

博士論文

マイクロリアクターを利用した新反応の開発と
schizocommunin の全合成

千葉大学大学院 医学薬学府

創薬生命科学専攻

薬品合成化学研究室

上畠 康嗣

2013年(平成25年)修了

マイクロリアクターを利用した新反応の開発と schizocommunin の全合成

目次	1
略語表	2
序章	
第一節 マイクロリアクターとは	3
第二節 マイクロリアクターを利用した反応例	4
第三節 Tetramethylzirconium について	9
第四節 Schizocommunin について	11
第五節 これまでの schizocommunin の合成研究	12
第一章 マイクロリアクターを利用した不安定な tetramethylzirconium の新規合成法の開発とその応用	
第一節 Tetramethylzirconium の合成	15
第二節 マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium と <i>N</i> -methylethylamine の反応	19
第三節 マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium と cyclopentadiene 誘導体の反応	21
小括	26
第二章 Schizocommunin の全合成とその構造訂正	
第一節 効率的な 4-chlorocinnoline-3-carboxaldehyde の合成法の開発	27
第二節 (<i>E</i>)-3-((4'-Chlorocinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one の合成	29
第三節 (<i>E</i>)-3-((2'-Oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1 <i>H</i>)-one の合成	31
第四節 (<i>Z</i>)-3-((2'-Oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1 <i>H</i>)-one の合成研究	33
第五節 3-((2'-Oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1 <i>H</i>)-one の結晶化検討	36
第六節 天然の schizocommunin の構造訂正と全合成	40
第七節 Schizocommunin とその誘導体の立体選択性の発現について	44
第八節 Schizocommunin およびその誘導体の細胞活性試験について	46
小括	47
総括	48
実験の部	49
参考文献および注	68
主要論文目録	71
学会発表	72
審査委員	73
謝辞	74

略語表

本文中、以下の略語を用いた。

ABPM: Allergic Bronchopulmonary Mycosis	LDMAE: lithium dimethylamino ethoxide
Ac: acetyl	LTMP: lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
AIBN: azobisisobutyronitrile	m: meta
ALD: Atomic Layer Deposition	MAO: methyl aluminoxane
aq: aqueous	Me: methyl
Ar: aryl	MeLi: methyl lithium
Bn: bezyl	MeMgI: methylmagnesium iodide
BPFB: bromopentafluorobenzene	MOD: Metal Organic Deposition
t-Bu: tert-butyl	Mp: melting point
n-Bu: n-butyl	MS: mass spectrometry
cat.: catalyst	MS: molecular sieves
COSY: correlation spectroscopy	NMR: nuclear magnetic resonance
CPME: cyclopentylmethylether	NOE: nuclear Overhauser effect
DBU: 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undecene	o: ortho
DEPT: distorsionless enhancement by polarization transfer	p: para
DFT: density functional theory	Pd: palladium
DIBAH: diisobutylaluminium hydride	PFPMgBr: pentafluorophenylmagnesium bromide
DMAP: 4-dimethylamino pyridine	Ph: phenyl
DMEN: <i>N,N'</i> -dimethylethylenediamine	PTC: phase transfer catalyst
DMF: <i>N,N</i> -dimethylformamide	py: pyridine
DMSO: dimethylsulfoxide	rt: room temperature
dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene	SAHA: suberoylanilide hydroxamic acid
<i>E</i> : entgegen	Temp.: temperature
Et: ethyl	TBAF: tetarabutylammonium fluoride
Et ₃ N: triethylamine	TBS: tert-butyl dimethylsilyl
EtMgBr: ethylmagnesium bromide	TBSCl: tert-butyl dimethylsilyl chloride
GC: gas chromatography	TBDPS: tert-butyl diphenylsilyl
HMBC: heteronuclear multiple bond coherence	THF: tetrahydrofuran
HMQC: heteronuclear multiple quantum coherence	TLC: thin-layer chromatography
HPLC: high performance liquid chromatography	TMEAZ: tetrakis(<i>N</i> -methylethylamido)zirconium
HRMS: high-resolution mass spectrometry	TMS: trimethylsilyl
IC ₅₀ : Half maximal (50%) inhibitory concentration	Tol.: toluene
IR: infrared spectroscopy	Ts: p-toluenesulfonyl
LAH: lithium aluminium hydride	ZrMe ₄ : tetramethylzirconium
LDA: litium diisopropylamide	Zr(CH ₂ Ph) ₄ : tetrabenzylzirconium
	Z: <i>zusam</i>

序章

第一節 マイクロリアクターとは

近年、マイクロリアクターを利用したフローケミストリーの発展は目覚ましく、次世代の化学プロセスとして脚光を浴びている。その理由としては、以下の特徴が挙げられる^{1,2}。

1) 高速混合

化学反応の多くは 2 つ以上の物質を混合させて行うが、その混合は分子拡散によって起こり、分子拡散に要する時間は拡散距離の 2 乗に比例する。よって、マイクロ構造を利用して拡散距離を格段に短くすることにより、従来のマクロなバッチ反応器では実現できないような高速混合が可能となる。

2) 精密温度制御

一般に、体積は長さの 3 乗に比例するのに対して、表面積は長さの 2 乗に比例するため、長さが短くなると単位体積当たりの表面積が増大する。つまりマイクロフロー系では単位流量当たりの器壁面積が大きいという特徴がある。反応器内外の熱移動は器壁を介して起こるので、この特徴により、温度制御が効率よく行える。従って、精密な温度制御を必要とする反応や急激な加熱または冷却を必要とする反応でも、マイクロリアクターでは容易に制御することができる。

3) 精密滞留時間制御

マイクロ流路の長さや流速を調節することにより、溶液が反応器内に存在する時間、つまり滞留時間を極めて短くすることができる。この特徴は反応活性種の制御に極めて有効である。即ち、不安定な活性種を分解する前に別の場所に移動させ、次の試薬と反応させることができる。従って、マイクロリアクターを用いることにより、マクロなバッチ反応器では事実上不可能な化学変換を行うことが可能になると期待される。

4) 容易なスケールアップ

従来実験室でのフラスコ合成から工業的生産へのスケールアップの際には、反応器の大きさの増大に伴う収率低下など様々な問題が生じることが多く、その解決のために、反応条件の再検討などの多大な時間と労力が必要とされてきた。しかしながら、マイクロリアクターを用いる場合には、反応器の大きさを変えずに、流す時間を長くするだけで生産量を増量できる。また、反応器の数を増やすことにより生産量を増大させるナンバーリングアップも比較的容易である。そのために、研究・開発から工業的生産までの大幅な時間短縮と労力削減が行えると期待される。

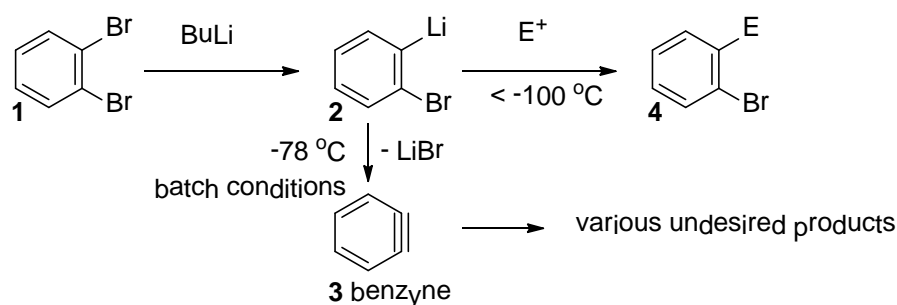
上記 1)~4)の特徴の他に、物質探索のためのコンビナトリアル合成、必要な時に必要な量だけ工業生産するオンサイト・オンデマンド合成や多段階合成にも有効である。またマイクロリアクターは反応空間が狭く、反応時間も短いこともあって、暴走反応による爆発の伝播を最小限に食い止めることができる。よって、従来のバッチ式装置では行えない高温・高圧反応も高度な制御下において、安全かつ確実に実施できるようになることが期待されている²。更には、マイクロスケール空間を利用すると、同じ化合物でもマクロスケール空間で合成したものと違った性能を持つものが得られる可能性があり、ナノ微粒子、ナノクリスタルなどナノスケール材料などの新しい機能性材料の創製に大きな期待が寄せられている²。次節では、マイクロリアクターの特徴別に反応例を紹介する。

第二節 マイクロリアクターを利用した反応例

1) 精密温度制御・精密滞留時間の制御の特徴を生かした反応例

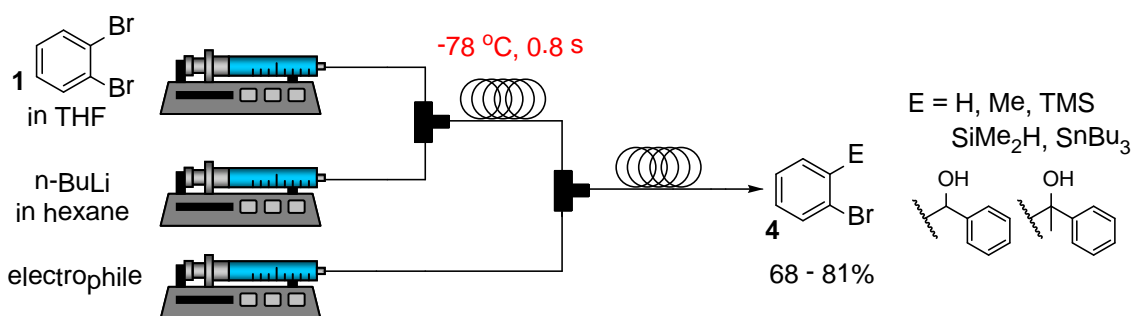
第一節 3)で述べたように、マイクロリアクターでは反応で得られた化合物をすぐに別の反応場に移動させ、新たな試薬と反応させることが可能となるため、不安定中間体を含む反応の制御が容易にできると期待される。吉田らはマイクロリアクターの精密温度制御と精密滞留時間制御という特徴を生かし、*o*-dibromobenzene **1** のモノリチオ体の合成とその反応を報告している³。

Scheme 1



o-Bromophenyllithium **2** は非常に不安定で、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ という低温下においても、ベンザイン **3** が副生し、副反応を起こすことが報告されている(Scheme 1)⁴。それゆえ、従来のマクロバッチリアクターでは $-100\text{ }^\circ\text{C}$ 以下でBr-Li交換と続く、求電子剤との反応を行わなければならない。

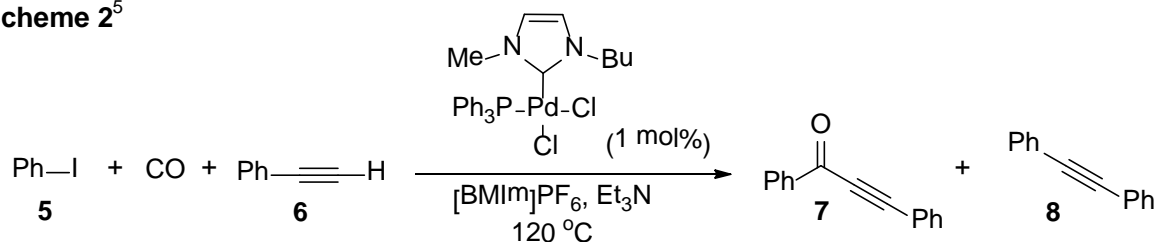
吉田らは Figure 1 に示したようなマイクロリアクターを利用して、この *o*-dibromobenzene **1** の Br-Li 交換反応の最適条件を見出し、更には種々の求電子剤との反応により、高収率にて化合物 **4** を得ることに成功した。

Figure 1. Microflow System for Br-Li Exchange Reaction³

尚、この *o*-bromophenyllithium **2** の発生のお最適条件は反応温度 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 、滞留時間 0.8 sec であった。マイクロリアクターの精密温度制御と精密滞留時間の制御という特徴を生かし、従来のバッチ反応よりも高い温度で、不安定な中間体 **2** の合成とその反応を実現することができた。

2) 高速混合の特徴を生かした反応例

柳らはマイクロリアクターにて carbonylative Sonogashira reaction を行ったところ、通常のバッチ反応に比べて、低圧条件下で高選択的に目的物を得ることに成功した(Scheme 2, Figure 2)⁵。

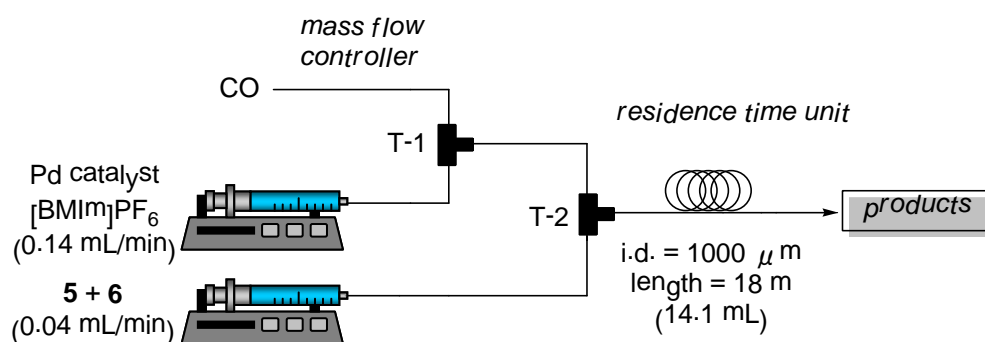
Scheme 2⁵

Iodobenzene **5** とphenylacetylene **6** のPd-catalyzed carbonylative Sonogashira couplingにおいて、従来のバッチ反応では、収率 83%で目的の α , β -acetylenic ketone **7** が得られたが、高压条件 (CO: 20 atm)が必須であった(**Table 1**, Run 1)。本反応を低圧下(CO: 5 atm)で行うと、目的物 **7** の収率が低下(25%)し、non-carbonylation product **8** (60%)が副生した(Run 2)⁶。本反応を**Figure 2**に示すようなマイクロリアクターで実施したところ、5 atmのCO存在下でもnon-carbonylation product **8** は全く副生せず、目的の **7** のみを収率 83%で得ることに成功した(Run 3)。これはマイクロフロー系でCOが効率良く拡散し、気液界面の表面積が増大したため、反応選択性が向上したと考えられる。

Table 1. Pd-Catalyzed Carbonylative Three-Component Coupling of **5** and **6**

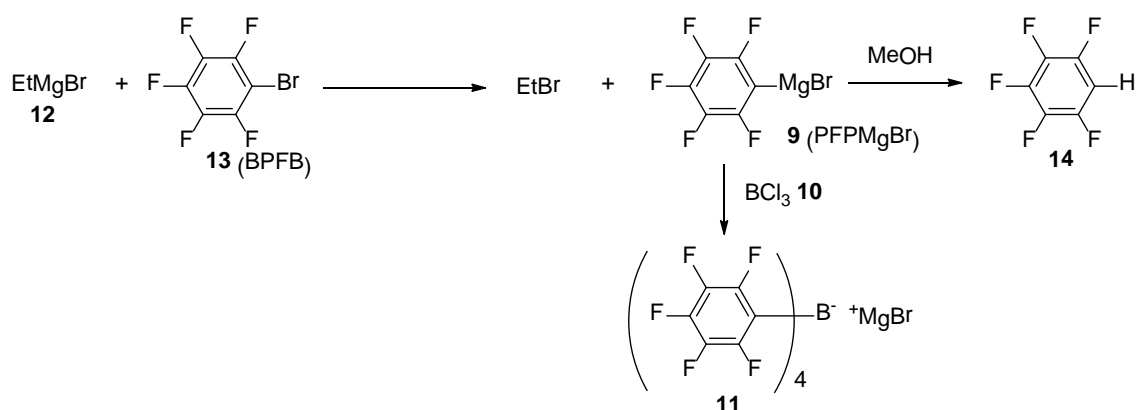
Run	CO pressure	System / Product / Yield ^b
1	20 atm	Batch 7 (83%), 8 (-)
2	5 atm	Batch 7 (25%), 8 (60%)
3	5 atm	Microflow 7 (83%), 8 (-)

^a Reaction conditions. Microflow: **5** (7 mmol), **6** (8.4 mmol, 1.2 equiv.), Et₃N (25.2 mmol, 3.6 equiv.), CO (5 atm), Pd-cat. (1 mol%), [BMIm]PF₆ (17 mL); flow rates: mixture of **5**, **6** and Et₃N (0.04 mL min⁻¹), Pd/[BMIm]PF₆ (0.14 mL min⁻¹), CO (1.0 mL min⁻¹); 120 °C; residence time: 12 min. Batch: **5** (1.0 mmol), **6** (1.2 equiv), Et₃N (3.6 equiv.), Pd-cat. (1 mol%), [BMIm]PF₆ (3.0 mL), CO (5 or 3 atm); 120 °C, reaction time: 1 h. ^b Yields were determined from ¹H NMR.

Figure 2. Schematic Diagram of the Microflow System⁵

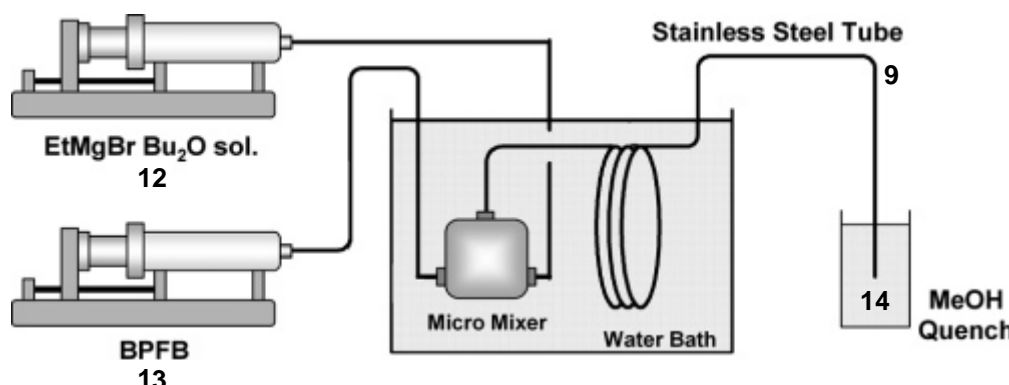
3) スケールアップ(ナンバリングアップ)

吉田らはマイクロリアクターを利用したpentafluorophenylmagnesium bromide (PFPMgBr) **9** のパイロット生産に成功している(**Scheme 3**)⁷。

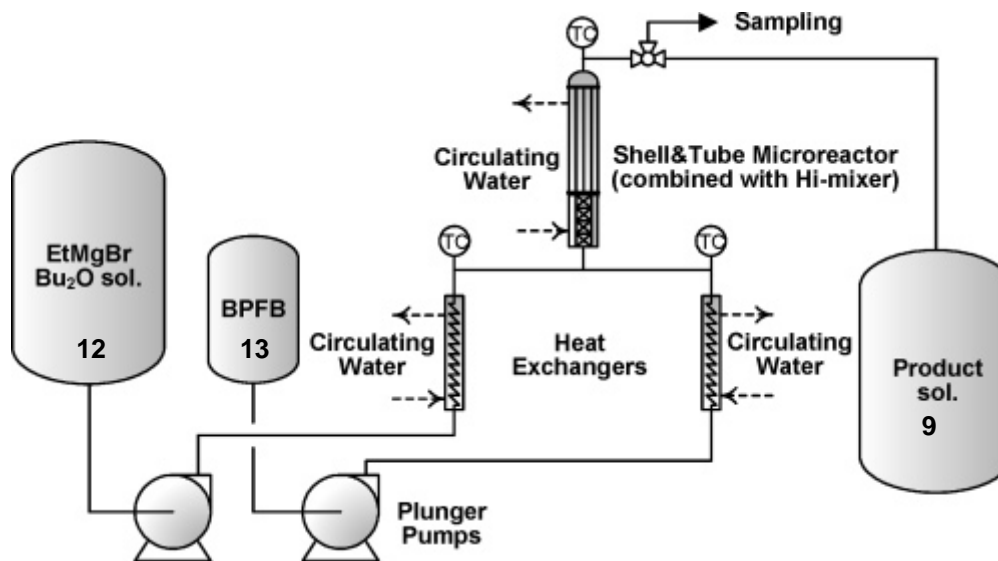
Scheme 3⁷

PFPMgBr **9** は続く BCl_3 **10** と反応させ、metallocene catalyzed polymerizationの助触媒として工業的に広く用いられているtetrakis(pentafluorophenyl)borate誘導體 **11** へと変換できることが知られている⁸。従来のバッチ反応ではethylmagnesium bromide **12** によるbromopentafluorobenzene (BPFBr) **13** のハロゲン-Grignard交換反応により **9** が合成されるが、反応熱が非常に大きく、反応を制御することが困難であり、潜在的にベンザインが副生して、爆発事故につながる危険性を抱えている。マイクロフローシステムを用いて、効率的に除熱できれば、より安全にかつ短時間で操作を実施できると期待される。

まず **Figure 3** に示したような Small-Scale Reaction System で条件検討を行った。反応の進行度はメタノールによる反応停止で得られる pentafluorobenzene **14** の収率により確認した。

Figure 3. Schematic Diagram of the Small-Scale Reaction System⁷

種々検討した結果、室温、滞留時間 1 秒にて目的の **9** を良好な収率(97%)で合成することに成功した。次に、Pilot Plant (**Figures 4 and 5**)で本反応を実施した。60 Lのステンレスタンクから 1.3 M EtMgBr **12** solutionを流速 32 mL/min (41.6 mmol/min)で、また 10 Lのステンレスタンクから 8.0 M BPFBr **13** を流速 5.3 mL/min (42.4 mmol/min)で送液し、Hi-mixerで混合させた。更にShell and Tube microheat exchanger内を滞留時間 5 秒、ジャケット温度 20 °Cにて流通させ、60 Lのステンレスタンクに目的物のPFPMgBr **9** を受け入れた。本条件で 24 時間反応させたところ、14.7 Kg (収率 92% GC yield)の **9** を製造することに成功した。これは、バッチ反応に換算すると、10 m³の反応釜での生産に匹敵する。以上のように、従来のバッチ反応でスケールアップするような煩雑な研究を経ずに、わずかな変換で、Pilot Scaleに移管することができた。また、このスケールの生産を**Figure 5** に示すような省スペースで実施できることも特筆すべき点である。

Figure 4. Schematic Diagram of the Pilot Plant for the Reaction of **12** with **13**⁷Figure 5. Picture of the Pilot Plant for the Reaction of **12** with **13**⁷

4) Multistep Synthesis

S. Leyらは(±)-oxomaritidine **15** (Figure 6)の全合成をflow processによるmultistep synthesisにて達成した(Figure 7; 全収率40%)⁹。本反応は中間体を単離・精製することなく、すべての工程においてフロー反応を利用した天然物全合成の初めての例である。

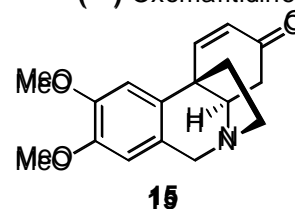
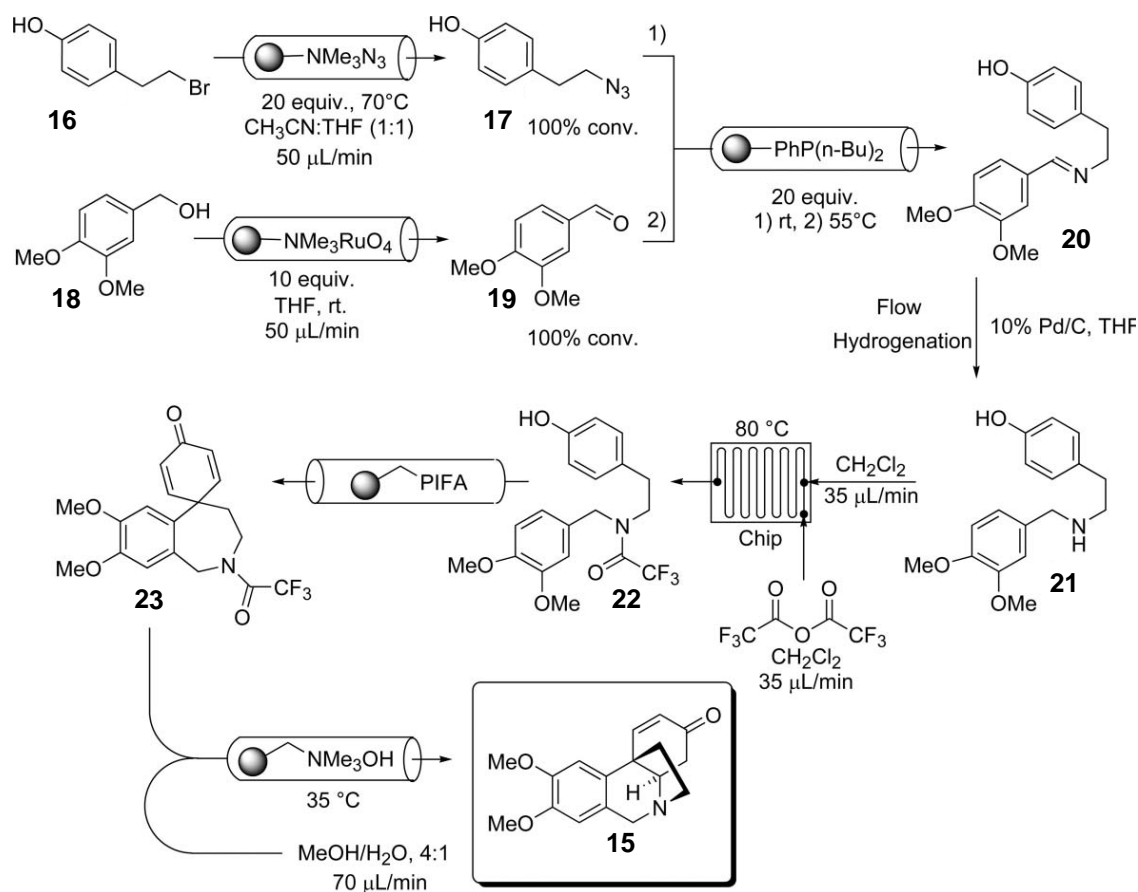
Figure 6: The Natural Product (±)-Oxomaritidine **15**

Figure 7. Synthesis in Flow of (±)-oxomaritidine **15**⁹

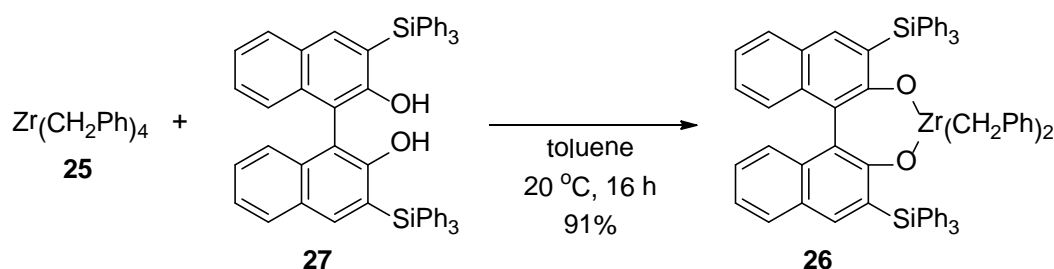
マイクロ空間を反応場として利用する際、従来の生産ラインでは無視できる程度の腐食物の生成、流路壁への原料および生成物の付着、あるいは生成する気泡などによる流路の閉塞が大きな問題となる。しかし、上述のマイクロリアクターの特徴はそれら問題を凌駕し、生産ツールとしては非常に魅力的であると言える。

第三節 Tetramethylzirconium について

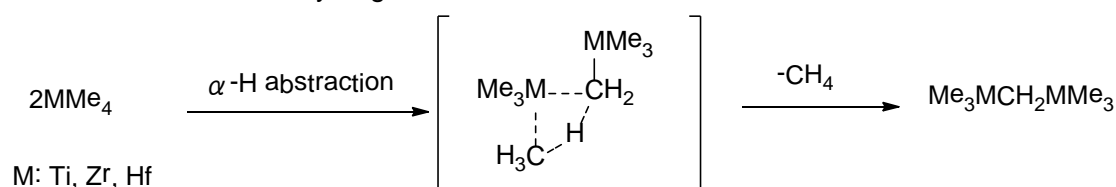
著者は、マイクロリアクターの特徴を生かして、熱に不安定なtetramethylzirconium (ZrMe_4) **24**^{10, 11}を調製し、連続して反応させることを計画した。以下に ZrMe_4 **24**の性質や反応性について述べる。

1) ZrMe_4 の安定性について

テトラアルキルジルコニウムの中でも、tetrabenzylzirconium ($\text{Zr}(\text{CH}_2\text{Ph})_4$) **25**は光には不安定であるものの、熱には比較的安定であり¹¹、その反応例も報告されている。例えば、ポリマー触媒の**26**は $\text{Zr}(\text{CH}_2\text{Ph})_4$ **25**とビナフトール**27**との反応により、高収率にて得られる(Scheme 4)¹²。

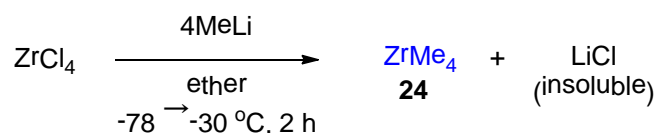
Scheme 4¹²

一方、 ZrMe_4 **24**は熱に不安定であり、-15 °Cで熱分解し、メタンガスを発生すると報告されている¹⁰。Xueらは計算化学によりbimolecular α -hydrogen abstractionを経由して**24**からメタンガスが脱離するメカニズムを提唱している(Scheme 5)¹³。

Scheme 5. Bimolecular α -Hydrogen Abstraction of MMe_4 ¹³2) バッチ反応器における ZrMe_4 の合成法とその反応について

従来のバッチ反応において、**24**は ZrCl_4 のether懸濁溶液を-78 °Cに冷却し、4当量の MeLi を滴下し、得られた反応液を-30 °Cで2時間反応させることにより得られる (Scheme 6)¹⁴。しかし、現在までのところ、**24**の定量方法は報告されていない。

