

Pictet-Spengler 反応を応用した 2 環性含窒素複素環化合物の合成

2010 年

北畠 道和

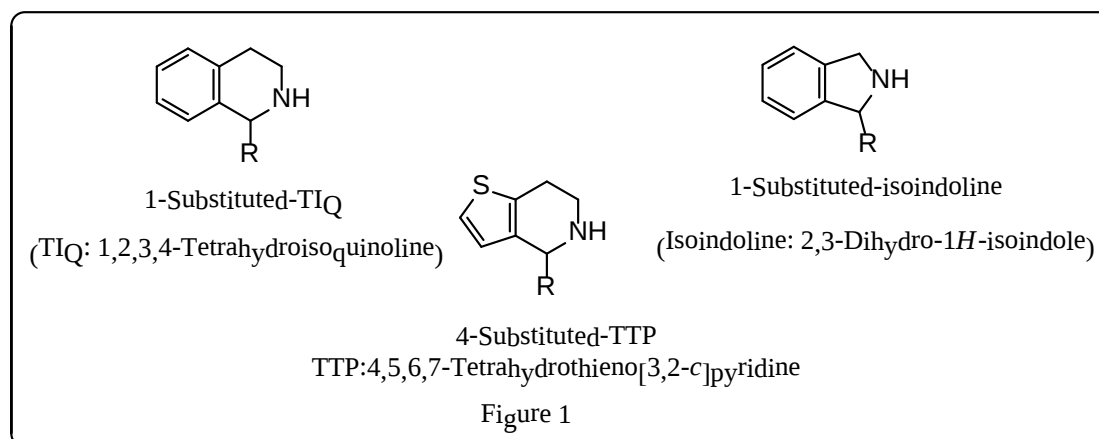
目次

序論	3
結果と考察	10
第1章 1-置換-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 類の合成	10
第1節 Phenethylamine と benzaldehyde を用いた反応条件の検討	10
第2節 1-Alkyl-TIQ 類の合成	12
第3節 アシル化剤の検討	23
第4節 <i>N</i> -Formyl-1-置換-TIQ 類の脱ホルミル化反応	24
第2章 1,1-ジ置換-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 類の合成	26
第3章 4-置換-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2- <i>c</i>]pyridine 類の合成	31
第1節 4-置換-TTP 類の合成	31
第2節 4,4-ジ置換-TTP 類の合成	37
第4章 Modified Pictet-Spengler 反応における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の影響	40
第1節 TIQ 類合成における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の影響	40
第2節 TTP 類合成における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の影響	46
第5章 <i>N</i> -Arylalkyl formamide を出発物質とした Modified Pictet-Spengler 反応	48
第1節 <i>N</i> -Phenethylformamide を出発物質とした TIQ 類の合成	48
第2節 <i>N</i> -(2-(Thiophen-2-yl)ethyl)formamide を出発物質とした TTP 類の合成	54
第6章 Pictet-Spengler 反応を用いた 1-置換-isoindoline 類の合成	58
第1節 1-Phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline の合成	58
第2節 Isoindoline 類合成における arylmethylaniline 上の置換基効果	61
第3節 Isoindoline 類合成におけるカルボニル化合物上の置換基効果	64
第4節 Isoindoline 類合成における反応条件の検討	83
第5節 <i>N</i> -(3-Methoxybenzyl)formamide からの isoindoline 合成と置換基効果	85
結論	88
謝辞	90

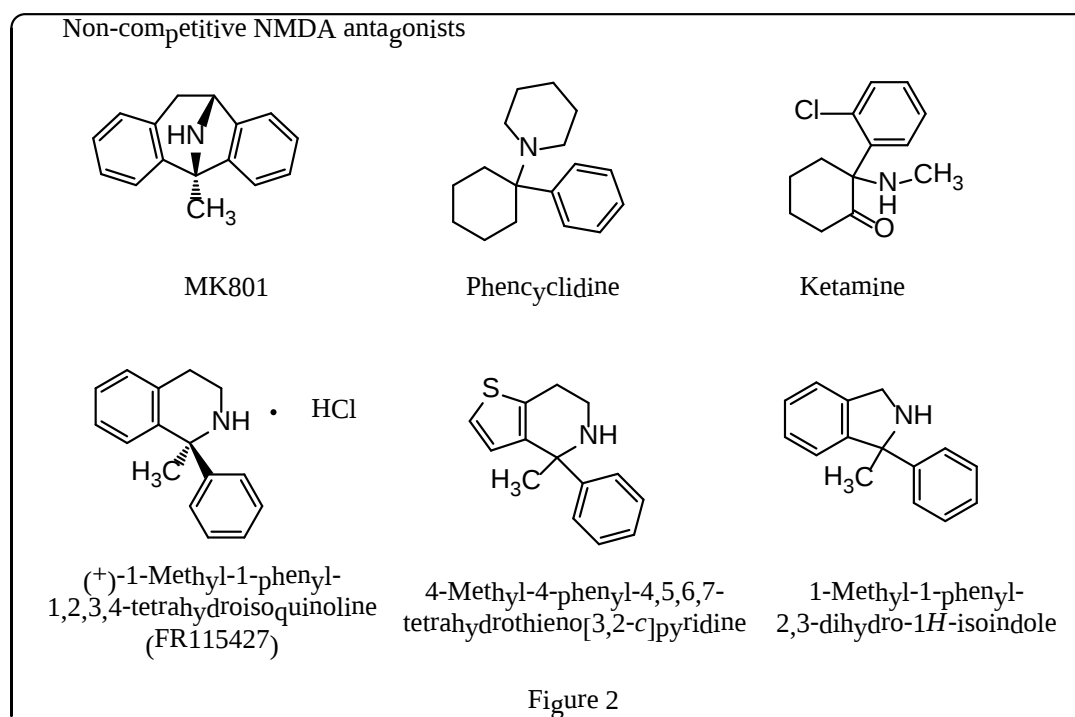
実験の部	91
第 1 章に関する実験	94
第 2 章に関する実験	106
第 3 章に関する実験	108
第 4 章に関する実験	115
第 5 章に関する実験	116
第 6 章に関する実験	116
 参考文献	 141
 主論文目録	 147
 論文審査員	 148

序論

1-置換-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (TIQ) 類, 4-置換-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (TTP) 類及び1-置換-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (isoindoline) 類には様々な生理活性を持つ化合物が知られている (Figure 1).



例えば (+)-1-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (FR115427), 4-methyl-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine 及び 1-methyl-1-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindole は MK801 と同様に非競合的 *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist 活性を有し, NMDA により誘発される癲癇性痙攣発作に対する抗痙攣作用や中脳黒質ドパミンニューロン死の抑制, さらに海馬 CA1 ニューロン虚血性変性に対する保護作用を持つことが報告されている^{1, 2, 3)} (Figure 2) .



また、MK801 や ketamine, phenecyclidine のような NMDA antagonist は幻覚作用を発現する事も明らかとなっており、これらの化合物には高い構造類似性がみられる。

更に TIQ 類は、パーキンソン病様症状を誘発する内因性及び外因性物質としても見出されている。例えば、(R)-salsolinol (SAL) 及びその N-メチル体の (R)-N-methylsalsolinol (N-MeSAL) や 1-benzyl-TIQ, 1-phenyl-TIQ など、更に amphetamine 由来の 1,3-dimethyl-TIQ などがパーキンソン病様症状を誘発することが明らかにされている⁴⁾⁻¹¹⁾。一方脳内に存在する 1-methyl-TIQ は他の TIQ 類や 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) などによって誘発されるパーキンソン病様症状を逆に抑制することが報告されている^{12), 13)} (Figure 3)。

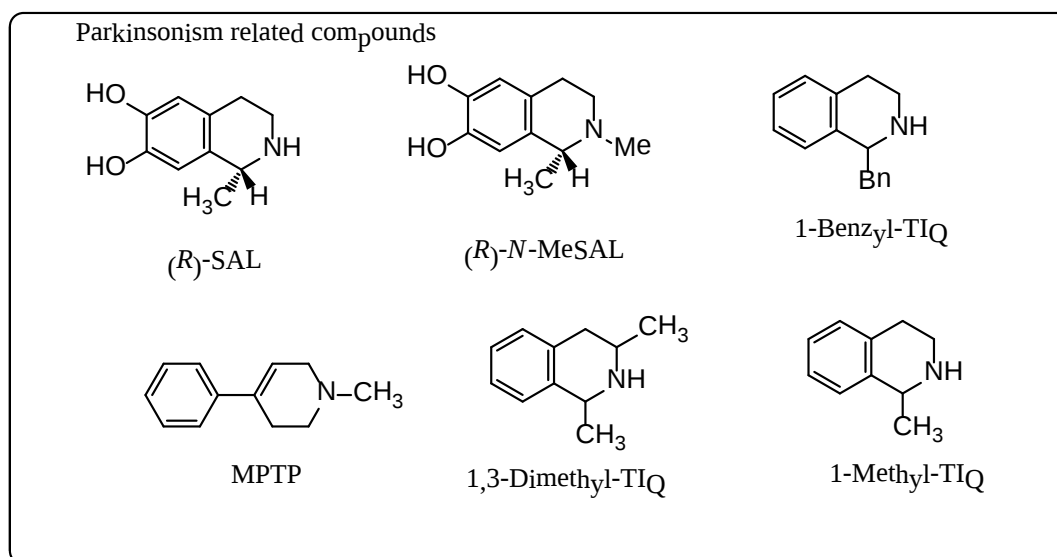
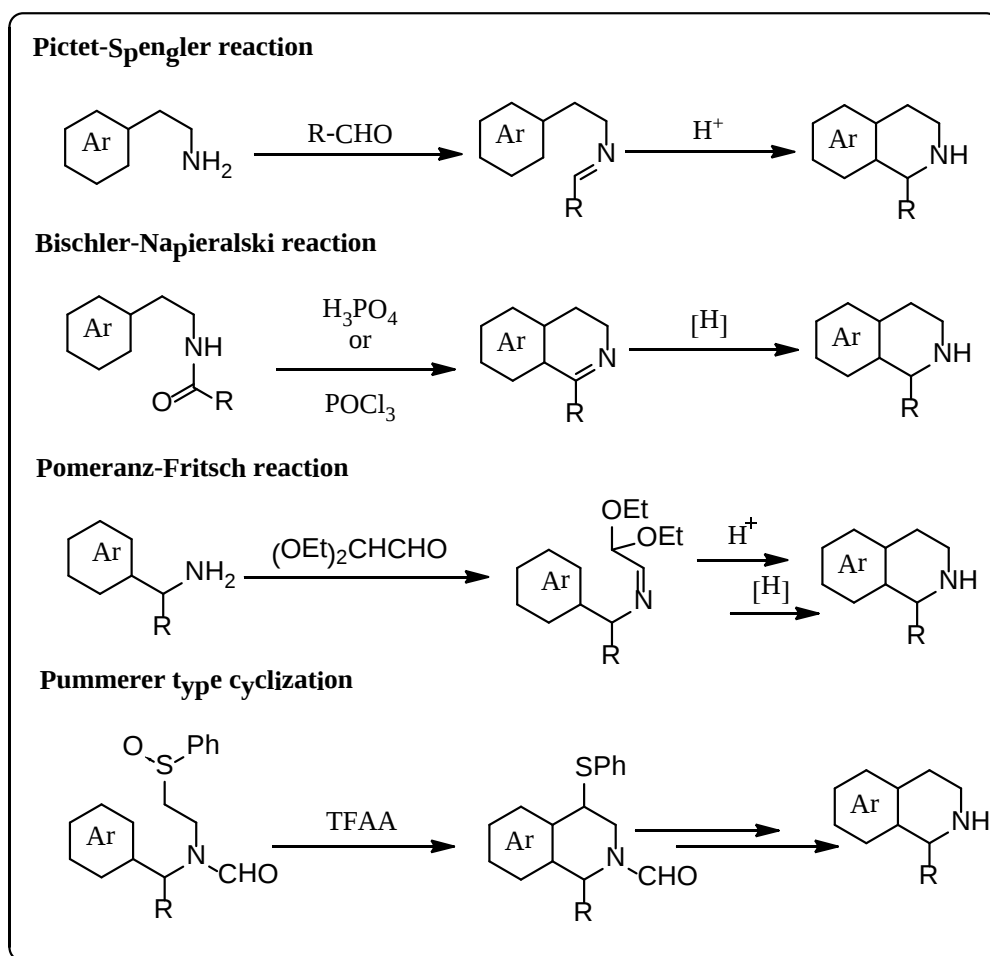


Figure 3

このように TIQ 類及びその類似化合物は興味深い中枢性の薬理作用を示すものが多く、そのためこれらの化合物の簡便な合成法の開発は意義あるものと言える。これら TIQ 類の合成法には Pictet-Spengler 反応, Bischler-Napieralski 反応, Pomeranz-Fritsch 反応等が知られている。また、佐野らにより Pummerer 型環化反応を利用した置換 TIQ 類の合成も報告されている (Scheme 1)¹⁴⁾。

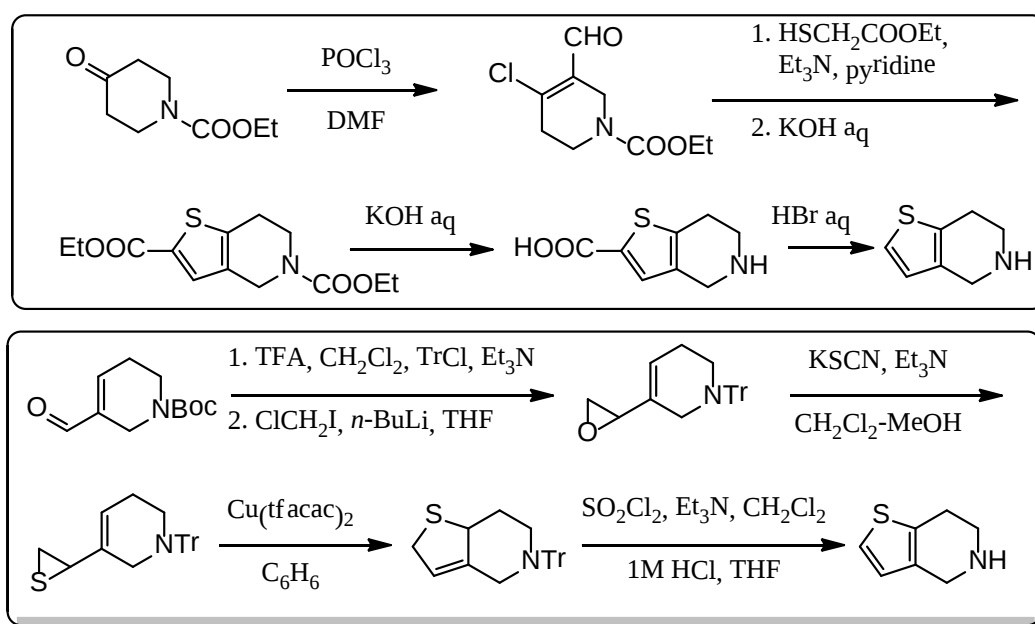


Scheme 1

これらの中で Pictet-Spengler 反応は 2-arylethylamine と各種カルボニル化合物との脱水縮合により得られるイミン (Schiff base) の酸による閉環反応で 1-置換-TIQ 類や 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline 類 (THBC 類)¹⁵⁾⁻²⁸⁾を得るには有効な手段である。しかし、イミンの閉環反応には芳香環の電子密度が高いことが必要で、その為基質となる 2-arylethylamine 類は芳香環閉環位の *o* 位または *p* 位に methoxy 基や hydroxy 基などの電子供与性の活性化基を持っているか、あるいは indole 環のように電子過剰系の複素芳香環である必要があり、それらを持たない場合環化は困難で、反応の進行には trifluoromethanesulfonic acid (TFSA) のような超強酸が必要と報告されている²⁹⁾。又、カルボニル化合物としてはアルデヒド類のみが報告されており、その為合成しうる TIQ 類や THBC 類は 1 位置換体のみとなっている。これはケトンとアミンからのイミンの合成がその立体障害のため困難であること、また生成したイミンが不安定であることが理由である。

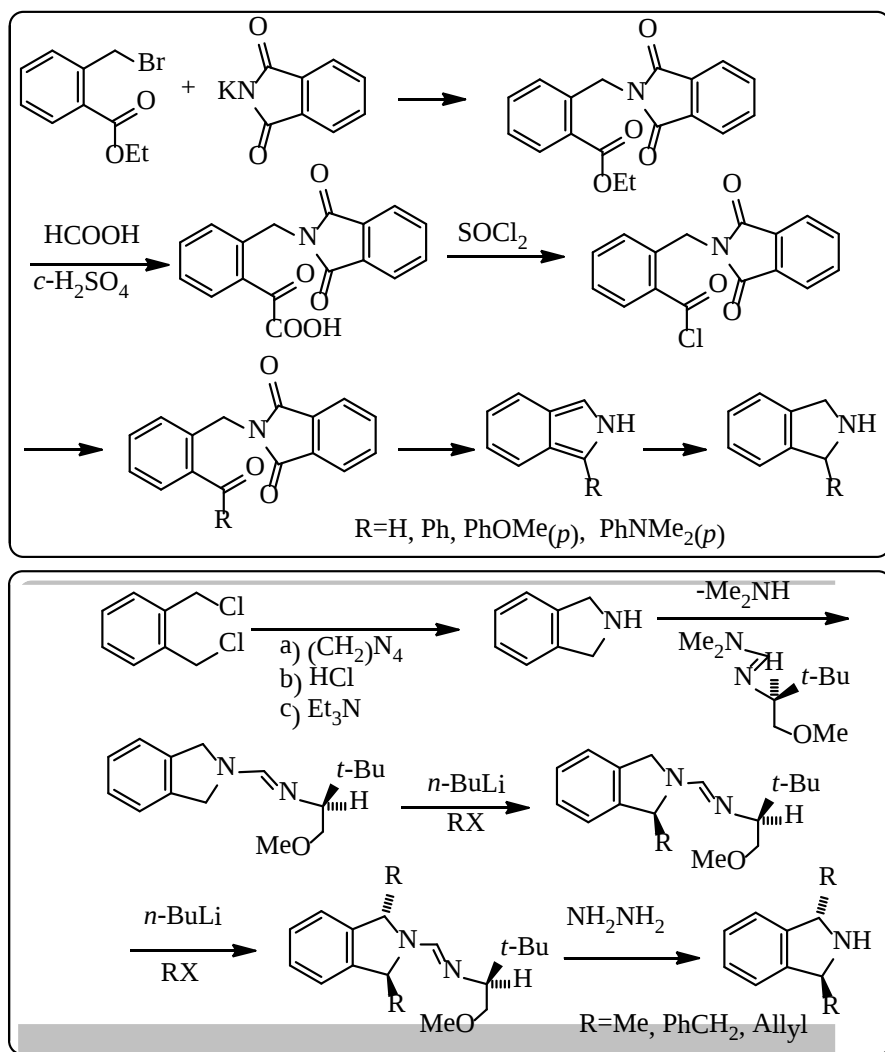
4-置換-TTP 類合成に関しては ethyl 4-chloro-3-formyl-5,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate を原料に triethylamine 存在下での ethyl 2-mercaptoacetate との反応による合成例や³⁰⁾ thiirane を Cu(tfacac)₂ 存在下 2,5-dihydrothiophene とした後 sulfuryl chloride による酸化反応を用い

たものの他³¹⁾ (Scheme 2), Bischler-Napieralski 反応による合成も報告されている³²⁾⁻³⁵⁾. また, Pictet-Spengler 反応による TTP 類合成例は電子密度の高い thiophene 環を有する 2-(thiophen-2-yl)ethylamine を用いるにも関わらず多くない. その合成例は無置換 TTP, 4-aryl-TTP 及び 4-cyclohexyl-TTP であるが収率が低いものが多い^{16), 32), 36)}. この原因として thiophene 環が酸に感受性の高い構造である為, 緩和な条件下でないと閉環反応より分解が進行してしまうためと予想される.



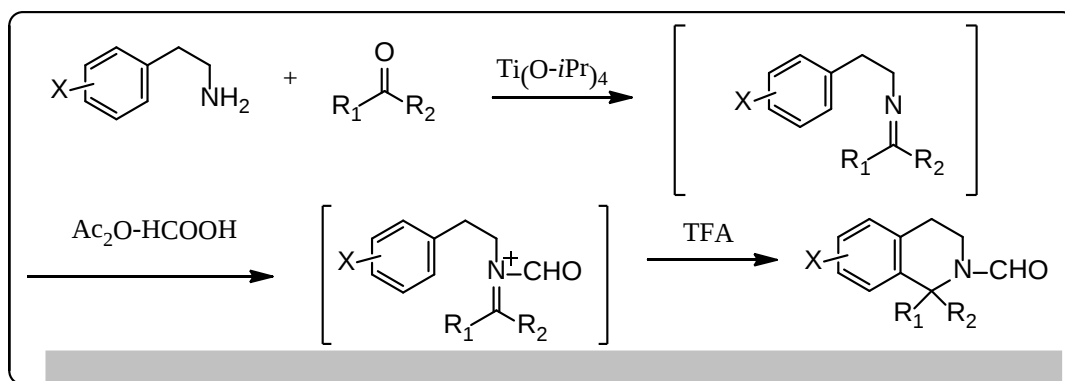
Scheme 2

また isoindoline 類に関してはその合成報告例が非常に少なく, しかも報告された合成例はいずれも煩雑なものである. 例えば potassium phthalimide から合成する方法や, 1,2-bis(chloromethyl)benzene から無置換 isoindoline を合成し更に 1 位及び 3 位に置換基を導入する方法など非常に煩雑なものとなっており, 有効な手法は開発されていない³⁷⁾⁻⁴⁰⁾ (Scheme 3).



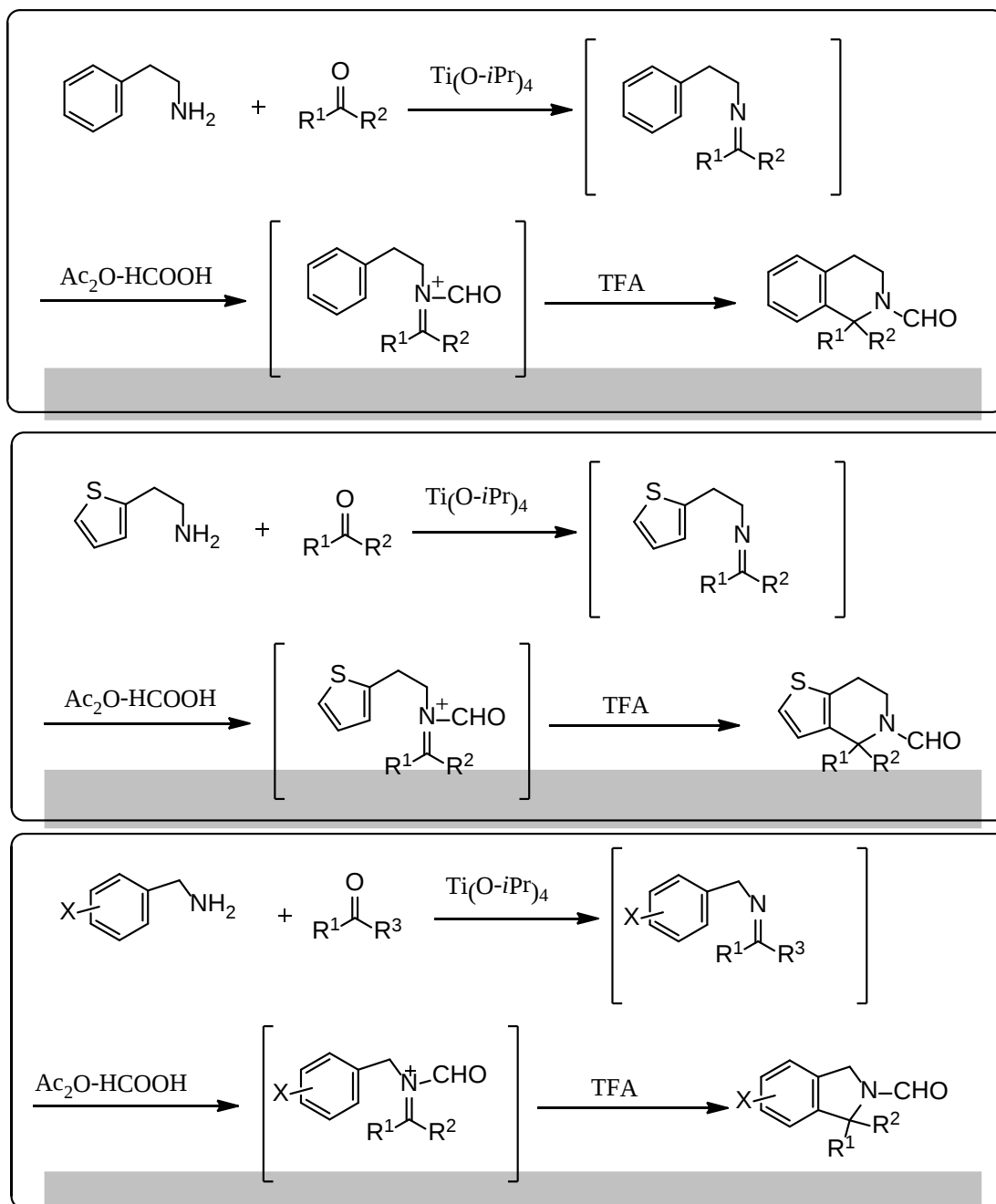
Scheme 3

堀口らは既に Pictet-Spengler 反応を利用した 1,1-ジ置換-TIQ 類の合成に成功している⁴¹⁾。これは通常困難とされるケトンと 2-arylethylamine との脱水縮合を tetraisopropyl orthotitanate (Ti(O-*i*Pr)₄) を縮合剤として用いる事により達成し、さらにこのイミンを *N*-ホルミル化し、acyliminium ion を経由することで TIQ 類への環化を促進し超強酸を用いないより緩和な条件にて TIQ 類への閉環反応を行ったものである (Scheme 4)。



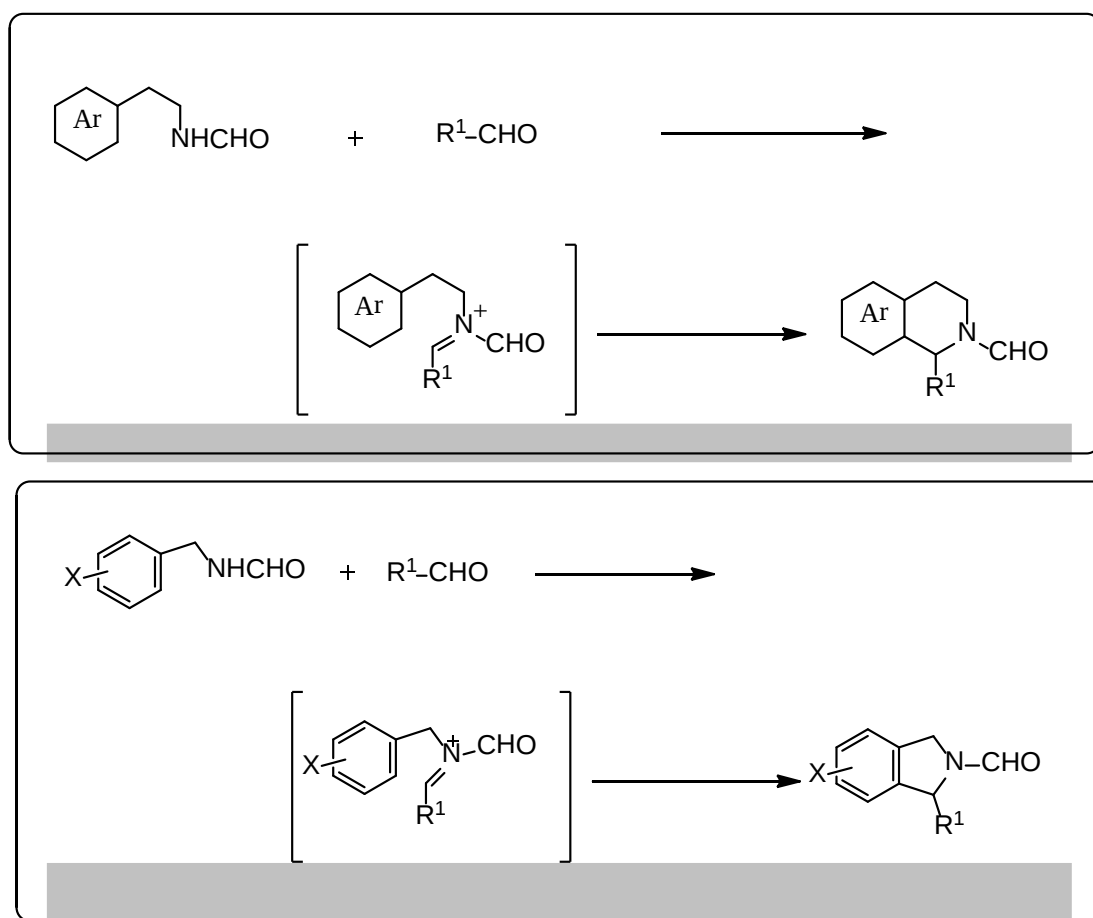
Scheme 4

著者はこの acyliminium ion を経由する Pictet-Spengler 反応を応用すれば 2-arylethylamine の芳香環上に活性化基を持たない phenethylamine からであっても緩和な条件下でしかも簡便に 1-置換-TIQ 類が合成し得るのではないかと考えた。また、比較的緩和な条件下 TIQ 類の合成が可能であるなら、酸に感受性の高い 2-(thiophen-2-yl)ethylamine からの各種 4-置換-TTP 類の合成も可能となるものと考えた。さらに 6 員環-6 員環縮合複素環である TIQ 類より炭素 1 つ分少ない 6 員環-5 員環縮合複素環の isoindoline 類合成まで適用を広げる事が出来れば、効率のよい 2 環性含窒素複素環化合物の合成法を確立し得るものと考えた (Scheme 5)。



Scheme 5

また、更に本手法を改良し、*N*-(2-arylethyl)formamide 及び *N*-arylmethyl formamide からの TIQ 類合成法開発や isoindoline 類合成法開発も行った (Scheme 6).



Scheme 6

結果と考察

第1章 1-置換-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 類の合成

第1節 Phenethylamine と benzaldehyde を用いた反応条件の検討

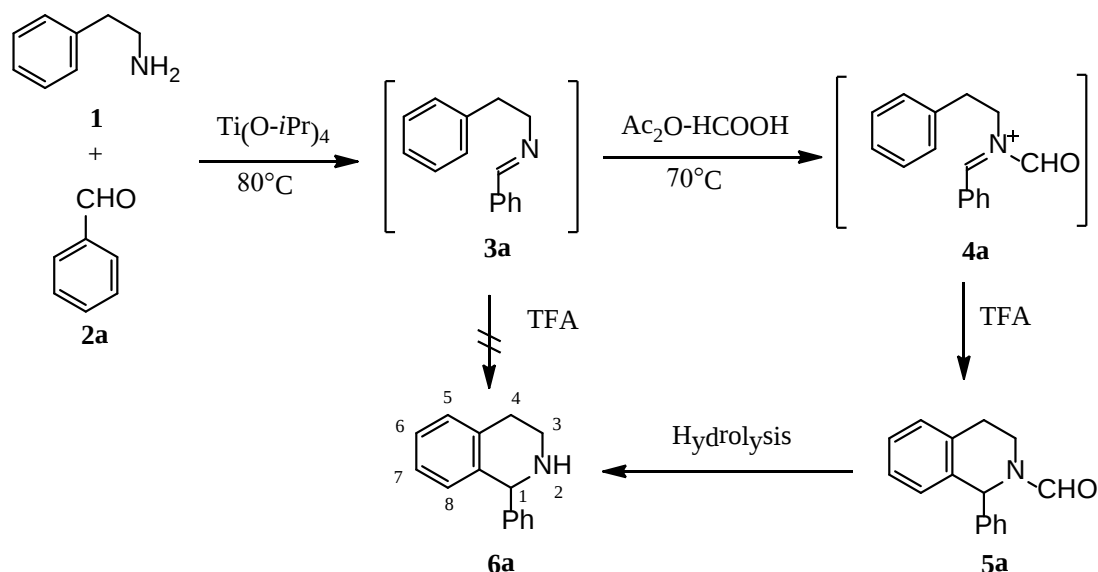
緒論で述べたように、既に堀口らは Pictet-Spengler 反応を利用した 1,1-ジ置換-TIQ 類の合成に成功している⁴¹⁾。しかし、基質として用いた 2-arylethylamine は芳香環上に活性化基である methoxy 基を有するものである。

一方、Yokoyama らは芳香環上に活性化基のない phenethylamine と benzaldehyde との縮合反応で得られたイミンの酸閉環反応による 1-phenyl-TIQ の合成に成功している。しかし、この場合閉環には超強酸である trifluoromethanesulfonic acid (TFSA) を用い長時間加熱するという過酷な条件が必要であり、更に用いる TFSA に関しても蒸留して用いており操作的にも簡便とは言い難いものである²⁹⁾。

著者は、緩和な条件での報告例がない芳香環上に活性化基を持たない 2-arylethylamine である phenethylamine を用いた場合でも、カルボニル化合物より得られるイミンをアシル化し acyliminium ion とすると超強酸を用いない緩和な条件で 1-置換-TIQ 類の合成が可能になるものと考えた。更に、アミンとカルボニル化合物からのイミンの合成から閉環反応までを中間体を単離することなく one pot で行える反応も開発出来るのではないかと考えた。まず、benzaldehyde との反応から検討することとした。カルボニル化合物として benzaldehyde を選択したのは、比較的安定であること及びアルキルアルデヒドと異なり活性メチレンをもたない為に反応中のアルデヒド間のアルドール縮合などの副反応を懸念しなくてもよいからである。先述の Yokoyama らも phenethylamine と benzaldehyde により単離された imine (**3a**) の酸閉環反応を検討しているが、その条件は TFSA 中 120°C で 15 時間加熱するという過酷なものである。

Phenethylamine (**1**) (1.2 mol eq), benzaldehyde (**2a**) (1.0 mol eq) 及び Ti(O-*i*Pr)₄ (1.5 mol eq) を Ar 気流下 80°C, 3 時間加熱して imine (**3a**) とし、無水酢酸 (Ac₂O) (100 mol eq) 及びギ酸 (HCOOH) (100 mol eq) より予め調整した mixed anhydride (100 mol eq)を加えて 70°C で 2 時間加熱し、更に trifluoroacetic acid (TFA) (200 mol eq) を加え 70°C で 18 時間加熱した。その結果、*N*-formyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5a**) を収率 87%で得る事ができた

(Scheme 7, Table 1, Entry 1).



Scheme 7

Table 1 Reaction Condition of synthesis 1-phenyl-TIQ

Entry	Imination	Formylation	Cyclization		Yield	
	Time	Time	Temp.	Time	5a	6a
1	3 h	2 h	70°C	18 h	87%	-
2	3 h	-	70°C	18 h	-	-
3	3 h	2 h	r.t.	18 h	55%	-
4	1 h	1 h	70°C	18 h	50%	-
5	1 h	2 h	70°C	18 h	88%	-
6	1 h	2 h	70°C	3 h	87%	-

5a は $^1\text{H-NMR}$ で C1-H 由来の 1 水素分のシグナルが δ 5.78, δ 6.68 にそれぞれ s で見られた事, マススペクトルにおいても分子量に相当する m/z 237 (M^+) を観測したことによりその構造を確認した. なお, 5a は先述の C1-H シグナルやホルミル基のシグナルが 2 本に分裂して観測されるなど, 2 つの化合物の混合物であるかのようなシグナルを示した. これはアミド基の回転障害による 2 種の回転異性が存在するためであり, これは今後の全ての N-ホルミル体に共通の特徴である.

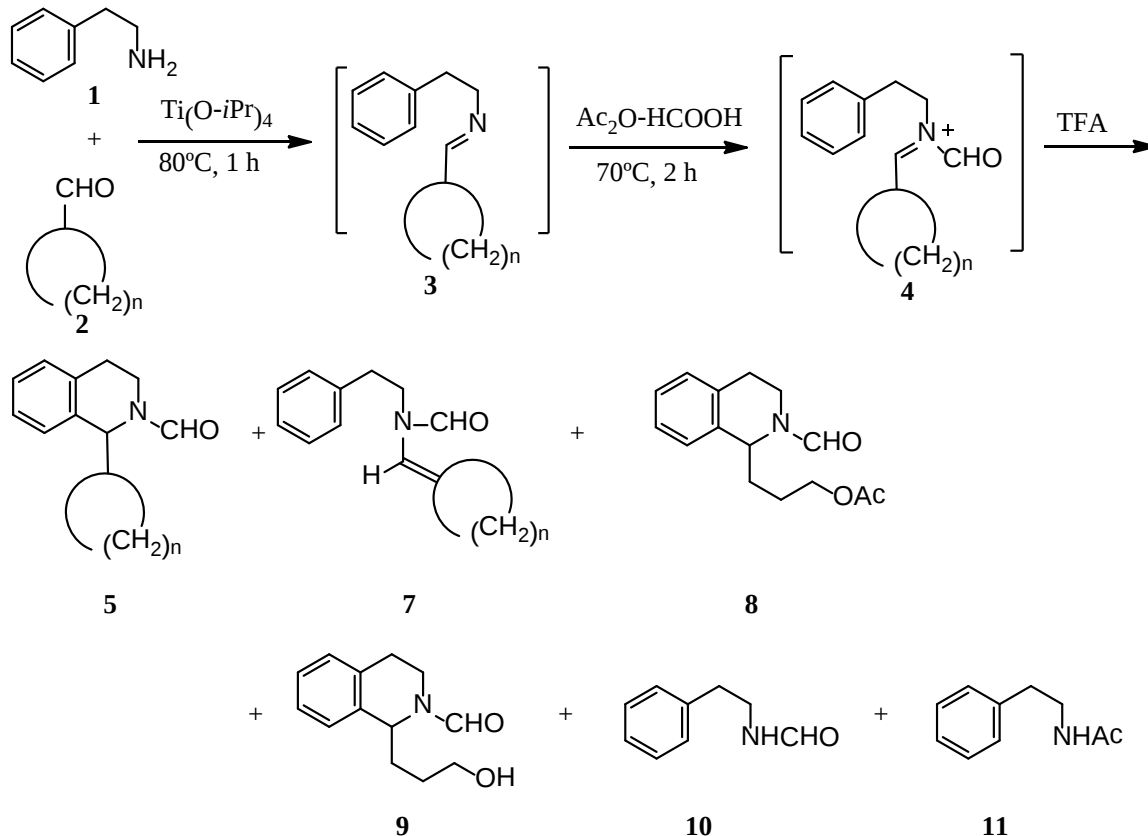
本反応において imine (3a) をホルミル化する事なく TFA を加えて 70°C , 18 時間加熱したが, 目的とする 6a は得られなかった (Table 1, Entry 2). このように, ホルミル化により生成した formyliminium ion (4a) が反応を促進している事は明らかである. 一方, 4a の TFA による閉環反応の条件については, 室温下 18 時間では 5a の収率が 55%まで低下した. 更にイミノ化反応及びホルミル化反応の時間を共に 1 時間に短縮したところ 5a の収率は 50%まで低下した. 一方, イミノ化を 1 時間, ホルミル化を 2 時間, 閉環を 18 時間としたところ, N-formyl-1-phenyl-TIQ (5a) の収率は 88%となり, イミノ化は 1 時間で

充分進行するがホルミル化には2時間必要であることが分かった。さらに閉環時間を3時間として反応を行っても *N*-formyl-1-phenyl-TIQ (**5a**) は87%の収率で得られる事が判明した (Table 1). 今後、他のアルデヒド類との反応ではこの条件を中心に反応を行う事とした。尚、反応中間体の構造式を便宜的に imine (**3a**) 及び formyliminium ion (**4b**) として記載した。これら中間体の構造は4章に後述するように NMR 測定などにより決定を試みたが確定には至っていない。

第2節 1-Alkyl-TIQ 類の合成

1) アルキルアルデヒドとの反応による *N*-formyl-1-alkyl-TIQ 類の合成

このように acyliminium ion を経由する事により芳香環上に活性化基を持たない phenethylamine (**1**) を用いた場合でも容易に TIQ 類への閉環反応が進行することが明らかとなった。一方, benzaldehyde 以外のアルキルアルデヒドではアルデヒド間のアルドール縮合による副反応が問題となる。その為、比較的その懸念の少ない環状アルキルアルデヒドを用いての *N*-formyl-1-置換-TIQ 類の合成が可能か検討した (Scheme 8).



Scheme 8

Table 2 Synthesis of <i>N</i> -formyl-1-cyclohexyl-TIQ			
Entry	Cyclization	Yield	
	Time	5b	7b
1	3 h	34%	50%
2	18 h	49%	13%
3*	18 h	68%	-
4*	3 h	82%	11%

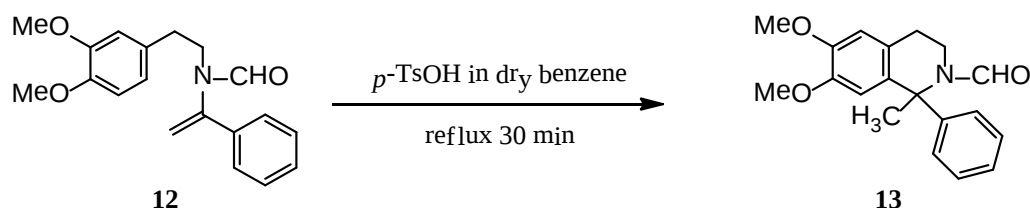
* 減圧下 mixed anhydride 留去後 TFA 滴下

まず、初めに cyclohexanecarboxaldehyde (**2b**) との反応を行った。即ち、**1** と **2b** を $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 存在下縮合して imine (**3b**) とした後、*N*-ホルミル化後に TFA を加え 70°C で 3 時間加熱した。しかし、*N*-formyl-1-cyclohexyl-TIQ (**5b**) の収率は 34%に留まり、*N*-cyclohexylidenemethyl-*N*-phenethylformamide (**7b**) が 50%の収率で生成した (Table 2, Entry 1)。

5b の構造は、NMR 及びマススペクトルにより決定した。**7b** は、 ^1H -NMR で δ 7.14- δ 7.32 に芳香環上の水素が 5 水素分観察されたことにより TIQ への環化は進行していないこと、更に ^{13}C -NMR で δ 115.7 と δ 119.1 に特徴的なメチン炭素を、 δ 137.9 と δ 138.5 に新たな 4 級炭素が観察されたことより、本品は *exo*-methylene 構造を持つ化合物であると決定した。

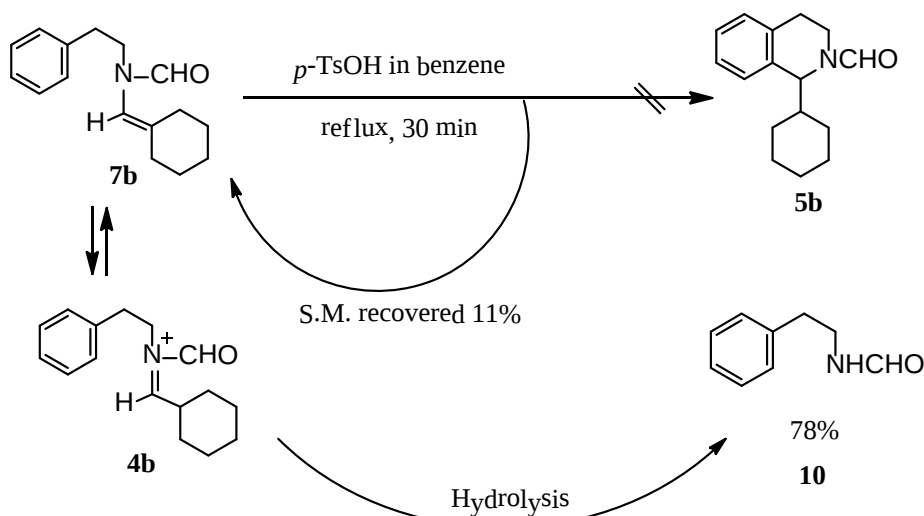
ここで得られた **7b** は、中間体である formyliminium ion (**4b**) から閉環反応が進行せずに、二重結合の異性化が生じて生成したものと考えた。そこで閉環反応の時間を 18 時間に延長して反応を行った結果、**5b** の収率は 49%に上昇し、**7b** の副生は 13%に低下した。さらに、反応系の酸性度の上昇を目的として formyliminium ion を生成した後、過剰な mixed anhydride を減圧下留去し、TFA を加え 70°C で 18 時間加熱した結果、**7b** は副生せず **5b** の収率は 68%となった。最終的に、TFA を加えた後の反応時間を 3 時間に短縮したところ **5b** を 82%の収率で得ることに成功し、この際 **7b** の副生は 11%に留まった (Table 2)。

ここで enamide (**7b**) の酸閉環を検討した。既に堀口らは acetophenone から得られる **12** がベンゼン中 *p*-toluenesulfonic acid (*p*-TsOH) と共に 30 分還流する事により 75%の収率で対応する TIQ (**13**) へと閉環することを明らかにしている⁴¹⁾ (Scheme 9)。



Scheme 9

そこで著者は、同様の手法により、**7b** から **5b** への環化を検討した (Scheme 10).



7b (1.0 mol eq) をベンゼン中 *p*-TsOH (3.0 mol eq) と共に 30 分還流したが目的とする **5b** は得られず、**7b** を 11%回収した他、*N*-phenethylformamide (**10**) を 78%の収率で生成したのみであった。**10** は **7b** が formyliminium ion (**4b**) へと異性化し、これが酸により加水分解を受けて生成したものと考えられる。

以上、**2b** との反応では formyliminium ion (**4b**) から *N*-formyl-TIQ (**5b**) への閉環と enamide (**7b**) への異性化反応が競争的に進行している事が示唆された。又、一旦エナミド構造をとってしまうとその後の閉環反応が著しく困難となる事が明らかとなった。さらに、閉環に必要な酸性度を得る為、過剰の mixed anhydride を留去する手法は非常に有効である事も判明した。

より炭素数の少ない cyclopentanecarboxaldehyde (**2c**) 及び cyclopropanecarboxaldehyde (**2d**) との反応も行った (Scheme 8)。その結果 **2c** との反応では **2b** との反応同様高収率で *N*-formyl-1-cyclopentyl-TIQ (**5c**) を得る事が出来た。一方、**2d** との反応では cyclopropane 環が開裂した **8** 及び **9** がそれぞれ 51%及び 35%の収率で得られた (Table 3)。

8 及び **9** の構造は以下のように決定した。**9** は $^1\text{H-NMR}$ で TIQ 骨格の C4-H 及び C3-H に由来する 4 水素分のシグナルの他に、 δ 1.57- δ 1.98, δ 3.68- δ 3.77 に 6 水素分のメチレン水素が観察された。また、 δ 4.54, δ 5.48 に total 1 水素分の C1 水素に由来するシグナルも見られ、マスペクトルにおいて m/z 219 (M^+) を観測したことにより、本品は TIQ 骨格を持ち、しかも cyclopropane 環が開裂し hydroxy 基が導入されたものと決定した。**8** は **9** と $^1\text{H-NMR}$ でよく類似したシグナルを示し、さらに CH_3CO 由来のシグナル (δ 2.04, δ 2.06) が

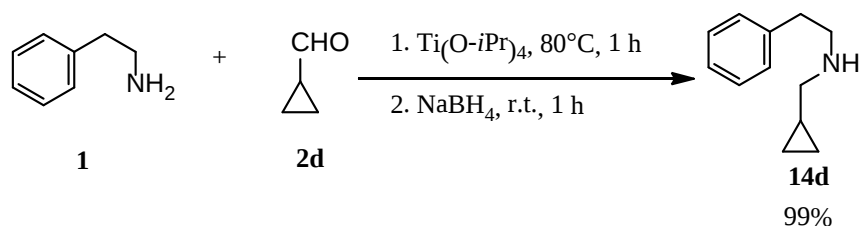
見られ，マスペクトルにおいて m/z 261 (M^+) を観測したことから **8** は **9** のアセタート体と決定した。

Table 3 Synthesis of *N*-formyl-1-cycloalkyl-TIQs

Entry	Aldehyde	Cyclization		Yield			
		Temp.	Time	5c	7c	8	9
1	2c	70 °C	3 h	46%	24%	-	-
2	2c	70 °C	18 h	59%	-	-	-
3 *	2c	70 °C	3 h	71%	7%	-	-
4	2d	70 °C	3 h	-	-	51%	35%
5	2d	r.t.	1 week	-	-	13%	85%
6 *	2d	70 °C	3 h	-	-	33%	64%

* 減圧下 mixed anhydride 留去後 TFA 滴下

8 及び **9** は formyliminium ion (**4d**) 形成後 TFA による酸閉環時に cyclopropane 環が開裂し生成したものと考えた。 **1** と **2d** を反応後， NaBH_4 により還元すると cyclopropane 環を保持した amine (**14d**) が定量的に得られたことからイミノ化段階では cyclopropane 環が保持されている事がわかる (Scheme 11). 更に，閉環条件を種々検討したが cyclopropane 環を保持した生成物は得られず **8** 及び **9** のみを生成した (Table 3).

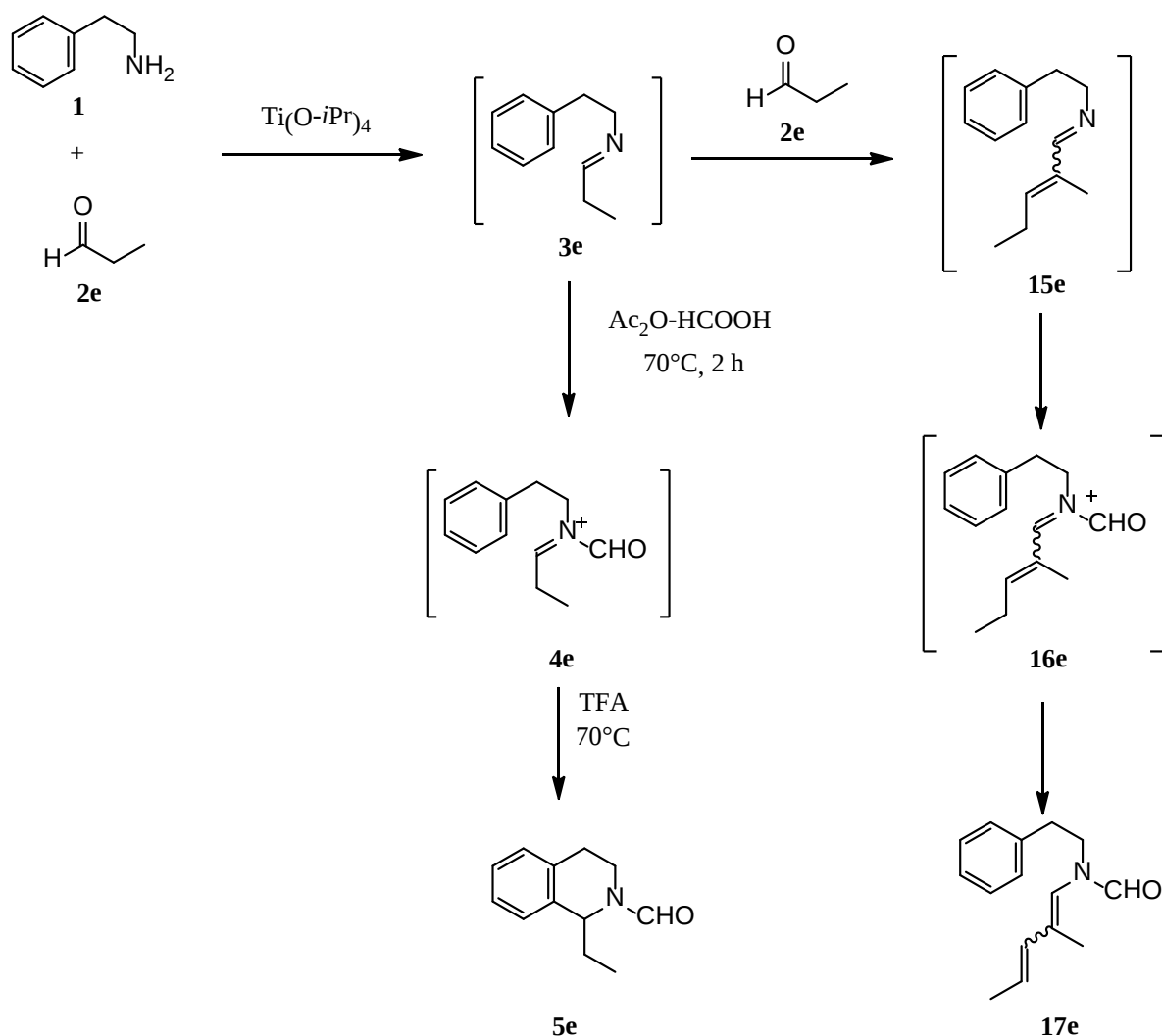


Scheme 11

このように環状アルキルアルデヒドとの反応では高収率で *N*-formyl-1-置換-TIQ 類を得ることに成功した。次いで鎖状アルキルアルデヒドとの反応を検討した。市販のアルデヒド類では formaldehyde と acetaldehyde は水溶液の為，鎖状アルデヒド単体で最も炭素鎖の短い *n*-propionaldehyde との反応より行った (Scheme 12).

その結果，*n*-propionaldehyde (**2e**) との反応では，benzaldehyde (**2a**) を用いて最適化した反応条件では *N*-formyl-1-ethyl-TIQ (**5e**) はわずか 17% の収率で得られたのみで，phenethylamine 1 分子及び *n*-propionaldehyde 2 分子より生成した未閉環体である diene (**17e**) が 14% 生成した。この反応は TFSA を反応系に加えて閉環反応の条件を強くしても結果は改善されなかったが，イミノ化反応の段階で反応温度を室温とすると **5e** の収率は 49% まで改善された。このことは *n*-propionaldehyde の沸点 (49°C) 以上の条件ではイミノ化そのものが効率よく進行し得ないことを示唆している (Table 4).

また **17e** はアルデヒドの反応性が高くそのため 2 分子のアルデヒドがアルドールタイプの縮合をした結果生成したものと考えている. 更に, 反応のどの段階でアルデヒドの縮合が起こっているかを検証した. 後述 (第 5 章) の *N*-phenethylformamide からの TIQ 合成において, **17e** の生成はみられなかった. このことから **2e** が最初に 2 分子アルドール縮合してエノンとなりこれが **1** と反応して diene imine (**15e**) となるのではないことが伺える. 即ち, まず **1** と **2e** が縮合して imine (**3e**) となり **3e** と反応系に残っている **2e** とが更に縮合して **15e** となりこれがホルミル化により formyliminium ion (**16e**) となりさらにエナミン体に異性化して **17e** が生成したものと考えられる. 更に後述 (第 4 章) のように $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ の影響を NMR にて確認した際, イミノ化反応の終了時にはすでにアルドール縮合物が生成していると考えられるシグナルが観察された. **16e** の TIQ 骨格への閉環反応はジェン構造からの立体障害のため困難で, そのためエナミン体への異性化が優先したものであろう.

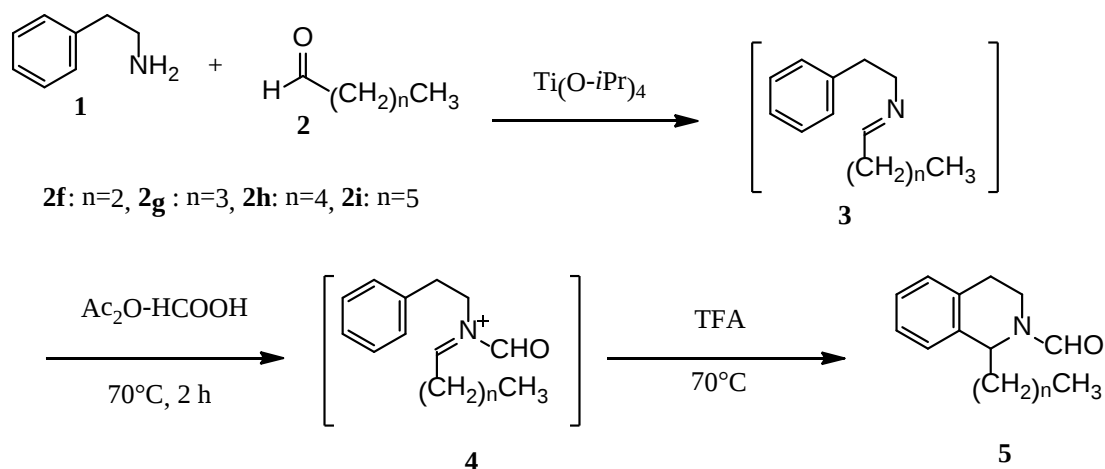


Scheme 12

Table 4 Synthesis of *N*-formyl-1-ethyl-TIQ

Entry	Imination		Cyclization			Yield	
	Temp.	Time	TFA	TFSA	Time	5e	17e
1	80 °C	3 h	200 mol eq	-	18 h	30%	14%
2	80 °C	3 h	200 mol eq	-	3 h	17%	15%
3	50 °C	18 h	200 mol eq	-	18 h	46%	5%
4	r.t.	18 h	200 mol eq	-	18 h	49%	6%
5	0 °C	24 h	200 mol eq	-	18 h	39%	8%
6	50 °C	3 h	80 mol eq	20 mol eq	18 h	13%	7%
7	50 °C	3 h	-	-	1 h	-	1%

更に他の直鎖アルキルアルデヒドである *n*-butyraldehyde から *n*-heptanal まで順次炭素鎖を延ばしたアルデヒドとの反応を行った (Scheme 13).



Scheme 13

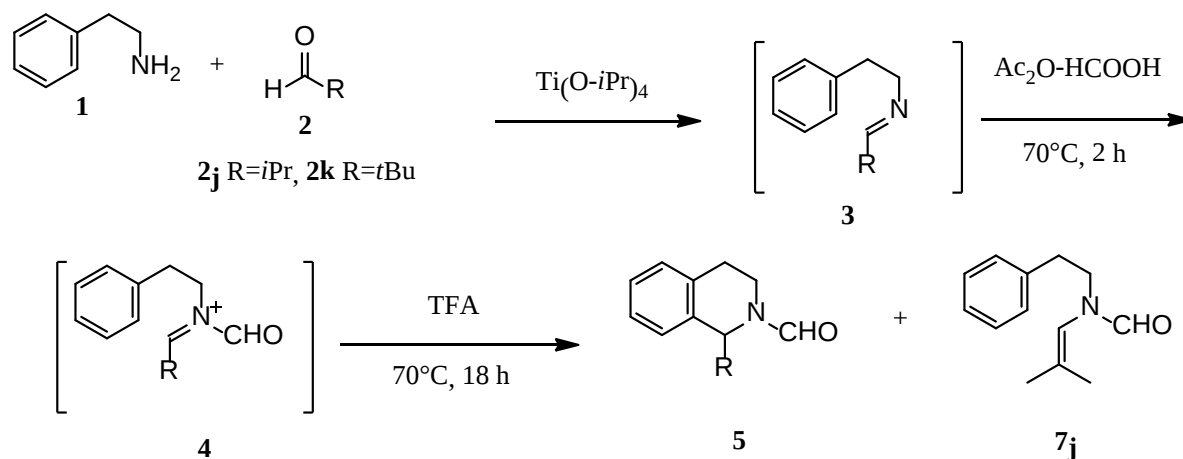
Table 5 Synthesis of *N*-formyl-1-alkyl-TIQs

Entry	Aldehyde		Imination		Cyclization	Yield
	2	n	Temp.	Time	Time	
1	2f	2	80 °C	3 h	18 h	48%
2	2f	2	50 °C	3 h	18 h	40%
3	2f	2	80 °C	3 h	3 h	38%
4	2f	2	80 °C	1 h	3 h	48%
5	2g	3	80 °C	1 h	3 h	76%
6	2h	4	80 °C	1 h	3 h	87%
7	2i	5	80 °C	1 h	3 h	90%

n-Butyraldehyde (2f) (沸点 74.8°C) との反応では, *n*-propionaldehyde (2e) とは異なりイミノ化の温度は高温とした方が収率が向上するが明らかとなった. これは, 沸点と反応温度の差が殆ど認められない為, 80°C での反応の方がより高収率で目的物を与えたものと考えられる. また, 炭素数の増加とともに収率が向上する事も明らかとなった. これは炭素数の増加に伴いアルデヒド自体の安定性が向上し, それに伴い副反応が抑制され得られる TIQ 類の安定性が向上した為と考えている. 尚, 後述 (第 4 章) の Ti(O-*i*Pr)₄ の影響検討時

の反応条件においては TIQ 類の他にジエン体の副生が認められたが，本章の実験時にはジエン体の生成は認められなかった．この原因としては，後述のように $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 1.5 mol eq 存在下での反応を実施している事によりアルドール反応の進行がある程度抑制された為と考えられる．

続いて，分枝鎖アルキルアルデヒドを用いた反応を実施した．



Scheme 14

Table 6 Synthesis of <i>N</i> -formyl-1-alkyl-TIQs							
Entry	Aldehyde		Imination		Yield		
	2		Temp.	Time	5	7	
1	2j	1.2 mol eq	80 °C	3 h	45%	29%	
2	2j	1.2 mol eq	50 °C	3 h	40%	33%	
3	2k	1.2 mol eq	80 °C	3 h	20%	-	
4	2k	2.4 mol eq	80 °C	3 h	35%	-	
5	2k	2.4 mol eq	50 °C	3 h	44%	-	
6	2k	5.0 mol eq	50 °C	3 h	41%	-	

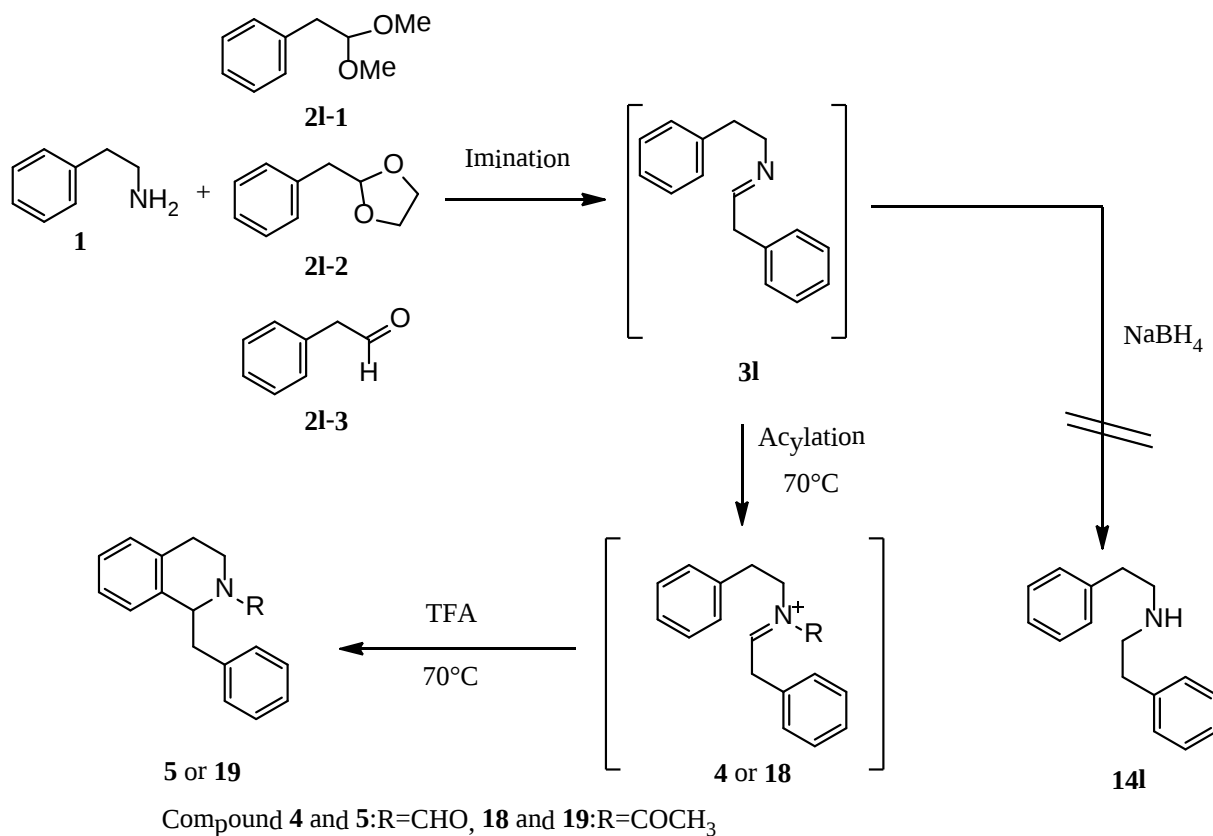
i-Butyraldehyde (**2j**) を用いて反応を行ったところ，**5j** が収率 45%で得られ olefin (**7j**) が収率 29%で副生した．**2j** による反応に関しても環状アルキルアルデヒドを用いた時と同様閉環位付近の立体障害が大きくなり，エナミン体への異性化が進行して **7j** を与えたものと考えられる．また，**2j** は沸点が 63°C と低い為，イミノ化温度を 50°C として反応を行った．しかし，**5j** の収率は 40%と若干低下した．これは，分枝鎖の立体障害のためにイミノ化反応が困難となったためと考えられる．更に，pivalaldehyde (**2k**) を用いると，収率 44%で **5k** が得られた (Table 6)．

以上の様に分枝鎖アルキルアルデヒドとの反応ではアルドール縮合に起因するジエン体の生成は認められなくなるものの，TIQ 類の収率はやや低下した．これは，分枝鎖の立体障害のために imine (**3**) の形成や formyliminium ion (**4**) からの閉環反応が困難になる為と考えられる．尚，過剰のアルデヒドを用いた場合の方が収率が向上した．これは，反応

系内のアルデヒド分子の濃度の上昇によりアミンとの接触確率が向上し, imine (**3**) の生成が向上した結果と説明できる.

2) *N*-Formyl-1-benzyl-TIQ の合成

1-Benzyl-TIQ は天然物に多くその構造が見られる化合物である. しかし, Pictet-Spengler 反応により合成が報告されているものはその芳香環上に活性化基を持つものであり, 芳香環上に活性化基を持たない単純な 1-benzyl-TIQ は Bischler-Napieralski 反応あるいは Pummerer 型環化反応を用いて合成されている^{14), 43)-44)}. そこで, acyliminium ion を経由する Pictet-Spengler 反応を用いた *N*-formyl-1-benzyl-TIQ 合成を検討した. 1-Benzyl-TIQ 合成には通常アルデヒドとして phenylacetaldehyde を用いるが, 活性メチレンを持ちアルドール反応が優位に進行してしまう可能性が高い. そこでアセタール体を用いた反応を行う事とした. Phenylacetaldehyde dimethyl acetal を用いて先に benzaldehyde を用いて最適化した反応条件下反応を実施したが, 目的とする **5I** は得られず分解物を与えるのみであった. また, 同様の条件下 2-benzyl-1,3- dioxolane を用いた反応も実施したが, 本反応も分解物を与えるのみであった. 更に, 本反応において **1** と **2I-1** の縮合反応後 NaBH₄ による還元を行ったが, 複雑な分解物を与えるのみであった. このことから, imine (**3I**) 自体が生成していない事が明らかとなった (Scheme 15).



Scheme 15

アセタールを用いた反応においては分解物を与えたのみであった為、phenylacetaldehyde (**2l-3**) そのものを用いた反応を行った。しかし、先と同様の手法では分解物のみしか得られなかった (Table 7, Entry 1). この場合、イミノ化の段階で反応が進行していないものと考えイミノ化条件を種々検討した。その結果、K₂CO₃ 存在下 Et₂O 中で反応を行った後、閉環反応まで行くと 8%の低収率ながら *N*-formyl-1-benzyl-TIQ (**5l**) が得られる事が明らかとなった。更に、イミノ化反応をトルエン中 Dean-Stark 装置を用いて行う事により **5l** の収率は 19%まで向上する事が明らかとなった。また、アシル化剤を Ac₂O として反応を行ったが、得られた **19l** の収率は 20%と mixed anhydride を用いた反応と大きな差は認められなかった (Table 7).

