

脱芳香化型酸化反応による
スピロクロヘキサジエノン-ラクタム環の合成と応用

林 浩輔

目次

序論	4
本論	9
第一章 <i>N</i>-アシル-<i>N</i>-メトキシベンズアミド誘導体の分子内酸化的環化反応の検討	9
第一節 種々のアシル置換基を導入した <i>N</i> -メトキシベンズアミド誘導体の分子内酸化的環化反応の検討	9
第二節 芳香環上に置換基を導入した <i>N</i> -メトキシ- <i>N</i> -プレニルベンズアミドの酸化的脱芳香化反応による環化反応の検討	27
第二章 超原子価ヨウ素試薬を用いたスピロオキシインドールの合成	34
第一節 スピロオキシインドール合成における予備的検討	34
第二節 スピロオキシインドール合成におけるアミド窒素上保護基の検討	37
第三節 ベンズアニリド誘導体のアミドコンフォメーションの解析	42
第三章 生物活性物質への応用	49
第一節 2-ニトロベンジル基及び4-メトキシベンジル基を導入したスピロオキシインドール類の合成	50
第二節 スピロオキシインドール類のアミド窒素上保護基の脱保護	52
結論	57
謝辞	58
実験の部	59
引用文献	89

略語

Ac	Acetyl
<i>t</i> -BuOOH	<i>tert</i> -Butyl hydroperoxide
Bn	Benzyl
CAN	Ammonium hexanitratocerate(IV)
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DNA	Deoxyribonucleic acid
EDCI	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
EtOAc	Ethyl acetate
HA	Hamiltonian algorithm
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus)
HMPA	Hexamethylphosphoric triamide
HTS	Highthroughput screening
IR	Infrared spectroscopy
MOM	Methoxymethyl
MPM	Methoxyphenylmethyl
NMR	Nuclear magnetic resonance
NPhth	Phthalimide
PIDA	Phenyliodine diacetate
PIFA	Phenyliodine bis(trifluoroacetate)
SM	Starting material
Sol	Solvent
TBAB	Tetrabutylammonium bromide
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFE	2,2,2-Trifluoroethanol
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin-layer chromatography
TMS	Trimethylsilyl

序論

1990年代以前の医薬品の創製は、生物活性が見出された天然物やそれらを誘導体化したものを医薬品として利用する方法が主流であり、アスピリンは柳の樹皮に含まれるサリシンを元に合成され、天然物起源の医薬品としてよく知られている。近年でもエリブリンのように天然物を誘導体化して作られたものもあるが、天然物中の有効成分は、含有量の少ないものが多く、医薬品として流通させるには限界がある。そこで、全合成が盛んに行われるとともに天然物から得ることができない誘導体合成も報告され、医薬品開発がなされてきた。しかしながら、全合成は工程数が多くなることや大量生産することが難しいなどの理由から効率的ではない。こうした背景から、現在の医薬品の創製は、**receptor based drug design** と **structure based drug design** というこれまでとは大きく異なる二つの考え方が用いられるようになった。前者は標的となるタンパク質や DNA に対して作用する官能基や空間配置を探索する、いわゆる“ファーマコフォア”の概念¹に基づいた方法である。これは、リード化合物をデザイン、合成し、生物活性を評価後、リード化合物を修飾するという一連の流れを繰り返すことで、より強い作用を持つ医薬品を探索する方法である。後者は、標的とするタンパク質などが決まっていない状態で探索を行う方法であり、ハイスループットスクリーニング² (HTS) が当てはまる。HTS において化合物が薬理活性を持つかどうかは、その化合物の基本骨格によるところが大きく、現在、臨床で使用されている医薬品の多くは共通の骨格を持っていることが多い。Evans らは 1988 年に、1,4-benzodiazepin-2-one を骨格に持つ化合物が異なる受容体に対して高い親和性を持つことを報告し、このような骨格を **privileged structure**³ と名付けた。**Privileged structure** は日本語では「特権構造」と訳され、これを化合物に導入することで医薬品の候補となる分子を効率よく見出せることが知られている^{4,5,6}。また、これまでに開発された医薬品の半数は 32 種類の基本骨格に分類できるという報告⁷もあり、医薬品は多様な構造と薬理作用を有するが、その基本骨格は高い共通性を有していることがわかる。代表

的な privileged structure の一つとして、インドール骨格が知られている。インドール骨格はトリプトファンに含まれており、そこから生合成される、セロトニンやメラトニンなどのホルモンにも含まれていることから、標的分子に対して高い親和性を有する骨格として、様々な作用を持つ医薬品に導入されている (Figure 1)。

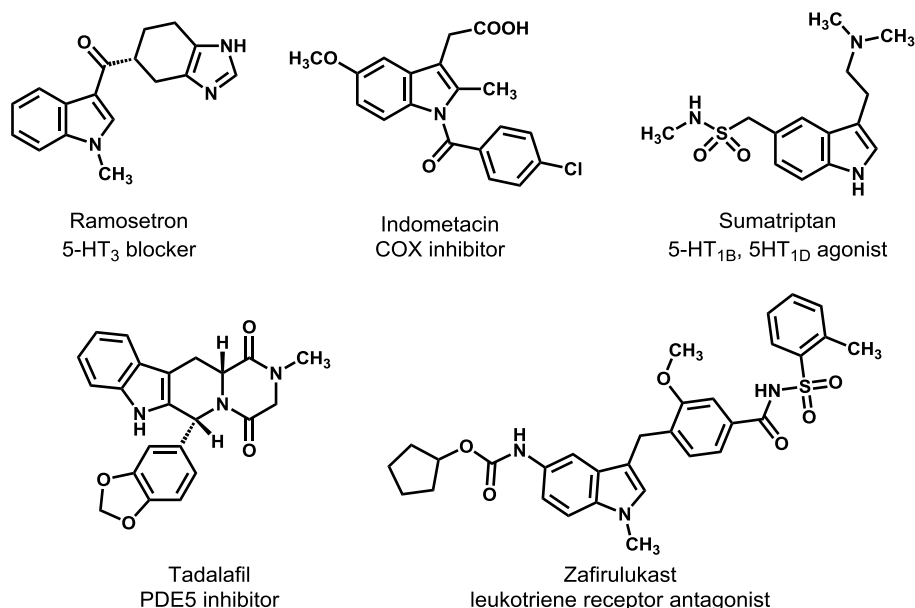


Figure 1. Medicine having an indole skeleton.

しかしながら、インドールのような古くから知られている privileged structure は、既に研究が盛んに行われており、これらの骨格では新しい活性を持つ医薬品を創製することが難しいという現状がある。このことから、新しい privileged structure が望まれており、その中でスピロ構造が注目を集めている。スピロ構造とは、二つの環が一つの原子を共有して結合した二環式構造をいう。この構造は、二つの環が互いに直交する構造であることから、官能基を導入した際に立体的に配置することができ、タンパク質や DNA などの標的分子内でこれまでとは異なる部位での相互作用が得られる骨格として注目されている。Finke らは、HIV-1 の CCR5 阻害剤を合成し、その構造活性相関を明らかにしており、スピロ構造によって官能基が固定されることで、スピロ構造を持たない化合物より抗 HIV-1 活性が向上したことを報告している⁸。

スピロ構造には様々なものが知られているが、その中でも、1-azaspiro[4.5]decane 及び 2-azaspiro[4.5]decane 骨格を持つ化合物に注目が集まっている (Figure 2)。



Figure 2. 1-Azaspiro[4.5]decane and 2-azaspiro[4.5]decane skeleton.

1-Azaspiro[4.5]decane 骨格を持つ化合物を、有機化合物のデータベースである SciFinder®で検索すると、2017年12月現在では8742件がヒットし、その中の672件に生物活性が報告されている。一方、2-azaspiro[4.5]decane 骨格を持つ化合物は、28643件で、その内の2905件に生物活性が報告されており、1-azaspiro[4.5]decane 化合物より多いことがわかる。1-Azaspiro[4.5]decane 骨格を持つ化合物はL-チロシンから生合成されるため、天然物に多く見られ、西暦2000年以前に多数の合成例が報告されている^{9,10}。一方で、2-azaspiro[4.5]decane 骨格は天然物にはほとんど含まれていない骨格であるが、様々な作用を持つ生物活性物質が報告されている^{11,12,13,14,15} (Figure 3)。

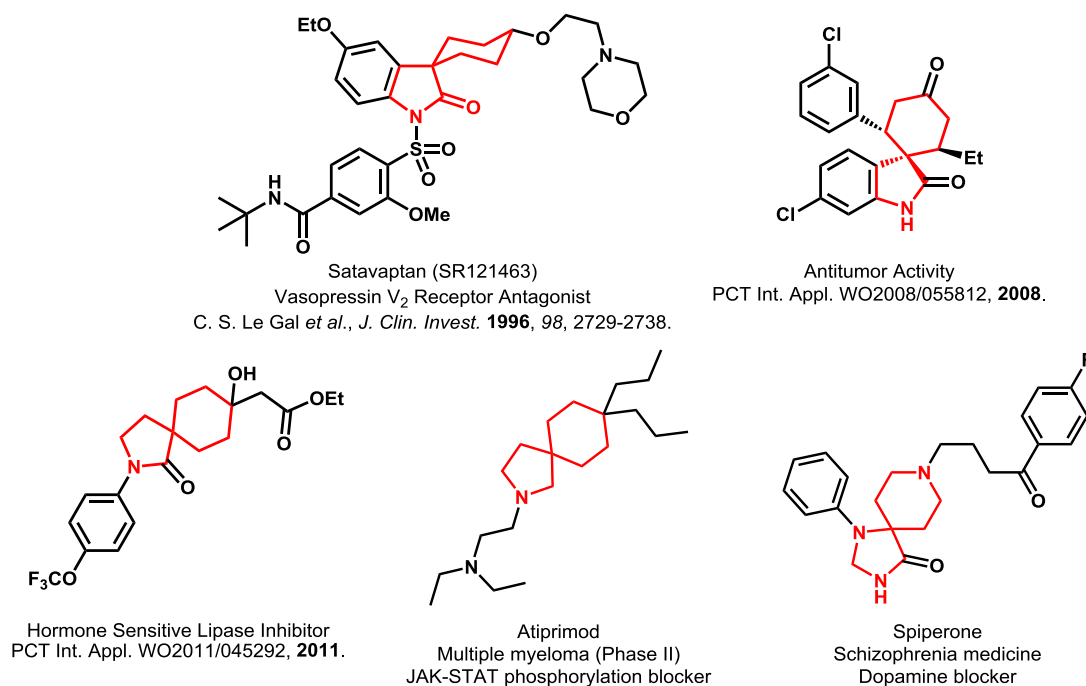
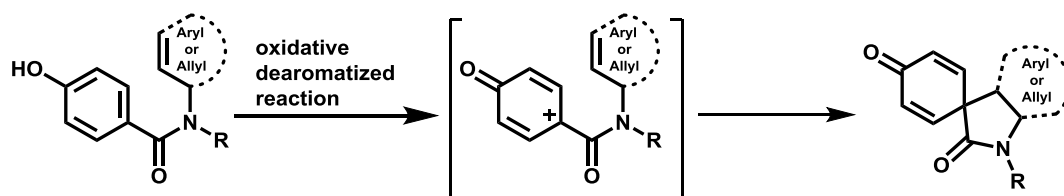


Figure 3. Bioactive 2-azaspiro compounds.

Figure 3 に示した化合物はバソプレシン V₂ 受容体拮抗作用や、抗腫瘍活性、さらにドパミン受容体遮断作用など、異なる作用を持つものである。このことから、2-azaspiro[4.5]decane 骨格は新たな privileged structure として注目されていると考えられる。しかしながら、この骨格を持つ化合物が 28000 件以上も報告されているにもかかわらず、多数の誘導体供給が可能な 2-azaspiro[4.5]decane 化合物の簡便な合成法の報告例は少ないという現状がある。

スピロ骨格を構築する上で最も大きな問題点は、スピロ四級炭素を構築することである。これまでに報告されている 2-azaspiro[4.5]decane 化合物の合成法には、求核置換反応¹⁶や Diels-Alder 反応¹⁷を利用した報告例がある。これらの方法は、合成が難しい四級炭素を構築した後に閉環反応を行うことによってスピロ骨格を構築するという、二段階の反応であるが、どちらの方法も、収率が低いことや原料の入手が難しいなどの理由から、効率的な合成法とは言えない。そこで、本論文では、privileged structure である 2-azaspiro[4.5]decane 骨格の簡便な合成法の開発を目的とし、超原子価ヨウ素試薬を用いた、酸化的脱芳香化反応を利用することで 2-azaspiro[4.5]decane 骨格を構築できると考えた。この反応の特徴は、複雑な四級炭素とスピロ骨格を一度に構築できる点にあり、さらに、反応原料の芳香族アミド類は、4-ヒドロキシ安息香酸類と芳香族アミン類又はアリルアミン類から容易に合成できるため、多くの 2-azaspiro[4.5]decane 誘導体の供給が可能である。また、合成した 2-azaspiro[4.5]decane 誘導体は、特徴的なシクロヘキサジエノン構造を持ち、この部分での骨格変換が容易であることから、合成した化合物の応用性も期待できると考えられる (Scheme 1)。

Scheme 1. Synthesis of 2-azaspiro[4.5]decane derivative using hypervalent iodine reagent.



鍵反応の環化反応に用いる超原子価ヨウ素試薬は、化合物中のヨウ素原子がオクテットを超える電子を有しており、高い酸化状態にある。その反応性は、鉛、水銀、タリウムなどの遷

移金属酸化剤と同等の酸化能を持っているが、重金属を含まないため、高い安全性と低毒性、さらに取り扱いやすいことから、環境調和型酸化剤として近年注目を集めており¹⁸、様々な試薬が合成され、市販されている (Figure 4)。

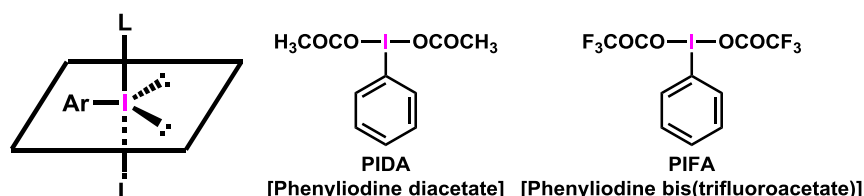


Figure 4. Model of hypervalent iodine reagent and structures of most typical reagents.

超原子価ヨウ素試薬は、酸化剤として、アルコールの酸化¹⁹、スルフィドの酸化²⁰、窒素原子の酸化による環化反応²¹など多岐にわたる反応に利用されている。さらに、不斉中心を持つ超原子価ヨウ素試薬も合成され、これを利用した不斉合成^{22, 23}も盛んに行われている。また、超原子価ヨウ素試薬はフェノールを酸化できることも知られており、北らは、キラル超原子価ヨウ素試薬を用いて、フェノールの酸化に続くイプソ位での環化反応によって、スピロラクトン化合物の立体選択的な合成を報告している²³。

著者はこの点に注目し、フェノールの酸化に続く芳香環やオレフィンの求電子反応によって炭素-炭素結合を作ること、複雑な四級炭素とスピロ骨格を一段階で構築できると考え、この方法を利用し 2-azaspiro[4.5]decane 骨格の効率的な合成法の開発を検討した。

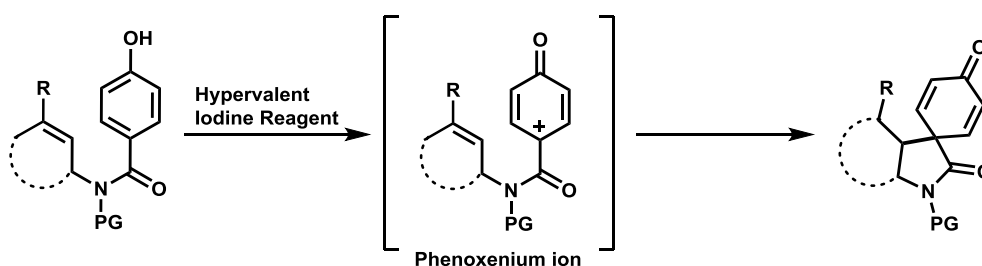
本論

第一章：N-アリル-N-メトキシベンズアミド誘導体の

分子内酸化的環化反応の検討

本章では、N-アリルベンズアミド誘導体から超原子価ヨウ素試薬を用いてフェノキシニウムイオンを経由した求電子付加反応による 2-azaspiro[4.5]decane 化合物の合成を検討した (Scheme 2)。ここでは、アリル側鎖と芳香環上の置換基効果の検討、さらに反応を理解する目的で、高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算によって反応中間体を解析した。

Scheme 2. Synthesis of 2-azaspiro compound from N-allylbenzamide derivative.



第一節 種々のアリル置換基を導入した N-メトキシベンズアミド誘導体の分子内酸化的環化反応の検討

原料となる N-アリルベンズアミド誘導体には二つの反応点が存在する。一つめは、今回の主目的である酸化的脱芳香化反応を起こすフェノール性ヒドロキシ基である。二つ目の反応点は、アミド窒素であり、菊川らは、二級アミド窒素を反応点として、超原子価ヨウ素試薬などの酸化剤を用い、アシルナイトレニウムイオンを発生させることによって、芳香族求電子反応を利用した 1-azaspiro[4.5]decane 誘導体の合成を報告している⁹。2-Azaspiro[4.5]decane 誘導体を合成するための反応点は、フェノール性ヒドロキシ基であることから、アミド窒素での反応を防ぐため、保護基を導入する必要がある。アミド窒素に対する保護基には、アルキル基^{24,25}、アルコキシ基^{26,27}、ベンジル基^{28,29}、カルバモイル基^{30,31}、シリル系保護基^{32,33}など様々なものが知られている。最も簡単な保護基であるアルキル基が導入された化合物に

は、回転異性体が存在することが知られている³⁴。回転異性は、アミド結合の共鳴構造から炭素-窒素結合に二重結合性があることによって現れる。例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) では、C-N 二重結合性によって、この部分で自由回転ができず、二つのメチル基が同一の環境ではなくなることから、¹H NMR では二本のピークとして現れる (Figure 5)。

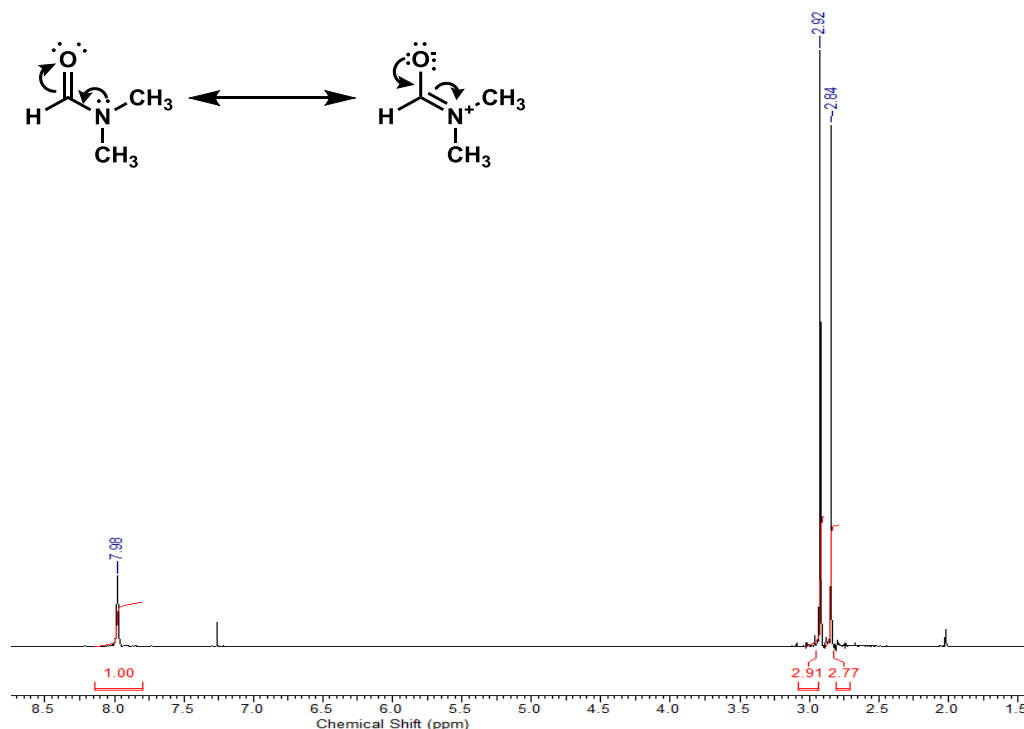


Figure 5. Resonance structure and ¹H NMR of DMF.

本章で用いた *N*-アリルベンズアミド誘導体でも、回転異性体が存在すると考えられる (Figure 6)。II のコンフォメーションでは、環化反応の反応点となる、芳香環と二重結合が遠くなるため、環化反応では不利になると考えられることから、回転異性を制御しなければならないと推測できる。

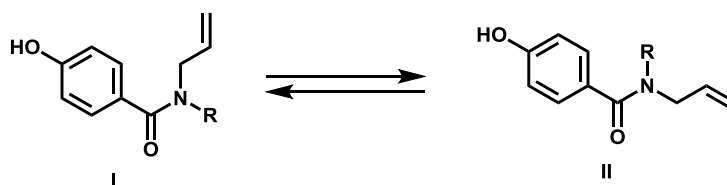


Figure 6. Rotamer of *N*-allylbenzamide derivative.

そこで、アミド窒素の保護基としてメトキシ基に着目した。これは、アミド窒素上にメトキシ基を導入することで回転異性を制御できると報告^{35, 36, 37, 38}されており、さらに反応性も通常のアミドとは異なることが知られているためである³⁵ (Figure 7)。



- a) Increases of nucleophilicity of the nitrogen atom
- b) Increases of electrophilicity of the carbonyl group
- c) Chelation effect
- d) Easily cleavage

Figure 7. Reactivity of *N*-methoxyamide.

一般的に、*N*-アルキルアミドのアミド窒素は求核性を持たないことが知られている。しかしながら、アミド窒素上にメトキシ基のようなアルコキシ基が置換されている場合には、酸素原子の電子求引性により、窒素原子の非共有電子対がカルボニル基と共鳴を起こしにくくなるため、窒素原子の求核性が向上する^{35, 38} (Effect a)。また、共鳴が起こりにくくなることで、カルボニル基の求電子性も向上している (Effect b)。この効果は、Weinreb amideをはじめとして、様々な反応に利用されている^{35, 39}。さらに、キレーションによる効果も知られており、宮部らは、ラジカル反応の例として、*N*-メトキシアミドのメトキシ基の酸素原子とカルボニル基の酸素原子に、ルイス酸を配位させることで回転異性を制御し、高収率で分子内環化体を得られることを報告している⁴⁰ (Figure 8)。

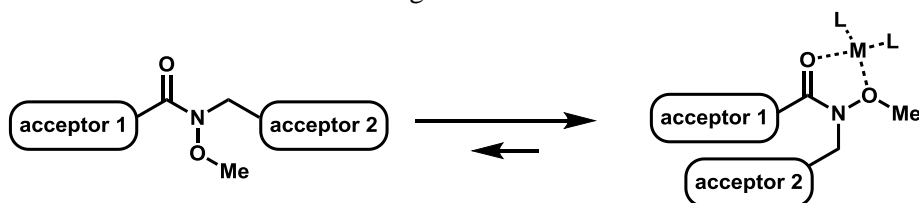
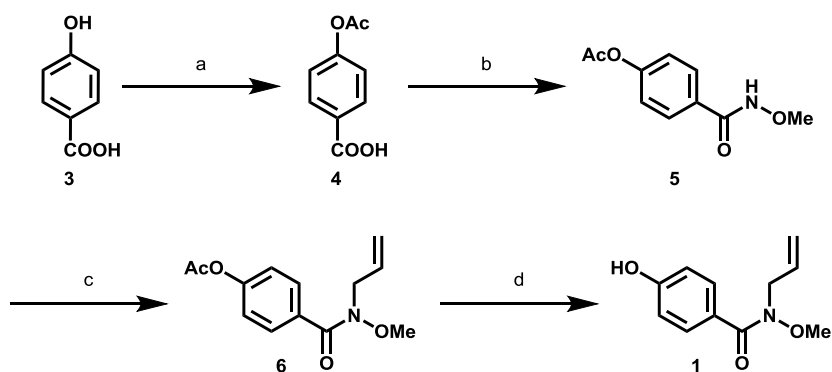


Figure 8. Lewis acid-mediated chelation effect.

以上のことから、*N*-アシルベンズアミドの保護基にメトキシ基を用いることで、回転異性の問題を解決し、このことから芳香環に生じるフェノキセニウムイオンとアシル基の二重結合の2つの反応点を近づけることができると考えられるため、実際に環化反応の検討を行った。

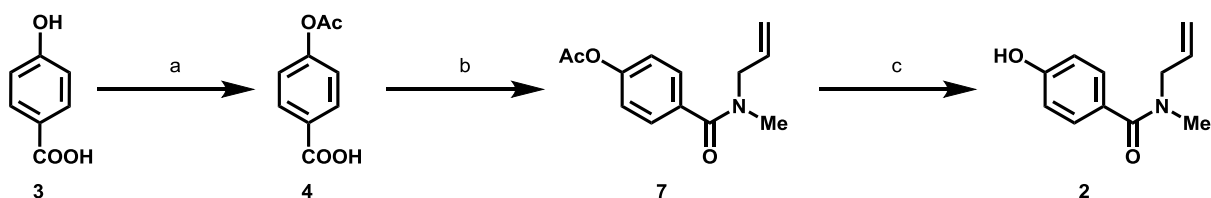
まずは、アシル基を有する化合物 **1** を合成⁴¹し (Scheme 3)、環化反応を検討した。同時に、メトキシ基の効果を確かめるため、最も簡単なアルキル基であるメチル基を導入した化合物 **2** も合成し検討を行った (Scheme 4)。

Scheme 3. Synthesis of compound **1**.



Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH₂Cl₂, room temperature, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 2) MeONH₂ · HCl, K₂CO₃, EtOAc, H₂O, 0 °C → room temperature, 98%; (c) allyl bromide, Cs₂CO₃, CH₂Cl₂, room temperature, 12 h, 70%; (d) K₂CO₃, MeOH, room temperature, 3.5 h, 78%.

Scheme 4. Synthesis of compound **2**.

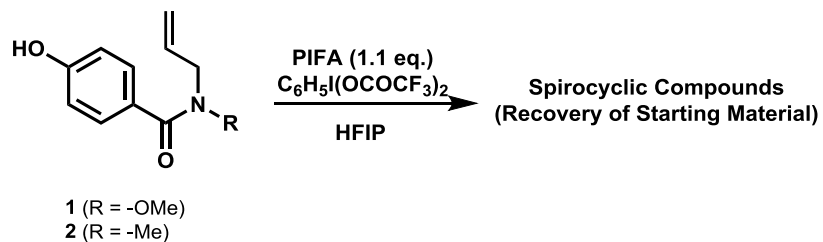


Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH₂Cl₂, room temperature, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 2) *N*-allylmethylamine, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → room temperature, 98%; (c) K₂CO₃, MeOH, room temperature, 1 h, 82%.

合成した化合物 **1**、**2** の $^1\text{H NMR}$ から、*N*-メトキシ体 **1** には回転異性体はなく、*N*-メチル体 **2** では回転異性体が 1 : 1.2 の割合で存在していることを確認した。

続いて、合成した化合物 **1**、**2** を用いて、環化反応の検討を行った (Table 1)。

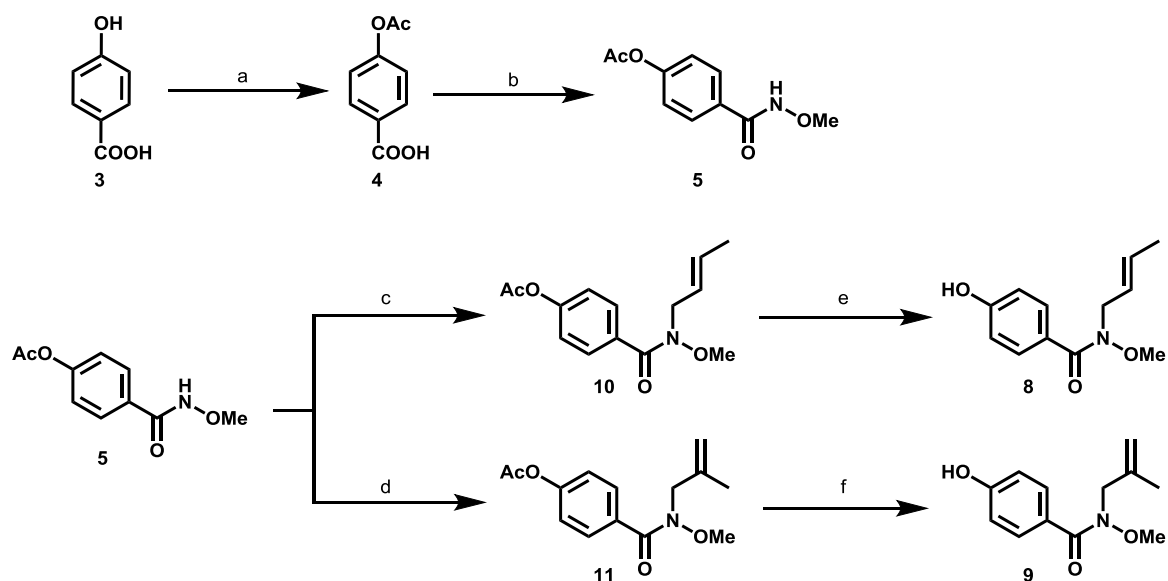
Table 1. Cyclization reaction of compound **1** and **2**.



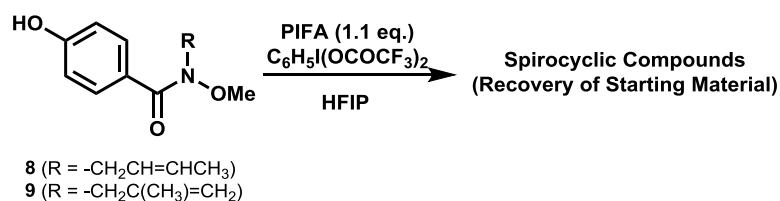
Entry	Starting Material	Temp. (°C)	Time (min)	Yield (%)
1	1	r.t.	60	28 (Recovery of 1)
2	2	r.t.	60	15 (Recovery of 2)

どちらの化合物でも目的とする 2-アザスピロ化合物は得られなかった。ここで得られたものは、15-28%の原料回収と複雑な混合物であった。

続いて、他のアリル置換基を有する化合物 **8** 及び **9** を合成して検討を行った。原料合成については化合物 **1** と同様の方法で合成した (Scheme 5, Table 2)。

Scheme 5. Synthesis of compound **8** and **9**.

Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH_2Cl_2 , room temperature, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, 2) $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$, K_2CO_3 , EtOAc , H_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow$ room temperature, 98%; (c) crotyl bromide, Cs_2CO_3 , CH_2Cl_2 , room temperature, 24 h, 77%; (d) 3-bromo-2-methylpropene, Cs_2CO_3 , CH_2Cl_2 , room temperature, 12 h, 61%; (e) K_2CO_3 , MeOH, room temperature, 0.5 h, 86%; (f) K_2CO_3 , MeOH, room temperature, 0.5 h, 91%.

Table 2. Cyclization reaction of compound **8** and **9**.