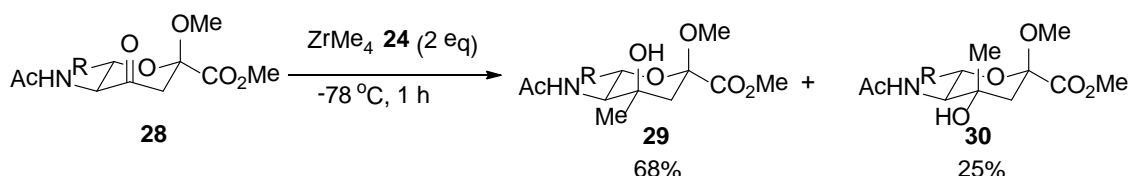
Scheme 6



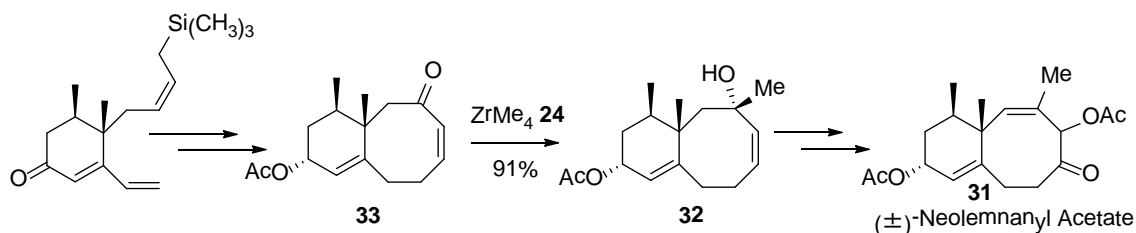
24はエノール化しやすいカルボニル炭素のメチル化剤として利用されているが、報告例は数少なく¹⁴、他の反応への応用例はない。その理由として上述したように**24**の不安定さと、その明確な定量分析法が確立されていないことが考えられる。以下に**24**の反応例について紹介する。

3) ZrMe₄を用いた反応例

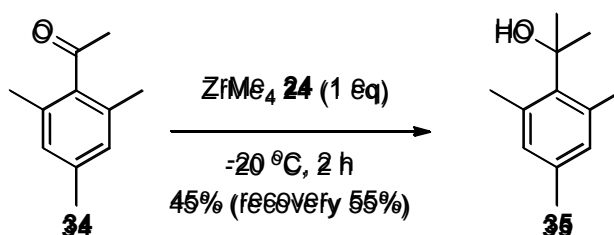
Zbiralらはケトン **28** のメチル化をメチルグリニアやメチルリチウムなどで検討したが、**28** が脱プロトン化され、原料回収に終わった。続いて、メチルグリニアやメチルリチウムに塩化セリウムを添加して**28** と反応させたが、同じく原料回収する結果となった。そこで、in situでtetramethylzirconium **24** を調製し、**28** と反応させたところ、収率 93%にてメチル化体、equatorial体 **29** 及びaxial体 **30** を得ることに成功した(Scheme 7)^{14a}。

Scheme 7^{14a}

また、Majetichらは(±)-neolemnanyl Acetate **31** の合成中間体である **32** の合成において、**33** のメチル化剤として **24** を用いた(Scheme 8)^{14b}。本反応においても、加熱条件下での過剰量のMeLiの滴下、塩化セリウムやルイス酸の添加など様々な条件下で検討したが、いずれも原料回収に終わった。しかしながら、**24** を用いることにより、収率 91%で目的のメチル体 **32** を得ることに成功した。

Scheme 8^{14b}

更にReetzらは嵩高い 2,4,6-trimethylacetopenone **34** のメチル化を検討した(Scheme 9)^{14c, d}。**34** とMeMgIやMeLiとの反応では 100%エノール化が進行し、原料 **34** を回収するのに対して、**24** との反応では収率 45%で目的のメチル体 **35** を得ることに成功した。

Scheme 9^{14c, d}

このようにZrMe₄ **24** は弱塩基性かつ強力なメチル化剤として知られており、エノール化しやすいカルボニル基の選択的メチル化反応に利用されている。しかしながら、その他の反応への応用やそれ自身の安定性・定量性など未知な部分が多い。

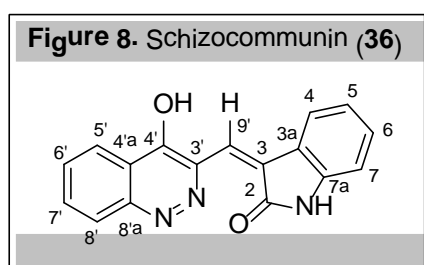
そこで、著者は

1. Tetramethylzirconium の定量
2. Tetramethylzirconium のマイクロリアクターによる新規合成法の確立
3. マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium の新規反応の確立を目的とし、実験を計画した。(第一章)

第四節 Schizocommunin について

Schizocommunin (**36**)は1999年に千葉大学真菌医学研究センターにより、アレルギー性気管支肺真菌症(**Allergic Bronchopulmonary Mycosis**; ABPM)の患者の気管支に寄生していた真菌 *Schizophyllum commune*の培養液から単離され、星薬科大学の河合らにより構造決定されたアルカロイドである(**Figure 8**^{15, 16}, **9**¹⁷)。

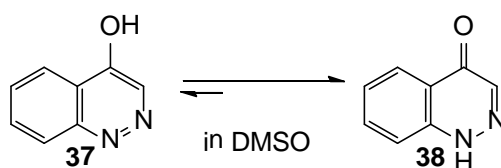
Figure 9. Picture of Suehirotake, *Schizophyllum commune* and bronchus of ABPM patient¹⁷



生物活性としてはネズミリンパ腫に対して強力な細胞毒性(39 ng/mL = 1.35×10^7 MIにおける活動阻害が90%以上)をもつことが報告されている¹⁶。担子菌の真菌類であるスエヒロタケ(*Schizophyllum commune*)は非病原性とみなされていたが、1989年に初めてこの真菌により引き起こされたABPM患者が確認されたことから、この細胞毒性を持ったschizocommuninがABPMを誘発した可能性があると報告されている¹⁶。しかしながら、現在、天然物からのschizocommuninの供給がなく、またその全合成の報告例もないことから、schizocommuninの生物活性評価について、十分な調査がなされていない。そこで、著者は量的供給を目的とし、schizocommuninの全合成に着手した。

Schizocommuninの構造は天然物では数少ない4-hydroxycinnoline¹⁸及び、oxindoleがエキソメチレンを介して結合した化学構造を有しているが、C(3)-C(9')のオレフィン立体配置については明確な議論がなされないまま、**Figure 8**に示したZ体の構造が表記されている^{16, 19}。しかしながら、報告された各種スペクトルデータ(NMR, IR, HRMS, UV)からは**36**のオレフィンの立体化学を決定できない。また、4-hydroxycinnoline **37**はDMSO中でケト型**38**の構造を有することが報告されている(**Scheme 10**)²⁰が、**36**の互変異性構造は未決定である。Schizocommuninを合成するにあたり、著者は提唱されたZ-**36**ならびにその幾何異性体E-**36**を合成し、互変異性体を含めた構造を確定することとした。

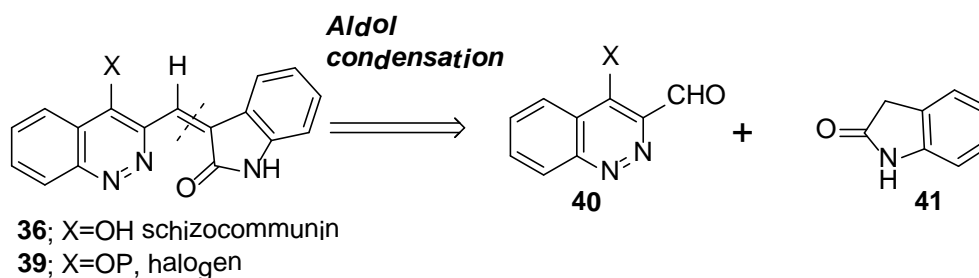
Scheme 10²⁰



第五節 これまでの schizocommunin の合成研究

1) Schizocommunin の逆合成解析

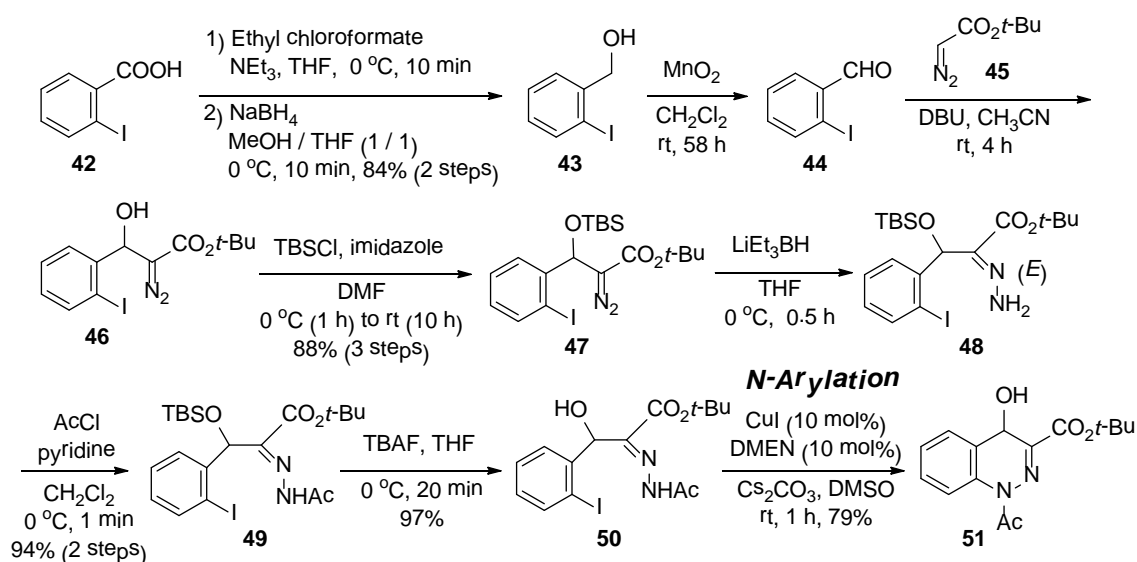
Figure 10 に schizocommunin **36** の逆合成解析を示した。**36** は保護体 **39** から誘導することとし、**39** はシンノリンアルデヒド **40** と oxindole **41** のアルドール縮合により得られると期待した。

Figure 10. Retrosynthetic Analysis of Schizocommunin (**36**)

以下に、当研究室の長谷川・木村が確立したシンノリンアルデヒド **40** の合成法と schizocommunin の合成研究について述べる。

2) 分子内芳香族アミノ化反応を経由した 4-chlorocinnoline-3-carboxaldehyde の合成²¹

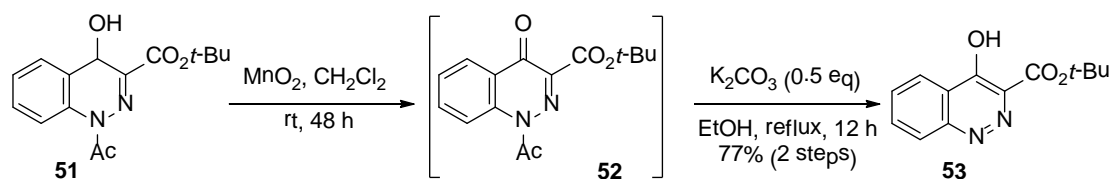
Scheme 11



出発原料の *o*-ヨード安息香酸 **42** を還元・酸化することで得られた *o*-ヨードベンズアルデヒド **44** をジアゾエステル **45** とのアルドール型の反応に付すことにより、 α -ジアゾ- β -ヒドロキシエステル **46** へと導いた。**46** の水酸基をシリル基で保護したのち、スーパーヒドリド[®]によりジアゾ基を *E* 選択的に還元し、ヒドラゾン **48** へと変換した。この **48** をアセチル化²² することでヒドラゾン **49** を得た。続いて、水酸基の脱保護²³ により閉環前駆体である **50** を得ることに成功した。次に、得られた **50** を分子内芳香族アミノ化反応条件に付したところ、収率 79% で閉環体 **51** を与えた (Scheme 11)。

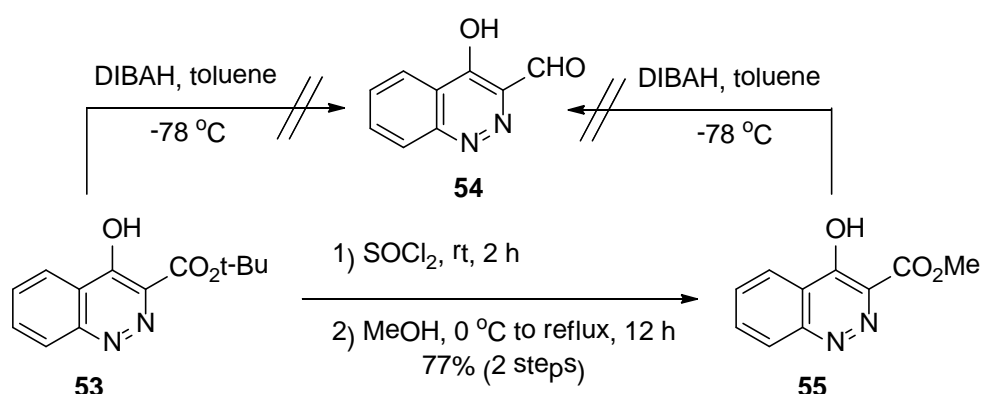
得られた **51** を二酸化マンガンで酸化し、続いて、エタノール中、炭酸カリウム存在下で反応させたところ、二工程収率 77% で 4-ヒドロキシシンノリン **53** を得た (Scheme 12)。

Scheme 12



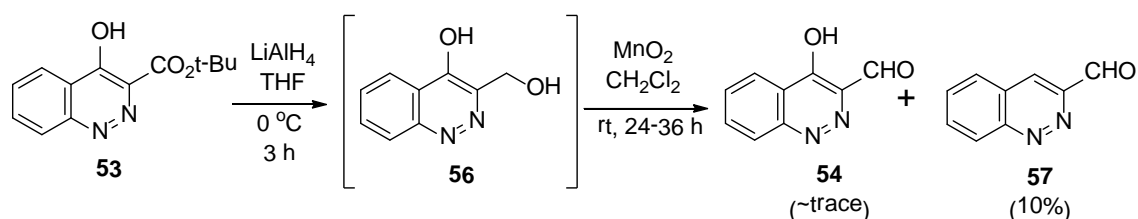
次に、アルデヒド **54** を合成するべく、4-ヒドロキシシノリン **53** をDIBAH還元条件に付したところ、反応は進行せず原料回収に終わった(Scheme 13)。更に、**53** のエステル交換により、メチルエステル **55** へと変換²⁴してDIBAH還元条件に付したが、反応は進行しなかった。また、**53** の水酸基のシリル保護を検討したが、原料回収に終わった。

Scheme 13



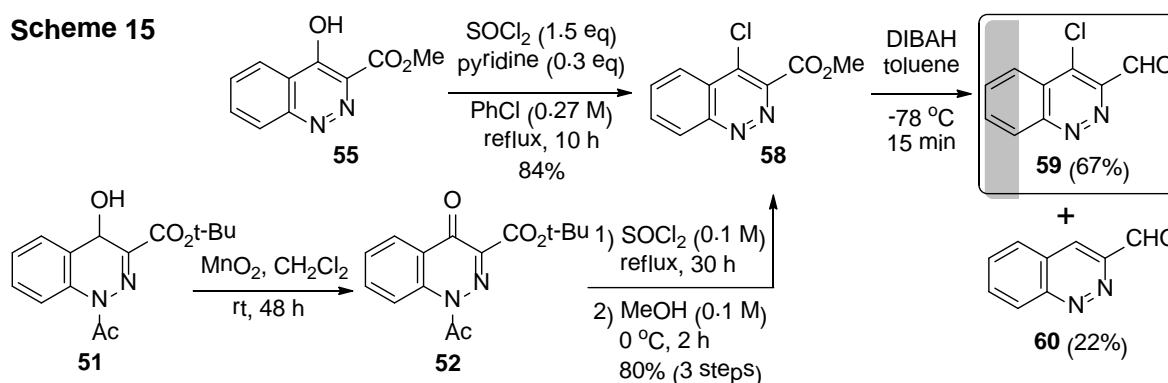
エステル体 **53**, **55** から直接アルデヒド **54** を得る方法を断念し、アルコール **56** を経由する合成ルートが検討された。エステル **53** をLAHでアルコール **56** に還元し、続くMnO₂で酸化したところ、痕跡量の目的物 **54** が得られた。しかしながら、**54** は非常に不安定であり、また反応の回収率も悪かったことから、この経路は断念している(Scheme 14)。

Scheme 14



そこで、水酸基を等価な他の官能基に変換することが検討された。シノリンの 4 位において、水酸基からクロロ基への変換²⁰、並びにクロロ基から水酸基への変換²⁵が報告されていたので、シノリン **55** の水酸基をクロロ基へと変換することとした。**55** とSOCl₂を触媒量のピリジン存在下で反応させたところ、収率 84%でクロロ体 **58** を得た(Scheme 15)。尚、**51** から 3 工程で **58** を得る合成法も確立している(3 工程 収率 80%)。**58** に対して低温下でDIBAH還元を行い、目的の 4-chlorocinnoline-3-carboxaldehyde **59** を収率 67%にて得ることに成功した。

Scheme 15

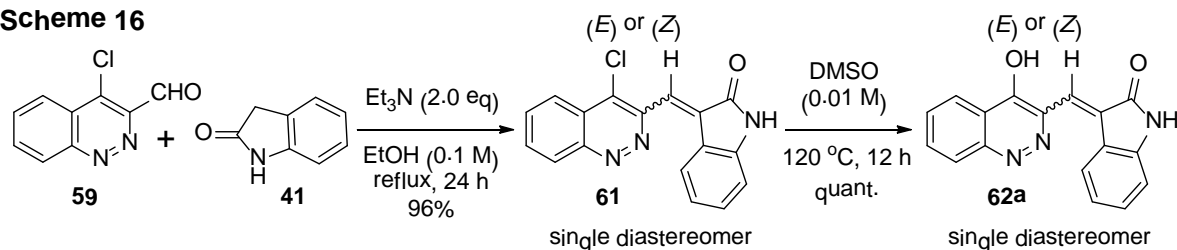


以上、当研究室木村は長谷川が確立した4級アンモニウム塩をPTCとして用いる3工程ワンポット合成で得られた α -ジアゾ- β -ヒドロキシエステルジアステレオ選択的な還元、続く分子内芳香族アミノ化反応によるシンノリン誘導体の合成法を応用し、シンノリンアルデヒド **59** を全13工程、全収率28%で合成することに成功した。

3) Schizocommunin の合成研究

当研究室木村は上記合成法で得られたシンノリンアルデヒド **59** と oxindole **41** のアルドール縮合を行い、3-((4'-chlorocinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one **61** を高収率で得ることに成功した (Scheme 16)。

Scheme 16



続いて **61** のクロロ基を水酸基に変換すべく、DMSO 中にて加熱したところ、3-((4'-hydroxycinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one **62a** を定量的に得ることに成功した (Scheme 16)。**61** と **62a** の平面構造は各種NMRスペクトル (^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT, ^1H - ^1H COSY, HMBC, HMQC) 及び、HRMSIにより決定した。**61** と **62a** はいずれも単一成績体で得られたが、オレフィンの立体化学は未決定であった。得られた **62a** と天然の schizocommunin の ^1H , ^{13}C NMR を比較したところ、一致しないことが判明した。この結果、schizocommunin は **62a** の構造異性体である可能性が示唆された。

そこで、著者はより効率的な **59** の合成法の確立と、提唱された **36**、ならびにその幾何異性体を合成し、それらの構造の確定を目指し検討を開始した。(第二章)

以下、詳細に論ずる。

第一章

マイクロリアクターを利用した不安定な tetramethylzirconium の新規合成法の開発とその応用

第一節 Tetramethylzirconium の合成

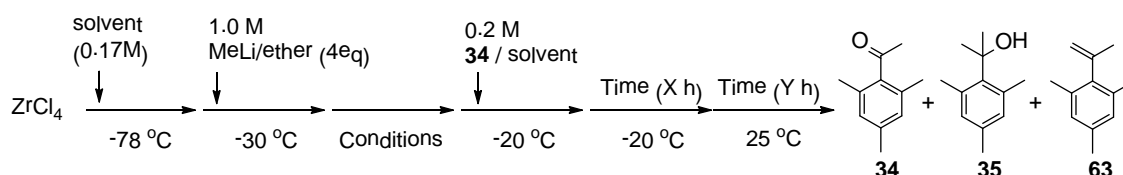
1) Tetramethylzirconium の定量方法について

Tetramethylzirconium **24** を直接定量する方法は現在までのところ報告されていないため、2,4,6-trimethylacetopenone **34** との反応により得られた 2-mesityl-2-propanol **35** の収率で **24** の生成量の評価をすることとした(Scheme 9)。序論第三節に記述したようにReetzらはMeMgIやMeLiと **34** の反応では 100%エノール化が進行し、原料 **34** を回収するのに対して、**24** との反応では収率 45%で目的のメチル体 **35** が得られると報告している(Scheme 9)^{14c, d}。著者は **34** を 1 当量のMeLiと反応させた後にMeODで反応を停止したところ、メチル体 **35** は得られず、**34** のアセチル基が 92%重水素化されることをNMR実験により証明した。以上のことから、**34** のメチル化はMeLiでは進行せず、**24** でのみ進行することが明らかとなった。

2) バッチ反応における tetramethylzirconium と 2,4,6-trimethylacetopenone の反応の最適条件の検討

バッチ反応におけるtetramethylzirconium **24** と 2,4,6-trimethylacetopenone **34** の反応の最適条件の検討を行うこととした。まず、Reetzらの条件に従い、**24** を調製し、続いて **34** と反応させた^{14c, d}。

Scheme 17

Table 2. Reaction of ZrCl₄ with MeLi followed by a reaction with **34** under batch reactions

Run	Reaction of ZrCl ₄ with MeLi		Reaction of 34 with 24			Yield (%) ^a		
	ZrCl ₄ /solvent	Conditions	34 /solvent	Reaction time		34	35	63
				X (h)	Y (h)			
1	ether	-30 °C, 2 h	ether	2	0	18	74	1
2	ether	-30 °C, 2 h	ether	12	0	12	80	0
3	ether	-30 °C, 2 h	ether	12	2	4	90	2
4	THF/Tol. (11/1)	-30 °C, 2 h	THF	12	2	91	0	0
5	ether/THF	-30 °C, 2 h	ether	12	2	93	0	1
6	ether	-30 °C, 2 h	THF	12	2	52	42	3
7	ether	-30 °C, 2 h	CPME	12	2	25	63	3
8	ether	-30 °C, 2 h	DMF	12	2	94	0	0
9	ether	-30 °C, 2 h	Tol.	12	2	1	86	7
10	THF/Tol. (11/1)	0 °C, 30 min.	THF	12	2	30	52	8

^a Determined by GC with phenanthrene as an internal standard.

Scheme 17 に示したように、ZrCl₄のether懸濁液に-30 °Cで 1.0 M MeLiのether溶液を滴下し、-30 °Cで 2 時間反応させた後に、**34** と反応(-20 °C, 2 h)させたところ、反応収率 74%でメチル体 **35** が

得られた(Table 2, Run 1)²⁶。反応時間を 12 hに延長したところ、**35** が収率 80%で得られた(Run 2)。更に、25 °Cで反応時間を 2 h延長したところ、**35** の収率が 90%まで改善した(Run 3)。

しかしながら、本条件ではZrCl₄ や副生するLiClなどがetherに対して難溶性であることからスラリー反応であるため、フロー反応には適していない。そこで、ZrCl₄を溶解後にMeLiと反応させることとした。文献合成ルート²⁷を参考に、THF/Toluene混合溶媒でZrCl₄を溶解後、Run3 の条件と同様にMeLiを加え、続いて **34** を滴下したところ、メチル化が全く進行しなかった(Run 4)。また、ZrCl₄のether懸濁液にTHFを-78 °Cで滴下して溶解させてから、MeLiを滴下して反応後、**34** を滴下したが、Run 4と同様にメチル化が進行しなかった(Run 5)。次に、**24** をRun 1-3 の条件で調製し、**34** のTHF溶液 (0.2 M)を滴下したところ、**35** の収率が 42%まで低下した(Run 6)。**34** のCPME(cyclopentylmethylether)溶液で**24**と反応させても、収率低下が見受けられた(Run 7)。**34** のDMF溶液では全く反応が進行しなかった(Run 8)。しかしながら、**34** のtoluene溶液では **35** が収率 86%で得られた(Run 9)。これらの結果から、THF、CPMEやDMFなどの配位能のある溶媒がジルコニウム種の反応を阻害していることが明らかとなった。

そこで、ZrCl₄ のTHF/Toluene混合溶液にMeLiを滴下後、0 °Cまで昇温して 30 min攪拌し、続いて -20 °Cで **34** と反応させたところ、目的のメチル体 **35** が収率 52%で得られることが判明した(Run 10)。THF溶液中でのジルコニウム種の反応速度がether溶液中よりも遅くなるため、反応温度を上げる必要があった。マイクロフローシステムではこのTHFを溶媒として使用することとした。

3) フロー反応における tetramethylzirconium の合成

本節 2)でバッチ反応における tetramethylzirconium **24** の THF 溶液中における最適反応条件を見出したことから、本節ではマイクロリアクターにおける **24** の合成について詳述する。

3-1) マイクロリアクターの装置について

フロー反応を行うべく、Figure 11 に示したマイクロミキサー(M0, M1)とマイクロリアクター(R-1)から構成される装置を組み立てた。内径 250 μm の T-shape マイクロミキサーはサンコー精機社より入手し、内径 500 μm (U-428 SUS-T)と 1000 μm (1/16 OTW)の T-shape マイクロミキサーと microtube reactor (SUS316 tube, inner diameter 1000 μm)は GL Sciences より入手した。いずれも材質はステンレスである。溶液はシリンジポンプ(Harvard Model 11)に、SGE 社の gas-tight シリンジを装着して送液した。反応温度はマイクロフローシステムをウォーターバスに浸けることにより制御した。

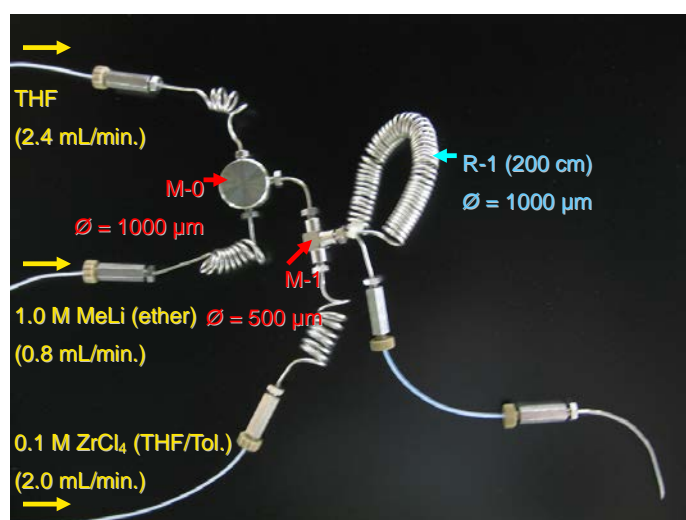
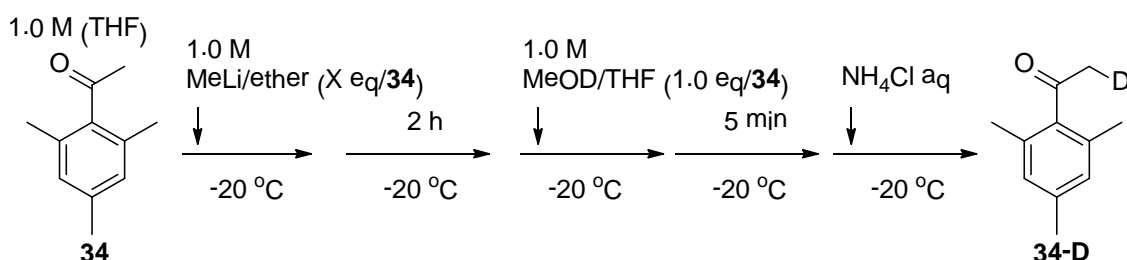
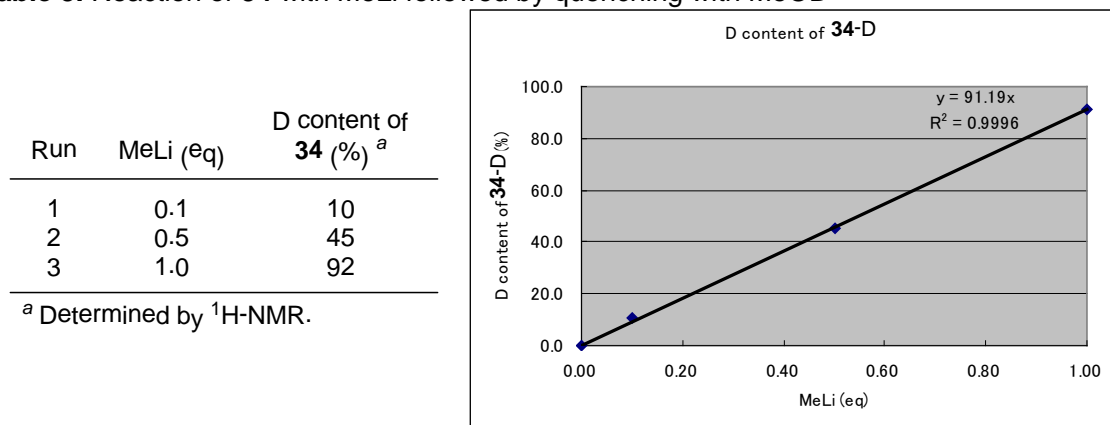


Figure 11. Picture of micro-flow system for the preparation of **24** by reaction of MeLi with ZrCl₄

3-2) 残存 MeLi の定量

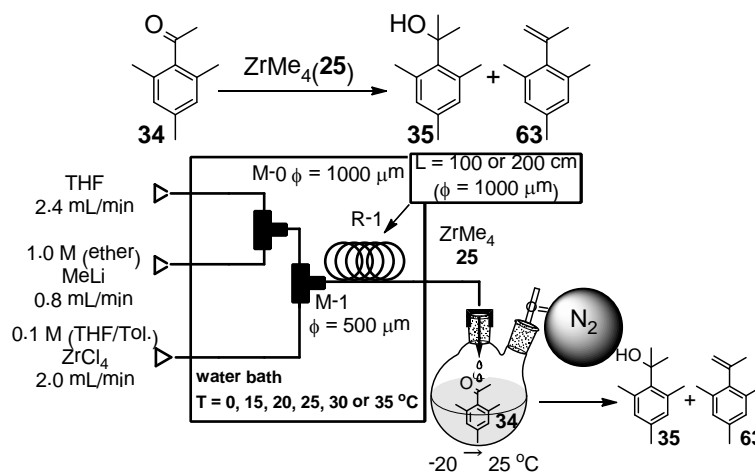
ZrCl₄とMeLiの反応において、未反応のMeLiが残存していれば、続く **34** との反応の際に一部エノール化が進行すると考えられる。そこで、まず **34** の重水素化検討を行った。**Scheme 18** のフローに示した通り、**34** とMeLiとの反応後、MeODで反応停止したところ、**34** のアセチル基の重水素化の進行度(NMRより算出)とMeLiの使用量との間に相関が確認された(**Table 3**)。マイクロフローシステムでの反応の進行度を確認するため、未反応の **34** の重水素化実験により、残存MeLiを確認することとした。

Scheme 18

Table 3. Reaction of **34** with MeLi followed by quenching with MeOD

3-3) フロー反応における tetramethylzirconium の最適反応条件検討

T-shaped micromixers (M-0 and M-1) と microtube reactor (R-1)から構成されるマイクロフローシステムを**Figure 12** に示した。

Figure 12. Micro-flow system for the preparation of **24** followed by a reaction with **34**

温度調整はT-shaped micromixerとmicrotube reactorを水浴に浸けて行った。マイクロフローシステム内で閉塞しないように、M-0 ($\phi = 1000 \mu\text{m}$)にて 1.0 M MeLiのether溶液 (flow rate: 0.8 mL min^{-1} , $0.8 \text{ mmol min}^{-1}$)をTHF (flow rate: 2.4 mL min^{-1}) で希釈した。希釈された 0.25 M MeLiのether/THF混合溶液と 0.1 M ZrCl_4 のTHF/toluene混合溶液(THF/toluene=11/1, flow rate: 2.0 mL min^{-1} , $0.2 \text{ mmol min}^{-1}$) をM-1 ($\phi = 500 \mu\text{m}$)にて混合した。得られた混合液はR-1 ($\phi = 1000 \mu\text{m}$, length = 200 cm, residence time = 18.1 sec)を通過し、**34** (0.2 M THF solution; 1.0 mL, 0.2 mmol)に N_2 雰囲気下、 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ で1分間滴下(5.2 mL, which contains 0.2 mmol of **24**)し、同温度で12時間反応させた後、更に $25 \text{ }^\circ\text{C}$ に昇温して2時間反応させた。反応液を $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した後に、 ZrCl_4 に対して1 eqのMeODを滴下して5分間反応させた。その後、 NH_4Cl 水溶液で反応を停止し、GC内標収率(内部標準物質: phenanthrene)にて、得られた生成物の収率を算出した。反応液から**34**を単離し、NMRにて重水素化率を算出した。様々な反応温度とR-1の滞留時間(流速を固定し、R-1の長さを調節)における反応結果をTable 4に示した。

Table 4. Reaction of ZrCl_4 with MeLi followed by a reaction with **34** using a micro-flow system

Run	R-1		Yield (%) ^a			D content of 34 (%) ^b
	Temp. ($^\circ\text{C}$)	Residence Time (s)	34	35	63	
1	0	18.1	88	1	0	81.8
2	15	18.1	80	11	4	43.9
3	20	18.1	37	49	6	10.5
4	25	18.1	35	59	5	0.4
5	35	18.1	41	44	7	0.8
6	25	9.1	49	40	6	16.0
7	30	9.1	36	53	7	6.9
8	35	9.1	36	55	6	0.5

^a Determined by GC with phenanthrene as an internal standard. ^b Determined by $^1\text{H-NMR}$.

