

学位論文（博士）

遷移金属を用いない

*N*-プロパルギルエナミンの分子内環化による

ピロール及びピリジン誘導体の合成研究

2020年3月

星薬科大学大学院 薬学研究科

薬学専攻

医薬品化学

近行 祐也

## 論文リスト

本論文には学術雑誌に掲載された次の報文を基礎とするものである。第1章には1)、第2章には2)の論文を用いた。

- 1) Transition metal-free cycloaddition of *N*-Boc-*N*-propargylenamines.: Chikayuki Y., Kouno Y., Yonekawa S., Ishikawa H., Waki Y., Teramoto H., Sasaki S., Higashiyama K., Yamauchi T., *Heterocycles*, accepted.
- 2) Transition metal-free synthesis of pyridine derivatives by thermal cyclization of *N*-propargylenamines.: Chikayuki Y., Miyashige T., Yonekawa S., Kirita A., Matsuo N., Teramoto H., Sasaki S., Higashiyama K., Yamauchi T., *Synthesis*, in press.

## 略号表

本論文においては以下の略号を使用する。

|              |  |
|--------------|--|
| Ac           | acetyl   |
| Boc          | <i>tert</i> -butoxycarbonyl                      |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butyl                               |
| conc         | concentration                                    |
| Cy           | cyclohexyl                                       |
| DCM          | dichloromethane                                  |
| DMA          | <i>N,N</i> -dimethylacetamide                    |
| DMAP         | <i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine             |
| DME          | 1,2-dimethoxyethane                              |
| DMSO         | dimethylsulfoxide                                |
| eq           | equivalent                                       |
| Et           | ethyl  |
| EWG          | electron withdrawing group                       |
| h            | hour   |
| ICH          | international council for harmonisation          |
| IPr          | 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene |
| Me           | methyl   |
| min          | minute   |
| MS           | mass spectrum                                    |
| NMR          | nuclear magnetic resonance                       |
| NOESY        | nuclear overhauser effect spectroscopy           |
| PDE          | permitted daily exposure                         |

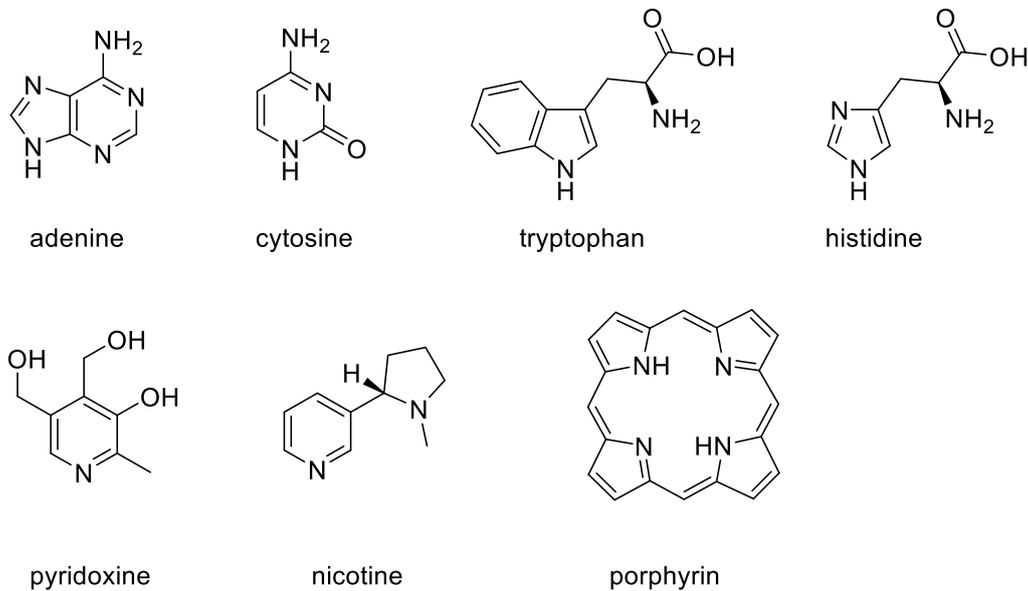
|             |                           |
|-------------|---------------------------|
| Ph          | phenyl                    |
| <i>i</i> Pr | <i>iso</i> -propyl        |
| rt          | room temperature          |
| taut        | tautomerization           |
| temp        | temperature               |
| THF         | tetrahydrofuran           |
| TLC         | thin-layer chromatography |
| UV          | ultraviolet               |

# 目次

|   |    |
|---|----|
| 緒論  | 1  |
| 第 1 章                                     |    |
| 第 1 節 <i>N</i> -H エナミンの <i>N</i> -Boc 化反応 | 7  |
| 第 2 節 <i>N</i> -Boc エナミンの環化反応             | 11 |
| 第 3 節 反応機構の考察                             | 16 |
| 第 2 章                                     |    |
| 第 1 節 <i>N</i> -H エナミンの環化反応               | 18 |
| 第 2 節 天然物合成への適用                           | 24 |
| 第 3 節 反応機構の考察                             | 25 |
| 結論  | 27 |
| 謝辞  | 28 |
| 化学的実験                                     | 29 |
| 第 1 章の化学的実験                               | 30 |
| 第 2 章の化学的実験                               | 74 |
| 参考文献                                      | 87 |

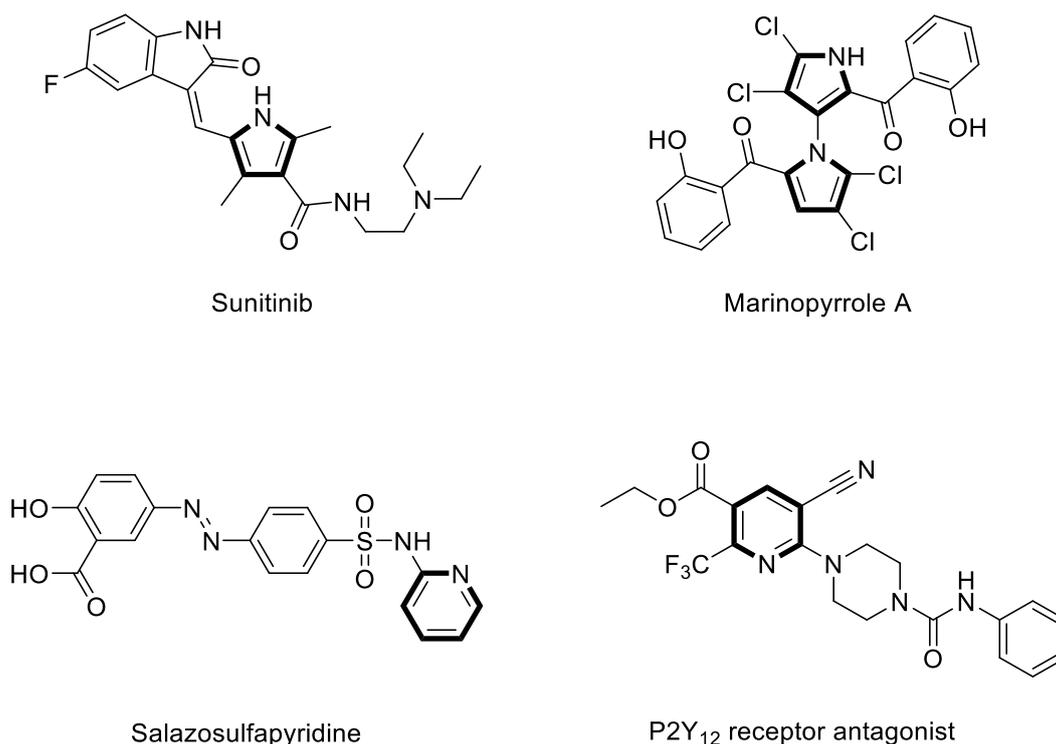
## 緒論

複素環式化合物は様々な形態で自然界に広く分布しており、生命体の代謝過程において重要な役割を果たしている。天然物や生体内に存在する化合物に限っても、数多くの例が挙げられる。例えば、アデニン、シトシンなどの核酸塩基をはじめ、トリプトファンやヒスチジンといった必須アミノ酸、ビタミン B<sub>6</sub> の一つであるピリドキシンやタバコの葉に含まれるニコチン、そしてヘムの構成成分であるポルフィリンなど様々である(Figure 1)。



**Figure 1.** Structure of heterocyclic compounds in the biological world

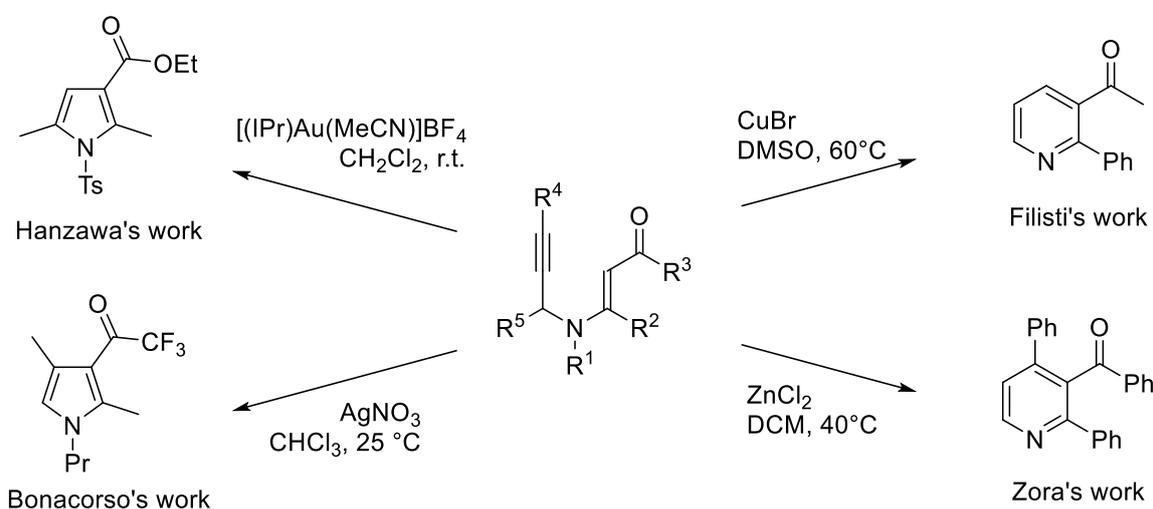
このような天然の生理活性物質以外にも医薬品、農薬、染料、感光材、高分子などその実用性は広く、利用価値の高い化合物群である<sup>1-5)</sup>。中でもピロール及びピリジンは、抗がん剤のスニチニブや抗菌活性を有するマリノピロール A<sup>4)</sup>、抗結核薬のサラゾスルファピリジンや P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗作用を持つ化合物<sup>5)</sup>など、様々な化合物に見出される重要な骨格である (Figure 2)。



**Figure 2.** Structures of biologically active compounds containing pyrrole or pyridine

このように、ピロール及びピリジン誘導体は多様な生物活性を示すことから、医薬品や生理活性物質の重要な合成中間体として幅広く利用されている。そのため、これまでに数多くの研究者たちが、新たなピロール及びピリジン誘導体の合成法の開発に多大な努力を注いできた。1800年代に開発された Hantzsch<sup>6-9)</sup>、Pall<sup>10,11)</sup>、Knorr<sup>12-14)</sup>らによる複素環化合物の合成法をはじめ、遷移金属を用いた分子内及び分子間カップリング等様々な研究が実施されてきた。そうした中、近年 *N*-プロパルギルエナミンの分子内環化によるピロール及びピリジン誘導体の合成が数多く報告されている<sup>15-33)</sup>。Scheme 1 に近年報告されている合成例を示す。Hanzawa<sup>15)</sup>及び Bonacorso<sup>16)</sup>らはそれぞれ金、銀などを触媒として用いての合成ピロール誘導体を達成した。一方、Filisti<sup>17)</sup>及び Zora<sup>18)</sup>らは銅や亜鉛触媒を用いて、同様の骨格を有する基質からピリジン誘導体の合成を達成した。このように *N*-プロパルギルエナミンは、遷移金属触媒の種類により異なる環化様式を示す興味深い骨格であり、市販のプロパルギルアミンとカルボニル化合

物から脱水縮合により容易に合成できるという利点からも、複素環合成の非常に有用なビルディングブロックとして注目されている。



**Scheme 1.** Conversion of *N*-propargyl- $\beta$ -enamines to pyrrole or pyridine derivatives

しかしながら、医薬品開発のプロセスにおいて反応に遷移金属を用いた場合、残留金属の毒性または廃棄が課題となることがある<sup>34-36</sup>。医薬品の安全性を確保するためには残留金属の管理が極めて重要であり、実際に、2017年から新規医薬品の承認申請に適用されているICH Q3Dガイドラインにより、医薬品中に残存している金属の許容一日曝露量(PDE 値)が設定された(figure 3)<sup>34</sup>。これらの理由に加え、近年注目されているサステイナブルケミストリーやグリーンケミストリーの観点から鑑みても、使用する遷移金属の量を減らす、あるいは全く使用しない合成法の開発が求められている。

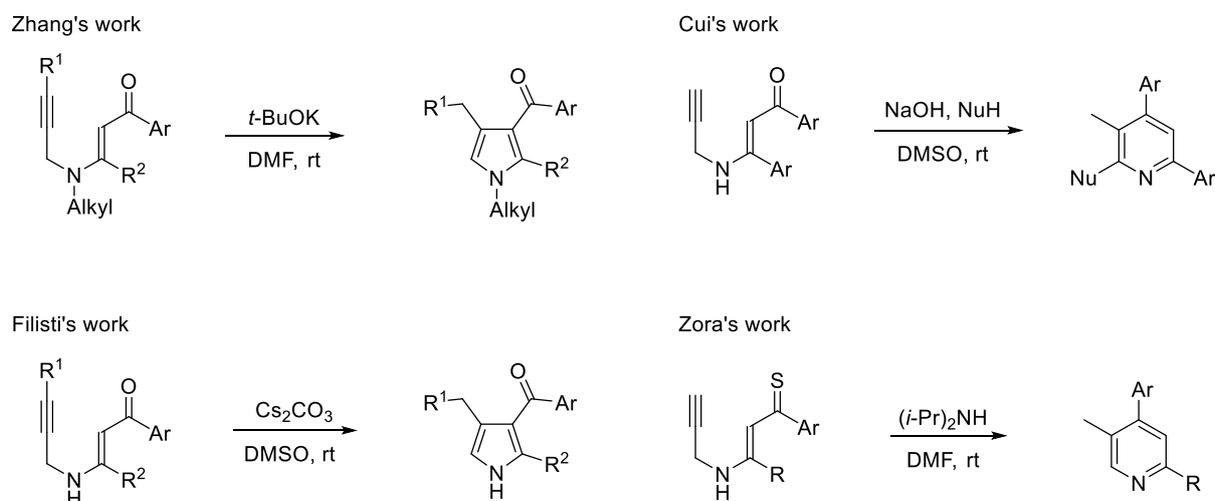
| 元素 | 経口製剤の PDE 値<br>( $\mu\text{g/day}$ ) | 注射剤の PDE 値<br>( $\mu\text{g/day}$ ) | 吸入剤の PDE 値<br>( $\mu\text{g/day}$ ) |
|----|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Cd | 5                                    | 2                                   | 2                                   |
| Pb | 5                                    | 5                                   | 5                                   |
| As | 15                                   | 15                                  | 2                                   |
| Hg | 30                                   | 3                                   | 1                                   |
| Co | 50                                   | 5                                   | 3                                   |
| V  | 100                                  | 10                                  | 1                                   |
| Ni | 200                                  | 20                                  | 5                                   |
| Tl | 8                                    | 8                                   | 8                                   |
| Au | 100                                  | 100                                 | 1                                   |
| Pd | 100                                  | 10                                  | 1                                   |
| Ir | 100                                  | 10                                  | 1                                   |
| Os | 100                                  | 10                                  | 1                                   |
| Rh | 100                                  | 10                                  | 1                                   |
| Ru | 100                                  | 10                                  | 1                                   |
| Se | 150                                  | 80                                  | 130                                 |
| Ag | 150                                  | 10                                  | 7                                   |
| Pt | 100                                  | 10                                  | 1                                   |
| Li | 550                                  | 250                                 | 25                                  |
| Sb | 1200                                 | 90                                  | 20                                  |
| Ba | 1400                                 | 700                                 | 300                                 |
| Mo | 3000                                 | 1500                                | 10                                  |
| Cu | 3000                                 | 300                                 | 30                                  |
| Sn | 6000                                 | 600                                 | 60                                  |
| Cr | 11000                                | 1100                                | 3                                   |

出展 : ICH Guideline for Elemental Impurities (Q3D) を加工して作成

**Figure 3.** PDE value for elemental impurities

このような観点から近年は、遷移金属を使用しないピロール及びピリジン誘導体の合成法の開発が進んでいる。その一例を Scheme 2 に示した。Zhang<sup>19)</sup>、Filisti<sup>17)</sup>らのグループは、それぞれ *N*-Alkyl エナミン、*N*-H エナミンを環化前駆体として用い、塩基で処理することによりピロール誘導体が見出された。一方 Cui<sup>20)</sup>らは、塩基の他に適切な求核剤を用いるとピリジン誘導体が見出された。また、Zora<sup>21)</sup>らは電子求引基にチオケトンを用いることでピリジン誘導体が見出された。

このように、近年は遷移金属を用いないピロール及びピリジン誘導体の合成が盛んに研究されているが、未だその報告数は少ないのが現状である。さらに Scheme 2 に示すように、エナミンに置換している電子求引基として、ケトン以外の置換基はほとんど検討されておらず基質の適応範囲は限られている。

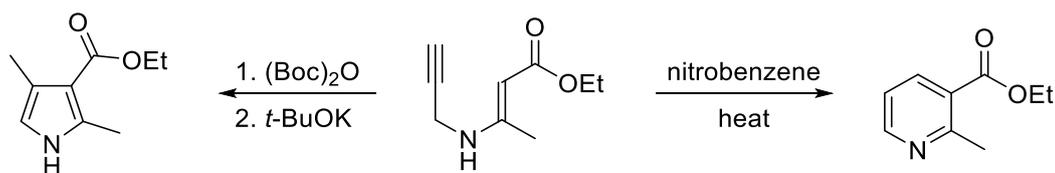


**Scheme 2.** Transition-metal free synthesis of pyrrole and pyridine derivatives

一方、当研究室でも同様の観点から、*N*-プロパルギルエナミンに着目し、遷移金属を使用しない含窒素複素環化合物の合成研究を展開してきた (Scheme 3)<sup>22,23)</sup>。初めに、報告例の少ないエステル構造を有するエナミンを用いて検討した。プロパルギルアミンと  $\beta$ -ケトエステルから容易に得られるエナミンを原料

とし、上記の研究結果を参考に *t*-BuOK や Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> など様々な塩基を用いて反応を行ったが、いずれも原料が分解し痕跡量のピロールが得られるのみであった。そこで種々検討を行った結果、エナミンの窒素原子を Boc 基で保護し、塩基で処理することにより非常に短時間且つ高収率で目的のピロール誘導体が得られることを見出した。また、エナミンを 190°C で蒸留すると精製物中に微量のピリジン誘導体が混在していた。そこで高沸点溶媒であるニトロベンゼンを用いてエナミンを加熱したところ、良好な収率でピリジン誘導体が得られた。本反応に関して過去の文献を調査したところ、1978 年 Skattebol らにより、環状構造を有する *N*-プロパルギルエナミンの熱環化によるピリジン誘導体の合成が報告されていた<sup>24)</sup>。しかし、Skattebol らの研究で合成されたピリジン誘導体は僅か 3 例であり、反応条件の最適化及び基質適応範囲の調査は行われていなかった。