Entry	Starting Material	Temp. ($^\circ\text{C}$)	Time (min)	Yield (%)
1	8	r.t.	60	12 (Recovery of 8)
2	9	r.t.	60	8 (Recovery of 9)

クロチル基を有する **8** 及び 2-メチルアリル基を有する **9** における検討でも目的とする 2-アザスピロ化合物は得られず、原料回収と複雑な混合物が得られるだけであった。

ここまでで、4種類の出発物質の環化反応を検討したが、どれも複雑な混合物が得られることから、予想が出来ない反応が起きていると考えられる。そこで、反応中間体であるフェノキセニウムイオンに注目して計算科学による解析を行うことにした。コンピュータによる計算は、共同研究者である城西大学理学部、寺前らが開発した独自の計算プログラムである高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算^{42,43}によって行った。

高次元アルゴリズム (HA) とは、多くの変数を持つハミルトニアン系の運動を調べる研究から考案され、最適化問題を解くための一つとして新上らが報告⁴⁴した方法である。これまでに、最適化問題を効率的に解く方法として、ニュートン法、最急降下法、共役傾斜法など様々なものが考案されている。これらの方法は、局所安定解を求めるのに適しているが、実際にはさらに安定な解が存在する場合でも、そこにたどり着けないという問題がある。これに対し HA は、多自由度を持つハミルトニアン力学系を用いることで、上記の問題を回避することができ、局所最適解ではなく大域的最適解を求める手法として用いられている。

HA を分子軌道法と組み合わせることによって、反応の遷移状態や分子の最安定構造を求めることができる。寺前らはこれまでにこの方法を用いて、HCN 分子⁴²や臨床で用いられているベンゾジアゼピン誘導体⁴⁵の最安定構造を求め、この方法を用いたドラッグデザインの可能性を報告している。

今回、HA を用いた構造最適化計算を、実際に環化反応の検討を行った化合物 **1**、**8**、**9** に加えてプレニル基を有する化合物 **12** のフェノキセニウムカチオンに適用し、カチオン中間体の最安定構造を求めた (Figure 9)。なお、Figure 9 には MP2、基底関数 6-311G**レベルでの計算によって求められた最安定構造とポテンシャルエネルギーを示した。

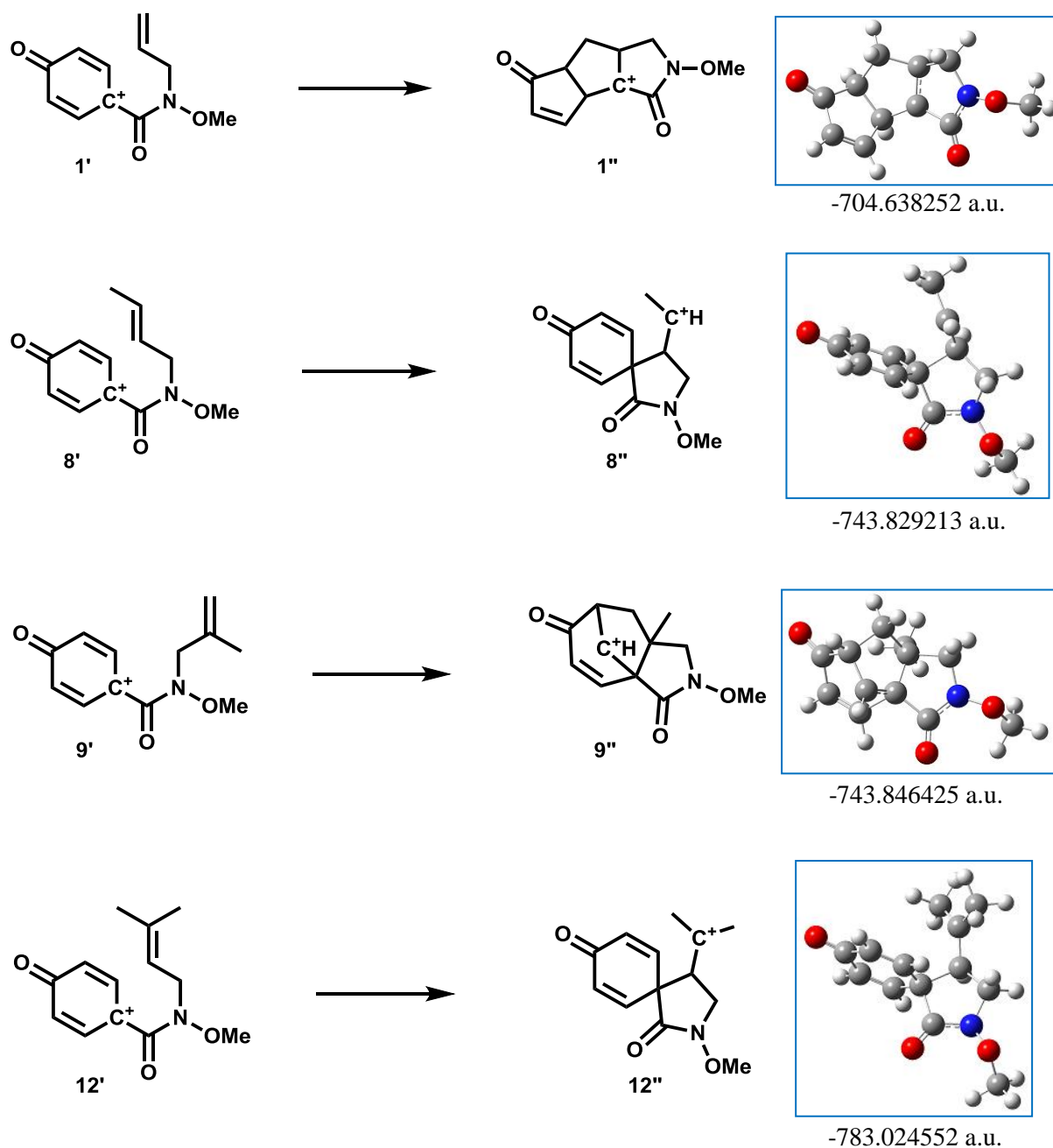


Figure 9. Calculation of phenoxenium cation intermediate **1'**, **8'**, **9'** and **12'**.

化合物 **1'**、**8'**、**9'** から目的とするスピロ構造が最安定であると計算されたのは **8'** から得られた **8''** のみであった。しかしながら、環化反応を検討した際、この化合物は得られていない。そこで、**8'** のオレフィン側鎖にメチル基をもう一つ持つ **12'** について計算を行った。**12'** から得られた **12''** もスピロ構造が最安定であると計算されたが、**8''** と **12''** のポテンシャル

エネルギーを比較すると、**12''**の方が約 103 MJ/mol 安定であった。両者の構造の違いはメチル基一つだけであるが、**8''**は第二級カルボカチオンに対し、**12''**は第三級カルボカチオンとなっている。この違いがカチオン環化中間体の安定性に大きな影響を与えていると推察できる⁴⁶。一方で、スピロ構造とならなかった、**1''**及び**9''**は次の機構で変換できると考えられる (Figure 10)。

- (1) 二重結合の π 電子とフェノキセニウムイオンの求電子付加反応により、2-アザスピロカルボカチオンとなる。
- (2) 生成した第一級カルボカチオンとジエノンの二重結合が求電子付加反応を起こし、第二級カルボカチオンへ変換される。
- (3) さらに、第三級カルボカチオンへの転位が起こる。

以上の機構に沿えば、(2)までで**9''**と一致し、(3)まで転位が起こることによって**1''**と一致する。また、この計算によって未知の中間体を予測することが可能であることと、シクロヘキサジエノンの二重結合の反応性が高い可能性が示唆された。さらに、フェノキセニウムイオンが容易に 2-azaspiro[4.5]decane 骨格に変換されることが示された。

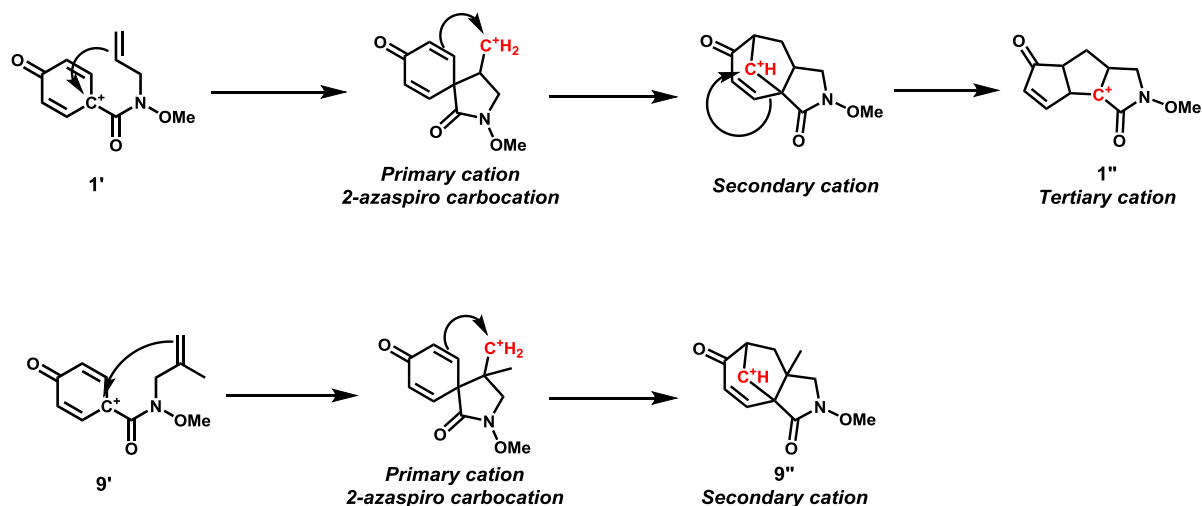
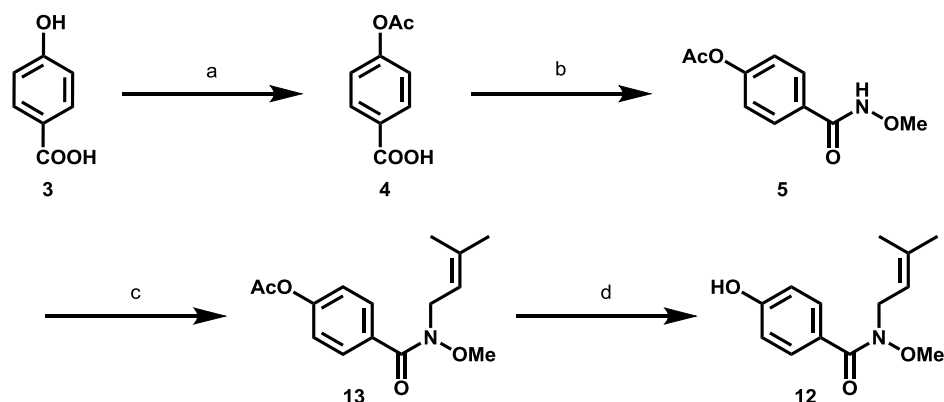


Figure 10. Conversion process from phenoxenium cations **1'** and **9'** to cyclized compounds **1''** and **9''**.

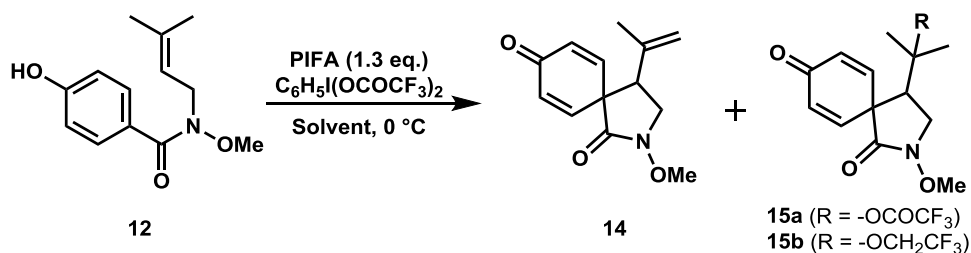
構造最適化計算によって **12'** から得られるカルボカチオン中間体 **12''** が非常に安定であると示唆されたことから、化合物 **12⁴¹** を合成し、環化反応を検討した (Scheme 6, Table 3)。

Scheme 6. Synthesis of compound **12**.



Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH_2Cl_2 , room temperature, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, 2) $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$, K_2CO_3 , EtOAc, H_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow$ room temperature, 98%; (c) 1-bromo-3-methyl-2-butene, Cs_2CO_3 , CH_2Cl_2 , room temperature, 24 h, 79%; (d) K_2CO_3 , MeOH, room temperature, 1.5 h, 95%.

Table 3. Cyclization reaction of compound **12**.



Entry	Solvent	Time (min)	Yield of 14 (%)	Yield of 15 (%)	14 + 15 (%)
1	HFIP	3	51	21 (15a)	72
2	TFE	30	33	45 (15b)	78

化合物 **12** から 2-アザスピロ化合物 **14** 及び **15** が得られた。それぞれの構造を決定したところ、計算通りのカルボカチオン中間体 **12''** を経由して反応が進行していることが明らかと

なった。これは、構造最適化計算の結果と本反応が非常に高い相関関係にあることを示している。化合物 **14** 及び **15** が得られた反応機構を Figure 11 に示した。化合物 **14** は、環化後のカチオンに対し、トリフルオロ酢酸アニオンがメチル基の水素を引き抜くことで得られ、**15** はトリフルオロ酢酸アニオンがカチオンに対して求核付加することで得られたと考えられる (Figure 11)。

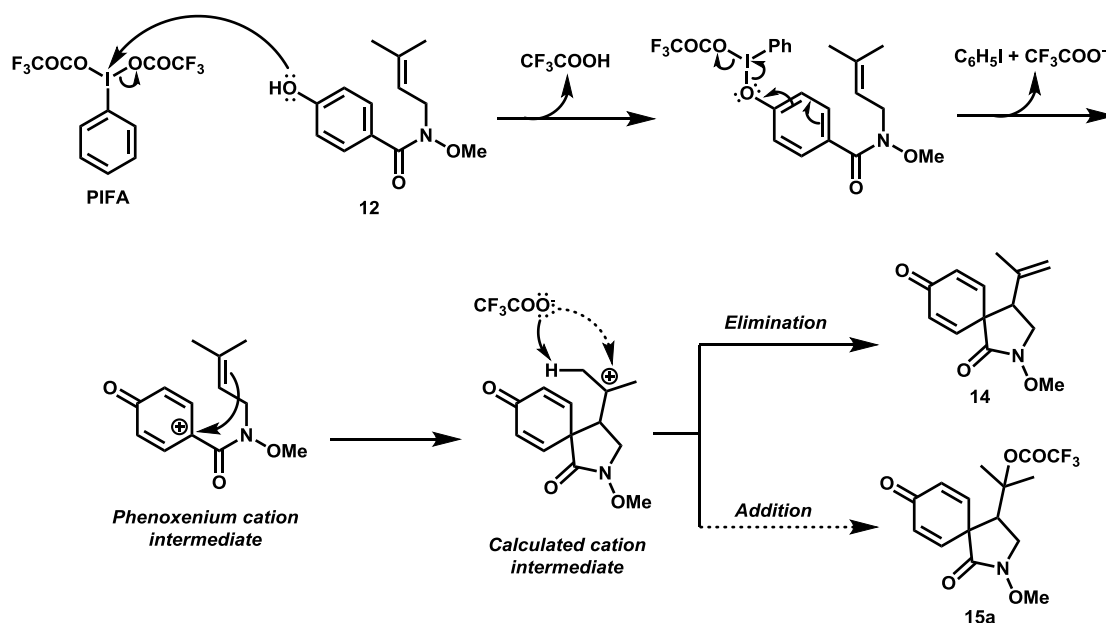
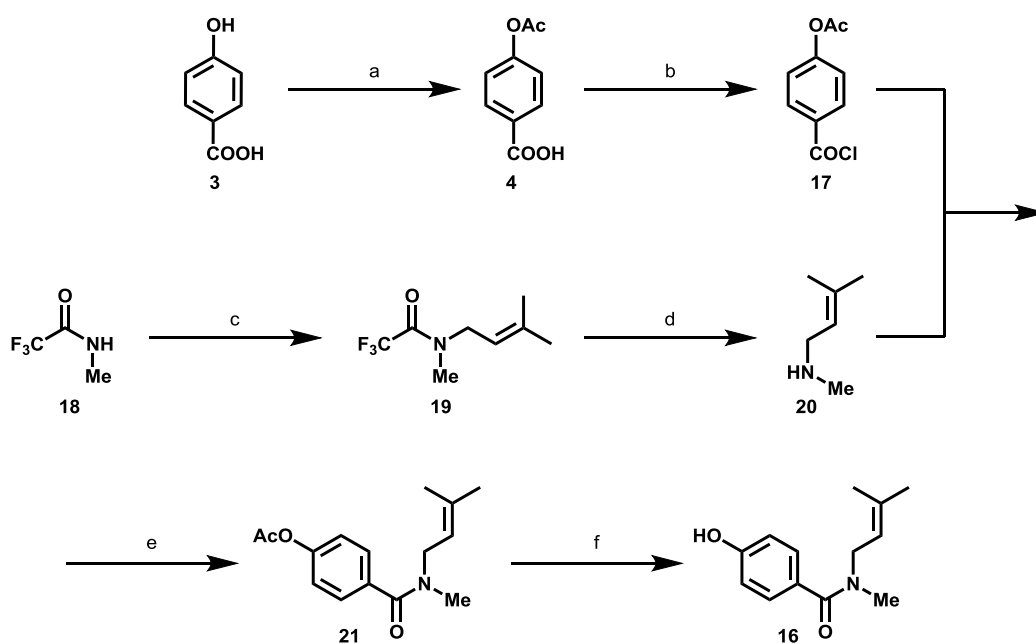


Figure 11. Reaction mechanism of cyclization reaction.

また、化合物 **15** は溶媒を変えることで異なる構造になることが明らかとなった。これは、溶媒である HFIP と TFE 及び超原子価ヨウ素試薬由来のトリフルオロ酢酸アニオン (CF₃COO⁻) の求核性に起因すると考えられる。通常、この 3 化合物の求核性の順序は、CF₃COO⁻ > TFE > HFIP である。HFIP を溶媒に用いた場合には、求核性の順序通り、CF₃COO⁻ が求核付加した化合物 **15a** が得られた。TFE を溶媒にした場合も CF₃COO⁻ の方が求核性は高いが、物質的な反応のしやすさという点で TFE の方が勝ったことから、TFE が付加した化合物 **15b** が得られたと考えられる。

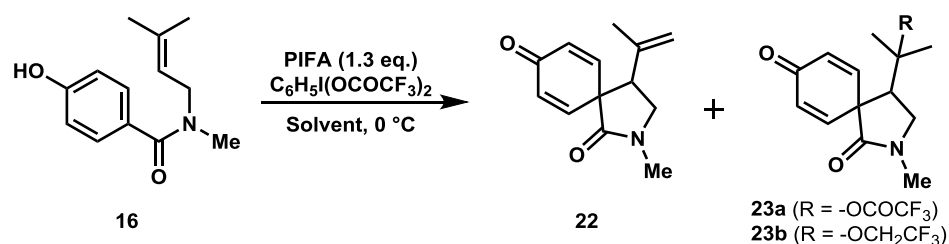
プレニル基を導入することで2-アザスピロ化合物が得られたことから、保護基として導入したメトキシ基の効果を確かめるため、*N*-メチル体 **16**⁴⁷ を合成し、環化反応を検討した (Scheme 7, Table 4)。また、化合物 **16** の ¹H NMR から回転異性体が 1 : 1.2 の割合で存在していることを確認した。

Scheme 7. Synthesis of compound **16**.



Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH₂Cl₂, room temperature, > 99%; (b) oxalyl chloride, DMF, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h; (c) 1-bromo-3-methyl-2-butene, potassium hydride, 18-crown-6, Et₂O, 0 °C → room temperature, 4 h; (d) KOH, MeOH, H₂O, 0 °C → room temperature, 15 h; (e) Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → room temperature, 1.5 h, 48% (f) K₂CO₃, MeOH, room temperature, 1.5 h, 92%.

Table 4. Cyclization reaction of compound **16**.

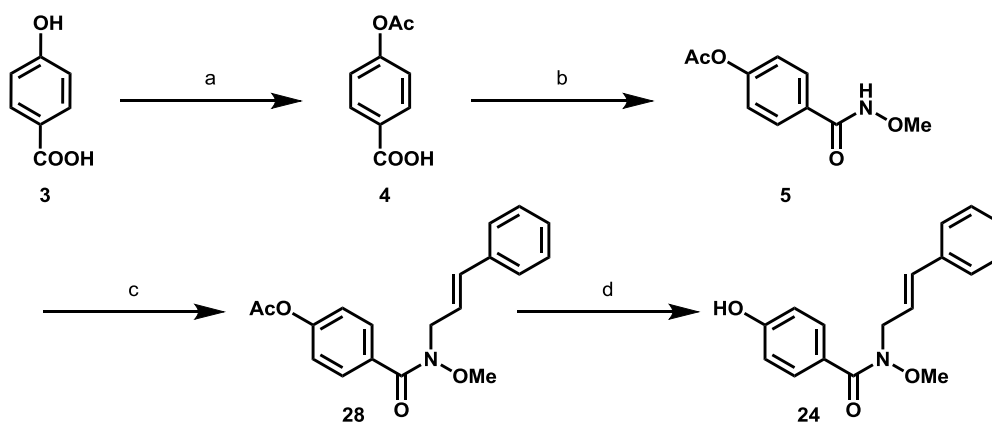


Entry	Solvent	Time (min)	Yield of 22 (%)	Yield of 23 (%)	22 + 23 (%)
1	HFIP	10	44	8 (23a)	52
2	TFE	10	13	39 (23b)	52

N-メチル体でも *N*-メトキシ体と同様の構造を持つ 2-アザスピロ化合物 **22** 及び **23** が得られたが、収率は低下した。これは、原料である **16** に回転異性体が存在することで、一定の割合で目的の反応を起こせない分子が存在したためであると考えられる。この比較検討によって、本反応では、アミド窒素上のメトキシ基が環化反応に有利に働いていることが明らかとなった。

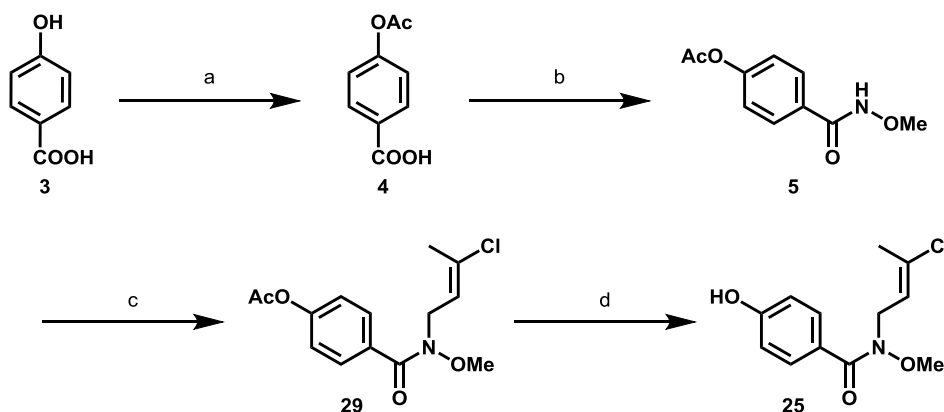
続いて、その他のオレフィン側鎖の検討を行った。構造最適化計算から得られた知見をもとに、環化後のカルボカチオンを安定化できると考えられる 4 種類のオレフィン側鎖を導入した化合物 **24**⁴¹、**25**⁴⁸、**26**⁴¹、**27**⁴¹ を合成し、環化反応を検討した (Scheme 8-11, Table 5)。

Scheme 8. Synthesis of compound 24.



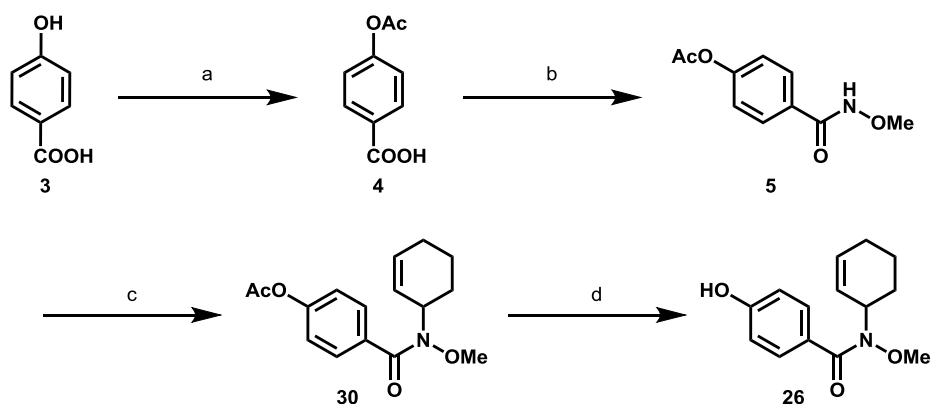
Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH_2Cl_2 , room temperature, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, 2) $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$, K_2CO_3 , EtOAc, H_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow$ room temperature, 98%; (c) 3-bromo-1-phenyl-1-propene, Cs_2CO_3 , CH_2Cl_2 , room temperature, 2 h, 82%; (d) K_2CO_3 , MeOH, room temperature, 0.7 h, 98%.

Scheme 9. Synthesis of compound 25.



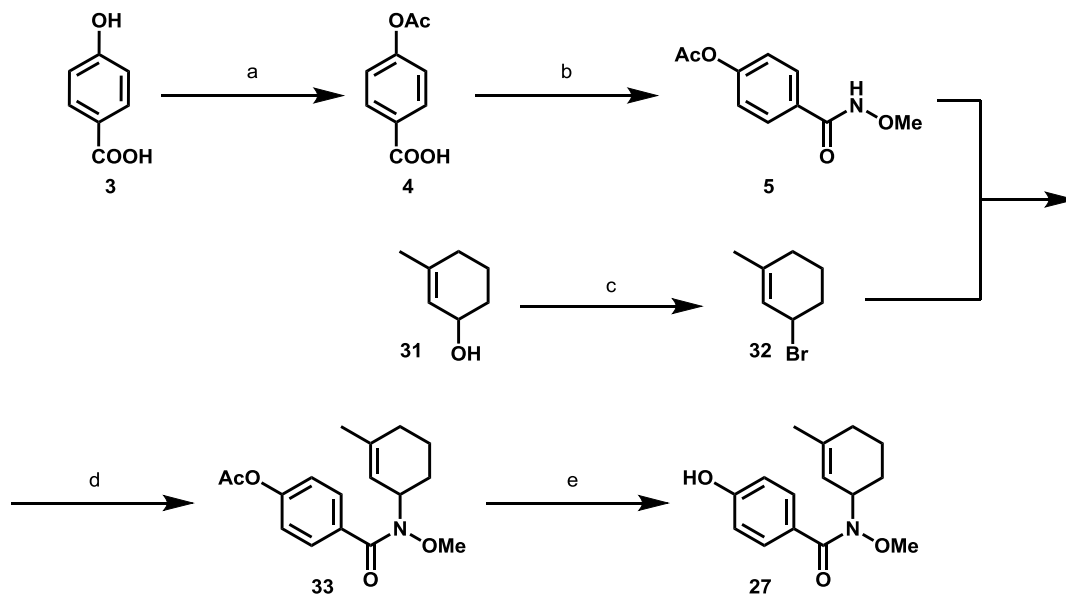
Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH_2Cl_2 , room temperature, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, 2) $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$, K_2CO_3 , EtOAc, H_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow$ room temperature, 98%; (c) 1,3-dichloro-2-butene, Cs_2CO_3 , CH_2Cl_2 , reflux, 10 h, 31%; (d) K_2CO_3 , MeOH, room temperature, 1 h, 88%.

Scheme 10. Synthesis of compound **26**.



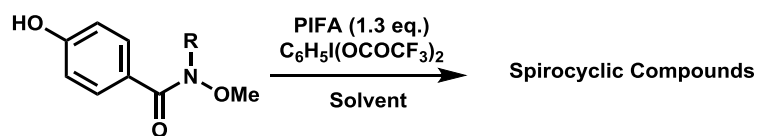
Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH_2Cl_2 , room temperature, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 2) $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$, K_2CO_3 , EtOAc, H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ room temperature, 98%; (c) 3-bromocyclohexene, Cs_2CO_3 , CH_2Cl_2 , room temperature, 18 h, 61%; (d) K_2CO_3 , MeOH, room temperature, 1 h, 85%.

Scheme 11. Synthesis of compound **27**.

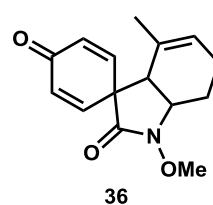
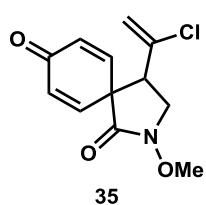
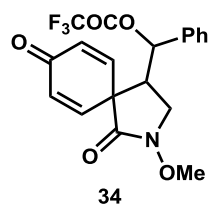


Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH_2Cl_2 , room temperature, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 2) $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$, K_2CO_3 , EtOAc, H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ room temperature, 98%; (c) 3-methyl-2-cyclohexen-1-ol, PBr_3 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; (d) Cs_2CO_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ room temperature, 36 h, 66%; (e) K_2CO_3 , MeOH, room temperature, 0.2 h, 85%.

Table 5. Cyclization reaction of compound **24**, **25**, **26** and **27**.



Entry	SM	R	Solvent	Temp. (°C)	Time (min)	Yield (%)
1	24		HFIP	0	30	28 (34)
2	25		HFIP	0	10	13 (35)
3			TFE	0	150	-
4	26		HFIP	0	3	-
5			TFE	r.t.	240	-
6	27		HFIP	0	10	48 (36)
7			TFE	0	10	30 (36)



化合物 **24** において、環化後に生成するカルボカチオンは第二級カルボカチオンであるが、フェニル基がカチオンを安定化できたことから、低い収率ながらもスピロ環化合物 **34** が得られたと思われる。さらに、化合物 **34** に対し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いた処理を行うことによって三環性化合物である **37** へ変換できることが明らかとなった (Scheme 12)。

塩基で処理することにより、トリフルオロアセチル基が加水分解され、生成したヒドロキシ基がジエノン部分とマイケル付加反応を起こすことで化合物 **37** が得られたと考えられる。また、化合物 **37** の構造を決定したところ、4つの連続する不斉中心を有することが明らかとなった (Figure 12)。今回は、単一のエナンチオマーがラセミ体として得られたが、化合物 **37** を立体選択的に得るためには、環化反応で得られた **34** の段階で立体化学が決まっている必要がある。このことから、化合物 **24** の環化反応では、スピロ環が得られると同時に立体化学も制御された反応が進行したと思われる (Figure 13)。

塩素を有する化合物 **25** では、HFIP を溶媒にしたときのみ、13%と低い収率ながら 2-アザスピロ化合物 **35** が得られた。**25** の環化後のカルボカチオンは第三級であるが、塩素原子は期待したほどカチオンを安定化できなかったと考えられる。また、TFE の場合には複雑な混合物が得られる結果となった。

環状側鎖を持つ **26** からはスピロ環化合物を得ることはできなかった。これは環化後に生成するカルボカチオンが第二級であることが大きな原因であると考えられる。一方で、**26** の側鎖の3位にメチル基を持つ **27** からは、中程度の収率ではあるがラクタム環にシクロヘキセン環が縮環したスピロ環化合物 **36** が得られた。この結果から、オレフィン側鎖が鎖状及び環状のどちらの場合でも第三級カルボカチオン中間体を經由することで2-アザスピロ環化合物を合成できることが明らかになった。

構造最適化計算の結果とオレフィン側鎖の検討によって、本反応は、環化後のカルボカチオンの安定性が重要であると言え、第三級カルボカチオンになるオレフィン側鎖の場合には収率のばらつきはあるものの、2-azaspiro[4.5]decane 化合物を合成できた。

Scheme 12. Synthesis of compound 37.