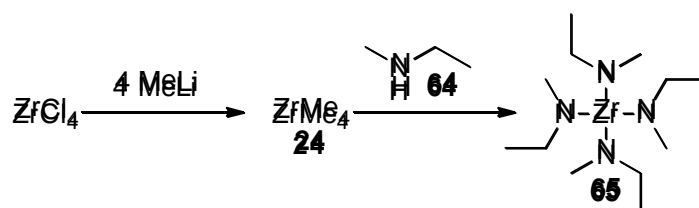
R-1の滞留時間が18.1秒(R-1: 200 cm)の時は反応温度 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ で最も**35**の収率が良好で、59%であった(Run 4)。反応温度が $25 \text{ }^\circ\text{C}$ より低い場合、残存MeLiが重水素化実験より観測されたことから、 ZrCl_4 とMeLiの反応が十分でないことが判明した(Runs 1-3)。反応温度 $35 \text{ }^\circ\text{C}$ では、目的物**35**の収率低下が観測された(Run 5)。一方、R-1の滞留時間が9.1秒(R-1: 100 cm)の場合、反応温度 $35 \text{ }^\circ\text{C}$ で最も収率が良く、55%であった(Run 8)。同様に $35 \text{ }^\circ\text{C}$ より低温度の場合、残存MeLiが観測された(Run 6-7)。反応温度を $40 \text{ }^\circ\text{C}$ で実施した際には、マイクロフローシステム内が閉塞した²⁸。Run 4, 8のいずれの条件でもMeLiが99.9%以上消費されていることから、これらのフロー条件は前述のバッチ条件(Table 2, Run 10)と同程度で**24**が生成していると考えられる。

これらの結果を踏まえ、次節以降でフロー反応における**24**の新反応を検討することとした。

第二節 マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium と *N*-methylethylamine の反応

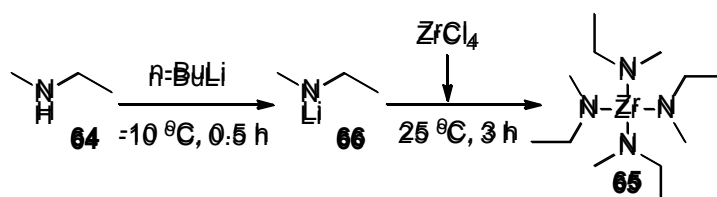
次にマイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium **24** と *N*-methylethylamine **64** の新反応により, tetrakis(*N*-methylethylamido)zirconium **65** を得る検討を行うこととした(Scheme 19)。

Scheme 19

1) Tetrakis(*N*-methylethylamido)zirconium について

ジルコニウム原子を含有する薄膜は光学特性、電気特性、触媒活性等の様々な特性を有しており、半導体電子部品のキャパシタやゲート絶縁膜、光学部品の光学ガラスとして広く用いられている²⁹。このジルコニア薄膜の製造法としては、火焰堆積法、スパッタリング法、イオンプレーティング法、塗布熱分解法やゾルゲル法等のMOD(Metal Organic Deposition)法、化学気相成長法等が挙げられるが、組成制御性、段差被膜性に優れること、量産化に適すること、ハイブリッド集積が可能であること等多くの長所を有しているため、ALD(Atomic Layer Deposition) 法を含む化学気相成長法が最適な製造プロセスである。Tetrakis(*N*-methylethylamido)zirconium **65** はこのプロセスにおいて使用されるプレカリーサーとして広く利用されている。**65** の一般的なバッチ合成法としては、lithium *N*-methylethylamido **66** のスラリー溶液に $ZrCl_4$ を投入する方法が報告されている(Scheme 20)³⁰。

Scheme 20



しかしながら、本合成法は $ZrCl_4$ を分割投入する際に温度コントロールをする必要があるため、実験室的にも工業的にも非常に作業性が煩雑であり、かつ危険であると言える。また逆滴下にしても、難溶解性のアルキルアミドリチウムを一定速度で均一に滴下することが困難である上に、工業的には反応槽が更に一つ増えるため、コスト面においても望ましくない。マイクロリアクターを利用してアミドリチウム **66** を経由せずに **24** と **64** を反応させて、**65** を合成できれば、安全かつ省スペースで生産できることが期待できる。

2) マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium と *N*-methylethylamine の反応

Figure 13に示した通り、マイクロリアクターにて **24** の溶液を調製後、得られた溶液と **64** のTHF溶液をM-2 ($\phi = 500 \mu m$)にて混合し、R-2 ($\phi = 1000 \mu m$, length = 200 cm, residence time = 12.4 sec)を通過させた。得られた溶液を窒素雰囲気下で1分間サンプリング(7.6 mL, which contains 0.2 mmol of **24**)し、溶媒を留去した。得られた残留物をグローブボックス内で C_6D_6 に懸濁させ、懸濁液をろ過した。得られたろ液のNMR内標分析(内部標準物質: mesitylene)により **65** の収率を算出した。反応結果をTable 5に示した。R-1における滞留時間が18.1秒の時、反応温度が $25^\circ C$ で最も収率が良く、70%であった(Run 1)。一方、R-1の滞留時間が9.1秒の際には $35^\circ C$ で更に高収率で**65**が得られた(Run 6, 76%)。バッチ反応における **24** の合成と反応にはより低温である必要がある(Runs 7 and 8)が、このマ

マイクロフローシステムでは、高い温度で収率良く **65** が得られた。このように、マイクロフローにおける **24** と **64** による新反応により、**65** を収率 76% で得ることに成功した。これらの結果と反応系中には MeLi が残存していない (Table 4, Runs 4 and 8) ことから、tetramethylzirconium **24** の反応収率は 76% 以上であることが示唆された。

Figure 13. Micro-flow system for the reaction of **24** with **64**

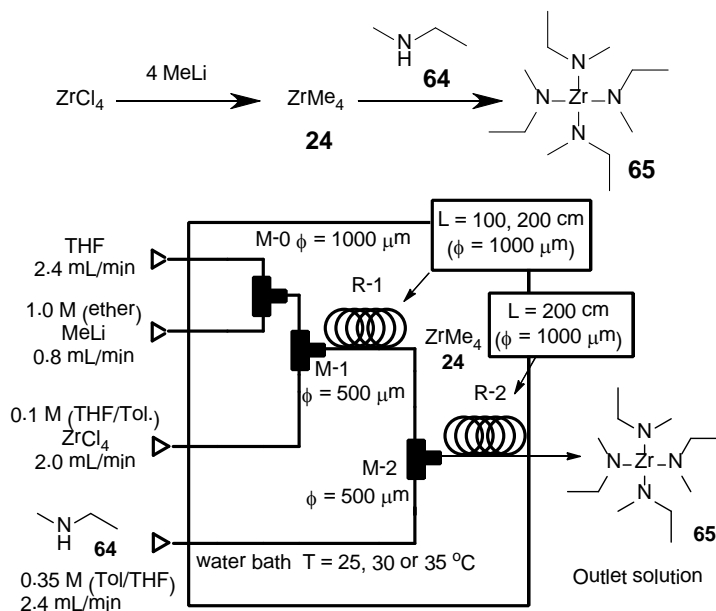


Table 5. Reaction of **24** with **64** using a micro-flow system

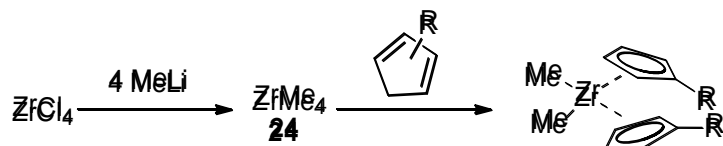
Run	Residence Time in R-1 (sec.)	Temp (°C)	Yield (%) ^a
1	18.1	25	70
2	18.1	30	57
3	18.1	35	61
4	9.1	25	53
5	9.1	30	68
6	9.1	35	76
7	batch reaction ^b	-78 ^c	66
8	batch reaction ^b	25 ^c	54

^aDetermined by ¹H NMR with mesitylene as an internal standard. ^b**24** was prepared under the same conditions as Table 2, Run 3. ^cTemperature of the reaction of **24** with **64**.

第三節 マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium と cyclopentadiene 誘導体の反応

次に、tetramethylzirconium **24** の新規反応として、cyclopentadiene 誘導体との反応によりメタロセン触媒として知られている bis-cyclopentadienylzirconium dimethyl 誘導体の合成を検討した (Scheme 21)。

Scheme 21

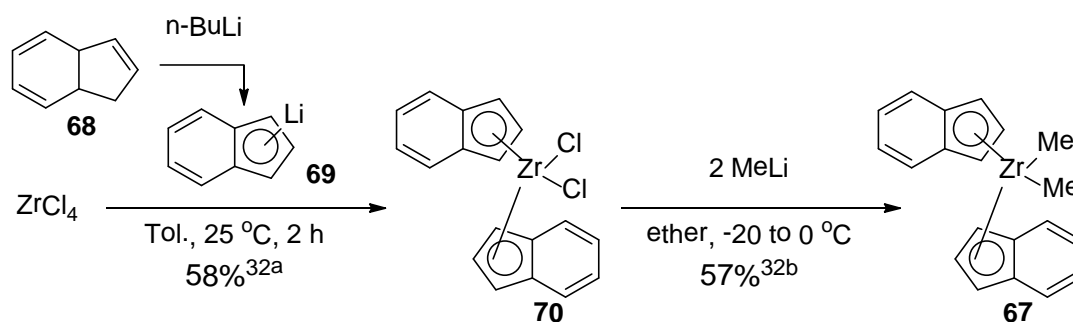


1) Bis-cyclopentadienylzirconium dimethyl 誘導体について

1980年にKaminskyらによって二塩化ジルコノセンとメチルアルミノキサン(MAO)からなる均一系触媒(メタロセン触媒)がエチレン重合において極めて高い活性を示すことが見出され、これまでにない均一な活性種からなる高活性かつ高性能な触媒が開発されたとして大きな注目を浴びてきた。このメタロセン触媒を用いる際の大きな障害は助触媒として用いられる高価なMAOの使用量が莫大であり、Al/遷移金属モル比として1000~2000が必要とされることであった。MAOの役割の解明が進み、触媒の活性種が金属カチオンであることが様々な観点から立証された結果、助触媒MAOの代替品の開発がなされてきた。その一つとして、ジルコノセンのジメチル錯体を合成し、 AlR_3 およびルイス酸(MgCl_2 , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ など)、若しくはイオンペア化合物($[\text{PhMe}_2\text{-NH}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$, $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$)と組み合わせると助触媒の使用量はジルコノセンと等モルでよく、重合活性や得られるシンジオタクチックポリプロピレンの立体規則性がMAOと同等程度にまで達した³¹。

2) バッチ反応における bis-cyclopentadienylzirconium dimethyl 誘導体の合成法

Scheme 22



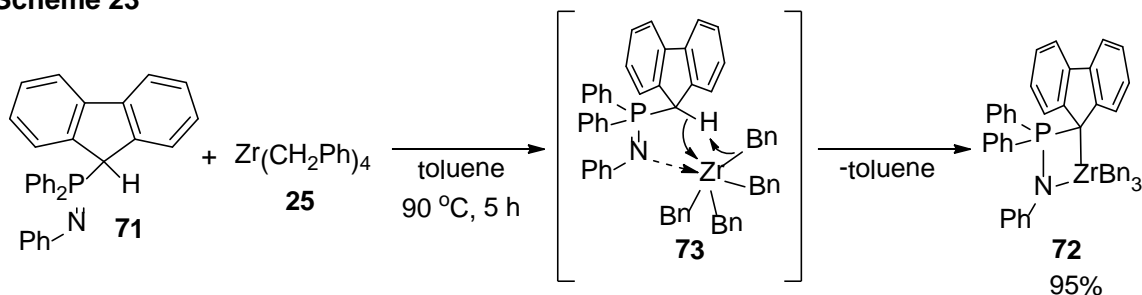
Scheme 22 に従来のバッチ反応器におけるbis-indenylzirconium dimethyl **67** の合成を示した。ジメチルジルコノセン **67** は ZrCl_4 と予め調製したインデニルLi体 **69** を反応させて、二塩化ジルコノセン **70** を合成し^{32a}、続くメチルリチウムとの反応^{32b}により合成される。この二工程を経る合成方法³²は、全収率の低下を招くことから、必ずしも良い合成法であるとは言えない。

またResconiらはindene **68** と2倍量のMeLiを反応させ、続く ZrCl_4 のペンタンスラリー溶液と反応させることにより、収率87%でbis-indenylzirconium dimethyl **67** を合成することに成功した³³。本反応条件は高収率でジメチル錯体を得る良い合成法であるが、 ZrCl_4 のペンタンスラリー溶液をMeLiと π -リガンドの溶液に低温下で温度コントロールしながら滴下しなくてはならないため、工業的に課題が残る。

3) Tetramethylzirconium と cyclopentadiene 誘導体の反応について

テトラアルキルジルコニウムとシクロペタジエン誘導体との反応例は非常に少なく、特に **24** とシクロペタジエン誘導体の反応例は現在までのところ、報告されていない。Bourissouらは、 $Zr(CH_2Ph)_4$ **25** と官能基化されたシクロペンタジエン誘導体 **71** との反応による α オレフィンの重合触媒 **72** の合成を報告している(Scheme 23)³⁴。

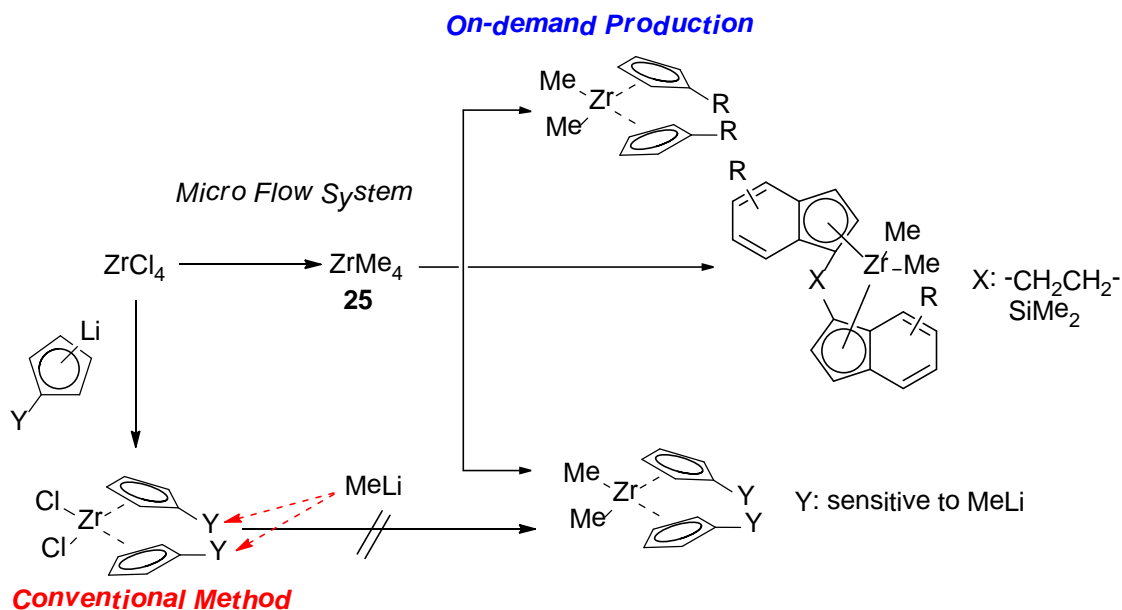
Scheme 23



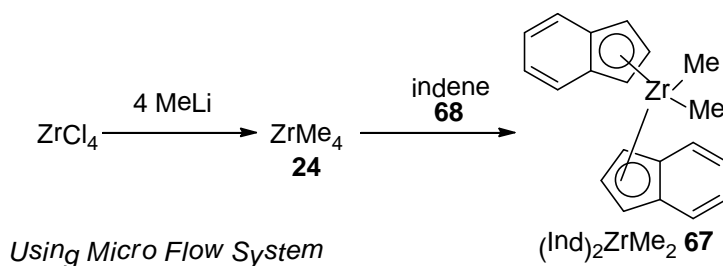
本反応は **71** のホスファゼン基の窒素が **25** の Zr に配位し、**73** を形成することにより、ベンジルの塩基性とフルオレンの水素の酸性度が向上し、トルエンの脱離を伴った分子内 C-H activation が進行したと考察されている。しかしながら、本反応はシクロペンタジエン誘導体に官能基を有する必要があるため、その汎用性は制限される。

マイクロフローシステムで **24** と cyclopentadiene 誘導体の反応により bis-cyclopentadienylzirconium dimethyl 誘導体を合成することができれば、安全に操作できることは勿論のこと、様々な cyclopentadiene 誘導体を切り替えることによって、メタロセンジメチル錯体のオンデマンド生産が可能になると期待される。また、MeLi や MeMgBr のような Me 化剤と副反応を起こす官能基を持つ bis-cyclopentadienylzirconium dichloride 誘導体のジメチル化反応は従来のバッチ法では困難であるが、**24** と cyclopentadiene 誘導体の反応により、そのような官能基を持つジメチル体が合成できると期待される(Figure 14)。

Figure 14. On-demand Production of Zr Containing Materials using Micro-Flow System



Scheme 24



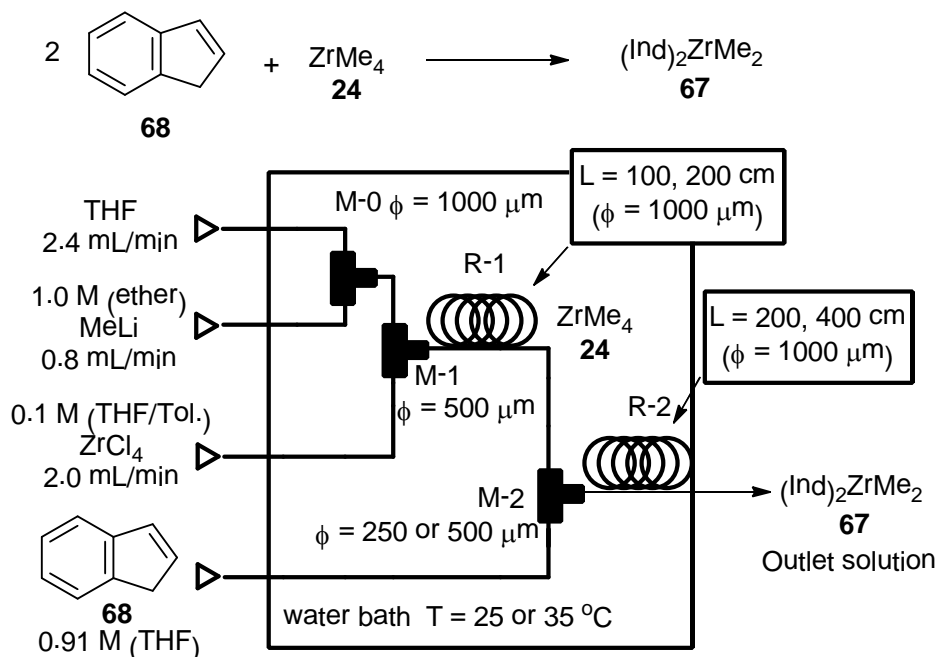
そこで、マイクロリアクターによる **24** と indene **68** の新反応の検討を開始した(Scheme 24)。

4) マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium と cyclopentadiene derivatives の反応

4-1) マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium と indene の反応

Tetramethylzirconium **24** と indene **68** (0.91 M in THF solution)の反応をFigure 15 に示したようなマイクロリアクターシステムにて検討した。

Figure 15. Micro-flow system for the reaction of **24** with **68**



フローシステムにて調製したZrMe₄ **24** と indene **68** (flow rate of 0.91 M indene: 0.44 – 1.10 mL min⁻¹, 0.4 -1.0 mmol min⁻¹)をM-2 ($\phi = 250$ or $500 \mu\text{m}$)にて混合し、R-2 ($\phi = 1000 \mu\text{m}$, length = 200 or 400 cm, residence time = 15.0 – 29.9 sec)を通過させた。得られた溶液を窒素雰囲気下で1分間サンプリング(0.2 mmol相当の **24**)した後、溶媒を留去した。得られた残留物をグローブボックス内でC₆D₆に懸濁させ、懸濁液をろ過した。得られたろ液のNMR内標分析(内部標準物質: mesitylene)により**67**の収率を算出した。実験結果をTable 6に示した。Table 4, Run 8の条件で調製した**24**の反応液と2当量(flow rate of 0.91 M indene: 0.44 mL min⁻¹, 0.4 mmol min⁻¹)の**68**をM-2 ($\phi = 500 \mu\text{m}$)にて混合し、R-2 ($\phi = 1000 \mu\text{m}$, length = 200 cm, residence time = 16.7 sec)を通過させたところ、収率22%で目的のbis-indenylzirconium dimethyl **67**を得ることに成功した(Table 6, Run 1)。本反応は**24**と**68**により**67**を得る新反応である。**68**は¹Hと¹³C NMR dataにより確認した³³。次に**68**の送液量の最適化を行った。**68**を**24**に対して3当量(flow rate of 0.91 M indene: 0.66 mL min⁻¹, 0.6 mmol min⁻¹)送液した場合には、収率33%で**67**を、更には5当量(flow rate of 0.91 M indene: 1.10 mL min⁻¹,

1.0 mmol min⁻¹)送液した場合には、**67** の収率が 55%まで上昇した(Runs 2 and 3)。更なる反応効率の向上を目指し、M-2 の内径を 250 μm、R-2 の長さを 400 cm (residence time: 29.9 sec)に変更したが、収率は改善しなかった(Run 4)。しかしながら、反応温度 25 °Cで **24** を調製する条件(Table 4, Run 4; R-1: $\phi = 1000 \mu\text{m}$, length = 200 cm, residence time = 18.1 sec)で **68** と反応させたところ、収率 61%で目的のジルコセン **67** が得られた(Run 5)。一方、Run 5と同じ条件で得られた **24** を 5 当量の **68** (0.91 M indene/THF solution)に滴下し、バッチ反応にて 25 °Cで 1 時間反応させたところ、収率 18%で目的のジルコセン **67** が得られた(Run 6)。更に、バッチ条件(Table 2, Run 1-3)で調製した **24** と **68** を反応させたところ、1%の **67** を得るにとどまった(Run 7)。これらの結果から、**24** と **68** の反応はバッチ反応よりもマイクロフローシステムのほうがより効果的に進行することが明らかとなった。

Table 6. Reaction of **24** with **68** using a micro-flow system.

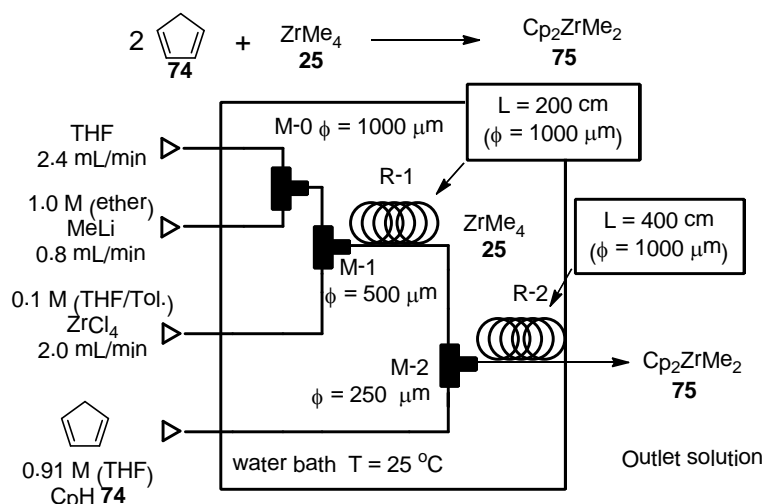
Run	Residence Time (sec.)		indene 68 (eq)	Temp. (°C)	Inner diameter of M-2 (μm)	Yield (%) ^a
	R-1	R-2				
1	9.1	16.7	2	35	500	22
2	9.1	16.1	3	35	500	33
3	9.1	15.0	5	35	500	55
4	9.1	29.9	5	35	250	56
5	18.1	29.9	5	25	250	61
6	18.1	batch ^b	5	25	-	18
7	batch reaction ^c		5	25 ^c	-	1

^a Determined by ¹H NMR with mesitylene as an internal standard. ^b Reaction time was 1 h. ^c **24** was prepared under the same conditions as Table 2, Run 3 and then an ether solution of **68** was added to **24**. The reaction was continued for 1 h at 25 °C.