Table 7 Synthesis of *N*-formyl-1-benzyl-TIQ

Entry	Imination			Acylation*		Cyclization		Yield
	Condition	Temp.	Time	Method	Time	TFA	Time	
1	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ 1.5 mol eq	80 °C	3 h	A	2 h	200 mol eq	18 h	5l -
3	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ 1.5 mol eq	0 °C	24 h	A	2 h	200 mol eq	18 h	5l -
4	AcOH in EtOH	reflux	20 h	B	2 h	150 mol eq	18 h	5l -
5	<i>p</i> -TsOH in benzene	reflux	1 h	B	2 h	150 mol eq	18 h	5l -
6	K ₂ CO ₃ in ether	r.t.	1 h	C	1 h	100 mol eq	18 h	5l 8%
7	Dean-Stark in toluene	reflux	2 h	C	2 h	100 mol eq	18 h	5l 19%
8	K ₂ CO ₃ in ether	r.t.	1 h	D	1 h	100 mol eq	18 h	19l 9%
9	Dean-Stark in toluene	reflux	2 h	D	2 h	100 mol eq	3 h	19l 6%
10	Dean-Stark in toluene	reflux	2 h	D	2 h	100 mol eq	18 h	19l 8%
11	Dean-Stark in toluene	reflux	2 h	D	2 h	100 mol eq	36 h	19l 20%

* Acylation Condition A: Ac₂O-HCOOH (100 mol eq), B: Ac₂O (30 mol eq)-HCOOH (90 mol eq), C: Ac₂O-HCOOH (50 mol eq), D: Ac₂O (100 mol eq)

3) 低分子アルキルアルデヒドとの反応

Acetaldehyde, formaldehyde といった低分子のアルデヒドは、沸点が低いために市販品は水溶液となっている。著者が開発している手法は 2-arylethylamine とアルデヒドとの縮合、アシル化、閉環反応までを one pot で行うため、試薬として水溶液を用いた場合反応が阻害される可能性が高い。事実、**1** と formaldehyde 水溶液 (**2m**) を用いた反応を行ったところ、目的の *N*-formyl-TIQ (**5m**) の収率は 35%に留まった。反応条件を種々検討した結果、formaldehyde をガス化し反応系内に誘導した場合には目的物が得られなかったが (Table 8, Entry 3-4), formaldehyde の polymer である paraformaldehyde を用いて反応を行い収率 83% で **5m** を得ることに成功した (Table 8, Entry 1).

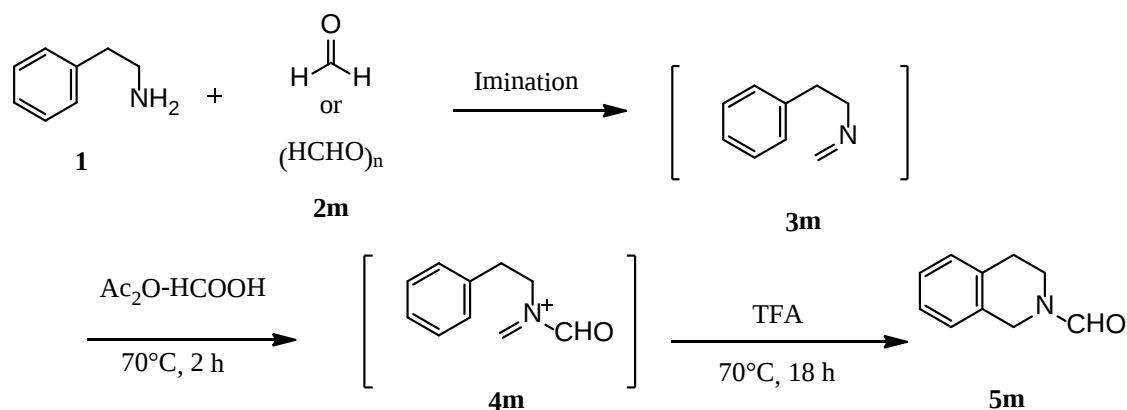


Table 8 Synthesis of *N*-formyl-TIQ

Entry	2m	Imination			Formylation	Cyclization	Yield
		Solvent	Temp.	Time	Mixed anhydride	TFA	
1	1.2 mol eq	-	80 °C	18 h	100 mol eq	200 mol eq	83%
2	4.5 mol eq [*]	-	80 °C	18 h	100 mol eq	200 mol eq	35%
3	10.0 mol eq [*]	-	80 °C ^{**}	18 h	100 mol eq	200 mol eq	-
4	10.0 mol eq [*]	-	80 °C ^{**}	6 h	100 mol eq	200 mol eq	-
5	1.2 mol eq [*]	EtOH	reflux ^{***}	19 h	10 mol eq	20 mol eq	-
6	5.0 mol eq [*]	EtOH	reflux ^{***}	19 h	10 mol eq	20 mol eq	-

* Formaline solution, ** Gas, *** AcOH(1.5 mol eq)

同様に acetaldehyde (2n)との反応も検討した. Acetaldehyde dimethyl acetal を用いて種々の条件で imine (3n) の合成を検討した. 即ち, 縮合反応後中間体を NaBH_4 にて還元し amine (14n) の生成を試みた. しかし, いずれの場合も 14n は得られず原料を回収したのみであった. 更に acetaldehyde 水溶液を用いた反応においても 14n は得られない事があきらかとなった (Scheme 17).

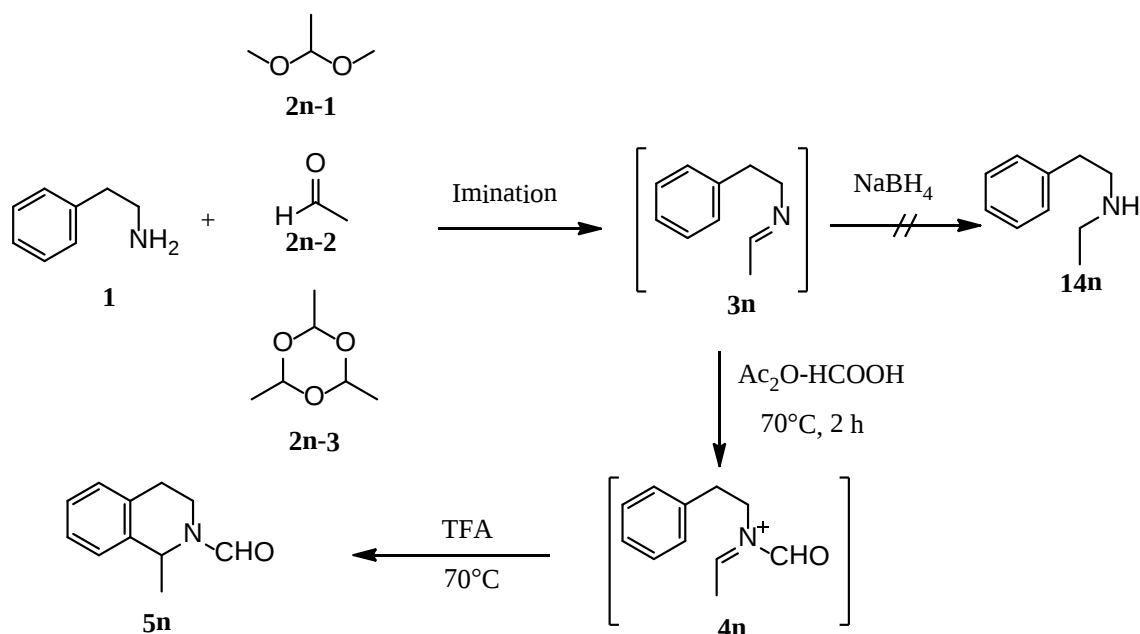


Table 9 Imination of 1 and 2n							
Entry	Aldehyde		Imination			Yield	
	2n		Acid	Temp.	Time	14n	S.M.
1	Acetal	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	1.5 mol eq	80 °C	3 h	-	99%
2	Acetal	Acetic acid	2.0 mol eq	80 °C	3 h	-	14%
3	Acetal	TFA	3.0 mol eq	80 °C	18 h	-	-
4	Acetaldehyde	Acetic acid	2.0 mol eq	80 °C	2 h	-	-
5	Acetaldehyde	<i>p</i> -TsOH	70.0 mmol eq	reflux	2 h	-	-

ここで, acetaldehyde 水溶液を加温しガス化した acetaldehyde を反応系に導入する方法を検討したところ収率 29%で **5n** が得られる事が判った. 更に検討を行い, 最終的には acetaldehyde の trimer である paraldehyde を用いて反応を行う事により, 収率 57%で **5n** を得ることが出来た.

Table 10 Synthesis of <i>N</i> -formyl-1-methy-TIQ							
Entry	Aldehyde		Imination		Formylation		Yield
	2n	Temp.	Time	Ac ₂ O	HCOOH	Time	
1	100 mol eq	50 °C	1 h	100 mol eq	100 mol eq	3 h	-
2	10 mol eq	50 °C	1 h	100 mol eq	100 mol eq	3 h	27%
3	10 mol eq	r.t.	18 h	100 mol eq	100 mol eq	3 h	29%
4	10 mol eq	60 °C	3 h	100 mol eq	100 mol eq	3 h	21%
5	10 mol eq	60 °C	3 h	100 mol eq	100 mol eq	18 h	20%
6	10 mol eq	60 °C	1 h	100 mol eq	300 mol eq	3 h	16%
7*	1.0 mol eq	80 °C	3 h	100 mol eq	100 mol eq	3 h	57%

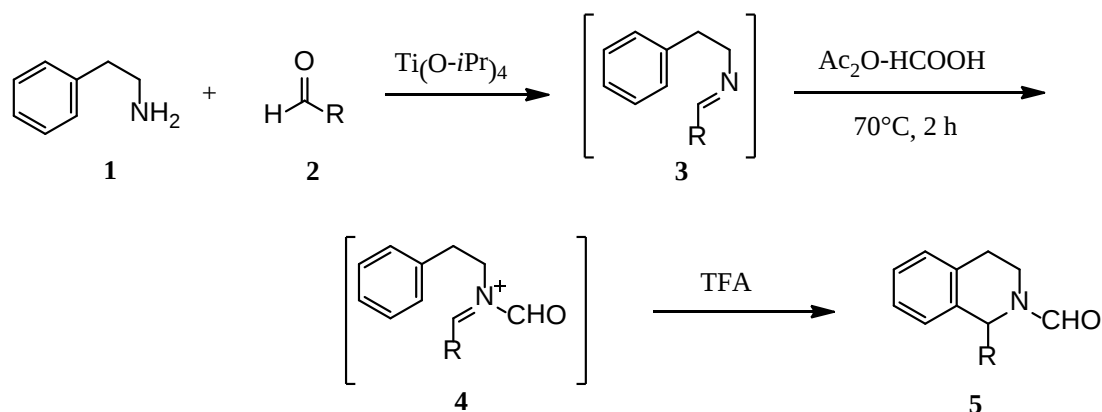
* Carbonyl化合物としてparaldehydeを使用

4) 小括

以上, phenethylamine (**1**) と各種アルデヒド類との acyliminium ion を経由する Pictet-Spengler 反応 (以下 Modified Pictet-Spengler 反応とも記載) によって *N*-formyl-1-置換-TIQ 類が合成出来る事を明らかにした. 以下に結果をまとめた (Scheme 18, Table 11).

下記に示す様に **2l** を用いた場合には Ti(O-*i*Pr)₄ 存在下での縮合ではなく, Dean-Stark 装置を用いる必要があるものの, 各種アルデヒドを用いた formyliminium ion を経由する Pictet-Spengler 反応により *N*-formyl-TIQ 類 (**5**) が得られる事が明らかとなった. 又, **2d** を用いた場合には目的とする *N*-formyl-1-cyclopropyl-TIQ (**5d**) は得られず, cyclopropane 環が開裂した *N*-formyl-1-(3-acetoxypentyl)-TIQ (**8**) 及び *N*-formyl-1-(3-hydroxypentyl)-TIQ (**9**) が得られる結果となったが, その他のアルデヒドを用いた場合には目的とする閉環体が 44%-90%の収率で得られた. 環状アルデヒドを用いた場合には, mixed anhydride を減圧下留去後に TFA による閉環反応を行う事で劇的に収率が改善された. 更に興味深い事には, 長鎖アルキルアルデヒドを用いた場合には, アルドール反応に起因する副反応が抑制され,

予想に反して高収率で *N*-formyl-TIQ 類が得られる事が明らかとなった。



Scheme 18

Table 11 Synthesis of *N*-formyl-1-substituted-TIQs

Entry	2		Imination		Cyclization		Yield		
		R	Temp.	Time	Temp.	Time		R	5
1	2a	phenyl	80 °C	1 h	70 °C	18 h	5a	phenyl	88%
2*	2b	c -hexyl	80 °C	1 h	70 °C	3 h	5b	c -hexyl	82%
3*	2c	c -pentyl	80 °C	1 h	70 °C	3 h	5c	c -pentyl	71%
4*	2d	c -propyl	80 °C	1 h	70 °C	3 h	8	3-acetoxypropyl	33%
							9	3-hydroxypropyl	64%
5	2e	ethyl	r.t.	18 h	70 °C	18 h	5e	ethyl	49%
6	2f	n -propyl	80 °C	1 h	70 °C	18 h	5f	n -propyl	48%
7	2g	n -butyl	80 °C	1 h	70 °C	3 h	5g	n -butyl	76%
8	2h	n -pentyl	80 °C	1 h	70 °C	3 h	5h	n -pentyl	87%
9	2i	n -hexyl	80 °C	1 h	70 °C	3 h	5i	n -hexyl	90%
10	2j	i -propyl	80 °C	3 h	70 °C	18 h	5j	i -propyl	45%
11	2k	t -butyl	50 °C	3 h	70 °C	18 h	5k	t -butyl	44%
12	2l	benzyl	reflux**	2 h	70 °C	18 h	5l	benzyl	19%
13	2m	H	80 °C	18 h	70 °C	18 h	5m	H	83%
14	2n	methyl	80 °C	3 h	70 °C	3 h	5n	methyl	57%

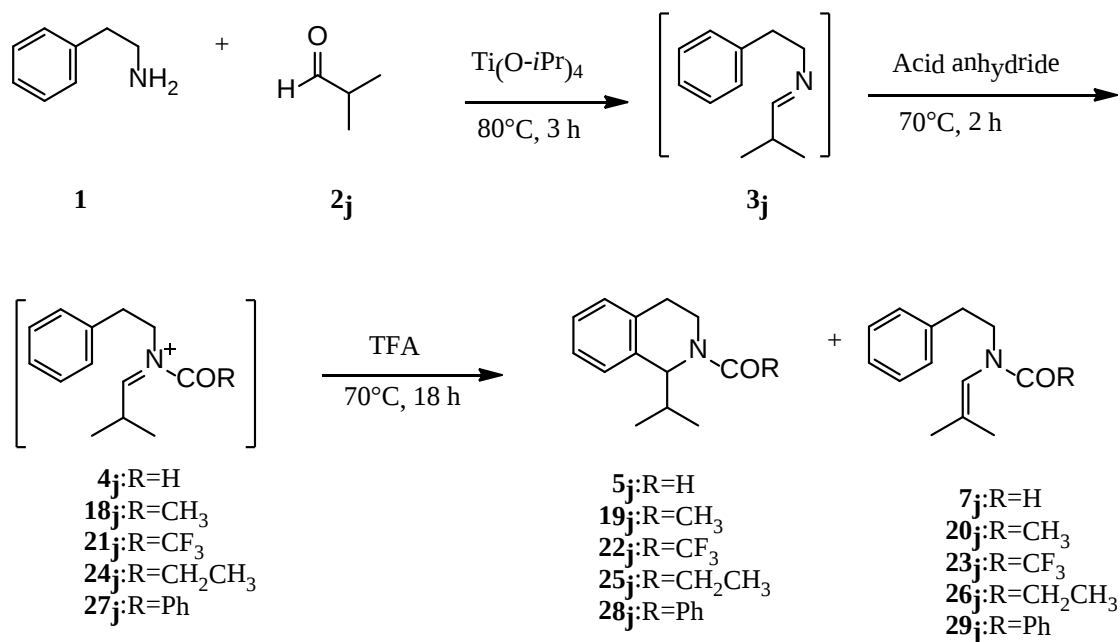
* 減圧下mixed anhydride留去後TFA滴下

** Toluene中 (Dean-Stark装置使用)

第3節 アシル化剤の検討

これまでアシル化剤として mixed anhydride を用いてきたが、他のアシル化剤の可能性を検討した。反応に用いるアルデヒドは上記の反応で 50%程度の収率で *N*-formyl-TIQ を与えた *i*-butyraldehyde (**2j**) を選択し検討した。アシル化剤を Ac₂O のみとして反応を行ったところ、**19j** を 63%, **20j** を 16%の収率で得た。また、trifluoroacetic anhydride (TFAA) を用いてアシル化を行ったところ、enamide (**23j**) は副生せず、**22j** のみが 45%の収率で得られた。次に(CH₃CH₂CO)₂Oを用いた場合では収率は **25j** を 58%, **26j** を 18%と逆に低下した。さら

に(PhCO)₂O を用いたときには TIQ は得られず、アルデヒドの重合体らしき生成物のみが得られた。以上の結果より、acetylminium ion を経由した反応が最も収率良く TIQ を与えた。しかし、第 2 節で得られた *N*-acetyl-1-benyl-TIQ (**19l**) の加水分解を行ったところ、30%NaOH aq-EtOH 中 18 時間加熱還流しても収率 33%でしか 1-benzyl-TIQ (**6l**) が得られず、脱アセチル化反応が脱ホルミル化反応と比較して予想外に困難である事が明らかとなった。結果として TIQ の合成収率及び脱アシル化反応の容易さを考慮するとホルミル化を経由する手法が最適と判断した。



Scheme 19

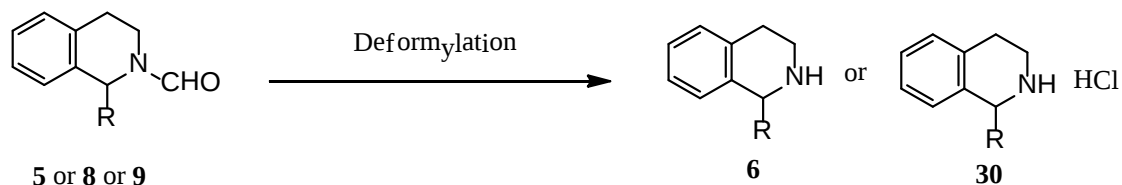
Table 12 Synthesis of *N*-acyl-1-isopropyl-TIQs

Entry	Acylation		Yield			
	Condition		R	TIQ	Enamide	
1	mixed anhydride	100 mol eq	H	5j	45%	7j 29%
2	acetic anhydride	100 mol eq	methyl	19j	63%	20j 16%
3	trifluoroacetic anhydride	100 mol eq	trifluoromethyl	22j	45%	23j -
4	propionic anhydride	100 mol eq	ethyl	25j	58%	26j 18%
5	benzoic anhydride	100 mol eq	phenyl	28j	-	29j -
6	benzoic anhydride	2 mol eq	phenyl	28j	-	29j -

第4節 *N*-Formyl-1-置換-TIQ 類の脱ホルミル化反応

これまでに得られた *N*-formyl-1-置換-TIQ 類 (**5a-c**, **5e-n**, **8**, **9**) の脱ホルミル化反応を行った。即ち、*N*-formyl-1-置換-TIQ 類 (**5a-c**, **5e-n**, **8**, **9**) を EtOH 中 NaOH 水溶液, EtOH 中塩

酸水溶液で Table 13 に示す条件で反応し，目的とする 1-置換-TIQ 類 (**6a-c**, **6e-n**, **6t**) を高収率で得た．尚，**5n** は HCl-MeOH 中で加熱還流する事で，直接 1-methyl-TIQ 塩酸塩 (**30n**) が得られる事も確認した(Scheme 20, Table 13).



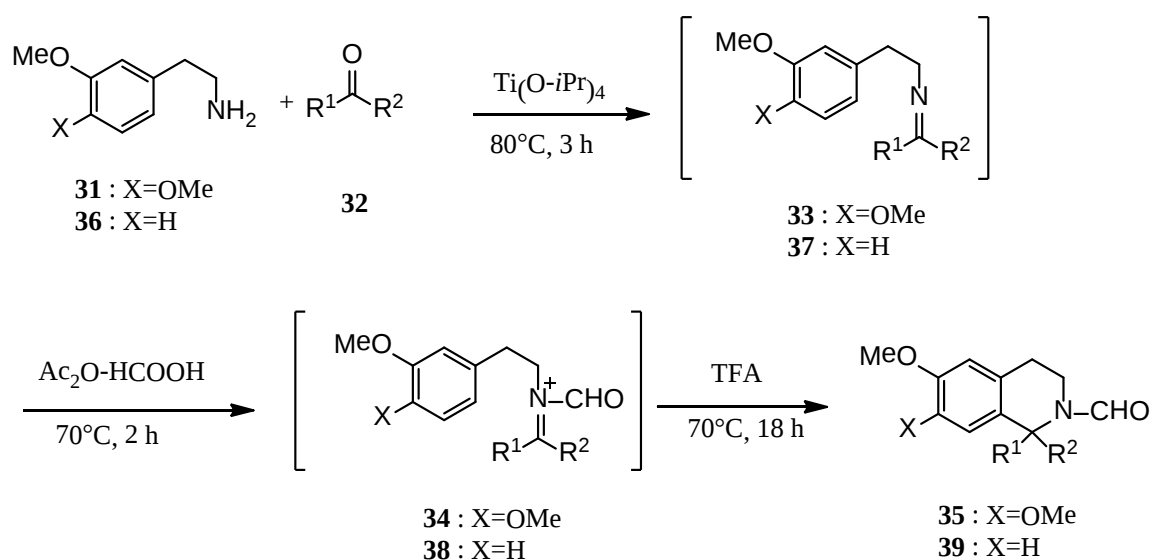
Scheme 20

Table 13 Deformylation of *N*-formyl-TIQs

Entry	Deformylation						Yield	
	5	R	Condition	Solvent	Temp.	Time	R	6 or 30
1	5a	phenyl	10%NaOH aq	EtOH	reflux	6 h	6a	phenyl 92%
2	5a	phenyl	20%NaOH aq	EtOH	reflux	2 h	6a	phenyl 99%
3	5b	<i>c</i> -hexyl	30%NaOH aq	EtOH	reflux	18 h	6b	<i>c</i> -hexyl 85%
4	5c	<i>c</i> -pentyl	20%NaOH aq	EtOH	reflux	18 h	6c	<i>c</i> -pentyl 71%
5	8	3-acetoxypentyl	20%NaOH aq	EtOH	reflux	3 h	6t	3-hydroxypentyl 99%
6	9	3-hydroxypentyl	20%NaOH aq	EtOH	reflux	3 h	6t	3-hydroxypentyl 99%
7	5e	ethyl	10%NaOH aq	EtOH	reflux	6 h	6e	ethyl 84%
8	5f	<i>n</i> -propyl	10%NaOH aq	EtOH	reflux	6 h	6f	<i>n</i> -propyl 82%
9	5g	<i>n</i> -butyl	10%NaOH aq	EtOH	reflux	3 h	6g	<i>n</i> -butyl 93%
10	5h	<i>n</i> -pentyl	10%NaOH aq	EtOH	reflux	3 h	6h	<i>n</i> -pentyl 90%
11	5i	<i>n</i> -hexyl	10%NaOH aq	EtOH	reflux	3 h	6i	<i>n</i> -hexyl 82%
12	5j	<i>i</i> -propyl	10%NaOH aq	EtOH	reflux	6 h	6j	<i>i</i> -propyl 79%
13	5k	<i>t</i> -butyl	10%NaOH aq	EtOH	reflux	6 h	6k	<i>t</i> -butyl 79%
14	5l	benzyl	10%HCl aq	EtOH	reflux	30 h	6l	benzyl 93%
15	5m	H	10%NaOH aq	EtOH	r.t.	4 h	6m	H 96%
16	5n	methyl	10%NaOH aq	EtOH	reflux	5 h	6n	methyl 93%
17	5n	methyl	HCl(gas)	MeOH	reflux	4 h	30n	methyl 97%

第2章 1,1-ジ置換-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 類の合成

諸論で述べた様に，芳香環上が活性化された 2-arylethylamine とケトン類を用いた Pictet-Spengler 反応による *N*-formyl-1,1-ジ置換-6,7-dimethoxy-TIQ (**35**) 合成に関しては，堀口らの報告例がある⁴¹⁾．これは，2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine (**31**) 及び acetophenone (**32a**) を $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 存在下縮合した後，単離する事無く mixed anhydride により *N*-ホルミル化し，更に TFA により閉環反応を行ったものである．同様の手法により 2-(3-methoxyphenyl)ethylamine (**36**) を用いた *N*-formyl-1,1-ジ置換-6-methoxy-TIQ (**39**) の合成にも成功している．しかし，いずれの反応においても Ac_2O 100 mol eq, HCOOH 100 mol eq, TFA 200 mol eq と大過剰の試薬を用いての反応を実施している．しかし，これまでの著者の実験結果から考察すると，芳香環上が活性化された 2-arylethylamine を用いた反応に関しては用いる試薬量を削減できる可能性が高い．そこで，この反応条件をどこまで縮小できるか **31** 及び **32a** を用いて検討した．その結果， Ac_2O , HCOOH 及び TFA の使用量を各 30 mol eq として反応を行っても **35a** が収率 98% で得られ，30 mol eq の試薬量で充分反応が進行する事が明らかとなった．また，各試薬量を 10 mol eq とした反応も実施したが，この場合には **35a** の収率が 35% に低下し，30 mol eq の試薬量は必要である事が明らかとなった (Scheme 21)．



Scheme 21

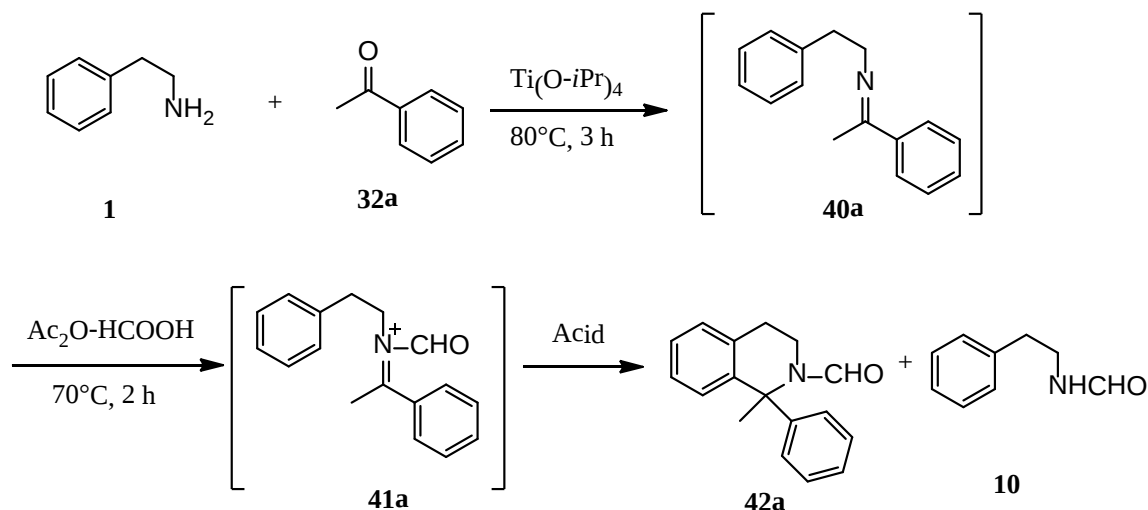
Table 14 Synthesis of *N*-formyl-1,1-disubstituted-TIQs

Entry	Amine		Ketone			Condition		Yield
	31	X	32	R ¹	R ²	Mixed Anhydride	TFA	
1	31	MeO	32a	methyl	phenyl	100 mol eq	200 mol eq	93%
2	31	MeO	32a	methyl	phenyl	30 mol eq	30 mol eq	98%
3	31	MeO	32a	methyl	phenyl	10 mol eq	10 mol eq	35%
4	31	MeO	32b	methyl	methyl	30 mol eq	30 mol eq	99%
5	31	MeO	32c	methyl	ethyl	30 mol eq	30 mol eq	99%
6	31	MeO	32d	c -pentyl		30 mol eq	30 mol eq	89%
7	31	MeO	32e	c -hexyl		30 mol eq	30 mol eq	84%

他のケトン類を用いて同様に各試薬量を 30 mol eq として反応を行い, acetone (**32b**) 及び methyl ethyl ketone (**32c**) を用いた場合には定量的に, cyclopentanone (**32d**) を用いた場合にも収率 89%, cyclohexanone (**32e**) を用いた場合には収率 84%で目的とする *N*-formyl-1,1-ジ置換-6,7-dimethoxy-TIQ 類が得られる事が明らかとなった (Table 14).

一方, 著者はこれまでの検討により芳香環上に活性化基のない phenethylamine (**1**) を用いても Modified Pictet-Spengler 反応により比較的緩和な条件で *N*-acyl-1-置換-TIQ 類が得られる事を明らかにした. ここで著者は文献報告例のない 2-arylethylamine の芳香環上に活性化基を持たない phenethylamine (**1**) を用いた *N*-formyl-1,1-ジ置換-TIQ 類の合成を検討した (Scheme 22).

1 と **32a** を Ti(O-*i*Pr)₄ にて縮合後, mixed anhydride にて *N*-ホルミル化し, さらに TFA を加えて反応を行った. しかし, 目的の *N*-formyl-TIQ (**42a**) は得られず, **1** が *N*-ホルミル化された **10** が 3%得られたのみであった. 次に, ホルミル化後加える酸の強度を変更して反応を検討した. 閉環反応を TFA (90 mol eq)-TFSA (10 mol eq) 混合物により 70°C にて 18 時間行ったが, 目的の **42a** は得られず **10** を 74%の収率で得るのみであった. 更に酸の強度を上げ, TFA (80 mol eq)-TFSA (20 mol eq) として反応したところ主生成物は **10** (Yield 79%) であったが, 目的の *N*-formyl-1-methyl-1-phenyl-TIQ (**42a**) を 13%の収率で得ることができた. そこで, TFA (50 mol eq)-TFSA (50 mol eq) として反応を行ったが, 今度は複雑な分解生成物を与え, **42a** は得られなかった. 反応温度を室温に下げて同様に反応を試みたが反応は進行せず, 70°C にて 3 時間と反応時間を短くしても **42a** がわずかに 1%得られたのみであった. 減圧下 mixed anhydride を留去した後 TFA (50 mol eq)-TFSA (50 mol eq) の混合物を加え 70°C, 3 時間反応する事で **42a** の収率は 18%まで向上した. 最終的に, ホルミル化に用いた mixed anhydride を減圧下留去し, TFA (80 mol eq)-TFSA (20 mol eq) の混合物を加え 70°C, 18 時間反応させる事で **42a** の収率を 38%まで改善することに成功した (Table 15).



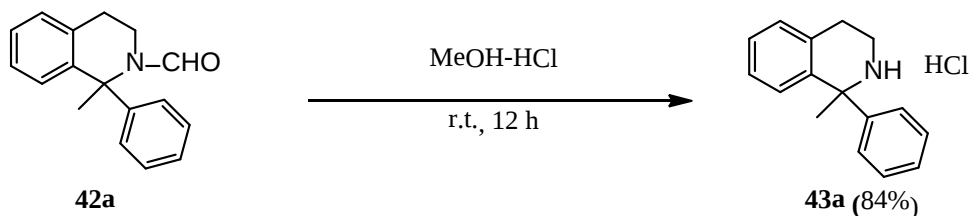
Scheme 22

Table 15 Synthesis of *N*-formyl-1-methyl-1-phenyl-TIQ

Entry	Formylation		Cyclization			Yield	
	Mixed anhydride	TFA	TSFA	Temp.	Time	42a	10
1	100 mol eq	200 mol eq	0 mol eq	70°C	18 h	-	3%
2	50 mol eq	90 mol eq	10 mol eq	70°C	18 h	-	74%
3	50 mol eq	80 mol eq	20 mol eq	70°C	18 h	13%	79%
4	50 mol eq	50 mol eq	50 mol eq	70°C	18 h	-	-
5	50 mol eq	50 mol eq	50 mol eq	r.t.	18 h	-	-
6	50 mol eq	50 mol eq	50 mol eq	70°C	3 h	1%	-
7 *	50 mol eq	50 mol eq	50 mol eq	70°C	3 h	18%	-
8 *	50 mol eq	80 mol eq	20 mol eq	70°C	3 h	-	-
9 *	50 mol eq	80 mol eq	20 mol eq	70°C	18 h	38%	-

* 減圧下mixed anhydride留去後酸滴下

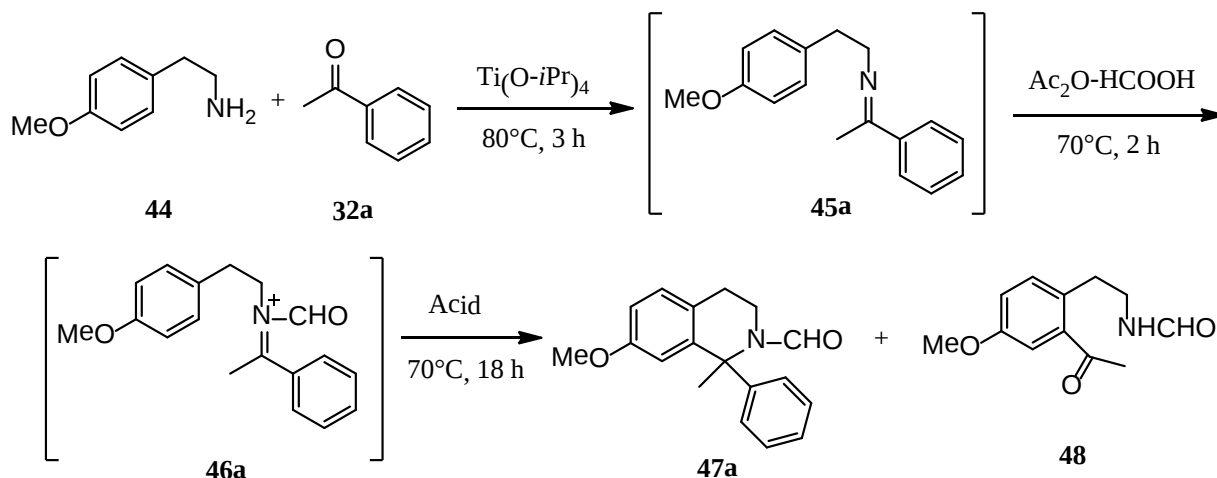
ここで得た **42a** は、 $\text{HCl}-\text{MeOH}$ 中で攪拌すると脱ホルミル化され、容易に 1-methyl-1-phenyl-TIQ 塩酸塩 (**43a**) を与えた。本化合物は Ohkubo らの報告と一致した¹⁾。



Scheme 23

次いで、2-(4-methoxyphenyl)ethylamine (**44**) と **32a** との反応を行った。この場合も **44** と **32a** を縮合後ホルミル化し、TFA で処理する条件では閉環反応は全く進行せず、原料 **32a** のみを回収した。しかし、先の phenethylamine (**1**) との反応同様、formyliminium ion (**46a**) 形成後 mixed anhydride を減圧下留去し、TFA (80 mol eq)-TFSA (20 mol eq) を加えて 70°C 、18

時間反応する事で *N*-formyl-TIQ (**47a**) を 7% と低収率ながら得ることができ、他に **48** を 10% 得た。



Scheme 24

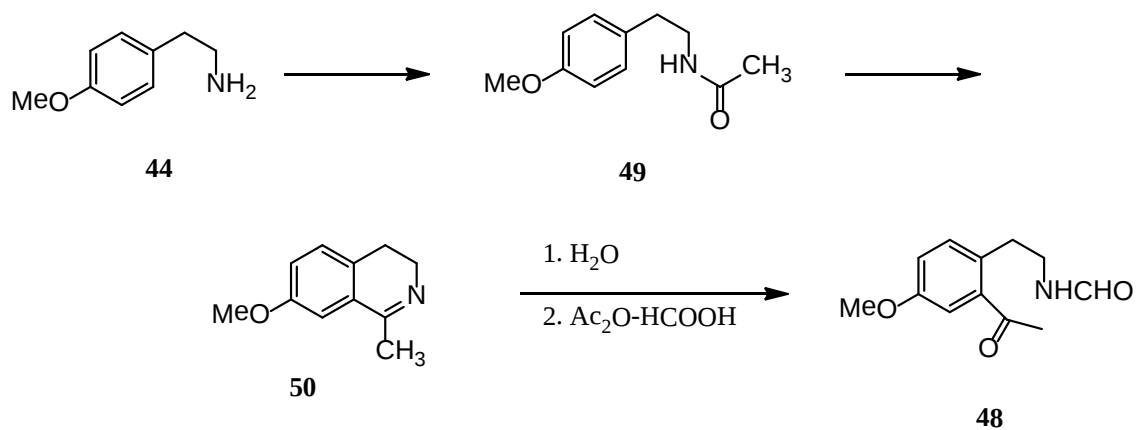
Table 16 Synthesis of *N*-formyl-1-methyl-1-phenyl-7-methoxy-TIQ

Entry	Formylation	Cyclization		Yield	
	Mixed anhydride	TFA	TSFA	47a	48
1	100 mol eq	200 mol eq	0 mol eq	-	-
2 *	50 mol eq	80 mol eq	20 mol eq	7%	21%

* 減圧下 mixed anhydride 留去後酸滴下

48 は、マスマスペクトルにより $C_{12}H_{15}NO_3$ に対応する m/z 221(M^+) を示し、 1H -NMR で、メチル基に帰属できるシグナル及びホルミル基によるシグナルを示し、芳香環水素は δ 6.93 (1H, d, $J=8$ Hz), δ 7.27, δ 7.32 (total 1H, each dd, $J=2$ Hz, 8 Hz), δ 7.54 (1H, d, $J=2$ Hz) の 3 水素分のシグナルしかみられなかった。これら芳香環水素のカップリングパターンより芳香環上の 1,2,4 位に置換基を持つことが示唆された。また、 ^{13}C -NMR においてケトン由来の δ 199.7, 199.9 (each s) が観測されたことにより決定した。

48 の生成に関しては通常原料 **44** に対する Friedel-Crafts 型の反応が進行し生成した可能性が考えられる。一方、非公開データではあるが、2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine と cyclopentanone との Modified Pictet-Spengler 反応において、低収率ながら Bischler-Napieralski 型の反応により生成したと予想される 6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline が得られている。従って、**48** の生成も **44** と Ac_2O との反応で生成した acetyl amide (**49**) が強酸性条件下 Bischler-Napieralski 型の環化反応によって 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline (**50**) となり、この化合物の 1-2 位が加水分解的に開環し、生成したアミンがホルミル化した結果とも考えることができる。(Scheme 25).



Scheme 25

このように，Modified Pictet-Spengler 反応によって，これまでに報告例のない芳香環上が電子供与性置換基により活性化されていない 2-arylethylamine とケトンを用いた *N*-formyl-1,1-ジ置換-TIQ 類の合成法開発にも成功した．

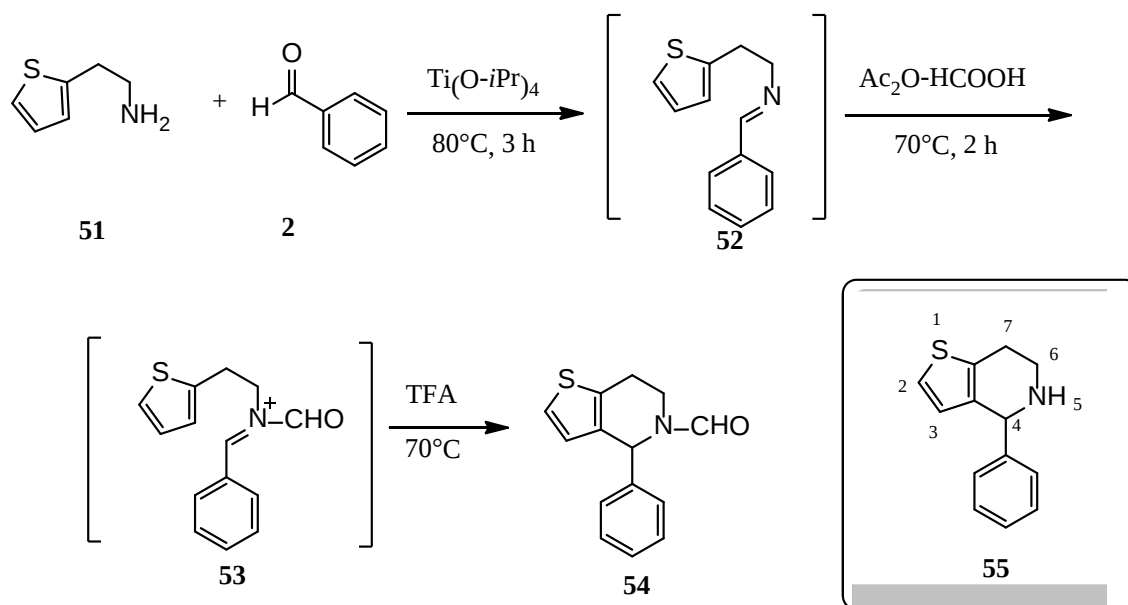
第3章 4-置換-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine 類の合成

第1節 4-置換-TTP 類の合成

1) 4-Phenyl-TTP の合成

これまで著者は Modified Pictet-Spengler 反応により、容易にしかも比較的緩和な条件で *N*-acyl-1-置換-TIQ 類が合成可能な事を明らかにした。そこで更に、本手法の利点を開発すべく他の複素環化合物合成への応用を検討する事とした。Pictet-Spengler 反応を利用した複素環化合物の合成に関しては、TIQ 類の他に 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (THBC) 類の合成が良く知られており¹⁵⁾⁻²⁸⁾、これは indole 環の電子密度が高いために可能となっているものである。一方、同じく benzene 環と比較して電子密度が高い thiophene 環を持つ 2-(thiophen-2-yl)ethylamine による 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (TTP) 合成に関しては、ホルムアルデヒド以外のアルデヒド類を用いた 4-置換-TTP 類合成報告は 1 報のみで、その収率も 4-phenyl-TTP で 24%、4-cyclohexyl-TTP で 9%と非常に低い。更に反応時間に関しても閉環反応だけでも 72 h と非常に長時間を要するものである³²⁾。更に他の 4-アルキル-TTP 類合成例はなく、4-置換-TTP 類の簡便な高収率合成法開発は意義あるものといえる。Pictet-Spengler 反応による TTP 類合成報告が限られたものとなっている原因としては、thiophene 環の酸に対する不安定性によるものが原因の一つとして考えられる。一方、著者の開発している acyliminium ion を経由する Pictet-Spengler 反応、即ち Modified Pictet-Spengler 反応では比較的緩和な条件下で反応を行う事ができ、one pot での簡便な合成法開発が可能ではないかと考え 2-(thiophen-2-yl)ethylamine (**51**) と各種 aldehyde (**2**) との Modified Pictet-Spengler 反応による、*N*-formyl-4-置換-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (TTP) 類 (**54**) 合成法開発を検討した。

2-(Thiophen-2-yl)ethylamine (**51**) と benzaldehyde (**2a**) 及び Ti(O-*i*Pr)₄ (1.8 mol eq)を Ar 気流下 80°C、3 時間縮合して imine (**52a**) とし、これを単離することなく mixed anhydride にて formyliminium ion (**53a**) とした後 TFA を加えて 70°C で 3 時間反応し目的の *N*-formyl-4-phenyl-TTP (**54a**) が収率 86%で得られた。更に本反応は閉環反応時間を 16 時間と延長すると 93%にまで収率が向上した。

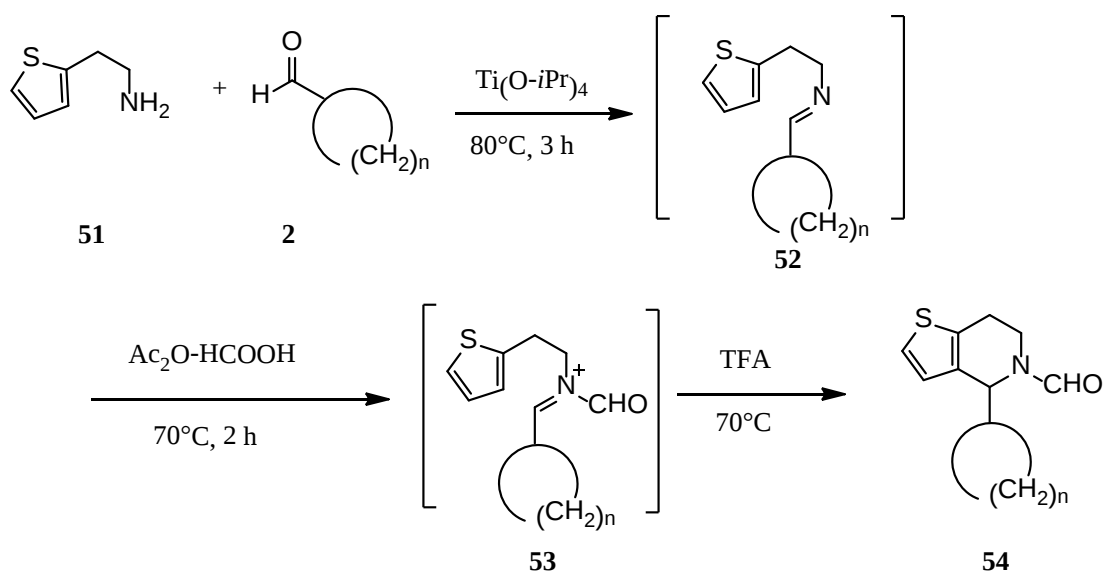


Scheme 26

Table 17 Synthesis of <i>N</i> -formyl-4-phenyl-TTP		
Entry	Cyclization	Yield
	Time	
1	3 h	86%
2	16 h	93%

2) 4-Cycloalkyl-TTP の合成

続いて環状アルキルアルデヒドを用いた *N*-formyl-4-cycloalkyl-TTP 類 (54) の合成を行った。



Scheme 27

Table 18 Synthesis of *N*-formyl-4-cycloalkyl-TTPs

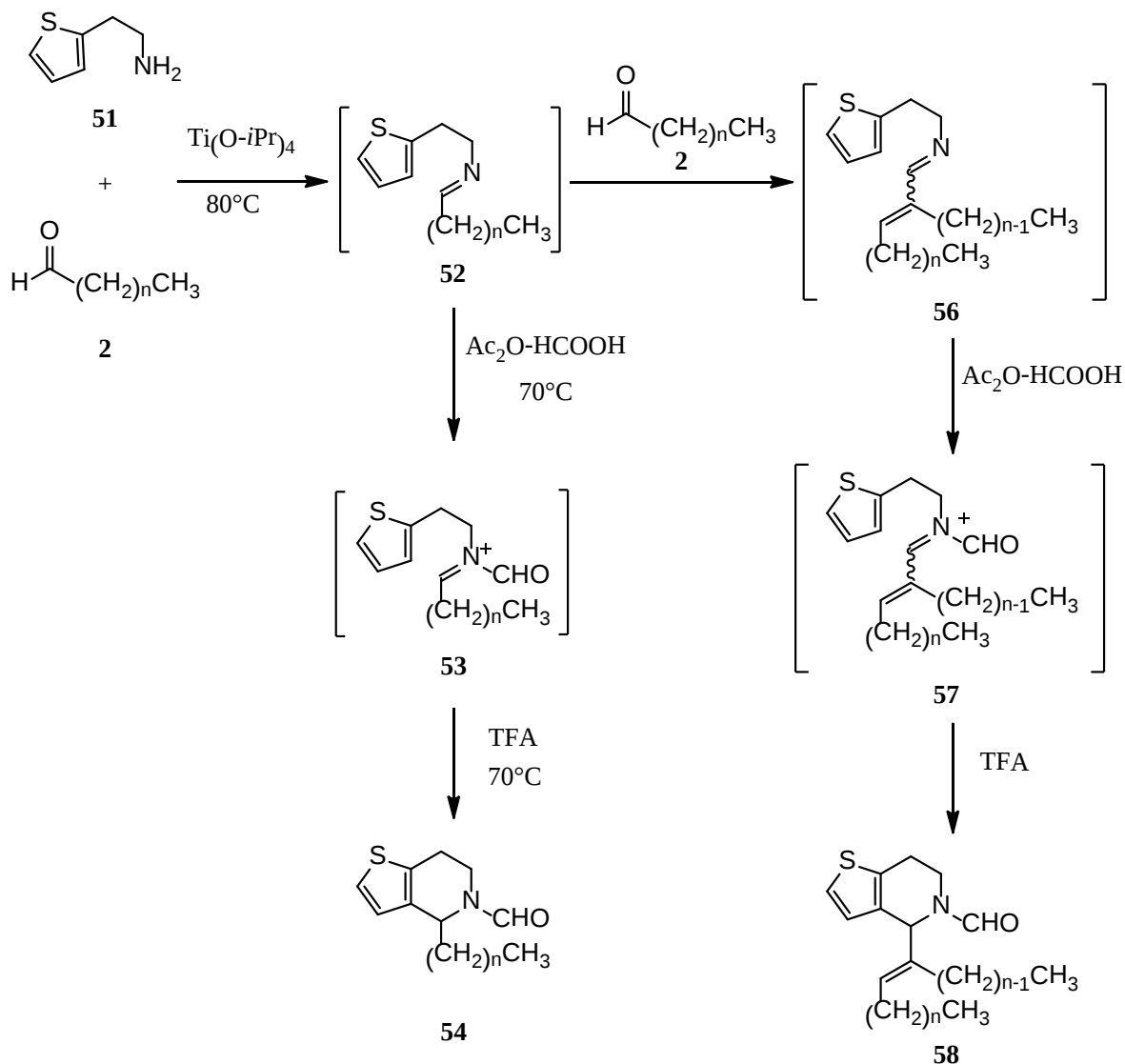
Entry	Amine 51	Aldehyde 2	n	Imination Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	Cyclization Time	Yield 54
1	1.2 mol eq	2b	6	1.8 mol eq	3 h	54b 91%
2	1.2 mol eq	2c	5	1.8 mol eq	3 h	54c 83%
3	1.2 mol eq	2d	3	1.8 mol eq	3 h	54d 64%
4	1.4 mol eq	2d	3	2.1 mol eq	6 h	54d 85%

51 と **2b** (n=6) の反応では *N*-formyl-1-cyclohexyl-TTP (**54b**) が 91% の高収率で得られ、また TIQ 合成時に得られた *exo*-methylene 型の未閉環化合物の生成は認められなかった。このように mixed anhydride を留去せずに閉環反応を行っているにも関わらず、かなりの高収率で目的とする閉環体を得られる結果となった。これは、thiophene 環が benzene 環と比較して電子過剰系の芳香環であるため、より緩和な条件下でも反応が進行したものと考えられる。同様に **51** 及び **2c** (n=5) との反応においても *N*-formyl-1-cyclopentyl-TTP (**54c**) を 83% の収率で得られる事が明らかとなった。興味深い事に **51** と cyclopropanecarboxaldehyde (**2d**) (n=3) との反応においては cyclopropane 環が保持された *N*-formyl-1-cyclopropyl-TTP (**54d**) が収率 85% で得られた。これは、TIQ の合成時よりも緩和な条件で反応が進行し、その為 cyclopropane 環が保持されたものと考えている。

3) *N*-Formyl-4-alkyl-TTP 類の合成

次いで直鎖アルキルアルデヒドとの反応を行った。**51** と *n*-propionaldehyde (**2e**, n=1) を Ti(O-*i*Pr)₄ 存在下縮合して imine (**52e**) とした後 mixed anhydride により *N*-ホルミル化し、更に TFA による閉環反応を行った。しかし、目的の *N*-formyl-4-ethyl-TTP (**54e**) は得られず、代わりにアルデヒド分子の 2 分子縮合物が 4 位に置換した *N*-formyl-TTP (**58e**) が 26% の収率で得られた。**58e** の生成は TIQ 合成時と同様以下の様に説明できる。即ち、**51** と **2e** より生成した imine (**52e**) にもう 1 分子の **2e** が縮合して **56e** となり、これが formyliminium ion (**57e**) となって酸閉環し **58e** が生成したものと考えられる。本反応において *N*-formyl-4-ethyl-TTP (**54e**) が得られず (**58e**) のみが生成したのは、**52e** の **53e** への *N*-ホルミル化と、もう 1 分子のアルデヒドの縮合による **56e** の生成が競争的に進行し、この場合アルデヒドの反応性が高く本反応条件下では **56e** の生成が優先したものと考えられる。そこで、より緩和な条件での反応を行った。その結果、**51** (1.0 mol eq), **2e** (1.0 mol eq) 及び Ti(O-*i*Pr)₄ (1.2 mol eq) を 80°C, 2 時間縮合した後 mixed anhydride 中 0.5 時間加熱して *N*-ホルミル化し、更に TFA を加えて 1.5 時間 70°C で加熱する事で目的の *N*-formyl-TTP (**54e**) が 12% の低収率ながら得られ、**58e** が 31% の収率で生成した。本条件にて *n*-butyraldehyde (**2f**,

n=2) から *n*-heptanal (**2i**, n=5) まで順次炭素鎖を延ばしたアルデヒドとの反応を行い Table 19 に示した様に 49%-56%の収率で対応する *N*-formyl-4-alkyl-TTP (**54**) が得られた. また, この際 **58** が 12%-14%の収率で副生した.



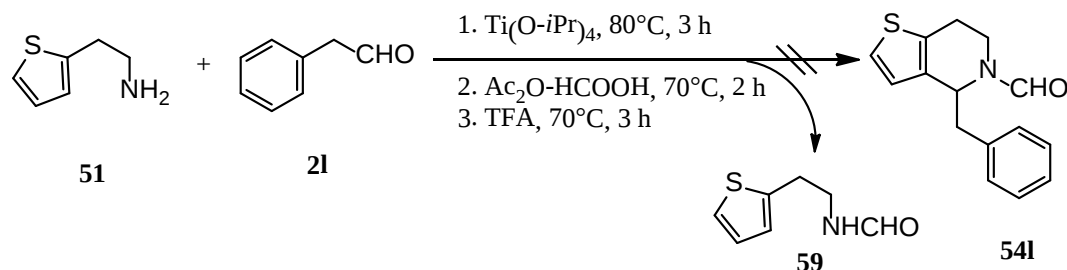
Scheme 28

Table 19 Synthesis of *N*-formyl-4-alkyl-TTPs

Entry	Aldehyde		Imination		Formylation		Cyclization		Yield	
	2	n	Time		Mixed anhydride	Time	TFA	Time	54	58
1	2e	n= 1	3 h		100 mol eq	2.0 h	100 mol eq	3.0 h	-	26%
2	2e	n= 1	2 h		10 mol eq	0.5 h	25 mol eq	1.5 h	12%	31%
3	2f	n= 2	2 h		10 mol eq	0.5 h	25 mol eq	1.5 h	53%	14%
4	2g	n= 3	2 h		10 mol eq	0.5 h	25 mol eq	1.5 h	56%	13%
5	2h	n= 4	2 h		10 mol eq	0.5 h	25 mol eq	1.5 h	49%	14%
6	2i	n= 5	2 h		10 mol eq	0.5 h	25 mol eq	1.5 h	56%	12%

4) 4-Benzyl-TTP の合成

次に *N*-formyl-4-benzyl-TTP を合成する目的で **2I** との反応を行った.

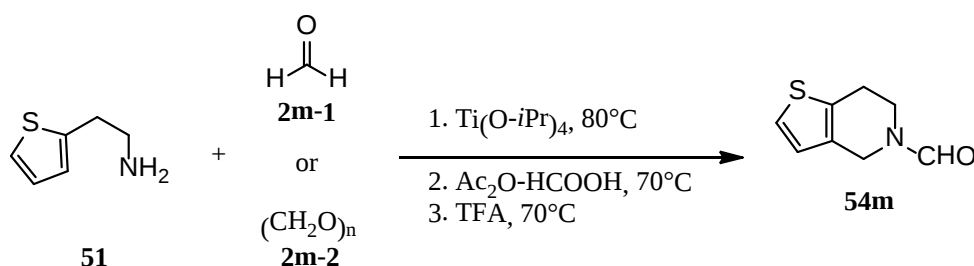


Scheme 29

しかし、目的の *N*-formyl-4-TTP (**54I**) は得られず、**51** が *N*-ホルミル化された **59** を収率 11%で得るにとどまり、**2I** との反応においては *N*-formyl-4-benzyl-TTP の合成は困難である事を確認した.

5) 低分子アルキルアルデヒドとの反応

第 1 章の phenethylamine (**1**) を用いた反応においては、低分子アルデヒドの水溶液を用いた場合には反応が進行し難く、アルデヒドの polymer 又は trimer を使用する事で *N*-formyl-TIQ 類が得られる事を明らかにした. 一方、電子過剰系の 2-arylethylamine である tryptamine を用いた THBC 合成の報告では、アルデヒド水溶液を用いた例も報告されている⁴⁵⁾. 著者は thiophene 環も比較的電子密度の高い芳香環である為、Modified Pictet-Spengler 反応による TTP 合成に関してもアルデヒド水溶液をそのまま使用できる可能性があると考えた. また、polymer 若しくは trimer を使用した場合には無水系での反応となる為、より収率が向上するものと考え各反応を行った.



Scheme 30

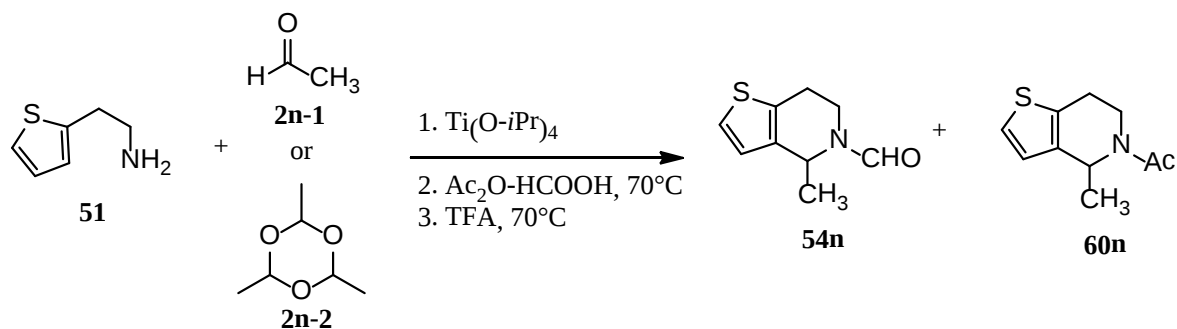
Table 20 Synthesis of *N*-formyl-TTP

Entry	S.M.		Imination		Formylation		Cyclization		Yield
	51	2	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	Time	Mixed anhydride	Time	TFA	Time	54m
1	1.2 mol eq	2m-1	1.8 mol eq	3 h	100.0 mol eq	2.0 h	100.0 mol eq	3.0 h	30%
2	1.0 mol eq	2m-2	1.2 mol eq	2 h	25.0 mol eq	0.5 h	25.0 mol eq	1.5 h	69%

51 (1.2 mol eq), formaldehyde (**2m**) (1.0 mol eq) 及び Ti(O-*i*Pr)₄ (1.8 mol eq) を Ar 気流下 80°C, 3 時間縮合した後 mixed anhydride により *N*-ホルミル化し、更に TFA による閉環反応

を行った。その結果、30%の低収率ながら目的とする閉環体 (**54m**) を得る事に成功した。一方、本反応を paraformaldehyde (**2m**) を用いて行くとその収率は69%にまで向上する事が明らかとなった。

続いて *N*-formyl-4-methyl-TTP 合成も実施した。



Scheme 31

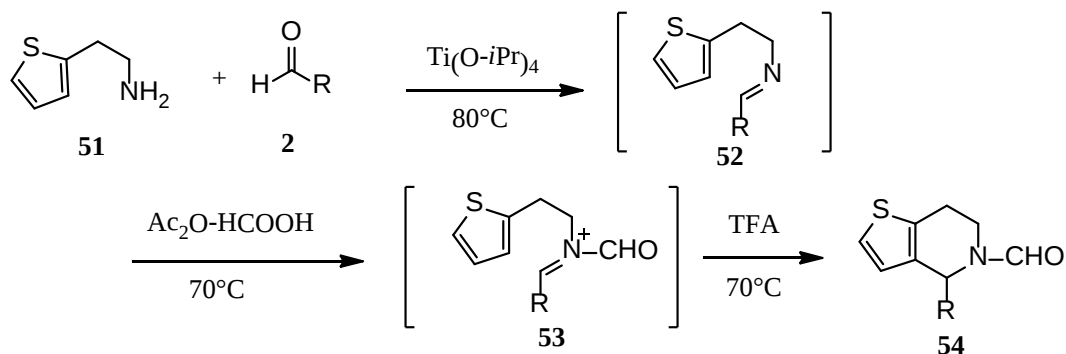
Table 21 Synthesis of *N*-formyl-4-methyl-TTP

Entry	Aldehyde	Imination		Formylation			Cyclization		Yield	
	2	Temp.	Time	Ac ₂ O	HCOOH	Time	TFA	Time	54n	60n
1	2n-1	60 °C	1 h	100.0 mol eq	100.0 mol eq	2.0 h	100.0 mol eq	3.0 h	10%	-
2	2n-2	70 °C	2 h	50.0 mol eq	60.0 mol eq	2.0 h	50.0 mol eq	6.0 h	14%	9%
3	2n-2	80 °C	2 h	25.0 mol eq	25.0 mol eq	0.5 h	25.0 mol eq	1.5 h	24%	-

51 (1.0 mol eq), acetaldehyde (**2n-1**) (10.7 mol eq) 及び Ti(O-*i*Pr)₄ (1.4 mol eq) を Ar 気流下 60°C, 1 時間縮合した後 mixed anhydride により *N*-ホルミル化し, 更に TFA による閉環反応を行う事で 10%の低収率ながら目的とする *N*-formyl-4-methyl-TTP (**54n**) を得る事に成功した。一方, paraldehyde (**2n-2**) を用いて反応を行った結果, 僅かではあるが **54n** の収率が上昇し (14%), *N*-acetyl-TTP (**60n**) も 9%の低収率ながら生成した。更に, 酸性度を減少させる目的で試薬の等量数を減少させて反応を行ったところ, **54n** の収率は 24%まで向上した (Table 21)。

6) 小括

以上 **51** と各種 aldehyde (**2**) との反応により *N*-formyl-4-置換-TTP 類 (**54**) を合成できる事を明らかにした為, 以下にその結果をまとめた (Scheme 32, Table 22)。



Scheme 32

Table 22 Synthesis of *N*-formyl-4-substituted-TTPs

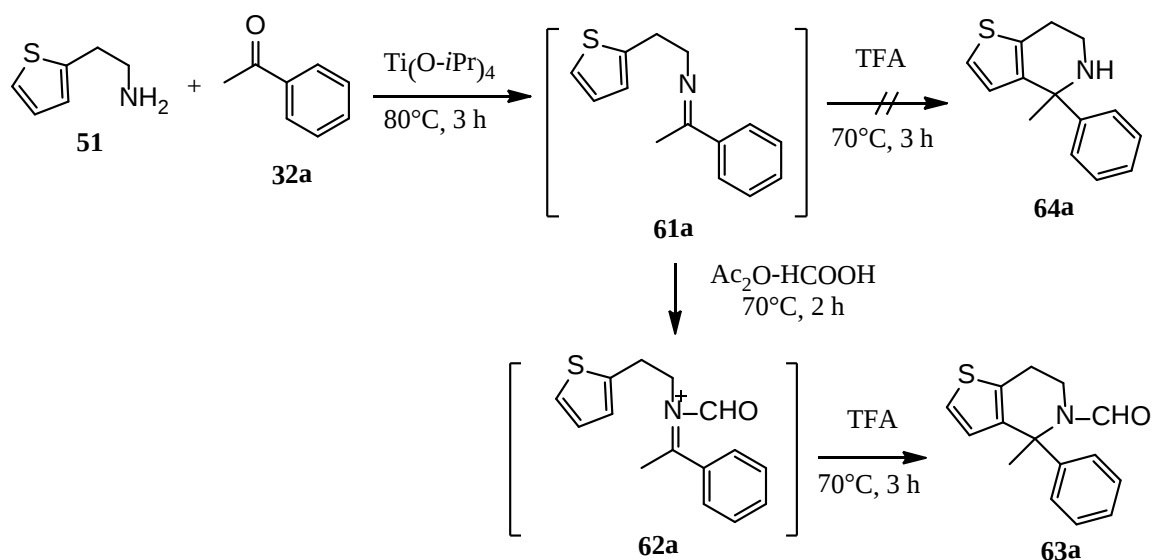
Entry	2		Imination	Formylation	Cyclization	Yield
	R		Time	Time	Time	54
1	2a	phenyl	3 h	2.0 h	16.0 h	93%
2	2b	<i>c</i> -hexyl	3 h	2.0 h	3.0 h	91%
3	2c	<i>c</i> -pentyl	3 h	2.0 h	3.0 h	83%
4	2d	<i>c</i> -propyl	3 h	2.0 h	6.0 h	85%
5	2e	ethyl	2 h	0.5 h	1.5 h	12%
6	2f	<i>n</i> -propyl	2 h	0.5 h	1.5 h	53%
7	2g	<i>n</i> -butyl	2 h	0.5 h	1.5 h	56%
8	2h	<i>n</i> -pentyl	2 h	0.5 h	1.5 h	49%
9	2i	<i>n</i> -hexyl	2 h	0.5 h	1.5 h	56%
10	2l	benzyl	3 h	0.5 h	3.0 h	-
11	2m	H	2 h	0.5 h	1.5 h	69%
12	2n	methyl	2 h	0.5 h	1.5 h	24%

上記の様に **2l** を用いた場合のみ *N*-formyl-4-benzyl-TTP (**54l**) が得られなかったが、その他のアルデヒドを用いた場合にはいずれも *N*-formyl-4-置換-TTP 類 (**54**) が得られる事が明らかとなった。特に環状アルキルアルデヒドとの反応に関して、TIQ 合成時には cyclopropanecarboxaldehyde (**2d**) との反応では 3 員環の開裂が生じたが、TTP 合成においては cyclopropane 環を保持した *N*-formyl-4-cyclopropyl-TTP (**54d**) が得られた。これは、TIQ 合成と比較して TTP 合成ではより緩和な条件にて反応を行えた為と考えた。さらに、2-(thiophen-2-yl)ethylamine (**51**) が phenethylamine (**1**) と比較して電子密度が高く、そのため formyliminium ion の TFA による閉環反応がより容易となり、比較的不安定な formyliminium ion としての存在時間が短くなり、より安定な TTP への閉環時間が早くなる為に 3 員環を保持した生成物を与えたものと考えている。

第2節 4,4-ジ置換-TTP 類の合成

次に、Pictet-Spengler 反応による報告例のない 4,4-ジ置換-TTP 類を合成する為、ケトン類との反応による *N*-formyl-4,4-ジ置換-TTP 類合成の検討を行う事とした。**51** 及び acetophenone (**32a**) を Ti(O-*i*Pr)₄ 存在下縮合して imine (**61a**) とし、mixed anhydride により *N*-ホルミル化して formyliminium ion (**62a**) とし、これを単離する事なく TFA を加えて 70°C で 3 時間加熱した。その結果、予想通り *N*-formyl-4-methyl-4-phenyl-TTP (**63a**) が収率 83% で得られた。また、imine (**61a**) をホルミル化する事なく直接 TFA による閉環反応を行ったが、4-methyl-4-phenyl-TTP (**64a**) は得られず原料を回収したのみで、Modified Pictet-Spengler 反応による *N*-formyl-4,4-ジ置換-TTP 類の合成においても *N*-ホルミル化工程

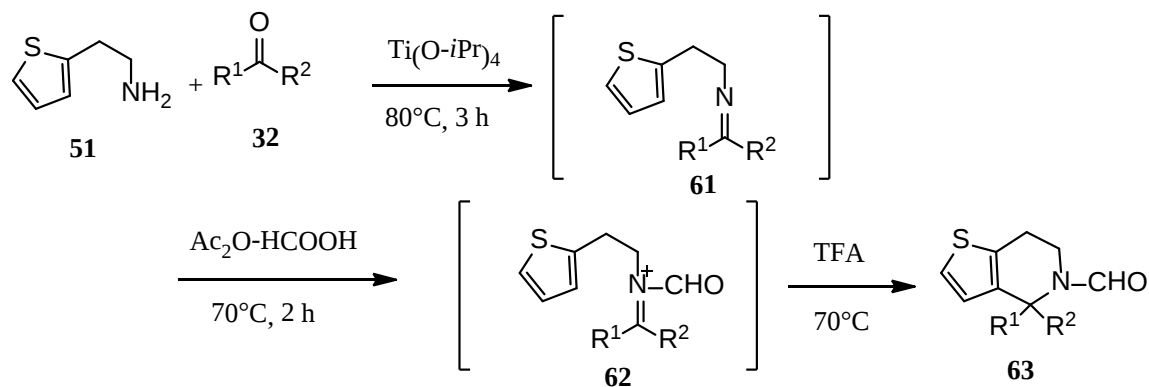
が必須である事が明らかとなった.