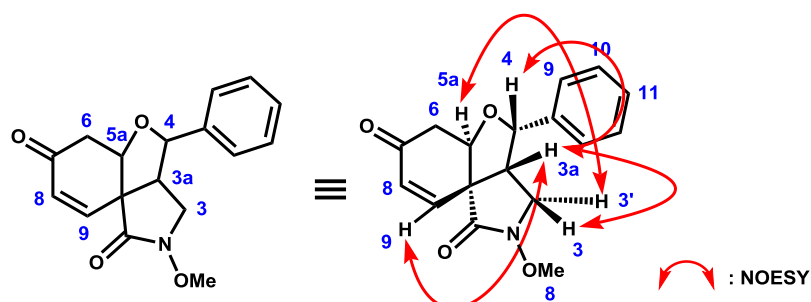
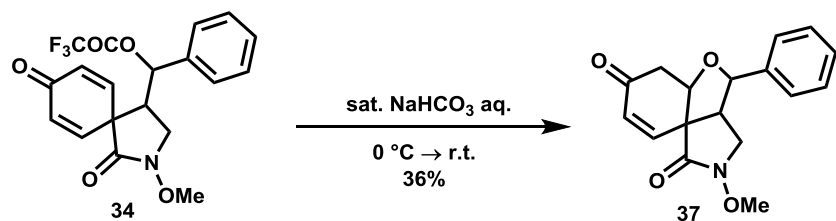


Figure 12. Determination of configuration of compound 37.

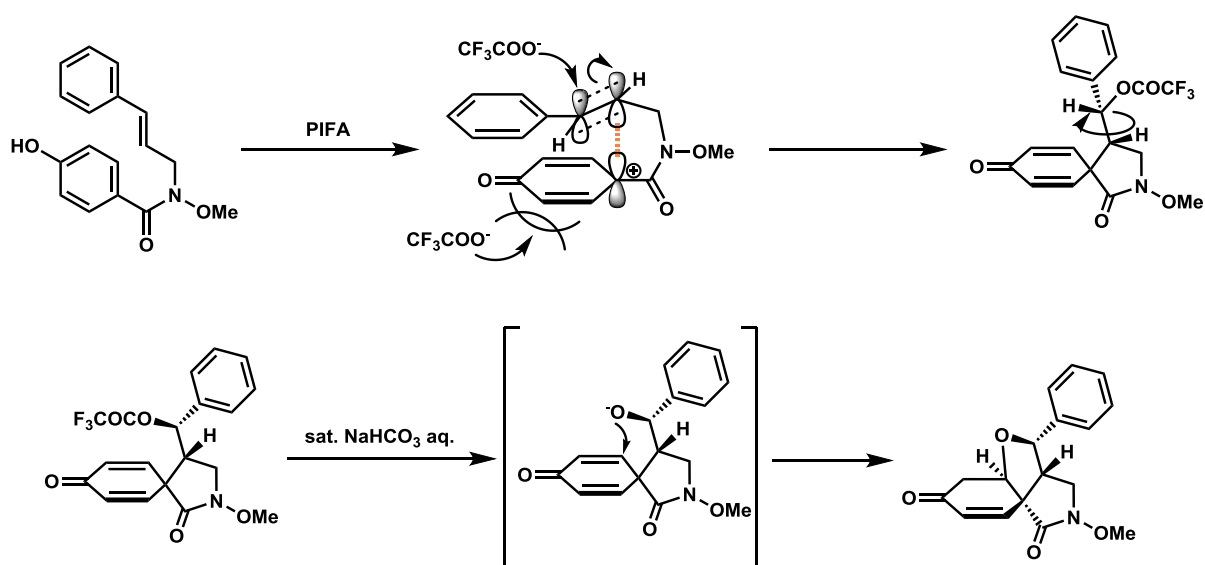


Figure 13. Mechanism of stereoselective cyclization reaction.

第二節 芳香環上に置換基を導入した *N*-メトキシ-*N*-プレニルベンズアミドの酸化脱芳香化反応による環化反応の検討

続いて、オレフィン側鎖をプレニル基に固定し、芳香環上の置換基効果の検討を行った。まず、置換基効果を正確に判断するために、生成物に立体化学の生じないフェノール性ヒドロキシ基のオルト位またはメタ位に同じ置換基を二つ有する5種類の化合物 **38-42** を合成し、環化反応の検討を行った (Figure 14)。**38-40** は市販の4-ヒドロキシ安息香酸誘導体を *O*-アセチル化した後、Schotten-Baumann 法により合成した。**41**、**42** は市販の4-ヒドロキシベンズアルデヒド誘導体を *O*-アセチル化した後、塩化銅 (I) 存在下、*tert*-ブチルヒドロペルオキシドにより酸化⁴⁹した後、Schotten-Baumann 法により合成した (Scheme 13)。なお、化合物 **41** 及び **42** は、芳香環置換基とプレニル基の間に立体障害が生じるため、1:1の割合で回転異性体が存在することを¹H NMR で確認した。

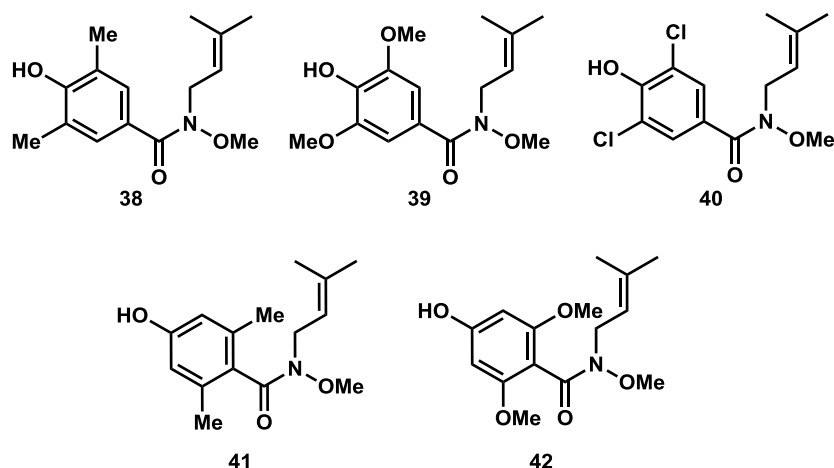
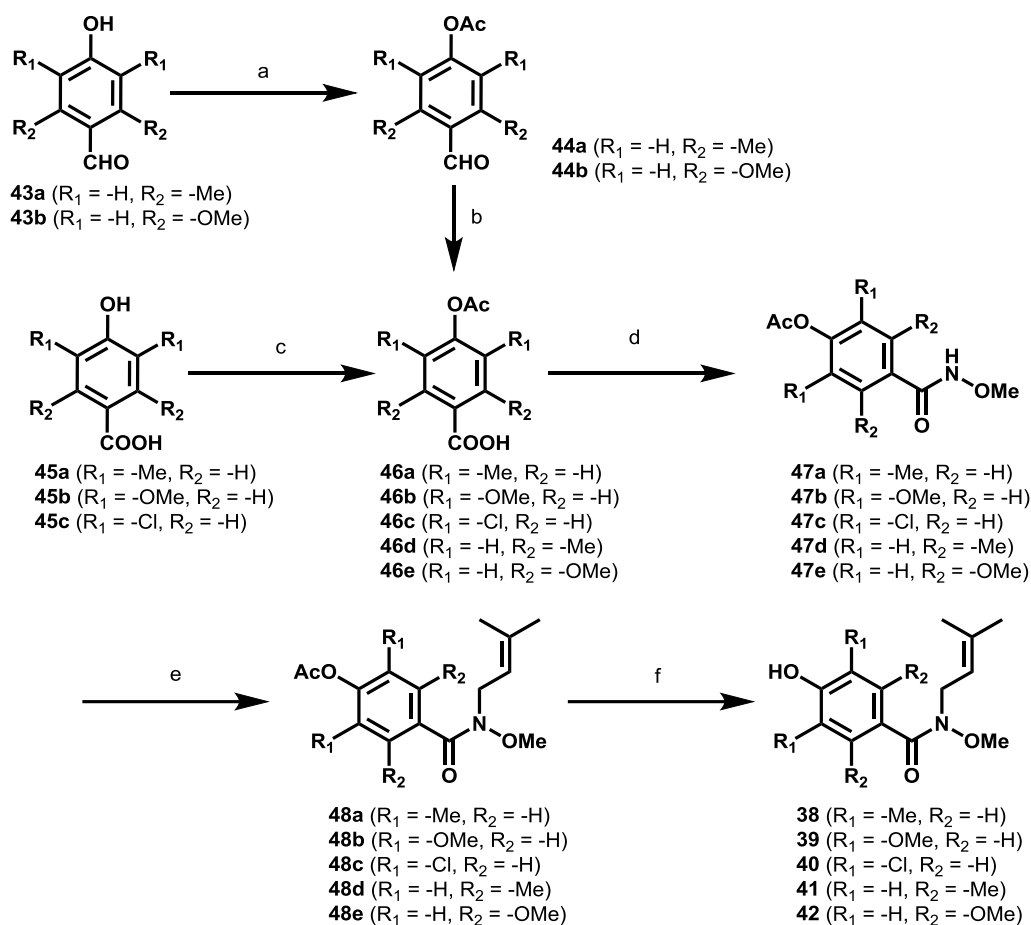


Figure 14. *N*-Methoxy-*N*-prenylbenzamide derivatives substituted aromatic ring.

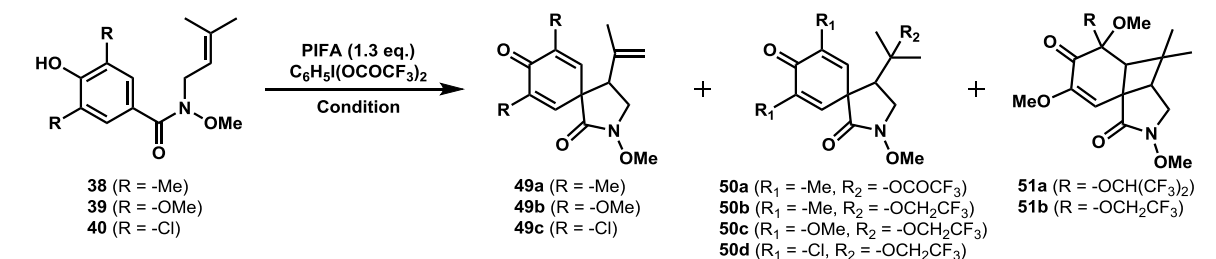
Scheme 13. Synthesis of compound 38-42.



Reagents and conditions; (a), (c) acetic anhydride, pyridine, CH_2Cl_2 , room temperature, **44a**; > 99%, **44b**; 97%, **46a**; 76%, **46b**; 74%, **46c**; 62%; (b) *t*-BuOOH, CuCl, CH_3CN , room temperature, **46d**; 78%, **46e**; 92%; (d) 1) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , 0 °C, 1 h, 2) MeONH₂ · HCl, K₂CO₃, EtOAc, H₂O, 0 °C → room temperature, **47a**; 87%, **47b**; 82%, **47c**; 92%, **47d**; 78%, **47e**; 72%; (e) 1-bromo-3-methyl-2-butene, Cs₂CO₃, CH_2Cl_2 , room temperature, **48a**; 89%, **48b**; 94%, **48c**; 94%, **48d**; 88%, **48e**; 54%; (f) K₂CO₃, MeOH, room temperature, **38**; 97%, **39**; 92%, **40**; 97%, **41**; 95%, **42**; 73%.

まずは、フェノール性ヒドロキシ基のオルト位に置換基を有する **38-40** を用いて環化反応を検討した (Table 6)。

Table 6. Cyclization reaction of **38**, **39** and **40**.



Entry	R	Solvent	Temp. (°C)	Time (min)	Yield of 49 (%)	Yield of 50 and 51 (%)	49 + 50 + 51 (%)
1	-Me	HFIP	0	10	55	9 (50a)	64
2		TFE	0	10	22	37 (50b)	59
3	-OMe	HFIP	0	8	17 ^a	8 (51a)	25
4		TFE	0	20	-	29 (50c) 23 (51b)	52
5	-Cl	HFIP	0	7	30	-	30
6		TFE	0	20	24	14 (50d)	38

a) Yields were calculated by ¹H NMR.

メチル基を有する化合物 **38** からは、60%前後の収率で2-アザスピロ化合物が得られた。芳香環上にメトキシ基を持つ **39** では、HFIP を溶媒に用いたとき、25% と低収率だった。反応を確認した TLC では、原料の消失を確認したものの、多くのスポットが生成していたことが原因である。これは、メトキシ基を持つことでフェノキセニウムイオンや環化後に生成す

るジエノン部分の反応性が高くなったため、環化前後に生成するカチオン中間体を壊すような反応が起きたためだと考えられる。一方、TFE を溶媒に用いた場合には、中程度の収率で2-アザスピロ環化合物が得られた。また、どちらの溶媒でも、これまでに得られることのない四員環を含む三環性スピロ化合物 **51a, b** が得られた。これは、環化後のカチオンに対してジエノンの二重結合が反応した結果であり、メトキシ基が二重結合の反応性を向上させたことが大きな要因であると考えられる。二重結合が反応する際、メトキシ基の付け根と反応することで五員環となるが、反応温度が 0 °C と低温だったため、反応速度の速くなるカルボカチオンに近い位置で反応が進行したことで、メトキシ基の酸素の非共有電子対が四員環形成後のカルボカチオンを安定化できたことが、四員環になった要因であると考えられる (Figure 15)。

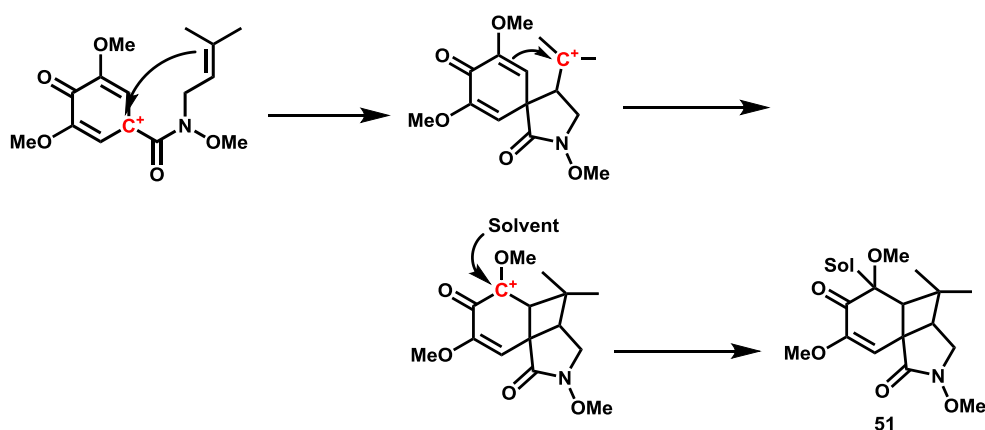
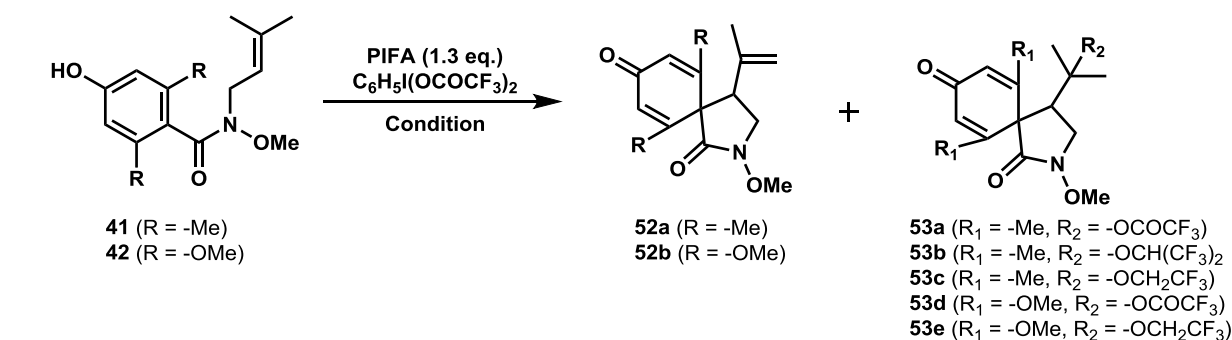


Figure 15. Reaction mechanism of compound **51**.

塩素原子を有する **40** からは HFIP 及び TFE どちらの溶媒でも、スピロ環化体を得られたが、30%程度の収率であった。これは、塩素原子が芳香環の電子密度を下げることで反応点であるフェノール性ヒドロキシ基の求核性が低下したことと、反応中間体であるフェノキセニウムカチオンが安定化できなかったことが要因であると思われる。

続いて、フェノール性ヒドロキシ基のメタ位に置換基を持つ **41**、**42** の環化反応の結果を示した (Table 7)。

Table 7. Cyclization reaction of compound **41** and **42**.



Entry	R	Solvent	Temp. (°C)	Time (min)	Yield of 52 (%)	Yield of 53 (%)	52 + 53 (%)
1	-Me	HFIP	0	15	65	5 ^a (53a) 1 ^a (53b)	71
2		TFE	0	12	31	35 (53c)	66
3	-OMe	HFIP	0	10	69 ^a	15 ^a (53d)	84
4		TFE	0	10	14 ^a	9 ^a (53d) 23 (53e)	46

a) Yields were calculated by ¹H NMR.

メチル基が置換した化合物 **41** では 66-71%の収率で目的とする化合物が得られた。回転異性体が存在するにも関わらず、65%以上の収率が得られたが、芳香環上のメチル基が超共役によってフェノキセニウムカチオンを安定化できたことが大きな要因であると考えられる。

メトキシ基を有する **42** では、HFIP を溶媒に用いたとき、化合物 **52** と **53d** の混合物が得られたが、¹H NMR からその比率を計算すると、収率は 84%であった。この収率は本章で検討した化合物中で最も良好な収率である。この理由は、メチル基の時と同様に、二つのメトキシ基がフェノキセニウムカチオンを安定化することができたためであるが、メチル基よりも

強く安定化できたことが高収率につながったと推測している。また、化合物 **39** から得られた **51** のような三環性化合物は得られなかった。これは、メトキシ基が立体障害を起こすことにより、その後の反応に不利になったためだと考えられる。TFE を溶媒にした際には単離収率として合計 46% で 2-アザスピロ化合物が得られた。このほかにも混合物として得られた部分があったが、分離が困難であったことと、¹H NMR による解析も困難であったため 46% とした。

芳香環上の置換基効果をまとめると、ハロゲンのような電子求引性基を持つ場合には収率が低くなった。反対に、電子供与性基を持つ場合には収率は向上するが、置換基の種類や位置によって得られる化合物の構造が異なることが明らかとなった。また、メトキシ基を持つ化合物は極性が非常に高くなり、分離精製が困難であった一方で、単離した化合物 **49b** が水に溶けることを確認した。このことから、privileged structure となる 2-azaspiro[4.5]decane 骨格に特定の官能基を導入することで水に溶ける化合物を合成できるという知見が得られた。

第一章 小括

本章では、*N*-アシルベンズアミド誘導体から超原子価ヨウ素試薬を用いた 2-アザスピロ化合物の合成を検討した。

まず初めにアミド窒素に最も簡単なアシル基を導入した化合物 **1** で検討を行った結果、2-アザスピロ化合物が合成できなかった。このことから、反応中間体であるフェノキセニウムイオンに着目し、高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算によって解析したところ、環化後に生成するカチオン中間体の安定性が反応の進行に大きな影響を与える可能性があると示唆された。この知見に基づき、プレニル基を導入した化合物 **12** の環化反応を検討したところ、収率良く 2-アザスピロ化合物が得られただけでなく、計算通りのカチオン中間体を經由して反応が進行していることが明らかになった。また、その他のアシル側鎖の検討において、収率にばらつきはあったものの、2-アザスピロ化合物が得られたことから、構造最適化計算の結果が示すように、環化後に生成するカチオン中間体の安定性が重要であると確認できた。

アミド窒素上の保護基としてメトキシ基を導入したが、*N*-メトキシ体 **12** と *N*-メチル体 **16** の比較検討により、メトキシ基を導入することでアミド結合の回転異性の問題を解決でき、収率良く 2-アザスピロ化合物を合成できることが明らかとなった。

続いて、芳香環上にメチル基、メトキシ基、クロル基を有する化合物を用いて、芳香環上の置換基効果の検討を行った。鍵反応前駆体は、市販の 4-ヒドロキシ安息香酸誘導体及び、4-ヒドロキシベンズアルデヒド誘導体から、容易に合成でき、それぞれの化合物から、新規 2-アザスピロ化合物を合成することができた。

以上の結果から、超原子価ヨウ素試薬を用いた酸化的脱芳香化反応によって、2-azaspiro[4.5]decane 骨格を持つ多数の誘導体を合成することに成功し、構造最適化計算を用いて反応を予測できることを明らかにした。

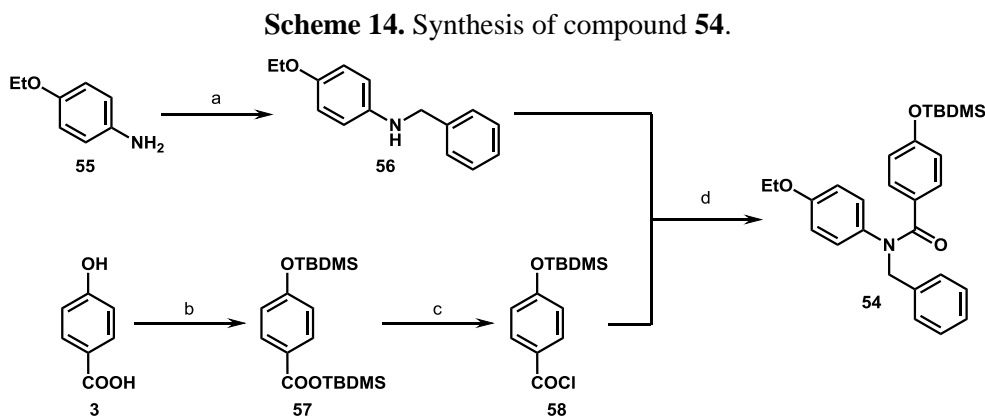
第二章：超原子価ヨウ素試薬を用いたスピロオキシインドールの合成

本章では、合成容易なベンズアニリド誘導体を原料に用いて、超原子価ヨウ素試薬によるスピロオキシインドールの合成を検討した。ベンズアニリド誘導体では、アミド窒素上の置換基によってコンフォメーションが変わることが知られており、環化反応における置換基効果を検討した。さらに、アミドコンフォメーションの環化反応に対する影響を、高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算によって解析した。

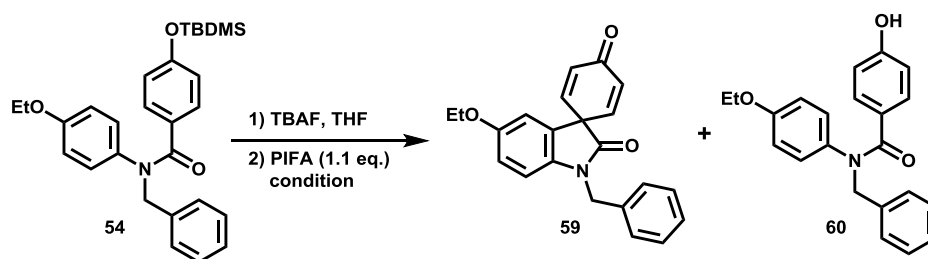
スピロオキシインドール合成に関する論文を検索したところ、2011年に Yu らによって超原子価ヨウ素試薬による環化反応が報告されていることが明らかとなった⁵⁰。しかしながら、その後のこの反応を用いた報告や生物活性物質の合成への応用などは全く報告されていない。その要因を、アミド窒素上の保護基が脱保護できないことにあると考え、本章では、脱保護が容易な保護基の探索を行うことにした。

第一節 スピロオキシインドール合成における予備的検討

まずは、以下のスキームで環化反応の原料である **54**^{51,52} を合成し、文献における収率の再現性を含めて、溶媒効果の検討を行った。(Scheme 14, Table 8)



Reagents and conditions; (a) benzaldehyde, NaBH₄, TFE, 40 °C → room temperature, 1 h, 83%; (b) TBDMSCl, imidazole, DMF, 60 °C, 6 h, > 99%; (c) oxalyl chloride, DMF, CH₂Cl₂, 0 °C → room temperature, 20 h; (d) Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → room temperature, 3 h, 69%.

Table 8. Synthesis of *N*-benzylspirooxindole **59**.

Entry	Condition			Yield of 59 (%)	Yield of 60 (%)
	Solvent	Temp. (°C)	Time (min)		
1	CF ₃ CH ₂ OH (TFE)	0	1	85	-
2	(CF ₃) ₂ CHOH (HFIP)	0	1	93	-
3	CH ₃ CH ₂ OH	r.t.	5	36	19
4	(CH ₃) ₂ CHOH	r.t.	5	20	32
5	MeOH	r.t.	15	84	7
6	CH ₃ CN	r.t.	5	52	2
7	THF	r.t.	5	19	35
8	CH ₂ Cl ₂	r.t.	5	12	14

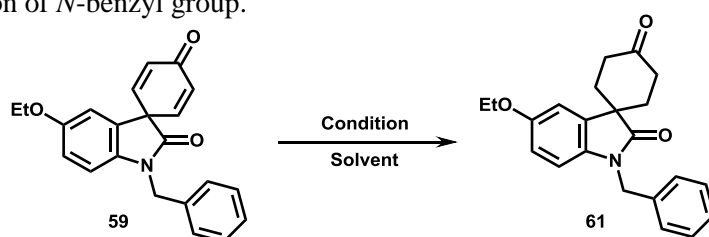
フッ素系アルコール溶媒を用いた場合、反応時間 1 分で収率 85%及び 93%で化合物 **59** が得られ、最も良好な結果を示した (Entry 1,2)。また、それらに対応するアルコールを用いた場合には収率が著しく低下することも明らかとなった (Entry 3,4)。その一方で、メタノールを用いた場合には反応時間は 15 分と長くなったが、フッ素系アルコールと同等の結果を示した (Entry 5)。一般的に、超原子価ヨウ素試薬を用いた反応では求核性の高いメタノールが用いられることはほとんどないが、ここでは目的の反応を収率良く起こした。この理由は、メタノールが反応中間体であるフェノキセニウムカチオンの安定化に寄与しているためだと思われる。

以上の結果を踏まえて、本研究における環化反応の検討では、フッ素系アルコールとメタ

ノールを溶媒に用いて検討を行うこととした。

続いて、合成した *N*-ベンジルスピロオキシインドール **59** のベンジル基の脱保護を検討した。このスピロオキシインドール骨格において、アミド窒素の脱保護を行うことは **privileged structure** として様々な誘導体を合成する上で重要な工程の一つである。脱ベンジル化反応の一般的な条件は金属触媒による接触水素化である。種々の金属触媒⁵³を用いて検討を行った (Table 9)。

Table 9. Deprotection of *N*-benzyl group.



Entry	Catalyst	Hydrogen source	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield of 61 (%)
1	10% Pd/C	H ₂	EtOAc	r.t.	4	97
2	10% Pd/C	Ammonium formate	MeOH	reflux	30	29
3	Pd(OH) ₂	H ₂	MeOH	r.t.	24	90
4	5% Pt/C	H ₂	MeOH	r.t.	23	-

上記の条件で脱ベンジル化を試みたが、シクロヘキサジエン部分の還元のみが進行し、ベンジル基を脱保護することができなかった。

一方、Birch 還元によって、スピロオキシインドールの *N*-ベンジル基を収率良く脱保護できると Venkatesan らが報告している⁵⁴。しかしながら、Birch 還元は単体のアルカリ金属を用いなければならないため、厳しい反応条件である。脱保護反応は、骨格を合成した後に行うため、化合物が複雑な構造を持つような場合には厳しい反応条件は避けなければならない。また、Birch 還元は大量合成に向かない反応であるため、本章では、アミド窒素上の保護基を脱保護のしやすさという観点から選択し、検討することにした。

第二節 スピロオキシインドール合成におけるアミド窒素上保護基の検討

まず、穏やかな条件で脱保護が可能な保護基として知られる、メトキシ基⁵⁵、*N*-フタロイル基⁵⁶の2種類を検討した (Figure 16)。

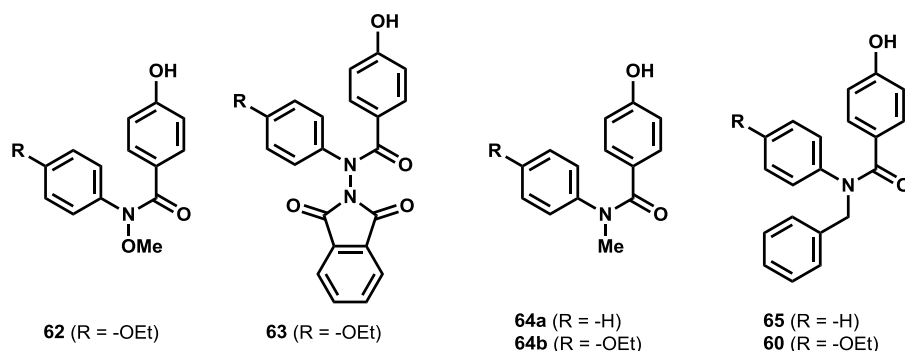
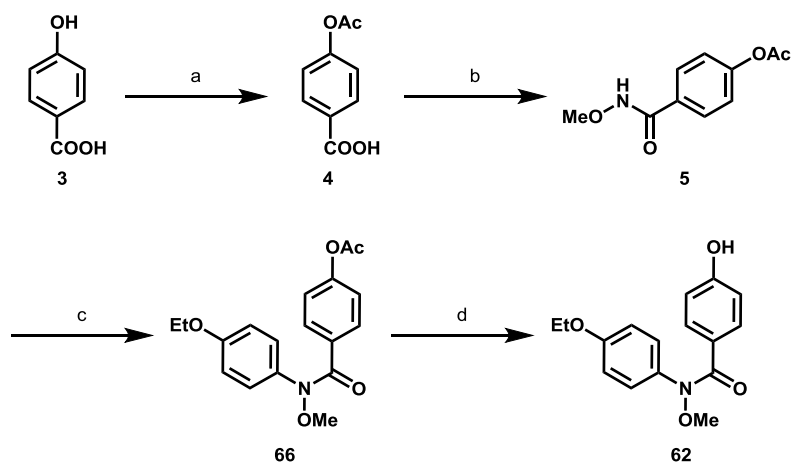


Figure 16. *N*-Substituted benzanilide derivatives.

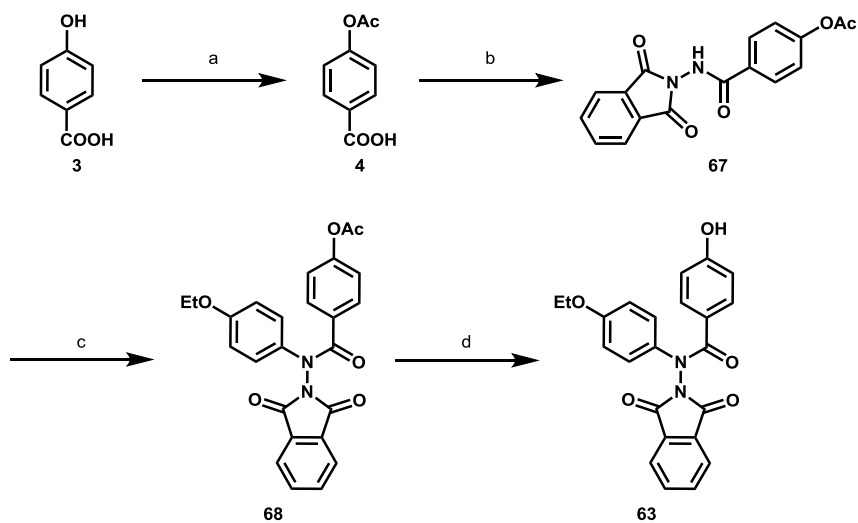
また、Yuらの文献で検討が行われていた *N*-メチル体と *N*-ベンジル体についても、再度検討を行うことにした。化合物 **62** 及び **63** は *N*-メトキシアミド⁵⁷ 及び *N*-フタロイルアミド⁵⁸ を合成した後、超原子価ヨウ素試薬を用いてナイトレニウムイオンを発生させ、芳香環を導入することで合成した⁵⁹。化合物 **60**⁵¹、**64a, b**^{60, 61}、**65**⁵¹ は、4-アセトキシ安息香酸⁶² とアニリン誘導体から Schotten-Baumann 法⁶³ によりベンズアニリド骨格を構築して合成した。これらの化合物は、教科書に記載されているような簡単な反応を組み合わせで容易に合成することができた (Scheme 15-18)。

Scheme 15. Synthesis of compound **62**.