4-2) マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium と cyclopentadiene の反応

更に、cyclopentadiene **74** (flow rate of 0.91 M of **74**: 1.10 mL min⁻¹, 1.0 mmol min⁻¹)と **24** (Table 4, Run 4 の条件)をマイクロフローシステムで反応(M-2: $\phi = 250 \mu\text{m}$, R-2: $\phi = 1000 \mu\text{m}$, length = 400 cm, residence time = 29.9 sec)させたところ、単離収率 66%で目的のbis-cyclopentadienylzirconium dimethyl **75** を得ることに成功した(Figure 16)。今後は更に基質一般性を検討する予定である。

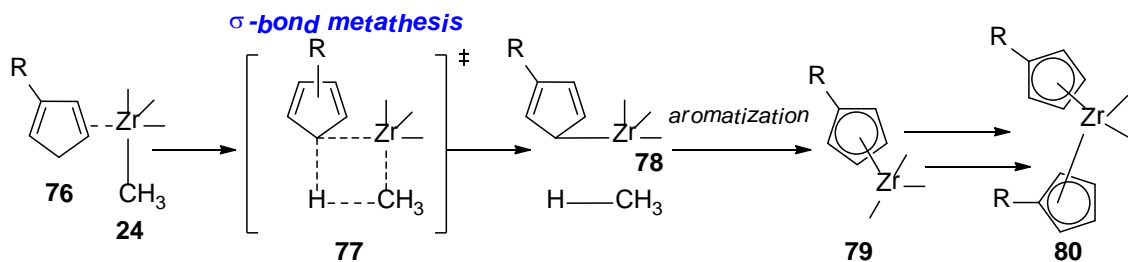
Figure 16. Micro-flow system for the reaction of **24** with **74**



5) ZrMe₄とシクロペンタジエン誘導体の反応における反応機構について

BassetらはZrMe₄ **24**とアルミナ表面上の水酸基との反応において、 σ -bond metathesisによるメタンの脱離とZr-O結合の形成を提唱している³⁵。現在までのところ、ZrMe₄ **24**とシクロペンタジエン誘導体 **76**の反応における反応機構を証明するデータは得られていないが、**Figure 17**に示したように σ -bond metathesisを経由しているものと推察している。すなわち、**24**と**76**との反応により**77**を経由し、メタン分子の脱離を伴い、 σ 結合した**78**が得られ、続いて芳香族化することによりジメチルジルコノセン**80**へと導かれると考えている。今後、計算化学等により、これらの反応機構を解明する予定である。

Figure 17. Possible Mechanism for the Reaction of **24** with Cyclopentadiene Derivatives **76**



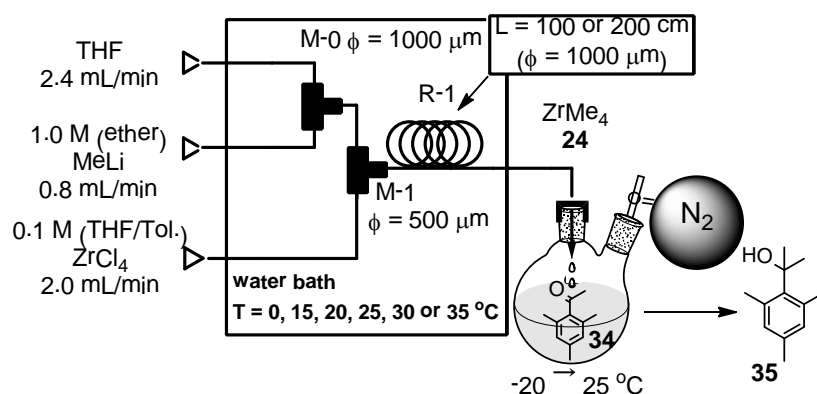
小括

第一章に記述した研究成果は、以下の二点に要約できる。

1) マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium の合成 (第一節)

定量の難しい tetramethylzirconium **24** の合成において、2,4,6-trimethylacetopone **34** との反応による間接的な分析法により、その最適反応条件を見出すことに成功した。更にはマイクロフローシステムを利用して **24** を調製することにも成功した(Figure 18)。

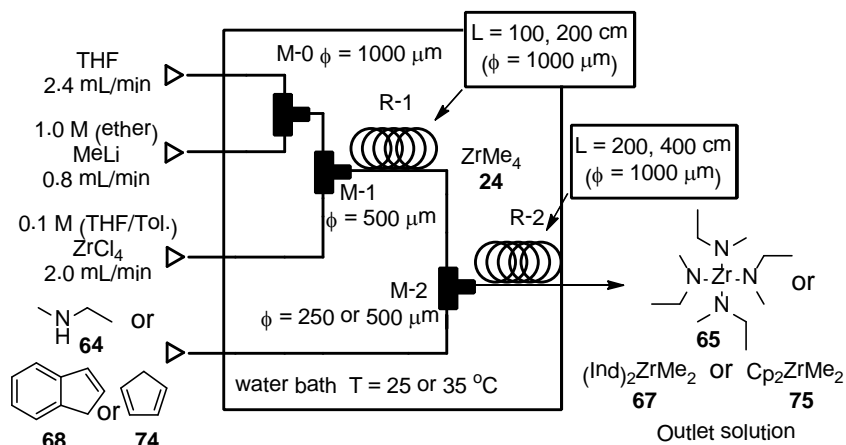
Figure 18. Micro-flow system for the preparation of **24** followed by a reaction with **34**



2) マイクロリアクターを利用した tetramethylzirconium の新反応 (第二、三節)

マイクロフローシステムで合成した **24** と *N*-methylethylamine **64** との新反応により、薄膜形成用プレカーサーとして使用される tetrakis(*N*-methylethylamido)zirconium **65** の合成に成功した。また **24** と indene **68** や cyclopentadiene **74** との新反応により、メタロセン触媒のプレカーサーである bis-cyclopentadienylzirconium dimethyl 誘導体 **67**, **75** の合成に成功した(Figure 19)。

Figure 19. Micro-flow system for the reaction of **24** with **64**, **68** or **74**



このマイクロフローシステムを利用した tetramethylzirconium **24** の合成並びに反応の確立により、今後は、on-demand production にも期待ができる。

第二章

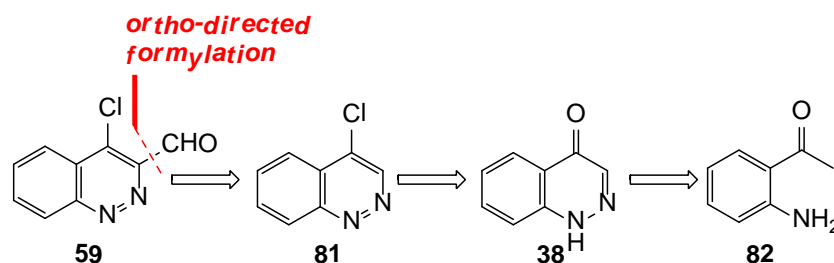
Schizocommunin の全合成とその構造訂正

第一節 効率的な 4-chlorocinnoline-3-carboxaldehyde の合成法の開発

1) 4-Chlorocinnoline-3-carboxaldehyde の逆合成解析

Cinnoline-3-carboxaldehyde **59** の逆合成解析を **Figure 20** に示した。序章第五節の通り、4-hydroxycinnoline-3-carboxaldehyde **54** が低収率かつ不安定であることと、シンノリンの 4 位において、水酸基とクロロ基が相互変換可能^{20, 25}であることから、4-chlorocinnoline **81**²⁰の ortho-directed formylationにより **59** を構築することとした。

Figure 20. Retrosynthetic Analysis of Cinnoline-3-carboxaldehyde (**59**)



2) 4-Chlorocinnoline-3-carboxaldehyde の合成

o-Aminoacetophenone **82** を出発原料とし、文献既知の合成ルート²⁰に従い合成した 4-chlorocinnoline **81** の ortho-directed formylation を検討した。最初に、**81** のリチオ化を検討した (**Scheme 25**, **Table 7**)。

Scheme 25

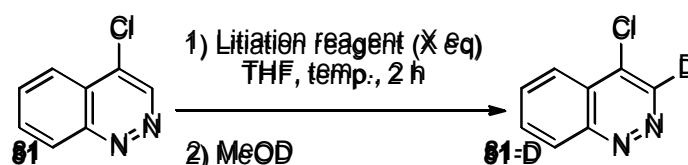


Table 7. Ortho-Directed Lithiation of 4-Chlorocinnoline **81**

Run	Li-reagent	(X eq)	Temp: ($^{\circ}\text{C}$)	Yield (%) ^a
1	BuLi	1.2	-78	0
2	LDMAE	3.6	-78	1
3	LDA	1.2	-78	6
4	LDA	2.4	-78	4
5	LDA	2.4	0	11
6	LTMP	1.2	-78	14
7	LTMP	2.4	-78	89
8	LTMP	2.4	0	decomp.

^a Deuterium content was determined by ¹H-NMR.

様々なリチオ化剤と **81** を反応させ、MeOD で反応を停止し、NMR にて **81** の 3 位の重水素化率を

算出した。n-BuLi または lithium dimethylamino ethoxide (LDMAE) をリチオ化剤として用いたところ、反応が進行しなかった (Table 7, Run 1-2)。次に、LDA による検討を行ったところ、リチオ化が進行したものの、満足な結果は得られなかった (Run 3-5; 4 ~ 11%)。続いて、1.2 当量の lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LTMP) を用いたところ、14% のリチオ化が観測された (Run 6)。更に LTMP を 2.4 当量に増加したところ、**81** の 3 位が 89% リチオ化されることが明らかとなった (Run 7)。

Scheme 26

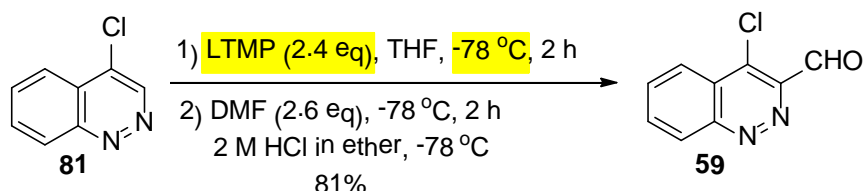
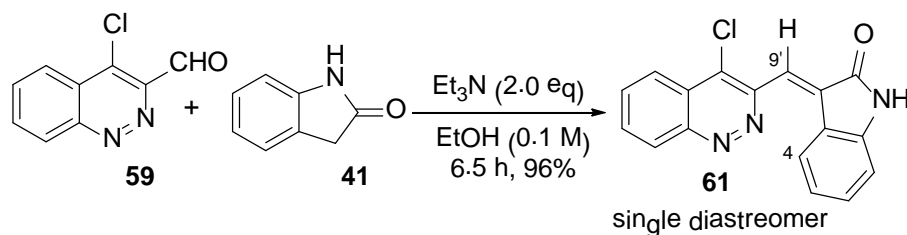


Table 7, Run 7 の条件にて **81** をリチオ化し、続いて DMF を滴下し、-10 °C にて 1.0 M 塩酸水溶液で反応を停止したところ、収率 51% で目的の 4-chlorocinnoline-3-carboxaldehyde **59** を得ることに成功した。しかしながら、この条件では再現性が得られなかったこと及び、回収率が低いことから、反応停止剤を 2.0 M HCl/ether 溶液に変更し、-78 °C にて反応を停止したところ、収率 81% で **59** を得ることに成功した (Scheme 26)。反応停止を低温条件で行うことにより、再現性良く、高収率で **59** を得た。

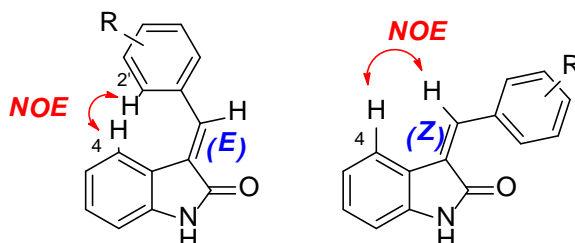
第二節 (*E*)-3-((4'-Chlorocinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one の合成

次に、aldol 縮合体 **61** のオレフィン立体化学の決定を検討することとした。当研究室の木村が開発した合成法に従い、2 当量の triethylamine 存在下、得られた **59** と oxindole **41** を反応させ、3-((4'-chlorocinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one **61** を single diastereomer (96% yield)で得た (Scheme 27)。

Scheme 27



一般に、アリリデンオキシインドールのオレフィンの立体化学はNOE実験により決定されている³⁶。Figure 21 に示すように、*E*体の場合は 2'-H or 6'-Hとオキシインドールの 4-Hとの間に、また*Z*体の場合はビニルプロトンとオキシインドールの 4-Hとの間にそれぞれNOE相関が観測されると報告されている。しかしながら、クロロ体 **61** の場合、有効なNOE相関が得られなかったため、X線結晶構造解析にて **61** のオレフィンの幾何異性を決定することとした。

Figure 21. Determination of Configuration of *E* and *Z* Forms of 3-Arylmethylene indoline-2-ones

クロロ体 **61** の結晶化を種々試みたが、X線結晶構造解析可能な単結晶は得られなかった。そこで、**61** を誘導化することとした。**61** を無水酢酸中にて加熱し、アセチル体 **83** を得た (Scheme 28)。 **83** の脱保護を試みたところ、**61** が定量的に得られることも確認した。酢酸エチルにて **83** の再結晶を試みたところ、黄色単結晶 (Mp 206 °C) を得ることに成功した。X線結晶構造解析の結果、**83** は *E* 体 (*E*-**83**) であることが判明した (Figure 22)。

Scheme 28

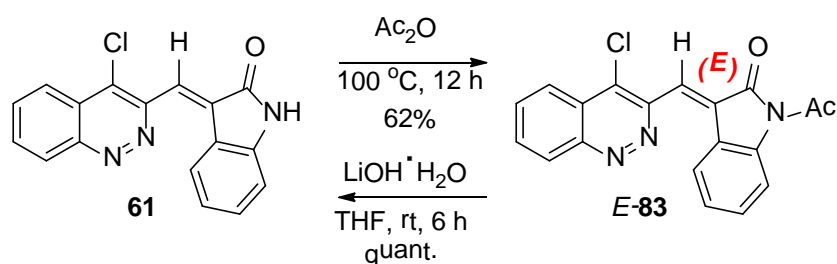
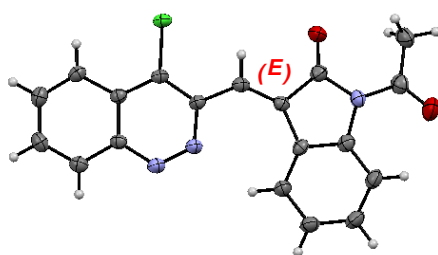
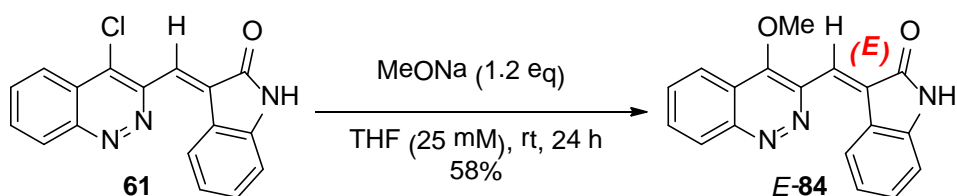
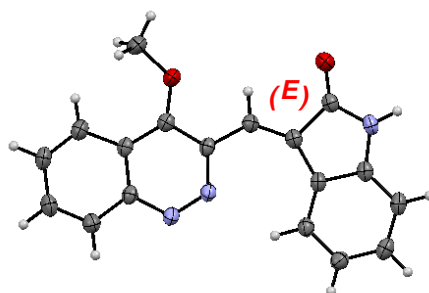


Figure 22. X-ray Crystallographic Analysis of *E*-83

更に、**61** のクロロ基をメキシ基に変換し、**84** を single diastereomer で得た(Scheme 29)。アセトニトリルにて **84** の結晶化を試みたところ、橙色単結晶(Mp >300 °C)を得ることに成功した。X線結晶構造解析の結果、**84** も *E* 体(*E*-**84**)であることが判明した(Figure 22)。以上の誘導化実験の結果より、現在のところ、**61** は *E* 体(*E*-**61**)であると推測している。

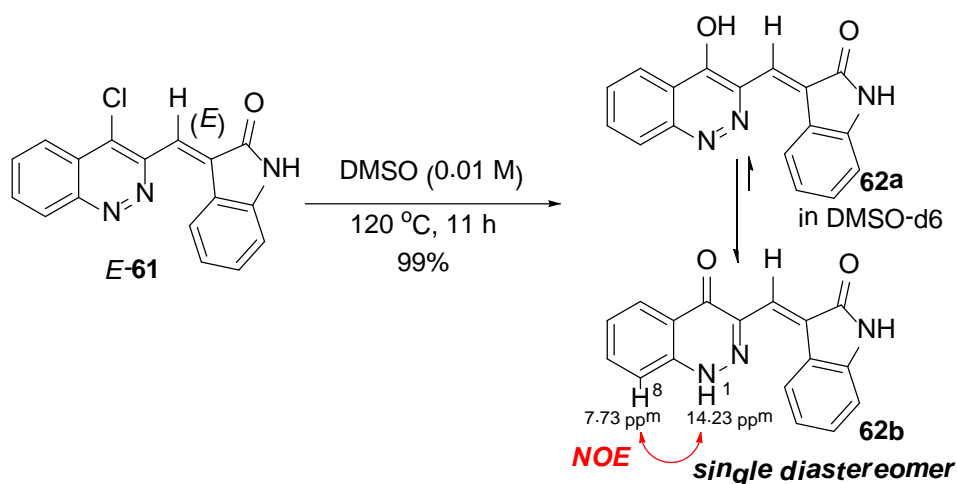
Scheme 29

Figure 23. X-ray Crystallographic Analysis of *E*-84

第三節 (E)-3-((2'-Oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1H)-one の合成

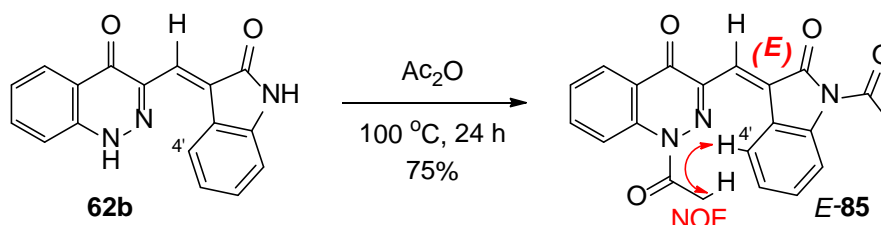
次に **62a** の構造決定をするべく、種々検討することとした。当研究室木村が検討した反応条件に従い、クロロ体 **E-61** を DMSO 溶媒中、120 °C に加熱して **62a** へと変換した(Scheme 30)。

Scheme 30



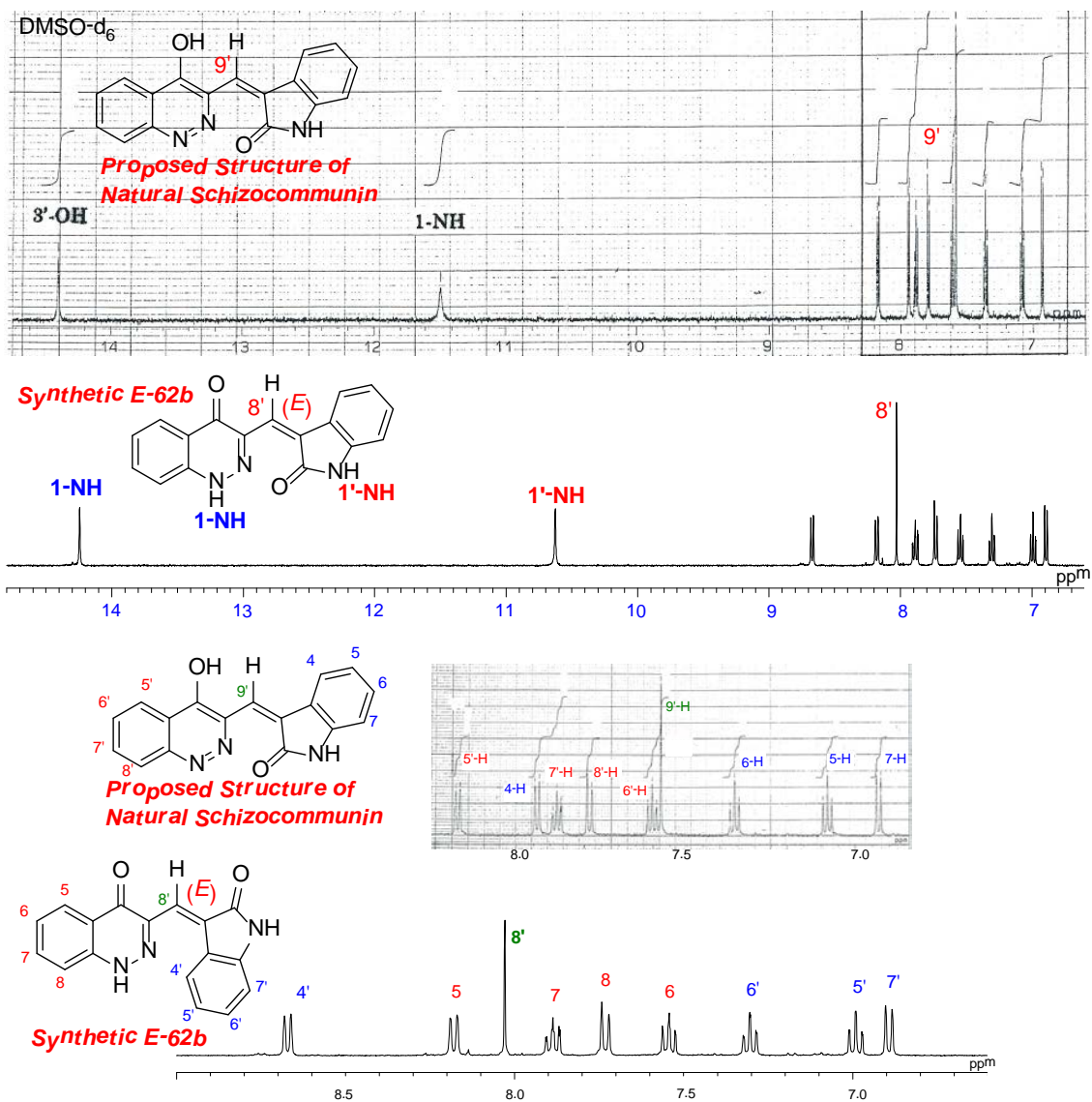
化合物 **62a** は DMSO-d6 中ではケト型の構造 3-((2'-oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1H)-one **62b** を有していることが、差NOE実験にて確認された。即ち、シンノリン環上の 8-H (7.73 ppm) と 1-NH (14.23 ppm) との間に NOE 相関が認められた。本実験結果は Holzer らが観測した 4-hydroxycinnoline **37** は DMSO 中で 4-cinnolinone **38** に平衡が傾く(Scheme 10)²⁰ という実験事実にも合致している。尚、本化合物 **62b** も single diastereomer であった。次に、**62b** のオレフィンの立体化学を決定すべく、ジアセチル化して、ビスアセチル体 **85** を得た(Scheme 31)。ビスアセチル体 **85** の NOE 実験を行った結果、ビニルプロトン(8'-H)とオキシインドールの 4'-H との間の NOE 相関は確認できなかった一方、シンノリン環上のアセチル基のメチルプロトンとオキシインドール環上の 4'-H との間に NOE 相関が認められた。この結果より、ビスアセチル体 **85** は E 体(**E-85**)であることが判明した³⁷。

Scheme 31



62b のビニルプロトンとオキシインドール環上の 4'-H との間には NOE 相関が観測されなかったことや、上記誘導化実験により得られた結果を考慮に入れたところ、**62b** も E 体(**E-62b**)であると推測している。

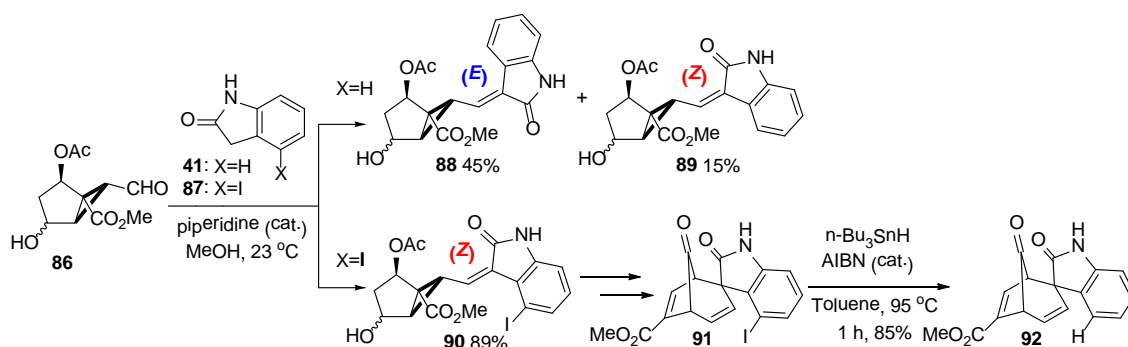
得られた **E-62b** と天然の schizocommunin の ¹H-NMR チャート³⁸ を比較したところ、Figure 24 に示すように、一致しないため、幾何異性体 **Z-62b** を合成して、スペクトルデータを比較することとした。

Figure 24. ^1H NMR Spectrum of Natural Schizocommunin³⁸ and *E-62b* (synthetic) $(^1\text{H}$ NMR: 600 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C)

第四節 (Z)-3-((2'-oxindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1H)-one の合成研究

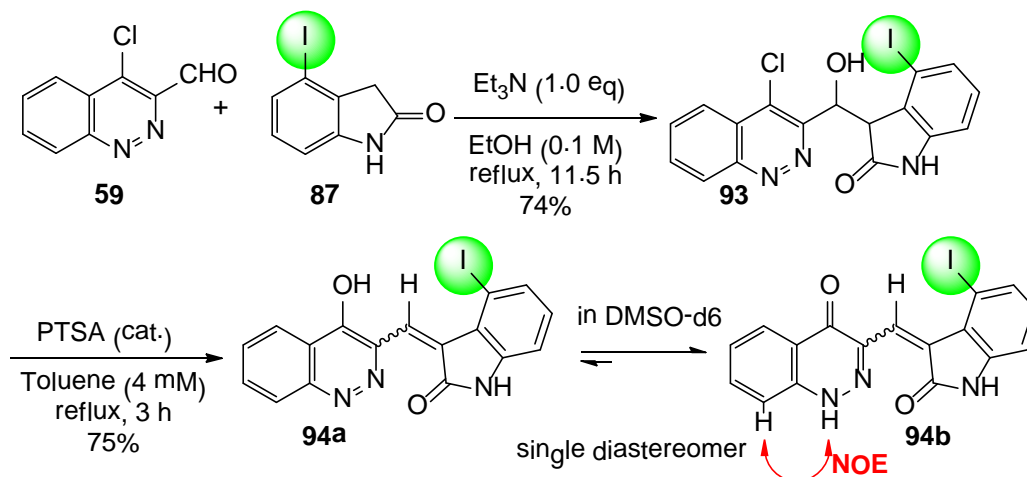
1) 4-Iodoxyndole を利用した Z 選択的アルドール縮合の検討

次にZ-62bの合成を試みることにした。福山らはoxindoleの4位に嵩高いヨウ素を導入することにより、続くアルドール縮合において、Z体が優先的に得られることを報告している(Scheme 32)³⁹。

Scheme 32³⁹

そこで、著者もこの 4-iodoxyndole **87**³⁹を用いて、反応を検討することとした。シンノリンアルデヒド **59** と **87** をtriethylamine存在下で反応させたところ、アルドール付加体 **93** が得られた。これを更に脱水条件に付したところ、クロロ基が水酸基に置き換わった **94a**がsingle diastereomerで得られた。尚、この化合物も、DMSO-d6 中ではケト型構造 **94b**を有していることが差NOE実験より確認された(Scheme 33)。

Scheme 33



94b のオレフィンの立体化学を決定すべく、ビスアセチル体 **95** へと誘導化し、酢酸エチルにて結晶化を試みたところ、黄色単結晶(Mp 205-207 °C)を得ることに成功した(Scheme 34)。得られた結晶の X 線結晶構造解析を行った結果、**95** は目的とする Z 体(Z-95)であることが判明した。また、Z-95 は結晶状態においても、ケト構造を有していることが X 線結晶構造解析により明らかとなった(Figure 25)。

Scheme 34

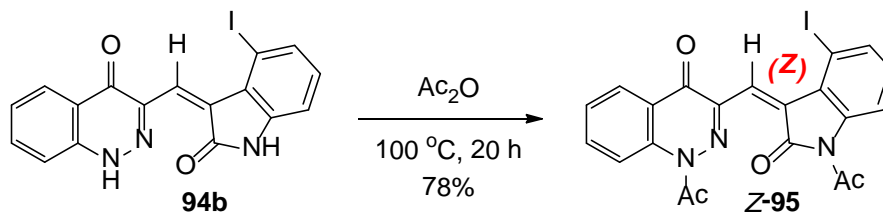
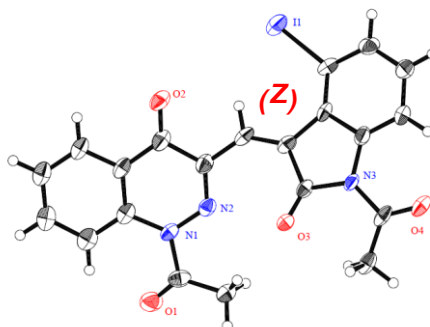
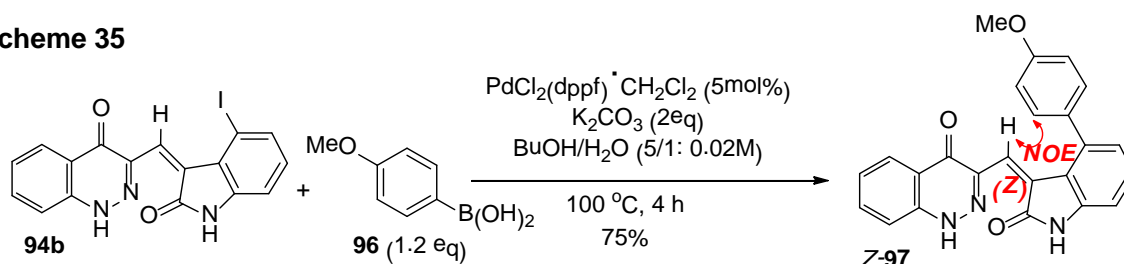


Figure 25. X-ray Crystallographic Analysis of Z-95



また、**94b** と *p*-メキシフェニルボロン酸 **96** との鈴木宮浦カップリング反応により、カップリング体 **97** が収率 75% で得られた (Scheme 35)。メキシベンゼン環状の 2''-H とビニルプロトンに NOE 相関が観測されたことから、**97** も Z 体 (Z-97) であることが明らかとなった。

Scheme 35

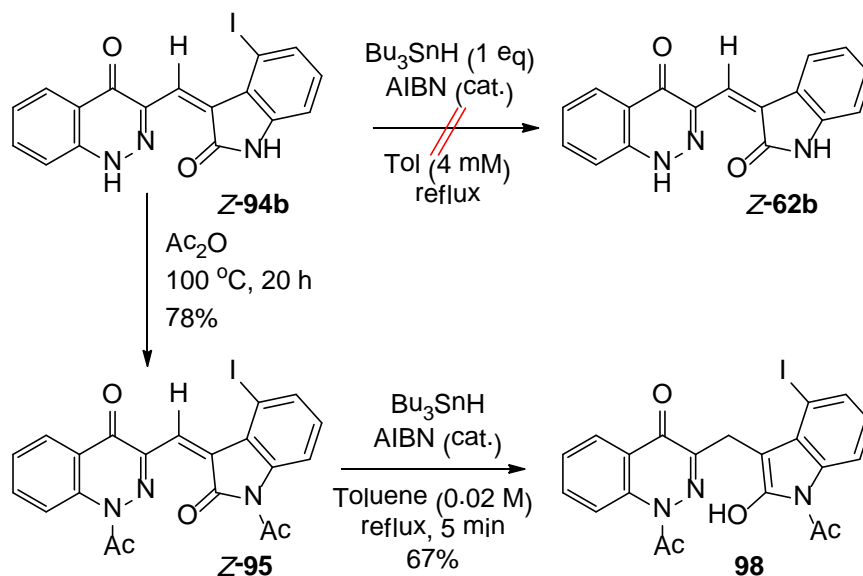


以上、**94b** の誘導体 Z-95 の X 線結晶構造解析や Z-97 の NOE 実験の結果から、**94b** も Z 体 (Z-94b) であると推定した。

2) Z-94b の脱ヨウ素化の検討

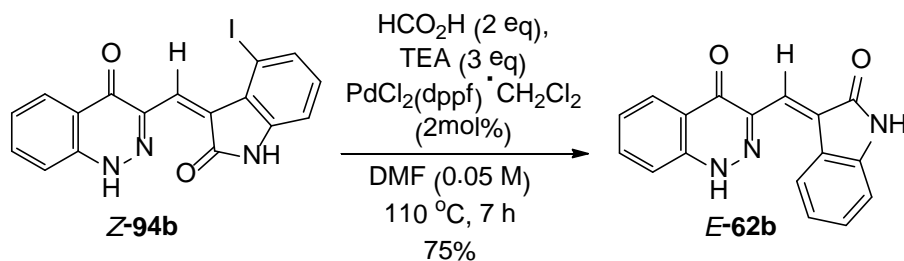
次にヨード体 Z-94b の脱ヨウ素化を検討した。n-Bu₃SnHI によるラジカル還元条件では反応が進行しなかったため、ビスアセチル体 Z-95 で同様の条件に付したところ、オレフィンが優先的に還元されたエノール体 **98** が収率 67% で得られた (Scheme 36)。

Scheme 36



次に、Z-94bを $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 存在下、 HCO_2H /triethylamineによる還元的脱ヨウ素条件⁴⁰に付したところ、脱ヨウ素化は進行したものの、目的のZ-62bは得られず、予想とは反して、E-62bが収率75%で得られた(Scheme 37)。