そこで筆者はこれら反応の一般性及び適用範囲の拡大を目指し、各反応条件の最適化及び種々の置換基を有するエナミンを用いたピリジン及びピロール誘導体の合成を試みた。



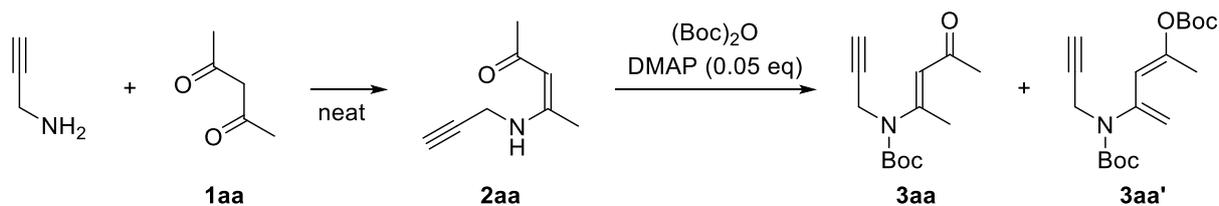
**Scheme 3.** Synthesis of pyridine and pyrrole derivatives in our laboratory

## 第 1 章

### 第 1 節 *N*-H エナミンの *N*-Boc 化反応

まず propargyl amine と acetylacetone **1aa** の脱水縮合により *N*-H エナミン **2aa** を合成した。このようなモノアルキルアミンと  $\beta$ -ジケトンから得られるエナミンは、分子内水素結合の影響により *Z* 体として存在することが過去の研究により明らかとなっている<sup>17)</sup>。したがって、**2aa** も同様に *Z* 体と推定した。

次いで、既報の合成法<sup>37)</sup>を参考に、得られた **2aa** に DCM 中、(Boc)<sub>2</sub>O を 1 当量、DMAP を 0.05 当量用いて反応を行い、反応物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルから原料と生成物の比率を算出した。その結果、(Boc)<sub>2</sub>O が全て消費されているにもかかわらず反応は半分しか進行していなかった(entry 1)。そこで、entry 2, 3 では反応溶媒の検討を行ったところ、MeCN を用いると *N*-Boc 体の比率が増加した(entry 3)。この条件を基に 1.2 当量の(Boc)<sub>2</sub>O を用いて 50°C に加熱すると、*N*-Boc エナミン **3aa** の比率は増加したが *N,O*-diBoc エナミン **3aa'** が副生成物として得られた(entry 4)。反応を完結させるため(Boc)<sub>2</sub>O を 1.5 当量に増やしたところ、目的の **3aa** は減少し **3aa'** が増加した(entry 5)。このことから、**3aa** がもう一分子の(Boc)<sub>2</sub>O と反応し **3aa'** が生成したと考えられる。Entry 6 では、entry 4 の条件を基に還流条件下で反応を行ったところ、**3aa** の比率が減少した。これは、(Boc)<sub>2</sub>O と DMAP から生成する活性中間体が温度の上昇により分解し、反応効率が低下したためであると考えられる。



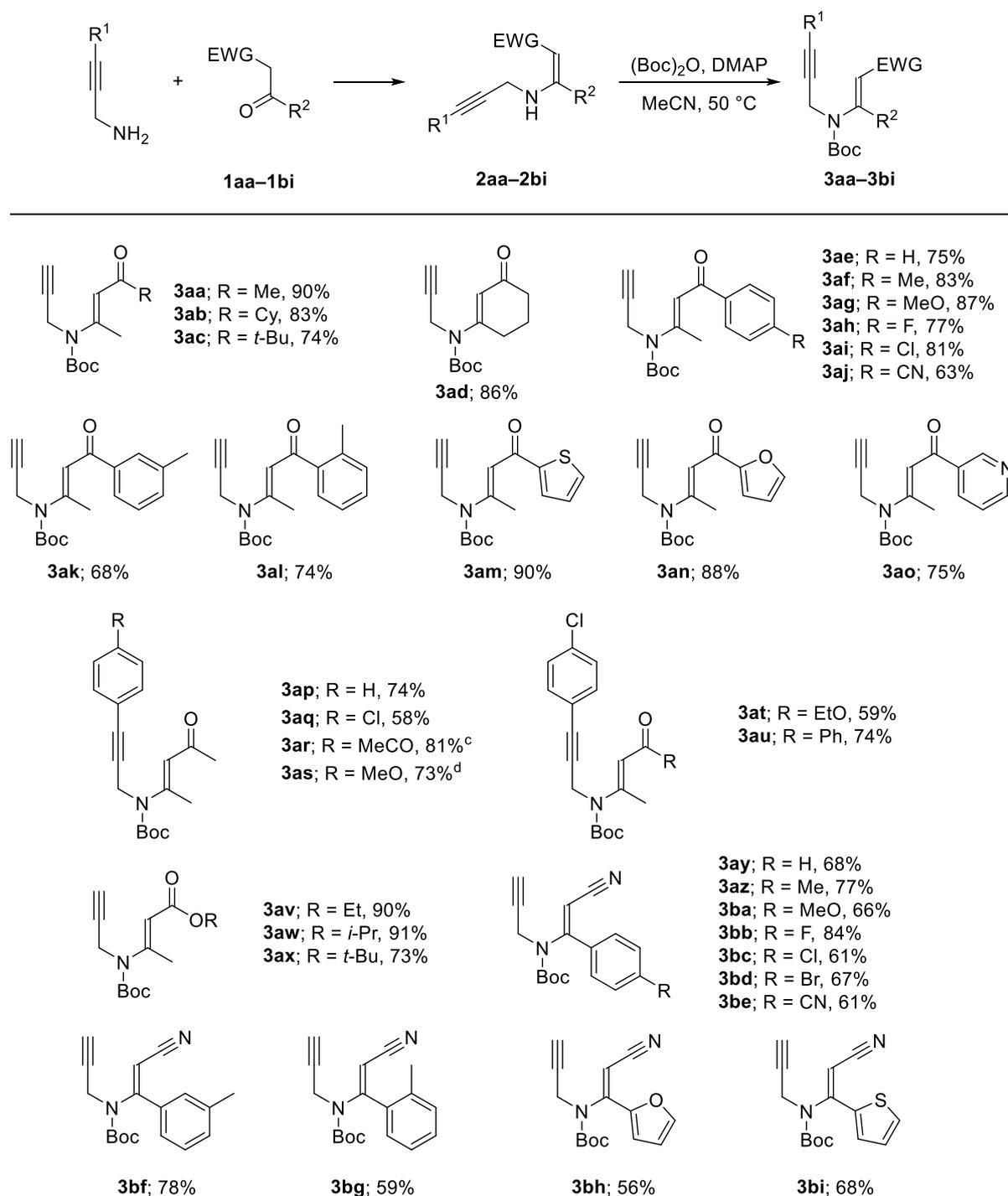
**Table 1.** Screening of the *N*-Boc protection

| Entry | (Boc) <sub>2</sub> O (eq) | Solvent | Temp   | Time (h) | Ratio of <b>2aa</b> : <b>3aa</b> : <b>3aa'</b> <sup>a</sup> |
|-------|---------------------------|---------|--------|----------|---|
| 1     | 1.0                       | DCM     | rt     | 18       | 51 : 49 : 0   |
| 2     | 1.0                       | THF     | rt     | 18       | 39 : 61 : 0   |
| 3     | 1.0                       | MeCN    | rt     | 18       | 19 : 81 : 0   |
| 4     | 1.2                       | MeCN    | 50°C   | 2        | 7 : 89 : 4  |
| 5     | 1.5                       | MeCN    | 50°C   | 2        | 2 : 88 : 8  |
| 6     | 1.2                       | MeCN    | reflux | 2        | 15 : 80 : 5   |

<sup>a</sup> Ratio was determined by <sup>1</sup>H-NMR spectrum.

以上の結果から entry 4 を最適条件とし、種々の官能基を有するカルボニル化合物を用いて *N*-Boc-*N*-プロパルギルエナミンの合成を行った(Scheme 4)。まず電子求引基にアルキルケトンをもつ基質を用いると、アルキル基がかさ高くなるにつれ収率が低下した(**3aa–3ac**)。また、芳香族ケトン **2ad–2ao** を用いると、芳香環のパラ位に電子供与基をもつ基質 **2ag** から高収率で *N*-Boc 体が得られた。次にアルキン末端に芳香環を導入した基質を用いると、一部の基質で収率が低下したものの中程度から高収率で目的物が得られた(**3ap–3au**)。また、エステルをもつエナミンからは高収率で目的物が得られた(**3av–3ax**)。ニトリル基をもつ基質においては、窒素原子に隣接する炭素に芳香環を導入した基質を用いて反応を行った。その結果いずれも中程度の収率で目的物が得られた(**3ay–3bi**)。

**Scheme 4.** Preparation of *N*-Boc-*N*-propargylenamines<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup> Reactions were carried out 0.50–2.0 mmol scale using 1.2–5.0 eq of  $(\text{Boc})_2\text{O}$  and 0.050–0.55 eq of DMAP in anhydrous MeCN (0.5–1.0 M) under nitrogen atmosphere.

<sup>b</sup> Isolated yield

<sup>c</sup> Isomeric mixture (*E* : *Z* = 75 : 25)

<sup>d</sup> Isomeric mixture (*E* : *Z* = 81 : 19)

本反応で得られた *N*-Boc エナミンのうち **3ar** と **3as** は *EZ* 異性体混合物として得られ、その他は単一化合物であった。そこで、*N*-Boc エナミンの幾何異性を明らかにするため、**3aa** 及び **3ay** を用いて NOESY 測定を行った(Figure 4)。解析の結果、プロパルギル基のメチレン水素とエナミンのビニル水素との間に相関が見られたため、いずれも *E* 体であると判明した。これらの結果を基に、その他の *N*-Boc エナミンも *E* 体であると推定した。

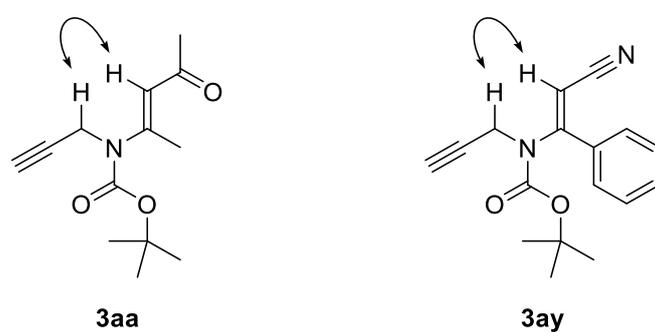
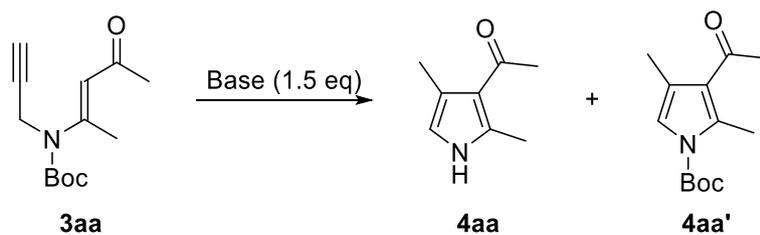


Figure 4. NOESY correlations of **3aa** and **3ay**

## 第 2 節 *N*-Boc エナミンの環化反応

序論で述べたように、*N*-Boc エナミンに対して塩基を用いると、分子内環化反応が進行し、*N*-H ピロール誘導体が得られることを見出した。そこで、*N*-Boc エナミン **2aa** をモデル基質として用いて反応条件の最適化を行った(Table 2)。まず、THF 溶媒中、種々の塩基を用いて室温で反応を行った(entries 1-3)。その結果 entry 3 のように塩基として *t*-BuOK を用いると、非常に高い収率且つ短時間でピロール誘導体 **4aa** が得られた。そこでさらなる収率の向上を目指し、反応温度を 70°C に上昇させたところ、僅か 5 分で反応が完結し収率も向上した(entry 4)。次に反応溶媒の検討を行った。1,4-ジオキサン、Et<sub>2</sub>O、toluene を用いると、**4aa** のみが低収率で得られた(entries 5-7)。一方 DME、MeCN を用いると *N*-H ピロール **4aa** の他に脱 Boc 化していない *N*-Boc ピロール **4aa'** が得られ、DCM を用いると *N*-Boc ピロール **4aa'** のみが得られた(entries 8-10)。このように、本反応の収率、反応速度、そして脱 Boc 化の進行速度は反応溶媒によって大きく変化することが判明した。



**Table 2.** Screening of the cyclization reaction conditions of *N*-Boc enamine<sup>a</sup>

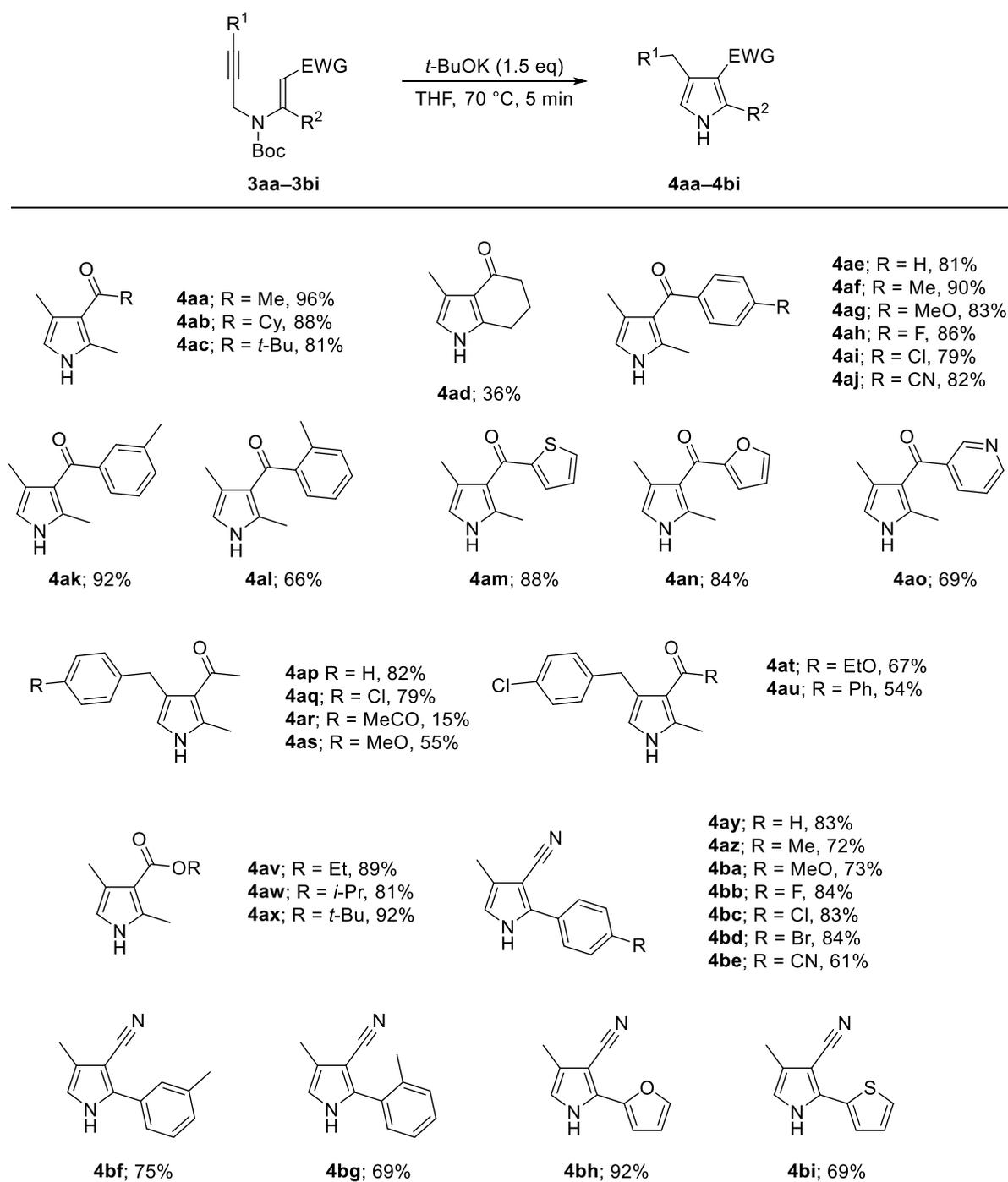
| Entry | Base           | Solvent           | Temp (°C) | Time (min) | Yield of <b>4aa</b> : <b>4aa'</b> (%) <sup>b</sup> |
|-------|----------------|-------------------|-----------|------------|--|
| 1     | NaOMe          | THF               | rt        | 30         | 0 : 0  |
| 2     | NaOEt          | THF               | rt        | 30         | 8 : 0  |
| 3     | <i>t</i> -BuOK | THF               | rt        | 30         | 94 : 0   |
| 4     | <i>t</i> -BuOK | THF               | 70        | 5          | 96 : 0   |
| 5     | <i>t</i> -BuOK | 1,4-dioxane       | 70        | 60         | 49 : 0   |
| 6     | <i>t</i> -BuOK | Et <sub>2</sub> O | reflux    | 90         | 42 : 0   |
| 7     | <i>t</i> -BuOK | toluene           | 70        | 90         | 53 : 0   |
| 8     | <i>t</i> -BuOK | DME               | 70        | 1440       | 16 : 6   |
| 9     | <i>t</i> -BuOK | MeCN              | 70        | 60         | 31 : 10  |
| 10    | <i>t</i> -BuOK | DCM               | reflux    | 60         | 0 : 25   |

<sup>a</sup> Reactions were carried out 0.20 mmol scale in anhydrous solvent (0.1 M) under nitrogen atmosphere .

<sup>b</sup> Isolated yield

Table 2 に示した結果から環化反応には entry 4 の条件を用い、第 1 章第 1 節で得られた *N*-Boc エナミンを用いて検討を行った(Scheme 5)。まず、電子求引基にアルキルケトンをもつエナミンを用いた場合、置換基のかさ高さにかかわらず、いずれも高収率でピロール誘導体が得られた(4aa–4ac)。一方、分子内に環状構造をもつ基質 3ad を用いた場合、収率が低下した。次に、芳香族ケトンが置換したエナミン 3ae–3ao を用いて反応を行った。結果、ベンゼン環上のパラ位に置換基が存在する場合、電子供与基、電子求引基のいずれも高収率で環化体を得られた。また、メタ位にメチル基をもつ 4ak やヘテロ環が置換した 4am、4an も同様に良好な結果を得られたが、オルトメチルフェニル基及びピリジル基をもつピロール誘導体 4al、4ao は中程度の収率であった。アルキン末端にアリール基を導入した誘導体 4ap–4au は、電子求引基を持つ 4ar で収率の低下が見られたものの、その他は中程度から高い収率でピロール誘導体を得られた。そして、エステルをもつエナミン 3av–3ax を用いるといずれも高収率で環化体を与えた。次に、ニトリルをもつエナミン 3ay–3bi の環化反応を行った。結果として、概ね中程度から高い収率でピロール誘導体を与えたが、特にベンゼンのパラ位にハロゲンが置換したピロール誘導体 4bb–4bd、及びフランをもつピロール誘導体 4bh は比較的高い収率で得られた。一方、4be のように電子求引基が存在する場合、わずかに収率が低下した。

**Scheme 5.** Intramolecular cyclization of *N*-Boc-*N*-propargyl enamines<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup> Reactions were carried out 0.20–0.10 mmol scale in anhydrous THF (0.1 M) under nitrogen atmosphere.