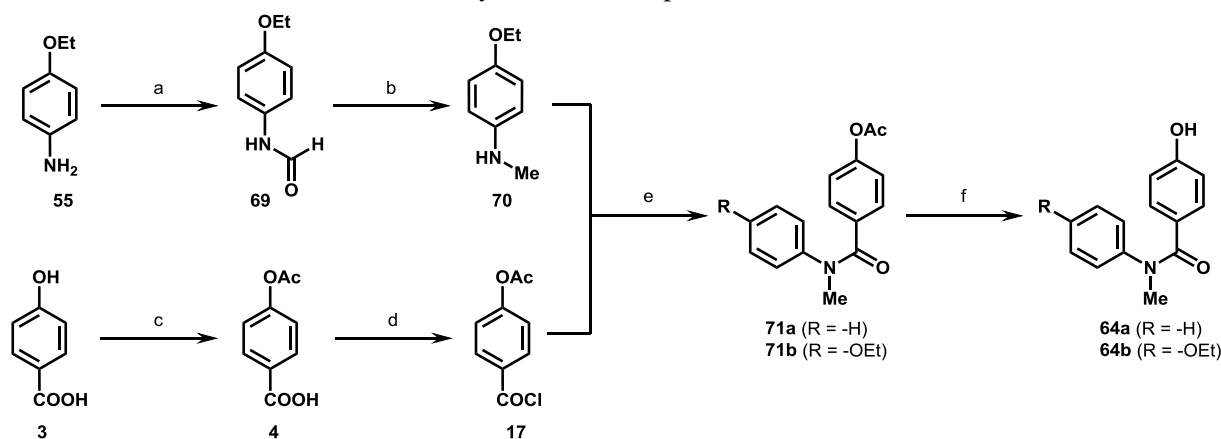
Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH_2Cl_2 , room temperature, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , 0 °C, 1 h, 2) $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$, K_2CO_3 , EtOAc, H_2O , 0 °C \rightarrow room temperature, 98%; (c) phenetole, PIFA, CHCl_3 , 0 °C, 0.2 h, 36%; (d) K_2CO_3 , MeOH, room temperature, 2 h, 87%.

Scheme 16. Synthesis of compound **63**.



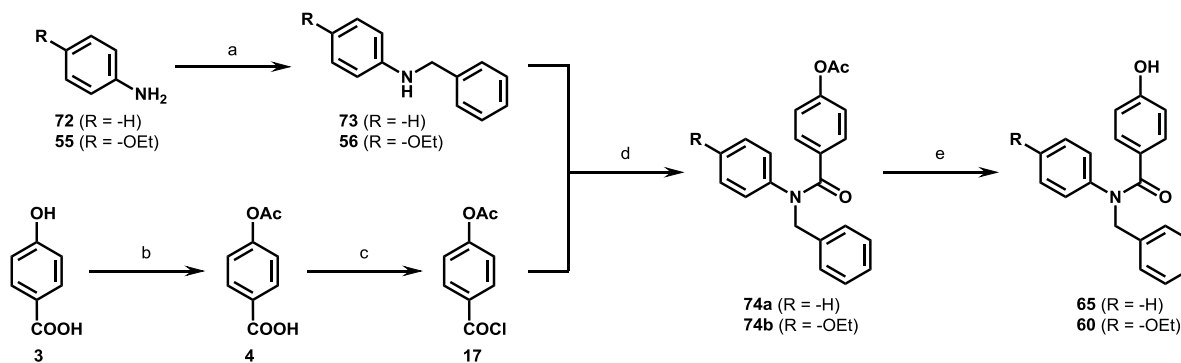
Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, pyridine, CH_2Cl_2 , room temperature, > 99%; (b) *N*-aminophthalimide, EDCI \cdot HCl, pyridine, room temperature, 48 h, 70%; (c) phenetole, PIFA, CHCl_3 , 0 °C, 0.2 h, > 99%; (d) K_2CO_3 , MeOH, room temperature, 0.5 h, 95%.

Scheme 17. Synthesis of compound **64a** and **64b**.



Reagents and conditions; (a) acetic anhydride, formic acid, room temperature \rightarrow 60 $^{\circ}$ C, 2 h, 98%; (b) LiAlH₄, THF, 0 $^{\circ}$ C \rightarrow room temperature, 1 h, 60%; (c) acetic anhydride, pyridine, CH₂Cl₂, room temperature, > 99%; (d) oxalyl chloride, DMF, CH₂Cl₂, 0 $^{\circ}$ C \rightarrow room temperature, 1 h; (e) Et₃N, CH₂Cl₂, 0 $^{\circ}$ C \rightarrow room temperature, **71a**; 93%, **71b**; 83%; (f) K₂CO₃, MeOH, room temperature, **64a**; 81%, **64b**; 97%.

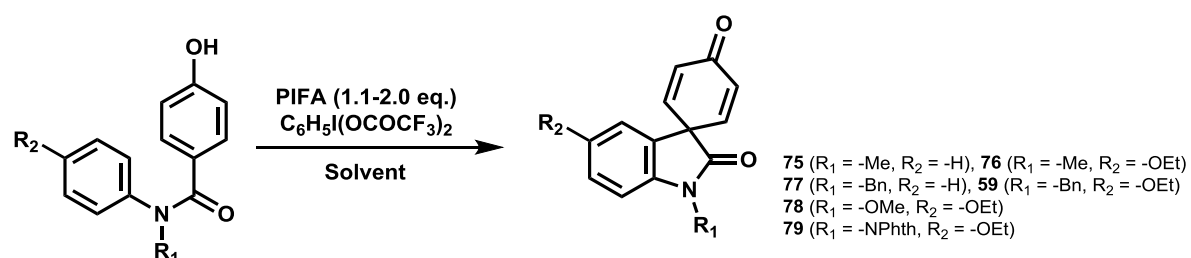
Scheme 18. Synthesis of compound **60** and **65**.



Reagents and conditions; (a) benzaldehyde, NaBH₄, TFE, 40 $^{\circ}$ C \rightarrow room temperature, 1 h, 83%; (b) acetic anhydride, pyridine, CH₂Cl₂, room temperature, > 99%; (c) oxalyl chloride, DMF, CH₂Cl₂, 0 $^{\circ}$ C, 1 h; (d) Et₃N, CH₂Cl₂, 0 $^{\circ}$ C \rightarrow room temperature, **74a**; 88%, **74b**; 94%; (e) K₂CO₃, MeOH, room temperature, **60**; 87%, **65**; 87%.

合成した 4 種類の保護基を有するベンズアニリド誘導体 6 化合物を用いて、環化反応の検討を行った (Table 10)。それぞれの化合物について、予備実験の際に良好な結果を示した 2 種類のフッ素系アルコール溶媒 (HFIP; (CF₃)₂CHOH, TFE; CF₃CH₂OH) とメタノールに加えてジクロロメタンを溶媒に用いた検討も行った。

Table 10. Syntheses of *N*-substituted spirooxindoles.



Entry	R ₁	R ₂	Solvent	Time (min)	Temp. (°C)	Yield (%)
1			HFIP	1	0	81
2	-Me	-H	TFE	3	r.t.	99
3			MeOH	10	r.t.	80
4			CH ₂ Cl ₂	15	r.t.	83
5			HFIP	1		83
6	-Bn	-H	TFE	1	r.t.	90
7			MeOH	5		82
8			CH ₂ Cl ₂	20		89
9			HFIP	1		91
10	-Me	-OEt	TFE	5	r.t.	91
11			MeOH	5		85
12			CH ₂ Cl ₂	10		85

13			HFIP	1		83
14			TFE	5		85
15	-Bn	-OEt	MeOH	15	r.t.	91
16			CH ₂ Cl ₂	15		75
17			HFIP	30	0	25
18			TFE	60	r.t.	25
19	-OMe	-OEt	MeOH	60	r.t.	31
20			CH ₂ Cl ₂	30	0	14
21			HFIP	5		55
22			TFE	5		43
23	-NPhth	-OEt	MeOH	5	r.t.	14
24			CH ₂ Cl ₂	5		40

環化反応の結果、第一章の時には環化反応に有利な保護基であったメトキシ基を持つ *N*-メトキシ体 **62** は、4 種類のすべての溶媒において化合物 **78** が得られたが、非常に低収率であった。また、*N*-フタロイル体 **63** では HFIP の時 55% で化合物 **79** が得られたが、その他の溶媒では低い収率となった。一方で、メチル基とベンジル基を有する化合物では、溶媒の種類に関わらず良好な収率でスピロオキシインドールを合成できたことから、文献の再現性は良好であると言える。なお、化合物 **59** 及び **75–77** の 4 種類は、各種スペクトルデータで構造を確認し、Yu らの文献値⁵⁰ と一致することを確認した。

以上の結果から、各化合物において溶媒による収率の差は大きく出なかった一方で、保護基によって収率に著しい差が生じることが明らかとなった。この結果を考察する為、ベンズアニリド誘導体のアミドコンフォメーションに注目して解析を行った。

第三節 ベンズアニリド誘導体のアミドコンフォメーションの解析

ベンズアニリド誘導体には炭素-窒素結合を中心として、シス体とトランス体のコンフォメーションが存在する。このコンフォメーションについて、東屋らは NMR を用いてシス-トランス存在比の解析を行っている⁶⁴。ベンズアニリドの場合には、トランス体が 100%であり、これは、二つの芳香環が同一平面に乗ることで共役安定化できるためである。一方で、窒素上にメチル基を持つ *N*-メチルベンズアニリドではシス体が 99%となり、その割合が逆転する。*N*-メチルベンズアニリドは、トランス体において芳香環の水素とメチル基の水素が立体障害による反発を起こすことから、アミド窒素上の置換基の有無によってシス-トランス存在比が逆転すると明らかにしている⁶⁷ (Figure 17)。

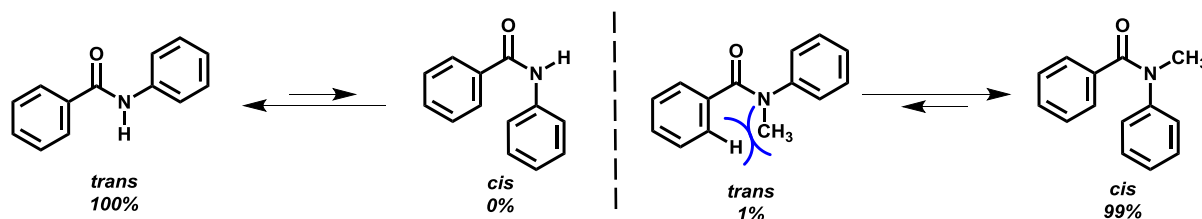
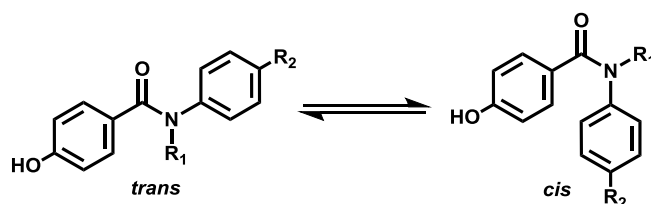


Figure 17. *cis-trans* Ratio of benzanilide and *N*-methylbenzanilide.

ベンズアニリド誘導体の環化反応では、二つの芳香環が反応点である。また、反応速度も速いことから、アミドコンフォメーションの影響を受けやすいと考えられる。そこで、特に収率の低かった *N*-メトキシ基と *N*-フタロイル基を有する化合物について、シス-トランスコンフォメーションの NMR による解析を行ったが、スペクトルピークの不鮮明さと、複雑さにより解析することができなかった。そこで、第一章と同様に、高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算によって解析を行うことにした。これまでに、理論計算を用いてコンフォメーションと反応の収率の相関を解析した例は全く報告されていない。構造最適化計算を合成したベンズアニリド誘導体 **60**、**62**、**63**、**64a, b**、**65** の 6 化合物に対して行い、シス体及びトランス体の最安定構造を求めた。求められたシス体及びトランス体の最安定構造が持つポテンシャルエネルギーの差を計算し、ボルツマン分布則の式を用いて、シス体とトランス体の存在比を計算し、収率との相関を見た (Table 11)。

Table 11. Comparison of reaction yield and B3LYP/6-31G (d,p) and MP2/6-31G (d,p) total energies of *cis* and *trans* conformations of amide bonds of benzanilides.



B3LYP/6-31G**

Entry	R ₁	R ₂	Energy (a.u.)		ΔE <i>cis-trans</i> (kcal/mol)	Ratio at 300 K <i>cis</i> : <i>trans</i>	Yield (%) ^a
			<i>cis</i>	<i>trans</i>			
1	-Me	-H	-746.544453	-746.539481	-3.12	1 : 0.00533	81
2	-Bn	-H	-977.602999	-977.595583	-4.65	1 : 0.000410	75
3	-Me	-OEt	-900.389066	-900.384022	-3.17	1 : 0.00490	91
4	-Bn	-OEt	-1131.447946	-1131.438950	-5.65	1 : 0.0000765	83
5	-OMe	-OEt	-975.544321	-975.547944	2.27	0.0222 : 1	21
6	-NPhth	-OEt	-1372.939529	-1372.937754	-1.11	1 : 0.155	55

a: HFIP as a solvent.

MP2/6-31G**

Entry	R ₁	R ₂	Energy (a.u.)		ΔE <i>cis-trans</i> (kcal/mol)	Ratio at 300 K <i>cis</i> : <i>trans</i>	Yield (%) ^a
			<i>cis</i>	<i>trans</i>			
1	-Me	-H	-744.305375	-744.298414	-4.36	1 : 0.000665	81
2	-Bn	-H	-974.645940	-974.637055	-5.57	1 : 0.0000873	75
3	-Me	-OEt	-897.695408	-897.688375	-4.41	1 : 0.000612	91
4	-Bn	-OEt	-1128.036452	-1128.027030	-5.91	1 : 0.0000494	83
5	-OMe	-OEt	-972.661310	-972.661707	0.24	0.669 : 1	21
6	-NPhth	-OEt	-1368.695258	-1368.694586	-0.42	1 : 0.494	55

a: HFIP as a solvent.

計算の結果、*N*-メトキシ基置換体のみ、トランス体の割合が多くなると計算された (entry 5)。それぞれ計算されたシス・トランス存在比を収率と照らし合わせると、非常に高い相関があることが明らかとなった。以上の結果から、本反応は、シス体のコンフォメーションの時に目的とする反応が進行しやすいと確認できた。

アミド窒素上に同じメトキシ基を有する化合物でも、*N*-アリルベンズアミド誘導体 (第一章) とベンズアニリド誘導体ではエネルギーの最も低い構造が決定される要因に大きな違いがあることが明らかとなった。*N*-メトキシベンズアニリド誘導体 **62** の場合には、C-N 結合間で自由回転させるわけではなく、トランス体で安定化している。これは、トランス体の時、二つの芳香環が共役安定化できることと、カルボニル基との双極子モーメントが要因であると考えられる (Figure 18)。

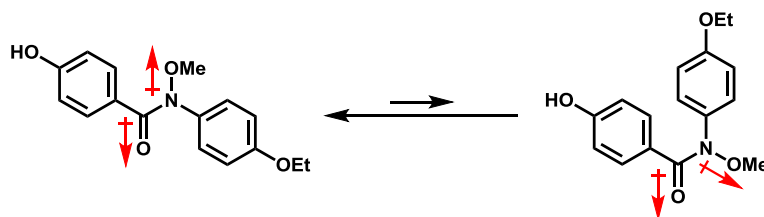
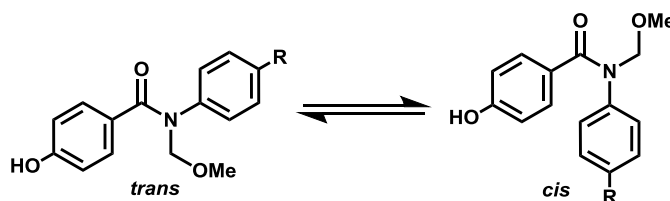


Figure 18. Dipole moment of compound **62**.

実験結果と計算結果に高い相関性が確認できたことから、計算から実験結果を予測できると考え、脱保護が容易な保護基として知られるメトキシメチル (MOM) 基⁶⁵を導入したベンズアニリド誘導体に対して、構造最適化計算を行った (Table 12)。

Table 12. Comparison of reaction yield and B3LYP/6-31G (d,p) and MP2/6-31G (d,p) total energies of *cis* and *trans* conformations of amide bonds of *N*-methoxymethylbenzanilide derivative.



B3LYP/6-31G (d,p)

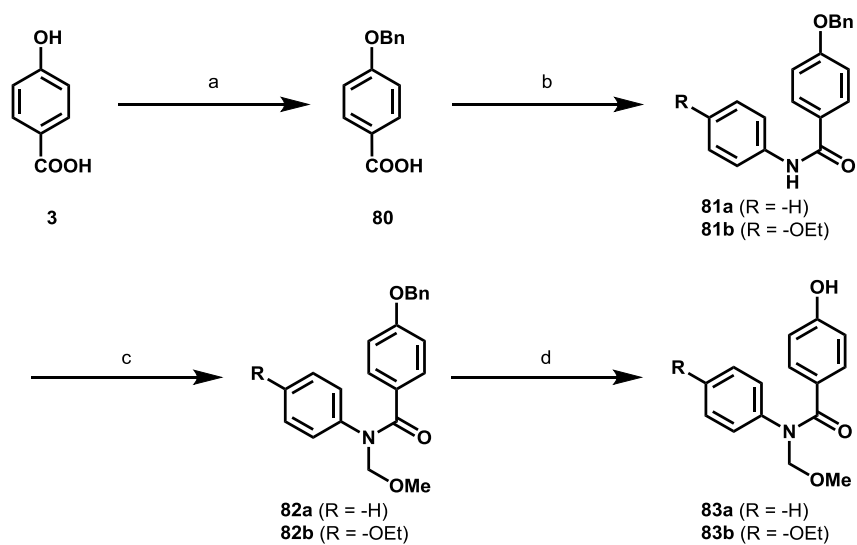
Entry	R	Energy (a.u.)		ΔE <i>cis-trans</i> (kcal/mol)	Ratio at 300 K <i>cis</i> : <i>trans</i>
		<i>cis</i>	<i>trans</i>		
1	-H	-861.068100	-861.064440	-2.29	1 : 0.02135
2	-OEt	-1014.914950	-1014.911500	-2.18	1 : 0.02553

MP2/6-31G (d,p)

Entry	R	Energy (a.u.)		ΔE <i>cis-trans</i> (kcal/mol)	Ratio at 300 K <i>cis</i> : <i>trans</i>
		<i>cis</i>	<i>trans</i>		
1	-H	-858.512474	-858.506150	-3.96	1 : 0.00130
2	-OEt	-1011.904137	-1011.897700	-4.04	1 : 0.00112

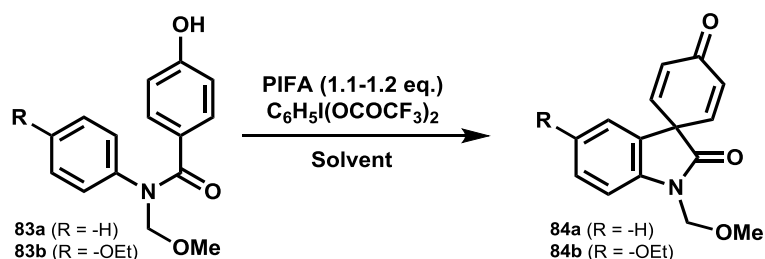
計算の結果、MOM 基を有するベンズアニリド誘導体は、シス体の割合が多くなると計算された。このことから、環化反応において収率良くスピロオキシインドール誘導体が合成できると考えられるため、実際に *N*-MOM ベンズアニリド誘導体 **83a, b**^{53, 66, 67} を合成し、環化反応を検討した (Scheme 19, Table 13)。

Scheme 19. Synthesis of compound **83a** and **83b**.



Reagents and conditions; (a) 1) benzyl bromide, K_2CO_3 , DMF, room temperature, 1 h, 2) NaOH, MeOH, H_2O , 70 °C, 15 h, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , room temperature, 1 h, 2) aniline or *p*-phenetidine, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C, 2 h, **81a**; 83%, **81b**; 91%; (c) MOMCl, NaH, TBAB, THF, 0 °C \rightarrow room temperature, 16 h, **82a**; > 99%, **82b**; 93%; (d) H_2 , 10% Pd/C, EtOAc, room temperature, 15 h, **83a**; > 99%, **83b**; 96%.

Table 13. Syntheses of *N*-MOM substituted spirooxindoles **84a** and **84b**.



Entry	R	Solvent	Time (min)	Temp. (°C)	Yield (%)
1	-H	HFIP	7	0	49
2		TFE	8	0	81
3		MeOH	60	0	85
4		CH ₂ Cl ₂	22	0 → r.t.	61
5	-OEt	HFIP	3	0	97
6		TFE	3	0	94
7		MeOH	60	0 → r.t.	93
8		CH ₂ Cl ₂	90	0 → r.t.	69

MOM 基を有する化合物 **83a** 及び **83b** から、収率良くスピロオキシインドール類 **84a** 及び **84b** を合成することができた。この結果から、構造最適化計算と反応の収率に高い相関があることを確認でき、さらに、計算を反応の予測に利用できることが明らかになった。

第二章 小括

本章では、ベンズアニリド誘導体から超原子価ヨウ素試薬を用いたスピロオキシインドール誘導体の合成を行った。

この合成は、2011年に Yu らによって報告されていたが、その後の応用等の報告はなされていない。その理由としてアミド窒素の保護基の脱保護が困難であるためだと考え、脱保護が容易なメトキシ基や *N*-フタロイル基及び、文献の確認のため、メチル基とベンジル基を導入したベンズアニリド誘導体を合成し、環化反応を検討した。目的とするスピロオキシインドール誘導体はすべての出発物質で合成できたものの、メトキシ基及び *N*-フタロイル基を持つ化合物では収率が低いという結果であった。そこで、反応原料のベンズアニリドのアミドコンフォメーションに注目し、高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算を行うことで、シストランス存在比を求めたところ、環化反応の収率が良好だったメチル体、ベンジル体ではシス体が 99% 以上の割合で存在するとの結果であった。一方、*N*-メトキシ体ではシス体の割合が 40%、*N*-フタロイル体ではシス体の割合が 67% と計算されたため、収率が低くなったと考えられる。この結果より、アミドコンフォメーションと環化反応の収率との相関性が高いことから、アミドコンフォメーションがシス体の時に収率良くスピロオキシインドール誘導体を得られることが明らかになった。

この結果を踏まえて、脱保護が容易な保護基として知られるメトキシメチル基を導入したベンズアニリド誘導体に対して、構造最適化計算を行ったところ、99% 以上がシス体であると計算された。そこで、実際に *N*-メトキシメチルベンズアニリド誘導体を合成し、環化反応を検討したところ、90% 以上の収率でスピロオキシインドール誘導体を合成することができた。

以上の結果から、構造最適化計算と反応の収率に高い相関性が確認でき、さらに、実際の反応に応用可能であることを明らかにした。

第三章：生物活性物質への応用

第二章において、超原子価ヨウ素試薬を用いてベンズアニリド誘導体から効率よくスピロオキシインドール類を合成することが出来た。これまでに本反応を応用した事例は報告されていないことから、本章では、スピロオキシインドール骨格を有するバソプレシン V₂受容体拮抗薬である satavaptan (SR121463)の形式的全合成への応用を検討した (Figure 19)。

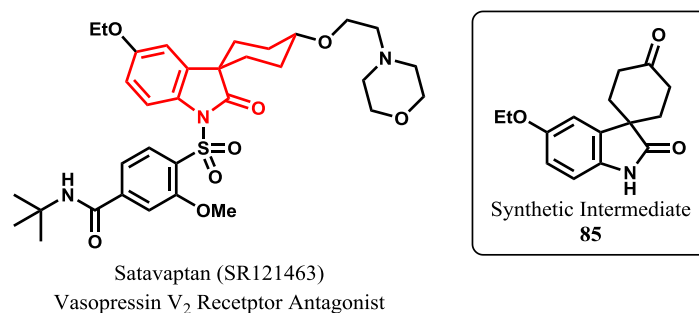


Figure 19. Satavaptan (SR121463) and synthetic intermediate **85**.

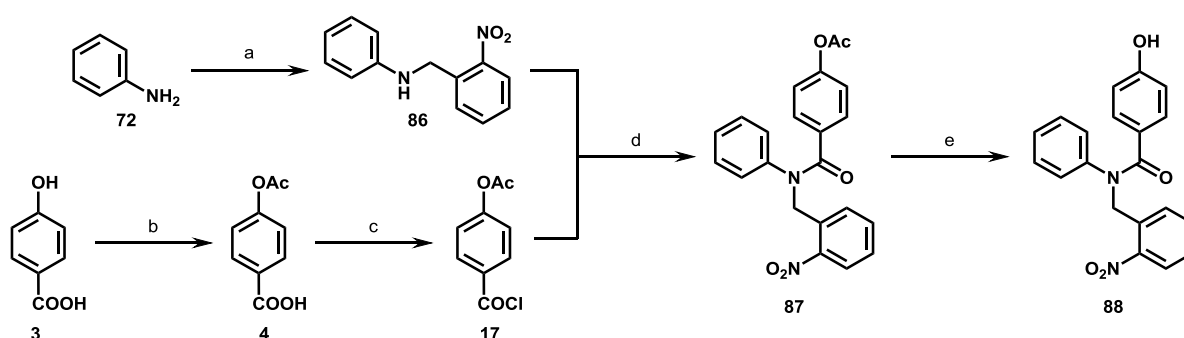
Satavaptan は 1996 年にバソプレシン V₂受容体拮抗薬¹⁴として開発された化合物で、2008 年にはヨーロッパにおける臨床試験で phase II まで検討が行われた。Satavaptan は V₂受容体拮抗薬として臨床応用されていないが、現在でも盛んに研究が行われている化合物である^{68,69}。

Satavaptan の形式的全合成は、合成したスピロオキシインドールのアミド窒素上の保護基を脱保護し、化合物 **85** を合成することで達成できる。そこで本章では、第二章で合成したメトキシメチル (MOM) 体 **84b** の脱保護を検討した。加えて、構造最適化計算によって、ベンジル基のアミドコンフォメーションがシス体になりやすいことがわかっているため、脱保護容易なベンジル系保護基である、2-ニトロベンジル基⁷⁰及び4-メトキシベンジル (MPM) 基⁷¹を導入したスピロオキシインドール誘導体を合成し、それぞれ脱保護を行い、化合物 **85** の合成を検討した。

第一節 2-ニトロベンジル基及び 4-メトキシベンジル基を導入したスピロオキシインドル類の合成

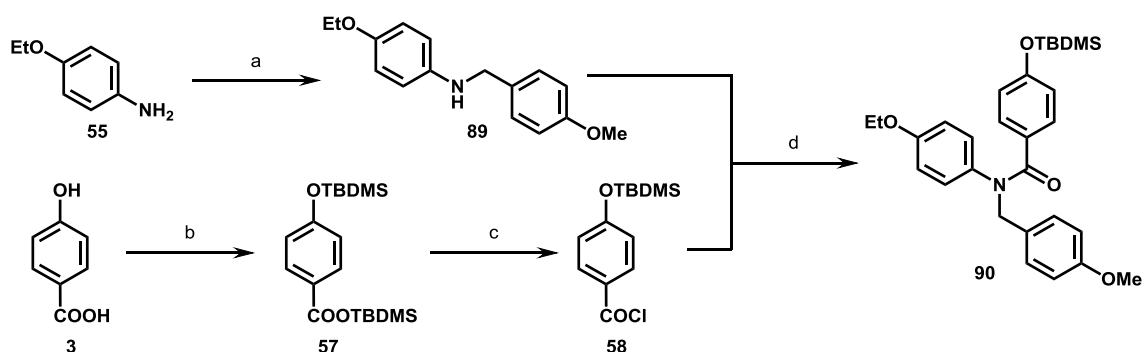
まず、2-ニトロベンジル基と 4-メトキシベンジル基を導入したベンズアニリド誘導体 **88**⁷² 及び **90**^{51, 52} を合成し、環化反応を検討した (Scheme 20, 21, Table 14)。

Scheme 20. Synthesis of compound **88**.



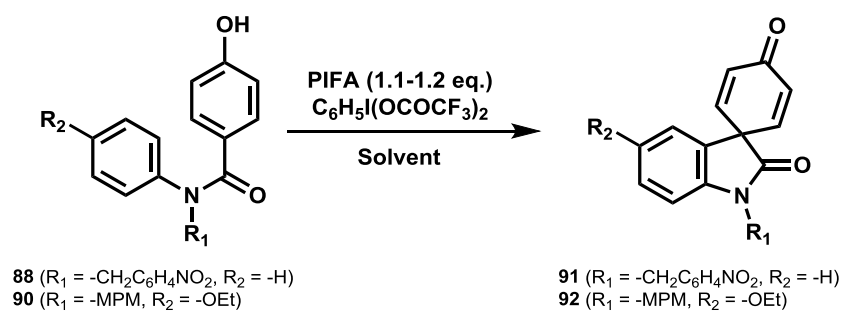
Reagents and conditions; (a) 2-nitrobenzylbromide, K_2CO_3 , DMF, 60 °C, 5 h, 83%; (b) acetic anhydride, pyridine, CH_2Cl_2 , room temperature, > 99%; (c) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , room temperature, 2 h; (d) Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C → room temperature, 4 h, 82%; (e) K_2CO_3 , MeOH, room temperature, 2 h, 85%.

Scheme 21. Synthesis of compound **90**.



Reagents and conditions; (a) *p*-anisaldehyde, $NaBH_4$, TFE, 40 °C, 1 h, 47%; (b) TBDMSCl, imidazole, DMF, 60 °C, 6 h, > 99%; (c) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , 0 °C → room temperature, 18 h, (d) Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C → room temperature, 3 h, 94%.

Table 14. Syntheses of *N*-substituted spirooxindoles **91** and **92**.



Entry	R ₁	R ₂	Solvent	Time (min)	Temp. (°C)	Yield (%)
1			HFIP	6	0	66
2	-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	-H	TFE	10	0	87
3			MeOH	120	0 → r.t.	82
4			CH ₂ Cl ₂	20	r.t.	55
5			HFIP	1	0	84
6	-MPM	-OEt	TFE	5	0	78
7			MeOH	5	r.t.	76

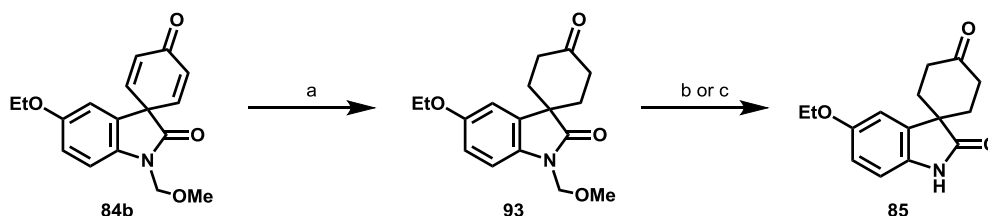
どちらの保護基でも、良好な収率でスピロオキシインドール類を合成することができた。

続いて、合成したスピロオキシインドール類 **84b**、**91**、**92** のアミド窒素上の保護基の脱保護を行い、satavaptan の重要合成中間体 **85** の合成を検討した。

第二節 スピロオキシインドール類のアミド窒素上保護基の脱保護

まずは、MOM 基を有する **84b** の脱保護を検討した (Scheme 22)。

Scheme 22. Deprotection of methoxymethyl group.