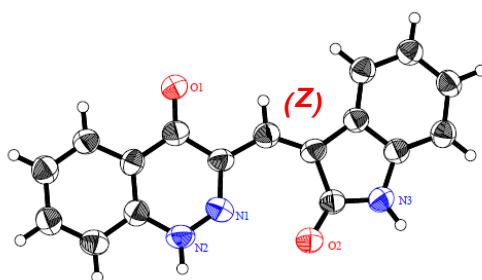
Scheme 37



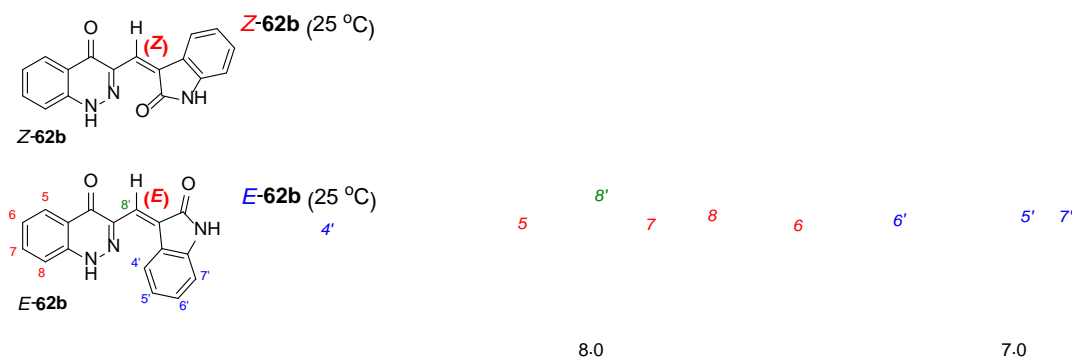
現在までのところ、Z-94bの脱ヨウ素化反応では、Z-62bが得られていない。

第五節 3-((2'-Oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one の結晶化検討

E-62b の単結晶を得る目的で、65 °C の *E*-62b の飽和アセトニトリル溶液を-15 °C に冷却し、3 か月間保存したところ、ごく少量の微細な赤色単結晶(5 × 50 × 50 μm)が得られた。リガク社の VariMax with RAPID system にて得られた単結晶の X 線結晶構造解析を行った結果、その幾何異性は予想とは反して、*Z* 体(*Z*-62b)であることが判明した。*Z*-62b は結晶状態においても、ケト構造を有していることが X 線結晶構造解析により明らかとなった(Figure 26)。

Figure 26. X-ray crystallographic analysis of *Z*-62b

得られた結晶*Z*-62bはごく少量であったため、鮮明なNMRチャートは得られなかったが、*E*-62bの¹H NMRチャートと比較したところ、各々異なる化合物であることが示唆された(Figure 27)。

Figure 27. Partial ¹H NMR Spectrum of *Z*-62b and *E*-62b (¹H NMR: 600 MHz, DMSO-d₆, 25 °C)

NMR測定できる量を確保すべく、スケールアップして結晶化を試みたところ、*E*-62b, *Z*-62bの混合物(*E*-62b/*Z*-62b=1/2)が得られた。*Z*-62bの¹H-NMRはロータマー由来のため、室温測定時ではピークがブロード化しているが、高温測定(55 °C)により、シャープなピークが観測された(Figure 28)。また、¹H-¹H COSYにより、プロトンの相関を観測できた(Figure 29)。

Figure 28. Partial ^1H NMR spectrum of **Z-62b** and **E-62b** (^1H NMR: 600 MHz, DMSO- d_6 , 25 and 55 $^\circ\text{C}$)

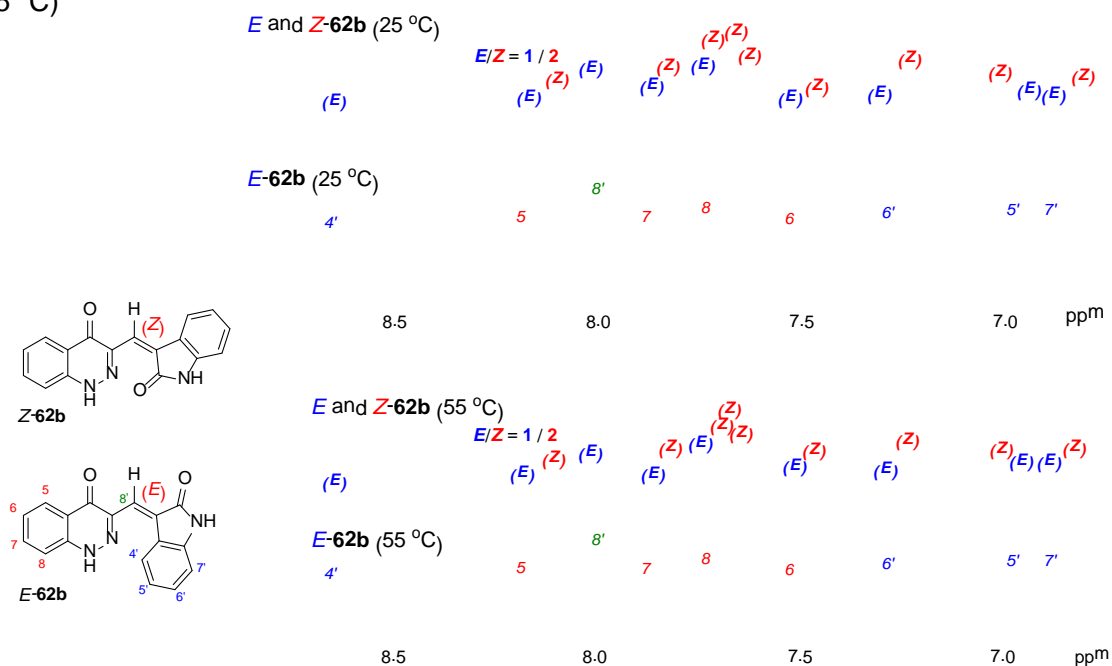
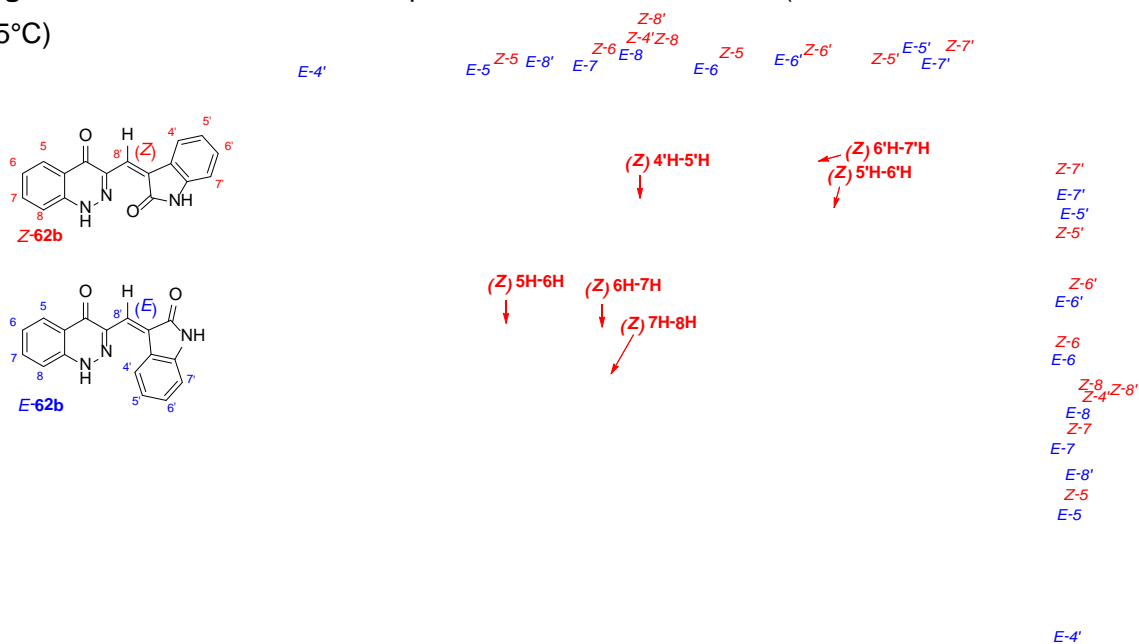
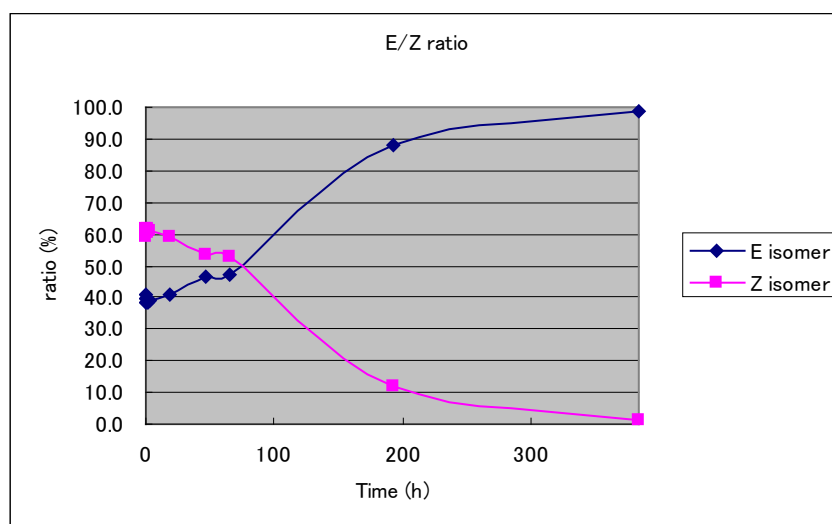
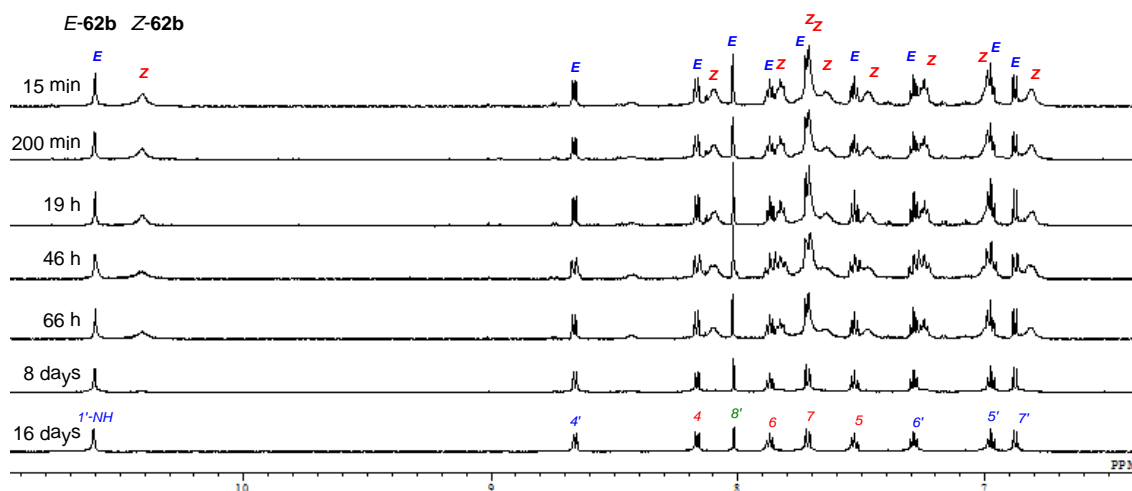


Figure 29. Partial ^1H - ^1H COSY Spectrum of **Z-62b** and **E-62b** (^1H NMR: 600 MHz, DMSO- d_6 , 25 $^\circ\text{C}$)



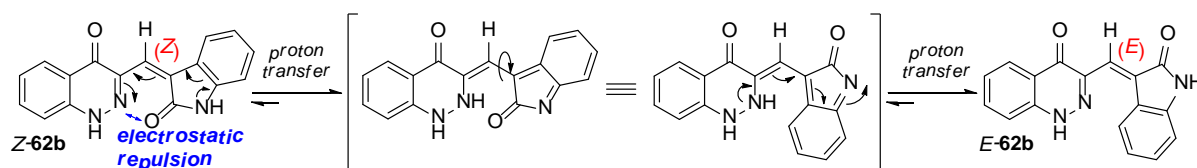
この混合物の DMSO- d_6 中(室温)での経時変化を確認したところ、**Z-62b**→**E-62b** への異性化が観測され、約 2 週間後にはすべて **E** 体に変化した(**Figure 30**)。

Figure 30. Time-dependent ^1H NMR spectrum for the isomerization of *Z*-62b to *E*-62b (^1H NMR: 600 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C)



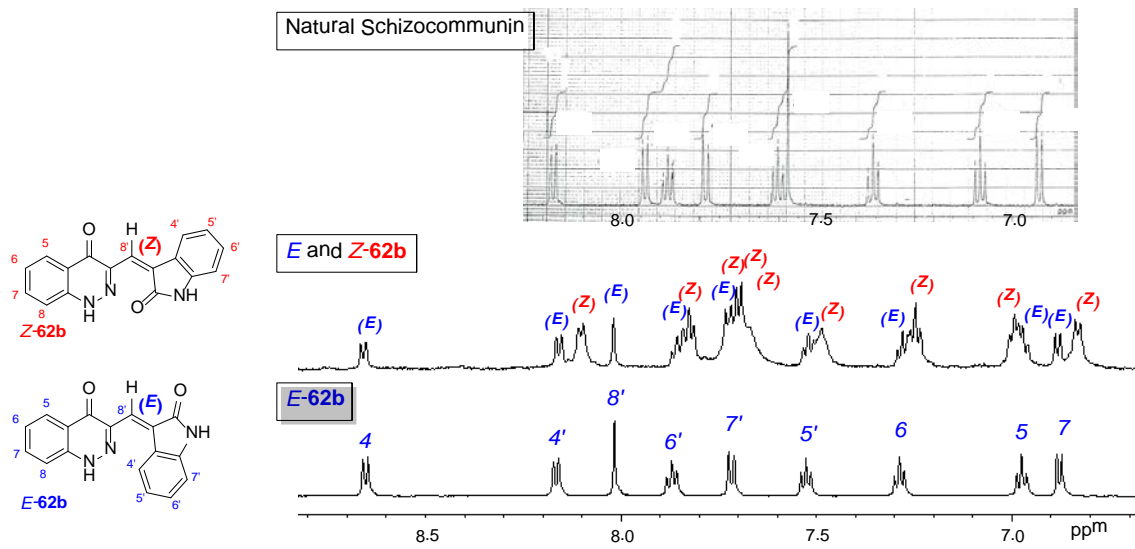
極性溶媒中では*E*-62bと*Z*-62bの間に平衡が存在し⁴¹、後に詳述するが、*Z*-62bのカルボニル酸素とシンノリンの窒素の非共有電子対の反発のために*E*-62bに平衡が傾くと考えられる(**Figure 31**)。現在までのところ、結晶化の再現性は得られていないが、溶液中では*E*-62bが大部分を占める一方で、ごくわずかに存在していた*Z*-62bが先に結晶化したものと考えられる。尚、DFT計算(spartan; B3LYP 6-31 G*)により、*E*-62bは*Z*-62b よりも 3.7 Kcal/mol安定であった。

Figure 31. Possible Mechanism for Isomerization of *Z*-62b to *E*-62b



得られた*Z*-62bと天然のschizocommunin³⁸のNMRチャートと比較したところ、一致しないことが判明した(**Figure 32**)。

Figure 32. Partial ^1H NMR Spectrum of Natural Schizocommunin³⁸, *Z*-62b and *E*-62b (^1H NMR: 600 MHz, DMSO-d₆, 25 °C)



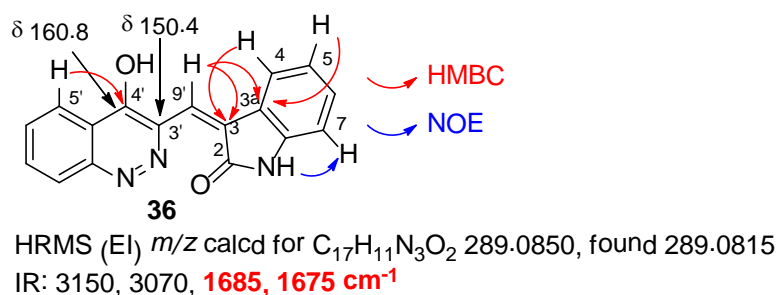
以上の結果より、schizocommunin は提唱された構造を有さないことが判明した。

第六節 天然の schizocommunin の構造訂正と全合成

1) 提唱された schizocommunin の構造の再解析と新構造の提案

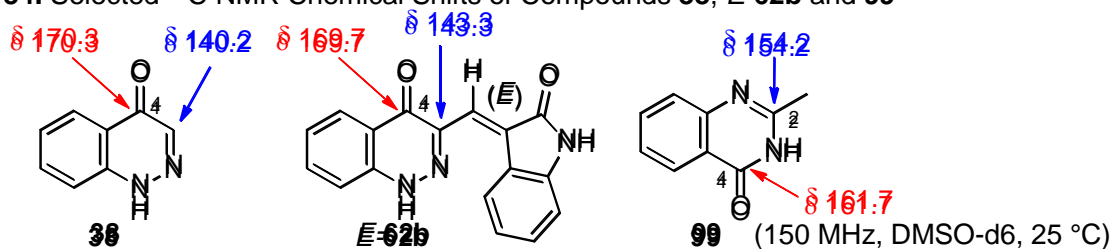
前節でschizocommuninは提唱された構造 **36** を有さないことが判明したため、構造の再解析を行うこととした。報告された各種NMRスペクトル(^1H , ^{13}C , DEPT, ^1H - ^1H COSY, HMQC, HMBC, NOE)¹⁶からオキシインドールとビニル基が存在することが明らかであったため、著者はシノリン環構造の再解析を行った(Figure 33)。

Figure 33. Selected ^{13}C NMR Chemical Shifts, HMBC and NOE of Natural Schizocommunin **36**¹⁶



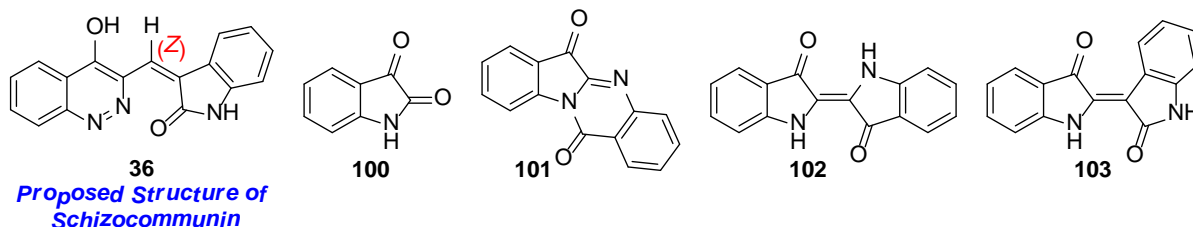
文献中では **36** の ^{13}C NMR のシフト値において、3'-C が 150.4 ppm、4'-C が 160.8 ppm に観測されると報告されている(Figure 33)¹⁶。E-**62b** や合成した中間体 4-cinnolinon **38** の 3-C と 4-C の ^{13}C NMR シフト値は各々 140 ppm、170 ppm 付近に観測されるため、これらのシフト値は報告された天然の schizocommunin のシフト値と比べて異なる (Figure 34)。また、**36** の 5'-H (8.17 ppm) から 4'-C (160.8 ppm) への HMBC 相関が観測されていると報告されている。更には、**36** の IR が 1680cm^{-1} 付近に観測されていることから、ケト構造ではなくラクタム構造を有している可能性も示唆される。以上のデータをもとに種々検索した結果、ラクタム構造の 2-methyl-4(3H)-quinazolinone **99** の 2-C (154.2 ppm) と 4-C (161.7 ppm) の ^{13}C NMR のシフト値が報告された数値に類似していることが明らかとなった (Figure 34)。

Figure 34. Selected ^{13}C NMR Chemical Shifts of Compounds **38**, E-**62b** and **99**



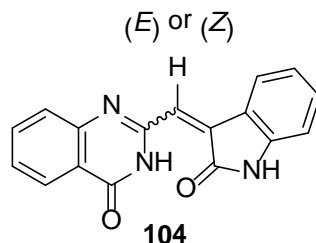
また、天然の schizocommunin は isatin **100** や tryptanthrin **101** などと共に単離されている(Figure 35)¹⁶。

Figure 35. Structure of the Indole Derivatives Isolated from *Schizophyllum commune*¹⁶



以上の結果、新しい schizocommunin の構造として、**Figure 36** に示したような 2-((2'-Oxoindolin-3'-ylidene)methyl)quinazolin-4(3*H*)-one **104** を提案した。**104** は既知化合物⁴³であるが、その合成ルートとスペクトルデータが報告されていないため、合成することとした。

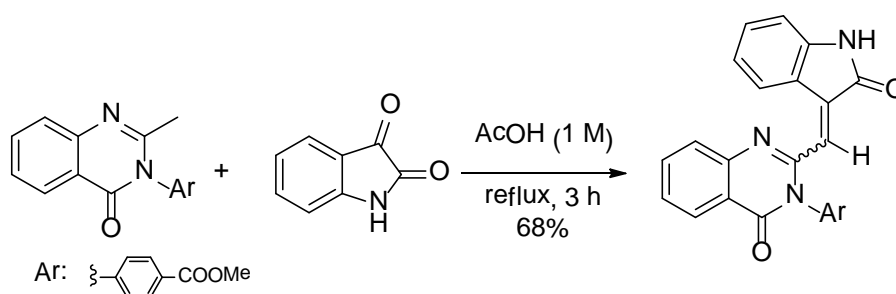
Figure 36. Proposed a New Quinazolinone Structure **104** for Schizocommunin



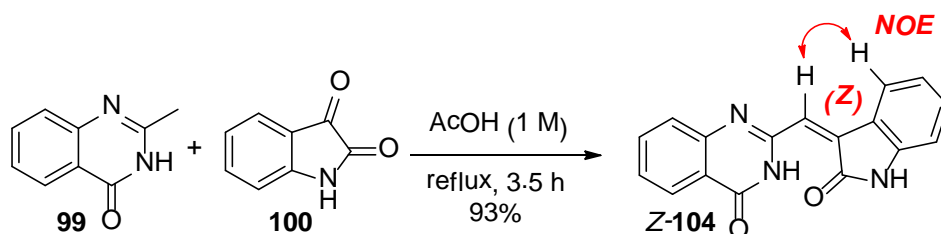
2) Schizocommunin 訂正構造の全合成

類似化合物の合成ルート(**Scheme 38**)⁴⁴を参考に、市販品の 2-methyl-4(3*H*)-quinazolinone **99** と isatin **100** を酢酸中で反応させたところ、single diastereomerで褐色の縮合体 **104** が得られた(収率 93%; **Scheme 39**)。

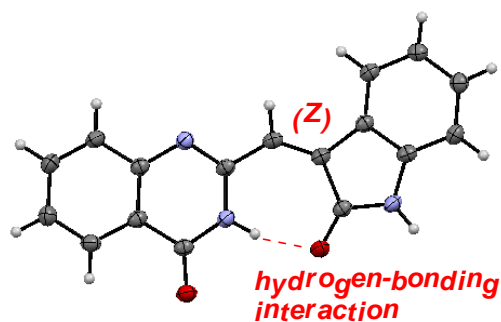
Scheme 38⁴⁴



Scheme 39



X線結晶構造解析の結果、**104** は**Figure 37** に示した通り、3-NHキナゾリノン骨格を有し、オレフィンの幾何異性はZ体(Z-**104**)であることが明らかとなった。また、Z-**104** において、キナゾリノンの 3-NHとオキシインドールのカルボニル酸素の間の分子内水素結合(1.81 Å)の存在がX線結晶構造解析により観測された。更に、Z-**104** のビニルプロトン(8'-H)とオキシインドールの 4'-Hとの間にNOE相関が観測された³⁶。

Figure 37. X-ray Crystallographic Analysis of Z-104

得られたZ-104 と天然のschizocommunin³⁸のNMRチャートと比較したところ、期待した通りに良い一致を示した (Figures 38, 39 and Table 8)。

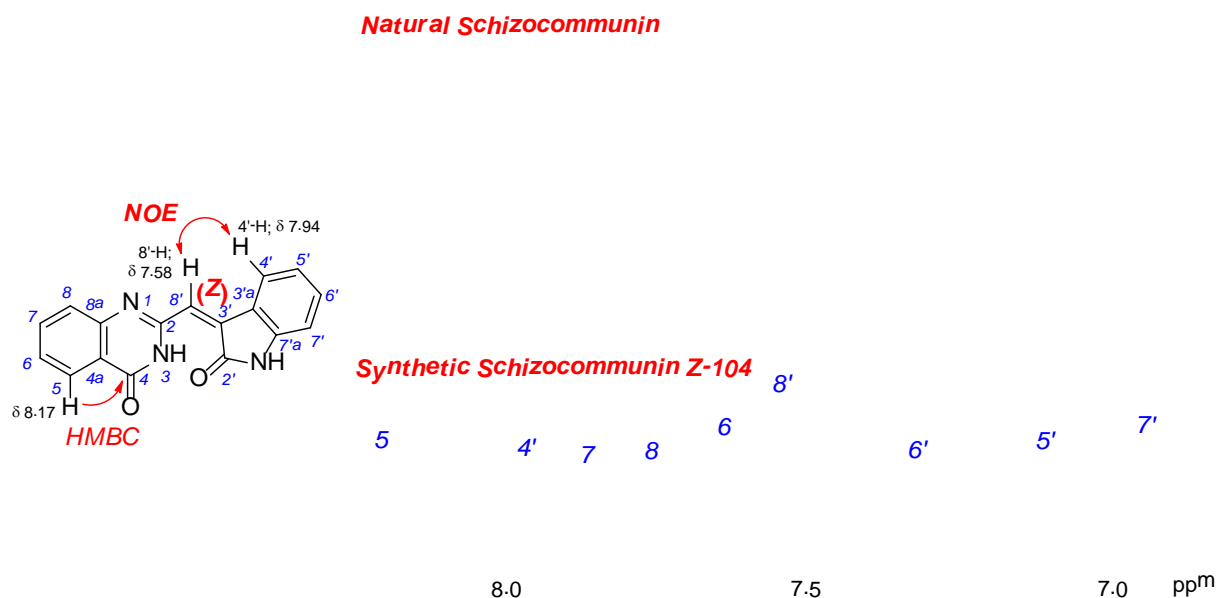
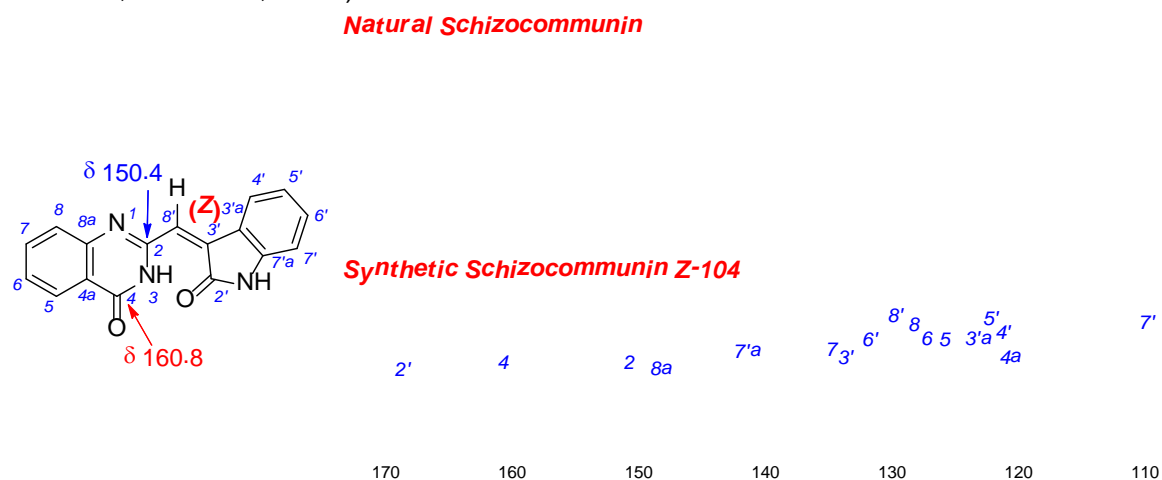
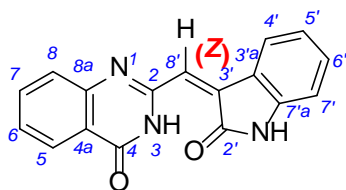
Figure 38. ¹H NMR Spectrum of Natural Schizocommunin³⁸ and Synthetic Z-104 (¹H NMR: 600 MHz, DMSO-d₆, 25 °C)**Figure 39.** ¹³C NMR Spectrum of Natural Schizocommunin³⁸ and Synthetic Z-104 (¹³C NMR: 150 MHz, DMSO-d₆, 25 °C)

Table 8. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C), ^{13}C NMR Data (150 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C), IR and Melting Point for Natural Schizocommunin² and Synthetic Z-104

position	natural schizocommunin		compound Z-104 (synthetic)	
	δC	δH	δC	δH
1'-NH	-	11.49, br	-	11.49, br
2'	168.8	-	168.8	-
3'	134.3	-	134.3	-
3'a	123.3	-	123.2	-
4'	121.9	7.94, d (7.7)	121.9	7.95, d (7.3)
5'	122.6	7.10, dd (7.7, 7.7)	122.6	7.09, dd (8.3, 7.3)
6'	131.6	7.36, dd (7.7, 7.7)	131.6	7.37, dd (8.3, 7.3)
7'	110.6	6.93, d (7.7)	110.5	6.94, d (7.3)
7'a	141.6	-	141.6	-
8'	130.0	7.58, s	130.0	7.58, s
2	150.4	-	150.4	-
3-NH	-	14.40, br	-	14.40, br
4	160.8	-	160.7	-
4a	121.5	-	121.5	-
5	126.0	8.17, d (7.3)	126.0	8.19, d (7.3)
6	128.0	7.60, dd (7.7, 7.3)	127.9	7.61, dd (7.3, 7.3)
7	134.7	7.88, dd (7.7, 7.7)	134.7	7.89, dd (8.3, 7.3)
8	128.0	7.79, d (7.7)	128.0	7.80, d (8.3)
8a	148.9	-	148.9	-

IR (cm^{-1})**natural** □ 3150, 3070, 1685, 1675 (透過法: KBr)**synthetic** □ 3187, 3057, 1647, 1636 (ATR法)

melting point

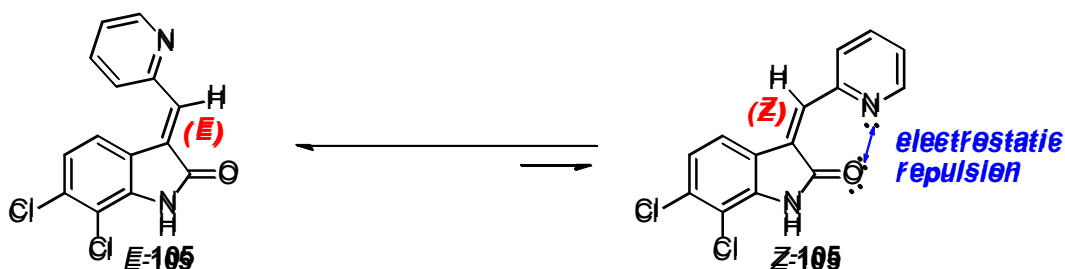
natural □ 271-273 °C (from $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$)**synthetic** 298-300 °C (from acetone)