Scheme 33
Table 23 Synthesis of 4-methyl-4-phenyl-TTP

Entry	Formylation	Cyclization	Yield	
	Mixed anhydride	TFA	63a	64a
1	100 mol eq	100 mol eq	83%	-
2	-	100 mol eq	-	-

更に、他のケトン類との反応も検討した.



Scheme 34

Table 24 Synthesis of *N*-formyl-4,4-disubstituted-TTPs

Entry	Ketone			Cyclization	Yield	
	32	R ¹	R ²	Time	63	
1	32b	methyl	methyl	3 h	63b	74%
2	32c	methyl	ethyl	3 h	63c	73%
3	32c	methyl	ethyl	16 h	63c	74%
4	32d	c-pentyl		3 h	63d	65%
5	32d	c-pentyl		16 h	63d	66%
6	32e	c-hexyl		3 h	63e	45%
7	32e	c-hexyl		16 h	63e	51%
8	32f	phenyl	phenyl	3 h	63f	-

同様にして acetone (**32b**) との反応を行った結果, **63b** が収率 74%で得られた. 更に methyl ethyl ketone (**32c**) との反応においても 74%の収率で **63c** が得られ, 環状ケトンである **32d** 及び **32e** との反応では, 3 時間の閉環反応でそれぞれ 65%及び 45%の収率で対応する *N*-formyl-スピロ型 TTP (**63d** 及び **63e**) を得ることに成功した. **63e** の収率は酸閉環時間を 16 時間と延長するとやや改善されたが, その収率は 51%に留まった. このように, 環状ケトンとの反応では環サイズが大きくなると収率が低下し, TTP 合成においても formyliminium ion (**62**) の閉環反応は立体的な要因に大きく影響を受ける事が明らかとなった. 事実 **51** と diphenylketone (**32f**) との反応では *N*-formyl-TTP 生成物は全く得られなかった.

以上, Pictet-Spengler 反応による報告例のないケトン類を持ちいた 4,4-ジ置換-TTP 類の合成においても, Modified Pictet-Spengler 反応を用いて効率的に合成出来る手法の開発に成功した.

第4章 Modified Pictet-Spengler 反応における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の影響

前章までに、Modified Pictet-Spengler 反応を利用した *N*-formyl-1-置換-TIQ 類、*N*-formyl-1,1-ジ置換-TIQ 類、*N*-formyl-4-置換-TTP 類及び *N*-formyl-4,4-ジ置換-TTP 類の合成について述べてきた。その手法は 2-arylethylamine と各種アルデヒドまたはケトンのカルボニル化合物を $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 存在下縮合してイミンとし、単離することなくそのまま *N*-ホルミル化しさらに酸閉環を行うものである。ここではこれまで困難とされてきたアミンとケトンからのイミン合成を $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を用いて達成し得たこと、また生成した不安定なイミンを単離することなくそのまま閉環反応までを行うことが本手法の利点の一つとなっている。

ところで一般にアミンとアルデヒド類との縮合反応はケトン類とのそれと異なり容易に進行すると言われている。しかしこれまでの反応ではアルデヒド類との反応においても $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を用いて行っていた。その為、アルデヒド類を用いた *N*-formyl-1-置換-TIQ 類及び *N*-formyl-4-置換-TTP 類合成における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の役割を考察する事とした。

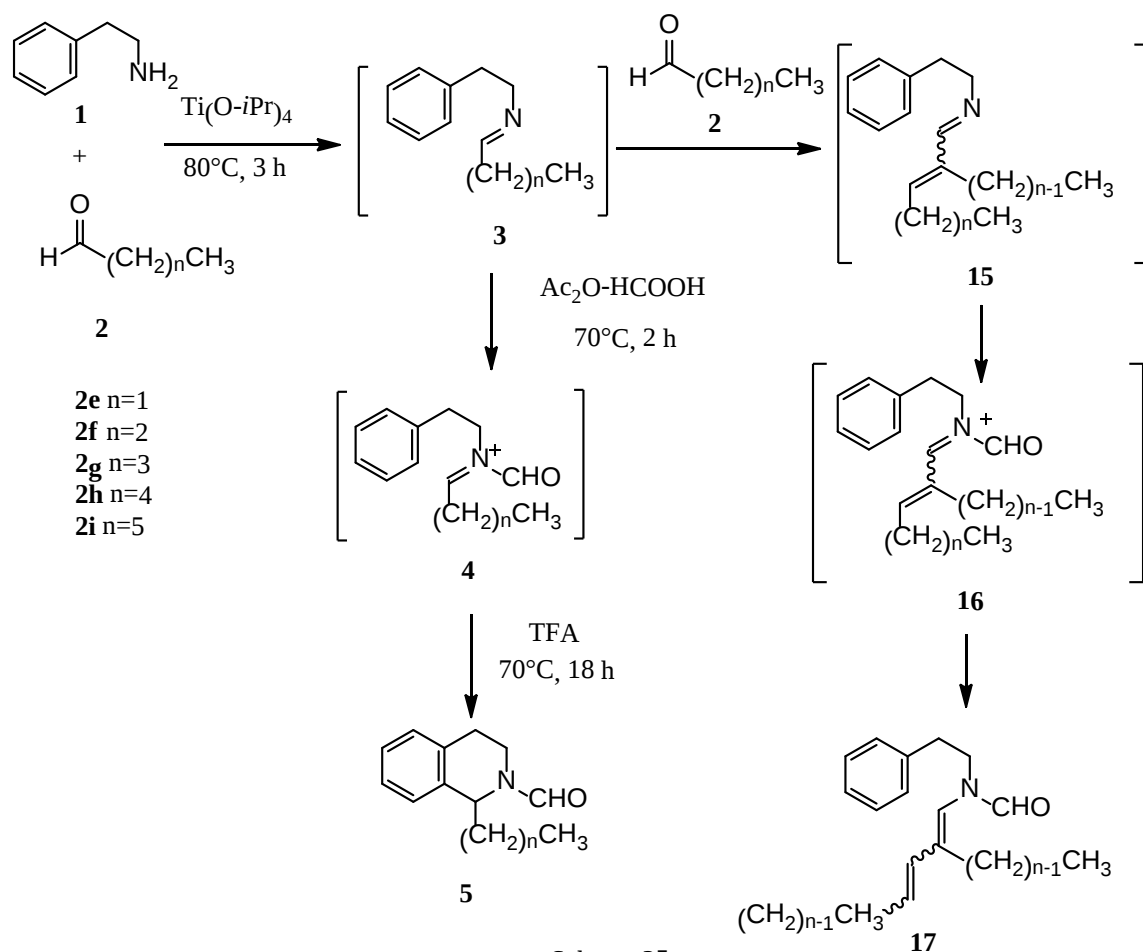
第1節 TIQ 類合成における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の影響

1) *N*-Formyl-1-alkyl-TIQ 類合成における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 効果

N-Formyl-1-alkyl-TIQ 類合成における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の役割を検討した。そのため phenethylamine (**1**) と *n*-butyraldehyde (**2f**) との反応を $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の添加量を 0.0 mol eq-1.5 mol eq へと変えて反応を行った。更に、他のアルキルアルデヒドとの反応も $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の添加量を 0.0 mol eq 及び 1.2 mol eq として行い比較した。

1 と **2f** (1.0 mol eq) を $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (1.5 mol eq) 存在下縮合して imine (**3f**) とし、100 mol eq の mixed anhydride により *N*-ホルミル化し **4f** とした後、更に TFA (200 mol eq) で閉環反応を行うと *N*-formyl-1-propyl-TIQ (**5f**) が収率 48% で得られた。この反応を mixed anhydride を 30 mol eq とし、TFA を 60 mol eq と試薬量を減量して行くと **5f** の収率は 56% となり、他に diene (**17f**) が 5% 副生した。**17f** の生成はホルミル化及び閉環反応時の試薬の減量により基質間の接触確率が向上したためと考えられる。この反応を $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を加えることなく行くと **5f** の収率は 21% まで低下し **17f** の生成は 10% と明らかに増加した。更に、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を 0.8 mol eq, 1.0 mol eq, 1.2 mol eq と順次増加させて反応を実施したところ、量依存的

に *N*-formyl-1-propyl-TIQ (**5f**) の収率が向上し、反対に **17f** の副生率が減少する事が明らかとなった。また、Ti(O-*i*Pr)₄ 量を 1.2 mol eq 以上とした場合には **5f** の収率に変化は認められなかった。



Scheme 35

Table 25 Effect of Ti(O-*i*Pr)₄ on the synthesis of *N*-formyl-1-propyl-TIQ

Entry	Imination	Yield	
	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	5f	17f
1	0.0 mol eq	21%	10%
2	0.8 mol eq	17%	11%
3	1.0 mol eq	42%	7%
4	1.2 mol eq	55%	5%
5	1.5 mol eq	56%	5%

更に、他の直鎖アルキルアルデヒドとの反応で Ti(O-*i*Pr)₄ が存在しない場合と 1.2 mol eq 加えた場合の *N*-formyl-1-置換-TIQ 類 (**5**) と diene (**17**) の収率を比較した。試薬量としては mixed anhydride を 30 mol eq, TFA を 60 mol eq として行った。その結果いずれの場合も、1.2 mol eq の Ti(O-*i*Pr)₄ の存在により明らかに目的とする *N*-formyl-1-置換-TIQ (**5**) の収率が向上することが明らかとなった。また n=2-n=4 の直鎖アルキルアルデヒドでは diene (**17**)

の副生が明らかに抑制され、 $n=1$ 及び $n=5$ の場合にも diene (**17**) の副生率は変わらない結果となった。

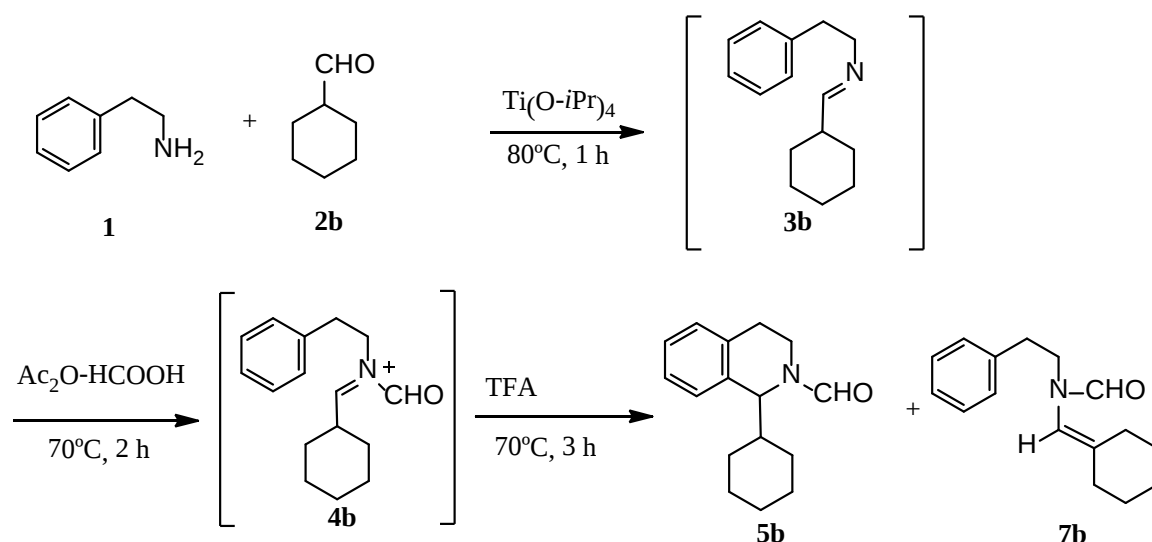
Table 26 Effect of $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ on the synthesis of *N*-formyl-1-alkyl-TIQs

Entry	Aldehyde			$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	Yield	
					5	17
1	2e	$n=1$	<i>n</i> -propionaldehyde	0.0 mol eq	17%	10%
2				1.2 mol eq	36%	10%
3	2f	$n=2$	<i>n</i> -butyraldehyde	0.0 mol eq	21%	10%
4				1.2 mol eq	55%	5%
3	2g	$n=3$	<i>n</i> -pentanal	0.0 mol eq	11%	12%
4				1.2 mol eq	49%	9%
5	2h	$n=4$	<i>n</i> -hexanal	0.0 mol eq	12%	14%
6				1.2 mol eq	54%	10%
7	2i	$n=5$	<i>n</i> -heptanal	0.0 mol eq	19%	8%
8				1.2 mol eq	58%	9%

2) *N*-Formyl-1-cyclohexyl-TIQ 合成における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 効果

このように **1** と直鎖アルキルアルデヒドとの反応を $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 存在下で行うと副反応であるアルドール反応が抑制でき、目的とする *N*-formyl-TIQ (**5**) の収率が向上した。TIQ の収率改善が $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ のアルドール反応の抑制によるものだけであるのか否かを明らかにする目的で、アルドール反応は進行し難いと考えられる環状アルキルアルデヒドである **2b** を用いて反応を行った。

1 及び **2b** の反応を同様に $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の量を変えて反応を行った。その結果、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を 0.75 mol eq まで減量しても TIQ (**5b**) の収率は 81%であり、1.5 mol eq 添加時と差は認められなかった。しかし、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 添加量を 0.5 mol eq 以下とすると TIQ (**5b**) の収率は 55%-62%と 20%程度低下した。このように本反応における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の存在は直鎖アルキルアルデヒドにおけるアルドール反応の抑制のみならず、閉環反応に至るいずれかの段階において TIQ の生成に寄与している事が明らかとなった。更に、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を加える時期を変えて反応を行った。即ち、**1** と **2b** を 80°C で 1 時間縮合した後 1.5 mol eq の $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を加え、その後 mixed anhydride を加えて反応した後更に酸閉環を行うと **5b** の収率は 72% となった(Entry 8)。しかし、**1** と **2b** を同様に直接縮合した後 mixed anhydride と $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (1.5 mol eq) を混合したものを加えて反応し、更に酸による閉環反応を行ったところ **5b** の収率は 42%と低下した。このことから $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ はホルミル化より前の段階で加える必要があることが明らかとなった。このように環状アルキルアルデヒドとの反応でも $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ は本反応に大きな役割を果たしていることが分った。



Scheme 36

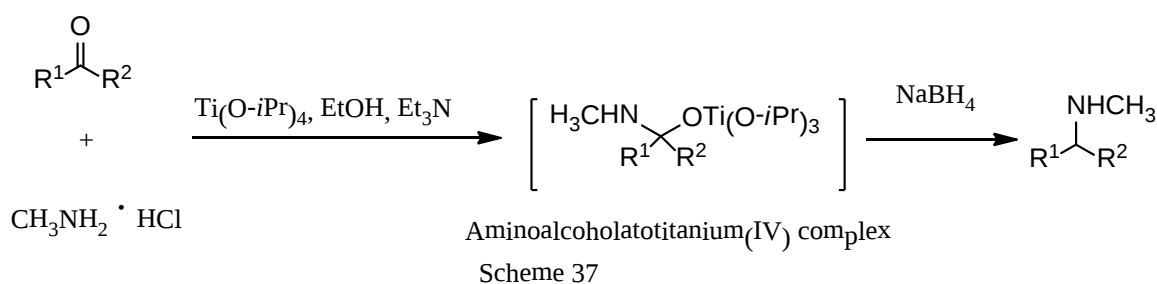
Table 27 Effect of $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ on the synthesis of *N*-formyl-1-cyclohexyl-TIQ

Entry	$\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$	Mixed anhydride	Yield	
			5b	7b
1	0.00 moleq	100 moleq	62%	7%
2	0.10 moleq	100 moleq	59%	-
3	0.50 moleq	100 moleq	55%	6%
4	0.75 moleq	100 moleq	81%	11%
5	1.50 moleq	100 moleq	81%	10%
6	1.50 moleq	-	-	-
7 *	1.50 moleq	100 moleq	42%	7%
8 **	1.50 moleq	100 moleq	72%	8%

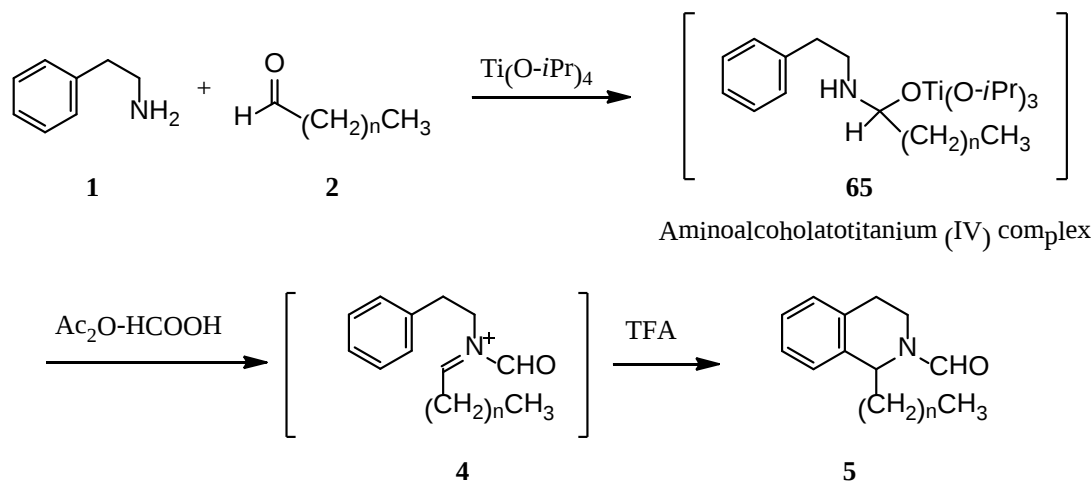
* 1及び2bを80°Cで1時間反応後 $\text{Ac}_2\text{O}-\text{HCOOH}-\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 混合物を添加

** 1及び2bを80°Cで1時間反応後 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ を添加した後 $\text{Ac}_2\text{O}-\text{HCOOH}$ 混合物を添加

以上, 1 とケトン類との反応による縮合工程のみならず, アルデヒド類との反応でも $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ の存在で目的の反応が大きく促進される事が明らかとなった. ところで, Bhattacharyya らにより $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ を用いたアミンとカルボニル化合物との縮合反応が報告されている⁴⁶⁾⁻⁴⁹⁾. その中でカルボニル化合物と methylamine との反応による *N*-methyl-alkyl amine の合成が, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 存在下行う事で効率よく進行し, 中間に生成する methylaminoalcoholatotitanium (IV) complex が反応のキー化合物であると述べている (Scheme 37).



著者の反応でもイミン合成時に Bhattacharyya の反応同様 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の添加により aminoalcoholatotitanium (IV) complex (65) の形成が可能となり、本中間体が後の段階を促進しているものと考えている。鎖状アルキルアルデヒドの反応では aminoalcoholatotitanium (IV) complex (65) によって 2 分子目のアルデヒドのアルドール反応を抑制し、結果として *N*-formyl-1-置換-TIQ (5) の収率向上につながったものと考えられる (Scheme 38)。また、環状アルキルアルデヒドとの反応ではイミンの安定性に寄与し、その後のホルミル化及び閉環反応を促進したものと推論した。



Scheme 38

3) NMR 測定による $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の効果の確認及び中間体の解析

以上のように $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ は、鎖状アルキルアルデヒドを用いた Modified Pictet-Spengler 反応においては副反応であるアルドール反応を抑制し、環状アルキルアルデヒドを用いた場合においてもホルミル化以降の工程において反応を促進している事が実験結果により示された。著者はこれらの反応機構の詳細及び中間体構造を確認する為、NMR 測定による確認を行った。即ち、a) phenethylamine (1) と *n*-propionaldehyde (2e) を直接 50°C, 1 時間反応して縮合、b) phenethylamine (1) と *n*-propionaldehyde (2e) を $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (1.2 mol eq) 存在下 50°C, 1 時間反応して縮合し、a) 及び b) の反応混合物を処理することなく各々を直接 CDCl_3 に溶解して NMR の測定を行った。その結果、a) 即ち $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を添加せずに反応した反応混合物では 3 種類以上の混合物と思われる複雑なシグナルパターンを示した。特徴的なのはオレフィン領域から芳香環領域に δ 5.76 (s), δ 5.79 (t, $J=8$ Hz), δ 7.50 (t, $J=4$ Hz), δ 7.70 (s) の 4 種類のオレフィン水素に帰属しうる水素が見られることである。各ピークの積分比は δ 5.76 + δ 5.79 (分離していないため) : δ 7.50 : δ 7.70 = 4 : 9 : 1 であった。一方、b) 即ち $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 存在下縮合した反応混合物では全体のシグナルパターンが a) よりも

シンプルであり、 δ 5.76 のシグナルは観測されずそれ以外の δ 5.79 (t, $J=8$ Hz), δ 7.50 (t, $J=4$ Hz), δ 7.70 (s) の 3 種類のシグナルが観測された。その積分比は δ 5.79 : δ 7.50 : δ 7.70 = 1 : 5 : 1 であった。ここで **1** と **2e** との縮合とその後に生じるアルドール反応により生成する可能性のある化合物を考えると下記の 6 種となる (Figure 4)。芳香環水素以外でオレフィン領域以降の低磁場に観察されると予測される水素を H^A-H^J で示した。カップリングパターン及びケミカルシフト及び積分値から上記 a) の 4 種のシグナルを帰属すると δ 7.50 (t, $J=4$ Hz) はイミン構造 (**3**) の H^A 水素であり、 δ 5.79 (t, $J=8$ Hz) 及び δ 7.70 (s) はイミン構造 (**15**) の H^F 水素及び H^E 水素と推測される。また δ 5.76 (s) はエナミノアルコール構造 (**15''**) の H^J 水素と考えられる。これらの化合物の存在比はその積分値よりイミン構造 (**3**) : イミン構造 (**15**) : エナミノアルコール構造 (**15''**) = 9 : 1 : 3 となり目的のイミン構造に対してアルドール縮合型構造が 9 : 4 の比率で生成したと考えられる。一方で、b) の $Ti(O-iPr)_4$ 存在下での反応では δ 5.76 のシグナルが見られないことからエナミノアルコール構造 (**15''**) は存在せず、イミン構造 (**3**) とイミン構造 (**15**) の混合物で存在し、存在比を積分比より算出するとイミン構造 (**3**) : イミン構造 (**15**) = 5 : 1 となりアルドール縮合が明らかに抑制されている事が確認された。更に、上記と同一の反応混合物を CD_3OD に溶解しての解析も同様の結果となった。また、NMR による反応解析からは著者が中間に形成していると考えている aminoalcoholatitanium (IV) complex 構造の確認は出来なかった。

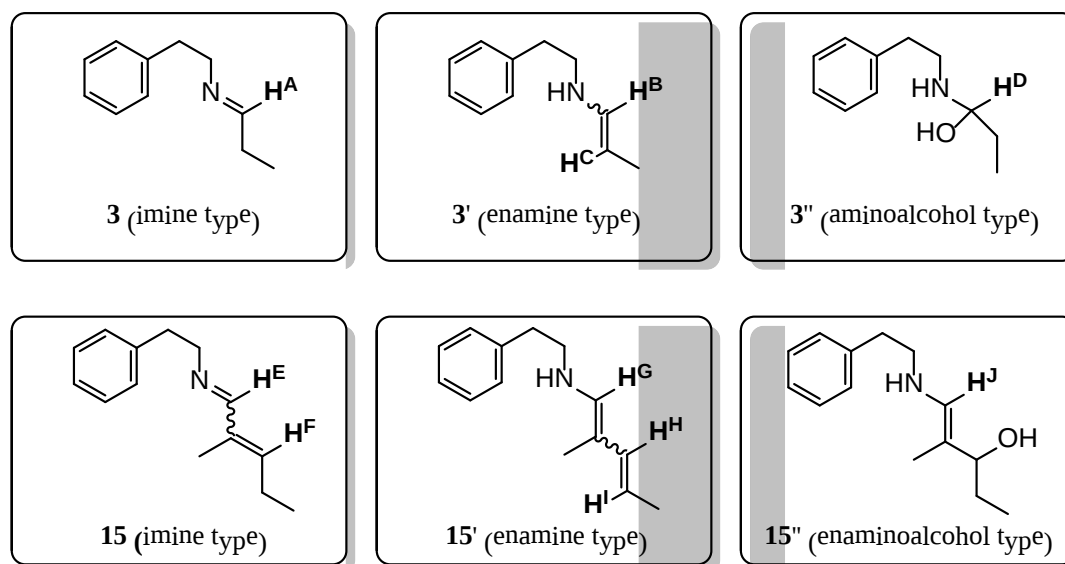


Figure 4

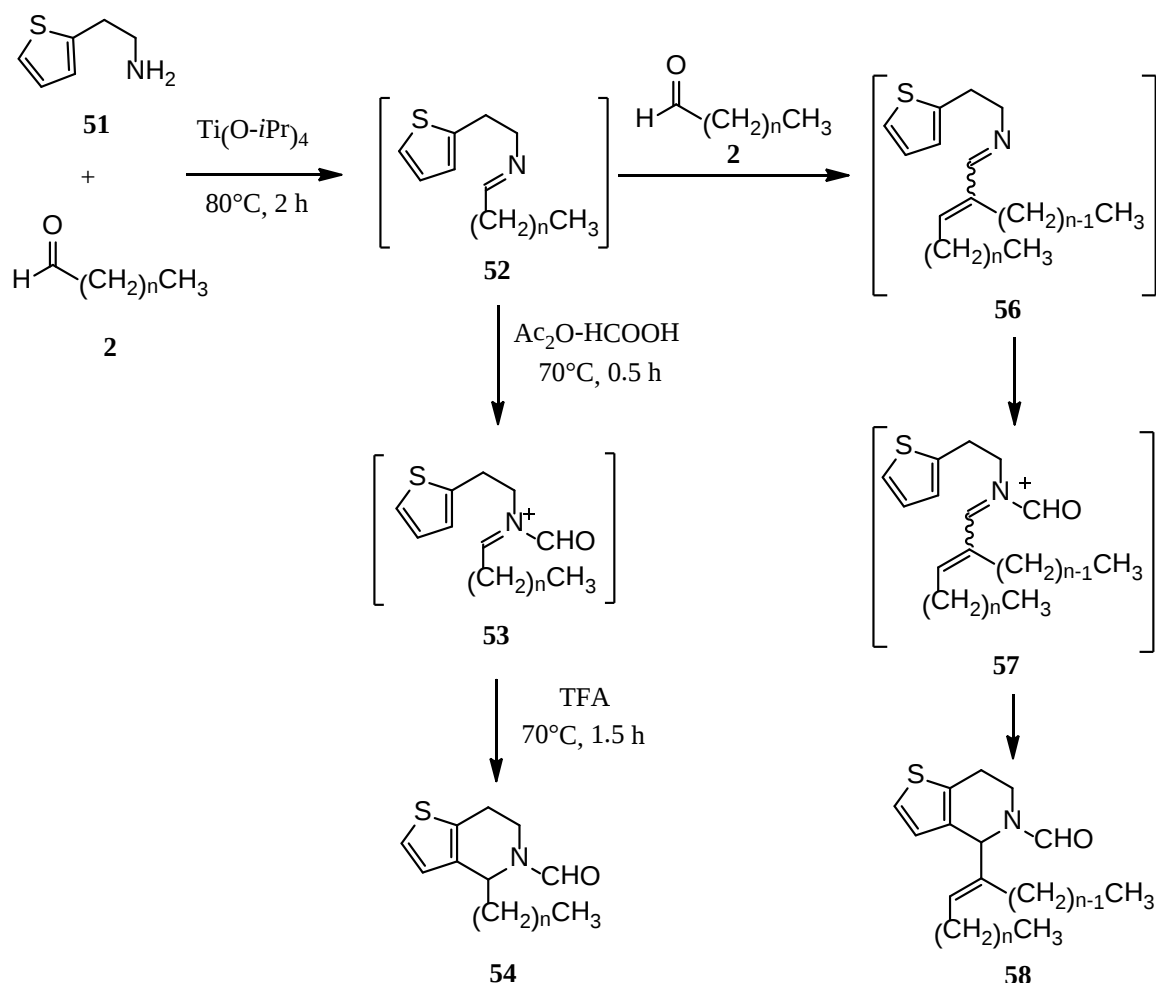
更に確認の為 **1** と **2e** を縮合後 mixed anhydride (30 mol eq) によるホルミル化を行い同様に NMR 測定を行った。しかし、ホルミル化後の反応物を直接重溶媒に溶解して NMR 測定を行った際には、 $CDCl_3$, CD_3OD 共に当然の事であるがギ酸及び無水酢酸由来のピー

ク強度が非常に強く、他のピークは殆ど観測されなかった。また、本反応混合物を減圧留去した後 CDCl_3 及び CD_3OD を用いて NMR 測定を実施したが、いずれも複雑な NMR チャートとなり解析を行う事は出来なかった。

以上、NMR 解析による反応解析からは aminoalcoholatitanium (IV) complex 構造の存在を確認することはできなかった。また反応混合物を重溶媒に溶解しているため、反応を正確に反映しているかどうかには疑問が残る。しかし、NMR 測定による中間体解析及び実験結果からは $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ によって明らかにアルドール反応が抑制されていることが判明した。このように縮合時に $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を添加する手法は有用な手法であると言える。

第2節 TTP 類合成における $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の影響

これまでに述べてきたように、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ はその反応機構の詳細は不明であるがイミノ化反応を促進し、副反応のアルドール縮合の抑制に寄与している事を明らかにした。著者は更に *N*-formyl-4-置換-TTP 類合成においても同様に $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の効果を検証した。



Scheme 39

Table 28 Effect of Ti(O-*i*Pr)₄ on the synthesis of *N*-formyl-4-alkyl-TTPs

Entry	Aldehyde			Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	Yield	
					54	58
1	2e	n= 1	<i>n</i> -propionaldehyde	0.0 mol eq	5%	12%
2				1.2 mol eq	12%	31%
3	2f	n= 2	<i>n</i> -butyraldehyde	0.0 mol eq	17%	37%
4				1.2 mol eq	53%	14%
3	2g	n= 3	<i>n</i> -pentanal	0.0 mol eq	23%	28%
4				1.2 mol eq	56%	13%
5	2h	n= 4	<i>n</i> -hexanal	0.0 mol eq	21%	31%
6				1.2 mol eq	49%	14%
7	2i	n= 5	<i>n</i> -heptanal	0.0 mol eq	12%	34%
8				1.2 mol eq	56%	12%

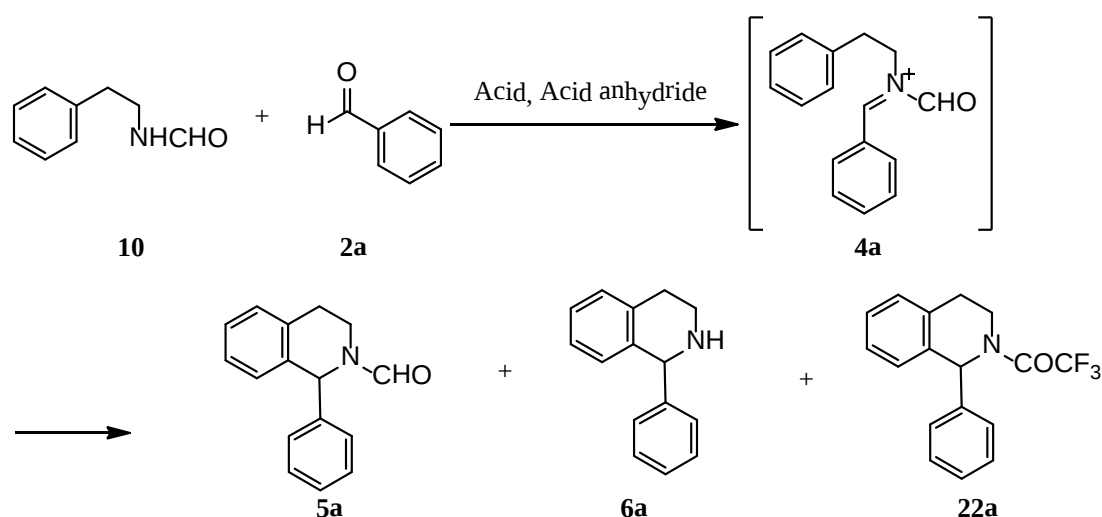
51 及び直鎖アルキルアルデヒドとの反応を Ti(O-*i*Pr)₄ 添加量を 0.0 mol eq 及び 1.2 mol eq として反応を比較した. **51** (1.0 mol eq) 及び *n*-propionaldehyde (**2e**) (1.0 mol eq) を imine (**36e**) とした後, mixed anhydride (25 mol eq) により *N*-ホルミル化し, TFA (25 mol eq) により閉環反応を実施した. しかし, *N*-formyl-4-ethyl-TTP (**54e**) は収率 5%でしか得られず, *N*-formyl-4-alkenyl-TTP (**58e**) が収率 12%で生成した. 一方, 同様の反応を Ti(O-*i*Pr)₄ 1.2 mol eq 存在下で実施したところ, **54e** が収率 12%で得られ, **58e** が収率 31%で得られた. この様に, 副反応による *N*-formyl-4-alkenyl-TTP (**58e**) の収率も向上してしまうものの, Ti(O-*i*Pr)₄ 存在下反応を行う事で目的の *N*-formyl-4-ethyl-TTP (**54e**) の収率が向上する事が明らかとなった. 更に, 炭素数の多い直鎖アルキルアルデヒドと順次反応を行いその結果を Table 28 にまとめた. **1** と *n*-butyraldehyde (**2f**), *n*-pentanal (**2g**), *n*-hexanal (**2h**), *n*-heptanal (**2i**) との反応を Ti(O-*i*Pr)₄ を 1.2 mol eq 加えて行くと *N*-formyl-4-alkyl-TTP (**54f-i**) が 49%-56%で得られ, *N*-formyl-4-alkenyl-TTP (**58f-i**) が 12%-14%副生する. しかし, この反応を Ti(O-*i*Pr)₄ の添加なしで行うと **54** と **58** の生成比率は逆転し, むしろ **58** が主生成物として得られるようになった. また, **54** 以外に得られる生成物が TIQ 合成時には未閉環体であるジエン体であったが TTP 合成時では閉環体である *N*-formyl-4-alkenyl-TTP (**58**) となっているがこの理由は次のように説明できる. 即ち, thiophene 環は benzene 環と比較して電子密度が高く, そのため **52** にもう 1 分子のアルデヒドが縮合して生成した中間体 (**56**) の *N*-ホルミル化及び酸閉環反応がジエン体に異性化する前に進行したものと考えられる. また, 電子密度の高さが 4 位置換基がある程度大きくなった場合でもその立体障害の影響を凌駕して閉環反応を進行させたことも原因と考えられる.

第5章 *N*-Arylalkyl formamide を出発物質とした Modified Pictet-Spengler 反応

第1節 *N*-Phenethylformamide を出発物質とした TIQ 類の合成

これまでに、2-arylethylamine と各種カルボニル化合物との Pictet-Spengler 反応を用いた TIQ 類合成は、中間に acyliminium ion を経由する事で著しく閉環反応が促進され、比較的緩和な条件下で芳香環上に活性化基を持たない phenethylamine を用いた場合でも *N*-acyl-1-置換-TIQ 類を合成しうる手法の開発に成功した。更に、合成例のない phenethylamine と acetophenoene からの 1-methyl-1-phenyl-TIQ の合成にも成功している。また、この手法を thiophene 環をもつ 2-(thiophen-2-yl)ethylamine に適用し、4-置換-TTP 類や 4,4-ジ置換-TTP 類の合成にも有効であることを明らかにした。これまでに開発した手法では、アミンとカルボニル化合物によりイミンを生成し、更に *N*-ホルミル化を行い acyliminium ion を形成してきた。しかし、acyliminium ion の形成は *N*-arylalkyl formamide とカルボニル化合物との縮合でも可能と考えられる。一方、芳香環上が不活性な *N*-arylethyl formamide である *N*-phenethylformamide を用いた Pictet-Spengler 反応による、1-置換-TIQ 類合成の文献報告例はない。そこで Modified Pictet-Spengler 反応の適応を更に拡大する為、本章では 2-arylethylamine を *N*-ホルミル化した *N*-arylalkyl formamide を出発物質として用いた Modified Pictet-Spengler 反応を検討した。

出発物質 *N*-phenethylformamide (**10**) は **1** をギ酸エチルと加熱環流する事により定量的に得る事ができた。*N*-Arylethyl formamide を出発物質として用いた場合の問題点は、直接カルボニル化合物との反応で formyliminium ion (**4**) とするための縮合反応が困難となる可能性がある点、及びどの程度の酸性条件で閉環が進行するかという点である。尚、反応条件は **2a** を用いて検討した。**10** と **2a** の混合物を各種の酸性条件下で加熱した。その結果、濃塩酸及びギ酸中 **10** 及び **2a** を1週間加熱しても *N*-formyl-1-phenyl-TIQ (**5a**) の生成は認められず、**10** の加水分解のみが確認された。また、TFA 中で1週間加熱した後反応混合物の ¹H-NMR を測定したところ、僅かながら **5a** の生成が確認されたがその収率は満足いくものではなかった。本結果より反応に使用する酸は TFA が適当と考え、酸性度およびその他の条件を変更して反応を検討し、その結果を Table 29 にまとめた。



Scheme 40

Table 29 Synthesis of *N*-formyl-1-phenyl-TIQ from *N*-phenethylformamide and benzaldehyde

Entry	Condition						Yield		
	TFA	TFSA	Acid anhydride	Solvent	Temp.	Time	5a	6a	22a
1	20.0 mol eq	-	-	HCOOEt	reflux	48 h	-	-	-
2**	25.0 mol eq	-	-	benzene	reflux	18 h	-	-	-
3**	50.0 mol eq	-	-	toluene	reflux	1 week	-	-	-
4*	25.0 mol eq	-	-	-	reflux	48 h	trace	-	-
5	50.0 mol eq	-	TFAA 2.5 mol eq	-	reflux	1 week	trace	-	trace
6***	50.0 mol eq	-	TFAA 2.5 mol eq	-	reflux	1 week	trace	-	trace
7	2.5 mol eq	0.5 mol eq	TFAA 1.2 mol eq	-	reflux	21 h	trace	-	-
8	2.5 mol eq	0.5 mol eq	TFAA 1.2 mol eq	-	r.t.	1 week	trace	-	-
9	2.5 mol eq	2.5 mol eq	TFAA 1.2 mol eq	-	reflux	21 h	-	-	-
10	2.9 mol eq	0.1 mol eq	TFAA 1.2 mol eq	-	70°C	2 week	57%	7%	18%
11	2.8 mol eq	0.2 mol eq	TFAA 1.2 mol eq	-	70°C	2 week	58%	6%	23%
12	2.9 mol eq	0.1 mol eq	-	-	70°C	1 week	trace	trace	-
13	2.8 mol eq	0.2 mol eq	Ac ₂ O 1.2 mol eq	-	70°C	1 week	80%	-	-
14	2.8 mol eq	0.2 mol eq	Ac ₂ O 1.2 mol eq	-	70°C	21 h	84%	-	-
15	2.8 mol eq	0.2 mol eq	Ac ₂ O 1.2 mol eq	-	70°C	3 h	53%	-	-
16	1.0 mol eq	0.2 mol eq	Ac ₂ O 1.2 mol eq	-	70°C	1 week	21%	-	-
17	-	0.2 mol eq	Ac ₂ O 1.2 mol eq	CHCl ₃	70°C	21 h	-	-	-

* 反応系にモレキュラーシーブス添加

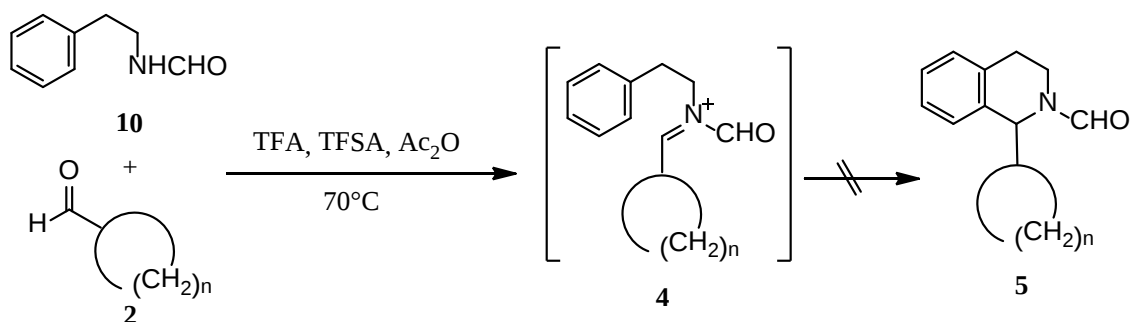
** Dean-Stark装置使用

*** 封管容器の中加圧反応

まず、ギ酸エチル、ベンゼン、トルエン等の溶媒を用いて TFA 存在下加熱還流したが、**5a** の生成は確認できなかった (Entry 1-3). 次いで反応系よりの脱水を目的としてモレキュラーシーブスを加え酸と加熱すると少量の **5a** が生成した (Entry 4). 本結果より脱水剤は効果的である可能性が高いと考え、脱水剤としては酸無水物を用いて検討することとした. これは、脱水縮合により生じた水は添加した酸無水物と反応し 2 分子の酸が生じる事を考

慮したためである。酸無水物として trifluoroacetic anhydride (TFAA) を反応系に加えると少量の **5a** 及び **22a** が生成した (Entry 5-6)。更に酸性度を高める目的で超強酸である trifluoromethanesulfonic acid (TFSA) を添加して反応を検討した。0.5 mol eq の TFSA を添加したところ少量の **5a** の生成が認められたが、TFSA の量を 2.5 mol eq に増量すると **5a** は全く得られなかった (Entry 7-9)。これは、TFSA によって生成物の分解が進行するためと考え、TFSA 量を 0.1 mol eq の触媒量とすると **5a** が収率 57% で得られ、同時に *N*-trifluoroacetyl-TIQ (**22a**) 及び脱 formyl-TIQ (**6a**) がそれぞれ収率 18% 及び 7% で副生した。このように比較的高収率で 1-phenyl-TIQ 類を得ることができたが *N*-trifluoroacetyl-TIQ (**22a**) が副生した。これを回避する目的で更に検討を行い、酸無水物の添加なしでは痕跡程度の TIQ しか得られなかったが (Entry 12)、最終的に酸無水物としては無水酢酸を用い、TFA 2.8 mol eq, TFSA 0.2 mol eq の条件で、70°C, 21 時間加熱すると **5a** の収率は 84% となった (Entry 14)。なお、反応時間を 21 時間以上に延長しても **5a** の収率は改善されず、反応時間の短縮は収率の低下を招いた。更に、TFA の減量によっても収率は低下し、TFSA のみの条件下では *N*-formyl-TIQ 類が得られない事も明らかとなった。

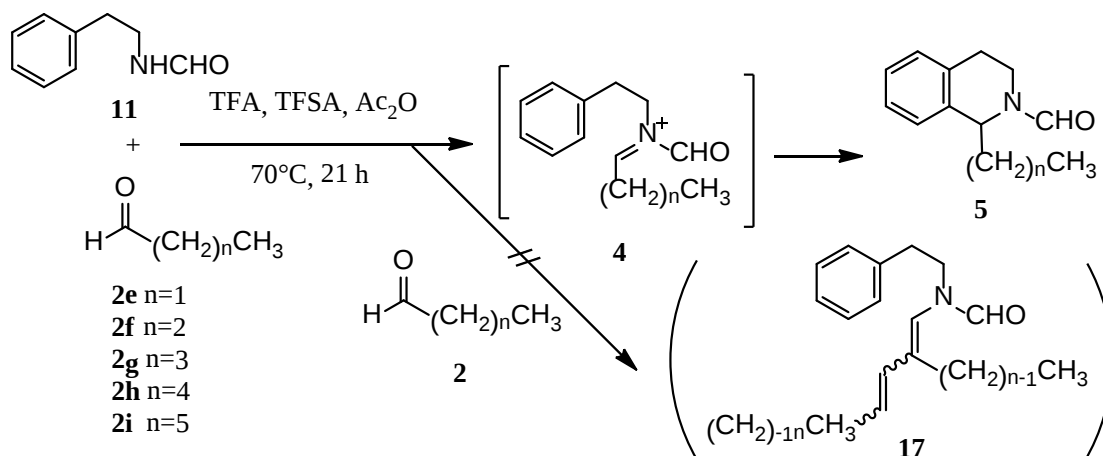
以上、**10** を用いた反応条件を決定した為、さらにこの条件下での各種アルデヒド類との反応を行った。これまでの one pot による手法により比較的高収率で対応する *N*-formyl-1-置換-TIQ を与えた環状アルキルアルデヒド： cyclohexanecarboxaldehyde (**2b**), cyclopentanecarboxaldehyde (**2c**), cyclopropanecarboxaldehyde (**2d**) との反応を行った。**10** と **2b** を上記条件下反応し反応混合物の ¹H-NMR を測定したところ、ほとんどが原料 **10** のシグナルで目的物 *N*-formyl-TIQ (**5b**) に特徴的な 1 位水素のシグナル (δ 4.15 及び δ 5.14) が認められず、**5b** の生成は確認できなかった。反応時間を延長しても (1 週間) 同様に **5b** の生成は確認されず、**2c** 及び **2d** との反応も同様に目的の **5c** 及び **5d** の生成を確認することは出来なかった。このように環状アルキルアルデヒドとの反応では予想に反して *N*-formyl-1-置換-TIQ (**5**) を得ることはできなかった。



Scheme 41

次いで直鎖アルキルアルデヒド類との反応を行った。

10 と *n*-propionaldehyde (**2e**), *n*-butyraldehyde (**2f**), *n*-pentanal (**2g**), *n*-hexanal (**2h**), *n*-heptanal (**2i**) をそれぞれ TFA (2.8 mol eq), TFSA (0.2 mol eq), 及び Ac₂O (1.2 mol eq) の条件下 70°C, 21 時間加熱した。その結果 46-98%の収率で目的の *N*-formyl-1-alkyl-TIQ (**5**) を得ることができた。特に *n*-butyraldehyde (**2f**) との反応ではほぼ定量的に *N*-formyl-1-propyl-TIQ (**5f**) が生成した。



Scheme 42

Table 30 Synthesis of *N*-formyl-1-alkyl-TIQs from *N*-phenethylformamide and alkyl aldehyde

Table S3. Synthesis of 17: Entry, 2, R, Condition, TFA, TFSA, Ac ₂ O, Yield, 5, 17							
Entry	2		Condition			Yield	
	R	TFA	TFSA	Ac ₂ O	5	17	
1	2e	ethyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	42%	-
2	2f	<i>n</i> -propyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	98%	-
3	2g	<i>n</i> -butyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	73%	-
4	2h	<i>n</i> -pentyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	55%	-
5	2i	<i>n</i> -hexyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	56%	-

ここで特筆すべき点は phenethylamine (**1**) からアルデヒドとの縮合によるイミン生成, *N*-ホルミル化, TFA による酸閉環の手法で見られた, 原料アルデヒドの 2 分子アルドール縮合により生成したとみられる未閉環 diene (**17**) の副生が全く見られなかったことである。この事実はジエン体が中間体イミンにさらにもう 1 分子のアルデヒドが縮合しその後エナミン体へ異性化, 安定化したことを示唆している。**10** とアルデヒド類との反応では直接 formyliminium ion (**4**) を形成するため, 次のもう 1 分子のアルデヒドの接近がその立体障害のため阻害され, 結果として *N*-formyl-TIQ の合成が促進されたものであろう。

さらに paraformaldehyde (**2m**) 及び paraldehyde (**2n**) を用いて *N*-formyl-TIQ (**5m**) 及び *N*-formyl-1-methyl-TIQ (**5n**) の合成を行った。

10 及び paraformaldehyde (**2m**) を TFA, TFSA, Ac₂O を用いて benzaldehyde により最適化した条件で反応を行い, 収率 47%で **5m** を得ることに成功した。一方, paraldehyde (**2n**) と

の反応においては benzaldehyde により最適化した反応条件では収率 16%でしか **5n** が得られず，収率面で満足な結果が得られなかった．反応時間を 0.5 時間に短縮すると若干の収率向上が認められ，TFSA 存在下では反応条件が過酷すぎる可能性もあると考えた．そこで TFA (50.0 mol eq) 及び Ac₂O (5.0 mol eq) 存在下 70℃，1 週間の反応とする事で収率を 46%とすることができた．

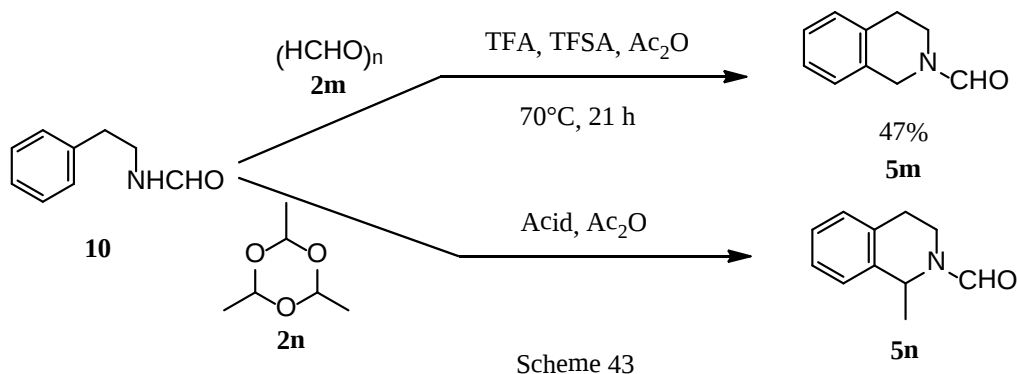


Table 31 Synthesis of *N*-formyl-1-methyl-TIQ from *N*-phenethylformamide and paraldehyde

Entry	Condition						Yield 5n
	TFA	TFSA	MsOH	Ac ₂ O	Temp.	Time	
1	2.8 mol eq	0.2 mol eq	-	1.2 mol eq	70 °C	21.0 h	16% *
2	2.8 mol eq	0.2 mol eq	-	1.2 mol eq	70 °C	0.5 h	20% *
3	2.9 mol eq	0.1 mol eq	-	1.2 mol eq	r.t.	1.0 week	trace
4	2.9 mol eq	0.1 mol eq	-	1.2 mol eq	70 °C	4.0 h	13% *
5	50.0 mol eq	-	-	5.0 mol eq	70 °C	1.0 week	46%
6	-	-	3.0 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	3.0 h	trace
7	2.8 mol eq	-	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21.0 h	13% *
8	2.8 mol eq	-	0.2 mol eq	1.2 mol eq	r.t.	1.0 week	trace

* NMR Yield

このように *N*-phenethylformamide (**10**) を用いた Modified Pictet-Spengler 反応では環状アルキルアルデヒドを用いた場合には目的の *N*-formyl-TIQ 類が得られなかったが，その他のアルデヒドを用いた場合には効率よく *N*-formyl-TIQ 類が生成する事を明らかにした．そこで，**10** を用いた *N*-formyl-1-benzyl-TIQ (**5l**) 合成を検討した．

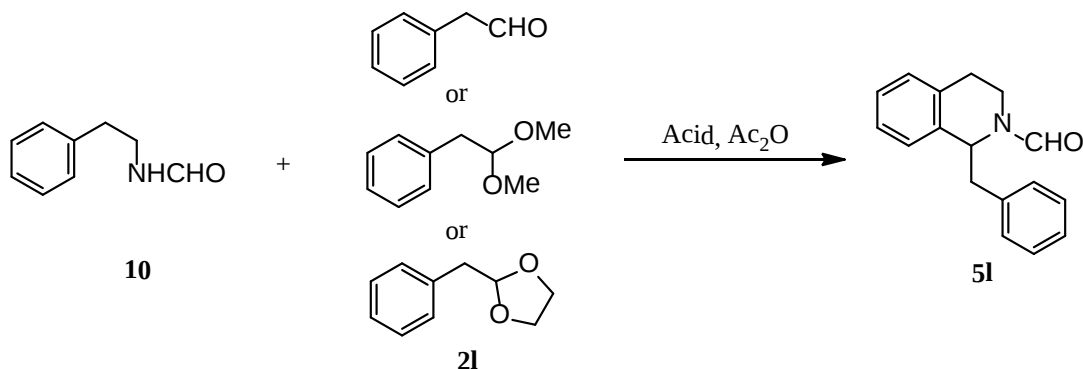


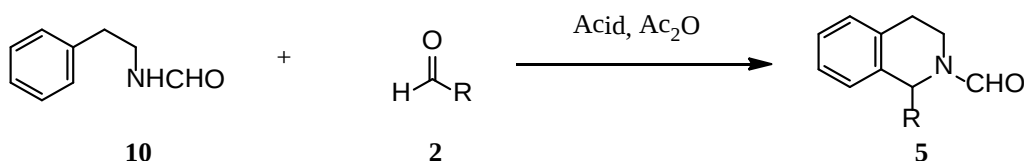
Table 32 Synthesis *N*-formyl-1-benzyl-TIQ from *N*-phenethylformamide

Entry	Condition					Yield	
	TFA	TFSA	Ac ₂ O	Temp.	Time	5l	
1	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	trace	
2	50.0 mol eq	-	5.0 mol eq	70 °C	1 week	trace	

10 と phenylacetaldehyde (**2l**) との反応を benzaldehyde により最適化した条件下実施したところ、僅かではあるが *N*-formyl-1-benzyl-TIQ (**5l**) の生成が確認された。生成が僅かであった原因として本反応条件下では生成と同時に分解が進行したものと考えより緩和な条件で反応を行った。しかし、*N*-formyl-1-methyl-TIQ 合成時には中程度で目的物が得られた TFSA を加えない条件下での反応も行ったが収率は向上しなかった。

また **10** と phenylacetaldehyde の acetal 誘導体 phenylacetaldehyde dimethyl acetal, 2-benzyl-1,3-dioxolane を用いての反応では **5l** の生成は確認されなかった。

上記までの検討により *N*-phenethylformamide (**10**) を用いた Modified Pictet-Spengler においても目的とする *N*-formyl-1-置換-TIQ 類が得られる事を明らかにしたので、その結果を Table 33 にまとめた。



Scheme 45

Table 33 Synthesis of *N*-formyl-1-substituted-TIQs from *N*-phenethylformamide and aldehyde

Entry	2	R	Condition					Yield
			TFA	TFSA	Ac ₂ O	Temp.	Time	5
1	2a	phenyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	84%
2	2b	<i>c</i> -hexyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	-
3	2c	<i>c</i> -pentyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	-
4	2d	<i>c</i> -propyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	-
5	2e	ethyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	42%
6	2f	<i>n</i> -propyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	98%
7	2g	<i>n</i> -butyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	73%
8	2h	<i>n</i> -pentyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	55%
9	2i	<i>n</i> -hexyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	56%
10	2l	benzyl	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	trace
11	2m	H	2.8 mol eq	0.2 mol eq	1.2 mol eq	70 °C	21 h	47%
12	2n	methyl	50.0 mol eq	-	5.0 mol eq	70 °C	1 week	46%

上記の様に *N*-phenethylformamide (**10**) を用いた Modified Pictet-Spengler では環状アルキルアルデヒドを用いた場合には目的の *N*-formyl-1-cycloalkyl-TIQ が得られなかった(Entry

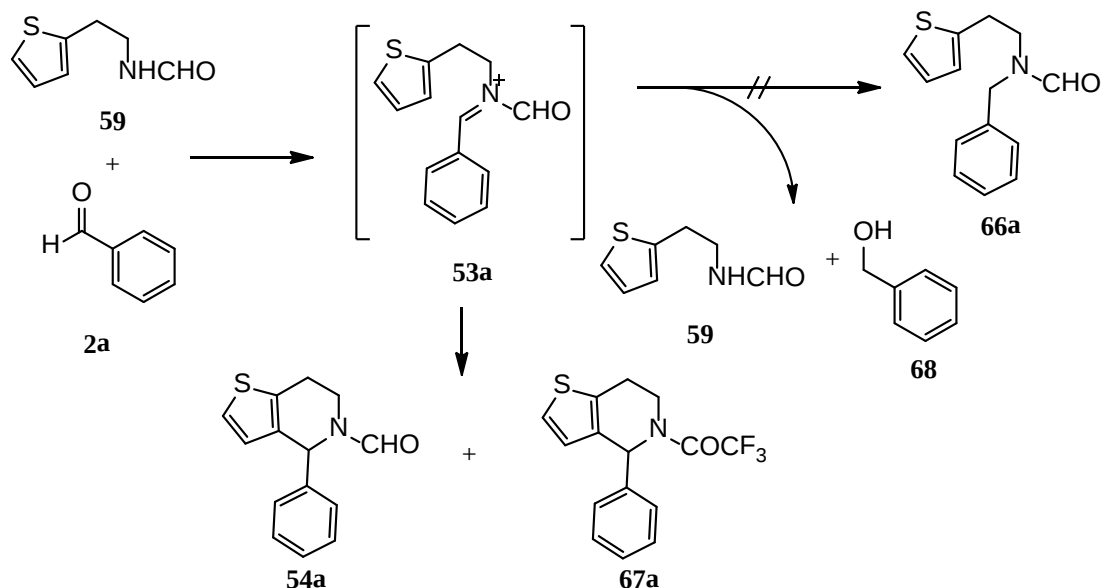
2-4). これは **10** と環状アルキルアルデヒドとの縮合そのものが立体障害により阻害されたためと推論される. また phenylacetaldehyde を用いた場合においても痕跡程度の閉環体を確認したのみに留まった. しかし, その他のアルデヒドを用いた系では収率 42%-98%で目的の *N*-formyl-1-置換-TIQ 類が得られた. 特に直鎖アルキルアルデヒドとの反応においては意外な事に $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を加えない場合にもジエン体の副生は認められず, 文献報告例のない *N*-phenethylformamide を用いた Pictet-Spengler 反応による *N*-formyl-1-置換-TIQ 類の合成に成功した.

第2節 *N*-(2-(Thiophen-2-yl)ethyl)formamide を出発物質とした TTP 類の合成

以上 *N*-phenethylformamide (**10**) を出発物質とした Modified Pictet-Spengler 反応においても目的とする *N*-formyl-1-置換-TIQ 類が合成できることが明らかとなった. 特筆すべきは, phenethylamine からの one pot 法において, 直鎖アルキルアルデヒドとの反応時に大過剰の試薬を用いた場合を除いて副生していたジエン体が, *N*-phenethylformamide (**10**) からの反応では試薬の量を減少させても縮合剤の $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の添加なしの反応においても副生せず, 効率よく目的の *N*-formyl-1-alkyl-TIQ 類が得られた事である. そこで *N*-formyl-TTP 類合成においても本手法が適用可能か検討した. 尚, 原料となる *N*-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)formamide (**59**) は 2-(thiophen-2-yl)ethylamine (**51**) をギ酸エチル (2.5 mol eq) と処理して合成した.

まず初めに **59** 及び **2a** の反応を検討した. **59** と **2a** を 70°C, 1 時間加熱した後, TFA (10.0 mol eq), HCOOH (10.0 mol eq) 及び Ac_2O (10.0 mol eq) を添加し 70°C, 1 時間加熱したが, 目的とする *N*-formyl-4-phenyl-TTP (**54a**) は確認されなかった. 続いて, 縮合剤として $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 存在下 **59** 及び **2a** を 80°C, 2 時間加熱した後 TFA を加えて 70°C, 2 時間加熱したが **54a** は認められなかった. そこで **59** と **2a** の縮合で formyliminium ion (**53a**) が生成しているのかどうかを確認した. 即ち, **59** 及び **2a** を 70°C, 2 時間加熱した後 NaBH_4 を加えて室温で 1 時間攪拌したが, 目的とする *N*-benzyl-*N*-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)formamide (**66a**) は得られず原料 *N*-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)formamide (**59**) の回収と同時に, benzaldehyde の還元体である benzylalcohol (**68a**) が得られた. 以上の結果より **59** 及び **2a** のみでは formyliminium ion は生成していないことは明らかである. *N*-Phenethylformamide (**10**) とアルデヒド類との反応では直接 **10** と **2a** を酸性条件で処理している. そこで **10** 同様, 縮合と閉環が同時に進行する系を検討する事とした.

59 は 10 と比較して芳香環上が電子過剰状態であり, 53a が形成されれば続く閉環反応は TIQ 類への閉環と比較して容易に進行すると推測される. そこで, より緩和な条件である TFA (1.0 mol eq) 存在下ベンゼン中で加熱還流したが 54a の生成は認められず, TFA を増加しても同一の結果となった. 一方, トルエン中加熱還流すると僅かではあるが 54a の生成が認められた. 本反応においても酸無水物が必要となる可能性があると考え, 反応温度を室温とする以外は *N*-formyl-TIQ 類の合成時と同一の反応条件下で反応を行ったが, 痕跡程度の 54a の生成が認められるに留まった. また, TFA (3.0 mol eq) 及び TFSA (1.2 mol eq) 中で反応する事により *N*-trifluoroacetyl-4-phenyl-TTP (67a) が収率 18%で得られ, TFA (25.0 mol eq), HCOOH (25.0 mol eq) 及び Ac₂O (25.0 mol eq) 中で反応を行う事で, 目的の 54a が収率 12%で得られた.