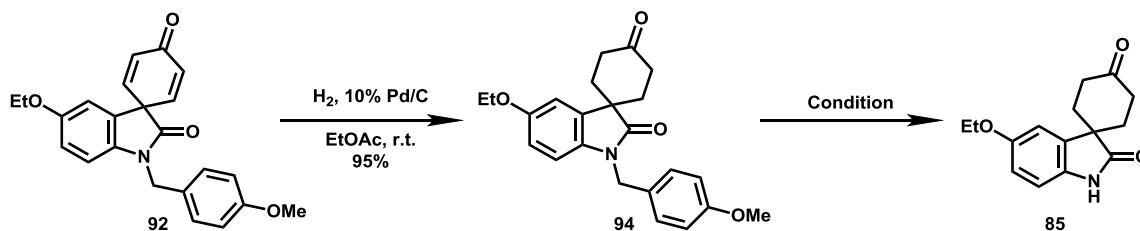


Reagents and conditions; (a) H₂, Pd/C, EtOAc, room temperature, 1 h, > 99%; (b) 1) conc. HCl, THF, H₂O, 55 °C, 17 h; 2) Et₃N, MeOH, 55 °C, 3 h, 69%; (c) 1) TMSCl, NaI, CH₃CN, 0 °C → room temperature, 3 h; 2) Et₃N, MeOH, 55 °C, 2 h, 75%.

MOM 基の脱保護はジエノン部分を還元⁵³した化合物 **93** に対して、(b)⁷³ 及び (c)⁷⁴ の 2通りの条件で検討を行った。(b) 及び (c) は、ともに二段階の反応であり、MOM 基末端のメチル基を除去した後、残ったヒドロキシメチル基をトリエチルアミン存在下で除去することにより化合物 **85** を合成した。(b) と (c) の結果を比較すると、(c) の方がより穏やかな条件であり、高収率であった。

続いて MPM 基及び 2-ニトロベンジル基の脱保護を検討した (Table 15, 16)。

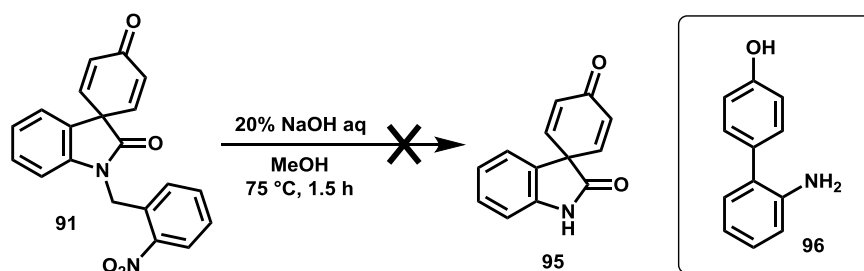
Table 15. Deprotection of 4-methoxybenzyl group.



Entry	Condition	Temp. (°C)	Time (h)	Yield of 85 (%)
1	CF ₃ COOH	reflux	40	> 99
2	DDQ, CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂	reflux	0.5	complex mixture
3	CAN, CH ₃ CN /H ₂ O (3:1)	r.t.	16	complex mixture
4	SmI ₂ , HMPA, THF	r.t.	16	recovery of SM

MPM 基の脱保護についてもジエノン部分を還元⁵²した化合物 **94** に対して行った。強酸であるトリフルオロ酢酸を溶媒にして 40 時間、加熱還流を行い、収率良く化合物 **85** が得られた (Entry 1)。Entry 2-3 の DDQ⁷⁵ や CAN⁷⁶ を用いる条件は、MPM 基の脱保護に用いられる一般的な条件であるが、**94** の場合には脱保護が進行せず、複雑な混合物が得られた。また、Entry 4 においては原料回収に終わっている。

Table 16. Deprotection of 2-nitrobenzyl group.



Entry	Reagent	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	20% NaOH aq.	MeOH	75	1.5	76 (96)
2	(3.0 eq.)	MeOH, H ₂ O	r.t.	0.5	complex mixture

2-ニトロベンジル基は、光によって脱保護できると知られているが、アミド窒素に結合した2-ニトロベンジル基を水酸化ナトリウム水溶液で脱保護している例⁷⁰が報告されていたことから、塩基性条件による検討を行った。化合物**91**に対して脱保護を検討したところ、目的とする化合物**95**は得られず、**96**が得られた。これは、塩基性条件下では、ラクタム環の開裂に続く、脱炭酸反応によってジエノン環がフェノールに戻ったことによって得られたと考えられる (Figure 20)。

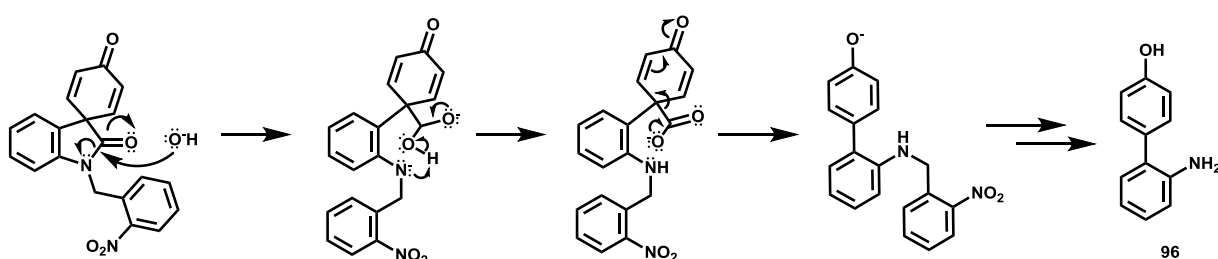
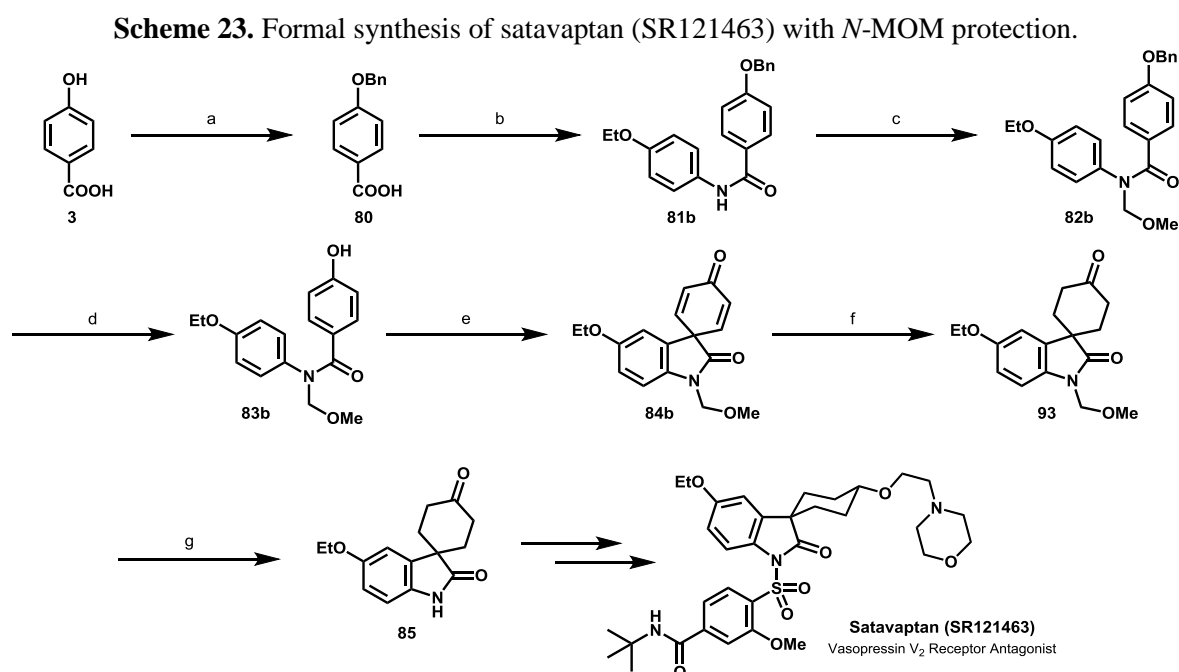


Figure 20. Reaction mechanism of compound **96**.

2-ニトロベンジル基の脱保護によって目的とする化合物 **95** は得られなかったが、MOM 基及び MPM 基の脱保護では、どちらの保護基からでも目的化合物 **85** が得られた。この結果のうち、本研究の目的とする「穏やかで簡便な条件による脱保護」が達成できたのは MOM 基であると言える。以上の結果から、化合物 **3** から **85** までの合成経路をまとめると、全 7 工程、総収率 59% であり、超原子価ヨウ素試薬を用いた環化反応を生物活性物質の合成に応用することに成功した⁷⁷ (Scheme 23)。



Reagents and conditions; (a) 1) benzyl bromide, K_2CO_3 , DMF, room temperature, 1 h, 2) NaOH, MeOH, H_2O , $70\text{ }^\circ\text{C}$, 15 h, > 99%; (b) 1) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2 , room temperature, 1 h, 2) *p*-phenetidine, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 91%; (c) MOMCl, NaH, TBAB, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ room temperature, 16 h, 93%; (d) H_2 , 10% Pd/C, EtOAc, room temperature, 15 h, 96%; (e) PIFA, HFIP, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 min, 97%; (f) H_2 , Pd/C, EtOAc, room temperature, 1 h, > 99%; (g) 1) TMSCl, NaI, CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ room temperature, 3 h; 2) Et_3N , MeOH, $55\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 75%.

第三章 小括

本章では、超原子価ヨウ素試薬による酸化的脱芳香化反応を生物活性物質である satavaptan の形式的全合成に応用した。第二章で見出した、脱保護容易な保護基であるメトキシメチル基に加え、構造最適化計算によりシス体が安定であったベンジル基の誘導体であり、脱保護容易な 2-ニトロベンジル基及び 4-メトキシベンジル基を有するスピロオキシインドール誘導体を合成し、脱保護を検討した。

メトキシメチル基の脱保護は 2 種類の条件を検討し、いずれも穏やかな条件にて、収率 65-75% で satavaptan の重要合成中間体 **85** を合成することができた。

2-ニトロベンジル基及び、4-メトキシベンジル基を有するものについては、どちらも収率良くスピロオキシインドール誘導体を合成できた。4-メトキシベンジル基は脱保護によって、化合物 **85** を得られたが、2-ニトロベンジル基を有するものから、目的とする脱保護体 **95** は得られず、ラクタム環の開裂反応が進行することによって化合物 **96** が得られた。

以上の脱保護反応の結果をまとめると、穏やかで簡便な条件による脱保護が達成できたのはメトキシメチル基となり、これを導入して satavaptan の形式的全合成を全 7 工程、総収率 59% で達成し、大量合成を行うことができる合成ルートを確立した。

この結果から、超原子価ヨウ素試薬を用いた酸化的脱芳香化反応を生物活性物質の合成に応用することができた。

結論

超原子価ヨウ素試薬を用いた、酸化的脱芳香化反応を利用することで、*N*-アシルベンズアミド誘導体及び、ベンズアニリド誘導体から privileged structure となる 2-azaspiro[4.5]decane 骨格の効率的な合成法を確立した。

高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算による解析では、第一章における *N*-アシルベンズアミド誘導体の環化反応ではフェノキセニウムイオン中間体から生じるカチオン環化体の安定性が重要であると計算された。その結果に基づいて検討を行ったところ、目的とする 2-アザスピロ環化合物が得られ、さらに、計算通りのカチオン中間体を經由して反応が進行していることを明らかにした。このことから、計算結果が反応と高い相関があることと、反応の予測に利用できることを明らかにした。また、第二章のスピロオキシインドール類の合成では、原料となるベンズアニリド誘導体のアミドコンフォメーションが反応の収率と高い相関があることを明らかにした。

生物活性物質への応用として、MOM 基をアミド窒素上の保護基に用いることで、効率よく satavaptan の重要合成中間体を合成することができ、本反応を形式的全合成の形で生物活性物質の合成への応用を達成した。

謝辞

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました城西大学大学院薬学研究科医薬品化学講座 教授 坂本 武史 先生に心より深く感謝いたします。

また、数々の有益かつ適切なお助言、ご指導を賜りました城西大学薬学部薬学科医薬品化学研究室 助教 高山 淳 先生に心より感謝申し上げます。

本研究の遂行に当たり、終始貴重なお助言を賜りました城西大学大学院薬学研究科生物有機化学講座 教授 杉田 義昭 先生、薬品作用学講座 教授 岡崎 真理 先生に深謝の意を表します。

本論文作成、学位論文審査にあたり、ご教授とご校閲を賜りました城西大学大学院薬学研究科 生体分析化学講座 教授 古地 壯光 先生、有機薬化学講座 教授 山ノ井 孝 先生、機能性食品科学講座 教授 古旗 賢二 先生に感謝の意を表します。

本研究の構造最適化計算を行っていただいた城西大学理学部化学科情報科学研究室 教授 寺前 裕之 先生に心より感謝申し上げます。

本研究の遂行にあたり、城西大学薬学部医薬品化学研究室 助手 玄 美燕 先生、医薬品化学研究室の皆様には、多くのお助言と有機合成実験のご協力をいただきました。深く感謝いたします。また、NMR スペクトル、MS スペクトル、元素分析の測定を行ってくださいました城西大学機器分析センターの皆様には感謝申し上げます。

最後に、大学院への進学を快諾し、ここまで支えてくれた家族に深く感謝いたします。

実験の部

化合物合成

試薬及び溶媒は市販品を精製することなく使用し、特に記載しない限り、単離した化合物の収率を記載した。カラムクロマトグラフィーによる精製、分離にはシリカゲル (mesh 40-50 μm) を用いた。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定は、Varian NMR system 700 及び、Varian 400-MR を用いて測定し、 ^1H NMR スペクトルは 700 MHz 及び 400 MHz、 ^{13}C NMR スペクトルは 175 MHz 及び 100 MHz、 ^{19}F NMR スペクトルは 376 MHz で測定した。重クロロホルム溶媒の場合はテトラメチルシラン、重メタノール溶媒の場合はメタノール、重ジメチルスルホキシド溶媒の場合はジメチルスルホキシドを内部標準として測定し、ppm 単位で記載した。赤外吸収 (IR) スペクトルの測定は、島津製作所フーリエ変換赤外分光光度計 IRAffinity-1 を用いて測定した。質量スペクトルは、日本電子高分解能磁場セクター型質量分析装置 JMS-700 を用いて測定した。元素分析は、有機化合物構造解析システム (CHN コーダー MT-6) を用い、融点は微量融点測定装置を用いて測定した。

本研究で合成した化合物のうち、4-acetoxybenzoic acid (**4**), *N*-prenylmethylamine (**20**), 3-bromo-1-methylcyclohexene (**32**), 4-acetoxy-2,6-dimethylbenzaldehyde (**44a**), 4-acetoxy-3,5-dimethoxybenzoic acid (**46b**), 4-acetoxy-2,6-dimethyl-benzoic acid (**46d**), *N*-benzylphenetidine (**56**), *tert*-butyl(dimethyl)-silyl 4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]benzoate (**57**), *N*-(4-ethoxyphenyl)formamide (**69**), *N*-methylphenetidine (**70**), 4-(benzyloxy)benzoic acid (**80**), *N*-(2-nitrobenzyl)aniline (**86**) は文献既知の方法に従って合成した。また、それぞれの原料となる化合物、4-hydroxybenzoic acid (**3**), *N*-methyltrifluoroacetamide (**18**), 3-methyl-2-cyclohexen-1-ol (**31**), 4-hydroxy-2,6-dimethylbenzaldehyde (**43a**), 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyde (**43b**), *p*-phenetidine (**55**), aniline (**72**), *N*-benzylaniline (**73**) は市販のものを使用した。

第一章

4-Acetoxy-2,6-dimethoxybenzaldehyde (44b). 4-Hydroxy-2,6-dimethoxybenzaldehyde **43b** (690 mg, 3.79 mmol), Ac_2O (0.95 mL, 9.47 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) に、pyridine (0.77 mL, 9.47 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。次いで、 CH_2Cl_2 (20 mL) で希釈し、10% HCl (30 mL x 1)、飽和食塩水 (50 mL x 1) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **44b** (820 mg, 97%) を得た。白色結晶。mp. 61-64 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.43 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 188.2, 168.5, 163.0, 156.7, 112.0, 98.0, 56.2, 21.1; IR (KBr) 3016, 2947, 2885, 2846, 2792, 1759, 1689, 1589, 1465, 1411, 1318, 1203, 1134, 1018 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$ 224.0685, Found 224.0680; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 58.93; H, 5.39. Found: C, 58.84; H, 5.38.

4-Acetoxy-3,5-dimethylbenzoic acid (46a). 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzoic acid **45a** (2.00 g, 12.04 mmol), Ac_2O (2.20 mL, 24.07 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (15 mL) に、pyridine (1.95 mL, 24.07 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで、 CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、10% HCl (35 mL x 1)、飽和食塩水 (50 mL x 1) で

洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧留去後、析出した結晶を EtOAc で再結晶し、化合物 **46a** (2.17 g, 76%) を得た。白色結晶。mp. 199-205 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.64 (br s, 1H), 7.84 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 168.2, 152.7, 130.8, 130.7, 126.7, 20.4, 16.3; IR (KBr) 2985, 2924, 2870, 2831, 2723, 2630, 2561, 2499, 1766, 1689, 1604, 1442, 1327, 1219, 1172 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₁H₁₂O₄ 208.0736, Found 208.0731.

4-Acetoxy-3,5-dichlorobenzoic acid (46c). 4-Hydroxy-3,5-dichlorobenzoic acid **45c** (2.50 g, 12.08 mmol), Ac₂O (3.0 mL, 30.19 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (15 mL) に、pyridine (2.4 mL, 30.19 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。次いで、CH₂Cl₂ (30 mL) で希釈し、10% HCl (35 mL x 1)、飽和食塩水 (50 mL x 1) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧留去後、析出した結晶を EtOAc - Hexane で再結晶し、化合物 **46c** (1.85 g, 62%) を得た。白色結晶。mp. 180-183 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (br s, 1H), 8.11 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 166.7, 148.5, 130.4, 129.6, 128.4, 20.2; IR (KBr) 3086, 2962, 2823, 2654, 2561, 1782, 1697, 1566, 1419, 1373, 1296, 1188, 1149 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₉H₆Cl₂O₄ 247.9643, Found 247.9637; Elemental Anal. Calcd for C₉H₆Cl₂O₄: C, 43.40; H, 2.43. Found: C, 43.27; H, 2.35.

4-Acetoxy-2,6-dimethoxybenzoic acid (46e). 4-アセトキシベンズアルデヒド体 **44b** (100 mg, 0.45 mmol), CuCl (2.2 mg, 0.022 mmol) の CH₃CN 溶液 (3 mL) に、*tert*-butyl hydroperoxide (0.061 mL, 0.45 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、EtOAc (20 mL) で希釈し、H₂O (10 mL x 1) で洗浄した。次いで、有機層を飽和 NaHCO₃ 水 (20 mL x 2) で抽出し、飽和 NaHCO₃ 水層に 10% HCl (100 mL) を加え pH = 1 にした後、EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。溶媒を減圧留去し、化合物 **46e** (99 mg, 92%) を得た。無色結晶。mp. 152-153 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 169.0, 158.4, 153.6, 109.2, 98.3, 56.2, 21.1; IR (KBr) 3016, 1759, 1697, 1604, 1465, 1411, 1219, 1134 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₁H₁₂O₆ 240.0634, Found 240.0637; Elemental Anal. Calcd for C₁₁H₁₂O₆: C, 55.00; H, 5.04. Found: C, 54.73; H, 4.78.

Amidation (一般操作法).

安息香酸誘導体 (1.0 等量)、DMF (数滴) を含む CH₂Cl₂ 混合溶液に、oxalyl chloride (1.0-1.1 等量) を加え、塩化カルシウム管を装着し室温で攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、EtOAc で希釈した。この溶液を、氷冷した MeONH₂ · HCl (1.5 等量)、K₂CO₃ (2.0 等量) を含む EtOAc - H₂O (5 : 1) 溶液へゆっくり加えた後、氷冷から室温で攪拌した。反応終了後、EtOAc で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

4-Acetoxy-N-methoxybenzamide (5). 4-アセトキシ安息香酸体 **4** (3.00 g, 16.65 mmol), DMF (10 滴), oxalyl chloride (1.80 mL, 20.95 mmol), CH₂Cl₂ (20 mL) を用いて塩化アシルを調整した後、MeONH₂ · HCl (1.67 g, 20.00 mmol), K₂CO₃ (4.61 g, 33.35 mmol), EtOAc - H₂O (5 : 1) (30 mL) 溶液を用い、一般操作法に従っ

て合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、析出した結晶をEtOAcで再結晶し、化合物 **5** (3.41 g, 98%) を得た。白色結晶。mp. 115-119 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 165.8, 153.4, 129.4, 128.6, 121.9, 64.5, 21.1; IR (KBr) 3147, 3136, 3062, 3049, 2976, 2937, 2819, 1755, 1643, 1606, 1529, 1500, 1319, 1193, 1168 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₀H₁₁NO₄ 209.0688, Found 209.0689; Elemental Anal. Calcd for C₁₀H₁₁NO₄: C, 57.41; H, 5.30; N, 6.70. Found: C, 57.57; H, 5.13; N, 6.70.

4-Acetoxy-N-methyl-N-(prop-2-en-1-yl)benzamide (7). 4-アセトキシ安息香酸体 **4** (760 mg, 4.22 mmol), DMF (6 滴) を含む CH₂Cl₂ (10 mL) 混合溶液に、oxalyl chloride (0.40 mL, 4.64 mmol) を加え、塩化カルシウム管を装着し室温 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈した。この溶液を氷冷した *N*-allylmethylamine (0.40 mL, 4.22 mmol)、Et₃N (1.75 mL, 12.65 mmol) を含む CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液へゆっくり加えた後、氷冷から室温に戻し、5 時間攪拌した。反応終了後、CH₂Cl₂ (30 mL x 2) で抽出し、有機層を 10% HCl (50 mL x 1)、飽和食塩水 (50 mL x 1) で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **7** (997 mg, >99%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.85 (br s, 0.5H), 5.76 (br s, 0.5H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.15 (br s, 0.8H), 3.88 (br s, 1.2H), 3.05 (br s, 1.8H), 2.94 (br s, 1.2H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 170.7, 169.4, 151.8, 133.9, 133.1, 132.7, 128.6, 128.2, 122.0, 121.9, 121.7, 121.4, 121.3, 117.8, 117.5, 53.8, 49.9, 36.9, 21.0; IR (neat) 2924, 1759, 1635, 1396, 1373, 1195 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₅NO₃ 233.1052, Found 233.1052.

4-Acetoxy-N-Methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzamide (21). 4-アセトキシ安息香酸体 **4** (4.25 g, 23.61 mmol), DMF (12 滴) を含む CH₂Cl₂ (30 mL) 混合溶液に、oxalyl chloride (2.23 mL, 25.97 mmol) を加え、塩化カルシウム管を装着し室温 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、CH₂Cl₂ (30 mL) で希釈した。この溶液を、氷冷した *N*-prenylmethylamine **20** (crude product, 15.74 mmol) の Et₂O (70 mL) 溶液、Et₃N (9.80 mL, 70.83 mmol) を含む CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液へゆっくり加えた後、氷冷から室温に戻し、1.5 時間攪拌した。反応終了後、CH₂Cl₂ (100 mL x 2) で抽出し、有機層を 10% HCl (60 mL x 1)、飽和食塩水 (70 mL x 1) で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 **21** (2.00 g, 48%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.26 (br s, 0.5H), 5.15 (br s, 0.5H), 4.14 (br s, 0.9H), 3.84 (br s, 1.1H), 3.02 (br s, 2H), 2.90 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.75 (br s, 4.5H), 1.52 (br s, 1.5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 151.2, 135.8, 128.3, 128.1, 121.5, 119.2, 119.0, 65.6, 49.2, 44.7, 32.3, 25.5, 21.0, 17.6, 15.0; IR (neat) 2978, 2931, 1759, 1627, 1481, 1442, 1404, 1373, 1195 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₉NO₃ 261.1365, Found 261.1356.

4-Acetoxy-N-methoxy-3,5-dimethylbenzamide (47a). 4-アセトキシ安息香酸体 **46a** (1.00 g, 4.80 mmol), DMF (10 滴), oxalyl chloride (0.45 mL, 5.28 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL) を用いて室温で 3 時間攪拌し、塩化ア

シルを調製した後、 $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (602 mg, 7.21 mmol), K_2CO_3 (1.32 g, 9.61 mmol), $\text{EtOAc} - \text{H}_2\text{O}$ (5 : 1) (20 mL) 溶液を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去後、析出した結晶を $\text{EtOAc} - \text{Hexane}$ で再結晶し、化合物 **47a** (1.00 g, 87%) を得た。白色結晶。mp. 153-156 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 151.1, 131.0, 129.4, 127.5, 64.5, 20.4, 16.3; IR (KBr) 3201, 2980, 2937, 2360, 2331, 1749, 1647, 1521, 1226 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 237.1001, Found 237.0996; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 60.75; H, 6.37; N, 5.90. Found: C, 60.63; H, 6.30; N, 5.94.

4-Acetoxy-N,3,5-trimethoxybenzamide (47b). 4-アセトキシ安息香酸体 **46b** (500 mg, 2.08 mmol), DMF (5 滴), oxalyl chloride (0.29 mL, 2.29 mmol), CH_2Cl_2 (10 mL) を用いて室温で 1 時間攪拌し、塩化アシルを調製した後、 $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (261 mg, 3.12 mmol), K_2CO_3 (575 mg, 4.16 mmol), $\text{EtOAc} - \text{H}_2\text{O}$ (5 : 1) (24 mL) 溶液を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去後、析出した結晶を $\text{EtOAc} - \text{Hexane}$ で再結晶し、化合物 **47b** (460 mg, 82%) を得た。白色結晶。mp. 157-160 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (br s, 1H), 6.93 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 2.36 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 165.6, 152.0, 131.1, 130.0, 103.7, 64.3, 56.2, 20.5; IR (KBr) 3116, 2939, 2870, 1766, 1643, 1597, 1458, 1350, 1195, 1134 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ 269.0899, Found 269.0898; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C, 53.53; H, 5.62; N, 5.20. Found: C, 53.38; H, 5.55; N, 5.24.

4-Acetoxy-3,5-dichloro-N-Methoxybenzamide (47c). 4-アセトキシ安息香酸体 **46c** (1.52 g, 6.01 mmol), DMF (10 滴), oxalyl chloride (0.58 mL, 6.73 mmol), CH_2Cl_2 (15 mL) を用いて室温で 2.5 時間攪拌し、塩化アシルを調製した後、 $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (766 mg, 9.18 mmol), K_2CO_3 (1.69 g, 12.24 mmol), $\text{EtOAc} - \text{H}_2\text{O}$ (5 : 1) (35 mL) 溶液を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 2) で精製し、化合物 **47c** (1.56 g, 92%) を得た。白色結晶。mp. 134-135 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (br s, 1H), 7.76 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 163.4, 146.7, 131.0, 129.4, 127.6, 64.4, 20.2; IR (KBr) 3217, 3167, 3082, 3008, 2972, 2933, 1774, 1660, 1568, 1506, 1463, 1373, 1309, 1197, 1184 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4$ 276.9909, Found 276.9905; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 43.19; H, 3.26; N, 5.04. Found: C, 43.24; H, 3.20; N, 5.03.

4-Acetoxy-N-methoxy-2,6-dimethylbenzamide (47d). 4-アセトキシ安息香酸体 **46d** (1.50 g, 7.20 mmol), DMF (10 滴), oxalyl chloride (0.68 mL, 7.92 mmol), CH_2Cl_2 (8 mL) を用いて室温で 3.5 時間攪拌し、塩化アシルを調製した後、 $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (1.08 g, 12.97 mmol), K_2CO_3 (2.00 g, 14.41 mmol), $\text{EtOAc} - \text{H}_2\text{O}$ (5 : 1) (35 mL) 溶液を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 2) で精製し、化合物 **47d** (1.33 g, 78%) を得た。白色結晶。mp. 114-115 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.28 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 166.8, 151.1, 137.3, 131.1, 120.6, 64.5, 21.0, 19.0; IR (KBr) 3124, 2978, 2931, 2816, 1766, 1635, 1211 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 237.1001, Found 237.1005, Elemental Anal. Calcd for

C₁₂H₁₅NO₄: C, 60.75; H, 6.37; N, 5.90. Found: C, 60.85; H, 6.34; N, 6.04.

4-Acetoxy-*N*,2,6-trimethoxybenzamide (47e). 4-アセトキシ安息香酸体 **46e** (600 mg, 2.50 mmol), DMF (5 滴), oxalyl chloride (0.24 mL, 2.75 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL) を用いて室温で 2 時間攪拌し、塩化アシルを調製した後、MeONH₂ · HCl (313 mg, 3.75 mmol), K₂CO₃ (690 mg, 5.00 mmol), EtOAc – H₂O (17 : 1) (25 mL) 溶液を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 4) で精製し、化合物 **47e** (482 mg, 72%) を得た。白色結晶。mp. 137-139 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 163.2, 158.5, 153.4, 109.3, 98.1, 64.2, 55.9, 20.9; IR (KBr) 3203, 2974, 2939, 1753, 1668, 1597, 1458, 1220, 1132 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₂H₁₅NO₆ 269.0899, Found 269.0895; Elemental Anal. Calcd for C₁₂H₁₅NO₆: C, 53.53; H, 5.62; N, 5.20. Found: C, 53.71; H, 5.51; N, 5.41.

Allylation.

4-Acetoxy-*N*-methoxy-*N*-(prop-2-en-1-yl)benzamide (6). *N*-メトキシアミド体 **5** (1.50 g, 7.17 mmol), Cs₂CO₃ (2.80 g, 8.60 mmol) を含む CH₂Cl₂ (10 mL) 混合溶液に、allyl bromide (0.73 mL, 8.60 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で 12 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 4 : 1) で精製し、化合物 **6** (1.25g, 70%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.89-5.80 (m, 1H), 5.22 (dd, *J* = 17.2 Hz and 1.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 10.4 Hz and 1.2 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 168.2, 152.0, 131.7, 131.0, 129.3, 120.9, 118.0, 61.6, 49.3, 20.7; IR (neat) 2981, 2935, 1768, 1643, 1633, 1602, 1504 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₅NO₄ 249.1001, Found 249.0995.

4-Acetoxy-*N*-(but-2-en-1-yl)-*N*-methoxybenzamide (10). *N*-メトキシアミド体 **5** (628 mg, 3.00 mmol), Cs₂CO₃ (1.18 g, 3.62 mmol) を含む CH₂Cl₂ (10 mL) 混合溶液に、crotyl bromide (0.37 mL, 3.60 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で 24 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **10** (606 mg, 77%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.78-5.73 (m, 1H), 5.64-5.58 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.2, 152.1, 131.4, 129.9, 129.5, 124.5, 121.0, 61.8, 61.8, 20.9, 17.5; IR (neat) 2937, 1759, 1645 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₄H₁₇NO₄ 263.1158, Found 263.1157.

4-Acetoxy-*N*-methoxy-*N*-(2-methylprop-2-en-1-yl)benzamide (11). *N*-メトキシアミド体 **5** (840 mg, 4.02 mmol), Cs₂CO₃ (1.57 g, 4.82 mmol) を含む CH₂Cl₂ (5 mL) 混合溶液に、3-bromo-2-methylpropene (0.48 mL, 4.76 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で 12 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製

し、化合物 **11** (647 mg, 61%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.77 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 168.4, 152.2, 139.8, 131.3, 129.7, 121.1, 113.4, 61.5, 51.9, 21.0, 19.9; IR (neat) 2974, 2935, 1759, 1645 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₄H₁₇NO₄ 263.1158, Found 263.1151.

