888–49891.
- [63] C. Chandan, S. Hakim, M. Tamura, K. Shimizu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 53374–53379.
- [64] X. Fan, B. Li, S. Guo, Y. Wang, X. Zhang, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 739–743.

- [65] D. Zhao, Q. Shen, Y.-R. Zhou, J.-X. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5908–5912.
- [66] Y. Zhang, C. Zhu, *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2090–2094.
- [67] M. Cherevatskaya, M. Neumann, S. Földner, C. Harlander, S. Kümmel, S. Dankesreiter, A. Pfitzner, K. Zeitler, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4062–4066.