Scheme 46

Table 34 Synthesis of *N*-formyl-4-phenyl-TTP from *N*-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)formamide and benzaldehyde

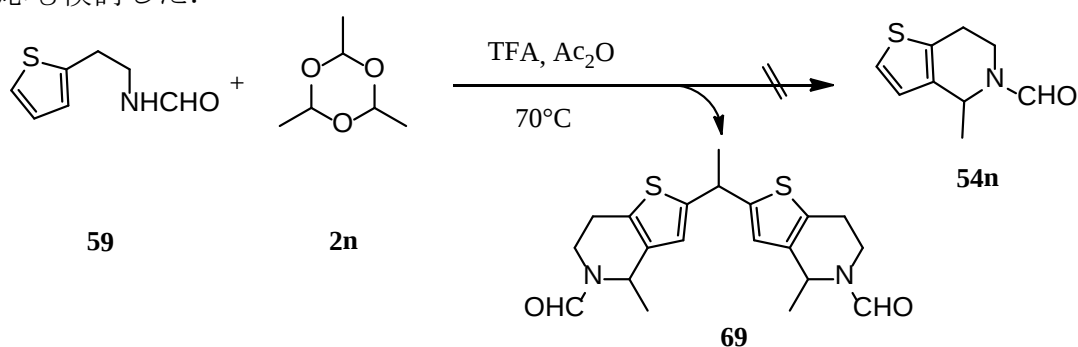
Entry	Condition 1			Condition 2				Yield	
	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	Temp.	Time	TFA	Solvent	Temp.	Time	54a	67a
1	-	70 °C	1 h	10.0 mol eq *	-	70 °C	1 h	-	-
2	1.5 mol eq	80 °C	2 h	8.9 mol eq	-	70 °C	2 h	-	-
3	1.5 mol eq	80 °C	3 h	10.0 mol eq	toluene	70 °C	19 h	-	-
4	-	-	-	1.0 mol eq	benzene	reflux	2 h	-	-
5	-	-	-	5.0 mol eq	benzene	reflux	2 h	-	-
6	-	-	-	20.0 mol eq	toluene	reflux	21 h	trace	-
7	-	-	-	30.0 mol eq	-	70 °C	2 h	-	-
8	-	-	-	2.8 mol eq **	-	r.t.	21 h	trace	-
9	-	-	-	3.0 mol eq ***	-	70 °C	3 h	-	18%
10	-	-	-	25.0 mol eq ****	-	70 °C	3 h	12%	-

* Add HCOOH 10.0 mol eq and Ac₂O 10.0 mol eq, ** Add TFSA 0.2 mol eq and Ac₂O 10.0 mol eq,

*** Add TFSA 1.2 mol eq, **** Add HCOOH 25.0 mol eq and Ac₂O 25.0 mol eq,

以上の結果より、*N*-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)formamide (**59**) と benzaldehyde (**2a**) との反応では目的の *N*-formyl-4-phenyl-TTP (**54a**) は得られたもののその収率は低いものであった。酸性条件をさらに厳しくしても生成収率は改善されず却って生成物の分解のみ進行した。これは thiophene 環が電子過剰系の芳香環である為より緩和な条件で反応が進行するものの、一方で thiophene 環が酸に不安定な為に、閉環反応が分解との競合反応となったものと考えている。

以上のように **2a** との反応では満足な結果が得られなかったが、アルキルアルデヒドとの反応も検討した。



Scheme 47

Table 35 Synthesis of *N*-formyl-4-methyl-TTP from *N*-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)formamide

Entry	Condition			Yield	
	TFA	Ac ₂ O	Time	54n	69
1	50.0 mol eq	5.0 mol eq	18 h	-	-
2	10.0 mol eq	1.2 mol eq	15 h	-	88%

59 及び paraldehyde (**2n**) を TFA (50.0 mol eq) 及び Ac₂O (5.0 mol eq) 中で 70°C, 18 時間反応したが目的とする *N*-formyl-4-methyl-TTP (**54n**) は得られなかった。しかし、TFA の量を 10.0 mol eq とし Ac₂O (1.2 mol eq) 存在下 **59** 及び **2n** を 70°C, 15 時間で反応を行ったところ **54n** は得られなかったが、**54n** の 2 分子が thiophene 環の 2 位で paraldehyde 由来と考えられる ethyl 基に結合した TTP ダイマー (**69**) が収率 88%で得られた。これは *N*-formyl-4-methyl-TIQ が得られた場合と異なり TTP 合成においては thiophene 環の S 原子により芳香環の 2 位が活性化されており、paraldehyde から過剰に生成する acetaldehyde を介して結合し TTP ダイマーが生成したものと予想される。

また **59** と *n*-butyraldehyde (**2f**) を TFA (2.9 mol eq), TFSA (0.1 mol eq) 及び Ac₂O (1.2 mol eq) で 21 時間加熱したところ目的とした *N*-formyl-4-*n*-propyl-TTP (**54f**) が収率 11%で得られた。この場合酸性度が強すぎるのではないかと考え、TFSA を加えず TFA (3.0 mol eq) 及び Ac₂O (1.2 mol eq) 存在下 21 時間加熱したが TTP の収率は 13%で改善されなかった。更

に反応条件緩和にし **59** と **2f** を TFA (3.0 mol eq) 及び Ac₂O (1.2 mol eq) 中室温で 21 時間反応したが、TTP の収率は 3%と低下した。

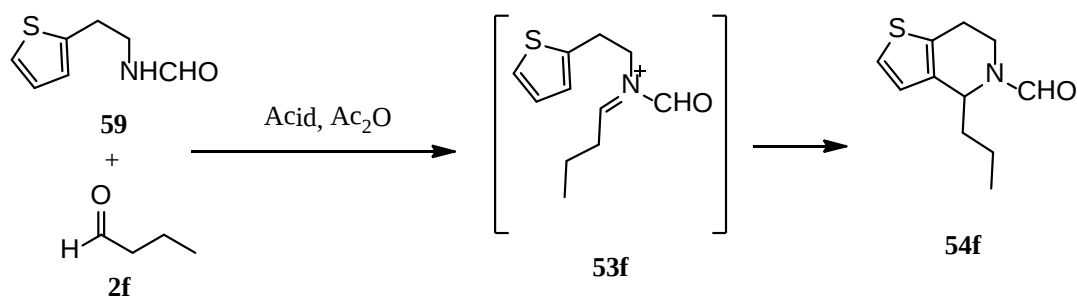


Table 36 Synthesis of *N*-formyl-4-propyl-TTP from *N*-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)formamide

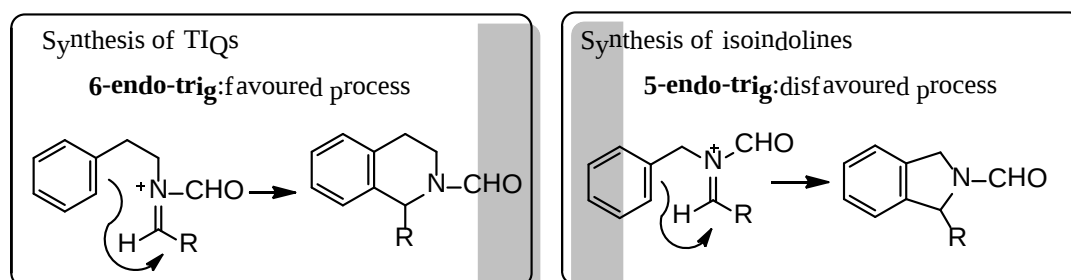
Entry	Condition					Yield
	TFA	TSFA	Ac ₂ O	Temp.	Time	54
1	2.9 moleq	0.1 moleq	1.2 moleq	70 °C	21 h	11%
2	3.0 moleq	-	1.2 moleq	70 °C	21 h	13%
3	3.0 moleq	-	1.2 moleq	r.t.	21 h	3%

以上の様に、*N*-arylethyl formamide を用いた Modified Pictet-Spengler 反応において、*N*-phenethylformamide (**10**) を出発原料とした *N*-formyl-1-置換-TIQ 合成に関し、環状アルキルアルデヒドには適用できないもののそれ以外のアルデヒド類では中程度から高収率で対応する *N*-formyl-1-置換-TIQ を得られる事が明らかとなった。特に、phenethylamine そのものを用いた手法ではアルドール反応による副生成物が問題となる直鎖アルキルアルデヒドとの反応に関しては、副生成物の生成を抑制したうえで高収率で目的とする *N*-formyl-1-置換-TIQ 類が得られる事を明らかにした。一方で、*N*-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)formamide (**59**) を原料とした *N*-formyl-TTP 合成においては、いずれのアルデヒドを用いた場合も TTP は合成できるもののその収率は満足できるものではなかった。このように TIQ 合成及び TTP 合成に大きな差が生じたのは、用いる *N*-arylethyl formamide の芳香環の反応系での安定性が大きく関与しているものと考えられる。以上、基質選択性の問題は残るものの、Modified Pictet-Spengler 反応により文献報告例のない *N*-arylethyl formamide を用いた TIQ 類及び TTP 類の合成法開発に成功した。

第6章 Pictet-Spengler 反応を用いた 1-置換-isoindoline 類の合成

第1節 1-Phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline の合成

ここまで、Modified Pictet-Spengler 反応を用いて、短時間かつ高収率で *N*-acyl-1-置換-TIQ 類及び *N*-acyl-1,1-ジ置換-TIQ 類を合成する手法、更に本手法を 2-(thiophen-2-yl)ethylamine (51) に応用し *N*-acyl-4-置換-TTP 類及び *N*-acyl-4,4-ジ置換-TTP 類を合成する手法を開発した。更に本反応を合成の報告例そのものが少なく、かつ Pictet-Spengler 反応による報告のない、6 員環-5 員環縮合複素環である isoindoline 類の合成に応用することとした。Baldwin らは環化反応における立体電子的要求を一般化して述べている⁵⁰⁾⁻⁵²⁾。これは Baldwin 則として知られているものであるが、この Baldwin 則によると TIQ 類及び TTP 類へのイミンからの環化反応は 6-endo-trig 系となり、これは反応が進行しやすい系とされているのに対し、isoindoline 類へのイミンからの環化は 5-endo-trig 系となり、これは環化反応が困難な系となる (Scheme 49)。著者はこの点を踏まえて反応条件の検討を行った。

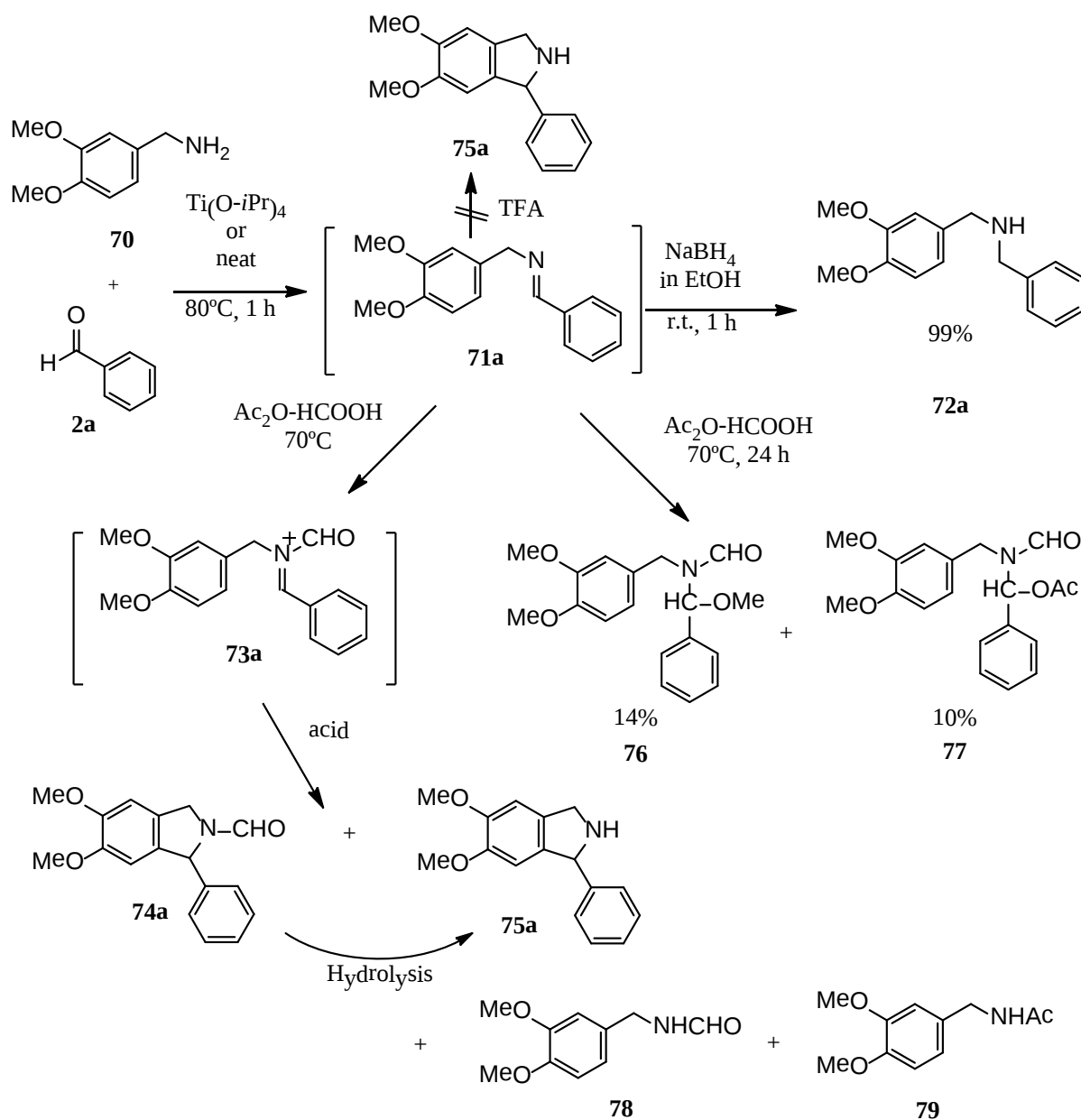


Scheme 49

著者はまず、arylmethylamine の芳香環が methoxy 基により活性化され反応が進行しやすいと考えられる、3,4-dimethoxybenzylamine (70) と benzaldehyde (2a) との反応から検討を行った (Scheme 50)。

始めに、3,4-dimethoxybenzylamine (70) と benzaldehyde (2a) からのイミンの生成を確認した。即ち、70 及び 2a を $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 存在下 80°C 、1 時間加熱攪拌した後、 NaBH_4 にて還元し、72a をほぼ定量的に得た。

72a は、 ^1H -NMR で δ 6.82 (1H, d, $J=8$ Hz, C5-H), δ 6.86 (1H, dd, $J=8$ Hz, 2 Hz, C6-H), δ 6.90 (1H, d, $J=2$ Hz, C2-H) と δ 7.22- δ 7.34 (5H, m, -Ph) に 2 種類の芳香環水素のシグナルを観測し、 δ 3.75 及び δ 3.85 に計 4 水素分のメチレン水素のシグナルを認め、マススペクトルにおいても相当する分子量 m/z 257 (M^+) を観測したことによりその構造を決定した。



Scheme 50
Table 37 Synthesis of 1-phenyl-isoindoline using Modified Pictet-Spengler Reaction

Entry	Imination	Formylation	Cyclization			Yield	
	Media	Time	Acid	Temp.	Time	74a	75a
1	$\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$	2 h	TFA	70°C	3h	12	-
2	$\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$	2 h	TFA	70°C	18 h	11	-
3	$\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$	2 h	TFA	90°C	3 h	16	-
4	$\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$	1 h	TFA	90°C	3 h	18	-
5	$\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$	1 h	TFSA	90°C	3 h	trace	-
6 *	$\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$	1 h	TFA	90°C	3 h	58	30
7 *	neat	1 h	TFA	80°C	3 h	65	-

* Mixed anhydrideを減圧下留去した後閉環反応

このようにイミンはほぼ定量的に生成していることが確認できたので、次いで *N*-ホルミル化、閉環反応までを phenethylamine を用いた TIQ 合成時と同様の手法を用いて行った。

即ち, 前述のように **71a** を調整しこれを単離することなく mixed anhydride を加えて 70°C, 2 時間加熱し formyliminium ion (**73a**) とし, 更に TFA にて 70°C, 3 時間加熱したところ目的とする *N*-formyl-1-phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline (**74a**) を 12% の低収率ながら得る事が出来た. この時, 出発物質 (**70**) が *N*-ホルミル化された **78** 及び *N*-アセチル化された **79** が副生した.

74a は $^1\text{H-NMR}$ で δ 3.78, δ 3.79 及び δ 3.90, δ 3.91 に, それぞれ total 3 水素分の methoxy 基に由来するシグナルを示し, δ 5.98, δ 6.18 に 1 水素分の C1 水素に帰属しうるシグナルを観測した. また, δ 6.46, δ 6.57 (each s) と δ 6.82, δ 6.85 (each s) にそれぞれ total 1 水素分の芳香環上水素のシグナルと, 新たに導入された 5 水素分の芳香族水素 (δ 7.20- δ 7.40) が見られた. 更に, マススペクトルにおいても相当する分子量 m/z 283 (M^+) を観測したことによりその構造を決定した.

このように, 低収率ではあるが *N*-formyl-1-phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline (**74a**) が得られたことから, 更に反応条件の検討を行った. 閉環時間の延長 (70°C, 18 時間), 閉環温度の上昇 (90°C, 3 時間), ホルミル化時間の短縮 (70°C, 1 時間) 等を行なったが, いずれも大きな収率の改善は見られなかった. 更に, 閉環に用いる酸を超強酸である TFSA に変えたところ, 構造決定不能の複雑な反応混合物を与えた. 一方, TFA を加えずに mixed anhydride 中そのまま 24 時間加熱すると **76** 及び **77** が得られた. Pictet-Spengler 反応の閉環反応は閉環の際の酸性度によって大きく影響を受ける事が判っている. **76** 及び **77** の生成は, 反応時の酸性度が弱く, そのため系内に残存している無水酢酸及び処理に使用した MeOH が formyliminium ion (**73a**) に作用して生成したものと推測される. 一方, TFSA のような超強酸を用いると逆に生成物の分解が進行し目的物の収率が低下する. そこで, formyliminium ion (**73a**) を形成する際に用いた mixed anhydride を反応系から減圧下留去し, その後 TFA を加えて 90°C, 3 時間加熱するという手法をとった. その結果 *N*-formyl-1-phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline (**74a**) を 58% の収率で得, 更に 1-phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline (**75a**) を 30% の収率で得た.

75a の構造は $^1\text{H-NMR}$ で **74a** に見られた 1 水素分のホルミル基に由来するシグナルが消失しており, 新たに, δ 2.18 にアミノ基による 1 水素分の brs が観測されたこと, またマススペクトルにおいても **75a** に相当する m/z 255 (M^+) が観測されたため **74a** の脱ホルミル体と判断した.

75a の生成は, imine (**71a**) からの直接環化によるものと, **74a** の加水分解によるものの 2 つの可能性が考えられる. しかし, **70** と **2a** より生成した imine (**71a**) を mixed anhydride

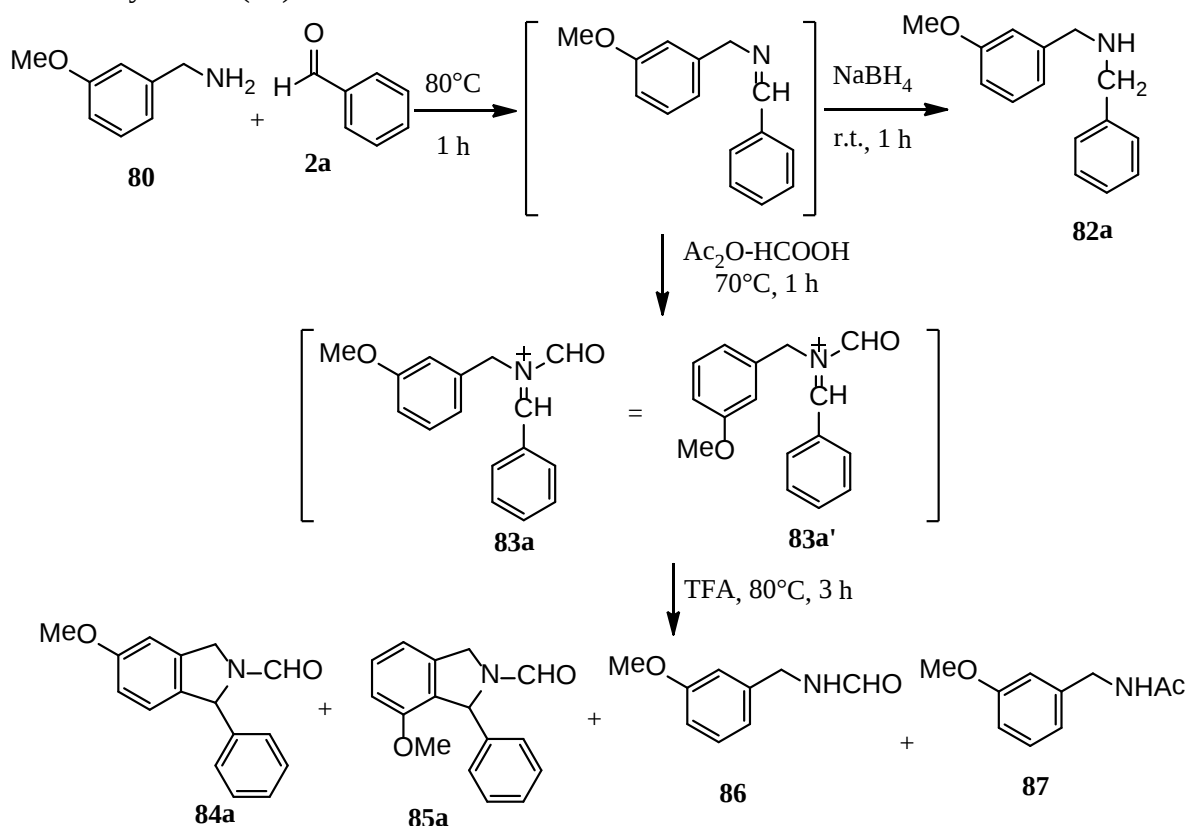
で処理せず、直接 TFA による閉環反応を試みたが、isoindoline (**75a**) は得られず、imine (**71a**) を 78%の収率で単離した。 **71a** は EtOH 中 NaBH₄にて還元すると amine (**72a**) を定量的に与えたことからその構造を決定した。

以上の事から、本反応には *N*-ホルミル化の工程は必須であり、isoindoline (**75a**) は一旦 **74a** が生成し、この **74a** が反応条件下加水分解して生じたものと考えられる。事実、formyliminium ion (**73a**) からの環化反応の温度を 80°C へと 10°C 低下させると、**75a** の生成は見られず **74a** のみ 65%の収率で生成した。

第2節 Isoindoline 類合成における arylmethylaniline 上の置換基効果

前節に示した様に、3,4-dimethoxybenzylamine (**70**) 及び benzaldehyde (**2a**) との反応により *N*-formyl-1-phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline (**74a**) を合成する事が出来た。そこで arylmethylaniline の芳香環上の置換基の効果を検討した。

芳香環上に methoxy 基を 1 つ持つ 3-methoxybenzylamine (**80**) 若しくは methoxy 基を持たない benzylamine (**88**) を用いて反応を行った。



Scheme 51

3-Methoxybenzylamine (**80**) 及び **2a** を混合して加熱し、その後 NaBH₄ による還元を行っ

たところ **82a** がほぼ定量的に得られた。この事より縮合剤としての $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ がなくてもイミノ化は進行する事が確認された。次いで、これらの基質を用いた環化反応を行った。まず、**80** 及び **2a** を縮合した後 mixed anhydride により *N*-ホルミル化し、mixed anhydride を減圧下留去後に TFA により閉環反応を行ったところ、目的とする *N*-formyl-5-methoxy-1-phenylisoindoline (**84a**) 及び methoxy 基の置換位の異性体である *N*-formyl-7-methoxy-1-phenylisoindoline (**85a**) をそれぞれ 71%及び 5%の収率で得た。またこの時 **80** が *N*-ホルミル化及び *N*-アセチル化された **86** 及び **87** が副生した。

84a 及び **85a** は両者ともマスマスペクトルで $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ に相当する分子イオンピーク m/z 253 (M^+) を示し、その他の各種スペクトルがよく類似していた。特に ^1H -NMR で芳香環水素が 8 水素分しか見られず、C1 水素に帰属しうる水素のシグナルが **84a** では δ 5.97, δ 6.17 に、**85a** では δ 6.08, δ 6.36 に観測されること、また ^{13}C -NMR でも C1-炭素のシグナルを **84a** では δ 64.5, δ 66.6 に、**85a** では δ 63.0, δ 65.5 に観測したことから **84a** と **85a** は共に isoindoline 骨格を持ち、芳香環上の methoxy 基の位置の異なる異性体であるとした。この両者の methoxy 基の位置の違いは以下の様に決定した。即ち、**85a** の H-H cosy 及び C-H cosy を測定し各水素及び炭素の帰属を行なった。更に、**85a** の FG-HMBC において C1 水素と芳香環上の methoxy 基のメチル炭素及び isoindoline 骨格上の 7 位炭素との相関が観測され、Figure 5 に示した bond connection が明らかとなった。このため **85a** は 7-methoxyisoindoline であり、一方 **84a** は 5-methoxyisoindoline であると決定した。

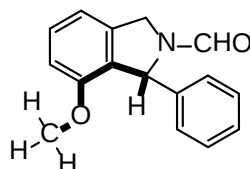


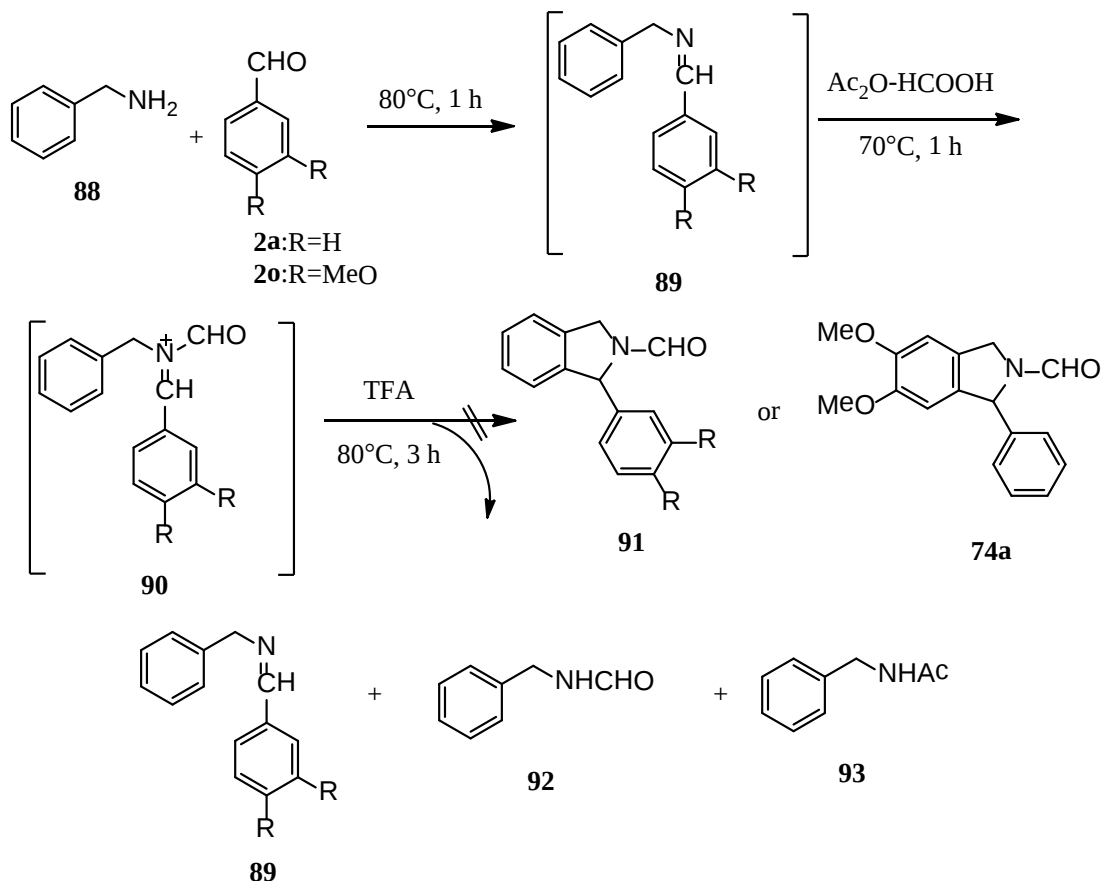
Figure 5

以上、芳香環上の閉環位となる *p* 位又は *o* 位に methoxy 基を持つ arylmethylaniline は **2a** との反応により、対応する *N*-formyl-1-phenylisoindoline を与えることを明らかにした。次に、芳香環上に活性化基を持たない benzylaniline を用いた場合でも本手法を適応し得るかを検討をした。

88 及び **2a** を脱水縮合して **89a** とし、続いて mixed anhydride にて *N*-ホルミル化した後 mixed anhydride を減圧下留去し、更に TFA を加えて 80°C, 3 時間加熱した。しかし、目的とする isoindoline (**91a**) は得られず、imine (**89a**) を 36%の収率で単離し、そのほかに **92** 及び **93** を得たのみであった。

このように、芳香環上に活性化基を持たない **88** 及び **2a** との反応からは目的とする

N-formyl-isoindoline (**91a**) を得ることは出来なかった. そこで, アルデヒドとして芳香環上に methoxy 基をもつ **2o** との反応を行なった. これは, イミンの 2 重結合の異性化体がアルデヒド由来の芳香環状上の methoxy 基の電子的な押し出しにより閉環し得るのではないかと考えたためである. しかし, imine (**89o**) を 29%の収率で単離した他に副生成物として **92** 及び **93** を得たのみであった.



Scheme 52

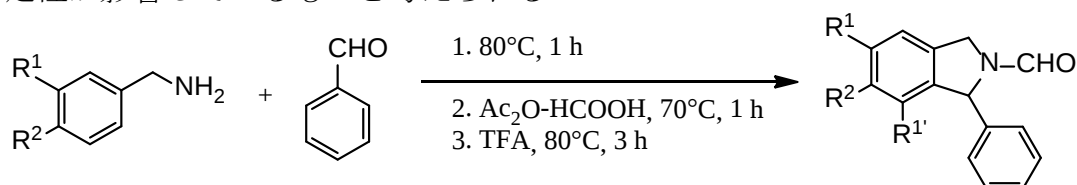
Table 38 Synthesis of 1-aryl-isoindolines

Entry	Aldehyde		Yield	
	2	R	91	89
1	2a	H	-	36%
2	2o	MeO	-	29%

以上の結果より, 芳香環上に活性化基を持たない benzylamine を用い場合には isoindoline 類を合成するのは困難であることが判明した. Benzylamine を用いた場合の閉環には更に強い酸性条件が必要となるのではないかと考えられるが, 一方で酸性度の上昇により閉環反応と分解との競合反応となることが予想される.

以上 arylmethylamine による Modified Pictet-Spengler 反応の結果を下記にまとめた. Arylmethylamine と **2a** の反応ではアミンの芳香環上に活性化基 (methoxy 基) を持つ

3,4-dimethoxybenzylamine (**70**) では *N*-formyl-5,6-dimethoxyisoindoline (**74a**) が収率 65%で、3-methoxybenzylamine (**80**) では *N*-formyl-5-methoxyisoindoline (**84a**) 及び *N*-formyl-7-methoxyisoindoline (**85a**) がそれぞれ収率 71%及び 5%で得られた。一方で、芳香環上に活性化基を持たない benzylamine (**88**) を用いた場合には *N*-formyl-isoindoline (**91a**) は得られず、アミンとアルデヒドの縮合物である imine (**89a**) を単離するに留まった。このように、TIQ 合成よりも isoindoline 合成の方が閉環反応がより困難である事が明らかとなった。又、3,4-dimethoxybenzylamine (**70**) を用いた場合と比較して、3-methoxybenzylamine (**80**) を用いた場合には *N*-formyl-isoindoline (**84a** and **85a**) の収率は 10%程度良い。これは後述する中間体の安定性が影響しているものと考えられる。



Scheme 53

Table 39 Effect of methoxy group on the arylmethylamine

Entry	Arylmethylamine			Product				Yield
	Amine	R ¹	R ²	Isoindoline	R ¹	R ²	R ^{1'}	
1	70	MeO	MeO	74a	MeO	MeO	H	65%
2	80	MeO	H	84a	MeO	H	H	71%
				85a	H	H	MeO	5%
3	88	H	H	91a	H	H	H	-

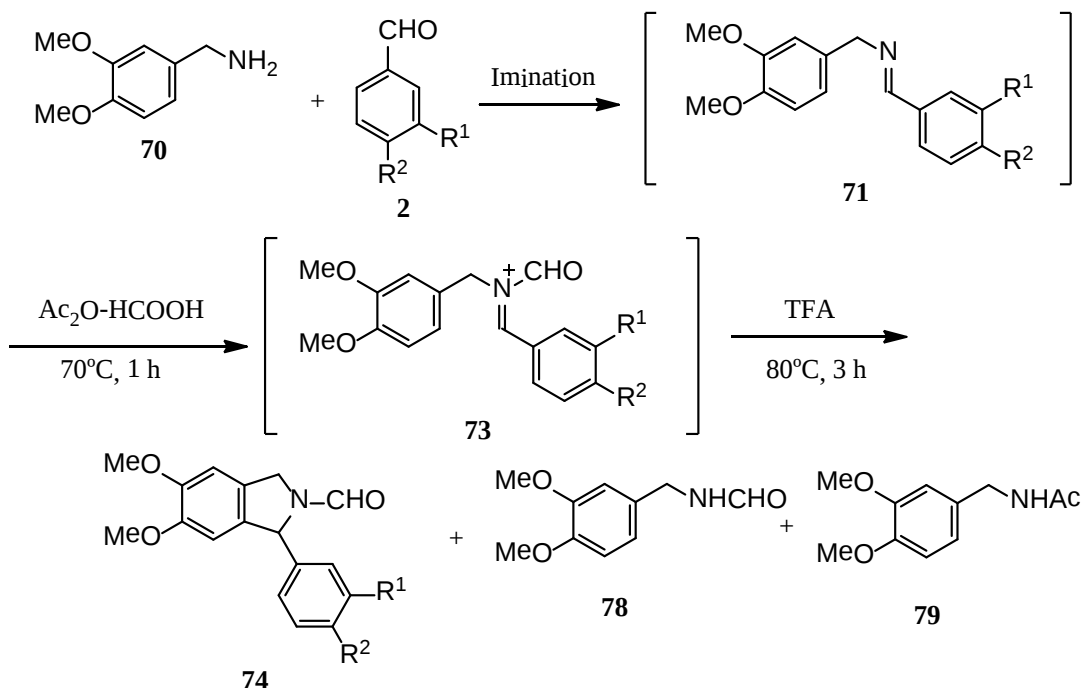
第3節 Isoindoline 類合成におけるカルボニル化合物上の置換基効果

1) 3,4-Dimethoxybenzylamine と置換 benzaldehyde 類との反応

次に、閉環反応が benzaldehyde の芳香環上の置換基によってどのような影響を受けるか検討した。3,4-Dimethoxybenzylamine (**70**) と芳香環上の methoxy 基の位置と数が異なる置換 benzaldehyde との反応を行った。

これまでに benzylamine 誘導体と **2a** との縮合反応では Ti(O-*i*Pr)₄ を用いなくても十分に反応が進行する事が判っている。著者は更に、置換 benzaldehyde との反応においても Ti(O-*i*Pr)₄ の有無が isoindoline 類の生成率に影響を与えるか検討した。**70** 及び 3,4-dimethoxybenzylamine (**2o**) を縮合して imine (**71o**) とし、mixed anhydride にて formyliminium ion (**73o**) とした後減圧下 mixed anhydride を留去した。更に TFA を加え 80°C で 3 時間加熱したところ、目的とする *N*-formyl-isoindoline (**74o**) を 78%の収率で得た。こ

の結果は $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 存在下での収率と大きな差は認められず、後処理の容易さを考慮し今後の縮合反応は $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を用いずに行う事とした。続いて著者は、芳香環上に methoxy 基を 1 つ導入した benzaldehyde との反応を行い、その結果を Table 40 に示した。3-Methoxybenzaldehyde (**2p**) との反応では *N*-formyl-isoindoline (**74p**) を 38%の収率で得、4-methoxybenzaldehyde (**2q**) との反応では *N*-formyl-isoindoline (**74q**) を 83%の収率で得た。



Scheme 54

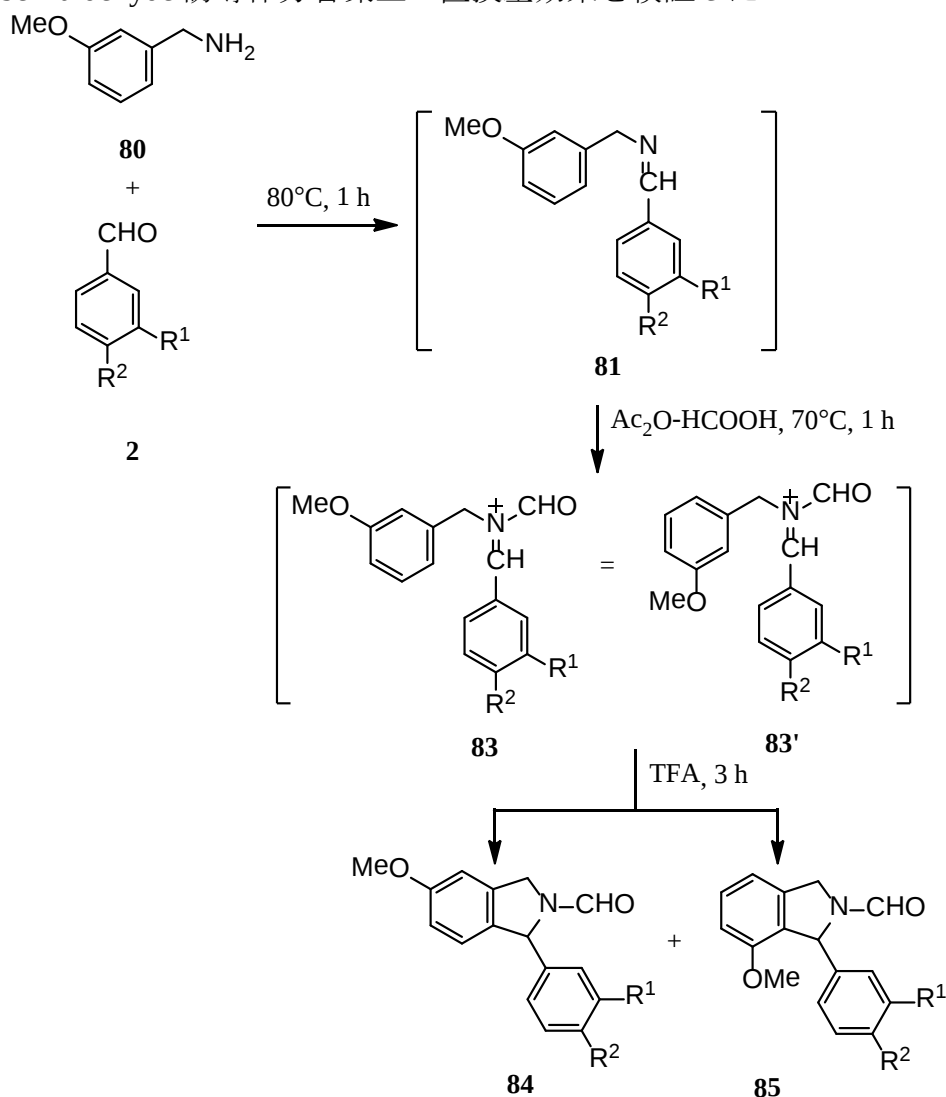
Table 40 Effect of methoxy group on the aryl aldehyde for the Synthesis of *N*-formyl-1-aryl-isoindolines

Entry	Aldehyde			Imination		Yield		
	2	R ¹	R ²	Condition	Time	74		
1	2o	MeO	MeO	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	80°C	1 h	74o	78%
2	2o	MeO	MeO	dry ethanol ⁵³⁾	reflux	1 h	74o	74%
3	2o	MeO	MeO	neat	80°C	1 h	74o	80%
4	2p	MeO	H	neat	80°C	1 h	74p	38%
5	2q	H	MeO	neat	80°C	1 h	74q	83%

以上、芳香環の *p* 位に methoxy 基を持つ **2o** 及び **2q** では比較的高収率で目的とする *N*-formyl-isoindoline (**74o** 及び **74q**) を与えたのに対し、*m* 位に methoxy 基を持つ **2p** ではその収率は 38%と低いものであった。このように Modified Pictet-Spengler 反応を用いた isoindoline 類の合成では, benzaldehyde の芳香環上の置換基の影響を受けることが明らかとなった。

2) 3-Methoxybenzylamine と置換 benzaldehyde 類との反応

続いて芳香環上に活性化基を一つ持つ arylmethylamine, 3-methoxybenzylamine (**80**) を用いて同様に benzaldehyde 誘導体芳香環上の置換基効果を検証した。



Scheme 55

Table 41 Effect of methoxy group on the aryl aldehyde for the synthesis *N*-formyl-1-aryl-isoindolines

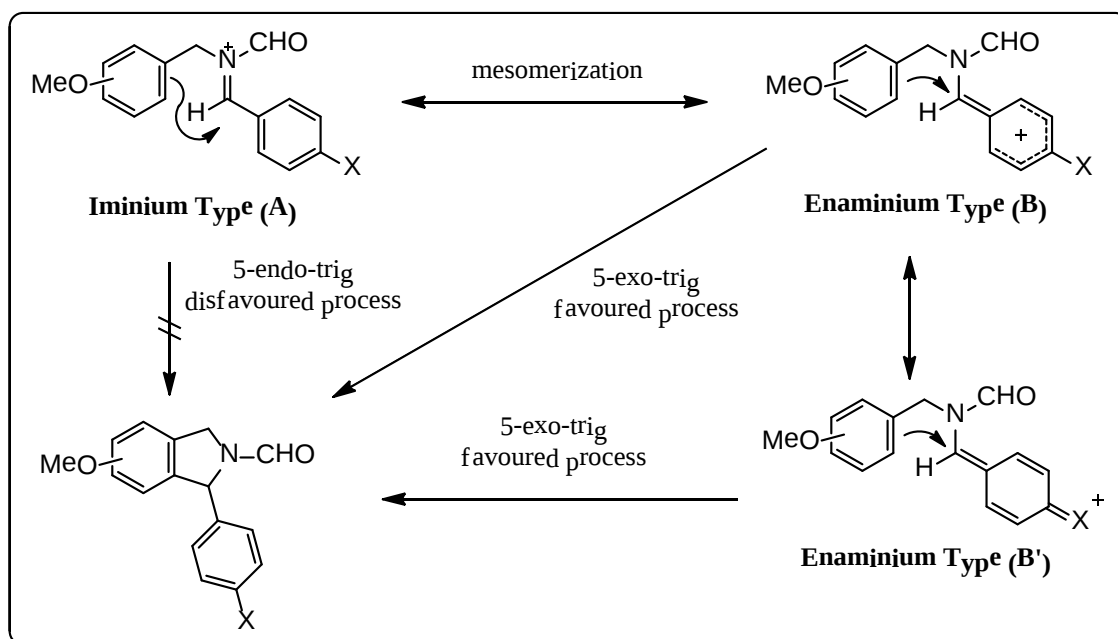
Entry	Aldehyde			Cyclization		Yield	
	2	R ¹	R ²	Temp.	84	85	total
1	2a	H	H	80 °C	71%	5%	76%
2	2o	MeO	MeO	80 °C	52%	-	52%
3	2p	MeO	H	80 °C	54%	-	54%
4	2p	MeO	H	50 °C	48%	-	48%
5	2q	H	MeO	80 °C	62%	9%	71%
6	2q	H	MeO	50 °C	71%	11%	82%
7	2r	H	Me	80 °C	58%	6%	64%
8	2r	H	Me	50 °C	71%	8%	79%
9	2s	H	CF ₃	80 °C	23%	-	23%

80 と置換 benzaldehyde である 3,4-dimethoxybenzaldehyde (**2o**), 3-methoxybenzaldehyde (**2p**),

4-methoxybenzaldehyde (**2q**), 4-methylbenzaldehyde (**2r**) 及び 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (**2s**) との反応を検討した. まず, **2p** を用いて **80** とのイミノ化反応がほぼ定量的に進行する事を確認した. 次いで, 3-methoxybenzylamine (**80**) と **2o-2s** をこれまでと同様イミノ化, *N*-ホルミル化後, mixed anhydride を減圧下留去した後 TFA を加えて 80°C で 3 時間加熱した. その結果を Table 41 に示した. 芳香環上の *p* 位のみに電子供与性の置換基である methoxy 基または methyl 基を持つ **2q** 及び **2r** では, 対応する *N*-formyl-1-aryl-isoindoline (**84** 及び **85**) を総収率 71% 及び 64% と比較的高収率で与えたのに対し, *p* 位に電子吸引性の置換基を導入した **2s** では 23% とその収率が大きく低下することが判った.

また, 同じ電子供与性置換基をもつ **2o-2r** に関しても, その置換基の位置により反応性が異なることが明らかとなった. 更に, 閉環反応の温度を 50°C に下げた場合 methoxy 基の *m* 位置換体である **2p** では *N*-formyl-isoindoline (**84p**) の収率が 48% であったのに対し, methoxy 基の *p* 位置換体である **2q** では *N*-formyl-isoindoline (**84q** 及び **85q**) の総収率が 82% まで向上するという顕著な効果を得た. また, *p* 位 methyl 基置換体である **2r** に関しても総収率は 79% まで向上した. この様に *p* 位の電子供与性置換基により明らかに反応が促進され, 逆に電子吸引性の置換基は反応を抑制した. また, *m* 位の電子供与性置換基も *N*-formyl-isoindoline の収率を低下させた.

以上, arylmethylamine と benzaldehyde 誘導体との formyliminium ion を経由する Modified Pictet-Spengler 反応により, 合成例の報告自体が少ない isoindoline 類が高収率で合成出来る手法の開発に成功した. また, 芳香環上の置換基によって閉環反応の難易が影響を受けることも判明した.



Scheme 56

このことは、Scheme 56 に示す mesomeric 効果により説明できる。即ち、イミンを *N*-ホルミル化した formyliminium ion は, iminium type (A) 及び enaminium type (B) の 2 つの共鳴構造が可能であり, この enaminium type から環化反応が進行したものと考えた。Enaminium type (B) からの環化反応は Baldwin 則においても favoured process とされる 5-exo-trig 系の反応であり, このため環化反応が進行したものと考えられる。芳香環上の *p* 位の電子供与性置換基は共鳴による電子供与によってこの enaminium type (B) の安定化に寄与し, *m* 位の methoxy 基や電子吸引性置換基は逆に不安定化するものと説明する事ができる。

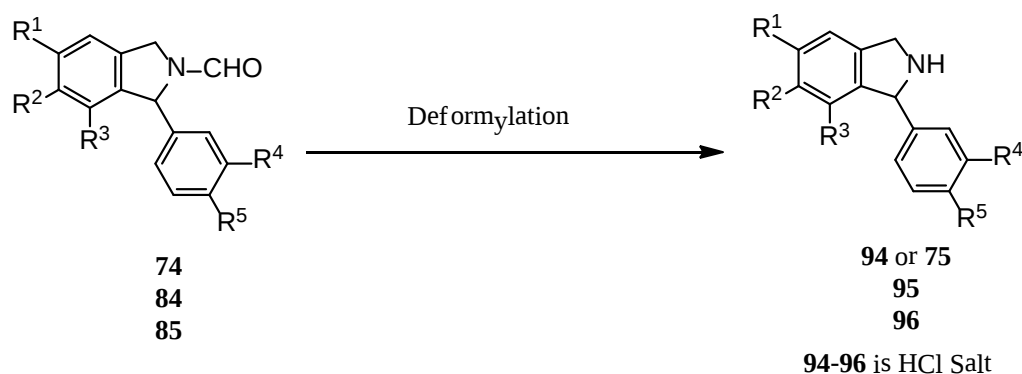
3) *N*-Formyl-1-aryl-isoindoline 類の脱ホルミル化反応

これまでに得てきた *N*-formyl-1-aryl-5,6-dimethoxyisoindoline 類 (74), *N*-formyl-1-aryl-5-methoxyisoindoline 類 (84) 及び *N*-formyl-1-aryl-7-methoxyisoindoline 類 (85) の脱ホルミル化を行なった。

74a を HCl-MeOH 中室温で 18 時間攪拌後溶媒を留去し, 97%の収率で脱ホルミル化した 1-phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline hydrochloride (94a) を融点 199°C-202°C の無色結晶として得た。

本品は $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ でホルミル基の消失を確認し, またマスマスペクトル及び元素分析の結果より, 直接脱ホルミル化体の塩酸塩が単離出来たものと決定した。74p, q においても同様の条件下脱ホルミル化反応を行ない, それぞれ 98%及び 99%の収率で脱ホルミル化体・塩酸塩 (94p, q) を与えた。

他の *N*-formyl-1-aryl-isoindoline 類も同様に HCl-MeOH 中脱ホルミル化を行い高収率で脱ホルミル化体の塩酸塩 (95 及び 96) を得た。尚, 74o の脱ホルミル化反応については 20%NaOH aq-EtOH 中で 18 時間加熱還流を行ったが, この場合も収率 78%で対応する脱ホルミル化体 (75o) を得た。



Scheme 57

Table 42 Deformylation of *N*-formyl-isoindolines

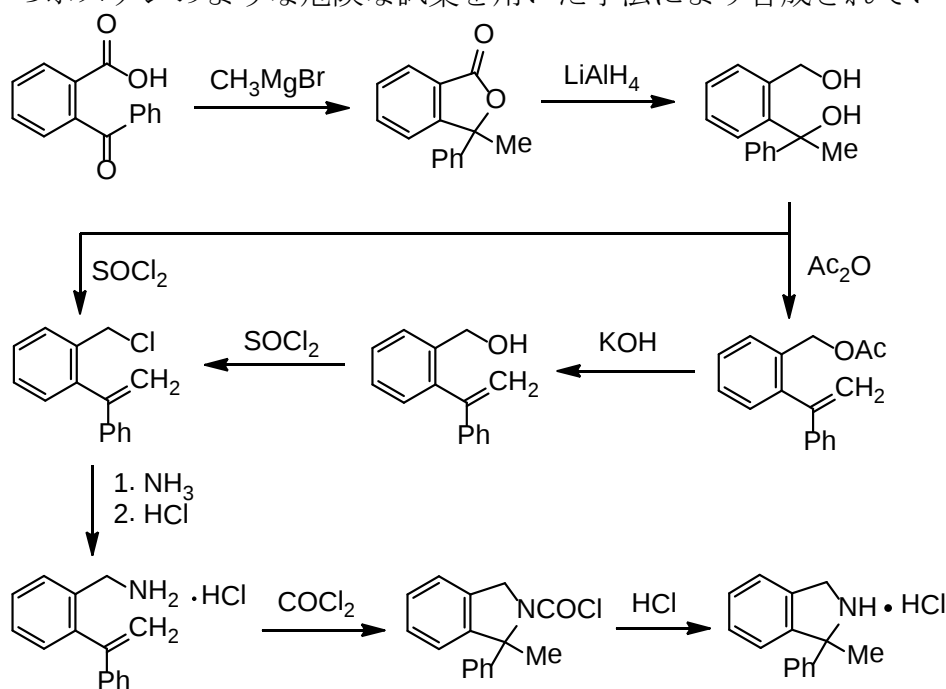
Entry	S.M.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Method	Yield
1	74a	MeO	MeO	H	H	H	A	94a 97%
2	74o	MeO	MeO	H	MeO	MeO	B	75o 78%
3	74p	MeO	MeO	H	MeO	H	A	94p 98%
4	74q	MeO	MeO	H	H	MeO	A	94q 99%
5	84a	MeO	H	H	H	H	A	95a 98%
6	84o	MeO	H	H	MeO	MeO	A	95o 94%
7	84p	MeO	H	H	MeO	H	A	95p 97%
8	84q	MeO	H	H	H	MeO	A	95q 99%
9	84r	MeO	H	H	H	Me	A	95r 97%
10	84s	MeO	H	H	H	CF ₃	A	95s 96%
11	85a	H	H	MeO	H	H	A	96a 97%
12	85q	H	H	MeO	H	MeO	A	96q 98%
13	85r	H	H	MeO	H	Me	A	96r 99%

Method A : 10% HCl-MeOH r.t. 18 h

Method B : 20% NaOH aq-EtOH reflux 18 h

4) 3,4-Dimethoxybenzylamine と acetophenone との反応

緒論でも述べたように 1-methyl-1-phenylisoindoline は弱いながらも NMDA antagonist 活性を有している。しかし、この 1-methyl-1-phenylisoindoline の合成は Scheme 58 に示したように煩雑で、かつホスゲンのような危険な試薬を用いた手法により合成されている^{40), 54)}。



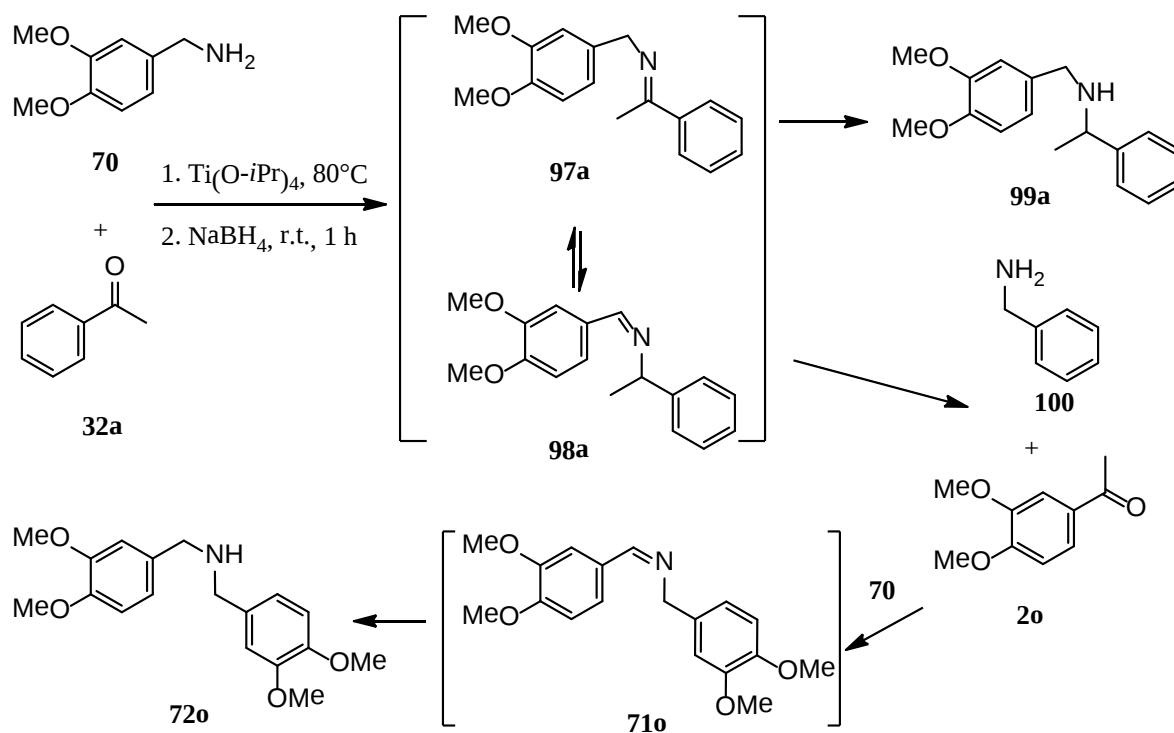
Scheme 58

前項までに述べた様に, arylmethylaniline と置換 benzaldehyde との Modified Pictet-Spengler 反応を用いて, 効率よく *N*-formyl-1-aryl-isoindoline 類が合成出来る事が明らかとなった。

そこで、次にこの手法を *N*-formyl-1-aryl-1-methyl-isoindoline 類合成にまで適用可能か検討した。

まず、**70** 及び acetophenone (**32a**) を $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 存在下 80°C で 2 時間加熱し、 NaBH_4 にて還元したところ目的とする amine (**99a**) を 79%の収率で得、その他に amine (**72o**) が 3%の収率で副生した。ここで得られた **72o** は、先に **70** と 3,4-dimethoxybenzaldehyde (**2o**) との反応から得ている化合物と各スペクトルが一致した。**72o** の生成は、**70** 及び **32a** より生成した **97a** が平衡により **98a** となり、これが加水分解して **100** と **2o** を生成し、この **2o** が過剰に存在している **70** と縮合後更に還元されたものと考えられる。

このイミノ化反応の収率は、反応時間を延長にしても向上しなかったが、**32a** に対する **70** の使用量を減らすことによって 87%にまで向上させることができた。更に、本イミノ化反応は 1 時間で充分に進行していることも解った。これらイミノ化反応の反応条件は Table 43 にまとめた。



Scheme 59

Table 43 Imination of 3,4-dimethoxybenzylamine and acetophenone

Entry	70 : 32a	Yield		
		Imination Time	99a	72o
1	1.7 mol eq:1.0 mol eq	2 h	79%	3%
2	1.7 mol eq:1.0 mol eq	18 h	77%	2%
3	1.2 mol eq:1.0 mol eq	2 h	87%	5%
4	1.2 mol eq:1.0 mol eq	1 h	89%	6%

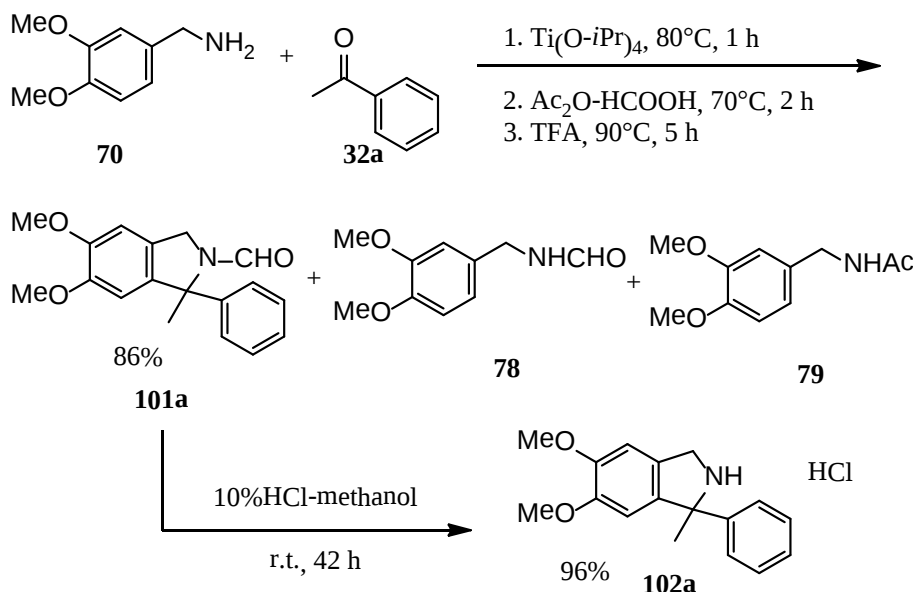
以上、充分イミノ化反応が進行する反応条件を決定することが出来たので、次いで閉環

反応までを行なった。

まず前述の様に **97a** を生成し、これを単離することなく mixed anhydride にて *N*-ホルミル化した後、減圧下過剰な mixed anhydride を留去し、更に TFA を加えて 90°C で 5 時間加熱した。その結果、目的とする *N*-formyl-isoindoline (**101a**) が 86% の高収率で生成し、その他に原料 (**70**) が *N*-ホルミル化及び *N*-アセチル化された **78** 及び **79** を得た。

101a は $^1\text{H-NMR}$ で δ 2.05 に s で 3 水素分の C1-メチル基に由来するシグナルを、 δ 4.84 及び δ 4.93 にそれぞれ d, $J=16$ Hz で 1 水素分、計 2 水素分の C3-水素に由来するシグナルを観測し、 δ 7.24- δ 7.37 に 5 水素分の C1-フェニル基のシグナルの他に δ 6.39 及び δ 6.84 にそれぞれ s で 1 水素分の芳香環に由来するシグナルを観測したため、*N*-formyl-1-methyl-1-phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline と構造を決定した。

更に **101a** の脱ホルミル化を行い構造を確認した。即ち、**101a** を HCl-MeOH 中、室温で 42 時間攪拌し、1-methyl-1-phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline hydrochloride (**102a**) を 96% の収率で得た。**102a** の構造は元素分析及びその他各種スペクトルにより決定した。



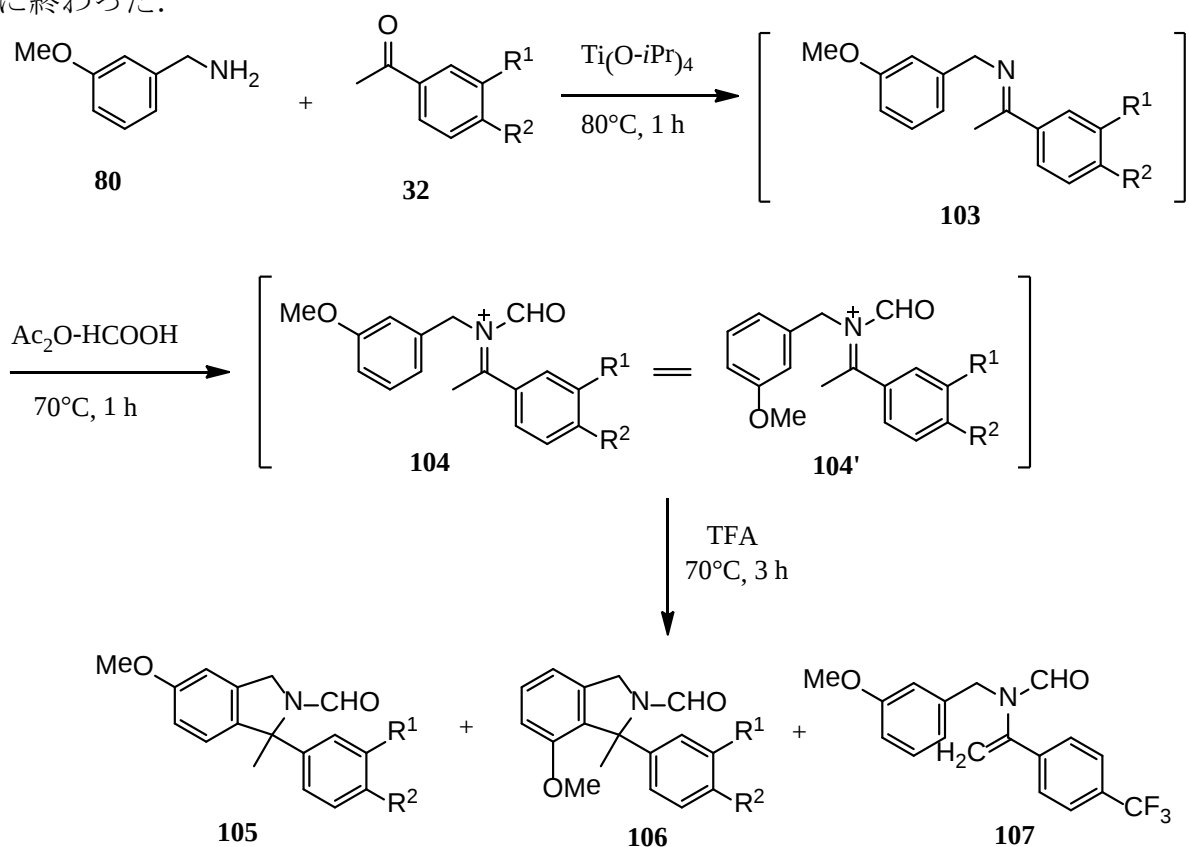
Scheme 60

以上のように、3,4-dimethoxybenzylamine (**70**) 及び acetophenone (**32a**) との反応で、高収率で *N*-formyl-1-methyl-1-phenyl-5,6-dimethoxyisoindoline (**101a**) を得ることに成功した。

5) 3-Methoxybenzylamine と置換 acetophenone 類との反応における置換基効果

次に、3-methoxybenzylamine (**80**) 及び acetophenone (**32a**) との反応による *N*-formyl-1,1-ジ置換-monomethoxyisoindoline 類の合成を行った。又、acetophenone の芳香環上の置換基効果も検討した。

80 及び 32a をこれまでと 80°C, 1 時間反応して縮合後, これを単離することなく mixed anhydride により *N*-ホルミル化し更に TFA により処理する事で *N*-formyl-5-methoxyisindoline (105a) を 82%, *N*-formyl-7-methoxyisindoline (106a) を 6%の収率で得た. 続いて 3',4'-dimethoxyacetophenone (32g) との反応を行った結果, 105g が収率 66%, 106g が収率 11%で得られた. 同様に, 3'-methoxyacetophenone (32h) との反応に関しても 105h が収率 62%, 106h が収率 5%と合計収率 67%と予想通りの結果となり, 4'-methoxyacetophenone (32i) との反応では 105i が収率 71%, 106i が収率 9%と合計収率 80%との結果となった. 驚いたことに, 4'-methylacetophenone (32j) との反応では, 105j が収率 91%, 106j が収率 7%と合計収率 98%で *N*-formyl-isindoline 体が得られた. これは, 4'-位の methyl 基が enamine type の共鳴構造を安定化したためと考えた. 一方, 電子吸引性基が 4'-位に置換した 4'-trifluoromethylacetophenone (32k) を用いると, 105k が収率 30%, 106k が収率 3%でしか得られず, *N*-formyl-isindoline 体の総収率は 33%に留まった. 尚, この場合には *exo*-methylene 型の生成物 107k が 13%の収率で生成した. これは, 電子吸引性置換基である trifluoromethyl 基の影響により isindoline への閉環が阻害されて, *exo*-methylene 体への異性化が進行したものと考えられる. 更に, 4'-位にニトロ基を置換した 4'-nitroacetophenone (32l) との反応に関しては, *N*-formyl-isindoline 体が全く得られず複雑な反応混合物を与えるに終わった.



Scheme 61

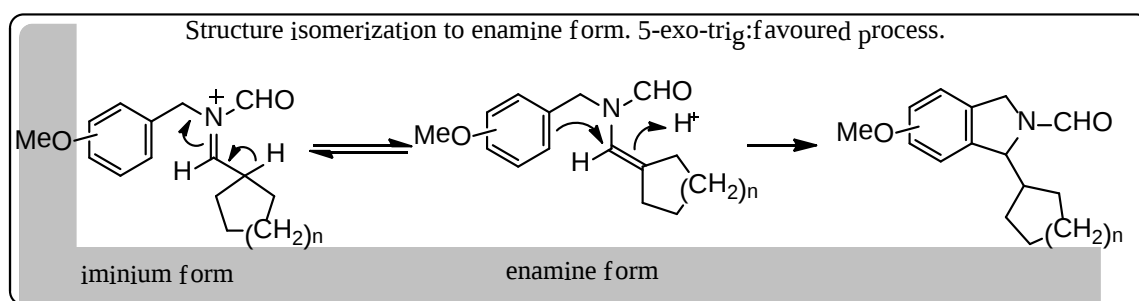
Table 44 Synthesis of *N*-formyl-1,1-disubstituted-isoindolines

Entry	Ketone			Yield		
	32	R ¹	R ²	105	106	105+106
1	32a	H	H	82%	6%	88%
2	32g	MeO	MeO	66%	11%	77%
3	32h	MeO	H	62%	5%	67%
4	32i	H	MeO	71%	9%	80%
5	32j	H	Me	91%	7%	98%
6	32k	H	CF ₃	30%	3%	33%
7	32l	H	NO ₂	-	-	-

このように *N*-formyl-1,1-ジ置換-isoindoline 類合成においても benzaldehyde 誘導体を用いた時同様, acetophenone 誘導体の芳香環上の *p* 位の電子供与性基が反応を促進し, 逆に電子吸引性基が反応を阻害するという置換基効果が確認出来た. 以上, formyliminium ion を経由する Modified Pictet-Spengler 反応を利用して, これまで多段階行程が必要とされていた 1,1-ジ置換-isoindoline 類の one pot かつ高収率な合成法開発に成功した.

6) 1-Cycloalkylisoindoline 類の合成

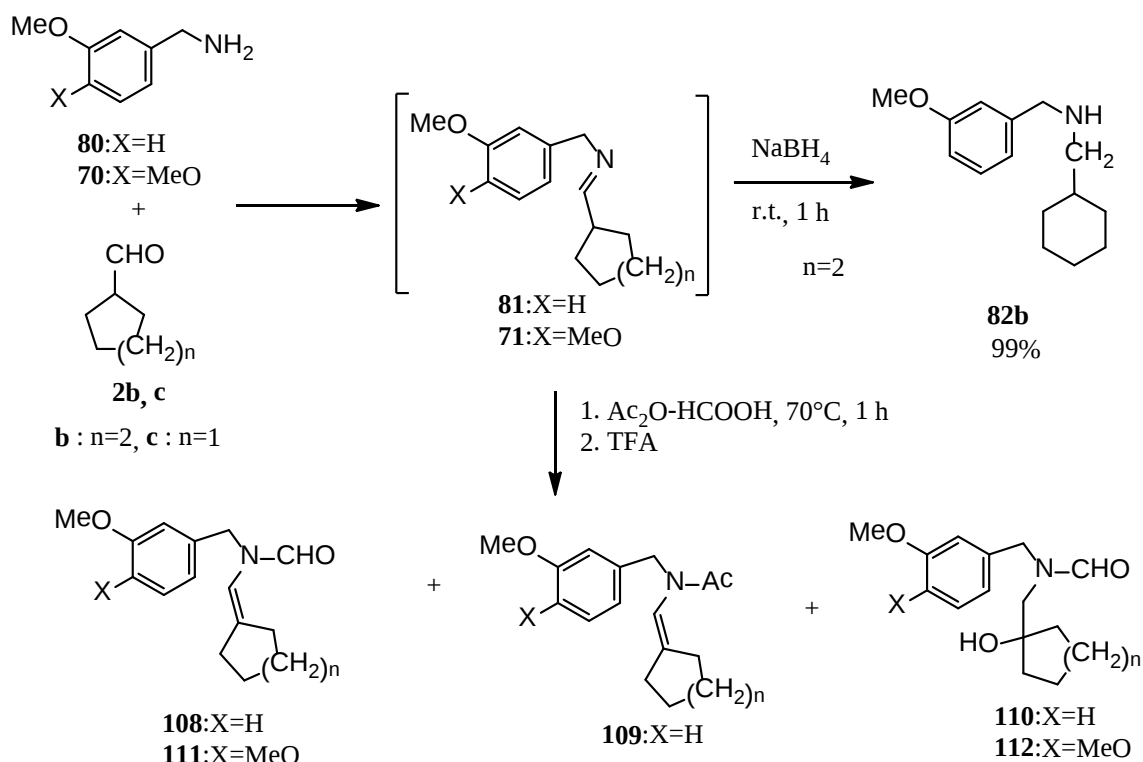
これまでの実験結果より formyliminium ion からの *N*-formyl-isoindoline 類への閉環反応は, enamine type の共鳴構造中間体を經由し, 5-exo-trig 系で環化反応が進行するものと考えている. ここで著者は, 芳香環を持たないアルキルアルデヒドからも isoindoline 類が合成可能か検討する事とした. TIQ 合成の際に明らかとなったように, 環状アルキルアルデヒドは Scheme 62 に示すように構造異性体としてのエナミン体への異性化が容易である. このエナミン体からの閉環反応が進行すれば, *N*-formyl-1-alkyl-isoindoline 類が合成出来るものと考えた. そこで, cyclohexanecarboxaldehyde (**2b**) 及び cyclopentanecarboxaldehyde (**2c**) と arylmethylaniline との反応による検討を行った.



Scheme 62

3-methoxybenzylamine (**80**) と cyclohexanecarboxaldehyde (**2b**) のイミノ化は室温下で定量的に進行する事を確認した後, 閉環反応までを検討した. これまで同様縮合により生成し

た **81** を mixed anhydride にて *N*-ホルミル化した後 mixed anhydride を減圧下留去し、更に TFA を加えて加熱した。しかし、Table 45 に示すように反応条件を種々変更したが、**81** が *N*-ホルミル化、異性化した **108b** と **108b** に水酸基が付加した **110b** を得るのみで目的の *N*-formyl-isoindoline (**84b**) を得ることは出来なかった。



Scheme 63

Table 45 Synthesis of *N*-formyl-1-cycloalkyl-isoindolines

Entry	Amine		Aldehyde		Imination		Cyclization		Yield				
		X		2	Temp.	Time	Temp.	Time	108	109	110	111	112
1	80	H	2b	<i>c</i> -hexyl	r.t.	1 h	80 °C	3 h	25%	-	6%	-	-
2	80	H	2b	<i>c</i> -hexyl	r.t.	1 h	80 °C	18 h	15%	-	4%	-	-
3	80	H	2b	<i>c</i> -hexyl	80 °C	1 h	80 °C	3 h	38%	-	14%	-	-
4	80	H	2b	<i>c</i> -hexyl	80 °C	1 h	80 °C	18 h	13%	-	28%	-	-
5	80	H	2b	<i>c</i> -hexyl	80 °C	1 h	50 °C	3 h	58%	7%	4%	-	-
6	80	H	2c	<i>c</i> -pentyl	80 °C	1 h	80 °C	3 h	22%	-	39%	-	-
7	80	H	2c	<i>c</i> -pentyl	80 °C	1 h	80 °C	18 h	-	-	53%	-	-
8	80	H	2c	<i>c</i> -pentyl	80 °C	1 h	50 °C	3 h	45%	-	12%	-	-
9	70	MeO	2b	<i>c</i> -hexyl	80 °C	1 h	80 °C	3 h	-	-	-	50%	18%
10	70	MeO	2b	<i>c</i> -hexyl	80 °C	1 h	50 °C	3 h	-	-	-	58%	-
11	70	MeO	2c	<i>c</i> -pentyl	80 °C	1 h	50 °C	3 h	-	-	-	52%	8%

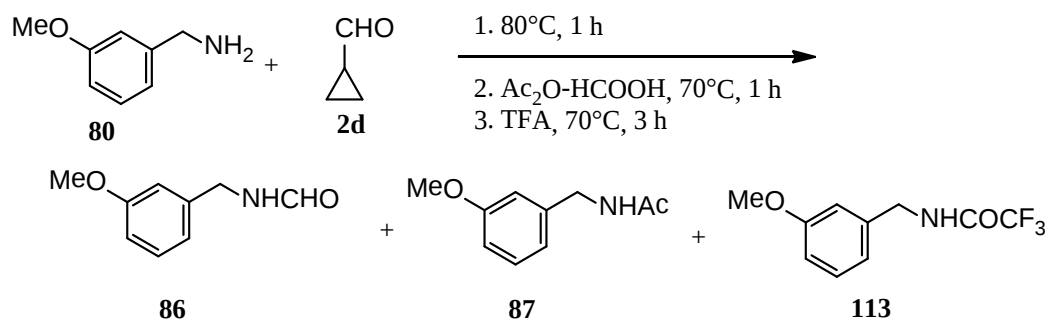
108b はシクロヘキシル基に帰属し得る水素を 10 水素分観測し、芳香環に帰属し得る水素も 4 水素分観測し、 δ 5.47, δ 5.59 に total 1 水素分のオレフィン水素のシグナルを観測し、 ^{13}C -NMR においても δ 118.7 にメチン炭素に由来するシグナルを観測した事により、未閉環エナミド体であるとその構造を決定した。**110b** は ^1H -NMR で δ 1.20- δ 1.65 に m で 10 水

素分のシクロヘキシル基に帰属しうるシグナルを, δ 2.96 に brs で 1 水素分の水酸基に帰属しうるシグナルを観測し, δ 3.10, δ 3.25 及び δ 3.79, δ 3.80 にそれぞれ each s で total 2 水素分のメチレン水素に帰属しうる水素を観測したことにより, 未閉環体であり, シクロヘキシル基の根元に水酸基の導入された構造であると決定した. さらにマスペクトル m/z 277 (M^+)によって構造を確認した.