以上の結果より、schizocommuninは新しく提案したキナゾリノン骨格のZ-104であることが判明した。Schizocommuninは短工程かつ高収率で得られることから、生物活性評価に向けた化合物の提供が容易になった。

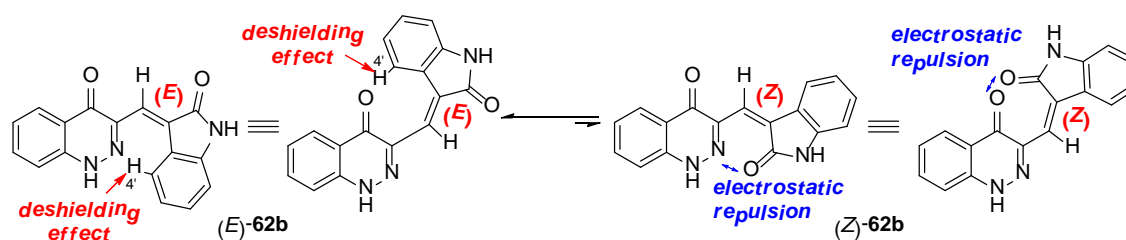
第七節 Schizocommunin とその誘導体の立体選択性の発現について

Bracherらは 3-(pyridin-2-ylmethylene)indolin-2-ones **105** において、オキシインドールのカルボニル酸素とピリジン窒素の非共有電子対の反発が働くために、*E*体が優先的に得られると報告している (Scheme 40)⁴⁵。

Scheme 40

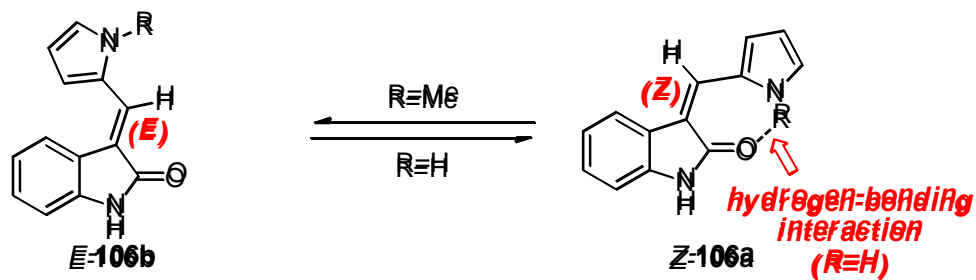


今回合成したシンノリニデンオキシインドール誘導体 **61**, **62b**, **83**, **84**, **85** も同様にカルボニル酸素とシンノリンの窒素の非共有電子対の反発により*E*体が優先的に得られたものと考えられる。*Z*-**62b**のロータマーの存在は非共有電子対の反発による回転障害が生じたためと考えられ、結果として*Z*-**62b**は不安定となり、DMSO中で*E*-**62b**に異性化したものと推察される (Figure 40)。 **61**, **62b**, **83**, **84**, **85** の各々幾何異性体のDFT計算(spartan; B3LYP 6-31 G*)により、いずれも*E*体のほうが安定であったという結果も上記考察を支持する。ヨード体*Z*-**94b**の脱ヨウ素化反応により*E*-**62b**が得られた結果は、脱ヨウ素と同時に*Z*-**62b** から*E*-**62b** へと異性化したためと推察される (Scheme 37)。尚、¹H NMRにおいて、*E*-**62b**のオキシインドールの4'位のプロトン(8.67 ppm)が低磁場シフトしたのはシンノリノンの窒素原子や酸素原子からの非遮蔽効果によるものと考えられる (Figure 40)。

Figure 40. Selective Formation of the *E* Isomer *E*-**62b** Due to Electrostatic Repulsion

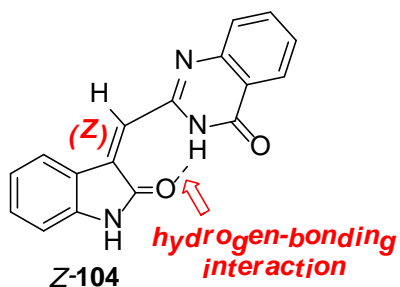
一方、Tangらは 3-((1*H*-pyrrol-2-yl)methylene)indolin-2-one **106a** (R=H)において、オキシインドールのC-2 カルボニル酸素とピロールN-Hとの間の分子内水素結合により、*Z*体*Z*-**106a**が優先して得られるのに対し、N-1'にメチル基が存在する **106b** (R=Me)においては、ピロールN-1'上のメチル基とオキシインドール環上のカルボニル酸素との立体反発により、*E*体*E*-**106b**が優先して得られると報告している (Scheme 41)^{36b}。

Scheme 41



キナゾリン骨格の Z-104 もピロールと同様にキナゾリノンの 3-NH とオキシインドールのカルボニル酸素との間に分子内水素結合が働き、Z 体が優先的に得られたと考えられる (Figure 41)。

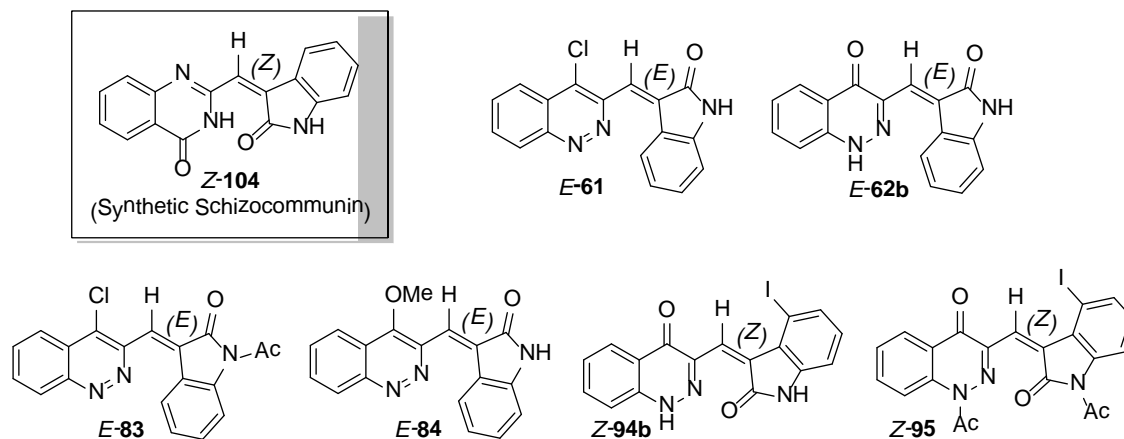
Figure 41. Rationale for the Z-isomer in the Case of Compound Z-104 Due to Intramolecular Hydrogen Bonding Interaction



第八節 Schizocommunin およびその誘導体の細胞活性試験について

合成した schizocommunin の細胞毒性評価試験を行ったところ、Hela(ヒト子宮頸がん細胞)に対して、細胞毒性を有することが明らかとなったことから、今後の ABPM の病原性要因の解明に期待したい。細胞毒性評価試験を行った試験結果を **Table 9** に示した。

Table 9. The Antiproliferative Activity of Compounds *E-61*, *E-62b*, *E-83*, *E-84*, *Z-94b*, *Z-95* and *Z-104* Against HeLa Cells



Compounds	IC ₅₀ (μM) against HeLa
Z-104 (synthetic schizocommunin)	15.2
<i>E-61</i>	7.8
<i>E-62b</i>	>100
<i>E-83</i>	28.8
<i>E-84</i>	19.6
<i>Z-94b</i>	5.2
<i>Z-95</i>	21.3
SAHA*	2.6-17.0
cisplatin	6.1-28.0

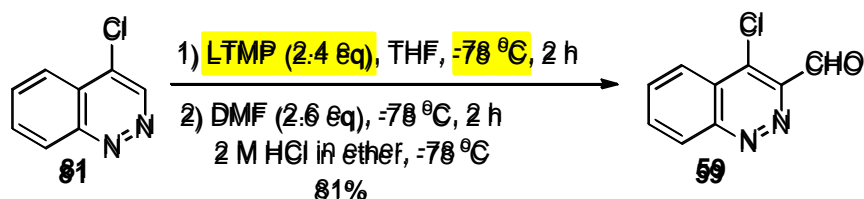
* SAHA: Suberoylanilide Hydroxamic Acid

小括

第二章に記述した研究成果は、以下の三点に要約できる。

1) Ortho-directed formylation による 4-chlorocinnoline-3-carboxaldehyde の合成 (第一節)

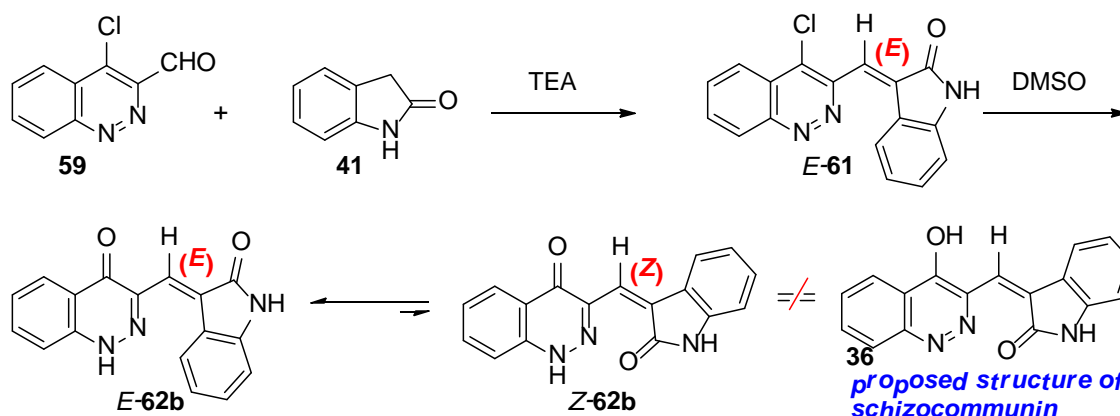
Scheme 42



既知化合物 4-chlorocinnoline **81** の ortho-directed formylation により目的の 4-chlorocinnoline-3-carboxaldehyde **59** を短工程かつ高収率で合成することに成功した(Scheme 42)。

2) 3-((Cinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one 誘導体の構造決定と schizocommunin 提唱構造の全合成 (第二、三、四、五節)

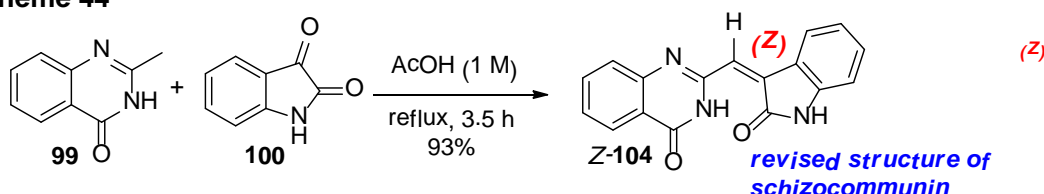
Scheme 43



3-((Cinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one 誘導体を合成し、NOE 実験や X 線結晶構造解析により、それらのオレフィンの立体化学を決定した。また、提唱された schizocommunin の構造とその幾何異性体を合成したものの、いずれのスペクトルデータも天然の schizocommunin のデータと一致しないことが判明した(Scheme 43)。

3) Schizocommunin の構造訂正と新しく提案した schizocommunin の合成(第六節)

Scheme 44

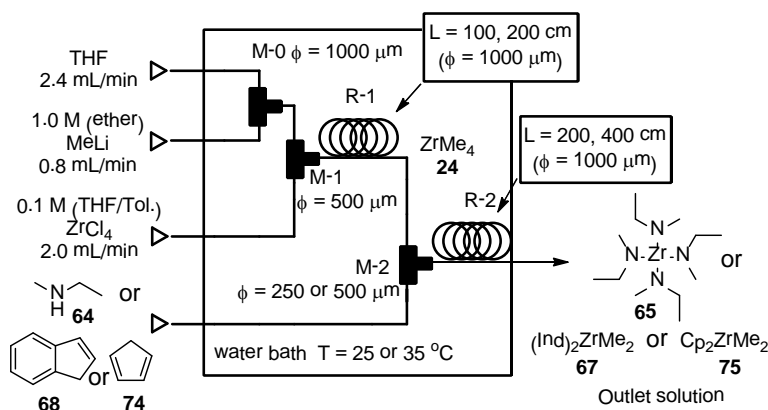


報告された天然の schizocommunin のスペクトルデータを再解析し、新しい schizocommunin の構造として、2-((2'-Oxoindolin-3'-ylidene)methyl)quinazolin-4(3H)-one **104** を提案した。**104** を合成し、X 線結晶構造解析により、その構造を確定させた。天然物の schizocommunin のスペクトルデータと比較したところ、良い一致を示した。Schizocommunin は短工程かつ高収率で得られることから、生物活性に向けた化合物の提供が容易になった(Scheme 44)。

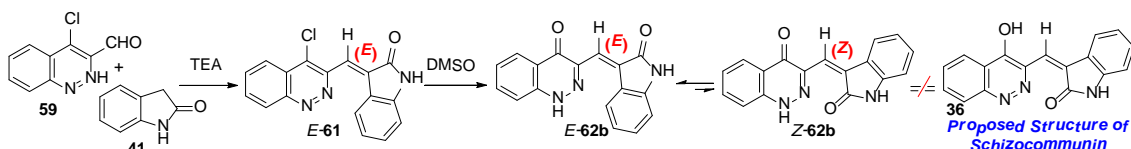
総括

著者は、マイクロリアクターを利用した不安定な tetramethylzirconium の新規合成法を詳細に検討し、以下に示す成果を得た。(第一章)

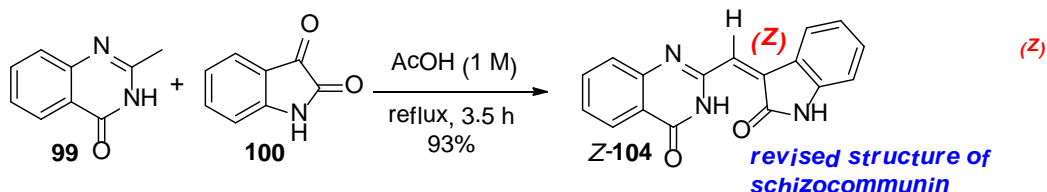
熱に不安定な $ZrMe_4$ の定量法を確立し、マイクロリアクターにおける $ZrMe_4$ の新規合成法の開発に成功した。更にマイクロリアクターで調製した $ZrMe_4$ と *N*-メチルエチルアミンやシクロペンタジエン誘導体との新反応により、薄膜形成用プレカーサーとして使用されるテトラキス(*N*-メチルエチルアミド)ジルコニウムやオレフィン重合触媒のプレカーサーとして広く利用されているジルコノセンジメチル誘導体の合成に成功した。



また、schizocommunin の全合成を目的として研究を行い、以下に示す成果を得た。(第二章)



3-((Cinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one 誘導体を合成し、NOE 実験や X 線結晶構造解析により、それらのオレフィンの立体化学を決定した。また、schizocommunin の提唱構造とその幾何異性体を合成したものの、いずれのスペクトルデータも天然の schizocommunin のデータと一致しないことを明らかにした。



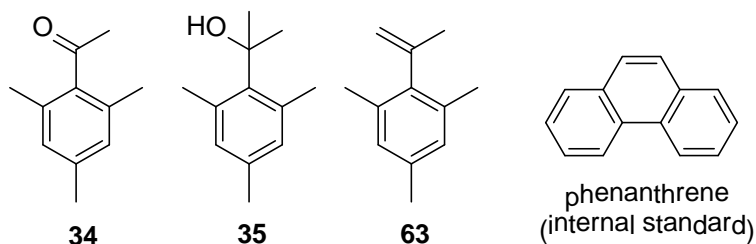
報告された天然の schizocommunin のスペクトルデータを再解析し、新しい schizocommunin の構造として、2-((2'-Oxoindolin-3'-ylidene)methyl)quinazolin-4(3*H*)-one **104** を提案した。Z-**104** を合成し、X 線結晶構造解析によりその構造を確定させ、天然物の schizocommunin のスペクトルデータと良い一致を示すことを明らかにした。

実験の部

General. All reactions involving air or moisture sensitive reagents or intermediates were performed under an inert atmosphere of argon or nitrogen in glassware. All reagents were purchased from Aldrich, Wako Chemicals and Kanto Chemical. *N*-Methylethylamine and tetrakis(*N*-methylethylamido)zirconium were kindly offered from Koei Chemical Co., Ltd Japan. Unless otherwise noted, solvents and reagents were reagent grade and used without purification. DMF and Et₃N were distilled from CaH₂. Other anhydrous solvents (THF and toluene) were used as received from Kanto Chemical. Reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on 0.25 mm Merck silicagel plates (60F-254). Column chromatography was performed with silica gel (Fuji Silysia, PSQ-60B) or DIOL-silica (Fuji Silysia, MB100-40/75). Melting points were determined on a Yanagimoto micro melting point apparatus. GC analyses were carried out on a Shimadzu GC-2010 gas chromatograph spectrometer equipped with a DB-1 column (L 30 m, i.d. 0.25 mm, 0.25 μm film thickness), and auto-sampler AOC-20i (Shimadzu, Kyoto, Japan). Data were collected by the GC Solution software (Shimadzu). The oven temperature was kept at 60 °C for 5 min, then increased to 250 °C at 10.0 °C/min. The GC-2010 was equipped with a split/splitless injector (200 °C); injection volume, 1.0 μL, in split mode (100:1); inlet pressure, 100 kPa; carrier gas, He; constant linear velocity, 27.4 cm/s; detector temperature, 280 °C. Infrared (IR) spectra were recorded on SHIMADZU IRAffinity-1. ¹H NMR spectra were taken on 400 or 600 MHz instruments (JEOL JNM-ECS 400, JEOL JNM-ECA 600) in the indicated solvent at rt unless otherwise stated. ¹³C NMR spectra were taken on 100 or 150 MHz in the indicated solvent. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) downfield from (CH₃)₄Si (TMS). Coupling constants are reported in hertz (Hz). Air or moisture sensitive NMR samples were prepared under nitrogen in a glove box (DBO-1.5KP, Miwa Mfg Co. Ltd.) with less than 1 ppm water and oxygen. Mass spectra were measured by JEOL, the AccuTOFLC-plus JMS-T100LP for HRMS. X-ray crystallographic analyses were performed on a BRUKER SMART APEX II and Rigaku VariMax with RAPID system. Stainless steel T-shaped micromixers having inner diameter of 250 μm were purchased from Sanko Seiki Co., Inc, Japan. T-shaped micromixers having inner diameter of 500 μm (U-428 SUS-T) and microtube reactors (SUS316 tube, inner diameter 1000 μm) were purchased from GL Sciences. The micromixers and microtube reactors were connected with stainless steel fittings (GL Sciences, 1/16 OUW). The micro-flow system was immersed in a water bath to control the temperature. A syringe pump (Harvard Model 11), equipped with gas-tight syringes purchased from SGE, was used to introduce the solution to the micro-flow system.

Experimental Section of Chapter 1

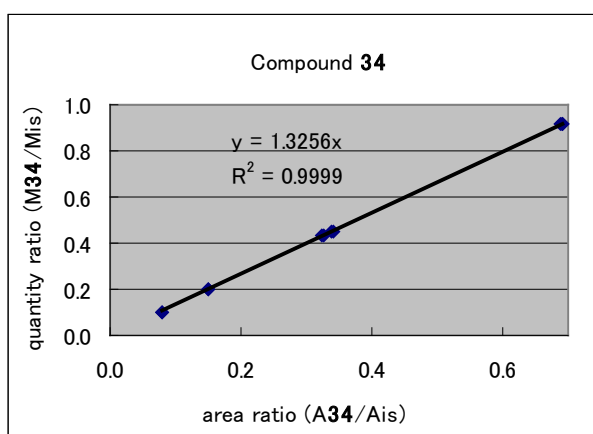
Quantitative determination of 2,4,6-trimethylacetophenone (**34**), 2-mesityl-2-propanol (**35**) and 1,3,5-trimethyl-2-(prop-1-en-2-yl)benzene (**63**) by gas chromatography (GC)



1. Calibration

A relative response factors (RRF) between 2,4,6-trimethylacetophenone (**34**) / 2-mesityl-2-propanol (**35**) / 1,3,5-trimethyl-2-(prop-1-en-2-yl)benzene (**63**) and phenanthrene (internal standard) were determined by the following calibration curve.

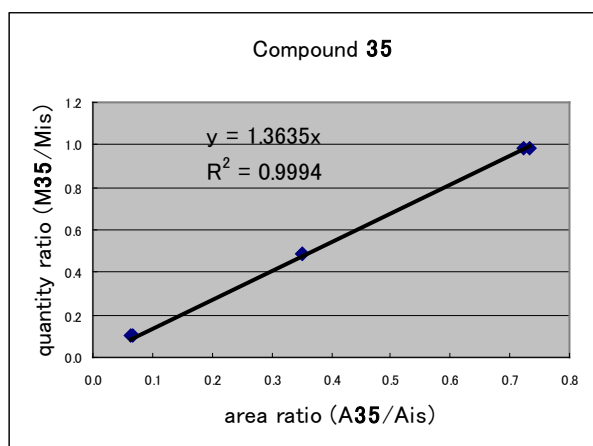
Calibration Curve: quantity ratio vs Area ratio



A_{34} ; GC area of **34**, A_{is} ; GC area of internal standard (phenanthrene), M_{34} ; quantity of **34**, M_{is} ; quantity of internal standard (phenanthrene).

$$\text{RFF (34)} = 1.3256$$

Calibration Curve: quantity ratio vs Area ratio

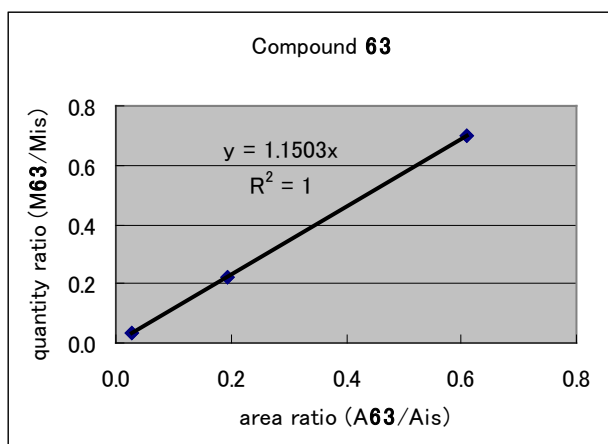


A_{35} ; GC area of **35**, A_{is} ; GC area of internal standard (phenanthrene), M_{35} ; quantity of **35**, M_{is} ;

quantity of internal standard (phenanthrene).

$$\text{RFF (35)} = 1.3635$$

Calibration Curve: quantity ratio vs Area ratio



A₆₃; GC area of **63**, A_{is}; GC area of internal standard (phenanthrene), M₆₃; quantity of **63**, M_{is}; quantity of internal standard (phenanthrene).

$$\text{RFF (63)} = 1.1503$$

2. Determination of Yield

A peak of phenanthrene was not overlapped with other peaks under our GC conditions.

Procedure

29.8 mg of phenanthrene was dissolved with the resulting organic solution (0.2 mmol scale of ZrCl₄) and the mixture was analyzed by GC at 3 times. Quantity of **34** (Q₃₄), **35** (Q₃₅) and **63** (Q₆₃) were calculated using the following equation;

$$Q_{34} = 1.3256 \times Q_{is}(29.8) \times A_{34} / A_{is}$$

$$Q_{35} = 1.3635 \times Q_{is}(29.8) \times A_{35} / A_{is}$$

$$Q_{63} = 1.1503 \times Q_{is}(29.8) \times A_{63} / A_{is}$$

Q₃₄, Q₃₅ and Q₆₃; Quantity of **34**, **35** and **63** (mg)

A₃₄, A₃₅ and A₆₃; GC area of **34**, **35** and **63** (μVsec)

Q_{is}; quantity of internal standard (phenanthrene) (29.8 mg)

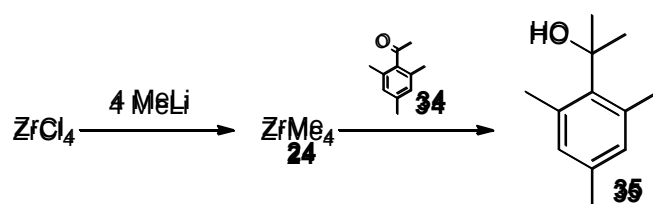
A_{is}; GC area of internal standard (phenanthrene) (μVsec).

Results of calculation

n	Quantity (mg)		
	34	35	63
1	11.31	21.02	1.58
2	11.37	21.04	1.62
3	11.36	21.05	1.61
average	11.35	21.04	1.60

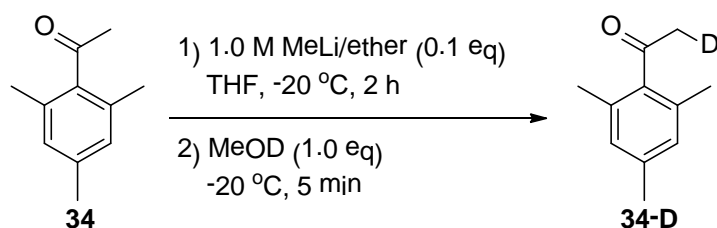
The calculation showed 11.35 mg (35% yield) of **34**, 21.04 mg (59% yield) of **35** and 1.60 mg (5% yield) of **63** were contained in the resulting organic solution, respectively. Other GC yields were determined in same method.

Reaction of tetramethylzirconium (24) with 2,4,6-trimethylacetophenone (34) (Table 2, Run 1; batch reaction)



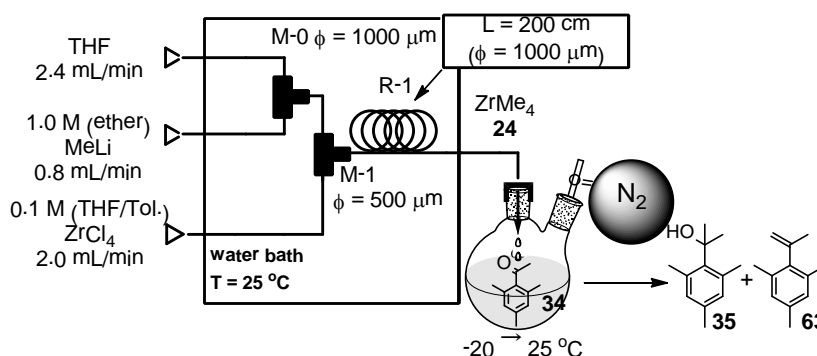
A suspension of 117 mg of ZrCl_4 (0.5 mmol) in 3 mL of ether was treated with 2.0 mL of 1.0 M MeLi (2 mmol) in ether for 10 min at -78°C . The suspension was warmed to -30°C and stirred for 2 h at the same temperature. A solution of 0.2 M of **34** in ether (2.5 mL; 0.5 mmol) was added to the resulting suspension of LiCl and **24**, and the mixture was stirred for 2 h at -20°C . After the reaction was quenched with NH_4Cl aq, the mixture was extracted with AcOEt (5 mL \times 3). Combined organic layers were washed with brine. The resulting organic solution was analyzed by GC. The products were identical to authentic material. The yield was determined by GC with phenanthrene as an internal standard. GC analysis of the reaction mixture indicated that 2-mesityl-2-propanol **35** was formed in 74% yield.

Reaction of 2,4,6-trimethylacetophenone (34) with MeLi followed by quenching with MeOD (Table 3, Run 1)



A solution of 2,4,6-trimethylacetophenone **34** (162 mg, 1.0 mmol) in anhydrous THF (1 mL) was treated with 1.0 M of MeLi (0.1 mL, 0.1 mmol) in ether at -20°C . The mixture was stirred for 2 h at -20°C . After the reaction was quenched with 1.0 M of MeOD in THF (1 mL, 1.0 mmol) for 5 min at -20°C , NH_4Cl aq was added. The mixture was extracted with AcOEt (1 mL \times 3) and the combined organic layers were washed with brine and concentrated under reduced pressure. A ^1H NMR study of **34-D** showed that the incorporation of deuterium at the acetyl group (δ 2.45; 400 MHz, CDCl_3 , 25°C) was 10%.

Reaction of tetramethylzirconium (24) with 2,4,6-trimethylacetophenone (34) (Table 4, Run 4; sequential flow and batch reaction)

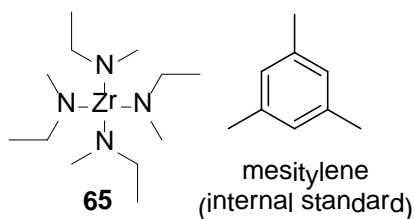


Two micromixers (M-0 and M-1) and a microtube reactor (R-1) connected by a stainless steel tube with stainless steel fittings were immersed in a water bath (25 °C). A solution of 1.0 M MeLi in ether (flow rate: 0.8 mL min⁻¹, 0.8 mmol min⁻¹) was diluted with THF (flow rate: 2.4 mL min⁻¹) by introduction to M-0 ($\phi = 1000 \mu\text{m}$) at 20 °C using syringe pumps to prevent clogging of the flow system. The resulting solution of 0.25 M MeLi in ether-THF and a solution of 0.1 M of ZrCl₄ in THF-toluene (11:1, flow rate: 2.0 mL min⁻¹, 0.2 mmol min⁻¹) were introduced to M-1 ($\phi = 500 \mu\text{m}$) at 25 °C using syringe pumps. After the resulting solution was passed through R-1 ($\phi = 1000 \mu\text{m}$, length = 200 cm, residence time = 18.1 sec), the reaction mixture was added to 0.2 M of **34** in THF (1.0 mL; 0.2 mmol) for 1 min (5.2 mL, which contains 0.2 mmol of **24**) at -20 °C and stirred for 12 h at -20 °C and then for 2 h at 25 °C. After the reaction was quenched with NH₄Cl aq, the mixture was extracted with AcOEt (2 mL×3). Combined organic layers were washed with brine. The resulting organic solution was analyzed by GC. The products were identical to authentic material. The yield was determined by GC with phenanthrene as an internal standard. GC analysis of the reaction mixture indicated that **35** was formed in 59% yield with recovered **34** (35%) and dehydrated **63** (5%).