4-Acetoxy-*N*-methoxy-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzamide (13). *N*-メトキシアミド体 **5** (8.00 g, 38.24 mmol), Cs₂CO₃ (18.70 g, 57.36 mmol) を含む CH₂Cl₂ (30 mL) 混合溶液に、1-bromo-3-methyl-2-butene (6.70 mL, 37.36 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で 24 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **13** (8.40 g, 79%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.36 (tt, *J* = 7.1 Hz and 1.4 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 168.5, 152.2, 137.0, 131.7, 129.7, 121.1, 118.2, 62.0, 25.7, 21.1, 17.9; IR (neat) 2972, 2935, 1768, 1643, 1633, 1604 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₉NO₄ 277.1314, Found 277.1304.

4-Acetoxy-*N*-methoxy-*N*-[(*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]benzamide (28). *N*-メトキシアミド体 **5** (800 mg, 3.83 mmol), Cs₂CO₃ (1.75 g, 5.36 mmol) を含む CH₂Cl₂ (15 mL) 混合溶液に、3-bromo-1-phenyl-1-propene (0.80 mL, 5.36 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 4 : 1) で精製し、化合物 **28** (1.02 g, 82%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.33 (dt, *J* = 16.0 and 6.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 6.4 and 0.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 168.6, 152.4, 136.3, 133.8, 131.4, 129.9, 128.6, 127.9, 126.5, 123.2, 121.2, 62.3, 49.4, 21.2; IR (neat) 3026, 2935, 1759, 1645 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₉H₁₉NO₄ 325.1314, Found 325.1293.

4-Acetoxy-*N*-[(*2E*)-3-chlorobut-2-en-1-yl]-*N*-methoxybenzamide (29). *N*-メトキシアミド体 **5** (200 mg, 0.96 mmol), Cs₂CO₃ (467 mg, 1.43 mmol) を含む CH₂Cl₂ (6 mL) 混合溶液に、1,3-dichloro-2-butene (0.21 mL, 1.91 mmol) を加え、アルゴン気流下、加熱還流で 10 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 4 : 1) で精製し、化合物 **29** (89 mg, 31%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.71 (dt, *J* = 6.5 and 1.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 6.4 and 0.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 168.8, 152.5, 134.3, 131.2, 129.9, 121.2, 120.0, 61.9, 45.2, 26.2, 21.1; IR (neat) 2939, 1759, 1643, 1195 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₄H₁₆ClNO₄ 297.0768, Found 297.0760.

4-Acetoxy-*N*-(cyclohex-2-en-1-yl)-*N*-methoxybenzamide (30). *N*-メトキシアミド体 **5** (1.50 g, 7.17 mmol), Cs₂CO₃ (2.80 g, 8.60 mmol) を含む CH₂Cl₂ (15 mL) 混合溶液を氷冷し、そこへ、3-bromocyclohexene (0.99 mL, 8.60 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温に戻して 18 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **30** (1.27 g, 61%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.98-5.93 (m, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.2 and 2.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.17-1.85 (m, 5H), 1.71-1.60 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 169.0, 152.2, 132.3, 131.7, 129.5, 126.6, 121.3, 64.5, 55.5, 26.5, 24.4, 21.2, 21.1; IR (neat) 2939, 1759, 1643, 1373, 1195 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₆H₁₉NO₄ 289.1314, Found 289.1313.

4-Acetoxy-*N*-methoxy-*N*-(3-methylcyclohex-2-en-1-yl)benzamide (33). 3-methyl-2-cyclohexen-1-ol (0.60 mL, 5.35 mmol) の Et₂O (5 mL) 混合溶液に、PBr₃ (0.87 mL, 3.21 mmol) を氷冷下でゆっくり加え、アルゴン気流下、2 時間攪拌した。反応終了後、後処理及び溶媒の減圧留去をせずに crude product として化合物 **32** を得た。

N-メトキシアミド体 **5** (750 mg, 3.58 mmol), Cs₂CO₃ (2.61 g, 8.03 mmol) を含む CH₂Cl₂ (10 mL) 混合溶液を氷冷し、そこへ、前もって調整した化合物 **32** の Et₂O 溶液 (5 mL, 5.35 mmol) をゆっくり加え、アルゴン気流下、室温に戻して 36 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **33** (714 mg, 66%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.65-1.59 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 169.0, 152.2, 139.4, 132.5, 129.5, 121.3, 120.7, 64.5, 56.1, 29.4, 26.3, 23.8, 21.3, 21.2; IR (neat) 2939, 1766, 1728, 1643, 1195 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₁NO₄ 303.1471, Found 303.1454.

4-Acetoxy-*N*-methoxy-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3,5-dimethylbenzamide (48a). *N*-メトキシアミド体 **47a** (750 mg, 3.16 mmol), Cs₂CO₃ (1.55 g, 4.74 mmol) を含む CH₂Cl₂ (15 mL) 混合溶液に、1-bromo-3-methyl-2-butene (0.56 mL, 4.74 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で 3 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **48a** (859 mg, 89%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, 2H), 5.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.77 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 168.3, 149.9, 137.0, 131.9, 130.1, 128.5, 118.4, 62.0, 25.7, 20.4, 17.9, 16.3; IR (neat) 2970, 2931, 1759, 1643, 1435, 1373, 1180 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₃NO₄ 305.1627, Found 305.1630.

4-Acetoxy-*N*,3,5-trimethoxy-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzamide (48b). *N*-メトキシアミド体 **47b** (350 mg, 1.33 mmol), Cs₂CO₃ (635 mg, 1.95 mmol) を含む CH₂Cl₂ (5 mL) 混合溶液に、1-bromo-3-methyl-2-butene

(0.23 mL, 1.95 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で4時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **48b** (410 mg, 94%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (s, 3H), 5.38 (tt, *J* = 6.8 and 1.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 168.3, 151.8, 137.1, 132.2, 130.5, 118.3, 105.3, 62.2, 56.3, 45.6, 25.8, 20.4, 17.9; IR (neat) 2939, 1766, 1643, 1597, 1411, 1180, 1134 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₃NO₆ 337.1525, Found 337.1523.

4-Acetoxy-3,5-dichloro-*N*-methoxy-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzamide (48c). *N*-メトキシアミド体 **47c** (1.30 g, 4.68 mmol), Cs₂CO₃ (2.28 g, 7.01 mmol) を含む CH₂Cl₂ (10 mL) 混合溶液に、1-bromo-3-methyl-2-butene (0.82 mL, 7.01 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で7時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 7 : 1) で精製し、化合物 **48c** (1.34 g, 94%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 2H), 5.36 (tt, *J* = 7.2 and 2.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.73 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 165.8, 145.6, 137.7, 133.3, 128.8, 128.7, 117.7, 62.4, 44.7, 25.8, 20.2, 17.9; IR (neat) 2931, 1782, 1651, 1188 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₇Cl₂NO₄ 345.0535, Found 345.0535.

4-Acetoxy-*N*-methoxy-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2,6-dimethylbenzamide (48d). *N*-メトキシアミド体 **47d** (1.10 g, 4.64 mmol), Cs₂CO₃ (2.26 g, 6.95 mmol) を含む CH₂Cl₂ (8 mL) 混合溶液に、1-bromo-3-methyl-2-butene (0.82 mL, 6.95 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で15時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **48d** (1.25 g, 88%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.42-5.37 (m, 0.6H), 5.25-5.22 (m, 0.4H), 4.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.2H), 3.93 (s, 1.2H), 3.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.8H), 3.37 (s, 1.8H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 6.5H), 1.77 (s, 4H), 1.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1.5H), 1.38 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 169.2, 169.2, 166.1, 150.7, 150.3, 137.5, 137.2, 136.0, 135.9, 133.3, 132.8, 120.6, 120.0, 117.9, 117.6, 62.0, 61.8, 47.4, 43.2, 25.7, 25.6, 21.1, 21.1, 19.2, 19.0, 18.0, 17.4; IR (neat) 2978, 2931, 1759, 1651, 1442, 1373, 1203 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₃NO₄ 305.1627, Found 305.1634.

4-Acetoxy-*N*,2,6-trimethoxy-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzamide (48e). *N*-メトキシアミド体 **47e** (1.31 g, 4.87 mmol), Cs₂CO₃ (2.38 g, 7.31 mmol) を含む CH₂Cl₂ (15 mL) 混合溶液に、1-bromo-3-methyl-2-butene (1.10 mL, 7.31 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で36時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **48e** (891 mg, 54%) を得た。無色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (s, 1.3H), 6.31 (s, 0.7H), 5.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 0.6H), 5.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 0.4H), 4.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.3H), 3.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.7H), 3.88 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.66 (s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 166.8, 157.3, 157.0, 153.0, 152.4, 136.6, 136.1, 118.8, 118.6, 98.1, 62.3, 61.9, 56.1, 55.9, 47.5, 43.4, 25.8, 21.2, 17.9, 17.4; IR (neat) 2939, 1766, 1658, 1604, 1458, 1411, 1203, 1134 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ 337.1525, Found 337.1513.

Deprotection of acetyl group (一般操作法).

4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 (1.0 等量) を含む MeOH 混合溶液に、 K_2CO_3 (1.0 - 1.5 等量) を加え、室温で攪拌した。反応終了後、EtOAc で希釈し、10% HCl を加え EtOAc で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

4-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-(prop-2-en-1-yl)benzamide (1). 4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 **6** (1.11 g, 4.44 mmol), K_2CO_3 (1.84 g, 13.32 mmol), MeOH (10 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **1** (715 mg, 78%) を得た。白色結晶。mp. 132-135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.01-5.91 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 17.2 Hz and 1.5 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 10.4 Hz and 1.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 159.0, 132.0, 130.6, 124.9, 118.5, 115.1, 62.0, 50.3; IR (KBr) 3527, 3421, 3161, 1616, 1570 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 207.0895, Found 207.0887; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76. Found: C, 63.70; H, 6.22; N, 6.73.

4-Hydroxy-*N*-methyl-*N*-(prop-2-en-1-yl)benzamide (2). 4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 **7** (500 mg, 2.14 mmol), K_2CO_3 (444 mg, 3.22 mmol), MeOH (5 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、析出した結晶を EtOAc で再結晶し、化合物 **2** (336 mg, 82%) を得た。白色結晶。mp. 115-116 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.80 (br s, 1H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.14 (br s, 0.9H), 3.92 (br s, 1.1H), 3.04 (br s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 172.4, 158.8, 132.9, 132.4, 129.0, 128.5, 126.0, 117.7, 115.4, 51.4, 50.5, 37.4; IR (KBr) 3055, 3008, 2931, 2792, 1612, 1573, 1473, 1435, 1280, 1226 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 191.0946, Found 191.0947; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Found: C, 69.36; H, 6.77; N, 7.42.

***N*-(But-2-en-1-yl)-4-hydroxy-*N*-methoxybenzamide (8).** 4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 **10** (364 mg, 1.38 mmol), K_2CO_3 (191 mg, 1.38 mmol), MeOH (4 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **8** (264 mg, 86%) を得た。白色結晶。mp. 100 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 4.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 159.6, 130.3, 130.2, 128.7, 124.4, 115.1, 61.9, 17.7; IR (KBr) 3140, 3008, 2939, 2893, 2808, 1589, 1442, 1280, 1242 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

221.1052 Found 221.1052; Elemental Anal. Calcd for C₁₂H₁₅NO₃: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33. Found: C, 65.25; H, 6.78; N, 6.30.

4-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-(2-methylprop-2-en-1-yl)benzamide (9). 4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 **11** (647 mg, 2.64 mmol), K₂CO₃ (340 mg, 2.46 mmol), MeOH (4 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **9** (544 mg, 91%) を得た。白色結晶。mp. 96-97 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.78 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 159.4, 139.8, 130.5, 124.3, 115.1, 113.6, 61.5, 52.7, 20.0; IR (KBr) 3170, 2947, 2800, 1612, 1581, 1442, 1280, 1234 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₂H₁₅NO₃ 221.1052 Found 221.1047; Elemental Anal. Calcd for C₁₂H₁₅NO₃: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33. Found: C, 65.42; H, 6.78; N, 6.30.

4-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzamide (12). 4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 **13** (278 mg, 1.00 mmol), K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol), MeOH (16 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **12** (118 mg, 95%) を得た。白色結晶。mp. 81-83 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.36 (tt, *J* = 6.8 Hz and 1.4 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 159.5, 137.2, 130.4, 124.4, 118.1, 115.2, 61.9, 46.0, 25.7, 17.9; IR (KBr) 3124, 2985, 2966, 1616, 1589 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₇NO₃ 235.1208, Found 235.1170; Elemental Anal. Calcd for C₁₃H₁₇NO₃: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95. Found: C, 66.19; H, 7.24; N, 5.93.

4-Hydroxy-*N*-methyl-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzamide (16). 4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 **21** (440 mg, 1.68 mmol), K₂CO₃ (350 mg, 2.52 mmol), MeOH (15 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **16** (339 mg, 92%) を得た。白色結晶。mp. 138-140 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.25 (br s, 0.5H), 5.18 (br s, 0.5H), 4.14 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.94 (br s, 1H), 1.75 (br s, 4.5H), 1.53 (br s, 1.5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 158.6, 136.7, 128.8, 126.3, 119.3, 119.0, 115.4, 49.8, 45.3, 37.2, 32.9, 25.7, 17.9; IR (KBr) 3047, 2978, 2877, 2792, 2677, 1612, 1566, 1435, 1242 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₇NO₂ 219.1259, Found 219.1263.

4-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-[(2*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl]benzamide (24). 4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 **28** (2.71 g, 8.32 mmol), K₂CO₃ (1.15 mg, 8.32 mmol), MeOH (30 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **24** (2.31 g, 98%) を得た。淡黄色結晶。mp. 95-97 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz,

2H), 6.64 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.33 (dt, $J = 15.6$ and 6.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 6.4$ and 1.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 159.0, 136.3, 133.8, 130.7, 128.6, 127.9, 126.5, 125.0, 123.2, 115.1, 62.2, 50.0; IR (KBr) 3138, 1606, 1573 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 283.1208, Found 283.1195; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94. Found: C, 71.82; H, 5.96; N, 4.93.

***N*-(2*EZ*)-3-Chlorobut-2-en-1-yl]-4-hydroxy-*N*-methoxybenzamide (25).** 4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 **29** (450 mg, 1.51 mmol), K_2CO_3 (313 mg, 2.27 mmol), MeOH (5 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **25** (338 mg, 88%) を得た。白色結晶。mp. 78 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.71 (dt, $J = 6.3$ and 1.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 6.3$ and 1.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 159.3, 134.3, 130.7, 124.3, 119.9, 115.2, 61.8, 45.9, 26.2; IR (KBr) 3147, 2985, 2947, 1612, 1589, 1427, 1280, 1242, 1165 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ 255.0662, Found 255.0664; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$: C, 56.37; H, 5.52; N, 5.48. Found: C, 56.47; H, 5.57; N, 5.57.

***N*-(Cyclohex-2-en-1-yl)-4-hydroxy-*N*-methoxybenzamide (26).** 4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 **30** (833 mg, 2.88 mmol), K_2CO_3 (1.40 g, 10.10 mmol), MeOH (15 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **26** (608 mg, 85%) を得た。白色結晶。mp. 109-111 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.97-5.92 (m, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.4$ and 2.0 Hz, 1H), 4.95 (br d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.15-1.83 (m, 5H), 1.67-1.56 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 159.4, 131.8, 130.2, 126.5, 125.0, 115.3, 64.3, 56.3, 26.5, 24.3, 21.1; IR (KBr) 3194, 3024, 2947, 2839, 1612, 1581, 1512, 1442, 1388, 1280, 1226 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 247.1208, Found 247.1211; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66. Found: C, 67.98; H, 6.81; N, 5.65.

4-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-(3-methylcyclohex-2-en-1-yl)benzamide (27). 4-アセトキシ-*N*-アリルベンズアミド体 **33** (400 mg, 1.32 mmol), K_2CO_3 (274 mg, 1.98 mmol), MeOH (5 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **27** (294 mg, 85%) を得た。白色結晶。mp. 143-146 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.56 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 159.3, 139.5, 130.1, 125.2, 120.6, 115.2, 64.2, 56.8, 29.3, 26.2, 23.7, 21.2; IR (KBr) 3124, 2931, 2877, 1612, 1589, 1442, 1381, 1288, 1234 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 261.1365, Found 261.1369; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36. Found: C, 68.68; H, 7.38; N, 5.59.

4-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3,5-dimethylbenzamide (38). 4-アセトキシ-*N*-アリルベ

ンズアミド体 **48a** (769 mg, 2.52 mmol), K_2CO_3 (522 mg, 3.78 mmol), MeOH (5 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **38** (645 mg, 97%) を得た。無色油状物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (s, 2H), 5.49 (br s, 1H), 5.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.76 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.8, 154.6, 136.7, 129.0, 125.7, 122.8, 118.6, 61.8, 45.8, 25.7, 17.9, 15.9; IR (neat) 3333, 2970, 2931, 1620, 1604, 1442, 1396, 1195 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $C_{15}H_{21}NO_3$ 263.1521, Found 263.1525.

4-Hydroxy-N,3,5-trimethoxy-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzamide (39). 4-アセトキシ-N-アリルベンズアミド体 **48b** (2.75 g, 8.16 mmol), K_2CO_3 (1.69 g, 12.24 mmol), MeOH (10 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **39** (2.23 g, 92%) を得た。無色油状物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8, 146.3, 137.1, 136.7, 124.6, 118.5, 61.9, 56.3, 45.6, 25.7, 17.8; IR (neat) 3356, 2939, 1735, 1635, 1597, 1458, 1373, 1118 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $C_{15}H_{21}NO_5$ 295.1420, Found 295.1415.

3,5-Dichloro-4-hydroxy-N-methoxy-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzamide (40). 4-アセトキシ-N-アリルベンズアミド体 **48c** (1.31 g, 3.79 mmol), K_2CO_3 (895 mg, 6.48 mmol), MeOH (10 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **40** (1.12 g, 97%) を得た。無色油状物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 2H), 6.49 (br s, 1H), 5.36 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2, 149.9, 137.5, 129.0, 127.0, 120.8, 117.9, 62.1, 44.8, 25.7, 17.9; IR (neat) 3224, 2978, 2931, 1620, 1558, 1442, 1296, 1157 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $C_{13}H_{15}Cl_2NO_3$ 303.0429, Found 303.0421.

4-Hydroxy-N-methoxy-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2,6-dimethylbenzamide (41). 4-アセトキシ-N-アリルベンズアミド体 **48d** (1.00 g, 3.28 mmol), K_2CO_3 (679 mg, 4.91 mmol), MeOH (5 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **41** (819 mg, 95%) を得た。無色油状物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 0.5H), 7.53 (s, 0.5H), 6.38 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.41-5.37 (m, 0.5H), 5.24-5.20 (m, 0.5H), 4.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1.5H), 3.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.35 (s, 1.5H), 2.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H), 1.77 (s, 3H), 1.69 (s, 1.5H), 1.38 (s, 1.5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 168.1, 157.2, 156.6, 137.6, 137.4, 135.8, 135.7, 126.7, 126.0, 117.8, 117.5, 114.8, 114.3, 61.9, 61.6, 47.3, 43.4, 25.7, 25.6, 19.1, 18.9, 18.0, 17.5; IR (neat) 3255, 2931, 1620, 1450, 1319 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $C_{15}H_{21}NO_3$ 263.1521, Found 263.1518.

4-Hydroxy-N,2,6-trimethoxy-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzamide (42). 4-アセトキシ-N-アリルベンズアミド体 **48e** (878 mg, 2.60 mmol), K_2CO_3 (540 mg, 3.91 mmol), MeOH (10 mL) を用いて一般操作法に従っ

て合成した。溶媒を減圧留去後、析出した結晶を EtOAc - Hexane で再結晶し、化合物 **42** (560 mg, 73%) を得た。白色結晶。mp 148-152 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 0.5H), 8.74 (s, 0.5H), 6.00 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 0.5H), 5.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 0.5H), 4.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 1.5H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.44 (s, 1.5H), 1.76 (s, 1.5H), 1.73 (s, 1.5H), 1.68 (s, 1.5H), 1.47 (s, 1.5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 164.3, 160.8, 160.1, 157.5, 157.5, 136.7, 136.5, 118.3, 118.3, 104.7, 103.7, 92.1, 92.0, 62.2, 61.6, 55.5, 55.3, 47.4, 43.5, 25.6, 17.8, 17.4; IR (KBr) 3184, 2976, 2941, 1608, 1591, 1448, 1132 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₂₁NO₅ 295.1420, Found 295.1422; Elemental Anal. Calcd for C₁₅H₂₁NO₅: C, 61.00; H, 7.17; N, 4.74. Found: C, 61.28; H, 7.23; N, 4.55.

Cyclization reaction (一般操作法)

N-アリルフェノール体 (1.0 等量) を含む溶媒 (3 mL) の混合溶液を氷冷し、そこへ PIFA (1.1–1.3 等量)、を加え、5–240 分攪拌した。反応終了後、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

2-Methoxy-4-(prop-1-en-2-yl)-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (**14**),

2-(2-Methoxy-1,8-dioxo-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-4-yl)propan-2-yl trifluoroacetate (**15a**).

N-アリルフェノール体 **12** (122 mg, 0.52 mmol), PIFA (290 mg, 0.67 mmol), HFIP (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 3) で精製し、化合物 **14** (65 mg, 51%) 白色結晶、化合物 **15a** (41 mg, 21%) 無色油状物を得た。化合物 **14**; mp. 178-180 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (dd, *J* = 10.0 Hz and 3.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 10.0 Hz and 3.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 10.0 Hz and 1.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 10.0 Hz and 1.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.0, 165.0, 147.7, 141.5, 139.7, 132.4, 132.0, 113.3, 62.5, 53.5, 46.8, 45.6, 22.7; IR (KBr) 2978, 1360, 1720, 1658, 1627 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₅NO₃ 233.1052, Found 233.1054; Elemental Anal. Calcd for C₁₃H₁₅NO₃: C, 66.94; H, 6.48; N, 6.00. Found: C, 66.83; H, 6.46; N, 6.01.

化合物 **15a**; ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (dd, *J* = 10.5 Hz and 3.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.5 Hz and 3.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 10.5 Hz and 1.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 10.5 Hz and 1.4 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.54 (s, 3H); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃) δ 184.8, 163.5, 155.0 (q, *J* = 42.2 Hz, CCF₃), 147.8, 141.6, 132.9, 130.8, 114.1 (q, *J* = 285.3 Hz, CF₃), 86.5, 62.6, 53.2, 51.7, 43.2, 24.7, 23.5; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -75.5 (s); IR (KBr) 2924, 2368, 1782, 1728, 1666, 1627 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₆F₃NO₅ 347.0981, Found 347.0970.

2-Methoxy-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propan-2-yl]-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (15b**).** *N*-アリルフェノール体 **12** (107 mg, 0.45 mmol), PIFA (240 mg, 0.56 mmol), TFE (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane :

EtOAc = 1 : 3) で精製し、化合物 **14** (35 mg, 33%) 白色結晶、化合物 **15b** (63.7 mg, 45%) 無色油状物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (dd, *J* = 10.0 and 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 10.0 and 2.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 10.0 and 1.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 10.0 and 1.6 Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71-3.59 (m, 3H), 2.73 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.5, 163.9, 148.7, 143.8, 132.5, 129.2, 123.7 (q, *J* = 276.2 Hz, CF₃), 76.2, 62.2, 60.2 (q, *J* = 34.6 Hz, CH₂CF₃), 53.5, 52.1, 43.1, 24.2, 22.7; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -74.3 (t, *J* = 8.3 Hz); IR (KBr) 2978, 1720, 1666, 1620, 1404, 1280, 1149, 1111 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₈F₃NO₄ 333.1188, Found 333.1180.

2-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (22), 2-(2-Methyl-1,8-dioxo-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-4-yl)propan-2-yl trifluoroacetate (23a).

N-アリルフェノール体 **16** (100 mg, 0.46 mmol), PIFA (255 mg, 0.59 mmol), HFIP (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 3) で精製し、化合物 **22** (44 mg, 44%) 無色油状物、化合物 **23a** (11 mg, 8%) 黄色固体を得た。化合物 **22**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (dd, *J* = 10.0 and 2.8 Hz, 1H), 6.71, (dd, *J* = 10.2 and 2.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 10.0 and 2.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 10.2 and 2.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.73 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.0 and 7.6 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.4, 168.8, 149.0, 142.5, 140.4, 132.0, 131.4, 112.9, 55.7, 49.8, 49.2, 30.6, 22.7; IR (neat) 3549, 3502, 2939, 2885, 1705, 1658, 1627, 1496, 1404, 1265, 1126 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₅NO₂ 217.1103, Found 217.1105.

化合物 **23a**; mp. 80-85 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (dd, *J* = 10.2 and 3.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.2 and 3.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 10.2 and 2.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 10.2 and 2.0 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.0 and 8.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (dd, *J* = 10.0 and 8.0 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.54 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.2, 167.6, 155.1 (q, *J* = 42.0 Hz, CCF₃), 149.1, 142.4, 132.5, 130.2, 114.1 (q, *J* = 285.3 Hz, CF₃), 86.8, 55.1, 54.4, 46.7, 30.8, 24.6, 23.8; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -75.6 (s); IR (KBr) 3005, 2945, 1780, 1701, 1656, 1175 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₆F₃NO₄ 331.1031, Found 331.1027.

2-Methyl-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propan-2-yl]-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (23b). *N*-アリルフェノール体 **16** (100 mg, 0.46 mmol), PIFA (255 mg, 0.59 mmol), TFE (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 4) で精製し、化合物 **22** (13 mg, 13%) 無色油状物、化合物 **23b** (57 mg, 39%) 黄色固体を得た。mp 145-149 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (dd, *J* = 10.0 and 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 10.0 and 2.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 10.0 and 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 10.0 and 2.0 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.64 (sept, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.42 (dd, *J* = 9.8 and 8.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (dd, *J* = 10.4 and 8.0 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.9, 168.1, 150.0, 144.7, 132.1, 128.6, 123.8 (q, *J* = 276.2 Hz, CF₃), 76.0, 60.1 (q, *J* = 34.4 Hz, CH₂CF₃), 55.5, 54.8, 46.7, 30.7, 24.1, 22.9; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -74.3 (t, *J* = 8.1 Hz); IR (KBr) 2978, 2939, 2893, 1697, 1658, 1620, 1273, 1157, 1118 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for

C₁₅H₁₈F₃NO₃ 317.1239, Found 317.1240.

(2-Methoxy-1,8-dioxo-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-4-yl)(phenyl)methyl trifluoroacetate (34). *N*-アシルフェノール体 **24** (100 mg, 0.35 mmol), PIFA (197 mg, 0.46 mmol), HFIP (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane : EtOAc = 1 : 2) で精製し、化合物 **34** (38 mg, 28%) を得た。白色結晶。mp 136-138 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.26 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.87 (dd, *J* = 10.0 and 3.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 10.0 and 1.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 10.0 and 3.2 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 10.0 and 1.6 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.35 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 184.3, 164.2, 155.9 (q, *J* = 42.8 Hz, CCF₃), 144.8, 138.6, 134.0, 133.1, 132.0, 130.4, 129.0, 127.0, 114.1 (q, *J* = 284.6 Hz, CF₃), 78.7, 62.6, 51.6, 46.2, 45.4; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -75.0 (s); IR (KBr) 3437, 2978, 1786, 1724, 1668 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₉H₁₆F₃NO₅ 395.0981, Found 395.0984.

(3a*S*,4*S*,5a*R*,9a*S*)-*N*-Methoxy-4-phenyl-2,3,3a,4,5a,6-hexahydro-1*H*,7*H*-[1]benzofuro[3,3a-*c*]pyrrole-1,7-dione (37). スピロ環化体 **34** (59 mg, 0.15 mmol) を含む HFIP (2 mL) 溶液に、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応終了後、CH₂Cl₂ (10 mL x 2) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : EtOAc = 4 : 1) で精製し、化合物 **37** (16 mg, 36%) を得た。黄色固体。mp. 161-163 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 3H), 6.62 (dd, *J* = 10.0 and 1.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 9.4 and 6.4 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.7, 168.0, 142.7, 137.3, 132.0, 128.7, 128.0, 125.3, 80.6, 78.0, 62.2, 55.4, 46.4, 44.5, 39.8; IR (KBr) 2983, 1722, 1693 cm⁻¹; EIMS *m/z* (rel intensity) 299 (M⁺, 12), 268 (15), 239 (16), 193 (100), 163 (43), 134 (59), 106 (69), 91 (42), 77 (36); Elemental Anal. Calcd for C₁₇H₁₇NO₄: C, 68.22; H, 5.72; N, 4.68. Found: C, 67.99; H, 5.65; N, 4.69.

4-(1-Chloroethenyl)-2-methoxy-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (35). *N*-アシルフェノール体 **25** (100 mg, 0.39 mmol), PIFA (219 mg, 0.51 mmol), HFIP (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane : EtOAc = 1 : 2) で精製し、化合物 **35** (13 mg, 13%) を得た。黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (dd, *J* = 10.0 and 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 10.0 and 2.8 Hz, 1H), 6.52-6.46 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 2.4 and 0.8 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 184.9, 164.3, 145.8, 140.6, 136.4, 132.6, 132.5, 116.5, 62.6, 53.2, 48.2, 45.7; IR (KBr) 2939, 1735, 1658, 1627 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₂H₁₂ClNO₃ 253.0506, Found 253.0530.

1'-Methoxy-4'-methyl-3a',6',7',7a'-tetrahydro-4*H*-spiro[cyclohexa-2,5-diene-1,3'-indole]-2',4(1'*H*)-dione (36). *N*-アシルフェノール体 **27** (50 mg, 0.19 mmol), PIFA (99 mg, 0.23 mmol), HFIP (3 mL) を用い、一般操

作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 3) で精製し、化合物 **36** (24 mg, 48%) を得た。白色結晶。mp. 152-153 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 6.45-6.40 (m, 2H), 5.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.25 (br d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.47 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.0, 164.5, 149.6, 144.9, 131.9, 131.5, 130.0, 125.4, 63.0, 54.5, 52.9, 43.9, 25.7, 22.1, 21.6; IR (KBr) 2947, 1720, 1658, 1620, 1010 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₇NO₃ 259.1208, Found 259.1206.

2-Methoxy-7,9-dimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (49a),

2-(2-Methoxy-7,9-dimethyl-1,8-dioxo-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-4-yl)propan-2-yl trifluoroacetate (50a).

N-アリルフェノール体 **38** (100 mg, 0.38 mmol), PIFA (212 mg, 0.49 mmol), HFIP (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 3) で精製し、化合物 **49a** (54 mg, 55%) 黄色固体、化合物 **50a** (13 mg, 9%) 黄色固体を得た。化合物 **49a**; mp. 104-108 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.60-6.57 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.16 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 186.4, 166.5, 142.7, 140.1, 138.8, 138.4, 136.2, 113.0, 62.4, 52.9, 46.9, 45.6, 22.6, 16.5, 16.3; IR (KBr) 2976, 2643, 2920, 2887, 1716, 1707, 1664, 1629, 1448, 1024 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₉NO₃ 261.1365, Found 261.1358.

化合物 **50a**; mp. 165-167 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.73-6.72 (m, 1H), 6.50-6.49 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 10.6 and 8.2 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 186.2, 165.0, 155.2 (q, *J* = 42.5 Hz, CCF₃), 142.8, 139.3, 137.5, 136.2, 114.2 (q, *J* = 285.4 Hz, CF₃), 86.8, 62.6, 52.6, 51.7, 43.2, 24.9, 23.5, 16.4, 16.3; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -75.5 (s); IR (KBr) 3007, 2981, 2927, 2900, 2360, 2343, 1784, 1716, 1637, 1228, 1159, 1130 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₀F₃NO₅ 375.1294, Found 375.1297.