Cyclohexanecarboxaldehyde (**2b**) からは目的とした *N*-formyl-isoindoline 体を得ることは出来なかったが, これは cyclohexane 環の立体障害により閉環反応が進行していない可能性があると考えた. 次いで, cyclopentanecarboxaldehyde (**2c**) との反応を検討した. 即ち, **80** と **2c** とをイミノ化し, これを更に *N*-ホルミル化した後 mixed anhydride を減圧下留去し, その後 TFA にて 80°C で 3 時間加熱した. しかし, enamide (**108c**) を 22%の収率で与え, 水酸基が付加した **110c** を 39%の収率で与えたのみであった.

同様に 3,4-dimethoxybenzylamine (**70**) を用いて **2b** 及び **2c** との反応も行った. この場合にも目的とする *N*-formyl-isoindoline は得られず, enamide (**111**) 及び水酸基が付加した **112** を得たのみであった.

また, **80** 及び cyclopropanecarboxaldehyde (**2d**) との反応においては enamine 体等の生成は見られず, **80** が *N*-ホルミル化, *N*-アセチル化及び *N*-トリフルオロアセチル化された **86**, **87** 及び **113** が生成したのみであった. これは, 三員環のひずみのために, enamine 体への異性化が進行せず, その為, 中間体 formyliminium ion が反応処理時に加水分解したものと考えられる.



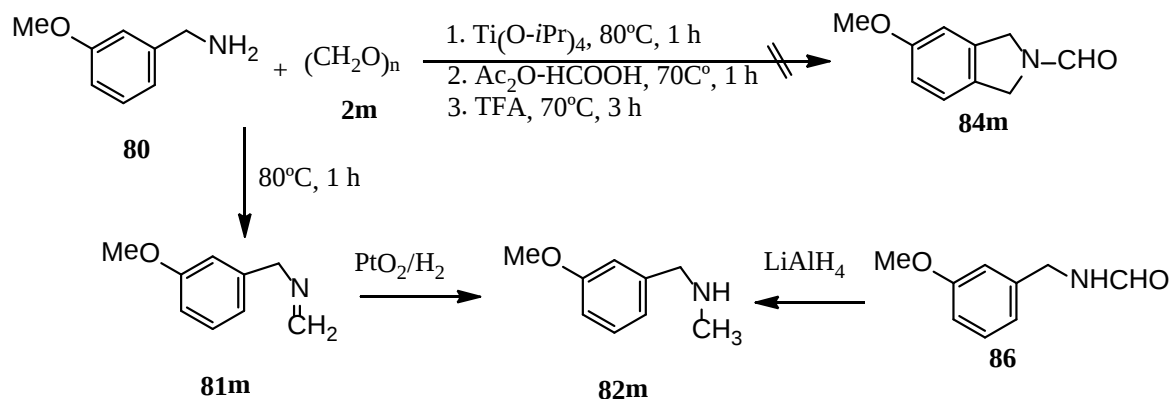
Scheme 64

7) Arylmethylamine と鎖状アルキルアルデヒドとの反応

環状アルキルアルデヒドを用いた反応では, エナミン体のみを与え, isoindoline を得ることは出来なかった. そこで, 鎖状アルキルアルデヒドとの反応を検討した.

80 と paraformaldehyde (**2m**) とを $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ 存在下 80°C で 1 時間加熱した後, mixed anhydride を加えて 70°C で 1 時間加熱し, 更に mixed anhydride を減圧下留去した後 TFA を

加えて 70℃ で 3 時間加熱した。しかし、目的とする *N*-formyl-isoindoline (**84m**) は得られず複雑な反応混合物を与えたのみであった。尚、イミノ化が進行している事は以下の様に確認した。即ち、反応混合物を NaBH₄ 存在下反応し、amine 体 (**82m**) ではなく imine (**81m**) が 98%の収率で得られた。



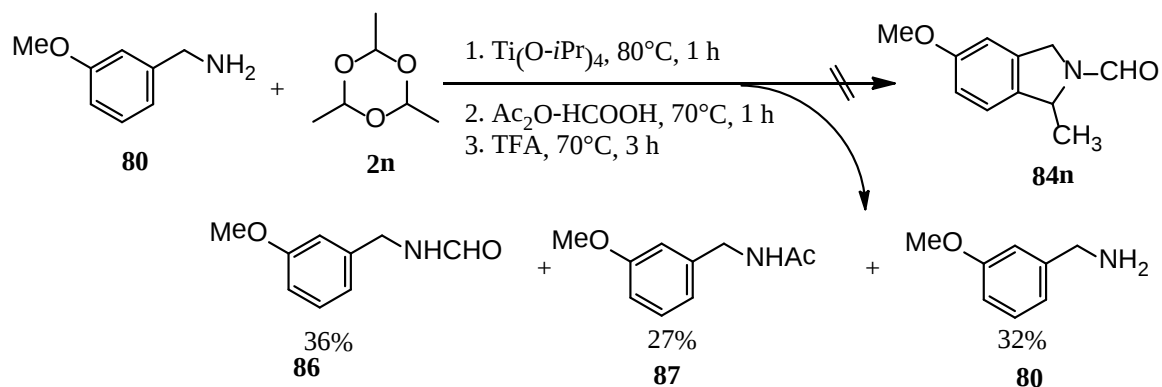
Scheme 65

Table 46 Reduction of 1-(3-methoxyphenyl)-*N*-methylenemethanamine

Entry	Imination			Reduction			Yield		
	Media	Temp.	Time	Media	Temp.	Time	82m	81m	80
1	neat	80°C	1 h	NaBH ₄	r.t.	1 h	-	98%	-
2	reaction from 81m			LiAlH ₄	r.t.	1 h	-	95%	-
3	reaction from 81m			Pd/C, [H]	r.t.	2 h	-	27%	-
4	reaction from 81m			PtO ₂ , [H]	r.t.	4 h	43%	-	34%

81m の構造は ¹H-NMR で δ 3.42 に 2H, brs でイミンのメチレン水素に由来するシグナルを認め、マスペクトルにおいても相当する分子量 *m/z* 149 (M⁺) を観測したことによりその構造を決定した。更に、**81m** を還元したが、通常の NaBH₄ や LiAlH₄ を用いた還元反応は全く進行せず、酢酸中酸化白金を用いた接触還元により amine (**82m**) へと誘導する事ができた。尚、この **82m** は *N*-(3-methoxybenzyl)formamide (**86**) を LiAlH₄ で還元すると 99% の収率で得られる。

次いで acetaldehyde の trimer である paraldehyde (**2n**) との反応を行なった。



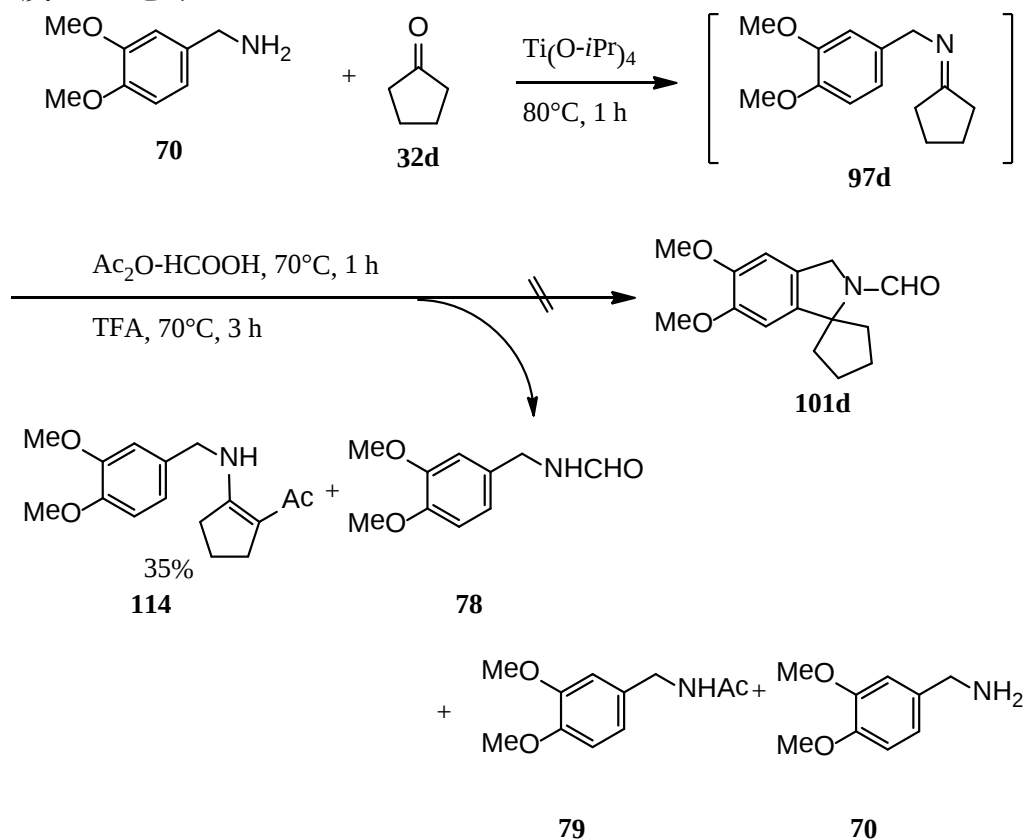
Scheme 66

これまでと同様に Scheme 66 記載の条件下 **80** と paraldehyde (**2n**) とを反応させたが、目的とする *N*-formyl-isoindoline (**84n**) は得られず、原料 (**80**) と **80** が *N*-ホルミル化及び *N*-アセチル化された **86** 及び **87** を回収するに留まった。

8) Arylmethylamine と環状ケトンの反応

ここまで著者は合成法報告例の少ない isoindoline 合成に関して、報告例のない Pictet-Spengler 反応による *N*-formyl-1-置換-isoindoline 類と *N*-formyl-1,1-ジ置換-isoindoline 類の簡便な合成法開発に成功した。しかし、いずれの場合においても芳香環を持つアルデヒド及びケトンとの反応では isoindoline への閉環が進行しているのに対し、アルキル置換体においてはいまだ成功していない。著者は更なる可能性を求め cyclopentanone との反応を行った。

70 及び **32d** を縮合後単離することなく mixed anhydride により *N*-ホルミル化し、TFA により処理を行ったが、この反応においても目的とする *N*-formyl-isoindoline (**101d**) は得られず、**114** を 35% の収率で与え、その他に原料 (**70**) と **70** が *N*-ホルミル化及び *N*-アセチル化された **78** 及び **79** を与えた。

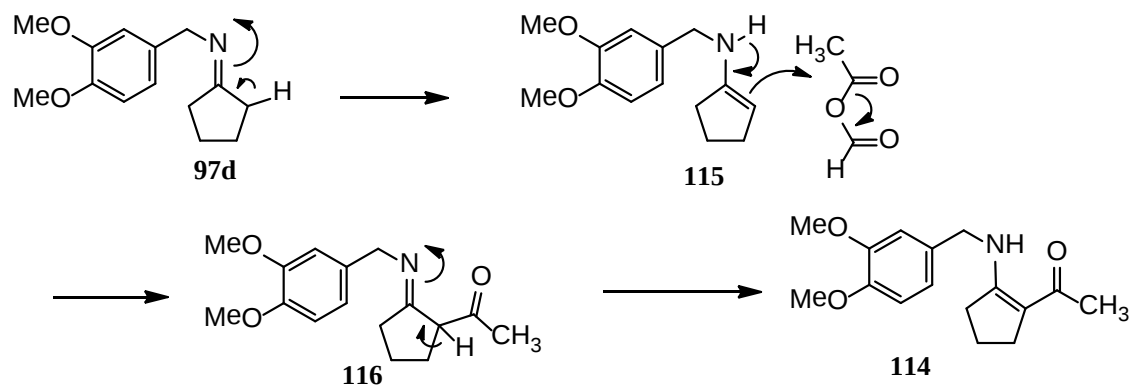


Scheme 67

114 の構造は ^1H -NMR で芳香環上の水素が 3 水素分認められたこと、cyclopentyl 環に由

来するシグナルを観測した他、 δ 2.06, δ 2.07 に 3 水素分のアセチル基のメチル水素に由来する水素を観測したためエナミン体にアセチル基が導入されたものと推測した。またマスペクトルでも相当する分子量 m/z 275 (M^+) を観測したことからその構造を決定した。

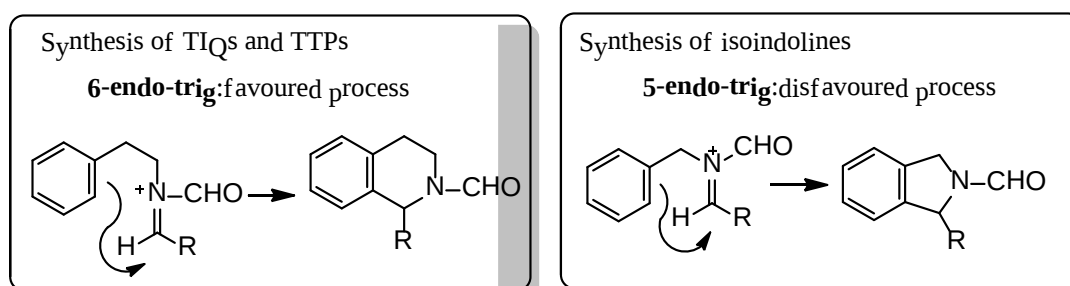
尚, **114** の生成に関して下記の様に考えている。即ち, **70** 及び **32d** より生成した imine (**97d**) が enamine (**115**) に異性化し, この **115** が過剰に存在する mixed anhydride と反応して **116** が生成し, 更にこの **116** が再度異性化して **114** を与えたものと考えている。



Scheme 68

以上, 著者は Pictet-Spengler 反応での報告例のない閉環位が 5 員環となる isoindoline 類合成に関し, formyliminium ion を経由する事によって benzaldehyde や acetophenone のような芳香環を持つカルボニル化合物による高収率で合成出来る手法の開発に成功した。特にこれまでの研究から閉環時の立体障害によって反応が困難と思われた acetophenone 誘導体との反応からも対応する *N*-formyl-1-aryl-1-methyl-isoindoline が高収率で生成した。一方, アルキルアルデヒドとの反応では *N*-formyl-isoindoline 類を得ることはできなかった。

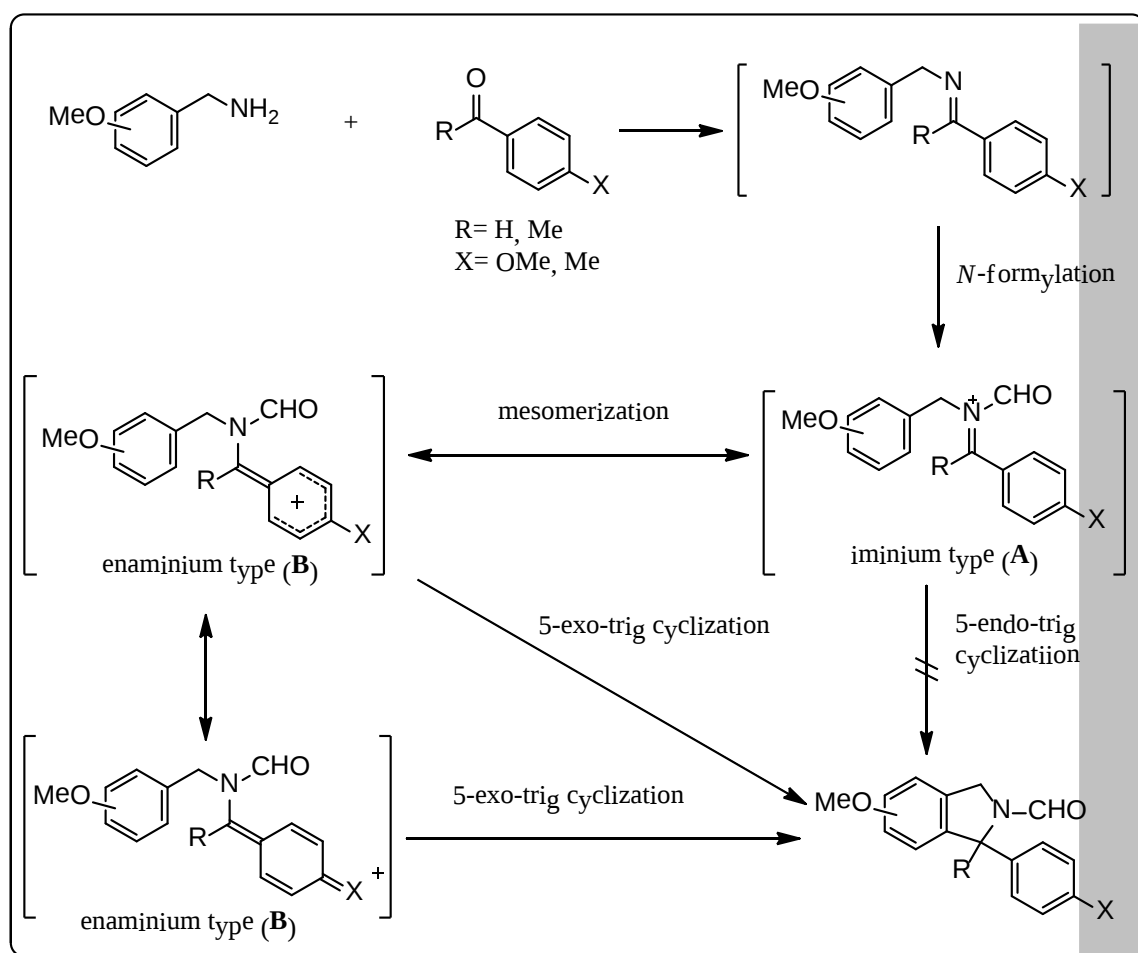
著者は Modified Pictet-Spengler 反応における isoindoline 類合成の反応機構を次のように考えた。即ち, TIQ 類や TTP 類へのイミンからの環化反応は Baldwin 則では進行容易とされる 6-endo-trig 系であるのに対し, isoindoline へのイミンからの環化は環化困難とされている 5-endo-trig 系となる。



Scheme 69

著者の開発した手法では, arylmethylaniline とカルボニル化合物から生成するイミンを *N*-

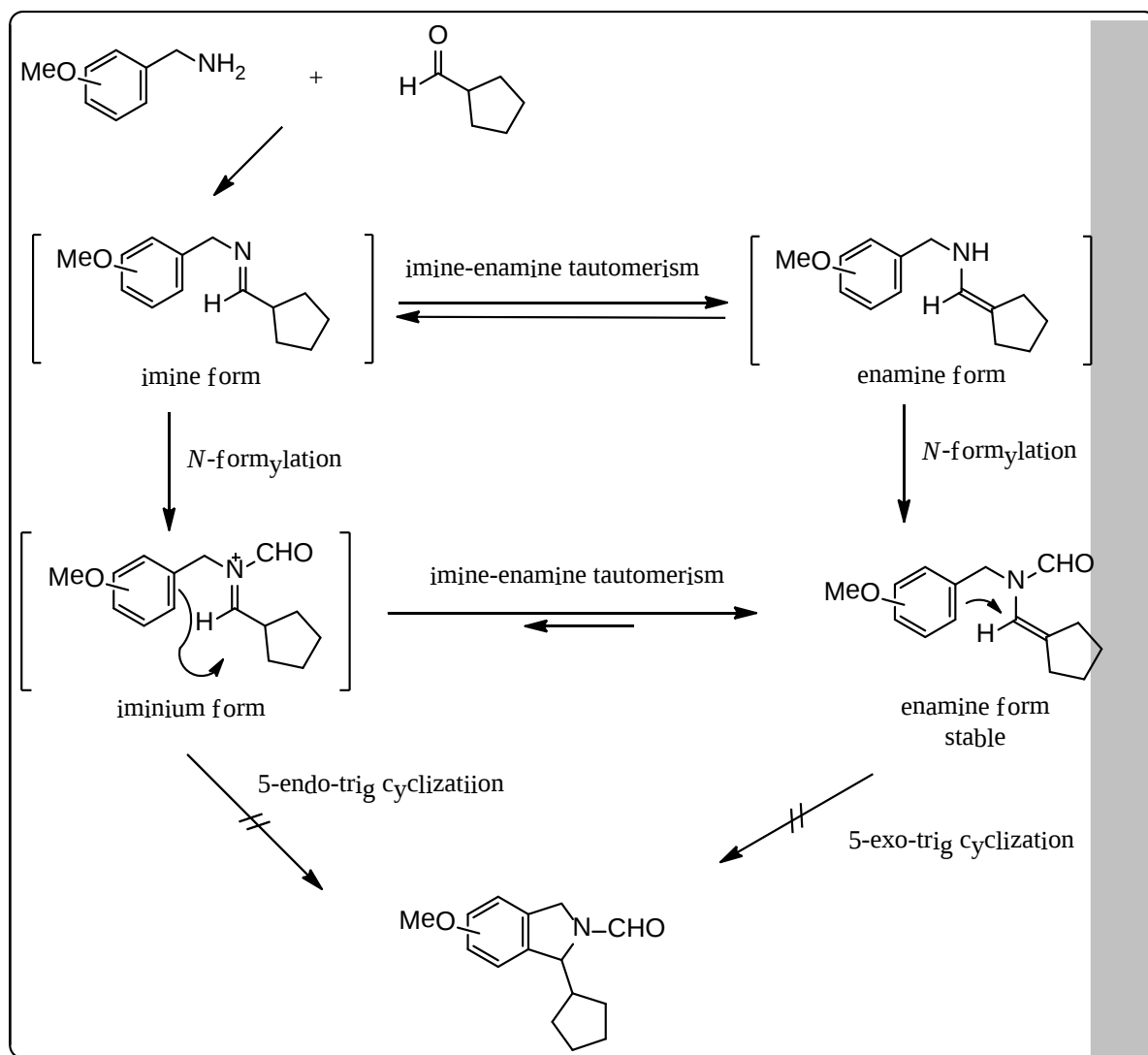
ホルミル化し formyliminium ion とした後に酸による閉環反応を行っている．芳香族カルボニル化合物から生成する formyliminium ion は Scheme 70 に示すように芳香環の寄与により enaminium type (B) の共鳴構造をとり得る．この enaminium type (B) からの閉環は favoured process とされる 5-exo-trig 系での進行となるため反応が進行したものと説明できる．また，本反応はカルボニル化合物の芳香環上の置換基の影響を大きく受け，カルボニル化合物芳香環上の *p* 位にある電子供与性置換基は反応を促進し，電子求引性置換基とカルボニル化合物芳香環上の *m* 位にある電子供与性置換基は反応を抑制した．これは *p* 位の電子供与性置換基は共鳴による電子供与によって先の enaminium type (B) の共鳴構造を安定化したものと考えられる．一方電子求引性置換基と *m* 位の電子供与性置換基は逆にこれを不安定化しそのため反応性が低下したものと考えれば説明ができる．



Scheme 70

鎖状アルキルアルデヒドとの反応より生成した formyliminium ion では上記のような共鳴構造をとることができず，そのため閉環反応が進行しなかったものと考えられる．特に先述した paraformaldehyde と arylmethanamine との反応において imine (**81m**) は定量的に生成するにも関わらずその後の閉環反応は進行していない．一方で **81m** は還元反応に抵抗す

ることから比較的安定な化合物と考えられる. **81m** からの閉環反応は 5-end-trig のみでの反応となるため閉環反応自体が困難で目的物が得られなかったものと考えられる. 一方, 環状アルキルアルデヒドと arylmethylamine から生成したイミンはエナミン体への異性化が可能でありイミンとエナミンが平衡状態で存在し得るものと考えられる. これを *N*-ホルミル化すると, イミンからは formyliminium ion が生成するが, これからの閉環は上記で述べたように環化困難な 5-endo-trig 系での反応となり進行しにくい. またエナミンからの *N*-ホルミル化によって生成するエナミド体は安定で, そのため imine-enamine 平衡はよりエナミン側へ偏ることとなる. 更に, エナミド体から isoindoline への酸閉環はその安定性のため逆に困難となったものと説明できる. 同様の理由で環状ケトンである cyclopentanone との反応でも isoindoline への閉環反応は進行しなかったものと考えられる (Scheme 71).



Scheme 71

9) 分子軌道計算を用いた反応解析

以上、実験結果から isoindoline 類への閉環の機構を考察したが、これをさらに検証するべく分子軌道計算を用いて反応中間体および遷移状態の構造を検討した。分子軌道計算として密度汎関数法を用い、B3LYP⁵⁵⁻⁵⁷/6-31G(d)⁵⁸⁻⁶¹ レベルで iminium type (A) と enaminium type (B) 及び遷移状態の構造最適化及び振動計算を行った^{62,63}。これらの計算は Gaussian 03⁶⁴にて行った。その結果 iminium type (A) と enaminium type (B) のいずれから出発しても imine-enamine 共鳴構造体 (C) に構造が収束した (Figure 6)。この構造では二重結合性は N(1) と C(2) 間で高いものの、C(2) から芳香環炭素 C(3)-C(8) まで非局在化して存在している (Figure 6)。次に閉環中間体(D)へいたる遷移状態を計算した。

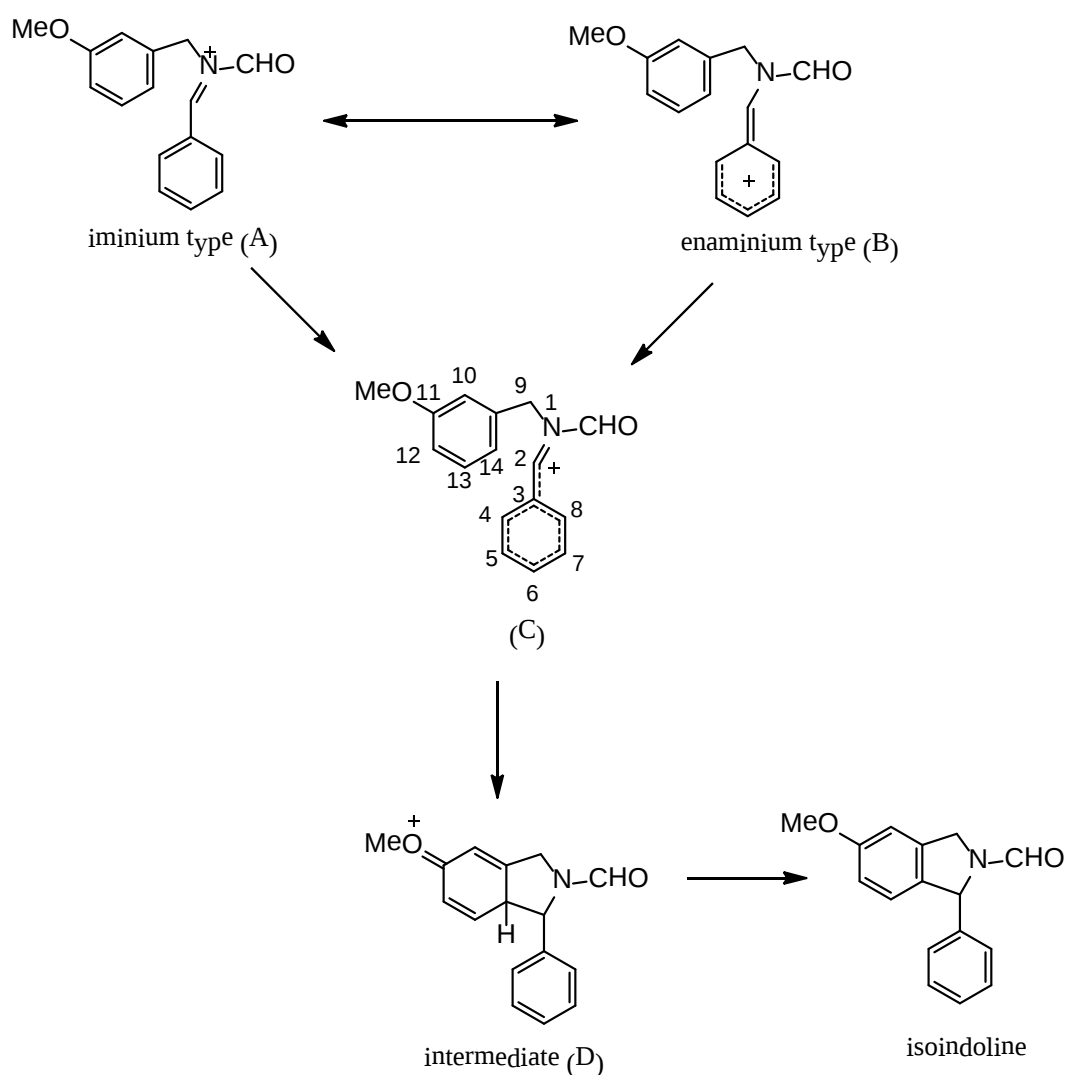


Figure 6

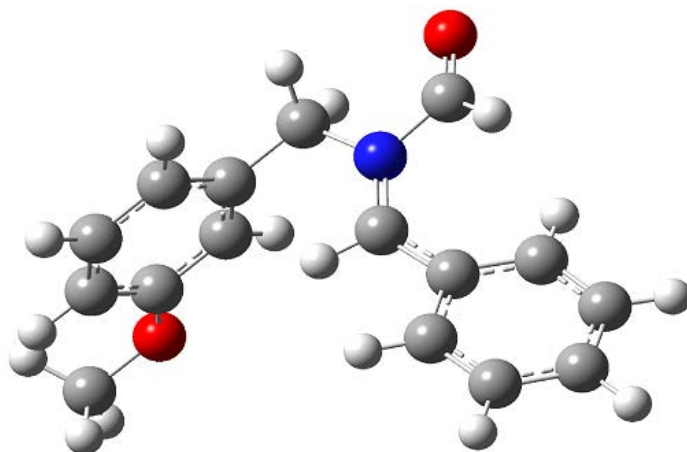


Figure 7

この停留点は振動計算により，ただ一つの虚数振動 (-307 cm^{-1}) を結合位置である C(2), C(14) に示したことから，遷移状態の構造であることを確認した．

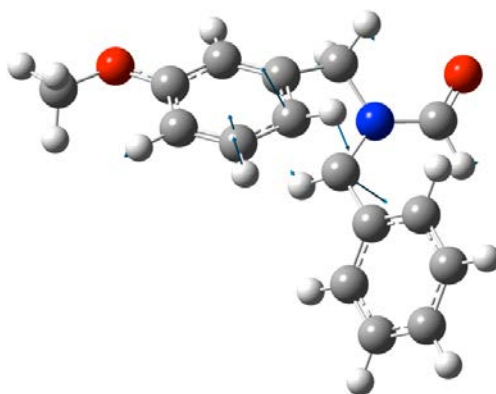


Figure 8

この遷移状態構造では nucleophile となる芳香環の結合位置に HOMO が存在している．

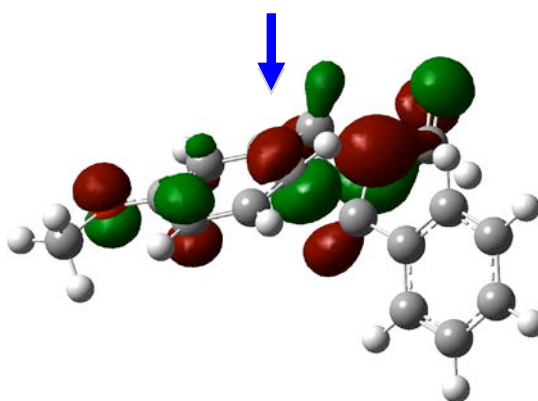


Figure 8

LUMO は，求核攻撃を受ける C(2) と隣接位の N(1) は位相が合わない．従ってそこに電子が流れ込むと反応系を不安定化することを示し，endo 型の付加環化は不利であることを示している．一方，C(2) と芳香環炭素 C(3) は同位相であり，こちらに電子が流れ込むと

系を安定化することから、**exo** 型に電子が流れる方が有利であると言える。

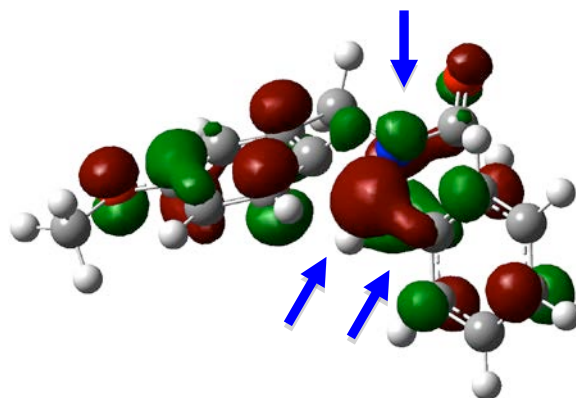


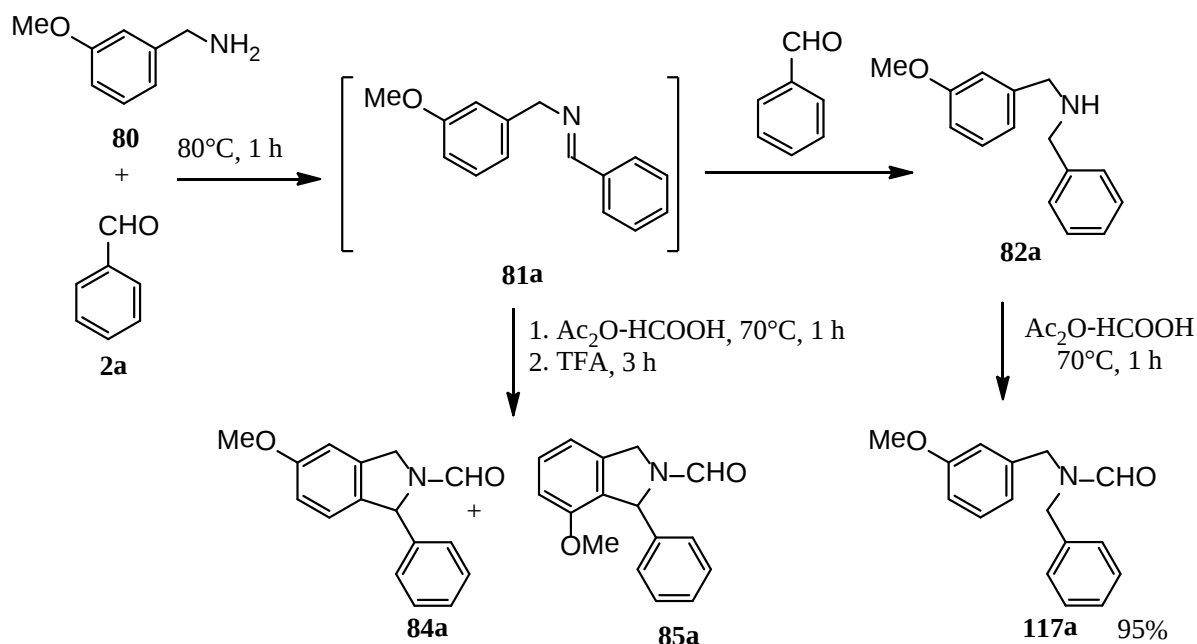
Figure 9

また、C(14)-C(2)-N(1)の角度は 93.0° 、C(14)-C(2)-C(3)は 111.8° であり、一般に 5-trig 閉環系における最適な求核種の侵入角度と言われている 105° と比べると **exo** 型付加環化の方が有利であることがわかる。

以上のように、計算化学的知見から、本反応は陽電荷が N(1)-C(2)-C(3)-Ar と非局在化した中間体を経由し、**exo** 型がより有利に反応が進行することが示唆された、これらの結果は実験結果をさらに補完するものと言える。

第4節 Isoindoline 類合成における反応条件の検討

これまでに述べたように、著者は Pictet-Spengler 反応を応用し、arylmethylamine と芳香族アルデヒドから one pot で *N*-formyl-1-aryl-isoindoline 類が合成できることを明らかにし、さらに isoindoline への閉環のために必要な構造条件も明らかにした。ここで one pot で行う反応条件にはいくつかの問題点を残している。まず、当初アミンとアルデヒドからの縮合反応によるイミンの生成には縮合剤として $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を用いていたが、反応終了後 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ を除去する処理が必要となり操作性が悪くなる点、また $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の存在によりイミノ化後のホルミル化に用いる mixed anhydride の量を減量すると反応混合物が固化してしまい攪拌が困難となり、このため mixed anhydride の量は 100 mol eq と大量に用いていた点である。その後、isoindoline 類の合成には $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の存在の有無にかかわらず進行することが明らかとなった。そこで、反応条件を再度検討して mixed anhydride の量をどこまで削減可能かについて検討した。



Scheme 72

Table 47 Amount of formylation reagent

Entry	Imination	Formylation	Cyclization	Yield		
	Media	Mixed anhydride	Temp.	84a	85a	117a
1	Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	100 mol eq	90 °C	68%	trace	-
2	-	1.5 mol eq	80 °C	7%	1%	2%
3	-	5 mol eq	80 °C	36%	4%	-
4	-	10 mol eq	80 °C	59%	6%	-
5	-	15 mol eq	80 °C	67%	6%	-
6	-	30 mol eq	80 °C	70%	5%	-
7	-	50 mol eq	80 °C	69%	5%	-
8	-	100 mol eq	80 °C	71%	5%	-
9	-	100 mol eq	90 °C	70%	trace	-

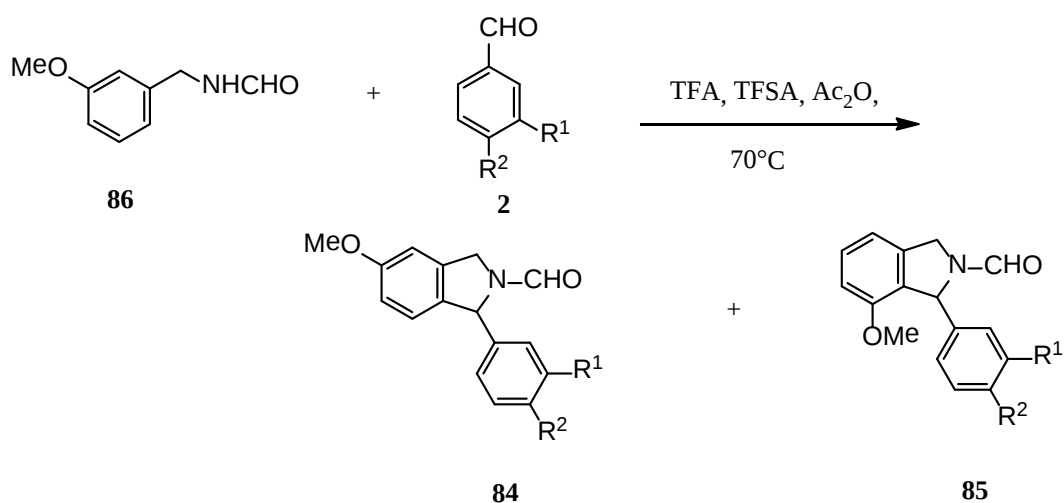
段階的に mixed anhydride の量を変化させて反応を行った結果, mixed anhydride は 15 mol eq まで削減し得ることが明らかとなった. それ以下に削減すると生成する *N*-formyl-isoindoline の収率は低下し, 特に mixed anhydride を 1.5mol eq とした場合には *N*-formyl-isoindoline の総収率は 8%まで低下し, *N*-(3'-methoxybenzyl)-*N*-benzylformamide (**117a**) の副生が見られた(Entry 2). **117a** は未反応の benzaldehyde と imine (**81a**) との間で酸化還元反応が生じ, その結果生じた amine (**82a**) が *N*-ホルミル化されて生成したものと考えた. 尚, **117a** は imine (**81a**)の NaBH₄還元によって得た **82a** をホルミル化するとほぼ定量的に得られる.

第5節 *N*-(3-Methoxybenzyl)formamide からの isoindoline 類合成と置換基効果

これまで formyliminium ion を経由する Modified Pictet-Spengler 反応を用いた *N*-formyl-isoindoline 類の合成を arylmethylaniline を出発物質として用いて達成した。一方, TIQ 類は原料として 2-arylethylaniline の *N*-ホルミル体である *N*-phenethylformamide (**10**) を出発物質としても合成し得ることを明らかにした (第 5 章)。そこで, isoindoline 合成においても *N*-(3-methoxybenzyl)formamide (**86**) を出発物質として用いることが可能か検討した。

反応は **10** からの TIQ 合成と同様の条件で行った。即ち, **86** (1.2 mol eq) 及び **2a** (1.0 mol eq) に TFA (2.8 mol eq), TFSA (0.2 mol eq) 及び Ac₂O (1.2 mol eq) の混合物を加えて 70°C, 18 時間反応した。その結果 *N*-formyl-isoindoline (**84a**) 及び (**85a**) が総収率 53% で得られた。TFSA を 0.3 mol eq へと増量すると逆に収率が低下し, TFSA 量を 0.1 mol eq まで減量しても収率的に変化は見られなかった。最終的には反応時間 12 時間で収率は 63% まで向上させる事が出来た。

次いで, この反応条件下で他の benzaldehyde 誘導体との反応を行った。その結果は Table 48 に示した。興味深いことに, 芳香環上の *p* 位に電子供与性置換基である methoxy 基が置換した **2q** との反応では, 予想に反して *N*-formyl-isoindoline (**84q** 及び **85q**) の総収率は 12% と大きく低下した。また 4-methylbenzaldehyde (**2r**) との反応でもその収率は 24% と低下した。逆に, 芳香環上の *m* 位に電子供与性基である methoxy 基が置換した **2p** や *p* 位に電子求引性置換基の trifluoromethyl 基を持った **2s** との反応ではそれぞれ 55% 及び 43% の収率で対応する *N*-formyl-isoindoline を与えた。

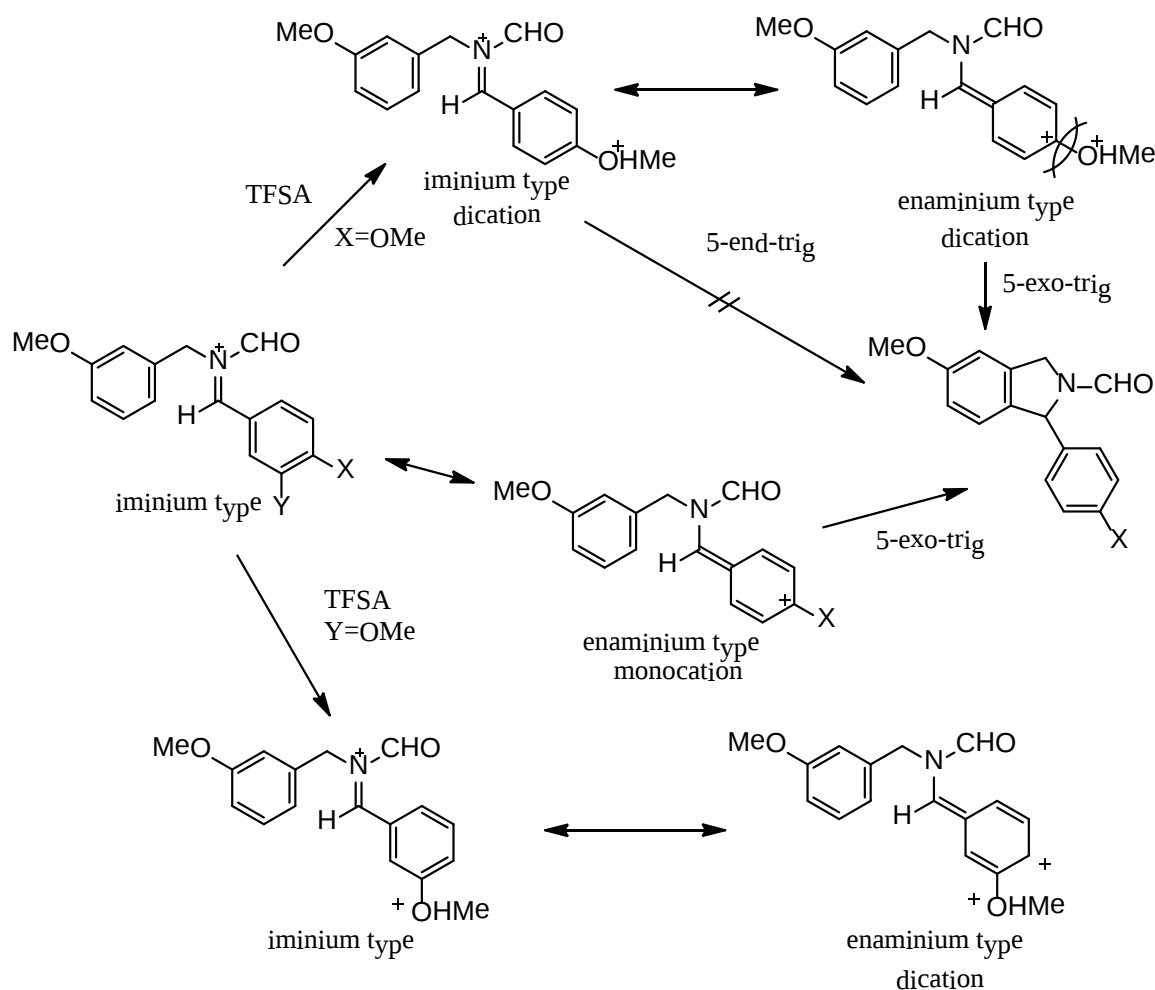


Scheme 73

Table 48 Synthesis *N*-formyl-1-aryl-isoidolines from *N*-(3-methoxybenzyl)formamide

Entry	Aldehyde			Condition				Yield	
	2	R ¹	R ²	TFA	TFSA	Ac ₂ O	Temp.	Time	84+85
1	2a	H	H	2.8 moleq	0.2 moleq	1.2 moleq	70 °C	18 h	53%
2	2a	H	H	2.7 moleq	0.3 moleq	1.2 moleq	70 °C	18 h	44%
3	2a	H	H	2.9 moleq	0.1 moleq	1.2 moleq	70 °C	18 h	55%
4	2a	H	H	2.9 moleq	0.1 moleq	1.2 moleq	70 °C	12 h	63%
5	2a	H	H	2.9 moleq	0.1 moleq	1.2 moleq	70 °C	6 h	43%
6	2p	MeO	H	2.9 moleq	0.1 moleq	1.2 moleq	70 °C	12 h	55%
7	2q	H	MeO	2.9 moleq	0.1 moleq	1.2 moleq	70 °C	12 h	12%
8	2q	H	MeO	3.0 moleq	0.0 moleq	1.2 moleq	70 °C	12 h	3%
9	2r	H	Me	2.9 moleq	0.1 moleq	1.2 moleq	70 °C	12 h	24%
10	2s	H	CF ₃	2.9 moleq	0.1 moleq	1.2 moleq	70 °C	12 h	43%

このように *N*-(3-methoxybenzyl)formamide (**86**) を用いた反応ではアルデヒドの芳香環上の置換基の影響が arylmethylamine を用いた場合と逆になる現象が見られた。これは *N*-arylmethylformamide からの *N*-formyl-isoidoline 合成においては、閉環に超強酸の TFSA を用いていることが大きな原因と考えれば説明がつく。



Scheme 74

5 章で述べたように *N*-phenethylformamide (**10**) からの *N*-formyl-TIQ 類合成では phenethylamine (**1**) を出発物質とした one pot の合成法と比較して閉環にはより強い酸が必要であることが分かっている。そのため閉環には TFSA を使用したが、この TFSA の存在により中間に生成する formyliminium ion の methoxy 基が protonation され dication となる。この dication は閉環に必要な 5-exo-trig 系をとり得る enamine type への共鳴安定化を困難としてしまうものと考えられる。特に *p* 位に methoxy 基が存在すると cation が隣り合う中間体構造となるために収率が大きく低下したものと考えた。しかし、酸として TFSA を用いなければ isoindoline の生成は殆ど見られず (entry 8), *N*-(3-methoxybenzyl)formamide (**86**) を出発物質とした *N*-formyl-isoindoline 合成には閉環時の酸性度を上昇させるために触媒量の TFSA が必要である。これらのことから、*p* 位に電子供与性置換基をもつ benzaldehyde 誘導体を用いた場合には、dication 化されていない共鳴構造体からは閉環反応が進行するが、dication 化した中間体の安定性は低下する為に収率が低下したものと考えた。また、*m* 位の methoxy 基は protonation を受けたとしても、正電荷が隣り合う *p* 位の methoxy 基と比較すると dication での不安定化の寄与が小さく、そのため収率が大きく低下しなかったのではないかと考えられる。一方、電子吸引性の置換基である trifluoromethyl 基は protonation を受けにくく、TFSA の存在により逆に enamine type への共鳴安定化が促進され収率が向上したものと考えられる。以上、acyliminium ion を経由する Modified Pictet-Spengler 反応による *N*-formyl-isoindoline への閉環反応では enamine type の共鳴構造の寄与が大きいことを確認することができた。以上、*N*-arylmethyl formamide を出発物質とした、Modified Pictet-Spengler 反応による新規な isoindoline 類合成法開発にも成功した。

結論

1. アルデヒドと phenylethylamine から生成するイミンを *N*-ホルミル化し formyliminium ion 中間体を経由する Pictet-Spengler 反応 (Modified Pictet-Spengler 反応) を用いることで芳香環が電子供与基で活性化されていなくても, TFSA などの超強酸を用いることなく緩和な条件下で高収率で 1-置換-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (TIQ) 類が得られる手法を開発した.
2. 同様の Modified Pictet-Spengler 反応による 1,1-ジ置換-TIQ 類の合成を検討した. その結果, 用いる mixed anhydride 及び TFA 量を 30 mol eq まで削減出来ることを明らかにした. 更に, 超強酸の併用が必要となるものの, 報告例のない芳香環上が活性化されていない 2-arylethylamine を出発物質として用いた Pictet-Spengler 反応による 1,1-ジ置換-TIQ 類の合成法開発に成功した.
3. Modified Pictet-Spengler 反応を 4-置換及び 4,4-ジ置換-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (TTP) 類の合成に応用した. その結果, 4-置換-TTP 類及び 4,4-ジ置換-TTP 類の効率のよい合成法の開発に成功した.
4. アルキルアルデヒドを用いた TIQ 類及び TTP 類合成における縮合剤 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ の役割を検討した. その結果 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ はアルドール反応由来と考えられる副生成物の生成を抑制することを明らかにした.
5. 文献報告例のない *N*-phenethylformamide を出発物質として用いた Modified Pictet-Spengler 反応を検討した. その結果, 大過剰の試薬を用いることなく 1-置換-TIQ 類を合成できることを明らかにした. 更に本反応において, アルキルアルデヒドとの反応時にアルドール反応由来と考えられる副生成物が認められない事も明らかにした.

6. Modified Pictet-Spengler 反応を arylmethylaniline と benzaldehyde 誘導体又は acetophenone 誘導体との反応に適応し，合成報告例自体の少ない isoindoline 類の新規な合成法開発に成功し，1-置換及び 1,1-ジ置換-isoindoline 類が合成できる事を明らかにした．本反応においては Baldwin 則で困難とされる 5-endo-trig 系での閉環反応が進行していると見えるが，これは中間体 formyliminium ion が mesomeric 効果により enamine type の共鳴構造をとる事が可能となり，5-exo-trig 型での反応が進行した結果と説明した．また，その反応機構を解明するために arylmethylaniline の芳香環上及び benzaldehyde 誘導体又は acetophenone 誘導体の芳香環上の置換基効果を検討し，arylmethylaniline 上には電子供与性置換基が必要であり，カルボニル化合物芳香環上の電子供与性置換基は反応を促進し，電子求引性置換基は逆に反応を抑制する結果を得た．更に，本反応機構に関して軌道計算による補完を行った．
7. Isoindoline 合成を N-arylmethyl formamide を出発物質として新規な合成法開発を行った．この場合 arylmethylaniline を用いた場合とは異なる置換基効果が示された．これは，N-arylmethyl formamide を出発物質とした場合は isoindoline への閉環には超強酸である TFSA が必要となり，そのために生成する dication 中間体の存在により置換基効果に異なった影響が出たものと考えた．
8. Acyliminium ion を経由する Pictet-Spengler 反応，即ち Modified Pictet-Spengler 反応を用いて各種 2 環性含窒素複素環化合物の合成法開発に成功した．本反応は種々の置換パターンをもつ化合物を容易に合成する事ができ，類縁体の合成にも極めて応用性の高い合成法と考えられる．更に，aryl alkylamine を変更すれば骨格の異なる 2 環性含窒素複素環化合物を合成する事が可能であり，更なる発展が見込まれる有用な反応であると考えられる．

謝辞

終わりに臨み，本研究に御懇篤なる御指導及び御助言を賜りました千葉大学大学院薬学研究院薬品製造学研究室，石川 勉教授に心より感謝致します。

本研究に終始多大なる御指導及び御鞭撻を頂きました昭和薬科大学薬品作用学教育堀口研究室，堀口 よし江教授に心より感謝致します。

研究の遂行にあたり種々の有益な御助言及び御指導を賜った昭和薬科大学化学系薬学教育毛利研究室，毛利 邦彦教授に心より感謝致します。

本研究にあたり軌道計算をして頂き更に御助言を賜った昭和薬科大学有機反応化学研究室，齋藤 俊昭講師に心より感謝致します。

研究遂行にあたり，質量分析をして頂いた昭和薬科大学機器分析研究施設，高瀬 陽一氏に心より感謝致します。

本研究に有益な御助言を賜った昭和薬科大学名誉教授，株式会社パーマケム・アジア顧問，佐野 武弘氏に心より感謝致します。

本研究の機会を与え様々な便宜を図って頂きました，株式会社パーマケム・アジア，新野 英樹相談役，横越 清範会長，最上 和彦社長をはじめとし，石井 潔取締役，大脇 圭司研究課長及び職員の皆様に心より感謝致します。

実験の部

特記しない限り以下の方法を適用した.

融点 (mp): Yanako SP-M1 ホットプレート型微量融点測定器 (柳本製作所) を用いて測定. 未補正.

赤外線吸収スペクトル (IR): Nicolet iS10 又は HORIBA FT-710 フーリエ変換型スペクトロメーターを用い, KBr 打錠法にて測定, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ で示した.

核磁気共鳴スペクトル (NMR): ^1H -NMR, ^{13}C -NMR は JNM-AL300 (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz) (日本電子)を用いて重クロロホルム又は重メタノール中で測定し, テトラメチルシランを内部標準として $\delta(\text{ppm})$ で示した. なお, splitting pattern 等の記号は次の通りである. s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, qui: quintet, dd: double doublet, ddd: double double doublet, dt: double triplet, brs: broad singlet, m: multiplet.

質量分析スペクトル (MS): 低分解能質量分析スペクトル(LR-EIMS)はJMS-AM20またはJMS-HX110 (日本電子)を用い, 直接導入法により, 電子衝撃イオン化法(EIMS, イオン化電流300 μA , イオン化電圧70 eV)及び化学イオン化法(CIMS, イオン化電圧: 120 eV, 反応ガス: isobutane)にて測定, 高分解能質量分析 (HR-EIMS)はJMS-D300 (日本電子)を用い, 直接導入法により, イオン化電流300 μA , イオン化電圧70 eVにて測定, m/z で示した. 低分解能高速原子衝撃型質量分析スペクトル (LR-FABMS)及び高分解能原子衝撃型質量分析スペクトル (HR-FABMS)はLEOL-MS700又はJMS-HX110を用い, 直接導入法により, イオン化電流20 mA, キセノン加速電圧3 kVにて測定, m/z で示した.

元素分析: ThermoFisherScientific model EA1112 IRMS NC-plus CHNSにより測定した.

薄層クロマトグラフィー (TLC): Precoated silica gel 60 F₂₅₄ (Merck: 0.25 mm thickness), 100 TLC plates Aluminium oxide 60 F₂₅₄ (Merck: 0.25 mm thickness), NH-DM1020 (Fuji Silysia Chemical)を使用し, 発色は次の方法のいずれかにより検出を行った.

1) UV (254 nm) 照射下

2) 1%Ce(SO₄)₂-H₂SO₄-H₂O溶液を噴霧後呈色するまで加熱.

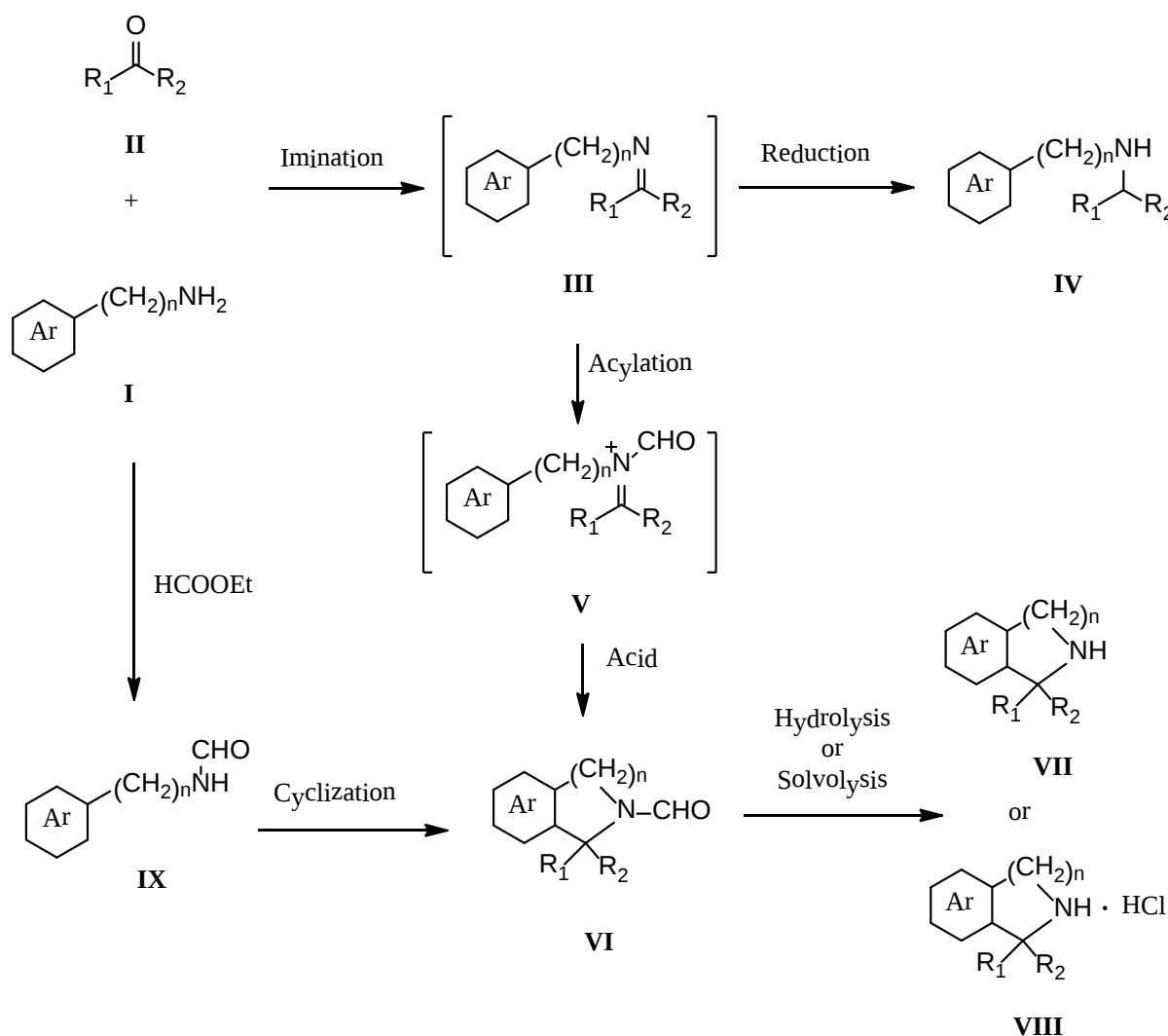
カラムクロマトグラフィー: シリカゲル(Wakogel C-200, 和光純薬), アミノシラン処理シリカゲル (NH-DM1020, Fuji Silysia Chemical), Silica gel 60N (40~100 μm)(関東化学)を使用した.

分取薄層クロマトグラフィー (PTLC): Precoated silica gel 60 F₂₅₄ (Merck: 0.5 mm 厚)を使用し, UV (254 nm) 照射により発色させた.

抽出操作後の有機層: 特記しない限り brine 洗浄後, 無水 Na₂SO₄ にて乾燥し, 減圧下溶媒を留去した.

各章に共通する典型的合成例

本論文においては下記に示した合成ルートにより TIQ 類, TTP 類, isoindoline 類を合成している。その為、目的物 **VI** へと誘導する際の実験操作法は、各章で共通する部分が多い。また、imine (**III**) 生成確認の為 amine (**IV**) 合成の実験操作に関しても各章で共通する部分が多い。その為、以下に標準的な操作法を代表的な化合物の典型的合成例として示し、各章においては一般的操作法に適合しない操作法等のみを記載した。なお、理論の部において Table 等にした反応で反応条件の変更等特記する必要のない場合も実験の部では省略した。また化合物の同定は融点, IR, $^1\text{H-NMR}$ の比較により行った。



1. Acyliminium ion を経由する Pictet-Spengler による **VI** の合成

Method A : 2-Formyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5a**) の合成

Phenethylamine (**1**) (1.00 g, 1.2 mol eq), benzaldehyde (**2a**) (0.729 g, 1.0 mol eq), Ti(O-*i*Pr)₄ (2.931 g, 1.5 mol eq) を混合して Ar 気流下 80°C で 3 時間加熱し、予め室温下で攪拌して調整した Ac₂O (100

mol eq)-HCOOH (100 mol eq) 混液 (mixed anhydride) を氷冷下滴下した後 70°C で 2 時間加熱した。更に, trifluoroacetic acid (TFA) (200 mol eq) を氷冷下滴下し, 70°C で 3 時間加熱した。反応後 MeOH にて希釈し, 反応混合物をシリカゲルを用いて濾過し, この濾液を減圧下濃縮後, 10%NaOH で塩基性とし CHCl₃ にて抽出した。残渣を, シリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt : *n*-hexane=1:3) にて精製し, 閉環体 (**5a**) を 1.411 g, 87%の収率で得た。

Method B : 2-Formyl-1-cyclohexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5b**) の合成

Method A と同様にして imino 化, formyl 化を行った後過剰な mixed anhydride を減圧下留去し, その後 TFA (200 mol eq)を氷冷下滴下し 70°C で 3 時間加熱攪拌した。反応物は Method A と同様に処理し, 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(AcOEt : *n*-hexane=1:4)で精製し, 閉環体(**5b**)を 1.387 g, 82%, **6b** を 0.174 g, 11%の収率で得, 他に **10** を 0.117 g, **11** を 0.036 g 得た。

2. Aamine(III)合成による imine(II)の生成確認

Method a : Phenethylamine (**1**) と cyclopropanecarbaldehyde (**2d**) とのイミノ化の確認

Phenethylamine (**1**) (1.00 g, 1.2 mol eq), cyclopropanecarbaldehyde (**2d**) (0.482 g, 1.0 mol eq), Ti(O-*i*Pr)₄ (2.931 g, 1.5 mol eq) を混合し, Ar 気流下, 80°C で 1 時間加熱した。EtOH (50 mL)にて希釈した後 NaBH₄ (0.390 g, 1.5 mol eq) を加え室温で 1 時間反応させた。反応混合物をシリカゲルを用いて濾過し, この濾液を減圧下濃縮後, 10%NaOH で塩基性とし CHCl₃ にて抽出した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH : AcOEt=1:4) で精製し **12d** を 1.200 g, 99%の収率で得た。

3. N-formyl 体 (**VI**) の加水分解による (**VII**) または (**VIII**) の合成

Method I : 2-Formyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5a**) の NaOHaq による脱ホルミル化

2-Formyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5a**) (0.520 g, 2.19 mmol) の EtOH (150 mL) 溶液に, 20%NaOH (150 mL) を加え 2 時間還流し, 減圧下濃縮後 CHCl₃ にて抽出した。生成物を Et₂O-hexane により再結晶し, **16a** を 0.455 g, 99%の収率で得た。

Method II : 1-Benzyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5l**) の HCl aq による脱ホルミル化

1-Benzyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5l**) (0.435 g, 1.73 mmol) の EtOH (10 mL)溶液に 10%HCl (5 mL) を加え 30 時間還流し, 減圧下濃縮後 10%NaOH aq によりアルカリ性とし CHCl₃ にて抽出した。抽出物をカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1) で精製し, **16l** を 0.358 g, 93%の収率で得た。

Method III : 2-Formyl-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5n**) の HCl-MeOH による脱ホルミル化

2-Formyl-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5n**) (0.722 g, 4.12 mmol) に 10%HCl-MeOH 試薬 (30 mL) を加え 4 時間還流し, 減圧下濃縮した。残渣を Et₂O 及び *i*-PrOH を加えて結晶化し, **30n** を 0.731

g, 97%の収率で得た.

4. Arylalkyl amine (**I**) を用いた *N*-arylalkyl formamide (**IX**) の合成

Method α : Phenethylamine (**1**) と ethylformate による *N*-phenethylformamide (**10**) の合成

Phenethylamine (**1**) (52.6 g, 0.434 mol) に ethylformate (96.278 g, 1.300 mol) を加え 18 時間加熱還流した. 反応終了後減圧下過剰な試薬を留去し, 64.7 g, 99%の収率で *N*-phenethylformamide (**10**)を得た.

5. *N*-arylalkyl formamide (**IX**) を出発物質とした Modified Pictet-Spengler による **VI** の合成

Method i : *N*-phenethylformamide (**10**)と benzaldehyde (**2a**) による **5a** の合成

N-Phenethylformamide (**10**) (1.79 g, 12.0 mmol), benzaldehyde (**2a**) (1.06 g, 10.0 mmol), TFA (3.19 g, 28.0 mmol), TFSA(0.30 g, 2.0 mmol)及び Ac₂O (1.23 g, 12.0 mmol) を加えて 70°C, 21 h 反応した. 得られた反応混合物を 10%NaOH で塩基性とし CHCl₃ にて抽出した. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt : *n*-hexane=1:3) にて精製し, 閉環体 (**5a**) を 1.987 g, 84%の収率で得た.

第 1 章の実験

2-Formyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5a**) の合成 : Method A

2-Formyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5a**)**

Colorless plates, m.p.: 71-73°C. IR: 1670. ¹H-MNR: 2.76-3.20, 3.43-3.53, 3.59-3.65, 4.21-4.29 (total 4H, each m, C3-H and C4-H), 5.78, 6.68 (total 1H, each s, C1-H), 7.02-7.35 (9H, m, -Ph and -Ar), 8.17, 8.51 (total 1H, each s, -CHO). ¹³C-MNR:27.4, 29.3 (C4), 34.7, 39.4 (C3), 53.7, 60.1 (C1), 126.1, 126.3 (-Ph or -Ar), 126.9, 127.4 (-Ph or -Ar), 127.4, 127.7 (-Ph or -Ar), 127.7, 127.9 (-Ph or -Ar), 128.1, 128.4 (Ph×2), 128.6, 128.7 (Ph×2), 128.9, 128.9 (-Ph or -Ar), 133.6, 133.9 (-Ph or -Ar), 134.0, 134.9 (-Ph or -Ar), 140.9, 141.8 (-Ph or -Ar), 160.8, 161.6 (-CHO). LRMS m/z: 237 (M⁺, base peak). HRMS: Calcd for C₁₆H₁₅NO: 237.1154.Found: 237.1164.