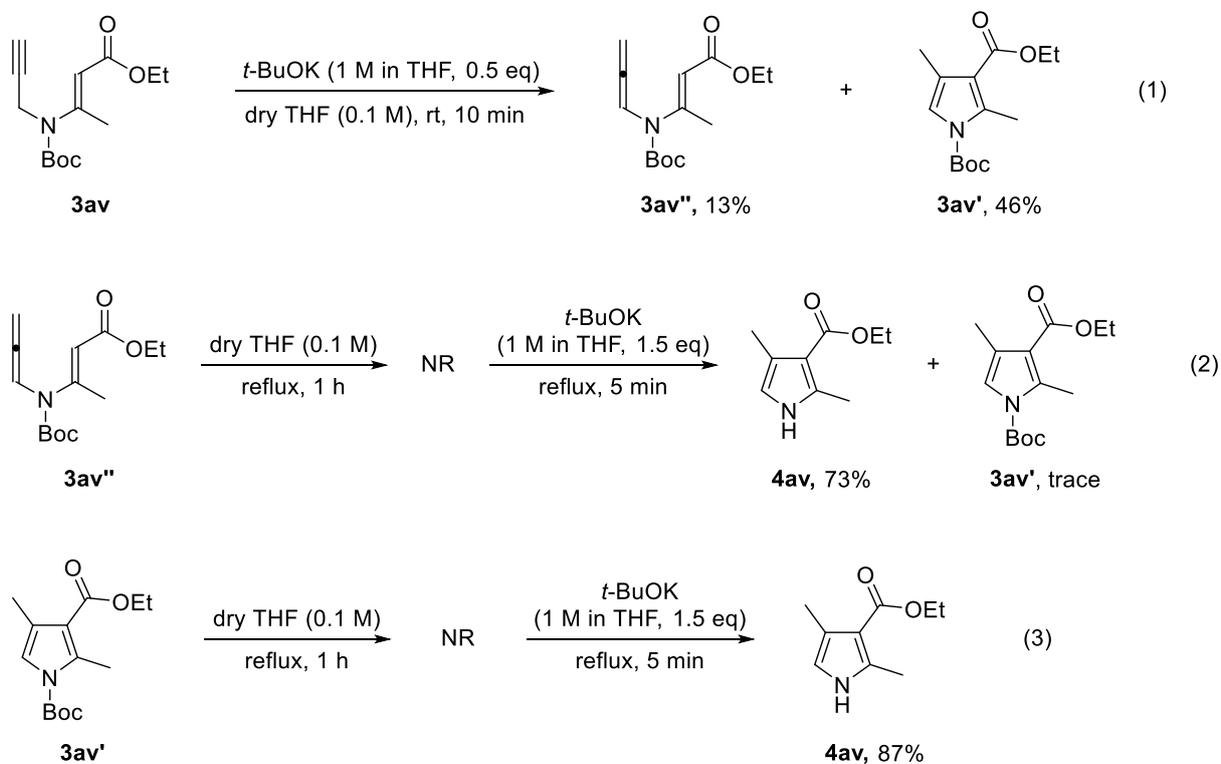
<sup>b</sup> Isolated yield

以上の結果より、*N*-Boc-*N*-プロパルギルエナミンを用いた遷移金属を用いない多置換ピロール誘導体の新規合成法を見出した。本反応は既報の合成法<sup>5a,p)</sup>と比較して、電子求引基にエステル及びニトリル基を有するエナミンにおいても適応できることが明らかとなった。また、既知の合成法ではアルキン末端にアリアル基などの置換基が存在しない場合、環化体の中程度から低い収率であったのに対し、本反応においては、いずれの基質からも高収率でピロール誘導体が見出された。このように、様々な置換基を有する基質からピロール誘導体が合成可能であり、より複雑なピロール誘導体の合成に利用できると期待される。さらに本反応は、複雑な操作を必要とせず、穏やかな塩基性条件で進行し、短時間且つ高収率でピロール誘導体が見出された。したがって、グリーンケミストリー、サステイナブルケミストリーの観点からも、非常に優れた方法論であると考えられる。

### 第3節 反応機構の考察

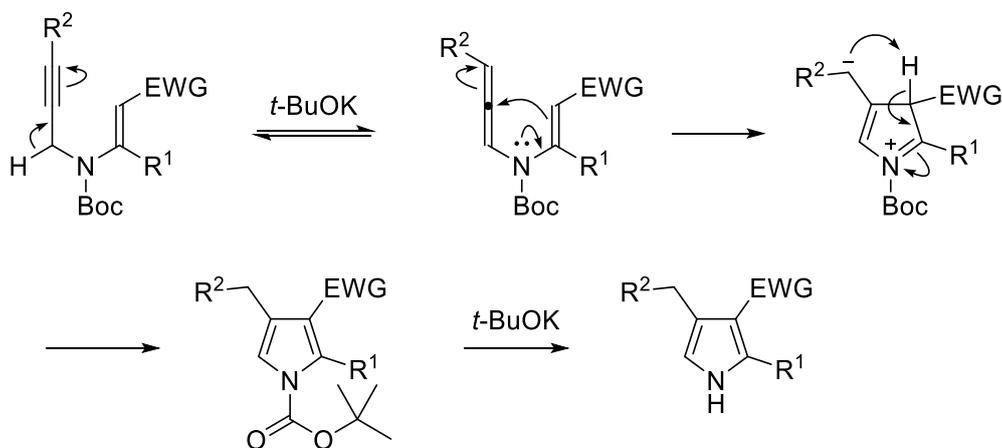
続いて、第1章で第2節で示した環化反応の反応機構を調べた(Scheme 6)。

(1)に示したように、*N*-Boc エナミン **3av** に *t*-BuOK を 0.5 当量用いて室温で反応を行うと、アレン **3av''** と *N*-Boc ピロール **3av'** が得られた。**3av''** 及び **3av'** は過去の研究<sup>17,19, 38-41)</sup>から、本反応の中間体であることが示唆された。そこで、**3av''** 及び **3av'** を用いて *N*-H ピロール **4av** への変換を試みた(Scheme 6, eq 2,3)。まずアレン **3av''** を THF 溶媒中で加熱したところ反応が進行しなかったため、1.5 当量の *t*-BuOK を加えたところ環化反応及び脱 Boc 化が進行し、**4av** 及び痕跡量の **3av'** が得られた。続いて、(3)では **3av'** を用いて同様に検討したところ、熱のみで反応は進行せず、1.5 当量の *t*-BuOK を加えると脱 Boc 化が進行し *N*-H ピロール **4av** が高収率で得られた。以上の結果から、アレン **3av''** 及び *N*-Boc ピロール **3av'** は本反応の中間体であることが示された。



Scheme 6. reaction mechanism studies

Scheme 6 で得られた結果及び関連文献<sup>17,19,38-41)</sup>を参考に、反応機構について考察した(Scheme 7)。まず塩基によってプロパルギル基がアレンへと異性化しその後、窒素原子の電子の押し出しにより環化反応が進行する。その後塩基により Boc 基が分解し、*N*-H ピロール誘導体が生成すると考えられる。すなわち、**4as** のようにアルキン末端に電子供与性置換基が存在する場合、プロパルギル基のメチレン水素の酸性度が低下することでアレンへの異性化が進行しにくくなり、収率の低下につながったと考えられる。一方、電子求引基が置換した **4ar** の場合、異性化は進行しやすくなるが、生成したアレンが不安定であり分解したと考えられる。また、**4ao** や **4be** のようなエナミン側に電子求引基を有する基質を用いた場合、エナミンの求核性が低下するため収率が僅かに低下したと考えられる。

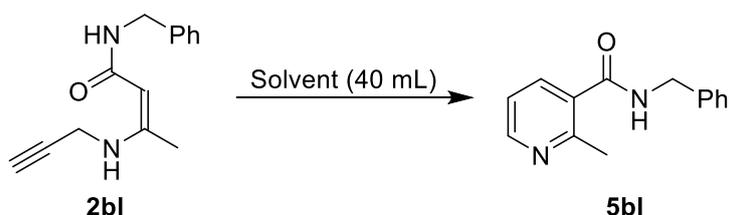


**Scheme 7.** Plausible reaction mechanism

## 第 2 章

### 第 1 節 N-H エナミンの環化反応

緒論で述べたように、N-プロパルギルエナミンを溶媒中で加熱すると、添加剤を必要とせず、ピリジン誘導体が得られることが報告されている。そこで、 $\beta$ -ケトアミド **1bl** とプロパルギルアミンの脱水縮合により容易に合成できる **2bl** をモデル基質として反応条件の最適化を行った (Table 3)。初めに、溶媒としてエチレングリコールを用いて 140 °C に加熱すると、微量のピリジン誘導体 **5bl** が得られた (entry 1)。さらに DMF、DMA、DMSO などの非プロトン性極性溶媒を使用すると、それぞれ微量および 16% で環化体を得られた (entries 2–4)。次に、アニソール、ニトロベンゼンなどの芳香族溶媒を用いたところ、ニトロベンゼンが最も良い収率でピリジン誘導体を与えた (entries 5, 6)。この結果に基づき、さらなる収率の改善を目指した。Entry 6 に示すように、140°C では反応の進行が遅く、45 時間後も原料が残存していた。そこで、反応温度を 190°C に上げると、短時間で原料が消失し収率が 41% まで向上した (entry 7)。



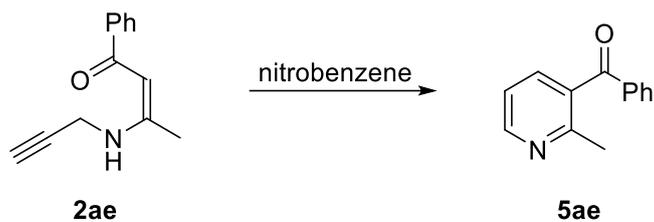
**Table 3.** Screening of the reaction temperature and solvents<sup>a</sup>

| Entry | Solvent         | Temp (°C) | Time (h) | Yield (%) <sup>b</sup> |
|-------|-----------------|-----------|----------|------------------------|
| 1     | ethylene glycol | 140       | 16       | trace                  |
| 2     | DMF             | 140       | 6        | trace                  |
| 3     | DMA             | 140       | 23       | trace                  |
| 4     | DMSO            | 140       | 18       | 16                     |
| 5     | anisole         | 140       | 44       | 14                     |
| 6     | nitrobenzene    | 140       | 45       | 21                     |
| 7     | nitrobenzene    | 190       | 1.5      | 41                     |

<sup>a</sup> Reactions were carried out 0.40 mmol scale in the open air.

<sup>b</sup> Isolated yield

Table 3 の結果から、反応溶媒はニトロベンゼンが最適であると考え、次に濃度について検討を行った。しかし、Table 3 で示したように **2bl** を用いて検討を行う場合、収率が低く反応性の違いを判断するのが難しくなるという懸念があった。また、ピリジン誘導体 **5bl** の他に 3-ピリジルカルボン酸が生成していた。これは、高い反応温度によりアミドが分解したためであると考えられる。そこで、基質の分解を防ぐために **2bl** より安定であると考えられる芳香族ケトン **2ae** を用いて反応を行った (Table 4)。まず、170°C に加熱し TLC により反応の進行を観察したが反応の進行は遅く、わずかに環化体が見られるのみであった。そこで、190°C に昇温したところ原料は消失し、42%の収率でピリジン誘導体 **5ae** が得られた (entry 1)。この結果を踏まえ、反応を 190°C で実施したところ、環化体の収率が向上した (entry 2)。したがって、反応温度は 190°C が最適であることが判明した。次に、環化反応の濃度について検討した。Entry 3 から 6 のように溶媒量を減らすと、中程度で環化体を得られた (entries 2–6)。また、反応の促進を目的とし、マイクロウェーブ照射により 190°C に加熱したところ、反応時間は短縮したが収率の改善には至らなかった (entry 7)。



**Table 4.** Screening of the reaction temperature and concentration<sup>a</sup>

| Entry          | Conc (M) | Temp (°C)  | Time (h) | Yield (%) <sup>c</sup> |
|----------------|----------|------------|----------|------------------------|
| 1              | 0.01     | 170 to 190 | 18       | 42                     |
| 2              | 0.01     | 190        | 15       | 70                     |
| 3              | 0.02     | 190        | 20       | 47                     |
| 4              | 0.04     | 190        | 19       | 53                     |
| 5              | 0.08     | 190        | 14       | 46                     |
| 6              | 0.20     | 190        | 15       | 50                     |
| 7 <sup>b</sup> | 0.20     | 190        | 8        | 51                     |

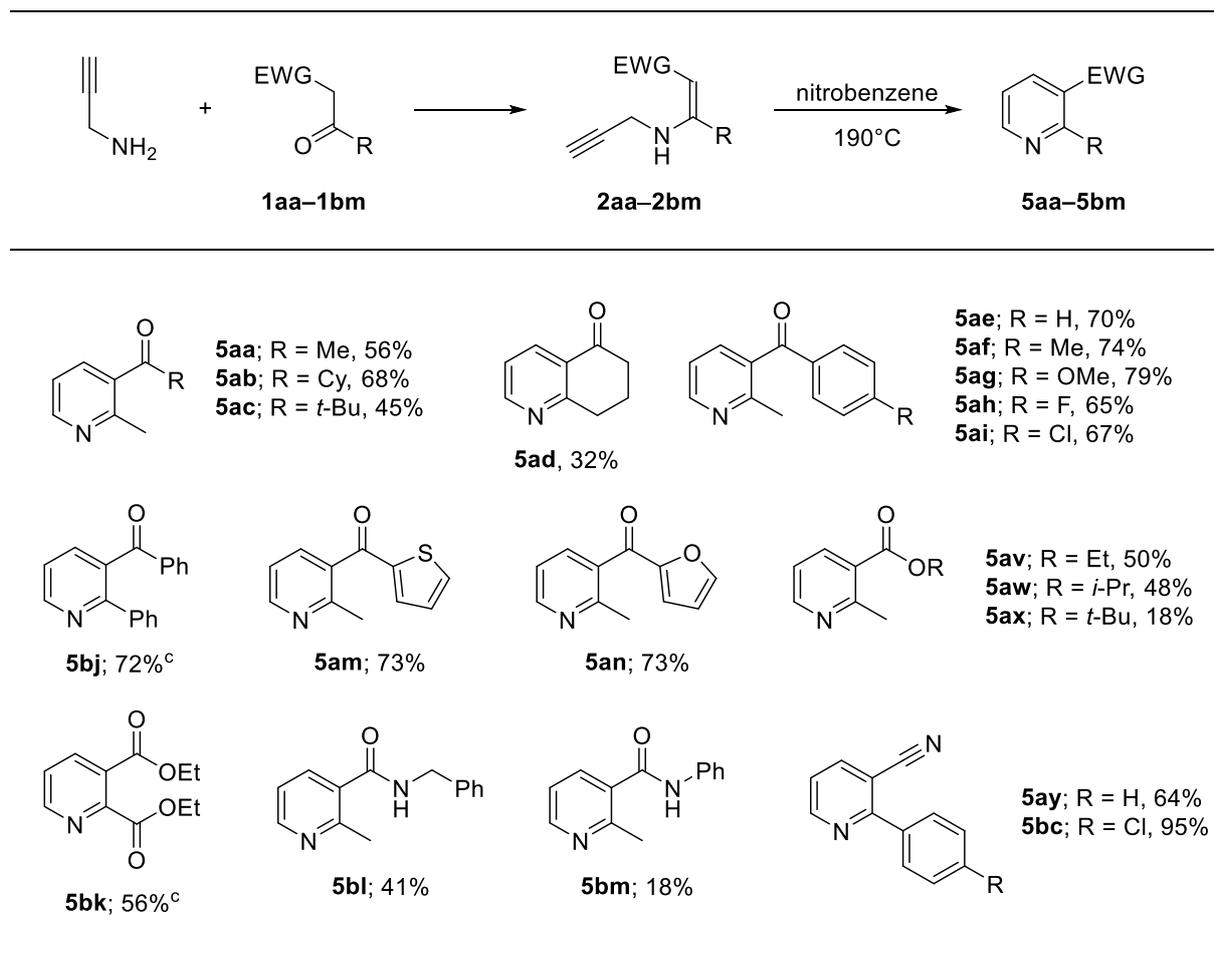
<sup>a</sup> Reactions were carried out 0.40 mmol scale in oil bath in the open air.

<sup>b</sup> Reaction was carried out under microwave irradiation.

<sup>c</sup> Isolated yield

以上の結果から entry 2 を最適条件とし、本反応の一般性及び適応範囲について検討した(Scheme 8)。環化反応に用いるエナミンは、プロパルギルアミンとカルボニル化合物の縮合、あるいはプロパルギルアミンとイノンの付加反応により合成し、未精製のままワンポットで次の反応に用いた。まず、電子求引基にアルキルケトンをもつエナミン **2aa–2ad** を用いた場合、環状エナミン **2ad** は低収率であったが、**5aa**、**5ab** および **5ac** は中程度から良好な収率でピリジン誘導体が得られた。次に、芳香族ケトン **2ae–2an**, **2bj** を用いて反応を行った。その結果、いずれも高収率で環化体を得られた。一方、エステルをもつ **2av–2ax** を用いて環化反応を行ったところ、中程度の収率で環化体 **5av–5ax** が得られた。一方で、環化体の分解物と考えられる、3-ピリジルカルボン酸も生成していることが判明した。また、アミドをもつ **2bl**, **2bm** を用いて反応を行うと、いずれも低収率であった。次に、ニトリルをもつ **2ay** および **2bc** を用ると、優れた収率で3-シアノピリジン誘導体 **5ay**、**5bc** が得られた。

**Scheme 8.** One pot synthesis of pyridine derivatives



<sup>a</sup> Reactions were carried out 0.40 mmol scale in nitrobenzene (5–10 mM) in the open air.

<sup>b</sup> Isolated yield

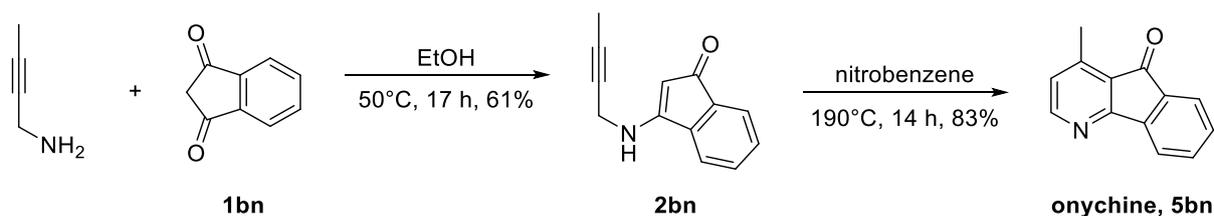
<sup>c</sup> Enamines were synthesized from propargylamine and corresponding ynones.