Reaction of tetramethylzirconium (**24**) with 2,4,6-trimethylacetophenone (**34**) (scale-up condition and deuterium incorporation experiment)

Two micromixers (M-0 and M-1) and a microtube reactor (R-1) connected by a stainless steel tube with stainless steel fittings were immersed in a water bath (25 °C). A solution of 1.0 M MeLi in ether (flow rate: 0.8 mL min⁻¹, 0.8 mmol min⁻¹) was diluted with THF (flow rate: 2.4 mL min⁻¹) by introduction to M-0 ($\phi = 1000 \mu\text{m}$) at 25 °C using syringe pumps to prevent clogging of the flow system. The resulting solution of 0.25 M of MeLi in ether-THF and a solution of 0.1 M of ZrCl₄ in THF-toluene (11:1, flow rate: 2.0 mL min⁻¹, 0.2 mmol min⁻¹) were introduced to M-1 ($\phi = 500 \mu\text{m}$) at 25 °C using syringe pumps. After the resulting solution was passed through R-1 ($\phi = 1000 \mu\text{m}$, length = 200 cm, residence time = 18.1 sec), the reaction mixture was added to 0.2 M of **34** in THF (4.5 mL; 0.9 mmol) for 4.5 min (23.4 mL volume, which contains 0.9 mmol of **24**) at -20 °C and stirred for 12 h at -20 °C and then for 2 h at 25 °C. After the reaction was quenched with MeOD for 5 min at -20 °C, NH₄Cl aq was added. The mixture was extracted with AcOEt (10 mL×3) and the combined organic layers were washed with brine and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel using a mixture of AcOEt and hexane (1:10) as the solvent to give the desired product **35** as a white solid (87.3 mg, 0.48 mmol, 53%) with recovered **34** as a colorless oil (45.3 mg, 0.28 mmol, 31%). ¹H NMR data for 2-mesityl-2-propanol **35**, but not the ¹³C NMR results, were identical to those reported in the literature.⁴⁶ While the second carbon position was observed at 75.83 ppm in our case, the corresponding carbon was reported to be at 56.09 ppm in ref 46. Further NMR experiments that included DEPT, HMQC and HMBC methods clearly showed that our product had the structure shown as compound **35**. In addition, in the ¹³C NMR spectrum of 2-phenyl-2-propanol, the second position has been reported to be at 72.46 ppm.⁴⁷

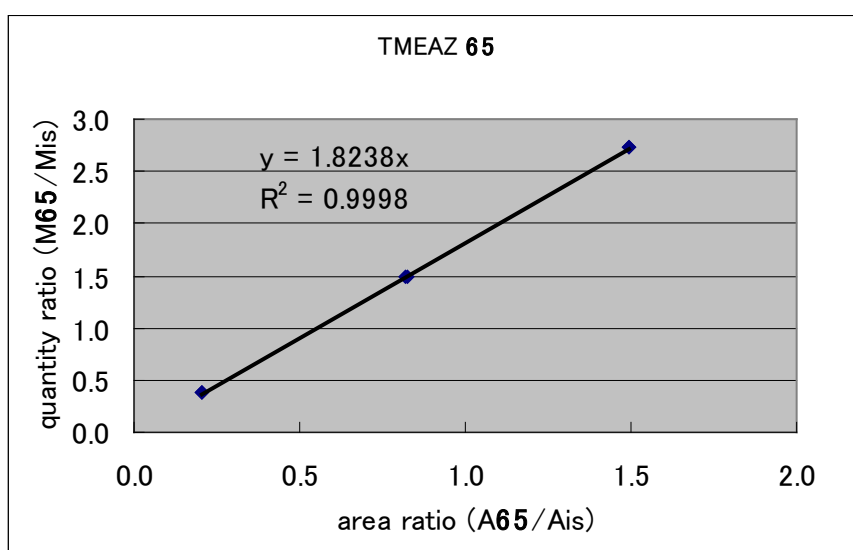
Mp. 110-112 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.65 (s, 1H), 1.71 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 6.82 (s, 2H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.3, 25.0, 31.8, 75.8, 131.9, 135.4, 135.8, 142.4.

Quantitative determination of tetrakis(*N*-methylethylamido)zirconium (**65**) by NMR

1. Calibration

A relative response factor (RRF) between tetrakis(*N*-methylethylamido)zirconium (**65**) and mesitylene (internal standard) was determined by the following calibration curve.

Calibration Curve: quantity ratio vs Area ratio



A₆₅; NMR area of **65** (δ 2.15, N-CH₃, 12H), A_{is}; NMR area of internal standard (mesitylene; δ 2.08, CH₃, 9H), M₆₅; quantity of **65**, Mis; quantity of internal standard (mesitylene).

RFF (**65**) = 1.8238

2. Determination of Yield

A peak of mesitylene was not overlapped with other peaks under our NMR conditions.

¹H-NMR conditions: 400 MHz, C₆D₆, 25 °C

65: δ 2.15 (N-CH₃, 12H)

Mesitylene: δ 2.08 (CH₃, 9H)

Procedure

15.5 mg of mesitylene was dissolved with the filtrate (C₆D₆ solution; 0.2 mmol scale of ZrCl₄) and the mixture was analyzed by NMR at 3 times. Quantity of **65** (Q₆₅) was calculated using the following equation;

$$Q_{65} = 1.8238 \times Q_{is}(15.5) \times A_{65} / A_{is}$$

Q₆₅; Quantity of **65** (mg)

A₆₅; NMR area of **65** (value of integral)

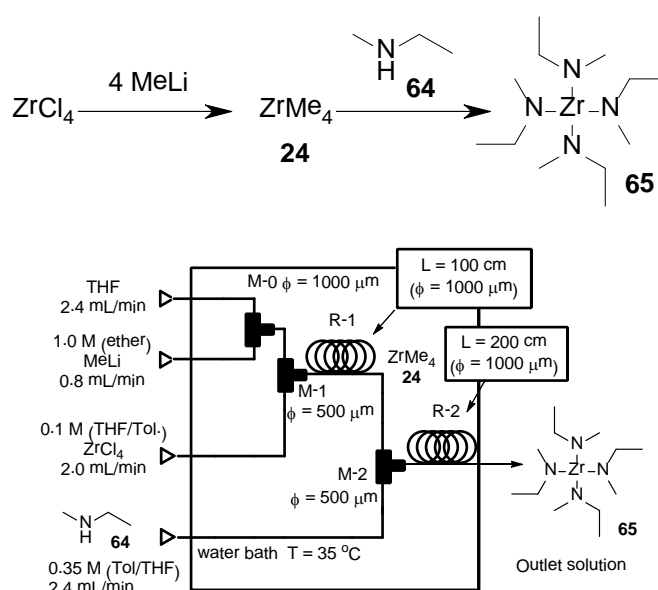
Q_{is}; quantity of internal standard (mesitylene) (mg)

A_{is}; NMR area of internal standard (mesitylene) (value of integral).

Results of calculation

n	Quantity of 65 (mg)
1	49.23
2	49.20
3	49.15
average	49.19

The calculation showed 49.19 mg (76% yield) of **65** was contained in the filtrate. Other NMR yields were determined in same method.

Reaction of tetramethylzirconium (**24**) with *N*-methylethylamine (**64**) (Table 5, Run 6; flow reaction)

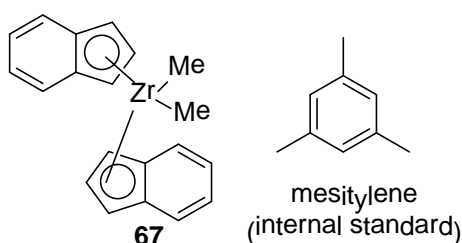
Three micromixers (M-0, M-1 and M-2) and two microtube reactors (R-1 and R-2) connected by a stainless steel tube with stainless steel fittings were immersed in a water bath (35 °C). A solution of 1.0 M MeLi in ether (flow rate: 0.8 mL min⁻¹, 0.8 mmol min⁻¹) was diluted with THF (flow rate: 2.4 mL min⁻¹) by introduction to M-0 ($\phi = 1000 \mu m$) at 35 °C using syringe pumps to prevent clogging of the flow system. The resulting solution of 0.25 M of MeLi in ether-THF and a solution of 0.1 M of $ZrCl_4$ in toluene-THF (1:11, flow rate: 2.0 mL min⁻¹, 0.2 mmol min⁻¹) were introduced to M-1 ($\phi = 500 \mu m$) at 35 °C using syringe pumps. The resulting solution was passed through R-1 ($\phi = 1000 \mu m$, length = 100 cm, residence time = 9.1 sec) and introduced to M-2 ($\phi = 500 \mu m$), where the solution was mixed with 0.35 M of **64** in THF (flow rate: 2.4 mL min⁻¹, 0.84 mmol min⁻¹). The resulting solution was passed through R-2 ($\phi = 1000 \mu m$, length = 200 cm, residence time = 12.4 sec). After a steady state flow was reached, the outlet solution was collected in a flask (1 min; 7.6 mL, which contains 0.2 mmol of **24**). The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was treated with 2 mL of C_6D_6 and then the suspension was filtered under nitrogen atmosphere in a glove box (DBO-1.5KP, Miwa Mfg Co. Ltd.). The yield was determined by ¹H NMR with mesitylene as an internal standard. NMR analysis of the reaction mixture indicated that tetrakis(*N*-methylethylamido)zirconium **65**⁴⁸ was formed in 76% yield. ¹H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ : 1.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 12H), 2.15 (s, 12H), 3.24 (q, $J = 6.8$ Hz, 8H), ¹³C NMR (100

MHz, C₆D₆) δ : 16.0, 25.5, 68.2.

Reaction of tetramethylzirconium (**24**) with *N*-methylethylamine (**64**) (Table 5, Run 7; batch reaction)

A suspension of 593 mg of ZrCl₄ (2.5 mmol) in 15 mL of ether was treated with 10.0 mL of 1.0 M MeLi (10 mmol) in ether for 10 min at -78 °C. The suspension was warmed to -30 °C and stirred for 2 h at same temperature. To the resulting suspension cooled to -78 °C was added a solution of 6.3 M of **64** in toluene (1.6 mL, 10 mmol), and the resulting mixture was stirred for 2 h at -78 °C. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was treated with 10 mL of C₆D₆ and then the suspension was filtered under nitrogen atmosphere in a glove box (DBO-1.5KP, Miwa Mfg Co. Ltd.). The yield was determined by ¹H NMR with mesitylene as an internal standard. NMR analysis of the reaction mixture indicated that **65** was formed in 66% yield.

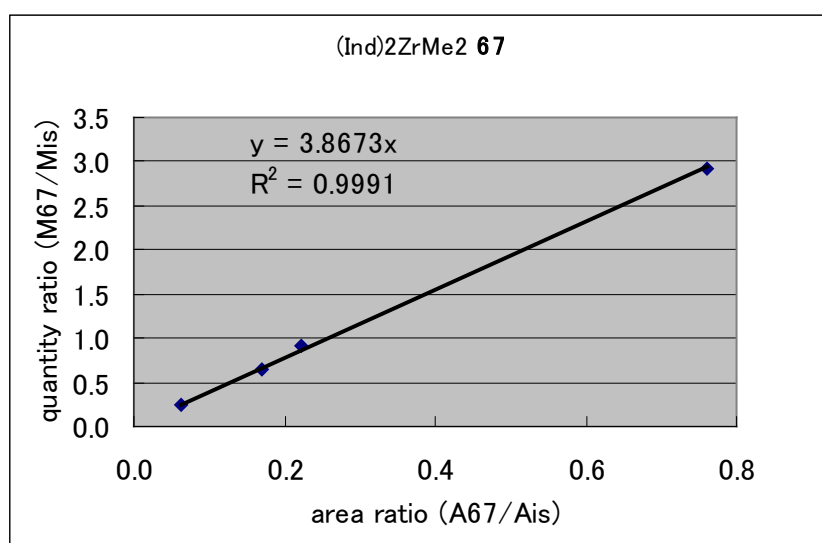
Quantitative determination of bis-indenylzirconium dimethyl (**67**) by NMR



1. Calibration

A relative response factor (RRF) between bis-indenylzirconium dimethyl (**67**) and mesitylene (internal standard) was determined by the following calibration curve.

Calibration Curve: quantity ratio vs Area ratio



A₆₇; NMR area of **67** (δ -0.78, Zr-CH₃, 6H), A_{is}; NMR area of internal standard (mesitylene; δ 2.08, CH₃, 9H), M₆₇; quantity of **67**, Mis; quantity of internal standard (mesitylene).

RRF (**67**) = 3.8673

2. Determination of Yield

A peak of mesitylene was not overlapped with other peaks under our NMR conditions.

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, C_6D_6 , 25 °C

67: δ -0.78 (Zr- CH_3 , 6H)

Mesitylene: δ 2.08 (CH_3 , 9H)

Procedure

21.7 mg of mesitylene was dissolved with the filtrate (C_6D_6 solution; 0.2 mmol scale of ZrCl_4) and the mixture was analyzed by NMR at 3 times. Quantity of **67** (Q_{67}) was calculated using the following equation;

$$Q_{67} = 3.8673 \times Q_{is}(21.7) \times A_{67} / A_{is}$$

Q_{67} ; Quantity of **67** (mg)

A_{67} ; NMR area of **67** (value of integral)

Q_{is} ; quantity of internal standard (mesitylene) (mg)

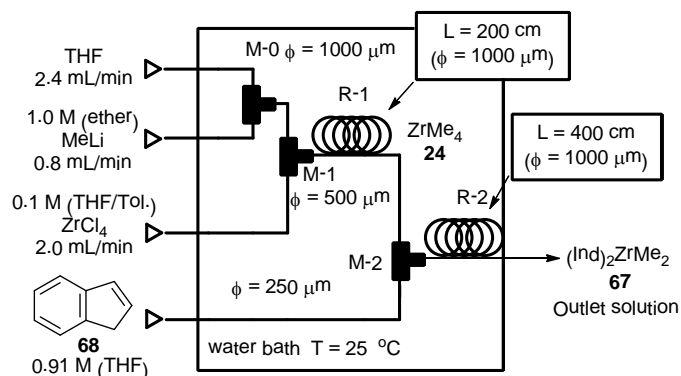
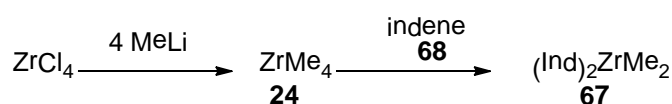
A_{is} ; NMR area of internal standard (mesitylene) (value of integral).

Results of calculation

n	Quantity of 67 (mg)
1	42.87
2	42.85
3	42.97
average	42.90

The calculation showed 42.90 mg (61% yield) of **67** was contained in the filtrate. Other NMR yields were determined in same method.

Reaction of tetramethylzirconium (**24**) with indene (**68**) (Table 6, Run 5; flow reaction)



Three micromixers (M-0, M-1 and M-2) and two microtube reactors (R-1 and R-2) connected by a stainless steel tube with stainless steel fittings were immersed in a water bath (25 °C). A solution of 1.0 M of MeLi in ether (flow rate: 0.8 mL min^{-1} , $0.8 \text{ mmol min}^{-1}$) was diluted with THF (flow rate: 2.4 mL min^{-1}) by introduction to M-0 ($\phi = 1000 \mu\text{m}$) at 25 °C using syringe pumps to prevent clogging of the flow system. The resulting solution of 0.25 M of MeLi in ether-THF and a solution

of 0.1 M ZrCl_4 in toluene-THF (1:11, flow rate: 2.0 mL min^{-1} , $0.2 \text{ mmol min}^{-1}$) were introduced to M-1 ($\phi = 500 \text{ }\mu\text{m}$) at $25 \text{ }^\circ\text{C}$ using syringe pumps. The resulting solution was passed through R-1 ($\phi = 1000 \text{ }\mu\text{m}$, length = 200 cm, residence time = 18.1 sec) and introduced to M-2 ($\phi = 250 \text{ }\mu\text{m}$), where the solution was mixed with 0.91 M of **68** in THF (flow rate: 1.1 mL min^{-1} , $1.0 \text{ mmol min}^{-1}$). The resulting solution was passed through R-2 ($\phi = 1000 \text{ }\mu\text{m}$, length = 400 cm, residence time = 29.9 sec). After a steady state flow was reached, the outlet solution was collected in a flask (1 min, 6.3 mL, which contains 0.2 mmol of **24**). The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was treated with 2 mL of C_6D_6 and then the suspension was filtered under nitrogen atmosphere in a glove box (DBO-1.5KP, Miwa Mfg Co. Ltd.). The ^1H and ^{13}C NMR data of bis-indenylzirconium dimethyl **67** were identical to those reported in the literature.³³ The yield was determined by ^1H NMR with mesitylene as an internal standard. NMR analysis of the reaction mixture indicated that **67** was formed in 61% yield. ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ : -0.78 (s, 6H), 5.61 (dd, $J = 3.4, 3.4 \text{ Hz}$, 2H), 5.79 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 4H), 6.90 (m, 4H), 7.21 (m, 4H), ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ : 35.6, 99.9, 114.9, 124.1, 124.5, 125.0.

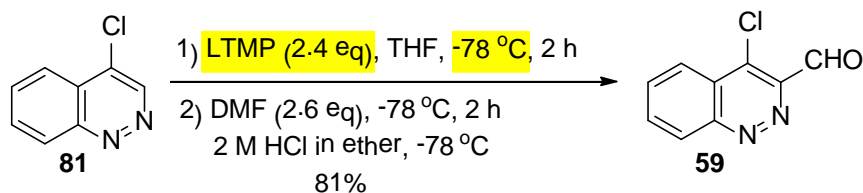
Reaction of tetramethylzirconium (24) with indene (68) (Table 6, Run 6; flow and batch reaction)

After a solution of **24** was prepared using micro flow system under **Table 6** Run 5 conditions, the resulting solution was added to 0.91 M of **68** in THF (1.1 mL; 1.0 mmol) for 1 min (5.2 mL, which contains 0.2 mmol of **24**) at $25 \text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 1 h at $25 \text{ }^\circ\text{C}$. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was treated with 2 mL of C_6D_6 and then the suspension was filtered under nitrogen atmosphere in a glove box (DBO-1.5KP, Miwa Mfg Co. Ltd.). The yield was determined by ^1H NMR with mesitylene as an internal standard. NMR analysis of the reaction mixture indicated that **67** was formed in 18% yield.

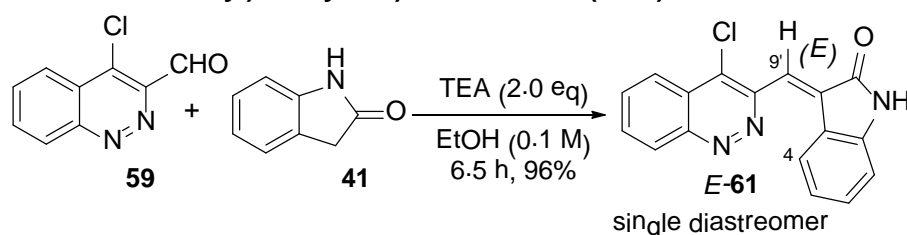
Reaction of tetramethylzirconium (24) with indene (68) (Table 6, Run 7; batch reaction)

A suspension of 233 mg of ZrCl_4 (1.0 mmol) in 6.0 mL of ether was treated with 4.0 mL of 1.0 M MeLi (4 mmol) in ether for 10 min at $-78 \text{ }^\circ\text{C}$. The suspension was warmed to $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 2 h at the same temperature. 1.0 M of **68** in ether (5.0 mL; 5.0 mmol) was added to the resulting suspension of LiCl and **24**, and the mixture was stirred at $25 \text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h in a glove box. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was treated with 10 mL of C_6D_6 and then the suspension was filtered under nitrogen atmosphere in a glove box (DBO-1.5KP, Miwa Mfg Co. Ltd.). The yield was determined by ^1H NMR with mesitylene as an internal standard. NMR analysis of the reaction mixture indicated that **67** was formed in 1% yield.

Experimental Section of Chapter 2

4-Chlorocinnoline-3-carboxaldehyde (**24**)

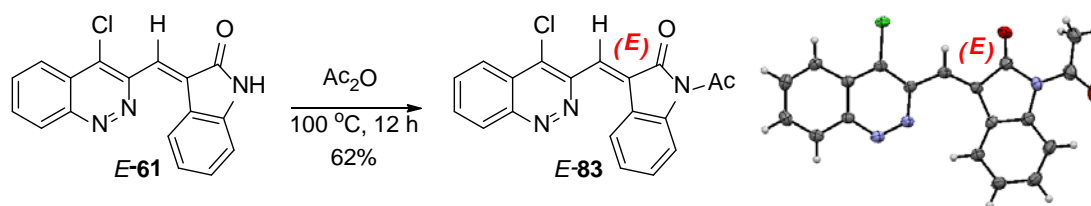
A solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 5.15 g (36 mmol) in anhydrous THF (76 mL) was treated with 23 mL of 1.6 M *n*-butyllithium (36 mmol) in *n*-hexane for 15 min at -78 °C. The mixture was warmed to 0 °C and stirred for 30 min at same temperature. A solution of 4-chlorocinnoline²⁰ **81** (2.50 g, 15 mmol) in anhydrous THF (76 mL) was added to the resulting solution of LTMP for 30 min at -78 °C, and the mixture was stirred for 2 h at -78 °C. DMF (2.8 mL, 36 mmol) was added to the resulting solution at -78 °C and the mixture was stirred for 30 min at same temperature. The reaction was then quenched with 2 M of HCl in ether (60 mL, 120 mmol) at -78 °C, and the solution was gradually warmed to -10 °C. The water was added dropwise to the solution with keeping the inner temperature between 0 and 5 °C. The resulting mixture was extracted with AcOEt (100 mL×3) and the combined organic layers were washed with brine, dried and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of AcOEt and *n*-hexane (1:4 to 1:2) as the solvent to give 4-chlorocinnoline-3-carboxaldehyde **59** (2.38 g, 12 mmol, 81%) as a yellow powder; Mp 190-192 °C, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.01 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 124.4, 124.9, 130.2, 133.0, 133.7, 136.9, 144.3, 150.7, 190.1; IR (neat) ν: 2832, 1719, 1698, 1340, 766 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₉H₅N₂Cl [M]⁺ 192.0090, found 192.0082.

(*E*)-3-((4'-Chlorocinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one (*E*-61)

To the mixture of 4-chlorocinnoline-3-carboxaldehyde **59** (19.2 mg, 0.1 mmol) and oxindole **41** (13.3 mg, 0.1 mmol) was added triethylamine (20.2 mg, 0.2 mmol) in ethanol (1.0 mL). The solution was heated at 80 °C for 6.5 h. After cooling to rt, the precipitate was collected by filtration, washed with *n*-hexane and dried to afford (*E*)-3-((4'-chlorocinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one *E*-**61** (29.5 mg, 96%) as a orange powder; Mp 258-261 °C (acetonitrile), ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.81 (br, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 110.5, 121.9, 122.7, 124.2, 125.5, 127.4, 127.9, 130.0, 132.0, 132.9, 133.0, 133.5, 143.9, 148.8, 149.2, 150.3, 170.8; IR (neat) ν: 3146, 1718, 1615, 1461, 1325 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for

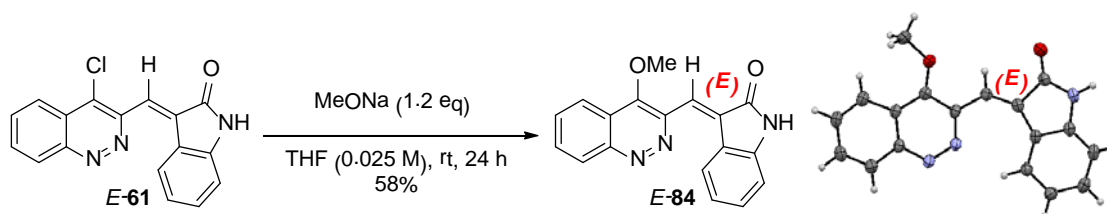
$C_{17}H_{11}ClN_3O$ [M + H]⁺ 308.0591, found 308.0592.

(E)-1-Acetyl-3-((4-chlorocinnolin-3-yl)methylene)indolin-2-one (E-83)



A mixture of *E-61* (18.4 mg, 0.06 mmol) and 2 mL of Ac₂O (21 mmol) were heated for 15 h at 100 °C. After cooling to rt, the reaction was quenched with water and extracted with 3 mL of AcOEt (3 times). Combined organic extracts were washed with saturated aqueous Na₂CO₃ and dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting solution was filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on DIOL-silica gel using a mixture of chloroform and methanol (40:1) as a solvent to give (*E*)-1-acetyl-3-((4-chlorocinnolin-3-yl)methylene)indolin-2-one *E-83* (13.0 mg, 0.037 mmol, 62%) as a yellow powder; Mp 206 °C (AcOEt), ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.71 (s, 3H), 7.24 (dd, *J* = 7.3, 8.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 7.3, 8.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 26.3, 115.5, 121.2, 123.4, 123.8, 124.5, 126.2, 128.1, 129.4, 129.6, 131.5, 132.9, 133.6, 135.6, 141.1, 147.0, 149.5, 167.8, 170.2; IR (neat) ν: 1743, 1699, 1366, 1325, 1173 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₁₂ClN₃NaO₂ [M + Na]⁺ 372.0516, found 372.0517.

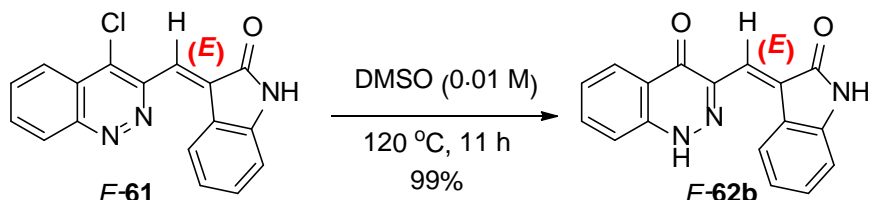
(E)-3-((4'-Methoxycinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one (E-84)



A 28% solution of MeONa in MeOH (23.2 mg, 0.12 mmol) was added to a solution of *E-61* (30.7 mg, 0.10 mmol) in THF (4 mL) at rt. The mixture was stirred for 24 h at rt. The resulting solution was diluted with water (2 mL) and extracted with 5 mL of AcOEt (3 times). Combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting solution was filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on DIOL-silica gel using a mixture of AcOEt and *n*-hexane (1:2) as a solvent to give (*E*)-3-((4'-methoxycinnolin-3'-yl)methylene)indolin-2-one *E-84* (17.7 mg, 0.058 mmol, 58%) as an orange solid; Mp >300 °C (acetonitrile), ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.23 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 7.3 Hz 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.3, 7.3, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 7.3 Hz,

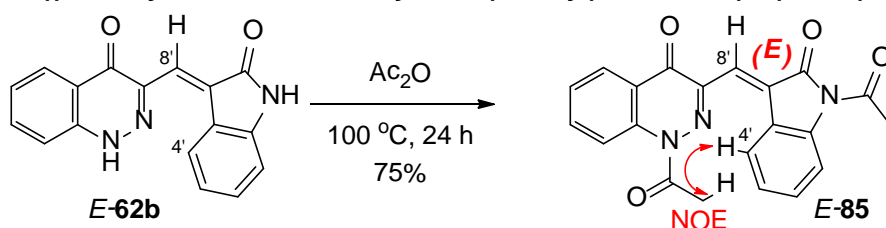
1H), 8.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 10.54 (br, 1H), 13.53 (br, 1H), ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 64.0, 109.8, 120.2, 121.3, 121.3, 121.9, 125.3, 126.8, 129.4, 129.8, 131.1, 131.5, 132.1, 143.2, 143.7, 151.1, 154.2, 168.9; IR (neat) ν : 3065, 1705, 1609, 1462 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 304.1086, found 304.1076. HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 304.1086, found 304.1076.

(*E*)-3-((2'-Oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one (*E*-62b)



A solution of *E*-61 (30.8 mg, 0.1 mmol) in DMSO (6 mL) was stirred for 11 h at 120 °C. The reaction mixture was cooled to rt, diluted with AcOEt (200 mL), and then washed with water (60 mL \times 3). The organic layer was concentrated under vacuum to afford (*E*)-3-((2'-oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one *E*-62b (28.7 mg, 99%) as an orange powder; Mp >300 °C (acetonitrile), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 10.64 (br, 1H), 14.27 (br, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 110.2, 118.0, 121.6, 122.2, 123.6, 125.2, 126.2, 126.7, 127.1, 127.8, 131.3, 134.8, 143.8, 141.1, 144.0, 169.8, 170.2; IR (neat) ν : 3075, 1705, 1612, 1576, 1464 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 312.0749, found 312.0742.

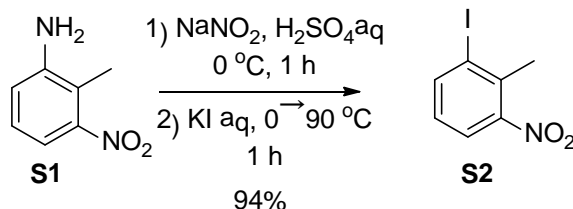
(*E*)-1-Acetyl-3-((1'-acetyl-2'-oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one (*E*-85)



A mixture of *E*-62b (21.5 mg, 0.074 mmol) and 2.5 mL of Ac_2O (26 mmol) were heated for 24 h at 100 °C. After cooling to rt, the reaction was quenched with water and extracted with 3 mL of AcOEt (3 times). Combined organic extracts were washed with saturated aqueous Na_2CO_3 and dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting solution was filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on DIOL-silica gel using a mixture of chloroform and methanol (40:1) as a solvent to give (*E*)-1-acetyl-3-((1'-acetyl-2'-oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one *E*-85 (25.7 mg, 0.069 mmol, 93%) as an orange-brown powder; Mp >290 °C (AcOEt/*n*-hexane), ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.67 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 7.23 (dd, $J = 7.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 7.3, 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.6,

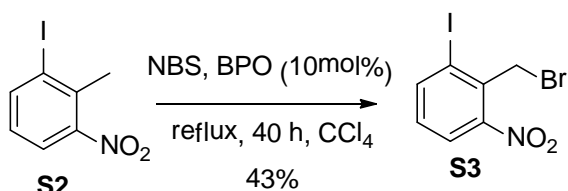
26.5, 115.9, 120.2, 121.0, 123.3, 124.5, 125.0, 125.1, 126.7, 127.4, 128.8, 131.5, 135.1, 139.1, 140.9, 143.0, 167.5, 170.3, 170.4, 174.0. HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{21}H_{15}N_3NaO_4$ $[M+Na]^+$ 396.0960, found 396.0948.

2-Methyl-3-nitroiodobenzene (**S2**)³⁸

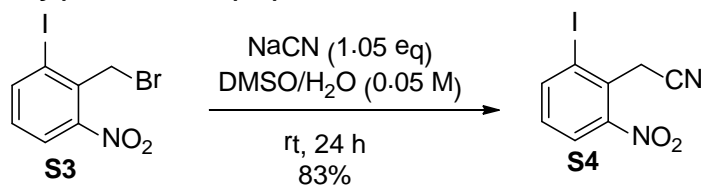


To a solution of 2-methyl-3-nitroaniline **S1** (3.04 g, 20.0 mmol) in water (20 ml) was added a solution of H_2SO_4 (4 mL) in water (20 mL). The mixture was cooled to 0 °C, and then a solution of sodium nitrite (1.45 g, 21.0 mmol) in water (20 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h, and then a solution of potassium iodide (4.98 g, 30.0 mmol) in water (20 mL) was added dropwise. The reaction was stirred for 1 h at 80 °C and then extracted with CH_2Cl_2 (3 times). Combined organic extracts were washed with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, dried with anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of AcOEt and n-hexane (1:8) as a solvent to give 2-methyl-3-nitro-iodobenzene **S2** as a yellow solid (4.97 g, 18.9 mmol, 94%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.58 (s, 3H), 7.02 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 24.9, 103.4, 123.8, 127.8, 134.8, 142.9, 150.2.