2-Formyl-1-cyclohexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**5b**) の合成 : Method A and Method B

2-Formyl-1-cyclohexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5b**)**

Yellow gum. IR: 2927, 2852, 1670. ¹H-MNR: 0.93-1.26 (5 H, m, cyclohexyl), 1.63-1.76 (6H, m, cyclohexyl), 2.94 (2H, t, *J*=7 Hz, C4-H), 3.32-3.41, 4.14-4.22 (total 1H, each m, C3-H), 3.66-3.70, 4.13-4.20 (total 1 H,

each m, C3-H), 4.15 5.14 (total 1H, each d, $J=8$ Hz, C1-H), 7.08-7.36 (4H, m, -Ar), 8.18, 8.23 (total 1H, each s, -CHO). ^{13}C -MNR: 24.1, 24.1 (cyclohexyl), 25.0, 25.3 (cyclohexyl), 27.1, 29.1 (C4), 29.8, 30.9 (cyclohexyl), 30.9, 30.9 (cyclohexyl), 30.9, 31.0 (cyclohexyl), 35.6, 40.2 (C3), 46.3, 46.3 (cyclohexyl), 55.0, 62.4 (C1), 125.9, 125.9 (-Ar), 126.9, 127.0 (-Ar), 127.3, 127.8 (-Ar), 129.0, 129.0 (-Ar), 132.6, 133.8 (C4a or C6a), 136.6, 136.8 (C4a or C6a), 161.2, 161.5 (-CHO). LRMS m/z : 243 (M^+), 152 (base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$: 243.1623. Found: 243.1641.

***N*-Cyclohexylidenemethyl-*N*-phenethylformamide (7b)**

Yellow oil. IR: 2929, 2854, 1678. ^1H -MNR: 1.48-2.12 (10H, m, cyclohexyl), 2.82 (2H, t, $J=8$ Hz, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$), 3.55, 3.62 (total 2H, each t, $J=8$ Hz, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$), 5.59 (1H, s, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CHO})\underline{\text{CH}}=$), 7.14-7.32 (5H, m, -Ph), 7.94 (1H, s, -CHO). ^{13}C -MNR: 26.3 (cyclohexyl), 27.6 (cyclohexyl), 28.1 (cyclohexyl $\times 2$), 33.4 (cyclohexyl), 33.7 ($\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$), 45.6 ($\text{Ar}-\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 119.1 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CHO})\underline{\text{CH}}=$), 126.4 (Ph), 128.4 (-Ph $\times 2$), 128.7 (-Ph $\times 2$), 138.5 (cyclohexyl), 140.7 (C1), 162.9 (-CHO). LRMS m/z : 243 (M^+), 152 (base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$: 243.1620. Found: 243.1617.

***N*-Phenethylformamide (10)**

Pale yellow oil. IR: 3278, 1664. ^1H -MNR: 2.82, 2.85 (total 2H, each t, $J=7$ Hz, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}$), 3.48, 3.58 (total 2H, each dt, $J=7$ Hz, 7 Hz, $\text{Ar}-\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 7.16-7.35 (5H, m, Ar), 7.93, 8.13 (total 1H, d and s, $J=12$ Hz, -CHO). ^{13}C -MNR: 34.9, 37.0 ($\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}$), 38.8, 42.8 ($\text{Ar}-\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 126.0, 126.2 (Ar), 128.0, 128.2, 128.4, 128.5 ($\text{Ar}\times 4$), 137.4, 138.2 (Ar), 161.3, 164.4 (-CHO). LRMS m/z : 149 (M^+), 104 (base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$: 149.0841. Found: 149.0849.

***N*-Phenethylacetamide (11)**

Yellow oil. IR: 3284, 1655. ^1H -MNR: 1.94 (3H, s, $-\text{C}(\text{O})\underline{\text{CH}_3}$), 2.82, 2.85 (total 2H, each t, $J=7$ Hz, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}$), 3.52, 3.58 (total 2H, each dd, $J=6$ Hz, 7 Hz, $\text{Ar}-\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 7.19-7.35 (5H, m, Ar). ^{13}C -MNR: 23.3 ($-\text{CH}_3$), 35.5, 35.6 ($\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}$), 39.2, 40.7 ($\text{Ar}-\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 126.5, 126.7 (Ar), 128.6, 128.7 ($\text{Ar}\times 2$), 128.7, 128.8 ($\text{Ar}\times 2$), 138.5, 138.9 (Ar). LRMS m/z : 163 (M^+), 104 (base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$: 163.1997. Found: 163.1008.

N-Cyclohexylidenemethyl-*N*-phenethylformamide (7b) の *p*-TsOH による閉環

N-Cyclohexylidenemethyl-*N*-phenethylformamide (7b) (100 mg, 1.0 mol eq)の dry benzene (15 mL) 溶液に *p*-TsOH (213 mg, 3.0 mol eq)を加え, 110°C で 30 分加熱したのち 10%NaOH で塩基性とし CHCl_3 にて抽出した. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(AcOEt : *n*-hexane=2:9 $\rightarrow$ 1:1)で精製したが, 原料(7b)を 11 mg, 11%回収した他, 10 を 61 mg, 78%の収率で得たのみであった.

Cyclopentanecarboxaldehyde の合成⁶⁵⁾

conc.-Sulfuric acid (13.33 g, 1.0 mol eq) を 500 mL の水で希釈し Ar 気流下溶液を攪拌し mercury (II) sulfate (123.3 g, 3.0 mol eq) を加えた. 混合物を Ar 気流下 55°C まで加熱攪拌し直ちに cyclohexene (13.67 g, 1.2 mol eq) を加えて温度を 55-65°C に維持して 1 時間攪拌した. 反応混合物が冷めた後, 冷却器をセットし常圧 120°C で加熱攪拌したところ 95°C で反応混合物が水蒸気蒸留された. Et₂O で三回抽出した後無水 Na₂SO₄ で乾燥し濾過した濾液を減圧蒸留したところ 100 mm Hg, 76°C で **2c** を 7.751 g, 47%の収率で得た.

Cyclopentanecarboxaldehyde (2c)

Colorless oil. ¹H-MNR: 1.60-1.68 (4H, m, cyclopentyl), 1.76-1.87 (4H, m, cyclopentyl), 2.68-2.79 (1H, m, cyclopentyl), 9.61 (1H, d, *J*=3 Hz, -CHO). ¹³C-MNR: 25.8 (cyclopentyl×2), 26.5 (cyclopentyl×2), 51.6 (cyclopentyl), 204.1 (-CHO). LRMS *m/z*: 98 (*M*⁺), 98 (base peak). HRMS: Calcd for C₆H₁₀O: 98.0498. Found: 98.0758.

2-Formyl-1-cyclopentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5c) の合成 : Method A and Method B

2-Formyl-1-cyclopentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5c)

Yellow gum. IR: 2952, 2868, 1670. ¹H-MNR: 1.22-1.78 (8H, m, cyclopentyl), 2.16-2.30 (1H, m, cyclopentyl), 2.80-3.06 (2H, m, C4-H), 3.31-3.41, 3.68-3.72, 4.22-4.30 (total 2H, each m, C3-H), 4.20, 5.23 (total 1H, each d, *J*=10 Hz, C1-H), 7.09-7.31 (4H, m, Ar), 8.18, 8.24 (total 1H, each s, -CHO). ¹³C-MNR: 24.1, 24.1 (cyclopentyl), 25.0, 25.3 (cyclopentyl), 27.1, 29.1 (C4), 29.8, 30.9 (cyclopentyl), 30.9, 31.0 (cyclopentyl), 35.6, 40.2 (C3), 46.3, 46.3 (cyclopentyl), 55.0, 62.4 (C1), 125.9, 125.9 (-Ar), 126.9, 127.0 (Ar), 127.3, 127.8 (-Ar), 129.0, 129.0 (-Ar), 132.6, 133.8 (C4a or C6a), 136.6, 136.8 (C4a or C6a), 161.2, 161.5 (-CHO). LRMS *m/z*: 229 (*M*⁺), 160 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₅H₁₉NO: 229.1464. Found: 229.1464.

N-Cyclopentylidenemethyl-N-phenethylformamide (7c)

Yellow oil. IR: 2954, 2868, 1664. ¹H-MNR: 1.60-1.74, 2.16-2.43 (total 8H, each m, cyclopentyl), 2.83, 2.83 (total 2H, each t, *J*=7 Hz, *J*=8 Hz, Ar-CH₂CH₂), 3.62, 3.66 (total 2H, each t, *J*=7 Hz, *J*=8 Hz, Ar-CH₂CH₂), 5.72, 6.01 (total 1H, each qui, *J*=2 Hz, -NCHC₅H₈), 7.13-7.33 (5H, m, Ar), 8.10 (1H, s, -CHO). ¹³C-MNR: 25.4, 25.9 (cyclopentyl), 25.8, 26.2 (cyclopentyl), 29.0, 30.0 (cyclopentyl), 31.3, 32.1 (cyclopentyl), 33.8, 35.1 (Ar-CH₂CH₂), 45.3, 49.7 (Ar-CH₂CH₂), 114.7, 118.7 (N-CH), 126.2, 126.5 (Ar), 128.2, 128.5 (Ar×2), 128.5, 128.5 (Ar×2), 137.7, 138.4 (cyclopentyl), 141.0, 141.3 (C1), 161.0, 162.4 (-CHO). LRMS *m/z*: 229 (*M*⁺), 79 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₅H₁₉NO: 229.1466. Found: 229.1471.

Acetic acid 3-(2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-propyl ester (8)及び 2-Formyl-1-(3-Hydroxy-propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (9)の合成 : Method A and Method B

Acetic acid 3-(2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-propyl ester (8)

Yellow gum. IR: 1736, 1670. ¹H-NMR: 1.69-1.98 (4H, m, -CH₂CH₂CH₂OC(O)CH₃), 2.04, 2.06 (total 3H, each s, -CH₂CH₂CH₂OC(O)CH₃), 2.77-3.16 (3H, m, C3-H and C4-H), 3.51-3.61, 3.69-3.75 (total 1H, each m, C3-H), 4.09-4.17, 4.45-4.49 (total 2H, each m, -CH₂CH₂CH₂OC(O)CH₃), 4.50-4.55, 5.42-5.47 (total 1H, each m, C1-H), 7.09-7.33 (4H, m, -Ar), 8.23, 8.24 (total 1H, each s, -CHO). ¹³C-NMR: 20.9, 21.0 (CH₂CH₂CH₂OC(O)CH₃), 25.5, 25.8 (CH₂CH₂CH₂OC(O)CH₃), 27.8, 29.6 (C4), 32.9, 33.1 (CH₂CH₂CH₂OC(O)CH₃), 34.2, 39.9 (C3), 50.5, 57.0 (C1), 63.6, 64.0 (CH₂CH₂CH₂OC(O)CH₃), 126.4, 126.6 (Ar), 126.7, 126.8 (Ar), 127.2 (Ar), 129.1, 129.3 (Ar), 132.8, 133.6 (C4a), 136.3, 136.4 (C8a), 161.4, 161.8 (CHO), 171.0, 171.1 (CH₂CH₂CH₂OC(O)CH₃). LRMS *m/z*: 261 (M⁺), 161 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₅H₁₉NO₃: 261.1366, found: 261.1396.

2-Formyl-1-(3-hydroxy-propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(9)

Colorless prisms, mp 113 - 114 °C. IR: 3340, 1655. ¹H-NMR: 1.57-1.98 (4H, m, -CH₂CH₂CH₂OH), 2.75-3.03 (2H, m, C4-H), 3.07-3.17, 3.53-3.63 (total 2H, each m, C3-H), 3.68-3.77 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂OH), 4.54, 5.48 (total 1H, each dd, *J* = 7 Hz, 7 Hz, *J*=5 Hz, 9 Hz, C1-H), 7.08-7.32 (4H, m, -Ar), 8.23 (1H, s, -CHO). ¹³C-NMR: 27.8, 28.9 (CH₂CH₂CH₂OH), 29.5, 29.7 (C4), 33.2, 33.3 (CH₂CH₂CH₂OH), 34.2, 41.0(C3), 50.9, 57.4 (C1), 61.9, 62.4 (CH₂CH₂CH₂OH), 126.3, 126.6 (Ar), 126.8 (Ar), 127.1, 127.4 (Ar), 129.0, 129.2 (Ar), 132.6, 133.6 (C4a), 136.5, 136.7 (C8a), 161.6, 162.0 (CHO). LRMS *m/z*: 219 (M⁺), 160 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₃H₁₇NO₂: 219.1260, found: 219.1271.

Phenethylamine(1)と cyclopropanecarbaldehyde (2d) とのイミノ化の確認 : Method a

N-(Cyclopropylmethyl)-2-phenylethanamine (14d)

Colorless oil. IR: 3077. ¹H-MNR: 0.01-0.15 (2H, m, cyclopropyl), 0.37-0.48 (2H, m, cyclopropyl), 0.86-0.99 (1H, m, cyclopropyl), 1.58 (1H, brs, -NH), 2.47 (2H, d, *J*=7 Hz, PhCH₂CH₂NHCH₂-), 2.77-2.82 (2H, m, PhCH₂CH₂NH- or PhCH₂CH₂NH-), 2.87-2.92 (2H, m, PhCH₂CH₂NH- or PhCH₂CH₂NH-), 7.16-7.31(5H, m, -Ph). ¹³C-MNR: 3.4 (cyclopropyl×2), 11.2 (cyclopropyl), 36.4 (PhCH₂CH₂NHCH₂-), 51.1 (PhCH₂CH₂NH- or PhCH₂CH₂NH-), 54.9 (PhCH₂CH₂NH- or PhCH₂CH₂NH-), 126.1 (-Ph), 128.4 (-Ph×2), 128.7 (-Ph×2), 140.1 (C1). LR-FABMS *m/z*: 176 (MH⁺, base peak). HR-FABMS: Calcd for C₁₂H₁₈N (MH⁺): 176.1440. Found: 176.1432.

2-Formyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5e) の合成 : Method A

2-Formyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5e)

Yellow oil. IR: 1664. ¹H-NMR: 0.98, 0.99 (total 3H, each t, $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.75-1.96 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.76-3.14, 3.51-3.73, 4.44-4.51 (4H, m, C4-H, C3-H), 4.35-4.40, 5.32-5.37 (1H, m, C1-H), 7.08-7.22 (4H, m, Ar), 8.21, 8.25 (total 1H, each s, $-\text{CHO}$). LR-EIMS: m/z 189 (M^+), 160 (base peak). HR-EIMS: Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_1$: 189.1151. Found: 189.1134.

N-(2-Methyl-penta-1,3-dienyl)-N-phenethyl-formamide (17e)

Yellow oil. IR: 1671. ¹H-NMR: 1.71 (3H, d, $J=1.1$ Hz, $\text{N-CH=C}(\text{CH=})\text{CH}_3$), 1.83 (3H, d, $J=7$ Hz, $=\text{CH-CH}_3$), 2.80-2.87 (2H, m, C4-H), 3.59-3.70 (2H, m, C3-H), 5.60, 5.78 (1H, s, N-CH=C-C), 5.72-5.87 (1H, m, $-\text{CH=CH-CH}_3$), 6.06-6.15 (1H, m, $-\text{CH=CH-CH}_3$), 7.18-7.21 (5H, m, Ar), 8.00, 8.02 (total 1H, each s, $-\text{CHO}$). ¹³C-NMR: 12.7 ($-\text{CH}_3$), 18.4 ($-\text{CH}_3$), 33.8 (C4), 46.0 (C3), 125.6 ($-\text{N-CH=}$), 126.5 ($-\text{CH=CH-CH}_3$), 126.7 ($-\text{CH=CH-CH}_3$), 128.5 (Ar $\times 2$), 128.7 (Ar $\times 2$), 131.5 (Ar), 132.8 (Ar), 138.3 ($-\text{CH=C}$), 162.9 ($-\text{CHO}$). LR-FABMS: m/z 230 (MH^+ , base peak). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_1$: 230.1545. Found: 230.1533.

2-Formyl-1-n-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5f) の合成 : Method A

2-Formyl-1-n-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5f)

Yellow oil. IR: 1676, 1664. ¹H-NMR: 0.96, 0.98 (total 3H, each t, $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.32-1.53 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.66-1.92 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.75-3.16, 3.52-3.73, 4.43-4.51 (4H, m, C4-H, C3-H), 4.49, 4.52 (total 1H, each t, C1-H), 7.08-7.21 (4H, m, Ar), 8.21, 8.23 (total 1H, each s, $-\text{CHO}$). LR-EIMS: m/z 203 (M^+), 160 (base peak). HR-EIMS: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_1$: 203.1311. Found: 203.1322.

1-n-Butyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5g) の合成 : Method A

1-n-Butyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5g)

Colorless gum. IR: 1670. ¹H-NMR: 0.90, 0.94 (total 3H, each t, $J=7$ Hz, CH_3), 1.22-1.49 (4H, m, n -butyl), 1.74-1.88 (2H, m, n -butyl), 2.75-3.15, 3.52-3.62, 3.66-3.73, 4.44-4.50 (total 4H, each m, C3-H and C4-H), 4.45-4.50, 5.38-5.43 (total 1H, each m, C1-H), 7.08-7.26, 7.36-7.49 (total 4H, each m, Ar), 8.20, 8.22 (total 1H, each s, CHO). LR-FABMS m/z : 218 (MH^+ , base peak). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$: 218.1544, found: 218.1544.

2-Formyl-1-n-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5h) の合成 : Method A

2-Formyl-1-n-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5h)

Colorless gum. IR: 1654. ¹H-NMR: 0.88, 0.90 (total 3H, each t, *J*=7 Hz, CH₃), 1.22-1.49, 1.68-1.86 (total 8H, each m, *n*-pentyl), 2.75-3.15, 3.12-3.61, 3.66-3.73, 4.45-4.51 (total 4H, each m, C3-H and C4-H), 4.45-4.51, 4.38-5.43 (total 1H, each m, C1-H), 7.08-7.80 (4H, m, Ar), 8.21, 8.23 (total 1H, each s, CHO). LR-FABMS *m/z*: 232 (MH⁺, base peak). HR-FABMS: Calcd for C₁₅H₂₂NO: 232.1702, found: 232.1699.

2-Formyl-1-*n*-hexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5i) の合成 : Method A

2-Formyl-1-*n*-hexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5i)

Yellow oil. IR: 1672. ¹H-NMR: 0.87, 0.89 (total 3H, each t, *J* =7 Hz, CH₃), 1.22-1.40, 1.79-1.86 (total 10H, each m, *n*-hexyl), 2.74-3.15, 3.51-3.60, 3.61-3.72, 4.44-4.50 (total 4H, each m, C3-H and C4-H), 4.44-4.49, 5.38-5.42 (total 1H, each m, C1-H), 7.07-7.22 (4H, m, Ar), 8.20, 8.22 (total 1H, each s, CHO). LR-FABMS *m/z*: 246 (MH⁺, base peak). HR-FABMS: Calcd for C₁₆H₂₄NO: 246.1858, found: 246.1855.

2-Formyl-1-*i*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5j) の合成 : Method A

2-Formyl-1-*i*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5j)

Yellow oil. IR: 1668. ¹H-NMR: 0.92-1.12 (6H, m, -CH(CH₃)₂), 2.03-2.20 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 2.92-2.96, 3.32-3.41, 3.62-3.72, 4.18-4.27 (4H, m, C4-H, C3-H), 4.12, 5.14 (total 1H, each d, *J*=8 Hz, C1-H), 7.10-7.25 (4H, m, Ar), 8.20, 8.24 (total 1H, each s, -CHO). LR-EIMS: *m/z* 203 (M⁺), 160 (base peak). HR-EIMS: Calcd for C₁₃H₁₇N₁O₁: 203.1310. Found: 203.1331.

***N*-(2-Methyl-propenyl)-*N*-phenethyl-formamide (7j)**

Yellow oil. IR: 1660. ¹H-NMR: 1.60, 1.62 (total 3H, each d, *J*=1 Hz, -C(CH₃)₂), 1.75, 1.81 (total 3H, each d, *J*=1 Hz, -C(CH₃)₂), 2.82 (2H, t, *J*=8 Hz, C4-H), 3.62 (2H, t, *J*=8 Hz, C3-H), 5.62, 5.64 (total 1H, each m, N-CH=C(CH₃)₂), 7.14-7.31 (5H, m, Ar), 7.87, 7.96 (total 1H, each s, -CHO). ¹³C-NMR: 17.5 (-CH₃), 22.1 (-CH₃), 35.5 (C4), 45.5 (C3), 122.1 (-N-CH=), 126.2 (Ar), 128.2 (Ar×2), 128.5 (Ar×2), 133.0 (CH=C(CH₃)₂), 138.4 (Ar), 162.8 (-CHO). LR-EIMS: *m/z* 203 (M⁺), 84 (base peak). HR-EIMS: Calcd for C₁₃H₁₇N₁O₁: 203.1310. Found: 203.1340.

1-*t*-Butyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5k) の合成 : Method A

1-*t*-Butyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5k)

Yellow oil. IR: 1666. ¹H-NMR: 1.00 (6H, s, -C(CH₃)₃), 1.03 (3H, s, -C(CH₃)₃), 2.87-3.14 (2H, m, C4-H), 3.53-3.63, 3.70-3.92, 4.10-4.20 (2H, m, C3-H), 4.26, 5.23 (total 1H, each s, C1-H), 7.10-7.25 (4H, m, Ar), 8.18, 8.25 (total 1H, each s, -CHO). LR-FABMS: *m/z* 218 (MH⁺, base peak). HR-FABMS: Calcd for

C₁₄H₂₀N₁O₁: 218.1545. Found: 218.1545.

1-Benzyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5l) の合成 : Method A

1-Benzyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5l)

Colorless gum. IR: 1669, 1495, 1435, 1402. ¹H-NMR: 2.50-3.70, 4.60-4.70 (6H, m, ArCH₂CH₂N=, ArCH₂-), 4.66, 5.64 (total 1H, dd and t *J*=6.0 Hz, 8.5 Hz and 6.5 Hz, -CH=), 7.00-7.55 (9H, m, Ar), 7.57, 8.10 (total 1H, each s, -CHO). CIMS *m/z* : 252 (MH⁺, base peak).

2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5m) の合成 : Method A

2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5m)

Colorless oil. IR: 1670. ¹H-NMR: 2.87, 2.89 (total 1H, each d, *J*=6 Hz, C4-H), 2.90, 2.92 (total 1H, each d, *J*=6 Hz, C4-H), 3.64, 3.66 (total 1H, each d, *J*=6 Hz, C3-H), 3.78, 3.80 (total 1H, each d, *J*=6 Hz, C3-H), 4.55 (1H, s, C1-H), 4.70 (1H, s, C1-H), 7.09-7.24 (4H, m, Ar), 8.20, 8.26 (total 1H, each s, -CHO). LR-EIMS: *m/z* 161 (M⁺, base peak). HR-EIMS: Calcd for C₁₀H₁₁N₁O₁: 161.0849. Found: 161.0850.

2-Formyl-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5n) の合成 : Method A

2-Formyl-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5n)

Yellow oil. IR: 1672. ¹H-MNR: 1.49, 1.56 (total 3H, each d, *J*=7 Hz, -CH₃), 2.75-3.03 (2H, m, C4-H), 3.13-3.22, 3.50-3.60 (total 1H, m, C3-H), 3.67-3.74, 4.42-4.49 (total 1H, m, C3-H), 4.79, 5.47 (total 1H, each q, *J*=7 Hz, C1-H), 7.10-7.27 (4H, m, Ar), 8.14, 8.30 (total 1H, each s, -CHO). ¹³C-MNR: 21.6, 24.3 (C1-Me), 28.2, 29.9 (C4), 33.9, 39.8 (C3), 47.6, 52.7 (C1), 126.4, 126.6 (Ar), 126.6, 126.7 (Ar), 127.0, 127.1 (Ar), 128.9, 129.3 (Ar), 132.7, 133.6 (Ar), 137.1, 137.3 (Ar), 161.1 (CHO). LRMS *m/z*: 175 (M⁺), 130 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₁H₁₃NO: 175.0997. Found: 175.1034.

2-Acetyl-1-*i*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (19j) の合成 : Method A

2-Acetyl-1-*i*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (19j)

Yellow oil. IR: 1643. ¹H-NMR: 0.96, 0.97 (total 3H, each d, *J*=7 Hz, -CH(CH₃)₂), 1.00, 1.03 (total 3H, each d, *J*=7 Hz, -CH(CH₃)₂), 1.92-2.12 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 2.15, 2.16 (total 3H, each s, -COCH₃), 2.86-3.07 (2H, m, C4-H), 3.25-3.35, 3.64-3.78, 4.42-4.51 (2H, m, C3-H), 4.28, 5.29 (total 1H, each d, *J*=9 Hz, C1-H), 7.06-7.24 (4H, m, Ar). LR-EIMS: *m/z* 217 (M⁺), 132 (base peak). HR-EIMS: Calcd for C₁₄H₁₉N₁O₁: 217.1466. Found: 217.1471.

***N*-(2-methylprop-1-en-1-yl)-*N*-phenethylacetamide (20j)**

Yellow oil. IR: 1649. ¹H-NMR: 1.59 (3H, d, *J*=1 Hz, -C(CH₃)₂), 1.73 (3H, d, *J*=1 Hz, -C(CH₃)₂), 1.95 (3H, s, -COCH₃), 2.81 (2H, ddd, *J*=6 Hz, 8 Hz, 10 Hz, C4-H), 3.62 (2H, ddd, *J*=6 Hz, 8 Hz, 10 Hz, C3-H), 5.76 (1H, t, *J*=1 Hz, N-CH=C), 7.17-7.30 (5H, m, Ar). ¹³C-NMR: 17.6 (-COCH₃), 21.8 (-CH₃), 22.1 (-CH₃), 33.7 (C4), 48.9 (C3), 124.4 (-N-CH=C), 126.2 (Ar), 128.4 (Ar×2), 128.8 (Ar×2), 135.6 (Ar), 139.2 (-CH=C(CH₃)₂), 170.7 (-COCH₃). LR-EIMS: *m/z* 217 (M⁺), 84 (base peak).

1-*i*-Propyl-2-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (22j) の合成 : Method A

1-*i*-Propyl-2-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (22j)

Yellow oil. IR: 1643. ¹H-NMR: 0.98 (3H, d, *J*=7 Hz, -CH(CH₃)₂), 1.05 (3H, d, *J*=7 Hz, -CH(CH₃)₂), 2.02-2.16 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 2.86-3.15, 3.42-3.82, 3.98-4.06, 4.37-4.51 (4H, m, C4-H, C3-H), 5.23 (1H, d, *J*=9 Hz, C1-H), 7.10-7.37 (4H, m, Ar). ¹³C-NMR: 19.3 (-CH₃), 20.1 (-CH₃), 28.5 (C4), 33.5 (-CH(CH₃)₂), 40.1 (q, *J*=4 Hz, C3), 59.8 (C1), 126.0 (Ar), 127.4 (Ar), 128.5 (Ar), 128.7 (Ar), 132.8 (Ar), 135.2 (Ar), 162.8 (q, *J*=35 Hz, -C=O). LR-FABMS: *m/z* 272 (MH⁺), 93 (base peak).

1-*i*-Propyl-2-propionyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (25j) の合成 : Method A

1-*i*-Propyl-2-propionyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (25j)

Yellow oil. IR: 1643. ¹H-NMR: 0.95 (3H, d, *J*=7 Hz, -CH(CH₃)₂), 0.97 (3H, d, *J*=7 Hz, -CH(CH₃)₂), 1.12, 1.17 (total 3H, each d, *J*=7 Hz, -COCH₂CH₃), 1.92-2.08 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 2.28-2.52 (2H, m, -COCH₂CH₃), 2.85-3.06 (2H, m, C4-H), 3.25-3.35, 3.69-3.73, 4.45-4.54 (2H, m, C3-H), 4.32, 5.31 (total 1H, each d, *J*=9 Hz, C1-H), 7.06-7.23 (4H, m, Ar). LR-EIMS: *m/z* 231 (M⁺), 57 (base peak).

***N*-(2-methylprop-1-en-1-yl)-*N*-phenethylpropionamide (26j)**

Yellow oil. IR: 1649. ¹H-NMR: 1.08 (3H, t, *J*=7 Hz, -COCH₂CH₃), 1.59 (3H, d, *J*=1 Hz, -C(CH₃)₂), 1.73 (3H, d, *J*=1 Hz, -C(CH₃)₂), 2.20 (2H, q, *J*=7 Hz, -COCH₂CH₃), 2.81 (2H, m, C4-H), 3.63 (2H, m, C3-H), 5.75 (1H, m, N-CH=C(CH₃)₂), 7.17-7.31 (5H, m, Ar). ¹³C-NMR: 9.3 (-COCH₂CH₃), 17.6 (=C(CH₃)₃), 21.9 (=C(CH₃)₃), 27.3 (-COCH₂CH₃), 33.8 (C4), 49.3 (C3), 123.9 (-N-CH=C), 126.2 (Ar), 128.4 (Ar×2), 128.8 (Ar×2), 135.6 (Ar), 139.3 (-CH=C(CH₃)₂), 174.1 (-COCH₂CH₃). LR-EIMS: *m/z* 231 (M⁺), 190 (base peak).

1-*i*-Propyl-2-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (28j) の合成 : Method A

***N*-Phenethylbenzamide**

Colorless plates. mp: 131-132°C. IR: 3343, 1639, 1542. ¹H-NMR: 2.94 (2H, t, *J*=7 Hz, C4-H), 3.73 (2H, dd,

$J=6, 13$ Hz, C3-H), 6.13 (1H, brs, -NH-), 7.24-7.51, 7.68-7.70 (10H, m, Ar). ^{13}C -NMR: 35.6 (C4), 41.1 (C3), 126.5 (Ar), 126.8 (Ar $\times 2$), 128.5 (Ar $\times 2$), 128.7 (Ar $\times 2$), 128.8 (Ar $\times 2$ r), 131.3 (Ar), 134.6 (Ar), 138.9 (Ar), 167.5 (-COPh). LR-EIMS: m/z 225 (M^+), 105 (base peak).

2-Formyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5a) の脱ホルミル化 : Method I

1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6a)

Colorless needles. m.p.: 100-102°C. IR: 3249, 2794. ^1H -MNR: 2.79-2.88, 2.99-3.14, 3.23-3.31 (total 4H, each m, C3-H and C4-H), 5.10 (1H, s, C1-H), 6.74-6.76, 7.01-7.07, 7.14-7.15, 7.26-7.35 (total 9H, each m, -Ph and -Ar). ^{13}C -MNR: 29.7 (C4), 42.1 (C3), 62.0 (C1), 125.5 (-Ar), 126.1 (-Ar), 127.2 (-Ar), 128.0 (-Ar), 128.3 (-Ph $\times 2$), 128.9 (-Ph $\times 2$), 129.0 (-Ph), 135.3 (C4a), 138.1 (C8a), 144.7 (-Ph). LRMS m/z : 209 (M^+), 132 (base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$: 209.1202. Found: 209.1175.

2-Formyl-1-cyclohexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5b) の脱ホルミル化 : Method I

1-Cyclohexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6b)

Brown oil. IR: 3350, 2925, 2850. ^1H -MNR: 1.05-1.44 (6H, m, cyclohexyl), 1.70-1.97 (5 H, m, cyclohexyl), 2.63-2.70 (1H, m, C4-H), 2.81-2.97 (2H, m, C3-H and C4-H), 3.24-3.31 (1 H, m, C3-H), 3.90 (1H, d, $J=4$ Hz, C1-H), 7.05-7.16 (4H, m, -Ar). ^{13}C -MNR: 26.4 (cyclohexyl), 26.6 (cyclohexyl), 26.6 (cyclohexyl), 27.0 (cyclohexyl), 30.3 (cyclohexyl), 30.9 (C4), 42.3 (C3), 42.9 (cyclohexyl), 60.7 (C1), 125.5 (C7), 125.6 (C6), 126.0 (C5), 129.1 (C8), 136.2 (C4a), 138.5 (C8a). LRMS m/z : 215 (M^+), 132 (base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$: 215.1709. Found: 215.1692.

2-Formyl-1-cyclopentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5c) の脱ホルミル化 : Method I

1-Cyclopentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6c)

Yellow oil. IR: 3429, 2951, 2866. ^1H -MNR: 1.26-1.76 (8H, m, cyclopentyl), 2.40-2.47 (1H, m, cyclopentyl), 2.72-2.89 (2H, m, C4-H), 2.99 (total 1H, ddd, $J=12$ Hz, 7 Hz, 6 Hz, C3-H), 3.30 (1H, ddd, $J=12$ Hz, 6 Hz, 6 Hz, C3-H), 3.91 (1H, d, $J=6$ Hz, C1-H), 7.05-7.19 (4H, m, -Ar). ^{13}C -MNR: 25.3 (cyclopentyl), 25.5 (cyclopentyl), 27.9 (cyclopentyl), 29.9 (cyclopentyl), 30.3 (C4), 41.1 (C3), 45.1 (cyclopentyl), 59.2 (C1), 125.4 (C7), 125.9 (C6), 126.6 (C5), 129.2 (C8), 136.9 (C4a), 139.7 (C8a). CIMS: 202(MH^+), 230(base peak).

Acetic acid 3-(2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)-propyl ester (8)及び 2-Formyl-1-(3-hydroxy-propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (9) の脱ホルミル化 : Method I

1-(3-Hydroxy-propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6t)

Colorless prism. m.p.: 79-80°C. IR: 2927, 2858. ¹H-MNR: 1.72-1.83 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂OH), 2.00 (2H, q, *J*=6 Hz, -CH₂CH₂CH₂OH), 2.70-2.91 (2H, m, C4-H), 3.03-3.27 (2H, m, C3-H), 3.51-3.69 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂OH), 4.02 (1H, t, *J*=6 Hz, C1-H), 7.07-7.26 (4H, m, Ar). ¹³C-MNR: 29.3 (-CH₂CH₂CH₂OH), 30.5 (C4), 35.4 (-CH₂CH₂CH₂OH), 39.8 (C3), 55.7 (C1), 62.8 (-CH₂CH₂CH₂OH), 126.0 (Ar), 126.2 (Ar), 126.4 (Ar), 129.3 (Ar), 134.7 (C4a), 138.6 (C8a). LRMS *m/z*: 191 (M⁺), 132 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₂H₁₇NO: 191.1309. Found: 191.1329.

2-Formyl-1-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5e) の脱ホルミル化 : Method I

1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6e)

Colorless oil. IR: 2929. ¹H-NMR: 1.01 (3H, t, *J*=7 Hz, -CH₂CH₃), 1.66-1.81, 1.86-1.99 (2H, m, -CH₂CH₃), 2.70-2.89 (2H, m, C4-H), 2.97 (1H, ddd, *J*=5 Hz, 8 Hz, 12 Hz, C3-H), 3.24 (1H, dt, *J*=5 Hz, 12 Hz, C3-H), 3.90 (1H, dd, *J*=4 Hz, 9 Hz, C1-H), 7.06-7.18 (4H, m, Ar). ¹³C-NMR: 10.5 (-CH₂CH₃), 29.0 (-CH₂CH₃), 30.0 (C4), 41.1 (C3), 57.0 (C1), 125.7 (Ar), 125.8 (Ar), 126.1 (Ar), 129.2 (Ar), 135.2 (Ar), 139.5 (Ar). LR-FABMS: *m/z* 162 (MH⁺, base peak). HR-FABMS: Calcd for C₁₁H₁₆N₁: 162.1282. Found: 162.1295.

2-Formyl-1-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5f) の脱ホルミル化 : Method I

1-*n*-Propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6f)

Colorless oil. IR: 2929. ¹H-NMR: 0.98 (3H, t, *J*=7 Hz, -CH₂CH₂CH₃), 1.37-1.58 (2H, m, -CH₂CH₂CH₃), 1.65-1.88 (2H, m, -CH₂CH₂CH₃), 2.69-2.88 (2H, m, C4-H), 2.98 (1H, ddd, *J*=5 Hz, 7 Hz, 12 Hz, C3-H), 3.24 (1H, dt, *J*=5 Hz, 12 Hz, C3-H), 3.97 (1H, dd, *J*=4 Hz, 9 Hz, C1-H), 7.07-7.17 (4H, m, Ar). ¹³C-NMR: 14.0 (-CH₂CH₂CH₃), 19.4 (-CH₂CH₂CH₃), 30.0 (-CH₂CH₂CH₃), 38.7 (C4), 41.0 (C3), 55.5 (C1), 125.7 (Ar), 125.7 (Ar), 126.1 (Ar), 129.2 (Ar), 135.1 (Ar), 139.8 (Ar). LR-FABMS: *m/z* 176 (MH⁺, base peak). HR-FABMS: Calcd for C₁₂H₁₈N₁: 176.1439. Found: 176.1441.

n-Butyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5g) の脱ホルミル化 : Method I

1-*n*-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6g)

Pale yellow oil. ¹H-NMR: 0.90-0.95 (3H, m, CH₃), 1.30-1.50 (4H, m, (CH₂)₂), 1.66-1.91 (2H, m, CH₂), 2.69-2.88 (2H, m, C4-H), 2.98 (1H, ddd, *J* = 12 Hz, 7 Hz, 5 Hz, C3-H), 3.24 (1H, dt, *J* = 12 Hz, 5 Hz, C3-H),

3.96 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 4 Hz, C1-H), 7.05-7.21 (4H, m, Ar). ^{13}C -NMR: 14.1 (CH_3), 22.9 (*n*-butyl), 28.4 (*n*-butyl), 30.0 (C4), 36.2 (*n*-butyl), 41.1 (C3), 55.8 (C1), 125.7 (C7), 125.7 (C6), 126.1 (C5), 129.2 (C8), 135.1 (C8a), 139.9 (C4a). LR-FABMS m/z : 190 (MH^+), 154 (base peak). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}$: 190.1556, found: 190.1604.

2-Formyl-1-*n*-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5h) の脱ホルミル化 : Method I

1-*n*-Pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6h)

Pale yellow oil. ^1H -NMR: 0.83-0.87 (3H, m, CH_3), 1.27-1.52 (6H, m, $(\text{CH}_2)_3$), 1.65-1.89 (2H, each m, CH_2), 2.69-2.88 (2H, m, C4-H), 2.99 (1H, ddd, $J = 12$ Hz, 7 Hz, 5 Hz, C3-H), 3.24 (1H, dt, $J = 12$ Hz, 5 Hz, C3-H), 3.96 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 4 Hz, C1-H). 7.05-7.21 (4H, m, Ar). ^{13}C -NMR: 14.1 (CH_3), 22.6 (*n*-pentyl), 25.9 (*n*-pentyl), 30.1 (C4), 32.0 (*n*-pentyl), 36.5 (*n*-pentyl), 41.1 (C3), 55.8 (C1), 125.7 (C7), 125.7 (C6), 126.1 (C5), 129.2 (C8), 135.1 (C8a), 139.9 (C4a). LR-FABMS m/z : 204 (MH^+), 154 (base peak). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}$: 204.1754, found: 204.1756.

2-Formyl-1-*n*-hexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5i) の脱ホルミル化 : Method I

1-*n*-Hexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6i)

Pale yellow oil. ^1H -NMR: 0.86 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3), 1.25-1.53, 1.79-1.90 (total 10H, each m, *n*-hexyl), 2.69-2.88 (2H, m, C4-H), 2.98 (1H, ddd, $J = 12$ Hz, 8 Hz, 5 Hz, C3-H), 2.24 (1H, dt, $J = 12$ Hz, 5 Hz, C3-H), 3.95 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 4 Hz, C1-H), 7.05-7.17 (4H, m, Ar). ^{13}C -NMR: 14.1 (CH_3), 22.7 (*n*-hexyl), 26.2 (*n*-hexyl), 29.5 (*n*-hexyl), 30.0 (C4), 31.8 (*n*-hexyl), 36.5 (*n*-hexyl), 41.1 (C3), 55.8 (C1), 125.7 (C7), 125.7 (C6), 126.1 (C5), 129.2 (C8), 135.1 (C8a), 139.8 (C4a). LR-FABMS m/z : 218 (MH^+), 132 (base peak). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}$: 218.1909, found: 218.1886.

2-Formyl-1-*i*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5j) の脱ホルミル化 : Method I

1-*i*-Propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6j)

Colorless oil. IR: 2927. ^1H -NMR: 0.74 (3H, t, $J=7$ Hz, $-\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.12 (3H, t, $J=7$ Hz, $-\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2.35 (1H, ddd, $J=4$ Hz, 7 Hz, 10 Hz, $-\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2.63-2.73, 2.80-2.98, 3.24-3.30 (4H, m, C4-H, C3-H), 3.94 (1H, d, $J=4$ Hz, C1-H), 7.06-7.17 (4H, m, Ar). ^{13}C -NMR: 15.7 ($-\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 20.3 ($-\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 30.4 (C4), 33.2 ($-\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 42.5 (C3), 61.0 (C1), 125.6 (Ar), 125.7 (Ar), 125.9 (Ar), 129.1 (Ar), 136.2 (Ar), 138.8 (Ar). LR-FABMS: m/z 176 (MH^+ , base peak). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}$: 176.1439. Found: 176.1422.

2-Formyl-1-*t*-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5k) の脱ホルミル化 : Method I

1-*t*-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6k)

Colorless oil. IR: 2952. ¹H-NMR: 0.93 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.55-2.67, 2.72-2.83, 3.22-3.33 (4H, m, C4-H, C3-H), 3.86 (1H, s, C1-H), 7.05-7.17 (4H, m, Ar). ¹³C-NMR: 27.1 (-C(CH₃)₃), 31.6 (C4), 37.3 (-C(CH₃)₃), 42.7 (C3), 64.7 (C1), 124.6 (Ar), 125.6 (Ar), 128.4 (Ar), 129.3 (Ar), 136.5 (Ar), 138.6 (Ar). LR-FABMS: *m/z* 190 (MH⁺, base peak). HR-FABMS: Calcd for C₁₃H₁₉N: 190.1596. Found: 190.1596.

1-Benzyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5l) の脱ホルミル化 : Method II

1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6l)

Colorless gum. IR: 1495, 1456. ¹H-NMR: 2.73-3.40 (6H, m, C4-H, C3-H, -CH₂Ph), 4.22 (1H, dd, *J*=4 Hz, 10 Hz, C1-H), 7.10-7.40 (9H, m, Ar). ¹³C-NMR: 29.9 (-CH₂Ph), 40.7 (C4), 42.5 (C3), 57.2 (C1), 125.6 (Ar), 126.1 (Ar×2), 126.4 (Ar), 128.9 (Ar×2), 129.3 (Ar×3), 135.2 (Ar), 138.6 (Ar), 139.1 (Ar). CIMS: *m/z* 224 (MH⁺, base peak).

2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5m) の脱ホルミル化 : Method I

1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline (6m)

Pale yellow oil. IR: 1499. ¹H-NMR: 2.79 (2H, t, *J*=6 Hz, C4-H), 3.14 (2H, t, *J*=6 Hz, C3-H), 4.05 (2H, s, C1-H), 6.90-7.20 (4H, m, Ar). ¹³C-NMR: 29.0 (C1), 43.7 (C4), 48.2 (C3), 125.5 (Ar), 125.8 (Ar), 127.0 (Ar), 129.1 (Ar), 134.6 (Ar), 135.8 (Ar). LRMS: *m/z* 133 (M⁺), 132 (base peak). HRMS: Calcd for C₉H₁₁N: 133.0891. Found: 133.0896.

2-Formyl-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5n) の脱ホルミル化 : Method III

1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (6n)

Colorless oil. IR: 3436, 2925. ¹H-MNR: 1.46 (3H, d, *J*=7 Hz, -CH₃), 2.73 (1H, dt, *J*=5 Hz, 16 Hz, C4-H), 2.87 (1H, ddd, *J*=5 Hz, 9 Hz, 16 Hz, C4-H), 3.02 (1H, ddd, *J*=5 Hz, 9 Hz, 12 Hz, C3-H), 3.26 (1H, dt, *J*=5 Hz, 12 Hz, C3-H), 4.10 (1H, q, *J*=7 Hz, C1-H), 7.06-7.21 (4H, m, -Ar). ¹³C-MNR: 22.7 (-CH₃), 30.0 (C4), 41.8 (C3), 51.5 (C1), 125.8 (Ar), 125.9 (Ar), 126.0 (Ar), 129.2 (Ar), 134.8 (C4a), 140.5 (C8a). LRMS *m/z*: 147 (M⁺), 132 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₀H₁₃N: 147.1014. Found: 147.1028.

第2章の実験

2-Formyl-6,7-dimethoxy-1-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (35a) の合成: Method A

2-Formyl-6,7-dimethoxy-1-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (35a)

Pale yellow needles, mp 100-101°C. IR: 2935, 1664, 1612, 1515 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 2.04 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.80-2.97 (2H, m, C4-H), 3.54-3.60 (1H, m, C3-H), 3.64 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.86 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.11-4.22 (1H, m, C3-H), 6.26 (1H, s, C8-H), 6.62 (1H, s, C5-H), 7.2-7.4 (5H, m, -Ph), 8.10 (1H, s, $-\text{CHO}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 28.5 (C4), 29.2 ($-\text{CH}_3$), 36.0 (C3), 55.8 ($-\text{OCH}_3$), 56.0 ($-\text{OCH}_3$), 62.7 (C1), 110.7 (C5), 110.9 (C8), 126.4 (C4a), 127.3 (C2' and C6'), 127.6 (C4'), 128.7 (C3' and C5'), 133.4 (C8a), 145.5 (C1'), 147.7 (C6 or C7), 147.8 (C6 or C7), 163.0 ($-\text{CHO}$). LRMS m/z : 311 (M^+ , base peak). HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 311.1522. Found: 311.1552. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50. Found: C, 73.35; H, 6.88; N, 4.30.

2-Formyl-6,7-dimethoxy-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (35b) の合成: Method A

2-Formyl-6,7-dimethoxy-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (35b)

Pale yellow plates, mp 96-98°C. IR: 1632, 1540 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.73 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 1.81 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.75 (1H, t, $J=6$ Hz, C4-H), 2.81 (1H, t, $J=6$ Hz, C4-H), 3.49 (1H, t, $J=6$ Hz, C3-H), 3.83 (1H, t, $J=6$ Hz, C3-H), 3.87 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.89 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.58 (1H, s, C5-H), 6.72 (1H, s, C8-H), 8.21, 8.62 (total 1H, each s, $-\text{CHO}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 29.0 (C4), 31.1 ($-\text{CH}_3 \times 2$), 35.2 (C3), 55.8 ($-\text{OCH}_3$), 56.1 ($-\text{OCH}_3$), 57.4 (C1), 108.8 (C5), 111.3 (C8), 126.6 (C4a), 133.4 (C8a), 147.7 (C6 and C7), 160.1 ($-\text{CHO}$). LRMS m/z : 249 (M^+), 234 (base peak). HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 249.1362. Found: 249.1351. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 69.45; H, 7.68; N, 5.62. Found: C, 67.37; H, 7.81; N, 5.43.

1-Ethyl-2-formyl-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (35c) の合成: Method A

1-Ethyl-2-formyl-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (35c)

Pale yellow gum. IR: 1678, 1626, 1514 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 0.47, 0.61 (total 3H, each t, $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.59, 1.66 (total 3H, each s, $-\text{CH}_3$), 1.80-2.04, 3.06-3.13 (total 2H, each m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.62-2.74 (total 2H, m, C4-H), 3.59-3.67, 3.72-3.79 (total 2H, each m, CH-3), 3.78 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.79 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.51 (1H, s, C5-H), 6.60 (1H, s, C8-H), 8.14, 8.43 (total 1H, each s, $-\text{CHO}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 7.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.6 (C4), 29.9 ($-\text{CH}_3$), 35.1 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 35.4 (C3), 55.5 ($-\text{OCH}_3$), 55.9 ($-\text{OCH}_3$), 60.4 (C1), 108.4 (C5), 110.9 (C8), 127.5 (C4a), 131.9 (C8a), 147.4 (C6), 147.7 (C7), 161.0 ($-\text{CHO}$). LRMS m/z : 263 (M^+), 234 (base peak). HRMS m/z Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 263.1519. Found: 263.1496.

2-Formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-spirocyclopentane (35d) の合成:Method A

2-Formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-spirocyclopentane (35d)

Pale yellow plates, mp 75-78°C. IR: 1639, 1517. ¹H-NMR: 1.8-2.3 (8H, m, C2'-H, C3'-H, C4'-H and C5'-H), 2.77 (2H, t, *J*=6 Hz, C4-H), 3.82 (2H, t, *J*=6 Hz, C3-H), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 6.57 (1H, s, C5-H), 6.70 (1H, s, C8-H), 8.36 (1H, s, -CHO). ¹³C-NMR: 24.0 (C3' and C4'), 28.8 (C4), 35.9 (C3), 40.8 (C2' and C5'), 55.7 (-OCH₃), 56.1 (-OCH₃), 69.1 (C1), 108.5 (C5), 111.2 (C8), 127.6 (C4a), 132.0 (C8a), 147.58 (C6 or C7), 147.64 (C6 or C7), 160.2 (N-CHO). LMRS: 275 (M⁺), 205 (base peak). HMRS *m/z* (M⁺) C₁₆H₂₁NO₃: 275.1521. Found: 275.1559

2-Formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-spirocyclohexane (35e) の合成:Method A

2-Formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-spirocyclohexane (35e)

Colorless prisms, mp 123-126°C. IR: 1641, 1523. ¹H-NMR: 1.42-1.99 (8H, m, C3'-H, C4'-H and C5'-H, C6'-H), 2.29 (2H, d, *J*=14 Hz, C2'-H), 2.82 (2H, t, *J*=6 Hz, C4-H), 3.82 (2H, t, *J*=6 Hz, CH-3), 3.84 (3H, s, -OCH₃), 3.89 (3H, s, -OCH₃), 6.55 (1H, s, C5-H), 6.75 (1H, s, C8-H), 8.54 (1H, s, -CHO). ¹³C-NMR: 21.8 (C3' and C5'), 25.6 (C4), 27.9 (C4'), 34.3 (C3), 36.1 (C2' and C6'), 55.7 (-OCH₃), 56.2 (-OCH₃), 59.8 (C1), 108.1 (C5), 111.8 (C8), 126.7 (C4a), 135.2 (C8a), 147.1 (C6 or C7), 147.8 (C6 or C7), 162.4 (N-CHO). LMRS: 289 (M⁺), 205 (base peak). HMRS *m/z* (M⁺) C₁₇H₂₃NO₃: 289.1678. Found: 289.1683.

2-Formyl-1-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (42a) の合成:Method A and Method B

2-Formyl-1-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (42a)

Colorless prisms. mp: 139-140°C. IR: 2879, 1660. ¹H-NMR: 2.05 (3H, s, -CH₃), 2.9-3.1 (2H, m, C4-H), 3.6-4.2 (2H, m, C3-H), 6.8-7.4 (9H, m, Ar and Ph), 8.11 (1H, s, -CHO). ¹³C-NMR: 28.8(C4), 29.5(-CH₃), 36.1(C3), 63.0(C1), 126.7(Ph×2), 127.3(Ph×2), 127.6(Ar), 127.7(Ar), 128.7(Ph and Ar), 128.7(Ar), 133.9(Ar), 141.7(Ar), 145.6(Ph), 163.0(-CHO). LR-EIMS: *m/z* 251 (M⁺), 77 (base peak). HR-EIMS: Calcd for C₁₇H₁₇NO: 251.1310. Found 251.1322.

1-Methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Hydrochloride (43a) の合成:Method III

1-Methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Hydrochloride (43a)

Colorless needles mp 273-275°C. IR: 2942, 2728, 2626, 1587(HCl salt). ¹H-NMR: 1.85(3H, s, -CH₃), 2.7-3.1(4H, m, C3-H and C4-H), 7.0-7.3(9H, m, Ar, Ph). ¹³C-NMR: 30.0(C4), 30.3(-CH₃), 39.0(C3), 59.1(C1), 125.6(Ar), 126.1(Ar), 126.5(Ar), 127.1(Ph×2), 127.8(Ar), 127.9(Ph×2), 129.2(Ph), 135.1(Ar),

142.2(Ar), 148.8(Ph). LR-FABMS: m/z 224 (MH^+ , base peak). HR-FABMS: (MH^+) Calcd for $C_{16}H_{18}N$: 224.1439. Found: 224.1440.

2-Formyl-7-methoxy-1-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (47a) の合成: Method A and Method B

2-Formyl-7-methoxy-1-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (47a)

Pale Yellow Gum. IR: 2933, 1670, 1612. 1H -NMR: 2.04(3H, s, $-CH_3$), 2.8-2.9(2H, m, C4-H), 3.5-3.6(1H, m, C3-H), 3.66(3H, s, $-OCH_3$), 4.17(1H, dt, $J=5$ Hz, 13 Hz, C3-H), 6.37(1H, d, $J=3$ Hz, C8-H), 6.73(1H, dd, $J=3$ Hz, 8 Hz, C6-H), 7.09(1H, d, $J=8$ Hz, C5-H), 7.2-7.4(5H, m, Ph), 8.10(1H, s, $-CHO$). ^{13}C -NMR: 28.0(C4), 29.5($-CH_3$), 36.5(C3), 55.2($-OCH_3$), 63.1(C1), 112.2(Ar), 113.4(Ar), 126.2(Ar), 127.2(Ph $\times$ 2), 127.6(Ar), 128.7(Ph $\times$ 2), 129.6(Ph), 142.9(Ar), 145.4(Ph), 158.1(Ar), 163.1($-CHO$). LR-EIMS: m/z 281 (M^+), 266 (base peak). HR-EIMS: Calcd for $C_{18}H_{19}NO_2$: 281.1441. Found: 281.1416.

N-[2-(2-Acetyl-4-methoxyphenyl)ethyl]formamide (48)

Brown oil. IR: 2933, 1670. 1H -NMR: 2.60, 2.61(total 3H, each s, $-CH_3$), 2.76-2.82(2H, m, C2-H), 3.4-3.6(2H, m, C1-H), 3.90, 3.90(total 3H, each s, $-OCH_3$), 6.14(1H, brs, $-NH-$), 6.93(1H, d, $J=8$ Hz, C6'-H), 7.27, 7.32(total 1H, each dd, $J=2$ Hz, 8 Hz, C5'-H), 7.54(1H, d, $J=2$ Hz, C3'-H), 8.11(1H, s, $-CHO$). ^{13}C -NMR: 31.8($-CH_3$), 34.3, 36.4(C2), 39.1, 43.0(C1), 55.5($-OCH_3$), 111.9(Ar), 127.9, 128.1(Ar), 129.6, 130.5(Ar), 130.2, 130.3(Ar), 133.9, 134.2(Ar), 157.7, 157.9(Ar), 161.3, 164.5($-CHO$), 199.7, 199.9($-CO-$). LR-EIMS: m/z 221 (M^+), 176 (base peak). HR-FABMS: (MH^+) Calcd for $C_{12}H_{16}O_3N$: 222.1130. Found: 222.1140.

第 3 章の実験

5-Formyl-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54a) の合成: Method A

5-Formyl-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54a)

Pale yellow prisms. mp: 80-83°C IR: 1662. 1H -NMR: 2.87-3.00, 3.42-3.52, 3.65-3.71, 4.48-4.52 (total 4H, each m, C6-H and C7-H), 5.74, 6.63 (total 1H, each s, C4-H), 6.70, 6.71 (total 1H, each d, $J=5$ Hz, C3-H), 7.14-7.19 (2H, m, C2-H and Ph), 7.26-7.38 (4H, m, Ph), 8.18, 8.51 (total 1H, each s, $-CHO$). ^{13}C -NMR: 24.5, 26.1 (C7), 34.4, 40.2 (C6), 52.6, 58.8 (C4), 123.6 (C3), 125.9, 126.3 (C2), 127.7, 127.9 (Ph), 128.3, 128.4 (Ph $\times$ 2), 128.5, 128.7 (Ph $\times$ 2), 132.6, 132.9 (Ph), 133.6, 135.2 (C3a), 139.9, 140.5 (C7a), 161.1, 161.2 ($-CHO$). LR-EIMS: m/z 243 (M^+ , base peak). HR-EIMS m/z (M^+): Calcd for $C_{14}H_{13}NOS$: 243.0718. Found:

243.0669.

4-Cyclohexyl-5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54b) の合成: Method A

4-Cyclohexyl-5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54b)

Yellow oil. IR: 1670. ¹H-NMR: 0.95-2.05 (10H, m, cyclohexyl), 2.79-3.11, 3.57-3.67 (total 4H, each m, C6-H and C7-H), 3.75-3.82, 4.69-4.75 (total 1H, each m, cyclohexyl), 4.21, 5.17 (total 1H, each d, *J*=7 Hz, C4-H), 6.82, 6.83 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.11, 7.13 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C2-H), 8.16, 8.21 (total 1H, each s, -CHO). LR-EIMS: *m/z* 249 (*M*⁺), 166 (base peak). HR-EIMS *m/z* (*M*⁺): Calcd for C₁₄H₁₉NOS: 249.1187. Found: 249.1175.

4-Cyclopentyl-5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54c) の合成: Method A

4-Cyclopentyl-5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54c)

Yellow oil. IR: 1670. ¹H-NMR: 1.25-1.79 (8H, m, cyclopentyl), 2.80-3.01 (2H, m, C7-H), 3.05-3.15, 3.59-3.69 (total 2H, each m, C6-H), 3.75-3.79, 4.66-4.72 (total 1H, each m, cyclopentyl), 4.23, 5.24 (total 1H, each d, *J*=10 Hz, C4-H), 6.85 (1H, d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.10, 7.11 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C2-H), 8.17, 8.22 (total 1H, each s, -CHO). ¹³C-NMR: 24.1, 25.2 (cyclopentyl), 24.3, 25.4 (cyclopentyl), 24.6, 26.3 (cyclopentyl-CH₂), 30.0, 30.6 (cyclopentyl), 31.0, 34.7 (C7), 40.8 (C6), 45.5 (cyclopentyl), 53.9, 60.7 (C4), 122.8 (C3), 125.7, 126.2 (C2), 132.1, 133.8 (C3a), 135.2, 135.6 (C7a), 161.3, 161.5 (-CHO). LR-EIMS: *m/z* 235 (*M*⁺), 166 (base peak). HR-EIMS *m/z* (*M*⁺): Calcd for C₁₃H₁₇NOS: 235.1031. Found: 235.1010.

4-Cyclopropyl-5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54d) の合成: Method A

4-Cyclopropyl-5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54d)

Colorless prisms. mp: 88-90°C IR: 1672. ¹H-NMR: 0.36-0.81(4H, m, cyclopropyl), 1.75 (1H, m, cyclopropyl), 2.81-2.99 (2H, m, C7-H), 3.20-3.30, 4.62-4.69 (total 2H, each m, C6-H), 3.68-3.86 (1H, m, C4-H), 6.92, 6.93 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.14, 7.15 (total 1H, each , *J*=5 Hz, C2-H), 8.20 (1H, d, *J*=4 Hz, -CHO). ¹³C-NMR: 2.85, 3.68, 4.91(cyclopropyl×2), 16.6, 17.2 (cyclopropyl), 24.7, 26.2 (C7), 35.3, 41.3 (C6), 54.1, 60.7 (C4), 123.2, 123.3 (C3), 125.1, 125.7 (C2), 132.1, 133.8 (C3a), 134.6, 135.0 (C7a), 161.1, 161.6 (CHO). LR-EIMS: *m/z* 207 (*M*⁺), 166 (base peak). HR-EIMS *m/z* (*M*⁺): Calcd for C₁₁H₁₃NOS: 207.0718. Found: 207.0735.

4-Ethyl-5-formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54e) の合成:Method A

4-Ethyl-5-formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54e)

Yellow oil. IR: 1672. ¹H-NMR: 1.00 (3H, t, $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.65-1.95 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.82-3.04, 3.50-3.60, 3.76-3.83, 4.64-4.74, (total 4H, each m, C6-H, C7-H), [4.41 (dd, $J=4$ Hz, 10 Hz), 5.42 (dd, $J=5$ Hz, 9 Hz) total 1H, C4-H], 6.80, 6.81 (total 1H, each d, $J=5$ Hz, C3-H), 7.13, 7.14 (total 1H, each d, $J=5$ Hz, C2-H), 8.22, 8.24 (total 1H, each s, $-\text{CHO}$). HR-EIMS m/z (M^+): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOS}$: 195.0718. Found: 195.0710.

5-Formyl-4-(pent-2-en-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (58e)

Yellow oil. IR: 1672. ¹H-NMR: 0.91, 0.94 (total 3H, each t, $J=7$ Hz, $-\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.67, 1.70 (total 3H, each s, $-\text{CH}_3$), 2.01, 2.06 (total 2H, each q, $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.77-2.97 (2H, m, C7-H), 3.23-3.32, 3.46-3.56, 3.66-3.72, 4.30-4.37 (total 2H, each m, C6-H), 4.94, 5.82 (total 1H, each s, C4-H), 5.10-5.14, 5.22-5.26 (total 1H, each m, $-\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 6.70, 6.71 (total 1H, each d, $J=3$ Hz, C3-H), 7.11, 7.13 (total 1H, each d, $J=3$ Hz, C2-H), 8.23, 8.30 (total 1H, each s, $-\text{CHO}$). HR-FABMS m/z (MH^+): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOS}$: 208.1160. Found: 208.1158.

5-Formyl-4-*n*-propyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54f) の合成:Method A

5-Formyl-4-*n*-propyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54f)

Yellow oil. IR: 1672. ¹H-NMR: 0.91, 1.00 (total 3H, each t, $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.38-1.50, 1.68-1.79 (total 4H, each m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.81-3.00 (2H, m, C7-H), 3.02-3.10, 3.50-3.58, 3.57-3.76, 4.65-4.69 (total 2H, each m, C6-H), 4.50, 5.40 (total 1H, each dd, $J=5$ Hz, 9 Hz, C4-H), 6.79, 6.81 (total 1H, each d, $J=5$ Hz, C3-H), 7.13, 7.16 (total 1H, each d, $J=5$ Hz, C2-H), 8.20, 8.21 (total 1H, each s, $-\text{CHO}$). HR-FABMS m/z (MH^+): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOS}$: 210.0953. Found: 210.0953.

5-Formyl-4-(hept-3-en-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (58f)

Yellow oil. IR: 1675. ¹H-NMR: 0.82, 0.85, 1.00, 1.07 (total 6H, each t, $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.23-1.36 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.96-2.05, 2.10-2.26 (total 4H, each m, $-\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 2.77-2.92 (2H, m, C7-H), 3.07-3.15, 3.45-3.56, 3.62-3.67, 4.40-4.46 (total 2H, each m, C6-H), 4.93, 5.03 (total 1H, each t, $J=7$ Hz, $-\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 5.01, 5.96 (total 1H, each s, C4-H), 6.65-6.68 (1H, m, C3-H), 7.10-7.12 (1H, m, C2-H), 8.22, 8.30 (total 1H, each s, $-\text{CHO}$). HR-FABMS m/z (MH^+): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOS}$: 264.1423. Found: 264.1440.

4-*n*-Butyl-5-formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (54g) の合成: Method A

4-*n*-Butyl-5-formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (54g)

Yellow oil. IR: 1672. ¹H-NMR: 0.95, 0.97 (total 3H, each t, *J*=7 Hz, -(CH₂)₃CH₃), 1.26-1.54, 1.63-1.83 (total 6H, each m, (CH₂)₃CH₃), 2.87-2.97 (2H, m, C7-H), 2.97-3.16, 3.50-3.57, 3.74-3.77, 4.65-4.71 (total 2H, each m, C6-H), 4.51, 5.40 (total 1H, each dd, *J*=5 Hz, 9 Hz, C4-H), 6.79, 7.14 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.12, 7.17 (total 1H, each, d, *J*=5 Hz, C2-H), 8.20, 8.21 (total 1H, each s, -CHO). HR-FABMS *m/z* (MH⁺): Calcd for C₁₂H₁₈NOS: 224.1110. Found: 224.1103.

5-Formyl-4-(non-4-en-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (58g)

Yellow oil. IR: 1675. ¹H-NMR: 0.86, 0.89, 0.93, 0.94 (total 6H, each t, *J*=7 Hz, -(CH₂)₂CH₃, -C=CH(CH₂)₃CH₃), 1.25-1.27, 1.34-1.48 (total 6H, each m, -(CH₂)₂CH₃, -C=CH(CH₂)₃CH₃), 1.90-2.10, 2.10-2.21 (total 4H, each m, -(CH₂)₂CH₃, -C=CH(CH₂)₃CH₃), 2.77-2.96, 3.04-3.14, 3.45-3.52, 3.54-3.66, 4.42-4.47 (total 4H, each m, C6-H and C7-H), 4.96, 5.06 (total 1H, each t, *J*=7 Hz, -C=CH(CH₂)₃CH₃), 5.00, 5.94 (total 1H, each s, C4-H), 6.64, 6.67 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.10, 7.11 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C2-H), 8.21, 8.29 (total 1H, each s, -CHO). HR-FABMS *m/z* (MH⁺): Calcd for C₁₇H₂₆NOS: 292.1735. Found: 292.1736.

5-Formyl-4-*n*-pentyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (54h) の合成: Method A

5-Formyl-4-*n*-pentyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (54h)

Yellow oil. IR: 1672. ¹H-NMR: 0.88, 0.39 (total 3H, each t, *J*=7 Hz, -(CH₂)₄CH₃), 1.23-1.44 (6H, m, -(CH₂)₄CH₃), 1.67-1.77 (2H, m, -(CH₂)₄CH₃), 2.75-3.05, 3.48-3.58, 3.73-3.81, 4.45-4.50 (total 4H, each m, C6-H and C7-H), 4.64-4.69, 5.36-5.39 (total 1H, each m, C4-H), 6.79 (1H, d, *J*=4 Hz, C3-H), 7.10, 7.11 (total 1H, each d, *J*=4 Hz, C2-H), 8.188, 8.190 (total 1H, each s, -CHO). HR-FABMS *m/z* (MH⁺): Calcd for C₁₃H₂₀NOS: 238.1266. Found: 238.1274.

5-Formyl-4-(undec-5-en-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (58h)

Yellow oil. IR: 1675. ¹H-NMR: 0.81-0.95 (6H, m, -(CH₂)₃CH₃, -C=CH(CH₂)₄CH₃), 1.24-1.58 (10H, m, -(CH₂)₃CH₃, -C=CH(CH₂)₄CH₃), 1.92-2.24 (4H, m, -(CH₂)₃CH₃, -C=CH(CH₂)₄CH₃), 2.76-4.47 (4H, m, C6-H and C7-H), 4.93-5.07 (1H, m, -C=CH(CH₂)₃CH₃), 5.95 (1H, s, C4-H), 6.64, 6.65 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.08, 7.10 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C2-H), 8.21, 8.29 (total 1H, each s, -CHO). HR-FABMS *m/z* (MH⁺): Calcd for C₁₉H₃₀NOS: 320.2048. Found: 320.2062.

5-Formyl-4-*n*-hexyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (54i) の合成: Method A

5-Formyl-4-*n*-hexyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine(54i)

Yellow oil. IR: 1672. ¹H-NMR: 0.85-0.89 (3H, m, -(CH₂)₅CH₃), 1.23-1.46 (8H, m, (CH₂)₅CH₃), 1.71-1.81 (2H, m, (CH₂)₅CH₃), 2.80-3.07, 3.49-3.59, 3.74-3.81, 4.47-4.51 (total 4H, each m, C6-H and C7-H), 5.36-5.40, 4.64-4.70 (total 1H, each m, C4-H), 6.81, 6.79 (total 1H, each d, *J*=3 Hz, C3-H), 7.11, 7.13 (total 1H, each d, *J*=3 Hz, C2-H), 8.20, 8.21 (total 1H, each s, -CHO). HR-FABMS *m/z* (MH⁺): Calcd for C₁₄H₂₂NOS: 252.1422. Found: 252.1432.