以上の結果より、*N*-プロパルギルエナミンを用いたピリジン誘導体の合成において、本反応が様々な置換基を有する基質に適合することを見出した。既報の合成法<sup>5s)</sup>においては、環状且つ電子求引基にケトンをも有する基質のみ検討されていた。一方、本研究では鎖状のエナミンからも同様に環化反応が進行することが明らかとなり、ケトンの他エステル、アミド及びニトリル等様々な電子求引基をも有する *N*-プロパルギルエナミンが本反応に適合することを見出した。また、既報の合成法よりも低濃度で反応を実施することで環化体の収率が改善した。本反応は窒素などの不活性ガスや複雑な操作を必要としないワンポット合成反応であり、副生成物が水のみであることから、グリーンケミストリー、サステイナブルケミストリーの観点からも、非常に優れた方法論であると考えられる。

## 第 2 節 天然物合成への適用

第 2 章第 1 節で述べた通り、本反応は様々な置換基を有するピリジン誘導体の合成に適用出来ることが明らかとなった。そこで、さらなる適応範囲の拡大を目指し、天然物合成への適用を試みた。オニチン **5bn** は、バンレイシ科植物<sup>42-49)</sup>から単離されたアザフルオレノンアルカロイドである。そのシンプルな構造に加え、強力な抗真菌活性と細胞毒性<sup>10)</sup>を示すことから、これまでに全合成が多数報告されている<sup>54-62)</sup>。また、**5bn** と類似した構造を有するアザフルオレノン誘導体が Skattebol<sup>24)</sup>らにより合成されていることから、本反応が **5bn** の合成に応用できるのでないかと考え、全合成に着手した(Scheme 9)。初めに、市販のアミンと 1,3-インダンジオン **1bn** の脱水縮合により 61%の収率でエナミン **2bn** を合成した。次いで、エナミン **2bn** をニトロベンゼン中で 190°C に加熱したところ、分子内環化反応が進行し、オニチン **5bn** が高収率で得られた。

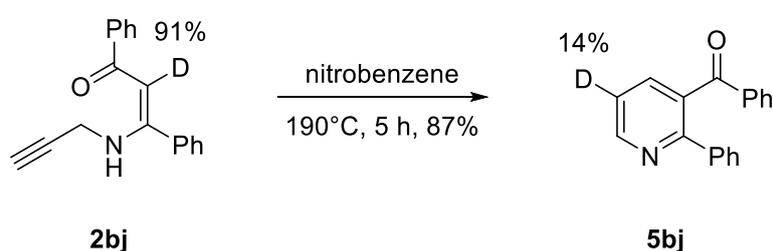
以上、本反応を用いることで市販の試薬からわずか 2 工程で、天然物であるオニチン **5bn** の全合成を達成した。このように、本反応は天然物の合成にも応用可能であり、適応範囲の広い有用な方法論であることが証明された。



Scheme 9. Total synthesis of onychine **5bn**

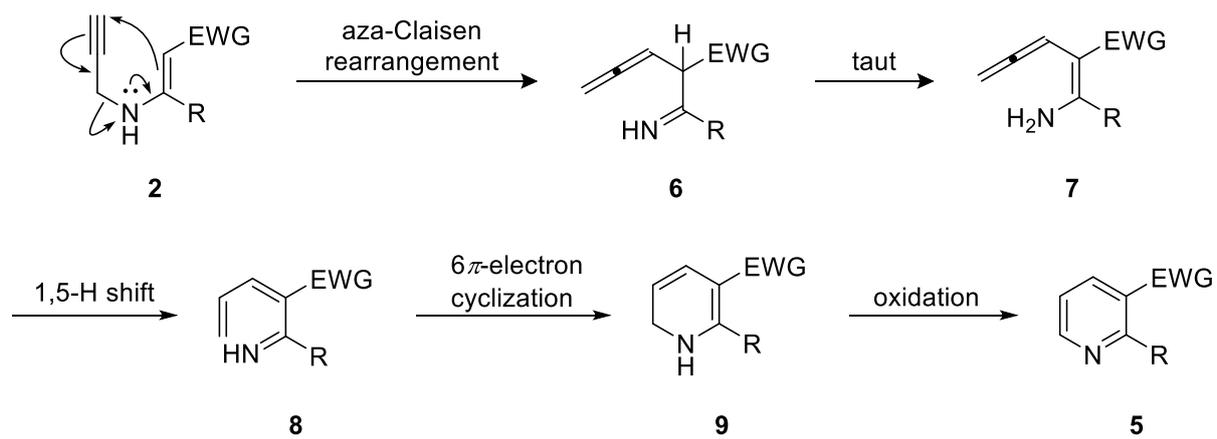
### 第3節 反応機構の考察

次に、本反応の反応機構を検討するため重水素化実験を行った。まず、3位が91%重水素化されたエナミン **2bj** を合成し、第2章第1節で述べた方法を用いて環化反応を行った(Scheme 10)。その結果、C5位が14%重水素で標識されたピリジン誘導体 **5bj** が高収率で得られた。



Scheme 10. Cyclization with deuterated enamine **2bj**

上記の結果および以前報告されている研究<sup>20,63,64)</sup>に基づき、反応機構について考察した(Scheme 11)。まず、*N*-プロパルギルエナミン **2** のアザクライゼン転位とそれに続く互変異性化により、3位の水素がアミン上にシフトしアレニルエナミン **7** が得られる。その後アミン上の水素が1,5シフトし中間体 **8** となった後、6 $\pi$ 電子環化反応によりジヒドロピリジン **9** が生成する。最後に、酸化反応が進行し、ピリジン誘導体 **5** が得られると推定した。上記の重水素化実験の場合、アレニルエナミン **7** のアミン上には軽水素及び重水素が存在し、1,5シフトの際に競合する。加えて、重水素は同位体効果により軽水素よりもシフトしにくいことから5位の重水素化率が14%まで低下したと考えられる。



**Scheme 11.** Plausible reaction mechanism

## 結論

本研究は、グリーンケミストリー及びサステイナブルケミストリーの観点から、遷移金属を使用しない含窒素複素環化合物の合成法開発を目的としたものである。著者は、有用な環化前駆体である *N*-プロパルギルエナミンに着目し、これを出発原料とした新たな反応研究を行い以下の点を明らかにした。

- 1) *N*-Boc エナミンの環化反応においては、THF 溶媒中、*t*-BuOK を用いて 70°C に加熱することで、いずれのエナミンからも短時間かつ高収率でピロール誘導体が得られる事を明らかにした。
- 2) *N*-H エナミンをニトロベンゼン中で 190°C に加熱すると、添加剤を必要とせずピリジン誘導体が得られる事を明らかにした。特に、芳香族ケトン及びシアノ基を有する基質を用いた場合、比較的高い収率で環化体を得られた。また、当反応を応用することで、天然物であるオニチンの短工程での全合成を達成した。
- 3) *N*-プロパルギルエナミンを共通の前駆体として用い、ピリジン及びピロールの作り分けができることを見出した。これらの反応はいずれも操作が簡便であることに加え、遷移金属も必要としない。さらに、有害な副生成物を生じ無いことから環境への負担も少なく、グリーンケミストリーやサステイナブルケミストリーの観点からも有用な方法論であることが示された。

## 謝辞

本研究に際し、終始御懇意な御指導御鞭撻を賜りました星薬科大学有機合成化学研究室、東山 公男 教授、佐々木 秀 助教、基幹教育研究部門、山内 貴靖 准教授、基礎実習研究部門、寺本 寛明 助教に深く感謝致します。

さらに、本研究に際しまして御指導くださいました、切田 亜希子 学士、松本 みほ 学士に深く感謝致します。

加えて、本研究においてご協力いただきました、河野 泰明 学士、松尾 奈津子 学士、北原 芳樹 学士、米川 史織 学士、石川 遥 学士、宮重 空攝 学士、廣田 央乃美 学士、和氣 瑤子 氏の各卒論生をはじめ、有機合成化学研究室内の諸氏に深く感謝致します。

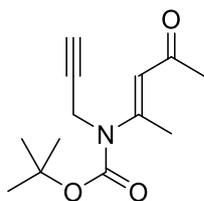
また、MS スペクトル測定の労をとられました、星薬科大学機器センター、笠井 博子 教授に深く感謝致します。

最後に、長きにわたる学生生活を暖かく支援して下さった両親、祖父母、兄、親戚の皆様から心から深く感謝致します。

## 化学的実験

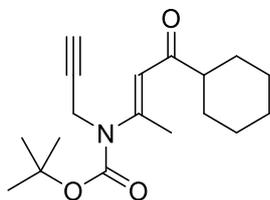
本実験に際し、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, NOESY) は、Bruker AV-400III、JNM-ECA600IIを使用し、ケミカルシフトは  $^1\text{H}$  NMR では測定溶媒に  $\text{CDCl}_3$  を使用し tetramethylsilane (TMS) を内標準物質として、 $^{13}\text{C}$  NMR では  $\text{CDCl}_3$  を内標準物質として  $\delta$  値を用いた。なお、略号は次のように表記した: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad。赤外吸収スペクトル (IR) は PerkinElmer 社製 Spectrum Two FT-IR Spectrometer を使用した。質量スペクトル (MS) は JEOL JMS-T100LP 及び JEOL JMS 600 を使用し、それぞれ ESI、CI 法を用いて測定した。マイクロ波照射反応は Biotage Initiator 1 EXP を使用した。融点測定は、柳本融点測定装置を使用した。薄層クロマトグラフィーは、Silicagel 70 F<sub>254</sub> TLC Plate-Wako を固定相に用い、スポットの検出には UV (254 nm)、アニスアルデヒド試薬、ヨウ素を用いた。カラムクロマトグラフィーは Silica gel 60 (63–210  $\mu\text{m}$ , 関東化学社) 及び Silica gel 60 (40–50  $\mu\text{m}$ , 関東化学社) を使用した。

## 第 1 章の化学的実験



### (*E*)-*tert*-Butyl 4-oxopent-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**3aa**)

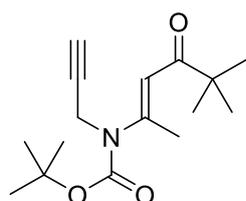
Acetylacetone (0.21 mL, 2.0 mmol) に propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、生成した H<sub>2</sub>O を減圧下で留去し、未精製の **2aa** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2aa** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4 mmol) を加え 50°C で 2 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 6 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3aa** (0.43 g, 1.8 mmol, 90 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.50 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 4.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.1, 27.9, 32.2, 39.0, 72.2, 79.0, 82.1, 117.1, 152.4, 155.0, 197.7; IR (film) cm<sup>-1</sup>; 1591, 1710; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> 238.1443; Found 238.1450.



### (*E*)-*tert*-Butyl 4-cyclohexyl-4-oxobut-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**3ab**)

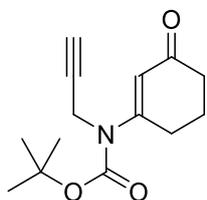
1-Cyclohexylbutane-1,3-dione (0.34 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、

未精製の **2ab** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ab** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.92 mL, 4.0 mmol) を加え 50°C で 2 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 6 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3ab** (0.51 g, 1.7 mmol, 83%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.13–1.41 (m, 5H), 1.50 (s, 9H), 1.74–1.90 (m, 5H), 2.30 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.31–2.39 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.28 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.3, 25.7, 25.9, 28.2, 28.6, 39.1, 52.2, 72.1, 79.3, 82.2, 116.8, 152.8, 155.0, 203.7; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1590, 1711; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>3</sub> 328.1889; Found 328.1866.



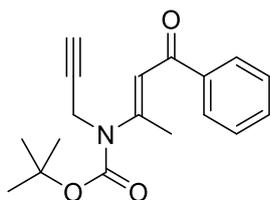
**(E)-tert-Butyl 5,5-dimethyl-4-oxohex-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3ac)**

5,5-Dimethylhexane-2,4-dione (0.14 g, 1.0 mmol) に propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2ac** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ac** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.34 mL, 1.5 mmol) を加え 50°C で 4 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 9 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3ac** (0.21 g, 0.74 mmol, 74%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.16 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.30 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 4.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.5, 26.6, 28.3, 39.2, 44.3, 72.2, 79.5, 82.3, 114.7, 153.0, 155.3, 205.9; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1593, 1714; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>3</sub> 302.1732; Found 302.1710.



**(E)-tert-Butyl 3-oxocyclohexenyl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3ad)**

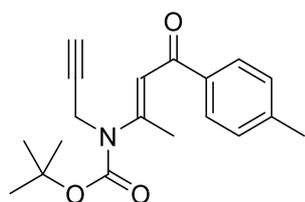
1,3-Cyclohexanedione (0.22 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.26 mL, 4.0 mmol)、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2ad** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ad** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4 mmol) を加え 50°C で 2 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し、橙色固体 **3ad** (0.42 g, 1.7 mmol, 86%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>37)</sup>と一致した。



**(E)-tert-Butyl 4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3ae)**

1-Phenyl-1,3- butanedione (0.32 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.64 mL, 10 mmol) 、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2ae** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ae** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4 mmol) を加え 50°C で 1 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残

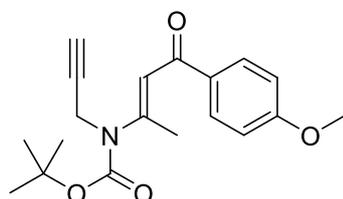
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 7 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3ae** (0.45 g, 1.5 mmol, 75 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53 (s, 9H), 2.35 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 4.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.98 (q, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 7.92–7.96 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.7, 28.2, 39.3, 72.4, 79.4, 82.5, 114.8, 128.1, 128.6, 132.5, 139.5, 152.7, 156.5, 190.9; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1600, 1660, 1713; HRMS (CI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> 300.1599; Found 300.1591.



**(*E*)-tert-Butyl 4-oxo-4-*p*-tolylbut-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**3af**)**

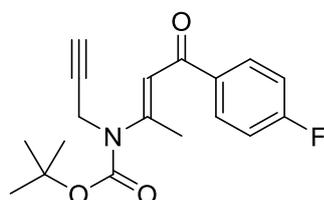
1-*p*-Tolylbutane-1,3-dione (0.35 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.64 mL, 10 mmol)、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2af** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2af** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4 mmol) を加え 50°C で 1 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 7 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3af** (0.52 g, 1.7 mmol, 83%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53 (s, 9H), 2.34 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.48 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 4.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.7, 21.8, 28.3, 39.4, 72.4, 79.5, 82.5, 115.4,

128.3, 129.4, 137.0, 143.4, 152.9, 155.9, 190.8; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1580, 1654, 1732;  
HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$  336.1576; Found 336.1538.



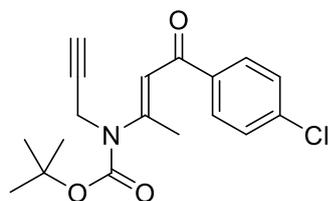
**(E)-tert-Butyl 4-(p-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate  
(3ag)**

1-(4-Methoxyphenyl)butane-1,3-dione (0.38 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.64 mL, 10 mmol)、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2ag** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ag** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4 mmol) を加え 50°C で 1 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 7 : 2) にて精製し、黄色油状物質 **3ag** (0.57 g, 1.7 mmol, 87%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.53 (s, 9H), 2.35 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.45 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.36 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.95 (q,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.3, 28.1, 39.1, 55.3, 72.3, 79.4, 82.1, 113.6, 115.4, 130.2, 132.1, 152.7, 155.0, 163.0, 189.4; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1601, 1709; HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$  352.1525; Found 352.1483.



**(E)-tert-Butyl 4-(p-fluorophenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3ah)**

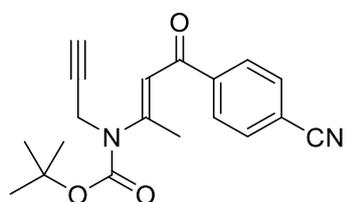
1-(4-Fluorophenyl)butane-1,3-dione (0.36 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.64 mL, 10 mmol)、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2ah** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ah** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4 mmol) を加え 50°C で 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 7 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3ah** (0.49 g, 1.5 mmol, 77%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53 (s, 9H), 2.36 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 4.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J* = 5.4, 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.7, 28.2, 39.3, 72.5, 79.4, 82.7, 114.3, 115.6 (d, *J* = 21.7 Hz), 130.7 (d, *J* = 9.3 Hz), 135.9 (d, *J* = 2.9 Hz), 152.7, 156.8, 165.4 (d, *J* = 253.8 Hz), 189.4; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1599, 1712; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FNNaO<sub>3</sub> 340.1325; Found 340.1317.



**(E)-tert-Butyl 4-(p-chlorophenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3ai)**

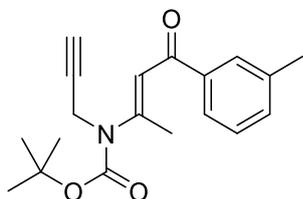
1-(4-Chlorophenyl)butane-1,3-dione (0.39 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.64 mL, 10 mmol)、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2ai** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ai** と DMAP

(12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4 mmol) を加え 50°C で 1 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 7 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3ai** (0.54 g, 1.6 mmol, 81%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53 (s, 9H), 2.37 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 4.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.8, 28.2, 39.4, 72.5, 79.3, 82.7, 113.8, 128.9, 129.5, 137.9, 138.8, 152.6, 157.3, 189.6; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1577, 1732; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>CINNaO<sub>3</sub> 356.1029; Found 356.1025.



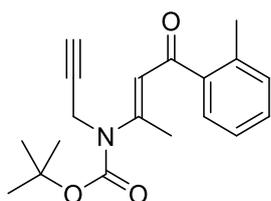
(*E*)-*tert*-Butyl 4-(*p*-cyanophenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**3aj**)  
 4-(3-Oxobutanoyl)benzotrile (0.37 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.64 mL, 10 mmol) 、 DCM (2.0 mL)、MS4A (0.72 g) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過した後溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2aj** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2aj** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4 mmol) を加え 50°C で 1 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 4 : 1) にて精製し、黄色個体 (0.41 g, 1.3 mmol, 63%) を得た。Mp 108–110°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.54 (s, 9H), 2.38 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 4.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.0, 28.3, 39.5, 72.8, 79.2, 83.3, 112.4, 115.6, 118.3, 128.5, 132.6, 143.1, 152.5, 159.1, 189.2; IR

(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1571, 1651, 1724, 2229; HRMS (+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3$  347.1372; Found 347.1362.



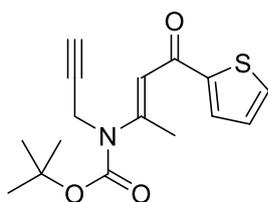
**(E)-tert-Butyl 4-oxo-4-*m*-tolylbut-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3ak)**

1-*m*-Tolylbutane-1,3-dione (0.35 g, 2.0 mmol) に propargylamine (1.3 mL, 20 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、生成した  $\text{H}_2\text{O}$  減圧下で留去し、未精製の **2ak** を得た。 $\text{N}_2$  雰囲気下、未精製の **2ak** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous DCM (2.0 mL) に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$  (0.92 mL, 4.0 mmol) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane : AcOEt : DCM = 16 : 1 : 4) にて精製し、黄色油状物質 **3ak** (0.43 g, 1.4 mmol, 68%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.53 (s, 9H), 2.35 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.49 (d,  $J = 0.5$  Hz, 3H), 4.37 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.70–7.78 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.7, 21.5, 28.3, 39.3, 72.4, 79.4, 82.5, 115.2, 125.3, 128.5, 128.7, 133.3, 138.3, 139.5, 152.8, 156.1, 191.2; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1586, 1661, 1711; HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$  336.1576; Found 336.1542.