2-Methoxy-7,9-dimethyl-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propan-2-yl]-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione

(50b). *N*-アリルフェノール体 **38** (99 mg, 0.38 mmol), PIFA (211 mg, 0.49 mmol), TFE (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 3) で精製し、化合物 **49a** (22 mg, 22%) 黄色固体、化合物 **50b** (51 mg, 37%)を得た。白色結晶。mp. 176-180 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82-6.81 (m, 1H), 6.48-6.47 (m, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.4 and 8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69-3.58 (m, 3H), 2.65 (dd, *J* = 10.4 and 8.0 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 186.9, 165.4, 143.8, 138.7, 138.7, 135.8, 123.8 (q, *J* = 276.3 Hz, CF₃) 76.2, 62.2, 60.3 (q, *J* = 34.7 Hz, CH₂CF₃), 52.9, 51.9, 43.1, 24.4, 22.4, 16.4, 16.2; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -74.4 (t, *J* = 8.1 Hz); IR (KBr) 2978, 2949, 2927, 2899, 2360, 2331, 1718, 1639, 1166, 1149 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₂F₃NO₄ 361.1501, Found 361.1497; Elemental Anal. Calcd for C₁₇H₂₂F₃NO₄: C, 56.50; H, 6.14; N, 3.88. Found: C, 56.25; H, 6.10; N, 4.15.

2,7,9-Trimethoxy-4-(prop-1-en-2-yl)-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (49b),
5-[(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-yl)oxy]-2,5,7-trimethoxy-4,4-dimethyl-2,3,3a,4,4a,5-
hexahydrobenzo[1,4]cyclobuta[1,2-*c*]pyrrole-1,6-dione (51a).

N-アリルフェノール体 **39** (279 mg, 0.95 mmol), PIFA (529 mg, 1.23 mmol), HFIP (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:EtOAc:TFE = 3:3:1) で精製し、化合物 **49b** (22 mg, 17%) 無色油状物、化合物 **51a** (34mg, 8%) を得た。白色固体。化合物 **49b**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 167.2, 153.3, 152.8, 140.2, 115.5, 112.9, 108.6, 62.5, 55.5, 55.4, 50.9, 47.8, 45.5, 23.1; IR (KBr) 2939, 1712, 1666, 1620, 1273, 1111 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₉F₃NO₅ 293.1263, Found 293.1261.

化合物 **51a**; mp. 127-132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (s, 1H), 4.50 (sept, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.32 (dd, *J* = 8.2 and 4.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 184.5, 169.6, 151.1, 120.8 (q, *J* = 280.8 Hz, CF₃), 113.6, 98.9, 69.0 (quin, *J* = 33.0 Hz, CH(CF₃)₂), 62.0, 55.6, 51.9 (q, *J* = 3.3 Hz), 49.9, 44.3, 43.3, 40.1, 36.0, 26.6, 26.1; IR (KBr) 2970, 2947, 1712, 1373, 1288, 1234, 1195, 1095 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₈H₂₁F₆NO₆ 461.1273, Found 461.1265.

2,7,9-Trimethoxy-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propan-2-yl]-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (50c),
2,5,7-Trimethoxy-4,4-dimethyl-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2,3,3a,4,4a,5-hexahydrobenzo[1,4]cyclobuta[1,2-
***c*]pyrrole-1,6-dione (51b).**

N-アリルフェノール体 **39** (100 mg, 0.34 mmol), PIFA (190 mg, 0.44 mmol), TFE (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:EtOAc = 3:1 → MeOH only) で精製し、化合物 **50c** (38 mg, 29%) 白色結晶、化合物 **51b** (31mg, 23%)を得た。白色結晶。化合物 **50c**; mp 140-143 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.5 and 8.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.54 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.70 (dd, *J* = 10.5 and 8.4 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 166.1, 153.3, 151.5, 123.9 (q, *J* = 276.2 Hz, CF₃), 116.8, 111.2, 76.4, 62.3, 60.3 (q, *J* = 34.4 Hz, CH₂CF₃), 55.4, 55.0, 52.4, 51.0, 42.9, 24.6, 22.7; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -74.2 (t, *J* = 8.8 Hz); IR (KBr) 2978, 2941, 1718, 1664, 1616, 1273, 1166, 1149, 1111 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₂F₃NO₆ 393.1399, Found 393.1402.

化合物 **51b**; mp. 167-170 °C; ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (s, 1H), 3.88 (s,3H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.77-7.31 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.30 (dd, *J* = 5.0 and 1.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃) δ 186.0, 170.2, 151.3, 123.4 (q, *J* = 276.2 Hz, CF₃), 113.0, 96.7, 76.9, 62.0, 59.7 (q, *J* = 35.6 Hz, CH₂CF₃), 55.6, 50.2, 49.3, 44.4, 43.4 (d, *J* = 20.0 Hz), 40.0, 35.6, 26.3, 26.2; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 73.6 (t, *J* = 8.3 Hz); IR (KBr) 2964, 2941, 1716, 1701, 1298, 1149, 1085, 1068 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₂F₃NO₆ 393.1399, Found 393.1386.

7,9-Dichloro-2-methoxy-4-(prop-1-en-2-yl)-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (49c). *N*-アリルフェノール体 **40** (105 mg, 0.35 mmol), PIFA (184 mg, 0.43 mmol), HFIP (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **49c** (32 mg, 30%) を得た。白色結晶。mp. 126-130 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 163.1, 143.6, 142.0, 138.7, 138.0, 135.0, 114.6, 62.7, 56.2, 47.1, 45.5, 22.6; IR (KBr) 2978, 2937, 2900, 2360, 2345, 1728, 1716, 1674, 1593, 1124 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₃Cl₂NO₃ 301.0272, Found 301.0270.

7,9-Dichloro-2-methoxy-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propan-2-yl]-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (50d). *N*-アリルフェノール体 **40** (97 mg, 0.32 mmol), PIFA (184 mg, 0.43 mmol), TFE (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **49c** (23 mg, 24%) 白色結晶、化合物 **50d** (18 mg, 14%) 黄色固体を得た。mp. 146-150 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 10.4 and 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75-3.66 (m, 3H), 2.78 (dd, *J* = 10.4 and 8.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 162.1, 144.4, 139.9, 135.1, 132.4, 123.6 (q, *J* = 276.3 Hz, CF₃), 75.9, 62.6, 60.6 (q, *J* = 34.9 Hz, CH₂CF₃), 55.8, 52.5, 43.1, 24.1, 23.1; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -74.3 (t, *J* = 9.0 Hz); IR (KBr) 3055, 2978, 2939, 1720, 1681, 1273, 1172 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₆Cl₂F₃NO₄ 401.0408, Found 401.0401.

2-Methoxy-6,10-dimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (52a),
2-(2-Methoxy-6,10-dimethyl-1,8-dioxo-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-4-yl)propan-2-yl trifluoroacetate (53a),
4-{2-[(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy]propan-2-yl}-2-methoxy-6,10-dimethyl-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (53b).

N-アリルフェノール体 **41** (118 mg, 0.45 mmol), PIFA (250 mg, 0.58 mmol), HFIP (2 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane : EtOAc = 1 : 3) で精製し、化合物 **52a** (76 mg, 65%) 白色結晶、化合物 **53a** (9 mg, 5%) と化合物 **53b** (3 mg, 1%) の混合物 (**53a** : **53b** = 4 : 1) (11.1 mg) を得た。黄色油状物。化合物 **52a**; mp. 176-178 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.32 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.21 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.8, 167.2, 156.5, 154.9, 139.7, 130.8, 130.7, 113.1, 62.3, 59.1, 46.8, 43.9, 22.3, 21.6, 20.1; IR (KBr) 2985, 2970, 2943, 2916, 1705, 1662, 1618, 1436, 1381, 900 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₉NO₃ 261.1365, Found 261.1375; Elemental Anal. Calcd for C₁₅H₁₉NO₃: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36. Found: C, 68.88; H, 7.30; N, 5.52.

化合物 **53a** and **53b**; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.34 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.32 (t, *J* = 2.8 Hz, 0.3H), 6.27 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.25 (br s, 0.3H), 3.92 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.91 (q, *J* = 9.5 Hz,

0.4H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 0.75H), 2.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.05 (s, 0.75H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 0.75H), 1.13 (s, 0.75H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 185.6, 185.4, 166.7, 166.5, 155.9, 155.6, 155.4 (q, $J = 42.5$ Hz, CCF_3), 154.9, 131.8, 131.7, 131.3, 130.9, 129.5, 114.1 (q, $J = 285.3$ Hz, CCF_3), 87.4, 84.2, 81.1, 69.4 (quin, $J = 32.3$ Hz, $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$), 62.5, 62.3, 57.9, 57.8, 50.0, 48.7, 48.4, 46.4, 45.1, 45.0, 25.6, 25.4, 22.8, 22.7, 22.6, 22.4, 20.3, 20.2; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -75.1 (s, 3F, COCF_3), -72.6 (sext, $J = 7.1$ Hz, 0.7F, CHCF_3), 72.0 (sext, $J = 7.1$ Hz, 0.7F, CHCF_3); IR (KBr) 2924, 2337, 1782, 1712, 1666, 1627, 1450, 1373, 1265, 1226, 1165, 1126 cm^{-1} ; HRMS (EI) (**53a**) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5$ 375.1294, Found 375.1301; HRMS (EI) (**53b**) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_4$ 429.1375, Found 429.1375.

2-Methoxy-6,10-dimethyl-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propan-2-yl]-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (53c). *N*-アリルフェノール体 **41** (248 mg, 0.94 mmol), PIFA (527 mg, 1.23 mmol), TFE (4 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 3) で精製し、化合物 **52a** (76 mg, 31%) 白色結晶、化合物 **53c** (120 mg, 35%) 白色結晶を得た。mp. 145-147 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.30 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.23 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.5$ and 8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.72-3.57 (m, 2H), 2.85 (dd, $J = 10.5$ and 8.4 Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.06 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.0, 166.8, 157.5, 156.5, 131.4, 130.0, 123.7 (q, $J = 276.2$ Hz, CF_3), 62.1, 60.4 (q, $J = 34.7$ Hz, CH_2CF_3), 58.1, 49.2, 44.9, 25.2, 22.6, 21.5, 20.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -73.8 (t, $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 3003, 2981, 2972, 2912, 1720, 1662, 1620, 1274, 1170, 1153, 1107 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4$ 361.1501, Found 361.1501.

2,6,10-Trimethoxy-4-(prop-1-en-2-yl)-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (52b),

2-(2,6,10-Trimethoxy-1,8-dioxo-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-4-yl)propan-2-yl trifluoroacetate (53d).

N-アリルフェノール体 **42** (200 mg, 0.68 mmol), PIFA (378 mg, 0.88 mmol), HFIP (6 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 9) で精製し、化合物 **52b** (136 mg, 69%) と、化合物 **53d** (62 mg, 15%) の混合物 (**52b** : **53d** = 3 : 1) (198 mg) を得た。無色油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 0.3H), 5.66 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 1.0$ Hz, 0.3H), 5.53 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.90 (dd, $J = 9.2$ and 6.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.68-3.57 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 187.4, 186.7, 169.2, 168.8, 168.4, 167.9, 164.9, 164.3, 155.2 (q, $J = 41.5$ Hz, CCF_3), 138.7, 113.8 (q, $J = 285.6$ Hz, CF_3), 112.7, 104.1, 103.7, 103.5, 102.9, 102.4, 87.5, 61.6, 61.6, 57.2, 56.3, 56.3, 55.8, 55.6, 55.4, 47.3, 46.3, 44.6, 44.5, 23.9, 23.4, 22.6; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -75.3 (s); HRMS (EI) (**52b**) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ 293.1263, Found 293.1259; HRMS (EI) (**53d**) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_7$ 407.1192, Found 407.1189.

2,6,10-Trimethoxy-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)propan-2-yl]-2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-1,8-dione (53e).

N-アリルフェノール体 **42** (200 mg, 0.68 mmol), PIFA (378 mg, 0.88 mmol), TFE (6 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 9) で精製し、化合物 **52b** (28 mg, 14%) 及び、化合物 **53d** (24 mg, 9%) の混合物 (52 mg) 無色油状物と、化合物 **53e** (61 mg, 23%) 白色結晶、を得た。mp. 141-143 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.66 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.8 and 7.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (dd, *J* = 10.8 and 7.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187.6, 170.0, 168.9, 165.1, 123.9 (q, *J* = 276.2 Hz, C_F3), 104.4, 103.1, 61.7, 60.3 (q, *J* = 34.4 Hz, CH₂CF₃), 56.5, 55.9, 55.8, 55.8, 49.1, 44.8, 24.0, 22.3; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -74.2 (t, *J* = 7.7 Hz); IR (KBr) 2978, 1720, 1658, 1627, 1597, 1318, 1280, 1242, 1211, 1187, 1103 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₂F₃NO₆ 393.1399, Found 393.1397.

第二章

Amidation (一般操作法)

安息香酸誘導体 (1.0 等量)、DMF (数滴) を含む CH₂Cl₂ 混合溶液に、oxalyl chloride (1.0-2.0 等量) を加え、塩化カルシウム管を装着し室温で攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、CH₂Cl₂ で希釈した。この溶液を、氷冷したアニリン誘導体 (0.8-2.0 等量)、Et₃N (2.0-5.0 等量) を含む CH₂Cl₂ 溶液へゆっくり加えた後、氷冷から室温で攪拌した。反応終了後、CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を 10% HCl、飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

***N*-Benzyl-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-*N*-(4-ethoxyphenyl)benzamide (54)**. TBDMS 体 **57** (1.00 g, 2.73 mmol), oxalyl chloride (0.48 mL, 5.50 mmol), DMF (4 滴), CH₂Cl₂ (10 mL) を用いて塩化アシルを調製し、*N*-ベンジルアニリン誘導体 **56** (558 mg, 2.45 mmol), Et₃N (0.76 mL, 5.45 mmol), CH₂Cl₂ (20 mL) を用いて、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 9 : 1) で精製し、化合物 **54** (776 mg, 69%) を得た。黄色結晶。mp. 38 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.25 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.91 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 157.2, 156.8, 137.8, 136.6, 130.7, 129.0, 128.7, 128.5, 128.4, 127.2, 119.3, 114.6, 63.5, 54.0, 25.6, 18.2, 14.7, -4.5; IR (KBr) 2931, 2862, 1635, 1604, 1512, 1257 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₈H₃₅NO₃Si 461.2386, Found 461.2361.

4-Acetoxy-*N*-(4-ethoxyphenyl)-*N*-methylbenzamide (71b). 4-アセトキシ安息香酸体 **4** (3.50 g, 19.43 mmol), oxalyl chloride (2.00 mL, 23.32 mmol), DMF (8 滴), CH₂Cl₂ (25 mL) を用いて塩化アシルを調製し、*N*-methylphenetidine **70** (2.95 g, 19.49 mmol), Et₃N (5.40 mL, 38.96 mmol), CH₂Cl₂ (25 mL) を用いて、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、析出した固体を EtOAc で再結晶し、化合物 **71b** (5.07 g, 83%) を得た。白色結晶。mp. 122 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94

(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.95 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 168.9, 157.4, 151.3, 137.5, 133.4, 130.2, 128.0, 120.8, 114.9, 63.6, 38.7, 21.1, 14.7; IR (KBr) 3062, 2985, 2931, 2885, 1759, 1635, 1512, 1373, 1234, 1188 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 313.1314, Found 313.1306; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47. Found: C, 69.20; H, 6.03; N, 4.50.

4-Acetoxy-*N*-benzyl-*N*-phenylbenzamide (74a). 4-アセトキシ安息香酸体 **4** (3.50 g, 19.43 mmol), oxalyl chloride (2.00 mL, 23.32 mmol), DMF (10 滴), CH_2Cl_2 (20 mL) を用いて塩化アシルを調製し、*N*-ベンジルアニリン誘導体 **73** (3.56 g, 19.43 mmol), Et_3N (5.40 mL, 38.96 mmol), CH_2Cl_2 (35 mL) を用いて、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 4 : 1) で精製し、化合物 **74a** (5.87 g, 88%) を得た。白色結晶。mp. 85 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 5H), 7.18-7.08 (m, 3H), 6.93-6.90 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 168.7, 151.4, 143.3, 137.3, 133.2, 130.2, 129.0, 128.4, 128.3, 127.5, 127.3, 126.7, 120.7, 53.9, 21.0; IR (KBr) 3032, 2924, 1759, 1637, 1494, 1379, 1195 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 345.1365, Found 345.1365; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 76.50; H, 5.54; N, 4.06. Found: C, 76.21; H, 5.35; N, 4.18.

4-Acetoxy-*N*-benzyl-*N*-(4-ethoxyphenyl)benzamide (74b). 4-アセトキシ安息香酸体 **4** (3.50 g, 19.43 mmol), oxalyl chloride (2.00 mL, 23.32 mmol), DMF (10 滴), CH_2Cl_2 (25 mL) を用いて塩化アシルを調製し、*N*-ベンジルアニリン誘導体 **56** (4.42 g, 19.46 mmol), Et_3N (5.40 mL, 38.96 mmol), CH_2Cl_2 (35 mL) を用いて、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **74b** (7.10 g, 94%) を得た。白色結晶。mp. 119-122 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 5H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.91 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 168.8, 157.4, 151.3, 137.5, 135.9, 133.5, 130.2, 128.8, 128.5, 128.4, 127.3, 120.7, 114.7, 63.5, 54.1, 21.1, 14.7; IR (KBr) 2978, 2931, 1766, 1635, 1512, 1435, 1365, 1288, 1188, 1157 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 389.1627, Found 389.1625; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 74.02; H, 5.95; N, 3.60. Found: C, 74.16; H, 5.86; N, 3.63.

4-(Benzyloxy)-*N*-(4-ethoxyphenyl)benzamide (81b). *O*-ベンジル安息香酸体 **80** (500 mg, 2.19 mmol), oxalyl chloride (0.30 mL, 4.40 mmol), DMF (4 滴), CH_2Cl_2 (10 mL) を用いて塩化アシルを調製し、*p*-phenetidine **55** (0.56 mL, 4.38 mmol), Et_3N (0.60 mL, 4.38 mmol), CH_2Cl_2 (20 mL) を用いて、一般操作法に従って合成した。反応終了後、析出した固体をろ取り、化合物 **81b** (684 mg, 91%) を得た。白色結晶。mp. 220-222 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.33 (tt, $J = 7.2$ Hz and 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz,

DMSO- d_6) δ 164.5, 160.8, 154.6, 136.7, 132.3, 129.4, 128.5, 128.0, 127.8, 127.3, 121.9, 114.4, 114.2, 69.4, 63.1, 14.7; IR (KBr) 3332, 2978, 1643, 1604, 1512, 1296, 1234, 1180, 1049 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 347.1521, Found 347.1523; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 76.06; H, 6.09; N, 4.03. Found: C, 75.87; H, 6.15; N, 3.95.

Arylation.

4-Acetoxy-*N*-(4-etoxyphenyl)-*N*-methoxybenzamide (66). *N*-メトキシアミド体 **5** (631 mg, 3.02 mmol), phenetole (3.80 mL, 29.95 mmol) を含む CHCl_3 (5 mL) 混合溶液に、PIFA (1.56 g, 3.62 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 4 : 1) で精製し、化合物 **66** (248 mg, 36%) を得た。黄色固体。mp. 67-69 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 166.7, 158.2, 152.1, 131.7, 130.0, 127.1, 127.1, 120.9, 114.6, 63.5, 60.9, 20.9, 14.5; IR (KBr) 1766, 1651, 1504, 1365, 1249, 1203, 1165 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ 329.1263, Found 329.1236; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 65.64; H, 5.81; N, 4.25. Found: C, 65.46; H, 5.65; N, 4.29.

4-Acetoxy-*N*-(4-ethoxyphenyl)-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)benzamide (68). *N*-フタロイルアミド体 **67** (324 mg, 1.00 mmol), phenetole (1.30 mL, 10.25 mmol) を含む CHCl_3 (8 mL) 混合溶液に、PIFA (861 mg, 2.00 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **68** (424 mg, 95%) を得た。黄色固体。mp. 139-140 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (br s, 2H), 7.76 (br s, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (br s, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (br s, 2H), 3.96 (br q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 167.1, 164.8, 158.7, 152.4, 134.6, 134.2, 130.8, 129.9, 129.3, 123.9, 121.1, 114.9, 63.6, 21.0, 14.6; IR (KBr) 2985, 1743, 1743, 1689, 1504, 1381, 1288, 1242, 1195, 1165 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ 444.1321, Found 444.1314; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 67.56; H, 4.54; N, 6.30. Found: C, 67.37; H, 4.48; N, 6.32.

Methoxymethylation.

4-(Benzyloxy)-*N*-(methoxymethyl)-*N*-phenylbenzamide (82a). *O*-ベンジルベンズアニリド体 **81a** (500 mg, 1.65 mmol), TBAB (10 mg, 0.032 mmol) を含む THF (12 mL) 混合溶液を氷冷し、NaH (50% in oil) (400 mg, 8.33 mmol) を加え、アルゴン気流下 30 分攪拌した。その後、chloromethyl methyl ether (0.40 mL, 5.31 mmol) をゆっくり滴下し、14 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、EtOAc (20 mL x 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 6 : 1) で精製し、化合物 **82a** (597 mg, > 99%) を得た。白色結晶。mp. 79-81 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.24 (m, 10H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 160.2, 143.5, 136.4, 131.1, 129.2, 128.6, 128.1, 127.6,

127.5, 127.1, 126.7, 114.0, 80.4, 69.9, 56.6; IR (KBr) 1643, 1496, 1365, 1296, 1249, 1095 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 347.1521, Found 347.1513; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 76.06; H, 6.09; N, 4.03. Found: C, 76.04; H, 5.90; N, 3.95.

4-(Benzyloxy)-*N*-(4-ethoxyphenyl)-*N*-(methoxymethyl)benzamide (82b). *O*-ベンジルベンズアニリド体 **81b** (500 mg, 1.44 mmol), TBAB (4 mg, 0.012 mmol) を含む THF (18 mL) 混合溶液を氷冷し、NaH (50% in oil) (483 mg, 10.07 mmol) を加え、アルゴン気流下 30 分撹拌した。その後、chloromethyl methyl ether (0.32 mL, 4.32 mmol) をゆっくり滴下し、16 時間撹拌した。反応終了後、水を加え、EtOAc (20 mL x 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 **82b** (523 mg, 93%) を得た。白色結晶。mp. 87-88 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (m, 7H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.70 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 160.0, 157.5, 136.4, 136.0, 131.0, 128.6, 128.4, 128.1, 127.7, 127.4, 114.8, 113.9, 80.4, 69.9, 63.6, 56.5, 14.7; IR (KBr) 2931, 1651, 1604, 1512, 1450, 1381, 1303, 1249, 1172, 1087 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 391.1784, Found 391.1783; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 73.64; H, 6.44; N, 3.58. Found: C, 73.45; H, 6.35; N, 3.68.

Deprotection of acetyl group (一般操作法).

4-アセトキシベンズアニリド体 (1.0 等量) を含む MeOH 混合溶液に、 K_2CO_3 (1.0-1.5 等量) を加え、室温で撹拌した。反応終了後、EtOAc で希釈し、10% HCl を加えて EtOAc で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

***N*-(4-Ethoxyphenyl)-4-hydroxy-*N*-methoxybenzamide (62).** 4-アセトキシベンズアニリド体 **66** (58 mg, 0.18 mmol), K_2CO_3 (24 mg, 0.18 mmol), MeOH (3 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **62** (50.2 mg, 99%) を得た。白色結晶。mp. 166-168 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 170.0, 161.5, 160.2, 133.7, 132.1, 129.5, 125.9, 115.9, 115.7, 64.8, 61.4, 15.0; IR (KBr) 3224, 2939, 1635, 1597, 1512, 1442, 1350, 1257, 1226, 1165 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 287.1158, Found 287.1157; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 66.89; H, 5.96; N, 4.88. Found: C, 66.87; H, 5.94; N, 4.85.

***N*-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-*N*-(4-ethoxyphenyl)-4-hydroxybenzamide (63).** 4-アセトキシベンズアニリド体 **68** (770 mg, 1.73 mmol), K_2CO_3 (240 mg, 1.73 mmol), MeOH (10 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **63** (606 mg, 95%) を得た。白色結晶。mp. 139-142 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89-6.77 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 158.9, 158.6, 134.8, 131.7, 129.9, 129.7, 129.2, 124.0, 123.8, 120.6, 115.0, 113.0, 63.7, 14.6; IR (KBr) 3317, 2985, 1735, 1651, 1604, 1512, 1327, 1280, 1242, 1172, 1111 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₃H₁₈N₂O₅ 402.1216, Found 402.1199; Elemental Anal. Calcd for C₂₃H₁₈N₂O₅: C, 68.65; H, 4.51; N, 6.96. Found: C, 68.36; H, 4.79; N, 6.68.

***N*-(4-Ethoxyphenyl)-4-hydroxy-*N*-methylbenzamide (64b)**. 4-アセトキシベンズアニリド体 **71b** (5.07 g, 16.18 mmol), K₂CO₃ (2.24 g, 16.21 mmol), MeOH (30 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、析出した結晶をろ取り、化合物 **64b** (4.27 g, 97%) を得た。白色結晶。mp. 217-218 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 169.3, 158.4, 156.5, 138.0, 130.5, 128.1, 126.6, 114.7, 114.3, 63.1, 38.3, 14.6; IR (KBr) 3124, 2978, 2931, 2877, 1612, 1589, 1512, 1435, 1388, 1273, 1242 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₆H₁₇NO₃ 271.1208, Found 271.1206; Elemental Anal. Calcd for C₁₆H₁₇NO₃: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16. Found: C, 70.61; H, 6.28; N, 5.31.

***N*-Benzyl-4-hydroxy-*N*-phenylbenzamide (65)**. 4-アセトキシベンズアニリド体 **74a** (3.87 g, 17.00 mmol), K₂CO₃ (3.52 g, 25.50 mmol), MeOH (20 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、析出した結晶をろ取り、化合物 **65** (4.48 g, 87%) を得た。無色結晶。mp. 160-161 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 5H), 7.18-7.08 (m, 5H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 158.1, 143.7, 137.3, 130.9, 129.1, 128.4, 128.3, 127.5, 127.3, 126.6, 126.6, 114.8, 54.2; IR (KBr) 3032, 2947, 1674, 1643, 1589, 1489, 1450, 1373, 1257, 1195 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₀H₁₇NO₂ 303.1259, Found 303.1256.

***N*-Benzyl-*N*-(4-ethoxyphenyl)-4-hydroxybenzamide (60)**. 4-アセトキシベンズアニリド体 **74b** (7.10 g, 18.24 mmol), K₂CO₃ (5.05 g, 36.48 mmol), MeOH (30 mL) を用いて一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、析出した結晶をろ取り、化合物 **60** (5.48 g, 87%) を得た。白色結晶。mp. 100-103 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.91 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 158.2, 157.3, 137.3, 136.2, 130.8, 128.7, 128.4, 128.4, 127.3, 126.4, 114.8, 114.7, 63.6, 54.3, 14.7; IR (KBr) 3278, 3032, 2931, 1612, 1566, 1512, 1396, 1280, 1249 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₂H₂₁NO₃ 347.1521, Found 347.1511.

Deprotection of benzyl group.

4-Hydroxy-*N*-(methoxymethyl)-*N*-phenylbenzamide (83a). *N*-MOM ベンズアニリド体 **82a** (458 mg, 1.32 mmol) を含む EtOAc (8 mL) 溶液に、10% パラジウム-炭素 (34 mg) を加え、H₂ ガス風船を装着し、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 2) で精製し、化合物 **83a** (352 mg, > 99%) を得た。白色固体。mp. 131-132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.22 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.45 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 158.5, 143.0, 131.0, 129.2, 127.1, 126.9, 126.0, 114.8, 80.5, 56.6; IR (KBr) 3263, 2962, 1658, 1589, 1496, 1450, 1365, 1273, 1087, 1049 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₅NO₃ 257.1052, Found 257.1049; Elemental Anal. Calcd for C₁₅H₁₅NO₃: C, 70.02; H, 5.88; N, 5.44. Found: C, 69.94; H, 5.94; N, 5.42.

***N*-(4-Ethoxyphenyl)-4-hydroxy-*N*-(methoxymethyl)benzamide (83b).** *N*-MOM ベンズアニリド体 **82b** (172 mg 0.44 mmol) を含む EtOAc (3 mL) 溶液に、10% パラジウム-炭素 (17 mg) を加え、H₂ ガス風船を装着し、室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 2) で精製し、化合物 **83b** (174 mg, 96%) を得た。白色固体。mp. 137-140 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 158.3, 157.5, 135.7, 131.0, 128.3, 126.2, 114.9, 114.8, 80.6, 63.7, 56.6, 14.7; IR (KBr) 3101, 2939, 1612, 1512, 1442, 1280, 1242, 1188, 1056 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₁₉NO₄ 301.1314, Found 301.1314; Elemental Anal. Calcd for C₁₇H₁₉NO₄: C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65. Found: C, 67.52; H, 6.40; N, 4.66.

Cyclization reaction (一般操作法).

4-ヒドロキシベンズアニリド体 (1.0 等量) を含む溶媒 (3 mL) の混合溶液を氷冷し、そこへ PIFA (1.1 – 1.3 等量)、を加え、1–120 分攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

5'-Ethoxy-1'-methoxy-4*H*-spiro[cyclohexa-2,5-diene-1,3'-indole]-2',4(1'*H*)-dione (78). 4-ヒドロキシベンズアニリド体 **62** (46 mg, 0.16 mmol), PIFA (77 mg, 0.18 mmol), TFE (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) により精製し、化合物 **78** (11 mg, 25%) を得た。青色結晶。mp. 99-102 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.8 and 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 187.1, 167.8, 158.2, 145.4, 134.3, 132.3, 125.4, 116.7, 113.3, 110.5, 65.3, 64.4, 56.2, 15.1; IR (KBr) 3070, 2985, 2939, 2877, 1743, 1666, 1604, 1473, 1404, 1280, 1211, 1072 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₆H₁₅NO₄ 285.1001, Found 285.1029; Elemental Anal. Calcd for C₁₆H₁₅NO₄: C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91. Found:

C, 67.23; H, 5.31; N, 4.86.

1'-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-5'-ethoxy-4H-spiro[cyclohexa-2,5-diene-1,3'-indole]-2',4(1'H)-dione (79). 4-ヒドロキシベンズアニリド体 **63** (202 mg, 0.50 mmol), PIFA (280 mg, 0.65 mmol), HFIP (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) により精製し、化合物 **79** (110 mg, 55%) を得た。黄色結晶。mp. 219-220 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.99 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 8.4 and 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 184.7, 168.9, 163.2, 156.9, 142.5, 135.3, 133.8, 131.6, 129.6, 124.7, 124.4, 115.6, 112.0, 109.6, 64.1, 54.3, 14.6; IR (KBr) 2978, 1797, 1743, 1666, 1496, 1458, 1273, 1165 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₃H₁₆N₂O₅ 400.1059, Found 400.1039; Elemental Anal. Calcd for C₂₃H₁₆N₂O₅: C, 69.00; H, 4.03; N, 7.00. Found: C, 68.72; H, 4.19; N, 6.83.

1'-(Methoxymethyl)-4H-spiro[cyclohexa-2,5-diene-1,3'-indole]-2',4(1'H)-dione (84a). 4-ヒドロキシベンズアニリド体 **83a** (100 mg, 0.39 mmol), PIFA (201 mg, 0.47 mmol), MeOH (4 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) により精製し、化合物 **84a** (84 mg, 85%) を得た。黄色結晶。mp. 129-130 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (dt, *J* = 9.8 and 1.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.37 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 184.9, 171.8, 143.2, 141.9, 131.4, 130.0, 125.6, 124.7, 124.1, 110.6, 72.1, 56.4, 56.1; IR (KBr) 2954, 2353, 1728, 1666, 1604, 1242, 1087 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₃NO₃ 255.0895, Found 255.0897; Elemental Anal. Calcd for C₁₅H₁₃NO₃: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49. Found: C, 70.49; H, 5.24; N, 5.46.