5-Formyl-4-(tridec-6-en-6-yl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (58i)

Yellow oil. IR: 1675. ¹H-NMR: 0.80-0.90 (6H, m, -(CH₂)₄CH₃, -C=CH(CH₂)₅CH₃), 1.23-1.33 (14H, m, -(CH₂)₄CH₃, -C=CH(CH₂)₅CH₃), 1.89-2.02, (4H, m, -(CH₂)₄CH₃, -C=CH(CH₂)₅CH₃), 2.74-4.46 (4H, m, C6-H and C7-H), 4.92-5.07 (1H, m, -C=CH(CH₂)₃CH₃), 5.94 (1H, s, C4-H), 6.64, 6.66 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.09, 7.10 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C2-H), 8.21, 8.29 (total 1H, each s, -CHO). HR-FABMS *m/z* (MH⁺): Calcd for C₂₁H₃₄NOS: 348.236. Found: 348.2357.

5-Formyl-4-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (54l) の合成: Method A

***N*-(2-(Thiophen-2-yl)ethyl)formamide (59)**

Pale yellow oil. IR: 1664. ¹H-NMR: 3.07 (2H, t, *J*=7 Hz, ArCH₂CH₂N-), 3.59 (2H, q, *J*=7 Hz, ArCH₂CH₂N-), 5.70 (1H, brs, -NH), 6.84-6.87 (1H, m, Ar), 6.91-6.97 (1H, m, Ar), 7.14-7.20 (1H, m, Ar), 8.16 (1H, brs, -CHO). ¹³C-NMR: 29.8, 31.8 (ArCH₂CH₂N-), 39.4, 43.3 (ArCH₂CH₂N-), 124.1, 124.4 (Ar), 125.5, 126.0 (Ar), 127.1, 127.2 (Ar), 140.9 (Ar), 161.3, 164.5 (-CHO). CIMS: 156 (MH⁺, base peak).

5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (54m) の合成: Method A

5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (54m)

Yellow oil. IR: 1668. ¹H-NMR: 2.88, 2.92 (total 2H, each t, *J*=7 Hz and 6 Hz, C7-H), 3.69, 3.86 (total 2H, each t, *J*=6 Hz, C6-H), 4.47, 4.60 (total 2H, t and s, *J*=2 Hz, C4-H), 6.79, 6.80 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.15, 7.16 (total 1H, each d, *J*=5 Hz, C2-H), 8.19, 8.23 (total 1H, each s, -CHO). ¹³C-NMR: 24.3, 25.7 (C7), 37.8, 40.5 (C6), 43.6, 45.6 (C4), 123.7 (C3), 124.2, 124.9 (C2), 130.6, 130.7 (C3a), 132.1, 133.7 (C7a), 161.3, 161.6 (-CHO). HR-EIMS *m/z* (M⁺): Calcd for C₈H₉NOS: 167.0405. Found: 167.0416

5-Formyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (54n) の合成: Method A

5-Formyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine (54n)

Yellow oil. IR: 1664. ¹H-NMR: 1.43, 1.50 (total 3H, each d, $J=7$ Hz, $-\underline{\text{CH}}_3$), 2.77-3.14, 3.49-3.58, 3.74-3.81, 4.60-4.67 (total 4H, each m, C6-H and C7-H), 4.77, 5.42 (total 1H, each q, $J=7$ Hz, C4-H), 6.79, 6.80 (total 1H, each d, $J=5$ Hz, C3-H), 7.14 (1H, d, $J=5$ Hz, C2-H), 8.16, 8.29 (total 1H, each s, $-\underline{\text{CHO}}$). ¹³C-NMR: 20.1, 22.9 ($\underline{\text{CH}}_3$), 24.7, 26.1 (C7), 34.2, 40.5 (C6), 46.2, 51.6 (C4), 123.6 (C3), 124.7, 125.2 (C2), 131.7, 133.4 (C3a), 136.0, 136.5 (C7a), 161.30, 161.33 ($-\underline{\text{CHO}}$). HR-EIMS m/z (M^+): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NOS}$: 181.0561. Found: 181.0555.

5-Acetyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (60n)

Yellow gum. ¹H-NMR: 1.38, 1.48 (total 3H, each d, $J=7$ Hz, $-\underline{\text{CH}}_3$), 2.17, 2.18 (total 3H, each s, COCH_3), 2.73-2.96, 3.38-3.48, 3.92-3.99, 4.88-4.95, 5.58-5.65 (total 4H, each m, C6-H and C7-H), 6.78, 6.78 (total 1H, each d, $J=5$ Hz, C3-H), 7.10, 7.13 (total 1H, each d, $J=5$ Hz, C2-H). ¹³C-NMR: 19.7, 21.0 ($\underline{\text{CH}}_3$), 21.4, 21.9 ($\underline{\text{CH}}_3$), 24.8, 25.6 (C7), 34.8, 40.1 (C6), 47.1, 51.3 (C4), 123.1, 123.2 (C3), 124.6, 125.2 (C2), 131.7, 133.9 (C3a), 136.2, 137.6 (C7a), 168.5, 168.9 ($-\underline{\text{COCH}}_3$). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOS}$: 196.0796, found: 196.0794.

5-Formyl-4-methyl-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (63a) の合成: Method A

5-Formyl-4-methyl-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (63a)

Colorless plate. mp: 139-141°C. IR: 1666. ¹H-NMR: 2.02 (3H, s, $-\underline{\text{CH}}_3$), 2.89-3.05 (2H, m, C7-H), 3.75-3.83 (1H, m, C6-H), 3.96-4.04 (1H, m, C6-H), 6.58 (1H, d, $J=5$ Hz, C3-H), 7.08 (1H, d, $J=5$ Hz, C2-H), 7.21-7.36 (5H, m, Ph), 8.25 (1H, s, $-\underline{\text{CHO}}$). ¹³C-NMR: 24.6 (C7), 27.7 ($-\underline{\text{CH}}_3$), 35.8 (C6), 62.6 (C4), 123.2 (C3), 125.6 (C2), 126.7 (Ph $\times 2$), 127.7 (Ph), 128.6 (Ph $\times 2$), 133.5 (C3a), 139.7 (C7a), 144.2 (Ph), 162.1 ($-\underline{\text{CHO}}$). LR-EIMS: m/z 257 (M^+ , base peak). HR-EIMS m/z (M^+): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NOS}$: 257.0874. Found: 257.0862.

5-Formyl-4,4-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (63b) の合成: Method A

5-Formyl-4,4-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (63b)

Colorless plates. mp: 88-90°C. IR: 1641. ¹H-NMR: 1.69 (6H, s, $-\underline{\text{CH}}_3\times 2$), 2.83 (2H, t, $J=5$ Hz, C7-H), 3.92 (2H, t, $J=5$ Hz, C6-H), 6.85 (1H, d, $J=5$ Hz, C3-H), 7.12 (1H, d, $J=5$ Hz, C2-H), 8.57 (1H, s, $-\underline{\text{CHO}}$). ¹³C-NMR: 24.8 (C7), 29.9 ($-\underline{\text{CH}}_3\times 2$), 35.4 (C6), 57.4 (C4), 123.3 (C3), 124.2 (C2), 133.1 (C3a), 140.7 (C7a), 160.6 ($-\underline{\text{CHO}}$). LR-EIMS: m/z 195 (M^+), 180 (base peak). HR-EIMS m/z (M^+): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOS}$: 195.0718. Found: 195.0708. *Anal.* Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOS}$: C, 61.50; H, 6.71; N, 7.17 Found: C, 61.59; H, 6.79; N, 7.33.

4-Ethyl-5-formyl-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (63c) の合成: Method A

4-Ethyl-5-formyl-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (63c)

Pale yellow prisms. mp: 55-57°C. IR: 1658. ¹H-NMR: 0.58, 0.73 (total 3H, each t, *J*=7 Hz, -CH₂CH₃), 1.64 (3H, s, -CH₃), 2.02 (2H, qd, *J*=7 Hz, 2 Hz, -CH₂CH₃), 2.76-2.88 (2H, m, C7-H), 3.81-3.95 (2H, m, C6-H), 6.79 (1H, d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.13 (1H, d, *J*=5 Hz, C2-H), 8.47 (1H, s, -CHO). ¹³C-NMR: 7.72, 8.13 (-CH₂CH₃), 24.3, 25.5 (-CH₂CH₃), 25.8, 28.2 (-CH₃), 32.1, 34.0 (C7), 35.5, 44.3 (C6), 60.3, 62.4 (C4), 122.9, 123.0 (C3), 124.0, 124.1 (C2), 132.7, 133.7 (C3a), 139.3, 140.6 (C7a), 161.0, 162.2 (-CHO). LR-EIMS: *m/z* 209 (M⁺), 180 (base peak). HR-EIMS *m/z* (M⁺): Calcd for C₁₁H₁₅NOS: 209.0874. Found: 209.0871. *Anal.* Calcd for C₁₁H₁₅NOS: C, 63.12; H, 7.22; N, 6.69. Found: C, 63.11; H, 7.31; N, 6.90.

5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine-4-spirocyclopentane (63d) の合成: Method A

5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine-4-spirocyclopentane (63d)

Colorless plates. mp: 108-110°C. IR: 1643. ¹H-NMR: 1.75-2.26 (8H, m, cyclopentyl), 2.84 (2H, t, *J*=6 Hz, C7-H), 3.91 (2H, t, *J*=6 Hz, C6-H), 6.82 (1H, d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.12 (1H, d, *J*=5 Hz, C2-H), 8.33 (1H, s, -CHO). ¹³C-NMR: 23.8, 23.8 (cyclopentyl×2), 24.9 (C7), 36.3 (C6), 39.6, 39.6 (cyclopentyl×2), 68.8 (C4), 123.1 (C3), 124.1 (C2), 134.2 (C3a), 139.4 (C7a), 160.4(d, -CHO). LR-EIMS: *m/z* 221 (M⁺), 151 (base peak). HR-EIMS *m/z* (M⁺): Calcd for C₁₂H₁₅NOS: 221.0874 Found: 221.0856. *Anal.* Calcd for C₁₂H₁₅NOS: C, 65.12; H, 6.83; N, 6.33. Found: C, 65.04; H, 6.80; N, 6.46.

5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine-1-spirocyclohexane (63e) の合成: Method A

5-Formyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine-1-spirocyclohexane (63e)

Yellow prisms. mp: 156-159°C. IR: 1643. ¹H-NMR: 1.33-1.97 (8H, m, cyclohexyl), 2.22 (2H, d, *J*=14 Hz, cyclohexyl), 2.85 (2H, t, *J*=6 Hz, C7-H), 3.93(2H, t, *J*=6 Hz, C6-H), 6.87 (1H, d, *J*=5 Hz, C3-H), 7.07 (1H, d, *J*=5 Hz, C2-H), 8.58(1H, s, -CHO). ¹³C-NMR: 21.7 (cyclohexyl), 22.0 (cyclohexyl), 24.5 (cyclohexyl), 25.5 (C7), 34.9 (C6), 35.9 (cyclohexyl×2), 60.0 (C4), 122.7 (C3), 124.1 (C2), 134.1 (C3a), 142.3 (C7a), 162.3, 162.4(-CHO). LR-EIMS: *m/z* 235 (M⁺), 193 (base peak). HR-EIMS *m/z* (M⁺): Calcd for C₁₃H₁₇NOS: 235.1031. Found: 235.1046. *Anal.* Calcd for C₁₃H₁₇NOS: C, 66.34; H, 7.28; N, 5.95. Found: C, 66.47; H, 7.58; N, 5.99.

第 4 章の実験

2-Formyl-1-*n*-propyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5f) の合成:Method A

***N*-(2-Ethylhexa-1,3-dien-1-yl)-*N*-phenethylformamide (17f)**

Brown oil. $^1\text{H-NMR}$: 0.82-1.27, 1.62-2.16 (10H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$), 2.75-2.86, 3.28-4.29, 5.60-6.52 (7H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N} < \text{ and } > \text{N-CH=C(Et)CH=CH(Et)}$), 7.04-7.32 (5H, m, Ar), 7.88-8.22 (1H, m, $-\text{CHO}$). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}$: 258.1858, found: 258.1861.

2-Formyl-1-*n*-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5g) の合成:Method A

***N*-Phenethyl-*N*-(2-propylhepta-1,3-dien-1-yl)formamide (17g)**

Brown oil. $^1\text{H-NMR}$: 0.85-1.07, 1.23-1.50, 1.79-2.26 (14H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$), 2.77-3.15 (2H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2-$), 3.31-4.27 (3H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N} < \text{ and } > \text{N-CH=C(Pr)CH=CH(Pr)}$), 5.26-6.40 (2H, m, $> \text{N-CH=C(Pr)CH=CH(Pr)}$), 7.05-7.30. (5H, m, Ar), 7.89-8.22 (1H, m, $-\text{CHO}$). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}$: 286.2171, found: 286.2160.

2-Formyl-1-*n*-pentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5h) の合成:Method A

***N*-(2-Butylocta-1,3-dien-1-yl)-*N*-phenethylformamide (17h)**

Brown oil. $^1\text{H-NMR}$: 0.86-1.02 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$), 1.24-1.49 (8H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$), 1.89-2.21 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$), 2.78-2.85 (2H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2-$), 3.28-4.27 (3H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N} < \text{ and } > \text{N-CH=C(Pr)CH=CH(Pr)}$), 5.29-5.88 (1H, m, $> \text{N-CH=C(Bu)CH=CH(Bu)}$), 6.06-6.37 (1H, m, $> \text{N-CH=C(Bu)CH=CH(Bu)}$), 7.11-7.33 (5H, m, Ar), 7.83-8.23 (1H, m, $-\text{CHO}$). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}$: 314.2484, found: 214.2469.

2-Formyl-1-*n*-hexyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5i) の合成:Method A

***N*-(2-Pentylnona-1,3-dien-1-yl)-*N*-phenethylformamide (17i)**

Brown oil. $^1\text{H-NMR}$: 0.86-0.93 (10H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$), 1.18-1.37 (8H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$), 1.87-2.25 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$), 2.79-2.85 (2H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2-$), 3.30-3.48 (2H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N} <$), 3.60-4.27 (1H, m, $> \text{N-CH=C(Pe)CH=CH(Pe)}$), 5.26-5.88 (1H, m, $> \text{N-CH=C(Pe)CH=CH(Pe)}$), 6.05-6.32 (1H, m, $> \text{N-CH=C(Pe)CH=CH(Pe)}$), 7.10-7.30 (5H, m, Ar), 7.89-8.24 (1H, m, $-\text{CHO}$). HR-FABMS: Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NO}$: 342.2796, found: 342.2798.

第 5 章の実験

2-Formyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5a) の合成: Method i

2-Trifluoroacetyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (22a)

Yellow gum. ^1H -MNR: 2.80-3.24, 3.54-3.63, 4.27-4.49, (total 4H, each m, C3-H and C4-H), 5.30, 5.62 (total 1H, each s, C1-H), 6.99-7.73 (9H, m, -Ph and -Ar). ^{13}C -MNR: 26.1, 26.7 (C4), 35.3, 36.7 (C3), 79.7, 80.2 (C1), 126.6, 126.8 (-Ph or -Ar), 126.7, 126.9 (-Ph or -Ar), 128.5, 128.6 (Ph $\times$ 2), 128.6, 128.6 (Ph $\times$ 2), 128.8, 128.8 (-Ph or -Ar), 129.0, 129.0 (-Ph or -Ar), 129.6, 130.3 (-Ph or -Ar), 134.5 (C4a or C8a), 134.8 (C4a or C8a), 137.9 (C1'), 169.9 (-COCF₃).

5-Formyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine (54n) の合成: Method i

2,2'-(ethane-1,1-diyl)bis(5-Formyl-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine) (69)

^1H -NMR: 1.40, 1.48 (total 6H, each d, $J=7$ Hz, C1-CH₃, C1'-CH₃), 1.69, 1.69 (total 3H, each s, $J=7$ Hz, -CHCH₃), 2.67-3.11, 3.47-3.57, 3.71-3.77, 4.59-4.70, 5.30-5.37 (total 8H, each m, C6-H and C7-H and C6-H' and C7'-H), 4.43 4.44 (total 2H, each q, $J=7$ Hz, C4-H and C4'-H), 6.54-6.58 (2H, m, C3-H and C3'-H), 8.13, 8.26 (total 2H, each s, C2-CHO and C2'-CHO). LR-FabMS: m/z 389 (MH⁺, base peak). HR-FABMS m/z (MH⁺): Calcd for C₂₀H₂₅N₂O₂S₂: 389.1358. Found: 389.1349.

第 6 章の実験

3,4-Dimethoxybenzylamine (70) と benzaldehyde (2a) とのイミノ化の確認: Method a

Benzyl-(3,4-dimethoxybenzyl)amine (72a)

Yellow gum. IR: 3309. ^1H -MNR: 3.75 (2H, s, Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph or Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 3.80 (2H, s, Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph or Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.89 (3H, s, -OCH₃), 6.82 (1H, d, $J=8$ Hz, C5-H), 6.86 (1H, dd, $J=8$ Hz, 2 Hz, C6-H), 6.90 (1H, d, $J=2$ Hz, C2-H), 7.22-7.34 (5H, m, Ph). ^{13}C -MNR: 52.9 (Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph or Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 53.1 (CH₂ Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph or Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 55.8 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃), 111.0 (C5), 111.4 (C2), 120.2 (C6), 126.9 (-Ph), 128.1 (-Ph $\times$ 2), 128.4 (-Ph $\times$ 2), 132.9 (-Ar- or -Ph), 140.3 (-Ar or -Ph), 148.0 (C3' or C4'), 148.9 (C3' or C4'). LRMS m/z : 257 (M⁺), 91 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₆H₁₉NO₂: 257.1413. Found: 257.1391.

2-Formyl-5,6-dimethoxy-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindole (74a) の合成: Method A and Method B

2-Formyl-5,6-dimethoxy-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindole (74a)

Colorless needles from AcOEt- Et₂O. m.p.:138-140°C.IR: 1660.¹H-MNR: 3.78, 3.79 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.90, 3.91 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.81-5.02 (2H, m, C3-H), 5.98, 6.18 (total 1H, each s, C1-H), 6.46, 6.57 (total 1H, each s, C4-H or C7-H), 6.82, 6.85 (total 1H, each s, C4-H or C7-H), 7.20-7.40 (5H, m, -Ph), 8.23, 8.43 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 50.1, 50.6 (C3), 55.8 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃), 65.0, 67.1 (C1), 105.0, 105.3 (C4 or C7), 105.7, 106.1 (C4 or C7), 126.3, 126.5 (C3a or C7a or C1'), 127.0 (-Ph×2), 127.4, 128.2(-Ph), 128.4, 128.9 (-Ph×2), 131.8, 132.2 (C3a or C7a or C1'), 141.3, 142.0 (C3a or C7a), 149.3 (C5 or C6), 149.5, 149.6 (C5 or C6), 160.9, 162.0 (-CHO).LRMS m/z: 283 (M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₁₇NO₃: 283.1209. Found: 283.1244.

N-(3,4-Dimethoxybenzyl)formamide (78)

Pale yellow crystal. m.p.: 58°C.IR: 1645.¹H-MNR: 3.87, 3.88 (total 3H×2, each s, -OCH₃), 4.37, 4.43 (total 2H, each d, *J*=6 Hz, Ar-CH₂-), 5.88 (1H, brs, -NHCHO), 6.74-6.87 (3H, m, -Ar), 8.20, 8.26 (total 1H, d and s, *J*=12 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 41.8 (Ar-CH₂), 55.8 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃), 111.0 (d, -Ar), 111.2 (-Ar), 120.0 (-Ar), 130.4 (-Ar), 148.3 (-Ar), 149.0 (-Ar), 161.3 (-CHO).LRMS m/z: 195(M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₀H₁₃NO₃: 195.0896. Found: 195.0914.

N-(3,4-Dimethoxybenzyl)acetamide (79)

Green gum.IR: 1635.¹H-MNR: 2.02 (3H, s, -C(O)CH₃), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 4.36 (2H, d, *J*=5 Hz, Ar-CH₂-), 5.82 (1H, brs, -NHCOCH₃), 6.79-6.86 (3H, m, -Ar).¹³C-MNR: 23.0 (-C(O)CH₃), 43.3 (Ar-CH₂), 55.7 (-OCH₃), 55.7 (-OCH₃), 111.0 (Ar), 111.0 (Ar), 120.0 (-Ar), 130.7 (-Ar), 148.2 (-Ar), 148.9 (-Ar), 169.9 (-C(O)CH₃).LRMS m/z: 209 (M⁺), 57 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₁H₁₅NO₃: 209.1052. Found: 209.1077.

5,6-Dimethoxy-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindole (75a)

Green gum. (HCl salt: colorless needles from Et₂O-MeOH). m.p.:199-202°C.IR: 3434.¹H-MNR: 2.18 (1H, brs, -NH), 3.76 (3H, s, -OCH₃), 3.89 (3H, s, -OCH₃), 4.26 (1H, dd, *J*=2 Hz, 13 Hz, C3-H), 4.40 (1H, dd, *J*=2 Hz, 13 Hz, C3-H), 5.40 (1H, s, C1-H), 6.49 (1H, s, C4-H or C7-H), 6.82 (1H, s, C4-H or C7-H), 7.25-7.37 (5H, m, -Ph).¹³C-MNR: 52.3 (C3), 56.0 (-OCH₃), 56.1 (-OCH₃), 68.4 (C1), 105.2 (C4 or C7), 106.3 (C4 or C7), 127.5 (-Ph), 127.6 (-Ph×2), 128.7 (-Ph×2), 133.1 (C3a or C7a), 135.8 (C3a or C7a), 144.5 (-Ph), 148.7 (C5 or C6), 148.8 (C5 or C6).LRMS m/z: 255 (M⁺), 178 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₆H₁₇NO₂: 255.1258. Found: 255.1248.

N-Benzyldiene-3,4-dimethoxybenzylamine (71a) の酸による環化の確認

3,4-Dimethoxybenzylamine (**70**) (1.000 g, 1.0 mol eq), benzaldehyde (**2a**) (0.529 g, 1.0 mol eq) 及び Ti(O-*i*Pr)₄ (2.125 g, 1.5 mol eq) を Ar 気流下, 80°C で 1 h 加熱攪拌した. TFA (200 mol eq) を氷冷攪拌下滴下し 90°C で 3 時間加熱攪拌した. 反応混合物を減圧下濃縮し, MeOH で希釈した後 10%NaOH で塩基性とし, これに水を少量加えた後シリカゲルを充填した桐山漏斗にて吸引濾過した. 濾液を減圧下濃縮し, 10%NaOH で塩基性として CHCl₃ にて抽出した. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt) にて精製し, *N*-benzyldiene-3,4-dimethoxybenzylamine (**71a**) を 998 mg, 78%の収率で得, **70** を 346 mg 回収した.

***N*-Benzyldiene-3,4-dimethoxybenzylamine (71a)**

Yellow solid. m.p.: 48-51°C. IR: 3356, 1643. ¹H-MNR: 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 4.76 (2H, s, Ar-CH₂-N), 6.83-6.89 (3H, m, Ar), 7.41-7.43 (3H, m, Ph) 7.76-7.79 (2H, m, Ph), 8.37 (1H, s, -N=CH-). ¹³C-MNR: 55.8 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃), 64.8 (Ar-CH₂-N), 111.2 (Ar), 111.3 (Ar), 120.1 (Ar), 128.2 (Ph×2), 128.6 (Ph×2), 130.7 (Ar), 131.8 (C1' or C1''), 136.1 (C1' or C1''), 148.0 (C3' or C4'), 148.9 (C3' or C4'), 161.7 (-N=CH-). LRMS m/z: 255 (M⁺), 151 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₆H₁₇NO₂: 255.1256. Found: 255.1208.

N-Benzyldiene-3,4-dimethoxybenzylamine (71a) の還元

N-Benzyldiene-3,4-dimethoxybenzylamine (**71a**) (370 mg, 1.0 mol eq) の ethanol (50 mL) 溶液に NaBH₄ (111 mg, 2.0 mol eq) を氷冷攪拌下徐々に加えた後, 室温で 1 時間攪拌した. 反応混合物を減圧下濃縮し 10%NaOH で塩基性にした後 CHCl₃ にて抽出した. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH : AcOEt=1:9) にて精製し, benzyl-(3,4-dimethoxybenzyl)amine (**72a**) を 370 mg, 99%の収率で得た.

N-Benzyldiene-3,4-dimethoxybenzylamine (71a) の mixed anhydride による環化の確認

3,4-Dimethoxybenzylamine (**70**) (1.000 g, 1.0 mol eq), benzaldehyde (**2a**) (0.529 g, 1.0 mol eq) 及び Ti(O-*i*Pr)₄ (2.125 g, 1.5 mol eq) を Ar 気流下, 80°C, 1 時間加熱攪拌した. 予め室温で攪拌して調整した mixed anhydride (Ac₂O-HCOOH=100 mol eq : 100 mol eq) を氷冷下滴下した後 70°C で 24 時間加熱攪拌した. 反応混合物を MeOH にて希釈し, シリカゲルを充填したガラスフィルターにて吸引濾過し濾液を減圧下濃縮した後 10%NaOH で塩基性とし CHCl₃ にて抽出した. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt : *n*-hexane=1:1) にて精製し, **76** を 0.215 g, 14%, **77** を 0.164 g, 10%, の収率で得た.

***N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-*N*-(methoxy-phenyl-methyl)formamide (76)**

Yellow gum. IR: 1678. ¹H-MNR: 3.23, 3.38 (total 3H, each s, Ph-CH(OCH₃)-N(CHO)-), 3.74, 3.79 (total 3H, each s, C3-OCH₃ or C4-OCH₃), 3.84, 3.84 (total 3H, each s, C3-OCH₃ or C4-OCH₃), 4.02, 4.05 (total 1H, each d, *J*=15 Hz, Ar-CH₂-), 4.16, 4.46 (total 1H, each d, *J*=15 Hz, Ar-CH₂-), 5.54, 6.43 (total 1H, each s, Ph-CH(CHO)-), 6.63-6.77 (3H, m, -Ar), 7.29-7.43 (5H, m, -Ph), 8.50 (1H, s, -CHO). ¹³C-MNR: 43.6, 46.1 (Ar-CH₂), 55.1, 56.0 (Ph-CH(OCH₃)-N(CHO)-), 55.7, 55.8 (C3-OCH₃ or C4-OCH₃), 55.8, 55.8 (C3-OCH₃ or C4-OCH₃), 82.7, 90.4 (Ph-CH(OCH₃)-), 110.5, 111.1 (-Ar), 110.9, 112.3 (-Ar), 120.5, 121.7 (-Ar), 126.2, 126.4 (-Ph×2), 128.3, 128.3 (-Ph×2), 128.4, 128.6 (-Ph×2), 129.5, 130.0 (C1), 137.0, 137.6 (-Ph), 148.0, 148.4 (C3 or C4), 148.4, 148.8 (C3 or C4), 164.3, 164.7 (d, -CHO). LRMS *m/z*: 315 (M⁺), 121 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₈H₂₁NO₄: 315.1471. Found: 315.1487.

Acetic acid [(3,4-dimethoxybenzyl)-formyl-amino]-phenyl-methyl ester (77)

Yellow gum. IR: 1745, 1685. ¹H-MNR: 1.82 (3H, s, -OC(O)CH₃), 3.82 (3H, s, C3-OCH₃ or C4-OCH₃), 3.85 (3H, s, C3-OCH₃ or C4-OCH₃), 3.81 (1H, d, *J*=15 Hz, Ar-CH₂-), 4.90 (1H, d, *J*=15 Hz, Ar-CH₂-), 6.69 (1H, dd, *J*=2 Hz, 8 Hz, C5-H), 6.71 (1H, d, *J*=2 Hz, C2-H), 6.75 (1H, d, *J*=8 Hz, C6-H), 7.08 (1H, s, Ph-CH(C(O)CH₃)-), 7.32-7.45 (5H, m, -Ph), 8.66 (1H, s, -CHO). ¹³C-MNR: 20.4 (-OC(O)CH₃), 43.3 (Ar-CH₂-), 55.6 (C3-OCH₃ or C4-OCH₃), 55.7 (C3-OCH₃ or C4-OCH₃), 82.0 (Ph-CH(C(O)CH₃)-), 110.7 (C6), 111.2 (C2), 120.3 (C5), 126.0 (-Ph×2), 128.6 (-Ph×2), 128.9 (-Ph), 130.1 (C1), 134.4 (-Ph), 148.0 (C3 or C4), 148.8 (C3 or C4), 164.1 (-CHO), 169.7 (-OC(O)CH₃). LRMS *m/z*: 343 (M⁺), 194 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₉H₂₁NO₅: 343.1417. Found: 343.1410.

3-Methoxybenzylamine (80) と benzaldehyde (2a) のイミノ化の確認: Method a

***N*-(3-Methoxybenzyl)-(phenyl)methanamine (82a)**

Yellow oil. IR: 3431. ¹H-MNR: 3.79 (2H×2, s, Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph and Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 6.78-6.81 (1H, m, -Ar), 6.91-6.93 (2H, m, -Ar), 7.21-7.34 (6H, m, -Ar and -Ph). ¹³C-MNR: 52.9 (Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph or Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 53.0 (CH₂ Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph or Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 55.0 (-OCH₃), 112.3 (-Ar), 113.4 (-Ar), 120.3 (-Ar), 126.8 (-Ar or -Ph), 128.0 (-Ph×2), 128.2 (-Ph×2), 129.2 (-Ar), 140.2 (-Ar or -Ph), 141.9 (-Ar or -Ph), 160.0 (C3'). LRMS *m/z*: 227 (M⁺), 122 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₅H₁₇NO: 227.1309. Found: 227.1304.

2-Formyl-1-phenyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (84a) の合成: Method B

2-Formyl-1-phenyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (84a)

Pale pink needles. m.p.:154-156°C.IR: 1676.¹H-MNR: 3.78 (3H, s, -OCH₃), 4.82-5.01 (2H, m, C3-H), 5.97, 6.17 (total 1H, each s, C1-H), 6.76-7.02 (3H, m, -Ar), 7.19-7.35 (5H, m, -Ph), 8.23, 8.42 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 50.3, 51.8 (C3), 55.5 (-OCH₃), 64.5, 66.6 (C1), 107.7, 107.7 (-Ar or -Ph), 114.7, 114.7 (-Ar or -Ph), 124.4, 124.7 (-Ar or -Ph), 127.0 (C2' and C6' or C3' and C5'), 127.6, 128.3 (-Ar or -Ph), 128.6, 129.1 (C2' and C6' or C3' and C5'), 132.5, 132.8 (C3a or C7a or C1'), 136.4, 136.4 (C3a or C7a or C1'), 141.7, 142.4 (C3a or C7a or C1'), 159.8, 160.1 (C5), 161.2, 162.4 (-CHO).LRMS m/z: 253(M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₆H₁₅NO₂: 253.1103. Found: 253.1109.

2-Formyl-1-phenyl-7-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (85a)

Colorless needles. m.p.:156-158°C.IR: 1664.¹H-MNR: 3.64, 3.68 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.87-5.01 (2H, m, C3-H), 6.08, 6.36 (total 1H, each s, C1-H), 6.73, 6.76 (total 1H, each d, *J*=8 Hz, C6), 6.93, 6.96 (total 1H, each d, *J*=8 Hz, C4), 7.20-7.33 (6H, m, C5 and -Ph), 8.23, 8.38 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 50.4, 51.9 (C3), 55.3, 55.4 (-OCH₃), 63.0, 65.6 (C1), 109.8, 110.0 (C6), 114.6, 115.1 (C4), 127.2, 127.5 (C2' and C6' or C3' and C5'), 127.4, 127.9 (C5 or C4'), 128.1, 128.6 (C3a or C7a or C1'), 128.2, 128.6 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.9, 130.2 (C5 or C4'), 137.1, 137.2 (C3a or C7a or C1'), 140.5, 141.9 (C3a or C7a or C1'), 155.2, 155.4 (C7), 160.9, 162.3 (-CHO).LRMS m/z: 253(M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₆H₁₅NO₂: 253.1103. Found: 253.1126.

N-(3-Methoxybenzyl)formamide (86)

Yellow oil.IR: 3290, 1654.¹H-MNR: 3.80, 3.81 (total 3H×2, each s, -OCH₃), 4.38, 4.45 (total 2H, each d, *J*=7 Hz, Ar-CH₂-), 5.94 (1H, brs, -NHCHO), 6.77-6.88 (3H, m, -Ar), 7.23-7.31 (1H, m, -Ar), 8.17, 8.25 (total 1H, d and s, *J*=12 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 42.1, 45.5 (Ar-CH₂-), 55.2 (-OCH₃), 112.5, 113.1 (-Ar), 113.2, 113.3 (-Ar), 119.1, 119.9 (-Ar), 129.8, 130.0 (-Ar), 139.1, 139.1 (-Ar), 159.9, 160.0 (-Ar), 160.9, 164.6 (-CHO).LRMS m/z: 165 (M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₉H₁₁NO₂: 165.0787. Found: 165.1782.

N-(3-Methoxybenzyl)acetamide (87)

Yellow oil.IR: 3294, 1647.¹H-MNR: 2.02 (3H, s, -NHC(O)CH₃), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 4.39 (2H, d, *J*=6 Hz, Ar-CH₂-), 5.86 (1H, brs, -NH-), 6.80-6.87 (3H, m, -Ar), 7.22-7.27 (1H, m, -Ar).¹³C-MNR: 23.2 (-NHC(O)CH₃), 43.7 (Ar-CH₂-), 55.2 (-OCH₃), 112.9 (-Ar), 113.4 (-Ar), 120.0 (-Ar), 129.7 (-Ar), 139.8 (-Ar), 159.8 (-Ar), 169.9 (-NHC(O)CH₃).LRMS m/z: 179 (M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₀H₁₃NO₂: 179.0945. Found: 179.0925.

Benzylamine (88) と benzaldehyde (2a) の反応:Method B

N-Benzylidene(phenyl)methanamine (89)

¹H-MNR: 4.83 (2H, d, $J=1$ Hz, Ph-CH₂-N=), 7.23-7.43 (8H, m, -Ph), 7.77-7.80 (2H, m, -Ph), 8.40 (1H, d, $J=1$ Hz, -N=CH-). ¹³C-MNR: 65.0 (Ph-CH₂-N=), 127.0 (-Ph), 128.0 (-Ph×2), 128.3 (-Ph×2), 128.5 (-Ph×2), 128.6 (-Ph×2), 130.8 (-Ph), 136.1 (-Ph), 139.2 (-Ph), 162.0 (-N=CH-). LRMS m/z : 195 (M^+), 91 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₄H₁₃N: 195.1048. Found: 195.1094.

***N*-Benzylformamide (92)**

Colorless needles. m.p.: 51-54°C. ¹H-MNR: 4.41, 4.48 (total 2H, each d, $J=6$ Hz, Ph-CH₂-), 5.95 (1H, brs, -NHCHO), 7.24-7.40 (5H, m, -Ph), 8.18, 8.26 (total 1H, d and s, $J=12$ Hz, -CHO). ¹³C-MNR: 42.0 (Ph-CH₂-), 127.5 (-Ph), 127.7 (Ph×2), 128.5 (Ph×2), 137.8 (-Ph), 161.4 (-CHO). LRMS m/z : 135 (M^+ , base peak). HRMS: Calcd for C₈H₉NO: 135.0684. Found: 135.0695.

***N*-Benzylacetamide (93)**

¹H-MNR: 2.02 (3H, s, -NHC(O)CH₃), 4.43 (2H, d, $J=6$ Hz, Ph-CH₂-), 5.82 (1H, brs, -NH-), 7.22-7.37 (5H, m, -Ph). ¹³C-MNR: 23.0 (-NHC(O)CH₃), 43.6 (Ph-CH₂-), 127.4 (-Ph), 127.7 (Ph×2), 128.6 (-Ph×2), 138.3 (C1), 170.3 (-NHC(O)CH₃). LRMS m/z : 149 (M^+), 106 (base peak). HRMS: Calcd for C₉H₁₁NO: 149.0841. Found: 149.0873.

Benzylamine (88) と 3,4-dimethoxybenzaldehyde (2o) の反応: Method B

***N*-(3,4-Dimethoxybenzylidene)(phenyl)methanamine (89o)**

¹H-MNR: 3.92 (3H, s, -OCH₃), 3.93 (3H, s, -OCH₃), 4.81 (2H, d, $J=1$ Hz, Ph-CH₂-N=), 6.89 (1H, d, $J=8$ Hz, C5'-H), 7.19 (1H, dd, $J=2$ Hz, 8 Hz, C6'-H), 7.23-7.38 (5H, m, -Ph), 7.49 (1H, d, $J=2$ Hz, C2'-H), 8.31 (1H, d, $J=1$ Hz, -N=CH-). ¹³C-MNR: 55.9 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃), 64.9 (Ph-CH₂-N=), 108.7 (C2'), 110.3 (C5'), 123.3 (C6'), 126.9 (-Ph), 128.0 (-Ph×2), 128.4 (-Ph×2), 129.4 (-Ar or -Ph), 139.4 (Ar, or -Ph), 149.3 (C3' or C4'), 151.4 (C3' or C4'), 161.6 (-N=CH-). LRMS m/z : 255 (M^+), 166 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₆H₁₇NO₂: 255.1259. Found: 255.1307.

3,4-Dimethoxybenzylamine (70) と 3,4-dimethoxybenzaldehyde (2o) とのイミノ化の確認: Method a

Bis(3,4-dimethoxybenzyl)amine (72o)

Ivory solid. m.p.: 65-67°C. IR: 3427. ¹H-MNR: 2.51 (1H, brs, NH), 3.76 (2H×2, s, (ArCH₂)₂NH), 3.87 (3H×2, s, -OCH₃), 3.90 (3H×2, s, -OCH₃), 6.82 (1H×2, d, $J=8$ Hz, C5-H), 6.87 (1H×2, dd, $J=8$ Hz, 2 Hz, C6-H), 6.95 (1H×2, d, $J=2$ Hz, C2-H). ¹³C-MNR: 52.0 (-(ArCH₂)₂NH×2), 55.8 (-OCH₃×4), 110.9 (C5×2), 111.6 (C2×2), 120.7 (C6×2), 130.8 (C1×2), 148.2 (C3' or C4'), 148.9 (C3' or C4'). LRMS m/z : 317 (M^+), 121 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₈H₂₃NO₄: 317.1624. Found: 317.1597.

N-(3,4-Dimethoxybenzylidene)(3,4-dimethoxyphenyl)methanamine (71o) の酸による環化

3,4-Dimethoxybenzylamine (**70**) (1.000 g, 1.2 mol eq), 3,4-dimethoxybenzaldehyde (**2o**) (0.828 g, 1.0 mol eq) を Ar 気流下 40°C で 2h 加熱攪拌した後, TFSA(3.740 g, 5 mol eq)を氷冷下滴下し 80°C で 4 h 加熱攪拌した. 反応混合物に氷を加えて過剰な TFSA を分解し, NaOH にて塩基性とし CHCl₃ にて抽出した. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt→MeOH : CHCl₃=1:1) にて精製し, **70** を 560 mg, 56% **2o** を 683 mg, 82%回収した.

2-Formyl-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (74o) の合成: Method B

2-Formyl-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (74o)

Dark green solid. m.p.: 122-124°C. IR: 1664. ¹H-MNR: 3.77 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.89 (3H, s, -OCH₃), 3.92 (3H, s, -OCH₃), 4.77-4.98 (2H, m, C3-H), 5.92, 6.16 (total 1H, each s, C1-H), 6.46, 6.59 (total 1H, each s, C4-H or C7-H), 6.59-6.60, 6.77-6.78, 6.81-6.85 (total 4H, each m, C4-H or C7-H and C1-Ar), 8.23, 8.42 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO). ¹³C-MNR: 50.2, 50.6 (C3), 55.9, 56.0 (-OCH₃×2), 56.1 (-OCH₃), 56.1 (-OCH₃), 64.9, 67.3 (C1), 105.2, 105.5 (C4 or C7), 105.9, 106.4 (C4 or C7), 109.9, 111.2 (-Ar), 111.0, 111.2 (-Ar), 119.7, 120.1 (-Ar), 126.6, 126.7 (-Ar), 132.1, 132.4 (-Ar), 134.0, 134.5 (-Ar), 148.6, 149.3 (-Ar), 149.0, 149.5 (-Ar), 149.5, 149.7 (-Ar), 149.7, 149.8 (-Ar), 161.3, 162.4 (-CHO). LRMS *m/z*: 343(M⁺, base peak). HRMS: Calcd for C₁₉H₂₂NO₅: 344.1470. Found: 344.1512.

2-Formyl-1-(3'-methoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (74p) の合成: Method B

2-Formyl-1-(3'-methoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (74p)

Green gum. ¹H-MNR: 3.77, 3.77 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.78, 3.79 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.90, 3.91 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.80-5.01 (2H, m, C3-H), 5.94, 6.14 (total 1H, each s, C1-H), 6.48, 6.58 (total 1H, each s, C4-H or C7-H), 6.72-6.73, 6.77-6.87, 7.20-7.31 (total 5H, each m, C4-H or C7-H and C1-Ar), 8.24, 8.43 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO). ¹³C-MNR: 50.2, 51.8 (C3), 55.1, 55.2 (-OCH₃), 56.0, 56.3 (-OCH₃), 56.0, 56.4 (-OCH₃), 65.1, 67.2 (C1), 105.2, 105.4 (-Ar or -Ph), 105.8, 106.2 (C4 or C7), 112.6, 113.0 (-Ar), 113.1, 113.3 (-Ar), 119.4, 119.4 (-Ar), 126.3, 126.6 (-Ar), 129.6, 130.2 (-Ar), 131.7, 132.3 (-Ar), 143.0, 143.7 (-Ar), 149.4, 149.5 (-Ar), 149.6, 149.7 (-Ar), 159.7, 160.1 (-Ar), 161.1, 162.2 (-CHO). LRMS *m/z*: 313(M⁺, base peak). HRMS: Calcd for C₁₈H₁₉NO₄: 313.1315. Found: 313.1342.

2-Formyl-1-(4'-methoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (74q) の合成: Method B

2-Formyl-1-(4'-methoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (74q)

Pale pink needles. m.p.:156-159°C.IR: 1658.¹H-MNR: 3.76, 3.77 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.79, 3.81 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.81, 3.91 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.77-4.98 (2H, m, C3-H), 5.94, 6.15 (total 1H, each s, C1-H), 6.45, 6.56 (total 1H, each s, C4-H or C7-H), 6.82, 6.84 (total 1H, each s, C4-H or C7-H), 6.86-6.91 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 7.11-7.20 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 8.22, 8.41 (total 1H, s and d *J*=1Hz, -CHO).¹³C-MNR: 50.1, 51.6 (C3), 55.2, 55.3 (-OCH₃), 56.1 (-OCH₃), 56.1 (-OCH₃), 64.7, 66.9 (C1), 105.2, 105.5 (C4 or C7), 106.0, 106.4 (C4 or C7), 113.9, 114.5 (C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 126.6, 126.7 (-Ar), 128.6, 128.7 (C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 132.3, 132.7 (-Ar), 133.7, 134.2 (-Ar), 149.5, 149.5 (-Ar), 149.7, 149.8 (-Ar), 159.1, 159.7 (-Ar), 161.1, 162.3 (-CHO).LRMS m/z: 313(M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₈H₁₉NO₄: 313.1314. Found: 313.1351.

3-Methoxybenzylamine (80) と 3-methoxybenzaldehyde (2p) のイミノ化の確認: Method a

Bis(3-methoxybenzyl)amine (82p)

Colorless oil.IR: 3435.¹H-MNR: 3.79 (2H×2, s, (Ar-CH₂)₂NH), 3.81 (3H×2, s, -OCH₃), 6.78-6.81 (1H×2, m, -Ar), 6.90-6.93 (2H×2, m, -Ar), 7.21-7.27 (1H×2, m, -Ar).¹³C-MNR: 52.9 (-(Ar-CH₂)₂NH), 55.0 (-OCH₃×2), 112.3 (-Ar), 113.5 (-Ar×2), 120.3 (-Ar×2), 129.2 (-Ar×2), 141.9 (-Ar×2), 159.6 (C3×2).LRMS m/z: 257 (M⁺), 122 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₆H₁₉NO₂: 257.1413. Found: 257.1387.

2-Formyl-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84o) の合成: Method B

2-Formyl-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84o)

Colorless needles. m.p.:140-142°C.¹H-MNR: 3.80, 3.82 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.82, 3.83 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.83, 3.87 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.75-5.00 (2H, m, C3-H), 5.93, 6.16 (total 1H, each s, C1-H), 6.60-6.60, 6.75-7.06 (total 6H, m, -Ar), 8.25, 8.44 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 50.2, 51.6 (C3), 55.5, 55.8 (-OCH₃), 55.9, 55.9 (-OCH₃), 64.2, 66.6 (C1), 107.6, 107.6 (-Ar), 109.8, 110.8 (-Ar), 111.0, 111.2 (-Ar), 114.6, 114.7 (-Ar), 119.3, 119.8 (-Ar), 124.4, 124.8 (-Ar), 132.6, 132.8 (C3a or C7a or C1'), 134.3, 134.7 (C3a or C7a or C1'), 136.3, 136.3 (C3a or C7a or C1'), 148.5, 149.5 (C3' or C4'), 148.9, 149.6 (C3' or C4'), 159.8, 160.0 (C5), 161.3, 162.4 (-CHO).LRMS m/z: 313 (M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₈H₁₉NO₄: 313.1311. Found: 313.1296.

2-Formyl-1-(3'-methoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84p) の合成: Method B

2-Formyl-1-(3'-methoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84p)

Pale yellow needles. m.p.:138-141°C.¹H-MNR: 3.77, 3.77 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 4.84-5.04 (2H, m, C3-H), 5.96, 6.16 (total 1H, each s, C1-H), 6.72-6.87 (5H, m, -Ar), 6.94, 7.05 (total 1H, each d, *J*=8 Hz, C6-H or C7-H), 7.22, 7.27 (total 1H, each dd, *J*=8 Hz, 8 Hz, C5'-H), 8.28, 8.48 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 50.3, 51.8 (C3), 55.1, 55.2 (-OCH₃), 64.4, 66.6 (C1), 107.7 (-Ar), 112.6, 112.9 (-Ar), 112.9, 113.3 (-Ar), 114.6, 114.7 (-Ar), 119.1, 119.3 (-Ar), 124.3, 124.7 (C6 or C7), 129.6, 130.2 (C5'), 132.3, 132.7 (C3a or C7a or C1'), 136.2, 136.4 (C3a or C7a or C1'), 143.3, 144.4 (C3a or C7a or C1'), 159.7, 160.1 (C5 or C3'), 159.8, 160.1 (C5 or C3'), 161.3, 162.4 (-CHO).LRMS *m/z*: 283 (*M*⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₁₇NO₃: 283.1207. Found: 283.1207.

2-Formyl-1-(4'-methoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (84q) の合成: Method B

2-Formyl-1-(4'-methoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (84q)

Colorless needles. m.p.:164-167°C.IR: 1664.¹H-MNR: 3.76, 3.79 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 4.80-5.00 (2H, m, C3-H), 5.94, 6.16 (total 1H, each s, C1-H), 6.77-6.91, 6.70-7.03 (total 5H, each m, -Ar), 7.10-7.19 (2H, m, -Ar), 8.22, 8.42 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 50.1, 51.6 (C3), 55.2, 55.3 (-OCH₃), 55.5 (-OCH₃), 64.0, 66.2 (C1), 107.6 (-Ar), 113.9, 114.4 (C2' and C6' or C3' and C5'), 114.8, 114.8 (-Ar), 124.4, 124.8 (Ar), 128.4 (C2' and C6' or C3' and C5'), 132.8, 133.6 (C3a or C7a or C1'), 133.9, 134.5 (C3a or C7a or C1'), 136.4, 136.4 (C3a or C7a or C1'), 159.0, 159.6 (C5 or C3'), 159.8, 160.0 (C5 or C3'), 161.2, 162.4 (-CHO).LRMS *m/z*: 283 (*M*⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₁₇NO₃: 283.1208. Found: 283.1208

2-Formyl-1-(4'-methoxyphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (85q)

Colorless crystals. m.p.:164-167°C.IR: 1672.¹H-MNR: 3.63, 3.68 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.76, 3.78 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.82-4.99 (2H, m, C3-H), 6.05, 6.32 (total 1H, each s, C1-H), 6.71-6.84, 6.91-6.96 (total 4H, each m, -Ar), 7.11-7.33 (total 3H, m, -Ar), 8.26, 8.36 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 50.2, 50.3 (C3), 55.1, 55.2 (-OCH₃), 55.3, 55.4 (-OCH₃), 62.4, 65.1 (C1), 109.7, 110.0 (-Ar), 113.5, 113.9 (C2' and C6' or C3' and C5'), 114.6, 115.1 (-Ar), 128.2, 128.6 (C3a or C7a or C1'), 128.3, 128.7 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.8, 130.1 (-Ar), 132.7, 134.1 (C3a or C7a or C1'), 137.0, 137.2 (C3a or C7a or C1'), 155.1, 155.3 (C7 or C3'), 158.8, 159.1 (C7 or C3'), 160.9, 162.3 (-CHO).LRMS *m/z*: 283 (*M*⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₁₇NO₃: 283.1208. Found: 283.1228.

2-Formyl-1-(4'-methylphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (84r) の合成: Method B

2-Formyl-1-(4'-methylphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (84r)

Colorless needles. m.p.:127-130°C.IR: 1676.¹H-MNR: 2.29, 2.33 (total 3H, each s, -CH₃), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 4.82-5.02 (2H, m, C3-H), 5.95, 6.15 (total 1H, each s, C1-H), 6.76-6.92 (3H, m, C4-H and C6-H and C7-H), 7.00-7.16 (4H, m, C2'-H and C3'-H and C5'-H and C6'-H), 8.23, 8.43 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 21.1 (-CH₃), 50.2, 51.7 (C3), 55.5 (-OCH₃), 64.3, 66.5 (C1), 107.6 (-Ar), 114.7, 114.8 (-Ar), 124.4, 124.8 (-Ar), 127.0, 127.0 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.3, 129.7 (C2' and C6' or C3' and C5'), 132.7, 133.0 (C3a or C7a or C1'), 136.3, 136.4 (C3a or C7a or C1'), 137.3, 138.2 (C3a or C7a or C1'), 138.7, 139.4 (-Ar), 159.8, 160.0 (C5), 161.2, 162.4 (-CHO).LRMS m/z: 267 (M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₁₇NO₂: 267.1258. Found: 267.1263.

2-Formyl-1-(4'-methylphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (85r)

Colorless needles. m.p.:156-159°C.IR: 1655.¹H-MNR: 2.29, 2.32 (total 3H, each s, -CH₃), 3.66, 3.69 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.78-5.01 (2H, m, C3-H), 6.06, 6.33 (total 1H, d and s, *J*=1 Hz, C1-H), 6.73, 6.76 (total 1H, each d, *J*=8 Hz, C4-H or C6-H), 6.93, 6.96 (total 1H, each d, *J*=8 Hz, C4-H or C6-H), 7.06-7.23 (4H, m, C2'-H and C3'-H and C5'-H and C6'-H), 7.31, 7.31 (total 1H, each dd, *J*=8 Hz, 8Hz, *J*=8 Hz, 8Hz, C5-H), 8.26, 8.37 (total 1H, s and d, *J*=1 Hz, -CHO).¹³C-MNR: 21.1, 21.1 (-CH₃), 50.3, 51.8 (C3), 55.3, 55.4 (-OCH₃), 62.7, 65.4 (C1), 109.7, 110.0 (C4 or C6), 114.6, 115.1 (C4 or C6), 127.1, 127.4 (C2' and C6' or C3' and C5'), 128.1, 128.6 (C3a or C7a or C1' or C4'), 128.9, 129.2 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.8, 130.1 (C5), 137.0, 137.1 (C3a or C7a or C1' or C4'), 137.2, 137.6 (C3a or C7a or C1' or C4'), 137.5, 139.0 (C3a or C7a or C1' or C4'), 155.1, 155.3 (C7), 160.8, 162.3 (-CHO).LRMS m/z: 267 (M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₁₇NO₂: 267.1260. Found: 267.1298.

2-Formyl-1-(4'-trifluoromethylphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (84s) の合成: Method B

2-Formyl-1-(4'-trifluoromethylphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (84s)

Colorless needles. m.p.:125-127°C.¹H-MNR: 3.77, 3.82 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.89-5.16 (2H, m, C3-H), 6.06, 6.20 (total 1H, each s, C1-H), 6.72-7.01 (3H, m, -Ar), 7.36, 7.38 (total 2H, each d, *J*=8 Hz, C2' and C6'), 7.55, 7.62 (total 2H, each d, *J*=8 Hz, C3' and C5'), 8.24, 8.46 (total 1H, each s, -CHO).¹³C-MNR: 50.5, 51.8 (C3), 55.3, 55.5 (-OCH₃), 64.2, 66.1 (C1), 107.9, 107.9 (-Ar), 114.9, 115.0 (-Ar), 124.3, 124.7 (-Ar), 125.6, 126.2 (q, *J*=4 Hz, C3' and C5'), 127.3, 127.3 (C2' and C6'), 131.6, 131.9 (C3a or C7a or C1'), 136.1, 136.4 (C3a or C7a or C1'), 145.5, 146.4 (C3a or C7a or C1'), 160.1, 160.2 (C5), 161.3, 162.1 (-CHO).LRMS m/z: 321 (M⁺, base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₁₄NO₂F₃: 321.0976. Found: 321.0981.

2-Formyl-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (74o) の 脱ホルミル化:

Method I

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (75o)

Green oil. (HCl salt: Dark red crystals from Et₂O-MeOH). m.p.:199-202°C. IR: 3349. ¹H-MNR: 2.13 (1H, brs, -NH), 3.77 (3H, s, -OCH₃), 3.83 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.90 (3H, s, -OCH₃), 4.23 (1H, dd, *J*=2 Hz, 13 Hz, C3-H), 4.36 (1H, dd, *J*=2 Hz, 13 Hz, C3-H), 5.35 (1H, s, C1-H), 6.50 (1H, s, C4-H or C7-H), 6.82-6.84 (4H, m, -Ar and C4-H or C7-H). ¹³C-MNR: 51.7 (C3), 55.6 (-OCH₃), 55.6 (-OCH₃), 55.8 (-OCH₃×2), 67.9 (C1), 105.0 (C4 or C7), 106.1 (C4 or C7), 110.5 (-Ar), 110.8 (-Ar), 119.6 (-Ar), 132.8 (C3a or C7a or C1'), 135.5 (C3a or C7a or C1'), 136.5 (C3a or C7a or C1'), 148.2 (C5 or C6 or C3' or C4'), 148.4 (C5 or C6 or C3' or C4'), 148.5 (C5 or C6 or C3' or C4'), 148.9 (C5 or C6 or C3' or C4'). LRMS *m/z*: 315 (M⁺), 178 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₈H₂₁NO₄: 315.1471. Found: 315.1488.

2-Formyl-1-(3'-methoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (74p) の 脱ホルミル化:

Method III

1-(3'-Methoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (94p)

Colorless needles. m.p.:194-197°C. IR: 3435. ¹H-MNR: 3.76 (3H, s, -OCH₃), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.92 (3H, s, -OCH₃), 4.28 (1H, d, *J*=14 Hz, C3-H), 4.56 (1H, d, *J*=14 Hz, C3-H), 5.78 (1H, s, C1-H), 6.43 (1H, s, C4-H or C7-H), 6.77 (1H, s, C4-H or C7-H), 6.94-6.99 (3H, m, C2'-H and C4'-H and C6'-H), 7.32 (11H, ddd, *J*=8 Hz, 8 Hz, 1 Hz, C5'-H). ¹³C-MNR: 49.5 (C3), 55.5 (-OCH₃), 56.1 (-OCH₃), 56.2 (-OCH₃), 67.8 (C1), 105.2 (C4 or C7), 106.0 (C4 or C7), 114.0 (C2' or C4' or C6'), 116.3 (C2' or C4' or C6'), 121.6 (C3a or C7a or C1'), 126.4 (C2' or C4' or C6'), 129.1 (C3a or C7a or C1'), 130.2 (C5'), 136.3 (C3a or C7a or C1'), 150.2 (C5 or C6 or C3'), 150.4 (C5 or C6 or C3'), 160.1 (C5 or C6 or C3'). LRMS *m/z*: 285 (M⁺), 178 (base peak). HRMS: Calcd for C₁₇H₁₉NO₃: 285.1362. Found: 285.1356.

2-Formyl-1-(4'-methoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (74q) の 脱ホルミル化:

Method III

1-(4'-Methoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (94q)

Colorless needles from EtOH- Et₂O. m.p.:219-221°C. ¹H-MNR: 3.75 (3H, s, -OCH₃), 3.82 (3H, s, -OCH₃), 3.92 (3H, s, -OCH₃), 4.21 (1H, d, *J*=14 Hz, C3-H), 4.47 (1H, d, *J*=14 Hz, C3-H), 5.80 (1H, s, C1-H), 6.41 (1H, s, C4-H or C7-H), 6.76 (1H, s, C4-H or C7-H), 6.92-6.94 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 7.31-7.34 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H). ¹³C-MNR: 49.2 (C3), 55.3 (-OCH₃), 56.1

(-OCH₃), 56.1 (-OCH₃), 67.5 (C1), 105.1 (C4 or C7), 106.0 (C4 or C7), 114.5 (C2' and C6' or C3' and C5'), 126.5 (C3a or C7a or C1'), 126.7 (C3a or C7a or C1'), 129.2 (C3a or C7a or C1'), 131.0 (C2' and C6' or C3' and C5'), 150.1 (C5 or C6 or C4'), 150.3 (s, C5 or C6 or C4'), 160.7 (C5 or C6 or C4').LRMS m/z: 285 (M⁺), 284 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₁₉NO₃: 285.1362. Found: 285.1357.

2-Formyl-1-phenyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84a) の脱ホルミル化: Method III

1-Phenyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (95a)

Colorless needles. m.p.:222-226°C.IR: 3429.¹H-MNR: 3.83 (3H, s, -OCH₃), 4.40 (1H, d, *J*=15 Hz, C3-H), 4.60 (1H, d, *J*=15 Hz, C3-H), 5.88 (1H, s, C1-H), 6.84-6.93 (3H, m, -Ar), 7.38-7.43 (5H, m, -Ph).¹³C-MNR: 49.3 (C3), 55.6 (-OCH₃), 67.1 (C1), 107.7 (C4), 115.5 (C6), 124.7 (C7), 129.1 (C1' or C3a or C7a), 129.2 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.3 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.9 (C4'), 134.9 (C1' or C3a or C7a), 136.3 (C1' or C3a or C7a), 160.7 (C5).LRMS m/z: 225 (M⁺), 148 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₅H₁₅NO: 225.1344. Found: 225.1132.

2-Formyl-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84o) の脱ホルミル化: Method III

1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (95o)

Colorless needles. m.p.:220-223°C.IR: 3427.¹H-MNR: 3.83 (3H, s, -OCH₃), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 3.90 (3H, s, -OCH₃), 4.20 (1H, d, *J*=14 Hz, C3-H), 4.46 (1H, d, *J*=14 Hz, C3-H), 5.73 (1H, s, C1-H), 6.78-6.89 (4H, m, -Ar), 6.96-7.01 (2H, m, -Ar).¹³C-MNR: 49.1 (C3), 55.6 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃), 56.2 (-OCH₃), 67.5 (C1), 107.7 (-Ar), 111.0 (-Ar), 112.1 (-Ar), 115.5 (-Ar), 122.3 (-Ar), 124.7 (-Ar), 127.0 (C3a or C7a or C1'), 129.6 (C3a or C7a or C1'), 136.3 (C3a or C7a or C1'), 149.4 (C5 or C3' or C4'), 150.2 (C5 or C3' or C4'), 160.8 (C5 or C3' or C4').LRMS m/z: 285 (M⁺), 148 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₁₉NO₃: 285.1365. Found: 285.1383.

2-Formyl-1-(3'-methoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84p) の脱ホルミル化: Method III

1-(3'-Methoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (95p)

Colorless needles. m.p.:178-181°C.IR: 3427.¹H-MNR: 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.83 (3H, s, -OCH₃), 4.28 (1H, d, *J*=14 Hz, C3-H), 4.56 (1H, d, *J*=14 Hz, C3-H), 5.77 (1H, s, C1-H), 6.79-7.00 (5H, m, -Ar), 7.27-7.33 (1H, m, -Ar).¹³C-MNR: 49.4 (C3), 55.5 (-OCH₃), 55.6 (-OCH₃), 67.3 (C1), 107.7 (-Ar), 114.0 (-Ar), 115.5 (-Ar), 116.3 (-Ar), 121.6 (-Ar), 124.7 (-Ar), 129.4 (C3a or C7a or C1'), 130.2 (-Ar), 136.3 (C3a or C7a or C1'),

136.3 (C3a or C7a or C1'), 160.0 (C5 or C3'), 160.7 (C5 or C3').LRMS m/z: 255 (M^+), 148 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{16}H_{17}NO_2$: 255.1260. Found: 255.1283.

2-Formyl-1-(4'-methoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84q) の脱ホルミル化: Method III

1-(4'-Methoxyphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (95q)

Colorless needles. m.p.:221-224°C. 1H -MNR: 3.81 (3H, s, $-OCH_3$), 3.83 (3H, s, $-OCH_3$), 4.20 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 4.47 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 5.78 (1H, s, C1-H), 6.76-6.88 (3H, m, C4-H and C6-H and C7-H), 6.89-6.94 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 7.31-7.36 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H). ^{13}C -MNR: 49.0 (C3), 55.3 ($-OCH_3$), 55.6 ($-OCH_3$), 66.9 (C1), 107.6 (C4 or C6 or C7), 114.4 (C2' and C6' or C3' and C5'), 115.5 (C4 or C6 or C7), 124.7 (C4 or C6 or C7), 126.7 (C3a or C7a or C1'), 129.5 (C3a or C7a or C1'), 131.0 (C2' and C6' or C3' and C5'), 136.3 (C3a or C7a or C1'), 160.7 (C5 or C4'), 160.7 (C5 or C4').LRMS m/z: 255 (M^+), 254 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{16}H_{17}NO_2$: 255.1257. Found: 255.1256.

2-Formyl-1-(4'-methylphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84r) の脱ホルミル化: Method III

1-(4'-Methylphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (95r)

Colorless needles. m.p.:119-203°C.IR: 3423. 1H -MNR: 2.37 (3H, s, $-CH_3$), 3.82 (3H, s, $-OCH_3$), 4.23 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 4.51 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 5.77 (1H, s, C1-H), 6.76 (1H, d, $J=2$ Hz, C4-H), 6.83 (1H, dd, $J=2$ Hz, 8 Hz, C6-H), 6.87 (1H, d, $J=8$ Hz, C7-H), 7.19-7.22 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 7.27-7.30 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H). ^{13}C -MNR: 21.3 ($-CH_3$), 49.2 (C3), 55.6 ($-OCH_3$), 67.1 (C1), 107.7 (C4), 115.4 (C6), 124.7 (C7), 129.3 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.6 (C3a or C7a or C1' or C4'), 129.8 (C2' and C6' or C3' and C5'), 131.9 (C3a or C7a or C1' or C4'), 136.3 (C3a or C7a or C1' or C4'), 139.9 (C3a or C7a or C1' or C4'), 160.7 (C5).LRMS m/z: 239 (M^+), 238 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{16}H_{17}NO$: 239.1308. Found: 239.1288.

2-Formyl-1-(4'-trifluoromethylphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84s) の脱ホルミル化: Method III

1-(4'-Trifluoromethylphenyl)-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (95s)

Colorless needles. m.p.:236-238°C. 1H -MNR: 3.83 (3H, s, $-OCH_3$), 4.28 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 4.52 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 5.84 (1H, s, C1-H), 6.78-7.00 (3H, m, C4-H and C6-H and C7-H), 7.55-7.57 (2H, m, C2'-H and C6'), 7.67-7.70 (2H, m, C3'-H and C5'-H). ^{13}C -MNR: 49.5 (C3), 55.6 ($-OCH_3$), 67.7 (C1), 107.7 (C4),

115.8 (C6), 124.6 (C7), 126.1 (q, $J=4$ Hz, C3' and C5'), 128.8 (C3a or C7a or C1'), 130.0 (C2' and C6'), 136.4 (C3a or C7a or C1'), 139.0 (C3a or C7a or C1'), 161.07 (C5).LRMS m/z : 293 (M^+), 148 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{16}H_{17}NO$: 293.1025. Found: 293.1002.

2-Formyl-1-phenyl-7-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (85a) の脱ホルミル化: Method III

1-Phenyl-7-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (96a)

Colorless needles. m.p.:222-226°C.IR: 3437. 1H -MNR: 3.61 (3H, s, $-OCH_3$), 4.41 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 4.68 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 6.00 (1H, s, C1-H), 6.78 (1H, d, $J=8$ Hz, C4-H or C6-H), 6.90 (1H, d, $J=8$ Hz, C4-H or C6-H), 7.25-7.38 (6H, m, -Ph and C5-H). ^{13}C -MNR: 49.8 (C3), 55.3 ($-OCH_3$), 66.1 (C1), 114.7 (C4 or C6), 124.9 (C1' or C3a or C7a), 128.4 (C2' and C6' or C3' and C5'), 128.9 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.5 (C5 or C4'), 131.4 (C5 or C4'), 134.6 (C1' or C3a or C7a), 136.3 (C1' or C3a or C7a), 155.3 (C7).LRMS m/z : 225 (M^+), 148 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{15}H_{15}NO$: 225.1134. Found: 225.1132.

2-Formyl-1-(4'-methoxyphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (85q) の脱ホルミル化: Method III

1-(4'-Methoxyphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (96q)

Pale yellow needles. m.p.:232-236°C. 1H -MNR: 3.63 (3H, s, $-OCH_3$), 3.80 (3H, s, $-OCH_3$), 4.37 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 4.66 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 5.97 (1H, s, C1-H), 6.78 (1H, d, $J=8$ Hz, C4-H or C6-H), 6.85-6.89 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 6.89 (1H, d, $J=8$ Hz, C4-H or C6-H), 7.17-7.22 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H) 7.36 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz, C5-H). ^{13}C -MNR: 49.6 (C3), 55.2 ($-OCH_3$), 55.4 ($-OCH_3$), 65.8 (C1), 114.2 (C2' and C6' or C3' and C5'), 114.7 (C4 or C6), 125.2 (C1' or C3a or C7a), 126.9 (C1' or C3a or C7a), 129.8 (C2' and C6' or C3' and C5'), 131.3 (C5), 136.4 (C1' or C3a or C7a), 155.4 (C7 or C4'), 160.3 (C7 or C4').LRMS m/z : 255 (M^+), 254 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{16}H_{17}NO_2$: 255.1259. Found: 255.1262.

2-Formyl-1-(4'-methylphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (85r) の脱ホルミル化: Method III

1-(4'-Methylphenyl)-7-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (96r)

Colorless needles. m.p.:214-216°C.IR3438. 1H -MNR: 2.34 (3H, s, $-CH_3$), 3.63 (3H, s, $-OCH_3$), 4.41 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 4.67 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 5.98 (1H, s, C1-H), 6.78 (1H, d, $J=8$ Hz, C4-H or C6-H), 6.89 (1H, d, $J=8$ Hz, C4-H or C6-H), 7.15-7.15 (4H, m, C2'-H and C3'-H and C5'-H and C6'-H), 7.36 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz, C5-H). ^{13}C -MNR: 21.3 ($-CH_3$), 49.7 (C3), 55.4 ($-OCH_3$), 65.9 (C1), 110.6 (C4 or C6), 114.7 (C4 or C6), 125.1 (C1' or C4' or C3a or C7a), 128.2 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.6 (C2' and C6' or C3'

and C5'), 131.3 (C5), 131.8 (C1' or C4' or C3a or C7a), 136.3 (C1' or C4' or C3a or C7a), 139.3 (C1' or C4' or C3a or C7a), 155.4 (C7 or C4').LRMS m/z: 239 (M^+), 148 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{16}H_{17}NO$: 139.1307. Found: 239.1274.