**(E)-tert-Butyl 4-oxo-4-*o*-tolylbut-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3al)**

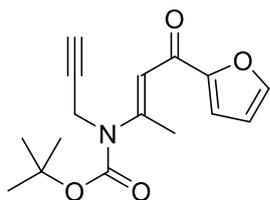
1-*o*-Tolylbutane-1,3-dione (0.35 g, 2.0 mmol) に propargylamine (1.3 mL, 20 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、生成した H<sub>2</sub>O 減圧下で留去し、未精製の **2al** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2al** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous DCM (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.92 mL, 4.0 mmol) を加え室温で 10 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt : DCM = 16 : 1 : 4) にて精製し、黄色油状物質 **3al** (0.43 g, 1.5 mmol, 74%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.55 (s, 9H), 2.32 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.6, 20.7, 28.2, 39.2, 72.4, 79.3, 82.5, 118.2, 125.7, 128.3, 130.7, 131.5, 137.2, 140.7, 152.7, 155.8, 195.2; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1580, 1662, 1711; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>3</sub> 336.1576; Found 336.1512.



**(E)-tert-Butyl 4-oxo-4-(thiophen-2-yl)but-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3am)**

1-(Thiophen-2-yl)butane-1,3-dione (0.34 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.64 mL, 10 mmol) 、 EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2am** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2am** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4

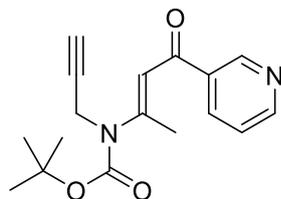
mmol) を加え 50°C で 1 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 7 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3am** (0.55 g, 1.8 mmol, 90%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53 (s, 9H), 2.37 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 4.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 3.8, 4.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.1, 4.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.1, 3.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.8, 28.3, 39.5, 72.5, 79.4, 82.7, 113.8, 128.2, 130.8, 133.3, 147.4, 152.7, 157.1, 183.0; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1584, 1645, 1711; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub>S 328.0983; Found 328.0963.



**(*E*)-tert-Butyl 4-(furan-2-yl)-4-oxo-but-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**3an**)**

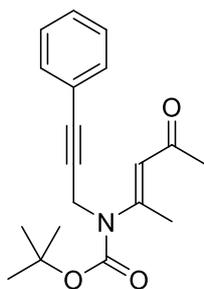
1-(Furan-2-yl)butane-1,3-dione (0.30 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.64 mL, 10 mmol) 、 EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2an** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2an** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4 mmol) を加え 50°C で 1 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 7 : 2) にて精製し、黄色油状物質 **3an** (0.51 g, 1.8 mmol, 88%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.52 (s, 9H), 2.34 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 4.37, (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.53 (dd, *J* = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 6.89, (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 0.7, 1.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.9, 28.2,

39.4, 72.4, 79.3, 82.7, 112.3, 112.9, 116.2, 146.0, 152.7, 154.6, 157.5, 178.9; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1587, 1657, 1712; HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$  312.1212; Found 312.1190.



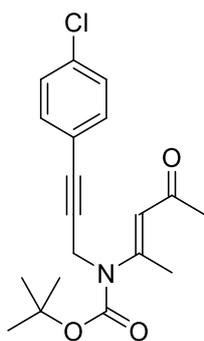
**(E)-tert-Butyl 4-oxo-4-(pyridin-3-yl)but-2-en-2-yl(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3ao)**

1-(Pyridin-3-yl)butane-1,3-dione (0.33 g, 2.0 mmol) に propargylamine (0.64 mL, 10 mmol)、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の 2ao を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の 2ao と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 mL, 2.4 mmol) を加え 50°C で 1 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 2) にて精製し、黄色油状物質 **3ao** (0.45 g, 1.5 mmol, 75%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.54 (s, 9H), 2.38 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.57 (d,  $J = 0.3$  Hz, 3H), 4.40 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 0.3$  Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 0.6, 4.8, 8.0$  Hz, 1H), 8.22 (dt,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 8.75 (dd,  $J = 2.0, 4.8$  Hz, 1H), 9.15 (dd,  $J = 0.6, 2.0$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  20.9, 28.2, 39.4, 72.7, 79.1, 83.0, 112.5, 123.6, 134.9, 135.5, 149.3, 152.5, 152.7, 158.5, 189.0; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1587, 1714; HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3$  323.1372; Found 323.1355.



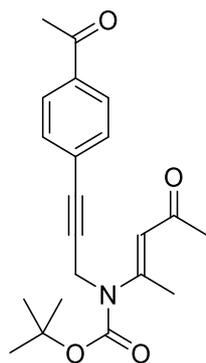
**(E)-tert-Butyl (4-oxopent-2-en-2-yl)(3-phenylprop-2-yn-1-yl)carbamate (3ap)**

3-Phenylprop-2-yn-1-amine hydrogen chloride (0.25 g, 1.5 mmol) に acetylacetone (0.10 mL, 1.0 mmol)、triethylamine (0.42 mL, 3.0 mmol)、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2ap** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ap** と DMAP (6.1 mg, 0.050 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.46 mL, 2.0 mmol) を加え 50°C で 2 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 6 : 1) にて精製し、黄色個体 **3ap** (0.23 g, 0.74 mmol, 74%) を得た。Mp 61–63°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.52 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.29–7.34 (m, 3H), 7.39–7.43 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.3, 28.2, 32.4, 40.0, 82.3, 83.9, 84.6, 117.4, 122.5, 128.3, 128.5, 131.6, 152.8, 155.3, 198.0; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1590, 1714; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>3</sub> 336.1576; Found 336.1585.



**(E)-tert-Butyl (3-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl)(4-oxopent-2-en-2-yl)carbamate (3aq)**

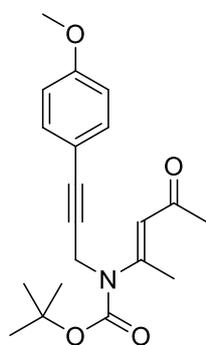
3-(4-Chlorophenyl)prop-2-yn-1-amine (0.17 g, 1.0 mmol) に acetylacetone (0.11 mL, 1.1 mmol)、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2aq** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2aq** と DMAP (67 mg, 0.55 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (1.1 mL, 5.0 mmol) を加え 50°C で 6 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt : chloroform = 10 : 20 : 1) にて精製し、黄色個体 **3aq** (0.20 g, 0.58 mmol, 58%) を得た。Mp 74–76°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.52 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.3, 28.2, 32.4, 40.0, 82.3, 82.8, 85.6, 117.5, 121.0, 128.7, 132.9, 134.5, 152.7, 155.2, 198.0; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1590, 1714; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClNO<sub>3</sub> 348.1367; Found 348.1373.



**(E)-tert-Butyl (3-(4-acetylphenyl)prop-2-yn-1-yl)(4-oxopent-2-en-2-yl)carbamate (3ar)**

1-(4-(3-Aminoprop-1-ynyl)phenyl)ethan-1-one (0.17 g, 1.0 mmol) に acetylacetone (0.11 mL, 1.1 mmol)、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応終

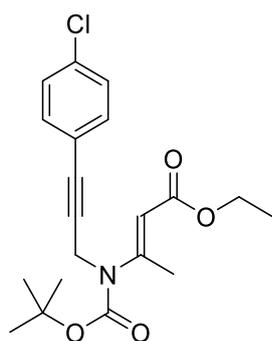
了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2ar** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ar** と DMAP (61 mg, 0.50 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.46 mL, 2.0 mmol) を加え 50°C で 4 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) にて精製し、分離困難な黄色油状の異性体混合物 **3ar** (0.29 g, 0.80 mmol, 81%, *E* : *Z* = 75 : 25) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, (*E*)-**3ar**): δ 1.52 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.44–2.45 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, (*E*) and (*Z*)-**3ar**): δ 20.1, 22.8, 26.4, 28.0, 30.5, 32.2, 37.8, 39.8, 81.2, 82.2, 83.0, 87.9, 88.1, 117.4, 124.1, 127.1, 127.3, 128.1, 131.5, 131.6, 136.1, 136.2, 148.3, 152.4, 152.5, 155.0, 196.0, 196.9, 197.7; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1597, 1682; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> 356.1862; Found 356.1873.



**(*E*)-tert-Butyl (3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)(4-oxopent-2-en-2-yl)carbamate (3as)**

3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-amine (0.16 g, 1.0 mmol) に acetylacetone (0.11 mL, 1.1 mmol) 、 EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2as** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2as** と DMAP (61 mg, 0.50 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.46 mL, 2.0 mmol) を加え 50°C で 2 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残

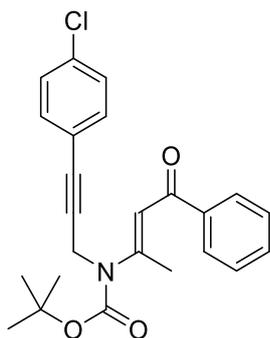
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 5 : 1) にて精製し、分離困難な黄色油状の異性体混合物 **3as** (0.25 g, 0.73 mmol, 73%, *E* : *Z* = 81 : 19) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, (*E*)-**3as**): δ 1.52 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, (*E*) and (*Z*)-**3as**): δ 20.3, 22.9, 28.1, 28.2, 30.4, 32.4, 37.9, 40.1, 55.2, 81.2, 82.2, 83.0, 83.1, 83.8, 84.0, 113.9, 113.9, 114.6, 114.7, 117.3, 124.6, 133.0, 133.1, 148.6, 152.6, 152.8, 155.3, 159.6, 159.7, 196.4, 198.0; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1614, 1705; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>4</sub> 366.1681; Found 366.1699.



**(*E*)-Ethyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)(3-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl)amino)but-2-enoate (**3at**)**

3-(4-Chlorophenyl)prop-2-yn-1-amine (0.17 g, 1.0 mmol) に ethyl acetoacetate (0.14 mL, 1.1 mmol) 、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2at** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2at** と DMAP (61 mg, 0.50 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (1.1 mL, 5.0 mmol) を加え 50°C で 6 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 10 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3at** (0.22 g, 0.59 mmol, 59%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.45 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 4.18

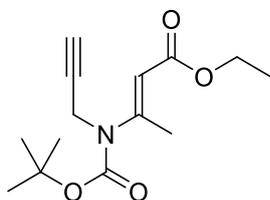
(q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.88–5.91 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.3, 19.8, 28.2, 40.0, 59.9, 82.1, 82.8, 85.7, 111.7, 121.1, 128.6, 132.9, 134.4, 152.7, 156.4, 166.8; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1634, 1714; HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNNaO}_4$  400.1292; Found 400.1289.



***tert*-Butyl (E)-(3-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl)(4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl)carbamate (3au)**

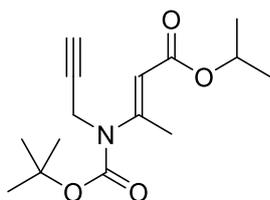
3-(4-Chlorophenyl)prop-2-yn-1-amine (0.17 g, 1.0 mmol) に 1-phenyl-1,3-butanedion (0.26 g, 1.6 mmol)、EtOH (1.0 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、未精製の **2au** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2au** と DMAP (61 mg, 0.50 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.57 mL, 2.5 mmol) を加え 50°C で 6 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt : DCM = 10 : 20 : 1) にて精製し、黄色個体 **3au** (0.31 g, 0.74 mmol, 74%) を得た。Mp 64–66°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.54 (s, 9H), 2.52 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.05–7.06 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.39–7.45 (m, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 28.2, 39.9, 82.4, 83.0, 85.8, 115.1, 121.0, 128.0, 128.5, 128.7, 132.5, 132.9, 134.6, 139.4, 152.8, 156.3, 190.9; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1715; HRMS (ESI+)  $m/z$ :

[M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>3</sub> 410.1523; Found 410.1530.



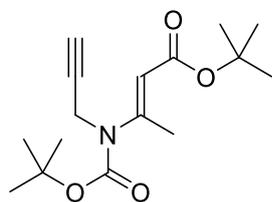
**(E)-Ethyl 3-((tert-butoxycarbonyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)but-2-enoate (3av)**

Ethyl 3-oxobutanoate (0.26 mL, 2.0 mmol) に propargylamine (0.38 mL, 6.0 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、生成した H<sub>2</sub>O を減圧下で留去し、未精製の **2av** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2av** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.69 mL, 3.0 mmol) を加え 50°C で 3 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 7 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3av** (0.49 g, 1.8 mmol, 90 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.28 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.85 (q, *J* = 0.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.3, 19.7, 28.1, 39.2, 59.8, 72.2, 79.2, 82.1, 111.4, 152.6, 156.4, 166,7; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1627, 1711; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>4</sub> 290.1368; Found 290.1359.



**(E)-iso-Propyl 3-((tert-butoxycarbonyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)but-2-enoate (3aw)**

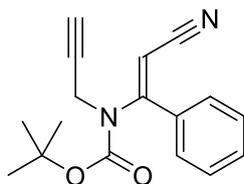
*iso*-Propyl 3-oxobutanoate (0.29 mL, 2.0 mmol) に propargylamine (0.38 mL, 6.0 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、生成した H<sub>2</sub>O を減圧下で留去し、未精製の **2aw** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2aw** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.92 mL, 4.0 mmol) を加え 50°C で 4 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 8 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3aw** (0.51 g, 1.8 mmol, 91%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.50 (s, 9H), 2.28 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 4.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.05 (septet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.82 (q, *J* = 0.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.8, 22.0, 28.2, 39.3, 67.1, 72.2, 79.3, 82.1, 112.1, 152.7, 156.2, 166.3; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1627, 1711; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>4</sub> 304.1525; Found 304.1514.



**(*E*)-tert-Butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)but-2-enoate (**3ax**)**

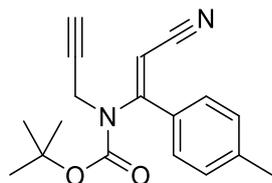
*tert*-Butyl 3-oxobutanoate (0.33 mL, 2.0 mmol) に propargylamine (0.38 mL, 6.0 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、生成した H<sub>2</sub>O を減圧下で留去し、未精製の **2ax** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ax** と DMAP (12 mg, 0.10 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (1.4 mL, 6.0 mmol) を加え 50°C で 12 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 10 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3ax** (0.44 g, 1.5 mmol, 73%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.49 (s,

9H), 1.50 (s, 9H), 2.28 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.38 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 4.23 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 5.78 (q,  $J = 0.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.6, 28.2, 28.3, 39.4, 72.1, 79.4, 80.1, 82.0, 113.9, 152.8, 155.3, 166.2; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1626, 1709; HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$  318.1681; Found 318.1669.



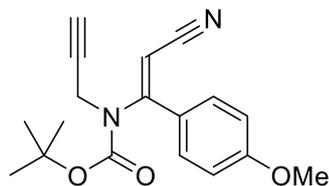
**(E)-tert-Butyl (2-cyano-1-phenylvinyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3ay)**

3-Oxo-3-phenylpropanenitrile (0.073 g, 0.50 mmol) に AcOH (0.75 mL)、propargylamine (0.096 mL, 1.5 mmol) を加え 50 °C で 17 時間攪拌した。反応終了後、飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2ay** を得た。 $\text{N}_2$  雰囲気下、未精製の **2ay** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$  (0.14 mL, 0.60 mmol) を加え 50°C で 2 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane : chloroform = 3 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3ay** (95 mg, 0.34 mmol, 68%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15 (s, 9H), 2.39 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 7.40–7.49, (m, 3H), 7.50–7.57 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.6, 39.9, 73.3, 78.3, 83.2, 88.0, 117.6, 128.0, 128.6, 130.7, 135.5, 152.2, 160.1; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1717, 2216.



**(E)-tert-Butyl (2-cyano-1-(p-tolyl)vinyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3az)**

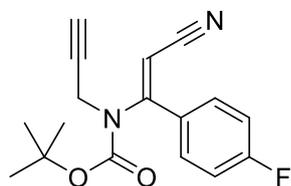
3-Oxo-3-(p-tolyl)propanenitrile (0.080 g, 0.50 mmol) に EtOH (5.0 mL)、AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol)、propargylamine (0.16 mL, 2.5 mmol) を加え 78 °C で 5 時間攪拌した。反応終了後、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2az** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2az** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.23 mL, 1.0 mmol) を加え 50°C で 21 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : chloroform = 4 : 1) にて精製し、黄色油状物質 (0.11 g, 0.39 mmol, 77%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (s, 9H), 2.36 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 4.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.5, 27.6, 39.8, 73.1, 78.4, 83.0, 87.7, 117.7, 127.9, 129.2, 132.5, 141.0, 152.3, 160.1; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1716, 2215.



**(E)-tert-Butyl (2-cyano-1-(4-methoxyphenyl)vinyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3ba)**

3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxopropanenitrile (0.090 g, 0.50 mmol) に EtOH (5.0 mL)、

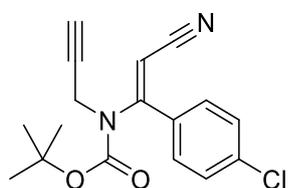
AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol)、propargylamine (0.16 mL, 2.5 mmol) を加え 78 °C で 7 時間攪拌した。反応終了後、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2ba** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2ba** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.23 mL, 1.0 mmol) を加え 50°C で 13 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-hexane : chloroform = 2 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3ba** (0.11 g, 0.34 mmol, 66%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.21 (s, 9H), 2.36 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.8, 39.9, 55.5, 73.1, 78.5, 83.0, 87.3, 114.0, 118.0, 127.7, 129.7, 152.4, 159.8, 161.6; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1714, 2212; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 335.1372; Found 335.1369.



**(E)-tert-Butyl (2-cyano-1-(4-fluorophenyl)vinyl)(prop-2-yn-1-yl)-carbamate (3bb)**

3-(4-Fluorophenyl)-3-oxopropanenitrile (0.083 g, 0.50 mmol) に EtOH (5.0 mL)、AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol)、propargylamine (0.16 mL, 2.5 mmol) を加え 78 °C で 4 時間攪拌した。反応終了後、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2bb** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2bb** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.23 mL, 1.0 mmol) を加え 50°C で 14 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

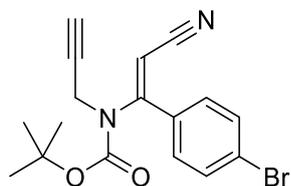
フイー (*n*-hexane : chloroform = 4 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3bb** (0.13 g, 0.43 mmol, 84%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (s, 9H), 2.38 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.6, 39.9, 73.4, 78.2, 83.3, 88.2, 115.8 (d, *J* = 22.1 Hz), 117.4, 130.1 (d, *J* = 8.7 Hz), 131.6 (d, *J* = 3.4 Hz), 152.0, 159.0, 163.9 (d, *J* = 251.6 Hz); IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1714, 2217.



**(E)-tert-Butyl (1-(4-Chlorophenyl)-2-cyanovinyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3bc)**

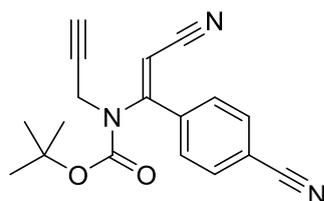
3-(4-Chlorophenyl)-3-oxopropanenitrile (0.078 g, 0.50 mmol) に EtOH (5.0 mL)、AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol)、propargylamine (0.32 mL, 5.0 mmol) を加え 78 °C で 7 時間攪拌した。反応終了後、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2bc** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2bc** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (1.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.14 mL, 0.60 mmol) を加え 50°C で 3 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : chloroform = 3 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3bc** (0.093 g, 0.29 mmol, 61%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (s, 9H), 2.38 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.7, 39.9, 73.5, 78.1, 83.6, 88.5, 117.3, 129.0, 129.4, 134.0, 136.7, 152.0, 158.9; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1723, 2212. HRMS (ESI-)

$m/z$ :  $[M-H]^+$  Calcd for  $C_{17}H_{16}ClN_2O_2$  315.0900; Found 315.0913.