5'-Ethoxy-1'-(methoxymethyl)-4H-spiro[cyclohexa-2,5-diene-1,3'-indole]-2',4(1'H)-dione (84b). 4-ヒドロキシベンズアニリド体 **83b** (124 mg, 0.41 mmol), PIFA (213 mg, 0.49 mmol), HFIP (3 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) により精製し、化合物 **84b** (120 mg, 97%) を得た。黄色結晶。mp. 110-112 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.8 and 2.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.96 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.1, 171.6, 156.3, 143.3, 135.1, 131.4, 126.8, 115.6, 111.8, 111.2, 72.2, 64.2, 56.5, 56.4, 14.7; IR (KBr) 2939, 1728, 1666, 1496, 1327, 1188, 1087 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₁₇NO₄ 299.1158, Found 299.1176; Elemental Anal. Calcd for C₁₇H₁₇NO₄: C, 68.22; H, 5.72; N, 4.68. Found: C, 68.28; H, 5.62; N, 4.73.

第三章

4-Ethoxy-N-(4-methoxybenzyl)aniline (89). *p*-Anisaldehyde (2.00 mL, 15.53 mmol) を含む TFE (16 mL) 溶

液を 40 °C に加熱し、5 分間攪拌した後、*p*-phenetidine **55** (2.08 mL, 17.11 mmol) を加えた。15 分後、sodium borohydride (766 mg, 20.25 mmol) を加え、45 分間攪拌した。反応終了後、不溶物をろ過により除去し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 19 : 1) で精製し、化合物 **89** (1.86 g, 47%) を得た。黄色結晶。mp. 72 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 151.4, 142.5, 131.7, 128.9, 115.8, 114.1, 114.0, 64.1, 55.3, 48.8, 15.0; IR (KBr) 3387, 2978, 2908, 2839, 1512, 1296, 1242, 1033 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₆H₁₉NO₂ 257.1416, Found 257.1410; Elemental Anal. Calcd for C₁₆H₁₉NO₂: C, 74.68; H, 7.44; N, 5.44. Found: C, 74.98; H, 7.39; N, 5.66.

Amidation (一般操作法)

安息香酸誘導体 (1.0 等量)、DMF (数滴) を含む CH₂Cl₂ 混合溶液に、oxalyl chloride (1.1-1.5 等量) を加え、塩化カルシウム管を装着し室温で攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、CH₂Cl₂ で希釈した。この溶液を、氷冷したアニリン誘導体 (0.75-0.8 等量)、Et₃N (2.0-3.0 等量) を含む CH₂Cl₂ 溶液へゆっくり加えた後、氷冷から室温で攪拌した。反応終了後、CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を 10% HCl、飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

4-Acethoxy-*N*-(2-nitrobenzyl)-*N*-phenylbenzamide (87). 4-アセトキシ安息香酸体 **4** (800 mg, 4.44 mmol), oxalyl chloride (0.42 mL, 4.88 mmol), DMF (5 滴), CH₂Cl₂ (5 mL) を用いて塩化アシルを調製し、*N*-(2-nitrobenzyl)aniline **86** (755 mg, 3.30 mmol), Et₃N (1.85 mL, 13.32 mmol), CH₂Cl₂ (20 mL) を用いて、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、析出した固体を EtOAc で再結晶し、化合物 **87** (1.14 g, 82%) を得た。白色結晶。mp. 153-154 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, *J* = 8.2 and 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.6 and 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.22-7.12 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 168.8, 151.9, 148.4, 143.3, 133.6, 133.0, 132.4, 130.5, 129.4, 129.0, 128.1, 127.1, 126.9, 125.1, 121.0, 51.5, 21.1; IR (KBr) 1759, 1643, 1572, 1195; HRMS (EI) Calcd for C₂₂H₁₈N₂O₅ 390.1216, Found 390.1222; Elemental Anal. Calcd for C₂₂H₁₈N₂O₅: C, 67.69; H, 4.65; N, 7.18. Found: C, 67.48; H, 4.74; N, 7.07.

4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-*N*-(4-ethoxyphenyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)benzamide (90). TBDMS 体 **57** (1.50 g, 4.09 mmol), oxalyl chloride (0.54 mL, 6.30 mmol), DMF (4 滴), CH₂Cl₂ (6 mL) を用いて塩化アシルを調製し、*N*-(メトキシベンジル)アニリン誘導体 **89** (945 mg, 3.43 mmol), Et₃N (1.14 mL, 8.18 mmol), CH₂Cl₂ (20 mL) を用いて、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 6 : 1) で精製し、化合物 **90** (1.58 g, 94%) を得た。黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.91 (q, *J* = 7.0

Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 158.8, 157.2, 156.7, 142.9, 136.4, 130.6, 129.9, 129.1, 128.9, 119.2, 114.5, 113.7, 63.5, 55.2, 53.4, 25.6, 18.1, 14.7, -4.5; IR (neat) 3062, 2931, 2854, 1643, 1604, 1512, 1381, 1265, 1172 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$ 491.2492, Found 491.2492.

Deprotection of acetyl group.

4-Hydroxy-*N*-(2-nitrobenzyl)-*N*-phenylbenzamide (88). 4-アセトキシベンズアニリド体 **87** (1.68 g, 4.63 mmol) を含む MeOH (50 mL) 混合溶液に K_2CO_3 (958 mg, 6.94 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、EtOAc で希釈し、10% HCl を加えて EtOAc で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶をろ取し、化合物 **88** (1.37 g, 85%) を得た。白色結晶。mp. 183-185 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23-7.09 (m, 7H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 170.2, 159.4, 148.7, 144.0, 134.2, 132.9, 131.3, 129.6, 129.5, 128.8, 127.6, 126.8, 126.1, 125.1, 114.9, 50.8; IR (KBr) 3332, 3294, 1651, 1627, 1597, 1527, 1419, 1373, 1234 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ 348.1110, Found 348.1128; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68.96; H, 4.63; N, 8.04. Found: C, 68.96; H, 4.65; N, 8.03.

Cyclization reaction (一般操作法).

4-ヒドロキシベンズアニリド体 (1.0 等量) を含む溶媒 (3 mL) の混合溶液を氷冷し、そこへ PIFA (1.1 – 1.3 等量)、を加え、1–120 分攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

1'-(2-Nitrobenzyl)-4*H*-spiro[cyclohexa-2,5-diene-1,3'-indole]-2',4(1'*H*)-dione (91). 4-ヒドロキシベンズアニリド体 **88** (700 mg, 2.01 mmol), PIFA (1.12 g, 2.61 mmol), TFE (20 mL) を用い、一般操作法に従って合成した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) により精製し、化合物 **91** (607 mg, 87%) を得た。黄色結晶。mp. 170-172 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (dd, $J = 8.2$ and 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dt, $J = 7.7$ and 1.2 Hz, 1H), 7.51 (dt, $J = 7.7$ and 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dt, $J = 7.4$ and 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 185.0, 171.8, 148.0, 143.0, 142.5, 134.1, 131.7, 130.6, 130.2, 128.9, 127.5, 126.0, 125.8, 125.1, 124.2, 109.8, 55.8, 42.2; IR (KBr) 1720, 1658, 1519, 1342; IR (KBr) 3047, 1720, 1658, 1604, 1519, 1489, 1342, 1180 cm^{-1} ; HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ 346.0954, Found 346.0966; Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 69.36; H, 4.07; N, 8.09. Found: C, 69.06; H, 4.15; N, 7.94.

5'-Ethoxy-1'-(4-methoxybenzyl)-4*H*-spiro[cyclohexa-2,5-diene-1,3'-indole]-2',4(1'*H*)-dione (92). *O*-TBDMS ベンズアニリド体 **90** (103 mg, 0.21 mmol) を含む THF (4 mL) 溶液を氷冷した後、TBAF (1.0 M THF

solution) (0.23 mL, 0.23 mmol) を加え、20 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、そこへ、HFIP (4 mL) を加えた。氷冷した後、PIFA (99 mg, 0.23 mmol) を加え、1 分攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **92** (67 mg, 84%) を得た。白色結晶。mp. 155-160 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 6.63-6.62 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.92 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.2, 171.0, 159.2, 155.9, 143.6, 136.0, 131.4, 128.7, 127.2, 127.1, 115.1, 114.3, 112.0, 110.7, 64.1, 56.2, 55.2, 44.2, 14.7; IR (KBr) 2978, 1720, 1658, 1620, 1597, 1504, 1489, 1442, 1342, 1242, 1180 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₃H₂₁NO₄ 375.1471, Found 375.1449; Elemental Anal. Calcd for C₂₃H₂₁NO₄: C, 73.58; H, 5.64; N, 3.73. Found: C, 73.29; H, 5.77; N, 3.70.

Catalytic hydrogenation.

5'-Ethoxy-1'-(methoxymethyl)-4*H*-spiro[cyclohexane-1,3'-indole]-2',4(1'*H*)-dione (93). スピロ環化体 **84b** (430 mg 1.44 mmol) を含む EtOAc 溶液 (10 mL) に 10% パラジウム-炭素 (86 mg) を加え、H₂ ガス風船を装着し、室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 5 : 1) で精製し、化合物 **93** (402 mg, 92%) を得た。白色結晶。mp. 115-116 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.6 and 2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.49 (dt, *J* = 15.2 and 5.4 Hz, 2H), 2.17 (m, 4H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 210.4, 179.6, 155.7, 134.2, 133.9, 113.0, 111.0, 110.1, 71.2, 64.1, 56.2, 46.1, 36.8, 33.8, 14.9; IR (KBr) 2939, 1705, 1705, 1597, 1489, 1450, 1327, 1188, 1095 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₇H₂₁NO₄ 303.1471, Found 303.1474; Elemental Anal. Calcd for C₁₇H₂₁NO₄: C, 67.31; H, 6.98; N, 4.62. Found: C, 67.19; H, 6.97; N, 4.65.

5'-Ethoxy-1'-(4-methoxybenzyl)-4*H*-spiro[cyclohexane-1,3'-indole]-2',4(1'*H*)-dione (94). スピロ環化体 **92** (58 mg 0.16 mmol) を含む EtOAc 溶液 (4 mL) に 10% パラジウム-炭素 (20 mg) を加え、H₂ ガス風船を装着し、室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 2 : 1) で精製し、化合物 **94** (55 mg, 91%) を得た。白色結晶。mp. 155-158 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72-6.67 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.96 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.50 (dt, *J* = 15.2 and 5.4 Hz, 2H), 2.24-2.12 (m, 4H), 1.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 210.7, 178.9, 159.0, 155.2, 135.1, 134.4, 128.4, 127.9, 114.1, 112.5, 111.0, 109.6, 64.0, 55.2, 45.7, 42.9, 36.8, 33.6, 14.8; IR (KBr) 2978, 2916, 1697, 1597, 1504, 1234, 1180 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₂₃H₂₅NO₄ 379.1784, Found 379.1773.

Deprotection of methoxymethyl group.

5'-Ethoxy-4*H*-spiro[cyclohexane-1,3'-indole]-2',4(1'*H*)-dione (85). ジエン還元体 **93** (174mg, 0.57 mmol),

NaI (146mg, 0.98 mmol) の CH₃CN (3 mL) 溶液を氷冷し、そこへ TMSCl (0.14 mL, 1.15 mmol) を滴下した。2 時間氷冷で攪拌した後、室温に戻し 1 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc (20 mL x 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を MeOH (3 mL) に溶かし、Et₃N (0.38 mL, 2.72 mmol) を加え、55 °C で 2 時間攪拌した。反応終了後、10% HCl (15 mL) を加えて pH = 1 にし、EtOAc (15 mL x 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 1) で精製し、化合物 **85** (110 mg, 75%) を得た。白色結晶。mp. 192-194 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.4 Hz and 2.4 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.51 (dt, *J* = 15.6 Hz and 5.4 Hz, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 210.7, 181.8, 155.2, 135.0, 133.2, 112.9, 111.1, 110.3, 64.1, 46.3, 36.8, 33.5, 14.8; IR (KBr) 3163, 3047, 2901, 1712, 1697, 1604, 1489, 1465, 1303, 1049 cm⁻¹; HRMS (EI) Calcd for C₁₅H₁₇NO₃ 259.1208, Found 259.1212; Elemental Anal. Calcd for C₁₅H₁₇NO₃: C, 69.48; H, 6.61; N, 5.40. Found: C, 69.32; H, 6.46; N, 5.38.

Deprotection of 2-nitrobenzyl group.

4-(2-Aminophenyl)phenol (96). スピロ環化体 **91** (50 mg, 0.14 mmol) を含む MeOH 混合溶液に、20% NaOH 水溶液 (1.44 mL, 7.20 mmol) を加えて 75 °C に加熱し、1.5 時間攪拌した。反応終了後、酢酸 (1.4 mL) と水 (10 mL) を加え、pH = 4 になったことを確認し、EtOAc (15 mL x 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 3 : 1) で精製し、化合物 **96** (20 mg, 76%) を得た。白色結晶。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (dt, *J* = 7.7 and 1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.5 and 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 7.7 and 1.2 Hz, 1H), 6.72 (dt, *J* = 7.5 and 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 157.6, 145.1, 132.1, 131.3, 131.1, 129.4, 128.9, 119.7, 117.1, 116.5; IR (KBr) 3379, 3309, 3032, 2993, 2777, 1481, 1226, 763; EIMS *m/z* (rel intensity) 185 (M⁺, 100), 186 (39), 184 (34), 167 (8.3), 154 (6.7), 142 (4.2), 130 (6.3), 115 (3.8), 77 (4.3).

構造最適化計算

第一章・第二章

GAMESS プログラムを用いて、独自コードの高次元アルゴリズム計算を 2 万回繰り返し、100 回ごとのスナップショットを得た。さらに、厳密に最適化された構造を得るため、Gaussian09 プログラムを用いて、最適化計算を行った。このように 2 万回の繰り返し計算によって、重複合わせて 200 個の最適化された構造が得られた。また、高次元アルゴリズムは HF/3-21G レベルによる計算を行い、続く最適化計算は、第一章; HF/6-31G** または、MP2/6-31G** レベル、第二章; B3LYP/6-31G** または、MP2/6-31G** レベルによる計算を行った。

引用文献

1. Muegge, I.; Heald, S. L.; Brittelli, D. Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1841-1846.
2. Grepin, C.; Pernelle, C. High-Throughput Screening. *Drug Discov. Today* **2000**, *5*, 212-214.
3. Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. Methods for Drug Discovery: Development of Potent, Selective Orally Effective Cholecystokinin Antagonists. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.
4. Kim, J.; Kim, H.; Park, S. B. Privileged Structures: Efficient Chemical “Navigators” toward Unexplored Biologically Relevant Chemical Spaces. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14629-14638.
5. Barreiro, E. J., *In Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry*. Bräse, S., Ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2015**, pp 1-15.
6. Silverman, R. B.; Holladay, M. W. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (Third Edition)*. Elsevier, **2014**, pp, 19-122.
7. Bemis, G. W.; Murcko, M. A. The Properties of Known Drugs. 1. Molecular Frameworks. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2887-2893.
8. Finke, P. E.; Meurer, L. C.; Oates, B.; Shah, S. K.; Loebach, J. L.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Castonguay, L.; Malkowitz, L.; Springer, M. S.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A. Antagonists of the Human CCR5 Receptor as Anti-HIV-1 Agents. Part 3: A proposed Pharmacophore Model for 1-[N-(Methyl)-N-(phenylsulfonyl)amino]-2-(phenyl)-4-[4-(substituted)piperidine-1-yl]butanes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2469-2473.
9. Miyazawa, E.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. Synthesis of Spirodienones by Intramolecular Ipso-Cyclization of N-Methoxy-(4-halogenophenyl)amides Using [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene in Trifluoroethanol. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5429-5432.
10. Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Solé, D.; Segarra, V.; Santamaría, L; Beleta, J.; Ryder, H.; Palacios, J.-M. Synthesis and Biological Evaluation of a Conformationally Free *seco*-Analogue of the Immunosuppressant FR901483. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2891-2897.
11. Ding, K.; Lu, Y.; Nikolovska-Coleska, Z.; Qiu, S.; Ding, Y.; Gao, W.; Stuckey, J.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Tomita, Y.; Parrish, D. A.; Deschamps, J. R.; Wang, S. Structure-Based Design of Potent Non-Peptide MDM2 Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10130-10131.
12. Amit-Vazina, M.; Shishodai, S.; Harris, D.; Van, Q.; Wang, M.; Weber, D.; Alexanian, R.; Talpaz, M.; Aggarwal, B. B.; Estrov, Z. Atiprimod Blocks STAT3 Phosphorylation and Induces Apoptosis in Multiple Myeloma Cells. *Br. J. Cancer* **2005**, *93*, 70-80.
13. Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. Hypervalent Iodine-Mediated Phenol Dearomatization in Natural Product Synthesis. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235-2261.
14. Jean, A.; Stephan, B.; Aurelia, C.; Daniel, H.; Werner, N.; Matthias, N.; Tanja, S.-G. (Hoffmann-La

- Roche AG), Spiro-Condensed Cyclohexane Derivatives as HSL Inhibitors Useful for the Treatment of Diabetes. PCT Int. Appl. WO 2011/045292 A1, **2011**.
15. Serradeil-Le Gal, C.; Lacour, C.; Valette, G.; Garcia, G.; Foulon, L.; Galindo, G.; Bankir, L.; Pouzet, B.; Guillon, G.; Barberis, C.; Chicot, D.; Jard, S.; Vilain, P.; Garcia, C.; Marty, E.; Raufaste, D.; Brossard, G.; Nisato, D.; Maffrand, J. P.; Le Fur, G. Characterization of SR121463, A Highly Potent and Selective, Orally Active Vasopressin V₂ Receptor Antagonist. *J. Clin. Invest.* **1996**, *98*, 2729-2738.
 16. Wallace, O. B.; Xu, Y.; Mabry, T. E.; Snyder, N. J.; Winneroski, Jr. PCT Int. Appl., WO2007127763 **2007**.
 17. Labadie, S. S.; Parmer, C. Facile Synthesis of Spiro Oxindoles, Azaoxindoles, and Dihydroisoquinolone. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1742-1751.
 18. Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. Advances in Synthetic Applications of Hypervalent Iodine Compounds. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328-3435.
 19. Kansara, A.; Sharma, P. K.; Banerji, K. K. Kinetic and Mechanism of the Oxidation of Substituted Benzyl Alcohols by [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene. *J. Chem. Res.* **2004**, 581-584.
 20. Ray, D. G. III; Koser, G. F. Iodines with Iodine(III)-Bound Homochiral Alkoxy Ligands; Preparation and Utility for the Synthesis of Alkoxysulfonium Salts and Chiral Sulfoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672-5673.
 21. Tellitu, I.; Urrejola, A.; Serna, S.; Moreno, I.; Herrero, M. T.; Dominguez, E.; SanMartin, R.; Correa, A. On the Phenyliodine(III)-bis(trifluoroacetate)-Mediated Olefin Amidohydroxylation Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 437-444.
 22. Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. Enantioselective Kita Oxidative Spirolactonization Catalyzed by In Situ Generated Chiral Hypervalent Iodine (III) Species. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175-2177.
 23. Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Caemmerer, S. B.; Kita, Y. A Chiral Hypervalent Iodine(III) Reagent for Enantioselective Dearomatization of Phenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787-3790.
 24. Van Henegouwen, W. G. B.; Fieseler, R. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. First Total Synthesis of *ent*-Gelsedine via A Novel Iodide-Promoted Allene *N*-Acyliminium Ion Cyclization. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8317-8325.
 25. Earle, M. J.; Fairhurst, R. A.; Heaney, H.; Papageorgiou, G. A New Synthesis of Primary Amines Using *tert*-Butylamine as an Ammonia Equivalent: The Triflic Acid Catalysed Removal of *N*-*tert*-Butyl Groups from Carbamates. *Synlett* **1990**, 621-623.
 26. Shirai, F.; Nakai, T. A Novel, Double-Asymmetric Aldol Approach to the Synthesis of a 1 β -Methyl Carbapenem Antibiotic Precursor. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6461-6463.
 27. Mattingly, P. G.; Miller, M. J. Synthesis of 2-Azetidinones from Serinehydroxamates: Approaches to the Synthesis of 3-Aminocardicinic Acid. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1557-1564.
 28. Gigg, R.; Conant, R. *N*-Allyl and *N*-Benzyl Derivatives of 2-Amino-2-deoxy-D-glucose. *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, C5-C9.

29. Sisko, J.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. Development of A Strategy for Synthesis of The Unusual Marine Alkaloid Sarain A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4945-4951.
30. Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A. A Mild Two-Step Method for the Hydrolysis/Methanolysis of Secondary Amides and Lactams. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2424-2426.
31. Hungate, R. W.; Chen, J. L.; Starbuck, K. E.; Macaluso, S. A.; Rubino, R. S. New Cytochalasins: Synthetic Studies of a Novel HIV-1 Protease Inhibitor. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4113-4116.
32. Reider, P. J.; Grabowski, E. J. J. Total Synthesis of Thienamycin: A New Approach from Aspartic Acid. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2293-2296.
33. Vice, S. F.; Bishop, W. R.; McCombie, S. W.; Dao, H.; Frank E.; Ganguly, A. K. Indolocarbazole Nitrogens Linked by Three-Atom Bridges: A Potent New Class of PKC Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1333-1338.
34. Snieckus, V.; Cuevas, J.-C.; Sloan, C. P.; Liu, H.; Curran, D. P. Intramolecular α -Amidoyl to Aryl 1,5-Hydrogen Atom Transfer Reactions, Heteroannulation and α -Nitrogen Functionalization by Radical Translocation. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 896-898.
35. Shirokane, K.; Tanaka, Y.; Yoritake, M.; Takayama, N.; Sato, T.; Chida, N. Total Syntheses of (\pm)-Gephyrotoxin and (\pm)-Perhydrogephyrotoxin. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 522-537.
36. Friel, D. K.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. Al-Catalyzed Asymmetric Alkylations of Pyridyl-Substituted Alkynyl Ketones with Dialkylzinc Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9942-9951.
37. Shirokane, K.; Kurosaki, Y.; Sato, T.; Chida, N. A Direct Entry to Substituted *N*-Methoxyamines from *N*-Methoxyamides via *N*-Oxyiminium Ions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6369-6372.
38. Marson, C. M.; Pucci, S. Three-Component Condensations of Aldehydes with *N*-Methoxycarboxamides. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9007-9010.
39. Nahm, S.; Weinreb, S. M. *N*-Methoxy-*N*-methylamides as Effective Acylating Agents. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
40. Miyabe, H.; Asada, R.; Takemoto, Y. Cascade Radical Reaction of Substrates with a Carbon-Carbon Triple Bond as a Radical Acceptor. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1148-1155.
41. Wilson, L. J.; Wang, B.; Yang, S. M.; Scannevin, R. H.; Burke, S. L.; Karnachi, P.; Rhodes, K. J.; Murray, W. V. Discovery of Novel Cobactin-T Based Matrix Metalloproteinase Inhibitors via A Ring Closing Metathesis Strategy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6485-6490.
42. Ohtawara, K.; Teramae, H. Study on Optimization of Molecular Structure Using Hamiltonian Algorithm. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *390*, 84-88.
43. Teramae, H.; Ohtawara, K. Parallel Processing by PC Cluster for Optimization of Molecular Structure Using Hamiltonian Algorithm. *J. Comput. Chem. Jpn.* **2009**, *8*, 31-40.
44. Shinjo, K. Hamiltonian Algorithm: A Method to Solve Optimization Problems. *J. Jpn. Soc. Fuzzy Theo. Sys.* **1999**, *11*, 382-395.
45. Teramae, H.; Ohtawara, K.; Ishimoto, T.; Nagashima, U. Molecular Structure Optimization and

- Molecular Dynamics Using Hamiltonian Algorithm: Structure of Benzodiazepine Minor Tranquilizers –Towards Non-Empirical Drug Design–. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1094-1120.
46. Teramae, H.; Suda, M.; Yukawa, M.; Hayashi, K.; Takayama, J.; Sakamoto, T. 2-アザスピロ環化合物における閉環反応の理論的研究. *J. Comput. Chem. Jpn.* **2015**, *14*, 213-214.
47. Doyle, M. P.; Kalinin, A. V.; Highly Enantioselective Intramolecular Cyclopropanation Reaction of *N*-Allylic-*N*-methyldiazoacetamides Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxamidates. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2179-2184.
48. Meca, L.; Cisarova, I.; Dvorak, D. Thermolysis of Iron *N*-Allylaminocarbene Complexes: Formation of η^3 -1-Azaallylirontricarboxyl Complexes. Synthetic and Theoretical Study. *Organometallics* **2003**, *22*, 3703-3709.
49. Mannam, S.; Sekar, G. CuCl Catalyzed Oxidation of Aldehydes to Carboxylic Acids with Aqueous *tert*-Butyl hydroperoxide under Mild Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1083-1086.
50. Yu, Z.; Ju, X.; Wang, J.; Yu, W. Iodobenzene-Mediated Intramolecular Oxidative Coupling of Substituted 4-Hydroxyphenyl-*N*-phenylbenzamides for the Synthesis of Spirooxindoles. *Synthesis* **2011**, *6*, 860-866.
51. Tajbakhsh, M.; Hosseinzadeh, R.; Alinezhad, H.; Ghahari, S.; Heydari, A.; Khaksar, S. Catalyst-Free One-Pot Reductive Alkylation of Primary and Secondary Amines and *N,N*-Dimethylation of Amino Acid Using Sodium Borohydride in 2,2,2-Trifluoroethanol. *Synthesis* **2011**, *3*, 490-496.
52. Chaumette, J. L.; Laufersweiler, M. J.; Parquette, J. R. Synthesis and Chiroptical Properties of Dendrimers Elaborated from a Chiral, Nonracemic Central Core. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9399-9405.
53. Johnson, S. M.; Connelly, S.; Wilson, I. A.; Kelly, J. W. Toward Optimization of the Linker Substructure Common to Transthyretin Amyloidogenesis Inhibitors Using Biochemical and Structural Studies. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6348-6358.
54. Venkatesan, H.; Davis, M. C.; Altas, Y.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C. Total Synthesis of SR121463 A, a Highly Potent and Selective Vasopressin V₂ Receptor Antagonist. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3653-3661.
55. Somei, M.; Sayama, S.; Naka, K.; Shinmoto, K.; Yamada, F. Creation of New Promoters for Plant's Root Growth: Its Application for the Syntheses of Vulcanine and Borrelina, and for Combating Desertification at Gobi Desert in Inner Mongolia. *Heterocycles* **2007**, *73*, 537-554.
56. Kikugawa, Y.; Nagashima, A.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Shiiya, M. Intramolecular Cyclization with Nitrenium Ions Generated by Treatment of *N*-Acylaminophthalimides with Hypervalent Iodine Compounds: Formation of Lactams and Spiro-Fused Lactams. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739-6744.
57. Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. Rh[III]-catalyzed Directed C-H Olefination Using an Oxidizing Directing Group: Mild, Efficient and Versatile. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350-2353.
58. Tsukamoto, M.; Murata, K.; Sakamoto, T.; Saito, S.; Kikugawa, Y. Synthesis of Nitrogen Heterocycles by Intermolecular Cyclization of alkenyl *N*-Acylaminophthalimides Using Phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA). *Heterocycles* **2008**, *75*, 1133-1149.
59. Kikugawa, Y.; Kawase, M. An Electrophilic Aromatic Substitution by *N*-Methoxyamides via Hypervalent

- Iodine Intermediates. *Chem. Lett.* **1990**, 581-582.
60. Maiorana, S.; Baldoli, C.; Licandro, E.; Casiraghi, L.; Magistris, E. D.; Paio, A.; Provera, S. Seneci, P.; New Polymer-bound Haloarene Chromium Dicarbonyl Isocyanide Complexes: A Successful Study Validating Their Use in Solid-phase Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7271-7275.
61. Daszkiwicz, Z.; Domanski, A.; Kyziol, J. B. A Simple Route to *N*-Methylarylamines. *Chem. Papers* **1993**, *47*, 109-113.
62. Su, C. X.; Mouscadet, J. F.; Chiang, C. C.; Tsai, H. J.; Hsu, L. Y. HIV-1 Integrase Inhibition of Biscoumarin Analogues. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 682-686.
63. Bavetsias, V.; Faisal, A.; Crumpler, S.; Brown, N.; Kosmopoulou, M.; Joshi, A.; Atrash, B.; Perez-Fuertes, Y.; Schmitt, J. A.; Boxall, K. J.; Burke, R.; Sun, C.; Avery, S.; Bush, K.; Henley, A.; Raynaud, F. I.; Workman, P; Bayliss, R.; Linardopoulos, S.; Blagg, J. Aurora Isoform Selectivity: Design and Synthesis of Imidazo[4,5-b]pyridine Derivatives as Highly Selective Inhibitors of Aurora-A Kinase in Cells. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9122-9135.
64. Azumaya, I. Discovery of *cis*-Preference of Aromatic *N*-Methylamides and Its Application to Molecular Constructions. *YAKUGAKU ZASSHI* **2001**, *121*, 117-129.
65. Madin, A.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. Total Synthesis of (±)-Gelsemine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2934-2936.
66. Bodzioch, A.; Zheng, M.; Kaszynski, P.; Utecht, G. Functional Group Transformations in Derivatives of 1,4-Dihydrobenzo[1,2,4]triazinyl Radical. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7294-7310.
67. Bernardo, P. H.; Khanijou, J. K.; Lam, T. H.; Tong, J. C.; Chai, C. L. L. Synthesis and Potent Cytotoxic Activity of 8-and 9-Anilinophenanthridine-7,10-diones. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 92-94.
68. Boustany, R. E.; Taveau, C.; Chollet, C.; Velho, G.; Bankir, L.; Alhenc-Gelas, F.; Roussel, R.; Bouby, N. Antagonism of Vasopressin V₂ Receptor Improves Albuminuria at the Early Stage of Diabetic Nephropathy in a Mouse Model of Type 2 Diabetes. *J. Diabetes Complications* **2017**, *31*, 929-932.
69. Hoffert, J. D.; Pistkun, T.; Saeed, F.; Wilson, J. L.; Knepper, M. A. Global Analysis of the Effect of the V₂ Receptor Antagonist Satavaptan on Protein Phosphorylation in Collecting Duct. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2014**, *306*, 410-421.
70. Han, S. J.; Fernando de Melo, G.; Stoltz, B. M. A New Method for the Cleavage of Nitrobenzyl Amides and Ethers. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6467-6469.
71. Du, J. Y.; Zeng, C.; Han, X. J.; Qu, H.; Zhao, X. H.; An, X. T.; Fan, C. A. Asymmetric Total Synthesis of *Apocynaceae* Hydrocarbazole Alkaloids (+)-Deethylbophyllidine and (+)-Limaspermidine. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4267-4273.
72. Kakuta, H.; Tanatani, A.; Nagawsawa, K.; Hashimoto, Y. Specific Nonpeptide Inhibitors of Puromycin-Sensitive Aminopeptidase with A 2,4(1*H*,3*H*)-Quinazolinedione Skeleton. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1273-1282.
73. Jaegli, S.; Vors, J. P.; Neuville, L.; Zhu, J. Palladium-catalyzed Domino Heck/cyanation: Synthesis of 3-

- Cyanomethyloxindoles and Their Conversion to Spirooxindoles. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8911-8921.
74. Fukuyama, T.; Liu, G. Stereocontrolled Total Synthesis of (\pm)-Gelsemine. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7426-7427.
75. Trost, B. M.; Brennan, M. K. Palladium Asymmetric Allylic Alkylation of Prochiral Nucleophiles: Horsfiline. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2027-2030.
76. Bryans, J. S.; Chessum, N. E. A.; Huther, N.; Parsons, A. F.; Ghelfi, F. Metal-catalysed Radical Cyclisations leading to *N*-Heterocycles: New Approaches to Gabapentin and Pulchellalactam. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6221-6231.
77. Hayashi, K.; Takayama, J.; Xuan, M.; Suda, M.; Teramae, H.; Sakamoto, T. Oxidative Dearomatic Cyclization of *N*-Substituted Benzanilide Derivatives: Conformational Effect of Amide Groups on the Reaction. *Heterocycles* **2016**, *92*, 1785-1795.