3,4-Dimethoxybenzylamine (70) と acetophenone (32) のイミノ化の確認: Method a

(3,4-Dimethoxy-benzyl)-(1-phenyl-ethyl)-amine (99a)

Yellow oil.IR: 3544. 1H -MNR: 1.37 (3H, d, $J=7$ Hz, Ph-CH-CH₃), 3.54 (1H, d, $J=13$ Hz, Ar-CH₂), 3.61 (1H, d, $J=13$ Hz, Ar-CH₂), 3.80 (1H, d, $J=7$ Hz, Ph-CH), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 6.77-6.83 (3H, m, Ar), 7.21-7.41 (5H, m, Ph). ^{13}C -MNR: 24.3 (Ph-CH-CH₃), 51.2 (Ar-CH₂), 55.6 (-OCH₃), 55.7 (-OCH₃), 57.2 (Ph-CH), 110.8 (C27 or C5'), 111.3 (C27 or C5'), 119.9 (C6'), 126.5 (Ph $\times$ 2), 126.7 (Ph), 128.3 (Ph $\times$ 2), 133.1 (C1'), 145.4 (Ph), 147.7 (C3' or C4'), 148.7 (C3' or C4').LRMS m/z: 271 (M^+), 152 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{17}H_{21}NO_2$: 271.1573. Found: 271.1579.

2-Formyl-5,6-dimethoxy-1-methyl-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindole (101a) の合成: Method B

2-Formyl-5,6-dimethoxy-1-methyl-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindole (101a)

Brown needles. m.p.:167-170°C. IR: 1664. 1H -MNR: 2.05 (3H, s, C1-CH₃), 3.76 (3H, s, C5-OCH₃ or C6-OCH₃), 3.91 (3H, s, C5-OCH₃ or C6-OCH₃), 4.84 (1H, d, $J=16$ Hz, C3-H), 4.93 (1H, d, $J=16$ Hz, C3-H), 6.39 (1H, s, C4-H or C7-H), 6.84 (1H, s, C4-H or C7-H), 7.24-7.37 (5H, m, Ph), 8.16 (1H, s, -CHO). ^{13}C -MNR: 28.5 (C1-CH₃), 49.9 (C3), 56.1 (-OCH₃), 56.1 (-OCH₃), 69.9 (C1), 104.9 (C4 or C7), 105.4 (C4 or C7), 125.3 (Ph), 126.1 (Ph $\times$ 2), 127.7 (Ph), 128.8 (Ph $\times$ 2), 138.0 (C3a or C7a), 145.2 (C3a or C7a), 149.6 (C5 or C6), 149.7 (C5 or C6), 161.8 (-CHO).LRMS m/z: 297 (M^+), 57 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{18}H_{19}NO_3$: 297.1365. Found: 297.1396.

2-Formyl-5,6-dimethoxy-1-methyl-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindole (101a) の脱ホルミル化: Method III

5,6-Dimethoxy-1-methyl-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindole • HCl salt (102a)

Brown needles. m.p.:246-249. 1H -MNR: 2.13 (3H, s, C1-CH₃), 3.81 (3H, s, C5-OCH₃ or C6-OCH₃), 3.92 (3H, s, C5-OCH₃ or C6-OCH₃), 4.36 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 4.43 (1H, d, $J=14$ Hz, C3-H), 6.48 (1H, s, C4-H or C7-H), 6.78 (1H, s, C4-H or C7-H), 7.37-7.49 (5H, m, Ph). ^{13}C -MNR: 25.1 (C1-CH₃), 48.1 (C3), 56.2 (-OCH₃), 56.2 (-OCH₃), 73.3 (C1), 105.4 (C4 or C7), 105.6 (C4 or C7), 125.7 (C1'), 127.6 (Ph $\times$ 2), 128.9 (Ph $\times$ 2), 129.3 (Ph), 134.4 (C3a or C7a), 138.5 (C3a or C7a), 150.2 (C5 or C6), 150.2 (C5 or C6).LRMS m/z: 269 (M^+), 254 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{17}H_{19}NO_2$: 269.1413. Found: 269.1391.

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindole (105a) の合成: Method B

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindole (105a)

Brown gum. ¹H-MNR: 2.04, 2.15 (total 3H, each s, C1-CH₃), 3.75, 3.80 (total 3H, each s, C5-OCH₃), 4.87, 4.98 (total 1H, each d, *J*=16 Hz, C3-H), 4.95, 5.06 (total 1H, each d, *J*=16 Hz, C3-H), 6.78 (1H, dd, *J*=2 Hz, 9 Hz, C6-H), 6.86-8.88 (2H, m, C4-H and C7-H), 7.22-7.35 (5H, m, Ph), 8.19, 8.42 (total 1 H, each s, -CHO). ¹³C-MNR: 28.7 (C1-CH₃), 49.9 (C3), 55.4 (-OCH₃), 69.4 (C1), 107.6 (Ar or Ph), 114.9 (Ar or Ph), 123.2 (Ar or Ph), 125.9 (Ph×2), 127.6 (Ar or Ph), 128.7 (Ph×2), 135.1 (C3a or C7a or C1'), 138.5 (C3a or C7a or C1'), 145.5 (C3a or C7a or C1'), 159.8 (C5), 161.8 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₇H₁₈NO₂: 268.1337. Found: 268.1346.

2-Formyl-7-methoxy-1-methyl-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindole (106a)

Brown gum ¹H-MNR: 2.14, 2.26 (total 3H, each s, C1-CH₃), 3.58, 3.59 (total 3H, each s, C7-OCH₃), 4.87, 5.02 (total 1H, each d, *J*=16 Hz, C3-H), 4.97, 5.08 (total 1H, each d, *J*=16 Hz, C3-H), 6.72 (1H, d, *J*=8 Hz, C4-H or C6-H), 6.96 (1H, dd, *J*=1 Hz, 8 Hz, C4-H or C6-H), 7.19-7.33 (6H, m, Ph and C5-H), 8.13, 8.36 (total 1 H, each s, -CHO). ¹³C-MNR: 25.7 (C1-CH₃), 50.3 (C3), 55.3 (-OCH₃), 69.7 (C1), 110.4 (C4 or C6), 115.2 (C4 or C6), 126.4 (Ph×2), 127.3 (Ph or C5), 128.1 (Ph×2), 129.9 (Ph or C5), 133.0 (C3a or C7a or C1'), 135.7 (C3a or C7a or C1'), 144.8 (C3a or C7a or C1'), 154.6 (C7), 161.9 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₇H₁₈NO₂: 268.1337. Found: 268.1335.

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole (105g) の合成: Method B

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole (105g)

Brown gum. ¹H-MNR: 2.00 (3H, s, C1-CH₃), 3.77 (3H, s, C3'-OCH₃ or C4'-OCH₃ or C5-OCH₃), 3.81 (3H, s, C3'-OCH₃ or C4'-OCH₃ or C5-OCH₃), 3.86 (3H, s, C3'-OCH₃ or C4'-OCH₃ or C5-OCH₃), 4.83 (1H, d, *J*=16 Hz, C3-H), 4.95 (1H, d, *J*=16 Hz, C3-H), 6.65 (1H, d, *J*= 2 Hz, C4-H or C2'-H), 6.78-6.88 (4H, m, Ar), 6.95 (1H, dd, *J*= 2 Hz, 8 Hz, C6 or C6'), 8.19 (1 H, t, *J*=1 Hz, -CHO). ¹³C-MNR: 28.9 (C1-CH₃), 49.7 (C3), 55.5 (-OCH₃), 55.8 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃), 69.2 (C1), 107.6 (Ar), 109.8 (Ar), 110.7 (Ar), 114.9 (Ar), 118.3 (Ar), 123.2 (Ar), 135.0 (C3a or C7a or C1'), 138.0 (C3a or C7a or C1'), 138.6 (C3a or C7a or C1'), 148.6 (C5 or C3' or C4'), 149.0 (C5 or C3' or C4'), 159.8 (C5 or C3' or C4'), 161.9 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₉H₂₂NO₄: 328.1549. Found: 328.1540.

2-Formyl-7-methoxy-1-methyl-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole (106g)

Brown gum. ¹H-MNR: 1.65, 2.12 (total 3H, each s, C1-CH₃), 3.63, 3.78 (total 3H, each s, C3'-OCH₃ or

C4'-OCH₃ or C7-OCH₃), 3.78, 3.91 (total 3H, each s, C1-CH₃), 3.86, 4.05 (total 3H, each s, C3'-OCH₃ or C4'-OCH₃ or C7-OCH₃), 4.85, 5.02 (total 1H, each d, *J*=16 Hz, C3-H), 4.95, 5.12 (total 1H, each d, *J*=16 Hz, C3-H), 6.65-7.33 (6H, m, Ar), 8.16 (1 H, t, *J*=1 Hz, -CHO). ¹³C-MNR: 25.9, 27.2 (C1-CH₃), 48.4, 50.1 (C3), 55.3, 55.5 (-OCH₃), 55.8, 56.2 (-OCH₃), 55.9, 56.4 (-OCH₃), 69.5, 73.5 (C1), 103.2, 110.0 (Ar), 110.3, 105.7 (Ar), 108.4, 110.5 (Ar), 113.7, 115.2 (Ar), 118.8, 122.0 (Ar), 19.8 (Ar), 133.0, 135.5 (C3a or C7a or C1'), 135.5, 135.5 (C3a or C7a or C1'), 137.5, 141.6 (C3a or C7a or C1'), 145.2, 145.5 (C7 or C3' or C4'), 148.5, 153.5 (C7 or C3' or C4'), 154.6, 159.8 (C7 or C3' or C4'), 161.9 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₉H₂₂NO₄: 328.1549. Found: 328.1549.

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-(3'-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (105h) の合成: Method B

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-(3'-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (105h)

Brown gum. ¹H-MNR: 2.02, 2.13 (total 3H, each s, C1-CH₃), 3.76, 3.76 (total 3H, each s, C3'-OCH₃ or C5-OCH₃), 3.80, 3.80 (total 3H, each s, C3'-OCH₃ or C5-OCH₃), 4.86, 4.99 (total 1H, each d, *J*=16 Hz, C3-H), 4.94, 5.05 (total 1H, each d, *J*=16 Hz, C3-H), 6.77-6.90 (6H, m, Ar), 7.21-7.27 (Ar), 8.21, 8.43 (total 1 H, each t, *J*=1 Hz, -CHO). ¹³C-MNR: 24.9, 28.8 (C1-CH₃), 49.6, 49.9 (C3), 55.1, 55.2 (-OCH₃), 55.4, 55.5 (-OCH₃), 69.3 (C1), 107.2, 107.6 (Ar), 111.3, 112.0(Ar), 112.6, 112.7 (Ar), 114.9 (Ar), 118.1, 118.3 (Ar), 123.2, 123.6 (Ar), 129.2, 129.8 (Ar), 135.1(C3a or C7a or C1'), 138.4 (C3a or C7a or C1'), 147.2 (C3a or C7a or C1'), 159.7 (C5 or C3'), 159.8 (C5 or C3'), 160.4, 161.8 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₈H₂₀NO₃: 298.1443. Found: 298.1429.

2-Formyl-7-methoxy-1-methyl-1-(3'-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (106h)

Brown gum. ¹H-MNR: 1.71, 2.12 (total 3H, each s, C1-CH₃), 3.62, 3.77 (total 3H, each s, C3'-OCH₃ or C7-OCH₃), 3.77, 3.93 (total 3H, each s, C3'-OCH₃ or C7-OCH₃), 4.86, 4.95 (total 1H, each d, *J*=16 Hz, C3-H), 4.95, 5.07 (total 1H, each d, *J*=16 Hz, C3-H), 6.76-7.16 (5H, m, Ar), 7.16-7.33 (2H, m, Ar), 8.14, 8.36 (total 1 H, each t, *J*=1 Hz, -CHO). ¹³C-MNR: 25.7, 27.3 (C1-CH₃), 50.5 (C3), 55.1, 55.5 (-OCH₃), 55.3, 55.7 (-OCH₃), 69.6 (C1), 106.7, 110.4 (Ar), 108.4, 111.8 (Ar), 113.2, 113.7 (Ar), 114.3, 115.2 (Ar), 118.9, 119.6 (Ar), 125.9, 129.2 (Ar), 129.2, 129.9 (Ar), 132.8 (C3a or C7a or C1'), 135.7 (C3a or C7a or C1'), 146.4 (C3a or C7a or C1'), 154.6 (C7 or C3'), 159.3 (C7 or C3'), 161.8 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₈H₂₀NO₃: 298.1443. Found: 298.1429.

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-(4'-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (105i) の合成: Method B

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-(4'-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (105i)

Brown gum. ^1H -MNR: 2.01 2.05 (total 3H, each s, C1-CH₃), 3.76, 3.79 (total 3H, each s, C4'-OCH₃ or C5-OCH₃), 3.81 (3H, each s, C4'-OCH₃ or C5-OCH₃), 4.83 (1H, d, $J=16$ Hz, C3-H), 4.94 (1H, d, $J=16$ Hz, C3-H), 6.77-7.00 (5H, m, C4-H and C6-H and C7-H and C2'-H or C3'-H and C5'-H or C6'-H), 8.17, 8.20 (total 1 H, each d, $J=1$ Hz, -CHO). ^{13}C -MNR: 28.9 (C1-CH₃), 49.7 (C3), 55.3 (-OCH₃), 55.5 (-OCH₃), 69.1 (C1), 107.5 (C4 or C6 or C7), 113.9, 113.9 (C2' and C6' or C3' and C5'), 114.9 (C4 or C6 or C7), 123.2, 123.3 (C4 or C6 or C7), 127.4, 127.5 (C2' and C6' or C3' and C5'), 135.1 (C3a or C7a or C1'), 137.6 (C3a or C7a or C1'), 138.8 (C3a or C7a or C1'), 158.9 (C5 or C4'), 159.7 (C5 or C4'), 161.9 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₈H₂₀NO₃: 298.1444. Found: 298.1438.

2-Formyl-7-methoxy-1-methyl-1-(4'-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole (106i)

Brown gum. ^1H -MNR: 2.11, 2.24 (total 3H, each s, C1-CH₃), 3.54, 3.61 (total 3H, each s, C4'-OCH₃ or C7-OCH₃), 3.76, 3.78 (total 3H, each s, C4'-OCH₃ or C7-OCH₃), 4.84, 4.97 (total 1H, each d, $J=16$ Hz, C3-H), 4.95, 5.05 (total 1H, each d, $J=16$ Hz, C3-H), 6.72 (1H, d, $J=8$ Hz, C4-H or C6-H), 6.76-6.84 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 6.95 (1H, dd, $J=1$ Hz, 7 Hz, C4-H or C6-H), 7.19-7.25 (2H, m, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 7.30 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz, C5), 8.13, 8.35 (total 1 H, t and s, $J=1$ Hz, -CHO). ^{13}C -MNR: 21.5, 25.9 (C1-CH₃), 50.1 (C3), 55.0, 55.2 (-OCH₃), 55.2, 55.3 (-OCH₃), 69.3 (C1), 110.3, 112.9 (C4 or C6), 113.3, 113.41 (C2' and C6' or C3' and C5'), 114.6, 115.1 (C4 or C6), 127.5, 127.5 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.7 (C5), 133.1 (C3a or C7a or C1'), 135.5 (C3a or C7a or C1'), 137.0 (C3a or C7a or C1'), 154.6 (C7 or C4'), 158.5 (C7 or C4'), 161.9 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₈H₂₀NO₃: 298.1443. Found: 298.1437.

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-(4'-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole (105j) の合成: Method B

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-(4'-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole (105j)

Brown gum. ^1H -MNR: 2.13 2.02 (total 3H, each s, C1-CH₃), 2.28, 2.31 (total 3H, each s, C4'-CH₃), 3.80 (total 3H, each s, C5-OCH₃), 4.85, 4.97 (total 1H, each d, $J=16$ Hz, C3-H), 4.94, 5.05 (total 1H, each d, $J=16$ Hz, C3-H), 6.77 (1H, dd, $J=2$ Hz, 9 Hz, C6), 6.85 (1H, d, $J=3$ Hz, C4-H), 6.86 (1H, d, $J=8$ Hz, C7), 7.04-7.24 (4H, m, C2'-H and C3'-H and C5'-H and C6'-H), 8.18, 8.41 (total 1 H, t and s, $J=1$ Hz, -CHO). ^{13}C -MNR: 20.9, 21.0 (C1-CH₃ or C4'-CH₃), 28.8 (C1-CH₃ or C4'-CH₃), 49.8 (C3), 55.5, 55.6 (-OCH₃), 69.2 (C1), 107.5, 107.6 (C4 or C6 or C7), 114.9 (C4 or C6 or C7), 123.2, 123.6 (C4 or C6 or C7), 125.7, 125.9 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.4, 129.7 (C2' and C6' or C3' and C5'), 135.1 (C3a or C7a or C1'), 137.4 (C3a or C7a or C1'), 138.7 (C3a or C7a or C1'), 142.6 (C4'), 159.7 (C5), 161.9 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₈H₂₀NO₂: 282.1494. Found: 282.1480.

2-Formyl-7-methoxy-1-methyl-1-(4'-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole (106j)

Brown gum. ^1H -MNR: 2.12 (3H, s, C1-CH₃), 2.30 (3H, s, C4'-CH₃), 3.61 (3H, s, C7-OCH₃), 4.86, 4.98 (total 1H, each d, $J=16$ Hz, C3-H), 4.95, 5.07 (total 1H, each d, $J=16$ Hz, C3-H), 6.71 (1H, d, $J=8$ Hz, C4-H or C6-H), 6.92 (1H, d, $J=10$ Hz, C4-H or C6-H), 7.02-7.21 (4H, m, C2'-H and C6'-H and C3'-H and C5'-H), 7.28 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz, C5), 8.13, 8.35 (total 1 H, each s, -CHO). ^{13}C -MNR: 21.0, 21.0 (C1-CH₃ or C4'-CH₃), 25.7, 25.8 (C1-CH₃ or C4'-CH₃), 50.2 (C3), 55.3, 55.4 (-OCH₃), 69.6 (C1), 110.3 (Ar), 115.2, 115.3 (Ar), 126.2 (C2' and C6' or C3' and C5'), 126.2 (C2' and C6' or C3' and C5'), 128.8, 129.0 (C2' and C6' or C3' and C5'), 129.7, 129.9(Ar), 133.1 (C3a or C7a or C1'), 135.6 (C3a or C7a or C1'), 136.9 (C3a or C7a or C1'), 141.9 (C4'), 154.6 (C7), 161.9, 162.0 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₈H₂₀NO₂: 282.1495. Found: 282.1487.

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-(4'-trifluoromethylphenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole (105k) の合成:

Method B

2-Formyl-5-methoxy-1-methyl-1-(4'-trifluoromethylphenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole (105k)

Brown gum. ^1H -MNR: 2.08 2.15 (total 3H, each s, C1-CH₃), 3.81, 3.87 (total 3H, each s, C5-OCH₃), 4.90, 5.02 (total 1H, each d, $J=16$ Hz, C3-H), 4.97, 5.09 (total 1H, each d, $J=16$ Hz, C3-H), 6.78-6.88 (3H, m, C4-H and C6-H and C7-H), 7.43 (2H, d, $J=8$ Hz, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 7.59 (2H, d, $J=8$ Hz, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 8.19, 8.43 (total 1 H, each s, -CHO). ^{13}C -MNR: 28.6 (C1-CH₃), 50.1 (C3), 55.5 (-OCH₃), 69.1 (C1), 107.8 (C4 or C6 or C7), 115.1 (C4 or C6 or C7), 123.2 (C4 or C6 or C7), 125.8 (C3' and C5', q, $J=3$ Hz), 126.4 (C2' and C6'), 135.1 (C3a or C7a or C1'), 137.6 (C3a or C7a or C1'), 149.5 (C3a or C7a or C1'), 160.1(C5), 161.6 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₈H₁₇F₃NO₂: 336.1211. Found: 336.1208.

2-Formyl-7-methoxy-1-methyl-1-(4'-trifluoromethylphenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole (106k)

Brown gum. ^1H -MNR: 2.17 (3H, s, C1-CH₃), 3.62 (3H, s, C7-OCH₃), 4.90 (1H, d, $J=16$ Hz, C3-H), 4.99 (1H, d, $J=16$ Hz, C3-H), 6.73 (1H, d, $J=8$ Hz, C4-H or C6-H), 6.84 (1H, dd, $J=8$ Hz, 7 Hz, C5-H), 7.32 (1H, dd, $J=7$ Hz, 1 Hz, C4-H or C6-H), 7.43 (2H, d, $J=8$ Hz, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 7.55 (2H, d, $J=8$ Hz, C2'-H and C6'-H or C3'-H and C5'-H), 8.11, 8.52 (total 1 H, t and s, $J=1$ Hz, -CHO). ^{13}C -MNR: 25.6 (C1-CH₃), 50.4 (C3), 55.2 (-OCH₃), 69.1 (C1), 110.3 (C4 or C6), 115.3 (C4 or C6), 125.2 (C3' and C5', q, $J=4$ Hz), 126.9 (C2' and C6'), 130.3(C5), 135.1 (C3a or C7a or C1'), 135.6 (C3a or C7a or C1'), 137.6 (C3a or C7a or C1'), 154.5 (C7), 161.6 (-CHO). HR-FABMS: Calcd for C₁₈H₁₇F₃NO₂: 336.1211. Found: 336.1212.

***N*-(3-Methoxybenzyl)-*N*-(1-(4'-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl)formamide (107)**

Brown gum. ^1H -MNR: 3.75, 3.77 (total 3H, each s, $-\text{OCH}_3$), 4.52, 4.61 (total 2H, each s, $\text{ArCH}_2\text{N}<$), 5.02, 5.11 (total 1H, each s, $>\text{C}=\text{CH}_2$), 5.24, 5.64 (total 1H, each s, $>\text{C}=\text{CH}_2$), 6.66 (1H, d, $J=2$ Hz, C2-H), 6.68 (1H, d, $J=8$ Hz, C6-H), 6.79 (1H, dd, $J=3$ Hz, 8 Hz, C4-H), 7.18 (1H, t, $J=8$ Hz, C5-H), 8.46, 8.55 (total 1 H, each s, $-\text{CHO}$). ^{13}C -MNR: 46.7, 48.1 ($\text{ArCH}_2\text{N}<$), 55.1, 55.2 ($-\text{OCH}_3$), 111.6, 112.3 ($>\text{C}=\text{CH}_2$), 112.8, 113.1 (C4), 114.0, 118.8 (C2), 120.7, 122.0 (C6), 125.6, 125.8 (q, $J=4$ Hz, C3' and C5'), 127.4, 128.2 (C2' and C6'), 129.5, 129.8 (C5), 131.3 (q, $J=33$ Hz, C4'), 137.5 (C1 or C1' or $>\text{C}=\text{CH}_2$), 139.2 (C1 or C1' or $>\text{C}=\text{CH}_2$), 144.7 (C1 or C1' or $>\text{C}=\text{CH}_2$), 159.7 (C3), 162.2, 162.4 ($-\text{CHO}$). LRMS m/z : 335 (M^+), 121 (base peak).

3-Methoxybenzylamine (80) と cyclohexanecarbaldehyde (2b) のイミノ化の確認: Method a

***N*-(3-Methoxybenzyl)(cyclohexyl)methanamine (82b)**

Colorless oil. IR: 3392, 29222, 2850, 2802. ^1H -MNR: 0.84-0.96, 1.07-1.30, 1.42-1.77 (11H, m, cyclohexyl), 2.45 (2H, d, $J=7$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{NHCH}_2-$), 3.75 (2H, s, ArCH_2NH), 3.81 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.78 (1H, dd, $J=3$ Hz, 8 Hz, C4-H or C6-H), 6.88-6.90 (2H, m, C2-H and C4-H or C6-H), 7.23 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz, C5-H). ^{13}C -MNR: 26.1 (cyclohexyl $\times 2$), 26.7 (cyclohexyl), 31.4 (cyclohexyl $\times 2$), 38.0 (cyclohexyl), 54.1 ($\text{ArCH}_2\text{NHCH}_2-$), 55.2 ($-\text{OCH}_3$), 56.2 (ArCH_2-), 112.3 (-Ar), 113.5 (-Ar), 120.3 (-Ar), 129.3 (-Ar), 142.4 (C1), 159.7 (C3). LRMS m/z : 233 (M^+), 121 (base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$: 233.1769. Found: 233.1798.

3-Methoxybenzylamine (80) と cyclohexanecarbaldehyde (2b) の環化反応: Method B

***N*-(3-Methoxybenzyl)-*N*-(cyclohexylidenemethyl)formamide (108b)**

Colorless oil. IR: 3392, 29222, 2850, 2802. ^1H -MNR: 0.84-0.96, 1.07-1.30, 1.42-1.77 (11H, m, cyclohexyl), 2.45 (2H, d, $J=7$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{NHCH}_2-$), 3.75 (2H, s, ArCH_2NH), 3.81 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.78 (1H, dd, $J=3$ Hz, 8 Hz, C4-H or C6-H), 6.88-6.90 (2H, m, C2-H and C4-H or C6-H), 7.23 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz, C5-H). ^{13}C -MNR: 26.1 (cyclohexyl $\times 2$), 26.7 (cyclohexyl), 31.4 (cyclohexyl $\times 2$), 38.0 (cyclohexyl), 54.1 ($\text{ArCH}_2\text{NHCH}_2-$), 55.2 ($-\text{OCH}_3$), 56.2 (ArCH_2-), 112.3 (-Ar), 113.5 (-Ar), 120.3 (-Ar), 129.3 (-Ar), 142.4 (C1), 159.7 (C3). LRMS m/z : 233 (M^+), 121 (base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$: 233.1769. Found: 233.1798.

***N*-(3-Methoxybenzyl)-*N*-((1-hydroxycyclohexyl)methyl)formamide (110b)**

^1H -MNR: 1.20-1.65 (10H, m, cyclohexyl), 2.96 (1H, brs, $-\text{OH}$), 3.10, 3.25 (total 2H, each s, $\text{ArCH}_2\text{N}(\text{CHO})\text{CH}_2-$), 3.79, 3.80 (total 3H, each s, $-\text{OCH}_3$), 4.56, 4.73 (total 2H, each s, $\text{ArCH}_2\text{N}(\text{CHO})-$),

6.71-6.87 (3H, m, -Ar), 7.21-7.31 (1H, m, -Ar), 8.22, 8.36 (total 1H, each s, -CHO).¹³C-MNR: 21.4, 21.6 (cyclohexyl×2), 25.4, 25.5 (cyclohexyl), 35.3, 35.8 (cyclohexyl×2), 47.3, 50.2 (ArCH₂NH(CHO)-), 52.5, 53.2 (ArCH₂N(CHO)CH₂-), 55.0, 55.1 (-OCH₃), 71.8, 72.8 (cyclohexyl), 112.6, 113.0 (-Ar), 113.2, 113.6 (-Ar), 119.6, 120.3 (-Ar), 129.4, 129.8 (-Ar), 137.6, 138.2 (C1), 159.7, 159.9 (C3), 164.3, 164.7 (-CHO).LRMS m/z: 277 (M⁺), 179 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₆H₂₃NO₃ : 277.1677. Found: 277.1717.

***N*-(3-Methoxybenzyl)-*N*-(cyclohexylidenemethyl)acetamide (109b)**

¹H-MNR: 1.23-1.25 (2H, m, cyclohexyl), 1.47-1.49 (4H, m, cyclohexyl), 1.85-1.89 (2H, m, cyclohexyl), 1.99-2.10 (2H, m, cyclohexyl), 2.01 (3H, s, -COCH₃), 3.79, 3.80 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.56, 4.78 (total 2H, each s, ArCH₂N(CHO)-), 5.59, 5.74 (total 1H, each s, ArCH₂N(CHO)-CH=), 6.77-6.91, 7.17-7.24 (4H, m, C2-H and C4-H and C5-H and C6-H).¹³C-MNR: 22.0 (-COCH₃), 25.7, 26.2 (cyclohexyl), 26.3, 26.4 (cyclohexyl), 27.8, 28.0 (cyclohexyl), 28.0, 28.1 (cyclohexyl), 29.7, 32.9 (cyclohexyl), 48.0, 50.7 (ArCH₂NH-), 55.2 (-OCH₃), 112.9, 112.9 (-Ar), 113.7, 114.3 (-Ar), 118.7, 120.6 (ArCH₂N(CHO)-CH=), 120.9, 121.3 (-Ar), 129.2, 129.2 (-Ar), 139.0 (C1 or cyclohexyl), 143.3 (C1 or cyclohexyl), 159.6 (C3), 170.7 (-CHO).LRMS m/z: 273 (M⁺), 121 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₂₃NO₂ : 273.1726. Found: 273.1705.

***3*-Methoxybenzylamine (80) と cyclopentanecarbaldehyde (2c) の環化反応: Method B**

***N*-(3-Methoxybenzyl)-*N*-(cyclopentylidenemethyl)formamide (108c)**

¹H-MNR: 1.56-1.67 (4H, m, cyclopentyl), 2.13-2.21 (2H, m, cyclopentyl), 2.24-2.31 (2H, m, cyclopentyl), 3.79, 3.80 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.52, 4.56 (total 2H, each s, ArCH₂N(CHO)-), 5.76, 5.94 (total 1H, each qui, *J*=2 Hz, ArCH₂N(CHO)-CH=), 6.72-6.73, 6.78-6.85 (total 3H, each m, -Ar), 7.19-7.28 (1H, m, -Ar), 8.21, 8.23 (total 1H, each s, -CHO).¹³C-MNR: 25.3, 25.9 (cyclopentyl), 25.8, 26.1 (cyclopentyl), 29.0, 29.9 (cyclopentyl), 31.2, 32.0 (cyclopentyl), 47.5, 52.1 (ArCH₂NH-), 55.0, 55.0 (-OCH₃), 112.6, 112.8 (-Ar), 112.9, 113.3 (-Ar), 115.0, 118.3 (ArCH₂N(CHO)-CH=), 119.1, 120.2 (-Ar), 129.3, 129.4 (-Ar), 138.1, 138.2 (C1 or cyclopentyl), 141.5, 142.1 (C1 or cyclopentyl), 159.5, 159.7 (C3), 161.2, 162.5 (-CHO).LRMS m/z: 245 (M⁺), 121 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₅H₁₉NO₂ : 245.1413. Found: 245.1413.

***N*-(3-Methoxybenzyl)-*N*-((1-hydroxycyclopentyl)methyl)formamide (110c)**

¹H-MNR: 1.53-1.89 (8H, m, cyclopentyl), 3.08 (1H, brs, -OH), 3.24, 3.39 (total 2H, each s, ArCH₂N(CHO)CH₂-), 3.79, 3.81 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.57, 4.72 (total 2H, each s, ArCH₂N(CHO)-), 6.72-6.73, 6.77-6.88 (total 3H, each m, -Ar), 7.24, 7.29 (total 1H, each dd, *J*=8 Hz, 8 Hz, C5-H), 8.26, 8.355 (total 1H, each s, -CHO).¹³C-MNR: 23.3, 23.4 (cyclopentyl×2), 38.4, 38.5 (cyclopentyl×2), 47.0, 53.2

(ArCH₂NH(CHO)-), 51.8, 55.0 (ArCH₂N(CHO)CH₂-), 55.2, 55.3 (-OCH₃), 82.5, 83.3 (cyclopenthy), 112.9, 113.3 (-Ar), 113.3, 113.7 (-Ar), 119.7, 120.4 (-Ar), 129.7, 130.0 (C5), 137.5, 138.2 (C1), 159.9, 160.1 (C3), 164.2, 164.8 (-CHO).LRMS m/z: 263 (M⁺), 122 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₅H₂₁NO₃ : 263.1522. Found: 263.1528.

3,4-Dimethoxybenzylamine (70) と cyclohexanecarbaldehyde (2b) との環化反応:Method B

***N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-*N*-(cyclohexylidenemethyl)formamide (111b)**

¹H-MNR: 1.23-1.33 (2H, m, cyclohexyl), 1.48-1.52 (4H, m, cyclohexyl), 1.95-1.99 (2H, m, cyclohexyl), 2.03-2.12 (2H, m, cyclohexyl), 3.86, 3.87 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.87, 3.88 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.40, 4.48 (total 2H, each s, ArCH₂N(CHO)-), 5.44, 5.59 (total 1H, each s, ArCH₂N(CHO)-CH=), 6.70-6.84 (3H, m, C2-H and C5-H and C6-H), 8.03, 8.30 (total 1H, each s, -CHO).¹³C-MNR: 26.2, 26.2 (cyclohexyl), 26.7, 27.5 (cyclohexyl), 28.0, 28.0 (cyclohexyl), 28.0, 28.1 (cyclohexyl), 33.2, 33.4 (cyclohexyl), 47.8, 53.5 (ArCH₂NH-), 55.8, 55.9 (-OCH₃), 55.9, 55.9 (-OCH₃), 110.6, 110.8 (-Ar), 111.0, 111.7 (-Ar), 115.5, 118.6 (ArCH₂N(CHO)-CH=), 120.2, 121.2 (-Ar), 129.1 (C1 or cyclohexyl), 141.5 (C1 or cyclohexyl), 148.4 (C3 or C4), 148.9 (C3 or C4), 161.8, 162.9 (-CHO).LRMS m/z: 289 (M⁺), 151 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₂₃NO₃ : 289.1675. Found: 289.1658.

***N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-*N*-((1-hydroxycyclohexyl)methyl)formamide (112b)**

Colorless crystal. m.p.: 99-103°C.IR: 3327, 1645.¹H-MNR: 1.19-1.66 (10H, m, cyclohexyl), 2.99 (1H, brs, -OH), 3.10, 3.24 (total 2H, each s, ArCH₂N(CHO)CH₂-), 3.86, 3.87 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.87, 3.89 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.53, 4.69 (total 2H, each s, ArCH₂N(CHO)-), 6.67, 6.81 (total 1H, each d, *J*=2 Hz, C2-H), 6.76, 6.80 (total 1H, each dd, *J*=2 Hz, 8 Hz, C6-H), 6.82, 6.85 (total 1H, each d, *J*=8 Hz, C5-H), 8.21, 8.38 (total 1H, each s, -CHO).¹³C-MNR: 21.6, 21.8 (ecyclohexyl×2), 25.5, 25.6 (cyclohexyl), 35.5, 36.1 (cyclohexyl×2), 47.4, 53.4 (ArCH₂NH(CHO)-), 52.6, 55.9 (ArCH₂N(CHO)CH₂-), 55.9, 56.0 (-OCH₃), 55.9, 56.0 (-OCH₃), 72.2, 73.0 (cyclohexyl), 110.5, 111.0 (C2), 111.3, 111.7 (C5), 120.2, 120.9 (C6), 128.3, 129.5 (C1), 148.6, 149.0 (C3 or C4), 149.3, 149.5 (C3 or C4), 164.3, 164.7 (-CHO).LRMS m/z: 307 (M⁺), 151 (base peak).HRMS: Calcd for C₁₇H₂₅NO₄ : 307.1781. Found: 307.1781.

3,4-Dimethoxybenzylamine (70) と cyclopentanecarbaldehyde (2c) との環化反応:Method B

***N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-*N*-(cyclopentylidenemethyl)formamide (111c)**

¹H-MNR: 1.57-1.66 (4H, m, cyclopenthy), 2.10-2.19 (2H, m, cyclopenthy), 2.25-2.33 (2H, m, cyclopenthy), 3.86, 3.87 (total 3H, each s, -OCH₃), 3.87, 3.88 (total 3H, each s, -OCH₃), 4.48, 4.51 (total 2H,

each s, $\text{ArCH}_2\text{N}(\text{CHO})-$, 5.75, 5.89 (total 1H, each q, $J=2$ Hz, $\text{ArCH}_2\text{N}(\text{CHO})-\text{CH}=\text{}$), 6.69-6.84 (3H, m, -Ar), 8.21, 8.23 (total 1H, each s, -CHO). ^{13}C -MNR: 25.5, 26.0 (cyclopenthyll), 25.9, 26.2 (cyclopenthyll), 29.1, 30.1 (cyclopenthyll), 31.3, 32.0 (cyclopenthyll), 47.5, 52.2 ($\text{ArCH}_2\text{NH}-$), 55.8, 55.8 ($-\text{OCH}_3 \times 2$), 110.0, 110.8 (-Ar), 111.0, 111.3 (-Ar), 115.0, 118.3 ($\text{ArCH}_2\text{N}(\text{CHO})-\text{CH}=\text{}$), 119.5, 120.6 (-Ar), 129.0, 129.3 (C1 or cyclopenthyll), 142.2, 142.6 (C1 or cyclopenthyll), 148.3, 148.6 (C3 or C4), 149.1, 149.1, 149.9 (C3 or C4), 161.2, 162.5 (-CHO). LRMS m/z : 275 (M^+), 151 (base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 275.1522. Found: 275.1555.

***N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-*N*-((1-hydroxycyclopentyl)methyl)formamide (112c)**

^1H -MNR: 1.50-2.19 (8H, m, cyclopenthyll), 3.19 (1H, brs, -OH), 3.23, 3.37 (total 2H, each s, $\text{ArCH}_2\text{N}(\text{CHO})\text{CH}_2-$), 3.85, 3.87 (total 3H, each s, $-\text{OCH}_3$), 3.87, 3.88 (total 3H, each s, $-\text{OCH}_3$), 4.53, 4.68 (total 2H, each s, $\text{ArCH}_2\text{N}(\text{CHO})-$), 6.68, 6.80 (total 1H, each d, $J=2$ Hz, C2-H), 6.76, 6.82 (total 1H, each dd, $J=2$ Hz, 8 Hz, C6-H), 6.82, 6.85 (total 1H, each d, $J=8$ Hz, C5-H), 8.24, 8.36 (total 1H, each s, -CHO). ^{13}C -MNR: 23.3, 223.4 (cyclopenthyll $\times 2$), 38.3, 38.5 (cyclopenthyll $\times 2$), 46.8, 551.5 ($\text{ArCH}_2\text{NH}(\text{CHO})-$), 53.1, 54.8 ($\text{ArCH}_2\text{N}(\text{CHO})\text{CH}_2-$), 55.8, 55.9 ($-\text{OCH}_3$), 55.8, 55.9 ($-\text{OCH}_3$), 82.4, 83.2 (cyclopenthyll), 110.3, 110.8 (C2), 111.2, 111.3 (C5), 120.1, 120.7 (C6), 128.1, 129.2 (C1), 148.4, 148.9 (C3 or C4), 149.2, 149.3 (C3 or C4), 164.2, 164.6 (-CHO). LRMS m/z : 293 (M^+), 151 (base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 293.1624. Found: 293.1601.

3-Methoxybenzylamine (80) と cyclopropanecarbaldehyde (2d) の環化反応: Method B

***N*-(3-Methoxybenzyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (113)**

^1H -MNR: 3.81 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.50 (2H, d, $J=6$ Hz, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 6.57 (1H, brs, $-\text{NH}-$), 6.81-6.89 (3H, m, C2-H and C4-H and C6-H), 7.29 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz, C5-H). ^{13}C -MNR: 43.9 ($\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 55.3 ($-\text{OCH}_3$), 113.7 (-Ar), 113.7 (-Ar), 120.1 (-Ar), 130.2 (-Ar), 137.3 (C1), 160.1 (C3). LRMS m/z : 233 (M^+ , base peak). HRMS: Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{F}_3$: 233.0664. Found: 233.0684.

3-Methoxybenzylamine (80) と paraformaldehyde (2m) のイミノ化の確認 Method a

1-(3-methoxyphenyl)-*N*-methylenemethanamine (81m)

Colorless gum. IR: 1601. ^1H -MNR: 3.42 (2H, brs, $\text{ArCH}_2\text{N}=\text{CH}_2$), 3.65 (2H, s, $\text{ArCH}_2\text{N}=\text{}$), 3.78 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.74-6.77 (1H, m, C4-H or C6-H), 6.88-6.90 (2H, m, C2-H and C4-H or C6-H), 7.17 (1H, dd, $J=8$ Hz, 8 Hz, C5-H). ^{13}C -MNR: 55.1 ($-\text{OCH}_3$), 57.0 ($\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 73.8 ($\text{ArCH}_2\text{N}=\text{CH}_2$), 112.6 (-Ar), 114.0 (-Ar), 121.1 (-Ar), 129.1 (-Ar), 140.1 (C1), 159.6 (C3). LRMS m/z : 149 (M^+), 138 (base peak). HRMS: Calcd for

C₉H₁₁NO : 149.0841. Found: 149.0867.

(3-Methoxyphenyl)-N-methylenemethanamine (81m) の還元

- 1) (3-Methoxyphenyl)-N-methylenemethanamine (**81m**) (500 mg, 1.0 mol eq) の脱水 Et₂O (20 mL) 溶液に氷冷攪拌下 LiAlH₄ (0.153 g, 1.2 mol eq) を徐々に加えた後, r.t. で 20 h 攪拌した. 反応混合物に Na₂SO₄ を加えた後飽和の Na₂SO₄ 水溶液を加えて過剰な LiAlH₄ を分解し桐山漏斗に充填したアミノプロピルシリカゲルにて吸引濾過し, AcOEt で洗浄後減圧下溶媒を留去した. 残渣をアミノプロピルシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt : *n*-hexane=1:1) にて精製したが, **81m** を 477 mg, 95%回収した.
- 2) (3-Methoxyphenyl)-N-methylenemethanamine (**81m**) (200 mg, 1.0 mol eq) の AcOH (20 mL) 溶液を PtO₂ (61 mg, 0.2 mol eq) 存在下 4 h 接触還元を行なった. 反応混合物を濾過し PtO₂ を除いた後 10%NaOH にて塩基性とし CHCl₃ にて抽出した. 残渣をアミノプロピルシリカゲルクロマトグラフィー (AOEt: *n*-hexane=1:1) により精製し, **82m** を 87 mg, 43%, **80** を 63 mg, 34% の収率で得た.

(3-Methoxyphenyl)-N-methylmethanamine (82m)

Yellow oil. IR: 3435. ¹H-MNR: 2.45 (3H, s, ArCH₂NHCH₃), 3.72 (2H, s, ArCH₂NH-), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 6.78-6.81 (1H, m, C4-H or C6-H), 6.87-6.90 (2H, m, C2-H and C4-H or C6-H), 7.21-7.26 (1H, m, C5-H). ¹³C-MNR: 36.0 (ArCH₂N=CH₃), 55.2 (-OCH₃), 56.0 (Ar-CH₂-), 112.5 (-Ar), 113.5 (-Ar), 120.4 (-Ar), 129.3 (-Ar), 141.7 (C1), 159.7 (C3). LRMS m/z: 151 (M⁺), 122 (base peak). HRMS: Calcd for C₉H₁₃NO : 151.0994. Found: 151.0977.

N-(3-Methoxybenzyl)formamide (86) の還元

N-(3-Methoxybenzyl)formamide (**86**) (220 mg, 1.0 mol eq) の脱水 Et₂O (20 mL) 溶液に氷冷攪拌下 LiAlH₄ (0.610 g, 1.5 mol eq) を徐々に加えた後, 3 h 加熱還流した. 反応混合物に Na₂SO₄ を加えた後飽和の Na₂SO₄ 水溶液を加えて過剰な LiAlH₄ を分解した. 桐山漏斗に充填したアミノプロピルシリカゲルにて吸引濾過し, AcOEt で洗浄後減圧下溶媒を留去し, **82m** を 199 mg, 99%, の収率で得た.

3,4-Dimethoxybenzylamine (70) と cyclopentanone (32d) のイミノ化の確認: Method a

N-(3,4-Dimethoxybenzyl)cyclopentanamine (98d)

¹H-MNR: 1.32-1.43 (2H, m, cyclopenthyll), 1.49-1.60 (2H, m, cyclopenthyll), 1.64-1.74 (2H, m, cyclopenthyll), 1.81, 1.89 (2H, m, cyclopenthyll), 3.11 (1H, quin, *J*=7 Hz, cyclopenthyll), 3.71 (2H, s, Ar-CH₂NH-), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.90 (3H, s, -OCH₃), 6.81 (1H, d, *J*=8 Hz, C5-H), 6.85 (1H, dd, *J*=8 Hz, 2 Hz, C6-H), 6.90 (1H, d, *J*=2 Hz, C2-H). ¹³C-MNR: 24.1 (cyclopenthyll×2), 33.1 (cyclopenthyll×2), 52.6 (Ar-CH₂NH-), 55.8 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃), 59.2 (cyclopenthyll), 111.0 (C5), 111.4 (C6), 120.2 (C2), 133.4

(C1), 147.9 (C3 or C4), 148.9(C3 or C4).LRMS m/z: 235 (M^+), 151 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{14}H_{21}NO_2$: 235.1570. Found: 235.1535.

3,4-Dimethoxybenzylamine (70) と cyclopentanone (32d) の環化反応: Method B

1-(2-(3,4-Dimethoxybenzylamino)cyclopent-1-enyl)ethanone (114).

1H -MNR: 1.80-1.92 (2H, m, C4'-H), 2.06, 2.07 (total 3H, each s, C(O)CH₃), 2.49, 2.56 (total 2H, each t, $J=8$ Hz, C3'-H or C5'-H), 2.60, 2.61 (total 2H, each t, $J=7$ Hz, C3'-H or C5'-H), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 4.35 (2H, d, $J=6$ Hz, Ar-CH₂NH-), 6.76-6.84 (3H, m, -Ar), 9.73 (1H, brs, -NH). ^{13}C -MNR: 21.1, 21.3 (C4'), 28.0, 28.2 (C(O)CH₃), 30.1, 30.5 (C3' or C5'), 31.6, 34.8 (C3' or C5'), 48.2 (Ar-CH₂NH-), 55.8 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃), 105.2 (C2'), 110.2 (C5), 111.3 (C6), 119.1 (C2), 131.3 (C1), 148.4 (C3 or C4), 149.2 (C3 or C4), 166.3 (C1'), 193.8 (-C(O)CH₃).LRMS m/z: 275 (M^+), 151 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{16}H_{21}NO_3$: 275.1522. Found: 275.1550.

2-Formyl-1-phenyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindole (84a) 合成における mixed anhydride の量の検討: Method B

N-(3-Methoxybenzyl)-N-benzylformamide (117a)

Yellow oil.IR: 1672. 1H -MNR: 3.79, 3.80 (total 3H, each s, -OMe), 4.23, 4.27 (total 2H, each s, Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph or Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 4.38, 4.42 (total 2H, each s, Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph or Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 6.68-6.95, 7.16-7.40 (total 9H, each m, -Ph and -Ar), 8.40, 8.41 (total 1H, each s, -CHO). ^{13}C -MNR: 44.6, 44.7 (Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph or Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 50.2, 50.2 (Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph or Ar-CH₂-NH-CH₂-Ph), 55.2, 55.2 (-OCH₃), 113.2, 113.3 (-Ar or -Ph), 113.4, 113.9 (-Ar or -Ph), 119.9, 120.8 (-Ar or -Ph), 127.6, 128.1 (-Ar or -Ph), 127.7, 128.5 (-Ph $\times 2$), 128.7, 128.9 (-Ph $\times 2$), 129.7, 130.0 (-Ar or -Ph), 135.6, 136.0 (C1 or C1'), 137.2, 137.5 (C1 or C1'), 159.9, 160.1 (C3'), 162.8 (-CHO).LRMS m/z: 255 (M^+), 164 (base peak).HRMS: Calcd for $C_{16}H_{17}NO_2$: 255.1260. Found: 255.1273.

N-(3'-Methoxybenzyl)-N-benzylformamide (117a) の合成

N-(3'-Methoxybenzyl)-N-benzylamine (82a) (500 mg, 1.0 mol eq) に予め r.t.で攪拌して調整した mixed anhydride (Ac₂O-HCOOH=100 mol eq: 100 mol eq) を氷冷攪拌下滴下し, 70°C で 1 h 加熱攪拌した. 反応混合物を減圧下濃縮し, 10%NaOH にて塩基性とし CHCl₃ にて抽出した. 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt : *n*-hexane=1:2) にて精製し, N-(3'-methoxybenzyl)-N-benzylformamide (117a) を 535 mg, 95%の収率で得た.

参考文献

1. Ohkubo M. ; Kuno A. ; Katsuta K. ; Ueda Y. ; Shirakawa K. ; Nakanishi H. ; Nakanishi I. ; Kinoshita T. ; Takasugi H. : Studies on Cerebral Protective Agents. IX. Synthesis of Novel 1,2,3,4- Tetrahydroisoquinolines as *N*-Methyl-D-aspartate Antagonists. *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 95-102 (1996)
2. Ohkubo M. ; Kuno A. ; Katsuta K. ; Ueda Y. ; Shirakawa K. ; Nakanishi H. ; Kinoshita T. ; Takasugi H. : Studies on Cerebral Protective Agents. X. Synthesis and Evaluation of Anticonvulsant Activities for Novel 4,5,6,7-Tetrahydrothieno[3,2-c]pyridines and Related Compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 778-784 (1996)
3. Hodgkiss J. P. ; Sherriffs H. J. ; Cottrell D. A. ; Shirakawa K. ; Kelly J. S. ; Kuno A. ; Ohkubo M. ; Butcher S. P. ; Olverman H. J. : Neurochemical and Electrophysiological Studies on FR115427, a Novel Non-Competitive NMDA Receptor Antagonist. *Eur. J. Pharmacol.*, **240**, 219-227 (1993)
4. Deng Y. ; Maruyama W. ; Kawai M. ; Dostert P. ; Yamamura H. ; Takahashi T. ; Naoi M. : Assay for the (*R*)- and (*S*)-Enantiomers of Salsolinols in Biological Samples and Foods with Ion-Pair High-Performance Liquid Chromatography Using β -Cyclodextrin As a Chiral Mobile Phase Additive. *J. Chromatogr. B: Biomedical Sciences and Applications*, **689**, 313-320 (1997)
5. Kawai H. ; Makino Y. ; Hirobe M. ; Ohta S. : Novel Endogenous 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline Derivatives: Uptake by Dopamine Transporter and Activity to Induce Parkinsonism. *J. Neurochem.*, **70**, 745-751 (1998)
6. Liptrot J. ; Holdup D. ; Phillipson O. : 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4,6,7-isoquinolinetriol Depletes Catecholamines in Rat Brain. *J. Neurochem.*, **61**, 2199-2206 (1993)
7. Niwa T. ; Takeda N. ; Yoshizumi H. ; Tatematsu A. ; Yoshida M. ; Dostert P. ; Naoi M. ; Nagatsu T. : Presence of 2-Methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1,2-Dimethyl-6,7- dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, Novel Endogenous Amine, in Parkinsonian and Normal Human Brains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **177**, 603-609 (1991)
8. Niwa T. ; Takeda N. ; Kaneda N. ; Hashizume Y. ; Nagatsu T. : Presence of Tetrahydroisoquinoline and 2-Methyl-tetrahydroquinoline in Parkinsonian and Normal Human Brains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **144**, 1084-1089 (1987)
9. Kotake Y. ; Tasaki Y. ; Makino Y. ; Ohta S. ; Hirobe M. : 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline As a Parkinsonism-Inducing Agent: A Novel Endogenous Amine in Mouse Brain and Parkinsonian CSF. *J. Neurochem.*, **65**, 2633-2638 (1995)
10. Kajita M. ; Niwa T. ; Fujisaki M. ; Ueki M. ; Niimura K. ; Sato M. ; Egami K. ; Naoi M. ; Yoshida M. ; Nagatsu T. : Detection of 1-Phenyl-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in Human Brain by Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J. Chromatogr. B: Biomedical Sciences and Applications*, **669**, 345-351

(1995)

11. Makino Y. ; Ohta S. ; Tasaki Y. ; Tachikawa O. ; Kashiwasake M. ; Hirobe M. : A Novel and Neurotoxic Tetrahydroisoquinoline Derivative In Vivo: Formation of 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, a Condensation Product of Amphetamines, in Brains of Rats Under Chronic Ethanol Treatment, *J. Neurochem.*, **55**, 963-969 (1990)
12. Tasaki Y. ; Makino Y. ; Ohta S. ; Hirobe M. : 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, Decreasing in 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-Treated Mouse, Prevents Parkinsonism-Like Behavior Abnormalities. *J. Neurochem.*, **57**, 1940-1943 (1991)
13. Tasaki Y. ; Makino Y. ; Ohta S. ; Hirobe M. : Biosynthesis of 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1MeTIQ), a Possible Antiparkinsonism Agent. *Adv. Neurol.*, **60**, 231-233 (1993)
14. Sano T. : Recent Advances in the Synthesis of Aromatic Condensed N-Heterocycles Using Pummerer-Type Intramolecular Cyclization Reaction. *Trends in Heterocyclic Chemistry*, **7**, 117-142 (2001)
15. Spenser I. D. : A Synthesis of Harmaline. *Can. J. Chem.*, **37**, 1851-1858 (1959)
16. Master H. E. ; Khan S. I. ; Poojari K. A. : Design and Synthesis of Non-Cytotoxic Tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine Derivatives Exhibiting Complement Inhibition Activity. *Indian Journal of Chemistry*, **47B**, 97-105 (2008)
17. Mergott D. J. ; Zuend S. J. ; Jacobsen E. N. : Catalytic Asymmetric Total Synthesis of (+)-Yohimbine. *Org. Lett.*, **10**, 745-748 (2008)
18. Zhang X. ; Jiang W. ; Sui Z. : Concise Enantioselective Syntheses of Quinolactacins A and B Through Alternative Winterfeldt Oxidation. *J. Org. Chem.*, **68**, 4523-4526 (2003)
19. Youn S. W. : Development of the Pictet-Spengler Reaction Catalyzed by AuCl₃/AgOTf. *J. Org. Chem.*, **71**, 2521-2523 (2006)
20. Srinivasan N. ; Ganesan A. : Highly Efficient Lewis Acid-Catalysed Pictet-Spengler Reactions Discovered by Parallel Screening. *Chem. Commun.*, 916-917 (2003)
21. Taylor M. S. ; Jacobsen E. N. : Highly Enantioselective Catalytic Acyl-Pictet-Spengler Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10558-10559 (2004)
22. Grigg R. ; MacLachlan W. S. ; MacPherson D. T. ; Sridharan V. ; Suganthan S. ; Thornton-Pett M. ; Zhang J. : Pictet-Spengler/Palladium Catalyzed Allenylation and Carbonylation Processes. *Tetrahedron*, **56**, 6585-6594 (2000)
23. Miller J. F. ; Turner E. M. ; Sherrill R. G. ; Gudmundsson K. ; Spaltenstein A. ; Sethna P. ; Brown K. W. ; Harvey R. ; Romines K. R. ; Golden P. : Substituted Tetrahydro- β -carboline As Potential Agents for the Treatment of Human Papillomavirus Infection. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 256-259 (2010)
24. Skinner W. A. ; Parkhurst R. M. : Synthesis of 1-Aryl Substituted 9H-Pyrido[3,4-b]indoles. *Can. J. Chem.*, **43**, 2251-2253 (1965)
25. Agafonov N. E. ; Dudin A. V. ; Preobrazhenskii A. A. ; Zhulin V. M. : Synthesis of 1-Aryl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indoles (1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline) Under

High Pressures. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **50**, 560-562 (2001)

26. Saha B. ; Kumar R. ; Maulik P. R. ; Kundu B. : Synthesis of Fused Polycyclic Nitrogen-Containing Heterocycles via Cascade Cyclization. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2765-2769 (2006)
27. Barsanti P. A. ; Wang W. ; Ni Z. ; Duhl D. ; Brammeier N. ; Martin E. ; Bussiere D. ; Walter A. O. : The Discovery of Tetrahydro- β -carboline As Inhibitors of the Kinesin Eg5. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 157-160 (2010)
28. Klausen R. S. ; Jacobsen E. N. : Weak Brønsted Acid-Thiourea Co-Catalysis: Enantioselective, Catalytic Protio-Pictet-Spengler Reactions. *Org. Lett.*, **11**, 887-890 (2009)
29. Yokoyama A. ; Ohwada T. ; Shudo K. : Prototype Pictet-Spengler Reactions Catalyzed by Superacids. Involvement of Dicationic Superelectrophiles. *J. Org. Chem.*, **64**, 611-617 (1999)
30. Kikuchi C. ; Hiranuma T. ; Koyama M. : Tetrahydrothienopyridylbutyl-tetrahydrobenzindoles: New Selective Ligands of the 5-HT₇ Receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 2549-2552 (2002)
31. Rogers E. ; Araki H. ; Batory L. A. ; McInnis C. E. ; Njardarson J. T. : Highly Selective Copper-Catalyzed Ring Expansion of Vinyl Thiiranes: Application to Synthesis of Biotin and the Heterocyclic Core of Plavix. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2768-2769 (2007)
32. Madsen P. ; Lundbeck J. M. ; Jakobsen P. ; Varming A. R. ; Westergaard N. : Glucose-6-Phosphatase Catalytic Enzyme Inhibitors: Synthesis and In Vitro Evaluation of Novel 4,5,6,7-Tetrahydrothieno[3,2-c]- and -[2,3-c]pyridines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **8**, 2277-2289 (2000)
33. Vecchietti V. ; Clarke G. D. ; Colle R. ; Giardina G. ; Petrone G. ; Sbacchi M. : (1S)-1-(Aminomethyl)-2-(arylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and Heterocycle-Condensed Tetrahydropyridine Derivatives: Members of a Novel Class of Very Potent κ Opioid Analgesics. *J. Med. Chem.*, **34**, 2624-2633 (1991)
34. Bremner J. B. ; Browne E. J. ; Engelhardt L. M. ; Hyland B. A. ; James G. S. ; White A. H. : Derivatives of the Benzo[5,6]cyclohepta[1,2,3-cd]thieno[3,2-c]pyridine System. X-Ray Crystal Structure of 8,9-Dimethoxy-1,2,3,6,11,11a-hexahydrobenzo[5,6]cyclohepta[1,2,3-cd]thieno[3,2-c]pyridine-1-carbonitrile. *Aust. J. Chem.*, **41**, 575-583 (1988)
35. Bremner J. B. ; Browne E. J. ; Engelhardt L. M. ; James G. S. ; White A. H. : Synthesis of Some Thieno Analogues of the Protoberberine and Protopine Skeletons. X-Ray Crystal Structure of 9,10-Dimethoxy-5-methyl-4,5,6,7,12,13-hexahydrothieno[3,2-e][3]benzazecin-12-one. *Aust. J. Chem.*, **41**, 111-126 (1988)
36. Sumita K. ; Koumori M. ; Ohno S. : A Modified Mannich Reaction Using 1,3-Dioxolane. *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1676-1678 (1994)
37. Bornstein J. ; Bedell S. F. ; Drummond P. E. ; Kosloski C. L. : The Synthesis of α -Amino-o-tolualdehyde Diethylacetal and Its Attempted Conversion to Pseudoisindole. *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 83-86 (1956)
38. Veber D. F. ; Lwowski W. : 1-Arylisindoles. *J. Amer. Chem. Soc.*, **86**, 4152-4158 (1964)

39. Meyers A. I. ; Santiago B. : C_2 Symmetric Amines. III. An Asymmetric Synthesis of (S,S)-1,3-Dialkyl Isoindolines by Sequential Formamidine Alkylation. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5877-5880 (1995)
40. Gast G. ; Schmutz J. ; Sorg D. : Ringschlussreaktionen mit 2-(β -Styryl)benzylaminen 5-Phenyl-1*H*-2-benzazepine. 23. Mitteilung über Siebengliedrige Heterocyclen. *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1644-1649 (1977)
41. Horiguchi Y. ; Kodama H. ; Nakamura M. ; Yoshimura T. ; Hanezi K. ; Hamada H. ; Saitoh T. ; Sano T. : A Convenient Synthesis of 1,1-Disubstituted 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines via Pictet-Spengler Reaction Using Titanium(IV) Isopropoxide and Acetic-Formic Anhydride. *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 253-257 (2002)
42. Eynden M. J. V. ; Stambuli J. P. : Calcium-Catalyzed Pictet-Spengler Reactions. *Org. Lett.*, **10**, 5289-5291 (2008)
43. Gray N. M. ; Cheng B. K. ; Mick S. J. ; Lair C. M. ; Contreras P. C. : Phencyclidine-Like Effects of Tetrahydroisoquinolines and Related Compounds. *J. Med. Chem.*, **32**, 1242-1248 (1989)
44. Al-Hiari Y. M. ; Bennett S. J. ; Cox B. ; Davies R. J. ; Khalaf A. I. ; Waigh R. D. ; Worsley A. J. : Steps Towards a Practical Synthesis of Macrocyclic Bisbenzylisoquinolines. *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 647-659 (2005)
45. Takasu K. ; Shimogama T. ; Saiin C. ; Kim H. ; Wataya Y. ; Brun R. ; Ihara M. : Synthesis and Evaluation of β -Carbolinium Cations As New Antimalarial Agents Based on π -Delocalized Lipophilic Cation (DLC) Hypothesis. *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 653-661 (2005)
46. Bhattacharyya S. : Highly Efficient Single-Step Synthesis of *N,N*-Dialkyl-1-ferrocenylethylamines via $Ti(OiPr)_4$ Assisted Novel Reductive Aminations of Acetylferrocene. *Synlett*, 1029-1030 (1994)
47. Bhattacharyya S. ; Chatterjee A. ; Williamson J. S. : An Efficient, Safe and Convenient One-Step Synthesis of β -Phenethylamines via Reductive Amination Reactions Utilizing $Ti(OiPr)_4$ and $NaBH_4$. *Synlett*, 1079-1080 (1995)
48. Bhattacharyya S. : Reductive Alkylations of Dimethylamine Using Titanium(IV) Isopropoxide and Sodium Borohydride: An Efficient, Safe, and Convenient Method for the Synthesis of *N,N*-Dimethylated Tertiary Amines. *J. Org. Chem.*, **60**, 4928-4929 (1995)
49. Neidigh K. A. ; Avery M. A. ; Williamson J. S. ; Bhattacharyya S. : Facile Preparation of *N*-Methyl Secondary Amines by Titanium(IV) Isopropoxide-Mediated Reductive Amination of Carbonyl Compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2527-2531 (1998)
50. Baldwin J. E. : Rules for Ring Closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **18**, 734-736 (1976)
51. Baldwin J. E. ; Cutting J. ; Dupont W. ; Kruse L. ; Silberman L. ; Thomas R. C. : 5-Endo-Trigonal Reactions: A Disfavoured Ring Closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **18**, 736-738 (1976)
52. Baldwin J. E. : Approach Vector Analysis: A Stereochemical Approach to Reactivity. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **18**, 738-741 (1976)
53. Barlow H. C. ; Bowman K. J. ; Curtin N. J. ; Calvert A. H. ; Golding B. T. ; Huang B. ;

- Loughlin P. J. ; Newell D. R. ; Smith P. G. ; Griffin R. J. : Resistance-Modifying Agents. Part 7: 2,6-Disubstituted-4,8-dibenzylaminopyrimido[5,4-*d*]pyrimidines that Inhibit Nucleoside Transport in the Presence of α_1 -Acid Glycoprotein (AGP). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 585-589 (2000)
54. Freter K. ; Dubois E. ; Thomas A. : A New Tetrahydroisoquinoline Synthesis. *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 159-169 (1970)
55. Becke A. D. : Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648-5653 (1993)
56. Lee C. ; Yang W. ; Parr R. G. : Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B*, **37**, 785-789 (1988)
57. Miehlich B.; Savin A.; Stoll H. and Preuss H. : Results Obtained with the Correlation Energy Density Functionals of Becke and Lee, Yngag and Parr. *Chem. Phys. Lett.*, **157**, 200-206 (1989)
58. Petersson G. A. ; Al-Laham M. A. : A Complete Basis Set Model Chemistry. II. Open-Shell Systems and the Total Energies of the First-Row Atoms. *J. Chem. Phys.*, **94**, 6081-6090 (1991)
59. Petersson G. A. ; Bennett A. ; Tensfeldt T. G. ; Al-Laham M. A. ; Shirley W. A. ; Mantzaris J. : A Complete Basis Set Model Chemistry. I. The Total Energies of Closed-Shell Atoms and Hydrides of the First-Row Elements. *J. Chem. Phys.*, **89**, 2193-2218 (1988)
60. Clark T. ; Chandrasekhar J. ; Spitznagel G. W. ; Schleyer P. V. R. : Efficient Diffuse Function-Augmented Basis Sets for Anion Calculations. III. The 3-21+G Basis Set for First-Row Elements, Li-F. *J. Comp. Chem.*, **4**, 294-301 (1983)
61. Frisch M. J. ; Pople J. A. ; Binkley J. S. : Self-Consistent Molecular Orbital Methods 25. Supplementary Functions for Gaussian Basis Sets. *J. Chem. Phys.*, **80**, 3265-3269 (1984)
62. Pulay P. : Ab Initio Calculation of Force Constants and Equilibrium Geometries in Polyatomic Molecules. I. Theory. *Mol. Phys.*, **17**, 197-204 (1969)
63. Rauhut G. ; Azhary A. E. ; Eckert F. ; Schumann U. ; Werner H. : Impact of Local Approximations on MP2 Vibrational Frequencies. *Spectrochimica Acta A*, **55**, 647-658 (1999)
64. Gaussian 03, Revision D.02, Frisch M. J. ; Trucks G. W. ; Schlegel H. B. ; Scuseria G. E. ; Robb M. A. ; Cheeseman J. R. ; Montgomery, Jr. J. A. ; Vreven T. ; Kudin K. N. ; Burant J. C. ; Millam J. M. ; Iyengar S. S. ; Tomasi J. ; Barone V. ; Mennucci B. ; Cossi M. ; Scalmani G. ; Ishida N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. ; Nakajima T. ; Honda Y. ; Kitao O. ; Nakai H. ; Klene M. ; Li X. ; Knox J. E. ; Hratchian H. P. ; Cross J. B. ; Bakken V. ; Adamo C. ; Jaramillo J. ; Gomperts R. ; Stratmann R. E.; Yazyev O. ; Austin A. J. ; Cammi R. ; Pomelli C. ; Ochterski J. W. ; Ayala P. Y. ; Morokuma K. ; Voth G. A. ; Salvador P. ; Dannenberg J. J. ; Zakrzewski V. G. ; Dapprich S. ; Daniels A. D. ; Strain M. C. ; Farkas O. ; Malick D. K. ; Rabuck A. D. ; Raghavachari K. ; Foresman J. B. ; Ortiz J. V. ; Cui Q. ; Baboul A. G. ; Clifford S. ; Cioslowski J. ; Stefanov B. B. ; Liu G. ; Liashenko A. ; Piskorz P. ; Komaromi I. ; Martin R. L. ; Fox D. J. ; Keith T. ; Al-Laham M. A. ; Peng C. Y. ; Nanayakkara A. ; Challacombe M. ; Gill P. M. W. ; Johnson B. ; Chen W. ; Wong M. W. ; Gonzalez C. ; Pople J. A. : Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

65. Grummitt O. ; Liska J. ; Greull G. : Cyclopentanecarboxaldehyde. *Organic Syntheses*, **44**, 26-29 (1964)

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による.

1. Kitabatake M. ; Saitoh T. ; Sano T. ; Horiguchi Y. : Facile Synthesis of 1-Aryl-2,3-dihydro-1*H*-isoindoles by Cyclization of *N*-Formyliminium Ion via Geometrically Disfavored 5-*Endo*-Trig Process. *Heterocycles*, **78**, 1177-1181 (2009)
2. Kitabatake M. ; Nagai J. ; Abe K. ; Tsuchiya Y. ; Ogawa K. ; Yokoyama T. ; Mohri K. ; Taguchi K. ; Horiguchi Y. : Facile Synthesis and In Vitro Properties of 1-Alkyl- and 1-Alkyl-*N*-propargyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Derivatives on PC12 Cells, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 4034-4043 (2009)
3. Kitabatake M ; Hashimoto A. ; Saitoh T. ; Sano T. ; Mohri K. ; Horiguchi Y. : An Efficient and Convenient Synthesis of 4,5,6,7-Tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridines by a Modified Pictet-Spengler Reaction via a Formyliminium Ion Intermediate, *Heterocycles*, **81**, 1903-1921 (2010)

論文審査員

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査員により行われた。

主査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	石川 勉
副査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	濱田 康正
副査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	西田 篤司
副査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	高山 廣光
副査	千葉大学教授	(薬学研究院)	理学博士	石橋 正己