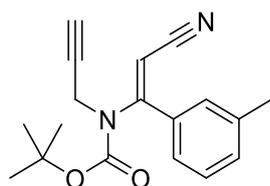
**(E)-tert-Butyl (1-(4-bromophenyl)-2-cyanovinyl)(prop-2-yn-1-yl)- carbamate (3bd)**

3-(4-Bromophenyl)-3-oxopropanenitrile (0.12 g, 0.54 mmol) に EtOH (5.0 mL)、AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol)、propargylamine (0.16 mL, 2.5 mmol) を加え 78 °C で 3 時間攪拌した。反応終了後、飽和  $Na_2CO_3$  水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2bd** を得た。 $N_2$  雰囲気下、未精製の **2bd** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、 $(Boc)_2O$  (0.23 mL, 1.0 mmol) を加え 50°C で 24 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (*n*-hexane : chloroform = 4 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3bd** (0.13 g, 0.36 mmol, 67%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.20 (s, 9H), 2.38 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  27.7, 39.9, 73.5, 78.1, 83.6, 88.4, 117.3, 125.0, 129.5, 131.9, 134.5, 151.9, 158.9; IR (film)  $cm^{-1}$ : 1715, 2217.



**(E)-tert-Butyl (2-cyano-1-(4-cyanophenyl)vinyl)(prop-2-yn-1-yl)- carbamate (3be)**

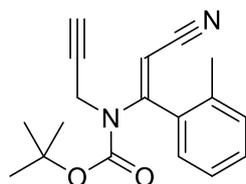
4-(2-Cyanoacetyl)benzotrile (0.086 g, 0.50 mmol) に EtOH (5.0 mL)、AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol)、propargylamine (0.16 mL, 2.5 mmol) を加え 78 °C で 3 時間攪拌した。反応終了後、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2be** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2be** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.23 mL, 1.0 mmol) を加え 50°C で 17 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : chloroform = 3 : 2) にて精製し、黄色油状物質 **3be** (0.095 g, 0.31 mmol, 61%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.17 (s, 9H), 2.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.6, 39.9, 73.8, 77.7, 84.0, 89.4, 113.9, 116.7, 118.0, 128.6, 132.3, 140.1, 151.4, 157.9; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1720, 2219, 2230; HRMS (ESI-) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 306.1243; Found 306.1257.



**(E)-tert-Butyl (2-cyano-1-(*m*-tolyl)vinyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3bf)**

3-Oxo-3-(*m*-tolyl)propanenitrile (0.080 g, 0.50 mmol) に EtOH (5.0 mL)、AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol)、propargylamine (0.16 mL, 2.5 mmol) を加え 78 °C で 5 時間攪拌した。反応終了後、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2bf** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2bf** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解

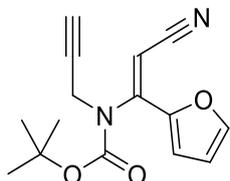
し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.23 mL, 1.0 mmol) を加え 50°C で 15 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : chloroform = 4 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3bf** (0.12 g, 0.39 mmol, 78%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.16 (s, 9H), 2.37 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.24–7.37 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.4, 27.6, 39.9, 73.2, 78.4, 83.1, 87.8, 117.7, 125.3, 128.5, 128.6, 131.4, 135.4, 138.4, 152.3, 160.2; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1716, 2216; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 319.1423; Found 319.1454.



**(E)-tert-Butyl (2-cyano-1-(*o*-tolyl)vinyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (**3bg**)**

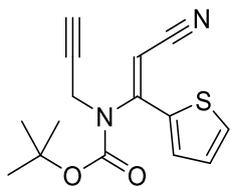
3-Oxo-3-(*o*-tolyl)propanenitrile (0.080 g, 0.50 mmol) に EtOH (5.0 mL)、AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol)、propargylamine (0.16 mL, 2.5 mmol) を加え 78 °C で 20 時間攪拌した。反応終了後、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2bg** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2bg** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.23 mL, 1.0 mmol) を加え 50°C で 3 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : chloroform = 4 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3bg** (0.089 g, 0.30 mmol, 59%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (s, 9H), 2.33–2.36(m, 4H), 4.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 7.20–7.36 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.6, 27.7, 38.9, 73.1, 78.2, 83.6, 87.8, 117.5, 126.1, 129.0, 130.0, 130.9, 134.9, 136.2,

152.1, 159.1; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1716, 2216; HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2$  319.1423; Found 319.1437.



**(E)-tert-Butyl (2-cyano-1-(furan-2-yl)vinyl)(prop-2-yn-1-yl)carbamate (3bh)**

3-(Furan-2-yl)-3-oxopropanenitrile (0.069 g, 0.50 mmol) に EtOH (5.0 mL)、AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol)、propargylamine (0.16 mL, 2.5 mmol) を加え 78 °C で 5 時間攪拌した。反応終了後、飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2bh** を得た。 $\text{N}_2$  雰囲気下、未精製の **2bh** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、 $(\text{Boc})_2\text{O}$  (0.23 mL, 1.0 mmol) を加え 50°C で 19 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : chloroform = 5 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3bh** (0.078 g, 0.28 mmol, 56%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (s, 9H), 2.35 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 6.55 (dd,  $J = 1.7, 3.6$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 0.6, 3.6$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.9, 39.6, 73.3, 78.6, 82.9, 87.8, 112.6, 115.1, 117.0, 144.4, 147.9, 148.1, 152.4; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 2215; HRMS (ESI+)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3$  295.1059; Found 295.1010.

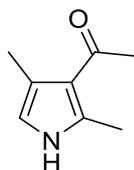


**(E)-tert-Butyl (2-cyano-1-(thiophen-2-yl)vinyl)(prop-2-yn-1-yl)- carbamate (3bi)**

3-Oxo-3-(thiophen-2-yl)propanenitrile (0.076 g, 0.50 mmol) に EtOH (5.0 mL)、AcOH (0.14 mL, 2.5 mmol)、 propargylamine (0.16 mL, 2.5 mmol) を加え 78 °C で 21 時間 攪拌した。反応終了後、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2bi** を得た。N<sub>2</sub> 雰囲気下、未精製の **2bi** と DMAP (3.1 mg, 0.025 mmol) を anhydrous MeCN (2.0 mL) に溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O (0.23 mL, 1.0 mmol) を加え 50°C で 17 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : chloroform = 5 : 1) にて精製し、黄色油状物質 **3bi** (0.099 g, 0.34 mmol, 68%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.31 (s, 9H), 2.36 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 3.8, 5.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 1.1, 5.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 1.1, 3.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27.9, 39.7, 73.3, 78.5, 83.1, 89.5, 117.3, 128.2, 129.7, 130.5, 138.3, 152.5; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1714, 2215; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>S 311.0830; Found 311.0787.

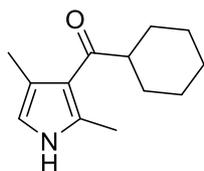
## ピロール誘導体の一般合成法

窒素雰囲気下 *N*-Boc enamine に anhydrous THF (2.0 mL) を加え、70°C に昇温した。これに *t*-BuOK (1 M in THF, 1.5 eq) を加え、5 分間攪拌した。反応終了後、室温に戻し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。



### 1-(2,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)ethan-1-one (4aa)

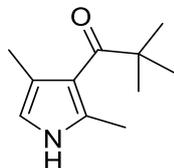
**3aa** (0.20 mmol)を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製し、白色個体 **4aa** (26 mg, 0.19 mmol, 96%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>65)</sup>と一致した。



### Cyclohexyl(2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)methanone (4ab)

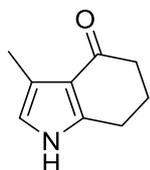
**3ab** (0.20 mmol)を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、白色個体 **4ab** (36 mg, 0.18 mmol, 88%) を得た。Mp 114–116°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.18–1.40 (m, 3H), 1.40–1.54 (m, 2H), 1.66–1.75 (m, 1H), 1.78–1.90 (m, 4H), 2.28 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.91 (tt, *J* = 2.9, 11.4 Hz, 1H), 6.36 (dq, *J* = 1.0, 2.1 Hz, 1H), 8.31 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.6, 15.2, 26.2, 26.3, 29.4, 48.7, 115.0, 120.0,

120.2, 135.7, 202.4; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1614, 3230; HRMS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$  178.1232; Found 178.1259.



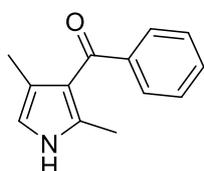
### 1-(2,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-2,2-dimethylpropan-1-one (**4ac**)

**3ac** (0.20 mmol)を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane : AcOEt = 4 : 1) で精製し、白色個体 **4ac** (29 mg, 0.16 mmol, 81%) を得た。Mp 59–62°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.33–6.38 (m, 1H), 7.78 (br, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.4, 13.5, 27.3, 45.1, 114.5, 117.4, 122.6, 126.4, 213.4; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1705, 3331; HRMS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$  204.1388; Found 204.1395.



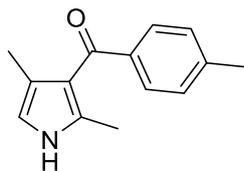
### 3-Methyl-6,7-dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-one (**4ad**)

**3ad** (0.20 mmol)を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し、褐色液体 **4ad** (11 mg, 0.071 mmol, 36%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>66)</sup>と一致した。



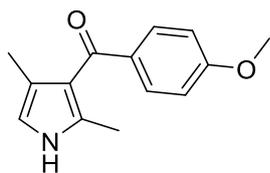
**(2,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(phenyl)methanone (4ae)**

**3ae** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、黄色個体 **4ae** (32 mg, 0.16 mmol, 81%) を得た。Mp 126–128°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 6.38 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.62 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.3, 13.9, 115.3, 120.7, 120.8, 128.3, 129.0, 131.5, 135.0, 141.5, 194.9; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1572, 1613, 3222; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO 200.1075; Found 200.1077.



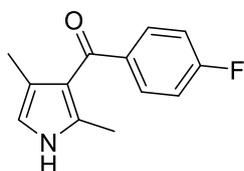
**(2,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(*p*-tolyl)methanone (4af)**

**3af** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、黄色個体 **4af** (38 mg, 0.18 mmol, 90%) を得た。Mp 108–110°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.74 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.3, 13.8, 21.7, 115.3, 120.6, 120.8, 129.0, 129.3, 134.6, 138.6, 142.1, 194.8; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1604, 3238; HRMS (ESI-) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO 212.1075; Found 212.1058.



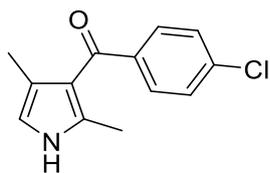
**(2,4-Dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (4ag)**

**3ag** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 2) で精製し、黄色液体 **4ag** (38 mg, 0.17 mmol, 83%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.43 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.1, 13.6, 55.5, 113.5, 115.2, 120.4, 120.9, 131.6, 133.8, 133.9, 162.6, 193.8; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1600, 3347; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 228.1025; Found 228.1010.



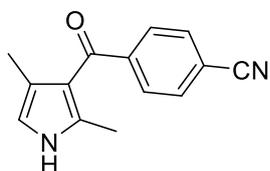
**(2,4-Dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)(4-fluorophenyl)methanone (4ah)**

**3ah** (0.22 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製し、黄色液体 **4ah** (41 mg, 0.19 mmol, 86%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.99 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 6.43 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 5.5, 8.7 Hz, 2H), 7.96 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.3, 13.8, 115.4 (d, *J* = 21.6 Hz), 115.5, 120.5, 120.6, 131.6 (d, *J* = 9.0 Hz), 134.7, 137.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 165.0 (d, *J* = 252.2 Hz), 193.4; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1603, 3221; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FNO 216.0825; Found 216.0817.



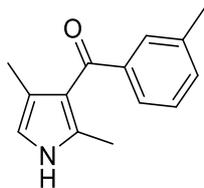
#### (2,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(4-chlorophenyl)methanone (**4ai**)

**3ai** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製し、黄色液体 **4ai** (37 mg, 0.16 mmol, 79%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 6.41 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.23 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.3, 13.9, 115.6, 120.4, 120.7, 128.6, 130.5, 135.1, 137.7, 139.7, 193.5; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1604, 3228; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClNO 232.0529; Found 232.0523.



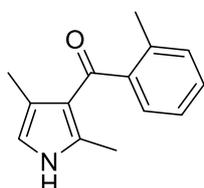
#### 4-(2,4-Dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carbonyl)benzotrile (**4aj**)

**3aj** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し、黄色個体 **4aj** (37 mg, 0.16 mmol, 82%) を得た。Mp 157–159°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.94 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 6.44 (dq, *J* = 1.1, 2.2 Hz, 1H), 7.71–7.79 (m, 4H), 8.05 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.5, 14.1, 114.4, 115.9, 118.4, 119.8, 120.7, 129.1, 132.3, 136.2, 145.5, 192.7; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1617, 2230, 3300; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O 223.0871; Found 223.0874.



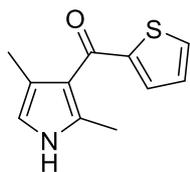
**(2,4-Dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)(*m*-tolyl)methanone (4ak)**

**3ak** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製し、黄色液体 **4ak** (39 mg, 0.18 mmol, 92%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 6.42 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H), 8.00 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.3, 13.9, 21.4, 115.3, 120.7, 120.8, 126.3, 128.2, 129.5, 132.2, 134.9, 138.0, 141.4, 195.1; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1609, 3196; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO 212.1075; Found 212.1073.



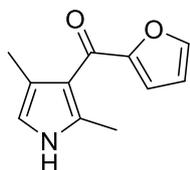
**(2,4-Dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)(*o*-tolyl)methanone (4al)**

**3al** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製し、黄色液体 **4al** (28 mg, 0.13 mmol, 66%) を得た。Mp 159–161°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.94 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.36 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.18–7.33 (m, 4H), 8.10 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.4, 13.9, 19.4, 115.5, 120.7, 121.4, 125.8, 127.0, 129.2, 130.7, 134.7, 137.2, 142.9, 196.1; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1598, 3208; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO (M-H<sup>+</sup>) 212.1075; Found 212.1070.



**(2,4-Dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)(thiophen-2-yl)methanone (4am)**

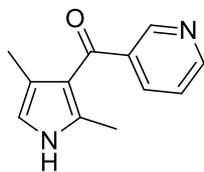
**3am** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、橙色液体 **4am** (36 mg, 0.18 mmol, 88%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.10 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 6.44 (dq, *J* = 1.0, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 3.7, 4.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 1.1, 3.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.1, 4.9 Hz, 1H), 7.95 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.9, 13.6, 115.5, 119.9, 121.0, 127.6, 132.7, 133.2, 133.6, 146.3, 186.4; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1595, 3291; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NOS 204.0483; Found 204.0488.



**(2,4-Dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)(furan-2-yl)methanone (4an)**

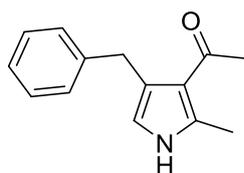
**3an** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製し、黄色個体 **4an** (32 mg, 0.17 mmol, 84%) を得た。Mp 113–114°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.44 (dq, *J* = 1.0, 2.1 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 0.6, 3.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 0.6, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.7, 13.5, 112.1, 115.3, 117.9, 120.3, 120.4, 133.6, 145.7, 154.2, 181.2; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1595, 3204; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub> (M-H<sup>+</sup>) 188.0712; Found 188.0722.



#### (2,4-Dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)(pyridin-3-yl)methanone (4ao)

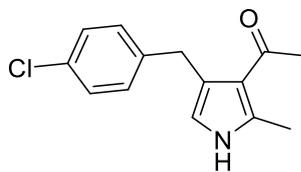
**3ao** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 3) で精製し、黄色個体 **4ao** (28 mg, 0.14 mmol, 69%) を得た。Mp 118–120°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.99 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.45 (dq, *J* = 1.0, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 0.8, 4.9, 7.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 2.0, 7.8 Hz, 1H), 8.25 (br, 1H), 8.73 (dd, *J* = 2.0, 4.9 Hz, 1H), 8.87 (dd, *J* = 0.8, 2.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.6, 14.2, 115.7, 120.4, 120.8, 123.5, 135.6, 136.3, 137.0, 150.2, 151.9, 192.1; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1590, 1624, 3175; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O 199.0871; Found 199.0872.



#### 1-(4-Benzyl-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one (4ap)

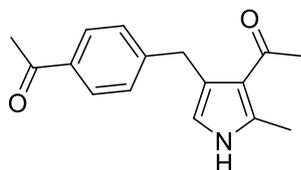
**3ap** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製し、黄色個体 **4ap** (35 mg, 0.16 mmol, 82%) を得た。Mp 158–160°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.37 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 6.10–6.14 (m, 1H), 7.15–7.30 (m, 5H), 8.27 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15.5, 31.0, 33.9, 116.0, 120.5, 125.1, 125.9, 128.4, 128.9, 135.9, 141.3, 195.5; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1617, 3205; HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO 214.1232; Found 214.1249.



### 1-(4-(4-Chlorobenzyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one (**4aq**)

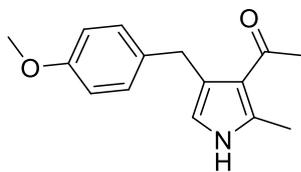
**3aq** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、黄色個体 **4aq** (39 mg, 0.16 mmol, 79%) を得た。Mp 169–171°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.37 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 6.14–6.16 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15.7, 31.0, 33.2, 115.9, 120.5, 124.9, 128.4, 130.3, 131.6, 135.7, 140.0, 195.2; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1620, 3207; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClNO 248.0842; Found 248.0857.



### 1-(4-((4-Acetyl-5-methyl-1H-pyrrol-3-yl)methyl)phenyl)ethan-1-one (**4ar**)

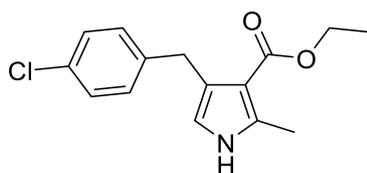
**3ar** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し、黄色個体 **4ar** (7.8 mg, 0.031 mmol, 15%) を得た。Mp 159–162°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.37 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.19–6.21 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15.6, 26.6, 30.9, 33.7, 115.8, 120.5, 124.2, 128.4, 129.0, 135.0, 135.4, 147.5, 194.8, 198.1; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1616, 1678, 3205; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> 256.1338;

Found 256.1350.



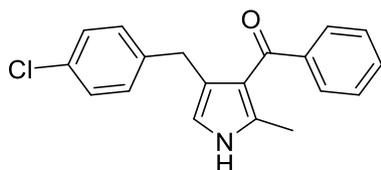
#### 1-(4-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one (4as)

**3as** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、黄色個体 **4as** (27 mg, 0.11 mmol, 55%) を得た。Mp 128–129°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.38 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.11–6.14 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.93 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15.5, 31.0, 33.0, 55.3, 113.7, 115.9, 120.4, 125.6, 129.8, 133.4, 136.0, 157.8, 195.6; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1620, 3207; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> 244.1338; Found 244.1355.