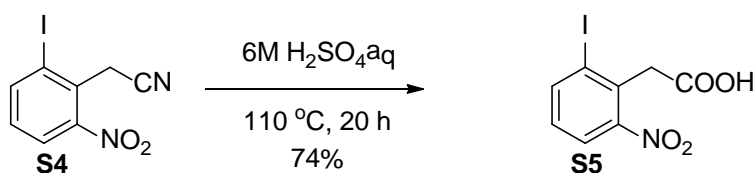
2-(Bromomethyl)-1-iodo-3-nitrobenzene (**S3**)³⁸



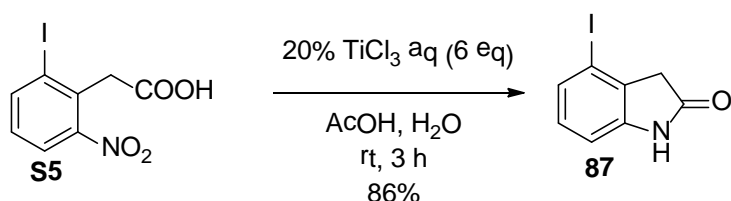
To an argon-charged three-necked flask were added 2-methyl-3-nitro-iodobenzene **S2** (2.30 g, 8.75 mmol) and 50 mL of anhydrous CCl_4 . To this solution were added 1.68 g of NBS (N-bromosuccinimide, 9.45 mmol) and 218 mg of BPO (benzoyl peroxide, 0.875 mmol). The mixture was refluxed for 40 h and then cooled to rt. The succinimide was removed by filtration and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of AcOEt and n-hexane (1:9) as a solvent to give 2-(bromomethyl)-1-iodo-3-nitrobenzene **S3** as a pale yellow solid (1.28 g, 3.74 mmol, 43%) along with 1.02 g of **S2** (3.88 mmol, 44%).; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.88 (s, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 33.2, 103.1, 125.2, 130.5, 134.0, 137.9, 144.66.

2-(2-Iodo-6-nitrophenyl)acetonitrile (S4)³⁸

2-(Bromomethyl)-1-iodo-3-nitrobenzene **S3** (1.06 g, 3.09 mmol) was dissolved in DMSO (31 mL). To this solution was added 0.1 M sodium cyanide solution (water, 31 mL, 3.24 mmol) and the mixture was stirred at rt for 24 h. The reaction mixture was extracted with 31 mL of AcOEt (3 times). Combined organic extracts were washed with brine, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of AcOEt and n-hexane (1:5) as a solvent to give 2-(2-iodo-6-nitrophenyl)acetonitrile **S4** as a white solid (740 mg, 2.57 mmol, 83%) along with 146 mg of **S3** (14%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.26 (s, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 0.8, 8.0 Hz, 1H). HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₀I₂N₄NaO₄ [2M+Na]⁺ 598.8689, found 598.8663.

2-(2-Iodo-6-nitrophenyl)acetic acid (S5)³⁸

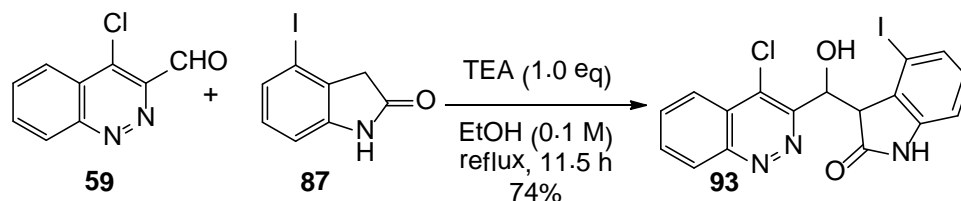
2-(2-Iodo-6-nitrophenyl)acetonitrile **S4** (661 mg 2.30 mmol) was dissolved in 6 M H₂SO₄ (23 mL). The solution was heated at 110 °C for 20 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was extracted with 10 mL of AcOEt (3 times). Combined organic extracts were washed with brine, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of AcOEt and n-hexane (1:3) as a solvent to give 2-(2-iodo-6-nitrophenyl)acetic acid **S5** (524.5 mg; 1.71 mmol, 74%) as a white solid along with 80.1 mg of **S4** (12%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.26 (s, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

4-Iodoxindole (38)³⁸

2-(2-Iodo-6-nitrophenyl)acetic acid **S5** (504 mg, 1.6 mmol) was dissolved in AcOH/H₂O (16 mL, 3/1). To the solution was added 7.98 g of 20% TiCl₃ aq (10.3 mmol; 6.3 eq) and then the mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction was quenched with water and extracted with 20 mL of AcOEt (3 times). Combined organic extracts were washed with brine, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford a white solid. The solid was recrystallized with a

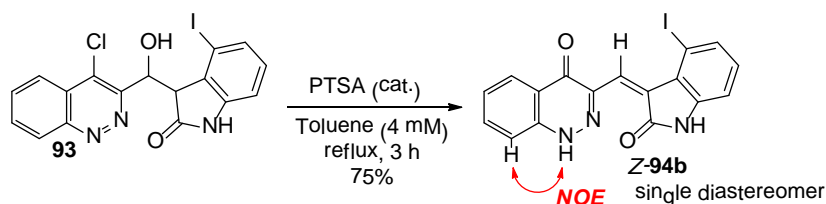
mixture of AcOEt and n-hexane (1/1) to obtain pure 4-iodooxindole **87** (358.2 mg; 1.38 mmol, 86%) as a white crystal; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.43 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.71 (br, 1H). HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{I}_2\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 540.8886, found 540.8881.

3-((4-Chlorocinnolin-3-yl)(hydroxy)methyl)-4-iodoindolin-2-one (**93**)

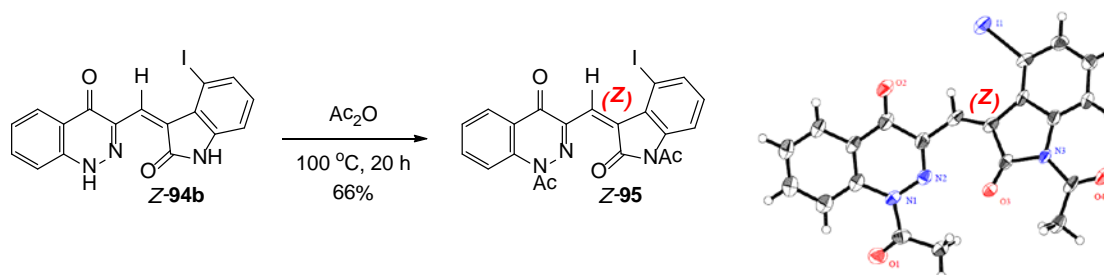


To the mixture of 4-chlorocinnoline-3-carboxaldehyde **59** (38.5 mg, 0.2 mmol) and 4-iodooxindole **87** (51.8 mg, 0.2 mmol) was added triethylamine (20.2 mg, 0.2 mmol) in ethanol (2.0 mL). The solution was heated at 80 °C for 11.5 h. After cooling to rt, the precipitate was collected by filtration, washed with n-hexane and dried to afford 3-((4-chlorocinnolin-3-yl)(hydroxy)methyl)-4-iodoindolin-2-one **93** (66.8 mg, 74%) as a white powder; Mp >300 °C (CH_2Cl_2), $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ : 4.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 2.8, 5.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.33 (dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H), 10.45 (br, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, DMSO-d_6) δ : 52.9, 68.2, 91.8, 108.9, 122.7, 124.0, 129.4, 130.0, 130.7, 131.0, 131.7, 131.7, 133.0, 145.4, 150.0, 150.9, 173.9, IR (neat) ν : 3065, 1717, 1697, 1683, 1558, 1541, 1341 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 473.9482, found 473.9465.

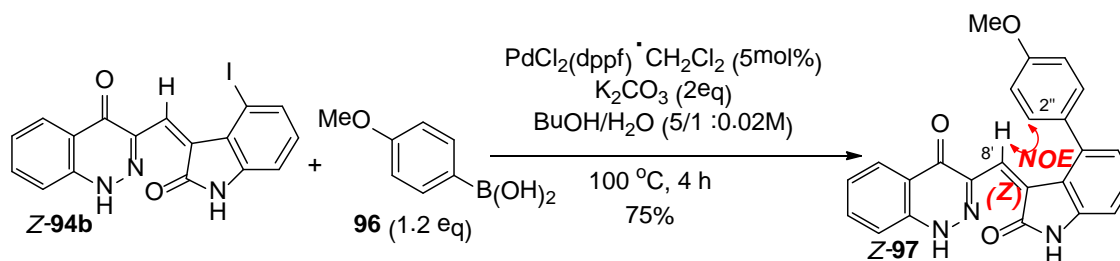
(*Z*)-3-((4-Iodo-2-oxoindolin-3-ylidene)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one (**94b**)



3-((4-Chlorocinnolin-3-yl)(hydroxy)methyl)-4-iodoindolin-2-one **93** (9.0 mg, 0.02 mmol) was dissolved in toluene (5 mL). To this solution was added *p*-TSA· H_2O (1.9 mg, 0.01 mmol) and the mixture was stirred at 100 °C for 3 h. After cooling to rt, the precipitate was collected by filtration, washed with n-hexane and dried to afford (*Z*)-3-((4-iodo-2-oxoindolin-3-ylidene)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one **Z-94b** (6.2 mg, 75%) as a red powder; Mp >300 °C (EtOH); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ : 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.59 (br, 1H), 13.71 (br, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, DMSO-d_6) δ : 89.0, 109.6, 116.6, 122.4, 122.8, 124.3, 125.1, 129.6, 131.0, 131.7, 132.8, 133.7, 140.8, 143.7, 143.9, 165.8, 168.7; IR (neat) ν : 3040, 1684, 1543, 1408, 1381, 1340, 1275, 1247 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 437.9715, found 437.9732.

(Z)-1-Acetyl-3-((1-acetyl-4-iodo-2-oxoindolin-3-ylidene)methyl)cinnolin-4(1H)-one (Z-95)

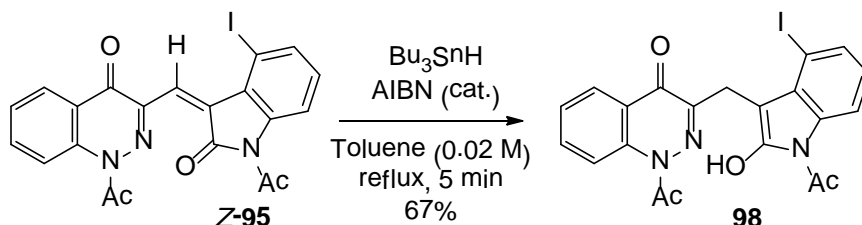
A mixture of (*Z*)-3-((4-iodo-2-oxoindolin-3-ylidene)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one **Z-94b** (14.2 mg, 0.034 mmol) and 1.1 mL of Ac_2O (12 mmol) was heated at $100\text{ }^\circ\text{C}$ for 18 h. After cooling to rt, the resulting solution was diluted with water and extracted with 2 mL of AcOEt (3 times). Combined extracts were washed with saturated aqueous Na_2CO_3 and brine. The resulted solution was dried, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on DIOL-silica gel using a mixture of AcOEt and n-hexane (1:2) as a solvent to give (*Z*)-1-acetyl-3-((1-acetyl-4-iodo-2-oxoindolin-3-ylidene)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one **Z-95** (11.2 mg, 0.022 mmol, 66%) as a red solid; Mp $205\text{--}207\text{ }^\circ\text{C}$ (AcOEt); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.55 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 7.28 (dd, $J = 8.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.6, 8.0$ Hz 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H) 8.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), IR (neat) ν : 3750, 3736, 1740, 1697, 1645, 1458, 1423, 1368, 1277, 1244, 1167, 1153 cm^{-1} ; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 521.9927, found 521.9935.

(Z)-3-((4'-(4''-methoxyphenyl)-2'-oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1H)-one (Z-97)

To a solution of **Z-94b** (125.0 mg, 0.30 mmol), *p*-methoxyphenylboronic acid **96** (55.1 mg, 0.36 mmol) and K_2CO_3 (83.0 mg, 0.60 mmol) in BuOH/ H_2O (18 mL, 5/1) was added $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12.2 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) and the mixture was stirred for 4 h at $100\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting solution was diluted with water (3 mL) and extracted with 3 mL of AcOEt (3 times). Combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting solution was filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on DIOL-silica gel using a mixture of MeOH and CHCl_3 (1:100) as a solvent to give (*Z*)-3-((4'-(4''-methoxyphenyl)-2'-oxoindolin-3'-ylidene)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one **Z-97** (88.7 mg, 0.22 mmol, 75%) as an orange powder; Mp $>300\text{ }^\circ\text{C}$ (acetonitrile), ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.80 (s, 3H), 6.77 (d, $J = 7.3$ Hz 1H), 6.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 7.3, 2\text{H}$), 7.28 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 10.54 (br, 1H), 13.53 (br, 1H), ^{13}C NMR (150 MHz,

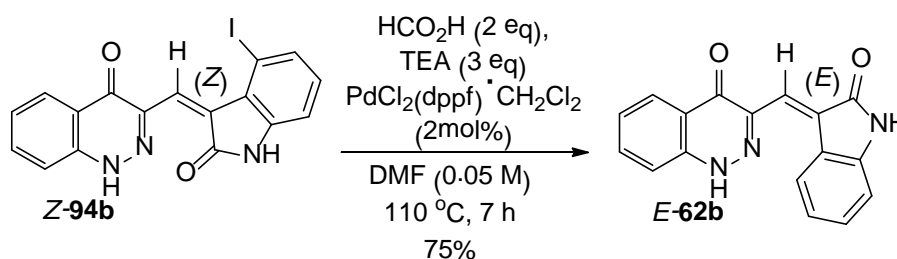
DMSO-d₆) d: 55.05, 108.45, 114.25, 116.40, 119.22, 122.21, 123.60, 124.23, 124.82, 124.85, 129.38, 129.64, 131.29, 131.57, 133.54, 137.97, 140.66, 142.55, 144.36, 158.90, 166.27, 168.53; IR (neat) ν : 3067, 2924, 1684, 1558, 1541, 1339, 1269, 1242, 1026 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₄H₁₈N₃O₃ [M+H]⁺ 396.1348, found 396.1341.

1-Acetyl-3-((1-acetyl-2-hydroxy-4-iodo-1*H*-indol-3-yl)methyl)cinnolin-4(1*H*)-one (**98**)

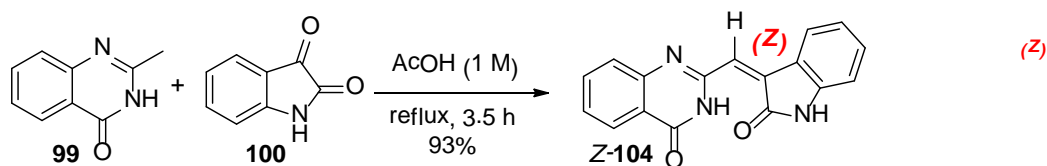


To a solution of **Z-95** (9.3 mg, 0.02 mmol) in toluene (1 mL) were added *n*-Bu₃SnH (5.5 mg, 0.02 mmol) and AIBN (0.3 mg, 0.002 mmol, 10 mol%) and the mixture was stirred for 5 min at 100 °C. After cooling to rt, the resulting solution was concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on DIOL-silica gel using a mixture of AcOEt and *n*-Hexane (1:3) as a solvent to give 1-acetyl-3-((1-acetyl-2-hydroxy-4-iodo-1*H*-indol-3-yl)methyl)-cinnolin-4(1*H*)-one **98** (6.4 mg, 0.013 mmol, 67%) as a white powder; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.30 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.53 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.3, 9.2 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 23.77, 26.07, 35.05, 75.90, 91.83, 115.23, 119.26, 121.55, 124.62, 126.71, 130.42, 130.97, 134.82, 135.88, 138.42, 141.04, 144.99, 169.88, 170.02, 173.57, 176.92; LRMS (ESI) m/z : 524 [M+Na]⁺,

Conversion of **Z-94b** to **E-62b**



To a solution of **Z-94b** (125.0 mg, 0.30 mmol), Et₃N (90.9 mg, 0.90 mmol) and PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (4.9 mg, 0.006 mmol, 2 mol%) in DMF (6 mL) was added 0.1 M HCO₂H solution (DMF solution, 6 mL, 0.60 mmol) and the mixture was stirred for 7 h at 110 °C. The resulting solution was diluted with water (100 mL) and extracted with 200 mL of AcOEt (3 times). Combined organic extracts were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The resulting solution was filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on DIOL-silica gel using a mixture of MeOH and CHCl₃ (1:25) as a solvent to give **E-62b** (65.0 mg, 0.22 mmol, 75%).

(Z)-2-((2'-Oxindolin-3'-ylidene)methyl)quinazolin-4(3H)-one (Z-104)

A mixture of 2-methyl-4(3*H*)-quinazolinone **99** (160.2 mg; 1 mmol) and isatin **100** (147.1 mg; 1 mmol) in glacial acetic acid (1 mL) were refluxed for 3.5 h. After cooling to rt, the precipitate was filtered, washed with methanol and dried to afford (*Z*)-2-((2'-Oxindolin-3'-ylidene)methyl)-quinazolin-4(3*H*)-one **Z-104** (267.7 mg, 93%) as an orange powder; Mp 298-300 °C (acetone) [ref 16 Mp 271-273 °C (CHCl₃/MeOH)], ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.94 (d, *J* = 7.3 Hz 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.3, 7.3, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.3 Hz 1H), 8.19 (d, *J* = 7.3 Hz 1H), 11.49 (br, 1H), 14.40 (br, 1H), ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 110.5, 121.5, 121.9, 122.6, 123.2, 126.0, 127.9, 128.0, 130.0, 131.6, 134.3, 134.7, 141.6, 148.9, 150.4, 160.8, 168.9, IR (neat) ν: 3187, 3057, 1647, 1636, 1558, 1541, 1457 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₁₁N₃NaO₂ [M + Na]⁺ 312.0749, found 312.0759.

参考文献および注

1. a) 吉田 潤一、菅 誠治、永木 愛一郎; 有機合成化学協会誌, **2005**, vol.63, No. 5, 511-522.
b) 草壁 克己、外輪 健一郎; マイクロリアクター入門
2. 吉田 潤一; マイクロリアクターの開発と応用
3. Usutani, H.; Tomida, Y.; Nagaki, A.; Okamoto, H.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046-3047.
4. a) Gilman, H.; Gorsich, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2217-2222. b) Chen, L. S.; Chen, G. J.; Tamborski, C. *J. Organometal. Chem.* **1980**, *193*, 283-292.
5. Rahman, M. T.; Fukuyama, T.; Kamata, N.; Sato, M.; Ryu, I. *Chem. Commun.* **2006**, 2236-2238.
6. Fukuyama, T.; Yamaura, R.; Ryu, I. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 711-715.
7. Wakami, H.; Yoshida, J. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 787-791.
8. Ikeda, Y.; Yamane, T.; Kaji, E.; Ishimaru, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP2790605*, OWENS, D. W.; BALHOFF, J. F. US6241917.
9. Baxendale, I. R.; Deeley, J.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Saaby, S.; Tranmer, G. K. *Chem. Commun.* **2006**, 2566-2568.
10. Berthold, H. J.; Groh, G. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **1966**, *5*, 516.
11. Schrock, R. R.; Parshall, G. W. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 243-268.
12. Linden, A.; Schaverien, C. J.; Meijboom, N.; Ganter, C.; Orpen, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3008-3021
13. Wu, Y.-D.; Peng, Z.-H.; Chan, K. W. K.; Liu, X.; Tuinman, A. A.; Xue, Z. *Organometallics* **1999**, *18*, 2081-2090.
14. a) Hartmann, M.; Christian, R.; Zbiral, E. *Monatshefte für Chemie*, **1991**, *122*, 111-125. b) Majetich, G.; Lowery, D.; Khetani, V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 51-54. c) Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R.; Wenderoth, B.; Peter, R.; Ostarek, R.; Maus, S. *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 1421-1440. d) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Urz, R.; Wenderoth, B.; Peter, R. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **1982**, *21*, 135.
15. Kamei, K.; Unno, H.; Nagano, K.; Kuriyama, K.; Nishimura, K.; Miyaji, M. *Clinical Infections Diseases*, **1994**, *18*, 305-309.
16. Hosoe, T.; Nozawa, K.; Kawahara, N.; Fukushima, K.; Nishimura, K.; Miyaji, M.; Kawai, K. *Mycopathologia* **1999**, *146*, 9-12.
17. Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University; Home Page: <http://www.pf.chiba-u.ac.jp/index.html>
18. To our knowledge, there were a few natural products with cinnoline skeleton. See: a) Chen, Chao-Jie; Deng, An-Jun; Liu, Chang; Shi, Rui; Qin, Hai-Lin; Wang, Ai-Ping, *Molecules*, **2011**, *16*, 9049-9066. b) Suortti, Tapani; Von Wright, Atte; Koskinen, Ari, *Phytochemistry*, **1983**, *22*, 2873-2874.
19. The structure of schizocommunin was determined on the basis of 1D and 2D NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR, ^1H - ^1H COSY, HMQC, HMBC, NOE), FTIR, UV and high-resolution mass spectroscopic data.¹⁶

20. Holzer, W.; Eller, G. A.; Schonberger, S. *Heterocycles* **2008**, *75*, 77-86.
21. a) Hasegawa, K.; Kimura, N.; Arai, S.; Nishida, A.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6363-6368. b) Arai, S.; Hasegawa, K.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1023-1026; **2005**, *46*, 6171. c) Hasegawa, K.; Arai, S.; Nishida, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1390-1401.
22. Earlier studies had indicated that protection of terminal nitrogen of **48** was required in order to prevent the elimination of silanol of **48** during Cu-catalyzed intramolecular cyclization.^{21a}
23. Although an intramolecular cyclization of hydrazone **49** was proceeded in good yield, the following desilylation was not reproducible and gave mainly desiloxyated product.
24. In the model study, we observed that an exchange of *t*-butyl ester to methyl ester was required for the following reduction to aldehyde.
25. Vasilevsky, S. F.; Tretyakov, E. V. *Liebigs Ann.* **1995**, *5*, 775-779.
26. Reetzらは同条件(ref 14c, d)で **35** を収率 45%で得たと報告している(原料 **34** 回収 55%)。
27. Valerie, G.; Patrik, M.; Christian, S.; Christian, T.; Ludovic, D.; Reynald, C. WO2005-108408.
28. マイクロフローシステム内で ether が一部気化したことにより、キャビテーションが発生したために、閉塞したものと考えられる。
29. Kamimoto, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP2007-314437.
30. Bradley, D. C.; Thomas, I. M. *J. Chem. Soc.* **1960**, 3857-3861.
31. Turner, H. WO8805792.
32. a) Siedle, A. R.; Newmark, R. A.; Lamanna, W. M.; Schroepfer, J. N. *Polyhedron* **1990**, *9*, 301-308. b) Samuel, E.; Rausch, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6263-6267. c) Samuel, E.; Alt, H. G.; Hrncir, D. C.; Rausch, M. D. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *113*, 331-339. d) Horton, A. D.; Orpen, A. G. *Organometallics* **1991**, *10*, 3910-3918. e) Chien, J. C. W.; Tsai, W. M.; Rausch, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8570-8571. f) Siedle, A. R.; Newmark, R. A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *497*, 119-125.
33. Balboni, D.; Camurati, I.; Prini, G.; Resconi, L.; Galli, S.; Mercandelli, P.; Sironi, A. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6588-6597.
34. Oulié, P.; Freund, C.; Saffon, N.; Martin-Vaca, B.; Maron, L.; Bourissou, D. *Organometallics* **2007**, *26*, 6793-6804.
35. Joubert, J.; Delbecq, F.; Sautet, P.; Roux, E. L.; Taoufik, M.; Thieuleux, C.; Blanc, F.; Copéret, C.; Thivolle-Cazat, J.; Basset, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9157-9169.
36. a) Buzzetti, F.; Pinciroli, V.; Brasca, M. G.; Crugnola, A.; Fustinoni, S.; Longo, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, *125*, 69-75. b) Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588-2603. c) Hung, C. Y.; Hsu, M.-H.; Huang, L.-J.; Hwang, C.-S.; Lee, O.; Wu, C.-Y.; Chen, C.-H.; Kuo, S.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4222-4232.
37. The distance between methyl proton of acetyl group on cinnolinone and 4'-H on oxindole skeleton of **85** was 2.287 Å (*E*-isomer) and 5.819 Å (*Z*-isomer) by calculation (B3LYP 6-31 G* level with Spartan 06), respectively. In addition, *E*-**85** was 12.9 kcal/mol more stable than *Z*-**85**.
38. These spectral data were kindly obtained from Professors Kawai and Hosoe at Hoshi

- University.
39. Fukuyama, T.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7426-7427.
 40. a) Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5541-5544. b) Leung, S. H.; Edington, D. G.; Griffith, T. E.; James, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7189-7191.
 41. The observation of the equilibrium between the *E*- and *Z*-isomeric forms of 3-arylmethylene indoline-2-ones in polar solvents, such as dimethyl sulfoxide (DMSO)^{36b, 42} and methanol^{36b}, or in the presence of light^{36b} was reported.
 42. a) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Kunkel, M. W. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6922-6924. b) Balderamos, M.; Ankati, H.; Akubathini, S. K.; Patel, A. V.; Kamila, S.; Mukherjee, C.; Wang, L.; Biehl, E. R.; D'Mello, S. R. *Exp. Biol. Med.* **2008**, *233*, 1395-1402.
 43. Quinazolinone **Z-104** is known compound (CAS No. 397880-61-4) and commercially available from
AKos Screening Library (<http://www.akosgmbh.de/AKosSamples/index.html>),
Ambinter Stock Screening Collection
(<http://www.freewebs.com/quyblvant/ambinter-stock-screening-collection.html>),
Aurora Screening Library (<http://www.aurorafinechemicals.com/>),
Otava Stock Chemicals (<http://www.otavachemicals.com/>) and
Ryan Scientific High Throughput Screening Compound Library (<https://ryansci.com/>).
 44. Varma R. S.; Gupta P. *J. Indian Chem. Soc.* **1989**, *66*, 804-805.
 45. Huber, K.; Schemies, J.; Uciechowska, U.; Wagner, J. M.; Rumpf, T.; Lewrick, F.; Süss, R.; Sippl, W.; Jung, M.; Bracher, F. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1383-1386.
 46. Timberlake, J. W.; Pan, D.; Murray, J.; Jursic, B. S.; Chen, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5295-5298.
 47. Tokuyasu, T.; Kunikawa, S.; Masuyama, A.; Nojima, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3595-3598.
 48. Rushworth, S.; Coward, K.; Davies, H.; Heys, P.; Leese, T.; Kempster, L.; Odedra, R.; Song, F.; Williams, P. *Surf. Coat. Technol.* **2007**, *201*, 9060-9065.

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文および特許による。

- 1) 'A Novel and Efficient Method for the Preparation of Unstable Tetramethylzirconium and Its Application Using a Microflow System', Koji Uehata, Mayumi Nishida, and Atsushi Nishida; *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 73-75.
- 2) 特開 2012-140421

学会発表

国際学会

- 1) ○Koji Uehata, Mayumi Nishida, Atsushi Nishida; A novel and efficient method for the preparation of unstable tetramethylzirconium and its application using a micro-flow system, The 2nd International Symposium in Process Chemistry (ISPC-2), Kyoto, Japan, 10-12 August, 2011
- 2) Tsuyoshi Tagata, Koji Uehata, Mayumi Nishida, and ○Atsushi Nishida, New Reactions under Continuous Conditions, The 6TH International conference on cutting-edge organic chemistry in Asia and the 2nd new phase international conference on cutting-edge organic chemistry in Asia (ICCEOCA-6/NICCEOCA-2), Hong Kong, China, 11-15 December, 2011
- 3) ○Atsushi Nishida, Koji Uehata, and Mayumi Nishida, Total Synthesis of Schizocommunin and Revision of Its Structure, The 7th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia and The 3rd New Phase International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-6/NICCEOCA-2), Nanyang Technological University, Singapore, 11-14 December, 2012

国内学会

- 1) ○上畠 康嗣, 木村 直, 長谷川 和哉, 荒井 秀, 西田 篤司, Schizocommunin の全合成研究, 日本薬学会第 132 回年会, 北海道, 3 月, 2012 年
- 2) ○上畠 康嗣, 木村 直, 長谷川 和哉, 荒井 秀, 西田 篤司, Schizocommunin の全合成とその構造訂正, 日本薬学会第 133 回年会, 横浜, 3 月, 2013 年

審査委員

本学位論文審査は千葉大大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 千葉大大学院教授（薬学研究院）薬学博士 高山 廣光

副査 千葉大大学院教授（薬学研究院）薬学博士 石川 勉

副査 千葉大大学院教授（薬学研究院）理学博士 石橋 正巳

謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました千葉大学大学院薬学研究院 薬品合成化学研究室 西田 篤司教授に心から御礼申し上げます。

また有益な御助言、御討論を頂きました千葉大学大学院薬学研究院 薬品合成化学研究室 荒井 秀准教授、原田 真至助教に心から御礼申し上げます。

SchizocommuninのNMRチャートのご提供ならびに、サンプルの細胞毒性試験をしていただきました、星薬科大学の河合 賢一教授と細江 智夫教授に厚く御礼申し上げます。

また、このような機会を与えてくださいました広栄化学工業株式会社 代表取締役社長 神田 直哉氏、前社長 大庭 成弘氏、取締役専務執行役員(研究開発本部本部長)隅田 敏雄氏、執行役員(研究開発本部研究所長)西田 まゆみ博士に感謝いたします。

研究のご助言をいただきました広栄化学工業株式会社(研究開発本部研究所研究部長)田形 剛博士、高石 敏司研究員に御礼申し上げます。

また、マスペクトルデータを測定していただきました広栄化学工業株式会社 石川 浩氏に御礼申し上げます。

X線結晶構造解析をしていただいたリガク(株) 佐藤 寛泰博士、千葉大学大学院薬学研究院 薬品合成化学研究室 星 真幸氏に御礼申し上げます。

在学中お世話になりました薬品合成化学研究室並びに広栄化学工業株式会社研究所の皆様へ深く感謝いたします。

最後に、長きに亘る研究生生活をあらゆる面から支援して下さった家族に感謝いたします。

2013 年 3 月 上 嶋 康 嗣