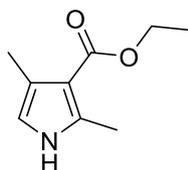
#### Ethyl 4-(4-chlorobenzyl)-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4at)

**3at** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、黄色個体 **4at** (37 mg, 0.13 mmol, 67%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>67)</sup>と一致した。



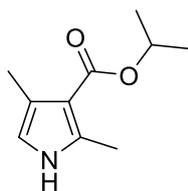
#### (4-(4-Chlorobenzyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)(phenyl)methanone (**4au**)

**3au** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、黄色個体 **4au** (33 mg, 0.11 mmol, 54%) を得た。Mp 137–140°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.12 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 6.28–6.31 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.97 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.0, 32.3, 116.1, 120.0, 124.9, 128.3, 128.4, 128.9, 130.2, 131.4, 131.7, 135.0, 140.2, 141.3, 194.7; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1594, 3270; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClNO 310.0999; Found 310.1004. 各種機器データは文献記載値<sup>15</sup>と一致した。



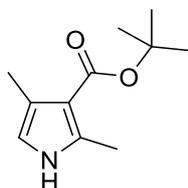
#### Ethyl 2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (**4av**)

**3av** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 4 : 1) で精製し、黄色液体 **4av** (36 mg, 0.18 mmol, 89%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>68</sup>と一致した。



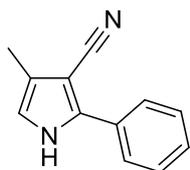
**iso-Propyl 2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4aw)**

**3aw** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 5 : 1) で精製し、黄色液体 **4aw** (29 mg, 0.16 mmol, 81%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 2.24 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 5.18 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.35 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.86 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.8, 14.2, 22.4, 66.3, 111.2, 114.3, 121.7, 135.9, 166.0; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1667, 3318; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 180.1025; Found 180.1025.



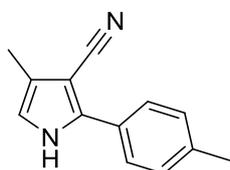
**tert-Butyl 2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (4ax)**

**3ax** (0.20 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 6 : 1) で精製し、黄色液体 **4ax** (36 mg, 0.18 mmol, 92%) を得た。Mp 137–140°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.56 (s, 9H), 2.20 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.34 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.82 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.9, 14.3, 28.8, 79.3, 112.3, 114.1, 121.6, 135.4, 165.8; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1665, 3303; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> 194.1181; Found 194.1164.



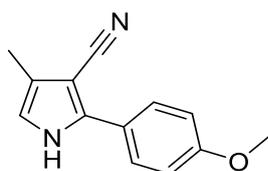
#### 4-Methyl -2-phenyl-1H-pyrrole-3-carbonitrile (4ay)

**3ay** (0.10 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し、白色固体 **4ay** (15 mg, 0.083 mmol, 83%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>69)</sup>と一致した。



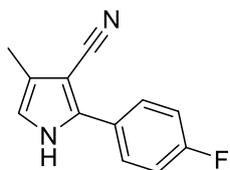
#### 4-Methyl-2-(*p*-tolyl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile (4az)

**3az** (0.10 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製し、褐色固体 **4az** (14 mg, 0.072 mmol, 72%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>69)</sup>と一致した。



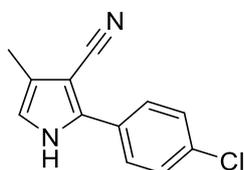
#### 2-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carbonitrile (4ba)

**3ba** (0.10 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し、褐色固体 **4ba** (15 mg, 0.075 mmol, 73%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>69)</sup>と一致した。



### 2-(4-Fluorophenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carbonitrile (4bb)

**3bb** (0.10 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製し、褐色固体 **4bb** (17 mg, 0.087 mmol, 84%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>69)</sup>と一致した。



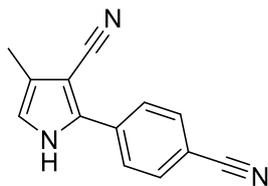
### 2-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carbonitrile (4bc)

**3bc** (0.10 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し、褐色固体 **4bc** (18 mg, 0.084 mmol, 83%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>69)</sup>と一致した。



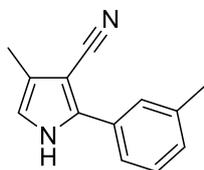
### 2-(4-Bromophenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carbonitrile (4bd)

**3bd** (0.092 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、褐色固体 **4bd** (20 mg, 0.077 mmol, 84%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>69)</sup>と一致した。



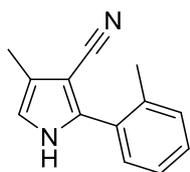
#### 2-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-1H-pyrrole-3-carbonitrile (4be)

**3be** (0.10 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し、褐色固体 **4be** (13 mg, 0.062 mmol, 61%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.25 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 6.72 (q, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.66 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.6, 93.3, 112.0, 118.0, 119.5, 120.6, 125.7, 126.8, 134.0, 136.0, 136.8; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2224, 2440, 3267; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: Found 206.0705 (Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub> 206.0718 (M-H<sup>+</sup>)); m.p. 207–209°C.



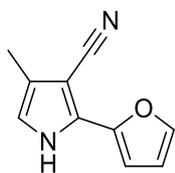
#### 4-Methyl-2-(*m*-tolyl)-1H-pyrrole-3-carbonitrile (4bf)

**3bf** (0.10 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、褐色固体 **4bf** (15 mg, 0.076 mmol, 75%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.22 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 6.57 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45–7.50 (m, 2H), 8.55 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.8, 21.6, 91.6, 116.7, 117.5, 122.8, 124.3, 126.2, 129.3, 129.5, 130.1, 138.8, 139.1; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2215, 3283; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: Found 195.0916 (Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> 195.0922 (M-H<sup>+</sup>)); m.p. 168–171°C.



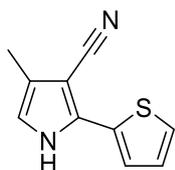
#### 4-Methyl-2-(*o*-tolyl)-1*H*-pyrrole-3-carbonitrile (**4bg**)

**3bg** (0.10 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、褐色固体 **4bg** (14 mg, 0.072 mmol, 69%) を得た。Mp 119–121°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.22 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.58 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.20–7.38 (m, 4H), 8.37 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.8, 20.3, 94.1, 116.3, 117.1, 123.1, 126.2, 129.3, 130.0, 130.0, 131.0, 136.7, 139.2; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2219, 3284; HRMS (ESI<sup>-</sup>) *m/z*: [M-H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> 195.0922; Found 195.0916.



#### 2-(Furan-2-yl)-4-methyl-1*H*-pyrrole-3-carbonitrile (**4bh**)

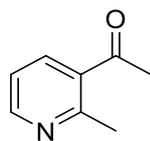
**3bh** (0.10 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、褐色固体 **4bh** (17 mg, 0.096 mmol, 92%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>69)</sup>と一致した。



#### **4-Methyl-2-(thiophen-2-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbonitrile (4bi)**

**3bi** (0.10 mmol) を用いて反応を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し、褐色固体 **4bi** (13 mg, 0.071 mmol, 69%) を得た。Mp 138–140°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 6.55 (q, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 3.7, 5.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 1.1, 5.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.1, 3.7 Hz, 1H), 8.56 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.8, 91.9, 116.6, 116.9, 124.1, 124.9, 125.3, 128.3, 132.1, 133.3; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2217, 3260; HRMS (ESI+) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>S 189.0486; Found 189.0443.

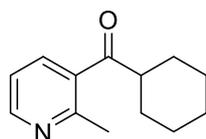
## 第 2 章の化学的実験



**5aa**

### 3-Acetyl-2-methylpyridine (**5aa**)

Acetylacetone (39.6 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.030 mL, 0.48 mmol) と室温で 1 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2aa** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 4 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5aa** (30.0 mg, 0.22 mmol, 56%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>70)</sup>と一致した。

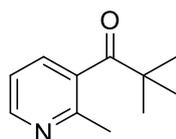


**5ab**

### Cyclohexyl(2-methylpyridin-3-yl)methanone (**5ab**)

1-Cyclohexylbutane-1,3-dione (67.9 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 12 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2ab** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 10 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5ab** (55.4 mg, 0.27 mmol, 68%)

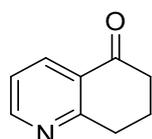
を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.60 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 7.24 (dd, *J* = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 1.7, 4.8 Hz, 1H). IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1688; HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO: 204.1388; Found: 204.1358.



**5ac**

### 2,2-Dimethyl-1-(2-methylpyridin-3-yl)propan-1-one (5ac)

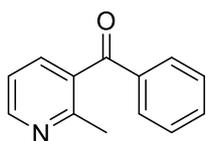
5,5-Dimethylhexane-2,4-dione (57.0 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 16 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2ac** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 11 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5ac** (32.0 mg, 0.18 mmol, 45%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 7.12 (dd, *J* = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 1.7, 4.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.3, 27.1, 45.5, 119.9, 132.6, 135.9, 149.3, 154.2, 212.8; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1688; HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO: 178.1232; Found: 178.1216.



**5ad**

### 7,8-Dihydroquinolin-5(6H)-one (**5ad**)

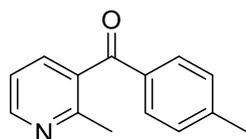
Cyclohexane-1,3-dione (45.0 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 14 時間攪拌し減圧下過量の propargylamine を留去することで **2ad** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 12 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5ad** (18.9 mg, 0.13 mmol, 32%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>71)</sup>と一致した。



**5ae**

### 3-Benzoyl-2-methylpyridine (**5ae**)

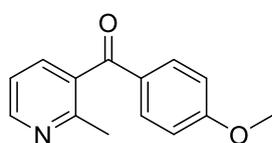
1-Phenyl-1,3-butanedione (64.4 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.21 mL, 2.0 mmol) と室温で 13 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2ae** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 8 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5ae** (54.8 mg, 0.28 mmol, 70%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>72)</sup>と一致した。



**5af**

### **(2-Methylpyridin-3-yl)(*p*-tolyl)methanone (5af)**

1-(*p*-Tolyl)butane-1,3-dione (69.1 mg, 0.39 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 21 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2af** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 17 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5af** (62.1 mg, 0.29 mmol, 74%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.44 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 7.23 (dd, *J* = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 1.8, 4.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.9, 23.3, 120.5, 129.6, 130.3, 134.4, 134.5, 136.0, 145.0, 150.4, 156.4, 196.8; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1605, 1661; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO: 212.1075; Found: 212.1069.

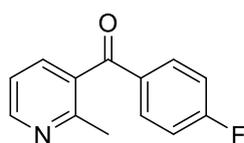


**5ag**

### **(4-Methoxyphenyl)(2-methylpyridin-3-yl)methanone (5ag)**

1-(4-Methoxyphenyl)butane-1,3-dione (79.6 mg, 0.41 mmol) を propargylamine (0.18 mL, 2.8 mmol) と室温で 9 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2ag** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 14

時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5ag** (74.0 mg, 0.32 mmol, 79%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.52 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 5.0, 7.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 1.8, 4.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.3, 55.7, 114.1, 120.5, 129.9, 132.6, 134.6, 135.7, 150.3, 156.2, 164.3, 195.7; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1598, 1657; HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>: 228.1025; Found: 228.1026.

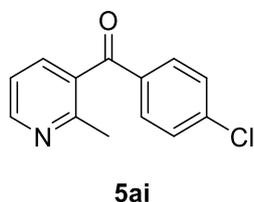


**5ah**

#### (4-Fluorophenyl)(2-methylpyridin-3-yl)methanone (**5ah**)

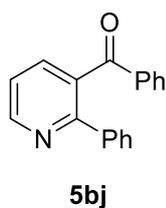
1-(4-Fluorophenyl)butane-1,3-dione (76.6 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.21 mL, 3.2mmol) と室温で 4 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2ah** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 24 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5ah** (55.8 mg, 0.26 mmol, 65%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.54 (s, 3H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 4.9, 7.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 5.4, 8.9 Hz, 2H), 8.64 (dd, *J* = 1.8, 4.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.5, 116.0, 116.3, 120.5, 132.8, 132.9, 133.5, 133.8, 136.0, 150.8, 156.6, 165.0, 167.5, 195.5; IR

(film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1597, 1665; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FNO}$ : 216.0825; Found: 216.0820.



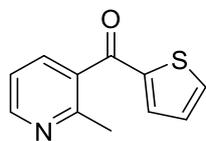
#### (4-Chlorophenyl)(2-methylpyridin-3-yl)methanone (**5ai**)

1-(4-Chlorophenyl)butane-1,3-dione (78.7 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.20 mL, 3.0 mmol) と室温で 20 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2ai** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 18 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3$  to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5ai** (62.0 mg, 0.27 mmol, 67%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.54 (s, 3H), 7.16 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.24 (dd,  $J = 4.9, 7.7$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 1.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 5.4, 8.9$  Hz, 2H), 8.64 (dd,  $J = 1.8, 4.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.5, 120.6, 129.2, 131.5, 133.6, 135.4, 136.1, 140.5, 150.8, 156.7, 195.9; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1586, 1670; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClNO}$ : 232.0529; Found: 232.0530.



#### Phenyl(2-phenylpyridin-3-yl)methanone (**5bj**)

1,3-Diphenylprop-2-yn-1-one (82.5 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 15 時間攪拌することで **2bj** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 8 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) にて精製し黄色油状物質 **5bj** (75.1 mg 0.29 mmol 72%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 4.9, 7.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 5.4, 8.9 Hz, 2H), 8.64 (dd, *J* = 1.8, 4.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 121.6, 128.3, 128.4, 128.8, 129.1, 129.8, 133.4, 134.4, 136.5, 137.1, 139.2, 150.8 157.4, 197.2; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1666; HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NO: 260.1075; Found: 260.1049.

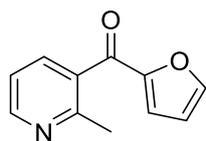


**5am**

### (2-Methylpyridin-3-yl)(thiophen-2-yl)methanone (**5am**)

1-(Thiophen-2-yl)butane-1,3-dione (67.2 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.18 mL, 2.8 mmol) と室温で 20 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2am** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 8 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5am** (59.0 mg, 0.29 mmol, 73%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.61 (s, 3H), 7.15 (dd, *J* = 3.8, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 4.9, 7.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.0, 3.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.7,

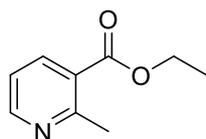
7.7 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 1.1, 4.9$  Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J = 1.7, 4.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.0, 120.2, 128.3, 133.7, 135.4, 135.6, 135.7, 144.1, 150.5, 156.3, 188.7; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1641, 3411; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NOS}$ : 204.0483; Found: 204.0453.



**5an**

### Furan-2-yl(2-methylpyridin-3-yl)methanone (**5an**)

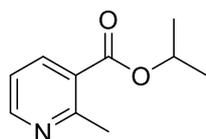
1-(Furan-2-yl)butane-1,3-dione (60.0 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 33 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2an** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 9 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3$  to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5an** (53.7 mg, 0.29 mmol, 73%) を得た。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.62 (s, 3H), 6.60 (dd,  $J = 1.7, 3.6$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 0.7, 3.6$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 4.9, 7.7$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 0.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 1.8, 7.7$  Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J = 1.8, 4.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.1, 112.7, 120.3, 121.4, 132.9, 136.0, 148.1, 150.8, 152.3, 157.0, 183.5; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1649, 3435; HRMS (ESI+)  $m/z$ : Found 188.0685 (Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 188.0712).



**5av**

### **Ethyl 2-methylnicotinate (5av)**

Ethyl 3-oxobutanoate (54.1 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 16 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2am** とその異性体(**2am'**)を得た(**2am** : **2am'** = 5 : 2)。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 7 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 2 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5av** (32.9 mg, 0.20 mmol, 50%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>73)</sup>と一致した。

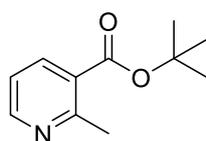


**5aw**

### **iso-Propyl 2-methylnicotinate (5aw)**

*iso*-propyl 3-oxobutanoate (57.6 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 23 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2aw** 及びその異性体(**2aw'**)を得た(**2aw** : **2aw'** = 10 : 3)。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 9 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) にて精

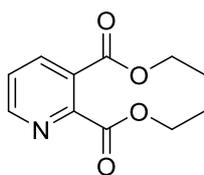
製し黒色油状物質 **5aw** (34.3 mg, 0.19 mmol, 48%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 2.84 (s, 3H), 5.26 (quin, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 1.8, 4.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.0, 24.7, 69.2, 121.2, 126.4, 138.7, 151.4, 159.6, 166.2; IR (film): 1591, 1722, 2981 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>: 180.1025; Found: 180.1018.



**5ax**

#### ***tert*-Butyl 2-methylnicotinate (**5ax**)**

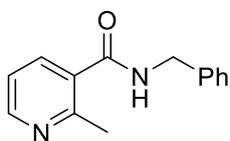
*tert*-Butyl 3-oxobutanoate (63.3 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 19 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2ax** 及びその異性体(**2ax'**)を得た(**2ax'** : **2ax''** = 10 : 3)。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 3 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5ax** (14 mg, 0.070 mmol, 18%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.61 (s, 9H), 2.81 (s, 3H), 7.20 (dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 1.8, 4.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.0, 28.3, 82.1, 121.0, 127.5, 138.3, 151.4, 159.3, 166.2; IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1720, 2978; HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 194.1181; Found: 194.1141.



**5bk**

### Diethyl pyridine-2,3-dicarboxylate(5bk)

Diethyl but-2-ynedioate (67.5 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.026 mL, 0.40 mmol) と室温で 14 時間攪拌することで **2bk** 及びその異性体(**2bk'**)を得た (**2bk** : **2bk'** = 10 : 7)。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 5 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5bm** (49.2 mg, 0.22 mmol, 56%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>74)</sup>と一致した。

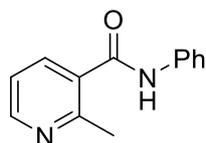


**5bl**

### *N*-Benzyl-2-methylnicotinamide (5bl)

*N*-Benzyl-3-oxobutanamide (76.1 mg, 0.40 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 23 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2bl** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 20 : 1) にて精製し黒色油状物質 **5bl** (37 mg, 0.16 mmol, 41%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.66 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 6.24 (br, 1H), 7.13 (dd, *J* = 4.9, 7.7 Hz, 1H), 7.31–7.37 (m, 5H), 7.66 (dd, *J* = 1.7, 7.7 Hz,

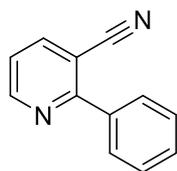
1H), 8.51 (dd,  $J = 1.7, 4.9$  Hz, 1H),  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.9, 44.0, 120.7, 127.7, 127.9, 128.9, 131.7, 134.7, 137.9, 150.0, 156.1, 168.5; IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1634, 3270; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ : 227.1184; Found: 227.1151.



**5bm**

### 2-Methyl-N-phenylnicotinamide (5bm)

3-Oxo-N-phenylbutanamide (67.6 mg, 0.38 mmol) を propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) と室温で 7 時間攪拌し、減圧下過量の propargylamine を留去することで **2bm** を得た。その後、全量を nitrobenzene (40 mL) に溶解し 190°C で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、放冷した溶液をカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3$  to AcOEt) にて大部分の nitrobenzene を取り除き、再びカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 10 : 1$ ) にて精製し黒色油状物質 **5bm** (14.2 mg, 0.067 mmol, 18%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>75)</sup>と一致した。

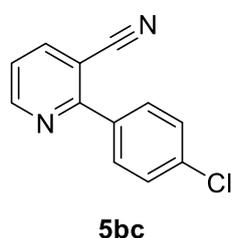


**5ay**

### 2-Phenylnicotinonitrile (5ay)

3-(4-Chlorophenyl)-3-oxopropanenitrile (0.058 g, 0.40 mmol) に EtOH (4.0 mL)、AcOH (0.11 mL, 2.0 mmol)、propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) を加え 78 °C で 20 時間攪拌した。反応終了後、飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。

有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2ay** を得た。未精製の **2ay** を nitrobenzene (20 mL) に溶解し 190°C で 5 時間攪拌した。反応終了後空冷し、HCl (3M) を加え ether で 3 回洗った。次いで、水層に NaOH (1M) を加え十分に塩基性になったことを確認し、CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出したものを Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) にて精製し、白色固体 **5ay** (46 mg, 0.26 mmol, 64%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>76)</sup>と一致した。



### 2-(4-Chlorophenyl)nicotinonitrile (**5bc**)

3-(4-Chlorophenyl)-3-oxopropanenitrile (0.072 g, 0.40 mmol) に EtOH (4.0 mL)、AcOH (0.11 mL, 2.0 mmol)、propargylamine (0.13 mL, 2.0 mmol) を加え 78 °C で 20 時間攪拌した。反応終了後、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を加え AcOEt で 3 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、未精製の **2bc** を得た。未精製の **2bc** を nitrobenzene (20 mL) に溶解し還流条件下で 5 hr 攪拌した。反応終了後空冷し、HCl (3M) を加え ether で 3 回洗った。次いで、水層に NaOH (1M) を加え十分に塩基性になったことを確認し、CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出したものを Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 2) にて精製し、白色固体 **5bc** (80 mg, 0.38 mmol, 95%) を得た。各種機器データは文献記載値<sup>76)</sup>と一致した。

## 参考文献

- 1) Zeni G., Larock R. C., Synthesis of Heterocycles via Palladium  $\pi$ -Olefin and  $\pi$ -Alkyne Chemistry, *Chem. Rev.*, *104*, 2285 (2004).
- 2) Varela J. A., Saa C., Recent Advances in the Synthesis of Pyridines by Transition-Metal-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition, *Synlett*, 2571 (2008).
- 3) Vessally E., A new avenue to the synthesis of highly substituted pyrroles: synthesis from *N*-propargylamines, *RSC Adv.*, *6*, 18619 (2016).
- 4) Cheng C., Pan L., Chen Y., Song H., Qin Y., Li R., Total Synthesis of ( $\pm$ )-Marinopyrrole A and Its Library as Potential Antibiotic and Anticancer Agents, *J. Comb. Chem.*, *12*, 541, (2010).
- 5) Bach P., Boström J., Brickmann K., Giezen J. J. J., Hovland R., Petersson U. A., Ray A., Zetterberg F., A novel series of piperazinyl-pyridine ureas as antagonists of the purinergic P2Y<sub>12</sub> receptor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *21*, 2877 (2011).
- 6) Hantzsch A., Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen, *Ber.*, *14*, 1637 (1881).
- 7) Hantzsch A., Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak, *Ann.*, *215*, 1 (1882).
- 8) Hantzsch A., Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, *23*, 1474 (1890).
- 9) Feist F., Studien in der Furan - und Pyrrol - Gruppe, *Ber.*, *35*, 1538 (1902).
- 10) Paal C., Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetonylacetessigesters, *Ber.*, *17*, 2756 (1884).
- 11) Paal C. Synthese von Thiophen - und Pyrrolderivaten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, *18*, 367 (1885).
- 12) Knorr L., Synthese von Furfuranderivaten aus dem Diacetbernsteinsäureester, *Ber.*,

- 17, 2863 (1884).
- 13) Knorr L., *Ann.*, Synthetische Versuche mit dem Acetessigester. II. Mittheilung: Ueberführung des Diacetbernsteinsäureesters und des Acetessigesters in Pyrrolderivate, 236, 290 (1886).
- 14) Knorr L., Lange H. Ueber die Bildung von Pyrrolderivaten aus Isonitrosoketonen, *Ber.*, 35, 2998 (1902).
- 15) Saito A., Konishi T., Hanzawa Y. Synthesis of Pyrroles by Gold(I)-Catalyzed Amino-Claisen Rearrangement of *N*-Propargyl Enaminone Derivatives, *Org. Lett.*, 12, 372 (2010).
- 16) Martins A. P. M., Rossatto M., Frizzo P. C., Scapin E., Buriol L., Zanatta N., Bonacorso G. H., Intramolecular cyclization of *N*-propargylic  $\beta$ -enaminones catalyzed by silver, *Tetrahedron Letters*, 54, 847 (2013).
- 17) Cacchi S., Fabrizi G., Filisti E. *N*-Propargylic  $\beta$ -Enaminones: Common Intermediates for the Synthesis of Polysubstituted Pyrroles and Pyridines, *Org. Lett.*, 10, 2629 (2008).
- 18) Kelgokmen Y., Cayan Y., Zora M. Zinc Chloride Mediated Synthesis of 1,4 - Oxazepines from *N* - Propargylic  $\beta$  - Enaminones, *Eur. J. Org. Chem.*, 7167 (2017).
- 19) Yanga X., Wang Y., Hu F., Kana X., Yanga C., Liu J., Liu P., Zhang Q., Base-Promoted Intramolecular Cyclization of *N*-alkyl, *N*-propargylic  $\beta$ -enaminones for the Synthesis of Polysubstituted Pyrroles, *RSC Adv.*, 6, 68454 (2016).
- 20) Cheng G., Xue L. Weng Y., Cui X., Transition-Metal-Free Cascade Approach toward 2-Alkoxy/2-Sulfenylpyridines and Dihydrofuro[2,3-b]pyridines by Trapping In Situ Generated 1,4-Oxazepine, *J. Org. Chem.*, 82, 9515 (2017).
- 21) Kelgokmena Y., Zora M., A new strategy for the synthesis of pyridines from *N*-propargylic  $\beta$ -enaminothiones, *Org. Biomol. Chem.*, 17, 2529 (2019).
- 22) 河野泰明: 星薬科大学学士論文, 2011.

- 23) 松尾奈津子: 星薬科大学学士論文, **2012**.
- 24) Berg-Nielsen K., Skattebol L., Amino-Claisen rearrangement of vinyl propargylamines and pyridane synthesis from a divinyl ketone, *Acta Chemica Scandinavica B* 32, 553 (1978).
- 25) Zhao Y., Wang H., Li X., Wang D., Xin X. Wan B., Selective synthesis of functionalized pyrroles from 3-aza-1,5-enynes, *Org. Biomol. Chem.*, 14, 526 (2016).
- 26) Xin X., Wang D., Li X., Wan B. One-pot synthesis of pyridines from 3-aza-1,5-enynes, *Tetrahedron*, 69, 10245 (2013).
- 27) Weng J., Chen Y., Yue B., Xu M., Jin H., Synthesis of Polysubstituted Pyrroles from Activated Alkynes and N - Propargylamines through Base - Catalyzed Cascade Reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 3164 (2015).
- 28) Jiang C., Xu M., Wang S., Wang H., Yao Z.-J., Azaanthraquinone Assembly from N-Propargylamino Quinone via a Au(I)-Catalyzed 6-endo-dig Cycloisomerization, *J. Org. Chem.*, 75, 4323 (2010).
- 29) Fei N., Yin H., Wang S., Wang H., Yao Z.-J., Highly Regioselective Au(I)-Catalyzed Hydroamination of Ynamides and Propiolic Acid Derivatives with Anilines, *Org. Lett.*, 13, 4208 (2011).
- 30) Parthasarathy K., Jeganmohan M., Chen C.-H., Rhodium-Catalyzed One-Pot Synthesis of Substituted Pyridine Derivatives from  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketoximes and Alkynes, *Org. Lett.*, 10, 325 (2008).
- 31) Li X., Chen M., Xie X., Sun N., Li S., Liu Y., Synthesis of Multiple-Substituted Pyrroles via Gold(I)-Catalyzed Hydroamination/Cyclization Cascade, *Org. Lett.*, 17, 2984 (2015).
- 32) Tan X.-M., Lai Q.-M., Yang Z.-W., Long X., Zhou H.-L., You X.-L., Jiang X.-J., Cui H.-L., La(OTf)<sub>3</sub> catalyzed synthesis of  $\alpha$ -aryl tetrasubstituted pyrroles through

- [4+1] annulation under microwave irradiation, *Tetrahedron Letters*, 58, 163 (2017).
- 33) Palacios F., Aparicio D., Garcia J., Vicario J., Ezpeleta M. J., Regioselective Alkylation Reactions of Enamines Derived from Phosphane Oxides – Synthesis of Phosphorus Substituted Enamino Esters,  $\delta$  - Amino - phosphonates, Pyridone Derivatives and Pyrroles, *Eur. J. Org. Chem.*, 3357 (2001).
- 34) International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guideline for Elemental Impurities (Q3D), [URL:https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG\\_Document\\_Step4\\_Guideline\\_2019\\_0322.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf)
- 35) Felpin F. X., Ayad T., Mitra S., Pd/C: An Old Catalyst for New Applications – Its Use for the Suzuki–Miyaura Reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, 2679 (2006).
- 36) Thomas S. W., Venkatesan K., Muller P., Swager T. M., Dark-Field Oxidative Addition-Based Chemosensing: New Bis-cyclometalated Pt(II) Complexes and Phosphorescent Detection of Cyanogen Halides, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 16641 (2006).
- 37) Winkler J.D., Ragains J.R., Intramolecular Photoaddition of Vinylogous Amides with Allenes: A Novel Approach to the Synthesis of Pyrroles, *Org. Lett.*, 8, 4031 (2006).
- 38) Xin Y. X., Wang P. D., Li C. X., Wan S. B., Highly Regioselective Migration of the Sulfonyl Group: Easy Access to Functionalized Pyrroles, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 51, 1693 (2012).
- 39) Husinec S., Markovic R., Petkovic M., Nasufovic V., Savic V., A Base Promoted Cyclization of *N*-Propargylaminopyridines. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives, *Org. Lett.*, 13, 2286 (2011).
- 40) Mohan C. D., Sarang B. N., Adimurthy S., Water mediated deprotective intramolecular hydroamination of *N*-propargylaminopyridines: synthesis of

- imidazo[1,2-a]pyridines, *Tetrahedron Letters*, *54*, 6077 (2013).
- 41) Ravinder K., Reddy V. A., Mahesh C. K., Narasimhulu M., Venkateswarlu Y., Simple and Selective Removal of the t - Butyloxycarbonyl (Boc) Protecting Group on Indoles, Pyrroles, Indazoles, and Carbolines, *Synthetic Communications*, *37*, 281 (2007).
- 42) Almeida M. E. L., Braz R., Bulow F. V., Gottlieb O. R., Maia J. G. S., Onychine, an alkaloid from *Onychopetalum amazonicum*, *Phytochemistry*, *15*, 1186 (1976).
- 43) Waterman P. G., Muhammad I., Sesquiterpenes and alkaloids from *Cleistopholis patens*, *Phytochemistry*, *24*, 523 (1985).
- 44) Goulart M. O. F., Santana A. E. G., Oliveira A. B., Oliveira G. G., Maia J. G. S., Azafluorenones and azaanthraquinone from *Guatteria dielsiana*, *Phytochemistry*, *25*, 1691 (1986).
- 45) Hufford C. D., Liu S., Clark A. M., Anticandidal Activity of Eupolauridine and Onychine, Alkaloids from *Cleistopholis patens*, *J. Nat. Prod.*, *50*, 961 (1987).
- 46) Wu Y.-C., Azafluorene and Aporphine Alkylolids from *Polyalthia longifolia*, *Heterocycles*, *29*, 463 (1989).
- 47) Chaves M. H., Santos L. A., Lago J. H. G., Roque N. F., Alkaloids from *Porcelia macrocarpa*, *J. Nat. Prod.*, *64*, 240 (2001).
- 48) Achenbach H., Schwinn A., Aporphinoid alkaloids and terpenoids from *Piptostigma fugax*, *Phytochemistry*, *38*, 1037 (1995).
- 49) Prachayasittikul S., Manam P., Chinworrungsee M., Isarankura- Na-Ayudhya C., Ruchirawat S., Prachayasittikul V., Bioactive Azafluorenone Alkaloids from *Polyalthia debilis* (Pierre) Finet & Gagnep, *Molecules*, *14*, 4414 (2009).
- 50) see reference 45
- 51) Koyama J., Morita I., Kobayashi N., Osakai T., Usuki Y., Taniguchi M., Structure–activity relations of azafluorenone and azaanthraquinone as antimicrobial

- compounds, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *15*, 1079 (2005).
- 52) Lago J. H. G., Chaves M. H., Ayres M. C. C., Agripino D. G., Young M. C. M., Evaluation of Antifungal and DNA-Damaging Activities of Alkaloids from Branches of *Porcelia macrocarpa*, *Planta Medica*, *73*, 292 (2007).
- 53) Marquise N., Chevallier F., Nassar E., Frederich M., Ledoux A., Halauko Y. S., Ivashkevich O. A., Matulis V. E., Roisnel T., Dorcet V., Mongin F., Substituted azafluorenones: access from dihalogeno diaryl ketones by palladium-catalyzed auto-tandem processes and evaluation of their antibacterial, antifungal, antimalarial and antiproliferative activities, *Tetrahedron*, *72*, 825 (2016).
- 54) Koyama J., Sugita T., Suzuta Y., Irie H., Synthesis of an Alkaloid Onychine and Related Compounds: Revised Structure of Onychine, *Heterocycles*, *12*, 1017 (1979).
- 55) Tong T. H., Wong H. N. C., Synthesis of Eupolauridine and Its Benzo-Annulated Derivative, *Synth. Commun.*, *22*, 1773 (1992).
- 56) Rebstock A.-S., Mongin F., Trecourt F., Queguiner G., Regioselectivities in deprotonation of 2-(4-chloro-2-pyridyl)benzoic acid and corresponding ester and amide, *Tetrahedron*, *60*, 2181 (2004).
- 57) Clary K. N., Back T. G., Synthesis of Onychine and Formal Synthesis of Eupolauridine via the Vinylogous Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction, *Synlett*, 2802 (2010).
- 58) Kraus G. A., Kempema A., Synthesis of Azafluorenone Antimicrobial Agents, *J. Nat. Prod.*, *73*, 1967 (2010).
- 59) Zhang S., Liao L.-Y., Zhang F., Duan X.-F., Arylation, Alkenylation, and Alkylation of 2-Halopyridine *N*-Oxides with Grignard Reagents: A Solution to the Problem of C2/C6 Regioselective Functionalization of Pyridine Derivatives, *J. Org. Chem.*, *78*, 2720 (2013).

- 60) Taneichi Y., Shimada K., Korenaga T., A Short-Step Synthesis of Onychine and the Related 4-Azafluorenones via Hetero Diels-Alder Reaction of 5-Substituted Isotellurazoles, *Heterocycles*, *96*, 440 (2018).
- 61) Nishiyama T., Fujiwaki T., Hatae N., Uchiyama E., Takeuchi N., Minami K., Yokoyama C., Kinoshita T., Ishikura M., Hibino S., Choshi T., Concise Synthesis of Azafluorenone and Its Application to Indeno[1,2-c]isoquinolone, *Heterocycles*, *97*, 383 (2018).
- 62) Arita M., Yokoyama S., Asahara H., Nishiwaki N., Facile Synthesis of Onychines, *Synthesis*, *51*, 2007 (2019).
- 63) Berg-Nielsen K., Scattebol L., Amino-Claisen Rearrangement of Vinyl Propargylamines and Pyrindane Synthesis from a Divinyl Ketone, *Acta Chem. Scan. B*, 553 (1978).
- 64) Majumdar K. C., Samanta S. K., Studies in aza-Claisen rearrangement: synthesis of dimedone-annulated unusual heterocycles, *Tetrahedron*, *57*, 4955 (2001).
- 65) Mula S., Ray K. A., Banerjee M., Chaudhuri T., Dasgupta K., Chattopadhyay S., Design and Development of a New Pyrromethene Dye with Improved Photostability and Lasing Efficiency: Theoretical Rationalization of Photophysical and Photochemical Properties, *J. Org. Chem.*, *73*, 2146 (2008).
- 66) Luis C., Alfonso G.-O., Rodrigo N., Mónica P., María C. S., Synthesis of Pyrroles with Fused Carbocycles or Heterocycles from Weinreb N -Vinyl- $\alpha$ -amino Amides, *Synthesis*, *18*, 3152 (2005).
- 67) Matyichuk V. S., Martyak R. L., Obushak N. D., Ostapiuk Yu. V., Pidlypnyi N. I, 3-Aryl-2-chloropropanals in Hantzsch Synthesis of Pyrroles, *Chem. Heterocycl. Com.*, *40*, 1218 (2004).
- 68) Tsai, Y.-H.; Essig, S.; James, J. R.; Lang, K.; Chin, J. W. Selective, rapid and optically switchable regulation of protein function in live mammalian cells. *Nature Chem.* *7*, 554 (2015).
- 69) Wang H.-Y., Mueller D. S., Sachwani R. M., Kapadia R., Londino H. N., Anderson

- L. L., Regioselective Synthesis of 2,3,4- or 2,3,5-Trisubstituted Pyrroles via [3,3] or [1,3] Rearrangements of O-Vinyl Oximes, *J. Org. Chem.*, **76**, 3203 (2011).
- 70) Allais K., Lieby-Muller F., Rodriguez J., Constantieux T., Metal-Free Michael-Addition-Initiated Three-Component Reaction for the Regioselective Synthesis of Highly Functionalized Pyridines: Scope, Mechanistic Investigations and Applications, *Eur. J. Org. Chem.*, **19**, 4131 (2013).
- 71) Ren L., Wang L., Lv Y., Shang S., Chen B., Gao S., Synthesis of 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-5-one analogues through manganese-catalyzed oxidation of the CH<sub>2</sub> adjacent to pyridine moiety in water, *Green Chem.*, **4**, 2369 (2015).
- 72) Bellur E., Yawer M., Hussain I., Riahi A., Fatunsin O., Fischer C., Langer P., Synthesis of 3-Acylpyrroles, 3-(Alkoxy-carbonyl)pyrroles, 1,5,6,7-Tetrahydro-4H-indol-4-ones and 3-Benzoylpyridines Based on Staudinger-Aza-Wittig Reactions of 1,3-Dicarbonyl Compounds with 2- and 3-Azido-1,1-dialkoxy-alkanes, *Synthesis*, **2**, 227 (2009).
- 73) Song Z., Huang X., Yi W., Zhang W., One-Pot Reactions for Modular Synthesis of Polysubstituted and Fused Pyridines, *Org. Lett.*, **18**, 5640 (2016).
- 74) 北原芳樹 : 星薬科大学学士論文, **2016**
- 75) Allais, K.; Lieby-Muller, F.; Rodriguez, J.; Constantieux, T., Metal-Free Michael-Addition-Initiated Three-Component Reaction for the Regioselective Synthesis of Highly Functionalized Pyridines: Scope, Mechanistic Investigations and Applications, *Eur. J. Org. Chem.* **19**, 4131. (2013).
- 76) Liu C., Wang Q., Arylation, Vinylation, and Alkynylation of Electron-Deficient (Hetero)arenes Using Iodonium Salts, *Org. Lett.*, **18**, 5118 (2016).